

발명의 설명

발명의 명칭: 에페글레나타이드를 유효성분 으로 포함하는 약학 조성물 및 이의 투여 요법

기술분야

- [1] 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물 및 이를 이용한 비만 예방 및 치료방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 비만은 오랜 기간에 걸쳐 에너지 소비량에 비해 영양소를 과다하게 섭취할 경우 에너지 불균형에 의해 유발되는 대사질환으로, 다양한 신경내분비학적 물질과 에너지 대사에 관련된 여러 요소의 이상이 유전적 또는 현상적으로 아주 복잡하게 연관되어 발생한다. 비만의 진단은 체질량 지수(Body Mass Index, BMI), 생체전기저항 측정법(BioImpedance Analysis, BIA), 허리둘레 및 복부 지방 CT 촬영 등의 종합적 판단이 필요하나, 일반적으로 키와 몸무게만으로 간단한 추정이 가능한 체질량 지수를 비만의 진단과 단계의 분류 기준으로 사용한다.
- [4] 세계보건기구는 체질량 지수 25 kg/m^2 미만을 정상, $25 - 29.99 \text{ kg/m}^2$ 범위를 과체중, 30 kg/m^2 이상을 비만으로 분류하고 있으며 대부분의 나라에서 이 기준을 사용하고 있다. 하지만, 인종과 민족에 따라 체질량 지수나 체지방률의 질병 이환율이나 사망률의 관계에 차이가 있어 비만을 일률적으로 정의하기 보다는 인종과 민족적 특성을 고려하여 기준을 설정해야 할 필요성이 대두되었으며, 이에, 동양의 몇 나라에서는 다소 상이한 기준을 사용하고 있다. 한국의 경우에는 세계보건기구의 기준이 아닌, 체질량 지수 25 kg/m^2 미만을 정상, $25 - 29.99 \text{ kg/m}^2$ 범위를 비만 1단계, 30 kg/m^2 이상을 비만 2-3단계의 기준으로 비만을 진단 및 분류하고 있다.
- [5] 현재, 비만의 기본적인 치료 방법은 식사치료, 운동치료 및 행동치료이며, 약물 치료는 이들과 함께 시행하는 부가적인 치료방법으로 사용하는 것을 권고하고 있다. 최근 비만치료 약물로서 GLP-1 제제 중심으로 새로운 시장이 형성되고 있다.
- [6] GLP-1(Glucagon-Like Peptide-1)은 회장과 대장의 L 세포에서 분비되는 인크레틴(Incretin) 호르몬으로 1985년 처음 발견되었다. 음식물 섭취 후 혈당이 기저 수준(4.5 mM)을 웃돌 때, 췌장 β 세포의 수용체에 결합하여 인슐린 분비를 자극하여 혈당을 낮추며, 혈당 농도에 따라 인슐린 분비를 자극하는 특징이 있어 저혈당이 발생하지 않는다. 또한, 글루카곤(Glucagon) 분비를 억제하기 때문에 제2형 당뇨병(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 치료제로 한국을 포함한 전세계에 품목허가 승인 및 발매되었다. 이후, GLP-1의 상부 소화기관의 운동 저하 및 음식물의 위 배출 지연, 식욕 억제 효과가 추가로 밝혀지면서 비만 치료제로의 개발이

추가로 진행되었으며, GLP-1 유사체로서 Liraglutide, Semaglutide의 비만 치료제가 전세계적으로 사용되고 있다. 그러나, 현재까지 대부분의 GLP-1 유사체 제제는 세계보건기구의 비만 진단 기준에 따라 체질량 지수 30 kg/m^2 이상 또는 체질량 지수 27 kg/m^2 이상이면서 하나 이상의 동반질환(comorbidity)을 가진 비만 환자를 대상으로 하며, 그 보다 낮은 체질량 지수 $25 - 29.99 \text{ kg/m}^2$ 의 비만 환자에게도 사용할 수 있는 치료제는 개발이 미비한 상태이다.

[7]

[8] 한편, 시험관 실험을 기초로 약물의 효과가 확인되었다 하더라도 이를 개체(특히, 인간)에 투여할 때에는 임상 시험을 통해 안전성을 가지면서도 효능을 발휘할 수 있는 용법과 용량을 결정하는 것이 필요하며 이러한 점 때문에 실제 임상을 통과하여 상용화 가능한 약물의 개발에 어려움을 겪고 있다.

[9]

실험동물로부터 임상시험의 용량 전환(dose translation from animal to human study)은 매우 복잡하고 어렵기 때문에 신약개발에 마주하는 대표적인 난관 중 하나로 제시되고 있다(Reagan-Shaw S et al., Dose translation from animal to human studies revisited. Fed Am Soc Exp Biol J 2008). 즉, 이는 인체에서의 약리작용, 부작용, 내약용량(안전하게 투여할 수 있는 투여량) 등을 모두 고려한 임상시험 설계 및 그 결과를 통해서만 최적의 투여주기 및 투여용량을 도출해 낼 수 있다는 의미이다.

[10]

또한, 투여주기를 정함에 있어서 유의할 점은 약물의 지속력인데 흔히 반감기를 통해 예측한다. 즉, 약물 유효량의 지속력이 6시간인 경우에는 하루에 4번 투여하는 것이 효과적이다. 약물은 투여량을 증가시킬수록 약효가 증가하는 것이 보통이지만 부작용 역시 증가하므로 무한정 투여량을 늘리는 것은 바람직하지 않다. 또한 대개의 약물은 일정한 투여량에 이르면 약효의 최대치가 도달하여 더 이상 증가하지 않는 경향을 보이기도 하고(시그모이달 곡선), 오히려 약물의 효과가 떨어지는 경우(biphasic effect)도 존재한다. 따라서 투여주기와 투여용량을 결정함에 있어서는 이러한 제반사정을 모두 함께 고려하여야 하므로 결코 쉬운 과정이라 할 수 없다.

[11]

이러한 측면에서, 기존에 효능이 알려진 약물이라 하더라도 종래에 사용되던 용법용량과는 다른 용법용량으로 치료효능을 높이고, 부작용을 감소시키며 부작용의성을 증대시킬 수 있다면 이 또한 새로운 의약품질이나 의약품도를 개발하는 것 못지 않은 가치를 지닌다고 할 수 있다.

[12]

발명의 내용

기술적 과제

[13]

에페글레타이드의 투여 시에, 의약품으로서의 유용성과 결정적 부작용을 피할 수 있으면서 임상적으로 유효한 용법과 용량을 규명하는 것이 요구된다.

[14]

과제 해결 수단

- [15] 본 발명의 하나의 목적은 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 하는 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[16]

발명의 효과

- [17] 본 발명에 따른 에페글레나타이드를 포함하는 조성물은 1주 1회 투여로 환자의 투약 편의성을 확보하면서도 부작용 없이 비만 치료에 적용될 수 있다.

[18]

도면의 간단한 설명

- [19] 도 1은 동물 모델에서 에페글레나타이드에 의한 체중 변화를 확인한 도이다. (A)는 전체 기간(12주)에 따른 체중 변화, (B) 및 (C)는 각각 16일차(D16) 및 86일차(D86, 시험 종료 시점)의 체중 변화($\sim E_{\max}$)를 나타낸다 (** $p < 0.001$ vs. AMLN, vehicle by One-way ANOVA test).
- [20] 도 2는 Population PK/PD simulation 을 통해 용량별로(0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg) 1주 1회 반복투여 시 위약 대비 체중감소율을 추정한 결과를 나타낸 도이다.
- [21] 도 3a 및 3b는 체중 감소 시뮬레이션을 통해 용량 적정을 수행한 경우 투여 용량별(3a 목표용량: 2 mg, 4 mg, 6 mg, 10 mg, 14 mg, 18 mg QW / 3b 목표용량: 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg QW 기준) 시점에 따른 체중 감소율을 추정한 결과를 나타낸 도이다.
- [22] 도 4는 63주까지의 용량 적정에 따른 약동학(PK) 시뮬레이션 결과를 나타낸 도이다. Case 1(①): 2-2-4-4-6-6-8-8-10 mg QW, Case 2(②): 2-2-4-4-6 mg QW, Case 4(④): 2-2-4-4-6-6-6-6-8-8-8-8-10 mg QW (Slow Titration).
- [23] 도 5a 내지 5d는 용량 적정 기간이 없는 경우 각 용량별 오심 및 구토 이상 반응 누적 발생율을 나타낸 도이다.
- [24] 도 6은 용량 적정 후 10 mg 투여 시 위장관 이상 반응(오심, 구토) 누적 발생율의 시뮬레이션 결과를 나타낸 도이다.
- [25] 도 7은 에페글레나타이드의 임상 시험 과정을 도식화한 모식도이다.

[26]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [27] 본 발명을 구현하는 하나의 양태는 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물이다.
- [28] 하나의 구체예로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물이다.

- [29] 다른 구체예로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 14 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물이다.
- [30] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 10 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [31] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 비만환자는 BMI(Body mass index)가 25 kg/m^2 이상인 것을 특징으로 한다.
- [32] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 비만환자는 당뇨병을 수반하지 않는 것을 특징으로 한다.
- [33] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 비만 환자는
- [34] (a) BMI(Body mass index)가 30 kg/m^2 이상이거나, 또는
- [35] (b) BMI가 27 kg/m^2 이상, 30 kg/m^2 미만이면서 최소 하나 이상의 위험인자 또는 동반질환이 있는 것을 특징으로 한다.
- [36] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 위험인자 또는 동반질환이 있는 환자는 고혈압, 이상지질혈증, 수면무호흡 및 심뇌혈관계 질환 중 어느 하나 이상의 질환을 갖는 환자인 것을 특징으로 한다.
- [37] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 위험인자 또는 동반질환이 있는 환자는 하기 (a) 내지 (d) 중 선택되는 환자인 것을 특징으로 한다:
- [38] (a) 고혈압 환자: 고혈압 치료제를 복용중이거나, $\text{sitSBP} \geq 140 \text{ mmHg}$ 또는 $\text{sitDBP} \geq 90 \text{ mmHg}$ 에 해당하는 경우
- [39] (b) 이상지질혈증 환자: 이상지질혈증 치료제를 복용중이거나, $\text{Total Cholesterol} \geq 240 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{LDL-C} \geq 160 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{TG} \geq 200 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{HDL-C} < 40 \text{ mg/dL}$ 인 경우
- [40] (c) 수면무호흡 환자
- [41] (d) 심뇌혈관계 질환 환자: 허혈성 심뇌혈관계 질환, NYHA Class I~III의 심부전 등.
- [42] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 비만 환자는 2 내지 8 mg의 에페글레나타이드가 2 내지 12주 간 투여 되는 용량 적정(titration) 기간을 거친 환자인 것을 특징으로 한다.
- [43] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 용량 적정은 1 내지 4회에 걸쳐 2 mg 또는 4 mg씩 에페글레나타이드를 증량하여 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [44] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 비만 환자는 2 내지 14 mg의 에페글레나타이드가 2 내지 14주 간 투여 되는 용량 적정(titration) 기간을 거친 환자인 것을 특징으로 한다.
- [45] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 용량 적정은 2mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회 투여하는 것에서 시작하여, 2주 또는 4

주 간격으로 용량을 2 mg 또는 4 mg씩 증량하여 주 1회 순차적으로 투여하면서 최종 용량에 도달하는 것을 특징으로 한다.

- [46] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 용량 적정은 2mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 및 8 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [47] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 용량 적정은 2mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 및 10 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 14 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [48] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 용량 적정은 2 mg 이상 6 mg 미만의 에페글레나타이드로 용량 적정 시 2주 동안 1주에 1회 투여하고, 6 mg 이상 16 mg 이하의 에페글레나타이드로 용량 적정 시 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [49] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 약학 조성물은 비만의 예방 또는 치료를 위한 투여 용법으로 사용하기 위한 것을 특징으로 한다.
- [50] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 약학 조성물은 팔, 허벅지, 또는 복부에 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [51] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 약학 조성물은 피하 투여로 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [52] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물을 비만 환자에 투여하는 것을 포함하는 비만 예방 또는 치료 방법이다.
- [53] 하나의 구체예로서, 상기 방법은 에페글레나타이드를 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [54] 다른 구체예로서, 상기 방법은 에페글레나타이드를 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 14 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [55] 다른 구체예로서, 상기 방법은 에페글레나타이드를 1주에 1회 비만 환자에게 10 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [56] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 비만 환자는 BMI(Body mass index)가 25 kg/m^2 이상인 것을 특징으로 한다.
- [57] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 비만환자는 당뇨병을 수반하지 않는 것을 특징으로 한다.
- [58] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 비만 환자는
- [59] (a) BMI(Body mass index)가 30 kg/m^2 이상이거나, 또는

- [60] (b) BMI가 27 kg/m^2 이상, 30 kg/m^2 미만이면서 최소 하나 이상의 위험인자 또는 동반질환이 있는 것을 특징으로 한다.
- [61] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 위험인자 또는 동반질환이 있는 환자는 고혈압, 이상지질혈증, 수면무호흡, 및 심뇌혈관계 질환 중 어느 하나 이상의 질환을 갖는 환자인 것을 특징으로 한다.
- [62] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 위험인자 또는 동반질환이 있는 환자는 하기 (a) 내지 (d) 중 선택되는 환자인 것을 특징으로 한다:
- [63] (a) 고혈압 환자: 고혈압 치료제를 복용중이거나, $\text{sitSBP} \geq 140 \text{ mmHg}$ 또는 $\text{sitDBP} \geq 90 \text{ mmHg}$ 에 해당하는 경우
- [64] (b) 이상지질혈증 환자: 이상지질혈증 치료제를 복용중이거나, $\text{Total Cholesterol} \geq 240 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{LDL-C} \geq 160 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{TG} \geq 200 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{HDL-C} < 40 \text{ mg/dL}$ 인 경우
- [65] (c) 수면무호흡 환자
- [66] (d) 심뇌혈관계 질환 환자: 허혈성 심뇌혈관계 질환, NYHA Class I~III의 심부전 등.
- [67] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 방법은 8 내지 18 mg 의 에페글레나타이드 투여 전에, 2 내지 14 mg 의 에페글레나타이드를 2 내지 14주 간 비만 환자에게 투여하는 용량 적정(titration) 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [68] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 방법은 8 내지 14 mg 의 에페글레나타이드 투여 전에, 2 내지 8 mg 의 에페글레나타이드를 2 내지 12주 간 비만 환자에게 투여하는 용량 적정(titration) 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [69] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 용량 적정 단계는 1 내지 4 회에 걸쳐 2 mg 또는 4 mg 씩 에페글레나타이드를 증량하여 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [70] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 방법은 2 mg 의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회 투여하는 것에서 시작하여, 2주 또는 4주 간격으로 용량을 2 mg 또는 4 mg 씩 증량하여 주 1회 순차적으로 투여하면서 최종 용량에 도달하는 것을 특징으로 한다.
- [71] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 용량 적정 단계는 2 mg 의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg 의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg 의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회, 10 mg 의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 및 14 mg 의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [72] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 용량 적정 단계는 2 mg 의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg 의 에페글레나타이드를 2주 동안

1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 및 8 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 한다.

- [73] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 용량 적정은 2 mg 이상 6 mg 미만의 용량으로 적정 시 2주간, 6 mg 이상 16 mg 이하의 용량으로 적정 시 4주간 주 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [74] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 방법은 에페글레나타이드를 비만 환자의 팔, 허벅지, 또는 복부에 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [75] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 상기 방법은 에페글레나타이드를 피하 투여 하는 것을 특징으로 한다.
- [76] 본 발명을 구현하는 다른 양태는 비만 예방 또는 치료를 위한 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물의 용도이다.
- [77] 하나의 구체에로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [78] 다른 구체에로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 14 mg 비경구 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [79] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 용도로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 10 mg 비경구 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [80] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 용도로서, 상기 비만 환자는 BMI(Body mass index)가 25 kg/m² 이상인 것을 특징으로 한다.
- [81] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 비만환자는 당뇨병을 수반하지 않는 것을 특징으로 한다.
- [82] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 용도로서, 상기 에페글레나타이드는 피하 투여되는 것을 특징으로 한다.

[83]

발명의 실시를 위한 형태

- [84] 이하에서는, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [85] 한편, 본원에서 개시되는 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술되는 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 할 수 없다.
- [86] 본 명세서에 기술된 논문과 특허 문헌 등은 모두 본원의 참조 문헌으로서 포함된다.
- [87]
- [88] 본 명세서 전반을 통하여, 천연적으로 존재하는 아미노산에 대한 통상의 1 문자 및 3문자 코드가 사용될 뿐만 아니라 Aib (2-Aminoisobutyric acid), Sar (N-methylglycine), 알파-메틸-글루탐산 (α -methyl-glutamic acid) 등과 같은 다른 아미노산

노산에 대해 일반적으로 허용되는 3문자 코드가 사용된다. 또한 본 명세서에서 약어로 언급된 아미노산은 IUPAC-IUB 명명법에 따라 기재되었다.

- [89] 알라닌 Ala, A 아르기닌 Arg, R
- [90] 아스파라긴 Asn, N 아스파르트산 Asp, D
- [91] 시스테인 Cys, C 글루탐산 Glu, E
- [92] 글루타민 Gln, Q 글리신 Gly, G
- [93] 히스티딘 His, H 이소류신 Ile, I
- [94] 류신 Leu, L 리신 Lys, K
- [95] 메티오닌 Met, M 페닐알라닌 Phe, F
- [96] 프롤린 Pro, P 세린 Ser, S
- [97] 트레오닌 Thr, T 트립토판 Trp, W
- [98] 티로신 Tyr, Y 발린 Val, V
- [99]
- [100] 본 발명을 구현하기 위한 하나의 양태는 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여되는 것을 특징으로 하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [101] 본 발명에 따른 약학 조성물은 안전하면서도 효과적인 효능을 나타낼 수 있는 구체적인 투여 용량 및 투여 주기를 규명하여 실제로 인체에 적용될 수 있도록 한 것에 기술적 의의가 있다.
- [102] 에페글레나타이드는 지속형 CA-엑센딘-4 유도체로, 이를 이용한 당뇨 및 비만 치료제 개발의 연구가 계속되고 있는데 (WO 2008/082274 A1, WO 2009/011544 A2), 본 발명에서는 에페글레나타이드를 8 내지 18 mg의 고용량으로 투여하면서도 부작용의 위험을 낮추기 위해 용량 적정(titration) 과정을 거쳐 투여하는 방법을 규명하였다.
- [103]
- [104] 본 발명의 한 구체적인 양태로서, 본 발명의 약학 조성물은 에페글레나타이드를 유효 성분으로 포함하는 것으로, 비만의 예방 또는 치료를 위한 투여 용법으로 사용하기 위한 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 약학 조성물은 약리학적 유효량의 에페글레나타이드와 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [105]
- [106] 본 발명의 에페글레나타이드는 Exendin-4 유사체(CA Exendin-4)와 인간 유래 면역글로불린 IgG4 Fc 영역이 프로피온알데히드 폴리에틸렌 글리콜 3.4 kDa 링커 분자를 통해 연결된 결합체이다(CAS No. 1296200-77-5).
- [107] CA Exendin-4는 39개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 첫 번째 잔기가(imidazol-4-yl)acetic acid로 치환된 Exendin-4 유사체이다(서열번호 1).

- [108] 인간 유래 면역글로불린 IgG4 Fc 영역은 221개 아미노산으로 구성된 단량체(서열번호 2)가 3번 위치의 시스테인의 이황화 결합을 통해 동중이량체(서열번호 3)를 형성한 형태로, 분자량은 49.8 kDa이다. 각 단량체는 내부의 두 개의 이황화 결합을 포함하는데, 구체적으로 35번과 95번, 141번과 199번 시스테인 사인에 이황화 결합이 존재한다.
- [109] CA Exendin-4와 면역글로불린 IgG4 Fc 영역의 결합은 알데하이드 폴리에틸렌 글리콜($\text{OHC-CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CHO}$ ($n = 54 \sim 77$))과 CA Exendin-4의 27번 리신 및 면역글로불린 IgG4 Fc 영역의 N-말단의 아미노산 그룹 사이에서 아민 결합을 형성하여 이루어진다.
- [110] 본 발명의 에페글레나타이드는 2상 임상 시험 (NCT01452451, NCT02057172, NCT02081118, NCT02075281) 등을 통해 제2형 당뇨 환자나 제2형 당뇨를 수반하지 않는 비만 환자에서 그 안전성이 확인되었을 뿐만 아니라, 최대 1주 1회 6 mg 또는 2주 1회 8 mg 투여 시 목표하는 효과를 얻을 수 있는 것이 확인되었다.
- [111]
- [112] 다만, 보다 효과적인 체중 감소의 효과를 얻기 위해, 안전성이 확보되는 에페글레나타이드의 고용량을 규명하는 한편, GLP-1 유사체 약물에서 흔히 발생하는 구토, 오심, 위장관계 이상반응 등의 부작용을 줄이기 위한 투여 방법을 규명하고자 하였고, 그 결과, 8 내지 18 mg의 고용량 에페글레나타이드를 투여하면서도 용량 적정 기간을 거치면 이와 같은 부작용을 최소화할 수 있음을 확인하였다.
- [113]
- [114] 본 발명의 에페글레나타이드는 약리학적 유효량으로 비만 환자에게 투여될 수 있다.
- [115] 본 발명에서, “약리학적 유효량”이란, 에페글레나타이드가 비만 환자의 치료 효과를 나타내면서도 환자에게 독성이나 부작용을 나타내지 않는 안전한 투여 용량을 의미한다. 구체적으로는 비만 환자에서 체중 감소, BMI 감소, 허리 둘레 감소, 혈중 지질 감소 등의 효과를 나타낼 수 있는 투여 용량을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [116] 구체적인 본 발명의 실시 양태에서는 본 발명에 따른 에페글레나타이드는 1회에 약 8 내지 18 mg, 약 10 내지 18 mg, 약 8 내지 14 mg, 약 9 내지 14 mg, 약 10 내지 14 mg, 또는 약 10 내지 12mg, 구체적으로는 8.0 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9.0 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 또는 10.0 mg 이상으로 투여되고, 약 18 mg, 17.9 mg, 17.8 mg, 17.7 mg, 17.6 mg, 17.5 mg, 17.4 mg, 17.3 mg, 17.2 mg, 17.1 mg, 17.0 mg, 16.9 mg, 16.8 mg, 16.7 mg, 16.6 mg, 16.5 mg, 16.4 mg, 16.3 mg, 16.2 mg, 16.1 mg, 또는 16.0 mg 이하로 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [117] 구체적으로, 본 발명의 삼중 활성화체 지속형 결합체의 투여 용량은 1회에 약 8 내지 18 mg, 약 8 내지 14 mg, 약 8 내지 12 mg, 약 8.0 mg, 약 9.0 mg, 약 10.0 mg, 약 11.0 mg, 약 12.0 mg, 약 13.0 mg, 약 14.0 mg, 약 15.0 mg, 약 16.0 mg, 약 17.0 mg, 또

는 약 18.0 mg 일 수 있으나, 이에 제한되지 않고 상기 1회 투여 용량은 의사 또는 처방하는 사람의 판단으로 질환의 정도, 환자의 연령, 투여기간 등에 의하여 적절히 조절될 수 있다. 상기 1회 투여 용량은 비만 치료를 위해 일정 주기로 투여되어야 하는 용량을 의미한다.

- [118] 상기 에페글레나타이드는 환자의 체중에 무관하게 일정 용량으로 투여될 수 있으나, 필요할 경우, 체중에 따라 적절히 조절될 수 있다.
- [119] 본 발명에서 용어, "약"은 ± 0.5 , ± 0.4 , ± 0.3 , ± 0.2 , ± 0.1 , ± 0.05 , ± 0.01 등을 모두 포함하는 범위로, 약 이란 용어 뒤에 나오는 수치와 동등하거나 유사한 범위의 수치를 모두 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [120] 본 발명의 에페글레나타이드는 상기 1회 투여 용량으로 일정 주기로 일정 기간 동안 투여되어 비만에 예방 또는 치료 효과를 나타내는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [121]
- [122] 본 발명의 약학 조성물은 에페글레나타이드를 포함하는 조성물로서, 비만의 예방 또는 치료를 위한 투여 용법으로 사용하기 위한 것일 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 약학 조성물은 에페글레나타이드를 상기 1회 투여 용량으로 포함하는 것일 수 있고, 약학적으로 허용되는 부형제를 필요량으로 추가적으로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [123]
- [124] 본 발명의 에페글레나타이드는 면역글로불린 Fc 영역의 결합으로 인해 반감기가 늘어나 충분한 시간 동안 약리 효과를 발휘하므로 투약의 주기를 늘릴 수 있어 환자의 편의성을 높일 수 있다.
- [125] 구체적으로, 본 발명의 에페글레나타이드는 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회 투여되는 것일 수 있으나, 약리 효과를 발휘할 수 있는 체내 농도를 유지할 수 있는 투여 주기라면, 특별히 이에 제한되지 않는다.
- [126]
- [127] 본 발명의 에페글레나타이드는 환자에게 다중 투여량 (multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법 (fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다.
- [128]
- [129] 본 발명의 목적상, 본 발명의 약학 조성물은 충분한 치료 효과를 나타낼 수 있을 정도의 기간 동안 투여되는 것일 수 있다. 한 예로, 체중 감소, BMI 감소, 허리 둘레 감소, 혈중 지질 감소, 혈압 감소, 체성분 개선(체지방량, 제지방량, 내장지방량), 간 지방증(hepatic steatosis) 개선, 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT) 개선등의 비만 환자의 비정상적인 지표 중 하나 이상을 기술 분야에서 인정되는 정상 범위(예를 들어, BMI 23 미만)로 복귀 시킬 수 있는 기간일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주,

28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 52주, 53주, 54주, 55주, 56주, 57주, 58주, 59주, 60주, 61주, 62주, 63주, 또는 64주 이상 투여될 수 있으며, 질환의 정도에 따라 투여기간은 적절히 조절될 수 있다.

- [130] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 투여 기간 동안 1주 간격으로 1회 투여되는 것일 수 있다.
- [131]
- [132] 본 발명에 따른 약학 조성물은 용량 적정(titration) 기간을 거친 비만 환자에게 투여되는 것일 수 있다.
- [133] 본 발명에서, 상기 용량 적정은 고농도의 에페글레나타이드를 투여 하기 전에 환자의 이상 반응 (구토, 오심, 위장관계 이상 반응 등)을 낮추기 위해 투여 초기에는 목표하는 에페글레나타이드의 용량 보다 낮은 용량의 에페글레나타이드를 투여하고 점진적으로 에페글레나타이드의 투여 용량을 높여 최종적으로 에페글레나타이드의 목표 용량에 도달시키는 과정을 의미하며, 용량 적정 기간은 상기 용량 적정이 이루어지는 기간을 의미한다.
- [134] 상기 용량 적정 시 투여되는 에페글레나타이드는 1회 투여 시 2 내지 16 mg 일 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 최종 목표 용량 보다 낮은 용량이라면 용량 적정에 이용될 수 있다. 구체적인 예로, 용량 적정 시 투여되는 에페글레나타이드는 1회 투여 시 약 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg 또는 16 mg 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [135] 구체적으로, 본 발명에 따른 약학 조성물은 체중 감량 효과를 높이기 위해 8 내지 18 mg의 고용량 에페글레나타이드를 투여하되, 구토, 오심, 위장관계 이상반응과 같은 부작용을 줄이기 위해 목표 용량의 투여 전 저용량(예를 들어, 16 mg 이하)의 에페글레나타이드를 일정 기간 투여하는 용량 적정 기간을 거친 환자에게 투여되는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [136] 이 때, 저용량의 에페글레나타이드는 목표하는 최종 에페글레나타이드의 투여 용량 보다 낮은 용량을 의미하고, 용량 적정 시에 증량되는 용량은 1 mg, 2 mg, 3 mg, 또는 4 mg 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 증량되는 용량은 용량 적정 기간 동안 동일할 수도 있고, 적정 기간 동안 변경(감소 또는 증가)될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 용량 적정 기간은 1주 이상, 20주 이하, 18주 이하, 16주 이하, 14주 이하, 또는 12주 이하의 기간일 수 있으나, 이에 제한되지 않고 최종 목표 용량에 도달하기 위해 충분한 시간으로 결정될 수 있다. 그 예로, 6 mg 미만의 에페글레나타이드로 용량 적정할 때에는 2주간 투여하고, 6 mg 이상의 에페글레나타이드로 용량 적정할 때에는 2주 또는 4주간 투여하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [137] 또한, 용량 적정 기간에 상기 용량 적정을 위한 에페글레나타이드를 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 또는 6회 이상 투여할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [138] 또한, 상기 용량 적정 기간 동안 에페글레나타이드는 매일, 2일 1회, 1주 1회, 2주 1회, 3주 1회, 또는 4주 1회 투여될 수 있으나, 에페글레나타이드의 최종 목표 용량에 부작용을 낮추면서 도달할 수 있는 한, 특정 투여 주기로 제한되지 않는다.
- [139] 하나의 예로, 상기 비만 환자는 1주 마다 1 내지 16 mg의 에페글레나타이드가 2 내지 20주 동안 투여된 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 2 내지 16 mg, 2 내지 14 mg, 2 내지 12 mg, 2 내지 10 mg, 2 내지 8 mg의 에페글레나타이드를 2 내지 20주, 2 내지 16주, 2 내지 10주, 2 내지 8주 동안 투여된 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [140] 또 다른 예로, 상기 비만 환자는 1주 마다 1 내지 8 mg의 에페글레나타이드가 2 내지 12주 동안 투여된 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [141] 구체적으로, 2 내지 8 mg, 2 내지 6 mg, 2 내지 4 mg의 에페글레나타이드를 2 내지 12주, 2 내지 10주, 2 내지 8주 동안 투여된 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [142] 또 다른 예로, 상기 비만 환자는 2 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 및 8 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여 받은 환자를 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [143] 또 다른 예로, 10 mg의 에페글레나타이드를 목표 용량으로 할 때, 10 mg 에페글레나타이드를 투여하기 전에 2 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여받은 환자를 의미할 수 있고, 6 mg 이후에는 환자의 내약성(drug tolerance)에 따라, 8 mg의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회 추가적으로 투여받은 환자를 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [144] 또 다른 예로, 14 mg의 에페글레나타이드를 목표 용량으로 할 때, 14 mg 에페글레나타이드를 투여하기 전에 2 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회, 및 10 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여 받은 환자를 의미할 수 있고, 10 mg 이후에 환자의 내약성에 따라, 12 mg의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회 추가적으로 투여받은 환자를 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [145] 또 다른 예로, 18 mg의 에페글레나타이드를 목표 용량으로 할 때, 18 mg 에페글레나타이드를 투여하기 전에 2 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회, 10 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 및 12 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여 받은 환자를 의미할 수 있고, 12 mg 이후에 환자의 상태에 따라, 14 mg 또는 16 mg의 에페글레

나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회 추가적으로 투여받은 환자를 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[146]

[147] 본 발명의 약학 조성물은 비만 환자에 투여되는 것일 수 있다.

[148] 본 발명에서 용어 "비만"은 체내에 지방조직이 과다한 상태로, 비만은 오랜 기간에 걸쳐 에너지 소비량에 비해 영양소를 과다하게 섭취할 경우 에너지 불균형에 의해 유발되는 것이 통상적이다. 비만은 신체 전체에 영향을 미치는 대사질환으로 당뇨병 및 고지혈증에 걸릴 가능성이 높아지고, 성기능 장애, 관절염, 심혈관계 질환의 발병 위험이 커지며 일부의 경우 암의 발생과도 연관이 있다.

[149] 세계보건기구는 체질량 지수(Body Mass Index, BMI) 25 kg/m^2 미만을 정상, $25 - 29.99 \text{ kg/m}^2$ 범위를 과체중, 30 kg/m^2 이상을 비만으로 분류하고 있으나, 인종과 민족적 특성을 고려하여 세분화된 기준이 필요하다. 국내에서는 세계보건기구의 기준이 아닌, 체질량 지수 25 kg/m^2 미만을 정상, $25 - 29.99 \text{ kg/m}^2$ 범위를 비만 1단계, 30 kg/m^2 이상을 비만 2-3단계의 기준으로 비만을 진단 및 분류하고 있다.

[150]

[151] 본 발명에 따른 약학 조성물이 투여되는 비만 환자는 BMI(Body mass index)가 25 kg/m^2 이상인 환자 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 비만 환자는 BMI가 25 kg/m^2 이상, 26 kg/m^2 이상, 27 kg/m^2 이상, 28 kg/m^2 이상, 29 kg/m^2 이상, 또는 30 kg/m^2 이상인 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[152] 또한, 본 발명의 비만 환자는 당뇨, 특히 제2형 당뇨를 수반하지 않는 비만 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[153] 본 발명의 당뇨를 수반하지 않는 비만 환자는 당뇨로 진단되지 않은 비만 환자를 의미하며, 구체적으로, 식사 시간과 관계없이 측정된 혈당이 200 mg/dL 이상이거나, 8시간 동안 열량 섭취가 없는 공복 상태에서 측정된 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나, 경구 당부하 검사에서 75 mg 의 포도당을 섭취한 뒤 측정된 2시간째 혈당이 200 mg/dL 이상인 환자가 아닌, 환자를 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[154] 또는 본 발명의 당뇨를 수반하지 않는 비만 환자는 당화혈색소(HbA1c) 수치가 6.5% 미만인 비만 환자를 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[155] 구체적으로, 본 발명에 따른 약학 조성물이 투여되는 비만 환자는 (a) BMI(Body mass index)가 30 kg/m^2 이상이거나, 또는 (b) BMI가 27 kg/m^2 이상, 30 kg/m^2 미만 이면서 최소 하나 이상의 위험인자 또는 동반질환이 있는 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[156] 상기 위험인자 또는 동반질환이 있는 환자는 고혈압, 이상지질혈증, 수면무호흡, 및 심뇌혈관계 질환 중 어느 하나 이상의 질환을 갖는 환자를 의미한다.

[157] 구체적으로, 고혈압, 이상지질혈증, 수면무호흡, 및 심뇌혈관계 질환을 갖는 환자는 다음의 기준을 만족하는 환자 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [158] (a) 고혈압 환자: 고혈압 치료제를 복용중이거나, $\text{sitSBP} \geq 140 \text{ mmHg}$ 또는 $\text{sitDBP} \geq 90 \text{ mmHg}$ 에 해당하는 경우
- [159] (b) 이상지질혈증 환자: 이상지질혈증 치료제를 복용중이거나, $\text{Total Cholesterol} \geq 240 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{LDL-C} \geq 160 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{TG} \geq 200 \text{ mg/dL}$ 또는 $\text{HDL-C} < 40 \text{ mg/dL}$ 인 경우
- [160] (c) 수면무호흡 환자
- [161] (d) 심뇌혈관계 질환자: 허혈성 심뇌혈관계 질환, NYHA Class I~III의 심부전 등을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [162] 또한, BMI 외에 기술 분야에 알려진 비만 진단 기준에 의해 비만으로 진단된 환자에게 본 발명의 약학 조성물을 투여할 수 있다.
- [163]
- [164] 본 발명의 에페글레나타이드는 당뇨 치료제로 잘 알려진 GLP-1 유사체 계열의 약물임에도, 당뇨와 무관하게, 당뇨를 수반하지 않는 비만 환자에서 체중 감소 효과를 나타내어 비만 치료에 활용될 수 있다.
- [165]
- [166] 본 발명의 약학 조성물은 비만 환자에서 체중 감소, BMI 감소, 허리 둘레 감소, 혈중 지질 감소, 혈압 감소, 체성분 개선(체지방량, 체지방량, 내장지방량), 간 지방증(hepatic steatosis) 개선, 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT) 개선 등의 효과를 나타낼 수 있다.
- [167] 본 발명의 약학 조성물은 비만의 병증의 정도, 투여 기간에 따라 투여량을 조절할 수 있다.
- [168]
- [169] 본 발명의 약학 조성물의 제형은 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 구체적인 양태로, 본 발명의 약학 조성물은 에페글레나타이드를 투여, 특히, 비경구 투여하기 적절한 제형으로 제제화된 것일 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 에페글레나타이드가 약리 활성을 유지할 수 있는 안정화된 제형으로 제제화된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [170] 예컨대, 본 발명의 약학 조성물을 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 환약, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.
- [171] 구체적으로는, 피하로 투여될 수 있도록 주사제 형태로 제형화된 것일 수 있다.
- [172] 주사제는, 바로 인체의 피하, 혈관(혈액주사)이나 근육(근육주사)에 투여되므로, 위장관에서의 흡수나 간에서의 대사를 거치지 않으므로 용해도나 흡수율 등은 문제가 되지 않고 직접적으로 효과를 발휘할 수 있으나, 바로 인체조직에 영향을 미칠 수 있으므로 약물 성분으로 인한 독성에 극히 유의할 필요가 있다, 즉, 인체에서의 약리작용, 부작용, 내약용량(안전하게 투여할 수 있는 투여량) 등을 모두 고려한 임상시험 설계 및 그 결과를 통해서만 비경구 투여경로에 대한 안정성을 담보할 수 있다.

[173]

[174] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 약학적 분야에서 통상의 방법에 따라 환자의 신체 내 투여에 적합한 단위 투여형의 제제, 구체적으로는 단백질 의약품의 투여에 유용한 제제 형태로 제형화시켜 당업계에서 통상적으로 사용하는 비경구 투여 방법을 이용하여 투여될 수 있으며, 비경구 투여 방법으로서 피부, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 수막강 내, 심실 내, 폐, 경피, 피하, 복 내, 비강 내, 소화관 내, 국소, 설하, 질 내 또는 직장 경로를 당업자는 적절히 선택할 수 있다. 구체적으로는 피하 투여로 본 발명의 약학 조성물을 투여할 수 있고, 보다 구체적으로는 본 발명의 약학 조성물을 환자의 팔(상박), 허벅지 또는 복부에 피하로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[175]

[176] 본 발명의 목적상, 상기 약학 조성물이 투여된 개체는 하기 특성 중 하나 이상의 특성을 나타내어 비만에 대한 예방 또는 치료 효과를 가질 수 있다:

[177] 체중 감소, BMI 감소 감소,

[178] 허리 둘레 감소,

[179] 혈중 지질 감소, 혈압 감소, 체성분(체지방량, 체지방량, 내장지방량) 개선, 및 간 지방증 개선, 내당능장애 개선

[180] 구체적으로, 본 발명의 약학 조성물이 투여된 환자는 최초 투여 시점과 비교하여 투여 후 2주가 경과하면 체중이 약 5 내지 15%, 많게는 20% 이상이상 감소될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[181]

[182] 이상의 내용은 본 발명의 다른 구체에 혹은 다른 양태에도 적용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[183]

[184] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제는 비자연적으로 발생된 것일 수 있다.

[185] 본 발명에서 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 치료효과를 나타낼 수 있을 정도의 충분한 양과 부작용을 일으키지 않는 것을 의미하며, 질환의 종류, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 경로, 투여 방법, 투여횟수, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물 등 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[186] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 상기 담체는 특별히 이에 제한되지는 않으나, 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장화제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있다.

[187]

- [188] 본 발명의 약학 조성물은 에페글레나타이드를 약리학적 유효량, 구체적으로는 8 내지 18 mg, 8 내지 14 mg, 8 내지 10 mg, 10 내지 18 mg, 12 내지 18 mg 또는 10 내지 14 mg 포함하며, 비만 환자에게 1주에 1회 투여하는 것을 특징으로 한다.
- [189] 이와 같은 1주에 1회, 8 내지 18 mg, 8 내지 14 mg, 8 내지 10 mg, 10 내지 18 mg, 12 내지 18 mg 또는 10 내지 14 mg 투여는 실제 비만 환자를 대상으로 한 임상시험을 통해 효능, 내약성뿐만 아니라, 부작용을 낮출 수 있는 최적의 투여주기 및 투여용량인 것에 기술적 의의를 갖고, 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여로 비만에 대한 실질적인 예방 또는 치료 효과를 가진다.
- [190]
- [191] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 에페글레나타이드를 포함하는 약학 조성물을 비만 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [192] 본 발명의 비만 예방 또는 치료 방법은 상술한 용법과 용량으로 상기 약학 조성물을 투여하는 것일 수 있다.
- [193] 구체적으로, 상기 비만 예방 또는 치료 방법은 에페글레나타이드를 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여(특히, 피하 투여)하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [194] 상기 비만 환자는 용량 적정 기간을 거친 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [195]
- [196] 다른 하나의 구체적인 양태로, 상기 비만 예방 또는 치료 방법은 상기 에페글레나타이드를 8 내지 18 mg 투여하는 단계 이전에 용량 적정 단계를 추가로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [197] 본 발명에서, 상기 “용량 적정 단계”는 상술한 용량 적정을 수행하는 단계로, 투여 초기에 목표하는 에페글레나타이드의 용량 보다 낮은 용량의 에페글레나타이드를 투여하고 점진적으로 에페글레나타이드의 투여 용량을 높여 최종적으로 에페글레나타이드의 목표 용량에 도달시키는 단계를 의미한다.
- [198] 상기 증량되는 용량은 1 mg, 2 mg, 3 mg, 또는 4 mg 일 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 상기 증량되는 용량은 용량 적정 단계 동안 동일할 수도 있고, 용량 적정 단계 동안 변경(감소 또는 증가)될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 용량 적정 단계는 20주 이하, 18주 이하, 16주 이하, 14주 이하, 또는 12주 이하의 기간일 수 있으나, 이에 제한되지 않고 최종 목표 용량에 도달하기 위해 충분한 시간으로 결정될 수 있다. 그 예로, 6 mg 미만의 에페글레나타이드로 용량 적정할 때에는 2주간 투여하고, 6 mg 이상의 에페글레나타이드로 용량 적정할 때에는 2주 또는 4주간 투여하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [199]
- [200] 한 예로, 상기 비만 예방 또는 치료 방법은 비만 환자에게 2 내지 16 mg, 또는 2 mg 이상 16 mg 미만의 에페글레나타이드를 용량을 순차적으로 증량하며 2 내지

20주 간 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[201] 구체적으로, 상기 에페글레나타이드를 8 내지 18 mg 투여하는 단계 이전에 (a) 2 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, (b) 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, (c) 6 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, (d) 8 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회로 투여하는 단계, (e) 10 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, (f) 12 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, (g) 14 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, 및 (h) 16 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있고, 상기 (c) 내지 (h) 단계는 환자의 내약성(drug tolerance)에 따라 일부 단계만 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[202]

[203] 다른 예로, 상기 비만 예방 또는 치료 방법은 비만 환자에게 2 내지 8 mg, 또는 2 mg 이상 8 mg 미만의 에페글레나타이드를 용량을 순차적으로 증량하며 2 내지 12주 간 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[204] 구체적으로, 상기 에페글레나타이드를 8 내지 10 mg 투여하는 단계 이전에 (a) 2 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, (b) 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, (c) 6 mg의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회 투여하는 단계, 및 (d) 8 mg의 에페글레나타이드를 2주 또는 4주 동안 1주에 1회로 순차적으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[205]

[206] 에페글레나타이드, 용량 적정 기간, 약학 조성물, 비만, 및 투여에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.

[207]

[208] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 비만의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 상기 에페글레나타이드를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[209] 구체적으로, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg, 8 내지 14 mg, 또는 8 내지 10 mg 비경구 투여(특히, 피하 투여)되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[210] 상기 비만 환자는 용량 적정 기간을 거친 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[211] 에페글레나타이드, 용량 적정 기간, 약학 조성물, 비만, 및 투여에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.

[212] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 에페글레나타이드를 포함하는 비만의 예방 또는 치료를 위한 제제를 제공한다.

- [213] 구체적으로, 상기 제제는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg, 8 내지 14 mg, 또는 8 내지 10 mg 비경구 투여(특히, 피하 투여)되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [214] 상기 환자는 용량 적정 기간을 거친 환자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [215] 에페글레나타이드, 용량 적정 기간, 약학 조성물, 비만, 및 투여에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.
- [216]
- [217] 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.
- [218]
- [219] 실시예 1: 에페글레나타이드의 구조 및 제조
- [220]
- [221] 본 발명의 조성물에 포함되는 에페글레나타이드는 엑센딘-4 유사체(CA Exendin-4)와 인간 유래 면역글로불린 IgG4 Fc 영역이 프로피온알데히드 폴리 에틸렌 글리콜 3.4 kDa 링커 분자를 통해 연결된 화학적 접합체이다(CAS No. 1296200-77-5, US 8476230 B2 참조).
- [222] CA Exendin-4의 경우, 39개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 첫 번째 잔기가 (imidazol-4-yl)acetic acid로 치환된 합성 Exendin-4 유사체이다.
- [223] 인간 유래 면역글로불린 IgG4 Fc 영역은 단량체(서열번호 2)의 3번 위치의 시스테인 사이에 단일 이황화 결합이 있는 동종이량체 (homodimer, 서열번호 3)로 분자량은 49.8 kDa이다. 221개의 아미노산으로 구성되어있는 단량체는 각각 35번과 95번, 141번과 199번 사이에 두 개의 이황화 결합으로 이루어져있다.
- [224]
- [225] CA Exendin-4와 면역글로불린 IgG4 Fc 영역의 결합은 알데하이드 폴리에틸렌 글리콜(ALD-PEG-ALD)과 CA Exendin-4의 27번 리신 및 인간 유래 면역글로불린 IgG4 Fc 영역의 N-말단의 아미노산 그룹 사이에서 아민 결합을 형성하여 이루어진다.
- [226] 에페글레나타이드의 구조는 다음과 같다.
- [227]

Modified exendin-4

HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS 39

hIGHG4 Fc monomer

<u>P</u> S	CPAPEFLGGP	SVFLFPPKPK	DTLMISRTPE	VTCVVVDVSQ	50"
EDPEVQFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	100"
YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM	TKNQVSLTCL	150"
VKGFPYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL	DSDGSFFLYS	RLTVDKSRWQ	200"
EGRVVFSCSV	HEALHNHYTQ	KSLSLSLGK			229"

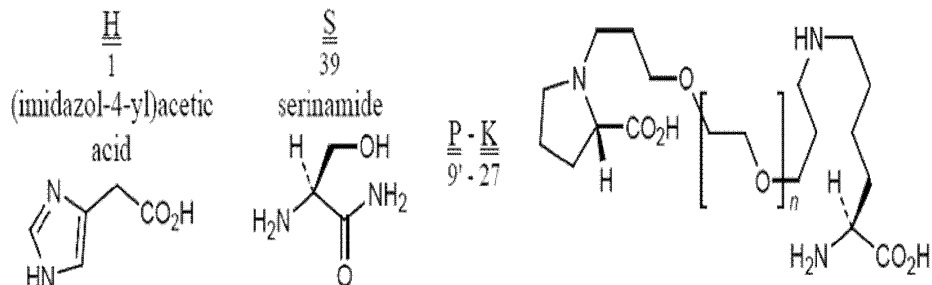
hIGHG4 Fc monomer

P	S	CPAPEFLGGP	SVFLFPPKPK	DTLMISRTPE	VTCVVVDVSQ	50"
EDPEVQFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	100"	
YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM	TKNQVSLTCL	150"	
VKGFPYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL	DSDGSFFLYS	RLTVDKSRWQ	200"	
EGRVVFSCSV	HEALHNHYTQ	KSLSLSLGK			229"	

Disulfide bridges location

11'-11" 43'-103' 43"-103" 149'-207' 149"-207"

Modified residues



[228]

[229] 상기 에페글레나타이드를 1주에 1회 8 mg 내지 18 mg 투여하여 비만 환자에서 체중 감소 효과를 얻을 수 있는지 비임상 및 임상 시험을 통해 확인하고자 하였다.

[230]

[231] 실험예 1: 동물 모델에서의 에페글레나타이드에 의한 체중 감소 효과 확인

[232] 에페글레나타이드의 고용량 투여에 따른 체중 감소 효과를 확인하고자 AMLN 식이(고지방, 고과당, 고콜레스테롤)로 유도된 비만 마우스에 1주 1회로 6 mg 또는 14 mg의 인간 동등 용량(human equivalent dose, HED)으로 에페글레나타이드를 투여하였다 (도 1).

- [233] 이 때, 마우스 투여량을 인간 투여량으로 환산하는 방법은 다음과 같다.
- [234] 1. 몰농도 환산
- [235] 2. 투약 간격 반영 - 마우스에서 Q2D가 인간에서 QW 에 해당하고 1주일간 투약 할 용량을 이틀에 한번 꼴로 나눠서 투약했으므로 3.5 배 적용하여 1주일간 투약 된 용량 산정
- [236] 3. Body surface area (m²)를 고려한 human equivalent dose 산정시 mouse dose (mg/kg)= 12.3 x human dose (mg/kg)
- [237] 4. 비만환자 체중 100 kg으로 산정
- [238]
- [239] 그 결과, 도 1에서 확인할 수 있는 것처럼 에페글레나타이드 투여에 의해 초기 2~3주는 점진적으로 체중 감소가 확인되고, 이후 GLP-1 제제에 의한 체중 감량 프로파일에서 통상적으로 나타나는 근소한 체중 증가가 확인된다.
- [240] 6 mg 및 14 mg 투여군 모두 유사한 체중 감소 효과를 나타내며, 16일(D16) 차에 최대 30% 이상의 체중 감량 효과를 나타내는 것이 확인되었다. 이후 비록 체중이 근소하게 증가하나, 2개 투여군에서 모두 연구가 종료될 때까지 표준화된 체중 (normalized body weight)을 유지하였다.
- [241] 이러한 결과는 에페글레나타이드가 체중 감량 및 감량된 체중 유지에 효과적이라는 것을 시사하며, 더 나아가, 고용량 투여에도 정상 체중 이하의 지나친 체중 감소를 나타내지 않는 것으로 보아, 에페글레나타이드의 안전성도 확인한 것으로 이해된다.
- [242]
- [243] 이와 같이 동물 모델에서 체중 감량 효과가 확인된 에페글레나타이드의 8 내지 10 mg 투여에 대한 임상 시험을 진행하였다.
- [244]
- [245] **실험예 2: 사람의 에페글레나타이드에 의한 체중 감소 효과 확인**
- [246] 당뇨병을 동반하지 않은 성인 비만 환자에서 에페글레나타이드의 체중 감소 효과를 확인하기 위해, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행설계 임상 시험을 진행하였다. 에페글레나타이드의 '기저치 대비 40 주 시점의 평균 체중 변화율(%)' 및 '40주 시점에서 기저치 대비 체중 감소율이 5% 이상인 시험대상자 비율(%)'을 확인하여 에페글레나타이드의 위약 대비 우월함을 입증하고, 안전성을 비교 평가한다. 추가적으로 64주 시점까지의 체중감소 효과 및 안전성을 관찰한다.
- [247]
- [248] **실험예 2-1. 참가자의 선정**
- [249] 본 임상 시험의 참가자 420명은 다음과 같은 기준으로 선정하였다.
- [250] 방문 첫 날(Visit 1) 시점에서,
- [251] - 만 18세 이상의 성인
- [252] - 아래 비만 기준 중 어느 하나에 해당하는 자

- [253] - BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 인 자
- [254] - $27 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 으로 최소 하나 이상의 위험인자 또는 동반질환이 있는 자
- [255] 여기에서, 위험인자 또는 동반질환은 다음을 의미한다.
- [256] i) 고혈압: 고혈압 치료제를 복용중이거나, sitSBP $\geq 140 \text{ mmHg}$ 또는 sitDBP $\geq 90 \text{ mmHg}$ 에 해당하는 경우
- [257] ii) 이상지질혈증: 이상지질혈증 치료제를 복용중이거나, Total Cholesterol $\geq 240 \text{ mg/dL}$ 또는 LDL-C $\geq 160 \text{ mg/dL}$ 또는 TG $\geq 200 \text{ mg/dL}$ 또는 HDL-C $< 40 \text{ mg/dL}$ 인 경우
- [258] iii) 수면무호흡
- [259] iv) 심뇌혈관계 질환: 허혈성 심뇌혈관계 질환, NYHA Class I~III의 심부전 등
- [260] 다만, 당뇨병(제 1형, 제 2형 등)을 갖거나, 또는 HbA1c $\geq 6.5 \%$ 으로 확인된 자는 참가자에서 제외하였다.

[261]

[262] 실험예 2-2. 투여 약품 및 투여 방법

[263] (1) 시험약

- [264] ① 에페글레나타이드 2 mg/0.5 mL 을 포함한 프리필드주사제
- [265] ② 에페글레나타이드 4 mg/0.5 mL 을 포함한 프리필드주사제
- [266] ③ 에페글레나타이드 6 mg/0.5 mL 을 포함한 프리필드주사제
- [267] ④ 에페글레나타이드 8 mg/0.5 mL 을 포함한 프리필드주사제
- [268] ⑤ 에페글레나타이드 10 mg/0.5 mL 을 포함한 프리필드주사제

[269]

[270] (2) 위약

[271] 에페글레나타이드의 위약 0.5 mL 을 포함한 프리필드주사제

[272]

[273] (3) 투여 방법

[274] 상기 실험예 2-1에서 선정된 참가자들을 대상으로 무작위 배정하고 무작위배정된 시험대상자들은 임상시험 기간 동안 배정받은 에페글레나타이드 또는 위약을 주 1회 간격으로, 1회 당 0.5mL씩 프리필드주사제에 포함된 전량을 투여한다.

[275]

[276] 실험예 2-3. 투여 용량의 결정

[277] 당뇨병을 동반하지 않은 성인 비만 환자에서 체중에 대한 에페글레나타이드의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 20주, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평균, 제2b상 임상시험에서, 주 1회 기준 최대 6 mg, 2주 1회 기준 최대 8 mg까지의 용량에서 전반적으로 내약성이 양호하다는 사실이 밝혀진 바 있다.

- [278] 다만, 기존에 허가된 동일 계열의 GLP-1 유사체 약제들의 용량이 높아질수록 효과(체중 감소)가 높아지는 경향성을 보인 바 있고(Liraglutide 1.8 mg vs 3.0 mg 약 1.7배, Semaglutide 1 mg vs 2.4 mg 약 2.4배), 에페글레나타이드 역시 성인 비만 환자에서 저용량 대비 고용량에서의 체중 감소 효과가 높아지는 패턴이 확인됨에 따라, 추가적인 체중 감소 효과를 위하여 목표용량을 6 mg 의 약 1.7배에 해당하는 10 mg로 설정하였다.
- [279] Population PK/PD simulation 을 통해 체중 감소율 기준 최대 효과 크기를 추정한 결과, 주 1회 투여 용법으로 비만환자에서 60주 시점의 에페글레나타이드의 최대 효과(E_{max})는 약 -11% 로 추정되며, 10 mg 용량은 최대 효과의 약 80% 이상을 나타낼 것으로 예상되었다(도 2).
- [280]
- [281] 에페글레나타이드의 농도와 장기적인 체중 변화 사이의 관계를 설명하기 위하여 약력학 모델링(농도가 반응을 억제하는 turn-over 모델)을 수행하였다. 구체적으로, 시뮬레이션은 목표용량 4 mg, 6 mg, 10 mg, 14 mg, 18 mg QW에 대해, 각 용량 별 50명의 시험대상자가 용량 적정(dose titration)을 적용하여 투여한 경우를 가정하여, 100번 반복하는 형식으로 진행되었으며, 시험대상자의 몸무게 기저치는 기존 임상 2상의 결과를 바탕으로 설정되었다. 그 결과 에페글레나타이드 투여 용량별로 예측된 체중 감소율은 4 mg, 6 mg, 10 mg, 14 mg, 18 mg 용량에서 각각 -7.93%, -9.03%, -10.27%, -11.07%, -11.73%으로 나타났다(도 3a).
- [282]
- [283] 또한, 집단 약동-약력(PK_PD) 시뮬레이션을 진행하여, 비만환자에서 투여 용량별 2주 간격으로 목표용량에 도달하였을때 기저치 대비 체중 감소율을 추정하였다(도 3b). 구체적으로 목표용량을 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg QW 기준, 각 시점별 체중감소율을 확인하기 위하여, 2주 간격, 2 mg 용량 단계로 증량하여 목표용량에 도달하여, 59주까지 1주 1회 반복투여하고, 이후 휴약기(72주차)동안 체중감소율의 추이를 예측한 결과는 표 1에 표시하였다.
- [284]
- [285] [표1]

	투여기간(week)															weight change percentage(%)									
	1	4	8	10	12	14	16	18	20	26	30	34	38	43	48	52	56	60	64	68	72				
용량(mg)																									
2 mg	-1.51	-2.50	-3.51	-3.85	-4.10	-4.30	-4.45	-4.57	-4.66	-4.83	-4.88	-4.91	-4.92	-4.92	-4.90	-4.87	-4.85	-4.81	-3.86	-2.72	-1.98				
4 mg	-1.52	-2.79	-4.45	-5.02	-5.46	-5.80	-6.06	-6.26	-6.42	-6.72	-6.84	-6.91	-6.95	-6.98	-6.98	-6.98	-6.96	-6.94	-5.80	-4.12	-2.94				
6 mg	-1.51	-2.79	-4.79	-5.52	-6.08	-6.52	-6.85	-7.11	-7.32	-7.71	-7.86	-7.95	-8.01	-8.05	-8.06	-8.06	-8.05	-8.03	-6.92	-4.99	-3.51				
8 mg	-1.51	-2.77	-4.84	-5.68	-6.34	-6.84	-7.23	-7.54	-7.77	-8.23	-8.40	-8.51	-8.57	-8.62	-8.64	-8.64	-8.63	-8.61	-7.58	-5.56	-3.90				
10 mg	-1.51	-2.79	-4.87	-5.78	-6.52	-7.10	-7.54	-7.89	-8.16	-8.68	-8.87	-9.00	-9.07	-9.13	-9.15	-9.16	-9.15	-9.13	-8.17	-6.12	-4.29				
12 mg	-1.51	-2.79	-4.88	-5.79	-6.57	-7.20	-7.69	-8.07	-8.37	-8.94	-9.15	-9.28	-9.36	-9.42	-9.45	-9.45	-9.44	-9.42	-8.52	-6.46	-4.54				
14 mg	-1.51	-2.77	-4.84	-5.74	-6.52	-7.17	-7.70	-8.12	-8.45	-9.07	-9.30	-9.44	-9.53	-9.60	-9.62	-9.63	-9.62	-9.61	-8.79	-6.77	-4.78				
16 mg	-1.51	-2.78	-4.85	-5.75	-6.52	-7.17	-7.72	-8.17	-8.52	-9.19	-9.43	-9.58	-9.68	-9.75	-9.78	-9.78	-9.78	-9.76	-9.00	-7.01	-4.97				
18 mg	-1.52	-2.79	-4.89	-5.79	-6.57	-7.24	-7.79	-8.26	-8.65	-9.39	-9.66	-9.84	-9.95	-10.04	-10.08	-10.10	-10.10	-10.10	-9.39	-7.45	-5.37				

[286]

[287] 실험예 2-4. 투여 주기의 결정

- [288] GLP-1 유사체 약물 특성상 투여 초기에 그리고 용량이 높을 수록 위장관계 이상반응이 높게 나타나는 경향이 있으므로, 본 임상시험에서는 10 mg 의 초기 노출시의 안전성 위험을 낮추기 위한 전략으로 용량 적정(Slow Titration) 기간을 도입하였다 (도 4).
- [289] 즉, 에페글레나타이드 6 mg 도달시까지 2 mg, 4 mg 을 각각 2주 투여하고, 10mg 도달시까지 6 mg, 8 mg 을 각각 4주 동안 투여함으로써 보다 천천히 목표 용량에 도달하도록 증량한다.
- [290] 집단 약동학 모델링을 통하여 예측한 누적 노출량을 비교 시 2주 간격 대비 2+4 주 간격의 용량 증량(Slow titration) 시 약 16~21% 전신 노출이 감소하는 경향이 관찰되었다. 이를 통해 초기 이상 반응을 완화시킬 수 있다.
- [291]
- [292] [표2]

용량 증량(2주 vs. 2+4주)에 따른 누적 노출량 비교

Time point	②6mg QW (2 주 간격 Titration)		①10mg QW (2 주 간격 Titration)		④10mg QW (2+4 주 간격 Slow Titration)		AUC* (① vs ④ reduction %)
	C _{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)	
4wks	481.16	75076.64	481.97	75196.38	481.97	75196.38	-
8wks	1054.38	166718.73	1261.39	199471.99	1055.99	166931.39	-16.31
12wks	1218.15	192893.53	1975.55	313800.60	1561.34	247645.96	-21.08

*해당 Timepoint 까지의 누적 노출량

(Weekly dosing population PK[†] simulation from Asan's modeling, 2023)[†]Modeling 시 포함된 data set: HM-EXC-102, 201, 202, 203, 204, 205, AMPLITUDE-M

- [293]
- [294] 또한, 임상 시험을 통해 용량 적정(dose titration) 간격(용량 적정 미수행, 2주 간격 또는 4주 간격)에 따라 주요 위장관 이상반응 발생 정도에 차이를 확인하였다.
- [295] 구체적으로, 성인 비만 환자 대상 2상 임상시험(HM-EXC-205)의 주 1회 6 mg 투여군(용량 적정 없음)과 제2형 당뇨병 환자 대상 3상 임상시험(AMPLITUDE-M)에서 BMI 27 이상의 비만환자에 대하여 하위 분석 결과상 주 1회 6 mg 투여군(2 주 간격으로 2 mg씩 증량하여 용량 적정 진행) 간 주요 위장관계 이상반응을 비교시, 용량 적정을 진행한 3상에서의 안전성이 보다 양호함을 확인하였다 (표 3).
- [296]
- [297] [표3]

	HM-EXC-205 (20주 시점)			AMPLITUDE-M (BMI>=27) (56주 시점)		
	Placebo (n=60)	6 mg QW (n=69)	8 mg Q2W (n=58)	Placebo (n=92)	4 mg QW (n=88)	6 mg QW (n=89)
Gastrointestinal disorders †	28(46.7%), 78	49(83.1%), 220	44(75.9%), 296	26(28.26%), 57	40(45.45%), 100	54(60.67%), 125
Nausea	11 (18.3%), 14	35 (59.3%), 75	36 (62.1%), 117	2 (2.17%), 3	12 (13.64%), 20	18 (20.22%), 24
Diarrhoea	12 (20.0%), 23	12 (20.3%), 17	16 (27.6%), 36	8 (8.87%), 16	14 (15.91%), 16	21 (23.60%), 27
Vomiting	4 (6.7%), 4	13 (22.0%), 37	19 (32.8%), 28	0 (0.0%), 0	5 (5.68%), 5	7 (7.87%), 9
Dyspepsia	2 (3.3%), 2	16 (27.1%), 25	15 (25.9%), 20	2 (2.17%), 2	7 (7.95%), 10	11 (12.36%), 16
Constipation	5 (8.3%), 5	12 (20.3%), 15	12 (20.7%), 19	6 (6.52%), 6	12 (13.64%), 20	14 (15.73%), 15
Abdominal pain	2 (3.3%), 2	11 (18.6%), 16	8 (13.8%), 15	4 (4.35%), 4	1 (1.14%), 1	1 (1.12%), 1
Abdominal pain, upper	3 (5.0%), 9	6 (10.2%), 6	9 (15.5%), 17	2 (2.17%), 2	2 (2.27%), 3	2 (2.25%), 2
Abdominal distension	1 (1.7%), 1	5 (8.5%), 7	8 (13.8%), 9	2 (2.17%), 2	3 (3.41%), 3	6 (6.74%), 7
Gastroesophageal reflux disease	2 (3.3%), 2	2 (3.4%), 2	3 (5.2%), 4	0 (0.00%), 0	4 (4.55%), 4	4 (4.49%), 4
Any TEAE Leading to Discontinuation	4 (6.7%), 5	11 (18.6%), 41	10 (17.2%), 36	7 (7.6%), 7	7 (8.0%), 7	12 (13.5%), 12
† 각 임상시험의 예게글레타이드를 투여한 모든 시험대상자에서 5% 이상 발생한 이상반응 기준						

[298]

[299]

또한 제2형 당뇨병 환자 대상 3상 임상시험(AMPLITUDE-M)에서 BMI 27 이상의 비만환자에 대하여 하위 분석 결과와 다른 3상 임상시험 결과(AMPLITUDE-O study, 제2형 당뇨병 환자)와 비교 시, 동일 목표 용량(6 mg)이라고 하더라도

증량을 천천히 진행하는 경우, 즉 용량 증량 간격을 4주로 진행하는 경우 2주 간격에 비해 주요 위장관계 이상반응 발생율이 낮아질 수 있음을 확인하였다 (표 4, Nausea & Vomiting 발생율: 4주 간격 Titration 시 12.3% & 5.5% vs. 2주 간격 Titration 시 20.22% & 7.87%).

[300]

[301] [표4]

Study & Titration scheme	AMPLITUDE-O ¹⁾ 4주 간격 용량 증량 (2-2-2-2-4-4-4-4-6mg ...)			AMPLITUDE-M ²⁾ (BMI>=27 subgroup) 2주 간격 용량 증량 (2-2-4-4-6mg ...)			
	# pts (%), #AEs	Placebo (n=1355)	4 mg QW (n=1360)	6 mg QW (n=1358)	6 mg QW (n=89)	4 mg QW (n=88)	Placebo (n=92)
GI disorders		237(17.5%)	478(35.1 %)	480(35.3 %)	54(60.67%), 125	40(45.45%), 100	26(28.26%), 57
Nausea		51(3.8%)	197(14.5 %)	167(12.3 %)	18(20.22%), 24	12(13.64%), 20	2(2.17%), 3
Vomiting		19(1.4%)	88(6.5%)	75(5.5%)	7(7.87%), 9	5(5.68%), 5	0(0.0%), 0
Diarrhoea		67(4.9%)	117(8.6%)	118(8.7%)	21(23.60%), 27	14(15.91%), 16	8(8.87%), 16
Constipation		33(2.4%)	64(4.7%)	56(4.1%)	14(15.73%), 15	12(13.64%), 20	6(6.52%), 6
Dyspepsia		9(0.7%)	57(4.2%)	53(3.9%)	11(12.36%), 16	7(7.95%), 10	2(2.17%), 2
Abdominal pain		13(1.0%)	30(2.2%)	34(2.5%)	1(1.12%), 1	1(1.14%), 1	4(4.35%), 4
Abdominal pain upper		17(1.3%)	19(1.4%)	23(1.7%)	2(2.25%), 2	2(2.27%), 3	2(2.17%), 2
Abdominal distension		7(0.5%)	17(1.3%)	25(1.8%)	6(6.74%), 7	3(3.41%), 3	2(2.17%), 2
GERD		8(0.6%)	31(2.3%)	33(2.4%)	4(4.49%), 4	4(4.55%), 4	0(0.00%), 0
Gastritis		17(1.3%)	20(1.5%)	31(2.3%)	0(0.00%), 0	0(0.00%), 0	1(1.09%), 1
Eructation		1(<0.1%)	22(1.6%)	26(1.9%)	1(1.12%), 1	3(3.41%), 3	1(1.09%), 1
Flatulence		4(0.3%)	16(1.2%)	29(2.1%)	6(6.74%), 6	2(2.27%), 2	1(1.09%), 1
¹⁾ High CV risk가 있는 T2DM 환자(Median 1.81 years), ²⁾ T2DM 환자(56주 투여)							

[302]

[303] 이러한 결과를 바탕으로, 목표용량이 고용량인 경우에는, 6 mg 미만은 2주 동안 투여하고, 6 mg 이상은 4 주 동안 투여하는 용량 적정방법을 확립하였다.

[304]

- [305] 더 나아가, 오심과 구토가 에페글레나타이드 투여에 따른 주요 이상 반응으로 예상됨에 따라, 상기 이상 반응 위주로 population PK/AE 시뮬레이션 (Weekly dosing)을 진행하였다. 해당 population PK/AE 모델로 예측된 이상 반응 발생율은 용량 적정 기간이 없이 바로 목표용량인 6 mg, 10 mg 용량을 투여시 각각 62.7%, 76.3% (18주 시점)으로, 이는 실제 비만 임상에서 관찰된 6 mg 이상 반응 (20주, 59.3%)과 비교시, 유사하거나 다소 높은 수준으로 예측하는 것으로 확인되었다.
- [306] 4주, 8주, 12주, 38주 시점에 예측된 이상 반응 발생율은 각각 약 17%, 23%, 26%, 30% 수준으로, 이는 용량 적정 기간이 없는 조건 하에서 2 mg, 4 mg, 6 mg, 10 mg 유지 용량에서 예측되는 이상 반응 발생율 (42% 내지 58%) 보다 낮은 경향(도 5)을 나타내는 것을 확인하였다.
- [307] 이에, 해당 모델로 용량 적정 (2+4주) 후 10 mg 목표 용량에 도달 및 유지 시 누적 이상 반응 발생율을 예측한 결과를 도 6에 나타내었다.
- [308] 구체적으로, 이상 반응 발생율은 초기 4주 시점까지 급격히 증가하나 이후 점차 안정화되는 것으로 나타났다.
- [309]
- [310] 실험예 2-5. 시험 방법
- [311] 임상 시험은 도 7와 같은 방식으로 진행된다.
- [312] 간략히 설명하면, 상기 실험예 2-1의 기준에 따라 선정된 참가자는 체질량지수 ($27 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 및 성별을 기준으로 층화하여 시험군 및 대조군에 2:1의 비율로 무작위 배정한다.
- [313] 무작위배정 후 약 40주 동안은 Core-Treatment Period(집중-치료 기간)으로, 위약과 비교 평가하는 기간이다. 시험군에서는 에페글레나타이드 2 mg 으로 시작하여 1단계(2 mg)씩 증량(Titration)하며, 6 mg 도달시까지 2주 간격으로, 이후 10 mg 도달 시까지는 4주 간격으로 서서히 증량한다. 가급적 12주 시점에는 목표용량인 에페글레나타이드 10 mg에 도달하여야 하며, 이후 해당 용량을 유지한다. 모든 시점에 대조군은 시험군과 동량의 위약을 투여한다.
- [314] 집중-치료 기간 이후 64주 시점까지 약 24주 동안은 Extension Period(연장 기간)으로, 시험군은 집중-치료 기간에서 투여하던 기존 용량을 치료 종료 시점까지 유지하고, 대조군은 40주 시점에 위약에서 에페글레나타이드로 전환한다. 이때, 대조군은 에페글레나타이드 2 mg으로 시작하여 1단계(2 mg)씩 증량(Titration)하며, 6 mg 도달시까지 2주 간격으로, 이후 10 mg 도달 시까지는 4주 간격으로 서서히 증량한다. 목표 용량인 에페글레나타이드 10 mg 에 도달하면, 이후 치료 종료 시점까지 해당 용량을 유지한다.
- [315] 최종적으로 마지막 IP 투여 후 6주 시점에 시험 종료 방문을 진행하여, 임상시험용의약품이 wash-out 된 상태에서의 유효성 및 안전성을 평가하고 임상시험을 종료한다.
- [316]
- [317] 실험예 2-6. 유효성 평가 기준

- [318] 참가자에서 에페글레나타이드 투약에 따른 유효성을 다음과 같은 항목을 기준으로 평가하였다.
- [319]
- [320] (1) 1차 유효성 평가 변수
- [321] - 기저치 대비 40주 시점의 체중 변화율
- [322] - 40주 시점에서 기저치 대비 체중 감소율이 5% 이상인 시험대상자 비율
- [323]
- [324] (2) 2차 유효성 평가 변수
- [325] - 기저치 대비 24주, 64주 시점의 체중 변화율
- [326] - 24주, 64주 시점에서 기저치 대비 체중 감소율이 5% 이상인 시험대상자 비율
- [327] - 24주, 40주, 64주 시점에서 기저치 대비 체중 감소율이 10% 이상인 시험대상자 비율
- [328] - 기저치 대비 24주, 40주, 64주 시점의 체중 변화량
- [329] - 기저치 대비 24주, 40주, 64주 시점의 BMI 변화량
- [330] - 기저치 대비 24주, 40주, 64주 시점의 허리둘레 변화량
- [331] - 기저치 대비 24주, 40주, 64주 시점의 당 대사 지표 변화량: HbA1c, FPG, Fasting insulin (Fasting insulin은 기저치 대비 변화율로 제시)
- [332] - 기저치 대비 24주, 40주, 64주 시점의 지질 변화율: Total cholesterol, LDL-C, HDL-C, TG, non-HDL-C
- [333] - 기저치 대비 24주, 40주, 64주 시점의 혈압 변화량: sitSBP, sitDBP
- [334] - 기저치 대비 24주, 40주, 64주 시점의 IWQoL-Lite-CT(Physical function domain) 변화량
- [335]
- [336] 실험예 2-7. 안전성 및 탐색적 평가 기준
- [337] 참가자에서 에페글레나타이드 투약에 따른 안전성 및 탐색적 평가를 다음과 같은 항목을 기준으로 수행하였다.
- [338] (1) 탐색적 평가
- [339] - 체성분 평가(DEXA, BIA): 체지방량, 체지방량, 내장지방량 등
- [340] - 면역원성 및 약동학 평가
- [341] - 간 지방증 평가 등(2) 안전성 평가: 이상반응, 활력징후, 임상실험실검사, 신체검사, 심전도 검사, 정신 건강 평가(PHQ-9, C-SSRS)
- [342]
- [343] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범

위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

- [청구항 1] 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물로서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 10 mg 비경구 투여하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 비만 환자는 BMI(Body mass index)가 25 kg/m² 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 비만 환자는 당뇨병을 수반하지 않는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 5] 제3항에 있어서, 상기 비만 환자는
 - (a) BMI(Body mass index)가 30 kg/m² 이상이거나, 또는
 - (b) BMI가 27 kg/m² 이상, 30 kg/m² 미만이면서 최소 하나 이상의 위험인자 또는 동반질환이 있는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 위험인자 또는 동반질환이 있는 환자는 고혈압, 이상지질혈증, 수면무호흡 및 심뇌혈관계 질환 중 어느 하나 이상의 질환을 갖는 환자인, 약학 조성물.
- [청구항 7] 제1항 내지 제6항에 있어서, 상기 약학 조성물은 비만의 예방 또는 치료를 위한 투여 용법으로 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 8] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만 환자는 2 내지 16 mg의 에페글레나타이드가 2 내지 12주 간 투여되는 용량 적정(titration) 기간을 거친 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 용량 적정은 2 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 4 mg의 에페글레나타이드를 2주 동안 1주에 1회, 6 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회, 및 8 mg의 에페글레나타이드를 4주 동안 1주에 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 10] 제8항에 있어서, 상기 용량 적정은 2 mg 이상 6 mg 미만의 용량으로 적정 시 2주 동안 주 1회, 6 mg 이상 16 mg 이하의 용량으로 적정 시 4주 동안 주 1회 순차적으로 투여하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 11] 에페글레나타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물을 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여하는 단계를 포함하는 비만 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 비만 예방 또는 치료 방법은 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여하기 전에 2 내지 16 mg의 에페글레나타이드를 2 내지 12주 간 투여하는 용량 적정(titration) 단계를 추가로 포함하는, 비만 예방 또는 치료 방법.

- [청구항 13] 에페글레나타이드를 포함하는 조성물의 비만의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한 용도로서,
상기 에페글레나타이드는 1주에 1회 비만 환자에게 8 내지 18 mg 비경구 투여되는 것인, 용도.