



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0135465
(43) 공개일자 2020년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7030358
(22) 출원일자(국제) 2019년03월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/023940
(87) 국제공개번호 WO 2019/191008
국제공개일자 2019년10월03일
(30) 우선권주장
62/647,794 2018년03월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
바이오하벤 파마슈티컬 홀딩 컴퍼니 엘티디.
미국 06510 코네티컷주 뉴 하벤 처치 스트리트 215
(72) 발명자
코릭, 블라디미르
미국 06510 코네티컷주 뉴 하벤 처치 스트리트 215
크롭, 로버트
미국 06510 코네티컷주 뉴 하벤 처치 스트리트 215
(74) 대리인
양영준, 이상남

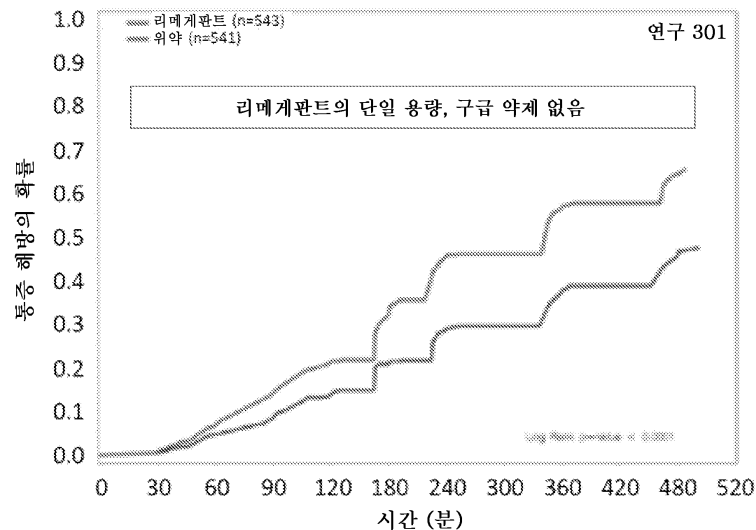
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 CGRP 관련 장애를 위한 리메게판트

(57) 요약

리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 CGRP 관련 장애, 예를 들어 편두통 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써, CGRP 관련 장애, 예를 들어 편두통을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 리메게판트를 포함하는 제약 조성물, 및 제약 조성물 및 지침서를 포함하는 키트가 또한 개시되어 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61P 25/06 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/664,761 2018년04월30일 미국(US)

62/774,285 2018년12월02일 미국(US)

62/777,180 2018년12월09일 미국(US)

62/777,625 2018년12월10일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

편두통 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 환자에 대한 월간 편두통 횟수의 적어도 20%의 감소를 제공하기 위해 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자에 대한 월간 편두통 횟수의 감소가 적어도 30%인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 환자에 대한 월간 편두통 횟수의 감소가 적어도 40%인 방법.

청구항 4

편두통 치료를 필요로 하는 환자에게 위약보다 약 30% 더 큰 제약 조성물의 통증 해방을 제공하기 위해 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통을 치료하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 제약 조성물의 통증 해방이 위약보다 적어도 약 50% 더 큰 것인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 제약 조성물의 통증 해방이 위약보다 약 30-75% 더 큰 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 제약 조성물의 통증 해방이 위약보다 약 35-65% 더 큰 것인 방법.

청구항 8

편두통 치료를 필요로 하는 환자에게 위약보다 약 30% 더 큰 제약 조성물의 MBS로부터의 해방을 제공하기 위해 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통을 치료하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 제약 조성물의 MBS로부터의 해방이 위약보다 적어도 약 40% 더 큰 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 제약 조성물의 MBS로부터의 해방이 위약보다 약 30-50% 더 큰 것인 방법.

청구항 11

제4항에 있어서, 5000 (hr*ng/mL)의 약 80-125%의 AUC_{0-t} 를 제공하는 방법.

청구항 12

제4항에 있어서, 835 (ng/mL)의 약 80-125%의 C_{max} 를 제공하는 방법.

청구항 13

5000 (hr*ng/mL)의 약 80-125%의 AUC_{0-t}를 제공하기 위해 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 약 75 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 리메게판트가 헤미술피이트 1.5수화물 염의 형태인 제약 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 정제 형태인 제약 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 약 50-60 wt% 리메게판트 헤미술피이트 1.5수화물, 약 30-35 wt% 미세결정질 셀룰로스, 약 2-7 wt% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 3-7 wt% 크로스카르멜로스 나트륨, 및 약 0.1-1.0 wt% 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 약 57.1 wt% 리메게판트 헤미술피이트 1.5수화물, 약 33.4 wt% 미세결정질 셀룰로스, 약 4.0 wt% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 5.0 wt% 크로스카르멜로스 나트륨, 및 약 0.5 wt% 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 경구 고체 성형 급속-분산 투여 형태의 형태인 제약 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 약 70-80 wt% 리메게판트 헤미술피이트 1.5수화물, 약 10-20 wt% 어류 젤라틴, 약 10-20 wt%의 충전제, 및 0.1-5.0 wt%의 향미제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 충전제가 만니톨인 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CGRP-관련 장애, 예컨대 편두통을 치료하기 위한 리메게판트 및 그의 염의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 편두통은 오심 또는 구토와 연관된 중등도 내지 중증 통증 세기의 전형적으로 단측 맥동성 두통, 및/또는 소리에 대한 민감성 (소리공포증) 및 빛에 대한 민감성 (광선공포증)을 포함하여 여러 증상과 함께 4 내지 72시간 동안 지속되는 재발성 발작을 특징으로 하는 만성 및 쇠약 장애이다. 편두통은 전형적으로 시각 장애, 예컨대 번쩍이는 불빛을 수반하는 아우라로 공지된 일시적인 신경학적 경고 증상이 종종 선행되지만, 또한 신체 일부에서 무감각 또는 저림을 수반할 수 있다. 편두통은 광범위하고 무력화시킨다. 편두통 연구 재단(Migraine Research Foundation)은 편두통을 세계에서 3번째로 가장 만연한 질병으로 등급화하며, 세계 질병 부담 연구(Global Burden of Disease Study) 2015는 편두통을 전 세계적으로 7번째로 높은 특정 장애 원인으로 평가하였다. 편두통 연구 재단에 따르면, 미국에서, 대략 3600만명의 사람들이 편두통 발작을 앓는다. 대부분의 환자는 한 달에 1회 또는 2회 편두통 발작을 경험하는 반면, 400만명 초과와 사람들은 만성 편두통을 가지며, 이는 적어도 15일의 월간 두통 일수를 경험하는 것으로 정의되며, 이 중 적어도 8일은 3개월 초과 동안 편두통이다. 다른 사람들은 15일 미만의 월간 편두통 일수를 경험하는 것을 특징으로 하는 삽화적 편두통을 갖는다. 삽화적

편두통을 갖는 사람들은 시간 경과에 따라 만성 편두통으로 진행할 수 있다. 편두통 발작은 4시간 또는 최대 3일까지 지속될 수 있다. 편두통 발작을 앓는 사람들의 90% 초과는 편두통 발작 동안 정상적으로 일하거나 기능을 할 수 없으며, 많은 사람들이 동반이환 상태, 예컨대 우울증, 불안증 및 불면증을 경험한다. 또한, 편두통을 앓는 사람들은 종종 오심을 동반하고, 발작 동안 음식 또는 액체 섭취를 혐오한다.

[0003] CGRP (칼시토닌 유전자-관련 펩티드)는 칼시토닌, 아드레노메둘린 및 아밀린을 포함하는 펩티드 계열에 속하는 37개 아미노산 뉴로펩티드이다. 인간에게는 두 가지 형태의 CGRP (α-CGRP 및 13-CGRP)가 존재하며 유사한 활성을 갖는다. 이들은 3개의 아미노산에 의해 달라지며, 차등 분포를 나타낸다. 적어도 2개의 CGRP 수용체 서브타입이 또한 차등 활성을 설명할 수 있다. CGRP 수용체는 통증-신호전달 경로, 두개내 동맥 및 비만 세포 내에 위치하며, 그의 활성화는 편두통 병태생리학에서 인과적 역할을 하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 연구 및 임상 연구는 다음을 나타낸다: CGRP의 혈청 수준은 편두통 발작 동안 상승되고, 정맥내 CGRP 주입은 편두통 병자 및 비편두통 병자에서 지속적인 통증을 생성하고, 항편두통 약물에 의한 치료는 CGRP 활성을 정상화한다.

[0004] 편두통에서 가능한 CGRP 관련은 예를 들어, 올세게판트 (베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim), 미국 코네티컷주 리지필드), 텔카게판트 (머크 샤프 & 돔 코퍼레이션(Merck Sharp & Dohme Corp.), 미국 뉴저지주 케널워스), 우브로게판트 (알러간 피엘씨(Allergan plc), 아일랜드 더블린), 리메게판트 (바이오헨브 파마슈티컬 홀딩 캄파니 리미티드(Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd.), 미국 코네티컷주 뉴헤이븐), 갈카네주맵 (일라이 릴리 앤드 캄파니(Eli Lilly and Company), 미국 인디애나주 인디애나폴리스), 프레마네주맵 (테바 파마슈티컬 인더스트리즈(Teva Pharmaceutical Industries), 이스라엘 페타 티크바), 에프티네주맵 (앨더 바이오파마슈티컬스 인크.(Alder Biopharmaceuticals, Inc.), 미국 워싱턴주 보셀), 및 에레누맵 (암젠 인크.(Amgen Inc.), 미국 캘리포니아주 사우전드 오크스)을 포함하는 수많은 화합물의 개발 및 임상 시험을 위한 기초가 되어 왔다. 편두통 치료를 위해 최근 연구된 또 다른 화합물은 라스미디탄 (일라이 릴리 앤드 캄파니, 미국 인디애나주 인디애나폴리스)이다.

[0005] 현재, 임상상의 편두통의 급성 치료를 위해 수많은 약리학적 작용제를 사용한다. 2015년 미국 두통 협회 (American Headache Society)에서 발표한 연구는 편두통의 급성 치료에 효과적인 것으로 간주되는 약제가 다음 클래스에 속한다고 결론을 내렸다: 트립탄, 에르고타민 유도체, 비스테로이드성 항염증 약물 ("NSAID"), 오피오이드 및 조합 약제. 편두통의 급성 치료를 위한 현재 치료 표준은 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 효능제인 트립탄의 처방이다. 트립탄은 지난 20년에 걸쳐 편두통의 급성 치료를 위해 개발되고 승인되었다. 트립탄의 초기 도입은 의심되는 편두통의 병태생리학을 보다 선택적으로 표적화하는 약물을 향한 이동을 나타내었다. 트립탄은 의료서비스 제공자에 의한 진료 방문시 처방되는 항편두통 요법의 거의 80%를 차지하지만, 이슈, 예컨대 불완전한 효과 또는 두통 재발은 여전히 중요한 임상 한계로 남아있다. 사실, 임상 시험으로부터의 환자의 오직 약 30%만이 트립탄 복용 후 2시간에 통증이 없다. 또한, 트립탄은 5-HT_{1B}-매개 효과로부터 잠재적인 전신 및 뇌혈관 혈관수축 때문에 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 또는 유의한 위험 인자를 갖는 환자에서 금기이다. 또한, 두통 저널에 발표된 2017년 1월 연구에 따르면, 미국에서 추정 260만명의 편두통 병자는 치료 옵션으로 트립탄의 잠재력을 제한하는 심혈관 사건, 상태 또는 시술을 갖는다.

[0006] 따라서, 기존 요법과 비교하여 향상된 환자 혜택을 제공할 수 있는 편두통의 치료에 대한 충족되지 않은 상당한 의학적 요구가 남아있다. 또한, CGRP 수용체 길항제는 다른 CGRP 장애를 수반하는 장애에 유용한 약리학적 작용제일 수 있다. 편두통 이외에, 이러한 장애는 다음을 포함할 수 있다: 군발성 두통 (Doods (2001) Curr. Opin. Invest. Drugs 2, 1261-1268; Edvinsson et al. (1994) Cephalalgia 14, 320-327); 만성 긴장형 두통 (Ashina et al. (2000) Neurology 14, 1335-1340); 통증 (Yu et al. (1998) Eur. J Pharmacol. 347, 275-282); 만성 통증 (Hulsebosch et al. (2000) Pain 86, 163-175); 신경원성 염증 및 염증성 통증 (Holzer (1988) Neuroscience 24, 739-768; Delay-Goyet et al. (1992) Acta Physiol. Scand. 146, 537-538; Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); 눈 통증 (May et al. (2002) Cephalalgia 22, 195-196), 치아 통증 (Awawdeh et al. (2002) Int. Endocrin. J 35, 30-36), 비-인슐린 의존성 당뇨병 (Molina et al. (1990) Diabetes 39, 260-265); 혈관 장애; 염증 (Zhang et al. (2001) Pain 89,265); 관절염, 기관지 과다반응, 천식, (Foster et al. (1992) Ann. NY Acad. Sci. 657, 397-404; Schini et al. (1994) Am. J Physiol. 267, H2483-H2490; Zheng et al. (1993) J Viral. 67, 5786-5791); 쇼크, 패혈증 (Beer et al. (2002) Crit. Care Med. 30, 1794-1798); 오피에이트 금단 증후군 (Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); 모르핀 내성 (Menard et al. (1996) J Neurosci. 16, 2342-2351); 남성 및 여성의 안면 홍조 (Chen et al. (1993) Lancet 342, 49; Spetz et al. (2001) J Urology 166, 1720-1723); 알레르기성 피부염 (Wallengren (2000) Contact Dermatitis 43, 137-143); 건선; 뇌염, 뇌 외상, 허혈, 뇌졸중, 간질, 및 신경퇴행성 질환

(Rohrenbeck et al. (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15-34); 피부 질환 (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), 신경원성 피부 발적, 피부 장미빛 및 홍반; 이명 (Herzog et al. (2002) J Membr. Biol. 189,225); 비만 (Walker et al. (2010) Endocrinology 151, 4257-4269); 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, (Hoffman et al. (2002) Scand. J Gastroenterol. 37, 414-422) 및 방광염.

발명의 내용

<발명의 요약>

본 발명은 특히, CGRP 관련 장애, 예를 들어 편두통을 리메게판트 및 그의 염으로 치료하는 것에 관한 것이다. 본 발명에 의해, 보다 효과적인 GCRP 관련 치료를 환자에게 제공하는 것이 이제 가능할 수 있다. 편두통을 앓고 있는 환자는 예를 들어, 더 적은 편두통 두통, 통증 해방 또는 가장 성가신 증상으로부터의 해방에서의 개선을 포함하여 하나 이상의 영역에서의 개선된 반응을 경험할 수 있다.

본 발명의 한 측면에서, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 환자에 대한 월간 편두통 횟수의 적어도 20%의 감소를 제공하기 위해 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 한 측면에서, 상기 환자에 대한 월간 편두통 횟수의 감소는 적어도 30%이다. 본 발명의 한 측면에서, 상기 환자에 대한 월간 편두통 횟수의 감소는 적어도 40%이다.

본 발명의 한 측면에서, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에게 위약보다 약 30% 더 큰 제약 조성물의 통증 해방을 제공하기 위해 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 한 측면에서, 통증 해방은 위약보다 적어도 약 50% 더 크다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물의 통증 해방은 위약보다 약 30-75% 더 크다. 본 발명의 한 측면에서, 통증 해방은 위약보다 약 35-65% 더 크다.

본 발명의 한 측면에서, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에게 위약보다 약 30% 더 큰 제약 조성물의 MBS로부터의 해방을 제공하기 위해 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 편두통 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 한 측면에서, MBS로부터의 해방은 위약보다 적어도 약 40% 더 크다. 본 발명의 한 측면에서, MBS로부터의 해방은 위약보다 약 30-50% 더 크다. 본 발명의 한 측면에서, MBS로부터의 해방은 위약보다 약 35-65% 더 크다.

본 발명의 한 측면에서, 방법은 5000 (hr*ng/mL)의 약 80-125%의 AUC_{0-t} 를 제공한다. 본 발명의 한 측면에서, 방법은 5000 (hr*ng/mL)의 약 85-115%의 AUC_{0-t} 를 제공한다. 본 발명의 한 측면에서, 방법은 5000 (hr*ng/mL)의 약 90-105%의 AUC_{0-t} 를 제공한다.

본 발명의 한 측면에서, 방법은 835 (ng/mL)의 약 80-125%의 C_{max} 를 제공한다. 본 발명의 한 측면에서, 방법은 835 (ng/mL)의 약 85-120%의 C_{max} 를 제공한다. 본 발명의 한 측면에서, 방법은 835 (ng/mL)의 약 95-115%의 C_{max} 를 제공한다.

본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 경구, 설하 또는 협측 투여에 의해 투여된다.

본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 10 내지 600 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 25 내지 300 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 25 내지 150 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 50 내지 100 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 70 내지 80 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 75 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 150 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 37.5 mg의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

본 발명의 한 측면에서, 리메게판트는 헤미수페이트 1.5수화물 염의 형태이다.

- [0020] 본 발명의 한 측면에서, 5000 (hr*ng/mL)의 약 80-125%의 AUC_{0-t}를 제공하기 위해 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0021] 본 발명의 한 측면에서, 835 (ng/mL)의 약 80-125%의 C_{max}를 제공하기 위해 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 정제 형태로 제공된다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 50-60 wt% 리메게판트 헤미수페이트 1.5수화물, 약 30-35 wt% 미세결정질 셀룰로스, 약 2-7 wt% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 3-7 wt% 크로스카르멜로스 나트륨, 및 약 0.1-1.0 wt% 스테아르산마그네슘을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 57.1 wt% 리메게판트 헤미수페이트 1.5수화물, 약 33.4 wt% 미세결정질 셀룰로스, 약 4.0 wt% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 5.0 wt% 크로스카르멜로스 나트륨, 및 약 0.5 wt% 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0023] 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 경구 고체 성형 급속-분산 투여 형태의 형태로 제공된다. 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 약 70-80 wt% 리메게판트 헤미수페이트 1.5수화물, 약 10-20 wt% 어류 젤라틴, 약 10-20 wt%의 충전제, 및 0.1-5.0 wt%의 향미제를 포함한다. 본 발명의 한 측면에서, 충전제는 만니톨이다.
- [0024] 본 발명의 한 측면에서, 5000 (hr*ng/mL)의 약 80-125%의 AUC_{0-t}를 제공하기 위해 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 CGRP의 이상 수준과 연관된 상태를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0025] 본 발명의 한 측면에서, 835 (ng/mL)의 약 80-125%의 C_{max}를 제공하기 위해 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 CGRP의 이상 수준과 연관된 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 한 측면에서, 장애는 다음으로부터 선택된다: 편두통 및 군발성 두통; 만성 긴장형 두통; 만성 통증; 신경원성 염증 및 염증성 통증; 눈 통증; 치아 통증; 비-인슐린 의존성 당뇨병; 혈관 장애; 염증; 관절염; 기관지 과다반응; 천식; 쇼크; 패혈증; 오피오이드 금단 증후군; 모르핀 내성; 남성 및 여성의 안면 홍조; 알레르기성 피부염; 건선; 뇌염, 뇌 외상, 허혈, 뇌졸중, 간질, 및 신경퇴행성 질환; 피부 질환; 신경원성 피부 발적, 피부 장미빛 및 홍반; 이명; 비만; 염증성 장 질환; 과민성 장 증후군; 및 방광염.
- [0026] 본 발명의 한 측면에서, 환자에서 CGRP의 이상 수준과 연관된 상태를 치료하기 위한 키트가 제공되며, 키트는
- [0027] (a) 치료 유효량의 리메게판트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물;
- [0028] (b) 제약 조성물 투여에 대한 지침서
- [0029] 를 포함하며, 여기서 치료 유효량은 5000 (hr*ng/mL)의 약 80-125%의 AUC_{0-t}를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 임상 연구 제목 BHV3000-301: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03235479)에서 시간에 대한 통증 해방의 확률을 나타낸다.
- 도 2는 임상 연구 제목 BHV3000-302: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03237845)에서 시간에 대한 통증 해방의 확률을 나타낸다.
- 도 3은 임상 연구 제목 BHV3000-301: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03235479)에서 용량 후 최대 8시간까지 통증 완화에 걸리는 시간을 나타낸다.
- 도 4는 임상 연구 제목 BHV3000-302: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03237845)에서 용량 후 최대 8시간까지 통증 완화에 걸리는 시간을 나타낸다.
- 도 5는 임상 연구 제목 BHV3000-303: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트) 구강붕해정 (ODT)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03461757)에서 리

메게판트 75 mg 자이디스(Zydis) ODT의 단일 용량 후 2시간에 걸친 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 통증 완화 곡선을 나타낸다.

도 6은 임상 연구 제목 BHV3000-303: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트) 구강붕해정 (ODT)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03461757)에서 리메게판트 75 mg 자이디스 ODT의 단일 용량 후 2 내지 8시간의 무통증 해방을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] <발명의 상세한 설명>

[0032] 다음의 상세한 설명은 본 발명을 실시함에 있어 관련 기술분야의 통상의 기술자를 돕기 위해 제공된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 본원에 기재된 실시양태에서 변형 및 변경을 만들 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속한 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 설명에서 사용되는 용어는 오직 특정 실시양태를 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 것이 아니다.

[0033] 본 출원에서 사용된 바와 같이, 본원에서 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고, 다음 용어 각각은 하기 기재된 의미를 가질 수 있다. 추가 정의는 본 출원 전반에 걸쳐 기재되어 있다. 용어가 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 경우, 그 용어는 본 발명을 설명하는데 사용되는 것과 관련하여 그 용어를 적용하는 통상의 기술자가 관련 기술분야에서 인식하는 의미를 부여받는다.

[0034] "하나"는 문맥이 달리 명확하게 언급하지 않는 한 관사의 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭한다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0035] 용어 "약"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값 또는 조성에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 값 또는 조성이 측정되거나 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 한계에 부분적으로 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 관련 기술분야의 실시예에 대해 1 또는 1 초과표준편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 본 출원의 문맥에 따라 최대 1%, 5%, 10% 또는 20% (즉, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 20\%$)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg은 2.7 mg 내지 3.3 mg (10%의 경우) 또는 2.4 mg 내지 3.6 mg (20%의 경우) 사이의 임의의 수를 포함할 수 있다. 더욱이, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여, 용어는 값의 최대 10배 또는 최대 5배를 의미할 수 있다. 특정 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에 제공된 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약"의 의미는 해당 특정 값 또는 조성에 대한 허용되는 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.

[0036] 용어 "투여"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 포함하는 조성물을 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 투여는 또한 예를 들어, 1회, 복수 회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있으며, 치료 유효 용량 또는 치료 이하의 용량일 수 있다.

[0037] 용어 "AUC" (곡선하면적)는 대상체에게 흡수되거나 노출된 약물의 총량을 지칭한다. 일반적으로, AUC는 농도가 무시가능할 때까지 시간 경과에 따라 대상체에서 약물 농도 플롯에서 수학적 방법으로부터 얻을 수 있다. 용어 "AUC"는 또한 특정된 시간 간격에서 부분 AUC를 지칭할 수 있다.

[0038] 용어 " C_{max} "는 제1 용량의 투여 및 제2 용량의 투여 사이에 대상체의 혈액, 혈청, 특정된 구획 또는 시험 구역에서 약물의 최대 농도를 지칭한다. 용어 C_{max} 는 또한 특정된 경우 용량 정규화 비율을 지칭할 수 있다.

[0039] 용어 "투여 간격"은 대상체에게 투여될 본원에 개시된 제형의 다중 용량 사이에 경과하는 시간의 양을 지칭한다. 그러므로 투여 간격은 범위로 표시될 수 있다.

[0040] 용어 "투여 빈도"는 주어진 시간에 본원에 개시된 제형의 용량의 투여 빈도를 지칭한다. 투여 빈도는 주어진 시간 당 용량 횟수로 표시될 수 있다 (예를 들어, 1주에 1회 또는 2주에 1회).

[0041] 용어 "와 조합하여" 및 "와 함께"는 또 다른 치료 양식에 추가하여 하나의 치료 양식의 투여를 지칭한다. 이와 같이, "와 조합하여" 또는 "와 함께"는 대상체에게 다른 치료 양식의 투여 전에, 동안 또는 후에 하나의 치료 양식의 투여를 지칭한다.

[0042] 용어 "제약상 허용되는 염"은 화합물의 용해 및 생체이용률을 촉진하기 위해 환자의 위장관의 위액 또는 위장액

에서 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 전형적으로 제공되는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물의 염 형태를 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 적용가능한 경우 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 염은 예를 들어, 제약 분야에 널리 공지된 수많은 다른 산 및 염기 중에서 알칼리 금속, 예컨대 칼륨 및 나트륨, 알칼리 토금속 예컨대 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염으로부터 유래된 것을 포함한다.

[0043] 용어 "대상체" 및 "환자"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 지칭한다. 용어 "비인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 및 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니피그를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0044] 용어 작용제 (때로는 본원에서 "약물"이라고도 함)의 "유효량", "치료 유효량", "치료 유효 투여량" 및 "치료 유효 용량"은 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합하여 사용될 때, 질환의 발병으로부터 대상체를 보호하거나, 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속시간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애로부터의 완화로 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 작용제의 임의의 양을 지칭한다. 작용제의 치료 유효량은 숙련된 의사에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.

[0045] 용어 " T_{max} "는 대상체의 혈액, 혈청, 특정된 구획 또는 시험 구역에서 최대 농도 (C_{max})에 도달될 때 약물의 투여 후 시간 또는 기간을 지칭한다.

[0046] 용어 "치료"는 대상체에서 상태 또는 질환의 임의의 치료를 지칭하며, 다음을 포함할 수 있다: (i) 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 질환을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 상태가 발생하는 것을 방지하는 것; (ii) 질환 또는 상태의 억제, 즉, 그의 발병의 저지; 질환 또는 상태의 완화, 즉, 상태의 퇴행의 유발; 또는 (iii) 질환에 의해 야기되는 상태, 즉, 질환의 증상의 호전 또는 완화. 치료는 다른 표준 요법과 조합하여 또는 단독으로 사용될 수 있다. 대상체의 치료 또는 "요법"은 또한 질환과 연관된 증상, 합병증 또는 상태 또는 생화학적 표시의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발의 반전, 경감, 호전, 억제, 둔화 또는 예방을 목적으로 대상체에게 수행되거나 대상체에게 작용제의 투여시 임의의 유형의 개입 또는 프로세스를 포함한다.

[0047] 두통과 관련하여, "치료"는 대상체에게 유익한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익한 또는 원하는 임상 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 중증도 감소, 통증 세기 및 다른 연관 증상의 경감, 재발 빈도의 감소, 두통을 앓고 있는 사람들의 삶의 질의 증가, 두통을 치료하는데 필요한 다른 약제의 용량의 감소 및 월간 편두통 일수의 감소를 포함하는 두통의 임의의 측면의 개선. 편두통의 경우, 다른 연관 증상은 오심, 구토, 및 빛, 소리 및/또는 움직임에 대한 민감성을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 군발성 두통의 경우, 다른 연관 증상은 눈 아래 또는 주변의 부기, 과도한 눈물, 충혈 눈, 콧물 또는 코 막힘, 및 안면 홍조를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0048] 본 개시내용의 목적을 위해, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm419465.pdf>로부터 이용가능한, 미국 식품의약국 (FDA), 산업 가이드라인, "편두통: 급성 치료를 위한 약물 개발" 2018년 2월 간행물을 참조한다. 실시예에서 사용된 용어, 예컨대, 예를 들어, 가장 성가신 증상 (MBS) 및 통증 해방은 FDA 가이드라인에 기재되어 있다.

[0049] 본 발명의 제약 조성물을 제조하는데 유용한 출발 물질은 쉽게 상업적으로 입수가능하거나, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있다.

[0050] 리메게판트는 화학식, $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3$ 및 IUPAC 명칭 [(5S,6S,9R)-5-아미노-6-(2,3-디플루오로페닐)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[b]피리딘-9-일] 4-(2-옥소-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 갖는다. 리메게판트는 또한 본원에서 BHV-3000으로 지칭된다.

캡슐화, 포획, 동결건조 공정 등에 의해 관련 기술분야에 공지된 통상적인 방법으로 제조될 수 있다.

- [0061] 본 발명의 한 측면에서, 제약 조성물은 예컨대 2015년 11월 24일에 허여된 미국 특허 번호 9,192,580에 기재된 경구 고체 성형 급속-분산 투여 형태로 제조된다.
- [0062] 어구 "급속-분산 투여 형태"는 유체와 접촉된 후 1 내지 60초, 바람직하게는 1 내지 30초, 보다 바람직하게는 1 내지 10초 및 특히 2 내지 8초 내에 분해 또는 분산되는 조성물을 지칭한다. 유체는 바람직하게는 경구 투여에 서와 같이 구강, 즉, 타액에서 발견되는 것이다.
- [0063] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 활성 성분, 리메게판트의 고체 네트워크, 및 어류 젤라틴을 함유하는 수용성 또는 수분산성 담체를 포함하는 고체 급속-분산 투여 형태이다. 따라서, 담체는 활성 성분에 대해 불활성이다. 네트워크는 고체 상태의 조성물로부터 용매를 승화시킴으로써 수득되며, 조성물은 활성 성분 및 용매 중 담체의 용액을 포함한다. 본 발명에 따른 투여 형태는 담체로서 어류 젤라틴을 사용하여 그레고리(Gregory) 등의 영국 특허 번호 1,548,022에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 활성 성분 및 용매 중 어류 젤라틴 담체의 용액을 포함하는 초기 조성물 (또는 부가혼합물)은 제조된 후 승화된다. 승화는 바람직하게는 조성물을 동결 건조시킴으로써 수행된다. 조성물은 임의의 원하는 형상의 고체 형태를 생성하기 위해 동결-건조 공정 동안 급형에 함유될 수 있다. 급형은 내부에 조성물이 침착되기 전에 예비 단계에서 액체 질소 또는 고체 이산화탄소를 사용하여 냉각될 수 있다. 급형 및 조성물을 동결시킨 후, 이를 다음에 감압에 적용하고, 원하는 경우, 열을 제어 적용하여 용매 승화를 돕는다. 공정에 적용되는 감압은 약 4 mm Hg 미만, 바람직하게는 약 0.3 mm Hg 미만일 수 있다. 그 후, 동결 건조된 조성물은 원하는 경우 급형으로부터 제거되거나 나중에 사용할 때까지 그 안에 저장될 수 있다.
- [0064] 공정이 활성 성분 및 담체로서 어류 젤라틴과 함께 사용되는 경우, 본원에 기재된 어류 젤라틴의 사용과 연관된 장점을 갖는 고체 급속-분산 투여 형태가 생성된다. 일반적으로, 어류 젤라틴은 냉수 및 온수 어류 공급원으로 분류되며, 겔화 또는 비-겔화 품종으로 분류된다. 비-겔화 품종의 어류 젤라틴은 겔화 어류 젤라틴 및 소 젤라틴과 비교하여, 더 낮은 프롤린 및 히드록시프롤린 아미노산 함량을 함유하며, 이는 가교 특성 및 겔화 능력과 연관된 것으로 공지되어 있다. 비-겔화 어류 젤라틴은 최대 약 40%의 용액 농도 뿐만 아니라 20℃의 낮은 온도에서 유지될 수 있다. 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따라 사용되는 어류 젤라틴은 바람직하게는 냉수 어류 공급원으로부터 수득되며, 비-겔화 유형의 어류 젤라틴이다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 한 측면에서, 비-가수분해된 형태의 비-겔화 어류 젤라틴이 사용된다. 대안적인 실시양태에서, 분무-건조된 비-가수분해된 비-겔화 어류 젤라틴이 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 어류 젤라틴은 상업적으로 입수가능하다.
- [0065] 본 발명에 따른 조성물은 또한 활성 성분 건조 어류 젤라틴 담체 이외에, 다른 매트릭스 형성제 및 2차 구성성분을 함유할 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 매트릭스 형성제는 동물성 또는 식물성 단백질로부터 유래된 물질, 예컨대 다른 젤라틴, 텍스트린 및 대두, 밀 및 차전자 단백질; 겐, 예컨대 아카시아, 구아, 한천, 및 크산탄; 다당류; 알기네이트; 카르복시메틸셀룰로스; 카라기난; 텍스트란; 펙틴; 합성 중합체, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈; 및 폴리펩티드/단백질 또는 다당류 복합체, 예컨대 젤라틴-아카시아 복합체를 포함한다.
- [0066] 본 발명의 급속-용해 조성물에 또한 혼입될 수 있는 다른 물질은 당, 예컨대 만니톨, 텍스트로스, 락토스, 갈락토스, 및 트레할로스; 고리형 당, 예컨대 시클로텍스트린; 무기 염, 예컨대 인산나트륨, 염화나트륨 및 규산알루미늄; 및 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 아미노산, 예컨대 글리신, L-알라닌, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-히드록시프롤린, L-이소류신, L-류신 및 L-페닐알라닌을 포함한다. 하나 이상의 매트릭스 형성제는 고체화(동결) 전에 용액 또는 현탁액에 혼입될 수 있다. 매트릭스 형성제는 계면활성제에 추가하여 또는 계면활성제를 배제하여 존재할 수 있다. 매트릭스 형성 이외에, 매트릭스 형성제는 현탁액의 용액 내에 임의의 활성 성분의 분산을 유지하는 것을 도울 수 있다. 이는 물에 충분히 용해되지 않고 그러므로 용해되기 보다는 현탁되어야 하는 활성제의 경우 특히 도움이 된다. 2차 구성성분, 예컨대 보존제, 향산화제, 계면활성제, 점도 향상제, 착색제, 향미제, pH 조절제, 감미료 또는 미각-차폐제가 또한 급속-용해 조성물에 혼입될 수 있다. 적합한 착색제는 적색, 흑색 및 황색 산화철 및 엘리스 & 에버라드(Ellis & Everard)로부터 이용가능한 FD & C 염료, 예컨대 FD&C 블루 No. 2 및 FD&C 레드 No. 40을 포함한다. 적합한 향미제는 민트, 라즈베리, 감초, 오렌지, 레몬, 자몽, 캐러멜, 바닐라, 체리 및 포도 향 및 이들의 조합을 포함한다. 적합한 pH 조절제는 식용 산 및 염기, 예컨대 시트르산, 타르타르산, 인산, 염산, 말레산 및 수산화나트륨을 포함한다. 적합한 감미료는 예를 들어, 수크랄로스, 아스파르트, 아세술팜 K 및 타우마틴을 포함한다. 적합한 미각-차폐제는 예를 들어, 중탄산나트륨, 이온 교환 수지, 시클로텍스트린 포집 화합물, 흡착물 또는 마이크로캡슐화된 활성제를 포함한다.

- [0067] 본 발명의 제약 조성물의 전형적인 투여 경로는 제한없이 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구, 설하, 협측, 직장, 질 및 비강내를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에 따른 제약 조성물은 그 안에 함유된 활성 성분이 환자에게 조성물을 투여할 때 생체이용가능하게 허용되도록 제제화된다. 대상체 또는 환자에게 투여될 조성물은 하나 이상의 투여량 단위의 형태를 취할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 명백할 것이며; 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)]을 참조한다.
- [0068] 고체 조성물은 정상적으로 용량 당 약 1 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 제공하는 투여량 단위로 제제화된다. 고체 투여량 단위의 일부 예는 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 37.5 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg, 500 mg, 600 mg 및 1000 mg이다. 본 발명에 따른 전형적인 용량 범위는 약 10-600 mg, 25-300 mg, 25-150 mg, 50-100 mg, 60-90 mg, 및 70-80 mg을 포함한다. 액체 조성물은 일반적으로 1-100 mg/mL의 단위 투여량 범위로 존재한다. 액체 투여량 단위의 일부 예는 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL 및 100 mg/mL이다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 방법은 리메게판트와 동시에 또는 순차적으로 하나 이상의 추가 작용제(들)를 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 작용제는 항-두통 약제, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 예시적인 항-두통 약제 (예를 들어, 5-HT₁ 효능제, 트립탄, 맥각 알칼로이드, 오피에이트, 아드레날린 길항제, NSAID 또는 항체)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 리메게판트 또는 하나 이상의 추가 작용제(들) 단독의 사용과 비교하여 더 클 수 있다. 따라서, 리메게판트 및 하나 이상의 추가 작용제 사이의 상승 작용적 효과가 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제(들)는 예방적으로 대상체에 의해 섭취될 수 있다.
- [0070] 편두통 이외에, 본 발명의 제약 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 다른 CGRP 관련 장애는 예를 들어, 군발성 두통; 만성 긴장형 두통; 만성 통증; 신경원성 염증 및 염증성 통증; 눈 통증; 치아 통증; 비-인슐린 의존성 당뇨병; 혈관 장애; 염증; 관절염; 기관지 과다반응; 천식; 쇼크; 패혈증; 오피에이트 금단 증후군; 모르핀 내성; 남성 및 여성의 안면 홍조; 알레르기성 피부염; 건선; 뇌염, 뇌 외상, 허혈, 뇌졸중, 간질, 및 신경퇴행성 질환; 피부 질환; 신경원성 피부 발적, 피부 장미빛 및 홍반; 이명; 비만; 염증성 장 질환; 과민성 장 증후군; 및 방광염을 포함한다.
- [0071] 한 측면에서, 본 발명은 또한 본 방법에 사용하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 본원에 기재된 제약 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기 및 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 사용하는 것에 대한 지침서를 포함할 수 있다. 일반적으로, 이들 지침서는 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 두통 (예컨대 편두통) 또는 다른 CGRP 장애를 치료, 호전 또는 예방하기 위한 제약 조성물의 투여에 대한 설명을 포함한다. 키트는 예를 들어, 개인이 두통을 갖고 있는지 또는 개인이 두통을 가질 위험에 있는지 여부를 확인하는 것에 기초하여 치료에 적합한 개인을 선택하는 것에 대한 설명을 포함할 수 있다. 지침서는 전형적으로 제약 조성물이 환자에게 제공되는 관할권에 대한 권한을 갖는 규제기관의 요구사항에 따라 포장 삽입물 또는 라벨의 형태로 제공된다.
- [0072] 본 발명에 따라, 리메게판트를 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것은 중증도 (예를 들어, 편두통을 위한 에르고타민, 디히드로에르고타민 또는 트립탄을 포함하는, 이 상태를 위해 일반적으로 사용되는 다른 약물 및/또는 요법에 대한 필요성 및/또는 이의 양 (예를 들어, 이에 대한 노출)), 지속시간, 및/또는 빈도의 감소 (예를 들어, 개인에서 다음 삽화적 발작에 걸리는 시간의 지연 또는 증가 포함)를 촉진할 수 있다.
- [0073] 또한, 리메게판트를 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것은 치료를 투여하지 않는 것과 비교하여 두통의 하나 이상의 증상의 감소 또는 개선, 또는 증상의 지속시간의 감소를 촉진할 수 있다.
- [0074] 또한, 리메게판트를 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것은 (치료전 수준과 비교하여) 특정 시간 기간, 예를 들어 개인에서 월간 두통 발작 빈도의 감소를 촉진할 수 있다. 예를 들어, 발작 빈도는 치료전 수준과 비교하여 개인에서 적어도 약 임의의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 또는 70%만큼 감소될 수 있다.
- [0075] 또한, 리메게판트를 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것은 두통 발생의 지연을 촉진할 수 있으며, 즉, 질환의 진행을 연기, 방해, 둔화, 지연, 안정화 및/또는 보류할 수 있다. 이러한 지연은 질환의 병력 및/또는 치료될 개인에 따라 시간의 길이가 달라질 수 있다.
- [0076] 또한, 리메게판트를 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것은 두통의 발생 또는 진행을 지연시킬 수 있으며, 즉, 장애의 초기 징후 및/또는 후속 진행을 지연시킬 수 있다. 두통의 발생은 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 표준 임상적 기술을 사용하여 검출 및 평가될 수 있다. 그러나, 발생은 또한 검출불가능한

수 있는 진행을 지칭한다.

[0077] <실시예>

[0078] 다음 실시예는 본 발명을 예시하며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0079] 실시예 1

[0080] 정제 제조 - 다음과 같이 75 mg의 리메게판트의 용량을 함유하는 정제를 제조하기 위해 배치를 준비하였다. 배치의 조성은 하기 표 1에 기재되어 있다. 정제를 지시된 바와 같이 배치로부터 제조하였다.

[0081] <표 1>

성분	정제 당 백분율	정제 당 함량 (mg)	100,000개 정제 배치 당 함량 (g)
과립내			
리메게판트 (염기로서 75 mg과 동등한 헤미수페이트 1.5수화물로서)	57.11	85.67	8575.5
미세결정 셀룰로스, NF	13.39	20.09	2,011.0
히드록시프로필 셀룰로스), USP/NF (클루셀 EXF PHARM)	4.00	6.00	600.6
크로스카르멜로스 나트륨 NF	2.50	3.75	375.4
정제수 USP	q.s.	N/A	0 ¹
과립내 분배된 고체			11562
과립외			
미세결정 셀룰로스 NF	20.00	30.00	3,003.0
크로스카르멜로스 나트륨 NF	2.50	3.75	375.4
스테아르산마그네슘 NF	0.50	0.75	75.08
총 코어 정제	100.0	150	15015

[0082] ¹ 정제수를 공정 중간에 제거하였다. 과량을 분배하였다. 소비된 부분을 문서화하였다. 과립내 분배된 고체는 물을 포함하지 않았다.

[0083] 1. 리메게판트 헤미수페이트 1.5수화물 및 모든 부형제의 중량을 측정하였다.

[0084] 2. 리메게판트 헤미수페이트 1.5수화물, 미세결정질 셀룰로스 (과립내 부분), 히드록시프로필 셀룰로스, 및 크로스카르멜로스 나트륨 (과립내 부분)을 20-메쉬 스크린을 통해 통과시켰다.

[0085] 3. 2번으로부터의 체질된 혼합물을 적절한 크기 볼이 장착된 적합한 조립기에 로딩하고, 믹스를 10분 동안 건조시켰다. 임펠러 속도를 낮게 설정하고, 초퍼(chopper)를 켜다.

[0086] 4. 혼합하는 동안, 조립기에 스프레이 팁을 장착하고, 중점에 도달할 때까지 정제수를 첨가하였다.

[0087] 5. 낮게 설정된 임펠러 및 낮게 설정된 초퍼로 습윤 덩어리를 30초 동안 혼합하였다.

[0088] 6. 습윤 덩어리를 유동층 건조기의 팽창 챔버로 배출하였다. <2%의 표적 LOD로 건조시켰다.

[0089] 7. 적절한 스크린 (0.075R) 및 스페이서 (0.050)가 장착된 코밀(Comil)을 사용하여 건조된 과립을 밀링하였다. 벌크 및 탭핑된 밀도 및 입자 크기 분포 분석을 수행하였다. 결과를 기록하였다. 2개의 샘플로부터 Carr 지수 및 Carr 지수 평균을 계산하였다.

[0090] 8. 분획별 수율을 계산하였다. 과립외 분량을 재계산하였다.

[0091] 9. 미세결정질 셀룰로스 및 크로스카르멜로스를 20-메쉬 스크린을 통해 통과시켰다.

[0092] 10. 밀링된 과립을 재계산된 미세결정질 셀룰로스 (과립외 부분), 크로스카르멜로스 나트륨 (과립외 부분)과 2-입방 피트 토트에서 조합하고, 150 회전 동안 블렌딩하였다.

[0093] 11. 스테아르산마그네슘을 30-메쉬 스크린을 통해 통과시켰다.

- [0095] 12. 스크리닝된 스테아르산마그네슘을 2 입방 피트 토트 내용물에 첨가하고, 75 회전 동안 블렌딩하였다.
- [0096] 13. 계획 당 블렌드 균일성 샘플을 수집하였다.
- [0097] 14. 벌크 및 탭핑된 밀도 및 입자 크기 분석을 수행하고, Carr 지수를 계산하였다.
- [0098] 15. 적합한 용기에 배출하고 중량을 측정하였다.
- [0099] 16. 7 mm 원형 오목 플레인 툴링으로 716-스테이션 회전식 정제 프레스를 설정하였다. 필요에 따라 스테이션 수를 조정하였다.
- [0100] 17. 정제에 대한 다음 사양을 달성하도록 프레스를 조정하였다: $\leq 0.3\%$ 손실의 마손도; 10-14 kP의 정도; 3.60-4.10 mm의 두께; 및 $\geq 2:30$ 분의 봉해.
- [0101] 18. 다음과 같이 공정 중간 시험을 수행하였다:
- [0102] · 실행의 시작, 중간 및 종료시 정제 마손도 및 봉해
- [0103] · 15분 간격으로 정제 정도, 정제 두께, 개별 정제 중량, 평균 정제 중량, 및 외관
- [0104] 19. 정제를 먼지 제거기 및 금속 검출기를 통해 통과시켰다.
- [0105] 20. 적합한 용기에서 이중 폴리에틸렌 백에 정제를 포장하였다.
- [0106] 실시예 2
- [0107] 임상 시험 - BHV3000-301: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03235479).
- [0108] 1490명의 참가자를 대상으로 다음과 같이 3상 임상 연구를 수행하였다.
- [0109] 연구 설명
- [0110] 이 연구의 목적은 급성 편두통을 갖는 대상체에서 BHV-3000 (리메게판트) 대 위약의 효능을 비교하는 것이다.

[0111]

상태 또는 질환	개입/치료
편두통	약물: BHV-3000
급성 편두통	약물: 위약 경구 정제
소리공포증	
광선공포증	

[0112] 연구 설계

연구 유형 : 개입 (임상 시험)

실제 등록 : 1490명의 참가자

할당: 무작위

개입 모델: 병렬 배정

개입 모델 설명: 후원자, 조사자 및 대상체에 대한 이중-맹검 무작위 대조 시험

마스킹: 삼중 (참가자, 의료인, 조사자)

마스킹 설명: 후원자, 조사자 및 대상체에 대한 이중-맹검

1차 목적: 치료

공식 제목: BHV3000-301: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험

[0113]

[0114] 부문 및 개입

부문	개입/치료
실험: BHV-3000	약물: BHV-3000 75 mg 정제 QD
위약 비교기: 위약	약물: 위약 경구 정제 75 mg 정제 QD와 동등함

[0115]

[0116] 결과 측정

[0117] 1차 결과 측정 :

[0118] 1. 투여후 2시간에 통증이 없다고 보고한 평가가능한 대상체의 수를 사용하여 편두통의 급성 치료에서 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)의 통증 해방을 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]

[0119] 통증을 4점 리커트(Likert) 척도로 측정하였다 (0=없음, 1=경증, 2=중등도, 3=중증).

[0120] 2. 투여후 2시간에 MBS의 부재를 보고한 평가가능한 대상체의 수를 사용하여 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)의 가장 성가신 증상 (MBS)으로부터의 해방을 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]

[0121] 이원 척도 (0=부재, 1=존재)를 사용하여 MBS (오심, 소리공포증 또는 광선공포증)를 측정하였다.

[0122] 2차 결과 측정 :

[0123] 1. 관심 시간 기간에 걸쳐 어떠한 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 24시간까지 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간-24시간]

[0124] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 해방

[0125] 2. 두통 기준선에서 광선공포증의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 광선공포증의 부재를 표로 작성함으로써 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이. [시간 프레임: 투여후 2시간]

[0126] 광선공포증

[0127] 3. 두통 기준선에서 소리공포증의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 소리공포증의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 위약과 비교하여 리메게판트 (75 mg 정제)를 평가하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]

[0128] 소리공포증

- [0129] 4. 기준선에서 중등도 또는 중증의 통증 수준을 보고한 후 없음 또는 경증의 통증 수준을 보고한 사람들에게 대해, 투여후 2시간에 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0130] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 통증 완화
- [0131] 5. 두통 기준선에서 오심의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 오심의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 오심으로부터의 해방. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0132] 오심으로부터의 해방
- [0133] 6. 연구 약제 (BHV3000 또는 위약)의 투여 후 24 이내에 구급 약제를 복용하는 대상체의 수를 사용하여 구급 약제가 필요할 확률에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이. [시간 프레임: 투여후 최대 24시간]
- [0134] 구급 약제의 필요
- [0135] 7. 관심 시간 기간에 걸쳐 어떠한 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 48시간까지 지속적인 통증 해방에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간 - 24시간]
- [0136] 지속적인 통증 해방
- [0137] 8. 어떠한 구급 약제도 사용하지 않고 해당 시간에 걸쳐 어떠한 중등도 또는 중증 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용함으로써 2시간부터 24시간까지 지속적인 통증 완화에 대해 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제). [시간 프레임: 투여후 2시간-24시간]
- [0138] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 완화
- [0139] 9. 어떠한 구급 약제도 사용하지 않고 중등도 내지 중증 두통 통증을 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 48시간까지 지속적인 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간 - 48시간]
- [0140] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 완화
- [0141] 10. 기능성 장애 척도에서 "정상"으로 자기-보고한 대상체의 수를 사용하여 2시간에 정상적으로 기능할 수 있는 대상체의 비율에 대한 위약에 비한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0142] 기능성 장애 스코어
- [0143] 11. 투여후 2시간에 통증이 없고 그 후 연구 약제의 48시간 이내에 임의의 중증도의 두통을 갖는 대상체의 수를 사용하여 통증 재발에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제) 간의 차이를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간 내지 48시간]
- [0144] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 통증 재발
- [0145] 적격성 기준, 연락처 및 위치 및 추가 정보를 포함하여 임상 연구에 관한 자세한 내용은 www.clinicaltrials.gov에서 ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03235479에 대해 찾을 수 있다.
- [0146] 실시예 3
- [0147] 임상 시험 - BHV3000-302: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03237845)
- [0148] 1503명의 참가자를 대상으로 다음과 같이 3상 임상 연구를 수행하였다.
- [0149] 연구 설명
- [0150] 간단한 요약:

[0151] 이 연구의 목적은 급성 편두통을 갖는 대상체에서 BHV-3000 (리메게판트) 대 위약의 효능을 비교하는 것이다.

상태 또는 질환	개입/치료
편두통	약물: BHV-3000
급성 편두통	약물: 위약 경구 정제
소리 공포증	
광선 공포증	

[0152]

[0153] 연구 설계

연구 유형 : 개입 (임상 시험)

실제 등록 : 1503명의 참가자

할당: 무작위

개입 모델: 병렬 배정

개입 모델 설명: 후원자, 조사자 및 대상체에 대한 이중-맹검

마스킹: 삼중 (참가자, 의료인, 조사자)

마스킹 설명: 후원자, 조사자 및 대상체에 대한 이중-맹검

1차 목적: 치료

공식 제목: BHV3000-302 : 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험

실제 연구 시작일 : 2017년 7월 26일

1차 완료일 : 2018년 1월 25일

연구 완료일 : 2018년 1월 31일

[0154]

[0155] 부문 및 개입

부문	개입/치료
실험: BHV-3000 리메게판트 75 mg 정제 QD	약물: 리메게판트 활성
위약 비교기: 위약 75mg 위약 정제 QD에 매칭됨	약물: 위약 위약

[0156]

[0157] 결과 측정

[0158] 1차 결과 측정 :

[0159] 1. 투여후 2시간에 통증이 없다고 보고한 평가가능한 대상체의 수를 사용하여 편두통의 급성 치료에서 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)의 통증 해방을 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]

[0160] 통증을 4점 리커트 척도로 측정하였다 (0=없음, 1=경증, 2=중등도, 3=중증).

[0161] 2. 투여후 2시간에 MBS의 부재를 보고한 평가가능한 대상체의 수를 사용하여 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)의 가장 성가신 증상 (MBS)으로부터의 해방을 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]

- [0162] 이원 척도 (0=부재, 1=존재)를 사용하여 MBS (오심, 소리공포증 또는 광선공포증)를 측정하였다.
- [0163] 2차 결과 측정 :
- [0164] 1. 관심 시간 기간에 걸쳐 어떠한 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 24시간까지 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제). [시간 프레임: 투여후 2시간-24시간]
- [0165] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 해방
- [0166] 2. 두통 기준선에서 광선공포증의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 광선공포증의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제). [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0167] 광선공포증으로부터의 해방
- [0168] 3. 두통 기준선에서 소리공포증의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 소리공포증의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제). [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0169] 소리공포증으로부터의 해방
- [0170] 4. 기준선에서 중등도 또는 중증의 통증 수준을 보고한 후 없음 또는 경증의 통증 수준을 보고한 사람들에 대해, 투여후 2시간에 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0171] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 통증 완화
- [0172] 5. 두통 기준선에서 오심의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 오심의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 오심으로부터의 해방. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0173] 오심으로부터의 해방
- [0174] 6. 연구 약제 (BHV3000 또는 위약)의 투여 후 24 이내에 구급 약제를 복용하는 대상체의 수를 사용하여 구급 약제가 필요할 확률에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)의 측정을 평가하였다. [시간 프레임: 투여후 최대 24시간]
- [0175] 구급 약제의 필요
- [0176] 7. 관심 시간 기간에 걸쳐 어떠한 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 48시간까지 지속적인 통증 해방에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간 - 48시간]
- [0177] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 해방
- [0178] 8. 어떠한 구급 약제도 사용하지 않고 해당 시간에 걸쳐 어떠한 중등도 또는 중증 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용함으로써 2시간부터 24시간까지 지속적인 통증 완화에 대해 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제). [시간 프레임: 투여후 2시간-24시간]
- [0179] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 완화
- [0180] 9. 어떠한 구급 약제도 사용하지 않고 중등도 내지 중증 두통 통증을 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 48시간까지 지속적인 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제). [시간 프레임: 투여후 2시간 - 48시간]
- [0181] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 완화
- [0182] 10. 기능성 장애 척도에서 "정상"으로 자기-보고한 대상체의 수를 사용하여 2시간에 정상적으로 기능할 수 있는 대상체의 비율에 대한 위약에 대한 리메게판트 (75 mg 정제). [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0183] 기능성 장애 스코어
- [0184] 11. 투여후 2시간에 통증이 없고 그 후 연구 약제의 48시간 이내에 임의의 중증도의 두통을 갖는 대상체의 수를 사용하여 통증 재발에 대한 위약과 비교한 리메게판트 (75 mg 정제)를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]

간 내지 48시간]

[0185] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 통증 재발

[0186] 적격성 기준, 연락처 및 위치 및 추가 정보를 포함하여 임상 연구에 관한 자세한 내용은 www.clinicaltrials.gov에서 ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03237845에 대해 찾을 수 있다.

[0187] 실시예 4

[0188] 임상 시험으로부터의 결과 - 실시예 2 및 실시예 3에 기재된 임상 연구로부터의 연구 결과는 도 1, 도 2 및 표 2, 표 3 및 표 4에 기재되어 있다.

[0189] <표 2>

3상 시험 들 모두에서 충족된 공동-1차 종점

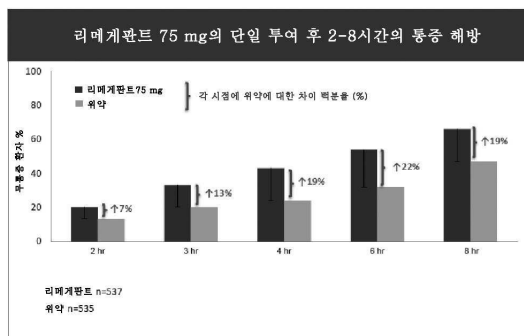
연구 302	2시간 종점	리메게판트 (N=537)	위약 (N=535)	조정된 p-값
	통증 해방	19.6%	12.0%	< 0.001
	MBS로부터의 해방 ¹	37.6%	25.2%	< 0.0001

연구 301	2시간 종점	리메게판트 (N=543)	위약 (N=541)	조정된 p-값
	통증 해방	19.2%	14.2%	< 0.03
	MBS로부터의 해방 ¹	36.6%	27.7%	< 0.002

[0190] ¹광선공포증, 소리공포증 또는 오심을 포함하는 가장 심각한 증상

[0191] <표 3>

통증 해방: 시간 경과에 따라 증가하는 이전 리메게판트의 단일 용량, 구급 약제 없음 (연구 302)



[0192] 데이터는 통증 해방의 카를란-마이어 추정치이며; 구급 약제를 복용하였거나 특정된 간격 동안 추적 조사를 하지 못한 대상자를 검열하였다 (포함시키지 않음).

[0193] <표 4>

폴딩된 간 기능 시험 (LFT) 프로파일:
두 연구 모두에서 리메게판트는 위약과 유사하였다

연구 301 및 연구 302로부터의 LFT 결과의 완전한 데이터세트

ALT	리메게판트 (n=1089)	위약 (n=1092)
> ULN	22 (2.0%)	24 (2.2%)
>3x ULN	1 (0.1%)	1 (0.1%)
>5x ULN	0	0
>10x ULN	0	0
>20x ULN	0	0

AST	리메게판트 (n=1089)	위약 (n=1092)
> ULN	12 (1.1%)	16 (1.5%)
>3x ULN	1 (0.1%)	0
>5x ULN	0	0
>10x ULN	0	0
>20x ULN	0	0

*연구 301 및 302 둘 모두에 걸쳐 >2xULN의 빌리루빈 상승 없음

* 모든 사례는 해결됨

[0194]

[0195] 실시예 5

[0196] 생물학적 동등성 - 75 mg의 리메게판트의 용량에서 본원에 기재된 바와 같은 어류 젤라틴으로 제조된 경구 고체 성형 급속-분산 투여 형태 ("ODT")의 생물학적 동등성을 실시예 2 및 3에 기재된 연구에서 사용된 75 mg 정제와 비교하였다.

[0197] 실험의 개요는 하기 기재되어 있다.

[0198] 1차 목표:

[0199] 공복 상태에서 건강한 지원자에서 1 x 75 mg으로 투여된 리메게판트 정제 대 설하로 투여된 리메게판트 ODT의 흡수의 속도 및 정도를 비교함.

[0200] 2차 목표:

[0201] 리메게판트 정제 및 ODT의 안전성, 내약성 및 PK를 평가함.

[0202] 탐색적 목표:

[0203] 공복 상태에서 건강한 지원자에서 1 x 75 mg으로 투여된 리메게판트 정제 대 혀 위에 투여된 리메게판트 ODT의 흡수의 속도 및 정도를 비교함.

[0204] 연구 설계

[0205] 이는 다음과 같이 수행되도록 설계된 단일 기관, 1상, 개방-표지, 무작위 연구이다.

[0206] 파트 I: 4-기간, 2-수열, 완전-복제 교차 생물학적 동등성 연구.

[0207] 파트 II: 2-기간, 2-수열, 교차 상대적 생체이용률 연구. 파트 II는 파트 I 이전에 수행될 수 있었다.

[0208] 이 연구는 미국 식품의약국 (FDA), 유럽 의약청 (EMA), 및 캐나다 보건부 식약국 (HPFB) 규정 하에 제출하기 위한 것이었다.

[0209] 연구의 각 부분은 한 그룹에서 투여하도록 의도되었으며; 어떤 이유로든 연구 부분 중 하나가 하나 초과 그룹에 투여되는 경우, 모든 그룹은 동일한 임상 현장에서 투여되며, 각 그룹 내에서 동일한 프로토콜 요구사항 및 절차를 따랐다.

[0210] 샘플 크기

[0211] 총 대략 60명의 건강한 성인 남성 또는 여성 지원자에게 투여하였다. 대략 36명의 대상체를 연구의 파트 I 생물학적 동등성 부분에 포함시켰다. 이전 연구로부터의 예비 데이터에 기초하여, 대상체내 변동 계수는 AUC 및 C_{max} 둘 모두에 대해 대략 30%이어야 하였다. 그러므로, 이러한 예상된 변동 계수 및 0.91 및 1.10 이내의 AUC

및 C_{max} 의 예상된 비율에서, 연구는 4-기간 완전 복제 설계에서 30명의 대상체와 생물학적 동등성을 나타내기 위해 적어도 80%의 검정력을 가져야 하였다. 연구 순서대로.

- [0212] 대략 24명의 대상체를 연구의 파트 II 상대적 생체이용률 부분에 포함시켰다.
- [0213] 격리 및 세척
- [0214] 파트 I
- [0215] 대상체는 기간 1의 약물 투여 적어도 10시간 전부터 기간 4의 72-시간 투여후 혈액 채취 후까지, 즉, 22일차의 아침까지 격리되었다.
- [0216] 용량 사이에 5일 이상의 세척 기간이 있었으며; 대상체는 세척 기간에 걸쳐 클리닉에 격리된 상태로 남아있었다. 이 연구에서 각 대상체의 참여는 대략 3주 동안 지속되어야 하였다.
- [0217] 파트 II
- [0218] 대상체는 기간 1의 약물 투여 적어도 10시간 전부터 기간 2의 72-시간 투여후 혈액 채취 후까지, 즉, 8일차의 아침까지 격리되었다.
- [0219] 용량 사이에 4일 이상의 세척 기간이 있었으며; 대상체는 세척 기간에 걸쳐 클리닉에 격리된 상태로 남아있었다. 이 연구에서 각 대상체의 참여는 대략 1.5주 동안 지속되어야 하였다.
- [0220] 무작위화 및 맹검
- [0221] 파트 I 및 파트 II에 대해 인벤티브(inVentiv)에 의해 생성된 4-기간, 2-수열 (CBCB 또는 BCBC) 및 2-기간, 2-수열 (CA 또는 AC), 블록 무작위화 계획에 따라 각각 대상체에게 각 치료를 투여하였다. 무작위화 코드는 연구의 임상 및 분석 단계가 완료될 때까지 인벤티브의 생물분석 부서에서 이용가능하지 않았다.
- [0222] 이 연구는 데이터의 객관적인 속성으로 인해 개방-표지이었다.
- [0223] 연구 약제
- [0224] 파트 I
- [0225] 각 대상체는 다음 두 가지 치료를 각각 2회 받았다:
- [0226] 치료 C (시험): 1 x 75 mg 리메게판트 설하 ODT를 완전히 용해될 때까지 혀 밑에 유지한 후 물 없이 삼키고 공복 상태에서 투여하였다.
- [0227] 치료 B (참조): 1 x 75 mg 리메게판트 정제를 물과 함께 삼키고 공복 상태에서 투여하였다.
- [0228] 파트 II
- [0229] 각 대상체는 다음 두 가지 치료를 각각 1회 받았다:
- [0230] 치료 C (시험): 1 x 75 mg 리메게판트 설하 ODT를 완전히 용해될 때까지 혀 밑에 유지한 후 물 없이 삼키고 공복 상태에서 투여하였다.
- [0231] 치료 A (참조): 1 x 75 mg 리메게판트 ODT를 완전히 용해될 때까지 혀 위에 유지한 후 물 없이 삼키고 공복 상태에서 투여하였다.
- [0232] 파트 I
- [0233] 치료 C
- [0234] 임상 직원은 각 대상체의 혀 밑에 1개의 리메게판트 ODT를 놓고, 대상체는 ODT가 완전히 용해될 때까지 타액을 삼키지 않도록 지시받았다. 대상체는 ODT가 완전히 용해되고 삼키면 손짓을 하도록 지시받았다. 약제의 소비량을 확인하기 위해 손 및 입 검사를 수행하였다.
- [0235] 투여 시간은 ODT가 혀 밑에 놓이는 시간으로 설정하였다. 투여 1시간 전부터 투여후 1시간까지 물을 허용하지 않았다. 완전한 투여 절차는 2분 이내에 완료되어야 하였다. ODT가 2분 이내에 완전히 용해되지 않으면, 대상체는 타액과 함께 삼키도록 요청하고 이를 문서화하였다. 완전한 투여의 시작 및 종료 시간을 기록하였다.
- [0236] 치료 B

- [0237] 1개의 리메게판트 정제를 240 mL의 물과 함께 각 대상체에게 투여하고, 약제의 소비량을 확인하기 위해 손 및 입 검사를 수행하였다
- [0238] 파트 II
- [0239] 치료 C
- [0240] 임상 직원은 각 대상체의 혀 밑에 1개의 리메게판트 ODT를 놓고, 대상체는 ODT가 완전히 용해될 때까지 타액을 삼키지 않도록 지시받았다. 대상체는 ODT가 완전히 용해되고 삼키면 손짓을 하도록 지시받았다. 약제의 소비량을 확인하기 위해 손 및 입 검사를 수행하였다.
- [0241] 투여 시간은 ODT가 혀 밑에 놓이는 시간으로 설정하였다. 투여 1시간 전부터 투여후 1시간까지 물을 허용하지 않았다. 완전한 투여 절차는 2분 이내에 완료되어야 하였다. ODT가 2분 이내에 완전히 용해되지 않으면, 대상체는 타액과 함께 삼키도록 요청하고 이를 문서화하였다. 완전한 투여의 시작 및 종료 시간을 기록하였다.
- [0242] 치료 A
- [0243] 임상 직원은 각 대상체의 혀 위에 1개의 리메게판트 ODT를 놓고, 대상체는 ODT가 완전히 용해될 때까지 타액을 삼키지 않도록 지시받았다. 대상체는 ODT가 완전히 용해되고 삼키면 손짓을 하도록 지시받았다. 약제의 소비량을 확인하기 위해 손 및 입 검사를 수행하였다.
- [0244] 투여 시간은 ODT가 혀 위에 놓이는 시간으로 설정하였다. 투여 1시간 전부터 투여후 1시간까지 물을 허용하지 않았다. 완전한 투여 절차는 2분 이내에 완료되어야 하였다. ODT가 2분 이내에 완전히 용해되지 않으면, 대상체는 타액과 함께 삼키도록 요청하고 이를 문서화하였다. 완전한 투여의 시작 및 종료 시간을 기록하였다.
- [0245] 샘플 수집 및 처리
- [0246] 각 기간에, 약동학적 분석을 위해 각 대상체로부터 총 17개의 혈액 샘플을 채취하였다. 약물 투여 전에 및 투여후 0.083, 0.167, 0.333, 0.5, 0.667, 0.833, 1, 1.5, 2, 2.5, 5, 8, 12, 24, 48 및 72시간에 혈액 샘플을 수집하였다 (각 샘플링 시간마다 3 mL). 혈액 샘플 수집을 위한 내성 시간창은 격리 기간 동안 수집된 모든 투여후 샘플에 대해 ± 29 초였다. 실제 투여후 샘플링 시간이 약동학적 및 통계적 분석에 사용되기 때문에 사전-정의된 시간창 외부에서 수행된 샘플 수집은 프로토콜 편차로 간주되지 않았다. 달리 명시되지 않는 한 또는 대상체 안전성을 위해, 혈액 채취 및 다른 절차가 동시에 일어나는 경우, 혈액 채취를 우선하였다. 적절한 경우 다중 피부 천자를 회피하기 위해 혈액 수집에 불감-부피 정맥내 카테터를 사용하였다. 그렇지 않으면, 직접 정맥천자에 의해 혈액 샘플을 수집하였다.
- [0247] 적격성, 유전형 분석 및 안전성 목적을 위해 수집된 혈액을 포함한 혈액의 총 부피는 파트 I의 경우 308 mL 및 파트 II의 경우 185 mL를 초과하지 않아야 한다.
- [0248] 혈장 샘플을 수집하고 처리하였다.
- [0249] 약동학적 및 통계적 분석
- [0250] 생물학적 동등성/생체이용률 연구에 대해 검증된 피닉스(Phoenix)[®] 윈놀린(WinNonlin)[®]을 사용하여 PK 분석을 수행하였다. FDA, EMA 및 HPFB 가이드라인에 따라 SAS[®]를 사용하여 추론적 통계적 분석을 수행하였다.
- [0251] 약동학적 및 통계적 분석의 개시 전에 모든 샘플의 생체분석을 완료해야 하였다.
- [0252] 약동학
- [0253] 리메게판트에 대한 표준 비구획 방법에 의해 다음 PK 파라미터를 계산하였다:
- [0254] · AUC_{0-t} : 시간 0으로부터 마지막 비-0 농도까지의 농도-시간 곡선하면적
- [0255] · AUC_{0-inf} : 시간 0으로부터 무한대까지의 농도-시간 곡선하면적 (외삽)
- [0256] · C_{max} : 관찰된 최대 농도
- [0257] · 잔류 면적: $100 \times (1 - AUC_{0-t} / AUC_{0-inf})$ 로서 계산됨

- [0258] · T_{max} : 관찰된 C_{max} 의 시간
- [0259] · $T_{1/2\text{ el}}$: 제거 반감기
- [0260] · K_{el} : 제거율 상수
- [0261] 추가 PK 분석을 수행할 수 있었다.
- [0262] 안전성 집단
- [0263] 안전성 집단은 연구 약제의 적어도 하나의 용량을 투여받은 모든 대상체로서 정의된다.
- [0264] 약동학적 집단
- [0265] 파트 I의 경우, 약동학적 집단은 치료 C 및 치료 B를 포함하여 적어도 2개의 기간을 완료하고 약동학적 프로파일의 적절하게 특징으로 할 수 있는 모든 대상체를 포함하였다.
- [0266] 파트 II의 경우, 약동학적 집단은 연구를 완료하고 약동학적 프로파일을 적절하게 특징으로 할 수 있는 모든 대상체를 포함하였다.
- [0267] 용량전 농도를 갖는 임의의 대상체는 농도 및 PK 표에 표시되지만, 용량전 농도가 해당 대상체에 대해 측정된 C_{max} 값의 5%보다 더 큰 경우, 기술 통계 및 추론적 분석으로부터 배제되었다 (파트 I에서 관련 기간 동안).
- [0268] 샘플링 간격 동안 구토를 경험하고 철회되지 않은 대상체로부터의 데이터를 PK 분석의 완료 후 평가할 수 있었다. 리메게판트의 중위수 T_{max} 의 2배 이내에 구토를 경험한 임의의 대상체를 통계적 분석 (즉, 기술 통계 및 추론적 분석)으로부터 배제하였다. 유사하게, AE 또는 구토 에피소드로 인해 철회된 대상체는 데이터 목록에 표시되지만, 통계적 분석 표로부터 배제하였다 (파트 I에서 관련 기간 동안).
- [0269] 통계적 분석
- [0270] 통계적 분석 계획 (SAP)을 최종 프로토콜의 완료 후 준비하고, 데이터베이스 잠금 이전에 확정하였다.
- [0271] 인구학적 파라미터를 기술적으로 요약하였다. 치료-발생 유해 사건 (TEAE)을 투여받은 모든 대상체 (안전성 집단)에 대한 치료에 의해 기술적으로 요약하였다. 안전성 데이터의 추론적 통계적 분석을 계획하지 않았다.
- [0272] 개별 및 평균 혈장 농도 대 시간 곡선을 선형 및 반-로그 척도 둘 모두에 대해 제공하였다. 혈장 농도 및 PK 파라미터의 기술 통계 (산술 및 기하 평균, 표준 편차 [SD], 변동 계수 [CV%], 최소 [Min], 최대 [Max], 및 중위수)를 제공하였다.
- [0273] 생물학적 동등성 실험의 결과는 표 5, 표 6 및 표 7에 기재되어 있다.
- [0274] <표 5>

치료 및 투여에 의한 약동학 파라미터에 대한 BHV3000의 요약 기술 통계 - 파트 I

분석물질	투여	치료	수업	AUC _{0-15 min} (hr*ng/mL)	AUC _{0-30 min} (hr*ng/mL)	AUC _{0-1 h} (hr*ng/mL)	AUC _{0-2 h} (hr*ng/mL)	AUC ₀₋₄ (hr*ng/mL)	AUC ₀₋₈ (hr*ng/mL)	관류 면적 (%)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	K _{el} (1/hr)
BHV3000	1	리메게판트 ODT (시행)	N	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
			평균	3.33	48.61	318.30	1049.14	4973.13	4886.40	0.29	904.02	1.47	7.84	0.0921
			SD	5.25	54.43	251.82	500.98	1429.06	1429.42	0.18	319.43	0.64	1.56	0.0190
			CV%	157.92	111.95	79.61	47.75	28.74	28.67	63.45	35.34	43.30	19.93	20.6076
			Min	0.00	0.00	1.38	301.45	2707.35	2717.72	0.09	292.92	0.67	5.75	0.0864
			중위수	0.95	25.58	280.40	1041.73	4539.82	4547.99	0.22	816.06	1.50	8.11	0.0855
			Max	24.49	179.44	911.21	2171.04	8132.62	8147.14	1.06	1855.84	2.50	10.44	0.1205
			기하 평균	NC	NC	181.16	927.52	4773.19	4787.03	0.25	849.54	1.34	7.68	0.0902
			N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
			평균	3.37	51.96	320.86	1030.22	5339.16	5354.99	0.31	915.87	1.54	8.69	0.0835
BHV3000	2	리메게판트 ODT (시행)	SD	4.44	55.31	242.39	532.43	1512.51	1514.60	0.16	308.35	0.70	1.83	0.0189
			CV%	131.57	106.44	75.54	51.68	28.33	28.28	52.24	33.67	45.10	21.04	22.6469
			Min	0.01	0.50	3.30	103.79	2344.91	2356.32	0.12	377.61	0.67	5.75	0.0540
			중위수	1.38	29.25	255.77	1062.04	5408.31	5421.88	0.25	820.80	1.50	8.54	0.0812
			Max	18.95	210.33	753.99	2020.77	8855.17	8866.97	0.64	1529.91	2.50	12.84	0.1210
			기하 평균	0.98	20.27	197.12	847.73	5125.96	5141.76	0.27	861.48	1.38	8.50	0.0816
			N	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
			평균	0.68	19.87	232.43	924.82	5201.88	5215.35	0.28	907.50	2.04	7.98	0.0910
			SD	0.88	19.95	186.00	514.64	1552.87	1552.78	0.16	368.37	1.24	1.73	0.0199
			CV%	128.78	100.37	80.03	55.65	29.85	29.77	57.73	40.37	60.80	21.74	21.8434
BHV3000	1	리메게판트 정제 (참조)	Min	0.00	0.05	4.19	75.32	2635.48	2649.88	0.09	338.78	0.67	5.51	0.0903
			중위수	0.45	14.61	184.61	866.91	4838.68	4863.29	0.22	810.77	2.00	8.06	0.0860
			Max	3.91	98.86	608.73	1957.51	9551.84	9565.90	0.86	2204.05	5.00	11.50	0.1257
			기하 평균	NC	9.51	139.80	743.54	4992.61	5006.58	0.24	841.03	1.75	7.79	0.0889
			N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
			평균	1.13	25.37	259.64	950.90	5493.72	5509.22	0.29	834.10	1.83	8.60	0.0833
			SD	1.74	30.78	181.00	459.51	1670.65	1674.11	0.15	289.63	0.88	1.50	0.0164
			CV%	154.86	121.33	69.71	48.32	30.41	30.39	50.78	34.72	48.30	17.39	19.6372
			Min	0.00	0.39	5.44	84.31	2916.65	2936.35	0.12	386.15	0.67	5.89	0.0824
			중위수	0.31	11.41	224.97	889.26	5272.46	5295.49	0.28	788.82	1.50	8.49	0.0817
BHV3000	2	리메게판트 정제 (참조)	Max	6.89	121.36	732.48	2008.09	9819.52	9864.26	0.71	1671.55	5.00	11.10	0.1176
			기하 평균	NC	11.38	186.64	811.29	5258.65	5274.04	0.26	786.69	1.64	8.46	0.0819

[0275]

[0276] <표 6>

치료에 의한 약동학 파라미터에 대한 BHV3000의 요약 기술 통계 - 파트 1

분석물질	치료		AUC _{0-15 min} (hr*ng/mL)	AUC _{0-30 min} (hr*ng/mL)	AUC _{0-1 h} (hr*ng/mL)	AUC _{0-2 h} (hr*ng/mL)	AUC ₀₋₄ (hr*ng/mL)	AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	관류 면적 (%)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	K _{el} (1/hr)
BHV3000	리메게판트 정제 (ODT (시험))	N	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
		평균	3.35	50.26	318.55	1039.82	5153.41	5167.94	0.30	909.86	1.50	8.26	0.0879
		SD	4.83	54.47	245.35	512.86	1471.15	1472.53	0.17	311.69	0.66	1.74	0.0193
		CV%	144.27	108.38	77.02	49.32	28.55	28.49	57.53	34.26	0	21.0	21.957
		Min	0.00	0.00	1.28	103.79	2344.91	2356.32	0.09	292.92	0.67	5.73	0.0540
		중위수	1.26	29.16	267.11	1082.04	4956.26	4963.67	0.24	920.80	1.50	8.39	0.0827
		Max	24.49	210.33	911.21	2171.04	8855.17	8866.97	1.06	1855.84	2.50	4	0.1210
		기하 평균	NC	NC	188.85	887.32	4943.80	4958.58	0.26	855.40	1.36	8.07	0.0859
		N	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
		평균	0.90	22.58	245.83	937.67	5345.62	5360.09	0.29	871.35	1.94	8.28	0.0872
BHV3000	리메게판트 정제 (참조)	SD	1.38	25.81	182.68	484.74	1606.41	1608.21	0.15	330.38	1.08	1.64	0.0185
		CV%	153.46	114.29	74.31	51.70	30.05	30.00	53.91	37.92	0	19.7	21.219
		Min	0.00	0.05	4.19	75.32	2635.48	2649.68	0.09	338.78	0.67	5.51	0.0603
		중위수	0.34	14.03	218.33	899.23	5093.43	5104.27	0.25	851.12	2.00	8.40	0.0825
		Max	6.89	121.36	732.48	2008.09	9819.52	9864.26	0.86	2204.05	5.00	11.5	0.1257
		기하 평균	NC	10.39	161.18	776.17	5121.92	5136.57	0.25	813.81	1.69	8.12	0.0854

[0277]

[0278] <표 7>

비율, 90% 기하 신뢰 구간, CV_{WR} (FDA 방법론)

PK 파라미터	비율 ¹ (%)	90% 하한 C.I. ² (%)	90% 상한 C.I. ² (%)	95% 상한 신뢰 경계 ³ (%)	CV _{WR} (%)
Ln(AUC ₀₋₄)	96.79	92.63	101.15	-	15.70
Ln(AUC _{0-inf})	96.81	92.66	101.14	-	15.68
Ln(C _{max})	104.65	97.04	112.84	-	23.74

[0279]

[0280] ¹ 식: $e^{(차이) \times 100}$ 에 따라 최소 제곱 평균을 사용하여 계산됨.

[0281] ² 변환내 데이터를 사용한 90% 기하 신뢰 구간.

[0282] ³ 참조 척도 ABE 접근법.

[0283] 실시예 6

[0284] 리메게판트의 효능 - 임상 시험으로부터의 결과 및 분석 - 실시예 2에 기재된 BHV3000-301.

[0285] 목적

[0286] 성인에서 편두통의 급성 치료에서 위약과 리메게판트 75 mg 경구 정제의 효능, 안전성 및 내약성을 비교함

[0287] 방법

[0288] 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 다기관 연구 (연구 301, NCT03235479)에서, ICHD 3-베타 편두통의 적어도 1년 병력을 갖는 ≥18세 연령의 성인은 참여할 자격이 있었다. 3일 내지 28일 스크리닝 기간 후, 대상체를 리메게판트 75 mg 또는 매칭 위약을 받도록 무작위화하고, 두통 통증이 중등도 또는 중증 세기에 도달했을 때 1회 용량의 맹검 연구 약물 (리메게판트 또는 위약)로 단일 편두통 발작을 치료하도록 지시하였다. 공동-1차 종점은 투여후 2시간에 통증 해방 및 투여후 2시간에 가장 성가신 증상 (MBS)으로부터의 해방이었다. 안전성 평가는 유해 사건 (AE), ECG, 활력 징후, 신체 측정, 및 간 기능 평가를 포함하는 일상적 실험실 시험을 포함하였다. 달리 언급되지 않는 한, 표시된 값은 평균±SD이다.

[0289] 결과

[0290] 전체적으로, 1162명의 대상체를 리메게판트 (n=582) 또는 위약 (n=580)을 받도록 무작위화하였고, 1084명을 효능에 대해 평가하였다 (리메게판트 n=543, 위약 n=541). 대상체는 41.6±12.2세의 평균 연령을 가졌고, 85.5%는 여성이었으며, 병력으로 한달에 4.7±1.8회의 발작을 가졌다. 투여후 2시간에, 리메게판트 치료된 환자는 위약 치료된 환자보다 더 높은 무통증 비율을 가졌으며 (19.2% vs 14.2%, P=.0298), MBS가 없을 가능성이 더 높

았고 (36.6% vs 27.7%, $P=.0016$); 더 높은 통증 완화 비율을 가졌다 (56.0% vs 45.7%, $P=.0006$). 구급 약제 사용 없이 단일 용량의 리메게판트는 투여후 2 내지 48시간에 지속적인 통증 해방 및 통증 완화에 대해 위약에 비해 우월성을 나타내었다 ($P=.013$ 및 $P=.0003$, 각각). 기능성 장애 측정시, 더 큰 비율의 리메게판트-치료된 환자가 2시간에 정상 기능을 달성하였다 ($P<.0001$).

[0291] 리메게판트의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약과 유사하였다. 가장 흔한 AE는 오심 (.9%, 5/546 vs 1.1%, 6/549) 및 현기증 (.7%, 4/546 vs .4%, 2/549)이었다. 정상 상한치(upper limit of normal)(ULN)보다 더 큰 혈청 ALT 또는 AST 수준이 각각 리메게판트 및 위약으로 치료된 대상체의 2.0% (11/546) 및 3.6% (20/549)에서 관찰되었다. 리메게판트 그룹에서 1명의 대상체 (.2%) 및 위약 그룹에서 1명의 대상체 (.2%)는 >3배 ULN의 트랜스아미나제 수준을 가졌으며, 어느 그룹의 어떤 대상체도 >5배 ULN의 수준을 갖지 않았다. >2배 ULN의 빌리루빈 상승은 관찰되지 않았다. 심각한 AE (SAE)는 리메게판트 그룹에서 대상체의 .4% ($n=2$) 및 위약 그룹에서 .2% ($n=1$)에서 관찰되었다. 연구 약물과 관련된 SAE는 결정되지 않았다. 리메게판트 그룹에서 SAE를 갖는 대상체 둘 모두는 SAE의 발병 전에 투여받지 않았다.

[0292] 결론

[0293] 통증 해방, MBS로부터의 해방, 통증 완화 및 정상 기능 회복을 포함하여 다중 결과 측정에 걸쳐 단일 용량의 리메게판트에서 유의하고 지속적인 임상적 효과가 나타났다. 리메게판트 75 mg 경구 정제는 위약과 유사한 간 안전성 프로파일을 포함하여 유리한 내약성 및 안전성을 나타내었다. 이들 임상적으로 의미있는 결과는 동일한 3상 연구 (연구 302) 및 이전 2b상 연구에서 나타난 이점을 보완하였다. 리메게판트는 궁극적으로 편두통의 급성 치료를 위한 신규 접근법을 환자에게 제공할 수 있다.

종점	리메게판트 75 mg	위약	P-값 ^a
공동-1차			
2시간에 무통증	19.2% [104/543]	14.2% [77/541]	.0298
2시간에 MBS-없음	36.6% [199/543]	27.7% [150/541]	.0016
선택된 2차			
2시간에 광선공포증-없음	34.9% [164/470]	24.8% [120/483]	.0005
2시간에 소리공포증-없음	38.6% [133/345]	30.9% [113/366]	.0299
2시간에 통증 완화	56.0% [304/543]	45.7% [247/541]	.0006
2시간에 오심-없음	46.9% [149/318]	41.6% [134/322]	.1815
지속적인 통증 완화, 2-24시간	38.9% [211/543]	27.9% [151/541]	.0001

[0294]

[0295] MBS, 가장 성가신 증상

[0296] ^a종점은 $P=.05$ 에 표시된 순서대로 계층적으로 시험되었다.

[0297] 실시예 6으로부터의 결과는 또한 도 3에 나타낸다.

[0298] 실시예 7

[0299] 리메게판트의 효능 - 임상 시험으로부터의 결과 및 분석 - 실시예 3에 기재된 BHV3000-302.

[0300] 목적

[0301] 성인에서 편두통의 급성 치료에서 위약과 리메게판트 75 mg 경구 정제의 효능, 안전성 및 내약성을 비교함

[0302] 방법

[0303] 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 다기관 연구 (연구 302, NCT03237845)에서, ICHD 3-베타 편두통의 적어도 1년

병력을 갖는 ≥ 18 세 연령의 성인은 참여할 적격이 있었다. 3일 내지 28일 스크리닝 기간 후, 대상체를 리메게판트 75 mg 또는 매칭 위약을 받도록 무작위화하고, 두통 통증이 중등도 또는 중증 세기에 도달했을 때 1회 용량의 맹검 연구 약물 (리메게판트 또는 위약)로 단일 편두통 발작을 치료하도록 지시하였다. 공동-1차 종점은 투여후 2시간에 통증 해방 및 투여후 2시간에 가장 성가신 증상 (MBS)으로부터의 해방이었다. 안전성 평가는 유해 사건 (AE), ECG, 활력 징후, 신체 측정, 및 간 기능 평가를 포함하는 일상적 실험실 시험을 포함하였다. 달리 언급되지 않는 한, 표시된 값은 평균 \pm SD이다.

[0304] 결과

[0305] 전체적으로, 1186명의 대상체를 리메게판트 (n=594) 또는 위약 (n=592)을 받도록 무작위화하였고, 1072명을 효능에 대해 평가하였다 (리메게판트 n=537, 위약 n=535). 대상체는 40.6 ± 12.0 세의 평균 연령을 가졌고, 88.7%는 여성이었으며, 병력으로 한달에 4.6 ± 1.8 회의 발작을 가졌다. 투여후 2시간에, 리메게판트 치료된 환자는 위약 치료된 환자보다 더 높은 무통증 비율을 가졌으며 (19.6% vs 12.0%, $P=.0006$), MBS가 없을 가능성이 더 높았고 (37.6% vs 25.2%, $P<.0001$); 더 높은 통증 완화 비율을 가졌다 (58.1% vs 42.8%, $P<.0001$). 구급 약제 사용 없이 단일 용량의 리메게판트는 투여후 2 내지 48시간에 지속적인 통증 해방 및 통증 완화에 대해 위약에 비해 우월성을 나타내었다 ($P=.0181$ 및 $P<.0001$, 각각). 기능성 장애 측정시, 더 큰 비율의 리메게판트-치료된 환자가 2시간에 정상 기능을 달성하였다 ($P<.0001$).

[0306] 리메게판트의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약과 유사하였다. 가장 흔한 AE는 오심 (1.8%, 10/543 vs 1.1%, 6/543) 및 요로 감염 (1.5%, 8/543 vs 1.1%, 6/543)이었다. 정상 상한치 (ULN)보다 더 큰 혈청 ALT 또는 AST 수준이 각각 리메게판트 및 위약으로 치료된 대상체의 2.4% (13/543) 및 2.2% (12/543)에서 관찰되었다. 어느 치료 그룹의 어떤 대상체도 3배 ULN보다 더 큰 트랜스아미나제 수준을 갖지 않았고, 2배 ULN보다 더 큰 빌리루빈 상승이 관찰되지 않았다. 심각한 AE (SAE)는 리메게판트 그룹에서 1명의 대상체 (요통) 및 위약 그룹에서 2명의 대상체에서 관찰되었다. 연구 약물과 관련된 SAE는 결정되지 않았다.

[0307] 결론

[0308] 통증 해방, MBS로부터의 해방, 통증 완화 및 정상 기능 회복을 포함하여 다중 결과 측정에 걸쳐 단일 용량의 리메게판트에서 유의하고 지속적인 임상적 효과가 나타났다. 리메게판트 75 mg 경구 정제는 위약과 유사한 간 안전성 프로파일을 포함하여 유리한 내약성 및 안전성을 나타내었다. 이들 임상적으로 의미있는 결과는 연구 301에서 나타난 이점을 보완하였다. 리메게판트는 궁극적으로 편두통의 급성 치료를 위한 신규 접근법을 환자에게 제공할 수 있다.

종점	리메게판트 75 mg	위약	P-값 ^a
공동-1차			
2시간에 무통증	19.6% [105/537]	12.0% [64/535]	.0006
2시간에 MBS-없음	37.6% [202/537]	25.2% [135/535]	<.0001
선택된 2차			
2시간에 광선공포증-없음	37.4% [183/489]	22.3% [106/477]	<.0001
2시간에 소리공포증-없음	36.7% [133/362]	26.8% [100/374]	.0039
2시간에 통증 완화	58.1% [312/537]	42.8% [229/535]	<.0001
2시간에 오심-없음	48.1% [171/355]	43.3% [145/336]	.2084
지속적인 통증 완화, 2-24시간	42.6% [229/537]	26.5% [142/535]	<.0001

[0309]

[0310] MBS, 가장 성가신 증상

[0311] ^a중점은 P=.05에 표시된 순서대로 계층적으로 시험되었다.

[0312] 실시예 7로부터의 결과는 또한 도 4에 나타낸다.

[0313] 실시예 8

[0314] 임상 시험 - BHV3000-303: 3상: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트) 구강붕해정 (ODT)의 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성 및 효능 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03461757)

[0315] 1812명의 참가자를 대상으로 다음과 같이 3상 임상 연구를 수행하였다.

[0316] 연구 설명

[0317] 간단한 요약:

[0318] 이 연구의 목적은 급성 편두통을 갖는 대상체에서 BHV-3000 (리메게판트 ODT) 대 위약의 효능을 비교하는 것이다.

상태 또는 질환	개입/치료	상
편두통	약물: 리메게판트 약물: 위약	3상

[0319]

[0320] 연구 설계

연구 유형 : 개입 (임상 시험)

실제 등록 : 1812명의 참가자

할당: 무작위

개입 모델: 병렬 배정

마스킹: 삼중 (참가자, 의료인, 조사자)

1차 목적: 치료

공식 제목: BHV3000-303: 편두통의 급성 치료를 위한 BHV-3000 (리메게판트) 구강붕해정 (ODT)의 3상, 이중-맹검, 무작위, 위약 대조, 안전성 및 효능 시험

실제 연구 시작일 : 2018년 2월 27일

실제 1차 완료일 : 2018년 10월 8일

실제 연구 완료일 : 2018년 10월 15일

[0321]

[0322] 부문 및 개입

부문	개입/치료
실험: 부문 1: BHV-3000 (활성)	약물: 리메게판트 BHV-3000 (리메게판트) 75 mg (ODT)
위약 비교기: 부문 2: 위약 비교기 약물	약물: 위약 75mg 매칭 위약 ODT

[0323]

[0324] 결과 측정

- [0325] 1차 결과 측정:
- [0326] 1. 투여후 2시간에 통증이 없다고 보고한 평가가능한 대상체의 수를 사용하여 편두통의 급성 치료에서 위약과 비교한 리메게판트의 통증 해방을 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0327] 통증을 4점 리커트 척도로 측정하였다 (0=없음, 1=경증, 2=중등도, 3=중증).
- [0328] 2. 투여후 2시간에 MBS의 부재를 보고한 평가가능한 대상체의 수를 사용하여 위약과 비교한 리메게판트의 가장 성가신 증상 (MBS)으로부터의 해방을 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0329] 이원 척도 (0=부재, 1=존재)를 사용하여 MBS (오심, 소리공포증 또는 광선공포증)를 측정하였다.
- [0330] 2차 결과 측정 :
- [0331] 1. 기준선에서 중등도 또는 중증의 통증 수준을 보고한 후 없음 또는 경증의 통증 수준을 보고한 사람들에게 대해, 투여후 2시간에 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0332] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 통증 완화
- [0333] 2. 기능성 장애 척도 [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0334] 기능성 장애 척도에서 "정상"으로 자기-보고한 대상체
- [0335] 3. 어떠한 구급 약제도 사용하지 않고 해당 시간에 걸쳐 어떠한 중등도 또는 중증 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용함으로써 2시간부터 24시간까지 지속적인 통증 완화에 대해 위약과 비교한 리메게판트. [시간 프레임: 투여후 2시간-24시간]
- [0336] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 완화
- [0337] 4. 아래 시간 기간에 걸쳐 가장 성가신 증상을 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 평가된 2시간부터 24시간까지 가장 성가신 증상으로부터의 지속적인 해방. [시간 프레임: 투여후 2 내지 24시간]
- [0338] 가장 성가신 증상
- [0339] 5. 연구 약제 (BHV3000 또는 위약)의 투여 후 24 이내에 구급 약제를 복용하는 대상체의 수를 사용하여 구급 약제가 필요할 확률에 대한 위약과 비교한 리메게판트의 측정을 평가하였다. [시간 프레임: 투여후 최대 24시간]
- [0340] 구급 약제의 필요
- [0341] 6. 기능성 장애 척도에 의해 측정된 바와 같이 정상 수준에서 기능하는 지속적인 능력 [시간 프레임: 투여후 2 내지 24시간]
- [0342] 기능성 장애 척도에서 "정상"으로 자기-보고한 대상체
- [0343] 7. 어떠한 구급 약제도 사용하지 않고 중등도 내지 중증 두통 통증을 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 48시간까지 지속적인 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트. [시간 프레임: 투여후 2시간 - 48시간]
- [0344] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 완화
- [0345] 8. 투여후 2 - 48시간에 가장 성가신 증상으로부터의 통증 해방에 대한 위약과 비교한 리메게판트. [시간 프레임: 투여후 2 내지 48시간]
- [0346] 가장 성가신 증상
- [0347] 9. 기능성 장애 척도에 의해 측정된 바와 같이 정상 수준에서 기능하는 지속적인 능력 [시간 프레임: 투여후 2 내지 48시간]
- [0348] 기능성 장애 척도에서 "정상"으로 자기-보고한 대상체
- [0349] 10. 두통 기준선에서 광선공포증의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 광선공포증의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 위약과 비교한 리메게판트. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0350] 광선공포증으로부터의 해방

- [0351] 11. 기능성 장애 척도 [시간 프레임: 투여후 90분]
- [0352] 기능성 장애 척도에서 "정상"으로 자기-보고한 대상체
- [0353] 12. 어떠한 구급 약제도 사용하지 않고 중등도 내지 중증 두통 통증을 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 90분에 지속적인 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트. [시간 프레임: 투여후 90분]
- [0354] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 통증 완화
- [0355] 13. 관심 시간 기간에 걸쳐 어떠한 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 24시간까지 위약과 비교한 리메게판트. [시간 프레임: 투여후 2시간-24시간]
- [0356] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 해방
- [0357] 14. 아래 시간 기간에 걸쳐 가장 성가신 증상을 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 평가된 90분에 가장 성가신 증상으로부터의 지속적인 해방. [시간 프레임: 투여후 90분]
- [0358] 가장 성가신 증상
- [0359] 15. 관심 시간 기간에 걸쳐 어떠한 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 투여후 90분에 지속적인 통증 해방에 대한 위약과 비교한 리메게판트를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 90분]
- [0360] 4점 숫자 등급 척도에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 해방
- [0361] 16. 두통 기준선에서 소리공포증의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 소리공포증의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 위약과 비교한 리메게판트. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0362] 소리공포증으로부터의 해방
- [0363] 17. 관심 시간 기간에 걸쳐 어떠한 두통 통증도 경험하지 않은 대상체의 수를 사용하여 2시간부터 48시간까지 지속적인 통증 해방에 대한 위약과 비교한 리메게판트를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 2시간 - 48시간]
- [0364] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 해방
- [0365] 18. 기준선에서 중등도 또는 중증의 통증 수준을 보고한 후 없음 또는 경증의 통증 수준을 보고한 사람들에 대해, 투여후 60분에 통증 완화에 대한 위약과 비교한 리메게판트를 측정하였다. [시간 프레임: 투여후 60분]
- [0366] 4점 숫자 등급 척도 (없음, 경증, 중등도, 중증)에 의해 측정된 바와 같은 지속적인 통증 완화
- [0367] 19. 기능성 장애 척도 [시간 프레임: 투여후 60분]
- [0368] 기능성 장애 척도에서 "정상"으로 자기-보고한 대상체
- [0369] 20. 두통 기준선에서 오심의 존재를 보고한 대상체의 서브세트에서 투여후 2시간에 오심의 부재를 보고한 대상체의 수를 표로 작성함으로써 오심으로부터의 해방. [시간 프레임: 투여후 2시간]
- [0370] 오심으로부터의 해방
- [0371] 21. 투여후 2시간에 통증이 없고 그 후 임의의 중증도의 두통을 갖는 대상체의 수를 평가하였다 (연구 약제, 리메게판트 또는 위약의 투여후 48시간 이내에 4-점 척도에 대한 1, 2 또는 3의 반응). [시간 프레임: 투여후 2시간 - 48시간]
- [0372] 통증 재발
- [0373] 적격성 기준, 연락처 및 위치 및 추가 정보를 포함하여 임상 연구에 관한 자세한 내용은 www.clinicaltrials.gov에서 ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03461757에 대해 찾을 수 있다.
- [0374] 실시예 9
- [0375] 실시예 8에 기재된 임상 시험으로부터의 결과는 다음과 같이 요약된다.
- [0376] 연구 303은 단일 용량을 사용하여 2시간에 통증 해방 및 가장 성가신 증상 (MBS)으로부터의 해방의 공동-1차 등록 종점을 충족하였다 (표 8). 중요하게는, 본 발명에 따른 리메게판트 자이디스 ODT 제형으로 치료된 환자는 빠르면 15분에 통증 완화에 대해 위약으로부터 수치적으로 분리되기 시작하였고 60분까지 통계적 유의성을 나타내었다 ($p < 0.0001$) (도 5 참조). 도 5는 단일 용량의 리메게판트 자이디스 ODT 75 mg 또는 위약을 복용한 환

자에 대해 투여후 0 내지 2시간 사이에 통증 완화를 경험한 환자의 백분율을 나타낸다. 데이터는 특정된 간격 동안 경증-통증 또는 무통증을 갖는 환자로서 정의된 통증 완화로 카플란-마이어 탐색적 추정치이다. 구급 약제를 복용하였거나 특정된 간격 동안 추적 조사를 하지 못한 대상체를 검열하였다. 또한, 리메게판트 자이디스 ODT로 치료된 환자의 유의하게 더 큰 백분율이 위약과 비교하여 60분 이내에 정상 기능으로 돌아왔다 ($p < 0.002$). 위약과 비교하여 리메게판트의 단일 용량 후 통증 완화 ($p < 0.001$), 통증 해방 ($p < 0.001$), 가장 성가신 증상 ($p < 0.001$), 기능성 장애 ($p < 0.003$) 및 다수의 다른 2차 종점에 대해 48시간에 걸쳐 지속적인 임상적 이점이 관찰되었다. 리메게판트 자이디스 ODT (85%)로 치료된 대부분의 환자는 어떠한 구급 약제도 사용하지 않았다.

<표 8>

연구 303				
통증 해방 & 가장 성가신 증상으로부터의 해방				
2시간 종점	리메게판트 (N=669)	위약 (N=682)	차이	조정된 p-값
통증 해방	21.2%	10.9%	10.3%	< 0.0001
MBS로부터의 해방 ¹	35.1%	26.8%	8.3%	0.0009

연구 303에서, 2개의 공동-1차 종점 뿐만 아니라 처음 21개의 연속 2차 결과 측정에 대한 위약과 통계적으로 차별화된 리메게판트 자이디스 ODT를 계층적 시험에서 미리 특정하였다 (p -값 < 0.05). 이 연구로부터의 이들 2차 결과 및 추가 탐색적 결과 측정은 2019년에 다가오는 과학 회의에서 발표될 것으로 예상되었다.

연구 303에서 리메게판트의 안전성 및 내약성은 연구 301 (실시예 2) 및 302 (실시예 3)에서 이전에 관찰된 프로파일과 일치하였다. 표 9는 3개의 시험 모두에서 풀링된 안전성 데이터를 나타낸다. 1.6%보다 더 높은 발생률 및 AE의 전체 비율을 갖는 리메게판트 그룹에서 단일 유해 사건 (AE)도 발생하지 않은 것은 위약과 유사하였다. 간 기능 시험과 관련하여, 위약으로 치료된 1명의 환자 및 리메게판트로 치료된 1명의 환자는 연구 303에서 LFT > 3x ULN을 나타내었다. 지금까지 수행된 3개의 중추적 시험 ($n=3,556$)에 걸쳐 풀링된 간 기능 시험 결과는 리메게판트가 정상 상한치 (ULN)를 초과하는 아미노트랜스퍼라제 (ALT 또는 AST) 수준과 관련하여 위약과 유사하고, > 2x ULN의 빌리루빈 상승을 경험한 환자가 없다는 것을 나타낸다 (표 10).

<표 9>

풀링된 유해 사건 (AE) 안전성 데이터:		
투여후 48시간 이내에 $\geq 1\%$ 발생률의 AE를 보고한 환자의 연구 301, 302 및 303으로부터의 AE의 완전 데이터세트		
유해 사건	리메게판트 (n=1,771)	위약 (n=1,785)
≥ 1 연구중		
AE*	252 (14.2%)	209 (13.2%)
오심	26 (1.5%)	15 (0.8%)
UTI	21 (1.2%)	12 (0.7%)
SAEs**	3 (0.2%)	3 (0.2%)

*표에 나열된 것보다 리메게판트 치료된 대상체에서 $\geq 1\%$ 의 다른 개별 AE는 없음. 약물 관련성에 대한 귀속 없이 모든 AE를 포함함.

**약물-관련 심각한 유해 사건 (SAE) 없음. 리메게판트 그룹에서 SAE를 갖는 대상체 중 2명 및 위약 그룹에서 1명은 SAE 발병 전에 투여받지 않았다.

[0383] <표 10>

풀링된 간 기능 시험 (LFT) 프로파일:

연구 301, 302 및 303*으로부터의 LFT 결과의 완전
데이터세트

ALT 또는 AST	리메게판트 (n=1,771)	위약 (n=1,785)
	48	
> ULN ¹ (2.7%)		52 (2.9%)
> 3x ULN	2 (0.1%)	2 (0.1%)
> 5x ULN	1 (0.06%)	
	²	0
> 10x ULN	0	0
> 20x ULN	0	0

¹정상 상한치; ALT 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST

아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제

²AST 상승, 조사자에 의해 간주된 바와 같이 약물-관련이
아님: 근육 손상과 일치하는 실험실 결과와 함께 중량-리프팅을
새로 개시한 대상체

*AST/ALT 카테고리는 상호 배타적이지 아니며; 연구 301, 302

및 303에서 > 2x ULN의 빌리루빈 상승 없음

[0384]

[0385]

실시예 8에 기재된 임상 시험 (연구 303)으로부터의 추가 결과는 표 11, 12 및 도 6에 나타낸다.

[0386] <표 11>

순서	1차 종점	리메게판트	위약	P-값
1차, 1	2시간에 통증	21.2%	10.9%	<0.0001
1차, 2	2시간에 MBS	35.1%	26.8%	0.0009
2차 순서	2차 종점	BHV	PBO	P-값
1	2시간에 통증 완화	59.3%	43.3%	<0.0001
2	2시간에 기능성 장애	38.1%	25.8%	<0.0001
3	2 내지 24시간에 SP 완화	47.8%	27.7%	<0.0001
4	2 내지 24시간에 MBS	27.1%	17.7%	<0.0001
5	24시간에 구급 약제의 확률	14.2%	29.2%	<0.0001
6	2 내지 24시간에 기능성 장애	29.6%	16.9%	<0.0001
7	2 내지 48시간에 SP 완화	42.2%	25.2%	<0.0001
8	2 내지 48시간에 MBS	23.2%	16.4%	0.0018
9	2 내지 48시간에 기능성 장애	26.0%	15.4%	<0.0001
10	2시간에 광선 공포증	33.4%	24.5%	0.0007
11	90분에 기능성 장애	30.2%	21.3%	0.0002
12	90분에 통증 완화	49.6%	37.2%	<0.0001

[0387]

13	2 내지 24시간에 SP 해방	15.7%	5.6%	<0.0001
14	90분에 MBS 해방	27.4%	21.5%	0.0128
15	90분에 통증 해방	15.1%	7.3%	<0.0001
16	2시간에 소리 공포증	41.7%	30.2%	0.0003
17	2 내지 48시간에 SP 해방	13.5%	5.4%	<0.0001
18	60분에 통증 완화	36.8%	31.2%	0.0314
19	60분에 기능성 장애	22.3%	15.8%	0.0025
20	2시간에 오심	51.0%	45.2%	0.0898
21	2 내지 48시간에 통증 재발	36.6%	50.0%	0.0577

[0388]

[0389] <표 12>

리메게판트 (BHV-3000) 3상 - 연구 303
2, 3 & 4 내지 24 또는 48시간으로부터 지속적인 통증 완화¹

	지속적인 통증 완화	리메게판트 n=669	위약 n=682	p-값
24시간	2 내지 24시간	47.8%	27.7%	<0.0001
	3 내지 24시간	56.4%	33.1%	<0.0001
	4 내지 24시간	61.7%	36.8%	<0.0001
48시간	2 내지 48시간	42.2%	25.2%	<0.0001
	3 내지 48시간	49.9%	29.8%	<0.0001
	4 내지 48시간	54.7%	33.0%	<0.0001

1. 지속적인 통증 완화는 구급 약제의 사용 없이 특정된 간격 동안 경증-통증 또는 무통증을 갖는 환자로써 정의된다. 3-24, 4-24, 3-48 및 4-48시간의 분석은 탐색적이다.

[0390]

[0391] 실시예 10

[0392] 임상 시험 - BHV3000-201: 편두통의 급성 치료에서 개방 표지 안전성 연구 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT 03266588)

[0393] 약 2000명의 참가자를 대상으로 다음과 같이 2/3상 임상 연구를 수행하였다.

[0394] 연구 설명

[0395] 간단한 요약:

[0396] 이 연구의 목적은 BHV3000 (리메게판트)의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

상태 또는 질환	개입/치료	상
편두통	약물: 리메게판트	2상 3상

[0397]

[0398] 연구 설계

연구 유형 : 개입 (임상 시험)

추정된 등록 : 2000명의 참가자

개입 모델: 단일 그룹 배정

마스킹: 없음 (개방 표지)

1차 목적: 치료

공식 제목: 편두통의 급성 치료에서 BHV3000의 다기관, 개방 표지 장기간 안전성 연구

실제 연구 시작일 : 2017년 8월 30일

추정된 1차 완료일 : 2019년 7월

추정된 연구 완료일 : 2019년 7월

[0399]

[0400] 부문 및 개입

부문	개입/치료
실험: 리메게판트	약물: 리메게판트 75 mg 경구 정제 다른 명칭: BHV3000

[0401]

[0402] 결과 측정

[0403] 1차 결과 측정:

[0404] 1. 유해 사건의 빈도 및 중증도 및 유해 사건으로 인한 중단을 측정함으로써 리메게판트 (BHV-3000)의 안전성 및 내약성을 평가하였다 [시간 프레임: 52주]. 실험실 시험, ECG, 신체 검사 결과 (안전성 및 내약성)를 통해 평가된 바와 같은 치료-발생 유해 사건을 갖는 대상체의 수

[0405] 2차 결과 측정:

[0406] 1. 총 빌리루빈 >2x ULN과 함께 ALT 또는 AST > 3x ULN [시간 프레임: 52주] 상승된 간 기능 시험

[0407] 2. 간 관련 유해 사건 및 중단을 초래하는 간 관련 유해 사건 [시간 프레임: 52주] 간과 관련된 유해 사건

[0408] 적격성 기준, 연락처 및 위치 및 추가 정보를 포함하여 임상 연구에 관한 자세한 내용은 www.clinicaltrials.gov에서 ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03266588에 대해 찾을 수 있다.

[0409] 실시예 11

[0410] 실시예 10에 기재된 임상 시험으로부터의 결과는 다음과 같이 요약된다.

[0411] 연구 BHV3000-201은 초기 긍정적인 결과를 나타내었다. 중간 분석 (2018년 11월 21일의 데이터베이스 컷오프)은 편두통을 갖는 환자에서 리메게판트의 장기간 투여의 안전성 및 내약성이 지금까지 1-3상 연구에서 관찰된 프로파일과 일치함을 나타내었다. 환자는 1년 동안 매일 최대 1회까지 모든 중증도 (경증 내지 중증)의 편두통 발작을 치료하도록 허용되었다. 연구 참가자에서 리메게판트 75 mg의 간 안전성 및 내약성에 대한 초기 결과는 유해 사건 및 정기적으로 예정된 간 기능 시험 둘 모두의 검토에 기초하였다. 간 전문가의 외부 및 독립 패널이 중간 간 데이터를 검토하였다. 연구 약물과 아마 관련된 것으로 평가된 간 사례는 없었으며, 확인된 Hy's Law 사례는 없었다. 패널은 거의 매일 투여하는 환자의 서브셋을 포함하여 지금까지 간 안전성 신호가 검출되지 않았다고 결론내렸다 (≥ 15 용량/개월). 종합적으로, 리메게판트 이외의 약물을 사용한 편두통 시험과 비교하여, 리메게판트 치료된 환자에서 간 기능 시험 이상의 전반적인 상승의 발생률이 매우 낮았다는 것을 주목한다 (혈청 ALT 또는 AST > 3x ULN의 1.0% 발생률). 대상체는 NDA에 제출할 추가 데이터 분석과 120-일 안전성 업데이트가 필요하여 연구 201에 계속 참가하였다.

[0412] 중간 안전성 분석에 더하여, 대상체로부터의 데이터를 평가하여 월간 두통 일수의 감소를 결정하였다. 표에 표시된 데이터는 환자가 연구의 관찰 단계에 비해 치료 단계 동안 리메게판트를 복용하는 동안 더 적은 월간 두통 일수를 경험함을 나타내었다. 예를 들어, 1731명의 대상체 중에서, 683명 (39.5%)은 적어도 20%의 월간 두통 일수의 감소를 가졌고, 602명 (34.8%)은 적어도 25%의 월간 두통 일수의 감소를 가졌고, 523명 (30.2%)은 적어도 30%의 월간 두통 일수의 감소를 가졌고, 442명 (25.5%)은 적어도 35%의 월간 두통 일수의 감소를 가졌고, 362명 (20.9%)은 적어도 40%의 월간 두통 일수의 감소를 가졌고, 287명 (16.6%)은 적어도 45%의 월간 두통 일수의 감소를 가졌고, 226명 (13.1%)은 적어도 50%의 월간 두통 일수의 감소를 가졌다. 이 결과는 놀랍고 예상치 못한 것이었으며, 리메게판트가 편두통을 위한 예방 치료 뿐만 아니라 급성 치료로서 기능할 수 있음을 나타낸다. 월간 평균 두통 일수의 감소는 빠르면 첫번째 달에 시작하여 후속 요법 몇 달 동안 계속된 것으로 관찰되었다.

[0413] 따라서, 본 발명에 따라, 월간 두통 일수의 감소 (예를 들어, 일수의 20% 이상의 감소)에 효과적인 투여량 (예를 들어 75 mg) 및 빈도 (예를 들어, 한 달에 1회, 한 달에 2회, 한 달에 3회, 한 달에 4회, 한 달에 5회 이상, 한 달에 10회 이상, 한 달에 15회 이상)로 환자에게 리메게판트를 투여함으로써 편두통 두통을 앓고 있는 환자

를 치료하는 것이 가능할 수 있다.

[0414] <표 13>

BHV-3000-201 - 월간 편두통 감소 백분율

	등록 그룹 (2-8)	등록 그룹 (9-14)	등록 그룹 (4-14)	전체
전체 백분율 감소				
n	100	458	269	1731
>= 20.0% 감소	4	171 (37.3)	159 (59.1)	683 (39.5)
>= 25.0% 감소	353 (35.2)	150 (32.8)	144 (53.5)	602 (34.8)
>= 30.0% 감소	308 (30.7)	125 (27.3)	130 (48.3)	523 (30.2)
>= 35.0% 감소	268 (26.7)	101 (22.1)	117 (43.5)	442 (25.5)
>= 40.0% 감소	224 (22.3)	81 (17.7)	100 (37.2)	362 (20.9)
>= 45.0% 감소	181 (18.0)	60 (13.1)	83 (30.9)	287 (16.6)
>= 50.0% 감소	144 (14.3)	46 (10.0)	67 (24.9)	226 (13.1)

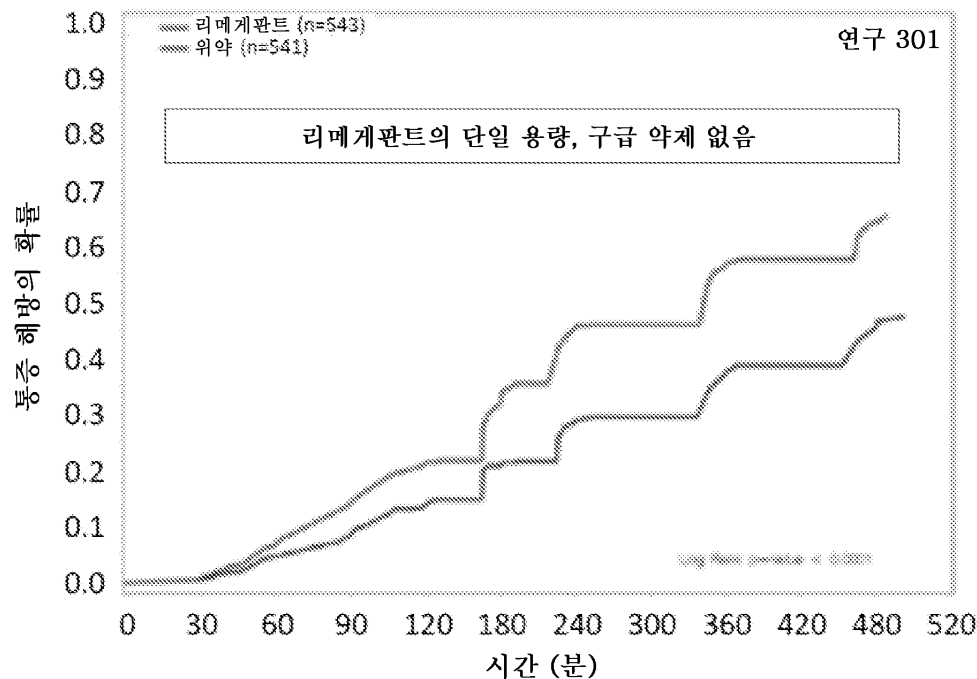
[0415]

[0416] 본 출원 전반에 걸쳐, 다양한 간행물은 저자 이름 및 날짜, 또는 특허 번호 또는 특허 공개 번호로 참조된다. 이들 간행물의 개시내용은 본원에 설명되고 청구된 본 발명의 날짜에 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 기술 상태를 보다 완전하게 설명하기 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 그러나, 본원에서 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술이라는 인정으로 해석되서는 안된다.

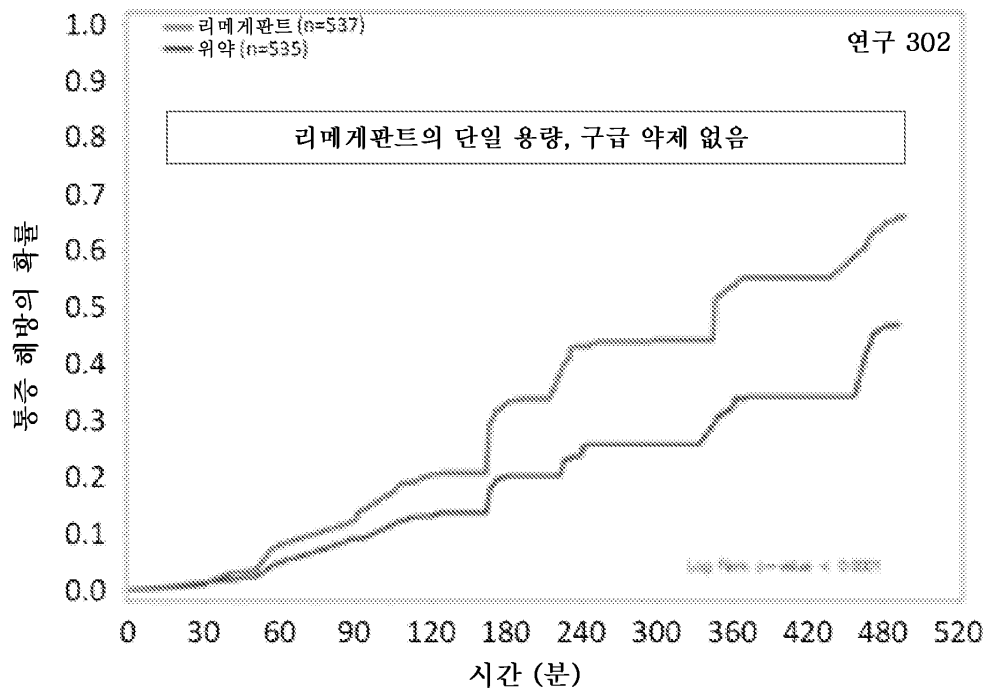
[0417] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 기재된 특정 절차에 대한 수많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되며, 다음의 청구범위에 포함된다. 예를 들어, 본원의 설명 및 실시예에 구체적으로 개시된 것 이외의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 더욱이, 항목 목록 내의 특정 항목, 또는 더 큰 항목 그룹 내의 항목의 서브세트 그룹은 이러한 조합을 확인하는 본원의 특정 개시내용이 있는지 여부에 관계 없이 다른 특정 항목, 항목의 서브세트 그룹 또는 더 큰 항목 그룹과 조합될 수 있는 것으로 의도된다.

도면

도면1

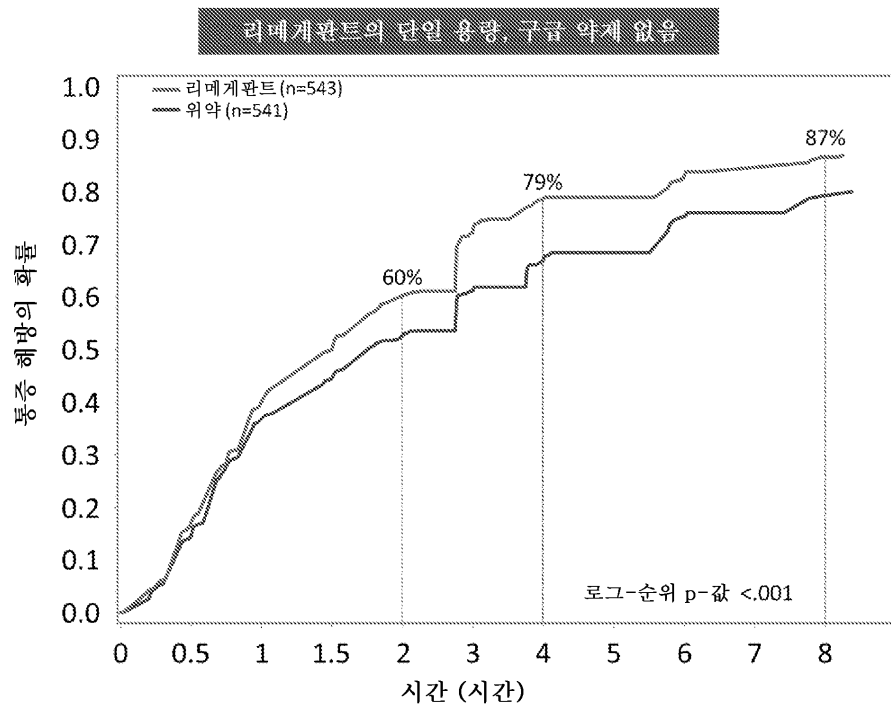


도면2



도면3

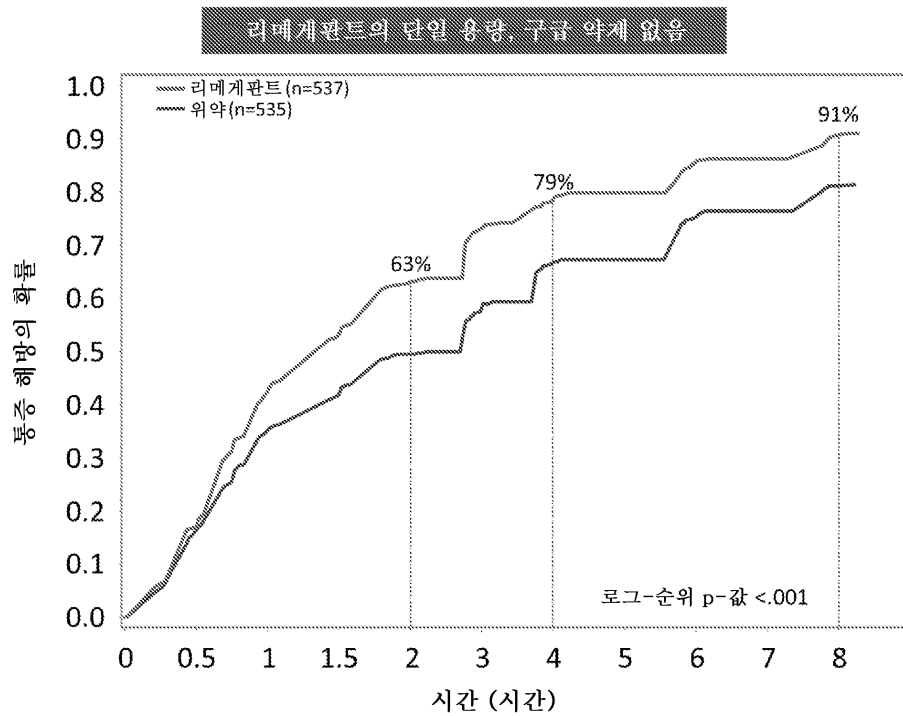
연구 301: 투여 후 최대 8시간까지 통증 완화에 걸리는 시간



데이터는 통증 완화의 카플란-마이어 추정치이며; 구급 약제를 복용하였거나 특정된 간격 동안 추적 조사를 하지 못한 대상체를 검열하였다 (포함시키지 않음).

도면4

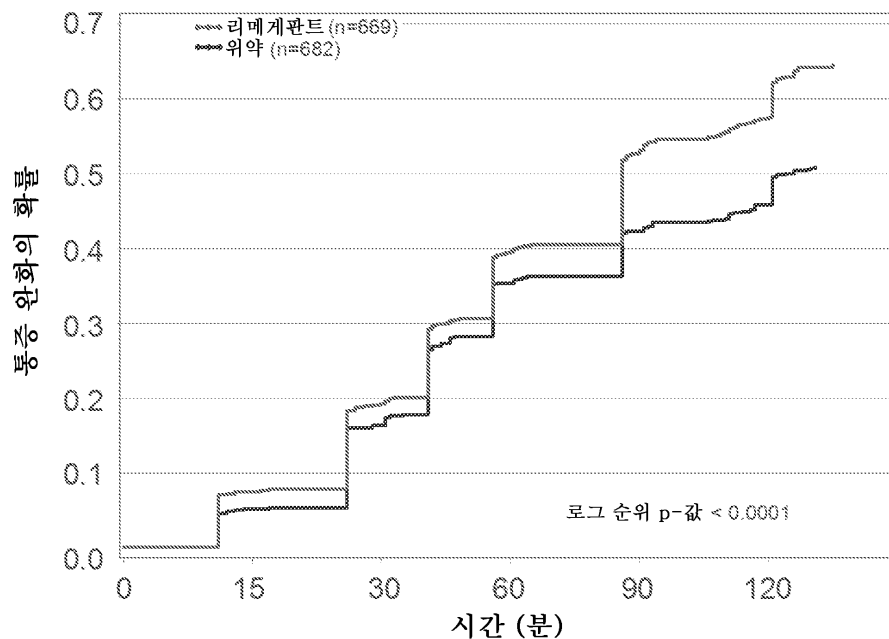
연구 302: 투여 후 최대 8시간까지 통증 완화에 걸리는 시간



데이터는 통증 완화의 카플란-마이어 추정치이며; 구급 약제를 복용하였거나 특정된 간격 동안 추적 조사를 하지 못한 대상체를 검열하였다 (포함시키지 않음).

도면5

연구 303, 리메게판트 75 mg 자이디스 ODT 의 단일 투여 후 2시간에 걸친 카플란-마이어 통증 완화 곡선



도면6

리메게판트 (BHV-3000) 3상 - 연구 303, 리메게판트 75 mg 자이디스 ODT

