



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0112609
(43) 공개일자 2023년07월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/195 (2006.01) A61P 3/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/195 (2013.01)
A61P 3/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7012476
(22) 출원일자(국제) 2021년09월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/050677
(87) 국제공개번호 WO 2022/060987
국제공개일자 2022년03월24일
(30) 우선권주장
63/080,165 2020년09월18일 미국(US)
63/159,397 2021년03월10일 미국(US)

- (71) 출원인
캘시리틱스 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트
1800 스위트 씨-1200 (우: 94158)
더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 애즈 리
프리젠티드 바이 더 세크레터리, 디파트먼트 오브
헬스 앤드 휴먼 서비스즈
미국, 메릴랜드 20892, 베서스다, 엠에스 7788,
스위트 700, 6701 록리지 드라이브, 내셔널 인스
티튜츠 오브 헬스, 오피스 오브 테크놀로지 트랜
스퍼
(72) 발명자
브루스, 시몬
미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트
리트 1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스
인코포레이티드 (내)
폭스, 조나단
미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트
리트 1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스
인코포레이티드 (내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 56 항

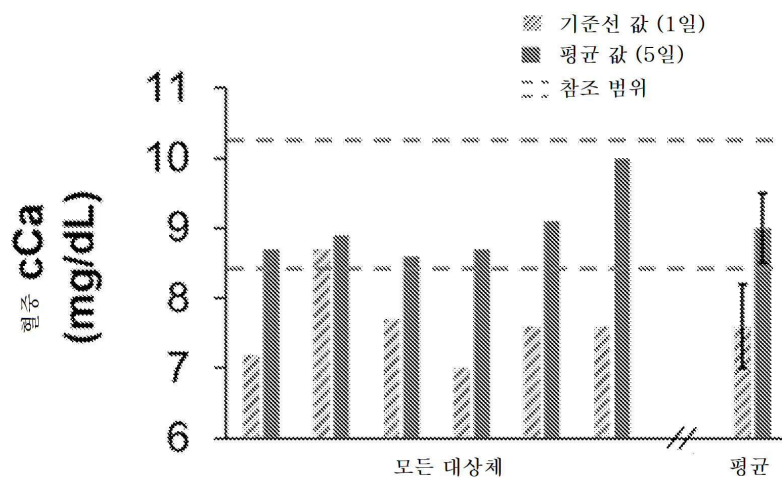
(54) 발명의 명칭 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)의 치료를 위한 트리페닐 칼시라이트릭 화합물

(57) 요약

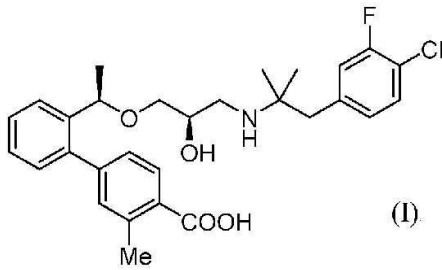
본 개시는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 특히 CLTX-305를 사용하여 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 치료적 유효량의 화합물은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 증가시킨다. 또한 치료적 유효량의

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도9a



화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 사용하여 하나 이상의 투여 요법에 따라 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하기 위한 용량 찾기 방법이 본원에서 제공된다.



(72) 발명자

사니-그로썬, 라메이

미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트 1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스 인코포레이티드 (내)

코메일리, 알리

미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트 1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스 인코포레이티드 (내)

스리다르, 아난트

미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트 1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스 인코포레이티드 (내)

로버츠, 매리 스콧

미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트 1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스 인코포레이티드 (내)

콜린스, 마이클, 티.

미국 20892 메릴랜드 베서스다 록리지 드라이브 6701 스위트 700

가프니, 레이첼, 아이.

미국 20892 메릴랜드 베서스다 록리지 드라이브 6701 스위트 700

로츠코, 켈리, 비. 엘.

미국 20892 메릴랜드 베서스다 록리지 드라이브 6701 스위트 700

하틀리, 아이리스, 알.

미국 20892 메릴랜드 베서스다 록리지 드라이브 6701 스위트 700

포조, 카렌, 에이.

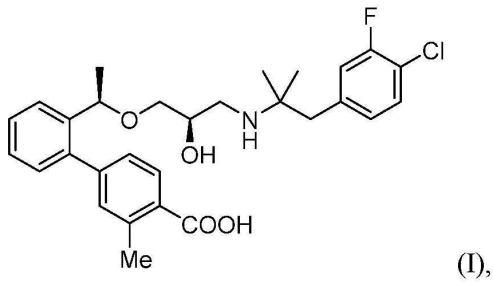
미국 20892 메릴랜드 베서스다 록리지 드라이브 6701 스위트 700

명세서

청구범위

청구항 1

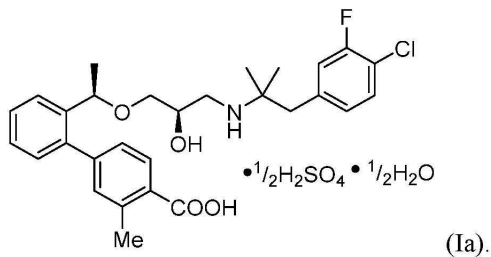
치료적 유효량의 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법으로서,



여기서 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합이 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 밀리그램/데시리터(mg/dL) 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 증가시키는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ia)로 표시되는 CLTX-305와 같은 반수화물 헤미설페이트 염 형태인 방법:



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증 및 저마그네슘혈증을 갖는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 칼슘-감지 수용체(CASR) 유전자의 활성화 돌연변이를 갖는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 밀리리터당 적어도 약 25 나노그램(ng/mL)의 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 칼시트리올로 치료되지 않는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 식이 및/또는 보충제로부터 적어도 약 1000 mg의 일일 칼슘 섭취량을 받는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량이 약 10 mg 내지 약 1800 mg, 약 10 mg 내지 약 1200 mg, 약 10 mg 내지 약 900 mg, 약 10 mg 내지 약 600 mg 또는 약 10 mg 내지 약 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 치료적 유효량이 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 경구 투여되는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여되는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 1일 2회 투여되는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 혈중 칼슘 농도(cCa)를 투여 간격에 걸쳐 적어도 약 1 mg/dL만큼 증가시키는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)을 밀리리터당 약 150 피코그램(pg/mL) 내지 약 300 pg/mL의 최고 수준으로 증가시키는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)을 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 증가시키는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, iPTH가 1-12시간의 기간 동안 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 유지되는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, iPTH가 약 12시간의 기간 동안 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 유지되는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 소변 내 마그네슘(Mg), 인산염(P), 소듐(Na), 포타슘(K), 크레아티닌(Cr), cAMP 및/또는 시트레이트의 수준, 및/또는 소변의 pH 값에 대해 추가로 평가되는 방법.

청구항 19

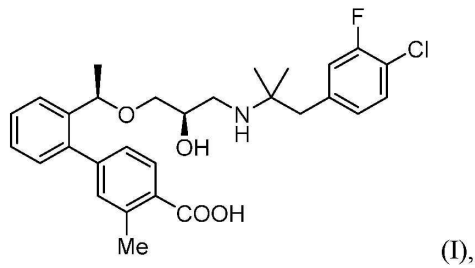
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 총 일일 투여량을 실질적으로 조정하지 않고 적어도 12주의 기간 동안 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 칼슘 섭취량에 더하여 경구용 칼슘 보충제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 제1 투여 요법, 제2 투여 요법 및/또는 제3 투여 요법을 포함하는 하나 이상의 투여 요법에 따라 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법으로서,

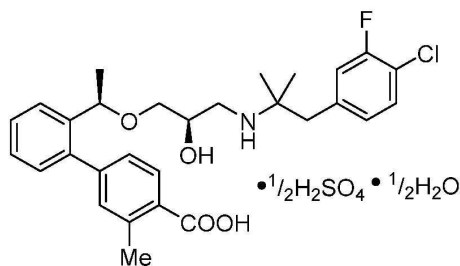


여기서

- 1) 제1 투여 요법이 제1 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제1 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 10.5 밀리그램/데시리터(mg/dL)의 최대 cCa까지 증가시키고;
- 2) 제2 투여 요법이 제2 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제2 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 적정하고;
- 3) 제3 투여 요법이 제3 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제3 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 적어도 12주의 기간 동안 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305와 같은 반수화물 헤미설페이트 염 형태인 방법:



청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305가 경구 투여되는 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증 및 저마그네슘혈증을 갖는 방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 칼슘-감지 수용체(CASR) 유전자의 활성화 돌연변이를 갖는 방법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 밀리리터당 적어도 약 25 나노그램(ng/mL)의 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는 방법.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 칼시트리올로 치료되지 않는 방법.

청구항 28

제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 식이 또는 보충제로부터 적어도 약 1000 mg의 일일 칼슘 섭취량을 받는 방법.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 투여 요법이 적어도 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 제1 투여 요법이 약 30 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함하는 방법.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 투여 요법이 CLTX-305를 1일 1 내지 4회의 일일 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 제1 투여 요법이 CLTX-305를 처음 3일 동안 1일 1회 및 2일 동안 1일 2회 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 투여 요법이 다음을 포함하는 방법:

- a1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL의 최대 cCa 미만인 경우, 총 일일 투여량의 증가;
- b1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 최대 cCa에 도달한 경우, 총 일일 투여량의 감소; 및/또는
- c1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 최대 cCa에 도달한 경우, 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도의 증가.

청구항 34

제33항에 있어서, 혈중 칼슘 농도(cCa)가 하나 이상의 1일 1회 투여 및 하나 이상의 1일 2회 투여 각각 후에 결정되는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 총 일일 투여량이 약 30 mg에서 약 60 mg, 약 30 mg에서 약 90 mg, 약 10 mg에서 약 20 mg, 약 20 mg에서 약 40 mg, 약 60 mg에서 약 90 mg, 약 60 mg에서 약 120 mg, 약 90 mg에서 약 120 mg, 약 90 mg에서 약 180 mg 또는 약 180 mg에서 약 360 mg의 CLTX-305로 증가하는 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 총 일일 투여량이 약 30 mg에서 약 10 mg, 약 40 mg에서 약 20 mg, 약 60 mg에서 약 30 mg, 약 90 mg에서 약 60 mg, 약 90 mg에서 약 30 mg, 약 120 mg에서 약 90 mg, 약 120 mg에서 약 60 mg, 약 180 mg에서 약 120 mg, 약 180 mg에서 약 90 mg, 약 180 mg에서 약 60 mg 또는 약 360 mg에서 약 180 mg의 CLTX-

305로 감소하는 방법.

청구항 37

제34항에 있어서, 약 30 mg, 60 mg, 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도를 1일 1회에서 2회로 증가시키는 방법.

청구항 38

제21항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 투여 요법이 다음을 추가로 포함하는 방법:

i) 하나 이상의 1일 1회 투여 중에서 가장 낮은 투여량 선택 및 가장 낮은 투여량의 1일 2회 투여로서, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 기준을 충족함:

i-1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 투여 간격에 걸쳐 적어도 약 1 mg/dL만큼 증가함;

i-2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지됨;

i-3) 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)이 약 150 pg/mL 내지 약 300 pg/mL의 최고 수준으로 증가함; 그리고

i-4) 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)이 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 증가하고 약 12시간의 기간 동안 유지됨,

또는

ii) 하나 이상의 1일 1회 투여 중에서 가장 높은 투여량 선택 및 가장 높은 투여량의 1일 2회 투여로서, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여가 기준 i-1) 내지 i-4) 중 어느 하나를 충족하지 않고; 가장 높은 투여량은 대상체에서 내약성임.

청구항 39

제21항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여 요법이 적어도 약 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 제2 투여 요법이 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함하는 방법.

청구항 41

제21항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여 요법이 CLTX-305를 1일 2 내지 4회의 일일 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 제2 투여 요법이 CLTX-305를 5일 동안 1일 2회 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 43

제21항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여 요법이 다음을 포함하는 방법:

a2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때, 총 일일 투여량의 유지;

b2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량의 증가; 및/또는

c2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL 초과일 때, 총 일일 투여량의 감소.

청구항 44

제43항에 있어서, 혈중 칼슘 농도(cCa)가 제1 투여 요법 후 또는 제2 투여 요법의 처음 2일 후에 결정되는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 총 일일 투여량이 약 20 mg에서 약 40 mg, 약 40 mg에서 약 60 mg, 약 60 mg에서 약 120 mg, 약 120 mg에서 약 180 mg, 약 180 mg에서 약 360 mg, 약 360 mg에서 약 480 mg 또는 약 480 mg에서 약 720 mg의 CLTX-305로 증가하는 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 총 일일 투여량이 약 40 mg에서 약 20 mg, 약 60 mg에서 약 40 mg, 약 120 mg에서 약 60 mg, 약 180 mg에서 약 120 mg, 약 360 mg에서 약 180 mg 또는 약 480 mg에서 약 360 mg의 CLTX-305로 감소하는 방법.

청구항 47

제21항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 투여 요법이 적어도 약 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 제3 투여 요법이 약 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함하는 방법.

청구항 49

제21항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 투여 요법이 CLTX-305를 1일 2 내지 4회의 일일 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 제3 투여 요법이 CLTX-305를 적어도 24주 동안 1일 2회 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 51

제21항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 투여 요법이 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지하면서 총 일일 투여량을 적정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 제3 투여 요법이 다음을 포함하는 방법:

a3) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때, 총 일일 투여량의 유지;

b3) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량의 증가; 및/또는

c3) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL 초과일 때, 총 일일 투여량의 감소.

청구항 53

제21항, 47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 투여 요법이 대상체에서 저칼슘혈증 및 고칼슘혈증과 관련된 증상을 감소시키고, 고칼슘뇨증을 최소화하는 방법.

청구항 54

제21항, 제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 투여 요법이 혈중 칼슘 농도(cCa)를 적어도 24주의 기간 동안 약 7.5 mg/dL 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지하는 방법.

청구항 55

제21항, 제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 칼슘 섭취량에 더하여 경구용 칼슘 보충제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 56

제21항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 혈액 분석, 소변 분석 및/또는 혈액학 테스트를 포함하는 하나 이상의 테스트에 의해 평가되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2020년 9월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 63/080,165 및 2021년 3월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 63/159,397에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 전체적으로 포함된다.

[0003] 미연방 정부 후원 연구 및 개발 하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004] 해당 사항 없음

[0005] 컴팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 언급

[0006] 해당 사항 없음

배경 기술

[0007] 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)은 저칼슘혈증을 유발하는 칼슘-감지 수용체(CaSR)를 인코딩하는 유전자의 활성화 돌연변이에 의해 유발되는 희귀한 전신 칼슘 항상성 장애이다(Hannan et. al., *Human molecular genetics*, 2012, 21 (12), p. 2768-2778; and Hofer et. al., *Nature reviews: Molecular cell biology*, 2003, 4 (7), p. 530-538). 칼슘-감지 수용체(CaSR)는 세포의 칼슘 농도의 변화에 반응하여 부갑상선 호르몬(PTH) 분비 및 소변 칼슘 배설을 조절함으로써 전신 칼슘 항상성을 조절하는데 지배적인 역할을 한다(Hofer et. al., *Nature reviews: Molecular cell biology*, 2003; and Gunn et. al., *Ann Clin Biochem*, 2004, 41 (Pt 6):p. 441-58). CaSR의 음성 알로스테릭 조절제(소위 칼시라이티크제)는 ADH1에 대한 잠재적인 표적화 요법을 나타낼 수 있다.

[0008] ADH1의 유병률은 불확실하며 대략 70,000명 중 1명(Gunn et al., *Ann. Clin. Biochem.*, 2004) 또는 100,000명 중 3.9명꼴로 발생하는 것으로 이전에 추정되었다(Dershem et. al., *The American Journal of Human Genetics*, 2020, 106, 1-14). 임의의 사용 가능한 추정치에 의해 이는 미국 식품의약국 및 유럽 의약품청과 같은 다른 관할 보건 당국의 적용 가능한 기준에 따라 희귀 질환으로 분류되며, 미국 국립보건원(NIH) 희귀 질환연구실(Genetic and Rare Disease (GARD) Number: 2877) 및 유럽 희귀 질환 컨소시엄 Orphanet(Orpha 번호: 428)에 의해 희귀한 것으로 인식된다.

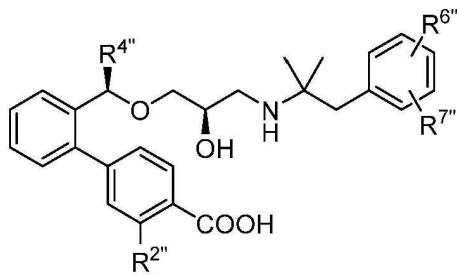
[0009] ADH1은 일반적으로 지속적인 고칼슘뇨증과 함께 부갑상선 호르몬(PTH) 수준이 비정상적으로 낮은 다양한 정도의 저칼슘혈증, 고인산혈증 및 낮은 마그네슘 수준을 특징으로 한다(Roszkowski et. al., *Frontiers in Physiology*, 2016, 7, p. 458). 저칼슘혈증의 증상은 가장 일반적으로 감각이상, 근육 연축, 경련, 강직, 구강 주위 무감각을 포함하며, 발작 유도를 포함하여 다양한 강도를 가질 수 있다. 저칼슘혈증은 또한 성대문연축, 신경근 과민성, 인지 장애, 인격 장애, 심실성 부정맥의 위험 증가와 관련될 수 있는 표면 심전도의 QT 간격 연장, 심근 경색을 모방하는 심전도 변화, 및/또는 명백한 심부전을 나타낼 수 있다.

[0010] ADH1 환자에서, 저칼슘혈증은 주로 iPTH-분비를 억제하고 1,25-(OH)₂-비타민 D(1,25-디하이드록시비타민 D₃)라고도 지칭됨; 장에서 칼슘 흡수를 감소시킴)의 수준 감소 및 신장에서 칼슘 재흡수의 수준 감소(상대적 고칼슘뇨증 유발)를 초래하는 세포의 이온화 칼슘에 대한 CaSR의 민감도 증가로 인해 발생한다. 고칼슘뇨증은 두 가지 메커니즘에 따라 증가한다: 일차 신장 여과액에서 감소된 PTH-매개 칼슘 재흡수, 및 돌연변이된 CaSR이 세포의 칼슘 농도에 과민화된 원위 세뇨관에서 추가로 감소된 칼슘 재흡수. 또한, 경구용 칼슘 및 칼시트리올(예를 들어, 1,25-디하이드록시비타민 D₃) 보충을 통한 표준 치료는 신장결석증, 신장석회증 및 신부전으로 진행될 수 있는 만성 신장 질환과 같은 장기간 이환율과 관련된 고칼슘뇨증을 악화시키는 경향이 있다(Khan et. al., *European journal of endocrinology*, 2018; and Li et. al., *Clinical interventions in aging*, 2018, 13, p. 2443-2452).

[0011] 이러한 이유로, ADH1 관리에 대한 합의된 접근법은 칼슘과 칼시트리올의 경구 보충 및 신장 석회화, 신장 결석 및 신부전에 대한 알려진 높은 위험성의 균형을 맞추는 것이다(Roszko et. al., *Frontiers in physiology*, 2016). 이는 환자가 고칼슘뇨증을 최소화하기 위해 증상 완화에 적합한 가장 낮은 혈청 칼슘 농도를 유지할 수 있는 요법을 찾도록 의료 제공자가 도와야 함을 의미한다. 티아지드 이뇨제는 약간의 소변 칼슘 저하 효과 때문에 때때로 첨가되지만 저칼륨혈증의 위험을 초래할 수 있다.

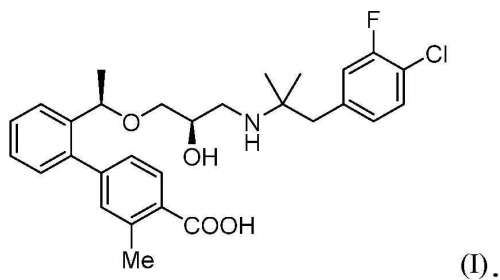
[0012] ADH1 대상체에서 PTH(1-34)를 사용한 실험적 치료는 혈청 칼슘을 교정할 수 있었지만 고칼슘뇨증을 없애지는 못했다(Winer et. al., *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2012, 97 (2), p. 391-399; Winer et. al., *The Journal of pediatrics*, 2014, 165 (3), 556-63; and Gafni et. al., *Journal of bone and mineral research*, 2015, 30 (11), p. 2112-2118). 외인성 PTH(1-84)는 부갑상선기능저하증의 회귀 적응증을 위해 승인되었지만, 승인을 뒷받침하는 확립된 부갑상선기능저하증 환자의 임상 연구에서는 칼슘 감지 수용체 돌연변이로 인한 부갑상선기능저하증 환자를 제외시켰다(Chomsky et. al., *World Journal of Surgery*, 2018, 42 (2), p. 431-436; and Natpara Product Insert).

[0013] 트리페닐 칼시라이틱 화합물은 미국 특허 번호 17,304,174에 개시된 바와 같이 칼슘-감지 수용체 길항 작용을 갖는 화합물의 부류, 이의 광학 활성 형태, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 염의 광학 활성 형태를 지칭하며 하기 화학식으로 표시된다:



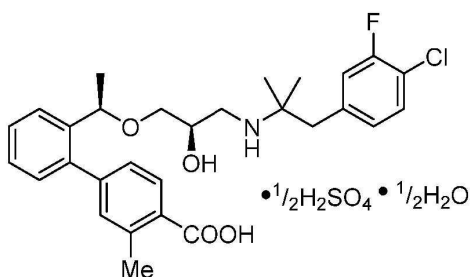
[0014]

[0015] 상기 식에서, R²는 C₁-₆ 알킬기이고; R⁴는 메틸기 또는 사이클로프로필기이고; R⁶는 할로젠 원자 또는 C₁-₆ 알킬기이고, R⁷은 수소 원자, 할로젠 원자, C₁-₆ 알킬기, C₁-₆ 알콕시기 또는 할로 C₁-₆ 알킬기이다. 특히, 트리페닐 칼시라이틱 화합물, 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합은 하기 화학식 (I)로 표시된다:



[0016]

[0017] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305이다:



[0018]

[0019] 이전에, CLTX-305(이전에 JTT-305 또는 MK-5442로 알려짐)는 Japan Tobacco Inc.(JTI) 및 Merck, Sharp &

Dohme Corp., (Merck)에서 골다공증 치료제로 개발되었다. 골다공증이 있는 건강한 지원자와 폐경 후 여성이 1,766명-대상체 프로그램에 참여하였으며, 이 중 약 1,280명이 JTT-305에 최대 52주 노출을 포함하는 8개의 1상 및 4개의 2상 연구에서 노출되었다. 골 형성에 대한 잠재적 순 이익을 입증하는 초기 데이터에도 불구하고, 후기 단계 시험은 골다공증이 있는 폐경 후 여성의 골밀도(BMD) 증점에 대한 효능을 입증하지 못하였다.

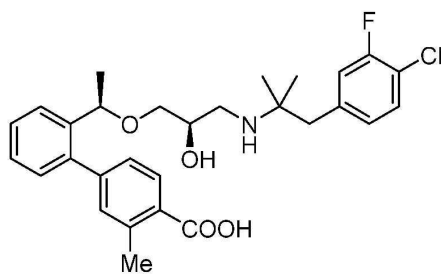
[0020] 고칼슘혈증은 아래에서 검토한 바와 같이 골다공증 프로그램에서 표적이지만(on-target) 용량-제한적인 부작용으로 확인되었다. 고칼슘혈증은 골다공증 프로그램에서 안전성 문제를 제기한 반면, 혈중 칼슘 증가는 ADH1 프로그램에서 효능에 대한 마커로 간주된다.

[0021] 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 ADH1 환자에서 변경된 칼슘 항상성의 근본적인 병인을 독특하게 표적화하는 요법인 것으로 증명될 수 있고, 여기서 CaSR "설정점"을 재설정하면 경구용 칼슘 및 칼시트리올 보충제를 최소로 요구하고 의인성 만성 고칼슘혈증의 위험을 증가시키지 않으면서 혈청 칼슘을 정상화할 수 있다.

[0022] 이와 같이, 칼슘-감지 수용체(CaSR)의 활성화 돌연변이로 인한 만성 저칼슘혈증 환자에서 저칼슘혈증 및 칼슘 항상성 장애를 치료하기 위한 표적화 요법으로서 CLTX-305의 개발이 필요하다.

발명의 내용

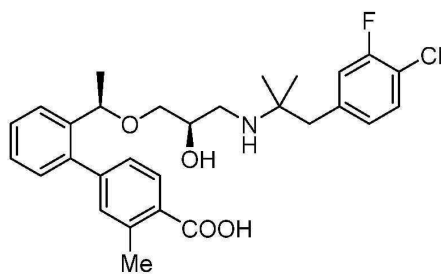
[0023] 일 양태에서, 본 개시는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고:



[0024] (I),

[0025] 여기서 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 밀리그램/데시리터(mg/dL) 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 증가시킨다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 제1 투여 요법, 제2 투여 요법 및/또는 제3 투여 요법을 포함하는 하나 이상의 투여 요법에 따라 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,



[0027] (I),

[0028] 여기서

[0029] 1) 제1 투여 요법은 제1 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제1 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 10.5 밀리그램/데시리터(mg/dL)의 최대 cCa까지 증가시키고;

[0030] 2) 제2 투여 요법은 제2 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제2 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약

10.5 mg/dL의 범위로 적정하고;

[0031] 3) 제3 투여 요법은 제3 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제3 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 적어도 12주의 기간 동안 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지한다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 ADH1으로 인한 저칼슘혈증이 있는 대상체에서 정상화된 알부민-교정 혈중 칼슘(cCa)을 유지하기 위해 CLTX-305의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하는 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구의 전체 연구 설계를 보여준다.

도 2는 2b상 연구의 개요 계획을 보여준다.

도 3은 연구의 기간 1 및 2(단일 및 다중 상승 용량 테스트)에 대한 상세한 계획을 보여준다.

도 4는 연구의 기간 3에 대한 상세한 계획을 보여준다.

도 5는 연구의 기간 1에 대한 투여 지침 알고리즘을 보여준다.

도 6은 연구의 기간 2에 대한 투여 지침 알고리즘을 보여준다.

도 7a-7d는 연구의 기간 1 동안 정상화된 미네랄 항상성을 보여준다.

도 7a: 혈중 칼슘(mg/dL); 도 7b: 온전한 PTH(pg/mL); 도 7c: 혈중 인(mg/dL); 및 도 7d: 24h 소변 칼슘(mg/24h).

도 8은 연구의 기간 1 동안 인간에서 CLTX-305의 약동학 프로파일을 보여준다.

도 9a-9d는 개별 대상체에 대한 CLTX-305의 5일 투여 후 평균으로서 혈중 미네랄 수준을 보여준다. 도 9a: 혈중 칼슘(mg/dL); 도 9b: 온전한 PTH(pg/mL); 도 9c: 혈중 인(mg/dL); 및 도 9d: 24h 소변 칼슘(mg/일).

도 10a 및 10b는 연구의 기간 1 및 2에서 경구용 CLTX-305에 대한 투여 개요를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] I. 총론

[0034] 본 개시는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 특히 CLTX-305를 사용하여 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 치료적 유효량의 화합물은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL 범위로 증가시킨다. 또한 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 사용하여 하나 이상의 투여 요법(예를 들어, 제1, 제2 및 제3 투여 요법)에 따라 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하기 위한 용량 찾기 방법이 본원에서 제공된다. 특히, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 저칼슘혈증과 관련된 증상을 감소시키고 ADH1 대상체에서 고칼슘노증을 최소화한다.

[0035] II. 정의

[0036] 구체적으로 나타내지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본원에 기재된 방법 또는 물질과 유사하거나 동등한 임의의 방법 또는 물질이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 다음 용어가 정의된다.

[0037] "정제"는 코팅이 있거나 없는 고체 약학적 제형을 지칭한다. 용어 "정제"는 또한 1개, 2개, 3개 또는 심지어 더 많은 층을 갖는 정제를 지칭하며, 여기서 각각의 전술한 유형의 정제는 하나 이상의 코팅이 있거나 없을 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 정제는 롤러 압축 또는 당업계에 공지된 다른 적합한 수단에 의해 제조될 수 있다. 용어 "정제"는 또한 미니, 용융, 씹을 수 있는, 발포성 및 경구 붕해성 정제를 포함한다. 정제는 CLTX-305 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 윤활제로부터 선택되는 하나 이상의 약학적 부형제를 포함한다. 선택적으로, 코팅제도 포함될 수 있다. 정제 제형의 중량 퍼센트를 계산하기 위해, 코팅제의 양은 계산에 포함되지 않는다. 즉, 본원에 보고된 중량 퍼센트는 코팅되지 않은 정제의 것이다.

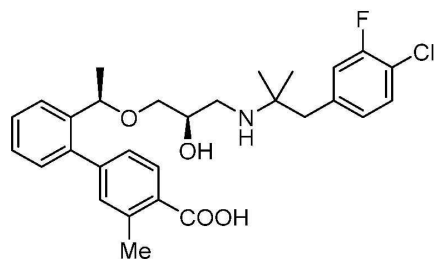
[0038] "약학적으로 허용되는 부형제"는 활성제의 투여 및 대상체에 의한 흡수를 보조하는 물질을 지칭한다. 본 개시에서 유용한 약학적 부형제는 결합제, 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 착향제 및

착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 당업자는 다른 약학적 부형제가 본 개시에서 유용하다는 것을 인식할 것이다.

- [0039] "투여"는 경구 투여와 같이 대상체에게 화합물 또는 이의 형태를 치료적으로 제공하는 것을 지칭한다.
- [0040] "환자" 또는 "대상체"는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질병 또는 질환으로 고통받거나 그러한 경향이 있는 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 비인간 영장류(예를 들어, 원숭이), 염소, 돼지, 양, 암소, 사슴, 말, 소, 래트, 마우스, 토끼, 햄스터, 기니피그, 고양이, 개 및 다른 비포유류 동물을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상자는 성인(예를 들어, 적어도 18세)이다. 일부 구현예에서, 인간은 18세 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 6개월 내지 약 2세, 약 2세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 12세, 약 2세 내지 약 16세, 약 2세 내지 약 18세, 약 5세 내지 약 12세, 약 6세 내지 약 12세, 약 6세 내지 약 18세, 약 12세 내지 약 18세, 또는 그 안에 있는 모든 범위이다.
- [0041] "치료적 유효량"은 확인된 질병 또는 질환을 치료 또는 개선하거나, 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는데 유용한 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 의미한다. 정확한 용량은 치료 목적에 좌우될 것이며, 임상, 약사 등에 의해 확인될 것이다(예를 들어, 문헌[Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).
- [0042] "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 증상감소; 완화; 증상의 감소 또는 손상, 병리 또는 상태를 환자가 더 견딜 수 있게 만드는 것; 퇴행 또는 쇠퇴의 속도 저하; 퇴행의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만드는 것; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙 개선과 같은 모든 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하여, 손상, 병리 또는 상태의 치료 또는 개선의 임의의 성공 지표를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 객관적 또는 주관적 파라미터를 기반으로 할 수 있으며; 신체 검사, 검정(예를 들어, 혈액, 혈장 또는 소변과 같은 대상체의 체액 분석), 영상 분석, 신경정신과 검사 및/또는 정신과 평가의 결과를 포함한다.
- [0043] "약"은 당업자가 지정된 값과 합리적으로 유사하다고 간주할 지정된 값을 포함하는 값의 범위를 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 "약"은 당업계에서 일반적으로 허용되는 측정치를 사용한 표준 편차 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 약은 지정된 값의 $\pm 10\%$ 까지 확장되는 범위를 의미한다. 일부 구현예에서, 약은 지정된 값을 의미한다.
- [0044] "염"은 본 개시의 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예시적인 예는 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염 및 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염이다. 약학적으로 허용되는 염기 부가염의 예는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 무독성인 것으로 이해된다. 적합한 약학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 본원에 참조로 포함되는 문헌[Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985]에서 찾을 수 있다.
- [0045] "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.
- [0046] "수화물"은 물 분자와 복합체화된 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 본 개시의 화합물 또는 이의 염은 1/2 물 분자 또는 1 내지 10 물 분자와 복합체화될 수 있다.
- [0047] 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 예를 들어, 정제 제형 중 화학식 (I)의 화합물의 함량은 무염 및 무수 기준으로 화학식 (I)의 화합물의 정규화된 중량을 기준으로 계산된다. 즉, 화학식 (I)의 화합물의 염 및/또는 수분 함량은 계산에 포함되지 않는다.
- [0048] 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 예를 들어, 정제 제형 중 CLTX-305의 함량은 헤미셀레이트 염 형태의 화학식 (I)의 화합물의 정규화된 중량을 기준으로 계산된다. 정제 제형 중 무염 및 무수 기준으로 화학식 (I)의 화합물의 이론적 함량은 다음과 같이 계산될 수 있다: "무염 및 무수 기준으로 화학식 (I)의 함량(또는 중량) = CLTX-305의 함량(또는 중량) $\times 0.90$ ". 정제 제형 중 무염 및 무수 기준으로 화학식 (I)의 화합물의 실제 함량은 CLTX-305의 분석 증명서(CoA)(예를 들어, 순도, 수분 함량 등)에 따라 계산될 수 있으므로, 제조시 CLTX-305 배치 간에 약간 다를 수 있다.

[0049] III. 방법

[0050] 일 양태에서, 본 개시는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고:



[0051]

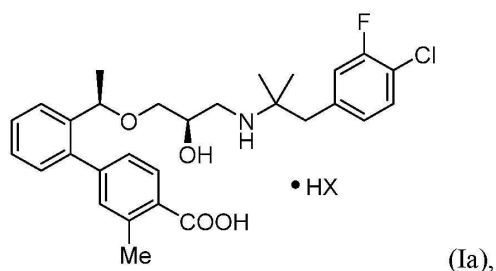
[0052] 여기서 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 증가시킨다.

[0053] 임상 실험실 평가의 경우, 인간의 혈중 칼슘 농도(cCa)의 전형적인 참조 범위는 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL이다.

[0054] III-1: 화학식 (I)의 화합물

[0055] 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태, 쓰비터이온 형태 또는 중성 형태일 수 있으며, 이들 각각은 선택적으로 용매화물 또는 수화물 형태이다.

[0056] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가염은 하기 화학식 (Ia)로 표시된다:

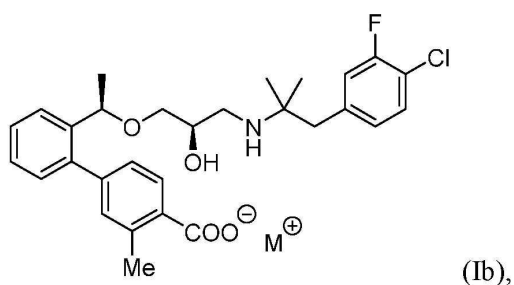


[0057]

[0058] 상기 식에서, HX는 약학적으로 허용되는 산 부가물이다.

[0059] 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 설페이트 염 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 헤미설페이트 염 형태이다.

[0060] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염기 부가염은 하기 화학식 (Ib)로 표시된다:

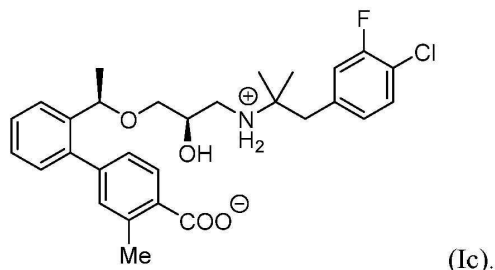


[0061]

[0062] 상기 식에서, M은 염기의 약학적으로 허용되는 양이온이다.

[0063] 염기 부가염은 순수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 염기와 화학식 (I)의 화합물의 중성 형태를 접촉시켜 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 부가염의 예는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 소듐 염 형태이다.

[0064] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ic)를 갖는 쯔비터이온 형태이다:

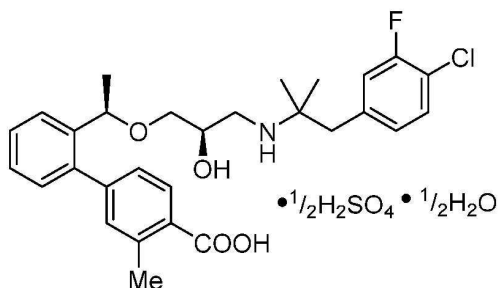


[0065]

[0066] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 중성 형태이다.

[0067] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib) 및 (Ic) 중 어느 하나의 화합물은 용매화물 및/또는 수화물 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib) 및 (Ic) 중 어느 하나의 화합물은 수화물 형태이다.

[0068] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305와 같은 반수화물 헤미설페이트 염 형태이다:



[0069]

[0070] III-2: 대상체

[0071] 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증 및/또는 저마그네슘혈증의 하나 이상의 증상을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증, 저마그네슘혈증 또는 이들의 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증 또는 이들의 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 부갑상선기능저하증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 고인산혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 고칼슘뇨증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증 및 부갑상선기능저하증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증 및 고칼슘뇨증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증 및 고칼슘뇨증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘뇨증 및 고인산혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증 및 저마그네슘혈증을 갖는다.

[0072] 일부 구현예에서, 대상체는 칼슘-감지 수용체(CASR) 유전자의 활성화 돌연변이를 갖는다.

[0073] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료하기 전에, 대상체는 비타민 D 결핍이 없다. 일부 구현예에서, 대상체는 밀리리터당 적어도 약 25 나노그램(ng/mL)의 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 25 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 30 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 40 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다.

[0074] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태를 투여하기 전에, 대상체는 칼시트리올 및/또는 경구용 칼슘 보충 요법을 복용했거나 복용하고 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태를 투여하기 전에, 대상체는 칼시트리올 및/또는 경구용 칼슘 보충 요법 복용을 중단하도록 지시받는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태를 투여하기 전에, 대상체는 칼시트리올 복용을 중단하도록 지시받는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료를 받기 위해 입원한 날인 -1일에 칼시트리올 복용을 중단하고 경구용 칼슘 보충 요법을 계속 복용하도록 지시받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 칼시트리올로 치료되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 식이 및/또는 보충제로부터 적어도 약 1000 밀리그램(mg)의 일일 칼슘 섭취량을 받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 식이 및 보충제로부터 적어도 약 1000 mg의 일일 칼슘 섭취량을 받는다.

[0075] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태를 투여하기 전에, 대상체는 티아지드 이뇨제를 복용했거나 복용하고 있다. 일부 구현예에서, 티아지드 이뇨제를 복용했거나 복용 중인 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료를 시작하기 전 5회(5) 반감기 동안 및 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태의 치료 기간 동안 대상체가 티아지드 이뇨제를 중단하는 경우 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료될 수 있다. 일부 구현예에서, 티아지드가 항고혈압제로 사용 중인 경우, 고혈압 치료를 위한 대체 요법이 제공될 수 있다. 경구용 티아지드 이뇨제의 예는 클로로티아지드(Diuril), 클로르탈리돈, 하이드로클로로티아지드(Microzide), 인다파미드 및 메톨라존을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료하기 전 티아지드 이뇨제의 5회(5) 반감기의 기간 동안 티아지드 이뇨제로 치료되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료를 시작하기 전 티아지드 이뇨제의 5회(5) 반감기의 기간 동안 티아지드 이뇨제로 치료되지 않으며, 여기서 티아지드 이뇨제는 클로로티아지드(Diuril), 클로르탈리돈, 하이드로클로로티아지드(Microzide), 인다파미드 또는 메톨라존이다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 티아지드 이뇨제로 치료되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상은 화학식 I의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 티아지드 이뇨제로 치료되지 않으며, 여기서 티아지드 이뇨제는 클로로티아지드(Diuril), 클로르탈리돈, 하이드로클로로티아지드(Microzide), 인다파미드 또는 메톨라존이다.

[0076] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태를 투여하기 전에, 대상체는 CYP3A4 억제제(예를 들어, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 및 티프라나비르와 같은 강력한 CYP3A4 억제제)를 복용했거나 복용하고 있다. 일부 구현예에서, CYP3A4 억제제를 복용했거나 복용 중인 대상체는, 임상적으로 적절한 경우, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료를 시작하기 전 적어도 5회 반감기 동안 및 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태의 치료 기간 동안 이러한 치료를 중단해야 한다. 일부 구현예에서, CYP3A4 억제제(예를 들어, 강력한 CYP3A4 억제제)로 치료 중인 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태의 치료를 통틀어 안정적인 용량을 유지해야 한다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태의 치료 전 CYP3A4 억제제의 5회(5) 반감기의 기간 동안 CYP3A4 억제제(예를 들어, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 및 티프라나비르와 같은 강력한 CYP3A4 억제제)로 치료되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태의 치료 전 강력한 CYP3A4 억제제의 5회(5) 반감기의 기간 동안 강력한 CYP3A4 억제제로 치료되지 않으며, 여기서 강력한 CYP3A4 억제제는 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 및 티프라나비르이다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 CYP3A4 억제제(예를 들어, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 및 티프라나비르와 같은 강력한 CYP3A4 억제제)로 치료되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CLTX-305로 치료되는 동안 강력한 CYP3A4 억제제로 치료되지 않으며, 여기서 강력한 CYP3A4 억제제는 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르

르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 또는 티프라나비르이다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 안정적인 용량의 CYP3A4 억제제(예를 들어, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 및 티프라나비르와 같은 강력한 CYP3A4 억제제)로 치료된다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태로 치료되는 동안 안정적인 용량의 강력한 CYP3A4 억제제로 치료되며, 여기서 강력한 CYP3A4 억제제는 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르 또는 티프라나비르이다.

[0077] 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 또는 이의 형태를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체, 예를 들어, 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구에 등록된 대상체에 대한 추가 포함 및 제외 기준은 실시예 5에 기재되어 있다.

[0078] 일부 구현예에서, 대상체는 실시예 5에 기재된 바와 같은 1) 내지 7)의 포함 기준을 모두 충족한다. 일부 구현예에서, 대상체는 실시예 5에 기재된 바와 같은 1) 내지 7)의 포함 기준을 모두 충족하며, 단, 실시예 5에 기재된 1) 내지 14)의 제외 기준 중 어느 하나를 충족하지 못한다.

[0079] III-3:치료적 유효량/투여

[0080] 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 무염 및 무수 기준으로 약 1800 mg 이하의 화학식 (I)의 화합물의 총 일일 투여량일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 무염 및 무수 기준으로 약 9 mg 내지 약 1620 mg, 약 9 mg 내지 약 1080 mg, 약 9 mg 내지 약 810 mg, 9 mg 내지 약 540 mg 또는 약 9 mg 내지 약 324 mg, 또는 그 안에 있는 임의의 유용한 범위의 화학식 (I)의 화합물의 총 일일 투여량이다.

[0081] 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 2000 mg 이하의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 1800 mg, 약 10 mg 내지 약 1200 mg, 약 10 mg 내지 약 900 mg, 약 10 mg 내지 약 600 mg, 약 10 mg 내지 약 360 mg의 CLTX-305, 또는 약 30 mg 내지 약 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg 또는 480 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg 또는 180 mg의 총 일일 투여량이다.

[0082] 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 경구 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 경구 투여된다. 일부 구현예에서 CLTX-305는 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 정제 제형의 화학식 (I)의 화합물은 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 정제 제형의 CLTX-305는 경구 투여된다.

[0083] 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 1일 1회 또는 수회(예를 들어, 2, 3, 4회 이상) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서 CLTX-305는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서 CLTX-305는 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서 CLTX-305는 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 1일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 1일 4회 투여된다.

[0084] 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 투여 강도의 경구 투여 형태일 수 있으며, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 무염 및 무수 기준으로 적어도 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 180 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태는 하나 이상의 투여 강도의 정제 제형이다. 정제 제형의 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 무염 및 무수 기준으로 각 정제에 1 내지 1000 mg, 1 내지 750 mg, 1 내지 500 mg, 1 내지 250 mg, 30 내지 1000 mg, 30 내지 750 mg, 30 내지 500 mg, 30 내지 200 mg, 30 내지 180 mg, 30 내지 120 mg, 30 내지 90 mg, 50 내지 1000 mg, 50 내지 750 mg,

50 내지 500 mg, 50 내지 250 mg, 100 내지 1000 mg, 100 내지 750 mg, 100 내지 500 mg, 100 내지 250 mg, 200 내지 1000 mg, 200 내지 750 mg, 200 내지 500 mg, 300 내지 1000 mg, 300 내지 750 mg, 300 내지 500 mg, 400 내지 1000 mg, 400 내지 750 mg, 500 내지 1000 mg, 500 내지 750 mg, 600 내지 1000 mg, 5 내지 250 mg 또는 5 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 정제 제형의 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 무염 및 무수 기준으로 각 정제에 약 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg 또는 1000 mg의 양으로 존재한다. 정제 제형의 일부 구현예에서, 화합물은 무염 및 무수 기준으로 각 정제에 약 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 또는 700 mg의 양으로 존재한다.

[0085] CLTX-305는 하나 이상의 투여 강도의 경구 투여 형태일 수 있으며, 여기서 CLTX-305는 적어도 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 180 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태는 하나 이상의 투여 강도의 정제 제형이다. 정제 제형의 일부 구현예에서, CLTX-305는 각 정제에 1 내지 1000 mg, 1 내지 750 mg, 1 내지 500 mg, 1 내지 250 mg, 30 내지 1000 mg, 30 내지 750 mg, 30 내지 500 mg, 30 내지 200 mg, 30 내지 180 mg, 30 내지 120 mg, 30 내지 90 mg, 50 내지 1000 mg, 50 내지 750 mg, 50 내지 500 mg, 50 내지 250 mg, 100 내지 1000 mg, 100 내지 750 mg, 100 내지 500 mg, 100 내지 250 mg, 200 내지 1000 mg, 200 내지 750 mg, 200 내지 500 mg, 300 내지 1000 mg, 300 내지 750 mg, 300 내지 500 mg, 400 내지 1000 mg, 400 내지 750 mg, 500 내지 1000 mg, 500 내지 750 mg, 600 내지 1000 mg, 5 내지 250 mg 또는 5 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 정제 제형의 일부 구현예에서, CLTX-305는 각 정제에 약 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 420 mg, 480 mg, 540 mg, 600 mg, 660 mg 또는 720 mg의 양으로 존재한다. 정제 제형의 일부 구현예에서, CLTX-305는 각 정제에 약 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 360 mg 또는 720 mg의 양으로 존재한다.

[0086] 일부 구현예에서, CLTX-305는 1일 2회 투여되어 약 2000 mg 이하의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 1일 2회 투여되어 약 10 mg 내지 약 1800 mg, 약 10 mg 내지 약 1200 mg, 약 10 mg 내지 약 900 mg, 약 10 mg 내지 약 600 mg, 약 10 mg 내지 약 360 mg의 CLTX-305, 또는 약 30 mg 내지 약 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 1일 2회 투여되어 약 10 mg 내지 약 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 1일 2회 투여되어 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 1일 2회 투여되어 약 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공한다.

[0087] III-4: 효능

[0088] 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구는 실시예 1에 요약되고 실시예 2-8에 자세히 설명된 바와 같이 ADH1으로 인한 저칼슘혈증 대상체에서 정상화된 알부민-교정 혈중 칼슘(cCa)을 유지하기 위해 CLTX-305의 안전성, 내약성 및 효능을 평가할 수 있다.

[0089] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 저칼슘혈증과 관련된 증상을 완화할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈중 칼슘 농도(cCa)를 적어도 12주의 기간 동안 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈중 칼슘 농도(cCa)를 투여 간격에 걸쳐 적어도 약 1 mg/dL만큼 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 혈중 칼슘 농도(cCa)를 적어도 12주의 기간 동안 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL, 예를 들어, 약 8.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 혈중 칼슘 농도(cCa)를 투여 간격에 걸쳐 적어도 약 1 mg/dL만큼 증가시킨다.

[0090] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)을 임상 참조 범위, 전형적으로 밀리리터당 약 15-65 피코그램(pg/mL)으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)을 약 150 내지 약 300 pg/mL의 최고 수준으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 혈

액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)을 약 150 내지 약 300 pg/mL의 최고 수준으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)을 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)을 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, iPTH는 1-12시간의 기간 동안 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 유지된다. 일부 구현예에서, iPTH는 6-12시간의 기간 동안 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 유지된다. 일부 구현예에서, iPTH는 약 12시간의 기간 동안 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 유지된다.

[0091] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 투여는 고칼슘뇨증의 정도를 최소화할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 상승된 소변 칼슘 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 투여 간격에 걸쳐 또는 24시간의 기간 동안 상승된 소변 칼슘 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 투여 간격에 걸쳐 또는 24시간의 기간 동안 상승된 소변 칼슘 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 24시간의 기간 동안 상승된 소변 칼슘 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 투여 간격에 걸쳐 또는 24시간의 기간 동안 소변 칼슘 청소율을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 소변 칼슘 청소율을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 투여 간격에 걸쳐 또는 24시간의 기간 동안 소변 칼슘 청소율을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 상승된 칼슘/크레아티닌 청소율을 정상 범위로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 상승된 칼슘/크레아티닌 청소율을 약 0.02 미만의 정상 범위로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 상승된 칼슘/크레아티닌 청소율을 약 0.02 미만의 정상 범위로 감소시킨다.

[0092] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 고인산혈증의 정도를 최소화할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈중 인산염 수준을 정상 범위로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈중 인산염 수준을 약 2.5 내지 약 4.5 mg/dL의 정상 범위로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 혈중 인산염 수준을 약 2.5 내지 약 4.5 mg/dL의 정상 범위로 감소시킨다.

[0093] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 저마그네슘혈증의 정도를 최소화할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈중 마그네슘 수준을 정상 범위로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 혈중 마그네슘 수준을 약 1.7 내지 약 2.2 mg/dL의 정상 범위로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 CLTX-305의 투여는 혈중 마그네슘 수준을 약 1.7 내지 약 2.2 mg/dL의 정상 범위로 증가시킨다.

[0094] CLTX-305로 치료되는 대상체(예를 들어, 환자)에서 약동학(PK) 및 약역학(PD)을 평가하기 위해 혈액 및 소변 샘플링을 수행할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 1) 24주까지(최종 방문) 측정된 약역학적 종점; 2) 혈중 칼슘 - cCa의 절대 수준 및 기준선으로부터의 변화; 3) 소변 칼슘 청소율(분획 배설 및 24시간 총 배설); 4) 1,25-(OH)₂ 비타민 D의 혈청 수준; 5) 마그네슘, 인산염, 크레아티닌에 대한 혈액 샘플; 6) pH, 마그네슘, 인산염, 소듐, 포타슘, 크레아티닌, cAMP, 시트레이트에 대한 소변 샘플; 7) 골 재흡수 마커 콜라겐 가교된 C-텔로펩티드(CTx); 8) 골 형성 마커 - 혈액 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP); 9) PK 파라미터: 최대 혈장 농도(C_{max}), 최대 혈장 농도까지의 시간(t_{max}), 결보기 최종 반감기(t_{1/2}), 시간 0에서 마지막으로 측정 가능한 시점까지의 농도-시간 곡선하면적(AUC)(AUC(0-t)), 시간 0에서 24시간까지의 AUC(AUC(0-24)), 단일-용량 후 무한대로 외삽된 AUC(AUC(0-inf)); 및/또는 10) 정상 상태 PK 파라미터: C_{max}, 최저 농도(C_{trough}), 및 투여 간격 동안의 AUC(AUC(0-tau))에 대해 평가된다.

[0095] 일부 구현예에서, 대상체는 혈액 내 혈청 골 마커, 1,25-하이드록시-비타민 D, cAMP, 알부민, 포타슘(K), 크레아틴 키나제(CK) 및/또는 크레아티닌의 수준에 대해 추가로 평가된다. 혈청 골 마커는 혈액 콜라겐 가교된 C-텔로펩티드(CTx) 및/또는 혈액 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP)일 수 있다. 일부 구현예에서, 혈청 골 마커는 혈액 콜라겐 가교된 C-텔로펩티드(CTx) 및/또는 혈액 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP)이다. 일부 구현예에서, 혈청 골 마커는 혈액 콜라겐 가교된 C-텔로펩티드(CTx) 및 혈액 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP)이다.

[0096] 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 24시간의 기간 동안 채취된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투

여 간격에 걸쳐 또는 약 17시간의 기간 동안 채취된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 17시간의 기간 동안 채취되며, 여기서 약동학(PK) 프로파일, iPTH, 혈청 골 마커(즉, CTX, P1NP), 1,25-하이드록시-비타민 D, cAMP, 칼슘(Ca), 마그네슘(Mg), 인산염(P), 포타슘(K), 알부민, 크레아티닌(Cr) 또는 이들의 조합이 평가된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 13시간의 기간 동안 채취되며, 여기서 약동학(PK) 프로파일이 평가된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 17시간의 기간 동안 채취되며, 여기서 iPTH가 평가된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 13시간의 기간 동안 채취되며, 여기서 혈청 골 마커(즉, CTX 및 P1NP)가 평가된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 17시간의 기간 동안 채취되며, 여기서 1,25-하이드록시-비타민 D 및 cAMP가 평가된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 17시간의 기간 동안 채취되며, 여기서 칼슘(Ca), 마그네슘(Mg), 인산염(P), 크레아티닌(Cr) 및 알부민이 평가된다. 일부 구현예에서, 혈액은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 13시간의 기간 동안 채취되며, 여기서 포타슘(K) 및 크레아티닌(Cr)이 평가된다.

[0097] 일부 구현예에서, 대상체는 소변 내 마그네슘(Mg), 인산염(P), 소듐(Na), 포타슘(K), 크레아티닌(Cr), cAMP, 및/또는 시트레이트의 수준, 및/또는 소변의 pH 값에 대해 추가로 평가된다.

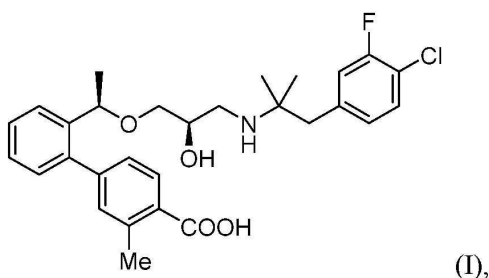
[0098] 일부 구현예에서, 소변은 투여 간격에 걸쳐 또는 약 24시간의 기간 동안 채취된다. 일부 구현예에서, 소변은 투여 간격에 걸쳐 또는 24시간의 기간 동안 채취되고, 여기서 소변 내 칼슘(Ca), 마그네슘(Mg), 인산염(P), 크레아티닌(Cr) 및/또는 cAMP의 수준; 소변의 pH 값; 또는 이들의 조합이 평가된다. 일부 구현예에서, 소변은 0시간 및 24시간에 채취되며, 여기서 소변 내 칼슘(Ca), 마그네슘(Mg), 인산염(P), 소듐(Na), 포타슘(K), 크레아티닌(Cr) 및/또는 시트레이트의 수준; 소변의 pH 값; 또는 이들의 조합이 평가된다.

[0099] 일부 구현예에서, 대상체는 혈액 분석, 소변 분석 및/또는 혈액학 테스트를 포함하는 하나 이상의 테스트에 의해 평가된다. 이러한 테스트의 예는 실시예 1의 표 1, 표 2 및 표 3에 설명되어 있다. 일부 구현예에서, 혈액 및 소변 샘플링의 일정은 실시예 1의 표 4A-표 4C, 표 5, 표 6A-표 6C 및 표 7에 설명되어 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 총 일일 투여량을 실질적으로 조정하지 않고 적어도 12주의 기간 동안 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 8.5 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305의 투여는 총 일일 투여량을 실질적으로 조정하지 않고 적어도 24주의 기간 동안 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 8.5 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지한다.

[0101] III-5: 투여 요법의 방법

[0102] 또 다른 양태에서, 본 개시는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 제 1 투여 요법, 제2 투여 요법 및/또는 제3 투여 요법을 포함하는 하나 이상의 투여 요법에 따라 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고:



[0103]

[0104] 여기서

[0105] 1) 제1 투여 요법은 제1 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제1 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 10.5 밀리그램/데시리터(mg/dL)의 최대 cCa까지 증가시키고;

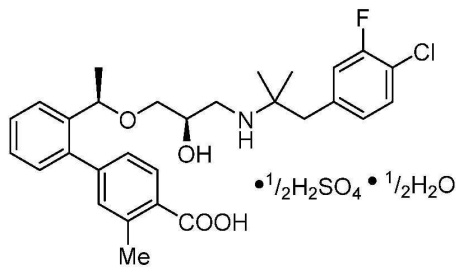
[0106] 2) 제2 투여 요법은 제2 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제2 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위로 적정하고;

[0107] 3) 제3 투여 요법은 제3 치료적 유효량의 화합물 또는 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제3 치료적 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 적어도 12주의 기간 동안 약 7.5 mg/dL 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에서 유지한다.

[0108] 도 1 및 도 2에 제시된 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구는 ADH1으로 인한 저칼슘혈증이 있는 대상체에서 정상화된 알부민-교정 혈중 칼슘(cCa)을 유지하기 위해 CLTX-305의 안전성, 내약성 및 효능을 평가할 수 있다. 연구의 효능은 섹션 III-4에 설명되어 있다. 기간 1 및 2(단일 및 다중 상승 용량 테스트)에 대한 연구 계획은 도 3에 상세히 설명되어 있고 기간 3에 대한 연구 계획은 도 4에 상세히 설명되어 있다.

[0109] 화학식 (I)의 화합물은 섹션 III-1에 설명되어 있다.

[0110] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305와 같은 반수화물 헤미설페이트 염 형태이다:



[0111]

[0112] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 경구 투여된다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 정제 제형의 CLTX-305는 경구 투여된다.

[0113] 대상체는 섹션 III-2에 설명되어 있다.

[0114] 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘노증, 고인산혈증, 저마그네슘혈증 또는 이들의 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘노증, 고인산혈증 또는 이들의 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 부갑상선기능저하증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 고인산혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 고칼슘노증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증 및 부갑상선기능저하증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증 및 고칼슘노증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증 및 고칼슘노증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘노증 및 고인산혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 부갑상선기능저하증, 고칼슘노증, 고인산혈증 및 저마그네슘혈증을 갖는다.

[0115] 일부 구현예에서, 대상체는 칼슘-감지 수용체(CASR) 유전자의 활성화 돌연변이를 갖는다.

[0116] 일부 구현예에서, CLTX-305로 치료하기 전에, 대상체는 비타민 D 결핍이 없다. 일부 구현예에서, 대상체는 적어도 약 25 ng/mL의 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 25 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 30 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 40 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 수준의 혈액 내 25-하이드록시-비타민 D를 갖는다.

[0117] 일부 구현예에서, 대상체는 CLTX-305로 치료되는 동안 칼시트리올로 치료되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CLTX-305로 치료되는 동안 식이 및/또는 보충제로부터 적어도 약 1000 mg의 일일 칼슘 섭취량을 받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CLTX-305로 치료되는 동안 식이 및 보충제로부터 적어도 약 1000 mg의 일일 칼슘 섭취량을 받는다.

[0118] 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 적어도 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 적어도 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 약 30 mg, 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다.

- [0119] 일반적으로, 제1 투여 요법은 소량의 CLTX-305(예를 들어, 약 10-30 mg)의 초기 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 약 30 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다.
- [0120] 일반적으로, 제1 투여 요법 동안 CLTX-305는 1일 1회 또는 수회(예를 들어, 2, 3 또는 4회) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 CLTX-305를 처음 3일 동안 1일 1회 및 2일 동안 1일 2회 투여하는 것을 포함한다.
- [0121] 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 적어도 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 적어도 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 1일 1회 투여의 제1 기간 및 1일 2회 투여의 제2 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 1일 1회 투여의 제1 기간은 1일 2회 투여의 제2 기간에 선행한다. 일부 구현예에서, 제1 기간의 총 일일 투여량은 제2 기간의 총 일일 투여량과 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 기간의 총 일일 투여량은 제2 기간의 총 일일 투여량과 상이하다.
- [0122] 제1 투여 요법은 대상체의 혈중 칼슘 농도(cCa) 수준에 따라 1회 이상의 용량 조정을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 대상체가 약 10.5 mg/dL의 최대 cCa에 도달하는지 여부에 따라 총 일일 투여량을 증가 또는 감소시키고, 또는 대상체가 약 10.5 mg/dL의 최대 cCa에 도달한 경우, 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도를 (예를 들어, 1일 1회에서 1일 2회로) 증가시킨다. 일부 구현예에서, 제1 투여는 다음을 포함한다:
- [0123] a1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL의 최대 cCa 미만인 경우, 총 일일 투여량의 증가;
- [0124] b1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 최대 cCa에 도달한 경우, 총 일일 투여량의 감소; 및/또는
- [0125] c1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 최대 cCa에 도달한 경우, 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도의 증가.
- [0126] 대상체의 혈중 칼슘 농도(cCa)는 1회 이상의 용량 조정이 이루어져야 하는지 여부를 결정하기 위해 하나 이상의 1일 1회 투여 및 하나 이상의 1일 2회 투여 각각 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 하나 이상의 1일 1회 투여 및 하나 이상의 1일 2회 투여 각각 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 1일, 2일 및 3일에 1일 1회 투여하고 4일 및 5일에 1일 2회 투여한 후에 결정된다.
- [0127] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL의 최대 cCa 미만일 때, 총 일일 투여량은 증가한다. 총 일일 투여량은 대상체의 파라미터(예를 들어, 혈액 cCa 값, 투여 간격에 걸쳐 순 증가 cCa, 최고 iPTH 및/또는 iPTH의 지속적인 상승)에 따라 알고리즘별로 증가할 수 있다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 도 5에 제시된 알고리즘에 따라 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량을 2배로 하여 증가한다(예를 들어, 30 mg에서 60 mg, 60 mg에서 120 mg, 90 mg에서 180 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량을 3배로 하여 증가한다(예를 들어, 10 mg에서 30 mg, 30 mg에서 90 mg, 60 mg에서 180 mg, 90 mg에서 270 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 60 mg, 약 30 mg에서 약 90 mg, 약 30 mg에서 약 120 mg, 약 30 mg에서 약 180 mg, 약 10 mg에서 약 20 mg, 약 20 mg에서 약 40 mg, 약 60 mg에서 약 90 mg, 약 60 mg에서 약 120 mg, 약 90 mg에서 약 120 mg, 약 90 mg에서 약 180 mg 또는 약 180 mg에서 약 360 mg의 CLTX-305로 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 60 mg, 약 30 mg에서 약 90 mg, 약 30 mg에서 약 120 mg, 약 30 mg에서 약 180 mg, 약 10 mg에서 약 20 mg, 약 20 mg에서 약 40 mg, 약 60 mg에서 약 90 mg, 약 60 mg에서 약 120 mg, 약 90 mg에서 약 120 mg 또는 약 90 mg에서 약 180 mg의 CLTX-305로 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 60 mg, 약 30 mg에서 약 90 mg, 약 90 mg에서 약 120 mg 또는 약 90 mg에서 약 180 mg의 CLTX-305로 증가한다.
- [0128] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL의 최대 cCa에 도달하면, 총 일일 투여량은 감소한다. 총 일일 투여량은 대상체의 파라미터(예를 들어, 혈액 cCa 값, 투여 간격에 걸쳐 순 증가 cCa, 최고 iPTH 및/또는 iPTH의 지속적인 상승)에 따라 알고리즘별로 감소할 수 있다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 도 5에 제시된 알고리즘에 따라 감소한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량의 3분의 2(2/3)로 감소한다(예를 들어, 60 mg에서 40 mg, 90 mg에서 60 mg, 180 mg에서 120 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량의 절반(1/2)으로 감소한다(예를 들어, 60 mg에서 30 mg, 120 mg에서 60 mg, 180 mg에서 90 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량의 3분의 1(1/3)로 감소한다(예를 들어, 30 mg에

서 10 mg, 90 mg에서 약 30 mg, 180 mg에서 약 60 mg, 270 mg에서 약 90 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 10 mg, 약 40 mg에서 약 20 mg, 약 60 mg에서 약 40 mg, 약 90 mg에서 약 60 mg, 약 90 mg에서 약 30 mg, 약 120 mg에서 약 90 mg, 약 120 mg에서 약 60 mg, 약 180 mg에서 약 120 mg, 약 180 mg에서 약 90 mg, 약 180 mg에서 약 60 mg 또는 약 360 mg에서 약 180 mg의 CLTX-305로 감소한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 10 mg, 약 60 mg에서 약 40 mg, 약 90 mg에서 약 60 mg, 약 90 mg에서 약 30 mg, 약 180 mg에서 약 120 mg, 약 180 mg에서 약 90 mg 또는 약 180 mg에서 약 60 mg의 CLTX-305로 감소한다.

[0129] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL의 최대 cCa에 도달하면, CLTX-305의 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, CLTX-305의 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도를 1일 1회에서 2회로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도를 1일 1회에서 2회로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 유지하면서 일일 투여 빈도를 1일 1회에서 2회로 증가시킨다.

[0130] 일부 구현예에서, 제1 투여 요법은 다음을 추가로 포함한다:

[0131] I) 하나 이상의 1일 1회 투여 중에서 가장 낮은 투여량 선택 및 가장 낮은 투여량의 1일 2회 투여로서, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 기준을 충족함:

[0132] i-1) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 투여 간격에 걸쳐 적어도 약 1 mg/dL만큼 증가함;

[0133] i-2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지됨;

[0134] i-3) 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)이 약 150 내지 약 300 pg/mL의 최고 수준으로 증가함; 및

[0135] i-4) 혈액 내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)이 적어도 약 50 pg/mL의 상승된 수준으로 증가하고 약 12시간의 기간 동안 유지됨,

[0136] 또는

[0137] ii) 하나 이상의 1일 1회 투여 중에서 가장 높은 투여량 선택 및 가장 높은 투여량의 1일 2회 투여로서, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여가 기준 i-1) 내지 i-4) 중 어느 하나를 충족하지 않고; 가장 높은 투여량은 대상체에서 내약성임.

[0138] 일부 구현예에서, 1일 2회 투여를 위한 하나 이상의 1일 1회 투여 중 가장 낮은 투여량은 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg 또는 180 mg의 CLTX-305이고, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여는 기준 i-1) 내지 i-4) 중 어느 하나를 충족한다. 일부 구현예에서, 1일 2회 투여를 위한 하나 이상의 1일 1회 투여 중 가장 낮은 투여량은 약 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305이고, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여는 기준 i-1) 내지 i-4) 중 어느 하나를 충족한다.

[0139] 일부 구현예에서, 1일 2회 투여를 위한 하나 이상의 1일 1회 투여 중 가장 높은 투여량은 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg 또는 180 mg의 CLTX-305이고, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여는 기준 i-1) 내지 i-4) 중 어느 하나를 충족하지 않는다. 일부 구현예에서, 1일 2회 투여를 위한 하나 이상의 1일 1회 투여 중 가장 높은 투여량은 약 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305이고, 단, 하나 이상의 1일 1회 투여는 기준 i-1) 내지 i-4) 중 어느 하나를 충족하지 않는다.

[0140] 제1 투여 요법 동안 또는 종료 시, 대상체는 혈액 및 소변 샘플링을 통해 평가된다. 혈액 및 소변 샘플링 일정은 섹션 III-4에 설명되어 있다. 일부 구현예에서, 혈액 및 소변 샘플링의 일정은 실시예 1의 표 4A-표 4C, 표 5, 표 6A-표 6C 및 표 7에 설명되어 있다.

[0141] 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 적어도 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 적어도 약 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 적어도 약 60 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 적어도 약 30 mg, 90 mg, 120 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 적어도 약 30 mg, 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 40 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2

투여 요법은 약 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다.

[0142] 일반적으로, 제2 투여 요법은 제1 투여 요법의 마지막 날의 총 일일 투여량을 기준으로 계산된 초기 총 일일 투여량의 CLTX-305를 포함한다(예를 들어, 약 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg). 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg 또는 480 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다.

[0143] 일반적으로, 제2 투여 요법 동안 CLTX-305는 1일 2회 또는 수회(예를 들어, 2, 3 또는 4회) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 CLTX-305를 1일 2 내지 4회의 일일 투여 빈도로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 CLTX-305를 1일 2회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 CLTX-305를 5일 동안 1일 2회 투여하는 것을 포함한다.

[0144] 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 적어도 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 적어도 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 30 mg, 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 1일 1회 투여의 제1 기간 및 1일 2회 투여의 제2 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 1일 1회 투여의 제1 기간은 1일 2회 투여의 제2 기간에 선행한다. 일부 구현예에서, 제1 기간의 총 일일 투여량은 제2 기간의 총 일일 투여량과 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 기간의 총 일일 투여량은 제2 기간의 총 일일 투여량과 상이하다.

[0145] 제2 투여 요법은 대상체의 혈중 칼슘 농도(cCa) 수준에 따라 1회 이상의 용량 조정을 포함하거나 용량 조정을 포함하지 않을 수 있으며, 예를 들어, 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에 있지 않은 경우 총 일일 투여량을 증가 또는 감소시키거나, 혈중 칼슘 농도(cCa)가 규정된 범위에 있을 때 총 일일 투여량을 유지할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 다음을 포함한다:

[0146] a2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때, 총 일일 투여량의 유지;

[0147] b2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량의 증가; 또는

[0148] c2) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL 초과일 때, 총 일일 투여량의 감소.

[0149] 대상체의 혈중 칼슘 농도(cCa)는 제1 투여 요법 후, 제2 투여 요법 전, 또는 제2 투여 요법 동안에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 제1 투여 요법 후, 제2 투여 요법 전, 또는 제2 투여 요법 동안에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 제1 투여 요법 후 또는 제2 투여 요법의 처음 2일 후에 결정된다.

[0150] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때, CLTX-305의 총 일일 투여량(예를 들어, 초기 총 일일 투여량 또는 조정된 총 일일 투여량)은 유지될 수 있다. 초기 총 일일 투여량은 1일 및 2일의 총 일일 투여량일 수 있다. 조정된 총 일일 투여량은 3일, 4일 및/또는 5일의 총 일일 투여량일 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 CLTX-305의 총 일일 투여량을 유지한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 유지한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 CLTX-305의 조정된 총 일일 투여량을 유지한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 1일 및 2일의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 유지한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 3일, 4일 및/또는 5일의 CLTX-305의 조정된 총 일일 투여량을 유지한다.

[0151] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량은 증가한다. 총 일일 투여량은 대상체의 과라

미터(예를 들어, 혈액 cCa 값, 투여 간격에 걸쳐 순 증가 cCa, 최고 iPTH 및/또는 iPTH의 지속적인 상승)에 따라 알고리즘별로 증가할 수 있다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 도 6에 제시된 알고리즘에 따라 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량을 2배로 하여 증가한다(예를 들어, 30 mg에서 60 mg, 60 mg에서 120 mg, 90 mg에서 180 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량을 3배로 하여 증가한다(예를 들어, 10 mg에서 30 mg, 30 mg에서 90 mg, 60 mg에서 180 mg, 90 mg에서 270 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 20 mg에서 약 40 mg, 약 40 mg에서 약 60 mg, 약 60 mg에서 약 120 mg, 약 120 mg에서 약 180 mg, 약 180 mg에서 약 360 mg, 약 360 mg에서 약 480 mg 또는 약 480 mg에서 약 720 mg의 CLTX-305로 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 60 mg, 약 30 mg에서 약 90 mg, 약 10 mg에서 약 20 mg, 약 20 mg에서 약 40 mg, 약 60 mg에서 약 120 mg, 약 90 mg에서 약 180 mg 또는 약 180 mg에서 약 360 mg의 CLTX-305로 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 90 mg, 약 60 mg에서 약 120 mg, 약 90 mg에서 약 180 mg 또는 약 180 mg에서 약 360 mg의 CLTX-305로 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 90 mg, 약 90 mg에서 약 180 mg 또는 약 180 mg에서 약 360 mg의 CLTX-305로 증가한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 90 mg 또는 약 90 mg에서 약 180 mg의 CLTX-305로 증가한다.

[0152] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량은 감소한다. 총 일일 투여량은 대상체의 파라미터(예를 들어, 혈액 cCa 값, 투여 간격에 걸쳐 순 증가 cCa, 최고 iPTH 및/또는 iPTH의 지속적인 상승)에 따라 알고리즘별로 감소할 수 있다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 도 6에 제시된 알고리즘에 따라 감소한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량의 3분의 2(2/3)로 감소한다(예를 들어, 60 mg에서 40 mg, 90 mg에서 60 mg, 180 mg에서 120 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량의 절반(1/2)으로 감소한다(예를 들어, 60 mg에서 30 mg, 120 mg에서 60 mg, 180 mg에서 90 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 이전 총 일일 투여량의 3분의 1(1/3)로 감소한다(예를 들어, 30 mg에서 10 mg, 90 mg에서 30 mg, 180 mg에서 60 mg, 270 mg에서 90 mg 등). 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 40 mg에서 약 20 mg, 약 60 mg에서 약 40 mg, 약 120 mg에서 약 60 mg, 약 180 mg에서 약 120 mg, 약 360 mg에서 약 180 mg 또는 약 480 mg에서 약 360 mg의 CLTX-305로 감소한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 10 mg, 약 40 mg에서 약 20 mg, 약 60 mg에서 약 30 mg, 약 90 mg에서 약 60 mg, 약 90 mg에서 약 30 mg, 약 120 mg에서 약 90 mg, 약 120 mg에서 약 60 mg, 약 180 mg에서 약 120 mg, 약 180 mg에서 약 90 mg, 약 180 mg에서 약 60 mg 또는 약 360 mg에서 약 180 mg의 CLTX-305로 감소한다. 일부 구현예에서, 총 일일 투여량은 약 30 mg에서 약 10 mg, 약 90 mg에서 약 60 mg, 약 90 mg에서 약 30 mg, 약 180 mg에서 약 120 mg, 약 180 mg에서 약 90 mg 또는 약 180 mg에서 약 60 mg 또는 약 360 mg에서 약 180 mg의 CLTX-305로 감소한다.

[0153] 제2 투여 요법 동안 또는 종료 시, 대상체는 혈액 및 소변 샘플링을 통해 평가된다. 혈액 및 소변 샘플링 일정은 섹션 III-4에 설명되어 있다. 일부 구현예에서, 혈액 및 소변 샘플링의 일정은 실시예 1의 표 4A-표 4C, 표 5, 표 6A-표 6C 및 표 7에 설명되어 있다.

[0154] 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 약 20 mg, 40 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 약 60 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 약 30 mg, 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 20 mg, 40 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 60 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 10 mg, 20 mg, 80 mg, 140 mg 또는 300 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 포함한다.

[0155] 일반적으로, 제3 투여 요법은 제2 투여 요법 동안 결정된 용인되고/거나 효과적인 총 일일 투여량에 기초하여 계산된 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 360 mg 또는 480 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 투여 요법은 약 60 mg, 90 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 포함한다.

- [0156] 일반적으로, 제3 투여 요법 동안 CLTX-305는 1일 2회 또는 수회(예를 들어, 2, 3 또는 4회) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 CLTX-305를 1일 2 내지 4회의 일일 투여 빈도로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 CLTX-305를 1일 2회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 CLTX-305를 적어도 24주 동안 1일 2회 투여하는 것을 포함한다.
- [0157] 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg, 140 mg, 180 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg 또는 720 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 30 mg, 60 mg, 90 mg, 180 mg 또는 360 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 30 mg, 90 mg 또는 180 mg의 CLTX-305의 총 일일 투여량을 제공하기 위해 CLTX-305의 1일 2회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 1일 1회 투여의 제1 기간 및 1일 2회 투여의 제2 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 1일 1회 투여의 제1 시간은 1일 2회 투여의 제2 기간에 선행한다. 일부 구현예에서, 제1 기간의 총 일일 투여량은 제2 기간의 총 일일 투여량과 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 기간의 총 일일 투여량은 제2 기간의 총 일일 투여량과 상이하다.
- [0158] 제3 투여 요법은 적정 기간 및 유지 기간을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 최대 12주 동안 지속될 수 있다. 적정 기간은 정상 내지 낮은-정상 범위(예를 들어, 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL)의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 갖기 위해 1회 이상의 용량 조정을 포함하거나 용량 조정을 포함하지 않는다. 유지 기간은 대상체의 고칼슘노증을 피하면서 안정한 용량, 안정적인 정상 내지 낮은-정상 cCa를 유지하는 것이다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적정 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지하면서 총 일일 투여량을 적정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 8.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지하면서 총 일일 투여량을 적정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 유지 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지하면서 총 일일 투여량을 유지하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 8.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지하면서 총 일일 투여량을 유지하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지하면서 총 일일 투여량을 유지하는 것을 포함하고 대상체에서 고칼슘노증을 최소화한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 약 8.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지하면서 총 일일 투여량을 유지하는 것을 포함하고 대상체에서 고칼슘노증을 최소화한다.
- [0159] 제3 투여 요법(예를 들어, 적정 기간)은 대상체의 혈중 칼슘 농도(cCa) 수준에 따라 1회 이상의 용량 조정을 포함하거나 용량 조정을 포함하지 않을 수 있으며, 예를 들어, 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL의 범위에 있지 않은 경우 총 일일 투여량을 증가 또는 감소시키거나, 혈중 칼슘 농도(cCa)가 규정된 범위에 있을 때 총 일일 투여량을 유지할 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 다음을 포함한다:
- [0160] a3) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때, 총 일일 투여량의 유지;
- [0161] b3) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량의 증가; 또는
- [0162] c3) 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL 초과일 때, 총 일일 투여량의 감소.
- [0163] 대상체의 혈중 칼슘 농도(cCa)는 제2 투여 요법 후, 제3 투여 요법 전, 또는 제3 투여 요법 동안에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 제2 투여 요법 후, 제3 투여 요법 전, 또는 제3 투여 요법 동안에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 제3 투여 요법 전, 또는 제3 투여 요법 동안에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 제3 투여 요법 동안에 결정된다. 일부 구현예에서, 혈중 칼슘 농도(cCa)는 도 4에 따라 1-4주, 6주, 8주, 12주, 16주, 20주 및/또는 24주 동안 제3 투여 요법 동안에 결정된다.
- [0164] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때, CLTX-305의 총 일일 투여량(예를 들어, 초기 총 일일 투여량 또는 조정된 총 일일 투여량)은 적정 기간 동안 유지될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 적정 기간 동안 CLTX-305의 총 일일 투여량을 유지한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 적정 기간 동안 CLTX-305의 초기 총 일일 투여량을 유지한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위에서 유지될 때 적정 기간 동안 CLTX-305의

조정된 총 일일 투여량을 유지한다.

- [0165] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 7.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량은 적정 기간 동안 증가한다. 총 일일 투여량은 대상체의 파라미터(예를 들어, 혈액 cCa 값, 체중, 연령, 성별 및/또는 기타 조건)에 따라 알고리즘별로 증가할 수 있다. 일부 구현예에서, 적정 기간 동안의 총 일일 투여량은 알고리즘에 따라 증가한다.
- [0166] 혈중 칼슘 농도(cCa)가 약 10.5 mg/dL 미만일 때, 총 일일 투여량은 적정 기간 동안 감소한다. 총 일일 투여량은 대상체의 파라미터(예를 들어, 혈액 cCa 값, 체중, 연령, 성별 및/또는 기타 조건)에 따라 알고리즘별로 감소할 수 있다. 일부 구현예에서, 적정 기간 동안의 총 일일 투여량은 알고리즘에 따라 감소한다.
- [0167] 제3 투여 요법 동안, 적정 기간은 12주까지 연장될 수 있으며, 이후 각 개별화된 용량 요법은 대상체에서 고칼슘노증을 피하면서 안정한 용량, 안정적인 정상 내지 낮은-정상 cCa를 유지하는 것을 목표로 계속 투여된다. 유지 기간 동안 추가 용량 조정의 필요성은 부갑상선 기능, 장내 칼슘 흡수, 골 재흡수 및 신장 기능(모두 모니터링됨)의 시간 경과에 따른 변화와 잠재적으로 관련된 요인에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 유지 기간 동안 부갑상선 기능, 장내 칼슘 흡수, 골 재흡수 및 신장 기능 중 하나 이상의 파라미터에 따라 1회 이상의 하나 이상의 용량 조정을 포함한다.
- [0168] 제3 투여 요법의 목표는 대상체에서 저칼슘혈증 및 고칼슘혈증과 관련된 증상을 감소시키고, 고칼슘노증을 최소화하는 것이다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 저칼슘혈증 및 고칼슘혈증과 관련된 증상을 감소시키고, 대상체에서 고칼슘노증을 최소화한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 12주의 기간 동안 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 24주의 기간 동안 약 7.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 12주의 기간 동안 약 8.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지한다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 적어도 24주의 기간 동안 약 8.5 내지 약 10.5 mg/dL 범위의 혈중 칼슘 농도(cCa)를 유지한다.
- [0169] 제3 투여 요법 동안, 대상체는 칼시트리올을 복용하지 않지만 약 1000 mg의 일일 최소 식이 섭취량을 달성할 수 없고 대상체가 지속적인 저칼슘혈증을 보이는 경우 필요에 따라 추가 칼슘 보충제를 복용할 수 있다. 경구용 칼슘 보충제의 적정은 제3 투여 요법 동안 지시될 수 있으며 고칼슘노증 없이 정상 또는 낮은-정상 cCa의 치료 목표 달성에 따라 상향 또는 하향 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 투여 요법은 일일 식이 칼슘 섭취량에 더하여 경구용 칼슘 보충제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0170] 제3 투여 요법 동안 또는 종료 시, 대상체는 혈액 및 소변 샘플링 모두를 통해 평가된다. 혈액 및 소변 샘플링 일정은 섹션 III-4에 설명되어 있으며 도 4에 제시된 바와 같은 주수로 기록된다. 일부 구현예에서, 혈액 및 소변 샘플링 일정은 실시예 1의 표 4A-표 4C, 표 5, 표 6A-표 6C 및 표 7에 설명되어 있다.
- [0171] 제1, 제2 및/또는 제3 투여 기간 중 어느 하나 이전, 동안 및/또는 이후에, 대상체는 혈액 분석, 소변 분석 및/또는 혈액학 테스트를 포함하는 하나 이상의 테스트에 의해 평가될 수 있다. 이러한 테스트의 예는 섹션 III-4, 실시예 1의 표 1, 표 2 및 표 3에 설명되어 있다.
- [0172] 일부 구현예에서, 혈액 분석은 iPTH, 혈청 골 마커, 1,25-하이드록시-비타민 D, cAMP, 인산염(P), 마그네슘(Mg), 포타슘(K), 알부민, 크레아티닌(Cr) 및/또는 크레아틴 키나제(CK)의 분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 혈청 골 마커는 혈액 콜라겐 가교된 C-텔로펩티드(CTX) 및 혈액 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP)이다.
- [0173] 일부 구현예에서, 혈액 분석은 전해질(소듐, 포타슘, 클로라이드), 칼슘, 마그네슘, 인, 중탄산염, 글루코스, 혈액 요소 질소(BUN), 크레아티닌, ALT, AST, 알칼리성 포스파타제(ALP), LDH, 아밀라제, 리파제, 요산, 크레아틴 키나제(CK), 총 단백질, 알부민, 총 빌리루빈, 온전한 PTH, 25-하이드록시 비타민 D, 1,25-디하이드록시-비타민 D, CTx 및/또는 P1NP의 분석을 포함한다.
- [0174] 일부 구현예에서, 소변 분석은 인산염(P), 마그네슘(Mg), 소듐(Na), 포타슘(K), 크레아티닌(Cr), cAMP, 시트레이트 및/또는 pH 값의 분석을 포함한다.
- [0175] 일부 구현예에서, 소변 분석은 중력, pH, 단백질, 글루코스, 케톤 및/또는 혈액을 포함하는 분석, 및 cAMP, 칼슘, 크레아티닌, 마그네슘, 인 및/또는 시트레이트의 분석을 포함한다.
- [0176] 일부 구현예에서, 혈액학 테스트는 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구 수 및 지수를 포함하는 온혈구 계산(CBC), HCT, Hgb, 백혈구(WBC) 수, 혈소판 수 및 감별; 및 PT, PTT 및/또는 INR을 포함하는 응고 테스트를 포

함한다.

[0177] **III-6:경구 투여 형태**

[0178] 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 포함하는 경구 투여 형태는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 임의의 경구 투여 형태일 수 있다. 경구 제조물은 환자에 의한 섭취에 적합한 정제, 알약, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지, 사체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다.

[0179] 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 포함하는 경구 투여 형태를 제조하기 위해, 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제조물은 분말, 정제, 알약, 캡슐, 사체, 좌제 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 착향제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 제형화 및 투여를 위한 기술에 대한 세부 사항은 과학 및 특허 문헌에 충분히 기재되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's")]의 최신판을 참조한다.

[0180] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합된 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 원하는 형태 및 크기로 압축된다.

[0181] 분말, 캡슐 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제조물"은 다른 부형제의 유무와 함께 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 이와 결합되어 있는 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 사체 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 사체 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0182] 적합한 고체 부형제는 마그네슘 카르보네이트; 마그네슘 스테아레이트; 탈크; 펙틴; 텍스트린; 전분; 트라가칸트; 저융점 왁스; 코코아 버터; 탄수화물; 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨, 옥수수, 밀, 쌀, 감자 또는 다른 식물로부터의 전분을 포함하나 이에 제한되지 않는 당; 셀룰로스, 예를 들어, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 또는 소듐 카르복시메틸셀룰로스; 및 아라비아 및 트라가칸트를 포함하는 검; 뿐만 아니라 젤라틴 및 콜라겐을 포함하나 이에 제한되지 않는 단백질을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 원하는 경우, 봉해제 또는 용해제, 예를 들어, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어, 소듐 알기네이트가 첨가될 수 있다.

[0183] 당의정 코어에는 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 또한 함유할 수 있는 적합한 코팅, 예를 들어, 농축된 당 용액이 제공된다. 제품 확인 또는 활성 화합물의 양(즉, 투여량)을 특성화하기 위해 색소 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다. 투여 형태의 약학적 제조물은 또한, 예를 들어, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 코팅으로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 사용하여 경구 사용될 수 있다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토스 또는 전분과 같은 충전제 또는 결합제, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 선택적으로 안정화제와 혼합된 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305는 안정화제가 있거나 없는 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다.

[0184] 좌제를 제조하기 위해, 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 녹이고 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 교반에 의해 그 안에 균질하게 분산시킨다. 용융된 균질한 혼합물은 이후 편리한 크기의 몰드에 부어지고, 냉각됨으로써, 응고된다.

[0185] 액체 형태 제조물은 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다.

[0186] 경구용으로 적합한 수용액은 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 물에 용해시키고 원하는 경우 적합한 착색제, 향료, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예를 들어, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예를 들어, 천연 발생 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터

유래된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)과 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스, 아스파탐 또는 사카린을 함유할 수 있다. 제형은 삼투압농도에 대해 조정될 수 있다.

[0187] 경구 투여를 위한 액체 형태 제조물로 사용 직전에 전환되도록 의도된 고체 형태 제조물이 또한 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이러한 제조물은 활성 성분 이외에, 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 용해제 등을 함유할 수 있다.

[0188] 오일 현탁액은 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀; 또는 이들의 혼합물에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 오일 현탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 풍미가 좋은 경구 제조물을 제공하기 위해 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스가 첨가될 수 있다. 이러한 제형은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다. 주사 가능한 오일 비히클의 예로서, 문헌[Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997]을 참조한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 포함하는 약학적 제형은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 오일상은 상기 기재된 식물성 오일 또는 무기질유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 검, 예를 들어, 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 천연 발생 포스포티드, 예를 들어, 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 에멀전은 또한 시럽 및 엘릭서의 제형에서와 같이 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다. 이러한 제형은 또한 점화제, 보존제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0189] 화학식 (I)의 화합물 또는 CLTX-305를 포함하는 경구 투여 형태는 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에 포함된 2021년 8월 3일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2021/044295에 개시된 정제 제형 중 임의의 하나일 수 있다.

[0190] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2021/044295에 기재된 바와 같은 정제 제형이다. 정제 제형은 다음을 포함한다:

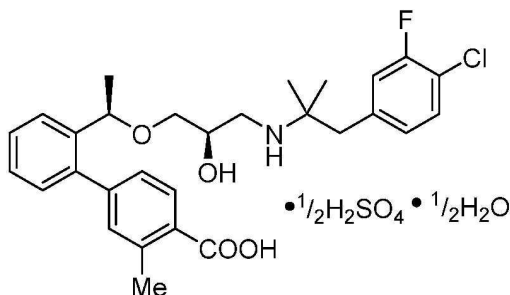
[0191] a) 화학식 (I)의 화합물, 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합; 및

[0192] b) 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤활제 및 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제,

[0193] 여기서 화합물은 무염 및 무수 기준으로 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재한다.

[0194] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2021/044295에 기술된 바와 같이 모든 투여 강도에 걸친 일반적인 블렌드 제형으로서의 정제 제형이다. 일반적인 블렌드 정제 제형은 다음을 포함한다:

[0195] a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



[0196] ; 및

[0197] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제,

[0198] 여기서 CLTX-305는 약 13 중량% 약 30 중량%의 양으로 존재하고;

[0199] 제1 충전제는 만니톨이고;

- [0200] 제2 충전제는 미세결정질 셀룰로스이고;
- [0201] 활택제는 콜로이드성 이산화규소이고;
- [0202] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이고;
- [0203] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이고;
- [0204] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이고;
- [0205] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이고;
- [0206] 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비는 2개 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.
- [0207] **IV. 약어 목록**

약어	정의
ADH1	상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)
AE	부작용
AESI	특별 관심의 부작용
AUC	곡선하면적
AUC ₍₀₋₂₄₎	시간 0에서 24시간까지 농도-시간 곡선하면적
AUC _(0-inf)	무한대로 외삽된 AUC
AUC _(0-t)	시간 0에서 마지막으로 측정 가능한 시점까지 농도-시간 곡선하면적
AUC _(0-tau)	투여 간격 동안의 AUC
BID	1일 2회
BMI	체질량 지수
Ca	칼슘
CaSR	칼슘-감지 수용체
CASR	CaSR을 인코딩하는 인간 유전자
cCa	알부민-교정 혈중 칼슘
C _{max}	최대 혈장 농도
Cr	크레아티닌
C _{trough}	최저 농도
DL	용량 수준
DMC	데이터 모니터링 위원회
ECG	심전도
eGFR	추정 사구체 여과율

[0208]

약어	정의
ET	조기 종료
EoT	치료 종료
FDA	식품의약품
FGF23	섬유모세포 성장 인자-23
FSH	난포 자극 호르몬
FU	후속 조치
HBsAg	B형 간염 표면 항원
HIV	인간 면역결핍 바이러스
hr	시간
ICF	사전 동의서
ICH	국제 조화 협의회
IgM	면역글로불린 M
IND	연구 신약 신청
IMP	연구 의약품(CLTX-305)
iPTH	온전한 PTH
Kd	해리 상수
M1	CLTX-305의 대사산물, 모약물의 에테르 글루쿠로나이드
M3	CLTX-305의 대사산물, 모약물의 아실 글루쿠로나이드
NIH	국립 보건원
PD	약역학
PK	약동학

[0209]

약어	정의
PK/PD	약동학/약역학
PTH	부갑상선 호르몬
QD	1일 1회
QT _c	심박수 변화에 대해 수정된 QT 간격
SOC	시스템 기관 클래스
t _½	결보기 최종 반감기
TEAE	치료-긴급 부작용
t _{max}	최대 혈장 농도까지의 시간
WOCBP	가임 여성

[0210]

[0211]

V. 실시예

[0212]

실시예 1: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 프로토콜 요약

[0213]

1.1연구 요약

- [0214] 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구는 ADH1으로 인한 저칼슘혈증이 있는 대상체에서 정상화된 알부민-교정 혈중 칼슘(cCa)을 유지하기 위해 CLTX-305의 안전성, 내약성 및 효능을 평가할 수 있다. 이 연구는 도 1에 제시된 바와 같이 2개의 코호트 및 3개의 기간으로 구성된다. 2b상 연구의 개요 계획은 도 2에 예시되어 있다. 연구의 기간 1 및 2(단일 및 다중 상승 용량 테스트)에 대한 상세한 계획은 도 3에 제시되어 있다. 연구의 기간 3에 대한 상세한 계획은 도 4에 제시되어 있다.
- [0215] 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 갖는 최대 20명의 남성 또는 여성 대상체(치료 단계에 진입하기 위해 최대 16명)가 평가를 위해 연구에 등록된다.
- [0216] 연구를 위해, 활성 성분 CLTX-305를 포함하는 경구 정제는 각 정제에 10 mg, 30 mg 및 60 mg으로 제공된다.
- [0217] 연구가 등록을 시작한 시점부터 데이터 분석 완료까지의 예상 시간은 약 24개월이다. 기간 1, 2 및 3을 포함하는 총 연구 참여 기간은 스크리닝 방문과 연구 약물 개시 사이의 최대 60일을 포함하여 각 대상체에 대해 약 12개월일 수 있다.
- [0218] **연구 목표**
- [0219] **1차:**
- [0220] 기간 1 및 2: ADH1 대상체에서 CLTX-305의 단일 및 다중 용량의 안전성 및 내약성을 평가한다.
- [0221] 기간 3: 투여 24주 후 ADH1 대상체에서 CLTX-305의 안전성, 내약성 및 효능을 평가한다.
- [0222] **2차:**
- [0223] 기간 1 및 2: ADH1 대상체에서 용량 범위에 걸쳐 단일 및 다중 용량 둘 모두 후 혈청 PTH 수준을 증가시키는 CLTX-305의 효과를 평가한다.
- [0224] 기간 1, 2 및 3: 1) 혈중 칼슘 농도에 대한 CLTX-305의 약역학(PD) 효과를 평가한다; 2) 1,25-(OH)₂ 비타민 D 수준 및 소변 칼슘 배설을 포함하는 칼슘 항상성의 관련 척도에 대한 CLTX-305의 PD 효과를 평가한다; 및 3) C-테오페티드(CTx) 및 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP)를 포함하는 골 교체 마커에 대한 CLTX-305의 PD 효과를 평가한다; 4) ADH1 대상체에서 CLTX-305의 단일 및 다중 상승 용량 둘 모두의 약동학(PK) 프로파일을 평가한다.
- [0225] **탐색:**
- [0226] 기간 3: 1) ADH1 참가자의 신장석회증/신장결석증에 대한 CLTX-305(encaleret)의 치료 효과를 평가한다; 및 2) ADH1 참가자의 골밀도(BMD)에 대한 CLTX-305(encaleret)의 치료 효과를 평가한다.
- [0227] **연구 종점**
- [0228] **1차:**
- [0229] 기간 1, 2 및 3: 부작용(AE), 임상 안전 실험실 테스트, 활력 징후 및 심전도(ECG)
- [0230] 기간 3: 최대 24주 동안 CLTX-305로 치료한 후 알부민-교정 혈중 칼슘 농도(cCa) 및 24시간 소변 칼슘 배설.
- [0231] **2차:**
- [0232] 기간 1 및 2: CLTX-305의 단일 및 다중 용량 후 시간 경과에 따른 iPTH 혈액 농도 프로파일(24시간)
- [0233] 기간 1, 2 및 3:
- [0234] 1) 24주까지 시간 경과에 따라 측정된 약역학 종점(최종 방문):
- [0235] · 혈중 칼슘 - cCa의 절대 수준 및 기준선으로부터의 변화;
- [0236] · 소변 칼슘 청소율(분획 배설 및 24시간 총 배설);
- [0237] · 1,25-(OH)₂ 비타민 D의 혈청 수준;
- [0238] · 마그네슘, 인산염, 크레아티닌에 대한 혈액 샘플;
- [0239] · pH, 마그네슘, 인산염, 소듐, 포타슘, 크레아티닌, cAMP, 시트레이트에 대한 소변 샘플;

[0240] · 골 재흡수 마커 콜라겐 가교된 C-텔로펩티드(CTx); 및

[0241] · 골 형성 마커 - 혈액 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP);

[0242] 2) PK 파라미터: 최대 혈장 농도(Cmax), 최대 혈장 농도까지의 시간(tmax), 겔보기 최종 반감기($t_{1/2}$), 시간 0에서 마지막으로 측정 가능한 시점까지의 농도-시간 곡선하면적(AUC)(AUC(0-t)), 시간 0에서 24시간까지의 AUC(AUC(0-24)), 단일-용량 후 무한대로 외삽된 AUC(AUC(0-inf)); 및

[0243] 3) 정상 상태 PK 파라미터의 결정: Cmax, 최저 농도(Ctrough), 및 투여 간격 동안의 AUC(AUC(0-tau)).

[0244] 탐색:

[0245] 기간 3: 1) 신장 초음파에 의해 평가된 신장석회증 및/또는 신장결석증에 대한 기준선으로부터 예정된 시점까지의 변화; 및 2) 이중-에너지 x-선 흡수측정법(DXA)에 의해 평가된 요추 BMD, 전체 고관절 BMD, 대퇴 경부 BMD, 원위 요골 BMD 및 전신 BMD의 기준선으로부터 예정된 시점까지의 변화.

[0246] 1.2활동 일정(SOA)

[0247] 기간 1, 2 및 3 동안의 이벤트 일정은 각각 표 1, 표 2 및 표 3에 나열되어 있다.

[0248] 표 1: 기간 1 이벤트 일정

기간 1	스크리닝 ¹	간격 실험 ¹²	NIH CC 입원 환자 기간 1							퇴원/ EoT/ET ²	FU 실험 ³	마지막 용량 후 FU
			입원	QD 투여			BID 투여					
일수	-60 내지 - 2	-14 내지 - 10	-1	1	2	3	4	5	6	7-8	9-11 30 ± 7	
사전 동의	X											
클리닉 입원	X		X									
인구 통계, 병력 ⁴	X											
자격 평가	X											
안전 실험실 테스트 ⁵	X		X									
신장 ⁶ 및 체중	X		X					X	X			
활력 징후 ⁷	X		X	X	X	X	X	X	X			
신체 검사	X		X						X			
신장 초음파, DXA 스캔	X											
FSH 수준 테스트(폐경 후 여성)	X											
혈액 β-HCG 임신 테스 트(WOCBP만 해당)	X		X					X				
ECG, 12-리드	X		X					X				
AE 및 SAE, 이전/병용 약물 ⁸	X		X	←-----→								
연구 약물 투여 ⁹				X	X	X	X	X				
PK/PD 혈액 샘플 수집				표 4A-4C, 5, 6A-6C 및 7							X	
24 hr. 소변 ¹⁰	X	X										
외래 실험실 테스트		X ¹¹									X ³	
퇴원 ¹³										X		
전화 연락 ^{14, 15}												X

[0249]

[0250] 약어: 부작용 = AE; 알부민 = Alb; 알칼리성 포스파타제 = ALP; 알라닌 아미노트랜스퍼라제 = ALT; 혈액 요소 질소 = BUN; 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 = AST; 알칼리성 포스파타제 = Alk Phos; 심전도 = ECG; BID = 1일 2회; 혈압 = BP; 칼슘 = Ca; 칼슘 감지 수용체 = CASR; 클로라이드 = Cl; 병용 약물 = Con. Meds; 크레아티닌 = Cr; 이중-에너지 X-선 흡수측정법 = DXA; 조기 종료 = (ET); 치료 종료 = EoT; 후속 조치 = FU; 난포-자극 호르몬 = FSH; 글루코스 = Glu; 심박수 = HR; 헤마토크리트 = Hct; 헤모글로빈 = Hgb; 락테이트 데하이드로게나제 = LDH; 온전한 부갑상선 호르몬 = iPTH; 마그네슘 = Mg; 국립 보건원 임상 센터 = NIH CC; 부갑상선 호르몬 = PTH; 인산염 = PO₄; 인 = P; 포타슘 = K; 약역학 = PD; 약동학 = PK; 프로트롬빈 시간/프로트롬빈 시간 = PT/INR; 적혈구 수 = RBC; 트롬보플라스틴 시간 = PTT; 심각한 부작용 = SAE; QD = 1일 1회; 총 빌리루빈 = Tbili; 트리글리세라이드 = TG; 백혈구 수 = WBC; 가임 여성 = WOCBP

- [0251] 1. NIH 임상 센터에 스크리닝 방문.
- [0252] 2. 대상체가 연구를 조기에 중단(ET)하거나 CLTX-305 복용을 철회(EoT)하는 경우, 관련 평가를 수행하고, 이전 약물 요법을 재개하고, 1-2일 이내에 FU 실험실을 준비하고, CLTX-305의 마지막 용량 후 30 ± 7 일 이내에 FU 쿨을 수행한다.
- [0253] 3. 외래 환자 실험실 테스트는 6일에 NIH CC에서 퇴원 후 7일 또는 8일에 혈액 Cr, Ca, Alb, Mg, PO_4 , iPTH 및 PK 샘플 수집을 포함한다.
- [0254] 4. CaSR 돌연변이 분석 포함(문서화되지 않은 경우).
- [0255] 5. 안전 실험실 - 화학(Na, K, Cl, 중탄산염, Glu, BUN, Cr, Alb, 총 단백질, Ca, Mg, PO_4 , iPTH, 25-OH 비타민 D, 콜레스테롤, TG, AST, ALT, Tbili, Alk phos, LDH, 아밀라제, 리파제, 요산), 혈액학(RBC, Hgb, Hct, RBC 지수, WBC, 감별), 응고(PT/PTT/INR), 요검사. HIV, 바이러스성 간염 패널은 스크리닝 방문 시에만 수행된다.
- [0256] 6. 스크리닝 시에만 신장을 측정한다.
- [0257] 7. 활력 징후는 입원 기간 동안 q8시간 동안 수집되는 자동 커프에 의한 누운 자세 또는 앉은 자세의 혈압(BP), 심박수(HR) 및 호흡수를 포함한다. 기립성 BP 및 HR은 스크리닝 시 1회 및 기간 1 동안 1일 1회 평가된다.
- [0258] 8. 입원 중 -1일에 칼시트리올을 중단한다.
- [0259] 9. 1일, 2일 및 3일에 대상체는 투여 알고리즘에 따라 CLTX-305를 받는다. 4일 및 5일에 대상체는 1-3일을 기준으로 BID 용량을 받는다.
- [0260] 10. 스크리닝 방문 시 및 1일차 투여 10-14일 전 24시간 소변(Ca, Mg, PO_4 , Cr, Na, K, 시트레이트, pH).
- [0261] 11. -14-10일의 외래 환자 실험실 테스트는 혈액 Cr, 칼슘, 알부민, 마그네슘, 인산염, 25-OH 비타민 D를 포함한다.
- [0262] 12. 외래 환자 실험실에서 간격 실험 테스트는 스크리닝 방문이 기간 1보다 >21일 전인 사람들에게 대해 수행된다.
- [0263] 13. CLTX-305의 마지막 용량 후, 대상체는 퇴원 전에 외래 환자의 기존 치료 요법을 재개한다.
- [0264] 14. 전화 연락: 9 내지 11일 또는 칼슘 결과가 나온 후에 해야 한다. PI/연구 직원이 대상체와 함께 결과를 검토한다.
- [0265] 15. 전화 연락: AE/Con meds를 검토하기 위해 기간 1에서 CLTX-305의 마지막 용량 30 ± 7 일 후

[0266] 표 2: 기간 2 이벤트 일정

기간 2	스크리닝 ¹	간격 실험 ¹¹	NIH CC 입원 환자 기간 2						퇴원/ EoT/ET ²	마지막 용량 후 FU	
			입원	BID 투여							
일수	-60 내지 - 2	-14 내지 -10	-1	1	2	3	4	5	6		
사전 동의	X										
클리닉 입원	X		X								
인구 통계, 병력 ³	X										
자격 평가	X										
안전 실험실 테스트 ⁴	X		X								
신장 ⁵ 및 체중	X		X					X	X		
활력 징후 ⁶	X		X	X	X	X	X	X	X		
신체 검사	X		X						X		
신장 초음파, DXA 스캔	X										
FSH(폐경 후 여성)	X										
혈액 β-HCG 임신 테스트 (WOCBP만 해당)	X		X					X			
ECG, 12-리드	X		X	X ¹⁴		X ¹⁴		X ¹⁴			
AE 및 SAE, 이전/병용 약물 ⁷	X		X	←-----→							
연구 약물 투여 ⁸				X	X	X	X	X			
PK/PD 혈액 샘플 수집				표 4A-4C, 6A-6C 및 7							
24 hr. 소변 ⁹	X	X									
외래 실험실 테스트		X ¹⁰							X ²		
기간 3 동안 연구 약물 배분, 퇴원 ¹²									X		
전화 연락 ¹³										X	

[0267]

[0268]

약어: 부작용 = AE; 알부민 = Alb; 알칼리성 포스파타제 = ALP; 알라닌 아미노트랜스퍼라제 = ALT; 혈액 요소 질소 = BUN; 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 = AST; 알칼리성 포스파타제 = Alk Phos; 심전도 = ECG; BID = 1일 2회; 혈압 = BP; 칼슘 = Ca; 칼슘 감지 수용체 = CaSR; 클로라이드 = Cl; 병용 약물 = Con. meds; 크레아티닌 = Cr; 이중-에너지 X-선 흡수측정법 = DXA; 조기 종료 = (ET); 치료 종료 = EoT; 후속 조치 = FU; 난포-자극 호르몬 = FSH; 글루코스 = Glu; 심박수 = HR; 헤마토크리트 = Hct; 헤모글로빈 = Hgb; 락테이트 데하이드로게나제 = LDH; 온전한 부갑상선 호르몬 = iPTH; 마그네슘 = Mg; 국립 보건원 임상 센터 = NIH CC; 부갑상선 호르몬 = PTH; 인산염 = PO₄; 인 = P; 포타슘 = K; 약역학 = PD; 약동학 = PK; 프로트롬빈 시간/프로트롬빈 시간 = PT/INR; 적혈구 수 = RBC; 트롬보플라스틴 시간 = PTT; 심각한 부작용 = SAE; QD = 1일 1회; 총 빌리루빈 = Tbili; 트리글리세라이드 = TG; 백혈구 수 = WBC; 가임 여성 = WOCBP

[0269]

1 코호트 2 대상체에 대한 NIH CC에 스크리닝 방문. 대상체는 외래 환자로 스크리닝 방문을 완료하거나 NIH CC에서 밤새 머물 수 있다. 코호트 1 대상체는 재스크리닝 평가가 필요하지 않다. 주중에 스크리닝 방문을 완료한 대상체는 기간 2 시작 전, -1일 중간 기간 동안 NIH CC에서 밤새 머물 수 있는 옵션이 있다.

[0270]

2 대상체가 연구를 조기에 중단(ET)하거나 CLTX-305 복용을 철회(EoT)하는 경우, 관련 평가를 수행하고, 이전 약물 요법을 재개하고, 1-2일 이내에 FU 실험실을 준비한다. 대상체는 NIH CC로부터 퇴원 약 1-2일 후에 외래 환자 실험실 테스트(각주 10 참조)를 받도록 지시받았다. PI/현장 직원은 3-5일 이내에 대상체에게 연락하여 테스트 결과를 검토하고 이전 임상 치료 제공자로 전환할 때 임상 관리에 관한 지침을 제공해야 한다. 선택적으로, 대상체는 평가를 완료하기 위해 NIH CC에서 밤새 머물 수 있다.

[0271]

3 CaSR 돌연변이 분석 포함(문서화되지 않은 경우).

[0272]

4 안전 실험실 - 화학(Na, K, Cl, 중탄산염, Glu, BUN, Cr, alb, 총 단백질, Ca, Mg, PO₄, iPTH, 25-OH 비타민 D, 콜레스테롤, TG, AST, ALT, Tbili, Alk phos, LDH, 아밀라제, 리파제, 요산), 혈액학(RBC, Hgb, Hct, RBC 지수, WBC, diff), 응고(PT/PTT/INR), 요검사. HIV, 바이러스성 간염 패널 및 철 패널은 반복 측정이 임상적으로 지시되지 않는 한 스크리닝 방문 시에만 수행된다.

[0273]

5 스크리닝 시에만 신장을 측정한다.

[0274]

6 활력 징후는 입원 기간 동안 q8시간 동안 수집되는 자동 커프에 의한 누운 자세 또는 앉은 자세의 혈압(BP),

심박수(HR) 및 호흡수를 포함한다. 기립성 BP 및 HR은 스크리닝 시 1회 및 기간 2 동안 1일 1회 평가된다.

[0275]

7 입원 중 -1일에 칼시트리올을 중단한다.

[0276]

8 기간 1의 결과를 기반으로 한 CLTX-305 BID의 초기 용량(1일 및 2일). 칼슘이 정상 범위로 올라오지 않으면, CLTX-305 용량을 3-5일 동안 증가시킨다. 대상체는 5일차에 24시간 동안 PK/PD 샘플링을 자주 받게 된다.

[0277]

9 스크리닝 방문 시 및 1일차 투여 10 내지 14일 전 24시간 소변(Ca, Mg, PO₄, Cr, Na, K, 시트레이트, pH)

[0278]

10 코호트 1 및 2의 경우: 입원 전 -14일 내지 -10일의 외래 환자 실험실 테스트는 혈액 Cr, Ca, Alb, Mg, PO₄, 25-OH 비타민 D, 혈액학(RBC, Hgb, Hct, RBC 지수, WBC)을 포함한다.

[0279]

11 외래 환자 실험실에서 간격 실험 테스트는 스크리닝 방문이 기간 2보다 >21일 전인 사람들에게 대해 수행된다.

[0280]

12 CLTX-305의 마지막 용량 후, 기간 3으로 이어지는 대상체의 경우, 퇴원 전에 CLTX-305의 공급량을 분배한다.

[0281]

13 ET 및 EoT - 기간 2에서 CLTX-305의 마지막 용량 날짜로부터 30 ± 7일 이내에 최종 FU 콜이 발생해야 한다.

[0282]

14 ECG 평가: 각각 1일, 3일 및 5일차에 투여 3 hrs ± 30 min 후(AM)

[0283]

표 3: 기간 3 이벤트 일정

기간 3 - 기간 2의 퇴원 후(6일차)								FU 외래 환자 실험 ² 2 내지 3 ± 2 일	FU 외래 환자 실험 ² 7 ± 2 일	FU - 마지막 용량 후 30 ± 7 일	예정되지 않은 방문 ³
연구 투여 기간											
주수	1, 2, 3, 4	6	NIH CC	12	NIH CC	20	NIH CC EoT/ET ¹				
			8		16		24				
일수(차)	± 2	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5				
전화 연락 (NIH PI/연구 직원)	X	X		X		X	X	X	X	X	X
AE 및 SAE, Con meds	X	X	X	X	X	X	X			X	X
규정 준수 ⁴ /적정 검토	X	X	X	X	X	X	X				
외래 환자 실험실 ⁵	X	X		X		X		X	X	X	
NIH CC 방문			X		X		X				
신장 초음파, DXA 스캔							X				
연구 약물 배분			X		X						
신장 ⁶ 및 체중			X		X		X				
활력 징후 ⁷			X		X		X				
신체 검사 ⁸			X		X		X				
안전 실험실 ⁹			X		X		X				
혈액 β-HCG 임신 테스트 (WOCBP만 해당)			X		X		X				
ECG, 12-리드			X		X		X				
연구 약물 투여 ¹⁰			X		X		X				
PD 채혈 ¹¹			X		X		X				
PK 채혈 ¹²							X				
시간 간격 & 24시간 소변 13,14			X		X	X ¹⁴	X			X ¹⁴	

[0284]

[0285]

약어: 부작용 = AE; 알부민 = Alb; 알칼리성 포스파타제 = ALP; 알라닌 아미노트랜스퍼라제 = ALT; 혈액 요소 질소 = BUN; 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 = AST; 알칼리성 포스파타제 = Alk Phos; 심전도 = ECG; BID = 1일 2회; 혈압 = BP; 칼슘 = Ca; 칼슘 감지 수용체 = CaSR; 클로라이드 = Cl; 병용 약물 = Con. meds; 크레아티닌 = Cr; C-텔로페피드 = CTX; 이중-에너지 X-선 흡수측정법 = DXA; 초기 종료 = (ET); 치료 종료 = EoT; 후속 조치 = FU; 난포-자극 호르몬 = FSH; 글루코스 = Glu; 심박수 = HR; 헤마토크리트 = Hct; 헤모글로빈 = Hgb; 락테이트 데하이드로게나제 = LDH; 온전한 부갑상선 호르몬 = iPTH; 마그네슘 = Mg; 국립 보건원 임상 센터 = NIH CC; 부갑상선 호르몬 = PTH; 인산염 = PO₄; 인 = P; 포타슘 = K; 약역학 = PD; 약동학 = PK; 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드 = PINP; 프로트롬빈 시간/프로트롬빈 시간 = PT/INR; 적혈구 수 = RBC; 트롬보플라스틴 시간 = PTT; 심각한 부작용 = SAE; QD = 1일 1회; 총 빌리루빈 = Tbili; 트리글리세라이드 = TG; 백혈구 수 = WBC; 가임 여성 = WOCBP

- [0286] 1 대상체가 연구를 조기에 중단(ET)하거나 CLTX-305 복용을 철회(EoT)하는 경우, 프로토콜당 기간 3을 완료하기 전에, 대상체는 ET/EoT 방문 평가를 위해 가능한 한 빨리 NIH CC로 돌아가서 사용하지 않은 CLTX-305를 반환할 것을 요청받는다. 대상체는 경구용 칼슘 및 활성 비타민 D의 외래 환자 요법으로 돌아가야 한다. 대상체는 표 및 각주 2에 명시된 대로 FU 활동을 거친 후, 30일 ± 7일에 안전성 FU 쿨을 받는다.
- [0287] 2 모든 대상체는 CLTX-305의 마지막 용량 후 그리고 이전 경구용 칼슘 및 활성 비타민 D 요법을 다시 시작한 후 다음 외래 환자 실험실 평가를 받게 된다: 혈액 Cr, Ca, Alb, Mg, PO₄. 후속 조치(FU) 쿨은 실험실 결과를 검토하고 이전 임상 치료 제공자로 전환할 때 ADH1의 임상 관리에 대한 지침을 받기 위해 3-5일 이내에 이루어져야 한다.
- [0288] 3 예정되지 않은 방문: 임상적으로 지시된 절차가 수행될 용량 조정 또는 AE의 평가 또는 후속 조치 후 실험실 평가를 위해.
- [0289] 4 현재 CLTX-305 용량 및 칼슘 투여 요법, 모든 수정 사항 및 수정 이유를 문서화한다.
- [0290] 5 외래 환자 실험실 테스트: 임상 실험실 패널용 혈액 샘플(Na, Cl, 중탄산염, K, BUN, Cr 및 Alb, Ca, Mg, PO₄, iPTH, CTX 및 P1NP 포함).
- [0291] 6 신장은 24주/최종 방문 또는 ET 방문 시에만 측정된다.
- [0292] 7 활력 징후는 자동 커프에 의한 누운 자세 또는 앉은 자세의 혈압(BP), 심박수(HR) 및 호흡수를 포함한다.
- [0293] 8 집중 신체 검사: 모든 방문 시 체중 측정.
- [0294] 9 NIH CC 방문에서 수집된 안전 실험실 - 화학(Na, K, Cl, 중탄산염, Glu, BUN, Cr, Alb, 총 단백질, Ca, Mg, PO₄, 25-OH 비타민 D, 콜레스테롤, TG, AST, ALT, Tbili, Alk phos, LDH, 아밀라제, 리파제, 요산), 혈액학(RBC, Hgb, Hct, RBC 지수, WBC, diff), 응고(PT/PTT/INR).
- [0295] 10 CLTX-305는 NIH CC 방문/사내 PK/PD 수집일 동안 관리 및 기록되었다.
- [0296] 11 표 4A-표 4C 참조: PD 측정 및 시점에 대한 비집중적 샘플링 일 및 표 7: 연구 샘플 수집.
- [0297] 12 표 4A 참조: PK 시점에 대한 비집중적 샘플링 일 일정을 사용한다.
- [0298] 13 표 4A 참조: NIH CC 방문 동안 소변 Ca, Mg, PO₄, Cr, cAMP, 시트레이트, Na, K, pH의 24시간 총 배설 및 분획 배설율의 계산을 위한 소변 수집에 대한 시간 간격 참조.
- [0299] 14 20주에 외래 환자 24시간 소변 Ca, Mg, PO₄, Cr, Na, K, 시트레이트, pH. 프로토콜당 기간 3을 완료하기 전에 CLTX-305(encaleret) 복용을 철회(EoT)하거나 LTE로 계속 진행하지 않기로 선택한 참가자에서 30 ± 7일 후속 조치에 24시간 소변을 받는다.
- [0300] **1.3약동학, 약역학 및 소변 샘플링 시간**
- [0301] 약동학, 약역학 및 소변 샘플링 시간은 연구의 기간 1-3 동안 다양한 집중적 샘플링을 보여주는 표 4A-표 4C, 표 5, 표 6A-표 6C 및 표 7에 상세히 설명되어 있다.

[0302] 표 4A: 비집중적 BID 샘플링 일 - 기간 1: 4일(BID 투여) 및 기간 3: PK/PD 샘플링 일

	시점 ± 20 분 (AM 용량 대비)
혈액 검정	
PK ¹ 샘플	-15 min, +30 min, 2, 4, 8, 11, 13 hrs
온전한 PTH	-15 min, +30 min*, 2, 4, 8, 11, 13, 17 hrs
혈청 골 마커: CTX, P1NP	-15 min, 13 hrs
1, 25-(OH) ₂ 비타민 D, cAMP	-15 min, 4, 8, 13, 17, 24 hrs
Ca, PO ₄ , Mg, Cr, 알부민	-15 min, +30 min*, 2, 4, 8, 11, 13, 17, 24 hrs
K, CK	-15 min, 13 hrs
소변 검정:	
시간 간격 소변 수집: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, cAMP, pH	-15 min, 0-4 h, 4-8 h, 8-13 h, 13-17 h, 17-24 h
24시간 소변: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, Na, K, 시트레이트, pH	0, 24시간(첫 아침 금식 후 수집 시작 및 24시간 후 종료)

¹ 기간 3의 PK는 24주에만 수집되고; *+30분 시점만이 기간 3에서 24주에 수집된다

[0303]

[0304] 표 4B: 비집중적 BID 샘플링 일 (CLTX-305 용량이 ≤ 180 mg BID인 경우) - 기간 2: 1, 2, 3 및 4일

	시점 ± 20 분 (AM 용량 대비)
혈액 검정	
PK 샘플	-15 min, 2, 4 hrs
온전한 PTH	-15 min, +30 min, 2, 4, 8, 11, 13, 17 hrs
1, 25-(OH) ₂ 비타민 D	-15 min, 4, 8, hrs
Ca, PO ₄ , Mg, Cr, 알부민	-15 min, +30 min, 2, 4, 8, 11, 13, 17 hrs
K, CK	-15 min, 13 hrs
소변 검정:	
시간 간격 소변 수집: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, pH	-15 min ¹ , 0-4 h, 4-8 h, 8-13 h, 13-17 h, 17-24 h
24시간 소변: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, Na, K, 시트레이트, pH	0, 24시간(첫 아침 금식 후 수집 시작 및 24시간 후 종료)

¹ -15 분 소변은 기간 2(1 일)에만 진행된다

[0305]

[0306] 표 4C: 비집중적 BID 샘플링 일 (CLTX-305 용량이 > 180 mg BID인 경우) - 기간 2: 3 및 4일

	시점 ± 20 분 (AM 용량 대비)
혈액 검정	
PK 샘플	15 min, +30 min, 2, 4, 8, 11, 13 hrs
온전한 PTH	-15 min, +30 min, 2, 4, 8, 11, 13, 17 hrs
1, 25-(OH) ₂ 비타민 D	-15 min, 4, 8,
Ca, PO ₄ , Mg, Cr, 알부민	-15 min, +30 min, 2, 4, 8, 11, 13, 17 hrs
K, CK	-15 min, 13 hrs
소변 검정:	
시간 간격 소변 수집: Ca, Mg, P, Cr, pH	0-4 h, 4-8 h, 8-13 h, 13-17 h, 17-24 h
24시간 소변: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, Na, K, 시트레이트, pH	0, 24시간(첫 아침 금식 후 수집 시작 및 24시간 후 종료)

[0307]

[0308] 표 5: QD 투여에 대한 집중적 샘플링 일 - 기간 1: 1, 2, 3일

	시점 ± 10 분 (AM 용량 대비)
혈액 검정:	
PK 샘플	-15 min, +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 13 hrs
온전한 PTH	-15 min, +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 13, 17 hrs
혈청 골 마커: CTX, P1NP	-15 min, 13 hrs
1, 25-(OH) ₂ 비타민 D, cAMP	-15 min, 4, 8, 13, 17 hrs
Ca, PO ₄ , Mg, Cr, 알부민	-15 min, +30 min, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 13, 17 hrs
K, CK	-15 min, 13 hrs
소변 검정	
시간 간격 소변 수집: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, cAMP, pH	-15 min ¹ , 0-4 h, 4-8h, 8-13h, 13-17h, 17-24 h
24시간 소변: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, 시트레이트, Na, K, pH	0, 24시간(첫 아침 금식 후 수집 시작 및 24시간 후 종료)

¹ -15 분 소변은 기간 1(1 일)에만 진행된다

[0309]

[0310] 표 6A: BID 투여에 대한 집중적 샘플링 일 - 기간 1: 5일

	시점 ± 10 분 (AM & PM 용량 대비)
혈액 검정	
PK 샘플	TRT AM 용량: -15 min, +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 hrs
	TRT PM 용량: +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 15 hrs
온전한 PTH	TRT AM 용량: -15 min, +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 hrs
	TRT PM 용량: +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 15 hrs
혈청 골 마커: CTX, P1NP	TRT AM 용량: -15 min, 8 hrs
1, 25-(OH) ₂ 비타민 D, cAMP	TRT AM 용량: -15 min, 4, 8 hrs
	TRT PM 용량: 4, 8, 15 hrs
Ca, P, Mg, Cr, 알부민	TRT AM 용량: -15 min, +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 hrs
	TRT PM 용량: +30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 15 hrs
K, CK	TRT AM 용량: -15 min, 8 hrs
소변 검정	
시간 간격 소변 수집: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, cAMP, pH	0-4 h, 4-8h, 8-13h, 13-17h, 17-24 h
24 시간 소변: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, 시트레이트, Na, K, pH	0-24시간(첫 아침 금식 후 수집 시작 및 24시간 후 종료)

약어: 시간 기준 = TRT

[0311]

[0312] 표 6B: BID 투여에 대한 집중 샘플링 일 (CLTX-305 투여량이 > 180 mg BID인 경우) - 기간 2: 5일

	시점 ± 10 분 (AM & PM 용량 대비)
혈액 검정	
PK 샘플	TRT AM 용량: -15 min, +30 min, 1.5, 2, 4, 6, 8 hrs
	TRT PM 용량: +30 min, 1.5, 2, 4, 6, 15 hrs
은전한 PTH	TRT AM 용량: -15 min, +30 min, 1.5, 2, 4, 6, 8 hrs
	TRT PM 용량: +30 min, 1.5, 2, 4, 6, 8, 15 hrs
Ca, PO ₄ , Mg, Cr, 알부민	TRT AM 용량: -15 min, +30 min, 1.5, 2, 4, 6, 8 hrs
	TRT PM 용량: +30 min, 1.5, 2, 4, 6, 8, 15 hrs
K, CK	TRT AM 용량: -15 min, 8 hrs
소변 검정	
시간 간격 소변 수집: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, pH	0-4 h, 4-8h, 8-13h, 13-17h, 17-24 h
24 시간 소변: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, 시트레이트, Na, K, pH	0-24시간(첫 아침 금식 후 수집 시작 및 24시간 후 종료)

약어: 시간 기준 = TRT

[0313]

[0314] 표 6C: BID 투여에 대한 집중 샘플링 일 (CLTX-305 투여량이 ≤ 180mg BID인 경우) - 기간 2: 5일

	시점 ± 10분 (AM & PM 용량 대비)
혈액 검정	
PK 샘플	TRT AM 용량: -15 min, 1.5, 4 h
	TRT PM 용량: +30 min, 1.5, 4, 15 h
은전한 PTH	TRT AM 용량: -15 min, 1.5, 4, 8 hrs
	TRT PM 용량: +30 min, 1.5, 4, 8, 15 hrs.
혈청 골 마커: CTX, P1NP	TRT AM 용량: -15 min 8 hrs.
1, 25-(OH) ₂ 비타민 D, cAMP	TRT AM 용량: -15 min 4, 8 hrs.
	TRT PM 용량: 4, 8, 15 hrs.
Ca, PO ₄ , Mg, Cr, 알부민	TRT AM 용량: -15 min, 1.5, 4, 8 hrs.
	TRT PM 용량: +30 min, 1.5, 4, 8, 15 hrs.
K, CK	TRT AM 용량: -15 min, 8 hrs.
소변 검정	
시간 간격 소변 수집: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, cAMP, pH	0-4 h, 4-8h, 8-13h, 13-17h, 17-24 h
24시간 소변: Ca, Mg, PO ₄ , Cr, 시트레이트, Na, K, pH	0-24시간(첫 아침 금식 후 수집 시작 및 24시간 후 종료)

약어: 시간 기준 = TRT

[0315]

[0316] 표 7: 기간 1 및 3의 연구 샘플 수집 시점 - 기간 1: 1일 및 4일, 및 기간 3: 8주, 16주 및 24주

	시점 ± 10 분 (AM 용량 대비)
연구 표본:	
FGF23 및 중분자 PTH 포함	-15 min, +30 min, 2, 4, 8, 11, 13 hrs

[0317]

[0318] 실시예 2: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 서론

[0319]

2.1약동학 및 생성물 대사

[0320]

CLTX-305(비전매명: encaleret, 분자식 (C₂₉H₃₃ClFNO₄)₂ · H₂SO₄ · H₂O, 분자량 1144.15)는 본 임상 시험을 위해

10, 30 및 60 mg 원형의 백색 필름 코팅된 정제로 제형화된다. 활성제는 $86.2 + 6.2$ nM의 IC_{50} 으로 알로스테릭 조절을 통해 CaSR을 억제한다(2 mM 세포외 칼슘의 세포-기반 검정에서). 인간에서, 두 가지 주요 글루쿠로니드 대사산물(M1 및 M3)이 발생한다. M1($IC_{50} > 3000$ nM)은 비활성이고 M3(IC_{50} $67.3 + 6.6$ nM)는 활성이다.

[0321] CLTX-305는 인간에서 빠르게 흡수된다(t_{max} 중앙값 1.5시간(최대 단일 용량 또는 정상-상태에서 범위 0.75-3h)). 제거 반감기($t_{1/2}$)는 단일 용량 후 약 6.5시간이었으며 정상 상태에서 11-14시간(14일)이었다. 혈장 CLTX-305 농도의 용량-비례 증가는 유의한 음식 효과 없이 공복 상태에서 용량 범위(5, 10, 15, 30, 50 및 100 mg)에 걸쳐 문서화되었다. CLTX-305는 일본 폐경 후 여성에게 2주 동안 1일 1회(QD) 투여했을 때 최소한의 축적을 보였다. 비임상 데이터에 따르면, 대변 배설이 주요 제거 경로였다. 인간에서, 변화되지 않은 CLTX-305 및 대사산물의 소변으로의 배설은 미미하였다(모약물 및 대사산물의 합계로 $< 5\%$).

[0322] 두 가지 주요 글루쿠로니드 대사산물은 M1 중앙값 t_{max} 가 약 2시간이고 M3 중앙값 t_{max} 가 약 1.5시간인 모약물과 유사한 약동학을 나타내었다. M1(비활성)의 경우, 혈장 내 농도는 모약물보다 약 2배 더 높았고; M3(활성)의 경우, 농도가 낮았다(모약물에 비해 10%). M1도 M3도 지속 제거를 나타내지 않았다.

[0323] CLTX-305 약동학에서 유의한 연령-관련 또는 인종 차이(미국 집단 vs. 일본 대상체)는 관찰되지 않았다. AUC 및 C_{max} 값은 여성에서 약 37% 및 30% 더 높을 수 있지만 이러한 차이는 체중을 고려할 때 유의하지 않았다. 간 및 신장 장애 연구는 수행되지 않았다.

[0324] 약물 상호작용 연구에서, 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸과의 공동-투여는 C_{max} 를 약 1.67배 증가시키고 AUC_{0-24} 를 약 2배 증가시켰으며 M1 및 M3에 미치는 영향은 약간 적었다.

[0325] 2.2이전 임상 시험에서 CLTX-305의 효능

[0326] 골다공증에 대한 이전 개발 프로그램 동안, 내인성 혈청 부갑상선 호르몬(PTH) 및 칼슘(Ca)의 용량-관련 증가는 정상적인 CaSR 기능을 가진 것으로 추정되는 대상체(즉, 건강한 지원자 및 골다공증이 있는 폐경 후 여성)에서 관찰되었다. 건강한 폐경 후 여성에서, 15 mg 또는 20 mg의 반복 CLTX-305 용량은 일일 단일 투여 후 3-4시간 동안 온전한 PTH(iPTH)의 지속적 상승을 초래하였다. iPTH에 대한 자극 효과는 1일 1회 투여 6개월 및 12개월 후에 타키킬락시스의 증거 없이 일관되었다. 2상 연구에서 CLTX-305 투여는 고칼슘혈증을 최소화하기 위해 15 mg 1일 1회(QD)로 제한되었다.

[0327] 15 mg까지 만성 1일 1회 투여시, 알부민-교정 혈중 칼슘(cCa) 수준은 정상적인 전신 칼슘 항상성(정상 CaSR 민감도)을 갖는 폐경 후 여성에서 장기간 시험 동안 실험실 참조 범위의 상한을 초과하는 상승된 혈중 칼슘을 등록한 대상체의 최대 30%에서 정체기에 도달하였다. 이러한 고칼슘혈증은 무증상이었고, 칼슘/비타민 D 보충을 줄임으로써 수정 가능하였고/거나, CLTX-305 투여를 중단한 후 해결되었다. 폐경 후 여성의 골다공증에 대한 CLTX-305 프로그램에서 고칼슘혈증 또는 저칼슘혈증과 관련된 심각한 부작용(SAE)은 관찰되지 않았다.

[0328] 요약하면, 이전 골다공증 개발 프로그램의 광범위한 데이터는 CLTX-305가 아마도 야생형 CaSR을 발현하는 것으로 추정되는 대상체에서 최고 혈청 iPTH 수준의 용량-비례 증가와 관련이 있으며, iPTH 상승이 8-12시간 미만으로 지속되지만 15 mg 이상의 만성 일일 경구 용량에서 cCa의 상승과 관련이 있음을 입증하였다.

[0329] 2.3위험/이익 평가

[0330] 알려진 잠재적 위험

[0331] CLTX-305는 일반적으로 최대 12개월 및 그 이상의 만성 치료 동안 인간에서 내약성이 양호하였다. 이전 골다공증 개발 프로그램에서, CLTX-305는 1300명 이상의 건강한 남성 및 폐경 후 여성에게 투여되었고; 특정 안전성 문제 또는 신호는 100 mg까지의 급성 투여량 및 15 mg QD까지의 만성 투여량에서 관찰되지 않았다. 위에서 설명한 바와 같이 내인성 PTH 호르몬 방출 및 용량-관련 고칼슘혈증(정상부갑상선(euparathyroid) 대상체에서)을 자극하는 예상대로의 약리학적 효과를 제외하고는, CLTX-305에서 불내성 또는 독성(표적 또는 비표적)의 증거를 시사하는 뚜렷한 부작용(AE)의 패턴이 관찰되지 않았다.

[0332] 초기 임상 시험에서 보고된 가장 흔한 부작용은 증가된 혈중 칼슘 농도 외에 변비, 두통, 어지러움, 구역, 구토, 복통, 요통 및 피부염을 포함한다. 이러한 부작용은 더 큰 2상 시험에서 차등 빈도로 발생하지 않았고, 여기서 CLTX-305와 플라스보 또는 비교군 간의 시스템, 기관, 클래스별 AE에서 특정 부작용 패턴 또는 명확한

차이는 분명하지 않았다(칼슘 수준의 차이 제외).

- [0333] 건강한 대상체에 대한 철저한 QT 연구는 검사된 모든 시점에서 최대 100 mg의 CLTX-305의 단일 경구 용량 후 임상적으로 의미 있는 QTc 연장이 없음을 보여주었다.
- [0334] 전임상 안전성 및 독성학 연구에서 CLTX-305의 용량-제한 효과는 혈청 칼슘 농도의 메커니즘-기반 상승 및 칼슘 항상성에 대한 효과와 관련이 있었다. 대조적으로, 비표적 또는 기타 조직 또는 기관-특이적 독성은 확인되지 않았다.
- [0335] CLTX-305가 인간에서 임신 또는 모유 수유에 영향을 미칠 수 있는지는 알려져 있지 않다. CLTX-305는 토끼를 대상으로 한 생식 독성 연구 결과에 기반하여 인간에서 잠재적 기형발생 효과를 가질 수 있으며, 여기서 30 mg/kg 이상에서 태아의 골격 이상(홍골 융합) 발생률이 증가하였다. 현재, 임신 가능성이 있는 여성(WOCBP)은 스크리닝 시 및 시험 기간 내내 간격을 두고 임신 테스트를 받는데 동의하고 피임을 활용하고 실험 치료 중 임신을 피하는데 동의해야 한다.
- [0336] 현재 경구용 칼슘 및 활성 비타민 D 보충제 외에 혈중 칼슘 수준을 정상 또는 낮은-정상 범위로 유지하기 위해 ADH1 환자에게 승인된 대체 요법은 없다. CASR의 활성화 돌연변이는 낮은 혈중 칼슘 수준에 대한 불충분한 iPTH 반응을 유발하므로 이러한 환자는 치료를 받지 않으면 저칼슍혈증이 된다. 요법의 목표는 혈중 칼슘 농도를 충분히 높여 증상을 개선/제거하고 기능과 웰빙을 개선하는 것이다. 경구 보충제를 사용한 현재 요법은 칼슘과 활성 비타민 D를 사용하는 빈도와 알약-부담뿐만 아니라 전체 칼슘 부하 증가로 인한 고칼슍뇨증과 관련된 의원성 합병증으로 인해 어려움을 겪고 있다. 현재 요법의 이러한 합병증은 종종 신장석회증, 진행성 신장 기능장애를 포함하며 신부전을 초래할 수 있다. CLTX-305를 사용한 치료는 고칼슍뇨증을 최소화하면서 혈중 칼슘 수준을 유지하기 위한 잠재적인 대안 또는 보조 치료로 모색되고 있다.
- [0337] 기간 1, 2 및 3의 용량-증가 및 용량-찾기 구성요소에서, 참가자는 저칼슍혈증 및/또는 고칼슍혈증의 가능성을 포함하여 혈중 칼슘 수준의 변동을 경험할 수 있다. CLTX-305에서 이러한 변동의 장기적 위험은 현재 요법의 위험보다 클 것으로 예상되지 않지만 이러한 변동은 임상 연구의 초기 용량-증가/용량-찾기 부분 동안 더 빈번할 수 있다. 임상 연구는 혈중 칼슘 및 관련 혈청 화학의 비정상적인 변동 위험을 최소화하도록 설계된다: 용량-찾기 기간 1 및 2 동안, 대상체는 하루에 여러 번 혈중 칼슘 수준을 자주 모니터링하여 감독을 받게 될 것이고 CLTX-305의 유효 용량을 확인하는 동안 필요에 따라 저칼슍혈증 또는 고칼슍혈증에 대한 치료를 받을 수 있다. 각 대상체는 외래 환자 기간 3에 들어가기 전에 사내 기간 동안 CLTX-305의 개별화된 유효 용량의 증거에 대해 평가된다. 기간 3 동안 대상체는 경구용 칼슘 보충제와 CLTX-305의 개별화된 시작 용량의 조합을 계속하고 외래 환자 실험실 모니터링 결과 및 조사 현장 직원과의 전화 연락 방문을 기반으로 적어도 매주 재평가 및 용량-적정을 받는다. 용량 및 요법 수정에 대한 외래 환자 접근법은 경구용 칼슘 및 활성 비타민 D를 사용한 기존 치료를 최적화하기 위한 현재 관행과 유사하다.
- [0338] 기간 1 및 기간 2 동안 사내 체류의 감독 환경에서 빈번한 혈액 및 소변 샘플링 절차와 관련된 추가 위험 및 잠재적 불편은 사전 동의 문서에서 다루며 병력 평가, 신체 검사, 신장 초음파 및 EKG를 포함한다. 테스트 기간 동안 여러 번의 혈액 및 소변 수집이 발생하여 실신(일반적으로 시력 또는 바늘 삽입에 대한 혈관미주신경 반응) 또는 삽입 부위의 염증(잠재적인 통증 및 부기 포함) 및 감염 가능성을 포함하는 합병증의 작은 위험을 도입하는 채혈 및/또는 정맥 내 카테터 배치에 대한 알려진 일반적인 위험을 도입(불편함, 멍들)한다. 이들이 발생하면 치료한다.
- [0339] 현재까지 획득한 증거의 총체성에 기반하여, 잠재적인 임상적 우려가 있는 다른 장기-특이적 또는 유해한 안전성 신호는 확인되지 않았다. ADH1 환자의 새로운 표적 집단에 대한 임상 시험은 칼슘 항상성에 대한 용량-관련 효과를 면밀히 평가하고 그 외에는 일상적인 안전성 모니터링을 사용한다(CLTX-305 안전성 데이터에 대한 자세한 내용은 IB 섹션 5.3을 참조한다).
- [0340] 알려진 잠재적 이익
- [0341] ADH1으로 인한 저칼슍혈증 환자의 표적 집단에서 CLTX-305의 확실한 이익은 현재 알려진 바가 없다. 마우스 모델의 전임상 데이터를 포함하는 시험관 내 및 생체 내 연구는 CLTX-305를 포함하는 칼시라이틱제가 ADH1-돌연변이된 CaSR의 민감도를 다시 "정상"으로 이동시켜 혈중 칼슘 수준을 정상화할 수 있음을 시사한다. ADH1이 있는 인간을 대상으로 한 파일럿 연구에서, 연구용 칼시라이틱은 혈청 칼슘 수준의 결정적인 변화를 입증하기에는 테스트된 용량 및 시간이 불충분할 수 있지만 소변 칼슘 배설의 일시적인 억제와 강렬하게 관련된 PTH를 용량-의존적으로 자극하는 것으로 나타났다(Roberts et al., *Journal of bone and mineral research: the official*

journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2019).

[0342] 잠재적 위험 및 이익의 평가

[0343] 종합하면, 전임상 및 이용 가능한 임상 데이터는 ADH1의 분자 결함을 표적화하는 잠재적인 요법으로서 CLTX-305의 추가 임상 개발을 지원한다. 경구용 칼슘 및 활성 비타민 D 보충제를 포함하는 현재 치료 표준은 외인성 칼슘에 대한 CaSR의 증가된 민감도로 인해 복잡해지며 이는 혈중 칼슘의 작은 증가에 대한 반응으로 과도한 소변 칼슘 배설을 초래한다. 이 증가된 소변 칼슘 배설이 발생하는 이유는 부갑상선의 변경된 CaSR 기능으로 인해 iPTH 수준이 최적이지 않고 원위 세뇨관에서의 CaSR의 과도한 자극 때문인데, 이들 둘 모두는 증가된 소변 칼슘 손실의 원인이 되고 신장 기능의 만성 합병증과 관련이 있다. 칼시라이트제인 CLTX 305는 CaSR을 약화시켜 정상화된 혈중 칼슘 농도의 치료 목표 달성 및 유지를 촉진할 수 있으며, 또한 고칼슘뇨증을 피하거나 최소화할 수 있다.

[0344] CLTX-305의 임상 개발에 대한 한 가지 과제는 ADH1 환자에게 효과적인 CLTX-305의 용량이 정상부갑상선 대상체 (이전 골다공증 프로그램의 폐경 후 여성)의 광범위한 임상 경험에서 혈중 칼슘을 증가시키는 것으로 이전에 확인된 용량보다 높을 수 있다는 것이다. ADH1 환자에 대한 CLTX-305의 유효 용량은 특별히 설계된 임상 시험의 실행 없이는 결정될 수 없다. 현재 제안된 임상 시험은 용량-반응, 급성 안전성 및 내약성, 및 CLTX-305가 ADH1 대상체의 혈중 칼슘을 정상화하는 역할을 할 수 있는 정도에 관한 결정적인 개념 증명의 중요한 문제를 해결하기 위해, 이전의 안전성 노출 데이터를 활용하면서, 단일 및 다중-상승 용량을 포함하는 기존의 초기 약물 개발 접근법을 활용하도록 설계되었다.

[0345] 이 연구는 (위에서 설명한 바와 같이) 알려진 잠재적 위험을 최소화하는 동시에 연구된 용량 범위를 최대화하여 ADH1 환자에서 저칼슘혈증에 대한 치료제로서 CLTX-305의 잠재적 유용성에 대한 결정적인 개념 증명을 확립할 가능성을 높이기 위해 설계되었다.

[0346] 실시예 3: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 목표 및 중점

[0347] 표 8: 목표 및 중점

목표	중점
1 차	
기간 1 및 2 ADH1 대상체에서 CLTX-305의 단일 및 다중 용량의 안전성 및 내약성을 평가한다	기간 1, 2 및 3: 부작용(AE), 임상 안전 실험실 테스트, 활력 징후 및 심전도(ECG)
기간 3: 24주 동안 ADH1 대상체에서 CLTX-305의 안전성, 내약성 및 효능을 평가한다	기간 3: CLTX-305로 치료 후 알부민-교정 혈중 칼슘 농도(cCa), 24주 동안 24시간 소변 칼슘 배설
2 차	
기간 1 및 2: ADH1 대상체에서 용량 범위에 걸쳐 단일 및 다중 용량 둘 모두 후 혈청 iPTH 수준을 증가시키는 CLTX-305의 효과를 평가한다	기간 1 및 2: CLTX-305의 단일 및 다중 용량 후 시간 경과에 따른 iPTH 혈중 농도 프로파일(24시간)
기간 1, 2 및 3: 혈중 칼슘 농도에 대한 CLTX 305의 약역학(PD) 효과를 평가한다; 1,25-(OH) ₂ 비타민 D 수준 및 소변 칼슘 배설을 포함하는 칼슘 항상성의 관련 척도에 대한 CLTX-305의 PD 효과를 평가한다; 그리고 C-테로페프티드(CTX) 및 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP)를 포함하는 골 교체 마커에 대한 CLTX-305(encaleret)의 PD 효과를 평가한다	기간 1, 2 및 3: 24주까지 시간 경과에 따라 측정된 약역학적 중점(최종 방문): 혈중 칼슘 - cCa의 절대 수준 및 기준선으로부터의 변화 소변 칼슘 청소율(분획 배설 및 24시간 총 배설); 신장 기능(eGFR) 1,25-(OH) ₂ 비타민 D의 혈청 수준 마그네슘, 인산염, 크레아티닌에 대한 혈액 샘플 pH, 마그네슘, 인산염, 소듐, 포타슘, 크레아티닌, cAMP, 시트레이트에 대한 소변 샘플 골 재흡수 마커 콜라겐 가교된 C-테로페프티드(CTX) 골 형성 마커 - 혈액 프로콜라겐 타입 1 N-프로펩티드(P1NP)
ADH1 대상체에서 CLTX-305의 단일 및 다중 상승 용량 둘 모두의 PK를 평가한다	PK 파라미터: 최대 혈장 농도(C _{max}), 최대 혈장 농도까지의 시간(t _{max}), 길보기 최종 반감기(t _{1/2}), 시간 0에서 마지막으로 측정 가능한 시점까지의 농도-시간 곡선하면적(AUC)(AUC _(0-∞)), 시간 0에서 24시간까지의 AUC(AUC ₍₀₋₂₄₎), 단일-용량 후 무한대로 외삽된 AUC(AUC _(0-inf)), 정상 상태 PK 파라미터의 결정: C _{max} , 최저 농도(C _{trough}), 및 투여 간격 동안의 AUC(AUC _(0-tau))

[0348]

[0349] 실시예 4: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 연구 설계

[0350] 4.1 전반적인 설계

[0351] 이는 ADH1으로 인한 저칼슘혈증이 있는 대상체에서 정상 알부민-교정 칼슘(cCa)을 유지하기 위해 CLTX-305의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 단일-현장 오픈-라벨 용량-범위 연구이다. 이 연구는 도 2에 나타낸 바와 같이 2개의 코호트 및 3개의 기간으로 구성된다.

[0352] 2개의 주요 코호트가 계획되어 있다:

[0353] · **코호트 1:** 최대 8명의 대상체(최소 5명)가 초기에 기간 1(입원 환자)에 등록된 후, 기간 2(입원 환자, 적어도 8주 간격 후)에 참여하기 위해 돌아올 수 있다. 기간 2를 완료한 대상체는 CLTX-305를 최대 24주 동안 투여하는 기간 3(외래 환자)에 들어갈 수 있다.

[0354] · **코호트 2:** 최대 8명의 추가 대상체(최소 5명)가 기간 2(입원 환자)에 직접 등록한다. 코호트 2의 시작은 코호트 1에서 축적된 데이터의 평가를 기반으로 한다. 기간 2를 완료한 코호트 2 대상체는 CLTX-305를 최대 24주 동안 수용하기 위해 외래 환자 기간 3(외래 환자)에 들어갈 수 있다.

[0355] 기간 2를 완료한 둘 모두의 코호트의 대상체는 기간 3에 들어갈 자격이 있다. CLTX-305의 외래 환자 투여는 효능에 대한 예비 증거와 함께 내약성이 우수한 BID 용량을 확인하는 것을 기반으로 기간 1 및/또는 2의 개별 용량 반응 데이터를 검토하여 결정된다. 외래 환자 기간(기간 3) 동안, 대상체는 안전성 데이터 및 주요 효능 측정 결과에 따라 필요에 따라 추가로 개별화된 용량 적정을 받게 된다.

- [0356] 연구의 기간 1 및 2는 도 3에 자세히 설명되어 있다. 연구의 기간 3은 도 4에 자세히 설명되어 있다.
- [0357] **기간 1:** 대상체가 3일 동안 1일 1회(QD) 용량 증가를 받은 후 CLTX-305의 개별화된 테스트 용량을 2일 동안 1일 2회(BID) 투여하는 5일 투여로 구성된 입원 환자 체류.
- [0358] **기간 2:** 대상체가 기간 1의 개별 반응(기간 1을 완료한 대상체의 경우) 또는 기간 1의 총 데이터 검토(CLTX-305에 대한 사전 노출 없이 기간 2에 들어가는 코호트 2의 대상체의 경우)에 기초하여 CLTX-305의 BID 용량을 받는 5일 투여로 구성된 입원 환자 체류. 초기 용량인 용량 수준 1(DL1)은 cCa 모니터링과 함께 2일(48시간) 동안 투여된다. 참가자는 cCa 수준에 따라 encaleret 용량 상향 또는 하향 조절을 받게 되며, cCa가 정상 하한 미만으로 유지되는 경우 용량이 잠재적으로 증가하고 cCa가 정상 상한보다 크거나 같으면 용량은 잠재적으로 감소한다. 최종 테스트일(5일)은 적어도 3일 연속 투여(DL1 또는 DL2에서) 후 24시간 PK/PD 프로파일을 수집하기 위해 빈번한 혈액 및 소변 샘플링을 포함한다.
- [0359] **기간 3:** 최대 24주 동안 CLTX-305를 사용한 외래 환자 투여. 기간 2를 완료한 대상체는 기간 2 동안 BID 투여에 대한 내성 및 반응에 따라 CLTX-305를 초기 BID 용량으로 계속 자가 투여한다. 초기 적응은 고칼슘뇨증을 최소화하면서 정상 범위에서 cCa를 최적화하는 것을 목표로 증상 조절에 대한 각 대상체의 요구 및 효능 종점(주로 cCa 및 소변 칼슘 배설)의 지속적인 모니터링을 기반으로 한다. 대상체는 칼시트리올을 복용하지 않지만 약 1000 mg의 일일 최소 식이 섭취량을 달성할 수 없고 대상체가 지속적인 저칼슘혈증을 보이는 경우 필요에 따라 추가 칼슘 보충제를 복용할 수 있다. 경구용 칼슘 보충제의 적응은 외래 환자 기간 동안 조사 현장에서 지시하며 고칼슘뇨증 없이 정상 또는 낮은-정상 cCa의 치료 목표 달성에 따라 상향 또는 하향 조정될 수 있다. 기간 3 동안, 적응 단계는 12주까지 연장될 것이며, 이후 각 개별화된 용량 요법은 고칼슘뇨증을 피하면서 안정한 용량, 안정적인 정상 내지 낮은-정상 cCa를 유지하는 것을 목표로 계속 투여된다. 추가 용량 조정의 필요성은 부갑상선 기능, 장내 칼슘 흡수, 골 재흡수 및 신장 기능(모두 모니터링됨)의 시간 경과에 따른 변화와 잠재적으로 관련된 요인에 따라 달라질 수 있다.
- [0360] **4.2연구 설계를 위한 과학적 근거**
- [0361] 본 임상 시험은 ADH1 환자의 혈중 칼슘을 증가시키는 칼시라이틱의 능력을 결정하기 위해 1일 1회 및 2회 투여되는 용량 범위에 걸쳐 CLTX-305를 테스트하도록 설계된다.
- [0362] 본 연구는 이들 환자에서 돌연변이된 CaSR의 알로스테릭 길항작용을 통해 ADH1에 의한 저칼슘혈증을 치료하기 위한 칼시라이틱제 CLTX-305의 유용성을 확인하기 위해 설계된다. 이 연구는 ADH1이 확인된 사람의 표적 집단에서 최소 유효 용량, 정상 상태 약동학/약역학(PK/PD) 관계 및/또는 최대 내약 용량을 확인하도록 설계된다. 이러한 데이터는 사내 기간 1 및 2 동안 확립되어 기간 3 동안 외래 환자 노출에 대한 시작 용량을 알리는 개별화된 용량을 생성한다. 초기 외래 환자 용량은 경구용 칼슘 보충제와 함께 추가로 조정될 수 있으며, 이는 소변 Ca 배설을 최소화하면서 칼시트리올에 대한 요구 없이 혈중 칼슘을 최적화하는 것을 목표로 한다.
- [0363] ADH1의 희귀 특성과 이 임상 시험에 참여할 수 있는 대상체의 희소성으로 인해, 스폰서는 기간 1과 2가 코호트 1과 2 모두에 걸쳐 개별화되고 합리적인 평균 유효 용량을 식별할 것이라는 기대에 기초하여 연구를 외래 환자 기간 3으로 확장하는 것이 합리적이라고 생각한다.
- [0364] **4.3용량에 대한 정당성**
- [0365] 본 연구는 ADH1 대상체의 새로운 표적 집단에서 30 mg의 CLTX-305로 최초-환자 투여를 시작할 것을 제안한다. 이 용량은 이전에 비-ADH1 대상체(즉, ADH1을 유발하는 병원성, 기능-획득 변이체를 가지고 있지 않은 사람)에서 안전하고 내약성이 우수한 것으로 나타났으며 혈장 iPTH 증가 및 cCa 상승과 분명히 관련이 있었다. 이는 ADH1에서 효과가 없거나 최소로 효과적인 용량일 수 있으므로 용량-증가 및 용량-찾기의 기준이 되는 논리적 시작 용량을 나타낼 것으로 예상된다. 정상 CaSR 기능을 가진 것으로 추정되는 정상부갑상선 대상체에서 CLTX-305의 PK/PD 관계에 대한 자세한 내용.
- [0366] 단일 증가 및 다중-증가 용량 패러다임을 모두 사용하여, 제안된 연구는 ADH1 대상체에서 CLTX-305의 PK-PD 관계를 탐색할 것이다. ADH1은 확인된 잠재적 대상체가 거의 없는 희귀 질환이고 이전 개발 프로그램에서 이용 가능한 잘 특성화된 안전성 데이터로 인해, 본 발명자들은 약 16명의 대상체의 코호트에서 개별화된 용량 증가를 수행할 것을 제안한다. 평균적으로 CLTX-305의 어느 용량이 ADH1에서 칼슘을 증가시킬지 예측할 수 없지만 적어도 로그 증가를 통해 30 mg부터 투여를 진행해야 할 것으로 예상된다. 기간 1 및 2 동안 감독한 사내 테스트를 통해 각 대상체에 대한 iPTH 및 cCa의 변화를 기반으로 효능의 증거를 면밀히 모니터링하여 안전성 및 내약성을

기반으로 투여를 진행할 수 있다. 1-5일 이내에 cCa를, 예를 들어 $> 1 \text{ mg/dL}$ 로 높이는 용량은 ADH1에 대한 잠재적 치료제로서 CLTX-305에 대한 결정적인 개념 증명을 확립할 것이다. 고칼슘혈증과 관련된 용량은 상한선 또는 최대 허용 용량을 확립할 것이다.

[0367] 기간 1과 2가 CLTX-305의 개별 유효 용량 및 잠재적인 상한선을 식별하도록 설계되었다는 점을 감안할 때, 이러한 결과는 아마도 더 낮은 용량의 외래 환자 시작 용량의 선택을 용이하게 할 뿐만 아니라 기간 3 동안 외래 환자 용량 조정 및 최적화에 대한 초기 접근법을 알려줄 것이다.

[0368] 기간 3은 개별화된 만성 용량을 식별하도록 설계된다. PTH 작용에 대한 다양한 시간 프레임으로 인해(소변에서 상대적으로 즉시 칼슘 손실을 제한한 후, GI 흡수에 대한 내인성 $1,25\text{-(OH)}_2$ 비타민 D 효과를 증가시키고, 결국 뼈 칼슘을 동원함), 만성 외래 환자 용량은 급성 효과가 있는 것으로 나타난 용량보다 더 낮을 수 있다. 기간 1 및 2로부터의 iPTH 자극 및 cCa 상승 모두에 대한 용량-반응 곡선은 또한 현재 비-ADH1 대상체를 기반으로 하는 업데이트된 PK-PD 모델을 알려줄 수 있다(Cabal et. al., *Journal of bone and mineral research*, **2013**, 28(8), pp. 1830-1836). 종합하면, 개별화된 대상체 데이터 및 모든 대상체에 대한 데이터의 지속적인 축적은 합리적인 외래 환자 투여 및 적정을 촉진해야 한다.

[0369] **실시예 5: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 연구 집단**

[0370] **A.포함 기준**

[0371] 대상체는 스크리닝 중 포함에 대한 다음 기준을 충족한다:

[0372] 1) 연구 절차를 시작하기 전에 획득해야 하는 서면 사전 동의서 또는 동의서를 이해하고 서명할 수 있어야 한다.

[0373] 2) 연령 ≥ 16 세;

[0374] 3) 폐경 후 여성은 본 연구에 참여할 수 있다:

[0375] a) 여성이 적절한 임상 프로파일(예를 들어, 적절한 연령, 혈관운동 증상의 병력)과 함께 12개월 동안 자연적(자발적) 무월경이거나 연구 시작 적어도 6주 전에 외과적 양측 난소 절제술(자궁 절제술을 포함하거나 포함하지 않음) 또는 난관 결찰을 받은 경우 여성은 폐경 후이며 임신 가능성이 없는 것으로 간주된다. 난소 절제술 단독의 경우, 여성의 생식 상태가 후속 호르몬 수준 평가에 의해 확인된 경우에만 임신 가능성이 없는 것으로 간주된다.

[0376] 4) 체질량 지수(BMI) ≥ 18.5 내지 $< 39 \text{ kg/m}^2$;

[0377] 5) *CASR* 유전자의 활성화 돌연변이를 갖는다;

[0378] 6) 티아지드 이뇨제로 치료 중인 대상체는 CLTX-305의 시작 전 적어도 5회 반감기 동안 및 연구 치료 기간 동안 티아지드를 중단할 의사와 능력이 있는 경우 등록할 수 있다. 티아지드가 항고혈압제로 사용 중인 경우, 대체 요법이 제공될 것이다; 그리고

[0379] 7) 강력한 CYP3A4 억제제(클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르 포함)로 치료 중인 대상체는 이상적으로는, 임상적으로 적절하다면, CLTX-305의 시작 전 적어도 5회 반감기 동안 스크리닝 기간 동안 이러한 약물을 중단해야 한다. 강력한 CYP3A4 억제제를 계속 사용해야 하는 대상체는 시험을 통틀어 안정적인 용량으로 약물을 계속 사용할 수 있는 경우 등록할 수 있다.

[0380] 8) 마그네슘 또는 포타슘 시트레이트 보충제로 치료 중인 대상체는 기간 1 및 기간 2 동안 -1일부터 이러한 치료를 중단해야 하며 기간 3 동안 치료를 중단하도록 요청받을 수 있다.

[0381] **B.제외 기준**

[0382] 스크리닝 중에 다음 기준 중 어느 하나에 해당하는 대상체는 연구에 참여할 수 없다:

[0383] 1). 이전 3개월 이내에 PTH 1-84 또는 1-34로 치료한 이력;

[0384] 2). 지난 3개월 이내에 저칼슘혈증 발작의 병력;

[0385] 3). 혈중 25-OH 비타민 D 수준 $< 25 \text{ ng/mL}$;

- [0386] a) 대상체가 스크리닝 방문 시 혈중 25-OH 비타민 D 수준 < 25 ng/mL이면, 콜레칼시페롤 또는 에르고칼시페롤 보충제를 처방한다. 25-OH 비타민 D 수준이 > 25 ng/mL이면, 대상체는 연구의 치료 단계를 계속할 수 있다.
- [0387] 4). 조사자의 의견에 따라 대상체가 연구 참여에 적합하지 않게 만드는 비정상적인 실험실 값;
- [0388] 5). CKD-EPI를 사용한 추정 사구체 여과율(eGFR) < 25 mL/분/1.73 m² (< 18세 대상체의 경우 Schwartz 방정식이 계산됨);
- [0389] 6). 임상적으로 유의한 이상이 있는 12-리드 안정기 심전도(ECG);
- [0390] 7). 스크리닝 방문 시 양성 B형 간염 표면 항원(HbsAg), C형 간염 항체, A형 간염 면역글로불린 M(IgM) 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 바이러스 혈청 검사 결과를 갖는 대상체;
- [0391] 8). 남성의 경우 헤모글로빈(Hgb) < 13 g/dL 및 여성의 경우 < 12 g/dL인 대상체;
- [0392] 9). 임신 또는 모유수유(수유) 여성, 여기서 임신은 양성 혈청 hCG 실험실 테스트로 확인된 수태 후 및 임신 종료까지의 여성의 상태이다;
- [0393] 10). 투여 중 및 연구 치료 중단 후 3개월 동안 매우 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한, 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의되는 가임 여성. 매우 효과적인 피임 방법은 다음을 포함한다:
- [0394] · 완전한 금욕(대상체가 선호하고 일상적인 생활 방식과 일치하는 경우). 주기적인 금욕(예를 들어, 달력, 배란, 증상체온법, 배란 후 방법) 및 체외사정은 허용되는 피임 방법이 아니다.
- [0395] · 연구 치료를 받기 적어도 6주 전에 여성 불임술(자궁 절제술을 포함하거나 포함하지 않는 외과적 양측 난소 절제술을 받았음) 또는 난관 결찰. 난소 절제술 단독의 경우, 여성의 생식 상태가 후속 호르몬 수준 평가를 통해 확인된 경우에 한함.
- [0396] · 남성 불임술(스크리닝 적어도 6개월 전). 연구에 참여하는 여성 대상체의 경우 정관 절제술을 받은 남성 파트너가 해당 대상체의 유일한 파트너여야 한다.
- [0397] · 다음의 조합(a+b 또는 a+c, 또는 b+c):
- [0398] a) 경구, 주사 또는 이식 호르몬 피임법 또는 비슷한 효능(실패율 <1%)을 갖는 다른 형태의 호르몬 피임법, 예를 들어, 호르몬 질 링 또는 경피 호르몬 피임법의 사용.
- [0399] b) 자궁 내 장치(IUD) 또는 자궁 내 시스템(IUS)의 배치.
- [0400] c) 차단 피임 방법: 살정제 폼/젤/필름/크림/질 좌약이 포함된 콘돔 또는 폐색 캡(격막 또는 자궁경부/볼트 캡).
- [0401] 11). CLTX-305(연구 약물)를 복용하는 동안 및 연구 약물의 마지막 투여 후 3개월 동안 성교 중에 콘돔을 사용하지 않는 한 성적으로 활동적인 남성이며 기간 1, 기간 2(코호트 2의 경우)에서 첫 번째 CLTX-305 용량부터 시작하여 기간 3이 끝날 때까지 연구에 적극적으로 참여하는 동안 아이를 낳아서는 안 된다. 정액을 통한 연구 약물의 전달을 방지하기 위해 정관 절제술을 받은 남성도 콘돔을 사용해야 한다.
- [0402] 12). CLTX-305의 임의의 활성 물질 또는 부형제에 대한 과민성;
- [0403] 13). 스크리닝 방문 전 12개월 이내에 약물 또는 알코올 의존의 병력;
- [0404] 14). 갑상선 또는 부갑상선 수술의 병력;
- [0405] 15). 다른 조사용 약물 연구에 현재 참여하고 있음; 그리고
- [0406] 16). 연구 등록 시작부터 연구 약물의 마지막 용량 후 1년까지 스크리닝 방문 전 12주 이내에 헌혈을 자제할 의지가 없음.
- [0407] **C.취약기 참가자의 포함**
- [0408] 16세에서 18세 사이의 대상체가 이 연구에 등록할 수 있다. 나이가 있는 청소년은 이 장애에 대한 이익이 여전히 불확실한 집중적인 2a상 연구에서 적절한 동의를 제공할 능력이 있다. 더 어린 소아는 불확실한 임상적 이익이 있는 절차의 강도 때문에 제외된다.

- [0409] 실시예 6: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 연구 개입
- [0410] 6.1연구 개입(들) 투여
- [0411] 기간 1 동안, 코호트 1의 대상체는 실시예 7에 기술된 바와 같이 물과 함께 프로토콜에 따라 CLTX-305 QD 및 BID를 받을 것이다.
- [0412] 기간 2 동안, 코호트 1 및 코호트 2의 대상체는 실시예 7에 기술된 바와 같이 물과 함께 CLTX-305 BID를 받을 것이다.
- [0413] 기간 3 동안, 기간 3에 들어간 코호트 1 및 코호트 2 모두의 대상체는 퇴원하여 실시예 7에 기술된 바와 같이 물과 함께 CLTX-305 BID를 계속 복용할 것이다.
- [0414] 6.1.1연구 개입 설명
- [0415] IMP(연구의약품) CLTX-305는 10, 30 및 60 mg의 투여 강도로 제공되는 활성 성분 encaleret을 함유하는 백색 필름-코팅된 정제로 제공된다.
- [0416] CLTX-305는 병에 담긴 10 mg, 30 mg 및 60 mg 정제로 제공된다.
- [0417] 6.1.1용량 및 투여
- [0418] ADH1 대상체에서 CLTX-305의 용량은 주로 정상적인 CaSR 기능을 가진 것으로 추정되는 폐경 후 여성에서 최대 1년까지 노출된 골다공증 프로그램에서 CLTX-305의 급성 및 만성 투여의 이전 경험을 통해 알 수 있다. 제안된 시작 용량은 ADH1에서 30 mg이며, 이는 ADH1 돌연변이가 없는 정상부갑상선 대상체에서 cCa의 급성 상승을 초래하는 것으로 입증된 용량이기 때문이다. ADH1 대상체가 아닌 정상부갑상선 대상체에서 칼슘을 증가시키는 것으로 알려진 최고 용량을 또한 연구한, 관련 칼시라이트제인 NPSP795(Roberts et. al., *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2019)에 대한 파일럿 인간 연구에서 동료가 검토한 데이터를 기반으로 하여, 본 발명자들은 30 mg의 시작 용량이 효과가 없거나 최소로 효과적일 수 있지만 이전에 안전하고 내약성이 양호한 것으로 입증된 합리적인 초기 용량을 나타낼 것으로 예상한다.
- [0419] 12개월 이상의 안전성 노출 기간을 포함하는 이전 골다공증 개발 프로그램에서 포괄적인 안전성 데이터베이스가 존재하기 때문에, 본 ADH1-최초 연구는 반복 투여, 용량-증가 및 개별 ADH1 참가자에서 시간 경과에 따른 용량 개별화를 포함한다. 교차-설계와 유사하게, 대상체 내에서 용량-증가를 수행하면 별도의 병렬 또는 순차적 코호트를 사용할 수 있는 접근법과 비교하여 가변성이 감소하고 용량/반응 모델링의 정확도가 증가해야 한다. 최대 16명의 대상체가 실행 가능해야 하며 개인 및 그룹 평균 용량-노출-반응 프로파일의 특성화 및 cCa 상승에 대한 개념 증명을 허용해야 한다. 질병의 매우 희귀한 특성으로 인해 기존의 병렬 그룹 용량 찾기가 불가능하기 때문에 본 발명자들의 접근법이 선호된다.
- [0420] CLTX-305는 1일 1회 투여 및 1일 2회 투여로 테스트된다. 이전 골다공증 프로그램에서 CLTX-305는 1일 1회 투여되었고 이는 30 mg 이상의 용량에서 2시간 이내에 iPTH 수준 분비의 일시적인 증가(스파이크) 및 최대 12시간 동안 iPTH의 두 번째 낮은 정제기 수준(기준선에 비해 여전히 상승됨)을 자극하는 것으로 나타났다. PK(약물 노출) 및 PD(iPTH 수준 증가)가 모두 24시간 미만으로 지속됨에도 불구하고, 최저 cCa(마지막 용량 24시간 후에 측정됨) 증가에 대한 일부 증거는 ADH1 대상체에서 1일 1회 투여 및 1일 1회 용량 증가를 테스트해야 함을 시사한다.
- [0421] CLTX-305(encaleret)는 식전 30분 이내에 투여할 수 있다. 식사와 함께 투여하는 것은 이전 1상 시험에서 적절한 전신 흡수, iPTH 혈장 수준의 즉각적인 증가와 관련이 있는 것으로 나타났지만 공복 중 투여에 비해 PTH C_{max}가 약간 둔화되었다(상세한 내용 및 1상 시험의 결과는 조사자 브로셔 참조). 골다공증 프로그램과 달리 ADH1 환자의 목표는 PTH C_{max}를 최대화하는 것이 아니라 혈중 cCa 수준을 정상 범위로 올리기에 적당한, 하루 종일 기준선 이상으로 증가된 iPTH 수준을 촉진하는 것이기 때문에, ADH1 투여의 패러다임으로 식전 30분 이내의 투여 권장사항이 선택되었다. 그러나, 1일 2회 투여는 1일 1회 투여에 비해 24시간 동안 iPTH 수준 C_{max}를 낮추고 iPTH 수준을 보다 안정적으로 만들 수 있을 것으로 예상된다. 이 프로토콜은 기간 1에서 1일 1회 및 1일 2회 용량 증가를 수행하고 기간 2에서 1일 2회 용량 증가를 수행하여 이 가설을 테스트하도록 설계되었다.
- [0422] 개입(CLTX-305 투여)을 위한 연구 전략의 개요 및 일반적인 설명이 아래에 제시되어 있다. 각 기간에 대한

용량, 요법 및 적정 알고리즘/지침에 대한 추가 세부 사항은 실시예 7과 도 5 및 도 6에서 찾을 수 있다.

[0423] 기간 1(단일 상승 용량 증가 및 BID PK/PD 프로파일) - 코호트 1

[0424] 기간 1에서, 적격 코호트 1 대상체는 스크리닝 테스트를 완료한 후 NIH CC에 입원한다. 입원 1-3일에, 코호트 1 대상체는 CLTX-305의 1일 1회 투여 및 1일에 30 mg의 초기 용량에서 3일에 180 mg의 최대 용량으로 증가시키는 프로토콜-지정 용량-증가를 겪는다. QD 용량 증가에 대한 개별화된 반응에 기초하여 CLTX-305의 개별화된 용량이 4일 및 5일에 BID 투여를 위해 선택된다.

[0425] 1일, 2일 및 3일(QD 용량 증가): 최대 8명의 대상체(최소 5명)가 기간 1의 입원 첫 3일 동안 단일 용량, 용량-증가를 겪는다. 아침 용량은 각각 1일, 2일 및 3일에 투여되며, PK/PD 측정을 위해 24시간 동안 빈번한 혈액 및 소변 샘플링을 동반한다. CLTX-305는 아침 식사 전 30분 이내에 오전에 투여된다. 내약성 또는 고칼슘혈증으로 인해 용량 증가가 제한되는 경우, 조사자는 스폰서와 협의하여 미리 지정된 용량 증가를 중단하도록 선택할 수 있다. 이 경우에, 조사자는 스폰서와 협의하여 2일과 3일에 마지막으로 잘 용인된 용량을 반복하거나, 적절하게 하향 조정할 수 있다.

[0426] 이전의 광범위한 PK-PD 데이터가 1일 1회 투여 시 24시간 동안 최소 약물 축적을 뒷받침하기 때문에 용량-증가는 중간 휴약 없이 1일, 2일 및 3일에 순차적으로 발생한다(자세한 내용은 조사자 브로셔 참조). 유사하게, CLTX-305를 1일 1회 투여하는 경우 iPTH 수준이 투여 후 24시간 동안 상승된 상태를 유지하지 않을 것으로 예상된다. 그러나, 발생할 수 있는 임의의 이월 효과로 인해 CLTX-305의 매우 효과적인 용량을 증명하는 목적을 혼동해서는 안 된다. 주어진 대상체에 대해, 투여 간격 동안 cCa 값 > 10.5 mg/dL은 해당 개인에 대해 CLTX-305의 최고 용량에 도달했으며 추가 용량 증가가 필요하지 않음을 나타낸다. 이 시나리오에서, 조사자는 스폰서와 협의하여, 적절한 경우, 나머지 QD 테스트일(예를 들어, 2일 및 3일)에 마지막으로 잘 용인된 용량을 반복하도록 선택할 수 있다. cCa 반응에 기초한 용량 및 적정 수정의 자세한 예는 도 5에 제시되어 있다.

[0427] 4일 및 5일(BID 용량 증가): QD 용량-증가에 대한 각 대상체의 개별 PD 반응을 기반으로, 4일 및 5일에 BID 투여를 위한 CLTX-305의 개별화된 용량을 선택한다. CLTX-305는 아침과 저녁 식사 전 30분 이내에, 오전에 1회 및 저녁에 1회 투여된다. 선택된 용량은 이전 QD 투여(1-3일) 동안 cCa 및/또는 PTH 수준에서 각 대상체의 반응에 기초해야 한다. 기간 1의 QD 투여에 대한 개별 반응에 기반한 BID 투여에 대한 지침 알고리즘은 도 5에 제시되어 있다.

[0428] 기간 2(BID 투여) - 코호트 1 및 2

[0429] 기간 2에서, 기간 1을 완료한 적격 코호트 1 대상체는 기간 2의 NIH 입원을 위해 적어도 8주 후에 돌아올 수 있다. 모든 코호트 1 대상체가 기간 1을 완료하고 데이터를 분석한 후, 스폰서는 코호트 2 대상체에 대한 등록을 시작한다. 적격 코호트 2 대상체는 프로토콜에 따라 스크리닝 및 동의 절차를 완료한 후 기간 2에 직접 등록할 수 있다. 기간 2에서 모든 대상체는 1일과 2일의 아침 및 저녁 식사 전 30분 이내에 주어진 CLTX-305 BID 투여를 시작한다. cCa 농도는 기간 2를 통틀어 자주 모니터링되며, CLTX-305 용량은 정상적인 cCa 농도를 목표로 하기 위해 필요에 따라 상향 또는 하향 조정된다. BID 투여와 함께 CLTX-305의 24시간 PK/PD 프로파일의 평가는 5일에 수행된다. 기간 2 동안 BID 투여를 시작하고 적정하기 위한 지침 알고리즘은 도 6에 제시되어 있다.

[0430] 기간 3(코호트 1 및 코호트 2) - 외래 환자 투여

[0431] 기간 3에서, CLTX-305의 초기 외래 환자 용량은 실시예 7에 더 자세히 설명된 바와 같이 입원 환자 기간 1 및/또는 2의 결과에 기초하여 개별화된다. 기간 3은 24주의 CLTX-305에 대한 총 외래 환자 노출을 위해 약 12주의 적정 단계 및 약 12주의 유지 단계를 포함한다. 적정은 칼시트리올 없이 CLTX-305 용량을 최적화하고, 정상 cCa 및 인 농도를 목표로 하며, 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증의 증상을 피하고, 고칼슘혈증의 정도를 최소화하는 것을 목표로 하여, 기재된 바와 같이 혈액 및 소변 칼슘 결과 모두에 대한 평가에 기초하여 NIH CC 방문(약 8주마다)에서 cCa, Mg, 인에 대한 외래 환자 화학 결과 검토를 기반으로 예정되거나 예정되지 않은 전화 연락 방문 시 NIH 조사자가 수행한다. 적어도 1000 mg의 일일 최소식이 섭취량 외에 필요에 따라 경구용 칼슘 보충제를 사용할 수 있다.

[0432] 용량 제한 독성

[0433] ADH1 대상체에 대한 본 연구의 목표는 cCa를 정상 범위를 넘어 높일 수 있는 용량을 식별하는 것을 포함하여, cCa 농도를 상승시키는 것이다. CaSR의 알로스테릭 조절제가 CaSR의 활성화 돌연변이가 있는 환자에서 적어도 고칼슘혈증을 유발할 수 있는지 확인하는 것이 중요하다. 이 연구는, 필요한 경우, 급성 치료 및 개입에 익숙한

면밀히 감독되는 전문가 환경에서 cCa 상승을 모니터링하도록 설계되었다. 이전 골다공증 프로그램에서, 실험실 테스트에 의해 확인된 고칼슘혈증은 CASR 돌연변이가 없는 것으로 추정되는 정상갑상선 대상체에서 용량-제한 효과로 확인되었지만, 참고로, 실험실 고칼슘혈증은 고칼슘혈증 증상과 명확하게 연관되지 않았다; 이벤트는 일상적인 실험실 모니터링에서 검출되었고 CLTX-305의 용량을 보류하거나 낮추어 관리하였다.

[0434] 또 다른 고유한 연구 목표는 용량-제한 부작용 특성화, 허용 가능한 안전성 위험과 관련된 최대 용량 결정뿐만 아니라 안정적인 정상 cCa 농도를 효과적으로 올리거나 유지할 수 있는 용량 결정을 포함하여 다양한 용량 및 요법에 대한 안전성 및 내약성 평가이다.

[0435] 인간 임상 테스트에서 축적된 경험에 기초하여, 이전 골다공증 프로그램으로부터, CLTX-305의 급성 또는 만성 투여에서 특정 안전성 신호 또는 부작용 프로파일은 확인되지 않았다. 용량-제한 고칼슘혈증은 최대 12개월 동안 치료된 다른 곳은 건강한 폐경 후 여성의 집단에서 만성 용량을 15 mg QD로 제한해야 한다는 유일한 신호였다.

[0436] 인간에서 구체적으로 예상되는 부작용 프로파일 또는 예상되는 용량-제한 독성이 없기 때문에, CLTX-305에 대한 안전성 모니터링은 확립된 접근법 및 원칙을 기반으로 한다. 부작용 모니터링, 안전 실험실, 활력 징후, 신체 검사 및 EKG에 기반한 프로토콜-지정 안전성 척도는 사내 기간 1 및 2 동안 평가된다. 임의의 대상체에 대하여, 실시예 7에 제공된 지침에 따라 부작용의 경험을 평가 및 기록하고, 조사자의 판단 및 평가에 따라 연구 약물 투여에 관한 적절한 조치를 취한다.

[0437] 정상적인 CaSR 기능을 갖는 이전에 테스트된 대상체와 비교하여 ADH1 대상체에서 cCa의 유사한 변화를 보려면 더 높은 용량의 CLTX-305가 필요할 것으로 예상되므로 본 프로토콜은 cCa 상승이 안전성 부작용이 아닌 효능을 나타내는 비정상적인 CaSR 기능을 갖는 대상체의 새로운 표적 집단에서 유효 용량을 식별하기 위해 가능하게는 > 400 mg의 용량을 포함하는 100 mg보다 높은 잠재적 용량 증가를 엄격하게 규정한다.

[0438] ADH1 대상체에 대해 제안된 시작 용량은 30 mg이며, 이는 건강한 정상 지원자에서 특정 안전성 신호 없이 내약성이 우수했지만, cCa 상승에도 신속하게 효과적이었다. 이 용량은 ADH1 대상체에서 cCa를 높이는데 효과가 없거나 최소로 효과적일 것으로 예상된다. 따라서, cCa에 대한 알려진 안전성 및 효능을 기반으로, CLTX-305 30 mg은 이 ADH1-최초 시험의 합리적인 초기 용량을 나타낸다. 더욱이, CLTX-305는 비-ADH1 대상체에서 5-100 mg 범위(약 10배 범위)에 걸쳐 매우 안전하고 내약성이 우수하였다. 정상적인 CaSR 기능을 가진 것으로 추정되는 건강한 인간에서 원래 1상 단일-증가 용량 시험은 CLTX 305를 400 mg까지 증가하도록 설계되었다; 그러나, 상승하는 cCa 농도에 기초하여 100 mg의 최고 용량이 확인되었다. 정상적인 CaSR 기능을 가진 것으로 추정되는 사람들의 최고 용량은 과도한 cCa 상승을 피하기 위해 100 mg으로 선택되었으며, QTc 연구를 통틀어 1상의 최고 용량으로 안전하게 사용되었다.

[0439] 주목할 점은 ADH1를 갖는 사람이 건강한 비-ADH1 사람에 비해 오른쪽으로 이동한 용량-반응을 보일 수 있지만, ADH1 대상체에서 용량-반응 곡도가 상당히 가파를 것으로 예상할 생물학적 이유는 없다는 것이다. 따라서, 칼슘-상승 효과의 증거에 중점을 두기 위해, 이 ADH1-최초 시험에서 적절한 용량-증가를 계획하는 것이 중요하다. ADH1 대상체에서 QD 탐색을 위해 계획된 용량 범위는 30 내지 180 mg(약 6배 범위)의 범위를 포함한다. cCa에 대한 효능을 확인하기 위해 더 높은 용량이 필요한 경우, 용량 증가는 계속되지만 실시예 7의 알고리즘/지침에 더 자세히 명시된 바와 같이 BID 요법으로 전환된다.

[0440] 이전 골다공증 프로그램에서, 고칼슘혈증 부작용은 무증상이었고 주기적인 실험실 평가에 기초하여 확인되었다. CLTX-305 이후 cCa 수준에 대한 용량-제한 임계값은 실시예 7에서 용량 및 적정 알고리즘의 일부로 지정된다. 요약하면, 기간 1 또는 2의 용량 증가 동안 (기간 1에서) 투여 후 cCa > 10-10.5 mg/dL 및 (기간 2에서) cCa > 10 mg/dL를 달성한 대상체는 더 높은 CLTX-305 용량으로 진행하지 않는다. 기간 1의 용량 증가 동안 cCa 값이 10-10.5mg/dL인 대상체는 용량을 30 mg만큼만 증가시킨다. 기간 1에서 cCa > 10-10.5 mg/dL 및 기간 2에서 >10 mg/dL를 달성한 대상체는 용량을 유지하거나 줄이고 적절한 최종 빈번한 샘플링을 수행한다.

[0441] 용량 수정

[0442] 독성 또는 고칼슘혈증에 기초한 용량 및 적정 제한의 일반적인 원칙은 상기를 참조한다. 각 기간에 대한 투여 지침 알고리즘의 세부 사항은 실시예 7을 참조한다.

[0443] 기간 1 및 2에서 cCa 임계값 > 10-10.5 mg/dL을 기반으로 실시예 7에 설명된 프로토콜-지정 지침/알고리즘에 따라 용량 수정이 이루어져야 한다. 유사하게, 외래 환자 기간 3에서의 적정은 주로 cCa의 주기적인 평가를 기반으로 하며 cCa > 10 mg/dL인 경우에도 용량 수정이 필요하다. 기간 3에서 용량 수정은 CLTX-305의 감소 및/또는

경구용 칼슘 보충 요법의 변경을 포함할 수 있다.

[0444] 약물 투여

[0445] 기간 1 및 기간 2 입원 환자 NIH CC 체류 동안, CLTX-305가 1일 1회 제공되는 날에, 대상체는 약 8온스의 물과 함께 아침 식사 전 30분 이내에 투여될 수 있는 1회 용량을 오전에 받게 된다. CLTX-305가 1일 2회 제공되는 날에, 대상체는 오전에 1회 용량 및 저녁에 두 번째 용량을 받게 되며 이는 약 8온스의 물과 함께 아침 및 저녁 식사 전 30분 이내에 투여될 수 있다.

[0446] 기간 3 동안 대상체는 오전에 CLTX-305의 1회 용량 및 저녁에 두 번째 용량을 복용하도록 조사자/설계자에 의해 지시된다. 아침과 저녁 식사의 30분 이내에 복용하는 것이 권장되지만 필수는 아니다.

[0447] **6.2제조/취급/보관/책임**

[0448] 인수 및 책임

[0449] 현장 연구 약사 또는 위임된 직원은 받은 날짜 및 수량을 포함하여 스폰서가 배송한 CLTX-305의 정확한 수령 기록을 유지한다. 또한, 각 대상체에게 투여되는 양, 조제 날짜 및 임의의 반환되는 양을 명시한 정확한 약물 처분 기록이 보관된다. 이 채고 기록은 언제든지 검사할 수 있어야 하며, 이 기록의 사본은 연구 종료 시 스폰서에게 제공된다. 연구가 완료되면, 현장 연구 약사 또는 위임된 직원은 스폰서에게 CLTX-305 책임에 대한 완전한 기록을 제공한다.

[0450] 제형, 외관, 포장 및 라벨링

[0451] CLTX-305는 10, 30 및 60 mg 용량으로 제공되는 활성 성분 encaleret을 함유하는 백색 필름-코팅된 정제로 제공된다.

[0452] 정제는 다음 부형제: 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 소듐, 수크로스 지방산 에스테르, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 마크로글 및 산화티탄을 포함한다.

[0453] 제품 보관 및 안정성

[0454] 스폰서는 연구 센터에 약물 공급을 제공할 것이다. CLTX-305는 20°C 내지 25°C의 제어된 실온에서 보관해야 하며 스폰서가 제공한 병에서 15°C 내지 30°C의 편차가 허용된다.

[0455] 기간 1과 2에서, 모든 대상체는 NIH CC의 조사 현장 직원이 배분하고 관리하는 CLTX-305만 받게 된다. 사용하지 않은 모든 CLTX-305는 최종 CLTX-305 책임이 완료된 후 스폰서에게 반환하거나 스폰서의 승인을 받아 현장에서 폐기해야 한다. 사용하지 않은 CLTX-305가 스폰서에게 반환되지 않는 경우, 스폰서에게 폐기 증거를 제공해야 한다.

[0456] 기간 3에서 대상체는 NIH CC 방문 사이에 조사자의 재량에 따라 용량 상향-적정을 허용하도록 초과량과 함께 개별화된 시작 용량으로 외래 환자 BID 자가-투여할 수 있도록 CLTX-305를 제공받는다. 필요한 경우, 표준 NIH CC 약국 절차에 따라 NIH CC 약국에서 추가 CLTX-305(encaleret)를 대상체에게 우편으로 보낼 수 있다. 대상체는 각 지정된 NIH CC 방문에서 사용하지 않은 CLTX-305를 반환하고 책임 및 규정 준수 평가를 검토한다. 대상체는 다음 방문 시 사용하지 않은 CLTX-305를 NIH CC에 반환해야 한다. CLTX-305 책임은 NIH 약사 또는 위임된 직원이 수행한다. 최종 CLTX-305 책임이 완료된 후 모든 사용하지 않은 CLTX-305는 스폰서에게 반환되거나 NIH의 절차에 따라 스폰서의 승인을 받아 현장에서 폐기되어야 한다. 사용하지 않은 CLTX-305가 스폰서에게 반환되지 않는 경우, 스폰서에게 폐기 증거를 제공해야 한다.

[0457] **6.3편향을 최소화하기 위한 조치: 무작위화 및 맹검화**

[0458] 해당 사항 없음. 이는 오픈-라벨 연구이다.

[0459] **6.4연구 개입 준수**

[0460] 입원 환자 기간 1 및 2 동안, CLTX-305는 현장 직원에 의해 투여되고 기록된다. CLTX-305 투여 시간은 적절한 CRF에 기록된다. 연구 약물의 예정된 경구 투여는 연구 직원 또는 설계자가 보고 있는 연구 현장에서 이루어지므로 연구 약물 준수가 보장된다. 외래 환자 기간 3 동안, 대상체는 CLTX-305를 자가-투여하고 용량, 투여 시간 및 식사 시간에 대한 설명을 제공해야 한다. CLTX-305 투여와 관련하여 섹션: "약물 투여"를 참조한다. 각 연구 방문과 전화 연락 중에, 현장 직원은 준수 여부를 검토 및 기록하고(예를 들어, 누락 용량 문서화) 모든 용량

변경을 검토 및 기록한다.

[0461] **6.5병용 요법**

[0462] 스크리닝에서, NIH의 연구 직원은 모든 병용 약물의 사용에 대해 각 대상체에게 구체적으로 질문하고 적절한 CRF에 약물, 투여량 및 사용 기간을 기록한다. 일반적으로, 입원 시 및 연구 전반에 걸쳐, 현장 직원은 입원 환자 기간 동안 모든 병용 약물을 모니터링, 기록 및 투여한다.

[0463] 모든 대상체는 입원일인 -1일에 칼시트리올 복용을 중단하지만 경구용 칼슘 보충제 요법은 계속하도록 지시받는다. 대상체는 치료 기간 동안 식이 및 보충제에서 유래된 적어도 1,000 mg의 일일 총 칼슘을 섭취한다.

[0464] 티아지드 이뇨제로 치료 중인 대상체는 CLTX-305의 시작 전 5회 반감기 동안 및 연구 치료 기간 동안 티아지드를 중단할 의사와 능력이 있는 경우 등록할 수 있다. 티아지드가 항고혈압제로 사용 중인 경우, 대체 요법이 제공될 것이다.

[0465] 강력한 CYP3A4 억제제(클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르 포함)로 치료 중인 대상체는, 임상적으로 적절하다면, CLTX-305의 시작 전 적어도 5회 반감기의 스크리닝 기간 동안 및 연구 치료 기간 동안 이러한 약물을 중단해야 한다. 그렇지 않으면, 강력한 CYP3A4 억제제로 치료 중인 대상체는 시험 기간 내내 안정적인 용량을 유지해야 한다.

[0466] **실시예 7: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 연구 평가**

[0467] **7.1치료 기간**

[0468] **7.1.1기간 1(단일 상승 용량 증가 및 BID PK/PD 프로파일) - 코호트 1**

[0469] 스크리닝 방문이 연구 약물 시작 전 > 21일인 대상체의 경우, NIH 조사자가 검토할 혈액 및 소변 화학을 위해 입원 10-14일 전에 외래 환자 실험실 테스트가 수행된다.

[0470] 모든 대상체는 입원일인 -1일에 칼시트리올 복용을 중단하지만 입원할 때까지 경구용 칼슘 보충제 요법은 계속하도록 지시받는다.

[0471] **-1일(입원):** 코호트 1의 적격 대상체는 기간 1의 투여 전날에 NIH CC에 입원한다.

[0472] **1일, 2일 및 3일(QD 용량 증가):** 최대 8명의 대상체(최소 5명)가 입원 첫 3일 동안 단일 용량, 용량-증가를 겪는다. 30, 90 및 180 mg의 아침 용량은 각각 1일, 2일 및 3일에 투여되며, PK/PD 측정을 위해 24시간 동안 빈번한 혈액 및 샘플링을 동반한다(PK/PD 검정 및 시점에 대한 자세한 내용은 표 4A-표 4C, 표 5 및 표 6A-표 6C에 제시됨). CLTX-305는 아침 식사 전 30분 이내에 물과 함께 오전에 투여된다. 내약성 또는 고칼슘혈증으로 인해 용량 증가가 제한되는 경우, 조사자는 스폰서와 협의하여 2일 및 3일에 마지막으로 잘 용인된 용량을 반복하거나, 적절하게 하향 적정하도록 선택할 수 있다(복용 지침 알고리즘은 아래 참조).

[0473] **4일 및 5일(BID 용량 증가):** QD 용량-증가에 대한 각 대상체의 개별 PD 반응을 기반으로, 4일 및 5일에 BID 투여를 위한 CLTX-305의 개별화된 용량을 선택한다. CLTX-305는 아침과 저녁 식사 전 30분 이내에, 오전에 1회 및 저녁에 1회 투여된다. 선택된 용량은 이전 QD 투여(1-3일) 동안 cCa 및/또는 PTH 수준에서 각 대상체의 반응에 기초해야 한다. 조사자는 스폰서와 협의하여 90 또는 180 mg의 투여 BID(각각 180 및 360 mg의 총 일일 용량에 대해)를 선택할 가능성이 높지만 각 대상체에 대해 다음 기준에 따라 결정할 것이다:

[0474] · 투여 간격 동안 cCa를 ≥ 1 mg/dL만큼 증가시키는 가장 낮은 용량, 또는 투여 간격에 걸쳐 참조 범위의 상한을 초과하지 않고 cCa를 정상 범위로 유지하는 가장 낮은 용량

[0475] 및/또는:

[0476] · 최고 iPTH 150-300 pg/mL 및/또는

[0477] · iPTH 수준 ≥ 50 pg/mL의 지속적인 상승(이상적으로는 최대 12시간 동안)

[0478] 단일 QD 용량이 주어진 대상체에 대해 위의 기준을 충족하지 않는 경우, 조사자는 내약성이 우수한 가장 높은 QD 용량을 선택하고 4일자 날 아침부터 식사 전 30분 이내에 권장되는 오전에 1회 및 저녁에 1회(BID) 제공되는 해당 용량의 투여를 시작해야 한다.

[0479] cCa 및 iPTH의 모니터링은 PK/PD에 대한 빈번한 혈액 및 소변 샘플링과 함께 4일 및 5일에 BID 투여 중에 발생

한다. 5일에 PK/PD 샘플에 대한 시점 및 검정에 대한 자세한 내용은 표 6A-표 6C에 명시되어 있다. 각 대상체에 대해 기간 1 동안 수집된 총 혈액량은 약 524 mL이다. 대상체가 저체중(성인의 경우 <50 kg 또는 청소년의 경우 <55 kg)인 경우, 채혈되는 혈액량은 10.5 mL/kg/8w(성인) 및 9.5 mL/kg/8w(소아)의 NIH 지침 이내로 유지되도록 감소한다. 연구 약물의 마지막 용량은 5일 저녁에 발생한다.

[0480] 위에서 설명된 지침에 기초한 용량 수정의 개략도는 도 5에 제시되어 있다.

[0481] **6일(퇴원):** 6일 오전에 PK/PD 혈액 샘플링이 수집된 후 모든 대상체는 이전의 기존 치료 요법을 재개한다. 6일 동안, cCa 수준은 하루 종일 모니터링된다. 이 기간은 퇴원 전에 추가 모니터링이나 치료(예를 들어, 칼슘 안정화)가 필요한 경우 연장될 수 있다.

[0482] 기간 1에서 7-8일(NIH 임상 센터에서 예상 퇴원 후 약 24-48시간)에 수행된 외래 환자 테스트는 이상적으로는 NIH CC에서 수집된다. 이것이 실용적이지 않은 경우, 대상체의 허락 하에, 대상체의 연락처 정보가 스폰서와 계약한 의료 서비스에 제공되어 집에서 샘플을 수집하기 위해 상호 합의된 시간을 정한다. 수집된 혈액 샘플은 혈액 칼슘, 마그네슘, 인산염, 1,25-(OH)₂ 비타민 D 및 PTH뿐만 아니라 CLTX-305 농도에 대해서 평가된다. 이를 통해 CLTX-305 농도가 기간 1 후에 세척되는 동안 최종 PK 샘플뿐만 아니라 칼슘 항상성 평가를 모두 수행할 수 있다. 정상 상태의 CLTX-305의 반감기가 약 10-14시간인 것을 감안할 때, PK 샘플은 CLTX-305의 마지막 용량(5일 저녁에 투여됨) 후 40-70시간 사이의 시점을 나타낸다. 전화 연락은 9-11일 또는 조사 현장 직원이 검토할 수 있는 칼슘 결과가 나오는 대로 수행된다.

[0483] 사전-연구 칼슘 상태 및 실험 개입과 관련된 변화를 특성화하기 위해, 프로토콜은 알부민-교정 혈중 칼슘 농도를 빈번하게 측정한다. 검정은 NIH 임상 센터 실험실(Bethesda, MD)의 사양에 따라 수행된다. 정상 대 비정상 혈중 칼슘 수준의 주요 지표는 교정된 칼슘(cCa) = 측정된 총 칼슘(mg/dL) + 0.8(4-알부민(g/dL) 또는 측정된 총 칼슘(mmol/L) + 0.2(4-알부민(g/dL)) 공식에 따라 혈청 또는 혈장 알부민에 대한 교정을 기반으로 하며, SI 단위(mmol/L)로 보고된 총 칼슘에 4를 곱하면 기존 단위(mg/dL)로 변환될 수 있음을 인식한다. 등록된 대상체가 정상 및 안정적인 알부민 수준을 모두 가질 것으로 예상된다는 점을 감안할 때, 총 칼슘 및 cCa의 측정치는 본 연구의 시간 경과 내내 유사할 가능성이 높다. 이온화 칼슘 검정은 NIH 임상 센터 조사 현장에서도 이용 가능하며 중증 저칼슘혈증의 경우 또는 cCa 측정치의 정확성에 어떤 의문이 있는 경우에 측정될 수 있다. 이온화 칼슘의 수집은 사례별로 임상 시나리오를 기반으로 전문 조사자의 재량에 따라 수행된다.

[0484] **7.1.2기간 2(BID 투여) - 코호트 1 및 2**

[0485] 코호트 1의 경우, NIH CC에 입원하기 10-14일 전에, 대상체는 혈액 및 소변 화학에 대한 외래 환자 실험실 테스트를 받게 된다. 스크리닝 방문이 연구 약물 시작 전 > 21일인 코호트 2 대상체의 경우, 혈액 및 소변 화학을 위해 입원 10-14일 전에 외래 환자 실험실 테스트가 수행된다. 결과는 NIH 조사자가 검토한다.

[0486] 모든 대상체는 입원일인 -1일에 칼시트리올 복용을 중단하지만 경구용 칼슘 보충제 요법은 계속하도록 지시받는다.

[0487] -1일(입원): 적격 대상체는 투여 전날 NIH 임상 센터에 입원한다.

[0488] **코호트 1** - 기간 1을 완료한 코호트 1의 대상체는 적어도 8 내지 12주 후에 기간 2를 위해 돌아올 예정이다(혈액량 및 헤마토크리트 수준 회복을 위해). BID 투여는 기간 1 동안 CLTX-305에 대한 각 대상체의 이전 반응을 기반으로 개별화된다.

[0489] CLTX-305-201 기간 2를 완료하고 기간 3에 들어간 처음 7명의 대상체는 1일 1회 10 mg 내지 180 mg BID의 광범위한 CLTX-305 용량 요건을 가졌고, 이는 CLTX-305(encaleret) 투여가 고도로 개별화되었음을 시사한다. 결과적으로, 기간 2의 모든 나머지 대상체는 안전성, 내약성 및 cCa 수준을 조절하는 능력을 평가하기 위해 적어도 3-4회 용량에 대해 초기 CLTX-305 90 mg BID 용량을 받게 된다. CLTX-305 용량은 cCa 수준을 10 mg/dL 미만으로 유지하고 혈중 인 수준을 정상 하한 이상으로 유지하기 위해 필요에 따라 상향 또는 하향 조정된다. 용량은 이용 가능한 CLTX-305(encaleret) 정제 강도에 따라 10, 30 또는 60 mg 단위로 조정된다. 24시간 PK/PD 프로파일을 평가하기 위해 추가 연속 혈액 및 소변 샘플링을 포함하는 빈번한 샘플링 테스트가 5일에 수행된다.

[0490] DL1이 48시간 이내에 cCa를 정상 참조 범위로 올리거나 유지하기에 불충분한 경우, 24시간 PK/PD 프로파일을 평가하기 위한 추가 연속 혈액 및 소변 샘플링과 함께 용량은 빈번한 샘플링 테스트일(5일)을 포함하여 3일, 4일 및 5일에 용량 수준 2(DL2) BID로 증가한다. 5일에 빈번한 샘플링 동안 PK/PD 시점에 대한 자세한 설명은 표 6A-표 6C에 명시되어 있다. 각 대상체에 대해 기간 2 동안 수집된 총 혈액량은 약 458 mL이다. 대상체가 저체중

(성인의 경우 <43 kg 또는 청소년의 경우 <48 kg)인 경우, 체혈되는 혈액량은 10.5 mL/kg/8w(성인) 및 9.5 mL/kg/8w(소아)의 NIH 지침 이내로 유지되도록 감소한다. 언제라도 CLTX-305 용량이 고칼슘혈증($cCa > 10$ mg/dL)과 관련이 있으면, 용량을 더 낮은 용량 수준으로 줄여야 한다.

[0491] 이러한 간단한 규칙에 기초한 용량 조정의 예는 도 6에 제시되어 있다:

[0492] **코호트 2** - 코호트 2는 코호트 1이 기간 1을 완료하고 PD 용량-반응을 검토한 후에 시작된다. 대상체는 안전성, 내약성 및 cCa 수준을 조절하는 능력을 평가하기 위해 적어도 3-4회 용량에 대해 초기 CLTX-305 90 mg BID 용량을 받게 된다. CLTX-305(encaleret) 용량은 cCa 수준을 10 mg/dL 미만으로 유지하고 혈중 인 수준을 정상 하한 이상으로 유지하기 위해 필요에 따라 상향 또는 하향 조정된다. 용량은 이용 가능한 CLTX-305(encaleret) 정제 강도에 따라 10, 30 또는 60 mg 단위로 조정된다.

[0493] 대상체는 5일 저녁에 연구 약물의 최종 용량을 복용한다. 6일 오전에 최종 연속 PK/PD 혈액 샘플링 후, 기간 2를 완료한 모든 대상체는 기간 3에 참여할 자격이 되어 외래 환자 실험실 환경에서 동일한 BID 용량(또는 더 낮은 용량)의 CLTX-305를 받게 된다. 기간 3에 들어간 대상체는 기간 2 동안 각 개인에 대해 효과적이고 내약성이 있는 것으로 조사자가 결정한 용량으로 NIH 임상 센터로부터 퇴원한다.

[0494] 대상체가 기간 3에 참여하지 않은 경우, 대상체는 퇴원 6일 전에 이전의 기존 외래 환자 치료 요법을 재개한다.

[0495] 사전-연구 칼슘 상태 및 실험 개입과 관련된 변화를 특성화하기 위해, 프로토콜은 알부민-교정 혈중 칼슘 농도를 빈번하게 측정한다. 검정은 NIH 임상 센터 실험실(Bethesda, MD)의 사양에 따라 수행된다. 정상 대 비정상 혈중 칼슘 수준의 주요 지표는 교정된 칼슘(cCa) = 측정된 총 칼슘(mg/dL) + $0.8(4\text{-알부민(g/dL)})$ 또는 측정된 총 칼슘(mmol/L) + $0.2(4\text{-알부민(g/dL)})$ 공식에 따라 혈청 또는 혈장 알부민에 대한 교정을 기반으로 하며, SI 단위(mmol/L)로 보고된 총 칼슘에 4를 곱하면 기존 단위(mg/dL)로 변환될 수 있음을 인식한다. 등록된 대상체가 정상 및 안정적인 알부민 수준을 모두 가질 것으로 예상된다는 점을 감안할 때, 총 칼슘 및 cCa 의 측정치는 본 연구의 시간 경과 내내 유사할 가능성이 높다. 이온화 칼슘 검정은 NIH 임상 센터 조사 현장에서도 이용 가능하며 중증 저칼슘혈증의 경우 또는 cCa 측정치의 정확성에 어떤 의문이 있는 경우에 측정될 수 있다. 이온화 칼슘의 수집은 사례별로 임상 시나리오를 기반으로 전문 조사자의 재량에 따라 수행된다.

[0496] **7.1.3기간 3(코호트 1 및 코호트 2) - 외래 환자 투여**

[0497] 기간 3은 약 24주의 CLTX-305에 대한 총 외래 환자 노출을 위해 약 12주의 적정 단계 및 약 12주의 유지 단계를 포함한다. 기간 3에서, CLTX-305의 초기 외래 환자 용량은 입원 환자 기간 1 및 2의 결과를 기반으로 한다. 외래 환자 적정은 칼시트리올 없이 CLTX-305 용량을 최적화하고, 칼슘 보충제의 필요성을 최소화하면서 정상 cCa 및 인 농도를 목표로 하고, 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증의 증상을 피하고, 고칼슘혈증의 정도를 최소화하는 것을 목표로 NIH 조사자가 수행한다. 혈중 cCa 수준이 > 10.5 mg/dL인 경우, NIH 조사자는 CLTX-305(encaleret) 용량을 유지하고 혈중 cCa 가 < 10 mg/dL로 감소한 후 CLTX-305(encaleret)를 더 낮은 용량에서 다시 시작하는 것을 고려할 수 있다. 적어도 1000 mg의 일일 최소 초기 섭취량 외에 필요에 따라 경구용 칼슘 보충제를 사용할 수 있다.

[0498] 연구 방문은 PK/PD 평가, 안전성 평가, 및 AE 및 병용 약물의 기록을 위해 8주마다 입원 환자 NIH 방문을 포함한다. 적정 및 유지 동안 간격을 두고 대상체에게 프로토콜별로 전화로 연락하여, 외래 환자 실험실 혈액 및 소변 평가 결과를 검토하고, 현재 연구 약물 요법(보충제 포함)의 적절성을 확인하며, 저칼슘혈증/고칼슘혈증 증상에 대해 묻고, AE에 대해 평가한다. 각 대상체에 대해 기간 3 동안 24주에 걸쳐 수집된 총 혈액량은 약 540 mL이다.

[0499] **7.1.4후속 조치 및 조기 종료**

[0500] 대상체는 AE 평가를 위해 연구 약물의 마지막 용량 30 ± 7 일 후에 후속 전화를 받게 된다.

[0501] 대상체가 연구 참여를 중단하거나 연구를 조기에 종료하는 경우, 실시예 1: 1.2에 설명된 대로 활동 일정에 나열된 대로 조기 종료(ET)에 대한 모든 안전성 평가를 받아야 한다.

[0502] 대상체가 연구 약물 복용을 중단하거나 철회할 때, 이들은 이전 임상 치료 제공자에게 돌아감에 따라 근본적인 ADH1을 해결하고 cCa 혈중 농도를 유지하기 위해 경구용 칼슘 및 활성 비타민 D의 이전 외래 환자 요법으로 되돌아간다. 대상체는 연구 약물을 중단한 후 1-3일 이내에 혈중 칼슘에 대한 외래 환자 실험실 테스트를 받고 그 결과를 검토를 위해 NIH 조사자에게 보내도록 지시받는다. 연구 조사자는 대상체에게 연락하여 혈중 칼슘 결과

를 검토하고 외래 환자 임상 관리 최적화에 대해 조언해야 한다.

[0503] **7.2효능 평가**

[0504] **7.2.1약동학 및 약역학 혈액 샘플링**

[0505] 모든 PK 혈액 샘플은 스폰서와 계약한 CRO에 의해 분석된다. 모든 PD 혈액 샘플은 NIH 실험실에서 관리한다. 샘플 처리 및 취급에 대한 자세한 내용은 연구 절차 매뉴얼에 제공되어 있다. 이러한 샘플 수집 시간은 실시예 1: 1.2의 활동 일정에 자세히 설명되어 있다.

[0506] 주요 효능 평가는 시간 경과에 따른 cCa 농도이다.

[0507] 혈액 및 소변의 PK/PD 및 안전성 분석물의 표 목록은 7.4.3을 참조한다.

[0508] **7.2.2시간 간격 및 24시간 소변**

[0509] 이러한 샘플 수집 시간은 실시예 1의 표 1, 표 2, 표 3, 표 4A-표 4C 및 표 6A-표 6C의 활동 일정에 자세히 설명되어 있다.

[0510] **7.2.3유전자/게놈 분석용 샘플**

[0511] CASR에 이전에 문서화된 활성화 돌연변이가 없는 대상체 또는 영향을 받은 1촌 친척(관련 문서가 수집되어 대상체의 연구 바인더에 보관됨)의 경우, ADH1의 진단은 스크리닝 시 유전자 검사로 확인된다.

[0512] 대상체의 CASR 돌연변이가 스크리닝에서 확인되지 않은 경우, CASR 유전자의 체세포 분석을 위해 혈액 샘플이 수집된다.

[0513] CASR에서 병원성 변이체가 확인되지 않으면, 대상체에게 다른 유전자 형태의 부갑상선기능저하증에 대한 추가 검사가 제공될 수 있다.

[0514] 이 프로토콜의 일부로 추가 유전자 검사는 필요하지 않다.

[0515] **7.3안전성 및 다른 평가**

[0516] 신체 검사

[0517] 실시예 1의 활동 일정에 자세히 설명된 시간에, 대상체는 의사 또는 적절한 훈련을 받은 보건 전문가가 완료해야 하는 완전한 신체 검사(PE)를 받게 된다. 임상적으로 중요한 것으로 간주되는(즉, 증상과 관련되고/거나 의료 개입이 필요함) 모든 비정상적인 신체 검사 소견은 AE로 기록된다.

[0518] 활력 징후

[0519] 활력 징후는 실시예 1의 표 1, 표 2 및 표 3의 활동 일정에 표시된 시간과 세부 사항에 따라 평가된다. 임상적으로 유의한 것으로 간주되는(즉, 증상과 관련되고/거나 의료 개입이 필요함) 모든 비정상적인 활력 징후는 AE로 기록된다.

[0520] 임상 실험실 결정

[0521] 임상 실험실 테스트를 위한 혈액 및 소변 샘플은 실시예 1의 활동 일정에 자세히 설명된 시간에 수집된다. 스크리닝 시, 샘플은 NIH 임상 센터에서 수집된다. 스크리닝 기간 중 추가 검사는 대상체 근처의 외래 환자 실험실에서 수행할 수 있다. 치료 기간 1 및 2 동안의 모든 실험실 테스트(PD 및 안전성)는 NIH 임상 센터에서 측정된다.

[0522] 기간 1에서 7-8일(NIH 임상 센터에서 예상 퇴원 후 약 24-48시간)에 수행된 외래 환자 테스트는 이상적으로는 NIH CC에서 수집된다. 이것이 실용적이지 않은 경우, 대상체의 허락 하에, 대상체의 연락처 정보가 스폰서와 계약한 의료 서비스에 제공되어 집에서 샘플을 수집하기 위해 상호 합의된 시간을 정한다. 수집된 혈액 샘플은 혈액 칼슘, 마그네슘, 인산염, 1,25-(OH)₂ 비타민 D 및 PTH뿐만 아니라 CLTX-305 농도에 대해서 평가된다. 이를 통해 CLTX-305 농도가 기간 1 후에 세척되는 동안 최종 PK 파라미터뿐만 아니라 칼슘 항상성 평가를 모두 수행할 수 있다. 정상 상태의 CLTX-305의 반감기가 약 10-14시간인 것을 감안할 때, PK 샘플은 CLTX-305의 마지막 용량(5일 저녁에 투여됨) 후 40-70시간 사이의 시점을 나타낸다. 전화 연락은 9-11일 또는 조사 현장 직원이 검토할 수 있는 칼슘 결과가 나오는 대로 수행된다.

[0523] 외래 환자 기간 3 동안 실험실 테스트는 안전 실험실 테스트를 포함하여 칼슘 및 칼슘-관련 분석물에 대한 외래

환자 실험실 채혈을 포함한다.

[0524] 조사자는 실험실에서 제공한 참조 범위를 벗어난 값의 임상적 유의성을 평가한다.

[0525] 샘플은 실험실 매뉴얼에 제공된 설명에 따라 수집, 처리 및 보관된다.

[0526] 조사자 또는 자격을 갖춘 부조사자는 임상적 유의성에 대해 모든 실험실 결과를 검토한다. 임상적으로 유의한 것으로 간주되는(즉, 징후 및 증상과 관련되고/거나 의료 개입이 필요함) 모든 실험실 결과는 AE로 기록된다.

[0527] 심전도

[0528] 표준 12-리드 ECG는 실시예 1의 활동 일정에 자세히 설명된 시간에 평가된다. ECG는 5분 휴식 후 누운 자세로 수행된다. 조사자 또는 자격을 갖춘 부조사자는 모든 ECG 해석 및 임상적 유의성에 대한 간격 지속시간 측정을 검토한다. 임상적으로 유의한 것으로 간주되는(즉, 증상과 관련되고/거나 의료 개입이 필요함) 모든 ECG 해석은 AE로 기록된다.

[0529] 이중-에너지 X- 흡수측정법(DXA)

[0530] 척추, 고관절, 원위 요골 및 전신의 골밀도 측정은 실시예 1의 활동 일정에 따라 기간 1 및 2 동안 스크리닝 시, 기간 3 동안 24주에 DXA에 의해 수행된다.

[0531] **방사선 노출.** 이 연구 조사는 스크리닝 방문과 기간 3 동안 24주에 수행된 DXA 스캔 1회의 방사선 노출을 포함한다. 이 방사선 노출은 의료에 필요한 것은 아니며 연구 목적으로만 사용된다. 이 연구에서 참가자가 받게 될 방사선의 양은 어린이(연간 500 mrem 미만) 또는 성인(연간 5000 mrem 미만) 연구 대상체에 대해 NIH 방사선 안전 위원회에서 설정한 선량 지침보다 훨씬 낮다. 참가자가 이 연구 조사에 참여함으로써 받게 될 유효 선량은 2 밀리렘 미만이다. 이 프로토콜은 방사선 안전 위원회의 승인을 받았다.

[0532] **7.4부작용 및 심각한 부작용**

[0533] 모든 부작용은 연구 프로토콜에 따라 보고된다.

[0534] **7.4.1특별 관심의 이벤트**

[0535] ADH1에서의 저칼슘혈증

[0536] ADH1 대상체에서 CLTX-305 치료의 주요 목표는 혈청 칼슘 수준을 높이는 것이다. 저칼슘혈증은 CLTX-305 치료로 예상되는 부작용은 아니지만 치료 중인 기저 질환의 합병증이다. 이와 같이, 저칼슘혈증은 기저 질환이 부적절하게 치료될 때마다 발생할 수 있으며 특정하고 효과적인 약물의 부적절하거나 누락된 용량으로 인해 발생할 수 있다.

[0537] 본 연구는 CLTX-305에 대한 용량-찾기를 용이하게 하고 잠재적으로 임상적 개념 증명을 확립하기 위해 현재 유지 약물의 용량을 줄이거나 사용을 완전히 중단하는 것(예를 들어, 경구용 칼슘 보충제 및 칼시트리올)을 포함한다. 이러한 상황에서 대상체는 CLTX-305의 유효 용량을 달성하기 전에 저칼슘혈증 증상을 경험할 위험이 있다. 이 위험을 완화하기 위해, 연구 설계는 안전을 최우선으로 강조한다. CLTX-305 투여와 함께 경구 유지 약물에 대한 모든 변경은 혈중 칼슘을 여러 번 매일 측정하고 ADH1 개인을 돌본 경험이 있는 보건 전문가에 의한 면밀한 감독을 받으며, 처음 두 기간 동안 임상 센터에 체류하는 참가자에게 수행된다. 이러한 예방 조치 외에도, 저칼슘혈증을 암시하거나 일치하는 이벤트에 대한 모니터링 및 캡처는 아래에 설명된 바와 같이 특별 관심의 AE로 검토된다.

[0538] 혈중 칼슘 농도의 평가

[0539] 사전-연구 칼슘 상태 및 실험 개입과 관련된 변화를 특성화하기 위해, 프로토콜은 알부민-교정 혈중 칼슘 농도를 빈번하게 측정한다. 검정은 NIH 임상 센터 실험실(Bethesda, MD)의 사양에 따라 수행된다. 정상 대 비정상 혈중 칼슘 수준의 주요 지표는 교정된 칼슘(cCa) = 측정된 총 칼슘(mg/dL) + 0.8(4-알부민(g/dL) 또는 측정된 총 칼슘(mmol/L) + 0.2(4-알부민(g/dL)) 공식에 따라 혈청 또는 혈장 알부민에 대한 교정을 기반으로 하며, SI 단위(mmol/L)로 보고된 총 칼슘에 4를 곱하면 기존 단위(mg/dL)로 변환될 수 있음을 인식한다. 등록된 대상체가 정상 및 안정적인 알부민 수준을 모두 가질 것으로 예상된다는 점을 감안할 때, 총 칼슘 및 cCa의 측정치는 본 연구의 시간 경과 내내 유사할 가능성이 높다. 이온화 칼슘 검정은 NIH 임상 센터 조사 현장에서도 이용 가능하며 중증 저칼슘혈증의 경우 또는 cCa 측정치의 정확성에 어떤 의문이 있는 경우에 측정될 수 있다. 이온화 칼슘의 수집은 사례별로 임상 시나리오를 기반으로 전문 조사자의 재량에 따라 수행된다.

[0540] 저칼슘혈증의 부작용: 유증상 및 무증상

[0541] 저칼슘혈증과 일치하는 부작용은 유증상 및 무증상으로 분류되며, 중증도에 대해 평가하여 임상 증상의 스펙트럼이 있음을 인식한다. 유증상 저칼슘혈증은 저칼슘혈증과 일치하는 증상, 예를 들어, 손, 발 또는 입술의 무감각/저림, 근육 경련/연축/단일수축, 기타 쇠약 또는 현기증 및/또는 분노 또는 우울증을 포함하는 새롭거나 악화되는 불안 및 cCa 감소에 대한 실험실 증거를 수반하는 혼란/환각의 신경인지 징후의 확인에 기초할 것이다. 칼슘 상태를 확인하기 위해 혈중 칼슘 수준을 확인하는 동안 관련 증상이 기록된다. 특별 관심의 AE로서 유증상 저칼슘혈증에 대한 사례 보고서 양식(CRF)은 증상, 수반되는 cCa 농도, 촉진 요인, 치료, 해결 및 연구 약물과 관련하여 취한 조치를 포함하나 이에 제한되지 않는 각 저칼슘혈증 이벤트의 세부 사항을 캡처한다.

[0542] 무증상 저칼슘혈증도 $cCa < 7 \text{ mg/dL}$ 에 대한 임계값 정의에 따라 특별 관심의 AE로 캡처된다. 입원 환자 기간 내 cCa 수준이 자주 샘플링되기 때문에, 일상적인 cCa 모니터링 중에 무증상의 낮은 cCa 결과가 확인된다.

[0543] 저칼슘혈증의 임상적 평가 및 치료

[0544] 저칼슘혈증 증상의 중증도는 무증상에서 생명을 위협하는 정도까지 다양할 수 있다. 연구 약물 및/또는 기타 개입(예를 들어, 긴급 칼슘 보충)에 관한 적절한 치료 및 조치는 주로 중증도 및 급성의 임상 평가를 기반으로 한다. 이 시험에서 저칼슘혈증 사례가 발생하면, 지지적 치료로 관리가 가능할 것으로 예상된다.

[0545] 환자마다 저칼슘 수준에 대한 민감도가 다를 수 있지만 NIH에서 이 초기 안전성 및 개념 증명 시험을 수행하는 한 가지 이점은 전문 조사자가 이러한 환자를 관리하는데 상당한 경험과 연구되는 예상 코호트의 많은 구성원의 임상 과정 및 관리에 대한 구체적인 병력 지식을 가지고 있다는 것이다. 본 연구를 수행하는 조사자들은 기저 장애의 결과인 저칼슘혈증 관리를 포함하여 이러한 환자들을 돌보는 수십 년간 축적된 제도적 경험을 가지고 있다. 여기에는 외래 환자 실험실 모니터링 및 증상 평가를 기반으로, 환자 기능, 웰빙 및 삶의 질을 보장하기 위한 경구용 칼슘 및 칼시트리올의 외래 환자 요법을 관리한 경험이 포함된다.

[0546] 적절한 평가는 임상 평가(예를 들어, 서맥)에 기반하여 및/또는 cCa가 $< 7 \text{ mg/dL}$ 인 경우 적절하게 일련의 cCa 측정, 초기 및 후속 EKG를 포함할 수 있다.

[0547] NIH 조사자의 전문가 판단에 따른 단계별 개입은 경증-중등도 이벤트에 대한 경구용 칼슘 및/또는 칼시트리올 보충(아래 참조)과 같은 표준 조치를 포함한다. 신경인지 결손 악화, 발작, 강직, 저혈압 또는 심장 기능장애를 포함하는 더 급성 임상 징후와 함께 저칼슘혈증이 해결되지 않거나 악화되는 경우, 예를 들어, 또한 치료 표준에 따른 적절한 긴급 개입이 아래에 설명된 대로 정맥 내 칼슘 글루코네이트 투여를 포함하여 현장에서 수행된다.

[0548] 경구용 칼슘 보충제 및/또는 칼시트리올의 첨가

[0549] 모든 대상체는 시험 기간 내내 구강을 통해 하루에 적어도 1000 mg의 원소 칼슘을 섭취하게 되므로, cCa의 면밀한 추적과 함께 필요에 따라 1,000-2,000 mg 범위의 추가적인 보충의 추가 보충 경구용 칼슘이 제공될 수 있다. 칼슘 수준을 안정화시키는 칼슘 보충 및/또는 1-2회 용량의 칼시트리올(알려진 경우, 각 대상체의 이전에 알려진 민감도 및 외래 환자 칼시트리올 용량에 기초한 용량, 예를 들어, 0.5-2 mcg 범위일 가능성이 높음)에 대한 일시적인 요구 사항은, 특히 CLTX-305 유효 용량이 달성되기 전 1일과 2일에 필요한 경우, 프로토콜별 용량 증가를 방해할 필요가 없다. 경구 보충에 반응하지 않는 더 중증이거나 장기간의 저칼슘혈증은 조사자의 판단에 따라 연구 기간의 조기 종료를 필요로 할 수 있다. 칼슘 수준이 안정적이지 않고 임상적으로 유의한 저칼슘혈증의 증거가 연구 기간 중 추가 투여를 불가능하게 하는 경우, CLTX-305 투여는 중단될 것이고 대상체는 경구용 칼슘 및 칼시트리올의 이전 외래 환자 요법을 재개하며, 안정되면 면밀한 후속 조치와 함께 퇴원할 수 있다. 이러한 대상체는 조사자 및 스폰서의 재량에 따라 연구 기간의 반복 또는 프로토콜당 다음 연구 기간으로 돌아갈 수 있다.

[0550] 정맥 내 칼슘 보충

[0551] 중증 저칼슘혈증의 경우, NIH 임상 센터는 정맥 내 수액 교체, 산소 보충, 지속적인 ECG 모니터링, 및 필요한 경우 침상 이온화 칼슘 모니터링을 포함하는 첨단 지지 요법을 실시할 수 있는 시설을 갖추고 있다. 정맥 내 칼슘은 임상적으로 지시된 대로 제공될 수 있다.

[0552] **실시예 8: 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구 - 통계적 고려 사항**

[0553] 모든 분석 세부 사항은 공식 통계 분석 계획(SAP)에서 제공된다.

- [0554] 통계적 가설
- [0555] 모든 데이터는 가설 테스트 없이 기술적으로 분석된다.
- [0556] 샘플 크기 결정
- [0557] 기간 1(코호트 1)에서 최대 8명의 대상체 및 기간 2(코호트 2)에서 최대 8명의 추가 대상체의 샘플 크기는 안전성과 내약성을 기반으로 단계적 확대와 함께 용량 군당 일반적으로 8-10명의 대상체를 등록하는 통상적인 인간-최초 단일 및 다중 상승 연구(SAD 및 MAD)와 일치한다.
- [0558] 본 연구의 샘플 크기는 공식적인 검정력 가설의 통계적 테스트를 기반으로 하지 않는다. 제안된 임상 시험은 이전 골다공증 프로그램의 광범위한 노출 및 안전성 데이터를 활용하여 ADH1 환자의 새로운 표적 집단에서 수정된 단일 및 다중-용량 상승 연구를 수행하는 CLTX-305의 용도-변경을 나타낸다. 그러나, 다른 실험용 칼시라이틱제인 NPSP795(Reberts et. al., 2019)의 최근 간행물은 5명 대상체의 샘플 크기로 ADH1 대상체에서 iPTH에 대한 용량-반응에 대한 예비 증거를 보고하였다. 저자는 비-ADH1 대상체에서 iPTH를 강력하게 증가시키는 것으로 알려진 테스트 용량에도 불구하고, cCa의 상승을 볼 수 있을 정도로 ADH1 대상체의 PTH를 충분히 자극하기 위해 더 많은 용량이 필요했을 것이라고 추측하였다. 본 프로토콜은 안전성과 내약성에 대한 광범위한 잠재적 용량 범위를 탐색하도록 설계되었지만, 유효 용량이 달성된 경우 약 16명의 대상체의 제안된 샘플 크기는 iPTH 및/또는 cCa에 대한 결정적인 개념 증명을 확인하기에 충분할 수 있다.
- [0559] 분석을 위한 집단
- [0560] 안전성 집단: 적어도 1회 용량의 연구 약물을 투여받은 모든 대상체
- [0561] PK 집단: 적어도 1회 용량의 연구 약물을 투여받았고 CLTX-305에 대한 PK 파라미터를 계산할 수 있도록 충분한 PK 샘플이 채취되는 모든 대상체.
- [0562] PD 집단: PD 데이터를 갖는 모든 대상체.
- [0563] 통계 분석
- [0564] 모든 분석 세부 사항은 공식 통계 분석 계획(SAP)에서 제공된다.
- [0565] 인구 통계 및 다른 기준선 특성
- [0566] 인구 통계 및 다른 기준선 특성은 치료에 의해 요약된다.
- [0567] 안전성 분석
- [0568] 안전성 및 내약성 파라미터는 적절한 경우 기술 통계를 사용하여 요약된다. 모든 안전성 데이터는 데이터 목록에 제공된다.
- [0569] AE는 MedDRA 사전을 사용하여 코드화된다. 각각의 치료-긴급 AE(TEAE)의 발생률은 시스템 기관 클래스, 선호 용어 및 치료 할당에 의해 요약된다. 동일한 선호 용어에 매핑된 여러 AE는 대상체당 한 번 카운트된다. 병용 약물은 일반 용어 및 ATC(Anatomical Therapeutic Chemical) 코드를 가진 WHO 약물 사전을 사용하여 코드화되고 ATC 코드, WHO 약물 일반명 및 치료법으로 요약된다. 조기 종료에 대한 이유는 치료 그룹 할당별로 요약된다. 안전 실험실 결과, 활력 징후, 및 12-리드 ECG가 기술적으로 요약되고 치료 할당 및 방문별로 나열된다. 예정된 시점에 값 및 기준선으로부터의 변화가 요약된다. 실험실 데이터가 나열되고 각 방문 시 값 및 기준선으로부터의 변화가 요약된다. 치료-긴급 실험실 이상의 추가 목록이 제공된다.
- [0570] 치료 기간 동안 발생하는 AE(선호 용어로 분류됨)는 CLTX-305의 첫 번째 용량 전에 존재하지 않았거나 CLTX-305의 첫 번째 용량 전에 존재했지만 치료 기간 중 중증도가 증가한 경우 TEAE로 간주된다. CLTX-305의 첫 번째 용량 전에 1개 초과 AE가 보고되고 동일한 선호 용어로 코드화된 경우, 중증도가 가장 큰 AE가 역시 선호 용어로 코드화되고 해당 기간 동안 발생한 AE와의 비교를 위한 벤치마크로 사용된다. CLTX-305의 마지막 용량 후 30 ± 7일이 지나 발생한 AE는 TEAE로 카운트되지 않는다.
- [0571] 약동학적 분석
- [0572] PK 파라미터는 각 대상체에 대해 계산되고 치료별로 요약된다. 각 PK 파라미터를 계산하기에 충분한 데이터를 갖는 대상체만이 각 PK 종점의 요약에 포함된다.

[0573] 약역학적 분석

[0574] PD 파라미터는 각 대상체에 대해 계산되고 치료별로 요약된다. 각 PD 파라미터를 계산하기에 충분한 데이터를 갖는 대상체만이 분석에 포함된다.

[0575] 중간 분석

[0576] 오픈-라벨 연구 설계 및 PK 및 PD 종점을 도출하는데 사용되는 정량적 실험실 분석물로 인해, 스폰서와 NIH 조사자 모두는 연구 전반에 걸쳐 지속적으로 합동 주기적 데이터 검토를 수행할 수 있다.

[0577] iPTH 및 cCa에 대한 안전성, 내약성 및 효과에 대한 검토는 기간 2가 시작되기 전에 기간 1 단일-용량 및 다중-용량(QD 및 BID) 반응에 대해 수행된다.

[0578] **실시예 9: 연구의 기간 1/코호트 1의 결과**

[0579] CASR의 4개의 뚜렷한 활성화 변이체로 인한 ADHI를 가진 6명의 성인이 실시예 1-8의 프로토콜에 따라 칼시라이트 encaleret(CLTX-305)의 진행 중인 3개의 기간, 2b상 오픈-라벨 용량-범위 연구에서 연구되었다. 기간 1, 코호트 1에 대한 연구는 도 2에 요약되어 있다. 칼슘, 마그네슘 및 칼시트리올 보충제는 기간 1이 시작될 때 중단되었고, 대상체는 빈번한 혈액 및 소변 샘플링을 하면서 3일 동안 encaleret의 일일 용량을 순차적으로 증가시키며 투여받은 후(30 mg, 90 mg, 180 mg) 4일과 5일에 1일 2회 120 mg 또는 180 mg을 투여받았다.

[0580] 대상체 특징: 대상체의 기준선 특징은 표 9에 요약되어 있다.

[0581] 표 9: 대상체의 기준선 특징

특징	N = 6	정상 범위
연령, 평균(범위)	40 (22-60)	
남성, n(%)	3 (50%)	
신장석회증, n(%)	4 (67%)	
ECG QTcB(msec)	452 ± 9	< 440
교정 칼슘(mg/dL)*	7.6 ± 0.6	8.4 – 10.2
온전한 PTH(pg/mL)*	3.4 ± 4.5	15 – 65
인(mg/dL)*	4.5 ± 0.7	2.5 – 4.5
마그네슘(mg/dL)*	1.6 ± 0.4	1.6 – 2.6
24h 소변 칼슘(mg/24h)	436 ± 255	< 250 – 300
보충제 용량		
원소 칼슘 (mg/일) [평균(범위)]	2317 (800 – 4000)	
칼시트리올(μg/일) [평균(범위)]	0.9 (0.5 – 2.0)	

ECG QTcB = 심전도 Bazett-교정 Q-T 간격;

*1일 투여 전 측정치(평균±SD); 및

CASR 변이체(n): C131Y (2), P221L (2), A840V (1), E604K (1).

[0582]

[0583] 약역학, 약동학, 효능, 및 안전성 및 내약성

[0584] 6명의 대상체는 다음 용량으로 CLTX-305를 투여받았다: 1일: 30 mg(QD); 2일: 90 mg(QD); 3일: 180 mg(QD); 4일: 180 mg(BID); 및 5일: 180 mg(BID), 단, 1명의 대상체는 5일에 120 mg의 두 번째 용량을 투여받았다.

[0585] 평균 기준선 PTH는 3.4 ± 4.5 pg/mL(평균 ± SD; nl 10-65)였고; encaleret에서, 5일까지 24시간 동안 PTH가 64.8 ± 49.6 pg/mL의 평균 수준으로 빠르게 용량-의존적으로 증가하였다. 알부민-교정 혈중 칼슘(cCa)은 7.6

± 0.6 mg/dL(nl 8.4-10.2)의 기준선에서 5일에 9.0 ± 0.5 mg/dL의 24시간 평균으로 증가하였다. 인은 4.5 ± 0.7 mg/dL(nl 2.3-4.7)의 기준선에서 2.9 ± 0.5 mg/dL의 5일 24시간 평균으로 감소하였다. 마그네슘은 1.6 ± 0.4 mg/dL(nl 1.6-2.6)의 기준선에서 2.0 ± 0.5 mg/dL의 5일 24시간 평균으로 증가하였다. 혈중 칼슘, 인, 마그네슘은 4일과 5일까지 ADH1 대상체에서 대부분 정상 범위 내로 유지되었다. 24시간 소변 칼슘은 대상체가 기존 요법을 받는 동안 스크리닝 방문에서 증가하였고(436 ± 255 mg/일, nl < 250-300) encaleret의 용량 증가와 함께 5일에 63 ± 127 mg/일로 감소하였다. 소변 칼슘 배설은 3명의 대상체에서 정상이 되었고 encaleret을 사용하는 동안 3명의 대상체에서 검출할 수 없게 되었다. Encaleret은 내약성이 양호하였고, 표 10에 제시된 바와 같이, 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

[0586] 표 10: 부작용(AE)의 요약, n(%)

심각한 AE가 있는 대상체	0 (0%)
AE가 있는 대상체	5 (83%)
경증	5 (83%)
중등도	0 (0%)
중증	0 (0%)
AE의 수	9
경증	9 (100%)
중등도	0 (0%)
중증	0 (0%)

[0587]

[0588] 도 7a-7d에 도시된 바와 같이, 미네랄 항상성은 연구의 기간 1 동안 정상화되었다[평균 $\pm$ SD]. 도 7a는 혈중 칼슘 수준(mg/dL)을 도시하고; 도 7b는 온전한 PTH 수준(pg/mL)을 도시하고; 도 7c는 인 수준(mg/dL)을 도시하고; 도 7d는 24h 소변 칼슘 수준(mg/24h)을 도시한다.

[0589] 도 8에 도시된 바와 같이, CLTX-305의 약동학 프로파일은 연구의 기간 1에 걸쳐 혈장 노출의 용량 비례 증가[평균 $\pm$ SD]를 입증하였다.

[0590] 개별 대상체에 대한 CLTX-305의 5일 투여 후 혈중 미네랄 수준은 평균적으로 도 9a-9d에 도시되어 있다. 도 9a는 혈중 칼슘 수준(mg/dL)을 도시하고; 도 9b는 온전한 PTH 수준(pg/mL)을 도시하고; 도 9c는 인 수준(mg/dL)을 도시하고; 도 9d는 24h 소변 칼슘 수준(mg/일)을 도시한다. (†는 4일 값이 표시된 반면 5일 값은 사용할 수 없음을 나타낸다. *는 검정 정량 한계 미만의 값이 "0"으로 플롯팅되었음을 나타낸다.)

[0591] 결론: Encaleret(CLTX-305)은 5일에 걸쳐 경구 용량을 증가시키며 1일 1회 또는 2회 투여 시 내약성이 우수했으며, 보고된 심각한 부작용은 없었다. 혈액 및 소변 미네랄 측정치의 기준선으로부터의 일관된 변화는 CLTX-305가 ADH1에 효과적인 치료제일 수 있다는 예비 개념 증명 데이터를 제공한다. 혈중 칼슘, PTH 및 인산염은 일반적으로 정상화되었고 5일까지 정상 범위 내로 유지되었다. 소변 칼슘 배설은 CLTX-305를 복용하고 유칼세믹(eucalcemic)인 동안 모든 대상체에서 정상이 되거나 검출할 수 없게 되었다.

[0592] 실시예 10: 연구의 기간 2/코호트 2의 결과

[0593] ADH1을 가진 추가 7명의 대상체를 전술한 예에서 설명한 대로 연구하였다. 표 11은 이러한 대상체의 기준선 특징을 요약한다.

[0594] 표 11: 대상체의 기준선 특징

특징	N = 13	정상 범위
연령, 평균(범위)	39 (22-60)	
여성, n(%)	8 (62%)	
신장석회증, n(%)	10 (77%)	
ECG QTcB(msec)	452 ± 16	< 440
알부민-교정 칼슘(mg/dL)*	8.0 ± 0.7	8.4 – 10.2
온전한 PTH(pg/mL)*	2.8 ± 3.4	15 – 65
인산염(mg/dL)*	5.1 ± 1.1	2.3 – 4.7
마그네슘(mg/dL)*	1.8 ± 0.1	1.6 – 2.6
24h 소변 칼슘(mg/24h)	425 ± 253	< 250 – 300
보충제 용량		
원소 칼슘 (mg/일) [평균(범위)]	2628 (750 – 4800)	
칼시트리올(μg/일) [평균(범위)]	0.8 (0.2 – 2.0)	

ECG QTcB = 심전도 Bazett-교정 Q-T 간격;

*기간 1 또는 기간 2에서 1일 투여 전 얻은 측정치(평균±SD); 및

CASR 변이체(n): C131Y (2), P221L (2), E604K (1), A840V (3), F788C (1), T151M (1), Q245R (1), I692F (1), E228K (1).

[0595]

[0596]

도 10a 및 10b는 연구의 기간 1 및 2 동안의 투여 요약을 보여준다. 도 10b에 도시된 바와 같이, 기간 2는 개별화된 용량 적정을 특징으로 한다.

[0597]

표 12에 제시된 바와 같이, encaleret은 보고된 심각한 부작용 없이 기간 2에서 내약성이 우수하였다.

[0598]

표 12: 기간 2(n=13)의 부작용(AE)의 요약, n(%)

심각한 AE가 있는 대상체	0 (0%)
AE가 있는 대상체	10 (77%)
경증	10 (77%)
중등도	0 (0%)
중증	0 (0%)
AE의 수	12
경증	12 (100%)
중등도	0 (0%)
중증	0 (0%)

[0599]

[0600]

기간 2에서 CLTX-305의 5일 투여 후 혈중 미네랄 수준은 도 9a-9d에 도시된 것과 일치한다.

[0601]

결론: 13명의 참가자에서, encaleret은 기간 1과 2 동안 평균 교정 혈중 칼슘 및 24시간 소변 칼슘 배설을 정상

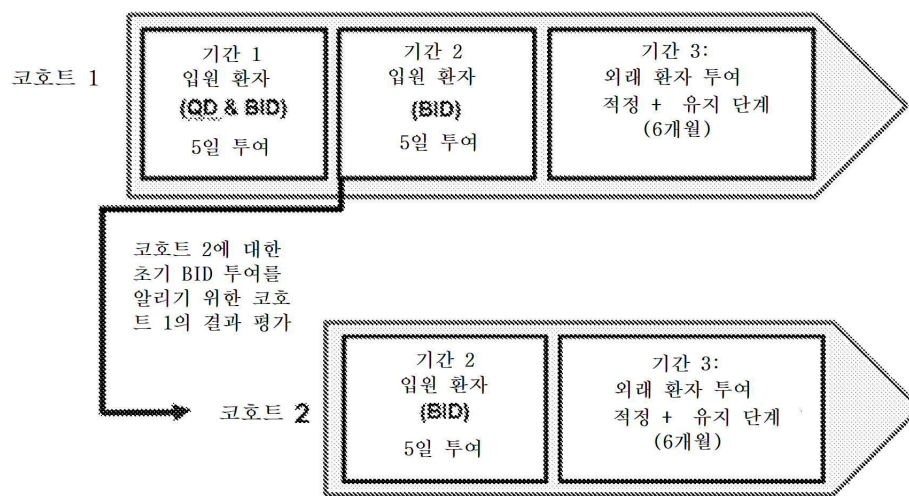
화하였다. 기간 1과 2 동안 평균 PTH가 증가하고 인산염이 정상 범위로 감소하였다. 기간 1과 비교하여, 기간 2의 개별화된 BID 투여는 평균 5일 용량의 감소를 초래하였다. Encaleret은 5일에 걸쳐 1일 1회 또는 2회 투여했을 때 내약성이 우수하였고, 보고된 심각한 부작용은 없었다. 미네랄 항상성의 지속적인 개선은 encaleret이 ADHD에 대한 효과적인 치료제가 될 수 있음을 시사한다. 이 2b상 연구에서 encaleret의 외래 환자 평가는 계속 진행 중이다.

[0602]

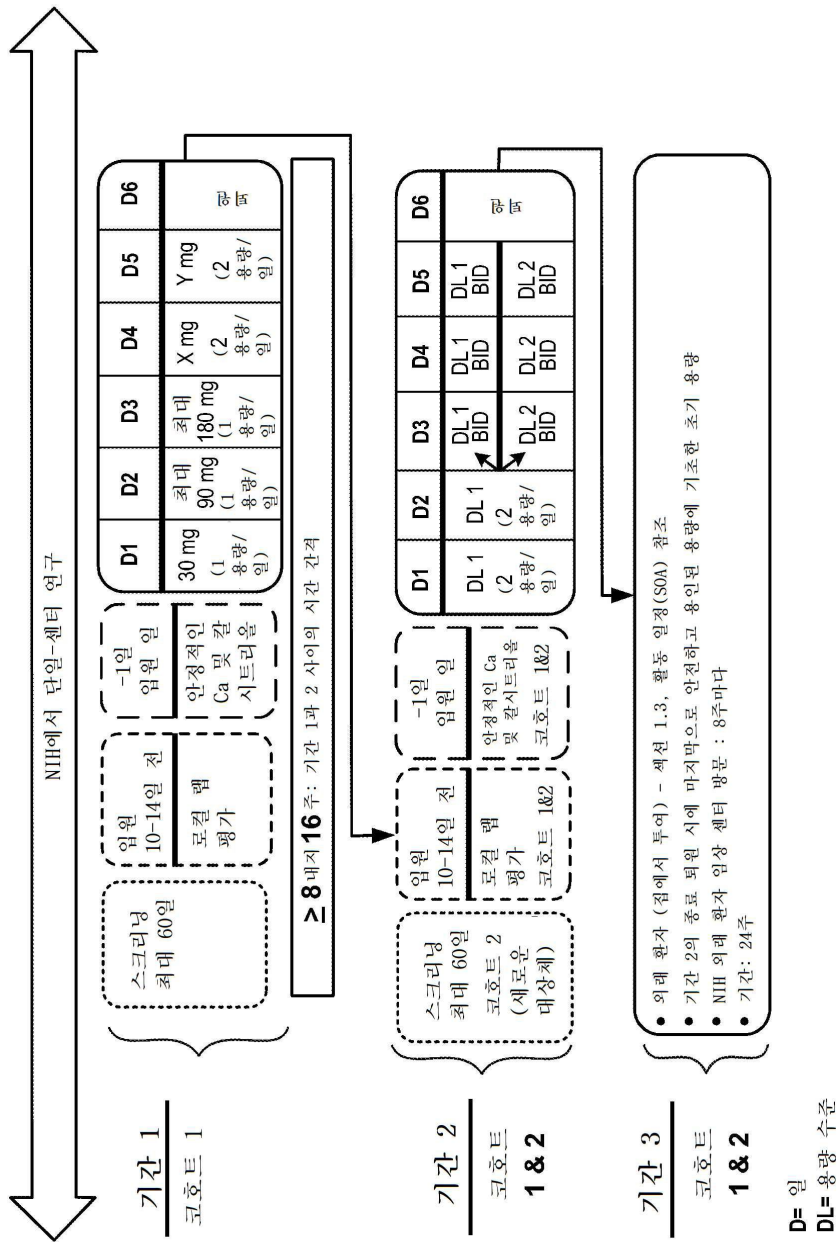
전술한 본 개시는 이해의 명료함을 위해 예시 및 예로서 일부 상세하게 기재되었으나, 당업자는 첨부된 청구 범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고 문헌은 각각의 참고 문헌이 참조로서 개별적으로 포함된 것과 동일한 정도로 그 전체가 참조로 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참고 문헌 사이에 상충되는 부분이 있는 경우, 본 출원이 우선한다.

도면

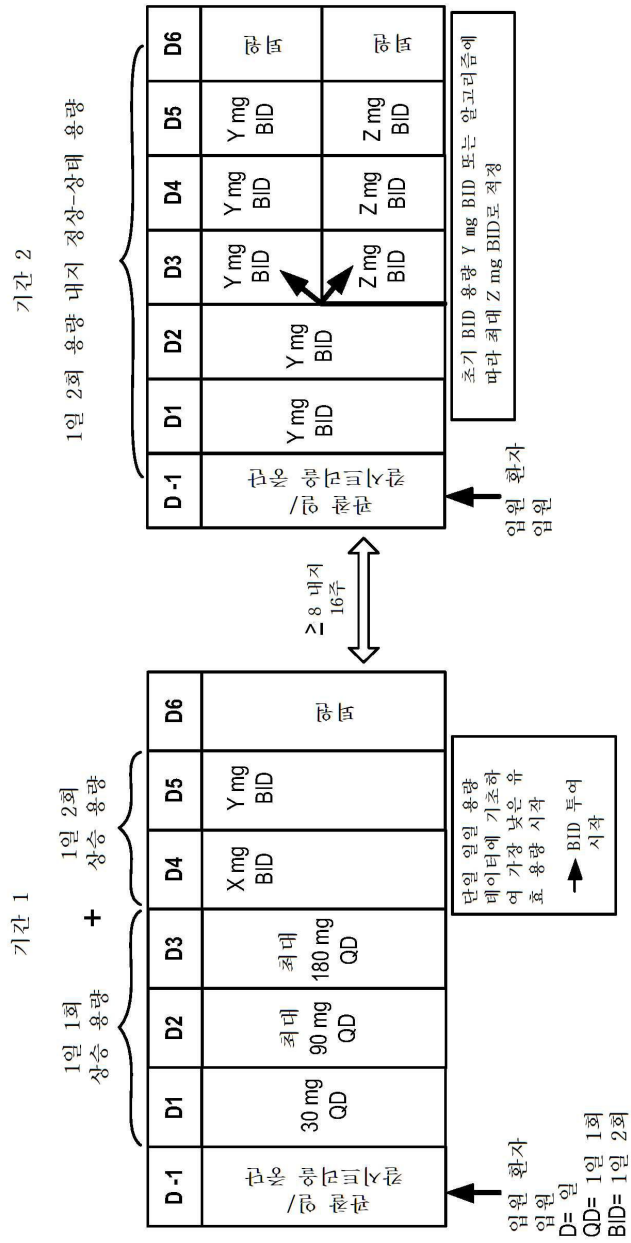
도면1



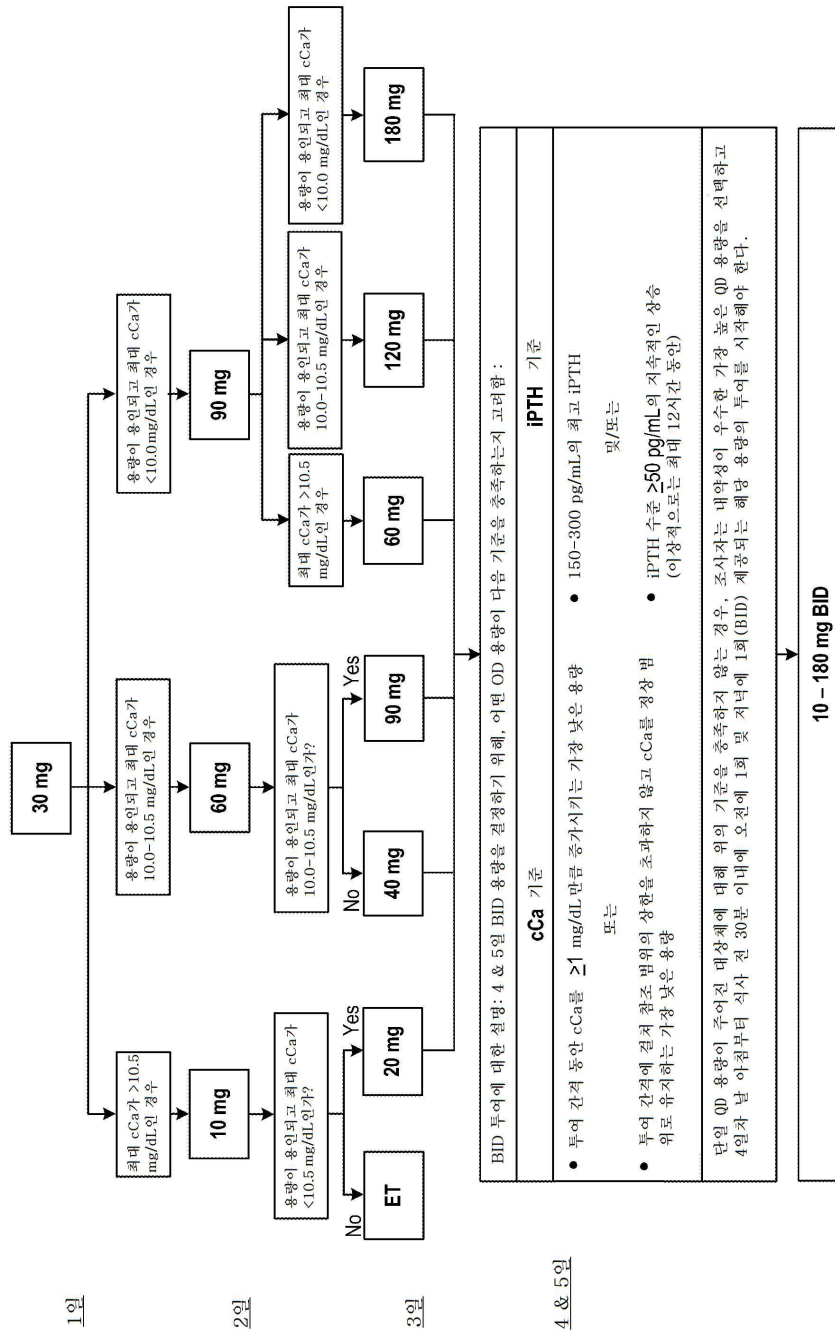
도면2



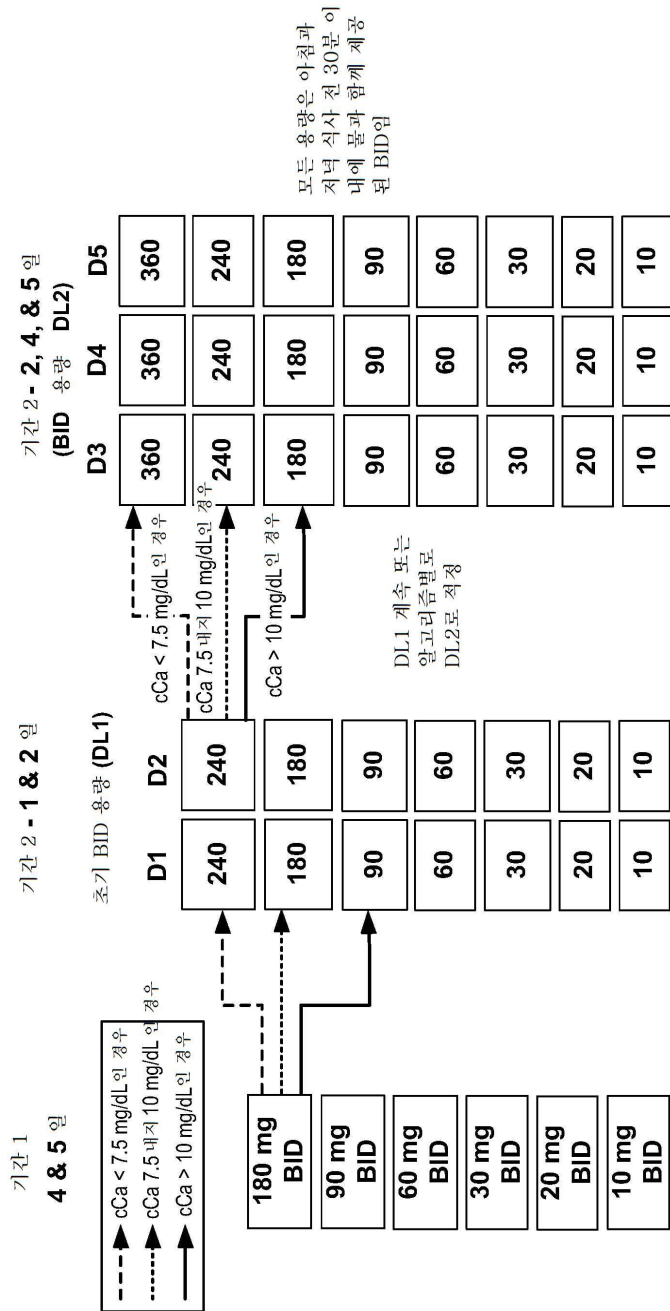
도면3



도면5

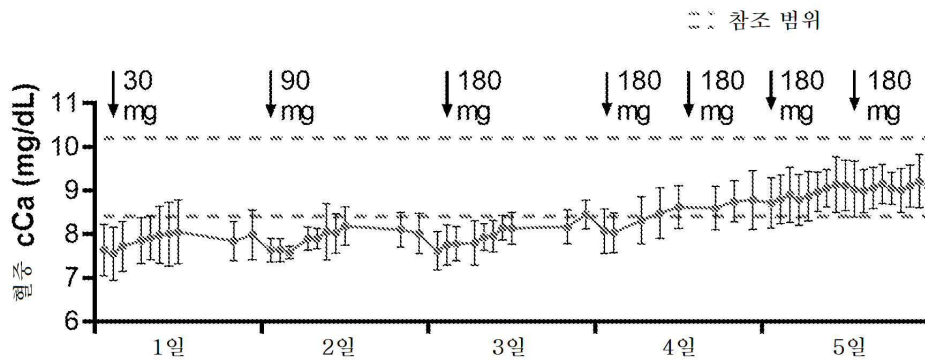


도면6

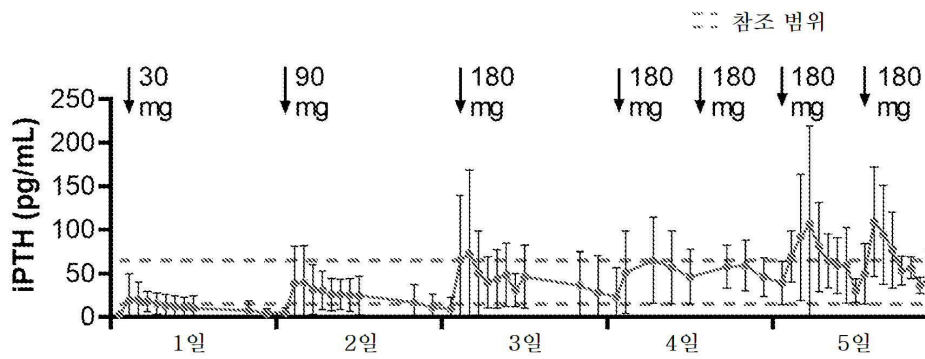


BID= 2회 용량/일

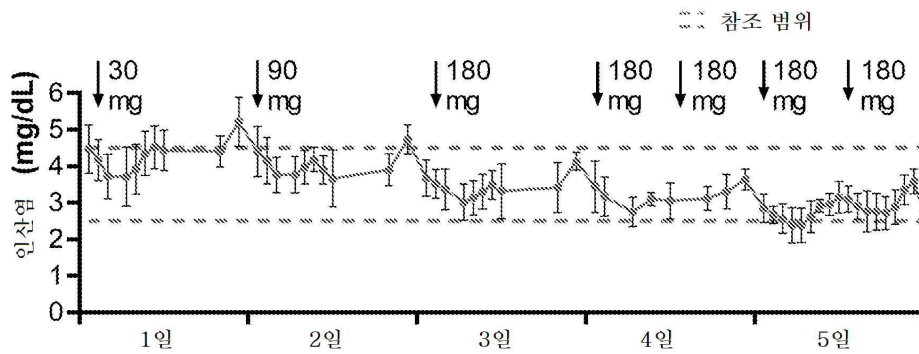
도면7a



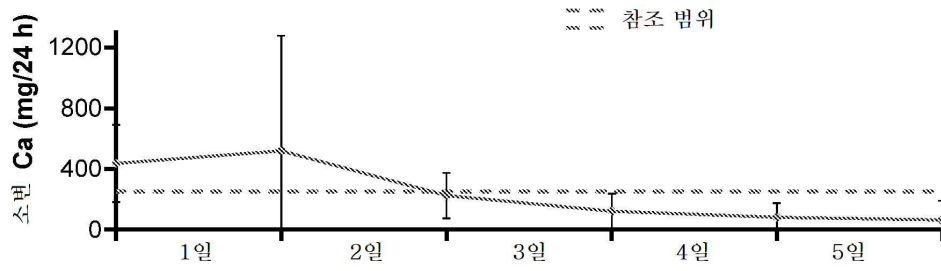
도면7b



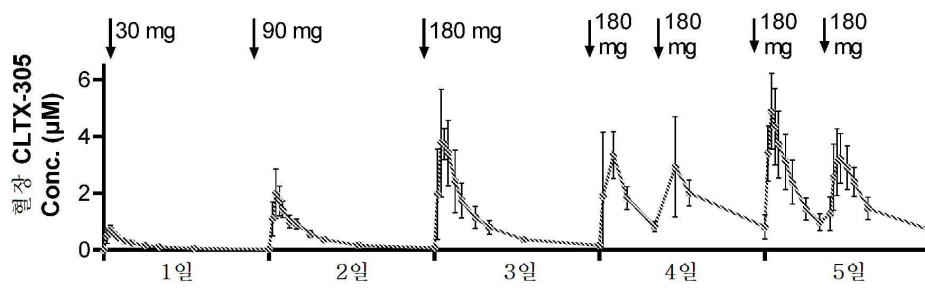
도면7c



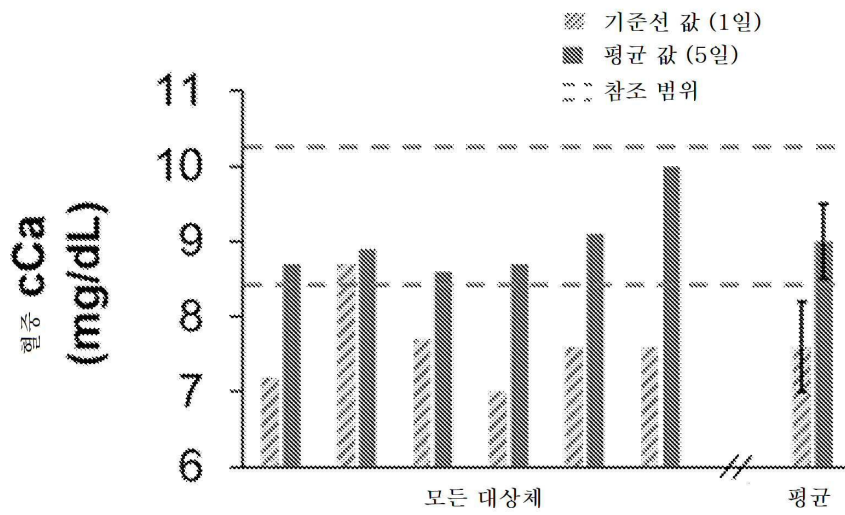
도면7d



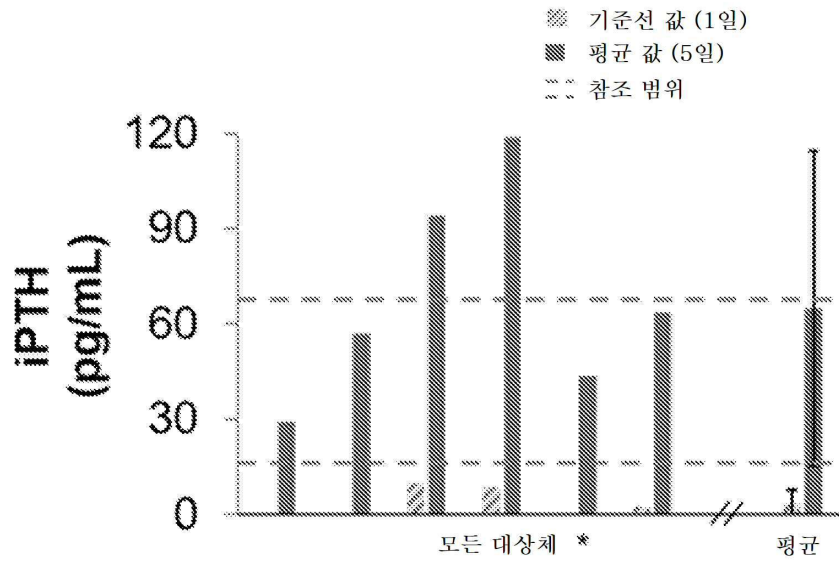
도면8



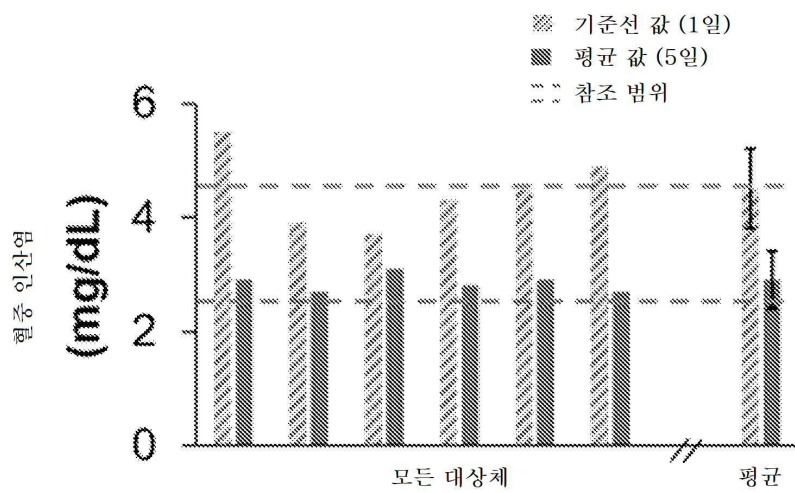
도면9a



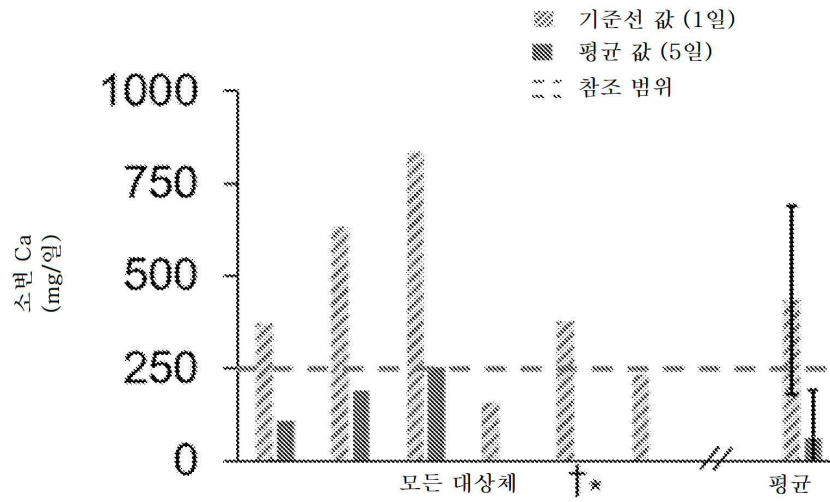
도면9b



도면9c



도면9d

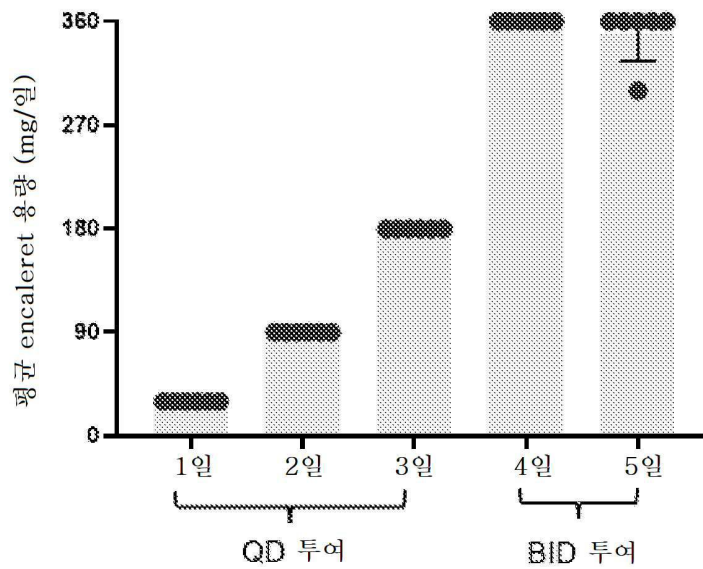


도면10a

기간 1 투여

정의된 용량 증가

5일 평균: 350.0 ± 22.4 mg/일



도면10b

기간 2 투여

개별화된 용량 적정

5일 평균: 178.3 ± 123.7 mg/일

