

발명의 설명

발명의 명칭: 질환의 치료 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애와 같은 질환을 갖는 개체에 L-세린을 투여하여 상기 질환 또는 그의 하나 이상의 증상을 개선하거나 치료하기 위한 방법과 상기 질환 또는 그의 하나 이상의 증상을 개선하거나 치료하기 위한 약학조성물 및 의약 제조를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 아이의 출생 이후 영아, 소아, 청소년 시기를 거치는 성장 과정에서 대뇌 피질 신호전달 체계를 재조정하는 결정적 시기(Critical stage)에 흥분성/억제성 시냅스(excitatory synapse/inhibitory synapse)의 균형적 발달이 이루어진다. 상기 결정적 시기에 사용하지 않는 시냅스가 제거되고, 자주 사용하는 시냅스의 효율을 높이는 시냅스 가지치기(synaptic pruning)를 통해 시냅스의 균형적 발달이 이루어진다. 시냅스 가지치기의 개시 시기 및 종료 시기가 뇌 영역별로 다르다. 예를 들어, 시각 피질에서의 시냅스 가지치기는 생후 8개월에 시작되어 6세에 종료되며, 전두엽 피질에서의 시냅스 가지치기는 2세에 시작되어 11세에 종료된다.
- [3] 한편, 결정적 시기 동안 시냅스 가지치기가 제대로 이루어지지 않으면 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애와 같은 질환과 같은 신경 발달 장애가 나타날 수 있으며, 신경 발달 장애의 증상으로는 사회적 상호작용의 장애/결핍, 의사소통의 장애 및/또는 반복 행동 등이 알려져 있다. 또한, 상기 신경 발달 장애의 치료 또는 개선을 위해서 상기 결정적 시기가 종료되기 전에 조기 개입(intervention)이 이루어져야 한다.
- [4] 그러나 상기 신경 발달 장애의 발병원인 및 증상은 매우 다양하기 때문에 치료 표적 물질이나 치료기전을 찾기 어렵다. 또한, 공격성 및 불안이 심한 환자에게 제한적으로 리스페리돈(risperidone) 및 아리피프라졸(aripiprazole)이 사용되었으나 인지, 사회성 및 언어 발달 등을 효과적으로 개선하지는 못하는 문제가 있다. 이를 고려하여, 신경 발달 장애를 치료하는 약물/기전에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 예를 들어, 신경 발달 장애를 치료하는 약물로서 콜린성 및 글루탐산성 물질, 비강내로 투여하는 옥시토신, 및 바소프레신 1a 수용체 억제제와 같은 약물에 대한 연구가 이루어진 바 있다. 그러나, 이들 약물은 자폐 스펙트럼 장애 환자에서 위약 대비 유의미한 효과를 보여주지 못하였으며, 현재 사회적 상호작용 장애/결핍을 치료할 수 있는 약물로서 승인된 약물 및 용법은 없다.

발명의 내용

기술적 과제

- [5] 자폐 스펙트럼 장애를 비롯한 신경 발달 장애 환자의 주증상을 개선하거나 치료할 수 있는 약물 및 치료 용법의 개발의 요구된다. 특히, 사회적 상호작용 장애/결핍을 치료할 수 있는 약물 및 치료용법의 개발이 요구된다.

과제 해결 수단

- [6] [1] 본 발명의 일 측면은, 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 갖는 개체를 치료하기 위한 약학 조성물로서, L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약학 조성물에 관한 것이다.
- [7] [2] 상기 [1]에 있어서, 상기 자폐 스펙트럼 장애가 소아기 자폐증일 수 있다.
- [8] [3] 상기 [1] 또는 [2]에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1일 2회 투여될 수 있다.
- [9] [4] 상기 [1] 내지 [3]에 있어서, 상기 약학 조성물이 경구투여 제형일 수 있다.
- [10] [5] 상기 [1] 내지 [4]에 있어서, 상기 약학 조성물이 시럽 제형일 수 있다.
- [11] [6] 상기 [1] 내지 [5]에 있어서, 상기 개체의 연령이 18세 이하일 수 있다.
- [12] [7] 상기 [1] 내지 [6]에 있어서, 상기 개체의 연령이 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세일 수 있다.
- [13] [8] 상기 [1] 내지 [7]에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 kg 내지 100 kg일 수 있다.
- [14] [9] 상기 [1] 내지 [8]에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 kg 내지 60 kg일 수 있다.
- [15] [10] 상기 [1] 내지 [9]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 1g 내지 60g일 수 있다.
- [16] [11] 상기 [1] 내지 [10]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 30g 또는 2g 내지 28g일 수 있다.
- [17] [12] 상기 [1] 내지 [10]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 15g 또는 2g 내지 14g일 수 있다.
- [18] [13] 상기 [1] 내지 [10]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 4g 내지 30g 또는 4g 내지 28g일 수 있다.
- [19] [14] 상기 [1] 내지 [13]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 100 mg/kg 내지 600 mg/kg일 수 있다.
- [20] [15] 상기 [14]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 140 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 572 mg/kg일 수 있다.
- [21] [16] 상기 [1] 내지 [13]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 200 mg/kg 내지 400 mg/kg, 280 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 280 mg/kg 내지 572 mg/kg일 수 있다.

- [22] [17] 상기 [1] 내지 [14]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 70 mg/kg 내지 280 mg/kg, 140 mg/kg 내지 290 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 286 mg/kg일 수 있다.
- [23] [18] 상기 [1] 내지 [17]에 있어서, 감미료, 점증제, pH 조절제, 보존제, 및 용매 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [24] [19] 본 발명의 다른 측면은, 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 질환을 갖는 개체에, L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [25] [20] 상기 [19]에 있어서, 상기 자폐 스펙트럼 장애가 소아기 자폐증일 수 있다.
- [26] [21] 상기 [19] 또는 [20]에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회 투여할 수 있다.
- [27] [22] 상기 [19] 내지 [21]에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여할 수 있다.
- [28] [23] 상기 [19] 내지 [22]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 시럽제형으로서 상기 개체에 투여될 수 있다.
- [29] [24] 상기 [19] 내지 [23]에 있어서, 상기 개체의 연령이 18세 이하일 수 있다.
- [30] [25] 상기 [19] 내지 [24]에 있어서, 상기 개체의 연령이 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세일 수 있다.
- [31] [26] 상기 [19] 내지 [25]에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 kg 내지 100 kg일 수 있다.
- [32] [27] 상기 [19] 내지 [26]에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 kg 내지 60 kg일 수 있다.
- [33] [28] 상기 [19] 내지 [27]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 1g 내지 60g일 수 있다.
- [34] [29] 상기 [19] 내지 [28]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 30g 또는 2g 내지 28g일 수 있다.
- [35] [30] 상기 [19] 내지 [28]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 15g 또는 2g 내지 14g일 수 있다.
- [36] [31] 상기 [19] 내지 [28]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 4g 내지 30g 또는 4g 내지 28g일 수 있다.
- [37] [32] 상기 [19] 내지 [31]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 100 mg/kg 내지 600 mg/kg일 수 있다.
- [38] [33] 상기 [32]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 140 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 572 mg/kg일 수 있다.

- [39] [34] 상기 [19] 내지 [31]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 200 mg/kg 내지 400 mg/kg, 280 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 280 mg/kg 내지 572 mg/kg일 수 있다.
- [40] [35] 상기 [19] 내지 [31]에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 70 mg/kg 내지 280 mg/kg, 140 mg/kg 내지 290 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 286 mg/kg일 수 있다.
- [41] [36] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 [1] 내지 [18]의 약학 조성물의 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 개선, 예방 또는 치료하는 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

발명의 효과

- [42] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 자폐 스펙트럼 장애 환자에 L-세린을 경구 투여함으로써 환자의 의사소통(Communication), 일상 생활 기술(Daily Living Skills), 사회성(Socialization), 운동 기술(Motor Skills), 부적응 행동(Maladaptive Behavior) 및 전반적 중증도(Clinical Global Impression-Severity)가 개선되었으며, L-세린 투여를 개시한 연령이 어릴수록(예를 들어, 7세 이하 또는 7세 미만), 환자의 의사소통, 일상 생활 기술, 사회성, 운동 기술, 부적응 행동 및 부모의 스트레스 개선 효과가 우수하였다.

도면의 간단한 설명

- [43] 도 1은 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 사회성 실험 개요 및 사회 인식 실험 개요 및 상기 사회성 실험 및 사회 인식 실험 결과를 도시한 도면이다. 도 1A는 사회성 실험 개요를 도시한 도면이며, 도 1B는 사회 인식 실험 개요를 도시한 도면이다. 도 1C 및 도 1D는 사회성 실험 결과를 도시한 도면이다. 도 1E 및 도 1F는 사회 인식 실험 결과를 도시한 도면이다. 도 1의 *는 $p \text{ value} < 0.05$, **는 $p \text{ value} < 0.01$, ***는 $p \text{ value} < 0.001$, ****는 $p \text{ value} < 0.0001$ 이며, ns는 통계적으로 유의미하지 않음을 지칭한다.
- [44] 도 2는 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 불안 실험에 사용된 십자형 미로를 나타낸 도면 및 불안 실험 결과를 도시한 도면이다. 도 2A는 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 불안 실험에 사용된 십자형 미로의 모식도이고, 도 2B는 행동시험 진행 중 쥐의 움직임을 추적한 히트맵 모식도이고, 도 2C 및 2D는 불안 실험 결과를 각각 도시한 도면이다. 도 2의 *는 $p \text{ value} < 0.05$, **는 $p \text{ value} < 0.01$, ***는 $p \text{ value} < 0.001$ 이며, ns는 통계적으로 유의미하지 않음을 지칭한다.
- [45] 도 3은 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 도파민 분비 정상화 효과를 패치클램프로 확인한 실험 결과를 도시한 도면이다. 도 3A는 대조군 및 각 실험군에서의 중뇌 VTA 영역의 자발성 활동전위 발화율 분석결과를 도시한 도면이고, 도 3B는 대조군 및 각 실험군에서의 전위 Frequency 분석결과를 도시한 도면이다. 도 3의 *는 $p \text{ value} < 0.05$ 이고, **는 $p \text{ value} < 0.01$ 이다.

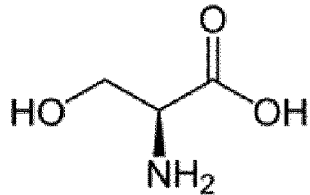
- [46] 도 4는 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 시냅스 가지치기 정상화 효과를 확인한 실험이다. 도 4A는 변연전 피질 영역(prelimbic cortex)을 전체적으로 관찰한 도면이고 도 4B는 피질 층 5 피라미드 뉴런(pyramidal neuron) 수상돌기의 가지 밀도 분포를 공초점현미경(confocal microscope system)으로 관찰한 도면이고, 도 4C는 그룹간의 피질 층 5 피라미드 뉴런 수상돌기의 가지 밀도를 도시한 도면이다. 도 4의 **는 p value <0.01이고 ****는 p value <0.0001이다.
- [47] 도 5는 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 mPFC 피라미드 뉴런의 내재적 흥분성을 패치클램프를 이용하여 확인한 실험 결과를 도시한 도면이다. 도 5A는 전류 주입에 따른 활동전위의 발화율을 도시한 도면이며, 도 5B는 도 5A의 발화율 변화를 도시한 도면이다. 도 5의 **는 p value <0.01이고, ***는 p value <0.001이며, ****는 p value <0.0001이다.
- [48] 도 6은 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 L-세린 투여량별 개체인식 차이를 도시한 도면이다.
- [49] 도 7은 자폐 스펙트럼 장애 모델에서의 L-세린 투여량별 공간 작업 기억력 차이를 도시한 도면이다.
- [50] 도 8은 L-세린을 경구 또는 정맥투여한 비글견에서의 혈장 농도-시간 프로파일을 도시한 도면이다.
- [51] 도 9는 임상 2상 시험의 개요를 도시한 도면이다.
- [52] 도 10은 임상 2상 시험 개시 시점 대비 임상 시험 개시 이후 12주, 24주 및 36주 시점에서의 바인랜드 적응행동척도 2판(Korean-Vineland Adaptive Behavior Scale-II, 이하 K-VABS-II) 적응행동조합(Adaptive Behavior Composite, 이하 ABC) 점수 변화량(FAS 집단)에 관한 세 군의 시점 별 경향성(Line plot)을 도시한 도면이다.
- [53] 도 11은 임상 2상 시험 개시 시점 대비 AST-001 시럽 투여 12주가 되는 시점에서의 K-VABS-II ABC와 주 영역 및 한국판 부모 양육스트레스 검사 4판-축약형(Korean-Parenting Stress Index-4th Edition Short Form, 이하 K-PSI-4-SF)의 부모의 고통(Parental Distress) 수치에 관한 대조군(위약) 대비 치료군(고용량군 및 저용량군)의 효과 차이(FAS 집단)를 90% 신뢰구간 및 통계적 유의성과 함께 도시(Forest plot)한 도면이다.
- [54] 도 12는 임상 2상 시험 개시 시점 대비 임상시험 개시 이후 12주, 24주 및 36주 시점에서의 K-VABS-II 2-Domain Composite(의사소통, 사회성 두 영역에 대한 표준점수의 평균, 이하 2DC) 점수 변화량(FAS 집단)을 분석한 도면이다.
- [55] 도 13은 임상 2상 시험 개시 시점 대비 2주, 4주, 8주, 12주, 14주, 16주, 24주 및 36주 시점에서의 전반적 중증도(Clinical Global Impression-Severity), 이하 CGI-S) 점수 변화량(FAS 집단)에 관한 세 군의 시점 별 경향성(Line plot)을 도시한 도면이다.
- [56] 도 14는 임상 2상 시험 개시 시점 대비 12주, 24주 및 36주 시점에서의 K-VABS-II ABC 변화량(PPS 집단)을 분석한 도면이다.

- [57] 도 15는 52주 지속 투여 임상시험의 개요를 도시한 도면이다.
- [58] 도 16은 52주 지속 투여 임상시험에 참여한 환자들의 임상 2상 시험 개시 시점부터 52주 지속 투여 임상시험 완료시점까지 두 군의 CGI-S 점수(FAS 집단)에 관한 시점 별 경향성(Line plot)을 도시한 도면이다.
- [59] 도 17은 52주 지속 투여 임상시험에 참여한 환자들의 임상 2상 시험 개시 시점부터 52주 지속 투여 임상시험 완료시점까지 두 군의 CGI-S 점수 변화량(FAS 집단)에 관한 시점 별 경향성(Line plot)을 도시한 도면이다.
- [60] 도 18은 임상 3상 시험에 사용될 투여용량 모델링을 위한 시뮬레이션 분석에서, AST-001을 12주간 투여하였을 때의 K-VABS-II ABC 점수 양상 예측 결과를 도시한 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [61] L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염
- [62] 본 발명에서 사용되는 L-세린은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이다.
- [63] [화학식 1]

[64]



- [65] 상기 L-세린의 약학적으로 허용되는 염은 의약 업계에서 통상적으로 사용되는 염으로서, L-세린의 무기염, 무기산염, 유기산염, 설펜산염 등일 수 있다.
- [66] 치료 또는 증상을 개선하기 위한 대상 질환
- [67] 본 발명의 일 측면에 있어서, L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 치료 또는 증상을 개선하기 위한 대상 질환은 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환일 수 있다.
- [68] 상기 질환의 치료는 질환의 증상을 완화하거나, 질환을 예방하는 것을 포함할 수 있다.
- [69] 상기 의사소통 장애는 의사소통능력에 문제가 생긴 질환으로서, 신경계 질환(예를 들어, 외상에 따른 뇌 손상), 정신 장애(예를 들어, 공황장애, 외상 후 스트레스 장애), 자폐 스펙트럼 장애, 언어 장애 등 다양한 질환에서 나타날 수 있다.
- [70] 상기 운동능력 이상은 신체를 움직일 수 있는 능력에 문제가 생긴 것으로서, 신경계 질환, 정신 장애, 자폐 스펙트럼 장애를 비롯한 다양한 질환에서 나타날 수 있다.
- [71] 상기 인지 장애는 주변 사물, 인간, 환경을 인식하는 인지 능력에 문제가 생긴 것으로서 신경계 질환, 정신 장애, 자폐 스펙트럼 장애에서 나타날 수 있다.

- [72] 상기 정신장애는 정상적인 사고, 감정, 행동 또는 대인관계를 지속적으로 방해하거나 제한하는 심리적인 건강 문제를 지칭하며, 우울증, 조울증, 공황장애, 슬픔, 정신분열증, 신경증, 강박증, 트라우마 후 스트레스 장애 및 인지 장애 등에서 나타날 수 있다.
- [73] 상기 감각 장애는 외부로부터 들어온 자극을 인식하는 감각에 이상이 생긴 것으로서, 신경계 질환, 정신 장애, 자폐 스펙트럼 장애에서 나타날 수 있다.
- [74] 상기 전반적 발달 장애는 개체의 운동 능력, 인지 능력, 감각 능력 등 신체 및 정신 발달 과정에서 정상적으로 발달되어야 하는 능력이 지연되어 있는 것을 포괄한다.
- [75] 상기 자폐 스펙트럼 장애는 사회적 상호작용과 같은 핵심증상 뿐 아니라 불안증(anxiety)을 동반하는 신경발달장애 증후군으로 알려져 있으며, 자폐 스펙트럼 장애의 비제한적 예시는 자폐 장애, 소아기 자폐증, 광범위성 발달장애 및 아스퍼거 증후군을 포함하는 질환, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 떨림/운동실조 증후군(FXTAS), 레트 증후군, 란다우-클레프너 증후군, 프라더-윌리 증후군, 지연발생운동이상증, 및 윌리엄스 증후군이나, 이로 제한되지 않는다.
- [76] 또한, 상기 자폐 스펙트럼 장애를 갖는 개체는 DSM-5(a diagnosis of autism spectrum disorder defined by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision) 및/또는 ADI-R(Autism Diagnostic Interview-Revised)의 자폐 스펙트럼 장애 요건을 만족할 수 있다.
- [77] 약학 조성물 및 이의 용도
- [78] 본 발명의 일 측면은 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 갖는 개체를 치료하기 위한 약학 조성물로서, L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약학 조성물에 관한 것이다.
- [79] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 자폐 스펙트럼 장애가 소아기 자폐증일 수 있다. 상기 소아기 자폐증은 한국 질병분류코드 F84.0 또는 국제 질병분류(International Classification of Disease, ICD) F84.0으로 분류되는 질환명칭이다.
- [80] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1일 1회 이상, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 또는 1일 5회 투여될 수 있으나, 바람직하게는 1일 2회 투여될 수 있다.
- [81] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물이 정맥투여 제형 또는 경구투여 제형일 수 있으며, 바람직하게는 경구투여 제형일 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 제형화될 수 있다.
- [82] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물이 시럽제형일 수 있다.
- [83] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 개체는 성인이거나, 개체의 연령이 1세, 2세, 3세, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10세, 11세, 12세, 13세, 14세, 15세, 16세, 17세 또는 18세일 수 있으며, 바람직하게는 18세 이하, 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세일 수 있다. 또한, 상기 개체는 소

아로서, 연령이 1세, 2세, 3세, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10세, 11세, 12세, 13세, 14세, 15세, 16세, 17세 또는 18세이거나, 18세 이하, 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세일 수 있다.

[84] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 개체의 체중이 10 내지 100 kg, 10 내지 90 kg, 10 내지 80 kg, 10 내지 70 kg 또는 10 내지 60 kg일 수 있다.

[85] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 1g, 2g, 3g, 4g, 5g, 6g, 7g, 8g, 9g, 10g, 11g, 12g, 13g, 14g, 15g, 16g, 17g, 18g, 19g, 20g, 21g, 22g, 23g, 24g, 25g, 26g, 27g, 28g, 29g, 30g, 31g, 32g, 33g, 34g, 35g, 36g, 37g, 38g, 39g, 40g, 41g, 42g, 43g, 44g, 45g, 46g, 47g, 48g, 49g, 50g, 51g, 52g, 53g, 54g, 55g, 56g, 57g, 58g, 59g, 60g, 61g, 62g, 63g, 64g, 65g, 66g, 67g, 68g, 69g, 70g, 71g, 72g, 73g, 74g, 75g, 76g, 77g, 78g, 79g, 80g, 81g, 82g, 83g, 84g, 85g, 86g, 87g, 88g, 89g, 90g, 91g, 92g, 93g, 94g, 95g, 96g, 97g, 98g, 99g 및 100g으로 이루어진 군에서 선택되는 하나일 수 있고, 또는 1g 내지 60g이거나, 2g 내지 30g, 2g 내지 28g 또는 4g 내지 28g일 수 있다. 또한, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 개체의 체중에 따라 2g, 4g, 7g, 8g, 10g, 12g, 14g, 20g 또는 28g일 수 있고, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량은 표 4 및 표 15에 기재된 체중별 1일 투여량일 수 있다.

[86] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 15g 또는 2g 내지 14g이거나, 4g 내지 30g 또는 4g 내지 28g일 수 있다.

[87] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 100 mg/kg 내지 600 mg/kg이거나, 140 mg/kg 내지 580 mg/kg, 140 mg/kg 내지 572 mg/kg, 200 mg/kg 내지 400 mg/kg, 280 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 280 mg/kg 내지 572 mg/kg일 수 있다. 또한, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 180, 300, 480 또는 600 mg/kg일 수 있다. 추가로, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 개체의 체중에 따라 약 285.7 내지 약 400 mg/kg, 약 333.3 내지 약 533.3 mg/kg, 약 378.4 내지 약 560 mg/kg, 약 392.2 내지 약 526.3 mg/kg, 약 466.7 내지 약 538.5 mg/kg, 약 142.9 내지 약 200 mg/kg, 약 166.7 내지 약 266.7 mg/kg, 약 189.2 내지 약 280 mg/kg, 약 196.1 내지 약 263.2 mg/kg, 약 233.3 내지 약 269.2 mg/kg, 또는 약 200 mg/kg 내지 약 400 mg/kg이거나, 약 285 내지 약 400 mg/kg, 약 333 내지 약 534 mg/kg, 약 378 내지 약 560 mg/kg, 약 392 내지 약 527 mg/kg, 약 466 내지 약 539 mg/kg, 약 142 내지 약 200 mg/kg, 약 166 내지 약 267 mg/kg, 약 189 내지 약 280 mg/kg, 약 196 내지 약 264 mg/kg, 약 233 내지 약 270 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 400 mg/kg이거나, 약 307.7 내지 400 mg/kg, 약 400 mg/kg 내지 약 571.4 mg/kg, 약 352.9 mg/kg 내지 약 571.4 mg/kg, 약 408.2 mg/kg 내지 약 571.4 mg/kg, 약 280 mg/kg, 약 311.1 mg/kg, 약 350 mg/kg, 약 400 mg/kg, 약 466.7 mg/kg 또는 약 560 mg/kg일 수 있으며, 표 4 및 표 15에 기재된 체중별 1일 투여량일 수 있다.

- [88] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 70 mg/kg 내지 280 mg/kg, 140 mg/kg 내지 290 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 286 mg/kg일 수 있다. 또한, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 약 142.9 내지 약 200 mg/kg, 약 166.7 내지 약 266.7 mg/kg, 약 189.2 내지 약 280 mg/kg, 196.1 내지 약 263.2 mg/kg, 약 233.3 내지 약 269.2 mg/kg, 약 71.4 내지 약 100 mg/kg, 약 83.3 내지 약 133.3 mg/kg, 약 94.6 내지 약 140 mg/kg, 약 98 내지 약 131.6 mg/kg 또는 약 116.7 내지 약 134.6 mg/kg이거나, 또는 약 142 내지 약 200 mg/kg, 약 166 내지 약 267 mg/kg, 약 189 내지 약 280 mg/kg, 약 196 내지 약 264 mg/kg, 약 233 내지 약 270 mg/kg, 약 71 내지 약 100 mg/kg, 약 83 내지 약 134 mg/kg, 약 94 내지 약 140 mg/kg, 약 98 내지 약 132 mg/kg, 약 116 내지 약 135 mg/kg, 약 153.8 내지 약 200 mg/kg, 약 200 내지 약 285.7 mg/kg, 약 176.5 내지 약 285.7 mg/kg, 약 204.1 내지 약 285.7 mg/kg, 약 140 mg/kg, 약 155.6 mg/kg, 약 175 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 233.3 mg/kg 또는 약 280 mg/kg일 수 있고, 표 4 및 표 15에 기재된 체중별 1회 투여량일 수 있다.
- [89] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 감미료, 점증제, pH 조절제, 보존제 및 용매 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [90] 상기 감미료는 본원 발명이 속한 기술분야에서 약학 조성물의 맛, 안정성, 혼합성을 개선하기 위하여 사용되는 물질이라면 어떤 물질이든 사용될 수 있고, 소르비톨, 말토덱스트린, 과당, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 팜공유, 소르비탄, 스테비아, 백당 등이 사용될 수 있으나 이로 제한되지 않고, 바람직하게는 백당, 소르비톨, 아세설팜 및 수크랄로스에서 선택되는 하나 이상의 감미료가 사용될 수 있다.
- [91] 상기 점증제는 본원 발명이 속한 기술분야에서 약학 조성물의 안정성 및 일관성을 향상시키기 위하여 사용되는 물질이라면 어떤 물질이든 사용될 수 있고, 카복시메틸셀룰로오스(CMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 아라비아 검, 소르비톨, 폴리소르베이트 등이 사용될 수 있으나 이로 제한되지 않고, 바람직하게는 카복시메틸셀룰로오스가 사용될 수 있다.
- [92] 상기 pH 조절제는 본원 발명이 속한 기술분야에서 약학 조성물의 pH를 조절하기 위하여 사용되는 물질이라면 어떤 물질이든 사용될 수 있고, 염기성 pH 조절제, 산성 pH 조절제, 인산 완충제, 탄산수소나트륨, 암모니아 용액, 염화나트륨 등이 사용될 수 있으나 이로 제한되지 않고, 바람직하게는 산성 pH 조절제, 보다 바람직하게는 시트르산(예를 들어, 시트르산 수화물, 시트르산칼륨 수화물)이 사용될 수 있다.
- [93] 상기 보존제는 본원 발명이 속한 기술분야에서 약학 조성물의 안정성을 유지하고 유효성을 보존하는데 사용되는 물질이라면 어떤 물질이든 사용될 수 있고, 벤조산 나트륨, 벤질 알코올, 파라벤, 포름알데히드 등이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 파라옥시벤조산메틸 및/또는 파라옥시벤조산프로필일 수 있다.

- [94] 상기 약학 조성물에 포함되는 용매는 본원 발명이 속한 기술분야에서 일반적으로 사용되는 용매로서, 정제수, 알코올 용매, 아세톤 등이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 정제수일 수 있다.
- [95] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 카르복시메틸셀룰로오스, 시트르산, 감미료 및 정제수를 포함할 수 있고, 상기 감미료는 백당 및 소르비톨의 조합 또는 수크랄로스 및 아세설팜의 조합일 수 있으며, 추가로 파라옥시벤조산메틸 및/또는 파라옥시벤조산프로필을 포함할 수 있다.
- [96] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 감미료, 점증제, 완충제, 용매, 보존제 및 착향료를 포함할 수 있다. 상기 착향료는 본원 발명이 속한 기술분야에서 약학 조성물에 향을 부여하거나 사용자의 경험 개선을 위해 사용되는 물질이라면 어떤 물질이든 사용될 수 있고, 페퍼민트 오일, 레몬 에센셜 오일, 바닐라 추출물, 향료 등이 사용될 수 있다.
- [97] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 약학 조성물의 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 개선, 예방 또는 치료하는 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- [98] 치료 방법
- [99] 본 발명의 일 측면은, 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 질환을 갖는 개체에, L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [100] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 일 실시예에 있어서, 상기 자폐 스펙트럼 장애가 소아기 자폐증일 수 있다. 상기 소아기 자폐증은 한국 질병분류코드 F84.0 또는 국제 질병분류코드의 F84.0으로 분류되는 질환명칭이다.
- [101] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 다른 실시예에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1일 1회 이상, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 또는 1일 5회 투여될 수 있으나, 바람직하게는 1일 2회 투여될 수 있다.
- [102] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여할 수 있다. 또한, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 시럽제형으로서 상기 개체에 투여될 수 있다. 추가로, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 전술한 경구 투여 제형으로 제형화 될 수 있다.
- [103] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 일 실시예에 있어서, 상기 개체는 성인이거나, 개체의 연령이 1세, 2세, 3세, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10세, 11세, 12세, 13세, 14세, 15세, 16세, 17세 또는 18세일 수 있으며, 바람직하게는 18세 이하, 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세일 수 있다. 또한, 상기 개체는 소아로서, 연령이 1세, 2세, 3세, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10

세, 11세, 12세, 13세, 14세, 15세, 16세, 17세 또는 18세이거나, 18세 이하, 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세일 수 있다.

[104] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 내지 100 kg, 10 내지 90 kg, 10 내지 80 kg, 10 내지 70 kg 또는 10 내지 60 kg 일 수 있다.

[105] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 일 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 1g, 2g, 3g, 4g, 5g, 6g, 7g, 8g, 9g, 10g, 11g, 12g, 13g, 14g, 15g, 16g, 17g, 18g, 19g, 20g, 21g, 22g, 23g, 24g, 25g, 26g, 27g, 28g, 29g, 30g, 31g, 32g, 33g, 34g, 35g, 36g, 37g, 38g, 39g, 40g, 41g, 42g, 43g, 44g, 45g, 46g, 47g, 48g, 49g, 50g, 51g, 52g, 53g, 54g, 55g, 56g, 57g, 58g, 59g, 60g, 61g, 62g, 63g, 64g, 65g, 66g, 67g, 68g, 69g, 70g, 71g, 72g, 73g, 74g, 75g, 76g, 77g, 78g, 79g, 80g, 81g, 82g, 83g, 84g, 85g, 86g, 87g, 88g, 89g, 90g, 91g, 92g, 93g, 94g, 95g, 96g, 97g, 98g, 99g 및 100g으로 이루어진 군에서 선택되는 하나일 수 있고, 또는 1 g 내지 60g이거나, 2g 내지 30g, 2g 내지 28g 또는 4g 내지 28g일 수 있다. 또한, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 개체의 체중에 따라 2g, 4g, 7g, 8g, 10g, 12g, 14g, 20g 또는 28g일 수 있고, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량은 표 4 및 표 15에 체중별 기재된 1일 투여량일 수 있다.

[106] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 15g 또는 2g 내지 14g이거나, 4g 내지 30g 또는 4g 내지 28g일 수 있다.

[107] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 다른 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 100 mg/kg 내지 600 mg/kg, 140 mg/kg 내지 580 mg/kg, 140 mg/kg 내지 572 mg/kg, 140 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 572 mg/kg일 수 있다. 또한, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 180, 300, 480 또는 600 mg/kg일 수 있다. 추가로, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 개체의 체중에 따라 약 285.7 내지 약 400 mg/kg, 약 333.3 내지 약 533.3 mg/kg, 약 378.4 내지 약 560 mg/kg, 약 392.2 내지 약 526.3 mg/kg, 약 466.7 내지 약 538.5 mg/kg, 약 142.9 내지 약 200 mg/kg, 약 166.7 내지 약 266.7 mg/kg, 약 189.2 내지 약 280 mg/kg, 약 196.1 내지 약 263.2 mg/kg, 약 233.3 내지 약 269.2 mg/kg, 또는 약 200 mg/kg 내지 약 400 mg/kg이거나, 약 285 내지 약 400 mg/kg, 약 333 내지 약 534 mg/kg, 약 378 내지 약 560 mg/kg, 약 392 내지 약 527 mg/kg, 약 466 내지 약 539 mg/kg, 약 142 내지 약 200 mg/kg, 약 166 내지 약 267 mg/kg, 약 189 내지 약 280 mg/kg, 약 196 내지 약 264 mg/kg, 약 233 내지 약 270 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 400 mg/kg이거나, 약 307.7 내지 400 mg/kg, 약 400 mg/kg 내지 약 571.4 mg/kg, 약 352.9 mg/kg 내지 약 571.4 mg/kg, 약 408.2 mg/kg 내지 약 571.4 mg/kg, 약 280 mg/kg, 약 311.1 m

g/kg, 약 350 mg/kg, 약 400 mg/kg, 약 466.7 mg/kg 또는 약 560 mg/kg일 수 있으며, 표 4 및 표 15에 기재된 체중별 1일 투여량일 수 있다.

[108] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 일 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 200 mg/kg 내지 400 mg/kg, 280 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 280 mg/kg 내지 572 mg/kg일 수 있다.

[109] 본 발명의 질환을 치료하는 방법의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 70 mg/kg 내지 280 mg/kg, 140 mg/kg 내지 290 mg/kg, 또는 140 mg/kg 내지 286 mg/kg일 수 있다. 또한, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 약 142.9 내지 약 200 mg/kg, 약 166.7 내지 약 266.7 mg/kg, 약 189.2 내지 약 280 mg/kg, 196.1 내지 약 263.2 mg/kg, 약 233.3 내지 약 269.2 mg/kg, 약 71.4 내지 약 100 mg/kg, 약 83.3 내지 약 133.3 mg/kg, 약 94.6 내지 약 140 mg/kg, 약 98 내지 약 131.6 mg/kg 또는 약 116.7 내지 약 134.6 mg/kg이거나, 또는 약 142 내지 약 200 mg/kg, 약 166 내지 약 267 mg/kg, 약 189 내지 약 280 mg/kg, 약 196 내지 약 264 mg/kg, 약 233 내지 약 270 mg/kg, 약 71 내지 약 100 mg/kg, 약 83 내지 약 134 mg/kg, 약 94 내지 약 140 mg/kg, 약 98 내지 약 132 mg/kg, 약 116 내지 약 135 mg/kg, 약 153.8 내지 약 200 mg/kg, 약 200 내지 약 285.7 mg/kg, 약 176.5 내지 약 285.7 mg/kg, 약 204.1 내지 약 285.7 mg/kg, 약 140 mg/kg, 약 155.6 mg/kg, 약 175 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 233.3 mg/kg 또는 약 280 mg/kg일 수 있고, 표 4 및 표 15에 기재된 체중별 1회 투여량일 수 있다.

[110] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예에는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

[111] 실시예 1. *In vivo* 자폐 스펙트럼 장애 동물 모델 실험

[112] 실시예 1.1. 사회성, 사회 인식 및 불안 개선 효과

[113] 임신한 C57BL/6 마우스에게 임신 12일이 되는 시점에 VPA(valproic acid)를 피하주사하였다. VPA를 피하투여한 임신 마우스로부터 태어난 마우스 중에서 수컷 마우스를 선택하여 이를 자폐 스펙트럼 장애 마우스 모델 동물로 사용하였다.

[114] 마우스의 결정화 시기는 3주령이므로, 3주령 정상 마우스와 3주령 자폐 스펙트럼 장애 마우스를 대상으로 사회성 실험, 사회 인식 실험, 불안 실험을 하여 기저 특징을 확인하였다. 기저 특징을 확인한 자폐 스펙트럼 장애 마우스에게 2주간 L-세린(즉, AST-001) 500 mg/kg을 경구 투여하였다. AST-001을 2주간 경구투여한 자폐 스펙트럼 장애 마우스를 대상으로 사회성 실험, 사회 인식 실험, 불안 실험을 재실행하였다.

[115] 사회성 실험

- [116] 3개의 방이 이어진 챔버(3-chamber) 양쪽 방에 사회적 물체(낯선 쥐)와 비사회적 물체(빈 케이지)를 두고 실험 대상 마우스가 사회적 물체 방향으로 이동하는지 여부를 확인하는 행동실험을 실시하였다(도 1A 참조). 3주령부터 2주동안 정상군과 자폐 스펙트럼 장애 군에는 매일 1일 1회 물을 경구투여 하고, 약물군은 자폐 스펙트럼 장애 마우스에 AST-001 500 mg/kg(물에 녹임) 1일 1회 경구투여 하였다. 5주령 정상 마우스(n=6)와 5주령 자폐 스펙트럼 장애 마우스(n=6)를 실험에 사용하였다. 5주령 정상 마우스는 사회적 물체 방향으로 이동하는 사회적 선호도(preference index)를 보였으나, 5주령 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 사회적 선호도를 보이지 않았다. 그러나, 2주간 AST-001을 경구투여한 군의 행동실험에서, 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 사회적 물체를 더 선호하는 사회적 선호도를 갖는 것으로 확인되었다(도 1C 및 1D 참조). 구체적으로, AST-001을 투여하지 않은 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 사회적 물체와의 interaction time 및 빈케이지와의 interaction time의 차이가 크지 않았으며, 이러한 차이는 통계적으로 의미 없는 수준이었으며, 사회적 물체 선호도가 낮았다(도 1C 및 도 1D 참조). 반면에, 대조군 및 AST-001 500 mg/kg을 투여한 자폐 스펙트럼 장애 마우스에서의 사회적 물체와의 interaction time이 빈케이지와의 interaction time보다 현저하게 높았으며, 이러한 차이는 통계적으로 유의미한 수준이었으며 사회적 물체 선호도가 높은 것으로 나타났다(도 1C 및 도 1D 참조).
- [117] 사회 인식 실험
- [118] 실험 대상 마우스를 낯선 마우스와 익숙한 마우스 사이에 두었을 때, 실험 대상 마우스가 낯선 마우스 방향으로 이동하는지 여부를 측정하는 사회 인식 실험을 실시하였다(도 1B 참조). 3주령부터 2주동안 정상군과 자폐 스펙트럼 장애 군에는 매일 1일 1회 물을 경구투여 하고, 약물군은 자폐 스펙트럼 장애 마우스에 AST-001 500 mg/kg(물에 녹임) 1일 1회 경구투여 하였다. 5주령 정상 마우스(n=6)와 5주령 자폐 스펙트럼 장애 마우스(n=6)를 실험에 사용하였다. 5주령 정상 마우스는 낯선 마우스 방향으로 이동하는 것을 더 선호하는 것으로 나타났으나, 5주령 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 낯선 마우스에 대한 선호도를 보이지 않았다. 그러나, 2주간 AST-001을 경구투여한 군의 사회적 인식실험에서, 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 낯선 마우스의 선호도가 증가하였다(도 1E 및 1F 참조). 구체적으로, AST-001을 투여하지 않은 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 친숙한 마우스와의 interaction time 및 낯선 마우스와의 interaction time의 차이가 크지 않았으며, 이러한 차이는 통계적으로 의미 없는 수준이었으며, 낯선 마우스에 대한 선호도가 낮았다(도 1E 및 도 1F 참조). 반면에, 대조군 및 AST-001 500 mg/kg을 투여한 자폐 스펙트럼 장애 마우스에서는 낯선 마우스와의 interaction time이 친숙한 마우스와의 interaction time보다 현저하게 높았으며, 이러한 차이는 통계적으로 유의미한 수준이었고, 낯선 마우스에 대한 선호도가 높은 것으로 나타났다(도 1E 및 도 1F 참조). 즉, AST-001의 경구투여는 자폐 스펙트럼 장애 마우스의 사회적 인식을 개선하는 것으로 확인되었다.

[119] 불안 실험

[120] 실험 대상 마우스를 높은 십자형 미로(elevated plus maze) 장치에 두었을 때 개방된(open arm) 공간을 회피하려는 불안 행동을 보이는지 여부를 확인하는 불안 실험을 실시하였다(도 2A 참조). 3주령부터 2주동안 정상군과 자폐 스펙트럼 장애 군에는 매일 1일 1회 물을 경구투여 하고, 약물군은 자폐 스펙트럼 장애 마우스에 AST-001 500 mg/kg(물에 녹임) 1일 1회 경구투여 하였다. 5주령 정상 마우스(n=6)와 5주령 자폐 스펙트럼 장애 마우스(n=6)를 실험에 사용하였다. 5주령 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 5주령 정상 마우스보다 개방된 공간을 더 회피하려는 특징을 보였다. 그러나, 2주간 AST-001을 경구투여한 군의 불안 실험에서, 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 불안 정도가 감소하여 개방된 공간으로 가려는 시간이 증가하였다(도 2B 내지 2D 참조). 구체적으로, AST-001을 투여하지 않은 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 십자형 미로의 개방된 공간(open arm)에 머물러 있는 시간이 매우 적고, 십자형 미로의 폐쇄된 공간(closed arm)에 머물러 있는 시간이 높았다(도 2C 및 도 2D 참조). 그러나, 대조군 및 AST-001 500 mg/kg을 투여한 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 십자형 미로의 개방된 공간에 머물러 있는 시간이 AST-001을 투여하지 않은 자폐 스펙트럼 장애 마우스보다 현저하게 길고, 십자형 미로의 폐쇄된 공간에 머무르는 기간은 더 적은 것으로 나타났다(도 2C 및 도 2D 참조). 따라서, AST-001의 경구투여는 자폐 스펙트럼 장애 마우스의 불안 정도를 개선하는 것으로 확인되었다.

[121] 실시예 1.2. 도파민 분비 정상화 효과

[122] 실시예 1.1에 기재된 방법으로 자폐 스펙트럼 장애 마우스 모델을 만들었다. 3주령 수컷 자폐 스펙트럼 장애 마우스를 AST-001 250 mg/kg을 2주간 경구 투여하는 군(n=6)과 AST-001 500 mg/kg을 2주간 경구 투여하는 군(n=6)으로 분류하고, AST-001을 경구 투여하였다. 3주령 수컷 정상 마우스군과 자폐 스펙트럼 장애 마우스군(n=6)은 대조군(n=6)으로 1일 1회 2주간 물을 경구 투여하여 행동 실험에 사용하였다.

[123] 5주령 정상 마우스 및 5주령 수컷 자폐 스펙트럼 장애 마우스의 중뇌 VTA 영역에서의 도파민 뉴런의 자발성 활동전위를 패치클램프로 확인하였다. 정상 마우스 대비 자폐 스펙트럼 장애 마우스는 자발성 활동전위의 발화율이 감소되어 있는 것으로 나타났다(도 3A 참조). 따라서, 자폐 스펙트럼 장애 마우스에서 도파민 분비가 감소되어 있음을 알 수 있고, 이를 통한 주의력, 보상, 인식과 같은 도파민 경로와 관련된 행동의 이상이 일어났음을 알 수 있다.

[124] 그러나, 2주의 AST-001 경구투여 이후 자폐 스펙트럼 장애 마우스의 자발성 활동전위 발화율이 정상 마우스와 유사한 것으로 나타났다(도 3A 및 도 3B 참조). 따라서, 250 mg/kg 내지 500 mg/kg의 AST-001의 투여가 자폐 스펙트럼 장애 마우스의 도파민 분비를 증가시킨다는 점이 확인되었다.

[125] 실시예 1.3. 시냅스 가지치기 정상화 효과

- [126] 실시예 1.1에 기재된 방법으로 자폐 스펙트럼 장애 마우스 모델을 만들었다. 자폐 스펙트럼 장애는 결정적 시기에서의 시냅스 가지치기의 오류로 인해 수상돌기가 필요이상으로 많이 증가되어 있는 것으로 알려져 있으므로, AST-001 투여에 의해 수상돌기 수가 정상화될 수 있는지 여부를 확인하는 실험을 실시하였다. 참고로, 변연전 피질 영역의 공초점현미경 관찰 결과는 도 4A에 도시된 바와 같다
- [127] 3주령 수컷 자폐 스펙트럼 장애 마우스(n=8)에 AST-001 400 mg/kg을 2주간 경구 투여한 뒤 시냅스 수상 돌기의 가지밀도가 대조군인 수컷 정상 마우스(n=3)와 유사한 수준인지 여부를 확인하였다. 자폐 스펙트럼 장애 마우스의 수상돌기 개수가 유의적으로 감소하면서, 대조군과 유사한 수준인 것으로 나타났다(도 4 B 및 도 4C 참조). 따라서, AST-001의 경구투여가 자폐 스펙트럼 장애의 결정적 시기에서의 시냅스 가지치기를 정상화 시키는 것으로 확인되었다.
- [128] 실시예 1.4. 신경세포 활성 정상화 효과
- [129] 자폐 스펙트럼 장애 모델 동물인 BTBR T+tf/J(BTBR) 및 C57BL/6 마우스(대조군으로서 사용함)를 Jackson Laboratories에서 구입하였다. 3주령 BTBR 마우스(n=3) 및 C57BL/6 마우스(n=3)를 대상으로 패치클램프를 이용하여 mPFC 피라미드 뉴런의 내재적 흥분성을 전류 주입을 통한 활동전위의 발화율을 통해 측정하였을 때, BTBR 마우스는 대조군에 비해 활동전위의 발화율이 감소되어 있었다(도 5A 참조). 그러나, BTBR 마우스에 2주간 500 mg/kg의 AST-001을 경구투여하고 활동전위의 발화율을 측정하면, BTBR 마우스와 대조군 마우스의 활동전위의 발화율이 유사한 수준인 것으로 나타났다(도 5B 참조).
- [130] 실시예 1.5. 개체인식 및 공간 기억력 개선 효과
- [131] 개체인식 실험
- [132] 실시예 1.1과 동일한 방법으로 자폐 스펙트럼 장애 마우스를 만들었다. 3주령 수컷 자폐 스펙트럼 장애 마우스에게 180, 300, 480 또는 600 mg/kg/일의 L-세린을 21일간 경구투여한 뒤 개체인식 실험을 실시하였다. 각 실험 군별로 8 마리의 마우스를 사용하였다.
- [133] 마우스는 익숙한 물체보다 새로운 물체에 더 관심을 보이는 습성을 보이기 때문에, 새로운 개체를 인식하는지 여부를 확인하는 실험인 NOR(Novel object recognition) 실험을 실시하였다.
- [134] AST-001의 투여량이 증가할수록 자폐 스펙트럼 장애 마우스가 새로운 사물을 인지/기억하는 DI(discrimination index) 수치가 증가하였다(도 6 참조).
- [135] 공간 기억력(spatial memory) 실험
- [136] 실시예 1.1과 동일한 방법으로 자폐 스펙트럼 장애 마우스를 만들었다. 3주령 수컷 자폐 스펙트럼 장애 마우스에게 180, 300, 480 또는 600 mg/kg의 L-세린을 28일간 경구투여한 뒤 공간 기억력 실험을 실시하였다. 대조군으로서 정상 마우스를 사용하였다. 각 실험군별로 8 마리의 마우스를 사용하였다.

- [137] Y-미로 테스트(Y-maze test)를 통해 마우스의 공간 작업 기억력(spatial working memory)을 평가하였다. L-세린의 투여량이 증가할수록 공간 기억력의 척도인 spontaneous alteration 값이 증가하였다(도 7 참조).
- [138] 실시예 2. 약동학 실험
- [139] 실시예 2.1. 비글견(Beagle dog)에서의 약동학 실험
- [140] 비글견(1.8 ~ 2.6년령, 8.6 ~ 11.6 kg, n=20)에 L-세린 4 g 또는 8 g을 경구투여 또는 정맥투여하였다. 채혈은 L-세린 투여 전(기저채혈) 및 투여 후(본채혈)로 구분하였으며, 실험이 진행되는 동안 비글견들은 절식상태를 유지하였고 혈장 내 L-세린 농도를 LC-MS/MS로 분석하였다.
- [141] 비글견에서 L-세린을 경구 또는 정맥투여한 이후 혈장 농도-시간 프로파일은 도 8에 도시된 바와 같다.
- [142] L-세린 4 g 또는 8 g을 경구투여 시간별 혈장 약물 농도곡선으로부터 산출한 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUCinf)은 각각 $627.7 \pm 108.4 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 및 $1329.0 \pm 317.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 였으며, 약물소실 반감기($t_{1/2}$)는 각각 3.8 ± 1.4 시간 및 4.7 ± 1.8 시간으로 산출되었다. 경구투여에 의한 생체이용율은 개체당 4g 및 8g 투여 후 각각 10.6.5% 및 84.2% 이었다.
- [143] 실시예 2.2. 성인 남성에서의 약동학 실험
- [144] 건강한 성인 남성을 대상으로 하기 표 1과 같은 실험 디자인으로 약동학 실험을 실시하였다. AST-001(L-세린 주성분) 투약 24시간 전에 채혈하여 L-세린의 농도를 측정하였다. AST-001 산제 60g은 이물이 없는 흰색의 균질한 분말이며 HD PE병 또는 같은 재질의 병으로 소분 및 재포장하였고, 이 약의 조성은 용량 1000 mg당 주성분 L-세린 1000mg을 포함한다.

[145] [표1]

Group	N	Period 1	Wash-out	Period 2
1	8	AST-001 산제 10 g 경구 단회	NA	NA
2	8	AST-001 산제 20 g 경구 단회	NA	NA
3	8	AST-001 산제 30 g 경구 단회	7일	AST-001 산제 15 g 1일 1회 경구 단회 투여 후 1일 2회 (총 14회) 경구 반복

- [146] AST-001 투여 전 24시간의 기저 L-세린은 대체로 시간에 따라 변화하는 양상을 보이지 않았으며, 하루 중 시각 변동에 따른 경향성은 관찰되지 않았다. AST-001 10 g, 15 g, 20 g, 또는 30 g 단회 경구 투여 후, L-세린의 전신 노출(C_{max} , AUC

C_{last} 및 AUC_{inf})은 AST-001의 투여 용량이 증가함에 선형적으로 증가하는 양상을 보였다. 한편, AST-001은 15 g 1일 2회 7일간 반복 경구 투여 시 항정상상태(steady state)에 도달하였고, 평균 반감기는 약 11시간으로 나타났다. AST-001 15 g 단회 투여 대비 항정상상태에서 약 1.7배 정도의 평균 축적률(accumulation index)을 보였다.

[147] 이상반응, 임상실험실검사, 활력징후, 심전도 및 신체검사 등의 안전성 평가를 종합한 결과, AST-001은 건강한 성인에서 단회 경구 투여 시 1일 30 g까지, 15 g 1일 2회 7일간 반복 경구 투여에서 우수한 안전성 및 내약성을 보였다. 따라서, AST-001은 반복투여가 필요한 적응증에 대해 1일 10-30 g 용량 범위 내에서 안전하게 투여할 수 있는 것으로 확인되었다.

[148] 건강한 성인 남성에서의 AST-001 반복투여 시험에서의 약동학 분석 결과는 하기 표 2와 같다.

[149] [표2]

	AST-001 15 g (1일 2회, 7일간 투여)
	N=7
T_{max} (h)	1.00
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	211.90 ± 56.24
$AUC_{tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	729.09 ± 202.08
$t_{1/2}$ (h)	11.01 ± 5.17
CL_{ss}/F (L/h)	21.97 ± 5.99
V_z/F (L)	348.05 ± 220.11

[150] T_{max} : 중앙값(Median), C_{max} , AUC_{tau} , $t_{1/2}$, CL_{ss}/F 및 V_z/F : 평균값(Mean) $\pm$ SD

[151] 실시예 2.3. 집단약동학 시뮬레이션

[152] 2-구획 모델(2-compartmental model)에 zero-order absorption, 1-order elimination을 적용하여 AST-001의 집단 약동학 모델을 구축하였으며, 잔차 모델은 proportional error model을 이용하였다. 베이스라인 L-세린의 경우 추가로 항정상상태의 L-세린을 주입하는 형식으로 모델에 반영하였다. 다음의 약동학 파라미터는 체중에 allometric scaling을 적용해 모델에 반영하였다.

[153] $V1 = V1 \times (\text{body weight}/70)^1$

[154] $V2 = V2 \times (\text{body weight}/70)^1$

[155] $Q = Q \times (\text{body weight}/70)^{0.75}$

[156] $CL = CL \times (\text{body weight}/70)^{0.75}$

[157] 건강한 성인에서 15 g BID 용법으로 투여 후 항정상상태에서의 AUC_{tau} (약 $882.8 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$)를 목표 노출로 설정하였다. 집단약동학 시뮬레이션 분석을 위하여 NONMEM version 7.4 프로그램을 이용하였고, FOCE INTERACTION 옵션을 사용하여 채혈시각 및 L-세린 혈중 농도 데이터를 분석하였다.

- [158] 또한, 분석 결과, 베이스라인 L-세린은 대체로 시간에 따라 변화하는 양상을 보이지 않았으며, 5-30 $\mu\text{g/mL}$ 농도 범위에서 일정하게 검출되었다. AST-001 10g, 20g, 30g 단회 투여후, 베이스라인을 보정하지 않은 L-세린의 평균 AUC_{last} 는 각각 613.3 $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$, 1134.6 $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$, 1525.5 $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이었고, 1일 2회 용법으로 15g의 AST-001을 1주일간 투여하였을 때, 베이스라인을 보정하지 않은 L-세린의 평균 AUC_{last} 는 882.8 $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ 이었다. AST-001을 이용하여 외인적으로 투여한 L-세린의 평균 반감기는 6.5~14.0 시간이었다.
- [159] 체중구간별 용량용법에 대해 시뮬레이션 시 400 mg/kg, 100 mg/kg 제안 용법의 노출은 target AUC_{last} 의 30% 차이 이내였다. 건강한 성인을 대상으로 진행한 임상 시험에서 관찰한 약물 노출을 고려하면, 소아에게 AST-001 4g/일 내지 28g/일 투여용량이 AST-001 400 mg/kg/일 투여용량과 유사한 효과를 나타내는 것으로 분석되었다(표 3 참조).

[160] [표3]

Weight	400 mg/kg/day	
	Group	1 일 용량 (g)
10~14 kg	2g BID	4
15~24 kg	4g BID	8
25~37 kg	7g BID	14
38~51 kg	10g BID	20
52~60 kg	14g BID	28

- [161] 실시예 3. 임상 2상
- [162] 어린이 자폐 스펙트럼 장애 환자 151명을 대상으로 AST-001 시럽의 유효성 탐색 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 치료적 탐색 제2상 임상시험을 수행하였다. 2상 임상 시험 개요는 도 9에 도시된 바와 같다.
- [163] 임상시험에 사용된 AST-001 시럽은 방향이 있고 단맛을 가진 무색 또는 연한 노란색의 맑은 시럽제로 이 약 100mL 중 주성분으로 L-세린 10g을 포함하며, 2g/20mL 용량으로 알루미늄 호일에 포장하였다. AST-001 시럽제의 조성은 주성분 L-세린, 점증제 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 보존제 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, pH조절제 시트로산수화물, 시트르산칼륨수화물, 감미제 백당, D-소르비톨액, 착향제 애플민트향 SJ-G(22005221), 정제수를 포함한다. 위약으로서 동일한 성상의 시럽제가 사용되었다. AST-001 시럽-위약은 이 약 100m

L에 주성분을 포함하지 않고, 시험약과 동일한 조성으로 제조하나, 시험약과 유사한 맛을 나타내기 위하여 감미제(백당)를 시험약보다 추가 투입하였다.

- [164] 본 임상시험 참여에 적합한 것으로 판단된 시험대상자를 주 연구의 투여기(0주~12주) 동안 위약, 고용량군 및 저용량군으로 각각 1:1:1 비율로 무작위 배정하였으며, 고용량군 및 저용량군에 배정된 환자는 표 4에 기재된 체중별 투여용법 및 투여량으로 AST-001 시럽을 12주간 경구 투여하였다. 고용량 투여 대상자의 경우, 첫 2주간은 저용량에 해당하는 용량으로 투여한 이후에 고용량으로 증량하여 안전성을 확인하였다.

- [165] [표4]

체중(kg)	고용량군		
	투여용법	투여량/일(g)	투여량/체중/일 (투여량/체중/회)
10~14	2g BID	4	285.7~400 mg/kg/일 (142.9~200 mg/kg/회)
15~24	4g BID	8	333.3~533.3 mg/kg/일 (166.7~266.7 mg/kg/회)
25~37	7g BID	14	378.4~560 mg/kg/일 (189.2~280 mg/kg/회)
38~51	10g BID	20	392.2~526.3 mg/kg/일 (196.1~263.2 mg/kg/회)
52~60	14g BID	28	466.7~538.5 mg/kg/일 (233.3~269.2 mg/kg/회)
체중(kg)	저용량군		
	투여용법	투여량/일(g)	투여량/체중/일 (투여량/체중/회)
10~14	1g BID	2	142.9~200mg/kg/일 (71.4~100 mg/kg/회)
15~24	2g BID	4	166.7~266.7 mg/kg/일 (83.3~133.3 mg/kg/회)
25~37	3.5g BID	7	189.2~280 mg/kg/일 (94.6~140 mg/kg/회)
38~51	5g BID	10	196.1~263.2 mg/kg/일 (98~131.6 mg/kg/회)
52~60	7g BID	14	233.3~269.2 mg/kg/일 (116.7~134.6 mg/kg/회)

- [166] 상기 12주의 위약을 투여 받던 대조군은 추가의 12주의 연장연구기간 동안 AST-001 시럽을 표 4의 고용량으로 투여 받았으며(첫 2주간은 저용량을 투여하여 안전성 확인 후 고용량으로 투여), 해당 군은 고용량 단기 투여군으로 분류되었다. 주 연구에서 AST-001 시럽을 고용량으로 투여한 환자는 계속 AST-001을 고용량으로 투여하여 고용량 장기 투여군으로 분류되었으며, 주연구에서 AST-001 시럽을 저용량으로 투여한 환자는 계속 AST-001 시럽을 저용량으로 투여하여 저용량 장기 투여군으로 분류되었다. 12주의 연장연구기간이 종료된 이후 12주(즉, Follow-up 기간) 동안 환자의 유효성 및 이상반응을 추적 관찰하였다.

- [167] 임상시험에 참여한 환자(FAS 집단)의 베이스라인 특징은 표 5에 기재된 바와 같다.

- [168] [표5]

	고용량 군 (n=46)	저용량 군 (n=50)	대조군 (n=49)	F 또는 χ^2	p value
연령, 세, 평균 (SD)	4.8 (1.7)	5.3 (2.5)	5.6 (2.2)	1.83	0.164
성별, 남아, n (%)	41 (89.0)	39 (78.0)	40 (81.6)	2.15	0.342
신장, cm, 평균 (SD)	111.8 (12.9)	114.4 (15.7)	115.9 (13.3)	1.07	0.345
체중, kg, 평균 (SD)	21.8 (7.4)	23.3 (10.1)	24.5 (9.2)	1.08	0.342
통반 정신 질환 및 유전 질환					
인지장애, n (%)	37 (80.4)	43 (86.0)	37 (75.5)	1.75	0.416
ADHD, n (%)	7 (15.2)	8 (16.0)	8 (16.3)	0.02	0.988
뚜렛 증후군, n (%)	1 (2.2)	-	-	-	0.317 ^a
척약 X 증후군, n (%)	-	-	1 (2.0)	-	0.665 ^a
정신 조절 약물 복용 이력	8 (17.4)	6 (16.0)	6 (16.3)	0.04	0.982
비약물 치료 이력	46 (100.0)	48 (96.0)	48 (98.0)	1.89	0.773 ^a
기저 K-VABS-II ABC 점수	49.9 (9.7)	50.8 (11.7)	48.6 (10.6)	0.52	0.594
기저 K-VABS-II 의사소통 점수	52.6 (11.9)	54.2 (14.0)	52.6 (11.8)	0.26	0.771
기저 K-VABS-II 일상 생활 기술 (Daily Living Skills) 점수	59.0 (13.3)	59.2 (13.5)	57.2 (14.3)	0.30	0.742
기저 K-VABS-II 사회성 점수	50.4 (9.5)	50.4 (10.3)	47.9 (10.6)	0.95	0.390
기저 K-VABS-II 운동 기술 (Motor Skills) 점수	67.3 (9.9)	69.3 (12.7)	66.9 (10.5)	0.53	0.591
기저 K-VABS-II 부적응 행동 (Maladaptive Behavior) 점수	20.3 (2.0)	19.9 (2.6)	20.9 (2.4)	2.35	0.100
기저 CGI-S 점수	5.15 (0.9)	5.0 (0.9)	5.0 (1.0)	0.48	0.618
기저 SRS-2 (사회 반응성 척도 (Social Responsiveness Scale-2) Total T-점수	76.0 (8.8)	75.2 (10.3)	79.5 (10.3)	2.69	0.072
기저 ABC-흥분성 (Irritability)	11.5 (6.8)	11.1 (6.0)	13.3 (9.2)	1.02	0.364
기저 K-PSI-4-SF 부모의 고통 (Parental Distress)	36.3 (8.5)	35.1 (7.3)	36.6 (8.3)	0.47	0.624

[169] a: Fisher's exact test를 이용하여 분석.

[170] 유효성

[171] AST-001 시립 2상 임상시험에서 일차 유효성 평가 변수는 베이스라인 대비 투여 후 12주 시점의 K-VABS-II ABC 점수 변화량이다. 상기 K-VABS-II는 자폐 스펙트럼 장애의 기능적 적응 수준을 평가하는 타당하고 재현성 있는 평가도구로, 의사소통, 생활기술, 사회성, 운동기술의 4개 주영역과 선택적으로 실시되는 부적응행동지표 영역으로 구성되어 있다. 각 문항은 3개의 리커트 척도(0점: 전혀 못한다. 1점: 가끔 혹은 부분적으로 한다. 2점: 대체로 한다)로 구성되어 있다. 일차 평가변수인 K-VABS-II 적응행동 조합(K-VABS-II ABC) 점수는 주 영역에 대한 산출점수(표준점수)이며, 점수가 높을수록 적응행동이 높은 수준임을 의미한다. CGI-S는 OSU(Ohio State University) Autism CGI-S Scale로서 7개의 리커트 척

- 도(1점(Normal, not at all ill) 내지 7점(Among the most extremely ill patients))로 전반적인 중증도를 평가하며 점수가 낮을수록 중증도가 낮음을 의미한다.
- [172] 임상 시험 개시 시점 대비 12주, 24주 및 36주 시점에서의 세 군의 K-VABS-II ABC 점수 변화량을 도 10에 도시하였고, AST-001 시럽 투여 12주가 되는 시점에서 K-VABS-II ABC와 주 영역 및 K-PSI-4-SF 부모의 고통 수치에 대한 대조군(위약) 대비 치료군의 효과 차이를 도 11에 도시하였으며, 임상 개시 시점 대비 12주, 24주 및 36주 시점에서의 세 군의 K-VABS-II 2DC 점수 변화량을 도 12에 도시하였다.
- [173] 나아가, 임상 2상 시험 개시 시점 대비 2주, 4주, 8주, 12주, 14주, 16주, 24주 및 36주 시점에서의 세 군의 CGI-S 점수 변화량을 도 13에 도시하였다.
- [174] 모든 분석 결과는 서면동의 후 임상시험용 의약품을 한 번 이상 투여 받았고 기저 이후 한 번 이상 유효성 평가 변수 데이터가 수집된 환자가 모두 포함된 FAS (Full Analysis Set) 군을 대상으로 하였다.
- [175] <AST-001 시럽 투여 후 12주 시점 유효성 분석>
- [176] 베이스라인 대비 AST-001 시럽 투여 후 12주 시점의 K-VABS-II ABC 점수 변화량(LS mean $\pm$ SE)은 대조군(위약) 1.66 $\pm$ 0.48점, 고용량군 3.08 $\pm$ 0.49점으로서 대조군에서의 점수 변화량 대비 고용량 군에서의 점수 변화량이 상당히 증가하였고(도 11 참조), 상기 변화량 차이는 1.43 $\pm$ 0.69점[90% Confidence interval(CI): 0.28, 2.58]으로 통계적으로 유의한 수준으로 나타났다(p=0.042)(도 11 참조). 따라서, AST-001 시럽을 투여함에 따라 기능적 적응수준이 통계적으로 유의미한 수준으로 향상되는 점이 확인되었다.
- [177] AST-001 시럽 투여에 따라 K-VABS-II ABC 점수, K-VABS-II 의사소통 점수, K-VABS-II 일상 생활 기술(Daily Living Skills) 점수, K-VABS-II 사회성 점수 및 K-VABS-II 운동 기술(Motor Skills) 점수와 K-PSI-4-SF 부모의 고통 수치가 모두 개선되었다(도 11 참조). 특히, AST-001 시럽 고용량 투여군에서 대조군 대비 K-VABS-II 의사소통 및 운동 기술 영역 점수가 현저하게 개선되었다(p value 0.007; p value 0.049, 도 11 참조). 또한, AST-001 시럽 고용량 투여군에서 대조군 대비 K-PSI-4-SF 부모의 고통 수치가 현저하게 개선되었다(p value 0.027, 도 11 참조).
- [178] 나아가, 임상 개시 12주가 되는 시점에서의 K-VABS-II 2DC 점수 변화량을 분석하였을 때, 대조군과 비교시 AST-001 시럽 저용량 투여군 및 AST-001 시럽 고용량 투여군에서 변화량이 더 높았고(도 12 참조), 대조군 대비 고용량 투여군에서 통계적으로 유의한 수준이었다(p value 0.026).
- [179] 또한, 기저 평균 CGI-S 점수 및 연령을 반영한 AST-001 시럽 투여 12주 평균 CGI-S 점수는 고용량 투여군 및 저용량 투여군 모두에서 대조군 대비 현저하게 개선된 것으로 나타났다(도 13 참조). 두 군간 점수 변화량 차이는 통계적으로 유의한 수준이었다(고용량 군 vs. 대조군 p value: 0.046, 저용량 군 vs. 대조군 p value 0.017).

[180] 추가적으로, 임상 시험 참여 환자의 연령을 7세 또는 6세를 기준으로 소그룹 유효성 분석을 하였고, K-VABS-II ABC 분석결과는 표 6에 기재된 바와 같다.

[181] [표6]

7세 이하 (2~7세): 0~12주 (FAS, N=124)				
투여군(n)	베이스라인	12주	베이스라인 대비 12주 변화량	p-value
위약(n=39)	50.10±10.20	51.36±10.68	1.26±3.06	
저용량(n=40)	51.50±12.47	54.60±14.09	3.10±4.25	0.0263
고용량(n=45)	50.22±9.49	53.29±11.53	3.07±3.70	0.0170
7세 미만(2~6세): 0~12주 (FAS, N=112)				
투여군(n)	베이스라인	12주	베이스라인 대비 12주 변화량	p-value
위약(n=34)	50.09±10.23	51.35±10.34	1.26±2.65	
저용량(n=38)	51.89±12.67	54.92±14.40	3.03±4.35	0.0466
고용량(n=40)	50.38±9.32	53.55±11.42	3.18±3.84	0.0175

[182] 상기 표 6에서 확인되듯이, 고용량 및 저용량의 AST-001 시럽을 투여한 7세 이하의 환자 및 7세 미만의 환자에서 기저 수치 대비 12주 K-VABS-II ABC 점수 변화량이 대조군 대비 현저하게 개선되는 것으로 분석되었다. 따라서, 7세 이하 또는 7세 미만 환자군에서 자폐 스펙트럼 장애를 개선하는 효과가 높은 것으로 나타났다으며, 이는 시냅스 가지치기가 이루어지는 결정적 시기 단계에서 조기 치료가 질환 개선에 유효함을 시사하는 것이다.

[183] 또한, FAS 집단 중 중대한 임상시험계획서 위반이 없이 임상시험을 완료한 환자 집단(PPS)을 선정하고, PPS 집단을 대상으로 일차 유효성 평가변수인 12주 시점의 K-VABS-II ABC 점수 변화량을 분석하였다. PPS 집단에서 대조군 대비 고용량 군 및 대조군 대비 저용량 군의 개선 정도는 FAS 집단에서의 분석보다 더욱 통계적으로 유의하였다(p value = 0.024; p value = 0.075)(도 14 참조).

[184] <AST-001 시럽 투여 후 24주 시점 유효성 분석>

[185] 12주에서 24주의 연장연구(Extension study) 기간은 고용량 장기 투여군, 저용량 장기 투여군, 고용량 단기 투여군 모두 AST-001 시럽을 투여하는 구간으로 모든 투여군에서 K-VABS-II ABC와 주 영역, 2DC, CGI-S 점수 변화량에 대해 임상 개시 시점 및 12주 시점보다 24주 시점에서 더 큰 개선을 보이는 것으로 확인되었다(도 10, 도 12 및 도 13 참조). 특히, 12주 위약 투여 이후 AST-001 고용량을 투여하게 된 고용량 단기 투여군에서 K-VABS-II ABC와 주 영역, 2DC, CGI-S 점수 변화량이 12주 시점 대비 24주 시점에 크게 개선됨을 확인하였다. 임상시험 개시 시점 대비 24주 시점의 K-VABS-II ABC 및 CGI-S 점수에서 세 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p value = 0.555; p value = 0.441).

[186] <AST-001 시럽 투여 후 36주 시점 유효성 분석>

- [187] 한편, 임상시험 개시 이후 24주에서 36주의 추적연구(Follow-up study) 기간은 고용량 장기 투여군, 저용량 장기 투여군 및 고용량 단기 투여군 모두 환자에게 약물이 투여되지 않고 추적 관찰하는 시기였으며, 고용량 장기 투여군, 저용량 장기 투여군 및 고용량 단기 투여군에서의 K-VABS-II ABC 및 CGI-S 점수에서 세 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p value = 0.731; p value = 0.611).
- [188] 다만, AST-001 시럽 투여 종료 후 12주간(즉, 24주 내지 36주)의 약물 중단 효과를 추적 관찰했을 때, 36주 시점 K-VABS-II 주 영역 별로 살펴본 결과 운동기술 주 영역을 제외한 모든 주 영역에서 다소 감소하는 경향성을 보여 투여 후 24주 시점까지 개선되었던 유효성 결과가 AST-001 시럽의 효과임이 확인되었다.
- [189] 또한, 임상 개시 36주가 되는 시점에서의 K-VABS-II ABC 점수 변화량 및 CSI-S 점수 변화량을 각각 분석하였을 때, AST-001 시럽 고용량 장기 투여군, AST-001 시럽 저용량 장기 투여군 및 AST-001 시럽 고용량 단기 투여군 순서로 K-VABS-II ABC 변화량 및 CSI-S 점수 변화량 수치가 높아, 이들 순서대로 개선도가 높다는 점이 확인되었다(도 10 및 도 13 참조).
- [190] 결과적으로, 소아 자폐 스펙트럼 장애 환자를 대상으로 AST-001 시럽을 저용량 또는 고용량으로 경구 투여하였을 때, 자폐 스펙트럼 장애의 핵심 증상이 개선된다는 점이 확인되었다.
- [191] 안전성
- [192] 임상시험 참여 환자의 5% 이상에서 발생한 투여 후 이상반응(TEAE, Treatment Emergent Adverse Event)을 표 7에 나타내었다.
- [193] [표7]

이상반응	고용량군 (N=50)	저용량군 (N=51)	대조군 (N=50)	p value
기침	8 (16.0)	9 (17.6)	8 (16.0)	1.000
비인두염	6 (12.0)	10 (19.6)	9 (18.0)	0.625
발열	4 (8.0)	6 (11.8)	9 (18.0)	0.325
설사	4 (8.0)	6 (11.8)	8 (16.0)	0.469
COVID-19	3 (6.0)	5 (9.8)	8 (16.0)	0.271
구토	2 (4.0)	5 (9.8)	5 (10.0)	0.491
식욕감퇴	5 (10.0)	4 (7.8)	1 (2.0)	0.281
변비	3 (6.0)	4 (7.8)	2 (4.0)	0.909

- [194] 36주의 임상시험 기간동안, 가장 흔한 이상반응은 기침, 비인두염, 발열, 및 설사 순이었으며 대부분의 이상반응은 경미하였고, 고용량군, 저용량 군 및 대조군 간에 이상반응 차이는 통계적으로 유의미한 차이가 없는 것으로 분석되었다(p=0.115). AST-001 시럽과 인과관계가 없는 중대한 이상반응은 5명(3.3%)에서 발생하였다. 임상시험 중 AST-001 시럽과 관련성이 있는 약물이상반응(ADR, Adverse Drug Reaction)은 대조군에서 12명(24.0%), 저용량 군에서 6명(11.8%), 고용

량 군에서 7명(14.0%)에서 보고되었으며, 이들 군 간에 통계적으로 유의미한 차이는 없는 것으로 분석되었다($p=0.209$).

[195] 종합하면, AST-001 시럽 투여가 대조군 대비 의사소통 및 운동 기술과 같은 자폐 스펙트럼 장애의 증상을 개선하는 효과가 우수하면서도 안전성 및 내약성이 뛰어난 것으로 나타났다. 또한, 대조군 12주 투여 이후 AST-001 시럽을 고용량으로 투여한 고용량 단기 투여군은 저용량 장기 투여군 및 고용량 장기 투여군과 유사한 발달 수준을 보여주었다. 나아가, 대조군 대비 AST-001 시럽 투여군에서 K-PSI-4-SF의 부모의 고통 하위영역의 개선을 통해 양육스트레스가 개선되는 것으로 나타났다. 따라서, AST-001 시럽 투여가 자폐 스펙트럼 장애의 핵심 증상을 개선할 수 있으며, 자폐 스펙트럼 장애 환자를 돌보는 부모의 스트레스도 개선할 수 있는 점이 확인되었다.

[196] 실시예 4. 52주 지속 투여 임상 시험

[197] 실시예 3의 2상 임상시험을 완료하였으며 AST-001 시럽에 치료반응이 있는 대상자(responder) 75 명 중에서 지속 투여 시험에 참여 의사가 있는 환자 61명을 선정하였다. 각 대상자는 최대 52주까지 약물을 투여 받았으며, 임상시험 개요를 도 15에 도시하였다.

[198] 상기 대상자는 2상 임상시험에서 베이스라인 대비 투여 후 24주 시점(End of Treatment, EOT)의 K-VABS-II ABC 점수가 4점 이상 증가한 환자 또는 24주 시점(EOT)의 전반적 개선도(CGI-Improvement, 이하 CGI-I) 평가 결과가 1점(very much improved) 또는 2점(much improved)인 환자이다. CGI-I는 OSU Autism CGI-I Scale로서 7개의 리커트 척도(1점: Very much improved ~ 7점: Very much worse)로 2상 임상시험의 베이스라인 방문 대비 전반적인 개선도를 의미하며, 점수가 낮을수록 개선도가 높음을 의미한다. 상기 선정된 대상자를 표 8에 기재된 투여군 중 하나로 배정하였으며, 이때 AST-001 시럽 고용량 투약량 및 AST-001 시럽 저용량 투약량은 표 4에 기재된 용량이다.

[199] [표8]

2상 임상시험시 투여군	배정된 용법
고용량 장기 투여군	AST-001 시럽 고용량
저용량 장기 투여군	AST-001 시럽 저용량
고용량 단기 투여군	AST-001 시럽 고용량

[200] 52주 지속 투여 시험 개시 시점에서의 환자의 베이스라인 상태는 하기 표 9에 기재된 바와 같으며, 저용량 군과 고용량 군은 연령, 성별, 동반 정신 질환 보유 비율, 기저 CGI-S 측면에서 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다.

[201] [표9]

		저용량 군 (n=21)	고용량 군 (n=40)	전체 군 (n=61)	p value
연령	나이, 평균±Std	6.57±2.64	6.05±1.99	6.23±2.22	P=0.3888
성별	남성, N (%)	15 (71.43)	33 (82.50)	48 (78.69)	P=0.3407
	여성, N (%)	6 (28.57)	7 (17.50)	13 (21.31)	
동반 정신 질환	지적장애, N (%)	19 (90.48)	33 (82.50)	52 (85.25)	N/A
	ADHD, N (%)	4 (19.05)	9 (22.50)	13 (21.31)	N/A
기저CGI- S	52주 지속 투여 임상 개시시점, 평균±Std	4.29 (0.72)	4.23 (0.95)	4.25 (0.87)	P=0.7979
	임상 2상 완료 시점, 평균±Std	4.86 (0.79)	4.93 (0.89)	4.90 (0.85)	P=0.7700

[202] 유효성

[203] 52주 지속 투여 임상시험 개시 시점(즉, 베이스라인), 8주, 16주, 24주, 32주, 40주 및 52주에 측정된 CGI-S 평균 점수 및 베이스라인 대비 CGI-S 점수 변화량을 표 10에 기재하였다.

[204] [표10]

투여군	지속투여시험 CGI-S 평균 점수 (Mean±Std)						
	베이스라인	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량군(n=21)	4.29±0.72	4.19±0.75	4.19±0.75	4.14±0.65	4.14±0.65	4.14±0.65	4.14±0.65
고용량군(n=4)	4.23±0.95	4.15±0.83	4.15±0.83	4.10±0.84	4.10±0.84	4.10±0.84	4.08±0.86
합계(n=61)	4.25±0.87	4.16±0.80	4.16±0.80	4.11±0.78	4.11±0.78	4.11±0.78	4.10±0.79
투여군	지속투여시험 CGI-S 점수 변화량 (Mean±Std)						
	N/A	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량군(n=21)	N/A	-0.10±0.30	-0.10±0.30	-0.14±0.36	-0.14±0.36	-0.14±0.36	-0.14±0.36
고용량군(n=4)		-0.08±0.42	-0.08±0.42	-0.13±0.46	-0.13±0.46	-0.13±0.52	-0.15±0.48
합계(n=61)		-0.08±0.38	-0.08±0.38	-0.13±0.43	-0.13±0.43	-0.13±0.46	-0.15±0.44

- [205] 나아가, 52주 지속 투여 임상시험에 참여한 환자들의 임상 2상 시험 개시 시점부터 52주 지속 투여 임상시험 완료시점까지 군 별 CGI-S 점수 및 CGI-S 점수 변화량 경향성을 각각 도 16 및 도 17에 도시하였다.
- [206] 저용량군 및 고용량군 모두 52주 지속 투여 임상 시험 기간 동안 CGI-S가 개선되는 경향성을 나타내었으며, 고용량군에서 저용량군 대비 개선되는 수준이 높은 것으로 나타났다. 지속투여시험 베이스라인 시점에 저용량군의 CGI-S 점수(중증도)가 더 높았던 만큼 중간 시점까지는 저용량군이 고용량군에 비해 다소 큰 변화량을 보였으나, 지속투여 완료(52주) 시점에는 고용량군이 저용량군에 비해 높은 개선을 보였다. 또한, 고용량군에서 2상 시험의 24주 투여 종료 시점(EO T)까지 높은 개선을 보인 이후 투여 중단 시기인 지속투여시험 베이스라인 시점까지 악화되었다가 AST-001 시럽 재투여를 시작하면서 다시 중증도가 낮아지면서 유지되고 52주 시점에는 추가적인 개선 효과를 보였다.
- [207] 52주 지속 투여 임상시험 개시 시점(즉, 베이스라인), 8주, 16주, 24주, 32주, 40주 및 52주에 측정한 CGI-I 평균 점수 및 CGI-I 반응률(CGI-I 점수가 1 또는 2인 반응자 비율)을 하기 표 11에 기재하였다.
- [208] [표11]

투여군	지속투여시험 CGI-I 점수 (Mean±Std)						
	베이스라인	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량군(n=21)	2.19±0.40	2.10±0.44	2.14±0.57	2.19±0.60	2.14±0.48	2.14±0.48	2.14±0.48
고용량군(n=40)	2.30±0.61	2.20±0.52	2.20±0.52	2.18±0.55	2.18±0.55	2.13±0.56	2.13±0.56
합계(n=61)	2.26±0.54	2.16±0.49	2.18±0.53	2.18±0.56	2.16±0.52	2.13±0.53	2.13±0.53
투여군	지속투여시험 CGI-I 평가 반응(N, %)						
	베이스라인	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량군(n=21)	17 (80.95)	18 (85.71)	18 (85.71)	17 (80.95)	17 (80.95)	17 (80.95)	17 (80.95)
고용량군(n=40)	29 (72.50)	32 (80.00)	32 (80.00)	32 (80.00)	32 (80.00)	33 (82.50)	33 (82.50)
합계(n=61)	46 (75.41)	50 (81.97)	50 (81.97)	49 (80.33)	49 (80.33)	50 (81.97)	50 (81.97)

[209] 52주 지속투여시험 베이스라인 시점에는 저용량군의 CGI-I 점수가 고용량군보다 더 낮았던 것에 비해 52주 시점에는 고용량군의 CGI-I 점수가 저용량군보다 더 낮은 결과를 보여, 지속투여시험 동안의 개선 정도가 고용량군에서 저용량군 대비 큰 것으로 나타났다. 또한, 저용량군과 고용량군 모두 지속투여시험 모든 시점의 CGI-I 평가에서 개선을 의미하는 2점 대의 점수를 나타내며 장기 투여의 개선 효과를 보였다.

[210] 또한, 임상 2상 시험 24주 시점에서의 CGI-I 평가 반응 대상자 48명 중 43명이 지속투여 시험 베이스라인 시점에서 CGI-I 평가 반응이 지속되어, 약 90% 대상자가 2상 임상 시험에서의 CGI-I 측면에서의 개선 효과를 유지하였으며, 52주 지속 투여 임상 종료 시점까지 약 94%의 대상자가 CGI-I 평가 반응이 지속되는 것으로 나타났다.

[211] 나아가, 임상 시험 참여 환자의 연령을 8세 이상 및 7세 이하로 분류하여 AST-001 시험 투여에 따른 유효성 분석을 하였을 때, 7세 이하 대상자 그룹에서 8세 이상 대상자 그룹보다 임상 2상 시험 베이스라인 대비 CGI-S 개선도가 높은 것으로 나타났다(표 12 참조).

[212] [표12]

7세 이하, 임상 2상 시험 베이스라인 대비 CGI-S 점수 변화량 (Mean±Std)						
	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량 (n=14)	-0.71±0.61	-0.71±0.61	-0.79±0.70	-0.79±0.70	-0.79±0.70	-0.79±0.70
고용량 (n=33)	-0.79±0.74	-0.79±0.74	-0.82±0.77	-0.82±0.77	-0.79±0.78	-0.82±0.77
합계 (n=47)	-0.77±0.70	-0.77±0.70	-0.81±0.74	-0.81±0.74	-0.79±0.75	-0.81±0.74
8세 이상, 임상 2상 시험 베이스라인 대비 CGI-S 점수 변화량 (Mean±Std)						
	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량 (n=7)	-0.57±0.53	-0.57±0.53	-0.57±0.53	-0.57±0.53	-0.57±0.53	-0.57±0.53
고용량 (n=7)	-0.71±0.76	-0.71±0.76	-0.86±0.69	-0.86±0.69	-1.00±0.58	-1.00±0.58
합계 (n=14)	-0.64±0.63	-0.64±0.63	-0.71±0.61	-0.71±0.61	-0.79±0.58	-0.79±0.58

[213] 또한, 7세 이하 대상자 그룹에서 8세 이상 대상자 그룹보다 지속투여 52주 시점의 CGI-I 개선도가 높은 것으로 나타났다(표 13 참조).

[214] [표13]

7세 이하, 연령 그룹별 CGI-I 각 시점 별 점수 (Mean±Std)							
	베이스라인	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량 (n=14)	2.14±0.36	2.00±0.39	2.00±0.39	2.07±0.47	2.07±0.47	2.07±0.47	2.07±0.47
고용량 (n=33)	2.33±0.65	2.21±0.55	2.21±0.55	2.18±0.58	2.18±0.58	2.15±0.62	2.15±0.62
합계 (n=47)	2.28±0.58	2.15±0.51	2.15±0.51	2.15±0.55	2.15±0.55	2.13±0.58	2.13±0.58
8세 이상, 연령 그룹별 CGI-I 각 시점 별 점수 (Mean±Std)							
	베이스라인	8주	16주	24주	32주	40주	52주
저용량 (n=7)	2.29±0.49	2.29±0.49	2.43±0.79	2.43±0.79	2.29±0.49	2.29±0.49	2.29±0.49
고용량 (n=7)	2.14±0.38	2.14±0.38	2.14±0.38	2.14±0.38	2.14±0.38	2.00±0.00	2.00±0.00
합계 (n=14)	2.21±0.43	2.21±0.43	2.29±0.61	2.29±0.61	2.21±0.43	2.14±0.36	2.14±0.36

[215] 즉, 임상 2상 시험 베이스라인 대비 CGI-S 점수 변화량 및 CGI-I 평균 점수에서 8세 이상 환자군 대비 7세 이하 환자군에서 자폐 스펙트럼 장애를 개선하는 효과가 높은 것으로 나타났으며, 이는 시냅스 가지치기가 이루어지는 결정적 시기 단계에서 조기 치료가 질환 개선에 유효함을 시사하는 것이다.

[216] 안전성

[217] 52주 지속 투여 임상시험 기간동안 보고된 이상 반응에서 AST-001과 관련성이 있는 것으로 평가된 중증 이상 반응 및 사망은 나타나지 않았고, 52주 지속투여 임상시험이 COVID-19 팬데믹 상황에서 진행되었기 때문에 총 41건의 TEAE중 COVID-19가 가장 많은 이상 반응(저용량 군 5건, 고용량 군 6건)으로 보고되었다(하기 표 14 참조).

[218] [표14]

	저용량 군 (n=21)		고용량 군 (n=40)		전체 군(n=61)	
	N (%)	건	N (%)	건	N (%)	건
이상반응 [TEAE]	12 (57.14)	16	13 (32.50)	25	25 (40.98)	41
약물이상반응 [ADR]	1(4.76)	1	1(2.50)	1	2(3.28)	2

- [219] 또한, 총 2건의 약물이상반응(ADR)은 Grade 1(경증)의 이상 반응이었으며, 이상 반응 이후 '회복됨'으로 확인되었다. 따라서, 최대 52주의 지속투여 기간 동안 자폐 스펙트럼 장애 소아 환자에서 투여 중지 없이 안전하게 복용 가능한 것으로 나타났다.
- [220] 종합하면, AST-001 시럽은 소아 자폐 스펙트럼 장애 환자에서 장기 투여시에도 안전하게 투여 가능하였고, 지속투여 기간이 길어질수록 유효성이 개선되는 경향을 보였으며, 2상 임상시험에서 보인 치료적 반응이 대체로 지속된 것뿐만 아니라 장기 투여에 따른 추가적인 개선 효과도 확인되었다.
- [221] 실시예 5. 임상 3상 시험 용법/용량 모델링 분석
- [222] 임상시험에 사용된 AST-001 시럽 1포가 2g/20mL의 제형임을 고려하여 소아의 복용 편의성을 증가시키고자, 체중구간별 1회 투여용량을 짝수로 설정하였을 때에도 임상 2상에서 확인한 효과가 발휘되는지 평가하기 위하여 모델링 분석을 하였다.
- [223] 모델링 분석을 위하여 상기 실시예 2.2의 건강한 성인 남성을 대상으로 한 임상 시험 및 실시예 3의 임상 2상 시험에서 얻은 시험 데이터를 이용하여 집단 약동학/약력학 모델을 구축하였다. AST-001의 집단 약동학/약력학 분석은 Monolix (version 2021R1) 프로그램을 사용하였고, 파라미터 추정은 stochastic approximation expectation maximization algorithm 방법으로 실시예 2.2 및 실시예 3의 임상 시험 프로토콜에 따른 검사시점 및 KVABS-II-ABC 점수 데이터를 이용하여 분석하였다. 실시예 2.3에서 구축한 모델에서 내인성 L-세린의 생산을 제거한 모델을 집단 약동학 모델로서 사용하였다. 약력학 모델은 turn-over model, effect compartment model, direct model을 탐색하였고, 약물의 효과는 linear model, Emax model을 탐색하였다. 위약군을 포함한 K-VABS-II-ABC 점수의 시간에 따른 변화양상은 constant, linear, exponential model을 탐색하였다.
- [224] 최종 약동학/약력학 모델을 이용하여 여러 시나리오에 따라 체중 구간 별로 AST-001을 12주간 투여하였을 때 K-VABS-II-ABC 점수 양상을 예측하는 시뮬레이션 분석을 수행하였다.

- [225] 시뮬레이션 분석에 Simulx(version 2021R1) 프로그램을 사용하였고, R 소프트웨어의 'httk' package를 이용하여 2~12세 구간의 가상의 소아 1000명~1200명의 자료를 생성하여 분석하였다. 시뮬레이션 시나리오의 Weight based dosage 1, 3, 4는 1000명의 가상 소아 환자 자료를 이용하여 분석하였고, Weight based dosage 2는 1200명의 가상 소아 자료를 이용하여 분석하였다. 12주 시점에서 KVABS-II-ABC 점수 변화량이 2점 이상 증가한 대상자의 비율(=target attainment)을 탐색하여, 2상 임상시험에서 투여한 체중구간 별 용법과 유사한 target attainment를 보이는 시나리오의 용량을 투여 편의성이 높으면서도 임상 2상 시험에서 확인된 효과를 나타내는 용량일 것으로 예상하였다.
- [226] [집단약동학/약력학 분석 결과]
- [227] AST-001 시럽의 약력학 양상은 effect site concentration에 따라 linear하게 약물의 효과가 나타나는 모델로 적절하게 설명되었으며, 약물 투여와 관계없이 K-V ABS-II-ABC 점수의 변화는 linear progression 모델로 포함하였다. 최종 모델은 G OF 및 VPC를 통해 AST-001 시럽 투여 후 약력학 양상을 적절하게 예측하는 것으로 분석되었다.
- [228] [시뮬레이션 분석 결과]
- [229] 채용된 여러 시나리오에 따라 AST-001 시럽을 12주간 BID 용법으로 투여한 결과를 2상 임상시험에서 투여한 체중구간 별 용법에 대한 시뮬레이션 결과와 비교하였을 때, weight based dosage 4 시나리오의 결과가 가장 유사한 정도로 유효성 목표에 도달하였으며, 이때의 12주에서의 K-VABS-II-ABC 점수 양상을 예측한 분석 결과들도 18에 도사하였다.
- [230] 구체적으로, AST-001 시럽 치료군에서는 0주 대비 12주의 K-VABS-II-ABC 점수 변화량(중앙값)이 1.67 ~ 3.74로 예측되었고, 위약군에서는 0.92~1.15로 예측되었다(도 18 참조). 또한, 10 ~ 13 kg 체중 구간에서 2g BID 투여 시, K-VABS-II-ABC 점수 변화량이 2점 이상 증가한 소아환자의 비율(target attainment)이 40.5%로서 위약군 대비 2.1배를 보였고, 다른 체중 구간에서도 AST-001 시럽 치료 군의 위약군 대비 target attainment 비율은 1.8 ~ 2.7배로 확인되었다(도 18 참조).
- [231] 따라서, 소아의 복용 편의성과 AST-001 시럽의 효과를 고려하였을 때, AST-001 시럽을 하기 표 15에 기재된 체중 구간별 투여량으로 투여하면 위약 대비 임상적으로 유의한 약효를 나타내는 것으로 분석되었다.
- [232] [표15]

체중(kg)	AST-001 시험 투여군		
	투여용법	투여량/일(g)	투여량/체중/일 (투여량/체중/회)
10-13	2g BID	4	307.7~400 mg/kg/일 (153.8~200 mg/kg/회)
14-20	4g BID	8	400~571.4 mg/kg/일 (200~285.7 mg/kg/회)
21-34	6g BID	12	352.9~571.4 mg/kg/일 (176.5~285.7 mg/kg/회)
35-49	10g BID	20	408.2~571.4 mg/kg/일 (204.1~285.7 mg/kg/회)
50	14g BID	28	560 mg/kg/일 (280 mg/kg/회)
60	14g BID	28	466.7 mg/kg/일 (233.3 mg/kg/회)
70	14g BID	28	400mg/kg/일 (200 mg/kg/회)
80	14g BID	28	350 mg/kg/일 (175 mg/kg/회)
90	14g BID	28	311.1 mg/kg/일 (155.6 mg/kg/회)
100	14g BID	28	280 mg/kg/일 (140 mg/kg/회)
100 이상	14g BID	28	

청구범위

- [청구항 1] 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 갖는 개체를 치료하기 위한 약학 조성물로서, L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 자폐 스펙트럼 장애가 소아기 자폐증인, 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1일 2회 투여되는, 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 경구투여 제형인, 약학 조성물.
- [청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 시럽제형인, 약학 조성물.
- [청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 연령이 18세 이하인, 약학 조성물.
- [청구항 7] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 연령이 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세인, 약학 조성물.
- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 내지 100 kg인, 약학 조성물.
- [청구항 9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 내지 60 kg인, 약학 조성물.
- [청구항 10] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 1g 내지 60g인, 약학 조성물.
- [청구항 11] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 30g 또는 2g 내지 28g인, 약학 조성물.
- [청구항 12] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 15g 또는 2g 내지 14g인, 약학 조성물.
- [청구항 13] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 4g 내지 30g 또는 4g 내지 28g인, 약학 조성물.
- [청구항 14] 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 100 mg/kg 내지 600 mg/kg인, 약학 조성물.
- [청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 140 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 572 mg/kg인, 약학 조성물.

- [청구항 16] 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 200 mg/kg 내지 400 mg/kg, 280 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 280 mg/kg 내지 572 mg/kg인, 약학 조성물.
- [청구항 17] 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 70 mg/kg 내지 280 mg/kg, 140 mg/kg 내지 290 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 286 mg/kg인, 약학 조성물.
- [청구항 18] 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 감미료, 점증제, pH 조절제, 보존제 및 용매 중 하나 이상을 추가로 포함하는 약학 조성물.
- [청구항 19] 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 질환을 갖는 개체에, L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 20] 제19항에 있어서, 상기 자폐 스펙트럼 장애가 소아기 자폐증인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 21] 제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회 투여하는, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 22] 제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체에 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 23] 제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 시럽제형으로서 상기 개체에 투여되는, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 24] 제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 연령이 18세 이하인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 25] 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 연령이 13세 이하, 11세 이하, 7세 이하, 7세 미만, 2세 내지 7세 또는 2세 내지 6세인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 26] 제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 내지 100 kg인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 27] 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 체중이 10 내지 60 kg인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 28] 제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 1g 내지 60g인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 29] 제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 30g 또는 2g 내지 28g인, 질환을 치료하는 방법.

- [청구항 30] 제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 2g 내지 15g 또는 2g 내지 14g인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 31] 제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 4g 내지 30g 또는 4g 내지 28g인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 32] 제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 100 mg/kg 내지 600 mg/kg인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 33] 제32항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 140 mg/kg 내지 580 mg/kg, 또는 140 mg/kg 내지 572 mg/kg인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 34] 제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 총 1일 투여량이 200 mg/kg 내지 400 mg/kg, 280 mg/kg 내지 580 mg/kg 또는 280 mg/kg 내지 572 mg/kg인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 35] 제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1회 투여량이 70 mg/kg 내지 280 mg/kg, 140 mg/kg 내지 290 mg/kg 또는 140 mg/kg 내지 286 mg/kg인, 질환을 치료하는 방법.
- [청구항 36] 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 약학 조성물의 의사소통 장애, 운동능력 이상, 인지 장애, 정신 장애, 감각 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 및 전반적 발달 장애에서 선택되는 질환을 개선, 예방 또는 치료하는 의약의 제조를 위한 용도.