



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0050111  
(43) 공개일자 2009년05월19일

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7009360(분할)

(22) 출원일자 2009년05월06일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2006-7023387

원출원일자 2006년11월08일

심사청구일자 2006년11월08일

번역문제출일자 2009년05월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/009133

국제출원일자 2005년03월18일

(87) 국제공개번호 WO 2005/107753

국제공개일자 2005년11월17일

(30) 우선권주장

11/083,167 2005년03월17일 미국(US)

60/564,542 2004년04월22일 미국(US)

(71) 출원인

알케르메스, 인코포레이티드

미국 매사추세츠 캄브릿지 시드니 스트리트 88 (우: 02139)

(72) 발명자

에리히, 엘리오프

미국 01773 매사추세츠 린콜른 오크 메도우 로드 2

(74) 대리인

남상선

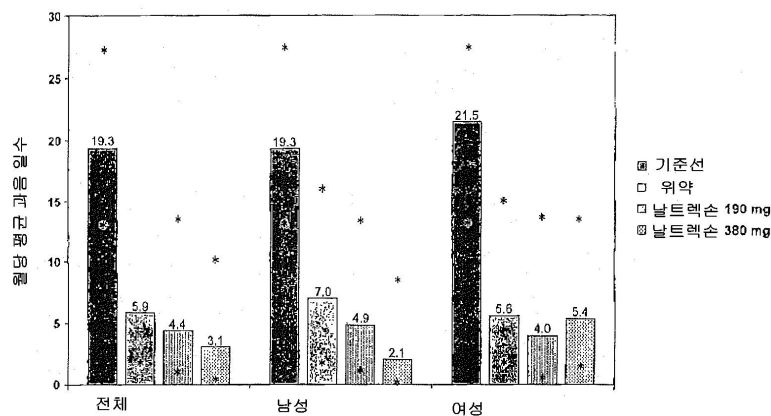
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 날트렉손 장기간 작용성 제형 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본원에 기술된 발명은 날트렉손의 장기간 작용성 제형을 사용한 임상 시험 동안에 이루어진 예기치 못한 발견으로부터 비롯되었다. 그 자체로서, 본 발명은 날트렉손을 포함하는 장기간 작용성 제형을 비경구적으로 투여하는 단계를 포함하여 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법, 및 이러한 방법에 사용되는 약물을 제조하는 데 있어서의 날트렉손의 용도를 포함한다.

대표도 - 도2



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

날트렉손(naltrexone) 및 생체적합성 중합체를 포함하는, 날트렉손이 필요한 개인에게 투여하기 위한 서방형 비경구 제형으로서,

날트렉손의 혈청 AUC가, 50mg/day의 날트렉손의 경구 투여에 의해 얻어지는 것보다 2배 이상인 서방형 비경구 제형.

### 청구항 2

제 1항에 있어서, 혈청 AUC가, 50mg/day의 날트렉손의 경구 투여에 의해 얻어지는 것보다 3.3배 이상인 서방형 비경구 제형

### 청구항 3

제 1항에 있어서, 생체적합성 중합체가 폴리(락티드)-코-글리콜리드 중합체인 서방형 비경구 제형.

### 청구항 4

제 1항에 있어서, 2주 이상의 기간 동안 날트렉손을 방출하는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 5

제 1항에 있어서, 4주의 기간 동안 날트렉손을 방출하는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 6

제 1항에 있어서, 160mg 이상의 날트렉손 용량을 포함하는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 7

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 160mg 내지 240mg의 날트렉손 용량을 포함하는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 8

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 190mg의 날트렉손 용량을 포함하는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 9

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 310mg 내지 480mg의 날트렉손 용량을 포함하는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 10

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 380mg의 날트렉손 용량을 포함하는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 11

제 1항에 있어서, 24주 이상의 기간에 걸쳐 개인에게 투여되는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 12

제 1항에 있어서, 개인에게 최초로 투여된 후에, 이 최초 투여 후 7일 후에 상기 개인에게 다시 투여되는 서방형 비경구 제형.

### 청구항 13

제 1항에 있어서, 개인에게 날트렉손의 최초 경구 용량을 투여하지 않은 서방형 비경구 제형.

#### 청구항 14

제 1항에 있어서, 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여되는 서방형 비경구 제형.

#### 청구항 15

제 1항에 있어서, 생체적합성 중합체가 100,000 달톤 이상의 분자량을 갖는 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체인 서방형 비경구 제형.

#### 청구항 16

제 15항에 있어서, 날트렉손이 35중량%의 농도로 제형 중에 존재하는 서방형 비경구 제형.

#### 청구항 17

160mg 내지 480mg 용량의 날트렉손 및 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체를 포함하는, 알콜 의존증을 앓는 개인을 치료하기 위한 서방형 비경구 제형으로서,

24주의 기간 동안 4주 간격으로 개인에게 투여되며,

개인은 상기 날트렉손 제형의 투여 전 5일 이내에 경구 날트렉손을 사용하지 않았으며,

개인은 상기 날트렉손 제형의 투여 전 3일 이내에 알콜을 금주하지 않았으며 알콜을 공동 투여하지 않은, 서방형 비경구 제형.

#### 청구항 18

제 1항 내지 제 6항 및 제 11항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 서방형 비경구 제형의 제조에 날트렉손을 사용하는 방법.

#### 청구항 19

제 7항에 따른 서방형 비경구 제형의 제조에 날트렉손을 사용하는 방법.

#### 청구항 20

제 8항에 따른 서방형 비경구 제형의 제조에 날트렉손을 사용하는 방법.

#### 청구항 21

제 9항에 따른 서방형 비경구 제형의 제조에 날트렉손을 사용하는 방법.

#### 청구항 22

제 10항에 따른 서방형 비경구 제형의 제조에 날트렉손을 사용하는 방법.

### 명세서

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술 분야

<1> 본 발명은 날트렉손 함유 제형, 바람직하게는 장기간 작용성 날트렉손 제형을 이것이 필요한 환자에게 투여하는 방법, 및 그러한 방법에서 사용하는 약물의 제조에서의 날트렉손의 용도에 관한 것이다.

##### 배경 기술

<2> 알코올 의존증은 다양한 유전적, 심리적 및 환경적 요인으로부터 비롯되는 만성 질환이다. 이에 대한 전통적 치료법은 해독 및 재활의 2 단계로 구성되었었다. 해독은 금단 증상 및 징후를 경감시키고; 재활은 환자가 알코올로 인한 장애의 문제를 회피하도록 돕는다. 과거에는, 대부분의 재활 치료가 심리적 측면에서 이루어져 왔다. 신경생물학 분야의 진보로 인해, 알코올 의존증에 대한 약물 치료에 관심이 증대되고 있다. 이러한 분야의 진보에 대한 논의는 문헌에서 확인할 수 있다 [참조: Swift, R., *Drug Therapy for alcohol Dependence*,

NEJM, May 13, 1999, 1482-1490]. 그럼에도 불구하고, 알코올중독의 성공적인 치료법은 다수의 심각한 도전 및 합병증을 지니고 있다. 환자의 순응성(patient compliance)은 심각한 문제이다.

## 발명의 내용

### 해결 하고자하는 과제

<3> 따라서, 날트렉손 치료법을 개선시킬 필요가 있다.

### 과제 해결수단

- <4> 본원에 기술된 발명은, 날트렉손의 장기간 작용성 제형을 임상적으로 시험하는 가운데 일어난 예상치 못한 발견 으로부터 비롯되었다. 그 자체로서, 본 발명은, 날트렉손을 포함하는 장기간 작용성 제형을 개인에게 비경구적 으로서 투여하는 단계를 포함하여 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법으로서, 날트렉손의 혈청 AUC가, 1개월의 기간에 걸쳐 50mg/day를 경구 투여하여 얻어지는 것보다 약 2배 이상, 바람직하게는 약 3배 이상, 보다 바람직하게는 약 3.3배 이상인 방법을 포함한다.
- <5> 본 발명은 또한, 약 160mg 이상의 날트렉손, 바람직하게는 약 160mg 내지 약 480mg의 날트렉손, 보다 바람직하게는 약 160 내지 240mg의 날트렉손 또는 약 310 내지 약 480mg의 날트렉손을 포함하는 용량으로 장기간 작용성 제형을 투여하는 것을 포함하는, 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법을 포함한다.
- <6> 본 발명은 또한, 알코올을 공동 투여하지 않은 상황에서, 날트렉손을 투여하기 전 3일 이내, 예컨대 5일 이내에 알코올을 금주하지 않은 개인에게, 예컨대 장기간 작용성 제형으로 날트렉손을 투여하는 것을 포함하는, 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법을 포함한다.
- <7> 본 발명은 또한 부수적인 심리 치료/개입이 이루어지지 않고 장기간 작용성 제형으로서 날트렉손을 투여하는 것을 포함하는, 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법을 포함한다.
- <8> 본 발명은, 알코올을 공동 투여하지 않은 상황에서, 날트렉손을 포함하는 장기간 작용성 제형을, 날트렉손을 투여하기 전 3일 이내, 예컨대 5일 이내에 알코올을 금주하지 않은 개인에게 투여하는 것을 포함하는, 날트렉손을 필요로 하는 개인에게서 알코올 소비 개시 전 일수를 증가시키는 방법을 포함한다.
- <9> 본 발명은, 약 24주 이상의 기간 동안에 매 4주 간격으로, 약 160mg 내지 약 480mg의 날트렉손의 용량으로, 날트렉손을 포함하는 장기간 작용성 제형을 투여하는 것을 포함하는, 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법에 있어서, 개인이 상기한 날트렉손의 투여 전 5일 이내, 예컨대 10일 이내에 경구 날트렉손을 사용하지 않는 방법을 포함한다.
- <10> 일 구체예에서, 본 발명은 날트렉손을 포함하는 장기간 작용성 제형을 개인에게 비경구적으로 투여하는 단계를 포함하여 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법에 있어서, 날트렉손의 혈청 AUC가 날트렉손 50mg/day의 경구 투여에 의해 얻어지는 것보다 약 2배 이상, 바람직하게는 약 3배 이상, 보다 바람직하게는 약 3.3배 이상인 방법을 포함한다. 본 발명은, 날트렉손의 장기간 작용성 제형, 예컨대 알케르메스, 인코포레이티드(Alkermes, Inc.)사의 제형인, 메디솔브(Medisorb)<sup>®</sup> 전달 시스템을 사용하여 제조된 비비트렉스(Vivitrex)<sup>®</sup>의 주사가능한 현탁액을 투여함으로써 사실상 개선된 날트렉손의 혈청 수준이 달성될 수 있다는 예상치 못한 발견 으로부터 비롯되었다. 정말로, 50mg/day의 경구 용량에 의해 달성된 것에 비해 약 3.3배의 혈청 수준이 비비트렉스<sup>®</sup>의 단일 IM 투여에 의해 달성될 수 있음은 예측되지 않았다.
- <11> 본 발명은 또한, 알코올을 공동 투여하지 않은 상황에서, 날트렉손을 투여하기 전 3일 이내, 예컨대 5일 이내에 알코올을 금주하지 않은 개인에게, 날트렉손을 예컨대 장기간 작용성 제형으로 투여하는 것을 포함하는, 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법을 포함한다. 이 구체예에서, 싱클레어(Sinclair)에 의해 미국 특허 제 4,882,335호에서 교시된 바와 같이, 치료 동안에 알코올의 소비 또는 알코올 금주를 요하지 않으면서 양호하거나 우수한 결과가 달성될 수 있음이 예상 밖으로 발견되었다. 또한, 드러그 어브류스 사이언스(Drug Abuse Sciences)에 의해 교시된 임상 프로토콜과는 반대로, 장기간 작용성 제형의 투여에 앞서 날트렉손을 경구 투여하지 않은 환자에게서 양호하거나 우수한 결과가 달성되었다. 따라서, 본 발명은 또한 날트렉손을, 예를 들어 치료 개시 3일 이내, 예컨대 약 5일 이내 또는 약 10일 이내에 사전 경구 투여하지 않은 개인에게 장기간 작용성 제형을 투여하는 것을 포함한다.
- <12> 그 자체로서, 본 발명은 또한 약 160mg 내지 240mg의 날트렉손 또는 약 310mg 내지 약 480mg의 날트렉손을 포함

하는 용량으로 장기간 작용성 제형을 투여하는 것을 포함하여 날트렉손을 필요로 하는 개인을 치료하는 방법, 및 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 제형을 포함한다. 바람직한 제형은 약 190mg 또는 약 380mg의 날트렉손을 포함하는 용량으로 투여된다.

- <13> 날트렉손은 무수물, 수화물, 용매화물 또는 염 형태 또는 이들의 조합을 포함하는 임의의 형태일 수 있다. 이는 결정형 또는 비결정형 또는 이들의 조합일 수 있다. 바람직한 날트렉손의 형태는, 그 내용이 본원에 참조로 포함되며 2003년 6월 4일자 출원된 미국 특허 출원 제 60/475,863호에 기술된 것과 같은 날트렉손 에탄올레이트 및/또는 무수 날트렉손을 포함한다. 특히 바람직한 날트렉손의 형태는, 그 내용이 본원에 참조로 포함된, 라이트(Wright) 등에 의한 미국 특허 제 6,264,987호에 기술된 캡슐화 공정으로 제조된 것이다.
- <14> 날트렉손은 임의의 공지된 생분해가능하며 생체내 침식가능한(bioerodible) 담체, 예컨대 폴리락티드, 폴리(락트산) 및 폴리락티드-코-글리콜리드 및 콜라겐 제형과 함께 조합될 수 있다. 특히 바람직한 중합체는, 실시예에서 하기 기술된 것들과 같은 분자량이 적어도 100,000 달톤인 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체이다. 그러한 물질은 고체 이식물, 스펀지 등의 형태일 수 있다.
- <15> 상기 설명된 바와 같이, 날트렉손이 장기간 작용성 제형인 것이 바람직하다. 장기간 작용성 (이는 또한 확장된, 지속된 또는 조절된 방출로 지칭됨) 제제는 본원에 기술된 날트렉손을 포획하거나 캡슐화시키기 위한 중합체 (바람직하게는 폴리-락티드 또는 폴리-락티드-코-글리콜리드 중합체)의 사용을 통해 달성될 수 있다. 서방성 제형은, 중합체-약물 혼합물의 분무 건조, 에멀전 기초 기법, 액적형성 기초 기법, 막 주조, 압출 기초 기법, 및 기타 서방성 프로파일을 보유하는 중합체-약물 미세입자를 제조하는 공정에 의해 제조될 수 있다. 본원에 기술된 신규한 날트렉손 형태를 혼입시키는 데 사용될 수 있는 적합한 서방성 기법의 예로는, 이들에 제한되는 것은 아니나, 예를 들어 라이트에게 허여된 미국 특허 제 6,264,987호, 5,654,008호 및/또는 5,792,477호에 기술된 메디솔브<sup>®</sup> 기법; 예를 들어, 허버트(Herbert)에게 허여된 미국 특허 제 6,358,443호에 기술된 프롤리즈(PROLEASE)<sup>®</sup> 기법; 예를 들어, 미국 특허 제 6,306,425호 및 5,407,609호에 기술된, 싸우던 리서치 인스티튜트(Southern Research Institute)에 의해 기술된 기법; 및 2003년 1월 23일자 출원된 미국 출원 제 60/441,946호의 "서방성 미세입자의 제조 방법," 및 알자머(ALZAMER)<sup>®</sup> 디팍트 주입 기법을 포함하여 알자 코프.(Alza Corp.)에 의해 기술된 기법들이 포함된다. 이들 특허의 내용은 본원에 참고로 포함되어 있다.
- <16> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 신규한 날트렉손의 형태는 심리치료 및/또는 기타 약물을 포함하나 이들에 한정되지 않는 기타 치료법과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 장기간 작용성 날트렉손과 조합될 수 있는 기타 약물로는 항경련제 (참고: 2005년 3월 17일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제 60/554,658호 및 공동계류중인 출원 대리인 도켓 번호 4000.3007 US1, 이들은 모두 본원에 참조로 포함됨), 도파민 D2 부분 효능제 (참고: 2005년 3월 17일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제 60/554,785호 및 공동계류중인 출원 대리인 도켓 번호 4000.3008 US2, 이들은 모두 본원에 참조로 포함됨); 및 카나비노이드 수용체 길항제가 포함되나, 이들에 한정되지 않는다. 본 발명과 함께 사용하기에 유용한 항경련제의 예로는 카바메제핀, 발프로산, 라모트리진, 가바펜틴, 토피라메이트, 페노바르비탈, 디페닐히단토인, 페니토인, 메페니토인, 에토토인, 메포바르비탈, 프리미돈, 에토석시미드, 메트석시민, 펜석시미드, 트리메타디온, 페나세미드, 아세타졸아미드, 프로가비드, 클로나제팜, 디발프로엑스 나트륨, 황산 마그네슘 주사, 메타르비탈, 파라메타디온, 페니토인 나트륨, 클로바잠, 설티암, 딜란틴, 졸피뎀 타르트레이트, 잘레플론, 인디플론, 및 조픽론이 포함되나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 사용하기에 유용한 도파민 D2 부분 효능제의 예로는, 아리피프라졸, 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-디히드로 카보스티틸 또는 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-디히드로-2-(1H)-퀴놀리논, 및 부분적인 도파민 효능제 (-)-3-(3-히드록시페닐)-N-n-프로필피페리딘 [(-)-3PPP, 참조 미국 특허 제 4,719,219호]이 포함되나, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- <17> 바람직한 일 구체예에서, 장기간 작용성 제형은, 치료적 유효량의 날트렉손을 1주 이상, 바람직하게는 약 2주 이상, 보다 바람직하게는 약 3 또는 약 4주 이상의 기간 동안 환자에게 투여한다. 4주 동안의 투여를 종종 1개월 동안의 투여로 칭하기도 한다.
- <18> 바람직한 일 구체예에서, 날트렉손은 서방성 장치 또는 제형 내에, 상기 장치 또는 제형의 전체 중량에 대해 약 5중량% 이상, 바람직하게는 약 10중량% 이상, 보다 바람직하게는 약 30중량% 이상, 예컨대 약 35중량%의 양으로 존재한다.
- <19> 대안적으로, 날트렉손을 고분자 입자 내로 혼입시키는 것 대신에, 이 물질을, 예를 들어 액적형성 기법 또는



계면 중합 (예를 들어, 히드록시 메틸셀룰로오스, 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 각각)에 의해 제조된 마이크로입자로; 콜로이드 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민, 미세입자, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐)으로; 또는 매크로에멀전으로 포획할 수 있다.

- <20> 조성물이 무침 주사(needle-less injection)를 포함하나 이들에 한정되지 않는 주사가 가능한 물질로서 사용되는 경우에, 이는 통상적인 주사가 가능한 담체 내로 제형화될 수 있다. 적당한 담체에는 생체적합하며 약제학적으로 허용되는 용액이 포함된다. 주사는 근육내 또는 피하로 이루어질 수 있다.
- <21> 당업자에게 공지된 바와 같이 제형이 부가적인 부형제를 함유할 수 있기 때문에, 본 발명은 본원에 기술된 단순한 제형을 사용하여 우수한 방출 프로파일을 달성할 수 있다. 그러한 부가적인 부형제는 제제의 방출 속도를 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 방출 속도를 사실상 증가시킬 수 있는 성분에는 포어 형성제, 및 중합체 분해를 촉진시키는 부형제가 포함된다. 예를 들어, 중합체 가수분해 속도는 비중성의 pH에서 증가된다. 따라서, 무기산 또는 무기염기와 같은 산성 또는 염기성 부형제가 미세입자를 형성시키는 데 사용된 중합체 용액에 첨가되어, 중합체의 침식 속도(erosion rate)를 변화시킬 수 있다.
- <22> 바람직한 일 구체예의, 기술된 서방성 제형은 필수적으로 생체적합한 중합체 및 나트렉손으로 구성된다. 상기한 "필수적으로 구성된다"의 의미는 제형으로부터 활성제의 방출 속도를 사실상 증가시키는 성분의 부재를 나타낸다. 상기 제제의 방출 속도를 사실상 증가시키거나 감소시키는 것으로 예상되지 않은 부가적인 부형제의 예에는 부가적인 활성제 및 불활성 성분이 포함된다.
- <23> 또 다른 구체예에서, 제형은 생체적합한 중합체 및 나트렉손으로 구성된다. 상기한 "구성된다"의 의미는 기재된 것들 이외의 성분의 부재, 및 공정으로부터의 출발 물질, 용매 등의 잔류 수준을 의미한다.
- <24> 상기 설명된 바와 같이, 제형은 바람직하게는 적어도 약 1, 2, 3 또는 4주의 기간에 걸쳐 나트렉손을 방출시킨다. 그 자체로서, 제형은 목적하는 시간 동안 목적하는 치료적 수준을 달성하는 투여 계획을 이용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 제형은 투여될 수 있고, 임의로, 전달된 약물의 수준이 기준선으로 되돌아 갈 때까지 환자를 모니터링 할 수 있다. 실제적 또는 예측에 따라 기준선으로 되돌아 간 후에, 제형이 다시 투여될 수 있다. 대안적으로, 제형의 후속 투여는 환자에서 기준선 수준이 달성되기 전에 실시될 수 있다. 그 자체로서, 제형은 유리하게는 1주 간 방출 제형을 사용하여 매주, 2주 간 방출 제형을 사용하여 2주, 또는 4주 간 방출 제형을 사용하여 매달 투여될 수 있다. 비비트렉스는 매달 (예를 들어, 4주 마다) 투여되는 4주 간 방출 제형이다. 단일 투여 후에 치료가 종료될 수 있거나, 또는 보다 장기간 동안 치료가 지속될 수 있다. 일 구체예에서, 치료는 적어도 약 4, 8, 12, 16, 20 및 24주 이상 동안 지속될 수 있다. 2회 이상의 투여가 실시되는 경우에, 제 2회의 투여는 제 1회의 투여 조합 후 적어도 약 7일, 바람직하게는 적어도 약 14일, 보다 바람직하게는 적어도 약 21일, 예컨대 약 28일, 또는 이들의 조합 일체에 이루어질 수 있다. 여기서 사용된 "약"은 바람직하게는 지정된 날짜를 중심으로 3일 내를 의미한다.
- <25> 각각의 투여 시에 동일한 제형 및 동일한 용량으로 투여하였더니 특히 양호한 결과가 달성되었다. 따라서, 380mg 용량을 제 1 투여로 제공하는 경우, 제 2 및 후속적인 용량이 약 380mg인 경우에 양호하거나 우수한 결과가 달성되었다. 놀랍게도, 특히 치료가 개시되기 전 3일 또는 5일 이내에 알코올을 금주한 남성 및 여성에게서, 투여된 각각의 용량이 190mg의 나트렉손을 함유하는 경우에 양호하거나 우수한 결과가 또한 달성되었다. 그 자체로서, 본 발명의 일 구체예에서, 각각의 후속 투여에서 투여된 용량 및/또는 제형은 서로 유사하거나 동일하였다. 상기 설명된 바와 같이, 제형은 바람직하게는 미소구체 제형이며 IM 주사에 의해 투여된다. 주사가 가능한 희석제 내에 약 4ml 이하의 부피로 엉덩이에 투여해봄으로써, 본 발명에 도달하였다.
- <26> 본 발명의 방법은 여성, 및 특히 남성에게서 양호하거나 우수한 결과를 달성하였다. 양호하거나 우수한 결과는 젊은 개인 (50세 미만의 연령으로서 정의됨), 특히 남성에게서 얻어졌다. 알코올 의존증을 앓고 있는 개인, 예컨대 과음자에게서 양호하거나 우수한 결과가 달성되었다. 과음자는 당업계에서 일일 4병 이상의 알코올 음료를 소비하는 여성, 및 일일 5병 이상의 알코올 음료를 소비하는 남성을 포함하는 것으로 이해된다.
- <27> 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술된 프로토콜 및/또는 투여 계획에 따라 나트렉손을 포함하는 장기간 작용성 제형을 투여하는 것을 포함하는, 나트렉손이 필요한 개인에게서 알코올 소비 개시 전 일수를 증가시키는 방법을 포함한다. 일 구체예에서, 알코올 소비 개시 전 일수의 증가에는 1병의 알코올 음료의 소비가 포함될 수 있거나, 상기한 "과음" 증상발현을 특성화하는 음료의 수인 4병 또는 5병의 알코올 음료의 소비가 포함될 수 있다. 일반적으로, 알코올 소비 개시 전의 일수가 더 커지면, 보다 성공적인 치료를 나타낸다.

## 발명의 실시를 위한 구체적인 내용

### <28> 실시예

#### <29> 실시예 1

#### <30> 비비트렉스<sup>®</sup> 장기간 작용성 제형의 제조방법

<31> 본 발명은 서방성 장치를 제조하는 바람직한 방법으로서, 상기 장치가, 기술된 고분자 형태의 혼합물을 함유하는 방법을 포함한다.

<32> 중합체 용액은 중합체 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 (EtAc) 중에 폴리(락티드)-코-글리콜리드 중합체, 예컨대 75:25 DL PLGA (폴리(락티드)-코-글리콜리드)를 용해시켜 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 바람직한 PLGA 중합체는 고분자량의 중합체, 예컨대 적어도 약 100,000 달톤의 분자량을 갖는 중합체이다. 날트렉손 용액은 적당한 용매, 예컨대 벤질 알코올(BA) 중에 날트렉손 베이스를 용해시켜 용액을 형성시킴으로써 제조될 수 있다. 상기한 중합체 용액 및 날트렉손 용액을 바람직하게는 함께 혼합시켜 약물/중합체 용액을 형성시키는 데, 이것이 에멀전의 "유기" 또는 "오일" 상이 될 것이다.

<33> 에멀전 (에멀전화되는 용액)의 "수성" 또는 "연속" 상이 제조된다. 수성 상은 바람직하게는 폴리(비닐 알코올)(PVA) 및 중합체 용매, 예컨대 EtAc를 함유한다. 유기 상 및 수성 상을 제 1의 고정식 혼합기 내에서 통상적으로 배합시켜 수중유형 에멀전을 형성할 수 있다.

<34> 임의적인 부분 추출 단계에서, 에멀전은 제 1 고정식 혼합기로부터 흘러나와서 제 2 고정식 혼합기로 흘러들어가며, 여기에서 에멀전이, 제 2 고정식 혼합기로 유입되는 1차 추출 용액과 배합될 수 있다. 1차 추출 용액 (이는 예컨대 EtAc 수용액에 의해 형성될 수 있음)은, 제 2 고정식 혼합기에서의 부분적인 1차 추출 단계 동안에 에멀전의 미세점적으로부터의 용매 추출을 개시할 수 있다.

<35> 제 1 또는 제 2의 고정식 혼합기로부터의 유출물은 1차 추출 용액을 함유하는 추출 용기로 흐를 수 있다. 용매 (BA 및 EtAc)는 이러한 1차 용매 추출 단계에서 에멀전의 유기 상으로부터 사실상 추출되며, 이로부터 주로 중합체 및 약물로 이루어진 미세속 미세입자가 발생된다. 1차 용매 추출 단계는 적절하게는 6시간 동안 지속된다.

<36> 미세입자를 수거하고, 임의적으로 통상적인 진동 체를 이용하여 질소를 흘려보내주면서 이것을 진공 건조시킬 수 있다. 수거 후에 그리고 건조 전에, 미세입자를 25% 에탄올 용액으로 세정시켜 에멀전화제 (PVA)를 제거시키고, 미세입자를 냉 건조기로 옮기는 것을 보조함으로써 수율을 증가시켰다. 이 단계는 바람직하게는, 목적하는 수준의 건조도가 달성될 때까지 냉온에서 수행되었다. 하기 실시예에서 확인할 수 있듯이, 건조도(예를 들어, 습도 탐침에 의해 측정됨)는 최종 생성물에서 얻어지는 결정화도에 영향을 미친다. 예를 들어, 적어도 약 8, 16, 24 또는 40시간의 건조 시간을 선택하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 적어도 약 8, 16, 24 또는 40시간의 건조 시간을 선택하여, 각각 40%, 70%, 95% 또는 100%의 건조가 완료되도록 하는 것이 유리할 수 있다. 유출 가스의 절대 습도가 대략 0 g/m<sup>3</sup>에 도달하면 건조가 완료된 것으로 판단하였다.

<37> 이후, 미세입자를 제 2 추출 용액에 재현탁시킬 수 있다. 제 2 용액은 다형태를 형성시키는 데 필요한 용매, 예컨대 에탄올을 함유할 수 있다. 예를 들어, 적어도 약 10 부피%, 바람직하게는 적어도 약 20 부피%의 에탄올을 포함하는 용액을 사용할 수 있다. 이는 통상 세슬러리(reslurry) 및 2차 용매 추출 단계로 지칭될 수 있다. 에탄올과 같은 용매는 BA 및 EtAc의 추가 추출을 촉진할 수 있다. 또한, 약물의 결정화도는 상기한 단계 동안에 증가된다. 2차 용매 추출 단계는 대략 2, 3, 4 이상의 시간 동안에 추출 용기 중에서 수행된다. 이 단계는 통상 실온에서 완료될 수 있다. 그러나, 기타 온도도 선택될 수 있다. 수거/최종 건조 단계에서, 미세입자를 수거하고, 통상적인 진동 체를 이용하여 질소를 흘려 보내주면서 이것을 진공 건조시켰다.

<38> 최종 수거 단계에서, 미세입자를 멸균 용기로 옮기고, 미세입자로 바이알이 채워질 때까지, 예를 들어 냉동기 내 -20℃에서 저장하였다. 바람직하게는, 저장된 미세입자를 150 마이크론의 스크린을 통해 체 분리시킴으로써, 바이알 내로 충전되기 전에 초과크기의 임의 물질을 제거하였다.

#### <39> 날트렉손 베이스 미세입자의 제조

<40> 날트렉손 베이스 미세입자를 공동 용매 추출 방법을 이용하여 제조하였다. 이론적인 배치 크기는 15 내지 20g 이었다. 중합체 (메디솔브<sup>®</sup> 7525 DL 중합체, 메디솔브<sup>®</sup> 8515 DL 중합체 및 메디솔브<sup>®</sup> 6536 DL 중합체, 이들

모두 미국 오하이오 블루 애쉬에 소재한 알케르메스, 인코포레이티드 사로부터 입수가능함)를 에틸 아세테이트 중에 용해시켜, 16.7% w/w 중합체 용액을 제조하였다. 날트렉손의 무수성 베이스를 벤질 알코올에 용해시켜, 30.0% w/w 용액을 제조하였다. 다양한 배치에서, 사용된 약물 및 중합체의 양을 달리하여 30% 내지 75% 범위 내의 다양한 이론적 약물 적재량을 지닌 미세입자를 생성하였다. 주위 중합체 및 약물 용액을, 단일의 균질한 용액 (유기 상)이 제조될 때까지 함께 혼합시켰다. 수성 상을 주위 조건에 두고, 여기에 1% w/w의 폴리비닐 알코올 및 포화량의 에틸 아세테이트를 함유시켰다. 이들 2가지 용액을 3:1 (수성: 유기)의 비로 1/4 인치의 직선형 혼합기를 통해 정변위 펌프를 경유하여 펌핑시켜 에멀전을 형성하였다. 에멀전을 5 내지 10℃의 증류수에 용해된 2.5% w/w의 에틸 아세테이트로 구성되는 교반 용매 추출 용액으로, 미세입자의 이론적 그램당 0.5 l의 추출 용액의 부피로 이동시켰다. 중합체 및 약물 용매 모두를 에멀전 점적으로부터 추출 용액으로 추출하여, 미세입자를 제조하였다. 초기 추출 공정은 2 내지 4시간의 범위 내에서 이루어졌다. 미세입자를 25 $\mu$ m의 체 위에서 수거하고, 25% w/w의 냉 (5℃ 미만) 에탄올 용액으로 세정하였다. 미세입자를 질소를 사용하여 밤새 (대략 17시간 동안) 냉 건조시켰다. 그런 다음, 미세입자를, 5 내지 10℃의 세계 교반되는 25% w/w 에탄올 용액으로 이루어지는 재슬러리 용액으로 이동시켰다. 단시간 (5 내지 15분) 동안 혼합시킨 후에, 재슬러리 용액 및 미세입자를 교반되는 25% w/w 에탄올 2차 추출 용액 (미세입자의 이론적 그램 당 0.2 l의 2차 추출 용액의 부피에서 대략 25℃)으로 옮겼다. 미세입자를 6시간 동안 교반시켜, 미세입자로부터 추가적인 용매가 제거되도록 하였다. 그런 다음, 미세입자를 25 $\mu$ m의 체 상에서 수집하고, 주위 온도에서 25% w/w의 에탄올 용액으로 세정하였다. 주위 조건 하의 후드에서 밤새 (대략 17시간) 건조시킨 이러한 미세입자를 체 분리하여 덩어리진 미세입자를 제거한 다음, 이것을 저장을 위해 냉동기에 넣었다.

<41> 날트렉손 미소구체의 제조

<42> 1kg 배치의 날트렉손 미소구체를 하기와 같이 제조하였다. 중합체 용액은, 에틸 아세테이트 (EtAc) 중에 75:25의 DL PLGA (폴리(락티드)-코-글리콜리드)를 용해시켜, 16.7%의 중합체와 83.3%의 EtAc의 용액을 형성시킴으로써 제조하였다. 날트렉손 용액은, 벤질 알코올 (BA) 중에 날트렉손 베이스를 용해시켜 30% 날트렉손 무수성 베이스 및 70% BA의 용액을 형성시킴으로써 제조하였다. 중합체 용액 및 날트렉손 용액을 함께 혼합하여 약물/중합체 용액을 형성시켰는데, 이것은 에멀전의 "유기" 또는 "오일" 상이 되었다.

<43> 에멀전 (에멀전화 용액)의 "수성" 또는 "연속" 상을, 주사용수 (water-for-injection: WFI) 중에 폴리(비닐 알코올) (PVA) 및 EtAc를 용해시킴으로써 제조하였다. 유기 상 및 수성 상을 제 1 고정식 혼합기에서 배합시켜서 수중유형 에멀전을 형성하였다. 에멀전의 점적 크기는, 제 1 고정식 혼합기를 통한 2개 상의 유속을 조절하여 측정하였다.

<44> 부분적인 1차 추출 단계에서, 에멀전은 제 1 고정식 혼합기로부터 흘러나와서 제 2 고정식 혼합기로 흘러들어가며, 여기에서 에멀전이, 제 2 고정식 혼합기로 유입되는 1차 추출 용액과 배합되었다. 1차 추출 용액 (대략 6℃에서 2.5% EtAc 및 97.5% WFI)은 제 2 고정식 혼합기에서의 부분적인 1차 추출 단계 동안에 에멀전의 미세점적으로부터 용매 추출을 개시시켰다.

<45> 제 2 고정식 혼합기 (에멀전과 1차 추출 용액의 유출 스트림을 배합시킴)로부터의 유출물이 1차 추출 용액을 함유하는 추출 용기로 흘러들어 갔다. 용매 (BA 및 EtAc)가 이러한 1차 용매 추출 단계에서 에멀전의 유기 상으로부터 추가로 추출되어, 이로부터 중합체 및 약물로 주로 이루어지는 미성숙 미세입자가 생성되었다. 1차 용매 추출 단계는 대략 6시간 동안 지속되었다.

<46> 미세입자를 수집하고, 통상적인 진동 체를 이용하여 질소를 흘려 보내주면서 진공 건조시켰다. 수거 후에 및 건조 전에, 미세입자를 25% 에탄올 용액으로 세정하여 에멀전화제 (PVA)를 제거하고, 미세입자를 건조기로 이동시키는 것을 보조함으로써 수율을 증가시켰다.

<47> 용매량을 추가로 감소시키기 위해, 미세입자를 재슬러리 및 2차 용매 추출 단계에서 25% 에탄올 및 75% WFI로 이루어진 2차 추출 용액에 재현탁시켰다. 에탄올은 BA 및 EtAc의 추가 추출을 촉진시켰다. 2차 용매 추출 단계를 대략 4시간 동안 추출 용기에서 수행하였다. 수거/최종 건조 단계에서, 미세입자를 수거하고, 제 2의 통상적인 진동 체를 사용하여 질소를 흘려보내 주면서 진공 건조시켰다.

<48> 최종 수거 단계에서, 미세입자를 멸균 용기로 이동시키고, 바이알이 충전될 때까지 -20℃의 냉동기에 저장하였다. 바람직하게는, 저장된 미세입자를 150 마이크론의 스크린을 통해 체 분리시켜, 바이알로 충전시키기 전에 초과크기의 임의 물질을 제거하였다.

<49> 실시예 2. 제 III 단계의 임상 시험 (이것을 또한 본원에서는 "ALK21-003"이라 칭하기도 함)



- <50>      스크리닝 및 적격성 기준
- <51>      참가자들은 현재 알코올 의존성으로 진단받은 18세 이상의 남성 또는 비임신, 비수유중인 여성 외래 환자이었다. 환자들은 스크리닝 전 30일 동안에 주당 최소 2회의 과음 증상발현 (남성에 대해서는 일당 5병 이상의 알코올 음료, 그리고 여성에 대해서는 일당 4병 이상의 알코올 음료)을 나타냈다.
- <52>      제외 조건에는 간 손상 증거; 정상적 상한을 약 3배 넘게 초과하는 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 (ALT) 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 (AST) 수준; 췌장 병력; 자살관념을 갖는 주 우울증, 정신병, 또는 양극성 장애 (적어도 8주 동안의 안정된 약물 치료를 받았고 우울증이 치료된 환자는 제외함); 벤조디아제핀, 오피에이트 또는 코카인에 대한 과거 의존성; 스크리닝 전 한달 동안에 약물 남용에 대해 7일 초과 입원 치료; 또는 스크리닝 전 2주 동안에 오피에이트, 경구 날트렉손 또는 디설피람의 사용이 포함되었다.
- <53>      무작위배정 전의 해독 과정은 단지 연구자의 판단에 의해 지시되는 경우에만 실시되었으며, 이는 본 연구 치료가 개시되기 7일 전에 완료되어야 하였다. 벤조디아제핀의 사용은 본 연구 약물이 최초 투여되기 1주일 전에는 금지시켰다.
- <54>      무작위배정 과정
- <55>      환자들을 하기한 3개의 치료 그룹 중 하나로 무작위배정 하였다: 주사가 가능한 장기간 작용성의 날트렉손 380mg, 주사가 가능한 장기간 작용성의 날트렉손 190mg, 또는 조화되는 부피의 위약 그룹 (위약 환자의 절반에게는 380mg에 상응하는 주사 부피를 투여하였고, 나머지 절반에는 190mg에 상응하는 주사 부피를 투여하였다). 본 연구에서는 성별 할당을 맞추기 위한 동적 무작위배정 과정, 완전 금주에 대한 환자 특화된 목표, 최초 주사 전 7일 동안의 자가 기록된 금주 및 연구 위치를 사용하였다.
- <56>      연구 절차 및 결과에 대한 설명
- <57>      환자들의 좌측 및 우측 대둔근에 번갈아 가면서, 24주에 걸쳐 4주 간격으로 연구 약물을 주사하였다. 주사액을 준비하고, 이것을 안전도 또는 효능 평가 중 어느 것에도 관여하지 않은 개인에게 투여하고, 치료 할당에 대해서는 모든 연구원들이 알지 못하도록 하였다.
- <58>      모든 환자들에게, 중독 관련된 결과에 대해 직접적인 피드백을 촉진시키도록 설계된 6단계의 낮은-강도의 개입법인 BRENDA 모델 (참조: Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brien CP. *Combining medication and psychosocial treatments for addictions: the BRENDA approach*. New York: The Guilford Press; 2001)을 사용하여 표준화된 지지 요법 (12 세션)을 실시하였다. 이러한 시험 동안에, BRENDA 세션은 심리학자, 간호사, 치료사, 카운셀러 및 의사를 포함하는 연구원에 의해 진행되었다.
- <59>      일당 소비된 표준 알코올 음료의 수를, 타임라인 팔로우 백 (Timeline Follow Back: TLFB) 모델 (참조: Sobell LC, Sobell MB. *Timeline Followback: a technique for assessing self-reported ethanol consumption*, In: Allen J, Litten RZ, eds. *Measuring alcohol consumption: psychosocial and biological methods*. Totowa, NJ: Humana Press, 1992: 41-72)을 이용하여 기록하였다. 자가-보고 데이터가 수집되기 전에 호흡 중의 알코올 수준은 0.02 gm/dL 이하이어야 했다. 연구 중에 계속 남아있도록 허락된, 본 연구 약물 치료가 초기에 중단된 환자들은 정해진 방문 및 과정 스케줄을 계속하여 수행하였고, BRENDA 치료를 적용받았다.
- <60>      연구 제형: 날트렉손 장기간 작용성 주사액 (비비트렉스<sup>®</sup>)은 날트렉손 및 폴리락티드-코-글리콜리드 고분자 매트릭스 (메디솔브<sup>®</sup>)로 이루어진 미소구체 (대략 100  $\mu$ M), 사람에서의 흡수가 가능한 봉합부에 광범위하게 사용되어 온 일반적인 생분해가능한 의약품 중합체 및 서방성 약제로 구성된다. 주사 후에, 미소구체 표면 상의 날트렉손이 방출되어, 3일 내에 최대 농도를 나타낸다. 직후, 확산 및 침식이 조합적으로 일어남으로써, 날트렉손이 30일이 넘는 기간 동안 계속하여 방출된다.
- <61>      결과에 대한 설명: 1차 효능 종료점은 24주의 치료 기간에 걸친 과음 발생율이었다. 과음에 대한 정의(남성의 경우 일당 5병 이상의 알코올 음료, 및 여성에 대해서는 일당 4병 이상의 알코올 음료)는 경구 날트렉손의 이전 시험에서 사용된 정의와 일치되었다. 2차 종료점에는, 알코올 남용 및 알코올 중독에 대한 미국 협회 (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism: NIAAA)(U.S. Department of Agriculture/U.S. Department of Health and Human Services. Home and Garden Bulletin no. 232 *Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans*. 3rd ed. Washington, DC: Supt. of Does., U.S. Government. Printing Office, 1990)에 의해 특정된 "위험군"의 과음 (남성의 경우에는 일당 2병 초과 알코올 음료, 및 여성에 대해

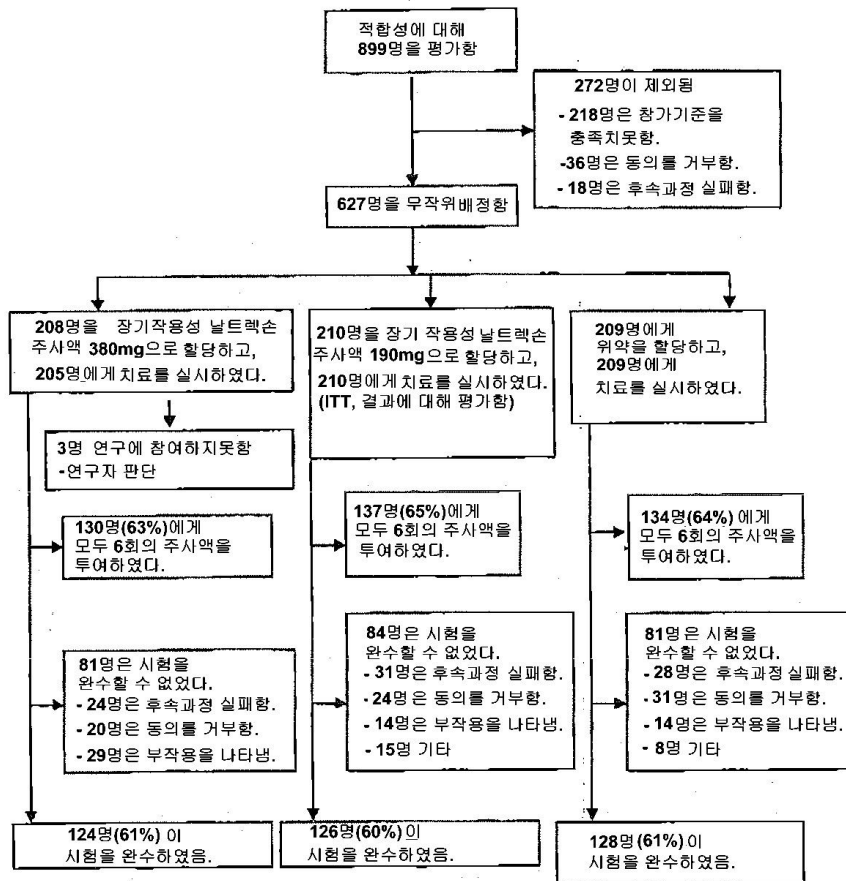
서는 일당 1병 초과(의 알코올 음료)의 발생율, 및 임의 음주 일수의 발생율이 포함되었다. 2차 종료점에는 과음에 대한 평균 재발, NIAAA에 의해 규정된 "안전한 음주" 수준에서의 임의의 음주, 및 일당 섭취하는 알코올 음료 수가 포함되었다. 탐색(exploratory) 종료점에는 시간에 대한 혈청 감마-글루타밀 트랜스퍼라아제 (GGT)의 변화, 및 환자가 금주하기까지의 시간이 포함되었다. 바람직한 용어에 대한 메드드라(MedDRA) 사전(을 이용하여 부작용을 코딩하였다.

<62> 통계적 방법

<63> 1차 및 2차 종료점에 대한 1차 분석을, 치료할 집단(an intention-to-treat population)(즉, 하나 이상의 연구 약물을 투여받은 모든 무작위배정된 환자)에 대해 수행하였다. 1차 목표는, 장기간 작용성 날트렉손 (190mg 또는 380mg)을 사용한 치료가 위약 주사를 사용한 치료에 대해 과음 발생율을 감소시켰는 지를 측정하는 것이었다. 알코올중독 치료의 임상 시험에서의 다수회 음주 증상발현을 분석하기 위한 통계적 방법은 왕 등(Wang et al.)에 의해 기술되었다 [참조: Short of complete abstinence: an analysis exploration of multiple drinking episodes in alcoholism treatment trials. Alcohol Clin Exp Res. 2002; 26: 1803-9]. 1차 종료점에 대한 1차 분석은, 로버스트 분산 추정법 (robust variance estimation)으로 분류된 재발 앤더슨-길 유사 모델을 사용하여 실시되었다 [참조: Lin DY, Wei LJ, Yang I, and Ying Z. *Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events*. J Royal Stat Soc (B) 2000; 62: 711-30; SAS/STAT user's guide Version 8, Cary, NC: SAS Institute, 1999: 2596]. 이 모델에서 산정된 매개변수는 위약 그룹에 대한 190mg 날트렉손 그룹의 치료 효과, 및 위약 그룹에 대한 380 mg의 날트렉손 그룹에 대한 치료 효과를 나타내는 것들이었다. 분석은, 최초 치료 개시일과, 최후 용량의 본 연구 약물을 투여한 후 30일 사이의 일수를 나타내는 치료 기간 동안에 포착된 모든 과음 발생에 대해 실시하였다. 1차 종료점의 분석은 성별에 의해 그리고 각각의 기타 소정의 층화 변수에 대해 수행되었다. 유지율 (retention rate)은, 연구 중단까지의 시간에 대해 카플란-메이어 곡선(Kaplan-Meier Curves)을 작성함으로써 평가하였다. 치료 그룹 간 차이를 조사하기 위해 로그 순위 검정법(log rank test)을 이용하였다.

<64> 결과

<65> 624명의 환자들을 무작위적으로 할당하고 이들에게 치료를 실시하여, 하기한 흐름도에 따라 분석을 위한 치료 집단을 구성하였다:



<66>

<67>

환자들은 평균 연령이 45세 (연령 범위 19세 내지 74세)인 주로 남성(68%)이었고, 백인(84%)이었다. 기준선 음주 기준은 연구 참가 전 30일에 걸쳐 평균 20회 (SD = 8)의 과음이었다. 전체, 8.8%의 환자가 리드-인(lead-in) 시기인 7일 동안에 금주하였고, 43%의 환자가 완전 금주 목표를 달성하였다. 세 치료 그룹에서의 환자의 사전치료 특징은 유사하였다 (표 1).

표 1. 환자 (ITT 집단)의 기초 특성

인구통계학적 변수 및 기타 변수	장기 작용성 나트렉손 380 mg (N=205)		장기 작용성 나트렉손 190 mg (N=210)		위약 (N=209)	
	전체	남성	전체	남성	전체	남성
연령 (yr)	45.0±10.1	45.4±10.9	44.2±8.3	44.6±10.8	44.6±11.5	44.6±9.3
성별						
남성 (%)	57		57		68	
환자수 (%)	136 (67.3)		142 (67.6)		143 (68.4)	
인종 그룹 (%)						
백인 <sup>1</sup>	83.9	81.9	88.1	80.5	78.9	83.8
체중 (kg) <sup>2</sup>	84.2±20.7	90.5±19.2	71.1±17.5	82.7±19.8	88.7±19.2	70.5±15.3
고령 상태 (% 고령 환자 (%)) <sup>3</sup>	70.2	71.0	68.7	71.0	73.9	64.7
현재 항우울증제 복용률 (%) <sup>4</sup>	48.5	53.3	38.8	50.7	53.9	44.1
간 효소	30.2	21.7	47.8	28.3	21.3	36.8
AST <sup>5</sup>	30.0±13.1	32.5±14.3	24.7±8.0	32.7±17.4	35.7±18.8	28.4±12.5
ALT <sup>6</sup>	31.9±19.2	37.3±20.5	20.8±8.6	32.9±20.6	38.2±22.1	21.8±10.9
GGT <sup>7</sup>	58.6±60.8	67.7±63.8	39.8±49.7	73.5±60.4	86.6±90.5	46.1±70.3
금주 성공률 (%)	43.9	47.1	37.3	42.9	41.5	45.6
최초 투여 전 30일 동안의 과음 일수 (%)	54.0±26.9	63.5±28.5	65.0±24.8	65.6±26.4	64.6±25.4	67.7±28.4
첫 투여 전 7일 동안의 금주 (%)	8.3	9.4	6.0	8.1	7.0	10.3
치조전단 참여율 (%)	11.7	13.0	9.0	10.5	12.0	7.4

플라스마-마미나스 값은 ± 표준 편차를 의미한다.

AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제; ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라아제; GGT = γ-글루타밀트랜스퍼라아제

\*p < 0.05 (전체 연구 집단 N = 624)에서 남성과 여성 사이의 환자 수.

<sup>1</sup> AST 및 ALT의 표준 값은 성별 및 연령 특이적이다.

ALT: 여성 18-69 yr: 6-34 U/L, >69 yr: 6-32 U/L; 남성 18-69 yr: 6-43 U/L, >69 yr: 6-35 U/L

AST: 여성 <18: 9-34 U/L; 남성 <18: 11-36 U/L

전체 401명의 환자(64%)에게 모두 6회의 주사액을 투여하였고, 378명의 환자(61%)에게서 시험이 완성되었다. 금주까지의 시간은 그룹 사이에서 유사하였다. 완성된 치료 세션의 평균 수는 최대 12로부터 11이었고, 환자의 42.8%가 모든 치료 세션에 참여하였다. 치료 세션의 수 및 모든 세션에 참여한 환자의 비율(%)은 치료 그룹에서 유사하였다.

주사가능한 장기간 작용성 나트렉손으로 치료 중인 환자의 10% 이상에서의 부작용 발생이 하기 표 2에 기재되어 있다.

<71> 표 2. 치료 동안 환자의 10% 이상에서 발생하는 부작용

부작용 n, (%)	장기 작용성 날트렉손 380 mg (N=205)	장기 작용성 날트렉손 190 mg (N=210)	위약 (N=209)
욕지기	70 (34%)*†	53 (25%)*	23 (11%)
두통	46 (22%)	33 (16%)	34 (16%)
피로감	42 (21%)*	35 (17%)	23 (11%)
불면증	28 (14%)	27 (13%)	25 (12%)
구토감	28 (14%)*	22 (11%)	12 (6%)
식욕감퇴	26 (13%)*†	12 (6%)*	3 (1%)
설사	26 (13%)	23 (11%)	18 (9%)
현기증	26 (13%)*	23 (11%)*	8 (4%)
코인두염	25 (12%)	32 (15%)	24 (12%)
주사 자리 통증	23 (11%)*	18 (9%)	12 (6%)
상부 기관지 감염	21 (10%)	15 (7%)	18 (9%)

\* P < 0.05 vs 위약 † P < 0.05 vs 비비트렉스 190mg

주해: 비율(%)은 ITT집단내 환자 의 수(1회 이상 투여된)에 기초하고 있다.

부작용에 의한 치료 결함에 사용된 피셔 의 정확한 시험;

2x2 정제를 사용한 이원비교

<72>

<73>

10% 미만의 환자, 보다 빈번하게는 장기간 작용성 날트렉손 피검체 (P < 0.05)에서 발생한 기타 부작용에는 복부 통증, 주사 자리 경화, 주사 자리 가려움증, 성욕 감퇴, 및 관절통이 포함되었다.

<74>

가장 일반적인 부작용은 욕지기, 두통 및 피로감이었다. 대부분 치료 첫 1개월 동안에 나타나는 욕지기는 대략 95%에서 보통이거나 온화한 수준이었으며, 평균 1일 정도 지속되었다. 욕지기 및 성욕 감퇴는 장기간 작용성 날트렉손 380mg으로 치료한 환자에서 보다 빈번하게 일어났다.

<75>

부작용에 대한 2차적인 연구 중단은 환자의 14.1% (날트렉손 380mg), 6.7% (날트렉손 190mg) 및 6.7% (위약)에서 일어났다 [P = 0.013, 380mg vs. 190mg 및 위약]. 치료 중에 심각한 부작용 (SAE)을 체험했던 환자들의 비율(%)은 모든 치료 그룹에서 유사하였으며: 날트렉손 380mg에서는 6.3% (n = 13), 날트렉손 190mg에서는 5.2% (n = 11), 및 위약에서는 7.2% (n = 15), 가장 일반적인 SAE는 알코올의 해독을 위해 입원 치료하는 것이다. 2가지 SAE (호산구 폐렴 및 사이질 폐렴)가 본 연구 약물과 관련될 수 있는 것으로 판단되었다. 환자에게서 발생한 상기한 2가지 부작용은 날트렉손 380mg으로 치료되었으며, 이러한 치료에 의해 해소되었다. 가장 일반적인 주사 자리 반응은 압통이며, 이는 380mg의 날트렉손을 투여한 환자의 15.9%에서, 190mg의 날트렉손을 투여한 환자의 13.6%에서, 그리고 고용량의 위약을 주사한 환자의 17.6%에서 그리고 저용량의 위약을 주사한 환자의 9.2%에서 발생하였다. 7명의 환자, 즉 4명의, 날트렉손 380mg을 투여한 환자, 2명의, 날트렉손 190mg을 투여한 환자, 및 1명의, 고용량의 위약을 투여한 환자에서는 주사 자리 반응으로 인해 주사를 중단하였다.

<76>

평균 AST 및 ALT의 수준은 치료 기간 중에 또는 약물을 사용하는 중에 현저히 달라지지 않았다. 또한, 장기간 작용성 날트렉손은, 정상적인 상한의 3배를 초과하여 AST 또는 ALT가 상승하는 비율과는 관련되어 있지 않았다.

<77>

6개월의 치료 기간 동안에 측정된 1차 및 2차 효능 변수에 대한 분석이 하기 표 3에 기재되어 있다:



<78> 표 3. 1차 및 2차 효능 결과의 분석

	중화번호	집단	날트렉손 190mg vs 위약		날트렉손 380mg vs 위약	
			위험비 (95% CI)	P 값	위험비 (95% CI)	P 값
1차 결과	전체 샘플	전체	0.83 (0.68, 1.02)	0.076	0.75 (0.60, 0.94)	0.025
		남성	0.75 (0.58, 0.96)	0.020	0.52 (0.38, 0.69)	<0.0001
	성별	남성	1.06 (0.73, 1.51)	0.79	1.29 (0.91, 1.83)	0.31
		여성	0.88 (0.61, 1.28)	0.50	0.72 (0.48, 1.08)	0.11
	완전 금주 성공	예	0.91 (0.70, 1.18)	0.48	0.79 (0.59, 1.05)	0.01
		아니오	0.93 (0.75, 1.15)	0.48	0.79 (0.62, 1.00)	0.05
2차 결과	리드-인 음주	예	0.05 (0.02, 0.15)	<0.0001	0.20 (0.07, 0.62)	0.005
		아니오	0.93 (0.80, 1.08)	0.32	0.92 (0.80, 1.07)	0.30
	전체 샘플	전체	0.86 (0.70, 1.04)	0.11	0.72 (0.58, 0.89)	0.002
		남성	1.04 (0.83, 1.31)	0.73	1.20 (0.97, 1.49)	0.094
	여성	남성	0.93 (0.82, 1.06)	0.30	1.00 (0.88, 1.14)	0.98
		여성	0.93 (0.78, 1.09)	0.37	0.87 (0.73, 1.04)	0.12
비금주 일수	전체 샘플	전체	0.95 (0.77, 1.16)	0.61	1.19 (0.98, 1.44)	0.081
	성별	남성	0.95 (0.77, 1.16)	0.61	1.19 (0.98, 1.44)	0.081

\* 일코을 남용 및 일코을중독에 대한 미국 협회에 의해 특정한 "위험군 음주"의 수준은 남성에게 대해서는 일당 2병 이상이고 여성에게 대해서는 일당 1병이다.  
주해: 1차 종료점 (과음)에 대하여, 수회 비교를 조정하기 위해 호버그(Hoehberg) 방법을 사용하였다.  
특정된 선행(prior)으로서, 2차 결과 (NIAAA에 의해 특정한 수준의 "위험군 음주" 및 비금주 일수를 초과하는 음주)에는 정보 목적이 포함되어 있으며, 어떠한 조정도 이루어지지 않았다.

- <79>
- <80> 전체적으로, 장기간 작용성 날트렉손 380mg으로 치료한 환자들은 위약으로 치료된 환자보다 과음율에 있어서 약 25%를 초과하는 감소를 경험했다 ( $P < 0.025$ ) (도 1). 과음율에서의 감소는 날트렉손 380mg으로 치료한 남성 환자 ( $n = 138$ )에서 가장 컸으며, 이들은 위약으로 치료한 환자 ( $n = 143$ )보다 과음율에 있어서 48% 초과 감소를 나타냈다 ( $P < 0.001$ ). 대조적으로, 날트렉손 380mg으로 치료한 여성 환자( $n = 67$ )와 위약을 투여한 여성 환자 ( $n = 66$ ) 사이에서는 현저한 차이가 확인되지 않았다.
- <81> 전체적으로, 날트렉손 190mg으로 치료한 환자들에서는 위약으로 치료한 환자들에서보다 과음율에 있어서 17% 초과 감소를 보고되었다 ( $P = 0.076$ ). 날트렉손 190mg의 효과는 남성 환자 ( $n = 142$ )에서 더욱 두드러졌으며, 이들은 위약을 투여한 남성 환자 ( $n = 143$ )에서보다 과음율에 있어서 대략 25% 초과 감소를 경험했다 ( $P = 0.020$ ). 380mg을 사용한 경우에서와 같이, 날트렉손 190mg으로 치료한 여성 환자 ( $n = 68$ )는 위약을 투여한 여성 환자 ( $n = 66$ )와 특별한 차이를 나타내지 않았다.
- <82> 기타 소정의 증화 변수 - 완전 금주 성공 및 리드-인 음주- 또한 전체 샘플에서의 과음에 영향을 미쳤다. 완전 금주에 성공한 환자들 ( $n = 270$ )은 그렇지 않은 환자 ( $n = 354$ )에 비해 과음율에 있어서 39% 초과 감소를 경험하였으며, 치료 전 일주일 동안에 금주하였던 환자들 ( $n = 53$ )은, 치료 전 일주일 동안에 음주한 환자들 ( $n = 571$ )과 비교하여 과음율에 있어서 76% 초과 감소를 나타냈다. 약물 효과에 대하여, 위약과 비교한 380mg 및 190mg의 용량과 관련된 과음율에 있어서의 상대적인 감소는, 본 연구의 참가자들이 상기 표 3에 기재된 바와 같이 완전 금주에 성공하였는지에 상관없이 유사하였다. 대조적으로, 위약에 대해 380mg의 용량 및 190mg 용량으로 치료한 경우의 효과는, 금주하지 않은 서브 그룹과 비교하여 무작위배정된 금주한 서브 그룹에서 가장 현저하였다 (표 3). 그러나, 이러한 후자에 언급된 발견은, 리드-인 음주를 나타내지 않는 그룹 ( $n = 53$ )에 대한

작은 샘플 크기의 측면에서 조심스럽게 해석되어야 한다.

- <83> 확인된 과음율에서의 감소와 일치되게, 전체 샘플에 대한 사전처리와 비교하여 본 연구 동안에는 GGT가 15% 감소되었다. 장기간 작용성 날트렉손으로 치료한 남성은 380mg 및 190mg의 그룹에서 각각 20% 및 24%의 GGT에서의 감소를 나타냈는데, 이는 위약에 대한 12%와 비교되었다. 위약과의 어떠한 차이점도 여성에게서는 확인되지 않았다.
- <84> NIAAA에 의한 "위험군"의 음주율은 전체 샘플에서 장기간 작용성 날트렉손을 사용한 경우에서 월등하게 낮지는 않았으나, 날트렉손 380mg의 주사액을 투여한 남성에게서는 현저한 감소 (28%만큼)를 나타냈다 (상기 표 3 참조). 전체 집단 또는 남성 또는 여성 각각의 음주 일수 비율에 대한 효과는 나타나지 않았다 (상기 표 3 참조).
- <85> 치료 기간 중에, 세가지 모든 그룹의 환자로부터 과음 일수의 기준선 수준으로부터의 상당한 감소가 입증되었다. 도 2는 치료 그룹 및 성별에 의한 월당 평균 과음 일수에서 기준선으로부터의 변화가 도시되어 있다.
- <86> 본 연구에는 대부분 활동성 음주 환자들의 집단이 참여하였으며, 이들 중 단 8.3%만이 치료 전 7일 동안에 금주하였다. 시험 중에 완전 금주를 지속한 환자 수는 날트렉손 380mg 그룹에서는 7%이었고, 190mg 날트렉손 그룹에서는 6%이었으며, 위약 그룹에서는 5%이었다. 적어도 1일의 과음 일수를 경험한 환자 비율은 날트렉손 380mg에서는 83%이었고, 날트렉손 190mg에서는 86%이었으며, 위약에서는 89%이었다. 이들 측정 결과에 대해서는 어떠한 현저한 그룹간 차가 없었다.
- <87> 최초 과음까지 소요된 평균 일수는 위약 그룹에서는 3일이었고, 190mg 그룹에서는 4일, 및 380mg 그룹에서는 6일이었다 [하기 표 4 참조]. 380mg 그룹과 위약 그룹 사이에서의 차이는 통계적으로 현저하였다 [로그 순위 시험,  $P = 0.0111$ ]. 보다 현저한 치료 효과에 대한 증거는, 최초 연구 용량을 투여하기 전 4일 동안에 금주하였던 피검체의 서브-그룹, 및 전체 집단과의 비교에서 리드-인 음주를 나타내지 않는 서브 그룹에서 비비트렉스 현탁액 190mg 및 380mg을 사용하여 확인되었다.
- <88> 비비트렉스 현탁액의 효과를 보다 종합적으로 평가하기 위해서, 리드-인 음주를 나타내지 않은 피검체로 구성된 소정의 서브집단 (무작위배정 하기 직전의 7일 동안 금주함), 및 무작위배정 하기 직전 4일 동안에 금주한 피검체로 구성된 보다 대규모의 서브집단을 이용하여 2차 종료점을 분석하였다. 이들 피검체들은, 대체로 무작위배정 전 최소 3 내지 5일 동안에 금주해야 했던, 경구 날트렉손을 사용하여 과거 연구된 피검체와 가장 유사하였다.

<89> 표 4. 최초 과음이 재발하기까지 소요된 평균 일수

<90>

서브그룹	위약	190mg	380mg
ITT 집단	3	4	6 <sup>*</sup>
무작위배정 전 4일 동안 금주한 그룹	20	47	181 <sup>T</sup>
리드-인 음주를 나타내지 않는 그룹 (무작위배정 전 7일 동안의 금주)	29	> 170	1.81

<91> <sup>\*</sup>  $P = 0.011$ . 위약과 비교한 380mg

<92> <sup>T</sup>  $P = 0.042$ . 위약과 비교한 380mg

<93> 논의

<94> 본 연구의 주요한 발견은 심리 치료와 함께 주사가 가능한 장기간 작용성 날트렉손 제형을 사용하면, 알코올 의존증 환자를 치료하기 위한 대규모의 지리학적으로 다양한 샘플에서 과음율을 현저하게 감소시킨다는 것이다. 이러한 발견은 남성에게서 가장 뚜렷하였으며, 평균적인 남성 피검체는 위약을 사용한 경우의 23%의 과음 일수와 비교하여, 380mg의 용량에서 7%의 과음 일수를 나타내었다. 또한, 380mg 용량에서의 효능은 최초 주사 후 첫달 이내에 뚜렷하였고, 최초 주사 1주일 전에 음주가 있었는지, 또는 치료 참여 시에 환자의 목표가 완전 금주이었

는지와는 상관없이, 180일의 치료 기간에 걸쳐 잘 유지되었다. 중요하게는, 날트렉손 주사는 내약성이 우수하고, 심각한 부작용이 거의 보고되지 않았으며, 간독성의 증거도 없었다.

<95> 본 연구에서의 1차 결과의 척도인 과음은 알코올 중독에서 필수적으로 나타나는 것이며, 이는 임상학적으로 의미가 있을 뿐 아니라, 공중 보건에 있어서도 중요하다. 음주 거동의 다양한 척도 중에서도, 과음은 장애 운전(impaired driving), 대인관계 문제, 및 상해와 같은 부정적인 삶의 결과와 가장 밀접하게 관련되어 있음을 보여준다. 날트렉손 380mg으로 치료한 남성들 가운데서 확인된 상당한 과음율의 감소는, 삶의 질 및 다양한 건강 영역을 개선시킬 것으로 예측될 수 있다.

<96> 최근 십년에 걸친 경구 날트렉손의 연구로부터, 날트렉손의 효능에 대한 적절한 증거가 보고되었으나, 이는 날트렉손이 알코올 중독의 임상적 관리에 일반적으로 사용될 수 없음을 부분적으로 설명할 수 있다. 경구 날트렉손의 유효함은 이들의 투여를 중단하거나 거르는 환자들에 의해 손상될 수 있다. 따라서, 장기간 작용성의 380mg의 날트렉손 제형을 이용하는 본 연구로부터 얻어지는 고무적인 결과는, 임상상의들 가운데서 알코올 의존증을 치료하기 위한 약제의 선택이 실재하도록 하는 확신을 증가시킬 것이다. 또한, 본 연구에서는 금주 요건을 충족시키지 않은 피검체를 사용하였다. 이는, 단기간 금주한 피검체들로 참가가 제한된 대부분의 선행 연구와는 대조되는 것이다.

<97> 본 연구는 날트렉손에 대한 성별의 효과를 예측하여 조사하였다는 점에서 최초이다. 반복 발생을 분석의 결과로부터, 여성이 아닌 남성에서의, 위약에 대한 날트렉손의 명확한 이점이 나타났다. 그럼에도 불구하고, 본 시험에서는 여성도 이들이 활성 약물을 투여받는 지와는 상관없이 과음율이 상당히 감소되었다. 이러한 성별 차이에 대한 하나의 가능한 설명은, 심리 치료의 개입에 의해 여성이 훨씬 더 큰 치료적 이점을 누릴 수 있다는 것이다. 여성에서의 반응 차이를 설명할 수 있으며, 적절한 통계적 검증력을 나타내기에 충분히 큰 샘플을 이용하는, 요인에 대한 추가의 평가가 필요하다.

<98> 또한, 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손의 약물동력학적 프로파일은 경구 제형의 그것과 상당히 다르다. 초회-통과 대사를 통한 6-β-날트렉손의 형성 및 최대 날트렉손 수준은 경구 날트렉손의 내약성을 감소시키는 데 기여할 수 있다. 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손 제형은 일일 날트렉손 최대량을 제거하고, 경구 치료법과 비교하여 모 화합물에 대한 6-β-날트렉손의 비를 감소시킴으로써 이들 효과를 경감시킬 수 있다 [참조: Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. *Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study*. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22: 1074-9; Verebey K, Volavka J, Mule SJ, Resnick RB: *Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing*. Clin Pharmacol Ther 1976; 20: 315-28].

<99> 요컨대, 알코올 의존증을 치료하기 위한 약물을 평가하도록 수행되었던 가장 대규모 연구 중 하나인 이러한 시험의 결과는, 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손이 안전하며, 특히 남성 가운데서의 이러한 징후에 대한 효과적인 약물임을 입증한다. 본 제형은, 알코올중독의 재활에 사용하기에 현재 유용한 치료법에 가치있게 덧붙여져야 한다.

<100> 실시예 3.

<101> 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손을 사용한 경우의 효능 대 경구 날트렉손을 사용한 경우의 효능 비교

<102> 본 발명의 장기간 작용성 날트렉손 제형과 경구 날트렉손 사이의 효능 비교를 실시하였다. 효능의 직접적인 전면(head-to-head) 비교가 연구되지 않았기 때문에, 비비트렉스와 경구 날트렉손 사이의 효능의 명확한 비교는 이루어질 수 없다. 그럼에도 불구하고, 경구 날트렉손을 사용한 경우의 효능에 대한 최근 3건의 메타분석(meta-analyses)으로부터 반정량적인 비교를 위한 유용하며 역사적인 표준이 제공된다 [참조: Srisurapanont M, Jarusuraisin N. *Opioid antagonists for alcohol dependence*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue I. Art. No.: CD001867. pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub2.: 이 버전은 2005년 1월 24일에 Issue I, 2005에서 온라인 상에서 최초로 공개되었으며, 가장 최근의 실질적인 보정 일자 2004년 11월 5일이다; Bouza C, Magro A, Munoz. A, Amate JM. *Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review*. Addiction. 2004 Jul; 99(7): 811-828; Hopkins, John Sloan. Master Paper Presentation entitled: *Meta Analysis of Clinical Trials of Naltrexone and Acamprosate for the Treatment of Alcoholism - What does the evidence tell us?* UNC-CH Department of Epidemiology, presented at the Research Society for Alcoholism Annual Scientific Meeting, March 25, 2002].

- <103> 경구 날트렉손에 대해 가장 일반적으로 사용된 종료점은 과음 재발에 대한 이분법적 결과 (예/아니오)이었다. 경구 날트렉손에 대한 연구에서는, 일반적으로 12주의 치료 기간에 걸쳐 3 내지 5일 동안 금주한 피검체를 평가하였다. 따라서, 상응하는 종료점 및 집단, 즉 무작위배정 직전의 4일 동안 금주한 ALK21-003 제 3단계 임상 시험에서의 피검체의 서브집단에서 12주째의 과음에 대한 재발율을 선택하여, 경구 시험의 결과와 비교하였다.
- <104> (상기) 홉킨스 분석에서는, 과음 재발에 대한 이분법적 결과 (예/아니오)에 대한 경구 날트렉손 대 위약의 위험도 차이가 적절한 연구로부터 수득되는 정량적 메타-분석이 실시되었다. 9개의 연구가 포함되었다. 고정 효과 모델에서, 조합된 위험도 차이의 추정치는 95%의 신뢰 수준(0.08, 0.17)에서 0.13 (13%)이었다. 이 결과로부터 경구 날트렉손을 지지하는 치료 효과가 제안되었다.
- <105> ALK21-003에서는, 연구 약물을 투여하기 전 4일 동안 금주한 56명의 투약받은 (28명은 위약을 투여받고, 28명은 비비트렉스 380mg을 투여받음) 피검체를 사용하였다. 12주째에, 비비트렉스 380mg의 치료 그룹에서의 재발율은 11/28 (0.39)이었는데 반해, 위약 그룹에서의 재발율은 20/28 (0.71)이었다. 이들 피검체의 서브셋에서의 위험도 차이 (95% CI)는 95%의 신뢰 수준 (0.08, 0.58)에서 0.32 (32%)이었다. 따라서, 비비트렉스 현탁액을 사용한 경우의 결과는 유사 피검체 집단에서 홉킨스 분석에 의해 측정된 전체 위험도 차이와 유리하게 비교된다.
- <106> (상기한) 코크란(Cochrane) 분석에서, 과음 재발율에 대한 결과는 또한 메타-분석에서의 종료점으로서 사용되었다. 결과는, 위험도 차이 대신에 상대 위험도 (RR)의 측면에서 기술되었다. 12주째에, 경구 날트렉손은 재발율을 위약 그룹에 대해 36%만큼 현저하게 감소시켰다 (RR[95% CI] = 0.64 [0.51, 0.82]). ALK21-003 연구에서 무작위배정 전 4일 동안에 금주한 피검체에 대해 상기 기술된 재발율을 이용한 경우, 비비트렉스 현탁액 380mg은 재발율을 위약 그룹에 대해 45%만큼 현저하게 감소시켰다 (RR [95% CI] = 0.55 [0.33, 0.92]).
- <107> 상기한 부자 (Bouza) 등의 분석에서는, 교차 비의 측면에서의 단기간 연구 (12주 이하)의 메타 분석에서 재발율이 감소됨을 보고하고 있다 [OR, (95% CI): 0.62, (0.52, 0.75)]. 이로부터, 경구 날트렉손으로 치료한 피검체에서의 과음 재발에 대한 교차율은 위약을 사용한 경우에 비해 38% 감소되었다. ALK21-003 연구에서의 적절한 피검체에 대해 상기 기술된 재발율을 이용한 경우, 재발율 교차비의 감소는 [OR, (95% CI): 0.26, (0.08, 0.79)]이었다. 비비트렉스 현탁액 380mg으로 치료한 피검체의 과음 재발에 대한 교차율은 위약을 사용한 경우에 비해 74% 감소되었다.

<108> 표 5. ALK21-003에서의 결과와, 경구 날트렉손에 대한 3개의 공개된 메타-분석의 비교

<109>	ALK21-003* 380mg vs 위약	홉킨스 등의 분석을 이용한 경우의 경구 vs 위약	코크란 분석을 이용 한 경우의 경구 vs 위약	부자 등의 분석을 이 용한 경우의 경구 vs 위약
위험도 차이 (95% CI)	0.32 (0.08, 0.58) (32% 감소)	0.13 (0.08, 0.17) (13% 감소)	-	-
상대 위험도 (95% CI)	0.55 (0.33, 0.92) (45% 감소)	-	0.64 (0.51, 0.82) (36% 감소)	-
교차 비 (95% CI)	0.26 (0.08, 0.79) (74% 감소)	-	-	0.62 (0.52, 0.75) (38% 감소)

- <110> \* ALK21-003 최종 CSR에서 기술된 ALK21-003 연구 결과를 토대로 함.
- <111> 이들 3가지 메타-분석에 대한 반-정량적인 비교를 기초로, 비비트렉스 현탁액의 효능은 경구 날트렉손의 효능과 유리하게 비교된다.
- <112> 실시예 4.
- <113> 삶의 질에 대한 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손의 효과
- <114> 목적: 본 실시예는 알코올 의존증을 앓는 환자에게서 건강과 관련된 삶의 질 (QoL)에 대한 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손 (LA-NTX)의 효과를 평가하기 위한 것이다.
- <115> 방법: 24주의, 다중심(multicenter)의 이중맹검, 위약-조절된 연구에 의해, 매달 날트렉손이 제공되는 폴리락티드 미소구체 근육내 제형인 LA-NTX의 안전도 및 효능을 평가하였다. DSM-IV 알코올-의존성 환자들 (N = 624)을



심리적 지지와 함께 LA-NTX 380mg, LA-NTX 190mg, 또는 위약의 6개월 주사로 무작위배정 하였다 [하기한 BRENDA, Volpicelli의 문헌 참조]. QoL을 SF-36v2.0을 이용하여 평가하였다 [하기 Ware의 문헌 참조].

<116> **결과:** 기준선 SF-36 정신 지수(Mental Component Scores: MCS)는 380mg, 190mg 및 위약 그룹에 대해 각각 38.7, 40.3, 및 40.6이었다 [이들은, US 집단 기준에 비해 월등히 낮은 것이다]. 치료 후에, 380mg, 190mg 및 위약 그룹에서 MCS가 7.9, 6.2 및 6.0만큼 증가하였다. 모든 치료 그룹에서 기준선으로부터의 변화는 현저하였으며 ( $P < 0.001$ ), 이러한 변화는 380mg vs. 위약에 대해서는 더욱 컸다 ( $P < 0.05$ ). 상기한 개선 사항은 알코올 소비의 감소와 포지티브하게 상호관련되었다. 신체 지수 (Physical Component Scores: PCS)(모든 그룹에 대해 기준선에서는 정상임)는 치료로 인해 달라지지 않았다.

<117> **결론:** 알코올-의존증 환자의 대규모 샘플로부터 정신 건강 관련된 OoL에서의 결함이 입증되었는데, 이것은 알코올 의존증의 치료로 인해 현저히 개선되었다. 심리 치료와 함께 투여된 LA-NTX는 심리 치료 단독으로 치료한 경우보다 더 큰 OoL에서의 개선을 나타내었다.

<118> 실시예 5.

<119> 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손의 효과 지속성

<120> **목적:** 본 실시예는, 알코올 의존증을 앓은 환자들에게서의 1년 연장된 연구에서 주사가능한 장기간 작용성 날트렉손 (LA-NTX)의 효과 지속성 및 내약성을 평가하기 위한 것이다. **방법:** 24주 동안의 다중심이고 이중 맹검의 위약 조절된 연구에서, 날트렉손의 폴리락티드 미소구체 근육내 제형인 LA-NTX의 안전도 및 효능을 평가하였다. DSM-IV 알코올-의존증 환자들 ( $N = 624$ )을 심리 지지와 함께 LA-NTX 380mg, LA-NTX 190mg, 또는 위약의 6개월 주사로 무작위배정 하였다 [참조: BRENDA, Volpicelli et al., *Combining medication and psychosocial treatments for addictions: the BRENDA approach*. New York: The Guilford Press; 2001]. 환자의 61%가 본 연구를 완수하였으며, 이들 중 85% ( $N = 332$ )는 1년의 개방-표지 연장 연구에 참여하였다. 타임라인 팔로우백 방법 (참조: Ware et al., *How to score version 2 of the SF-36*<sup>®</sup>, Lincoln RI: QualityMetric Incorporated; 2000)에 의한 기초 연구 및 연장 연구에서 알코올 섭취율을 기록하였다.

<121> **결과:** 기초 연구에서 380mg으로 무작위 배정된 환자들에게, 연장 연구 ( $N = 115$ )에서 380mg을 계속하여 투여하였다. 평균 과음 일수 비율(%)은 기초 연구 (22.7%) 및 연장 연구 (19.6%)에서 유사하였다 ( $P = NS$ ). 연장 연구에서 380mg으로 전환된 BRENDA 및 위약 주사액으로 치료된 환자들 ( $N = 60$ )은 과음 일수 비율(%)에서 현저한 감소를 보였다 ( $P < 0.01$ ). LA-NTX의 1개월 주사는 내약성이 좋았다.

<122> **결론:** 24주 간의 이중 맹검 연구 동안에 LA-NTX 및 BRENDA를 사용하여 확인된 알코올 흡수율에서의 감소는 지속될 수 있으며, 이는 1년의 개방 표지된 연장 연구 동안에도 유지되었다.

<123> 본원에 언급된 특허 및 과학 문헌들은, 당업자가 지니고 있는 특허 및 과학 문헌들로 이용가능한 지식을 형성한다. 본원에 인용된 모든 미국 특허 및 공개되거나 공개되지 않은 미국 특허 출원은 참고로 포함되어 있다. 본원에 언급된 모든 공개된 외국 특허 및 특허 출원 또한 참고로 포함되어 있다. 본원에 인용된 그 밖의 모든 참고문헌, 문서, 원고 및 과학 문헌들 또한 참고로 포함되어 있다.

<124> 본 발명을 이들의 바람직한 구체예를 참조로 구체적으로 예시하고 설명하였지만, 첨부된 특허청구범위에 의해 포함된 본 발명의 범주를 벗어나지 않고 본원에 형태 및 세부사항에서의 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

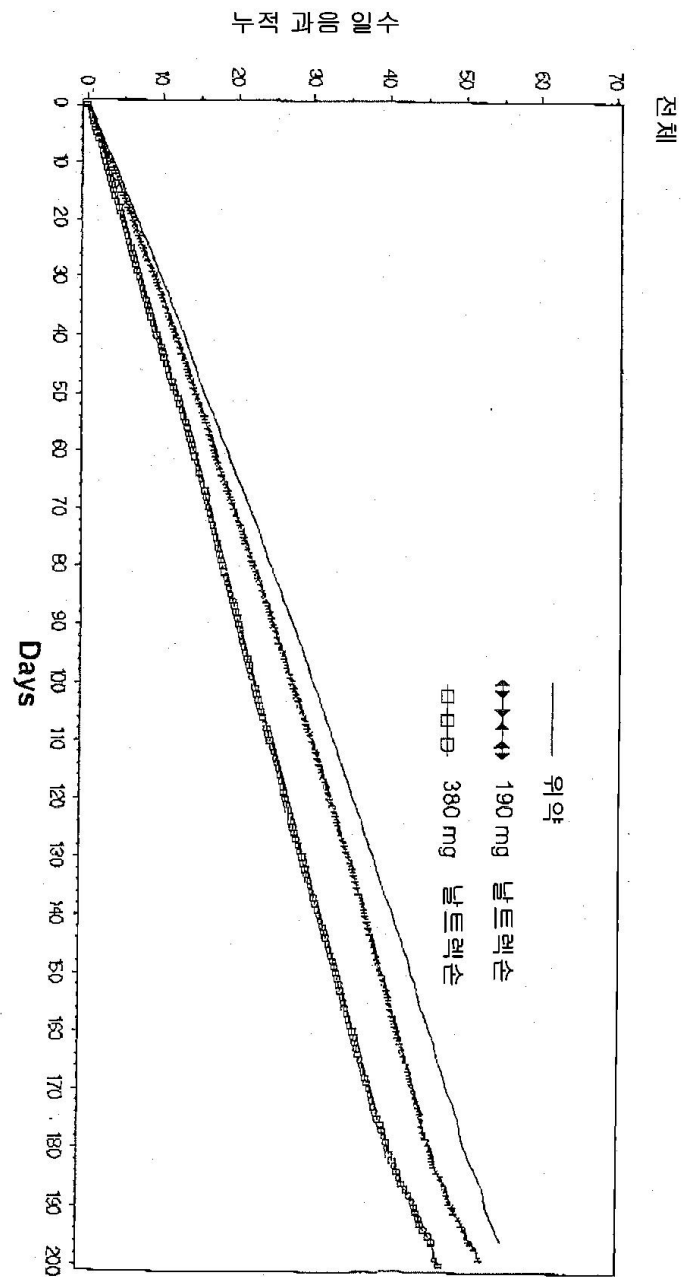
<125> 도 1a 내지 1c는 치료 그룹 및 성별에 의한, 연구 동안의 누적 과음 평균 발생율을 나타낸다. 예를 들어, 100일 제에, 전체 연구 집단에 대한 누적 과음 평균 일수는 장기간 작용성 날트렉손 380mg 환자에서는 22.3일이고, 장기간 작용성 날트렉손 190mg의 환자에서는 27.3일이며, 위약 환자에서는 30.0일이었다.

<126> 도 2는 각각의 치료 그룹, 전체 및 성별에 대한 월당 평균 과음 일수를 나타낸다. 별표는 사분위 범위 (interquartile range: 25%, 75%)를 나타낸다.

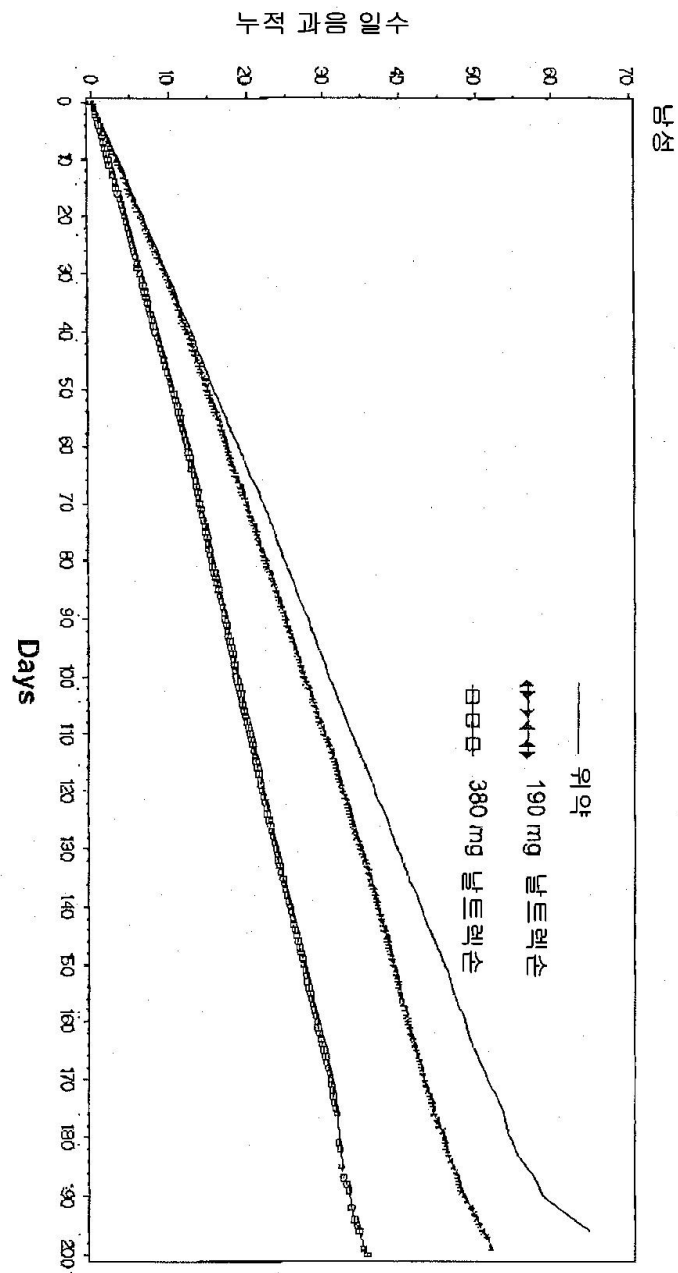


도면

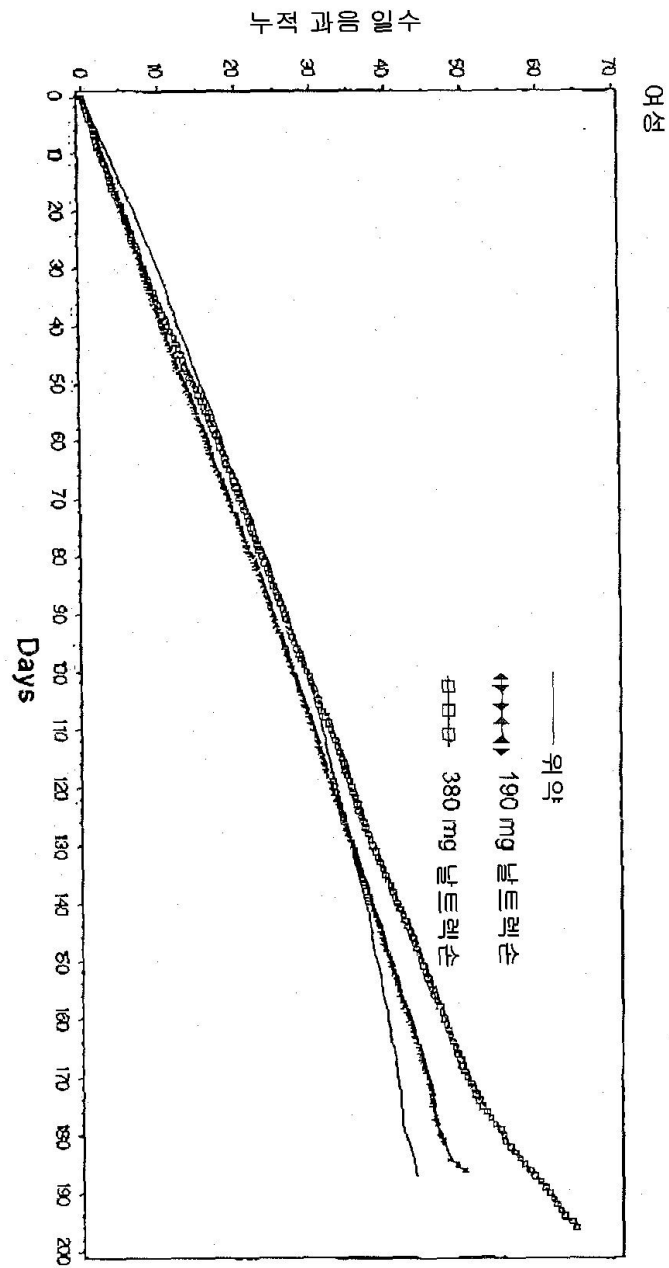
도면1a



도면1b



도면1c



도면2

