(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0137404
(43) 공개일자 2023년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/00 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/658 (2023.05)
A61K 9/0014 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7029079
(22) 출원일자(국제) 2022년01월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월25일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/050781
(87) 국제공개번호 WO 2022/162621
국제공개일자 2022년08월04일
(30) 우선권주장
63/142,835 2021년01월28일 미국(US)

(71) 출원인
지네르바 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 19333 펜실베니아주 데번 웨스트 랭커스터 애비뉴 80 스위트 300
(72) 발명자
팔룸보 조셉
미국 19087-4826 펜실베이니아주 세인트 데이비즈 브룩사이드 애비뉴 616
거터맨 도나
미국 27615 노스 캐롤라이나주 롤리 비지 밀 로드 10409
세브리 테리
미국 19035 펜실베이니아주 글래드윈 메리온 스퀘어 로드 922
(74) 대리인
김진희, 김태홍

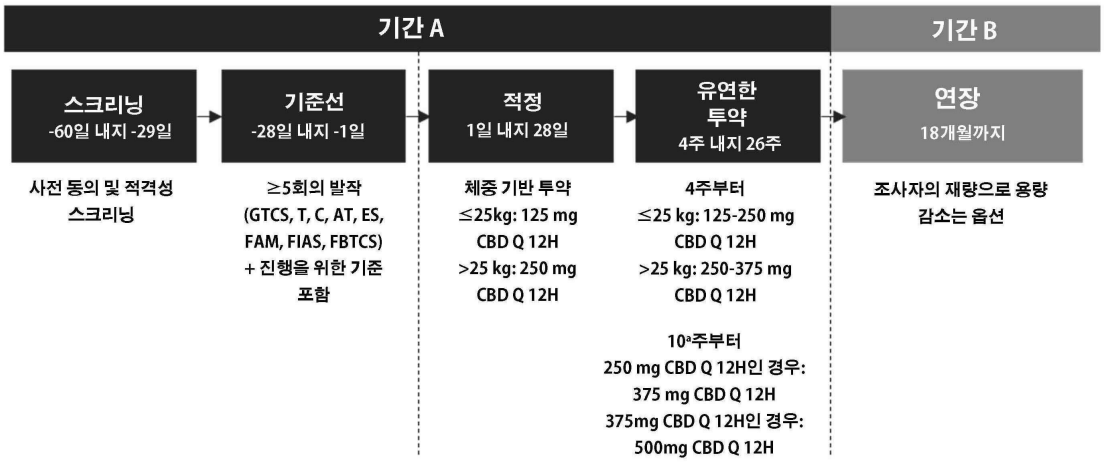
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **CBD를 사용한 수면 무호흡증의 치료**

(57) 요 약

유효량의 칸나비디올(CBD)을 이를 필요로 하는 대상체에게 경피 투여함으로써 환자의 수면 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

대 표 도



AT, 무긴장성; FBTCS, 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작; C, 간대성; CBD, 칸나비디올; ES, 뇌전증성 경련; BTCS, 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작; FIAS, 국소 의식 손상 발작;
FAM, 국소 의식 운동 발작; GTCS, 전신 긴장성 간대성 발작; Q12H, 12시간 마다; T, 긴장성.
[a]용량은 조사자의 재량으로 조정되었다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/20 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 수면 장애를 치료하는 방법으로서, 수면 장애를 치료하기 위해 그를 필요로 하는 인간에게 칸나비디올(CBD)의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 수면 장애는 수면 무호흡증의 에피소드에 의해 야기되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, CBD는 경피 투여되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, CBD의 유효량은 1일 총 약 250 mg 내지 약 1000 mg 범위인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, CBD의 유효 용량이 용량당 10-25 mg/kg 범위인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 1일 1회 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 1일 2회 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 수면 관련 장애의 개선을 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 수면 관련 장애의 개선은 수면 질, 수면 시작(sleep onset), 총 수면, 수면의 개시 및 유지(initiating and maintain sleep), 수면 각성 이행(sleep wake transition), 또는 각성 및 악몽의 장애(disorder of arousal and nightmare)의 개선을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 순수 CBD인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 합성 CBD인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 식물에서 유래된 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 칸나비디올은 (-)-칸나비디올인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 젤로서 제제화된 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, CBD는 침투 강화 젤(permeation-enhanced gel)로서 제제화된 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 폐색성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea)을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 폐색성 수면 무호흡증은 대상체의 비만 또는 과체중 상태와 연관된 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 성인인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 3세 내지 18세인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 ASD를 갖는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 DEE-ASD를 갖는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 25 초과의 BMI를 갖는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, CBD의 유효량 투여를 시작하면, 일주기 리듬(circadian rhythm)이 유지되거나 개선되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시는 칸나비디올(CBD: cannabidiol)의 유효량을 수면 장애의 치료가 필요한 대상체에게 경피 투여함으로써 환자의 수면 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 발달 및 뇌전증성 뇌병증(DEE: Developmental and epileptic encephalopathy)은 발달에 부정적인 영향을 미치는 발작 및 비정상적인 뇌파(electroencephalogram) 활동을 특징으로 하는 중증 신경 발달 장애의 군이다. 예컨대, DEE를 가진 소아에서 불응성 발작(refractory seizure)의 안전하고 효과적인 치료가 필요하다. 대상체가 자폐 스펙트럼 장애(ASD: Autism Spectrum Disorder)와 같은 동반 이환이 있는 경우 이를 치료하는 것은 특히 어려울 수 있다.

[0003] 수면 장애는 DEE, ASD 및 DEE-ASD 소아와 연관된 일반적인 문제이다. 수면 무호흡증과 같은 수면 호흡 장애는 DEE, ASD, 및 DEE-ASD 환자에게서 볼 수 있는 수면 장애 중 한 유형이다. 이들 환자는 뇌전증 치료가 필요할 뿐만 아니라, 이러한 환자의 수면 패턴을 개선하는 것도 또한 바람직하다.

[0004] 많은 성인도 수면 장애를 겪고 있기 때문에 수면 장애는 DEE, ASD, 또는 DEE-ASD 환자에 국한되지 않는다. 수면 장애를 개선하는 치료법은 광범위한 인구에 유용할 것이다.

발명의 내용

[0005] 개요

[0006] 에피디올렉스(EPIDIOLEX) 경구 CBD 용액은 레녹스-가스토(Lennox-Gastaut) 및 드라벳(Dravet) 증후군을 가진 소아의 뇌전증 치료용으로 승인되었다. 그러나 경구 전달은 예컨대, 에피디올렉스 라벨이 환자의 32%에서 경면(somnolence)과 진정(sedation)을 보고하는 위장(GI: gastrointestinal) 유해 사례로 전이되며, 이는 용량과 관련이 있었다. [EPIDIOLEX Cannabidiol Oral Solution Label(June 2018)]. 경구 CBD는 또한 위산에서 THC로 분해될 가능성이 있으며, 이는 원치 않는 정신활성 효과와 연관될 수 있다. 위와 동일.

[0007] 자폐 스펙트럼 장애로 진단된 소아의 특정 표적 (불응성) 발작 유형에 대한 효과적인 치료(예컨대, 자폐 스펙트럼 장애에서 불응성 뇌전증의 치료)의 필요성이 존재한다. 약물 내성 뇌전증 소아의 삶의 질(QoL: Quality of life)은 ASM의 수가 많을수록, 발작 빈도가 높을수록, 그리고 IQ가 낮을수록 떨어지며, 이는 새로운 요법의 필요성을 더욱 강조한다. 경면, 무기력, 금단, 또는 진정과 같은 원치 않는 부작용을 일으키지 않는 치료가 또한 필요하다.

[0008] 본 개시는 CBD의 유효량을 대상체에게 경피 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 불응성 발작을 치료하는 방법에 관한 것이다. CBD는 경피 합성 CBD 젤 제제인 ZYN002일 수 있다. 대상체는 하나 이상의 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 발달 및 뇌전증성 뇌병증(DEE), 또는 뇌전증과 같은 질환을 갖는 소아를 포함하는 소아일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 뇌전증과 함께 동반 이환 ASD를 가진 소아일 수 있다. 효과적인 치료에는 소아의 수면 질, 수면 시작, 및 수면 유지 관련 개선도 또한 포함된다.

[0009] 일부 예에서, 본 개시는 자폐 스펙트럼 장애(ASD)를 앓고 있는 인간을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 ASD를 갖는 인간의 불응성 발작 유형을 효과적으로 치료하기 위해 이를 필요로 하는 인간에게 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0010] 일부 예에서, 불응성 발작 유형은 국소 의식 손상 발작(FIAS: focal impaired awareness seizure), 전신 긴장성 간대성 발작(GTCS: generalized tonic-clonic seizure), 또는 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작(FBTCS: focal to bilateral tonic-clonic seizure)이다.

[0011] 일부 예에서, CBD는 경피 투여될 수 있다. CBD의 유효량은 1일 총 약 250 mg 내지 약 1000 mg 범위일 수 있다. CBD의 유효량은 1일 총 250 mg이 될 수 있다. CBD의 유효량은 1일 총 500 mg이 될 수 있다. CBD의 유효량은 1일 총 750 mg이 될 수 있다. CBD의 유효량은 1일 총 1000 mg이 될 수 있다. CBD는 1일 1회 용량으로 투여될 수 있다. CBD는 1일 2회 용량으로 투여될 수 있다.

[0012] 일부 예에서, 치료는 수면 관련 장애의 개선을 포함한다. 수면 관련 장애의 개선에는 수면 질, 수면 시작, 총 수면, 수면의 개시 및 유지, 수면 각성 이행, 또는 각성 및 악몽의 장애의 개선이 포함된다.

[0013] 일부 실시양태에서, CBD를 사용한 환자의 치료는 수면 무호흡증과 같은 수면 호흡 장애(SBD: sleep breathing disorder)의 발생을 감소시킬 것이다. CBD의 사용은 DEE, ASD, 또는 DEE-ASD를 가진 환자의 수면 무호흡증 및 기타 수면 장애의 발생률을 감소시킬 수 있다. CBD의 사용은 또한 DEE, ASD 또는 DEE-ASD가 없는 성인 및 소아의 수면 호흡 장애도 또한 개선할 수 있다.

[0014] 일부 예에서, CBD는 합성 CBD이다. CBD는 순수 CBD일 수 있다. CBD는 식물에서 유래된 것일 수 있다. 칸나비디올은 (-)-칸나비디올일 수 있다.

[0015] 일부 예에서, CBD는 젤로서 제제화된다. CBD는 침투 강화 젤(permeation-enhanced gel)로서 제제화될 수 있다.

[0016] 일부 예에서, CBD의 유효량 투여를 시작하면, 일주기 리듬이 유지되거나 개선된다. 일부 예에서, CBD의 유효량를 투여하는 것은 중독성이 되지 않으며 인간 대상체는 과다 경면을 경험하지 않는다.

[0017] 본 개시는 자폐 스펙트럼 장애(ASD)를 앓고 있는 인간에서 불응성 발작을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 ASD를 가진 인간의 불응성 발작 유형을 효과적으로 치료하기 위해 이를 필요로 하는 인간에게 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여하는 것을 포함한다. 인간 대상체는 ASD로 진단된 소아를 포함할 수 있다. 인간 대상체는 또한 ASD 및 불응성 뇌전증의 동반 이환을 갖는 인간 대상체를 포함할 수 있다.

[0018] 본 개시는 발달 및 뇌전증성 뇌병증(DEE)을 앓고 있는 소아의 불응성 발작을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 DEE를 가진 소아의 불응성 발작 유형을 효과적으로 치료하기 위해 이를 필요로 하는 소아에게 칸나비디

올(CBD)의 유효량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0019] 본 개시는 인간 대상체에서 수면 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 수면 장애를 치료하기 위해 이를 필요로 하는 인간에게 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 수면 장애는 수면 무호흡증의 에피소드에 의해 야기된다.

[0020] 수면 장애는 경피 CBD 투여에 의해 치료될 수 있다. CBD의 유효량은 1일 총 약 250 mg 내지 약 1000 mg 범위이다. CBD의 유효 투여량은 용량당 10-25 mg/kg 범위이다. CBD는 1일 1회 용량으로 투여될 수 있거나 1일 2회 용량으로 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, CBD는 순수 CBD이다. CBD는 합성 CBD 또는 식물에서 유래된 CBD일 수 있다. 일 실시양태에서, CBD는 (-)-칸나비디올이다. 일 실시양태에서, CBD는 젤로서 제제화된다. CBD 젤은 침투 강화 젤로서 제제화될 수 있다.

[0021] 수면 장애 치료를 위한 CBD의 사용은 수면 관련 장애의 개선을 초래한다. 수면 관련 장애의 개선에는 수면 질, 수면 시작, 총 수면, 수면의 개시 및 유지, 수면 각성 이행, 또는 각성 및 악몽의 장애의 개선이 포함된다.

[0022] 일 실시양태에서, 수면 장애를 갖는 대상체는 폐색성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea)을 앓고 있다. 폐색성 수면 무호흡증은 대상체의 비만 또는 과체중 상태와 연관된다. 일 실시양태에서, 대상체는 25 초과의 BMI를 갖는다. 일 실시양태에서, 대상체는 성인이다. 대안적으로, 또는 추가로 대상체는 3세 내지 18세일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 또한 ASD 또는 DEE-ASD를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, CBD의 유효량 투여를 시작하면, 일주기 리듬이 유지되거나 개선된다.

도면의 간단한 설명

[0023] **도 1**은 본 개시에 따른 칸나비디올 경피 젤에 대한 연구 설계 및 치료를 나타낸다.

도 2는 좋은 날/나쁜 날 평가에 대한 점수를 나타낸다.

도 3은 치료 기간의 효능을 나타내는 그래프이다.

도 4는 발작이 감소한 환자의 백분율을 나타내는 그래프이다.

도 5는 28일 발작 빈도의 기준선으로부터 중앙값 백분율 감소를 나타내는 그래프이다.

도 6은 기준선에서 동반 이환 자폐 스펙트럼 장애(ASD)가 있는 발작이 감소한 환자의 백분율을 나타내는 그래프이다.

도 7은 소아에 대한 수면 장애 척도(SDSC: Sleep Disturbance Scale for Children)에 기초한 ZYN002 치료의 기준선 및 26주차에서 임상적으로 유의한 수면 문제에 대한 임계값을 초과하는 환자(DEE)의 백분율을 나타낸다.

도 8은 임상적으로 유의한 수면 문제에 해당하는, 기준선 및 26주차에서 임계값 t 점수 > 70을 갖는 환자(DEE)의 백분율을 나타낸다.

도 9는 소아에 대한 수면 장애 척도(SDSC)에 기초한 ZYN002 치료의 기준선 및 26주차에서 임상적으로 유의한 수면 문제에 대한 임계값을 초과하는 동반 이환 ASD를 가진 환자(DEE)의 백분율을 나타낸다.

도 10은 임상적으로 유의한 수면 문제에 해당하는, 기준선 및 26주차에서 임계값 t 점수 >70을 갖는 동반 이환 ASD를 가진 환자(DEE)의 백분율을 나타낸다.

도 11은 ZYN002 치료의 기준선 및 6개월 차에 좋은 날/나쁜 날 등급의 분포를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] **상세한 설명**

[0025] 대상체에게 CBD의 유효량을 경피 투여함으로써 대상체에서 불응성 유형 발작과 같은 발작을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 대상체는 뇌전증(DEE)뿐만 아니라 ASD를 가질 수 있다. 또한 임의의 인간 대상체에서 수면 장애(예컨대, 수면 무호흡증)를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0026] 실시예에서 요약된 시험인 2상 공개 라벨 임상 시험은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 드라벳 증후군(DS: Dravet Syndrome), 레녹스-가스토 증후군(LGS: Lennox-Gastaut Syndrome), 및 웨스트 증후군(West syndrome)을 포함하는 희귀 소아 뇌전증 증후군(rare pediatric epilepsy syndrome)의 이질적인 군인 DEE에서 CBD의 경피

투여의 안전성, 내약성, 및 효능을 평가하였다.

[0027] DEE 연구에서 14명의 소아가 전향적으로 ASD 동반 이환 진단을 받은 것으로 확인되었다. ASD의 일반 모집단에서 발작이 의학적으로 보다 용이하게 관리될 수 있다는 인식이 있을 수 있지만, DEE 연구에서 모든 소아는 치료가 어렵고/거나 나아가 불응성 뇌전증이 있었으며, ASD에서 불응성 뇌전증은 또한 드문 모집단이고 치료 지표로도 또한 기능할 수 있다. 불응성 뇌전증은 약물에 내성이 있으며, 불응성 뇌전증의 치료는 실질적인 발작 자유를 제공하지 못한다. 마찬가지로, 불응성 발작은 약물에 내성이 있으며, 불응성 발작의 치료는 실질적인 발작 자유를 제공하지 못한다.

[0028] DEE를 가진 14명의 ASD 소아 중 11명은 총 발작 수에서 전반적으로 긍정적인 치료 이점의 증거를 나타내었고, 11명의 환자는 국소 의식 손상 발작(FIAS) 또는 전신 긴장성 간대성 발작(GTCS) 및 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작(FBTCS)을 포함하는 긴장성 간대성 발작(TCS)의 발작 유형으로 진단되었다. FIAS 또는 TCS를 가진 11명의 ASD 소아 중 8명의 소아는 안정적인 표준 치료의 보조제로서 ZYN002를 사용한 공개 라벨 치료 중에 발작 개선을 나타내었다.

[0029] CBD의 유효량을 경피 투여하는 것은 DEE가 있는 소아, 예컨대, 뇌전증(DEE)이 있는 동반 이환 ASD를 갖는 소아의 수면에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, CBD의 경피 투여는 뇌전증이 있는 ASD에서 수면의 개시 및 유지 장애(DIMS: disorders of the initiation and maintenance of sleep)의 치료에 사용될 수 있다. CBD의 유효량을 경피 투여하는 것은 소아 환자가 경험하는 좋은 날 수를 증가시키고 나쁜 날 수를 감소시킬 수 있다.

[0030] ***정의***

[0031] 본원에서 사용된 바의 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 인간과 같은 대상체에서 병태, 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상(예컨대 행동 증상)의 진정, 개선, 경감, 또는 완화, 또는 병태, 질환 또는 장애와 연관된 확인 가능한 측정의 개선을 지칭한다.

[0032] 본원에서 사용된 바의 용어 "임상 효능", "임상적으로 효과적인" 등은 FDA(Food and Drug Administration), 또는 임의의 외국 해당기관 예컨대 EMA(European Medicines Agency)에서 수행한 임상 시험에서 입증된 바의 효능을 지칭한다.

[0033] 본원에서 사용된 바의 용어 "칸나비디올" 또는 "CBD"는 칸나비디올; 칸나비디올 전구약물; 칸나비디올의 약학적으로 허용 가능한 염, 칸나비디올 전구약물, 및 칸나비디올 유도체를 포함하는 칸나비디올의 약학적으로 허용 가능한 유도체를 지칭한다. CBD는 2-[3-메틸-6-(1-메틸에테닐)-2-시클로헥센-1-일]-5-펜틸-1,3-벤젠디올뿐만 아니라 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 대사산물(예컨대, 피부 대사산물), 및 이의 대사 전구체도 포함한다. CBD의 합성은 예를 들어 문헌[Petilka et al., *Helv. Chim. Acta,* 52:1102 (1969) and in Mechoulam et al., *J. Am. Chem. Soc.,* 87:3273 (1965)]에 기재되어 있고, 이는 참조로 본원에 통합되어 있다.

[0034] ZYN002는 환자의 발작을 감소시키고 환자의 행동 증상을 개선하기 위해 약학적으로 제조된 경피 CBD 젤이다. 환자는 다른 질환과 함께 ASD, 뇌전증, DEE, 허약 X 증후군(FXS: Fragile X Syndrome)을 가질 수 있다. 환자 중 일부는 뇌전증이 있는 ASD와 같은 여러 질환과의 동반 이환을 가질 수 있다. 일부 예에서, ASD를 가진 인간 대상체는 ASD로 진단된 소아를 포함하고, 인간 대상체는 불응성 뇌전증과 같은 뇌전증과 ASD의 동반이환을 가질 수 있다. 일부 예에서, 용어 "소아" 또는 "소아들"은 3세에서 18세까지의 환자를 지칭한다.

[0035] 용어 "뇌전증성 뇌병증"은 그 자체가 기초 병리학 단독(예컨대, 피질 기형)으로부터 예상될 수 있는 것 이상으로 심각한 인지 및 행동 문제에 기여하는 뇌전증 활동을 지칭한다. 이러한 장애의 발병은 모든 연령대에서 발생할 수 있다.

[0036] 용어 "발달 및 뇌전증성 뇌병증" 또는 "DEE"는 영아기와 소아기에 발병하는 중증 뇌전증 장애를 지칭한다. DEE는 다중 국소 및 전신 발작 유형과 중증 인지 및 행동 문제의 존재를 특징으로 한다. DEE에서, 인지 및 행동 문제는 발작이 빈번해지기 전에도 발작 활동과 독립적으로 발생할 수 있으며, 이는 DEE에 뇌전증 요소에 더하여 발달 요소가 있음을 시사한다. 이러한 장애는 조기에 발생하거나 시간이 경과함에 따라 악화될 수 있다 문헌[Scheffer, "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology" *Epilepsia* 58(4):512-521,2017]. DEE는 CDKL5, SCN1A-, 및 STXBP1-관련 장애와 같은 유전적 뇌전증을 포함한다. 이는 또한 레녹스-가스토 증후군(LGS: Lennox-Gastaut Syndrom), 오타하라(Ohtahara), 웨스트(West), 란다우-클레프너(Landau-Kleffner), 두스(Doose), 드라벳 증후군(DS), 및 영아 경련(IS: Infantile Spasm)도 또한 포함된다. 발병 ≤18개월인 DEE는 출생 2000명 중 1명의 발생률을 갖는다.

[0037] 본원에서 사용된 바의 용어 "경피 투여"는 CBD가 피부에 침투하기에 효과적인 조건하에 CBD를 환자 또는 대상체의 피부와 접촉시키는 것을 지칭한다.

[0038] 용어 발달 및 뇌전증성 뇌병증(DEE)은 공존하는 발달 장애와 뇌전증성 뇌병증의 임상 양상을 보다 완전하게 설명하기 위해 분류 및 용어에 관한 국제 뇌전증 퇴치 연맹(ILAE: International League Against epilepsy) 태스크 포스(Task Force) (Scheffer et al. 2017)에서 도입되었다. 역사적으로, 용어 '발달'이 없는 뇌전증성 뇌병증은 두 개념 모두를 포괄하는 넓은 의미로 사용되었다. 2001년에 ILAE는 뇌전증성 뇌병증을 별개의 카테고리로 인정하였다. 문헌[Engel, "A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: 분류 및 용어에 관한 ILAE 태스크 포스 보고서" *Epilepsia* 42:796-803 (2001)]. ILAE는 *뇌전증성 뇌병증*을 "뇌전증형 EEG 이상 자체가 대뇌 기능의 점진적 교란에 기여하는 것으로 여겨지는" 병태로 정의하였다. 2010년에, ILAE는 뇌전증 활동 자체가 기저 병리학 단독(예를 들어, 피질 기형)으로부터 예상될 수 있는 것 이상으로 중증인 인지 및 행동 문제에 기여할 수 있고 이는 시간이 경과함에 따라 더 악화될 수 있는 병태로서 뇌전증성 뇌병증을 재정의하였다(Berg et al., "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: 분류 및 용어에 관한 ILAE 위원회 보고서, 2005-2009" *Epilepsia* 51:676-685 (2010)).

[0039] 설명에 '발달'을 포함하도록 변경한 것은 발달 장애와 뇌전증성 뇌병증 둘 모두가 있는 환자와 발달 장애와 연관된 빈번한 뇌전증 활동이 없는 발달 장애 또는 기존의 장애의 발달이 없는 뇌전증성 뇌병증을 구체적으로 인식할 수 있도록 하기 위해 수행되었다. 개념의 핵심 요소는 뇌전증형 활동의 개선이 장애의 발달 결과를 개선할 수 있는 잠재력을 가질 수 있다는 것이다(Scheffer et al. 2017).

[0040] 발달 뇌전증성 뇌병증의 전반적인 발생률 및 유병률은 낮다. DEE를 가진 환자는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 레녹스-가스토 증후군, 드라벳 증후군, 두스 증후군(근간대성 무긴장성 발작이 있는 뇌전증(EMAS: Epilepsy with Myoclonic Atonic Seizure), 웨스트 증후군(영아 경련), 란다우-클레프너 증후군, 또는 유전적 장애 예컨대 CDKL5 뇌병증 및 CHD2 뇌병증을 가진 환자를 포함한다.

[0041] 발작은 일반적으로 표준 항뇌전증 약물(AED: antiepileptic drug)과 같은 항경련제(ASM: antiseizure medication)에 대해 불응성이다. 예를 들어, DEE 환자의 발작은 일반적으로 AED에 불응성이다. 그 결과, 발작간 뇌전증형 방전(interictal epileptiform discharge)을 억제하는 데 효과적인 것으로 간주되는 AED(예컨대, 벤조디아제핀, 발프로산, 및 라모트리진), 면역조절 요법(예컨대, 코르티코스테로이드, 정맥 면역글로불린[IVIG: intravenous immunoglobulin], 혈장분리교환), 케톤생성 식이, 및 수술 옵션의 보다 적극적인 보조적 사용이 종종 고려된다. 또한, AED의 경구 투여는 행동 및 인지 장애로 인해 어려울 수 있다.

[0042] DEE 환자는 다양한 발작 유형 및 하위 장애를 나타낼 수 있지만, 현재 미국 FDA에서 보조 요법으로서 하나 이상의 AED가 승인된 유일한 DEE 하위 유형은 레녹스-가스토 증후군, 드라벳 증후군, 및 영아 경련이다(표 1). DEE가 있는 소아는 의학적으로 취약할 수 있으며 운동 및 인지 장애, ASD, 및 수면 장애를 포함하는 다중 동반이환을 가지고 있어 장애를 더욱 증가시킨다. 일부 예에서, 소아는 3세 이상 18세 미만으로 정의된다.

표 1

DEE 하위 유형별 현재 미국 FDA 승인 의약품

DEE 하위 유형	US FDA 승인 의약품
레녹스-가스토 증후군	칸나비디올, 클로바잠, 라모트리진, 루피나미드, 토피라메이트, 펠바메이트, 클로나제팜
드라벳 증후군	칸나비디올
영아 경련(웨스트 증후군)	비가바트린, 부신피질자극호르몬(ACTH)

[0043]

[0044] 치료 불응성 및 대조군 시험의 증거가 있는 제한된 승인 의약품을 감안할 때, 임상의는 주로 임상 경험 또는 공개 라벨 시험을 기반으로 하는 시행 착오 방식으로 표준 AED를 종종 사용하게 된다. 레녹스-가스토 및 드라벳 증후군은 항 뇌전증 약물의 대조 시험에서 가장 많은 증거가 생성되어 있는 DEE 하위 유형이다.

[0045] DEE와 유사하게, ASD가 있는 소아는 불응성 발작 유형을 가진다. 예를 들어, ASD에서 불응성 뇌전증 치료에 대한 필요성이 존재한다.

[0046] 표 2는 BELIEVE 연구에 대한 QoL 평가와 관련된 설명을 나타낸다(하기에서 더 논의되는 도 1은 BELIEVE 연구에 대한 연구 설계 및 치료를 나타낸다). QoL 평가는 간병인이 평가하였으며 ELDQOL 척도, 매일의 "좋은 날/나쁜 날" 평가, 및 정성적 피드백이 포함되어 있다(표 2 및 도 2).

표 2

QoL 평가

평가	설명
ELDQOL[a]	• 척도는 지난 4주에 걸쳐 QoL을 측정하는 설문지이다 • 하위척도에는 발작 중증도, 발작 관련 부상, AED 부작용, 행동, 기분, 신체적, 인지적 및 사회적 기능, 부모의 관심, 의사소통, 전반적인 QOL 및 전반적인 건강이 포함된다. • 하위척도 점수가 높을수록 QoL 이 낮음을 나타낸다.
매일의 좋은 날/나쁜 날 평가	• 발작 빈도, 각성도, 행동, 기분 등과 같은 요인을 고려하여 부모가 전반적인 매일의 점수를 제공하도록 요청 받은 환자의 QoL 일일 평가 • 점수는 도 2에 기재되어 있다
간병인의 정성적 피드백	• 이것으로 제한되는 것은 아니지만 일상 활동, 학교 출석, 및 각성도와 같은 환자 및 가족에 대한 개선, 악화, 또는 변화 없음에 대한 정성적 평가. • 조사자는 26주차에 간병인에게 하기의 질문을 하였다. - "X"가 젤을 사용한 이후로 "X"와 귀하의 가족에게 개선된 점이 있었습니까? - "X"가 젤을 사용한 이후로 "X"와 귀하의 가족에게 더 나빠진 점이 있었습니까? - "몇 가지 구체적인 사항에 대해 질문하겠습니다: 일상 활동, 예컨대, 학교 출석? 그렇다면 어떻게? 각성도? 그렇다면 어떻게?" • 두 명의 독립적인 평가자가 ATLAS.ti를 사용하여 간병인 진술을 별도로 코딩하고 진술을 도메인으로 분류하였다

ELDQOL: 뇌전증 및 학습 장애 삶의 질; QoL: 삶의 질.

[a] ELDQOL은 개발자로부터 서면 허가를 받아 수정되었다; 수정사항은 설문지의 유효성에 영향을 미치지 않았다.

[0047]

[0048] 표 3은 소아의 수면 장애를 평가하기 위해 간병인이 수행한 평가인 소아에 대한 수면 장애 척도(SDSC)에 대한 설명을 나타낸다.

표 3

수면 평가

평가	설명
SDSC	• 소아의 수면 장애를 평가하고 임상 스크리닝 및 연구에 사용하기에 적합한 수면 장애의 전반적인 측정을 제공하기 위한 26 개 항목의 리커트 유형 척도(각 항목당 5 가지 답변 가능) • 항목은 수면 개시 또는 유지 장애(DIMS, 7개 항목), 수면 호흡 장애(SBD, 3개 항목), 각성/악몽 장애(DA, 3개 항목), 수면 각성 이행 장애(SWTD, 6개 항목), 과다 경면 장애(DOES, 5개 항목), 및 수면 다한증(SHY, 2개 항목)의 6가지 범주로 구성되어 있다. • 환자/부모는 1(전혀 없음)에서 5(항상)까지의 빈도를 나타내는 5점 척도를 사용한다. 점수가 높을수록 더 심각한 수면 장애를 나타낸다. 6가지 수면 장애 범주 각각에 대한 점수를 집계하고, 전체 점수를 산출한다

[0049]

[0050] 예를 들어 수면 무호흡증 감소에 의한 수면 장애의 감소는 개선된 야간 수면(예컨대, 수면 이행 및 수면 유지) 뿐만 아니라 더 양호한 야간 수면으로 인해 더 양호한 주간 각성도(daytime alertness)와 관련된 것으로 여겨진다. 개인, 특히 DEE, ASD, 또는 DEE-ASD를 가진 개인의 더 양호한 수면은 더 양호한 주간 기능, 더 양호한 주간 인지, 및 더 양호한 교육 성과로 이어질 수 있다.

[0051] ***경피 약학적 조성물***

[0052] 칸나비노이드(예컨대, CBD)의 경피 전달은 약물이 피부를 통해 혈류로 직접 흡수되도록 허용하기 때문에 경구 투약보다 이점이 있다. 이것은 1차 통과의 간 대사(first-pass liver metabolism)를 방지하여, 더 높은 생체이용률 및 개선된 안전성 프로파일을 갖는 활성 약학적 성분의 더 낮은 투여량 수준을 가능하게 한다. 경피 전달은 또한 위장관을 피하여, GI 관련 유해 사례의 기회와 위산에 의한 CBD의 THC로의 잠재적 분해 가능성을 감소시키며, 이는 원치 않는 정신활성 효과와 연관될 수 있다. 또한, CBD의 경피 전달은 CBD의 경구 투여 시 전형적으로 존재하는 경면 유해 사례의 강도 및 빈도를 감소시킨다. CBD의 경피 전달은 CBD의 경구 투약 시 전형적으로 존재하는 간 기능 유해 사례를 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, CBD의 유효량을 경피 투여하는 것은 CBD를 경구 투여하는 것에 비해 적어도 하나의 유해 사례의 강도를 약 15% 내지 약 95% 감소시킨다. 예시적인 경피 칸나비노이드 전달 시스템은 미국 특허 제8,435,556호 및 제8,449,908호에 기재되어 있으며, 둘 모두 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0053] CBD는 젤 형태일 수 있고 1일 1회 또는 2회 투약으로 경피적으로 제어된 약물 전달을 제공하도록 설계된 침투 강화 젤과 같은 투명한 젤로서 약학적으로 생산될 수 있다. CBD 젤은 1%(wt/wt) CBD 내지 7.5%(wt/wt) CBD일 수 있다. CBD 젤은, 예를 들어, 4.2%(wt/wt) CBD 또는 7.5%(wt/wt) CBD를 가질 수 있다. CBD 젤은 환자 또는 간병인에 의해 환자의 상완과 어깨, 등, 대퇴부, 또는 임의의 이의 조합에 국소적으로 적용할 수 있다.

[0054] CBD 젤은 희석제 및 담체뿐만 아니라 습윤제, 방부제, 현탁제 및 분산제와 같은 다른 통상적인 부형제를 포함할 수 있다. CBD는 합성 CBD일 수 있다. CBD는 순수 CBD일 수 있다. CBD는 식물에서 유래될 수 있다. CBD는 (-)-칸나비디올일 수 있다.

[0055] 경피 제제는 크림, 고약, 로션, 또는 연고일 수 있다. CBD는 붕대, 패드 또는 패치에 의해 전달될 수 있다.

[0056] CBD는 대상체의 상완 및 어깨에 경피 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, CBD는 대상체의 대퇴부 또는 등에 경피 투여된다.

[0057] CBD 젤은 용해제, 침투 강화제, 가용화제, 항산화제, 증량제, 증점제, 및/또는 pH 조절제를 포함할 수 있다. CBD 젤의 조성은, 예를 들어, a. 조성물의 약 0.1% 내지 약 20%(wt/wt)의 양으로 존재하는 칸나비디올; b. 조성물의 약 15% 내지 약 95%(wt/wt)의 양으로 존재하는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알코올; c. 조성물의 약 0.1% 내지 약 20%(wt/wt)의 양으로 존재하는 제1 침투 강화제; 및 d. 조성물이 총 100%(wt/wt)가 되도록 하

는 충분한 양의 물일 수 있다. CBD 젤의 다른 제제는 국제 공개 번호 WO 2010/127033에서 찾을 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0058] 일부 예에서, 예컨대 펌프를 통해 또는 대안적인 경피 제제로서 CBD 젤을 제공하는 다른 방법이 있을 수 있다.

[0059] CBD의 유효량은 1일 총 약 250 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 수 있으며, 이는 1일 1회 용량 또는 1일 2회 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, CBD의 유효량은 1일 총 약 250, 500, 750, 또는 1000 mg일 수 있으며, 이는 1일 1회 용량 또는 1일 2회 용량으로 투여될 수 있다. 예시를 위해, 1일 총 용량 1000 mg은 500 mg의 1일 2회 용량으로 투여될 수 있다.

[0060] 일부 예에서, CBD의 유효량의 투여를 시작하면 일주기 리듬이 유지되거나 개선된다. CBD의 유효량을 투여하는 것은 모든 환자가 아니더라도 적어도 일부의 환자에게는 중독성이 되지 않는다. CBD의 유효량을 투여하기 시작할 때 중독이 발생하지 않는 이점 외에도 인간 대상체, 예컨대, 환자는 과다 경면을 경험할 수 없다.

[0061] **수면 무호흡증**

[0062] 수면 무호흡증은 수면 중에 1회 이상의 호흡 정지 또는 얕은 호흡을 하는 것을 특징으로 하는 수면 장애이다. 무호흡증이라고 하는 각각의 호흡 정지는, 몇 초에서 몇 분까지 지속될 수 있으며 한 시간에 5 내지 30회 이상 발생할 수 있다. 중등도 내지 중증의 수면 무호흡증의 경우, 가장 일반적인 치료는 지속 기도 양압(CPAP: constant positive airway pressure)을 사용하는 것이며, 이는 환자의 입 및/또는 코로 가압된 공기를 지속적으로 흐르게 하여 수면 중에 기도 개방을 유지하는 데 도움이 된다. 환자는 전형적으로 코 및/또는 입을 가리는 마스크를 착용하고 가요성 튜브에 의해 소형 침구측 압축기에 연결된다. 이 유형의 치료는 효과적이지만 불편할 수 있다.

[0063] 폐색성 수면 무호흡증(OSA)과 체중 사이에는 어느 정도 상관관계가 있다. 비만 또는 고도 비만 환자에서 OSA의 유병률은 정상 체중 성인의 거의 두 배이다. 또한, 기준 체중의 10% 증가한 경미한 OSA 환자는 OSA 진행 위험이 6배 증가하며, 동등한 체중 감소는 OSA 중증도를 20% 초과로 개선할 수 있다(Peppard et al., Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015-3021). 더욱이, 비만 대상체에서 OSA의 높은 유병률은 성인에게만 국한되지 않으며, 최근 데이터에 따르면 비만 소아는 일반 소아과에서 볼 수 있는 소아(33%)에 비해 46%의 OSA 유병률을 가짐을 나타낸다(Rudnick et al. Prevalence and ethnicity of sleep-disordered breathing and obesity in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(6):878-882).

[0064] 특정 부위의 지방 침착은 수면 무호흡증에 영향을 미칠 수 있다. 상기도를 둘러싼 조직의 지방 침착은 통로가 좁아지고 상기도의 허탈성이 증가하여 사람이 무호흡증에 걸리기 쉽게 한다. 흉곽 주위의 지방 침착(체간부 비만)은 흉부 순응도(chest compliance) 및 기능적 잔류 용량(functional residual capacity)을 감소시키고 산소 요구량을 증가시킬 수 있다. (Romero Corral et al. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Chest. 2010 Mar; 137(3): 711-719).

[0065] 과체중이 수면 무호흡증의 주요 원인 중 하나이지만, 체중과 무관한 수면 무호흡증의 다른 원인이 있다. 일부 환자는 수면 무호흡증을 야기할 수 있는 기존의 해부학적 또는 신경학적 병태를 가지고 있을 수 있다. 예를 들어, 중추 수면 무호흡증은 수면 중에 호흡을 제어하는 근육에 뇌가 적절한 신호를 보내지 않아 수면 중에 개인의 호흡이 반복적으로 정지 및 시작하는 장애이다. 경부가 두껍거나 인두가 좁은 사람은 기도가 더 좁아져 수면 무호흡증으로 이어질 수 있다. 편도선이나 아데노이드는 비대해지고 기도를 막을 수 있으며, 특히 소아가 그러하다. 이러한 모든 조건은 체중 또는 BMI와 관계없이 개인에게 수면 무호흡증을 야기할 수 있다.

[0066] 일 실시양태에서, 인간 대상체의 수면 장애는 수면 장애를 치료하기 위해 이를 필요로하는 인간에게 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여함으로써 치료된다. 일부 실시양태에서, 수면 장애는 수면 무호흡증의 에피소드에 의해 야기된다. 일 실시양태에서, CBD는 이전에 기술된 바와 같이 경피 투여된다. 경피 CBD의 전형적인 용량은 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 범위이다. 일부 실시양태에서, CBD의 유효량은 1일 총 약 250 mg 내지 약 1000 mg 범위이다. CBD는 1일 1회 용량 또는 1일 2회 용량으로 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, CBD는 환자의 예상 취침 시간 전 적어도 8시간, 적어도 6시간, 또는 적어도 4시간 전에 투여된다. 수면 장애의 치료를 위해 사용되는 CBD는 약 오전 9시에서 오후 4시 사이, 오전 10시에서 오후 3시 사이, 또는 오전 11시에서 오후 2시 사이에 투여할 수 있다.

[0067] 일 실시양태에서, 수면 장애를 갖는 대상체는 폐색성 수면 무호흡증을 앓고 있다. 폐색성 수면 무호흡증은 대상

체의 비만 또는 과체중 상태와 연관되어 있다. 일 실시양태에서, 대상체는 25 초과의 BMI를 갖는다. 일 실시양태에서, 대상체는 성인이다. 대안적으로 또는 추가로, 대상체는 3세 내지 18세일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 또한 ASD 또는 DEE-ASD를 가질 수도 있다. 일 실시양태에서, CBD의 유효량을 투여하기 시작하면, 일주기 리듬이 유지되거나 개선된다.

[0068] **예시**

[0069] ***실시예 1: DEE를 갖는 소아에서 ZYN-002의 연구***

[0070] 이것은 국제 뇌전증 퇴치 연맹(ILEA) 분류(Scheffer et al. 2017)에 따라 발달 및 뇌전증성 뇌병증(DEE)과 연관된 발작이 있는 3세 내지 18세의 소아 및 청소년 뇌전증 환자에서 ZYN002(경피 CBD 젤)의 장기 안전성, 내약성, 및 효능을 평가하기 위한 순차적, 다단계, 공개 라벨, 다국적, 다중 센터, 다중 용량 연구였다. 이 연구는 ASD가 있는 DEE 환자에서 ZYN002의 효능을 평가하기 위해 수행되었다. 이 연구의 목적은 또한 DEE가 있는 소아 및 청소년 환자의 QoL, 수면 및 간병인 정성적 평가에 대한 ZYN002 경피 CBD 젤의 효과를 평가하는 것이 포함되었다.

[0071] 도 1은 본 개시에 따른 BELIEVE(ZYN2-CL-025)에서 칸나비디올 경피 젤에 대한 실시예 1의 연구 설계 및 치료를 나타낸다. ZYN002는 초기 26주 치료 기간(A 기간)에 이어 최대 46주 연장(B 기간)에 걸쳐 250 mg 내지 1000 mg의 총 1일 용량으로 투여되었다. 기간 A 및 기간 B의 12개월까지의 결과 및 72주까지의 안전성 결과가 본원에서 논의된다.

[0072] 대략 48명의 환자가 기간 A에 등록하였고 40명의 환자가 진행하여 기간 A에서의 공개 라벨 치료를 완료하였다. 기간 A에서, 환자는 4주의 기준선 기간을 거친 후, 4주의 적정 기간, 및 22주의 유연한 투약 유지 기간을 거쳤다. 환자는 기간 A에서 총 26주 동안 치료를 받았다.

[0073] 대략 29명의 환자가 기간 B에 진입하였고 28명의 환자가 완료까지 진행하였다. 1명의 환자가 42주차에 동의를 철회하였다. 기간 B에서, 환자는 26주차(예컨대, 기간 A의 종료)에 수령한 동일한 유지 용량으로 추가로 최대 46주까지 ZYN002를 계속 수령하였다.

[0074] 환자는 26주 치료 기간 및 46주 연장 기간(72주의 총 치료 기간) 동안 연구 약물을 1일 2회 적용(12시간 ± 2시간마다)으로 수령하였다.

[0075] 등록된 환자는 체중 기반 초기 용량인 1일 250 mg 또는 1일 500 mg의 ZYN-002를 수령하였다. 체중이 ≤ 25 kg인 환자는 1일 최대 750 mg까지 적정하고 체중이 > 25 kg인 환자는 1일 최대 1,000 mg까지 적정할 수 있다.

[0076] **진단 및 포함 기준**

[0077] 이 연구에 참여하는 환자는 발달 및 뇌전증성 뇌병증의 진단을 받았다. 환자는 3세 내지 18세의 남녀로, 체질량지수는 13 내지 35 kg/m^2이였으며 체중은 12 kg 이상이었다.

[0078] 환자는 전신 운동(즉, 전신 긴장성 간대성, 긴장성, 간대성, 무긴장성, 뇌전증성 경련), 국소 의식 운동, 국소 의식 손상 또는 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작으로 국제 뇌전증 퇴치 연맹 분류(Scheffer 2017)에 의해 정의된 발달 및 뇌전증성 뇌병증(DEE) 진단을 받았다. 등록된 DEE의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 레녹스-가스토 증후군, 드라벳 증후군, 웨스트 증후군/영아 경련 및 두스 증후군을 포함한다. 진단은 ≥ 1년 동안 확립되어야 하고 뇌전도(EEG), 자기 공명 영상(MRI: magnetic resonance imaging) 스캔, 또는 유전자 검사를 포함한 병력 및 적절한 연구의 조사 및 검토력에 의해 문서화되어야 한다.

[0079] 환자에 대한 1 내지 4개의 ASM의 안정한 요법은 기준선 기간으로부터 전체 연구 기간동안 유지하였다.

[0080] 환자는 기준선 기간 동안 하기 유형(들)의 발작을 총 5회 이상 경험하였다: 전신 운동(즉, 전신 긴장성 간대성, 긴장성, 간대성, 무긴장성 또는 뇌전증성 경련), 국소 의식 운동, 국소 의식 손상 또는 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작. 뇌전증성 경련의 클러스터는 단일 발작으로 계수되었다.

[0081] 환자는 조사자에 의해 결정된 바와 같이 발작 발병 후 적어도 하나의 발달 도메인에서 퇴행, 둔화 또는 정체기를 갖는 발달 지연의 병력이 있었다.

[0082] **제외 기준**

[0083] 하기의 이유를 포함하는 환자는 연구에서 제외되었다: 스크리닝 전 ≤ 12주 에 테트라히드로칸나비놀 또는 CBD 제품의 사용; CYP3A4의 강력한 억제제/유도제를 사용한 치료; 이전 4주 이내에 ASM 요법 또는 뇌전증 식이요법

의 변화; 또는 알라닌 아미노 전달 효소, 아스파르테이트 아미노 전달 효소, 또는 총 빌리루빈 레벨 ≥정상 상한치(ULN)의 3배.

[0084] **적용 부위**

[0085] 젤에 대하여 승인된 적용 부위는 하기 표 4에서 명시된 바와 같이 우측 및 좌측 상완이었다.

표 4

투약 적용

CBD 1일 용량(mg)	아침에 사쉐의 #	저녁에 사쉐의 #	적용 부위 Q12H(+/- 2시간)
250	1	1	우측 또는 좌측 상완/어깨에 1개 사쉐
500	2	2	우측 및 좌측 상완 어깨 각각에 1개 사쉐
750	3	3	우측 또는 좌측 중 어느 하나의 상완/어깨에 2개 사쉐, 및 반대쪽 상완/어깨에 1개 사쉐.
1000	4	4	우측 및 좌측 어깨 각각에 2개 사쉐

[0086]

[0087] 적용 부위에 발적이 발생한 경우, 조사자와 상담 후, 우측 및 좌측 상부 대퇴부에 일시적으로 ZYN002를 적용하였다. BMI가 낮고/낮거나 팔이 작은 환자는 ZYN002를 우측 또는 좌측 상부 대퇴부에 적용하는 것이 가능하였다. 적용 순서는 각기 좌측 및 우측 상완/어깨에 1개 사쉐(sachet), 그리고 각기 우측 및 좌측 상부 대퇴부에 1개 사쉐였다.

[0088] 우측 및/또는 좌측 상부 대퇴부에 적용하는 경우 절차는 좌측 및 우측 상완/어깨에 대해 기술된 것과 동일하였다. 젤을 적용하는 부모/간병인은 장갑을 착용하였다. 부모/간병인은 젤을 완전히 문지르고, 장갑에 젤이 남아 있지 않으며, 젤을 적용한 피부 표면이 더 이상 광택이 나지 않고 드레싱 전에 만질 때 건조하지 않은지 확인하였다. 부모/간병인은 투약 2시간 후에 승인된 보습 로션을 적용할 수 있었다.

[0089] **제품, 투여량 및 투여 방식**

[0090] 제품은 ZYN002(칸나비디올: CBD), 4.2% 젤, 국소용이었다. 그리고 약물은 125 mg의 CBD/사쉐를 전달하기 위해 2.98 g의 젤을 함유하는 사쉐로 공급되었다. 치료군에 기반하여 각각의 환자에게 적절한 총 1일 용량을 달성하도록 아침과 저녁에 (1) 내지 (4)개 사쉐를 사용하여 적용하였다.

[0091] 치료는 하기와 같았다:

[0092] · 치료 A - 125 mg CBD Q12H(±2시간); 250 mg CBD의 총 1일 용량의 경우(아침에 1개 사쉐/1포 및 저녁에 1개 사쉐).

[0093] · 치료 B - 250 mg CBD Q12H (±2시간); 500 mg CBD의 총 1일 용량의 경우(아침에 2개 사쉐 및 저녁에 2개 사쉐).

[0094] · 치료 C - 375 mg CBD Q12H (±2시간); 750 mg CBD의 총 1일 용량의 경우(아침에 3개 사쉐 및 저녁에 3개 사쉐)의.

[0095] · 치료 D - 500 mg CBD Q12H (±2시간); 1000 mg CBD의 총 1일 용량의 경우(아침에 4개 사쉐 및 저녁에 4개 사쉐).

[0096] **기간 A: 기준선 기간**

[0097] 4주의 기준선 기간 동안, 부모 및/또는 간병인은 발작 일지에 하기 유형의 발작 횟수를 기록하였다:

[0098] · 전신 긴장성 간대성("1차 전신 긴장성 간대성") 발작

[0099] · 국소 의식 손상 발작

[0100] · 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작

[0101] · 운동 징후가 있는 국소 의식 발작

[0102] · 긴장성 발작

[0103] · 간대성 발작

[0104] · 무긴장성 발작

[0105] · 뇌전증성 경련(뇌전증성 경련의 클러스터는 단일 발작으로 계산되었다.)

[0106] 하기 유형의 발작은 조사자에 의해 결정된 바와 같이 매일 동일한 시간과 동일한 기간 동안 1일 일지에 캡처하였다(예컨대, 오후 6:00시 10분 동안):

[0107] · 근간대성 발작

[0108] · 결신 발작

[0109] · 운동 징후가 없는 국소 의식 발작(예컨대 국소 감각 발작)

[0110] **기간 A: 적정 기간**

[0111] < 25 kg의 환자에 대한 초기 용량은 4주 적정 기간 동안 250 mg CBD의 총 1일 용량을 위해 125 mg CBD Q12H(±2시간)이였다. 4주차 방문(방문 4)에서, 조사자 재량에 기반하여, 용량은 치료 기간의 나머지 22주 동안 1일 250 mg CBD로 유지하거나 또는 500 mg CBD의 총 1일 용량(4개 사쉐)을 위해 250 mg CBD Q12H(±2시간)로 증가시킬 수 있다.

[0112] 체중 > 25 kg 환자는 4주 적정 기간 동안 500 mg CBD의 총 1일 용량을 위해 250 mg CBD Q12H(±2시간)를 수령하였다. 4주차 방문(방문 4)에서, 조사자 재량에 기반하여, 용량은 치료 기간의 나머지 22주 동안 1일 500 mg CBD로 유지하거나 또는 750 mg CBD의 총 1일 용량(6개 사쉐)을 위해 375 mg CBD Q12H(±2시간)로 증가시킬 수 있다.

[0113] **기간 A: 유지 기간**

[0114] 10주차에, 1일 500 mg CBD를 취하는 환자는 1일 750 mg CBD(6개 사쉐)로 증가시킬 수 있고 1일 750 mg CBD를 취하는 환자는 1000 mg CBD(8개 사쉐)로 증가시킬 수 있다.

[0115] 조사자는 환자가 유지 기간을 시작한 후 안전성 및 내약성을 기반으로 필요에 따라 용량을 감소시켰다. 총 1일 용량 500 mg CBD인 CBD 250 mg Q12H(±2시간)를 취하는 환자는 총 1일 용량 250 mg CBD인 125 mg CBD Q12H(±2시간)로 이들의 용량을 감소시킬 수 있었다. 총 1일 용량 750 mg CBD 용량인 CBD 375 mg Q12H(±2시간)를 취하는 환자는 총 1일 용량 500 mg CBD인 250 mg CBD Q12H(±2시간)로 이들의 용량을 감소시킬 수 있었다. 총 1일 용량 1000 mg CBD 용량인 CBD 500 mg Q12H(±2시간)를 취하는 환자는 총 1일 용량 750 mg인 CBD 375 mg Q12H(±2시간)로 이들의 용량을 감소시키거나, 총 1일 용량 500 mg CBD인 250 mg CBD Q12H(±2시간)로 감소시킬 수 있었다. 연구 과정 동안 체중이 변한 환자는 이들의 용량을 증가 또는 감소시킬 수 있다.

[0116] 중단 시에 환자의 용량에 따라 1주 내지 3주 범위의 감량 기간을 완료하였다. 감량 후, 환자는 4주의 전화 추후관리 기간을 완료해야 했다.

[0117] **평가 기준**

[0118] **안전성 평가**: 안전성 평가에는 AE 수집, 신체적 및 신경학적 검사, 활력 징후, 심전도(ECG: electrocardiogram), 피부 체크 검사(조사자) 및 일지(부모/간병인), 및 연구실 테스트가 포함되었다.

[0119] **종료점**

[0120] 발작 빈도 효능 평가 종료점은 총 하기 유형("계수 가능한 발작")에 대해 26주(기간 A)에 걸쳐 평균 월간(28일) 발작 빈도(SF28)의 기준선으로부터 중앙값 퍼센트 변화였다:

[0121] · 국소 의식 손상 발작(FIAS)

[0122] · 하기를 포함하는 긴장성 간대성 발작(TCS):

[0123] · 전신 긴장성 간대성 발작(GTCS)

[0124] · 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작(FBTCS)

[0125] · FIAS 및 TCS에서 35% 및 50% 감소를 충족하는 환자 수가 기록되었다.

[0126] QoL 효능 종료점:

[0127] · ELDQOL에서 기준선으로부터의 기간 A 종료까지의 변화

[0128] · "좋은 날/나쁜 날"평가에서 기준선으로부터의 변화:

[0129] 수면 효능 종료점:

[0130] · SDSC에서 기준선으로부터 기간 A 종료까지의 변화

[0131] 정성적 간병인 종료점:

[0132] · 기간 A의 종료에서의 부모 및 간병인의 정성적 진술

[0133] **분석 모집단**: 안전성 분석 세트에는 ≥1 용량의 연구 약물을 수령한 모든 환자가 포함되었다. 연구 약물을 ≥80일 수령하고 발작 일지를 ≥80% 완료한 환자가 효능 분석에 포함되었고 mITT(modified intent-to-treat) 모집단으로 확인되었다.

[0134] ***결과***

[0135] 데이터는 ZYN-002가 불응성 발작 유형 예컨대 국소 의식 손상 발작(FIAS), 전신 긴장성 간대성 발작(GTCS), 또는 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작(FBTCS)을 포함하는 치료가 어려운 많은 유형의 발달 및 뇌전증성 뇌병증에서 발작 빈도를 감소시켰음을 나타낸다.

[0136] 이들 결과는 발작의 유의한 감소뿐만 아니라 수면 관련 장애, 발작 강도, 피로, 사회적 고립, 불량한 인지 및 언어 결핍과 같은 많은 어려운 행동 및 증상의 개선을 나타낸다. 예를 들어, 환자는 수면 질, 수면 시작, 총 수면, 수면의 개시 및 유지, 수면 각성 이행, 또는 각성 및 악몽의 장애의 개선을 포함한 수면 관련 장애의 개선을 경험하였다.

[0137] BELIEVE(ZYN2-CL-025)에 등록된 48명의 환자 중, 40명의 환자가 기간 A를 완료하였고 28명이 기간 B의 12개월까지 완료하였다(표 5). 기간 B 동안 단 한 명의 대상체만 동의를 철회하였다.

표 5

ZYN2-CL-025에서 환자 배치

[0138]

상태	환자 수
기간 A에 진입	48
기준선에서 기록된 FIAS 및/또는 TCS	33
기간 A를 완료	40
기간 B에 진입	29
기준선에서 기록된 FIAS 및/또는 TCS	19
42주차에 동의 철회	1
기간 B를 완료	28

[0139] **기준선 특성 및 발작 빈도**

[0140] BELIVE에 등록되고 안전성 분석 세트에 포함된 48명의 환자의 평균 연령은 10.5 세였다(표 6 참조). 환자의 4분의 1은 레녹스-가스토 증후군(LGS) 또는 드라벳 증후군이 있었다.

[0141] 임상적으로 중요한 동반이환 병태는 모든 환자에게 나타났고 보행 및 운동 장애(45.8%), 수면 장애(39.6%), 만성 호흡기 병태/감염(37.5%), ASD(29.2%) 및 피부경유 내시경 위창냄술(percutaneous endoscopic

gastrostomy)(14.6%)이 포함되었다.

[0142] mITT 모집단은 46명의 환자로 구성되었다(2명의 환자는 일지의 80%를 완료하지 않았거나 80일 동안 연구 약제를 사용하지 않았기 때문에 효능 분석에서 제외되었다). 33명의 환자가 기준선에서 FIAS 및/또는 TCS를 가지고 있었고 발작 빈도 효능 평가 종료점을 측정한 모집단을 구성하였다.

표 6

기준선 인구통계 및 질환 특성, 안전성 분석 세트

인구통계 또는 질환의 특성	안전성 분석 세트 (N = 48)
나이, 년수	
평균(범위)	10.5(3, 16)
성별, n(%)	
남성	26(54.2)
여성	22(45.8)
체질량 지수, kg/m^2	
평균(SD)	19.2(4.9)
발작 유형[a,b] n(%)	
국소 의식 손상	26(54.2)
긴장성 간대성	21(43.8)
전신 긴장성 간대성	14(29.2)
국소에서부터의 양측 긴장성 간대성	7(14.6)
증후군, n(%)	
드라벳 증후군	8(16.7)
레녹스-가스토 증후군	5(10.4)
근간대성 무긴장성 발작이 있는 뇌전증	6(12.5)
웨스트 증후군	3(6.3)
기타[c]	26(54.2)
국소 의식 손상 및/또는 긴장성 간대성 발작의 월간 빈도[a]	
중앙값(범위)	8.2(0, 713)
자폐 스펙트럼 장애[d,e] n(%)	14(29.2)
ASD 환자의 발작 유형, n(%)	
국소 의식 손상	6(42.9)
긴장성 간대성	8(57.1)
전신 긴장성 간대성	5(35.7)
국소에서부터의 양측 긴장성 간대성	3(21.4)
수반되는 ASM 수, 평균	2.7
수반되는 ASM, n(%)	48(100)
발프로산나트륨	34(70.8)
클로바잠	25(52.1)
레베티라세탐	17(35.4)
라모트리진	16(33.3)
토피라메이트	13(27.1)

ASD: 자폐 스펙트럼 장애; ASM: 항경련제.

[a]4 주 기준선 기간 동안.

[0143]

[b] N=33 의 발작 유형의 경우. 국소 의식 손상 및/또는 긴장성 간대성 발작이 있는 환자 33 명; 환자는 하나 초과의 발작 유형을 가질 수 있다.

[c] 전신 뇌전증성 뇌병증, 국소 DEE, 다중국소 DEE, 분류되지 않은 DEE 를 포함한다.

[d] 조사자별 ASD 진단.

[e] N=11 의 발작 유형의 경우. 국소 의식 손상 및/또는 긴장성 간대성 발작이 있는 환자 11 명; 환자는 하나 초과의 발작 유형을 가질 수 있다.

[0144]

[0145] **발작 빈도 효능 평가 종료점**

[0146] 도 3은 치료 기간의 효능을 나타내는 그래프이다. 구체적으로, 도 3은 기준선에서 FIAS 및/또는 TCS가 있는 환자에 대해, 시점별로 FIAS 및 TCS의 28일간의 빈도에서 기준선으로부터의 중앙값 백분율 감소를 나타낸다. 12개월의 치료 기간에 걸쳐, FIAS 및 TCS의 월간 빈도에서 기준선으로부터의 중앙값 백분율 감소는 3개월차에 44%에서 12개월차에 73% 범위였다.

[0147] 발작 유형으로 분석하였을 때, FIAS, GTCS, 및 FBTCS에 대한 6개월차에서 기준선으로부터의 중앙값 감소는 각각 45%, 60%, 및 59%였다. 12개월차에, FIAS, GTCS 및 FBTCS의 중앙값 감소는 각각 100%, 83% 및 59%였다.

[0148] 도 4는 발작이 감소한 환자의 백분율을 나타내는 그래프이다. 구체적으로, 도 4는 기준선에서 FIAS 및/또는 TCS가 있는 환자에 대해, 시점별로 FIAS 및 TCS가 35% 및 50% 감소한 환자의 백분율을 나타낸다. 상당수의 환자의 백분율이 3개월차까지 FIAS 및 TCS에서 ≥35% 및 ≥50% 감소를 달성하였으며 이는 12개월차까지 계속되었다. 예를 들어, ≥35%를 달성한 환자의 백분율은 3개월차에 58%에서 12개월차에 89%로 증가하였으며; 마찬가지로, ≥50%를 달성한 환자의 백분율은 3개월차에 46%에서 12개월차에 83%로 증가하였다.

[0149] 도 5는 28일간의 발작 빈도에서 기준선으로부터의 중앙값 백분율 감소를 나타내는 그래프이다. 구체적으로, 도 5는 기준선에서 동반이환 ASD가 있는 환자에 대해, 시점별로 FIAS 및 TCS의 28일간의 빈도에서 기준선으로부터의 중앙값 백분율 감소를 나타낸다. 동반이환 ASD가 있는 환자에서, FIAS 및 TCS의 월간 빈도에서 기준선으로부터의 중앙값 백분율 감소는 12개월의 치료 기간에 걸쳐 3개월차에 44%에서 12개월차에 68% 범위였다.

[0150] 도 6은 기준선에서 동반이환 자폐 스펙트럼 장애(ASD)가 있는 발작이 감소한 환자의 백분율을 나타내는 그래프이다. 구체적으로, 도 6은 기준선에서 동반이환 ASD가 있는 환자에 대해 시점별로 FIAS 및 TCS가 35% 및 50% 감소한 환자의 백분율을 나타낸다. FIAS 및 TCS에서 ≥35% 및 ≥50% 감소를 달성한 환자의 백분율은 시간이 경과함에 따라 증가하였다. 예를 들어, ≥35%를 달성한 환자의 백분율은 3개월차에 65%에서 12개월차에 88%로 증가하였으며; 마찬가지로, ≥50%를 달성한 환자의 백분율은 3개월차에 41%에서 12개월차에 75%로 증가하였다. 9명 중 8명(8/9)의 부모/간병인이 개선에 대한 진술을 제공하였고 9명 중 1명(1/9)의 부모/간병인은 이점이 없다고 진술하였다. 간병인이 보고한 개선에는 학교에서의 집중력, 참여도, 각성도 및 졸음 감소가 포함되었다.

[0151] **ELDQOL**

[0152] 발작 중증도, 행동, 및 기분에 대한 평균 ELDQOL 하위 척도 점수에서 기준선으로부터 통계적으로 유의한 감소가 26주차에 관찰되었다(표 7).

표 7

mITT 모집단(n=40)의 평균 ELDQOL 하위척도 점수에서 기준선으로부터의 변화[a]

ELDQOL 하위척도	평균(SD)	변화[b]	*P* 값
발작 중증도			
기준선(n=40)	26(54.2)		
26 주차(n=40)	22(45.8)	-0.19	0.008
행동			
기준선(n=40)	8(16.7)		
26 주차(n=40)	5(10.4)	-0.21	0.001
기분			
기준선(n=40)	26(54.2)		
26 주차(n=40)	21(43.8)	-0.15	0.001

[a]표 7에는 기준선 및 26주차 ELDQOL 평가 둘 모두를 완료한 환자를 포함한다; 6명의 환자가 기준선 평가를 완료하였지만 26주차 평가를 완료하지 않았다.

[b]기준선에서 음의 변화는 개선을 반영한다.

[0153]

[0154] **수면 점수**

[0155] 수면 장애는 DEE, ASD, 또는 DEE-ASD 둘 모두를 갖는 많은 환자에게 영향을 미친다. 수면 장애는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 수면 개시 또는 유지 장애(DIMS), 수면 호흡 장애(SBD), 각성/악몽 장애(DA: Disorder of Arousal/Nightmare), 수면 각성 이행 장애(SWTD), 과다 경면 장애(DOES: Disorders of Excessive Somnlolence), 및 수면 다한증을 포함한다. 수면 개시 또는 유지 장애(DIMS)는 환자가 입면이 어렵거나 잠을 유지하는 데 어려움을 겪는 장애(예컨대, 불면증)이다. 수면 호흡 장애(SBD)는 수면 중 호흡 곤란을 수반하는 장애(예컨대, 폐색성 수면 무호흡증)이다. 각성/악몽 장애(DA)는 비렘수면 중에 발생하는 정신적 또는 운동적 사례이다. 전형적인 DA에는 몽유병(sleep walking)과 악몽이 포함된다. 대부분의 경우, 환자가 완전히 깨어났을 때 DA 사례를 기억하지 못한다. 수면 각성 이행 장애(SWTD)에는 수면에서 각성으로의 이행 중에 발생하는 사례가 포함되며 율동성 운동 장애(rhythmic movement disorder), 잠꼬대, 및 다리 경련이 포함될 수 있다. 과다 경면 장애(DOES)는 정상적인 깨어있는 시간 동안의 졸음(과경면(hypersomnlolence))을 특징으로 한다. 수면 다한증은 입면 또는 야간에 과도하게 발한하는 것이 특징이다.

[0156] 도 7은 소아에 대한 수면 장애 척도(SDSC)에 기초한 ZYN002 치료의 기준선 및 26주차에서 임상적으로 유의한 수면 문제에 대한 임계값을 초과하는 모든 환자의 백분율을 나타낸다. 도 7에서, 좌측 막대는 환자의 기준선 백분율이고, 우측 막대는 환자의 26주차 백분율이다(또한 표 8 참조). 도 8은 임상적으로 유의한 수면 문제에 상응하는, 기준선 및 26주차에서 임계값 t 점수 >70을 갖는 환자의 백분율을 나타낸다. 도 8에서, 좌측 막대는 환자의 기준선 백분율이고, 우측 막대는 환자의 26주차 백분율이다. 수면 점수의 기준선으로부터의 통계적으로 유의한 개선이 총 점수, 수면 개시 또는 유지 장애(DIMS), 각성/악몽 장애(DA), 및 수면 각성 이행 장애(SWTD)에서 관찰되었다(표 9 참조).

[0157] 도 9는 소아에 대한 수면 장애 척도(SDSC)에 기초한 ZYN002 치료의 기준선 및 26주차에서 임상적으로 유의한 수면 문제에 대한 임계값을 초과하는 동반이환 ASD가 있는 환자(DEE)의 백분율을 나타낸다. 도 9에서, 좌측 막대는 환자의 기준선 백분율이고, 우측 막대는 환자의 26주차 백분율이다(또한 표 10 참조). 도 10은 임상적으로 유의한 수면 문제에 상응하는, 기준선 및 26주차에서 임계값 t 점수 >70을 갖는 동반이환 ASD가 있는 환자(DEE)의 백분율을 나타낸다. 도 10에서, 좌측 막대는 환자의 기준선 백분율이고, 우측 막대는 환자의 26주차 백분율이다. 수면 점수의 기준선으로부터의 통계적으로 유의한 개선이 총 점수, 수면 개시 또는 유지 장애(DIMS), 각성/악몽 장애(DA), 및 수면 각성 이행 장애(SWTD)에서 관찰되었다(표 11도 또한 참조).

표 8

SDSC의 기준선으로부터의 변화 - 모든 환자(DEE)

SDSC 요인	*t* 점수 평균(SD)	변화[a]	*P* 값
총 점수			
기준선(n=46)	71.6(12.68)		
26 주차(n=37)	63.9(13.40)	-5.1	0.012
수면 개시 및 유지 장애(DIMS)			
기준선(n=46)	69.6(14.67)		
26 주차(n=38)	63.2(15.76)	-5.1	0.006
수면 호흡 장애(SBD)			
기준선(n=46)	60.6(15.46)		
26 주차(n=40)	58.9(15.08)	0.40	0.797
각성/악몽 장애(DA)			
기준선(n=46)	51.5(9.91)		
26 주차(n=39)	49.0(5.07)	-1.7	0.031
수면 각성 이행 장애(SWTD)			
기준선(n=46)	65.0(13.09)		
26 주차(n=39)	60.2(13.78)	-4.6	0.030
과다 경면 장애(DOES)			
기준선(n=46)	68.5(16.76)		
26 주차(n=40)	63.1(13.82)	-3.6	0.100
수면 다한증(SHY)			
기준선(n=46)	52.7(12.28)		
26 주차(n=40)	50.6(9.95)	-2.8	0.154

[a] 기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 반영한다. 변화 값은 연구를 완료한 환자로부터 결정된 수정된 기준선 평균에 기초한다. 이 연구를 완료하지 않은 환자는 수정된 기준선 평균 결정에서 제외되었다.

[0158]

표 9

SDSC의 기준선으로부터의 변화 - >70 총 점수의 DEE 환자

SDSC 요인	*t* 점수 평균(SD)	변화[a]	*P* 값
총 점수			
기준선(n=23)	81.8(8.7)		
26 주차(n=16)	70.3(12.0)	-8.9	0.01
수면 개시 및 유지 장애(DIMS)			
기준선(n=23)	75.7(15.67)		
26 주차(n=17)	67.4(17.01)	-7.3	0.018
수면 호흡 장애(SBD)			
기준선(n=23)	66.6(18.73)		
26 주차(n=19)	63.5(16.92)	0	1.0
각성/악몽 장애(DA)			
기준선(n=23)	53.2(13.06)		
26 주차(n=18)	50.1(6.50)	-1.9	0.182
수면 각성 이행 장애(SWTD)			
기준선(n=23)	72.7(11.88)		
26 주차(n=18)	63.9(14.81)	-9.2	0.018
과다 경면 장애(DOES)			
기준선(n=23)	76.7(16.09)		
26 주차(n=19)	69.5(13.10)	-3.9	0.227
수면 다한증(SHY)			
기준선(n=23)	57.3(15.33)		
26 주차(n=19)	52.5(10.67)	-7.2	0.04

[a] 기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 반영한다. 변화 값은 연구를 완료한 환자로부터 결정된 수정된 기준선 평균에 기초한다. 이 연구를 완료하지 않은 환자는 수정된 기준선 평균 결정에서 제외되었다.

[0159]

표 10

SDSC의 기준선으로부터의 변화 - DEE-ASD 환자

SDSC 요인	*t* 점수 평균(SD)	변화[a]	*P* 값
총 점수			
기준선(n=14)	75.1(14.77)		
26 주차(n=10)	62.0(14.77)	-8.2	0.003
수면 개시 및 유지 장애(DIMS)			
기준선(n=14)	75.8(18.01)		
26 주차(n=11)	70.6(16.91)	-4.9	0.102
수면 호흡 장애(SBD)			
기준선(n=14)	62.4(18.00)		
26 주차(n=12)	56.3(12.45)	-3.9	0.072
각성/악몽 장애(DA)			
기준선(n=14)	53.1(14.26)		
26 주차(n=11)	49.0(4.5)	-1.0	0.341
수면 각성 이행 장애(SWTD)			
기준선(n=14)	66.0(14.85)		
26 주차(n=11)	54.2(10.25)	-10.6	0.003
과다 경면 장애(DOES)			
기준선(n=14)	70.1(19.73)		
26 주차(n=12)	60.8(15.01)	-4.9	0.25
수면 다한증(SHY)			
기준선(n=14)	51.7(11.87)		
26 주차(n=12)	48.9(8.72)	-3.9	0.084

[a] 기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 반영한다. 변화 값은 연구를 완료한 환자로부터 결정된 수정된 기준선 평균에 기초한다. 이 연구를 완료하지 않은 환자는 수정된 기준선 평균 결정에서 제외되었다.

[0160]

표 11

SDSC의 기준선으로부터의 변화 - >70 총 점수의 DEE-ASD 환자

SDSC 요인	*t* 점수 평균(SD)	변화[a]	*P* 값
총 점수			
기준선(n=9)	83.9(10.54)		
26 주차(n=5)	70.6(16.76)	-10.4	0.024
수면 개시 및 유지 장애(DIMS)			
기준선(n=9)	81.7(19.39)		
26 주차(n=6)	79.5(16.18)	-4.7	0.37
수면 호흡 장애(SBD)			
기준선(n=9)	68.3(19.58)		
26 주차(n=7)	59.4(15.55)	-6.7	0.018
각성/악몽 장애(DA)			
기준선(n=9)	54.1(17.59)		
26 주차(n=6)	48.8(4.49)	-0.0	NA
수면 각성 이행 장애(SWTD)			
기준선(n=9)	72.2(15.06)		
26 주차(n=6)	57.3(12.83)	-15.8	0.006
과다 경면 장애(DOES)			
기준선(n=9)	77.1(20.73)		
26 주차(n=7)	68.3(15.10)	-3.4	0.544
수면 다한증(SHY)			
기준선(n=9)	54.8(13.99)		
26 주차(n=7)	51.7(10.84)	-5.9	0.130

[a]기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 반영한다. 변화 값은 연구를 완료한 환자로부터 결정된 수정된 기준선 평균에 기초한다. 이 연구를 완료하지 않은 환자는 수정된 기준선 평균 결정에서 제외되었다.

[0161]

[0162] **좋은 날/나쁜 날 평가**

[0163] 도 11은 ZYN002 치료의 기준선 및 6개월차에서의 좋은 날/나쁜 날의 등급 분포를 나타낸다. 도 11에서, 기준선 환자의 비율은 3.00% 매우 나쁨, 9.30% 매우 나쁨, 35.70% 보통, 45.70% 좋음, 6.30% 매우 좋음이었다. 6개월차 환자의 비율은 0.50% 매우 나쁨, 3.20% 나쁨, 25.90% 보통, 좋음 59.80% 좋음, 및 10.60% 매우 좋음이었다. 기준선을 6개월차와 비교할 때, "좋은 날"과 "매우 좋은 날" 보고의 합산 비율은 기준선의 52.0%에서 70.4%로 증가하였으며 "매우 나쁜 날"과 "나쁜 날" 보고의 합산 비율은 기준선의 12.3%에서 3.7%로 감소하였다(도 11).

[0164] **정성적 간병인 피드백**

[0165] 정성적 간병인 평가는 mITT 모집단의 46명의 환자 중 43명에 대해 부모/간병인에게 부과되었다. 부모/간병인의 84%(n = 36)가 개선에 대해 ≥1의 진술을 제공하였고 60%(n = 26)는 악화에 대해 ≥1의 진술을 제공하였다(표 8). 대부분의 환자에서 대부분의 측정에 대해 정성적 평가의 요약 측정의 개선이 관찰되었다:

[0166] - 임의의 개선: 84%(n = 36)

[0167] - 활력 개선: 58%(n = 25)

[0168] - 발작의 개선: 51%(n = 22)

[0169] - 인지/집중력 개선: 47%(n = 20)

[0170] - 사회적 회피 행동 개선: 44%(n = 19)

[0171] - 과민성 개선: 33%(n = 14)

[0172] - 학업 개선: 28%(n = 12)

[0173] - 의학적 개선: 14%(n = 6)

[0174] 표 12는 기간 A 동안, mITT 모집단(N=43)에서 부모와 간병인이 작성한 가장 빈번한 긍정적 및 부정적인 정성적 진술(n≥8)을 나타낸다.

표 12

기간 A 동안, mITT 모집단(N=43)에서 부모와 간병인이 작성한 가장 빈번한 긍정적 및 부정적인 정성적 진술(n≥8)

개선/긍정적 진술	**n(%)**
행동, 인지, 기분	
각성도 개선	17(40)
관여/참여 개선	15(35)
인지 개선	14(33)
정시/더 자주 학교 출석	12(28)
활력 증가/피로 감소	12(28)
집중력 개선	10(23)
행동 개선	9(21)
기분 개선	8(19)
발작	
발작 빈도 감소	16(37)
발작 진폭/강도 감소	9(21)
발작 지속 시간 감소	9(21)
악화/부정적 진술	**n(%)**
기타	
젤 적용의 어려움	11(26)
젤 적용 부위의 발적, 건성 피부, 또는 민감성 피부	8(19)

[0175]

[0176] 간병인이 보는 개선은 개선된 야간 수면(예컨대 수면 이행 및 수면 유지)뿐만 아니라 더 양호한 야간 수면으로 인한 더 양호한 주간 각성도 둘 모두와 관련될 수 있다. 주간 각성도는 더 양호한 야간 수면과 CBD의 주간 약리학적 효과 둘 모두의 작용으로 여겨진다. CBD는 먼저 투여하면 자극 효과가 있을 수 있으므로 오전 또는 이른 오후에 우선적으로 투여된다. 더 양호한 수면과 CBD의 자극 효과의 조합은 도 11 및 표 12의 간병인 피드백에서 볼 수 있는 바와 같이 더 양호한 주간 기능, 더 양호한 주간 인지, 및 더 양호한 교육 성과로 이어지는 것으로 나타났다. "더 양호한" 날뿐만 아니라 기타 삶의 질 개선 둘 모두는 수면 장애 호흡의 개선된 증상을 포함하여 개선된 수면과 연관이 있거나 그로 인해 야기되는 것으로 여겨진다.

[0177] **안전성**

[0178] ZYN-002는 ZYN002의 BELIEVE 임상 시험에서 내약성이 우수하였다. 대부분의 치료 긴급 유해 사례(TEAE: treatment-emergent adverse event)(연구 약물과 관련이 없거나 관련된 모든 사례)는 경증 또는 중등도였다. 72주 치료 기간에 걸쳐 14명의 환자로부터 30건의 심각한 유해 사례가 보고되었으며, 그 중 2건(하기도 감염 및 뇌전증 지속상태)은 약물 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었다. 모공각화증(keratosis pilaris) 병력이 있는 한 환자는 AE(적용 부위의 극심한 홍반)로 인해 연구 약물을 중단하였다; 피부 패치 테스트 결과 이는 ZYN002의 알레르기성 접촉 피부염에 의해 야기된 것이 아니며 2차 세균 감염에 의해 합병된 자극성 접촉 피부염일 가능성

이 있는 것으로 나타났다. 연구 약제와 관련이 없는 것으로 간주되는 26주차에서 알칼리 포스파타아제의 양성, 단독 상승(1.69×ULN)이 있는 환자 1명을 제외하고는 활력 징후, ECG, 또는 실험실 소견에서 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

[0179] BELIEVE는 DEE에서 ZYN002(경피 CBD)의 첫 번째 임상 시험이다. 데이터는 12개월 동안 ZYN002 치료가 FIAS와 TCS를 의미있게 감소시켰음을 시사한다. ASD 환자의 하위군에서, ZYN002는 대부분의 소아가 3개월과 6개월까지 각각 35% 또는 50%의 반응자 임계값에 도달해 FIAS 및 TCS 발작에서 의미 있는 감소를 입증하였다.

[0180] ZYN002를 사용한 치료는 발작 중증도, 행동, 및 기분; 수면의 개시 및 유지, 각성/악몽 장애, 수면 각성 이행, 및 전반적인 수면; 및 활력, 인지/집중력, 및 사회적 회피 행동에서 임상적으로 의미 있는 개선과 연관될 수 있다.

[0181] ZYN002는 DEE가 있는 소아 및 청소년의 의학적으로 허약한 환자에서 18개월에 걸친 치료에 양호한 내약성이 있었다. DEE 및 FIAS 및 TCS 환자의 이러한 BELIEVE 임상 시험에서 입증된 바와 같이, ZYN002의 긍정적인 유익/위험 프로파일이 있다.

[0182] **수면 무호흡증**

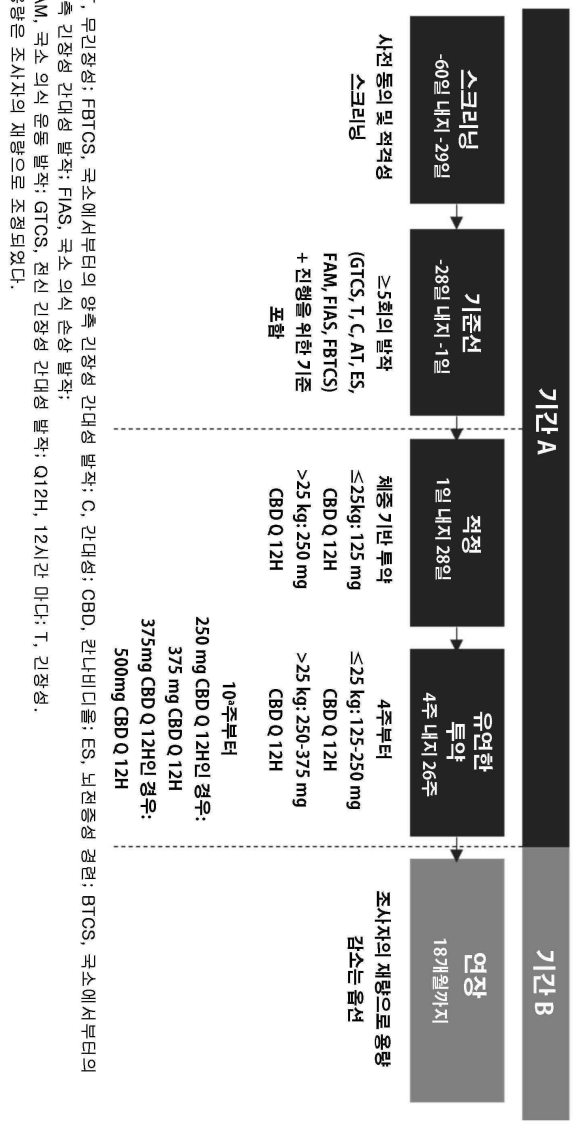
[0183] DEE 및 DEE-ADS 환자에서 수면 장애에 대한 CBD의 효과를 연구하는 동안, DEE를 가진 환자와 동반이환 ASD가 있는 DEE를 가진 환자 간의 수면 호흡 장애에는 유의한 차이가 있음이 주목되었다. DEE를 가진 환자 및 DEE-ASD를 가진 환자의 조합 데이터를 포함하는 표 8을 참조하면, 조합된 군에 대하여 SBD의 유의한 변화가 없음을 알 수 있다. 그러나 ASD가 없는 DEE를 가진 환자를 제외한 DEE-ASD 군(표 10)의 데이터에서는 SBD가 상당히 감소하였다(-3.9, p = .072). 이러한 경향은 총 SDSC 점수가 70 초과인 환자에서도 또한 볼 수 있다. 표 9(DEE가 있는 모든 환자)에서 기준선과 관련하여 SBD에 유의한 변화는 없다. DEE-ASD 환자만의 데이터를 제시하는 표 11에서, DEE-ASD 환자는 SBD가 -6.7(p = .018) 감소하였다.

[0184] 임의의 이론에 얽매임이 없이, 이러한 변화는 DEE 환자와 DEE-ASD 환자간의 생리학적 차이와 연관되는 것으로 여겨진다. 전형적으로, DEE 환자는 일반 모집단에 비해 체중/체질량 지수(BMI)가 상대적으로 낮다. 대조적으로, DEE-ASD 환자 및 일반적으로 ASD 환자는 DEE 환자와 비교할 때 체중/BMI가 유의하게 더 높다. (Hill et al., Obesity and Autism, Pediatrics, 2015 Dec; 136(6): 1051-1061). 이를 통해 CBD는 폐색성 수면 무호흡증을 개선하는 것으로 여겨진다. 또한 수면 장애의 다른 근본 원인(예컨대 DEE 및/또는 ADS)이 있는지 여부에 관계없이 수면 무호흡증은 일반적으로 CBD로 치료할 수 있다고 여겨진다.

[0185] 본 발명의 다양한 측면들의 추가적인 수정 및 대안적인 실시양태는 이러한 설명의 관점에서 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 설명은 단지 예시적인 것으로 해석되어야 하며 당업자에게 본 발명을 수행하는 일반적인 방식을 교시하는 목적을 위한 것이다. 본원에서 나타내고 기술된 본 발명의 형태는 실시양태의 예로서 취해져야 함을 이해하여야 한다. 요소 및 물질은 본원에서 예시되고 기술된 것으로 대체될 수 있으며, 부품 및 공정이 뒤바뀔 수 있고, 본 발명의 특정한 특징들은 본 발명의 이러한 설명의 이점을 가진 후 당업자에게 명백해질 것처럼 모두 독립적으로 이용될 수 있다. 하기 청구범위에서 기술된 바와 같이 본 발명의 정신 및 범위를 벗어남이 없이 본원에 기술된 요소에 변경이 이루어질 수 있다.

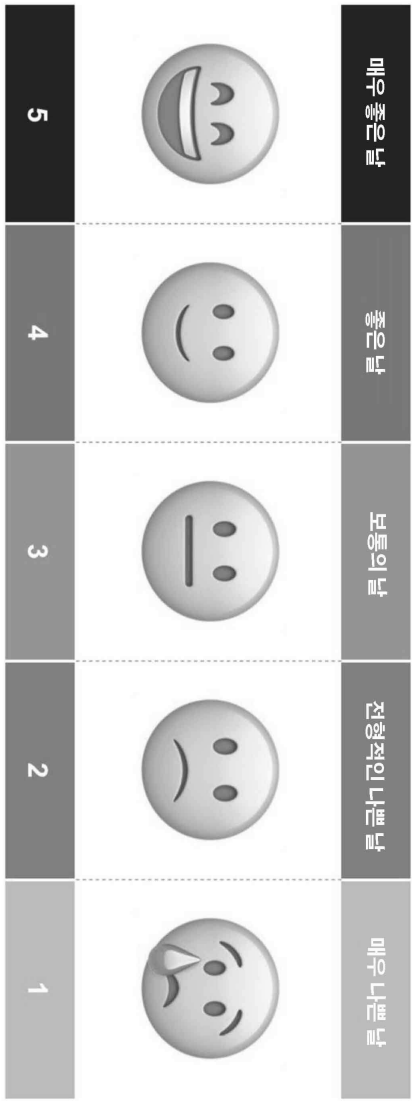
도면

도면1

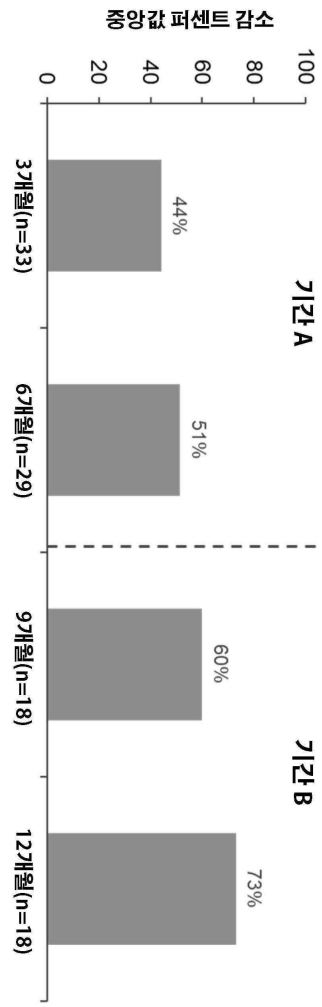


AT, 무긴장성; FBTCS, 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작; C, 간대성; CBD, 칸나비디올; ES, 뇌전증성 경련; BTCS, 국소에서부터의 양측 긴장성 간대성 발작; FIAS, 국소 의식 손상 발작; FAM, 국소 의식 운동 발작; GTCS, 전신 긴장성 간대성 발작; Q12H, 12시간 마다; T, 긴장성.
*용량은 조사자의 재량으로 조정되었다.

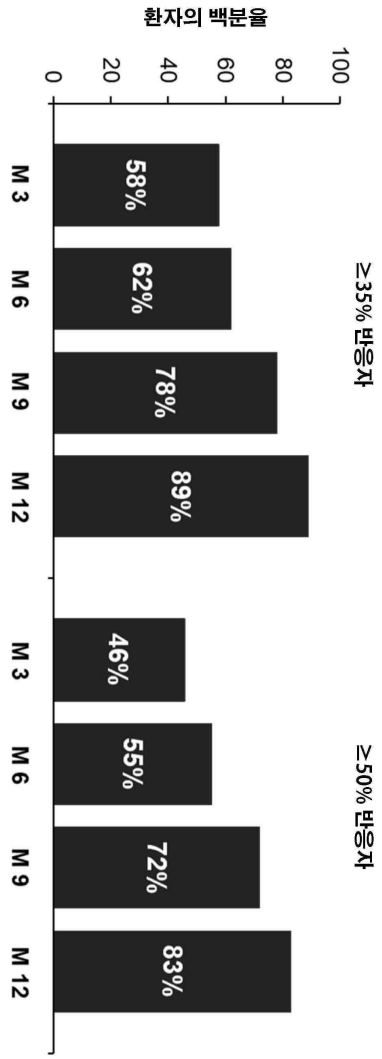
도면2



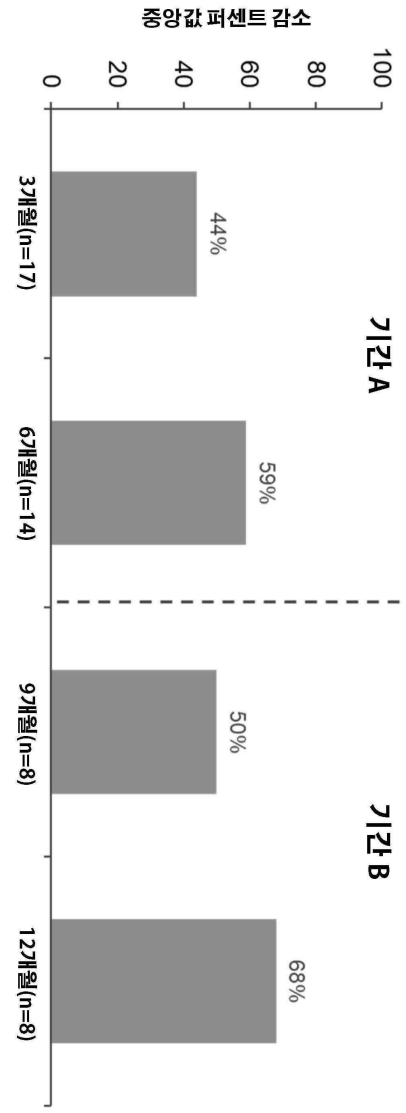
도면3


중앙값 퍼센트 감소
0
20
40
60
80
100
3개월(n=33)
44%
6개월(n=29)
51%
기간 A
9개월(n=18)
60%
12개월(n=18)
73%
기간 B

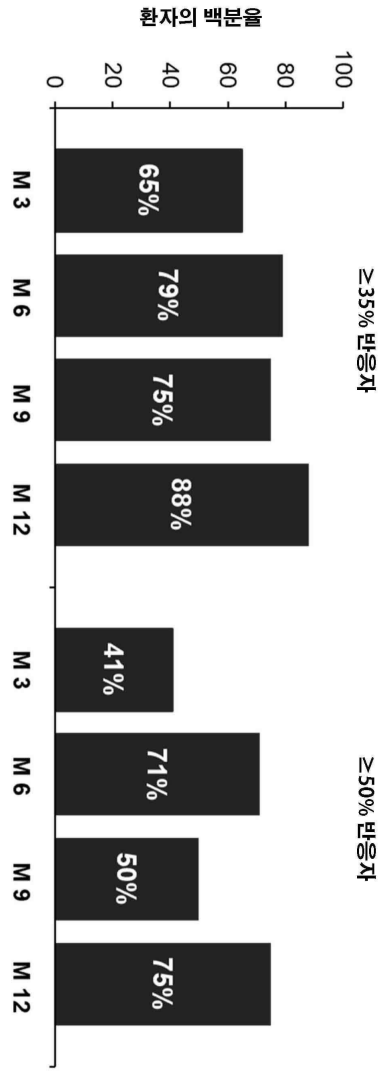
도면4


환자의 백분율
0
20
40
60
80
100
M 3
M 6
M 9
M 12
58%
62%
78%
89%
≥35% 반응자
M 3
M 6
M 9
M 12
46%
55%
72%
83%
≥50% 반응자

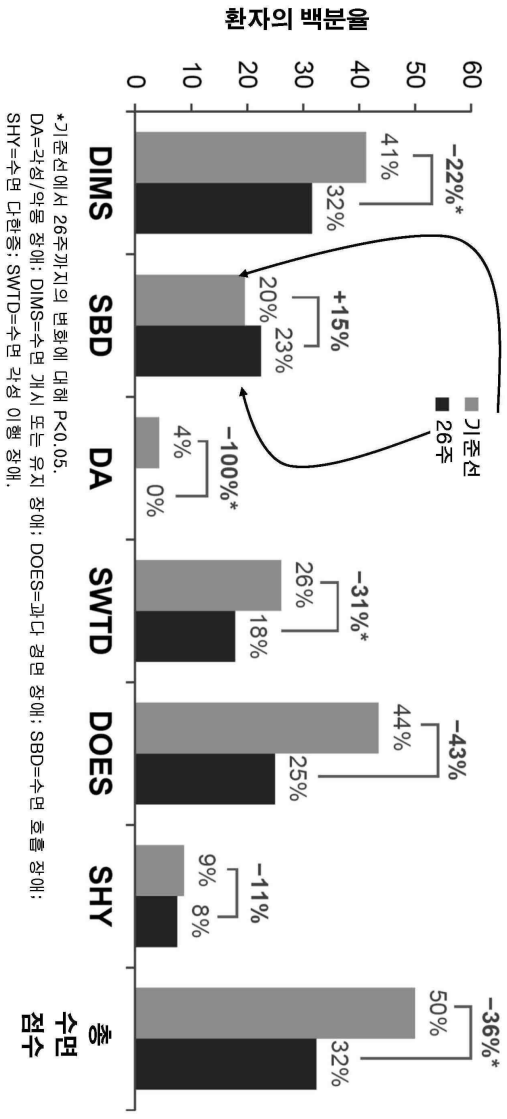
도면5


중앙값 퍼센트 감소
0
20
40
60
80
100
3개월(n=17)
44%
6개월(n=14)
59%
9개월(n=8)
50%
12개월(n=8)
68%
기간 A
기간 B

도면6

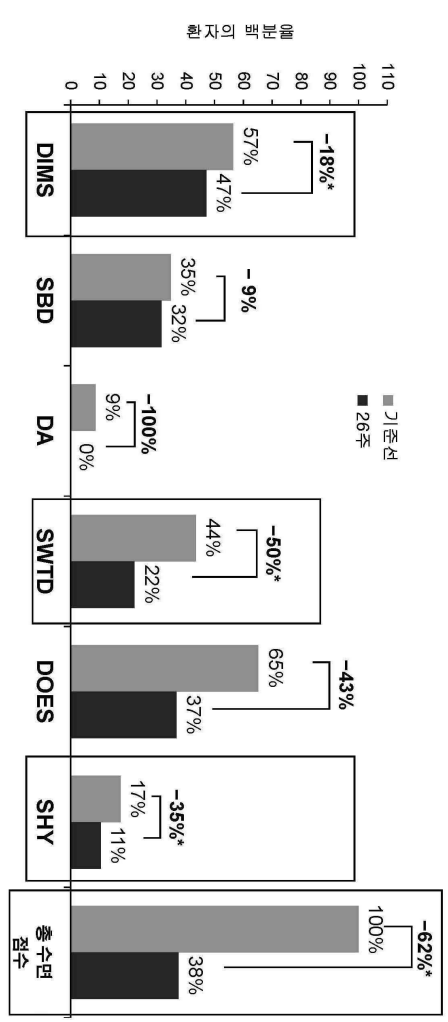

환자의 백분율
0
20
40
60
80
100
M 3
M 6
M 9
M 12
65%
79%
75%
88%
≥35% 반응자
M 3
M 6
M 9
M 12
41%
71%
50%
75%
≥50% 반응자

도면7



*기준선에서 26주까지의 변화에 대해 P<0.05.
DA=각성/알몸 장애; DIMS=수면 개시 또는 유지 장애; DOES=과다 결면 장애; SBD=수면 호흡 장애;
SHY=수면 다한증; SWTD=수면 각성 이행 장애.

도면8

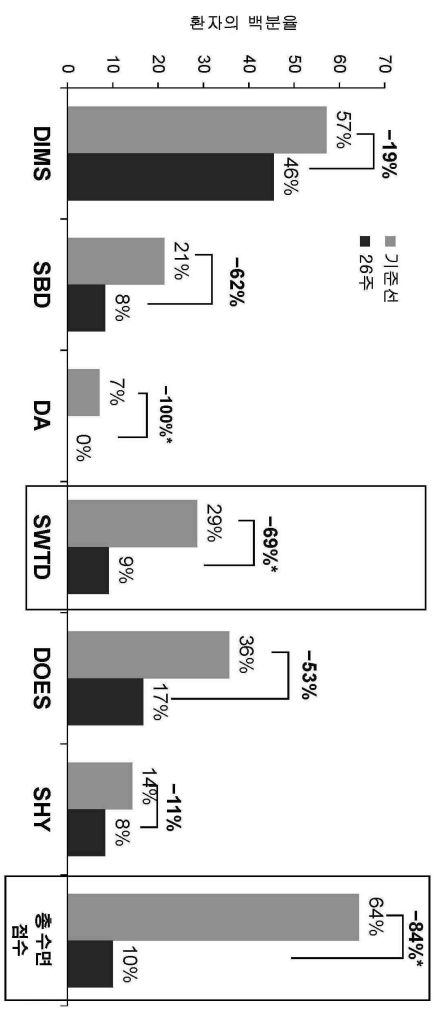


*기준선에서 총 수면 t 점수 > 70으로 정의된 임상적으로 유의한 수면 장애가 있는 환자. 개별 도메인에 대한 t 점수 > 70은 또한 해당 도메인에 대해 임상적으로 유의한 장애를 나타낸다.

*기준선에서 26주까지의 변화에 대해 P<0.05.

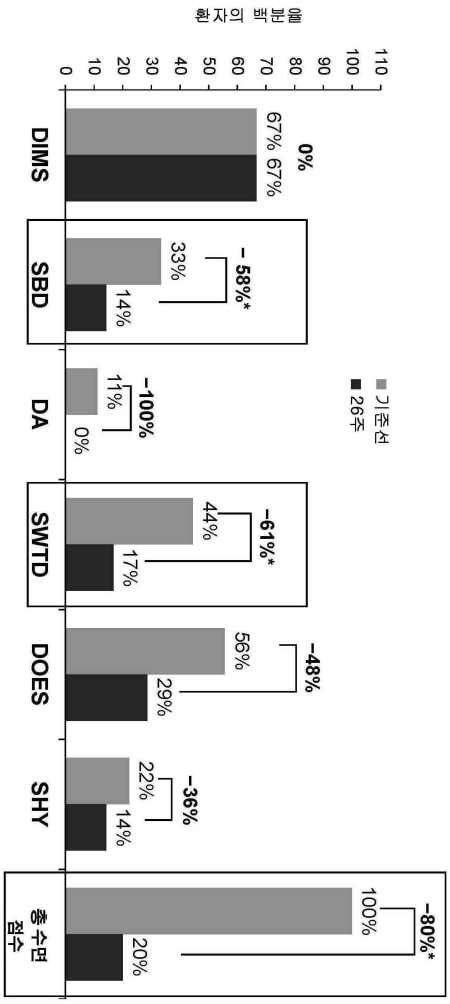
DA=각성/악몽 장애; DIMS=수면 개시 또는 유지 장애; DOES=과다 경면 장애; SBD=수면 호흡 장애; SHY=수면 다한증; SWTD=수면 각성 이행 장애.

도면9



*기준선에서 26주까지의 변화에 대해 P<0.05.
DA=각성/약물 장애; DIMS=수면 개시 또는 유지 장애; DOES=과다 경면 장애; SBD=수면 호흡 장애; SHY=수면 다한증; SWTD=수면 각성 이행 장애.

도면10

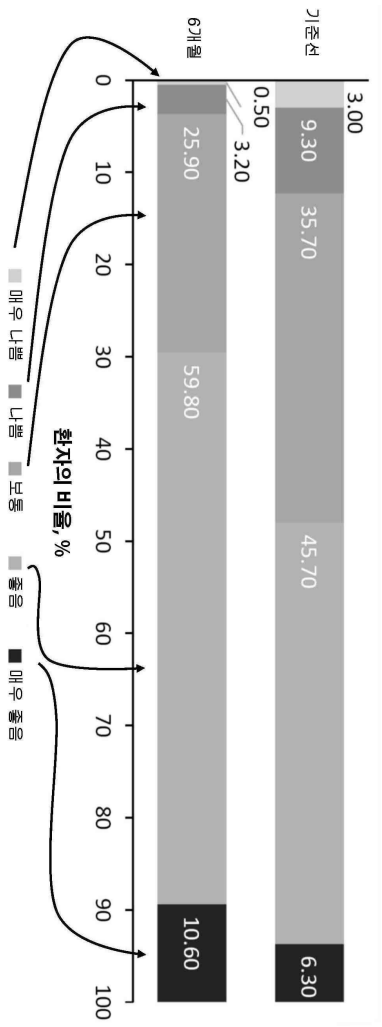


*기준선에서 총 수면 t 점수 > 70으로 정의된 임상적으로 유의한 수면 장애가 있는 환자; 개별 도메인에 대한 t 점수 > 70은 또한 해당 도메인에 대해 임상적으로 유의한 장애를 나타낸다.

*기준선에서 26주까지의 변화에 대해 P<0.05.

DA=각성/악몽 장애; DIMS=수면 개시 또는 유지 장애; DOES=과다 경면 장애; SBD=수면 호흡 장애; SHY=수면 다한증; SWTD=수면 각성 이행 장애.

도면11


기준선
6개월
3.00
9.30
35.70
45.70
6.30
0.50
3.20
25.90
59.80
10.60
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
환자의 비율, %
매우 나쁨
나쁨
보통
좋음
매우 좋음