



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0000746
(43) 공개일자 2018년01월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/728 (2006.01) A61K 31/738 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/728 (2013.01)
A61K 31/738 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7036970(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년08월13일
심사청구일자 2017년12월22일
(62) 원출원 특허 10-2012-7004612
원출원일자(국제) 2010년08월13일
심사청구일자 2015년06월17일
(85) 번역문제출일자 2017년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2010/005060
(87) 국제공개번호 WO 2011/018902
국제공개일자 2011년02월17일
(30) 우선권주장
JP-P-2009-187899 2009년08월13일 일본(JP)

(71) 출원인
세이가가쿠 고교 가부시키키가이샤
일본국 도쿄 치요다쿠 마루노우치 1초메 6-1
(72) 발명자
호소카와 히로유키
일본 도쿄 1000005 치요다쿠 마루노우치 1-초메
6-1 세이가가쿠 고교 가부시키키가이샤내
립 수열
일본 도쿄 1000005 치요다쿠 마루노우치 1-초메
6-1 세이가가쿠 고교 가부시키키가이샤내
오다 준코
일본 도쿄 1000005 치요다쿠 마루노우치 1-초메
6-1 세이가가쿠 고교 가부시키키가이샤내
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 3 항

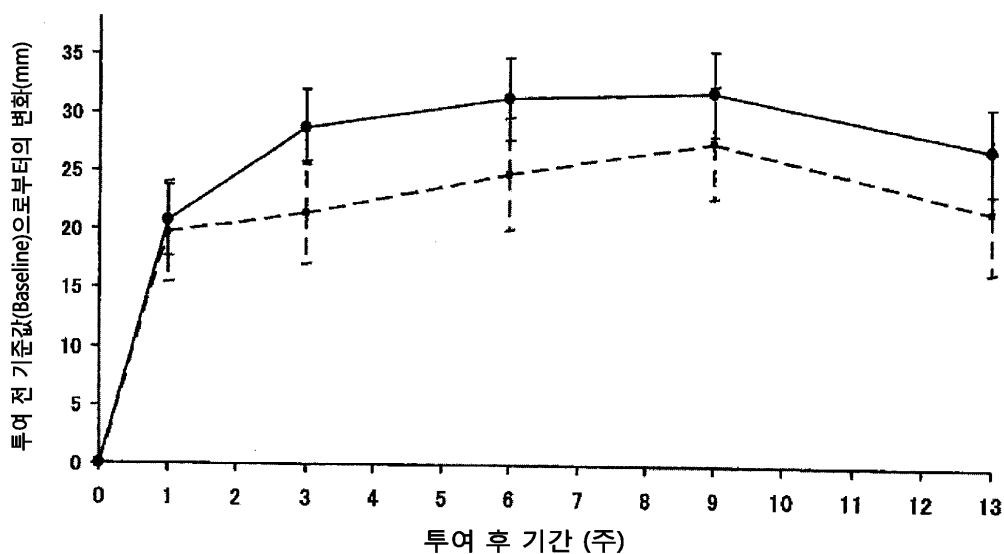
(54) 발명의 명칭 동통 억제용 의약 조성물

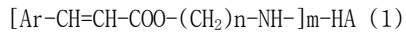
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식(1)의 부분 아미드화 히알루론산의 신남산 부분의 이중결합을 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 가교된 히알루론산, 및 제약상 허용되는 담체를 함유해서 이루어지는 관절질환에 있어서의 동통 억제용 의약 조성물에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1





상기 식에서, Ar은 치환기를 가질 수 있는 페닐기를 나타내고, n은 2 또는 3을 나타내고, HA는 히알루론산의 카르복시 잔기를 나타내고, m은 히알루론산의 전체 카르복시기에 대한 아미드화된 비율을 나타내며, m은 전체 카르복시기의 3~50%이다.

본 발명의 의약 조성물은 투여 후, 빠른 진통효과를 얻을 수 있고, 또한 종래의 복수회 투여가 아니라 1회 투여하는 것으로 인간 관절질환에 대해서 매우 장기간의 효과를 지속하는 관절 내 투여 제제이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

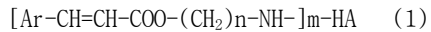
A61K 9/0024 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(1)의 부분 아마이드화 히알루론산의 신남산 부분의 이중결합을 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 가교된 히알루론산, 및 제약상 허용되는 담체를 함유하고, 상기 가교된 히알루론산의 단위 투여량이, 상기 가교된 히알루론산의 중량으로 25~35mg이고, 주사제로서의 단위 투여량이 2~3ml이며, 단위투여제제인 것을 특징으로 하는 인간의 관절질환 치료제:



상기 식에서,

Ar은 벤젠환 상의 임의의 1 또는 2개의 수소가, 탄소 원자수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기, 탄소 원자수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 알콕시기, 탄소 원자수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기로 치환될 수 있는 아미노기, 수산기 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있는 페닐기를 나타내고,

n은 2 또는 3을 나타내고,

HA는 히알루론산의 카르복시 잔기를 나타내고,

m은 히알루론산의 전체 카르복시기에 대한 아마이드화된 비율을 나타내며, 전체 카르복시기의 3~50%이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 가교된 히알루론산의 단위 투여량이, 상기 가교된 히알루론산의 중량으로 30mg인 것을 특징으로 하는 인간의 관절질환 치료제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 주사제로서의 단위 투여량이 3ml인 것을 특징으로 하는 인간의 관절질환 치료제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 가교된 히알루론산, 및 제약상 허용되는 담체를 함유해서 이루어지는 관절질환에 있어서의 동통 억제용 의약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 고령화가 진행되는 현대사회에 있어서, 관절동통이나 관절변성에 기인하는 기능장애인 변형성 관절증(이하, 'OA' 라고도 언급한다.)는 전세계에서 가장 일반적인 관절질환으로 고령자에 있어서의 일상생활에 지장을 초래하는 신체적 장애의 주요한 원인의 하나가 되어 있다.

[0003] 현재, OA치료로서는 예를 들면 각종 동통에 널리 사용되고 있는 비스테로이드성 항염증제 등의 진통제에 의한 경구 투여 치료나, 히알루론산 용액의 관절내 투여 치료가 있다.

[0004] 전자는 뚜렷한 진통효과를 가지는 합성 의약품에 의해, 관절 동통을 완해시키는 것을 목적으로 한 대증요법적인 치료방법이다.

[0005] 한편, 후자는 관절액의 감소나 관절연골의 변성에 의한 관절기능의 저하를 히알루론산이 가지는 윤활작용, 충격 흡수작용, 연골대사 개선작용이나 관절동통 억제작용에 의해 관절질환을 치료하는 것을 목적으로 한 치료방법이다.

[0006] 이하, 본원명세서에 있어서는 히알루론산 또는 그것으로부터 유도되는 기를 「HA」로 약칭하는 경우가 있다.

[0007] 현재, 히알루론산이나 그 유도체를 사용한 관절내 투여 제제(이하, 「IA-HA 제제」라고도 언급한다.)로서는 히

알루론산 나트륨 수용액으로 이루어지는 제제와, 가교 히알루론산 유도체 수용액으로 이루어지는 제제가 시판되고 있다. 예를 들면, 히알루론산 나트륨 수용액으로 이루어지는 IA-HA 제제로서는 ARTZ(등록상표), SYNVIS(등록상표), HYALGAN(등록상표), ORTHOVISC(등록상표) 등을 들 수 있다. 가교 히알루론산 유도체 수용액으로 이루어지는 IA-HA 제제로서는 SYNVIS(등록상표), DUROLANE(등록상표)을 들 수 있다. SYNVIS(등록상표)는 소량의 알데하이드에 의해 공유결합으로 가교시킨 히알루론산 유도체와 그 유도체를 추가로 디비닐설폰에 의해 가교시킨 히알루론산 유도체로 이루어지는 것이고, DUROLANE(등록상표)은 에폭시 가교된 관절 보호약이다(특허문헌 1 참조).

[0008] 이들 IA-HA 제제는 소망의 치료효과를 얻기 위해서, 기본적으로는 1~2주일 단위로 투여한다(비특허문헌 1, 3 참조). 히알루론산은 점탄성을 가지기 때문에, 이들 IA-HA 제제의 관절내 투여는 통상의 주사제보다도 굵은 주사 바늘을 사용해서 이루어진다. 그 때문에 통상의 주사제의 투여보다도 침습(성)이나 천자통이 의식되어, 일본에서는 1회의 치료기간에 있어서의 투여 횟수는 원칙 5회까지 제한되고 있다. 또 종래품은 1주간 단위로 연속 투여할 필요성이 있기 때문에, 병원으로부터 원격지에 거주하는 환자나 업무의 형편상, 매주 내원할 수 없는 환자에 있어서는 큰 부담이 될 수 있다. 따라서 투여 횟수가 적고, 종래의 IA-HA 제제와 동등 이상의 치료효과를 나타내는 제제가 요망되고 있었다.

[0009] 최근, SYNVIS(등록상표)를 사용하는 새로운 처방으로서, 1회의 투여량(2ml)을 3배로 증가시켜 단회 투여에 의해 적용하는 제제(SYNVIS-ONE(상표))가 보고되고 있고, 이것에 따르면 단회 투여 후, 26주간의 치료효과를 나타낸다고 되어 있다(비특허문헌 4 참조). 그렇지만, 당해 치료효과는 종래의 3회분의 투여량(6ml)을 1회로 투여한 결과의 것에 지나지 않는 것으로, 종래의 3배나 되는 용량의 제제를 한번에 관절내에 주입하는 것이기 때문에 환자의 부담이 커진다는 단점도 있다.

[0010] 또, 시판되고 있는 가교 히알루론산과는 다른 가교형식인 광가교 히알루론산 유도체에 의한 관절내 투여용의 관절질환 치료제가 단회 투여로 지속적인 효과를 가진다는 취지의 보고도 있지만, 인간 OA치료에 있어서의 초장기의 지속에 대해서 구체적인 개시나 시사는 되어 있지 않다(특허문헌 2 참조).

[0011] 또, IA-HA 제제는 종합적인 관절기능의 개선에 의한 장기에 걸친 환자의 QOL의 개선을 주안으로 하고 있고, 비스테로이드성의 항염 진통제와 같은 속효성의 진통효과는 거의 기대되지 않고 있다(비특허문헌 1, 2, 4 및 5 참조).

[0012] 이렇게 다수의 IA-HA 제제가 존재하고 있지만, 1회의 투여량을 증가시키지 않고, 1회의 투여로 종래의 IA-HA 제제의 복수회 투여에 의한 효과와 동등 이상의 효과를 장기간, 특히 침습성의 관점에서 6개월 이상에 걸쳐서 효과를 나타내는 관절내 투여 제제는 보고되지 않고 있다.

[0013] 따라서, 조기에 현저한 진통효과를 발현시킬 수 있고, 또한 투여 횟수나 투여량이 될 수 있으면 적고, 종래의 IA-HA 제제와 동등 이상의 치료효과를 나타내는 제제가 요구되고 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0014] (특허문헌 0001) 미국 공개특허공보 US2006/0148755

(특허문헌 0002) 국제공개특허공보 W02008/069348

비특허문헌

[0015] (비특허문헌 0001) The Journal of Rheumatology 2004; 31:4, pp.775-782

(비특허문헌 0002) OsteoArthritis and Cartilage (2004)12, 642-649

(비특허문헌 0003) Current Medical Research and Opinion 11:205-213, 1988

(비특허문헌 0004) ARD Online First, published on March 19, 2009 as 10.1136/ard.2008.094623

(비특허문헌 0005) Arthritis & Rheumatism, Vol.43, No.9, pp.1905-1915(2000)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 본 발명은 투여 후, 빠른 진통효과를 얻을 수 있고, 또한 종래의 복수회 투여에 적용하는 IA-HA 제제의 1회의 투여량과 거의 변하지 않는 투여량을 복수회 투여가 아니라 1회 투여하는 것만으로 인간 관절질환에 대해서 매우 장기간의 효과를 지속하는 관절내 투여 제제 등을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0017] 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 집중적인 연구 수행 결과, 종래 IA-HA 제제에는 조기의 동통 경감효과는 인정되지 않는다고 되어 있었지만, 탄소수가 적은 아미노알콜을 스페이서로 한 가교된 히알루론산을 사용하는 것에 의해 조기에 동통의 경감을 볼 수 있는 것을 발견하였다. 또 당해 제제가 종래의 복수회 투여에 적용되고 있었던 IA-HA 제제의 1회분의 투여량과 거의 변하지 않는 양을 1회 투여하는 것만으로 6개월 이상에 걸치는 장기간, 인간 관절질환에 대해서 효과를 지속시킬 수 있는 것을 발견하고, 본 발명을 완성시켰다.
- [0018] 즉 본 발명은 다음 화학식(1)의 부분 아미드화 히알루론산의 신남산 부분의 이중결합을 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 가교된 히알루론산, 및 제약상 허용되는 담체를 함유해서 이루어지는 관절질환에 있어서의 동통 억제용 의약 조성물에 관한 것이다:
- [0019] $[Ar-CH=CH-COO-(CH_2)_n-NH-]_m-HA$ (1)
- [0020] 상기 식에서, Ar은 치환기를 가질 수 있는 페닐기를 나타내고, n은 2 또는 3을 나타내고, HA는 히알루론산의 카르복시 잔기를 나타내고, m은 히알루론산의 전체 카르복시기에 대한 아미드화된 비율을 나타내며, m은 전체 카르복시기의 3~50%이다.
- [0021] 이 의약 조성물 중의 가교된 히알루론산의 함유량은 제제 전체의 0.5%(w/v%)~3.0%(w/v%)인 것이 바람직하다.
- [0022] 또, 이 의약 조성물은 단회 투여 제제인 것이 바람직하다. 그 경우, 13주간 이상의 투여간격으로 투여되는 것이 바람직하다.
- [0023] 또, 이 의약 조성물은 적어도 13주간의 효과지속을 위해, 더 바람직하게는 적어도 26주간의 효과지속을 위해 사용할 수 있는 것이 바람직하다.
- [0024] 본 발명을 더 상세하게 기술하면 하기와 같다.
- [0025] (1) 다음 화학식(1)의 부분 아미드화 히알루론산의 신남산 부분의 이중결합을 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 가교된 히알루론산, 및 제약상 허용되는 담체를 함유해서 이루어지는 관절질환에 있어서의 동통 억제용 의약 조성물:
- [0026] $[Ar-CH=CH-COO-(CH_2)_n-NH-]_m-HA$ (1)
- [0027] 상기 식에서, Ar은 치환기를 가질 수 있는 페닐기를 나타내고, n은 2 또는 3을 나타내고, HA는 히알루론산의 카르복시 잔기를 나타내고, m은 히알루론산의 전체 카르복시기에 대한 아미드화된 비율을 나타내며, m은 전체 카르복시기의 3~50%이다.
- [0028] (2) 상기 (1)에서, 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 신남산 부분의 이중결합의 비율(가교율)이 5%~40%인 의약 조성물.
- [0029] (3) 상기 (1) 또는 (2)에서, 가교된 히알루론산의 함유량이 제제 전체의 0.5%(w/v%)~3.0%(w/v%)인 의약 조성물.
- [0030] (4) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에서, 의약 조성물이 주사제인 의약 조성물.
- [0031] (5) 상기 (4)에서, 상기 주사제의 단회 투여량이 2~3ml인 의약 조성물.
- [0032] (6) 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에서, 단회 투여제제인 의약 조성물.
- [0033] (7) 상기 (6)에서, 단회 투여제제가 13주간 이상의 투여간격으로 투여되는 의약 조성물.
- [0034] (8) 상기 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에서, 의약 조성물이 적어도 13주간의 효과지속인 의약 조성물.

- [0035] (9) 상기 (8)에서, 의약 조성물이 적어도 26주간의 효과지속인 의약 조성물.
- [0036] (10) 관절질환에 있어서의 동통 억제용의 의약 조성물로서 사용하기 위한, 하기 화학식(1)의 부분 아미드화 히알루론산의 신남산 부분의 이중결합을 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 가교된 히알루론산:
- [0037] $[Ar-CH=CH-COO-(CH_2)_n-NH-]_m-HA$ (1)
- [0038] 상기 식에서, Ar은 치환기를 가질 수 있는 페닐기를 나타내고, n은 2 또는 3을 나타내고, HA는 히알루론산의 카르복시 잔기를 나타내고, m은 히알루론산의 전체 카르복시기에 대한 아미드화된 비율을 나타내며, m은 전체 카르복시기의 3~50%이다.
- [0039] (11) 상기 (10)에서, 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 신남산 부분의 이중결합의 비율(가교율)이 5%~40%인 히알루론산.
- [0040] (12) 상기 (10) 또는 (11)에서, 의약 조성물 중의 가교된 히알루론산의 함유량이 의약 조성물 전체의 0.5%(w/v%)~3.0%(w/v%)인 히알루론산.
- [0041] (13) 상기 (10) 내지 (12) 중 어느 하나에서, 의약 조성물이 주사제로서 사용되는 것인 히알루론산.
- [0042] (14) 상기 (13)에서, 상기 주사제의 단위 투여량이 2~3ml인 히알루론산.
- [0043] (15) 상기 (10) 내지 (14) 중 어느 하나에서, 의약 조성물이 단위 투여제제인 히알루론산.
- [0044] (16) 상기 (15)에서, 단위 투여제제가 13주간 이상의 투여간격으로 투여되는 상기(15)에 기재의 히알루론산.
- [0045] (17) 상기 (10) 내지 (16) 중 어느 하나에서, 의약 조성물이 적어도 13주간의 효과지속인 히알루론산.
- [0046] (18) 상기 (17)에서, 의약 조성물이 적어도 26주간의 효과지속인 히알루론산.
- [0047] (19) 관절질환에 있어서의 동통의 억제를 필요로 하는 환자에, 하기 화학식(1)의 부분 아미드화 히알루론산의 신남산 부분의 이중결합을 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 가교된 히알루론산의 유효량, 및 제약상 허용되는 담체를 함유해서 이루어지는 의약 조성물을 투여하는 것으로 이루어지는 관절질환에 있어서의 동통의 억제를 필요로 하는 환자의 동통을 억제하는 방법:
- [0048] $[Ar-CH=CH-COO-(CH_2)_n-NH-]_m-HA$ (1)
- [0049] 상기 식에서, Ar은 치환기를 가질 수 있는 페닐기를 나타내고, n은 2 또는 3을 나타내고, HA는 히알루론산의 카르복시 잔기를 나타내고, m은 히알루론산의 전체 카르복시기에 대한 아미드화된 비율을 나타내며, m은 전체 카르복시기의 3~50%이다.
- [0050] (20) 상기 (19)에서, 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 신남산 부분의 이중결합의 비율(가교율)이 5%~40%인 방법.
- [0051] (21) 상기 (19)에서, 의약 조성물 중의 가교된 히알루론산의 함유량이 의약 조성물 전체의 0.5%(w/v%)~3.0%(w/v%)인 방법.
- [0052] (22) 상기 (19)에서, 의약 조성물이 주사제인 방법.
- [0053] (23) 상기 (22)에서, 상기 주사제의 단위 투여량이 2~3ml인 방법.
- [0054] (24) 상기 (19)에서, 의약 조성물이 단위 투여제제인 방법.
- [0055] (25) 상기 (24)에서, 단위 투여제제가 13주간 이상의 투여간격으로 투여되는 방법.
- [0056] (26) 상기 (19)에서, 의약 조성물이 적어도 13주간의 효과지속인 방법.
- [0057] (27) 상기 (19)에서, 의약 조성물이 적어도 26주간의 효과지속인 방법.

발명의 효과

- [0058] 본 발명은 관절질환에 의한 동통의 조기의 개선효과를 가지는 히알루론산 제제를 제공한다. 또 본 발명은 종래와 거의 동량의 투여량에 의한 1회 투여제제를 제공한다. 본 발명의 의약 조성물은 투여후, 빠른 동통 개선효과를 나타내고, 이 속효성은 종래의 IA-HA 제제에는 볼 수 없는 것이기 때문에, 종래의 IA-HA 제제와는 다른 메커니즘을 본 발명의 유효성분이 가지고 있을 가능성도 있다. 즉 본 발명은 본 발명에 사용되는 가교 히알루론산이

이러한 가능성을 가지고 있는 것을 처음으로 발견한 것이다.

[0059] 또, 본 발명의 의약 조성물은 종래의 복수회 투여용의 IA-HA 제제의 1회당의 투여량과 거의 변하지 않는 양을 단지 1회 투여하는 것만으로, 인간 관절질환에 대해서 매우 장기간의 효과를 지속하는 것으로, 환자에 있어서의 주입부담은 그다지 증가하지 않는데도 불구하고, 단회 투여로 끝나기 때문에, 주입 시의 미생물 등의 감염 리스크가 저감되고, 복수회의 천자통으로부터도 해방되게 된다. 또, 그 효과는 매우 장기간에 미치기 때문에, 환자의 통원이나 의료비 부담의 경감에도 기여하는 것이 된다. 또, 투여간격을 매우 길게 할 수 있기 때문에 IA-HA 제제에 의한 지속적인 치료가 가능하게 된다.

[0060] 또, 본 발명의 의약 조성물은 부작용이 적어 의약 조성물로서 특히 바람직한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 가교 히알루론산 유도체군과 PBS군에 대해서 투여 후 1주에서 13주에 있어서의 동통 억제효과를 나타내는 도면이다.

횡축은 투여 후의 각주를 나타내고, 종축은 투여전 기준값(Baseline)과 각주에 있어서의 VAS의 값과의 차이(m m)를 나타낸다. 1, 3, 6, 9, 13주에 있어서의 플롯의 상하로 연장되는 종선은 표준편차를 나타낸다. ●은 가교 히알루론산 유도체군의 결과를 나타내고, ■은 PBS군의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] <1> 유효성분

[0063] 본 발명의 유효성분은 하기 화학식(1)의 부분 아미드화 히알루론산의 신남산 부분의 이중결합을 환화시켜서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 가교된 히알루론산이다(이하, 이 화합물을 「가교 HA 유도체」라고 한다.):

[0064] $[Ar-CH=CH-COO-(CH_2)_n-NH-]_m-HA \quad (1)$

[0065] 상기 식에서, Ar은 치환기를 가질 수 있는 페닐기를 나타내고, n은 2 또는 3을 나타내고, HA는 히알루론산의 카르복시 잔기를 나타내고, m은 히알루론산의 전체 카르복시기에 대한 아미드화된 비율을 나타내며, m은 전체 카르복시기의 3~50%이다.

[0066] 이 가교 HA 유도체를 구성하는 HA는 N-아세틸-D-글루코사민과 D-글루쿠론산이 β 1, 3결합으로 결합해서 이루어지는 이당 단위를 구성단위로 하고, 해당 이당 단위가 β 1, 4결합에 의해 반복결합하는 것에 의해 구성되어 있는 글리코사미노글리칸인 한 특별하게 한정되지 않는다. 또 염을 형성하지 않는 유리 상태일 수도, 약학적으로 허용될 수 있는 염을 형성하고 있을 수도 있다.

[0067] HA의 약학적으로 허용될 수 있는 염으로서는 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리금속 이온염, 마그네슘염, 칼슘염 등의 알칼리 토금속 이온염, 암모늄염 등의 무기염기와 염, 디에탄올아민, 사이클로 헥실아민, 아미노산 등의 유기염기와 염이 예시된다. HA염으로서 알칼리금속 이온과의 염이 더 바람직하고, 나트륨 이온과의 염이 특히 바람직하다.

[0068] HA는 계관, 탯줄, 연골 및 피부 등 생체의 일부로부터 추출해서 수득되는 천연물로부터 유래된 것, 화학 합성된 것, 및 효모 등의 미생물을 사용한 배양 또는 유전자 공학적 수법에 의해 생산시켰지만 어느 것이라도 상관없다. 또, 본 발명의 가교 HA 유도체는 생체에 투여되기 때문에, 의약으로서 혼입이 허용되지 않는 물질을 실질적으로 포함하지 않는 고순도의 HA가 바람직하다.

[0069] HA의 중량평균 분자량은 특별하게 한정되지 않지만, 예를 들면 10,000~5,000,000을 들 수 있다. 바람직하게는 200,000~3,000,000이고, 더 바람직하게는 500,000~2,500,000이 예시된다.

[0070] 가교 HA 유도체에 있어서는 우선 전제로서 이러한 HA에서의 카르복시기와, 신남산 아미노알킬 에스테르가 아미드 결합하고 있는 물질(이하 「광반응성 HA 유도체」라고도 한다.)이 존재하고 있다. 그리고 이것들의 물질 상호간이 당해 신남산 아미노알킬 에스테르 잔기의 이중결합 부분에 있어서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 분자간 및/또는 분자 내에서 가교되고 있다.

[0071] 상기 화학식(1)에 있어서의 n은 신남산 아미노알킬에스테르에 있어서의 알킬렌 부분의 길이를 나타내고, n은 2 또는 3이며, 즉 탄소수 2 또는 3의 것이 바람직하고, 특히 직쇄상의 것이 바람직하고, 예를 들면 에틸렌기 또는 트리메틸렌기를 들 수 있다. 본 발명에 있어서의 신남산 에스테르의 예로서는 신남산 2-아미노에틸에스테르 또

는 신남산 3-아미노프로필에스테르를 들 수 있지만, 바람직한 신남산 에스테르로서는 신남산 3-아미노프로필에스테르를 들 수 있다. 이하의 설명에서는 신남산 3-아미노프로필에스테르를 단순히 신남산 아미노프로필에스테르로 기재하고, 이것에 의거해서 실시한다. 이하에 설명하는 신남산 아미노프로필에스테르 대신에, 동일하게 신남산 아미노에틸에스테르로 할 수 있음은 용이하게 이해될 것이다.

- [0072] 광반응성 HA 유도체는 신남산 아미노프로필에스테르를 구성하는 아미노프로판올 유래의 아미노기를 HA의 카르복시기와 아미드 결합시키는 것에 의해 제조할 수 있다.
- [0073] 이러한 신남산 아미노프로필에스테르는 신남산의 카르복시기와 3-아미노프로판올의 수산기가 에스테르 결합에 의해 결합하고 있는 에스테르 화합물이다. 이 신남산 아미노프로필에스테르는 신남산이 가지는 비닐렌기 상호간에 의해 사이클로부탄환을 형성할 수 있다. 신남산이 가지는 비닐렌기는 광(자외선)조사에 의해 광 이량화 반응 또는 광중합 반응을 발생하는 성질을 가지고 있다. 그 때문에 광조사에 의해, 2개의 비닐렌기에 의해 사이클로부탄환이 형성된다. 또, 신남산 3-아미노프로필에스테르를 구성하는 신남산으로서의 치환기를 가지고 있는 치환신남산일 수도 있다.
- [0074] 상기 화학식(1)에서의 Ar은 치환기를 가질 수 있는 페닐을 나타낸다. 화학식(1)에 있어서, Ar이 치환기를 가지고 있지 않은 페닐기인 경우에는 신남산 에스테르가 되고, 치환기를 가지고 있는 경우에는 치환 신남산 에스테르가 된다. 이러한 치환기의 예로서는 신남산의 벤젠환 상의 임의인 1 또는 2개의 수소가 탄소 원자수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 저급 알킬기(예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), 탄소 원자수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 저급 알콕시기(예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시 등), 상기 알킬기로 치환될 수 있는 아미노기, 수산기, 할로젠 등을 들 수 있다.
- [0075] 광반응성 HA 유도체에 있어서, HA에 있어서의 카르복시기의 전부가 신남산 아미노프로필에스테르와 아미드 결합하고 있을 필요는 없고, 그 일부가 아미드 결합하고 있을 수 있다.
- [0076] 상기 화학식(1)에서의 m은 HA의 전체 카르복시기에 대한 신남산 아미노알킬 에스테르와 아미드 결합하고 있는 비율(%)을 나타내고 있다. 이하, HA에 존재하는 전체 카르복시기 중 아미드 결합을 형성하고 있는 비율(m)을 「도입율」(DS)라고 한다. DS는 HA의 구성 이당 단위당의 신남산 아미노프로필에스테르 잔기의 도입의 비율(%)로 계산되며, 예를 들면 구성 이당 단위당 1개의 신남산 아미노프로필에스테르 잔기가 도입된 광반응성 HA 유도체, 또는 구성 200당 단위당 1개의 신남산 아미노프로필에스테르 잔기가 도입된 광반응성 HA 유도체의 DS는 각각 100%와 1%이다.
- [0077] 본 발명에 있어서의 광반응성 HA 유도체에 있어서의 DS, 즉 m은 특별하게 한정되지 않지만, 3%~50%가 바람직하고, 5%~30%가 더 바람직하고, 10%~25%이 더욱 바람직하다.
- [0078] 본 발명에 사용하는 가교 HA 유도체는 일본 공개특허공보 2002-249501호, W02008/069348호 팸플릿 등에 기재되어 있는 방법에 준해서 제조할 수 있다.
- [0079] 예를 들면 신남산 아미노프로필에스테르와 HA를 아미드 결합에 의해 화학적으로 결합시킬 수 있는 방법이라면 특별하게 한정되지 않는다. 예를 들면 수용성 카르보디이미드(예를 들면 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(EDCI·HCl), 1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리노에틸)카르보디이미드-메토-p-톨루엔 설포산염 등의 수용성의 축합제를 사용하는 방법, N-하이드록시숙신이미드(HOSu), N-하이드록시벤조트리아졸(HOBT) 등의 축합 보조제와 상기의 축합제를 사용하는 방법, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드(DMT-MM) 등의 축합제를 사용하는 방법, 활성 에스테르법, 산무수물법 등을 들 수 있다.
- [0080] 또, 광반응성 HA 유도체는 미리 신남산과 아미노프로판올(예를 들면, 3-아미노프로판올. 이하 동일.)을 반응시켜서 신남산 아미노프로필에스테르(예를 들면 신남산 3-아미노프로필에스테르. 이하 동일.)를 조제하고, 조제한 신남산 아미노프로필에스테르의 아미노기와 HA의 카르복시기를 아미드 결합시켜서 조제할 수 있다. 또는, 아미노프로판올의 아미노기와 HA의 카르복시기를 아미드 결합시켜서 아미노프로판올이 도입된 HA를 조제하고, 그 후에 신남산의 카르복시기와, 조제한 아미노프로판올이 도입된 HA에 있어서의 아미노프로판올 유래의 수산기를 에스테르 결합시켜서 조제할 수도 있다.
- [0081] 가교 HA 유도체는 이상과 같은 광반응성 HA 유도체 상호간이 당해 유도체 중에 존재하고 있는 신남산 프로필에스테르 잔기의 이중결합부분에 있어서 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 결합하고 있는 화합물이다.
- [0082] 당해 신남산 프로필에스테르 잔기의 이중결합 부분에 있어서 사이클로부탄환을 형성하는 방법도 특별하게 한정되지 않지만, 예를 들면, 광반응성 HA 유도체의 용액에 당해 신남산 프로필에스테르 잔기 상호간이 광 이량화

또는 광중합화 반응을 일으키는 조건으로 광조사를 실시하는 방법을 예시할 수 있다. 이 경우의 광조사에는 HA의 글리코사이드 결합을 절단하지 않고, 또한, 신남산 프로필에스테르 잔기에 광반응을 발생시키는 광이라면, 광선의 종류나 파장 등은 특별하게 한정되지 않지만, 파장 200~400nm의 자외선을 예시할 수 있다. 조사광의 강도는 가교 HA 유도체에 요구하는 성상에 따라 적당하게 선택할 수 있다. 바람직한 광조사 장치로서는 자외램프, 고압수은 램프 또는 메탈헬라이트 램프 등을 사용하는 것이 가능하다. 필요에 따라서, 불필요한 파장광을 광원으로부터 예를 들면 컷필터 등으로 제거하는 것이 바람직하다.

[0083] 가교 HA 유도체에 있어서는 광반응성 HA 유도체에 있어서는 신남산 프로필에스테르 잔기의 이중결합 부분의 전부가 사이클로부탄환을 형성하는 것에 의해 결합하고 있을 필요는 없고, 그 일부만이 사이클로부탄환을 형성해서 결합하고 있을 수 있다.

[0084] 이하, 가교 HA 유도체 중의 광반응성 HA 유도체에 존재하는 신남산 프로필에스테르 잔기 중, 상기 사이클로부탄환 구조의 형성에 기여하고 있는 신남산 프로필에스테르 잔기의 비율(%)을 「가교율」이라고 한다. 예를 들면 100개의 신남산 프로필에스테르 잔기가 도입된 광반응성 HA 유도체에 있어서, 20개의 신남산 프로필에스테르 잔기(모노머)가 이량화하면, 10 개의 2량체가 생성하고 가교율은 20%이다.

[0085] 본 발명에 사용하는 가교 HA 유도체에 있어서는 가교율은, 특별하게 한정되지 않지만, 5%~40%이 바람직하고, 7%~35%이 더 바람직하고, 10%~30%이 더욱 바람직하다.

[0086] 상기 사이클로부탄환의 형성을, 상기의 광조사를 사용한 가교에 의해 실시할 경우에는, 그 가교를 실시할 때의 바람직한 반응 용액농도는 바람직하게는 0.5%~3.0%이며, 더 바람직하게는 0.7%~2%이다.

[0087] 가교 HA 유도체는 염을 형성하지 않는 유리 상태일 수도, 약학적으로 허용될 수 있는 염을 형성하고 있을 수도 있다. 가교 HA 유도체의 약학적으로 허용될 수 있는 염으로서 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염 등이 예시된다.

[0088] <2> 본 발명의 가교 HA 유도체의 함유량

[0089] 상기의 가교 HA 유도체는 삼차원 망목구조를 가지고 있다. 그 때문에 가교 HA 유도체를 수성매체에 용해시킨 용액은 점탄성을 가지는 하이드로겔의 물리적 성질을 가지며, 특히, 동일 농도로 조제한 HA나트륨 수용액보다도 높은 점탄성을 나타낸다.

[0090] 본 발명의 의약 조성물에 있어서는 가교 HA 유도체의 함유량은 0.5%(w/v)~3.0%(w/v)인 것이 바람직하다. 더 바람직하게는 0.7%(w/v)~2.0%(w/v), 더욱 바람직하게는 1.0%(w/v)이다.

[0091] 본 발명의 의약 조성물은 여러 종류의 제형으로 할 수 있지만, 통상은 주사용 액제로서 주사제로 하는 것이 바람직하다.

[0092] 상기한 바와 같은 함유량으로 하는 것에 의해, 주사 바늘이 장착된 주사기를 사용해서 관절내 투여하기 위해서 적절한 유동성을 부여할 수 있고, 또 18게이지~25게이지의 주사 바늘을 통과하고, 관절내 투여 주사제(주사용 조성물)로서 사용할 수 있다.

[0093] <3> 본 발명의 의약 조성물의 투여량 등

[0094] 본 발명의 의약 조성물은 인간의 관절내, 특히 무릎관절 내에 투여되는 것이다. 예를 들면, 무릎관절 내에 단회 투여하는 경우에는 2~5ml, 바람직하게는 2~3ml 투여되는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물의 투여량은 종래의 복수회 투여의 IA-HA 제제의 1회분의 투여량과 동등 또는 거의 동량의 투여로 할 수 있다.

[0095] 또, 1회의 무릎관절 내 투여에 있어서는 광반응성 HA 유도체의 중량으로서 성인환자(50~70kg) 1인당 15mg~60mg의 통상 용량범위, 바람직하게는 25mg~35mg, 특히 바람직하게는 30mg이 되도록 투여량(용액의 볼륨)을 더욱 감소되도록 조절할 수 있다.

[0096] 본 발명의 의약 조성물은 종래의 IA-HA 제제와 마찬가지로 1주간 이상의 투여간격으로 투여할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은 동통의 경감 작용이 초기에 발현하고, 그 효과가 장기간 지속하기 때문에, 투여간격을 종래의 IA-HA 제제에 비해서 길게 할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은 13주간 이상, 더 상세하게는 13주간에서 26주간에 걸쳐서 작용이 지속하는 것이기 때문에, 투여간격으로서는 13주 이상, 추가로 13주에서 26주로 할 수 있다. 그리고 본 발명의 의약 조성물은 적어도 13주간의 효과지속을 위해, 추가로 26주간의 효과지속을 위해 사용할 수 있다. 현재의 IA-HA 제제의 일련의 치료는 26주 단위로 되어 있는 것으로 본다면, 본 발명의 의약 조성물은 26주 단위의 투여를 계속해서 실시할 수 있는 단회 투여에 의한 계속형 IA-HA 제제로 할 수도 있다.

- [0097] <4> 본 발명의 의약 조성물의 적용 대상 등
- [0098] 본 발명의 의약 조성물은 인간 관절질환에 대한 동통 억제작용 또는 동통 개선효과를 갖는다. 본 발명의 의약 조성물은 투여 후, 초기에 치료효과를 나타내고, 투여 1주간 후에서 3주간 후에 있어서 거의 최대의 효과를 나타내기 시작하고, 그 효과는 13주간 이상, 추가로 26주간에 걸쳐서 지속된다. 이 「치료효과」는 인간 관절질환의 증상을 개선하는 효과인 한 특별하게 한정되지 않고, 신체기능의 개선효과, 뻣뻣함의 개선효과, 동통의 억제효과 등이 예시되지만, 동통의 억제효과인 것이 바람직하다.
- [0099] 본 발명의 의약 조성물은 단회투여 후, 이러한 개선효과가 1에서 3주간 후에는 발현하고, 적어도 13주간, 추가로 26주간으로 하는 초장기간 지속하는 것이 특징이다.
- [0100] 또, 본 발명의 의약 조성물에는 소망하는 효과를 잃지 않고, 또한, 부작용을 발생하지 않는 한, 필요에 따라 통상의 주입용 제제의 조제에 사용할 수 있는 용매, pH조제제, 등장화제, 안정화제 등의 첨가제를 함유할 수도 있다. 예를 들면 가교 HA 유도체의 용매로서는 주사용수, 생리식염수, 인산완충 생리식염수 등이 예시되고, 통상의 주사제의 제제 조제에 있어서 pH 조제제나 등장화제로서 사용되고 있는 인산 2수소 나트륨, 인산수소 나트륨, 염화나트륨 등도 첨가제로서 들 수 있다.
- [0101] 또, 본 발명의 의약 조성물은 단회투여 후 초기에 현저한 치료효과가 수득된다. 후기하는 실시예에 나타나 있는 바와 같이 특히 동통 억제효과는 본 발명의 의약 조성물의 투여 후3주에 있어서 최대치료 효과의 약 90%를 상회하는 효과가 수득된다. 이러한 본 발명의 의약 조성물에 있어서의 속효성 또한 현저성은 종래의 IA-HA 제제에는 볼 수 없는 것이기 때문에, 종래의 IA-HA 제제와는 다른 메커니즘, 예를 들면 속효성의 진통작용과 같은 작용을 본 발명의 유효성분이 가지고 있을 가능성도 생각된다. 즉 본 발명은 본 발명의 가교 HA 유도체가 종래의 IA-HA 제제에 있어서의 히알루론산 성분과는 다른 메커니즘에 의한 동통 개선작용을 가지고 있을 가능성을 처음으로 발견한 것이다.
- [0102] 또, 후기하는 실시예에 나타나 있는 바와 같이 최초의 단회투여 후 26주에 있어서도, 재치료가 필요할 때까지 재차 동통이 발현한 환자는 PBS투여 환자와 비교해서 본 발명의 의약 조성물을 투여한 군은 유의하게 적었고, 이 결과는 본 발명의 의약 조성물의 투여에 의해 동통의 재발은 현저하게 지연된다는 것을 나타내고 있다.
- [0103] 참고로, 시판의 IA-HA 제제의 하나인 ARTZ(등록상표, SEIKAGAKU Corporation 제품)는 1앰플 또는 1시린지 2.5ml의 관절내 주사액으로서, 기본적 처방으로서는 1회 1앰플 또는 1시린지를 1주간단위로 연속 5회 투여한다. 따라서 ARTZ의 1회의 치료에 사용하는 양은 12.5ml이다. 또 Synvisc-One(상표, Genzyme Co. 제품)은 처방으로서는 1회의 주입에 있어서 6ml의 단회투여로 사용할 수 있다.
- [0104] 따라서, 본 발명의 의약 조성물은 단회투여, 적은 투여량, 및 치료효과의 기간이라고 하는 주요한 3개의 장점에 의거하여, 예를 들면 만성 관절질환에 대해서 3개월~6개월에 1회 투여하기 위한 투여 제제 등으로 사용하는 것도 가능하다. 물론, 환자에 있어서의 개선효과의 지속상태나 증상 등을 고려하여 6개월 이상의 간격으로의 투여 제제로서 사용하는 것도 가능하다. 말할 필요도 없지만, 1회 투여만으로, 즉 1회 치료만으로 가능하다.
- [0105] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 이것에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되는 것은 아니다.
- [0106] [합성예] 가교 HA 유도체의 조제
- [0107] 중량평균 분자량 90~100만의 히알루론산 나트륨, 신남산 3-아미노프로필 염산염을 원료로 사용하고, W02008/069348호에 기재된 바에 따라서, 도입율 10~25% 및 가교율 10~30%가 되도록 적당하게 조제하고, 1.0(w/v)% 농도의 가교 히알루론산 유도체 용액을 조제하였다. 이 용액을, 이하 「시험물질」이라고 한다.
- [0109] 실시예 1
- [0110] [시험순서]
- [0111] 변형성 무릎 관절증의 환자에 대해서 다기관 공동 이중맹검 병행군 간 비교시험을 실시하고, 본 발명의 가교 HA 유도체의 단회 투여의 유효성을 검증하였다. 또, 플라세보(대조)로서는 인산완충 생리식염액(PBS)을 사용하였다.
- [0112] 시험물질의 투여 1~2주 전에, 하기의 선택기준 및 제외기준에 의거하여, 환자의 스크리닝을 실시하였다. 당해

기준에 합치한 환자를 본 발명의 가교 HA 유도체 투여군과 PBS 투여군으로 무작위로 나누었다. 가교 HA 유도체군 249명, PBS군 128명으로 하였다(총계 377명).

- [0113] 본 발명의 가교 HA 유도체 투여군의 환자에게는 상기의 시험물질을 투여량 3ml/관절, 한쪽의 이환 무릎의 관절 내에 단회 주사하였다. PBS 투여군의 환자에게는 PBS를 같은 요령으로 단회 주사하였다. 또, 투여를 실시한 의사는 투여하기 전에, 투여할 환자의 이환 무릎을 확인하고, 수중이 존재하였을 경우에는 관절지류액을 흡인하였다.
- [0114] 주사 후, 1주째, 3주째, 6주째, 9주간째, 및 13주간째의 각각의 시점에 있어서 후기하는 평가방법에 의거하여 개선효과를 평가하였다.
- [0115] 또, 각 평가일에는 병용약제로서 아세트아미노펜을 배포하고, 1일당 4,000mg까지의 복용을 허가하였다. 시험기간 동안은 아세트아미노펜 이외에, 시험물질 투여의 4주 전부터 일정용량을 계속해서 복용하고 있는 경우에만, 비스테로이드 소염진통제, 시판약(OTC), 약초요법, 연골보호제의 복용을 허용하였다. 또 시험기간 동안 오피오이드계 진통제의 간헐적인 사용도 허용하였다. 단, 각 평가일전의 24시간은 어떠한 병용요법도 금지하였다.
- [0116] [선택기준, 제외기준]
- [0117] (1) 선택기준
- [0118] 하기 모든 조건을 만족시키는 환자는 후기하는 제외기준 중 어느 하나에 해당하는 자를 제외하고, 본 시험의 대상환자가 될 수 있다.
- [0119] · 40세 이상 80세 이하의 변형성 무릎관절증 증상을 가지는 환자.
- [0120] · 적어도 4주 이상, 서있을 때 또는 보행 시에 무릎의 통증을 가지는 환자.
- [0121] · X선 소견에서 Kellgren-Larrence 분류 그레이드 1에서 3으로 판단된 환자.
- [0122] · Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index(WOMAC(등록상표))동통평가에서 대상 무릎이 40mm 이상 또한 반대 무릎이 20mm 이하의 환자. 또, WOMAC(등록상표)은 VAS(Visual analog scale) 100mm를 사용하였다.
- [0123] · 치료의 효력기간 동안에 허용 병용 요법을 제외한, 현재 실시하고 있는 치료법을 중지하는 것에 동의하고 있는 환자.
- [0124] (2) 제외기준
- [0125] · X선 소견에서 Kellgren-Larrence 분류 그레이드 4로 판단된 자.
- [0126] · 대상무릎에 OA 이외의 염증성 질병이 있는 환자, 중증의 무릎관절 수종이 있는 자, 또는 하지 얼라인먼트가 중증에 변화되고 있는 자.
- [0127] · 무릎 또는 고관절의 인공관절 수술을 받은 자, 12개월 이내에 무릎관절 수술을 실시한 자, 3개월 이내에 관절경을 실시한 자, 6주 이내에 히알루론산 제제 관절내 투여를 받은 자.
- [0128] · 치명적인 전신성 질병이나 평가대상 무릎에 감염성 피부질환을 가진 자.
- [0129] [평가방법]
- [0130] Dr. Nicholas Bellamy에 의해 개발된 WOMAC 평가(The Journal of Rheumatology 1988; 15:12, p.1833-1840)을 사용하고, 가교 HA 유도체의 유효성을 평가하였다. 또, WOMAC는 등록상표이다. 이하, 이 등록상표라는 취지의 표시는 생략한다.
- [0131] 여기에서 사용한 WOMAC 평가는 동통(Pain), 뻣뻣함(Stiffness) 및 신체기능(Physical function)의 3부 구성으로 이루어지는 전 24항목(Total)의 질문을 환자에 대해서 행동, 그 회답에 의거하여 평가하는 방법이다.
- [0132] 본 시험에서는 주요평가로서 WOMAC 동통평가(Pain)를 사용하고, 추가로, 부차평가로서 WOMAC 뻣뻣함 평가(Stiffness), WOMAC 신체기능 평가(physical function), 및 WOMAC 전 항목평가(Total)를 사용하였다.
- [0133] 또, WOMAC 평가는 OA의 평가방법으로서 확립되고 있어, 상기한 바와 같이 동통, 신체기능, 뻣뻣함의 합계 24문제의 질문으로 구성되어 있는 환자 신고형의 평가방법이다. 질문의 회답방법으로서 VAS(Visual Analog Scale)파리케르트 스케일(Likert scale)의 2종류가 존재한다. VAS는 각 질문에 대한 환자 자신의 감촉의 정도를 환자가

100mm의 직선 상으로 가리키고, 그 위치에 의해 정도를 판정하는 방법이다. 당해 위치는 스케일 상의 좌단으로부터의 길이로 나타낸다. 한편, 리케르트 스케일은 각 질문에 대한 환자 자신의 감촉의 정도를 5단계의 회답의 선택지에 의해 환자가 나타내는 방법이다. 본 시험에서는 VAS에 의해 환자의 동통, 신체기능, 뻣뻣함의 정도를 평가하였다.

[0134] 예를 들면, 투여전 및 투여후의 각 평가시에 환자에 동통에 관한 동일한 질문을 실시하고, 환자는 스케일에 있어서의 위치(정도)를 가리키는 것에 의해 회답한다. 투여전에 환자가 가리킨 길이(투여전 기준값(Baseline))와 투여후의 각 평가시에 환자가 가리킨 길이 사이의 차이에 의거하여 개선효과를 수치화한다.

[0135] WOMAC 평가는 OA 치료효과의 지표로서 범용되고 있고, WOMAC 평가를 OA 치료 효과에 사용하는 신빙성과 신뢰성도 인정받고 있다(The Journal of Rheumatology 2000; 27:11, p.2635-2641).

[0136] 유효성의 해석은 치료 의향(Intention-to-treat) 집단(ITT 집단)과 프로토콜 순응(per protocol) 집단(PP 집단)을 사용하였다. ITT 집단은 본 발명의 가교 HA 유도체군 247명, PBS군 128명으로 이루어지는 총수 375명이었다. 또, 투여후 통원하지 않은 환자 2명은 삭제하였다.

[0137] PP 집단은 본 발명의 가교 HA 유도체군 229명, PBS군 115명으로 이루어지는 총수 344명이었다. 또, 이번의 시험의 조건을 일탈한 환자는 삭제하였다.

[0138] [결과]

[0139] WOMAC 동통평가에 관한 PP 집단해석의 결과를 표 1에, ITT 집단해석의 결과를 표 2에 나타낸다.

표 1

	1주	3주	6주	9주	13주
가교 HA 유도체의 평균값 (표준편차)	20.8mm (24.50)	28.9mm (25.52)	31.7mm (28.00)	31.7mm (28.47)	27.8mm (29.84)
PBS의 평균값 (표준편차)	19.1mm (24.71)	20.9mm (24.50)	23.4mm (26.64)	25.7mm (25.93)	20.5mm (28.66)

[0140]

표 2

	1주	3주	6주	9주	13주
(가교 HA 유도체의 평균값) (표준편차)	20.7mm (24.09)	28.7mm (25.23)	31.2mm (27.61)	31.7mm (27.91)	27.8mm (29.26)
(PBS의 평균값) (표준편차)	19.8mm (24.61)	21.3mm (25.00)	24.7mm (27.31)	27.4mm (26.46)	22.6mm (29.31)

[0141]

[0142] 본 발명의 가교 HA 유도체는 투여후 3주 시점에서 PBS에 대해서 통계학적으로 유의한 개선이 확인되고, 추가로 3주 이후에도 현저한 효과가 확인되었다. PP 집단에 있어서, 3주, 6주 및 13주 시점의 p값은 0.05 이하이고, PBS에 대해서 통계학적으로 유의차가 있었다. 본 발명의 가교 HA 유도체는 9주에 있어서는 유의차는 인정되지 않았지만, 개선 경향은 확인되었다.

[0143] 또, ITT 집단을 사용한 회귀 해석결과를 나타낸 모델 그래프를 도 1에 나타낸다. 투여후 13주간의 동통개선을 해석한 바, 1주에서 13주 및 3주에서 13주에 있어서 가교 HA 유도체 투여군은 PBS 투여군에 대해서 통계학적으로 유의하게 동통을 개선하였다. 투여후 1주에서 13주에 대해서는 p값=0.0483이고, 투여후 3주에서 13주에 대해서는, p값=0.0495이고, 양쪽 모두 PBS에 대해서 통계학적 유의차를 나타냈다.

[0144] 또, 회귀모델에 의해 13주 시점에서의 각 WOMAC 평가의 개선을 PP 집단을 사용해서 해석하였다. 결과를 표 3에 나타낸다. 투여후 13주 시점에서 가교 HA 유도체는 PBS에 대해서 통계학적으로 유의하게 동통을 개선한 것이 확인되었다. 부차적 유효성 평가항목인 WOMAC 전 항목평가 및 WOMAC 신체기능 평가에 대해서도, 가교 HA 유도체의 통계학적으로 유의한 개선이 확인되고, PBS에 대해서 통계학적 유의차가 있었다. WOMAC 뻣뻣함 평가에서는 통계학적 유의차를 나오지 않았지만, 가교 HA 유도체에 있어서의 유의한 경향은 확인되었다.

[0145] 또, 산출 차이는 회귀모델을 사용해서 계산한 차이이며, 추정차(Estimated difference)로 번역된다.

표 3

	산출 차이	95% 신뢰구간 하한값, 상한값	p값
WOMAC 동통 평가	7.41	0.54,14.28	0.035
WOMAC 전 항목 평가	7.27	0.60,13.95	0.033
WOMAC 신체기능 평가	7.30	0.54,14.05	0.035
WOMAC 뻣뻣함 평가	6.82	-0.22,13.86	0.058

[0146]

[0147]

또, 임상적 유용성을 검증하기 위해서, Strict OMERACT-OARSI Response를 해석한 바, 가교 HA 유도체의 통계학적으로 유의한 개선이 인정되었다(표 4참조).

[0148]

Strict OMERACT-OARSI Response는 WOMAC 동통평가 또는 WOMAC 신체기능 평가에서, 투여전 기준값(Baseline)에서 50% 이상, 또한 20mm 이상의 개선이 인정된 환자를 저명 개선군으로 한다. 이들 개선군의 총계를 Strict OMERACT-OARSI responder라고 한다.

표 4

	Odds ratio	p값
Strict OMERACT-OARSI	1.74	0.012

[0149]

[0150]

또, 조기의 개선효과의 발현에 대해서 WOMAC 동통평가, WOMAC 전 항목평가, WOMAC 신체기능 평가 및 WOMAC 뻣뻣함 평가에 대해서, 제 3주에 있어서의 베이스라인으로부터의 개선 평균값을 가교 HA 유도체군과 PBS군으로 비교하고 검증하였다. WOMAC 동통평가는 제 3주에서 최대 개선효과의 90%를 상회하는 개선효과를 얻어, PBS에 대한 가교 HA 유도체의 통계학적인 유의성을 나타내는 p 값을 산출하였다(표 5). 어느 쪽의 평가 항목에 있어서도 p 값은 0.05보다 작고($p < 0.05$), 통계학적 유의차가 나타났다.

표 5

	제3주에서의 p값
WOMAC 동통 평가	0.0065
WOMAC 전 항목 평가	0.0129
WOMAC 신체기능 평가	0.0205
WOMAC 뻣뻣함 평가	0.0336

[0151]

[0152]

또, 가교 HA 유도체 또는 PBS 투여 후 13주의 관찰을 종료 후, 추가로 13주, 계속해서 계속 관찰을 실시하고, 첫회 투여후 26주까지의 가교 HA 유도체군의 유효성을 검증하였다.

[0153]

첫회 투여후 16, 19, 22, 26주 후에 WOMAC 동통평가를 실시하고, 이하의 기준에 미치지 않는 환자를 첫회 투여의 유효성 지속군으로 하고 각 치료 군의 생존 해석을 Cox-위험 모델을 사용해 수행하였다.

[0154]

기준 A: WOMAC 동통평가에 있어서 VAS 40mm 이상의 동통을 갖는다.

[0155]

기준 B: WOMAC 동통평가에 있어서 VAS 40mm 이상, 또한 첫회 투여전 기준값으로부터 20mm 미만의 개선을 갖는다.

[0156]

Cox-위험 해석을 사용하였을 경우, 양쪽 기준에 있어서, 가교 HA 유도체 투여군은 26주까지의 유효성을 나타냈다(기준 A: $p = 0.019$, 기준 B: $p = 0.027$).

[0157]

[결론]

- [0158] 가교 HA 유도체의 단회 주사는 주사 후, 적어도 26주까지 지속한 개선효과를 나타내는 것이 확인되었다.
- [0159] 가교 HA 유도체는 동통의 평가뿐만 아니라, 신체기능 평가 등에 있어서도 PBS에 대해서 현저한 개선을 나타내고, 관절질환에 있어서 다면적인 유효성이 확인되었다.
- [0160] 또, 동통 개선효과의 조기 발현은 주사 후 3주에 있어서 확인할 수 있고, PBS 과의 비교에 있어서 통계학적 유의차도 나타났다.
- [0161] 또, 가교 HA 유도체는 13주까지, 추가로 26주까지 유의한 개선효과를 나타냈다. 또 가교 HA 유도체군에 있어서의 유해사상의 발현율은 PBS군과 통계학적으로 유의하게 차이는 없고, 또 치명적인 부작용도 인정되지 않아 가교 HA 유도체의 관절내 주사제로서의 높은 안전성이 확인되었다.
- [0162] (산업상의 이용 가능성)
- [0163] 본 발명은 투여 후, 조기에 동통 억제효과를 나타내고, 또한 13주에서 26주 나 되는 장기에 걸친 지속성을 가지는 신규한 관절질환 동통 억제제를 제공하는 것으로, 환자의 부담이 크게 개선된 계속형의 관절질환 치료제이기 때문에, 의약산업 등에 있어서의 산업상의 이용 가능성을 가지고 있다.

도면

도면1

