



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0150113  
(43) 공개일자 2016년12월28일

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/565 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/565 (2013.01)<br/>A61K 9/20 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7035558(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2005년04월29일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2015-7012286<br/>원출원일자(국제) 2005년04월29일<br/>심사청구일자 2015년06월10일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년12월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/004777</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/105103<br/>국제공개일자 2005년11월10일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>60/566,443 2004년04월30일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>바이엘 파마 악티엔게젤샤프트<br/>독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 :<br/>데-13353)</p> <p>(72) 발명자<br/>작세, 안드레아스<br/>독일 13465 베를린 하인부헨스트라쎄 22<br/>술락, 페트리샤 제이.<br/>미국 76502 텍사스주 템플 스트라트포드 드라이브<br/>3202</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 안철균</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 연장된 호르몬성 피임제 투약법에서 파탄성 출혈의 관리

(57) 요약

본 발명은 호르몬성 피임제의 고정된 연장 사용과 연관된 출혈 문제를 관리하는데 유용한 호르몬성 피임제를 위한 유연성 연장 사용 투약법, 및 각각의 호르몬성 피임제를 함유하는 약제학적 패키지에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

60/575,024	2004년05월28일	미국(US)
60/577,199	2004년06월07일	미국(US)
60/638,380	2004년12월27일	미국(US)
60/660,068	2005년03월10일	미국(US)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

매일 5 내지 < 30  $\mu\text{g}$ 의 양의 에티닐 에스트라디올 또는 매일 5 내지 < 30  $\mu\text{g}$  에티닐 에스트라디올에 해당하는 양의 또 다른 합성 또는 천연 에스트로겐 및 피임량의 프로게스테론으로 된 활성 제제를 여성이 원하는 만큼 긴 일차 최소기간 동안 여성에게 단일상 (monophasic) 연속 투여하고, 그 후에 여성은 1 내지 6일의 활성 제제 투여 중단기를 개시하며, 이러한 중단기 다음에는 적어도 일차 최소기간의 지속기간만큼 지속되는 투여주기가 1회 이상 이어지는 것을 포함하는 여성 호르몬성 피임방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 호르몬성 피임제, 예를 들어, 시즈날 (Seasonale™)의 현재 실행되는 고정된 장기간 사용과 연관된 출혈 문제를 관리하는데 유용한 호르몬성 피임제에 대한 연장된 사용 투약법 (regimen), 및 이러한 연장된 투약법에서 사용될 호르몬성 피임제를 함유하는 약제학적 패키지에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0003] 21일 동안 경구 피임제 (OC)를 적용하고, 이어서 소퇴성 출혈을 허용하도록 하기 위한 7일의 환제 중단을 하는 개념은 일차적으로 연간 13회의 월경을 야기하는 천연적인 월경주기를 모사하고자 하는 바람을 기초로 하였다. 네덜란드의 전화조사 (Contraception, 1999;59:357-362)에서는 대부분의 여성이 경구 피임제의 장기간 사용을 통해 1개월에 1회 미만으로 감소된 빈도의 출혈이나 완전한 제거를 선호하는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 대부분의 여성 (80.5%)은 월경 기간이 통증이 덜하고 더 짧거나 출혈량이 적기를 선호하였으며, 심지어 완전한 무월경이 되는 것을 원하기도 하였다.

[0004] 고정된 장기간의 경구 피임제 투약법에 대한 처음의 대규모 시험 (90일 = 활성 환제 84일에 이어서 6일은 호르몬-부재 (위약 환제))이 1977년에 로우돈 (Loudon)과 그의 동료들에 의해서 공개되었다 (British Medical Journal, 1988;2:487-490). 이 시험에서는 단일상 (monophasic) OC [50  $\mu\text{g}$  에티닐 에스트라디올 (EE)/2.5 mg 리네스트레롤]가 사용되었다. 파탄성 출혈 (breakthrough bleeding)은 매 3개월 주기로 감소하였으며, 사용한 지 9개월 후에는 파탄성 출혈이 언급되지 않았다. 월경 사이의 출혈은 시험 탈락자 중 11%에서 원인이 되었다.

[0005] 17년 후에, 30  $\mu\text{g}$  EE + 150  $\mu\text{g}$  LNG (노르데트 (Nordett™))를 84일 동안 연속 사용하고, 이어서 1주일 동안 위약을 사용하는데 대한 예견적 시험이 코박스 (Kovacs) 등에 의해서 발표되었다 (The British Journal of Family Planning, 1994;19:274-275). 시험에 참가한 203 명의 여성 중에서, 단지 59 명 (29.1%)만이 12개월의 치료를 완료하였다 (4×84 + 7일). 중단의 가장 빈번한 이유는 각각 73명의 환자 (50.7%)에서의 파탄성 출혈 및 31명의 환자 (21.5%)에서의 흉부 압통 및 두통이었다. 탈락률은 첫번째 연장된 주기 (13주일) 중에서 최고였으며, 여기에서는 참가한 여성의 34.5% (n=70)가 탈락하였고, 두번째에서 네번째까지의 연장된 주기 (26, 39 + 52 주일)에서의 탈락률은 각각 21.8% (43), 12.3% (25) 및 3.0% (6)에 달하였다. 저자들은, 비록 월경의 발생빈도를 감소시키는 능력이 많은 여성에 의해서 인정되었지만, 이것은 파탄성 출혈의 높은 발생빈도에 의해서 어느 정도까지 부정되었다고 언급하고 있다.

[0006] 호진 (Hodgen)은 효능은 유지시키면서 자궁내막 출혈의 증진된 조절을 제공하는, 경구 피임제 사용을 위한 고정된 투약법을 기술하였다 (US 5,898,032). 월경 출혈 및 환자의 빈혈이 적은 것 이외에도, 환자에 대한 더 큰 순응도 및 더 큰 생활양식의 편의성이 이 방법의 이점으로 열거된다. 특허청구범위에 따르면, 에스트로겐과 프로게스테인의 단일상 배합물을 60-110일의 연속일 동안 연속적으로 투여하고, 이어서 3-10일 동안 투여하지 않는다 (고정된, 미리 정해진 기간). 특허청구된 에스트로겐 및 프로게스테인의 1일 용량은 5-35  $\mu\text{g}$  EE 및 0.025-10 mg의 노르에탄드론 아세테이트 (NETA)에 상응한다. 레보노르제스트렐 (LNG) 또는 데소제스트렐과 같은 그 밖의 다른 프로게스테인도 기술되어 있다.

- [0007] 헤쉬 (Hesch) (US 특허 6,500,814)는 발명자에 따르면 놀랍게도 높은 피임 신뢰성을 보장하고, 월경 사이의 출혈을 방지하는 저용량의 고정된, 연장된 주기 제품/투약법을 기술하였다. 추가로, OC 관련된 부작용 (예를 들어, 혈전증)의 감소 및 월경전 증후군 (PMS)에 대한 바람직한 효과가 기술되었다. 또한, 이 방법에 따른 제품에 의해서 유방암의 예방 및 치료가 가능하다. 헤쉬의 특허청구범위는 110일 이상의 기간 동안 배합된 호르몬성 피임제를 연속적으로 중단하지 않고 투여하는 것이 특허청구되어 있다. 다양한 천연 또는 합성 에스트로겐 및 프로게스테인이 기술되어 있다. EE가 사용되는 경우에, 그의 투약량은 1-20  $\mu\text{g}$ /일인 것으로 청구되었다.
- [0008] 쿨만 (Kulmann) (WO 02/22110)은 신뢰할 수 있는 피임을 보장하면서 소퇴성 출혈의 수를 감소시키는 또 다른 호르몬성 피임방법을 기술하였다. 이 방법은 지속기간을 증가시키면서 계속되는 일련의 연장 주기 (= "복용기간 (taking period)")를 특징으로 한다. 따라서, 예를 들어, 환자는 21개의 활성 정제에 이어서 7개의 위약을 사용하는 하나의 복용기간 (21/7)으로 시작하고, 이어서  $n \times 42/7$ 의 복용기간을 가질 수 있다. 최종 복용기간을 제외하고는, 모든 선행 기간의 지속기간은 미리 결정된다 (고정됨). 이 발명에 따르면, 또한 복용기간들 사이에서 호르몬 투약량 (열거된 다양한 프로게스테인 및/또는 에스트로젠)을 계속해서 감소시킬 수 있다.
- [0009] 술락 (Sulak) 등 (Am J Obstet Gynecol, 2002;186:1142-1149)은 호르몬 금단증상을 갖는 다수의 환자에서 연장 주기 사용의 수용성을 회귀적으로 시험하였다. 연장 OC 투약법을 고려하는 일차적인 이유는 두통 (35%), 월경 불순 (21%), 월경과다 (19%) 및 월경전 증상 (13%)의 증상을 감소시키기 위한 것이었다. 환자들은 6, 9 또는 12와 같은 특정한 주일 수를 연장시키거나, 파탄성 출혈 또는 점상 출혈이 나타날 때까지 연장시키고, 3-7일 동안 중지시키고, 다시 시작함으로써 그들의 표준 21+7 투약법을 변화시키도록 허용되었다. 이들이 활성 환제로 12주일을 완료하고, 호르몬-부재 중단이 없이 계속하기를 원하는 경우에, 이들은 그렇게 하도록 허용되었다. 환자가 연장할 수 있는 날수에 대한 제한은 없었다. 모든 환자들은 30-35  $\mu\text{g}$  에티닐 에스트라디올, 및 노르에틴드론, 레보노르제스트렐, 노르제스티메이트 또는 데소제스트렐과 같은 프로게스테인 중의 하나를 함유하는 단일상 환제를 복용하는 이전의 환제 사용자였다. 연장 주기 투약법을 개시한 267명의 환자 중에서, 57명 (21%)은 오심, 두통, 여드름, 다리경련, 고혈압, 효모감염, 파탄성 출혈 및 PMS를 포함하는 부작용의 악화 (24명의 환자), 및 임신에 대한 바람 (13명의 환자)과 같은 다양한 이유로 OC를 사용하는 것을 중지하도록 선택하였다. OC를 계속 사용하는 210명의 환자 중에서, 38명 (18%)은 가장 통상적으로는 파탄성 출혈 (11명의 환자), 파탄성 점상 출혈 (9) 및 심한 소퇴성 출혈 (2명의 환자)로 인하여 표준 21/7 투약법으로 복귀하도록 선택하였다. 환자에 의한 연장된 OC 사용의 패턴은 9주일의 중앙값 및 104주일까지의 범위를 가지고  $12 \pm 12$ 주일 (평균  $\pm$  SD)의 활성 환제로 이루어졌다. 전형적인 환제 부재 간격은 5일의 중앙값 및 0-7일의 범위를 가지고  $6 \pm 2$ 일로 보고되었다.
- [0010] 최근에, 91-일 주기와 표준 28-일 주기 (21일 활성 환제 + 7일 위약 환제)를 대비하여 고정된 연장 OC 투약법에 대한 III상 다기관 1년 실험의 결과는 앤더슨 (Anderson) 등에 의해서 공개되었다 (Contraception, 2003;68:89-96). 호진에 따르는 연장 주기 투약법 (US 5,898,032)은 임신을 방지하는데 효과적인 것으로 밝혀졌으며, 28일 투약법 (30  $\mu\text{g}$  EE/150  $\mu\text{g}$  LNG)과 동등한 안정성 프로필을 가졌다. 그러나, 연장 주기 투약법 환자는 28-일 투약법의 경우에 18.3일인 것에 비해서 37.6일에 달하는 더 큰 수의 예정되지 않은 (파탄성) 출혈을 보고하였다. 시험 년도 (364일) 중에 예정되지 않은 출혈 + 예정된 출혈 (= 월경 출혈)의 총 일수는 표준 주기의 경우에 50.8일인데 비해서 연장 주기의 경우는 48.2일이었다. 연장 주기의 경우에 파탄성 출혈 (BT)은 주기 1 중의 12일의 중앙값으로부터 주기 4 중의 4일의 중앙값으로 각각의 계속되는 주기 (각각  $84 \pm 7$ )에 따라서 감소하였다. 시험 중단의 가장 통상적인 이유는 출혈, 체중 증가, 기분변화 및 여드름 (=부작용)이었다. 허용할 수 없는 출혈로 인한 중단은 28-일 투약법 군에서 1.8%인데 비해서 91-일 투약법 환자에서 7.7%에 달하였다. 총탈락률은 각각 40.6% 및 28.8%에 달하였다. 이 시험에서 시험한 제품은 미국에서 2003년 8월에 시판되었다 (시즈날 (Seasonale<sup>TM</sup>), Barr Laboratories). 제품 라벨에는, 91-일 치료주기상의 환자가 처음에는 28-일 치료주기를 택한 경우에 비해서 그들의 월경기간 사이에 더 많은 출혈 또는 점상 출혈을 갖는 것으로 예상되었다고 언급되어 있다. 마지막으로, 출혈의 중지로 인하여 시즈날의 복용이 중지되지는 않아야 한다고 지적되어 있다.
- [0011] 시즈날에 대한 NDA 21-544의 임상적 검토 (Clinical Review) (2003년 9월 4일)에는, 시즈날 울트라-로 (Seasonale<sup>TM</sup> Ultra-Lo) (매일 20  $\mu\text{g}$  EE/100  $\mu\text{g}$  LNG)에 대한 추가의 결과가 보고되어 있다. 저용량 EE를 사용한 고정된 ( $84 \pm 7$ 일) 연장 투약법은 더 악화된 출혈 조절을 야기하는 것으로 관찰되었다. 따라서, 출혈 문제에 기인하는 시즈날 울트라-로에 대한 탈락률은 시즈날에 대한 7.7%에 비해서 13.8%로 증가하였다 (표 23). 비교하여, 상응하는 표준 주기 (21+7일) 제품 레벨라이트 (Levlite<sup>TM</sup>)에 대한 탈락률은 동일 시험에서 단지 0.9%에 달하는 것으로 보고되었다. 출혈과 관련된 가장 빈번하게 보고된 부작용 중에서는 월경과다가 가장 종종 나

타났다. 각각의 값은 시즈날에 대해서는 11.6%, 시즈날 울트라-로에 대해서는 14.9%, 및 레블라이트에 대해서는 2.6%에 달한다 (표 24). 이 시험에서 사용된 MedDRA 용어 월경과다는 간헐적, 예상되지 못한, 파탄성 등과 같은 질 출혈과 관련된 다수의 부작용을 포함하는 것임을 특히 주목하여야 한다.

[0012] 유사한 관찰결과를 로에스트린 30 (30  $\mu\text{g}$  EE/1.5 mg NETA)과 로에스트린 20 (20  $\mu\text{g}$  EE/1.0 mg NETA) 사이의 비교로부터 유도될 수 있다. 로에스트린 30은 탁월한 주기 조절을 제공하는 광범하게 사용되는 경구 피임제이다. 로에스트린 30은 연장 사용 투약법으로 투여하기에 적합한 것으로 잘 알려져 있다. 로에스트린 20은 매우 열등한 주기 조절을 제공하며 (Szarewski 1991, Szarewski & Guillebaud 1994, 1998, 2000, 2002, Wilkinson & Szarewski 2003), 따라서 고정된 연장 사용을 위해서는 추천될 수 없다 (EP 0 911 029 B1에 대한 이의신청 절차, Anne Szarewski의 선언서, par. 9-11).

[0013] 스포나 (Spona) 등 (미국특허 RE37,564 E)은 28일 주기를 완료하기 위하여 각각 에스트로젠 (20  $\mu\text{g}$  EE) 및 프로제스틴 (2.5 내지 3.0 mg 드로스피레논 또는 1 내지 2 mg 사이프로테론 아세테이트)을 함유하는 23 또는 24 투약 유니트, 및 5 내지 4개의 블랭크 (blanks) 또는 위약을 포함하는 경구적 피임을 위한 배합 제품을 시사하였다.

[0014] 호진 (US 특허 제 5,552,394 호)은 사용의 초기 개월 중에 저용량 (에스트로젠+프로제스틴) 표준 주기 (28-일 투약법) OC에 대한 증가된 출혈 문제를 다루는 여성 피임방법을 기술하였다. 따라서, OC에 대한 출혈 조절 문제의 전반적인 예는 파탄성 출혈 (때아닌 흐름 또는 점상 출혈)의 증가에 의해서 반영되는 것으로서 용량이 감소함에 따라서 증가하였다. 연속 23-25일 동안 에스트로젠과 프로제스틴의 단일상 배합물을 투여하고, 이어서 2-5일의 환제 부재 기간을 거침으로써, 일차적인 28-일 주기 후에 놀랍게도 파탄성 출혈의 발생빈도가 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 에스트로젠과 프로제스틴의 청구된 1일 용량은 각각 약 1-35  $\mu\text{g}$  EE 및 약 0.025-10 mg NETA에 해당하며, 여기에서 프로제스틴에 대한 에스트로젠의 중량비는 EE 대비 NETA로 계산하여 적어도 1:45이다. 그 밖의 다른 에스트로젠 또는 프로제스틴이 사용되는 경우에, 상대적 역가를 기준으로 하여 사용된 양의 조정이 이루어져야 한다. 따라서, 3.5 mg의 NETA는 대략 1 mg의 LNG 또는 데소제스트렐 또는 0.7 mg의 체스토덴에 해당한다.

[0015] 연장 주기 투약법 분야에서의 선행기술 (상기한 바와 같음)에 따르면, 저용량 (에스트로젠) 호르몬 피임제의 경우에도 고정된 지속기간의 안전한 연장 주기 (즉, 월경 사이의 출혈의 부재)가 달성되며, 투여의 첫째 중에도 유지될 수 있었다. 그러나, 공개된 임상 데이터는 이들 특허청구범위를 지지하지 않는다. 정반대로, 대규모 조절된 임상시험에서는 고정된 연장 주기 투약법에서 저용량 에스트로젠 조성물 (< 30  $\mu\text{g}$  EE)의 투여가 고용량 EE ( $\geq 30 \mu\text{g}$ )를 사용하는 연장 주기 투약법에 비해서 임상시험에서 훨씬 더 큰 출혈 합병증 및 따라서 탈락률을 유도하는 것으로 관찰되었다. 가장 현저하게, 고정된 연장 주기 투약법에 대한 출혈 합병증은 일반적으로 상응하는 표준 주기 (21+7일) 투약법에 대한 것보다 훨씬 더 큰 것으로 밝혀졌다.

[0016] 헨지 (Henzi)와 폴란 (Polan)에 의한 연장된 OC 사용을 위한 이용가능한 조성물 및 방법에 대한 최근의 검토에서는, 현행 스케줄의 몇가지 결함, 특히 파탄성 출혈 및 점상 출혈을 개선시키기 위해서 경구적 경로에 대한 적용의 대용 경로 또는 이용가능한 제품에서 사용되는 것과 상이한 호르몬제의 사용이 수행되어야 하는 것으로 결론을 내렸다 (Journal of Reproductive Medicine 2004;49:162-174).

[0017] 따라서, 고정된 연장 투약법에 대해서 관찰된 성가신 월경 사이의 출혈 (파탄성 출혈 및/또는 점상 출혈) 문제를 감소시키거나 제거하는 연장 OC 투약법에 대한 분명한 필요성이 있다. 이러한 투약법은 경구 피임제의 연장 사용을 통해서 한달에 한번 미만으로 월경 출혈의 빈도를 감소시키거나, 완전히 제거하는 것을 좋아하는 대부분의 여성의 욕구와 부합하도록 할 것이다. 이러한 연장 투약법은 바람직하게는 저용량 (특히 에스트로젠) 투약법이어야 한다는 필요성이 여전히 있다. 저용량이라는 점은, 표준 주기 (21+7일) 투약법에 비해서 호르몬 부재기의 횟수가 줄어드는 데 따른 추가의 호르몬 투여를 보상하도록 총 (년간) 호르몬 노출을 최소화시키기 위하여 이러한 연속적 투여 투약법에서 특별한 중요성이 있다. 더 짧은 환제 중단기를 허용함으로써, 이러한 연장 투약법은 월경 사이의 및/또는 월경성 출혈을 더 최소화시켜야 하고, 추가로 예를 들어, 두통, 월경불순 및 여드름을 포함하는 PMS (월경전 증후군)에 관련된 증상으로서 호르몬 부재 간격 중에 나타나는 질환 (즉, 월경 관련된 질환)을 감소시켜야 한다.

[0018] 더군다나, 이러한 연장 OC 투약법은 환자가 투약법 (즉, 월경의 시기 및 빈도)을 그들의 특정한 생물학적/의학적 및 개별적인 필요에 적합하게 만드는 것이 가능하도록 그의 지속기간에 관하여 유연성을 제공하여야 한다.

[0019] 추가로, 이러한 유연성이 있는 연장 OC 투약법은 잠재적으로, 이용가능한 표준 주기 제품 (예를 들어, 21+7 또



는 24+4일)에 비해서 에스트로젠 및/또는 프로게스틴 용량을 더 감소시키도록 하여야 한다.

[0020] 마지막으로, 이러한 피임제 투약법은 환자에게 출혈 질환과 직접적으로 관련되지 않은 추가의 치료학적 이점 (예를 들어, 자궁내막증, PMS, PMDD, 다낭성 난소증후군 (PCOS)에 대한 긍정적 영향)을 제공하여야 한다. 따라서, 이러한 투약법은 또한, 자궁내막증, PMS, PMDD 또는 다낭성 난소증후군 (PCOS)의 치료에도 적합하다.

## 발명의 내용

[0022] 여성에게서 연장된 호르몬 피임제의 고정적인 사용 중에 나타나는 월경 사이의 출혈의 문제가 에스트로젠 및 프로게스틴을 함유하는 단일상 피임제를 적어도 여성이 허용할 수 없는 출혈을 관찰할 때까지의 일차 최소기간에 걸쳐서 여성에게 투여하며, 상기 출혈 관찰시 여성은 최대 6일의 지속기간으로 자발적인 환제 중단기를 개시하는 (= 관리된 출혈 (managed bleeding)) 것을 포함하는 새로운 피임방법 (에스트로젠/프로게스틴 조합 또는 투약법)에 의해서 회피될 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[0023] 본 발명은 5 내지 < 30  $\mu$ g의 양의 에티닐 에스트라디올 또는 5 내지 < 30  $\mu$ g 에티닐 에스트라디올에 해당하는 양의 또 다른 에스트로젠 및 피임량의 프로게스틴을 함유하는 단일상 제제를 여성이 원하는 만큼 길거나 허용할 수 없는 출혈이 관찰될 때까지의 일차 최소기간 동안 여성에게 연속적으로 투여하고, 상기 출혈 관찰시 여성은 1 내지 6일의 활성제제 중단기, 예를 들어, 이하에서의 "환제" 중단기를 개시하며, 여기에서 환제 중단기 다음에는 적어도 일차 최소기간의 지속기간만큼 지속되는 추가의 투여주기가 1회 이상 이어지는 것을 포함하는 여성 호르몬성 피임방법에 관한 것이다 (환제를 기준으로 한 이하의 설명은 단지 편의를 위한 것이다. 본 발명은 본 명세서에 언급한 바와 같은 그 밖의 다른 투여모드 (즉, 적용의 경로 + 약물제제의 유형)를 포함한다).

[0024] 관리된 출혈 접근법 (managed bleeding approach)은 연장 주기 투약법을 이용하는 여성에게 성가신 것을 특징으로 하는 허용할 수 없는 출혈시에 환제 중단기 (= 호르몬 부재기 또는 활성제제 중단기)가 개시되는 것을 의미한다. 허용할 수 없는 출혈은 자발적으로 해소되지 않는 점상 출혈 (생리대를 필요로 하지 않음)로서 가장 흔히 관찰된다. 대신으로/추가로, 파탄성 출혈 (생리대를 필요로 함)이 일어날 수 있다. 이러한 성가신 출혈의 경우에, 여성은 연속 1 내지 10일, 바람직하게는 2 내지 8일, 가장 바람직하게는 3 내지 5일의 월경 사이 출혈 이후에 환제 중단기를 개시할 수 있다.

[0025] 1 내지 6일의 단축된 환제 중단기는 월경 사이의 및/또는 월경성 출혈, 및 예를 들어, 두통, PMS, PMDD, 월경불순, 월경과다 및 자궁내막증과 같은 월경 관련된 질환의 추가의 감소를 유도한다. 바람직한 환제 중단기 (즉, 환제를 복용 않거나 위약 (비활성) 환제 복용)는 3 또는 4일간이다.

[0026] 바람직한 구체예에서, 허용할 수 없는 출혈에 기인한 환제 중단기는 파탄성 출혈 이후에 비로소 개시된다. 더 더욱 바람직한 경우에, 환제 중단기는 단일수의 날들로 고정된다.

[0027] 최소 활성약제 복용기간 (minimum active intake period)은 7 내지 59일이다. 바람직하게는 최소 복용기간은 14 내지 35일, 더욱 바람직하게는 21 내지 28일, 가장 바람직하게는 21 내지 24일이다.

[0028] 환제 중단기 (호르몬 부재기)가 수행된 후에, 환자는 적어도 최소 복용기간 동안, 바람직하게는 적어도 14-35일 동안, 더욱 바람직하게는 21 내지 28일 동안, 가장 바람직하게는 21 내지 24일 동안 활성 환제를 사용하여 되풀이해서 시작하여야 한다. 바람직한 경우에, 이들 후속 주기는 자궁내막의 안정화로 인하여 선행 주기보다 더 긴 기간 (미리 결정되지 않은 지속기간) 동안 연장될 수 있다. 그러나, 최소 복용기간 동안에 허용할 수 없는 출혈이 있는 경우, 또는 그 밖의 다른 고려사항으로 인하여 여성은 후속 주기를 연장하지 않고, 대신에 수회의 연속적 주기 동안에 최소 복용기간 (예를 들어, 14-35일)으로 유지시킬 수 있다.

[0029] 출혈문제가 일어나지 않는다면, 주기는 여성이 필요한 만큼 길게 연장되어, 최대 주기 길이를 나타낼 수 있다. 바람직한 경우에, 환제 중단기는 단지, 예를 들어, 임신의 부재를 보증하기 위하여 월경의 유도를 여성이 원하는 경우에만 채택될 수 있다. 일반적으로, 여성은 개별적인 환자 상태/필요성을 기준으로 하여 제품 라벨의 각각의 범위 내에서 상응하게 환자를 지시하는 환자의 의사/건강관리 전문가와 적합한 주기 길이에 관하여 의논할 수 있다. 최대 연장 주기 길이는 통상적으로 관리된 출혈 투약법의 시작으로부터 2년 이내에 달할 수 있다. 바람직한 경우에, 최대 주기 길이는 6 내지 12개월 후에 이미 도달한다. 법률적/규제상 필요조건으로 인하여, 최대 주기 길이는 이용가능한 장기간 안전성 데이터 (전임상 및/또는 임상)에 따라서 고정된 최대치 (예를 들어, 77-91, 112-126일, 175-189일 또는 336-364일)로 제한될 수 있다.

- [0030] 본 발명에 따르는 이러한 투약법은 예를 들어, 시즈날에 비해서 임상적 셋팅 (clinical settings)에서 출혈 문제로 인한 탈락률이 현저하게 더 낮아지는 결과를 제공할 수 있다. 따라서, 이러한 투약법은 또한, 이 피임방법을 적용하는 환자에 의한 큰 순응성 (compliance) 및 큰 수용성 (acceptance)을 유도할 수 있다.
- [0031] 바람직한 에스트로젠은 5 내지 < 30  $\mu\text{g}$ , 더욱 바람직하게는 10 내지 25  $\mu\text{g}$ , 가장 바람직하게는 20  $\mu\text{g}$ 의 1일 용량의 에티닐 에스트라디올 (EE)이다. 에스트라디올 및 그의 에스테르도 에스트로젠으로 사용될 수도 있다. 투여되는 에스트라디올의 1일 용량은 0.5 내지 3 mg, 바람직하게는 1 내지 2 mg이다. 추가로, 합성 에스트로젠이 5 내지 < 30  $\mu\text{g}$  EE에 해당하는 (즉, 고나도트로핀 및 배란의 억제 및 자궁내막 및 질 상피에 대한 증식효과에 관하여 상응하는) 용량으로 사용될 수 있다.
- [0032] 본 발명에 따르는 프로세스틴으로서 호르몬성 피임에서의 사용에 적합한 것으로 알려진 모든 프로세스틴이 사용될 수 있다. 바람직하게는 드로스피레논, 디에노제스트, 레보노르제스트렐, 제스토텐, 데소제스트렐, 3-케토 데소제스트렐, 노르에틴드론 아세테이트, 노르제스티메이트, 노렐제스트로민, 트리메제스톤, 사이프로테론 아세테이트 또는 에토노제스트렐이 사용된다. 이들 중에서, 월경진 증상, PMDD, 월경불순 및 여드름에 대해서 탁월한 효과를 갖는 드로스피레논, 및 탁월한 주기 조절을 나타내며, 또한 여드름, 월경불순 및 자궁내막증에 대해서 탁월한 효과를 갖는 디에노제스트가 본 발명에 따르는 연장 투약법에서 사용하기에 더 더욱 바람직하다. 하루에 투여되는 프로세스틴 용량은 피임에 효과적인 것으로 알려진 양이다. 구체적으로 언급된 프로세스틴의 경우에, 이들 1일 용량은 다음과 같다: 드로스피레논 1.0 내지 4.0 mg, 바람직하게는 2.5 내지 3.5 mg, 디에노제스트 0.5 내지 3.0 mg, 바람직하게는 1.0 내지 2.5 mg, 레보노르제스트렐 0.050 내지 0.15 mg, 제스토텐 0.04 내지 0.1 mg, 데소제스트렐 0.075 내지 0.15 mg, 3-케토데소제스트렐 (에토노제스트렐) 0.075 내지 0.15 mg, 노르에틴드론 아세테이트 0.5 내지 1 mg, 노르제스티메이트 0.1 내지 0.25 mg, 노렐제스트로민 0.075 내지 0.15 mg, 트리메제스톤 0.1 내지 0.5 mg 또는 사이프로테론 아세테이트 1 내지 2 mg.
- [0033] 본 발명에 따르는 방법에서, 투여되는 제품은 제제화되어 편리하게 투여될 수 있으며, 즉 약물 제제 (송달 시스템)의 다양한 공지된 타입을 포함하는 적용의 모든 표준 경로, 예를 들어, 경피적 패치, IUS 및 질 환 (vaginal ring), 및 호르몬 피임에 적용가능한 그 밖의 다른 제제가 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있다. 경구 투여의 경로가 바람직하다.
- [0034] 본 발명에 따르는 방법에서 사용되는 제품은 관리된 출혈 접근법을 지지하고, 순응성을 보장하는 패키지 형태로 제공된다. 바람직한 경우에, 여성에게 환제 복용을 기억하게 하기 위하여 이러한 패키지 용액에서 전자적 수단이 사용된다. 이러한 제품의 패키지는 환자가 본 발명의 특허청구된 방법에 따라서 제품을 어떻게 사용하는지를 지시하는 특별한 환자 정보를 포함한다.
- [0036] **이점**
- [0037] 본 발명에 따르면 고정된 연장 주기 투약법 및/또는 표준 주기 (예를 들어, 21+7 또는 24+4) 제품에 비해서 관리된 출혈방법의 이점은 다음을 포함한다:
- [0038] ● 잠재적으로 투여의 첫해 중에도 전반적으로 개선된 출혈율 (= 출혈의 총 일수의 감소)의 달성, 및/또는
  - [0039] ● 월경 사이의 출혈 (파탄성 출혈 및/또는 점상 출혈)의 감소, 및/또는
  - [0040] ● 개선된 순응성/감소된 중단율, 및/또는
  - [0041] ● 사용자의 요구와 관련된 투약법의 개선된 유연성, 및/또는
  - [0042] ● 주기 및/또는 PMS, PMDD, 두통 (편두통), 월경불순 및 골반통, 월경과다, 자궁내막증, PCOS 및 여드름과 같은 월경 연관된 질환의 감소, 및/또는
  - [0043] ● 부작용 (예를 들어, 오심, 두통, 여드름, 고혈압, 기분 변화, 체중 증가, 출혈)의 감소, 및/또는
  - [0044] ● 개선된 생활의 질.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하의 실시예에는 본 발명을 이들 특별한 실시예로 제한하지 않으면서 본 발명을 더 상세하게 설명하는 것이다.

## [0048] 실시예 1

[0049] 이하의 임상적 프로토콜은 본 발명의 관리된 출혈 접근법에서 얻어지는 출혈 프로필을 검사하기 위해서 수행될 수 있다. 이 프로토콜은 고정된 연장 주기 투약법에 비해서 저용량 EE를 사용한 연장 주기 OC 투약법의 탁월한 출혈 특성을 입증하기 위해서 제안되었다. 실무적인 이유 (즉, 시험 지속기간)로, 프로토콜에서 최대 주기 길이는 시험을 시작하기 전에 확정되는 112-140일 사이의 고정된 값 (예를 들어, 120일)으로 표준화된다.

[0050] 18-35세의 어린 가임 (fertile) 여성에게서 1-년의 멀티센터 개방형 무작위 병행-군 비교시험을 베타-사이클로텍스트린 포접체로서 20  $\mu$ g 에티닐 에스트라디올 및 3 mg 드로스피레논을 함유하는 OC를 사용하여 수행한다. OC 시험에 대한 표준 포함 및 배제기준이 사용된다.

[0051] 본 프로토콜에서, 고정된 연장 주기 투약법은 24일 동안 활성 환제를 최소 복용한 후에 연속 3일 동안 파탄성 출혈 또는 점상 출혈이 있는 경우에 4일의 환제 중단기를 허용하는 유연성 (관리된 출혈) 투약법과 비교한다. 각각의 환제 중단기 후에, 24일의 최소 지속기간 및 예를 들어, 120일의 최대 지속기간을 갖는 새로운 연장 주기가 시작된다. 추가로, 표준 주기 OC (24+4)가 비교군으로 포함된다.

[0052] 출혈 패턴 및 주기 조절 파라미터는 전자 또는 종이 다이어리 (diary)를 통해서 평가된다. 의도하지 않은 임신의 수가 평가된다 (Pearl Index, Life table analysis).

[0053] 추가로, OC에 대한 표준 안전성 파라미터를 시험한다.

[0054] 대상자의 수는 각각의 시험 암 (arm)에서 적어도 150명의 환자를 사용한 생체계측적 고려사항을 기준으로 하여 결정된다.

## [0056] 실시예 2

[0057] 실시예 2에 따라 시험되는 제품에 대한 잠재적 라벨:

[0058] "제품"은 반드시 최소 24일 동안 매일 투여되어야 하며, 4일간의 환제 중단기가 수행되기 전에 최대 120일까지 투여될 수 있다. 25일과 정제 복용의 예정된 종료일 (120일) 사이에 허용할 수 없는 출혈이 있는 경우 (/어떤 시기에라도), 4일간의 환제 중단기가 수행될 수 있다. 4일간의 환제 중단기 후에는, 새로운 주기가 시작되며, "제품"은 반드시 다음의 4일간의 환제 중단기가 수행되기 전에, 최소 24일 내지 최대 120일까지 동안 다시 투여되어야 한다.

## [0060] 실시예 3

[0061] 이하의 임상적 프로토콜을 사용하여 상응하는 표준 주기 OC와 비교하여 저용량 EE 및 LNG를 사용한 연장 주기 OC 투약법의 탁월한 출혈 특성을 입증한다. 실질적인 이유 (즉, 시험 지속기간)로, 프로토콜에서 최대 주기 길이는 시험을 시작하기 전에 고정되는 77 내지 126일 사이의 고정된 값 (예를 들어, 84일)으로 표준화된다.

[0062] 18-40세의 어린 가임 여성에게서 1-년의 멀티센터 개방형 무작위 병행-군 비교시험을 20  $\mu$ g 에티닐 에스트라디올 및 100  $\mu$ g 레보노르제스트렐을 함유하는 OC를 사용하여 수행한다. OC 시험에 대한 표준 포함 및 배제기준이 사용된다. 본 프로토콜에서는 본 발명에 따르는 유연성 (관리된 출혈) 투약법을 상응하는 표준 주기 투약법 (21+7, 예를 들어, 엘리세 (Alesse<sup>TM</sup>))과 비교한다. 관리된 출혈 투약법은 21일 동안 활성 환제를 최소 복용한 후에 연속 1 내지 10일 동안 파탄성 출혈 또는 점상 출혈이 있는 경우에 3-4일의 환제 중단기를 허용한다. 각각의 환제 중단기 후에, 21일의 최소 지속기간 및 예를 들어, 84일의 최대 지속기간을 갖는 새로운 연장 주기가 시작된다.

[0063] 출혈 패턴 및 주기 조절 파라미터는 전자 또는 종이 다이어리를 통해서 평가된다. 의도하지 않은 임신의 수가 평가된다 (Pearl Index, Life table analysis).

[0064] 추가로, OC에 대한 표준 안전성 파라미터를 시험한다.

[0065] 대상자의 수는 각각의 시험 암에서 적어도 150명의 환자를 사용한 생체계측적 고려사항을 기준으로 하여 결정된



다.

**[0067] 비교실시예**

[0068] OC 사용자들은 최소 21일의 복용 및 필요에 따라, 출혈을 관리하기 위한 (즉, 성가신 파탄성 출혈 또는 점상 출혈이 일어나는 경우) 3-4일의 단축된 환제-중단기 (활성 환제 부재)를 갖는 표준 OC의 활성 환제 간격을 연장하는데 대하여 그들의 산부인과 전문의에 의한 권고를 받는다. 35  $\mu$ g EE 또는 그 미만 및 다양한 프로게스테틴 (노르에틴드론, 레보노르제스트렐, 데소제스트렐, 노르제스티메이트 + 드로스피레논)을 함유하는 단일상 환제가 사용된다.

[0069] 권고를 받는 환자의 약 95%는 월경전 증상 (45%), 월경불순/골반통 (40%), 심한 소퇴성 출혈 (36%), 월경 관련된 두통 (35%), 편의성 (13%), 월경과 연관된 여드름 (10%) 및 기타 (15%)를 포함하는 다양한 이유로 그들의 표준 21+7일 주기 투약법을 변경하도록 선택하였다.

[0070] 연장 OC 투약법을 개시한 환자의 약 70%는 2년 넘게 계속하였다. 이들 중에서 약 50%는 활성 환제가 13주일 또는 그 이상으로 연장된 패턴을 채택하며, 88%는 4일 이하의 환제-중단기를 사용한다.

[0071] 이와는 대조적으로, 25%는 결국 부작용 (23%), 임신에 대한 바람 (23%), 의학적 상태 (12%), 자궁적출술 (23%) 및 기타 (30%)를 포함하는 하나 또는 그 이상의 이유로 OC의 사용을 중지한다. 이 군에서 가장 통상적인 부작용은 파탄성 출혈 또는 점상 출혈이다 (= 60%, 또는 원래 연장한 환자의 총수의 3.5%).

[0072] 연장 OC 투약법을 시작한 환자의 단지 6%만이 주로 부작용 (60%)으로 인하여 표준 21+7 투약법으로 복귀한다. 가장 통상적인 부작용은 파탄성 출혈 또는 점상 출혈이다 (35%, 또는 연장 주가에 있는 환자의 총수의 1.2%).

[0073] 관리된 출혈 접근법을 사용하여 연장 주기 투약법을 시도한 환자의 총 4.7%만이 성가신 출혈로 중단한다.