(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0092905
(43) 공개일자 2023년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/573 (2021.01) *A61P 21/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/573 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7013258
(22) 출원일자(국제) 2021년09월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/051274
(87) 국제공개번호 WO 2022/061287
국제공개일자 2022년03월24일
(30) 우선권주장
63/081,073 2020년09월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
레베라겐 바이오파마 인코포레이티드
미국 20850 메릴랜드 록빌 깁스 스트리트 155 스위트 넘버433
(72) 발명자
뎀스커 제시
미국 20850 메릴랜드주 록빌 깁스 스트리트 155 스위트 넘버433
호프먼 에릭
미국 20850 메릴랜드주 록빌 깁스 스트리트 155 스위트 넘버433
(74) 대리인
특허법인코리아나

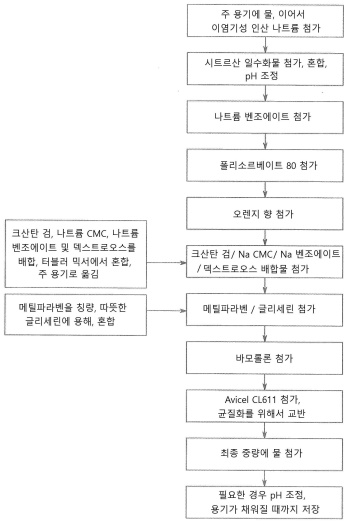
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **NF-κB-매개 질환의 치료**

(57) 요 약

본 발명은 바모롤론 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



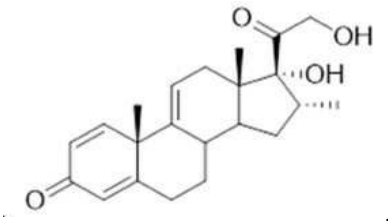
(30) 우선권주장
63/195,473 2021년06월01일 미국(US)
63/214,908 2021년06월25일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

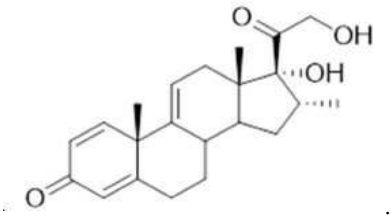
하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 척추 골절의 발생률을 증가시키지 않으면서, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법:



.

청구항 2

하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 행동 유해 사례의 발생률을 증가시키지 않으면서, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법:



.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 행동 유해 사례가 공격성, 동요, 분노, 정서 장애, 이노성, 기분 변동, 수면 장애, 초기 불면증 및 인격 변화 중 하나 이상에서 선택되는 방법.

청구항 4

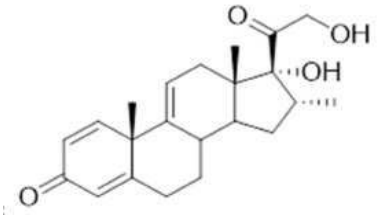
제 3 항에 있어서, 행동 유해 사례가 분노, 기분 변동 및 인격 변화 중 하나 이상에서 선택되는 방법.

청구항 5

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 소아 불안 평가 척도 (PARS) III 설문지로 평가되는 방법.

청구항 6

하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 제지방 체성분 및 골밀도를 감소시키지 않으면서, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법:



.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 체성분 및 골밀도가 이중 에너지 X-선 흡수 계측법 (DXA) 을 통해 측정되는 방법.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서, 인간 환자의 체성분이 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손 또는 데플라자코트를 복용한 인간 환자에서보다 더 희박한 방법.

청구항 9

제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 골밀도가 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손 또는 데플라자코트를 복용한 인간 환자에서보다 더 큰 방법.

청구항 10

제 6 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 총 제지방 체질량 지수가 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손을 복용한 인간 환자에서 더 큰 긍정적인 변화를 나타내는 방법.

청구항 11

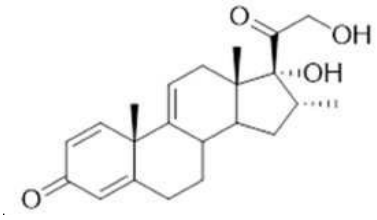
제 6 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자에서의 골다공증 비율이 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손 또는 데플라자코트를 복용한 인간 환자에서보다 더 낮은 방법.

청구항 12

제 6 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 실제 연령과 인간 환자의 뼈 나이 사이의 차이가 감소하는 방법.

청구항 13

하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자가 감소된 양성 전사 활성도를 나타내는, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법:



.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 근이영양증이 뒤시엔느 근이영양증 및 베커 근이영양증에서 선택되는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 근이영양증이 뒤시엔느 근이영양증인 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 6 개월 이상 동안인 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 투여가 12 개월 이상 동안인 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 투여가 18 개월 이상 동안인 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 투여가 24 개월 이상 동안인 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 투여가 30 개월 이상 동안인 방법.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 개월이 연속적인 방법.

청구항 22

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 개월이 누적되는 방법.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mg/kg/day 내지 약 12 mg/kg/day 의 화합물이 투여되는 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 약 2 mg/kg/day 내지 약 6 mg/kg/day 의 화합물이 투여되는 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 약 2 mg/kg/day 의 화합물이 투여되는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 2 mg/kg/day 의 화합물의 투여가 인간 환자에 대한 체중 증가의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 약 6 mg/kg/day 의 화합물이 투여되는 방법.

청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자가 2 내지 18 세인 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 인간 환자가 4 내지 12 세인 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서, 인간 환자가 4 내지 7 세인 방법.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자가 남성인 방법.

청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 방법.

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 용액 또는 현탁액으로서 투여되는 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 용액 또는 현탁액이 약 4 wt.% 의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 35

제 33 항 또는 제 34 항에 있어서, 용액 또는 현탁액이 방향제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 36

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 10 미터 주행/보행 시간 (TTRW) 동안 증가된 속도를 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제 36 항에 있어서, TTRW 속도가 초 당 0.3 미터 이상 증가하는 방법.

청구항 38

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 4 계단을 오르는 시간 (TTCLIMB) 동안 증가된 속도를 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제 38 항에 있어서, TTCLIMB 속도가 초 당 0.05 계단 이상 증가하는 방법.

발명의 설명

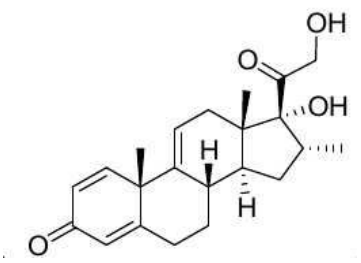
기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2020 년 9 월 21 일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 63/081,073, 2021 년 6 월 1 일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 63/195,473, 및 2021 년 6 월 25 일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 63/214,908 의 우선권의 이점을 주장하며, 이들의 개시 내용은 모든 목적을 위해 전체가 참조로 포함된다.

[0002] 본 발명은 국립 보건원 산하 국립 신경 장애 및 뇌졸중 연구소에 의해 수여된 2R44NS095423-03 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 일정한 권리를 가진다.

배 경 기 술

[0003] 바모롤론은 VB-15, VBP-15, 16α-메틸-9,11-데히드로프레드니솔론, 또는 17α,21-디히드록시-16α-메틸프레그나-1,4,9(11)-트리엔-3,20-디온으로도 알려진 합성 글루코코르티코이드 코르티코스테로이드이다:

[0004] 

.

[0005] 바모롤론은 글루코코르티코이드 수용체에 강력하게 결합하는 항염증 약물이며, 프레드니손 및 데플라자코트와 같은 통상적인 글루코코르티코이드 약물과 유사한 항-염증 효과를 가진다. 그러나, 바모롤론은 글루코코르

티코이드 수용체와의 5 개의 분자 접촉 부위 중 1 개인 11-탄소 산소기 (히드록실 또는 카르보닐) 가 없기 때문에, 코르티코스테로이드 계열의 모든 33 종의 약물과 상이하다. 생체 외 약리학 및 전임상 생체 내 연구는, 바모롤론이 이들 모델에서 스테로이드 약물의 항-염증 활성을 유지하면서, 이들 약물에 대한 성장의 저해, 골 이환율 및 근육 위축을 포함하는 부작용 (AE) 이 없다는 것을 나타냈다. 프레드니손 및 데플라자코트를 포함하는 많은 코르티코스테로이드는 무기질 코르티코이드 수용체의 작용제이며, 레닌-안지오텐신 경로를 통해 혈액량과 압력을 증가시킨다. 대조적으로, 바모롤론은 에플레레논 및 스피로노락톤과 활성이 유사한 무기질 코르티코이드 수용체의 강력한 길항제이다. 통상적인 코르티코스테로이드 항염증 약물과 비교하여 바모롤론의 차별적인 작용 메커니즘은 글루코코르티코이드 반응 요소 결합 및 활성화에 대한 유전자 전사 활성의 손실, 무기질 코르티코이드 수용체에 대한 강력한 길항제 활성, 우수한 막 안정화 특성, 및 뚜렷한 NF-κB 억제 (항-염증) 활성의 유지에 기인한다.

[0006] NF-κB 활성화는 골격근 손실을 초래한다; 전염증성 사이토카인, 종양 유래 인자, 및 근육 위축의 다른 매개체는 NF-κB 의 활성화를 통해 기능한다. NF-κB 관련 세포 손상 경로의 활성화는 뒤시엔느 근이영양증 (DMD) 환자에서 디스트로핀 결핍 근육의 초기 분자 병리학 중 하나로서 인식된다. NF-κB 활성의 억제는 DMD 및 다른 질환이 있는 환자에서 골격근 손실을 예방할 수 있다.

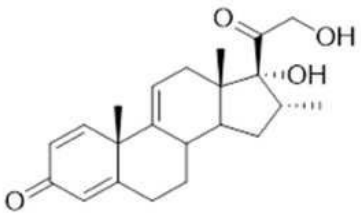
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 바모롤론 및 다른 코르티코스테로이드는 NF-κB 경로를 억제한다. 데플라자코트 및 프레드니손과 같은 통상적인 코르티코스테로이드에 의한 장기간 치료는 환자의 삶의 질을 떨어뜨리는 광범위한 안전 우려 때문이다. 어린이의 경우, 선형 성장의 감속 - 통상적으로 "성장 저해" 라고함 - 은 만성 코르티코스테로이드 치료의 결과이다. 따라서, 인간에서 NF-κB-매개 질환에 대한 치료, 특히 만성적으로 투여되며 성장을 저해하지 않는 치료에 대한 필요성이 당업계에 남아있다.

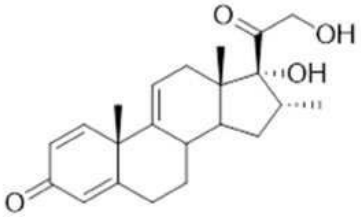
과제의 해결 수단

[0008] 하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 척추 골절의 발생률을 증가시키지 않으면서, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법이 본원에서 제공된다:



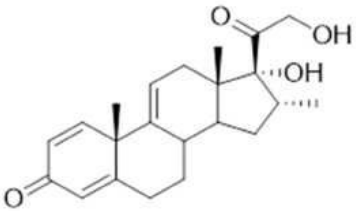
[0009] .

[0010] 또한, 하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 행동 유해 사례의 발생률을 증가시키지 않으면서, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법이 제공된다:

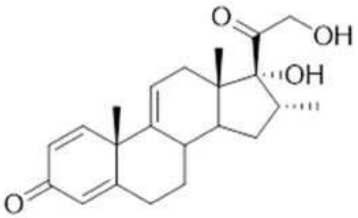


[0011] .

[0012] 하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 제지방 체성분 및 골밀도를 감소시키지 않으면서, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법이 제공된다:

[0013] 

[0014] 하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자가 감소된 양성 전사 활성도를 나타내는, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법이 제공된다:

[0015] 

[0016] 또한, 본원에 개시된 본 발명의 다른 양태는 특허 개시 내용이 진행됨에 따라 더욱 상세하게 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017] **도 1** 은 실시예 3 에 기재된 바모롤론 형태 I 을 포함하는 수성 경구 약학적 현탁액 조성물을 제조하는데 사용되는 제조 공정에 대한 흐름도를 나타낸다.

도 2 는 실시예 4 에 기재된 바모롤론 형태 I 을 포함하는 수성 경구 약학적 현탁액 조성물을 제조하는데 사용되는 제조 공정에 대한 흐름도를 나타낸다.

도 3 은 바모롤론 관련 효능을 국제 신경근 연구 협력단 (CINRG) 뒤시엔느 자연사 연구 (DNHS) 외부 비교 대상과 비교한 참가자-수준 종단 데이터 (18 개월 치료 기간 후 기준선으로부터의 변화) 를 나타낸다. 바모롤론 그룹 A 는 18 개월 중 마지막 3-9 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였고, 그룹 B 는 마지막 9-11 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였으며, 그룹 C 및 D 는 모든 18 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였다. 18 개월 기간의 끝에서 각 참가자의 특정한 투여량을 표시한다 (적색 = 2.0 mg/kg/day; 청색 = 6.0 mg/kg/day). 투여량 그룹 B, C 및 D 는 CINRG DNHS (n = 19) 로부터의 대응하는 코르티코스테로이드 미투여 참가자와 비교하여 기준선을 초과하는 평균 개선을 보여준다.

도 4 는 바모롤론 관련 효능을 CINRG DNHS 외부 비교 대상과 비교한 평균 그룹 횡단적 데이터를 나타낸다 (5.5-8.5 세에서 분석). 바모롤론 그룹 A 는 18 개월 중 마지막 3-9 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였고 (청색 원), 그룹 B 는 마지막 9-11 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였으며 (적색 원), 그룹 C (녹색 원) 및 D (보라색 원) 는 모든 18 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였다. 각각의 바모롤론 치료 그룹 (검정색 선) 에 대해 기준선 평균을 표시한다. 코르티코스테로이드의 개시 연령이 가변적이었기 때문에, 코르티코스테로이드 치료 자연사 그룹 (n = 68) 은 기준선이 표시되지 않았다. 이 패널은 바모롤론 치료 그룹 B, C 및 D 에서 기준선을 초과하는 개선을 나타낸다. 횡단적 데이터는 CINRG DNHS 에서 연령-그룹-일치 코르티코스테로이드 치료된 참가자와 유사한 효과 크기를 시사한다.

도 5 는 www.cdc.gov/growthcharts 에서 입수 가능한, 국립 보건 통계 센터가 국립 만성 질환 예방 및 건강 증진 센터와 협력하여 개발한, 2 내지 20 세 남아에서의 연령 대비 신장 및 연령 대비 체중의 백분위수를 나타낸다 (2000).

도 6 은 개별 궤적을 갖는 바모롤론 LTE 대 CINRG DNHS 코호트의 BMI z-점수 비교를 나타낸다.

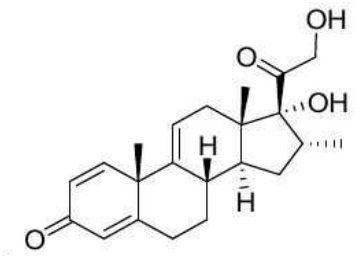
도 7 은 개별 궤적을 갖는 바모롤론 LTE 대 CINRG DNHS 코호트의 신장 백분위수 비교를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **정의**

[0019] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 하기의 단어 및 문구는 일반적으로 이들이 사용되는 문맥이 달리 나타내는 정도를 제외하고는, 하기에 제시된 바와 같은 의미를 갖도록 의도된다.

[0020] 본원에서 사용된 바와 같은, "바모롤론" 은 17α,21-디히드록시-16α-메틸프레그나-1,4,9(11)-트리엔-3,20-디온 (VBP15 또는 VB-15 로도 알려짐) 을 지칭하며, 하기의 구조를 가진다:

[0021] 

.

[0022] 바모롤론은 다양한 다형성 형태로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "다형체" 및 "다형성 형태" 및 관련된 용어는 본원에서 동일한 분자의 결정질 형태를 지칭한다. 상이한 다형체는 결정 격자에서의 분자의 배열 또는 형태 때문에, 예를 들어 용융 온도, 융해열, 용해도, 용해 속도 및/또는 진동 스펙트럼과 같은 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 다형체가 나타내는 물리적 특성의 차이는 저장 안정성, 압축성 및 밀도 (제제 및 제품 제조에서 중요) 및 용해 속도 (생체 이용률에서 중요한 요소) 와 같은 약학적 매개변수에 영향을 미친다. 안정성의 차이는 또한 화학적 반응성의 변화 (예를 들어, 투여 형태가, 하나의 다형체로 구성될 때가 또다른 다형체로 구성될 때보다 더 빨리 변색되도록 하는 차등 산화) 또는 기계적 특성의 변화 (예를 들어, 운동학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 더 안정한 다형체로 전환됨에 따라 정제가 저장시에 부서짐), 또는 둘 모두 (예를 들어, 하나의 다형체의 정제는 높은 습도에서 분해되기 더 쉬움) 로 인해 발생할 수 있다. 용해도/용해 차이의 결과로서, 일부 다형체 전이는 극단적인 경우에 효능의 부족, 또는 다른 극단적인 경우에 독성을 발생할 수 있다. 또한, 결정의 물리적 특성은 가공에서 중요할 수 있다; 예를 들어, 하나의 다형체는 용매화물을 형성할 가능성이 더 높을 수 있거나, 또는 불순물 없이 여과 및 세정하는 것이 어려울 수 있다 (즉, 입자 모양 및 크기 분포가 다형체 사이에 상이할 수 있다).

[0023] 분자의 다형체는 당업계에 공지된 바와 같은 여러 방법에 의해 수득될 수 있다. 이러한 방법은, 비제한적으로, 용융 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 탈용매화, 급속 증발, 급속 냉각, 느린 냉각, 증기 확산 및 승화를 포함한다.

[0024] 다형체를 특징화 하는 기술은, 비제한적으로, 시차 주사 열량계 (DSC), X-선 분말 회절법 (XRPD), 단결정 X-선 회절법, 진동 분광법, 예를 들어 IR 및 라만 분광법, 고체 상태 NMR, 핫 스테이지 광학 현미경, 주사 전자 현미경 (SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입자 크기 분석 (PSA), 표면적 분석, 용해도 연구 및 용해 연구를 포함한다.

[0025] 화합물의 고체 형태를 "특징화" 하기 위해서, 예를 들어 화합물의 고체 형태에 대한 XRPD 데이터를 수집하고, 이들 형태의 XRPD 피크를 비교할 수 있다. 예를 들어, 단지 3 개의 고체 형태, 예를 들어 형태 X 및 Y 및 물질 N 을 비교하는 경우이다. 형태 X 패턴은 형태 Y 또는 물질 N 패턴에서 피크가 나타나지 않는 각도에서 피크를 나타내며, 이어서 이들 화합물에 대한 이러한 피크는 형태 Y 및 물질 N 으로부터 형태 X 를 구별하고, 형태 X 를 특징화하기 위해서 추가로 작용한다. 예를 들어, 다른 공지된 형태로부터 형태 X 를 구별하는 피크의 수집은 형태 X 를 특징화하기 위해서 사용될 수 있다. 당업자는 동일한 분석 기술을 사용하는 것을 포함하는, 고체 형태를 특징화하기 위한 여러가지 방법이 종종 있다는 것을 인식할 것이다. 전체 회절 패턴을 포함하도록 상기 형태를 특징화하기 위해서, 추가의 피크가 또한 사용될 수 있지만, 불필요하다. 전체 XRPD 패턴 내의 모든 피크가 이러한 형태를 특징화하기 위해서 사용될 수 있지만, 이러한 데이터의 하위 집합이 상기 형태를 특징화하기 위해서 사용될 수 있으며, 전형적으로 사용된다.

[0026] XRPD 패턴은 x-축 상에 회절각 (전형적으로 °2θ) 및 y-축 상에 강도를 갖는 x-y 그래프이다. 이러한 패턴 내의 피크는 결정질 고체 형태를 특징화하는데 사용될 수 있다. 임의의 데이터 측정과 마찬가지로, XRPD 데이터에는 편차가 있다. 피크 강도는 샘플 제조에 특히 민감할 수 있어 (예를 들어, 입자 크기, 수분 함량, 용매 함량, 및 바람직한 배향 효과는 감도에 영향을 미침), 상이한 조건하에서 제조된 동일한 물질의 샘플은 약간 상이한 패턴을 생성할 수 있기 때문에, 데이터는 종종 피크의 강도를 포함하기 보다는 피크의 회절각으로만 표시된다; 이러한 편차는 통상적으로 회절각의 편차보다 크다. 회절각 편차는 또한 샘플 제조에 민감할 수

있다. 편차의 다른 원인은 기기 매개변수 및 원시 X-선 데이터의 처리에서 비롯된다: 상이한 X-선 기기는 상이한 매개변수를 사용하여 작동한다. 이들은 동일한 고체 형태로부터 약간 상이한 XRPD 패턴을 생성할 수 있으며, 유사하게 상이한 소프트웨어 패키지는 X-선 데이터를 상이하게 처리한다. 이것은 또한 편차를 유발한다. 편차의 이들 및 다른 원인은 약학 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 편차의 원인 때문에, XRPD 패턴에서 회절각에 ±0.2 ° 2Θ 의 편차를 할당하는 것이 통상적이다.

[0027] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "약" 은 이것이 수식하는 수치 값을 한정하기 위한 것이며, 이러한 값을 오차 범위 내의 변수로서 나타낸다. 차트 또는 데이터 표에 주어진 평균 값에 대한 표준 편차와 같은 특정한 오차 범위가 언급되지 않은 경우, 용어 "약" 은 인용된 값을 포함하는 범위 및 유효 숫자를 고려하여 그 숫자에 반올림 또는 반내림하여 포함되는 범위를 의미하는 것으로 이해해야 한다.

[0028] 본원에서 사용된 바와 같은, "투여하는" 은 개인이 화합물을 체내에 혼입하도록 화합물 또는 다른 요법, 치유 또는 치료를 제공하는 것을 의미한다.

[0029] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "질환" 은 일반적으로 용어 "장애" 및 "상태" (의학적 상태) 와 동의어인 것으로 의도되고, 상호 교환적으로 사용되며, 모두가 정상적인 기능을 손상시키는 인간 또는 동물 신체 또는 이의 일부 중 하나의 비정상적인 상태를 반영하고, 전형적으로 특징적인 징후와 증상에 의해 나타나며, 인간 또는 동물의 생활 기간 또는 삶의 질의 저하를 유발한다는 점에서 그러하다.

[0030] 본원에서 사용된 바와 같은, 치료를 언급할 때 "치료가 필요한" 및 "이를 필요로 하는" 은, 개인 또는 동물이 치료를 필요로 하거나 치료로부터 혜택을 얻을 것이라는 간병인 (예를 들어, 인간의 경우, 의사, 간호사, 전담 간호사 등; 비-인간 포유동물을 포함하는 동물의 경우, 수의사) 에 의한 판단을 의미하기 위해서 상호 교환적으로 사용된다. 이러한 판단은 간병인의 전문성 영역에 있는 다양한 요소를 기반으로 이루어지지만, 본 발명의 화합물에 의해 치료 가능한 질환, 상태 또는 장애의 결과로서, 개인 또는 동물이 아프거나 아프게 될 것이라는 지식을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호 또는 예방 방식으로 사용될 수 있으며; 또는 본 발명의 화합물은 질환, 상태 또는 장애를 완화, 억제 또는 개선하는데 사용될 수 있다.

[0031] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "NF-κB-매개 질환" 은 NF-κB 의 억제에 의해 대처할 수 있는 중대한 병리학적 염증 성분을 갖는 질환을 지칭한다. 이 질환은 NF-κB 의 활성 또는 양을 조절함으로써 완전히 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 특히, 이 질환은 NF-κB 의 조절이 기초 질환에 일부 영향을 미치는 것이며, 예를 들어 NF-κB 조절제의 투여는 치료받는 환자의 적어도 일부에서 약간의 개선을 초래한다. 용어 "NF-κB-매개 질환" 은 또한 본원에 개시된 화합물이 NF-κB 이외의 생물학적 경로 및/또는 과정을 통해 이들의 효과를 나타내더라도, 하기의 질환을 지칭한다: 근이영양증, 관절염, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 패혈증, 류머티스성 질환, 암 아테롬성 동맥 경화증, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 렙토스피라증 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 노화, 두통, 통증, 복합 부위 통증 증후군, 심장 비대, 근육 소모, 이화 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 허혈/재관류, 뇌졸중, 뇌동맥류, 협심증, 폐 질환, 낭포성 섬유증, 산 유발 폐 손상, 폐 고혈압, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 쇼그렌 증후군, 유리 막 질환, 신장 질환, 사구체 질환, 알코올성 간 질환, 장 질환, 복막 자궁내막증, 피부 질환, 코 부비동염, 중피종, 무수성 외배엽 이형성증-ID, 베체트 병, 색소 실조증, 결핵, 천식, 크론 병, 대장염, 안구 알레르기, 맹장염, 파제트 병, 췌장염, 치주염, 자궁내막증, 염증성 장 질환, 염증성 폐 질환, 실리카 유발 질환, 수면 무호흡증, AIDS, HIV-1, 자가면역 질환, 항인지질 증후군, 루푸스, 루푸스 신염, 가족성 지중해열, 유전성 주기열 증후군, 심리사회적 스트레스 질환, 신경병리학적 질환, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증, 염증성 신경병증, 파킨슨 병, 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴 병, 백내장 및 난청.

[0032] 본원에서 사용된 바와 같은, "약학 조성물" 은 바모롤론 또는 이의 다형성 형태와 같은 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 조성물을 의미하며, 이로써 이 조성물은 포유동물 (예를 들어, 제한없이, 인간) 에서 특정한 효과적인 결과에 대한 연구에 적합하다. 당업자는 활성 성분이 당업자의 요구에 기초하여 원하는 효능 결과를 갖는지의 여부를 결정하는데 적절한 기술을 이해하고 인지할 것이다.

[0033] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "순수한" 은 약 90-100 %, 바람직하게는 95-100 %, 보다 바람직하게는 98-100 % (wt/wt) 또는 99-100 % (wt/wt) 순수한 화합물을 의미하며; 예를 들어 약 10 % 미만, 약 5 % 미만, 약 2 % 미만, 또는 약 1 % 미만의 불순물이 존재한다. 이러한 불순물은, 예를 들어 분해 생성물, 산화된 생성물, 에피머, 용매 및/또는 기타 바람직하지 않은 불순물을 포함한다.

[0034] 값의 범위가 개시되고, 표기 "n_1 에서 n_2 까지" (n_1 및 n_2 는 숫자임) 가 사용되는 경우, 달리 명시하지 않는

한, 이 표기는 상기 숫자 자체 및 이들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이 범위는 최종 값을 포함하여, 그 사이의 정수 또는 연속 값일 수 있다. 따라서, 예를 들어 범위 "2 내지 6 개의 탄소" 는 탄소가 정수 단위이기 때문에, 2, 3, 4, 5 및 6 개의 탄소를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 1 μM, 3 μM, 및 그 사이의 임의의 수의 유효 숫자 (예를 들어, 1.255 μM, 2.1 μM, 2.9999 μM 등) 까지의 모든 것을 포함하는 것으로 의도되는, 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)" 을 비교한다.

[0035] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "실온" 은 68 내지 86 °F 의 온도를 의미한다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "안정한" 은 화학적 안정성 (저장 수명) 및 물리적 안정성 (현탁 균일성) 을 모두 의미한다. 개선된 균일성은 투여전에 현탁액의 더 적은 진탕을 요구하기 때문에 개선된 제품을 생성하며, 제품에서의 약물이 침전 및 압축되지 않기 때문에 제품을 더 오래 저장할 수 있다 (즉, 더 긴 저장 수명).

[0037] 본원에서 사용된 바와 같은, "현탁액" 은 액체 중의 고체의 혼합물을 의미한다. 대조적으로, "에멀젼" 은 2 종의 비혼화성 액체의 혼합물을 의미한다.

[0038] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "치료적으로 허용 가능한" 은, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물 (또는 염, 프로드러그, 호변이성질체, 쯔비터이온성 형태 등) 이 합리적인 이점/위험 비율에 상응하며, 의도된 용도에 효과적이라는 것을 의미한다.

[0039] 본원에서 사용된 바와 같은, 문구 "치료적으로 효과적인" 은 질환 또는 장애를 치료하기 위해서 사용되는 활성 성분의 양을 정량화하기 위한 것이다. 이러한 양은 질환 또는 장애를 경감하거나 제거하는 목표를 달성할 것이다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같은, "치료하는", "치료" 등은 질환의 원인, 진행, 중증도 또는 증상 중 하나 이상을 경감 또는 제거하기 위해서 질환을 완화하거나, 또는 그렇지 않으면 대상에서 질환을 유리하게 변경하는 것을 의미한다.

[0041] 본원에서 사용된 바와 같은, "예방" 은 병원체에 의한 감염의 예방의 경우에서와 같이, 질환으로부터의 완전한 예방을 의미하거나, 또는 예를 들어 전당뇨병에서 당뇨병으로의 질환 진행의 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환의 예방은 임의의 수준에서 질환과 관련된 임의의 효과의 완전한 배제를 의미하지 않을 수 있다. 대신, 이것은 질환의 증상을 임상적으로 유의하거나 검출 가능한 수준으로 예방하는 것을 의미할 수 있다. 질환의 예방은 또한 질환의 후기 단계로의 질환의 진행을 예방하는 것을 의미할 수 있다. 예방은 선제적일 수 있으며; 즉, 이것은 질환에 노출되거나 질환의 위험에 처한 대상에서 질환의 예방을 포함할 수 있다.

[0042] 본원에서 사용된 바와 같은, 성장의 저해는 인간 환자의 연령에 대한 키 백분위수의 음의 변화를 의미한다. 성장의 저해는 아동의 연령 정규화 인구 기반 표준 곡선 (예를 들어, 도 5 및 연령과 성별에 따른 기타 임상 성장 차트 참조) 에 대해 측정하고, 모집단 평균에 대한 백분위수로서 정량화한다. 성장의 저해는 또한 성장 감속 (예를 들어, 선형 성장 감속) 을 가지거나 보이는 것으로 언급될 수 있다. 대조적으로, 성장의 저해를 갖지 않거나 보이지 않는 인간 환자는 성장 속도 또는 궤적을 유지하는 것으로 설명될 수 있다.

[0043] 본원에서 사용되는 약어는 다음을 포함한다:

[0044] - DMD, 뒤시엔느 근이영양증;

[0045] - CINRG, 국제 신경근 연구 협력단;

[0046] - DNHS, 뒤시엔느 자연사 연구;

[0047] - SD, 표준 편차;

[0048] - SE, 표준 오차;

[0049] - SEM, 평균의 표준 오차;

[0050] - TTCLIMB, 4 계단을 오르는 시간;

[0051] - TTRW, 10 미터 주행/보행 시간;

[0052] - TTSTAND, 누운 상태에서 일어서는 시간;

[0053] - 6MWT, 6-분 보행 시험;

[0054] - CI, 신뢰 구간;

[0055] - BMI, 체질량 지수;

[0056] - LS, 최소 제곱법;

[0057] - NA, 이용 불가;

[0058] - NR, 보고되지 않음; 및

[0059] - NSAA, 노스 스타 보행 평가.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같은, "용량" 은 환자가 1 회 복용하는 활성제의 측정량을 의미한다.

[0061] 본원에서 사용된 바와 같은, "투여량" 은 특정 기간에 걸쳐 특정량, 횟수 및 투여 빈도의 처방된 투여이다.

[0062] 본원에서 사용된 바와 같은, "위험" 은 이상 반응, 손상 또는 의학적 치료로 인해 발생하는 기타 바람직하지 않은 결과의 가능성 또는 기회를 의미한다. "허용 가능한 위험" 은 개인 또는 그룹이 용인하는 의학적 치료로 인해 발생하는 피해, 손상 또는 질환의 위험을 측정하는 것을 의미한다. 위험이 "허용 가능한" 지의 여부는 개인 또는 그룹이 위험을 감수한 대가로 얻을 수 있다고 인식하는 이점, 위험의 규모에 대해 제공되는 과학적 및 기타 조언을 수락하는지의 여부, 및 기타 여러 요인, 즉, 정치적, 사회적 요인 모두에 따라 달라질 것이다.

이상 반응의 "허용 가능한 위험" 은, 이상 반응이 이의 발생 가능성이 낮거나 그 결과가 미미하고 활성제의 이점 (인지 또는 실제) 이 매우 크기 때문에, 사회의 개인 또는 그룹이 이상 반응이 발생할 수 있는 위험을 기꺼이 감수하거나 감수할 의사가 있다는 것을 의미한다. 이상 반응의 "허용 가능하지 않은 위험" 은, 사회의 개인 또는 그룹이 이상 반응의 발생 가능성, 이상 반응의 결과 및 활성제의 이점 (인지 또는 실제) 을 따져볼 때, 이상 반응이 발생할 수 있는 위험을 기꺼이 감수하거나 감수할 의사가 없다는 것을 의미한다. "위험에 처한" 은 높은 수준의 위험 또는 민감성으로 표시된 상태 또는 조건에 있다는 것을 의미한다. 위험 평가는 제품의 사용과 관련된 위험의 성질, 빈도 및 심각도를 식별하고 특징화하는 것으로 이루어진다.

[0063] 본원에서 사용된 바와 같은, "안전성" 은 환자-관련 인자 (예를 들어, 연령, 성별, 민족, 인종, 표적 질환, 신장 또는 간 기능의 이상, 동반 질환, 대사 상태와 같은 유전적 특성, 또는 환경) 및 활성제-관련 인자 (예를 들어, 용량, 혈장 수준, 노출 기간 또는 병용 약물) 와 관련된 부작용을 포함하는, 활성제의 투여와 관련된 이상 사례의 발생률 또는 심각성을 의미한다.

[0064] 본원에서 사용된 바와 같은, 화합물의 "하향 적정" 또는 "용량 단계적 감소" 는 화합물의 투여를 종료하기 전에 발생하는 치료 효과를 달성하기 위해서 화합물의 양을 감소시키는 것을 의미한다. 하향 적정은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 용량 증분으로 달성될 수 있다.

[0065] 본원에서 사용된 바와 같은, 화합물의 "상향 적정" 또는 "용량 단계적 증가" 는 환자에 대한 용량-제한 내약성 전에 발생하는 치료 효과를 달성하기 위해서 화합물의 양을 증가시키는 것을 의미한다. 상향 적정은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 용량 증분으로 달성될 수 있다.

[0066] 본원에서 사용된 바와 같은, "최대 권장 총 1 일 용량" 또는 "최대 권장 1 일 용량" 또는 "최대 총 1 일 용량" 또는 "최대 1 일 용량" 또는 "총 1 일 용량" 은 투여량 적정 후 매일 투여되는 약물의 최고 안전한 투여량을 지칭하며, 즉, 적정 계획에 의해 결정된 유지 용량은 최대 권장 총 1 일 용량을 초과해서는 안된다.

[0067] 본 명세서 전체에서, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함한다", 또는 "포함하다" 또는 "포함하는" 과 같은 변형은 명시된 단계 또는 요소 또는 정수, 또는 단계 또는 요소 또는 정수의 그룹을 암시하지만, 임의의 다른 단계, 요소 또는 정수, 또는 요소 또는 정수의 그룹을 제외하지 않는 것으로 이해해야 한다.

[0068] 본 명세서 전체에서, 달리 구체적으로 언급하지 않거나 또는 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 단일 단계, 물질의 조성물, 단계의 그룹 또는 물질의 조성물의 그룹에 대한 언급은 이들 단계, 물질의 조성물, 단계의 그룹 또는 물질의 조성물의 그룹 중 하나 및 복수 (즉, 하나 이상) 를 포함하는 것으로 간주되어야 한다.

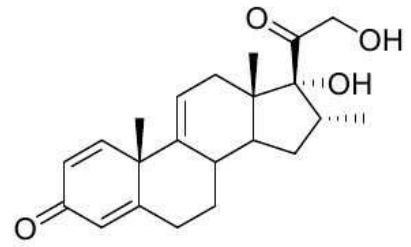
[0069] 본원에 기재된 각각의 구현예는 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 서로의 구현예에 준용하여 적용된다.

[0070] 당업자는 본원에 기재된 본 발명이 구체적으로 기술된 것 이외의 변형 및 수정이 가능하다는 것을 이해할 것이다. 본 발명은 이러한 모든 변형 및 수정을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 또한 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 본 명세서에서 개별적으로 또는 집합적으로 언급되거나 나타낸 모든 단계, 특징, 조성물 및 화합물, 및 모든 조합 또는 임의의 2 개 이상의 단계 또는 특징을 포함한다.

[0071] 본 발명은 본원에 기재된 특정한 구현예에 의해 범위가 제한되지 않으며, 이는 단지 예시를 위한 것이다. 기능적으로 동등한 생성물, 조성물 및 방법은 본원에 기재된 바와 같이, 명백하게 본 발명의 범위 내에 있다.

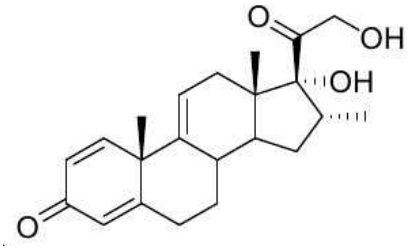
[0072] 명료함을 위해 별도의 구현예의 문맥에서 기술된 본 발명의 특정한 특징은 또한 단일 구현예에서 조합하여 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 역으로, 간결함을 위해 단일 구현예의 문맥에서 기술된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다.

[0073] 하기의 구조식을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 다형체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자의 성장을 저해하지 않으면서, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 NF-κB-매개 질환의 증상을 치료 또는 경감하는 방법이 제공된다:

[0074] 

.

[0075] 또한, 하기의 구조식을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 다형체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 뒤시엔느 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법이 제공되며, 이로써 뒤시엔느 근이영양증의 하나 이상의 징후 또는 증상이 치료 또는 예방된다:

[0076] 

.

[0077] 일부 구현예에 있어서, 뒤시엔느 근이영양증의 징후 또는 증상은 다리와 골반에서 발병하는 진행성 근위부 쇠약, 넓은 보행을 동반한 과전만증, 약한 근육의 비대, 가성비대증 (지방과 섬유 조직이 있는 종아리와 삼각근의 비대), 질환이 진행된 단계에서 전기 자극에 대한 감소된 근육 수축성, 운동 이정표의 지연, 진행성 보행 불능, 발뒤꿈치 구축, 마비, 피로, 척추 측만증을 포함하는 골격 변형, 근섬유 변형, 심근병증, 울혈성 심부전 또는 부정맥, 근위축증 및 호흡기 장애 중 하나 이상을 포함한다.

[0078] 일부 구현예에 있어서, NF-κB-매개 질환은 통상적으로 코르티코스테로이드의 만성 투여로 치료되는 것이다.

[0079] 일부 구현예에 있어서, 코르티코스테로이드는 글루코코르티코이드 수용체에 결합하며, 무기질 코르티코이드 수용체의 길항제이다.

[0080] 일부 구현예에 있어서, 이러한 치료는 데플라자코트, 프레드니손 또는 프레드니솔론으로 치료되는 인간 환자보다 더 적은 코르티코스테로이드 관련 안전성 우려를 특징으로 한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 유해 사례는 하기에서 선택된다:

[0081] 일부 구현예에 있어서, 코르티코스테로이드 관련 안전성 우려는 골 취약성 및 골절 (예를 들어, 척추 골절), 성장의 저하 또는 지연 (성장의 억제), 성선 기능 저하증, 체중 증가, 행동적 영향 (예를 들어, 기분 장애, 이노성 또는 인격 변화), 당뇨병, 고혈압, 쿠싱양 외관, 수면 장애, 다모증 및 식욕 증진에서 선택된다.

[0082] 일부 구현예에 있어서, 성장은 연령에 대한 평균 신장 백분위수의 변화에 의해 측정된다.

[0083] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 긍정적인 성장 궤적을 가진다.

[0084] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 6 이상의 신장 백분위수의 증가를 가진다.

[0085] 일부 구현예에 있어서, NF-κB-매개 질환은 만성 질환이다.

[0086] 일부 구현예에 있어서, 만성 질환은 염증성 질환이다.

[0087] 일부 구현예에 있어서, 만성 질환은 근육 소모성 질환이다.

[0088] 일부 구현예에 있어서, 근육 소모성 질환은 근이영양증이다.

[0089] 일부 구현예에 있어서, 근이영양증은 뒤시엔느 근이영양증, 베커 근이영양증, 사지연결 근이영양증, 선천성 근이영양증, 얼굴어깨위팔 근이영양증, 근긴장성 근이영양증, 안구인두 근이영양증, 원위 근이영양증 및 에머리-드레이푸스 근이영양증에서 선택된다.

[0090] 일부 구현예에 있어서, 근이영양증은 뒤시엔느 근이영양증 및 베커 근이영양증에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 근이영양증은 뒤시엔느 근이영양증이다. 일부 구현예에 있어서, 근이영양증은 베커 근이영양증이다.

[0091] 일부 구현예에 있어서, 투여는 6 개월 이상 동안이다. 일부 구현예에 있어서, 투여는 12 개월 이상 동안이다. 일부 구현예에 있어서, 투여는 18 개월 이상 동안이다. 일부 구현예에 있어서, 투여는 24 개월 이상 동안이다. 일부 구현예에 있어서, 투여는 30 개월 이상 동안이다.

[0092] 일부 구현예에 있어서, 개월은 연속적이다.

[0093] 일부 구현예에 있어서, 개월은 누적된다.

[0094] 일부 구현예에 있어서, 약 1 mg/kg/day 내지 약 12 mg/kg/day 의 화합물이 투여된다.

[0095] 일부 구현예에 있어서, 약 2 mg/kg/day 내지 약 6 mg/kg/day 의 화합물이 투여된다.

[0096] 일부 구현예에 있어서, 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체는 적정 계획을 통해 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 적정 계획의 목표는 환자가 치료 요법을 견디거나 또는 만족스러운 치료를 달성한, 또는 상향 적정의 경우 최대 허용되는 투여량에 도달할 때까지, 또는 하향 적정의 경우 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체의 투여가 종료될 때까지, 최적 수준의 질환 제어를 달성하는 것이다.

[0097] 일부 구현예에 있어서, 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체는 유지량이 투여될 때까지, 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체의 하향 적정을 포함하는 적정 계획을 통해 투여된다.

[0098] 일부 구현예에 있어서, 하향 적정 계획은 다음을 포함한다:

[0099] 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체의 초기 용량을 투여하는 단계,

[0100] NF-κB-매개 질환의 증상의 경감 및 치료에 대한 환자의 내약성을 모니터링하는 단계,

[0101] 감소된 투여량의 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체를 투여하는 단계.

[0102] 일부 구현예에 있어서, 투여되는 투여량을 모니터링하고 감소시키는 사이클은, 유지량이 투여될 때까지 반복된다.

[0103] 일부 구현예에 있어서, 하향 적정 계획의 초기 용량은 약 6 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 4 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 3 mg/kg/day 이다.

[0104] 일부 구현예에 있어서, 각각의 감소 사이클에 대해, 투여량은 약 0.5, 약 1.0, 약 1.5, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 또는 약 4 mg/kg/day 의 증분으로 감소한다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 0.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 1 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 1.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 2 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 2.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 3 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 3.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 4 mg/kg/day 이다.

[0105] 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 6 mg/kg/day 이며, 감소된 투여량은 약 2 mg/kg/day 이다.

[0106] 일부 구현예에 있어서, 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체는 유지량이 투여될 때까지, 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체의 상향 적정을 포함하는 적정 계획을 통해 투여된다.

[0107] 일부 구현예에 있어서, 상향 적정 계획은 다음을 포함한다:

[0108] 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체의 초기 용량을 투여하는 단계,

[0109] NF-κB-매개 질환의 증상의 경감 및 치료에 대한 환자의 내약성을 모니터링하는 단계,

[0110] 증가된 투여량의 바모롤론 또는 이의 염 또는 다형체를 투여하는 단계.

[0111] 일부 구현예에 있어서, 투여되는 투여량을 모니터링하고 증가시키는 사이클은, 유지량이 투여될 때까지 반복된다.

[0112] 일부 구현예에 있어서, 상향 적정 계획을 위한 초기 용량은 약 2 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 2.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 3 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 3.5 mg/kg/day 이다.

[0113] 일부 구현예에 있어서, 각각의 사이클에 대해, 투여량은 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 또는 약 4 mg/kg/day 의 증분으로 증가한다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 0.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 1.0 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 1.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 2 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 2.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 3 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 3.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 증분은 약 4 mg/kg/day 이다.

[0114] 일부 구현예에 있어서, 초기 용량은 약 2 mg/kg/day 이며, 증가된 투여량은 약 6 mg/kg/day 이다.

[0115] 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 6 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 5.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 4.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 4 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 3.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 3 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 2.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 2 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 1.5 mg/kg/day 이다. 일부 구현예에 있어서, 유지량은 약 1 mg/kg/day 이다.

[0116] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 아동이다.

[0117] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 2 내지 18 세이다.

[0118] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 4 내지 12 세이다.

[0119] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 4 내지 7 세이다.

[0120] 일부 구현예에 있어서, 뒤시엔느 근이영양증은 전형적으로 유아에서 진단되지만, 유전자 검사 및 확증적 태아 근육 생검에 의해 자궁 내에서 진단될 수 있고, 진단되었다. 따라서, 환자는 의사가 적절하다고 판단하는 경우, 출생 직후에 치료할 수 있다.

[0121] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 남성이다.

[0122] 일부 구현예에 있어서, 인간 환자는 여성이다.

[0123] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 경구 투여된다.

[0124] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 용액 또는 현탁액으로서 투여된다.

[0125] 일부 구현예에 있어서, 용액 또는 현탁액은 약 4 wt.% 의 화합물을 포함한다.

[0126] 일부 구현예에 있어서, 용액 또는 현탁액은 방향제를 추가로 포함한다.

[0127] 일부 구현예에 있어서, 치료는 10 미터 주행/보행 시간 (TTRW) 동안의 속도 증가를 특징으로 한다.

[0128] 일부 구현예에 있어서, TTRW 속도는 초 당 0.3 미터 이상 (예를 들어, 초 당 0.3 내지 1 미터) 증가하였다.

[0129] 일부 구현예에 있어서, 치료는 4 계단을 오르는 시간 (TTCLIMB) 동안의 속도 증가를 특징으로 한다.

[0130] 일부 구현예에 있어서, TTCLIMB 속도는 초 당 0.05 계단 이상 (예를 들어, 초 당 0.05 내지 1.5 계단) 증가하였다.

[0131] 뒤시엔느 근이영양증 (DMD) 의 징후 및 증상은, 비제한적으로, 잦은 넘어짐, 누운 또는 앉은 자세에서 일어나기 어려움, 달리기 및 점프 곤란, 뒤뚱거리는 걸음걸이, 발가락으로 걷기, 큰 종아리 근육, 근육통, 및 경직, 학습 장애, 성장 지연을 포함한다. 다른 증상은 현재 치료 표준인 코르티코스테로이드에 의한 DMD 의 치료와 관

련이 있다.

[0132] 특정한 구현예에 있어서, 증상은 특별히 관심있는 유해 사례 (AESI) 일 수 있다. 이러한 맥락에서, AESI 는 코르티코스테로이드 부류에 대한 11 개의 AESI 카테고리에 대한 사전 정의된 MedDRA 검색 기준을 기반으로 사전 지정되고, 이어서 적어도 중간 정도의 중증도의 AESI 로 추가로 계층화된다. 코르티코스테로이드로 DMD 를 치료하는 증상은, 비제한적으로, 행동 유해 사례, 혈당 관련 문제, 위장 증상, 동맥 혈압 상승, 면역 억제/감염, 피부/모발 변화, 백내장/녹내장, 쿠싱양 특징, 체중 증가, 골절, 성장 둔화를 포함한다.

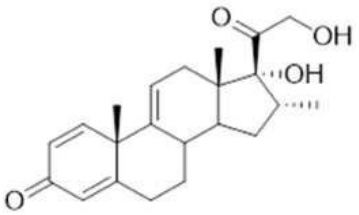
[0133] 특정한 구현예에 있어서, 행동 유해 사례는 이상 행동, 공격성, 동요, 분노, 불안, 정서 장애, 이노성, 기분 변화, 기분 변동, 수면 장애, 초기 불면증, 인격 변화, 수면의 질 저하, 정신운동 활동항진 및 피부 열상에서 선택된다. 특정한 구현예에 있어서, 행동 유해 사례는 공격성, 동요, 분노, 정서 장애, 이노성, 기분 변동, 수면 장애, 초기 불면증 및 인격 변화 중 하나 이상에서 선택된다. 특정한 구현예에 있어서, 행동 유해 사례는 분노, 기분 변동 및 인격 변화 중 하나 이상에서 선택된다.

[0134] 특정한 구현예에 있어서, 환자는 소아 불안 평가 척도 (PARS) III 설문지로 평가된다. PARS 는 치료 효능의 차원적인 척도이다. PARS 는 범불안 장애 (GAD), 사회 공포증 (SoP) 및 분리 불안 장애 (SAD) 를 대상으로 하는 증상의 중증도 및 관련 기능장애에 대한 임상의가 평가하는 척도이다. PARS 는 50 가지 불안 증상 (SAD, SoP 및 GAD 포함) 의 체크리스트 및 자녀와 부모에게 함께 실시되는 7 가지 포괄적인 항목으로 이루어진다. 포괄적인 항목은 각각 6 점 (0-5) 척도로 평가되며, 존재하는 증상의 수, 이들의 빈도, 불안 감정의 중증도, 불안의 신체적 증상의 중증도, 불안을 일으키는 상황의 전반적인 회피, 및 불안과 관련된 집 안팎에서의 활동의 간섭을 반영한다.

[0135] PARS 는 허용 가능한 정신 측정 특성을 가지며, 인지 행동 요법 (CBT) 및 약리학적 치료의 변화에 민감하다. 증상의 중복 및 불안 장애 사이의 높은 병존율을 고려하면, PARS 의 포괄성은 매력적이다. PARS 는 시간 효율적이며, 완료하는데 대략 20-30 분이 소요된다. 따라서, PARS 는 소아 우울증 평가 척도 개정판 및 소아 예일-브라운 강박 척도 (CY-BOCS) 와 같은 중증도 및 치료 반응을 평가하기 위한 다른 인터뷰 기반 평가 척도와 마찬가지로, 일상적인 임상 케어에 사용 가능하다.

[0136] "치료 반응" 은 개인이 더이상 완전히 증상이 없지만, 최소 증상 이상을 계속해서 나타낼 수 있는 충분한 정도의 개선이다. 치료 반응은 종종 증상의 중증도 및/또는 기능 장애의 상당한 감소로서 작용한다. "관해" 는 발달 동안에 잔류 증상의 영향을 받은 소아 장애를 치료하는 것과 같이, 치료 후에 증상이 없거나 거의 없는 상태이다. 치료 반응과 관련하여, 관해는 보다 보수적인 기준이다. 관해는 진단 상태의 이원적 척도 또는 전체적인 기능의 차원적 척도에 대한 이분화된 평가를 사용하여 운용되며, 이는 청소년이 "장애가 없음" 에 해당한다. 치료 반응 및 관해는 모두 미리 정의되며, 여러 정보 소스를 사용하여 측정된다.

[0137] 본 발명은 또한 인간 환자에서 제지방 체성분 및 골밀도를 감소시키지 않으면서, 하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법을 제공한다:

[0138] 

.

[0139] 특정한 구현예에 있어서, 체성분 및 골밀도는 이중-에너지 X-선 흡수 계측법 (DXA) 을 통해 측정된다. DXA 는 스펙트럼 이미징을 사용하여 골 무기질 밀도 (BMD) 를 측정한다. 상이한 에너지 수준을 갖는 2 개의 X-선 빔은 환자의 뼈를 겨냥한다. 연질 조직 흡수를 빼면, BMD 는 뼈에 의한 각각의 빔의 흡수로부터 결정될 수 있다.

[0140] 특정한 구현예에 있어서, 인간 환자의 체성분은 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손 또는 데플라자코트를 복용한 인간 환자에서보다 더 희박하다. 특정한 구현예에 있어서, 인간 환자의 골밀도는 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손 또는 데플라자코트를 복용한 인간 환자에서보다 더 높다. 특정한 구현예에 있어서, 골밀도의 긍정적인 변화는 1 % 이상, 예컨대 5 % 이상 또는 10 % 이상이다.

[0141] 특정한 구현예에 있어서, 인간 환자의 체성분은 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손 또는 데플라자코트를 복용한 인간 환자에서보다 더 희박하며, 골밀도는 더 높다.

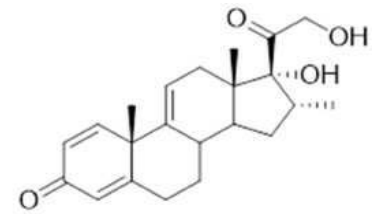
[0142] 특정한 구현예에 있어서, 인간 환자의 총 제지방 체질량 지수는 근이영양증을 치료하기 위해 치료적 유효량의 프레드니손을 복용한 인간 환자에서 더 큰 긍정적인 변화를 나타냈다. 제지방 체질량 (LBM) 은 때때로 제지방 질량과 혼동되며, 체성분의 구성 요소이다. 제지방 질량 (FFM) 은 총 체중에서 체지방 무게를 빼서 계산한다: 총 체중은 제지방에 지방을 더한 것이다. LBM 은 DXA 에 의해 측정될 수 있으며, 예를 들어 보어 (Boer) 또는 흄 (Hume) 공식 및 당업자에게 유용한 다른 방법을 사용하여 수학적으로 추정할 수 있다. LBM 에 대한 긍정적인 변화는 바모롤론으로 치료한 인간 환자의 LBM 을 프레드니손을 복용한 유사한 인간 환자와 비교함으로써 정량화된다. 특정한 구현예에 있어서, 총 제지방 체질량 지수의 긍정적인 변화는 1 % 이상, 예컨대 5 % 이상 또는 10 % 이상이다.

[0143] 특정한 구현예에 있어서, 인간 환자에서 골다공증 비율은 근이영양증에 대해 치료적 유효량의 프레드니손 또는 데플라자코트를 복용하는 인간 환자보다 적다.

[0144] DMD 에 대한 코르티코스테로이드의 권장 투여량은 프레드니손 (0.75 mg/kg/day) 및 데플라자코트 (0.9 mg/kg/day) 이다. 그러나, 340 명의 DMD 소년에 대한 연구는, 두 약물 모두 안전 우려를 완화하기 위해서 과소 투여된 것으로 나타났으며, 여기에서 1 일 평균 투여량은 프레드니손 0.56 mg/kg/day (권장량의 75 %) 및 Emflaza™ 0.75 mg/kg/day (권장량의 83 %) 였다 (Bello et al., "Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study." Neurology. 2015 85(12):1048-55). 동일한 연구에서, Emflaza™ 는 프레드니손보다 더 높은 빈도의 성장 지연, 쿠싱양 외관 및 백내장을 나타냈다. 위와 동일. DMD 에 대한 다른 승인된 치료 (빌톨라르센, 에티플레르센, 골로디르센, 카시메르센) 는 돌연변이 특이적이고, DMD 환자의 작은 하위 집단을 대상으로 하며, 코르티코스테로이드에 대한 부가물로서 사용된다. 이들은 대용 종점을 기반으로 신속한 승인을 받았기 때문에, 이용 가능한 치료법으로 간주되지 않는다.

[0145] 특정한 구현예에 있어서, 인간 환자의 실제 연령과 인간 환자의 뼈 나이 사이의 차이는 감소한다. 어린이의 뼈 나이 (골격 연령이라고도 함) 는, 아틀라스에서의 표준 X-선 이미지 중 어느 것이 X-선 상에서 어린이의 뼈의 외관과 가장 근접하게 일치하는지를 결정함으로써 지정된다. 어린이의 뼈 나이와 실제 연령 사이의 차이는 성장 문제를 나타낼 수 있다. 인간 환자의 뼈 나이와 이들의 실제 연령 사이의 차이가 클수록, 성장 문제 또는 질환 증상이 커진다. 실제 연령과 뼈 나이 사이의 이러한 차이가 감소하면, 성장 문제 또는 질환 증상의 중증도가 또한 감소한다.

[0146] 본 발명은 또한 하기의 구조식을 갖는 화합물 및/또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자가 감소된 양성 전사 활성도를 나타내는, 1 일 내지 18 세 사이의 인간 환자에서 근이영양증의 증상을 치료 또는 경감하는 방법을 제공한다:

[0147] 

.

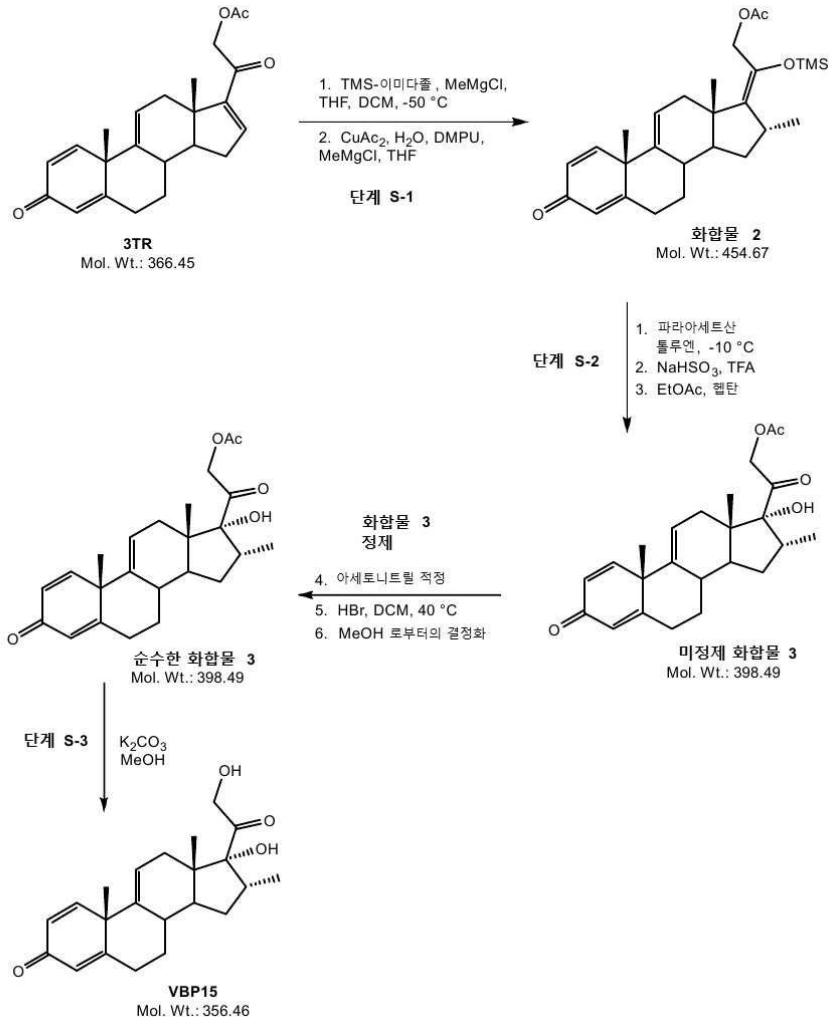
[0148] "양성 전사 활성도" 는 전사를 개시하기 위해 특정한 단백질 (활성화제) 에 결합하는 것을 의미한다. DNA-결합된 활성화제는 점화를 도와 전사를 조절할 수 있다. 이를 위해, 이들은 때때로 RNA 폴리머라아제를 프로모터에 묶는다. 개시된 방법에서와 같이, 양성 전사 활성도가 감소하면, 특정한 단백질의 결합이 나타나거나 억제되어, 전사의 시작이 느려지거나 지연된다. 특정한 구현예에 있어서, 양성 전이 활성의 감소는 1 % 이상, 예컨대 5 % 이상 또는 10 % 이상이다.

[0149] 특정한 구현예에 있어서, 투여는 6 개월 이상 동안이다. 특정한 구현예에 있어서, 2 mg/kg/day 의 화합물의 투여는 인간 환자에 대한 체중 증가의 위험을 감소시킨다. 특정한 구현예에 있어서, 약 6 mg/kg/day 의 화합물이 투여된다.

[0150] **실시예**

[0151] 하기의 실시예는 본 발명의 일부 구현예를 입증하기 위해서 포함된다. 실시예에 개시된 기술은 본 발명의

실시에서 충분히 기능하는 것으로 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타낸다는 것이 당업자에 의해 인식되어야 한다. 그러나, 당업자는 본 발명에 비추어, 개시된 특정한 구현예에서 많은 변경이 이루어질 수 있으며, 여전히 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고서, 비슷한 또는 유사한 결과를 수득할 수 있다는 것을 인식해야 하고, 따라서 제시된 모든 사항은 제한적인 의미가 아니라, 예시적인 것으로 해석되어야 한다.



[0152]

[0153] **실시예 1: 바모롤론의 제조**

[0154] **단계 1 - 화합물 2 제조**

[0155] 2-((10S,13S)-10,13-디메틸-3-옥소-6,7,8,10,12,13,14,15-옥타히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸 아세테이트 (3-TR, 100 g, 273 mmol), 디클로로메탄 (DCM, 500 mL) 및 테트라히드로푸란 (THF, 400 mL)을 질소하에서 반응 플라스크에 충전하였다. 이것에 트리메틸실릴 이미다졸 (TMS-이미다졸, 65.3 g, 466 mmol, 1.7 eq) 을 충전하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다.

[0156] 별도의 플라스크에서, 구리 아세테이트 일수화물 (5.4 g, 27 mmol), 테트라히드로푸란 (400 ml) 및 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논 (DMPU, 53.3 g, 416 mmol) 을 합하고, 실온에서 대략 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 청색 혼합물을 -50 ℃ 로 냉각시키고, 이것에 메틸 마그네슘 클로라이드 용액 (27 ml, THF 중 3.0 M, 82 mmol) 을 적하하였다. 30 분 후, 혼합물은 진한 청색의 점착성 "볼" 을 형성하였다.

[0157] 3-TR/TMS-이미다졸 혼합물을 -50 ℃ 로 냉각시키고, 이것에 캐뉼러를 통해 상기 구리 아세테이트/DMPU 용액을 충전하였다. 구리 아세테이트/DMPU 혼합물로부터의 잔류 점착성 덩어리를 DCM (50 mL) 을 사용하여 용해시키고 옮겼다.

[0158] 메틸 마그네슘 클로라이드 (123.2 mL, THF 중 3.0 M 용액, 368 mmol) 를 합쳐진 반응 혼합물에 45 분에 걸쳐 적하한 후, -50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 후속 HPLC 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타냈다.

혼합물을 교반하면서 밤새 실온으로 가온시켰다.

[0159] 톨루엔 (800 mL) 을 혼합물에 첨가한 후, 5 % 아세트산 용액 (600 mL) 을 첨가하였다. 수성 층을 제거하고 폐기하였다. 아세트산 세정을 반복하였다. 다음에, 유기 층을 염수 (400 mL), 5 % 중탄산 나트륨 용액 (400 mL × 2) 으로 세정한 후, 염수 세정 (400 mL) 을 실시하였다. 유기 용액을 황산 나트륨으로 건조시키고, 이어서 감압하에서 농축 건조시켰다. 생성물을 점성의 연한 금색 오일로서 회수하였다. 질량 회수는 146 g (이론상 119 %) 이었다.

[0160] **단계 2 - 화합물 3 제조**

[0161] 화합물 2 (92 g, 202 mmol) 및 톨루엔 (1000 mL, 10.9 vol) 을 질소하에서 반응 플라스크에 충전하고, 용액을 -10 ℃ 로 냉각시켰다. 온도를 -10 ℃ 에서 유지하면서, 아세트산 중의 과아세트산의 32 wt% 용액 (60 mL, 283 mmol, 1.4 eq) 을 약 30 min 에 걸쳐 적하하였다. 반응을 대략 20 h 동안 유지하였다 (HPLC 는 75 % Cmpd 3, 1.5 % Cmpd 2, 6 % 부분 입체 이성질체; 5 % 에폭시드를 나타냈다). -10 ℃ 에서 시작하여, 20 % 아황산수소 나트륨 수용액 (920 mL, 10 vol) 을 첨가 깔때기를 통해 신중하게 첨가하고, 온도를 10 ℃ 미만으로 유지하였다. 트리플루오로아세트산 (16 mL, 202 mmol, 1 eq) 을 첨가하고, 혼합물을 0-5 ℃ 에서 3 h 동안 유지하여 탈실릴화를 완료하였다 (HPLC 에 의한 종점). 하부 수성 층을 배수시키고, 유기 층을 중탄산 나트륨 포화 용액 (3 × 250 mL), 이어서 물 (1 × 250 mL) 및 염수 (1 × 150 mL) 로 세정하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 페이스트형 고체 (89 g) 로 농축시켰다. 잔류물을 1.5 vol 의 EtOAc 에 용해시키고, 순수한 헵탄 (19 vol) 으로 옮겨, 미정제 Cmpd 3 을 회백색 고체로서 침전시켰다 (50 g, 62.5 % 수율; HPLC 79 % Cmpd 3, 5.6 % 에폭시드, 1.7 % 부분 입체 이성질체). 미정제 Cmpd 3 (48.5 g) 을 뜨거운 아세토니트릴 (2 vol) 에 60 ℃ 에서 4 h 동안 분쇄시키고, 이어서 밤새 주위 온도로 서서히 냉각시켰다. 혼합물을 재순환된 여과액을 사용해 여과하여, 습윤 케이크를 헹구고 세정하였다. 건조 후, 회수율은 64.3 % (31.2 g; HPLC 93.5 % Cmpd 3, 3.3 % 에폭시드) 였다. 에폭시드 불순물을 제거하기 위해서, 31 Cmpd 3 을 DCM (250 mL, 8 vol) 에 용해시키고, 물 중 48 % HBr 용액 (7.5 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 40 ℃ 에서 1 h 동안 가열하였다 (HPLC < 0.3 % 에폭시드). 혼합물을 냉각시키고, 분리 깔때기로 옮겼다. 하부 수성 층 (갈색) 을 제거하고, 상부 유기 층을 물 (200 mL), 포화 $NaHCO_3$ (150 mL) 및 염수 (100 mL) 로 세정하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 황갈색 포움으로 농축시켰다 (32 g, ~100 % 회수율). 메탄올 (64 mL, 2 vol) 을 32 g 포움에 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 이것에 MeOH:물의 1:1 용액 (60 mL, 2 vol) 을 적하하였다. 슬러리를 주위 온도보다 약간 낮게 냉각시키고, 재순환된 여과액을 사용해 여과하여, 습윤 케이크를 헹구고 세정하였다. 고체를 일정한 중량으로 건조시켜, 26.1 g Cmpd 3 (81 % 회수율; HPLC 97.8 %) 을 수득하였다. 단계 2 에 대한 전체 수율은 32.5 % 였다.

[0162] **단계 3 - VBP15 제조**

[0163] 화합물 3 (26 g, 65 mmol) 및 MeOH (156 mL, 6 vol) 를 반응 플라스크에서 혼합하고, 0-5 ℃ 로 냉각시켰다. 물 (65 mL) 중 K_2CO_3 용액 (9.9 g, 72 mmol, 1.1 eq) 을 적하하고, 혼합물을 밤새 주위 온도로 서서히 가온시켰다. HPLC 에 의한 분석은 2.5 % SM 을 나타냈으며, 또다른 5 mol% K_2CO_3 를 첨가하고, 혼합물을 또다른 날 동안 교반하였다 (HPLC 종점 1.1 % Cmpd 3). 혼합물을 1.5 M HCl (53 mL) 에 의해 pH 7 로 중성화시키고, ~25 % 의 MeOH (30 g) 를 진공하에서 제거하여 회수율을 최대화하였다. 2 일 동안 교반한 후, 생성물을 재순환된 여과액을 사용하는 여과에 의해 단리하여, 습윤 케이크를 깔때기로 옮겼다. 습윤 케이크를 진공하에서 건조시켜, 19.3 g VBP15 (83 % 수율) 를 회백색 분말로서 수득하였다. HPLC 에 의한 고체의 분석은 유일한 주요 불순물로서 0.6 % Cmpd 3 과 함께 98.8 % 순도를 나타냈다.

[0164] **실시예 2 - 바모롤론을 포함하는 수성 경구 약학적 현탁액 조성물의 제조**

[0165] 하기 표 1 에 나타낸 양의 성분을 배합하여 현탁액을 형성함으로써, 경구 약학 조성물을 현탁액으로서 제조하였다. 도 1 은 이러한 현탁액을 제조하는데 사용된 제조 공정의 흐름도를 나타낸다.

[0166] **표 1**

성분	양 (g)
바모롤론	4.0
나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 중간 점도, USP	0.5
크산탄 검, NF	0.15
무수 덱스트로오스, USP	1.0
폴리소르베이트 80, NF	0.1
Avicel CL611 미세결정질 셀룰로오스, NF	2.2
이염기성 인산 나트륨, 무수 USP 등급	0.19
시트르산 일수화물, 과립형 USP	0.19
메틸파라벤, Ph.Eur./NF	0.1
나트륨 벤조에이트 NF	0.1
글리세린, USP	5.0
오렌지 향 58.4108.UL PHA	0.1
멸균 정제수, USP	Qs to 100

* "Qs" 는 조성물을 100 wt.% 로 만드는데 필요한 멸균수의 부피를 나타낸다.

[0167]

[0168] 하기 표 2 에 나타낸 양의 성분을 배합하여 현탁액을 형성함으로써, 또다른 경구 약학 조성물을 현탁액으로서 제조하였다. 도 2 는 이러한 현탁액을 제조하는데 사용된 제조 공정의 흐름도를 나타낸다.

[0169] **표 2**

성분	양 (g)
바모롤론	4.0
나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 중간 점도, USP	0.5
크산탄 검, NF	0.15
무수 덱스트로오스, USP	1.0
폴리소르베이트 80, NF	0.1
Avicel CL611 미세결정질 셀룰로오스, NF	0.6
이염기성 인산 나트륨, 무수 USP 등급	0.19
시트르산 일수화물, 과립형 USP	0.19
메틸파라벤, Ph.Eur./NF	0.1
나트륨 벤조에이트 NF	0.1
프로필렌 글리콜, USP	5.0
오렌지 향 58.4108.UL PHA	0.1
멸균 정제수, USP	Qs to 100

* "Qs" 는 조성물을 100 wt.% 로 만드는데 필요한 멸균수의 부피를 나타낸다.

[0170]

[0171] 하기 표 3 에 나타낸 양의 성분을 배합하여 현탁액을 형성함으로써, 또다른 경구 약학 조성물을 현탁액으로서 제조하였다.

[0172] **표 3**

성분	양 (g)
바모롤론	4
크산탄 검, NF	0.3
무수 덱스트로오스, USP	0.2
이염기성 인산 나트륨, 무수 USP 등급	0.28
시트르산 일수화물, 과립형 USP	0.21
나트륨 벤조에이트 NF	0.1
글리세린	5
오렌지 향 58.4108.UL PHA	0.1
멸균 정제수, USP	

[0173]

[0174] **실시예 3: DMD 에서의 임상 2 상 시험**

[0175] 바모롤론 임상 연구는 골격근이 만성 염증 상태에 있는 장애인 DMD 를 가진 성인 남성 지원자 및 소년에서 수행하였다. 4 내지 7 세 미만의 48 명의 DMD 환자 (코르티코스테로이드 미투여) 에서 2 회 연속 비맹검 용량 범위 연구를 수행하였다 (IIa 상, VBP15-002; IIa 상, VBP15-003). 용량은 그룹 당 12 명의 참가자를 대상으로 24배 용량 범위 (0.25, 0.75, 2.0 및 6.0 mg/kg/day) 에 걸쳐 시험하였다. 첫번째 다중 상승 용량 (MAD) 코호트 시험은 2 주간의 약물 투여 및 후속 2 주간의 휴약 기간 동안 약물동태학 (PK) 및 안전성을 시험하였다 (VBP15-002). 바모롤론 치료는 용량 제한 독성을 나타내지 않았다. PK 는 코르티코스테로이드와 유사한 짧은 반감기 (~2 시간) 를 나타냈으며, 약물 축적이 없었고, 건강한 성인 남성 지원자와 유사한 1 일째 및 14 일째 PK 를 나타냈다 (VBP15-001). 모든 DMD 참가자는 MAD 연구를 완료한 후, 24 주간 용량 탐색 (효능 및 안전성) 연장 연구에 대해 동일한 용량을 계속 사용하였다 (VBP15-003). 시험한 모든 용량의 바모롤론의 경구 투여는 24 주 치료 기간 동안 안전하고 내약성이 양호하였다. 2 개의 고용량 그룹 (2.0 및 6.0 mg/kg/day) 의 참가자는 일반적으로 운동 결과의 임상적 개선을 나타냈으며, 이는 시험한 모든 운동 결과의 용량 관련 개선을 시사한다.

[0176] 24 주 용량 탐색 연구 (VBP15-003) 를 완료한 후, 참가자는 용량의 단계적 증가 및 단계적 감소를 허용하는 24 개월 장기간 연장 연구 (VBP15-LTE) 에 등록할 기회를 가졌다. 모든 시험 참가자의 부모 및 의사는 표준 치료 (프레드니손 또는 데플라자코트) 로 전환하기 보다는, 바모롤론에 대한 지속적인 접근을 요청하였다. 24 주 VBP15-003 시험 및 24 개월 VBP15-LTE 시험의 처음 12 개월 (총 18 개월의 치료) 의 초기 경험을 하기에서 보고한다. 또한, 운동 기능 및 안전성 결과의 변화를 국제 신경근 연구 협력단 (CINRG) 뒤시엔느 자연사 연구 (DNHS) 에 등록된 그룹-일치 코르티코스테로이드 치료 및 코르티코스테로이드 미투여 참가자로부터의 데이터와 비교한다. 또한, 안전성 종점 (선형 성장, 체질량 지수) 은 DMD 가 있는 비슷한 연령의 소년에서 매일 프레드니손 (0.75 mg/kg 그룹) 의 12 개월 시험으로부터의 데이터와 비교한다.

[0177] **방법**

[0178] CINRG (VBP15-002 [NCT02760264]; VBP15-003 [NCT02760277]; VBP15-LTE [NCT03038399]) 에 의해 DMD 의 바모롤론 치료의 3 개의 연속적인 임상 시험을 수행하였다. 총 48 명의 참가자 (4 내지 7 세 미만) 가 처음에 VBP15-002 에 등록하였으며, 시험 참가자는 24 개월 VBP15-LTE 연구의 12 개월을 완료하였다.

[0179] VBP15-002 (IIa 상; 2 주간 약물 투여, 2 주간 휴약) 는 DMD 가 있는 48 명의 코르티코스테로이드 미투여 참가자를 등록하였으며, 모두 48 명의 참가자는 연구를 완료하였고, VBP15-003 (IIa 상 연장; 24 주 치료) 에 등록하였다. 48 명의 참가자 중 46 명은 VBP15-003 연구를 완료하였다 (2 명의 참가자는 연구 약물과 관련이 없는 이유로 VBP15-003 으로부터 탈퇴하였다). 또한, 모든 참가자 (46/46) 는 24 개월 장기간 연장 연구인 VBP15-LTE 에 등록하기로 선택하였다.

[0180] 연속적인 바모롤론 시험 (VBP15-002, VBP15-003, VBP15-LTE) 은 위약 비교 대상이 없는 비맹검이었다. 코르티코스테로이드 미투여 및 코르티코스테로이드 치료 DMD 참가자 비교 대상은 CINRG DNHS (NCT00468832) 로부

터의 그룹-일치 참가자였다. CINRG DNHS 는 551 명의 참가자 (DMD 가 있는 440 명, 건강한 동료 111 명)의 관찰적이고 전향적인 사례-대조 연구였다. 바모롤론 치료 참가자와 CINRG DNHS 참가자 사이의 그룹 일치를 위해, 중간 통계 분석 계획 (iSAP) 내에서 일치를 위해 사전에 지정된 기준이 정의되었다. 연령-일치된 CINRG DNHS 참가자는 18 개월 기간 동안 지속적으로 코르티코스테로이드 미투여 (n = 19) 또는 18 개월 기간 동안 지속적으로 코르티코스테로이드 치료 (n = 68) 참가자를 포함하였다. 68 명의 코르티코스테로이드 치료 참가자의 경우, 이것은 관찰적인 코호트였기 때문에, 코르티코스테로이드 용량 및 요법은 임상의의 재량에 따라 다양하였다. 모두 68 명의 참가자가 18 개월 동안 지속적으로 치료를 받았지만, 코르티코스테로이드의 시작 연령은 다양하였다. 따라서, 코르티코스테로이드 치료의 총 기간은 대부분의 참가자에 대해 18 개월보다 더 길었다.

[0181] 바모롤론- 및 코르티코스테로이드 치료 참가자의 성장 궤적의 비교를 위해, CINRG 12 개월 프레드니손 임상 시험의 세번째 외부 비교 대상을 사용하였다 (매일 치료한 팔, 0.75 mg/kg/day). CINRG DNHS 비교 대상과 마찬가지로, 그룹-일치 기준은 iSAP 에서 사전 지정되었으며, 2 명의 독립적인 통계학자가 참가자 일치를 수행하였다. CINRG 12 개월 프레드니손 시험으로부터의 효능 데이터는 바모롤론 치료 참가자의 효능 데이터와 비교되지 않았다. 바모롤론 치료 참가자에서 상응하는 12 개월 평가는 없었다 (바모롤론 치료 시험 참가자의 평가는 0, 3, 6 및 18 개월이었다).

[0182] **측정**

[0183] 효능의 평가는 운동 결과였다 (1차 결과: 누운 상태에서 일어서는 시간 [TTSTAND]; 2차 결과: 10 미터 주행/보행 시간 [TTRW], 4 계단을 오르는 시간 [TTCLIMB], 6-분 보행 시험에 포함된 거리 [6MWT], 및 노스 스타 보행 평가 [NSAA]). 6MWT 및 NSAA 는 대부분의 CINRG DNHS 참가자에서 평가되지 않았으며, 바모롤론 치료 참가자와 비교되지 않았다. 표준 작업 절차에 따라서, 임상 평가자는 CINRG 바모롤론, CINRG DNHS, 및 CINRG 프레드니손 연구를 조화시키도록 교육을 받았다. 이들 결과의 신뢰성 (백분율 변동 계수) 은 VBP15-002/VBP15-003 연구에 대해 보고되었다. 평가는 기준선 (VBP15-002 등록), 24 주 (VBP15-003 마지막 방문) 및 18 개월 (VBP15-LTE 12 개월에서 중간점 평가) 에서 수행되었다.

[0184] 서있는 신장 및 체중은 각 연구 방문시에 평가되었다. 신장 z-점수, 체질량 지수 (BMI; kg/㎡), 및 BMI z-점수는 중앙에서 계산되었다. AE 보고서는 바모롤론 시험에서 프로토콜별로 이루어졌다.

[0185] **연구 설계**

[0186] VBP15-002 및 VBP15-003 을 완료한 참가자 만이 VBP15-LTE 에 등록할 자격이 있었다. 참가자는 4 주 VBP15-002 시험 및 24 주 VBP15-003 시험 모두에서 4 가지 용량 수준 (0.25, 0.75, 2.0 또는 6.0 mg/kg/day) 중 하나로, 및 동일한 용량 수준으로 바모롤론의 투여를 받았다. 참가자, 이들의 가족 및 이들의 의사가 VBP15-003 시험 종료시 바모롤론 치료를 계속하기를 원하는 경우, 이들은 24 개월 장기간 연장 (VBP15-LTE) 에 참여를 제안받았다. VBP15-003 시험의 마지막 방문은 VBP15-LTE 시험의 첫번째 방문에 상응하였다. 모든 연구에서, 연구 약물은 4 % 의 풍미가 있는 액체 현탁액으로서 제공되었으며, 체중에 따라서 투여되었고, 하루에 한번 아침에 식사와 함께 제공되었다.

[0187] 연구 방문은 임상 실험실 결과, 바이탈 사인 및 AE 의 평가를 포함하여, 분기별로 이루어졌다. 모든 AE 는 보고를 위한 규제 활동의 의학 사전 (MedDRA version 19.0) 시스템을 사용하여 코딩되었다 (바람직한 용어 및 시스템 장기 분류). 임상 효능 평가는 VBP15-002 연구의 기준선, 6 개월 (VBP15-003 연구의 종료), 및 VBP15-LTE 연구의 12 개월 중간점 방문에서 수행되었다.

[0188] VBP15-LTE 프로토콜은 참가자의 가족 및 의사의 재량에 따라 최고 용량 (6.0 mg/kg/day) 까지 다중 용량의 단계적 증가를 허용하였으며, 단계적 감소를 허용하였다. 현장 조사원은 참가자가 1 개월 이상 동안 VBP15-LTE 의 초기 용량을 복용한 후, VBP15-LTE (6.0 mg/kg/day) 동안에 참가자의 용량을 더 높은 용량 수준으로 단계적 상승을 허용하였고, 다음의 더 높은 용량은 VBP15-002 IIa 상 연구에서 안전한 것으로 결정되었으며, VBP15-003 IIa 상 연구에서는 용량에 대한 안전성 문제가 나타나지 않았다.

[0189] 바모롤론 치료 참가자는 초기에 4 개의 용량 그룹 (0.25, 0.75, 2.0 및 6.0 mg/kg/day; 그룹 A-D) 으로 VBP15-002 및 VBP15-003 에 등록하였다. VBP15-LTE 에 들어갈 때, 바모롤론 그룹 A 참가자는 2 또는 3 회의 순차적인 용량의 단계적 증가를 가졌으며, 18 개월 중 마지막 3-9 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료를 받았고; 그룹 B 참가자는 1 또는 2 회의 용량의 단계적 증가를 가졌으며, 마지막 9-11 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료를 받았다. 그룹 C 및 D 는 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 18 개월 동안 치료를 받았다 (S1

Fig).

[0190] 현재의 연구는 첫째로 DMD 에서 바모롤론의 장기간 내약성, 효능 및 안전성을 평가하는 것이다. VBP15-003 용량 탐색 연구는 2.0 및 6.0 mg/kg/day 의 바모롤론 용량이, 더 낮은 용량보다 더 양호한 효능 및 유사한 안전성 프로파일을 나타냈다고 제안하였다. 용량의 단계적 증가의 가변적인 시기를 감안할 때, 약물 관련 효능 및 안전성의 초기 분석은 2.0 mg/kg/day 이상의 바모롤론으로 18 개월 동안 치료를 받은 참가자로 제한되도록 사전에 지정되었다 (용량 그룹 C + 용량 그룹 D; n = 23). 이들 참가자에 대한 결과를 18 개월 동안 CINRG DNHS 로부터의 그룹-일치 코호트와 비교하였다 (코르티코스테로이드 미투여, n = 19; 코르티코스테로이드 치료, n = 68). 참가자는 나이 및 치료 기간 (± 1 개월) 을 일치시켰으며, 일치 기준은 통계 분석 계획에서 사전에 지정하였다. 2 명의 독립적인 통계학자가 일치를 수행하였다.

[0191] 약물 치료 전/후의 성장 궤적 및 BMI 를 18 개월 동안 이들 CINRG DNHS 그룹 사이에서 비교하였으며, 또한 시험의 12 개월 치료 기간 동안 매일 프레드니손으로 치료받은 CINRG 프레드니손 임상 시험 참가자의 코호트와 비교하였다 (n = 12). 코르티코스테로이드 치료 CINRG DNHS 그룹에서의 참가자는 18 개월 이상 동안 치료를 받았지만, 총 기간, 용량 및 요법은 다양하였다.

[0192] **통계 분석**

[0193] 중간 통계 분석 계획을 작성하였다 (VBP15-LTE iSAP) (S1 iSAP). VBP15-LTE iSAP 는 VBP15-LTE 중간점 (12 개월) 평가의 분석 및 외부 비교 대상 (CINRG DNHS 로부터의 코르티코스테로이드 치료 및 코르티코스테로이드 미투여 참가자) 과의 비교를 사전에 지정하였다. VBP15-LTE iSAP 는 24 개월 VBP15-LTE 연구 중 모두 12 개월 평가를 포함하였다. 사용된 소프트웨어는 SAS 였다.

[0194] 통계 분석은 2 개의 순차적인 단계로 수행하였다. 첫째, VBP15-LTE iSAP 에서의 그룹 및 비교는 사전에 지정하였다. 이러한 iSAP 는 용량 그룹 A 및 B 에서 다중 용량의 단계적 증가의 교란 변수를 피하기 위해서, 전체 18 개월 치료 기간 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 를 투여받은 바모롤론 치료 참가자 (용량 그룹 C + D) 만을 포함하였다 (S1 Fig). 두번째 분석은 VBP15-002 에서의 초기 용량 그룹 (0.25 [그룹 A], 0.75 [그룹 B], 2.0 [그룹 C] 및 6.0 [그룹 D] mg/kg/day) 을 기반으로 한 용량 계층화로, VBP15-LTE iSAP 분석의 완료 후에 사후에 수행하였다.

[0195] 통계 분석은 기준선 (VBP15-002) 에서 18 개월 (VBP15-LTE 의 중간점) 까지의 변화와 함께 공분산 분석 (ANCOVA) 접근법을 사용하여 쌍으로 된 종단 결과 데이터로 수행하였다. 기준선 반응 및 연령은 공변량으로서 포함되었다. 바모롤론 치료 참가자의 경우, 연령은 (정보에 입각한 동의 날짜에서 생년월일을 뺀 날짜) / 365.25 로서 계산되었다. DNHS 참가자의 경우, 연령은 (기준 방문일에서 생년월일을 뺀 날짜) / 365.25 로서 계산되었다. DNHS 참가자에 대한 기준 방문은 첫번째 방문이었다. 따라서, 참가자는 일치를 위한 비교 적격성 기준을 충족하였으며, 관심있는 하나 이상의 종점에 대해 누락되지 않은 응답을 가졌다. 시간 제한 기능 시험은 시험을 수행할 수 없는 참가자의 영향을 제한하기 위해서 속도 점수로서 분석되었다 (속도 = 0). 속도 측정은 분산 안정화 변환이며, 원시 값에서 극단적인 원시 이상 값을 몇 초 만에 억제한다; 이들은 사용된 통계 모델/시험의 분포 가정에 도움이 된다. 또한, 원시 데이터 (초) 가 보고된다. TTSTAND (사례/초), TTRW (미터/초) 및 TTCLIMB (사례/초) 에 대한 속도 점수는 시험을 수행할 수 없어 누락된 첫번째 응답에서 0 으로서 입력되었다. 모든 다른 데이터는 전가없이 관찰된 값이었다. 추론 통계의 다중성에 대한 조정은 iSAP 에서 지정되지 않았다.

[0196] 그룹 내 분석을 위해, 기준선에서 18 개월까지의 종단적 변화를 대응표본 t-시험을 사용하여 분석하였다. 기준선 (전-코르티코스테로이드) 효능 평가가 없었기 때문에, 코르티코스테로이드 치료 CINRG DNHS 연구에서의 참가자의 효능에 대한 종단적 분석은 수행되지 않았다.

[0197] **결과**

[0198] 바모롤론 치료 그룹 및 비교 대상 그룹의 인구통계학적 특징 및 기준선 특징을 표 4 에 제공한다.

[0199] 표 4. 인구통계학적 특징 및 기준선 특징.

특징	VBP15-LTE (그룹 C + D) (n = 23)	CINRG DNHS 코르티코스테로이드 미투여 (n = 19)	CINRG DNHS 코르티코스테로이드 치료 (n = 68)	CINRG 프레드니손 시험 (n = 12)
연령 (세)				
평균	5.20	5.03	5.96	5.70
SD	0.90	0.55	0.64	0.66
중간	4.97	4.94	6.05	5.65
최소	4.01	4.02	4.25	4.80
최대	6.72	5.90	6.99	6.87
인종, n (%)				
아메리카 원주민	0	0	0	0
아시아인	0	3 (15.8)	7 (10.3)	2 (16.7)
흑인	0	0	0	0
백인	23 (100)	15 (78.9)	56 (82.4)	8 (66.7)
알려지지 않음	0	1 (5.3)	1 (1.5)	0
기타	0	0	4 (5.9)	2 (16.7)
민족, n (%)				
히스패닉 또는 라틴계	3 (13.0)	0	5 (7.4)	1 (8.3)
히스패닉 또는 라틴계 아님	20 (87.0)	19 (100)	63 (92.6)	11 (91.7)
체중 (kg)				
평균	19.5	18.3	20.6	20.0
SD	2.5	2.0	3.4	3.5
중간	19.4	18.2	20.4	19.5

[0200]

최소	15.1	15.6	15.1	16.3
최대	24.0	22.3	30.3	24.8
신장 (㎝)				
평균	107.0	105.4	109.2	110.3
SD	6.8	5.1	5.7	6.8
중간	107.7	105.0	109.0	108.7
최소	95.4	97.4	96.5	102.5
최대	117.5	114.0	124.3	126.5
체질량 지수 (kg/㎡)				
평균	17.0	16.4	17.2	16.5
SD	0.9	0.9	1.9	1.9
중간	16.9	16.4	16.7	16.6
최소	15.3	14.6	14.8	13.7
최대	18.6	18.3	24.2	20.0

CINRG, 국제 신경근 연구 협력단; DNHS, 뒤시엔느 자연사 연구.

[0201]

[0202] 48 명의 DMD 참가자는 VBP15-002 에 등록되었으며, 4 개의 바모롤론 치료 그룹 (용량 그룹 A, 0.25 mg/kg/day; 용량 그룹 B, 0.75 mg/kg/day; 용량 그룹 C, 2.0 mg/kg/day; 용량 그룹 D, 6.0 mg/kg/day) 에 입력되었다. 모두 48 명의 참가자는 4 주 VBP15-002 시험을 완료하였으며, 46 명은 동일한 용량으로 24 주 VBP15-003 시험을 완료하였다. 24 주 VBP15-003 연구를 완료한 모두 46 명의 참가자는 24 개월 장기간 연장 연구 (VBP15-LTE) 에 등록하기로 결정하였다. 현재의 연구는 첫째로 DMD 에서 바모롤론의 장기간 내약성, 효능 및 안전성을 평가하는 것이다. VBP15-003 용량 탐색 연구는 2 개의 더 높은 바모롤론 용량이 2 개의 더 낮은 용량보다 더 큰 효능을 나타냈다고 제안하였다.

[0203] 1 명의 참가자는 12 개월 평가 1 개월 전에 연구를 중단하였다 (S1 Fig; 참가자 233504). 이 참가자의 11 개월 조기 퇴원 방문 데이터는 사전에 지정된 iSAP 에 따라 이 분석에 대한 12 개월 연구 데이터로서 계산되었다. VBP15-003 에서 0.25 및 0.75 mg/kg/day 그룹의 모든 참가자는 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 용량이 단계적으로 증가하였다. 용량의 단계적 증가 시점은 참가자 사이에서 다양하였다. 0.75 mg/kg/day VBP15-003 용량 그룹에서의 2 명의 참가자는 6.0 mg/kg/day 로 단계적으로 증가한 후, 나중에 12 개월 중간 기간 내에 체중 증가로 인해 2.0 mg/kg/day 로 단계적으로 감소하였다.

[0204] **용량의 단계적 증가의 내약성**

[0205] VBP15-LTE 연구 내에서, 각 참가자는 임상적으로 필요에 따라 현장 조사원에 의해 바모롤론의 용량을 더 높은 용량으로 증가시키거나 또는 더 낮은 용량으로 감소시킬 수 있었다. VBP15-LTE 에 등록시 0.25 mg/kg/day 용량 그룹에서의 11 명의 참가자 중, 바모롤론 용량은 12 개월 중간 평가 전에, 3 명의 참가자에 대해 2.0 mg/kg/day 및 8 명의 참가자에 대해 6.0 mg/kg/day 로 증가하였다. 원래 0.25 mg/kg/day 용량 그룹에 있던 이들의 고용량 바모롤론 (2.0 또는 6.0 mg/kg/day) 에 대한 누적 노출은 3 내지 9 개월 (18 개월 연구 기간 중) 의 범위였다. VBP15-LTE 에 등록시 0.75 mg/kg/day 용량 그룹에서의 12 명의 참가자 중, 바모롤론 용량은 6 명의 참가자에 대해 2.0 mg/kg/day 및 6 명의 참가자에 대해 6.0 mg/kg/day 로 증가하였다. 원래 0.75 mg/kg/day 용량 그룹에 있던 이들의 고용량 바모롤론에 대한 누적 노출은 9 내지 11 개월의 범위였다. VBP15-LTE 에 등록시 2.0 mg/kg/day 용량 그룹에서의 12 명의 참가자 중, 용량은 3 명의 참가자에 대해 2.0 mg/kg/day 를 유지하였으며, 9 명의 참가자에 대해 6.0 mg/kg/day 로 증가시켰다. 이후에, 2 명의 참가자는 체중 증가로 인해 바모롤론 용량을 6.0 내지 2.0 mg/kg/day 로 감소시켰다. VBP15-LTE 에 등록시 6.0 mg/kg/day 의 모두 11 명의 참가자는 연구 내내 이 용량을 유지하였다.

[0206] **바모롤론 치료 참가자 대 코르티코스테로이드 미투여 참가자의 효능 평가**

[0207] 바모롤론 (2.0 또는 6.0 mg/kg/day) 으로 18 개월 동안 치료받은 참가자는 효능의 모든 척도에서 상당한 개선을

나타냈다 (표 5). 대응표본 t 시험은 기준선으로부터의 모든 결과의 종단적 개선에 중요하였다 (TTSTAND 속도, p = 0.012 [95 % CI 0.010, 0.068 사례/초]; TTRW 속도, p < 0.001 [95 % CI 0.220, 0.491 미터/초]; TTCLIMB 속도, p = 0.005 [95 % CI 0.034, 0.105 사례/초]; 6MWT, p = 0.001 [95 % CI 31.14, 93.38 미터]; NSAA 총 점수, p < 0.001 [95 % CI 2.702, 6.662 포인트]). CINRG DNHS 로부터의 그룹-일치 코르티코스테로이드 미투여 참가자는 TTRW 속도, TTCLIMB 속도 및 TTSTAND 속도에 대해 동일한 기간 동안 변화가 없거나 약간의 개선을 나타냈다 (6MWT 및 NSAA 결과는 CINRG DNHS 에서 이용 불가능하였다). 바모롤론 치료 참가자와 코르티코스테로이드 미투여 참가자 사이의 ANCOVA 비교는 TTSTAND (최소 제곱 [LS] 평균 0.042 [95 % CI -0.007, 0.091], p = 0.088) 에 대해 유의한 차이를 나타내지 않았지만, TTRW 속도 (LS 평균 0.286 [95 % CI 0.104, 0.469], p = 0.003) 및 TTCLIMB 속도 (LS 평균 0.059 [95 % CI 0.007, 0.111], p = 0.027) 에 대해 바모롤론을 선호하는 유의한 차이를 나타냈다.

[0208] **표 5**. 코르티코스테로이드 미투여 DNHS 참가자와 비교한 18 개월 동안의 효능 및 안전성 결과 측정치의 분석.

결과 및 치료 그룹	기준선/18 개월에서의 n	기준선 값 (SD)	18 개월 값 (SD)[1]	기준선으로부터의 변화 (SD) (95% 2-면 CI), 대응표본 t 시험 p-값	LS 평균 차이 (SE) (95% 2-면 CI), ANCOVA p-값
효능					
TTSTAND 속도 (사례/초)					
바모롤론	23/22	0.206 (0.07)	0.241 (0.076)	0.039 (0.066) (0.010, 0.068) p = 0.012	0.042 (0.024) (-0.007, 0.091) p = 0.088
코르티코스테로이드 미투여 DNHS	19/17	0.202 (0.055)	0.205 (0.102)	-0.003 (0.083) (-0.046, 0.039) p = 0.877	
TTRW 속도 (미터/초)					
바모롤론	23/22	1.735 (0.331)	2.061 (0.347)	0.356 (0.306) (0.220, 0.491) p < 0.001	0.286 (0.09) (0.104, 0.469) p = 0.003
코르티코스테로이드 미투여 DNHS	19/18	1.619 (0.483)	1.717 (0.46)	0.093 (0.281) (-0.047, 0.232) p = 0.179	
TTCLIMB 속도 (사례/초)					
바모롤론	23/22	0.266 (0.134)	0.331 (0.127)	0.07 (0.08) (0.034, 0.105) p = 0.001	0.059 (0.026) (0.007, 0.111) p = 0.027
코르티코스테로이드 미투여 DNHS	19/18	0.218 (0.098)	0.242 (0.108)	0.021 (0.089) (-0.023, 0.065) p = 0.330	
6MWT 미터 보행 (미터)					
바모롤론	20/19	343.2 (64.3)	395.6 (69.7)	62.2 (60.5) (31.14, 93.38) p = 0.001	NA
NSAA 점수 (34 중)					

[0209]

바모롤론	23/22	19.9 (4.9)	24.3 (4.7)	4.7 (4.5) (2.702, 6.662) p < 0.001	NA
안전성					
연령에 대한 평균 신장 백분위수					
바모롤론	23/22	29.19 (24.66)	35.24 (29.82)	6.92 (9.68) (2.622, 11.209) p = 0.003	바모롤론과 비교
코르티코스테로이드 미투여 DNHS	19/18	25.76 (21.37)	27.16 (21.17)	0.176 (11.72) (-5.653, 6.004) p = 0.950	6.72 (3.48) (-0.332, 13.78) p = 0.061
코르티코스테로이드 치료 DNHS	68/68	20.09 (22.58)	14.46 (22.69)	-5.63 (14.89) (-9.231, -2.026) p = 0.003	15.86 (3.70) (8.51, 23.22) p < 0.001)
프레드니손 시험 [1]	12/12	29.89 (29.15)	26.14 (24.21)	-3.76 (10.44) (-10.387, 2.877) p = 0.238	10.37 (3.86) (2.49, 18.25) p = 0.012
평균 BMI z-점수					
바모롤론	23/22	1.03 (0.56)	1.46 (0.62)	0.411 (0.615) (0.138, 0.683) p = 0.005	바모롤론과 비교
코르티코스테로이드 미투여 DNHS	19/18	0.70 (0.58)	0.36 (0.77)	-0.345 (0.655) (-0.671, -0.019) p = 0.039	0.899 (0.204) (0.486, 1.31) p < 0.001
코르티코스테로이드 치료 DNHS	68/67	0.98 (0.85)*	1.13 (0.92)	0.145 (0.518) (0.019, 0.272) p = 0.025	0.282 (0.146) (-0.01, 0.573) p = 0.058
프레드니손 시험 [1]	12/12	0.61 (1.27)	1.068 (1.05)	0.459 (0.407) (0.200, 0.718) p = 0.002	0.066 (0.193) (-0.328, 0.461) p = 0.733

[1] 18 개월 값은 프레드니손 시험에 대한 기간이었기 때문에, 12 개월의 치료에서의 결과를 반영한다.

* 기준선은 코르티코스테로이드로의 18 개월 연속 치료 시작에서의 평균 BMI 를 나타낸다. 참가자는 이번 방문 전에 코르티코스테로이드 치료를 시작했을 수 있다.

[0210]

[0211] 초 단위의 측정의 분석 결과는 TTRW (p < 0.001 [95 % CI -1.53, -0.59 초]) 에 대해 바모롤론 치료 참가자에서 18 개월 개선의 유의성을 나타냈지만, TTSTAND (p = 0.48 [95 % CI -1.90, 0.93 초]) 또는 TTCLIMB (p = 0.62 [95 % CI -2.67, 1.62 초]) 에 대해서는 분산을 증가시키는 심각한 이상치 때문에 그렇지 않았다. 바모롤론 치료 참가자와 코르티코스테로이드 미투여 참가자 사이의 ANCOVA 비교는 TTRW (LS 평균 -0.84 [95 % CI -1.54, -0.14 초], p = 0.02) 에 대해 바모롤론을 선호하는 유의한 차이를 나타냈지만, TTSTAND (LS 평균 -1.15 [95 % CI -2.87, 0.57 초], p = 0.18) 또는 TTCLIMB (LS 평균 -0.34 [95 % CI -3.28, 2.59 초], p = 0.81) 에 대해서는 그렇지 않았다.

[0212] 참가자-수준 데이터는 DNHS 코르티코스테로이드 미투여 참가자와 비교하여, 4 개의 바모롤론 치료 그룹에 대해 그래픽으로 분석하였다 (도 3 및 4). 그룹 B, C 및 D 는 각각 CINRG DNHS 로부터의 코르티코스테로이드 미투여 참가자와 비교하여, 18 개월의 치료 후 기준선으로부터의 개선을 나타냈다. 대조적으로, 그룹 A 결과는 코르티코스테로이드 미투여 참가자의 결과와 유사하였다. 주목할 점은, 그룹 A 는 고용량 바모롤론으로 3 내지 9 개월 동안만 치료를 받았으며, 또한 연구 시작 당시에 다른 그룹보다 0.4 세 더 높은 평균 연령을 가졌다는 것이다 (그룹 A, 5.2 ± 1.0 년; 그룹 B, C 및 D, 4.8 ± 0.8 년). 횡단적 비교는 5.5-8.5 세 (18 개월 치료 기간의 종료시) 에서 수행하였으며 (도 4), 4 개의 바모롤론 그룹 각각과 DNHS 코르티코스테로이드 미투여 (n = 19) 및 DNHS 코르티코스테로이드 치료 비교 대상 (n = 68) 의 평균 기준선을 시각화하였다. 바

모롤론 용량 그룹 B, C 및 D 는 코르티코스테로이드 치료 DNHS 참가자와 유사한 운동 기능 결과를 나타냈다. 코르티코스테로이드 미투여 참가자는 바모롤론 그룹 A 와 마찬가지로, 더 낮은 성능을 나타냈다. 이들 데이터는 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 에서 바모롤론의 이점이 18 개월의 치료에서 코르티코스테로이드의 이점과 크기면에서 유사할 수 있다는 것을 시사한다.

[0213] **바모롤론 용량 그룹의 비교 효능**

[0214] 도 3 은 18 개월 치료 기간 후 기준선으로부터의 참가자-수준 변화를 나타낸다. 바모롤론 그룹 A 는 18 개월 중 마지막 3-9 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였고, 그룹 B 는 마지막 9-11 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였으며, 그룹 C 및 D 는 모든 18 개월 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 치료하였다. 18 개월 기간의 끝에서 각 참가자의 특정한 투여량을 표시한다 (적색 = 2.0 mg/kg/day; 청색 = 6.0 mg/kg/day). 투여량 그룹 B, C 및 D 는 CINRG DNHS (n = 19) 로부터의 대응하는 코르티코스테로이드 미투여 참가자와 비교하여 기준선을 초과하는 평균 개선을 보여준다. 도 4 는 5.5-8.5 세에서의 평균 그룹 횡단적 분석을 나타낸다. 기준선 평균은 각각의 바모롤론 치료 그룹 (검정색 선) 에 대해 표시된다. 코르티코스테로이드 치료 자연사 그룹 (n = 68) 은 코르티코스테로이드의 시작 연령이 가변적이었기 때문에, 기준선이 표시되지 않았다. 이 패널은 바모롤론 치료 그룹 B, C 및 D 에서 기준선에 비해 개선을 나타낸다. 횡단적 데이터는 CINRG DNHS 에서 연령-그룹-일치 코르티코스테로이드 치료 참가자와 유사한 효과 크기를 시사한다.

[0215] **사전 지정된 안전성 평가**

[0216] 코르티코스테로이드-관련 안전성 우려의 2 가지 척도는 iSAP 에서 사전 지정되었다: 성장의 단계적 감소 (연령에 대한 평균 신장 백분위수의 변화에 의해 측정된 성장의 저해) 및 체질량 지수 (BMI) z-점수.

[0217] **성장 저해**

[0218] 기준선에서, 3 개의 그룹 (바모롤론, DNHS 코르티코스테로이드 치료 및 DNHS 코르티코스테로이드 미투여) 은 일반적으로 연령이 낮았다 (연령에 대한 평균 20-29 번째 신장 백분위수). 또한, DNHS 코르티코스테로이드 미투여 참가자는 18 개월 동안 성장 궤적에서 변화를 나타내지 않았다. 대조적으로, 코르티코스테로이드 치료 참가자는 코르티코스테로이드에 의한 만성 치료에서 보이는 예상되는 성장의 단계적 감소를 나타냈다 (신장 백분위수에서 -5.63 평균 변화) (하기 표 6 및 7 ◆).

[0219] **표 6.** 데플라자코트 또는 바모롤론으로 치료한 DMD 어린이에서 연령에 대한 신장 백분위수의 평균 변화.

	N	연령에 대한 신장 백분위수의 LS 평균 변화	95% CI	P-값 데플라자코트 대 바모롤론*
데플라자코트	40	-11.4	-15.5, -7.4	4.04×10^{-8}
바모롤론	22	+6.9	+2.6, +11.2	

* 웰치 보정을 사용한 2 개의 샘플 t-시험

[0220]

[0221] 바모롤론 치료 참가자는 긍정적인 성장 궤적을 나타냈다 (신장 백분위수의 +6.92 평균 변화); 이것은 DNHS 코르티코스테로이드 미투여 참가자의 궤적과 유의하게 상이하지 않았다. 그러나, 18 개월 동안 바모롤론 치료 참가자와 DNHS 코르티코스테로이드 치료 참가자의 성장 속도의 비교는 유의한 차이를 나타냈다 (LS 평균 15.86 [95 % CI 8.51, 23.22], $p < 0.001$). 또한, 바모롤론 18 개월 치료와 프레드니손 시험 12 개월 치료를 비교할 때 유의한 차이가 있었다 (LS 평균 10.37 [95 % CI 2.49, 18.25], $p = 0.012$). 이것은 바모롤론 치료가 성장을 방해하지 않은 반면, 코르티코스테로이드 관련 성장 저해는 충분히 인식된 안전성 우려인 것을 시사한다.

[0222] **체질량 지수 Z-점수**

[0223] BMI z-점수의 경우, 바모롤론 치료 그룹은 기준선에서 정상적인 평균 BMI 를 가졌다 (z-점수 = 1.03). 대조적으로, DNHS 코르티코스테로이드 미투여 참가자 및 CINRG 프레드니손 시험 참가자는 기준선에서 더 낮은 평균 BMI 를 가졌다 (z-점수 = 각각 0.70 및 0.61). CINRG 코르티코스테로이드 미투여 참가자는 18 개월 동안 평균 BMI 의 감소를 나타냈다 (z-점수의 변화 = -0.34). CINRG 프레드니손 임상 시험의 참가자는 12 개월의 치료 동안 0.46 의 평균 z-점수의 증가를 나타냈으며, 바모롤론 그룹은 18 개월의 치료 동안 0.41 의 평균 z-점

수의 증가를 나타냈다. 18 개월 동안 코르티코스테로이드로 치료받은 CINRG DNHS 참가자는 0.15 의 평균 z-점수의 증가를 나타냈지만, 이 그룹은 코르티코스테로이드의 시작전에 조치를 취하지 않았다. BMI 의 변화는 바모롤론- 및 코르티코스테로이드 치료 그룹 사이에서 유의하게 상이하지 않은 반면, 약물 치료 그룹과 코르티코스테로이드 미투여 참가자의 비교는 유의한 차이를 나타냈다 (표 4, 도 6). 원래 용량 그룹에 의한 층화는 바모롤론 용량이 증가함에 따라 BMI 가 증가하는 일반적인 용량-반응을 나타내지만 (기준선에서 18 개월의 치료까지의 변화 [kg/㎡]: 그룹 B, 0.5; 그룹 C, 1.11; 그룹 D, 2.55), 이것은 모든 그룹 내에서 매우 가변적이었다. 이것은 환자가 코르티코스테로이드를 복용하는 환자와 같이, 바모롤론을 복용할 때 체중이 증가할 수 있다는 것을 시사한다.

[0224] 바모롤론 치료 DNHS 참가자와 코르티코스테로이드 치료 DNHS 참가자의 비교는 신장 백분위수의 평균 변화에서 유의한 차이 ($p = 8.94 \times 10^{-07}$) 를 나타냈으며, 바모롤론 치료 그룹에서 성장 저해의 증거는 없었다 (도 7).

또한, 39/41 LTE 참가자는 24 개월에서 손목 x-선을 촬영하였다; 평균 뼈 나이 대 실제 연령 차이는 -1.1 ($p < 0.001$, CI -1.5, -0.7) 이었으며, 이는 가능한 골격 성장 지연을 나타낸다 (표 7).

[0225] **표 7.** 다른 바모롤론* 사전 지정된 연구 결과

건강 관련 삶의 질	**LTE 기준선**	**LTE 기준선으로부터 24 개월**	**기준선 (SD) 으로부터 변화 대응표본 t-시험 p-값 (n)**
PODCI 상지 및 신체 기능	75.3 (15.1), n=18	82.3 (10.9), n=18	+ 7.9 (12.5), p=0.0278 (15)
PODCI 전송 및 기본 이동성	86.5 (9.2), n=19	81.4 (17.5), n=18	- 4.4 (22.7), p=0.451 (16)
	LTE 24 개월	**LTE 24 개월**	
팔 x-선에 의한 골격 성숙	실제 연령 (yr)	뼈 나이 (yr)	실제 연령에 대한 뼈 나이 차이 (yr)
평균 (SD)	8.0 (1.0), n=39	6.8 (1.4), n=39	-1.1 (1.2), p<0.001 (39) (CI -1.5, -0.7)

* 연구 시작시에 고용량 (2.0 및 6.0 mg/kg/day) 으로 할당된 바모롤론

[0226]

[0227] PODCI 는 소아과 결과 데이터 수집 기기 (근골격 장애) 이다. PODCI 는 미국 정형 외과 학회에서 소아의 뼈 및 근육 상태와 관련된 일반적인 건강 및 문제를 측정하기 위해서 개발한 질환-특이적 설문지이다. 평균 PODCI 상지 및 신체 기능 표준화 점수에서 유의한 증가는 조합된 2.0 및 6.0 mg/kg/day 의 초기 용량 그룹의 경우, LTE 기준선에서 24 개월까지 관찰되었다 (7.95 ± 12.54, CI 1.003, 14.897, $p = 0.0278$, $n = 15$).

동시에, 평균 PODCI 전송 및 기본 이동성 표준화 점수에서 유의하지 않은 감소가 관찰되었다 (-4.38 ± 22.68, CI -16.471, 7.703, $p = 0.451$, $n = 16$) (표 7).

[0228] **의사가 보고한 AE**

[0229] 2 주 치료 MAD 연구 (VBP15-002) [11] 및 24 주 용량 탐색 연장 연구 (VBP15-003) [14] 에 대한 긴급 치료 AE (TEAE) 가 발표되었다. TEAE 는 모두 4 개의 바모롤론 그룹에서 참가자에 의해 유사한 발생률이 보고되었다. 만성 코르티코스테로이드 요법에 의해 통상적으로 관찰되는 여러 TEAE 는 2.0 mg/kg/day 그룹 (이상 행동; 1 명의 참가자) 및 6.0 mg/kg/day 그룹 (다모증 [2 명의 참가자] 및 불안, 비정상적인 혈중 코르티솔 수치, 쿠싱양 체질 및 인격 변화 [각각 1 명의 참가자]) 에서만 관찰되었다. 다른 보고된 TEAE 는 용량 관련 발생률을 나타내지 않았다.

[0230] VBP15-LTE 연구에 등록된 모든 참가자 (12 개월 중간점 평가 이후 포함) 를 대상으로 하는 VBP15-LTE 연구에 대한 데이터 및 안전성 감시 위원회의 보고서는 3 건의 심각한 AE (2 건의 미오글로빈뇨증 사례 [동일한 참가자에서] 및 1 건의 폐렴) 를 포함하였으며, 모두 연구 약물과는 무관하다고 생각되었다. 모든 보고된 TEAE 에

대해, 402 명은 바모롤론과 관련이 없는 것으로 간주되었고, 37 명은 아주 약간 관련이 있는 것으로 간주되었으며, 29 명은 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 간주되었고, 11 명은 아마도 관련이 있는 것으로 간주되었으며, 3 명은 확실히 관련이 있는 것으로 간주되었다. 바모롤론과 아마도 및 확실히 관련이 있는 14 명의 AE 중, 10 명은 체중 증가였고, 2 명은 식욕 증가였으며, 1 명은 쿠싱양 특징이었고, 1 명은 이노성이었다.

[0231] 전형적으로 코르티코스테로이드 치료에 대해 의사가 보고한 AE 의 발생률은 2019 년 3 월 데이터 안전성 업데이트 보고서 (DSUR) (약물감시 보고서) 에서 가져온 것으로, 바모롤론 6.0 mg/kg/day (임의의 기간 동안) 로 치료받은 참가자에 대해 결정되었다. 쿠싱양 특징, 체중 증가, 털과다증 및 행동 변화의 발생률을 연구하였다 (표 8). 이들 발생률을 CINRG DNHS 연구 및 프레드니손 및 데플라자코트의 12 개월 임상 시험에서 의사가 보고한 AE 발생률과 비교하였다. 이러한 비교는 바모롤론 시험에서 의사가 보고한 쿠싱양 특징, 체중 증가, 털과다증 및 행동 변화의 발생률이, DMD 가 있는 소아에서의 공개된 프레드니손 및 데플라자코트 시험보다 더 적다는 것을 나타냈다.

[0232] **표 8.** 의사가 보고한 유해 사례의 발생률.

연구	치료	n; 평균 연령 (SD)[1]	쿠싱양	체중 증가	털과다증/ 다모증	행동 변화
바모롤론	6.0 mg/kg/day 바모롤론	n = 38; 4. 9 (0.9)	2.6%	13.2%	0%	0%[2]
Griggs et al. 2016	0.9 mg/kg/day 데플라자코트	n = 68; 8. 8 (2.5)	60.3%	27.9%	35%	9%
	0.75 mg/kg/day 프레드니손	n = 63; 8. 9 (2.9)	77.8%	34.9%	44%	14%
CINRG DNHS	데플라자코트	n = 94	72%	63%	NR	33%
	프레드니손	n = 80	50%	67%	NR	30%

바모롤론 데이터는 2019 년 3 월 13 일 데이터 안전성 업데이트 보고서 (2019 년 1 월 9 일 데이터 컷오프) 에서 가져온 것이다. 표시된 데이터는 의사가 보고한 유해 사례이다.

[1] 바모롤론에 대해 표시된 평균 연령은 횡단면 분석이다; Griggs et al. 에 대해 표시된 평균 연령은 기준선에 있다.

[2] 행동 변화는 보고되지 않았지만, 1 명의 인격 변화, 1 명의 수면 장애 및 2 명의 이노성이 보고되었다.

[0233]

[0234] **논의**

[0235] DMD 가 있는 4 내지 7 세 소년에서 바모롤론 치료의 용량-범위 24 주 (6 개월) 연구는 운동 기능 시험에서 용량-반응 개선을 나타냈다. 이 연구를 완료한 후, 참가자는 2 년의 장기간 연장 연구 (VBP15-LTE) 에 등록하였거나, 또는 코르티코스테로이드 표준 치료 (데플라자코트 또는 프레드니손) 로의 전환을 제공받았다. VBP15-LTE (18 개월의 바모롤론 치료) 의 중간 조사 결과가 여기에서 보고된다. 모든 참가자 (46 명 중 46 명) 는 바모롤론 장기간 연장에 등록하기로 선택하였으며, 이는 바모롤론 치료에 대한 높은 만족도를 시사한다.

바모롤론 치료 참가자는 18 개월 치료 기간 동안 모두 5 가지 운동 평가 (TTSTAND, TTRW, TTCLIMB, NSAA 및 6MWT) 에서 기준선으로부터 개선을 나타냈다 (표 5). 대조적으로, CINRG DNHS 연구에서 그룹-일치 스테로이드 미투여 (비치료) DMD 참가자는 유사한 18 개월 기간 동안 안정적인 질환을 나타냈다. 바모롤론 치료 참가자와 CINRG DNHS 비치료 참가자의 비교는, TTSTAND 에 대한 차이는 유의하지 않았지만, TTRW 속도 ($p = 0.003$) 및 TTCLIMB 속도 ($p = 0.027$) 에 대해서는 유의한 바모롤론-관련 개선이 관찰되었다는 것을 나타냈다; NSAA 및 6WMT 에 대한 데이터는 CINRG DNHS 비교 대상 그룹에서 이용 가능하지 않았다.

[0236] 바모롤론은 마우스 질환 모델에서 코르티코스테로이드보다 더 적은 이환율을 나타냈지만, 바모롤론 대 코르티코스테로이드에 대한 비교 가능한 안전성 프로파일은 이전에 인간에서 보고되지 않았다. CINRG DNHS 에서 그

룹-일치 스테로이드 치료 참가자는 소아의 만성 데플라자코트 및 프레드니손 치료에 대한 충분히 공지된 안전성 우려인, 뚜렷한 성장 저해를 나타냈다. 대조적으로, 바모롤론 치료 참가자는 성장 저해의 어떠한 증거도 나타내지 않았다. 또한, 의사는 쿠싱양 외관, 행동 변화 (기분 장애), 다모증 및 체중 증가를 포함하여, 데플라자코트 및 프레드니손 치료 DMD 환자의 공개된 연구보다 바모롤론 치료 참가자에서 더 적은 다른 코르티코스테로이드-관련 안전성 우려를 보고하였다.

[0237] VBP15-LTE 연구에 참가하는 동안, 참가자는 가족 및 이들의 의사의 재량에 따라 용량의 단계적 증가 및 단계적 감소가 허용되었다. 대부분 (74 %; 34/46) 은 허용된 최고 용량 (6.0 mg/kg/day) 으로, 및 26 % 는 2.0 mg/kg/day 로 치료받도록 선택되었다. 체중 증가로 인해 바모롤론 용량이 6.0 mg/kg/day 에서 2.0 mg/kg/day 로 감소한 2 명의 참가자가 있었다. 전체 18 개월 기간 동안 2.0 또는 6.0 mg/kg/day 바모롤론으로 치료받은 DMD 시험 참가자 (n = 23) 는 기준선에서 18 개월까지 모든 운동 결과의 임상적 개선을 나타냈다 (TTSTAND, $p = 0.012$; TTRW, $p < 0.001$; TTCLIMB, $p = 0.001$; 6MWT, $p = 0.001$; NSAA, $p < 0.001$). 그러나, 이러한 젊은 연령 범위의 DMD 환자는 평균적으로 안정적이거나 개선되고 있다. 이들 결과를 해석하기 위해서는, 임상적 개선은 비치료 참가자의 대조군과 비교해야 한다.

[0238] 바모롤론 임상 시험은 학술 임상 시험 네트워크 CINRG 에 의해 수행되었다. CINRG 네트워크는 이전에 551 명의 DMD 참가자 및 건강한 동료 (CINRG DNHS) 의 종단적 자연사 연구를 수행하였으며, 여기에서는 바모롤론 시험에서 사용된 유사한 임상 평가 방법 및 종점을 이용하였다. 사전 지정된 일치 기준은 18 개월 동안 바모롤론 치료 참가자와 비교하기 위해서, CINRG DNHS 에서 선택되는 코르티코스테로이드 미투여 및 코르티코스테로이드 치료 코호트의 그룹 일치를 제공하도록 정의되었다. 비교 대상 그룹은 기준선에서 바모롤론 치료 그룹과 유사하였으며, CINRG DNHS 연구 그룹에서 연령이 약간 더 높았다. 이들 비교는 18 개월 동안 바모롤론 (2.0 또는 6.0 mg/kg/day) 으로 치료받은 DMD 참가자가 코르티코스테로이드 미투여 참가자와 비교해서, TTSTAND 속도 ($p = 0.088$) 에 대해 유의한 차이를 나타내지 않았지만, TTRW 속도 ($p = 0.003$) 및 TTCLIMB 속도 ($p = 0.027$) 에 대해서는 유의한 개선을 나타냈다는 것을 보여주었다 (표 5). 바모롤론 치료는 6MWT (평균 +62.2 미터) 및 NSAA (평균 +4.7 포인트) 에서 개선을 유도하였다. 여전히, 이들 결과는 CINRG DNHS 에서 18 개월 간격으로 측정되지 않았으며, 따라서 이들 결과에 대한 그룹 일치 비교 대상은 없었다.

[0239] 18 개월 치료 기간 종료시의 운동 결과의 횡단적 그래픽 비교 (참가자 5.5-8.5 세) 를 도 1 에 나타낸다. 이들 결과는 CINRG DNHS 코르티코스테로이드 미투여 코호트에 비해서, 바모롤론 치료 코호트 (2.0 또는 6.0 mg/kg/day 로 1 년 이상 치료: 그룹 B, C 및 D) 및 CINRG DNHS 코르티코스테로이드 치료 코호트가 모두 유사한 약물 관련 이점을 가졌다는 것을 시사한다. 특정한 코르티코스테로이드 요법 (예를 들어, 매일 프레드니손 및 매일 데플라자코트) 에서 보이는 자연사 운동 결과와 바모롤론에 의한 운동 개선을 비교하기에는 이용 가능한 데이터가 불충분하였다.

[0240] 코르티코스테로이드 (데플라자코트 및 프레드니손) 에 의한 장기간 치료는 환자의 삶의 질을 떨어뜨리는 광범위한 안전성 우려에 대한 것이다. 소아에서, 선형 성장의 단계적 감소는 만성 코르티코스테로이드 치료에서 자주 나타난다. 18 개월 동안의 평균 신장 백분위수 변화의 비교는 CINRG DNHS 참가자에서 코르티코스테로이드 치료가 성장 저해 (-5.63 백분위수) 를 유도하였음을 나타냈다. 바모롤론 치료는 없었다 (+6.92 백분위수) ($p < 0.001$) (표 5).

[0241] DMD 에서 프레드니손 대 데플라자코트의 이중 맹검 임상 시험은 또한 12 개월 치료 기간 동안 모든 대상에서 현저한 성장 저해를 발견하였다 (데플라자코트의 경우 -11.43 백분위수; 프레드니손의 경우 -7.04 백분위수). 문헌 [Griggs RC et al., "Efficacy and safety of deflazacort vs. prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy," Neurology 87:2123-31 (2016). Consistent with the adverse effects of Emflaza on growth, the Label for Emflaza states: "5.10 Effects on Growth and Development. Long-term use of corticosteroids, including EMFLAZA, can have negative effects on growth and development in children"] 참조. 대조적으로, 18 개월 바모롤론 치료는 모든 대상에서 연령에 대한 신장 백분위수의 증가를 유도하였다.

[0242] 이들 데이터는 바모롤론이 안전성 우려로서 코르티코스테로이드에 의한 성장 저해를 공유하지 않는다는 것을 시사하며, 이것은 만성 코르티코스테로이드 치료를 필요로 하는 소아에게 뚜렷한 이점이 될 수 있다.

[0243] 2 가지 연구에 대한 DMD 대상의 연령 범위 및 치료 기간은 상이하였다 (바모롤론 4 내지 8.5 세, 18 개월 치료; 엠플라자 5 내지 16 세, 12 개월 치료). 그러나, 연령 조정된 신장 백분위수에 대한 시간 경과에 따른 변화는 두 연구 모두에서 DMD 소아의 연령 범위에 걸쳐 선형 소아 성장에 대한 객관적인 결과 측정이다.

[0244] 의사가 보고한 유해 사례의 발생률을 바모롤론 시험, CINRG DNHS 에서의 코르티코스테로이드 치료 그룹, 및 프레드니손 대 데플라자코트 시험 사이에서 비교하였다 (표 6). 이 비교는 코르티코스테로이드 치료 소년에 비해서, 바모롤론 치료 DMD 환자에서 쿠싱양 외관, 체중 증가, 다모증/털과다증 및 행동 변화의 더 낮은 발생률을 시사하였다. 종합하면, 이 데이터는 DMD 환자의 바모롤론 치료가 운동 기능 결과에 의해 평가되는 코르티코스테로이드 치료와 유사한 효능을 제공한다는 것을 시사한다. 또한, 이 예비 평가는 바모롤론 치료가, 코르티코스테로이드 치료에 전형적인 안전성 우려가 더 적었다는 것을 나타낸다. CINRG 로부터의 자연사 데이터와 비교한 18 개월 연장으로부터의 BMI 데이터는 바모롤론 치료 참가자가 체중 증가의 부작용을 완전히 피할 것이라는 것을 나타내지 않으며, 6.0 mg/kg/day 에 대한 2 명의 참가자는 용량을 2.0 mg/kg/day 로 단계적으로 감소시켜야 했다.

[0245] 결론적으로, DMD 가 있는 소년의 경우, 18 개월 동안의 바모롤론 치료는 코르티코스테로이드 미투여 환자의 자연사 코호트에 비해서 효과적이다. 이것은 장기간 치료 표준의 코르티코스테로이드 치료에서 전형적으로 보이는 것보다 안전성 우려가 더 적으며, 다른 승인된 코르티코스테로이드가 유발하는 성장 저해가 없기 때문에, 충분히 내약성인 것으로 보인다. 추가의 연구는 바모롤론과 프레드니손을 직접 비교할 것이며, 본원에 제시된 것과 일치하는 결과를 수득할 것으로 예상된다.

[0246] **실시예 4: DMD 에서의 2b 상 임상 시험**

[0247] VISION-DMD 는 DMD 를 치료하기 위한 위약 및 프레드니손 (활성 대조군) 에 비해, 바모롤론의 효능 및 안전성을 입증하기 위해서 고안된 중추적인 2b 상 연구 (VBP15-004) 이다. 처음 24 주 이중 맹검 기간에서, DMD 가 있는 4 내지 7 세 미만의 121 명의 보행 가능한 소년을 바모롤론 (저용량 2 mg/kg/day 또는 고용량 6 mg/kg/day) 또는 프레드니손 (0.75 mg/kg/day) 또는 위약을 수용하도록 무작위 배정하였다. 모든 참가자가 2 가지 용량 수준 중 하나로 바모롤론 치료를 받은 두번째 24 주 기간은 계속해서 추가적인 장기간 안전성 및 내약성 데이터를 수집할 것이다.

[0248] 이 연구는 바모롤론 6 mg/kg/day 대 위약 ($p = 0.002$) 에 의한 누운 자세에서 서기까지의 시간의 변화 (TTSTAND) 속도에서 기준선으로부터 0.06 [95 % CI: 0.02-0.10] 상승/초의 치료 차이로 우월성이라는 1 차 평가 항목을 충족하였다. 이 결과는 바모롤론 6 mg/kg/day 그룹의 TTSTAND 에서 6.0 내지 4.6 초의 임상적으로 관련된 개선 및 5.4 내지 5.5 초의 위약 그룹에서의 상응하는 열화에 해당한다. 이 연구는 또한 (사전 정의된 계층의 순서로) 다음을 포함하는 4 개의 2 차 평가 항목에 걸쳐 바모롤론 대 위약의 우월성을 입증하였다: 2 mg/kg/day ($p = 0.02$) 에 대해 TTSTAND 속도, 6 mg/kg/day ($p = 0.003$) 및 2 mg/kg/day ($p = 0.009$) 에 대해 6MWT, 6 mg/kg/day ($p = 0.002$) 에 대해 TTRW. 임의의 수 $p < 0.05$ 는 중요한 것으로 간주된다. 상기 평가 항목에 걸쳐 바모롤론 6 mg/kg/day 와 프레드니손 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

[0249] 24 주에서의 연구 완료율은 94 % (또는 121 명의 참가자 중 114 명) 였다. 2 및 6 mg/kg/day 의 두 용량 모두의 바모롤론은 바람직한 안전성 및 내약성 프로파일을 나타냈다. 바모롤론 그룹에서, 등급 3 이상의 치료 중 발현된 유해 사례 (TEAE) 또는 연구 중단에 이르는 유해 사례는 관찰되지 않았다. TEAE 의 총수는 프레드니손 ($n = 120$) 보다 바모롤론 2 mg/kg/day (사례 $n = 96$) 및 6 mg/kg/day ($n = 91$) 그룹에서 더 적었다. 임상적으로 관련된 유해 사례 (중간, 심각, 극심, 또는 안전성으로 인해 중단) 의 사전 지정된 분석에서, 바모롤론 6 mg/kg/day 는 프레드니손보다 유의하게 우수하였다 ($n = 6$ 대 $n = 19$, $p = 0.02$).

[0250] 바모롤론은 또한 본 연구에서 검증된 통상적인 코르티코스테로이드로 보고된 바와 같은 성장의 저해를 나타내지 않았다. 바모롤론 6 mg/kg/day 대 프레드니손 0.75 mg/kg/day 는 성장 속도에서 유의한 차이를 나타냈다 ($p = 0.02$). 기준선에서 24 주 까지의 신장 Z 점수의 변화는 프레드니손 그룹에서 성장의 단계적 감소를 나타낸 반면, 6.0 mg/kg/day 바모롤론 그룹은 증가된 성장률을 나타냈다 ($p = 0.02$). 바모롤론 2.0 mg/kg/day 그룹은 전반적으로 안정적인 신장 변화 Z 점수를 나타냈지만, 이것은 프레드니손으로 관찰된 성장의 단계적 감소에 대해서 유의한 수준에 도달하지 않았다. 이들 24 주 데이터는 실시예 3 에서 프레드니손 및 데플라자코트의 성장 안전성 우려의 저해의 부재와 일치하였다.

[0251] 골 대사 회전 바이오마커는 프레드니손이 24 주 째에 모든 골 바이오마커 (오스테오칼신, P1NP 및 CTX) 를 강하게 감소시키는 것을 나타냈다. 대조적으로, 바모롤론은 골 바이오마커를 감소시키지 않았다 (모두 3 개의 바이오마커에 대해서, 바모롤론 2.0 mg/kg 및 6.0 mg/kg 대 프레드니손에 대해 $p < 0.001$) (표 9).

[0252] **표 9.** 이중 맹검 연구 VBP15-004 에서 골 대사 회전 바이오마커

매개변수	프레드니손 0.75 mg (N=24)	바모롤론 2.0 mg (N=17)		바모롤론 6.0 mg (N=23)	
	24 주 째에서 평균 (SEM) 변화	24 주 째에서 평균 (SEM) 변화	프레드니손 과의 차이 (p-값)	24 주 째에서 평균 (SEM) 변화	프레드니손 과의 차이 (p-값)
오스테오칼신 (ng/ml)	-15.2 (2.7)	8.3 (3.1)	23.5 (p<0.001)	1.7 (2.8)	16.9 (p<0.001)
프로콜라겐 1 N-말단 프로펩티드 (P1NP) (ng/mL)	-134 (22)	48 (27)	182 (p<0.001)	-11 (22)	124 (p<0.001)
I 형 콜라겐 C-텔로펩티드 (CTX) (pg/mL)	-300 (43)	177 (52)	477 (p<0.001)	90 (44)	390 (p<0.001)

[0253]

[0254] 전형적으로 코르티코스테로이드에 대한 사전 정의된 AESI 는 24 주의 치료 후에, 바모롤론 치료 대상보다 프레드니손 치료 대상에서 더 높았다 (표 10). 이 차이는 바모롤론 치료 대상 (2.0 및 6.0 mg/kg 용량 그룹에서 각각 16.7 % 및 21.4 %) 에 비해, 프레드니손 치료 대상 (32.3 %) 에서 행동 문제의 더 높은 발생률에 의해 주도되었다 (표 11). 또한, 중간/심각 행동 문제는 1.7 % 의 바모롤론 치료 대상에 비해, 프레드니손 그룹에서의 22.6 % 의 대상에서 보고되었다. 바모롤론은 또한 적어도 중간의 심각도의 TEAE, 극심한 AE, 또는 치료 중단에 이르는 TEAE 로서 전향적으로 정의한 바와 같이, 임상적으로 관련된 TEAE 에 대해서 프레드니손에 비해 우수한 안전성 프로파일을 나타냈다 (표 10). 이것은 또한 바모롤론 비치료 대상에 비해 19.4 % 의 프레드니손 치료 대상에 의해 보고된 임상적으로 관련된 정신의학적 사례와 함께, 행동 관련 AE 에서 바모롤론과 프레드니손 사이의 차이를 반영한다. 참고로, 바모롤론과 프레드니손 사이의 이러한 분명한 차이점은 단지 24 주의 치료 후에 나타났다; 이 짧은 기간 내에 다른 AESI 에 대해 관찰된 경향을 기반으로, FOR-DMD 연구에서 코르티코스테로이드 치료 코호트와 비교할 때, 이 연구에서 더 긴 바모롤론 치료 기간 후에 추가적인 임상적 안전성 차이가 나타날 수 있다고 예상할 수 있다.

[0255] 표 10. 이중 맹검 연구 VBP-004 에서의 유해 사례의 요약

사례 유형	위약 (N=29) n (%); F	PDN 0.75 mg (N=31) n (%); F	VAM 2.0 mg (N=30) n (%); F	VAM 6.0 mg (N=28) n (%); F
모든 TEAE	23 (79.3); 77	26 (83.9); 120	25 (83.3); 96	25 (89.3); 91
심각한 TEAE (CTCAE 등급 ≥ 3)	-	1 (3.2); 1	-	-
사망	-	-	-	-
극심한 유해 사례	-	-	1 (3.3); 1	-
중단으로 이어지는 TEAE	-	1 (3.2); 1	-	-
모든 AESI1	20 (69.0); 45	24 (77.4); 69	20 (66.7); 49	22 (78.6); 52
적어도 중간의 심각도의 AESI[1]	5 (17.2); 5	11 (35.5); 15	2 (6.7); 5	1 (3.6); 1*
임상적으로 관련된 AE2	9 (31.0); 9	13 (41.9); 19	8 (26.7); 11	4 (14.3); 6*

PDN = 프레드니손; VAM = 바모롤론; TEAE = 치료 중 발현된 유해 사례; AESI = 특별 관심의 유해 사례; n (%) 은 하나 이상의 사례를 보고하는 대상의 수 및 백분율을 나타낸다; F = 유해 사례의 빈도 (AE 수)

[1] 11 개의 AESI 범주 (행동 문제, 혈당 관련 문제, 위장 증상, 동맥 혈압 상승, 면역 억제/감염, 피부/모발 변화, 백내장/녹내장, 쿠싱양 특징, 체중 증가, 골절, 성장 둔화) 에 대한 사전 정의된 MedDRA 검색 기준을 기반으로 함

[2] 적어도 중간의 심각도, 극심한 유해 사례 및 중단으로 이어지는 유해 사례

* 재발 사례에 대한 비례 평균 회귀 모델을 기반으로 하는, 즉, 각 대상에 대해 다중 사례를 허용하는 위험 비율에서 프레드니손과의 통계적으로 유의한 차이 ($p<0.05$)

[0256]

[0257] 표 11. 이중 맹검 연구 VBP15-004 에서의 특별 관심의 행동 유해 사례 (AESI)[1]

AESI 그룹 바람직한 용어	PDN 0.75 mg (N=31) n (%); F		VAM 2.0 mg (N=30) n (%); F		VAM 6.0 mg (N=28) n (%); F	
	임의의 심각도	중간/심각	임의의 심각도	중간/심각	임의의 심각도	중간/심각
임의의 행동 AESI	10 (32.3); 16	7 (22.6); 8	5 (16.7); 6	1 (3.3); 1	6 (21.4); 9	-
이상 행동	2 (6.5); 2	1 (3.2); 1	2 (6.7); 2	-	1 (3.6); 1	-
공격성	2 (6.5); 3	2 (6.5); 2	-	-	1 (3.6); 1	-
동요	-	-	-	-	1 (3.6); 1	-
분노	1 (3.2); 1	-	-	-	--	-
불안	-	-	-	-	1 (3.6); 1	-
정서 장애	1 (3.2); 1	1 (3.2); 1	-	-	--	-
이노성	1 (3.2); 1	-	-	-	3 (10.7); 3	-
기분 변화	-	-	-	-	1 (3.6); 1	-
기분 변동	1 (3.2); 2	1 (3.2); 1	-	-	--	-
수면 장애	1 (3.2); 1	1 (3.2); 1	-	-	1 (3.6); 1	-
초기 불면증	1 (3.2); 1	-	-	-	-	-
인격 변화	1 (3.2); 1	1 (3.2); 1	-	-	-	-
수면의 질 저하	-	-	1 (3.2); 1	-	-	-
정신운동 활동항진	3 (9.7); 3	1 (3.2); 1	2 (6.7); 2	-	-	-
피부 열상	-	-	1 (3.3); 1	1 (3.3); 1	-	-

PDN = 프레드니손; VAM = 바모롤론; n (%) 은 하나 이상의 사례를 보고하는 대상의 수 및 백분율을 나타낸다; F = 유해 사례의 빈도 (AE 수)

[1] 연구 VBP-004 에 대한 통계 분석 계획에서 정의한 바와 같이, MedDRA 용어의 사전 정의된 검색을 기반으로 함

[0258]

[0259] 요약하면, 효능에 대해, 바모롤론은 1차 및 4 개의 2차 결과에 대해서 위약에 비해 유의하게 우수하였다. 코르티코스테로이드 부류에 기인한 골 손실은 DMD 소아 환자가 척추 및 장골 골절, 성장 저해, 골 취약성 및 골 감소증에 취약할 수 있게 한다. 이들 효과는 삶의 질에 영향을 미치며, 코르티코스테로이드 치료의 중단, 결과적으로 질환의 진행을 유발할 수 있다. 예비 증거는 또한 바모롤론이 코르티코스테로이드에 비해 행동적 유해 사례에 대해서 개선된 안전성 프로파일을 가진다는 것을 시사한다.

[0260] 이들 데이터는 또한 바모롤론이 2 mg/kg/day 내지 6 mg/kg/day 의 3 배 범위의 용량에 걸쳐 효과적이었다는 것을 나타냈다. 이 범위는 의사가 예를 들어 6 mg/kg/day 의 초기 용량을 처방하고, 6 mg/kg/day 미만 및 2 mg/kg/day 까지 낮출 수 있게 한다. 또한, 안전성 우려가 코르티코스테로이드에 비해 개선되었다. 따라서, 바모롤론은 프레드니손에 필적하는 효능을 갖지만, 코르티코스테로이드로 치료를 제한하는 심각한 골 이환율 없이, 위약에 비해 운동 결과에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 효능을 제공하기 때문에, DMD 치료에 대한 충족되지 않은 의학적 요구를 충족한다. 바모롤론은 코르티코스테로이드 부류에 대한 골 이환율 및 잠재적인 행동 문제로부터 DMD 소년을 보호할 것이다.

[0261] 기타 구현예

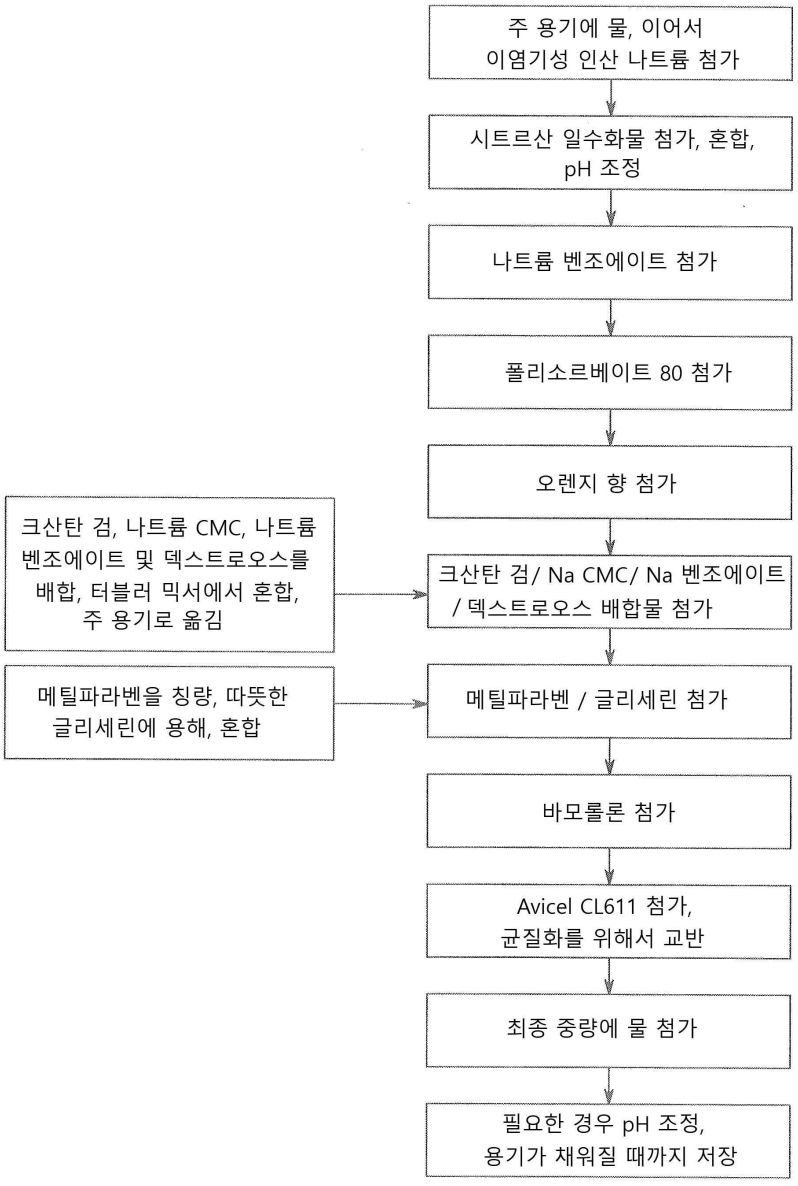
[0262] 상기에서 기술한 상세한 설명은 당업자가 본 발명을 실시하는 것을 돕기 위해서 제공된다. 그러나, 본원에

서 기술되고 청구된 개시 내용은 본원에 개시된 특정한 구현예에 의해 범위가 제한되지 않으며, 이는 이들 구현예가 개시 내용의 여러 양태의 예시로서 의도되기 때문이다. 임의의 동등한 구현예가 이러한 개시 내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 실제로, 본원에서 나타내고 기술한 것 외에도, 개시 내용의 다양한 변형이 상기 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이며, 이는 본 발명의 발견의 사상 또는 범위를 벗어나지 않는다.

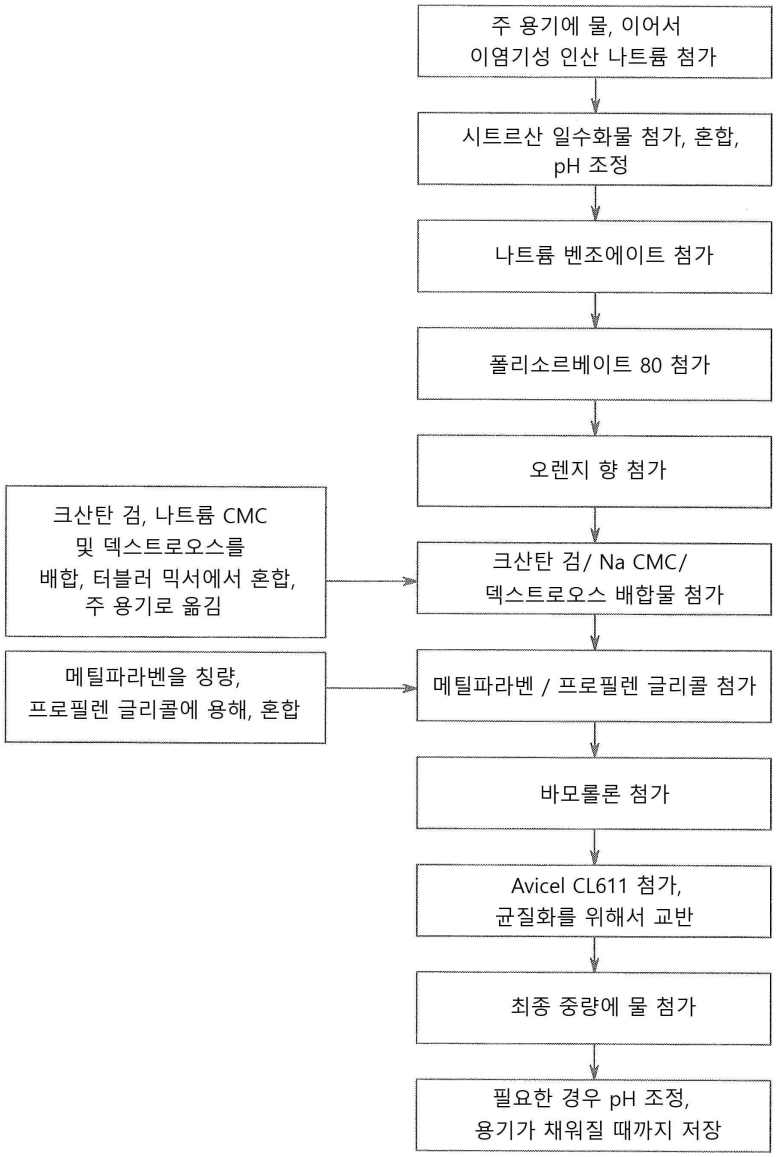
이러한 수정은 또한 첨부된 청구항의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

도면

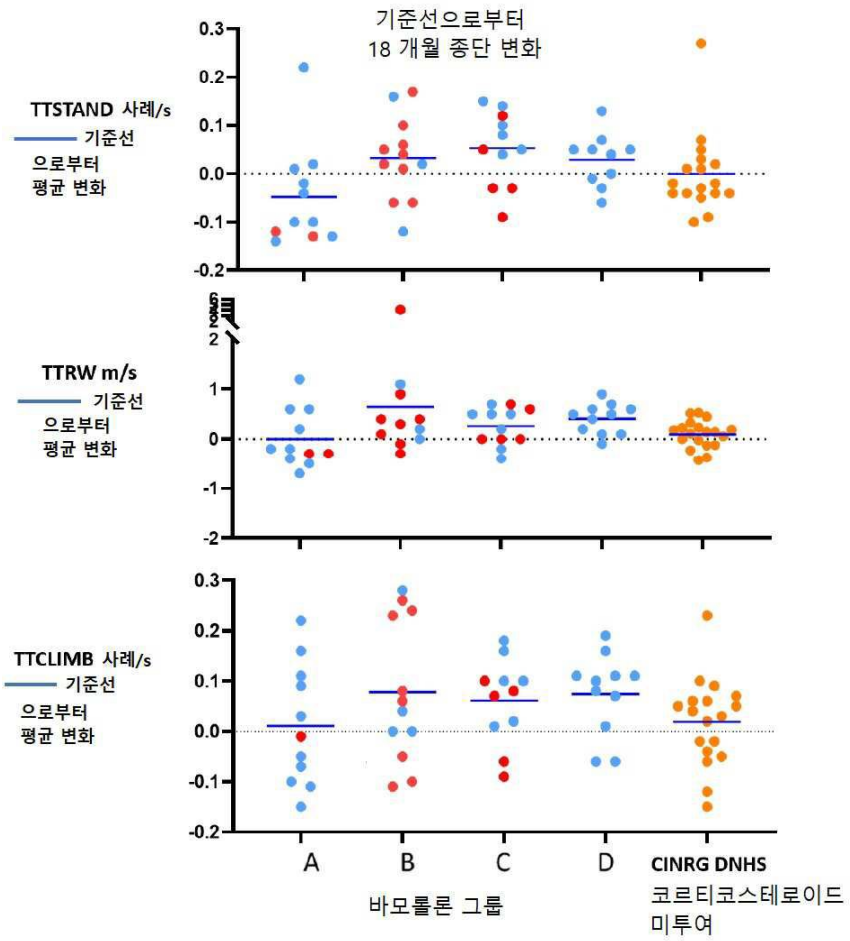
도면1



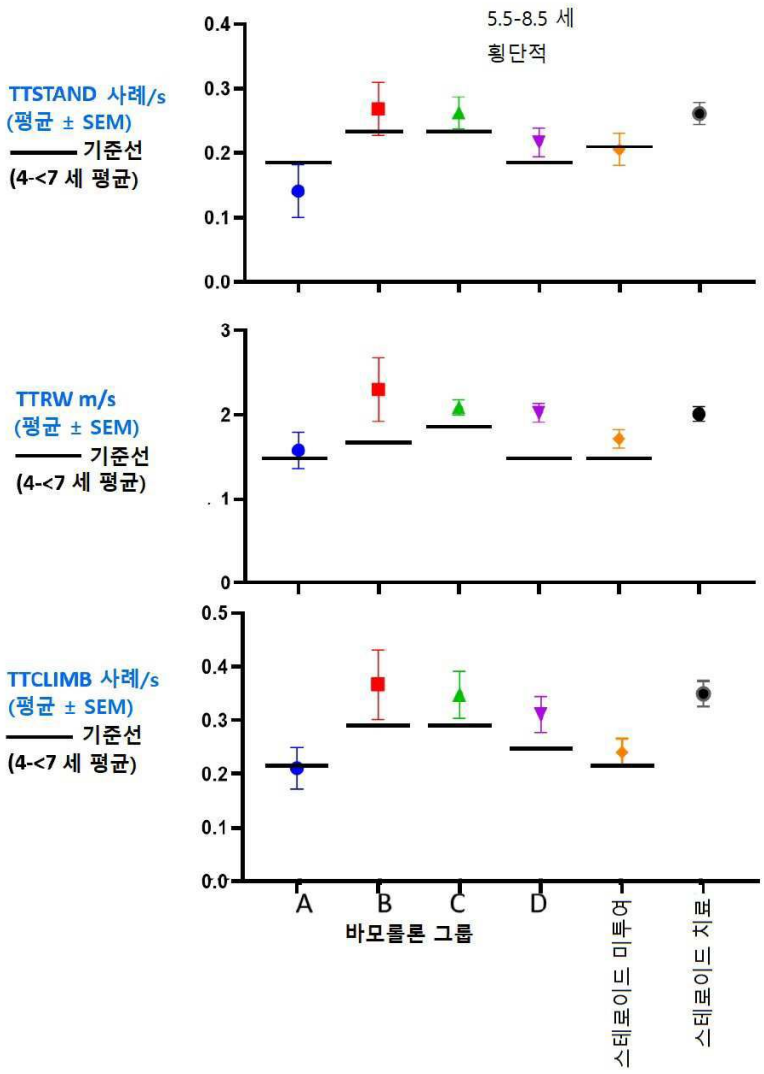
도면2


주 용기에 물, 이어서
이염기성 인산 나트륨 첨가
시트르산 일수화물 첨가, 혼합,
pH 조정
나트륨 벤조에이트 첨가
폴리소르베이트 80 첨가
오렌지 향 첨가
크산탄 검, 나트륨 CMC
및 덱스트로오스를
배합, 터블러 믹서에서 혼합,
주 용기로 옮김
크산탄 검/ Na CMC/
덱스트로오스 배합물 첨가
메틸파라벤을 칭량,
프로필렌 글리콜에 용해, 혼합
메틸파라벤 / 프로필렌 글리콜 첨가
바모롤론 첨가
Avicel CL611 첨가,
균질화를 위해서 교반
최종 중량에 물 첨가
필요한 경우 pH 조정,
용기가 채워질 때까지 저장

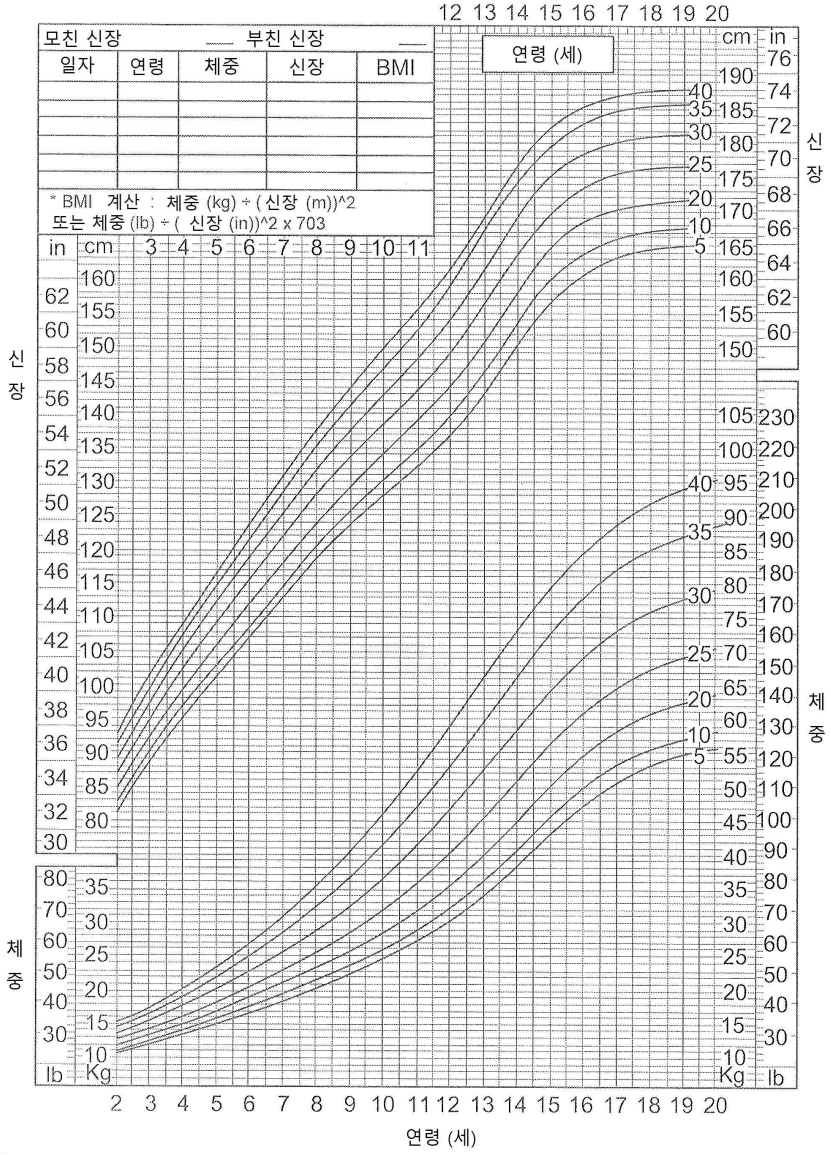
도면3


기준선으로부터
18 개월 종단 변화
TTSTAND 사례/s
기준선
으로부터
평균 변화
TTRW m/s
기준선
으로부터
평균 변화
TTCLIMB 사례/s
기준선
으로부터
평균 변화
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
6
2
1
0
-1
-2
A
B
C
D
CINRG DNHS
바모롤론 그룹
코르티코스테로이드
미투여

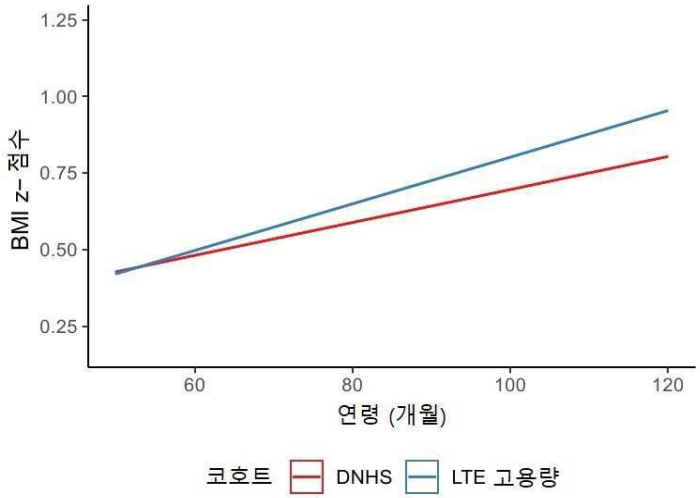
도면4


5.5-8.5 세
횡단적
TTSTAND 사례/s
(평균 ± SEM)
기준선
(4-<7 세 평균)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
TTRW m/s
(평균 ± SEM)
기준선
(4-<7 세 평균)
3
2
1
0
TTCLIMB 사례/s
(평균 ± SEM)
기준선
(4-<7 세 평균)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
A
B
C
D
바모롤론 그룹
스테로이드 미투여
스테로이드 치료

도면5


모친 신장
부친 신장
일자
연령
체중
신장
BMI
* BMI 계산 : 체중 (kg) ÷ (신장 (m))^2
또는 체중 (lb) ÷ (신장 (in))^2 x 703
연령 (세)
신장
체중
연령 (세)

도면6


BMI z-점수
연령 (개월)
코호트
DNHS
LTE 고용량

도면7

