



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년01월25일

(11) 등록번호 10-1588095

(24) 등록일자 2016년01월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/485 (2006.01) **A61K 31/49** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7005416(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2003년07월17일
 심사청구일자 2013년04월01일
- (85) 번역문제출일자 2013년02월28일
- (65) 공개번호 10-2013-0041296
- (43) 공개일자 2013년04월24일
- (62) 원출원 특허 10-2012-7011436
 원출원일자(국제) 2003년07월17일
 심사청구일자 2012년06월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2003/022303
- (87) 국제공개번호 WO 2004/006930
 국제공개일자 2004년01월22일
- (30) 우선권주장
 60/396,661 2002년07월17일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W01996009044 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
아바니르 파마슈티컬스
 미국 92656 캘리포니아 알리소 비에조 수트 300
 엔터프라이즈 101
- (72) 발명자
야카탄, 제랄드
 미합중국 캘리포니아주 92014 델마르 보퀴타 드라이브 13813
베르그, 제임스
 미합중국 캘리포니아주 92130 샌디에오 핵스톤 플레이스 13425
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 12 항

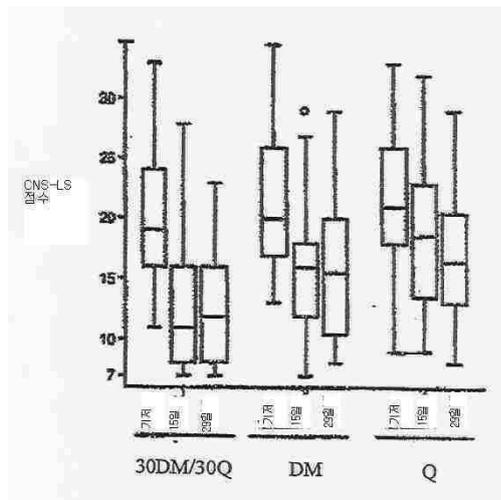
심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 **텍스트로메토르판 및 퀴니딘을 포함하는 신경계 장애의 치료를 위한 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 신경계 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물 및 그의 치료방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 포함한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

포프, 로라, 이.

미합중국 캘리포니아주 92009 칼스배드 칼레 마드
리드 7967

스미스, 리차드, 에이.

미합중국 캘리포니아주 92037 라졸라 카브릴로 애
비뉴 7569

명세서

청구범위

청구항 1

텍스트로메토르판(dextromethorphan) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 퀴니딘(quinidine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정서적 불안정성(pseudobulbar affect; PBA)을 치료하기 위한 약학 조성물로서,

텍스트로메토르판의 양은 20 mg/일 내지 80 mg/일이고, 퀴니딘의 양은 10 mg/일 내지 30 mg/일이고,

단 텍스트로메토르판 대 퀴니딘의 중량비는 1.0:0.1 내지 1.0:0.75 인 것인 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 정서적 불안정성은 퇴행성 신경질환(neurodegenerative disease) 또는 퇴행성 신경장애(neurodegenerative condition) 또는 뇌 손상에 의해 야기되는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 1일 1회 병용 투여량(combined dose)으로 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 1일 2회 이상 병용 투여량(combined dose)으로 투여되는 것인 약학 조성물

청구항 5

제1항에 있어서, 퀴니딘의 양은 20 mg/일 내지 30 mg/일인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 텍스트로메토르판의 양은 20 mg/일 내지 60 mg/일인 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 퀴니딘 및 텍스트로메토르판 중 하나 또는 둘 다는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태인 것인 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 퀴니딘 및 텍스트로메토르판 중 하나 또는 둘 다는 유리산염, 무기염, 황산염, 하이드로클로라이드 염 및 하이드로브로마이드 염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태인 것인 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 퀴니딘은 퀴니딘 설페이트이고, 이의 양은 20 mg/일인 것인 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드이고, 이의 양은 60 mg/일인 것인 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드이고, 이의 양은 60 mg/일인 것인 약

학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 별개 용량으로 투여되는 것인 약학 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 신경계 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물 및 그의 치료방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 퀴니딘(quinidine)과 조합된 텍스트로메토르판(dextromethorphan)을 포함한다.

배경기술

[0002] 퇴행성 신경계 질환 또는 뇌졸중이나 두부손상 등에 의한 뇌손상을 겪고 있는 환자들은 종종 병이나 부상과 관련된 정서적 문제에 시달리게 된다. 정신과 의사 및 신경과 의사들 사이에서 사용되는 감정적 불안정(emotional lability) 및 정서적 불안정성(pseudobulbar affect; PBA)란 용어는, 두부손상, 뇌졸중, 뇌종양, 또는 뇌염에 의한 뇌손상을 겪고 있거나, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS; 운동신경계 질환 또는 루게릭병이라고도 불림), 파킨슨병, 알츠하이머병 또는 다발성 경화증(multiple sclerosis: MS)과 같은 진행적 퇴행성 신경계질환을 겪고 있는 환자들에게서 종종 관찰되는 일련의 증상들을 일컫는다. 이러한 사례에서 대부분의 경우에 감정적 불안정은 피질하의 전뇌구조가 관여된 양측성 손상(뇌의 양쪽 반구에 손상이 있는 경우를 말함)이 있는 환자에게서 발생한다.

[0003] 감정적 불안정은 민감성 또는 내인성 우울증에서 보이는 임상적 형태와는 구별된다. 감정적 불안정은 부적당한 때 또는 어떠한 특정한 자극이 없는 경우에도 간헐적 발작성 감정폭발(보통 강한 또는 폭발적 울음 또는 웃음으로 표현된다)이 있는 특징을 가진다. 감정적 불안정 또는 정서적 불안정성은 또한 감성 본위의 감정적 자제상실, 감정적 조절상실, 과도한 감정보위, 그리고 병적인 웃음과 울음으로 불리기도 한다. 감정적 불안정과 동반하는 느낌은 종종 "단절감(disconnecteness)"과 같은 어휘로 묘사되기도 하는데, 그 이유는 이러한 환자들은 그러한 감정폭발이 특정한 상황에서 적절하지 않다는 것을 알고 있지만 그들의 감정표현을 조절할 수 없기 때문이다.

[0004] 감정적 불안정 또는 정서적 불안정성은 감정폭발에 대한 조절능력의 상실이 가족적, 개인적 또는 사무적 일을 수행하는 능력과 관련하여 실질적으로 방해할 일으키는 경우에 임상적으로 문제가 된다. 예를 들어, 초기단계의 ALS 또는 파킨슨병을 앓고 있는 사업가는 부적절한 때에 타인 앞에서 웃음 또는 울음을 참는 능력이 일시적이지만 강렬하게 상실되기 때문에 업무회합에 계속 앉아있을 수 없고, 이 환자는 또한 레스토랑 또는 영화관과 같은 공공장소에 갈 수 없다. 이러한 증상은 때로는 그 환자가 다른 사람들과 상호작용하면서 필요한 물리적 사무를 수행하는데 있어 필요한 정력과 원기보다 더 강한 정력과 원기를 가지고 있는 경우에도 발생할 수 있다. 그러한 분노, 무능, 그리고 그들에게 통상 발생하는 혼란의 감정과 그로 인한 다른 사람에 대한 시각적 영향이 동반되는 감정폭발은 병의 다른 증상을 심각하게 악화시키는데, 그것들은 배척(ostracism), 소외(alienation) 및 분리(isolation)의 감정을 이끌어내고, 친구와 가족원이 그 환자에 대하여 인내하고 감정적 지원을 하는 것을 매우 어렵게 한다.

발명의 내용

[0005] 감정적 불안정(emotional lability)과 만성 통증과 같은 다른 만성 장애의 치료를 위한 추가적이고 개선된 치료법이 필요하다. 그러한 치료법은 적어도 어떤 환자들에게는 다른 알려진 약에 비해 일정수준 이상의 향상된 효과를 제공한다. 진행성 신경계 질환과 같은 신경계 장애를 겪고 있는 최소한 일부 환자들을 위한 바람직한 감정적 불안정의 치료방법이 요구된다.

[0006] 본 발명은 감정적 불안정, 정서적 불안정성 및 다른 만성 조건하의 환자들을 위한 것으로서, 과도한 진정(oversedation)을 수반하지 않거나 또는 지각(consciousness) 또는 경계(alertness)가 심각하게 저해되지 않는 치료법 제공한다. 본 치료법은 퀴니딘의 양을 최소로 하여 조합된 텍스트로메토르판의 투여를 포함한다.

[0007] 본 발명의 첫번째 실시태양은 정서적 불안정성 또는 감정적 불안정의 치료법으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 텍스트로메토르판의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 200 mg이며,

퀴니딘의 투여량은 1일 약 10 mg 내지 50 mg 이하이다.

- [0008] 첫번째 실시태양에 있어서, 정서적 불안정성 또는 감정적 불안정은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건) 또는 뇌손상에 의해 야기된 것이다.
- [0009] 본 발명의 두번째 실시태양은 신경병증성 통증(neuropathic pain)의 치료법으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 텍스트로메토르판의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 200 mg이며, 퀴니딘의 투여량은 1일 약 10 mg 내지 50 mg 이하이다.
- [0010] 본 발명의 세번째 실시태양은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)의 치료법으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 텍스트로메토르판의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 200 mg이며, 퀴니딘의 투여량은 1일 약 10 mg 내지 50 mg 이하이다.
- [0011] 세번째 실시태양에 있어서, 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)은 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 파킨슨병, 및 알츠하이머병으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0012] 본 발명의 네번째 실시태양은 뇌손상의 치료법으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 텍스트로메토르판의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 200 mg이며, 퀴니딘의 투여량은 1일 약 10 mg 내지 50 mg 이하이다.
- [0013] 네번째 실시태양에 있어서, 뇌손상은 뇌졸중, 외상성 뇌손상(traumatic brain injury), 허혈 상태(ischemic event), 저산소 상태(hypoxic event) 및 신경사멸(neuronal death)로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0014] 첫번째 내지 네번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 하루에 한번 병용 투여량(one combined dose per day)으로 투여된다.
- [0015] 첫번째 내지 네번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 하루에 두번 또는 그 이상의 병용 투여량으로 투여된다.
- [0016] 첫번째 내지 네번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 45mg이다.
- [0017] 첫번째 내지 네번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 60 mg이다.
- [0018] 첫번째 내지 네번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘 중 적어도 어느 하나는 약학적으로 허용되는 염의 형태이다.
- [0019] 첫번째 내지 네번째 실시태양에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 알칼리금속염, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 알칼리토금속염, 칼슘염, 마그네슘염, 리튬염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 클로로프로카인염(salts of chlorprocaine), 콜린염, 디에탄올아민염, 에틸렌디아민염(salts of ethylenediamine), 메글루민염(salts of meglumine), 프로카인염(salts of procaine), 트리스염(salts of tris), 유리산염(salts of free acid), 유리염기염(salts of free acids), 무기염(inorganic salts), 황산염(salts of sulfate), 하이드로클로라이드염(salts of hydrochloride) 및 하이드로브로마이드염(salts of hydrobromide)으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0020] 첫번째 내지 네번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘은 퀴니딘 설페이트를 포함하고, 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드를 포함한다. 이때 퀴니딘 설페이트의 투여량은 1일 약 30 mg 내지 60 mg이고, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드의 투여량은 1일 약 30 mg 내지 60 mg이다.
- [0021] 본 발명의 다섯번째 실시태양은 정서적 불안정성 또는 감정적 불안정의 치료법에 관한 것으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하의 병용 투여량으로 투여된다..
- [0022] 다섯번째 실시태양에 있어서, 정서적 불안정성 또는 감정적 불안정은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건) 또는 뇌손상에 의해 야기된 경우이다.
- [0023] 본 발명의 여섯번째 실시태양은 신경병증성 통증의 치료법에 관한 것으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하의 병용 투여량으로 투여된다.
- [0024] 본 발명의 일곱번째 실시태양은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)의 치료방법에 관한 것으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 중량비 약

1:1.25 또는 그 이하의 병용 투여량으로 투여된다.

- [0025] 일곱번째 실시태양에 있어서, 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)은 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0026] 본 발명의 여덟번째 실시태양은 뇌손상 치료법에 관한 것으로서, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하의 병용 투여량으로 투여된다.
- [0027] 여덟번째 실시태양에 있어서, 뇌손상은 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 허혈 상태, 저산소 상태 및 신경사멸로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0028] 다섯번째 내지 여덟번째 실시태양에 있어서, 병용 투여량에서의 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 중량비는 약 1:0.75 또는 그 이하이다.
- [0029] 다섯번째 내지 여덟번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 45mg이고, 텍스트로메토르판의 투여량은 1일 약 20 mg 내지 60 mg이다.
- [0030] 다섯번째 내지 여덟번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘 중 적어도 어느 하나는 약학적으로 허용되는 염의 형태이다.
- [0031] 다섯번째 내지 여덟번째 실시태양에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 알칼리금속염, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 알칼리토금속염, 칼슘염, 마그네슘염, 리튬염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 클로로프로카인염, 콜린염, 디에탄올아민염, 에틸렌디아민염, 메글루민염, 프로카인염, 트리스염, 유리산염, 유리염기염, 무기염, 황산염, 하이드로클로라이드염 및 하이드로브로마이드염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0032] 다섯번째 내지 여덟번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘은 퀴니딘 설페이트를 포함하고 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드를 포함한다. 이때 퀴니딘 설페이트의 투여량은 1일 약 30 mg 내지 60 mg이고, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드의 투여량은 1일 약 30 mg 내지 60 mg이다.
- [0033] 다섯번째 내지 여덟번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 하루에 한번 병용 투여량으로 투여된다.
- [0034] 다섯번째 내지 여덟번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 하루에 두번 또는 그 이상의 병용 투여량으로 투여된다.
- [0035] 본 발명의 아홉번째 실시태양은 정서적 불안정성 또는 감정적 불안정의 치료에 사용될 수 있는 약학적 조성물로서, 전기 조성물은 정제 또는 캡슐제의 형태를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함된다.
- [0036] 아홉번째 실시태양에 있어서, 정서적 불안정성 또는 감정적 불안정은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건) 또는 뇌손상에 의해 야기된다.
- [0037] 본 발명의 열번째 실시태양은 신경병증성 통증의 치료에 사용될 수 있는 약학적 조성물로서, 전기 조성물은 정제 또는 캡슐제의 형태를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함된다.
- [0038] 본 발명의 열한번째 실시태양은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)의 치료에 사용될 수 있는 약학적 조성물로서, 전기 조성물은 정제 또는 캡슐제의 형태를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함된다.
- [0039] 열한번째 실시태양에 있어서, 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)은 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0040] 본 발명의 열두번째 실시태양은 뇌손상의 치료에 사용될 수 있는 약학적 조성물로서, 전기 조성물은 정제 또는 캡슐제의 형태를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함된다.
- [0041] 열두번째 실시태양에 있어서, 뇌손상은 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 허혈 상태, 저산소 상태 및 신경사멸로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

- [0042] 아홉번째 내지 열두번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 중량비는 약 1:0.75 또는 그 이하이다.
- [0043] 아홉번째 내지 열두번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘의 함유량은 약 20 mg 내지 45mg이고, 텍스트로메토르판의 함유량은 약 20 mg 내지 60 mg이다.
- [0044] 아홉번째 내지 열두번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘 중 적어도 어느 하나는 약학적으로 허용되는 염의 형태이다.
- [0045] 아홉번째 내지 열두번째 실시태양에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 알칼리금속염, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 알칼리토금속염, 칼슘염, 마그네슘염, 리신염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 클로로프로카인염, 콜린염, 디에탄올아민염, 에틸렌디아민염, 메글루민염, 프로카인염, 트리스염, 유리산염, 유리염기염, 무기염, 황산염, 하이드로클로라이드염 및 하이드로브로마이드염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0046] 아홉번째 내지 열두번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘은 퀴니딘 설페이트를 포함하고 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드를 포함한다. 이때 퀴니딘 설페이트는 약 30 mg 내지 60 mg 함유되고, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드는 약 30 mg 내지 60 mg 함유된다.
- [0047] 본 발명의 열세번째 실시태양은 정서적 불안정성 또는 감정적 불안정의 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 용도로서, 전기에서 약제는 정제 또는 캡슐제를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘을 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함한다.
- [0048] 열세번째 실시태양에 있어서, 정서적 불안정성과 감정적 불안정은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건) 또는 뇌손상에 의해 야기된 경우이다.
- [0049] 본 발명의 열네번째 실시태양은 신경병증성 통증의 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 용도로서, 이때 약품은 정제 또는 캡슐제의 형태를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함된다.
- [0050] 본 발명의 열다섯번째 실시태양은 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)의 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 용도로서, 이때 약품은 정제 또는 캡슐제의 형태를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함된다.
- [0051] 열다섯번째 실시태양에 있어서, 퇴행성 신경질환(또는 퇴행성 신경조건)은 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0052] 본 발명의 열여섯번째 실시태양은 뇌손상의 치료를 위한 약품 제조에 사용되는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 용도로서, 이때 약품은 정제 또는 캡슐제의 형태를 포함하고, 전기 정제 또는 캡슐제는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 중량비 약 1:1.25 또는 그 이하로 포함된다.
- [0053] 열여섯번째 실시태양에 있어서, 뇌손상은 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 허혈 상태, 저산소 상태 및 신경사멸로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0054] 열세번째 내지 열여섯번째 실시태양에 있어서, 캡슐제 또는 정제에 포함된 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 중량비는 약 1:0.75 또는 그 이하이다.
- [0055] 열세번째 내지 열여섯번째 실시태양에 있어서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘 중 적어도 어느 하나는 약학적으로 허용되는 염의 형태이다.
- [0056] 열세번째 내지 열여섯번째 실시태양에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 알칼리금속염, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 알칼리토금속염, 칼슘염, 마그네슘염, 리신염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 클로로프로카인염, 콜린염, 디에탄올아민염, 에틸렌디아민염, 메글루민염, 프로카인염, 트리스염, 유리산염, 유리염기염, 무기염, 황산염, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0057] 열세번째 내지 열여섯번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘은 퀴니딘 설페이트를 포함하고 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드를 포함한다. 이때 퀴니딘 설페이트는 약 30 mg 내지 60 mg 포함되고, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드는 약 30 mg 내지 60 mg 함유된다.
- [0058] 열세번째 내지 열여섯번째 실시태양에 있어서, 퀴니딘은 약 20 mg 내지 45mg 함유되며, 텍스트로메토르판은 약 20 mg 내지 60 mg 함유된다.

도면의 간단한 설명

[0059]

도 1은 임상연구 #4에 대한 CNS-LS 점수의 상자도(box plot)을 제공한다. CNS-LS 점수의 분포는 대칭적이며, 오직 하나의 문외자(outliner)를 가지고 있다. 이러한 분포에서는 CNS-LS 점수의 분석에 ANCOVA를 사용할 수 있다. 실험계획에서 정한 바와 같이, CNS-LS 점수의 평균값 향상의 차이는, 센터 및 기저선 CNS-LS 점수에 대하여 보정된, 프리슨 및 포코크(Freison and Pocock)의 ANCOVA 방법에 따라 선형회귀에 의해 분석되었다. 상기 분석의 결과는 표 30에 있다. 아무런 보정이 없는 또는 기저선 CNS-LS 점수 단독에 대하여만 보정된 추가분석 결과도 상기 표에 나타내었다.

도 2는 임상연구 #4의 ITT집단의 1차 효능 분석결과에서 나온, 3개 치료그룹에 대한 보정된 CNS-LS 점수의 평균 감소값을 나타낸 그래프이다. 수평선 이하의 CNS-LS 점수의 감소값들은 지시된 유의수준에서 30DM/30Q와 통계적으로 유의하게 구별되었다.

도 3은 임상연구 #5에 참여한 대상자의 MTD그룹에 따른 배치를 나타낸다.

도 4는 임상연구 #5에 참여한 대상자들의 일지(subject diary)로부터 나온 평균수면등급(mean sleep rating)을 나타낸다.

도 5는 임상연구 #5에 참여한 대상자들의 일지로부터 나온 평균현재통증강도등급(mean present intensity rating)을 나타낸다.

도 6은 임상연구 #5에 참여한 대상자들의 일지로부터 나온 평균활동성등급(mean activity rating)을 나타낸다.

도 7은 임상연구 #5에 참여한 대상자들의 일지로부터 나온 평균통증등급(mean pain rating)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060]

이하의 상세한 설명과 실시예에서 본 발명의 바람직한 실시태양을 구체적으로 설명한다. 본 발명의 범주에 속하는 본 발명의 수많은 변화 및 변형이 존재함은 당업자에게 자명하다. 따라서, 최선의 태양에서의 상세한 설명에 의하여 본 발명의 범위가 한정되어져서는 안 된다.

[0061]

감정적 불안정 또는 정서적 불안정성은 뇌졸중(참조: House et al., BMJ, 298:991-4, 1989), 다발성 경화증(MS)(참조: Cotrell et al., Neurol. Psychopathol., 7:1-30, 1926; Feinstein et al., Arch. Neurol., 54:1116-21, 1997), 근위축성 측삭 경화증(ALS)(참조: Miller et al., Neurol., 52:1311-23, 1999; Jackson et al., Semin. Neurol., 18:27-39, 1998; Poeck, K., Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. In: P.J Vinken, G.W. Bruyn, editors. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, pp.343-67, 1969), 알츠하이머병(참조: Starstein et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 59:55-64, 1995) 및 외상성 뇌손상(참조: Brooks, N., Acta Neurochirurgica Suppl., 44:59-64, 1988)과 같은 신경질환에 연관되어 있다. 연구결과에 따르면, ALS를 앓고 있는 환자 중에서 50%까지 정서적 불안정성을 보인다고 한다(참조: Gallagher, J.P., Acta Neurol. Scand., 80:114-7, 1989).

[0062]

신경손상의 관점에서, 감정적 불안정 또는 정서적 불안정성은 뇌간 또는 소뇌와의 대뇌피질성 정보교환의 상실로부터 기인한 단절증후군으로 여겨질 수 있다(참조: Wilson SAK, J. Neurol. Psychopathol., IV:299-333, 1924; Parvivzi et al., Brain, 124:1708-19, 2001). 신경전달물질의 수준에서, 연수에서의 상향성 및 하향성 세로토닌계 전달체계의 붕괴, 그리고 선조체(striatum) 및 대뇌피질에의 도파민계 방사의 조절 이상이 암시되었다(참조: Andersen et al., Stroke, 25:1050-2, 1994; Ross et al., J. Nerv. Ment. Dis., 175: 165-72, 1987; Shaw et al., Brain Sciences in Psychiatry, London: Butterworth, 1982; Udaka et al., Arch. Neurol., 41:1095-6, 1984).

[0063]

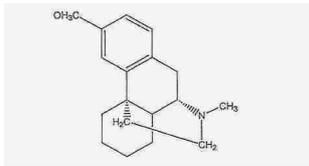
일련의 증거에 의하면, 정서적 불안정성은 약물요법에 통해 조절될 수 있다. 1979년에 울프(Wolf)는 레보도파(levodopa)가 병적 웃음의 치료에 효과적이라고 보고하였다(참조: Wolf et al., Neurol., 29:1435-6, 1979). 그러나, 뒤이어 나온 연구에 의하면, 25명의 대상자 중 단지 10명에서만 만족스러운 치료결과를 얻었다(참조: Udaka et al., Arch. Neurol., 41:1095-6, 1984). 아만타딘(amantadine), 이미프라민(imipramine), 데시프라민(desipramin), 노르트립틸린(nortriptyline), 아미트립틸린(amitriptyline), 세르트랄린(sertraline), 플루옥세틴(flouxetine), 레보도파(levodopa), 메틸페니데이트(methylphenidate) 및 갑상선자극호르몬 분비호르몬(thyrotropin-releasing hormone)과 같은 다른 약물이 증상완화에 효능있음이 보고되었다(참조: Dark et al., Austr. N. Zeal. J. Psychiatry, 30:472-9, 1996; Ianonoccone et al., Clin. Neuropharm., 19:532-5, 1996).

- [0064] 기존에 알려진 감정적 불안정의 치료법으로서 최선의 방법으로, 아미트립틸린, 아만타딘 및 레보도파의 약물투여가 있다. 비록 우다카(Udaka et al., *Acrh. Neurol.*, 41:1095-1096, 1984) 및 쉬퍼(Schifer et al., *N. Engl. J. Med.*, 312:1480-1482, 1985) 등의 연구는 이러한 화합물들이 어떤 환자에게는 감정의 병적 표현을 완화하는 데 효과적임을 보고하고 있으나, 상기 연구에 의하는 경우에도 이들 선행 약제들 중 어느 것도 모든 환자에게 효과적인 것이 아니라는 사실은 명확하며, 환자에게 일정한 효과가 있어도 그 효과는 항상 효과적 치료에는 훨씬 미치지 못한다. 임상 신경학자의 통상적 처방은 아미트립틸린 및 아만타딘 중 어느 하나가 환자의 상태를 어느 정도 향상시킬 것을 바라면서 이들 둘을 동시에 처방하는 것이다. 그러나, 이들 모두 효과적 치료를 제공하기에는 부족하다. 더구나 레보도파는 또 다른 효과를 가지면서 그 약효가 강력하기 때문에, 만족스럽지 못하다.
- [0065] ALS는 퇴행성 상운동신경세포 및 하운동신경세포의 진행적 손실에 의해 발생하는 퇴행성 신경질환이다. ALS를 앓고 있는 환자의 50%까지 감정적 불안정을 나타내며, ALS의 연수형(bulbar form)에 있어서는 이러한 현상이 더욱 우세하다(참조: Gallagher JP, *Acta Neurol. Scand.*, 80:114-7, 1989). ALS에 관한 병인학에서, 글루타메이트(glutamate)의 재활용 저해작용을 하는 신경독성물질(excitotoxicity)이 중요한 원인이 될 수 있다는 의견을 근거로, 글루타메이트 분비 저해효소인 릴루졸(riluzole)이 ALS의 치료에 사용되어 왔다(참조: Jerusalem et al., *Neurology*, 47:S218-20, 1996; Doble A., *Neurology*, 47:S233-41, 1996). 릴루졸은 암전하게 수명을 연장시키지만, 증상적 이익을 주는 것은 아니다(참조: Bensimon et al., *N. Eng. J. Med.*, 330:585-91, 1994; Kwiecinski H, *Neurol. Neurochir. Pol.*, 35:51-9, 2001).
- [0066] 글루타메이트를 포함하는 흥분독성적 과정이 병인학적으로 ALS에 연관되어 있을 가능성 때문에, 몇몇 연구자들은 ALS과정을 수정하거나 저지하기 위한 시도로 텍스트로메토르판(DM)을 투여해왔다. DM은 N-메틸-D-아스파르테이트에 민감한 이온친화성 글루타메이트 수용체(N-methy-D-aspartate-sensitive ionotropic glutamate receptor)의 비경쟁적 길항제이며, 흥분활성의 수준을 감소시키는 방법으로 작용한다. 그러나, DM은 텍스트로르판(dextrorphan: DX) 및 다른 수많은 대사물질로 광범위하게 대사된다. 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6)은 DM으로부터의 DX 생성에 관여하는 중요한 효소이다. 코카시아인의 5 내지 10%에 해당하는 사람들은 상기 효소의 활성이 감소되어 있다(참조: Hildebrand et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 36:315-318, 1989). 이러한 사람들을 DM의 "대사활성이 왕성한 자(extensive metabolizer)"로 불리는 대다수의 사람과 구별하여 DM의 "대사활성이 부족한 자(poor metabolizer)"로 불린다(참조: Vettucaden et al., *Pharm. Res.*, 6:13-9, 1989).
- [0067] 많은 생체 외(*in vitro*) 연구가 CYP2D6 활성의 저해 약물의 유형을 결정하기 위해 수행되어 왔다. 퀴니딘(Q)는 그 중에서 가장 유력한 물질 중 하나이다(참조: Inaba et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 22:199-200, 1986). 이러한 연구들로부터 Q를 함께 투여함에 따라 혈장 내의 DM의 농도가 증가하리라는 가설이 도출되었다.
- [0068] 감정적 불안정 이외의 많은 만성 장애들 또한 매우 치료하기 어려우며, 때로는 안전하고 중독성이 없는 비스테로이드계 약제에는 반응하지 않는 증상을 나타낸다. 난치성 기침과 같은 장애는 통상의 약제(medicine)에 반응하지 않으며, 코데인(codein), 모르핀(morphine), 또는 항염증성 스테로이드 프레드니손(prednison)과 같은 약물로 보통 치치된다. 이러한 약물들은 위험한 부작용, 환자건강에 대한 위험성, 또는 중독의 위험을 동반하기 때문에 장기 치료에는 적합하지 않다. 피부염과 관련된 심한 가려움 및 발진에 대한 만족스러운 치료법은 없다. 국소 투여 외에 프레드니손 및 삼환계(tricyclic) 항우울제와 같은 약물이 사용되어 왔으나, 이들이 실질적이고도 지속적으로 증상을 완화시키지는 않는다. 당뇨병 및 대상포진과 같은 질환에 기인한 신경병증성 통증과 마찬가지로, 뇌졸중, 암, 외상과 같은 질환에 기인한 만성 통증은 치료에 내성이 있다는 문제도 있다. 신경병증성 통증은, 예를 들어, 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 대상포진후 신경통(postherpetic neuralgia: PHN), 환지통(phantom limb pain), 3차 신경통(trigeminal neuralgia) 및 좌골신경통(sciatia)을 포함한다. PHN은 대상포진의 합병증이며, 대상포진환자의 약 10%에서 발병한다. PHN의 발병률은 나이에 비례한다. 당뇨병성 신경병증은 당뇨병이 계속됨에 따라 발병률이 증가하는 흔한 당뇨병의 합병증이다. 이러한 유형의 신경병증에서의 통증은 극심한 지속통증으로 묘사되며, 찌르는 듯한 고통, 핀 및 바늘의 고통, 치통과 같은 고통이라 불리며 강조된다. 이러한 환자의 피부는 빛에 대한 노출 및 의복을 입을 때조차도 이상 감각을 느낄 수 있다. 통증은 활동, 온도변화 및 감정적 고양에 의해서도 악화될 수 있다. 상기 통증은 너무 심하여 일상생활을 할 수 없거나, 수면방해, 또는 식욕부진으로 이어질 수도 있다. 상기 유형의 통증을 일으키는 기작은 완전히 이해되지 않았으나 유수신경섬유의 변성이 관여된 것으로 보인다. 당뇨병성 신경병증에 있어서 대소의 신경섬유 양쪽 모두 악화됨으로써 열감도, 고통 및 진동을 견디는 역치가 감소하게 된다. 대소의 신경섬유 양쪽 모두의 기능 장애는 통증이 나타날 때 하지에서 더욱 심각하다. 신경병증성 통증을 경험하고 있는 환자에게 있어서 의례적으로 이루어지는 신경세포의 생리학적 측정에 의하면, 시간에 따른 신경전도속도의 감소가 대부분

나타난다. 현재까지 신경병증성 통증의 치료는 완전한 성공에 미치지 못하고 있다. 만성통증을 앓고 있는 환자는 수백만에 이른다.

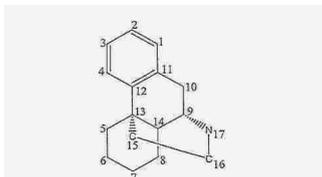
[0069] 텍스트로메토르판은 기침약으로 광범위하게 사용되고 있으며, 인간에게 충분히 안전하여 의사처방없이 살 수 있는(over-the-counter, OTC) 약으로 취급된다. 상기 약물은 단독으로 또는 퀴니딘과 함께 하루에 120 mg까지 경구복용이 허용되며, 대체로 보다 소량의 투여(예를 들어, 30 mg/일)를 하였을 때 바람직한 효과가 관찰되었다(참조: 미국특허 제 5,206,248호).

[0070] 텍스트로메토르판 및 그의 유사물질의 화학적 성질은 다양한 문헌에 기술되어 있다(참조: Rodd, E. H., Ed. Chemistry of Carbon Compound, Elsevier Publ., N.Y., 1960; Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics; Choi, Brain Res., 403:333-336, 1987; 및 미국특허 제 4,806,543호). 상기 화학물의 구조는 다음과 같다.



[0071] 텍스트로메토르판은 (+)-3-메톡시-N-메틸모르피난((+)-3-methoxy-N-methylmorphinan)의 일반명칭이다. 상기 물질은 모르핀 유사 아편양제제(opioid)의 우회전성 유사물질의 분자그룹 중 하나이다. "아편제(opiate)"란 용어는 모르핀 및 코데인과 같은 아편(opium)으로부터 유래된 약물을 의미한다. "아편양제제(opioid)"란 용어는 이보다 넓은 개념이다. 상기 용어는 포유동물에게 흥분제 또는 진정제로 작용하는 자연산 또는 합성의 다른 약물 뿐만 아니라 아편제를 포함한다.

[0072] 모르핀, 코데인 및 헤로인과 같은 대부분의 중독성 진통제성 아편제는 좌회전성 구조이성질체이다(상기 물질들은 편광을 왼손방향으로 회전시킨다). 상기 물질들은 "모르피난(morphinan)"으로 알려진 구조 내에 4개의 분자고리를 가진다. 상기 구조는 다음과 같다.



[0073] 상기 구조식에서, 탄소원자들은 관례적으로 번호가 매겨져 있고, 9번 탄소 및 13번 탄소에 짝지어진 췌기모양의 결합은 그 결합이 모르피난 구조의 다른 3고리의 평면으로부터 상승되었다는 것을 지시한다. 모르핀을 포함한 상기의 기본구조의 많은 유사물질은 4번 탄소 및 5번 탄소 사이에 산소와 같은 가교결합 원자에 의해 형성된 추가고리를 가지는 5환 화합물이다.

[0074] 모르핀의 많은 우회전성 유사물질은 좌회전성 화합물에 비해 훨씬 덜한 중독성을 가진다. 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판을 포함한 상기 우회전성 유사물질 중 일부는 모피난 구조의 거울상 이성질체이다. 이러한 거울상 이성질체에서 9번 탄소 및 13번 탄소원자로부터 나온 고리는 상기 구조식에서 그려진 방향과 반대방향으로 뺏어 있다.

[0075] 비록 어떤 특정한 작동 기작에 제한된다고 말할 수는 없지만, 텍스트로메토르판은 적어도 3개의 구별되는 중추신경계(CNS)에 영향을 미치는 수용체 활성화에 관여하는 것으로 알려져 있다. 첫번째로, 상기 물질은 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체에 길항제로 작용한다. NMDA 수용체는 중추신경계 신경세포에 있어서 세가지 주요한 흥분성 아미노산(excitatory amino acid: EAA) 수용체 중 하나에 해당한다. NMDA 수용체의 활성화는 신경세포로 하여금 흥분성 신경전달물질(주요한 것으로 아미노산인 글루타메이트가 있다)을 분비케 하므로, 상기 수용체에 대한 텍스트로메토르판의 저해활성이 상기 수용체가 지니는 신경세포에의 흥분성 활성작용을 감소시킨다. 텍스트로메토르판은 NMDA 수용체 복합체의 일부분인 펜시클리딘(phencyclidine: PCP) 결합부위에 작용하는 것으로 여겨진다. 텍스트로메토르판은 특히 MK-801(디조실핀(dizocilpine)) 및 펜시클리딘과 같은 약에 비해 상대적으로 약한 NMDA 길항작용을 가진다. 따라서 허용량으로 투여되었을 때, 텍스트로메토르판은 MK-

801 또는 PCP와 같은 강력한 NMDA 길항제에서 보이는 독성 부작용을 일으키지 않는 것으로 보인다(참조: 미국특허 제 5,034,400호).

[0078] 텍스트로메토르판은 또한 어떤 유형의 저해성 수용체에 대하여 촉진제로서 기능하며, EAA수용체와 달리, 저해성 수용체의 활성화는 영향받는 세포에 의한 흥분성 신경전달물질의 분비를 억제한다. 초기에 상기 저해성 수용체들은 시그마 아편제 수용체라 불렸다. 그러나, 상기 수용체들이 실질적으로는 아편제 수용체가 아닌가하는 물음이 제기되었고, 결국 현재 이들은 일반적으로 시그마 수용체로 불린다. 뒤이은 실험들은 텍스트로메토르판이 또한 시그마 수용체와 구별되는 또다른 저해성 수용체에 결합함을 밝혔다. 비시그마 저해성 수용체가 존재하여 텍스트로메토르판과 결합한다는 증거들은, 시그마 수용체에 결합하는 어떤 분자가 저해성 수용체를 가진다고 알려진 특정 유형의 신경세포에 텍스트로메토르판이 결합하는 것을 완전히 막을 수는 없음을 의미한다(참조: Musacchio et al., Cell Mol. Neurobiol., 8(2):149-56, 1988; Musacchio et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 247(2):424-31, 1988; Craviso et al., Mol. Pharmacol., 23(3):629-40, 1983; Craviso et al., Mol. Pharmacol., 23(3):619-28, 1983; Klein et al., Neurosci. Lett., 97(1-2):175-80, 1989).

[0079] 상기 수용체들은 일반적으로 "고친화성 텍스트로메토르판 수용체(high-affinity dextromethorphan receptors)" 또는 학술논문에서는 단순히 "DM 수용체(DM receptors)"라 불린다. "텍스트로메토르판 결합성 저해수용체(dextromethorphan-binding inhibitory receptors)"라는 용어는 이하에서 텍스트로메토르판과 친화성 결합작용을 하면서 텍스트로메토르판에 의한 활성화로 영향받는 세포의 흥분성 신경전달물질의 분비를 억제시키는 시그마 및 비시그마 수용체 모두를 의미한다(참조: Largent et al., Mol. Pharmacol., 32(6):772-84, 1987).

[0080] 텍스트로메토르판은 또한 신경세포에 의한 칼슘이온의 섭취를 감소시킨다. 칼슘섭취는 신경자극의 전도에서 일어나며, 적어도 N-채널 및 L-채널로 알려진 2종류의 채널이 관여하고 있다. 텍스트로메토르판은 N-채널을 지니는 어떤 종류의 배양 신경세포(시냅소솜(synaptosome))에 대하여는 상당히 강력하게 칼슘섭취를 억제하며, 또한 L-채널을 지니는 다른 배양 신경세포(PC12 세포)에 대하여도, 비록 덜 강력하기는 하지만, 칼슘섭취를 억제시킨다(참조: Carpenter et al., Brain Res., 439(1-2):372-5, 1988).

[0081] 텍스트로메토르판이 몇몇 신경장애의 치료에 적용 가능성이 있음을 시사하는 증거가 이어지고 있다(참조: Zhang et al., Clin. Pharmacol. Ther. 51:647-655, 1992; Palmer GC, Curr. Drug Targets, 2:241-271, 2001; Liu et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 21:21, 2003; Kim et al., Life Sci., 72:769-783, 2003). 약학적 연구들에 의해, 많은 실험모델에 있어서 DM이 신경보호적이고 항경련성이며 항통증성 활성을 가지는 비경쟁적 NMDA 길항제임이 밝혀졌다(참조: Desmeules et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288:607-612, 1999). NMDA 길항제로 작용하는 것 이외에, DM 및 그 일차 대사물인 텍스트로르판은 시그마-1 부위에 결합하고, 칼슘 흐름 채널을 저해하며, 고전압성 나트륨 채널과 상호작용한다(참조: Dickenson et al., Neuropharmacology, 26:1235-1238, 1987; Carpenter et al., Brain Res., 439:372-375, 1988; Netzer et al., Eur. J. Pharmacol., 238:209-216, 1993). 최근의 보고서에 의하면, 추가적인 DM의 신경보호적 기작은 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하는 일부 퇴행성 신경질환과 관련된 염증반응의 저해작용을 포함할 수도 있다고 한다(참조: Liu et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 21:21, 2003). 신경보호제로서의 DM의 잠재적 효능의 탐구는 근위축성 측삭 경화증 환자(참조: Gredal et al., Acta Neurol. Scand. 96:8-13, 1997; Blin et al., Clin. Neuropharmacol., 19:189-192, 1996), 헌팅턴병 환자(참조:Walker et al., Clin. Neuropharmacol., 12:322-330, 1989) 및 파킨슨병 환자(참조: Chase et al., J. Neurol., 247 Suppl 2: II36-42, 1997)에게 제한적으로 임상시도가 된 바 있다. DM은 또한 다양한 유형의 신경병증성 통증을 앓고 있는 환자에게 시험되었다(참조: Mcquay et al., Pain, 59:127-133, 1994; Vinik AI, Am. J. Med., 107:17S-26S, 1999; Weinbroum et al., Can. J. Anaesth., 47:585-596, 2000; Sang et al., Anesthesiology, 96:1053-1061, 2002; Heiskanen et al., Pain, 96:261-267, 2002; Ben Abraham et al., Clin. J. Pain, 18:282-285, 2002; Sang CN, J. Pain Symptom Manage., 19:S21-25, 2000). 비록 DM의 약학적 개요가 임상적 효능을 시사하지만, 대부분의 임상적 시도는 플라시보(placebo) 치료법과 비교하여 효능에 차이가 없어 실망적이었다.

[0082] 몇몇 연구자들은 임상적 시도와 관련된 DM의 제한된 유용성이 조직내 약물 농도를 제한하는 빠른 간 대사와 관련되어 있다고 제시하였다. 헌팅턴병을 앓고 있는 환자들에 대한 한 시도에서는, 일부 환자에 있어서 최대 진해(antitussive) 투여량의 8배에 달하는 양의 DM 투여 후의 혈장내 농도 측정시에도 DM이 검출되지 않았다(참조: Walker et al., Clin. Neuropharmacol., 12:322-330, 1989).

[0083] 이상 살펴본 바와 같이, DM은 CYP2D6에 의해 촉매되어 광범위한 간장성 O-디메틸레이션에 의해 텍스트로르판으로 변환된다. 상기 효소는 인간에 있어서 다형성 데브리소퀸 수산화(polymorphic debrisoquine

hydroxylation)에 관여하는 효소이다(참조: Schmid et al., Clin. Pharmacol. Ther., 38:618-624, 1985). 다른 경로는 일차적으로 CYP3A4에 의해 매개되며, N-디메틸레이션을 통한 3-메톡시모르피난이 형성된다(참조: Von Moltke et al., J. Pharm. Pharmacol., 50:997-1004, 1998). DX 및 3-메톡시모르피난은 추가로 탈메틸화되어 3-하이드록시모르피난이 되어 글루쿠론산화(glucuronidation)의 대상이 된다. DM에서 DX로의 전환에 관한 대사 경로는 대다수의 인간에게 우세한 경로이며, CYP2D6 대사활성이 왕성한 자 및 부족한 자의 표현형을 구별하는 탐침으로 DM을 사용할 수 있게 한다(참조: Kupfer et al., Lancet, 2: 517-518, 1984; Guttendorf et al., Ther. Drug Monit., 10: 490-498, 1988). 코카시아 인구의 약 7%가 대사활성이 부족한 자의 표현형을 보이며, 반면에 중국 및 아프리카 흑인 인구에서 나타나는 대사활성이 부족한 자의 발생빈도는 더 낮다(참조: Droll et al., Pharmacogenetics, 8: 325-333, 1998). 대사활성이 왕성한 자 및 부족한 자의 통증역치를 증가시키는 DM의 능력에 대한 연구에서, DM의 항통증성 효과가 대사활성이 부족한 자에게는 크나, 대사활성이 왕성한 자에게는 크지 않다는 것을 밝혀냈다(참조: Desmeules et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288:607-612, 1999). 상기 결과는 DX 대사물보다는 최초 DM이 신경조절에 직접 효과를 보임을 의미한다.

[0084] 가용 DM을 증가시킬 수 있는 한가지 방법은, CYP2D6 저해제로서 DM이 대사되는 것을 막는 퀴니딘을 함께 투여하는 것이다(참조: Zhang et al., Clin. Pharmacol. Ther., 51:647-655, 1998). 퀴니딘 투여는 '대사활성이 왕성한 자' 표현형을 가지는 대상자를 '대사활성이 부족한 자' 표현형으로 전환시킨다(참조: Inaba et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 22:199-200, 1986). 상기 DM 및 퀴니딘 조합의 치료법이 근위축성 측삭 경화증 환자에게 시도되었을 때, 정서적 불안정성 증상의 완화작용을 발휘하였다(참조: Smith et al., Neurol., 54:604, 1995). DM 및 퀴니딘 조합의 치료법은 또한 다른 약제로 적절하게 조절될 수 없는 만성 통증의 환자에게도 효과적인 것으로 나타났다. 이러한 관찰은, DM이 퀴니딘 존재 하에서 대사활성이 부족한 자 및 대사활성이 왕성한 자의 통증 역치를 증가시키는데 효과적이거나, 퀴니딘 없이는 대사활성이 왕성한 자의 통증 역치를 증가시키지 못한다는 보고와 상통한다(참조: Desmeules et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288:607-612, 1999). 지금까지 대부분의 연구는 CYP2D6 매개의 약제 대사과정을 저해하기 위해 50 mg 내지 200 mg으로 퀴니딘을 투여해왔으나, 효소 활성저해를 위한 최소투여량에 관한 연구는 이루어진 바 없다.

[0085] 다양한 수용체 및 일부 또는 전체의 동일한 유형의 수용체와 작용하는 다른 유형의 분자뿐 아니라 텍스트로메토르판에 대한 상이한 수용체의 상호친화력을 가지는 다양한 종류의 신경세포간의 매우 복잡한 상호작용은 텍스트로메토르판의 전체 효용이 어떤 특정 수용체 유형에 대한 결합에 의한 것인지 판단하기 어렵게 한다. 그럼에도 불구하고, 텍스트로메토르판은 적어도 3가지 분자학적 수단에 의해 신경활성을 억제한다고 여겨진다: (흥분성) NMDA 수용체의 활성을 감소시킨다; 특정 저해성 수용체에 결합하여 신경활성을 저해시킨다; 및, N-채널 및 L-채널을 통한 칼슘 섭취를 억제한다.

[0086] 모르핀의 일부 유사물질과 달리, 텍스트로메토르판은 뮤(μ) 및 카파(κ) 부류의 아편제를 포함한 다양한 다른 아편제 수용체에 촉진제 또는 길항제로 거의 작용하지 않는다. 이러한 점은 매우 바람직한 것이다. 왜냐하면 그러한 아편제 수용체에 촉진 또는 길항 작용을 하게 되면 호흡곤란(숨쉬기를 방해함) 및 진통작용의 억제(통증 억제의 효과를 감소시킴)와 같은 예기치 않은 부작용을 일으킬 수 있다.

[0087] 그러므로, 최소한 일부 환자에 있어서, NMDA 수용체에 대한 길항제 및 텍스트로메토르판 결합성 저해수용체에 대한 촉진제로 기능하는 약제의 투여에 의해 감정적 불안정 또는 정서적 불안정성의 치료가 가능하며, 이때 상기 약제는 뮤 또는 카파 아편제 수용체에 대한 촉진제 및 길항제 활성이 결여된 특징을 가지는, 즉 텍스트로메토르판이다.

[0088] 대부분의 사람들(미국인구의 약 90%까지 추정)에서 텍스트로메토르판은 신체에서 신속하게 대사되어 제거된다(참조: Ramachander et al., J. Pharm. Sci., 66(7):1047-8, 1997; Veticaden et al., Pharm. Res., 6(1):13-9, 1989). 상기 제거는 P450 2D6(또는 IID6)으로 알려진 효소에 의한 것이며, 간에서 높은 농도로 존재하는 산화효소 중 한 종류로서 시토크롬 P450 효소로도 알려져 있다(참조: Kronbach et al., Anal. Biochem., 162(1):24-32, 1987; Dayer et al., Clin. Pharmacol. Ther., 45(1):34-40, 1989). 텍스트로메토르판의 대사 이외에, P450 2D6 동위효소는 또한 스파르테인 및 테브리소퀸을 산화시킨다. P450 2D6 효소는 많은 약제에 의해 저해될 수 있으며, 특히 퀴니딘에 의해 저해될 수 있다(참조: Brinn et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 22(2):194-7, 1986; Inaba et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 22(2):199-200, 1986; Brosen et al., Pharmacol. Toxicol., 60(4):312-4, 1987; Otton et al., Drug Metab. Dispos., 16(1):15-7, 1988; Otton et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 247(1):247-7, 1988; Funck-Brentano et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 27(4):435-44, 1989; Funck-Brentano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 249(1):134-42, 1989; Nielsen et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 29(3):299-304, 1990; Broly et al., Br. J. Clin. Pharmacol.,

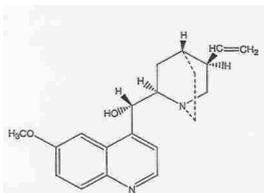
28(1):29-36, 1989).

[0089] P450 2D6 효소활성이 정상수준으로 없는 환자는 의학용어로 "대사활성이 부족한 자(poor metabolizer: PM)"로 분류되며, 의사들에게 있어서 그러한 환자들에 대한 약제투여는 일반적으로 주의를 요한다. "대사활성이 부족한 자에 있어서 이러한 화합물에 대한 감소된 산화적 생변환은 과도한 약제 축적, 약제 수준 최대치의 증가, 또는 일부 경우에 활성대사물의 생성 감소로 이어질 수 있다. ... PM 표현형을 가지는 환자는 잠재적으로 심각한 부작용에 대한 위험성이 증가되어 있다"(참조: Guttendorf et al., Ther. Drug Monit., 10(4):490-8, page 490, 1998). 그러므로, 의사들은 퀴니딘을 환자에게 투여하는 것에 대하여 신중을 기하고 있으며, 텍스트로메토르판의 급속한 제거를 저해하는 퀴니딘과 같은 약물을 사용하기보다는, 비록 다양한 문제가 발생할 수 있음에도, 의학 종사자들은 환자에게 매우 많은 양(750 mg/일과 같은)의 텍스트로메토르판을 투여하여 왔다(참조: Walker et al., Clin Neuropharmacol., 12(4):322-30, 1989; Albers et al., Stroke, 22(8):1075-7, 1991).

[0090] 텍스트로메토르판은 수용체 복합체의 펜시클리딘 부위에 다소 강한 친화력을 가지며, 비경쟁적으로 NMDA 수용체에 작용하는 약한 길항제이다. 그러나, DM은 추가적인 독특한 약학적 특징을 가진다. 결합성 연구를 통해 상기 물질이 고친화성 시그마-1 부위에 대한 리간드임이 제시되었다. 상기 물질은 초기에는 길항제로 여겨졌으나(참조: Tortella et al., TiPS, 10:501-7, 1989), 최근에는 촉진제로 알려져 있다(참조: Maurice et al., Brain Res. Brain Res. Rev., 37:116-32, 2001). 시그마 리간드는 또한 NMDA 반응을 조절한다(참조: Debonnel et al., Life Sci., 58:721-34, 1996). 글루타메이트에 대한 전기 물질의 저해작용에 기인하여, 많은 연구자들이 ALS의 억제 또는 완화에 대한 기대를 갖고서 DM을 ALS 환자에게 투여하였다(참조: Askmark et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 56:197-200, 1993; Hollander et al., Ann. Neurol., 36:920-4, 1994; Blin et al., Clin. Neuropharmacol., 19:189-92, 1996). 이러한 시도들은 아무런 효과가 없었는데, 그 이유는 아마도 코카시아 인구의 약 90%(이들은 대사활성이 왕성한 자로 불린다)에서 일어나는 신속하고 광범위한 DM 대사 때문일 것이다(참조: Hildebrand et al., Eur. J. Clin. Phamacol., 36:315-8, 1989).

[0091] DM 대사는 주로 왕성한 대사활성을 촉매하는 CYP2D6에 의해 매개된다. 이 대사는 선택적 CYP2D6의 저해자인 퀴니딘을 심장 부정맥의 치료에 사용되는 양보다 1 내지 1.5 로그(log) 적은 양으로 공동투여함으로써 회피될 수 있다(참조: Schadel et al., J. Clin. Psychopharmacol., 15::263-9, 1995). DM의 혈중농도는 Q와 함께 투여되는 양에 비례하여 증가한다. 그러나, DM 단독 투여시에는 비록 높은 농도로 투여한 경우라도 대부분의 경우 혈중에서 DM이 검출되지 않았다(참조: Zhang et al., Clin. Pharmac. & Therap., 51:647-55, 1992). 따라서, Q와 함께 투여시 관찰되는 DM 혈중농도는 유전자의 다형성에 기인하는 활성이 감소된 P450 2D6를 가지는 소수 표현형의 사람들(대사활성이 부족한 자)에서의 혈중농도를 모방한다. 예상외로, ALS 환자에 대한 DM 및 Q의 연구시 환자들은 그들의 감정적 불안정이 치료동안 개선되었다고 보고하였다. 상기 견을 연구하기 위해 뒤이어서 수행된 플라시보 조건의 교차실험(N=12)에서, ALS 환자에 대한 DM 및 Q의 공동투여는 감정적 불안정을 억제한다고 알려졌다(플라시보에 비해 P<0.001)(참조: Smith et al., Neurology, 45:A330, 1995).

[0092] 신속한 텍스트로메토르판의 제거는 텍스트로메토르판과 함께 퀴니딘을 투여하는 것에 의해 극복될 수 있다(참조: 미국특허 제 5,206,248호). 퀴니딘의 화학구조는 이하와 같다.



[0093]

[0094] 퀴니딘 공동투여는 적어도 2가지의 구별되는 효과상 이익이 있다. 첫째, 상기 투여가 혈중에서 텍스트로메토르판 순환량을 증가시킨다는 것이다. 덧붙여, 상기 투여는 또한 일관되고 예측가능한 텍스트로메토르판 농도를 유지케 한다. 텍스트로메토르판, 퀴니딘 및 텍스트로메토르판의 공동투여 및 혈중농도에 대한 퀴니딘의 영향을 포함한 연구는 특허문헌에 기술되어 있다(참조: 미국특허 제 5,166,207호, 제 5,863,927호, 제 5,366,980호, 제 5,206,248호 및 제 5,350,756호).

[0095] 퇴행성 신경질환을 앓고 있는 일부 환자에 있어서, 텍스트로메토르판이 내적감정(internal feeling) 및 감정적 불안정 또는 정서적 불안정성의 외적 증상을 완화시킨다는 발견은, 뇌의 제한된 부위에서의 신경사멸 또는 손상으로 이어지는 뇌졸중, 허혈 상태(저혈류) 또는 저산소 상태(저산소 공급), 또는 자동차, 오토바이, 또는 자전거 사고나 총상에 의한 머리 부상 또는 외상 등에 의해 고통받는 환자의 치료에 텍스트로메토르판이 유용할 수

있음을 의미한다.

- [0096] 추가적으로, 현재까지 얻은 결과로 볼 때 텍스트로메토르판은 다른 약물의 투여에 기인한 일부 감정적 불안정 경우의 치료에도 유용할 것으로 보인다. 예를 들어, 프레드니손(prednison)과 같은 다양한 스테로이드는 낭창(lupus)과 같은 자가면역질환의 치료에 널리 사용되고 있다. 그러나, 프레드니손은 많은 환자의 감정적 상태에 대하여 약하지만 유의할 정도의 번덕과 의기소침에서부터 환자의 업무, 가족, 개인일에 지장을 줄 수 있는 수준까지의 감정적 불안정의 심각한 악화를 가져올 수 있다.
- [0097] 추가적으로, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판은 다음과 같은 사항에 기인하거나 동반하는 외적 표현 또는 내적 감정상태를 완화시킬 수 있다: 월경전 증후군(PMS), 투렛 증후군 및 특정 정신병을 앓고 있는 사람에게서 볼 수 있는 격렬한 감정표현. 비록 상기 문제들이 임상적으로 감정적 불안정으로 간주될 수 없어도, 그것들은 감정적 불안정과 충분히 유사한 증상을 포함하고 있으므로, 적어도 텍스트로메토르판이 상기 문제로 고통받는 일부의 환자에게는 효과적인 치료법을 제공한다고 볼 수 있다.
- [0098] 바람직한 실시태양으로서의 치료의 중요한 특징 중 하나는 환자에게 고요함 또는 다른 지각 또는 경계의 심각한 방해없이 감정적 불안정을 완화시키는 치료기능이 있다는 것이다. 이하에서 사용되는 "심각한 방해(significant interference)"란 용어는 임상적 수준(의사 또는 정신과 의사가 특별한 관심을 가질 만한 수준)또는 개인적 또는 사회적 수준(심각한 줄음에 의해 어떤 이가 자동차운전능력에 장애가 있는 것과 같은 경우)에 심각한 영향을 주는 부작용을 의미한다. 반대로 권장 복용량으로 사용되었을 때 텍스트로메토르판 함유 감기약과 같은 의사처방없이 살 수 있는 약제에 의한 매우 사소한 부작용은 심각한 방해라 할 수 없다.
- [0099] 감정적 불안정 또는 다른 만성 질환에 대하여, 예방학 또는 치료학적인 퀴니딘과 조합한 텍스트로메토르판의 투여량은 질환의 원인, 질환의 심각성 및 투약경로에 따라 변동될 수 있다. 투여량 또는/및 투여빈도는 나이, 몸무게 및 환자 개인의 반응에 따라서도 변동될 수 있다.
- [0100] 일반적으로, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 조합된 상태의 투여 또는 실질적으로 동시에 개별 투여됨이 바람직하다. 바람직한 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 중량비는 약 1:1.5 또는 그 이하, 더 바람직하게는 약 1:1.45, 1:1.4, 1:1.35, 1:3 또는 그 이하, 보다 바람직하게는 약 1:1.25, 1:1.2, 1:1.15, 1:1.1, 1:1.05, 1:1, 1:0.95, 1:0.9, 1:0.85, 1:0.8, 1:0.75, 1:0.7, 1:0.65, 1:0.6, 1:0.55, 1:0.5 또는 그 이하이다. 그러나, 특정 실시예 있어서는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 중량비가 약 1:1.5 이상인, 예컨대, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0 또는 그 이상이 바람직할 수도 있다. 마찬가지로, 특정 실시예 있어서는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 중량비가 1:0.5 이하인, 예컨대 0.45, 0.4, 0.35, 0.3, 0.25, 0.2, 0.15, 0.1 또는 그 이하가 바람직할 수 있다. 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 1:1.25 또는 그 이하의 바람직한 비율로 투여되는 경우, 일반적으로 바람직한 퀴니딘의 투여량은 한번에 50 mg이고, 보다 바람직하게는 약 45, 40 또는 35mg 또는 그 이하이며, 가장 바람직하게는 약 30, 25, 20 mg 또는 그 이하이다. 또한 권장 중량비 1:1.25 또는 그 이하의 하루 권장복용량을 환자에게 제공하기 위해 하루에 두번, 하루에 세번, 하루에 네번 또는 그보다 자주 텍스트로메토르판 및 퀴니딘을 조합하여 투여(또는 독립적으로 동시 투여)하는 것이 바람직할 수도 있으며, 예를 들면, 다음과 같다: 30 mg의 퀴니딘 및 30 mg의 텍스트로메토르판을 2회 투여량으로 60 mg의 퀴니딘 및 60 mg의 텍스트로메토르판의 공급; 25mg의 퀴니딘 및 25mg의 텍스트로메토르판을 2회 투여량으로 50 mg의 퀴니딘 및 50 mg의 텍스트로메토르판의 공급; 15mg의 퀴니딘 및 15mg의 텍스트로메토르판을 2회 투여량으로 30 mg의 퀴니딘 및 30 mg의 텍스트로메토르판의 제공; 10 mg의 퀴니딘 및 10 mg의 텍스트로메토르판을 2회 투여량으로 20 mg의 퀴니딘 및 20 mg의 텍스트로메토르판의 공급. 조합하여 투여되는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 총량은 권장 중량비 1:1.25 또는 그 이하의 비율을 유지하면서 환자에게 맞는 하루 총 투여량을 제공하기 위해 투약 횟수로써 조절될 수 있다. 상기 비율은 특히 감정적 불안정 및 신경병증성 통증의 치료를 위해 바람직하다.
- [0101] 일반적으로, 여기서 언급된 질환을 위한 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판의 바람직한 하루 총 투여량은, 텍스트로메토르판 약 10 mg부터 약 200 mg 또는 그 이상과 조합하여 퀴니딘 약 1mg부터 약 150 mg 또는 그 이상; 보다 바람직하게는 텍스트로메토르판 약 15mg 또는 20 mg부터 약 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 또는 190 mg과 조합하여, 퀴니딘 약 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 또는 20 mg부터 약 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140 mg; 더욱 바람직하게는 텍스트로메토르판 약 25, 30, 35 또는 40 mg부터 55mg 또는 60 mg과 조합하여 퀴니딘 약 25, 30, 35mg부터 약 40, 45, 50 mg을 투여하는 것이다. 특히 바람직한 실시태양으로서 퀴니딘(Q)에 대한 텍스트로메토르판(DM)의 하루 투여량은 다음과 같다: 20 mg의 Q에 대해 20 mg의 DM; 30 mg의 Q에 대해 20 mg의 DM; 40 mg의 Q에 대해 20 mg의 DM; 50 mg의 Q에 대해 20 mg의 DM; 60 mg의 Q에 대해 20 mg의 DM; 20 mg의 Q에 대해 30 mg의 DM; 30 mg의 Q에 대해 30 mg의

DM; 40 mg의 Q에 대해 30 mg의 DM; 50 mg의 Q에 대해 30 mg의 DM; 60 mg의 Q에 대해 30 mg의 DM; 20 mg의 Q에 대해 40 mg의 DM; 30 mg의 Q에 대해 40 mg의 DM; 40 mg의 Q에 대해 40 mg의 DM; 50 mg의 Q에 대해 40 mg의 DM; 60 mg의 Q에 대해 40 mg의 DM; 20 mg의 Q에 대해 50 mg의 DM; 30 mg의 Q에 대해 50 mg의 DM; 40 mg의 Q에 대해 50 mg의 DM; 50 mg의 Q에 대해 50 mg의 DM; 60 mg의 Q에 대해 50 mg의 DM; 20 mg의 Q에 대해 60 mg의 DM; 30 mg의 Q에 대해 60 mg의 DM; 40 mg의 Q에 대해 60 mg의 DM; 50 mg의 Q에 대해 60 mg의 DM; 60 mg의 Q에 대해 60 mg의 DM. 하루에 단일투여 또는 분할투여(하루에 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 횟수로 투여)로 투여될 수 있다.

[0102] 바람직하게는, 감정적 불안정을 치료하기 위한 하루 투여량은 한번에 또는 나누어서, 텍스트로메토르판 약 20 mg 내지 60 mg, 퀴니딘 약 20 mg 내지 60 mg을 조합투여하는 것이다. 감정적 불안정을 치료하기 위한 보다 바람직한 1일 투여량은, 텍스트로메토르판 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg; 텍스트로메토르판 약 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg; 텍스트로메토르판 약 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg; 텍스트로메토르판 약 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg이며, 하루에 단일투여 또는 분할투여로 투여될 수 있다.

[0103] 일반적으로 신경병증성 통증, 난치성 기침, 피부염, 귀울림, 성기능 장애와 같은 만성통증의 치료를 위한 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판의 바람직한 하루 총 투여량은 텍스트로메토르판 약 10 mg 내지 200 mg 또는 그 이상과 조합된, 퀴니딘 약 1mg 내지 약 150 mg 또는 그 이상이다. 더욱 바람직한 실시태양으로서, 신경병증성 통증, 난치성 기침, 피부염, 귀울림, 성기능 장애와 같은 만성통증의 치료를 위한 퀴니딘(Q)과 조합된 텍스트로메토르판(DM)의 하루 투여량은, 텍스트로메토르판 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg; 텍스트로메토르판은 약 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg; 텍스트로메토르판 약 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg; 텍스트로메토르판 약 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60 mg과 조합하여 퀴니딘 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 mg이며, 하루에 단일투여 또는 분할투여로 투여될 수 있다.

[0104] 치료과정에 있어서, 치료는 초기에는 보다 낮은 양으로 투여하는 것이 바람직하며, 바람직하게는, 하루 투여량으로 텍스트로메토르판 약 10 mg 또는 약 30 mg을 퀴니딘 약 2.5mg과 조합하여 투여하며, 환자의 전체적 반응에 따라 하루 투여량으로 텍스트로메토르판을 약 60 mg까지 증가시키고 퀴니딘 약 75mg과 조합하여 투여하거나, 그 이상의 양으로 투여한다. 신장 또는 간기능에 장애가 있는 유아, 아이, 65세 이상 노령환자는 초기에 적은 양으로 투여하는 것이 더욱 바람직하며, 상기 투여량은 개인별 반응 및 혈중농도에 기초에 적정될 수 있다. 일반적으로, 대부분의 환자들은 텍스트로메토르판 20 내지 30 mg, 퀴니딘 20 내지 30 mg을 하루 투여량으로 하여도 무리가 없다.

[0105] 경우에 따라서 상기의 바람직한 범위를 넘어선 약제의 투여가 바람직할 수 있다는 점은 당업자에게는 자명한 사실이다. 나아가, 통상의 지식을 가지는 임상학자 또는 치료의사들은 환자 개인의 반응을 고려한 치료의 중단, 적용, 종료의 시기 및 방법에 대하여 알고 있다는 점을 주목하여야 한다.

[0106] 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판의 효과적 투여를 위해 어떠한 적당한 투약 경로도 환자에게 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구(oral), 항문(rectal), 경피(transdermal), 비경구(피하, 근육, 혈관), 경막(intrathecal), 국부, 흡입 및 기타의 투여방법이 사용될 수 있다. 정제(tablet), 트로키제(troche), 분산제(dispersion), 현탁제(suspension), 액제(solution), 캡슐제(capsule), 패치제(patch) 및 기타 적당한 투여방법이 사용될 수 있다. 상기 화합물로부터 만들어진 약제의 투여는 화합물을 혈류 안으로 도입할 수 있는 모든 적절한 방법에 의해 실시될 수 있다. 바람직한 실시태양으로서의 제제가 활성성분과 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제의 혼합물을 포함할 수 있다는 것은 당업자에게 자명하다.

[0107] 본 발명의 감정적 불안정을 치료하는 방법은 엘라이 릴리사(Eli Lilly and Company)에 의해 PROZAC[®]이란 상품명으로 판매되는 플루옥세틴 하이드로클로라이드(fluxetine hydrochloride) 등의 공지된 치료제에 대한 보조제로서의 퀴니딘과 조합한 텍스트로메토르판의 사용에 의해 강화될 수 있다. 바람직한 보조제에는 여기에서 언급된 장애질환 치료에 일반적으로 사용되는 약학적 조성물이 포함된다.

[0108] 본 발명의 약학적 조성물은 활성 성분으로 퀴니딘과 조합한 텍스트로메토르판, 또는 약학적으로 허용되는 텍스

트로메토르판 및/또는 퀴니딘의 염을 포함하며, 약학적으로 허용되는 담체 및 조건적으로 다른 치료성 성분도 포함할 수 있다.

[0109] "약학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salts)" 또는 "그의 약학적으로 허용되는 염(a pharmaceutically acceptable salt thereof)"이란 약학적으로 허용되는 비독성의 산 또는 염기로부터 만들어진 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 적당한 염에는, 금속염, 예를 들어, 알루미늄, 아연, 리튬, 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리금속의 염, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리토금속의 염; 유기염, 예를 들어, 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민), 프로카인 및 트리스의 염; 유리산 및 유리염기의 염; 무기염, 예를 들어, 황산, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드의 염; 및, 현재 널리 약학적으로 사용되고, 머크 인덱스(Merck Index)와 같이 당업자에게 자명한 출처에 기재되어 있는 다른 염이 있다. 비독성이고 원하는 활성을 실질적으로 저해하지 않는다면, 어떠한 적당한 성분도 상기 활성약제의 염을 만들기 위해 선택될 수 있다. 염에 추가하여, 약학적으로 허용되는 상기 화합물의 전구체 또는 유도체가 사용될 수 있다. 약학적으로 허용되는 아마이드, 저급 알킬 에스테르(lower alkyl ester) 및 텍스트로메토르판 및/또는 퀴니딘의 보호된 유도체가 조성물과 바람직한 실시태양에 사용될 수 있다. 특히 바람직한 실시태양으로서의 방법은, 텍스트로메토르판이 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드의 형태로 투여되고, 퀴니딘은 퀴니딘 설페이트의 형태로 투여되는 것이다. 예를 들어, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드(분자식 $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$) 30 mg 및 퀴니딘 황산염(분자식 $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$) 30 mg이 투여될 수 있다(이 경우, 실질 투여량은 대략 텍스트로메토르판 22mg, 퀴니딘 25mg이 된다). 다른 바람직한 실시태양으로는, 예를 들어, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 45mg 및 퀴니딘 설페이트 30 mg의 투여(이 경우, 실질 투여량은 대략 텍스트로메토르판 33mg, 퀴니딘 25mg이 된다); 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 60 mg 및 퀴니딘 설페이트 30 mg의 투여(이 경우, 실질 투여량은 대략 텍스트로메토르판 44mg, 퀴니딘 25mg이 된다); 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 45mg 및 퀴니딘 설페이트 45mg의 투여(이 경우, 실질 투여량은 대략 텍스트로메토르판 33mg, 퀴니딘 37.5mg이 된다); 및, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 60 mg 및 퀴니딘 설페이트 60 mg의 투여(이 경우, 실질 투여량은 대략 텍스트로메토르판 44mg, 퀴니딘 50 mg이 된다)를 포함한다.

[0110] 조성물은 어떠한 원하는 형태로도 제조될 수 있다. 예를 들어, 정제, 산제, 캡슐제, 현탁제, 액제, 엘릭실제 및 에어로솔의 형태가 될 수 있다. 전분, 당, 미세결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 부형제, 과립화제, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체는 경구용 고형 제제에 사용될 수 있다. 경구용 고형 제제(산제, 캡슐제 및 정제 등과 같은)는 일반적으로 경구용 액상 제제에 비해 바람직하다. 그러나, 일부 실시태양에 있어서는, 경구용 액상 제제가 경구용 고형 제제보다 바람직할 수 있다. 가장 바람직한 경구용 고형 제제의 형태는 정제(tablet)이다. 원한다면 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다.

[0111] 상기의 통상적 투여 형태에 추가하여, 화합물은 또한 서방형 제제, 지연형 제제 또는 조절형 제제의 조성물 및/또는 운반수단, 예컨대, 미국특허 제 3,845,770호, 제 3,916,899호, 제 3,536,809호, 제 3,598,123호, 및 제 4,008,719호에서 기술된 수단으로 투여될 수 있다.

[0112] 경구투여에 적합한 약학적 조성물은, 파우더 또는 입자 형태의 활성성분을 예정된 양으로 포함한 캡슐제, 카시에낭제(cachet), 정제 및 에어로졸 스프레이제 등과 같은 개별 단위형태, 또는 수성액(aqueous liquid), 비수성액(non-aqueous liquid), 수중유형 유화제(oil-in-water emulsion) 또는 유중수형 액상 유화제(water-in-oil liquid emulsion) 속의 액제 또는 현탁제 형태로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 통상적인 약학적 방법에 의해 제조될 수 있으나, 이러한 방법의 대부분은 일반적으로 활성성분과 하나 또는 그 이상의 성분으로 된 담체가 연합(association)하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 균일하고도 치밀하게 활성성분을 액상 담체, 정교하게 나누어진 고형 담체 또는 양쪽 모두를 혼합하고, 그런 다음, 선택적으로 생산물을 원하는 형태로 제조한다.

[0113] 예를 들어, 정제는 압축 또는 성형의 방법에 의해 선택적으로 하나 또는 그 이상의 추가적 성분과 함께 만들어질 수 있다. 압축된 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유유동 형태의 활성성분을 선택적으로 결합제, 활택제, 불활성 부형제, 표면활성 또는 분산제와 함께 혼합하여, 적당한 기계에서 압축하여 만들어질 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 부형제와 함께 적셔진 분말화된 화합물의 혼합상태를 적당한 기계에서 성형하여 제조된다.

[0114] 바람직하게는, 각 정제는 텍스트로메토르판 약 30 mg 내지 60 mg 및 퀴니딘 30 mg 내지 45mg을 함유하고, 각 캡슐제는 텍스트로메토르판 약 30 mg 내지 60 mg 및 퀴니딘 30 mg 내지 45mg을 함유한다. 더욱 바람직하게는, 정제 및 캡슐제는 허용되는 투여량의 범위에 따라 분할되어 제조되는 것이다. 예를 들어, 정제, 카시에낭 또는 캡슐제는, 텍스트로메토르판 약 10 mg에 퀴니딘 5, 10 또는 15mg; 텍스트로메토르판 약 20 mg에 퀴니딘 10, 20

또는 30 mg; 및, 텍스트로메토르판 약 30 mg에 퀴니딘 15, 30 또는 45mg 등과 같은 함유로 제조된다. 환자, 치료조건 및 투여횟수에 따라 적당한 투여방법이 통상적으로 선택될 수 있다. 비록 일반적으로 하나의 정제 또는 다른 투여형태에 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 함께 주입되는 것이 바람직하지만, 어떤 실시형태에 있어서는 텍스트로메토르판 및 퀴니딘이 독립된 투여형태로 제공되는 것이 바람직할 수도 있다.

[0115] 유의한 치료효과를 얻기 위하여 필요한 것으로 여겨진 기존의 최소 요구량보다 실질적으로 적은 양의 퀴니딘과 조합되어 텍스트로메토르판이 감정적 불안정 및 여기서 기술된 다른 질환을 겪고 있는 환자에게 유의미한 치료 효과를 제공할 수 있다는 것은 예상 밖의 발견이다. 상기의 "치료효과를 얻기 위한 최소요구량(minimum effective therapeutic amount)"은, 부작용이 없거나 허용되는 정도의 부작용만 발생시키면서도 신체로부터의 텍스트로메토르판의 신속한 제거를 방해하는 효과는 만족스러운 정도로 제공하기 위한 양을 의미한다. 보다 구체적으로, 바람직한 효과적 투여량은 하루에 텍스트로메토르판 약 20, 25 또는 30 mg 내지 60 mg에 퀴니딘 약 50 mg이하이며, 더욱 바람직하게는 하루에 텍스트로메토르판 약 20 mg 또는 30 mg 내지 60 mg에, 퀴니딘 약 30 mg 내지 45mg이다. 텍스트로메토르판의 혈장내 반감기에 기초한 분할투여 방법으로 바람직한 투여량이 주입될 수 있다. 바람직한 실시태양으로서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 투여는 텍스트로메토르판의 혈장내 목적 농도를 특정 $\mu\text{g/ml}$ 수준에서 달성하기 위하여 신체무게에 기초한 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 바람직한 특정 최대투여량으로 특정 mg 수준의 증가량을 통해 투여될 수 있다. 바람직하게는 매 12시간마다 투여한다. 본 발명은 퀴니딘의 수준이 최소화되었으므로 퀴니딘 과투여에 의한 부작용이 없으며, 이는 높은 수준의 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판을 포함하는 조성물에 비해 주요한 이점이 된다.

[0116] 바람직한 실시태양으로서의 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 조합은 다른 치료법으로는 잘 듣지 않는 다른 만성 질환의 치료를 위한 제제화에 매우 효과적일 수 있다. 퀴니딘과 조합한 텍스트로메토르판은 최소의 부작용을 가지는 비중독성, 비스테로이드계 약제에 적합한 반응을 하지 않는 심각한 또는 난치의 기침에 효과적으로 사용될 수 있다. 난치성 기침은 호흡기 감염, 천식, 폐기종 및 다른 호흡기계에 영향을 미치는 질환이 원인이다.

[0117] 바람직한 실시태양으로서 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판은 피부염을 치료하기 위한 약학적 조성물에도 사용될 수 있다. 여기에서, "피부염(dermatitis)" 또는 "습진(eczema)"이라 함은 욕안으로 보이는 피부의 손상 및/또는 가려움 또는 타는 듯한 감각이 있는 부위를 가지는 피부 이상을 의미한다. 바람직한 실시태양으로서의 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판은 뇌졸중, 외상, 암, 대상포진 및 당뇨병과 같은 신경병증에 기인한 통증을 치료하기 위한 약학적 조성물에도 사용될 수 있다. 바람직한 실시태양의 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판은 귀울음(tinnitus) 뿐만 아니라, 조루, 지속발기증과 같은 성기능 장애를 포함한 다른 질병의 치료에도 사용할 수 있다.

[0118] 이하의 부분은 임상적 연구결과에 관한 보고이다. 달리 표시되지 않았다면, 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드(dextromethorphan hydrobromide USP)의 일수화물(monohydrate) 형태로 투여되었으며, 퀴니딘은 퀴니딘 설페이트(quinidine sulfate USP)의 이수화물 형태로 투여되었다.

[0119] 임상적 연구 #1

[0120] 임상시험은, 텍스트로메토르판의 텍스트로르판으로의 전환을 저해하는 퀴니딘의 최소투여량을 결정하고, 텍스트로메토르판/퀴니딘(DM/Q)의 투여시에 발생하는 부작용을 알아보기 위하여 수행되었다. 연구를 일관적으로 확실히 수행하기 위하여, 실험계획의 상세 사항과 자세한 시간 및 시험계획이 작성되었다.

[0121] 텍스트로메토르판과 관계하는 표현형을 오픈라벨 단일투여(open-label single dose)를 통해 연구하였다. 대상자는 선발(inclusion) 및 제외(exclusion) 기준에 맞도록 선별하였다. 대상자는 수돗물 240mL로 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg의 캡슐제를 경구로 1회 투여받았다. 총 58명의 대상자중 50명을 선발하여 투여하였다. 상기 연구는 각 대상자의 텍스트로메토르판 대사능력을 결정하기 위한 것이다. 선발/제외 기준에 맞는 대상자는 투여를 위해 집에 남았다. 각 대상자는 하나의 텍스트로메토르판 30 mg 캡슐제(P.M.)가 투여되었다. 소변은 텍스트로메토르판 및 텍스트로판의 분석을 위해 투약전 및 투약후 12시간 경과후 수거되었다. 혈액 샘플(5mL)은 투약전 및 투약 2, 4 및 8 시간후, 혈장내 텍스트로메토르판, 텍스트로르판 및 퀴니딘의 분석을 위해 수거되었다. 최소 2일의 장세척 기간 이후에, 텍스트로메토르판에 대한 대사활성이 왕성한 자로 판명된 48명의 대상자가 퀴니딘 투여 연구에 참가할 것을 요청받았다. 이들 중 46명의 대상자가 대사활성이 왕성한 자로 결정되었다. 연구를 진행하는 동안 한가지의 부작용(관여없이 해결되는 가벼운 종류의 두통)이 보고되었다.

[0122] 그 후에, 퀴니딘 투여량을 결정하기 위한 연구가 수행되었다. 상기 연구는 오픈라벨, 무작위, 중복투여 방법으로 수행되었다. 대사활성이 왕성한 자로 알려진 대상자는 1일째 저녁투약을 시작으로 다음 6일간 12시간 간격

으로 투약을 받고, 최종적으로 8일째 아침투약을 받았다. 모든 대상자들은 투약방법의 경우를 여덟 종류로 나누어 집에서 자가투약하였다. 대상자들은 연구기간 동안 일지를 작성하여 부작용을 기록하였다.

[0123] 대상자에게 무작위적으로 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg이 포함된 캡슐제를 240mL의 수돗물과 함께 14번 경구투여하는 치료방법 A가 수행되었다. 대상자에게 무작위적으로 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg/퀴니딘 2.5mg이 포함된 캡슐제를 240mL의 수돗물과 함께 14번 경구투여하는 치료방법 B가 수행되었다. 대상자에게 무작위적으로 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg/퀴니딘 10 mg이 포함된 캡슐제를 240mL의 수돗물과 함께 14번 경구투여하는 치료방법 C가 수행되었다. 대상자에게 무작위적으로 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg/퀴니딘 25mg이 포함된 캡슐제를 240mL의 수돗물과 함께 14번 경구투여하는 치료방법 D가 수행되었다. 대상자에게 무작위적으로 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg/퀴니딘 50 mg이 포함된 캡슐제를 240mL의 수돗물과 함께 14번 경구투여하는 치료방법 E가 수행되었다. 대상자에게 무작위적으로 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg/퀴니딘 75mg이 포함된 캡슐제를 240mL의 수돗물과 함께 14번 경구투여하는 치료방법 F가 수행되었다.

[0124] 한명을 제외하면, 본 연구에 참가한 모든 대상자는 상기의 실험계획에서 언급한 선발 및 제외기준을 만족하였다. 본 연구에 참가하는 대상자의 병력, 임상실험평가 결과 및 수행된 신체검사 결과가 사전검토되었다. 상기 대상자들에게 연구에 참여하고 있는 동안에 모든 자몽(grapefruit)의 가공품을 섭취하지 않도록 지시하였다. 의사처방없이 구입할 수 있는 약제의 투여는 본 시험의 투약 3일전부터 연구기간동안 금지되었고, 의사처방에 의한 약제의 투여는(경구피임약 제외) 투약 14일전부터 연구기간동안 금지되었다.

[0125] 남성 22명 및 여성 24명을 포함하는 총 46명의 대상자가 연구에 참가하였고, 남성 22명 및 여성 23명을 포함하는 45명의 대상자가 연구를 완수하였다. 대상자들은 본 연구에 참가하기 21일 전에 선발되었다. 선발작업은 병력, 신체검사(키, 몸무게, 골격의 크기, 바이탈 사인 및 ECG) 및 임상실험검사(혈액검사, 혈청화학검사, 소변검사, HIV항체 검사, 혈청 임신검사 및 THECA검사)를 포함하였다.

[0126] 대상자들은 병원에서 다음과 같은 계획 하에 투약되었다: 1일째(오후), 2일째(오전), 3일째(오후), 4일째(오전) 및 7일째(오후). 대상자들은 8일째 오전 투약을 위해 병원에 나왔으며, 투약후 8시간동안 집에 머물렀다. 대상자들은 2일째(오후), 3일째(오전), 4일째(오후), 5일째(오전 및 오후), 6일째(오전 및 오후) 및 7일째(오전) 집에서 자가 투약하였다. 대상자들은 1일째 오후투약 및 8일째 오전투약을 받는 경우를 제외하고, 매일 2회씩 투약받았다.

[0127] 연구의 완성도를 높이기 위하여, 임상실험검사(혈액, 화학, 소변), 바이탈 사인, ECG 및 간단한 신체 검사가 수행되었다. 대상자들은 연구동안 발생하는 모든 부작용에 대하여 연구에 관여하는 의사 및/또는 간호사에게 알리도록 지시받았다.

[0128] 텍스트로메토르판, 텍스트로판 및 퀴니딘의 분석을 위하여, 투약 8일째에, 투약 전의 혈액시료(5mL)와 투약하고 2, 4 및 8시간이 경과한 후의 혈액시료(5mL)를 각각 수득하였다. 약물 분석을 위하여 연구(텍스트로메토르판 선정작업(screen) 포함)기간 동안 총 8개의 혈액시료(40mL)를 수득하였다. 혈장 샘플은 원심분리하여 수득한 다음 -20℃에서 동결되었고, 검사될 때까지 동결상태로 보관되었다. 소변은 투약 전과 1, 5 및 13번째 투약 후 12시간을 경과한 시점에서 수거되었다. 전체 수거기간동안 수거된 모든 소변샘플은 한곳에 모아졌다. 마지막 수거후에 총 부피를 측정하고, 텍스트로메토르판 및 텍스트로판을 분석할 때까지, 두개의 부분표본(aliquot)을 -20℃에서 동결보존하였다.

[0129] 총 46명의 대상자에게 투약되었고, 45명의 대상자가 연구를 완전히 수행하였다. 한명의 대상자는 부작용을 견디지 못하고 연구를 중단/포기하였다. 대상자의 평균나이는 51세(20 내지 86세의 범위)이고, 평균신장은 67.6인치(61.5 내지 74.5인치의 범위)이며, 대상자의 평균체중은 162.9파운드(101.0 내지 229.0파운드의 범위)였다.

[0130] 총 8대상자가 치료방법 B, D 및 E 그룹에 참여하였다. 7명의 대상자는 치료방법 A 및 C 그룹에 참여하였다.

[0131] 총 150건의 부작용이 34명의 대상자(74%)에게서 나타났다. 한 건의 심각한 부작용을 제외하면, 모든 부작용은 가볍거나(96%) 또는 중간(4%) 정도의 부작용으로 분류되었다. 가장 빈번하게 보고된 부작용은 두통, 설사(loose stool), 뭉뚱함, 현기증 및 멀미였다. 150건의 부작용 중 120건(80%)이 아마도 대개는 또는 거의 확실하게 본 발명의 약물과 관련된 것으로 분류되었다. 바이탈 사인, 신체검사 또는 임상실험검사와의 유의한 임상적 경향성은 관찰되지 않았다.

[0132] 임상적 연구 #2

- [0133] 본 연구의 목적은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg 및 퀴니딘 설페이트 25mg 함유한 캡슐 제제의 단일투여 및 중복투여에서의 텍스트로메토르판의 약물동력학적 파라미터(pharmacokinetic parameter)를 결정하고, 대사활성이 왕성한 자 및 대사활성이 부족한 자 사이의 이러한 약물동력학적 파라미터의 차이를 결정하며, 제제의 투여시 발생하는 부작용을 기록하는 것이다. 본 연구는 오픈라벨, 단일투여 및 중복투여 방법으로 수행되었다.
- [0134] 10명의 대상자가 연구에 참여하였다. 총 9명의 대상자가 연구를 완수하였다. 10명의 대상자가 안전성 분석에 참여하고, 9명이 약물동력학적 분석에 참여하였다. 본 연구에 참여하는 모든 대상자는 조사자에 의해 정상적이고 건강한 조사원으로 판정되었다.
- [0135] 시험제제는 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg 및 퀴니딘 설페이트 25mg를 포함하는 캡슐제였다. 모든 대상자는 매 12시간마다 총 15회 동안, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg 및 퀴니딘 설페이트 25mg를 포함하는 캡슐제를 음용수 250mL와 함께 경구투여받았다.
- [0136] 비구획성 약물동력학적 파라미터인 Cmax, Tmax 및 AUC(0-12)는 1, 4 및 8째 날의 텍스트로메토르판, 텍스트로르판 및 퀴니딘의 혈장 농도-시간 자료로부터 계산되었다. 추가적으로, Ke1 및 T^{1/2}e1 파라미터는 텍스트로르판(8째날) 및 퀴니딘(1, 4 및 8 째날)으로부터 계산되었다.
- [0137] 소변으로 배출되는 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 양은 1째날(1회 투여후), 8째날(15회 투여후) 및 9-14째날에서 12시간이 경과한 후에 수거된 소변으로부터 계산되었다. 물 대사비(텍스트로메토르판:텍스트로르판)는 각 소변 수거일별로 계산되었다.
- [0138] 대상자들은 신체검사, 바이탈 사인, 심전도(electrocardiogram: ECG), 임상실험(혈액검사, 혈청화학검사, 소변 검사) 및 부작용 검사에 의해 평가되었다.
- [0139] 평균, 중앙치, 표준편차, 변이계수, N, 최소값 및 최대값을 포함하는 각 파라미터에 대한 기술된 통계치는 각 일자별로 모든 대상자로부터 계산되었다. 추가적으로, 기술된 통계치는 대사활성이 왕성한 자(EM) 및 대사활성이 부족한 자(PM)의 소그룹으로 표시되었다.
- [0140] 일반이론인 일반 선형모델(GLM)은 로그전환 파라미터인 Cmax 및 AUC(0-12)와 비전환된 Tmax(텍스트로메토르판 및 텍스트로르판)에 적용되고, 비전환된 파라미터 Cmax, AUC(0-12) 및 Tmax(퀴니딘)에 적용되었다. ANOVA모델은 요인그룹(EM 또는 PM), 그룹내 대상자, 일자 및 그룹에 의한 상호작용기간을 포함한다. 그룹효과는 그룹내 대상자의 평균제곱을 이용하여 검사되었으며, 모든 다른 주요효과는 잔여오류(오류 평균제곱(error mean square))를 이용하여 검사되었다. 추가적으로, 1째날=4째날, 1째날=8째날 및 4째날=8째날이라는 가설을 확인하기 위한 검사가 수행되었다.
- [0141] 안전성 및 인내성(tolerability)은 다음에서 기술된 요약 통계의 자료목록 및 계산을 통해 평가되었다: 투약 전후의 혈액검사, 혈청화학, 소변검사 결과는 대상 자료목록(by-subject data listing)에 제시되었다. 서술적 통계는 채집의 시점에서 보고되었고, 투약 전에서 투약 후까지의 변화가 요약되었으며, 통계적으로 짝을 이룬 t-테스트(H₀: 변화=0)를 사용하여 측정되었다. 투약 전부터 투약 후까지의 범위를 벗어난 변화를 기술하는 변화일람표가 작성되었다. 범위를 벗어난 값 및 임상적으로 유의한 실험값은 항목에 의해 일람되었다.
- [0142] 서술적 통계값(평균, 표준편차, 최소값, 최대값 및 샘플크기)은 바이탈 사인(수축기혈압 및 확장기혈압, 심박동수, 호흡 및 체온) 측정을 위해 시점에 따라(선별 및 투약후 8일) 보고되었다. 요약통계치는 대사활성의 종류에 따라 표시되었다. 선별과 투약후 측정 사이의 차이점이 표시되고, 대응표본 평균검정(paired t-Test)을 이용해 통계적으로 검정되었다(H₀:difference=0). 개인 바이탈 사인결과는 대상자별 자료목록(by-subject data listing)에 기재되었다. 또한, 투약 전에서 투약 후에 이르는 동안 발생한 신체검사 결과의 변화를 확인하였다.
- [0143] 12-선도 ECG(twelve-lead ECGs)가 투약 전에 기록되었다. 서술적 통계값(평균, 표준편차, 최소값, 최대값 및 샘플크기)은 ECG(QRS, PR, QT, 및 심박동수) 측정을 위해 시점에(선별 및 투약후 8일) 따라 보고되었다. 요약통계치는 대사활성의 종류에 따라 표시되었다. 선별과 투약후 측정 사이의 차이가 표시되었고, 대응표본 평균검정을 이용해 통계적으로 검정되었다(H₀:difference=0). ECG 결과는 대상자별 데이터일람(by-subject data listing)에 기재되었다.

[0144] 부작용은 COSTART 사전(제 5판)을 사용해 분류되었다. 요약표는 부작용을 보고하는 대상자의 수 및 대사활성 종류에 따라 투약된 대상자수의 비율로 표시되었다. 요약표에는 또한 부작용 빈도, 심각성 및 연구약제에의 의존도가 표시되었다. 부작용은 약어, 심각성, 빈도, 자료열람에서의 치료에의 의존성을 포함하는 항목으로 개시되었다. 텍스트로메토르판에 대한 대사활성이 왕성한 자(EMs), 텍스트로메토르판에 대한 대사활성이 부족한 자(PMs) 및 모든 대상자의 텍스트로메토르판, 텍스트로르판 및 퀴니딘의 약물동력학적 파라미터의 평균값을 표 1에 요약하여 나타내었다.

[0145] 표 1

화합물	약물동력학적 파라미터	일	대사활성자 유형									
			EM			PM			모든 대상자			
			평균	N	표준편차	평균	N	표준편차	평균	N	표준편차	
텍스트로메토르판	Cmax (ng/mL)	1	15.89	7	8.22	22.30	2	0.14	17.31	9	7.66	
		4	76.69	7	15.28	105.70	2	9.48	83.13	9	18.71	
		8	95.50	7	19.92	136.20	2	3.25	104.54	9	24.92	
	Tmax (hr)	1	6.85	7	2.78	8.00	2	0.00	7.11	9	2.46	
		4	5.42	7	1.90	6.00	2	2.82	5.55	9	1.94	
		8	5.99	7	2.58	4.99	2	1.41	5.77	9	2.33	
	AUC (0-12) (ng*hr/mL)	1	133.27	7	59.86	198.33	2	6.97	147.73	9	59.30	
		4	811.68	7	151.7	1146.4	2	84.43	886.07	9	199.8	
		8	1049.0	7	243.3	1533.5	2	80.97	1156.7	9	301.4	
텍스트로르판	T 1/2el (hr)	8	13.13	6	3.41	41.96	2	4.47	20.33	8	13.76	
		Cmax (ng/ml)	1	124.86	7	53.26	10.80	2	3.39	99.51	9	68.25
			4	79.33	7	18.63	37.05	2	0.21	69.93	9	24.65
	8		123.51	7	17.07	51.45	2	4.17	107.50	9	35.08	
	Tmax (hr)	1	4.00	7	0.00	3.00	2	1.42	3.78	9	0.67	
		4	2.21	7	1.40	2.00	2	0.00	2.17	9	1.22	
		8	41.18	7	11.57	2.99	2	1.41	32.70	9	19.61	
	AUC (0-12) (ng*hr/mL)	1	933.83	7	324.8	90.95	2	19.08	748.52	9	466.2	
		4	849.22	7	181.9	365.27	2	30.37	741.68	9	265.4	
8		1000.5	7	147.2	530.40	2	82.39	896.04	9	245.1		
퀴니딘	Cmax (µg/ml)	1	0.09	7	0.02	0.08	2	0.01	0.09	9	0.02	
		4	0.15	7	0.03	0.14	2	0.01	0.15	9	0.03	
		8	0.16	7	0.04	0.16	2	0.02	0.16	9	0.03	
	Tmax (hr)	1	1.71	7	0.27	1.50	2	0.00	1.67	9	0.25	
		4	1.65	7	0.37	1.52	2	0.00	1.62	9	0.33	
		8	1.99	7	0.01	1.49	2	0.00	1.88	9	0.22	
	AUC (0-12) (µg*hr/mL)	1	0.48	7	0.18	0.51	2	0.13	0.49	9	0.17	
		4	1.20	7	0.21	0.97	2	0.05	1.15	9	0.21	
		8	1.31	7	0.19	1.07	2	0.02	1.26	9	0.19	
	T 1/2el (hr)	1	8.11	7	2.95	8.25	2	2.65	8.14	9	2.72	
		4	6.86	7	1.11	6.51	2	0.70	6.78	9	1.01	
		8	7.66	7	1.09	6.66	2	0.41	7.44	9	1.05	

[0146] [0147] 텍스트로메토르판에 대한 대사활성이 왕성한 자(EM), 대사활성이 부족한 자(PM) 및 모든 대상자의 소변 대사비의 평균값(텍스트로메토르판:텍스트로르판)을 표 2에 요약하여 나타내었다.

[0148] 표 2

일	대사활성자 유형								
	EM			PM			모든 대상자		
일	평균	N	표준편차	평균	N	표준편차	평균	N	표준편차
1	0.268	7	0.227	1.790	2	0.493	0.608	9	0.721
8	0.804	7	0.366	1.859	2	0.507	1.039	9	0.591
9	0.445	6	0.170	1.398	2	0.597	0.683	8	0.516
10	0.198	7	0.152	2.538	2	1.593	0.718	9	1.183
11	0.145	7	0.125	2.200	2	1.136	0.601	9	0.997
12	0.091	7	0.086	3.333	2	0.090	0.812	9	1.432
13	0.037	7	0.064	2.250	2	0.554	0.529	9	0.997
14	0.027	5	0.061	2.061	2	0.115	0.608	7	0.995

[0149] [0150] 어떠한 심각한 부작용도 본 연구에서 발생하지 않았다. 약물 관련 부작용으로 무기력증, 설사, 멀미, 식욕감퇴, 구토, 불안, 비인간화, 불면증 및 졸음을 포함하였다. 부작용의 대부분은 가벼운 정도였으며, 모든 부작용은 별도의 치료없이 해결되었다. 연장된 QT간격 및 감소된 심실박동수가 대사활성이 왕성한 자 그룹에서 투약후 관찰되었다. 바이탈 사인, 신체검사 또는 통상의 임상실험검사에 관하여는 어떠한 임상적 중요 경향도 관찰되지 않았다.

[0151] 본 연구과정에 걸쳐서, 낮은 농도의 퀴니딘은 텍스트로메토르판의 대사를 저해하였으며, 이는 조직 내의 텍스트로메토르판의 가용성을 높여주었다. 상기 효과는 대사활성이 왕성한 자에서 더욱 두드러졌다. 소변 대사비의

평균값(텍스트로메토르판:텍스트로르판)은 대사활성이 왕성한 자에 있어서 8째날 적어도 29배 증가하였다. 혈장 텍스트로르판 AUC(0-12)는 1째날과 8째날 사이에 약 8배 증가한 반면, 평균 혈장 텍스트로르판 AUC(0-12)는 1째날과 8째날 사이에 같은 값을 유지하였다.

[0152] 대사 활성이 부족한 자에 있어서, 텍스트로메토르판 대사과정에 대한 퀴니딘의 영향은 명확하지 않다. 소변 대사비는 퀴니딘 처리에 의하여 변화되지 않는 것으로 관찰되었다. 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 배출량은 증가하였다. 그러나, 텍스트로르판의 배출량은 텍스트로메토르판의 것에 비례하여 증가하였다. 이것은 퀴니딘이 대사활성이 부족한 자에 대하여는 텍스트로르판으로의 텍스트로메토르판 대사를 저해하지 못함을 의미한다. 그러나, 1째날에서 8째날 사이의 텍스트로르판 AUC(0-12) 4.8배 증가에 비해, 1째날에서 8째날 사이에서 텍스트로메토르판 AUC(0-12)이 6.1배 증가하였으며, 이러한 결과는 대사정화(metabolic clearance)의 소폭 감소와 일치하는 것이다.

[0153] 퀴니딘의 약물동력학적 속도는 대사활성이 왕성한 자 및 대사활성이 부족한 자 간에 유사하다. 평균 퀴니딘 제거 반감기값(6.78 에서 8.14시간)은 이전에 보고된 값과 유사하다.

[0154] 이처럼 건강한 사람들은, 단독 또는 중복투여 방법에 의한 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트 캡슐제를 투여하여도 잘 견딜 수 있는 것으로 관찰되었다.

[0155] 임상적 연구 #3

[0156] 본 연구의 목적은 45mg의 텍스트로메토르판이 텍스트로르판으로 전환되는 과정을 효과적으로 저해하는 퀴니딘의 최소투여량 및 60 mg의 텍스트로메토르판이 텍스트로르판으로 전환되는 과정을 효과적으로 저해하는 퀴니딘 최소투여량을 결정하고, 퀴니딘과 조합된 텍스트로메토르판의 투여동안 발생한 부작용의 연대기를 기록하기 위한 것이다.

[0157] 이 상호작용에 관한 연구는 제 1시기(Phase 1), 오픈라벨, 평행적(parallel) 그룹, 중복투여, 단일센터(single-center), 안전 및 약물동력학적 연구에 의하여졌다. 총 64명의 대상자에 대한 연구가 계획되었으며, 65명의 대상자에 대하여 연구가 수행되었다. 총 47명의 대상자가 연구를 완수하였으며, 약물동력학적 분석에 포함되었다. 모든 대상자는 안전성 분석에 포함되었다. 남성 또는 여성으로서 18세 내지 60세의 연령의 대사활성이 왕성한 자로 확인된 사람들이 연구 대상이 되었다. 모든 대상자들은 건강한 자원자로 판단되었다. 연구에 참여한 대상자들은 선발 및 제외 기준을 만족하였다.

[0158] 검사방법은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트 캡슐제를 물과 함께 경구 투여하는 것이다. 치료법 A를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 60 mg/퀴니딘 설페이트 0 mg을 함유한 하나의 캡슐제를 하루에 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 B를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 60 mg/퀴니딘 설페이트 30 mg을 함유한 하나의 캡슐제를 1일 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 C를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 60 mg/퀴니딘 설페이트 45mg을 함유한 하나의 캡슐제를 1일 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 D를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 60 mg/퀴니딘 설페이트 60 mg을 함유한 하나의 캡슐제를 1일 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 E를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 45mg/퀴니딘 설페이트 0 mg을 함유한 하나의 캡슐제를 1일 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 F를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 45mg/퀴니딘 설페이트 30 mg을 함유한 하나의 캡슐제를 1일 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 G를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 45mg/퀴니딘 설페이트 45mg을 함유한 하나의 캡슐제를 1일 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 H를 받은 대상자는 1째날부터 8째날까지 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 45mg/퀴니딘 설페이트 60 mg을 함유한 하나의 캡슐제를 1일 2회 수돗물 240mL와 함께 경구 투여를 받았다. 치료법 B, C, D, F, G, H의 대상자들은 초회에 한하여 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 (치료법 B, C, D에서는 60 mg, 치료법 F, G, H에서는 45mg)를 퀴니딘 없이 투여받고, 이후 14회의 투여에서는 정량의 캡슐제로 투여받았다. 즉, 모든 대상자는 기저선에 해당하는 치료법 A 또는 E에 의한 투여를 한 번 받은 것이 되었다.

[0159] 치료법 A 및 E의 첫번째 투여를 기준으로 삼았다. 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg 캡슐제는 표현형 결정을 위해 사용되었다. 대상자들은 240mL의 수돗물과 함께 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30 mg 캡슐제 하나를 경구 투여받았다.

- [0160] 혈장 약물동력학적 파라미터인 C_{max} , T_{max} , $AUC(0-5)$ 및 $AUC(0-12)$ 는 비구획적 분석(noncompartmental analysis)을 이용해 계산되었다. 약물동력학적 파라미터가 요약되었으며, 서술적 통계값이 모든 그룹에 대하여 계산되었다. 기저선으로부터 이러한 파라미터의 변화가 계산되고 요약되었다. 소변 대사비(텍스트로메토르판/텍스트로르판)가 계산되었다. 모든 그룹에 대한 서술적 통계값이 계산되었으며, 기저선으로부터의 대사비의 변화가 계산되고 요약되었다.
- [0161] 신체검사 뿐 아니라 부작용검사, 혈액학, 혈액화학 및 소변값의 검사와 바이탈 사인 및 심전도(ECG)의 측정이 안전을 위해 수행되었다.
- [0162] 텍스트로메토르판의 약물동력학에 미치는 퀴니딘의 영향은, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘의 중복 투여에 따라, 일련의 1제날 및 8제날의 혈장 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판 농도 측정, 8제날의 퀴니딘 농도측정, 1, 3, 7제날의 12시간 소변모음에 대한 소변내 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 분비량 측정에 의해 평가되었다. 비구획적 약물동력학적 파라미터인 C_{max} , T_{max} , $AUC(0-5)$ 및 $AUC(0-12)$ 가 1, 8제날의 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판, 8제날의 퀴니딘에 대한 농도-시간 자료(concentration-time data)로부터 계산되었다. 소변 내의 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 분비량은 1, 3, 7제날의 12시간 소변모음으로부터 계산되었다. 몰대사비(molar metabolic ratio)(텍스트로메토르판:텍스트로르판)가 각 소변수거일에 대하여 계산되었다. 텍스트로메토르판에 대한 퀴니딘의 영향을 평가하기 위해, 각 60 mg 및 45mg의 텍스트로메토르판 투여에 대한 4가지 방법의 텍스트로메토르판 및 퀴니딘 투여 실험에서의 텍스트로메토르판의 AUC 파라미터에 대하여 SAS PROC Mixed를 사용해 분산분석을 하였다. 투여에 대한 최소 제곱 평균(least square mean), 투여 사이의 차이(짝비교), 덧붙여 차이의 유의성을 나타내는 P-값을 구하였다. 퀴니딘에 대한 텍스트로메토르판의 영향을 평가하기 위해, 퀴니딘의 AUC 파라미터에 대하여 SAS PROC Mixed를 사용해 분산분석을 하였다. 투여에 대한 최소 제곱 평균, 투여 사이의 차이(짝비교), 덧붙여 차이의 중요도를 나타내는 P-값을 구하였다.
- [0163] 안전성 및 인내성은 요약된 통계의 계산을 통해 평가되었으며, 독립된 대상자 자료목록이 개시되었다. 부작용은 메드라 부작용 사전(MedDRA Adverse Event Dictionary(Version 3.0, 2000))을 사용해 코드화되었다. 빈도, 유형, 심각성 및 연구약물의 투여와 이로 인한 부작용과의 관계가 표시되었으며, 치료법 간에 비교되었다.
- [0164] 실험 검정을 위해, 연구 선별 및 연구후 상기 시간점 사이의 변화에 따른 측정은 혈장화학 및 혈액검사에 대한 서술적 통계값(중앙값, 평균, 표준편차, 최소, 최대값 및 샘플크기)에 의해 요약되었다. 선별로부터 실험 후까지의 혈장 화학, 혈액학 및 소변 실험검사의 변이표가 작성되었다. 범위를 벗어난 임상실험결과 및 그것들과 관계된 재확인값이 개시되었다.
- [0165] 기저선 및 투여후의 바이탈 사인 및 12-선도 심전도의 측정에 대한 서술적 통계값(중앙값, 평균, 표준편차, 최소, 최대값 및 샘플크기)이 이들 시점 사이의 변화에 따라 계산되었다. 기저선으로부터 투여 후까지의 심전도 변이표도 또한 나타내었다.
- [0166] 치료법 A, B, C, D, E, F, G 및 H에 대한 혈장 텍스트로메토르판, 텍스트로르판 및 퀴니딘의 약물동력학적 파라미터의 산술평균 및 치료그룹 사이의 통계적 비교결과가 개시되었다. 표 3은 60 mg 텍스트로메토르판의 투여후 혈장 DM 약물동력학적 파라미터의 요약을 제공한다.

[0167]

표 3

약물동력학적 파라메터	일*	치료법 A		치료법 B		치료법 C		치료법 D	
		평균	S.D.	평균	S.D.	평균	S.D.	평균	S.D.
Cmax (ng/mL)	1	3.7	3.70	2.1	2.82	3.5	3.19	4.8	4.74
	8	7.7	7.01	191.8	45.48	204.8	22.93	231.9	96.36
	C	4.0	4.75	189.7	43.90	201.3	22.19	227.1	97.52
Tmax (hr)	1	2.6	0.96	2.5	0.57	2.4	0.56	3.5	1.05
	8	2.1	0.38	3.5	1.73	3.7	1.17	5.2	1.94
	C	-0.5	1.12	1.0	1.42	1.3	1.51	1.7	1.97
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	1	23.0	23.64	12.1	16.04	20.7	17.39	32.0	34.66
	8	52.3	46.72	1963.0	608.50	2121.0	278.50	2252.0	689.30
	C	29.3	34.57	1951.0	600.30	2100.0	275.90	2220.0	697.70
AUC (0-12) (ng*hr/mL)	1	23.2	23.50	12.3	15.93	20.7	17.39	32.2	34.45
	8	52.3	46.72	1963.0	608.50	2121.0	278.50	2252.0	689.30
	C	29.2	34.79	1951.0	600.10	2100.0	275.90	2220.0	697.80
ln (Cmax)	1	0.9	1.07	0.1	1.21	0.9	1.05	1.2	0.88
	8	1.6	1.03	5.2	0.24	5.3	0.11	5.4	0.40
	C	2.3	1.03	219.5	132.00	108.8	92.40	85.0	54.87
ln (AUC(0-12))	1	2.7	1.07	2.0	1.08	2.8	0.95	3.1	0.98
	8	3.6	1.02	7.5	0.33	7.7	0.13	7.7	0.32
	C	2.6	1.22	324.9	185.30	170.9	130.30	141.0	114.80

* 1, 8은 다음과 같은 방법으로 계산된 기저값으로부터의 변화율 의미한다. 변환되지 않은 파라미터에 대하여는 배분과 기저선 값 사이의 차이를, 변환된 파라미터에 대하여는 기저선의 값에 대한 배분의 비율을 의미한다.

[0168]

[0169]

표 4는 60 mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘 투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-12)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0170]

표 4

치료법 비교	기하평균 (Geometric)	평균	기하평균의 비율 (Ratio of GEOMEANS)	P
A vs. D	35.11	2159.23	0.02	0.0001
B vs. D	1888.72	2159.23	0.87	0.7601
C vs. D	2108.96	2159.23	0.98	0.9608

[0171]

[0172]

표 5는 60 mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘 투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-t)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0173]

표 5

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
A vs. D	35.11	2159.23	0.02	0.0001
B vs. D	1888.72	2159.23	0.87	0.7601
C vs. D	2108.96	2159.23	0.98	0.9608

[0174]

[0175]

표 6은 45mg 텍스트로메토르판의 투여후 혈장 텍스트로메토르판 약물동력학적 파라미터의 요약을 제공한다.

[0176]

표 6

약물동력학적 파라미터	일*	치료법 E		치료법 F		치료법 G		치료법 H	
		평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
C _{max} (ng/mL)	1	2.3	1.60	9.6	13.91	3.6	5.04	1.7	1.08
	8	4.2	3.01	141.5	74.68	138.9	25.97	136.1	50.59
	C	1.9	2.03	131.9	62.92	135.3	23.87	134.4	50.80
T _{max} (hr)	1	3.5	0.93	2.9	0.37	3.4	1.40	3.0	1.0
	8	3.4	0.50	4.3	1.70	3.3	1.80	3.6	2.07
	C	-0.1	1.16	1.4	1.51	-0.1	1.21	0.6	2.20
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	1	14.9	11.39	77.5	120.80	25.4	36.89	10.2	7.08
	8	31.3	23.85	1438.0	842.60	1403.0	283.10	1464.0	588.60
	C	16.3	17.0	1360.0	736.20	1378.0	259.50	1453.0	589.30
AUC(0-12) (ng*hr/mL)	1	15.0	11.36	77.5	120.80	25.5	36.79	10.3	6.98
	8	31.5	23.64	1488.0	842.60	1403.0	283.10	1464.0	588.50
	C	16.5	16.82	1360.0	736.20	1378.0	259.60	1453.0	589.50
ln(C _{max})	1	0.5	0.95	1.2	1.56	0.5	1.33	0.4	0.55
	8	1.1	1.09	4.8	0.52	4.9	0.19	4.8	0.45
	C	1.9	0.93	62.6	54.58	138.3	107.10	100.3	59.37
ln(AUC(0-t))	1	2.2	1.45	3.2	1.64	2.3	1.45	2.1	0.65
	8	3.0	1.23	7.1	0.54	7.2	0.19	7.2	0.50
	C	2.6	1.60	89.6	78.74	241.2	206.30	188.5	112.20
ln(AUC(0-12))	1	2.3	1.34	3.2	1.64	2.4	1.39	2.2	0.62
	8	3.0	1.17	7.1	0.54	7.2	0.19	7.2	0.50
	C	2.5	1.38	89.6	78.74	218.9	177.50	185.4	113.80

* = C는 다음과 같은 방법으로 계산된 기저값으로부터의 변화를 의미한다. 변환되지 않은 파라미터에 대하여는 8일과 기저선 값 사이의 차이를, 변환된 파라미터에 대하여는 기저선의 값에 대한 8차분의 비율을 의미한다.

[0177]

[0178]

표 7은 60 mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘 투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-12)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0179]

표 7

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
E vs. H	20.89	1342.73	0.02	0.0001
F vs. H	1266.94	1342.73	0.94	0.8945
G vs. H	1380.84	1342.73	1.03	0.9490

[0180]

[0181]

표 8은 60 mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘 투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-t)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0182]

표 8

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
E vs. H	20.18	1342.73	0.02	0.0001
F vs. H	1266.94	1342.73	0.94	0.8980
G vs. H	1380.84	1342.73	1.03	0.9490

[0183]

[0184]

표 9는 60 mg 텍스트로메토르판의 투여후 혈장 텍스트로메토르판 약물동력학적 파라미터의 요약을 제공한다.

[0185]

표 9

약물동력학적 파라미터	일	치료법 A		치료법 B		치료법 C		치료법 D	
		평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
C _{max} (ng/mL)	1	663.6	111.69	858.1	75.95	885.4	33.23	655.5	145.57
	8	709.6	88.82	176.7	41.40	90.1	24.55	110.8	27.68
	C	46.0	142.71	-681.4	75.24	-795.3	57.72	-544.8	126.32
T _{max} (hr)	1	2.2	0.37	2.0	0.01	2.0	0.03	2.0	0.01
	8	2.1	0.38	1.6	1.60	5.3	5.77	4.3	4.13
	C	-0.0	0.58	-0.4	1.59	3.3	5.78	2.3	4.13
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	1	3240.0	494.10	3953.0	516.80	3669.0	468.10	3237.0	515.10
	8	3608.0	386.80	1830.0	443.10	958.0	248.80	1157.0	281.30
	C	367.9	581.60	-2123.0	322.70	-2711.0	467.40	-2080.0	369.40
AUC (0-12) (ng*hr/mL)	1	3240.0	494.10	3953.0	516.80	3669.0	468.10	3237.0	515.10
	8	3608.0	386.80	1830.0	443.10	958.0	248.80	1157.0	281.30
	C	367.9	581.60	-2123.0	322.70	-2711.0	467.40	-2080.0	369.40
ln (C _{max})	1	6.5	0.16	6.8	0.09	6.8	0.04	6.5	0.23
	8	6.6	0.12	5.2	0.24	4.5	0.27	4.7	0.27
	C	1.1	0.22	0.2	0.05	0.1	0.03	0.2	0.04
ln (AUC(0-t))	1	8.1	0.15	8.3	0.13	8.2	0.13	8.1	0.16
	8	8.2	0.11	7.5	0.26	6.8	0.25	7.0	0.27
	C	1.1	0.19	0.5	0.08	0.3	0.07	0.4	0.06
ln (AUC(0-12))	1	8.1	0.15	8.3	0.13	8.2	0.13	8.1	0.16
	8	8.2	0.11	7.5	0.26	6.8	0.25	7.0	0.27
	C	1.1	0.19	0.5	0.08	0.3	0.07	0.4	0.06

* = C는 다음과 같은 방법으로 계산된 기저값으로부터의 변동을 의미한다; 변하지 않은 파라미터에 대하여는 8일과 기저선 값 사이의 차이를, 변환된 파라미터에 대하여는 기저선의 값에 대한 8일간의 비율을 의미한다.

[0186]

[0187]

표 10은 60 mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘 투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-12)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0188]

표 10

치료법 비교	기하평균	중간	기하평균의 비율	P
A vs. D	3589.57	1125.35	3.19	0.0001
B vs. D	1786.16	1125.35	1.59	0.0046
C vs. D	937.28	1125.35	0.83	0.2521

[0189]

[0190]

표 11은 60 mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘 투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-t)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0191]

표 11

치료법 비교	기하평균	중간	기하평균의 비율	P
A vs. D	3589.57	1125.35	3.19	0.0001
B vs. D	1786.16	1125.35	1.59	0.0046
C vs. D	937.28	1125.35	0.83	0.2521

[0192]

[0193]

표 12는 45mg 텍스트로메토르판의 투여후 혈장 텍스트로메토르판 약물동력학적 파라미터의 요약을 제공한다.

[0194]

표 12

약물동력학적 파라미터	일 *	치료법 E		치료법 F		치료법 G		치료법 H	
		평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
Cmax (ng/mL)	1	587.4	172.23	446.6	216.16	554.0	209.23	607.3	125.85
	8	599.2	199.89	89.1	25.97	86.8	23.11	77.7	15.81
	C	11.9	94.36	-357.5	215.39	-467.2	188.06	-529.6	126.09
Tmax (hr)	1	2.0	0.00	2.0	0.01	2.2	.038	2.0	0.01
	8	2.0	0.01	2.3	1.38	1.0	1.12	1.3	1.20
	C	0.0	0.01	0.3	1.38	-1.2	1.25	0.7	1.20
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	1	2618.0	603.10	2260.0	751.50	2462.0	737.10	2860.0	580.40
	8	2898.0	900.50	920.7	275.90	874.1	238.80	782.6	129.9
	C	280.7	430.70	-1340.0	751.40	-1588.0	537.30	-2078.0	535.00
AUC (0-12) (ng*hr/mL)	1	2618.0	603.10	2260.0	751.50	2481.0	732.00	2860.0	580.40
	8	2898.0	900.50	920.7	275.90	874.1	238.80	782.6	129.90
	C	280.7	430.70	-1340.0	751.40	-1607.0	536.50	-2078.0	535.00
ln (Cmax)	1	6.3	0.30	6.0	0.62	6.3	0.37	6.4	0.20
	8	6.3	0.35	4.5	0.29	4.4	0.27	4.3	0.20
	C	1.0	0.19	0.3	0.24	0.2	0.03	0.1	0.04
ln (AUC(0-t))	1	7.8	0.22	7.7	0.39	7.8	0.27	7.9	0.21
	8	7.9	0.31	6.8	0.31	6.7	0.28	6.7	0.17
	C	1.1	0.17	0.5	0.24	0.4	0.05	0.3	0.06
ln (AUC(0-12))	1	7.8	0.22	7.7	0.39	7.8	0.27	7.9	0.21
	8	7.9	0.31	6.8	0.31	6.7	0.28	6.7	0.17
	C	1.1	0.17	0.5	0.24	0.4	0.05	0.3	0.06

* = C는 다음과 같은 방법으로 계산된 기저값으로부터의 변형을 의미한다; 변형되지 않은 파라미터에 대하여는 8시간과 기저선 값 사이의 차이를, 변형된 파라미터에 대하여는 기저선의 값에 대한 8시간의 비율을 의미한다.

[0195]

[0196]

표 13은 45mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘 투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-12)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0197]

표 13

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
E vs. H	2777.40	773.75	3.59	0.0001
F vs. H	884.33	773.75	1.14	0.4276
G vs. H	846.26	773.75	1.09	0.5933

[0198]

[0199]

표 14는 45mg 텍스트로메토르판의 투여에 대한 퀴니딘투여효과와 연관된 혈장 텍스트로메토르판 AUC(0-t)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0200]

표 14

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
E vs. H	277.40	773.75	3.59	0.0001
F vs. H	884.33	773.75	1.14	0.4276
G vs. H	846.26	773.75	1.09	0.5933

[0201]

[0202]

표 15는 60 mg 텍스트로메토르판의 투여후 혈장 텍스트로메토르판 약물동력학적 파라미터의 요약을 제공한다.

[0203]

표 15

약물동력학적 파라미터	일 *	치료법 A		치료법 B		치료법 C		치료법 D	
		평균	S.D.	평균	S.D.	평균	S.D.	평균	S.D.
Cmax (mcg/mL)	8	0.0	0.00	0.1	0.05	0.3	0.02	0.3	0.15
Tmax (mer)	8	.	.	2.3	1.26	1.3	0.58	1.8	0.40
AUC(0-Tt) (mcg-hr/mL)	8	0.0	0.00	0.9	0.40	1.9	0.10	2.4	1.29
AUC(0-12) (mcg*hr/mL)	8	0.0	0.00	1.0	0.34	1.9	0.10	2.5	1.22
ln(Cmax)	8	.	.	-2.0	0.33	-1.3	0.07	-1.1	0.43
ln[AUC(0-t)]	8	.	.	-0.2	0.40	0.6	0.05	0.8	0.58
ln[AUC(0-12)]	8	.	.	-0.1	0.33	0.6	0.05	0.8	0.51

* = 퀴니딘에 대하여는 오직 8일째 자료만이 분석되었다. S.D. = 표준편차

[0204]

[0205]

표 16은 45mg 텍스트로메토르판의 투여후 혈장 텍스트로메토르판 약물동력학적파라미터의 요약을 제공한다.

[0206]

표 16

약물동력학적 파라메터	일 *	치료법 E		치료법 F		치료법 G		치료법 H	
		평균	S.D.	평균	S.D.	평균	S.D.	평균	S.D.
Cmax (mcg/mL)	8	0.0	0.00	0.2	0.11	0.3	0.13	0.3	0.06
Tmax (mer)	8	.	.	1.6	0.79	1.2	0.57	1.8	1.3
AUC(0-Tt) (mcg-hr/mL)	8	0.0	0.00	1.0	0.77	2.0	0.91	2.3	0.71
AUC(0-12) (mcg*hr/mL)	8	0.0	0.00	1.1	0.74	2.0	0.88	2.3	0.64
ln(Cmax)	8	.	.	-1.8	0.58	-1.3	0.44	-1.1	0.19
ln[AUC(0-t)]	8	.	.	-0.2	0.66	0.6	0.48	0.8	0.33
ln[AUC(0-12)]	8	.	.	-0.1	0.61	0.6	0.44	0.8	0.28

* = 퀴니딘에 대하여는 오직 8일째 자료만이 분석되었다. S.D. = 표준편차

[0207]

[0208]

표 17은 다른 텍스트로메토르판/퀴니딘의 조합투여에 연관된 혈장 퀴니딘 AUC(0-12)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0209]

표 17

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
F vs. B	0.94	0.94	1.00	0.9925
G vs. C	1.88	1.89	1.00	0.9930
H vs. D	2.24	2.23	1.01	0.9765

[0210]

[0211]

표 18은 다른 텍스트로메토르판/퀴니딘의 조합투여에 연관된 혈장 퀴니딘 AUC(0-t)의 통계적 비교의 요약을 제공한다.

[0212]

표 18

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
F vs. B	0.84	0.84	1.00	0.9987
G vs. C	1.84	1.89	0.97	0.9421
H vs. D	2.18	2.12	1.03	0.9294

[0213]

[0214]

60 mg 텍스트로메토르판의 투여후 소변의 약물동력학적 파라메터의 대사비의 요약은 표 19에 제공된다.

[0215]

표 19

기간	치료법 A		치료법 B		치료법 C		치료법 D	
	신용평균	S.D.	신용평균	S.D.	신용평균	S.D.	신용평균	S.D.
0-12 시간	Ae	0.0013	0.0023	0.0010	0.0015	0.0027	0.0048	0.0041
	CumAe	0.0013	0.0023	0.0010	0.0015	0.0027	0.0048	0.0041
12-24 시간	Ae	0.0058	0.0055	0.0865	0.0496	0.2748	0.2228	0.2934
	CumAe	0.0031	0.0039	0.0253	0.0116	0.0641	0.0504	0.0632
60-72 시간	Ae	0.0133	0.0122	0.8139	0.3464	1.3598	0.7454	2.0366
	CumAe	0.0038	0.0061	0.1248	0.0545	0.2374	0.1904	0.2966
156-168 시간	Ae	0.0179	0.0163	0.6513	0.4119	1.1785	0.1517	1.3023
	CumAe	0.0085	0.0092	0.2005	0.1129	0.3493	0.1676	0.4374

0-12 시간의 텍스트로메토르판투여에 대한 쿠니딘 투여 효과에 관련된 Ae(156-168 Hr) 소변 대사비의 통계적 비교의 요약은 표 20에 제공된다.
 Ae = 배출된 양(mg)
 CumAe = 누적 배출량

[0216]

[0217]

60 mg 텍스트로메토르판투여에 대한 쿠니딘 투여의 효과와 관련된 Ae(156-168 Hr) 소변 대사비의 통계적 비교의 요약은 표 20에 제공된다.

[0218]

표 20

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
A vs. D	0.01	1.12	0.01	0.0001
B vs. D	0.54	1.12	0.49	0.1947
C vs. D	1.17	1.12	1.05	0.9347

[0219]

[0220]

60 mg 텍스트로메토르판투여에 대한 쿠니딘 투여의 효과와 관련된 CumAe(156-168 Hr) 소변 대사비의 통계적 비교의 요약은 표 21에 제공된다.

[0221]

표 21

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
A vs. D	0.01	0.41	0.02	0.0001
B vs. D	0.18	0.41	0.45	0.0822
C vs. D	0.32	0.41	0.80	0.6485

[0222]

[0223]

45mg 텍스트로메토르판 투여 후 소변약학적 파라미터의 대사비의 요약은 표 22에 제공된다.

[0224]

표 22

기간	인체중독학적 피로제티	치료법 A		치료법 B		치료법 C		치료법 D	
		신용량	S.D.	신용량	S.D.	신용량	S.D.	신용량	S.D.
0-12 시간	Ae	0.0022	0.0043	0.0454	0.0768	0.0130	0.0271	0.0017	0.0025
	CumAe	0.0022	0.0043	0.0454	0.0768	0.0130	0.0271	0.0017	0.0025
12-24 시간	Ae	0.0044	0.0043	0.2338	0.1996	0.2647	0.1224	0.3252	0.1955
	CumAe	0.0032	0.0043	0.1078	0.1130	0.0798	0.0393	0.0774	0.0554
60-72 시간	Ae	0.0089	0.0096	1.2159	0.4110	1.2594	0.5056	0.8073	0.4256
	CumAe	0.0052	0.0061	0.3673	0.1438	0.2837	0.1087	0.1889	0.0621
156-168 시간	Ae	0.0087	0.0097	0.9387	0.2688	1.6276	0.7287	0.8770	0.4967
	CumAe	0.0059	0.0054	0.4826	0.1201	0.4912	0.2480	0.3468	0.1477

0-12 시간 텍스트로메토르판(퀴닌산염)이 특정량으로 투여되었을 때, 기저선에 대한 투여기간
Ae = 배출된 양 (mcg)
CumAe = 누적 배출량 (mcg)

[0225]

[0226]

45mg 텍스트로메토르판투여에 대한 퀴닌 투여의 효과과 관련된 Ae(156-168 Hr) 소변 대사비의 통계적 비교의 요약은 표 23에 제공된다.

[0227]

표 23

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
E vs. H	0.01	0.75	0.01	0.0001
F vs. H	0.90	0.75	1.20	0.5713
G vs. H	1.46	0.75	1.95	0.0469

[0228]

[0229]

45mg 텍스트로메토르판투여에 대한 퀴닌 투여의 효과과 관련된 CumAc(156-168 Hr) 소변 대사비의 통계적 비교의 요약은 표 24에 제공된다.

[0230]

표 24

치료법 비교	기하평균	평균	기하평균의 비율	P
E vs. H	0.01	0.32	0.02	0.0001
F vs. H	0.47	0.32	1.48	0.2201
G vs. H	0.43	0.32	1.36	0.3345

[0231]

[0232]

상기 자료들은 텍스트로메토르판 및 퀴닌 설페이트의 공동투여가 안전하고, 가장 높은 수준(60 mg 텍스트로메토르판/60 mg 퀴닌)으로 투여하여도 큰 무리가 없다는 것을 제시한다.

[0233]

상기 실험에서 65명의 투여된 대상자 중 48명(74%)으로부터 투약에 의한 부작용이 총 279건 보고되었다. 60 mg 텍스트로메토르판이 투여된 32명의 대상자 중 27명(84%)으로부터 총 206건의 부작용이 보고되었고, 텍스트로메토르판 45mg 투여된 33명의 대상자 중 21명의 대상자(64%)으로부터 73건의 부작용이 보고 되었다. 60 mg 텍스

트로메토르판이 투여된 12명의 대상자 및 45mg 텍스트로메토르판이 투여된 5명의 대상자가 실행의무 위반 내지 부작용을 이유로 연구에서 제외되었다.

- [0234] 현기증(dizziness), 멀미(nausea) 및 두통은 양쪽의 텍스트로메토르판 그룹에서 나타난 가장 흔한 부작용이었으며, 45mg의 텍스트로메토르판이 투여되었을 때 더 적은 수의 부작용을 나타냈다. 모든 부작용은 가볍거나 중간 정도의 심각성을 보였으며, 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 투여받은 그룹 사이에 임상실험 결과, 바이탈 사인, 신체검사 또는 심전도 결과에 관한 어떠한 임상적으로 유의한 차이도 관찰되지 않았다.
- [0235] 본 연구과정에 있어서, 퀴니딘은 45mg 및 60 mg의 양으로 투여된 텍스트로메토르판의 대사과정을 저해하여 텍스트로메토르판의 조직내 가용성의 증가를 가져왔다. 30 mg 및 45mg 퀴니딘이 투여된 경우에 비하여, 60 mg의 퀴니딘이 투여되었을 때, 45mg 및 60 mg의 텍스트로메토르판 투여된 경우 모두에서 가장 큰 텍스트로메토르판 AUC 값을 보였다. 그러나, 통계적 비교는 텍스트로메토르판 대사과정에 대한 서로 다른 양의 퀴니딘 투여에 의한 저해작용 사이에 통계적으로 유의한 차이만 있는 것이 아니라는 것을 보여준다. 텍스트로메토르판 AUC값의 통계적 비교를 기초하였을 때, 45mg 또는 60 mg으로 투여된 텍스트로메토르판의 대사과정을 저해하는 퀴니딘의 최소 유효량은 30 mg이다. 따라서, 텍스트로메토르판 저해를 위해서는 30 mg의 퀴니딘 투여가 추천된다.
- [0236] 텍스트로메토르판 및 퀴니딘 설페이트의 공동투여동안 발생한 부작용은 최고투여량(60 mg 텍스트로메토르판/60 mg 퀴니딘)에 이르기까지 무리없이 잘 견딜 수 있는 정도였다.
- [0237] 임상적 연구 #4
- [0238] 본 연구의 목적은 정서적 불안정성을 가지는 ALS 환자의 치료를 위해, 30 mg DM 및 30 mg Q를 각 1일 2회 독립적으로 투여한 경우와 비교하여, 30DM/30Q의 약제를 1일 2회 병용 투여량으로 투여하였을 경우의 효율성, 안전성 및 인내성을 비교 평가하기 위한 것이다.
- [0239] 상기 연구는 멀티센터(multicenter), 무작위(randomized), 이중맹검(double-blind), 제어, 평행그룹 연구에 의하였다. 모든 연구 약물은 대상자 스스로에 의해 28일에 걸쳐서 매일 12시간마다 경구 투여되었다. 상기 연구 동안 대상자는 선별을 위해 연구기관을 한번 방문하였고, 그 외 다른 3번의 방문은 1, 15, 29일째에 이루어졌다. 29째날이 대상자의 연구 종료일이며, 26째날부터 32째날 사이의 아침도 연구 종료시기가 될 수 있다.
- [0240] 연구에 참여하기 전 4주 내에 임상적으로 정서적 불안정성으로 진단받은 대상자는 선별작업을 위해 일반 건강 검사를 받았다. 모든 적합한 대상자는 1째날의 병원 방문에서, 신경연구-불안정척도를 위한 센터(Center for Neurologic Study-Lability Scale, CNS-LS)에서 13점 이상을 받았다.
- [0241] 대상자는 무작위적으로 30DM/30Q, 30DM, 30Q를 받는 3가지 치료그룹 중 하나로 정해졌다. 이들은 날짜, 투약시간, 지난 방문 이후에 발생한 울음/웃음의 횟수 및 부작용을 기록할 일지를 받았다. 일지는 15일, 연구완수 시점에 수거되었다.
- [0242] 대상자는 치료기간동안 매 2주마다(1, 15, 29째날) CNS-LS 질문서 및 시각 아날로그 척도(visual analog scale)로 되어 있는 삶의 질(quality of life: QOL) 및 관계의 질(quality of relationship: QOR) 평가서를 작성하였다. 임상 심리학자 또는 다른 승인된 임상학자는 선별을 위한 방문일 및 29째날에 우울증에 대한 해밀턴 등급척도(Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD)를 진단하였다. 안전성은 부작용 시험, 신체검사 결과, 바이탈 사인, 임상실험값 및 휴지 심전도(ECG)에 의해 15, 29째날에 평가되었다. 혈액샘플은 임상실험자료를 얻기 위해 사용되었으며, 약물동력학 및 CYP2D6 유전자형 분석에도 사용되었다. 각 대상자는 경험한 웃음 또는 울음이 나온 횟수, 섭취한 약제에 대한 일지를 작성하였으며, 경험한 모든 부작용을 매일 기록하였다.
- [0243] 본 연구(30DM/30Q)의 대상이 되는 약물의 구성성분인 DM 및 Q가 조절그룹으로 선택되었다.
- [0244] 본 연구에서 대상자의 나이는 18세에서 80세까지였다. 대상자는 신경학 세계연맹(World Federation of Neurology: WFN) 기준에 따라 확정적으로 ALS로 진단되었거나 ALS로 추측되는 자이며, 임상적으로 정서적 불안정성의 병력을 가지는 자이다. 대상자에 대한 연구가 지속될 수 있도록 모든 노력을 다하였다. 그러나, 만약 대상자가 포기하기로 결정하는 경우, 모든 노력은 표 25에서 29일째에 개시된 모든 평가를 완성하기 위해 기울여졌다. 어떠한 이유로 대상자가 연구를 포기하였는지에 대한 설명을 얻었다. 연구를 포기한 대상자는 다시 연구대상이 될 수 없었으며, 다른 무작위적 대상자로 대체되지도 않았다.
- [0245] 약물 연구는 무작위로 나눈 4개의 조에서 이루어졌다. 각 조에는, 30DM/30Q 2개조, DM에 1개조, Q 1개조가 무작위적으로 할당되었다. 구체적으로, 우선 4가지 치료법 중 한 가지를 받을 1개의 조를 무작위적으로

선택하였다. 남은 3개의 치료법 중 한 가지를 받을 1개의 조를 다음에 선택하였다. 그리고, 나머지 경우도 이와 같은 방법으로 선택하였다. 한 조에 할당될 대상자의 수는 4개조 모두 한 번에 정하였다.

[0246] 본 연구에서는 3가지 투여방법이 사용되었다: 30DM/30Q, 30 mg DM 또는 30 mgQ. 연구약제는 단단한 젤라틴 형태의 캡슐제로 제공되었다. 캡슐제의 성분은 표 25에 게시하였다. 본 연구에서 사용되는 모든 약제는 현재 사용되는 곳 매뉴팩처링 프랙티스(current Good Manufacturing Practice: cGMP)에 따라 제조되었다.

[0247] 표 25

성분	양 (mg)		
	DM/Q	DM	Q
덱스트로메토르판 하이드로브로마이드 일수화물 USP	31.50	31.50	0.00
퀴닌 퀸레이트 이수화물 USP	31.40	0.00	31.40
크로스카르멜로스 소디움 NF	7.80	7.80	7.80
미세결정 셀룰로오스 NF	94.00	109.70	109.75
폴리이달 살리콘 이수화물 NF	0.65	0.65	0.65
락토오스 일수화물 NF	94.00	109.70	109.75
마그네슘 스테아레이트 NF	0.65	0.65	0.65

[0248] [0249] 대상자는 28일 동안 1일 2회(12시간마다) 한 개의 캡슐제를 복용하였다. 첫번째 투여는 1째날 저녁에, 최종 투여는 29째날 아침에 이루어졌다. 대상자는 동일한 블리스터팩(blister-packs) 속에 30DM/30Q, DM 또는 Q의 캡슐제를 제공받았으며, 모든 캡슐제는 형상 및 중량이 동일하였다.

[0250] 대상자는 1째날의 투여시작 전부터 1주일간 또는 연구를 진행하는 동안에는 어떠한 승인받지 않은 약제도 섭취할 수 없도록 하였다. 이러한 약제에는, 아만타딘(amantadine), 아미트립틸린(amitriptyline), St. John's Wort를 포함한 모든 종류의 항우울제, 모든 모노아민 옥시다제 저해제(monoamine oxidase inhibitor), 아스피린(열 또는 통증을 위해서는 아세트아미노펜이 바람직), 캡토프릴(captopril), 시메티딘(cimetidine), 데시프라민(desipramine), 덱스트로메토르판(처방전없이 살 수 있는 감기약), 디곡신(digoxin), 딜티아젯(diltiazem), 에리트로마이신(erythromycin), 플루옥세틴(fluxetine), 이미프라민(imipramine), 이트라코나졸(itraconazole), 케토코나졸(ketoconazole), 노르트립틸린(nortriptyline), 파록세틴(paroxetine), 퀴닌, 퀴닌(quinine) 및 베라파밀(verapamil)이 포함된다. 각 방면에서 대상자들은 어떠한 약제라도 복용한 적이 있는지 질문받았으며, 만약 복용하였다면 그 약제는 사건보고형식(Case Report Form)에 기록되었다.

[0251] 대상자는 사용하지 않은 연구약제를 15째날에 연구기관으로 가져오도록 지시받았으며, 연구참가 종료일에 모든 사용하지 않은 약제를 반환하도록 지시받았다. 실제 투여횟수를 총 계획된 투여횟수로 나눈 값에 100을 곱하여 투여 백분율을 구하였다. 대상자가 처방된 투여의 80%를 실시하였을 경우, 지시에 순응(compliance)한 것으로 보았다.

[0252] 1차 효능변수는 CNS-LS 점수였다. 약제 복용에 의한 변화를 나타내는 모든 효능변수는 15, 29일째의 잃지 않은(non-missing) 점수의 평균점수에서 기저선 점수를 뺀 점수로 결정되었다. 2차 효능변수는 웃음/울음, QOL점수, QOR점수였다. 약제 복용에 의한 변화를 나타내는 모든 효능변수는 15, 29일째의 잃지 않은 점수의 평균점수에서 기저선 점수를 뺀 점수로 결정되었다.

[0253] 1차 효능을 평가하기 위해 사용된 CNS-LS 질문서는 전체적 정서적 불안정성에 대한 점수를 제공하는 7개 항목의 자기측정 보고방법이었으며, 대상자가 그것을 완성하기 위해서 대략 5분이 소요되었다. 가능한 점수의 범위는 7에서 30점이었다. 차단점수(cut-off score)는 13점으로 선정되었는데, 그 이유는 최고 증가 유효도(highest incremental validity)가 0.84의 민감도 및 0.81의 특이도로 환자의 82%에 대한 신경학자의 진단을 정확하게 예측한다고 논문에 보고되었기 때문이다. 상기 질문사항은 ALS 환자에 대하여 유효하게 적용할 수 있는 정서적 불안정성 영향의 유일한 측정방법이다.

[0254] 2차 효능은 2개의 10-cm 시각 아날로그 척도(visual analog scales: VAS)를 사용해 평가되었다. 하나의 척도는 지난 주 동안 얼마나 많은 조절 불가능한 웃음, 울음, 또는 분노가 그들의 삶의 총체적 질에 영향을 미쳤는가를 대상자에게 질문하는 것이며, 다른 하나의 척도는 지난 주 동안 얼마나 많은 조절 불가능한 웃음, 울음, 또는 분노가 그들 주위사람과의 관계의 질에 영향을 미쳤는가를 질문하는 것이다. 각 척도는 대답하는데 1분도 걸리지 않았다. 대상자들은 매일 일기장에 당일 발생한 병적 웃음 및 울음을 기록하였다.

[0255] 안전성은 다음의 방법으로 평가하였다: 부작용; 임상실험값; 바이탈 사인; 신체검사; 및, 휴지ECG. 부작용이란 투약이 개시된 후 임상적 연구 과정에서 발생하는 것으로서, 의도하지 않는 방향의 의학적 상황 발생 또는 병발성 병을 포함하는 기저선(투여전) 조건으로부터의 의도하지 않은 변화로 정의되며, 치료와 관련되어 있는지 여

부는 불문한다. 부작용은 비선호적이고 비의도적인 신호(예를 들어, 비정상적 실험적 발견을 포함), 증상, 또는 약제의 사용과 일시적으로 연관된 질환이며, 약제에 의해 발생한 것인가를 불문한다. 임상적으로 통상적인 수준으로 기대되는 빈도 또는 절대량의 변화가 없는 통상적 증가 및 변화는 부작용이 아니다(예를 들어, 생리적으로 적당한 시기에 일어난 생리). 임상적 부작용은 진단명에 의해 묘사되었으며, 가능하면 증상으로 묘사되지 않았다(예를 들어, "콧물" 대신에 감기 또는 계절 알레르기).

[0256] 부작용의 심각성은 다음과 같은 3가지의 척도로 등급매겼으며, 상기의 사건보고형식에 따라 자세하게 보고되었다: 가벼운(mild) - 쉽게 견딜수 있는, 최소의 불편을 일으키는, 일상생활을 전혀 방해하지 않는; 중간(moderate) - 불편함을 충분히 일으켜 일상생활에 방해가 되는; 및, 심각(severe) - 일상생활을 못하게 하거나/하고 방해하는. 각 부작용과 연구약제와의 관계는 다음과 같은 정의로 조사자에 의해 결정되었다: 관계없는(not related) - 대상자의 임상적 상태, 치료개입, 대상자에게 동시 행한 약제투여와 같은 다른 요소와 명백하게 관련되어 있다; 있음직하지 않는(unlikely) - 대상자의 임상적 상태, 치료개입, 대상자에게 동시에 행한 약제투여와 같은 다른 요인에 대개 발생할 가능성이 크고, 연구 약물의 알려진 반응패턴을 보이지 않았다; 있음직한(possible) - 사건이 약물투여시부터 상당 관계를 갖고 시간적 경과를 따르며, 또는/그리고 연구약물의 알려진 반응패턴을 따르나, 대상자의 임상적 상태, 치료개입, 대상자에게 동시에 행한 약제투여와 같은 다른 요인에 의해서 일어났을 수도 있다; 그럴듯한(probable) - 사건이 약물투여시부터 상당 관계가 있도록 시간적 경과를 따르고/따르거나 연구약물의 알려진 반응패턴을 따르며, 대상자의 임상적 상태, 치료개입, 대상자에게 동시에 행한 약제투여와 같은 다른 요인에 의해서 일어날 수 있다는 것은 논리적으로 설명할 수 없다; 및, 매우 가능성있는(highly probable) - 사건이 약물투여시부터 상당 관계가 있도록 시간적 경과를 따르고/따르거나 연구약물의 알려진 반응패턴을 따르나, 대상자의 임상적 상태, 치료개입, 대상자에게 동시에 행한 약제투여와 같은 다른 요인에 의해서 일어날 수 있다는 것은 논리적으로 설명할 수 없으며, 약물투입에 따라 즉시 발생하고, 약물의 투여중단 후 재투여에 의해 즉시 재발생한다.

[0257] 심각한 부작용은 투약에 의해 다음과 같은 결과가 나오는 경우이다: 사망; 생명을 위협하는 경험(부작용에 의해 대상자가 사망할 수 있는 즉각적 위험에 놓이게 되는 경우를 말하나, 보다 심각한 형태로, 예를 들어, 대상자를 사망하게 하는 부작용을 포함하는 것은 아니다); 항구적 또는 심각한 장애/능력상실(장애는 보통의 삶의 활동을 수행할 수 없을 정도로 개인의 능력에 실제적 봉쇄가 있는 경우를 말한다); 병원입원 또는 계속되는 입원; 및, 선천적 기형/출생결함.

[0258] 대상자는 어떠한 부작용에 대하여도 즉시 보고하도록 지시되었다. 심각한 부작용은 다음과 같은 세부항목으로 평가되었다: 사건의 심각성(seriousness of event), 발생일, 종료일, 집중도(intensity), 빈도, 시험 약물와의 관계, 시험 약물을 복용한 경우의 작용, 치료법 및 극복날짜. 이러한 세부항목들은 사건 보고형식에 기록되었다. 그러한 예비적 보고 후에, 요구나 필요에 의해, 병원 사건보고서(hospital case report), 검시 보고서(autopsy) 및 다른 문서를 통해 구체적인 서술이 작성되었다.

[0259] 혈액 및 소변은 임상화학, 혈액검사, 소변검사 및 임신검사를 위해 선별을 위한 방문일 및 29일째에 수거되었다. 비정상적 실험 검사값이 발생하는 경우, 일주일 이내에 재검사가 이루어졌고, 그 대상자에 대하여는 측정값이 정상범위 및/또는 비정상값의 적당한 설명이 있을 때까지 지속적 조사가 수행되었다.

[0260] 수축성 및 확장성 혈압, 심박동수, 호흡수가 선별을 위한 방문 및 모든 다른 연구 방문에서 얻어졌다. 미리 정한 범위를 벗어난 모든 값은 대상 자료목록에 기록되었다. 심전도(12선도) 검사는 심실박동(VR), QT, Q-Tc간격, 맥박수(PR) 및 QRS 지속시간을 얻기 위해 이루어졌다. 혈액샘플(10mL의 온전혈액(whole blood))은 CYP2D6 유전자형과 관련하여 어느 대상자가 DM의 대사활성이 부족한 자 및 대사활성이 왕성한 자인지를 결정하기 위해 선별을 위한 방문이 있는 때 각 대상자로부터 얻어졌다. 혈액샘플은 29일째에 혈장내의 DM, DX 및 Q의 농도를 결정하기 위해 수거되었다. 혈장내 약물 농도와 CNS-LS 점수 사이의 관계가 결정되었으며, 상기 관계에 대한 CYP2D6 유전자형의 영향이 평가되었다.

[0261] 30DM/30Q그룹의 48명의 대상자, 각 DM 및 Q의 그룹의 24명의 대상자의 샘플크기는 DM/Q그룹과 각 다른 그룹 사이의 5.5의 CNS-LS 점수의 차이를 검출하기에 충분한 크기였다. 상기 계산에 DM/Q, DM, Q그룹에서의 각 표준편차는 7, 5, 3 이었다. 기저선/15일째 및 기저선/29일째의 상관값(correlation)이 모두 0.3이고 15일째/29일째 상호관계가 0.7인 경우에, 검정력(power)는 2-면(2-sided) 5% 검정에서 약 85%가 된다. 샘플크기의 기초가 된 가정은 작은 14명의 대상자의 교차연구(crossover study)로부터 나왔는데, 이 연구에서 DM/Q대상자는 표준편차 7.5로 -6.6만큼의 기저선으로부터 평균 변화를 보였으며, 위약으로 치료된 대상자는 표준편차 3.2로 +0.83의 평균변화를 보였다.

[0262]

총 140대상자가 무작위적으로 각 치료법에 포함되었고, 70명이 30DM/30Q그룹에, 33명이 DM그룹에, 37명이 Q그룹에 포함되었다. 샘플크기계산(sample size calculation)에 필요한 대상자의 수는 DM/Q그룹에서는 단지 48명, 그리고 다른 각 치료그룹에서는 24명이었다. 따라서, 샘플크기계산의 가정에서, 각 그룹의 대상자의 수는 치료 효과에 대한 정의된 차이를 검출하기에 적당하다. 순응도(compliance)≥80%의 대상자의 비율은 30DM/30Q그룹에서 73.5, DM그룹에서 87.9, 그리고 Q그룹에서 86.5였다.

[0263]

3가지 자료군이 본 연구에서 분석되었다: 140명의 대상자에 대한 자료로 구성된 안전 자료집단, 129명의 대상자에 대한 자료로 구성된 의도-치료(intend-to-treat: ITT) 자료집단, 그리고 101명의 대상자에 대한 자료로 구성된 효능-평가(efficacy-evaluable) 자료집단. 상기 세 집단의 정의는 다음과 같다: 안전 집단 - 모든 무작위적 대상자; 의도-치료 집단 - 시토크롬 P450 2D6의 대사활성이 부족한 자가 아닌 모든 무작위적 집단; 및, 효능평가 집단 - 계획된 실험을 완수한 ITT그룹에 있는 모든 대상자. 만약 대상자들이 29째날의 방문을 완성, 모든 연구단계를 완수, 계획된 투여의 80%이상 받은 경우, 이들은 실험을 완수하였다고 간주되었다.

[0264]

ITT그룹의 인구학적 특성이 표 26에 제공되었다; ALS의 병력사항이 표 27에 개시되었으며, 우울증, 정서적 불안정성, QOL, 그리고 QOR의 기저선 점수는 표 28에 나타냈다.

[0265]

표 26

분류	30DM/30Q (N=65)	DM (N=30)	Q (N=34)	P-값 ^a	
				30DM/30Q vs DM	30DM/30Q vs Q
나이 (년)					
n	65	30	34		
평균	54.82	53.77	55.32	0.7788	0.9976
표준편차	12.79	11.25	9.47		
중간값	55	54	58		
최소/최대	38/82	33/75	35/72		
성별, n (%)					
여성	23 (35.4)	14 (46.7)	12 (35.3)	0.1549	0.8105
남성	42 (64.6)	16 (53.3)	22 (64.7)		
인종, n (%)					
아시아인	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0.2100	0.5522
흑인	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)		
코카시아인	58 (89.2)	25 (83.3)	31 (91.2)		
히스패닉	5 (7.7)	3 (10.0)	3 (8.8)		
기타	0 (0.00)	1 (3.3)	0 (0.00)		

^a 연속변수의 평균의 비교에 대한 P-값은 전체적인 F-검정값을 얻기 위해 치료법과 센터에 대하여 보정된 ANOVA를 사용하여 계산되었다.
분류값에 대한 P-값은 센터에 대한 보정이 이루어진 Cochran-Mantel-Haenszel chi-square를 사용하여 계산되었다.

[0266]

[0267]

표 27

분류	30DM/30Q (N=65)	DM (N=30)	Q (N=34)	P-값 ^a	
				30DM/30Q vs DM	30DM/30Q vs Q
ALS 유형, n (%)					
연수 (Eulbar)	29 (44.6)	14 (46.7)	21 (61.8)	0.8341	0.0793
사지 (Limb)	36 (55.4)	16 (53.3)	13 (38.2)		
주간 발생한 웃음/울음 (Weekly Episode of Laughing/Crying)					
n	65	30	34		
평균	22.18	38.93	19.35	0.0897	0.7043
표준편차	31.62	66.28	19.04		
중간값	11	17	13		
최소/최대	2/210	1/350	2/70		

^a 연속변수의 평균의 비교에 대한 P-값은 전체적인 F-검정값을 얻기 위해 치료법과 센터에 대하여 보정된 ANOVA를 사용하여 계산되었다.
분류값에 대한 P-값은 센터에 대한 보정이 이루어진 Cochran-Mantel-Haenszel chi-square를 사용하여 계산되었다.

[0268]

[0269]

표 28

기저선 특성 ^a	30DM/30Q	DM	Q	P-값 ^b	
	(N=65)	(N=30)	(N=34)	30DM/30Q vs DM	30DM/30Q vs Q
HRSD					
N	65	30	34		
평균	5.37	4.27	5.79	0.1404	0.7066
표준편차	4.33	3.05	4.20		
중간값	4.0	3.5	5.0		
최소/최대	0/16	0/14	0/15		
CNS-LS					
n	65	30	34		
평균	20.06	21.40	22.26	0.3202	0.0705
표준편차	5.46	6.17	5.22		
중간값	19.0	20.0	21.0		
최소/최대	11/33	13/35	13/33		
VAS-QOL					
n	65	30	34		
평균	35.05	47.57	46.56	0.0209	0.0261
표준편차	26.70	27.24	26.93		
중간값	33.0	48.5	42.0		
최소/최대	0/96	5/95	2/100		
VAS-QOR					
n	65	30	34		
평균	31.77	41.07	42.18	0.1435	0.0646
표준편차	28.50	28.16	29.93		
중간값	28.0	41.5	34.5		
최소/최대	0/99	0/95	0/100		

[0270]

[0271]

a HRSD = 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도; CNS-LS = 신경연구센터-불안정 척도; VAS = 시각 아날로그 척도(Visual Analog Scale); QOL = 삶의 질(Quality of Life); QOR = 관계의 질(Quality of Relationship). HRSD의 기저선 측정은 선별단계에서 행하여졌다. CNS-LS, VAS-QOL, VAS-QOR의 기저선 측정은 1째날에 행하여졌다.

[0272]

b P-값 평균의 비교는 전체 F-검정값을 얻기 위해 치료법과 센터에 대하여 보정된 ANOVA를 사용해 계산되었다.

[0273]

인구학적 변수에 관한 30DM/30Q그룹과 DM 및 Q그룹 사이의 어떠한 유의한 통계적 차이도 존재하지 않았다. 기저선 특성의 단 한가지의 유의한 통계학적 차이는 QOL점수였다. 30DM/30Q그룹에서의 대상자는 그들의 QOL이 다른 2개의 치료그룹의 그것보다 기저선의 점수가 좋았다. 유사한 인구학적 결과가 효능-평가 집단에서 얻어졌으며, 기저선 특성에서의 경향은 ITT집단에서의 방향성과 같았다. 효능에 관한 1차 및 2차 분석에서의 관심집단은 ITT그룹이었다. 그러므로, 본문의 모든 결과는 상기집단으로부터 얻은 것이다.

[0274]

1차 효능분석의 대상은 센터 및 기저 CNS-LS 점수에 맞게 보정된 CNS-LS 점수의 기저선 점수로부터의 변화였다. ITT그룹을 기술하는 통계는 표 29에 나타나있다.]

[0275]

표 29

점수의 변화 ^a	30DM/30Q (N=65)	DM (N=30)	Q (N=34)
n	61	30	34
평균	-7.39	-5.12	-4.91
표준편차	5.37	5.56	5.56
중간값	-6.50	-4.50	-4.25
최소/최대	-24.00/0.0	-25.00/2.0	-21.00/2.0

^a CNS-LS점수의 변화는 15일째 및 29일째 점수에서 기저선(1일째)점수를 뺀 값의 평균으로 정의 되었다.

[0276]

[0277]

각 3가지 치료그룹에 대한 기저선, 15일째, 29일째의 CNS-NS점수의 분포는 도 1에 제공된다. 상기 분포는 기저 점수 또는 연구장소에 대하여 보정되지 않았다. 도 1에 보이는 바와 같이, CNS-LS 점수의 분포는 대칭적이고 오직 하나의 문의자(outliner)가 있다. 이러한 분포는 CNS-LS 점수의 분석을 위해 ANCOVA가 사용될 수 있음을 의미한다. 실험계획에서 이미 정한 바와 같이, 센터 및 기저선 CNS-LS 점수에 대하여 보정된 CNS-LS 점수의 평균의 증가 정도의 차이는 프리슨 및 포코크의 ANCOVA방법에 따라 선형회귀를 사용해 분석하였다. 본 분석의 결과는 표 30에 나타냈다. 어떠한 보정도 없이 또는 기저선 CNS-LS 점수 단독에 대하여 보정된 추가 분석결과 또한 본 표에 나타내었다.

[0278] 표 30

통계	30DM/30Q vs DM	30DM/30Q vs Q
보정되지 않은 평균 점수의 차이	-2.27	-2.47
통계적 오류	1.22	1.17
P-값	0.0652	0.0366
기저선 CNS-LS점수에 대해 보정된 평균점수의 차이	-2.97	-3.65
통계오류	1.03	1.00
P-값	0.0046	0.0004
기저선 CNS-LS점수 및 센터에 대하여 조정되지 않은 평균점수의 차이 ^b	-3.29	-3.71
통계오류	1.00	0.97
P-값	0.0013	0.0002

^a CNS-LS점수변화는 15째날 및 29째날에서 기저선(1째날)점수를 뺀 점수의 평균으로 정의되었다.

^b 필기체로 쓰인 분석은 통계학적 분석계획에서 이미 특정한 사항이다.

[0279]

[0280]

30DM/30Q를 투여한 그룹의 평균점수는 통계적으로 유의할 정도로 DM이 투여된 그룹의 평균점수와 다르고, Q가 투여된 그룹의 평균점수와 다르다. 그러므로, 30DM/30Q가 투여된 환자는 정서적 불안정성의 상당한 호전이 있다고 볼 수 있다.

[0281]

실험계획에서 미리 정한 분석결과는 도 2에서 그래프로 나타내었다. ITT 집단의 1차 효능분석으로부터 나온 3가지 치료그룹의 CNS-LS 점수에서의 보정된 평균 점수는 감소한다. 수평선 아래의 CNS-LS 점수의 감소값들은 지시된 유의수준에서의 30DM/30Q의 감소값과 통계적으로 유의한 차이를 보인다.

[0282]

1차 효능분석은 효능-평가 및 안전그룹에 대하여도 이루어졌다. 이 결과는 표 31에 나와있다. 이들 집단에서의 결과도 또한 30DM/30Q가 정서적 불안정성을 상당한 정도로 호전시킨다는 것을 보여준다.

[0283]

표 31

통계 ^a	^b	DM	Q	P-값 vs 30DM/30Q	
				DM	Q
ITT 집단 (n=125)					
차이	vs 30DM/30Q	-3.29	-3.71	0.0013	0.0002
통계적 오류		1.00	0.97		
효능 평가 집단 (n=101) (Efficacy Evaluable Population)					
차이	vs 30DM/30Q	-3.78	-5.00	0.0009	< 0.0001
통계적 오류		1.10	1.10		
안전성 집단 (n=136) (Safety Population)					
차이	vs 30DM/30Q	-3.09	-4.23	0.0016	< 0.0001
통계적 오류		0.96	0.93		

^a ITT 및 EFF 집단은 대사활성이 부족한 자가 제외되었다.

^b 차이는 기저선 CNS-LS 및 연구장소에 대하여 보정하고, 통계적 분석 계획에서 미리 특정한 분석방법을 사용해 얻은 CNS-LS감소와 평균 차이이다.

[0284]

[0285]

1차 효능자료는 또한 센터, 기저선 CNS-LS 점수 및 센터에 의한 치료(treatment-by-center)의 상호작용에 대하여 보정된 프리슨 및 포코크의 ANCOVA방법에 따라 선형회귀를 사용해 분석되었다. 어떤 센터에서의 작은 샘플 크기 때문에 상기 상호작용은 감안되지 못할 수도 있었다.

[0286]

2차 효능자료의 분석이 수행되었다. 주간 발생한 울음 및 웃음의 횟수는 통계적 분석계획에서 정한 바와 같이 포아송 감소모형을 사용하여 분석되었으며, 결과는 표 32에 나와 있다.

[0287] 표 32

사건	30DM/30Q	DM	Q
총계	(N=65)	(N=30)	(N=34)
웃음			
n	62	30	34
가중 평균 ^b	4.70	35.29	6.79
가중 표준편차	49.66	709.97	53.93
중간값	0.66	2.50	2.23
최소/최대	0.00/116.67	0.00/726.55	0.00/45.00
울음			
n	62	30	34
가중 평균 ^b	2.04	4.30	5.64
가중 표준편차	33.99	32.86	28.14
중간값	0.44	0.70	4.00
최소/최대	0.00/66.00	0.00/21.00	0.00/19.83
웃음/울음			
n	62	30	34
가중 평균 ^b	6.74	39.58	12.45
가중 표준편차	69.23	707.62	69.91
중간값	2.00	8.97	6.19
최소/최대	0.00/116.67	0.00/726.55	0.00/49.00

^a 사건의 수는 각 대상자에 의해 일지에 계속적으로 기록되었다. 일지는 15세부터 29세까지의 범위에 있는 때에 검토되었다.

^b 모든 대상자에 대한 평균은 각 대상자의 평균의 가중 평균(weighted mean)(총 사건의 수를 총 연구일로 나눈 값)이었다. 가중은 각 대상자에 있어서 연구가 수행된 일수이다.

[0288]

[0289]

실험계획에서 미리 특정한 웃음/울음의 발생 비율에 대한 상기의 분석은 총 웃음/울음의 발생 수가 30DM/30Q 그룹에서보다 DM그룹이 6.4배 크고, Q그룹에서는 1.9배 크다는 것을 보여주었다(센터에 대하여 보정된 포아송 감소모형을 사용해 사건 비율을 계산). DM 그룹의 한 명의 문외자는 연구에서 다른 대상자에 비해 10배 많은 웃음/울음의 발생을 보고한 자이다: 하루평균 100건 이상의 웃음/울음의 발생을 보고함. 각 경우에, 계산된 P-값은 <0.0001이었다. 울음 및 웃음에 대한 분리된 평가는 또한 통계적으로 강한 유의성을 가졌다. 상기 대상자로부터 나온 극한의 발생 숫자는 주로 웃음이었으며, 결과적으로, 본 대상을 제외하여도 울음에 대해 예측되는 결과에는 변화가 거의 없었다.

[0290]

상기에서 기술된 사건 숫자에 관한 평가를 살펴보면, 자료가 가정 모델과 부합되지 않음을 지시하는 자료 내의 실제적 과산포(overdispersion)의 증거가 존재한다. 모델의 특정 사항에 대한 결론의 민감도를 평가하기 위해 많은 추가적 분석이 수행되었는데, 이러한 분석은 아래에 나와 있다.

[0291]

자료가 2차-분산(평균분포) 음성 이항모형(quadratic-variance negative binomial model)(과산포에 대한 하나의 모델)을 사용해 분석되었을 때, 결과는 30DM/30Q의 울음빈도가 DM에 비해 2배(p=0.06) 및 Q에 비해 4.5배(p<0.001) 크게 나왔다. 웃음에 상응하는 요인(factor)은 2.6(p=0.10) 및 0.9(p=0.84)이었고, 전체적으로는 2.6(p=0.013) 및 1.5(p=0.29)이었다. 그러나, 전기의 모델도 또한 자료와 연속적으로 부합되는 것은 아니다.

[0292]

자료는 또한 비례-분산(proportional-variance)(일정 분포) 음성 이항모형(과분포를 고려하는 또 다른 모델)을 사용해 분석되었다. 잔류값(residual)의 분석에 의해 나온 결과는 이 모델이 이러한 과분포된 자료에 보다 적합하다는 것을 보여준다. 본 모델로부터 예측된 울음비율은 DM 및 Q에 관련하여 2.0(p=0.007) 및 3.3(p<0.001)이다. 웃음에 대한, DM 및 Q에서의 비율은 각각 1.4 및 1.5에서, p-값은 0.21 및 0.13이었다(문외자를 제외하면, 웃음비율은 1.5(p=0.14) 및 1.6(p=0.05)). 전체적으로, DM 및 Q에 대하여 각 1.7, 1.8에, p-값은 0.02 및 0.006이었다.

[0293]

민감도 분석에서 센터가 모델에서 제거되는 경우에도, 반응의 크기는 센터가 포함되는 모델의 분석과 유사하다. p-값은 예상대로 얼마간 증가한다. 이러한 모델로부터의 잔류값의 정규확률도(normal probability plot)는 센터에 대한 보정이 잔류값들의 정규성을 오히려 증가시킨다는 것을 나타낸다.

[0294]

모델 가정에 대한 결과의 민감도를 결정하기 위한 추가적 연구 또한 수행되었다. 이러한 분석은 그룹간 "안정-상태(steady-state)"의 차이를 시험하기 위해 고안된 평가와 마찬가지로 비파라미터적 접근방법으로 이루어졌다.

[0295]

30DM/30Q, DM 및 Q의 상대효과의 통계적 유의성의 평가는 사용된 모델의 가에 의존한다. 그러나, 모든 모델에서, 비록, 통계적 유의성에 이르지 못한 경우에서조차, 일관되게 DM 및 Q보다 30DM/30Q가 더 좋은 치료법으로 나타났다. 관찰된 자료를 제일 잘 설명하는 가정에 대한 모델에서는 이러한 차이가 통계적으로 확실하게 나타난다.

[0296]

어떠한 형태로 1차 효능변수인 CNS-LS 점수가 웃음/울음의 발생 횟수에 영향을 미치는가에 대한 정량화 및 이해를 돕기 위해, 이전 2주 동안의 웃음/울음 발생비율에 대한 CNS-LS 점수에서의 1점 차이의 영향이 대략 추정되었다. CNS-LS 점수의 1점 증가에 대해 평균 웃음/울음 발생비율이 12% 증가하였다. 따라서, CNS-LS 점수의 3.5점의 감소는 웃음/울음 발생비율의 50% 감소를 의미하였다. 이것은 웃음 및 울음에서 모두 타당하였다. QOL 및 QOR점수의 요약통계는 표 33에서 제공되고 있다.

[0297]

표 33

점수의 변화	30DM/30Q (N=65)	DM (N=30)	Q (N=34)
모든 날			
QOL			
n	51	27	32
평균	-23.34	-17.41	-18.97
표준 편차	24.38	27.61	28.30
중간값	-19.0	-11.0	-14.3
최소/최대	-84.0/29	-90.5/27	-98.0/19
QOR			
n	51	27	32
평균	-22.36	-9.98	-14.14
표준 편차	27.32	22.09	27.54
중간값	-12.00	-4.50	-10.50
최소/최대	-90.0/24.0	-71.0/23.5	-74.5/42.0
15일째			
QOL			
n	52	28	33
평균	-20.54	-17.14	-15.94
표준 편차	23.05	29.06	28.51
중간값	-18	-13	-6
최소/최대	-84/28	-90/55	-96/22
QOR			
n	52	28	33
평균	-20.77	-11.75	-12.15
표준 편차	26.11	24.88	29.05
중간값	-10	-7	-2
최소/최대	-89/25	-71/34	-84/41
29일째			
QOL			
n	60	29	33
평균	-24.13	-19.31	-21.15
표준 편차	25.77	29.29	30.97
중간값	-17	-7	-14
최소/최대	-90/30	-91/27	-100/23
QOR			
n	59	29	33

[0298]

점수의 변화	30DM/30Q (N=65)	DM (N=30)	Q (N=34)
평균	-22.42	-10.38	-15.67
표준편차	27.92	23.62	27.85
중간값	-13.0	-3.0	-13.0
최소/최대	-91/34	-71/26	-77/43

^a 모든 날짜에 대한 VAS점수의 변화는 15일째 및 29일째에서 1일째 점수를 뺀 점수의 평균으로 정의된다. 15일째 점수의 변화(15일째 점수에서 1일째 점수를 뺀 점수)로 정의된다. 29일째 점수의 정의는 29일째 점수에서 1일째 점수를 뺀 점수로 정의된다.

[0299]

[0300]

기저 및 연구장소에 대해 보정된 30DM/30Q과 DM 및 Q 사이의 QOL 및 QOR의 평균변화의 차이는 표 34에서 제공된다. 30DM/30Q가 투여된 그룹은 상기 점수에서 DM이 투여되거나 Q가 투여된 그룹에 비해 통계적으로 유의한 향상이 있었다. 이러한 결과는 모든 시간 구간 동안 유사하였다.

[0301]

표 34

변수 통계 ^a	30DM/30Q vs DM	30DM/30Q vs Q
모든 날짜		
QOL		
차이	-15.00	-14.67
통계오류	4.58	4.44
p-값 ^b	0.0015	0.0013
QOR		
차이	-18.35	-16.08
통계 오류	4.27	4.16
p-값	< 0.0001	0.0002
15일째		
QOL		
차이	-11.11	-12.60
통계오류	4.03	4.63
p-값	0.0235	0.0077
QOR		
차이	-15.04	-15.25
통계오류	4.49	4.32
p-값	0.0012	0.0006
29일째		
QOL		
차이	-16.33	-13.57
통계오류	4.78	4.62
p-값	0.0009	0.0041
QOR		
차이	-19.14	-14.77
통계오류	4.33	4.24
p-값	< 0.0001	0.0007

^a 모든 날짜의 VAS점수의 변화는 15일째와 29일째의 점수에서 기저선(1일째)의 점수를 뺀 것의 평균으로 정의된다. 15일째 점수의 변화는 15일째 점수에서 1일째 점수를 뺀 점수를 정의한다. 29일째 점수의 정의는 29일째 점수에서 1일째 점수를 뺀 점수를 정의한다. 변화된 점수의 차이는 기저선 수준 및 센터 효과에 대하여 보정되었다.

^b P-값은 센터 및 기저선의 QOL 및 QOR에 대하여 보정된 프리슨과 포코크(Frison and Pocock)의 ANOVA방법에 따른 선형회귀(Linear regression)를 사용하여 계산되었다.

[0302]

[0303]

복수비교를 설명하기 위해, 실험계획에서 특정한 바와 같이, 오브라이언 순위합방법(O'Brien Rank Sum Method)을 사용해 모든 2차 효능변수가 동시에 조합되고 분석되었다. 결과는 30DM/30Q가 투여된 대상자는 웃음 및 울음에서 통계적으로 유의한 감소가 있었으며, DM 또는 Q가 투여된 대상자에 비해 복수비교에 대한 보정 후의 QOL 및 QOR이 향상되었다. 30DM/30Q는 정서적 불안정성, 웃음 및 울음 발생 횟수, ALS 환자의 QOL 및 QOR을 개선하는 데에 통계적으로 유의성 있게 더 나왔다.

[0304]

연구 약제에의 노출범위는 투여횟수로 표 35에 나타났다. 노출의 평균일은 모든 치료그룹에 걸쳐서 매우 유사하였다.

[0305]

표 35

노출 통계 ^a	30DM/30Q (N=70)	DM (N=33)	Q (N=37)
n	68	33	36
평균	24.4	27.6	28.0
표준편차	9.66	6.25	4.40
중앙값	29.0	29.0	29.0
최소/최대	3/32	7/33	5/32

^a 노출은 연구약제의 최종투여일에서 최종투여일을 뺀 값에 +1하여 계산되었다.

[0306]

[0307]

멀미는 가장 흔하게 경험된 부작용이었으며, DM[2(6.1%)] 또는 Q[3(8.1%)]그룹에서보다 30DM/30Q[23(32.9%)]그룹에서 더 많은 대상자가 이를 겪었다. 그러나, 30DM/30Q그룹에서는 23명의 대상자에 있어서 멀미가 가볍거나 중간의 것으로 판단되었으나, 23명의 대상자 중 19명의 대상자에 있어서는 적어도 30DM/30Q의 투여와 어느 정도 관련있을 것으로 판단되었다. 현기증도 DM[5(15.2%)] 또는 Q[1(2.7%)] 그룹에서보다 30DM/30Q[14(20%)] 그룹에서 더 많은 대상자가 이를 겪었다. 상기 부작용의 모든 경우가 가볍거나 중간의 것이었으며, 한 경우를 제외하고는 모두가 적어도 약의 투여와 있음직한 관련이 있을 것으로 판단되었다. 졸림은 DM[1(3.0%)] 또는 Q[0(0%)] 그룹보다 30DM/30Q[9(12.9%)] 그룹에서 더 많이 겪는 세번째 부작용이다. 상기 부작용의 모든 경우가 가볍거나 중간의 것이었으며, 거의 모두가 적어도 약의 투여와 어느 정도 관련있을 것으로 판단되었다. 부작용

으로 설사를 한 3명의 대상자는 모두 DM그룹에 존재하였다. 상기 부작용의 모든 경우가 가볍거나 중간의 것이었으며, 모두가 약의 투여와 어느 정도 관련되어 있다고 판단되었다.

[0308] 부작용때문에 연구를 포기한 대상자는 22명이었는데, 30DM/30Q그룹에서 17(24.3%), DM그룹에서 2(6.1%), Q그룹에서 3(8.1%). 30DM/30Q그룹에서 17명의 대상자가 50건의 부작용을 겪었으며, 이들 가운데 대부분[17(34%)]이 신경계와 관련되어 있었다. 상기 50건은 4건을 제외하고는 전부가 가볍거나 중간의 것이었으며, 1건을 제외한 모두가 적어도 약제투여와 어느 정도 관련있을 것으로 판단되었다. 1명의 대상자는 심각한 두통을, 1명의 대상자는 심각한 멀미 및 심각한 구토를, 1명의 대상자는 심각한 호흡곤란을 겪었다. 상기 대상자는 호흡곤란으로 죽었다. 상기 사망은 연구약제와는 관련이 없는 것으로 판단되었다. 다른 2명의 대상자는 후유증없이 회복되었다.

[0309] DM그룹에서는, 2명의 대상자에게서 7건의 부작용이 경험되었다. 상기 건은 1건을 제외하고 모두 가볍거나 중간의 것이었으며, 모두가 투여와 관련있다고 판단되었다. 1명의 대상자가 7건의 부작용 중 6건을 경험하였으며, 극심한 설사를 경험하였다. 상기 상황에 대하여는 적절한 약치료가 있었으며, 후유증없이 치료되었다.

[0310] Q그룹에서는 3명의 대상자가 5건의 부작용을 겪었다. 1명의 대상자가 심각한 신장감염을 겪었는데, 투여와 관련없다고 판단되었으며, 1명의 대상자는 심각한 근육경련을 겪었는데, 투여와 관련되었다고 판단되었다. 상기 2명의 대상자는 후유증없이 회복되었다. 다른 모든 부작용은 가볍거나 중간의 것이었으며, 대부분 투여와 관련없다고 판단되었다.

[0311] 종합해보면, 본 연구에서 대상자가 경험하는 심각한 부작용은 4가지였다. 30DM/30Q그룹에서 3명의 대상자가 심각한 부작용을 보고하였으며, 이들 가운데 오직 1명만이 약의 섭취를 지속하지 않았다. 이들 3가지 심각한 부작용 모두가 본약제와 관련이 없다고 판단되었다. 다른 하나의 심각한 부작용은 Q그룹의 대상자에 의해 경험되었다. 상기 대상자는 본 약제연구를 계속 진행하였으며, 상기 부작용은 본약제와 관련이 없다고 판단되었다. 본 연구동안 1건의 사망이 있었는데, 30DM/30Q그룹에서 1명의 대상자가 본 투여와 관련이 없는 호흡곤란으로 사망하였다.

[0312] 어떠한 투여그룹에서도 기저선부터 29일째까지 혈액학, 임상화학 또는 소변값에 대한 통계적으로 유의한 변화가 없었으며, 30DM/30Q그룹에 비해 DM그룹에서의 CPK의 괄목할 증가를 제외하고는 투여그룹의 실험값에서의 어떠한 통계적으로 유의한 변화도 없었다. 기저선부터 29일째까지 수축혈압, 확장혈압, 심박수, 호흡에 있어서 아무런 임상적 변화가 없었다. 기저선부터 29일째까지 신체검사결과에 있어서 아무런 임상적 변화가 없었다. 30DM/30Q 및 Q그룹사이에서 기저선부터 29일째까지의 VR 및 QT 간격의 변화에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 그러나, 상기 변화는 너무 작아서 임상적으로는 관계가 없었다. QTc, PR, QRS 기간에 있어서 투여그룹 사이의 통계적으로 유의한 변화는 없었다.

[0313] 부작용의 성질, 빈도, 강도가 본 대상자 집단에서 허용한도 내에 있었기 때문에, 30DM/30Q는 본 연구그룹에 있어서는 안전하다. 다른 안전변수에 대한 임상적으로 관련된 발견은 없었다.

[0314] 안전그룹의 각 투여그룹에서의 CYP2D6유전자형이 결정되었으며, 표 36에서 제공되었다. 통계분석계획에서 정의한 바대로, ITT집단은 대사활성이 부족한 자를 포함하지 않았다. 대사활성이 왕성한 자는 ITT집단의 모든 투여그룹에서 가장 만연한 유전자형이었다.

[0315] 표 36

	30DM/30Q (N=70)	DM (N=33)	Q (N=37)
	n (%)	n (%)	n (%)
대사활성이 부족한 자(Poor metabolizer)	5 (7.2)	3 (9.1)	3 (8.1)
대사활성이 왕성한 자(Extensive metabolizer)	61 (88.4)	30 (90.9)	32 (86.5)
대사활성이 매우 왕성한 자(Ultrarapid metabolizer)	3 (4.3)	0 (0.0)	2 (5.4)

[0316] 상기 조성물에서의 Q는 DM의 빠른 1단계 대사과정을 저해한다. 그러므로, 30DM/30Q를 투여받은 대상자는 혈장 내 DM의 농도가 보다 높아지고 그것의 대사물인 DX는 대상자에서 보다 낮아진다는 것을 예측할 수 있다. 30DM/30Q를 투여받은 그룹 및 DM을 투여받은 그룹의 DM 및 DX의 농도는 표 37에 있다.

[0318] 표37

종류	30DM/30Q N=70		DM N=33		P-값 ^b	
	DM	DX	DM	DX	DM	DX
n	35	35	23	23		
평균	96.37	89.46	5.18	295.92	< 0.0001	< 0.0001
표준편차	46.71	52.25	4.97	143.21		
중앙값	96.26	78.24	4.55	262.35		
최소/최대	1.07/212.40	8.17/235.27	0.35/15.81	101.07/526.65		

^a 연구약제의 최종 투여시부터 8시간 내에 혈액수거가 된 대상자에 한하여 상기 표에 포함되었다.

^b P-값은 투약에 대하여 보정된 ANOVA로부터 나왔다.

[0319]

[0320]

평균 DM농도는 DM그룹보다 30DM/30Q그룹에서 18.6배 더 높았고, DX농도는 DM그룹보다 30DM/30Q그룹에서 3.3배 더 낮았다. 상기 차이는 모두 통계적으로 유의미한 것이다. 모든 대상자의 혈장내 농도에 대한 자료는 연구약제의 최종투여후 8시간내에 수거된 혈액의 경우에도 같은 결과를 보여준다.

[0321]

연구결과는 30DM/30Q가 정서적 불안정성의 치료에 있어서 그것의 구성성분에 비해 통계적으로 유의성 있게 더 효과가 있음을 보여준다. 예상된 부작용은 보고되었으며, 예상 외의 안전문제는 나타나지 않았다. 다른 그룹에 비해 30DM/30Q그룹에서 더 많은 대상자가 부작용을 보고했으며, 부작용으로 30DM/30Q그룹의 7명의 대상자가 연구를 중단하였다. 그러나, 연구를 중단한 대상자에게 있어서 4건을 제외한 모든 부작용은 가볍거나 온건한 것이었다. 17명의 대상자 중에서 오직 2명의 대상자만이 심각한 부작용(두통, 멀미, 구토)을 보였으며, 상기 문제는 비록 대상자들을 쇠약하게는 하였지만, 후유증없이 해결되었다. 30DM/30Q를 투여받고 심각한 부작용을 겪은 대상자는 3명이다. 그리고 상기 모든 건은 본 투약과 관련이 없었다. 나아가, QOL 및 QOR의 평가결과에 있어서 30DM/30Q가 투여된 대상자가 확연하게, 통계적으로 유의성 있게 더 나았으며, 이러한 연구약물의 이익은 부작용에 의한 모든 불편감을 상쇄하고도 남았다. 따라서, 30DM/30Q는 ALS 환자의 정서적 불안정성의 치료에 매우 효과적이며, 안전하고, 잘 견딜만 하다.

[0322]

임상적 연구 #5

[0323]

본 연구의 첫 번째 목적은 1일 120 mg DM/120 mg Q를 넘지 않는 대상자의 최대 인내 투여량(maximum tolerated dose: MTD)에 대한 오픈라벨, 투여량 단계적 확대(dose-escalation) 연구 동안 텍스트로메트르판 하이드로브로마이드 및 퀴닌딘 설페이트(DM/Q)를 포함하는 캡슐제에 대한 안전성 및 인내성을 평가하는 것이다. 두 번째 목적은 당뇨병성 신경병증과 관련된 통증의 치료에 있어서, DM/Q의 효능에 대한 예비적 평가를 얻기 위함이었다.

[0324]

상기 연구는 당뇨병성 신경병증과 관련된 통증을 경험하는 대상자에 대하여 오픈라벨, 투여량 단계적 확대 연구로 이루어졌다. 선발/제외 기준에 의한 선발 후에 대상자는 모든 진통제의 공급이 중단되는 세척기간을 보냈다. 이어, 대상자는 30 mg DM/30 mg Q를 포함하는 캡슐제를 29일간 투여받았고, 시작은 하루에 하나의 캡슐제였고, 1주일 간격으로 복용량을 증가시켜, 최대 하루 4캡슐제까지 투여받았다. 투여수준을 견디지 못하는 환자는 전단계로 회귀하여 15mg DM/30 mg Q를 포함하는 캡슐제를 투여받거나, 또는 대상자가 최소복용수준을 견디지 못한다면 연구로부터 배제시켰다.

[0325]

대상자는 1째날 투여에 앞서, 4주간의 심전도를 포함하는 일반 건강검진 방법으로 선발되었다. DM/Q의 첫번째 투여는 병원에서 이루어졌으며, 휴지 심전도는 투약하고 1시간이 경과한 후 얻어졌으며, 즉각적으로 해석되었다. 만약 이러한 예측 해석으로부터 결정된 수정 QT간격(QTc)이 남성의 경우 450msec 이상이거나 또는 여성의 경우 470msec 이상이 아니고, QTc가 30msec 이상의 시간동안 심전도 검사결과가 변화하지 않는다면, 대상자는 의사에 의해 지시받은 대로 연구약제를 받게 된다. 상기 대상자는 일일 일지를 사용하여 연구약제의 투여를 기록하고 수면시, 평상시 및 평균적인 통증강도 및 활성에 대한 척도에 대한 점수를 기록하도록 지시받았다.

[0326]

대상자는 4주의 연구동안 매 2주마다 병원을 방문하였으며, 주중에는 병원방문없이 전화로 연락하였다. 이후의 각 연구방문 또는 주중 전화 연락에서, 대상자들은 통증강도등급척도(pain intensity rating scale) 및 통증완화등급척도(pain relief rating scale)를 받고, 이전 방문이후로 발생한 모든 부작용에 대하여 보고하도록 하였다. 대상자들은 1째날 및 29째날(또는 마지막 방문)에 말초 신경병증 삶의 질(quality of life: QOL) 서류를 작성하였다. 혈액시료는 15째날 및 29째날에 방문 수거되어, DM, DX 및 Q의 혈장에서의 농도를 결정하였다.

[0327]

선택된 대상자는 18에서 80세까지의, 당뇨병으로 진단확정된 환자이다. 환자는 총 글리코실화된 헤모글로빈(HbA1c)<12%의 수용가능한 글리시믹 조절을 갖고, 적어도 3개월 동안 확립된 당뇨치료를 받았으며, 말단 대칭

당뇨성 신경병증의 임상적 진단을 가지고, 이전 3월간 당뇨병성 신경병증으로 매일 통증에 시달린 경우였다. 대상자는 1제날에 DM/Q를 받기전 통증강도등급척도에서 중간 또는 보다큰(≥2)의 점수를 가졌다.

[0328] 각 환자가 본 연구에 지속적으로 참여하도록 전적으로 노력하였다. 그러나, 만약 환자가 포기할 것을 결정하였다면, 환자가 모든 평가를 완성하고 본 연구를 포기하였는가를 설명하는 데에 전적으로 노력하였다.

[0329] 환자는 30 mg DM/30 mg Q 또는 15mg DM/30 mg Q를 포함한 캡슐제를, 최대 120 mg DM/120 mg Q까지 증가하는 양으로 받았다. 연구약제는 단단한 젤라틴 캡슐제로 제공받았는데, 캡슐제 A는 불투명한 오렌지색이고, 캡슐제 B는 불투명한 흰색이었다. 캡슐제의 성분이 표 38에 개시되었다.

[0330] 표 38

성분	량 (mg)	
	캡슐제 A 30 mg DM, 30 mg Q	캡슐제 B ^a 15 mg DM / 30 mg Q
텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 일수화물 USP (DM)	31.50 ^b	15.75 ^c
퀴니딘 살페이트 이수화물 USP (Q)	31.40 ^d	31.40 ^d
크로스카르멜로스 NF	7.80	7.80
미세결정 셀룰로스 NF	94.00	101.87
폴로이달 살리콘 이산화물 NF	0.050	0.065
락토오스 일수화물 NF	94.00	101.88
마그네슘 스테아레이트 NF	0.05	0.05

^a캡슐 A에 견딜 수 없는 경우 선택적으로 사용.
^b텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 30.0mg에 상응.
^c텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 15.0mg에 상응.
^d퀴니딘 살페이트 30.0mg에 상응.

[0331]

[0332] 환자는 표 39에서 지시한 바와 같이, 증가하는 양으로 DM/Q를 포함한 캡슐제를 받았다. 투여수준을 견디지 못하는 환자는 전단계로 회귀하여, 15mg DM/30 mg Q를 포함하는 캡슐제를 사용하거나, 또는 환자가 최소복용수준을 견디지 못한다면 연구로부터 배제시켰다.

[0333] 표 39

연구일	오전 투여량			오후 투여량			총 하루 투여량		
	캡슐제의 수	DM (mg)	Q (mg)	캡슐제의 수	DM (mg)	Q (mg)	캡슐제의 수	DM (mg)	Q (mg)
1 (병원에서)	0	0	0	1	30	30	1	30	30
2~3	0	0	0	1	30	30	1	30	30
4~13	1	30	30	1	30	30	2	60	60
14~20	1	30	30	2	60	60	3	90	90
21~29	2	60	60	2	60	60	4	120	120

[0334]

[0335] 환자들은 연구동안 또는 1제날의 투여시작일 1주전동안(경우에 따라 2주)에는 어떠한 허용되지 않은 약제의 복용도 허가되지 않았다. 상기 약제에는 다음의 것이 포함된다: 아만타딘; 아미트리프틸린; 세인트 존스 워트(St. John's Wort)를 포함한 모든 종류의 항우울제; 모든 모노아민 옥시다제 저해제; 진통제(오직 아세트아미노펜만이 사용가능); 캡토프릴; 시메티딘; 카르보닉 언하이드라제 저해제; 데시프라민; 텍스트로메토르판(처방전없이 살 수 있는 감기약); 디고신; 딜티아젠클; 에리트로미신; 플루옥세틴; 할로페리돌; 이미프라민; 이트라코나졸; 케토코나졸; 노르트리프틸린; 파라세틴; 퀴니딘 또는 다른 항부정맥약제; 소듐 바이카보네이트; 티아지드 디우레틱스; 및, 베라파릴. 만약, 환자가 진통제의 투여없이 세척기간 동안 견디지 못하는 경우에는, 다른 허용되지 않은 진통제가 충분히 세척되었다면, 그/그녀는 연구의 투여량-단계적증가 단계로의 진입이 허용되었다. 매일 낮은정도의 아스피린은 진통제로 간주하지 않으며, 심장병 예방을 위해 허용되었다.

[0336]

아세트아미노펜은 통증완화제로 허용된 유일한 진통제이며, 패키징 라벨에 표시된 양으로 투여되었다. 환자는 의상처방없이 살수 있는(OTC) 약제를 포함한 모든 약제를 복용하기 전에 연구조사단과 상의하도록 지시받았고, 그들은 다른 진통제(예를 들어, 코데인) 또는 텍스트로메토르판을 포함한 아세트아미노펜 함유제품을 피해야 한다고 지시받았다.

[0337]

환자들은 15일째에 사용하지 않은 약제를 병원에 가져오도록 지시받았으며, 마지막 방문시에 모든 사용하지 않은 약제를 병원에 가져오도록 지시받았다. 일지는 상기 방문시 대상자들로부터 수거되었다. 투여된 양의 백분

율은 총 처방된 투여수로 총 투여수를 나눈값에 100을 곱하여 계산하였다.

- [0338] 안전도는 다음의 측정값으로 평가하였다: 부작용; 임상실험값; 바이탈 사인; 신체검사; 심전도; 및, 신경전달속도의 측정.
- [0339] 환자들은 선별일 및 29일째(또는 최종 방문일)에 신경전달연구를 수행하였다. 신경전달속도는 표면 자극 및 기록에 의해 측정되었다. 쌍방향의 장딴지 신경 감지 연구 및 단방향의 종아리 신경 운동 연구가 수행되거나 또는 전자진단약(electrodiagnostic medicine)의 미위원회(American Board)에 의해 인증된 임상 전자근수축기록기(clinical electromyographer)에 의해 감독되었다. 기술은 전자근수축기록기사이에서 오차를 최소화하기 위해 규격화되었다. 사지온도는 모든 연구에서 기준온도 이상으로 유지되었다. 결과는 중앙해석실험실(central reading laboratory)에서 해석되었다.
- [0340] 효과는 다음의 항목으로 평가되었다: 통증강도등급척도; 현재통증강도등급척도 일지; 통증완화등급척도; 활동성 등급척도 일지; 말단 신경병증 QOL 기구; 및, 수면등급척도 일지.
- [0341] 통증강도등급척도에 대한 점수는 8, 15, 22, 29일째(또는 마지막 방문일)에 결정되었다. 대상자들은 전 24시간 동안 하지말단에서 경험한 통증의 양을 5-점 척도(0=없음, 1=가벼운, 2=온건한, 3=심각한, 4=극심한)을 사용해 지적하였다. 대상자들은 15, 29일째(또는 마지막 방문일)의 연구에 들어가지 앞서 1일째에 병원에서 통증강도 등급척도를 완성하도록 요청받았다. 상기 척도는 병원방문일정이 없는 주에는 전화를 통해 구두로 기입되었다(8, 22일째).
- [0342] 통증완화등급척도는 8, 15, 22, 29일째(또는 마지막 방문일)에 완성되었다. 대상자들은 전 24시간동안 하지말단에서 경험한 통증완화의 양을 세척/선별의 종료후와 비교하여 6-점 척도(-1=더 나빠짐, 0=없음, 1=약간, 2=중간, 3=매우, 4=완치)을 사용해 지적하였다. 대상자들은 15, 29일째(또는 마지막 방문일)에 병원에서 통증완화 등급척도를 완성하였다. 상기 척도는 병원방문일정이 없는 주에는 전화를 통해 구두로 기입되었다(8, 22일째).
- [0343] QOL점수는 1, 29일째(또는 마지막 방문일)에 병원에서 얻어졌다. QOL은 Vickrey et al., Neurirehavi. Neural. Repair, 14:93-104, 2000에 의한 말단 병증성 QOL 기구-97을 사용해 평가되었다. 상기 기구는 말단 신경병증에 대한 자가투여, 건강관련, QOL측정에 관한 것이다. 상기 기구는 그 안에 건강상태조사 SF-36척도(Health Status Survey SF-36)을 포함하고 있으며, 말단 신경병증과 관련되어 결정되는 추가적인 질문을 포함한다.
- [0344] 상기 기구는 일반 건강문제, 특정 말단 신경병증 문제, 건강증상 또는 문제, 전체건강 평가 및 평상시 느낌 및 건강에 대한 느낌의 21개 세부항목을 포함한다. 모든 항목은 장애일의 수, 총 건강율(0에서 100) 및 성기능에 대한 예/아니오 질문의 경우를 제외하고 3-, 4-, 5- 또는 6- 분류 척도를 사용한다.
- [0345] QOL결과를 분석하기 위해, 점수연산방식이 항목의 등급을 적당한 백분율 등급으로 전환하는데 쓰였다. 가장 선호되는 등급은 100%이며, 가장 비선호되는 것은 0%이고, 중간 백분율은 척도의 수에 의존해 동일한 간격으로 분포한다(예를들어: 5점상승척도에서 0, 25, 50, 75, 100; 3점 하강척도에서 100, 50, 0). 세부항목에서 각 항목에 대한 전환된 등급은 세부척도 점수를 제공하도록 평균화되었다. 모든 세부항목 점수는 높은 값이 보다 선호되는 결과를 반영하도록 작성되었다. 조합된 QOL점수는 장애일의 수를 제외한 모든 세부항목을 평균하여 얻어졌다.
- [0346] 대상자의 일지에는 아침에 작성된 수면등급척도 및 현재 통증강도등급척도와 저녁에 작성된 활동성등급척도, 평균통증등급척도를 포함한다. 수면등급척도에서 대상자는 지난 24시간동안 수면에 대해 통증이 방해한 정도를 가장 잘 묘사하도록 0-10척도(0=전혀 방해없음, 10=완전히 방해됨)의 수에 동그라미를 기입하라고 지시되었다. 현재통증등급척도에서 대상자는 그들의 현재 통증을 가장 잘 묘사하는 문장에 동그라미를 기입하도록 지시받았다.(0=통증없음, 1=가벼운, 2=불편한, 3=괴로운, 4=끔찍한, 5=극도의). 활동등급척도에서 대상자는 지난 24시간동안 일상 활동에 대해 통증이 방해한 정도를 가장 잘 묘사하도록 0-10척도(0=전혀 방해없음, 10=완전히 방해됨)에 동그라미를 기입하라고 지시되었다. 지난 12시간에서의 평균통증등급척도에서 대상자는 지난 12시간동안의 그들의 평균 통증강도를 가장 잘 묘사하도록 0-10척도(0=전혀 방해없음, 10=겪어본가장 최악의 고통)에 동그라미를 기입하라고 지시되었다. 효능측정을 위해 쓰인 등급척도는 통증연구에서 잘 확립된 기구이다. 그리고, 말단 신경병증성 QOL 기구는 특히 말단 신경병증의 주제를 위한 특별한 사항을 포함하고 있다.
- [0347] 효능평가는 추론분석 및 모든 주제와 MTD에 의해 분류된 주제에 대해 계산된 이하의 파라미터에 대한 요약 통계로 구성되었다: 8, 15, 22, 및 29일째(또는 최종 방문일)에 대한 통증강도등급척도에서 기저수준으로부터의 변화; 8, 15, 22, 및 29일째(또는 최종 방문일)에 대한 통증완화등급척도의 점수; 29일째(또는 최종 방문일)에 대한 말단 신경병증성 삶의 질 기구에서의 구성점수의 기저수준으로부터의 변화; 수면등급척도(15일째의 점수는

13, 14, 15제날의 항목일지로부터 수면등급척도점수의 평균이다; 29제날의 점수는 27, 28, 29제날의 점수의 평균이다; 최종방문점수는 연구치료의 연속되는 마지막 3일로부터의 점수의 평균이다)를 위한 일지에 기록된 값으로부터 계산된 수면방해점수; 대상자의 일지에 기록된 매일현재통증강도, 활동도, 통증 및 수면 등급 척도; 각 효능파라미터에 대한 증가점수를 경험한 대상자의 백분율.

[0348] 대상자의 배치는 도 3과 같이 제공된다. 대상자는 전기 도면 및 이하의 요약 표와 도면에서 MTD그룹에 의해 분류된다. 60 mg그룹으로 분류된 45mg의 MTD가 투여된 대상자를 제외하면, 30, 60, 90 mg그룹은 지시된 MTD양을 받았다. 120 mg그룹에서의 대상자는 전기 투여량을 인내하였으며, 이것은 본 연구에서 허용되는 가장 높은 투여량이었으나, 기술적으로 MTD는 아니었다. 이러한 그룹을 간단히 "MTDs"로 간주하였다.

[0349] 참여하고 연구약제를 받은 36명의 대상자중 33명만이 연구를 완수하였다. 1명의 대상자는 45mg DM의 MTD로 연구를 완수하였다. 상기 MTD의 대상자는 오직 1명이었으므로, 상기 대상자는 자료 표와 도 3에서 60 mg MTD그룹에 포함시켰다. 각 MTD그룹의 대상자의 수 및 각 연구장소에서의 총수는 표 40에 표시되었다.

[0350] 표 40

장소	MTD (mg) (Maximum Tolerated Dose)					합계
	30	45	60	90	120	
01	1	0	0	0	4	5
02	1	0	0	0	3	4
03	0	0	3	0	0	3
04	2	1	2	2	5	12
05	1	0	0	0	11	12
합계	5	1	5	2	23	36

[0351]

[0352] 오직 하나의 그룹만이 자료분석에 사용되었다. 분석과 요약은 연구약제가 투여된 36명의 대상자에 의하여 수행되었다. 본 연구인구의 인구통계학적 특징은 표 41에 표시되었다.

[0353] 표 41

특성	최대인내 투여량 (mg) ^a				합계 (N = 36)
	30 ^b (N = 5)	60 ^c (N = 6)	90 (N = 2)	120 (N = 23)	
나이 (연)					
n	5	6	2	23	36
평균	62.2	57.7	57.0	57.1	57.9
SD ^d	10.99	8.14	9.90	11.99	10.94
중앙값	65.0	59.0	57.0	56.0	57.0
최소/최대	49/77	45/67	50/64	22/78	22/78
성별 ; n (%)					
남성	4 (80.0)	3 (50.0)	1 (50.0)	11 (47.8)	19 (52.8)
여성	1 (20.0)	3 (50.0)	1 (50.0)	12 (52.2)	17 (47.2)
인종 ; n (%)					
코카시아인	3 (60.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	15 (65.2)	25 (69.4)
흑인	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	3 (8.3)
아시아인	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
기타 ^e	1 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	6 (26.1)	8 (22.2)

^a최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수하는 시점의 최종 투여량을 말한다.

^b 상기 그룹은 하루에 90mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.

^c 상기 그룹은 MTD가 45mg인 1명의 대상자를 포함한다.

^dSD = 표준편차

^e기타^e에 속한 모든 대상자는 히스패닉으로 서술되었다.

[0354]

[0355] 대상자의 당뇨병성 신경병증의 병력은 표 42에 요약되었다.

[0356]

표 42

특성	최대 인내 투여량 (mg) ^a				Total (N = 36)
	30 ^b (N = 5)	60 ^c (N = 6)	90 (N = 2)	120 (N = 23)	
당뇨병성 신경병증의 기간 (년)	5	6	2	23	36
n	3.9	3.8	3.2	5.3	4.7
평균	4.30	5.01	0.21	6.35	5.63
SD	2.5	0.9	3.2	2.4	2.5
중앙값	0.6/11.4	0.2/10.4	3.0/3.3	0.5/24.3	0.2/24.3
최소/최대					
일일 투여 횟수의 기간 (월)	5	6	2	23	36
n	30.2	30.0	9.0	38.0	34.0
평균	30.99	17.47	4.24	46.32	39.42
SD	24.0	27.0	9.0	18.0	24.0
중앙값	7/84	7/60	6/12	4/180	4/180
최소/최대					

^a 최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 원수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b 초기 그룹은 하루에 30mg 캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg 캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c 초기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.

[0357]

[0358]

본 연구에 참여한 대상자는 전에 당뇨병성 신경병증의 치료를 최소 0.2년 및 최대 24.3년(평균 2.5년)간 받은 자이다. 대상자는 최소 4개월 및 최대 180개월(평균 24개월, 2년)간 당뇨병성 신경병증에 의한 통증을 매일 겪고 있는 자이다.

[0359]

부수적인 투약은 본 연구 30일 이전까지지와 투여기간에 걸쳐서 보고되었다. 적어도 총 10%의 대상자에 의해 보고된 부수적인 투약은 WHO 용어로서 표 43에 기재되었다.

[0360]

표 43

약물 종류 WHO 권장 용어	최대 인내 투여량 (mg) ^a				Total (N = 36)
	30 ^b (N = 5) n (%)	60 ^c (N = 6) n (%)	90 (N = 2) n (%)	120 (N = 23) n (%)	
진통제					
파라세티몰 (아세트아미노펜)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	2 (8.7)	4 (11.4)
ACE 저해제					
리시노프릴 (Lisinopril)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (17.4)	5 (14.3)
이뇨제					
푸로세미드 (Furosemide)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (17.4)	5 (14.3)
하이드로클로로티아지드 (Hydrochlorothiazide)	2 (40.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.7)	5 (14.3)
항혈액응고제 (Anticoagulants)					
아세틸살리실산 (Acetylsalicylic acid) ^d	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (50.0)	6 (26.1)	10 (28.6)
지방-감소제					
아토르바스타틴 (Atorvastatin)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (21.7)	6 (17.1)
항당뇨제					
글리벵클라미드 (Glibenclamide)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	5 (21.7)	8 (22.9)
글리피지드 (Gliclazide)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.7)	4 (11.4)
인슐린	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	5 (14.3)
인슐린 인간 주입형, 이소판 (Isophan)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (8.7)	4 (11.4)
메트포르민 (Metformin)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	6 (26.1)	9 (25.7)
메트포르민 하이드로클로로티아지드	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	6 (26.1)	7 (20.0)
구강 항당뇨제	4 (80.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	11 (47.8)	17 (48.6)
영양소 공급					
아스코빅산 (Ascorbic acid)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (8.7)	4 (11.4)
칼슘	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	3 (13.0)	6 (17.1)
복수비타민	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (13.0)	4 (11.4)
토코페롤	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	5 (14.3)
기타					
레보티록신 소듐 (Levothyroxine sodium)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (13.0)	4 (11.4)
실데나필 시트레이트 (Sildenafil citrate)	1 (20.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)
다른 모든 치료제	1 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.7)	4 (11.4)

^a 최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 원수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b 초기 그룹은 하루에 30mg 캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg 캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c 초기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.
^d 약리학제와 동시에 아세틸살리실산을 투여한 모든 대상자는 진통을 위한 것이 아니라 심장병치료를 위한 것이었다.

[0361]

[0362]

응급 약제(아세트아미노펜, acetaminophen)의 사용은 제한되었다. 오직 4명의 대상자만이 응급약제를 사용하였다: 한명은 29일 중 28일간 아세트아미노펜을 사용하였으며, 한 명은 16일, 2명은 단지 1일동안 사용하였다.

전체적으로, 본 연구기간 동안 고통경감을 위한 응급약제의 사용은 거의 없었다; 대상자는 평균 각 1.3일간 진통제를 사용하였다(연구일의 4.5%).

[0363]

표 44

노출 통계	최대 인내 투여량 (mg) ^a				Total (N = 36)
	30 ^b (N = 5)	60 ^c (N = 6)	90 (N = 2)	120 (N = 23)	
DM 복용량 (mg)					
n	4	6	2	23	35
평균	960.0	1442.5	2160	2321.7	2006.1
표준편차	667.68	682.42	42.43	121.94	609.17
중앙값	1095	1530	2160	2310	2310
최소/최대	30/1620	270/2370	2130/2190	2010/2640	30/2640
Q 복용량 (mg)					
n	4	6	2	23	35
평균	1200.0	1525.0	2160.0	2321.7	2047.7
표준편차	781.15	682.90	42.43	121.94	562.49
중앙값	1575	1620	2160	2310	2310
최소/최대	30/1620	270/2370	2130/2190	2010/2640	30/2640
연구 약제에 대한 날짜 ^d					
n	4	6	2	23	35
평균	22.0	25.3	29.0	29.0	27.6
표준편차	14.00	9.48	0.00	1.22	6.13
중앙값	29	29	29	29	29
최소/최대	1/29	6/30	29/29	25/32	1/32

^a최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b상기 그룹은 하루에 30mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.
^d연구약제에 대한 날짜는 연구약제 최종 투여일에서 연구약제의 최초 투여일을 뺀 값에 +1을 하여 계산되었다.

[0364]

부작용이 발생한 대상자의 수는 표 45에 기재되었다.

[0365]

[0366]

표 45

분류	최대 인내 투여량 (mg) ^a				Total (N = 36)
	30 ^b (N = 5)	60 ^c (N = 6)	90 (N = 2)	120 (N = 23)	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
부작용	4 (80.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	19 (82.6)	31 (86.1)
심각한 부작용	1 (20.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
부작용으로 연구중단한 경우					
n (%)	1 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)

^a최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b상기 그룹은 하루에 30mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.

[0367]

[0368]

대상자의 대부분은 연구동안 적어도 한 건의 부작용을 나타내었다. 거의 모든 부작용은 가볍거나 또는 중간정도의 강도를 나타내었다. 4명의 대상자는 총 7건의 심각한 부작용을 나타내었다. 2명의 대상자는 4건의 심각한 부작용을 나타내었다. 1명의 대상자는 심각한 불면증을 나타내었고, 연구약물의 감소 투여에 의하여 회복되었다. 대상자 전체중 적어도 5%에 의해 경험된 부작용이 표 46에 표시되었다.

[0369]

표 46

관상용어로 시용된 부작용	최대 인내 투여량 (mg) ^a									
	30 ^b (N=5)		60 ^c (N=6)		90 (N=2)		120 (N=23)		Total (N=36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	2	(5.6)
식욕 감소 NOS ^d	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	2	(5.6)
등 통증 (Back pain)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	2	(5.6)
변비	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(13.0)	3	(8.3)
설사 NOS	2	(40.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	3	(13.0)	6	(16.7)
현기증 (Dizziness)	1	(20.0)	2	(33.3)	1	(50.0)	5	(21.7)	9	(25.0)
입이 마름 (Dry mouth)	2	(40.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.3)	4	(11.1)
피로	0	(0.0)	3	(50.0)	1	(50.0)	2	(8.7)	6	(16.7)
헛배 부름 (Flatulence)	2	(40.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
감마-글루타미트랜스퍼라제 증가 (Gamma-glutamyltransferase)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	2	(5.6)
두통 NOS	1	(20.0)	3	(50.0)	1	(50.0)	4	(17.4)	9	(25.0)
불만증 NEC ^e	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(4.3)	3	(8.3)
상복 감소	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	2	(5.6)
멀미 (Nausea)	2	(40.0)	2	(33.3)	1	(50.0)	5	(21.7)	10	(27.8)
졸림 (Somnolence)	2	(40.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	3	(13.0)	6	(16.7)
기절 (Syncope)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	2	(5.6)
귀울림 (Tinnitus)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(4.3)	2	(5.6)
상부 호흡기감염 NOS (Upper respiratory tract infection)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(8.7)	3	(8.3)

^a최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 원수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b상기 그룹은 하루에 30mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.
^dNOS = 다른 특별한 이유없이
^eNEC = 다른 곳에서 분류되지 않은

[0370]

[0371]

멀미는 총 10명의 대상자(27.8%)에서 발생한, 가장 흔하게 경험되는 부작용이었다. 멀미는 7명의 대상자(19.4%)에서는 가벼운 정도로, 3명의 대상자에서는 중간 정도로 판정되었다. 멀미는 모든 경우에 있어서 적어도 치료와 관련된 가능성이 있다고 판정되었다. 연구 약물의 최대 인내 투여량(maximum tolerated dose)과 멀미의 발생, 심각성 또는 연구약제에 대한 멀미와의 관련성에 대하여는 어떠한 상관관계도 나타나지 않았다. 현기증은 총 9명의 대상자(25.0%)에 의해 보고되었다. 현기증은 6명의 대상자(16.7%)에서는 가벼운 정도이고, 3명의 대상자(8.3%)에서는 중간정도 이었다. 상기 대상자의 대부분(7 대 2)에서 현기증은 적어도 치료와 관련된 가능성이 있다고 판정되었다. 2명의 대상자는 부작용으로 연구를 포기하였다. 30 mg MTD로 투약받은 한 대상자는 연구약제의 1회 투여후 연구참여를 포기하였는데, 그 이유는 절제가 필요한 이미 존재했던 대장폴립 때문이었다. 60 mg MTD로 투여받은 다른 대상자는 반복되는 간헐적 가슴통증으로 6째날에 연구참여를 포기하였다.

[0372]

1명의 환자는 29일째의 마지막 방문일에 만성 폐색성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)이 악화되어, 그의 주치의에게 연락하도록 지시하여, 그 날 입원하였다. 33째날 상기 대상자는 병원에서 갑자기 사망하였다; 그의 주치의는 사망의 추정원인은 심근경색 및 부정맥이라는 소견을 밝혔다. 연구자는 상기 대상자의 COPD 악화는 연구약물과 관련된 것이 아니며, 그의 심근경색 및 부정맥이 연구약물과 관련된 것으로 여겨지지 않는다는 소견을 밝혔다.

[0373]

MTD를 60 mg으로 투여한 1명의 환자는 4년간의 고혈압병력과 2년간의 부정형의 흉통병력을 가지고 있는 환자이다. 그녀는 6일째에 반복적, 간헐적 흉통을 일으켰으며, 7일째에 병원에 가도록 지시되었다. 상기 환자는 8일째에 회복되었고, 9일째에 퇴원하여 10일째에 연구에 복귀하였다. 상기 대상자의 흉통의 근원적 원인은 불명확하며, 그녀의 흉통은 아마도 연구약물과 관련이 있는 것으로 보인다.

[0374]

모든 임상적 실험 부작용은 가볍거나 중간정도의 강도를 나타내었다. 2명의 환자에서는 크레아틴 인산화효소의 활성이 증가하였고, 2명의 환자에서는 다른 비정상적 증상과 함께 간의 효소수치가 증가하였으며, 1명의 환자에서는 피가 묽어졌다. 2명의 환자가 임상적 실험 부작용으로부터 회복되었고, 1명의 환자는 회복되지 못하였으며, 2명의 대상자에 대하여는 그들이 연구병원으로 복귀하지 않아, 부작용의 결과를 알 수 없었다. 상기 부작용의 대다수는 연구약물과 관련된 "가능성이 있는(possible)" 것으로 판정되었다. 임상적 실험 부작용중에서

심각한 것은 없었고, 약제투여량을 감소시키거나 또는 약물의 복용을 중단하여야만 하는 경우는 없었다.

[0375] 모든 MTD에 대하여, 수축혈압(systolic blood pressure), 팽창혈압(diastolic blood pressure), 심박동수 또는 호흡에 있어서, 기저선으로부터 29일째사이의 임상적으로 중요한 변화는 나타나지 않았다. 연구약물의 투여기간 동안, 신체검사 결과에 있어서, 임상적으로 중요한 변화는 나타나지 않았다. 평균 QT, QTc, PR 또는 QRS 기간동안 MTD 그룹간에는 임상적으로 중요한 변화 또는 연구동안 심전도값의 어떠한 변화도 나타나지 않았다.

[0376] 선발을 위한 4개의 MTD그룹의 각각에 있어서, 비골두와 발목사이의 말단 종아리의 신경부분에서의 운동전달속도에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다. 평균 기저 운동전달속도는 39.2m/sec(26.6 내지 49.0m/sec의 범위) 이었다. MTD의 각 그룹에 있어서, 선발부터 최종방문까지의 운동신경전달의 변화량간에는 별다른 차이가 없었다. 총 연구 대상인원에 대하여, 비골두에서 발목부위까지의 부분에서의 운동전달속도의 평균 변화량은 0.8m/sec(-4.0 내지 +7.7m/sec) 이었다. 120 mg MTD그룹(-6.7m/sec)과 총 연구 대상인원(-5.5m/sec)에 있어서, 비골두와 슬와 구멍사이의 인접성 비골의 신경부위에서의 전달 속도는 명백하게 감소되었다. 그러나, 이러한 현상은 선발시의 본 부위에서 측정되는 비정상적으로 높은 신경전달 속도(120 mg MTD 그룹에서의 평균 47.6m/sec 및 21.7 내지 66.7m/sec의 범위)에 의해 설명된다. 상기 그룹의 23명의 대상자중 12명은 50m/sec보다 큰 기저 운동전달 속도를 가졌다; 상기 그룹에서 보여지는 이러한 비정상적으로 높은 값은 상기의 신경 부위가 자극되는 구간이 짧은 것을 반영하는 것이며, 이는 측정오류로 귀결되었다.

[0377] 신경전달속도의 모든 유의한 감소는, 당뇨병성 신경병증에서 전자생리학적으로 관찰된 바와 같이, 신경의 말단 부위에서 보다 심각하게 증명되는데, 이는 상기조건의 빈도가 신경경로의 길이에 따라 증가하기 때문이다. 이러한 이유로, 본연구에서 측정되는 근접전달속도는 본 연구약물의 안전성 또는 인내성의 척도로서가 아니라, 비골두 병소의 비골부의 신경병증 존재여부를 평가하기 위한 것으로 해석되었다. 결론적으로, DM/Q의 진통효과가 말단신경에 악영향을 주는데서 기인한다는 제안을 입증할 수 있는 어떠한 전자생리학적 증거도 나타나지 않았다.

[0378] 30 mg DM/30 mg Q 내지 120 mg DM/ 120 mg Q로 투여되는, 1일 DM/Q의 조합투여량은 대상인원에게 안전하고 잘 견딜 수 있다. 부작용의 성질, 빈도 및 강도는 받아들일 수 있는 정도에 해당한다. 비록, 5명의 대상자가 부작용을 나타내었으나, 모두 가볍거나 중간정도의 강도였고, 연구약물의 투여변화를 요구할 정도는 아니었다. 바이탈 사인, 신체검사 또는 심전도검사 결과와 관련된 임상적 주요사항에 대하여는 아무것도 밝혀지지 않았다. 신경전달속도면에서는 어떠한 유의한 변화도 탐지되지 않았다. 연구치료는 잘 견딜 수 있었고; 대상자의 대부분이 최대투여 허용량(120 mg DM/120 mg Q)의 MTD를 나타내었다.

[0379] 각 시점에서 각 통증강도점수를 나타내는 대상자의 빈도가 표 47에 표시되었다.

[0380] 표 47

연구방문일	통증강도등급 척도점수					합계
	0 (없음)	1 (가벼움)	2 (중간)	3 (심함)	4 (극심함)	
1째날	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (55.6)	15 (41.7)	1 (2.8)	36 (100.0)
8째날	3 (9.1)	14 (42.4)	14 (42.4)	2 (6.1)	0 (0.0)	33 (100.0)
15째날	5 (15.2)	18 (54.6)	10 (30.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (100.0)
22째날	10 (30.3)	15 (45.5)	6 (18.2)	2 (6.1)	0 (0.0)	33 (100.0)
최종 방문일	14 (40.0)	14 (40.0)	5 (14.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	35 (100.0)

[0381]

[0382] 1째날(기저선)에서, 기준을 포함하는 실험계획에서 특정한 바와 같이, 모든 대상자는 2(중간) 또는 그 이상의 통증강도를 나타내었다. 최종방문일에, 오직 소수의 대상자만이 중간 또는 그 이상의 통증을 나타내었으며, 40%는 통증을 나타내지 않았다.

[0383] 통증강도등급척도점수에서 기저선으로부터의 변화를 표 48에 나타내었다

[0384]

표 48

방문일	통계	최대 인내 투여량 (mg) ^a				합계 (N=36)	P-값	
		30 ^b (N=5)	60 ^c (N=6)	90 (N=2)	120 (N=23)		기저선 및 MTD ^d	기저선 ^e
8째날	n	3	5	2	23	33	0.9525	<0.0001
	평균	-1.0	-1.0	-0.5	-1.1	-1.0		
	표준편차	1.00	1.00	0.71	0.90	0.88		
	중간값	-1.0	-1.0	-0.5	-1.0	-1.0		
	최소/최대	-2/0	-2/0	-1/0	-3/0	-3/0		
15째날	n	3	5	2	23	33	0.4858	<0.0001
	평균	-0.3	-1.8	-0.5	-1.4	-1.3		
	표준편차	0.58	0.45	0.71	0.84	0.85		
	중간값	0.0	-2.0	-0.5	-1.0	-1.0		
	최소/최대	-1/0	-2/-1	-1/0	-3/0	-3/0		
22째날	n	3	5	2	23	33	0.2053	<0.0001
	평균	-0.3	-1.6	-1.5	-1.6	-1.5		
	표준편차	0.58	0.55	0.71	1.08	1.00		
	중간값	0.0	-2.0	-1.5	-2.0	-2.0		
	최소/최대	-1/0	-2/-1	-2/-1	-3/1	-3/1		
29째날	n	3	5	2	22	32	0.1628	<0.0001
	평균	-0.7	-1.6	-2.5	-1.8	-1.7		
	표준편차	0.58	0.55	0.71	0.96	0.92		
	중간값	-1.0	-2.0	-2.5	-2.0	-2.0		
	최소/최대	-1/0	-2/-1	-3/-2	-3/0	-3/0		
최종방문일	n	4	6	2	23	35	0.0348	<0.0001
	평균	-0.5	-1.5	-2.5	-1.8	-1.6		
	표준편차	0.58	0.55	0.71	0.95	0.94		
	중간값	-0.5	-1.5	-2.5	-2.0	-2.0		
	최소/최대	-1/0	-2/-1	-3/-2	-3/0	-3/0		

^a최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b상기 그룹은 하루에 30mg씩 총 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg씩 총 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.
^d기저선 점수 및 MTD 일괄 모두에 대한 점수로서의 효능변수를 모델화한 회귀모델로부터 얻은 점수의 평균 변화에 대한 P-값.
^e기저선 점수의 함수로서의 효능변수를 모델화한 회귀모델로부터 얻은 점수의 평균 변화에 대한 P-값.

[0385]

[0386]

통증강도등급척도상의 평균점수는 기저선과 전체 대상자의 각 방문기간 사이에 감소하였다. 이러한 감소는 매우 유의하다(모든 p-값 < 0.0001). 기저선에서 최종 방문까지의 변화에 대하여, 점수의 감소는 주요하게 MTD(p=0.0348)와 유의하게 관련되었으나, 다른 어떠한 방문시의 점수에 대하여 MTD는 유의한 효과를 나타내지 않았다(모든 p-값 ≥ 0.1628).

[0387]

각 연구방문에서의 각 통증완화점수를 나타내는 대상자의 빈도가 표 49에 표시되었다.

[0388]

표 49

연구 방문일	통증 완화						합계
	-1 (악화)	0 (없음)	1 (약간)	2 (중간)	3 (많이)	4 (완전하게)	
8째날	0 (0.0)	3 (9.1)	6 (18.2)	13 (39.4)	8 (24.2)	3 (9.1)	33 (100.0)
15째날	0 (0.0)	1 (3.0)	5 (15.2)	6 (18.2)	18 (54.6)	3 (9.1)	33 (100.0)
22째날	0 (0.0)	1 (3.0)	5 (15.2)	4 (12.1)	17 (51.5)	6 (18.2)	33 (100.0)
최종방문일	0 (0.0)	1 (2.9)	6 (17.7)	5 (14.7)	13 (38.2)	9 (26.5)	34 (100.0)

[0389]

[0390]

일반적으로, 통증완화점수는 연구동안 증가되었다. 8째날에 오직 33.3%의 대상자만이 "매우 많은(a lot)" 또는 "완전한(complete)" 통증완화를 보고하였고; 대부분(64.7%)의 경우는 최종방문에서 그렇게 보고하였다. 어떠한 방문시에도, 기저일에 비해 "더 악화된(worse)" 통증을 보고한 대상자는 아무도 없었고, 오직 1명의 대상자는 8째날 방문에서 "없음(None)"을 보고하였다.

[0391]

통증완화척도점수의 요약통계는 표 50에 표시되었다.

[0392]

표 50

방문일	총계	최대 인내 투여량 (mg) ^a					P-값	
		30 ^b (N=5)	60 ^c (N=6)	90 (N=2)	120 (N=23)	Total (N=36)	MTD ^d	0 과의 차이 *
8일째	n	3	5	2	23	33	0.4880	<0.0001
	평균	2.7	2.0	2.0	2.0	2.1		
	표준편차	0.58	1.58	0.00	1.09	1.09		
	중간값	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0		
	최소/최대	2/3	0/4	2/2	0/4	0/4		
15일째	n	3	5	2	23	33	0.7953	<0.0001
	평균	2.0	2.8	2.5	2.5	2.5		
	표준편차	1.00	1.10	0.71	0.99	0.97		
	중간값	2.0	3.0	2.5	3.0	3.0		
	최소/최대	1/3	1/4	2/3	0/4	0/4		
22일째	n	3	5	2	23	33	0.6110	<0.0001
	평균	2.3	2.6	3.0	2.7	2.7		
	표준편차	0.58	1.14	0.00	1.15	1.05		
	중간값	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0		
	최소/최대	2/3	1/4	3/3	0/4	0/4		
29일째	n	3	5	2	22	32	0.6263	<0.0001
	평균	2.3	2.6	3.5	2.7	2.7		
	표준편차	1.15	1.14	0.71	1.20	1.14		
	중간값	3.0	3.0	3.5	3.0	3.0		
	최소/최대	1/3	1/4	3/4	0/4	0/4		
최종 방 문일	n	3	6	2	23	34	0.7958	<0.0001
	평균	2.3	2.7	3.5	2.7	2.7		
	표준편차	1.15	1.03	0.71	1.23	1.15		
	중간값	3.0	3.0	3.5	3.0	3.0		
	최소/최대	1/3	1/4	3/4	0/4	0/4		

^a 최대 인내 투여량은 대상자가 연구용 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.

^b 상기 그룹은 하루에 30mg 캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg 캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.

^c 상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.

^d MTD의 함수로서의 효능변수를 모달화한 회기모달로 부터 얻은 MTD에 대한 P-값

^e 전체 열(column)의 평균이 유의성 있게 0과 다르다는 것을 결정하는 t-검정으로 부터의 P-값

[0393]

[0394]

모든 대상자에 대하여, 통증완화등급척도에 대한 평균점수는 8째날의 평가로부터 이후의 각각의 방문까지 유의하게 증가하였다(모든 p-값<0.0001). 어떠한 방문에서도, 통증완화점수에 대한 MTD의 유의한 효과는 보고되지 않았다(모든 p-값≥0.4880).

[0395]

말단 신경병증 QOL기구로부터 얻어진 조합점수에 있어서, 기저선으로부터의 변화량이 표 51에 표시되었다.

[0396]

표 51

방문일/점수	통계	최대 인내 투여량 (mg) ^a					P-값	
		30 ^b (N=5)	60 ^c (N=6)	90 (N=2)	120 (N=23)	합계 (N=36)	기저선 및 MTD ^d	기저선 ^e
1일째(기저선)/점수	n	4	6	2	23	35	N/A ^f	N/A
	평균	61.3	69.7	72.8	63.7	65.0		
	표준편차	15.26	13.68	0.18	13.48	13.26		
	중간값	60.8	66.8	72.8	65.3	66.7		
	최소/최대	47.1/76.4	49.8/86.9	72.7/72.9	35.6/87.2	35.6/87.2		
29일째/점수	n	3	5	2	22	32	N/A	N/A
	평균	68.3	75.7	79.0	75.5	75.0		
	표준편차	13.38	15.88	4.68	9.93	10.82		
	중간값	66.3	79.9	79.0	75.4	76.5		
	최소/최대	56.0/82.6	49.1/91.8	75.7/82.3	51.4/88.5	49.1/91.8		
29일째(기저선으로부터의 변화)	n	3	5	2	22	32	0.1397	<0.0001
	평균	2.4	8.8	6.2	12.1	10.3		
	표준편차	10.87	13.35	4.85	10.77	10.95		
	중간값	6.9	10.7	6.2	12.8	10.4		
	최소/최대	-10.1/10.2	-6.8/27.7	2.7/9.6	-10.2/34.5	-10.2/34.5		
최종방문일/점수	n	3	6	2	23	34	N/A	N/A
	평균	68.3	77.6	79.0	75.4	75.4		
	표준편차	13.38	14.99	4.68	9.71	10.71		
	중간값	66.3	80.0	79.0	75.1	76.5		
	최소/최대	56.0/82.6	49.1/91.8	75.7/82.3	51.4/88.5	49.1/91.8		
최종방문일/기저선으로부터의 변화	n	3	6	2	23	34	0.1828	<0.0001
	평균	2.4	7.9	6.2	11.6	9.8		
	표준편차	10.87	12.11	4.85	10.76	10.78		
	중간값	6.9	7.2	6.2	12.7	9.9		
	최소/최대	-10.1/10.2	-6.8/27.7	2.7/9.6	-10.2/34.5	-10.2/34.5		

^a 최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 원수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b 상기 그룹은 하루에 30mg씩을 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg씩을 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c 상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.
^d 기저선 점수 및 MTD 양쪽 모두에 대한 함수로서의 효능변수를 모델화한 회귀모델로부터 나온 MTD에 대한 P-값
^e 기저선 점수의 함수로서의 효능변수를 모델화한 회귀모델로부터 나온 점수의 평균 변화에 대한 P-값
^f N/A = 적용할 수 없는

[0397]

[0398]

모든 대상자에 대하여, 말단 신경병증 QOL 기구에서의 평균조합점수는 1일째(기저선)부터 29일째 및 최종방문일까지 유의하게 증가하였다(양쪽모든 p-값 < 0.0001). 기저선으로부터 29일째 또는 최종방문일까지의 변화량은 MTD와 관련이 없었다(모든 p-값 ≥ 0.1837)

[0399]

개인 QOL 점수에서, 기저선으로부터 최종방문일까지의 변화량에 대한 p-값은 표 52에 표시되었다.

[0400]

표 52

척도	P-값	척도	P-값
물리적 기능	0.0012	일반 건강 인식	< 0.0001
역할 제약	0.0003	수면	< 0.0001
감정/정적적-통증	< 0.0001	사회적 기능	< 0.0001
에너지/피로	0.0001	성적 기능	0.7714
심황성 사지	0.0007	건강 걱정	< 0.0001
근형	0.0001	과로움	0.0129
차이 흔들	0.1258	무능력일	0.1096
감정적 행복	0.0277	건강 변화	0.0001
치욕감	0.7851	전체적 건강 척도	0.0064
인식 기능	0.0313	성기능에 대한 만족	0.3413
감정적 역할 제한	0.2956		

*기저선으로부터의 변화에 대한 P-값. 회귀모델은 기저선 평균값이 최종 방문일의 평균값과 다른지 여부를 검정하기 위해 사용되었다.

[0401]

[0402]

개인 QOL척도항목점수의 대부분은 기저선과 최종방문사이에서 유의하게 향상되었다(15/21, 74.1%).

[0403]

15일째, 29일째 및 최종방문일에 계산된 수면저해점수는 표 53에 표시되었다.

[0404]

표 53

방문일	총계	최종 인내 투여량 (mg) ^b				합계 (N = 36)	P-값 MTD ^e
		30 ^d (N = 5)	60 ^d (N = 6)	90 (N = 2)	120 (N = 23)		
15일째	n	3	5	2	23	33	0.8509
	평균	1.4	2.2	2.2	1.8	1.8	
	표준편차	1.35	1.66	0.71	1.64	1.54	
	중간값	1.7	2.0	2.2	1.3	1.7	
	최소/최대	0/ 3	0/ 4	2/ 3	0/ 5	0/ 5	
29일째	n	3	5	2	22	32	0.1405
	평균	1.6	2.5	0.2	1.2	1.4	
	표준편차	1.35	2.09	0.24	1.29	1.47	
	중간값	1.3	2.0	0.2	0.7	0.8	
	최소/최대	0/3	0/5	0/0	0/4	0/5	
최종방문일	n	3	5	2	23	33	0.1077
	평균	1.6	2.5	0.2	1.1	1.3	
	표준편차	1.35	2.09	0.24	1.20	1.41	
	중간값	1.3	2.0	0.2	0.7	1.0	
	최소/최대	0/3	0/5	0/0	0/4	0/5	

^a15일째의 점수는 13, 14, 15일째의 대상자 할지로부터 얻은 수면등급척도점수의 평균이다; 29일째의 점수는 27, 28, 29일째 점수의 평균이다; 최종방문일의 점수는 연구약의 투여일부터 소급한 9일간의 점수의 평균이다.

^b최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.

^c상기 그룹은 하루에 30mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.

^d상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.

^eMTD에 대한 침수로서의 효능변수를 모델화한 회귀모델로부터 나온 MTD에 대한 P-값

[0405]

[0406]

평균수면저해점수는 연구기간동안 감소하였으며, 이는 대상자의 통증이 수면에 미치는 저해성이 감소함을 의미한다. 어떠한 방문시에도 수면저해점수에 대한 MTD의 유의하게 영향을 미치지 않았다(모든 p-값 ≥ 0.1077). 수면등급척도의 결과는 도 4에서 연구일자별로 표시되었다. 수면점수는 2제날부터 최종연구일까지 유의하게 감소하였다(퇴보 $p < 0.001$)(점수가 낮을수록 수면에 방해하는 통증이 적다고 판정된다).

[0407]

현재통증강도등급척도의 결과는 도 5에서 연구일자별로 표시되었다. 현재통증강도점수는 2제날부터 최종연구일까지 유의하게 감소하였다(퇴보 $p < 0.001$). 활동등급척도의 결과는 도 6에서 연구일자별로 표시되었다. 활동점수는 1제날부터 최종연구일까지 유의하게 감소하였다(퇴보 $p < 0.001$)(점수가 낮을수록 수면에 방해하는 통증이 적다고 판정된다). 통증등급척도의 결과는 도 7에서 연구일자별로 표시되었다. 이전 12시간을 경과하면서의 평균통증의 점수는 1제날부터 최종연구일까지 유의하게 감소하였다(퇴보 $p < 0.001$).

[0408]

효능점수의 증가는 통증완화등급척도를 제외하고는 최초 기록된 값으로부터 최종 기록된 값까지의 증가로서 규정되고, 이러한 증가는 최종 기록값 > 0인 것으로 정의된다. 각 효능측정을 위한, 연구기간 동안에 점수가 증가한 대상자의 빈도가 표 54에 표시되었다.

[0409]

표 54

효능 변수	최대 인내 투여량 (mg) ^b				합계 (N = 36)	P-값	
	30 ^d (N = 5) n (%)	60 ^d (N = 6) n (%)	90 (N = 2) n (%)	120 (N = 23) n (%)		MTD ^e	50% ^f
통증강도 등급척도(Pain Intensity Rating Scale)	2 (50.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	21 (91.3)	31 (88.6)	0.1698	<0.0001
통증완화 등급척도(Pain Relief Rating Scale)	3 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	22 (95.7)	32 (97.0)	0.9419	<0.0001
QOL 종합 점수 (QOL Composite Score)	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (100.0)	19 (82.6)	28 (82.4)	0.6877	0.0002
수면 등급척도 (Sleep Rating Scale) (문지)	3 (100.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	20 (87.0)	30 (88.2)	0.7222	<0.0001
현존 통증강도 등급척도(일지) (Present Pain Intensity Rating Scale)	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (100.0)	16 (69.6)	23 (67.6)	0.5877	0.0396
활동성 등급척도(문지) (Activity Rating Scale)	2 (50.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	20 (87.0)	29 (82.9)	0.1668	0.0001
효능 등급척도(일지) (Pain Rating Scale)	3 (75.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	20 (87.0)	30 (85.7)	0.5772	<0.0001

^a효능점수의 증가는 첫번째 기록점수으로부터 최종 기록점수까지의 증가를 말한다. 단, 통증완화 등급척도의 경우를 제외한다.(증가가 평균 기록값에 대하여 값>0인 경우)

^b최대 인내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.

^c상기 그룹은 하루에 30mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.

^d상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.

^eMTD에 대한 침수로서의 효능변수의 향상률 모델화한 회귀모델로부터 얻은 MTD에 대한 P-값

^f점수가 오른 대상자의 현재 백분율 = 50%의 값일수록 부티의 P-값

[0410]

[0411]

모든 효능측정에 있어서, 연구기간 동안에 대상자의 유의한 부분(proportion)이 향상되었다(모든 p-값 \leq

0.0396). 어떠한 효능측정에 있어서도, 향상정도는 MTD와 관련되지 않았다(모든 p-값 ≥ 0.1668).

[0412] 30 mg DM/30 mg Q 내지 120 mg DM/120 mg Q의 투여량 범위에서, 오픈라벨 DM/Q로 투여받은 대상자는, 당뇨병성 말단 신경병증에 의한 통증과 일반활동 및 수면을 방해할 정도로 통증이 증가되는 것이 통계학적으로 유의하게 감소됨이 보고되었다. 또한, 상기 치료를 받은 대상자들은 그들의 QOL에 있어서, 통계학적으로 유의하게 향상됨을 경험하였다.

[0413] 그들의 유전자형에 기초한 대상자의 CYP2D6 표현형이 표 55에 요약되었다. 본 연구인원에 있어서, 대사활성이 중간정도 이거나 또는 매우 왕성한자는 존재하지 않는다.

[0414] 표 55

표현형	최대 이내 투여량 (mg) ^a				합계 (N = 36) n (%)
	30 ^b (N = 5) n (%)	60 ^c (N = 6) n (%)	90 (N = 2) n (%)	120 (N = 23) n (%)	
광범위 대사활동자	5 (100.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	23 (100.0)	35 (97.2)
부족 대사활동자	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

^a최대 이내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^b상기 그룹은 하루에 30mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^c상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.

[0415]

[0416] 1명의 대상자를 제외하면, 모든 대상자가 대사활성이 왕성한 자였다. DM의 혈장내 농도는 15일째방문과 최종방문사이에 90-mg 및 120-mg MTDs로 증가하였다. 혈장내 농도에서의 유사한 증가는 대사물 DX 및 Q에 대하여 관찰되었다. 최종방문에서의 대사활성이 왕성한 자의 혈장내 DM, DX, 및 Q 농도는 표 56에서 MTD에 의해 요약되었다.

[0417] 표 56

양제 또는 대사물 (ng/mL)	통계	MTD ^b (mg)				합계 N=35
		30 ^d N=5	60 ^e N=5	90 N=2	120 N=23	
DM	n	3	5	2	23	33
	평균	59.0	46.2	117.0	192.6	153.7
	표준편차	30.28	67.38	44.47	98.93	106.01
	중간값	67.4	1.5	117.0	178.0	144.5
	최소/최대	25.4/84.2	0.0/150.2	85.5/148.4	48.7/388.5	0.0/388.5
DX	n	3	5	2	23	33
	평균	70.7	65.4	88.4	146.6	123.9
	표준편차	48.49	67.38	34.83	96.88	91.94
	중간값	94.6	58.2	88.4	122.6	102.6
	최소/최대	14.9/102.6	0.0/135.6	63.8/113.0	53.2/417.9	0.0/417.9
Q	n	3	5	2	23	33
	평균	114.0	41.8	114.5	269.0	211.1
	표준편차	48.75	66.72	70.00	176.88	175.28
	중간값	137.0	0.0	114.5	211.0	164.0
	최소/최대	58/147	0/153	65/164	74/681	0/681

^a36명의 대상자 중 1명이 부족 대사활동자였다.
^b최대 이내 투여량은 대상자가 연구를 그만두거나 완수한 때의 최종 투여량을 말한다.
^c상기 그룹은 하루에 30mg캡슐제 1개를 복용한 대상자 뿐 아니라, 하루에 15mg캡슐제 2개를 복용한 대상자도 포함한다.
^d상기 그룹은 MTD가 45mg인 한 명의 대상자를 포함한다.

[0418]

[0419] 비교하기 위하여, 최종 방문시, 대사활성이 부족한 자(60 mg의 MTD)의 혈장내 농도는 다음과 같다: DM 126.4ng/mL, DX 41.0ng/mL 및 Q 165.0ng/mL. 15일째, 29일째 및 최종 방문시의 통증강도등급과 혈장내의 DM 농도와의 상관관계가 표 57에 요약되었다(대사활성이 왕성한 자 단독).

[0420]

표 57

방문일	n ^b	상관 계수 (Correlation Coefficient)	P-값
Day 15	33	-0.3479	0.0473
Day 29	30	-0.1336	0.4817
Final Visit	33	-0.1487	0.4088

^a 86명의 대상자 중 1명이 부족 대상활동자였다.
^b 자료는 모든 대상자에 대하여 적용되는 것은 아니었다.

[0421]

[0422]

DM이 혈장내 농도와 15일째의 통증강도등급사이에는 약한, 음성관련성(계수 -0.3572)이 있었으며, 다른 시간점 (≤ -0.1487)에 대하여는 무시할 만한 관계가 있었다. 15일째의 연관성은 통계학적으로 유의성이 있는 것이나 ($p=0.0473$), 29일째 및 최종 방문에서의 연관성은 유의성이 없었다($p \geq 0.4088$). 혈장내 약물의 농도 및 통증 등급사이의 관련성이 약하거나 없다는 것은 일반적으로 진통제의 약물동력학적 연구에서 흔히 볼 수 있는 결과이다.

[0423]

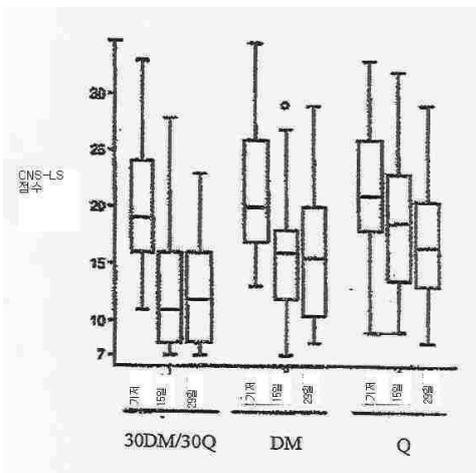
안전성 시험결과는 DM/Q의 조합이 당뇨병성 말단 신경병증과 관련된 통증이 있는 환자의 치료에 있어서 안전하고 잘 견딜만하다는 것을 입증하며, 통증 완화에 대한 효능이 있음을 나타낸다.

[0424]

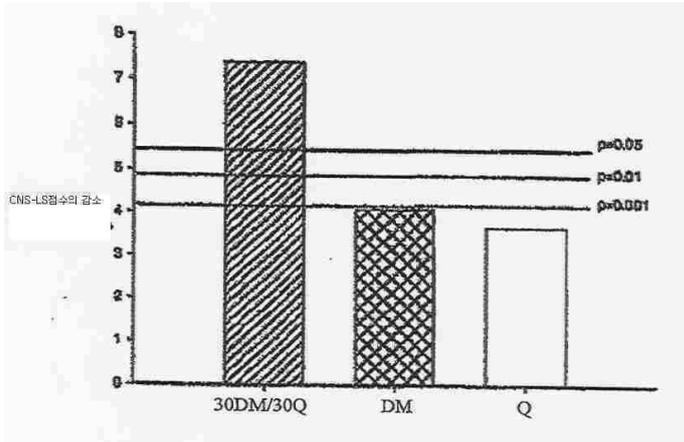
바람직한 실시태양은 구체적인 실시태양과 관련하여 기술되었다. 여기에 추가적 수정도 가능하며, 일반적으로 발명의 원리에 따라, 본 발명이 속하는 분야에서 공지되거나 또는 관용적인 기술범위나, 전술한 필수적 요소에 적용될 수 있거나, 본 발명의 범위 및 그의 균등물과 같은 본 명세서의 기재사항으로부터의 개량(departure) 등을 포함하는 발명의 어떠한 변형, 사용, 또는 개조도 포함된다. 기술문헌이나 특허에 제한되지 않게 포함되는 여기에서 언급된 모든 인용문헌들은 온전한 상태로 참고문헌으로서 여기에 삽입되어 있다.

도면

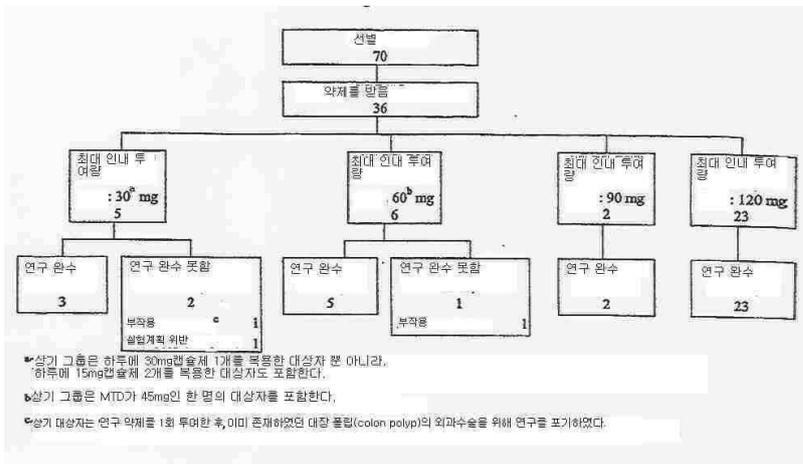
도면1



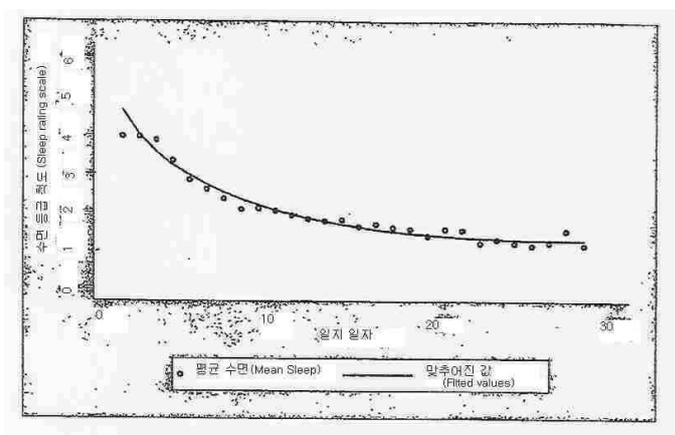
도면2



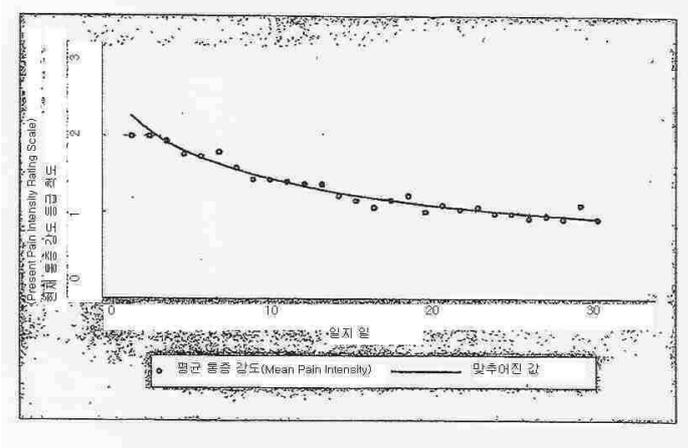
도면3



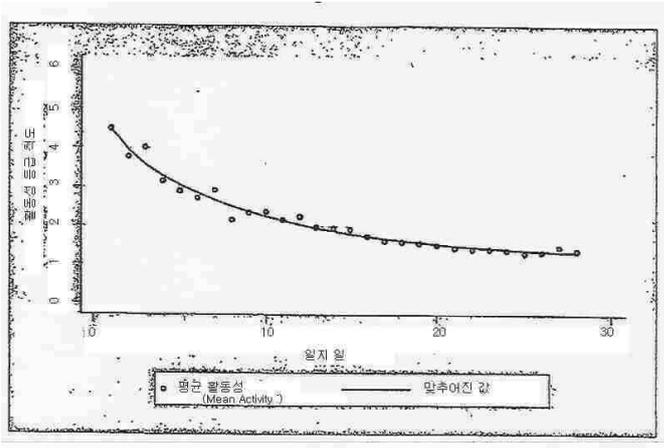
도면4



도면5



도면6



도면7

