



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0099259
(43) 공개일자 2025년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 13/10 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7020007(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년06월06일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7038625
원출원일자(국제) 2018년06월06일
심사청구일자 2021년04월21일
(85) 번역문제출일자 2025년06월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/054069
(87) 국제공개번호 WO 2018/224989
국제공개일자 2018년12월13일
(30) 우선권주장
62/515,996 2017년06월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
유로반트 사이언스 게엠베하
스위스 바젤 에셴라벤 27 (우: 4051)
(72) 발명자
피쉴리 스티븐 씨.
미국 노스 캐롤라이나 27701 더럼 블랙웰 스트리트 324 스위트 1220 로이반트 사이언스 인크.
머드 폴
미국 노스 캐롤라이나 27701 더럼 블랙웰 스트리트 324 스위트 1220 로이반트 사이언스 인크.
(74) 대리인
리엔목특허법인

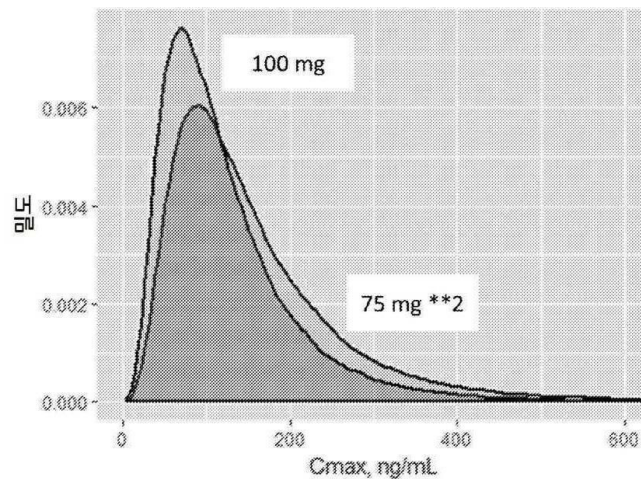
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 과민성 방광의 치료를 위한 비베그론의 용도

(57) 요약

본 개시 내용은, 1일 당 약 60 mg 내지 약 90 mg(예를 들어, 약 75 mg)의 양의 비베그론을 과민성 방광의 치료를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함하는 과민성 방광의 치료 방법에 관한 것이다. 본 개시 내용은 또한 약 60 mg 내지 약 90 mg(예를 들어, 약 75 mg)의 경구 투여용 비베그론을 포함하는 약학 단위 투약 조성물에 관한 것이다.

대표도



(30) 우선권주장

62/635,146 2018년02월26일 미국(US)

62/637,961 2018년03월02일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

활성성분으로서 비베그론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과민성 방광 치료용 약학 조성물로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 70 mg 내지 80 mg의 비베그론이 경구 투여되는 것인, 과민성 방광 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체는 인간이고,

상기 대상체에게 75 mg의 비베그론이 경구 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 과민성 방광 치료는 절박성 요실금(UUI), 급뇨, 빈뇨, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 증상의 치료를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 증상은 절박성 요실금, 급뇨, 및 빈뇨인 것인 약학 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 비베그론을 포함하는 조성물은 1일 1회 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 비베그론을 포함하는 조성물은 식사와 함께 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 비베그론을 포함하는 조성물은 식사 없이 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 비베그론을 포함하는 조성물은 정제인 것인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 정제는 파쇄되는 것인 약학 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 비베그론을 포함하는 조성물은 4주, 3주, 또는 2주 후에 과민성 방광을 치료하는데 효과적인 것인 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 비베그론을 포함하는 조성물은 2주 후에 과민성 방광을 치료하는데 효과적인 것인 약학 조성물.

청구항 12

제2항에 있어서, 상기 대상체는 여성인 것인 약학 조성물.

청구항 13

제2항에 있어서, 상기 대상체는 남성인 것인 약학 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 중증 신장 장애를 앓는 것인 약학 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 중등증 신장 장애를 앓는 것인 약학 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 CYP3A/P-당단백질 저해제를 동시에 투여받는 것인 약학 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 CYP2D6 기질, CYP2C9 기질, CYP3A 억제제, P-당단백질 저해제, 경구 피임약, 또는 이들의 조합을 동시에 투여받는 것인 약학 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 비베그론의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 기저선으로부터의 수축기 혈압의 평균 변화를 경험하며, 상기 평균 변화는 위약(placebo)을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만인 약학 조성물.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 기간에 걸쳐서 기저선으로부터의 수축기 혈압의 평균 변화를 ≥ 15 mm/Hg 경험한 대상체의 백분율이 1.3%인 약학 조성물.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 기저선으로부터의 확장기 혈압의 평균 변화를 경험하고, 상기 평균 변화는 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만인 약학 조성물.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 5 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 확장기 혈압의 평균 변화를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 기저선으로부터 -1.5 내지 -2.5의 24시간 당 평균 배뇨 횟수 변화를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 -0.4 내지 -0.8의 24시간 당 평균 배뇨 횟수의 플라스보와의 차이를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 25

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 치료 전에 1일 당 평균 1회 이상의 절박성 요실금(UII) 에피소드를 갖고, 치료 기간에 걸쳐서 기저선으로부터 -1.8 내지 -2.3의 기저선으로부터 UII 에피소드 평균 횟수 변화를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 26

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 치료 전에 1일 당 평균 1회 이상의 절박성 요실금(UII) 에피소드를 갖고, 치료 기간에 걸쳐서 -0.3 내지 -0.9의 UII 에피소드 평균 횟수의 플라스비보와의 차이를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 27

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 -2.3 내지 -3.0의 기저선으로부터 급뇨 에피소드 평균 횟수 변화를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 28

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 -2.0 내지 -2.3의 기저선으로부터 총 요실금 에피소드 평균 횟수 변화를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 29

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 치료 기간에 걸쳐서 배뇨당 비위치는 부피의 증가가 플라스비보와 20 mL 내지 28 mL의 차이를 경험하는 것인 약학 조성물.

청구항 30

제19항에 있어서, 치료 기간은 2, 4, 6, 8, 12, 및 52주로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 31

활성성분으로서 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는 과민성 방광 치료용 약학 조성물로서, 상기 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 단일 용량 경구 투여 후의 비베그론의 약동학적 프로파일은 $1140 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} \pm 476 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 의 곡선하면적(AUC)를 갖는 것인 약학 조성물.

청구항 32

활성성분으로서 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는 과민성 방광 치료용 약학 조성물로서, 상기 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 단일 용량 경구 투여 후의 비베그론의 약동학적 프로파일은 $120 \text{ ng/mL} \pm 74.7 \text{ ng/mL}$ 의 $C_{\max}$ 를 갖는 것인 약학 조성물.

청구항 33

활성성분으로서 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는, 대상체에서 24시간당 평균 배뇨 횟수를 감소시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 비베그론은 평균 배뇨 횟수를 감소시켜 과민성 방광을 치료하는 것인 약학 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 치료 기간에 걸쳐서 24시간 당 평균 배뇨 횟수가 기저선으로부터 -1.5 내지 -2.1로 감소하는 것인 약학 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서, 24시간 당 평균 배뇨 횟수의 플라스비보와의 차이가 치료 기간에 걸쳐서 -0.4 내지 -0.8 인 것인 약학 조성물.

청구항 36

활성성분으로서 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는, 대상체에서 1일 당 절박성 요실금(UII) 에피소드의 평균 횟수를 감소시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 비베그론은 UII 에피소드의 평균 횟수를 감소시켜 과민성 방광을 치료하는 것인 약학 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 치료 기간에 걸쳐서 하루 평균 UII 에피소드의 평균 횟수가 기저선으로부터 -1.8 내지 -2.3으로 감소하는 것인 약학 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서, UUI 에피소드의 평균 횡수의 플라시보와의 차이가 치료 기간에 걸쳐서 -0.3 내지 -0.9 인 것인 약학 조성물.

청구항 39

활성성분으로서 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는, 대상체에서 1일 당 급뇨 에피소드의 평균 횡수를 감소시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 비베그론은 급뇨 에피소드의 평균 횡수를 감소시켜 과민성 방광을 치료하는 것인 약학 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 치료 기간에 걸쳐서 1일당 급뇨 에피소드의 평균 횡수가 기저선으로부터 50% 이상 감소하는 것인 약학 조성물.

청구항 41

활성성분으로서 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는, 대상체에서 1일 당 총 요실금 에피소드의 평균 횡수를 감소시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 비베그론은 총 요실금 에피소드의 평균 횡수를 감소시켜 과민성 방광을 치료하는 것인 약학 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 치료 기간에 걸쳐서 1일당 총 요실금 에피소드의 평균 횡수가 기저선으로부터 -2.0 내지 -2.3 으로 감소하는 것인 약학 조성물.

청구항 43

활성성분으로서 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는, 대상체에서 배뇨당 비워지는 부피(mL)를 증가시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 비베그론은 배뇨당 비워지는 부피를 증가시켜 과민성 방광을 치료하는 것인 약학 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 치료 기간에 걸쳐서 배뇨당 비워지는 부피(mL)의 증가가 플라시보로부터 20 mL 내지 28 mL 증가인 것인 약학 조성물.

청구항 45

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 비베그론 70 mg 내지 80 mg을 포함하는경구 투여용 단위 투약 조성물인 것인 약학 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 단위 투약 조성물은 정제 형태인 것인 약학 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 조성물은 분쇄되는 것인 약학 조성물.

청구항 48

제45항에 있어서, 상기 단위 투약 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 것인 약학 조성물.

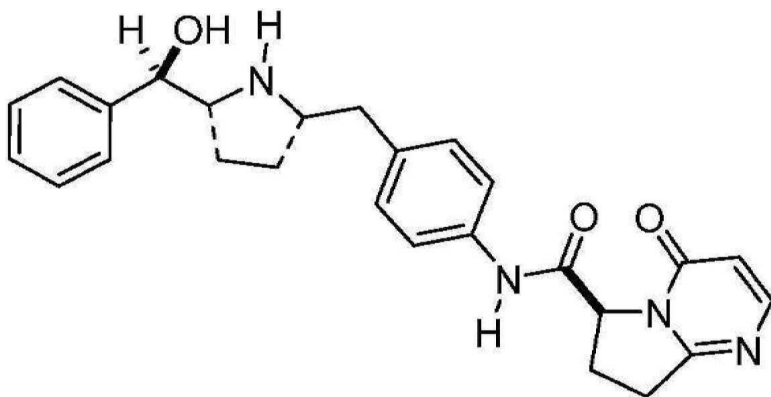
청구항 49

활성성분으로서 비베그론을 포함하는 야뇨증 치료용 약학 조성물로서, 치료학적으로 유효한 양의 비베그론이 치료를 필요로 하는 대상체에 투여되는 것인 약학 조성물.

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 과민성 방광(OAB)은 하부 요로의 만성적이면서 때때로 쇠약한 병태이다. 하부 요로의 기능은 소변을 저장하고 주기적으로 배출하는 것이다. 이는 다양한 구심성(afferent) 및 원심성(efferent) 신경 경로를 포함하는, 저장 및 배뇨 반사작용의 조직화를 필요로 하고, 이는 중추 및 말초 신경효과기 메카니즘의 조절, 및 그에 따른 자율 신경계의 교감신경 및 부교감신경 성분 및 체성 운동 경로의 협응 조절로 이어진다. 이들은 근위부적으로 방광의 수축 상태(배뇨근) 및 요도 평활근 및 요도 횡문 괄약근(urethral sphincter striated muscle)을 조절한다.
- [0002] 병리생리학적 관점에서, 과민성 방광은 배뇨근 과다활동과 연결되었다. OAB는, 대개 빈뇨 및 야뇨증과 연관된, 절박성 요실금이 있거나 없이, 급뇨의 증상에 의해 특징지어진다. 미국 및 유럽에서 OAB의 유병률은 18세 초과 연령에 대하여 여성 및 남성 모두에서 16 내지 17%로 추정된다. 과민성 방광은 가장 종종 특발성으로 분류되지만, 또한 신경학적 병태, 방광 출구 폐쇄, 및 기타 다른 원인에 부차적인 것일 수도 있다.
- [0003] 현재, OAB를 치료하는 데 사용되는 우세한 부류의 약물은 항무스카린제(antimuscarinics)이다. 항무스카린제의 임상적 사용은, 구강 건조증, 변비 및 CNS 부작용(예를 들어, 인지 손상)에 대한 가능성을 포함한 메카니즘-기반 부작용으로 인한 보통의 효능 및 불량한 내성에 의해 제한된다. 임상 시험 및 실제 환경 모두에서, 일반적으로 처방되는 2가지 항무스카린제인 톨테로딘 및 옥시부티딘 모두에서 높은 중단률이 관찰되었다.
- [0004] 베타-3 아드레날린작동성 수용체(β_3 -AR) 활성화는 정상 상태 및 질병 상태에서 배뇨근을 이완시키는 효과적인 방법이다. 소변 저장에 있어서 β_3 -AR의 중요한 역할을 지지하는 기능적 증거가 생체 내 연구로부터 나온다. β_3 -AR 작용제는 OAB의 증상을 완화시키는 데 있어서 효능을 나타내었다. 오늘날까지 단지 하나의 β_3 -AR 작용제인 미라베그론(Astellas Pharma Global Development, Inc)이 OAB의 치료를 위해 미국 및 일본에서 판매 승인을 받았다. 미라베그론은 방광에서 배뇨근 근육에 있어 β_3 -AR을 활성화시키고, 이는 근육 이완 및 방광 용량에서의 증가를 일으킨다. 미라베그론으로 배뇨 빈도, 요실금 및 절박성 에피소드의 감소, 및 배뇨 당 평균 배뇨량의 증가가 관찰되었다.
- [0005] 비베그론, 즉 (6S)-N-[4-[[[(2S,5R)-5-[(R)-히드록시(페닐)메틸]피롤리딘-2-일]메틸]페닐]-4-옥소-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드], 세포 기반 시험관 내 분석에서 β_2 -AR 및 β_1 -AR보다 β_3 -AR의 활성화에 대해 9,000배 초과 선택성을 나타내는, 강력하고 매우 선택적인 베타-3 아드레날린작동성 수용체(β_3 -AR) 작용제이다. 문헌[Edmondson *et al.*, J. Med. Chem. 59:609-623 (2016)]을 참조한다.



- [0006]
- [0007] 비베그론은 미국 특허 8,399,480 및 8,247,415에서 β_3 -AR 작용제로서 개시되어 있다. 비베그론의 제조를 위한 합성 방법은 미국 특허 공개 US 2017/0145014, US 2015/0087832, US 2016/0176884 및 US 2014/0242645에 개시되어 있다. 언급된 모든 간행물은 본 명세서에 그 전체가 참고로 포함된다.

발명의 내용

- [0008] 발명의 개요
- [0009] 본 개시 내용은 과민성 방광의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 1일 당 60 mg 내지 90 mg의 양의 비베그론을

과민성 방광의 치료를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함한다.

- [0010] 본 개시 내용은 60 mg 내지 90 mg의 비베그론을 포함하는 약학 단위 투약 조성물을 추가로 제공하며, 여기서 단위 투약 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0011] **발명의 상세한 설명**
- [0012] 본 개시 내용이 쉽게 이해될 수 있도록 하기 위하여, 특정 용어들을 먼저 정의한다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에서 달리 명시적으로 제공된 것을 제외하고, 하기 용어들 각각은 하기 설명되는 의미를 가질 것이다. 추가적인 정의는 본 출원 전체에 걸쳐 설명된다.
- [0013] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태("a," "an" 및 "the")는, 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 대상체를 포함한다. 용어 "일"("a" 또는 "an")뿐만 아니라, 용어 "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 용어 "일"("a" 또는 "an")은 "단일"을 의미한다. 다른 양태에서, 용어 "일"("a" 또는 "an")은 "둘 이상" 또는 "다수"를 포함한다.
- [0014] 나아가, 본 명세서에 사용된 "및/또는"은 다른 것과 함께 또는 없이, 두 개의 명시된 특징 또는 성분 각각의 특정 개시로서 여겨져야 한다. 따라서, 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 구절에서 사용된 것과 같은 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독), 및 "B"(단독)를 포함하고자 한다. 유사하게, "A, B, 및/또는 C"와 같은 구절에서 사용된 것과 같은 용어 "및/또는"은 하기 양태들 각각을 포괄하고자 한다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).
- [0015] 달리 정의된 경우가 아니라면, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시 내용이 관련된 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0016] 본 명세서 및 청구범위에 걸친 수치와 관련되어 사용된 바와 같은 용어 "약"은 당업자에게 익숙하고 허용가능한 정확도의 간격을 나타낸다. 그러한 정확도의 간격은 $\pm 10\%$ 이다.
- [0017] 용어 "과민성 방광"은 일반적으로, 선택적으로는 빈뇨 및 야뇨증과 연관된, 절박성 실금이 있거나 없는 급뇨에 의해 특징지어지는 임상적 증후군을 지칭한다.
- [0018] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "절박성 요실금"(UUI)은 배뇨에 대한 강하고, 갑작스러운 필요가 수반되는 소변의 불수의적 손실을 의미하며, 이는 "절박성 요실금" 또는 "절박성 실금"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. UUI는 노력 또는 격렬한 신체 활동(예를 들어, 스포츠 활동), 또는 재채기나 기침에 따른 소변의 불수의적 손실인 복잡성 요실금과 구분된다.
- [0019] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "손상"은 기능의 급성 또는 만성적 감소를 의미한다. 예를 들어, 신장 장애는 신장이 정상 기능을 유지하지 못해서, 노폐물 및 대사산물이 혈액 내에 축적되는 의학적 상태를 지칭한다.
- [0020] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "급뇨"는 배뇨에 대한 미루기 어려운 급작스런 강한 욕구를 의미한다.
- [0021] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "빈뇨"는 방광의 빈번한 배뇨에 대한 요구를 지칭한다.
- [0022] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "자유 염기"는 염 형태가 아닌, 염기성 화합물 그 자체를 지칭한다. 예를 들어, 비베그론 자유 염기는 (6S)-N-[4-[[[(2S,5R)-5-[(R)-히드록시(페닐)메틸]피롤리딘-2-일]메틸]페닐]-4-옥소-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드]를 지칭한다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "OAB 젖음"은 실금이 있는, 빈뇨 및 급뇨에 의해 정의되는 바와 같은 과민성 방광을 의미한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "OAB 마름"은 실금이 없는, 빈뇨 및 급뇨에 의해 정의되는 바와 같은 과민성 방광을 의미한다.
- [0025] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 대상체에서의 사용에 안전하고 효과적이며, 원하는 생물학적 활성을 갖는 화합물의 그러한 염들을 의미한다.
- [0026] 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 유기 또는 무기 산의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 유기 및 무기 산은, 이에 제한되지는 않지만, 염산, 브롬화 수소산, 황산, 인산, 시트르산, 말레산, 만델산, 숙신산 및 메탄설폰산을 포함한다. 일반적으로, 본 명세서에 그 전체가 참고로 포함된, 문헌[*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)]을 참조한다.

- [0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 " $C_{\max}$ "는 투여된 후 약물의 최대 혈장 농도를 지칭한다.
- [0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 " $T_{\max}$ "는 약물의 투여 후 최대 혈장 농도에 도달된 시간을 지칭한다.
- [0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "AUC"는 약물의 투여 후 혈장 농도 대 시간의 그래프의 곡선 아래 면적을 지칭한다.
- [0030] 용어 "정상 상태"는 몸에 도달하는 약물의 양이 몸을 떠나는 약물의 양과 대략 동일한 것을 의미한다. 이에 따라, "정상 상태"에서, 환자의 신체는 약물이 혈류 내로의 흡수를 통해 환자의 몸에서 이용가능하게 되는 것과 대략 동일한 속도로 약물을 제거한다.
- [0031] 용어 "치료 기간"은 약물이 대상체에게 투여되는 동안의 기간을 의미한다. 예를 들어, 치료 기간은 약 2주 내지 약 2년일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 기간은 약 2, 약 4, 약 6, 약 8, 약 10, 약 12, 약 14, 약 16, 약 18, 약 20, 약 24, 약 52, 약 76 또는 약 104주일 수 있다. 약물의 효능은 특정 파라미터를 측정하는 것 및 치료 기간에 걸쳐 기저선으로부터의 변화를 계산하는 것에 의해 평가될 수 있다. 효능 파라미터는, 이에 제한되지는 않지만, 배뇨, 절박성 요실금 에피소드, 총 실금 에피소드, 및 절박성 에피소드를 포함한다.
- [0032] 치료 방법
- [0033] 본 개시 내용은, 바람직하지 않은 부작용은 최소화되는 한편, 원하는 효능은 유지되도록 하는 투약량의 비베그론을 과민성 방광의 치료를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함하는 과민성 방광의 치료 방법에 관한 것이다. 상승된 $C_{\max}$ 와 연관된 부작용이 비베그론의 투약량의 선택에 의해 비례적이지는 않게 감소될 수 있다는 것은 예상치 못한 것이다.
- [0034] 본 개시 내용은 과민성 방광의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 1일 당 50 mg 내지 100 mg의 양의 비베그론을 그를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0035] 본 개시 내용은 또한 방광 평활근 이완의 증가 방법을 제공하며, 이 방법은 1일 당 약 50 mg 내지 약 100 mg의 양의 비베그론을 방광 평활근 이완의 증가를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0036] 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 약 55 mg 내지 약 100 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 65 mg 내지 약 100 mg, 약 70 mg 내지 약 100 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 85 mg 내지 약 100 mg, 약 90 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 95 mg 내지 약 100 mg이다.
- [0037] 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 약 50 mg 내지 약 95 mg, 약 50 mg 내지 약 90 mg, 약 50 mg 내지 약 85 mg, 약 50 mg 내지 약 80 mg, 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 50 mg 내지 약 70 mg, 약 50 mg 내지 약 65 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 55 mg이다.
- [0038] 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 약 60 mg 내지 약 90 mg, 약 65 mg 내지 약 85 mg, 또는 약 70 mg 내지 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 60 mg 내지 90 mg, 65 mg 내지 85 mg, 또는 70 mg 내지 80 mg이다.
- [0039] 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 또는 약 95 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 약 75 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 75 mg이다.
- [0040] 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 약 50 mg이 아니다. 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 약 100 mg이 아니다. 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 50 mg이 아니다. 일부 구현예에서, 1일 당 투여된 비베그론의 양은 100 mg이 아니다.
- [0041] 일부 구현예에서, 대상체는 절박성 요실금, 급뇨, 및 빈뇨의 증상을 갖는다.
- [0042] 일부 구현예에서, 대상체는 절박성 요실금(또는 절박 요실금), 급뇨, 빈뇨 및 야뇨증의 하나 이상의 증상을 갖는다.
- [0043] 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간 또는 동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0044] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 18세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 약 18세 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체는 약 6 내지 약 18세, 약 6 내지 약 12세, 또는 약 12 내지 약 18세이다. 일부 구현예에서,

대상체는 연령이 약 20세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 약 25세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 약 30세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 약 35세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 40세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 50세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 55세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 60세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 70세 초과이다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 75세 초과이다.

- [0045] 일부 구현예에서, 본 방법은 대상체에의 투여 전에 비베그론을 포함하는 약학 단위 용량 조성물을 파쇄하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 비베그론을 포함하는 파쇄된 약학 단위 용량을 경구 투여받는다.
- [0046] 일부 구현예에서, 대상체는 신장 장애를 앓거나 신장 장애를 앓을 위험이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 경증 신장 장애, 중등증 신장 장애, 또는 중증 신장 장애를 앓는다.
- [0047] 일부 구현예에서, 대상체는 사전 OAB 치료를 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 사전 OAB 치료를 받지 않았다.
- [0048] 일부 구현예에서, 대상체는 신장 장애를 앓으며, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받는다.
- [0049] 일부 구현예에서, 비베그론은 예를 들어 본 출원에서 언급된 임의의 것을 포함하여, 제2 약학 제제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 비베그론은 제2 약학 제제와 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 비베그론은 제2 약학 제제와 함께 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 비베그론은 제2 약학 제제 전 및/또는 후에 투여된다. 아래 기재된 구현예는 그러한 순차적인 투여를 포함한다.
- [0050] 일부 구현예에서, 대상체는, CYP, 즉 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4의 기질인 약물과 함께, CYP3A 저해제와 같은 시토크롬 P450 저해제를 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0051] 일부 구현예에서, 대상체는 P-당단백질 저해제를 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0053] *CYP3A/P-당단백질 저해제는, 이에 제한되지는 않지만, 아미오다론, 카르베딜올, 클라리트로마이신, 드론다론, 이타코나졸, 라파티닙, 로피나비르 및 리토나비르, 프로파페논, 퀴니딘, 라놀라진, 리토나비르, 사퀴나비르 및 리토나비르, 텔라프레비르, 티프라나비르 및 리토나비르, 베라파밀, 커큐민, 시클로스포린 A, 엘트롬보콕, 아타자나비르 및 리토나비르, 클라리트로마이신, 시클로스포린, 에리트로마이신, 젬피브로질, 로피나비르 및 리토나비르, 리팜핀(예를 들어, 단일 용량), 시메프레비르, p-아미노히푸르산(PAH)(b), 프로베네시드, 테리플루노미드, 시메티딘, 돌루테그라비르, 이사부코나졸, 라놀라진, 트리메토프림, 및 반데타닙을 포함한다.
- [0054] 일부 구현예에서, 대상체는 무스카린 수용체 길항제를 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0055] 무스카린 수용체 길항제는, 이에 제한되지는 않지만, 스코폴라민, 아트로핀, 히드록시진, 이프라트로피움, 트로피카미드, 피렌제핀, 디펜히드라민, 독실아민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오트로피움, 시클로펜톨레이트, 아트로핀 메토니트레이트, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테도민, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로시클리딘, 및 아클리디늄 브로마이드를 포함한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그린을 투여받고, 무스카린 수용체 길항제를 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0057] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그린을 투여받고, CYP3A 저해제를 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0058] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그린을 투여받고, P-당단백질 저해제를 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0059] 일부 구현예에서, 대상체는 베타 차단제를 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0060] 일부 구현예에서, 대상체는 암로디핀을 병용하여 수령, 섭취하거나, 다르게는 이에 노출된다.
- [0061] 일부 구현예에서, 비베그론은 식사와 함께, 식사 후 60 분 내에, 또는 식사 후 2시간 내에 투여된다.
- [0062] 일부 구현예에서, 비베그론은 식사 없이 또는 식사 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 비베그론은 식사하기 2 시간 더 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 비베그론은 대상체의 식사 여부에 관계 없이 투여된다.
- [0063] 일부 구현예에서, 비베그론은 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 비베그론은 1일 1회

투여된다.

- [0064] 비베그론을 복용한 대상체의 경우 혈압(BP)과 심박수(HR)에 있어서 기저선으로부터의 변화는 위약(placebo)을 복용한 대상체와 실질적으로 다르지 않다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐 기저선으로부터 수축기 혈압(SBP)의 평균 최대 변화를 경험하고, 그 평균 최대 변화는 위약을 복용한 대상체의 변화보다 2.0 mm/Hg 미만, 1.9 mm/Hg 미만, 1.8 mm/Hg 미만, 1.7 mm/Hg 미만, 1.6 mm/Hg 미만, 1.5 mm/Hg 미만, 1.4 mm/Hg 미만, 1.3 mm/Hg 미만, 1.2 mm/Hg 미만, 1.1 mm/Hg 미만, 1.0 mm/Hg 미만, 0.9 mm/Hg 미만, 0.8 mm/Hg 미만, 0.7 mm/Hg 미만, 0.6 mm/Hg 미만, 또는 0.5 mm/Hg 미만이다.
- [0065] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 2 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0066] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 2 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0067] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 2 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0068] 일부 구현예에서, 대상체는 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 기저선으로부터의 확장기 혈압(DBP)의 평균 최대 변화를 경험하고, 평균 최대 변화는 위약을 복용한 대상체의 변화보다 2.0 mm/Hg 미만, 1.9 mm/Hg 미만, 1.8 mm/Hg 미만, 1.7 mm/Hg 미만, 1.6 mm/Hg 미만, 1.5 mm/Hg 미만, 1.4 mm/Hg 미만, 1.3 mm/Hg 미만, 1.2 mm/Hg 미만, 1.1 mm/Hg 미만, 1.0 mm/Hg 미만, 0.9 mm/Hg 미만, 0.8 mm/Hg 미만, 0.7 mm/Hg 미만, 0.6 mm/Hg 미만, 또는 0.5 mm/Hg 미만이다.
- [0069] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 2 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0070] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 2 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0071] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 2 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0072] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 1회 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험하고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0073] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 1회 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험하고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 위약을 복용한 대상체보다 1 mm/Hg 미만의

기저선으로부터 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.

- [0074] 일부 구현예에서, 대상체는 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 10 mm/Hg 미만, 9.5 mm/Hg 미만, 9 mm/Hg 미만, 8.5 mm/Hg 미만, 8 mm/Hg 미만, 7.5 mm/Hg 미만, 7 mm/Hg 미만, 6.5 mm/Hg 미만, 6 mm/Hg 미만, 5.5 mm/Hg 미만 또는 5 mm/Hg 미만의, 기저선으로부터의 수축기 혈압(SBP)의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 10 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0076] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 10 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0077] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 10 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0078] 일부 구현예에서, 대상체는 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 7 mm/Hg 미만, 6.5 mm/Hg 미만, 6 mm/Hg 미만, 5.5 mm/Hg 미만, 5 mm/Hg 미만, 4.5 mm/Hg 미만, 4 mm/Hg 미만, 3.5 mm/Hg 미만, 3 mm/Hg 미만, 2.5 mm/Hg 미만, 또는 2 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 확장기 혈압(DBP)의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0079] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 7 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0080] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 1회 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 24시간 당 배뇨의 평균 횟수에 있어서 기저선으로부터의 변화를 경험하고, 여기서 변화는 위약을 복용한 대상체보다 크다. 위약과의 차이는 약 -0.4 내지 약 -1.5, 예를 들어, 약 -0.4, -0.5, -0.6, -0.7, -0.8, -0.9, -1.0, -1.1, -1.2, -1.3, -1.4, 또는 -1.5, 또는 상기 값의 임의의 두 값 사이의 범위이다.
- [0081] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 24시간 당 배뇨의 평균 횟수에 있어서, 약 -1.5 내지 약 -2.5, 예를 들어, 약 -1.5, -1.6, -1.7, -1.8, -1.9, -2.0, -2.1, -2.2, -2.3, -2.4, 또는 -2.5, 또는 상기 값의 임의의 두 값 사이의 범위인, 기저선으로부터의 변화를 경험한다.
- [0082] 일부 구현예에서, 대상체는 치료 전에 1일 당 평균 1회 이상의 절박성 요실금(UUI) 에피소드를 갖고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 UUI 에피소드의 평균 횟수에 있어서 기저선으로부터의 변화를 경험하며, 여기서 변화는 위약을 복용한 대상체보다 크다. 위약과의 차이는 약 -0.2 내지 약 -1.5, 예를 들어, 약 -0.2, -0.3, -0.4, -0.5, -0.6, -0.7, -0.8, -0.9, -1.0, -1.1, -1.2, -1.3, -1.4, 또는 -1.5, 또는 상기 값의 임의의 두 값 사이의 범위이다.
- [0083] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 UUI 에피소드의 평균 횟수에 있어서, 약 -1.3 내지 약 -2.5, 예를 들어, 약 -1.3, -1.4, -1.5, -1.6, -1.7, -1.8, -1.9, -2.0, -2.1, -2.2, -2.3, -2.4, 또는 -2.5, 또는 상기 값의 임의의 두 값 사이의 범위인, 기저선으로부터의 변화를 경험한다.
- [0084] 일부 구현예에서, 대상체는 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 배뇨 당 배뇨량(mL)에 있어서 변화를 경험하며, 여기서 변화는 위약을 복용한 대상체보다 크다. 위약과의 차이는 약 20 mL 내지 약 35 mL, 예를 들어, 약 20 mL, 21 mL, 22 mL, 23 mL, 24 mL, 25 mL, 26 mL, 27 mL, 28 mL, 29 mL, 30 mL, 31 mL, 32 mL, 33 mL, 34 mL, 또는 30 mL, 또는 상기 값의 임의의 두 값 사이의 범위이다.
- [0085] 일부 구현예에서, 대상체는 치료 전에 1일 당 평균 1회 이상의 절박성 요실금(UUI) 에피소드를 갖고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 매일의 UUI 에피소드의 평균 횟수에 있어서 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 또는 적어도 85%의 감소를 경험한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 대상체는 치료 전에 1일 당 평균 1회 이상의 절박성 에피소드를 갖고, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 매일의 절박성 에피소드의 평균 횟수에 있어서 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 또는 적어도 75%의 감소를 경험한다.
- [0087] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이며, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 10 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.

어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 7 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다.

- [0088] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이며, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 7 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0089] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 45세 초과이며, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 1회 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 7 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화, 및 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 10 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0090] 일부 구현예에서, 대상체는 연령이 65세 초과이며, 1일 당 약 75 mg의 비베그론을 1회 투여받고, 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 7 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 DBP의 평균 최대 변화, 및 치료 기간(예를 들어, 8주 또는 12주)에 걸쳐서 10 mm/Hg 미만의 기저선으로부터의 SBP의 평균 최대 변화를 경험한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 비베그론은 약 4주의 작용 개시기간(onset of action)을 갖는다. 일부 구현예에서, 비베그론은 약 3주의 작용 작용 개시기간을 갖는다. 일부 구현예에서, 비베그론은 약 2주의 작용 개시기간을 갖는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "작용 개시기간"은 투여에 따른 약물의 효과가 현저하게 되는 데 걸리는 기간을 지칭한다.
- [0092] 약학 단위 용량 조성물
- [0093] 본 개시 내용은 본 명세서에 개시된 비베그론의 투약량을 포함하는 약학 단위 용량 조성물을 제공하며, 여기서 단위 투약 조성물은 경구 투여에 적합하다. 경구 제형은, 예를 들어 액체 제형, 정제, 캡슐 및 젤캡과 같은 형태를 포함하는 것으로 당업자에 의해 인식된다. 일부 구현예에서, 단위 용량 조성물은 고체 투약 형태, 예컨대 정제 및 캡슐이다. 일부 구현예에서, 단위 용량 조성물은 정제이다.
- [0094] 약학적으로 허용가능한 부형제는 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 전분, 탄산칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 콜로이드성 이산화규소, 만니톨, 크로스카멜로스 나트륨, 히드록시프로필 셀룰로스와 같이 일반적으로 안전한 것으로 인식된 부형제이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 약학 단위 용량 조성물은 희석제, 붕괴제, 결합제, 및 윤활제를 포함한다. 일반적으로, 본 명세서에 그 전체가 참고로 포함된, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000)]을 참조한다.
- [0095] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 약학 단위 용량 조성물은 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 히드록시프로필 셀룰로스, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0096] 경구 투약 형태는 표준 약학 제조 기법에 의해 제조될 수 있다. 그러한 기법은, 예를 들어 습식 과립화, 습식 밀링, 유동층 건조, 건식 밀링, 윤활, 정제화, 및 수성 필름 코팅을 포함한다.
- [0097] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 약 50 mg 내지 약 100 mg의 비베그론을 포함한다.
- [0098] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 약 55 mg 내지 약 100 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 65 mg 내지 약 100 mg, 약 70 mg 내지 약 100 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 85 mg 내지 약 100 mg, 약 90 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 95 mg 내지 약 100 mg의 비베그론을 포함한다.
- [0099] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 약 50 mg 내지 약 95 mg, 약 50 mg 내지 약 90 mg, 약 50 mg 내지 약 85 mg, 약 50 mg 내지 약 80 mg, 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 50 mg 내지 약 70 mg, 약 50 mg 내지 약 65 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 55 mg의 비베그론을 포함한다.
- [0100] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 약 60 mg 내지 약 90 mg, 약 65 mg 내지 약 85 mg, 또는 약 70 mg 내지 약 80 mg의 비베그론을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 60 mg 내지 90 mg, 65 mg 내지 85 mg, 또는 70 mg 내지 80 mg의 비베그론을 포함한다.
- [0101] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 또는 약 95 mg의 비베그론을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 약 75 mg의 비베그론을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 75 mg의 비베그론을 포함한다.
- [0102] 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 파쇄될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 약학 단위 용량 조성물은 경구 투여 전에 파쇄된다.
- [0103] 시험관 분석

- [0104] 비베그론을 몇몇 시험관 내 분석에서 시험하여, 인간 β_3 -AR에서 이의 작용제 성능, 기타 다른 인간 β -AR 하위 유형에 비한 이의 선택성, 및 기타 다른 화학종 유래의 β_3 -AR에서 이의 성능을 결정하였다.
- [0105] 비베그론 활성은, 인간 β_3 -AR을 안정적으로 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 내에서 세포 아데닐산 고리화효소 활성에서의 증가를 측정하는 기능 분석으로 측정되었다. 알려진 전체 작용제(이소프로테레놀)에 비한 활성화 정도는 화합물 EC_{50} 과 함께 측정되었다.
- [0106] 비베그론은 β_3 -AR의 강력하고 선택적인 작용제로, 1.1 nM의 EC_{50} 및 이소프로테레놀에 비해 84% 활성화를 갖는다. 작은 혈청 시프트(shift)가 40% 인간 혈청($EC_{50} = 1.7$ nM, 102% 활성화) 존재 하에서 관찰되며, 이는 이 화합물의 낮은 혈청 단백질 결합(인간에서 49% 미결합)에 상응한다.
- [0107] 추가적으로, β_1 -AR 및 β_2 -AR 하위유형에 대한 β_3 -AR에 대한 비베그론의 선택성은, β_1 -AR 또는 β_2 -AR 중 어느 하나를 발현하는 CHO 세포에서 시험함으로써 결정되었다. 비베그론은 β_1 -AR 및 β_2 -AR 대 β_3 -AR에 대해 매우 선택적이며, 세포 기반 시험관 내 기능 분석에서 β_1 -AR 또는 β_2 -AR보다 β_3 -AR의 활성화에 대하여 9000배 초과 의 선택성을 보인다.
- [0108] 비베그론의 IC_{50} 은 제조합 β_1 , β_2 또는 β_3 -AR을 발현하는 세포들로부터 제조된 막을 사용하여 표준 경쟁 결합 분석에서 결정되었다. 비베그론은 필터 결합 분석에서 비특이적 β -AR 방사능표지된 길항제 ^{125} I-CYP의 경쟁에 대해 β_3 -AR $IC_{50} = 193$ nM(86 ng/mL)이었다. 인간 β_3 -AR에서 비베그론의 강력한 시험관 내 작용제 활성화에 비해 결합 친화도의 상대적인 결여는, 둘 모두 길항제 결합 분석에 의해 측정될 것인 커플링되지 않은 수용체 대 커플링된 수용체에 대해 경쟁하는 화합물의 상대적 능력에 관련된다. 추가적으로, 화합물은 결합 경쟁 분석에서 입증되는 바와 같이 β_1 -AR 또는 β_2 -AR 중 어느 하나에 결합하지 않으며, 이는 이 화합물이 이들 수용체에서 작용제 또는 길항제 중 어느 하나도 아님을 확인시켜준다.
- [0109] 흡수, 분포, 대사 및 분비
- [0110] 비베그론은 건강한 지원자에서 경구 투여한지 대략 1 내지 3 시간 후에 최대 혈장 농도(C_{max})에 도달된다. 평균 C_{max} 및 AUC는 400 mg 이하에서 용량-비례 방식보다 더 크게 증가한다. 정상 상태 농도는 비베그론의 매일 1회 투약으로 7일 내에 달성되었다. 정상 상태 AUC 기하 평균 누적 비는 청년 남성 대상체에서 약 2였고, 노년 대상체(남성 및 여성)에서 약 2.8이었다. 청년 일본인 남성 대상체에서 비베그론 노출은 비-일본인 청년 남성 대상체에서의 노출에 비해 단일-용량 투여 후 약간 증가되었다(2배 미만).
- [0111] 건강한 중년 및 노년 여성에서 식품과 함께 150 mg 비베그론의 다중 경구 용량의 투여는, 금식 상태에서의 동일 용량에 비해, 제1일에 약 42% 및 59%, 및 제14일에 약 20% 및 43%의 평균 AUC_{0-24} 및 C_{max} 값을 초래하였다.
- [0112] 간 부전을 갖는 환자에서 비베그론의 약동력학을 연구하기 위한 2-부분(two-part), 오픈-라벨, 단일-용량 연구에서, 비베그론에 대한 부피의 겉보기 부피(V_d/F)는 대략 9120 L이었다. 비베그론은 인간 혈장 단백질에 결합된다(대략 49%).
- [0113] 비베그론은 뇨 배출, 담즙 배출 및 간 대사를 포함한 다양한 경로에 의해 제거된다. CYP3A4는 시험관 내 대사를 담당하는 주요한 CYP지만, 대사는 비베그론의 제거에서 단지 작은 역할만을 하는 것으로 보인다. 건강한 대상체에서의 물질 균형 연구에서, 회복된 용량의 대다수는 변화되지 않은 비베그론으로서 제거되었다. 배설물에서 방사능의 평균 총 회수(recovery)는 79%였으며, 대변 및 소변 각각에서 대략 59% 및 20%의 용량이 회수되었다.
- [0114] 비베그론 용량의 대부분은 변화되지 않은 부모 약물로서 제거된 것으로 나타났다. 7가지의 소량 대사산물이 소변 및 대변에서 검출되었으며, 이들 중 6가지(M1, M3, M4, M6, M11, 및 M17)는 산화성 대사산물이었다(도 2 참조). 대사산물 M7은 비베그론의 O-글루쿠로니드 접합체이다. 혈장에서 [^{14} C]비베그론 유래 방사성 농도는 0.3 μ M의 평균 C_{max} 및 2.5 hr의 T_{max} 를 가졌다. 2 및 4시간에서 혈장 샘플의 방사성 프로파일은, 혈장 방사성의 각각 약 78% 및 약 73%가 변화되지 않은 비베그론에 의해 차지되며, O-글루쿠로니드(M7)가 주요 순환 대사산물(총 순환 약물-관련 재료의 약 12 내지 14%)인 것으로 나타났다. 두 개의 추가의 소량 산화성 대사산물 M4(4 내지 6%) 및 M17(6 내지 7%)이 또한 인간 혈장에서 검출되었다. 투약 후 4시간이 넘는 기타 다른 시점에서 혈장 샘플에서

의 방사성은 프로파일링되기에는 너무 낮았다. 혈장에서 순환 대사산물의 축적능은, 반감기의 추정을 가능하게 하는 이후의 시점으로부터의 불충분한 데이터로 인해, 추정되지 않았다.

- [0115] 비베그론은 청년 및 노년의 대상체에서 59 내지 94시간의 최종 $t_{1/2}$ 을 갖는다. 정상 상태에서, 노년 대상체(남성 및 여성)에서의 평균 신장 청소율(CLR)은 127 mL/분에서 약간 적은 한편, 청년 남성에서 CLR은 모든 용량 수준에 걸쳐서 150 내지 187 mL/min의 범위였다. 용량의 증가에 따라 정상 상태($fe_{0-24hr,ss}$)에서 분비되는 용량의 분획은 증가 경향이 있었으며, 이는 용량이 증가됨에 따른 생체이용률에서의 증가를 반영한다. $fe_{0-24hr,ss}$ 는 청년 남성 및 노년에서 유사하였으며, 청년 남성에서 100 및 150 mg에서 약 14%였고, 노년 대상체에서 100 mg에서 약 17%였다. 청년 일본인 대상체에서 평균 fe_{0-24hr} 및 CL_R 은 비-일본인 대상체에서 관찰된 것과 유사하였다.

도면의 간단한 설명

- [0116] 도 1은, 특수 개체군에서 추정된 바와 같은, 비베그론 100 mg 및 75 mg을 이용한 노출의 중첩 밀도 그래프를 나타낸다.
- 도 2는 비베그론의 대사산물의 화학 구조를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0117] 실시예
- [0118] 실시예 1
- [0119] **비베그론 정제 제형**
- [0120] 비베그론 정제(50 mg, 75 mg, 및 100 mg)의 조성을 표 1에 나타낸다.

표 1

비베그론 정제 조성

성분	작용	단위 강도		
		50 mg	75 mg	100 mg
코어 정제		mg/ 정제	mg/정제	mg/정제
MK4618	활성제	50.00	75.00	100.0
만니톨	희석제	20.75	31.125	41.50
미세결정성 셀룰로스	희석제	20.75	31.125	41.50
크로스카멜로스 나트륨	붕괴제	3.000	4.500	6.000
히드록시프로필 셀룰로스	결합제	4.500	6.75	9.000
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1.000	1.500	2.000
정제수 ¹	용매	(35.00-45.00)	(52.5-67.5)	(70.00-90.00)
총 코어 중량		100.0	150.0	200.00
필름 코팅 현탁액				
정제수 ¹	용매	(45.00)	(67.50)	(90.00)
OPADRY II Green (39K110004)	착색제	5.000	7.500	10.00
총계		105.0	157.5	210.0

1- 가공 동안 제거됨

[0121]

[0122]

실시예 2

[0123]

약동력학적 데이터

[0124]

2.1 단일-용량 약동력학

[0125]

비베그론의 단일-용량 약동력학을 2개의 이중-맹검, 랜덤화, 위약 대조군의, 단일 상승 경구 용량 제1상 연구에서 검토하였다. 모든 대상체는 건강한 성인이었다. 결과의 요약을 표 2에 제시한다. 2 내지 600 mg 범위의 단일 경구 비베그론 투약 후, 평균 t_{max}는 투약 후 0.8 내지 3시간 사이에 발생되었다. 최종 제거 t_{1/2}는 건강한 청년 남성 대상체에서 10 내지 600 mg으로부터의 모든 용량에 대해 평균 43 내지 75시간이었다. 전신 노출은 600 mg 이하까지 용량에 비례하는 것보다 더 컸다.

[0126]

일본인 청년 남성에서 비베그론 노출은 비-일본인 청년 남성에서의 노출에 비해 약간 증가되었다. 비베그론 AUC_{0-inf}에 대한 기하 평균 비(GMRs; 일본인/비-일본인) 및 상응하는 90% CI는 10 mg에서 1.75(1.38, 2.23)로부터, 300 mg에서 1.17(0.99, 1.40)로 용량 증가에 따라 감소되었다. GMR(일본인/비-일본인) 및 비베그론 C_{max}에 대한 90% CI는 용량에 의해 영향받는 것으로 보이지 않았으며, 모든 용량에 걸쳐 1.75(1.35, 2.26)로 풀링되었다(pooled). 일본인 대상체에서 중앙 T_{max} 값(1 내지 3시간) 및 조화 평균 겉보기 종점 t_{1/2} 추정치(58 내지 71시간)는 비-일본인 대상체에서의 값과 유사하였다. 비-일본인 대상체에 유사하게, 일본인 대상체에서 AUC₀₋

inf 및 Cmax는 300 mg 이하까지는 용량 비례 방식보다 더 큰 증가를 보였다.

[0127]

비-일본인 노년의 남성 및 여성 대상체에서 50 mg 비베그론의 단일-용량 약동력학을 또한 표 2에 제시한다. 노년의 남성 및 여성 대상체에서, 50 mg 비베그론의 투여 후 평균 AUC_{0-inf} 및 Cmax는, 청년 남성에서 50 mg 후 반응하는 값에 비하여 각각 약 70% 및 60% 더 높았다. Tmax는 청년 남성(중앙값 Tmax = 1.0 hr)에서 관찰된 것과 유사한 한편, 길보기 중점 t_{1/2}은 청년에 비해 노년에서 약간 더 길었다(조화 평균 t_{1/2} = 92 대 52 hr). 노년 여성에서 비베그론 노출은 노년 남성에서보다 다소 더 높았다.

표 2

선택된 단일 용량 혈장 비베그론 약동력학 파라미터의 요약

용량 (mg) ^a	N	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^b (hr)	t _{1/2} ^c (hr)
2	3 ^d	-- ^e	0.80 ± 0.33	0.28 ± 0.02	3.0 (1.0-3.0) ^c	-- ^e
5	6	-- ^e	8.31 ± 4.80	0.79 ± 0.30	1.0 (0.5-6.0)	-- ^e
10	6	70.7 ± 34.9	30.0 ± 12.6	4.76 ± 4.58	2.5 (1.0-6.0)	43.2 ± 13.0
10 (일본인)	6	98.7 ± 27.3	31.0 ± 9.33	3.34 ± 1.97	1.0 (1.0-4.0)	57.6 ± 39.0
20	6	121 ± 48.9	40.0 ± 21.1	5.25 ± 4.25	0.8 (0.5-6.0)	64.2 ± 12.6
50	6	551 ± 262	219 ± 123	31.7 ± 35.0	2.0 (0.5-6.0)	52.0 ± 7.8
50 (일본인)	6	885 ± 241	385 ± 136	62.2 ± 20.4	3.0 (0.5-3.0)	64.4 ± 8.7
50 (노년 남성 및 여성)	12	951 ± 300	314 ± 119	50.2 ± 23.6	1.0 (0.5-3.0)	92.1 ± 15.9
100	6	1890 ± 698	845 ± 401	142 ± 108	2.0 (1.0-4.0)	72.8 ± 10.8
100 (일본인)	6	1770 ± 418	920 ± 300	190 ± 123	2.5 (0.5-4.0)	57.6 ± 12.0
150	6	2270 ± 911	1050 ± 551	195 ± 185	1.0 (1.0-6.0)	60.5 ± 10.5
200	18	3630 ± 1110	1740 ± 748	274 ± 138	1.0 (1.0-4.0)	75.3 ± 9.1
200 (일본인)	6	5200 ± 791	3090 ± 569	516 ± 200	2.0 (0.5-4.0)	58.4 ± 9.0
300	6	7380 ± 1410	4427 ± 996	618 ± 231	2.5 (2.0-3.0)	63.4 ± 3.0
300 (일본인)	6	6270 ± 1570	4050 ± 1240	733 ± 210	2.0 (1.0-4.0)	59.7 ± 9.2
450	6	9157 ± 1850	5510 ± 1440	645 ± 165	3.0 (0.5-6.0)	60.0 ± 9.4
600	5	15500 ± 3450	10900 ± 2770	1330 ± 529	3.0 (2.0-6.0)	60.5 ± 5.2

물에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터 (비베그론의 분자량 = 444.5)

a. 달리 표시되지 않는 한 건강한 청년 남성에게 투약됨

b. 중앙값(최소-최대)

c. 조화 평균 ± 슈도 SD

d. 6명의 대상체 중 3명만이 2 mg 용량에서 정량 한계를 넘는 임의의 농도를 가졌다. C_{max}, T_{max} 및 AUC₀₋₂₄에 대한 요약 통계는 이들 대상체로부터의 데이터만을 기준으로 한다.

e. 샘플링 기간은 2 및 5 mg의 경우 너무 짧아서, 겉보기 중점 t_{1/2} 및 AUC_{0-inf}의 정확한 결정을 불가능하게 하였다.

[0128]

[0129]

2.2 다중-용량 약동력학

[0130]

비베그론의 다중-용량 약동력학을, 건강한, 비-일본인 청년 남성 대상체, 중년 남성 및 여성 대상체, 및 노년 남성 및 여성 대상체에서, 그리고 건강한 일본인 청년 남성 대상체, 및 노년 남성 및 여성 대상체에서, 두 랜덤 화 이중-맹검, 위약 대조군의 다중 용량 상승 제1상 시험으로 연구하였다. 비-일본인 대상체는 7 내지 28일 동

안 25 내지 400 mg 범위의 다중 용량을 수령한 한편, 일본인 대상체는 14일 동안 50 내지 200 mg의 다중 용량을 수령하였다. 14일의 투약 후 약동력학 결과를 표 3에 요약한다.

- [0131] 평균적으로, 연령에 관계없이, 여성은 남성에 비해 50% 더 높은 노출(AUC)을 갖는 경향이 있다. 노년 대상체에서 100 mg의 비베그론의 QD 용량 후에 정상 상태 AUC 및 C_{max} 값은 청년 남성에 비교해 각각 약 1.7배 및 1.3배 더 높았다.
- [0132] GM C_{max} 및 AUC 누적비는 일본인 대상체의 경우 200 mg 용량 수준에서 1.78 및 1.84였다. 평균적으로, 일본인 청년 남성 대상체에서 정상 상태 노출은 청년 남성 비-일본인 대상체에서보다 약 30% 더 높았으며; 노출에서의 차이는 통계적으로 유의하였다. GMR(일본인/비-일본인) 및 용량에 걸쳐 풀링된 비베그론 AUC 및 C_{max}의 상응하는 90% CI는 각각 1.27(1.09, 1.48) 및 1.33(1.06, 1.67)이었다.
- [0133] 평균적으로, 노년 남성 및 여성 일본인 대상체에서 제14일에 정상 상태 노출은 노년 남성 및 여성 비-일본인 대상체에서보다 35% 더 높았으며; 노출에서의 차이는 통계적으로 유의하였다. 제14일 GMR(일본인/비-일본인) 및 노년의 패널에 대해 비베그론 AUC₀₋₂₄ 및 C_{max}의 상응하는 90% CI는 각각 1.35(1.09, 1.68) 및 1.82(1.32, 2.51)였다.

표 3

선택된 다중 용량 혈장 비베그론 약동력학 파라미터의 요약

용량 (mg) ^a	N	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	T _{max} ^b (hr)	t _{1/2} ^c (hr)
25	6	164 ± 25.9	15.6 ± 6.93	5.07 ± 0.711	1.0 (0.5-2.0)	94.0 ± 9.60
50	6	507 ± 176	41.5 ± 12.3	15.2 ± 5.07	2.5 (0.5-6.0)	77.2 ± 8.9
50 (일본인)	5	613 ± 296	56.9 ± 34.2	16.5 ± 6.05	3.0 (0.5-3.0)	69.4 ± 6.6
100	6	1280 ± 529	169 ± 80.9	31.9 ± 11.5	1.0 (0.5-4.0)	79.7 ± 11.5
100 (일본인)	6	1710 ± 542	180 ± 111	41.0 ± 11.0	2.0 (2.0-4.0)	56.8 ± 19.2
100 (노년 남성 및 여성)	12	2230 ± 671	224 ± 92.0	54.2 ± 15.3	1.0 (0.5-6.0)	88.4 ± 10.7
100 (노년 일본인)	12	2920 ± 693	393 ± 165	57.3 ± 12.2	1.5 (0.5-4.0)	75.1 ± 3.9
150	6	2285 ± 1140	305 ± 215	54.2 ± 16.6	1.5 (0.5-4.0)	79.2 ± 9.2
150 (중년 남성)	9	2170 ± 452	293 ± 67.1	46.2 ± 8.50	1.0 (0.5-3.0)	72.7 ± 16.1 ^d
150 (중년 여성)	9	3180 ± 925	246 ± 139	62.7 ± 12.4	2.0 (1.0-4.0)	83.1 ± 17.2
200	6	3200 ± 1120	313 ± 168	61.8 ± 12.4	2.0 (1.0-3.0)	64.7 ± 6.5
200 (일본인)	6	4370 ± 618	631 ± 154	62.2 ± 9.07	1.0 (0.5-6.0)	59.5 ± 1.9
300	18	6980 ± 1040	733 ± 164	128 ± 23.6	2.0 (2.0-3.0)	61.7 ± 7.3
400	6	10500 ± 2140	1400 ± 257	189 ± 54.7	1.5 (1.0-3.0)	58.9 ± 5.9

물에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)

a. 달리 표시되지 않는 한 건강한 청년 남성에게 투약됨

b. 중앙값(최소-최대)

c. 조화 평균 ± 슈도 SD

d. 28일의 투약 후 결정된 t_{1/2}

[0134]

[0135]

2.3 생체이용률 및 생물학적 동등성

[0136]

7개의 제1상 연구 및 하나의 제2b상 연구는 정제 제형을 사용한 한편, 5개의 제1상 연구는 비베그론의 캡슐 제형을 사용하여 수행하였다. 18세 내지 45세 연령의 건강한 남성 대상체에서 오픈-라벨 랜덤화된, 2-기간, 교차 PK 연구로 비베그론의 캡슐(1×150 mg 캡슐) 및 정제(3×50 mg 정제) 제형의 단일-용량 약동력학을 비교하였다.

[0137]

정제 제형은 표 4에서 입증된 바와 같이 캡슐 제형과 비슷한 노출을 제공하였다. T_{max} 및 겉보기 종점 t_{1/2} 또한 두 제형들 간에 유사하였다.

표 4

건강한 남성 대상체에서 150 mg 비베그론의 약동력학에 대한 제형의 효과의 요약

약동력학 파라미터	기하 최소 자승 평균 (95% CI)		GMR	90% CI
	캡슐 ^a	정제 ^b		
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	2840 (2512, 3220)	2660 (2350, 3010)	0.94	(0.87, 1.00)
C _{max} (ng/mL)	237 (190, 295)	213 (172, 264)	0.90	(0.75, 1.08)

물에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)

GMR = 정제 대 캡슐의 기하 최소 자승 평균 비

a. 1×150 mg 비베그론 캡슐

b. 3×50 mg 비베그론 정제

[0138]

[0139]

오픈-라벨, 단일-용량, 랜덤화, 2-기간, 2-치료, 2-순서, 교차 제1상 연구로 약간 상이한 조성을 갖는 두 유형의 정제, 즉 수성 정제(시험) 및 비수성 정제(참조)의 상대적인 생물학적 동등성을 평가하였다.

표 5

건강한 남성 및 여성 대상체에서 50 mg의 비베그론의 약동력학에 대한 제형의 효과의 요약

약동력학 파라미터	기하 최소 자승 평균 (95% CI)		GMR (%)	90% CI
	참조 정제 ^a	시험 정제 ^b		
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	671 (529, 853)	671 (547, 827)	100.2	(91.6, 109.5.)
C _{max} (ng/mL)	38.0 (27.8, 52.1)	41.0 (30.0, 56.1)	107.7	(87.4, 132.7)

물에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)

GMR = 제3상 정제 대 제2상 정제의 기하 최소 자승 평균 비

a. 비수성 정제(PMF1)

b. 수성(PMFII)

[0140]

[0141]

2.4 경구 흡수에 대한 식품의 효과

[0142]

비베그론 50 mg의 단일-용량 약동력학에 대한 식품의 효과를 건강한 비-일본인 및 일본인 청년 남성에서 두 개의 랜덤화된, 이중-맹검, 위약 대조군의, 단일 용량 상승 제1상 시험으로 평가한 한편, 중년 여성에서 비베그론 150 mg의 다중 용량 약동력학에 대한 식품의 효과는 랜덤화된, 이중-맹검, 위약-제어된, 다중 용량 상승 제1상 시험으로 평가하였다. 약동력학 결과의 요약을 표 6에 열거한다.

[0143]

비-일본인 청년 남성에서 고지방 식사와 함께 50 mg의 비베그론의 투여는, 금식 상태에서의 투여에 비해, AUC_{0-inf} 및 C_{max} 각각에서 46% 및 67% 감소, 및 T_{max}에서 약 1시간의 지연을 초래하였다. 일본인 청년 남성에게 표준 일본식 조식과 함께 50 mg 비베그론의 투여는 AUC_{0-inf} 및 C_{max} 각각에서 37% 및 52% 감소를 초래하였으며, 이는 고지방 식사와 함께 동일 용량 투여된 비-일본인 남성 대상체에서의 결과와 대략 유사하였다.

[0144]

건강한 중년 여성에서 식사와 함께 150 mg 비베그론의 다중 경구 용량의 투여는, 금식 상태에서 동일 용량에 비해, 제14일에 평균 AUC_{0-24hr} 및 C_{max}에서 각각 20% 및 47%의 감소를 초래하였다. 정상 상태 T_{max}는 금식 상태에 비해 금식 상태에서 지연되었다(6.0 대 2.0시간).

표 6

급식 및 금식 상태에서 건강한 일본인 및 비-일본인인 청년 남성 대상체, 및 건강한 비-일본인인 중년 여성 대상체에서 단일 및 다중 용량 투여 후 비베그론 약동력학 파라미터에 대한 식품 효과의 요약

청년 남성에서 단일 용량(mg)		약동력학 파라미터 ^a				
		N	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^b (hr)
50 (비-일본인, 급식)	6		316 ± 127	90.7 ± 22.9	7.6 ± 2.27	3.0 (2.0 - 6.0)
50 (비-일본인, 금식)	6		551 ± 262	219 ± 123	31.7 ± 35.0	2.0 (0.5-6.0)
50 (일본인, 급식)	6		605 ± 222	226 ± 112	36.2 ± 33.3	1.5 (0.5-3.0)
50 (일본인, 금식)	5		885 ± 241	385 ± 136	62.2 ± 20.4	3.0 (0.5-3.0)

비-일본인 중년 여성 에서 다중 용량(mg)		약동력학 파라미터 ^{a,c}				
		N	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	T _{max} ^b (hr)
150 (급식)	6		2540 ± 334	185 ± 32.3	65.3 ± 7.87	6.0 (3.0 - 6.0)
150 (금식)	9		3180 ± 925	346 ± 139	62.7 ± 12.4	2.0 (1.0 - 4.0)

물에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)

a. 기하 평균(CV%)

b. 중앙값(최소-최대)

[0145]

[0146]

2.5 목표 질환 개체군에서의 약동력학

[0147]

OAB를 갖는 환자에서 랜덤화된, 이중-맹검, 위약 대조군 및 활성제 대조군, 평행-군 2부분 제2b상 연구는 희박한 비베그론 최저(trough) 농도(Ctrough)만을 측정하였으며; 비베그론 50 mg 및 100 mg QD의 평균(± SD) Ctrough은 각각 27.4(± 18.3) ng/mL 및 73.6(± 65.5) ng/mL이었다. 건강한 청년 남성에서 비베그론 50 mg의 평균(± SD) Ctrough는 15.2(± 5.07) ng/mL이었다. 비베그론 100 mg의 평균(± SD) Ctrough 값은 건강한 청년 남성에서의 31.9(± 11.5) 내지 건강한 노년에서의 54.2(± 15.3)의 범위였다.

[0148]

실시예 3

[0149]

특수 개체군에서의 약동력학

[0150]

3.1 연령의 효과

[0151]

비베그론 노출을 청년(18 내지 45세), 중년(46 내지 64세) 및 노년(65 내지 85세)의 남성 및 여성에서 평가하였다. 청년 남성에 비교시, 노출은 중년 남성에서 유사하였지만, 혈장 농도는 중년 및 청년 대상체에 비해 노년에서 더 높았다. 50 mg 단일 용량 후, 비베그론 AUC_{0-inf} 및 C_{max}는 청년 대상체에 비교하여 노년 대상체에서 각각 70% 및 60% 더 높았다. 제거 t_{1/2}는 랜덤화, 이중-맹검, 위약 대조군의, 단일 용량 상승 연구에서, 청년 대상체에서의 52 시간에 비해, 노년에서 92 시간으로 더 길었다. 정상 상태 비베그론 AUC_{0-24h} 및 C_{max} 값은, 랜덤화된 이중 맹검, 위약 대조군의 다중 용량 상승 연구에서 청년 남성과 비교시 노년에서 각각 약 1.7배 및 약 1.3배 더 컸다. 나아가, 정상 상태 AUC 기하 평균 누적 비는 청년에서 약 2였고, 노년에서 약 2.8이었다. 노년

일본인, AUC₀₋₂₄ 및 C_{max}는 노년의 비-일본인에 비교하여 각각 약 35% 내지 82% 증가하였다.

[0152] 3.2 성별의 효과

[0153] 100 mg 또는 150 mg 용량 후 정상 상태 비베그론 노출에 대한 성별의 효과를 랜덤화된, 이중 맹검, 위약 대조군의, 다중 용량 상승 연구로 평가하였다. 비베그론 혈장 농도는 청년 남성에 대해 비교된 경우 중년 남성에서 유사하였지만; 노출은 중년 남성에 비교시 중년 여성에서 약간 더 높았으며(중년 여성에서 약 1.5배 더 높은 정상 상태 AUC), 이는 또한 노년의 여성에서의 노출을 노년의 남성에 비교시에도 관찰되었다.

[0154] 3.3 신장 장애의 효과

[0155] 손상된 신장 기능을 갖는 24명의 환자(중증 8명, 중등증 8명, 및 경증 8명)에서 단일 용량 비베그론 100 mg의 약동력학을, 오픈-라벨, 단일-용량 PK 연구에서 8명의 건강한 대조군 대상체에 비교하였다. 약동력학 파라미터의 요약 및 다양한 정도의 신장 장애를 갖는 환자와 이들 매칭되는 건강한 대상체들간의 통계적 비교를 표 7에 제공한다.

[0156] 경증(eGFR이 60 이상 내지 90 mL/min/1.73 m² 미만), 중등증(eGFR이 30 이상 내지 60 mL/min/1.73 m² 미만), 및 중증(eGFR이 30 mL/min/1.73 m² 미만, 투석은 아님) 신장 장애를 갖는 환자들에서, 매칭된 건강한 대조군 대상체에 비해 비베그론 AUC_{0-inf}는 각각 49%, 106%, 및 83% 더 높았다. 경증, 중등증, 및 중증 신장 장애 환자에서, 매칭된 건강한 대조군 대상체에 비해 비베그론 C_{max}는 각각 96%, 68%, 및 42% 더 높았다. 요약하면, 신장 장애의 증가 정도는, C_{max}에서 관찰된 명확한 경향은 없이, 비베그론 AUC_{0-inf}에서의 증가와 연관되었다. 신장 기능 감소는 더 낮은 청소율과 연관되었다. 청소율과 신장 기능간의 관계는 선형 회귀분석을 사용하여 모델화하였다. 회귀분석으로부터의 기울기를 기준으로, CL/F는 eGFR에서의 1 mL/min/1.73 m² 증가 당 약 0.8% 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 선형 관계를 기준으로, 건강한 대상체에 비해, 경증, 중등증, 및 중증의 개체군에 대한 CL/F 비는 각각 0.81, 0.64, 및 0.50으로 예측되었다. AUC에 대한 상응하는 예측된 비는 1.24, 1.57, 및 2.00이었다. CL/F 및 크레아티닌 청소율간의 관계 모델링은 유사한 결과를 산출하였다. 48시간의 수집 기간에 걸쳐 신장 청소율(CLR) 및 소변 내에 배출된 용량의 분획(fe[소변]_{48hr})은 신장 장애의 증가 정도에 따라 감소되었다. 경증, 중등증 및 중증 신장 장애를 갖는 환자는, 매칭된 건강한 대조군 대상체에 비해, CLR을 각각 39%, 65%, 및 82% 감소시켰다. fe[소변]_{48hr}은 경증 신장 장애 환자(8.5%)와 매칭된 건강한 대조군 대상체(7.9%) 간에 비슷하였으며, 중등증 및 중증 신장 장애 환자에서 각각 5.5% 및 2.1%였다.

표 7

중증, 중등증 및 경증 신장 장애를 갖는 환자와 매칭된 건강한 대조군 대상체에서 비베그론 100 mg 약동력학 파라미터의 요약

기하 최소 자승 평균 (95% CI)					
약동력학 파라미터	N	중증 신장 장애	중등증 신장 장애	경증 신장 장애	매칭된 건강한 대조군 대상체
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	8	2820 (2200, 3610)	3170 (2500, 4030)	2290 (1800, 2920)	1540 (1180, 2010)
C _{max} (ng/mL)	8	152 (103, 225)	180 (123-262)	210 (144, 308)	107 (70.8, 162)
CL/F (L/hr)	8	35.5 (27.68, 45.53)	31.5 (24.80, 40.06)	43.6 (34.23, 55.61)	64.9 (49.87, 84.47)
T _{max} ^a (hr)	8	0.5 (0.5-4.0)	1.3 (0.5-3.0)	1.0 (0.5-3.0)	1.5 (0.5-4.0)
겉보기 종점 t _{1/2} ^b (hr)	8	131 (10.0)	108 (21.0)	96.2 (11.5)	98.8 (13.9)
CL _R ^b (L/hr)	8	1.9 (30.9)	3.6 (34.5)	6.3 (31.1) ^c	10.4 (20.2)
Fe[소변]48hr ^b (%)	8	2.1 (57.6)	5.5 (53.2)	8.5 (43.9) ^c	7.9 (43.0)
GMR (90% CI)					
비교	AUC _{0-inf}			C _{max}	CL/F
중증 신장 장애가 있는 환자/ 매칭된 건강한 대조군 대상체	1.83 (1.36, 2.46)			1.42 (0.89, 2.27)	0.55 (0.41, 0.74)
중등증 신장 장애가 있는 환자/ 매칭된 건강한 대조군 대상체	2.06 (1.55, 2.74)			1.68 (1.07, 2.63)	0.49 (0.36, 0.65)
경증 신장 장애가 있는 환자/ 매칭된 건강한 대조군 대상체	1.49 (1.11, 2.00)			1.96 (1.23, 3.13)	0.67 (0.50, 0.90)

물에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)
 CI = 신뢰 구간; GMR = 치료 개체군들간의 기하 최소 자승 평균 비
 a. 중앙값(최소-최대)
 b. 기하 평균(기하 변이 계수 퍼센트)

[0157]

[0158]

3.4 간손상의 영향

[0159]

비베그론 100 mg의 단일 용량의 약동력학을 중등증의 간 손상(7 내지 9의 차일드-푸(Child-Pugh) 점수)을 갖는 8명의 환자 및 연령, 성별 및 BMI에 대해 매칭된 8명의 건강한 대상체에서 2-부분, 오픈-라벨, 단일-용량 제1상 연구로 평가하였다. 비베그론 약동력학 파라미터의 통계 비교는 표 8에 제시한다. 중등증의 간 손상된 환자 및 건강한 대조군 대상체에 대한 AUC_{0-inf} 및 C_{max} GMRs(90% CI)은 각각, 1.27(0.96, 1.67) 및 1.35(0.88, 2.06)이었으며, 이는 중등증의 간 손상이 비베그론의 노출에 대해 임상적으로 중요한 효과를 갖지 않음을 의미한다.

표 8

중등증의 간 손상을 갖는 환자와 매칭된 건강한 대조군 대상체에서 비베그론 100 mg 약동력학 파라미터의 요약

약동력학 파라미터	N	기하 최소 자승 평균 (95% CI)		GMR	90% CI
		중등증 간 손상	매칭된 건강한 대조군 대상체		
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	8	1820 (1440, 2300)	1440 (1140, 1810)	1.27	(0.96, 1.67)
C _{max} (ng/mL)	8	168 (118, 240)	125 (87.6, 178)	1.35	(0.88, 2.06)
T _{max} ^a (hr)	8	1.0 (0.5-3.0)	1.5 (0.5-4.0)		
겉보기 종점 t _{1/2} ^b (hr)	8	94.5 (8.88%)	92.5 (9.37%)		
CL/F ^b (L/hr)	8	56.0 (31.2%)	68.3 (36.0%)		
Vz/F ^b (L)	8	7640 (33.3%)	9120 (30.7%)		

물에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)

CI = 신뢰 구간; GMR = 치료 개체군들간의 기하 최소 자승 평균 비

a. 중앙값(최소-최대)

b. 기하 평균(기하 변이 계수 퍼센트)

[0160]

[0161]

3.5 약물 상호작용 연구

[0162]

6개의 화합물과 조합된 비베그론을 평가하는 4개의 약물 상호작용 연구를 수행하였다. 표 9는 비베그론의 약동력학에 대한 케토코나졸, 딜티아젠프 또는 톨테로딘의 효과를 요약한다. 표 10은 디곡신, 에티닐 에스트라디올, 레보노제스트렐 또는 톨테로딘의 약동력학에 대한 비베그론의 효과를 요약한다.

[0163]

강한 CYP3A4/P-gp 저해제인 케토코나졸 200 mg 및 보통의 CYP3A4/P-gp 저해제인 딜티아젠프 240 mg의 다중 용량을 단일 용량의 비베그론 100 mg과 조합하여 평가하였다. GM 비베그론 AUC_{0-inf} 및 C_{max}는 200 mg 케토코나졸의 다중 용량 존재 하에서 각각 2.08배 및 2.22배 증가하였다. GM 비베그론 AUC_{0-inf} 및 C_{max}는, 다중 용량의 240 mg 또는 180 mg 딜티아젠프 존재 하에서, 각각 63% 및 68% 증가하였다. GM t_{1/2}은 비베그론이 단독으로, 딜티아젠프 또는 케토코나졸과 함께 투약된 경우, 각각 75, 75.4, 및 80.2 시간이었다. 케토코나졸 또는 딜티아젠프의 존재 하에서 비베그론 t_{1/2}의 증가의 이러한 기여는, 상호작용이 흡수 상에서 우선적으로 발생하였음을 시사한다. 그러나, 이들 상호작용은 임상적으로 유의한 것으로 예측되지는 않는다. 톨테로딘 ER 4 mg은 비베그론의 약동력학에 대한 효과가 없다.

[0164]

다중 용량의 비베그론을 p-gp 기질, 디곡신과 조합되어 평가하였다. 비베그론과 공동투여된 경우 디곡신의 AUC_{0-inf} GMR에 대한 90% CI는 80 내지 125% 생물학적 동등성 범위 내에 포함되었으며, 비베그론은 임상적으로 유의한 정도로 디곡신 약동력학에 영향을 미치지 않음을 시사한다. 경구 피임약의 두 개의 공통 성분인 에티닐 에스트라디올(EE) 및 레보노제스트렐(LNG)의 약동력학은 다중 용량의 비베그론에 의해 변경되지 않았다. EE의 AUC 및 C_{max}에 대한 GMR(EE/LNG + 비베그론 대 EE/LNG 단독)에 대해 90% CI는 0.8 및 1.25 내에 포함되었다. LNG AUC 및 C_{max}는 다중 용량의 비베그론 존재 하에서 18 내지 21% 증가하였지만, 이들은 임상적으로 유의한 것으로 여겨지지는 않았다. 비베그론 100 mg 또는 150 mg가 톨테로딘 ER 4 mg과 공동투여된 경우, 임상적으로 유의한 약동력학 상호작용이 나타나지는 않는다.

표 9

[0165]

공동투여된 의약(Conmed)의 존재 하에서 비베그론의 약동력학 파라미터에서의 변화

Conmed	Conmed의 용량(mg)	비베그론의 용량(mg)	n		기하 평균(95% CI)		(Conmed와 함께/없이) 비베그론 약동력학 파라미터의 비; 효과 없음 = 1.00	
					비베그론 단독	Conmed + 비베그론	GMR	(90% CI)
케토코나졸	200 mg 매 12 시간	100 mg 단일 용량	10	AUC	1370 (788, 2380)	2850 (2100, 3870)	2.08	(1.66, 2.61)
				C _{max}	113 (53.1, 241)	251 (167, 379)	2.22	(1.50-3.28)
딜티아젠프 ER	240 mg QD	100 mg 단일 용량	12	AUC	1330 (1130, 1570)	2170 (1990, 2480)	1.63	(1.44, 1.85)
				C _{max}	99.8 (73.8, 135)	167 (129-217)	1.68	(1.41, 1.99)
톨테로딘 ER	4 mg QD	100 mg QD	24	AUC	1662 (1382, 2000)	1791 ^a (1533, 2094)	1.08	(0.94, 1.23)
				C _{max}	158 (111, 224)	163 ^a (127, 209)	1.03	(0.74, 1.43)
		150 mg QD	23	AUC	2783 (2409, 3218)	3102 ^a (2787, 3463)	1.12	(0.98, 1.27)
				C _{max}	269 (210, 344)	304 ^a (260, 357)	1.13	(0.90, 1.42)

[0166]

a. N=12몰에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)

표 10

[0167]

약물 상호작용: 비베그론 존재 하에서 공동투여된 약물(Conmed)의 약동력학 파라미터에서의 변화

Conmed	Conmed 용량 (mg)	비베그론의 용량 (mg)	n		Conmed의 기하 평균 (95% CI)		(비베그론과 함께/없이) Conmed 약동력학 파라미터의 비; 효과 없음 = 1.00	
					Conmed 단독	Conmed + 비베그론	GMR	(90% CI)
디곡신	0.25 mg 단일 용량	100 mg QD	18	AUC	16600 (14600, 19200)	1840 ^a (16200, 21000)	1.11	(1.03, 1.19)
				C _{max}	1160 (965, 1400)	1410 (1170, 1700)	1.21	(1.09, 1.35)
경구 피임약	0.03 mg EE 단일 용량	100 mg QD	18	AUC	810 (713, 920)	838 (734, 958)	1.04	(1.00, 1.07)
				C _{max}	71.9 (62.3, 82.9)	68.8 (60.5, 78.3)	0.96	(0.90, 1.02)
	0.15mg LNG 단일 용량			AUC	31000 (26800, 35900)	37600 (32300, 43700)	1.21	(1.13, 1.30)
				C _{max}	2070 (1770, 2420)	2440 (2100, 2840)	1.18	(1.09, 1.27)

틀테로딘 ER	4 mg QD	100 mg QD	12	AUC	28.37 (15.03, 53.56)	30.66 (16.24, 57.89)	1.08	(0.97, 1.21)
				C _{max}	2.28 (1.32, 3.96)	2.57 (1.48, 4.45)	1.12	(1.00, 1.26)
		150 mg QD		AUC	13.25 ^a (7.39, 23.76)	10.80 (6.02, 19.38)	1.23	(1.11, 1.35)
				C _{max}	1.26 ^a (0.66, 2.39)	0.92 (0.48, 1.75)	1.37	(1.20, 1.57)

[0168] GMR = 기하 평균 비; CI = 신뢰 구간; EE = 에티닐 에스트라디올; LNG = 레보노제스트렐몰에서 ng/mL로 전환된 농도 데이터(비베그론의 분자량 = 444.5)

[0170] *a. N=17

[0171] b. N=11

[0172] 3.6 QT 간격 연장에 대한 효과

[0173] QTc 간격에 대한 비베그론의 효과를 단일 경구 용량 연구에서 평가하였다. 52명의 건강한 대상체는 400 mg 단일 용량의 비베그론, 단일 용량의 비베그론 200 mg, 단일 용량의 목시플록사신 400 mg 및 비베그론에 매칭되는 단일 용량의 위약을 수령하였다.

[0174] 400 mg 용량의 비베그론은 투약 1시간 후에서 4.60(2.71, 6.48) msec의 QTcF에서 위약으로부터 최대 LS 평균 차이(90% CI)를 초래하였다. 200 mg 단일 용량 후에 유사한 결과가 QTcF에서 주목되었으며, 여기서 위약으로부터의 최대 LS 평균 차이(90% CI)는 투약 1시간 후에서 4.98(3.07, 6.88) msec였다. 모든 평균 차이의 90% CI의 상한치는 10 msec의 목표 미만이었다(표 11). QTcF에 대한 목시플록사신의 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었다.

[0175] 단일 200 mg 용량 후 달성된 GM(CV%) C_{max} 및 AUC_{0-23.5hr}는 각각 366(50.4) ng/mL 및 2270(37.3) ng·h/mL이었다. 비베그론 C_{max}는 이중 맹검, 랜덤화, 위약 대조군의, 교번된(패널 A 및 B), 다중 기간, 단일 상승 경구 용량 제1상 연구에서 100 mg의 다중 용량을 수령한 노년 대상체에서 획득된 값의 1.63배인 한편, AUC는 유사하였다. 400 mg의 단일 용량 후 달성된 GM(CV%) C_{max} 및 AUC_{0-23.5hr}는 각각 1020(39.9) ng/mL 및 6450(34.0) ng·h/mL이었다. 이들 C_{max} 및 AUC_{0-23.5hr} 값은 비베그론 100 mg의 다중 용량을 수령한 노년 대상체에서 획득된 값의 4.55배 및 2.89배이다.

[0176] 200 mg 및 400 mg 용량 수준 모두에서 목표 PK 노출을 달성하였다. 100 mg의 최고 임상 용량에서 노년 여성 대상체에서 달성된 정상 상태 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 값은 각각 278 ng/mL 및 2620 ng·h/mL이었다.

표 11

400 mg 용량의 비베그론, 200 mg 용량의 비베그론, 및 단일 용량의 비베그론에 대한 위약의 투여에 대한 처리 및 시점에 의해, 위약과의 기저선 차이(비베그론-위약)로부터의 QTcF 변화에 대한 통계 비교

시간	400 mg 비베그론의 단일 용량(msec)			200 mg 비베그론의 단일 용량(msec)			비베그론에 대한 위약의 단일 용량(msec)		
	N	LS 평균	95% CI	N	LS 평균	95% CI	N	LS 평균	95% CI
0.5 시간	52	2.37	(0.66, 4.07)	50	1.90	(0.16, 3.63)	50	-1.00	(-2.74, 0.73)
1 시간	52	4.49	(2.78, 6.19)	50	4.87	(3.13, 6.60)	50	-0.11	(-1.84, 1.63)
2 시간	52	0.73	(-0.97, 2.43)	50	2.06	(0.32, 3.79)	50	-0.08	(-1.81, 1.65)
3 시간	52	-0.30	(-2.00, 1.41)	50	1.14	(-0.59, 2.88)	50	0.74	(-0.99, 2.47)
4 시간	52	-2.53	(-4.23, -0.82)	50	-0.40	(-2.14, 1.33)	50	0.43	(-1.30, 2.17)
6 시간	52	-8.33	(-10.03, -6.62)	50	-6.89	(-8.63, -5.16)	50	-5.63	(-7.37, -3.90)
8 시간	52	-11.60	(-13.30, -9.89)	50	-9.59	(-11.33, -7.86)	50	-8.36	(-10.09, -6.62)
10 시간	52	-10.29	(-11.99, -8.58)	50	-8.82	(-10.56, -7.09)	50	-6.15	(-7.89, -4.42)
12 시간	52	-7.10	(-8.80, -5.39)	50	-6.82	(-8.56, -5.09)	50	-3.10	(-4.83, -1.37)
23.5 시간	52	-2.87	(-4.57, -1.17)	50	-2.15	(-3.88, -0.41)	50	-2.53	(-4.26, -0.79)
시간	400 mg 용량의 비베그론에 대한 위약의 단일 용량과의 차이(msec)			200 mg 용량의 비베그론에 대한 위약의 단일 용량과의 차이(msec)					
	LS 평균 차이	90% CI ^a		LS 평균 차이	90% CI ^a				
0.5 시간	3.37	(1.49, 5.25)		2.90	(1.00, 4.80)				
1 시간	4.60	(2.71, 6.48)		4.98	(3.07, 6.88)				
2 시간	0.81	(-1.07, 2.69)		2.14	(0.23, 4.04)				
3 시간	-1.04	(-2.92, 0.85)		0.40	(-1.50, 2.30)				
4 시간	-2.96	(-4.84, -1.08)		-0.83	(-2.73, 1.07)				
6 시간	-2.70	(-4.58, -0.81)		-1.26	(-3.16, 0.64)				
8 시간	-3.24	(-5.12, -1.36)		-1.24	(-3.14, 0.66)				
10 시간	-4.14	(-6.02, -2.25)		-2.67	(-4.57, -0.77)				
12 시간	-4.00	(-5.88, -2.11)		-3.72	(-5.63, -1.82)				
23.5 시간	-0.34	(-2.22, 1.54)		0.38	(-1.52, 2.28)				

약어: LS 평균, 최소 자승 평균, CI, 신뢰 구간

400 mg 비베그론: 400 mg 단일 용량의 비베그론(8×50 mg 정제).

200 mg 비베그론: 200 mg 단일 용량의 비베그론(4×50 mg 정제 비베그론 + 4× 비베그론에 매칭하는 위약 정제)

위약: 단일 용량의 비베그론에 매칭하는 위약(8×비베그론에 매칭하는 위약 정제).

기저선에서 QTcF 결과(산술 평균): 위약 = 407.38, 400 mg 비베그론 = 407.64, 200 mg 비베그론 = 406.75, 목시플록사신 = 407.77

a. 양측 90% 신뢰 구간은 단측 상부 95% 신뢰 구간에 균등하다.

[0177]

[0178]

실시예 4

[0179]

임상 효능 데이터

[0180]

(OAB 젖음 및 OAB 마름으로 계층화된) OAB를 갖는 남성 및 여성에서 비베그론의 랜덤화, 이중 맹검, 위약 대조군 및 활성제 대조군, 평행-군 제2 부분 2b상 연구를 완료하였다. 제1 부분은 비베그론의 안전성, 내성, 및 효능 및 톨테로딘 ER 4 mg과 함께 비베그론의 혼합 투약에 대한 개념 연구의 증명을 평가하기 위한 용량-범위 연구이었다. 제1 부분에서 대략 980명의 대상체는 7개의 치료 부문 중 하나로 이중 맹검 방식으로 균등하게 랜덤화하였다: 8주 동안 매일 1회 비베그론 3 mg, 15 mg, 50 mg, 또는 100 mg; 8주 동안 매일 1회 톨테로딘 ER 4 mg; 8주 동안 매일 위약 1회; 또는 4주 동안 톨테로딘 ER 4 mg과 함께 비베그론 50 mg에 이어서 4주 동안 비베

그론 50 mg. 제2 부분은 병용 투약의 안전성 및 효능을 계속하여 평가하도록 설계하였다. 제2 부분에서, 408명의 대상체는 2:2:2:1 비로, 비베그론 100 mg, 톨테로딘 ER 4 mg, 톨테로딘 ER 4 mg과 비베그론 100 mg, 또는 위약을 4주 동안 1일 1회 네 개의 치료 부문 중 하나로, 이중 맹검 방식으로 랜덤화하였다. 제1 부분 및 제2 부분 모두에서 대상체는 1년의 연장에 등록하는 선택사항을 가졌다. 참여자는 배뇨 일지를 유지하도록 요구되었으며, 각각의 강한 절박, 총 실금, 및 절박성 실금 에피소드의 발생을 기록하였다. 제1 부분 및 제2 부분에 대한 효능 데이터는 본 명세서에 요약된다.

[0181] 기저선에서, 대상체는 배뇨 일지에서 기록 일자 당 8회 이상의 평균 배뇨 횟수를 가져야만 한다. 추가적으로, OAB 젖은 계층에서의 대상체는 기록 일자 당 1회 이상의 절박성 실금 에피소드의 평균 횟수를 가져야만 한다. OAB 마름 계층에서 대상체는 기록 일자 당 3회 이상의 절박성 에피소드 평균 횟수 및 기록 일자 당 1회 미만의 절박성 실금 에피소드의 평균을 가져야만 했다. 절박성 실금 에피소드의 총 횟수는 모든 대상체에서 복잡성 실금 에피소드의 총 수를 초과하여야만 한다.

[0182] 본 연구의 주 목적은 선택된 비베그론 용량(단독 또는 톨테로딘과의 조합)을 이용한 치료의 안전성 및 내성을 평가하고, 제8주에서 위약에 비교된 매일의 배뇨의 평균 횟수에서 용량-관련된 감소를 조사하는 것이었다.

[0183] 제1 부분에서, 매일의 배뇨의 평균 횟수에서 통계적으로 유의한 감소가, 제8주에서 위약 군에 대한 비교시, 비베그론 100 mg 및 50 mg 치료군에서 관찰되었다. 위약에 비교시 기저선으로부터 통계적으로 유의한 감소가, 절박성 실금 및 총 실금(OAB 젖음을 갖는 대상체에서), 및 모든 대상체에서 절박성 에피소드를 포함한 2차 종점에 대해 비베그론 100 mg 및 50 mg 치료군에서도 관찰되었다. 위약에 비교해 기저선으로부터의 통계적으로 유의한 증가를, 비베그론 15, 50 및 100 mg 치료군에서 배뇨에 따라 2차 종점 배뇨량에 대해 관찰하였다(표 12 및 13).

표 12

제8주에 배뇨 당 배뇨량(ML)에 있어서 기저선으로부터의 변화 분석

위약과의 차이			
제8주			
LS 평균에서의			
치료	N	차이	p-값
비베그론 3 mg	144	15.99	0.032
비베그론 15 mg	131	28.23	< 0.001
비베그론 50 mg	146	29.05	< 0.001
비베그론 100 mg	148	23.36	0.002
톨테로딘 ER 4 mg	133	30.77	< 0.001

[0184]

표 13

제8주에 매일의 평균 횡수의 경우에서 기저선으로부터의 변화의 분석 - 제한된 경시적 데이터 분석(cLDA) 모델 ^a (안전-분석-세트 개체군-1부분 기본 연구)												
경우 배노	치료	매일의 경우 수										
		기저선			제8주			기저선으로부터의 변화			위약과의 차이	
		N	평균	SD	평균	SD	평균	SD	LS 평균에서의 차이 ^b	제8주	p-값	
제1군	위약	141	10.86	2.84	9.77	2.51	-1.09	2.17	n/a			
	비베그론 3 mg	144	10.93	2.35	9.35	2.43	-1.56	1.97	-0.46		0.056	
	비베그론 15 mg	132	11.32	3.48	9.53	2.85	-1.71	2.22	-0.45		0.064	
	비베그론 50 mg	148	11.21	3.16	9.05	2.28	-1.87	1.78	-0.64		0.007	
	비베그론 100 mg	148	11.15	2.32	9.02	2.59	-2.11	1.81	-0.91		< 0.001	
	톨테로딘 ER 4 mg	134	11.00	2.17	9.24	2.11	-1.73	2.02	-0.54		0.026	
	위약	118	3.11	2.68	1.71	2.50	-1.34	1.77	n/a			
제2군	비베그론 3 mg	113	2.70	1.94	1.21	1.68	-1.38	1.38	-0.28		0.167	
	비베그론 15 mg	111	2.94	2.23	1.12	2.06	-1.81	1.60	-0.57		0.005	
	비베그론 50 mg	121	2.81	2.06	0.86	1.16	-1.90	1.75	-0.72		< 0.001	
	비베그론 100 mg	122	2.96	2.42	0.84	1.74	-2.05	1.99	-0.71		< 0.001	
	톨테로딘 ER 4 mg	100	2.80	2.13	1.15	2.18	-1.67	1.55	-0.46		0.030	
	위약	118	3.61	3.26	1.88	2.68	-1.68	2.01	n/a			
	비베그론 3 mg	113	3.05	2.11	1.38	1.75	-1.56	1.55	-0.18		0.401	
제3군	비베그론 15 mg	111	3.32	2.44	1.31	2.26	-1.99	1.64	-0.48		0.029	
	비베그론 50 mg	121	3.10	2.26	1.02	1.40	-2.02	1.82	-0.60		0.005	
	비베그론 100 mg	122	3.43	2.83	1.12	2.08	-2.26	2.41	-0.58		0.007	
	톨테로딘 ER 4 mg	100	3.08	2.39	1.32	2.38	-1.80	1.47	-0.34		0.140	
	위약	141	6.52	4.37	4.99	3.77	-1.57	3.28	n/a			
	비베그론 3 mg	144	6.49	3.66	4.68	4.16	-1.69	2.65	-0.18		0.598	
	비베그론 15 mg	132	6.93	4.69	4.42	4.40	-2.35	2.50	-0.67		0.052	
제4군	비베그론 50 mg	148	6.43	4.22	3.71	3.76	-2.36	2.35	-0.76		0.024	
	비베그론 100 mg	148	7.34	4.14	4.22	4.36	-2.98	2.84	-1.24		< 0.001	
	톨테로딘 ER 4 mg	134	6.39	3.78	3.91	3.65	-2.52	2.73	-0.94		0.007	

a. 제한된 경시적 데이터 분석 모델은 시간, 영역 및 시간-치료의 상호작용의 조건을 포함한다.
b. 음성 평균 치료 차이는 비교에서 이전의 치료에 유리하다.
c. OAB 것은 대상제에서만.

[0185]

[0186]

OAB를 갖는 남성 및 여성에서 비베그론의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 설계된, 이중-맹검, 랜덤화된, 위약 대조군, 다중-중심, 제3상 연구를 완료하였다. 위약 예비투여(run-in) 기간의 완료에 따라, 1,232명의 환자는

랜덤화되어, 비베그론 50 mg(N=370), 비베그론 100 mg(N=369), 위약(N=369), 또는 이미다페나신 0.2 mg(컴퍼레이터; N=117)을 포함하여, 12주 동안 블라인드 연구 치료를 받았다. 결과는 매일 1회의 비베그론이 배뇨, UUI 에피소드, 총 실금 에피소드, 및 절박성 에피소드를 포함하여 효능 파라미터에서 통계적으로 유의한 감소를 생성하였음을 입증한다(표 14).

표 14

제12주에 매일의 평균 경우의 횡수에서 기저선으로부터의 변화의 분석 - 제한된 경시적 데이터 분석(cLDA) 모델^a

	50 mg 용량	100mg 용량
경우		
배뇨	-0.86 (-1.12, -0.60) p < 0.0001	-0.81 (-1.07, -0.55) p < 0.0001
절박성 요실금 에피소드	-0.27 (-0.44, -0.10) p = 0.0015	-0.39 (-0.55, -0.22) p < 0.0001
총 실금 에피소드	-0.30 (-0.49, -0.12) p = 0.0015	-0.43 (-0.61, -0.24) p < 0.0001
절박성 에피소드	-0.51 (-0.76, -0.25) p = 0.0001	-0.67 (-0.93, -0.42) p < 0.0001
배뇨량(mL)	25.76 (20.02, 31.46) p < 0.0001	22.16 (16.44, 27.89) p < 0.0001

a. 기저선으로부터의 최소 자승 평균 위약 조정된 변화로서 제시된 결과(95% 신뢰 구간 [CI]), p-값

[0187]

[0188]

실시예 5

[0189]

안전성 데이터

[0190]

5.1 제I상 안전성 데이터

[0191]

15회의 완료된 제1상 연구 및 조기에 종료된 1회 연구(이 연구는 효능 또는 안전성에 관련되지 않은 이유로 종료됨)를 포함한, 16개의 제1상 연구로부터의 안전성 데이터를 수집하였다. 제1상 프로그램에서, 총 466명의 대상체는 적어도 1회 용량의 비베그론을 수령하였는데; 238명의 대상체는 2 내지 600 mg 범위의 단일 용량을 수령하였고, 238명의 대상체는 28일 이하 동안 25 내지 400 mg 범위의 다중 용량을 수령하였다. 제1상 프로그램에 걸쳐, 비베그론은 일반적으로 잘 감내되었다. 치료로 인해 발생한 중증 이상 반응(SAE) 또는 사망은 보고되지 않았으며, 대다수의 이상 반응(AE)은 일시적이고, 강도 면에서 경증 또는 중등증이었다.

[0192]

제1상 연구에서, 증상이 있거나 증상 없이(예를 들어, 현기증, 어지럼증, 실신전 증상) 기립성 저혈압(수축기 혈압에서 20 mmHg 초과, ; 감소 및/또는 확장기 혈압에서 10 mmHg 초과 감소)의 단독 발생이 있었다. 비베그론 100 mg 또는 150 mg 및 톨테로딘 ER 4 mg의 공동투여 후 기립성 AE의 발생은 비베그론 또는 톨테로딘 단독의 투여 후 이들 AE의 발생과 유사하였다. 제1상 다중 용량 연구에서 100 mg 이하의 용량에서, 자세로 인한 어지럼증, 어지럼증, 실신전 증상, 또는 실신과 같은 AE는 명확한 용량-반응 관계를 나타내지 않는다. 그러나, 자세로 인한 어지럼증은 100 mg 이상의 용량에서 증가를 보였으며, AE "증상이 있는 기립성 저혈압"의 발생은 200 mg 초과와 비베그론 용량에서 더 높은 경향을 가졌다. 비베그론 100 mg이 메토프롤올(대표적인 베타-차단제), 또는 아로디핀(대표적인 혈관확장제) 중 어느 하나의 안정적인 요법 중에 있는 본태성 고혈압을 가진 대상체에게 공동투여된 경우 기립성 AE의 발생은 없었다.

[0193]

예비 제1상 안전성 데이터의 검토는 실험실 안전성 파라미터(화학, 혈액학 및 뇨검사) 또는 PR, QRS 및 QTc 간격을 포함한, ECG 파라미터에서 임상적으로 의미있는 변화를 시사하지 않는다. 철저한 QT 연구가 완료되었고, QTc 또는 혈압에 대한 임상적으로 의미있는 효과는 없는 것으로 발견되었다.

[0194]

5.2 제II상 안전성 데이터

[0195]

933명의 대상체가 적어도 1회 용량의 비베그론을 수령한 단일의 제2B상 연구로부터 완료된 제2상 안전성 데이터

를 수집하였다. 대상체들은 주요 연구 동안 8주 이하 동안 3 내지 100 mg의 범위의 비베그론 용량을 수령하였다 (단독 또는 톨테로딘과 조합). 부모 연구를 완료한 이들 중, 605명의 대상체는 연장 연구 동안 52주 이하 동안 비베그론 50 mg(단독) 또는 비베그론 100 mg의 용량(단독 또는 톨테로딘 4 mg과 조합)을 수령하였다. 위약군은 주요 연구에 포함되었으며, 톨테로딘 단일치료를 수령한 군은 주요 연구 및 연장에 포함되었다. 연구 동안 사망은 보고되지 않았다. 비베그론은 일반적으로 잘 감내되었다. AE의 전체 발생 또는 중증도 또는 약물-관련된 AE에서 의미있는 차이는 위약에 비교된 치료군들 중에서 관찰되지 않았다.

[0196] 이상 반응이 주 연구에서 1393명의 할당된 대상체 중 607명(43.6%)에서 보고되었다. 비베그론 50 mg 및 비베그론 100 mg 치료군에서 하나 이상의 AE를 갖는 대상체의 비율은 위약에 유사하였다(표 14 참조). 더 높은 비율의 대상체가, 위약에 비교하여 비베그론 15 mg 및 비베그론 50 mg + 톨테로딘 4 mg 치료군에서 하나 이상의 AE를 보고하였다. 가장 빈번히 보고된 AE는 구강 건조증, 두통, 요로감염(UTI), 및 비인두염이었다. 구강 건조증의 발생은 위약 또는 비베그론 단일치료군에 비해, 톨테로딘(단독 또는 비베그론과 함께)을 수령한 군에서 더 높았다.

[0197] 약물-관련 AE가 있는 221명의 대상체가 존재하였으며, 비베그론 100 mg 치료군에서 약물-관련 AE의 최저 발생이 보고되었다. 위약에 비교시, 약물-관련 AE를 갖는 대상체의 비율은 비베그론 단일치료군에서 유사하였으며, 단지 위약 또는 어느 하나의 단일치료에 비해 병용 치료군에서 단지 약간 더 높았다. 약물-관련 AE로 인하여 중단된 대상체의 비율은 낮고, 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다.

[0198] 총 9개의 SAE가 8명의 대상체에서 보고되었으며, 치료군에 걸쳐 나타났다(2명 위약; 1명 비베그론 3 mg; 1명 비베그론 50 mg; 3명 톨테로딘 4 mg; 1명 비베그론 50 mg + 톨테로딘 4 mg). 보고된 SAE는 심방세동, 초과민 반응, 폐 선암증 IV기, 만성 폐쇄성 폐질환, 고혈압, 과다복용, 발 골절, 및 1명의 대상체에서 판(pan) 내시경 절차 후 발생한 위식도 역류 질환 및 어지럼증 둘 모두였으며, 이는 입원기간을 연장시켰다. 1명 초과민 대상체에서 특징적인 AE 용어는 보고되지 않았다. 연구자들에 의해, 모든 SAE가 연구 약물에 관련되지 않은 것으로 간주되었다.

[0199] 52주 연장 동안, 치료군들 중에서 이상 반응 또는 중증 이상 반응의 전체 발생에서의 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

[0200] 이상 반응이 845명의 대상체 중 531명(62.8%)에서 보고되었다. 하나 이상의 AE를 갖는 대상체의 비율은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. 가장 빈번히 보고된 이상 반응은 UTI, 비인두염, 상기도 감염, 및 구강 건조증이었다. 구강 건조증의 발생은 기타 다른 치료군에 비해, 톨테로딘 ER 4 mg 치료군에서 더 높았다. 변비의 발생은 단일 치료군에 비해 병용 치료군에서 더 높았다.

[0201] 약물-관련 AE를 갖는 대상체의 비율은, 비베그론 50 mg 및 100 mg 치료군에 비해, 톨테로딘 ER 4 mg의 경우 및 병용 용량 부문에서 약간 더 높았다. AE 또는 약물-관련 AE로 인해 중단된 대상체의 비율은, 기타 다른 치료군에 비해, 톨테로딘 ER 4 mg의 경우 더 높았다. 연장 동안 41명의 대상체에서 총 46개의 SAE가 보고되었다. 전체 더 높은 발생 속도가, 비베그론 100 mg 치료군에 비해, 톨테로딘 ER 4 mg 및 비베그론 50 mg 치료군에서 보고되었다. 하나의 약물-관련 SAE인 마비성 장폐색증이 톨테로딘 ER 4 mg 치료군에서 보고되었으며; 이 대상체는 이 AE로 인해 중단되었다.

[0202] 아래 표 15는 과민성 방광을 가진 환자에서 비베그론 제2상 프로그램에서 보통 나타나는 이상 반응을 요약한다.

표 15

제2상 연구에서 2% 이상의 대상체에서 이상 반응(최초 12주 치료)											
위약	비베그론 3 mg	비베그론 15 mg	비베그론 50 mg	비베그론 100 mg	톨테로딘 4 mg	비베그론 100 mg + 톨테로딘 4 mg	비베그론 50 mg + 톨테로딘 50 mg	총 계			
	N = 206	N = 144	N = 134	N = 148	N = 261	N = 267	N = 110	N = 134	N = 1,383		
1 이상의 AE	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
중증 AE	88 (42.9)	55 (38.2)	70 (52.2)	62 (41.9)	107 (41.0)	116 (45.1)	40 (36.4)	69 (51.5)	8 (0.7)		
약물 관련 AE	2 (1.0)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	3 (1.2)	0	8 (0.7)	30 (14.6)		
AE로 인한 중단	30 (14.6)	21 (14.6)	23 (17.2)	23 (15.5)	31 (11.9)	42 (16.3)	21 (19.1)	30 (14.6)	5 (2.4)		
약물 관련 AE로 인한 중단	5 (2.4)	3 (2.1)	4 (3.0)	2 (1.4)	6 (2.3)	4 (1.6)	2 (1.8)	3 (2.2)	3 (1.5)		
SOC 선호 용어	3 (1.5)	2 (1.4)	4 (3.0)	0	3 (1.1)	0	1 (0.9)	2 (1.5)			
논 장애											
눈 건조증	10 (4.9)	2 (1.4)	4 (3.0)	2 (1.4)	4 (1.5)	10 (3.9)	3 (2.7)	2 (1.5)	18 (1.3)		
위장 장애											
변비	5 (2.4)	5 (3.5)	6 (4.5)	6 (4.1)	2 (0.8)	5 (1.9)	4 (3.6)	6 (4.5)	39 (2.8)		
설사	5 (2.4)	4 (2.8)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (1.9)	9 (3.5)	1 (0.9)	6 (4.5)	33 (2.4)		
구강 건조증	6 (2.9)	5 (3.5)	6 (4.5)	7 (4.7)	4 (1.5)	22 (8.6)	13 (11.8)	11 (8.2)	74 (5.3)		
메스꺼움	3 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.0)	3 (1.1)	6 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	21 (1.5)		
전신 장애 및 두어 위치 조건											
피곤	1 (0.5)	4 (2.8)	6 (4.5)	5 (3.4)	2 (0.8)	6 (2.3)	2 (1.8)	2 (1.5)	28 (2.0)		
감염 및 침입											
비인두염	14 (6.8)	3 (2.1)	7 (5.2)	8 (5.4)	10 (3.8)	4 (1.6)	2 (1.8)	3 (2.2)	51 (3.7)		
목통증	2 (1.0)	0.0	2 (1.5)	1 (0.7)	0.0	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (3.0)	10 (0.7)		
요로감염	7 (3.4)	5 (3.5)	5 (3.7)	8 (5.4)	8 (3.1)	12 (4.7)	5 (4.5)	7 (5.2)	57 (4.1)		
손상, 중독 및 시술 후 합병증											
우발적 과다복용	2 (1.0)	3 (2.1)	6 (4.5)	4 (2.7)	11 (4.2)	6 (2.3)	1 (0.9)	2 (1.5)	36 (2.5)		
연구											
증가된 알라닌 아미노기전이효소	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.2)	4 (0.3)		
증가된 아스파르트아미노기전이효소	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	4 (0.3)		
근골격 및 결합조직 장애											
관절통	2 (1.0)	0.0	2 (1.5)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	11 (0.8)		
골관절염	1 (0.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.6)		
말단에서의 통증	0.0	2 (1.4)	0.0	2 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.7)	2 (1.5)	11 (0.8)		
신장계 장애											
어지럼증	5 (2.4)	1 (0.7)	6 (4.5)	3 (2.0)	7 (2.7)	5 (1.9)	3 (2.7)	1 (0.7)	31 (2.0)		
두통	9 (4.4)	3 (2.1)	6 (4.5)	6 (4.1)	12 (4.6)	9 (3.5)	7 (6.4)	6 (4.5)	58 (4.0)		
신장 및 비뇨기 장애											
비뇨근관	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (2.7)	0 (0.0)	8 (0.6)		

[0203]

[0204]

비베그론 단일치료법을 이용한 최초 12주의 치료 동안 관찰된 중증 이상 반응은 폐 선암종 IV기(n=1) 및 만성 폐쇄성 폐질환(n=1)을 포함하였고; 과다복용 SAE는 비베그론-톨테로딘 조합 부문에서 보고되었다. 제2상 연장 연구 동안, 단일치료법을 수령한 2명 이상의 대상체에서 보고된 SAE는 뇌혈관 사고(n=2) 및 골관절염(n=2)을 포함하였다. 비베그론-톨테로딘 조합 부문에서 보고된 단 하나의 SAE는 보렐리아 감염이었다. 심박수 또는 혈압에서의 변화(치료 동안 임의의 시점에서)에 잠재적으로 관련된 SAE는, 채도전시 재발하지 않은(n=1) 8주의 비베그론 후 의식 소실, 및 톨테로딘 단일치료 부문에서 심방 세동(n=1) 및 어지럼증(n=1)을 포함하였다. 손상 빈도는 비베그론을 이용한 경우보다 톨테로딘 부문에서 수치적으로 더 높았다(2.1%, n=5, 대 0.9%, n=4). SAE의 낮은 발생을 및 이에 대한 패턴의 경우, 비베그론에 대하여 예상된 어떠한 심각한 경우도 고려되지 않는다.

[0205]

비임상적 데이터 및 유사한 화합물에 대해 이용가능한 데이터를 기준으로, 비베그론 치료와 연관될 수 있는 잠재적인 위험은 강한 P-gp 유도체를 병용하여 섭취하는 환자에서 기립성 저혈압 및 증가된 노출(약 2배)을 포함

한다.

[0206] 5.3. 심혈관 안전성

[0207] 비베그론의 심혈관 안전성을 OAB를 갖는 환자 및 건강한 지원자 중에서 평가하였다. 52주의 연장으로, 랜덤화된, 위약- 및 활성-컴퍼레이터(톨테로딘)-대조군 치료된, 2-부분 효능 및 안전성 연구에서, 7가지 기립 관련 AE(자세로 인한 어지럼증, 실신전 증상, 및 기립성 저혈압의 이상 반응 상태 포함)가 6명(0.4%)의 대상체에서 발생하였다. 이 경우는 각각 한 명의 대상체가 위약군(0.5%), 비베그론 15 mg 군(0.3%), 및 비베그론 50 mg + 톨테로딘 ER/비베그론 50 mg 치료군(0.8%)에서, 그리고 비베그론 100 mg 군에서 3명의 대상체(1.1%)가 발생되었다. 연구 전체에 걸쳐 이 경우는 임의의 횡수로 발생하였고, 중증도에 있어서 경증인 것으로 조사자에 의해 판단되었다. 어떤 것도 중단을 유발하지는 않았다. 기립성 증상의 전체 발생율은 낮았다.

[0208] 치료군에 걸쳐 BP 및 HR에서 기저선으로부터의 변화를 표 16에 나타낸다. 수축기 혈압(SBP) 및 확장기 혈압(DBP)의 경우, 50 mg 및 100 mg에 대해, 제1주에서의 평균 변화 및 8주에 걸친 평균 최대 변화가 위약 및 비베그론간에 비슷하였으며, 이는 1 mm Hg 미만의 차가 있었다. SBP 및 DBP에서의 카테고리 변화는 위약과 비베그론간에 또한 유사하였으며, DBP에서 15 mmHg 초과로 기저선으로부터의 변화를 갖는 비베그론 대상체의 백분율에서 100 mg에서의 약간의 증가를 가졌다(1.3% 100 대 0.5% 위약). 8주에 걸친 평균 최대 변화가 위약에 대해 비슷함(2 bpm 미만)에 따라, 용량-의존성 패턴은 HR에 대해 검출되지 않았다. 비베그론에 대해 범주 내 심박수 및 혈압 역치를 초과하는 대상체의 백분율에서의 작은 차이는 톨테로딘 부문에서의 것과 유사하였다.

표 16

[0209] 용량에 따른 비베그론 및 톨테로딘에 대한 기저선으로부터의 활력 징후 변화

기저선으로부터의 HR 변화							
치료	n	평균(95% CI) (1주)	n	평균(95% CI) 최대	≥5 mm Hg n/N(%)	≥10 bpm n/N(%)	≥5 bpm n/N(%)
위약	186	0.12 (-1.04, 1.28)	200	5.08 (4.02, 6.13)	17/188 (9.0)	1/188 (0.5)	0
3mg	141	0.36 (-0.90, 1.62)	143	5.57 (4.25, 6.90)	16/140 (11.4)	5/140 (3.6)	1/140 (0.7)
15mg	126	0.35 (-1.15, 1.85)	134	6.56 (5.20, 7.92)	17/132 (12.9)	4/132 (3.0)	1/132 (0.8)
50mg	140	0.29 (-0.88, 1.46)	146	5.49 (4.28, 6.69)	12/144 (8.3)	4/144 (2.8)	1/144 (0.7)
100mg	237	0.35 (-0.69, 1.38)	257	6.12 (5.10, 7.15)	28/237 (11.8)	7/237 (3.0)	1/237 (0.4)
톨테로딘 4mg	246	0.68 (-0.31, 1.67)	257	5.66 (4.69, 6.63)	29/242 (12.0)	11/242 (4.5)	4/242 (1.7)
평균 최대치는 제1주 내지 제8주임. 3회 연속 후-기저선 도달을 기준으로 한 계수.							
기저선으로부터의 SBP 변화							
치료	n	평균(95% CI) (1주)	n	평균(95% CI) 최대	≥5 mm Hg n/N(%)	≥10 mm Hg n/N(%)	≥5 mm Hg n/N(%)
위약	186	-0.21 (-1.85, 1.43)	200	7.84 (6.27, 9.40)	24/188 (12.8)	10/188 (5.3)	3/188 (1.6)
3mg	141	-0.35 (-2.34, 1.65)	143	7.14 (5.18, 9.10)	21/140 (15.0)	10/140 (7.1)	4/140 (2.9)
15mg	126	-0.34 (-2.46, 1.78)	134	8.93 (7.18, 10.67)	22/132 (16.7)	9/132 (6.8)	1/132 (0.8)
50mg	140	-0.79 (-2.65, 1.08)	146	7.01 (5.31, 8.70)	24/144 (16.7)	14/144 (9.7)	3/144 (2.1)

100mg	237	-0.77 (-2.2 2, 0.68)	257	6.51 (5.09, 7.93)	28/237 (11.8)	10/237 (4.2)	3/237 (1.3)
톨테로딘 4mg	246	0.04 (-1.3 6, 1.43)	257	7.29 (6.01, 8.57)	41/242 (16.9)	19/242 (7.9)	7/242 (2.9)
평균 최대치는 제1주 내지 제8주임. 3회 연속 후-기저선 도달을 기준으로 한 계수.							
기저선으로부터의 DBP 변화							
치료	n	평균(95% CI) (1주)	n	평균(95% CI) Max	≥5 mm Hg n/N(%)	≥10 mm Hg n/N(%)	≥5 mm n/N Hg(%)
위약	186	0.11 (-0.9 4, 1.17)	200	4.89 (3.89, 5.89)	18/188 (9.6)	6/188 (3.2)	1/188 (0.5)
3mg	141	-0.37 (-1.6 9, 0.95)	143	5.03 (3.92, 6.15)	14/140 (10.0)	3/140 (2.1)	1/140 (0.7)
15mg	126	0.03 (-1.5 2, 1.59)	134	6.37 (5.20, 7.53)	15/132 (11.4)	3/132 (2.3)	1/132 (0.8)
50mg	140	-0.70 (-2.0 7, 0.67)	146	4.19 (3.10, 5.29)	11/144 (7.6)	5/144 (3.5)	1/144 (0.7)
100mg	237	-0.69 (-1.7 2, 0.34)	257	4.80 (3.88, 5.72)	31/237 (13.1)	8/237 (3.4)	3/237 (1.3)
톨테로딘 4mg	246	-0.12 (-1.1 0, 0.86)	257	5.19 (4.26, 6.13)	30/242 (12.4)	13/242 (5.4)	3/242 (1.2)
평균 최대치는 제1주 내지 제8주임. 3회 연속 후-기저선 도달을 기준으로 한 계수.							

[0210] 심박수 및 혈압의 더 집중적인 평가를 몇몇 제1상 연구에서 건강한 지원자들에서 수행하였다. 심박수에 대한 특정 분석을 포함한 건강한 대상체에서 비베그론의 안전성, 내성 및 다중-용량 PK를 평가하기 위한 6-부분, 이중-맹검된, 랜덤화된, 위약 대조군 연구. 용량은 코호트(cohort)에 따라 7 내지 28일 동안 매일 1회 25 내지 400 mg의 범위였다. 투약 후 4시간에 걸쳐 심박수 이동 평균에 있어서 (MA4 HR) 기저선으로부터 최대 변화의 최소 상승 평균 및 90% 신뢰 구간을 표 17에 제시한다. 심박수에 대한 효과는 용량 의존성이고, 100 mg 용량은 위약 으로부터 1 bpm 미만의 차이를 나타내었다.

표 17

최대 MA4 HR 및 제14일에 비베그론과 위약간의 차이

패널	용량 (mg)	N ^a	최대 MA4 HR ^b	위약과의 차이 ^c
전부	위약	14	3.07 (0.26, 5.88)	
A	25	5	1.47 (-3.24, 6.17)	-1.60 (-7.09, 3.88)
B	50	6	1.50 (-2.79, 5.79)	-1.57 (-6.70, 3.56)
C	100	6	3.28 (-1.02, 7.57)	0.21 (-4.93, 5.34)
D	150	6	3.17 (-1.13, 7.46)	0.10 (-5.04, 5.23)
G	200	5	5.67 (0.96, 10.37)	2.60 (-2.89, 8.08)
H	300	6	9.06 (4.76, 13.35)	5.98 (0.85, 11.12)
I	400	6	10.33 (6.04, 14.63)	7.26 (2.13, 12.39)

a. 패널 A 및 G에서 각각 하나의 대상체만이 중단되었으며, 제14일에 데이터는 이용가능하지 않았다.

b. 최소 자승 평균 및 상응하는 90% 신뢰 구간

c. 최소 자승 (활성제-위약) 및 상응하는 90% 신뢰 구간의 차이는 선형 고정 효과 모델로부터 계산됨

심혈관 안전성을 또한 200 및 400 mg의 단일 용량 후 철저한 QT 연구에 있어서 건강한 지원자에서 평가하였으며, 이는 각각 100 mg 및 200 mg에서 비베그론 정상 상태 노출을 개산한다. 혈압 및 RR 간격에 대한 평균 최대 효과는 표 18에 나타난 바와 같이 용량이 더 낮을수록 감소되었다. 다중-용량 비베그론 노출로부터의 로그-로그 회귀 분석을 사용하여(3개의 제1상 연구로부터), 75 mg 용량로부터 계산된 평균 $\pm$ 표준 편차 C_{max} 및 AUC는 각각 120 ± 74.7 ng/mL 및 1140 ± 476 ng·h/mL이었다. 이들 추정치는 C_{max} 및 AUC가 200 mg 단일 용량보다 각각 대략 3.3배 및 2배 더 낮고, 400 mg 단일 용량보다 각각 9.2배 및 6배 더 낮다는 것을 나타낸다.

표 18

단일-용량 약동력학 파라미터 및 평균 위약 수정된 기저선 RR 간격 및 혈압으로부터의 변화

용량 (mg)	평균 $\pm$ SD C_{max} (ng/mL)	평균 $\pm$ SD AUC (ng·h/mL)	최대 평균 위약 수정 된 기저선 RR 간격으 로부터의 변화(90% CI) (msec)	최대 평균 위약 수정 된 기저선 수축기 BP 로부터의 변화(90% CI) (mmHg)	최대 평균 위약 수정 된 기저선 확장기 B P로부터의 변화(90% CI)(mmHg)
비베그론 400	1100 $\pm$ 436	6800 $\pm$ 2300	-162.45(-184.24, -140.65)	3.97 (2.12, 5.81)	3.99 (2.62, 5.36)
비베그론 200	406 $\pm$ 180	2430 $\pm$ 974	-84.36(-106.37, -62.35)	2.20(0.34, 4.06)	2.42 (1.04, 3.81)

실시에 6용량 선택

6.1 용량 비교 효능

실시에 4에서 논의된 제2상 연구는 표 19에서 나타난 바와 같이 배뇨에 대한 용량-의존성 효과를 입증하였다. 역으로, 절박성 실금 또는 총 실금에 대한 용량 의존성 효과는 관찰되지 않았다. 이들 데이터는 매일 1회 50 내지 100 mg 사이에서 비교적 피상적인 용량-반응 관계를 밝혀준다. 비베그론 효능은 50 내지 100 mg에서 안정기를 시작하기 때문에, 75 mg은 100 mg으로 달성된 대다수의 효능을 확보한다.

표 19

제2상 연구에서 비베그론 50 mg 및 100 mg의 효능

파라미터	50mg - 위약	100mg - 위약	100mg - 50mg
배뇨 ^a	-0.64	-0.91	-0.27
절박성 실금 ^b	-0.72	-0.71	0.01

총 실금 ^b	-0.60	-0.58	0.02
절박성 에피소드 ^b	-0.76	-1.24	-0.48
배뇨량 ^c (ml)	29.1	23.4	-5.69

- [0218] 데이터는 LS 평균에서의 차이로서 보고되었다.a. 제8주에서 배뇨의 평균 횟수에 있어서 기저선으로부터의 변화
- [0219] b. 제8주에서 에피소드의 평균 횟수에 있어서 기저선으로부터의 변화
- [0220] c. 제8주에서 1일 기록 일자에 걸쳐 배뇨 당 평균 부피에 있어서 기저선으로부터의 변화

[0221] 6.2 부작용의 완화

[0222] 비베그론은 노출에서 용량 비례 증가보다 더 큰 증가를 보여준다. 놀랍게도, 50 내지 100 mg의 용량에서의 증가는 C_{max} 에서 대략 3배 증가를 초래하며, PK 파라미터는 심혈관 효과와 가장 가깝게 연관된 것으로 여겨졌다. 75 mg 용량의 PK 파라미터를 맥락화하기 위하여, 용량- C_{max} 및 용량-AUC 모델을 제1상 연구로부터의 데이터를 사용하여 만들었다. 시뮬레이션에 근거하여, 75 mg의 비베그론 용량은 100 mg 용량을 이용하여 관찰된 노출의 대략 29%를 회피하고, 이어서 100 mg 용량을 이용하여 달성될 노출의 상위 범위를 순차적으로 감소시킨다는 것이 발견되었다. 극단치(outlier) C_{max} 값에서의 이러한 감소는 임상적으로 관련된 심혈관 효과에 대한 잠재성을 감소시킨다.

[0223] 제1상 다중 용량 연구에서, 100 mg 이하의 용량에서, 자세로 인한 어지럼증, 어지럼증, 실신 전증상, 실신과 같은 이상 반응은 명확한 용량-반응 관계를 나타내지 않았다. 그러나, 자세로 인한 어지럼증은 100 mg 이상의 용량에서 증가하는 것으로 보였으며, 이상 반응 "증상이 있는 기립성 저혈압"의 발생율은 150 mg 초과와 비베그론 용량에서 더 높았다. 이들 용량-관련 이상 반응의 위험은, 용량에서 25% 감소는 C_{max} 에서 대략 40% 감소를 생성함에 따라(75 mg을 이용한 경우 120 ng/mL 대 100 mg을 이용한 경우 206 ng/mL), 100 mg에서 75 mg으로 용량 감소에 의해 반비례적으로 감소될 수 있다. 이론에 구애되고자 하지는 않지만, 용량 증가에 따른 생체이용률에서 용량-비례 초과와 증가는 내장에서 포화가능한 P-당단백질(P-gp)-매개된 유출로 인한 것일 수 있다.

[0224] 100 mg 용량에 비교하여 75 mg 용량을 이용한 더 낮은 노출은 특수한 개체군에서도 역시 이상 반응의 위험을 반비례적으로 감소시킨다. 중등증의 신장 장애를 갖는 대상체는 정상 신장 기능을 갖는 대상체에 비해 AUC에서 1.6배의 평균 증가를 가진 반면, 강력한 CYP3A/P-gp 저해제를 수령하는 대상체는 대략 2배 더 높은 노출을 가졌다. 75 mg 용량의 C_{max} 에서 2배 증가를 가정하여, 100 mg을 이용하여 관찰된 것보다 큰 비베그론 C_{max} 를 달성하는 이들 특수한 개체군의 가능성은 15%이다(도 1 참조). 극단에 있는 대상체의 노출의 최소화는, 건강한 청년 남성보다 대략 50 내지 70% 더 높은 C_{max} 를 나타낸 노년 및 여성에서 중요하다.

[0225] 실시예 7

[0226] 75 mg 용량에 대한 약동력학 데이터

[0227] 비베그론 및 리팜핀의 약물 상호작용을 평가하는 약동력학 연구를 완료하였다. 모든 대상체는 건강한 성인이었다. 예비 결과의 요약이 표 20에 제공된다. 대상체는 단일 용량의 비베그론 75 mg을 제1일에 수령하고, 리팜핀 600 mg QD를 제10일 내지 제23일에, 그리고 단일 용량의 비베그론 75 mg을 제17일에 리팜핀 용량과 병용하여 수령한다. 비베그론 및 리팜핀의 투여는 건강한 남성 및 여성 대상체에서 잘 감내되었다. 연구 동안 심한 TEAE, SAE 또는 사망은 보고되지 않았다. 20명의 대상체 중 3명(15%)이 연구 약물과 관련된 AE를 경험하였는데, 2명은 두통이고 1명은 변비였으며, 모두 약한 증상이었다. 활력 징후, ECG 또는 임상적 실험실 평가에서 임상적으로 유의한 변화 또는 발견은 관찰되지 않았다.

표 20

기하 평균(%CV): 비베그론의 약동력학 파라미터

[0228]

	투약법	
약동력학 파라미터	비베그론 단독 (N = 18)	비베그론 + 리팜핀 (N = 18)

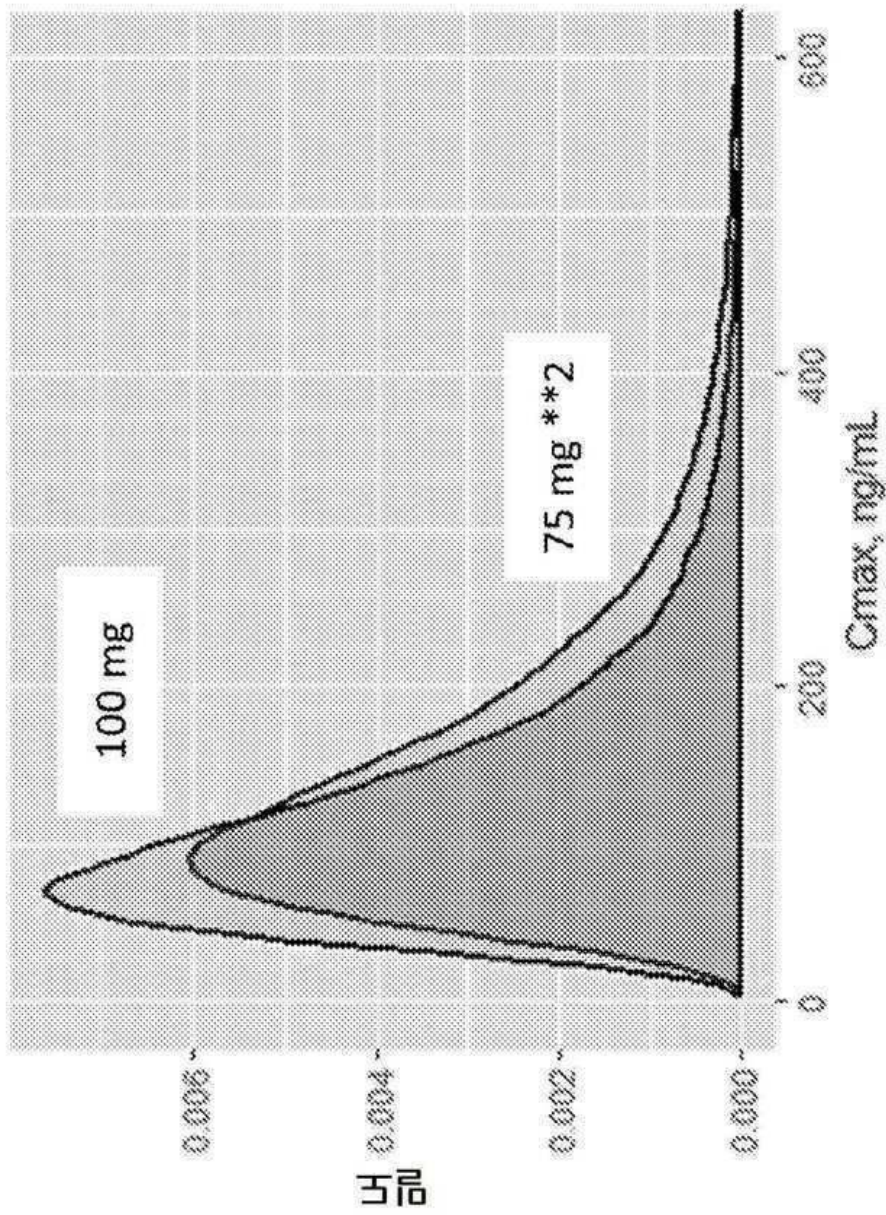
$t_{\max}^a$ (h)	1.0 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 2.0)
$C_{\max}$ (ng/mL)	82.3 (43.2)	153.9 (47.1)
AUC_{0-t} (ng · h/mL)	1160 (34.3)	1210 (30.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	1310 (36.4)	1310 (31.5)
$t_{1/2}$ (h)	84.0 (15.0)	74.2 (25.2)
CL/F (L/hr)	57.2 (39.7)	57.3 (30.1)
V/F (L)	6930 (48.6)	6140 (47.0)
a. 중앙값 (최소, 최대)		

[0229]

본 발명은 이제 완전히 설명되었으며, 본 발명의 범주 또는 이의 임의의 구현예에 대한 영향 없이 조건, 제형 및 기타 다른 파라미터의 넓은 균등한 범위 내에서 본 내용이 수행될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 본 발명의 다른 구현예는 본 명세서에 개시된 본 발명의 명세서 및 실시를 고려하여 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로서 간주되고자 하며, 본 발명의 진정한 범주 및 사상은 아래 청구 범위에 의해 표시된다. 본 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 및 기타 다른 간행물은 본 명세서에 그 전체가 참고로 포함된다.

도면

도면1



도면2

