(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/56

(11) 공개번호 10-2005-0026510
(43) 공개일자 2005년03월15일

(21) 출원번호 10-2005-7001248
(22) 출원일자 2005년01월24일
번역문 제출일자 2005년01월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/020154
국제출원출원일자 2003년06월26일
(87) 국제공개번호 WO 2004/012742
국제공개일자 2004년02월12일

(30) 우선권주장 60/401,220 2002년08월05일 미국(US)

(71) 출원인 알콘, 인코퍼레이티드
스위스연방 휘넨베르그 시이에이취 6331 보쉬 69

(72) 발명자 저던 제니스 에이.
미합중국 텍사스주 76107 알링톤 벨레폰테인 드라이브 5112

질리옥스 패트리시아
미합중국 텍사스주 76016 알링톤 파크 런 드라이브 2411

로버트슨 스텔라 엠.
미합중국 텍사스주 76132 포트 워쓰 샤도우 크리크 코트 7045

(74) 대리인 최규팔
이은선

심사청구 : 없음

(54) 연령관련황반변성을 갖는 환자에서 시력 보호를 위한아네코르타브 아세테이트의 용도

명세서

기술분야

본 출원은 2002년 8월 5일 출원된 U. S. S. N. 60/401,220을 우선권으로서 주장한다.

본 출원은 연령관련황반변성(AMD)을 갖는 환자에서 시력을 유지하고 시력 보호를 제공하기 위한 아네코르타브 아세테이트의 용도에 관한 것이다.

배경기술

현재 선진국에서 AMD는 50세 이상의 환자에서 기능성 시력 상실의 주요 원인이 되고 있다. 삼출(exudative) 형태는 AMD 군집중 단지 15-20%만이 존재하지만, 삼출 AMD가 현저하게 상당한 시력 상실의 원인이 되고 있다(1). 최근까지, 삼출 AMD와 관련된 CNV에 대하여 허가받은 유일한 치료법은 레이저광응고였다. 2000년에는 비주다인[R] 광선역학요법이 이 환자 군집에서 선택된 황반하(subfoveal) 병변 치료에 대하여 인정받았다. 그러나, 이 치료법 옵션은 치료받은 대부분의 환자에서 시력 상실을 막지 못하고 지연시키는 것으로 나타났다(2).

삼출 AMD에 기인한 비가역성 망막 손상은 망막 및/또는 망막 색소상피 바로 밑의 비정상적인 맥락막혈관 증식의 직접적인 결과이기 때문에, 현재 다수의 지혈제가 시각 질환 치료에 임상적으로 사용하기 위한 것으로 평가받고 있다. 혈관신생은 치료적 중재에 대하여 다수의 강력한 기회를 갖는 상호관련된 프로세스의 컴플렉스이다. 혈관내피 성장인자 (VEGF)에 의해 자극을 받은 혈관신생을 특이적으로 저해하도록 디자인된 AMD에 대한 다른 실험적 요법(3,4)과 대조적으로, 아네코르타브 아세테이트는 혈관내피 세포 이동 (5,6)에 필요한 프로테아제를 저해하여 혈관증식을 저해한다. 아네코르타브 아세테이트는 실질적인 혈관신생의 자극 후 (및 그와 무관하게) 혈관신생을 저해한다는 점에서 유일한 것이고 따라서 매우 다양하게 공지된 안구 혈관신생 자극에 의해 유도된 혈관신생을 비특이적

으로 저해하는 효능을 갖는다(7). 초기 자극과 상관없이 혈관신생을 저해하는 아네코르타브 아세테이트의 능력은 다중 신생혈관성장 동물 모델을 포함하는 다수의 임상전 증거를 통해 입증되었다(6,8-10).

발명의 요약:

본 발명은 AMD와 관련된 시력 상실 예방, AMD로부터 고생하는 사람에서의 시력 유지, 및 AMD와 관련된 병변 증가의 저해를 위한 제제 및 방법에 관한 것이다. 제제 및 방법은 약물을 공막을 경유하여 전달하기 위한 공막옆(juxtascleral)으로 투여되는 3-30 mg의 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올을 포함한다.

도면의 간단한 설명:

도면 설명

표 1. 본 연구에서 환자의 등록 자격 조건.

표 2. 본 연구에 등록한 환자의 기준 특성. 어느 파라미터에 대하여 치료 그룹사이의 현저하 차이는 확인된 바 없었다.

표 3. 악화 또는 향상 라인(logMAR)으로 나타낸 6개월째의 치료 그룹간의 기준으로부터의 시력 변화(LogMAR). 기준으로부터 시력이 ≥ 3(logMAR) 라인 또는 15 문자(logMAR)(12% 대 30%)까지 악화된 것으로 정의되는 바 임상적으로 현저한 시력 상실 보호에 대하여 위약 치료보다 15mg의 아네코르타브 아세테이트의 단일 투여에 의한 치료가 유리한 성향을 뚜렷이 나타낸다.

표 4. 6개월째의 기준과 비교되는 치료 그룹간의 중증 시력 상실 분석. 시력이 ≥ 6(logMAR) 라인 또는 30 문자(logMAR)까지 악화된 것으로 정의되는 바 중증 시력 상실 보호에 대하여 위약 치료(p =. 0224)보다 15mg의 아네코르타브 아세테이트에 의한 치료가 통계학적으로 우수하다.

도 1. 치료 그룹간에 6개월째 기준 시력(logMAR)으로부터의 평균 변화를 비교할 때, 15mg의 아네코르타브 아세테이트에 의한 치료 및 위약 치료사이에 통계학적상 유의차(p = . 0032)가 존재한다. 15mg의 아네코르타브 아세테이트의 단일 치료 후, 6개월째 평균 시력(logMAR)은 1 라인 미만(4 문자(logMAR)) 내지 + 0.08 (logMAR) 스코어까지 바뀌었다. 반대로, 단일 위약 치료 후 평균 시력(logMAR)은 동일한 기간동안 2 라인 이상(12 문자(logMAR)) 내지 + 0.24 (logMAR) 스코어로 악화되었다. 6개월째 평균 (logMAR) 스코어상의 이러한 차이는 통계학적으로 유의적이다(p =. 0032)

도 2. 기준으로부터의 3 라인 또는 15 문자(logMAR)) 미만 감소로서 정의되는, 시력 보호와 관련하여 6개월째 4개의 치료 그룹내 128명 모두의 비교. 이 분석에서 통계학적으로 유의차가 없지만 위약 치료보다 15mg의 아네코르타브 아세테이트에 대한 유리한 성향이 뚜렷이 나타난다.

도 3. 기준에서 현저한 전형의 병변을 갖는 환자에서 6개월째 시력 보호에 대하여 4개의 치료 그룹을 비교하기 위한 서브그룹 분석. 이 다수의 환자 서브그룹에 대하여 15mg의 아네코르타브 아세테이트 치료 그룹을 위약 치료와 비교할 때 통계학적 유의차(p =. 0209)는 존재한다.

도 4. 기준값과 비교하여 시력이 적어도 2 라인(logMAR) 또는 10 문자(logMAR) 증가된 것으로 정의되는 시력이 향상된 환자의 퍼센트. 본 연구에 등록한 128명 환자 모두를 전체적으로 분석한 결과 15mg의 아네코르타브 아세테이트는 6개월째 시력 향상에 대하여 위약과 비교하여 통계학적으로 유의적인 양성 효과를 나타낸다(p =. 025).

도 5. 기준과 비교하여 6개월째의 병변 변화(%)의 전체적인 분석. 위약과 비교하여 15mg의 아네코르타브 아세테이트는 전체 병변 증가 (p =. 0005), 전체 CNV 요소 (p =. 0001), 및 전형적인 CNV 요소 (p =. 0008) 저해에 대하여 통계학적으로 유의적인 양성 효과가 있다

발명의 상세한 설명

아네코르타브 아세테이트 (4,9 (11)-프레그나디엔-17α, 21-디올-3,20 디온-21 아세테이트)는 현재 진행중인 멀티-센터 실험에서 삼출 황반하 AMD를 치료하는 단일치료제로서 임상적으로 평가되고 있다. 단일 치료후 안전성 및 효능에 대한 처음 6개월간의 임상 데이타에 대한 중간 분석 결과를 본 명세서에 기록하였다.

시력 보호(유지) 및 CNV 병변 증가 저해를 위한 아네코르타브 아세테이트 대 위약 치료의 임상적 효능을 비교하기 위하여 현재 진행중인 실험을 개시하였다. 시력(logMAR)이 0.3 (20/40 Snellen과 동일) 내지 1.2 (20/320 Snellen과 동일)이고 AMD에 2차로 크기가 30.48mm^2 (12 디스크 면적) 이하인 병변을 포함하는 원발성 또는 재발성 황반하 맥락막혈관신생 (CNV)을 갖는 환자가 등록하였다. 본 연구에 대한 포함제외기준은 표 1에 열거하였다. 기준 및 이후 방문시-최대 교정 시력(logMAR)은 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study를 위해 앞서 확립된 가이드라인을 사용하여 모든 환자에서 수득하였다. 본 연구를 위한 환자의 병변 자격은 등록 및 치료에 앞서 Digital Angiography Reading Center (DARC)에서 입증된 리더(훈련받은 망막 전문가)에 의해 표준화 형광 혈관조영술로부터 결정되었다. DARC 는 또한 마스크된(masked) 양식으로 병변의 형광 혈관 조영상 특성에서 기준으로부터의 변화를 평가하였다. 각 데이타 포인트는 DARC Readers에 의한 적어도 두개의 독립적인 평가의 평균을 나타낸다. 본 연구에 대한 모든 혈관 조영 데이타는 동일한 안저사진기 및 디지탈 카메라 시스템을 사용하여 수집되고 압착되지 않은 디지탈 영상으로 저장되기 때문에, 앞서 필름 혈관조영 데이타에 사용된 디스크 면적 "최적-조건" 추정치를 요하는 것보다 실제 병변의 표면적이 mm^{2}상 더욱 근접할 수 있다.

US 및 EU의 18개의 참가 지역에서 이중-마스크, 용량-반응 연구에 128명의 환자가 등록하였고 1999년 4월부터 2001년 5월까지 치료받았다. 치료에 앞서 환자들은 등록하고 30 mg (N = 33), 15 mg (N = 33), 또는 3 mg (N = 32)의 아네코르타브 아세테이트 멸균 현탁액 주사 또는 위약(비히클, N = 30)로 동일하게 임의추출되었다. 치료에 대하여 임상 부위의 마스킹은 두가지 방식으로 유지되고 있다. 환자 번호로만 식별되는 봉인된 불투명 상자에 뒤(posterior) 공막 옆에 투여하기 위한 공급물 및 연구 약물을 포함하는 치료용 키트를 놓음으로써 연구 약물을 마스킹한다. 순차적으로 상자를 각 임상 부위에서 넘버링하고 등록시 환자에게 다음 이용가능한 순차 번호를 지정하였다. 임의 추출은 처리용 키트의 순차적인 넘버링으로 형성되고 처리 지정간의 동일한 분포를 유지하기 위하여 각 사이트내에서 블로킹되었다. 마스크하지 않은 주사 연구자가 치료를 수행하고 마스크한 조사 연구자가 이후 평가를 수행하도록 하여 각 사이트에서 처리 그룹에 대한 마스킹 또한 유지된다. 환자 등록시, 구체적으로 지정된 캐눌라를 사용하여 황반에 근접한 공막의 외피상에 아네코르타브 아세테이트 또는 위약을 0.5ml의 뒤 공막 옆 주사제로서 눈 뒤에 투여하였다. 캐눌라는 공동 소유의 U. S. Patent No. 6,413, 245B1에 기술되어 있다.

표준화된 형광 혈관조영술 및 최대 교정 시력(logMAR) 평가로부터 임상적 효능 데이타를 얻고 있다. 일반적인 신체검사, 혈액 및 뇨에 대한 실험실에서의 평가, 및 인도시아닌녹색 혈관조영술을 포함하는 완전한 눈 검사로부터 얻은 임상적인 안전성 데이타는 계속해서 이 연구를 감독하는 Independent Safety Committee에 의해 정기적으로 평가되고 있다. 환자의 임의추출 및 치료 후 1-2일, 2주, 6주, 3개월, 및 6개월째 수행된 안전성 및 효능에 대한 임상적인 평가 데이타를 본 명세서에 기록하였다.

현재 진행중인 연구의 1차 효능 결과는 최대 교정 시력(logMAR)에서 기준으로부터의 평균 변화이다. 2차 효능 결과는 시력 보호 또는 유지를 갖는 환자의 퍼센트(시력이 3 라인(logMAR)[15 문자(logMAR)] 미만 상실되는 것으로서 정의) ; 시력이 임상적으로 현저히 악화된 환자의 퍼센트(시력이 적어도 3 라인(logMAR)[15 문자(logMAR)] 상실되는 것으로서 정의); 심각하게 시력이 상실된 환자의 퍼센트(시력이 적어도 6 라인(logMAR)[30 문자(logMAR)] 상실되는 것으로서 정의); 및 CNV 병변의 특성 변화(총 병변 면적, 총 CNV 및 총 클래식 CNV로서 정의됨)이다.

모든 효능 분석은 치료 의도 원리(intent-to-treat principle)에 기초하였다. 모든 환자들은 지정받은 약물을 투여받고 그에 따라 분석되었다. 최종-관찰-이월(Last-observation-carry-forward)을 사용하여 분실된 값을 전가시켰다. 변수 분석(연속 결과를 위해) 및 퍼스날 카이 제곱(Pearson's chi square)(2원 결과을 위해)을 사용하여 기준 비교를 테스트하였다. 6개월간의 비교를 위해 적절한 대조법을 사용하여 변수 모델의 반복된 측량 분석으로 시력 및 병변 파라미터의 기준으로부터의 변화를 테스트하였다. 퍼스날 카이 제곱을 사용하여 6개월째 2원 결과 비교를 평가하였다. 모든 눈 결과의 분석은 본 연구(즉, 치료된) 눈의 변화에 기초한다.

현재 진행중인 연구에서, 마스크한 조사 연구자의 판단컨대 환자에게 이롭다면 연구중인 약물에 의한 재치료는 마스크하지 않은 주사 연구자에 의해 수행된다. 뒤 공막 표면에 인접하게 저속 방출형 데포로서 투여된 아네코르타브 아세테이트가 6 개월이하동안 인접한 맥락막 및 망막에 치료학적 약물 수준을 제공한다(데이타는 나타내지 않음)는 임상전 데이타에 기초하여 현재 진행중인 연구를 위해 6개월간의 간격을 정하였다. 본 연구에 등록한 128명의 환자중 62명에게는 6개월 간격으로 적어도 3회에 걸쳐 아네코르타브 아세테이트 또는 위약을 뒤 공막옆에 투여한 반면, 16명의 환자에게는 적어도 5회에 걸쳐 상기와 같은 처리를 하였다. 2002년 8월 현재 50명의 환자가 계속적으로 현재 진행중인 연구에서 6개월 간격으로 마스킹된 연구 연물로 치료받고 있다. 그러나, 본 명세서에서 제시된 효능 결과는 연구 약물의 단일(초기) 투여에 기초한다.

연령, 성별, 인종, 시력(logMAR), 또는 병변의 특성와 관련하여 치료 그룹간의 기준값에 있어 통계학적으로 유의적인 차는 없었다(표 2). 원(original) 연구 디자인은 현저한 전형의 황반하 병변만을 치료시킬 수 있지만 이후 프로토콜은 수정되어 최소의 전형적인 병변의 등록 및 치료를 가능케한다. 본 연구에서 128명의 환자중 80% (128명중 102명)는 현저한 전형의 병변을 갖고 본 연구에 등록한 반면20% (128명중 26명)는 최소의 전형적인 병변을 갖고 등록하였다. 현저한 전형의 병변은 전형적인 CNV가 전체 병변 면적중 적어도 50%를 차지하고 있는 것으로 정의된다(본 연구를 위해 인접 부위의 RPE가 현저히 상승하고, 블로킹된 형광이 상승하고/거나 염색이 더딘 것과 관련되는 혈관신생의 혈관조영술 증거로서 정의됨). 본 명세서에 기록된 연구에서 더많은 환자(80% 대 40%)가 기준에서 현저한 전형의 병변을 갖는다는 것을 제외하고 본 연구에서 기준 환자의 특성은 일반적으로 비주다인^{R} TAP 시도(2)와 유사하였다.

6개월째 기준 시력(logMAR)으로부터의 평균 변화를 평가하기 위하여 128명 환자 모두 중간 분석을 수행하였다(도 1). 6개월째 15mg의 아네코르타브 아세테이트는 위약 처리군에 대하여 통계학적으로 우세하였다(p =. 0032). 통계학적 유의차는 없지만 위약 치료에 비하여 30mg 및 3mg의 아네코르타브 아세테이트 모두에 의한 치료가 유리한 성향을 나타내었다. 15mg의 아네코르타브 아세테이트는 4개의 그룹중 시력 안정화에 가장 우수한 효능을 나타내었다.

2차 시력 검과 결과로서, 6개월째 시력이 보호된 환자의 퍼센트를 분석하였다. 시력이 기준으로부터의 3 라인 미만 감소되는 것으로서 정의되는 시력 보호(유지)가 임상적으로 관련된 효능 측정법으로 수용되었고 황반하 AMD (2)에 대한 요법을 평가하는 사전 기록에서 1차 결과 변수로서 사용하였다. 이 분석의 6개월간의 결과를 도 2에 나타낸다. p = . 05 수준으로 결과상 통계학적 유의차는 없지만 6개월째 15mg의 아네코르타브 아세테이트로 치료받은 환자가 시력 보호에 있어 위약보다 더욱 우수하였다. 6개월째 15mg의 아네코르타브 아세테이트로 치료받은 환자중 88%의 시력이 보호되었지만, 위약-치료받은 환자는 단지 70%만이 유사한 양성 시력 검사 결과를 나타내었다. 그러나, 도 3에 나타낸 바와 같이, 현저한 전형의 CNV 병변을 갖는 다수의 서브그룹의 환자에서 이들 데이타 분석을 통해 6개월째 15mg의 아네코르타브 아세테이트로 치료받은 환자중 92%의 시력이 보호된 반면 위약 그룹의 환자중 65%가 시력이 보호된 것으로(p =. 0209), 15mg의 아네코르타브 아세테이트가 현저히 유리한 잇점을 갖는다고 밝혀졌다. 치료 그룹간의 임상적으로 현저한 시력 상실을 비교하는 데이타를 통해 시력 보호에 있어 15mg의 아네코르타브 아세테이트를 추가로 입증된다(표 3). 6개월째 15mg의 아네코르타브 아세테이트는 중증 시력 상실 보호에 있어 위약과 비교하여 통계학적으로 우수하다(p =. 0224)(표 4).

도 4는 6개월째 기준값과 비교하여 시력이 적어도 2 라인(logMAR) 향상된 환자의 퍼센트 분석 결과를 나타낸다. 30mg 그룹에서 3%의 환자, 3mg 그룹에서 6%의 환자, 및 위약 그룹에서 0%의 환자와 비교하여 15mg의 아네코르타브 아세테이트로 치료받은 환자중 18%의 환자가 적어도 2 라인(logMAR) 향상되었다. 15mg의 아네코르타브 아세테이트 및 위약간의 차이는 통계학적으로 유의적이다(p =. 025).

아네코르타브 아세테이트의 지혈 효능을 입증하는 임상전 데이타 때문에 기준값으로부터의 CNV 병변 변화를 분석하였다. 전체 병변 면적, 전체 CNV 면적, 및전체 전형적인 CNV 면적을 측정하고 처리 그룹간에 비교하였다. 기준 시점에서 처리 그룹간의 평균 병변 크기는 유사하였고 동시에, 그룹의 기준값으로부터의 평균 변화를 분석할 때 그룹간의 차이를 증명하기 위하여 치료 그룹내 변이는 감수성을 감소시켰다. 따라서, 이들 병변 특성의 변화를 기준값으로부터의 변화(%)로서 분석하고, 이는 전체 병변 면적 범위가 0.28 mm^2 내지 33.25 mm^2인 병변 군집을 평가하기에 더욱 감수성인 측량값임이 입증되었다. 도 5에 나타내는 바, 6개월째 15mg의 아네코르타브 아세테이트에 의한 치료가 전체 병변 표면적 (p =. 0005), 전체 CNV 표면적 (p =. 0001), 및 전체 전형적인 CNV 표면적 (p =. 0008) 저해에 있어 위약 치료보다 통계학적으로 우수하다. 추가로, 30 mg 및 3 mg의 아네코르타브 아세테이트 치료가 병변 증가의 저해에 있어 위약 치료보다 유리한 성향을 나타낸다.

모든 환자의 6개월간의 방문이 종결된 후, 본 연구를 감독하는 Independent Safety Committee에 의해 수집된 안전성 데이타를 평가하였다. 이 평가에 기초하여 임상적으로 관련된 약물-관련 또는 투여-관련 안전성 문제는 없다고 확인되었다. Lens Opacity Classification System (LOCS) II를 사용하여 보고된 것중 가장 보편적인 눈의 변화는 수정체혼탁의 변화였고, 이는 핵 색깔, 핵 유광, 피질 및 뒤 피막 변화 기록을 포함한다. 백내장은 이런 환자 군집에 있어 보편화된 병발성 질환이고, 나타나는 변화는 모든 처리 그룹 및 대측성(치료받지 않은) 눈에서 기록되었다. 기록된 백내장의 변화를 통상 치료와 무관하게 경미한 것으로 기술하였다. 두번째로 가장 보편화된 눈의 변화, 즉 시력 감소(초기 방문으로부터 > 4 라인(logMAR) 감소된 것으로 정의됨)가 이 환자 군집에서 보편화된 문제이다. 이 시력 감소는 모든 처리 그룹 및 대측성(치료받지 않은) 눈에서 발생하였다. 다른 눈의 변화(5% 초과의 빈도로 발생)는 처짐, 눈통증, 결막밑출혈, 눈가려움증, 눈 작열/쏘임(burning/stinging), 눈동자 질환, 이물감, 눈충혈, 및 비정상적인 시력이다. 이 변화는 4개의 모든 처리 그룹, 처리된 양쪽 눈 모두 및 대측성 눈에 보고되었고, 초기에는 경미한 것을 특징으로 하며 통상 치료에 의한 것이 아니고, 실제로는 일시적인 것이었다. 30mg의 아네코르타브 아세테이트로 치료받은 환자에서는 기준으로부터 IOP가 증가(≥ 10 mmHg) 하였다고 단일 보고되었고, 이는 병발성 질환 때문이었다. 보고된 눈 변화중 연구 치료에 의한 가장 빈번한 것은 처짐, 눈통증, 결막밑출혈, 눈가려움증, 및 눈 작열/쏘임이었다. 이들 치료와 관련된 이벤트는 주로 경미하고 일시적인 것이었으며, 4개 처리 그룹 모두에서 나타났다.

본 연구에서 보고된 기준으로부터의 눈외(non-ocular)의 변화중 가장 보편화된 것은 고혈압, 주변 부종, 우울증, 및 관절염이고, 그중 어느 것도 치료에 의한 것은 없었다. 혈액 화학, 혈액학, 또는 뇨검사에 치료와 관련된 변화는 보고된 바 없었다.

본 명세서에 기록된 데이타는 삼출 AMD 치료를 위한 단일요법으로서 아네코르타브 아세테이트를 평가하는 현재 진행중인연구 평가로부터 얻은 처음 6개월간의 임상 데이타의 중간 분석 결과이다. 이 분석을 통해 15mg의 아네코르타브 아세테이트를 뒤 공막옆에 단일 투여하는 것은 시력 보호 또는 향상 및 중증 시력 상실을 예방하는 안전하고 효과적인 요법임인 증명되었다. 또한, 이 데이타를 통해 아네코르타브 아세테이트는 AMD의 2차적인 황반하 CNV를 갖는 환자에서 병변 증가를 저해하는 것으로 나타났다. 위약 치료에 비하여 각기 3개 농도의 아네코르타브 아세테이트의 단일 투여가 유리한 성향을 나타내고 15mg의 아네코르타브 아세테이트의 단일 투여가 임상 효능의 기능적 및 해부학적 측정에도 통계학적으로 우수하였다.

아네코르타브 아세테이트는 눈의 혈관신생을 저해하기 위하여 개발된 지혈제이다. 아네코르타브 아세테이트는 기본 코르티솔 구조의 특이적인 화학저 변형의 결과물이다. 이러한 변형으로 지혈성 "코르티센"이 제조되었고, 이는 혈관 증식을 저해하지만, 글루코르티코이드 수용체-매개 스테로이드성 부작용을 나타내지 않는다. 임상전 데이타를 통해 아네코르타브 아세테이트는 측정할 수 없는 코르티코스테로이드성 활성(8, 9) 갖고 본 명세서에 기록된 연구에서는 눈의 코르티코스테로이드 부작용(예: 안압 증가 또는 백내장 진행의 가속화)에 대한 임상적 증거는 없다. 적어도 6개월간 아네코르타브 아세테이트에 노출된 환자에서 안정성 데이타를 평가한 후, Independent Safety Committee는 임삼적으로 관련된 약물-관련 또는 방법-관련 안전성 문제는 없다고 확인하였다.

아네코르타브 아세테이트는 플라스미노겐 활성제 저해제 1을 상향조절하고 두개 모두 혈관 증식동안 혈관내피 세포 이동에 필요한 효소인 2개의 우로키나아제-양(like) 플라스미노겐 활성제 및 기질 금속단백분해효소-3를 저해하는 유일한 지혈제이다(5,6). 각막, 망막, 및 맥락막혈관신생 모델에서 임상전 데이타를 통해 이 혈관 증식 저해제의 효능이 입증되었다(5,6, 8-10).

임상 데이타의 중간 분석을 통해 본 연구에 사용된 중앙 리딩 센터, DARC에 의한 표준 형광 혈관조영상의 마스크 평가에 의해 기초하여 뒤 공막옆에 단일 투여한 후 6개월째 지혈 효능이 입증되었다. 이 분석에서 6개월째 15 mg의 아네코르타브 아세테이트가 위약보다 병변 증가의 저해에 있어 통계학적으로 우세하다고 나타났다. 전체 병변 증가 및 CNV 요소 및 전형 CNV 병변 요소의 저해가 있었다.

6개월째 데이타 분석을 통해 전체 분석에서 시력 보호를 위해 15 mg의 아네코르타브 아세테이트가 위약보다 유리한 성향을 나타내고 현저한 전형의 병변을 갖는 다수의 환자 서브그룹에서 시력 보호에 있어 통계학적으로 우수하다는 것이 입증되었다.

시력(logMAR)이 2 라인 이상 향상된 것으로 정의되는 바 시력 향상에 있어 15 mg의 아네코르타브 아세테이트가 위약보다 통계학적으로 우수하다. 반대로 15 mg의 아네코르타브 아세테이트에 의한 단일 치료는 위약 치료와 비교하여 6개월째 임상적으로 현저한 시력 상실 및 심각한 시력 상실을 저해하였다.

시력의 안정화에 대하여 위약과 비교된 15 mg 용량의 코르타브 아세테이트의 우수성은 6개월째 기준 시력(logMAR)으로부터의 평균 변화 분석에 의해 입증된다. 15 mg의 아네코르타브 아세테이트 및 위약 그룹에 대한 평균 기준 시력(logMAR)은 유사하였지만(각각 0.73 vs. 0.76, 또는 20/100 Snellen 동등), 이들 양 처리 그룹에 대한 시력 결과는 6개월째 현저히 상이하였다. 15 mg의 아네코르타브 아세테이트로 단일 치료한 후 평균 시력은 단지 4(logMAR) 문자까지 바뀌었고, 이로써 최종 평균값은 0.81(logMAR)(20/125 Snellen 동등)이었다. 그러나, 동일한 기간동안의 위약 그룹은 12(logMAR) 문자이상까지 악화되었고, 이로써 최종 평균값은 1.01(logMAR)(20/200 Snellen 동등)이었다. 시력(logMAR)에 있어 양 그룹간이 2-라인의 차이는 황반하 AMD을 갖는 환자의 1일 활동에 대하여 영향을 가질 수 있다.

3개 용량의 아네코르타브 아세테이트 모두 안전한 것으로 나타났고, 단일 투여 후 6개월째 병변 증가 저해, 시력 보호, 및 중증 시력 상실 보호에 대하여 3개 용량이 유리한 성향을 나타내었다. 보고된 임상 데이타를 통해 용량 15 mg이 이 분자에 대한 생물학적 용량-반응 곡선의 탑이거나 그 부위였고, 고농도는 생체내에서 더욱 우수한 효능과는 무관한 것으로 제시되었다. 다르게는 본 연구에서 여러가지 방식으로 아네코르타브 아세테이트가 오버라이(overlying) 맥락막 및 망막에 흡수되는 것에 영향을 줄 수 있는 것으로 평가받은 상이한 농도의 약물 현탁액으로부터 얻은 뒤 공막 표면상의 저속-방출형 약물 데포의 형성 및 물리적 구조가 상이할 수 있다.

6개월째 임상적으로 현저한 시력 상실(15 문자 이상(logMAR) 상실된 것으로 정의) 및 중증 시력 상실(30 문자 이상(logMAR) 상실된 것으로 정의)의 보호에 대하여 위약과 비교된 15mg의 아네코르타브 아세테이트의 임상적 효능은 비주다인 TAP 연구(2)에 대하여 보고된 6개월째 데이타와 유사하였다. 시력 보호 및 병변 증가의 저해에 대하여 위약과 비교되는 15mg의 아네코르타브 아세테이트 단일 투여의 일관된 우수성과 관련하여 비주다인^{R} PDT와 15mg의 아네코르타브 아세테이트를 비교하기 위하여 중추 연구를 시작하였다. 현재 이 연구에 환자들이 등록하고 이 연구에 북미, 호수 및 유럽 연합의 40-50개의 임상 사이트가 포함되어 있다.

하기의 공동 소유의 특허 및 특허 출원: U. S. Patent No. 6,413, 540B1 ; U. S. Patent No. 6,416, 777B1 ; WO/03/009784; 및 WO/03/009774에 기술된 바 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올(4,9 (11)-프레그나디엔-17a, 21-디올-3,20 디온)은 공막옆 임플란트에 의해 투여될 수 있다고 이해되어야 한다. 데포 또는 다른 방법에 의한 공막옆 투여는 약물의 공막경유(transcleral) 전달을 제공한다. 또한 예를 들면, 공-계류중인 U. S. application serial number 10/385,791에 기술된 것과 같은 유리체내 주사 또는 임플란트에 의해 투여될 수 있다.

본 명세서의 모든 특허 및 다른 참고 문헌은 참고문헌으로서 인용된다.

참조 문헌

References:

1. Seddon JM. Epidemiology of age-related macular degeneration. Retina, Ryan SJ (ED.). St. Louis: Mosby, 2001; 1039-50.

2. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin – TAP Report 1. Arch. Ophthalmol. 1999; 117: 1329-45.

3. The EyeTech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. Retina 2002; 22: 143-52.

4. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 338-46.

5. DeFaller JM and Clark AF. A new pharmacological treatment for angiogenesis. In Pterygium, Taylor, HR (ED.) The Hague: Kugler Publications, 2000; 159-181.

6. Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ and Clark AF. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42: 283-90.

7. Casey R, Li WW. Factors Controlling Ocular Angiogenesis. Amer. J. Ophthalmol. 1997; 124: 521-529.

8. Clark AF. AL-3789: a novel ophthalmic angiostatic steroid. Exp. Opin. Invest. Drugs 1997; 6: 1867-77.

9. McNatt LG, Weimer L, Yanni J and Clark AF. Angiostatic activity of steroids in the chick embryo CAM and rabbit cornea models of neovascularization. J. Ocular Pharm. Therap. 1999; 15(5): 413-23.

10. BenEzra D, Griffin BW, Naftzir G, Sharif NA and Clark AF. Topical formulations of novel angiostatic steroids inhibit rabbit corneal neovascularization. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997; 38: 1954-62.

본 발명은 특정의 바람직한 일면을 참조하여 기술되지만, 그의 특정 또는 필수적인 특성을 벗어나지 않는 그의 다른 특정 형태 또는 변형으로 구체화될 수 있다. 따라서, 상기 기술된 일례는 제한없이 모든 일면을 설명하는 것으로서 이해되어야 하며, 본 발명의 범위는 상기 기술보다 첨부된 청구범위에 의해 지시된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

약제학적 유효량의 화합물 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올을 공막옆(juxasclerally)으로 투여하는 것을 포함하는, AMD와 관련된 시력 상실을 예방하는 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 화합물이 공막옆 데포로서 투여되는 방법.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 데포가 3 mg-30 mg의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 4.

제 3항에 있어서, 데포가 15 mg의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 5.

약제학적 유효량의 화합물 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올을 공막옆으로 투여하는 것을 포함하는, AMD로 고생하는 사람의 시력을 유지시키는 방법.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 화합물이 공막옆 데포로서 투여되는 방법.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 데포가 3 mg-30 mg의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 데포가 15 mg의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 9.

약제학적 유효량의 화합물 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올을 공막옆으로 투여하는 것을 포함하는, AMD와 관련된 병변 증가를 저해하는 방법.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 화합물이 공막옆 데포로서 투여되는 방법.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 데포가 3 mg-30 mg의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 12.

제 11항에 있어서, 데포가 15 mg의 화합물을 포함하는 방법.

청구항 13.

제 1항, 제 5항, 또는 제 9항중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 공막옆 임플란트로 투여되는 방법.

청구항 14.

AMD와 관련된 시력 상실을 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올의 용도.

청구항 15.

AMD로 고생하는 사람의 시력을 유지시키기 위한 의약의 제조를 위한 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올의 용도.

청구항 16.

AMD와 관련된 병변 증가를 저해하기 위한 의약의 제조를 위한 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올의 용도.

청구항 17.

제 14항 내지 제 16항중 어느 한 항에 있어서, 제제가 공막옆 데포로서 투여되는 용도.

청구항 18.

제 17항에 있어서, 데포가 3 mg-30 mg의 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올을 포함하는 용도.

청구항 19.

제 18항에 있어서, 데포가 15 mg의 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 상응하는 알코올을 포함하는 용도.

청구항 20.

제 14항 내지 제 16항중 어느 한 항에 있어서, 제제가 공막옆 임플란트로 투여되는 용도.

요약

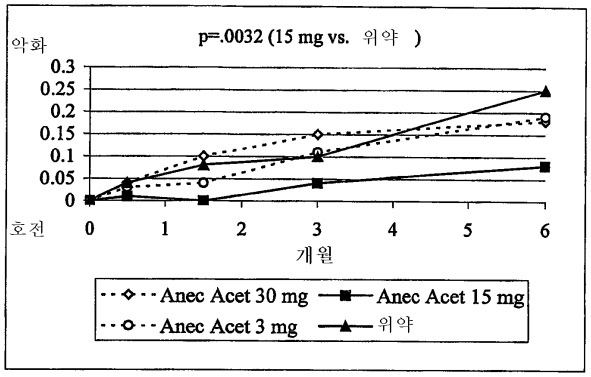
본 발명은 연령관련황반변성을 갖는 환자에서 시력 보호를 위한 아네코르타브 아세테이트 또는 그의 알코올의 용도에 관한 것이다.

도면

도면1

시력(LogMAR)스코어의 기준선으로부터의 평균 변화

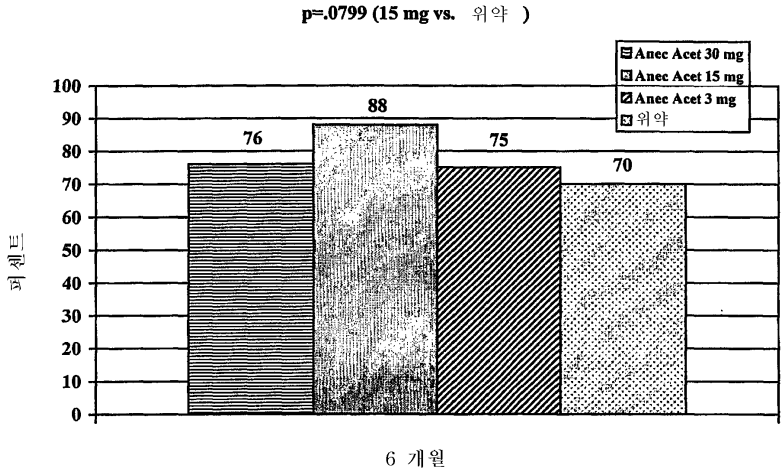
(전체 분석)



도면2

6개월째 시력보호(<3 라인(LogMAR)장소)

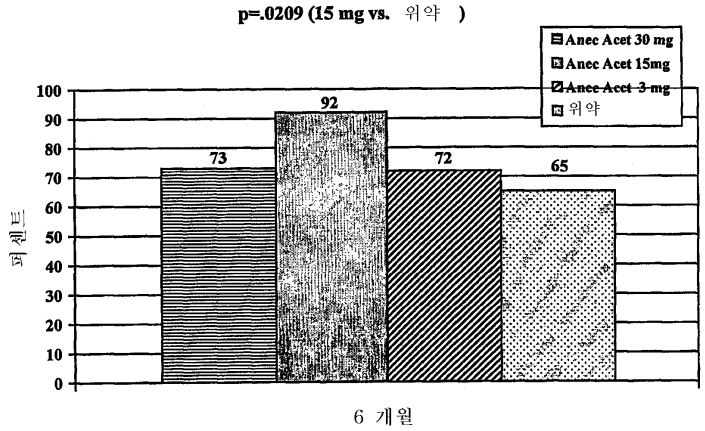
(전체 분석)



도면3

6개월째 시력보호(<3 라인(LogMAR)장소)

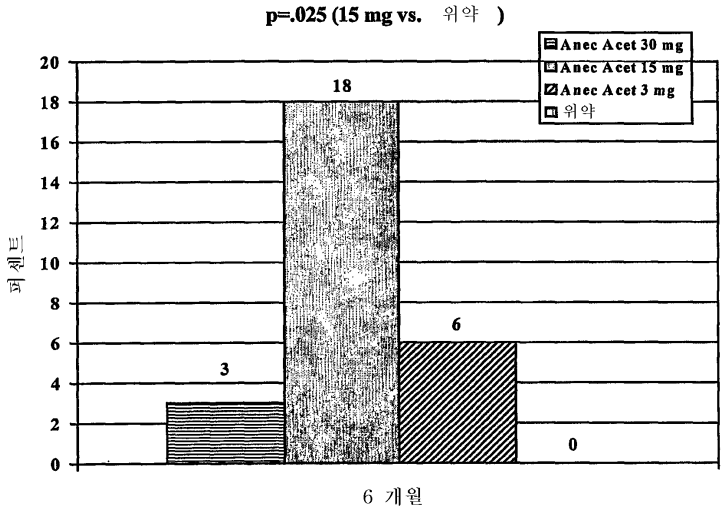
(현저한 전형의 환부의 서브그룹 분석)



도면4

6개월째 시력이 ≥ 2 라인(LogMAR) 향상된 환자

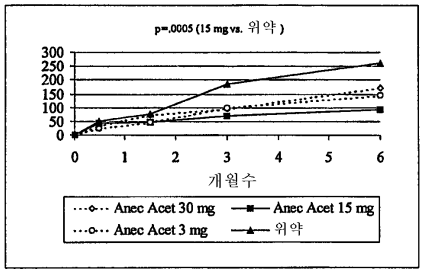
(전체 분석)



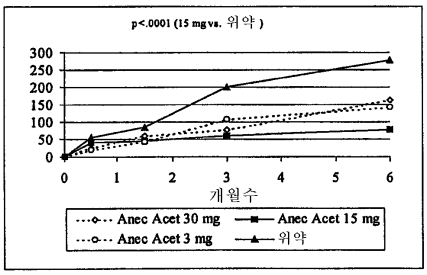
도면5

기준으로부터의 환부크기 변화(%)

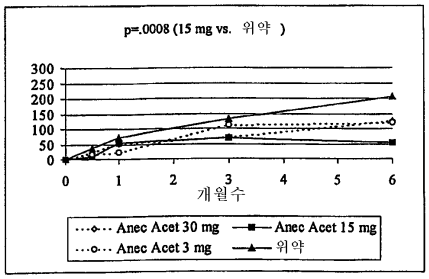
전체 환부(mm^2)



CNV 요소 (mm^2)



전형적인 요소(mm^2)



도면6a

표 1

환자의 포함제외 기준

포함 기준

· 환자는 기꺼이 동의하고 동의서에 사인하여야 하며, 필요한 연구에 방문할 수 있고, 지시사항을 따를 수 있다.

· 환자는 50세 이상이어야 한다.

· 환자의 성별 및 인종과는 무관하다. 출산가능한 여성 환자의 경우(폐경후 또는 불임 수술을 받지 않은 환자)는 그들이 젖을 분비하지 않는 경우, Eligibility Visit시 및 각각 3회의 연속된 주사전 임신 테스트에서 음성 반응인 경우, 및 24개월간의 연구기간동안 임신을 방지하기 위하여 적절한 출산 조절법(호르몬-경우, 삽입용 또는 주사용 화학적 피임제; 콘돔 또는 격막과 같은 막과 결합된 기계적-살정자제; IUD; 또는 파트너의 불임 수술)에 동의한 경우에만 참가할 수 있다. 모든 출산가능한 여성 환자에서 각각의 처리전, 방문 처리후 매 3개월째, 및 Exit Visit시에 뇨에 의한 임신 테스트를 수행할 것이다. 파트너가 출산가능한 남성 환자는 연구 약물이 생식 세포에 미칠 수 있는 효과 및 태아의 발생에 미치는 영향이 무엇인지 알려져 있지 않기 때문에 본 연구에 참가하는 동안 임신시키지않기 위하여 확실한 방법을 사용하여야 한다.

· MPS 레이저광응고 치료 가이드라인을 충족하지 않고 하기 특성을 갖는 원발성 또는 재발성 황반하 혈관신생막 및 삼출 연령관련황반변성의 임상적 진단은 하기와 같이 정의된다:

전체 병변의 크기의 면적은 12 디스크 이하이고,

전체 병변중 50% 이상(인접 부위의 RPE가 현저히 상승하고, 블로킹된 형광이 상승하고/거나 염색이 더딘 것과 관련되는 혈관신생의 혈관조영술 증거로서 정의됨)은 맥락막

도면6b

혈관신생이고

또는 전체 CNV의 전형적인 요소가 전체 맥락막 혈관신생의 ≥50%이거나,

전체 CNV의 전형적인 요소가 ≥0.75 디스크 면적이다(1.6mm^2).

· 최근의 MPS 가이드라인에 의한 레이저광응고에 적절하고 환자가 먼저 허가받은 이 치료법을 서면으로 거절하지 않았다면 삼출성 연령관련황반변성 및 원발성 또는 재발성 황반하 맥락막(상기 기술된 바와 같은 신체적 특성을 가짐)을 임상적으로 진단

· Eligibility Visit시 본 연구에서 눈의 최대 교정 ETDRS 시력은 0.3(20/40 Snellen) 내지 1.2(20/320 Snellen). 대측성("연구되지 않는") 눈의 최대 교정 ETDRS 시력은 1.6(20/800 Snellen) 이상이고 황반변성의 임상적인 증거(즉, 드루젠, 망막색소상피의 변화 또는 삼출성 질환의 징후 또는 원반형 흉터형성)를 갖는다.

배제기준

· 환자는 예정된 연구 방문 또는 연구 종결을 제외시킨 의료 조건에 대한 히스토리를 갖는다(즉, 불안정한 심혈관 질환, 불안정한 폐 질환 또는 AIDS)

· 환자는 연구되는 눈의 시력을 손상시킬 수 있거나 후처리시에도 손상시킬 수 있는 연구되는 눈의 (ARMD외의)안과적 질환 병력(즉, 약시, >30mmHg의 IOP를 갖는 비조절형 녹내장, 허혈성 시각신경병증, 임상적으로 현저한 당뇨(병)황반 부종, 현저한 비증식성 또는 증식성 당뇨 망막병증, 현저한 적극포도막염).

· 환자의 스크린 형광 혈관조영술 상 및/또는 인도시아닌녹색 혈관조영술 상이 연구자 및 Digital Angiography Reading Center에 의해 적절하게 가시화될 수 없다.

· 환자는 근시 망막병증의 임상적 징후를 나타내거나 현 처방에서 굴절이 >-8의 디옵터 파워이다.

· 환자는 본 연구에 등록하기 앞서 2개월 미만내 연구되는 눈의 안내 수술을 받았

도면6c

다

· 환자는 앞서 연구되는 눈에 AMD 치료를 위해 연구되는 눈에 삼출성 ARDM 치료를 위한 레이저광응고 치료법을 제외한 실험상 조치를 받은 기록을 갖고 있다(1일 비타민 및/또는 미네랄 요법 제외).

· 환자는 연구되는 눈에 공막암편을 삽입받았다

· 1일 비타민 및/또는 미네랄 요법 제외하고, 연구 약물을 받기 전 30일내 ARMD와 관련되거나 관련이 없는 연구 약물 또는 치료를 사용.

· 환자는 연구자의 판단컨대 임상적으로 현저한 스테로이드계 약물, 또는 형광물질 및/또는 인도시아닌녹색 염료에 대한 알레르기가 있거나 민감성이라는 공지된 의료학적 병력을 갖는다.

· 환자는 어느 눈의 삼출성 ARMD 치료를 위해 방사선 치료법(양성자빔방사선은 제외) 또는 항-혈관신생 요법제를 전신 투여받았다. 단지 다른눈에만 양성자빔방사선 치료법을 받은 병력을 갖는 환자는 본 연구에 등록할 수 있다.

· 아스피린 및 항혈소판제 요법을 제외한 항응고제 요법중인 환자. 환자는 출혈 질환의 병력을 갖는다.

· 환자는 공막 박층화(thinning)의 임상적 증거를 갖는다.

도면7

	Anec Acet 30 mg (n=33)		Anec Acet 15 mg (n=33)		Anec Acet 3 mg (n=32)		위약 (n=30)		
연령(세)	N	%	N	%	N	%	N	%	P-값
<65	4	12.1	5	15.2	1	3.1	0	0.0	0.3349
65 – 74	7	21.2	7	21.2	9	28.1	8	26.7	
75 – 84	19	57.6	17	51.5	15	46.9	19	63.3	
85 – 93	3	9.1	4	12.1	7	21.9	3	10.0	
여성	18	54.5	18	54.5	15	46.9	18	60.0	0.7781
근카시안종	33	100.0	33	100.0	32	100.0	30	100.0	–
전체환부의 전형적 요소 *									
<50% 전형	7	21.2	8	24.2	7	21.9	4	13.3	0.7333
≥50% 전형	26	78.8	25	75.8	25	78.1	26	86.7	
연령-평균 *(SD)*	75.7 (7.5)		75.8 (8.3)		78.1 (7.5)		78.3 (5.8)		0.3193
logMAR VA – 평균 (SD)	0.72 (0.26)		0.73 (0.26)		0.83 (0.24)		0.76 (0.26)		0.2859
전체 환부 **mm²** – 평균 (SD)	8.6 (6.9)		7.4 (6.6)		9.0 (7.5)		6.9 (5.7)		0.5796
CNV mm² – 평균 (SD)	7.4 (6.0)		6.4 (5.5)		7.9 (7.0)		6.0 (5.2)		0.5721
Classic mm² – 평균 (SD)	5.7 (5.3)		5.0 (5.0)		5.3 (4.7)		4.2 (4.2)		0.6847

* 전체 환부 크기에 대한 전형의 요소 크기 비율로부터 측정

도면8

6개월째 임상적으로 현저한 시력(log MAR) 변화

	LogMAR 변화											
	≥2 라인 향상		1 라인 향상		변화없음		1 라인 악화		2 라인 악화		≥3 라인 악화	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anec Acet 30 mg	1	3.0	4	12.1	10	30.3	5	15.2	5	15.2	8	24.2
Anec Acet 15 mg	6	18.2	1	3.0	8	24.2	4	12.1	10	30.3	4	12.1
Anec Acet 3 mg	2	6.3	0	0	12	37.5	4	12.5	6	18.8	8	25.0
위약	0	0	2	6.7	11	36.7	4	13.3	4	13.3	9	30.0

도면9

6 개월째 중증 시력 상실 (≥ 6라인(logMAR))

	전체	<6라인 악화		≥6라인 악화	
치료	N	N	%	N	%
Anec Acet 30 mg	33	25	75.76	8	24.24
Anec Acet 15 mg	33	32	96.97	1	3.03
Anec Acet 3 mg	32	25	78.13	7	21.88
위약	30	23	76.67	7	23.33
전체	128	105	82.03	23	17.97
p = .0224, Anec Acet 15 mg vs. 위약 , Fisher's Exact Test					