(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월02일
(11) 등록번호 10-2404218
(24) 등록일자 2022년05월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/48 (2006.01) *A61K 8/64* (2006.01)
A61K 8/66 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/4893 (2013.01)
A61K 8/64 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7018758
(22) 출원일자(국제) 2014년12월12일
심사청구일자 2019년12월05일
(85) 번역문제출일자 2016년07월12일
(65) 공개번호 10-2016-0113597
(43) 공개일자 2016년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/070113
(87) 국제공개번호 WO 2015/089452
국제공개일자 2015년06월18일
(30) 우선권주장
61/915,476 2013년12월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020060031697 A*
KR1020120112248 A*
WO2009008595 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
(주)메디톡스
충청북도 청주시 청원구 오창읍 각리1길 78
(72) 발명자
정현호
서울특별시 성동구 왕십리로 85 한화 갤러리아 포레 아파트 101-2402
양기혁
충청남도 서북구 불당11로 82 대원 칸타빌 아파트 603-904
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 2 항 심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **새로운 보툴리눔 독소 제제의 오래 지속되는 효과**

(57) 요 약

본 발명은 치료가 필요한 환자에서 질환, 장애 또는 이상을 치료하기 위한 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 용도에 관계하고, 여기서 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물과 비교하여 환자에서 더욱 긴 지속 효과를 전시한다.

(52) CPC특허분류
A61K 8/66 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
C12Y 304/24069 (2013.01)
A61K 2800/91 (2013.01)
(72) 발명자
김현지
충청남도 아산시 배방읍 장재로 27 휴먼시아 아파트 112-1701
이창훈
서울특별시 중구 청계천로 400 롯데 캐슬 베네치아 아파트 105-812

명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

치료가 필요한 환자에서 질환을 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 보툴리눔 독소, 폴리소르베이트를 포함하는 제1 안정제 및 추가의 제2 안정제를 포함하는 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물로서,

상기 방법은 상기 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 치료 효과량을 국부 투여하는 단계를 포함하고,

상기 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 보툴리눔 독소, 폴리소르베이트, 그리고 메티오닌을 포함하는 액체 조성물, 또는 보툴리눔 독소, 폴리소르베이트, 그리고 메티오닌, 그리고 당, 당 알코올 및 이온성 화합물로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 성분을 포함하는 동결건조된 조성물인 것이고,

상기 조성물은 동물-단백질-없는 조성물의 것과 동일한 양에서 투약되고 동일한 방식으로 동일한 위치(들)에 투여된 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물에 대한 시간의 간격보다 큰, 질환의 최소한 하나의 증상의 경감을 유지하는데 효과적인 첫 번째 치료 및 두 번째 치료 사이에 시간의 간격에서 투여되는 것으로서, 상기 시간의 간격이 16 주 이상이고,

상기 질환은 미간 주름, 마리오네트 주름, 이마 주름, 외안각 주름, 그리고 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

청구항 20에 있어서, 보툴리눔 독소는 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C, D, E, F, 그리고 G로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2013년 12월 12일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 61/915,476에 우선권을 주장하고, 이것은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

배 경 기 술

[0003] 발명의 배경

[0004] 1980년대 중후반에 개척된 이후, 보툴리눔 독소 A (BoNT/A)로 추미근 및/또는 비근근의 화학적 탈신경은 미간 곡선 주름의 치료를 위한 이상적인 미용 기술의 많은 규준에 부합하였다. 숙련된 인원에 의해 수행될 때, BoNT/A 주사는 미간 주름을 신속하고 가역적으로 개선하거나 또는 심지어 제거하고, 유의미한 부정적인 효과가 사실상 없다 (Becker-Wegerich P, et al., Clin Exp Dermatol, 2001 Oct; 26(7):619-30; Letessier S., J Dermatol Treat, 1999; 10(1):31-6 및 Alam M, et al., Arch Dermatol, 2002 Sep; 138(9):1180-5).

[0005] 미간 곡선 주름의 치료에서 BoNT/A의 이용에 관한 보고서 (Carruthers JDA, et al. J Dermatol Surg Oncol, 1992 Jan; 18(1):17-21)가 최초 공개되고 십년 후인 2002년에, 미간 주름에 대한 BoNT/A의 효과의 인정된 효력과 내약성이 2번의 동일한, 대규모, 멀티센터, 위약 통제된 시험에서 최종적으로 확증되었다 (Carruthers JA, et al., J Am Acad Dermatol, 2002 Jun; 46(6):840-9 및 Carruthers J, et al., Journal of Plastic and Reconstructive Surgery 2003). 그 이후로, BoNT/A는 미간 주름, 그리고 이마 수평 주름 ('사상가의 주름살') 및 눈가 외측 주름 ('눈가의 잔주름')을 비롯한 다른 기능항진성 얼굴 윤곽을 일시적으로 치료하기 위해 다양한 방식으로 폭넓게 이용되었다.

[0006] 현재 상업적으로 가용한 BoNT/A는 모두 동물 단백질, 예를 들면, 알부민을 내포한다. 게다가, 상업적으로 가용한 BoNT/A 조성물, 예를 들면, BOTOX®는 장애, 예를 들면, 눈가의 잔주름 라인 또는 미간 주름을 치료함에 있어서 대략 3 개월의 효과의 지속 기간을 갖는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 상업적으로 가용한 BoNT 조성물 (가령, BOTOX®, DYSPORT®, 또는 XEOMIN®)보다 긴 효과 지속 기간 동안 효과적이고 안전한 새로운 유형의 BoNT 조성물이 당분야에서 요구된다. 본 발명은 이러한 필요를 충족한다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도면의 간단한 설명

본 발명의 바람직한 구체예의 아래 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 판독될 때, 더욱 잘 이해될 것이다. 본 발명을 예시하는 목적으로, 현재 바람직한 구체예가 도면에서 도시된다. 하지만, 본 발명은 도면에서 도시된 구체예의 정밀한 배열과 수단에 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

도면 1은 사정의 연구 설계와 일정을 보여주는 이미지이다.

도면 2는 주사 부위를 보여주는 이미지이다. 미간 주름은 MT10109L 또는 ona-BoN/T 중에서 어느 하나의 단일 세션을 제공받았다. 0.5 mL (20 U) 전체 주사 용적은 5개의 대칭적 근육내 주사로 나누어졌다: 비근근에서 0.1 mL (4 U), 각 내측 추미근에서 0.1mL (4 U), 그리고 각 추미근의 중앙에서 0.1mL (4 U).

도면 3A와 3B를 포함하는 도면 3은 실시간 사정 (도면 3A) PP 세트 및 (도면 3B) FAS 세트에 의한 최대 찌푸림에서 반응자 비율을 보여주는 일련의 이미지이다.

도면 4A 및 4B를 포함하는 도면 4는 (도면 4A) 개체의 사정에 의한 반응자 비율 (PP 세트) 및 (도면 4B) 개체의 만족 비율 (PP 세트)을 보여주는 일련의 이미지이다.

도면 5는 20U Botox®와 비교하여 다양한 용량의 동결건조된 MT10109 (10U, 20U 및 30U)에 대한 30 일자에 최

대 찌푸림에서 미간 주름 심각도의 조사관 사정 순위평가에 의해 지시된 바와 같이, 반응자의 비율에서 차이를 증명하는 그래프 (전항목 분석 세트)이다. 약어. CI = 신뢰 구간; VS = 대비. 반응자는 상응하는 기준선후 방문에서 없음 (0) 또는 경미 (1)의 미간 주름 심각도 순위평가를 갖는 것으로서 규정되었다. 상기 분석은 복수 귀속 방법론을 이용하여, 입력된 데이터에서 이루어졌다. 만텔 헨젤 카이제곱 검증이 치료를 2개씩 비교하고 이들 두 치료 사이의 차이를 추정하는데 이용되었다.

도면 6은 모든 방문에서 미간 주름 심각도의 조사관 사정 순위평가에 의해 지시된 바와 같이, 반응자의 퍼센트를 묘사하는 그래프 (전항목 분석 세트)이다. 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 상응하는 기준선후 방문에서 없음 (0) 또는 경미 (1)의 심각도를 갖는 것으로서 규정되었다.

도면 7은 미간 주름 향상의 개체 자가-사정에 의해 지시된 바와 같이, 반응자의 퍼센트를 묘사하는 그래프 (전항목 분석 세트)이다. 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 9-포인트 등급에서 최소한 +2 (중등도 향상, 다시 말하면, 약 50%)의 점수를 갖는 것으로서 규정되었다.

도면 8은 치료의 효과에 만족의 개체 자가-사정에 의해 지시된 바와 같이, 반응자의 퍼센트를 묘사하는 그래프 (전항목 분석 세트)이다. 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 7-포인트 등급에서 최소한 6 (만족)의 점수를 갖는 것으로서 규정되었다.

도면 9는 실험의 결과를 묘사하는 한 세트의 그래프이다. 데이터는 최대 찌푸림에서 조사관 사정 (왼쪽 위), 안정 중에 조사관 사정 (왼쪽 중간), 찌푸림에서 독립된 판독자 (오른쪽 위), 안정 중에 독립된 판독자 (오른쪽 중간), 개체 전역 사정 (왼쪽 아래), 그리고 개체 만족 (오른쪽 아래)에 의해 지시된 바와 같이, 치료후 일자의 함수로서 반응 퍼센트를 포함한다.

도면 10은 실험의 결과를 묘사하는 한 세트의 그래프이다. 데이터는 최대 찌푸림에서 조사관에 의해 지시된 바와 같이, 반응 퍼센트를 포함한다. 위쪽 그래프는 집합적인 데이터를 전시한다. 왼쪽 중간 및 왼쪽 아래에서 그래프는 부위 1로부터 데이터를 나타내고, 반면 오른쪽 중간 및 오른쪽 아래에서 그래프는 부위 2로부터 데이터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 상세한 설명

[0010] 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 질환, 장애 또는 이상을 치료하기 위한 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 용도에 관계하고, 여기서 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 환자에서 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물과 비교하여 더욱 긴 지속 효과를 전시한다.

[0011] 최소한 하나의 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 액체 형태에서 조제된다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 액체 제제는 US 20100291136에서 개시된 제제인데, 이것은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 액체 제제는 보툴리눔 독소에 대한 안정제로서 동물-유래된 단백질, 예를 들면, 알부민 또는 젤라틴 및 극성 또는 산성 아미노산, 예를 들면, 글루타민, 글루타민산, 아스파라긴 또는 아스파르트산의 이용 없이, 냉장된 또는 높은 온도 조건 하에 보툴리눔 독소의 활성이 안정되게 유지되도록 허용한다.

[0012] 최소한 하나의 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 동결건조된 형태에서 조제된다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물은 PCT/KR2012/002418에서 개시된 제제인데, 이것은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제제는 보툴리눔 독소의 보관, 운송, 또는 이용 동안 발생할 지도 모르는 높은-온도 조건 하에서도 보툴리눔 독소 활성을 유지하고 두드러지게 우수한 장기간 안정성을 달성하는 것을 허용한다.

[0013] 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물 (가령, 액체 제제 또는 동결건조된 형태)의 효력은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물과 비교하여 환자에서 더욱 길게 존속한다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물 (가령, 액체 제제 또는 동결건조된 형태)의 투여는 동일한 또는 필적하는 용량에서 및 동일한 또는 필적하는 부위에 투여된 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소를 이용할 때 간격 시간과 비교하여, 보툴리눔 독소 조성물의 투여 사이에 더욱 큰 간격 시간을 허용한다.

[0014] 일정한 구체예에서, 본 발명은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용하는 것을 포함하는 치료 섭생을 제공하고, 여기서 보툴리눔 독소 조성물은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물에서 이용된 용량과 비교하여 더욱 낮은 용량에서 치료가 필요한 환자에 투여된다.

[0015] 일정한 구체예에서, 본 발명은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용하는 것을 포함하는 치료 섭생을 제공하고, 여기서 보툴리눔 독소 조성물은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물 (가령, 상업적으로 가용한 보툴리눔 독소 유형 A는 BOTOX®, DYSPORT® 및 XEOMIN®을 포함한다; 상업적으로 가용한 보툴리눔 독소 유형 B는 MyoBloc®을 포함한다)에서 이용된 시간 간격과 비교하여, 투여 사이에 더욱 큰 시간 간격에서 치료가 필요한 환자에 투여된다.

[0016] 정의

[0017] 달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 비록 본원에서 설명된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법과 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 이용될 수 있지만, 바람직한 방법과 재료가 설명된다.

[0018] 본원에서 이용된 바와 같이, 다음의 각 용어는 본 섹션에서 그것과 연관된 의미를 갖는다.

[0019] 관사 ("a" 및 "an")는 상기 관사의 문법적 대상 중에서 하나 또는 하나 이상 (즉, 최소한 하나)을 지칭하기 위해 본원에서 이용된다. 실례로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.

[0020] 본원에서 이용된 바와 같이, 계측가능한 값, 예를 들면, 양, 시간 지속 기간 등을 지칭할 때 "약"은 특정된 값으로부터 ±20%, ±10%, ±5%, ±1%, 또는 ±0.1%의 변이를 포괄하는 것으로 의미되는데, 그 이유는 이런 변형이 개시된 방법을 수행하는데 적절하기 때문이다.

[0021] 질환 또는 장애는 질환 또는 장애의 증상의 심각도, 이런 증상이 환자에 의해 경험되는 빈도, 또는 둘 모두가 감소되면 "경감"된다.

[0022] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물"은 혈액 유래된, 혈액 혼주된 또는 다른 동물 유래된 산물을 내포하지 않는 (가령, 알부민을 내포하지 않는) 보툴리눔 독소 조성물을 지칭한다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 인간 혈청 알부민 또는 재조합 인간 알부민이 없다.

[0023] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물"은 혈액 유래된, 혈액 혼주된 또는 다른 동물 유래된 산물을 내포하는 (가령, 알부민을 내포하는) 보툴리눔 독소 조성물을 지칭한다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물은 인간 혈청 알부민 또는 재조합 인간 알부민을 내포한다.

[0024] "보툴리눔 독소"는 선천적, 재조합, 또는 변형된 순수한 독소 또는 복합체로서 보툴리눔 신경독을 의미하고, 그리고 보툴리눔 독소 유형 A, 유형 B, 유형 C_1, 유형 D, 유형 E, 유형 F 및 유형 G를 포함한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 이러한 용어는 비-신경독, 예를 들면, 세포독성 보툴리눔 독소 C_2 및 C_3을 배제한다.

[0025] 용어 "환자", "피험자", "개체" 등은 본원에서 교체가능하게 이용되고, 그리고 시험관내 또는 원지인 지에 상관없이, 본원에서 설명된 방법에 순응하는 임의의 동물, 또는 이의 세포를 지칭한다. 일정한 무제한적 구체예에서, 환자, 피험자 또는 개체는 인간이다.

[0026] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "조성물" 또는 "제약학적 조성물"은 본 발명의 최소한 하나의 화합물 및 다른 화학적 성분, 예를 들면, 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁제, 농화제, 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 제약학적 조성물은 화합물의 생물체로의 투여를 용이하게 한다.

[0027] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "효과량", "제약학적 효과량" 및 "치료 효과량"은 원하는 생물학적 결과를 제공하는 작용제의 비독성이지만 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 임의의 개별 사례에서 적절한 치료량은 일과적인 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0028] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "효력"은 검정 내에서 달성된 최대 효과 ($E_{최대}$)를 지칭한다.

[0029] "국부 투여"는 비-전신 루트에 의해 환자에서 근육 또는 피하 위치에 또는 상기 위치의 인근에 제약학적 작용제의 투여를 의미한다. 따라서, 국부 투여는 전신 투여 루트, 예를 들면, 정맥내 또는 경구 투여를 배제한다.

[0030] "오래 지속되는" 또는 "더욱 오래 지속되는" 또는 "더욱 큰 지속 기간"은 동일한 또는 필적하는 양에서 투약되고 동일한 또는 필적하는 위치(들)에 동일한 방식으로 (가령, 주사에 의해) 투여된 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물과 비교할 때, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 효력의 더욱 긴 지속 기간을 지칭한다.

[0031] "말초 투여"는 국부 투여와는 대조적으로, 증후성 위치로부터 멀리 떨어진 위치에 투여를 의미한다.

[0032] "제약학적으로 허용되는"은 약리학적/독물학적 관점으로부터 환자에게, 그리고 조성, 조제, 안정성, 환자 용인 및 생체이용률에 관한 물리적/화학적 관점으로부터 제조 제약학적 화학자에게 허용되는 성질 및/또는 물질을 지칭한다. "제약학적으로 허용되는 담체"는 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유용성을 간섭하지 않고, 그리고 이것이 투여되는 숙주에 독성이 아닌 매체를 지칭한다.

[0033] "치료적" 처치는 징후 또는 증상을 축소하거나 또는 제거하는 목적으로, 병리의 징후 또는 증상을 전시하는 개체에 투여되는 치료이다.

[0034] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 본원에서 예기된 질환, 본원에서 예기된 질환의 증상 또는 본원에서 예기된 질환이 발달할 잠재력을 구제하거나, 치유하거나, 경감하거나, 완화하거나, 변경하거나, 치료하거나, 개선하거나, 향상시키거나 또는 영향을 주는 목적으로, 환자에 치료적 작용제, 다시 말하면, 본 발명의 화합물 (단독으로 또는 다른 제약학적 작용제와 합동으로)의 적용 또는 투여, 또는 본원에서 예기된 질환, 본원에서 예기된 질환의 증상 또는 본원에서 예기된 질환이 발달할 잠재력을 갖는 환자로부터 단리된 조직 또는 세포주에 치료적 작용제의 적용 또는 투여 (가령, 진단 또는 탈체 적용을 위해)로서 규정된다. 이런 치료는 약리유전체학의 분야로부터 획득된 지식에 근거하여, 특이적으로 맞춤되거나 또는 변형될 수 있다.

[0035] 범위: 명세서 전반에서, 본 발명의 다양한 양상은 범위 형식에서 제시될 수 있다. 범위 형식에서 설명은 단지 편의 및 간결성을 위한 것으로 이해되어야 하고, 그리고 발명의 범위에 대한 변경할 수 없는 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 따라서, 범위의 설명은 모든 가능한 부분범위뿐만 아니라 상기 범위 이내에 개별 수치 값을 구체적으로 개시하는 것으로 고려되어야 하다. 가령, 범위, 예를 들면, 1 내지 6의 설명은 부분범위, 예를 들면, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6, 기타 등등뿐만 아니라 상기 범위 이내에 개별 숫자, 예를 들면, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 그리고 6을 구체적으로 개시하는 것으로 고려되어야 하다. 이것은 범위의 폭에 상관없이 적용된다.

[0036] 설명

[0037] 본 발명은 환자가 보툴리눔 독소 조성물의 투여 후 16 주에 평가되었을 때, 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물을 제공받는 다른 모든 면에서 동일한 환자와 비교하여, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물이 수용자 환자에서 향상된 결과를 전시하였다는 발견에 근거된다. 다시 말하면, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물과 비교하여, 더욱 긴 지속되는 유용성을 전시한다.

[0038] 액체 동물-단백질-없는 제제

[0039] 본 발명에서 유용한 조성물은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 포함한다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 액체 제제이다.

[0040] 일정한 구체예에서, 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물은 보툴리눔 독소, 폴리소르베이트 20 그리고 메티오닌을 포함한다.

[0041] 일정한 구체예에서, 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물은 보툴리눔 독소, 폴리소르베이트 20, 메티오닌 및 이소류신을 포함한다.

[0042] 일정한 구체예에서, 액체 제약학적 조성물은 보툴리눔 독소, 폴리소르베이트 20 및 메티오닌 및 임의선택적으로 이소류신을 포함한다.

[0043] 동물-유래된 단백질, 예를 들면, 알부민 또는 젤라틴 대신에, 보툴리눔 독소에 대한 안정제로서 폴리소르베이트 20, 메티오닌 및 임의선택적으로 이소류신의 이용으로, 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물은 수용자를 혈청-유래된 병원체 또는 미생물로 감염시키는 잠재적 위험을 배제하고, 그리고 따라서, 신체 내로 섭취에 안전하다. 이에 더하여, 안정제 폴리소르베이트 20, 메티오닌 및 임의선택적으로 이소류신의 이용은 약 25℃ 내지 약 37℃에서 보툴리눔 독소 조성물에 더욱 높은 안정성을 허용한다. 따라서, 25℃ 내지 약 37℃에서 보툴리눔 독소 조성물의 보관 안정성의 면에서, 액체 제약학적 조성물은 위급 상황, 예를 들면, 낮은 온도를 유지하지 못하는 환경 하에 보툴리눔 독소 조성물을 보관하는데 매우 유용하고, 따라서 세정제 또는 아미노산을 이용하는

전통적인 액체 제약학적 조성물보다 뛰어나다.

[0044] 일정한 구체예에서, 메티오닌은 보툴리눔 독소의 100 단위당 약 0.5 내지 100 μmol의 양으로 존재하고, 그리고 바람직하게는, 농도에서 약 0.5 내지 100 mM 및 더욱 바람직하게는, 약 25 내지 약 75 mM의 범위에서 변한다. 다른 구체예에서, 메티오닌은 농도에서 약 0.5 mM 내지 약 100 mM의 범위에서 변한다.

[0045] 보툴리눔 독소의 100 단위당 0.5 μmol보다 적은 메티오닌 함량은 실온에서 장기간 보관 시에, 바람직한 수준까지 보툴리눔 독소의 안정화를 보증할 수 없다. 다른 한편, 메티오닌이 보툴리눔 독소의 100 단위당 100 μmol을 초과하는 양으로 이용될 때, 과잉 증분은 경제적 불리를 초래하는 것에 더하여, 추가 안정화 효과를 장담할 수 없다. 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물에서, 메티오닌은 적절하게는, 보툴리눔 독소가 100 단위/mL의 농도를 가질 때, 농도에서 0.5 내지 100 mM의 범위에서 변한다. 이의 적절한 농도는 폴리소르베이트 20의 농도 범위를 고려하여, 약 25mM 내지 약 75 mM로 조정된다. 메티오닌의 농도가 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물에서 25 mM 미만일 때, 실온에서 보툴리눔 독소에 대한 이의 장기간 안정화 효과는 적절한 농도 범위의 보툴리눔 독소에서 획득가능한 바람직한 수준에 도달하지 못한다. 다른 한편, 75 mM를 초과하는 메티오닌 농도는 임의의 추가적인 효과를 제공하지 않는다.

[0046] 일정한 구체예에서, 폴리소르베이트 20은 보툴리눔 독소의 100 단위당 0.01 내지 50 mg의 양으로 존재하고, 그리고 바람직하게는, 농도에서 0.01 내지 50 mg/mL 및 더욱 바람직하게는, 0.1 내지 2.5 mg/mL의 범위에서 변한다.

[0047] 폴리소르베이트는 일부 약제에서 및 식품 제조에서 이용되는 한 부류의 유화제이다. 이들은 종종, 화장품에서 정유를 물-기초된 (수중유) 산물에 용해시키는데 이용된다. 옥시에틸렌 기의 총수를 지칭하는 숫자에 의해 분류되는 많은 종류의 폴리소르베이트, 예를 들면, 폴리소르베이트 20, 40, 60 및 80이 있다. 일정한 구체예에서, 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물은 폴리소르베이트 20 (제품명 Tween 20으로서 상업적으로 가용)을 보툴리눔 독소에 대한 안정제로서 이용한다.

[0048] 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 액체 제약학적 조성물이 보툴리눔 독소의 100 단위당 0.01 mg보다 적은 양으로 폴리소르베이트 20을 내포하면, 실온에서 보툴리눔 독소에 대한 이의 장기간 안정화 효과는 바람직한 수준에 도달하지 못한다. 다른 한편, 50 mg/mL를 초과하는 폴리소르베이트 20 농도는 경제적 불리를 초래하는 것에 더하여, 임의의 추가적인 효과를 제공하지 못한다. 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 액체 제약학적 조성물에서 보툴리눔 독소의 100 단위/mL의 농도에서, 폴리소르베이트 20은 적절하게는, 메티오닌 농도가 고려될 때 약 0.01mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 양으로 및 바람직하게는, 약 0.1 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL의 양으로 존재한다. 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 액체 제약학적 조성물에서 폴리소르베이트 20의 농도가 0.1 mg/mL보다 적을 때, 실온에서 보툴리눔 독소에 대한 이의 장기간 안정화 효과는 표적 농도의 폴리소르베이트 20에 의해 획득가능한 원하는 수준에 도달하지 못한다. 다른 한편, 2.5 mg/mL를 초과하는 폴리소르베이트 20 농도는 임의의 추가적인 효과를 제공하지 못한다.

[0049] 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 액체 제약학적 조성물의 한 성분인 보툴리눔 독소는 혈청형 A, B, C, D, E, F 및 G 가운데서 선택되는 것일 수 있다. 용어 보툴리눔 독소는 혐기성 세균 클로스트리듐 보툴리눔 (Clostridium botulinum)에 의해 생산되는 독소의 패밀리를 아우르는 일반 용어이고, 그리고 현재까지, 7개의 면역학적으로 상이한 신경독 혈청형이 확인되었다. 이들은 명칭 A, B, C, D, E, F 및 G가 부여되었는데, 이들은 표적 동물에 대한 그들의 효과, 그리고 마비 정도와 지속 기간에서 서로 상이하다. 보툴리눔 독소의 모든 혈청형은 신경근 이음부에서 신경전달물질 아세틸콜린을 저해함으로써, 신경독으로서 행동하는 것으로 알려져 있다.

[0050] 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 액체 제약학적 조성물의 보툴리눔 독소는 비-복합 형태 또는 다른 단백질과의 복합 형태일 수 있다. 클로스트리듐 보툴리눔 (Clostridium botulinum)에 의해 합성된 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C, D, E, F 또는 G 단독은 그 자체로, 대략 150 kDa의 분자량을 갖는다. 클로스트리듐 보툴리눔 (Clostridium botulinum)에서 발현될 때, 보툴리눔 독소는 적혈구응집소 단백질 및 비-적혈구응집소 단백질과 다양한 복합체를 형성하는데, 이들 단백질은 이의 활성을 보조하고 보호한다. 자연발생 보툴리눔 유형 A 복합체는 대략 900 kDa, 500 kDa 또는 300 kDa의 분자량을 갖는다. 분자량은 보툴리눔 독소 유형 B 복합체 및 유형 C 복합체의 경우에 대략 500 kDa, 유형 D 복합체의 경우에 대략 300 kDa 또는 500 kDa, 그리고 유형 E 및 유형 F 복합체의 경우에 대략 300 kDa인 것으로 계측된다.

[0051] 일정한 구체예에서, 액체 제약학적 조성물에서 보툴리눔 독소의 농도는 바람직하게는, 일반적인 용도에 따라 50 내지 5,000 단위/mL의 범위에서 변한다.

[0052] 일정한 구체예에서, 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물은 약 5.5 내지 7.0의 pH를 갖는다. 일정한 구체예에서, 본 발명에서 이용된 액체 제약학적 조성물이 약 5.5 내지 약 7.0의 pH로 조정될 때, 보툴리눔 독소는 긴 시간 동안 실온 (특히 40℃)에서 안정되게 유지된다.

[0053] 액체 제약학적 조성물은 쉽게 제조될 수 있는데, 그 이유는 이것이 동결건조 과정 없이 세정제 및 아미노산(들)을 이용하기 때문이다.

[0054] 동결건조된 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 제제

[0055] 본 발명에서 유용한 조성물은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 포함한다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 보툴리눔 독소의 동결건조된 제조물이다. 가령, 본 발명에서 유용한 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물은 동물로부터 유래된 단백질 안정제를 내포하지 않는다.

[0056] 일정한 구체예에서, 본 발명은 1) 보툴리눔 독소; 2) 폴리소르베이트; 3) 메티오닌; 및 4) 당, 당 알코올, 이온성 화합물, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 성분을 포함하는 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물을 제공한다.

[0057] 일정한 구체예에서, 보툴리눔 독소 조성물이 동결건조된 제조물로서 형성될 때, 상기 성분(들)은 실온보다 큰 온도에서 안정화를 조장하면서 보툴리눔 독소 조성물의 활성을 유지하는데 일정한 역할을 한다. 동결건조의 시점에서, 1) 보툴리눔 독소; 2) 폴리소르베이트; 및 3) 메티오닌을 내포하는 제조물은 감소된 안정성을 전시하고, 그리고 액체 제조물로서 조제될 때, 이들은 실온보다 큰 온도에서 감소된 안정성을 경험한다; 하지만, 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물은 실온보다 큰 온도에서 보툴리눔 독소 조성물의 활성을 유지할 뿐만 아니라, 긴 기간에 걸쳐 보관 안정성에 관하여 탁월하다.

[0058] 보툴리눔 독소는 클로스트리듐 보툴리눔 (Clostridium botulinum)으로부터 유래될 수 있다. 보툴리눔 독소는 공지된 방법에 의해 이들 균주로부터 분리되고 정밀화될 수 있고, 그렇지 않으면 상업적으로 가용한 산물이 이용될 수 있다.

[0059] 보툴리눔 독소는 보툴리눔 혈청형 A, B, C, D, E F 및 G로 구성된 군에서 무작위로 선택될 수 있다.

[0060] 동결건조된 제조물 내에 존재하는 보툴리눔 독소는 복합체 내에 단백질을 내포하는 형태 및 내포하지 않는 형태일 수 있다. 보툴리눔 독소의 활성은 단백질이 복합체 내에 있는 지의 여부에 영향을 받지 않는다. 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물에서, 보툴리눔 독소의 안정제 중에서 한 가지인 폴리소르베이트는 비이온성 계면활성제이고, 그리고 제약학 또는 식품 산업에서 유화제로서 일차적으로 이용된다. 폴리소르베이트 유형으로서, 옥시에틸렌 기의 총수에 근거하여 폴리소르베이트 20, 40, 60, 80 또는 100이 있다. 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물의 경우에, 이들 가운데서 한 가지를 이용하는 것이 허용된다. 폴리소르베이트는 보툴리눔 독소의 100 단위당 약 0.01 내지 약 2 mg의 양으로 존재할 수 있다. 만약 폴리소르베이트가 이러한 범위 내에 존재하면, 보툴리눔 독소의 활성이 심지어 실온보다 큰 온도에서 유지될 수 있고, 그리고 장기간 보관 안정성이 유지될 수 있다.

[0061] 일정한 구체예에서, 안정제 중에서 한 가지인 메티오닌이 또한, 보툴리눔 독소에 대한 안정제로서 동물 단백질, 예를 들면, 알부민 또는 젤라틴에 대한 대체재로서 이용될 수 있다. 메티오닌은 보툴리눔 독소의 100 단위당 약 0.01 내지 10 mg의 양에서 존재할 수 있다. 만약 메티오닌이 이러한 범위 내에 포함되면, 보툴리눔 독소 조성물의 활성이 심지어 실온보다 큰 온도에서 유지될 수 있고, 그리고 장기간 보관 안정성이 유지될 수 있다.

[0062] 현존하는 액체 제조물과 상이하게, 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물은 메티오닌 및 폴리소르베이트 이외에 추가 성분으로서, 당, 당 알코올 또는 이온성 화합물 가운데서 최소한 한 가지를 더욱 포함한다. 당은 거대분자의 변성을 보호하는 것으로 알려져 있다. 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 동결건조된 제조물에서 이용될 수 있는 당으로서, 트레할로스, 수크로오스, 말토오스, 프룩토오스, 라피노오스, 락토오스 또는 글루코오스가 이용될 수 있다; 하지만, 이의 이용은 이들 유형에 한정되지 않는다. 당은 보툴리눔 독소의 100 단위당 약 0.1 내지 50 mg의 양일 수 있다. 만약 당이 이러한 범위 내에 존재하면, 보툴리눔 독소 조성물의 활성은 심지어 실온보다 큰 온도에서 유지될 수 있고, 그리고 장기간 보관 안정성이 유지될 수 있다.

[0063] 당 알코올은 동결건조 조건 하에 거대분자를 안정시키고, 그리고 변성을 유용하게 예방하는 것으로 알려져 있다. 본 발명의 일정한 구체예에서 이용된 동결건조된 제조물에서 이용될 수 있는 당 알코올로서, 시클로덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 자일리톨 또는 이노시톨 등이 이용될 수 있다. 당 알코올은 보툴리눔 독소

의 100 단위당 약 0.1 내지 50 mg의 양일 수 있다. 만약 당 알코올이 이러한 범위 내에 존재하면, 보툴리눔 독소 조성물의 활성은 심지어 실온보다 큰 온도에서 유지될 수 있고, 그리고 장기간 보관 안정성이 유지될 수 있다.

[0064] 일정한 구체예에서, "이온성 화합물"은 염, 완충액 등을 지칭한다. 이온성 화합물은 특이적 또는 비특이적 결합을 통해 거대분자와 함께 작동한다. 염은 열 안정성을 증가시키고, 용해도를 증가시키고, 그리고 응집의 정도를 감소시킬 수 있다. 하지만, 단백질 변성에 대한 관찰된 성향으로 인해 높은 농도의 염을 이용하는 경우에 주의가 요망된다. 이온성 화합물로서, 염화나트륨, 인산나트륨, 인산암모늄, 황산마그네슘, 아세트산나트륨, 젖산나트륨, 숙신산나트륨, 프로피온산나트륨 또는 인산칼륨이 이용될 수 있다; 하지만, 이의 이용은 이들 유형에 한정되지 않는다. 이온성 화합물은 보툴리눔 독소의 100 단위당 약 0.1 내지 10 mg의 양에서 존재할 수 있다. 만약 이온성 화합물이 이러한 범위 내에 존재하면, 보툴리눔 독소 조성물의 활성은 심지어 실온보다 큰 온도에서 유지될 수 있고, 그리고 장기간 보관 안정성이 유지될 수 있다.

[0065] 일정한 구체예에서, 본 발명에서 이용된 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물은 특정한 배지에서 배양되었던 클로스트리듐 보툴리눔 (Clostridium botulinum)의 배양액으로부터 제조되지만, 이것은 제한되지 않는다. 보툴리눔 독소 복합체는 일련의 산 침전을 통해, 활성 고분자량 독소 단백질 및 관련된 적혈구응집소 단백질로 구성된 결정성 복합체로서 정제된다. 결정성 복합체는 염 및 안정제를 내포하는 용액에서 용해되고, 그리고 보툴리눔 독소 조성물의 동결건조된 제조물은 동결건조 과정을 겪음으로써 생산된다.

[0066] 방법

[0067] 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 질환, 장애 또는 이상을 치료하기 위한 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 용도에 관계하고, 여기서 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 환자에서 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물과 비교하여 더욱 긴 지속 효과를 전시한다. 가령, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물을 제공받는 환자의 결과와 비교하여, 환자에서 치료 결과에 대한 더욱 큰 향상을 전시하는 것으로 관찰되었다.

[0068] 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물 (가령, 액체 제제 또는 동결건조된 형태)의 효력은 환자에서 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물과 비교하여 더욱 길게 존속한다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물 (가령, 액체 제제 또는 동결건조된 형태)의 투여는 동일한 또는 필적하는 용량에서 및 동일한 또는 필적하는 부위에서 투여된 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소를 이용할 때 간격 시간과 비교하여, 보툴리눔 독소 조성물의 투여 사이에 더욱 큰 간격 시간을 허용한다.

[0069] 일정한 구체예에서, 본 발명은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용하는 것을 포함하는 치료 섭생을 제공하고, 여기서 보툴리눔 독소 조성물은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물에서 이용된 용량과 비교하여 더욱 낮은 용량에서 치료가 필요한 환자에 투여된다.

[0070] 일정한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 치료 효과량을 국부 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 질환의 최소한 하나의 증상이 따라서, 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물의 기간보다 긴 기간 동안 효과적으로 경감된다.

[0071] 일정한 구체예에서, 본 발명은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용하는 것을 포함하는 치료 섭생을 제공하고, 여기서 보툴리눔 독소 조성물은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물에서 이용된 시간 간격과 비교하여 투여 사이에 더욱 큰 시간 간격에서 치료가 필요한 환자에 투여된다.

[0072] 일정한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 치료 효과량을 국부 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 조성물은 동물-단백질-없는 조성물의 것과 동일한 또는 필적하는 양에서 투약되고 동일한 위치에 동일한 방식으로 (가령, 주사에 의해) 투여된 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물에 대한 시간 간격보다 큰, 질환의 최소한 하나의 증상의 경감을 유지하는데 효과적인 첫 번째 치료 및 두 번째 치료 사이에 시간 간격에서 투여된다.

[0073] 일정한 구체예에서, 인간 환자에서 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용한 질환의 첫 번째 치료 및 두 번째 치료 사이에 시간은 최소한 1 개월, 최소한 2 개월, 최소한 12 주, 최소한 13 주, 최소한 14 주, 최소한 15 주, 최소한 16 주, 최소한 17 주, 최소한 18 주, 최소한 19 주, 최소한 20 주, 최소한 21 주, 최소한 22 주, 최소한 23 주, 최소한 24 주, 최소한 25 주, 최소한 26 주, 최소한 27 주, 최소한 28 주, 최소한 29 주, 최소한 30 주, 최소한 31 주, 최소한 32 주, 최소한 33 주, 최소한 34 주, 최소한 35 주, 최소한 36 주, 최소한

37 주, 최소한 38 주, 최소한 39 주, 최소한 40 주, 최소한 41 주, 최소한 42 주, 최소한 43 주, 최소한 44 주, 최소한 45 주, 최소한 46 주, 최소한 47 주, 최소한 48 주, 최소한 49 주, 최소한 50 주, 최소한 51 주, 최소한 52 주 또는 그 이상이다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용한 첫 번째 치료 및 두 번째 치료 사이에 시간은 환자에서 질환의 최소한 하나의 증상의 효과적인 경감을 위해 3 개월보다 크다. 일정한 구체예에서, 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용한 첫 번째 치료 및 두 번째 치료 사이에 시간은 환자에서 질환의 최소한 하나의 증상의 효과적인 경감을 위해 16 주보다 크다.

[0074] 일정한 구체예에서, 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 미용 목적으로, 예를 들면, 개체의 주름살을 비롯한 피부 윤곽 결함을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0075] 일정한 구체예에서, 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 미간 주름을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0076] 일정한 구체예에서, 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 외안각 주름을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0077] 일정한 구체예에서, 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 비-미용 목적으로 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 신경학적 장애와 연관된 배뇨근 과다활동, 만성 편두통, 상지 경련성, 경부 디스토니아, 일차성 겨드랑 다한증, 안검경련 및 사시, 특발성 과민성 방광, 기타 등등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 질환 및 장애를 치료하는데 이용될 수 있다.

[0078] 일정한 구체예에서, 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물은 비-미용 목적으로 이용될 수 있다. 비-미용 목적의 무제한적 실례는 항콜린작용성 약제에 부적당한 반응을 갖거나 또는 상기 약제에 대해 불내성인 성체에서 신경학적 장애 [가령, 척수 손상 (SCI), 다발성 경화증 (MS)]와 연관된 배뇨근 과다활동으로 인한 요실금의 치료, 만성 편두통 (가령, 매월 ≥15 일의 하루 4 시간 또는 그 이상 지속되는 두통)을 앓는 환자에서 두통의 예방, 성체 환자에서 상지 경련성의 치료, 성체 환자에서 경부 디스토니아의 치료, 비정상적인 머리 위치 및 목 통증의 심각도 감소, 성체 환자에서 국소 작용제에 의해 부적당하게 관리되는 심각한 겨드랑 다한증의 치료, 디스토니아와 연관된 안검경련의 치료, ≥12 세의 환자에서 사시의 치료를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0079] 하지만, 본 발명은 본원에서 개시된 질환, 장애, 또는 이상에만 한정되지 않아야 한다. 오히려, 본 발명은 보툴리눔 독소가 이용되었던 임의의 질환을 치료하기 위한 본 발명의 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 용도를 포괄한다. 가령, 보툴리눔 독소는 귀의 중이염 (U.S. 특허 번호 5,766,605), 내이 장애 (U.S. 특허 번호 6,265,379; 6,358,926), 긴장 두통, (U.S. 특허 번호 6,458,365), 편두통 통증 (U.S. 특허 번호 5,714,468), 수술후 통증 및 내장 통증 (U.S. 특허 번호 6,464,986), 모발 성장 및 모발 유지 (U.S. 특허 번호 6,299,893), 건선 및 피부염 (U.S. 특허 번호 5,670,484), 손상된 근육 (U.S. 특허 번호 6,423,319) 다양한 암 (U.S. 특허 번호 6,139,845), 평활근 장애 (U.S. 특허 번호 5,437,291), 그리고 신경원성 염증 (U.S. 특허 번호 6,063,768)을 치료하는데 제안되거나 또는 이용되었다. 이에 더하여, 보툴리눔 독소는 미용 적용뿐만 아니라 활동과잉 골격근에 의해 특징화되는 신경근 장애의 치료를 위한 임상적 세팅에서 이용되었다. 보툴리눔 독소는 현재, 다한증의 치료에서 이용되고, 그리고 또한, 무이완증, 만성 병변 신경병증, 항문 열창, 질경련, 중추신경계의 손상 또는 질환 (예로서, 외상, 뇌졸중, 다발성 경화증, 파킨슨병, 뇌성 마비 등 포함)과 연관된 경련성 장애, 사지, 얼굴, 턱, 또는 성대에 영향을 주는 병변 디스토니아, 악관절 장애 (TMJ), 당뇨병성 신경병증, 상처 치유 장애, 과도한 타액분비, 연축 발성장애를 비롯한 성대 기능장애 (VCD), 그리고 진전의 치료에서 이용될 수 있다. 보툴리눔 독소 유형 A는 안검경련, 사시, 편측안면 연축, 경부 디스토니아, 편두통, 과민성 방광 및 신경학적 장애와 연관된 배뇨근 과다활동의 치료용으로 미국 식품의약국에 의해 승인되었다.

[0080] 일정한 구체예에서, 본 발명의 방법은 무이완증, 항문 열창, 아니스무스, 안검경련, 뇌성 마비, 경부 디스토니아, 경추성 두통, 편측안면 연축, 발한이상 습진, 연하곤란, 발성 장애, 식도 운동성 장애, 식도 근환, 내사시 (영아), 안검형성, 안면 근파동, 보행 장애 (특발성 발가락-보행), 전신 디스토니아, 편측안면 연축, 기능항진성 얼굴 윤곽 (미간, 이마, 눈가의 잔주름, 입의 하강 각도), 다한증, 실금 (척수 손상), 편두통, 간대성근경련, 근막 통증 증후군, 폐쇄성 소변 증상, 분리 췌장 췌장염, 파킨슨병, 치골직장근 증후군, 외과적 흉터 긴장의 감소, 타액 분비과다, 타액선류, 여섯 번째 신경 마비, 경련성, 언어 능력/목소리 장애, 사시, 수술 보조 (안과), 지연성 이상운동증, 악관절 장애, 긴장 두통, 흉곽 출구 증후군, 염전 디스토니아, 사경, 투렛 증후군, 진전, 휘플래시-연관된 목 통증, 통증, 가려움, 염증, 알레르기, 암 및 양성 종양, 열병, 비만, 감염성 질환, 바이러스 및 세균, 고혈압, 심장 부정맥, 혈관경축, 죽상경화증, 내피 과형성, 정맥 혈전증, 정맥류, 아

프타성 구내염, 과다침분비, 악관절 증후군, 발한, 체취, 여드름, 주사비, 과다색소침착, 비후 흉터, 켈로이드, 굳은살과 티눈, 피부 주름잡힘, 과도한 피지 생산, 건선, 피부염, 알레르기성 비염, 코 정체, 후비루, 재채기, 귀지, 장액성 및 화농성 중이염, 편도 및 아데노이드 비대, 이명, 현기증, 어지러움, 쉰소리, 기침, 수면 무호흡, 코골음, 녹내장, 결막염, 포도막염, 사시, 그레이브스병, 천식, 기관지염, 기종, 점액 생산, 흉막염, 응고 장애, 골수증식성 장애, 호산구, 호중구, 대식세포 및 림프구를 수반하는 장애, 면역 관용 및 이식, 자가면역 장애, 연하곤란, 산 환류, 열공 탈장, 위염 및 위산과다증, 설사 및 변비, 치질, 요실금, 전립선 비대, 발기 장애, 지속발기증 및 페이로니병, 부고환염, 피임, 월경통, 조산 예방, 자궁내막증 및 유섬유종, 관절염, 골관절염, 류마티즘, 점액낭염, 건염, 건초염, 섬유근통, 발작 장애, 뇌성 마비, 경련성, 두통, 우울증 및 신경통의 치료, 증상 감소, 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0081] 일정한 구체예에서, 본 발명의 치료 섭생은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 국부 투여를 포함한다. 일정한 구체예에서, 치료 섭생은 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 비경구 투여를 포함한다. 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 조성물은 주사에 의해, 국소 또는 제어된 방출 이식물의 이식에 의해 투여된다. 주사에 의한 투여의 실례는 근육내 주사, 비-근육내 주사, 관절내 주사, 관절외 주사, 관절주위 주사, 또는 피하 주사를 포함한다.

[0082] 일정한 구체예에서, 본 발명의 치료 섭생은 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물을 이용하는 것과 비교할 때, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물을 이용하여 것과 연관된 더욱 긴 지속 효과 및 향상된 결과로 인해 유익하다. 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 일정한 구체예에서, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물의 오래 지속되는 효과는 동물-단백질-내포 보툴리눔 독소 조성물을 이용할 때 간격 시간과 비교하여, 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물로 치료 사이에 더욱 긴 간격 시간을 허용하는 것으로 생각된다.

[0083] 게다가, 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 일정한 구체예에서, 본 발명에서 이용된 조성물의 독특한 제제는 환자에서 조성물의 더욱 긴 지속 효과를 허용하는 것으로 생각된다.

[0084] 일정한 구체예에서, 치료 사이에 간격 시간을 증가시킴으로써, 치료 섭생은 치료의 빈도에서 감소를 허용한다. 이런 이유로, 본 발명은 증강된 환자 편의에 대한 잠재력을 제공한다. 치료 사이에 증가된 간격 시간 및 치료의 더욱 낮은 빈도는 또한, 감소된 부작용을 제공하는 잠재력을 갖는다.

[0085] 일정한 구체예에서, 본 발명의 치료 섭생은 본원에서 설명된 바와 같은 액체 동물-단백질-없는 보툴리눔 독소 조성물 또는 동결건조된 동물-단백질-없는 보툴리눔 조성물을 이용하여 것과 연관된 오래 지속되는 효과 및 향상된 결과로 인해 유익하다.

[0086] 일정한 구체예에서, 본 발명의 치료 방법에서, 치료적으로 효과적인 수준 보툴리눔 독소는 최소한 16 주, 최소한 18 주, 최소한 20 주, 최소한 22 주, 최소한 24 주, 최소한 26 주, 최소한 28 주, 최소한 30 주, 최소한 32 주, 최소한 34 주, 최소한 36 주, 최소한 38 주, 최소한 40 주, 최소한 42 주, 최소한 44 주, 최소한 46 주, 최소한 48 주, 최소한 50 주, 또는 그 이상의 연장된 기간 동안 수용자 환자 내에 존재한다.

[0087] 값 및 범위가 본원에서 제공되는 어디든지, 모든 값 및 이들 값에 의해 포괄되는 범위는 본 발명의 범위 내에 포괄되는 것으로 의미되는 것으로 이해된다. 게다가, 이들 범위에 들어가는 모든 값뿐만 아니라 값의 범위의 위쪽 또는 아래쪽 한계 역시 본 출원에 의해 예기된다.

[0088] 다음 실시예는 본 발명의 양상을 더욱 예증한다. 하지만, 이들은 본원에서 진술된 바와 같은 본 발명의 교시 또는 개시를 결코 제한하지 않는다.

[0089] 실험적 실시예

[0090] 본 발명은 다음의 실험적 실시예를 참조하여 더욱 상세하게 설명된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되고, 그리고 달리 명시되지 않으면, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 다음 실시예에 한정되는 것으로 결코 해석되지 않고, 오히려 본원에서 제공된 교시의 결과로서 분명해지는 임의의 모든 변이를 포괄하는 것으로 해석되어야 하다.

[0091] 추가 설명 없이, 당업자는 선행하는 설명 및 다음의 예시적인 실시예를 이용하여, 본 발명의 화합물을 만들고 활용하고, 그리고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 생각된다. 다음의 작업 실시예는 이런 이유로, 본 발명의 바람직한 구체예를 구체적으로 지적하고, 그리고 본 발명의 나머지를 어떤 방식으로도 한정하는 것으로 해석되지 않는다.

[0092] 실시예 1: 중등도 내지 중증도 미간 곡선 주름의 관리를 위한 액체 유형 보툴리눔 독소 유형 A의 효력 및 안전

성: 병렬, 무작위화된, 이중-맹검, 멀티센터, 활성 약물 통제된, III 단계 임상 시험

[0093] 보툴리눔 독소 A (BoNT/A)는 원치 않는 미간 주름 및 다른 기능항진성 얼굴 윤곽을 교정하기 위해 다양한 방식으로 폭넓게 이용되었다. 하지만, 현재 이용되는 BoNT/A 중에서 대부분은 식염수로 희석을 필요로 하는데, 이것은 사용자에게 매우 불편하고, 그리고 통상적으로, 매번 정확한 농도를 만들기가 쉽지 않다. 본원에서 제공된 결과는 중등도 내지 중증도 미간 주름에 대한 새로 개발된 액체 유형 BoNT/A (MT10109L) 및 오나보툴리눔톡신A (BOTOX®; ona-BoNT/A)의 효력 및 안전성을 비교하기 위해 수행된 실험에 근거된다.

[0094] 이들 실험에서 이용된 재료와 방법이 아래에 설명된다.

[0095] 재료와 방법

[0096] 본 연구는 한국에서 3곳의 센터 (가톨릭대학교 성바오로병원; 인하대 병원; 강동 경희대 병원)에서 수행되었던, 미간 곡선 주름 교정에 대한 MT10109L의 효력 및 안전성의 평가를 위한 전향적, 무작위화된, 이중-맹검, 병렬, 활성 약물 통제된, III 단계 임상 시험이었다. 본 연구 및 모든 적절한 개정은 헬싱키 선언 (남아프리카 공화국, 1996 개정) 및 의약품 임상시험 관리기준 지침에서 공개된 지침에 따라서, 각 참가 센터의 기관 윤리 위원회에 의해 재검토되고 승인되었다. 모든 참가자는 연구에 참가하겠다는 서면 동의를 제공하였다.

[0097] 참가자

[0098] 미간 주름이 있는 20-65세의 남성 및 여성 지원자는 조사관에 의해 선별검사되었다. 안면 주름 척도 (FWS)에 따라, 중등도 내지 중증도 (심각도 점수 2 내지 3) 미간 곡선 주름을 갖는 개체가 본 연구에서 등록되었다 (표 1). 배제 기준은 보툴리눔 독소를 이용할 때 환자를 위험에 처하게 할 수 있는 임의의 의학적 상태 (가령, 중증 근무력증, 람베르트 이튼 증후군, 근위축성 측삭 경화증), 신경근 이음부에 영향을 줄 수 있는 약제 (가령, 근이완제, 스펙티노마이신 HCl, 아미노글리코시드, 폴리펩티드 항생제, 항콜린작용제, 벤조디아제핀)의 이전 이용 또는 조사 약물 또는 그들의 성분에 대한 임의의 알레르기 또는 과민성을 포함하였다. 다른 배제 기준은 3 개월 이내에 보툴리눔 독소로 이전 치료, 6 개월 이내에 미간 및 이마 주름에 영향을 줄 수 있었던 다른 시술, 미간 치료 (이마 포함), 예를 들면, 안면 거상 및/또는 영구적인 이식의 임의의 전력, 또는 치료 결과에 영향을 줄 수 있는 반흔을 포함하였다. 미간 주름이 수동 신장으로도 만족스럽게 향상될 수 없었던 환자 역시 배제되었다. 환자는 그들이 잠재적 주사 부위에서 피부과 장애 또는 감염, 또는 안면 신경 마비 또는 하수증의 병력을 가지면 자격이 없었다. 임신 또는 수유 여성은 배제되었다.

표 1

[0099] MT10109L 및 Ona-BoNT/A의 유효성을 사정하는데 이용된 등급

척도	등급	설명
안면 주름 척도	3	중증도: 주름이 분명하게 형성된 것으로 보인다. 가장 깊은 주름의 바닥
최대 찌푸림	2	중등도: 주름이 분명하게 형성된 것으로 보인다. 가장 깊은 주름의 바닥
	1	경미: 주름이 관찰됨
	0	없음: 관찰되는 주름 없음
안면 주름 척도	3	중증도: 분명한 주름
최대 찌푸림, 안정	2	중등도: 눈에 띄는 주름
	1	경미: 약간 눈에 띄는 주름
	0	없음: 눈에 띄는 주름 없음

[0100] 연구 설계

[0101] 모든 적격인 개체는 1:1 비율에서 2가지 군으로 무작위화되었고 16 주 지속 기간 연구 설계 (도면 1.)를 추종하였다. 방문 2 (0 주, 기준선)에서, 각 개체는 이중 맹검 방식으로, 액체 BoNT/A (MT10109L; Medytox Inc., 청원군, 한국) 또는 오나보툴리눔톡신A (BOTOX®; ona-BoNT/A)의 20U (4U/0.1ml)의 전체 용량으로 5 포인트 근육내 주사를 제공받았다. 0.5 mL 전체 주사 용적은 5개의 주사로 나누어졌다: 비근근에서 0.1 mL (4 U), 각 내측 추미근에서 0.1mL (4 U), 그리고 각 추미근의 중앙에서 0.1mL (4 U) (도면 2). 이러한 임상적 연구를 위해, MT10109L (0.625 ml/바이알 (4U/0.1ml)) 및 50U ona-BoNT/A가 이용되었다. MT10109L은 이의 액체 성격으로 인해 추가 희석을 필요로 하지 않았지만, ona-BoNT/A는 이것을 0.1ml당 4 U로 만들기 위해 0.9% NaCl 1.25ml의

1.25 ml에서 용해되었다.

[0102]

[0103] 효력 척도

[0104] 16 주의 관찰 기간 동안, 개체는 4, 10, 16 주에서 사정되었다. 각 방문에서, 조사관 및 환자 둘 모두 효력 및 안전성을 사정하였다. 이에 더하여, 치료된 안면 구역의 표준화된 디지털 사진이 재현성을 담보하기 위한 동일한 설비 (EOS 600d, Canon Inc., Tokyo, Japan)를 이용하여 동일한 세팅에서 촬영되었다 (도면 1). 의사는 실시간 사정에 의해 FWS를 이용하여 최대 찌푸림에서 및 안정 중에 미간 주름 심각도를 사정하였다. 각 센터에서 모든 조사관은 표준화된 사진 등급 매기기 시스템이 제공되었다. 3명의 맹검 평가자가 FWS에 따라 최대 찌푸림에서 및 안정 중에 사진을 사정하였다 (표 1).

[0105] 일차 효력 종결점은 조사관의 실시간 사정 (대면 관찰)에 근거하여, 4 주차에 최대 찌푸림에서 반응자의 백분율이었다. 이차 효력 종결점은 다음을 포함하였다: 1) 16 주차에 최대 찌푸림에서 반응자의 백분율; 2) 4 및 16 주차에 조사관의 실시간 사정에 근거하여 안정 중에 미간 주름의 반응자의 백분율; 및 3) 4 주차에 사진 사정에 근거하여 최대 찌푸림에서 및 안정 중에 반응자의 백분율. ona-BoNT/A에 대한 이전 연구에 따라서, 반응자는 2 또는 3의 치료전 FWS 점수와 함께 0 또는 1의 치료후 FWS 점수를 갖는 개체로서 규정되었다. 이것은 중등도 주름살을 갖는 개체의 경우에 최소한 1 포인트 및 중증도 주름살을 갖는 개체의 경우에 최소한 2 포인트의 향상을 의미한다. 이에 더하여, 이차 효력 종결점으로서 4, 10 및 16 주차에 개체의 자체 사정에 의해 결정된 미간 주름 향상 비율 및 만족 비율 역시 포함되었다. 개체는 +4 (100% 향상)로부터 0 (변화 없음) 내지 -4 (100% 악화)까지 9 포인트 등급을 이용하여 주름 심각도의 변화를 사정하였고, 그리고 -3 (매우 불만스러운)으로부터 +3 (매우 만족스러운)까지 7 포인트 등급에서 그들의 치료 만족도를 평가하였다. +2 포인트보다 많은 점수 (중간 정도로 향상됨)는 향상으로서 고려되었다. 게다가, 6 포인트보다 많은 점수 (만족스러운)는 만족으로서 고려되었다.

[0106] 안전성 척도

[0107] 연구 동안, 신체 검사 및 활력 징후가 모든 방문 동안 점검되었다. 조사관- 및 개체-보고된 징후 및 증상, 그리고 실험실 검사 (전체 혈구 계산, 그리고 혈액 화학)는 선별검사 일자 및 16 주차에 수행되었다. 소변-hCG는 선별검사, 치료 일, 그리고 16 주차에 점검되었다. 부작용의 요약 및 분석은 동의서의 수령 후 발생한 모든 부작용에 관해 수행되었다. 부작용의 발생은 모든 부작용의 발생, 연구 약물에 관련된 부작용의 발생, 그리고 심각한 부작용의 발생을 비교함으로써 상세하게 기록되었다.

[0108] 통계학적 방법

[0109] 일차 종결점에 대한 데이터를 갖는 모든 개체는 전항목 분석 세트 (FAS) 내에 포함되었다. 프로토콜에 따른 (PP) 세트는 어떤 주요 프로토콜 위반도 저지르지 않은 FAS의 개체의 부분집합이었다. 일차 효력 종결점 파라미터의 경우에, 두 군 사이에 반응자 비율에서 차이에 대한 97.5% 일방적 신뢰 간격 (CI)의 하한선이 계산되었다. CI의 해석은 치료군 사이에 반응자 비율에서 예상된 차이가 -15%의 비-열등 마진보다 낮다는 귀무 가설에 근거되었다. 추정된 CI의 하계가 -15%의 한계를 초과하면, MT10109L이 ona-BoNT/A보다 열등하지 않다는 결론을 내릴 수 있었다. 이러한 확증적 분석은 PP 분석에 근거되었다. 이차 효력 종결점을 위해, 짝비교 t 검증, Peason 카이제곱 검증, 또는 피셔의 정확 검증이 수행되었다.

[0110] 피셔의 정확 검증은 부작용에서 군간 차이에 대해 시험하기 위해 수행되었다. 실험실 변수, 혈압, 그리고 심박수의 경우에, 윌콕슨 부호 순위 검증이 군내 분석을 위해 수행되었고, 그리고 윌콕슨 순위 합계 검증이 출구에서 데이터의 군간 분석에 이용되었다.

[0111] 이들 실험의 결과는 아래에 설명된다.

[0112] 기준선 인구학적 특징

[0113] 등록된 168명 개체 중에서, 159명 개체가 연구를 완결하였고, 이런 이유로 PP 세트를 구성하였다: MT10109L 군에서 78명 개체 및 ona-BoNT/A 군에서 81명 개체. 이들 등록된 개체의 연령은 20세 내지 65세이었고, 그리고 평균 연령은 각각, MT10109L 군에서 48.94 세 및 ona-BoNT/A 군에서 49.86 세이었다. 모든 개체는 한국인이었다. 이들 두 군의 인구학은 필적하였고, 그리고 두 군은 치료 전 안정 중에 또는 최대 찌푸림에서 그들의 치료전 주름 심각도에서 차이가 없었다. 모든 개체는 안정 중에 중등도 내지 중증도 미간 곡선 주름을 가졌고, 그리고 대다수의 개체는 최대 찌푸림에서 중증도 미간 곡선 주름을 가졌다 (MT10109L 군의 경우에 56.41%; ona-BoNT/A 군

의 경우에 50.62%) (표 2).

표 2

개체 인구학적 특징 (N=159, PP 세트)

		MT10109L N=78	Ona-BoNT/A N=81	*p*-값
		n (%)	n (%)	
연령	n	78	81	
	평균±SD	48.94±9.13	49.86±9.13	0.5226*
	20~29	3(3.85)	3(3.70)	0.8081†
	30~39	7(8.97)	9(11.11)	
	40~49	28(35.90)	22(27.16)	
	50~59	32(41.03)	39(48.15)	
	60~65	8(10.26)	8(9.88)	
성별	n	78	81	
	남성	19(24.36)	15(18.52)	0.3692†
	여성	59(75.64)	66(81.48)	
보툴리눔독소 주사 이력	n	78	81	
	있음	15(19.23)	12(14.81)	0.4585†
	없음	63(80.77)	69(85.19)	
보툴리눔독소 주사의 횟수	n	15	12	
	평균±SD	1.93±0.26	2.00±0.43	0.6547+
보툴리눔독소 주사의 투여 후 경과 시간 (개월)	n	15	12	
	평균±SD	22.18±13.28	20.31±16.44	0.6428+
선별검사에서,	n	78	81	
조사자의 실시간 사정	3 (중증도)	44(56.41)	41(50.62)	0.4641†
최대 찌푸림 (포인트)에서	2 (중등도)	34(43.59)	40(49.38)	

[0114]

[0115] *: 2 표본 t-검증

[0116] +: 윌콕슨 순위 합계 검증

[0117] †: 피어슨 카이제곱 검증

[0118] 조사관의 사정

[0119] 양쪽 군은 미간 주름의 유의미한 향상을 보여주었다. 주사 후 4 주에, PP 세트에 대한 실시간 사정에 의한 최대 찌푸림에서 반응자의 백분율은 MT10109L 군에서 87.18% 및 ona-BoNT/A 군에서 87.65%이었다. 이에 더하여, MT10109L 군 및 ona-BoNT/A 군에서 FAS의 반응자의 백분율은 각각, PP 세트의 것과 유사한 85.54% 및 85.71%이었다 (도면 3A). 이들 두 치료군 사이에 반응자의 백분율에서 차이에 대한 97.5 % CI (PP의 경우에 -10.79 % > -15%; FAS의 경우에 -10.47 % > -15%)는 MT10109L이 ona-BoNT/A보다 열등하지 않았다는 것을 증명한다.

[0120] 16 주차에 실시간 사정에 의한 최대 찌푸림에서 반응자의 백분율은 MT10109L 군보다 ona-BoNT/A 군에서 훨씬 낮았다. PP 세트에서 반응자의 백분율은 MT10109L 군에서 62.34% 및 ona-BoNT/A 군에서 40.51%이었다 (p 값 = 0.0064) (표 3). 그리고, FAS 세트에서 반응자의 백분율은 MT10109L 군에서 60.71% 및 ona-BoNT/A 군에서 41.67%이었다 (표 3, 도면 3B). PP 세트 및 FAS 세트 둘 모두 두 군에서 유의미한 차이 및 MT10109L의 우월성을 보여주었다.

[0121] 안정 중에 반응자의 백분율이 4 및 16 주차에 사정되었고, 그리고 4 주차에 PP 세트 및 FAS 세트 둘 모두에서 MT10109L 군 및 ona-BoNT/A 군 사이에 유의미한 차이 없음이 확인되었다. 16 주차에, PP 세트에서 안정 중에 반응자의 백분율은 MT10109L 군에서 50.00 % 및 ona-BoNT/A 군에서 31.58 %이었는데, 이것은 MT10109L 군에서 유의미한 향상을 보여주었다 (p 값 = 0.0482). 하지만, FAS 세트에서, 반응자의 백분율은 MT10109L 군 (50.00%) 및 ona-BoNT/A 군 (33.33%) 사이에 유의미한 차이를 보여주지 않았다 (p 값: 0.0641) (표 3).

표 3

최대 찌푸림에서 실시간 사정에 의한 반응자 비율

			MT10109L n (%)	Ona-BoNT/A n (%)	*p*-값
PP 세트			N=78	N=81	
4 주차	향상	n	78	81	
		반응자	68 (87.18)	71 (87.65)	0.9281†
		무반응자	10 (12.82)	10 (12.35)	
	안면 주름 척도	3	1 (1.28)	0 (0)	
		2	9 (11.54)	10 (12.35)	
		1	39 (50)	44 (54.32)	
		0	29 (37.18)	27 (33.33)	
16주차	향상	n	77	79	
		반응자	48 (62.34)	32 (40.51)	0.0064†
		무반응자	29 (37.66)	47 (59.49)	
	안면 주름 척도	3	8 (10.39)	8 (10.13)	
		2	21 (27.27)	39 (49.37)	
		1	36 (46.75)	25 (31.65)	
		0	12 (15.58)	7 (8.86)	
FAS 세트			N=84	N=84	
4 주차	향상	n	83	84	
		반응자	71 (85.54)	72 (85.71)	0.9747†
		무반응자	12 (14.46)	12 (14.29)	
	안면 주름 척도	3	1 (1.2)	1 (1.19)	
		2	11 (13.25)	11 (13.1)	
		1	41 (49.4)	45 (53.57)	
		0	30 (36.14)	27 (32.14)	
16주차	향상	n	84	84	
		반응자	51 (60.71)	35 (41.67)	0.0135†
		무반응자	33 (39.29)	49 (58.33)	
	안면 주름 척도	3	8 (9.52)	9 (10.71)	
		2	25 (29.76)	40 (47.62)	
		1	39 (46.43)	26 (30.95)	
		0	12 (14.29)	9 (10.71)	

[0122]

[0123] †: 피어슨 카이제곱 검증

[0124] 사진 사정에서, 4 주차에 3명의 독립된, 맹검 평가자에 의한 최대 찌푸림에서 반응자 비율 역시 PP 세트 및 FAS 세트에서 MT10109L 군 및 ona-BoNT/A 군 사이에 유의미한 차이를 보여주지 않았다. 결과는 표 4에서 도시된다.

표 4

사진 사정에 의한 반응자 비율 (4주차)

			MT10109L n (%)	Ona-BoNT/A n (%)	p-값
최대 찌푸림	PP세트	n	78	81	
		반응자	74 (94.87)	79 (97.53)	0.4369‡
		무반응자	4 (5.13)	2 (2.47)	
	FAS세트	n	83	84	
		반응자	79 (95.18)	82 -97.62	0.4431‡
		무반응자	4 (4.82)	2 -2.38	
안정	PP세트	n	44	47	
		반응자	25 (56.82)	25 (53.19)	0.7282†
		무반응자	19 (43.18)	22 (46.81)	
	FAS세트	n	48	49	
		반응자	26 (54.17)	25 (51.02)	0.7564†
		무반응자	22 (45.83)	24 (48.98)	

[0125]

[0126] 개체의 사정

[0127] 미간 주름의 향상 및 만족에 대한 개체의 사정은 양쪽 군에 대한 필적하는 결과를 산출하였다. +2 포인트보다 많이 채점한 개체 (중간 정도로 향상됨)의 비율로서 규정된 피크 향상 비율은 4, 10 및 16 주차에 사정되었다. PP 세트 및 FAS 세트 둘 모두에서, 4, 10 및 16 주차에 피크 향상 비율은 MT10109L 및 ona-BoNT/A 군 사이에 유의미한 차이를 보여주지 않았다. 주관적인-사정 향상 비율은 PP 세트의 MT10109L 및 ona-BoNT/A 군에서 각각, 4 주차에 89.74% 및 92.59%, 10 주차에 81.82% 및 91.14%, 16 주차에 70.13% 및 68.35%인 것으로 나타났다. "매우 만족스러운" 또는 "만족스러운"을 보여주는 환자로서 규정된 만족 비율이 4, 10, 16 주차에 사정되었는데, 이것 또한, PP 세트 및 FAS 세트에서 MT10109L 및 ona-BoNT/A 군 사이에 유의미한 차이를 보여주지 않았다. 만족 비율은 PP 세트의 MT10109L 및 ona-BoNT/A 군에서 각각, 4 주차에 78.21% 및 71.60%, 10 주차에 74.03% 및 68.35%, 16 주차에 58.44% 및 48.10%이었다. PP 세트의 결과는 도면 4에서 도시된다.

[0128] 안전성

[0129] MT10109L 군 (21.43%) 및 대조군 (16.67%)에서 필적하는 숫자의 치료 관련 부작용이 보고되었다 (표 5). MT10109L 군에서 약물 유해 반응이 없었다. 주사에 관련된 유일한 약물 유해 반응은 대조군에서 보고된 얼굴 부종의 1건 발생이었다. 양쪽 군에서 어떤 심각한 약물 유해 반응도 관찰되지 않았다. 어떤 개체도 부작용 때문에 퇴출되지 않았다.

표 5

[0130] 부작용 (안정성 세트)

부작용 (n, %)	MT10109L 군 (N=84)	Ona-BoNT/A (N=84)	p-값
부작용	19 (22.62)	15 (17.86)	0.4424
치료 관련 부작용	18 (21.43)	14 (16.67)	0.4319
약물 유해 반응			
안면 부종	0 (0.00)	1 (1.19)	1
심각한 부작용			
급성 심근 경색	0 (0.00)	1 (1.19)	1
복막염	0 (0.00)	1 (1.19)	1
회전근개 증후군	1 (1.19)	0 (0.00)	1

[0131] 환자가 시험 약제를 제공받은 후에 발생하는 심각한 부작용이 MT10109L 군의 1.19% (1/84 개체, 1건 발생) 및

대조군의 2.38% (2/84 개체, 2건 발생)에서 보고되었다. 심각한 부작용에 관하여, 급성 심근 경색 및 복막염이 ona-BoNT/A 군의 각 환자에서 보고되었다. 급성 심근 경색이 발생한 환자는 심장학 분과에서 자신의 심장 문제에 대해 치료를 받았고, 따라서, 이러한 사건은 시험 약물 주사에 관련된 것으로 보이지 않는다. 그리고, 환자가 시험 약제를 제공받은 후에 MT10109L 군의 1명 환자에서 회전근개 증후군이 보고되었다.

[0132] 실험실 검사 및 활력 징후의 면에서, MT10109L 군 및 ona-BoNT/A 군에서 시험 약물 투여 후 어떤 유의미한 비정상적인 변화도 검출되지 않았다.

[0133] 액체 유형 보툴리눔 독소 유형 A의 효력 및 안전성

[0134] 본원에서 제공된 결과는 MT10109L이 미간 주름의 치료에 안전하고 효과적이라는 것을 증명한다. MT10109L 치료는 4 주 및 16 주차에 실시간 사정에 의해 최대 수축 및 안정 둘 모두에서 미간 곡선 주름 심각도의 유의미한 향상을 유발하였다. 본 연구에서 맹검 평가자에 의한 사진 사정 및 개체의 사정의 결과는 ona-BoNT/A 및 MT10109L이 임의의 포인트에서 임의의 변수에서 유의미하게 다르지 않았다는 것을 지시한다. 상기 결과는 또한, MT10109L이 16 주차에 ona-BoNT/A보다 더욱 큰 향상을 제공할 수 있다는 것을 보여주었다. 여기에서 제공된 결과는 또한, MT10109L의 효력이 ona-BoNT/A보다 길게 존속하였다는 것을 암시한다.

[0135] 상업적으로 가용한 BoNT/A 제조물은 매우 다양하고, 그리고 그들의 독특한 생물학적 성격으로 인해 상이한 효력 및 안전성을 가졌다 (Klein AW, et al., Plast Reconstr Surg., 2008; 121(6):413e-422e). 이들 중에서, ona-BoNT/A는 보툴리눔 독소 시장을 지배하는 가장 잘 알려진 유형인데, 그 이유는 이것이 1989년에 미국에서 최초로 승인되고 시판되었기 때문이다 (Yang GH, et al., Dermatologic Surgery, 2013; 39(1pt2):165-170). 결과로서, 보툴리눔 독소 유형 A를 취급하는 것에 관한 대다수의 정보는 ona-BoNT/A에서 발견된다 (Trindade De Almeida AR, et al., Dermatologic Surgery, 2011; 37(11):1553-1565). 따라서 본 연구는 MT10109L 및 ona-BoNT/A의 효력 및 안전성을 비교하도록 설계되었다.

[0136] 현재 이용되는 모든 BoNT/A 산물은 주사 전에 가변적 물질을 이용한 재구성을 수행할 것을 권고하는데, 그 이유는 이들 산물이 동결 건조된 분말 제제로서 제공되기 때문이다. 이들 산물은 또한, 공급, 희석 및 보관 중에 불리를 갖는다. 가령, Ona-BoNT/A는 재구성 후 2℃ 및 8℃ 사이에 보관되어야 하고, 그리고 재구성의 24 시간 이내에 이용되어야 한다 (Huang W, et al., J Am Acad Dermatol 2000; 43:249-59).

[0137] 비록 리마보툴리눔톡신 b (Myobloc®, Solstice Neurosciences, Louisville, KY)가 보툴리눔 독소 B의 액체 주사 형태로서 이용되긴 했지만, 이것은 BoNT/A만큼 폭넓게 이용되지 않고, 그리고 BoNT/A와 동등한 용량의 리마보툴리눔톡신 b는 충분히 연구되지 않았다 (Trindade De Almeida AR, et al., Dermatologic Surgery, 2011; 37(11):1553-1565).

[0138] MT10109L은 BoNT/A의 첫 번째 액체 주사 형태이다. MT10109L은 900 kD의 분자량을 갖는 BoNT/A 유형 거대분자 단백질 복합체를 내포하는데, 이것은 ona-BoNT/A와 유사하다 (표 6). MT10109L은 ona-BoNT/A의 것과 유사한 확산 능력을 전시한다.

[0139] MT10109L은 즉석 이용 무균 액체로서 제공된다; 재구성이 필요하지 않고, 그리고 BoNT/A 중에서 대부분과 비교하여 보관 및 재활용이 더욱 편의하다. MT10109L의 보관 수명은 현재, 제조일로부터 약 22 개월로 추정되지만, 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 연장된 안정성 시험을 통해 연장될 것으로 예상된다. 상기 기간 동안, MT10109L은 시간 한계 없이 언제든지 재활용될 수 있고, 반면 ona-BoNT/A는 재구성 후 4 시간 내지 6 주 이내에 이용되도록 권장된다 (Carruthers J, et al., Plast Reconstr Surg., 2004; (Suppl); 11(6)4:2S 및 Hexsel DM, et al., Dermatol Surg., 2003; 29:523-9). MT10109L의 더욱 긴 안정성이 본원의 다른 곳에서 언급된 바와 같이 검증되기 때문에, MT10109L은 재활용에 있어서, 재구성된 ona-BoNT/A에 비하여 이점을 갖는다. 게다가, MT10109L은 현재, 작은 패키지 단위 (25 U/바이알)로서 가용한데, 이것은 미간 주름의 치료에 적합하다 (표 6).

표 6

[0140] 보툴리눔 독소 제조물의 특징

	MT10109L	Ona-BoNT/A
제조업체	Medytox Inc.	Allergan, Inc.
상품명	Neuranox Aqua®	Botox®, Botox cosmetic®, Vistable®, Vistabex®
독소 혈청형	A	A

징후	미간 주름	안검경련, 경부 디스토니아, 미간 주름, 다한증, 만성 편두통
활성 물질	보툴리눔 독소 유형 A	보툴리눔 독소 유형 A
복합 분자량	900 kDa	900 kDa
U/바이알	25	50
안정제/바이알	메티오닌 (0.125 mg) 폴리소르베이트 (0.094 mg)	인간 혈청 알부민 (0.5 mg)
부형제/바이알	염화나트륨 (5.625 mg)	염화나트륨 (0.45 mg)
제제	액체	진공-건조된 분말
희석. mL	재구성 필요하지 않음	1.0-2.5
보관	2-8℃	2-8℃ 또는 <-5℃
희석 후 보관/온도	제한 없음/2-8℃	24 시간/2-8℃

[0141]

[0142] 본원에서 제공된 결과는 MT10109L의 효력이 ona-BoNT/A보다 길게 존속하였다는 것을 증명한다. 미간 주름 향상을 위한 BoNT/A의 치료 효과는 주사 후 4 주 이내에 검출될 수 있었고 3-6 개월 사이에 점진적으로 감소한다. 미간 주름 향상의 더욱 긴 유지 기간이 MT10109L의 이용과 연관되었다는 사실은 다른 유형의 BoNT/A에 비하여 큰 이점을 제공한다. Glogau R, 등에 의한 메타분석으로부터 결과는 20 단위의 ona-BoNT/A로 미간 주름의 치료가 16 주차에 50%보다 많은 반응자에서 임상적 효과를 지속한다는 것을 보여주었다 (Glogau R, et al., Dermatol Surg., 2012; 38(11):1794-803). 하지만, 본 연구에서, ona-BoNT/A의 반응자 비율은 이전 보고서의 것보다 낮았다. 따라서, 여러 의학 센터로부터 환자의 등록 및 더욱 긴 추적 기간을 갖는 대규모 연구가 이러한 결과를 확증하기 위해 필요하다.

[0143] 현재 이용되는 BoNT/A는 안정화를 위한 알부민 또는 젤라틴을 내포하는 반면, MT10109L은 전체 제조 공정의 성분에서 알부민뿐만 아니라 동물 유래된 물질을 제거하였다. 이런 이유로, MT10109L은 전염가능한 해면상 뇌병증을 비롯한 감염성 질환의 위험을 최소화시켰다. 어느 하나의 독소로도 심각한 약물 유해 반응이 본 연구에서 관찰되지 않았다. 이런 이유로, MT10109L은 ona-BoNT/A만큼 안전하다.

[0144] 본원에서 제공된 결과는 MT10109L이 미간 주름의 향상에서 ona-BoNT/A보다 열등하지 않고 안전성에서 상대적으로 유사하다는 것을 증명하는데, 이것은 이런 이유로, 유관한 증상의 치료에서 이용될 것으로 판단될 수 있다. 미간 주름 향상의 더욱 긴 유지 기간, 추가 희석 단계가 없는 편의, 쉬운 보관 및 재활용, 그리고 동물 유래된 단백질-없는 성분으로, MT10109L은 BoNT/A의 전통적인 분말 제제에 대한 바람직한 대체재이다.

[0145] 실시예 2: 중등도 내지 중증도 미간 주름을 갖는 개체에서 MT10109 대 보톡스의 안전성 및 효력을 결정하기 위한 무작위화된, 이중 맹검, 멀티센터, II 단계, 최적 용량-발견 연구

[0146] 본원에서 제공된 결과는 중등도 내지 중증도 미간 주름을 갖는 개체에서 MT10109 및 BOTOX®의 동결건조된 제제의 안전성 및 효력을 비교한다. 최대 찌푸림에서 반응이 최대 120 일 동안 MT10109 20U 군에서 지속되었던 것으로 증명된다.

[0147] 본원에서 설명된 실험은 10U, 20U 및 30U에서 MT10109의 투약 대 20U에서 투약된 BOTOX®를 비교하였다. MT10109의 효력은 30 일자 (방문 4; ± 7 일)에 일차적으로 사정되었고, 그리고 관심되는 비교는 MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U에 대한 반응자 비율 사이에 비교이었다. 반응자는 상기 분석에 따라, 30 일자에 최대 찌푸림에서 또는 안정 중에 없음 (0) 또는 경미 (1)의 미간 주름 심각도 순위평가로서 규정되었다.

[0148] 14 일자 (방문 3), 30 일자 (방문 4), 60 일자 (방문 5), 90 일자 (방문 6) 및 120 일자 (방문 7)의 시점은 방문 일의 어느 한쪽으로 7 일이 허용되었고, 따라서 예로서, 30 일자는 연구 치료 투여 후 정확하게 30 일이 아닐 수도 있다. 본원에서 제공된 바와 같이, 시점은 방문보다는 일자에 의해 표지화되었다. 효력의 모든 분석은 전항목 분석 세트 (FAS)를 이용하여 수행되었고, 그리고 지지 분석으로서 프로토콜에 따른 (PP) 세트를 이용하여 반복되었다.

[0149] 일차 효력 파라미터: 실시간 사정에 의해 30 일자에 최대 찌푸림에서 미간 주름 심각도의 조사관 순위평가

[0150] 30 일자에 최대 찌푸림에서 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정은 표 7에서 FAS에 대해 요약된다. 만텔 헨젤 카이제곱 검증이 치료군을 비교하는데 이용되었고, 그리고 도면 5에서 다이어그램 형태로 제시된다. PP 세트

에 대한 결과는 표 8에서 요약된다.

표 7

[0151] 30 일자에 최대 찌푸림에서 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정, 전항목 분석 세트

미간 주름의 실시간 사정	MT10109 10U N=31 n (%)	MT10109 20U N=28 n (%)	MT10109 30U N=26 n (%)	보톡스 20U N=29 n (%)
30 일자, 최대 찌푸림에서	n=30	n=26	n=25	n=26
반응자	18 (60.0)	18 (69.2)	22 (88.0)	19 (73.1)
무반응자	12 (40.0)	8 (30.8)	3 (12.0)	7 (26.9)

[0152] 약어: N = 분석 세트에서 개체의 숫자; n = 데이터를 갖는 개체의 숫자.

[0153] 주의: 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 최대 찌푸림에서 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 상응하는 기준선후 방문에서 없음 (0) 또는 경미 (1)의 심각도를 갖는 것으로서 규정되었다. 백분율은 유관한 방문에서 사정된 개체의 숫자에 근거된다.

[0154] FAS의 경우에, 30 일자에 최대 찌푸림에서 개체의 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정에 근거하여, MT10109 20 U 군에서 반응자의 비율 (없음 [0] 또는 경미 [1]의 심각도 순위평가)은 Botox® 20 U 군에서와 유사하였다 (표 7).

[0155] 반응자의 비율은 MT10109 20 U 군에서 69.2% (26명 개체 중에서 18명) 및 Botox® 20 U 군에서 73.1% (26명 개체 중에서 19명)이었다.

[0156] MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U 군에서 반응자의 비율 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (-3.2 [95% CI: -28.3 내지 21.8]; p 값 0.760) (도면 5).

[0157] MT10109 10 U 군에서 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U 군과 비교하여 더욱 작고, 그리고 MT10109 30 U 군에서 반응자의 비율은 Botox® 20 U와 비교하여 더욱 컸다 (표 7).

[0158] 반응자의 비율은 MT10109 10 U 군에서 60.0% (30명 개체 중에서 18명) 및 MT10109 30 U 군에서 88.0% (25명 개체 중에서 22명) 및 BOTOX® 20 U 군에서 73.1% (26명 개체 중에서 19명)이었다.

[0159] MT10109 10 U 및 BOTOX® 20 U 군에서 반응자의 비율 사이에 (-9.7 [95% CI: -34.6 내지 15.2]; p 값 0.448), 또는 MT10109 30 U 및 Botox® 20 U 군 사이에 (17.6 [95% CI: -4.1 내지 39.3]; p 값 0.117) 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (도면 5).

[0160] MT10109 10 U 및 MT10109 20 U 군에서 반응자의 비율 사이에 (-6.5 [95% CI: -31.4 내지 18.4]; p 값 0.614), 또는 MT10109 30 U 및 MT10109 20 U 군에서 반응자의 비율 사이에 (20.8 [95% CI: -0.9 내지 42.5]; p 값 0.066) 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. MT10109 10 U 군에서 반응자의 비율은 MT10109 30 U 군의 것보다 작고, 그리고 차이는 통계학적으로 유의하였다 (-27.3 [95% CI: -48.8 내지 -5.8]; p-값 0.020).

[0161] 30 일자에 최대 찌푸림에서 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정은 표 8에서 PP 세트에 대해 요약된다. 만텔헨젤 카이제곱 검증이 치료군을 비교하는데 이용되었다.

표 8

[0162] 30 일자에 최대 찌푸림에서 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정 순위평가, 프로토콜에 따른 세트

미간 주름의 실시간 사정	MT10109 10U N=30 n (%)	MT10109 20U N=26 n (%)	MT10109 30U N=23 n (%)	보톡스 20U N=26 n (%)
30 일자, 최대 찌푸림에서	n=30	n=26	n=23	n=26
반응자	18 (60.0)	18 (69.2)	20 (87.0)	19 (73.1)

무반응자	12 (40.0)	8 (30.8)	3 (13.0)	7 (26.9)

[0163] 약어: N = 분석 세트에서 개체의 숫자; n = 데이터를 갖는 개체의 숫자.

[0164] 주의: 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 상응하는 기준선후 방문에서 없음 (0) 또는 경미 (1)의 심각도를 갖는 것으로서 규정되었다. 백분율은 유관한 방문에서 사정된 개체의 숫자에 근거된다.

[0165] PP 세트에서 결과는 FAS에서 결과를 뒷받침하였다.

[0166] 반응자의 비율은 MT10109 20 U 군에서 69.2% (26명 개체 중에서 18명) 및 Botox® 20 U 군에서 73.1% (26명 개체 중에서 19명)이었다 (표 8).

[0167] MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U 군에서 반응자의 비율 사이의 차이는 -3.8 (95% CI: -32.8 내지 25.1; p 값 0.762)이었는데, 이것은 통계학적으로 유의하지 않았다.

[0168] PP 세트에서 MT10109 10 U 군에서 반응자의 비율은 Botox® 20 U 군과 비교하여 더욱 작았고, 그리고 MT10109 30 U 군에서 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U와 비교하여 더욱 컸다:

[0169] 반응자의 비율은 MT10109 10 U 군에서 60.0% (30명 개체 중에서 18명) 및 MT10109 30 U 군에서 87.0% (23명 개체 중에서 20) 및 Botox® 20 U 군에서 73.1% (26명 개체 중에서 19명)이었다 (표 8).

[0170] MT10109 10 U 및 BOTOX® 20 U 군에서 반응자의 비율 사이에 (-13.1 [95% CI: -41.6 내지 15.4]; p 값 0.307), 또는 MT10109 30 U 및 Botox® 20 U 군 사이에 (13.9 [95% CI: -12.6 내지 40.3]; p 값 0.234) 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

[0171] 이차 효력 파라미터: 실시간 사정에 의해 120 일자까지 최대 찌푸림에서 및 안정 중에 미간 주름 심각도의 조사관 순위평가

[0172] 다른 방문에서 최대 찌푸림에서 및 안정 중에 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정은 표 9에서 FAS에 대해 요약되고, 그리고 도면 6에서 다이어그램 형태에서 제시된다. 만텔 헨젤 카이제곱 검증이 치료군을 비교하는데 이용되었다.

표 9

[0173] 다른 방문에서 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정 순위평가, 전항목 분석 세트

미간 주름의 실시간 사정	**MT10109 10U N=31 n (%)**	**MT10109 20U N=28 n (%)**	**MT10109 30U N=26 n (%)**	**보톡스 20U N=29 n (%)**
14 일자, 최대 찌푸림에서	**n=31**	**n=28**	**n=25**	**n=28**
반응자	18 (58.1)	20 (71.4)	22 (88.0)	22 (78.6)
무반응자	13 (41.9)	8 (28.6)	3 (12.0)	6 (21.4)
14 일자, 안정 중에	**n=13**	**n=12**	**n=14**	**n=11**
반응자	4 (30.8)	3 (25.0)	8 (57.1)	7 (63.6)
무반응자	9 (69.2)	9 (75.0)	6 (42.9)	4 (36.4)
30 일자, 안정 중에	**n=12**	**n=10**	**n=13**	**n=9**
반응자	4 (33.3)	1 (10.0)	6 (46.2)	5 (55.6)
무반응자	8 (66.7)	9 (90.0)	7 (53.8)	4 (44.4)
60 일자, 최대 찌푸림에서	**n=30**	**n=23**	**n=25**	**n=25**
반응자	15 (50.0)	15 (65.2)	17 (68.0)	17 (68.0)
무반응자	15 (50.0)	8 (34.8)	8 (32.0)	8 (32.0)
60 일자, 안정 중에	**n=12**	**n=10**	**n=13**	**n=10**
반응자	4 (33.3)	1 (10.0)	7 (53.8)	4 (40.0)
무반응자	8 (66.7)	9 (90.0)	6 (46.2)	6 (60.0)
120 일자, 최대 찌푸림에서	**n=28**	**n=23**	**n=25**	**n=26**

반응자	9 (32.1)	12 (52.2)	7 (28.0)	6 (23.1)
무반응자	19 (67.9)	11 (47.8)	18 (72.0)	20 (76.9)
120 일자, 안정 중에	**n=10**	**n=10**	**n=13**	**n=10**
반응자	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (38.5)	3 (30.0)
무반응자	9 (90.0)	9 (90.0)	8 (61.5)	7 (70.0)

[0174] 약어: N = 분석 세트에서 개체의 숫자; n = 데이터를 갖는 적격 개체의 숫자.

[0175] 주의: 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 상응하는 기준선후 방문에서 없음 (0) 또는 경미 (1)의 심각도를 갖는 것으로서 규정되었다. 백분율은 유관한 방문에서 사정된 적격 개체의 숫자에 근거된다.

[0176] 최대 찌푸림에서 반응자의 비율은 14 일자에서부터 120 일자까지 모든 치료군에서 감소하였다 (조사관의 실시간 사정에 근거됨). 120 일자에 비율은 BOTOX® 20 U 및 다른 MT10109 군과 비교하여 MT10109 20 U 군에서 더욱 컸다 (도면 6).

[0177] 60 일자에 및 120 일자에 최대 찌푸림에서 반응자의 비율은 MT10109 20 U 군에서 각각, 65.2% (23명 개체 중에서 15명) 및 52.2% (23명 개체 중에서 12명), 그리고 BOTOX® 20 U 군에서 각각, 68.0% (25명 개체 중에서 17명) 및 23.1% (26명 개체 중에서 6명)이었다 (표 9).

[0178] 60 일자에 최대 찌푸림에서 MT10109 20 U 및 Botox® 20 U 군에서 반응자의 비율 사이의 차이는 -4.3 (95% CI: -30.7 내지 22.1; p 값 0.714) 및 120 일자에 24.0 (-0.7 내지 48.7; p 값 0.058)이었다.

[0179] 다른 MT10109 군에서, 60 일자에 최대 찌푸림에서 반응자의 비율은 Botox® 20 U 군 (68.0%; 25명 개체 중에서 17명)과 비교하여, MT10109 10 U 군에서 더욱 작았고 (50.0%; 30명 개체 중에서 15명) MT10109 30 U 군에서 유사하였다 (68.0%; 25명 개체 중에서 17명). 120 일자에 비율은 BOTOX® 20 U 군 (23.1%; 26명 개체 중에서 6명)에서보다 MT10109 10 U (32.1%; 28명 개체 중에서 9명) 및 MT10109 30 U (28.0%; 25명 개체 중에서 7명) 군에서 더욱 컸다 (표 9). 임의의 시점에서, MT10109 10 U 및 Botox® 20 U 군 사이에 또는 MT10109 30 U 및 BOTOX® 20 U 군 사이에 최대 찌푸림에서 반응자의 비율에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 임의의 시점에서, MT10109 10 U 및 MT10109 20 U 군 사이에, 또는 MT10109 30 U 및 MT10109 20 U 군 사이에 최대 찌푸림에서 반응자의 비율에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. MT10109 10 U 군에서 반응자의 비율은 일반적으로, MT10109 30 U 군에서보다 작고, 그리고 이러한 차이는 14 일자에 통계학적으로 유의하였다 (-30.4 [95% CI: -55.6 내지 -5.2]; p-값 0.012).

[0180] 안정 중에 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정의 분석에서, 분석에서 포함에 적격이었던 개체 (즉, 중등도 [2] 또는 중증도 [3]의 기준선 미간 주름 심각도)의 숫자는 작았다. 결과적으로, 치료군 사이에 비교 및 임의의 결과의 p-값은 주의 깊게 처리되어야 한다.

[0181] 안정 중에 반응자의 비율은 14 일자에서부터 120 일자까지 모든 치료군에서 감소하였다 (조사관의 실시간 사정에 근거됨) (도면 9 왼쪽 중심). 이들 비율은 모든 시점에서 BOTOX® 20 U 군과 비교하여 MT10109 20 U 군에서 더욱 작았다.

[0182] 14 일자에 및 120 일자에 안정 중에 반응자의 비율은 MT10109 20 U 군에서 각각, 25.0% (12명 개체 중에서 3명) 및 10.0% (10명 개체 중에서 1명) 그리고 BOTOX® 20 U 군에서 각각, 63.6% (11명 개체 중에서 7명) 및 30.0% (10명 개체 중에서 3명)이었다 (표 9).

[0183] 120 일자에 안정 중에 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U 군 (30.0%; 10명 개체의 3명)에서보다 MT10109 10 U (10.0%; 10명 개체 중에서 1명)에서 더욱 작았고 MT10109 30 U (38.5%; 13명 개체 중에서 5명) 군에서 더욱 컸다 (표 9).

[0184] 이차 효력 파라미터: 미간 주름 향상의 개체 사정 및 치료의 효과에 만족

[0185] 미간 주름 향상의 개체 자가-사정은 표 10에서 요약되고 도면 7에서 다이어그램 형태로 제시된다. 치료의 효과

에 만족의 개체 자가-사정은 표 11에서 요약되고 도면 8에서 다이어그램 형태로 제시된다. 만텔 헨젤 카이제곱 검증이 치료를 비교하는데 이용되었다.

표 10

[0186] 미간 주름 향상의 개체 자가-사정, 전항목 분석 세트

자가-사정 향상	MT10109 10U N=31 n (%)	MT10109 20U N=28 n (%)	MT10109 30U N=26 n (%)	보톡스 20U N=29 n (%)
14 일자	**n=31**	**n=28**	**n=25**	**n=28**
반응자	18 (58.1)	21 (75.0)	22 (88.0)	23 (82.1)
무반응자	13 (41.9)	7 (25.0)	3 (12.0)	5 (17.9)
30 일자	**n=30**	**n=26**	**n=25**	**n=26**
반응자	16 (53.3)	19 (73.1)	19 (76.0)	18 (69.2)
무반응자	14 (46.7)	7 (26.9)	6 (24.0)	8 (30.8)
60 일자	**n=30**	**n=23**	**n=25**	**n=25**
반응자	13 (43.3)	15 (65.2)	17 (68.0)	13 (52.0)
무반응자	17 (56.7)	8 (34.8)	8 (32.0)	12 (48.0)
90 일자	**n=30**	**n=25**	**n=25**	**n=26**
반응자	6 (20.0)	14 (56.0)	10 (40.0)	9 (34.6)
무반응자	24 (80.0)	11 (44.0)	15 (60.0)	17 (65.4)
120 일자	**n=28**	**n=23**	**n=25**	**n=26**
반응자	8 (28.6)	10 (43.5)	7 (28.0)	8 (30.8)
무반응자	20 (71.4)	13 (56.5)	18 (72.0)	18 (69.2)

[0187] 약어: N = 분석 세트에서 개체의 숫자; n = 데이터를 갖는 개체의 숫자.

[0188] 주의: 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 9-포인트 등급에서 최소한 +2 (중등도 향상, 다시 말하면, 약 50%)의 점수를 갖는 것으로서 규정되었다. 백분율은 유관한 방문에서 사정된 개체의 숫자에 근거된다.

[0189] 미간 주름 향상의 개체 자가-사정에서, 30 일자에 반응자의 비율 (9포인트 등급에서 최소한 +2 [중등도 향상, 약 50%]의 점수)은 MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U 군 (FAS)을 교차하여 유사하였는데, 이것은 실시간 사정 순위평가를 반영하였다. 이들 비율은 또한, MT10109 30 U 및 BOTOX® 20 U 군을 교차하여 유사하였다. 60 일자에 이들 비율은 BOTOX® 20 U 군보다 MT10109 20 U 및 MT10109 30 U 군에서 더욱 컸고, 그리고 120 일자에, 이들 비율은 다른 치료군과 비교하여 MT10109 20 U 군에서 더욱 크게 남아있었다 (도면 7).

[0190] 30 일자, 60 일자 및 120 일자에 반응자의 비율은 MT10109 20 U 군에서 각각, 73.1% (26명 개체 중에서 19명), 65.2% (23명 개체 중에서 15명) 및 43.5% (23명 개체 중에서 10명)이고, 그리고 BOTOX® 20 U 군에서 각각, 69.2% (26명 개체 중에서 18명), 52.0% (25명 개체 중에서 13명) 및 30.8% (26명 개체 중에서 8명)이었다 (표 10). 임의의 시점에서 MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U 군에서 반응자의 비율 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

[0191] 30 일자 및 60 일자에, 다른 MT10109 군에서 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U 군과 비교하여, MT10109 10 U 군에서 더욱 작았고 MT10109 30 U 군에서 더욱 컸다 (표 10). 120 일자에, 비율은 3가지 치료군 (MT10109 10 U, 28.6% [28명 개체 중에서 8명]; MT10109 30 U, 28.0% [25명 개체 중에서 7명]; BOTOX® 20 U, 30.8% [26명 개체 중에서 8명])을 교차하여 유사하였다. 14 일자에 MT10109 10 U 및 BOTOX® 20 U 사이에 반응자의 비율에서 차이는 통계학적으로 유의하였다 (-23.6 [95% CI: -46.5 내지 -0.6]; p 값 0.049). 임의의 시점에서 MT10109 30 U 및 BOTOX® 20 U 군에서 반응자의 비율 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. MT10109 30 U 및 MT10109 20 U 군 사이에 미간 주름 향상의 개체 사정 동안 반응자의 비율에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. MT10109 10 U 군에서 반응자의 비율은 각 시점에서 다른 두 군에서보다 작았다. 이러한 차이는 14 일자에

MT10109 10 U 및 MT10109 30 U 군 사이에 (-30.4 [95% CI: -52.0 내지 -8.7]; p-값 0.011) 및 90 일자에 MT10109 10 U 및 MT10109 20 U 군 사이에 (-34.7 [95% CI: -58.8 내지 -10.7]; p-값 0.007) 통계학적으로 유의하였다.

표 11

[0192] 치료의 효과에 만족의 개체 자가-사정, 전항목 분석 세트

자가-사정 만족	MT10109 10U N=31 n (%)	MT10109 20U N=28 n (%)	MT10109 30U N=26 n (%)	보톡스 20U N=29 n (%)
14 일자	**n=31**	**n=28**	**n=25**	**n=28**
반응자	16 (51.6)	20 (71.4)	19 (76.0)	17 (60.7)
무반응자	15 (48.4)	8 (28.6)	6 (24.0)	11 (39.3)
30 일자	**n=30**	**n=26**	**n=25**	**n=26**
반응자	13 (43.3)	17 (65.4)	18 (72.0)	16 (61.5)
무반응자	17 (56.7)	9 (34.6)	7 (28.0)	10 (38.5)
60 일자	**n=30**	**n=23**	**n=25**	**n=25**
반응자	14 (46.7)	14 (60.9)	13 (52.0)	11 (44.0)
무반응자	16 (53.3)	9 (39.1)	12 (48.0)	14 (56.0)
90 일자	**n=30**	**n=25**	**n=25**	**n=26**
반응자	10 (33.3)	14 (56.0)	15 (60.0)	9 (34.6)
무반응자	20 (66.7)	11 (44.0)	10 (40.0)	17 (65.4)
120 일자	**n=28**	**n=23**	**n=25**	**n=26**
반응자	11 (39.3)	13 (56.5)	11 (44.0)	12 (46.2)
무반응자	17 (60.7)	10 (43.5)	14 (56.0)	14 (53.8)

[0193] 약어: N = 분석 세트에서 개체의 숫자; n = 데이터를 갖는 개체의 숫자.

[0194] 주의: 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 7-포인트 등급에서 최소한 6 (만족)의 점수를 갖는 것으로서 규정되었다. 백분율은 유관한 방문에서 사정된 개체의 숫자에 근거된다.

[0195] 치료의 효과에 만족의 개체 자가-사정에서, 반응자는 7-포인트 등급에서 최소한 6 (만족)의 점수를 갖는 것으로서 규정되었다.

[0196] 향상의 자가-사정에서 보이는 바와 같이, 30 일자에 만족의 사정에서 반응자의 비율은 MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U 군 둘 모두에서 유사하였는데, 이것은 실시간 사정 순위평가를 반영하였다. 120 일자에, 반응자 비율은 임의의 다른 치료군보다 MT10109 20 U 군에서 더욱 컸다 (도면 8). 만족은 MT10109 20 U 군에서 일관되는 것으로 나타났지만, BOTOX® 20 U 및 다른 MT10109 군에서는 패턴이 식별하기 어려웠다.

[0197] 30 일자, 60 일자 및 120 일자에 반응자의 비율은 MT10109 20 U 군에서 각각, 65.4% (26명 개체 중에서 17명), 60.9% (23명 개체 중에서 14명) 및 56.5% (23명 개체 중에서 13명)이고, 그리고 BOTOX® 20 U 군에서 각각, 61.5% (26명 개체 중에서 16명), 44.0% (25명 개체 중에서 11명) 및 46.2% (26명 개체 중에서 12명)이었다 (표 11). 임의의 시점에서 MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U 군 사이에 반응자의 비율에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

[0198] 30 일자에, 다른 MT10109 군에서 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U 군과 비교하여 MT10109 10 U 군에서 더욱 작았고 MT10109 30 U 군에서 더욱 컸다 (표 11). 60 일자에, 비율은 BOTOX® 20 U와 비교하여 양쪽 MT10109 군에서 더욱 컸다. 120 일자에, 비율은 BOTOX® 20 U 군 (46.2% [26명 개체 중에서 12명])과 비교하여 MT10109 10 U (39.3% [28명 개체 중에서 11명]) 및 MT10109 30 U (44.0% [25명 개체 중에서 11명]) 치료군에서 더욱 작았다. 임의의 시점에서 MT10109 10 U 및 BOTOX® 20 U 군 또는 MT10109 30 U 및 BOTOX® 20 U 군 사이에 반응자의 비율에서 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

[0199] MT10109 10 U 및 MT10109 20 U 군 사이에, 또는 MT10109 30 U 및 MT10109 20 U 군 사이에 치료의 효과에 만족의 개체 사정 동안 반응자의 비율에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. MT10109 10 U 군에서 반응자의 비율은 각 시점에서 MT10109 30 U 군에서보다 작고, 그리고 이러한 차이는 30 일자에 통계학적으로 유의하였다 (-27.3 [95% CI: -52.8 내지 -1.9]; p-값 0.040).

[0200] 효력 결과 (FAS) - MT10109의 향상된 지속된 효력

[0201] 20 U의 단일 분량에서 MT10109는 개체의 미간 주름을 감소시키는데 있어서 BOTOX® 20 U의 것과 유사한 효과를 나타냈다.

[0202] 30 일자에 최대 찌푸림에서 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정 후, 반응자의 비율은 MT10109 20 U 군에서 69.2% 및 BOTOX® 20 U 군에서 73.1%이었다. 이들 두 치료군에서 반응자의 비율 사이의 차이는 -3.2 (95% CI: -28.3 내지 21.8)이었는데, 이것은 통계학적으로 유의하지 않았다 (p-값 0.760).

[0203] 미간 주름 향상 및 치료의 효과에 만족의 개체 자가-사정에서, 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U와 비교하여 MT10109 20 U 및 MT10109 30 U 군에서 일반적으로 더욱 컸다. 30 일자에, MT10109 20 U 및 BOTOX® 20 U 군에서 반응자 비율은 유사하였는데, 이것은 실시간 사정 순위평가 (MT10109 20 U 군, 향상의 경우에 73.1% 및 치료 효과에 만족의 경우에 65.4%; BOTOX® 20 U 군, 각각 69.2% 및 61.5%)를 반영하였다.

[0204] 최대 찌푸림에서 반응은 MT10109 20 U 군에서 120 일자까지 지속되었다. 조사관의 실시간 사정에 따라, 120 일자에 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U 군에서 23.1%와 비교하여 MT10109 20 U 군에서 52.2%이었다. 대부분의 시점에서, 최대 찌푸림에서 반응자의 비율은 BOTOX® 20 U 군과 비교하여 MT10109 30 U 군에서 더욱 크고 MT10109 10 U 군에서 더욱 작았다.

[0205] 더욱 적은 개체가 사진 사정에 근거하여 독립된 검토자에 의해 반응자인 것으로 고려되었다; 하지만, 30 일자 및 60 일자에 최대 찌푸림에서 반응자의 비율 (평균 점수를 이용)은 MT10109 20 U (각각, 48.1% 및 40.7%) 및 BOTOX® 20 U 치료군 (각각, 51.7% 및 41.4%)에서 유사하였는데, 이것은 조사관의 실시간 사정을 반영하였다.

[0206] 안정 중에 미간 주름 심각도의 조사관 실시간 사정 및 독립된 검토자 사진 사정 둘 모두에서, 반응자의 비율은 모든 치료군을 교차하여 작았다. 대부분의 시점에서, 반응자 비율은 BOTOX® 20 U 군과 비교하여 MT10109 20 U 군에서 더욱 작았다.

[0207] 30 일자에서 및 최대 찌푸림에서 로지스틱 회귀를 이용하여, 용량 반응 곡선은 용량 및 반응 사이에 관계없음을 보여주었다.

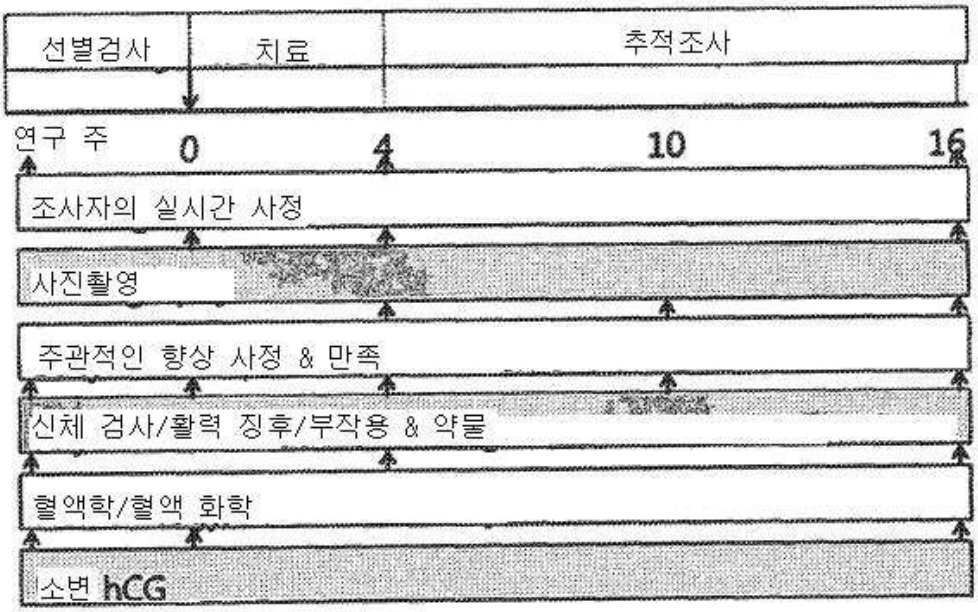
[0208] 이들 실험으로부터 데이터는 도면 9 및 도면 10에서 더욱 예시된다. 도면 9는 최대 찌푸림에서 및 안정 중에 조사관 사정, 최대 찌푸림에서 및 안정 중에 독립된 판독자 사정, 그리고 개체의 사정 및 만족을 묘사하는 일련의 그래프를 나타낸다. 도면 10은 집합적으로 산출되고, 그리고 2개의 상이한 치료 부위로 나눠진 데이터를 도해한다.

[0209] 요약하면, 본원에서 제공된 데이터는 20U에서 투약된 동결건조된 MT10109가 초기 시점 (가령, 30 일자)에서 BOTOX®와 유사성을 보여준다는 것을 증명한다. 게다가, 20U에서 투약된 MT10109가 BOTOX®와 비교하여 증가된 지속된 효과를 전시하는 것으로 증명되는데, 그 이유는 치료의 반응이 치료후 120 일자에 BOTOX® 20U 군과 비교하여 MT10109 20U 군에서 증가되는 것으로 보였기 때문이다.

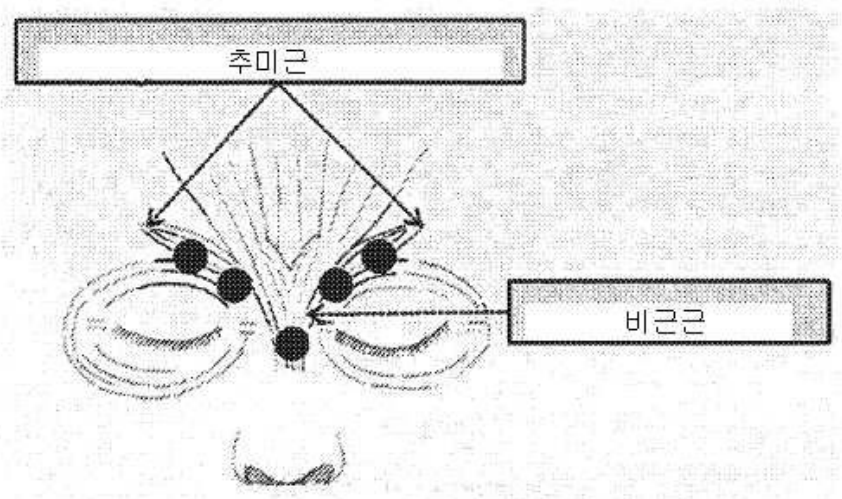
[0210] 본원에서 인용된 각각의 모든 특허, 특허 출원, 그리고 간행물의 개시는 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다. 본 발명이 특정한 구체예에 관하여 개시되긴 했지만, 본 발명의 다른 구체예 및 변이가 발명의 진정한 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서, 당업자에 의해 창안될 수 있다는 것은 분명하다. 첨부된 청구항은 모든 이런 구체예 및 동등한 변이를 포함하는 것으로 해석되는 것으로 의도된다.

도면

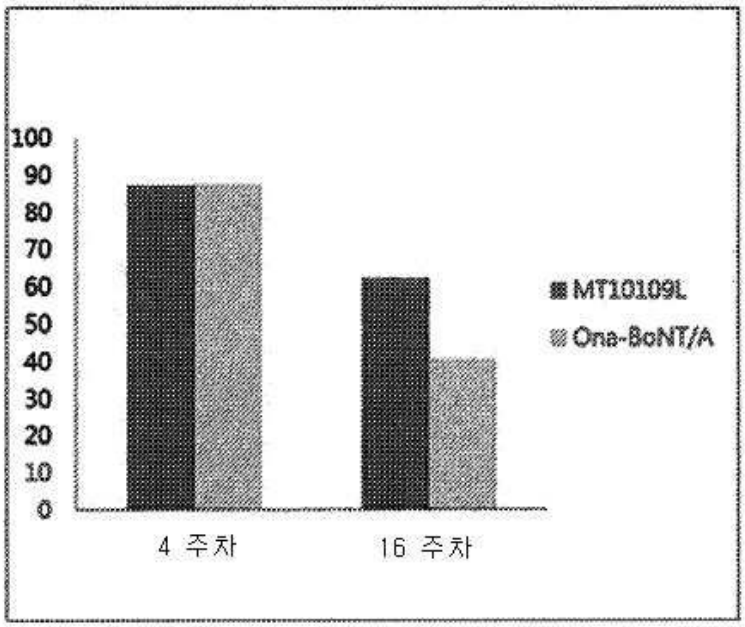
도면1


선별검사
치료
추적조사
연구 주
0
4
10
16
조사자의 실시간 사정
사진촬영
주관적인 향상 사정 & 만족
신체 검사/활력 징후/부작용 & 약물
혈액학/혈액 화학
소변 hCG

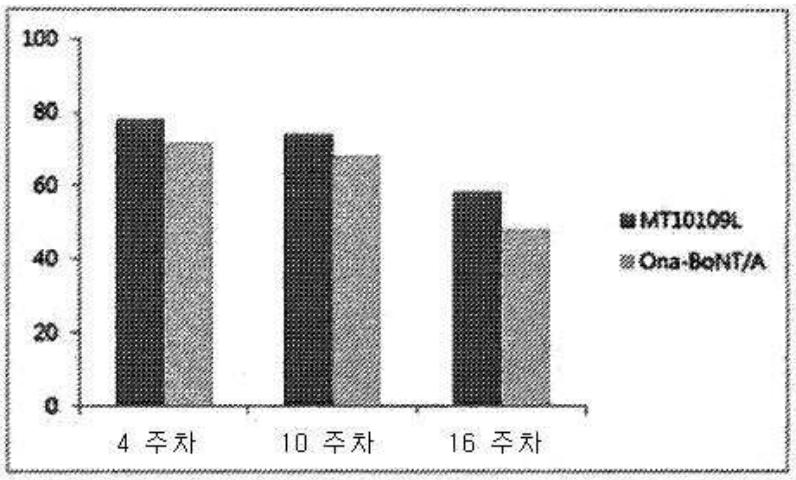
도면2


추미근
비근근

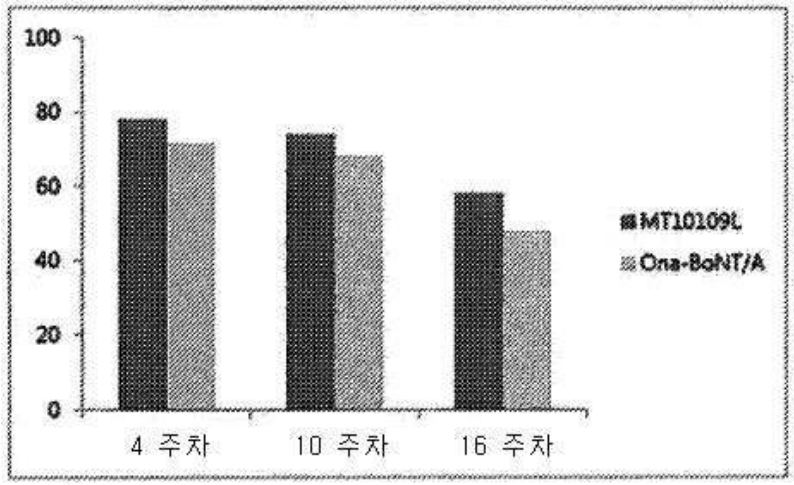
도면3a


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4 주차
16 주차
MT10109L
Ona-BoNT/A

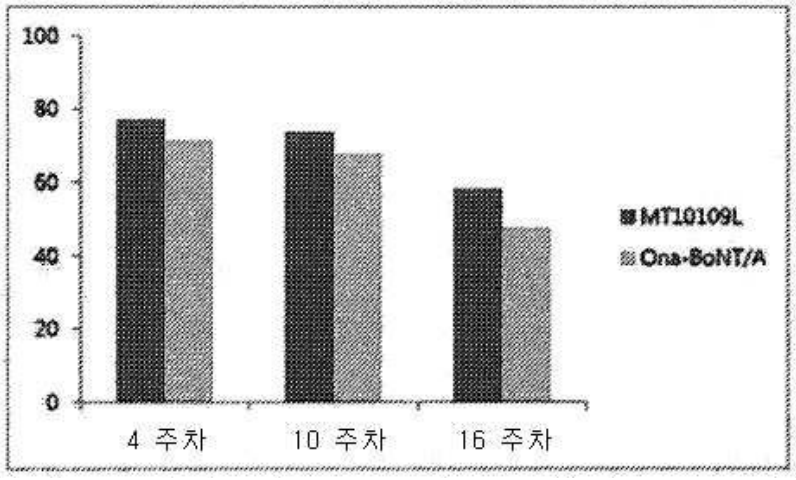
도면3b


100
80
60
40
20
0
4 주차
10 주차
16 주차
MT10109L
Ona-BoNT/A

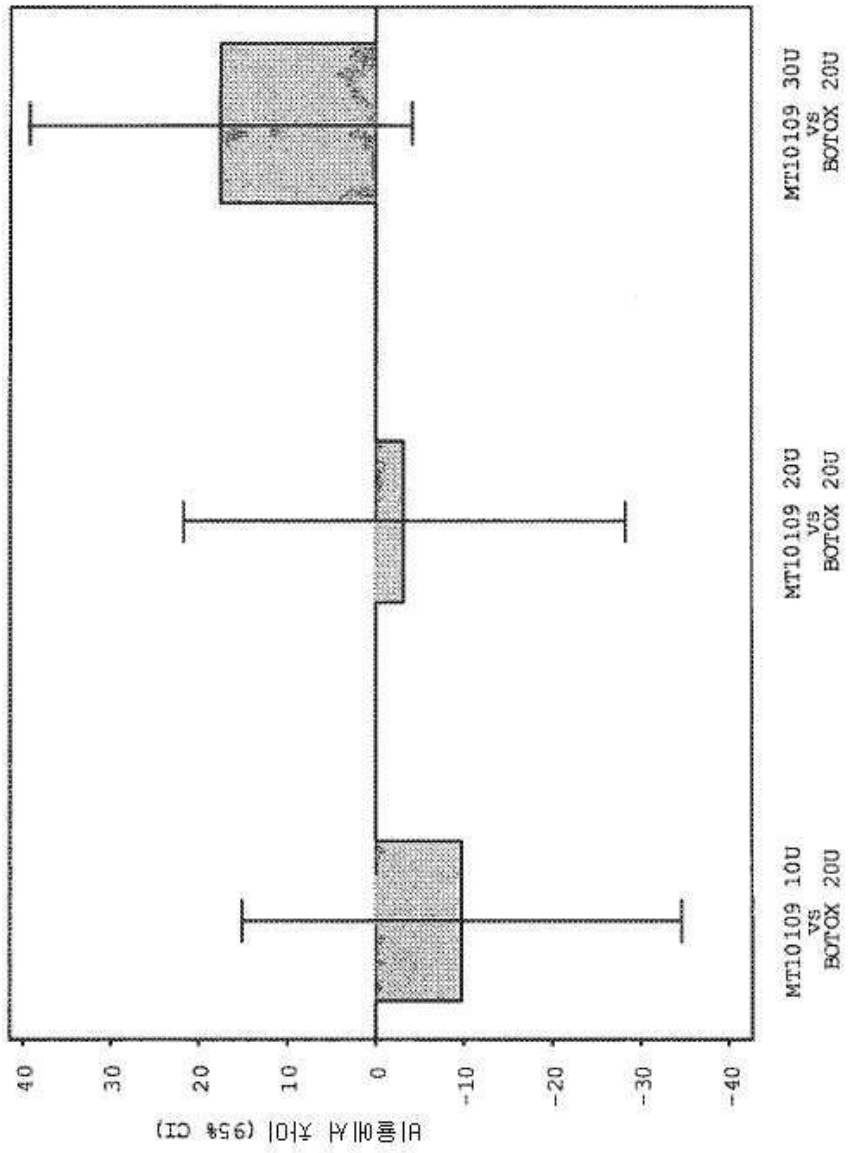
도면4a


100
80
60
40
20
0
4 주차
10 주차
16 주차
MT10109L
Ona-BoNT/A

도면4b


100
80
60
40
20
0
4 주차
10 주차
16 주차
MT10109L
Ona-BoNT/A

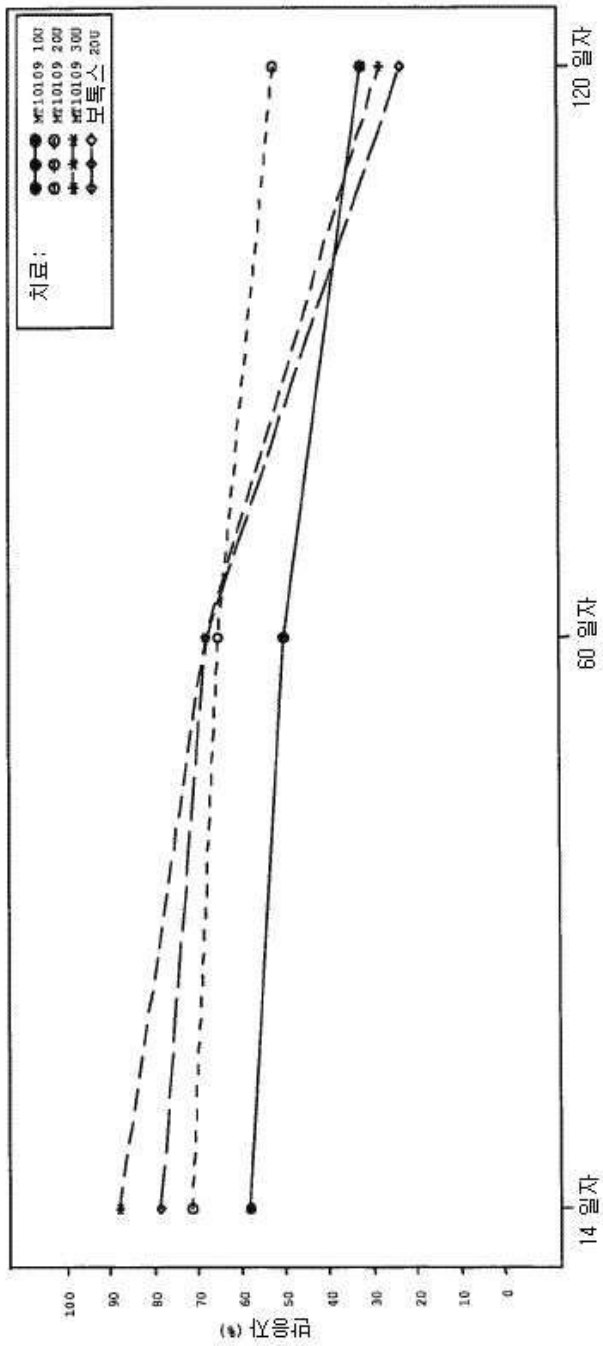
도면5



약어 : CI = 신뢰 구간; VS = 대비.

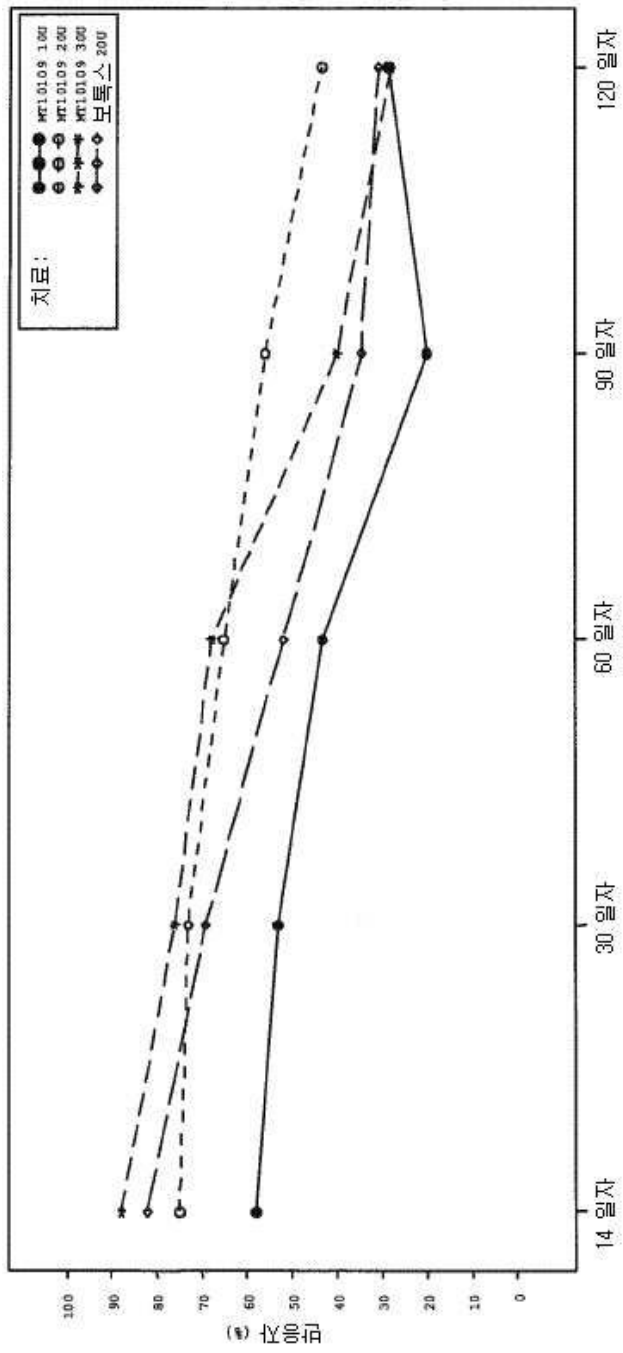
주의 : 반응자는 상응하는 기준선후 방문에서 없음 (0) 또는 경미 (1)의 미간 주름 심각도 순위평가를 갖는 것으로서 규정되었다. 상기 분석은 복수 귀속 방법론을 이용하며, 입력된 데이터에서 이루어졌다. 만델 헨젤 카이제곱 검증이 치료를 2개씩 비교하고 이들 두 치료 사이의 차이를 추정하는데 이용되었다.

도면6



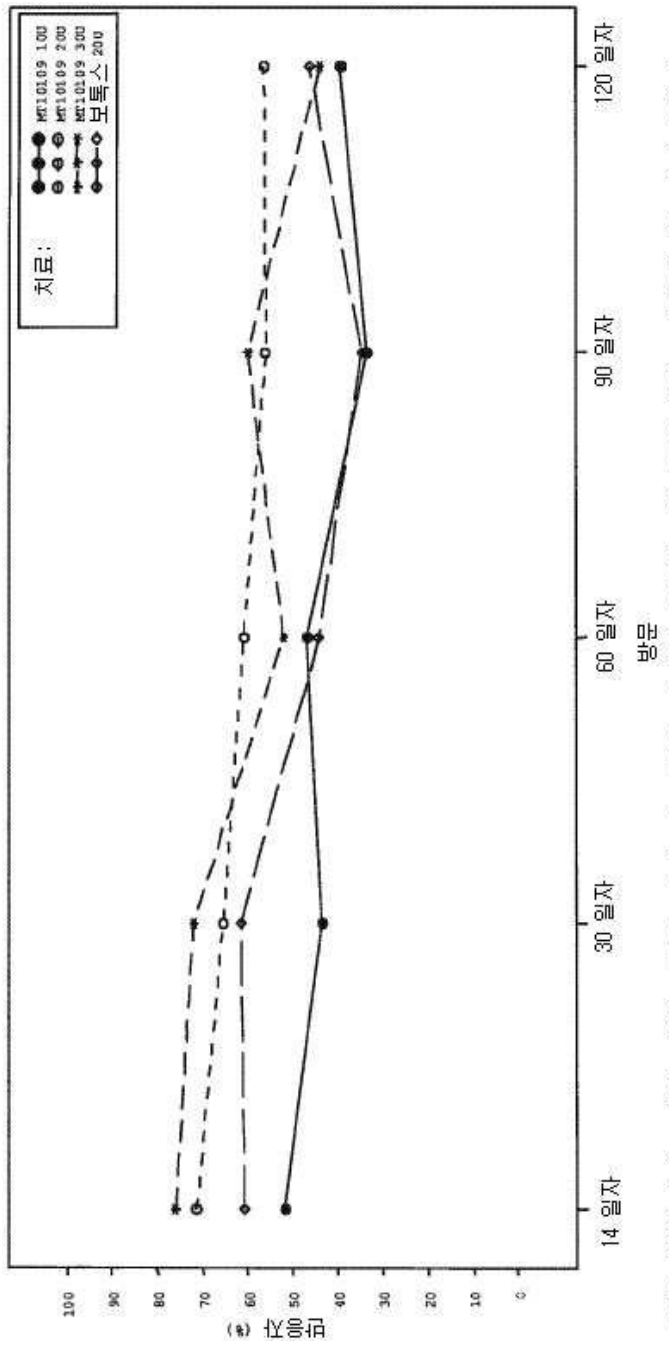
주의 : 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 상응하는 기준선 후 방문에서 없음 (0) 또는 정미 (1)의 심각도를 갖는 것으로서 규정되었다.

도면7



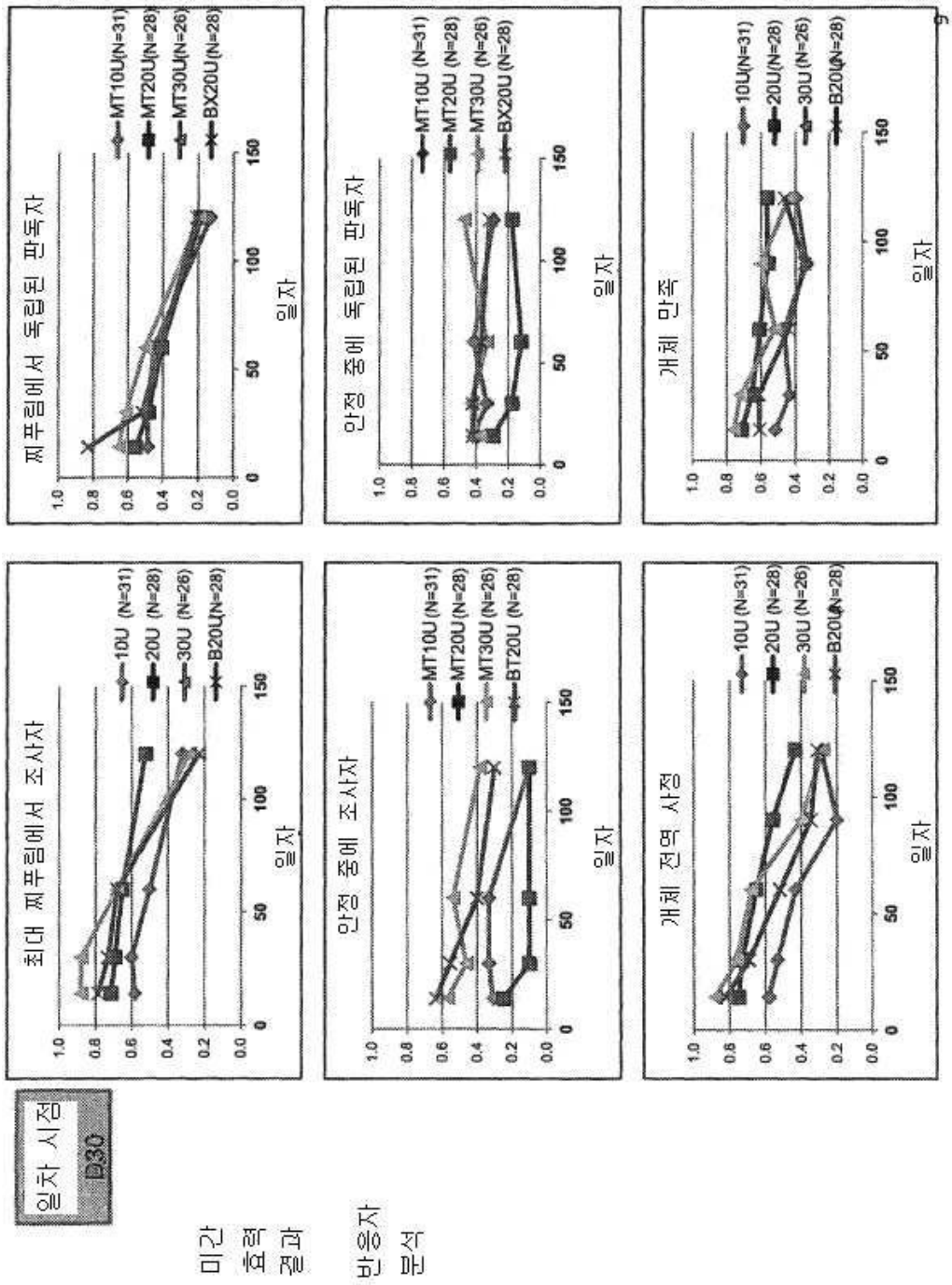
주의 : 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다. 반응자는 9-포인트 등급에서 최소한 +2 (중등도 향상, 다시 말하면, 약 50%)의 점수를 갖는 것으로서 규정되었다.

도면8

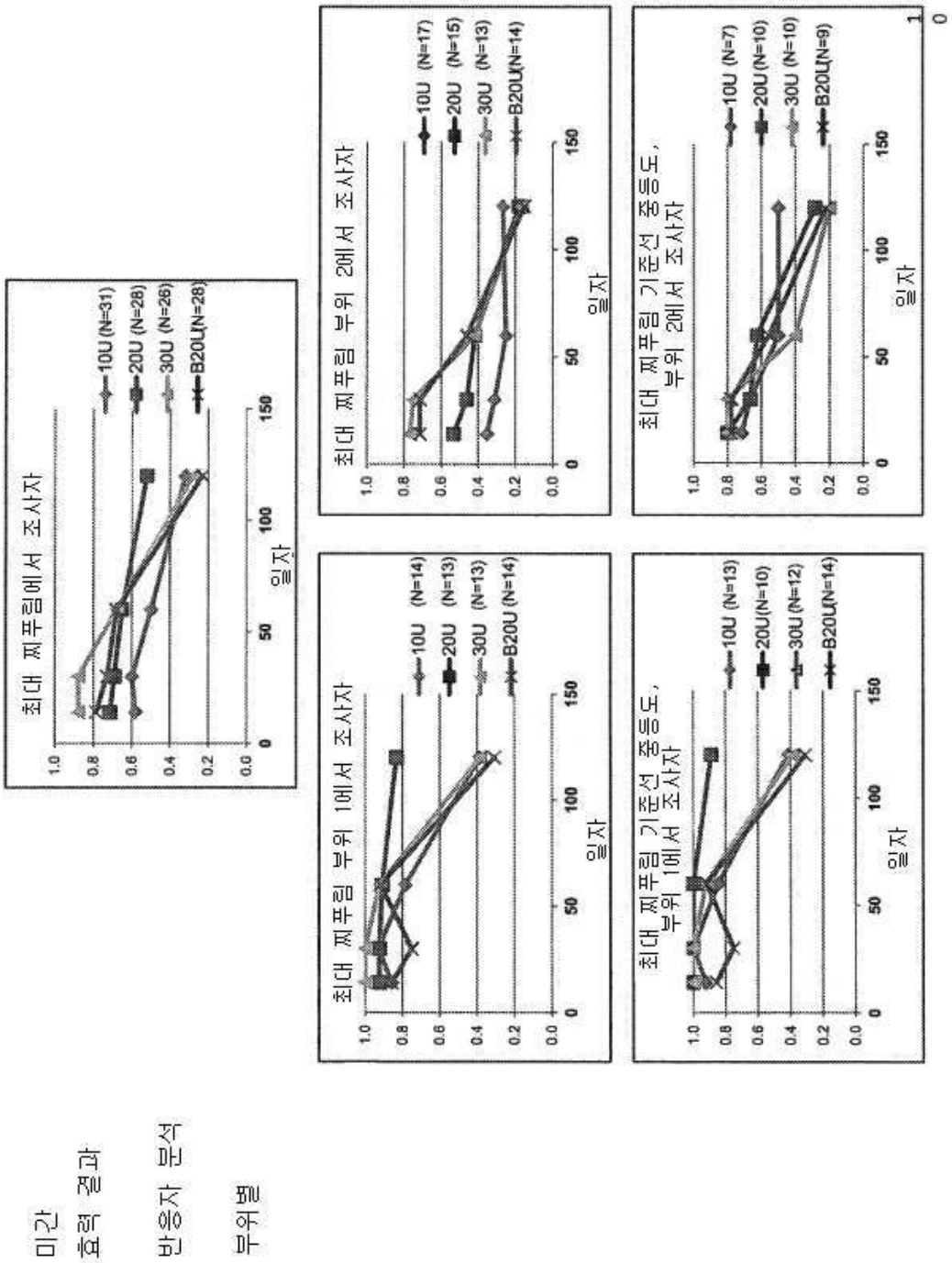


주의 : 분석 내에 포함된 개체는 중등도 (2) 또는 중증도 (3)의 기준선 미간 주름 심각도 순위평가를 가져야 했다.
반응자는 7-포인트 등급에서 최소한 6 (만족)의 점수를 갖는 것으로서 규정되었다.

도면9


찌푸림에서 독립된 판독자
MT10U(N=31)
MT20U(N=28)
MT30U(N=26)
BX20U(N=28)
일자
안정 중에 독립된 판독자
MT10U (N=31)
MT20U (N=28)
MT30U (N=26)
BX20U (N=28)
일자
개체 만족
10U(N=31)
20U(N=28)
30U (N=26)
B20U(N=28)
일자
최대 찌푸림에서 조사자
10U (N=31)
20U (N=28)
30U (N=26)
B20U(N=28)
일자
안정 중에 조사자
MT10U (N=31)
MT20U(N=28)
MT30U (N=26)
BT20U (N=28)
일자
개체 전역 사정
10U (N=31)
20U (N=28)
30U (N=26)
B20U(N=28)
일자
일자 시점
D30
미간 효력 결과
반응자 분석

도면10


최대 찌푸림에서 조사자
10U (N=31)
20U (N=28)
30U (N=26)
B20U(N=28)
일자
최대 찌푸림 부위 1에서 조사자
10U (N=14)
20U (N=13)
30U (N=13)
B20U (N=14)
일자
최대 찌푸림 부위 2에서 조사자
10U (N=17)
20U (N=15)
30U (N=13)
B20U(N=14)
일자
최대 찌푸림 기준선 중등도, 부위 1에서 조사자
10U (N=13)
20U(N=10)
30U (N=12)
B20U(N=14)
일자
최대 찌푸림 기준선 중등도, 부위 2에서 조사자
10U (N=7)
20U(N=10)
30U (N=10)
B20U(N=9)
일자
미간
효력 결과
반응자 분석
부위별