(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0021331
(43) 공개일자 2025년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 47/54* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *C07K 14/47* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 47/54 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2024-7042558
(22) 출원일자(국제) 2023년05월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월23일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/093311
(87) 국제공개번호 WO 2023/231730
국제공개일자 2023년12월07일
(30) 우선권주장
202210622648.7 2022년06월01일 중국(CN)

(71) 출원인
이노벤트 바이오로직스 (쑤저우) 컴퍼니, 리미티드
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 동핑 스트리트 168
(72) 발명자
차이, 청항
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 동핑 스트리트 168
리우, 멍
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 동핑 스트리트 168
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

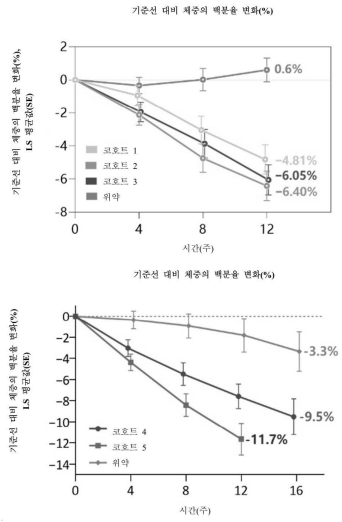
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **mazdutide를 사용하는 치료 방법**

(57) 요 약

본 발명은 의약 분야에 속하며, 구체적으로 mazdutide를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 방법 및 필요가 있는 환자의 체중을 개선하는 방법을 제공하고, 상술한 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 필요가 있는 환자에서 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 표적 화합물을 제공하며, 여기서, 적어도 3개의 투약 주기에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여한다. 본 발명에서 제공되는 mazdutide 투약 방안은 매우 뛰어난 체중 감량 효과를 가지며, 더 낮은 용량으로 단기간 내에 유의한 체중 감량 효과를 달성할 수 있고, 동시에 대상체의 혈압, 혈중 지질 및 혈청 요산 수치를 개선할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)
C07K 14/4705 (2013.01)
(72) 발명자
덩, 후안
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 동핑 스트리트 168
송, 바일리
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 동핑 스트리트 168
원, 지에
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 동핑 스트리트 168

명 세 서

청구범위

청구항 1

비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 적어도 3개의 투약 주기는:

(i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

(ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

(iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

(iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것을 포함하며;

여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 투약 방안 중의 마지막 상기 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이며; 나머지 각 상기 투약 주기의 지속 기간은 서로 독립적으로 3주~5주이고, 바람직하게는 약 4주이며;

선택적으로,

상기 제3 투약 주기를 상기 투약 방안 중의 마지막 투약 주기로 정하고; 상기 제3 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이며;

또는,

상기 제4 투약 주기를 상기 투약 방안 중의 마지막 투약 주기로 정하고; 상기 제4 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 여기서, 각 상기 투약 주기에서는, 매주 1회 이상으로 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 투여하며;

바람직하게는, 각 상기 투약 주기에서는, 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 투여하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3mg, 2.2mg~2.8mg, 2.4mg~2.6mg, 2.5mg~3.5mg, 2.7mg~3.3mg, 2.9mg~3.1mg이며;

선택적으로, 상기 단위 용량은 약 2.2mg, 약 2.3mg, 약 2.4mg, 약 2.5mg, 약 2.6mg, 약 2.7mg, 약 2.8mg, 약 2.9mg, 약 3.0mg, 약 3.1mg, 약 3.2mg, 약 3.3mg, 약 3.4mg 또는 약 3.5mg인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 다음과 같은 투약 방안 I에서 상기 표적 화합물을 투여하는 단계:

제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.2mg~3mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 4.5mg~5.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7mg~8mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

이어서, 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9.5mg~10.5mg을 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계를 포함하며;

선택적으로, 상기 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.2mg~2.8mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 2.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 2.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

선택적으로, 상기 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 4.7mg~5.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7.2mg~7.8mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 7.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 7.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

선택적으로, 상기 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9.7mg~10.3mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 10mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 10mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 상기 표적 화합물을 투여하는 단계:

제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.5mg~3.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.5mg~6.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.5mg~9.5mg을 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계를 포함하며;

선택적으로, 상기 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.7mg~3.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

선택적으로, 상기 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.7mg~6.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며;

선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하며;

선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 주사 투여이고, 바람직하게는 피하 주사 투여인, 방법.

청구항 8

필요가 있는 환자에서 체중을 개선하는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 상기 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 적어도 3개의 투약 주기는:

(i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

(ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

(iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

(iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것을 포함하며;

상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며;

바람직하게는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 방법을 사용하여 상기 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여하는, 방법.

청구항 9

표적 화합물로서, 이는 필요가 있는 환자에서 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되고; 여기서, 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여하고; 상기 적어도 3개의 투약 주기는:

(i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

(ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

(iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

(iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것을 포함하며;

상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며;

바람직하게는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 방법을 사용하여 상기 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여하는, 표적 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 2022년 6월 1일에 중국 특허청에 제출된 출원 번호가 202210622648.7이고, 발명 명칭이 "mazdutide를 사용하는 치료 방법"인 발명 특허 출원에 대한 우선권을 청구하며, 그 전체 내용은 인용방식으로 본 발명에 포함된다.

[0002] 본 발명은 의약 분야에 속하며, 구체적으로 mazdutide를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 과체중 또는 비만자가 선호하는 기본 치료 수단은 생활 습관 개입이지만, 이들 중 상당수는 여전히 여러 가지 이유로 체중을 감량하지 못하거나 원하는 체중 감량 목표를 달성하지 못하기 때문에 이러한 환자들에 대해서는 약물 보조 체중 감량을 고려할 수 있다. 중국의 가이드라인에 따르면 BMI≥28kg/m^2이고 3개월 동안의 생활 습관 개입에도 불구하고 여전히 5%의 체중 감량을 이루지 못하거나, 또는 BMI≥24kg/m^2이고 고혈당, 고혈압, 이상지질혈증, 비알콜성 지방간(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 체중 부하 관절 통증, 수면 무호흡증 등 비만 관련 합병증 중 하나를 동반한 환자에게는 생활 습관 및 행동 개입을 기반으로 약물 체중 감량 치료를 적용하는 것을 권장한다.

[0004] 현재 FDA에서 승인한 장기(≥12주) 비만 치료 약물은 주로 펜터민(phentermine) 및 토피라메이트(topiramate) 서방 캡슐, 부프로피온(bupropion hydrochloride-naltrexone hydrochloride), 리라글루티드(liraglutide)와 세마글루티드(semaglutide) 주사제를 포함하고, 단기 적용 체중 감량 약물(<12주)은 암페프라몬(diethylpropion), 펜디메트라진(phendimetrazine), 펜터민(phentermine), 벤즈페타민(benzphetamine) 등을 포함한다. 초기에 출시된 체중 감량 약물은 일정한 체중 감소 효과가 있지만, 그 부작용 또한 우려되어 사용에 제한을 두었다. 예를 들어 암페프라몬은 심계 항진 및 불면증 등을 유발할 수 있으며, 펜터민은 불면증, 구강 건조, 변비 등을 유발할 수 있고, 펜터민 및 펜플루라민의 복합 제제는 원발성 폐동맥 고혈압과 심장 판막 폐쇄 부전을 유발할 수 있고(단 펜터민 단독 사용에서는 유의한 연관성이 관찰되지 않음), 오를리스타트는 지용성 비타민 결핍, 위장 팽만감, 급성 배변, 지방성 설사 등을 유발할 수 있다. 현재 리라글루티드와 같은 다양한 GLP-1 단일 수용체 작용제가 시판되고 있다. 세마글루티드를 예로 들면, 현재 전 세계에서 출시된 가장 효과적인 체중 감량 약물로, 12주 동안 연속 투약 시 체중 감량이 약 6%이고, 1년 동안 연속 투약 시 체중 감소폭은 약 13~16%에 달한다. 그러나 BMI가 상대적으로 높은 비만자, 예를 들어 BMI>30kg/m^2인 비만자의 경우, 체중 감량 필요성이 더 크기 때문에 GLP-1 단일 수용체 작용제는 일정한 체중 감량 치료 효과를 나타내지만, 비만 치료 분야에서는 여전히 큰 미충족 의료 수요가 존재한다.

[0005] 최근 몇 년 동안 여러 대사 경로를 표적하는 다중 수용체 작용제가 대사성 질환 분야에서 약물 개발의 주요한 연구 주제로 떠오르고 있다. 여러 임상 전과 임상 연구 결과에 따르면, GLP-1 수용체 작용제와 기타 췌장 호르몬을 함께 투약하면 촉진 또는 시너지 효과를 나타낸다. 단일 표적 작용제의 단독 사용 또는 병용과 비교하여, 다양한 수용체에 평형 활성을 갖는 단분자 다중 수용체 작용제가 치료 효과 극대화, 부작용 감소 및 약동학적 등 측면에서 추가적 개선이 있을 것으로 기대된다. 따라서 GLP-1을 기반으로 한 단분자 다중 수용체 작용제는 시너지 효과, 내성 향상 및 안전성 개선 등의 이점을 가진다.

[0006] Mazdutide는 포유동물 옥신토모듈린(oxyntomodulin, OXM)과 유사한 장기 작용 합성 펩티드이다. OXM은 영양 섭취 후 인간의 장내 L 세포에서 분비되는 펩티드 호르몬으로, 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체(GLP-1R)와 글루카곤 수용체(Glucagon Receptor, GCGR)의 이중 작용제이다. GLP-1R과 GCGR 이중 작용제는 글루카곤의 열 발생과 지방 분해 작용과 GLP-1의 위 배출 지연 작용을 결합하여 유의한 체중 감량 효과를 나타내며, GLP-1의 인슐린 분비 촉진 작용을 통해 글루카곤의 혈당 상승 작용을 완화시킴으로써 혈당을 효과적으로 조절한다. 인간 생체내에 OXM을 주사하면 체중과 식욕을 유의하게 감소시키고 에너지 소비를 증가시킬 수 있다. OXM의 유사체로서 mazdutide는 GLP-1R과 GCGR을 동시에 활성화하여 작용한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 적절한 약물 용량과 적절한 시간에 mazdutide의 비만 또는 과체중의 치료 효과를 충분히 발휘할 수 있는 mazdutide 투약 방안을 제공하고자 한다.

[0008] 과제를 해결하기 위한 방안

[0009] [1]. 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 여기서, 상기 적어도 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0010] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0011] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0012] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

[0013] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0014] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0015] [2]. [1]에 기재된 방법에 따라, 여기서 상기 투약 방안에서 상기 투약 주기의 마지막 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이며; 나머지 각 상기 투약 주기의 지속 기간은 서로 독립적으로 3주~5주이고, 바람직하게는 약 4주이며;

[0016] 선택적으로,

[0017] 상기 제3 투약 주기를 상기 투약 방안 중의 마지막 투약 주기로 정하고; 상기 제3 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이며;

[0018] 또는,

[0019] 상기 제4 투약 주기를 상기 투약 방안 중의 마지막 투약 주기로 정하고; 상기 제4 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이다.

[0020] [3]. [1] 또는 [2]에 기재된 방법에 따라, 여기서, 각 상기 투약 주기에서는, 매주 1회 이상으로 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 투여하며;

[0021] 바람직하게는, 각 상기 투약 주기에서는, 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 투여한다.

[0022] [4]. [1] 내지 [3] 중 어느 한 항에 기재된 방법에 따라, 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3mg, 2.2mg~2.8mg, 2.4mg~2.6mg, 2.5mg~3.5mg, 2.7mg~3.3mg, 2.9mg~3.1mg이며;

[0023] 선택적으로, 상기 단위 용량은 약 2.2mg, 약 2.3mg, 약 2.4mg, 약 2.5mg, 약 2.6mg, 약 2.7mg, 약 2.8mg, 약 2.9mg, 약 3.0mg, 약 3.1mg, 약 3.2mg, 약 3.3mg, 약 3.4mg 또는 약 3.5mg이다.

[0024] [5]. [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 방법에 따라, 여기서, 상기 방법은 다음과 같은 투약 방안 I에서 상기 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0025] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.2mg~3mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0026] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 4.5mg~5.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0027] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7mg~8mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0028] 이어서, 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9.5mg~10.5mg을 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0029] 선택적으로, 상기 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.2mg~2.8mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 2.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 2.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

[0030] 선택적으로, 상기 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 4.7mg~5.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

[0031] 선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7.2mg~7.8mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 7.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 7.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

[0032] 선택적으로, 상기 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9.7mg~10.3mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 10mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 10mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여한다.

[0033] [6]. [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 방법에 따라, 여기서, 상기 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 상기 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0034] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.5mg~3.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0035] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.5mg~6.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0036] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.5mg~9.5mg을 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0037] 선택적으로, 상기 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.7mg~3.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

[0038] 선택적으로, 상기 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.7mg~6.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하며;

[0039] 선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하며;

[0040] 선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하며;

[0041] 선택적으로, 상기 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하며; 바람직하게는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하며; 보다 바람직하게는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 약 9mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여한다.

[0042] [7]. [1] 내지 [6] 중 어느 한 항에 기재된 방법에 따라, 여기서, 상기 투여가 주사 투여이고, 바람직하게는 피하 주사 투여이다.

[0043] [8]. 필요가 있는 환자에서 체중을 개선하는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 상기 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 여기서, 상기 적어도 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0044] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0045] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0046] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

[0047] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0048] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며;

[0049] 바람직하게는, [1] 내지 [7] 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 상기 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여한다.

[0050] [9]. 표적 화합물로서, 이는 필요가 있는 환자에서 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되고; 여기서, 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여하고; 상기 적어도 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0051] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0052] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0053] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

[0054] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0055] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며;

[0056] 바람직하게는, [1] 내지 [7] 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 상기 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여한다.

발명의 효과

[0057] 일부 실시양태에서, 본 발명에서 제공되는 비만 또는 과체중의 예방 또는 치료 방법은 특정 투약 방안으로 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 유의한 체중 감량 효과를 구현할 수 있고, 동시에 대상체의 혈압, 혈중 지질 및 혈청 요산 수치를 개선할 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상이한 투여 용량을 갖는 투약 방안 I 또는 투약 방안 II로 필요가 있는 환자에게 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한다. 본 발명에서 발견한 바에 따르면, mazdutide의 상이한 투여 용량에 따른 투약 방안 I 또는 투약 방안 II는 모두 유의한 체중 감량 치료 효과를 나타낼 수 있고, 환자의 투약 과정에서 전반적인 내성과 안전성이 양호하고 높은 임상 투여 안전성을 가졌다.

[0059] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 투약 방안 II로 필요가 있는 환자에게 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한다. 투약 방안 II는 투약 방안 I보다 체중 감량 효과가 더 우수하다. 동시에 본 발명에서 의외로 발견한 바에 따르면, 투약 방안 I과 비교 시 투약 방안 II에서 mazdutide의 투여 지속 기간이 더 짧고 투약 용량도 더 낮지만 대상체의 체중 감소폭은 더 높았다. 따라서, 본 발명에서 제공되는 투약 방안 II는 용량과 시간을 증가시켜서 더 나은 체중 감량 치료 효과를 내는 것이 아니라, 특정 투약 방안을 통해 더 낮은 용량과 더 짧은 시간으로 최적의 체중 감량 치료 효과를 달성하므로, 중요한 임상 응용 전망을 갖는다.

[0060] 또한, 기타 동종 약물의 투약 방안을 적용하는 것과 비교 시, 본 발명에서 제공되는 투약 방안 II는 또한 더 뛰어난 체중 감량 효과를 갖는다.

[0061] 동시에, 본 발명은 투약 방안 II에서 유지 용량의 투약 시간을 연장함으로써 추가적으로 더 나은 체중 감량 치료 효과를 얻고, 연장된 투약 과정에서 환자가 전반의 내성과 안전성이 여전히 우수하고 높은 임상 투여 안전성

을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0062] 도 1은 코호트 1~5 투약 방안에서 대상체의 기준선 대비 체중 백분율 변화 결과이다.

도 2는 코호트 4~5 투약 방안에서 대상체의 기준선 대비 평균 BMI 변화 결과이다.

도 3은 코호트 4~5 투약 방안에서 대상체의 기준선 대비 평균 혈압 변화 결과이다.

도 4는 코호트 4~5 투약 방안에서 대상체의 기준선 대비 평균 혈중 지질 변화 결과이다.

도 5는 코호트 4~5 투약 방안에서 대상체의 기준선 대비 평균 혈청 요산 수치 변화 결과이다.

도 6은 mazdutide 코호트 2, 3, 5 투약 방안과 동종 약물의 상이한 용량 투약 방안에서 12주차에서 대상체의 기준선 대비 체중 백분율 변화의 간접 비교 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 다음은 본 발명의 실시양태에 대해 설명하지만, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니다.

[0064] 본 발명에서 용어 "하나(a)" 또는 "하나(an)" 또는 "하나(the)"는 "하나"를 가리킬 수 있고, 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 이상"을 가리킬 수 있다.

[0065] 본 발명에서, 용어 "포함", "갖는", 또는 "함유"는 포괄적이거나 개방적인 것을 가리킬 수 있으며, 추가적인 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 동시에, "포함", "갖는", 또는 "함유"는 또한 폐쇄적인 것을 의미할 수 있고, 추가적인 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제한다.

[0066] 본 발명에서, "할 수 있다"는 표현은 특정 처리를 수행하고 특정 처리를 수행하지 않는다는 두 가지 의미를 포함한다.

[0067] 본 발명에서, "선택적" 또는 "선택적으로"는 다음에 설명하는 사건이나 상황이 발생할 수도 있고 발생하지 않을 수도 있음을 가리키며, 해당 설명에는 해당 사건이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우가 포함된다.

[0068] 본 발명에서, "적어도 수치 A", "최대 수치 A", "수치 A~수치 B" 또는 "수치 A 내지 수치 B"로 표시되는 수치 범위는 끝점 수치 A, B를 포함하는 범위를 가리킨다.

[0069] 본 발명에서 "약"은 본 발명의 수치 범위와 파라미터가 모두 대략적인 수치임을 정의하는 데 사용되며, 여기서 구체적인 관련 수치는 최대한 정확하게 제시된다. 달리 명시적으로 언급하지 않는 한, 본 발명에 사용되는 모든 범위, 수량, 값 및 백분율은 "약"으로 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 여기서 "약"은 통상적으로 실제 값이 특정 값 또는 범위의 ±10%, ±5%, ±1% 또는 ±0.5% 이내임을 가리킨다.

[0070] 본 발명에서, 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 임의의 길이의 아미노산 중합체이다. 해당 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있으며 이는 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며 비아미노산에 의해 분리될 수 있다. 해당 용어는 또한 변형된(예를 들어, 이황화 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 표지된 성분으로 접합하는 것과 같은 기타 조작) 아미노산 중합체를 포함한다.

[0071] 본 발명에서, "단위 용량"은 각 투약 방안에서 환자에게 투여하는 초기 약물 용량을 가리키며, 이는 통상적으로 환자가 필요로 하는 최대 유효 용량보다 적다.

[0072] 본 발명에서, "유지 용량"은 각 투약 방안에서 환자에게 투여하는 최고 약물 용량을 가리키며, 즉 환자가 필요로 하는 최고 유효 용량이고, 해당 유지 용량은 3주 이상 지속적으로 투여할 수 있다.

[0073] 본 발명에서, "치료"는 질환 또는 병증의 진행을 지연시키거나 약화시키는 것을 포함하며, 병증 또는 하나 이상의 증상을 경감, 완화 또는 감소시키는 것을 포함하지만, 반드시 질환의 증상을 완전히 억제해야 한다는 의미는 아니다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 "비만 또는 과체중의 치료"는 체중 증가 지연, 체중 감소, 혈압 개선, 혈중 지질 개선, 혈청 요산 수치 개선 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 혈압 개선은 확장기 혈압 및 수축기 혈압 감소를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 혈중 지질 개선은 저밀도 리포 단백질 콜레스테롤 함량의 감소, 트리글리세라이드 함량의 감소 및/또는 총 콜레스테롤 함량의 감소를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 혈청 요산 수치 개선은 혈청 요산 함량의 감소를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0074] 본 발명에서 용어 "예방"은: 질환에 걸리기 전에, 대상체가 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 발명의 약학적 조성물을 접촉(예를 들어 투약)하게 함으로써, 접촉하지 않는 경우보다 질환에 걸린 후의 증상을 경감시키는 것을 가리키지만, 반드시 질환의 증상을 완전히 억제해야 한다는 의미는 아니다.

[0075] 본 발명에서 용어 "체중 개선"은 대상체의 체중 감소를 가리킨다.

[0076] 본 발명에서 "비만"은 BMI≥28.0kg/m^2를 가리킨다.

[0077] 본 발명에서 "과체중"은 24kg/m^2≤BMI<28.0kg/m^2이고, i. 식욕 증가, 식사 전 참을 수 없는 허기, 매끼 식사량이 비교적 많고; ii. 당뇨병전기(공복 혈당 장애 및/또는 내당능 장애), 고혈압, 이상지질혈증 및 지방간(스크리닝 전 6개월 이내) 중 하나 이상을 동반하고; iii. 체중 부하 관절통을 동반하고; iv. 비만으로 인해 호흡 곤란 또는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 중 적어도 하나의 증상을 동반하는 것을 가리킨다.

[0078] 본 발명에서, 용어 "예방 또는 치료 유효량"은 필요한 용량 및 지속적으로 필요한 기간 동안 원하는 예방 또는 치료 결과를 효과적으로 달성하기 위해 필요한 양을 가리킨다.

[0079] 본 발명의 화합물은 또한 염의 형태로 제공될 수 있다. 이러한 염은 통상적으로 수행되는 방법을 이용하여 형성될 수 있다.

[0080] 본 발명에서, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 표적 화합물과 상대적으로 무독성인 산 또는 염기로 제조되는 염을 가리킨다. 표적 화합물이 상대적으로 산성인 작용기(예를 들어 카르복실 또는 설폰산기)를 함유하는 경우, 순수 용액 또는 적절한 불활성 용매에서 충분한 양의 염기를 이의 유리 형태와 접촉시켜 염기 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염의 비제한적인 예시로는 나트륨염, 칼륨염, 암모늄염, 칼슘염, 마그네슘염, 유기 아민염 또는 유사한 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 개시 중의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기(예를 들어 아미노기 또는 구아니딘기)를 함유하는 경우, 순수 용액 또는 적절한 불활성 용매에서 충분한 양의 산을 이의 유리 형태와 접촉시켜 산 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 비제한적인 예시로는 무기산염(예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 탄산염, 중탄산염, 인산염, 인산일수소, 인산이수소, 아인산염, 황산염, 황산수소염 등), 유기산염(예를 들어 아세트산염, 프로피온산염, 이소부티르산염, 말로네이트, 숙신산염, 수베르산염, 말레산염, 푸마르산염, 구연산염, 타르타르산염, 젖산염, 만델산염, 벤조산염, 프탈산염, 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 글루쿠론산 등) 및 아미노산염(예를 들어 아르기닌염 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염의 구체적인 형태는 또한 Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66: 1-19)를 참조할 수 있다.

[0081] 본 발명에서 "투여"는 자가 투여를 포함하여 간호사, 건강 관리 제공자, 환자 또는 기타 개인에 의한 투여를 가리킨다. 상기 투여는 신체 내로 전달하는 것뿐만 아니라 처방, 배포 또는 그 어떠한 방식의 보조 전달도 포함한다.

[0082] 본 발명에서, "개체", "환자" 또는 "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 가축(예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 동물(예를 들어, 인간 및 원숭이와 같은 비인간 영장류 동물), 토끼 및 설치류 동물(예를 들어 마우스 및 래트)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 환자는 비만자 및/또는 과체중자를 포함한다.

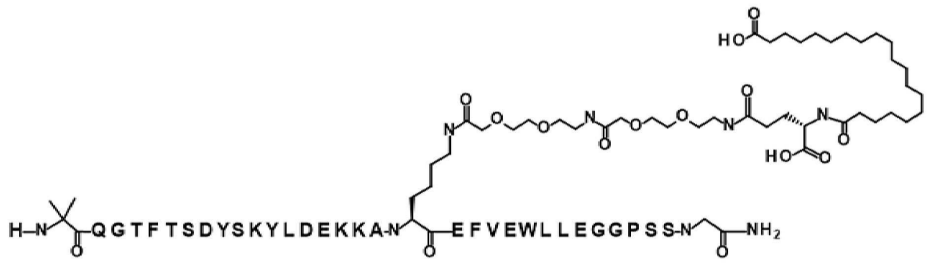
[0083] <u>mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염</u>

[0084] 본 발명에 기재된 mazdutide는 GLP-1R과 GCGR에 결합하여 활성화할 수 있는 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1)과 글루카곤 수용체(GCGR)의 이중 작용제이다. mazdutide는 특허 CN201680036771.3에 표시된 내용을 참조할 수 있으며, 상술한 특허의 전체 내용은 인용방식을 통해 본 출원에 포함된다.

[0085] mazdutide는 서열 번호: 1에 제시된 바와 같은 서열을 갖는다:

[0086] His-Xaa-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly이고; 여기서, Xaa는 Aib이고; 위치 20의 Lys는 ([2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-아세틸)$_2$-(γGlu)$_1$-CO-(CH_2)$_{18}$-CO_2H가 측쇄의 ε-아미노에 접합하여 화학적으로 변형되고, C 단 Gly의 카르복실은 C 단 1차 아미드로 아미드화된다.

[0087] mazdutide의 화학식은 다음과 같다:

[0088] 

[0089] 본 발명의 mazdutide는 임의의 수량의 무기산 및 유기산과 반응하여 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염 및 이를 제조하는 데 사용되는 일반적인 방법론은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, P. Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 제2 개정판(Wiley-VCH, 2011)을 참조한다. 본 발명에서 mazdutide의 약학적으로 허용 가능한 염은 트리플루오로아세테이트, 염산염 및 아세트산염을 포함한다.

[0090] 의약 용도 및 투약 방안

[0091] 본 발명에 기재된 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있으며, 추가적으로, 특정 투약 방안으로 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 비만 환자 또는 과체중 환자에서 체중 감소, 혈압 개선, 혈중 지질 개선, 혈청 요산 수치 개선 등에 효과적이다.

[0092] <첫 번째 측면>

[0093] 본 발명은 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법을 제공하며, 상기 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 여기서, 상기 적어도 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0094] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0095] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0096] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

[0097] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0098] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 것을 포함하고; 상기 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0100] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0101] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0102] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0103] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0104] 다른 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 4개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는

단계를 포함하고; 상기 4개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0105] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0106] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0107] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0108] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0109] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0110] (투약 주기의 지속 기간)

[0111] 본 발명에 기재된 각 투약 주기는 시간 순서와 환자가 필요로 하는 최대 용량이 상이하기 때문에 각 투약 주기의 지속 기간에 차이가 있다.

[0112] 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 각 투약 주기의 지속 기간은 서로 독립적으로 적어도 3주이다.

[0113] 추가적으로, 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 투약 방안에서 마지막 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이며, 나머지 각 투약 주기의 지속 기간은 서로 독립적으로 3주~5주이고, 바람직하게는 4주이다.

[0114] 본 발명에서, 제3 투약 주기를 투약 방안의 마지막 투약 주기로 정하는 경우, 제3 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이다. 예시적으로, 제3 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 11주, 적어도 12주, 적어도 13주, 적어도 14주, 적어도 15주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 30주, 적어도 40주 등이다. 본 발명은 마지막 투약 주기인 제3 투약 주기의 지속 기간에 대해 끝까지 열거하지 않고, 제3 투약 주기의 지속 기간은 원하는 예방 또는 치료 결과가 달성되거나 의사 또는 기타 건강 관리 제공자가 결정한 치료가 종료될 때까지 유지될 수 있다.

[0115] 본 발명에서, 제4 투약 주기를 투약 방안의 마지막 투약 주기로 정하는 경우, 제4 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주이고, 바람직하게는 적어도 4주이다. 예시적으로, 제4 투약 주기의 지속 기간은 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 11주, 적어도 12주, 적어도 13주, 적어도 14주, 적어도 15주, 적어도 20주, 적어도 30주 등이다. 본 발명은 마지막 투약 주기인 제4 투약 주기의 지속 기간에 대해 끝까지 열거하지 않고, 제4 투약 주기의 지속 기간은 원하는 예방 또는 치료 결과가 달성되거나 의사 또는 기타 건강 관리 제공자가 결정한 치료가 종료될 때까지 유지될 수 있다.

[0116] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0117] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 3~5주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0118] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 3~5주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0119] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0120] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 이때, 해당 실시양태에서는 제3 투약 주기에서 투약되는 용량이 유지 용량이다.

[0121] 일부 보다 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0122] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 약 4주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0123] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 약 4주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0124] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 4주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0125] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 이때, 해당 실시양태에서는 제3 투약 주기에서 투약되는 용량이 유지 용량이다.

[0126] 다른 일부 보다 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0127] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 약 4주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0128] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 약 4주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0129] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 16주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0130] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 이때, 해당 실시양태에서는 제3 투약 주기에서 투약되는 용량이 유지 용량이다.

[0131] 다른 일부 보다 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0132] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 약 4주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0133] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 약 4주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0134] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 40주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0135] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 이때, 해당 실시양태에서는 제3 투약 주기에서 투약되는 용량이 유지 용량이다.

[0136] 다른 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 4개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 4개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0137] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 3~5주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0138] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 3~5주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0139] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 3~5주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0140] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0141] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 이때, 해당 실시양태에서는 제4 투약 주기에서 투약되는 용량이 유지 용량이다.

[0142] 다른 일부 보다 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 4개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 4개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0143] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 약 4주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0144] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 약 4주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0145] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 약 4주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0146] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 4주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0147] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 이때, 해당 실시양태에서는 제4 투약 주기에서 투약되는 용량이 유지 용량이다.

[0148] (투약 횟수)

[0149] 본 발명은 각 투약 주기에서 요구하는 양의 약물 용량을 충분히 투여하는 한, 각 투약 주기 동안 투약 횟수를 특별히 한정하지 않는다. 일부 실시양태에서, 각 투약 주기에서는 매주 1회 이상으로 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 투여한다. 일부 실시양태에서, 각 상기 투약 주기에서는, 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 투여한다.

[0150] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 여기서, 상기 투약 방안은 다음을 포함한다:

[0151] (i) 상기 표적 화합물을 매주 1회로 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0152] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 1회로 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0153] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 1회로 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

[0154] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 1회로 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0155] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0156] (투약 용량)

[0157] 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법에서, 투약 용량은 투약 주기가 진행됨에 따라 약 수배로 증가된다. 각 투약 방안에서 환자에게 투여하는 약물의 초기 용량은 단위 용량이고, 투약 주기가 진행됨에 따라 환자에게 필요로 하는 최고 유효 용량 즉 유지 용량이 투여될 때까지 투약 용량을 끊임없이 증가시키고, 그 후로는 투약 용량을 더 이상 증가시키지 않는다.

[0158] 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이다.

[0159] 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 단위 용량은 2.2mg~3mg, 2.2mg~2.8mg, 2.4mg~2.6mg, 2.5mg~3.5mg, 2.7mg~3.3mg, 2.9mg~3.1mg 등이다.

[0160] 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 단위 용량은 약 2.2mg, 약 2.3mg, 약 2.4mg, 약 2.5mg, 약 2.6mg, 약 2.7mg, 약 2.8mg, 약 2.9mg, 약 3.0mg, 약 3.1mg, 약 3.2mg, 약 3.3mg, 약 3.4mg 또는 약 3.5mg 등이다.

[0161] (투약 방안)

[0162] 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법에서, 다양하고 상이한 표적 화합물의 투약 방안이 있을 수 있으며, 이들은 모두 대상체에서 체중 감소, 혈압 개선, 혈중 지질 개선 및 혈청 요산 수치 개선 등을 달성할 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0164] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0165] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0166] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주 동안

지속적으로 투여하는 단계.

[0167] 또는,

[0168] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0169] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0170] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0171] 이어서, 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물을 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0172] 투약 방안 I

[0173] 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 I에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0174] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.2mg~3mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0175] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 4.5mg~5.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0176] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7mg~8mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0177] 이어서, 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9.5mg~10.5mg을 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0178] 추가적으로, 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 I에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0179] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.2mg~2.8mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0180] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 4.7mg~5.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0181] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7.2mg~7.8mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0182] 이어서, 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9.7mg~10.3mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0183] 보다 추가적으로, 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 I에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0184] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0185] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0186] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0187] 이어서, 제4 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 10mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0188] 더욱 추가적으로, 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 I에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0189] 제1 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0190] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0191] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 7.5mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0192] 이어서, 제4 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 10mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0193] 투약 방안 II

[0194] 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0195] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.5mg~3.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0196] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.5mg~6.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0197] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.5mg~9.5mg을 적어도 3주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0198] 추가적으로, 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0199] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.7mg~3.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0200] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.7mg~6.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0201] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0202] 보다 추가적으로, 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0203] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0204] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0205] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0206] 더욱 추가적으로, 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0207] 제1 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0208] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0209] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9mg을 적어도 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0210] 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0211] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.5mg~3.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0212] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.5mg~6.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0213] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.5mg~9.5mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0214] 추가적으로, 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0215] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.7mg~3.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0216] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.7mg~6.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0217] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0218] 보다 추가적으로, 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0219] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0220] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0221] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0222] 더욱 추가적으로, 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0223] 제1 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0224] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0225] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9mg을 적어도 16주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0226] 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0227] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.5mg~3.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0228] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.5mg~6.5mg을 3~5주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0229] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.5mg~9.5mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0230] 추가적으로, 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0231] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 2.7mg~3.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0232] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 5.7mg~6.3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투

여하는 단계;

[0233] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 8.7mg~9.3mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0234] 보다 추가적으로, 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0235] 제1 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0236] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0237] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0238] 더욱 추가적으로, 다른 일부 구체적인 실시양태에서, 본 발명에 기재된 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되는 방법은 다음과 같은 투약 방안 II에서 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:

[0239] 제1 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 3mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0240] 이어서, 제2 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 6mg을 약 4주 동안 지속적으로 투여하는 단계;

[0241] 이어서, 제3 투약 주기에서는 매주 1회로 상기 환자에게 상기 표적 화합물 9mg을 적어도 40주 동안 지속적으로 투여하는 단계.

[0242] (투약 방식)

[0243] 본 발명은 대상체에게 표적 화합물을 투여하는 구체적인 방식에 특별한 한정을 두지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 기재된 투약 방식은 즉 주사에 의한 투여이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 투여는 피하 주사에 의한 투여이다.

[0244] <두 번째 측면>

[0245] 본 발명은 필요가 있는 환자에서 체중을 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 상기 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 표적 화합물을 투여하는 단계를 포함하고; 여기서, 상기 적어도 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0246] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0247] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0248] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

[0249] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0250] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0251] 여기서 투약 주기 지속 기간, 투약 횟수, 투약 용량, 투약 방안 및 투약 방식에 대한 한정은 본 발명 <첫 번째 측면>에 기재된 바와 같다.

[0252] <세 번째 측면>

[0253] 본 발명은 표적 화합물을 제공하며, 이는 필요가 있는 환자에서 비만 또는 과체중을 예방 또는 치료하는 데 사용되고; 여기서, 적어도 3개의 투약 주기로 이루어진 투약 방안에서 필요가 있는 환자에게 예방 또는 치료 유효량의 상기 표적 화합물을 투여하고; 상기 적어도 3개의 투약 주기는 다음을 포함한다:

[0254] (i) 상기 표적 화합물을 매주 약 1개 단위 용량으로 적어도 3주의 제1 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0255] (ii) 상기 표적 화합물을 매주 약 2개 단위 용량으로 적어도 3주의 제2 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0256] (iii) 상기 표적 화합물을 매주 약 3개 단위 용량으로 적어도 3주의 제3 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것; 및 선택적으로,

[0257] (iv) 상기 표적 화합물을 매주 약 4개 단위 용량으로 적어도 3주의 제4 투약 주기 동안 지속적으로 투여하는 것;

[0258] 여기서, 상기 단위 용량은 2.2mg~3.5mg이고, 상기 표적 화합물은 mazdutide 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0259] 여기서 투약 주기 지속 기간, 투약 횟수, 투약 용량, 투약 방안 및 투약 방식에 대한 한정은 본 발명 <첫 번째 측면>에 기재된 바와 같다.

[0260] **실시예**

[0261] 본 발명은 다음 실시예에 의해 추가로 설명되지만, 임의의 실시예 또는 이들의 조합이 본 발명의 범위 또는 실시양태를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해 한정되고 본 명세서를 당업계의 일반적인 상식과 결합하여 당업자가 청구범위에 한정된 범위를 명확하게 이해할 수 있다. 본 발명의 사상과 범위를 벗어나지 않는 한, 당업자는 본 발명의 기술방안에 어떠한 수정이나 변화를 가할 수 있으며, 이러한 수정과 변화도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0262] 실시예에 구체적인 조건이 명시되어 있지 않은 경우에는 일반적인 조건 또는 제조업체가 권장하는 조건에 따라 수행한다. 제조업체를 명시하지 않은 모든 시약이나 기기는 시중에서 구입할 수 있는 일반적인 제품이다. 본 발명을 더 잘 설명하기 위해, 아래의 구체적인 실시양태에서 다양한 구체적인 세부사항이 제공된다. 당업자는 본 발명이 특정한 구체적인 세부사항이 없어도 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 일부 실시예에서, 당업자에게 잘 알려진 방법, 수단, 기기 및 단계는 본 발명의 요지를 강조하기 위해 자세히 설명되지 않는다.

[0263] 별도로 정의되지 않는 한, 본원에 사용하는 모든 기술적 및 과학적 용어는 모두 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 달리 설명하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 단위는 국제 표준 단위이며, 본 발명에 표시되는 수치 및 수치범위에는 모두 불가피한 계통적 오차가 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0264] **실시예 1: mazdutide 투약 방안의 임상 시험**

[0265] 1. 시험 약물

[0266] Mazdutide 제제는 주사용 mazdutide이며, 2mg의 mazdutide와 무활성 성분의 트리스히드록시메틸아미노메탄, 만니톨 및 수크로스로 이루어진다. 바이알의 내용물을 멸균 주사용수로 재구성하여 투명한 mazdutide 용액을 얻는다.

[0267] 위약은 무활성 성분의 트리스히드록시메틸아미노메탄, 만니톨 및 수크로스로 이루어진 mazdutide 모방제이다. 바이알의 내용물을 멸균 주사용수로 재구성하여 투명한 무활성 성분 용액을 얻는다.

[0268] 본 연구에 사용되는 제제 규격은 2mg/병이며, 위약 규격은 제제와 일치하다.

[0269] 2. 대상체 등록/제외 기준

[0270] A) 주요 선정 기준:

[0271] 1. 연령 18~75세(18세, 75세 포함), 남성 또는 여성.

[0272] 2. 비만자: BMI≥28.0kg/m^2이고; 또는 과체중자: 24≤BMI<28.0kg/m^2이고 i. 식욕 증가, 식사 전 참을 수 없는 허기, 매끼 식사량이 비교적 많고; ii. 당뇨병전기(공복 혈당 장애 및/또는 내당능 장애), 고혈압, 이상지질혈증 및 지방간(스크리닝 전 6개월 이내) 중 하나 이상이 동반하고; iii. 체중 부하 관절통이 동반하고; iv. 비만으로 인해 호흡 곤란 또는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 중 적어도 하나 이상의 증상을 동반하는 자.

[0273] 3. 스크리닝 시 적어도 12주 동안 단순히 식이 및 운동으로 조절한 후, 체중 변화가 5% 미만인 자.

[0274] B) 주요 제외 기준:

[0275] 1. 스크리닝 전 다음 임의의 하나의 약물 또는 치료를 적용한 적이 있는 자:

[0276] 1) 이전에 GLP-1 수용체(GLP-1R) 작용제 또는 GLP-1R/GCGR 작용제를 사용한 적이 있는 자;

[0277] 2) 스크리닝 전 3개월 이내에 다음을 포함하여 체중에 영향을 미칠 수 있는 약물을 사용한 적이 있는 자: 전신 스테로이드 호르몬 요법(정맥내, 경구 또는 관절내 투약), 메트포르민, SGLT2 억제제, 티아졸리딘디온계(TZD), 삼환계 항우울제, 향정신제 또는 진정제계 약물(예, 이미프라민, 아미트립틸린, 미르타자핀, 파록세틴, 페넬진, 클로르프로마진, 티오리다진, 클로자핀, 올란자핀, 발프로산, 발프로산 유도체, 리튬염) 등;

[0278] 3) 스크리닝 전 3개월 이내에 체중에 영향을 미치는 중약재 또는 건강 보조품을 사용한 적이 있는 자;

[0279] 4) 스크리닝 전 3개월 이내에 다음과 같은 체중 감량 약물을 사용한 적이 있거나 현재 사용 중인 자: 시부트라민 염산염, 오를리스타트, 펜터민, 페닐프로판올아민, 마진돌, 펜터민, 암페프라몬, 로카세린, 복합 펜터민/토피라메이트, 복합 날트렉손/부프로피온 혼합물 등;

[0280] 5) 스크리닝 전 3개월 이내에 기타 임상 시험에 참여한 적이 있는 자(이미 시험 약물 치료를 받음).

[0281] 2. 스크리닝 전 다음 임의의 하나의 질환을 앓고 있는 병력 또는 증거가 있는 자:

[0282] 1) WHO 1999 기준에 따라 당뇨병 대상체로 진단된 자;

[0283] 2) 스크리닝 시 공복 정맥 혈당≥7.0mmol/L 또는 75g 경구 포도당 부하 검사(OGTT)의 당부하 후 2시간에 정맥 혈당이 ≥11.1mmol/L(스크리닝 검사 시 공복 혈당이 6.1~7.0mmol/L인 대상체는 OGTT의 당부하 후 2시간에 정맥 혈당으로 확인됨)인 자;

[0284] 3) 이전 또는 스크리닝 시 망막병증이 있는 대상체;

[0285] 4) 코르티솔 호르몬 상승(예를 들어: 쿠싱 증후군), 뇌하수체 및 시상하부 손상에 의해 유발되는 비만, 체중 감량 약물의 감소/중단에 의해 유발되는 비만 등을 포함하는 이차 질환 또는 약물에 의해 유발되는 비만;

[0286] 5) 이전에 비만 수술을 받아본 적이 있거나 스크리닝 전 1년 이내에 침구 다이어트를 한 적이 있는 자;

[0287] 6) 이전에 우울증 병력이 있거나; 또는 이전에 예를 들어: 정신 분열증, 양극성 정동장애 등 심각한 정신 장애 병력이 있는 자;

[0288] 7) 수축기 혈압>140mmHg 및/또는 확장기 혈압>100mmHg로 정의되는 적어도 4주 동안의 혈압 강하제 치료에도 불구하고 스크리닝 시 조절되지 않는 고혈압;

[0289] 8) 스크리닝 시 수축기 혈압<90mmHg 및/또는 확장기 혈압<50mmHg;

[0290] 9) 스크리닝 시 악성종양의 병력이 있는 자(완치된 기저세포암종 및 자궁경부 상피내 암종 제외);

[0291] 10) 스크리닝 시 심장 관련 질환이 있는 자(예, 협심증, 심근경색증, 심근병증, 급성 및 만성 심부전 등);

[0292] 11) 스크리닝 전 6개월 이내에 출혈성 또는 허혈성 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발작이 발생한 적이 있는 자;

[0293] 12) 스크리닝 시 갑상선 C 세포암 병력 또는 MEN(다발성 내분비샘 종양) 2A 또는 2B 증후군 병력 또는 관련 패밀리 병력이 있는 자;

[0294] 13) 스크리닝 시 급성 또는 만성 췌장염 병력, 담낭 병력, 췌장 손상 병력이 있는 자;

[0295] 14) 스크리닝 시 위장 운동성에 영향을 미칠 수 있는 만성 위장 질환 및 전신 질환, 또는 스크리닝 전 3개월 이내에 위장 운동성, 식욕 또는 흡수를 변화시킬 수 있는 약물을 사용한 적이 있는 자;

[0296] 15) 신장, 체중 등과 같은 지표를 정확하게 측정할 수 없는 사지 기형 또는 결함이 있는 자;

[0297] 16) 스크리닝 전 1개월 이내에 대수술, 중수술, 심각한 외상 또는 심각한 감염으로 인해 연구자가 본 연구에 참여하기에 부적합하다고 판단되는 자;

[0298] 17) 이전에 자살 경향 또는 자살 행위가 있는 자;

[0299] 18) 시험 진행 동안 수술이 예정되어 있는 자, 단 연구자가 대상체의 안전과 시험결과에 영향이 없다고 판단하는 외래수술은 제외;

[0300] 19) 스크리닝 시 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 항체, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)

항체 또는 매독 항체 양성인 대상체;

[0301] 20) 스크리닝 전 1개월 이내에 알코올 남용 병력이 있는 자. 평균 매주 알코올 섭취량은 남성이 21단위가 초과되고, 여성이 14단위가 초과되거나, 또는 투여 전 24시간에 및 연구 기간 동안 음주를 중단하는 의지가 없는 자(1단위=맥주 360mL, 또는 와인 150mL 또는 증류주/백주 45mL);

[0302] 21) 스크리닝 시 약품 및 마약 남용 소변검사에서 양성판정을 받은 자.

[0303] 3. 실험실 검사 중 임의의 하나가 다음 기준을 충족하는 자(스크리닝 시 명확한 사유가 있는 경우 1주일 이내에 재검사가 가능하며, 재검사 사유는 연구자가 문서로 작성하여야 함):

[0304] 1) 스크리닝 시 혈청 칼시토닌≥15ng/L;

[0305] 2) 스크리닝 시 알라닌 아미노트랜스퍼라제≥2.0×ULN 및/또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제≥2.0×ULN 및/또는 총 빌리루빈≥1.0×ULN 및/또는 알칼리성 포스파타제≥2.0×ULN;

[0306] 3) 스크리닝 시 CKD-EPI 공식으로 추정한 사구체 여과율 eGFR<60mL/분/1.73m^2;

[0307] 4) 스크리닝 시 갑상선 기능(FT3, FT4 또는 TSH) 이상;

[0308] 5) 스크리닝 시 공복 트리글리세라이드≥5.64mmol/L(500mg/dl)이고, 대상체가 지방 조절 치료를 받고 있는 경우, 반드시 스크리닝 전 약물의 용량을 30일 동안 안정시켜야 함;

[0309] 6) 스크리닝 시 혈중 아밀라제 또는 리파제>2.0×ULN;

[0310] 7) 스크리닝 시 프로트롬빈 시간의 국제 표준화 비율(INR)이 정상 범위의 상한값보다 큼.

[0311] 4. 스크리닝 시 12-리드 심전도로 측정한 심박수<50비트/분 또는 >90비트/분.

[0312] 5. 스크리닝 시 다음과 같은 임상적으로 유의미한 12-리드 심전도(ECGs) 이상을 갖는 자: 심장 페이스메이커 미장착 시 나타나는 II도 또는 III도 방실블록, QT 연장증후군 또는 QTcF>450ms(계산 공식은 부록 3을 참조), PR 간격<120ms 또는 PR 간격>220ms, QRS>120ms, 좌측 또는 우측 각 차단, 조기 흥분 증후군 또는 치료가 필요한 심각한 부정맥.

[0313] 6. 임신 또는 수유 중인 여성, 또는 연구 기간 동안 피임 조치를 취할 의지가 없는 가임 남성 또는 여성.

[0314] 7. 스크리닝 전 3개월 이내에 헌혈량 및/또는 혈액 손실량≥400mL 또는 골수 기증을 해 본 적이 있거나, 또는 혈색소병증, 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 빈혈 또는 헤모글로빈<110g/L(남성) 또는 <100g/L(여성)이 있는 자.

[0315] 8. 연구자가 대상체가 본 연구의 치료 효과나 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 기타 요인을 가지고 있어 본 연구에 참여하기에 부적합하다고 판단되는 자.

[0316] 3. 투약 방법 및 과정

[0317] 본 연구에서는 총 5개의 코호트가 있으며, 각 코호트의 대상체는 mazdutide 치료 그룹(n=8)과 위약 그룹(n=4)으로 2:1의 비율로 무작위로 나누어졌다. 코호트 1, 코호트 2, 코호트 3, 코호트 4 및 코호트 5 중 mazdutide 또는 위약의 피하 투약 방안은 각각 아래에 설명된 바와 같다:

[0318] 약물 규격: 위약 규격은 제제와 일치하였으며;

[0319] 투약 방식: 매주 1회로 피하 주사하였으며;

[0320] 투약 방안:

[0321] 코호트 1(3mg 코호트로 기록됨): 4주 동안 1.0mg 연속 투약+4주 동안 2.0mg 연속 투약+4주 동안 3.0mg 연속 투약하였으며;

[0322] 코호트 2(4.5mg 코호트로 기록됨): 4주 동안 1.5mg 연속 투약+4주 동안 +3.0mg 연속 투약+4주 동안 +4.5mg 연속 투약하였으며;

[0323] 코호트 3(6mg 코호트로 기록됨): 4주 동안 2.0mg 연속 투약+4주 동안 +4.0mg 연속 투약+4주 동안 +6.0mg 연속 투약하였으며;

[0324] 코호트 4(10mg 코호트로 기록됨): 4주 동안 2.5mg 연속 투약+4주 동안 5.0mg 연속 투약+4주 동안 7.5mg 연속 투

약+4주 동안 10.0mg 연속 투약하였으며;

[0325] 코호트 5(9mg 코호트로 기록됨): 4주 동안 3.0mg 연속 투약+4주 동안 6.0mg 연속 투약+4주 동안 9.0mg 연속 투약하였다.

[0326] 4. 실험 결과

[0327] 본 연구에서는 총 5개의 코호트가 있으며, 상이한 용량의 mazdutide가 유의한 체중 감량 치료 효과를 나타낸다. 12주 동안 투약하고, 코호트 1(1mg~2mg~3mg), 코호트 2(1.5mg~3mg~4.5mg), 코호트 3(2mg~4mg~6mg) 및 코호트 5(3mg~6mg~9mg) 중 기준선 백분율 변화에 대한 mazdutide 그룹의 대상체의 체중의 최소 제곱 평균은 각각 -4.81%, -6.40%, -6.05% 및 -11.7%이고; 16주 동안 투약하고, 코호트 4(2.5mg~5mg~7.5mg~10mg) 중 기준선 대비 mazdutide 그룹의 대상체의 체중 백분율 변화의 최소 제곱 평균은 -9.5%이고, 상술한 결과는 도 1을 참조한다. 코호트 4 및 코호트 5에서 대상체의 기준선 대비 BMI 평균 변화 결과는 도 2에 도시된 바와 같다.

[0328] 이에 따라, 각 용량 그룹은 대상체에서 모두 양호한 체중 감량 치료 효과를 나타내며, 12주 또는 16주 동안 연속 투약한 후에도 체중 감량 효과가 정체기에 도달하지 않고, 본 발명의 코호트 5의 투약 방안은 환자에서 특히 뛰어난 체중 감량 효과를 나타낸다.

[0329] 또한, 이전 연구에서는 GLP-1계 약물의 체중 감량 치료 효과가 용량 의존적임을 나타내지만, 본 발명의 코호트 4와 코호트 5의 투약 방안을 비교하면, 코호트 5의 투약 방안은 코호트 4에 비해 약물 용량이 더 적고 치료 과정이 더 짧은 것을 알 수 있으며, 이는 본 발명의 코호트 5가 용량과 시간의 증가에 의존하여 더 우수한 체중 감량 치료 효과를 가져오는 것이 아니라 특정 투약 방안을 통해 더 낮은 용량과 더 짧은 시간으로 최적의 체중 감량 치료 효과를 달성함으로써, 종래기술에서 GLP-1계 약물의 투약 방안에 대한 인식을 돌파하고 중요한 임상 응용 전망을 갖는다.

[0330] 동시에, 체중 감량 치료 효과를 기반으로, 본 발명의 5개 코호트에서 상이한 용량의 mazdutide는 또한 혈압, 혈중 지질 및 혈청 요산 수치 등 기타 지표를 개선하는 데 더 우수한 유익한 효과를 나타낸다. 여기서 본 발명의 코호트 4 및 코호트 5에서 대상체의 기준선 대비 혈압, 혈중 지질 및 혈청 요산 수치의 평균 변화 통계 결과는 도 3~5에 도시된 바와 같다.

[0331] 또한, 세마글루티드(Semaglutide)의 2.4mg 투약 방안(세마글루티드 피하 주사, 매주 1회 매번 2.4mg; 구체적으로 Khoo TK, Lin J. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):e4.를 참조) 및 티르제파티드(Tirzepatide)의 10mg 또는 15mg 투약 방안(각각: 티르제파티드 피하 주사, 2.5mg 용량으로 시작해, 매주 1회, 용량은 10mg 또는 15mg에 도달할 때까지 4주마다 2.5mg씩 증가하고; 구체적으로 Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515.를 참조)과 같은 기타 동종 약물이 상이한 용량의 투약 방안으로 12주 동안 투여한 후 환자의 체중 감소폭의 비교에 따라 본 발명 코호트 5의 mazdutide 투약 방안은 여전히 대상체에서 특히 뛰어난 체중 감량 효과를 나타내며, 상술한 결과는 도 6을 참조한다.

[0332] 안전성 결과: 5개 코호트는 연구 과정에서 모두 연구 약물의 용량을 조절하지 않았다. 대부분 일시적 이상 반응(Treatment Emergent Serious Adverse Events, TEAE)은 경미하며, 중증 TEAE 보고, 영구 휴약으로 인한 TEAE, 응급 치료가 필요한 중대한 이상 반응(Treatment Emergent Serious Adverse Events, TESAE), 심각한 저혈당증 사례가 없었다. 투약 과정에서 환자의 전반적인 내성과 안전성이 양호하고, 본 발명에서 제공되는 투약 방안은 임상 투여에서 높은 안전성을 갖는 것으로 증명되었다.

[0333] **실시예 2: mazdutide 투약 방안의 추가적인 임상 시험**

[0334] 1. 시험 약물

[0335] 실시예 1과 일치한다.

[0336] 2. 대상체 등록/제외 기준

[0337] A) 주요 선정 기준:

[0338] 1. 연령 18~75세(18세, 75세 포함), 남성 또는 여성.

[0339] 2. 비만자: BMI≥30.0kg/m^2.

[0340] 3. 도입기 전후 대상체의 체중 변화는 5.0% 미만, 계산 공식: 체중 백분율 변화=(무작위 전 체중-도입 당일 체중)/무작위 전 체중*100%;

[0341] 4. 연구의 절차와 방법을 이해하고, 임상 시험 프로토콜을 엄격히 준수하여 임상 시험 방안에 따라 완료할 의지가 있으며, 사전동의서에 자발적으로 서명할 수 있는 자.

[0342] B) 주요 제외 기준:

[0343] 1. 연구자는 대상체가 연구 약물이나 성분 또는 동종 약물에 알레르기가 있는 것을 의심하는 자.

[0344] 2. 스크리닝 전 적어도 12주 동안 단순히 식이 및 운동으로 조절한 후 체중 변화가 >5.0%(주요 호소 증상).

[0345] 3. 스크리닝 전 다음과 같은 임의의 하나의 약물 또는 치료를 적용한 적이 있는 자:

[0346] 1) 스크리닝 전 3개월 이내에 GLP-1 수용체(GLP-1R) 작용제 또는 GLP-1R/GCGR 작용제 또는 GIPR/GLP-1R 작용제 또는 GIPR/GLP-1R/GCGR 작용제를 사용한 적이 있는 자;

[0347] 2) 스크리닝 전 3개월 이내에 다음을 포함하여 체중에 영향을 미칠 수 있는 약물을 사용한 적이 있는 자: 전신 스테로이드 호르몬 요법(정맥내, 경구 또는 관절내 투약), 삼환계 항우울제, 향정신제 또는 진정제계 약물(예, 이미프라민, 아미트립틸린, 미르타자핀, 파록세틴, 페넬진, 클로르프로마진, 티오리다진, 클로자핀, 올란자핀, 발프로산, 발프로산 유도체, 리튬염) 등;

[0348] 3) 스크리닝 전 3개월 이내에 체중에 영향을 미치는 중약재, 건강 보조품, 식사 대용 등을 사용한 적이 있는 자;

[0349] 4) 스크리닝 전 3개월 이내에 다음과 같은 체중 감량 약물을 사용한 적이 있거나 현재 사용 중인 자: 시부트라민 염산염, 오를리스타트, 펜터민, 페닐프로판올아민, 마진돌, 펜터민, 암페프라몬, 로카세린, 복합 펜터민/토피라메이트, 복합 날트렉손/부프로피온 혼합물 등;

[0350] 5) 스크리닝 전 3개월 이내에 메트포르민, SGLT2 억제제, 티아졸리딘디온계(TZD) 등과 같은 혈당 강하제를 사용한 적이 있는 자;

[0351] 6) 스크리닝 전 3개월 이내에 기타 임상 시험에 참여한 적이 있는 자(이미 시험 약물 치료를 받음).

[0352] 4. 다음과 같은 임의의 하나의 질환을 앓고 있는 병력 또는 증거가 있는 자:

[0353] 1) 스크리닝 시 HbA1c≥6.5% 또는 이전에 I형 또는 II형 당뇨병 환자로 진단된 자;

[0354] 2) 스크리닝 시 공복 정맥 혈당≥7.0mmol/L 또는 75g 경구 포도당 부하 검사(OGTT)의 당부하 후 2시간에 정맥 혈당이 ≥11.1mmol/L(스크리닝 검사 시 공복 혈당이 6.1~6.9mmol/L인 대상체는 OGTT의 당부하 후 2시간에 정맥 혈당으로 확인됨)인 자;

[0355] 3) 이전 또는 스크리닝 시 망막병증이 있는 환자;

[0356] 4) 과거에 중증 저혈당 또는 반복적인 증상성 저혈당이 발생한 적이 있는 자(6개월 이내 ≥2회);

[0357] 5) 코르티솔 호르몬 상승(예를 들어: 쿠싱 증후군), 뇌하수체 및 시상하부 손상에 의해 유발되는 비만, 체중 감량 약물의 감소/중단에 의해 유발되는 비만 등을 포함하는 이차 질환 또는 약물에 의해 유발되는 비만;

[0358] 6) 이전에 비만 수술을 받아본 적이 있는 자(스크리닝 전 1년 전에 침구 다이어트, 지방흡입술 및 복부 지방 제거술을 한 적이 있는 자 제외);

[0359] 7) 연구 기간 동안 다이어트 수술이나 침구 다이어트, 지방흡입술 및 복부 지방 제거술 등을 계획하는 자;

[0360] 8) 이전에 중등도 또는 중증 우울증 병력이 있거나; 또는 이전에 예를 들어: 정신 분열증, 양극성 정동장애 등 심각한 정신 장애 병력이 있는 자;

[0361] 9) 이전에 자살 경향 또는 자살 행위가 있는 자;

[0362] 10) 스크리닝 또는 무작위 시 PHQ(우울증 검사 척도) 설문지 획득 점수≥15점;

[0363] 11) 스크리닝 또는 무작위 시 C-SSRS(콜롬비아 자살 심각도 척도) 설문지 결과가 4급 또는 5급인 자;

[0364] 12) 스크리닝 전 수축기 혈압≥160mmHg 및/또는 확장기 혈압≥100mmHg로 정의되는 안정하게 조절되지 않는 고혈압(예 혈압 강하제를 사용하는 경우 1개월 동안 안정되어야 함);

[0365] 13) 이전에 또는 스크리닝 시 악성종양의 병력이 있는 자(완치된 기저세포암종 및 자궁경부 상피내 암종 제외);

[0366] 14) 이전에 심근경색증, 협심증, 급성 및 만성 심부전, 심근병증 또는 경피적 관상동맥 중재술 치료, 관동맥 우회 이식술 등 심장 수술을 받아본 적이 있거나 초음파 심장 검사에서 심장 기능의 유의한 이상을 나타내며, 연구자의 평가 후 본 연구에 참여하기에 부적합하다고 판단되는 자;

[0367] 15) 스크리닝 전 6개월 이내에 출혈성 또는 허혈성 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발작이 발생한 적이 있는 자;

[0368] 16) 이전에 갑상선 C 세포암 병력 또는 MEN(다발성 내분비샘 종양) 2A 또는 2B 병력 또는 관련 패밀리 병력이 있는 자;

[0369] 17) 이전에 급성 또는 만성 췌장염 병력, 담낭 병력, 췌장 손상 병력이 있는 자;

[0370] 18) 신장, 체중 등과 같은 지표를 정확하게 측정할 수 없는 사지 기형 또는 결함이 있는 자;

[0371] 19) 스크리닝 전 1개월 이내에 대수술, 중수술, 심각한 외상 또는 심각한 감염으로 인해 연구자가 본 연구에 참여하기에 부적합하다고 판단되는 자;

[0372] 20) 시험 진행 동안 수술이 예정되어 있는 자, 단 연구자가 대상체의 안전과 시험결과에 영향이 없다고 판단하는 외래수술은 제외;

[0373] 21) 스크리닝 시 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 항체 또는 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 또는 매독 항체 양성인 대상체;

[0374] 22) 스크리닝 시 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 양성 및 B형 간염 바이러스 DNA≥1000IU/mL(스크리닝 시 B형 간염 바이러스 약물을 사용하는 경우 등록 불가);

[0375] 23) 스크리닝 시 알코올 및 약물 남용의 병력이 있는 자. 평균 매주 알코올 섭취량은 남성이 21단위가 초과되고, 여성이 14단위가 초과되거나, 또는 투여 전 24시간에 및 연구 기간 동안 음주를 중단하는 의지가 없는 자(1단위=맥주 360mL, 또는 와인 150mL 또는 증류주/백주 45mL).

[0376] 5. 스크리닝 시 실험실 검사 중 임의의 하나가 다음 기준을 충족하는 자(명확한 사유가 있는 경우 1주일 이내에 재검사가 가능하며, 재검사 사유는 연구자가 문서로 작성하여야 함):

[0377] 1) 혈청 칼시토닌≥20ng/L(pg/mL);

[0378] 2) 알라닌 아미노트랜스퍼라제≥3.0×정상 상한값(Upper Limit of Normal Value, ULN) 및/또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제≥3.0×ULN 및/또는 총 빌리루빈≥1.5×ULN;

[0379] 3) CKD-EPI 공식을 사용하여 추정한 사구체 여과율 eGFR<60mL/분/1.73m^2;

[0380] 4) 갑상선 기능 이상이 있음(TSH>6mIU/L 또는 <0.4mIU/L);

[0381] 5) 공복 트리글리세라이드≥5.64mmol/L(500mg/dl);

[0382] 6) 혈중 아밀라제 또는 리파제>2.0×ULN;

[0383] 7) 프로트롬빈 시간의 국제 표준화 비율(INR)이 정상 범위의 상한값보다 큼;

[0384] 8) 헤모글로빈<110g/L(남성) 또는 <100g/L(여성).

[0385] 6. 스크리닝 시 12-리드 심전도로 측정한 심박수<50비트/분 또는 >100비트/분.

[0386] 7. 스크리닝 시 다음과 같은 임상적으로 유의미한 12-리드 심전도(ECGs) 이상을 갖는 자: II도 또는 III도 방실 블록, QT 연장증후군 또는 QTcF>500ms(계산 공식은 부록 4를 참조), 좌측 또는 우측 각 차단, 조기 흥분 증후군 또는 기타 유의미한 부정맥(동성 부정맥 제외).

[0387] 8. 임신 또는 수유 중인 여성, 또는 연구 기간 동안 피임 조치를 취할 의지가 없는 가임 남성 또는 여성.

[0388] 9. 스크리닝 전 3개월 이내에 헌혈량 및/또는 혈액 손실량≥400mL 또는 골수 기증을 해 본 적이 있거나, 또는 혈색소병증, 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 빈혈이 있는 자.

[0389] 10. 연구자가 대상체가 본 연구의 치료 효과나 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 기타 요인을 가지고 있어 본 연구에 참여하기에 부적합하다고 판단되는 자.

[0390] 3. 투약 방법 및 과정

[0391] 본 연구는 약 80명의 대상체를 등록하기로 계획하며, 스크리닝 합격한 대상체에게 2주 동안 위약을 성공적으로 도입한 후 mazdutide:위약=3:1 비율에 따라 무작위로 등록되어 투약 방안에 따라 투약하였다. 대상체에게 투약 완료한 후, 12주 동안 약물 중단 후 추적 관찰을 실시하였다.

[0392] 약물 규격: 위약 규격은 제제와 일치하였으며;

[0393] 투약 방식: 매주 1회로 피하 주사하였으며;

[0394] 투약 방안: 4주 동안 3.0mg 연속 투약+4주 동안 6.0mg 연속 투약+16주 또는 40주 동안 9.0mg 연속 투약하였다.

[0395] 4. 실험 결과

[0396] 본 연구 단계에서는 80명의 대상체를 등록하고, 스크리닝 합격한 대상체에게 2주 동안 위약을 성공적으로 도입한 후 무작위로 mazdutide 그룹 또는 위약 그룹에 배정하였다. 투약 방식은 다음과 같다: 4주 동안 3.0mg QW 투약+4주 동안 6.0mg QW 투약+16주 동안 9.0mg QW 투약하였다. 24주 주요 종료 시점에 도달한 후, 대상체는 24주의 연장 치료를 선택할 수 있다.

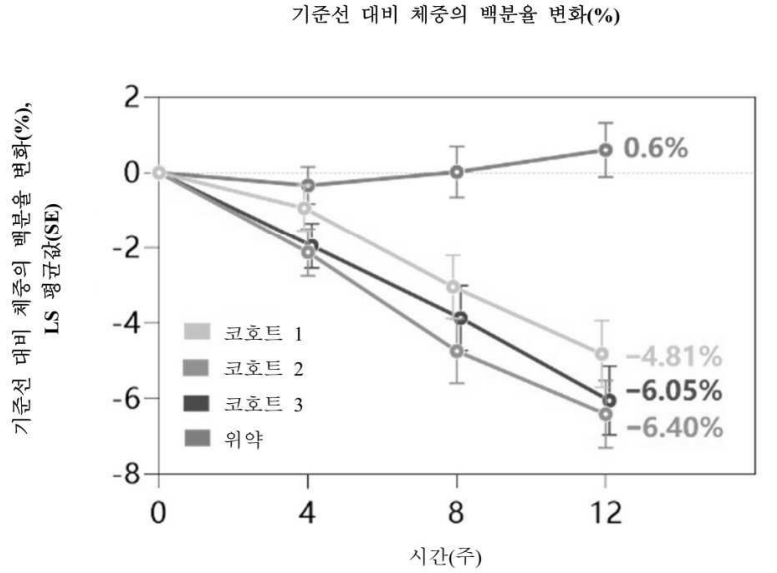
[0397] 현재 연구는 주요 종료 시점에 도달하였으며, 결과에 따르면, 24주 동안 연속 투약한 후 mazdutide 그룹과 위약 그룹의 기준선 대비 체중 백분율 변화는 각각 -13.25% 및 2.11%를 나타냈다. 위약 그룹과 비교하여, 24주 동안 연속 투약한 후 mazdutide 그룹의 기준선 대비 체중 백분율 변화의 차이는 -15.36%(p값이 0.0001 미만)이다. mazdutide 그룹과 위약 그룹의 기전선 대비 체중 변화 값은 각각 -12.55kg 및 2.12kg이다. 위약 그룹과 비교하여, 24주 동안 연속 투약한 후 mazdutide 그룹의 기준선 대비 체중 변화의 차이는 -14.67%(p값이 0.0001 미만)이다. 24주 동안 연속 투약한 후, mazdutide 그룹에서 각각 81.7%, 65.0%, 31.7% 및 21.7%의 대상체의 체중이 기준선에 비해 적어도 5%, 10%, 15% 및 20% 감소하는 반면, 위약 그룹에서는 체중이 5% 이상 감소하는 대상체는 없었다.

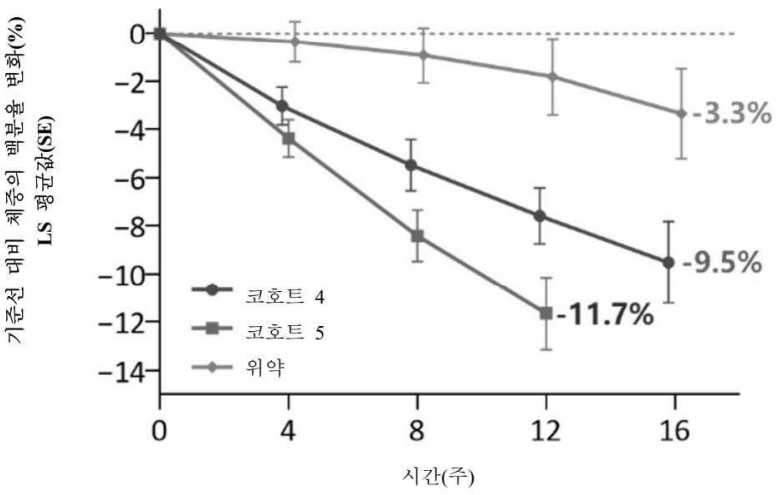
[0398] 이에 따라, 실시예 1에서 코호트 5의 투약 방안(12주 동안 연속 투약함)과 비교하여 유지 용량의 투약 시간을 증가시킴으로써(예를 들어, 16주 또는 40주 동안 연속 유지 용량 9.0mg을 투약함), 추가적으로 비만 대상체의 체중 감량 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

[0399] 안전성 측면에서, 현재까지 mazdutide 치료 그룹의 전반적인 내성과 안전성이 양호하며, 치료 그룹의 탈락률은 위약 그룹에 비해 전반적으로 낮았으며 치료 그룹에서 이상 반응으로 인해 치료를 조기 종료한 대상체가 없었고, 중대한 이상 반응이 없었다. 코로나19 감염 외에, 치료 중 가장 흔한 일시적 이상 반응은 위장관 관련 이상 반응으로 대부분 경증 또는 중등도이고 모두가 일시적이었다. 이로써 본 발명에서 제공되는 투약 방안은 높은 임상 투여 안전성을 갖는 것이 증명되었다.

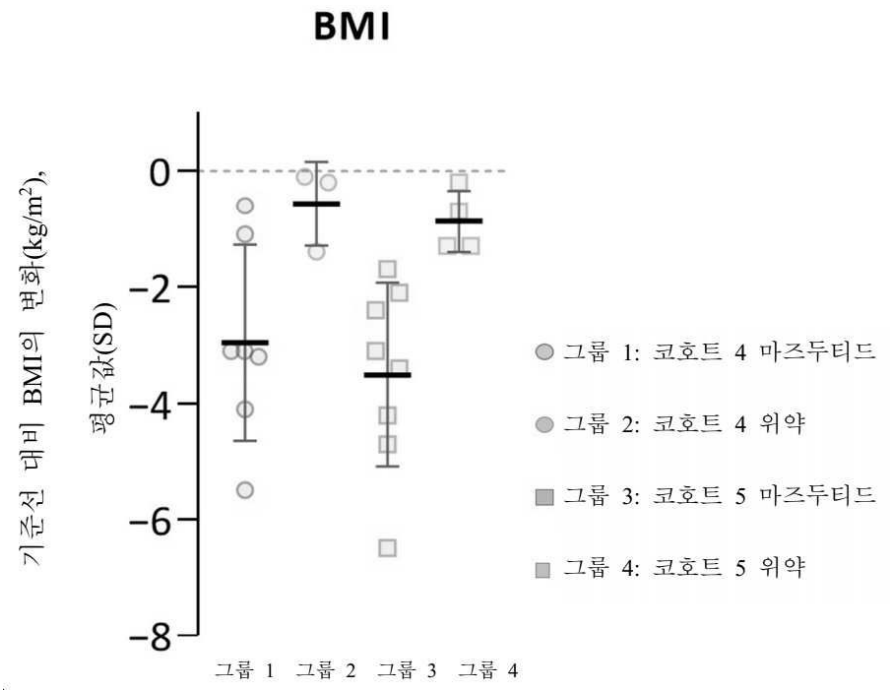
도면

도면1

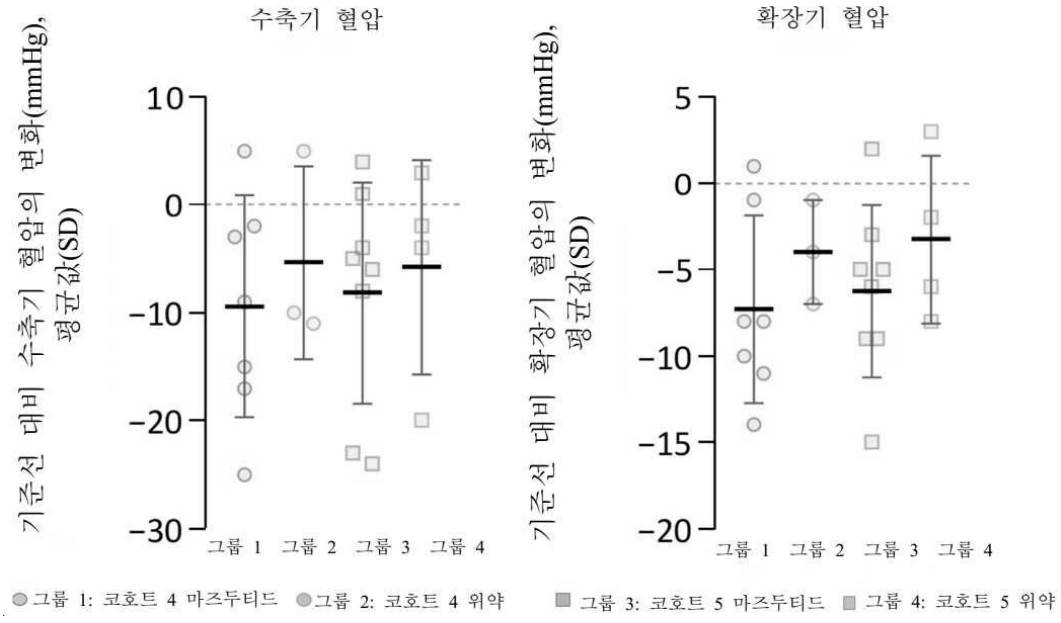

기준선 대비 체중의 백분율 변화(%)
기준선 대비 체중의 백분율 변화(%), LS 평균값(SE)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
4
8
12
시간(주)
코호트 1
코호트 2
코호트 3
위약
0.6%
-4.81%
-6.05%
-6.40%


기준선 대비 체중의 백분율 변화(%)
기준선 대비 체중의 백분율 변화(%) LS 평균값(SE)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0
4
8
12
16
시간(주)
코호트 4
코호트 5
위약
-3.3%
-9.5%
-11.7%

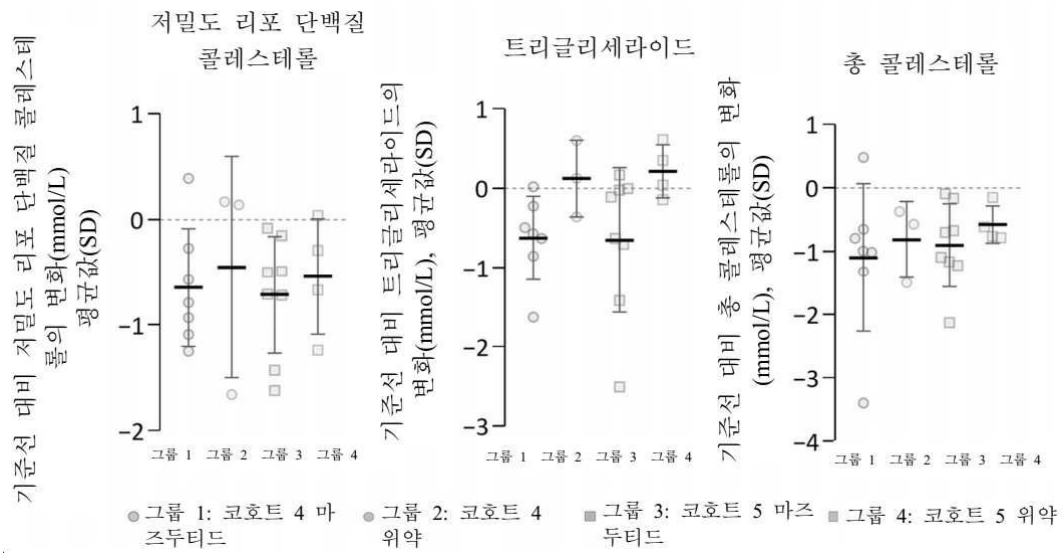
도면2


BMI
기준선 대비 BMI의 변화(kg/m²), 평균값(SD)
0
−2
−4
−6
−8
그룹 1 그룹 2 그룹 3 그룹 4
그룹 1: 코호트 4 마즈두티드
그룹 2: 코호트 4 위약
그룹 3: 코호트 5 마즈두티드
그룹 4: 코호트 5 위약

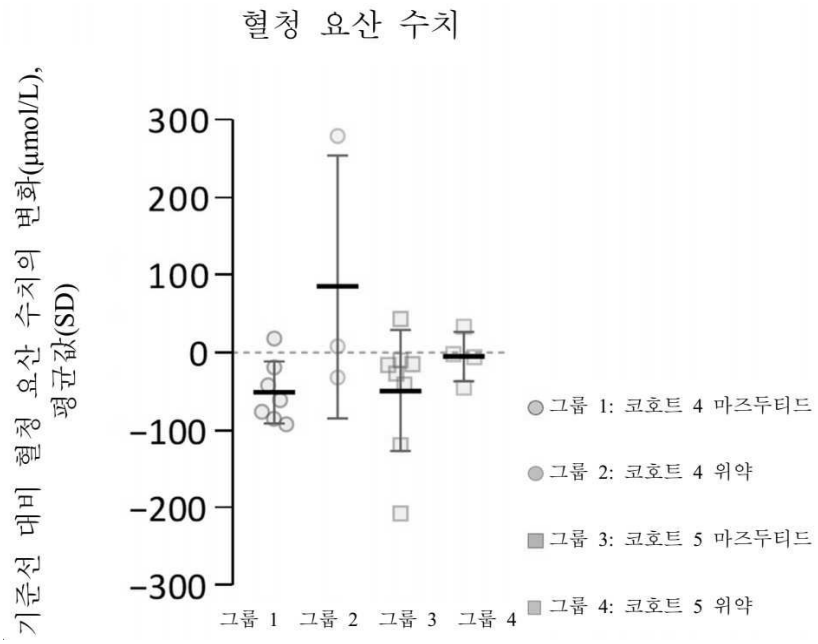
도면3


수축기 혈압
기준선 대비 수축기 혈압의 변화(mmHg), 평균값(SD)
10
0
−10
−20
−30
그룹 1 그룹 2 그룹 3 그룹 4
확장기 혈압
기준선 대비 확장기 혈압의 변화(mmHg), 평균값(SD)
5
0
−5
−10
−15
−20
그룹 1 그룹 2 그룹 3 그룹 4
그룹 1: 코호트 4 마즈두티드
그룹 2: 코호트 4 위약
그룹 3: 코호트 5 마즈두티드
그룹 4: 코호트 5 위약

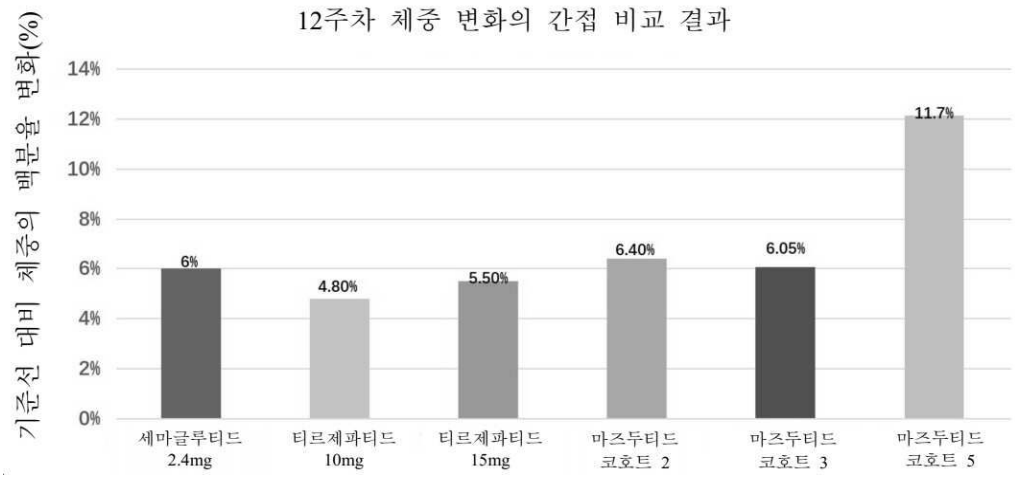
도면4


저밀도 리포 단백질 콜레스테롤
기준선 대비 저밀도 리포 단백질 콜레스테롤의 변화(mmol/L) 평균값(SD)
트리글리세라이드
기준선 대비 트리글리세라이드의 변화(mmol/L), 평균값(SD)
총 콜레스테롤
기준선 대비 총 콜레스테롤의 변화 (mmol/L), 평균값(SD)
그룹 1
그룹 2
그룹 3
그룹 4
그룹 1: 코호트 4 마즈두티드
그룹 2: 코호트 4 위약
그룹 3: 코호트 5 마즈두티드
그룹 4: 코호트 5 위약

도면5


혈청 요산 수치
기준선 대비 혈청 요산 수치의 변화(μmol/L), 평균값(SD)
300
200
100
0
-100
-200
-300
그룹 1
그룹 2
그룹 3
그룹 4
그룹 1: 코호트 4 마즈두티드
그룹 2: 코호트 4 위약
그룹 3: 코호트 5 마즈두티드
그룹 4: 코호트 5 위약

도면6


12주차 체중 변화의 간접 비교 결과
기준선 대비 체중의 백분율 변화(%)
14%
12%
10%
8%
6%
4%
2%
0%
6%
4.80%
5.50%
6.40%
6.05%
11.7%
세마글루티드 2.4mg
티르제파티드 10mg
티르제파티드 15mg
마즈두티드 코호트 2
마즈두티드 코호트 3
마즈두티드 코호트 5

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.