



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0110731  
(43) 공개일자 2022년08월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/26 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 38/26 (2013.01)  
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7015440
- (22) 출원일자(국제) 2020년11월05일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년05월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/081087
- (87) 국제공개번호 WO 2021/089678  
국제공개일자 2021년05월14일
- (30) 우선권주장  
19207501.8 2019년11월06일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
20186623.3 2020년07월20일  
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인  
노보 노르디스크 에이/에스  
덴마크 디케이-2880 박스마에르트 노보 알레
- (72) 발명자  
프리에드리치, 사라  
덴마크 박스마에르트 2880 노보 알레  
한센, 샤롯데 크리스틴 팀  
덴마크 박스마에르트 2880 노보 알레  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 15 항

**(54) 발명의 명칭 치매에서의 GLP-1 수용체 작용제**

**(57) 요약**

본 발명은 치매의 모든 형태 및 단계에 대한 개선된 의료 요법에 관한 것으로서, 대사 증후군 환자에게 (i) GLP-1 수용체 작용제 또는 (ii) 세마글루티드를 투여하는 단계를 포함하는 요법에 관한 것이다.

(72) 발명자  
누드센, 로테 브제르  
덴마크 박스바에르트 2880 노보 알레

세체르, 안나  
덴마크 박스바에르트 2880 노보 알레

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치매의 치료를 위한 방법으로서, 상기 방법은 GLP-1 수용체 작용제 세마글루티드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 치료는 치매 발병 위험을 감소시키는, 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치매는 모든 형태 및 모든 단계의 치매인, 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치매는 경증 인지 장애 또는 알츠하이머병인, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치매는 전임상 알츠하이머병, 알츠하이머병 유형의 경증 인지 장애, 조기 발병 가족성 알츠하이머병, 및 전구 염색체 알츠하이머병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 상기 대상체에게 투여되는 유일한 약학적 활성 성분인, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는, 예컨대, 용액 또는 현탁액의 형태로, 선택적으로, 적어도 90%의 물을 포함하는 용액의 형태로, 그리고 7.0 내지 9.0 범위의 pH로 피하 투여되는, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 정제의 형태로, 예컨대 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 SNAC와 같은 N-(8-(2-히드록시벤조일)아미노)카프틸산의 적어도 30%(w/w)의 염을 포함하는 정제의 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제의 투여는 적어도 12개월 동안, 예컨대 적어도 16개월 또는 적어도 18개월 동안 세마글루티드가 투여되는 만성 치료인, 방법.

#### 청구항 11

치매의 치료를 위한 방법으로서, 상기 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 대사 증후군을 가지고, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 선택적으로 하나 이상의 치환, 결실, 첨가 및/또는 변형을 포함하는 GLP-1(7-37)(서열번호 1)을 포함하는, 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 증후군은 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후인, 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어, 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 10개의 아미노산을 포함하는, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 리라글루티드 또는 세마글루티드인, 방법.

**청구항 15**

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 치매의 모든 형태 및 단계의 치료에 사용하기 위한 GLP-1 수용체 작용제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 현재, 치매를 적극적으로 예방하거나 치매로의 진행을 늦추기 위한 치료 방법은 없으며, 지난 20년 이내에 치매 치료제로 승인된 새로운 약리학적 요법은 없다. 세계보건기구(WHO)에 따르면, 전 세계적으로 약 5천만 명이 치매를 앓고 있으며, 이 숫자는 2050년까지 3배로 증가할 것으로 예측되고, 알츠하이머병은 가장 흔한 형태의 치매이며, 60 내지 70%의 사례에 기인할 수 있다. 아밀로이드-β의 생성을 감소시키거나 제거를 향상시키는 데 중점을 둔 최근의 성공적이지 못한 임상시험을 포함하여, 치매의 질병 과정을 예방, 지연 또는 변형시키는 임의의 의학적 치료를 식별하기 위한 집중적인 노력은 지금까지 실패하였다. 따라서, 치매 환자를 위한 개선된 약리학 적 요법이 요구된다. 이는 GLP-1 수용체 작용제가 인간에서 치매에 영향을 미치는지의 여부를 결정하는 중요한 미응답 질문이다.

**발명의 내용**

[0003] 본 발명은 GLP-1 수용체 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 치매에 대한 개선된 의료 요법에 관한 것이다.

[0004] 일부 구현예에서, 본 방법은 치매의 치료를 위한 방법에 관한 것으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 전술한 대상체는 대사 증후군을 가지고, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 선택적으로 하나 이상의 치환, 결실, 첨가 및/또는 변형을 포함하는 GLP-1(7-37)(서열번호 1)을 포함한다.

[0005] 일부 구현예에서, 본 발명은 치매의 치료를 위한 방법으로서, 전술한 방법은 세마글루티드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

[0006] 도 1은 통합 RCT에서, 위약과 비교하여 GLP-1 수용체 작용제를 사용한 치매까지의 시간을 나타낸다; 통합 RCT에서, GLP-1 수용체 작용제에 무작위 배정된 15명의 환자(1000 환자-년당 0.66) 및 위약에 무작위 배정된 32명의 환자(1000 환자-년당 1.41)에서 치매가 발생했다. GLP-1RA = GLP-1 수용체 작용제.

도 2는 전국 코호트에서 GLP-1 수용체 작용제 및 다른 2차 당뇨병 치료제에 대한 노출 기간이 1년 증가할 때마다의 치매에 대한 위험 비율을 나타낸다. 각 치료제에 대한 노출에 대해 수행된 콕스(Cox) 비례 위험 회귀 모델. 추정치는 노출 기간의 1년 증가에 대한 위험 비율을 나타낸다. 뇌졸중, 심근경색, 고혈압, 교육 수준 및 당뇨병 기간의 병력에 대해 모델을 조정하였다. 성별, 연령 및 달력 날짜를 일치화시켜 포함시켰다.

도 3은 전국 코호트에서의 하위군에 따른 GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출 기간이 1년 증가할 때마다의 치매에 대한 위험 비율을 나타낸다. 다양한 하위군에서의 GLP-1에 대한 노출에 대해 수행된 콕스 비례 위험 회귀 모델. 추정치는 노출 기간의 1년 증가에 대한 위험 비율을 나타낸다. 뇌졸중, 심근경색, 고혈압, 교육 수준 및 당뇨병 기간의 병력에 대해 모델을 조정하였다. 성별, 연령 및 달력 날짜를 일치화시켜 포함시켰다.

도 4는 전국 코호트에 사용된 연구 설계를 나타낸다. \* 첫 번째 이차 당뇨병 치료 = 메트포르민을 포함하지 않는 첫 번째 당뇨병 치료, 적격 = 당뇨병 환자 코호트에 적합, 사례 날짜 = 치매가 없는 10명의 대조군에 대한 각 사례의 일치화를 통한 치매 진단 날짜, 누적 당뇨병 치료 기간이 평가되는 사례 날짜 전 5년의 노출 허용 범위.

도 5a는 GLP-1 수용체 작용제 및 다른 2차 당뇨병 치료제에 대한 노출 기간이 1년 증가할 때마다의 치매에 대한 위험 비율을 나타낸다. 사례 날짜 이전 마지막 2년을 제외한 전국 코호트의 치료. 각 치료제에 대한 노출에 대해 수행된 콕스(Cox) 비례 위험 회귀 모델. 추정치는 노출 기간의 1년 증가에 대한 위험 비율을 나타낸다. 뇌졸중, 심근경색, 고혈압, 교육 수준 및 당뇨병 기간의 병력에 대해 모델을 조정하였다. 성별, 연령 및 달력 날짜를 일치화시켜 포함시켰다.

도 5b는 전국 코호트에서 GLP-1 수용체 작용제 및 다른 2차 당뇨병 치료제에 대한 노출 기간이 1년 증가할 때마다의 치매에 대한 위험 비율을 나타내며, 여기에서 당뇨병 기간은 "메트포르민 또는 2차 당뇨병 치료를 사용한 첫 번째 치료 이후 경과 시간"으로 정의된다. 각 치료제에 대한 노출에 대해 수행된 콕스(Cox) 비례 위험 회귀 모델. 추정치는 노출 기간의 1년 증가에 대한 위험 비율을 나타낸다. 뇌졸중, 심근경색, 고혈압, 교육 수준 및 당뇨병 기간의 병력에 대해 모델을 조정하였다. 성별, 연령 및 달력 날짜를 일치화시켜 포함시켰다.

도 6a는 전국 코호트에서 치매의 진단 이전 3, 5, 및 10년 전에 평가된, GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출 기간이 1년 증가할 때마다의 치매에 대한 위험 비율을 나타낸다. \* 일차 분석. GLP-1 수용체 작용제 노출에 대해 수행되고 치매 전 3, 5 및 10년 노출 기간 동안 평가된 콕스 비례 위험 회귀 모델. 추정치는 노출 기간의 1년 증가에 대한 위험 비율을 나타낸다. 뇌졸중, 심근경색, 고혈압, 교육 수준 및 당뇨병 기간의 병력에 대해 모델을 조정하였다. 성별, 연령 및 달력 날짜를 일치화시켜 포함시켰다.

도 6b는 연령, 성별 및 달력 날짜를 일치화시켜 조정된 전국 코호트에서 GLP-1 수용체 작용제 노출에 대한 노출 기간이 1년 증가할 때마다의 치매에 대한 위험 비율을 나타낸다. GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출에 대해 수행된 콕스 비례 위험 회귀 모델. 추정치는 노출 기간의 1년 증가에 대한 위험 비율을 나타낸다. 모델은 성별, 연령 및 달력 날짜를 일치화시켜 조정되었다.

도 6c는 전국 코호트에서의 GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출 기간이 1년 증가할 때마다의 경쟁 사망 위험에 대한 위험 비율을 나타낸다. GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출에 대해 수행된 콕스 비례 위험 회귀 모델. 추정치는 노출 기간의 1년 증가에 대한 위험 비율을 나타낸다. 뇌졸중, 심근경색, 고혈압, 교육 수준 및 당뇨병 기간의 병력에 대해 모델을 조정하였다. 성별, 연령 및 달력 날짜를 일치화시켜 포함시켰다.

도 7은 비히클과 비교하여 세마글루티드를 투여한 SAMP8 마우스의 Y-미로 변화 거동에 대한 효과를 나타낸다.

도 8 및 도 9는 비히클과 비교하여 세마글루티드의 투여 후 단계별 수동 회피 시험에서 측정된 SAMP8 마우스의 장기 기억 개선을 나타내며, 단계별 대기 시간(도 8) 및 탈출 대기 시간(도 9)을 나타낸다.

도 10은 설치류 알츠하이머병의 비유전적 모델인, 지질다당류(LPS)-유도 신경염증에서의 해마의 미세아교세포 염증성 마커 Iba1에 대한 세마글루티드의 효과를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0007] 본 발명자들은 놀랍게도 글루카곤-유사 펩티드 1(GLP-1) 수용체 작용제의 투여가 대사 증후군이 있는 대상체에서 치매의 위험을 감소시켰다는 것을 발견하였다. 또한, 본 발명자들은 놀랍게도 세마글루티드가 동물 모델에서 치매를 개선시켰다는 것을 발견하였다.

[0008] 일부 구현에 있어서, 본 발명은 치매의 치료를 위한 방법에 관한 것으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 대사 증후군을 갖는다. 일부 구현에 있어서, 본 발명은 치매의 치료를 위한 방법에 관한 것으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 징후를 갖는다. 일부 구현에 있어서, 본 발명은 치매의 치료를

위한 방법으로서, 전술한 방법은 세마글루티드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0009]

일부 구현예에서, 본 발명은 치매의 발병 위험을 감소시키기 위한 방법에 관한 것으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 대사 증후군을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 치매의 발병 위험을 감소시키기 위한 방법에 관한 것으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 징후를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 치매의 발병 위험을 감소시키기 위한 방법으로서, 전술한 방법은 세마글루티드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0010]

치매는 다른 정도의 증증도로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어 "치매"는 치매 질환 연속체의 모든 형태 및 단계를 지칭한다. 일부 구현예에서, 치매는 ICD-11에 정의된 징후의 군으로부터 선택된다: 알츠하이머병으로 인한 치매; 조기 발병을 동반한 알츠하이머병으로 인한 치매; 상염색체 우성 알츠하이머병 치매, 프리세닐린 1 돌연변이; 상염색체 우성 알츠하이머병 치매, 프리세닐린 2 돌연변이; 상염색체 우성 알츠하이머병 치매, 아밀로이드 전구체 단백질 돌연변이; 후기 발병을 동반한 알츠하이머병으로 인한 치매; 뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머병 치매, 혼합유형; 다른 비혈관성 병인을 동반한 알츠하이머병 치매, 혼합 유형; 비-기억상실 알츠하이머병 치매 아형; 비-기억상실 알츠하이머병 치매, 대수변형 변이형; 비-기억상실 알츠하이머병, 원발성 진행성 실어증을 동반한 대소변형; 비-기억상실 알츠하이머병 치매, 시공간 변이형; 비-기억상실 알츠하이머병, 후피질 위축을 동반한 시공간 변이형; 비 기억상실 알츠하이머병 치매, 전두엽 변이형; 정신병을 동반한 알츠하이머병 치매; 우울증을 동반한 알츠하이머병 치매; 뇌혈관 질환으로 인한 치매; 혈관성 치매 출혈성 아형; 혈관성 치매 허혈성 아형; 다발성 경색 치매; 단일 전략 경색 치매; 피질하 혈관성 뇌병증으로 인한 치매; 저산소성 뇌병증으로 인한 치매; 유전적 원인으로 인한 치매; 중추신경계 혈관염으로 인한 치매; 고혈압성 뇌병증으로 인한 치매; 뇌내 고혈압 출혈로 인한 치매; 대뇌 아밀로이드 혈관병증으로 인한 치매; 루이소체(Lewy body)병으로 인한 치매; 전두측두엽 치매; 전두측두엽 치매, 행동 변이형; 전두측두엽 치매, 언어 변이형; 전두측두엽 치매, 비유창성 또는 문법 변이형; 전두측두엽 치매, 의미 변이형; 전두측두엽 치매, 대소 변이형; 운동 신경 질환을 동반한 전두측두엽 치매; 뼈의 파제트(Paget)병을 동반한 가족성 붕괴체 근병증을 동반한 전두측두엽 치매; 유전적 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; C9orf72 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; MAPT 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; VCP 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; GRN 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; CHMP2B 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; FUS 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; TARDBP 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; 기타 또는 새로운 돌연변이로 인한 전두측두엽 치매; 약물을 포함한 항정신성 물질로 인한 치매; 알코올 사용으로 인한 치매; 진정제, 수면제 또는 항불안제의 사용으로 인한 치매; 환각 후 지각 장애; 휘발성 흡입제의 사용으로 인한 치매; 방사선 치료 후 치매; 일산화탄소 중독으로 인한 치매; 약물 중독으로 인한 치매; 망간 독성으로 인한 치매 또는 파킨슨(Parkinson)병; 달리 분류된 질병으로 인한 치매특정 중추신경계 퇴행성 질환으로 인한 치매; 파킨슨병으로 인한 치매; 헌팅턴(Huntington)병으로 인한 치매; 피질기저 변성으로 인한 치매; 진행성 핵상 마비로 인한 치매; 신경섬유 붕괴체 질환으로 인한 치매; 진행성 피질하교세포증으로 인한 치매; 다계통 위축으로 인한 치매; 척수소뇌 운동실조로 인한 치매; 뇌의 철분 축적을 동반한 신경변성으로 인한 치매; 백혈이영양증으로 인한 치매; 괄(Guam)의 파킨슨병-치매 콤플렉스로 인한 치매; 특정 감염성 질환으로 인한 치매; 인간 면역 결핍 바이러스로 인한 치매; 신경매독으로 인한 치매; 헤르페스 뇌염으로 인한 치매; 트리파노소마증으로 인한 치매; 신경낭포증으로 인한 치매; 라임(Lyme)병으로 인한 치매; 휘플(Whipple)병으로 인한 치매; 진행성 다초점 백질뇌병증으로 인한 치매; 특정 원발성 퇴행성 치매; 신경원섬유영감성 치매; 가족성 다계통 타우병증; 아지로필성 결정립 질환; 중추 신경계의 특정 명시된 장애로 인한 치매; 다발성 경화증으로 인한 치매; 프리온병으로 인한 치매; 산발성 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob)병으로 인한 치매; 변이형 크로이츠펠트-야콥병으로 인한 치매; 가족성 크로이츠펠트-야콥병으로 인한 치매; 의인성 크로이츠펠트-야콥병으로 인한 치매; 치명적인 산발성 불면증으로 인한 치매; 치명적인 가족성 불면증으로 인한 치매; 게르스트만-스타우슬러-샤인커(Gerstmann-Straussler-Sheinker) 증후군으로 인한 치매; 쿠루(Kuru)로 인한 치매; 급성 탈수소성 뇌척수염으로 인한 치매; 아급성 경화성 범뇌염으로 인한 치매; 하시모토(Hashimoto) 뇌병증으로 인한 치매; 부신생물성 뇌염으로 인한 치매; 자가면역 뇌염으로 인한 치매; 원발성 중추신경계 신생물로 인한 치매; 전이성 뇌종양으로 인한 치매; 간질로 인한 치매; 정상 압력 수두증으로 인한 치매; 뇌와 관련된 대사 장애로 인한 치매; 머리 부상으로 인한 치매; 만성 경막하 혈종으로 인한 치매; 폐쇄성 수두증으로 인한 치매; 중금속 및 기타 독소에 대한 노출로 인한 치매; 영양 결핍으로 인한 치매; 티아민 결핍으로 인한 치매; 비타민 B12 결핍으로 인한 치매; 엽산 결핍으로 인한 치매; 비타민 E 결핍으로 인한 치매; 철분 결핍으로 인한 치매; 다른 영양 결핍으로 인한 치매; 펠라그라로 인한 치매; 대사 이상으로 인한 치매; 고칼슘혈증으로

인한 치매; 후천성 갑상선 기능 저하증으로 인한 치매; 윌슨(Wilson)병으로 인한 치매; 투석으로 인한 치매; 간부전으로 인한 치매; 신부전으로 인한 치매; 염색체 이상으로 인한 치매; 다운 증후군으로 인한 치매; 취약 X 증후군으로 인한 치매; 류마티스 질환으로 인한 치매; 결절성 다발동맥염으로 인한 치매; 전신성 홍반성 루푸스로 인한 치매; 베체트(Behcet)병으로 인한 치매; 특정 원인으로 인한 치매; 치매의 행동 또는 심리적 장애; 치매의 정신병적 증상; 치매의 기분 증상; 치매의 불안 증상; 치매의 무관심 증상; 치매의 동요 또는 공격성 증상; 치매의 억제; 치매에서의 방향 증상; 말기 치매; 퇴행성 치매; 노인성 정신병적 정신 장애; 편집성 치매; 달리 명시되지 않은 초로성 치매; 노인성 치매; 및 노년 치매. 일부 구현예에서, 치매는 경증 인지 장애, 알츠하이머병, 혼합성 치매, 혈관성 치매, 루이소체를 동반한 치매, 전두측두엽 치매, 초로성 치매, 및 노인성 치매로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 치매는 경증 인지 장애 또는 경증 치매를 동반하는 알츠하이머의 연속체이다. 일부 구현예에서, 치매는 알츠하이머병 유형의 경증 인지 장애와 같은 경증 인지 장애이다. 일부 구현예에서, 치매는 전임상 알츠하이머병, 알츠하이머 유형의 경증 인지 장애, 조기 발병 가족성 알츠하이머병, 또는 전구 증상성 알츠하이머병과 같은 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 치매는 알츠하이머병 유형의 경증 인지 장애이다. 일부 구현예에서, 치매는 혼합성 치매이다. 일부 구현예에서, 치매는 혈관성 치매이다. 일부 구현예에서, 치매는 루이소체를 동반한 치매이다. 일부 구현예에서, 치매는 전두측두엽 치매이다. 일부 구현예에서, 치매는 초로성 치매이다. 일부 구현예에서, 치매는 노인성 치매이다.

[0011] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 언급된 의학적 징후의 발생, 개선 또는 근처 치료의 위험을 예방, 지연, 감소시키는 것을 포함한다. 치료는 대증 치료 또는 질병 조절 치료일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어, 치료는 언급된 의학적 징후를 예방하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어, 치료는 용어는 언급된 의학적 징후를 지연(예를 들어, 발병 지연)시키는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어, 치료는 언급된 의학적 징후의 발생 위험을 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어, 치료는 언급된 의학적 징후를 완화시키는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어, 치료는 언급된 의학적 징후를 근치적으로 치료하는 것을 지칭한다.

[0012] **하위 모집단**

[0013] 본 발명에 따른 GLP-1 수용체 작용제가 투여될 대상체는 성인 인간(또한 성인으로도 지칭됨)과 같은 인간일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 대사 증후군을 갖는다. 본원에서 사용되는 용어, "대사 증후군"은 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후를 지칭한다. 일부 구현예에서, "대사 증후군"은 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 징후를 지칭한다. 일부 구현예에서, "대사 증후군"은 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 징후를 지칭한다. 일부 구현예에서, 대상체는 전당뇨병을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 당뇨병을 갖는다. 일부 구현예에서, 당뇨병은 제2형 당뇨병이다. 일부 구현예에서, 대상체는 비만을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 심혈관 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 비만을 갖는다. 일부 구현예에서, 비만은 적어도  $25 \text{ kg/m}^2$ , 예컨대 적어도  $27 \text{ kg/m}^2$  또는 적어도  $30 \text{ kg/m}^2$ 의 BMI이다. 일부 구현예에서, 대상체는 고혈압을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 질환은 관상 동맥 질환(예를 들어, 협심증 및 심근경색증), 뇌졸중, 심부전, 고혈압성 심장 질환, 류마티스성 심장 질환, 심근병증, 이상 심장 박동, 선천성 심장 질환, 판막 심장 질환, 심장염, 대동맥류, 말초 동맥 질환, 혈전 색전증, 및 정맥 혈전증 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 인슐린이 투여된 적이 있다.

[0014] **GLP-1 수용체 작용제**

[0015] 본원에서 사용된 용어 "GLP-1 수용체 작용제"는 인간 GLP-1 수용체를 완전히 또는 부분적으로 활성화시키는 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 사용하기 위한 GLP-1 수용체 작용제는 아실화된 GLP-1 수용체 작용제이다. GLP-1 수용체 작용제와 관련하여 사용되는 용어 "아실화된"은 지방산 또는 지방 이산(fatty diacid)과 같은 친유성 모이더티를 포함하는 적어도 하나의 치환기가 공유 부착된 GLP-1 수용체 작용제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 치환기는 지방산 또는 지방 이산을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 용어인 GLP-1 수용체 작용제뿐만 아니라 특이적 GLP-1 수용체 작용제 또한 이의 염 형태를 포함한다.

[0016] 이는, GLP-1 수용체에 결합하여, 당업계에 알려진 것과 같은 인슐린 분비 작용 또는 다른 생물학적 효과를 초래하는 신호 전달 경로를 개시하는 화합물, 즉 GLP-1 수용체 작용제의 능력을 지칭하는 "GLP-1 활성"을 GLP-1 수용체 작용제가 디스플레이해야 한다는 것이다. 일부 구현예에서, "GLP-1 수용체 작용제"는 일정 친화도 상수( $K_D$ )로 GLP-1 수용체에 결합하거나, 당업계에 알려진 방법(예를 들어, WO 98/08871 참조)에 의해 측정했을 때 1

$\mu\text{M}$  미만, 예를 들어, 100 nM 미만의 효능( $\text{EC}_{50}$ )으로 수용체를 활성화하고 인슐린 분비 활성을 나타내며, 여기에서 인슐린 분비 활성은 당업자에게 알려진 생체 내 또는 시험관 내 검정에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, GLP-1 수용체 작용제는 (예를 들어, 정맥 내 당 내성 시험(IVGTT)을 사용해 수득된) 혈당이 증가된 동물에게 투여될 수 있다. 당업자는 예를 들어 동물 종에 따라 IVGTT에 적절한 혈당 투여량 및 적절한 혈액 샘플링 방법을 결정할 수 있고, 시간 경과에 따른 혈장 인슐린 농도를 측정할 수 있다. 적절한 검정 방법은 예컨대 WO2015/155151에 기술되어 있다.

[0017] 반치 유효 농도( $\text{EC}_{50}$ )는, 투여량 반응 곡선을 참조하여 베이스라인과 최대 값의 절반에 해당하는 반응을 유도하는 농도를 일반적으로 지칭한다.  $\text{EC}_{50}$ 은 화합물의 효능의 척도로서 사용되며, 화합물의 최대 효과의 50%가 관찰되는 농도를 나타낸다. 본원에 기술된 치환기를 포함하는 GLP-1 수용체 작용제의 알부민 결합 효과로 인해, 검정 방법에 인간 혈청 알부민이 포함하는지 여부에 주의를 기울이는 것이 중요하다.

[0018] GLP-1 수용체 작용제의 시험관 내 효능은 인간 혈청 알부민(HSA) 없이  $\text{EC}_{50}$ 이 결정된 WO2015/155151의 실시예 29에 기술된 바와 같이 결정될 수 있다.  $\text{EC}_{50}$  값이 낮을수록 효능은 보나 양호하다. 일부 구현예에서, (HSA 없는 경우) 결정된 효능( $\text{EC}_{50}$ )은 5 내지 1,000 pM, 예컨대 10 내지 750 pM, 10 내지 500 pM 또는 10 내지 200 pM이다. 일부 구현예에서, (HSA 없는 경우의)  $\text{EC}_{50}$ 은 최대 500 pM, 예컨대 최대 300 pM, 예컨대 최대 200 pM이다. 일부 구현예에서, (HSA 없는 경우의)  $\text{EC}_{50}$ 은 인간 GLP-1(7-37)과 유사하다. 일부 구현예에서, (HSA 없는 경우의)  $\text{EC}_{50}$ 은 최대 50 pM이다. 추가의 이러한 구현예에서,  $\text{EC}_{50}$ 은 최대 40 pM, 예컨대 최대 30 pM, 예컨대 최대 20 pM, 예컨대 최대 10 pM이다. 일부 구현예에서,  $\text{EC}_{50}$ 은 약 10 pM이다.

[0019] 추가적으로 또는 대안적으로, 알부민에 대한 GLP-1 수용체 작용제의 결합은 HSA가 포함된 WO2015/155151의 실시예 29의 시험관 내 효능 검정을 사용해 측정할 수 있다. 혈청 알부민의 존재 하에 시험관 내 효능, 즉  $\text{EC}_{50}$  값의 증가는 혈청 알부민에 대한 친화도를 반영한다. 일부 구현예에서, (1% HSA 포함 시) 결정된 효능( $\text{EC}_{50}$ )은 5 내지 1,000 pM, 예컨대 100 내지 750 pM, 200 내지 500 pM 또는 100 내지 400 pM이다. 일부 구현예에서, (1% HSA 포함 시)  $\text{EC}_{50}$ 은 최대 750 pM, 예컨대 최대 500 pM, 예컨대 최대 400 pM, 예컨대 최대 300 pM 또는 예컨대 최대 250 pM이다.

[0020] 원하는 경우, 알려진 GLP-1 수용체 작용제와 관련된 배수 변화는  $\text{EC}_{50}$ (시험 화합물)/ $\text{EC}_{50}$ (알려진 화합물)로서 계산될 수 있고, 이 비율이 예컨대 0.5 내지 1.5, 또는 0.8 내지 1.2인 경우, 효능은 동등한 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 효능, 즉  $\text{EC}_{50}$ (HSA 없음)은 리라글루티드의 효능과 동등하다. 일부 구현예에서, 효능, 즉  $\text{EC}_{50}$ (HSA 없음)은 세마글루티드의 효능과 동등하다. 일부 구현예에서, 효능, 즉  $\text{EC}_{50}$ (1% HSA 포함)은 리라글루티드의 효능과 동등하다. 일부 구현예에서, 효능, 즉  $\text{EC}_{50}$ (1% HSA 포함)은 세마글루티드의 효능과 동등하다.

[0021] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 하나 이상의 치환, 결실, 첨가 및/또는 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 변형은 공유 부착된 치환기이다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 인간 GLP-1(GLP-1(7-37)) 또는 이의 변이체인 펩티드를 포함한다. 인간 GLP-1(또한, 본원에서 "GLP-1(7-37)"로 지칭됨)은 서열 HAEGFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG(서열번호 1)를 갖는다. 일부 구현예에서, 용어 "변이체"는 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 첨가 및/또는 변형을 포함하는 화합물을 지칭한다. 아미노산 잔기의 이러한 첨가 또는 결실은 펩티드의 N-말단에서 및/또는 펩티드의 C-말단에서 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제를 기술하기 위한 간단한 명명법이 사용되는데, 예를 들어, [Aib8] GLP-1(7-37)은 위치 8에서 자연 발생 Ala가 Aib로 치환된 GLP-1(7-37) 수용체 작용제의 유사체를 지칭한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 12개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 10개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 9개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 8개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 7개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하

여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 6개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 5개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 4개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 3개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 2개의 아미노산을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, GLP-1은 L-아미노산만을 포함한다.

[0022] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 GLP-1(7-37)의 전체 길이에 걸쳐 GLP-1(7-37)과 적어도 60%, 65%, 70%, 80% 또는 90%의 서열 동일성을 나타낸다. 2개의 화합물 간의 서열 동일성 결정을 위한 방법의 예로서, 2개의 펩티드인 [Aib8]GLP-1(7-37) 및 GLP-1(7-37)이 정렬된다. GLP-1(7-37)에 대한 [Aib8]GLP-1(7-37)의 서열 동일성은 정렬된 동일 잔기의 수에서 상이한 잔기의 수를 제하고 이를 GLP-1(7-37) 내 잔기의 총 수로 나누어서 계산한다. 따라서, 전술한 예에서, 서열 동일성은 (31-1)/31이다.

[0023] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제의 C-말단은 아미드이다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 GLP-1(7-37) 또는 GLP-1(7-36)아미드이다.

[0024] GLP-1 수용체 작용제의 효과를 연장시키기 위해, GLP-1 수용체 작용제는 연장된 반감기를 갖는 것이 바람직하다. 반감기는 당업계에서 알려진 방법에 의해 적절한 모델에서, 예컨대 W02012/140117에 기술된 바와 같이 수컷 스프래그 다울리 랫트 또는 미니피그에서 결정될 수 있다. 랫트에서의 반감기는 전술한 문헌의 실시예 39에서와 같이 결정될 수 있고, 미니피그에서의 반감기는 전술한 문헌의 실시예 37에서와 같이 결정될 수 있다.

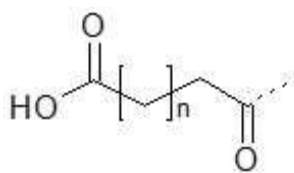
[0025] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 GLP-1 수용체 작용제는 랫트에서 2시간이 넘는 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 GLP-1 수용체 작용제는 랫트에서 4시간이 넘는 (예컨대, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 또는 15시간이 넘는) 반감기를 갖는다.

[0026] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 GLP-1 수용체 작용제는 미니피그에서 24시간이 넘는 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 GLP-1 수용체 작용제는 미니피그에서 30시간이 넘는 (예컨대 36시간, 42시간, 48시간, 54시간, 또는 60시간이 넘는) 반감기를 갖는다.

[0027] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 최대 12,000 Da, 예컨대 최대 7,500 Da, 예컨대 최대 5,000 Da의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 최대 10,000 g/mol, 예컨대 최대 8,000 g/mol, 예컨대 최대 6,000 g/mol의 물 질량을 갖는다.

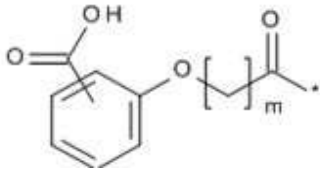
[0028] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 펩티드에 공유 부착된 1개 또는 2개의 치환기를 포함하며, 여기에서 전술한 치환기는 친유성 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, 치환기는 지방산 또는 지방 이산을 포함한다. 일부 구현예에서, 치환기는 C16, C18 또는 C20 지방산을 포함한다. 일부 구현예에서, 치환기는 C16, C18 또는 C20 지방이산을 포함한다.

[0029] 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (X)를 포함하며,



[0030] 화학식 (X), 식 중 n은 적어도 13, 예컨대 n은 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (X)을 포함하며, 식 중 n은 13 내지 19 범위, 예컨대 13 내지 17 범위이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (X)를 포함하며, 식 중 n은 13, 15 또는 17이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (X)를 포함하며, 식 중 n은 13이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (X)를 포함하며, 식 중 n은 15이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (X)를 포함하며, 식 중 n은 17이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (XIa)를 포함하며,

[0031] HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-\* 화학식(XIa), 식 중 m은 6 내지 14 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (XIb)를 포함하며,



[0032] 화학식 (XIb), 여기에서 카복시기는 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)기의 위치 2, 3 또는 4에 있고, 식 중 m은 8 내지 11 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (XIa) 또는 화학식 (XIb)를 포함하며, 식 중 m은 6 내지 14 범위, 예컨대 8 내지 11 범위이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (XIa) 또는 화학식 (XIb)를 포함하며, 식 중 m은 8, 10 또는 12이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (XIa) 또는 화학식 (XIb)를 포함하며, 식 중 m은 9이다. 일부 구현예에서, 치환기는 화학식 (XIa) 또는 화학식 (XIb)를 포함하며, 식 중 m은 11이다.

[0033] 일부 구현예에서, 치환기는 GLP-1 수용체 작용제에서의 전술한 치환기와 펩티드 사이의 부착 지점에 대해 전술한 치환기에서의 근위에 위치한 링커(스페이서로도 지칭됨)를 포함한다. 일부 구현예에서, 치환기는 전술한 GLP-1 수용체 작용제에서의 전술한 치환기와 펩티드 사이의 부착 지점에 대해 전술한 치환기에서의 근위에 위치한 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 치환기는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥타논산(OEG), 예컨대 2개의 OEG를 포함한다. 하나 이상의 OEG는 링커일 수 있다.

[0034] 일부 구현예에서, 치환기는 [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데칸오일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸]이다. 일부 구현예에서, 치환기는 [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데칸오일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸]이다. 일부 구현예에서, 치환기는 [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-({트랜스-4-[(19-카복시노나데칸오일아미노)메틸]시클로헥산카보닐}아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸]이다. 일부 구현예에서, 치환기는 {2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노}에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸]이다. 일부 구현예에서, 치환기는 {2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노}에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)-아세틸]이다. 일부 구현예에서, 치환기는 [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]-부탄오일]아미노]에톡시}에톡시]아세틸]아미노]에톡시}에톡시]아세틸]이다.

[0035] 일부 구현예에서, 치환기는 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 알부민을 포함한다. 일부 구현예에서, 치환기는 Fc 도메인 또는 변형된 IgG4 Fc 도메인과 같은 면역글로불린 도메인 또는 단편을 포함한다.

[0036] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 리라글루티드, 세마글루티드, 화합물 A, 및 화합물 B로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 리라글루티드이다. 리라글루티드는 GLP-1 수용체 작용제 Arg34,Lys26-(N-엡실론-(감마-L-글루타미드(N-알파-헥사데카노일)))-GLP-1(7-37)이다. 리라글루티드는 W098/08871의 실시예 37에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루티드이다. 세마글루티드는 GLP-1 수용체 작용제 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데칸오일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이다. 세마글루타이드는 W02006/097537의 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 화합물 A이고, 이는 W02011/080103의 실시예 2에 나타난 바와 같은 디아실화된 [Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)이며, N<sup>ε26</sup>-[2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노}에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸], N<sup>ε37</sup>-[2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부티릴아미노}에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸]-[Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>37</sup>]GLP-1(7-37)-펩티드로 명명된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 화합물 B이고, 이는 W02012/140117의 실시예 31에 나타난 바와 같은 디아실화된 [Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Glu30,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-펩티드-Glu-Gly이며, N<sup>ε27</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]부탄오일]아미노]에톡시}에톡시]아세틸]아미노]에톡시}에톡시]-아세틸], N<sup>ε36</sup>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-카복시-4-[10-(4-카복시페녹시)데칸오일아미노]-부탄오일]아미노]에톡시}에톡시]아세틸]아미노]에톡시}에톡시]아세틸]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27, Glu30,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-펩티드-Glu-Gly로 명명된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 둘라글루티드 또는 알비글루티드이다.

[0037] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 아마이드 또는 에스테르의 형태를 포

함한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 상대 이온을 포함한다.

[0038] **약학적 조성물**

[0039] GLP-1 수용체 작용제는 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 액체 또는 고형분 형태일 수 있다.

[0040] **비경구 투여**

[0041] 약학적 조성물은 0.1 mg/ml 내지 100 mg/ml의 농도로 GLP-1 수용체 작용제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 0.01 내지 50 mg/ml, 또는 0.01 내지 20 mg/ml, 또는 0.01 내지 10 mg/ml의 GLP-1 수용체 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 0.1 내지 20 mg/ml의 GLP-1 수용체 작용제를 포함한다.

[0042] 본원에 기술된 약학적 조성물은, 예를 들어 완충제, 보존제, 등장성 제제, 킬레이트제, 안정화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 완충제, 등장제, 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 것과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 다양한 부형제를 갖는 약학적 활성 성분의 제형은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, Remington의 문헌[The Science and Practice of Pharmacy (예를 들어, 19판(1995), 및 이후 버전)] 참조). 용어 "부형제"는 활성 치료 성분(들), 예를 들어 GLP-1 수용체 작용제 이외의 임의의 성분을 광범위하게 지칭한다. 부형제는 불활성 물질, 비활성 물질, 및/또는 의약적 비활성 물질일 수 있다.

[0043] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 7.0 내지 9.5 또는 7.2 내지 9.5와 같은, 7.0 내지 10.0 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 7.0 내지 7.8 또는 7.8 내지 8.2와 같은, 7.0 내지 8.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7.4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 8.15의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 인산나트륨 완충제, 예컨대 인산이나트륨과 같은 인산염 완충제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 프로필렌 글리콜과 같은 등장제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 페놀과 같은 보존제를 포함한다.

[0044] 약학적 조성물은 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 수용액 또는 수성 현탁액과 같은 수성 조성물이다. 용어 "수성 조성물"은 적어도 50% w/w의 물을 포함하는 조성물로서 정의된다. 마찬가지로, 용어 "수용액"은 적어도 50% w/w의 물을 포함하는 용액으로서 정의되며, 용어 "수성 현탁액"은 적어도 50% w/w의 물을 포함하는 현탁액으로서 정의된다. 수성 조성물은 적어도 50% w/w의 물, 또는 적어도 60%, 70%, 80%, 또는 심지어 적어도 90% w/w의 물을 포함할 수 있다.

[0045] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 약 0.1 내지 20 mg/ml의 GLP-1 수용체 작용제, 약 2 내지 15 mM의 인산염 완충제, 약 2 내지 25 mg/ml의 프로필렌 글리콜을 포함하며, 7.0 내지 9.0 범위의 pH를 갖는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 약 0.1 내지 20 mg/ml의 GLP-1 수용체 작용제, 약 2 내지 15 mM의 인산염 완충제, 약 2 내지 25 mg/ml의 프로필렌 글리콜, 약 1 내지 18 mg/ml의 페놀을 포함하며, 7.0 내지 9.0 범위의 pH를 갖는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 세마글루티드)는 약 1.34 mg/ml의 GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 세마글루티드), 약 1.42 mM의 인산이나트륨 이수화물, 약 14.0 mg/ml의 프로필렌 글리콜, 약 5.5 mg/ml의 페놀을 포함하며, 약 7.4 pH를 갖는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 세마글루티드)는 1.34 mg/ml의 GLP-1 수용체 작용제, 1.42 mM의 인산이나트륨 이수화물, 14.0 mg/ml의 프로필렌 글리콜, 5.5 mg/ml의 페놀을 포함하며, 7.4 pH를 갖는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 리라글루티드)는 GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 3 내지 8 mg/ml), 인산이나트륨 이수화물, 프로필렌 글리콜, 페놀을 포함하며, 약 8.0 내지 8.3의 pH를 갖는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 리라글루티드)는 GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 6.0 mg/ml), 인산이나트륨 이수화물, 프로필렌 글리콜, 페놀을 포함하며, 약 8.15의 pH를 갖는 약학적 조성물의 형태로 투여된다.

[0046] **경구 투여**

[0047] 고형분 조성물은 본원에서 추가로 기술된 바와 같은 경구 경로에 의한 투여에 적합한 고형분 조성물일 수 있다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본원에 사용되는 용어, "부형제"는 활성 치료 성분(들) 또는 약학적 성분(들)(API) 이외의 임의의 성분을 광범위하게 지칭한다. 부형제는 약학적 불활성 물질, 비활성 물질 및/또는 치료적으로 또는 의약적으로 비활성인 물질일 수 있다. 부형제는 다양한 목적으로, 예를 들어, 담체, 비히클, 필터, 결합제, 윤활제, 활택제, 붕해제, 유동 조절제, 결정

화 억제제, 가용화제, 안정화제, 착색제, 향미제, 계면활성제, 유화제 또는 이들의 조합으로서 사용될 수 있고/있거나 치료적 활성 물질(들) 또는 활성 약학적 성분(들)의 투여 및/또는 흡수를 개선하는 데 사용될 수 있다. 사용된 각각의 부형제의 양은 당업계의 통상적인 범위 내에서 다양할 수 있다. 경구 투여 형태를 제형화하는 데 사용될 수 있는 기술 및 부형제는 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 제8판, Sheskey 등 편집, American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017); 및 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 제 22판, Remington and Allen 편집, Pharmaceutical Press (2013)에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 부형제는 결합제(예: 폴리비닐 피롤리돈(포비돈) 등); 필러(예: 셀룰로오스 분말; 미정질 셀룰로오스; 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 하이드록시-프로필메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유사체; 이염기 인산칼슘; 옥수수 전분; 전젤라틴화 전분 등); 윤활제 및/또는 활택제(예: 스테아르산, 스테아린산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 글리세롤 트리베헤네이트 등); 유동 조절제(예: 콜로이드성 실리카, 탈크 등); 결정화 억제제(예: 포비돈 등); 가용화제(예: 플루로닉, 포비돈 등); 산화철 적색 또는 황색, 이산화티타늄, 탈크 등과 같은 염료와 안료를 포함하는 착색제; pH 조절제(예: 구연산, 타르타르산, 푸마르산, 구연산나트륨, 이염기성 인산칼슘, 이염기 인산나트륨 등); 계면활성제; 및 유화제(예: 플루로닉, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리에톡실화 및 수소화 피마자유 등); 및 이들 부형제 및/또는 보조제(adjuvant) 중 2개 이상의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

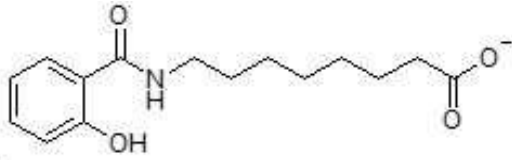
[0048] 고형분 조성물은 결합제, 예컨대, 포비돈; 전분; 셀룰로오스 및 이들의 유도체, 예컨대 미정질 셀룰로오스, 예를 들어, FMC(Philadelphia, PA)의 Avicel PH, Dow Chemical Corp.(Midland, MI)의 하이드록시프로필 셀룰로오스 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 METHOCEL; 수크로오스; 텍스트로오스; 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴을 포함할 수 있다. 결합제는 건식 결합제 및/또는 습식 과립화 결합제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 적절한 건식 결합제는, 예를 들어, Avicel PH 102 및 Avicel PH 200과 같은 셀룰로오스 분말 및 미정질 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 Avicel PH 102와 같은 Avicel을 포함한다. 습식 과립화 또는 건식 과립화에 적합한 결합제는 옥수수 전분; 폴리비닐 피롤리돈(포비돈); 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(코포비돈); 및 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 하이드록시-프로필메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체이다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 포비돈을 포함한다.

[0049] 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 락토오스, 만니톨, 에리쓰리톨, 수크로오스, 소르비톨, 인산칼슘(예를 들어, 인산수소칼슘), 미정질 셀룰로오스, 분말화된 셀룰로오스, 정제당, 압축성 당, 텍스트레이트(dextrates), 텍스트린 및 텍스트로오스로부터 선택될 수 있는 필러를 포함한다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 Avicel PH 102 또는 Avicel PH 200과 같은 미정질 셀룰로오스를 포함한다.

[0050] 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 윤활제 및/또는 활택제를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 윤활제 및/또는 활택제, 예컨대, 탈크, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 스테아린산아연, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 디베헤네이트, 베헤노일 폴리옥실-8 글리세리드, 폴리에틸렌 옥사이드 중합체, 라우릴 황산나트륨, 라우릴 황산마그네슘, 올레산나트륨, 스테아릴 푸마르산나트륨, 스테아린산, 수소화 식물성 오일, 이산화규소 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 일부 구현예에서 고형분 조성물은 스테아린산마그네슘 또는 글리세릴 디베헤네이트(예컨대, Compritol® 888 ATO 상품)를 포함한다.

[0051] 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 봉해제, 예컨대 전분 글리콜산나트륨, 폴라크릴린칼륨, 전분 글리콜산나트륨, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 또는 건조 옥수수 전분 등을 포함한다. 고형분 조성물은 하나 이상의 계면활성제(surfactants), 예를 들어, 계면활성제, 적어도 하나의 계면활성제, 또는 2개의 상이한 계면활성제를 포함할 수 있다. 용어 "계면활성제"는 수용성(친수성) 부분 및 지용성(친유성) 부분으로 이루어진 임의의 분자 또는 이온을 지칭한다. 계면활성제는, 예를 들어 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제 및/또는 쌍성이온성 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0052] 고형분 조성물은, 본 발명에 있어서 GLP-1 수용체 작용제의 경구 노출을 증가시킬 수 있는 부형제인 전달체 또는 흡수 강화제를 추가로 포함할 수 있다. 전달체는, 음이온 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트를 함유하는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염(본원에서 NAC의 염으로도 지칭됨)일 수 있다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트의 구조식은 화학식 (I)로 표시된다:



화학식 (I)

- [0053]
- [0054] 일부 구현예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 1개의 일가 양이온, 2개의 일가 양이온 또는 1개의 이가 양이온을 포함한다. 일부 구현예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 나트륨염, 칼륨염 및/또는 칼슘염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 나트륨염, 칼륨염 및/또는 암모늄염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 나트륨염 또는 칼륨염이다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴레이트의 염은 예를 들어 W096/030036, W000/046182, W001/092206 또는 W02008/028859에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염은 결정질 및/또는 비정질일 수 있다. 일부 구현예에서, 전달체는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 무수물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 용매 화합물 또는 수화물의 1/3뿐만 아니라 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 전달체는 W02007/121318에 기술된 것과 같이 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이다. 일부 구현예에서, 전달체는 8-(살리실로일아미노)옥타논산나트륨으로도 알려져 있는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산나트륨(본원에서 "SNAC"로 지칭됨)이다.
- [0055] 일부 구현예에서, 본 발명에 사용하기 위한 조성물은 경구 투여용 정제와 같은 고형분 조성물의 형태이다.
- [0056] 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 0.1 내지 50 mg, 예컨대 0.5 내지 40 mg, 또는 1 내지 30 mg 범위의 양으로 GLP-1 수용체 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 2 내지 20 mg, 예컨대 3 내지 18 mg, 또는 5 내지 15 mg 범위의 양으로 GLP-1 수용체 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 약 3 mg, 예컨대 약 7 mg, 또는 약 14 mg의 양으로 GLP-1 수용체 작용제를 포함한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 고형분 조성물(예를 들어, 정제)의 적어도 30% w/w는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물(예를 들어, 정제)의 적어도 50% w/w는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여 단위 당 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염의 양은 0.20 내지 5 mmol, 0.25 내지 1.0 mmol, 0.30 내지 0.75 mmol 또는 예컨대 0.45 내지 0.65 mmol의 범위이다. 일부 구현예에서, 조성물 중 SNAC의 양은 75 내지 600 mg 범위이다. 일부 구현예에서, 조성물 내 SNAC의 양은 투여 단위 당 75 내지 400 mg, 예컨대 80 내지 350 mg, 예컨대 약 100 내지 약 300 mg의 범위이다.
- [0058] 일부 구현예에서, 고형분 조성물은 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제를 포함한다. 일부 구현예에서, 고형분 조성물의 단위 투여량은 0.1 내지 50 mg의 GLP-1 수용체 작용제, 25 내지 600 mg의 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염(NAC)(예컨대, NAC(SNAC)의 나트륨 염), 및 0 내지 25 mg의 윤활제를 포함한다.
- [0059] **투여 요법**
- [0060] GLP-1 수용체 작용제는 치료적 유효량, 예컨대 제2형 당뇨병 치료에 치료적으로 효과적인 양으로 투여될 수 있다. GLP-1 수용체 작용제의 치료적 유효량은 의사에 의해 평가될 수 있다. GLP-1 수용체 작용제의 투여량은 0.01 내지 50 mg, 예컨대 1 내지 30 mg 또는 3 내지 20 mg의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 하루 중 임의의 시간에 투여된다.
- [0061] 세마글루티드와 같은 GLP-1 수용체 작용제는 매주 1회 또는 매일 1회와 같이 더 자주 투여될 수 있다.
- [0062] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 주당 0.05 내지 30 mg의 범위의 양, 예컨대 주당 0.5 또는 1.0 mg의 양으로, 선택적으로 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 주당 적어도 0.1 mg의 양, 예컨대 주당 적어도 0.5 mg 또는 주당 적어도 1 mg의 양으로, 선택적으로 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 주당 25 mg 이하의 양, 예컨대 주당 20 mg 이하 또는 주당 15 mg 이하의 양으로, 선택적으로 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 주당 10 mg 이하의 양, 예컨대 주당 6 mg 이하 또는 주당 3 mg 이하의 양으로, 선택적으로 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 0.5 또는 1.0 mg의 양으로 매주 1회 투여된다.
- [0063] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 사망 위험을 감소시킨다.

[0064] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제의 투여는 적어도 12개월 동안, 예컨대 적어도 16개월 또는 적어도 18개월 동안 세마글루티드가 투여되는 만성 치료이다.

[0065] **비경구 투여**

[0066] GLP-1 수용체 작용제는 비경구 투여, 예를 들어 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. GLP-1 수용체 작용제는 3 ml 일회용 펜 주사기와 같은 펜 주사기를 사용하여 투여될 수 있다.

[0067] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제의 투여량은 0.1 내지 5.0 mg의 범위, 예컨대 0.1 내지 3.0 mg의 범위이다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제의 일일 투여량은 0.5 및 1.0 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0068] **경구 투여**

[0069] GLP-1 수용체 작용제는, 예를 들어 정제; 코팅된 정제; 봉지 또는 캡슐, 예컨대 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐의 형태도 경구 투여될 수 있으며, 이러한 모든 조성물은 고형분 경구 투여 형태로서 간주된다. 경구 투여는 1일 1회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제의 투여량은 1 내지 30 mg의 범위, 예컨대 2 내지 20 mg 또는 3 내지 15 mg의 범위이다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제의 투여량은 3, 7 또는 14 mg이다. 조성물은 정제와 같은 투여 단위의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 단위 투여량의 중량은 50 mg 내지 1000 mg의 범위, 예컨대 50 내지 750 mg, 또는 예컨대 100 내지 500 mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 투여 단위의 중량은 75 mg 내지 350 mg의 범위, 예컨대 50 내지 300 mg 또는 100 내지 400 mg의 범위이다. 경구 투여용 정제는 30% w/w의 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산의 염, 예컨대 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프릴산(SNAC)의 나트륨 염을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 정제로 압축되기 전에 과립화될 수 있다. 조성물은 과립 부분 및/또는 과립 외 부분을 포함할 수 있고, 여기서 과립 부분이 과립화되고 과립 외 부분은 과립화 후에 첨가된다. GLP-1 수용체 작용제는 과립 부분 또는 과립 외 부분에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 과립 외 부분은 GLP-1 수용체 작용제를 포함한다. 일 구현예에서, 과립 외 부분은 윤활제 및/또는 활택제를 추가로 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 과립 부분은 윤활제 및/또는 활택제를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 과립 부분 및 과립 외 부분은 윤활제 및/또는 활택제를 포함한다.

[0070] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 본 발명에 따라 투여되는 유일한 약학적 활성 성분이다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 본 발명의 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 성분과 조합된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 리바스티그민, 메난틴(예를 들어, 메난틴 염산염), 도네페질 및 갈란타민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 성분과 조합된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 리바스티그민과 조합된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 메난틴 염산염과 같은 메난틴과 조합된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 도네페질과 조합된다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제는 갈란타민과 조합된다.

[0071] 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "만성 치료"는 치료 효과를 제공하기 위한 양과 빈도로 투여하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "만성 치료"는 0.1 내지 3.0 mg, 예컨대 0.5 또는 1.0 mg의 GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 세마글루티드)의 주 1회 투여를 의미한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "만성 치료"는 0.05 내지 0.3 mg, 예컨대 0.05, 0.1, 0.2, 또는 0.3 mg의 GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 세마글루티드)의 1일 1회 투여를 의미한다. 일부 구현예에서, GLP-1 수용체 작용제와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "만성 치료"는 0.1 내지 6 mg, 예컨대 0.5 내지 4 mg의 GLP-1 수용체 작용제(예를 들어, 리라글루티드)의 매일 1회 투여를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "만성 치료"는 장기간(예를 들어, 적어도 2년 또는 적어도 5년) 동안 처방된 투여량 처방에 따른 약물의 투여(예를 들어, 매주 1회 투여)를 지칭할 수 있으며, 여기에서, 10회 이하의 연속 투여량이 누락되는 경우, 투여량의 최대 10%, 예컨대 최대 5%의 투여량이 누락될 수 있다.

[0072] 달리 언급되지 않는 한, 본원의 범위는 이들의 양쪽 끝의 값을 포함한다. 일부 구현예에서, 단수 용어는 "하나 이상"을 의미한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 달리 언급되지 않는 한, 단수 형태로 제시된 용어는 복수인 형태 또한 포함한다. 본원에서, 용어 "약"은 언급된 값의 ±10%를 의미하며, 그 값을 포함한다.

[0073] **본 발명의 비제한적인 구현예**

[0074] 본 발명의 비제한적인 구현예는 다음을 포함한다:

[0075] 본 발명의 비제한적인 구현예는 다음을 포함한다:

- [0076] 1. 치매의 치료를 위한 방법으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이룰 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 대사 증후군을 갖는, 방법.
- [0077] 2. 치매의 치료를 위한 방법으로서, 전술한 방법은 세마글루티드를 이룰 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0078] 3. 치매 발병 위험을 감소시키기 위한 방법으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이룰 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 징후를 갖는, 방법.
- [0079] 4. 치매 발병 위험을 감소시키기 위한 방법으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이룰 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 대사 증후군을 갖는, 방법.
- [0080] 5. 치매 발병 위험을 감소시키기 위한 방법으로서, 전술한 방법은 GLP-1 수용체 작용제를 이룰 필요로 하는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 전술한 대상체는 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 징후를 갖는, 방법.
- [0081] 6. 치매 발병 위험을 감소시키기 위한 방법으로서, 전술한 방법은 세마글루티드를 이룰 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0082] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 치료는 치매 발병 위험을 감소시키는, 방법.
- [0083] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대사 증후군은 전당뇨병, 당뇨병, 심혈관 질환, 비만 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후인, 방법.
- [0084] 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대상체는 전당뇨병을 갖는, 방법.
- [0085] 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대상체는 당뇨병을 갖는, 방법.
- [0086] 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대상체는 심혈관 질환을 갖는, 방법.
- [0087] 12. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대상체는 비만을 갖는, 방법.
- [0088] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대상체는 고혈압을 갖는, 방법.
- [0089] 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 하나 이상의 치환, 결실, 첨가 및/또는 변형을 선택적으로 포함하는 GLP-1(7-37)(서열번호 1)을 포함하는, 방법.
- [0090] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어, 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 12개의 아미노산을 포함하는, 방법.
- [0091] 16. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어, 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 10개의 아미노산을 포함하는, 방법.
- [0092] 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어, 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 8개의 아미노산을 포함하는, 방법.
- [0093] 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는, GLP-1(7-37)(서열번호 1)과 비교하여, 예를 들어, 치환, 결실, 삽입 및/또는 변형에 의해 변경된 최대 6개의 아미노산을 포함하는, 방법.
- [0094] 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 하나 이상의 치환기를 포함하는, 방법.
- [0095] 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 링커, 예컨대 하나 이상의 OEG를 포함하는, 방법.
- [0096] 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 전술한 링커는 전술한 GLP-1 수용체 작용제에서의 전술한 치환기와 펩티드 사이의 부차 지점에 대해 전술한 치환기에서의 근위에 위치하는, 방법.
- [0097] 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 최대 500 pM의 EC<sub>50</sub>(HSA 없음)을 갖는, 조성물.
- [0098] 23. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 12 kDa 이하인, 방법.

- [0099] 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 리라글루티드, 세마글루티드, 화합물 A, 및 화합물 B로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0100] 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 리라글루티드인, 방법.
- [0101] 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루티드인, 방법.
- [0102] 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 화합물 A인, 방법.
- [0103] 28. 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 화합물 B인, 방법.
- [0104] 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 둘라글루티드인, 방법.
- [0105] 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 알비글루티드인, 방법.
- [0106] 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대상체는 인간인, 방법.
- [0107] 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 치마 질환 연속체의 모든 형태 및 모든 단계인, 방법.
- [0108] 33. 구현예 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 경증 인지 장애인, 방법.
- [0109] 34. 구현예 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 알츠하이머병인, 방법.
- [0110] 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 전임상 알츠하이머병, 알츠하이머병 유형의 경증 인지 장애, 조기 발병 가족성 알츠하이머병, 및 전구 염색체 알츠하이머병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0111] 36. 구현예 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 전임상 알츠하이머병인, 방법.
- [0112] 37. 구현예 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 알츠하이머 유형의 경증 인지 장애인, 방법.
- [0113] 38. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 조기 발병 가족성 알츠하이머병인, 방법.
- [0114] 39. 구현예 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 전술한 치매는 전구성 알츠하이머병인, 방법.
- [0115] 40. 구현예 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 전술한 대상체에게 투여되는 유일한 약학적 활성 성분인, 방법.
- [0116] 41. 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 피하 투여되는, 방법.
- [0117] 42. 구현예 41에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 용액 또는 현탁액의 형태인 조성물로 투여되는, 방법.
- [0118] 43. 구현예 42에 있어서, 전술한 조성물은 적어도 90%의 물을 포함하는, 방법.
- [0119] 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루티드이고, 피하 투여되며, 적어도 90%의 물을 포함하고 7.0 내지 9.0 범위의 pH를 갖는 용액의 형태인, 방법.
- [0120] 45. 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 경구 투여되는, 방법.
- [0121] 46. 구현예 45에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제는 정제 형태로 투여되는, 방법.
- [0122] 47. 구현예 46에 있어서, 전술한 정제의 적어도 30% w/w는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프틸산의 염인, 방법.
- [0123] 48. 구현예 47에 있어서, 전술한 정제의 적어도 50% w/w는 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프틸산의 염인, 방법.
- [0124] 49. 구현예 48에 있어서, 전술한 N-(8-(2-하이드록시벤조일)아미노)카프틸산의 염은 SNAC인, 방법.
- [0125] 50. 구현예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 전술한 대상체는 이전에 인슐린을 투여받은 적이 있는, 방법.
- [0126] 51. 구현예 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 전술한 방법은 전술한 대상체에 대한 사망 위험을 감소시키는, 방법.
- [0127] 52. 구현예 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 전술한 GLP-1 수용체 작용제의 투여는 적어도 12개월 동안, 예컨대 적어도 16개월 또는 적어도 18개월 동안 세마글루티드가 투여되는 만성 치료인, 방법.

- [0128] **실시에**
- [0129] **실시에 1 - 대사 증후군이 있는 대상체에서의 치매 위험 감소**
- [0130] **방법**
- [0131] GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출 및 후속 치매 진단은 3개의 통합 이중 맹검 무작위 배정 대조군 임상시험 (RCT) 및 당뇨병 환자의 전국 코호트를 포함하는 장기간 치료 노출을 갖는 데이터 소스에서 평가하였다. 이는 GLP-1 수용체 작용제의 사용이 당뇨병 환자에서 치매의 발병을 감소시키는지 여부를 조사하는 것을 목표로 하였다.
- [0132] **임상시험 및 등록부**
- [0133] 보다 신뢰할 수 있는 해답을 얻기 위해 연구 설계와 데이터 소스를 잠재적 편향의 다양한 주요 소스와 통합하는 삼각 측량 접근법을 채택하였다. 먼저, GLP-1 수용체 작용제를 사용하는 3개의 광범위한 RCT; 리라글루티드 (LEADER; 9,340명의 환자), 피하 세마글루티드(SUSTAIN-6; 3,297명의 환자), 및 경구 세마글루티드(PIONEER 6; 3,183명의 환자)로부터 데이터를 통합하였다. 3개의 임상시험 모두 다기관, 이중 맹검, 위약 대조 심혈관 결과 임상시험이었다. 심혈관 질환에 대한 고위험 또는 확립된 심혈관 질환을 앓고 있는 제2형 당뇨병 환자는 표준 치료에 추가하여 위약 또는 리라글루티드(LEADER), 또는 세마글루티드(SUSTAIN-6; PIONEER 6)를 투여받도록 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 이들 임상시험에서, 당뇨병에 대한 치료(GLP-1 수용체 작용제, 디펩티딜 펩티다아제-4 억제제(DPP4 억제제) 및 프람린티드 제외)는 전술한 바와 같이 시험자의 재량에 따라 양 아암에서 조정되거나 추가되었다. LEADER에서 시험한 제형은 리라글루티드, 인산이나트륨 이수화물, 프로필렌 글리콜, 및 페놀을 포함하는 pH 8.15의 수성 조성물이었다. SUSTAIN-6에서 시험한 제형은 세마글루티드, 인산이나트륨 이수화물, 프로필렌 글리콜, 및 페놀을 포함하는 pH 7.4의 수성 조성물이었다. PIONEER에서 시험된 제형은 세마글루티드 및 SNAC를 포함하는 정제였다.
- [0134] 다음으로, 1995년 1월 1일 이후 덴마크에서 사용한 모든 처방약에 대한 정보를 보유하고 있는 덴마크 국립 처방전 등록부(Danish National Prescription Register)를 사용하여 당뇨병 치료를 받은 환자들의 전국 코호트를 식별하였다(표 S1). 1995년 1월 1일에서 2017년 12월 31일 간의 2차 당뇨병 치료의 1차 처방을 받은 모든 사람을 식별하였다(표 S2).
- [0135] 2009년 1월 1일에 치매 발병에 대한 추적 관찰이 시작되었는데(도 4), 이는 이 시기가 GLP-1 수용체 작용제가 덴마크에서 당뇨병에 대해 잘 알려지고 이용 가능한 치료제로 간주될 수 있었기 때문이다. 2차 당뇨병 치료제에 대한 1차 처방을 받은 환자를 정확하게 식별하기 위해, 1995년 1월 1일에서 1995년 6월 30일 사이에 처방을 받은 환자를 제외시켰다. 또한, 추적 관찰의 시작 전에 치매가 확립된 환자 또는 50세 전에 치매가 발생한 환자는 제외되었다.
- [0136] 주요 분석을 위해, 2차 당뇨병 치료에 최소 5년 동안 노출된 모든 사람들을 포함시켰다.
- [0137] **GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출**
- [0138] 3개의 RCT에 대해 미리 정의된 치료 지속 기간은 보조 표 S4에 열거되어 있다. 전국 코호트에서, GLP-1 수용체 작용제에 대해 고부된 모든 처방이 식별되었고(표 S2), 추적 관찰 기간 전체에 걸쳐, 누적된 GLP-1 수용체 작용제 노출의 연수가 업데이트되었다. 환자들은 임의의 GLP-1 수용체 작용제에 대해 적어도 1회의 처방을 사용한 경우 노출된 것으로 간주되었다. 노출 지속 기간은 6개월 간격으로 누적되었으며 이 기간 중 적어도 1회의 처방이 사용되었다.
- [0139] **다른 당뇨병 치료에 대한 노출**
- [0140] 전국 코호트에서, "다른 2차 당뇨병 치료"를 평가하여, 치매 예방에 대한 GLP-1 수용체 작용제의 잠재적 영향이 GLP-1 수용체 작용제를 사용한 치료에 대해 특이적이었는지 여부를 시험하였다. 추적 관찰 기간 동안, GLP-1 수용체 작용제에 대한 대안적 치료 옵션으로서 이용 가능한 다른 2차 당뇨병 치료제, 즉 인슐린, 설포닐우레아, DPP4 억제제, 아카르보스 및 메글리타이드를 확인하였다(표 S2). 노출 기간은 6개월 간격으로 누적되었으며 이 기간 중 적어도 1회의 처방이 사용되었다. 메트포르민을 사용한 단일요법은 평가하지 않았으며, 이는 당뇨병에 대한 1차 치료로 간주되기 때문에 GLP-1 수용체 작용제와 유사한 치료 방법이 아니기 때문이다.
- [0141] **치매**
- [0142] RCT에서, 표준화된 국제의학용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, 버전 21.1)을 사용

하여, 치매에 대한 협의(narrow) 범위 검색 용어로 치매 관련 이상반응을 식별하였다(표 S3). 전국 코호트에서, 치매는 전국 환자 등록부(National Patient Register)의 치매 진단 또는 전국 처방 등록부(National Prescription Register)의 승인된 치매 특이적 치료에 대한 최초의 처방(콜린에스테라아제 억제제 및 메만틴)으로 정의되었다(표 S1 및 S2는 ICD10 및 ATC 코드를 열거함).

[0143] 통계적 분석

[0144] 통합 RCT에 대해, 치료 배정을 유일한 설명 변수로 하는 콕스 회귀를 사용하는 치료 의도 분석을 수행하여, 위약과 비교하여 GLP-1 수용체 작용제의 사용에 대한 치매 발병 위험 비율을 결정하였다. 위약과 비교하여 GLP-1 수용체 작용제에 무작위 배정된 환자의 치매에 대한 위험 비율을 보고하였다. 경쟁 위험으로서 사망을 동반하는 치매 발생률을 Aalen-Johansen 추정기를 사용하여 계산하였다.

[0145] 전국 코호트에서, 사례 날짜(치매 진단 날짜)의 각 환자를 연령, 성별 및 달력 날짜에서 치매가 없는 10명의 대조군과 일치화시키는 중첩 사례 대조군 연구 설계를 채택하였다. 치매 발생을 위한 GLP-1 수용체 작용제에 대한 누적 노출의 차이의 효과는 증례일 전 5년 노출 기간 내에 콕스 회귀로 모델링되었으며(도 4), 대조군 대비 사례에 대한 GLP-1 수용체 작용제 노출이 1년 증가할 때마다의 위험 비율로 보고되었다. 보고된 위험 비율은 지속 기간이 1년 증가할 때마다의 위험 비율이다. 이 모델은, 일치화를 통해, 노출 기간의 시작 시의 연령, 성별 및 달력 날짜, 및 당뇨병 지속 기간(임의의 2차 당뇨병 치료제의 첫 번째 처방 후 연수), 뇌졸중, 심근경색, 고혈압, 만성 신장 질환, 및 교육 수준에 대한 정보에 대해 조정되었다(표 S1 및 표 S2). 유사한 콕스 회귀 모델을 다른 2차 당뇨병 치료제 각각에 대해 사용하였다. 또한, GLP-1 수용체 작용제에 노출된 치매에 대한 위험 비율을 성별, 연령, 인슐린 노출 및 심혈관 상태를 포함하는 하위군 전반에서 조사하였으며, 여기에서 심혈관 질환은 이전의 뇌졸중 또는 심근경색으로 정의되었다. 전국 코호트에서, 1) 사례 날짜로부터 2년 전의 노출이 무시된 역인과; 2) "메트포르민의 1차 치료 또는 2차 당뇨병 치료 이후의 기간; 3) 노출 기간의 단축 및 연장(각각 3년 및 10년); 4) 연령, 성별, 및 달력 날짜에 대한 일치화만에 의한 조정; 및 5) 사망의 경쟁 위험의 효과를 결정하기 위해 사전에 지정된 민감도 분석을 수행하였다. 통계적 유의성 수준은 5%로 설정하였다.

[0146] 결과

[0147] 연구 모집단

[0148] 총 15,820명의 심혈관 질환 고위험 환자 또는 심혈관 질환이 확립된 환자를 통합 RCT에서 GLP-1 수용체 작용제 또는 위약에 무작위 배정하였다. 베이스라인 특성은 표 1에 제시되어 있다.

[0149] 2차 당뇨병 치료 개시 후 최소 5년이 경과한 120,054명의 환자로 이루어진 전국 코호트에서, 2009년부터 2017년까지의 추적 관찰 기간 동안 4,849명의 환자에게 치매가 발생하였다. 환자 및 대조군 환자의 특성은 표 2에 제시되어 있다. 리라글루티드는 GLP-1 수용체 작용제에 대한 모든 처방의 95%를 포함하였다.

[0150] 통합 RCT에서의 치매

[0151] 통합 RCT에서, GLP-1 수용체 작용제에 무작위 배정된 15명의 환자와 위약에 무작위 배정된 32명의 환자에서 중앙값 3.61년의 추적 관찰 기간 동안 치매가 발생하였다(표 S4).

[0152] GLP-1 수용체 작용제에 무작위 배정된 환자들은 위약에 무작위 배정된 환자들에 비해 치매 발병 위험이 더 낮았다(위험 비율 0.47; 95% 신뢰 구간(CI), 0.25 내지 0.86)(도 1 및 표 S5). GLP-1 수용체 작용제의 유의한 효과는 12개월의 치료 후 명백해졌다(도 1).

[0153] 전국 코호트의 치매

[0154] 전국 코호트의 추적 관찰 기간 중앙값은 7.4년이였다. 전국 코호트에 내포된 분석은 적어도 5년의 2차 당뇨병 치료를 보장함으로써 장기적인 효과를 조사하도록 특별히 설계되었다. 그 결과, GLP-1 수용체 작용제 노출 기간이 증가함에 따라 치매 위험이 감소하였다(도 2). 다른 2차 당뇨병 치료제에 대한 노출은 위험 비율의 감소와 관련이 있는 것으로 밝혀지지 않았다(도 2). GLP-1 수용체 작용제에 노출 시 치매에 대한 위험 비율의 감소는 성별, 연령, 인슐린에 대한 공동 노출, 및 심혈관 상태에 의해 층화된 하위군 전반에서 유사하였다(도 3).

[0155] DDP4 억제제와의 연관성이 치매를 예방하는 것으로 밝혀졌으나(도 5b). 당뇨병 지속 기간을 "메트포르민 1차 치료 또는 2차 당뇨병 치료 이후 경과 시간"으로 평가했을 경우, 치매 진단 전 2년 동안의 노출을 제외해도 결과에는 변화가 없었다(도 5a). 또한, 치매 진단 전 3년 및 10년 이내에 GLP-1 수용체 작용제에 대한 노출을 평가했을 경우, 치매에 대한 결과에는 변화가 없었다(도 6a). 일치화를 통해 연령, 성별 및 달력 날짜에 대해서만

조정하는 것 또한 동일한 결과를 산출하였다(도 6b). 마지막으로, 이전의 치매 진단이 없는 사망에 대한 위험 비율을 평가한, 경쟁 위험으로서의 사망 분석은 GLP-1 수용체 작용제에 노출된 사망에 대해 더 낮은 위험 비율을 나타냈다(도 6c).

[0156] 결론적으로, GLP-1 수용체 작용제를 사용한 치료는 당뇨병 환자에서 치매 위험의 감소와 연관이 있는 것으로 밝혀졌다.

[표 1] 통합 RCT 에서의 베이스라인 특성

특성	GLP-1 수용체 작용제 (N = 7,907)	위약 (N = 7,913)
남성 - 수 (%)	5108 (64.6)	5073 ( 64.1)
연령 - 수 (%)		
<70	5942 (75.2)	5850 (73.9)
70-80	1764 (22.3)	1864 (23.6)
80-90	198 (2.5)	198 (2.5)
>90	3 (0.4)	1 (0.01)
당뇨병 지속기간 - 평균(±SD)	13.5 (8.2)	13.5 (8.2)
뇌졸중 - 수 (%)	1229 (15.5)	1299 (16.4)
심근경색 - 수 (%)	2554 (32.3)	2531 (32.0)
고혈압 - 수 (%)*	5804 (91.9)	5766 ( 91.2)
만성 신장 질환 - 수 (%) <sup>†</sup>	189 (2.4)	173 (2.2)

\* PIONEER 6 임상시험은 포함되지 않음. <sup>†</sup> 만성 신장 질환은 eGFR < 30 으로 정의됨.

[0157]

[표 2] 전국 코호트에서의 환자 및 대조군 환자의 특성

특성	환자 (N = 4,849)	대조군 (N = 48,506)
남성 - 수 (%)	2299 (47.4)	22998 (47.4)
연령 - 수 (%)		
<70	1278 (26.4)	12784 (26.4)
70-80	2268 (46.8)	22688 (46.8)
80-90	1260 (26.0)	12612 (26.0)
>90	43 (0.9)	422 (0.9)
당뇨병 지속기간 - 평균(±SD)* †	6.6 (4.1)	6.4 (4.1)
GLP-1 수용체 작용제 - 수 (%)		
0년	4575 (94.3)	44594 (91.9)
1-2년	59 (1.2)	623 (1.3)
2-3년	35 (0.7)	586 (1.2)
3-4년	35 (0.7)	483 (1.0)
4-5년	74 (1.5)	1076 (2.2)
뇌졸중 - 수 (%)	760 (15.7)	5628 (11.6)
심근경색 - 수 (%)	527 (10.9)	5241 (10.8)
고혈압 - 수 (%)*	3252 (67.1)	31961 (65.9)
만성 신장 질환 - 수 (%)†	233 (4.8)	2287 (4.7)
교육 수준 - 수 (%)‡		
기본	2490 (51.4)	23920 (49.3)
중간	1508 (31.1)	14971 (30.9)
고급	427 (8.8)	4681 (9.7)

\* 이차 당뇨병 치료 개시 이후 경과 시간, † 5년 노출 기간 시작 시, ‡ GLP-1 수용체 작용제를 투여받은 환자에서, † 424건(8.7%)의 사례 및 4934건(10.2%)의 대조군에서의 교육 수준은 알려지지 않음.

[0158]

[표 S1] 데이터 소스

데이터 소스	등록부/데이터베이스/ 임상시험 정보	변수
<b>통합 RCT</b>		
<b>LEADER</b>	임상시험 정부 번호, NCT01179048, 다기관, 이중 맹검, 32 개국 410 개 시험기관에서 수행된 위약 대조 임상시험	위약 대비 리라글루티드
<b>SUSTAIN-6</b>	임상시험 정부 번호, NCT01720446, 다기관, 이중 맹검, 20 개국 230 개 시험기관에서 수행된 위약 대조 임상시험	피하 세마글루티드 대 위약
<b>PIONEER 6</b>	임상시험 정부 번호, NCT02692716, 다기관, 이중 맹검, 21 개국 214 개 시험기관에서 수행된 위약 대조 임상시험	경구 세마글루티드 대 위약
<b>전국 코호트</b>	덴마크 전국 환자 등록부	진단: 치매, 고혈압, 심근경색, 뇌졸중 및 만성 신장 질환
	덴마크 의약품 통계 등록부	치료 대상: 치매, 당뇨병 및 고혈압
	덴마크 사망 원인 등록부	생명 상태, 사망 원인
	모집단 교육 등록부	교육 수준

[0159]

[표 S2] 전국 코호트에 대한 당뇨병 치료, 치매 및 동반 질환의 정의 개요

병태/치료	ATC 코드 및 ICD 코드
<b>당뇨병 치료</b>	
(ATC 코드)	
메트포르민	A10BA02
GLP-1 수용체 작용제	A10BJ
인슐린	A10A
아카르보오스	A10BF
DPP4 억제제	A10BH
설폰닐우레아	A10BB
메글리티니드	A10BX
TZD*	A10BG
SGLT-2i*	A10BK
<b>치매**</b>	
(ATC 코드)	
도네페질	N06DA02
리바스티그민	N06DA03
갈란타민	N06DA04
메만틴	N06DX01
(ICD 코드)	DF00, DG30, DF01, DF023, DF028, DF03
<b>동반질환</b>	
(ICD 코드)	
고혈압	ICD-10: DI10-DI13, DI15 ATC: C02-C03, C07, C09
심근경색	ICD-8: 410 ICD-10: DI21, DI22
뇌졸중	ICD-8: 433-438 ICD-10: DI63, DI64, DG458, DG459

[0160]

만성 신장 질환 ICD-8: 25002, 40039, 59009, 59320, 75310-75311,  
75319  
ICD-10: DN158-DN159, DQ612-DQ613, DQ615, DG619,  
DE102,DE112 DE132, DE142, DI120, DN160, DN162-  
DN164, DN168, DM300, DM313, DM319, DM321B

---

\* 이러한 제품은 GLP-1 수용체 작용제와 동일한 달력 기간에 이용할 수 없었으므로, GLP-1 수용체 작용제에 대한 대안적인 치료 옵션으로 간주되지 않았음. \* 2017년 마지막 6개월 동안, 치매는 등록부 가용성으로 인해 치매 치료에 의해서만 정의됨.

[0161]

[표 S3] 치매(협의 범위) 표준화 MedDRA 쿼리(SMQ) 검색 용어\* 통합 RCT 의 사후 분석에 적용됨

명칭	범위
임상 치매 평가 척도 점수 이상	협의
피질기저 변성	협의
크로이츠펔트-야콥병	협의
치매	협의
알츠하이머 유형 치매	협의
합병증이 없는 알츠하이머 유형 치매	협의
섬망을 동반한 알츠하이머 유형 치매	협의
망상을 동반한 알츠하이머 유형 치매	협의
우울증을 동반한 알츠하이머 유형 치매	협의
루이소체를 동반한 치매	협의
조기 발병 가족성 알츠하이머병	협의
전두측두엽 치매	협의
해마 경화증	협의
코르사코프 증후군	협의
간이 정신 상태 검사 이상	협의
혼합성 치매	협의
초로성 치매	협의
프리온병	협의
진행성 핵상 마비	협의
스카톨리아(Scatolia)	협의
노인성 치매	협의
변이형 크로이츠펔트-야콥병	협의
혈관성 치매	협의

\* 버전 21.1

[0162]

[표 S4] 전국 코호트에서 사전 지정된 민감도 분석

민감도 분석
1) 사례 날짜로부터 2년 전의 노출이 무시된 역인과
2) "메트포르민의 1차 치료 또는 2차 당뇨병 치료 이후의 기간"으로서 정의되는 당뇨병 기간
3) 노출 기간의 단축 및 연장(각각 3년 및 10년)
4) 연령, 성별, 및 달력 날짜에 대한 일치화만에 의한 조정
5) 사망의 경쟁 위험

[0163]

[표 S5] 포함된 각 RCT에서의 추적 관찰 중앙값 및 치매 발생률

RCT	치료군	추적 관찰 기간 중앙값	치매 SMQ GLP-1 수용체 작용제		치매 SMQ 위약	
			건수	비율	건수	비율
<i>LEADER*</i> <i>EX2211-3748</i>	리라글루티드 위약 대비	3.8년	12	0.69	25	1.45
<i>SUSTAIN-6†</i> <i>NN9535-3744</i>	세마글루티드(s.c) 위약 대비	2.1년	3	0.88	5	1.47
<i>PIONEER 6‡</i> <i>NN9924-4221</i>	세마글루티드(경구) 위약 대비	1.3년	0		2	0.96

\*LEADER의 경우, 계획된 최소 추적 관찰은 42개월이었고, 최대 60개월 동안 배정된 요법을 받은 후 30일 동안 추적 관찰을 수행함. †SUSTAIN-6의 경우, 계획된 관찰 기간은 104주의 배정된 요법 및 이후 5주 간의 추적 관찰로 이루어진 109주임. ‡PIONEER 6의 경우, 사전에 정의된 최소 치료 기간은 필요하지 않았으나, 122건의 일차 결과가 발생할 때까지 추적 관찰을 계속해야 했음.

[0164]

[표 S6] 치매 아형에 따른 통합 RCT 에서의 치매에 대한 위험 비율

진단	GLP-1 수용체 작용제 환자 수	위약 환자 수	치매에 대한 위험 비율 (95% CI)
치매	6	15	
알츠하이머 유형 치매	5	7	
루이소체를 동반한 치매	0	2	
혼합성 치매	2	2	
노인성 치매	1	3	
혈관성 치매	1	3	
<b>합계</b>	<b>15 (0.19%)</b>	<b>32 (0.40%)</b>	<b>0.47 (0.25-0.86)</b>

[0165]

[0166] **실시예 2 - 세마글루티드는 노화 가속화 Prone 8(SAMP8) 마우스에서 인지 저하를 방지함**

[0167] 교배된 노화 가속화 마우스-prone 8(SAMP8) 모델은 측정 가능한 인지 저하를 포함하는, 산발성(정의된 유전적 원인에 의해 유도되지 않음) 알츠하이머 치매와 연관된 표현형을 나타내는 비-유전자 이식 마우스 라인이다. SAMP8 마우스는 노화가 가속화되어, 연령 관련 대사 합병증을 또한 모델링하며, 산화 스트레스 및 염증의 마커 증가를 나타낸다. 이 모델에서, 뇌에서의 아밀로이드 플라크(plaque)의 축적과 같은 명백한 신경병리가 존재하기 이전에 인지 결핍이 측정될 수 있기 때문에, 이 마우스 모델은 인지 저하를 예방하는 데 미치는 약물 효과의 평가 및 인간에서의 질환의 초기 단계 모델링을 가능하게 한다.

[0168] 여기에서, 기억 결핍 및 인지 저하에 대한 세마글루티드 치료의 영향을 특성화하기 위해 SAMP8 마우스를 사용하였다. 설치류에서의 인지 결핍을 평가하는 데 통상적으로 사용되는 2개의 행동 시험을 사용하여 단기 기억(Y-미로 시험) 및 장기 기억(단계별 수동 회피 시험)에 대한 효과를 분석하였다. Y-미로는, 이전에 방문한 것으로 복귀하기 보다는 미로의 새로운 아암에 진입하는 빈도인, 자발적 변화를 측정함으로써 공간 작업 기억 및 탐색적 거동을 평가하는, 단기 기억에 대한 시험이다(하기 방법에 기술됨). 단계별 수동 회피 시험은 특정 맥락에 대한 기억 자극의 연관성을 학습하는 것을 평가함으로써 연관 장기 기억을 측정한다(하기 방법에 기술됨). SAMP8 마우스는 나이가 들어감에 따라 두 시험 모두에서 측정 가능한 결핍을 갖는다.

[0169] **방법**

[0170] 실험은 다음과 같은 치료군의 SAMP8 마우스를 사용하여 수행하였다: 비히클로 치료한 SAMP8(n = 24) 및 세마글루티드(30 nmol/kg)로 치료한 SAMP8(n = 11). 치료는 6주령에 개시하였다. 치료는 1일 1회 피하로 전달되었고, 투여 1일차에 3 nmol/kg의 세마글루티드에 대한 초기 적정 기간, 투여 2일차에 10 nmol/kg, 이후 30 nmol/kg으로 진행되었다.

[0171] Y-미로에서의 시험은 8주령 및 16주령에서, 각각 치료 개시 후 약 15일 및 71일차에 수행하였다. Y-미로는, 길이 40 cm, 높이 13 cm, 하단 폭 3 cm, 상단 폭 10 cm의 3개의 아암이 같은 각도로 모아지는 회색 폴리염화비닐로 이루어졌다. 각각의 마우스를 하나의 아암의 단부에 위치시키고, 8분 세션 동안 미로를 자유롭게 통과할 수 있게 하였다. 동일한 아암으로의 복귀 가능성을 포함하는 일련의 아암 진입을 모니터링하였고, 연속해서 3개의 모든 아암으로의 진입으로서 교변을 정의하였다. 따라서, 최대 교변의 수는 총 아암 진입의 수에서 2를 뺀 것이고, 교변의 백분율은 (실제 교변/최대 교변) x 100으로 계산하였다.

[0172] 단계별 수동 회피 수행은 18주령에서 수행하였다. 시험은 2-구획 박스(15 X 20 X 15 cm 높이)로 이루어진 장

치에서 수행되었으며, 여기에서 하나의 구획은 백색 폴리염화비닐 벽으로 조명되었고 다른 하나는 흑색 폴리염화비닐 벽 및 그리드 플로어로 어둡게 하였다. 구획은 길로틴 도어로 분리되었다. 장치 위로 40 cm에 위치한 60 W 램프가 실험 중에 백색 구획을 비추었다. 스크램블드 풋쇼크(3초 동안 0.3 mA)는 충격 발생기 스크램블러(Lafayette Instruments, Lafayette, USA)를 사용하여 그리드 플로어로 전달될 수 있다. 처음에 길로틴 도어가 닫히고 각 마우스가 흰색 구획에 배치된 곳에서 훈련 세션이 먼저 수행되었다. 5초 후, 도어를 올렸다. 마우스가 어두운 구획으로 진입하여 그리드 플로어에 4개의 발 모두를 놓았을 때, 도어를 닫고, 어두운 방을 풋쇼크와 연관시키도록 풋쇼크를 3초 동안 전달하였다. 유지 시험은 훈련 후 24시간에 수행하였다. 각각의 마우스를 다시 백색 구획에 배치하고, 5초 후, 도어를 올렸다. 최대 300초까지 단계별 대기 시간을 기록하였으며, 이는 마우스가 유지 시험 동안 어두운 구획에 진입하는 데 걸린 시간으로 정의된다. 탈출 지연은 기록된 바와 같았으며, 이는 풋쇼크의 인가 후 어두운 챔버를 탈출하기 위한 유지 시험에서의 시간으로 정의된다.

[0173] 결과

[0174] 도 7의 데이터는, 비히클로 치료한 SAMP8 마우스가, 예상대로, 16주령의 Y-주 미로에서의 변화 거동 백분율(평균 ± SEM: 42.8% ± 2.1%)을 8주령(평균 ± SEM: 69.1% ± 1.3%) 대비 유의하게 감소시켰음을 나타낸다( $p < 0.0001$ , 2-way ANOVA, Sidak 다중 비교 시험). 세마글루티드로 치료한 16주령의 SAMP8 마우스(평균 ± SEM: 79.1% ± 1.6%)는, 비히클로 치료한 SAMP8 대조군(평균 ± SEM: 42.8% ± 2.1%) 대비 교번 거동을 유의하게 개선시켰다( $p < 0.0001$ , 2-way ANOVA, Sidak 다중 비교 시험). 이들 데이터는, Y 미로 시험에서 측정된 바와 같이, 세마글루티드가 SAMP8 마우스에서 단기 기억 기능을 보존하는 데 긍정적인 효과가 있음을 나타낸다.

[0175] 세마글루티드는 또한 단계별 수동 회피 시험에서 측정했을 때, SAMP8 마우스에서 장기 기억을 개선시켰다(도 8 및 9). 세마글루티드로 치료한 SAMP8 마우스는 유지 단계 동안 어두운 방 내로의 단계별 지연을 유의하게 증가시켰으며, 이는 이전의 풋쇼크와 연관이 있었다(도 8; 비히클 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 109.8초 ± 5.8초; 세마글루티드 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 260.5초 ± 14.5초,  $p < 0.0001$ , Mann-Whitney 시험). 또한, 세마글루티드로 치료한 SAMP8 마우스는 어두운 방으로부터의 탈출 지연이 유의하게 더 낮았다(도 9; 비히클 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 88.8초 ± 4.6초; 세마글루티드 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 19.0초 ± 3.0초,  $p = 0.01$ , 비대응 t 시험).

[0176] 세마글루티드 치료는 비히클 치료 동물 대비 체중의 차이(16주령; 비히클 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 31.0 그램 ± 0.43 그램 또는 베이스라인 체중 대비 148.0% ± 4.6%의 체중 변화; 세마글루티드 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 29.2 그램 ± 0.7 그램 또는 베이스라인 체중 대비 145.4% ± 4.2%의 체중 변화) 또는 혈당의 차이(비히클 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 137.1 mg/dL ± 5.6 mg/dL; 세마글루티드 치료 SAMP8, 평균 ± SEM: 133.1 mg/dL ± 2.2 mg/dL)를 초래하지 않았다.

[0177] 결론

[0178] 만성 세마글루티드 치료는 SAMP8 마우스에서 인지 저하를 예방하였다. 세마글루티드는 Y-미로에서 교번 거동의 저하를 예방하였으며, 이는 비히클 치료 SAMP8 대조군 대비 개선된 단기 및 공간 기억을 나타낸다. 세마글루티드는 또한, 장기 기억 성능과 연관 학습의 긍정적인 지표인, 단계별 수동 회피 시험에서, 단계별 지연을 연장시키고 탈출 지연을 단축시켰다. 또한, 인지 파라미터에 대한 이러한 긍정적인 효과는 혈당증 또는 체중의 변화에 의해 유도되지 않는 세마글루티드의 새로운 효과인 것으로 보인다. 실시예 2는 놀랍게도 동일한 동물 모델에서 리라글루티드에 대해 공개된 것보다 세마글루티드의 보다 양호한 효과를 나타낸다.

[0179] 실시예 3 - 세마글루티드는 지질다당류(LPS) 염증 마우스 모델에서 뇌 염증(신경염증)을 감소시킴

[0180] 신경염증은 치매와 알츠하이머병을 포함하는 병리의 일부이며, 인간 뇌 영상 연구는 알츠하이머병에서 염증의 마커(예를 들어, 번역자 단백질 18 kDa 수준) 증가를 강조하고, 인간에서의 유전적 연관성 연구는 알츠하이머병과 연관된 유전자가 염증 경로의 일부임을 강조한다. 염증은 또한 인간에서의 대사 질환(비만, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환)과 관련이 있으며, 따라서 대사 질환을 가진 사람의 인지 저하 및 치매의 진행에 영향을 미칠 수 있다.

[0181] LPS-유도 신경염증은 설치류에서 알츠하이머병의 비유전자 모델로서 사용된다. LPS는 뇌 면역 세포(신경면역 세포)를 활성화시키는 지속적인 염증 자극을 제공하는 그램(gram) 음성 박테리아로부터의 내독소이다. 미세아교세포는 LPS에 의해 활성화된 뇌 면역 세포 유형이며, 신경 염증의 정도는 미세아교세포-특이적 마커 이온화 칼슘 결합 어댑터 분자 1(Iba1)에 의해 측정했을 때의 뇌 조직의 미세아교세포의 영역에 의해 평가될 수 있다. 여기에서, 마우스에서의 LPS-유도 신경염증을 사용하여, 알츠하이머병에서 악화된 기억력 및 학습에 관여하는 뇌 영역

인 해마에서 세마글루티드가 뇌 염증을 약화시키는 데 미치는 영향을 평가하였다.

[0182] 방법

[0183] 8 내지 10주령의 C57BL/6 마우스를 사용하여 실험을 수행하였다. 연구의 1일차에서 28일차까지 마우스에게 세마글루티드(30 nmol/kg, 1일 1회 피하 투여) 또는 비히클을 투여하였다. 염증을 유도하기 위해, 연구의 15일차에서 17일차의 3일 동안 LPS를 투여하였고(1.0 mg/kg, 1일 1회 복강내 투여), 대조군 동물에게는 비히클을 투여하였다. 염증성 사이토카인의 유도는 LPS 투여 1시간 후인 15일차에 혈장 종양 괴사 인자 알파 수준을 측정함으로써 확인하였다. 신경염증의 마커를 측정하기 위해, 동물을 19일차(LPS 치료 후 2일차) 또는 28일차(LPS 치료 후 11일차)에 종료시켰다. 모든 치료군은 n = 8 내지 12였다.

[0184] 종료 직후, 신경염증 마커의 면역조직화학(IHC) 분석을 위해 전뇌를 수집하였다. 뇌를 10% 중성 완충 포르말린에 약 48시간 동안 침지시킨 다음, 70% 에탄올로 옮기고, 블록에 파라핀 포매될 때까지 4°C에서 보관하였다. 등쪽 해마의 주둥이-꼬리 축을 나타내는 일련의 섹션을 4 μm로 절단하고 Superfrost plus 슬라이드 상에 수집하였다. 파라핀 포매된 섹션을 크실렌에서 파라핀 제거시키고 일련의 등급화된 에탄올로 재수화시켰다. Iba1에 대한 IHC는 Iba1 일차 항체(Abcam, 카탈로그 Ab178845 참조)를 사용하여 수행하였다. 항원 회수 및 내인성 피옥시다아제 활성 차단 후, 슬라이드를 일차 항체와 함께 배양하였다. 일차 항체를 링커 이차 항체를 사용하여 검출한 다음, 중합체 HRP-링커 항체 접합체를 사용하여 증폭시켰다. 다음으로, 일차 항체를 발색체로서의 DAB를 사용하여 시각화하고 헤마톡실린에서 대조 염색하였다.

[0185] Iba1 신호의 정량적 평가를 수행하여 조직 섹션의 해마에서 미세아교세포의 면적을 측정하였다. 평가는 VIS(Visiopharm, 덴마크) 소프트웨어를 사용하는 2단계 프로토콜을 사용하여 수행하였다. 먼저, 저배율(대물렌즈 1 x)에서 조직을 대략적으로 검출하고 관심 영역(ROI)의 윤곽을 획득하였다. 두번째로, ROI 내부의 IHC-양성 염색의 검출을 더 높은 배율(대물렌즈 10 x)로 수행하였다. IHC-양성 염색의 정량적 추정치를 총 조직 면적의 면적 분율(AF)로서 계산하였다:

$$AF_{IHC-양성\ 신호} = \frac{\text{면적}_{IHC-양성\ 신호}}{\text{면적}_{IHC-양성\ 신호} + \text{면적}_{조직}}$$

[0186]

[0187] 결과

[0188] 세마글루티드는 LPS 투여 후 해마에서 미세아교세포 염증 마커 Iba1을 감소시켰다. 도 10의 결과는 LPS가 비히클/비히클 투여 대조군 대비 LPS + 비히클이 투여된 마우스에서 19일차의 해마 Iba1 면적을 유의하게 증가시켰음을 나타내며(p < 0.001, Dunnett의 시험 단일 인자 선형 모델; 19일차 비히클/비히클, 평균 ± SEM: 8.98% ± 0.34%, 19일차 LPS + 비히클, 평균 ± SEM: 14.25% ± 0.54%), 이는 신경염증이 LPS에 의해 유도되었음을 예시한다. 28일차에, LPS + 비히클 치료 마우스는 해마 Iba1의 유의하게 높은 면적을 계속 갖는 반면(p < 0.05 비히클/비히클 대조군 대비, Dunnett의 시험 단일 인자 선형 모델; 28일차 비히클/비히클, 평균 ± SEM: 9.77% ± 0.54%, 28일차 LPS + 비히클, 평균 ± SEM: 12.17% ± 0.88%), 세마글루티드 치료는 LPS + 세마글루티드 치료 마우스에서 Iba1 면적을 유의하게 감소시켰다(p < 0.01 대비 LPS + 비히클 치료 마우스, Dunnett의 시험 단일 인자 선형 모델; 28일차 LPS + 비히클, 평균 ± SEM: 12.17% ± 0.88%, 28일차 LPS + 세마글루티드, 평균 ± SEM: 8.53% ± 0.49%).

[0189] LPS + 비히클을 투여한 마우스(평균 ± SEM: 23.83 g ± 0.33 g) 대비 LPS + 세마글루티드를 투여한 마우스(평균 ± SEM: 22.98 g ± 0.70 g) 간에 28일차 체중에 있어서 의미 있는 차이는 없었다.

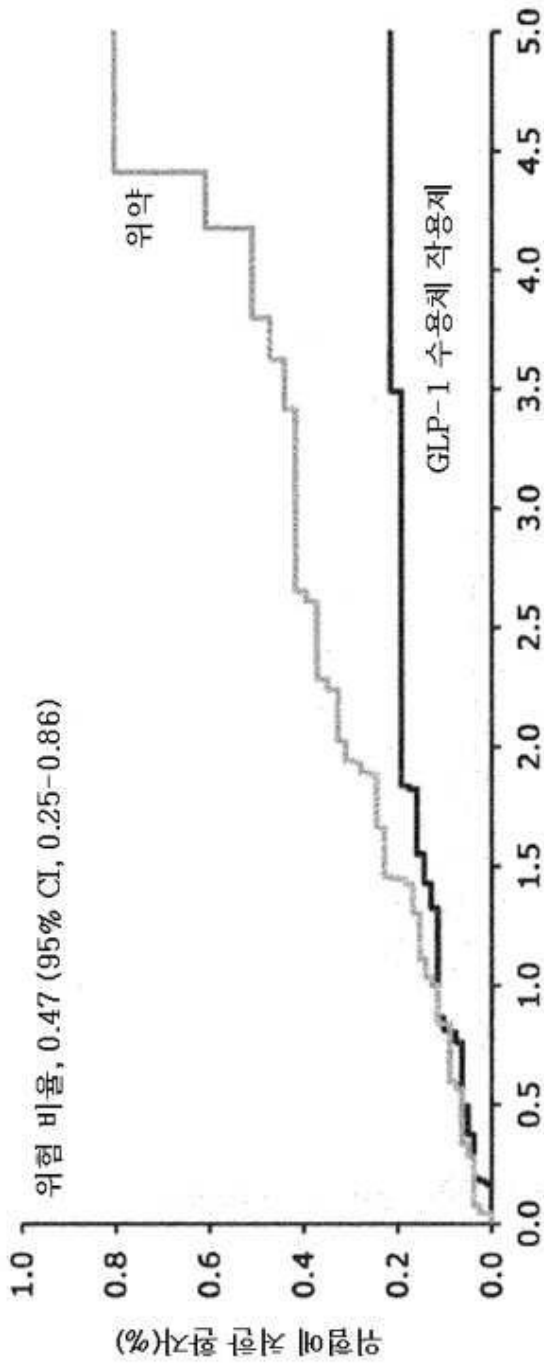
[0190] 결론

[0191] LPS-유도 신경염증 모델에서, 미세아교세포(Iba1)의 면적으로 측정했을 때 세마글루티드는 두 해마 모두에서 신경염증을 감소시켰다. 세마글루티드 치료는 신경염증을 감소시켰으며, 이는 세마글루티드를 통한 새로운 메커니즘이 인지에 영향을 미칠 수 있음을 암시한다.

[0192] 본 발명의 특정 특징들이 본원에 예시되고 기술되었지만, 많은 변형, 치환, 변경 및 균등물이 이제 당업자에게 발생할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 사상 내에 속하는 모든 이러한 수정 및 변경을 포함하도록 의도된 것임을 이해해야 한다.

도면  
도면1

통합 RCT 에서 GLP-1 수용체 작용제 대 위약의 치매까지의 기간



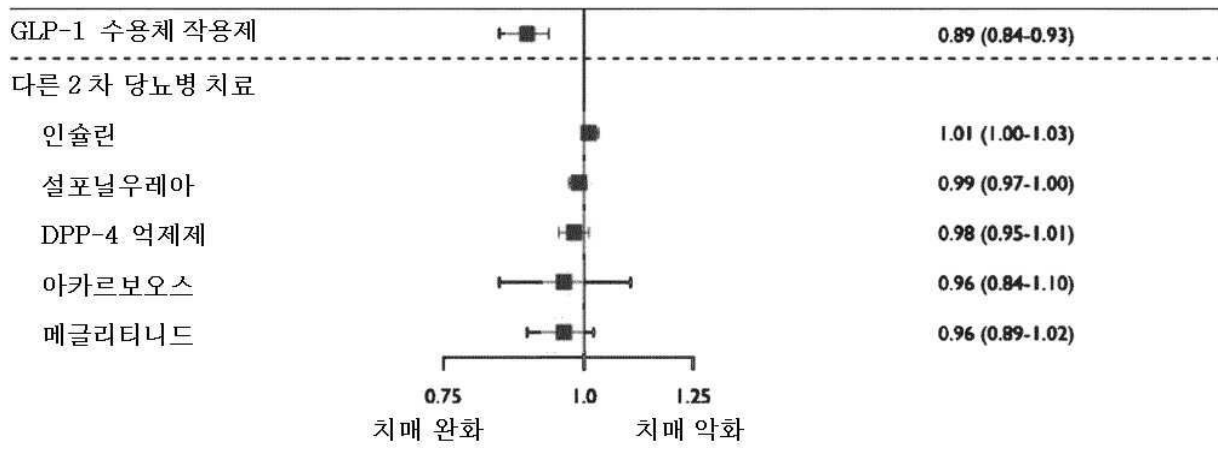
위험에 처한 수

GLP-1RA	7907	7852	7763	6479	6064	4441	4373	4312	1716	483	10
위약	7913	7843	7740	6438	6016	4394	4321	4251	1700	460	15

도면2

치료

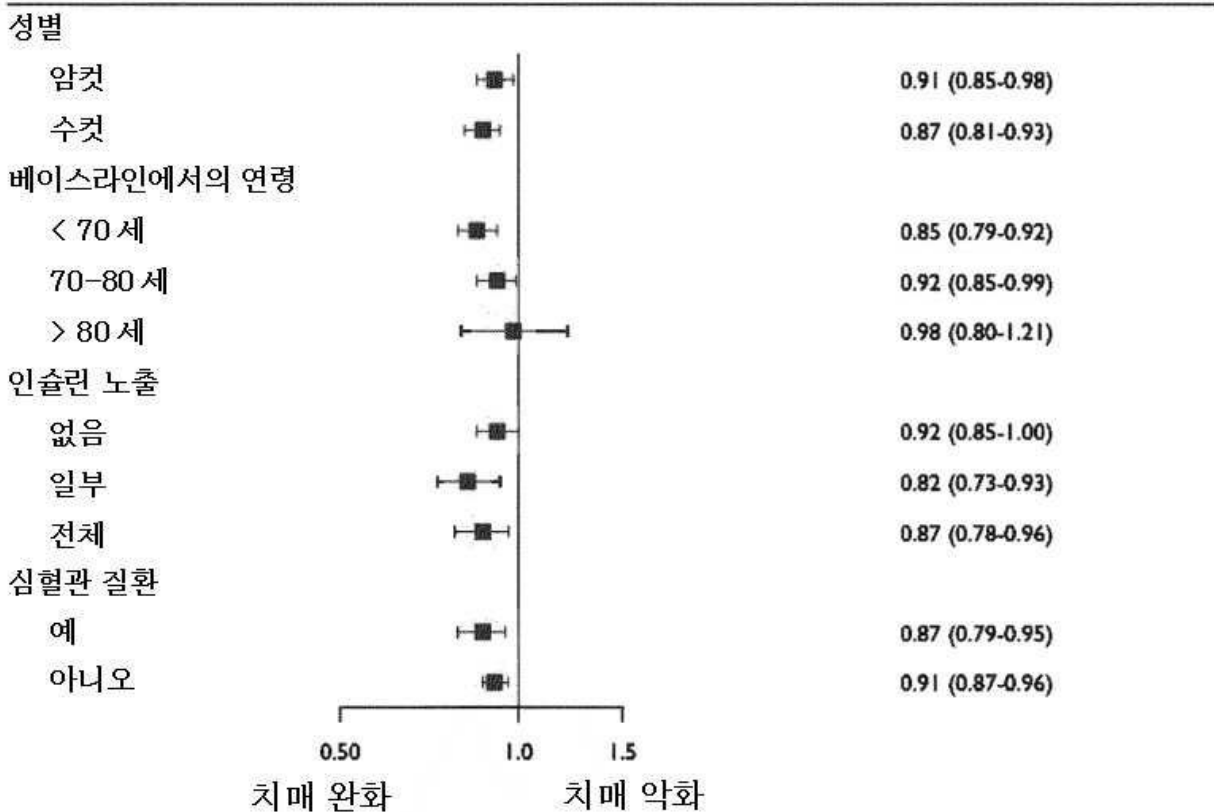
치매에 대한 위험 비율 (95% CI)



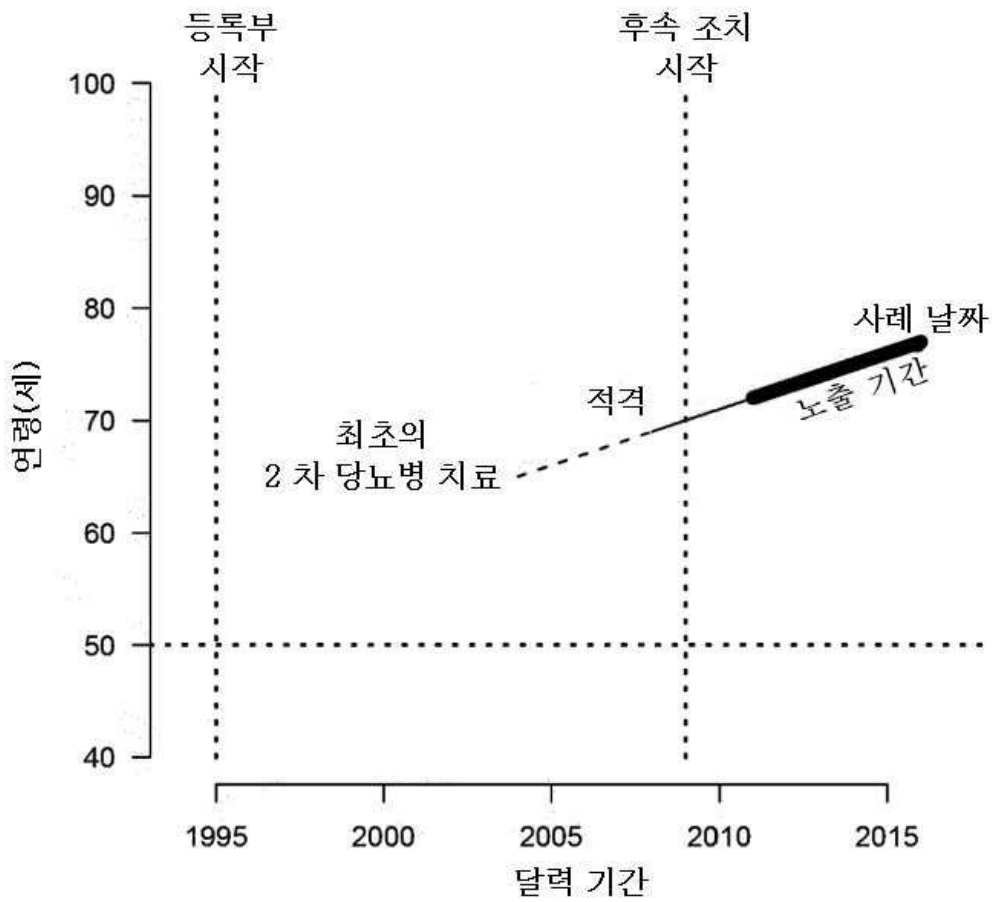
도면3

하위군

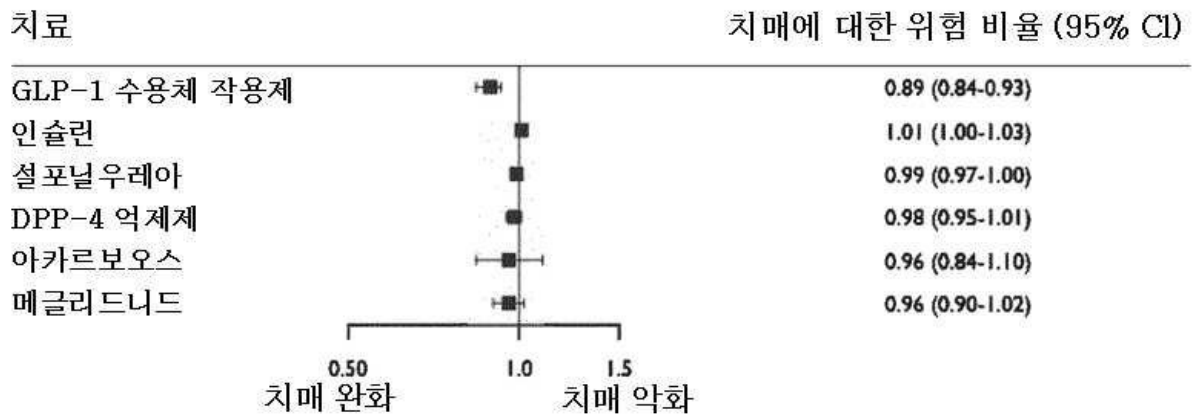
치매에 대한 위험 비율 (95% CI)



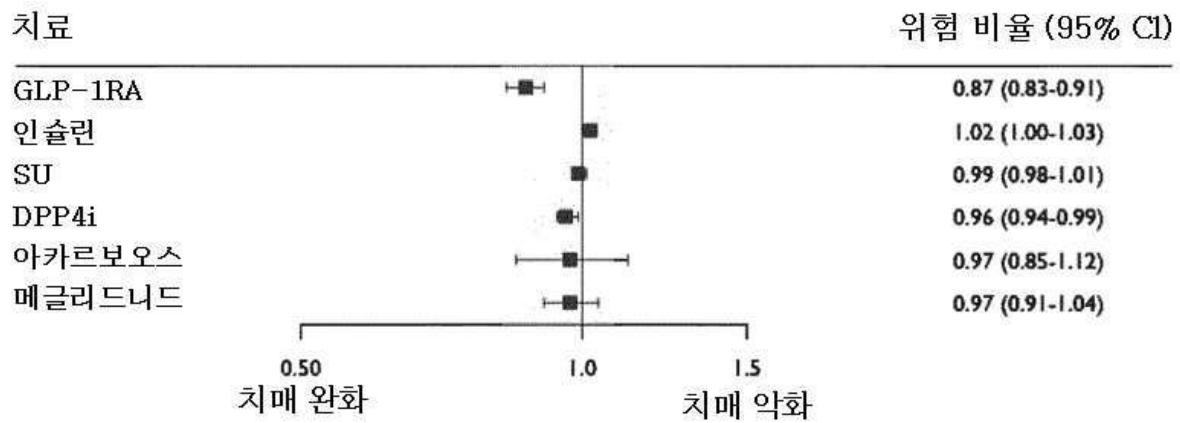
도면4



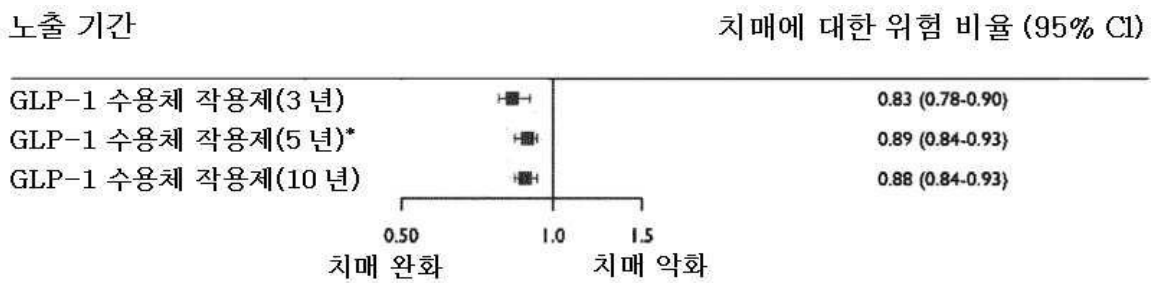
도면5a



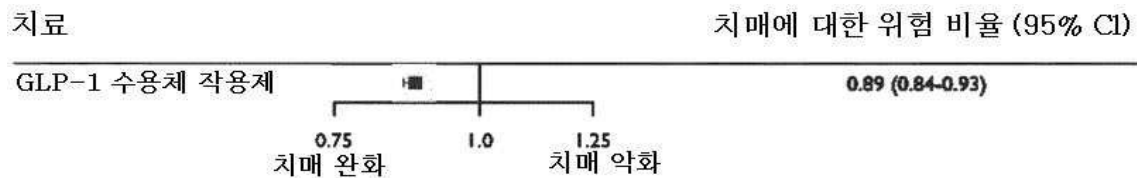
도면5b



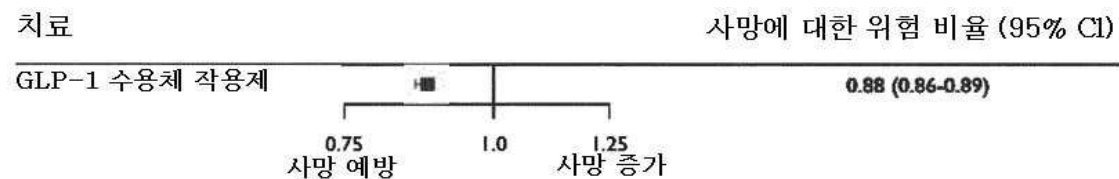
도면6a



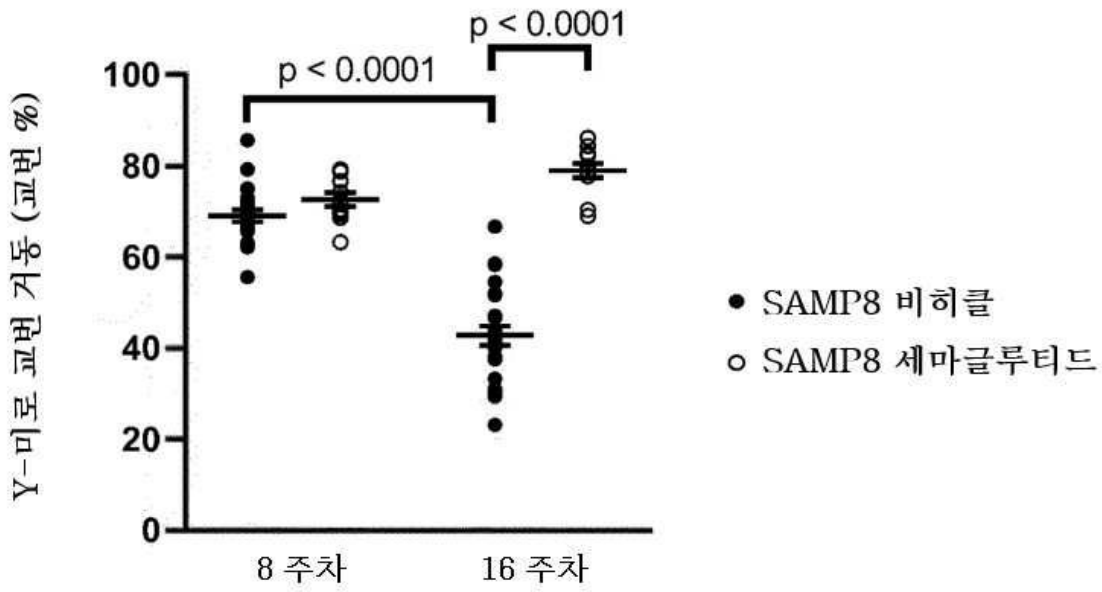
도면6b



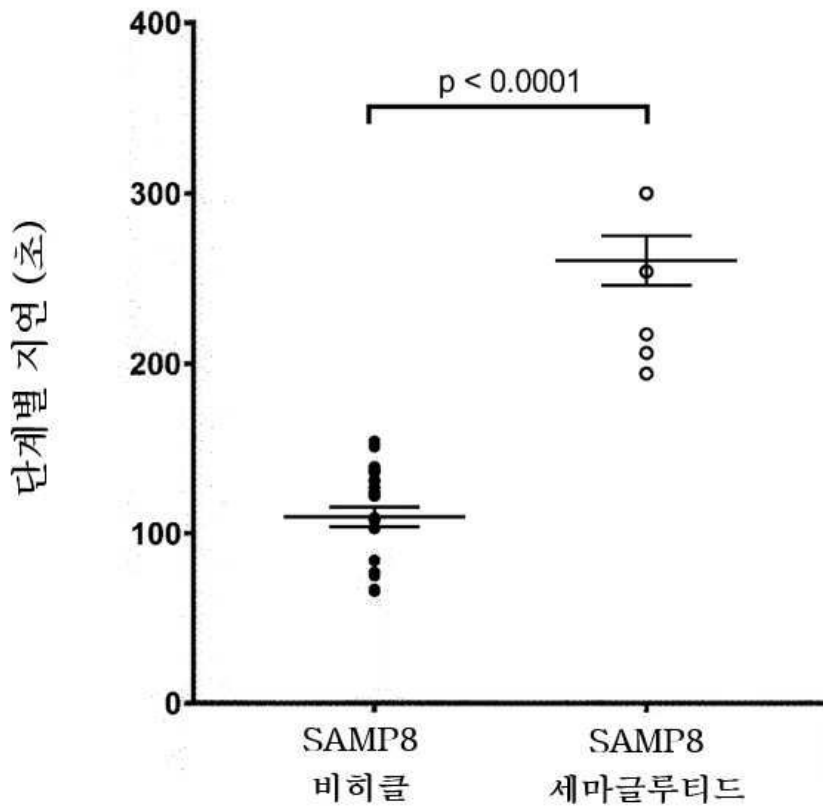
도면6c



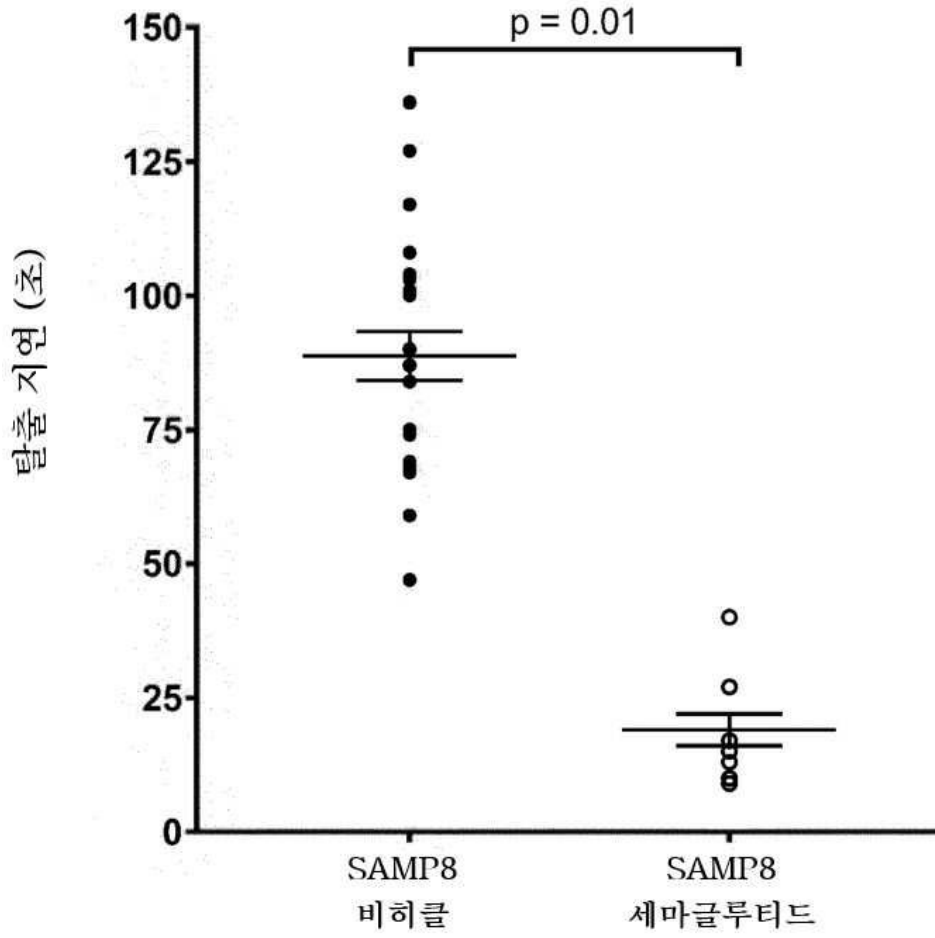
도면7



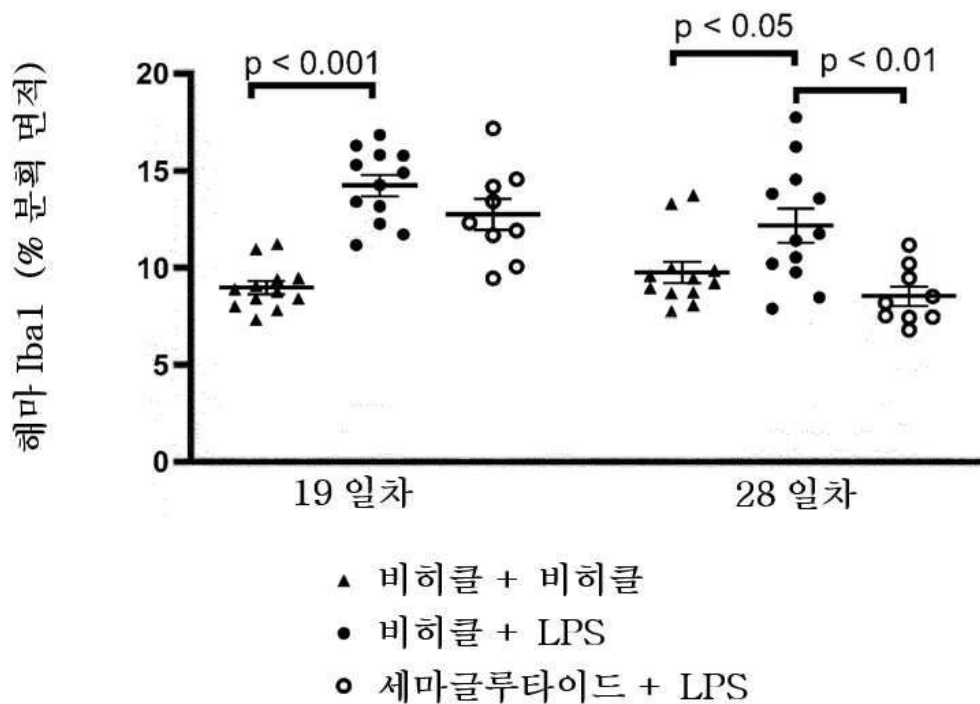
도면8



도면9



도면10



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novo Nordisk A/S

<120> GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN DEMENTIA

<130> 190095W001

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1                    5                    10                    15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20                    25                    30