

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0121308
(43) 공개일자 2020년10월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/438 (2006.01) *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/438 (2019.05)
A61K 31/155 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7023368
(22) 출원일자(국제) 2019년02월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년08월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/017964
(87) 국제공개번호 WO 2019/161025
국제공개일자 2019년08월22일
- (30) 우선권주장
62/630,361 2018년02월14일 미국(US)
- (71) 출원인
루모스 파마, 인크.
미국 텍사스 78756 오스틴 마라톤 불러바드 4200 스위트 200
- (72) 발명자
토너 마이클 올리버
미국 버지니아 22903 샬러츠빌 펜달 테라스 906
스미스 로이 쥬.
미국 텍사스 77005 휴스턴 새도우 론 스트리트 12
- (74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 비알코올성 지방간 질환 및 비알코올성 지방간염 치료용 조성물**(57) 요약**

성장 호르몬 분비촉진제 단독, 또는 디펩티딜 펩티다제-4 길항제, 글루카곤 유사 펩티드 수용체 작용제, 티아졸리딘디온, 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 길항제 및 메트포르민으로부터 선택된 약물과 조합하여 비알코올성 지방간 질환 및 비알코올성 지방간염과 같은 질환을 치료하는 신규한 방법이 본원에 기재된다. 상기에 관한 조성물도 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/426 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (growth hormone secretagogue: GHS)를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는,

비알코올성 지방간 질환 (treating non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH)을 치료하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 질환은 NAFLD인 것인 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 질환은 NASH인 것인 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌 (ibutamoren)인 것인 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 이부타모렌의 치료학적 양은 25-50 mg/일인 것인 방법.

청구항 6

치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS); 및

디펩티딜 펩티다제-4 (dipeptidyl peptidase-4: DPP4) 길항제, 글루카곤-유사 펩티드 (glucagon-like peptide: GLP-1) 수용체 작용제, 티아졸리딘디온 (thiazolidinedione), 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (sodium glucose transport protein 2: SGLT2) 길항제, 메트포르민 (metformin) 및 비타민 E (vitamin E)로부터 선택된 치료학적으로 유효한 양의 제 2 약물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는,

비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료하는 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌인 것인 방법.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 상기 이부타모렌의 치료학적으로 유효한 양은 25-50 mg/일인 것인 방법.

청구항 9

청구항 6에 있어서, 상기 제 2 약물은 DPP4 길항제인 것인 방법.

청구항 10

청구항 6에 있어서, 상기 DPP4 길항제는 시타글립틴 (sitagliptin)인 것인 방법.

청구항 11

청구항 6에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌이고, 제 2 약물은 시타글립틴인 것인 방법.

청구항 12

청구항 6에 있어서, 상기 제 2 약물은 GLP-1 수용체 작용제인 것인 방법.

청구항 13

청구항 6에 있어서, 상기 제 2 약물은 티아졸리딘디온인 것인 방법.

청구항 14

청구항 6에 있어서, 상기 제 2 약물은 피오글리타존 (pioglitazone)인 것인 방법.

청구항 15

청구항 6에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌이고, 제 2 약물은 피오글리타존인 것인 방법.

청구항 16

청구항 6에 있어서, 상기 제 2 약물은 SGLT2 길항제인 것인 방법.

청구항 17

청구항 6에 있어서, 상기 제 2 약물은 메트포르민인 것인 방법.

청구항 18

청구항 6에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌이고, 제 2 약물은 메트포르민인 것인 방법.

청구항 19

- (a) 치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS);
- (b) 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 글루카곤-유사 펩티드 (GLP-1) 수용체 작용제, 티아졸리딘디온 및 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제로부터 선택된 치료학적으로 유효한 양의 제 2 약물; 및
- (c) 치료학적으로 유효한 양의 제 3 약물인 메트포르민을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, NAFLD 또는 NASH를 치료하는 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 이부타모렌의 치료학적으로 유효한 양은 25-50 mg/일인 것인 방법.

청구항 21

청구항 19에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌이고, 제 2 약물은 시타글립틴인 것인 방법.

청구항 22

청구항 19에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌이고, 제 2 약물은 피오글리타존인 것인 방법.

청구항 23

- (a) 치료학적으로 유효한 양의 GHS;
- (b) DPP4 길항제, 티아졸리딘디온, SGLT2 길항제, 메트포르민 및 비타민 E로부터 선택된 치료학적으로 유효한 양의 제 2 약물; 및
- (c) 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, NAFLD 및/또는 NASH의 치료에 유용한 약물 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌인 것인 약물 조성물.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 상기 이부타모렌의 치료학적으로 유효한 양은 25-50 mg/일인 것인 약물 조성물.

청구항 26

- (a) 치료학적으로 유효한 양의 GHS;
- (b) DPP4 길항제, 티아졸리딘디온 및 SGLT2 길항제로부터 선택된 치료학적으로 유효한 양의 제 2 약물;
- (c) 치료학적으로 유효한 양의 제 3 약물인 메트포르민; 및
- (d) 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, NAFLD 및/또는 NASH 치료에 유용한 약물 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 GHS는 이부타모렌인 것인 약물 조성물.

청구항 28

청구항 26에 있어서, 상기 이부타모렌의 치료학적으로 유효한 양은 25-50 mg/일인 것인 약물 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 성장 호르몬 (growth hormone) 분비촉진제 (secretagogue), 또는 성장 호르몬 분비촉진제 및 디펩티딜 펩티다제-4 길항제 (dipeptidyl peptidase-4 antagonist), 글루카곤 유사 펩티드 수용체 작용제 (glucagon-like peptide receptor agonist), 티아졸리딘디온 (thiazolidinedione), 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 길항제 (sodium glucose transport protein 2 antagonist), 메트포르민 (metformin) 및 비타민 E (vitamin E)로부터 선택된 약물의 조합으로 비알코올성 지방간 질환 (non-alcoholic fatty liver disease) 및 비알코올성 지방간염 (non-alcoholic steatohepatitis)을 치료하는 신규한 방법에 관한 것이다.

[0002] 각각의 개별 공보, 특허, 특허 출원 또는 기타 참조가 구체적이고 개별적으로 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로써 통합되는 것으로 지시된다면, 본 출원에 인용된 모든 공보, 특허, 특허 출원 및 기타 참조는 모든 목적을 위해 그 전체에서 및 동일한 정도로 참조로써 본원에 통합된다. 본원 참조의 인용은 그러한 것이 본 발명의 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

배경 기술

[0003] 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)은 세계에서 가장 흔한 간 질환이다. 과도한 지방이 간에 저장되는 병태 (condition)이다. 이 병태는 과도한 알코올 음용 (이는 알코올성 간질환일 수 있음)으로 인한 것이 아니다. 간염증 (hepatic inflammation), 섬유증 (fibrosis) 및 간세포 암종 (hepatocellular carcinoma)을 유도하는 NAFLD는 주요 건강 문제가 되었으며, 비만 (obesity), 인슐린 저항성 (insulin resistance), 제 2 형 당뇨병 (type 2 diabetes) 및 대사 질환 (metabolic disease)의 유병률 (prevalence) 증가와 관련이 있다. 미국 인구의 발생률 (incidence)은 25-30 %이며 증가하고 있는 것으로 추정된다. 또한 NAFLD 환자의 약 20 %가 비알코올성 지방간염 (NASH)을 가지고 있는 것으로 추정되며, 이는 간경변 (cirrhosis) 및 간암 (liver cancer)과 같은 합병증을 유도할 수 있다. NAFLD 및/또는 NASH의 치료는 비만, 인슐린 저항성, 제 2 형 당뇨병 및 대사 질환을 치료하는 또 다른 방법으로 여겨진다.

[0004] 현재 NAFLD 또는 NASH에 대한 효과적인 치료법은 없다. 따라서, 이러한 질환을 치료하는 방법을 개발하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0005] **발명의 요약**

[0006] 일 양상에서, 본 발명은 비알코올성 지방간 질환을 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS)로 치료하는 신규한 방법을 제

공한다.

[0007] 일 양상에서, 본 발명은 GHS, 및 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 글루카곤-유사 펩티드 (GLP-1) 수용체 작용제, 티아졸리딘디온, 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제, 메트포르민 및 비타민 E로부터 선택된 약물의 조합으로 NAFLD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다.

[0008] 다른 일 양상에서, 본 발명은 비알코올성 지방간염을 성장 호르몬 분비촉진제로 치료하는 신규한 방법을 제공한다.

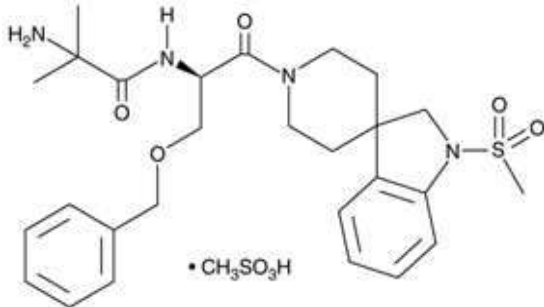
[0009] 일 양상에서, 본 발명은 GHS, 및 디펩티딜 펩티다제-4 길항제, 글루카곤-유사 펩티드 수용체 작용제, 티아졸리딘디온, 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 길항제, 메트포르민 및 비타민 E로부터 선택된 약물의 조합으로 NASH를 치료하는 신규한 방법을 제공한다.

[0010] **발명의 상세한 설명**

[0011] 본 발명자들은 성장 호르몬 분비촉진제 (예를 들어, 이부타모렌 (ibutamoren)) 단독으로, 또는 디펩티딜 펩티다제-4 길항제, 글루카곤 유사 펩티드 수용체 작용제, 티아졸리딘디온, 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 길항제, 메트포르민 및 비타민 E로부터 선택된 약물의 조합으로 NAFLD 및 NASH와 같은 질환을 치료할 것으로 예상됨을 발견하였다.

[0012] 예를 들어, 본 발명자들은 성장 호르몬 분비촉진제 이부타모렌을 DPP4 길항제 야누비아™ (Januvia™)와 조합한 신규한 치료 접근법을 사용 시 이부타모렌이 NAFLD 및 NASH의 치료에 유용하다는 것을 발견하였다. 이부타모렌 및 야누비아™은 모두 경구로 활성이며 안전성 프로파일의 잘 확립되어 있다. 본 발명자들은, 예를 들어, 단일 알약 (pill)으로 제제화된 조합이 GH를 정상화하는 이부타모렌, 및 글루코오스 자극 인슐린 방출을 향상시키는 야누비아™의 특성을 이용한다고 믿는다. 이들의 상이한 작용 기전에 기초하여, 본 발명자들은 NAFLD를 치료/예방하기 위해, 이들 둘의 조합이 상승적 (synergistic)이거나 적어도 부가적인 (additive) 것으로 입증될 것이라고 믿는다.

[0013] 또한 본원에서 이부타모렌 메실레이트로도 불려지는, 이부타모렌의 구조를 하기에 나타내었다:



[0014]

[0015] 이부타모렌은 예를 들어 시그마 알드리치 (Sigma Aldrich) 및 카이멘 케미칼 (Caymen Chemical)과 같은 벤더 (vendor)로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0016] **NAFLD 및 성장 호르몬 (GH)**

[0017] 간염증, 섬유증 및 간세포 암종을 유도하는 NAFLD는 주요 건강 문제가 되었으며, 비만, 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병 및 대사 질환의 유병률 증가와 관련이 있다. 7,146 명의 개인을 대상으로 한 횡단적 단면 연구 (cross-sectional study)에 따르면 NAFLD는 저순환 (low circulating) 성장 호르몬 (GH)과 관련이 있다 (Xu, Xu et al. 2012). GH 결핍이 있는 성인은 낮은 수준의 인슐린 유사 성장 인자 (IGF-1) 및 IGF 결합 단백질-3 BP3 (IGFBP3)을 가지며 인슐린 저항성이 있다. IGF-1과 IGFBP3는 모두 GH에 의해 양성적으로 (positively) 조절된다.

[0018] 뇌하수체 절제 (hypophysectomized) 래트에 대한 연구는 GH가 LDL 수용체의 발현 및 순환하는 지단백질 (lipoprotein)의 수준을 조절하는데 결정적으로 중요하다는 것을 보여준다 (Rudling, Norstedt et al. 1992). IGF-1 및 IGFBP3의 증가 외에도, GH 처리는 콜레스테롤 (cholesterol) 및 담즙산 (bile acid)의 생합성에 관여하는 주요 효소의 활성을 제어한다. 또한, GH는 트리글리세리드 (triglyceride: TG)의 가수분해 (hydrolysis)를 향상시키는 유전자의 발현을 제어하고, TG의 저장을 감소시킬 뿐만 아니라 디아실글리세롤 (diacylglycerol)의 합성을 증가시킨다 (Zhao, Cowley et al. 2011).

- [0019] 간에서 GH 수용체 (GHR)에 대한 GH의 결합은 전사인자 STAT5를 활성화시킨다. 마우스에서 GHR 또는 STAT5의 간 선택적 절제 (ablation)는 지방간 (hepatosteatosis), 인슐린 저항성, 글루코오스 과민증 (intolerance), 트리글리세리드 합성 증가 및 유출 (efflux) 감소를 초래한다 (Fan, Menon et al. 2009, Baik, Yu et al. 2011, Liu, Cordoba-Chacon et al. 2016). GH-STAT5는 또한 담즙산 합성 및 대사를 조절한다. 이러한 특성은 GH를 정상 수준으로 복원시키는 것이 NAFLD에 대한 잠재적인 치료 접근법이라는 결론으로 이어진다.
- [0020] GH는 코르티손을 활성 글루코코르티코이드 코르티솔로 국소 전환하는 효소인 11 β -히드록시스테로이드 탈수소효소 타입-1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type-1: HSD1)을 조절함으로써 코르티솔의 국소 생산을 제어하고; 코르티솔은 글루코오스 신생합성 (gluconeogenesis) 및 지방 침적 (fat deposition)을 조절한다. HSD1은 간, 지방 조직 및 뇌에서 발현된다. 간에서 HSD1의 과잉생산은 속도-결정 (rate-limiting) 글루코오스 신생합성 (gluconeogenic) 효소 포스포엔올-피루베이트 카르복시키나제 (phosphoenol-pyruvate carboxykinase)의 발현을 증가시킴으로써 코르티솔-유도된 글루코오스 신생합성을 증가시킨다. 또한, 그물막 (omental) 지방에서 HSD1 과발현은 잠재적으로 복부 비만 (central obesity)을 유발하는 지방생성 (adipogenesis)을 자극한다. 국소 코르티솔 생산을 감소시키기 위해 HSD1 활성을 억제하는 것은 제 2형 당뇨병, 비만, 연령-관련 인지 장애 (age-related cognitive dysfunction) 및 NAFLD를 예방 및 치료하기 위한 잠재적 접근법이다. HSD1의 억제제는 db/db 마우스에서 인슐린 감수성 (sensitivity)을 개선하고 간지방증 (hepatic steatosis)을 회복시킨다 (Yuan, Li et al. 2016). 손상된 GH 생산은 HSD1 발현을 증가시키고, GH-결핍 환자는 높은 비율의 코르티솔/코르티손을 나타내며, 이는 저용량 GH로 치료함으로써 역전될 수 있다.
- [0021] 유전자 연구는 NAFLD와, 파타틴-유사 포스포리파제 도메인-함유 단백질 3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3: PNPLA3) 코딩 유전자의 다형성 (polymorphism)과의 연관성을 보여준다. 메커니즘이 불분명하지만, 변이체 (variant) PNPLA3-148M은 NAFLD 병변 (lesion)의 전체 스펙트럼과 관련이 있다 (Boursier and Diehl 2015). 유전적 변이체를 발현하는 비만 히스패닉 어린이 및 인간 PNPLA3-148M을 발현하는 마우스에서의 연구는 NAFLD의 발달에 대해 고지방식이 (high fat diet)보다는 고탄수화물 섭취에 의존한다는 것을 암시한다 (Davis, Le et al. 2010, Boursier and Diehl 2015, Smagris, BasuRay et al. 2015). 최근의 증거는 PNPLA3가 유비퀴틴화 (ubiquitinylation)를 수반하는 메커니즘에 의해 제거되지만, PNPLA3-148M은 저항성으로 인해 지질 방울 (lipid droplet)에 변이체 단백질이 축적된다는 것을 나타낸다 (BasuRay, Smagris et al. 2017). 마우스 연구 (Smagris, BasuRay et al. 2015)에 기초하여, 2개의 WT 대립유전자 (alleles)를 갖는 개체에서 PNPLA3의 증가 또는 감소는 지방증 (steatosis)에 거의 영향을 미치지 않는 반면, PNPLA3-148M의 증가는 지방증을 악화시킬 것이다. GH가 야생형 (wild-type) PNPLA3-WT의 발현을 증가시키기 때문에 (Zhao, Cowley et al. 2011), GH 요법은 PNPLA3-148M 이종접합체 (heterozygotes)의 치료에 효과적인 것으로 입증될 것이다.
- [0022] **간의 지방증 (steatosis)에서 인슐린 및 성장 호르몬의 역할**
- [0023] 비만 및 제 2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 관련이 있다. 저항성은 주로 골격근, 및 간에서 글루코오스 신생합성을 억제하는 인슐린의 능력에서 매개된다. 간 글루코오스 신생합성의 억제는 지방 조직으로부터의 유리 지방산의 감소에 의존한다 (Bergman and Iyer 2017). 따라서, 저항성은 골격근 및 지방 조직에서 순전히 간외성 (extrahepatic)이지만, 간은 지방생성 (lipogenesis)을 자극하기 위해 인슐린에 대한 이의 감수성을 유지한다-이것은 "선택적 인슐린 저항성"이라고 불려져 왔다 (Titchenell, Quinn et al. 2016).
- [0024] 당뇨병의 치료는 한편으로는 고혈당증 (hyperglycemia)을 조절 및 제어하면서 동시에 간 지방생성을 증가시키지 않는 균형이다. 따라서, 외인성 (exogenous) 인슐린에 의해 또는 술폰닐우레아 (sulfonylurea) 약물과 함께 인슐린 수준의 증가는 NAFLD 치료에 관여하지 않는다. 그러나, 내인성 GLP-1의 활성을 연장시키는 GLP-1 작용제 또는 DPP4 길항제는 이들이 글루코오스에 대한 반응으로 인슐린 방출을 향상시키고, 혈당을 낮춰 간에서의 지방생성을 향상시키는 능력을 감소시키기 때문에 바람직하다. 현재 간 글루코오스 신생합성이 지방세포에 대한 인슐린의 효과에 의해 억제되어 지방분해를 억제하고 이것이 1차 인슐린 방출에 의해 조절된다는 것이 확립되었으므로, DPP4 억제제는 이 과정을 억제하기 위한 이상적인 요법이다 (Mest and Mentlein 2005).
- [0025] 비만 및 제 2형 당뇨병은 억제된 GH 분비와 관련이 있다. 인슐린 및 GH는 맥동 방식 (pulsatile fashion)으로 분비되며 둘은 엄격하게 조절된다. 예를 들어, 인슐린 분비가 증가하면 IGFBP-1이 빠르게 억제되어 유리 IGF-I가 증가하여 GH 분비를 억제하도록 피드백된다. 식사 후, 인슐린 수준은 글루코오스를 세포로 운반하는 것을 촉진하고 지방으로 에너지의 저장을 향상시키기 위해 증가한다. 간은 대사 (metabolism) 통합 (integration)의 중심이며 에너지 이용이 향상된 시간 (예: 운동 또는 굶주림 (starvation)) 동안 사용하기 위해 글리코겐 (glycogen) 및 지방을 저장한다 (Cahill 1971). 12 내지 14 시간의 굶주림 후 간으로부터의 글리코겐 저장은 고

갈되고 이어서 골격 (body)은 에너지를 위해 지방에 의존한다. 간에 저장되는 지방 외에도, 지방은 백색 지방 조직 (주로 피하 지방 (subcutaneous fat))에 또한 저장되며 필요에 따라 동원된다. 간과 지방 조직에서의 지방 침착 및 이후 이의 동원을 조절하는 데 주요한 두 가지 호르몬은 인슐린 및 GH이다. 따라서, 식사 후 시간이 지남에 따라 인슐린 수준은 감소하고 GH 수준은 증가한다. 식사 시 인슐린이 상승하고 GH가 억제된다. 인슐린 및 GH의 조절은 복잡하지만, 이 두 호르몬은 위장관 (gastrointestinal tract)에서 생산된 두 개의 다른 호르몬인, 인슐린의 경우 GLP-1 및 GH의 경우 그렐린 (ghrelin)에 의해 조정된다. GLP-1 및 그렐린은 유사한 (analogous) 방식으로 작용하여 인슐린 및 GH 펄스 (pulse)의 정상 진폭 (amplitude)을 각각 증진시킨다. 인슐린 및 GH가 적절한 시간에, 일반적으로 역수 (reciprocal)의 방식으로, 즉 인슐린 수준이 높을 때 GH가 억제되는 방식으로 분비되는 것이 중요하다.

[0026] 이부타모렌의 매일 경구 투여에 의한 내인성 GH의 정상 프로파일의 복원 (Restoration)

[0027] 내인성 GH는 뇌하수체 전엽 (anterior pituitary gland)에 의해 하루 종일 펄스로 방출되기 때문에, 단순히 재조합 GH (rhGH)를 주사하는 것은 GH 방출의 생리학적 프로파일을 복원시키지 못한다. GH 결핍 개체 (subject)에서 저용량의 GH를 투여하면 인슐린 감수성이 개선되지만, 높은 수준의 GH는 인슐린 저항성을 생성시키고; 그러므로, 적절한 치료 용량을 선택하는 것은 어렵다. 내인성 GH 방출은 조절 피드백 메커니즘의 대상이지만, 외인성 rhGH를 투여하는 것은 GH 음성 피드백 경로를 우회한다. 반대로, GH-분비촉진제 이부타모렌의 투여는 내인성 GH의 맥동성 방출의 진폭을 향상시키고 GH 맥동성에 대한 이부타모렌의 자극 효과가 IGF-1에 의해 매개되는 자연적 억제 피드백을 받기 때문에 GH를 정상화한다; 그러므로, GH/IGF-1 축 (axis)의 과자극 (hyperstimulation)이 회피된다 (Smith, Van der Ploeg et al. 1997). 이부타모렌은 정상적인 GH 생리를 보조함 (recapitulating)으로써 NAFLD의 치료/예방에서 인슐린 감수성을 증가시키는 데 이상적인 것으로 추종된다.

[0028] NAFLD를 GLP-1 유사체 또는 DPP4 억제제로 치료하는 것의 한계

[0029] GLP-1 수용체 작용제, 또는 GLP-1을 분해하는 효소 DPP4의 억제제는 췌장 β-세포의 글루코오스 감수성을 향상시킨다. 글루코오스에 반응하여 맥동성 인슐린 방출의 진폭이 증진되지만, 인슐린 감수성이 개선된다는 일반적인 합의는 없다 (Tominaga, Ikezawa et al. 1996, Ahren, Larsson et al. 1997). NAFLD의 중요한 일 양상은 이의 인슐린 저항성과의 연관이므로, GLP-1 경로만을 표적화하는 것이 충분한 치료적 이점을 가질 가능성은 낮다; 실제로, 이것은 임상 연구에서 보고된 결과에 의해 뒷받침된다. 예를 들어, 메트포르민 및/또는 솔포닐우레아 제제에 대한 제 2 형 당뇨병 환자는 GLP-1 수용체 작용제 리라글루티드 (liraglutide) 및/또는 DPP4 억제제 시타글립틴 (sitagliptin) (야누비아™)으로 12 주 치료를 위해 배정되었으나; 치료는 간 지방증도 섬유증도 감소시키지 않았다 (Smits, Tonneijck et al. 2016). NAFLD 환자 50 명을 대상으로 한 24 주 간의 연구에서 시타글립틴은 간 지방 감소에 있어서 위약 (placebo)보다 더 나은 것이 없다는 결론을 내렸다 (Cui, Philo et al. 2016). 시타글립틴으로 24 주 동안 치료된 12 개체에 대한 다른 연구는 섬유증의 개선을 나타내지 않았다 (Joy, McKenzie et al. 2017). 본 발명자들은 NAFLD를 치료하기 위해 GLP-1 경로만을 표적으로 제한한다면 NAFLD와 관련된 인슐린 저항성을 적절히 완화시키지 못한다고 제안한다.

[0030] 이부타모렌 및 야누비아의 조합을 이용한 NAFLD의 제안된 치료

[0031] NAFLD의 이상적인 치료는 결핍된 GH 분비를 복원시켜 담즙산 분비 및 간 지질 대사를 복원시키고 적절하게 정해진 시간에 인슐린 분비를 향상시킬 것이다. 본 발명자들은, 이것이 예를 들어 그렐린을 모방하는 이부타모렌, 및 일반적으로 GLP-1을 분해하는 DPP4를 억제함으로써 내인성 GLP-1을 향상시키는 야누비아™와 함께, 이부타모렌 및 야누비아™의 조합으로 달성될 수 있다고 생각한다. 이부타모렌은 그렐린이 경구 활성이 아닌 것 외에도, 췌장 β-세포로부터의 인슐린 방출을 억제하기 때문에 그렐린에 비해 뚜렷한 이점이 있다. 이와 대조적으로, 이부타모렌은 글루코오스 자극된 인슐린 분비를 억제하지 않는다; 따라서, 이부타모렌은 인슐린 방출에 대한 GLP-1의 자극 효과를 부정하지 않는다. 따라서, 이부타모렌 및 야누비아™와 같은 DPP4 억제제의 조합을 함유하는 알약은 NAFLD를 치료/예방하는 데 필요한 특성을 가질 것이다.

[0032] 동물 연구는 GH가 간 지방 대사의 중요한 조절인자임을 입증한다. 내장 지방 (visceral fat) 및 간에서의 지방 축적은 노화에 따라 증가하는데, 이는 노인이 GH 결핍 젊은 성인에서 발견되는 것과 유사한 GH 수준을 갖도록 사춘기 중반부터 7-10 년마다 50 %까지 GH 분비가 점진적으로 감소하는 것과 관련된다. GH 결핍 성인은 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및 지방간염의 발생률이 증가한다. GH 대체 요법 (replacement therapy)은 이 과정을 반전시킨다. 이부타모렌과 같은 GH 분비촉진제가 맥동성 GH 분비를 복원시키고 내장 지방을 낮추는 것으로 생각되고; 이는 내인성 GH 분비가 내장 지방의 양 및 간 지방 축적 (NAFLD)과 음의 상관 관계를 가지며 저용량 GH가 이 과정을 반전시킨다는 관찰에 기초한다. HIV 지방이영양증 (lipodystrophy)은 증가된 내장 지방 축적 및 지방

간염과 관련이 있다. 이는 초생리학적 (supraphysiological) rhGH 주사 및 테사모렐린 (tesamorelin) (지속 작용 (long acting) GHRH 유사체)으로 치료되어 왔다. 이부타모렌은 비만 개체에서 GH 분비를 향상시키고, 혈청 IGF-1을 증가시키며, 체지방량 (lean body mass)을 증가시키는 것으로 입증되었기 때문에, 이 가설이 뒷받침된다. 이부타모렌은 NAFLD 및 NASH로 인한 지방간염의 치료로 제안된다. 인슐린 감수성을 개선시키는 다양한 제제와의 조합은 이부타모렌에 의해 유도되어 향상된 GH 분비의 경증 당뇨병 발 (diabetogenic) 작용을 경감시키기 위해 제안된다.

[0033] 비타민 E

[0034] 산화 스트레스는 NASH의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 암시되어 왔다. 비타민 E는 자유 라디칼 제거제 (free radical scavenger)로 잘 알려져 있으며 NASH의 치료를 위해 처방되어 왔다. 1 년 동안 비타민 E 치료는 식이 중재 (dietary intervention)에 불응성 (refractory)인 성인 NASH 환자에서 혈청 트랜스아미나제 (serum transaminase) 활성 및 TGF-β₁을 감소시켰다. 비알코올성 지방간염을 갖는 비당뇨 환자의 치료를 위한 피오글리타존 대 비타민 E 대 위약 (pioglitazone versus vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: PIVENS) 임상시험에서, 비타민 E (800 mg/일)는 당뇨병 및 간경변 (cirrhosis) 없이 성인 NASH에서 NASH 조직학 (histology)의 개선에 있어서 위약보다 우수하였다.

[0035] 5 가지 연구의 무작위 효과 모델 분석에 따르면, 비타민 E는 대조군과 비교하여 혈청 간담즙 효소 (serum hepatobiliary enzymes), 간 지방증, 염증 및 간세포 풍선변형 (hepatocellular ballooning)을 유의하게 감소시켰다. 그러나, 이들 연구에서 섬유증 개선은 확인되지 않았다.

[0036] 일본에서, 2 년 초과 동안 장기 비타민 E 치료 (300 mg/일)는 NASH 환자, 특히 혈청 트랜스아미나제 활성 및 인슐린 저항성이 개선될 수 있는 환자에서 간 섬유증을 개선시킬 수 있다. 이러한 결과는 비타민 E가 투여되는 경우조차도 대사 인자가 조절되어야 함을 시사한다.

[0037] 비타민 E는 현재 PIVENS 임상시험에 기초하여 당뇨병이 없는 생검 입증된 (biopsy-proven) NASH 환자에게만 권장되지만, 당뇨병 상태에 관계없이 조직학적 개선과 관련이 있다. 그러나, NASH 치료를 위한 비타민 E에 관한 주요 관심사는 장기간 또는 고용량 사용 시 독성의 잠재성이었다. 여러 가지 상충되는 결과가 존재하지만, 비타민 E 치료는 모든 원인으로 인한 사망률 (all-cause mortality), 전립선 암 (SELECT 임상시험) 및 출혈성 뇌졸중 (hemorrhagic stroke)을 증가시킬 수 있다. NASH에 비타민 E를 투여할 때, 이 제제의 저용량 (800 mg 대신 300-400 mg/일) 치료를 고려해야 한다.

[0038] 본 발명의 특정 구체예

[0039] 일 양상에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS)를 투여하는 단계를 포함하는, 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료하는 신규한 방법을 제공한다.

[0040] 다른 일 양상에서, 상기 신규한 방법은 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 글루카곤-유사 펩티드 (GLP-1) 수용체 작용제, 티아졸리딘디온, 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제, 메트포르민 및 비타민 E로부터 선택된 치료학적으로 유효한 양의 제 2 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0041] 환자는 어린이 또는 성인의 인간 환자를 지칭한다.

[0042] 다른 일 양상에서, 질환은 NAFLD이다.

[0043] 다른 일 양상에서, 질환은 NASH이다.

[0044] 다른 일 양상에서, GHS는 이부타모렌 (이부타모렌 메실레이트)이다.

[0045] 다른 일 양상에서, 10-50 mg의 이부타모렌이, 예를 들어 매일 1 회 투여된다. 일 구체예에서, 25-50 mg의 이부타모렌은 매일 1 회 투여된다. 투여되는 이부타모렌의 양의 다른 예는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 및 50 mg을 포함한다. 다른 일 양상에서, 이부타모렌은 경구로 투여된다.

[0046] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 DPP4 길항제이다.

[0047] 다른 일 양상에서, DPP4 길항제는 하기로부터 선택된다:

- [0048] 시타글립틴 (sitagliptin) (상표명 야누비아[®] (Januvia[®]), 전형적으로 25-100 mg/일의 용량으로 경구);
- [0049] 빌다글립틴 (vildagliptin) (상표명 살부스[®] (Salvus[®]), 전형적으로 1 일 2 회 50 mg의 용량으로 경구);
- [0050] 삭사글립틴 (saxagliptin) (상표명 온글리자[®] (Onglyza[®]), 전형적으로 2.5 또는 5 mg/일의 용량으로 경구);
- [0051] 리나글립틴 (linagliptin) (상표명 트라젠타[®] (Tradjenta[®]), 전형적으로 5 mg/일의 용량으로 경구); 및
- [0052] 알로글립틴 (alogliptin) (상표명 네시나[®] (Nesina[®]), 전형적으로 6.25, 12.5 및 25 mg/일의 용량으로 경구).
- [0053] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 GLP-1 수용체 작용제이다.
- [0054] 다른 일 양상에서, GLP-1 수용체 작용제는 하기로부터 선택된다:
- [0055] 엑세나티드 (exenatide) (상표명 바이에타[®] (Byetta[®]) 및 바이두레온[®] (Bydureon[®]), 전형적으로 1 주일에 1 회 2 mg 용량으로 주사);
- [0056] 리라글루티드 (liraglutide) (상표명 빅토자[®] (Victoza[®]) 및 삭센다[®] (Saxenda[®]), 전형적으로 1.2 mg/일의 용량으로 주사);
- [0057] 렉시세나티드 (lixisenatide) (상표명 애들릭신[®] (Adylinx[®]), 전형적으로 20 µg/일의 용량으로 주사);
- [0058] 알비글루티드 (albiglutide) (상표명 탄제움[®] (Tanzeum[®]), 전형적으로 1 주일에 1 회 30 mg의 용량으로 주사);
- [0059] 둘라글루티드 (dulaglutide) (상표명 트루리시티[®] (Trulicity[®]), 전형적으로 1 주일에 1 회 0.75 내지 1.5 mg의 용량으로 주사); 및
- [0060] 세마글루티드 (semaglutide) (상표명 오젠펙[®] (Ozempic[®]), 전형적으로 1 주일에 1 회 0.5 내지 1 mg의 용량으로 주사).
- [0061] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 티아졸리딘디온 (TZD)이다. 티아졸리딘디온 (글리타존 (glitazone)이라고도 함)은 혈당저하 (hypoglycemic) 작용을 하는 약물 (예: 항고혈당 (antihyperglycemic) 및/또는 항당뇨병 (antidiabetic))의 부류이다.
- [0062] 다른 일 양상에서, TZD는 하기로부터 선택된다:
- [0063] 피오글리타존 (pioglitazone) (상표명 액토스[®] (Actos[®]), 전형적으로 15 mg, 30 mg 또는 45 mg/일의 용량으로 경구); 및
- [0064] 로시글리타존 (rosiglitazone) (상표명 아반디아[®] (Avandia[®]), 전형적으로 4 mg (1 회 용량으로 2 mg + 2 mg 또는 4 mg) 또는 8 mg/일의 용량으로 경구).
- [0065] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제이다.
- [0066] 다른 일 양상에서, SGLT2 길항제는 하기로부터 선택된다:
- [0067] 엠파글리플로진 (empagliflozin) (상표명 자디앙[®] (Jardiance[®]), 메트포르민과 병용하여 단독으로 투여되는지 여부에 따라 전형적으로 5, 10 또는 12.5 mg/일의 용량으로 경구); 및
- [0068] 다파글리플로진 (dapagliflozin) (상표명 포시가[®] (Farxiga[®]), 메트포르민과 병용하여 단독으로 투여되는지 여부에 따라, 전형적으로 2.5, 5 또는 10 mg/일의 용량으로 경구).
- [0069] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 메트포르민이다. 메트포르민은 500, 850 및 1000 mg의 즉시 방출 정제, 및 500, 750 및 1000 mg의 지연 방출 정제를 포함하여 다양한 용량으로 이용가능하다. 메트포르민은 전형적으로 경구로 1500, 2000, 2500 내지 2550 mg/일로 투여된다.
- [0070] 다른 일 양상에서, 치료하는 방법에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 하기로부터 선택된다:

- [0071] (i.) 시타글립틴;
- [0072] (ii.) 빌다글립틴;
- [0073] (iii.) 삭사글립틴;
- [0074] (iv.) 리나글립틴;
- [0075] (v.) 알로글립틴;
- [0076] (vi.) 피오글리타존;
- [0077] (vii.) 로시글리타존;
- [0078] (viii.) 엠파글리플로진;
- [0079] (ix.) 다파글리플로진; 및
- [0080] (x.) 메트포르민.
- [0081] 다른 일 양상에서, 치료하는 방법에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 시타글립틴이다.
- [0082] 다른 일 양상에서, 치료하는 방법에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 피오글리타존이다.
- [0083] 다른 일 양상에서, 치료하는 방법에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 메트포르민이다.
- [0084] 다른 일 양상에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 하기를 투여하는 단계를 포함하는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염 (NASH)을 치료하는 신규한 방법을 제공한다:
- [0085] (i.) 치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS);
- [0086] (ii.) 치료학적으로 유효한 양의 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 글루카곤 유사 펩티드 (GLP-1) 수용체 작용제, 티아졸리딘디온 및 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제로부터 선택된 제 2 약물; 및
- [0087] (iii.) 치료학적으로 유효한 양의 제 3 약물, 메트포르민.
- [0088] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 티아졸리딘디온 및 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제로부터 선택된다.
- [0089] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제이다.
- [0090] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 티아졸리딘디온이다.
- [0091] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제이다.
- [0092] 다른 일 양상에서, 치료하는 방법에서, GHS는 이부타모렌이고, 제 2 약물은 시타글립틴이고, 제 3 약물은 메트포르민이다.
- [0093] 다른 일 양상에서, 치료하는 방법에서, GHS는 이부타모렌이고, 제 2 약물은 피오글리타존이고, 제 3 약물은 메트포르민이다.
- [0094] 제 1 (즉, GHS) 및 제 2 약물 (또는 제 1, 제 2 및 제 3 약물)의 투여 시점은 이들의 독립적인 투여 (dosage) 치료법 (regimen)에 의존한다. 투여 시점의 예는 하기를 포함한다:
- [0095] (i.) 동시 투약 (dosing), 단일 제제. 이는 약물 (둘 또는 셋)을 단일 제제 (예를 들어, 경구 투여)로 공동-제제화한 다음 상기 단일 제제를 투여함으로써 달성될 수 있다.
- [0096] (ii.) 동시 투약, 다른 제제. 이는 약물을 대략적으로 동시에 독립적으로 투여 (예를 들어, 상이한 경구 투여, 경구/주사 투여 또는 주사 투여)함으로써 달성될 수 있다.
- [0097] (iii.) 동시 투약 + 추가 투약. 겹치는 시점으로 투여되는 약물의 경우 (예를 들어, 아침에, 그러나 저녁에는 오직 하나), 치료법 (i.) 또는 (ii.) 중 하나를 사용한 다음 약물의 추가 투약을 할 수 있다.
- [0098] (iv.) 비동시 (Non-simultaneous) 투여. 상이한 시점으로 투여되는 약물의 경우 (예를 들어, 매일 경구 투여 vs. 매주 주사), 약물은 이들의 개별 프로토콜에 따라 투여될 수 있다.
- [0099] 본 발명의 잠재적 이익 중 하나는 제 1 및 제 2 (또는 제 1, 제 2 및 제 3) 약물을 동시에 투여할 수 있다는 점

재성이다. 예를 들어, 제 2 (또는 제 2 및 제 3) 약물을 경구로 투여할 수 있는 경우, 제 1 및 제 2 (또는 제 2 및 제 3) 약물을 단일 경구 제형 (예를 들어, 알약, 정제, 캡슐, 산제, 액체 현탁제 (liquid suspension) 등)으로 제제화될 수 있다.

- [0100] 다른 일 양상에서, 본 발명은 NAFLD 및/또는 NASH를 치료하는 데 유용한, 하기를 포함하는 신규한 약물 조성물을 제공한다:
- [0101] (i.) 치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS);
- [0102] (ii.) 치료학적으로 유효한 양의 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 티아졸리딘디온, 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제 및 메트포르민으로부터 선택된 제 2 약물; 및
- [0103] (iii.) 약학적으로 허용가능한 담체.
- [0104] 다른 일 양상에서, 조성물은 경구 또는 비경구 (parenterally)로 투여 가능하다.
- [0105] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 DPP4 길항제이다.
- [0106] 다른 일 양상에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 시타글립틴이다.
- [0107] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 티아졸리딘디온이다.
- [0108] 다른 일 양상에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 피오글리타존이다.
- [0109] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 SGLT2 길항제이다.
- [0110] 다른 일 양상에서, 제 2 약물은 메트포르민이다.
- [0111] 다른 일 양상에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 메트포르민이다.
- [0112] 다른 일 양상에서, 본 발명은 NAFLD 및/또는 NASH를 치료하는데 유용한, 하기를 포함하는 신규한 삼중 (triple) 약물 조성물을 제공한다:
- [0113] (i.) 치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS); 및
- [0114] (ii.) 치료학적으로 유효한 양의 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 티아졸리딘디온 및 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제로부터 선택된 제 2 약물;
- [0115] (iii.) 치료학적으로 유효한 양의 제 3 약물, 메트포르민;
- [0116] (iv.) 약학적으로 허용가능한 담체.
- [0117] 다른 일 양상에서, 삼중 약물 조성물은 경구 또는 비경구로 투여 가능하다.
- [0118] 다른 일 양상에서, 삼중 조합에서, 제 2 약물은 DPP4 길항제이다.
- [0119] 다른 일 양상에서, 삼중 조합에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 시타글립틴이다.
- [0120] 다른 일 양상에서, 삼중 조합에서, 제 2 약물은 티아졸리딘디온이다.
- [0121] 다른 일 양상에서, 삼중 조합에서, GHS는 이부타모렌이고 제 2 약물은 피오글리타존이다.
- [0122] 다른 일 양상에서, 삼중 조합에서, 제 2 약물은 SGLT2 길항제이다.
- [0123] 다른 일 양상에서, 본 발명은 하기를 포함하는 신규한 패키징 (packaging) 키트를 제공한다:
- [0124] (i.) 치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS) 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 하나 이상의 제 1 구획 (compartment);
- [0125] (ii.) 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 티아졸리딘디온, 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제 및 메트포르민으로부터 선택된 치료학적으로 유효한 양의 제 2 약물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 하나 이상의 제 2 구획.
- [0126] 다른 일 양상에서, 본 발명은 하기를 포함하는 신규 패키징 키트를 제공한다:
- [0127] (i.) 치료학적으로 유효한 양의 성장 호르몬 분비촉진제 (GHS) 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 하나 이상의 제 1 구획;

- [0128] (ii.) 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP4) 길항제, 티아졸리딘디온 및 소듐 글루코오스 수송 단백질 2 (SGLT2) 길항제로부터 선택된 치료학적으로 유효한 양의 제 2 약물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 하나 이상의 제 2 구획;
- [0129] (iii.) 치료학적으로 유효한 양의 제 3 약물인 메트포르민 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 하나 이상의 제 3 구획.
- [0130] 다른 일 양상에서, 본 발명은 본원에 언급된 적응증 (indication) 치료용 의약 (medicament)의 제조를 위한 제 1 및 제 2 약물의 용도를 제공한다.
- [0131] 다른 일 양상에서, 본 발명은 본원에 언급된 적응증 치료용 의약의 제조를 위한 제 1, 제 2 및 제 3 약물의 용도를 제공한다.
- [0132] 다른 일 양상에서, 본 발명은 본원에 언급된 적응증의 치료에 사용하기 위한 제 1 및 제 2 약물을 포함하는 신규한 조성물을 제공한다.
- [0133] 다른 일 양상에서, 본 발명은 본원에 언급된 적응증의 치료에 사용하기 위한 제 1, 제 2 및 제 3 약물을 포함하는 신규한 조성물을 제공한다.
- [0134] 본원에 언급된 승인된 약물의 대부분은 특정한 약학적 염을 갖는다 (예를 들어, 이부타모렌은 메실레이트인 이부타모렌 메실레이트). 승인된 염은 상기 참조된 것이지만, 다른 약학적으로 허용가능한 염은 현재 청구된 발명의 일부인 것으로 간주된다.
- [0135] 본 발명은 이의 사상 또는 본질적인 속성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 본 발명의 양상의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 구체예는 추가의 구체예를 설명하기 위해 임의의 다른 구체예 또는 구체예들과 연관되어 취해질 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 구체예들의 각각의 개별 요소는 그 자신의 독립적인 구체예로서 개별적으로 취해지도록 의도된다고 이해해야 한다. 게다가, 구체예의 임의의 요소는 추가적인 구체예를 설명하기 위해 임의의 구체예로부터 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되는 것을 의미한다.
- [0136] **정의**
- [0137] "치료하는 (Treating)" 또는 "치료 (treatment)"는 포유동물 (mammal)에서 질환 상태의 치료를 포함하고, (a) 포유동물, 특히 이러한 포유동물이 아직 질환을 가지는 것으로 진단되지는 않았지만, 질환 상태에 취약할 때 포유동물에서 질환 상태가 발생하는 것을 방지하고, (b) 질환 상태를 억제하는 것 (예: 질환 상태를 멈추는 것 (arresting)); 및/또는 (c) 질환 상태를 완화시키는 것 (예: 바람직한 종료점 (endpoint)에 도달할 때까지 질환 상태의 회귀를 유발하는 것을 포함한다. 치료는 또한 질환의 증상의 완화 (예: 통증 또는 불편 (discomfort)을 줄임)를 포함하며, 이러한 완화는 질환에 직접적으로 영향을 미치거나 또는 미치지 않을 수 있다 (예: 원인 (cause), 전염 (transmission), 발현 (expression) 등).
- [0138] "약학적으로 허용가능한 염 (Pharmaceutically acceptable salt)"은 모 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 생성함으로써 변형된, 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 이에 제한되지는 않지만 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산 염; 카복시산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어 비독성 (non-toxic) 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4 급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염은 이에 제한되지는 않지만 1,2-에탄디술폰산 (1, 2-ethanedisulfonic), 2-아세톡시벤조산 (2-acetoxybenzoic), 2-히드록시에탄술폰산 (2-hydroxyethanesulfonic), 아세트산 (acetic), 아스코르브산 (ascorbic), 벤젠술폰산 (benzenesulfonic), 벤조산 (benzoic), 중탄산 (bicarbonic), 탄산 (carbonic), 시트르산 (citric), 에데트산 (edetic), 에탄디술폰산 (ethane disulfonic), 에탄술폰산 (ethane sulfonic), 푸마르산 (fumaric), 글루코헵토산 (glucoheptonic), 글루콘산 (gluconic), 글루탐산 (glutamic), 글리콜산 (glycolic), 글리콜아릴아닐산 (glycollyarsanilic), 헥실레조르신산 (hexylresorcinic), 히드로마믹산 (hydrabamic), 브롬화수소산 (hydrobromic), 염화수소산 (hydrochloric), 히드로이오디드 (hydroiodide), 히드록시말레산 (hydroxymaleic), 히드록시나프토산 (hydroxynaphthoic), 이세티온산 (isethionic), 젖산 (lactic), 락토바이오티산 (lactobionic), 라우릴술폰산 (lauryl sulfonic), 말레산 (maleic), 말산 (malic), 만델릭 (mandelic), 메탄술폰산 (methanesulfonic), 나프실산 (napsylic), 질산 (nitric), 옥살산 (oxalic), 파모산 (pamoic), 판토텐산 (pantothenic), 페닐아세트산 (phenylacetic), 인산 (phosphoric), 폴리갈락투론산 (polygalacturonic), 프로

피온산 (propionic), 살리실산 (salicylic), 스테아르산 (stearic), 서브아세트산 (subacetic), 숙신산 (succinic), 술폰산 (sulfamic), 술폰산 (sulfanilic), 황산 (sulfuric), 탄닌산 (tannic), 타르타르산 (tartaric) 및 톨루엔술폰산 (toluenesulfonic)으로부터 선택된 무기 및 유기산으로부터 유래된 것을 포함한다.

[0139] 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 (stoichiometric) 양의 적절한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중에서 반응시켜 제조될 수 있으며; 일반적으로, 에테르, 에틸아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질 (non-aqueous media)이 유용하다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445에서 찾아볼 수 있으며, 이의 개시 내용은 본원에 참조로 통합된다.

[0140] "치료학적으로 유효한 양 (Therapeutically effective amount)"은 본 발명의 화합물의 양을 포함하며, 이는 비만, 당뇨병, 이상지질혈증 (dyslipidemias), 심혈관 장애 (cardiovascular disorders), 염증성 장애, 간 장애, 암 및 이의 조합 또는 동반질환 (comorbidity) 또는 본원에 열거된 다른 적응증을 치료하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여할 때 효과적이다. "치료학적으로 유효한 양"은 또한 바람직한 적응증을 치료하는 데 효과적인 청구된 화합물의 조합의 양을 포함한다. 화합물의 조합은 시너지 (synergistic) 조합일 수 있다. 예를 들어, Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55에 기재된 바와 같은 시너지 작용 (synergy)은 조합하여 투여될 때 화합물의 효과가 단일 제제로서 단독으로 투여될 때 화합물의 부가적인 (additive) 효과보다 클 때 발생한다. 일반적으로, 시너지 효과는 화합물의 차선 (sub-optimal) 또는 저용량에서 가장 명확하게 입증된다. 시너지 작용은 개별 성분과 비교하여 더 낮은 세포 독성, 증가된 효과, 또는 조합의 일부 다른 유리한 효과에 관한 것일 수 있다.

[0141] 본 발명에서, 본 발명의 화합물 (들)은 임의의 편리한 방식 (예를 들어, 장내 (enterally) 또는 비경구 (parenterally))으로 투여될 수 있다. 투여 방법의 예는 경구 및 경피 (transdermally)를 포함한다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물의 투여 경로가 상당히 다양할 수 있음을 인지하고 있다. 다른 경구 투여 이외에, 지속 (sustained) 및/또는 변형 (modified) 방출 조성물이 선호될 수 있다. 다른 허용가능한 경로는 주사 (예: 정맥내 (intravenous), 근육내 (intramuscular), 피하 (subcutaneous) 및 복강내 (intraperitoneal)); 피하 임플란트 (subdermal implant); 및 협측 (buccal), 설하 (sublingual), 국소 (topical), 직장 (rectal), 질 (vaginal) 및 비강내 (intranasal) 투여를 포함할 수 있다. 생침식성 (Bioerodible), 비생분해성 (non-bioerodible), 생분해성 (biodegradable) 및 비생분해성 (non-biodegradable) 투여 시스템도 사용될 수 있다. 경구 제제의 예는 정제, 코팅된 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 (emulsions), 산제 (powders), 과립 (granules) 및 현탁제 (suspensions)를 포함한다.

[0142] 정제 형태의 고체 조성물이 제조되는 경우, 활성 성분 (들)은 약학적 비히클과 혼합될 수 있으며, 이의 예는 실리카 (silica), 전분 (starch), 락토오스 (lactose), 마그네슘 스테아레이트 (magnesium stearate) 및 탈크 (talc)를 포함한다. 정제는 선택적으로 수크로오스 또는 다른 적절한 물질로 코팅될 수 있거나, 이들은 지속되거나 지연된 (delayed) 활성을 갖도록 및 소정량의 활성 성분을 연속적으로 방출하도록 처리될 수 있다. 캡슐은 예를 들어 활성 성분 (들)을 희석제와 혼합하고 생성된 혼합물을 연질 또는 2 조각의 경질 캡슐에 혼입함으로써 수득될 수 있다. 예로써, 시럽 (syrup) 또는 엘릭서 (elixir)는 감미료 (sweetener)와 함께 활성 성분 (들)을 함유할 수 있으며, 이는 일반적으로 칼로리가 없고, 방부성 (antiseptic) (예: 메틸파라벤 (methylparaben) 및/또는 프로필파라벤 (propylparaben))이며, 향미제 (flavoring) 및 적절한 색을 함유한다. 예를 들어, 수분산성 (Water-dispersible) 산제 또는 과립은 분산화제 (dispersants) 또는 습윤제 (wetting agents) 또는 폴리비닐 피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone)과 같은 현탁화제 (suspending agents)뿐만 아니라 감미료 또는 맛교정제 (taste corrector)와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 직장 투여는 직장 온도에서 녹는 결합제 (binder) (예: 코코아 버터 (cocoa butter) 및/또는 폴리에틸렌 글리콜), 겔 (gel) 또는 폼 (foam)으로 제조된 좌제 (suppositorie)를 사용하여 수행될 수 있다. 비경구 투여는 약학적으로 호환되는 (compatible) 분산화제 및/또는 습윤제 (예: 프로필렌 글리콜 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하는 수성 현탁제, 등장성 식염수 용액 (isotonic saline solution) 또는 주사용 멸균 용액 (injectable sterile solution)을 사용하여 수행될 수 있다. 활성 성분 (들)은 또한 선택적으로 하나 이상의 담체 또는 첨가제와 함께 마이크로캡슐 (microcapsule) 또는 마이크로스피어 (microsphere)로서 제제화될 수 있다. 활성 성분 (들)은 또한 시클로덱스트린 (cyclodextrin), 예를 들어 α -, β -또는 γ -시클로덱스트린, 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린 및/또는 메틸- β -시클로덱스트린과의 복합체 (complex) 형태로 제공될 수 있다.

[0143] 매일 투여되는 본 발명의 화합물의 용량은 개개인마다 달라질 것이며, 어느 정도는 치료되는 질환 (예: NAFLD 또는 NASH)의 중증도 (severity)에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물의 용량은 또한 투여되는 약물 또는 약물들에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물의 투여의 예는 상기에 제공되었지만, 2 가지 또는 3 가지 약물의 조합의 시너지 효과에 기초하여 달라질 수 있다.

[0144] 화합물은 일정 기간에 걸쳐 단일 용량으로 또는 다수의 소량으로 투여될 수 있다. 화합물이 투여되는 시간의 길이는 개별적으로 다양하고 바람직한 결과가 달성 (즉, 체지방 감소 또는 체지방 증가 방지)될 때까지 계속될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0145] 본 개시는 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 본 개시를 본원에 기재된 특정 절차로 범위 또는 사상에서 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 실시예는 특정 구체예를 예시하기 위해 제공되며, 이에 의해 본 개시의 범위에 대한 어떠한 제한도 의도되지 않음을 이해해야 한다. 추가로, 본 개시의 사상 및/또는 첨부된 청구 범위의 범주를 벗어나지 않고, 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 스스로 제안할 수 있는 다양한 다른 구체예, 변형 및 그 등가물에 의존할 수 있음을 이해해야 한다.

[0146] 실시예

[0147] 실시예 1

[0148] 본 발명의 경구 조성물의 실시예를 본 표에 제공한다 (활성 성분만 표시).

Ex. No.	이부타모렌 (mg)	시타글립틴 (mg)	피오글리타존 (mg)	메트포르민 (mg)
1	25	50	-	-
2	25	-	15	-
3	25	-	-	500
4	25	50	-	500
5	25	-	15	500
6	25	50	15	500

[0149]

[0150] 실시예 2

[0151] 본 발명의 경구 조성물의 추가적인 실시예를 본 표에 제공한다 (활성 성분만 표시):

이부타모렌	10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg
피옥글리타존 티아졸리딘디온의 예	30 mg, 45 mg
메트포르민	850 mg, 1000 mg, 1500 mg
시타글립틴 디펩티달-4 (DPP4) 길항제의 예	50 mg, 100 mg, 200 mg
경구 세마글루티드 (Semaglutide oral) GLP-1 작용제의 예	3 mg, 7 mg, 14 mg
비타민 E	300 mg, 400 mg, 800 mg

[0152]

[0153] **실시예 3**

[0154]

성장 호르몬은 뇌하수체에서 생성되는 호르몬으로 대사 및 성장을 조절하도록 돕는다. 비만 개체는 평균적으로 비만이 없는 개체보다 성장 호르몬이 적게 분비된다. 성장 호르몬이 간에서 지방의 양을 줄이는 데 도움이 될 수 있고 간에서 염증을 줄일 수 있음을 시사하는 데이터가 있으며, 이 두 가지 모두 NAFLD를 갖는 개체에게 도움이 될 것이다. 본 제안 연구의 목적은 성장 호르몬 분비촉진제인 이부타모렌 (이부타모렌 메실레이트로도 알려짐)으로 치료하면 NAFLD를 갖는 비만 개체에서 간 지방을 감소시키고 간 염증 및 상처 (scarring)를 개선시킬 수 있는지 여부를 조사하는 것이다.

병태 또는 질환	중재/치료	임상 단계
비알코올성 지방간 질환 비만 비만, 복부 간 지방 (Liver Fat) 지방간	약물: 이부타모렌 약물: 동일한 위약	2 상

[0155]

[0156] 연구 유형: 중재 (임상 시험)

[0157] 예상 등록: 76 명

[0158] 할당: 무작위 (Randomized)

[0159] 중재 모델: 병렬 할당 (Parallel Assignment)

[0160] 중재 모델 설명: 처음 12 개월 동안 무작위, 이중 맹검 (double-blind), 위약 대조 단계, 그런 다음 6 개월 동안 오픈 라벨 단계 (open-label phase)가 이어지며 이 기간 동안 모든 참가자 (participant)는 활성 약물 (ibutamoren)을 받음.

[0161] 마스킹 (Masking): 4 (참가자, 의료 제공자 (Care Provider), 조사자 (Investigator), 평가변수 평가자 (Outcomes Assessor))

[0162] 1 차 목적: 치료

[0163] 공식 제목: 비알코올성 지방간 질환 및 관련 심혈관 위험을 개선하기 위한 성장 호르몬 분비촉진제 (Growth Hormone Secretagogue to Improve Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Associated Cardiovascular Risk)

[0164] 군 (arm) 및 중재

군	중재/치료
실험군: 이부타모렌 (LUM-201) 25 mg 정제 [Lumos Pharma]	약물: 이부타모렌 이부타모렌 25 mg 경구(po) 매일 다른 명칭: 이부타모렌; LUM-210, Oratrope™
위약 비교군 (Placebo Comparator): 위약 매일 경구로 제공되는 동일한 위약	약물: 동일한 위약 위약 정제 매일

[0165]

[0166] 결과 측정 (Outcome Measures)

[0167] 1 차 (Primary) 결과 측정:

[0168] - 간 지방 함량 [기간 프레임 (Time Frame): 기저선에서 12 개월까지의 변화]

[0169] - 수소 자기 공명 분광법 (hydrogen-magnetic resonance spectroscopy)으로 측정된 간 지방 함량

[0170] 2 차 결과 측정:

[0171] - NAFLD 활동 점수 [기간 프레임: 기저선에서 12 개월까지 변화]

[0172] - 간 생검으로부터 NAFLD 활동 점수 (NAS, 0 내지 8 점)

[0173] - 식후 (Post-prandial) 간 드 노보 (de novo) 지방생성 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0174] - 안정적 동위원소 (stable isotope) 방법으로 측정된 간 드 노보 지방생성

[0175] - 관상동맥 플라크 용량 (Coronary plaque volume) [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0176] 석회화 (calcified) 및 비석회화 플라크의 부피는 관상 컴퓨터 단층 촬영 혈관 조영술 (coronary computed tomography angiography: CCTA)에 의해 결정됨

[0177] - 비-고밀도 지단백질 (Non-high density lipoprotein: Non-HDL) 콜레스테롤 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0178] - C-반응성 단백질 (C-reactive protein) [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0179] - 섬유증 점수 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0180] - 간 생검으로부터 섬유증 점수

[0181] 자격 기준 (Eligibility Criteria)

[0182] 연구에 자격이 있는 연령: 18 세 내지 70 세 (성인, 노인)

[0183] 연구에 자격이 있는 성별: 모두

[0184] 건강한 지원자 수용 (Accepts Healthy Volunteer): 아니오

[0185] 기준

[0186] 포함 기준 (Inclusion Criteria):

[0187] - 남녀 18 내지 70 세

- [0188] - 체질량 지수 (Body mass index: BMI) ≥ 30 kg/m²
- [0189] - a) 기저 방문 후 12 개월 이내에 수행된 간 생검에서, 체중의 >10 % 감소 또는 지방간을 치료하기 위한 투약의 추가 없이, 등급 1+ 지방증, 또는 b) 수소 자기 공명 분광법 (1H-MRS)에서 간 지방 분율 ≥ 5 % 중 어느 하나를 갖는 것으로 입증된 간 지방증
- [0190] - C 형 간염 항체 및 B 형 간염 표면 항원 음성
- [0191] - 50 세 이상인 여성의 경우, 기저선 1 년 이내에 유방촬영술 (mammogram) 음성
- [0192] - 매일 비타민 E ≥ 400 국제 단위 (international unit)를 사용하는 경우, 6 개월 이상 동안 안정적인 투여
- [0193] 제외 기준 (Exclusion Criteria):
- [0194] - 평생 음주 이력 설문지 (Lifetime Drinking History Questionnaire)를 사용하여 평가 시 지난 5 년에 걸쳐 연속 3 개월 이상 동안, 여성의 경우 매일 20 g 이상 또는 남성의 경우 매일 30 g 이상 소비되는 과한 알코올 복용
- [0195] - 알려진 당뇨병의 진단, 항당뇨병제 (티아졸리딘디온 또는 메트포르민 포함) 복용, 공복 글루코오스 (fasting glucose) > 126 mg/dL 또는 헤모글로빈 A1c (HbA1c) ≥ 7 %
- [0196] - 비타민 E를 제외한 NAFLD/비알코올성 지방간염에 대한 임의의 특정 약리학적 치료의 사용
- [0197] - 알려진 간경변, Child-Pugh 점수 ≥ 7 , 생검에서 단계 4 섬유증, 또는 영상 또는 검사에서 간경변 또는 문맥 고혈압 (portal hypertension)의 임상적 증거. 개체가 스크리닝 시 간경변인 것으로 알려져 있지 않지만, 기저선에서 간 생검 결과에 기초하여 간경변인 것으로 밝혀지면, 이러한 개체는 임상 치료를 위해 간 전문의 (hepatologist)에게 의뢰될 것이며, 본 연구에 더 이상 참여하지 않을 것임.
- [0198] - 기저선 방문 전 ≤ 6 개월에 만성 전신 코르티코스테로이드 (Chronic systemic corticosteroid) 사용
- [0199] - 우르소데옥시콜산 (Actigall), 메토티렉세이트 (methotrexate), 아미오다론 (amiodarone) 또는 타목시펜 (tamoxifen)의 만성 사용
- [0200] - 알파-1 항트립신 (alpha-1 antitrypsin) 결핍, 윌슨병 (Wilson's disease), 혈색소증 (hemochromatosis) 또는 자가면역 간염 (autoimmune hepatitis)의 알려진 진단
- [0201] - 지난 1 년 동안 성장 호르몬 또는 성장 호르몬 방출 호르몬 또는 GH 분비촉진제 사용
- [0202] - 스크리닝 후 2 개월 이내에 지질 저하 또는 항고혈압 치료법의 변화
- [0203] - 헤모글로빈 < 10.0 g/dL 또는 크레아티닌 > 1.5 mg/dL
- [0204] - 활성 악성종양 (malignancy)
- [0205] - 남성의 경우, 전립선 암 병력 또는 전립선 특이 항원 (prostate specific antigen: PSA) > 5 ng/mL에 의한 전립선 악성종양의 증거
- [0206] - 참가에 금기 (contraindication)로 나타난 조사자에 의해 판단된 중증 만성 질병 (illness)
- [0207] - 뇌하수체기능저하증 (hypopituitarism) 병력, 두부 조사 (head irradiation) 또는 GH 축에 영향을 미치는 것으로 알려진 임의의 다른 병태
- [0208] - 연구 시작 전 1 년 이상 안정적으로 사용하지 않은 경우라면, 생리적 테스토스테론 (남성) 또는 에스트로겐 또는 프로게스테론 (여성) 사용
- [0209] - 맥박 조정기 (pacemaker) 또는 뇌 동맥류 클립 (cerebral aneurysm clip)의 존재와 같은 일상적인 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging: MRI) 배제 기준
- [0210] - 기저선 이전 2 년 이내에 체중 감량 수술.
- [0211] 기준 방문 전 2 년 이전의 체중 감소 수술은 활성 체중 감소 (지난 6 개월 동안 < 10 % 체중 감소)가 없는 한 허용함
- [0212] - 여성의 경우, 소변 임신 검사 (hCG) 양성, 임신 (pregnancy)을 시도하거나 모유수유 (breastfeeding)

- [0213] - 이부타모렌에 대한 알려진 과민증 (hypersensitivity)
- [0214] - 베타 차단제 (beta-blocker) 또는 니트로글리세린 (nitroglycerin) (이는 관상동맥 조영술의 일부임)에 대한 투여 금지
- [0215] - 임의의 방사선 요법의 병력, 또는 무작위 배정 전 12 개월 동안 a) 2 회 이상의 경피적 관상동맥 중재술 (percutaneous coronary intervention); b) 2 회 이상의 심근관류 연구 (myocardial perfusion studies); 3) 2 회 이상의 컴퓨터 단층 촬영 혈관 조영술 (computed tomography angiogram)을 포함하는, 중대한 방사선 노출
- [0216] - 무작위 배정 후 12 개월 동안 상기 정의된 바와 같이 중대한 방사선 노출을 수반하는 절차 또는 치료에 대한 적극적인 고려
- [0217] - 임상 시험 계획서 (protocol)에 따른 용량 일정 및 필요한 절차를 준수할 의향이 없거나 준수할 수 없음
- [0218] - 상기 언급하지 않은 다른 이유로 조사자가 연구에 부적절하다고 판단.

[0219] **실시예 4**

[0220] 본 제안된 연구의 목적은 성장 호르몬 분비촉진제인 이부타모렌 (이부타모렌 메실레이트로도 알려짐)을 제 2 활성 성분과 조합하여 치료 시 간 지방을 감소시키고 NAFLD를 갖는 비만 개체에서 간 염증 및 상처를 개선하는지 여부를 조사하는 것이다.

병태 또는 질환	중재/치료	임상 단계
비알코올성 지방간 질환	약물: 이부타모렌	2 상
비만	약물: 동일한 위약	
비만, 복부	약물: 피오글리타존	
간 지방	약물: 동일한 위약	
지방간		

[0221]

[0222] 군 및 중재

군	중재/치료
실험군: 이부타모렌 (LUM-201) 25 mg 정제 [Lumos Pharma]	약물: 이부타모렌 이부타모렌 25 mg 경구(po) 매일 다른 명칭: 이부타모렌; LUM-210, 오라트로프™
실험군: 2 개월 동안 이부타모렌 (LUM-201) 25 mg과 함께 피오글리타존 30 mg에 이어서 남은 10 개월 동안 45 mg	약물: 이부타모렌 (LUM-201)과 함께 피오글리타존 30 mg 또는 45 mg
위약 비교군: 위약 매일 경구로 제공되는 동일한 위약	약물: 동일한 위약 위약 정제 매일

[0223]

[0224] 평가변수 측정

[0225] 1 차 평가변수 측정:

[0226] - 간 지방 함량 [기간 프레임: 기저선에서 12 개월까지 변화]

[0227] - 수소 자기 공명 분광법으로 측정된 간 지방 함량

[0228] 2 차 평가변수 측정:

[0229] - NAFLD 활동 점수 [기간 프레임: 기저선에서 12 개월까지 변화]

[0230] 간 생검으로부터 NAFLD 활동 점수 (NAS, 0 내지 8 점)

[0231] - 식후 간 드 노보 지방생성 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0232] 안정적 동위원소 방법으로 측정된 간 드 노보 지방생성

[0233] 관상동맥 플라크 용량 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0234] 석회화 및 비석회화 플라크의 부피는 관상 컴퓨터 단층 촬영 혈관 조영술 (CCTA)에 의해 결정됨

[0235] - 비-고밀도 지단백질 (Non-HDL) 콜레스테롤 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0236] - C-반응성 단백질 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0237] 섬유증 점수 [기간 프레임: 기저선으로부터 12 개월까지 변화]

[0238] 간 생검으로부터 섬유증 점수

[0239] 자격 기준

[0240] 연구에 자격이 있는 연령: 18 세 내지 70 세 (성인, 노인)

[0241] 연구에 자격이 있는 성별: 모두

[0242] 건강한 지원자 수용: 아니오

[0243] 기준

[0244] 포함 기준:

[0245] - 남녀 18 내지 70 세

[0246] - 체질량 지수 (BMI) ≥ 30 kg/m²

[0247] - a) 체중의 >10 % 감소 또는 지방간을 치료하기 위한 약물의 추가 없이 기준 방문 후 12 개월 이내에 수행된

간 생검에서 등급 1+ 지방증, 또는 b) 수소 자기 공명 분광법 (1H-MRS)에서 간 지방 분율 $\geq 5\%$ 에 의해 입증된 간 지방증

- [0248] - C 형 간염 항체 및 B 형 간염 표면 항원 음성
- [0249] - 50 세 이상인 여성의 경우, 기저선 1 년 이내에 유방촬영술 음성
- [0250] 매일 비타민 E ≥ 400 국제 단위를 사용하는 경우, 6 개월 이상 동안 안정적인 용량
- [0251] 제외 기준:
- [0252] - 평생 음주 이력 설문지를 사용하여 평가 시 지난 5 년에 걸쳐 연속 3 개월 이상 동안, 여성의 경우 매일 20 g 이상 또는 남성의 경우 매일 30 g 이상 소비되는 과한 알코올 복용
- [0253] - 당뇨병의 알려진 진단, 항당뇨병제 (티아졸리디온 또는 메트포르민 포함) 복용, 공복 글루코오스 > 126 mg/dL 또는 헤모글로빈 A1c (HbA1c) $\geq 7\%$
- [0254] - 비타민 E를 제외한 NAFLD/비알코올성 지방간염에 대한 임의의 특정 약리학적 치료의 사용
- [0255] - 알려진 간경변, Child-Pugh 점수 ≥ 7 , 생검에서 단계 4 섬유증, 또는 영상 또는 검사에서 간경변 또는 문맥 고혈압의 임상적 증거.
- [0256] 개체가 스크리닝 시 간경변인 것으로 알려져 있지 않지만, 기저선에서 간 생검 결과에 기초하여 간경변인 것으로 밝혀지면, 이러한 개체는 임상 치료를 위해 간 전문의에게 의뢰될 것이며, 본 연구에 더 이상 참여하지 않을 것임.
- [0257] - 기저선 방문 전 ≤ 6 개월에 만성 전신 코르티코스테로이드 사용
- [0258] - 우르소테옥시콜산, 메토티렉세이트, 아미오다론 또는 타목시펜의 만성 사용
- [0259] - 알파-1 항트립신 결핍, 윌슨병, 혈색소증 또는 자가면역 간염의 알려진 진단
- [0260] - 지난 1 년 동안 성장 호르몬 또는 성장 호르몬 방출 호르몬 또는 GH 분비촉진제 사용
- [0261] - 스크리닝 후 2 개월 이내에 지질 저하 또는 항고혈압 치료법의 변화
- [0262] - 헤모글로빈 < 10.0 g/dL 또는 크레아티닌 > 1.5 mg/dL
- [0263] - 활성 악성종양
- [0264] - 남성의 경우, 전립선 암 병력 또는 전립선 특이 항원 (PSA) > 5 ng/mL에 의한 전립선 악성종양의 증거
- [0265] - 참가에 금기로 나타난 조사자에 의해 판단된 중증 만성 질병
- [0266] - 뇌하수체기능저하증 병력, 두부 조사 또는 GH 측에 영향을 미치는 것으로 알려진 임의의 다른 병태
- [0267] - 연구 시작 전 1 년 이상 안정적으로 사용하지 않는 한 생리적 테스토스테론 (남성) 또는 에스트로겐 또는 프로게스테론 (여성) 사용
- [0268] - 맥박 조정기 또는 뇌 동맥류 클립의 존재와 같은 일상적인 자기 공명 영상 (MRI) 배제 기준
- [0269] - 기저선 이전 2 년 이내에 체중 감량 수술.
- [0270] 기준 방문 전 2 년 이전의 체중 감소 수술은 활성 체중 감소 (지난 6 개월 동안 $< 10\%$ 체중 감소)가 없는 한 허용함
- [0271] - 여성의 경우, 소변 임신 검사 (hCG) 양성, 임신을 시도하거나 모유수유
- [0272] - 강한 CYP3A4 억제제, 예를 들어 케토코나졸 (ketoconazole), 일부 프로테아제 억제제 (예: 리토나비르 (Ritonavir))인 임의의 약물 복용
- [0273] - 베타 차단제 또는 니트로글리세린 (이는 관상동맥 조영술의 일부임)에 대한 투여 금기
- [0274] - 임의의 방사선 요법의 병력, 또는 무작위 배정 전 12 개월 동안 a) 2 회 이상의 경피적 관상동맥 중재술; b) 2 회 이상의 심근관류 연구; 3) 2 회 이상의 컴퓨터 단층 촬영 혈관 조영술을 포함하는, 중대한 방사선 노출
- [0275] - 무작위 배정 후 12 개월 동안 상기 정의된 바와 같이 중대한 방사선 노출을 수반하는 절차 또는 치료에 대한

적극적인 고려

- [0276] - 임상 시험 계획서에 따른 용량 일정 및 필요한 절차를 준수할 의향이 없거나 준수할 수 없음
- [0277] - 종합적으로 데이터들에 따르면 피오글리타존 사용이 방광암 (bladder cancer)의 증가된 위험과 연관될 수 있다고 시사된다고 FDA가 경고를 하였음. 따라서, 본 임상 시험에서, 방광암 병력이 있거나 존재하는 환자는 본 연구에 포함되지 않을 것임.
- [0278] - 상기 언급하지 않은 다른 이유로 조사자가 연구에 부적절하다고 판단.
- [0279] 상기 교시에 비추어 본 발명의 많은 변형 및 변이 (variation)가 가능하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 범주 내에서, 본 발명은 본원에 구체적으로 기재된 것과 다르게 실시될 수 있음을 이해해야 한다.