

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0042113

(43) 공개일자 2022년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/712 (2006.01) A61K 31/7125 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01) G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/712 (2013.01)

A61K 31/7125 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7001151

(22) 출원일자(국제) 2022년07월16일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년01월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/042312

(87) 국제공개번호 WO 2021/016032

국제공개일자 2021년01월28일

(30) 우선권주장

62/876,360 2019년07월19일 미국(US)

(71) 출원인

바이오젠 엠에이 인코포레이티드

미국 02142 매사추세츠주 캄브리지 비니 스트리트 225

(72) 발명자

러브데이 케네스 스위프

미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

바이 핑주 주디

미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

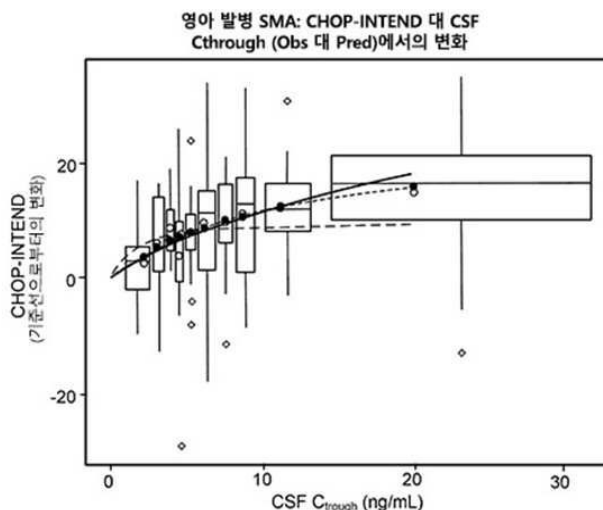
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 척수성 근위축증의 치료 또는 예방 방법

(57) 요약

척수성 근위축증의 치료 또는 예방 방법이 특징화된다. 효과적인 복용법이 특정된다. 바이오마커 및 키트도 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 21/00 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

C12N 15/113 (2013.01)

G01N 33/6896 (2013.01)

C12N 2310/11 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/346 (2013.01)

C12N 2320/33 (2013.01)

C12N 2320/34 (2013.01)

(72) 발명자

이스트 릴리

미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

파월 월든 알

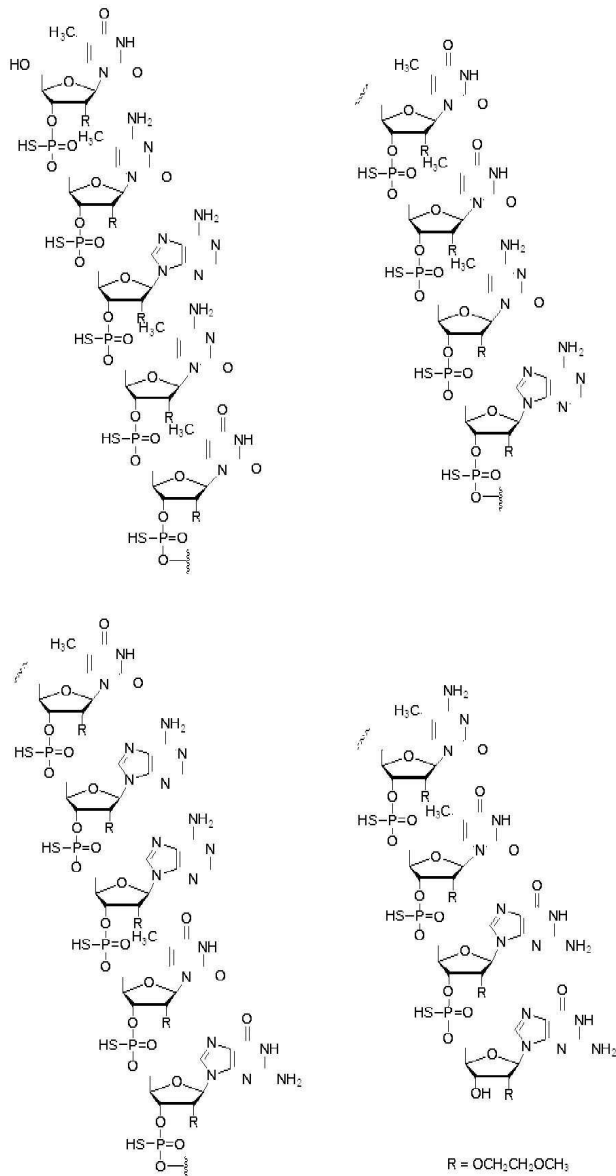
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

명세서

청구범위

청구항 1

필요로 하는 인간 대상체에서 척수성 근위축증(SMA; spinal muscular atrophy)을 치료하는 방법으로서, 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염의 적어도 2회 로딩 용량을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고:



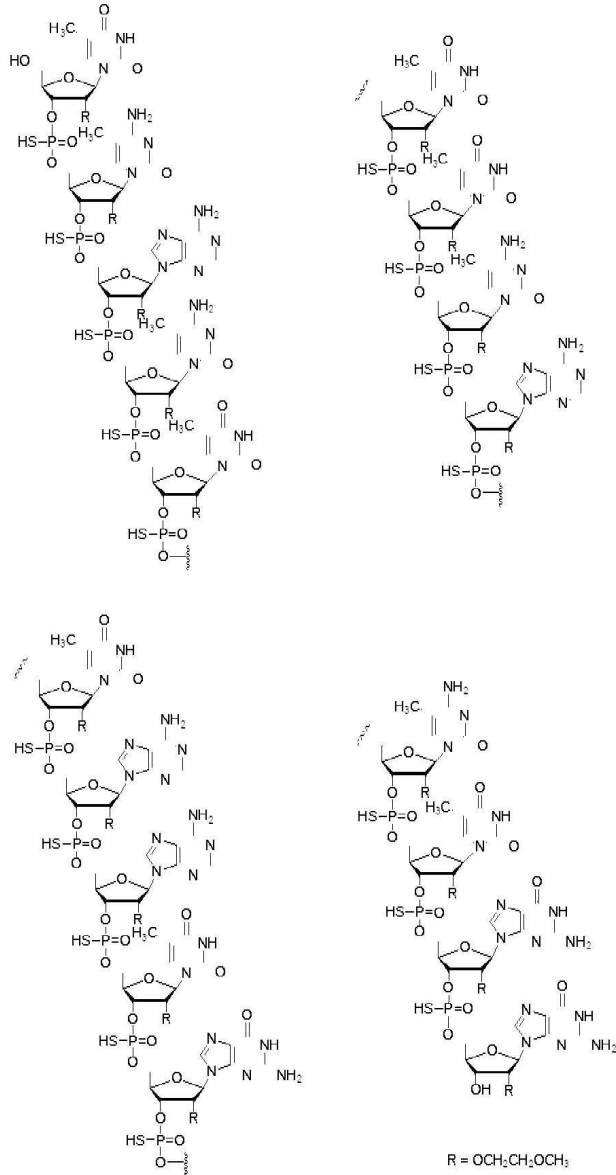
상기 방법은 척수강내 주사(intrathecal injection)에 의해 상기 인간 대상체에게:

- (i) 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량; 및
- (ii) 상기 제1 로딩 용량의 투여 후 약 10일 내지 20일에 투여되는, 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

SMN 단백질 결핍과 관련된 염색체 5q의 돌연변이를 갖는 인간 대상체에서 엑손 7을 함유하는 생존 운동 뉴런-2(SMN2) 메신저 리보핵산(mRNA)의 수준을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합

물 또는 그 염을 적어도 2회 로딩 용량으로 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계:



상기 방법은 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게:

- (i) 상기 안티센스 화합물 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량; 및
- (ii) 상기 제1 로딩 용량의 투여 후 약 10일 내지 20일에 투여되는, 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 1회의 유지 용량을 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 적어도 1회의 유지 용량은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 상기 제2 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 시작하여 그 후 약 4개월 마다 한 번씩 계속되는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 유지 용량들을 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 유지 용량 각각은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 제2 로딩 용량은 상기 제1 로딩 용량의 투여 후 약 14일에 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게:

(iii) 상기 제2 로딩 용량의 투여 후 약 10일 내지 20일에 투여되는, 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제3 로딩 용량; 및

(iv) 상기 제3 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 시작하여 그후 매 4개월 마다 한 번씩 계속되는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 유지 용량들을 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 유지 용량 각각은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 제2 로딩 용량은 상기 제1 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여되고, 상기 제3 로딩 용량은 상기 제2 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게:

(iii) 상기 제2 로딩 용량의 투여 후 약 10일 내지 20일에 투여되는, 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제3 로딩 용량; 및

(iv) 상기 제3 로딩 용량의 투여 후 약 10일 내지 20일에 투여되는, 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제4 로딩 용량; 및

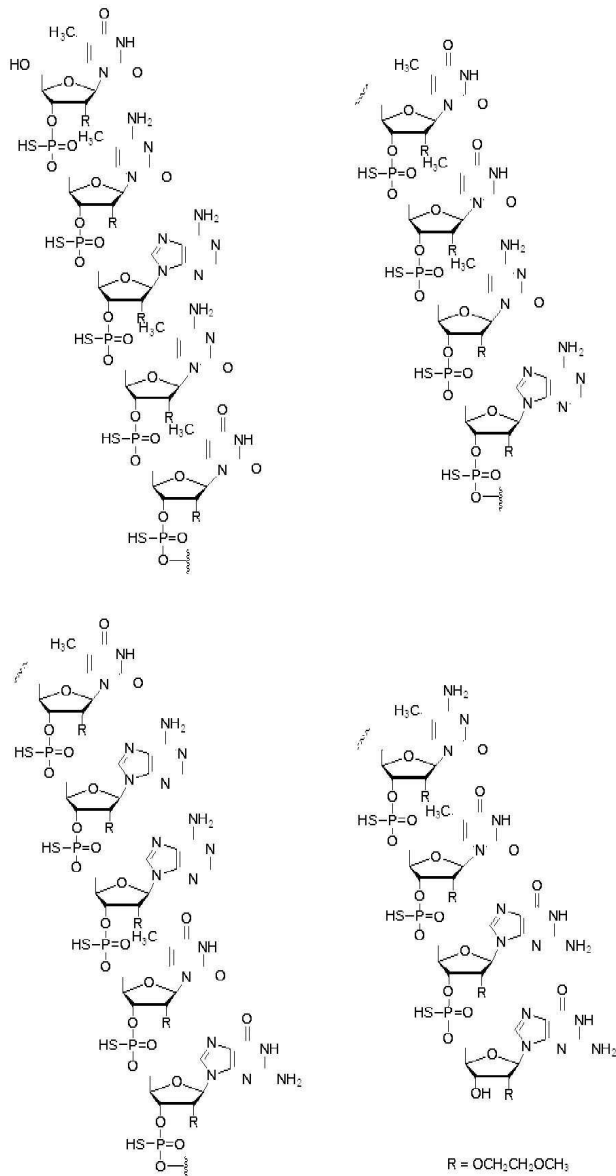
(v) 상기 제4 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 시작하여 그후 매 4개월 마다 한 번씩 계속되는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 유지 용량들을 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 유지 용량 각각은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 제2 로딩 용량은 상기 제1 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여되고, 상기 제3 로딩 용량은 상기 제2 로딩 용량 투여 후 약 14일 후에 투여되고, 상기 제4 로딩 용량은 상기 제3 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여되는, 방법.

청구항 10

필요로 하는 인간 대상체에서 척수성 근위축증(SMA)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고:

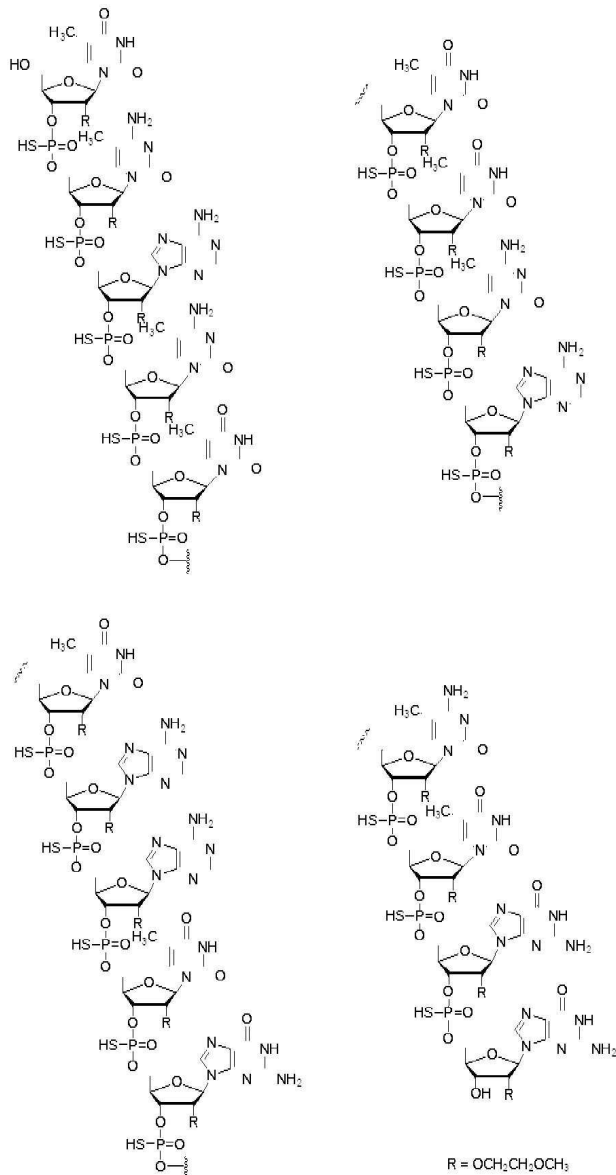


상기 인간 대상체는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았고, 상기 1회 이상의 사전 투여된 용량은 상기 안티센스 화합물의 약 12 mg에 해당하였으며, 상기 방법은 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게:

- (i) 상기 안티센스 화합물 약 12 mg에 해당하는 최종 사전 투여 용량의 투여 후 약 4개월에 투여되는, 상기 안티센스 화합물 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 로딩 용량; 및
- (ii) 상기 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 시작하여 그후 매 4개월 마다 한 번씩 계속되는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 유지 용량들을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 유지 용량 각각은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 11

SMN 단백질 결핍과 관련된 염색체 5q의 돌연변이를 갖는 인간 대상체에서 엑손 7을 함유하는 생존 운동 뉴런-2(SMN2) 메신저 리보핵산(mRNA)의 수준을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고:

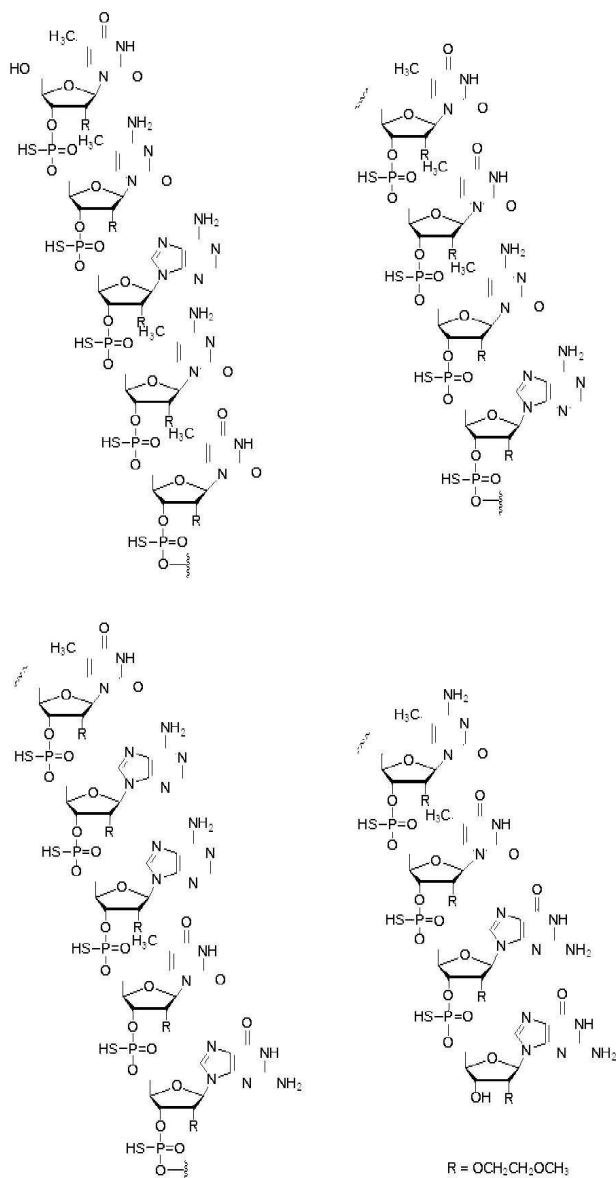


상기 인간 대상체는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았고, 상기 1회 이상의 사전 투여된 용량은 상기 안티센스 화합물의 약 12 mg에 해당하였으며, 상기 방법은 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게:

- (i) 상기 안티센스 화합물 약 12 mg에 해당하는 최종 사전 투여 용량의 투여 후 약 4개월에 투여되는, 상기 안티센스 화합물 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 로딩 용량; 및
- (ii) 상기 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 시작하여 그후 매 4개월 마다 한 번씩 계속되는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 유지 용량들을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 유지 용량 각각은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 12

필요로 하는 인간 대상체에서 척수성 근위축증(SMA)을 치료하는 방법으로서, 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고:

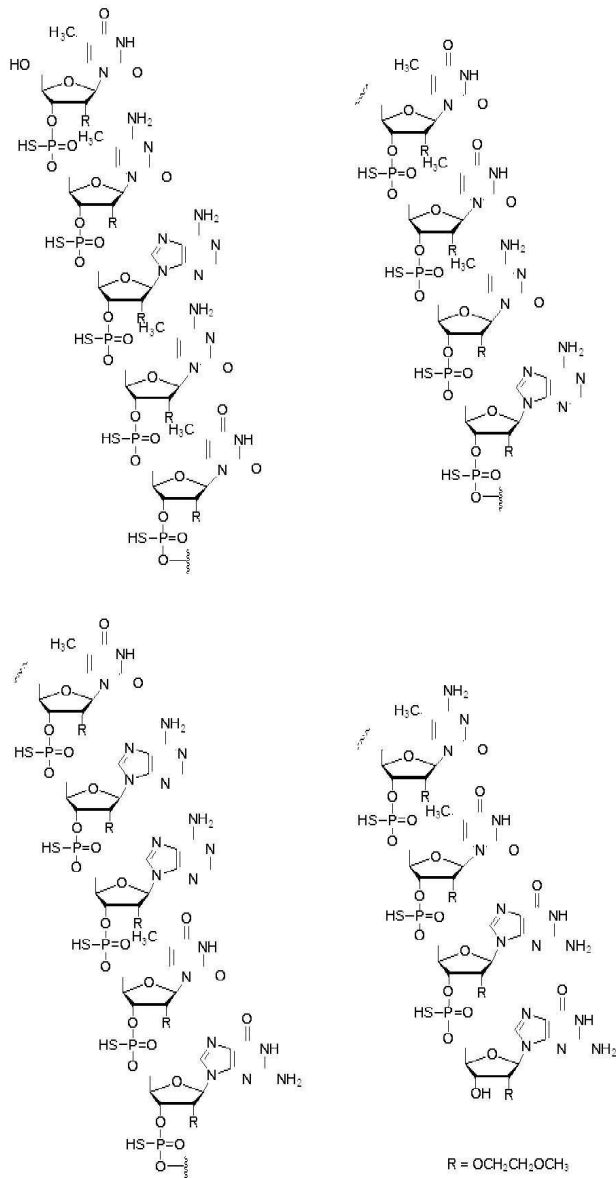


상기 인간 대상체는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았고, 상기 1회 이상의 사전 투여된 용량은 상기 안티센스 화합물의 약 12 mg에 해당하였으며, 상기 방법은 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게;

- (i) 상기 안티센스 화합물 약 12 mg에 해당하는 최종 사전 투여 용량의 투여 후 약 4개월에 투여되는, 상기 안티센스 화합물 약 28 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량;
- (ii) 상기 제1 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 투여되는, 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량; 및
- (iii) 상기 제2 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 시작하여 그후 매 4개월 마다 한 번씩 계속되는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 유지 용량들을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 유지 용량 각각은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 13

SMN 단백질 결핍과 관련된 염색체 5q의 돌연변이를 갖는 인간 대상체에서 엑손 7을 함유하는 생존 운동 뉴런-2(SMN2) 메신저 리보핵산(mRNA)의 수준을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고:



상기 인간 대상체는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았고, 상기 1회 이상의 사전 투여된 용량은 상기 안티센스 화합물의 약 12 mg에 해당하였으며, 상기 방법은 척수강내 주사에 의해 상기 인간 대상체에게:

- (i) 상기 안티센스 화합물 약 12 mg에 해당하는 최종 사전 투여 용량의 투여 후 약 4개월에 투여되는, 상기 안티센스 화합물 약 28 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량;
- (ii) 상기 제1 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 투여되는, 상기 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량; 및
- (iii) 상기 제2 로딩 용량의 투여 후 약 4개월에 시작하여 그후 매 4개월 마다 한 번씩 계속되는 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 유지 용량들을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 유지 용량 각각은 상기 안티센스 화합물의 약 28 mg에 해당하는, 방법.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 안티센스 화합물 또는 그 염의 적어도 5회 용량을 사전에 투여받았고, 상기 사전에 투여된 적어도 5회 용량 각각은 상기 안티센스 화합물 약 12 mg에 해당하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 (i) I형 SMA; (ii) II형 SMA; (iii) III형 SMA; 또는 (iv) IV형 SMA를 갖는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 SMA에 대한 전증상을 갖는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 척추 마취 바늘을 사용하여 상기 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여받는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 화합물 또는 그 염은 5.0 mL의 주사 볼륨으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 안티센스 화합물 또는 그 염은 PBS(phosphate buffered saline)에 용해되는, 방법.

청구항 20

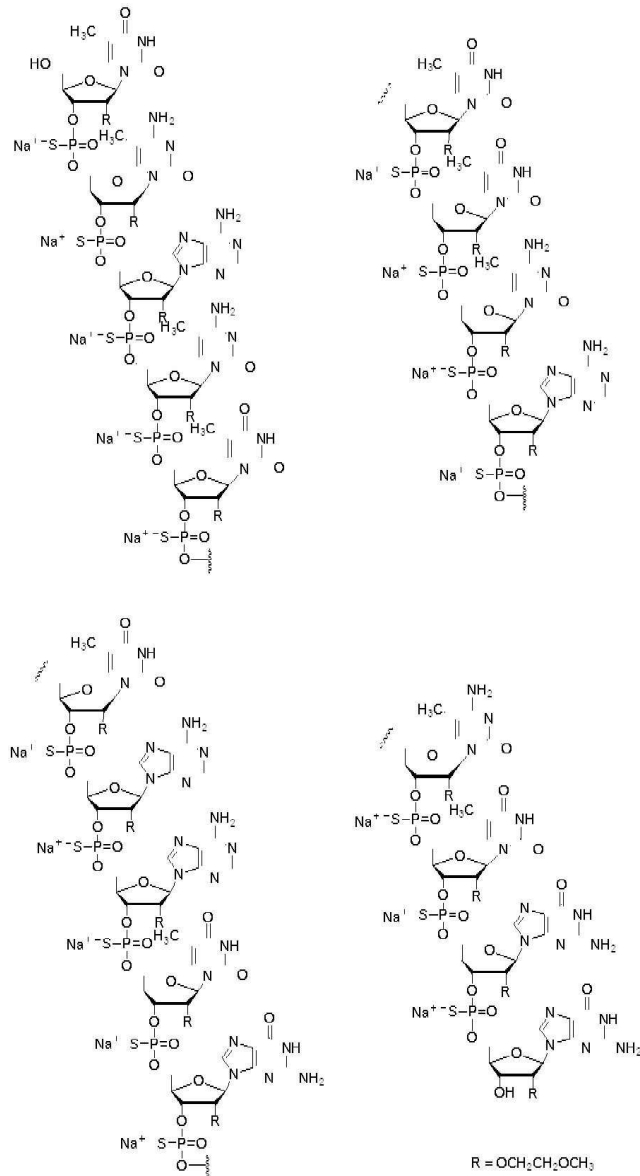
제18항에 있어서, 상기 안티센스 화합물 또는 그 염은 인공 뇌척수액(aCSF; artificial cerebrospinal fluid)에 용해되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 화합물의 염은 나트륨 염인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 화합물의 염은 하기 구조를 갖는, 방법.



청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 치료 개시 전 및/또는 후에 상기 인간 대상체에서 신경섬유 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

치료 개시 전에 상기 인간 대상체로부터 획득된 제1 상기 생물학적 샘플에서 제1 신경섬유 수준을 측정하는 단계;

선행하는 항들 중 어느 한 항에 따라 상기 안티센스 화합물 또는 그 염을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계; 및

상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 모든 로딩 용량들 및 적어도 하나의 유지 용량을 투여한 후 상기 인간 대상체로부터 획득된 제2 생물학적 샘플에서 적어도 하나의 후속 신경섬유 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제 23 항에 있어서,

치료 개시 전에 상기 인간 대상체로부터 획득된 제1 상기 생물학적 샘플에서 제1 신경섬유 수준을 측정하는 단계;

선행하는 항들 중 어느 한 항에 따라 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계; 및

상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 상기 제1 로딩 용량을 투여한 후 상기 인간 대상체로부터 획득된 생물학적 샘플에서 적어도 하나의 후속 신경섬유 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제23항에 있어서,

치료 개시 전에 상기 인간 대상체로부터 획득된 제1 상기 생물학적 샘플에서 제1 신경섬유 수준을 측정하는 단계;

선행하는 항들 중 어느 한 항에 따라 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량 및 제2 로딩 용량을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계; 및

상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 상기 제1 로딩 용량 및 상기 제2 로딩 용량을 투여한 후 상기 인간 대상체로부터 획득된 생물학적 샘플에서 적어도 하나의 후속 신경섬유 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 신경섬유 수준은 상기 제1 신경섬유 수준에 비해 적어도 50%만큼 감소되는, 방법.

청구항 28

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 후속 신경섬유 수준은 상기 제1 신경섬유 수준과 동일하거나 또는 그 이상이고, 상기 방법은 상기 안티센스 화합물 또는 그 염의 추가 용량을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경섬유는 신경섬유 중쇄(heavy chain)(NF-H), 중간/중간쇄(medium/intermediate chain)(NF-M), 또는 경쇄(light chain)(NF-L)인, 방법.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 생물학적 샘플 및 상기 제2 생물학적 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 또는 뇌척수액인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 출원된 미국 임시 출원 제62/876,360호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 척추성 근위축증(spinal muscular atrophy)의 치료 및 예방 방법 및 효과적인 복용법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 척수성 근위축증(SMA)은 척수의 전각(anterior horn)에 있는 척수 운동 뉴런의 손실로 인해 사지와 몸통의 수의 근이 위축되는 것을 특징으로 하는 유전적 신경퇴행성 장애(genetic, neurodegenerative disorder)이다. SMA는 조기 발병의 상염색체 열성 질환(autosomal recessive disease)이며 100,000명당 8.5 내지 10.3명의 발병률을 보이며, 미국에서 유아 사망률의 가장 흔한 단일 유전적 원인이자 소아 이환율의 주요 원인이다. SMA의 자연사는 발병 연령 및 달성된 운동 능력에 따라 달라지는 4가지 주요 표현형을 포함한다. I형 SMA(영아 발병 SMA)는 출생 시 또는 6개월 이내에 발병하는 가장 심각한 형태이며 일반적으로 2년 이내에 사망한다. I형 SMA 아동은 앉거나 걷지 못한다. 후기 발병 SMA는 II형 및 III형 SMA로 나뉠 수 있다. II형 SMA(6개월에서 18개월 사이)는 중간 형태이며, 이 환자들은 앉을 수 있지만 서거나 걷지는 못한다. III형 SMA 환자는 통상적으로 18개월 이후에 SMA를 발현하고 앉고 걸을 수 있지만 심각해지면서 점점 더 장애가 될 수 있다. 성인 발병 SMA 또는 IV형 SMA 환자는 18세 이후에 발병하며 정상적인 기대 수명을 갖는다.

[0006] SMA의 분자적 기초는 snRNP 생합성 및 재활용에 관여하는 것으로 생각되는 다중 단백질 복합체의 일부인 단백질을 암호화하는 생존 운동 뉴런 유전자 1(SMN1)의 두 복사본의 손실이다. 거의 동일한 유전자인 SMN2가 염색체 5q13의 중복 영역에 존재하며 질병의 중증도를 조절한다. 정상적인 SMN1 유전자의 발현은 오로지 생존 운동 뉴런(SMN; survival motor neuron) 단백질의 발현만을 초래한다. SMN1 및 SMN2는 동일한 단백질을 코딩할 가능성이 있지만, SMN2는 엑손 7의 +6 위치에 번역적으로 침묵하는 돌연변이를 포함하고 있어 SMN2 전사체에 엑손 7의 비효율적 포함을 초래한다. 따라서, SMN2의 우세한 형태는 불안정하고 비활성인 엑손 7이 없는 절단 버전이다 (Cartegni and Krainer, Nat. Genet., 30:377-384 (2002)). SMN2 유전자의 발현은 SMN 단백질의 대략 10-20% 및 불안정한/비기능적 SMNdelta7 단백질의 80-90%를 초래한다. SMN 단백질은 스플라이세오솜(spliceosome)의 조립 시에 잘 정렬된 역할을 하며 또한 뉴런의 축삭(axon)과 신경 말단에서 mRNA 트래피킹을 매개할 수 있다.

[0007] 인간은 SMN2 유전자의 가변 카피 수(0 내지 8개의 카피)를 갖는다. SMA 환자에게서 발현된 SMN2 카피의 수와 그로 인한 전장 SMN 단백질의 양은 SMA 질병 중증도와 상관관계가 있으므로 SMN2는 질병 표현형의 핵심 수정자이다.

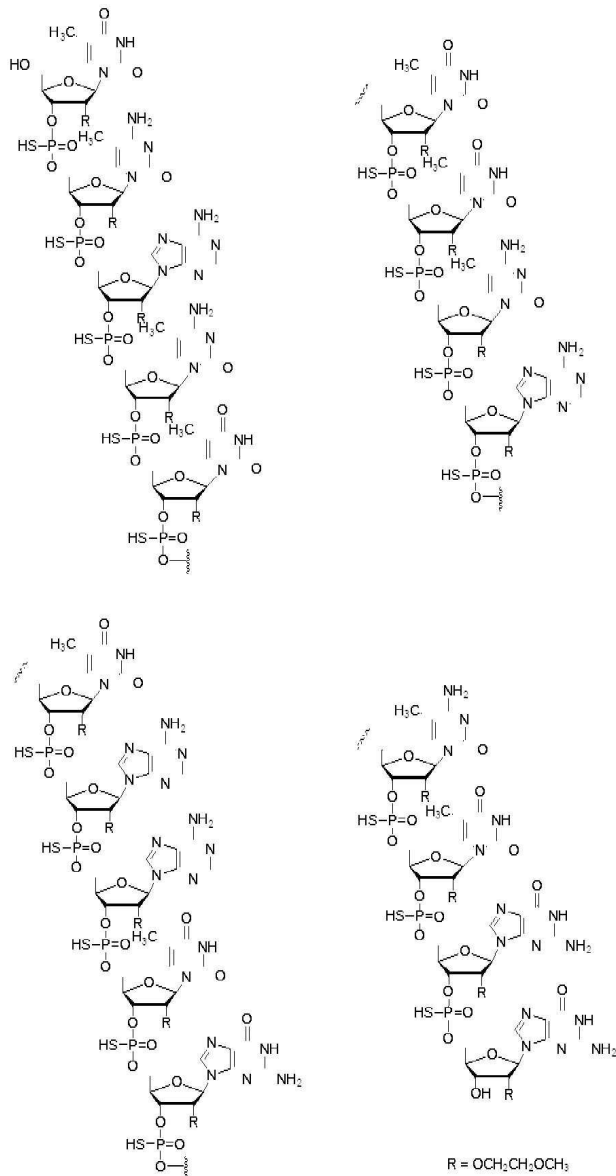
[0008] 안티센스 기술은 대안적인 스플라이스 생성물을 포함하여 1종 이상의 특정 유전자 생성물들의 발현을 조절하는 효율적인 수단이며, 수많은 치료제, 진단, 및 연구 응용 분야에서 고유하게 유용하다. 안티센스 기술의 원리는 표적 핵산에 하이브리드화하는 안티센스 화합물이 수많은 안티센스 메커니즘들 중 하나를 통해 전사, 스플라이싱 또는 번역과 같은 유전자 발현 활성을 조절한다는 것이다. 안티센스 화합물의 서열 특이성은 이들을 표적 검증 및 유전자 작용화를 위한 도구뿐만 아니라 질병과 관련된 유전자의 발현을 선택적으로 조절하는 치료제로서 매우 매력적이다. SMN2 프리-mRNA에 상보적인 특정 안티센스 화합물은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 WO 2007/002390를 참조하자.

[0009] SPINRAZA® 는 미국, 유럽 및 기타 국가 및 지역에서 전 세계적으로 소아 및 성인 환자의 SMA 치료를 위해 12 mg의 권장 용량으로 승인된 안티센스 화합물이다. 승인된 12 mg 용량에서, SPINRAZA®는 강력한 안전성 프로파일을 갖고 SMA 환자에게 엄청난 이점을 제공했다. 특히 가장 심각한 형태의 SMA 환자에게 조기 개입의 중요성과 관련하여, 출원인은 SMA 환자에게 보다 빠른 달성 및 더 높은 농도의 SPINRAZA® 유지가 유익할 것이라고 생각했다.

발명의 내용

[0010] 본 출원은 SMA를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 (승인된 SPINRAZA® 투약 요법에 비해) SMA 환자에서 더 높은 안티센스 화합물 농도를 신속하게 달성 및 유지하여 이에 따라 치료의 효능을 추가로 향상시키는 본원에 기재된 안티센스 화합물에 대한 투약 요법을 특징으로 한다.

[0011] 일 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에 대해 척수성 근위축증(SMA)을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염의 적어도 2회의 로딩 용량을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



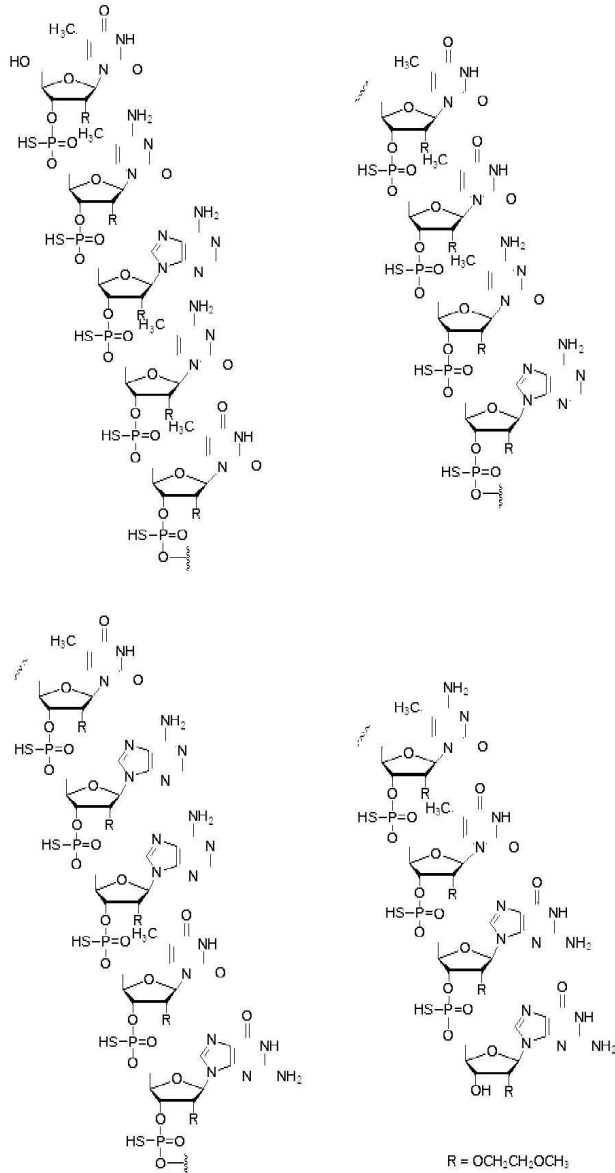
[0012]

[0013]

투여는 척수강내 주사(intrathecal injection)(예를 들어, 척수관 볼루스 주사)에 의한 것이며, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량; 및 제1 로딩 용량의 투여 이후에 약 10 내지 20일(예를 들어, 약 10 내지 18일, 약 12 내지 16일, 또는 약 14일) 동안 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0014]

다른 양태에서, 본 개시내용은 SMN 단백질 결핍과 관련된 염색체 5q에 돌연변이가 있는 인간 대상체에서 엑손 7을 함유하는 생존 운동 뉴런-2(SMN2) 메신저 리보핵산(mRNA)의 수준을 증가시키는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염의 적어도 2회의 로딩 용량을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



[0015]

[0016]

투여는 척수강내 주사(intrathecal injection)(예를 들어, 척수관 볼루스 주사)에 의한 것이며, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량; 및 제1 로딩 용량의 투여 이후에 약 10 내지 20일(예를 들어, 약 10 내지 18일, 약 12 내지 16일, 또는 약 14일) 동안 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0017]

일부 경우에서, 전술한 방법은 적어도 1회의 유지 용량을 척수강내 주사(예를 들어, 척수관 볼루스 주사)에 의해 인간 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 적어도 1회의 유지 용량은 약 28 mg의 안티센스 화합물에 해당한다.

[0018]

일부 경우에서, 전술한 방법은 제2 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 시작하여 그 이후에도 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)간 한 번 계속되는 본 명세서에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 척수강내 주사(예를 들면, 척수관 볼루스 주사) 유지 용량을 인간 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 각 유지 용량은 약 28 mg의 안티센스 화합물에 해당한다.

[0019]

일부 경우에서, 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여된다. 일부 경우에서, 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 투여 후 14일에 투여된다.

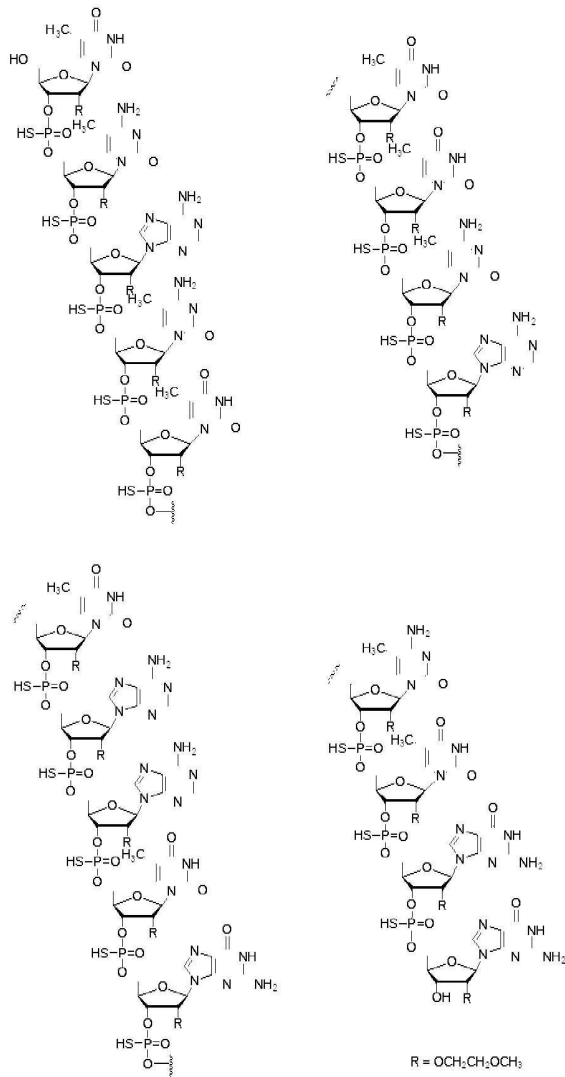
[0020]

특정 경우에서, 전술한 방법은 제2 로딩 용량의 투여 이후에 약 10 내지 20일(예를 들어, 약 10 내지 18일, 약 12 내지 16일, 또는 약 14일)에 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화

합물 또는 그 염의 제3 로딩 용량; 및 제3 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 시작하여 그 이후에도 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5 개월; 또는 약 4 개월)마다 한 번씩 계속되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 유지 용량을 척수강내 주사(예를 들어, 척수강내 볼루스 주사)에 의해 인간 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 각각의 유지 용량은 약 28 mg의 안티센트 화합물에 해당한다. 일부 경우에서, 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여되고, 제3 로딩 용량은 제2 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여된다. 특정 경우에서, 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 투여 후 14일에 투여되고, 제3 로딩 용량은 제2 로딩 용량 투여 후 14일에 투여된다.

[0021] 일부 경우에서, 전술한 방법은 제2 로딩 용량의 투여 후 약 10 내지 20일(예를 들어, 약 10 내지 18일, 약 12 내지 16일, 또는 약 14일)에 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제3 로딩 용량; 제3 로딩 용량의 투여 후 약 10 내지 20일(예를 들어, 약 10 내지 18일, 약 12 내지 16일, 또는 약 14일)에 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제4 로딩 용량; 및 제4 로딩 용량의 투여 후 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 시작하여 그 이후에도 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5 개월; 또는 약 4 개월)마다 한 번씩 계속되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 유지 용량을 척수강내 주사(예를 들어, 척수강내 볼루스 주사)에 의해 인간 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 각각의 유지 용량은 약 28 mg의 안티센트 화합물에 해당한다. 일부 경우에서, 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여되고, 제3 로딩 용량은 제2 로딩 용량 투여 후 약 14일 후에 투여되고, 제4 로딩 용량은 제3 로딩 용량 투여 후 약 14일에 투여된다. 다른 경우, 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 투여 후 14일에 투여되고, 제3 로딩 용량은 제2 로딩 용량 투여 후 14일 후에 투여되고, 제4 로딩 용량은 제3 로딩 용량 투여 후 14일에 투여된다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



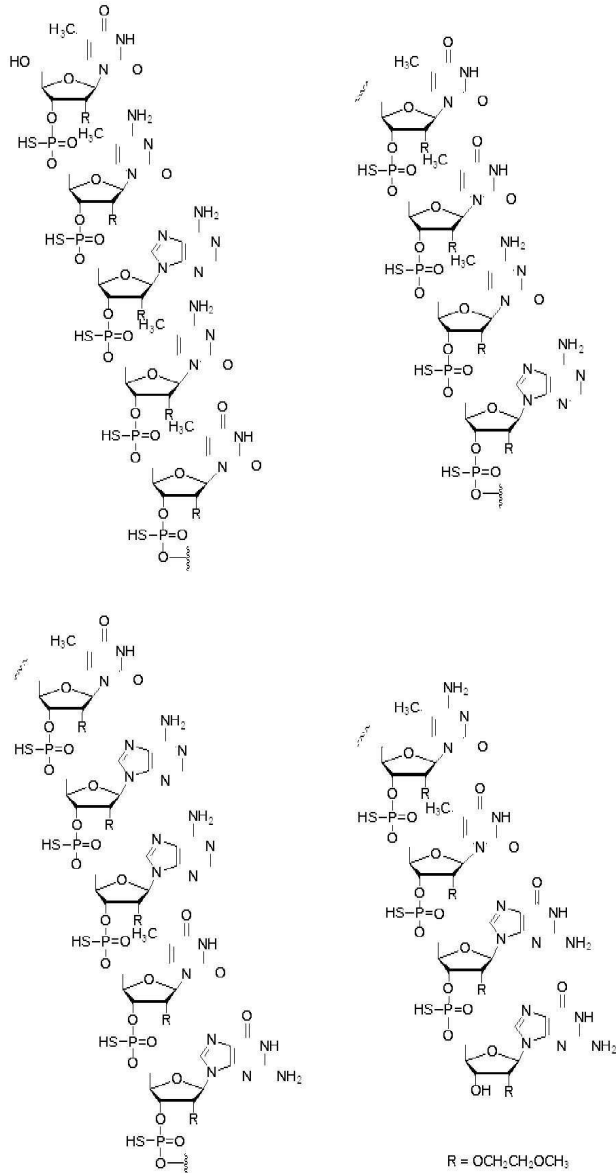
[0023]

[0024]

치료 중인 인간 대상체는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았으며, 여기서 1회 이상의 사전에 투여된 용량은 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당된다. 이 방법은, 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 마지막으로 사전에 투여된 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 로딩 용량; 및 그 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 시작하여 그 이후에도 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5 개월; 또는 약 4 개월)마다 한 번씩 계속되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 유지 용량을 척수강내 주사(예를 들어, 척수강내 볼루스 주사)에 의해 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 유지 용량은 약 28 mg의 안티센트 화합물에 해당한다.

[0025]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 SMN 단백질 결핍과 관련된 염색체 5q에 돌연변이를 갖는 인간 대상체에서 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA의 수준을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



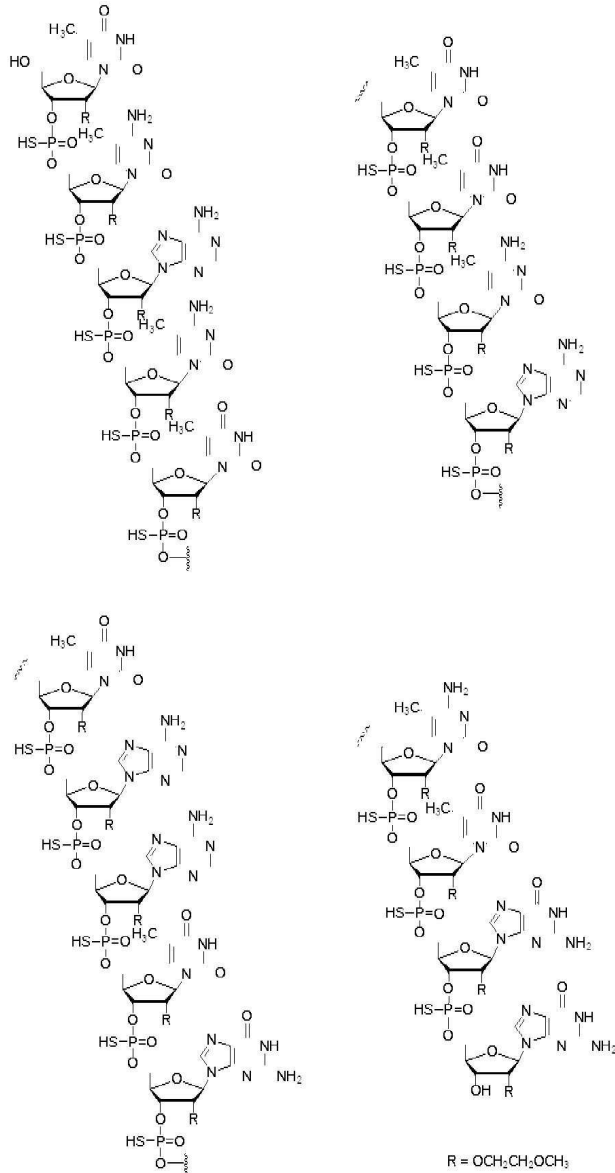
[0026]

[0027]

인간 대상체는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았으며, 여기서 1회 이상의 사전에 투여된 용량은 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당된다. 이 방법은, 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 마지막으로 사전에 투여된 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 로딩 용량; 및 그 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 시작하여 그 이후에도 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5 개월; 또는 약 4 개월)마다 한 번씩 계속되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 유지 용량을 척수강내 주사(예를 들어, 척수강내 볼루스 주사)에 의해 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 유지 용량은 약 28 mg의 안티센트 화합물에 해당한다.

[0028]

다른 양태에서, 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 척추성 근위축증(SMA)을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



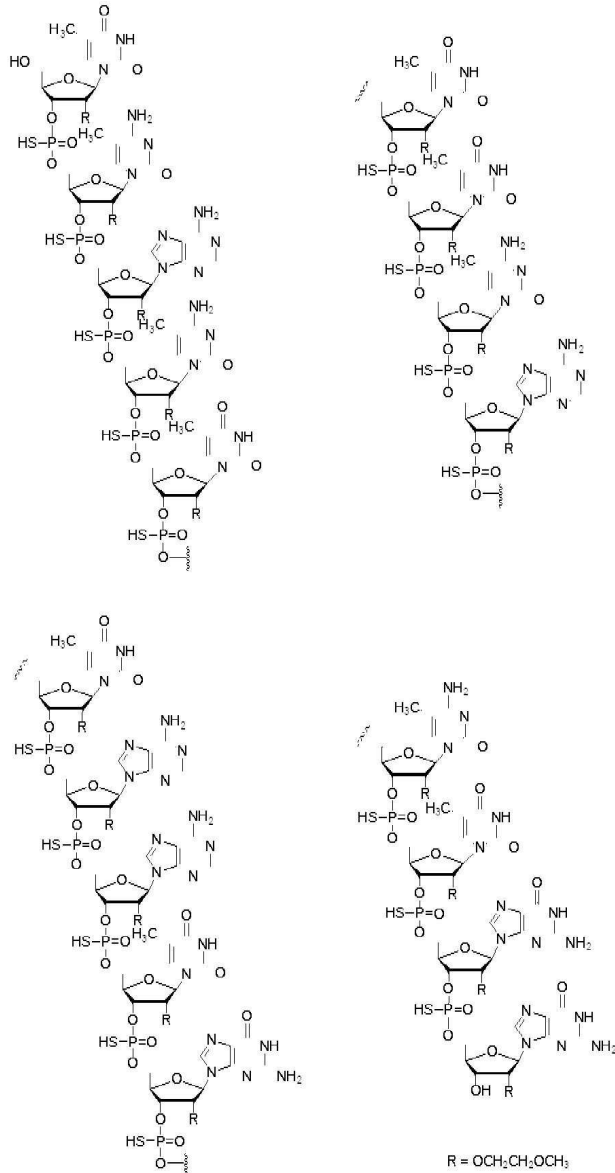
[0029]

[0030]

인간 대상체는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았으며, 여기서 1회 이상의 사전에 투여된 용량은 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당된다. 이 방법은: 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 마지막으로 사전에 투여된 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 투여되는, 약 28 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량; 제1 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 및 그 염의 제2 로딩 용량; 및 제2 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 시작하여 그 이후에도 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5 개월; 또는 약 4 개월)마다 한 번씩 계속되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 유지 용량을 척수강내 주사(예를 들어, 척수강내 볼루스 주사)에 의해 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 유지 용량은 약 28 mg의 안티센트 화합물에 해당한다.

[0031]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 SMN 단백질 결핍과 관련된 염색체 5q에 돌연변이를 갖는 인간 대상체에서 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA의 수준을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 하기 구조를 갖는 안티센스 화합물 또는 그 염을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



[0032]

[0033]

인간 대상체는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 용량을 사전에 투여받았으며, 여기서 1회 이상의 사전에 투여된 용량은 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당된다. 이 방법은: 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 마지막으로 사전에 투여된 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 투여되는, 약 28 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량; 제1 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 투여되는, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량; 및 제2 로딩 용량의 투여 이후에 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5개월; 또는 약 4개월)에 시작하여 그 이후에도 약 3 내지 6개월(예를 들어, 약 4 내지 5 개월; 또는 약 4 개월)마다 한 번씩 계속되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 유지 용량을 척수강내 주사(예를 들어, 척수강내 볼루스 주사)에 의해 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 유지 용량은 약 28 mg의 안티센트 화합물에 해당한다.

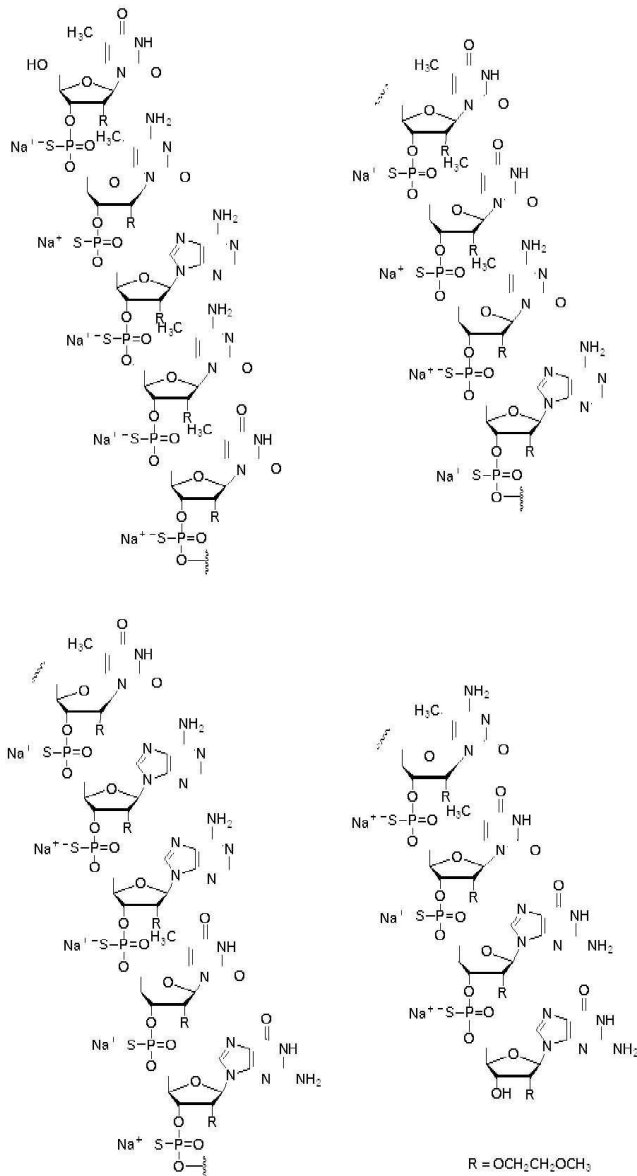
[0034]

일부 경우에서, 인간 대상체는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 적어도 4회(예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회), 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회 또는 적어도 10회 용량이 사전에 투여되었으며, 여기서 적어도 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회 또는 10회의 사전에 투여된 용량 각각은 약 12 mg의 안티센스 화합물에 해당한다.

[0035]

전술한 방법들 모두의 일부 경우에서, 인간 대상체는 I형 SMA; II형 SMA; III형 SMA; 또는 IV형 SMA를 갖는다. 다른 경우에서, 인간 대상체는 SMA에 대한 전증상을 갖는다.

- [0036] 일부 경우에서, 인간 대상체는 척추 마취 바늘을 사용하여 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여 받는다.
- [0037] 일부 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염은 5.0 mL의 주사량으로 투여된다.
- [0038] 일부 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염은 포스페이트 완충 염수(PBS; phosphate buffered saline)에 용해된다. 다른 경우에, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염은 인공 뇌척수액(aCSF; artificial cerebrospinal fluid)에 용해된다.
- [0039] 특정 경우에서, 안티센스 화합물의 염은 나트륨 염이다.
- [0040] 일 예에서, 안티센스 화합물의 염은 하기 구조를 갖는다:



- [0041]
- [0042] 본원에 기재된 방법의 일부 실시예에서, 이 방법은 치료 개시 전 및/또는 후에 인간 대상체에서 신경섬유 수준을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 신경섬유의 수준은, 예를 들어, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염이 투여된 대상체가 치료에 반응하는지 여부를 결정하고 대상체에 대한 적절한 미래 치료를 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0043] 일 실시예에서, 방법은 (i) 치료 개시 전에 인간 대상체로부터 획득된 제1 생물학적 샘플에서 제1 신경섬유 수준을 측정하는 단계; (ii) 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 인간 대상체에게 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여하는 단계; 및 (iii) 적어도 하나의 로딩 용량을 투여한 후 인간 대상체로부터 획득된 후속(예를 들어, 제2) 생물학적 샘플에서 신경섬유 수준을 측정하는 단계를 수반한다.

- [0044] 일 실시예에서, 방법은 (i) 치료 개시 전에 인간 대상체로부터 획득된 제1 생물학적 샘플에서 제1 신경섬유 수준을 측정하는 단계; (ii) 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 인간 대상체에게 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여하는 단계; 및 (iii) 모든 로딩 용량을 투여한 후 인간 대상체로부터 획득된 후속(예를 들어, 제2) 생물학적 샘플에서 신경섬유 수준을 측정하는 단계를 수반한다.
- [0045] 일 실시예에서, 방법은 (i) 치료 개시 전에 인간 대상체로부터 획득된 제1 생물학적 샘플에서 제1 신경섬유 수준을 측정하는 단계; (ii) 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 인간 대상체에게 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여하는 단계; 및 (iii) 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 모든 로딩 용량 및 적어도 하나의 유지 용량을 투여한 후 인간 대상체로부터 획득된 후속(예를 들어, 제2) 생물학적 샘플에서 신경섬유 수준을 측정하는 단계를 수반한다.
- [0046] 일 예에서, 후속(예를 들어, 제2) 신경섬유 수준은 제1 신경섬유 수준보다 낮고(예를 들어, 제2 신경섬유 수준은 제1 신경섬유 수준에 비해 적어도 50%만큼 감소되고), 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같이 각각의 투여 간격으로 각각 본 명세서에 기재된 바와 같이 다른 로딩 용량 또는 또 다른 유지 용량을 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0047] 다른 경우에서, 후속(예를 들어, 제2) 신경섬유 수준은 제1 신경섬유 수준과 동일하거나 그 보다 높고, 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 안티센스 화합물 또는 그 염의 추가 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 안티센스 화합물 또는 그 염의 추가 용량 각각은 후속(예를 들어, 제2) 신경섬유 수준을 측정하기 전에 투여된 마지막 용량과 비교하여 증가된 양으로 및/또는 단축된 투여 간격으로 존재한다.
- [0048] 일부 실시예에서, 신경섬유는 신경섬유 중쇄(heavy chain)(NF-H, 예를 들어, pNF-H), 중간/중간쇄(medium/intermediate chain)(NF-M), 또는 경쇄(light chain)(NF-L)이다.
- [0049] 일부 실시예에서, 제1 및 제2 생물학적 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 또는 뇌척수액이다.
- [0050] 예를 들어, 약 X mg과 같은 양의 맥락에서 용어 "약"은 $\pm 10\%$ 를 의미하므로 "약 50 mg"은 45mg 내지 55mg을 포함한다. X일의 맥락에서 용어 "약"은 ± 3 일을 의미하므로 "약 10일"은 7 내지 13일을 포함한다. X개월의 맥락에서 용어 "약"은 ± 1 주를 의미하므로 "약 4개월"은 4개월 표시 전후의 주를 포함한다.
- [0051] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 업계의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서 기재된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있어도, 예시적인 방법 및 물질은 아래에 기재되어 있다. 모든 공보, 특허 출원, 특허, 및 본 명세서에서 언급된 다른 참고문헌은 그들의 전체가 참고로 편입된다. 상충의 경우에, 정의를 포함하여, 본원은 제어할 것이다. 물질, 방법, 및 예는 예시적일뿐이며 제한하려는 의도는 아니다.
- [0052] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0053] 도 1은 고정 E0 및 Emax(E= 효능)를 갖는 CSF C_{trough}와 CHOP-INTEND(기준선으로부터의 변화) 간의 관계를 도시한다. 파선(긴 선), 실선 및 파선(짧은 선)은, Emax가 각각 10, 25 및 40으로 고정되었을 때, 예측된 PK/PD 관계를 나타낸다. 관찰된 데이터는 CSF C_{trough} 값의 10분위수를 기준으로 나뉜다. 비어 있는 원과 채워진 원은 각각 기준선으로부터의 CHOP-INTEND의 관찰된 평균 및 예측된 변화를 나타낸다.

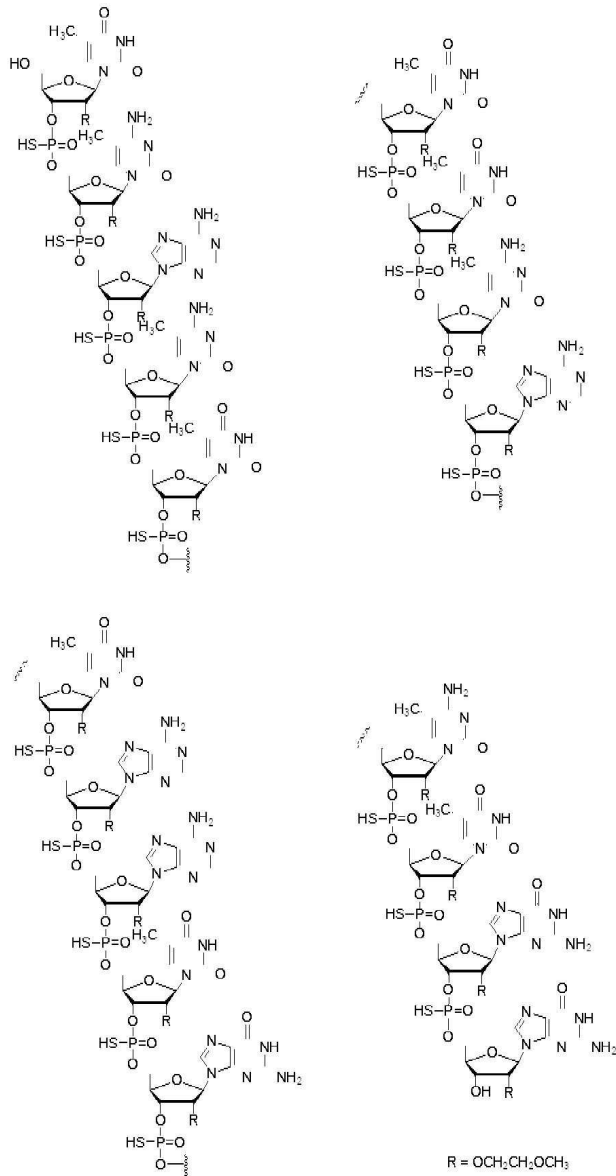
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0054] 본 개시내용은 각각 본원에 기재된 바와 같은 안티센스 화합물 또는 그 염의 효과적인 복용법을 사용하여 SMA를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 소아 및 성인 환자에 대한 SMA의 치료 및/또는 예방에 유용하다.
- [0055] SMA(유형 I, II, III, IV 및 증상 전 상태)가 있는 환자는 현재 SPINRAZA® 투약 요법으로 달성된 농도보다 높은 안티센스 약물 노출로 운동 기능 및 운동 이정표 발달에서 더 큰 개선을 달성할 수 있다.
- [0056] 안티센스 화합물
- [0057] 본 발명에서 사용하기 위한 예시적인 안티센스 화합물은 핵염기 서열: TCACTTTCATAATGCTGG(SEQ ID NO: 1)을 가

지며, 여기서 각각의 뉴클레오시드는 2'-O-(2-메톡시에틸)(MOE) 변형을 가지며; 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고; 서열에서의 각 "C"는 5-메틸-시토신이다.

[0058]

이러한 안티센스 화합물(또한, 누시너센(누시너센)이라고도 함)의 유리산 형태는 다음과 같다.

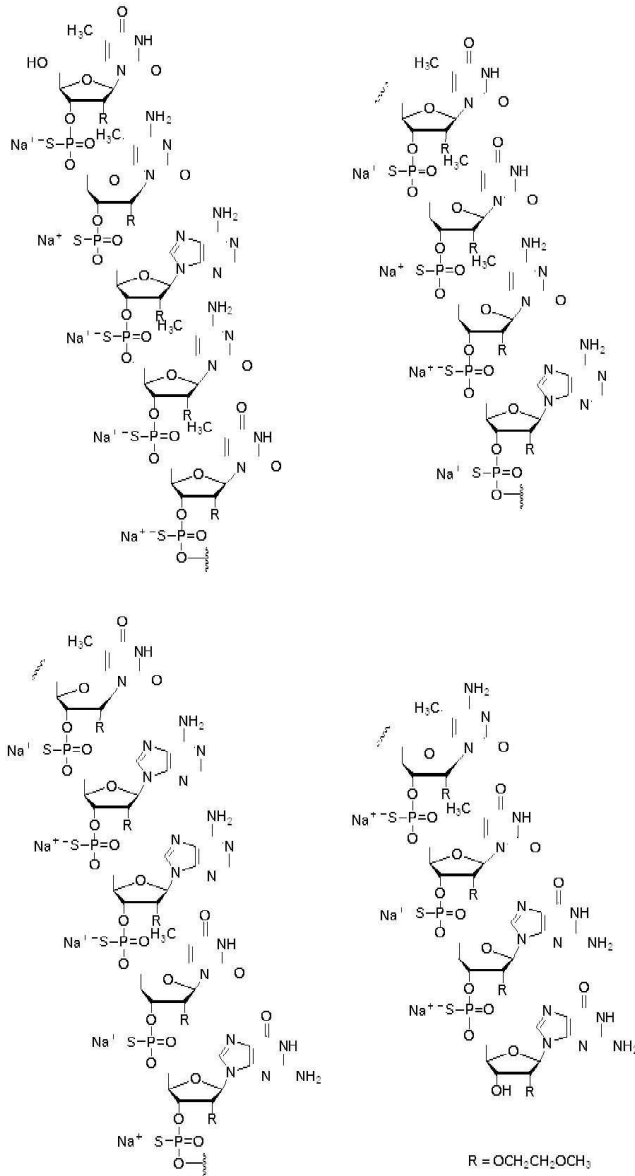


[0059]

[0060]

일부 경우에서, 이 안티센스 화합물의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)이 사용된다. 일부 경우에서, 이 염은 나트륨(또한, 누시너센 나트륨 또는 누시너센 나트륨 염으로도 지칭됨)일 수 있다. 다른 경우에서, 염은 칼륨일 수 있다.

[0061] 이 안티센스 화합물의 예시적인 염은 다음과 같다:



[0062]

[0063] 안티센스 화합물은 누시너센이고, 이의 나트륨 염은 누시너센 나트륨 또는 누시너센 나트륨 염이다. 2.40 mg의 누시너센은 2.53 mg의 누시너센 나트륨 염에 해당한다. 50 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 용량은 52.71 mg의 누시너센 나트륨 염이다. 28 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 용량은 29.52 mg의 누시너센 나트륨 염이다. 12 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 용량은 12.65 mg의 누시너센 나트륨 염이다.

[0064] 안티센스 화합물 또는 그 염은 척수강내 투여에 의해 주사용 용액으로 제조될 수 있다.

[0065] 본원에 기재된 안티센스 화합물은 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 SMA를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에서, SMA는 I형 SMA이다. 다른 경우에서, SMA는 II형 SMA이다. 특정 경우에서, SMA는 III형 SMA이다. 일부 경우에서, SMA는 IV형 SMA이다. 특정 경우에서, 인간 대상체는 SMA에 대한 전증상을 갖는다.

[0066] 약제학적 조성물

[0067] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 경우에서, 이러한 약제학적 조성물은 멸균 식염수 및 안티센스 화합물 또는 그 염을 포함하거나 이들로 구성된다. 일부 경우에서, 이러한 약제학적 조성물은 멸균되고 완충된 등장성 용액이다. 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 방부제를 함유하지 않는다.

[0068] 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염은 약제학적 조성물 또는 제제들의 제조를 위해 제약상 허용가능한

활성 및/또는 불활성 물질과 혼합될 수 있다. 약제학적 조성물의 제제를 위한 조성 및 방법은, 투여 경로, 질환 정도, 또는 투여될 용량을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 수많은 기준에 의존한다.

- [0069] 안티센스 화합물 또는 그 염은 약제학적 조성물에서 이러한 안티센스 화합물을 적합한 제약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합함으로써 활용될 수 있다. 특정 경우에서, 제약학적으로 허용가능한 희석제는 포스페이트-완충 식염수(PBS; phosphate-buffered saline)이다. 특정 실시예에서, 제약학적으로 허용가능한 희석제는 인공 뇌척수액(aCSF)이다.
- [0070] 특정 실시예에서, aCSF 제제는 7.2의 pH를 갖는다. 조성물의 pH는 필요에 따라 배합하는 동안 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 약 10.0 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 특정 경우에서, 약제학적 조성물은 10.0 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 다른 경우에서, 약제학적 조성물은 약 5.6 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 5.6 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 특정 경우에서, 약제학적 조성물은 3.6 mg/mL 내지 10.0 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 다른 경우에서, 약제학적 조성물은 4.8 mg/mL 내지 10.0 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 또 다른 경우에서, 약제학적 조성물은 5.6 mg/mL 내지 10.0 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다.
- [0071] 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 약 50 mg을 포함한다. 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 50 mg을 포함한다. 다른 경우에서, 약제학적 조성물은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 약 28 mg을 포함한다. 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 28 mg을 포함한다. 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 PBS 또는 aCSF로 제형화된다. 특정 경우에서, 약제학적 조성물은 경막내 투여를 위해 제형화된다.
- [0072] 일 예에서, 본 개시내용은 안티센스 화합물 농도가 10 mg/mL가 되도록 5 mL 부피의 약제학적 부형제(예를 들어, CSF, PBS)에 본원에 개시된 안티센스 화합물 또는 그 염의 50 mg을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 특정 경우에서, 약제학적 조성물은 경막내 투여(예를 들어, 경막내 볼루스 주사)를 위해 제형화된다.
- [0073] 일 예에서, 본 개시내용은 안티센스 화합물 농도가 5.6 mg/mL가 되도록 5 mL 부피의 약제학적 부형제(예를 들어, CSF, PBS)에 본원에 개시된 안티센스 화합물 또는 그 염의 28 mg을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 특정 경우에서, 약제학적 조성물은 경막내 투여(예를 들어, 경막내 볼루스 주사)를 위해 제형화된다.
- [0074] 안티센스 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 이러한 에스테르의 염을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 본 개시내용은 또한 안티센스 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 이러한 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 그 외 생물학적 균등물에 관한 것이다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은, 나트륨 및 칼륨 염을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0075] 치료 방법
- [0076] 본 개시내용은 인간 대상체에서 척수성 근위축증(SMA)을 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 한다. 일 예에서, SMA는 I형 SMA이다. 다른 경우에서, SMA는 II형 SMA이다. 또 다른 경우에서, SMA는 III형 SMA이다. 다른 경우에서, SMA는 IV형 SMA이다. 특정 경우에서, 인간 대상체는 SMA에 대한 전증상을 갖는다.
- [0077] 본 개시내용은 또한 SMN1 유전자의 기능적 카피 둘 모두를 상실한 인간 대상체에서 SMN2 메신저 리보핵산(mRNA) 전사체 및 전장 SMN 단백질의 생산 시에 엑손 7의 포함을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0078] 또한, 기능적 SMN 단백질 결핍으로 이어지는 SMN1 유전자에 돌연변이가 있는 인간 대상체에서 SMN2 메신저 리보핵산(mRNA) 전사체에 엑손 7 포함을 증가시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0079] 이에 더해, 본 개시내용은 SMN 단백질 결핍과 관련된 또는 SMN 단백질 결핍으로 이어지는 염색체 5q에 돌연변이를 갖는 인간 대상체에서 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA의 수준을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 인간 대상체는 동형접합 유전자 결실, 치환을 가질 수 있고, 또는 복합 이형 접합체일 수 있다.
- [0080] 이 방법은 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨

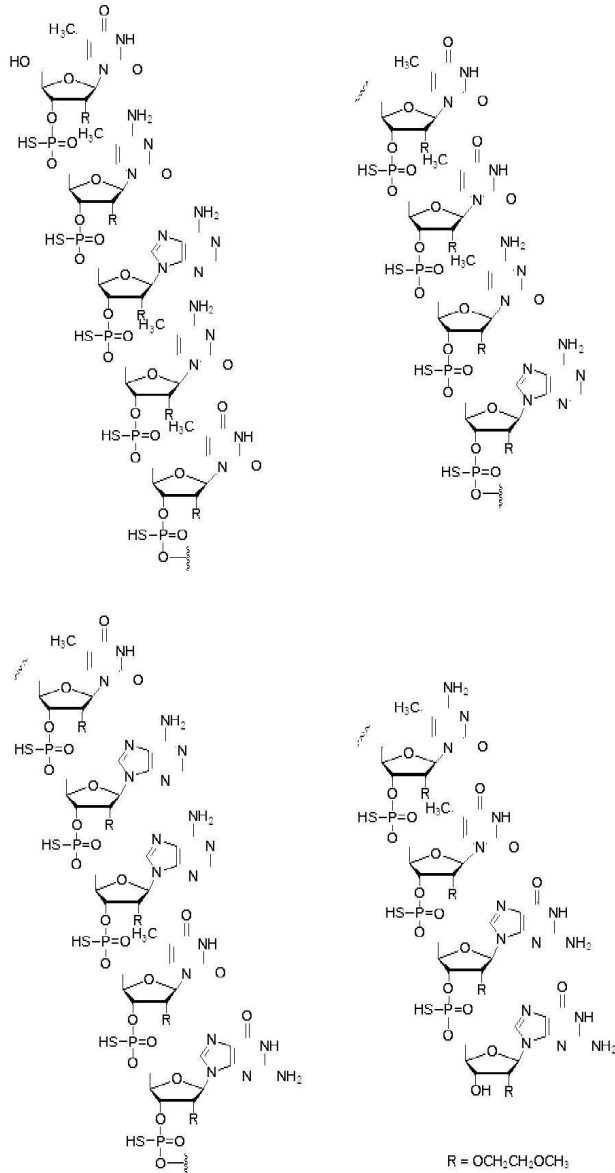
염)을 투여하는 것을 포함한다. 인간 대상체는 성인일 수도 있고 아동일 수도 있다.

- [0081] 일 예에서, 인간 대상체는 인간 대상체의 척수강내 공간으로의 주사에 의해 SMA 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료하는 데 유용한 안티센스 화합물의 용량으로 투여받는다. 척수강내 투여는 요추 천자(즉, 척수 천자)에 의해 이루어질 수 있다. 투여는 볼루스 주사(bolus injection)에 의해 이루어질 수 있다. 일 예에서, 투여는 척수강내 볼루스 주사에 의해 이루어질 수 있다.
- [0082] 일 예에서, 인간 대상체에게 투여되는 안티센스 화합물은 SEQ ID NO:1에 제시된 핵염기 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드이며, 그리고 각각의 C는 5-메틸시토신이다.
- [0083] 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 1주 미만일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 1개월 미만일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 3개월 미만일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 6개월 이하일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 6개월 초과일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 1세 미만일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 2세 미만일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 15세 미만일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 15세 초과일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 1세에서 18세 미만일 때 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 용량은 대상체가 18세 이상일 때 투여된다.
- [0084] 특정 경우에서, 인간 대상체는 1의 SMN2 카피 수를 갖는다. 다른 경우에서, 인간 대상체는 2의 SMN2 카피 수를 갖는다. 일부 경우에서, 인간 대상체는 3의 SMN2 카피 수를 갖는다. 예에서 다른 경우에서, 인간 대상체는 4의 SMN2 카피 수를 갖는다. 특정 경우에서, 인간 대상체는 5의 SMN2 카피 수를 갖는다.
- [0085] 일부 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염은 척수강내 볼루스 주사로 투여된다. 일부 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염은 척수강내 볼루스 요추 천자 주사로 투여된다. 특정 실시예에서, 척수강내 볼루스 요추 천자 주사의 부피는 5 mL이다.
- [0086] 투약 요법
- [0087] 본 개시내용은 SMA의 치료 또는 예방을 위해 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 강화된 또는 고용량 요법을 특징으로 한다. 일부 경우에서, SMA를 치료하거나 예방하기 위해 사용되는 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 용량은 본원에 기재된 안티센스 화합물의 12 mg 초과 그리고 50 mg 이하에 해당한다. 특정 경우에서, SMA를 치료하거나 예방하는 데 사용되는 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 용량은 본원에 기재된 안티센스 화합물의 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 약 30, 약 31, 약 32, 약 33, 약 34, 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 약 45, 약 46, 약 47, 약 48, 약 49, 또는 약 50 mg에 해당한다. 다른 경우에서, SMA를 치료하거나 예방하는 데 사용되는 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 용량은 본원에 기재된 안티센스 화합물의 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50 mg에 해당한다. 특정 실시예에서, 용량은 5 mL (예를 들어, aCSF 또는 PBS)의 부피로 (예를 들어, 척수강내로) 투여된다. 일부 경우에서, 용량은 볼루스 주사로 투여된다. 일 예에서, 용량은 척수강내 볼루스 주사에 의해 투여된다.
- [0088] 일부 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 5 mL 용량 부피의 안티센스 화합물의 18 내지 50 mg에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여받는다. 다른 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 5 mL 용량 부피의 안티센스 화합물의 24 내지 50 mg에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여받는다. 특정 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 5 mL 용량 부피의 안티센스 화합물의 28 내지 50 mg에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여받는다. 또 다른 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 5 mL 용량 부피에서 안티센스 화합물의 50 mg에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여받는다. 일부 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 용량은 볼루스 주사에 의해 투여된다. 일부 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염

의 용량은 볼루스 주사에 의해 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염은 aCSF 또는 PBS로 투여된다.

[0089] 투약 요법은 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 SMA를 치료 또는 예방하는 데 사용되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 적어도 2개(예를 들어, 2, 3, 4, 5개), 약 2개 또는 2개의 로딩 용량을, 그후 이어서 약 28 mg의 안티센스 화합물에 해당하는, SMA를 치료 또는 예방하는 데 사용되는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 유지 용량을 인간 대상체에게 (예를 들어, 척수강내로) 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 로딩 용량은 각각 본원에 기재된 안티센스 화합물 50 mg에 해당한다. 일부 경우에서, 유지 용량은 각각 본원에 기재된 안티센스 화합물 28 mg에 해당한다. 일부 경우에서, 로딩 용량은 10 내지 20일 간격(예를 들어, 10 내지 18일 간격, 12 내지 16일 간격, 격주)으로 투여되고, 유지 용량은 3 내지 6개월(예를 들어, 4 내지 5개월 또는 약 4개월) 마지막 용량 투여 후 및 그 이후에는 3~6개월마다 투여된다. 일부 경우에는, 2회분 로딩 용량이 투여된다. 어떤 경우에는, 3회분 로딩 용량이 투여된다. 또 다른 경우에는, 4회분 로딩 용량이 투여된다. 특정 경우에서, 로딩 용량은 10 내지 18일 간격으로 투여되고, 유지 용량은 마지막 로딩 용량 후 3 내지 6개월 및 그 후 3 내지 6개월에 투여된다. 특정 경우에서, 로딩 용량은 12 내지 16일 간격으로 투여되고, 유지 용량은 마지막 로딩 용량 후 3 내지 6개월 및 그 후 3 내지 6개월에 투여된다. 특정 경우에서, 로딩 용량은 10 내지 20일 간격으로(예를 들어, 격주로) 투여되고, 유지 용량은 마지막 로딩 용량 후 3 내지 6개월 및 그 후 3 내지 6개월에 투여된다. 특정 경우에서, 로딩 용량은 14일 간격으로 투여되고, 유지 용량은 마지막 로딩 용량 후 3 내지 6개월 및 그 후 3 내지 6개월에 투여된다. 일부 경우에서, 유지 용량(들)은 마지막 로딩 용량 후 4 내지 5개월 및 그 후 4 내지 5개월에 투여된다. 일부 경우에서, 유지 용량(들)은 마지막 로딩 용량 후 약 4개월 및 그 후 약 4개월에 투여된다. 일부 경우에서, 유지 용량(들)은 마지막 로딩 용량 후 4개월 및 그 후 4개월에 투여된다. 일부 경우에서, 적어도 2회분, 적어도 3회분, 적어도 4회분, 적어도 5회분, 적어도 6회분, 적어도 7회분, 적어도 8회분, 적어도 9회분, 적어도 10회분, 적어도 11회분, 또는 적어도 12회분의 유지 용량이 투여된다.

[0090] 일 예에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 하기에 도시된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 로딩 용량을 투여받는다:



[0091]

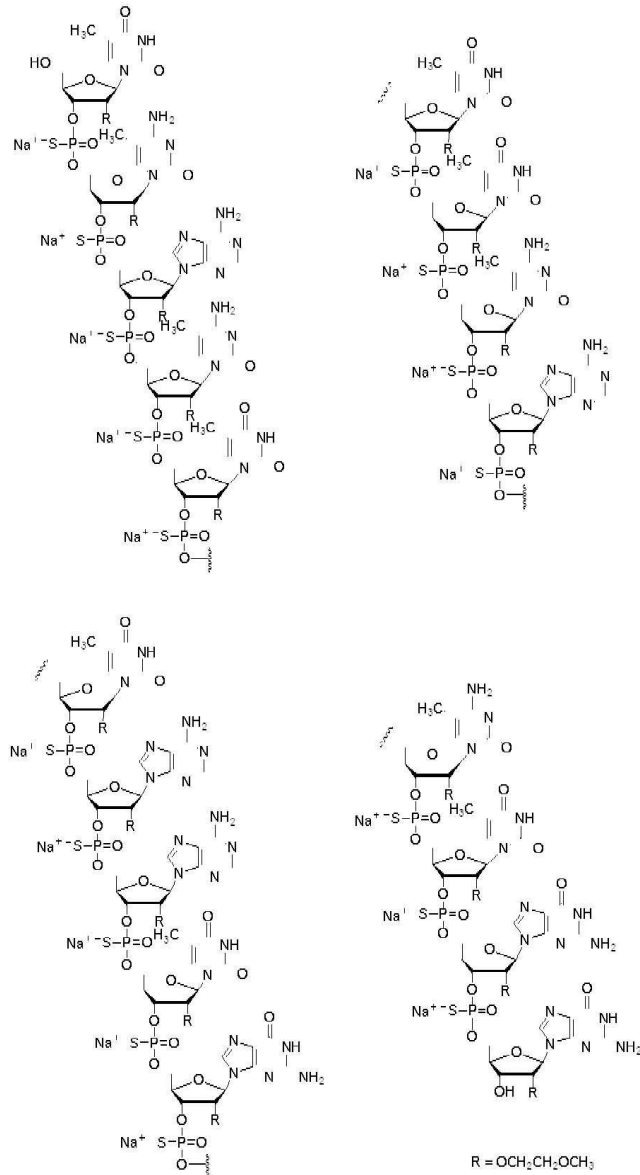
[0092]

안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당하는 용량. 일부 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 10-20, 10-18, 12-16, 또는 약 14일 간격으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 2회 로딩 용량을 투여받고, 여기서 로딩 용량은 각각 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당한다. 일부 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 14일 간격으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 2회 로딩 용량을 투여받고, 여기서 로딩 용량은 각각 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당한다. 일부 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 격주 간격으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 2회 로딩 용량을 투여받고, 여기서 2회 로딩 용량은 각각 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당한다. 일 예에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 1일차에 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 제1 로딩 용량을 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)의 안티센스 화합물에 해당하는 용량으로, 그리고 15일차에 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량을 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당하는 용량으로 투여받는다. 일부 경우에서, 인간 대상체는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 적어도 1회의 유지 용량을 추가로 투여받고, 여기서 유지 용량은 두 번째 로딩 용량의 투여 이후에 3 내지 6개월, 4 내지 5개월, 또는 약 4개월에 투여된다. 특정 경우에서, 인간 대상체는 제1 유지 용량의 투여 후 3 내지 6개월, 4 내지 5개월, 또는 약 4개월 이후에 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 추가 유지 용량을 추가로 투여받는다. 특정 경우에서, 인간 대상체는 제1 유지 용량의 투여 후 4개월에 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 추가 유지 용량을 추가로 투여받는다.

[0093]

다른 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 하기에 도시된 안티센스 화합물의 염의 로딩 용량을 투여받는

다:



[0094]

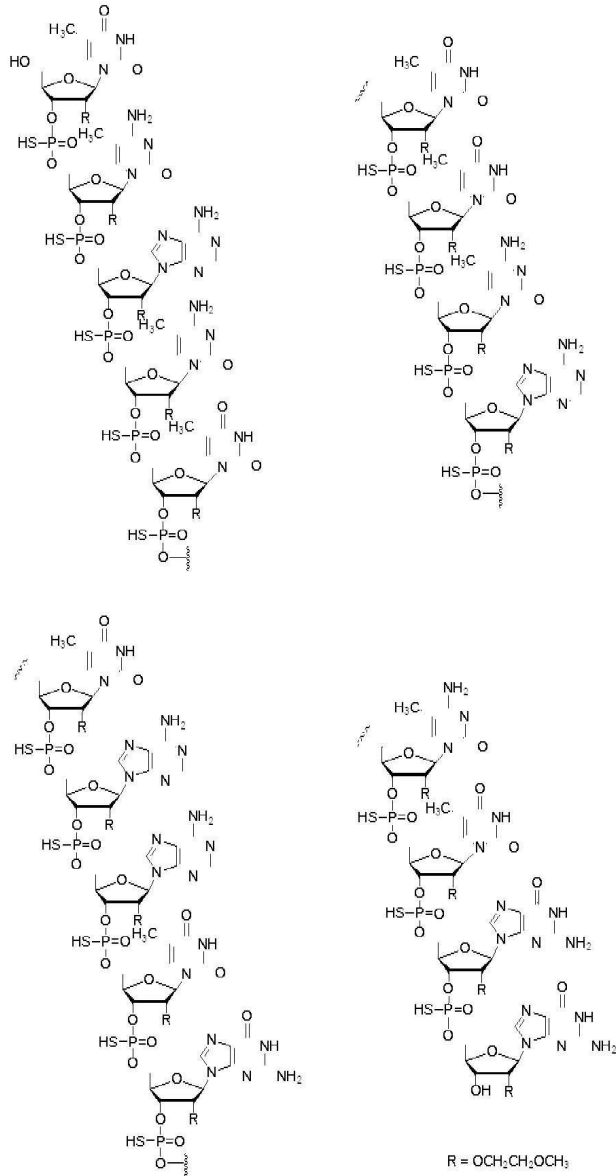
[0095]

안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당하는 용량. 일부 경우에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 10-20, 10-18, 12-16, 또는 약 14일 간격으로 염의 2회 로딩 용량을 투여받고, 여기서 로딩 용량은 각각 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당한다. 일부 경우, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 14일 간격으로 안티센스 화합물의 염의 2회 로딩 용량을 투여받고, 여기서 2회 로딩 용량은 각각 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당한다. 일부 경우, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 격주 간격으로 안티센스 화합물의 염의 2회 로딩 용량을 투여받고, 여기서 2회 로딩 용량은 각각 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당한다. 일 예에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체는 1일차에 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당하는 용량의 안티센스 화합물의 염의 제1 로딩 용량, 및 15일차에 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당하는 안티센스 화합물의 염의 제2 로딩 용량을 투여받는다. 일부 경우에서, 인간 대상체는 안티센스 화합물의 염의 적어도 1회 유지 용량을 추가로 투여받고, 여기서 유지 용량은 제2 로딩 용량의 투여 이후에 3 내지 6개월, 4 내지 5개월, 또는 약 4개월 이후에 안티센스 화합물의 염의 1회 이상의 추가 유지 용량을 추가로 투여받는다.

[0096]

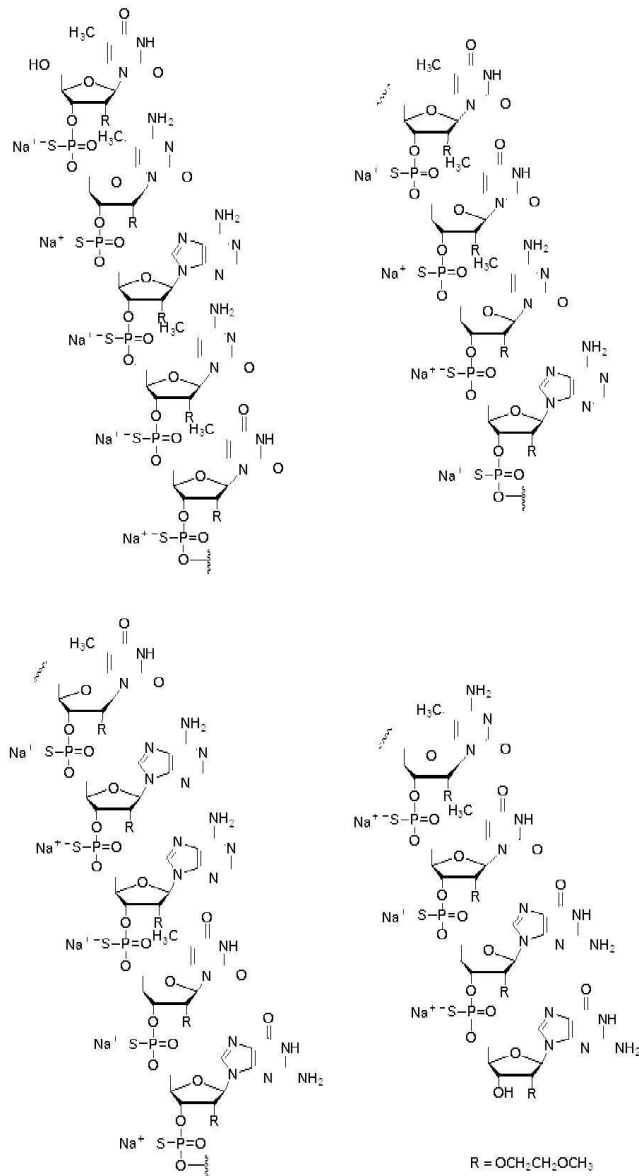
일 양태에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체(예를 들어, SMA(I형 내지 IV형 중 임의의 유형) 또는 전증상 보유)는 1일차에 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)의 안티센스 화합물에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량, 15일차에 안티센스 화합물의 약 50 mg(예를 들어, 50 mg)에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량, 약 135일차에 안티센스 화합물의 약 28 mg(예

를 들어, 28 mg)에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 유지 용량, 및 제1 유지 용량 이후에 약 120일간 안티센스 화합물의 약 28 mg(예를 들어, 28 mg)에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 하나 이상의 추가 유지 용량을 투여받는다. 일 예에서, 이를 필요로 하는 인간 대상체(예를 들어, SMA(I형 내지 IV형 중 임의의 유형) 또는 전증상 보유)는 1일차에 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 로딩 용량, 15일차에 안티센스 화합물의 약 50 mg에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제2 로딩 용량, 134일차 내지 140일차 중 어느 한 날에 안티센스 화합물의 약 28 mg 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 제1 유지 용량, 및 제1 유지 용량 이후에 253일차 내지 259일차에 안티센스 화합물의 28 mg에 해당하는 용량으로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 하나 이상의 추가 유지 용량을 투여받는다. 일부 실시예에서, 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:



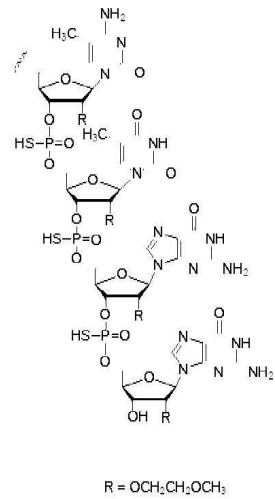
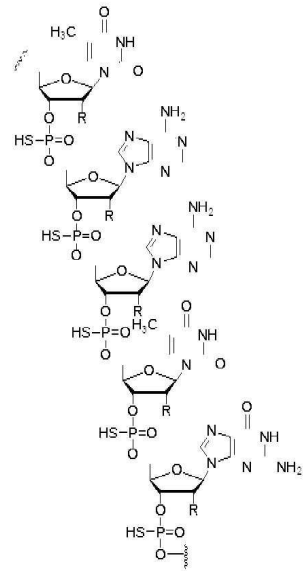
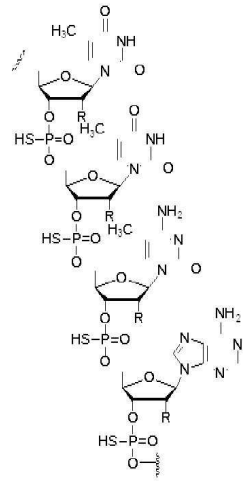
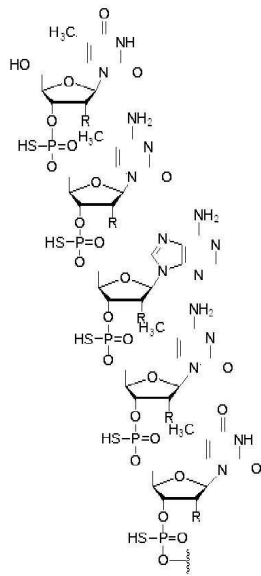
[0097]

[0098] 일부 실시예에서, 안티센스 화합물의 염은 하기 구조를 갖는다:



[0099]

[0100] 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에 대한 적정 투약 요법을 특징으로 한다. 이러한 적정(가교) 요법은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 승인된 12 mg 요법에 노출된 대상체를 증가된 CSF 노출을 허용하는 요법으로 효과적으로 전환시키는 것을 가능하게 한다. 일 예에서, 적정 투약 요법은, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 12 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 용량으로 사전에 투여받은 대상체에게, 약 50 mg의 안티센스 화합물에 해당하는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 로딩 용량을 투여하는 것을 수반한다. 일부 경우에, 로딩 용량은 단일 일시 척수강내 주사(single bolus intrathecal injection)이다. 일부 경우에서, 50 mg 로딩 용량은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 마지막 12 mg 투여 후 4개월 후에 투여된다. 일부 경우에는, 12 mg 용량 후에 50 mg 용량이 투여되고 이어서 28 mg 용량이 투여된다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 1회 이상의 유지 용량은 로딩 용량 후 약 4개월 후에 시작하여 안티센스 화합물의 28 mg에 해당하는 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 경우에서, 대상체는 로딩 용량을 받기 전에 안티센스 화합물 약 12 mg이 해당하는 본원에 기재된 동등한 안티센스 화합물 또는 그 염의 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 또는 1회, 2회, 3회, 4회 또는 5회 투여량을 투여받았다. 일부 실시예에서, 안티센스 화합물은 하기 구조를 갖는다:


$$R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$$

[0101]

유는 또한 단백질 인터넥신을 함유하고, 말초 신경계에서의 신경섬유는 또한 단백질 페리페린을 함유할 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이 "신경섬유 단백질"은 NF-H, NF-M, NF-L, 인터넥신 또는 페리페린을 의미한다. SMA 바이오마커는 NF-H, NF-M, NF-L, 인터넥신, 및 페리페린 중 하나 이상일 수 있다. 특정 경우에서, SMA 바이오마커는 인산화된 NF-H(pNF-H)이다. 특정 경우에서, SMA 바이오마커는 인산화된 NF-L이다.

[0109] SMA 유형 1, 2 및 전증상 유아를 대상으로 한 누시너센 임상 시험에서, 혈장 pNF-H는 건강한 대조군과 SMA 개체를 구별했다. 누시너센으로 치료를 시작하는 것은 급격한 감소에 이어서 건강한 대조군에 가까운 수준로 pNF-H가 안정화되는 것과 연관되었다. 따라서, 신경섬유(예를 들어, pNF-H 및/또는 NF-L)의 수준을 평가하는 것은 치료 전 또는 치료 중에 유용한 바이오마커가 될 수 있다.

[0110] 신경섬유의 수준은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염이 투여된 대상체(예를 들어, 인간)가 치료에 반응하는지를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 이는, 이전에 대상체로부터 제1 생물학적 샘플 및 치료를 대상체에 투여한 후에 제2 생물학적 샘플을 획득함으로써 그리고 이러한 샘플들에서 신경섬유(예를 들어, NF-H, NF-M, 또는 NF-L)의 수준을 측정함으로써 평가될 수 있다. 일 예에서, 신경섬유 수준은 pNF-H 수준이다.

[0111] 특정 경우에서, 제1 생물학적 샘플 또는 샘플들은 치료하기 전 언제나, 예를 들어, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 투여하기 1주 전, 며칠 전, 하루 전, 몇 시간 전, 1 시간 전, 1 시간 미만 전에 대상체(예를 들어, 인간)로부터 수집될 수 있다. 유사하게, 제2 생물학적 샘플 또는 샘플들은 치료한 후 언제나, 예를 들어, 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염의 투여 1시간 미만 후, 1시간 후, 몇 시간 후, 1일 후, 며칠 후, 1주 후, 몇 주 후, 1개월 후, 2개월 후, 3개월 후, 4개월 후, 5개월 후, 6개월 후, 7개월 후, 또는 8개월 후 대상체로부터 수집될 수 있다. 치료 시작한 후 신경섬유 수준의 감소는 치료의 유효성을 나타낸다. 그러한 경우에, 치료 요법의 계속이 지시된다(예를 들어, 제2 신경섬유 수준을 측정하기 전에 투여된 최종 용량과 비교하여 동일하거나 더 적은 양으로 그리고 제2 신경섬유 수준을 측정하기 전에 투여된 최종 용량과 비교하여 동일하거나 연장된 투여 간격으로 안티센스 화합물의 추가 용량을 투여한다). 치료를 시작한 후 신경섬유 수준 감소의 실패는, 치료의 투여량 및/또는 투여 간격을 변경할 필요가 있음(예를 들어, 두 번째 신경섬유 수준을 측정하기 전에 마지막으로 투여된 용량과 비교하여 증가된 양 및/또는 단축된 투여 간격으로 안티센스 화합물의 추가 용량을 투여)을 나타내거나 또는 치료 효과의 부족을 나타낸다. 후자의 경우, 치료의 중단이 제안될 수 있고, 상이한 SMA 요법 또는 요법들의 사용이 고려되어야 한다.

[0112] 신경섬유 수준은 RNA 또는 단백질 수준을 측정함으로써 평가될 수 있다. 일부 경우, pNF-H의 수준이 결정된다. 관심 신경섬유 단백질 또는 단백질들의 농도는 당해 분야에 알려진 임의의 방법, 예컨대 면역학적 분석을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 방법의 비제한적인 예는, 효소 면역분석, 방사선면역분석, 화학발광 면역분석, 전기화학발광면역분석, 라텍스 비탁 면역분석, 라텍스 광학 면역분석, 면역-크로마토그래피 분석, 및 웨스턴 블랏팅을 포함한다. 특정 실시예에서, 관심 단백질 또는 단백질들의 농도는 질량 분광분석법에 의해 측정된다.

[0113] 특정 경우, 제1 생물학적 샘플에서의 신경섬유 수준(예를 들어, pNF-H)은 300 pg/mL 초과, 400 pg/mL 초과, 500 pg/mL 초과, 600 pg/mL 초과, 700 pg/mL 초과, 800 pg/mL 초과, 900 pg/mL 초과, 1,000 pg/mL 초과, 1,500 pg/mL 초과, 2,000 pg/mL 초과, 3,000 pg/mL 초과, 4,000 pg/mL 초과, 또는 5,000 pg/mL 초과이다. 특정 실시예에서, 후속(예를 들어, 제2) 생물학적 샘플에서 측정된 신경섬유 수준은 제1 생물학적 샘플에서 측정된 신경섬유 수준보다 낮다. 일부 실시예에서, 후속(예를 들어, 제2) 생물학적 샘플에서 측정된 신경섬유 수준은 제1 생물학적 샘플에서 측정된 신경섬유 수준에 비해 30% 초과(예를 들어, 31%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 초과)의 감소를 나타낸다.

[0114] 다른 실시예에서, SMA 바이오마커는 W02011/032109에 기재된 것들 중 어느 하나이다.

[0115] 다른 실시예에서, SMA 바이오마커는 W02019197954에 기재된 것들 중 어느 하나이다.

[0116] 다른 실시예에서, SMA 바이오마커는 W02019/122125에 기재된 것들 중 어느 하나이다.

[0117] 다른 실시예에서, SMA 바이오마커는 W02019/147960에 기재된 것들 중 어느 하나이다.

[0118] 또 다른 실시예에서, SMA 바이오마커는 COMP, DPP4, SPP1, CLEC3B, VTN 및 AHSG 중 임의의 하나 이상이다.

[0119] 일부 실시예에서, 앞서 논의된 임의의 바이오마커의 조합(들)은 대상체(예를 들어, 인간)의 샘플로부터 분석된다.

[0120] 키트

- [0121] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함하는 척수성 근위축증을 치료하기 위한 키트를 특징으로 한다. 일부 경우에서, 키트는 본원에 기재된 약 50 mg의 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함하는 적어도 하나의 약제학적 조성물 및 본원에 기재된 약 28 mg의 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함하는 적어도 하나의 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 본원에 기재된 50 mg의 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함하는 적어도 하나의 약제학적 조성물 및 28 mg의 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함하는 적어도 하나의 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 약 50 mg을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 50 mg을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 약 28 mg을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 28 mg을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 약제학적 조성물은 PBS 또는 aCSF로 제형화된다. 일부 경우에서, 키트는 5 mL의 PBS 또는 aCSF에서 희석된 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 10 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 5.6 mg/mL의 농도로 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)을 포함한다. 특정 경우에서, 키트는 척수강내 투여를 위해 제형화된 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 키트는 척수강내 볼루스 주사용으로 제형화된 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0122] 일 경우에서, 키트는 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염(예를 들어, 나트륨 염)의 동결건조된 형태, 일정 부피(예를 들어, 5 내지 10 mL)의 희석제(예를 들어, PBS, aCSF), 주사용 주사기 및/또는 사용 설명서를 포함한다.
- [0123] 일 경우에서, 키트는 5 mL의 약제학적 조성물을 함유하는 적어도 하나의 단일-용량 바이알을 포함할 수 있고, 여기서 단일-용량 바이알 내 안티센스 화합물 농도가 10 mg/mL이 되도록 약제학적 조성물은 50 mg의 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 포함한다.
- [0124] 일 경우에서, 키트는 5 mL의 약제학적 조성물을 함유하는 적어도 하나의 단일-용량 바이알을 포함할 수 있고, 여기서 단일-용량 바이알 내 안티센스 화합물 농도가 5.6 mg/mL이 되도록 약제학적 조성물은 28 mg의 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 포함한다. 일부 경우에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 키트는 주사용 주사기 및/또는 사용 설명서를 추가로 포함한다.
- [0125] 일 경우에서, 키트는 (i) 5 mL의 약제학적 조성물을 함유하는 적어도 하나의 단일 용량 바이알 - 여기서 단일 용량 바이알 내 안티센스 화합물 농도가 10 mg/mL이 되도록 약제학적 조성물은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 50 mg 포함함 -; 및 (ii) 5 mL의 약제학적 조성물을 함유하는 적어도 하나의 단일 용량 바이알 - 여기서, 단일 용량 바이알 내 안티센스 화합물 농도가 5.6 mg/mL이 되도록 약제학적 조성물은 본원에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염을 28 mg 포함함 - 을 포함한다. 일부 경우에서, 본원에 기재된 바와 같은 키트는 주사용 주사기 및/또는 사용 설명서를 추가로 포함한다.
- [0126] 하기 예는 청구된 발명을 더 잘 예시하기 위해 제공되며 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 특정 물질이 언급된 범위에서, 이는 단지 예시를 위한 것이며 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 독창적인 능력을 행사하지 않고 동등한 수단 및 반응물을 개발할 수 있다.
- [0127] 실시예
- [0128] 실시예 1: 누시너센 연구 PK/PD 분석
- [0129] SMA 대상체에 대한 누시너센 임상 연구에서, SMA 증상 발병 및 진단 전 또는 직후에 치료를 받은 대상체는 일반적으로 치료 개시 시점에 질병 기간이 더 긴 대상체보다 더 나은 결과를 보였다. 영아 발병 SMA 연구에서, 누시너센 치료를 받은 영아 중 사망의 대부분은 로딩 용량 요법이 완료되고 정상 상태의 누시너센 농도에 도달하기 전인 연구 첫 2개월 이내에 발생했다. I형 SMA와 관련된 급속한 감소 및 조기 치료의 중요성을 감안할 때, 더 높은 누시너센 농도의 더 신속한 달성은 누시너센의 효능을 더욱 향상시키고 SMA 환자의 질병 진행을 예방하거나 추가로 완화할 수 있다. 유아 발병 SMA 연구의 결과와 나중에 발병한 SMA가 있는 대상체를 대상으로 한 가짜 대조 연구의 결과는, 연구 등록 당시 질병 지속 기간이 더 짧은 두 연구의 대상체는 질병 지속 기간이 더 긴 대

상체보다 더 나은 결과를 보였기 때문에 질병 경과 초기에 치료 농도를 달성함으로써 더 큰 이익을 얻을 수 있음을 뒷받침한다.

[0130] **실시예 2: 노출-반응 관계**

[0131] 누시너센 임상 개발 프로그램 동안, 탐색적 노출-반응 분석은 누시너센을 받은 영아 발병 SMA를 가진 14명의 대상체에 대한 데이터를 사용하여 수행되었다. 이 분석의 결과는 누시너센 CSF 노출과 운동 기능 사이에 통계적으로 상당한 양의 상관관계가 있음을 보여주었다. 용량 관련 경향은 대상체의 운동 이정표 달성에서 관찰되었으며, 이는 1일차, 15일차 및 85일차에 6mg 로딩 용량을 받은 대상체에 비해 12 mg 로딩 용량을 받은 대상체에서 더 빠르고 더 크게 개선되었다. 모든 대상체들은 85일차 이후 매 4개월 마다 12 mg의 유지 용량을 받았다. 2개의 코호트에 대한 반응 곡선의 분리는 29일 경에 시작되었으며 연구 과정에서 더 넓어졌다.

[0132] 더 빈번한 투약(1일차, 15일차, 29일차 및 64일차에 12 mg 로딩 용량 및 매 4개월 마다 12 mg 유지 용량)을 받은 영아 발병 SMA가 있는 대상체에서도 운동 기능의 더 큰 개선이 관찰되었다.

[0133] 누시너센 노출과 임상 반응 사이의 관계를 조사하기 위한 연구에서, 영아 발병 SMA를 가진 대상체(진단 또는 증상 발병 시점에서 6개월 미만의 대상체)의 데이터가 사용되었다. 누시너센에 대한 정량적 PK/PD 관계를 특성화하고 더 높은 누시너센 노출이 유아 발병 SMA 집단에서 추가적인 효능과 관련이 있는지 여부를 결정하기 위해 분석이 수행되었다. 전반적으로, 관찰된 CSF C_{trough} 과 운동 기능 효능 종말점 사이의 PK/PD 관계(CHOP-INTEND의 기준선으로부터의 변화)는 E_{max} 관계를 따르는 것으로 나타났다(도 1).

[0134] 모델의 예측은 23 ng/mL의 CSF C_{trough} 가 관찰된 최대 반응의 90%를 달성할 것임을 시사한다. 이 추정 농도는 12 mg의 승인된 투약 요법으로 정상 상태에서 달성된 관찰된 CSF C_{trough} (~10 ng/mL)보다 약 2배 이상 더 높다. 이러한 결과는 증가된 CNS 노출(최대 20 ng/mL)이 지금까지 수행된 임상 연구에서 관찰된 수준 이상의 임상 효능을 생성할 수 있음을 시사한다. 또한, 이 더 높은 임상 노출은 다른 연구(31.3[24.8] ng/mL의 최대 평균 [SD] CSF C_{trough})에서 관찰된 기존의 임상 안전성 및 내약성뿐만 아니라 인간이 아닌 영장류의 전임상 안전성 결과에 의해 뒷받침된다(데이터는 표시되지 않음).

[0135] 위에 설명된 PK/PD 관계는 제한된 데이터와 후기 발병 집단에서 사용된 덜 빈번한 투약 요법으로 인한 더 낮은 약물 노출(연구 273일차에 ~ 4.77ng/mL)로 인해 주로 영아 발병 SMA 집단에서 입증되었다. 그러나, 승인된(덜 빈번한) 투약 요법을 받은 후기 발병 SMA를 갖는 대상체는 동일한 연구(302일차에 10.7 ng/mL) 내에서 유아 발병 SMA를 갖는 대상체와 유사한 CSF C_{trough} 농도(302일차에 ~10 ng/mL)를 가졌다. 영아 발병 SMA가 있는 대상체에서 관찰된 양의 PK/PD 관계는 유사한 질병 및 약물 작용 기전을 공유하는 SMA 유형 및 환자 연령 그룹에 걸쳐 동일할 것으로 예상된다. 이것은 다른 연구의 예비 분석에 의해 뒷받침되며, 이는 4회 로딩 용량으로 12 mg의 누시너센을 투여한 후 유지 용량을 4개월 마다 12 mg을 투여받은(데이터는 표시되지 않음) 유아 또는 후기 발병 SMA를 가진 대상체에서 CSF C_{trough} 과 총 운동 이정표 점수 사이에 양의 상관 관계가 있음을 보여주었다.

[0136] **실시예 3: 용량 최적화 로딩**

[0137] PK 시뮬레이션은 더 적은 수의 척수강내(IT) 용량으로 더 빠르게 표적화된 더 높은 약물 노출(약 2배 증가)을 생성할 로딩 용량 요법을 식별할 목적으로 수행되었다. 이러한 시뮬레이션은 치료 2년 후 영아 발병 및 후기 발병 SMA 집단 모두에 대해 수행되었으며, 유아 발병, 후기 발병, 또는 전증상 SMA가 있는 6개월 미만에서 18세 사이의 환자로부터 얻은 데이터를 사용하여 개발한 집단 PK 모델을 기반으로 했다. 이전 모델링에서는 4개월 투약 빈도가 정상 상태에서 달성된 CSF 농도를 가장 잘 유지하는 것으로 나타났기 때문에, 유지 투약 빈도에 대한 평가는 수행되지 않았다.

[0138] 임상 CSF C_{trough} 목표 농도로 20ng/mL를 사용하고 참조 투약 요법으로 24mg 누시너센에서 예측된 CSF PK 프로파일(4회 로딩 용량 후 매 4개월 마다 유지 용량)을 사용하여, 더 높은 용량과 감소된 투약-용량 빈도를 갖는 추가 투약 시나리오를 평가하기 위해 시뮬레이션이 수행되었다. 위에서 언급한 바와 같이, 4개월 마다의 투여 빈도가 정상 상태에서 달성된 CSF 농도를 가장 잘 유지하는 것으로 이전 모델링이 나타냈기 때문에, 유지 투약 빈도에 대한 추가 평가는 수행되지 않았다. PK 선형성을 가정하여, 6개월에서 18세 이하의 환자로부터 개발된 집단 PK 모델을 사용하여 2년 치료 후 영아 및 후기 발병 SMA 집단에서 PK 시뮬레이션이 수행되었다. 참조 투약 요법과 비교하여, 3회 로딩 용량(격주)으로 투여된 28 mg 및 2회 로딩 용량(격주)으로 투여된 50 mg, 둘 모두에 이은 4개월 마다 28 mg의 유지 용량은, 로딩 용량 기간이 끝날 때 더 빨리 원하는 CSF C_{trough} (약 20 ng/mL)를 달성하는

것으로 확인되었다. 3회 로딩 용량(격주)으로 투여된 누시너센 28 mg은 참조 투약 요법과 유사한 예상 CSF 최대 농도(Cmax)를 가졌던 반면, 50 mg 투약 요법은 놀랍게도 참조 투약 요법에서 예측된 Cmax를 증가했다. 28 mg과 50 mg 모두의 안전성을 평가하는 비인간 영장류 안전성 연구가 수행되었으며 이러한 용량의 사용을 지지한다.

실시예 4: 예시적인 투약 요법

- 50 mg의 누시너센에 해당하는 용량으로 투여되는 누시너센 나트륨의 제1 로딩 용량;
- 50 mg의 누시너센에 해당하는 용량으로 투여될 누시너센 나트륨의 제2 로딩 용량 - 여기서, 제2 로딩 용량은 첫 번째 로딩 용량 투여 후 10 내지 20일; 10 내지 18일; 12 내지 16일; 또는 14일에 투여됨 -;
- 선택적으로, 50 mg의 누시너센에 해당하는 용량의 누시너센 나트륨의 제3 및/또는 제4 로딩 용량 - 여기서, 제3/제4 로딩 용량은 제2 또는 제3 로딩 용량의 투여 후 10 내지 20일; 10 내지 18일; 12 내지 16일; 또는 14일에 투여됨 -;
- 28 mg의 누시너센에 해당하는 용량으로 투여될 누시너센 나트륨의 하나 이상의 유지 용량 - 여기서, 하나 이상의 유지 용량은 최종 로딩 용량의 투여 후 약 3 내지 6개월; 4 내지 5개월; 또는 4개월 및 그 후 매 3 내지 6개월, 4 내지 5개월 또는 4개월 마다 1회 계속해서 투여됨 -;

용량 볼륨: 5 mL

희석제: aCSF 또는 PBS

투여: 척수강내 볼루스 주사

실시예 5: 예시적인 투약 요법

이를 필요로 하는 인간 대상체(예를 들어, 영아 발병 SMA, 후기 발병 SMA, 성인 발병 SMA, SMA에 대한 전증상이 있는 대상체)에서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 안티센스 화합물 또는 그 염에 대한 예시적인 증강 또는 고용량 요법이 아래에 제공된다.

로딩 용량: 1일차 및 15일차에 투여되는 누시너센 50 mg에 해당하는 누시너센 나트륨의 용량;

유지 용량: 제2 로딩 용량 후 4개월부터 시작하여 매 4개월 마다 투여되는 누시너센 28 mg에 해당하는 누시너센 나트륨의 용량

용량 볼륨: 5 mL

매개체: aCSF 또는 PBS

투여: 척수강내 볼루스 주사

실시예 6: 적정(브리징) 투약 요법

잠재적인 적정 투약 요법은 또한 PK 모델링 및 시뮬레이션을 사용하여 평가되어 이미 승인된 누시너센 12 mg 투약 요법에 있는 대상체를 효과적으로 전환하는 프로세스를 식별하였다. 이러한 평가의 목표는 강화 또는 고용량 요법에 의해 생성된 목표 농도(약 20ng/mL)로 이러한 대상체의 CSF 노출을 증가시키는 것이다.

PK 시뮬레이션은 추가 로딩 용량 기간이 필요하지 않고(4개월 유지 용량 투여 간격 유지하고) 환자에 대한 위험 증가 없이 더 빠르게 더 높은 목표 C_{trough}을 달성하는 적정 계획을 식별하는 것을 목표로 다양한 투약 요법을 평가하였다. 모든 시뮬레이션은 업데이트된 집단 PK 모델을 사용하여 수행되었다. 적정 용량 요법은 12 mg의 승인된 누시너센 용량 요법으로 1년 치료 후 시뮬레이션되었으며, 여기에는 12 mg의 4가지 로딩 용량(1일차, 15일차, 29일차 및 64일차)과 4개월 마다 투여되는 2회의 유지 용량이 포함되었다. 모든 적정 투약 요법은 승인된 12 mg 투약 요법의 4개월 유지 투여 빈도와 일치하도록 4개월 투여 빈도를 따라야만 한다.

이전에 12 mg의 누시너센을 투여받은 이를 필요로 하는 인간 대상체(예를 들어, 영아 발병 SMA, 후기 발병 SMA, 성인 발병 SMA, SMA 전증상을 갖는 대상체)에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 안티센스 화합물(예를 들어, 누시너센 또는 그 나트륨 염)에 대한 예시적인 적정 용량 요법(대상체에서 대략 20ng/mL의 표적 농도에 대한 CSF 노출을 증가시킬 수 있음)은 다음과 같다.

로딩 용량: 1일차에 투여되는 누시너센 50 mg에 해당하는 누시너센 나트륨의 용량;

유지 용량: 로딩 용량 후 4개월부터 시작하여 그후 매 4개월 마다 투여되는 누시너센 28 mg에 해당하는 누시너

센 나트륨의 용량

[0160] 용량 볼륨: 5 mL

[0161] 매개체: aCSF 또는 PBS

[0162] 투여: 척수강내 볼루스 주사

[0163] **실시예 7: 기타 적정 요법**

[0164] **요법 1**

[0165] · 12 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 마지막 용량 후 4개월 후, 환자는 50 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 로딩 용량을 투여받는다; 그리고

[0166] · 28 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 1회 이상의 유지 용량은 이후 매 4개월 마다 한 번 투여된다.

[0167] 용량 볼륨: 5 mL

[0168] 매개체: aCSF 또는 PBS

[0169] 투여: 척수강내 볼루스 주사

[0170] **요법 2**

[0171] · 12 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 마지막 용량 후 4개월에, 환자는 28 mg의 누시너센에 해당하는 제1 로딩 로딩 용량을 투여받고;

[0172] · 50 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 후 약 4개월 후에 투여되며; 그리고

[0173] · 28 mg의 누시너센에 해당하는 누시너센 나트륨의 1회 이상의 유지 용량은 이후 매 4개월 마다 투여된다.

[0174] 용량 볼륨: 5 mL

[0175] 매개체: aCSF 또는 PBS

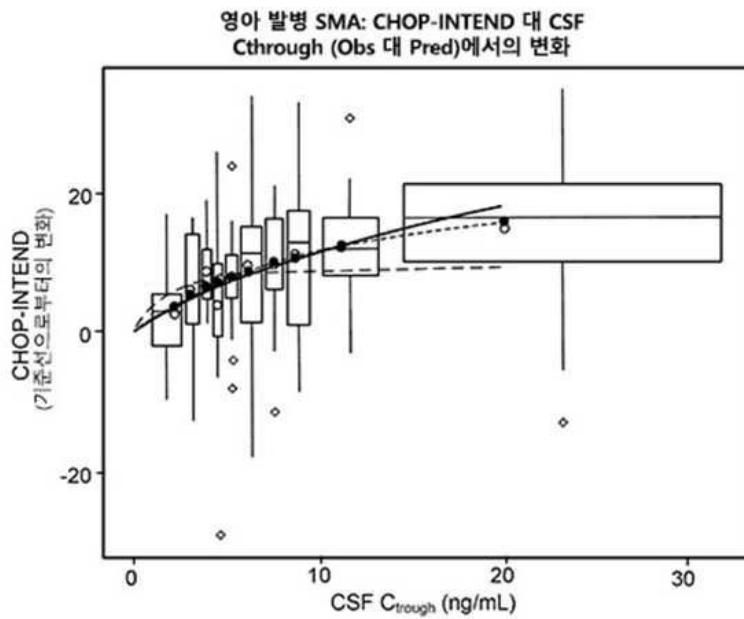
[0176] 투여: 척수강내 볼루스 주사

[0177] **다른 실시예**

[0178] 본 발명의 양상들은 이의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범주에 의해 한정되는 본 발명의 범주를 예시하기 위한 것이고, 본 발명의 범주를 제한하고자 하지 않는다. 다른 양상, 장점, 및 변형이 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

도면

도면1



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BIOGEN MA INC.

<120> METHODS OF TREATING OR PREVENTING SPINAL MUSCULAR ATROPHY

<130> 13751-0308W01

<140><141><150> 62/876,360

<151> 2019-07-19

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1

tcactttcat aatgctgg

18