



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월25일

(11) 등록번호 10-2424644

(24) 등록일자 2022년07월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/29 (2006.01) **A61K 33/10** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/29 (2013.01)
A61K 33/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7009475(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년09월08일
심사청구일자 2021년04월27일
(85) 번역문제출일자 2021년03월30일
(65) 공개번호 10-2021-0040171
(43) 공개일자 2021년04월12일
(62) 원출원 특허 10-2020-7027785
원출원일자(국제) 2010년09월08일
심사청구일자 2020년09월25일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2010/065379
(87) 국제공개번호 WO 2011/030774
국제공개일자 2011년03월17일
(30) 우선권주장
JP-P-2009-208039 2009년09월09일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP08073376 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아사히 가세이 파마 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 치요다쿠 유라쿠초 1-1-2
(72) 발명자
시라에 신이치로
일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보초 1-105
나카무라 야스오
일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보초 1-105
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH 함유 골다공증 치료/예방제

(57) 요약

본 발명의 과제는, 안전성이 우수하고, 또한, 효과·효능이 높은 PTH에 의한 골다공증 치료법의 제공, 안전성이 우수한 PTH에 의한 골절 억제/예방 방법의 제공 및 그것을 위한 약제의 제공이다.

상기 과제의 해결 수단은, 상기 방법에 있어서 1회당 100~200 단위의 PTH가 격주 투여되는 것을 특징으로 하는 PTH를 유효 성분으로서 함유하는 약제이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

오야 유키코

일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보쵸 1-105

노자키 요시히데

일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보쵸 1-105

고바야시 노부유키

일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보쵸 1-105

구로다 다츠히코

일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보쵸 1-105

가토 히로키

일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보쵸 1-105

세라다 마사시

일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보쵸 1-105

호리 가즈요시

일본 1018101 도쿄도 치요다쿠 간다 진보쵸 1-105

명세서

청구범위

청구항 1

1회당 200단위의 PTH(Parathyroid Hormone; 부갑상선 호르몬)(1-34) 또는 그의 염이 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH(1-34) 또는 그의 염을 유효성분으로서 함유하는 골다공증 치료 또는 예방제로서, 상기 치료 또는 예방제는, 하기 (1) 내지 (3)의 모든 조건을 만족하고, 메나테트레논 및 젯산칼슘으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 골다공증 치료약의 투여 이력이 있는 골다공증 환자의 골절 억제를 위해 투여되는 것인, 골다공증 치료 또는 예방제:

- (1) 연령이 65세 이상이다.
- (2) 기존의 골절이 있다.
- (3) 골밀도가 청년 성인 평균치의 80% 미만이거나 또는 골위축도가 위축도 I도 이상이거나 또는 둘 다이다.

청구항 2

제1항에 있어서, PTH(1-34) 또는 그의 염이 인간 PTH(1-34) 아세트산염 또는 인간 PTH(1-34) 5아세트산염인, 골다공증 치료 또는 예방제.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골다공증의 치료제 내지 예방제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골절 억제 내지 예방제에 관한 것이다. 특히 본 발명은 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 상기 약제에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 골다공증은 「골강도의 저하를 특징으로 하며, 골절의 리스크가 증대하고 있는 질환」이다. 현재, 골다공증의 치료제의 하나로서 PTH(Parathyroid Hormone; 부갑상선 호르몬) 제제가 알려져 있다.
- [0003] PTH는, 칼시토닌류나 비타민 D류와 함께, 혈중 칼슘 농도의 조절에 관여하는 호르몬이다. 예컨대, PTH는, 생체 내에 있어서, 신장에서의 활성형 비타민 D₃ 생성을 증가시킴으로써, 장관(腸管)에서의 칼슘 흡수를 촉진하는 작용을 갖는 것도 알려져 있다(비특허문헌 1).
- [0004] 특허문헌 1은, 골다공증 환자에 대하여 1주일에 1회의 빈도로 26주간의 투여 기간에 걸쳐 1회의 투여당 100 또는 200 단위의 PTH를 피하 투여함으로써, 해당 골다공증 환자의 해면골의 골밀도를 증가시키며 또한 피질골의 골밀도를 감소시키지 않는 골다공증의 치료 방법을 개시하고 있다.
- [0005] 이와 같이, 특허문헌 1은, 이들 치료 방법이 단순히 골밀도의 증가를 유도하는 것을 개시하는 한편, 골다공증 환자의 골강도를 증대시키는 것 또는 골절의 리스크를 경감시키는 것이 가능한 치료 방법인지의 여부에 대해서 명시하지 않는다. 또한, PTH를 단독 사용했을 뿐으로, 칼슘제를 병용하지 않는다.
- [0006] 비특허문헌 1은, PTH에 의한 골다공증 치료에 관한 임상 시험에 있어서, 환자에게 PTH(20 μ g/day) 투여 후 4~6 시간 후 채혈하였을 때에 고칼슘 혈증이 그 환자의 11%에서 보여지고, 지속성의 고칼슘 혈증은 그 3%에서 관찰된 것을 개시하고 있다. 또한, 비특허문헌 1은, 다음 PTH 투여 전에는 혈청 칼슘이 거의 모든 환자에게 있어서 정상적으로 되돌아갔지만 541명의 환자 중 1명에 대해서는 지속성의 혈청 칼슘 상승이 관찰되었기 때문에 치료 중지에 이른 취지도 개시하고 있다.
- [0007] 비특허문헌 2는, 칼슘제를 병용 하에서 PTH의 연일 피하 투여 제제에 관하여, 본 제 투여 후의 혈청 칼슘은 임상적으로 문제없다고 개시하지만, 투여 후의 혈청 칼슘이 상승한 것도 보고하고 있다. 비특허문헌 3은, 비특허문헌 2에 개시된 연일 피하 투여 제제의 첨부 문서이다. 본 문서는, 임상 시험에 있어서, 해당 제제 투여 후의 여러가지 유해 사상을 개시하는 가운데 해당 제제 투여 후의 일과성의 고칼슘 혈증이 관찰된 취지를 보고하고

있다. 또한, 비특허문헌 3은, 해당 제제의 시판 후 조사에 있어서, 고칼슘 혈증의 부작용 보고가 있었던 취지를 개시하고 있다.

[0008] 이와 같이, 비특허문헌 1~3은, PTH의 골다공증 치료에서 고칼슘 혈증의 부작용 사례 등을 개시하고 있어, 이들에 개시된 치료 방법은 안전성의 면에서 충분하지 않다고 할 수 있다.

[0009] 이러한 배경 아래, 안전성이 높으며 또한 효능·효과의 면에서 우수한 PTH에 의한 골다공증 치료 방법이 요구되고 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0010] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 일본 특허 공개 평성 8-73376호
(특허문헌 0002) 특허문헌 2: W000/10596
(특허문헌 0003) 특허문헌 3: 일본 특허 공개 평성 5-306235호
(특허문헌 0004) 특허문헌 4: 일본 특허 공개 소화 64-16799호
(특허문헌 0005) 특허문헌 5: W002/002136
(특허문헌 0006) 특허문헌 6: 일본 특허 공개 제2003-095974호

비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Paul D.Miller, MD, Current Osteoporosis Reports, Vol.6, 12-16, 2008
(비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: CLINICAL CALCIUM, Vol.17, No.1, 48-55, 2007
(비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: FORTEO(등록상표) teriparatide(rDNA origin) injection 750 mcg/3 mL, 2008
(비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: ADVANCES IN ENZYMOLOGY, 32, 221-296, 1969
(비특허문헌 0005) 비특허문헌 5: Hoppe Seyler's Z.Physiol.Chem., 355, 415, 1974
(비특허문헌 0006) 비특허문헌 6: J.Biol.Chem., Vol.259, No.5, 3320, 1984
(비특허문헌 0007) 비특허문헌 7: Pthobiology annual, 11, 53, 1981
(비특허문헌 0008) 비특허문헌 8: J.Biol.Chem., Vol.266, 2831-2835, 1991
(비특허문헌 0009) 비특허문헌 9: Marcus. & Aurbach, G.D, Endocrinology 85, 801-810, 1969
(비특허문헌 0010) 비특허문헌 10: 「골다공증의 예방과 치료 가이드라인 2006년판」(라이프사이언스 출판)
(비특허문헌 0011) 비특허문헌 11: M.Takai et al., Peptide Chemistry 1979, 187-192, 1980
(비특허문헌 0012) 비특허문헌 12: 오리모 하지메 등, 원발성 골다공증의 진단 기준(1996년도 개정판)(1997) 일본 골대사 학회 잡지 14; 219-233
(비특허문헌 0013) 비특허문헌 13: 원발성 골다공증의 진단 기준 및 골다공증의 예방과 치료 가이드라인(오리모 하지메 등, 골다공증의 예방과 치료 가이드라인 2006년판(2006) 34-35)
(비특허문헌 0014) 비특허문헌 14: Genant H.K. et al, J.Bone Miner.Res., 8, 1137-1148, 1993
(비특허문헌 0015) 비특허문헌 15: N.Engl.J.Med., Vol.344, No.19, 1434-1441, 2001
(비특허문헌 0016) 비특허문헌 16: Clinical Diabetes, Vol.22, No.1, 10-20, 2004
(비특허문헌 0017) 비특허문헌 17: 가와사키 의학 회지, 36(1), 23~33, 2010
(비특허문헌 0018) 비특허문헌 18: Bone, Vol.32, 86-95, 2003

- (비특허문헌 0019) 비특허문헌 19: 치과 학보, 102(11):853-868, 2002
- (비특허문헌 0020) 비특허문헌 20: Miner.ElectrolyteMetab. 1995;21(1-3):201-4
- (비특허문헌 0021) 비특허문헌 21: Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi 1995 Oct;69(10):1027-36.
- (비특허문헌 0022) 비특허문헌 22: Calcif.Tissue Int. 2000 Mar;66(3):229-33
- (비특허문헌 0023) 비특허문헌 23: N.Engl.J.Med., Vol.358, No.12, 1302-1304, 2008
- (비특허문헌 0024) 비특허문헌 24: N.Engl.J.Med., Vol.357, No.20, 2028-2039, 2007
- (비특허문헌 0025) 비특허문헌 25: Osteoporos.Int. 2003 Jan;14(1):77-81
- (비특허문헌 0026) 비특허문헌 26: Osteoporos.Int. 2000;11(5):434-42.
- (비특허문헌 0027) 비특허문헌 27: J.Bone Miner.Res. 2000 May;15(5):944-51
- (비특허문헌 0028) 비특허문헌 28: J.Clin.Invest. 1998 Oct 15;102(8):1627-33
- (비특허문헌 0029) 비특허문헌 29: J.Clin.Endocrinol.Metab. 2001 Feb;86(2):511-6
- (비특허문헌 0030) 비특허문헌 30: J.Bone Miner.Res. 2004 May;19(5):745-51. Epub 2004 Jan 19
- (비특허문헌 0031) 비특허문헌 31: J.Clin.Endocrinol.Metab. 2009 Oct;94(10):3772-80. Epub 2009 Jul 7
- (비특허문헌 0032) 비특허문헌 32: Osteoporos.Int. 2007;18:59-68
- (비특허문헌 0033) 비특허문헌 33: J.Bone Miner.Res., Vol.25, No.3, 472-481(2010)
- (비특허문헌 0034) 비특허문헌 34: Osteoporos.Int. 1999;9:296-306
- (비특허문헌 0035) 비특허문헌 35: 이노우에 테츠로 등 골다공증의 진단 기준 척추 단순 X선상에 의한 골량(骨量) 감소도 및 추체 변형의 평가법. 후생성 후생 과학 연구비 보조금 실버 사이언스 연구 평성 원년도 연구 보고, 1990.3.
- (비특허문헌 0036) 비특허문헌 36: J.Bone Miner.Metab. 1998;16(1):27-33
- (비특허문헌 0037) 비특허문헌 37: 제26회 일본 골대사 학회 학술 집회 프로그램 초록집, 0-025, 147(Oct. 2008)
- (비특허문헌 0038) 비특허문헌 38: ASBMR 31th Annual Meeting, 「Weekly treatment with human parathyroid hormone(1-34) for 18 months increases bone strength via the amelioration of microarchitecture, degree of mineralization, enzymatic and non-enzymatic cross-links formation in ovariectomized cynomolgus monkeys」(SA0044, FR0044)
- (비특허문헌 0039) 비특허문헌 39: IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, 「ONCE-WEEKLY TREATMENT WITH TERIPARATIDE FOR 18 MONTHS INCREASES BONE STRENGTH VIA THE AMELIORATE TRABECULAR ARCHITECTURE, COLLAGEN ENZYMATIc AND NON-ENZYMATIC CROSS-LINK FORMATION IN OVARIECTOMIZED CYNOMOLGUS MONKEYS」

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012]

본 발명의 과제는 안전성이 높으며 또한 효능·효과의 면에서 우수한 PTH에 의한 골다공증 치료 내지 예방 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 과제는 안정성이 높은 PTH에 의한 골절 억제 내지 예방 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013]

상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명자들은 예의 연구 개발을 거듭한 결과, 놀랍게도, PTH의 투여량·투여 간격을 한정함으로써, 효능·효과 및 안전성의 양면에서 우수한 골다공증 치료 내지 예방 방법이 되는 것을 발견하

였다. 또한, PTH의 투여량·투여 간격을 특정함으로써, 안정성이 높은 골절 억제/예방 방법이 되는 것을 발견하였다. 또한, 이들 방법에 있어서, 고위험 환자에 대하여 특히 효과를 가져오는 것도 발견하였다.

- [0014] 즉, 본 발명은 이하에 관한 것이다.
- [0015] [1] 칼슘제와 병용되고, 또한, 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0016] [2] 병용되는 칼슘제가 주 1회 이상 투여되는 것을 특징으로 하는 상기 [1]의 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0017] [3] 병용되는 칼슘제가 칼슘으로서 1일당 200~800 mg 투여되는 것을 특징으로 하는 상기 [1] 또는 [2]의 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0018] [4] 상기 PTH가 인간 PTH(1-34)인 상기 [1] ~ [3] 중 어느 하나인 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0019] [5] 24주 또는 48주를 초과하는 기간에 걸쳐 투여하기 위한 상기 [1] ~ [4] 중 어느 하나에 기재된 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0020] [6] 하기 (1)~(3)의 모든 조건을 만족하는 골다공증 환자를 치료하기 위한 상기 [1] ~ [5] 중 어느 하나인 골다공증 치료 내지 예방제:
- [0021] (1) 연령이 65세 이상이다.
- [0022] (2) 기존의 골절이 있다.
- [0023] (3) 골밀도가 청년 성인 평균치의 80% 미만 및/또는 골위축도가 위축도 I도 이상이다.
- [0024] [7] 스테로이드를 기인으로 하는 속발성 골다공증 혹은 당뇨병성 골다공증을 치료 내지 예방하기 위한 상기 [1] ~ [6] 중 어느 하나에 기재된 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0025] [8] 하기 (1)~(8) 중 적어도 어느 하나의 질병을 합병증으로서 갖는 골다공증을 치료 내지 예방하기 위한 상기 [1] ~ [6] 중 어느 하나에 기재된 골다공증 치료 내지 예방제;
- [0026] (1) 당뇨병,
- [0027] (2) 고혈압,
- [0028] (3) 고지혈증,
- [0029] (4) 관절통,
- [0030] (5) 변형성 척추증,
- [0031] (6) 변형성 요통증,
- [0032] (7) 변형성 고관절증,
- [0033] (8) 변형성 악관절증.
- [0034] [9] 하기 (1)~(6) 중 적어도 어느 하나의 골다공증 치료약의 투여 이력이 있는 골다공증 환자에게 투여하기 위한 상기 [1] ~ [6] 중 어느 하나에 기재된 골다공증 치료 내지 예방제;
- [0035] (1) L-아스파라긴산칼슘,
- [0036] (2) 알파칼시돌,
- [0037] (3) 엘카토닌,
- [0038] (4) 염산랄록시펜,
- [0039] (5) 메나테트레논,
- [0040] (6) 젯산칼슘.
- [0041] [10] 경도 신장애 또는 중등도 신장애를 갖는 골다공증 환자에게 투여하기 위한 상기 [1] ~ [6] 중 어느 하나에 기재된 골다공증 치료 내지 예방제.

- [0042] [11] 상기 PTH가 인간 PTH(1-34)인 상기 [6] ~ [10] 중 어느 하나의 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0043] [12] 상기 PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골다공증 치료제가 피하 주사제인 상기 [6] ~ [11] 중 어느 하나에 기재된 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0044] [13] 상기 [1] ~ [12] 중 어느 하나에 기재된 골다공증 치료 내지 예방제와 하기 (1)~(6) 중 적어도 어느 하나의 약제로 이루어지는 합제 또는 의료용 키트.
- [0045] (1) 메토클로프라미드,
- [0046] (2) 돔페리돈,
- [0047] (3) 파모티딘,
- [0048] (4) 구연산모사프리트,
- [0049] (5) 란소프라졸,
- [0050] (6) 육신환.
- [0051] [14] 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골다공증 치료 내지 예방제로서, 하기 (1)~(3)의 모든 조건을 만족하는 골다공증 환자를 치료하기 위한 골다공증 치료 내지 예방제:
- [0052] (1) 연령이 65세 이상이다.
- [0053] (2) 기존의 골절이 있다.
- [0054] (3) 골밀도가 청년 성인 평균치의 80% 미만 및/또는 골위축도가 위축도 I도 이상이다.
- [0055] [15] 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH를 유효 성분으로서 함유하는, 골절의 위험성이 높은 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0056] [16] 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골다공증 치료 내지 예방제로서, 스테로이드를 기인으로 하는 속발성 골다공증 혹은 당뇨병성 골다공증을 치료 내지 예방하기 위한, 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0057] [17] 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골다공증 치료 내지 예방제로서, 경도 신장애 또는 중등도 신장애를 갖는 골다공증 환자에게 투여하기 위한 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0058] [18] 칼슘제와 병용되고, 또한, 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골절 억제 내지 예방제.
- [0059] [19] 병용되는 칼슘제가 주 1회 이상 투여되는 것을 특징으로 하는 상기 [18]의 골절 억제 내지 예방제.
- [0060] [20] 병용되는 칼슘제가 칼슘으로서 1일당 200~800 mg 투여되는 것을 특징으로 하는 상기 [18] 또는 [19]의 골절 억제 내지 예방제.
- [0061] [21] 상기 PTH가 인간 PTH(1-34)인 상기 [18] ~ [20] 중 어느 하나인 골절 억제제.
- [0062] [22] 하기 (1)~(3)의 모든 조건을 만족하는 대상자에게 투여하기 위한, 상기 [18] ~ [21] 중 어느 하나인 골절 억제 내지 예방제:
- [0063] (1) 연령이 65세 이상이다.
- [0064] (2) 기존의 골절이 있다.
- [0065] (3) 골밀도가 청년 성인 평균치의 80% 미만 및/또는 골위축도가 위축도 I도 이상이다.
- [0066] [23] 상기 PTH가 인간 PTH(1-34)인 상기 [22]의 골절 억제 내지 예방제.
- [0067] [24] 상기 PTH를 유효 성분으로서 함유하는 골절 억제 내지 예방제가 피하 주사제인 상기 [22] 또는 [23]의 골절 억제 내지 예방제.
- [0068] [25] 골절 억제 내지 예방제가 다발 골절 억제 내지 다발 골절 예방제인 상기 [18] ~ [24] 중 어느 하나에

기재된 골절 억제 내지 예방제.

- [0069] [26] 골절 억제 내지 예방제가 골절 악화 억제 내지 골절 악화 예방제인 상기 [18] ~ [25] 중 어느 하나에 기재된 골절 억제 내지 예방제.
- [0070] [27] 상기 [14] 또는 [15]의 골다공증 치료 내지 예방제로서, 스테로이드를 기인으로 하는 속발성 골다공증 혹은 당뇨병성 골다공증을 치료 내지 예방하기 위한 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0071] [28] 상기 [14] 또는 [15]의 골다공증 치료 내지 예방제로서, 경도 신장애 또는 중등도 신장애를 갖는 골다공증 환자에게 투여하기 위한 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0072] [29] 상기 [27]의 골다공증 치료 내지 예방제로서, 경도 신장애 또는 중등도 신장애를 갖는 골다공증 환자에게 투여하기 위한 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0073] [30] 상기 [16]의 골다공증 치료 내지 예방제로서, 경도 신장애 또는 중등도 신장애를 갖는 골다공증 환자에게 투여하기 위한 골다공증 치료 내지 예방제.
- [0074] [31] 상기 [1] ~ [30] 중 어느 하나에 기재된 치료제, 예방제, 약제, 합제 또는 키트를 이용하는 예방 또는 치료 방법.

발명의 효과

- [0075] 본 발명의 골다공증 치료제는 안전성이 높으며 또한 효능·효과의 면에서 우수하다. 또한, 본 발명의 골절 억제 내지 예방제는 안전성이 높아 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0076] 도 1은 투여군(고위험자, 저위험자)별로의 혈청 칼슘 농도 추이의 결과를 나타내는 그래프이다.
- 도 2는 신규 추체 골절 발생률의 경시 변화에 대한 피험약 투여의 영향을 나타낸다. 피험약 투여군을 「PTH 200군」, 대조약 투여군을 「P군」이라고 표기하였다.
- 도 3은 신규 추체 골절 발생률의 경시 변화에 대한 피험약 투여의 영향을 나타낸다. 피험약 투여군을 「PTH 200군」, 대조약 투여군을 「P군」이라고 표기하였다.
- 도 4는 피험약(「PTH 200군」) 또는 대조약(「P군」)을 주 1회의 빈도로 72주간 환자에게 투여하였을 때의 뇨 중 칼슘치의 변동에 대해서 시험한 결과를 나타낸다. 뇨 중 칼슘치/ 뇨 중 크레아티닌치의 비를 투여 개시 전과 관찰주로 비교하였다. 뇨 중 칼슘의 측정은, 개시 시, 12주 후, 24주 후, 48주 후, 72주 후에 실시하였다. 표준 병용약(칼슘 610 mg, 비타민 D₃ 400 IU 및 마그네슘 30 mg)을 동의 취득 시부터 시험 종료까지 1일 1회 저녁 식사 후 복용하였다.
- 도 5는 피험약(「PTH 200군」) 또는 대조약(「P군」)을 주 1회의 빈도로 72주간 환자에게 투여하였을 때의 보정 혈청 칼슘치의 변동에 대해서 시험한 결과를 나타낸다. 혈청 칼슘의 측정은, 개시 시, 12주 후, 24주 후, 48주 후, 72주 후에 실시하였다. 혈청 칼슘 기준치: 8.4-10.4 mg/dL. 표준 병용약(칼슘 610 mg, 비타민 D₃ 400 IU 및 마그네슘 30 mg)을 동의 취득 시부터 시험 종료까지 1일 1회 저녁 식사 후 복용하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 본 발명에 대해서, 구체적으로 설명한다.
- [0078] 본 발명은 1회당 100~200 단위의 PTH가 주 1회(이하, 「주 1회」를 「격주」라고 칭하는 경우도 있음) 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH에 의한 골다공증 치료 내지 예방 방법 또는 골절 억제 내지 예방 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 1회당 100~200 단위의 PTH가 격주 투여되는 것을 특징으로 하는, PTH를 유효 성분으로 하는 골다공증 치료 내지 예방제 또는 골절 억제 내지 예방제를 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 골다공증 치료 내지 예방제 또는 상기 골절 억제 내지 예방제의 제조를 위한 PTH의 사용을 제공한다.
- [0079] I 유효 성분
- [0080] 본 발명의 유효 성분인 PTH(이하, 단순히 「PTH」라고 하는 경우도 있음)는, 인간 부갑상선 호르몬인 인간 PTH(1-84), 및, 인간 PTH(1-84)와 동등 또는 유사한 활성을 갖는 분자량 약 4,000~10,000 정도의 펩티드류를

포함한다.

- [0081] PTH는, 천연형의 PTH, 유전자 공학적 방법에 따라 제조된 PTH, 및 화학 합성법에 따라 합성된 PTH를 모두 포함한다. PTH는, 자체 공지의 유전자 공학적 방법에 따라 제조될 수 있다(비특허문헌 8). 혹은, PTH는, 자체 공지의 펩티드 합성법에 따라 합성될 수 있고(비특허문헌 11), 예컨대, 불용성의 고분자 담체 상에서 펩티드쇄를 C 말단으로부터 신장하여 가는 고상법(solid phase method)에 따라서도 합성될 수 있다(비특허문헌 4). 또한, 본 발명의 PTH의 유래는, 인간에게 한정되지 않고, 래트, 소, 돼지 등이어도 좋다.
- [0082] 본원 명세서에 있어서, 인간 PTH(n-m)이라고 할 때에는, 인간 PTH(1-84)의 아미노산 서열 제n번째부터 제m번째까지로 이루어지는 부분 아미노산 서열로 나타내어지는 펩티드를 의미한다. 예컨대, 인간 PTH(1-34)는, 인간 PTH(1-84)의 아미노산 서열 제1번째부터 제34번째까지로 이루어지는 부분 아미노산 서열로 나타내어지는 펩티드를 의미한다.
- [0083] 본 발명의 유효 성분인 PTH는 1종 또는 2종 이상의 휘발성 유기산과 형성한 염이어도 좋다. 휘발성 유기산으로서, 트리플루오로아세트산, 포름산, 아세트산 등이 예시되고, 바람직하게는 아세트산을 들 수 있다. 프리체의 PTH와 휘발성 유기산이 염을 형성할 때의 양자의 비율은, 해당 염을 형성하는 한에서 특별히 한정되지 않는다. 예컨대, 인간 PTH(1-34)는, 그 분자 중에 9분자의 염기성 아미노산 잔기와 4분자의 산성 아미노산 잔기를 갖기 때문에, 이들 분자 내에서의 염 형성을 고려에 넣으면, 염기성 아미노산 5 잔기를 아세트산의 화학 당량으로 할 수 있다. 예컨대, 아세트산량에 아세트산 중량 $\times 100(\%)$ /인간 PTH(1-34)의 펩티드 중량으로 나타내어지는 아세트산 함량을 이용하면, 하나의 이론으로서, 프리체인 인간 PTH(1-34)에 대한 아세트산의 화학 당량은 약 7.3% (중량%)가 된다. 본원 명세서에 있어서, 프리체인 인간 PTH(1-34)는 테리파라타이드, 테리파라타이드의 아세트산염은 테리파라타이드 아세트산염이라고 각각 칭해지는 경우도 있다. 테리파라타이드 아세트산염에서 아세트산 함량은, 테리파라타이드와 아세트산이 염을 형성하는 한에서 특별히 한정되지 않고, 예컨대, 상기 이론 화학 당량인 7.3% 이상이어도 좋고, 0~1%라도 좋다. 보다 구체적으로는, 테리파라타이드 아세트산염에 있어서의 아세트산 함량으로서, 1~7%, 바람직하게는 2~6%를 예시할 수 있다. 이들 염은 자체 공지의 방법(특허문헌 4~5)에 따라 제조 가능하다.
- [0084] PTH로서, 인간 PTH(1-84), 인간 PTH(1-34), 인간 PTH(1-38), hPTH(비특허문헌 5), 인간 PTH(1-34)NH₂, [Nle^{8,18}] 인간 PTH(1-34), [Nle^{8,18},Tyr³⁴] 인간 PTH(1-34), [Nle^{8,18}] 인간 PTH(1-34) NH₂, [Nle^{8,18},Tyr³⁴] 인간 PTH(1-34)NH₂, 래트 PTH(1-84), 래트 PTH(1-34), 소 PTH(1-84), 소 PTH(1-34), 소 PTH(1-34)NH₂ 등이 예시된다. 바람직한 PTH로서, 인간 PTH(1-84), 인간 PTH(1-38), 인간 PTH(1-34), 인간 PTH(1-34)NH₂가 예시된다(특허문헌 3 등). 특히 바람직한 PTH로서, 인간 PTH(1-34)를 들 수 있다. 보다 바람직한 PTH로서, 화학 합성에 의해 얻어진 인간 PTH(1-34), 가장 바람직한 PTH로서, 테리파라타이드 아세트산염(실시예 1)을 들 수 있다.
- [0085] II 다른 약제와의 병용
- [0086] 본 발명자들은, 칼슘제 병용 하에서의 PTH에 관하여, 골절 발생을 주요 평가 항목으로 한 이중 맹검 비교 임상 시험을 실시한 결과, 그 효과는 24 또는 26주 후라고 하는 조기부터 발현되고, 또한, 유해 사상으로서 고칼슘혈증이 확인되지 않았다(실시예 1~2). 따라서, 본 발명에 따른 골다공증 치료제 또는 골절 억제/예방제는, 다른 약제와 병용하는 것을 하나의 특징으로 한다. 여기서, 다른 약제와의 병용이란, 본 발명에 따른 골다공증 치료제 또는 골절 억제/예방제와 본 제와는 별도의 어떤 약제(기타 약제)를 병용하는 것을 의미한다.
- [0087] 본 발명의 기타 약제로서는 칼슘을 적합하게 예시할 수 있다. 단, 본 발명에 있어서 기타 약제와의 병용이라고 할 때에는, 해당 기타 약제 이외의 다른 약제의 추가적인 병용을 배제하는 것이 아니다. 따라서 칼슘과의 병용으로서, 예컨대,
- [0088] 칼슘과만 병용,
- [0089] 칼슘 및 비타민 D(그 유도체를 포함함) 및/또는 마그네슘과만 병용
- [0090] 도 바람직하게 예시할 수 있다. 따라서, 다른 약제의 구체적 양태로서, 칼슘제를 예시할 수 있고, 바람직하게는,
- [0091] (1) 칼슘을 약효 성분으로서 포함하는 칼슘제,
- [0092] (2) 칼슘, 비타민 D(그 유도체를 포함함) 및 마그네슘을 각각 약효 성분으로서 포함하는 칼슘제를 바람직하게

예시할 수 있다.

- [0093] 상기 본 발명에 따른 골다공증 치료제 또는 골절 억제/예방제와 기타 약제와의 병용의 형태(투여 빈도, 투여 경로, 투여 부위, 투여량 등)는, 특별히 한정되지 않고, 환자에 따른 의사의 처방 등에 따라 적절하게 결정할 수 있다.
- [0094] 예컨대, 상기 기타 약제로서 칼슘제를 병용하는 경우, 해당 칼슘제는, PTH를 유효 성분으로 한 본 발명에 따른 골다공증 치료제 또는 골절 억제/예방제와 동시에 투여되어도 좋고(즉 주 1회), 그 이상의 빈도로 투여되어도 지장은 없으며, 1일 1회 내지 수회의 빈도로 투여되어도 좋다. 따라서, 상기 기타 약제는, 본 발명에 따른 골다공증 치료/예방제 또는 골절 억제/예방제와 조합하여 이루어지는 합제로 하여도 좋고, 본 발명에 따른 골다공증 치료제/예방 또는 골절 억제/예방제와 기타 약제가 각각의 제제여도 좋다. 이러한 칼슘제로서, 「신 칼시츄(Calcichew)(상표) D₃」(판매원: 다이이치 산료 헬스 케어, 제조 판매원: 닛토 야쿠히 코고 가부시카이가이샤)을 예시할 수 있다.
- [0095] 또한, 기타 약제는, 본 발명에 따른 골다공증 치료/예방제 또는 골절 억제/예방제와 함께 또는 축차로(즉 각각의 시간에), 동일한 또는 다른 투여 경로로 투여될 수 있다. 따라서, 다른 약제의 제형도 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 정제, 캡슐제, 세립제 등을 예시할 수 있다. 다른 약제가 칼슘제인 경우, 단위 제형당 100~400(바람직하게는 150~350) mg을 칼슘으로서 포함하는 칼슘제인 것이 바람직하다. 그리고, 단위 제형당 칼슘으로서 100~400 mg을 포함하는 칼슘 정제를, 예컨대 본 발명의 실시예에 따라 1일당 2정 투여한다고 하면, 칼슘으로서 200~800 mg이 1일당 투여되게 되지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0096] 상기 기타 약제의 구체적인 예로서는, 칼슘제의 경우, 예컨대 침강 탄산칼슘, 젖산칼슘, 탄산칼슘, 염화칼슘, 글루콘산칼슘, 아스파라긴산칼슘, 인산칼슘, 인산수소칼슘, 구연산칼슘 등을 유효 성분으로 하는 공지의 약제를 예시할 수 있다. 침강 탄산칼슘을 포함하는 약제가 바람직하다. 또한, 해당 기타 약제에는, 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 제산제 등이 적절하게 포함되어 있어도 좋다.
- [0097] PTH 투여 환자의 어느 일정한 비율에, 구토, 구역질, 메스꺼움, 위통, 위 불쾌감, 속쓰림 등의 소화기 증상이 일과적으로 관찰되는 것이 알려져 있다(특허문헌 6).
- [0098] 본 발명자들은, 피험약 투여에 따른 일과성의 구역질·구토에 대한 여러가지 제구토제의 투여 시기와 유효성에 대해서 시험한 결과, 프림페란(그 약효 성분의 일반명은 메토클로프라미드), 나우제린(그 약효 성분의 일반명은 돔페리돈), 가스터 D(그 약효 성분의 일반명은 파모티딘), 가스모틴(그 약효 성분의 일반명은 구연산모사프리트), 타케프론 OD(그 약효 성분의 일반명은 란소프라졸) 및 육신환이 PTH 투여에 따른 구역질 또는 구토에 대하여 유효한 것을 확인하였다(실시예 2). 따라서, 추가적인 기타 약제로서 이들 제구토제를 바람직하게, 나우제린(그 약효 성분의 일반명은 돔페리돈), 가스모틴(그 약효 성분의 일반명은 구연산모사프리트) 및/또는 육신환을 보다 바람직하게 예로 들 수 있다. 이들 제구토제의 용법 용량은 환자의 증상 등에 따라 의사 등이 적절하게 설정할 수 있다.
- [0099] III 투여 기간
- [0100] 본 발명에 따른 골다공증 치료/예방제 또는 골절 억제/예방제의 투여 기간은 특별히 한정되지 않고, 환자에 따른 의사의 처방 등에 따라 적절하게 결정할 수 있다. 본 발명자들은, 투여 기간을 156 또는 72주간으로 하고, 골절 발생을 주요 평가 항목으로 한 이중 맹검 비교 임상 시험을 실시하였다. 본 시험에 있어서, 해당 투여에 따른 유의한 골절 억제 효과를 확인할 수 있으며, 그 효과는 24 또는 26주 후라고 하는 조기에 발현하였다(실시예 1~2). 또한, 투여 후 48주를 넘고 나서 신규 추체 골절은 보이지 않았다(실시예 2). 따라서, 투여 기간으로서, 24주 이상, 26주 이상, 48주 이상, 52주 이상, 72주 이상 또는 78주 이상을 예시할 수 있고, 가장 바람직하게는 78주 이상이다. 또한, 본 시험에 있어서, 유해 사상으로서 고칼슘 혈증은 확인되지 않았다(실시예 1).
- [0101] IV 투여량
- [0102] 본 발명자들은, 1회당 100 또는 200 단위의 PTH를 이용한 이중 맹검 비교 임상 시험을 실시한 결과, 해당 투여에 따른 유의한 골절 억제 효과와 24 또는 26주 후라고 하는 조기부터의 효과의 발현을 보이고, 한편으로 유해 사상으로서의 고칼슘 혈증은 확인되지 않았다(실시예 1~2).
- [0103] 따라서, 본 발명은, 그 투여량으로서, 1회당 100~200 단위인 것을 특징의 하나로 한다. 여기서 PTH의 1 단위량은, 자체 공지의 활성 측정 방법에 따라 측정 가능하다(비특허문헌 9). 투여량으로서, 바람직하게 1회당 100 또는 200 단위, 가장 바람직하게 1회당 200 단위가 예시된다.

- [0104] V 투여 간격
- [0105] 본 발명자들은, 1주일에 1회의 빈도로 PTH 투여하는 이중 맹검 비교 임상 시험을 실시한 결과, 해당 투여에 따른 유의한 골절 억제 효과와 24 또는 26주 후라고 하는 조기부터의 효과의 발현을 보이고, 한편으로 유해 사상으로서의 고칼슘 혈증은 확인되지 않았다(실시예 1~2). 따라서, 본 발명은, 그 투여 간격을 격주로 하는 것을 특징의 하나로 한다.
- [0106] VI 투여 경로
- [0107] 본 발명의 골다공증 치료/예방제·골절 억제/예방제는, 그 제제 형태에 따른 적당한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 골다공증 치료 내지 예방제 혹은 골절 억제 내지 예방제가 주사제인 경우에는, 정맥, 동맥, 피하, 근육 내 등에 투여될 수 있다. 본 발명자들은, PTH를 피하 주사한 결과, 우수한 효능·효과 및 안전성을 나타내는 것을 입증하였다(실시예 1~2). 따라서, 본 발명은, 그 투여 경로로서 피하 투여 경로를 바람직하게 예시 가능하다.
- [0108] VII 대상 질환
- [0109] 본 발명에 따른 골다공증은 특별히 한정되지 않고, 원발성 골다공증 및 속발성 골다공증 모두를 포함한다. 원발성 골다공증으로서, 예컨대, 퇴행성 골다공증(폐경 후 골다공증 및 노인성 골다공증), 특발성 골다공증(임신 후 골다공증, 청년성 골다공증 등)이 예시된다. 속발성 골다공증은, 특정 질병이나 특정 약제 등의 원인에 의해 유발되는 골다공증이고, 예컨대, 특정 약제, 관절 류머티스, 당뇨병, 갑상선 기능 항진증, 성기능 이상, 부동성, 영양성, 그 외 선천성 질환 등을 원인으로 들 수 있다. 특정 약제로서, 예컨대, 스테로이드가 예시된다. 본 발명에 따른 골다공증으로서 골절의 위험성이 높은 골다공증을 바람직하게 예시할 수 있다. 골절의 위험성이 높은 골다공증에의 본 발명의 적응은 하기의 고위험 환자에서의 본 발명의 적응을 의미한다.
- [0110] 본 발명자들은, 원발성 골다공증 환자를 대상으로 한 임상 시험에 있어서, 본 발명의 효과·효능이나 안전성을 확인하였다(실시예 1~2). 따라서, 본 발명에 따른 골다공증으로서 바람직하게 원발성 골다공증을 예시할 수 있고, 가장 바람직하게 퇴행성 골다공증을 예시할 수 있다.
- [0111] 본 발명자들은, 속발성 골다공증을 유발하는 스테로이드를 복용하는 원발성 골다공증 환자를 대상으로 한 임상 시험에 있어서, 본 발명의 효과를 확인하였다(실시예 2). 따라서, 본 발명에 따른 원발성 골다공증 환자로서, 속발성 골다공증을 유발하는 스테로이드를 복용하는 원발성 골다공증 환자를 바람직하게 예시할 수 있다.
- [0112] 본 발명자들은, 합병증(당뇨병, 고혈압, 또는 고지혈증)을 갖는 원발성 골다공증 환자를 대상으로 한 임상 시험에 있어서, 본 발명의 효과를 확인하였다(실시예 2). 따라서, 본 발명에 따른 골다공증 환자로서, 당뇨병, 고혈압 및 고지혈증 중 적어도 어느 하나의 합병증을 갖는 골다공증 환자를 바람직하게 예시할 수 있고, 당뇨병, 고혈압 및 고지혈증 중 적어도 어느 하나의 합병증을 갖는 원발성 골다공증 환자를 보다 바람직하게 예시할 수 있다.
- [0113] 당뇨병은 골다공증성 골절 리스크 요인일 가능성이 높은 것이 알려져 있다(비특허문헌 16).
- [0114] 당뇨병성 골다공증과 PTH의 관계에 대해서는 동물 실험에 있어서 다음 보고가 인정된다.
- [0115] 1) 당뇨병성의 골감소증을 나타내는 스트렙토조토신(sreptozotocin) 처리 래트에 대하여 hPTH를 투여함으로써, cancellous envelope에 있어서 『골량(骨量)』, 『골량(骨梁) 폭』, 『유골(類骨) 표면』, 『석회화면』, 『골 석회화 속도』, 『골형성 속도』의 증가가 보여지고, 또한, endocortical envelope에서는 『유골 표면』, 『석회화면』, 『골 석회화 속도』, 『피질골 두께』의 증가가 보여진 것이 보고되어 있다(비특허문헌 21). 단, 본 래트는, 다른 원인에 따른 골감소증 래트와 달리, 흡수면의 현저한 감소는 보이고 있지 않다.
- [0116] 2) sreptozotocin 처리 래트에 대하여 8주간에 걸쳐 PTH를 투여한 결과, 해면 골량(骨量)과 턴 오버의 회복을 보인 것이 보고되어 있다(비특허문헌 22).
- [0117] 3) 배양 세포에서의 실험에서는 고농도의 글루코오스에 폭로되면 hPTH(1-34)에 대한 반응이 떨어지는(PTH의 효능이 나빠짐) 것이 보고되어 있다(비특허문헌 20).
- [0118] 발명자는, 당뇨병성 골다공증 인간 환자에서의 PTH 투여의 효과를 기대하는 의사 등의 많은 견해가 존재하고 있다(예: http://www.richbone.com/kotsusoshosho/basic_shindan/tonyo.htm)는 것을 이해하고 있는 한편으로, 그 효과를 실증한 논문을 발견할 수 없었다.

- [0119] 따라서, 본 발명의 골다공증 치료제·골절 억제/예방제에 의해, 원발성 골다공증과 당뇨병 합병증 환자에 대한 추체 골절 리스크가 저감되는 것을 본원 시험에서 실증한 것은 중요한 지견이다.
- [0120] 본 발명에 따른 골절은 특별히 한정되지 않고, 추체 골절 및 비추체 골절 모두를 포함하고(실시예 1), 골다공증·골형성 부전·골종양 등을 원인으로 하는 병적 골절, 교통 사고·타박 등을 원인으로 하는 외상성 골절 모두를 포함한다. 바람직하게는, 골다공증을 원인으로 하는 골절, 더욱 바람직하게는 골다공증을 원인으로 하는 추체 골절에의 적용을 예시 가능하다. 골절의 부위도 특별히 한정되지 않지만, 전형적으로는, 척추 압박 골절, 대퇴골 경부 골절, 대퇴골 전자간부 골절, 대퇴골 골간부 골절, 상완골 경부 골절, 요골 원위단 골절을 예로 들 수 있고, 특히 척추 압박 골절이 예시될 수 있다.
- [0121] 본 발명에 따른 골절의 횡수는 특별히 한정되지 않고, 단발 골절 및 다발 골절 모두를 포함한다. 단발 골절이란, 골이 한 부분만 꺾이는 또는 금이 가는 병상을 의미하고, 다발 골절이란, 골이 두 부분 이상 꺾이는 또는 금이 가는 병상을 의미한다. 다발 골절에서 골절 수는 특별히 한정되지 않지만, 2개~4개에 적용되는 경우가 바람직하다.
- [0122] 본 발명에 따른 추체 골절은 신규 골절(new vertebral fractures) 및 골절 악화(增惡椎體骨折; worsening vertebral fractures) 모두를 포함한다. 예컨대, 추체 전체의 형태를 보고 그 변형의 정도는 Grade 분류될 수 있고, Grade 0(정상), Grade 1(추체 높이 약 20~25% 감소, 또한, 추체 면적 10~20% 감소), Grade 2(추체 높이 약 25~40% 감소, 또한, 추체 면적 20~40% 감소), Grade 3(추체 높이 약 40% 이상 감소, 또한, 추체 면적 40% 이상 감소)으로 하는 것이 일반적이다. 신규·악화의 구분은 Genant의 판정 기준에 따라 Grade의 증가 패턴에 따라 실시 가능하다. 구체적으로는, Grade 0부터 Grade 1, 2 또는 3으로의 변화가 보인 경우에는 신규 골절이라고 진단되고, Grade 1부터 Grade 2 또는 3, Grade 2부터 Grade 3으로의 변화가 보인 경우에는 골절 악화라고 간주할 수 있다. Grade의 변화를 더욱 정확하게 판단하기 위해, 이노우에 등(비특허문헌 35)의 방법 및 하야시 등(비특허문헌 36)의 방법에 따라, 추체 높이의 측정을 행하였다.
- [0123] 본 발명자들은, 기존 골절을 갖는 환자를 대상으로 한 임상 시험에 있어서, 본 발명의 골절 악화 억제 효과를 확인하였다(실시예 2). 따라서, 본 발명에 있어서는, 골다공증 환자로서, 바람직하게 기존 골절을 갖는 환자, 보다 바람직하게 기존 골절 및 그 골절 악화의 가능성을 갖는 환자에서의 적용을 예시할 수 있다.
- [0124] PTH의 골강도 증강 작용의 메커니즘에 대해서는 아직 불명한 점이 많다. 골강도는 골밀도뿐만 아니라 골질의 상태를 반영하는데, 이는 골밀도뿐만 아니라 골미세 구조나 석회화 등 골질 요인이 골강도를 규정하는 것을 의미한다(비특허문헌 17). 본 발명자는, 골질은 골강도뿐만 아니라 골다공증과는 다른 질병의 발증 리스크나 그 합병증의 치유 성적에 영향을 부여할 가능성이 있다고 생각한다. 본 발명의 골다공증 치료/예방제·골절 억제/예방제는, 중전의 치료제(특허문헌 2)와 비교하여 이들의 점에서 우위일 가능성이 시사되었다.
- [0125] 특허문헌 2는, rhPTH(1-34)를 골다공증 환자에게 투여한 결과, 골염 함유량(BMC)이나 골염 밀도(BMD)뿐만 아니라, 요추나 대퇴골 등의 골면적을 증가시킨 것을 개시한다. 골면적의 증가는 골이 외측을 향하여 비후하는 것을 의미한다.
- [0126] 그런데, 본 발명의 골다공증 치료/예방제·골절 억제/예방제를 골다공증 환자에게 투여한 결과, 피질골 두께가 골의 외측에서가 아니라 골의 내측에서 증가하였다. 즉, 골 전체의 두께는 거의 변화가 보이지 않았다. 본 메커니즘은 예컨대 하기에 나타내는 중요한 임상적 의의를 나타낸다고 생각된다.
- [0127] (1) 장관골 비후에 따른 관절 파괴가 없다
- [0128] 장관골(사지를 구성하는 긴 형상의 골)의 하나인 대퇴골은, 그 골단이 관절 연골과 접촉하여 그 외 활막이나 반월판과 함께 무릎 관절을 형성하고 있다. 그 접촉면은 두께 수 밀리 정도의 연골로 덮여지는 관절면이라고 칭해진다. 무릎 관절통의 원인이 되는 질병으로서 예컨대 변형성 무릎 관절증이 예시된다.
- [0129] 한편, 프레드니손(prednisone) 유발 골다공증과 관절통의 합병증 환자에 대하여 포사맥스(Fosamax)와 비교하여 포르테오(Forteo; 매일 투여의 PTH)가 보다 강한 골강화 작용을 나타낸 것이 알려져 있다(비특허문헌 23~24).
- [0130] 그러나, 이 포르테오 투여는 특허문헌 2에 기재된 PTH 투여와 실질적으로 동등한 종래의 치료 방법이며, 앞서 서술한 바와 같이 본 종래 방법은 골의 외측으로 비후시키는 치료 방법이다. 대퇴골의 외측으로의 비후는 관절면의 면적 증대를 의미하고, 연골 세포수는 골의 비후와 비교하여 증가하지 않기 때문에, 이 종전 치료법에 기인하는 대퇴골의 외측으로의 비후는, 관절면의 증대로 야기 또는 악화되는 연골 세포의 손상을 통해 관절의 파괴를 촉진할 가능성이 있다.

- [0131] 그런데, 본 발명과 같이 대퇴골의 내측으로의 비후는, 관절면 증대가 없고, 연골을 보다 안정화시키며, 결과로서, 연골에의 부담을 늘리지 않고 관절 파괴를 실질적으로 촉진시키지 않을 가능성이 있다고 발명자는 생각하고 있다. 본 제에 의한 골다공증 치료가 상기 종래법에 따른 골다공증 치료와 비교하여 관절 친화적인 치료일 가능성을 시사하는 것이다.
- [0132] (2) 추체 비후에 따른 변형성 척추증의 악화 또는 발증이 없다
- [0133] 가령(加齡) 등의 어떠한 원인에 의해 정상적인 추체 골량(骨量)이 감소하면 추체가 불안정화한다. 불안정화는 중관의 변형에 의해 시작된다. 추체의 불안정화란, 구체적으로는, 중관의 박화나 중관 구멍(하버스 관)의 확대이다. 그 불안정화가 진행되면, 추간관의 중관 구멍에의 진입이나 추간관 협소화가 보여진다. 더욱 증상이 진행되면, 추골끼리의 충돌에 의한 골극 생성에 이른다. 이러한 척추의 변성이 변형성 척추증이라고 불리는 질병이다. 변형성 척추증이 되면, 추간이 안정화하여 추간관의 진입에 기인하는 통증이나 주변의 근육 팽창에 따른 통증 등이 생기게 된다.
- [0134] 그러나, 특허문헌 2에 기재된 바와 같이 PTH를 매일 투여하여 골의 외측으로 비후시키는 경우, 중관 구멍의 확대에 대하여 충분한 억제 작용이 보이지 않을 가능성이 있다. 혹은, 추체와 추간관의 접촉 면적의 증대에 의해, 추체간의 거리가 축소하고, 추체의 불안정화가 진행되며, 결과로서, 변형성 척추증의 발증이나 악화 리스크가 높아질 가능성도 있다.
- [0135] 한편, 본 발명의 골다공증 치료제·골절 억제/예방제 투여에 의해, 피질골 두께가 골의 외측에서가 아니라 골의 내측에서 증가해 가기 때문에, 중관 구멍의 확대나 추간관의 중관 구멍에의 진입에 대하여 충분히 억제할 수 있을 가능성이 있다.
- [0136] (3) 변형성 고관절증·변형성 악관절증을 악화 또는 발증 촉진시키지 않는다
- [0137] 변형성 고관절증은, 관절에 대한 혈류 불량이나 극도의 가중이나 혹사를 이유로 하여, 고관절을 형성하고 있는 구개(臼蓋)와 대퇴골두의 접촉면의 관절 연골이 마모, 변성, 불가역성의 변화를 일으킨 상황이다. 변형성 고관절증 환자의 대퇴골 피질골 면적은 정상인의 그것과 비교하여 유의하게 크다(비특허문헌 18). 대퇴골 피질골 면적의 증대는, 대퇴골의 외측으로의 비대화를 의미하고, 따라서 이것이 변형성 고관절증의 발증 또는 악화에 관여하고 있을 가능성이 있다. 본 발명과 같이 대퇴골의 내측으로의 비후화를 시키는 경우에는, 대퇴골의 외측으로의 비대화를 시키는 일은 없기 때문에, 변형성 고관절증의 발증 또는 악화 리스크를 증대시키지 않을 가능성이 있다. 변형성 악관절증은 악관절의 변형을 주징후로 하는 것이지만, 피질골의 비후가 진단 소견의 하나로 되어 있다(비특허문헌 19). 따라서, 피질골의 한층더 외측으로의 비대화가 증상을 악화 또는 발증시킬 가능성이 있다. 본 발명과 같이 골의 내측으로 비후시키는 경우에는, 이러한 변형성 악관절증의 발증 또는 악화 리스크를 증대시키지 않을 가능성이 추정된다.
- [0138] 이상, (1)~(3)을 종합하면, 관절통, 변형성 척추증, 변형성 요통증, 변형성 고관절증 및 변형성 악관절증 중 적어도 어느 하나의 질병을 합병증으로서 갖는 골다공증 환자(바람직하게는 그 중 원발성 골다공증 환자)를 본 발명의 골다공증 치료/예방제·골절 억제/예방제의 적응 환자로서 바람직하게 예시할 수 있다.
- [0139] 본 발명자들은, 1년 이내의 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 본 제 유효성에 부여하는 영향을 평가하였다. 그 결과, 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 있는 원발성 골다공증 환자는 복약 이력이 없는 환자보다도 피험약 유효성이 높은 것이 분명해졌다(실시예 2). 따라서, 본 발명에 있어서는, 골다공증 환자로서, 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 있는 골다공증 환자에서의 적용을 바람직하게 예시할 수 있고, 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 있는 원발성 골다공증 환자에서의 적용을 보다 바람직하게 예시할 수 있다.
- [0140] 또한, 다른 골다공증 치료약으로서, L-아스파라긴산칼슘, 알파칼시돌, 염산탈록시펜, 엘카토닌, 메나테트레논, 젖산칼슘이 예시되고, 바람직하게는, L-아스파라긴산칼슘, 알파칼시돌, 엘카토닌이 예시된다. 다른 골다공증 치료약은 단독 또는 병용하여 투약 실적이 있어도 좋다.
- [0141] 다른 골다공증 치료약의 투여 이력이 있는 골다공증 환자에 대하여, 본 발명의 골다공증 치료제·골절 억제/예방제를 24주~72주 또는 그 이상에 걸쳐 투여하는 것이 바람직하다. 특히 그 중 요추의 골절 리스크가 높은 환자에 대해서는 24주 또는 그 이상에 걸쳐 투여하는 것이 바람직하고, 대퇴골 경부 또는 대퇴골 근위부의 골절 리스크가 높은 환자에 대해서는 72주 또는 그 이상 투여하는 것이 바람직하다.
- [0142] 골다공증 및 신장에는 가령과 함께 그 유병률이 상승한다. 여성의 골다공증 환자의 85%는 경도~중등도의 신장애를 갖고 있다고 하는 대규모의 역학 연구 보고도 있다(비특허문헌 32). 따라서, 신장애를 갖는 골다공증 환자

에 대하여 유효하며 또한 안전한 약제를 제공하는 것은 중요하다.

- [0143] 본 발명자들은, 신장 기능 정상인 골다공증 환자군, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군 중 어느 군에 대해서도 본 발명의 골다공증 치료/예방제·골절 억제/예방제가 유효한 것을 나타낸다(실시예 2). 또한, 혈청 칼슘에 관한 안전성에 있어서 모든 군에 대하여 본 발명의 골다공증 치료제·골절 억제/예방제는 동등한 것이 분해되었다.
- [0144] 신장 기능 정상, 장애, 및 장애의 정도는, 크레아티닌 클리어란스에 기초하여 구별 가능하다. 구체적으로는, 크레아티닌 클리어란스가 80 ml/min 이상을 신장 기능 정상, 50 이상 80 미만 ml/min을 경도 신장 기능 장애, 30 이상 50 미만 ml/min을 중등도 신장 기능 장애라고 판정 가능하다.
- [0145] 일반적으로, 혈청 칼슘의 정상 상한 농도는 10.6 mg/ml이며 이를 넘는 11.0 mg/ml는 약간 높은 수치라고 할 수 있다. 종전의 PTH 매일 투여에서는, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군의 11.76%의 환자에게 투여 후에 약간 높은 수치인 11.0 mg/ml를 넘는 혈청 칼슘이 확인되었다(비특허문헌 32). 그런데, 본 발명에 있어서는, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군에게 본 발명의 골다공증 치료/예방제·골절 억제/예방제를 투여한 결과, 11.0 mg/ml를 넘는 혈청 칼슘이 보이는 환자는 투여 개시~최종 시까지 모든 검사 시에 있어서 한사람도 발견할 수 없었다(실시예 2). 즉, 유효성뿐만 아니라 안전성의 면에서도, 본 발명의 골다공증 치료/예방제·골절 억제/예방제가 우수하다고 생각된다. 따라서, 본 발명의 적용 대상 환자로서, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자 및/또는 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자를 바람직하게 예시할 수 있고, 더욱 바람직하게는 경도 신장 기능 장애를 갖는 원발성 골다공증 환자 및/또는 중등도 신장 기능 장애를 갖는 원발성 골다공증 환자를 예시할 수 있다.
- [0146] 본 발명에 따른 약제 투여 내지 치료 방법이 적용되어야 하는 대상자의 인종·연령·성별·신장·체중 등은 특별히 한정되지 않지만, 해당 대상자로서, 골다공증 환자가 예시되고, 혹은 골다공증에서 골절의 위험 인자를 많이 갖는 골다공증 환자에 대하여 본 발명의 방법을 적용하며, 혹은 본 발명의 골다공증 치료제 또는 골절 억제 내지 예방제를 투여하는 것이 바람직하다. 골다공증에 있어서의 골절의 위험 인자로서는, 연령, 성, 저골밀도, 골절 기왕, 흡연, 알코올 음주, 스테로이드 사용, 골절 가족 병력, 운동, 전도에 관련되는 인자, 골대사 마커, 체중, 칼슘 섭취 등을 들 수 있다(비특허문헌 10). 그리고, 본 발명에 있어서는, 하기 (1)~(3)의 모든 조건을 만족하는 골다공증 환자(내지 대상자)를 「고위험 환자」로서 정의한다:
- [0147] (1) 연령이 65세 이상이다.
- [0148] (2) 기존 골절이 있다.
- [0149] (3) 골밀도가 청년 성인 평균치의 80% 미만 및/또는 골위축도가 위축도 I도 이상이다.
- [0150] 여기서, 골밀도란, 전형적으로는 요추의 골염량을 가리킨다. 단, 요추 골염량의 평가가 곤란한 경우에는, 요골, 제2 중수골, 대퇴골 경부, 종골의 골염량치에 의해 해당 골밀도를 나타낼 수 있다. 또한, 청년 성인 평균치란 20~44세의 골밀도의 평균치를 의미한다. 골밀도는, 예컨대, 이중 에너지 X선 흡수 측정법, 광밀도측정(photodensitometry)법, 광자 흡수 측정법, 정량적 CT법, 정량적 초음파법 등 자체 공지의 방법에 의해 측정 가능하다. 또한, 본 발명에 있어서 골위축도란 X선상 골량(骨量) 감소도를 의미한다. 골위축도는, 골위축 없음, 골위축도 I도, 골위축도 II도, 및 골위축도 III도로 분류된다. 해당 골위축도에서 골위축 없음이란, 정상 상태를 가리키고, 구체적으로는, 세로·가로의 골량(骨量)이 조밀하기 때문에 골량(骨量) 구조를 인식할 수 없는 상태를 의미한다. 골위축도 I도란, 세로의 골량(骨量)이 눈에 띄는 상태를 의미하고, 전형적으로는, 세로의 골량(骨量)은 가늘게 보이지만 아직 조밀하게 배열되어 있으며, 추체 종판도 눈에 띄게 되는 상태를 의미한다. 해당 골위축도에서 골위축도 II도란, 세로의 골량(骨量)이 성기게 되어, 세로의 골량(骨量)은 굵게 보이고, 배열이 성기게 되며, 추체 종판도 없어지는 상태를 의미한다. 해당 골위축도에서 골위축도 III도란, 세로의 골량(骨量)도 불명료해지고, 전체로서 추체 음영은 희미해진 느낌을 나타내며, 추간판 음영과의 차가 감소하는 상태를 의미한다(골다공증 치료, 5/3, 2006년 7월호, 「단순 X선 사진에 의한 골다공증의 진단」). 골위축도는, 예컨대, 요추 측면 X선상으로 판정 가능하다. 본 발명에서 말하는 추체 골절 수는, 예컨대, Genant 등의 방법(비특허문헌 14)에 의해 용이하게 계측 가능하다. 추체 이외의 부위의 골절은, 예컨대, 렌트젠 필름을 이용하여 용이하게 확인될 수 있다.
- [0151] 본 발명에 있어서는, 특히 고위험 환자에 대하여 본 발명의 방법을 적용하고, 혹은 본 발명의 골다공증 치료 내지 예방제 또는 골절 억제 내지 예방제를 투여하는 것이 특히 바람직하다(실시예 1).
- [0152] 한편, 일반적으로, 하기 (1)~(6) 중 적어도 어느 하나에 해당하는 환자(대상자)에 대해서는 본 발명의 방법을

적용하는 것 및 그에 따른 본 발명의 골다공증 치료 내지 예방제 또는 골절 억제 내지 예방제의 투여를 피하는 것도 바람직하다.

- [0153] (1) 기관지 천식, 발진(홍반, 팽진 등) 등의 과민증을 일으키기 쉬운 체질의 환자
- [0154] (2) 고칼슘 혈증 환자
- [0155] (3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- [0156] (4) 갑상선 기능 저하증 또는 부갑상선 기능 항진증의 환자
- [0157] (5) 과거에 약품 과민증을 나타낸 적이 있는 환자
- [0158] (6) 심질환, 간질환, 신장에 등 위독한 합병증을 갖는 환자
- [0159] 따라서, 본 발명에 있어서는, 상기 고위험 환자에게에 있어서, 또한, 상기 (1)~(6) 모두에 해당하지 않는 골다공증 환자 등을 적용 대상으로 하는 것이 바람직하다.
- [0160] VIII 제제
- [0161] 본 발명에 따른 골다공증 치료/예방제 또는 골절 억제/예방제(이하, 간단히 「본 제」라고 하는 경우도 있음)는 여러가지 제제 형태를 취할 수 있다. 일반적으로는, 본 제는, PTH 단독 또는 관용의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 주사제 등으로 될 수 있다. 본 제의 제형으로서 주사제가 바람직하다.
- [0162] 예컨대, 본 제가 주사제인 경우, PTH를 적당한 용제(멸균수, 완충액, 생리 식염수 등)에 용해한 후, 필터 등으로 여과 및/또는 그 외 적절한 방법으로 멸균하고, 계속해서 무균 용기에 충전함으로써 조제될 수 있다. 그 때에 PTH와 함께 필요한 첨가물(예컨대, 부형제, 안정화제, 용해 보조제, 산화 방지제, 무통화제, 등장화제, pH 조정제, 방부제 등)을 첨가해 두는 것이 바람직하다. 이러한 첨가물로서, 예컨대, 당류, 아미노산, 또는 식염 등을 들 수 있다. 첨가제로서 당류를 이용하는 경우에는, 당류로서, 만니톨, 글루코오스, 소르비톨, 이노시톨, 수크로오스, 말토오스, 락토오스, 트레할로오스를 PTH 1 중량에 대하여 1 중량 이상(바람직하게는 50~1000 중량) 첨가하는 것이 바람직하다. 첨가제로서 당류 및 식염을 이용하는 경우에는, 당류 1 중량에 대하여 1/1000~1/5 중량(바람직하게는 1/100~1/10 중량)의 식염을 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0163] 예컨대, 본 제가 주사제인 경우, 본 제는 동결 건조 등의 수단에 따라 고형화된 것(동결 건조 제제 등)이어도 좋고, 사용 시에 적당한 용제로 용해하면 좋다. 혹은, 본 제가 주사제인 경우, 본 제는 미리 용해되어 이루어지는 액제여도 좋다.
- [0164] 또한, 바람직하게는, 본 제는, 골다공증 치료제 및 골절 억제/예방제로서, 1회당 100~200 단위의 인간 PTH(1-34)를 격주로 투여하여야 하는 취지를 기재한 패키지에 수용되거나, 그와 같은 취지를 기재한 첨부 문서와 함께 패키지에 수용된 약제로 할 수 있다.
- [0165] 또한, 본원 발명의 유용성은, 실시예에 나타내는 임상 시험의 결과를 관용의 방법으로 통계 처리 등을 함으로써도 용이하게 확인할 수 있다. 또한, 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 범위는 이하의 실시예에 한정되는 것이 아니다.
- [0166] 실시예
- [0167] (실시예 1)
- [0168] 원발성 골다공증이라고 진단된 남녀 환자(비특허문헌 12)에 대하여, Takai의 방법(특허문헌 4~5, 비특허문헌 11)에 의해 조제한, 5 혹은 100 단위의 테리파라타이드 아세트산염을 각각 주에 1회 간헐적으로 피하 투여하였다(각각을 5 혹은 100 단위 투여군으로 함). 또한, 테리파라타이드 아세트산염의 활성 측정은 Marcus 등의 논문(비특허문헌 9)에 따랐다.
- [0169] 5 또는 100 단위 투여군은, 1 바이알 중에 테리파라타이드 아세트산염을 5 또는 100 단위 함유하는 동결 건조 제제를 생리 식염수 1 mL에 사용 시 용해하여 그 용액 전량을 투여하였다. 또한, 5 또는 100 단위 투여군 모두, 칼슘제(1정 중에 침강 탄산칼슘을 500 mg[칼슘으로서 200 mg] 함유)를 1일 1회 2정 투여하였다.
- [0170] 골다공증 환자는, 비특허문헌 13에 나타낸, 골절 위험 인자의 보유 상황에 따라, 표 1에 나타내는 조건으로 구분하여 비교하였다. 고위험 환자(이하, 단순히 고위험자라고 칭하는 경우도 있음)는, 연령, 기존의 추체 골절, 골밀도 혹은 골위축도의 3인자를 전부 갖는 것으로 정의하고, 저위험자는 그 이외의 자로 하였다.

표 1

골절 위험 인자에 따른 구분

위험 인자	고위험자	저위험자
연령	65세 이상	65세 미만
기존 추체 골절	1개 이상	없음
골밀도 혹은 골위축도 판정*	청년 성인 평균치**의 80% 미만 혹은 위축도 1도 이상	청년 성인 평균치 80% 이상 혹은 위축도 정상

* 엑스선 사진에 의한 골의 농도 판정

** 청년 성인 평균치: 20~44세의 골밀도의 평균치

[0171]

[0172] 환자 배경은 표 2, 3에 나타내는 바와 같으며, 양 군의 배경에 통계학적인 유의차는 보이지 않았다($p < 0.05$).

표 2

고위험자에게 있어서의 5, 100 단위 투여군의 환자 배경 평균 ± 표준 편차

투여군	예 수	연령(세)	기존 추체 골절 수(개)	요추 골밀도(%*)
5 단위 투여군	64	73.9±4.6	2.3±1.2	63.4±11.6
100 단위 투여군	52	73.9±5.3	2.1±1.2	67.9±15.5

* 청년 성인 평균치를 100%로 하였을 때의 값

[0173]

표 3

저위험자에게 있어서의 5, 100 단위 투여군의 환자 배경 평균 ± 표준 편차

투여군	예 수	연령(세)	기존 추체 골절 수(개)	요추 골밀도(%*)
5 단위 투여군	10	57.9±5.1	1.8±0.9	68.3±8.8
100 단위 투여군	11	61.5±2.4	2.4±1.2	59.9±1.9

* 청년 성인 평균치를 100%로 하였을 때의 값

[0174]

[0175] 투여 기간 중은 칼시토닌 제제, 활성형 비타민 D₃ 제제, 비타민 K 제제, 이프리플라본 제제, 비스포스포산염 제제, 에스트로겐 제제, 단백 동화 호르몬 제제, 의사의 처방에 따른 칼슘 제제(단, 상기 1일 1회 2정 투여하는 칼슘제는 제외함), 그 외 골대사에 영향을 부여한다고 생각되는 약제의 병용은 금지하였다. 골평가로서는 요추 골밀도와 골절의 발생의 확인을 실시하였다. 요추 골밀도는 이중 에너지 X선 흡수 측정법(DXA법)을 이용하여 제 2~제4 요추 골밀도의 측정을 개시 시와 이후 6개월마다 실시하였다. 골절 발생 빈도는, 추체에서는, 제4 흉추부터 제5 요추까지의 정면, 측면의 X선 촬영을 개시 시와 이후 6개월마다 실시하고, Genant 등의 방법(비특허문헌 14)을 참고로, 개시 시와 이후의 시점의 렌트겐 필름을 비교하여, 신규 추체 골절을 평가하였다. 또한 추체 이외의 부위에서는, 렌트겐 필름으로의 확인으로 평가하였다. 또한, 전체 증례에 있어서 투여 개시 시 및 투여 기간 중에 채혈을 행하고, 칼슘 농도를 포함하는 일반 임상 검사치를 측정하였다.(DXA, 신규 추체 골절은 중앙에서 일괄 판정하고, 추체 이외의 골절은 담당 의사가 렌트겐 필름에 의해 판정) 고위험자에게 있어서의 투여 기간은, 5 단위 투여군에서 85.1±20.8주, 100 단위 투여군에서 83.7±19.8주이며 양 군간에서 유의한 차는 보이지 않았다($p < 0.05$). 또한 저위험자는, 5 단위 투여군에서 72.7±19.4주, 100 단위 투여군에서 88.3±21.3주이며 양 군간에서 유의한 차는 보이지 않았다($p < 0.05$).

[0176] 표 4, 5에 고위험자, 저위험자 따로 해서, 투여군별의 요추 골밀도의 추이를 나타내었다. 고위험자에게 있어서는, 100 단위 투여군의 골밀도는 투여 개시 시에 비교하여 유의하게 높은 골밀도의 증가가 보여지고, 5 단위 투

여군과 비교하여도 유의하게 높은 값을 나타내었다($p < 0.05$). 한편 저위험자에게 있어서는, 투여 개시 시와의 비교 및 군간에서의 비교에 있어서 유의차는 보이지 않았다($p > 0.05$).

표 4

고위험자에게 있어서의 요추 골밀도의 상황 (% 변화)					평균 ± 표준 편차
투여군	26주 후	52주 후	78주 후	104주 후	최종 관찰시
5 단위 투여군	-0.9 ± 4.4	-0.6 ± 4.1	0.4 ± 4.1	0.4 ± 4.0	-0.1 ± 4.8
100 단위 투여군	$3.8 \pm 4.5^{* \#}$	$4.3 \pm 4.5^{* \#}$	$4.0 \pm 4.5^{* \#}$	$4.9 \pm 4.2^{* \#}$	$4.5 \pm 4.6^{* \#}$

* 투여 개시 시와의 차 $p < 0.05$

5단위 투여군과의 차 $p < 0.05$

[0177]

표 5

저위험자에게 있어서의 요추 골밀도의 상황 (% 변화)				평균 ± 표준 편차
투여군	26주 후	52주 후	78주 후	최종 관찰시
5 단위 투여군	-0.6 ± 6.4	-0.7 ± 6.2	1.9 ± 7.5	-0.6 ± 5.7
100 단위 투여군	3.2	6.1	12.0	12.0

\$ 골밀도의 측정은 10에만의 실시이며 참고치로서 나타내었다

[0178]

[0179]

표 6, 7에 고위험자, 저위험자 따로 해서, 투여군별의 신규 추체 골절 발생의 결과를 나타내었다. 고위험자에게 있어서는, 100 단위 투여군은 5 단위 투여군에 비하여 골절 발생은 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 한편 저위험자에게 있어서는, 군간에서 유의차는 보이지 않았다($p > 0.05$).

표 6

고위험자에게 있어서의 신규 추체 골절의 상황			
투여군	골절에 수(인)	골절 추체 수(개)	군간의 차
5 단위 투여군	13	22	$p < 0.05$
100 단위 투여군	3	3	

[0180]

표 7

저위험자에게 있어서의 신규 추체 골절의 상황			
투여군	골절에 수(인)	골절 추체 수(개)	군간의 차
5 단위 투여군	1	1	$p > 0.05$
100 단위 투여군	1	2	

[0181]

[0182]

표 8, 9에 고위험자, 저위험자 따로 해서, 투여군별의 26주마다의 신규 추체 골절 발생의 결과를 나타내었다. 고위험자에게 있어서는, 100 단위 투여군은 5 단위 투여군에 비하여, 26주후부터 골절 발생을 억제하였다. 한편, 저위험자에게 있어서는 군간의 차는 보이지 않았다.

표 8

고위험자에게 있어서의 26주마다의 신규 추체 골절의 상황

	5 단위 투여군				100 단위 투여군			
	평가예 수	발생예 수	발생률 (%)	발생 개수	평가예 수	발생예 수	발생률 (%)	발생 개수
26주 후	63	6	9.5	8	51	1	2.0	1
52주 후	63	7	11.1	9	51	1	2.0	1
78주 후	57	4	7.0	4	45	1	2.2	1
104주 후	35	1	2.9	1	25	0	—	0
130주 후	10	0	—	0	5	0	—	0

[0183]

표 9

저위험자에게 있어서의 26주마다의 신규 추체 골절의 상황

	5 단위 투여군				100 단위 투여군			
	평가예 수	발생예 수	발생률 (%)	발생 개수	평가예 수	발생예 수	발생률 (%)	발생 개수
26주 후	21	0	—	0	12	1	8.3	2
52주 후	21	1	4.8	1	12	0	—	0
78주 후	16	0	—	0	12	0	—	0
104주 후	2	0	—	0	6	0	—	0
130주 후	2	0	—	0	2	0	—	0

[0184]

[0185] 표 10, 11에 고위험자, 저위험자 따로 해서, 투여군별의 추체 이외의 부위에서의 골절 발생의 결과를 나타내었다. 고위험자에게 있어서는, 100 단위 투여군은 5 단위 투여군에 비하여 골절 발생은 유의하게 낮았다. 한편 저위험자에게 있어서는, 군간에서 유의차는 보이지 않았다.

표 10

고위험군에게 있어서의 추체 이외의 부위의 골절의 상황

투여군	골절예 수(인)	부위	군간의 차
5 단위 투여군	6 예	우측 쇄골 우측 다리 제5지(趾) 기절골 좌측 제5 늑골 우측 제10, 11 늑골 좌측 치골 우측 제6 늑골	p < 0.05
100 단위 투여군	1 예	좌측 제2지 기절골 경부	

[0186]

표 11

저위험군에게 있어서의 추체 이외의 부위의 골절의 상황

투여군	골절예 수(인)	부위	군간의 차
5 단위 투여군	1	좌측 다리 제5 지골	p > 0.05
100 단위 투여군	0		

[0187]

- [0188] 도 1에 고위험자, 저위험자 따로 해서, 투여군별의 혈청 칼슘 농도 추이의 결과를 나타내었다. 실시한 채혈 샘플을 이용한 임상 검사치의 결과 중, 저위험자의 5 단위 투여군에게 있어서 약제 투여 개시 전보다 높은 값이던 1 증례를 제외하고, 전체 예에서 고칼슘 혈증은 보이지 않았고, 또한, 혈청 칼슘이 상승하는 경향도 보이지 않았다.
- [0189] 이상의 표로부터 알 수 있는 바와 같이, 원발성 골다공증 환자 중, 신규 골절의 위험 인자를 갖는 환자에게 있어서, 테리파라타이드 아세트산염을 주 1회 100 단위 간헐적으로 피하 투여함으로써, 유의한 요추의 골밀도의 증가가 보여지고, 또한 신규 추체 골절의 억제가 보여졌다. 즉, 본 발명의 신규 골절의 고위험 환자에 대한, 테리파라타이드 아세트산염의 주 1회 100 단위 투여는, 유용한 골다공증 치료제 및 골절 억제 내지 예방제가 될 수 있는 것이 확인되었다.
- [0190] 또한, 투여 기간 중, 본 발명 테리파라타이드 아세트산염의 주 1회 투여에서는, 어느 쪽의 투여량에 있어서도 고칼슘 혈증의 발증은 없고, 이미 알려져 있는 테리파라타이드 아세트산염의 연일 투여에 비교하여 유용한 것이라고 생각되었다.
- [0191] (실시에 2)
- [0192] 원발성 골다공증이라고 진단된 남녀 고위험 환자에 대하여, Takai의 방법(특허문헌 4~5, 비특허문헌 11)에 따라 조제한 피험약(1 바이알; 1 바이알에 테리파라타이드 아세트산염 200 단위를 포함하는 주사용 동결 건조 제제) 또는 대조약(1 바이알; 1 바이알에 테리파라타이드 아세트산염을 실질적으로 포함하지 않는 플라시보 제제)을 각각 생리적 식염수 1 mL로 사용 시 용해하여 72주간에 걸쳐 주에 1회의 빈도로 간헐적으로 피하 투여하였다.
- [0193] 상기 환자는, 아울러, 칼슘제 2정을 1일 1회 저녁 식사 후에 복용하였다. 본칼슘제는, 2정 중에 칼슘 610 mg, 비타민 D₃ 400 IU 및 마그네슘 30 mg을 함유하는 소프트 주어블 제제이며, 성분으로서, 침강 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 콜레칼시페롤(비타민 D₃) 등을 포함하고, 「신 칼시츄(상표) D₃」(판매원: 다이이치 산료 헬스 케어, 제조 판매원: 닛토 야쿠히 코교 가부시키키가이샤)의 상품명으로서 시판되고 있는 것이다.
- [0194] 또한, 상기 환자는 모두 자립 보행 가능한 외래 환자이며, 또한, 이하의 (1)~(19) 중 어느 기준에도 해당하지 않는 환자이다.
- [0195] (1) 소정의 원인에 의해 속발성 골다공증이라고 진단된 환자. 여기서 소정의 원인이란, 내분비성(갑상선 기능 항진증, 성선 기능 부전, Cushing 증후군), 영양성(괴혈병, 그 외(단백질 결핍, 비타민 A 또는 D 과잉)), 약물(부신 피질 호르몬, 메토타렉사트(MTX), 해파린, 아로마타제 저해제, GnRH 아고니스트), 부동성(전신성(와상 안정, 대마비, 우주 비행), 국소성(골절 후 등)), 선천성(골형성 부전증, Marfan 증후군 등), 그 외(관절 류머티스, 당뇨병, 간질환, 소화기 질환(위절제) 등)를 의미한다.
- [0196] (2) 골다공증 이외의 골량(骨量) 감소를 나타내는 소정의 질환을 갖는 환자. 여기서 소정의 질환이란, 각종 골연화증, 원발성, 속발성 부갑상선 기능 항진증, 악성 종양의 골전이, 다발성 골수종, 척추 혈관증, 척추 카리에스, 화농성 척추염, 그 외를 의미한다.
- [0197] (3) 추체의 강도에 영향을 부여한다고 생각되는 소정의 X선 소견을 갖는 환자. 여기서 소정이란 6개 이상의 연속한 추체가 가교를 형성하고 있는, 추체 주변의 인대에 현저한 골화가 보이는, 척추에 현저한 척추 변형을 갖는, 추체의 수술이 시행되어 있는 것을 의미한다.
- [0198] (4) 흉요추체 전체를 덮는 코르셋을 장착하고 있는 환자.
- [0199] (5) 동의 취득 전 52주(364일) 이내에 비스포스포네이트 제제의 투여를 받은 환자.
- [0200] (6) 동의 취득일에 이하의 골다공증 치료약의 투여를 받고 있는 환자(단, 치료 개시까지 8주(56일) 이상의 휴약(위시 아웃)이 가능하면, 대상으로서 선택 가능으로 함). 칼시토닌 제제, 활성형 비타민 D₃ 제제, 비타민 K 제제, 이프리플라본 제제, 에스트로겐 제제, SERM 제제, 단백 동화 호르몬 제제.
- [0201] (7) 기관지 천식, 발진(홍반, 팽진 등) 등의 과민 증상을 일으키기 쉬운 체질의 환자.
- [0202] (8) PTH 제제에 대하여 과민증의 기존 병력이 있는 환자.
- [0203] (9) 골파궤병의 환자.

- [0204] (10) 악성 골종양의 기왕 또는 과거 5년 이내에 악성 종양의 기왕이 있는 환자.
- [0205] (11) 다발성 외골 종종의 환자.
- [0206] (12) 골격에의 방사선 외조사 요법 이력 또는 방사선 조직 내 조사 요법 이력을 갖는 환자.
- [0207] (13) 혈청 칼슘치가 11.0 mg/dL 이상인 환자.
- [0208] (14) 알칼리 포스파타아제치가 기준치 상한의 2배 이상인 환자.
- [0209] (15) 위독한 신장 질환, 간질환 또는 심질환을 갖는 환자. 각 질환의 기준은 다음과 같다.
- [0210] 신장 질환: 혈청 크레아티닌치가 2 mg/dL 이상
- [0211] 간질환: AST(GOT) 또는 ALT(GPT)치가 기준치 상한의 2.5배 이상 또는 100 IU/L 이상
- [0212] 심질환: 「의약품의 부작용의 위독도 분류 기준에 대해서(평성4년 6월 29일 약안발 제80호)」에 나타내는 등급 2를 참고로 판단한다.
- [0213] (16) 문진의 신뢰성이 낮다고 판단된 환자(적어도 인지증의 환자는 반드시 제외함).
- [0214] (17) 다른 치험약을 동의 취득 전 26주(182일) 이내에 투여받은 환자.
- [0215] (18) 과거에 치험으로 PTH 제제의 투여를 받은 환자.
- [0216] (19) 그 외, 치험 책임(분담) 의사가 본 치험의 실시여부에 있어서 부적당하다고 판단한 환자.
- [0217] 또한, 상기 환자는 치험에의 동의 시부터 치험 종료 시까지의 동안 이하의 (1)~(6) 중 어떠한 약제의 투여도 금지되었다.
- [0218] (1) 테리파라타이드 아세트산염 이외의 골다공증 치료약(구체적으로는, 비스포스포네이트 제제, 칼시토닌 제제, 활성형 비타민 D₃ 제제, 칼슘 제제(단, 상기 1일 1회 저녁 식사 후에 복용하는 칼슘 제제는 제외함), 비타민 K 제제, 이프리플라본 제제, 에스트로겐 제제, SERM 제제, 단백 동화 호르몬 제제)
- [0219] (2) 부신피질 호르몬 제제(단, 근육 주사, 정맥 주사 또는 경구 투여, 프레드니솔론 환산으로, 1주일 평균으로서 5 mg/일을 넘는 경우, 1일 투여량으로서 10 mg/일을 넘는 경우, 또는 총투여량이 450 mg을 넘는 경우)
- [0220] (3) 아로마타제 저해제
- [0221] (4) GnRH 아고니스트
- [0222] (5) 기타 시험약
- [0223] 피험약 및 대조약의 투여에 수는, 각각, 290예(실시에에 있어서 피험약 투여군이라고 칭하는 경우도 있음) 및 288예(실시에에 있어서 대조약 투여군이라고 칭하는 경우도 있음)이며, 투여 총 증례수는 578예였다. 단, 시험의 종류에 따라 각각의 투여군의 예 수가 다른 경우가 있고, 예컨대 (n=**)나 평가예 수 등의 표현으로 나타내는 경우가 있다.
- [0224] 골평가로서는, 골밀도와 골지오메트리, 골절의 발생의 확인을 실시하였다.
- [0225] 요추 골밀도는, 이중 에너지 X선 흡수 측정법(DXA법)을 이용하여 제2~제4 요추 골밀도의 측정을 개시 시와 이후 24주마다 실시하였다.
- [0226] 대퇴골 골밀도는, 이중 에너지 X선 흡수 측정법(DXA법)을 이용하여 대퇴골 근위부를 20번 내선하여, 좌측만의 측정을 개시 시와 이후 24주마다 실시하였다.
- [0227] DXA 지오메트리는 담당의가 측정한 개시 시와 이후 24주마다의 대퇴골 골밀도 데이터로 평가하였다.
- [0228] CT 지오메트리는 멀티슬라이스 CT를 이용하여 대퇴골 근위부의 측정을 개시 시, 48주 후, 72주 후에 실시하였다.
- [0229] 골절 발생 빈도는, 추체로서는, 제4 흉추부터 제4 요추까지의 정면, 측면의 X선 촬영을 개시 시와 이후 24주마다 실시하여, Genant 등의 방법(비특허문헌 14)을 참고로, 개시 시와 이후의 시점의 렌트겐 필름을 비교하여, 신규(new vertebral fractures) 및 악화 추체 골절(増悪椎體骨折; worsening vertebral fractures)을 평가하였다. 또한 추체 이외의 부위에서는, 렌트겐 필름에 의한 확인으로 평가하였다(DXA, 골 지오메트리, 신규 및 악화

추체 골절은 중앙에서 일괄 판정하고, 추체 이외의 골절은 담당의가 렌트겐 필름에 의해 판정).

(A) 추체 다발 골절에 대한 피험약의 유효성

여기서 추체 다발 골절을 신규의 2부분 이상의 추체 골절로 정의하여, 투여 72주 후에 있어서의 피험약 투여군 (n=261)과 대조약 투여군(n=281) 각각에서의 추체 다발 골절 발생 비율(예 수)을 비교한 바, 대조약 투여군은 2.1%(6예), 피험약 투여군은 0.8%(2예)였다. 즉, 피험약은 추체 다발 골절에 대하여 억제 내지 예방 효과를 갖는 것이 나타났다. 골절 발생 개수별의 증례 수를 하기 표에 나타낸다.

표 12

골절 수	신규 추체 골절			
	피험약 투여군 (n=261)		대조약 투여군 (n=281)	
	예 수	발생률 (%)	예 수	발생률 (%)
없음	254	97.3	244	86.8
1 개	5	1.9	31	11
2 개	2	0.8	4	1.4
3 개	0	0.0	1	0.4
4 개	0	0.0	1	0.4
5 개 이상	0	0.0	0	0.0

(B) 스테로이드를 복용하는 원발성 골다공증 환자에 대한 피험약의 유효성

스테로이드를 복용하는 원발성 골다공증 환자에 대한 피험약 투여의 효과를 시험하였다. 그 결과, 하기의 표와 같이, 스테로이드를 복용하는 원발성 골다공증 환자에 대하여 피험약이 유효한 것이 나타났다.

표 13

	골밀도 변화율 (%)											
스테로이드	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부			
투여 후의 경과 시간	0 주	24 주	48 주	72 주	0 주	24 주	48 주	72 주	0 주	24 주	48 주	72 주
피험약 투여 군 (n=14, 18, 18)	0.00	3.50	5.97	6.82	0.00	2.53	2.79	2.44	0.00	2.46	3.39	3.06
대조약 투여 군 (n=17, 21, 21)	0.00	1.26	1.91	1.23	0.00	-2.5 1	-1.5 2	-1.7 4	0.00	-0.8 6	-0.8	0.81

표 14

스테로이드	신규 추체 골절 발생 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	4	0	29	33
대조약 투여군	3	3	24	30

스테로이드는 속발성 골다공증의 원인이 되는 약제이기 때문에, 상기 결과는, 스테로이드의 속발성 골다공증을 유발하는 약제에 기인하는 속발성 골다공증 에 대하여 피험약이 효과를 가져올 가능성을 시사하는 것이라고 생각된다.

(C) 대퇴골 3부위에 대한 피험약의 유효성

대퇴골 3부위(대퇴골 경부, 대퇴골 전자간부, 대퇴골 골간부)에 대한 피험약의 효과를 일반적인 CT법에 준하여 시험하였다. 그 결과, 하기의 표와 같이, 대퇴골 각 부위에 대하여 피험약은 유효한 것이 나타났다.

표 15

(C-1) 대퇴골 경부에 대한 효과

대퇴골 경부	(개시 시 →48W→72W)	베이스 라인	투여 후 48주 후의 베이스 라인에 대한 변화율 (%)	p값 (군간) (P<0.05)	투여 후 72주 후의 베이스 라인에 대한 변화율 (%)	p값 (군간) (P<0.05)
체적 골밀도 (전체) [vBMD total]	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	221.38	0.92	0.1155	0.15	0.1658
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	227.98	-0.72		-1.23	
체적 골밀도 (피질골) [vBMD cortical]	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	665.02	-0.77	0.5638	-1.14	0.6852
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	676.84	-0.22		-0.82	
Buckling Ratio	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	14.01	-3.48	*0.0084	-3.40	*0.012
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	13.44	1.27		1.85	
최대 단면 계수 (SM (Zmin))	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	0.3851	3.43	0.0819	1.87	0.5837
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	0.3793	-0.27		0.62	

[0240]

표 16

(C-2) 대퇴골 전자간부에 대한 효과

대퇴골 전자간부	(개시 시 →48W→72W)	베이스 라인	투여 후 48주 후의 베이스 라인에 대한 변화율 (%)	p값 (군간) (P<0.05)	투여 후 72주 후의 베이스 라인에 대한 변화율 (%)	p값 (군간) (P<0.05)
체적 골밀도 (전체) [vBMD total]	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	186.45	1.36	*0.0086	0.95	0.0802
	대조약 투여군 (n=36 →32→30)	196.10	-1.50		-1.47	
체적 골밀도 (피질골) [vBMD cortical]	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	638.98	-0.49	0.8300	-1.49	0.1653
	대조약 투여군 (n=36 →32→30)	646.03	-0.34		-0.61	
Buckling Ratio	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	19.64	1.59	0.3015	1.27	0.7681
	대조약 투여군 (n=36 →32→30)	19.26	4.26		2.13	
최대 단면 계수 (SM (Zmin))	피험약 투여군 (n=30 →28→22)	0.6989	5.19	0.4324	3.20	0.6567
	대조약 투여군 (n=36 →32→30)	0.7295	2.38		1.81	

[0241]

표 17

(C-3) 대퇴골 골간부에 대한 효과							
대퇴골 골간부	(개시 시 →48W→72W)	베이스 라인	투여 후 48주 후의 베이스 라인에 대한 변화율(%)	p값 (군간)	투여 후 72주 후의 베이스 라인에 대한 변화율(%)	p값 (군간)	
체적 골밀도 (전체) [vBMD total]	피험약 투여군 (n=29 →28→21)	463.59	1.03	0.3521	1.25	0.0613	
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	462.05	-0.22		-1.43		
체적 골밀도 (피질골) [vBMD cortic al]	피험약 투여군 (n=29 →28→21)	880.91	0.59	0.7796	0.18	0.2703	
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	882.97	0.33		-0.87		
Buckli ng Rat io	피험약 투여군 (n=29 →28→21)	3.64	-0.66	0.3977	-3.54	*0.0008	
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	3.39	0.92		1.91		
최대 단면 계수 (SM (Zm in))	피험약 투여군 (n=29 →28→21)	0.9015	1.28	0.1499	2.69	0.1604	
	대조약 투여군 (n=37 →33→30)	0.9343	-0.78		0.32		

[0242]

[0243]

(D) 피험약 투여에 따른 구역질·구토에 대한 처방 검토

[0244]

피험약 투여에 따른 구역질·구토에 대한 여러가지 처치약의 투여 시기와 유효성에 대해서 시험하였다.

표 18

사상명	처치 유 (합계 명수)	처치약의 약제명	피험약 투여 전후	유효 무효
구역질	20	가스터 D	불명	유효
		가스터 D, 나우제린	불명	유효
		나우제린	전	불명(유효와 무효 양일 있음)
		노바민	전	무효
		프림페란정	전	무효
		프림페란	전	무효
		프림페란	전	어느 정도 유효
		나우제린(아침 점심 저녁 식사 후 복용)	전	유효
		타케프론 OD정	후	무효
		가스터 D정	후	무효
		가스모틴정	후	유효
		나우제린	후	유효
		프림페란	후	어느 정도 유효
		프림페란	후	유효
		프림페란정	후	유효
		타케프론 OD	후	유효
		프림페란정, 프림페란 주사액	후	유효
		프림페란, 타케프론 OD	후	유효
		가스터 D20, 나우제린	후	유효
		육신환	후	유효
구토	1	나우제린(아침 점심 저녁 식사 후 복용)	전	유효

[0245]

[0246]

상기와 같이, 프림페란, 나우제린, 가스터 D, 가스모틴, 타케프론 OD, 육신환이 유효하였다. 특히, 나우제린, 또는 가스모틴, 육신환이 바람직하였다.

[0247] (E) 합병증의 종류 또는 그 유무가 피험약 효과에 부여하는 영향 평가

[0248] 상기 환자 중에는 합병증을 갖고 있는 사람도 있다. 그래서, 합병증의 종류(당뇨병, 고혈압, 고지혈증)나 그 유무가 피험약 효과에 부여하는 영향을 평가하였다. 그 결과, 하기의 표와 같이, 이들 합병증의 종류나 유무에 상관없이, 또한 투여 후 24주 시점 이후에 있어서, 피험약은 신규 추체 골절 발생을 억제하는 것이 분명해졌다.

표 19

			평가에 수	종단에 수	골절 발생에 수	신규 추체 골절 발생률 (%)		
						투여 24주 후	투여 48주 후	투여 72주 후
합병증 (당뇨병)	무	피험약 투여군	243	54	7	2.8	3.3	3.3
		대조약 투여군	257	29	35	5.8	11.0	15.0
	유	피험약 투여군	18	4	0	0.0	0.0	0.0
		대조약 투여군	24	2	2	0.0	4.3	8.9
합병증 (고혈압)	무	피험약 투여군	117	29	3	2.1	3.1	3.1
		대조약 투여군	150	16	26	6.3	13.0	19.0
	유	피험약 투여군	144	29	4	3.1	3.1	3.1
		대조약 투여군	131	15	11	4.0	7.5	9.2
합병증 (고지혈증)	무	피험약 투여군	156	34	4	2.2	3.0	3.0
		대조약 투여군	169	17	26	5.6	10.2	16.8
	유	피험약 투여군	105	24	3	3.2	3.2	3.2
		대조약 투여군	112	14	11	4.8	10.9	10.9

[0249]

[0250] 당뇨병을 원질환으로 하는 당뇨병성 골다공증은 속발성 골다공증의 하나이지만, 당뇨병을 합병증으로서 갖는 원발성 골다공증 환자에게 피험약 효과가 보인 것은, 피험약이 당뇨병성 골다공증에 대해서도 치료 효과를 나타낼 가능성을 시사하는 것으로 생각된다.

[0251] (F) 골절 악화에 대한 피험약의 유효성

[0252] 골절 악화에 대한 피험약의 유효성을 시험하였다. 그 결과, 하기의 표와 같이, 골절 악화에 대하여 피험약은 유효한 것이 나타났다.

표 20

FAS	평가에 수	도중 중단에 수	골절 발생에 수	추체 골절 악화 발생률 (%)			투여 72주 후의 피험약 투여군과 대조약 투여군의 차			logrank 검정
							90%신뢰 구간			
				투여 24 주 후	투여 48 주 후	투여 72 주 후	차	하한	상한	
피험약 투여군	261	60	1	0.4	0.4	0.4	1.8	0.2	3.5	0.0660
대조약 투여군	281	37	6	2.3	2.3	2.3				

[0253]

[0254] (G) 다른 골다공증 치료약의 복용 이력이 피험약 유효성에 부여하는 영향의 평가

[0255] 전술한 바와 같이, 상기 환자에 대하여, 치험예의 동의 시부터 시험 종료 시까지의 동안, 테리파라타이드 아세트산염 이외의 골다공증 치료약의 투여는 원칙적으로 금지되었다. 그러나, 치험예의 동의 시 이전에 있어서는, 소정의 조건 하, 다른 골다공증 치료약의 복용을 받고 있는 환자도 존재하고 있었다. 그래서, 해당 다른 골다공증 치료약의 복용 이력이 피험약 유효성에 부여하는 영향을, 신규 추체 골절 발생률 및 골밀도 변화율의 관점에

서 평가하였다.

[0256]

신규 추체 골절 발생률에 관한 평가 결과를 하기 표에 나타낸다. 해당 표 중, 피험약 투여 후 72주 시에 있어서, 해당 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 있는 환자에 대해서 피험약 투여군의 골절률이 2.9%이며 대조약 투여군의 골절률이 16.1%이지만, 복약 이력이 없는 환자에 대해서 피험약 투여군의 골절률이 3.2%이며 대조약 투여군의 골절률이 12.9%였다. 즉, 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 있는 환자는 복약 이력이 없는 환자보다도 피험약 유효성이 높은 것이 분명해졌다.

표 21

		평가예 수	중단에 수	골절 발생예 수	신규 추체 골절 발생률 (%)		
					24주 후	48주 후	72주 후
골다공증의 전 치료약 (무)	피험약 투여군	139	31	4	2.4	3.2	3.2
	대조약 투여군	142	13	17	6.7	9.8	12.9
골다공증의 전 치료약 (유)	피험약 투여군	122	27	3	2.9	2.9	2.9
	대조약 투여군	139	18	20	3.8	11.2	16.1

[0257]

[0258]

다음에 골밀도 변화율에 대한 평가 결과를 하기 표에 나타내었다. 해당 표 중, 요추 골밀도에 관해서는, 어느 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 있는 환자에게 있어서도, 피험약 투여 후 48주에서 해당 골밀도의 증가가 현저해져 있고, 특히, 다른 골다공증 치료약이 L-아스파라긴산칼슘, 엘카토닌, 알파칼시돌, 메나테트레논 및 칼시트리올인 피험약 투여군에게 있어서는, 투여 후 24주라고 하는 초기 단계에서의 요추 골밀도의 현저한 증가가 보였다. 더욱 주목되는 것은, 다른 골다공증 치료약이 L-아스파라긴산칼슘 및 엘카토닌인 경우, 피험약 투여 후 72주 시점의 대퇴골 경부 및 근위부 골밀도의 현저한 증가가 보이고, 특히, 다른 골다공증 치료약이 엘카토닌인 경우에는, 대퇴골 근위부 골밀도가 피험약 투여 후 24주 시점부터 이미 대폭 증가하고 있는 점은 특별할 만한 것이다.

[0259]

[표 22]

골밀도 변화율(%)													
L-아스파라긴산 칼슘	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부				
	주	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200군 (n=17, 23, 23)		0.00	3.78	6.16	5.85	0.00	1.44	1.88	4.17	0.00	1.76	2.28	3.69
P군 (n=20, 24, 24)		0.00	-0.31	-1.01	-1.52	0.00	0.57	0.83	1.61	0.00	0.71	-0.18	-0.17

알파 칼시돌	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부				
	주	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200군 (n=41, 51, 51)		0.00	3.11	5.47	6.47	0.00	1.64	0.85	2.19	0.00	2.77	2.31	2.31
P군 (n=37, 46, 45)		0.00	-0.65	-1.01	-0.69	0.00	-0.28	-0.16	-0.96	0.00	0.11	-0.89	-1.05

염산 칼슘	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부				
	주	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200군 (n=18, 21, 21)		-0.00	1.77	4.96	4.59	0.00	0.21	1.03	-0.51	0.00	2.44	2.26	3.03
P군 (n=22, 24, 24)		0.00	-0.33	-1.74	-1.89	0.00	-0.61	-0.61	0.58	0.00	0.04	0.45	0.62

엘카토닌	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부				
	주	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200군 (n=22, 28, 28)		0.00	3.95	3.59	5.36	0.00	1.62	0.72	3.15	0.00	3.86	3.44	4.41
P군 (n=20, 26, 26)		0.00	-0.29	0.20	0.95	0.00	-1.35	0.95	0.29	0.00	-0.73	-0.95	0.10

[0260]

메나테트레논	골밀도 변화율(%)											
	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부			
주	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200군 (n=5, 5)	0.00	2.70	3.04	4.32	0.00	0.72	-3.18	-0.78	0.00	0.60	-0.56	-1.40
P군 (n=4, 6, 6)	0.00	-1.03	2.47	-1.53	0.00	-1.16	1.03	-4.70	0.00	-0.34	-2.43	-3.78

젯산칼슘	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부			
	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200군 (n=7, 5, 5)	0.00	1.96	3.45	4.93	0.00	0.30	-4.35	-2.53	0.00	1.78	-1.68	-3.20
P군 (n=6, 9, 9)	0.00	-0.88	-0.17	0.43	0.00	-2.19	0.83	-3.00	0.00	0.39	1.15	-1.58

칼시트리올	요추				대퇴골 경부				대퇴골 근위부			
	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200군 (n=5, 6, 6)	0.00	3.50	4.40	6.38	0.00	-0.60	-4.03	-3.53	0.00	-1.40	-1.05	-0.40
P군 (n=11, 13, 13)	0.00	0.70	0.49	-0.72	0.00	-1.26	-1.25	-3.81	0.00	0.55	-0.01	-0.43

[0261] 또한, 다른 골다공증 치료약의 복약 이력이 피험약 유효성에 부여하는 영향을, 개별의 해당 다른 골다공증 치료 약에 대해서, 신규 주체 골절 발생률의 관점에서 자세하게 평가한 결과를 하기 표에 나타내었지만, 그 표로부터 알 수 있듯이, 칼시트리올 이외의 골다공증 치료약 복용 이력이 있는 환자에게 있어서, 피험약 투여에 따른 신규 골절의 현저한 억제가 보였다.

표 23

L-아스파라긴산칼슘	신규 주체 골절 발생의 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	9	1	28	38
대조약 투여군	2	5	27	34

알파칼시돌	신규 주체 골절 발생의 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	16	1	62	79
대조약 투여군	12	11	50	73

염산알록시펜	신규 주체 골절 발생의 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	9	0	20	29
대조약 투여군	8	5	24	37

엘카토닌	신규 주체 골절 발생의 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	10	2	35	47
대조약 투여군	9	5	34	48

메나테트레논	신규 주체 골절 발생의 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	1	0	6	7
대조약 투여군	3	3	4	10

젯산칼슘	신규 주체 골절 발생의 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	1	0	8	9
대조약 투여군	1	2	7	10

칼시트리올	신규 주체 골절 발생의 유무			합계
	중단	골절 유	골절 무	
피험약 투여군	2	1	7	10
대조약 투여군	1	2	13	16

[0262]

[0263] (H) 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자에서의 피험약의 유효성 및 안전성

[0264] 신장 기능 정상인 골다공증 환자군, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군, 및 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군에 대한 피험약의 유효성 및 안전성을 시험하였다.

[0265] (H-1) 각 환자군의 배경 인자의 분포(상세)

[0266] 신장 기능 정상인 골다공증 환자군을 「Normal(80≤)」, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군을 「Mild

impairment($50 \leq < 80$)」, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군을 「Moderate impairment(< 50)」로 표기하였다. 또한, 피험약 투여군을 「PTH 200군」, 대조약 투여군을 「P군」으로 표기하였다. 또한, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군과 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군을 합하여 「Abnormal(< 80)」로 표기하는 경우도 있다. 각 환자는 그 환자의 크레아티닌 클리어란스를 기초로 상기 군으로 분류하였다. 구체적으로는, 크레아티닌 클리어란스가 80 ml/min 이상을 신장 기능 정상, 50 이상 80 미만 ml/min을 경도 신장 기능 장애, 30 이상 50 미만 ml/min을 중등도 신장 기능 장애로 간주하였다.

(H-1) 각 환자군의 배경 인자의 분포

각 환자군의 배경 인자의 분포는 다음과 같다.

[표 24]

개시시 Ccr	안전성 해석 대상	투여군	예 수	평균 지	표준 편차	최소 치	중간 지	최대 치
Normal (80 \geq)	연령	PTH200 군	49	70.2	3.8	65	70.0	78
		P 군	49	70.4	3.9	65	70.0	82
	신장(cm)	PTH200 군	49	150.56	5.65	138.5	151.50	162.5
		P 군	49	151.11	4.46	140.0	151.20	162.5
	체중(kg)	PTH200 군	49	57.81	5.42	47.5	57.30	70.5
		P 군	49	57.51	7.73	41.5	56.50	80.1
	BMI(kg/m ²)	PTH200 군	49	25.57	2.77	20.5	25.70	35.5
		P 군	49	25.22	3.57	17.7	24.80	37.2
	폐경 후 년 수(년)	PTH200 군	49	19.7	4.8	11	19.0	30
		P 군	49	20.6	6.0	10	20.0	42
	등록시 기존 추체 골절 수(개)	PTH200 군	49	2.0	1.2	1	1.0	5
		P 군	49	1.7	0.8	1	1.0	4
	투여 전 기존 추체 골절 수(개)	PTH200 군	49	1.8	1.3	0	1.0	5
		P 군	49	1.3	0.9	0	1.0	4
	투여 전 요추 골밀도(YAM 환산) (%)	PTH200 군	33	68.9	8.4	51	69.1	82
		P 군	38	70.6	9.0	50	70.4	91
	투여 전 대퇴골 경부 골밀도(YAM 환산) (%)	PTH200 군	37	73.3	8.7	57	74.4	94
		P 군	37	72.6	9.3	48	73.3	92
	투여 전 대퇴골 근위부 총골밀도(YAM 환산) (%)	PTH200 군	37	75.4	11.4	51	76.0	96
		P 군	36	79.5	9.0	57	80.6	97
Mild impairment (50 \leq <80)	연령	PTH200 군	160	74.3	4.7	65	74.0	85
		P 군	151	74.5	4.6	65	74.0	90
	신장(cm)	PTH200 군	160	147.57	5.14	136.2	147.35	166.0
		P 군	151	147.41	5.15	134.5	147.00	160.4

개시시 C c r	안전성 해석 대상	투여군	예 수	평균 치	표준 편차	최소 치	중간 치	최대 치
	체중 (kg)	PTH200 군	160	50.57	6.19	37.2	50.40	69.0
		P 군	151	49.73	6.56	34.2	49.80	66.0
	BMI (kg/m ²)	PTH200 군	160	23.26	2.85	15.9	23.20	31.3
		P 군	151	22.89	2.82	15.3	22.80	30.1
	폐경 후 년 수 (년)	PTH200 군	160	24.9	5.6	11	24.0	39
		P 군	151	25.2	5.6	12	25.0	43
	등록시 기존 추체 골절 수 (개)	PTH200 군	160	1.9	1.1	1	1.5	5
		P 군	151	2.0	1.2	1	2.0	5
	투여 전 기존 추체 골절 수 (개)	PTH200 군	160	1.8	1.4	0	1.0	8
		P 군	151	1.7	1.3	0	1.0	6
	투여 전 요추 골밀도 (YAM 환산) (%)	PTH200 군	91	68.4	9.4	51	67.7	99
		P 군	84	67.2	11.4	42	67.9	98
	투여 전 대퇴골 경부 골밀도 (YAM 환산) (%)	PTH200 군	104	67.3	8.7	46	67.0	96
		P 군	95	65.6	10.0	38	66.1	91
Moderate impairment (<50)	연령	PTH200 군	68	80.5	5.5	65	80.0	93
		P 군	78	80.3	5.5	65	81.0	95
	신장 (cm)	PTH200 군	68	144.79	6.57	124.3	145.00	158.0
		P 군	78	143.99	6.14	133.0	143.50	159.0
	체중 (kg)	PTH200 군	68	44.48	6.65	30.4	43.65	60.5
		P 군	78	44.59	6.74	31.0	44.25	67.0
	BMI (kg/m ²)	PTH200 군	68	21.28	3.28	14.5	21.30	29.5
		P 군	78	21.54	3.21	16.2	21.40	32.7
	폐경 후 년 수 (년)	PTH200 군	68	31.0	6.7	12	30.0	46
		P 군	78	31.0	6.7	12	30.0	46

개시시 C c r	안전성 해석 대상	투여군	예 수	평균 치	표준 편차	최소 치	중간 치	최대 치
	등록시 기존 추체 골절 수 (개)	P 군	78	30.5	6.7	12	31.0	48
		PTH200 군	68	2.3	1.3	1	2.0	5
	투여 전 기존 추체 골절 수 (개)	P 군	78	2.1	1.3	1	2.0	5
		PTH200 군	68	2.3	1.5	0	2.0	6
	투여 전 요추 골밀도 (YAM 환산) (%)	P 군	78	1.8	1.3	0	1.5	5
		PTH200 군	30	65.9	13.5	31	64.3	102
	투여 전 대퇴골 경부 골밀도 (YAM 환산) (%)	P 군	39	71.1	11.6	51	72.8	102
		PTH200 군	40	62.8	12.1	39	62.0	91
	투여 전 대퇴골 근위부 총골밀도 (YAM 환산) (%)	P 군	46	63.5	10.4	42	63.1	88
		PTH200 군	40	65.6	13.2	33	62.9	90
	투여 전 대퇴골 근위부 총골밀도 (YAM 환산) (%)	P 군	46	67.9	12.7	43	66.8	93
		PTH200 군	40	65.6	13.2	33	62.9	90

[0271]

[0272]

(H-2) 각 환자군에 대한 피험약의 유효성(골절 억제)

[0273]

신장 기능 정상인 골다공증 환자군 및 신장 기능 장애(경도·중등도)를 갖는 골다공증 환자군 어느 쪽에 대해서도 피험약이 신규 추체 골절 억제 효과를 갖는 것이 분명해졌다.

표 25

			평가예 수	중단예 수	골절 발생예 수	신규 추체 골절 발생률 (%)		
						24 주 후	48 주 후	72 주 후
개시시 크레아티닌 클리어런스	Normal (80≤)	PTH2 00군	46	9	0	0.0	0.0	0.0
		P군	48	5	4	2.2	4.4	9.1
	Abnormal (<80)	PTH2 00군	202	47	6	2.8	3.4	3.4
		P군	223	25	31	6.2	12.2	15.3

[0274]

[0275]

(H-3) 각 환자군에 대한 피험약의 유효성(골밀도 증가)

[0276]

신장 기능 정상인 골다공증 환자군, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군 어느 쪽에 대해서도 피험약이 요추 골밀도 증가 효과를 갖는 것이 분명해졌다.

표 26

요추 골밀도 변화율 (%)		PTH200군						P군					
		예 수	평균 치	표준 편차	최소 치	중간 치	최대 치	예 수	평균 치	표준 편차	최소 치	중간 치	최대 치
Normal (80≤)	24주 후	28	4.3	4.7	-5.0	5.1	13.7	36	1.2	3.2	-5.3	1.0	8.9
	48주 후	25	5.4	3.7	-1.1	5.6	11.9	30	1.4	3.4	-4.7	0.8	6.7
	72주 후	24	8.1	5.3	-1.0	8.0	20.2	29	1.9	4.8	-4.9	0.8	12.6
	최종시	29	7.5	5.4	-1.0	5.6	20.2	36	1.4	4.6	-4.9	0.8	12.6
Mild impairment (50≤<80)	24주 후	66	3.9	3.8	-4.7	3.7	15.4	73	0.3	2.9	-6.6	0.6	6.8
	48주 후	60	6.0	4.9	-7.0	5.7	18.0	72	0.1	3.5	-8.7	0.7	7.2
	72주 후	56	6.3	5.3	-4.6	6.6	18.3	67	-0.4	4.3	-10.2	-0.9	9.3
	최종시	74	5.8	5.0	-4.6	5.4	18.3	79	-0.2	4.1	-10.2	-0.5	9.3
Moderate impairment (<50)	24주 후	24	3.7	5.8	-6.5	3.5	15.4	33	0.4	3.5	-6.6	0.7	7.5
	48주 후	22	4.9	4.4	-4.5	3.8	14.1	31	0.7	4.2	-8.8	0.7	9.2
	72주 후	21	6.1	5.0	-1.3	6.3	21.5	30	0.2	4.4	-9.1	0.5	8.0
	최종시	27	5.6	5.3	-2.4	4.9	21.5	36	0.0	4.1	-9.1	0.1	8.0

[0277]

[0278]

(H-4) 각 환자군에 대한 피험약의 안전성(보정 혈청 칼슘)

[0279]

신장 기능 정상인 골다공증 환자군, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군 어느 쪽에 대해서도 피험약을 투여한 결과, 어떤 군에 대해서도 피험약과 대조약 사이에서 유의차는 보이지 않았다. 즉, 혈청 칼슘에 관한 안전성에 있어서 모든 군에 대하여 피험약은 동등한 것이 분명해졌다.

표 27

보정 혈청 칼슘 (mg/dL)		PTH200군						P군					
		예수	평균치	표준편차	최소치	중간치	최대치	예수	평균치	표준편차	최소치	중간치	최대치
Normal (80 ≤)	개시시	49	9.5	0.3	8.8	9.5	10.6	49	9.5	0.4	8.9	9.5	10.4
	4 주 후	49	9.5	0.4	8.8	9.5	10.6	48	9.6	0.3	8.9	9.6	10.5
	12 주 후	45	9.6	0.4	8.6	9.5	10.5	48	9.5	0.3	8.6	9.5	10.3
	24 주 후	43	9.5	0.4	8.9	9.5	10.7	48	9.5	0.4	8.9	9.5	10.9
	48 주 후	39	9.3	0.3	8.8	9.2	10.0	44	9.4	0.3	8.8	9.4	10.3
	72 주 후	37	9.4	0.3	8.9	9.3	10.1	43	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
	최종시	49	9.4	0.3	8.9	9.4	10.4	48	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
Mild impairment (50 ≤ < 80)	개시시	160	9.5	0.4	8.8	9.5	10.9	151	9.5	0.4	8.8	9.5	10.8
	4 주 후	155	9.5	0.4	8.6	9.5	11.6	151	9.6	0.4	8.8	9.6	11.7
	12 주 후	137	9.6	0.3	8.8	9.5	10.5	149	9.5	0.4	8.7	9.5	12.1
	24 주 후	121	9.5	0.4	8.7	9.5	10.7	143	9.5	0.3	8.7	9.4	11.6
	48 주 후	112	9.3	0.3	8.5	9.3	10.8	135	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	72 주 후	107	9.3	0.3	8.5	9.3	10.7	128	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	최종시	157	9.4	0.3	8.5	9.4	10.7	151	9.4	0.3	8.5	9.3	10.9
Moderate impairment (< 50)	개시시	68	9.6	0.4	8.6	9.5	10.6	78	9.6	0.4	8.9	9.5	10.8
	4 주 후	66	9.5	0.3	9.0	9.5	10.8	78	9.6	0.4	8.5	9.6	10.7
	12 주 후	62	9.5	0.4	8.8	9.5	10.4	75	9.6	0.4	8.9	9.6	10.7
	24 주 후	59	9.5	0.4	8.8	9.5	10.5	71	9.6	0.4	8.8	9.5	10.5
	48 주 후	51	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.5
	72 주 후	45	9.4	0.3	8.8	9.4	10.2	63	9.4	0.4	8.7	9.3	10.3
	최종시	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.4	78	9.4	0.4	8.5	9.3	10.4

[0280]

[0281] (H-5) 각 환자군에 대한 피험약의 안전성(유해 사상 발현율)

[0282] 신장 기능 정상인 골다공증 환자군, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군 각각에 피험약을 투여한 후의 유해 사상 발현율을 시험하였다.

표 28

Normal (80 ≤)	유해 사상 유무					각 군의 95% 신뢰 구간 (정확)		Fisher의 정확검정 p값 (양측)	차의 점추정치	차의 95% 신뢰 구간 (점근) (연속 수정 있음)		
	유		무									
	예 수	(%)	예 수	(%)		합계	하한			상한	하한	상한
	PTH 200군	46	93.9	3		6.1	49			83.1	98.7	1.0000
P군	45	91.8	4	8.2	49	80.4	97.7					

[0283]

표 29

Mild impairment(50 ≤<80)	유해 사상 유무					각 군의 95% 신뢰 구간(정확)		Fisher의 정확 검정 p값(양 측)	차의 점추 정치	차의 95% 신뢰 구간 (점근)(연속 수정 있음)		
	유		무									
	예	수 (%)	예	수 (%)		합계	하한			상한	하한	상한
PTH200 군	147	91.9	13	8.1	160	86.5	95.6	0.6689	-1.5	-7.9	4.9	
P 군	141	93.4	10	6.6	151	88.2	96.8					

[0284]

표 30

Moderate impairment(<50)	유해 사상 유무					각 군의 95% 신뢰 구간(정확)			Fisher의 정확 검정 p값 (양 측)	차의 점추 정치	차의 95% 신뢰 구간 (점근)(연속 수정 있음)	
	유		무								하한	상한
	예	수 (%)	예	수 (%)								
						합계	하한	상한				
PTH20 군	65	95.6	3	4.4	68	87.6	99.1	0.3385	4.6	-4.8	13.9	
P군	71	91.0	7	9.0	78	82.4	96.3					

[0285]

[0286]

(H-6) 각 환자군에 대한 피험약의 안전성(부작용 발현율)

[0287]

신장 기능 정상인 골다공증 환자군, 경도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군, 중등도 신장 기능 장애를 갖는 골다공증 환자군 어느 쪽에 대해서도 피험약을 투여한 결과, 어떤 군에 대해서도 피험약은 대조약의 약 2배의 발현율을 나타내었다. 즉, 부작용 발현율에 관한 안전성에 있어서 모든 군에 대하여 피험약은 동등한 것이 분명해졌다.

표 31

Normal (80 ≤)	부작용 유무					각 군의 95% 신뢰 구간 (정확)		Fisher의 정확 검정 p값 (양측)	차의 점추정치	차의 95% 신뢰 구간 (점근)(연속 수정 있음)	
	유		무							하한	상한
	예	수 (%)	예	수 (%)		하한	상한				
PTH200군	22	44.9	27	55.1	49	30.7	59.8	0.0318	22.4	2.2	42.7
P군	11	22.4	38	77.6	49	11.8	36.6				

[0288]

표 32

Mild impairment(50 ≤ <80)	부작용 유무					각 군의 95% 신뢰 구간 (정확)		Fisher의 정확 검정 p값 (양 측)	차의 점추 정치	차의 95% 신뢰 구간 (점근)(연속 수정 있음)		
	유		무								하한	상한
	예 수	(%)	예 수	(%)								
PTH200 군	72	45.0	88	55.0	160	37.1	53.1	<.0001	29.1	18.8	39.4	
P군	24	15.9	127	84.1	151	10.5	22.7					

[0289]

표 33

Moderate impairment(<50)	부작용 유무					각 군의 95% 신뢰 구간 (정확)		Fisher의 정확 검정 p값 (양 측)	차의 점추 정치	차의 95% 신뢰 구간 (점근)(연속 수정 있음)	
	유		무								
	예 수	(%)	예 수	(%)							
PTH200 군	25	36.8	43	63.2	68	25.4	49.3	0.0251	17.5	1.7	33.3
P 군	15	19.2	63	80.8	78	11.2	29.7				

[0290]

[0291] (I) 신규 추체 골절 발생률의 경시 변화에 대한 피험약 투여의 영향

[0292] 피험약 투여군을 「PTH 200군」, 대조약 투여군을 「P군」으로 표기하였다.

표 34

FAS	평가예 수	도중중단예 수	골절발생예 수	신규 추체 골절 발생률			투여 72주 후의 PTH 200군과 P군의 차(%)			logrank 검정
				투여 24주 후	투여 48주 후	투여 72주 후	차	90% 신뢰 구간		
								하한	상한	
PTH200군	261	58	7	2.6	3.1	3.1	11.4	7.3	15.4	<.0001
P군	281	31	37	5.3	10.4	14.5				

[0293]

표 35

투여 후의 경과 시간	신규 추체 골절							
	PTH200군				P군			
	평가에 수	골절 발생에 수	골절 발생률(%)	골절 발생개수	평가에 수	골절 발생에 수	골절 발생률(%)	골절 발생개수
≤ 24 주	261	6	2.3	7	281	14	5.0	18
24 주 < ≤ 48 주	219	2	0.9	2	257	13	5.1	13
48 주 < ≤ 72 주	206	0	0	0	245	13	5.3	15

[0294]

[0295]

상기 표가 나타내는 바와 같이, 반년마다 신규 추체 골절 발생률은, P군에서는, 어느 구간도 약 5%로 거의 일정하였다. 그에 대하여, PTH 200군에서는, 투여 기간이 길어짐에 따라 구간마다 발생률이 저하하고 있으며, 48주를 넘고나서의 신규 추체 골절의 발생은 없었다. 또한, PTH 200군의 신규 추체 골절 발생률은, 24주 이내, 24주~48주, 48주~72주 중 어떤 구간에서도 P군보다 낮고, 플라시보에 대한 상대 리스크 감소율(Relative Risk Reduction; RRR)은 투여를 계속함에 따라 증가하였다. 이와 같이, 본 제 200 단위의 주 1회 투여는, 신규 추체 골절의 발생을 조기부터 억제하며, 24주 후에는 이미 골절 발생 리스크를 플라시보에 대하여 53.9% 저하시켰다. 또한, 본 제에 따른 골절 억제 효과는, 투여와 함께 증강하는 경향이 보였다.

[0296]

그 외, 골절 시험의 FAS에서, Kaplan-Meier 추정법에 따른 72주 후의 추체 골절(신규+악화) 발생률은, PTH 200군 3.5%, P군이 16.3%이며, 본 제 200 단위의 발생률은 플라시보군보다 낮았다(logrank 검정, $p < 0.0001$). 또한, 본 제 200 단위는, 72주 후에는, 추체 골절(신규+악화)의 발생 리스크를 플라시보에 비하여 78.6% 저하시켰다. 반년마다의 추체 골절(신규 악화) 발생률을 구간에서 비교하면, 24주 이내, 24주~48주, 48주~72주 중 어느 구간에서도, PTH 200군의 발생률은 P군보다 낮았다.

[0297]

(J) 골다공증 환자의 뇨 중 칼슘 및 혈청 칼슘에 부여하는 피험약 투여의 영향

[0298]

피험약 투여군을 「PTH 200군」, 대조약 투여군을 「P군」으로 표기하였다. 피험약 혹은 대조약을 주 1회의 빈도로 72주간 환자에게 투여하였을 때의 뇨 중 칼슘치 및 보정 혈청 칼슘치의 변동에 대해서 시험한 결과를 나타낸다(도 4~5).

[0299]

뇨 중 칼슘치 변화율의 평균치(및 중간치)는, 개시 시에 비교 72주 후에서 PTH 200군 3.2%(~14.7%), P군 23.6%(1.6%)이며, P군에 비하여 PTH 200군에서 감소 경향이 보였다.

[0300]

보정 혈청 칼슘치는, 양군 모두 평균 9.3~9.6 mg/dL의 범위에서 추이하였다. PTH 200군의 투여 후의 보정 혈청 칼슘은 최소치로 8.5 mg/dL(48 및 72주 후), 최대치로 11.6 mg/dL(4주 후)이며, P군에서는, 최소치로 8.5 mg/dL(4주 후), 최대치로 12.1mg/dL(12주 후)였다. 양군 모두 큰 변동은 보이지 않았다.

[0301]

본 시험에서 혈청 칼슘 상승 및 저하의 유해 사상은 보이지 않았다.

[0302]

본 시험에서 PTH 200군은 P군과 비교하여 고Ca 혈증 및 고Ca 뇨증 중 어느 것의 발현도 보이지 않았다.

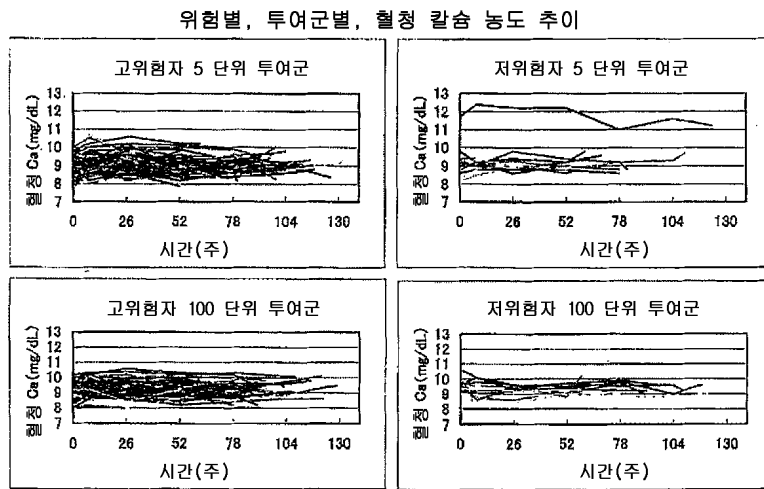
산업상 이용가능성

[0303]

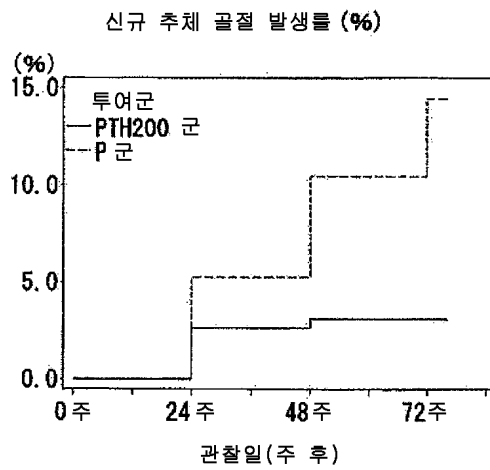
본 발명의 골다공증 치료/예방 및 골절 억제/예방 방법은 효능·효과 및 안전성의 양면에서 우수하고, 본 발명의 골절 억제 방법은 안전성이 높으며, 모두 골다공증 등의 치료나 골절 억제/예방을 위해 크게 공헌하는 획기적인 의료 기술이다. 따라서, 해당 목적을 위한 본 발명의 골다공증 치료/예방제 및 골절 억제/예방제는 의약품 산업에 있어서 매우 유용하다.

도면

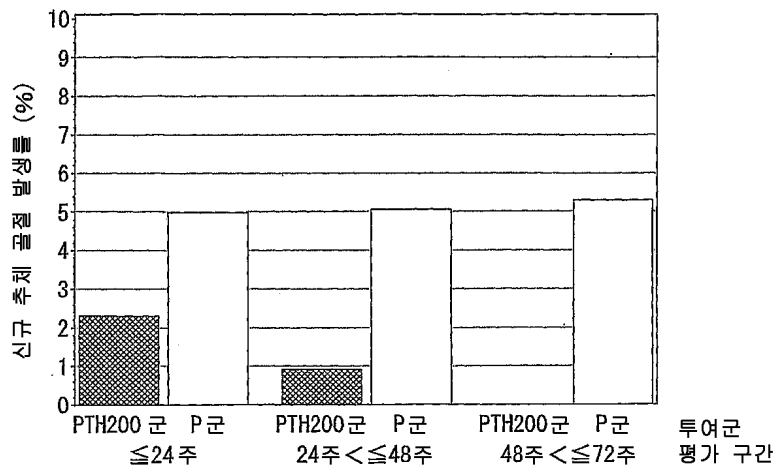
도면1



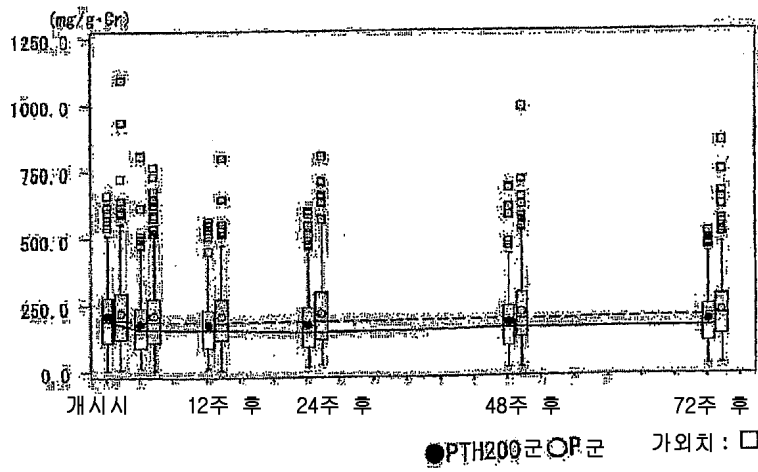
도면2



도면3



도면4



도면5

