(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0033130
(43) 공개일자 2024년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4458 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *G01N 33/15* (2006.01)
G01N 33/94 (2006.01) *G16H 20/10* (2018.01)
G16H 70/40 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4458 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7006668(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년10월31일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7015402
원출원일자(국제) 2017년10월31일
심사청구일자 2020년10월30일
(85) 번역문제출일자 2024년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/059256
(87) 국제공개번호 WO 2018/085256
국제공개일자 2018년05월11일
(30) 우선권주장
62/415,884 2016년11월01일 미국(US)

(71) 출원인
네오스 테라퓨틱스, 엘피
미국 75050 텍사스주 그랜드 프레리 노스 하이웨이 360 2940
(72) 발명자
텐글러, 마크
미국 76034 텍사스주 콜리빌 트레몬트 서클 4009
토이셔, 네이션
미국 76262 텍사스주 트로피 클럽 헤일 코트 5
(74) 대리인
양영준, 이상남

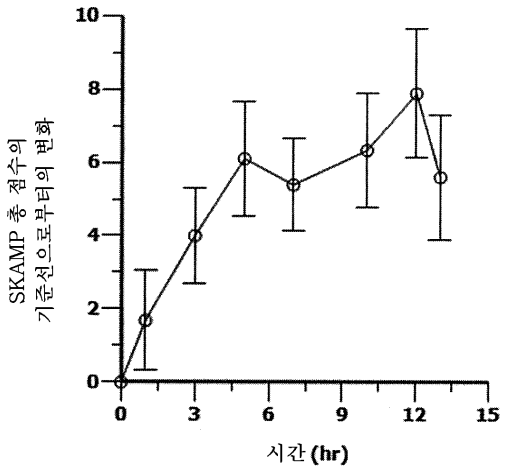
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **ADHD의 치료를 위한 메틸페니데이트의 효과적인 아동 투여**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 치료를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)에게 ADHD-유효 작용제의 유효량을 제공하는 것에 의하여 주의력-결핍 장애 (예컨대 ADHD)를 치료하는 것에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
G01N 33/15 (2019.01)
G01N 33/94 (2013.01)
G16H 20/10 (2021.08)
G16H 70/40 (2021.08)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 치료를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)에게 유효량의 ADHD-유효 작용제를 제공하는 것에 의한 주의력-결핍 장애 (예컨대 ADHD)의 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] **[기술분야]**

[0003] 본 발명은 유효량의 투여 형태를 제공하는 것에 의한 주의력 결핍 과다활동 장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (ADHD)의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 개체에의 투여를 위한 메틸페니데이트 제제의 유효량 결정 방법을 제공한다.

[0004] **[관련 기술의 설명]**

[0005] 많은 약물 치료법들이 이격된 간격으로 투여되어 장기간의 치료 기간 동안 원하는 치료 효과를 제공하고 유지하는 즉시-방출 경구 투여 형태를 사용한다. 예를 들면, 아데랄(ADDERALL)® 및 리탈린(RITALIN)®과 같이 주의력 결핍 장애 (ADD) 및 ADHD를 치료하는 데에 사용되는 약물들은 하루에 2 또는 3회 투여된다.

[0006] 다양한 이유로, 대상체들은 종종 이와 같은 투여 일정에 따르는 데에 어려움을 겪는다. ADD 및 ADHD는 보통 아동에서 진단되기 때문에, 환자가 성장하면서의 크기의 가변성으로 인하여 개별 환자에 대한 올바른 용량을 결정하는 것이 복잡하다. 아동에 대한 투여 처방계획(regimen)은 일반적으로 등교일 동안에는 적어도 1회의 용량이 투여될 것을 요한다. 아동들은 통상적으로 학교에서 약물을 자가-투여하도록 허용되지 않는다. 따라서, 일반적으로 등교일 동안에는 승인된 학교의 직원이 아동에게 약물을 투여하는 것에 대한 책임을 진다. 그러나, 이와 같은 접근법은 의료상의 프라이버시 및 동료들에 의한 잠재적인 아동의 비난 문제를 야기한다. 또한, 통상적으로 약물의 수송, 저장 및 공급은 기록 및/또는 모니터링되어야 하며, 연관되어 있는 서로 다른 관계자들, 즉 아동, 교육자 및 승인된 학교 직원의 일정이 조율 및 조정되어야 하기 때문에, 순응성 문제는 더 복잡해진다. 불행한 결과는, 용량이 늦게 제공되거나 아예 생략됨으로써 치료 효능의 감소를 초래할 수 있다는 것이다.

[0007] 또한, 약물 요법의 효과적인 투여 방법은 현재 관련 기술분야에서 "효과적일 때까지 적정하는 것(titrating to effect)"으로 기술되고 있다. 데이트라나(Daytrana)®의 처방전 라벨에 나타나 있는 바와 같이: "투여량은 효과적일 때까지 적정되어야 하며, 용량 적정, 최종 투여량 및 사용 시간(wear time)은 환자의 필요 및 반응에 따라 개별화되어야 한다".

[0008] WO 2015/188092호는 "권장 투여 처방계획은 7일 동안의 낮은 용량으로 환자를 개시한 후 최적 반응에 도달할 때까지 매주 상향 조정이 이어지는 적정 처방계획으로 시작한다"고 기술하고 있다. 또한, 상기 문헌에는 "환자에서 치료적으로 효과적인 MPH 수준에 도달하고 그것을 유지하는 데에 있어서 메틸페니데이트의 클리어런스(clearance)가 중요한 인자인 것으로 알려져 있다"고 기술되어 있다. 그러나, 아동 및 성인에서의 약물 클리어런스가 항상 그의 총 체중과 충분하게 상호연관되지는 않는다는 것도 알려져 있다. 이용되는 특정 제제에 대한 투여 처방계획이 상기 문헌에 기술되어 있기는 하지만, 다른 메틸페니데이트 생성물 제제의 투여 처방계획에 대한 필요성은 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0009] **[발명의 개요]**

[0010] 본 발명은 유효량의 약물 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 조성물의 상기 유효량은 약동학-약력학 상관관계(pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation) (PK-PD 상관관계)에 기반해 계산되는, 환자의 치료 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 발명은 효과적인 장기간의 치료를 제공하는 경구 조성물의 유효량을 사용하여 치료를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)를 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 일 실시양태에서, 본 발명은 질환 (예컨대 ADHD 또는 ADD)의 치료를 필요로 하는 개별 환자 (예컨대 아동)를 치료하기 위한 약물 제제 유효량을 확립하는 방법을 제공한다. 구체적으로, PK-PD 상관관계에 기반해, 그를 필요로 하는 어떠한 개별 환자 (예컨대 아동)에 대해서도 경구 조성물의 유효량이 계산될 수 있다. 약물 제제의 PK-PD 상관관계는 PK-PD 상관관계의 오차를 감소시키기 위한 대표적인 조정 인자로서의 예측 인자 (예컨대 환자의 체중)에 기반해 조정될 수 있다. 그를 필요로 하는 개별 환자 (예컨대 아동)에서의 조성물의 상기 유효량은 1일 1회 단일 또는 다중 단위 용량으로서 투여될 수 있다.

[0012] 일부 실시양태에서, 약물 제제의 유효량은 하기에 의해 계산된다: 제1 시험 집단에서의 각 개체에 대한 용량 투여 후 다양한 시점에 약물 제제 중 제약 활성 성분에 대한 혈청 농도를 측정하는 것, 몇 가지의 약동학적 파라미터들 및 측정된 농도 값들을 피팅(fitting)하는 것에 의해 몇 가지의 약동학적 파라미터의 값들을 결정하여 혈청 농도 프로파일을 생성시킴으로써, 제1 시험 집단에 대하여 측정된 혈청 농도들을 사용하여 약물 제제의 시간 경과에 따른 혈청 농도 프로파일을 생성시키는 것, 결정된 약동학적 파라미터들 및 값들을 포함하는 약물 제제의 약동학 방정식을 생성시키는 것, 제2 시험 집단에서 다양한 시점에 약물 제제 중 활성 성분의 약력학적 효과를 측정하는 것, 생성된 약동학 방정식에 기반해 제2 시험 집단에서 약물 제제 중 활성 성분의 예측 혈청 농도를 계산하는 것, 각 시점에서의 생성된 약력학적 효과 데이터와 예측 약동학적 효과를 피팅함으로써, 약동학-약력학 (PK-PD) 상관관계를 산출하는 것, 및 상기 PK-PD 상관관계를 사용하여 약물 제제의 유효량을 명시하는 투여량 차트를 생성시키는 것. 이동 전화 앱, 웹사이트, 전자 환자 관리 소프트웨어 등과 같은 대안적인 포맷에서의 투여량 정보의 표시도 본 발명의 계획에 속한다.

[0013] 일부 실시양태에서는, 생성된 약동학 방정식에 기반한 제2 시험 집단에서의 약물 제제 중 활성 성분의 예측 혈청 농도 계산, 및 약물 제제 중 활성 성분의 약력학적 효과의 측정을 사용하여, PK-PD 상관관계를 산출한다.

[0014] 일부 실시양태에서는, 1종 이상의 예측 인자가 PK-PD 상관관계의 오차를 감소시키기 위한 대표적인 조정 인자로서 약물 제제의 PK-PD 상관관계에 포함될 수 있다. 일 실시양태에서, 상기 예측 인자는 개별 환자의 체중이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 투여량 차트는 특정한 환자 또는 환자 군에 대한 투여 형태의 유효량을 제공하는 프린팅된 투여량 차트 또는 디지털 투여량 차트이다. 일부 실시양태에서, 의사는 투여량 차트를 참고하여 개별 환자에 대한 유효 투여량을 예측할 수 있다.

[0016] 일부 실시양태에서는, 조성물의 생체내 혈청 프로파일은 조성물의 시험관내 용해 프로파일과 상호연관된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 체중이 투여에 고려될 경우, 의사는 조성물의 시험관내 용해 프로파일에 의해 생체내 혈청 프로파일을 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 시간에 따른 SKAMP 총 점수의 기준선으로부터의 변화를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **[정의]**

[0019] 본원에서 사용될 때, "ADHD 유효 작용제"는 임의의 환자 집단 (예컨대 아동, 청소년, 성인)에서 ADHD 또는 ADD를 치료하는 데에 효과적인 임의의 작용제이며, 상기 작용제에는 메틸페니데이트와 같은 자극제 및 그의 광학이성질체, 또는 이들 작용제 적어도 1종을 포함하는 임의의 조합이 포함된다. 본원에서 논의될 때, ADHD 유효 작용제는 피로, 비만과 같은 다른 상태의 효과적인 치료에, 그리고 각성도를 부여하는 데에 사용될 수도 있다.

[0020] 본원에서 사용될 때, ADHD 유효 작용제 (예컨대 메틸페니데이트)의 "유효량"은 필요로 하는 환자에게 투여되었을 때 질환 병태생리에 대한 원하는 효과를 제공하는 양이다.

[0021] 본원에서 사용될 때, "참조 조성물"은 참조로 본원에 포함되는 WO 2013/003622호의 임의의 관련 실시예에 정의되어 있는 생성물이다.

[0022] 본원에서 사용될 때, "조절 방출"은 조성물을 둘러싸고 있는 매질에서의 약물 출현의 시간별 추이가 즉시 방출 조성물과 비교하였을 때 변형된다는 것을 의미한다. 조절 방출은 "지연 방출" 및 "연장 방출" 제제를 포괄한다.

[0023] 본원에서 사용될 때, "지연 방출"은 조성물을 둘러싸고 있는 매질에서의 약물의 출현이 시간 경과 후에 발생한다는 것을 의미한다. 지연 방출 코팅의 예는 촉발-방출(triggered-release) 코팅이다.

[0024] 본원에서 사용될 때, "촉발-방출 코팅"은 촉발 작용의 결과로서 분해되는 코팅으로, 여기서 상기 촉발 작용은 촉발-방출 코팅을 둘러싸고 있는 생리학적 환경에 있어서의 변화이다. 촉발 작용에는 대상체 위장관 (GI) 관로에서의 하나의 단계로부터의 또 다른 단계로의 통과시 발생하는 pH 변화, 대상체 GI 관로의 특정한 영역에서 분비되는 효소, 또는 소화시의 효소의 존재가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본원에서 사용될 때, "연장 방출"은 초기 방출 지점으로부터의 즉시 방출 또는 지연 방출 조성물의 속도에 비해 방출 속도가 더 느리다는 것을 의미한다.

[0026] 본원에서 사용될 때, "즉시 방출"은 지연 또는 연장 방출은 포함하지 않으나 맛-차단(taste-masking)은 포함할 수 있는, 약물이 조성물로부터 방출되는 초기의 기간을 의미한다.

[0027] 본원에서 사용될 때, "대상체"는 임의의 동물을 의미하나, 바람직하게는 예를 들면 인간과 같은 포유동물이다.

[0028] 본원에서 사용될 때, 약물 방출 맥락에서의 "실질적으로 모든"은 90 % 이상을 의미한다.

[0029] 본원에서 사용될 때, "실질적으로 유사한" 파라미터들은 서로 -20 %/+25 % 이내인 값들을 가진다.

[0030] **생체이용률**

[0031] 관련 기술분야에 잘 알려져 있는 생체이용률의 척도에는 혈장 농도-시간 곡선하 면적 (AUC), 농도 최대치 (C_{max}), 및 C_{max}까지의 시간 (T_{max})이 포함된다.

[0032] AUC는 혈장 농도-시간 곡선 (예컨대 혈청 농도 프로파일)하 면적의 측정치이며, 약물 단일 용량의 투여 후 흡수되는 약물의 양을 나타낸다 (문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Alfonso R. Gennaro ed. 2000), page 999] 참조).

[0033] C_{max}는 경구 약물 투여 후 달성되는 최대 혈장 농도이다 (문헌 [Remington, page 999] 참조). 경구 약물 투여는 적어도 하나의 C_{max}를 초래하지만, 하나를 초과하는 "피크(peak) 혈장 농도" 또는 "혈장 농도 피크"를 초래할 수도 있다 (예를 들면 펄스형 투여 제제의 투여 후).

[0034] T_{max}는 경구 약물 투여 후 C_{max}를 달성하는 데에 필요한 시간량이며, 약물의 흡수 속도와 관련된다 (문헌 [Remington, page 999] 참조).

[0035] 예를 들면 AUC 및 C_{max}와 같은 약동학적 파라미터에 의해 생물학적등가성(bioequivalence)이 측정될 수 있다. FDA에 따르면, 공복 상태에서 투여되었을 때 시험 제제의 상대적인 평균 AUC, C_{max} 및 T_{max}의 90 % 신뢰 구간이 참조 제제 약물의 80 % 내지 125 % (-20 %/+25 %) 이내인 경우, 생성물은 참조 생성물과 생물학적으로 등가이다. 다른 말로 하면, 생물학적등가성은 유사한 조건하에서 동일한 용량으로 투여되었을 때 활성 성분의 이용가능도에서 유의하게 상이한 흡수 속도 및 흡수 정도가 없는 것이다. 특정한 실시양태에서, 부분 AUC를 비교하는 것 (예컨대 통계적 또는 임상적으로 적절한 시간 간격 동안)에 의해 시험 약물을 참조 약물과 비교함으로써, 생물학적등가성이 확립될 수 있다. 부분 AUC에 기반한 이와 같은 생물학적등가성 척도는 단독으로, 또는 상기에서 논의된 생물학적등가성 척도와의 조합으로 사용될 수 있다.

[0036] **제제 유효량의 결정**

[0037] 약동학은 환자 신체에서의 약물의 출현 및 소멸을 기술하며; 약력학은 작용 부위에서의 약물 농도를 생리학적 효과와 상호연관시킨다. 양 개념에서, 투여 후의 시간별 추이가 중요하다. 그러나, 주어진 성장 및 발달 기간

의 단계에서의 아동에 대한 약물 제제의 유효량을 결정하는 것은 주어진 성장 및 발달 단계에서의 아동에 대한 약물 제제의 약력학을 결정할 것을 필요로 한다. 더 구체적으로는, 주어진 성장 및 발달 단계에서의 환자에 대한 주어진 약물 제제의 약동학 (PK)과 약력학 (PD) 사이의 관계 또는 상관관계가 결정되어야 한다.

[0038] 주어진 약물 제제의 PK-PD 상관관계를 결정하는 통상적인 방법은 약물 제제를 투여하고, 환자에서 많은 수의 파라미터들을 모니터링하는 것에 의한다. 약동학은 통상적으로 수회 개별 환자로부터 혈액을 채취하면서 동시에 환자의 약력학적 결과를 모니터링하는 것에 의해 측정된다. ADHD 약제와 같은 자극제의 경우에는, 특히 아동에서 약물 모니터링과 연관된 각성상태 및 아드레날린 반응으로 인하여 (예컨대 샘플을 수집하기 위한 바늘의 사용) 약력학 결과가 왜곡될 수 있다.

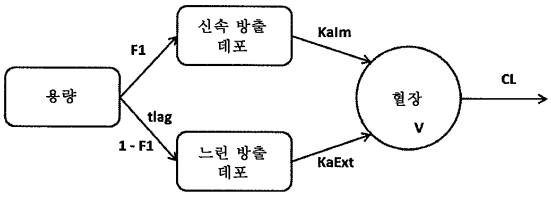
[0039] 본 발명은 일군의 환자에서 약물 제제의 약동학을 결정하는 것, 그리고 그 데이터로부터 약물 제제 투여 후 경과되는 시간 동안의 약물 투여량 및 약동학 측정치에 기반하여 예측 공식을 생성시키는 것에 의하여 개별 환자 (예컨대 아동)에 대한 투여량 차트를 생성시키는 것에 관한 것이다. 이후, 일군의 환자에 대하여 약물 제제의 약력학이 측정될 수 있으며, 약동학 측정의 상기 예측 공식이 약력학적 측정으로부터의 데이터와 비교될 수 있다. 약동학적 데이터를 수집하는 데에 사용되는 환자 군은 약력학적 데이터를 수집하는 데에 사용되는 환자 군과 상이할 수 있다. 약동학적 데이터가 약력학적 데이터와 별도의 시점에 수집된다는 것을 전제로 하면, 약동학적 데이터를 수집하는 데에 사용되는 환자 군은 약력학적 데이터를 수집하는 데에 사용된 동일한 환자 군일 수 있다.

[0040] 약물 제제의 PK-PD 상관관계는 약물 투여 후 동일한 경과 시간 동안의 약동학적 측정의 예측 공식과 측정된 약력학적 데이터의 이와 같은 비교에 기반하여 결정될 수 있다. 약물 제제의 이와 같은 PK-PD 상관관계는 개별 환자에 대한 투여 처방계획을 계산하는 데에 사용될 수 있다. 개별 환자에 대한 투여 처방계획은 키, 체중, 체질량 지수(body mass index) (BMI), 전신 순환 부피, 연령, 성 등과 같은 개별 환자의 예측 인자에 기반할 수 있다.

[0041] 본 발명은 개체 (예컨대 아동)에의 투여를 위한 제약용 메틸페니데이트 제제의 유효량 결정 방법을 제공한다. 메틸페니데이트 제제가 아동에게 투여되는 경우에는, 아동이 성장함에 따라 계속-변화하는 아동의 신체 크기가 임의의 주어진 성장 기간 중 시점에서의 그 아동을 위한 메틸페니데이트 제제의 유효량에 영향을 줄 수 있다. 또한, 다양한 효소 시스템의 상대적인 활성이 아동의 성장 및 발달 동안에 변화할 수 있다. 따라서, 시간 경과에 따라 이러한 변화에 반응하여 계속하여 약물의 유효량을 아동에게 투여하기 위해서는, 아동이 성장하고 발달하면서 약물 투여량이 변화해야 한다.

[0042] **약동학의 결정**

[0043] 조성물의 약동학을 예측하기 위한 공식을 개발하는 것은 복잡한데, 약물이 신체 내에서 수많은 서로 다른 생리학적 존재들과 상호작용할 때의 많은 수의 개별화된 특징들에 의해 약동학이 결정되기 때문이다. 그러나, 놀랍게도, 본 발명에 의해 고려되는 메틸페니데이트 조성물의 약동학은 몇 가지 파라미터만을 결정하는 것에 의해 계산될 수 있다. 구체적으로, 메틸페니데이트 조성물의 약동학은 즉시 방출 성분 및 조절 방출 성분을 포함하는 조성물의 메틸페니데이트 혈장 농도에 대한 PK 모델을 사용하여 적정하게 특성화될 수 있다. 메틸페니데이트의 투여 후 농도는 하기에 의해 기술될 수 있다:



[0044]

[0045] 여기서 파라미터는 제제의 즉시 방출 성분을 통하여 흡수되는 용량 분율 (F1), 제제의 조절 방출 성분의 지체 시간 (t_{lag}), 제제의 즉시 방출 성분에 대한 1-차 속도 상수 (Ka_{Im}), 제제의 조절 방출 성분에 대한 1-차 속도 상수 (Ka_{Ext}), 메틸페니데이트 분포의 겉보기 부피 (V) 및 메틸페니데이트의 겉보기 혈장 클리어런스(apparent plasma clearance) (CL)이다.

[0046] 중심 구획(central compartment)으로부터의 메틸페니데이트의 1-차 제거는 인간 대상체 혈장으로부터의 메틸페니데이트의 제거 동역학을 적정하게 기술한다. 이와 같은 제거 과정은 분포의 부피(volume of distribution)

(V) 및 클리어런스 (CL)을 사용하여 기술될 수 있다.

[0047] 파라미터의 선택 및 파라미터 값의 계산은 시험 집단의 각 개체에 대하여 혈청 농도를 측정한 다음, 1-차 조건부 최대 가능도 추정을 사용하는 비선형 혼합-효과 모델링 프로그램을 사용하여 혈청 농도 시간 데이터를 PK 모델에 피팅함으로써 관찰된 데이터에 대한 최고의 파라미터 값 세트를 탐색하는 것에 의해 결정될 수 있다.

[0048] 상기에 나타낸 구조적 모델로부터 개발되는 방정식은 본 발명 약물 조성물의 약동학을 기술하는 상기에서 논의된 바와 같은 환자 데이터를 사용하여 결정될 수 있다. 이에 따라, 상대적으로 적은 수의 파라미터만을 사용하여 제제의 약동학이 계산될 수 있다.

[0049] **약력학의 측정**

[0050] 제제의 약력학은 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있는 방법, 예컨대 시험 제제의 투여 후 다양한 시점에 SKAMP 및/또는 PERMP 점수를 결정하는 것을 사용하여 측정될 수 있다. SKAMP 점수에 대해서는 그 전체가 본원에 포함되는 문헌 [Wigal et al., *Effect of Reinforcement on Facial Responsivity and Persistence in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*, Behavior Modification (April 1998), Vol. 22, No. 2, pp. 143-166]에 기술되어 있다. PERMP 점수에 대해서는 그 전체가 본원에 포함되는 문헌 [Wigal et al., *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Novel Findings Using a Simulated Adult Workplace Environment Design*, Behavioral and Brain Functions (2010), Vol. 6, p. 34]에 기술되어 있다.

[0051] **약동학과 약력학의 상관관계**

[0052] 본 발명에서, 약물 제제의 약동학 측정 및 약력학 결정이 동시에 수행되거나 동일한 환자 집단에서 수행될 필요는 없다. 조성물의 약동학을 결정하기 위하여 약력학 데이터를 연구하면서 일정 시간 기간 동안 환자의 혈액 샘플을 채취할 필요가 없음으로 인하여, PK-PD 상관관계는 (예컨대 인위적인 아드레날린 반응을 생성시키는 바늘과 관련된 샘플링 편향에 의해) 기술적으로 왜곡되지 않는다.

[0053] **투여 처방계획의 생성**

[0054] 본원에서 기술되는 약물 제제들 중 어느 것에 대해서도 PK-PD 상관관계에 기반한 투여 처방계획이 하기에 의해 생성될 수 있다: 제1 시험 집단에서의 각 개체에 대한 용량 투여 후 다양한 시점에 약물 제제 중 제약 활성 성분에 대한 혈청 농도를 측정하는 것, 약물 제제에 대한 혈청 농도 프로파일을 기술하는 약동학 방정식을 생성시키며, 여기서 약동학 방정식은 제1 시험 집단에 대하여 측정된 혈청 농도에 약동학 방정식을 피팅하는 것에 의해 결정되는 몇 가지 약동학적 파라미터를 특징으로 하는 것, 제2 시험 집단에서 다양한 시점에 약물 제제 중 활성 성분의 약력학적 효과를 측정하는 것, 생성된 약동학 방정식에 기반해 제2 시험 집단에서 약물 제제 중 활성 성분의 예측 혈청 농도를 계산하는 것, 각 시점에서의 생성된 약력학적 효과 데이터와 예측 혈청 농도를 피팅함으로써, PK-PD 상관관계를 산출하는 것, 및 약물 제제의 유효량을 기술하는 투여량 차트를 생성시키는 것.

[0055] 일 실시양태에서, 상기 약물 제제는 메틸페니데이트, 및 임의적으로 이온-수지를 함유한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 상기 제1 시험 집단 및 제2 시험 집단은 서로 다른 개별 대상체들을 포함한다. 혈청 농도의 측정은 약력학적 효과의 측정과는 상이한 시점에 수행될 수 있다.

[0057] 본 발명의 일 실시양태에서, PK-PD 상관관계의 오차를 감소시키기 위한 대표적인 조정 인자로서 예측 인자가 계산에 포함되는 경우, PK-PD 상관관계는 또한 그를 필요로 하는 개별 환자 (예컨대 아동)에 대한 조성물의 유효량을 예측한다. 조성물이 메틸페니데이트를 포함하는 경우, 상기 예측 인자는 환자의 체중, 환자의 성, 환자의 연령 또는 전신 크기 중 1종 이상일 수 있다. 놀랍게도, 아동에서는, 체중 단독의 예측 인자가 PK-PD 상관관계에서의 오차를 적정하게 감소시키기에 충분하였다 (체-질량 지수 (BMI), 성, 연령 등과 같은 다른 공변량의 인자를 필요로 하지 않음).

[0058] 일부 실시양태에서, 의사는 상기 PK-PD 상관관계에 기반해, 그리고 임의적으로 개별 환자에 대한 예측 인자에 기반해, 개별 환자에 대한 투여 처방계획을 확립할 수 있다. 개별 환자에 대한 투여 처방계획은 그 개별 환자에 대한 1종 이상의 예측 인자에 의해 개별화될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 의사는 본원에서 기술되는 생체내 방출 프로파일을 제공하는 제제의 유효량을 환자에게 투여하는데, 여기서 상기 유효량은 PK-PD 상관관계 및 예측 인자에 기반한 것이며, 여기서 상기 예측 인자는 환자의 체중, 환자의 연령, 또는 환자의 체중과 성의

조합이다.

[0059] 일부 실시양태에서는, 본원에서 기술되는 방법을 사용하여 투여량 차트가 작성될 수 있다. 일 실시양태에서, 투여량 차트는 제제의 약동학을 결정하는 것 (예컨대 F1, t_{lag}, Ka_{Im}, Ka_{Ext}, V 및 CL을 계산하는 것), 제제의 약력학을 결정하는 것 (예컨대 SKAMP 또는 PERMP 점수를 측정하는 것), 예측 인자 (예컨대 개별 환자의 체중)에 기반해 PK-PD 상관관계를 생성시키는 것, 및 결과에 기반해 개별 환자에 대한 유효 용량을 결정하는 것에 의해 작성될 수 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 상기 차트는 메틸페니데이트 히드로클로라이드 등가물의 양을 환자의 체중과 관련해 기술할 수 있다. 의사는 차트를 참고하여 환자의 체중에 기반하여 환자에게 투여할 약물 제제의 유효량을 제공할 수 있다. 투여량 차트는 종이, 디지털 저장 매체, e잉크(eInk) 등을 포함한 다양한 매체에 담길 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 약력학적 측정은 통증, 수면, 주의력, 발기부전, 또는 중추신경계의 장애와 관련된 측정치를 측정하는 것과 관련될 수 있는 심리학적 측정이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)에게는 투여량 차트에 따라 유효량의 ADHD-유효 작용제가 제공된다. 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)에게는 하기 표에 기반하여 유효량의 제제가 제공된다:

[0063] <표>

체중 범위		메틸페니데이트•HCl 등가물의 양
< 12 kg	< 26 lb	10 mg
12 - 33 kg	26 - 73 lb	20 mg
33 - 55 kg	73 - 121 lb	30 mg
55 - 77 kg	121 - 169 lb	40 mg
77 - 99 kg	169 - 218 lb	50 mg
> 99 kg	> 218 lb	60 mg

[0064]

[0065] 일부 실시양태에서, 의사는 ADHD의 치료를 위하여 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)에게 메틸페니데이트의 용량을 하기에 의해 처방할 수 있다: 환자의 체중을 결정하는 것, 체중 범위를 상이한 수준의 메틸페니데이트를 포함하는 투여량의 수와 상호연관시키는 상기 차트를 참조하는 것, 환자의 체중에 상응하는 투여량을 확인하는 것, 및 상기 투여량을 환자에게 투여하는 것.

[0066] 본 발명은 유효량의 ADHD-유효 작용제 (예컨대 메틸페니데이트)를 사용하여 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 ADHD-유효 작용제는 본원에서 기술되는 생체내 방출 프로파일을 제공하도록 제제화된다. 본 발명에 적합한 생체내 방출 프로파일을 가지는 메틸페니데이트 제제에 대해서는 하기 중 하나 이상에 기술되어 있다: U.S. 특허 제4,221,778호; 4,996,047호; 5,980,882호; 6,605,300호; 6,913,768호; 8,846,100호; 6,344,215호; 8,747,902호; 8,465,765호; 8,999,386호; 8,883,213호; 6,930,129호; 6,228,398호; 6,673,367호; 및 6,419,960호; U.S. 공개 제2003/0099711호; 2006/0193877호; 2007/0059270호; 2007/01400983호; 2007/0148239호; US 2007/0264323호; 및 2009/0011027호. 이들 특허 및 공개 각각의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0067] 본 발명은 다양한 약물 (예컨대 ADHD 유효 작용제) 방출 프로파일을 가지는 조성물을 사용하여 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)를 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 상기 조성물은 아침에 투여되어 하루 종일 치료 효과 활성을 가질 수 있다. 예를 들어 일 실시양태에서는, 조성물이 아침식사 동안 (즉 학교 시작 전에) 아동에게 투여됨으로써, 학교가 시작하는 시간까지 ADHD 유효 작용제 (예컨대 메틸페니데이트)가 아동에 대한 치료 효과를 가지기 시작하게 된다. 조성물은 아동이 피로해지는 경향이 있는 때인 오후-중반을 포함하여 하루 종일 계속하여 치료상 효과적이게 될 것이다. 이와 같이 하여, 본원에서 기술되는 조성물은 통상적으로 치료상 시간별 추이의 초기에 상승되는 생체내 혈청 프로파일을 가진다.

[0068] 일 실시양태에서는, 참조 조성물의 프로파일과 생물학적으로 등가인 생체내 혈청 프로파일을 가지는 조성물이 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 참조 조성물에 대하여 생물학적등가성 조건을 충족하는 AUC_{0-4}, AUC_{0-5}, AUC_{4-12}, AUC_{5-12}, AUC_{5-t}(AUC_{5-last}), AUC_{0-12}, AUC_{0-24}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 및/또는 T_{max}에서 선택되는 1종 이상의 파라미터 (예컨대 적어도 1종, 적어도 2종, 적어도 3종, 적어도 4종, 적어도 5종, 적어도 6종, 적어도 7종, 적어도 8종, 적어도 9종, 적어도 10종 또는 11종의 파라미터)를 가진다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본 발명은 용해 매질 중 약물 출현 속도의 감소 기간 후에 용해 매질에서의 ADHD 유효 작용제 (예컨대 메틸페니데이트)의 출현 속도가 증가하는 조성물을 제공하는 것에 의한, 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)의 치료 방법을 제공한다. 상기 조성물은 통상적으로 즉시 방출 부분 및 지연 방출 부분을 함유한다. 시험관내 용해 검정에서, 즉시 방출 부분은 초기 시간 기간 (예컨대 조성물이 용해 매질에 도입된 때로부터 0.5, 1, 1.5, 2 또는 2.25시간) 이내에서의 ADHD 유효 작용제의 초기 방출 (예컨대 30-60 %)에 기여한다. 즉시 방출 부분으로 인한 용해시 ADHD 유효 작용제의 초기 증가량 후, ADHD 유효 작용제의 방출 속도는 감소되거나 안정화되게 된다. 이와 같은 감소 또는 안정화 후, 통상적으로 지연 방출 부분이 방출됨으로써 방출되는 ADHD 유효 작용제의 양은 예컨대 ADHD 유효 작용제의 80 % 이상이 방출될 때까지 증가하게 된다. ADHD 유효 작용제, 사용된 코팅, 그리고 조성물 중 즉시 및 지연 방출 성분의 비에 따라 상기 첫 번째 및 두 번째 시점이 달라지게 된다는 것은 알고 있을 것이다.

[0070] 특정한 실시양태에서는, 조성물이 용해 검정에 도입된 후 처음 30분 동안 약물 (예컨대 메틸페니데이트와 같은 ADHD 유효 작용제)의 30-33 %가 방출되며, 30분 내지 2시간 이내에 약물의 34-42 %가 방출되고, 2 내지 4시간 이내에 약물의 40-80 %가 방출되며, 4 내지 24시간 이내에 약물의 80-100 %가 방출된다. 이러한 실시양태들 중 어느 것에 있어서, 용해 검정의 조건은 0.1 NHCL의 초기 용해 매질일 수 있는데, 2시간 후, 매질은 촉발 방출 코팅을 촉발하는 pH, 예컨대 ~6.8의 pH로 조정되며; 용해 시험은 USP 장치 2를 사용하여 수행된다. 다른 실시양태에서, pH는 예컨대 pH 6.8, 7 등으로 조정된다.

[0071] 본 발명은 또한 치료적 유효 수준에 도달한 후 상승하는 약물 (예컨대 일정 시간 기간 동안의 메틸페니데이트) 혈장 농도를 달성하는 조성물을 제공하는 것에 의한, 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)의 치료 방법을 제공한다. 통상적으로, 치료적 유효 수준에는 조성물 섭취 1시간, 2시간 또는 3시간 후 이내에 도달된다. 치료적으로 유효한 수준에 도달한 후 때때로, 약물의 혈장 농도는 조성물로부터의 약물의 추가적인 방출로 인하여 피크 약물 농도 수준으로 증가한다. 일부 개체에서는, 약물의 클리어런스가 이러한 2회의 방출 사이에서 혈장 수준의 감소를 초래함으로써, 2개의 연속되는 피크 약물 수준을 초래하게 된다. 다른 개체에서는, 2회 방출의 시점이 충분히 가까워서, 감소가 관찰되지 않는다. 결과적으로, 생체내 혈장 농도 프로파일은 바람직하게는 2개의 피크를 가지는 2모드의 것이다. 예를 들어, 제1 피크는 조성물의 섭취 1 내지 3시간, 1 내지 2.5시간, 또는 1 내지 2시간 사이 후에 달성될 수 있다. 제2 피크는 조성물의 섭취 4 내지 7시간, 4 내지 6시간, 또는 4 내지 5시간 후에 달성될 수 있다. 상기 제1 또는 제2 피크는 C_{max}일 수 있다. 다르게는, 조성물은 상당히 빠르게 (1-3시간) 치료적 유효 수준에 도달한 다음 섭취 4시간 내지 7시간 사이 후에 최대 혈청 수준까지 더 천천히 계속하여 증가하는 생체내 혈청 프로파일을 가질 수 있다. 치료 약물 농도 및 피크 약물 농도 수준이 대상체, 약물, 사용된 코팅 및 코팅들의 비에 따라 달라지게 된다는 것은 알고 있을 것이다.

[0072] 그를 필요로 하는 환자 (예컨대 아동)에게 투여되는 조성물은 다양한 코팅 및 성분들 (예컨대 지연 방출 코팅으로 코팅된 입자, 연장 방출 코팅으로 코팅된 입자, 지속 방출 코팅으로 코팅된 입자 등)을 포함할 수 있다.

[0073] 본원에서 기술되는 생체내 방출 프로파일을 제공하는 제제는 하기 중 어느 것의 성분을 포함할 수 있다: 지연 방출 성분 (예컨대 지연 방출 코팅을 함유함), 즉시 방출 성분 (예컨대 비코팅 성분), 연장 방출 성분, 지속 방출 성분 (예컨대 수-불용성이며 수-투과성이고 pH 독립성인 장벽 코팅된 이온-교환 수지 복합체를 포함함), 변형된 방출 성분 (예컨대 매트릭스를 포함함), 또는 이들의 조합. 적합한 제제에 대해서는 그의 제제 개시내용이 전체적으로 본원에 개재되는 U.S. 특허 제4,221,778호; 4,996,047호; 5,980,882호; 6,605,300호; 6,913,768호; 8,846,100호; 6,344,215호; 8,747,902호; 8,465,765호; 8,999,386호; 8,883,213호; 6,930,129호; 6,228,398호; 6,673,367호; 및 6,419,960호; U.S. 공개 제2003/0099711호; 2006/0193877호; 2007/0059270호; 2007/01400983호; 2007/0148239호; US 2007/0264323호; 및 2009/0011027호에 기술되어 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 의사는 개별 환자에서의 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD)의 치료를 위하여 메틸페니데이트의 용량을 처방함에 있어서, 하기를 포함하는 방법의 도움을 받는다: 상기 개별 환자의 체중을 결정하는 것;

복수의 체중 범위를 각각 서로 다른 수준의 메틸페니데이트를 포함하는 상응하는 수의 투여량과 상호연관시키는 차트 또는 참조 수단을 참조하는 것; 상기 차트 또는 참조 수단에서 상기 개별 환자의 체중이 속하는 특정한 체중 범위에 상응하는 단일 투여량을 확인하는 것; 및 확인된 투여량을 상기 개별 환자에게 투여하는 것. 상기 개별 투여량은 하기의 차트에 기반할 수 있다:

[0075] <표>

체중 범위		메틸페니데이트•HCl 등가물의 양
< 12 kg	< 26 lb	10 mg
12 - 33 kg	26 - 73 lb	20 mg
33 - 55 kg	73 - 121 lb	30 mg
55 - 77 kg	121 - 169 lb	40 mg
77 - 99 kg	169 - 218 lb	50 mg
> 99 kg	> 218 lb	60 mg

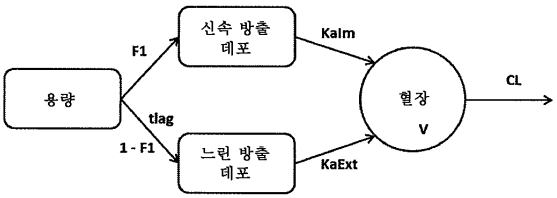
[0076]

[0077] **[실시예]**

[0078] **실시예 1**

[0079] 본 실시예는 특정한 메틸페니데이트 제제의 치료 효과에 대한 약동학-약력학 모델의 개발, 그리고 ADHD에 걸린 소아과 환자 집단에서의 그의 시험에 대해 기술한다. 본 실시예에서 시험된 약물 제제는 MPH XR-ODT로 지칭되며, 참조로 본원에 포함되는 U.S. 공개 제2014/0030348호에 기술되어 있다.

[0080] 자극제 투여 후 혈장 농도에 대한 구조적 PK 모델은 중심 구획으로의 2개의 평행 투입 및 중심 구획으로부터의 선형 제거에 의해 기술되었다. 이는 하기의 방식으로 도식화되어 기술될 수 있다:



[0081]

[0082] 신속 방출 데포(fast release depot)는 1-차 속도 상수 (KaIm)를 사용하여 즉시 혈장으로 흡수되는 제제 중 즉시 방출 부분을 나타낸다. 즉시 방출 코팅으로부터 방출되는 용량의 분율은 상대적 생체이용률 파라미터 (F1)를 사용하여 추정하였다.

[0083] 느린 방출 데포(slow release depot)는 생성물 코어에의 수분 투과 후 저속으로 약물을 방출하는 연장 방출 코어를 나타낸다. 저속 방출은 1-차 흡수 동역학 (KaExt)에 따르는 것으로 가정하였다. 수분이 생성물 코어를 투과하는 데에 요구되는 시간은 지체 시간 (tlag)으로 나타내었다. 연장 방출 코어로부터 방출되는 용량의 분율은 1-F1으로 추정하였다.

[0084] 중심 구획으로부터의 1-차 제거는 혈장으로부터의 자극제의 제거 동역학을 적정하게 기술하는 것으로 보인다. 이와 같은 제거 과정은 분포의 부피(volume of distribution) (V) 및 클리어런스 (CL)을 사용하여 기술하였다.

[0085] 체중은 하기 방식으로 모델에 포함된 CL 및 V의 공변량으로서 참여한다:

$$CL_i = tvCL * 체중^{0.655}$$ **방정식 1**

$$V_i = tvV * 체중^{0.670}$$ **방정식 2**

[0086]

[0087] (식 중 CL_i 및 V_i는 개체 "i"의 클리어런스 및 분포의 부피 파라미터이며, tvCL 및 tvV는 전형적인 집단 클리어런스 및 분포의 부피 파라미터이고, 체중은 kg으로 나타낸 체중임). 모델 파라미터들은 피닉스(Phoenix) NLME (버전 6.3)을 사용하는 1-차 조건부 최대 가능도 추정에 의한 비선형 혼합-효과 모델링을 사용하여 결정하였다.

[0088] SKAMP 총 점수 데이터는 13시간의 학급 평가 동안 시간이 지나면서 SKAMP 총 점수의 점차적인 증가가 존재하는 것으로 나타났음을 보여주었다. 이와 같은 현상은 위약 치료 부문에 할당된 환자에서 즉시 분명해졌다. 이에 따라, PD 모델은 약물 효과 성분 및 위약 효과 성분을 필요로 하였다.

[0089] 기본 PD 모델은 하기의 방정식으로 기술되었다:

[0090] $$E = BSL - DE + PE$$ 방정식 3

[0091] (식 중 E는 관찰된 SKAMP 총 점수이며, BSL은 7일차 (방문 8)의 학급 설정하에서의 용량 투여 직전의 SKAMP 총 점수이고, DE는 메틸페니데이트 제공으로 인한 SKAMP 총 점수의 감소이며, PE는 위약 또는 학급 절차로 인한 SKAMP 총 점수의 증가임).

[0092] 약물 효과 (DE)는 하기에 나타낸 바와 같은 E_{max} 방정식을 사용하여 모델링하였다:

[0093] $$DE = \frac{E_{max} * C_p}{EC_{50} + C_p}$$ 방정식 4

[0094] (식 중 E_{max}는 SKAMP 총 점수의 최대 감소이며, C_p는 혈장 메틸페니데이트 농도이고, EC_{50}은 SKAMP 총 점수 최대 감소의 50 %를 도출하는 데에 요구되는 메틸페니데이트의 농도임). 이와 같은 모델을 사용할 경우, 약물 효과는 C_p가 0일 때의 0에서 시작한다. C_p의 증가는 C_p가 EC_{50} 미만인 동안의 약물 효과의 선형 증가를 창출한다. 일단 C_p가 EC_{50}을 초과하게 되면, 총 약물 효과는 점근적으로 E_{max}로 정의되는 최대 반응에 접근한다.

[0095] 위약 효과 (PE)는 하기에 나타낸 바와 같은 선형 방정식을 사용하여 모델링하였다:

[0096] $$PE = 기울기 * t$$ 방정식 5

[0097] (식 중 기울기는 시간에 따른 SKAMP 총 점수 변화의 속도이며, t는 용량 투여 후 시간임). 다양한 모델들을 평가하였지만, 이와 같은 선형 모델이 위약 치료에 할당된 환자로부터 관찰된 데이터를 피팅하는 데에 적정하였다.

[0098] 이에 따라, 분석에 이용된 최종 구조 PD 모델은 하기와 같이 나타난다:

[0099] $$E = BSL - \left(\frac{E_{max} * C_p}{EC_{50} + C_p}\right) + (기울기 * t)$$ 방정식 6

[0100] **PK 및 PD 구조 모델의 연계**

[0101] 직접 효과 모델(direct effect model)을 사용하여 상기 PK 및 PD 구조 모델을 연계시켰다. 직접 효과 모델에서, 효과는 측정되는 약물의 혈장 농도와 직접적으로 상호연관되었다. 효능 결과에 대한 다수 정맥천자의 잠재적인 충격때문에, 메틸페니데이트 농도의 측정을 위한 혈장 샘플링은 수행하지 않았다. 혈장 샘플링 절차의 추가는 소아과 환자에게 불안을 야기할 것으로 예상되므로, 그것은 SKAMP 조합 점수에 부정적인 영향을 주게 될 것이다. 학급 평가 동안의 혈액 샘플링의 잠재적인 효과로 인하여, 소아과 환자에서의 혈액 샘플링 대신 모델링 및 시뮬레이션 분석을 수행하였다. 이에 따라, 이전에 기술된 소아과 PK 모델 및 최종 PK 모델 파라미터 추정치를 사용한 연구에서 각 환자에 대하여 혈장 메틸페니데이트 농도-시간 프로파일을 시뮬레이션하였다. 다음에, 시뮬레이션된 메틸페니데이트 농도를 사용하고, 상기한 PD 구조 모델을 사용하여 SKAMP 조합 점수를 추정하였다. 이와 같이 하여, 혈장 메틸페니데이트 농도의 시뮬레이션 및 단일 최소화 절차 동안 발생하는 PD 파라미터들의 추정의 PKPD 모델이 통합되었다.

[0102] **PK/PD 통계 모델**

[0103] PK/PD 혼합-효과 모델은 하기 두 가지 성분을 포함한다:

[0104] * 효과-농도-시간 관계를 특성화하는 구조 모델, 및

[0105] * 약력학 파라미터에 있어서의 개체간 가변성, 및 개체 가변성 및 측정 오차 이내에서 설명하는 잔류 오차 성분을 포괄하는 무작위 효과 모델.

[0106] 무작위 효과 모델의 개발에서는, 모든 파라미터가 log-정규 분포인 것으로 가정하였으며, 지수 개체간 가변성 조항이 모델에 존재하는 약동학 파라미터에 포함되었다. 지수 오차 모델의 형태는 하기 방정식 7로 나타난다:

[0107] $$P_i = P * e^{\eta_i^P}$$ **방정식 7**

[0108] (식 중:

[0109] P_i = 개체 i의 진정 파라미터 값이며,

[0110] P = 파라미터의 전형적인 값 (집단 평균)이고,

[0111] η_i^P = 개체 I의 진정 값과 집단의 전형적인 값 사이의 차이이며, 0의 평균 및 ω^2의 분산을 가짐).

[0112] 이와 같은 분석의 목적상, 상가성 (방정식 8) 및 비례성 (방적식 9) 잔류 오차 모델을 평가하였다.

[0113] $$C_{ij} = \hat{C}_{ij} + \epsilon_{1ij}$$ **방정식 8**

[0114] $$C_{ij} = \hat{C}_{ij} * (1 + \epsilon_{2ij})$$ **방정식 9**

[0115] (식 중:

[0116] C_{ij} = 개체 i의 j 번째로 측정된 농도이며,

[0117] $\hat{C}_{ij}$ = 개체 i의 j 번째 모델 예측 농도이고,

[0118] ε_{1ij} = 개체 I의 j 번째 농도에서의 상가성 잔류 오차이며, 0의 평균 및 ω_2^2의 분산을 가지는 정규 분포이고,

[0119] E_{2ij} = 개체 I의 j 번째 측정에서의 비례 잔류 오차이며, 0의 평균 및 ω_1^2의 분산을 가지는 정규 분포임).

[0120] 대안적인 계층 모델들간을 구별하기 위한 가능도-비 검정을 사용하여, 가설 검정을 수행하였다. 대안적인 모델들을 비교할 때, 목적 함수에서의 차이는 대략적으로 자유도 n으로 카이-제곱 분포되는데, 여기서 n은 계층 모델들 사이에서의 파라미터 수에서의 차이이다. 목적 함수 값의 값에서의 6.64의 감소 (이는 데이터 가능도의 최대 대수의 -2배임)는 가능도-비 검정하에서는 유의성이 있는 것이다 (n=1, p<0.01). 대상 기능 값의 값에 있어서의 10.83의 감소는 가능도-비 시험하에서는 유의성이 있는 것이다 (n=1, p<0.001). 피팅 우수성(Goodness of fit)은 진단 산란 플롯(diagnostic scatter plot)을 사용하여 평가하였다. 이와 같은 분석에서, 공변량은 평가하지 않았다.

[0121] **결과**

[0122] PKPD 모델의 최종 분석 데이터세트는 81명의 소아과 환자로부터의 640개의 SKAMP 총 점수 측정치를 담고 있다. 분석 데이터세트에는 53 명 (65.4 %)의 남자 환자가 존재하였으며, 7일의 학급 평가 동안 42 명 (51.9 %)의 환자는 제제를 투여받았고, 나머지 39 명 (48.1 %)의 환자는 위약을 투여받았다. 제제 용량 범위에 걸친 환자의 분포를 하기 표 1에 나타내었다.

[0123] <표 1>

[0124] 각 용량 수준 및 치료에서의 환자 수

	7일차 (방문 8)의 환자 수	
최적 용량 수준 (mg/일)	활성물질 치료	위약 치료
20 mg/일	6	4
30 mg/일	12	8
40 mg/일	11	12
60 mg/일	13	15
합계	**42**	**39**

[0125]

[0126] **PKPD 모델 - 기본 모델**

[0127] PK 및 PD 구조 모델을 포함하는 통합된 PKPD 모델을 SKAMP 총 점수 측정치에 피팅하였다. 기본 PKPD 모델은 4종의 구조 파라미터, 3종의 개체간 가변성 파라미터 및 잔류 오차 파라미터로 구성된다. 이들 파라미터는 각각 하기로 기술된다:

[0128] * 기울기는 13-시간 학급 기간 동안의 시간 당 SKAMP 총 점수 변화를 나타냄

[0129] * E0는 용량 투여 직전 (이전 용량 투여 24시간 후이기도 함)의 시간 = 0에서의 SKAMP 총 점수를 나타냄

[0130] * EC50은 SKAMP 총 점수 최대 감소의 50 %를 달성하는 데에 요구되는 메틸페니데이트의 농도임

[0131] * Emax는 메틸페니데이트의 투여에 따른 SKAMP 총 점수의 최대 감소임

[0132] * 개체간 가변성 파라미터는 E0, EC50 및 기울기에 포함되었음

[0133] * 잔류 오차는 상가성 오차 파라미터를 사용하여 모델링하였음

[0134] 위약 모델은 위약 치료 부문군 환자들에 있어서의 SKAMP 총 점수의 기준선으로부터의 평균 변화를 고찰한 후에 포함시켰다 (도 1). 소정 치료 개재의 부재시에는, 13-시간 학급 기간 동안 SKAMP 점수가 증가하는 경향이 있었다. 이와 같은 증가의 이유는 알려져 있지 않으나; SKAMP 총 점수의 변화를 정밀하게 묘사하기 위해서는 이와 같은 반응의 변화를 PKPD 모델에 포함시키는 것이 중요하다.

[0135] 도 1: 위약 치료에 할당된 환자들 (n=39)에서의 기준선 SKAMP 총 점수로부터의 평균 (±SE) 변화를 참조하라.

[0136] 선형인 다항의 Emax 모델을 위약 치료 데이터에 피팅하였다. 선형 모델이 최고의 전체적인 피팅 및 최소의 파라미터를 제공하였으며, 이에 따라 선형 위약 모델을 기본 PKPD 모델에 포함시켰다. 기본 PKPD 모델을 위한 최종 파라미터 및 가변성 추정치들을 하기 표 2에 나타내었다.

[0137] <표 2>

[0138] **기본 PKPD 모델 파라미터 추정치**

구조 모델 파라미터	추정치 (%CV)
기울기 (1/h)	0.691 (12.1%)
E0	21.9 (5.0%)
EC50 (ng/mL)	14.24 (28.7%)
Emax	38.1 (12.5%)
개체간 가변성 파라미터	**추정치 (%축소)**
ω기울기	0.365 (30.6%)
ωE0	0.154 (8.0%)
ωEC50	0.157 (63.0%)
잔차 가변성 파라미터	**추정치 (%CV)**
ε (상가성)	5.70 (3.5%)

[0139]

[0140] %CV = 표준 편차/추정치*100으로 계산된 변화의 백분율 계수

[0141] %감소 = 1-표준 편차/추정치*100으로 계산된 평균 파라미터 추정치에 대한 백분율 감소

[0142] 12.5 % 이하인 변화의 백분율 계수에 의해 나타나는 바와 같이, EC_{50}을 제외한 모든 구조 모델 파라미터는 우수한 정밀도로 추정되었다. EC_{50}의 변화 백분율 계수는 28.7 %이었다. E0에 있어서의 개체간 가변성 파라미터는 작았으나, 기울기 및 EC50에 있어서의 개체간 가변성 파라미터는 컸다 (각각 30.6 % 및 63.0 %의 감소). 잔차 가변성 (5.70)은 기준선 SKAMP 점수 (21.9)에 비해 중간 정도로 더 컸다.

[0143] 진단 플롯은 SKAMP 총 점수 관찰치에 대한 기본 PKPD 모델의 우수한 피팅을 보여주었다. 잔차(residual)는 뚜렷한 편향 없이 시간 및 메틸페니데이트 농도에 따라 균일하게 분포하였다.

[0144] **PKPD 모델 - 공변량 모델**

[0145] x-축상의 공변량과 각 약력학 파라미터에 대한 ETA (η_i^P)를 플로팅하는 것에 의해, 공변량인 BMI, 성, 체중, 연령, 인종 및 민족의 개별 값들을 그래픽으로 조사하였다. ETA는 개별 PD 반응 추정치와 전체 집단의 전형적인 값 사이의 차이를 나타낸다. 공변량과 ETA 사이의 관계는 개별 파라미터 추정치들에 있어서의 변화가 대상체들 간 공변량 차이에 의해 설명될 수 있다는 것을 암시하고 있다. 그래픽 조사에서 하기 2종의 잠재적인 공변량이 대두되었다: E0에 대한 공변량으로서의 연령 및 E0에 대한 공변량으로서의 체중. 소아과 환자에서, 연령 및 체중은 동일선상에 있는데, 체중이 연령에 따라 증가하는 경향이 있기 때문이다. 양 공변량 (연령 및 체중)을 기본 PKPD 모델에 추가한 바, 모두 대상체 기능 값의 통계적으로 유의성 있는 감소를 초래하였는데, 체중이 좀 더 유의성 있는 공변량이었다. 양 모델에서, 더 높은 체중 또는 연령을 가지는 대상체가 더 낮은 기준선 SKAMP 총 점수를 가지는 경향이 있었다. 다른 파라미터들 (EC50, Emax, 기울기 및 잔류 오차)은 변화가 없었다.

[0146] 이와 같은 분석의 목적은 SKAMP 총 점수에 대한 메틸페니데이트의 효과를 모델링하는 것이다. 기준선 SKAMP 총 점수가 더 고령이고 더 무거운 소아과 환자에서 더 낮다는 발견이 통계적으로 유의성이 있기는 하지만, 기준선 파라미터에의 공변량의 포함이 메틸페니데이트의 효과에 대한 추가적인 정보를 제공하지는 않는다. 이에 따라, 이들 공변량을 포함시키지는 않았으며, 기본 PKPD 모델을 최종 PKPD 모델로 간주하였다.

[0147] **최종 PKPD 모델의 차후 예측 점검**

[0148] 최종 PKPD 모델에서 차후 예측 점검(posterior predictive check)을 수행하였다. 차후 예측 점검은 최종 PKPD 모델이 13-시간의 학급 시험 기간 동안 SKAMP 총 점수를 정밀하게 예측할 수 있다는 것을 암시하였다.

[0149] **시뮬레이션**

[0150] 최종 PKPD 모델을 사용하여 소아과 환자에서의 SKAMP 총 점수의 시뮬레이션을 수행하였다. 각 투여 강도에서, 15-80 kg의 체중 범위에 걸쳐 500개의 별도의 시뮬레이션된 프로파일을 생성시켰다. 시뮬레이션된 SKAMP 총 점수 데이터를 하기 표 3에 나타낸 바와 같은 용량 수준 및 체중에 의해 분할하였다:

[0151] <표 3>

[0152] **MPH XR-ODT 용량 수준 및 환자 체중 군**

MPH XR-ODT 용량 수준	환자 체중 군[i)]
10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg	5 kg, 10 kg, 15 kg, 20 kg, 25 kg, 30 kg, 35 kg, 40 kg, 45 kg, 50 kg, 55 kg, 60 kg, 65 kg, 70 kg, 75 kg, 80 kg, 85 kg, 90 kg, 95 kg

[0153]

[0154] [i)] 체중 군은 체중 범위의 중간값으로 정의됨. 예를 들어, 20 kg 군은 17.5 kg 내지 <22.5 kg의 개체들을 포함하며, 25 kg 군은 22.5 내지 <27.5 kg의 개체들을 포함함.

[0155] 각 MPH XR-ODT 용량 수준에 대한 평균 SKAMP 총 점수 프로파일을 체중에 따라 플로팅하였다. 예상대로, ≥40 mg의 MPH XR-ODT 용량 수준이 거의 모든 체중에서 SKAMP 총 점수의 최대 감소를 제공한다. 흥미롭게도, ≤45 kg의 체중에서는 40-60 mg의 용량 수준에서의 반응들 사이에 차이가 거의 없다. 45 kg에서 시작하여 분리가 관찰되는데, 10 mg 및 20 mg 용량 수준은 SKAMP 총 점수의 감소를 거의 제공하지 않거나 내지는 제공하지 않는 반면, 유의성 있는 감소는 40-60 mg 용량 수준에서 관찰된다. 이에 따라, 용량-반응 곡선의 형상은 체중이 변화하면서 달라진다.

[0156] 각 시뮬레이션된 SKAMP 총 점수 프로파일에 대하여, 기준선 SKAMP 총 점수로부터의 최대 감소를 계산하고, 그러한 최대 변화를 용량 수준 및 체중에 따라 요약하였다. 이와 같은 데이터로 볼 때, 일정 체중에서의 더 높은 용량에서 더 큰 SKAMP 총 점수의 감소가 관찰된다는 것은 분명하다 (즉 좌측에서 우측으로 하향하는 선 기울기). 마찬가지로, 주어진 용량 강도에서는, 더 가벼운 체중을 가지는 소아과 환자가 동일한 용량 수준에서 더 무거운 환자에 비해 더 큰 SKAMP 총 점수 감소를 겪는다 (즉 15 kg 체중에서의 선이 80 kg 체중에서의 선 아래에 존재함).

[0157] 평균 기준선 SKAMP 총 점수는 대략 22였다 (21.99의 E0 추정치, 표 2). 이에 따라, SKAMP에 의해 측정하였을 때, SKAMP 총 점수의 20 점 감소는 평균적인 환자에 있어서의 증상의 거의 완전한 반전을 나타내게 된다. 표 4의 데이터는 더 무거운 환자가 일반적으로 더 큰 MPH XR-ODT 용량을 필요로 한다는 것을 분명하게 보여준다. 또한, 대상체에서의 더 높은 용량에서는 메틸페니데이트의 유익한 효과가 정체기에 들어가는 것으로 보여서, MPH XR-ODT 용량을 증가시키는 것이 일부 환자에서는 증가된 증상 억제를 제공하지 않을 수 있다.

[0158] <표 4>

[0159] **>20의 SKAMP 총 점수 감소를 나타내는 시뮬레이션 환자의 %**

	MPH XR-ODT 용량 수준에 따른 시뮬레이션된 환자의 %					
체중 군	**10 mg**	**20 mg**	**30 mg**	**40 mg**	**50 mg**	**60 mg**
5 kg	**53.3**	**70.0**	**88.2**	**100.0**	**88.9**	**100.0**
10 kg	37.8	**75.0**	**83.3**	**100.0**	**96.4**	**97.1**
15 kg	23.8	**58.6**	**86.4**	**96.6**	**96.2**	**97.0**
20 kg	15.8	**64.0**	**69.7**	**83.3**	**75.0**	**92.9**
25 kg	7.4	23.5	**70.0**	**72.4**	**77.8**	**88.0**
30 kg	8.0	48.6	**57.7**	**75.9**	**80.0**	**88.9**
35 kg	15.8	30.4	**59.3**	**51.9**	**66.7**	**95.5**
40 kg	25.9	23.8	40.5	**55.6**	**74.1**	**84.4**
45 kg	15.4	28.6	**52.2**	**68.2**	**55.0**	**69.0**
50 kg		20.8	17.2	**53.3**	**76.0**	**70.8**
55 kg	12.1	20.7	36.0	**50.0**	**55.2**	**93.1**
60 kg	7.7	20.0	44.0	47.6	**60.0**	**76.9**
65 kg	6.3	18.2	25.0	48.4	**50.0**	**58.3**
70 kg		4.2	34.5	**50.0**	**53.1**	**64.3**
75 kg	11.1	22.6	30.4	42.9	**66.7**	38.5
80 kg		20.0	26.1	39.3	**60.0**	**73.1**
85 kg	3.6	6.7	29.2	34.8	44.4	**64.7**
90 kg	9.4	9.1	15.8	26.9	**53.6**	**59.1**
95 kg	9.1	4.0	35.3	36.4	**60.0**	**63.0**

[0160]

[0161] 주의: ≥50 %의 값은 볼드체 폰트로 나타내었음.

[0162] 표적 MPH XR-ODT 용량이 대상체의 적어도 50 %에서 >20의 SKAMP 조합 점수 감소를 제공해야 한다고 가정함으로써, 체중에 따른 최적 MPH XR-ODT 용량이 결정될 수 있다. 시뮬레이션으로부터의 그러한 최적 용량 대 체중의 선형 회귀를 수행하였다. 7-100 kg의 체중 범위에 대한 최적 용량을 하기 표 5에 나타내었다.

[0163] <표 5>

[0164] 체중에 따른 최적 MPH XR-ODT 용량

체중 범위		메틸페니데이트•HCl 등가물의 양
< 12 kg	< 26 lb	10 mg
12 - 33 kg	26 - 73 lb	20 mg
33 - 55 kg	73 - 121 lb	30 mg
55 - 77 kg	121 - 169 lb	40 mg
77 - 99 kg	169 - 218 lb	50 mg
> 99 kg	> 218 lb	60 mg

[0165]

도면

도면1

