



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0016889  
(43) 공개일자 2020년02월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/27 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/27 (2013.01)  
A61K 9/20 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7038348  
(22) 출원일자(국제) 2018년06월01일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2019년12월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/035532  
(87) 국제공개번호 WO 2018/222954  
국제공개일자 2018년12월06일  
(30) 우선권주장  
62/514,176 2017년06월02일 미국(US)

(71) 출원인  
제즈 파마슈티칼즈 아일랜드 리미티드  
아일랜드 더블린 4 워털루 로드 워털루 엑스체인  
지  
(72) 발명자  
카터, 로렌스 패트릭  
미국, 캘리포니아 94304, 팔로 알토, 포터 드라이  
브 3180  
루, 위안  
미국, 캘리포니아 94304, 팔로 알토, 포터 드라이  
브 3180  
(74) 대리인  
김순용

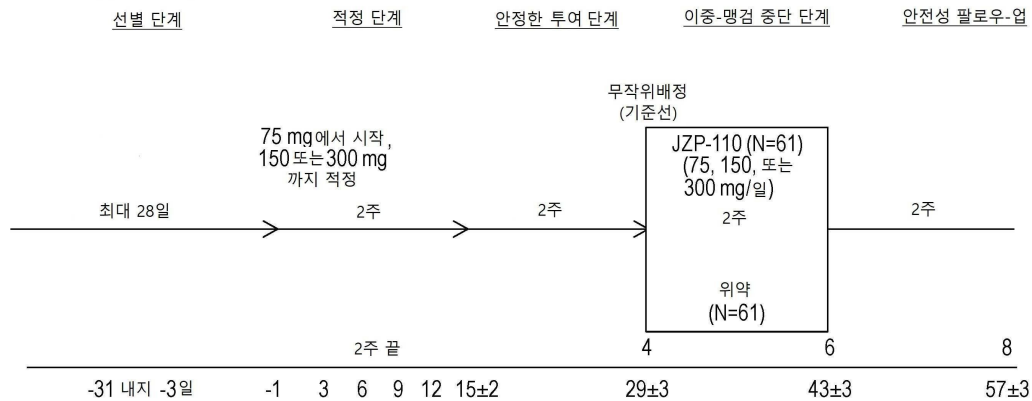
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 과다 졸림증을 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 카르바모일 페닐알라니놀 화합물 및 이를 사용하여 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 예를 들어, 기면증 또는 폐쇄성 수면 무호흡증으로 인한 대상체에서 과다 졸림증을 치료하는 방법의 개발에 관한 것으로, 표준 목표 및 대상 졸림증 시험에 기초하여 "정상" 수준의 각성 상태가 달성된다는 놀라운 결과를 갖는다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61P 25/00** (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료를 필요로 하는 대상체에게 엽위스 줄림증 척도(ESS)에서 대상체의 점수를 5점 이상 감소시키기에 충분한 양의 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트(APC) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주간 과다 줄림증을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 양은 ESS에서 대상체의 점수를 10 이상 감소시키기에 충분한, 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 양은 ESS에서 대상체의 점수를 10 이하 감소시키기에 충분한, 방법.

#### 청구항 4

치료적 유효량으로 APC를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 10 이하의 ESS 시험 점수를 달성하는 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체의 ESS 점수를 재측정하는 단계 및 상기 ESS 점수가 10점 이하일 때까지 APC를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 6

ESS 점수가 12~24, 예를 들어 14~24, 16~24, 18~24 또는 20~24인 대상체를 선택하는 단계, 및 상기 대상체가 10 이하의 ESS 시험 점수를 가질 때까지 치료적 유효량으로 APC를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 10 이하의 ESS 점수를 달성하는 방법.

#### 청구항 7

치료를 필요로 하는 대상체에게 각성유지 시험(MWT)에 대한 점수를 적어도 5분 증가시키기에 충분한 양으로 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 주간 과다 줄림증을 치료하는 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 양은 MWT에 대한 상기 대상체의 점수를 적어도 10분 증가시키기에 충분한, 방법.

#### 청구항 9

제7항에 있어서,

상기 양은 MWT에 대한 상기 대상체의 점수를 적어도 15분 증가시키기에 충분한, 방법.

#### 청구항 10

치료적 유효량으로 APC를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MWT 점수를 적어도 5분, 예를 들어 적어도 10분 또는 15분 증가시키는 방법.

#### 청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체의 MWT 점수를 재측정하는 단계 및 상기 MWT 점수가 적어도 5분 증가할 때까지 APC를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 12

30분 미만, 예를 들어 25, 20, 15, 10 또는 5분 미만의 MWT 점수를 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및 상기 대상체가 적어도 5분 증가된 MWT 점수를 가질 때까지 치료적 유효량으로 APC를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에 서 MWT 점수를 적어도 5분, 예를 들어 적어도 10분 또는 15분 증가시키는 방법.

#### 청구항 13

치료를 필요로 하는 대상체의 취침 시간전 적어도 12시간 전에 치료적 유효량의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

상기 조성물이 투여 형태인, 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,

상기 조성물이 즉시 방출 경구 투여 형태인, 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,

상기 조성물이 정제 또는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서,

상기 조성물이 즉시 방출 압축 정제이고, 상기 정제는 하기를 포함하며:

정제의 약 90~98 중량%의 양의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;

정제의 약 1~5 중량%의 양의 적어도 하나의 결합제; 및

정제의 약 0.1~2 중량%의 양의 적어도 하나의 윤활제;

상기 정제는 대상체에게 정제를 투여한 후 15분 미만의 기간 내에 그 안에 함유된 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 85%를 방출하는, 방법.



#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양이 약 300 mg인, 방법.

#### 청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양이 약 150 mg인, 방법.

#### 청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양이 약 75 mg인, 방법.

#### 청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양이 약 37.5 mg인, 방법.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 1일 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 1일 1회 초과 투여되는, 방법.

#### 청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  
유효 용량이 약 1 내지 약 2000 mg인, 방법.

#### 청구항 27

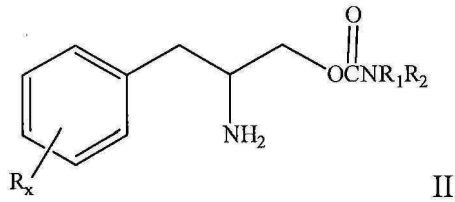
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  
유효 용량이 약 10 내지 약 1000 mg인, 방법.

#### 청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  
유효 용량이 약 20 내지 약 500 mg인, 방법.

#### 청구항 29

치료를 필요로 하는 대상체에게 애플워스 졸립증 척도(ESS)에서 대상체의 점수를 5점 이상, 예를 들어 적어도 10 점 감소시키기에 충분한 양의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 주간 과다 졸립증을 치료하는 방법으로서:



여기서

R은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 니트로, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 티오알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

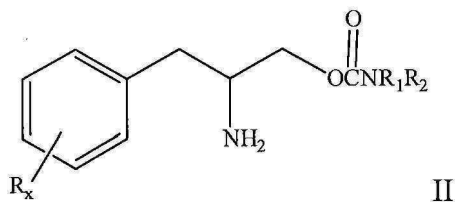
x는 1 내지 3의 정수이고, 단, x가 2 또는 3일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있으며; 및

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자의 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 연결되어, 수소, 알킬 및 아릴기로 구성된 군으로부터 선택된 구성원으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 사이클릭 화합물은 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자가 서로 직접 또는 산소 원자와 직접 연결되지 않는, 방법.

### 청구항 30

대상체에게 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 10 이하의 ESS 시험 점수를 달성하는 방법으로서:



여기서

R은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 니트로, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 티오알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

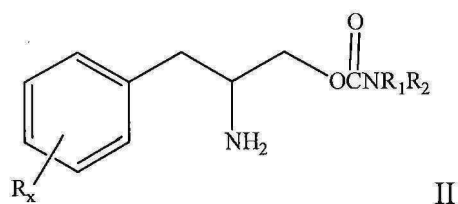
x는 1 내지 3의 정수이고, 단, x가 2 또는 3일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있으며; 및

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자의 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 연결되어, 수소, 알킬 및 아릴기로 구성된 군으로부터 선택된 구성원으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 사이클릭 화합물은 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자가 서로 직접 또는 산소 원자와 직접 연결되지 않는, 방법.

### 청구항 31

ESS 점수가 12~24, 예를 들어 14~24, 16~24, 18~24 또는 20~24인 대상체를 선택하는 단계, 및 상기 대상체가 10 이하의 ESS 시험 점수를 가질 때까지 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 10 이하의 ESS 점수를 달성하는 방법으로서:



여기서

R은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 니트로, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 티오알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

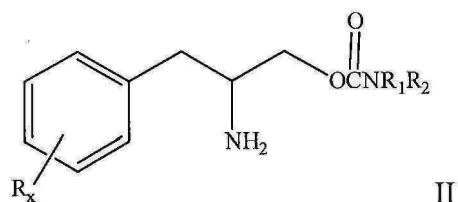
x는 1 내지 3의 정수이고, 단, x가 2 또는 3일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있으며; 및

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자의 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 연결되어, 수소, 알킬 및 아릴기로 구성된 군으로부터 선택된 구성원으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 사이클릭 화합물은 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자가 서로 직접 또는 산소 원자와 직접 연결되지 않는, 방법.

### 청구항 32

각성유지 시험(MWT)에서 치료를 필요로 하는 대상체의 점수를 적어도 5분 증가시키기에 충분한 양의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법으로서:



여기서

R은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 니트로, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 티오알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

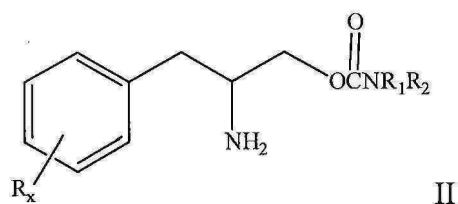
x는 1 내지 3의 정수이고, 단, x가 2 또는 3일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있으며; 및

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자의 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 연결되어, 수소, 알킬 및 아릴기로 구성된 군으로부터 선택된 구성원으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 사이클릭 화합물은 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자가 서로 직접 또는 산소 원자와 직접 연결되지 않는, 방법.

### 청구항 33

치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 MWT 점수를 적어도 5분, 예를 들어 적어도 10분 또는 15분 증가시키는 방법으로서:



여기서

R은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 니트로, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 티오알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

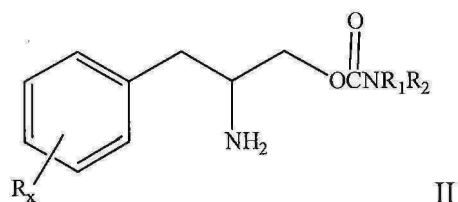
x는 1 내지 3의 정수이고, 단, x가 2 또는 3일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있으며; 및

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자의 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 연결되어, 수소, 알킬 및 아릴기로 구성된 군으로부터 선택된 구성원으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 사이클릭 화합물은 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자가 서로 직접 또는 산소 원자와 직접 연결되지 않는, 방법.

#### 청구항 34

30분 미만, 예를 들어 25, 20, 15, 10 또는 5분 미만의 MWT 점수를 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및 상기 대상체가 적어도 5분 증가된 MWT 점수를 가질 때까지 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MWT 점수를 적어도 5분, 예를 들어 적어도 10분 또는 15분 증가시키는 방법으로서:



여기서

R은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 니트로, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 티오알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

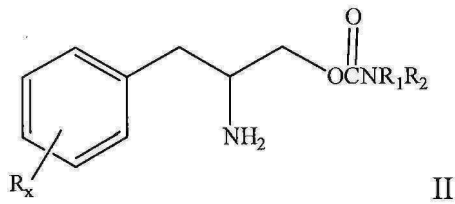
x는 1 내지 3의 정수이고, 단, x가 2 또는 3일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있으며; 및

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자의 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 연결되어, 수소, 알킬 및 아릴기로 구성된 군으로부터 선택된 구성원으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 사이클릭 화합물은 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자가 서로 직접 또는 산소 원자와 직접 연결되지 않는, 방법.

#### 청구항 35

치료를 필요로 하는 대상체의 취침 시간전 적어도 12시간 전에 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 주간 과다졸림증을 치료하는 방법으로서:



여기서

R은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로겐, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 니트로, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 티오알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

x는 1 내지 3의 정수이고, 단, x가 2 또는 3일 때 R은 동일하거나 상이할 수 있으며; 및

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 저급 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자의 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 연결되어, 수소, 알킬 및 아릴기로 구성된 군으로부터 선택된 구성원으로 치환된 5 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 사이클릭 화합물은 1 내지 2개의 질소 원자 및 0 내지 1개의 산소 원자를 포함할 수 있으며, 상기 질소 원자가 서로 직접 또는 산소 원자와 직접 연결되지 않는, 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

#### [0001] 우선권 진술

[0002] 본 발명은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, 2017년 6월 2일자로 출원된 미국 가출원 제62/514,176호의 이점을 청구하며, 이들의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

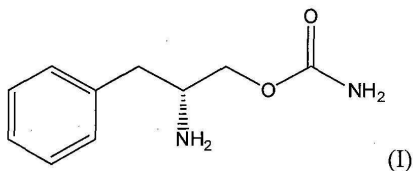
#### [0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 카르바모일 페닐알라니놀 화합물 및 이를 사용하여 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] (*R*)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트(APC)는 주간 과다 졸림증, 발작, 기면증, 피로, 우울증, 양극성 장애, 섬유근육통 등을 포함한 다양한 장애의 치료에 유용한 것으로 입증된 페닐알라닌 유사체이다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제8,232,315호; 제8,440,715호; 제8,552,060호; 제8,623,913호; 제8,729,120호; 제8,741,950호; 제8,895,609호; 제8,927,602호; 제9,226,910호; 및 제9,359,290호; 및 미국 공개 번호 2012/0004300 및 2015/0018414를 참고한다. APC의 유리 염기의 구조는 하기 화학식 I로 주어진다.

[0006] [화학식 I]



[0008] APC(또한, 다른 명칭을 가짐) 및 관련 화합물의 제조 방법은 미국 특허 제5,955,499호; 제5,705,640호; 제6,140,532호 및 제5,756,817호에서 찾아볼 수 있다. 상기의 모든 특허 및 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0009] 다른 화합물은 과다 졸림증의 치료를 위해 승인되었지만, 어떤 화합물이 졸림증 시험에서 대상체의 졸림증 수준을 "정상"으로 간주되는 수준으로 개선할 수 있는 능력을 입증한 경우는 거의 없다.

[0010] 본 발명은 "정상" 수준의 각성을 달성하도록 과다 졸림증을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공함으로써 당

업계의 단점을 극복한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

#### [0011] 발명의 요약

[0012] 본 발명은 예를 들어 기면증 또는 폐쇄성 수면 무호흡증으로 인한 대상체에서 과다 졸림증을 치료하는 방법의 개발에 관한 것으로, 표준 목표 및 대상 졸림증 시험에 기초하여 "정상" 수준의 각성 상태가 달성된다는 놀라운 결과를 갖는다.

[0013] 따라서, 본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 엠피스 졸림증 척도(ESS)에서 대상체의 점수를 5 점 이상, 예를 들어 10점 이상 감소시키기에 충분한 양의 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 ESS에서의 대상체의 점수를 "정상" 수준, 예를 들어 10 이하로 감소시키기에 효과적이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 각성유지 시험(MWT)에 대한 대상체의 점수를 적어도 5분, 예를 들어 적어도 10분 또는 15분 증가시키기에 충분한 양의 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0015] 본 발명의 추가의 양태는 대상체의 취침시간 전 적어도 12시간 전까지 치료적 유효량의 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 본 명세서의 도면 및 후술되는 명세서에서 보다 상세하게 설명된다.

### 도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 과다 졸림증을 치료하기 위한 연구 설계를 보여준다.

도 2는 3가지 연구 단계를 통한 환자 배치를 도시한다.

도 3a-3b는 이중-맹검 중단 단계에 진입한 환자에 대한 MWT 및 ESS 값(공동 일차 평가변수)을 보여준다. 값들은 수정된 치료-의도 집단(n=122)에 대한 값이다. ESS, 엠피스 졸림증 척도; MWT, 각성유지 시험.

도 4a-4b는 이중-맹검 중단 단계에서 MWT 및 ESS 값(공동 일차 평가변수)의 4주차에서 6주차로의 변화를 보여준다. 값들은 수정된 치료-의도 집단(n=122)에 대한 값이다. \*  $P < 0.0001$  대 위약. ESS, 엠피스 졸림증 척도; LS, 최소 제곱, MWT, 각성유지 시험.

도 5는 이중-맹검 중단 단계에서 전반적인 상태가 악화된 환자의 백분율을 보여준다. \*  $P < 0.0001$  대 위약. 값들은 수정된 치료-의도 집단에 대한 값이다. CGI-C, 변화의 전반적 임상 인상척도; PGI-C, 변화의 전반적 환자 인상척도.

도 6은 FOSQ-10 총 점수에서 기준선으로부터 12주차까지의 변화를 보여준다. 값들은 수정된 치료-의도 집단(n=459)에 대한 값이다. FOSQ-10, 수면 설문 짧은 버전의 기능적 결과; LS, 최소 제곱; SE, 표준 오차.

도 7은 WPAI:SHP에 의해 측정된 바와 같이 건강 문제로 OSA가 특정된 지난 주 생산성 손실 및 활동 장애의 백분율을 나타낸다. 값들은 수정된 치료-의도 집단(n=459)에 대한 값이다. 결론, 야근, 전체적인 업무 장애를 고용된 대상체에서 함께 평가하였다(N=). OSA, 폐쇄성 수면 무호흡증; WPAI:SHP, 특정 건강 문제에 대한 업무 생산성 및 활동 장애 설문지.

도 8은 SF-36v2의 신체적 및 정신적 구성요소 요약 점수에 대한 기준선으로부터 12주차까지의 변화를 보여준다. 값들은 수정된 치료-의도 집단(n=459)에 대한 값이다. 점선 수평선은 SF-36v2 점수의 변화에 대한 MCID를 나타낸다.<sup>10</sup> \*  $P < 0.05$ . LS, 최소 제곱; MCID, 최소한의 임상적으로 의미있는 차이값; SE, 표준 오차; SF-36v2, 36 개-항목 간단한 형식의 건강조사 버전 2.

도 9는 개별 SF-36 도메인 점수에 대한 기준선으로부터 12주차까지의 변화를 보여준다. 값들은 수정된 치료-의

도 집단(n=459)에 대한 값이다. 점선 수평선은 SF-36 점수의 변화에 대한 MCID를 나타낸다.<sup>10</sup> \*  $P < 0.05$  대 위약, LS, 최소 제곱; MCID, 최소한의 임상적으로 의미있는 차이값; MCS, 정신적 구성요소 요약; PCS, 신체적 구성요소 요약; SE, 표준 오차; SF-36v2, 36개-항목 간단한 형식의 건강조사 버전 2.

도 10a~10b는 EQ-5D-5L 점수에서 기준선으로부터 12주차까지의 변화를 보여준다. 값들은 수정된 치료-의도 집단(n=459)에 대한 값이다. EQ-5D-5L, 5-차원, 5-수준 EuroQol; LS, 최소 제곱; SE, 표준 오차; VAS, 시각적 아날로그 척도.

도 11은 기면증 연구에서의 환자 배치를 나타낸다.

도 12는 각성유지 시험에 대한 기준선으로부터의 평균 변화를 나타낸다.

도 13은 엡워스 졸림증 척도의 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

도 14는 PGI-C 척도에서 개선을 보고한 환자의 백분율을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 본원에 제시된 실시형태에 한정되지 않아야 한다. 오히려, 이들 실시형태는 본 개시가 철저하고 완전하도록 제공되며, 당업자에게 본 발명의 범위를 완전히 전달할 것이다. 예를 들어, 일 실시형태와 관련하여 예시된 특징들은 다른 실시형태들에 통합될 수 있고, 특정 실시형태와 관련하여 예시된 특징들은 그 실시형태에서 삭제될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 제안된 실시형태들에 대한 다수의 변형 및 추가는 본 발명을 벗어나지 않는 본 개시내용에 비추어 당업자에게 명백할 것이다.
- [0019] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 본 발명의 설명에 사용된 용어는 특정 실시형태만을 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.
- [0020] 문맥이 달리 지시하지 않는 한, 본원에 기재된 본 발명의 다양한 특징은 임의의 조합으로 사용될 수 있는 것으로 의도된다.
- [0021] 또한, 본 발명은 본 발명의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제시된 임의의 특징 또는 특징의 조합이 배제되거나 생략될 수 있음을 고려한다.
- [0022] 예를 들어, 본 명세서에서 복합체가 성분 A, B 및 C를 포함하는 것으로 언급하는 경우, A, B 또는 C 중 임의의 것 또는 이들의 조합이 생략되거나 단순히 또는 임의의 조합으로 거부될 수 있음이 구체적으로 의도된다.
- [0023] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0024] 본원에 사용된 단수 형태("a", "an" 또는 "the")는 하나 이상을 의미할 수 있다. 예를 들어, 하나의("a") 세포는 단일 세포 또는 다수의 세포를 의미할 수 있다.
- [0025] 또한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "및/또는"은 대안("또는")으로 해석될 때 조합이 결합될 뿐만 아니라 하나 이상의 관련 항목의 임의의 및 모든 가능한 조합을 지칭하고 포함한다.
- [0026] 또한, 본 발명의 화합물 또는 제제의 양, 용량, 시간, 온도 등과 같은 측정가능한 값을 언급할 때 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 특정된 양의  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0.5\%$  또는  $\pm 0.1\%$  변화를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0027] 본 발명의 조성물에 적용되는 바와 같이 용어 "본질적으로 구성되는"(및 문법 변형)은 추가 성분이 실질적으로 조성물을 변경하지 않는한 조성물이 추가 성분을 함유할 수 있음을 의미한다. 조성물에 적용되는 바와 같이, 용어 "물질적으로 변형된"은 언급된 성분으로 구성된 조성물의 효과와 비교하여 조성물의 치료 효과의 적어도 약 20% 이상의 증가 또는 감소를 지칭한다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체의 병태 개선(예를 들어, 하나 이상의 증상에서)을 포함하여, 장애, 질환 또는 질병에 걸린 대상체에 예를 들어 유리한 효과일 수 있는 조절 효과를 부여하고, 당 업계에 공지된 바와 같이, 병태의 진행 지연 또는 감소, 장애의 발병의 예방 또는 지연, 및/또는 임상 파라미터, 질환 또는 질병 등의 변화를 초래하는 본 발명의 조성물, 화합물 또는 제제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 치료적 유효량 또는 유효량은 대상체의 병태를 적어도 5%, 예를 들어 적어도 10%, 적어도 15%, 적어

도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100% 개시시키는 조성물, 화합물 또는 제제의 양을 의미할 수 있다.

[0029] "치료하다" 또는 "치료하는" 또는 "치료"는 예를 들어 장애, 질환 또는 질병을 앓고있는 대상체에게 당 업계에 잘 알려진 바와 같이, 대상체의 병태 개선(예를 들어, 하나 이상의 증상에서), 병태의 진행 지연 또는 감소, 및/또는 임상 파라미터, 질환 또는 질병 등의 변화를 포함하는, 유리한 효과일 수 있는 조절 효과를 부여하는 임의의 유형의 작용을 지칭한다.

[0030] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용가능한"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 물질을 의미하며, 즉 물질은 실질적으로 유해한 생물학적 효과를 일으키거나 물질이 함유된 조성물의 임의의 다른 성분과 함께 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 본 발명의 조성물과 함께 개체에게 투여될 수 있다. 물질은 당 업계의 숙련자에게 잘 알려진 바와 같이, 활성 성분의 임의의 분해를 최소화하고 대상체에서 부작용을 최소화하도록 자연적으로 선택될 것이다(예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Science*; 21<sup>st</sup> ed. 2005 참조).

[0031] "동시"는 조합된 효과를 생성하기 위한 시간에 충분히 근접함을 의미한다(즉, 동시에 함께, 또는 서로 전후에 짧은 시간 내에 발생하는 둘 이상의 이벤트일 수 있음). 일부 실시형태에서, 2개 이상의 화합물의 "동시" 투여는 하나의 존재가 다른 것의 생물학적 효과를 변경시킬 정도로 아주 가까운 시간내에 2개의 화합물이 투여됨을 의미한다. 두 화합물은 동일하거나 상이한 제형으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 동시 투여는 투여 전에 화합물을 혼합함으로써, 또는 예를 들어 동일한 시점에, 상이한 해부학적 부위에서, 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 2개의 상이한 제형으로 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0032] "APC로 치료할 수 있는 장애"는 대상체에게 APC를 투여하여 대상체에서 장애의 하나 이상의 증상을 치료하는 임의의 장애를 지칭한다.

[0033] "주간 과다 졸림증" 또는 "EDS"는 명백하게 적절하거나 심지어 연장된 야간 수면 후 낮 동안에도 개체가 깨어 있고 기민할 것으로 예상되는 시간에서의 지속적인 졸림증을 지칭한다. EDS는 수면 장애 또는 다른 기본 장애의 증상, 예컨대 기면증, 수면 무호흡증, 일주기 리듬 수면 장애 또는 특발성 과다수면증일 수 있다. 그 명칭은 "주간"을 포함하지만, 야간 또는 다른 시간과 같이, 예를 들어, 대상체가 야간 근무를 하고 있는 경우 대상체가 깨어있어야 하는 다른 시간에 졸림증이 발생할 수 있다는 것이 이해된다. EDS는 피로 및 피로와 관련된 장애와 의학적으로 구별되는 것으로 이해된다.

[0034] 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에게 엠피스 졸림증 척도(ESS)에서 대상체의 점수를 5점 이상, 예를 들어 10점 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20점 이상 또는 그 안의 임의의 범위만큼 감소시키기에 충분한 양으로 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트(APC) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 투여되는 PAC의 양은 ESS에서 대상체의 점수를 정상, 예를 들어 10 이하로 간주되는 수준으로 감소시키기에 충분하다. 특정 실시형태에서, 치료된 대상체의 적어도 약 5%, 예를 들어 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상이 특정 점수를 달성한다.

[0035] ESS는 당 업계에 공지되어 있고 대상체의 수면 수준을 측정하기 위해 일상적으로 사용되는 주관적 수면 시험이다. 이 척도는 대부분의 사람들이 일상 생활 동안 참여하는 여덟 가지 상이한 상황에 대해 대상체가 자신의 수면 확률을 0에서 3으로 증가시킬 수 있는 확률의 척도를 질문하는 짧은 설문지를 사용하여 주간 졸림을 측정하기 위한 것이다. 8개의 질문에 대한 점수가 합산되어 대상체의 평균 수면 경향(ASP)을 추정하는 단일 숫자를 얻는다. 0~10 범위의 숫자는 정상인 것으로 간주되는 반면, 11~12는 가벼운 과다 졸림증을 나타내고, 13~15는 중간 정도의 과다 졸림증을 나타내고, 16 이상은 심한 과다 졸림증을 나타낸다. 기면증 환자의 평균 점수는 약 17이다. 과다 졸림증이 있는 폐쇄성 수면 무호흡(OSA) 환자의 평균 점수는 약 15이다.

[0036] 특정 약물은 대상체에서 과다 졸림증을 개선하고 ESS 점수를 향상시키는 것으로 나타났지만, 약물이 ESS 점수를 정상 범위인 10 이하로 향상시키는 것은 드문 일이다. 본 발명의 예상치 못한 장점 중 하나는 임상 시험에서 입증된 바와 같이, 기면증 및 OSA 환자에서 ESS 점수를 10 이하로 향상시키는 능력이다.

[0037] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 각성유지 시험(MWT)에 대한 대상체의 점수를 적어도 5분, 예를 들어 적어도 10분 또는 15분, 예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30분 또는 그 이상 또는 그 안의 임의의



범위만큼 증가시키기에 충분한 양의 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 치료된 대상체의 적어도 약 5%, 예를 들어 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상이 특정 점수를 달성한다.

[0038] MWT는 대상체가 낮 동안 얼마나 기민한 지를 측정하기 위해 사용되는 객관적인 시험이다. 시험은 시험 사이에 2 시간 동안 4회의 수면 시험으로 구성된다. 첫 번째 시도는 대상체의 정상적인 기상 시간 후 1.5~3시간 후에 수행된다. 센서가 머리, 얼굴 및 턱에 배치되어, 시험 중에 대상체가 잠들어 있을 때와 깨어 있을 때를 감지한다. 대상체는 등과 머리를 베개로 받쳐 침대에 조용히 앉고 가능한 한 오랫동안 깨어 있으려고 하면서 가만히 앉아서 똑바로 쳐다보도록 요청받는다. 각 시험은 40분 동안 또는 대상체가 90초 동안 잠들 때까지 지속된다. 시험 사이에 대상체는 잠을 자지 않고 깨어 있어야한다. 평균 8분 이내에 잠이 드는 것은 비정상적인 것으로 간주된다. 정상적인 수면을 가진 대상체의 약 40~60%가 4회의 시험 모두에서 전체 40분 동안 깨어 있다.

[0039] 특정 약물이 대상체에서 과다 졸림증을 개선시키고 MWT 점수를 개선시키는 것으로 나타났지만, 약물이 본 발명에서 관찰되는 정도로 MWT 점수를 개선시키는 것은 드문 일이다.

[0040] ESS 및 MWT와 같은 시험 결과의 변화를 결정하기 위한 기준선 측정은 대상체에게 APC가 투여되기 전에 또는 기준선 결정이 요구되는 APC의 치료 과정 동안 시점에서 수행될 수 있다. 시험 결과의 하나 이상의 후속 결정은 하나 이상의 용량의 APC의 투여 후 언제라도 이루어질 수 있다. 예를 들어, 시험 결과의 변화 결정은 APC의 투여가 시작되거나 기준선 결정이 이루어진 후 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주 후에 이루어질 수 있다.

[0041] 본 발명의 추가의 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 취침시간 전 적어도 12시간 전까지 치료적 유효량의 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카르바메이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주간 과다 졸림증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명자들의 연구에 따르면 깨어난 후 몇시간 내에 APC를 투여하면 불면증과 같은 치료의 부작용이 최소화된다는 것이 밝혀졌다. 일부 실시형태에서, APC는 깨어난 직후, 예를 들어 깨어난지 약 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5 또는 3시간 이내에 투여된다. 깨어난 후 APC를 먼저 투여하지 않는 경우, 대상체의 취침 전 적어도 10시간 전에, 예를 들어 취침 전 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16시간 이상 전에 투여되는 것이 바람직하다.

[0042] 본 발명의 방법은 EDS의 원인에 관계없이 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, EDS의 원인은 제한없이 중추신경계(CNS) 병리학적 이상, 뇌졸중, 기면증, 특발성 CNS 과다수면증; 수면 결핍, 수면 무호흡증, 폐쇄성 수면 무호흡증, 야행성 수면 부족, 만성 통증, 급성 통증, 파킨슨 병, 요실금, 다발성 경화증 피로, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 알츠하이머 장애, 주요 우울증, 양극성 장애, 심장 허혈; 신체의 일주기 맥박조절기와 환경, 시차 지연, 교대 작업 또는 진정제와의 정렬 불량일 수 있다.

[0043] 본 발명의 방법은 또한 치료를 필요로 하는 대상체에서 각성 및/또는 기민함을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0044] 본 발명의 방법은 본원에 제공된 화합물, 제형 및 단위 투여 형태(unit dosage form)를 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형 및 투여 형태는 APC 뿐만 아니라 APC의 호변 이성질체, 용매화물 및 복합체를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 이성질체의 즉시 방출을 달성하는데 이용될 수 있다.

[0045] APC의 적합한 염은 제한없이, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 부티레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 하이드록시나프토에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로는 약제학적으로 허용가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 수득하는데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 염은 하이드로클로라이드 염이다.

[0046] APC 화합물은 그 안에 임의의 염기성 질소-함유 기의 4차화를 갖는 것을 포함한다.

[0047] 본 명세서에서의 논의는 간략화를 위해 입체이성질체 또는 중수소 원자의 첨가와 관련없이 제공된다. 당업자는 APC가 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물 및 단일 광학 이성질체로서 발생할 수 있음을 이해할 것이다. 이들 화합물의 모든 이성질체 및 중수소화 형태는 본 발명에 명백히 포함

된다.

- [0048] 본 명세서에서의 논의는 또한 다형체, 수화물, 클라트레이트, 용매화물, 봉입 화합물, 이성질체 또는 다른 형태의 화합물을 언급하지 않고 제공된다. 이러한 모든 형태의 APC는 본 발명에 명백히 포함된다.
- [0049] 또한, 본 발명의 화합물은 생체내에서 활성 화합물로 전환되는 화합물의 전구약물을 포함한다. 예를 들어, 화합물은 세포 투과성을 향상시키기 위해(예를 들어, 극성 기의 에스테르화에 의해) 변형될 수 있으며, 그후 세포 효소에 의해 전환되어 활성제를 생성할 수 있다. 전구약물로서 하전되거나 반응성인 모이어티를 마스킹하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다(예를 들어, P. Korgsgaard-Larsen 및 H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development, Reading UK, Harwood Academic Publishers, 1991 참고).
- [0050] 용어 "전구약물"은 예를 들어 혈액에서의 가수분해에 의해 생체내에서 빠르게 변형되어 상기 화학식의 모체 화합물을 생성하는 화합물을 지칭하며, 예를 들어, T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 및 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987을 참고하며, 둘 다 본원에 참조로 포함된다. 미국 특허 제6,680,299호도 참조한다. 예시적인 전구약물은 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 활성을 갖는 활성 약물에 대해 대상체에 의해 생체내에서 대사되는 전구약물을 포함하고, 예를 들어 미국 특허 제 6,680,324호 및 미국 특허 제6,680,322호에 기재된 바와 같이, 전구약물은 알코올 또는 카르복실산기의 에스테르(이러한 기가 화합물에 존재하는 경우); 아민 기 또는 카르복실산기의 아미드(이러한 기가 화합물에 존재하는 경우); 아민 기의 우레탄(이러한 기가 화합물에 존재하는 경우); 알코올 그룹의 아세탈 또는 케탈(이러한 그룹이 화합물에 존재하는 경우); 아민 기의 N-마니치 염기 또는 이민(이러한 기가 화합물에 존재하는 경우); 또는 카르보닐기의 쉬프 염기, 옥심, 아세탈, 에놀 에스테르, 옥사졸리딘 또는 티아졸리딘(이러한 기가 화합물에 존재하는 경우)이다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 전구약물"(및 유사한 용어)은 적절한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및/또는 다른 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 위험/이익 비율에 상응하고, 의도된 용도뿐만 아니라 가능한 경우 본 발명의 화합물의 양쪽 이온성 형태에 효과적인 APC의 전구약물을 지칭한다.
- [0052] APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 당 업계에 공지되어 있고 본원에 기재된 방법에 의해 수득되거나 합성될 수 있다. APC를 합성하기 위한 반응식의 상세한 설명은 미국 특허 제5,705,640호; 제5,756,817호; 제 5,955,499호; 및 제6,140,532호에 기재되어 있으며, 이들은 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0053] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 APC를 포함하는 조성물, 예를 들어 투여 형태에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 APC 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다. 일부 실시형태에서, 투여 형태는 경구 투여 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐, 예를 들어 즉시 방출 투여 형태이다.
- [0054] 일부 실시형태에서, 투여 형태는 정제를 대상체에게 투여한 후 15분 미만 이내에 그 안에 함유된 APC의 적어도 85%, 예를 들어 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 방출하는 즉시 방출 정제이다.
- [0055] 즉시 방출 제형을 포함하는 APC의 제형은 경구 투여에 적합한 단위 투여 형태, 예컨대 예를 들어 충전된 캡슐, 압축 정제 또는 캐플릿, 또는 통상적인 기술을 사용한 경구 투여에 적합한 다른 투여 형태로 가공될 수 있다. 기재된 바와 같이 제조된 즉시 방출 투여 형태는 미리 선택된 간격에 걸쳐 화합물의 치료 수준을 달성하고 유지하기 위해 경구 투여에 적합할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태는 원형, 타원형, 직사각형 원통형 또는 다각형을 포함하는 임의의 원하는 형상 및 크기의 고체 경구 투여 형태를 포함할 수 있다. 하나의 이러한 실시형태에서, 즉시 방출 투여 형태의 표면은 편평하거나, 둥글거나, 오목하거나 볼록할 수 있다.
- [0056] 특히, 즉시 방출 제형이 정제로서 제조될 때, 즉시 방출 정제는 비교적 많은 양 및 절대량의 화합물을 함유하므로 액체 또는 액체/고체 현탁액의 대량 섭취 필요성을 대체함으로써 환자 순응도 및 편리성을 개선할 것으로 예상된다. 치료적으로 효과적인 용량의 화합물을 비교적 짧은 시간 내에 대상체에게 제공하기 위해, 본원에 기술된 하나 이상의 즉시 방출 정제를 경구 섭취, 예를 들어 근접 간격으로 투여할 수 있다.
- [0057] 원하는 또는 필요한 경우, 즉시 방출 투여 형태의 외부 표면은 예를 들어 당 업계에 공지된 물질 및 방법을 사용하여 컬러 코트 또는 수분 차단 층으로 코팅될 수 있다.

- [0058] 일부 실시형태에서, 조성물은 즉시 방출 압축 정제이고, 상기 정제는 하기를 포함하며:
- [0059] 정제의 약 90~98 중량%의 양의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0060] 정제의 약 1~5 중량%의 양의 적어도 하나의 결합제; 및
- [0061] 정제의 약 0.1~2 중량%의 양의 적어도 하나의 윤활제;
- [0062] 상기 정제는 대상체에게 정제를 투여한 후 15분 미만의 기간 내에 그 안에 함유된 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 85%를 방출한다.
- [0063] 일 실시형태에서, 정제는 하기를 포함하며:
- [0064] 정제의 약 91~95 중량%의 양의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0065] 정제의 약 2~3 중량%의 양의 적어도 하나의 결합제;
- [0066] 정제의 약 0.1~1 중량%의 양의 적어도 하나의 윤활제; 및
- [0067] 선택적으로, 정제의 약 3~4 중량%의 양의 화장품 필름 코트;
- [0068] 상기 정제는 대상체에게 정제를 투여한 후 15분 미만의 기간 내에 그 안에 함유된 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 85%를 방출한다.
- [0069] 일 실시형태에서, 정제는 하기를 포함하며:
- [0070] 정제의 약 93.22 중량%의 양의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0071] 정제의 약 2.87 중량%의 양의 적어도 하나의 결합제(예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로오스);
- [0072] 정제의 약 0.52 중량%의 양의 적어도 하나의 윤활제(예를 들어, 스테아르산 마그네슘); 및
- [0073] 선택적으로, 정제의 약 3~4 중량%의 양의 화장품 필름 코트(예를 들어, Opadry® II 옐로우);
- [0074] 상기 정제는 대상체에게 정제를 투여한 후 15분 미만의 기간 내에 그 안에 함유된 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 85%를 방출한다.
- [0075] 일부 실시형태에서, 조성물은 APC의 즉시 방출 경구 투여 형태이고, 상기 경구 투여 형태는 하기를 포함하며:
- [0076] 경구 투여 형태의 약 90~98 중량%의 양의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0077] 경구 투여 형태의 약 1~5 중량%의 양의 적어도 하나의 결합제; 및
- [0078] 경구 투여 형태의 약 0.1~2 중량%의 양의 적어도 하나의 윤활제;
- [0079] 상기 경구 투여 형태는 대상체에게 경구 투여 형태를 투여한 후 15분 미만의 기간 내에 그 안에 함유된 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 85%를 방출한다.
- [0080] 특정 실시형태에서, 정제는 봉해제를 포함하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "봉해제"는 수성 환경에서 정제의 붕괴를 촉진시키기 위해 정제에 첨가되는 제제를 지칭한다. 본 발명의 정제는 봉해되기 보다는 용해되는 점에서 유리하다. 본 발명에서, 제형 중 봉해제의 존재는 실제로 APC의 방출을 느리게 할 수 있다.
- [0081] 특정 실시형태에서, APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 정제의 약 90 중량%, 90.5 중량%, 91 중량%, 91.5 중량%, 92 중량%, 92.5 중량%, 93 중량%, 93.5 중량%, 94 중량%, 94.5 중량%, 95 중량%, 95.5 중량%, 96 중량%, 96.5 중량%, 97 중량%, 97.5 중량%, 또는 98 중량%, 또는 이의 임의의 값 또는 범위의 양으로 존재한다. 특정 실시형태에서, APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 90% 내지 약 98%, 약 92% 내지 약 98%, 약 94% 내지 약 98%, 약 96% 내지 약 98%, 약 90% 내지 약 92%, 약 90% 내지 약 94%, 약 90% 내지 약 96%, 약 92% 내지 약 94%, 약 92% 내지 약 96%, 또는 약 94% 내지 약 96%의 양으로 존재한다.
- [0082] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 결합제는 정제의 약 1 중량%, 1.5 중량%, 2 중량%, 2.5 중량%, 3 중량%, 3.5 중량%, 4 중량%, 4.5 중량% 또는 5 중량% 또는 그 안의 임의의 값 또는 범위의 양으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 결합제는 약 1% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 5%, 약 3% 내지 약 5%, 약 4% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 2%, 약 1% 내지 약 3%, 약 1% 내지 약 4%, 약 2% 내지 약 3%, 약 2% 내지 약 4%, 또는 약 3% 내지 약 4%의 양으로 존재한다. 정제는 적어도 하나의 결합제, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 결합제를

포함할 수 있다.

- [0083] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 포비돈, 코포비돈, 예비젤라틴화 전분, 텍스트린, 젤라틴, 말토덱스트린, 전분, 제인, 아카시아, 알긴산, 카보머(가교된 폴리아크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 구아 검, 수소화된 식물성 오일(타입 1), 메틸셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 알긴산 나트륨 또는 이들의 임의의 조합 중 적어도 하나로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스이다.
- [0084] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 윤활제는 정제의 약 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량% 또는 2.0 중량% 또는 그 안의 임의의 값 또는 범위의 양으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 윤활제는 약 0.1% 내지 약 2.0%, 약 0.5% 내지 약 2.0%, 약 1.0% 내지 약 2.0%, 약 1.5% 내지 약 2.0%, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 내지 약 1.0%, 약 0.1% 내지 약 1.5%, 약 0.5% 내지 약 1.0%, 약 0.5% 내지 약 1.5%, 또는 약 1.0% 내지 약 1.5%의 양으로 존재한다. 정제는 적어도 하나의 윤활제, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 윤활제를 포함할 수 있다. 즉시 방출 제형이 정제화된 투여 형태로 제공되는 경우, 정제화 동안 "퍼퍼(puffer)"시스템을 사용하여 보다 낮은 윤활제 수준을 달성할 수 있다. 이러한 시스템은 당 업계에 공지되어 있으며, 상업적으로 입수가 가능하고, 제형 전체가 아닌 편지 및 다이 표면에 직접 윤활제를 도포한다.
- [0085] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 스테아르산 칼슘, 수소화 피마자유, 수소화 식물성 오일, 경질 미네랄 오일, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 아연 스테아레이트 또는 이들의 임의의 조합 중 하나로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 윤활제는 스테아르산 마그네슘이다. 다른 실시형태에서, 스테아르산 마그네슘은 하나 이상의 다른 윤활제 또는 계면 활성제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트와 함께 조합하여 사용될 수 있다. 특히, 스테아르산 마그네슘의 잠재적인 소수성 특성을 극복하기 위해 필요한 경우, 스테아르산 마그네슘을 사용할 때 소듐 라우릴 설페이트도 포함될 수 있다(Remington: Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup>, edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins(2000)).
- [0086] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 윤활제는 스테아르산 마그네슘이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스이고, 적어도 하나의 윤활제는 스테아르산 마그네슘이다.
- [0087] 특정 실시형태에서, 정제는 코팅된다. 코팅은 제한없이 컬러 오버코팅일 수 있다.
- [0088] 일부 실시형태에서, APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 APC 하이드로클로라이드이다.
- [0089] 정제는 즉시 방출에 적합한 임의의 형태일 수 있고, 정제를 대상체에게 투여한 후 15분 미만의 기간내에 그 안에 함유된 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 85%를 방출할 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 표면적 대 부피 비율을 최대화하여 신속한 용해를 촉진시킨다. 일부 실시형태에서, 정제는 장방형이다.
- [0090] 정제는 단위 투여 형태로 투여하기에 적합한 임의의 양의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 약물 또는 그의 임의의 범위 또는 값, 예를 들어 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어, 약 37.5 mg, 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg을 함유한다.
- [0091] 본원에 사용된 바와 같은 "즉시 방출"은 섭취 후 약 15분 미만의 기간 내에, 일반적으로 섭취 후 약 1분 내지 약 15분내에 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 복합체를 실질적으로 완전히 사용자의 위장관으로 방출하는 조성물을 지칭한다. 이러한 전달 속도는 약물을 경구 용액과 생물학적으로 동등한 방식으로 위장관에 흡수되게 한다. 이러한 빠른 흡수는 전형적으로 이러한 투여 형태에 포함된 약물이 위장관 상부에 용해되는 경우 정제, 캡슐 또는 캡슐과 같은 즉시 방출 단위 투여 형태에 대해 발생할 것이다.
- [0092] 방출 속도는 표준 용해 시험 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 표준 조건은 FDA 지침에 설명된 조건일 수 있다(예를 들어, 50 rpm, 37°C, USP 2 패들, pH 1.2 및 pH 6.8 배지, 900 ml, 용기 당 1개의 시험 물품).
- [0093] 경구 투여에 적합한 즉시 방출 제형은 정제, 캡슐 또는 충전된 캡슐과 같은 단위 투여 형태를 포함할 수 있으



며, 이는 하나 이상의 상기 투여 형태의 환자에 의한 섭취시 치료적 유효량의 APC를 전달할 수 있으며, 이들 중, 예를 들어 약 1 내지 약 1000 mg의 APC의 용량을 제공할 수 있다. 또한, 즉시 방출 제형은 정제 분할을 통한 용량 조절을 용이하게 하도록 성형 또는 스코어링될 수 있다.

[0094] 본원에 개시된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태의 제형 및 구조는 특정 투약 요구에 적합한 즉시 방출 성능을 제공하도록 조정될 수 있다. 특히, 본원에 기술된 투여 형태의 제형 및 구조는 본원에 기술된 즉시 방출 성능 특성의 임의의 조합을 제공하도록 조정될 수 있다. 특정 실시형태에서, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태는 투여 후 15분 미만, 12분 미만, 10분 미만 및 5분 미만 중에서 선택된 기간내에 그 안에 함유된 약물의 약 85% 초과, 예컨대 예를 들어 약 90% 또는 95% 초과를 방출하는 빠른 작용 개시를 제공한다.

[0095] 또한, 본원에 개시된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태로부터의 약물 방출 속도는 원하는 투여 요법을 촉진하거나 표적 투여를 달성하기 위해 필요에 따라 조정될 수 있다. 일 실시형태에서, 즉시 방출 투여 형태는 최대 1,000 mg의 APC를 전달하도록 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 설명에 따른 즉시 방출 투여 형태 내에 함유된 약물의 총량은 약 50 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 예를 들어, 상기 특정 실시형태에서, 약물의 총량은 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 또는 1000 mg 또는 임의의 범위 또는 그 안의 값으로부터 선택될 수 있다. 상기 특정 실시형태에서, 약물의 총량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 30 mg 내지 약 1000 mg, 약 30 mg 내지 약 500 mg, 약 30 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 150 mg 내지 약 1000 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 150 mg 내지 약 300 mg일 수 있다.

[0096] 본원에 제공된 즉시 방출 제형은 일반적으로 제형의 단위 투여 형태로의 가공을 용이하게 하기 위해 APC 및 일부 수준의 윤활제를 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 본원에 기재된 바와 같은 APC 및 윤활제의 조합을 포함하고, 특정 상기 실시형태에서, 즉시 방출 제형에는 다른 부형제 또는 보조제가 실질적으로 없다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 즉시 방출 제형은 본원에 기재된 바와 같은 APC, 윤활제 및 결합제의 조합을 포함하고, 상기 특정 실시형태에서, 즉시 방출 제형에는 다른 부형제 또는 보조제가 실질적으로 없다. 본원에 기술된 즉시 방출 제형은 약물과 하나 이상의 윤활제 및 결합제의 조합을 사용하여 제형화될 수 있지만, 특정 실시형태에서, 본원에 기술된 조성물은 예를 들어 충전제, 압축 보조제, 희석제, 봉해제, 착색제, 향미제, 완충제, 코팅제, 활택제 또는 다른 적합한 부형제로부터 선택된 하나 이상의 추가 부형제를 포함할 수 있다.

[0097] 본원에 기재된 즉시 방출 제형은 습식 과립화, 롤러 압밀화, 유동층 과립화 및 건조 분말 블렌딩과 같은 표준 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 기재된 즉시 방출 제형 및 단위 투여 형태의 제조에 적합한 방법은 예를 들어, Remington, 20<sup>th</sup> edition, Chapter 45 (경구 고체 투여 형태)에 제공된다. 압축 보조제와 같은 결합제 또는 비-윤활 부형제를 사용하지 않아도 습식 과립화 기술은 본원에 기재된 바와 같은 단위 투여 형태를 형성하기에 적합한 압축 특성을 갖는 유동성 과립을 제공할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 특정 실시형태에서, 약 85 중량%, 90 중량% 또는 95 중량% 초과,의 약물 함량이 즉시 방출 제형에 요구되는 경우, 습식 과립화 기술을 사용하여 본원에 기재된 바와 같이 즉시 방출 제형을 제조할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 본원에 제공된 실시예에 예시된 바와 같이, 통상적인 유기 또는 수성 용매가 습식 과립화 공정에 사용될 수 있다. 적절한 습식 과립화 공정은 당 업계에 공지된 바와 같이 유동층, 고전단 또는 저전단(습식 매싱) 과립화 기술로서 수행될 수 있다.

[0098] 원하는 경우, APC, 윤활제 및 결합제 중 하나 이상에 추가하여, 본원에 기재된 즉시 방출 제형은 락토스, 탄산 칼슘, 황산 칼슘, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 카올린, 탄산 마그네슘, 산화 마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 미정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스 및 수크로스 중 적어도 하나로부터 선택된 충전제 또는 압축 보조제를 포함할 수 있다. 충전제 또는 압축 보조제가 사용되는 경우, 특정 실시형태에서, 이는 즉시 방출 제형에 약 1 중량%~15 중량% 범위의 양으로 포함될 수 있다.

[0099] 본원에 기재된 바와 같은 즉시 방출 제형은 경구 투여에 적합한 단위 투여 형태, 예컨대 예를 들어 충전된 캡슐, 압축 정제 또는 캐플릿, 또는 통상적인 기술을 사용하여 경구 투여에 적합한 다른 투여 형태로 가공될 수 있다. 기재된 바와 같이 제조된 즉시 방출 투여 형태는 미리 선택된 간격에 걸쳐 치료 수준의 APC를 달성하고 유지하기 위해 경구 투여에 적합할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태는 원형, 타원형, 직사각형, 원통형 또는 다각형을 비롯한 임의의 원하는 형상 및 크기의 고체 경구 투여 형태

를 포함할 수 있다. 하나의 상기 실시형태에서, 즉시 방출 투여 형태의 표면은 편평하거나, 둥글거나, 오목하거나 볼록할 수 있다. 일부 실시형태에서, 형상은 예를 들어 투여 형태의 용해 속도를 증가시키기 위해 표면적을 최대화하도록 선택될 수 있다.

[0100] 특히, 즉시 방출 제형이 정제로서 제조될 때, 즉시 방출 정제는 비교적 많은 비율 및 절대량의 APC를 함유하므로, 많은 양의 액체 또는 액체/고체 현탁액을 섭취할 필요성을 대체함으로써 환자 순응도 및 편리성을 개선시킬 것으로 예상된다. 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 즉시 방출 정제는 치료적으로 효과적인 용량의 APC를 비교적 짧은 시간 내에 대상체에게 제공하기 위해 경구 섭취, 예를 들어 밀접하게 이격되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 설명에 따라 제조된 10 mg~1000 mg 정제의 용해는 약 10~15분 내에 대상체에게 APC의 약 80~100%를 제공할 수 있다.

[0101] 원하는 또는 필요한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태의 외부 표면은 당 업계에 공지된 물질 및 방법을 사용하여 수분 장벽 층으로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 단위 투여 형태에 의해 전달되는 APC가 흡수성이 높은 경우, 본원에 개시된 바와 같이 즉시 방출 투여 형태 위에 수분 장벽 층을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 저장 동안 물로부터 본원에 개시된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태의 보호는 정제를 실질적으로 수용성 또는 불용성 중합체의 코팅으로 코팅함으로써 제공되거나 향상될 수 있다. 유용한 수-불용성 또는 방수 코팅 중합체는 에틸 셀룰로오스 및 폴리비닐 아세테이트를 포함한다. 추가의 수-불용성 또는 방수 코팅 중합체는 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 등을 포함한다. 적합한 수용성 중합체는 폴리비닐 알코올 및 HPMC를 포함한다. 추가의 적합한 수용성 중합체는 PVP, HPC, HPEC, PEG, HEC 등을 포함한다.

[0102] 원하는 또는 필요한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태의 외부 표면은 당 업계에 공지된 물질 및 방법을 사용하여 컬러 오버코트 또는 다른 심미적 또는 기능성 층으로 코팅될 수 있다.

[0103] 본원에 개시된 투여 형태는 또한 개별 포장된 복수의 즉시 방출 정제를 포함하는 용기를 포함하는 키트로서 제공될 수 있으며, 이 정제는 호일 엔벨로프 또는 블리스터 팩에서와 같이 개별적으로 포장될 수 있다. 정제는 물의 침입을 방지하기 위해 건조제 또는 다른 물질과 함께 또는 없이 많은 형태로 포장될 수 있다. 인쇄된 라벨링과 같은 지시 물질 또는 수단은 또한, 예를 들어, 미리 선택된 조건을 치료하기 위해 미리 선택된 기간 동안 생체내에서 원하는 수준의 APC를 산출하기 위해 미리 선택된 기간 동안 순차적으로 및/또는 미리 선택된 간격으로 이들의 투여를 위해 포함될 수 있다.

[0104] 본원에 개시된 치료 결과를 달성하기 위해 약 1 내지 약 2000 mg의 APC 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 1일 용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 단일 또는 분할 용량으로 약 10~1000 mg, 예를 들어 약 20~500 mg의 1일 용량이 투여된다. 일부 실시형태에서, 1일 용량은 약 0.01 내지 약 150 mg/kg 체중, 예를 들어 약 0.2 내지 약 18 mg/kg 체중일 수 있다.

[0105] 본 발명의 한 실시형태에서, APC는 장애를 치료하기 위해 필요에 따라 대상체에게 투여된다. 화합물은 연속적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물은 하루에 한 번, 예를 들어 하루에 2, 3 또는 4 회 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일에 한 번 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화합물은 일주일에 1회 이하, 예를 들어 2주에 1회 이하, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 4개월에 1회, 5개월에 1회, 6개월에 1회, 또는 그 이상 대상체에게 투여된다. 추가의 실시형태에서, 화합물은 2개 이상의 상이한 스케줄, 예를 들어 보다 빈번하게 초기에(예를 들어, 특정 수준까지, 예를 들어 하루에 한 번 이상 축적하기 위해) 그리고 덜 빈번하게(예를 들어, 일주일에 한 번 또는 그 미만) 사용하여 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물은 임의의 불연속 투여요법에 의해 투여될 수 있다. 일 예에서, 화합물은 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 7일마다, 8일마다, 9일마다, 또는 10일마다 또는 그 이상으로 1회 초과가 아니게 투여될 수 있다. 투여는 1, 2, 3 또는 4주 또는 1, 2 또는 3개월 이상 지속될 수 있다. 선택적으로, 휴식 기간 후, 화합물은 동일하거나 상이한 스케줄로 투여될 수 있다. 휴식 기간은 대상체에 대한 화합물의 약력학적 효과에 따라 1, 2, 3 또는 4주 이상일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화합물은 특정 수준까지 축적되도록 투여된 후, 일정 수준으로 유지된 후 테일링 투여량으로 유지될 수 있다.

[0106] 본 발명의 일 양태에서, APC는 추가 치료제와 동시에 대상체에게 전달된다. 추가의 치료제는 화합물과 동일한 조성물 또는 별도의 조성물로 전달될 수 있다. 추가의 치료제는 화합물과 비교하여 상이한 스케줄 또는 상이한 경로로 대상체에게 전달될 수 있다. 추가의 치료제는 대상체에게 이익을 제공하는 임의의 제제일 수 있다. 추가의 제제로는 자극제, 항-정신병제, 항-우울제, 신경계 장애 제제 및 화학요법제가 제한없이 포함된다. 동일한 기간 동안 투여될 수 있는 치료제는 기면증 및 발작 치료에 사용되는, Jazz Pharmaceuticals에서 시판되는

Xyrem<sup>®</sup>이다. 미국 특허 제8,952,062호 및 제9,050,302호를 참조한다.

- [0107] 본 발명은 수의학 및 의료 응용뿐만 아니라 연구에 사용된다. 적합한 대상체는 일반적으로 포유동물 대상체이다. 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 인간, 비-인간 영장류, 소, 양, 염소, 돼지, 말, 고양이, 개, 토끼, 설치류(예를 들어, 랫트 또는 마우스) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 인간 대상체에는 신생아, 유아, 청소년, 성인 및 노인 대상체가 포함된다.
- [0108] 특정 실시형태에서, 대상체는 주간 과다 졸림증 또는 APC로 치료할 수 있는 다른 장애를 갖는 인간 대상체이다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용된 대상체는 주간 과다 졸림증 또는 APC로 치료할 수 있는 다른 장애의 동물 모델이다.
- [0109] 대상체는 본 발명의 방법의 방법을 "필요로 하는", 예를 들어 본 발명의 방법의 치료 효과를 필요로 하는 대상체일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 주간 과다 졸림증 또는 APC로 치료할 수 있는 다른 장애를 경험하고 있고, 주간 과다 졸림증 또는 APC로 치료할 수 있는 다른 장애를 갖는 것으로 의심되고/되거나, 주간 과다 졸림증 또는 APC로 치료할 수 있는 다른 장애를 경험할 것으로 예상되는 대상체일 수 있으며, 본 발명의 방법 및 조성물은 치료적 및/또는 예방적 치료에 사용된다.
- [0110] 본 발명은 하기 비-제한적인 실시예에서 보다 상세하게 설명된다. 각 실시예에는 자체 참조 목록이 있다.
- [0111] **실시예 1**
- [0112] **폐쇄성 수면 무호흡증이 있는 대상체에서 과다 졸림증을 치료하기 위한 APC의 안전성 및 효능에 대한 3상 연구**
- [0113] 과다 졸림증(ES)은 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)에서 제시되는 주요 질환 중 하나이며, 지속적 기도 양압(CPAP) 요법을 준수함에도 불구하고 환자의 62.5%에서 지속될 것으로 추정된다(Weaver *et al.*, *Sleep* 30(6):711 (2007)). OSA의 ES는 기능 및 작업 생산성 감소에 기여하며(Nena *et al.*, *J. Occup. Environ. Med.* 52(6):622 (2010); Hirsch Allen *et al.*, *Chest* 147(5):1422 (2015)), 운동 및 산업 재해의 높은 위험과 연관된다(Garbarino *et al.*, *Sleep* 39(6):1211 (2016); Rodenstein, *Respiration* 78(3):241 (2009)). APC는 기면증 환자의 비임상 모델 및 2상 임상 시험에서 강력한 웨이크-촉진 효과를 갖는 선택적 도파민 및 노르에피네프린 재흡수 억제제이다(Bogan *et al.*, *Sleep Med.* 16(9):1102 (2015); Ruoff *et al.*, *Sleep* 39(7):1379 (2016)). 이 연구는 OSA를 가진 성인에서 ES의 치료를 위해 위약과 비교하여 매일 1회 투여된 APC 하이드로클로라이드(JZP-110)의 효능의 안전성 및 유지를 평가하였다.
- [0114] 이 연구는 이중-맹검, 위약-대조, 풍부하고 무작위적인 중단 설계였다(도 1). 적정 단계(1~2주)에서 환자는 1일 1회 APC 75mg 복용을 시작했으며, 최대 허용 용량인 APC 75, 150 또는 300mg에 도달하기 위해 3일마다 적정 증가 또는 감소될 수 있었다. 안정-복용량 단계(3~4주)에서, 환자는 2주 동안 적정 단계에서 적정했던 용량을 계속해서 투여 받았다. 이중-맹검 중단 단계(5~6주)에서, 변화의 전반적 환자 인상(PGI-C) 척도에서 "많은" 또는 "매우 많은" 개선을 보고한 환자(Guy W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised*. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976) 및 4주차에 각성유지 시험(MWT) 및 엠피스 졸림증 척도(ESS)에서 개선된 환자(Johns, *Sleep* 14(6):540 (1991))는 1:1로 무작위 배정되어, 동일한 현재 용량의 JZP-110 또는 위약을 2주 동안 투여 받았다.
- [0115] 주요 포함 기준은 CPAP, 구강기구 또는 외과적 개입을 포함한 1차 OSA 요법의 현재 또는 이전의 사용과 함께, 수면 장애-3 기준의 국제 분류(American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014)에 따라 진단된 OSA를 갖는 성인(18~75세)을 포함하며, 엠피스 졸림증 척도(ESS)에서 기준 점수  $\geq 10$ (Johns, *Sleep* 14(6):540 (1991)) 및 MWT는 5회 시도, 40-분 MWT의 최초 4회 시험에서 30분 미만의 수면 잠복기 시간을 의미하며, 통상적인 야간 수면 시간은 6시간 이상이다.
- [0116] 주요 배제 기준은 OSA 이외의 원인으로 인한 ES, 야간-교대 또는 가변 교대 근무를 요구하는 직업, 환자의 안전에 영향을 미치거나 연구 평가를 방해할 수 있는 의학적 상태 또는 병력, 및 ES 평가에 영향을 줄 수 있는, 처방전없이 살 수 있는 약제 또는 처방전 약제의 최근 사용을 포함하였다.
- [0117] 효능은 MWT 및 ESS의 공동-1차 평가변수 및 PGI-C 및 변화의 전반적 임상 인상척도(CGI-C)에서 개선된 것으로 보고된 환자의 백분율에 대한 4주차 내지 6주차의 변화에 기초하고; 1(매우 향상)에서 7(매우 악화)까지 7점 척도로 평가하였다.

- [0118] MWT 및 ESS 데이터는 혼합-효과 모델 반복 측정(MMRM)을 사용하여 분석하였으며; PGI-C 및 CGI-C는 카이-제곱 테스트를 사용하여 평가하였다. 효능 분석은 변형된 치료-의도(mITT) 집단(무작위배정되고, 1용량 이상의 연구 약제를 투여받았으며, 4주 및 4주 후 4 MWT 또는 ESS 평가를 받은 환자)에 대해 수행하였으며; 공분산의 분석은 치료 그룹, 4주차 측정 및 고정 효과로서 무작위배정된 계층화 인자와 함께 공-일차 평가 변수에 대해 사용되었다. 안전성 및 내약성은 치료시 발생하는 부작용(TEAE), 바이탈 징후 및 실험실 값에 기초하여 평가되었다.
- [0119] 선별된 402명의 환자 중 174명이 적정 단계에 등록되었고, 1회 이상의 용량의 JZP-110을 받았으며, 안전성 집단에 포함되었다(도 2). 174명의 환자 중 17명(10%)이 적정 단계에서 중단되었다. 157명의 환자 중 9명(7%)이 안정적인-투여 단계에서 중단되었다. 추가 21명의 환자(14%)가 무작위배정에 대한 개선 기준을 충족시키지 못했다. 무작위배정된 4명의 환자는 mITT 집단에 포함되지 않았다. 표 1은 안전성 집단의 기준선 인구통계학적 및 임상적 특성을 보여준다.
- [0120] 기준선 인구통계는 50세 중반의 평균 연령, 주로 남성 및 BMI > 30을 갖는 임상 OSA 집단을 나타낸다(표 1). 환자는 기준선에서 ES를 가졌고 평균 ESS 점수 > 15, 15~16분의 평균 MWT 수면 잠복기시간으로 표시되었다. 기준선 인구통계학적 및 임상적 특성은 연구 단계에 걸쳐 치료 그룹간에 유사하였다.
- [0121] mITT 집단(도 3a 및 3b)에서의 기준선 값은 안전성 집단에서의 값과 유사하였다(표 1). 4주간의 APC 치료 후, 무작위배정된 환자에서 MWT 평균 수면 잠복기 시간은 12.3분에서 29.0분으로, 및 13.1분에서 31.7분으로 증가하였고(도 3a), ESS 점수는 16.0분에서 5.9분으로, 및 15.3분에서 6.4분으로 감소하였다(도 3b). 이중-맹검 중단 단계동안(4주차 내지 6주차), APC가 개선된 환자 및 JZP-110을 계속받은 환자는 MWT와 ESS에서 개선된 상태를 유지했지만, 위약으로 전환한 환자는 두 척도 모두 악화되었다(도 3a 및 3b). 증가 수준별 결과 분석은 표 2에 제시되어 있다.
- [0122] 이중-맹검 중단 단계 동안 위약으로 전환된 환자에서 평균 MWT 수면 잠복기 시간은 4주차에서 6주차까지 12.1분 감소한 반면, JZP-110에 남아있는 환자의 경우 -1.0분의 변화와 비교되었다( $P < 0.0001$ ; 도 4a). 이중-맹검 중단 단계 동안 위약으로 전환된 환자들 사이에서 평균 ESS 점수는 APC에 머무른 환자들에 대한 평균 0.1 감소와 비교하여 4.5만큼 증가하였다( $P < 0.0001$ ; 도 4b).
- [0123] 위약으로 전환된 환자의 백분율이 현저하게 더 높아질 수록 APC를 유지한 환자와 비교하여 PGI-C 및 CGI-C에 대한 전반적인 상태가 악화되었다(도 5).
- [0124] 안정-투여 단계(10.2%)보다는 적정 단계(48.9%) 동안 더 많은 TEAE가 발생하였다(표 3). 적정 단계 동안 가장 흔한 TEAE는 두통, 구강 건조, 메스꺼움, 현기증, 불면증, 심계항진 및 불안이었다. 무작위 철수 단계에는 TEAE가 거의 없었다(표 4). 무작위배정 약물중단 단계에서 위약 그룹에서 APC의 갑작스러운 중단 후 반동성 과다수면증 또는 금단 효과의 증거는 없었다. 이 연구에는 심각한 TEAE가 없었다.
- [0125] 결론적으로, 연구는 4주 치료를 완료하고 APC를 유지한 환자가 치료 중단으로 무작위배정된 환자와 비교하여 효능의 손실을 나타내지 않았다는 것을 보여주었다. APC 중단 후 반동성 졸음 또는 중단-관련 부작용은 관찰되지 않았다.
- [0126] 이러한 결과는 OSA를 갖는 성인에서 ES의 치료에 대한 APC 효능을 지지한다. APC의 안전성 및 내약성은 기면증 치료에 대한 초기 2단계 연구와 일치했다(Bogan *et al.*, *Sleep Med.* 16(9): 1102(2015); Ruoff *et al.*, *Sleep* 39(7): 1379(2016)). TEAE는 주로 초기 적정 단계에서 보고되었다. 적정 단계 동안 가장 빈번하게 보고된 TEAE ( $\geq 5\%$ )는 두통, 구강 건조, 메스꺼움, 현기증, 불면증이었고, 안정-투여 단계에서는 이들 중 수가 적었고, 중단 단계에서는 없었다.
- [0127] 실시예 2
- [0128] 폐쇄성 수면 무호흡증을 가진 대상체에서 과다 졸림증을 치료하기 위한 APC의 안전성 및 효능에 대한 3상 연구에서의 기능 및 작업 생산성 측정
- [0129] 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA) 환자의 주요 증상 중 하나인 과다 졸림증(ES)은 업무 장애 및 생산성 저하와 관련이 있다(Nena *et al.*, *J. Occup. Environ. Med.* 52(6):622 (2010); Omachi *et al.*, *Sleep* 32(6):791 (2009); Mulgrew *et al.*, *Sleep Med.* 9(1):42 (2007); Hirsch Allen *et al.*, *Chest* 147(5):1422 (2015)). APC는 OSA, 기면증 및 파킨슨병 환자에서 ES의 치료에 대해 평가되는 각성-촉진 효과를 갖는 선택적 도파민 노르에피네프린 재흡수 억제제이다.
- [0130] 본 연구의 목적은 OSA 및 ES를 갖는 성인 환자에서 주간 기능, 작업 생산성 및 활동 장애에 대한 APC 하이드로



클로라이드의 효과를 평가하는 것이었다.

- [0131] 연구는 실시예 1(Schweitzer *et al.*, *Sleep 40*(Abstract Supplement):A237. Abstract 0641 (2017))에 보다 상세하게 기술된 바와 같이 12-주, 이중-맹검, 위약-대조, 평행 설계 연구였다. 환자를 12주 동안 APC 37.5, 75, 150, 300 mg 또는 위약에 무작위배정하고(1:1:2:2:2), 1차 OSA 요법의 준수 또는 비-준수에 의해 계층화하였다(준수 정의는 밤의 70% 초과에 1박에 4시간 이상인 경우 사용함). 기준선 및 1, 4, 8 및 12주에서 기능적 상태 및 작업 생산성 및 활동 장애에 대한 APC의 효과를 평가하기 위해 2개의 환자-보고 측정값이 2차 효능 결과로 포함되었다. 수면 설문지 짧은 버전(FOSQ-10)의 기능적 결과(Chasens *et al.*, *Sleep 32*(7):915 (2009))는 ES가 기능에 미치는 영향을 평가했다. 특정 건강 문제에 대한 업무 생산성 및 활동 장애 평가 설문지(WPAI:SHP)(Reilly *et al.*, *Pharmacoeconomics 4*(5):353 (1993); Reilly, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem V2.0 (WPAI:SHP). [www.reillyassociates.net/WPAI\\_SHP](http://www.reillyassociates.net/WPAI_SHP))는 고용된 환자의 업무 생산성 장애와 지난 7일 동안 모든 환자 중 업무 외의 전반적인 활동 장애를 평가했다. WPAI:SHP: 결근(건강으로 인해 결근한 시간의 백분율); 야근(건강으로 인해 일하는 동안의 장애 백분율); 전반적인 업무 장애 백분율(결근과 야근으로 계산됨); 건강으로 인한 활동 장애 백분율. FOSQ-10은 위약(최소 제공(LS) 평균)과 비교하여 시간에 따른 변화로서 평가되었고; 4주차 WPAI 결과는 위약과 비교하여 12주차에 평가하였다. 효능 분석은 수정된 치료-의도 집단(mITT)에 기초하였고, FOSQ-10 또는 WPAI:SHP에 대한 다중도 조정은 없었다. 안전성 및 내약성은 TEAE(치료를 발생시키는 부작용), 활력 징후, 심전도 검사, 신체 검사, 콜롬비아-자살 심각도 등급 척도 및 안전 집단의 실험실 테스트를 기반으로 평가하였다.
- [0132] 기준선 특성은 처리 그룹간에 유사하였다. 안전성 집단(n=474)은 주로 남성, 백인이며, 50세 중반이었다(표 5). 환자는 ESS 점수(범위 14.8~15.6)와 짧은 MWT 수면 잠복기 시간(범위, 12.0~13.6분)으로 표시된 바와 같이 중간 정도의 ES를 가졌다. 임상의는 대부분의 환자를 중등도 또는 중증 환자로 평가했다. mITT 집단은 459명의 환자로 구성되었으며, 그 중 404명(88.0%)이 연구를 완료했다. 부작용은 중단의 주요 원인이었으며, 효능 부족으로 중단되지 않았다. 공동-1차 MWT 및 ESS 평가 변수는 모든 용량에서 충족되었다(표 6). 변화의 전반적 환자 임상 척도(PGI-C)에 기초한 주요 2차 평가변수는 APC 37.5 mg을 제외한 모든 용량에 대해 충족되었다(표 6).
- [0133] APC 용량은 위약에 비해 150 및 300 mg 용량에서 통계적으로 유의한 영향으로 12주차에 FOSQ-10 점수를 의존적으로 증가시켰다(도 6). 150 및 300 mg 용량에 대해 1주차에 초기에 개선이 관찰되었다.
- [0134] 고용된 224명(48.8%)의 환자 중 OSA는 자체보고된 업무 및 활동 장애에 상당한 영향을 미쳤다(도 7). 야근(직장에서 생산성 저하)은 고용된 환자들 사이에서 전반적인 업무 장애의 주요 동인으로 보였다. 결근은 상대적으로 낮았으며, 기준선에서 일주일에 0.5% 내지 3.5%의 환자가 결근하였다. 업무의 활동 장애는 기준선에서 37.8% 내지 44.3% 범위였다. 12주차에, APC는 150 및 300 mg의 용량으로, 위약과 비교하여 더 낮은 야근, 전체 업무 장애 및 활동 장애(업무외)를 현저하게 감소시켰다.
- [0135] 가장 흔한 TEAE는 두통, 메스꺼움, 식욕 감소, 불안, 비인두염 및 불면증이었다(표 7). TEAE의 발생률 및 TEAE로 인한 중단은 일반적으로 용량 의존적인 것으로 나타났다(표 7). 5명의 환자에서 7개의 심각한 TEAE가 보고되었다: 위약에서 자동차 사고(n=1)로 인한 갑상선종(n=1) 및 요통/좌골 신경통; JZP-110 37.5 mg에서 담관 폐색(n=1) 및 연쇄상구균 심내막염(n=1); 및 JZP-110 150 mg에서의 고혈당증(n=1). JZP-110 300 mg을 투여하기 전에 환자에게 중간 정도의 중증의 관상 동맥 질환이 치료되지 않은 1건의 심각한 부작용이 발생하였으며; 관상 동맥 스텐트를 삽입하고 환자를 회복시켰다. APC는 수축기 혈압에서는 1~4 mmHg, 이완기 혈압에서는 1~3 mmHg의 기준선에서 평균치가 증가하고, 맥박수에서는 2~5 비트/분의 기준선에서 평균치의 증가로, 혈압과 맥박수에 약간의 영향을 미쳤다.
- [0136] 결론적으로, APC는 모든 용량에서 공동 1차 MWT 및 ESS 평가변수 및 37.5 mg을 제외한 모든 용량에서 주요 2차 PGI-C 평가변수를 충족시켰다. APC 150 및 300 mg은 FOSQ-10의 환자-보고된 기능 및 활성에서 용량-의존적이고 통계적으로 유의미한 개선을 초래하였다. APC 150 및 300 mg은 위약과 비교하여 12주차에 WPAI:SHP에 대한 야근 및 전체 업무 장애가 현저히 낮았다. APC는 12주차 위약에 비해 활동 장애가 현저히 적었으며, 정기적인 일상 활동(직장 이외의 일)을 수행하는 능력으로 정의되었다. 안전성 및 내약성은 기면증 환자에서 APC의 이전 2상 연구와 일치하였다(Bogan *et al.*, *Sleep Med. 16*(9):1102 (2015); Ruoff *et al.*, *Sleep 39*(7):1379 (2016)). 가장 빈번하게 보고된 TEAE(모든 그룹에서 5% 이상)는 두통, 메스꺼움, 식욕 감퇴, 불안, 비인두염 및 불면증이었다.

### [0137] 실시예 3

- [0138] 폐쇄성 수면 무호흡증이 있는 대상체의 과다 졸림증 치료에 대한 APC의 안전성 및 효능의 3상 연구에서 SF-36 및 EQ-5D-5L 측정
- [0139] 과다 졸림증(ES)은 기본 OSA 치료에도 불구하고, 환자의 최대 62.5%에서 지속하는 폐쇄성 수면 무호흡(OSA)의 빈번한 증상이다(Weaver *et al.*, *Sleep* 30(6):711 (2007)). ES는 OSA 환자에서 건강-관련 삶의 질(HRQoL)의 특정 영역에 부정적인 영향을 미친다. 36-항목 단형 건강 설문 조사(SF-36)를 사용한 연구에 따르면 활력과 신체 역할이 특히 영향을 받는 것으로 나타났다(Smith *et al.*, *J. Sleep Res.* 4(3):183 (1995); Jenkinson *et al.*, *J. Sleep Res.* 6(3):199 (1997); Bennett *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159(6):1884 (1999); Sin *et al.*, *Chest* 122(5):1679 (2002)). APC는 OSA, 기면증 및 파킨슨 병 환자에서 ES의 치료에 대해 평가되는 각성-촉진 효과를 갖는 선택적 도파민 노르에피네프린 재흡수 억제제이다.
- [0140] 본 연구는 SF-36 버전 2(SF-36 v2)<sup>7</sup> 및 5-차원 5-레벨 EuroQol(EQ-5D가-5L)을 사용하여 OSA 및 ES가 있는 성인 환자에서 환자-보고된 HRQoL에 대한 APC의 효과를 평가하였다(EuroQol Group, *EQ-5D-5L User Guide*. Version 2.1. April 2015. [www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders\\_Flyers/EQ-5D-5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf)).
- [0141] 이것은 12-주, 이중-맹검, 위약-대조, 평행-디자인 연구였다. 12주 동안 APC 37.5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg, 또는 위약으로 환자를 무작위 배정(1:1:2:2:2)하고, 1차 OSA 요법의 준수 또는 비-준수에 의해 계층화하였다.
- [0142] SF-36 v2는 2개의 요약 척도(신체적 구성요소 요약 및 정신적 구성요소 요약) 및 8개의 특정 건강 상태 도메인(신체 기능, 신체 역할, 신체 통증, 일반 건강, 활력, 사회 기능, 감정 역할, 정신 건강)으로 구성된다(Ware Jr *et al.*, *User's Manual for the SF-36v2™ Health Survey (2nd ed.)*. QualityMetric Incorporated (Lincoln, RI); 2007). EQ-5D-5L은 전체 EQ-5D-5L 지수 점수(0=사망, 1=완전히 건강함)를 도출하는데 사용되는 5개 반응 수준(문제없음, 약간의 문제, 중간 문제, 심각한 문제 및 극단적인 문제/할 수 없음)을 갖는 5개의 질문/지수(이동성, 자기 관리, 평소 활동, 통증/불편하고 불안/우울증), 및 "상상할 수 있는 최악의 건강"을 0으로 및 "상상할 수 있는 최고의 건강"을 100으로 고정된 건강 상태 시각적 아날로그 척도(VAS)로 구성된다(The EuroQol Group, *EQ-5D-5L User Guide*. Version 2.1. April 2015.
- [0143] [www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders\\_Flyers/EQ-5D-5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf)).
- [0144] 효능 분석은 변형된 치료-의도(mITT) 집단에 기초하고; SF-36 v2 또는 EQ-5D-5L에 대한 다중도 조정은 없었다. SF-36 v2 점수는 0에서 100까지 조정되었으며(모든 척도에서 높은 점수는 더 나은 건강을 나타냄), SF-36 매뉴얼의 미국 일반 인구 데이터를 사용하여 표준-기반 점수로 변환되고(Ware Jr *et al.*, *User's Manual for the SF-36v2™ Health Survey (2nd ed.)*. QualityMetric Incorporated (Lincoln, RI); 2007); 반복 측정(MMRM)을 갖는 혼합 효과 모델을 사용하여 분석하고; 효능 평가변수의 기준선 값을 사용하여 기준선으로부터의 변화의 차이를 결정하였다. EQ-5D-5L VAS 및 지수-점수 데이터를 MMRM 모델을 사용하여 분석하였다. 안전성 및 내약성은 치료시 발생하는 부작용(TEAE), 활력 징후, 심전도 검사, 신체 검사 및 실험실 검사를 기반으로 평가하였다.
- [0145] 기준선 특성은 처리 그룹간에 유사하였다. 안전성 집단(n=474)은 주로 남성(62.7%), 백인(76.2%)이었으며 평균(표준 편차 [SD]) 연령은 53.9(10.9)세였다(표 8). 환자는 ESS 점수(범위, 14.8~15.6)와 짧은 MWT 수면 잠복기 시간(범위, 12.0~13.6분)으로 표시된 바와 같이 중간 정도의 ES를 가졌다. 임상적 대다수의 환자(75.3%)를 중등도 또는 중증의 환자로 평가했다. mITT 집단은 459명의 환자로 구성되었으며, 그 중 404명(88.0%)이 연구를 완료했다. 중단의 주요 원인은 부작용이었고, 효능 부족으로 중단한 환자는 없었다.
- [0146] 완전한 1차 결과가 실시예 1에 제시되어 있다. 공동 1차 평가변수(MWT 및 ESS에서 기준선에서 12주로의 변화)는 모든 용량에서 충족되었다(표 9). 주요 2차 평가변수인, 변화의 전반적 환자 인상척도(PGI-C)는 APC 37.5 mg을 제외한 모든 용량에서 충족되었다(표 9).
- [0147] 신체적 구성요소 요약 척도의 용량 의존적 증가는 APC 150 및 300 mg에서 통계적으로 유의하였다(도 8). 정신적 구성요소 요약 점수는 APC 37.5, 75 및 150 mg에서 유사하였으며, APC 150 mg만이 통계적 유의성에 도달하였다(도 8). 신체적 구성요소 요약 및 정신적 구성요소 요약의 변화는 최소의 임상적으로 중요한 차이(MCID)를 초과하지 않았다.
- [0148] 개별 SF-36 도메인 중에서, APC의 최대 효과는 활력에 이어 신체 역할에서도 관찰되었다(도 9). 이들 2개의 도메인은 모든 치료 그룹에서 가장 낮은 점수를 나타냄으로써 기준선에서 가장 큰 손상을 나타냈다. 활력 도메인

에서, APC 75, 150 및 300 mg에서의 MCID를 초과하는 용량-의존적 반응이 나타났으며(도 9), APC 150 및 300 mg에서 위약에 비해 통계적으로 유의미한 개선이 있었다. APC 150 mg은 또한 신체 역할, 일반 건강, 사회 기능 및 감정 역할에서 위약에 비해 기준선에서 상당히 더 큰 변화를 초래하였다(도 9).

[0149] EQ-5D VAS에 대한 APC의 효과는 용량 의존적인 것으로 나타났지만, 위약과 크게 다르지 않았다(도 10a). EQ-5D-5L 지수 값에는 유의한 영향이 없었다(도 10b).

[0150] 가장 흔한 TEAE는 두통, 메스꺼움, 식욕 감소, 불안, 비인두염 및 불면증이었다(표 10). TEAE의 발생률 및 TEAE로 인한 중단은 일반적으로 용량 의존적인 것으로 나타났다. APC 300 mg에 비해 APC 150 mg에서 TEAE의 낮은 발생률은 고용량에 비해 HRQoL의 더 큰 개선을 적어도 부분적으로 설명할 수 있다. 5명의 환자에서 7개의 심각한 TEAE가 보고되었다: 위약에서, 갑상선종(n=1) 및 도로 사고로 인한 요통/좌골 신경통(n=1); APC 37.5 mg에서, 담관 폐쇄(n=1) 및 연쇄상구균성 심내막염(n=1); 및 JZP-110 150 mg에서의 고혈당증(n=1). APC 300 mg을 투여하기 전에 중증도의 관상 동맥 질환이 치료되지 않은 1건의 심각한 부작용이 발생했으며; 관상 동맥 스텐트를 삽입하고 환자를 회복시켰다. APC는 수축기 혈압에서 1~4 mmHg 및 이완기 혈압에서 1~3 mmHg의 기준선으로부터의 평균 증가 및 맥박수에서 2~5비트/분의 기준선으로부터의 평균 증가로, 혈압과 맥박수에 대하여 약간의 영향을 미쳤다.

[0151] 결론적으로, APC는 37.5 mg을 제외한 모든 용량에서 ES를 감소시키는 일차 평가변수를 충족시켰다. 가장 흔한 TEAE는 두통, 메스꺼움, 식욕 감소, 불안, 비인두염 및 불면증이며, 일반적으로 N 및 OSA에서 APC의 안전성 프로파일과 일치한다. APC에 의한 치료는 SF-36v2에서 측정된 바와 같이 HRQoL의 개선과 관련이 있었다. APC 150 mg은 SF-36v2 하위 척도에 가장 큰 영향을 미쳤으며, 신체적 및 정신적 구성요소 요약 척도 및 신체 역할, 일반 건강, 활력, 사회 기능 및 감정 역할 도메인에서 통계적으로 유의미한 개선이 이루어졌다. APC 300 mg은 신체 역할 및 활력 도메인 및 신체적 구성요소 요약 척도에서 위약에 비해 상당히 큰 개선을 나타냈다. JZP-110 75, 150 및 300 mg의 활력 도메인이 MCID 임계값을 초과했다. EQ-5D-5L 지수 또는 VAS 점수에서 유의미한 변화가 관찰되지 않았으며, 이는 이 측정이 OSA와의 관련성 관점(예를 들어, 이동성, 자기-관리, 통증)을 포착하지 않음을 시사한다. SF-36v2 및 EQ-5D-5L의 기준선 점수는 집단 기준에 가까웠으며, 기준선 MWT 수면 잠복기 시간 및 ESS 점수에 의해 나타난 바와 같이 상기 환자들이 실질적인 ES가 있었음에도 불구하고 기준선에서 현저한 손상을 나타내지 않았다.

[0152] 실시예 4

[0153] 기면증이 있는 대상체에 있어서 APC의 3상 연구

[0154] 기면증은 수면 및 각성 상태의 안정성을 제어하는 신경생리학적 경로의 조절이상으로 인한 만성 신경계 장애이다(Dauvilliers *et al.*, *Lancet* 369(9560):499 (2007)). 과다 졸림증(ES)은 모든 기면증 환자에게 나타나는 최약 증상이다(American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014). APC는 기면증의 설치류 모델 및 기면증이 있는 성인 환자의 2상 2 임상 시험에서 입증된 바와 같이 강력한 각성-촉진 효과를 갖는 선택적 도파민 및 노르에피네프린 재흡수 억제제이다(Bogan *et al.*, *Sleep Med.* 16(9):1102 (2015); Ruoff *et al.*, *Sleep* 39(7):1379 (2016)).

[0155] 본 연구의 목적은 기면증 유형 1 또는 유형 2를 갖는 환자(각각 발작이 있거나 없는 기면증)에서 ES의 치료 및 각성 장애에 대한 APC 하이드로클로라이드(JZP-110)의 효능 및 안전성을 평가하는 것이었다.

[0156] 연구는 12-주, 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조, 평행-그룹 연구였다. 위약 또는 APC 75, 150 또는 300 mg을 투여하기 위해 환자를 무작위 배정(1:1:1:1)하였으며; 무작위 배정은 발작의 존재 또는 부재에 의해 계층화되었다.

[0157] 주요 포함 기준은 ICSD-3(American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014) 또는 DSM-5(American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013) 기준에 따른 기면증 유형 1 또는 유형 2의 진단, 5-회 시도 중 첫 4번 시도에서 기준선 평균 수면 잠복기 시간 <25 분, 40-분의 각성유지 시험(MWT) 및 기준선 엡워스 졸림증 척도(ESS)(Johns, *Sleep* 14(6):540 (1991)) 점수  $\geq 10$ , 일반적인 야간 총 수면 시간  $\geq 6$ 시간, 및 체질량 지수  $18 \sim 45 \text{ kg/m}^2$ 를 포함한 18~75세의 성인을 포함하였다.

- [0158] 주요 배제 기준은 기면증 이외의 임의의 의학적 상태, 야간 또는 가변성 교대 근무와 같은 행동, 또는 ES 또는 발작의 평가 및 임의의 급성 불안정한 의학적 상태, 행동 장애 또는 정신 장애의 이력 또는 존재, 또는 참가자의 안전에 영향을 줄 수 있는 수술 이력의 평가에 영향을 줄 수 있는 약제의 사용을 포함한다.
- [0159] 공동-1차 평가변수는 MWT 평균 수면 잠복기 시간 및 ESS 점수에서 기준선으로부터 12주차까지 변경되었다. 주요 2차 평가변수는 12주차에 변화의 전반적 환자 인상척도(PGI-C)에서 개선을 보고한 환자의 백분율이었다(Guy, *ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM 76-338)*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976). 다른 2차 및 탐색 평가변수에는 기능 및 삶의 질 변화와 주당 발작 수의 변화가 포함되었다. 안전성 평가에는 부작용, 실험실 테스트 및 활력 징후가 포함되었다.
- [0160] 효능 분석은 무작위배정된 모든 환자들로 정의되고, 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받고, MWT와 ESS 둘 모두의 기준선 및 기준선 후 적어도 1회의 평가를 갖는, 변형된 치료-의도 집단(mITT)을 기반으로 하였다. 혼합-효과 반복 측정(MMRM) 모델을 사용하여 MWT 및 ESS를 분석하였다. 카이-제곱 테스트를 사용하여 PGI-C를 분석하였다. 공동 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에 대한 최고 용량의 APC로 시작하여, 고정된 계층적 시험 절차를 사용하여 다중도를 수정했으며; 시험은 각각의 후속 저용량으로 진행되었다.
- [0161] 무작위배정된 239명의 환자 중, 236명은 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받고 안전성 집단에 포함되었다(도 11). 중단 비율은 위약(11.9%), JZP-110 75 mg(16.9%) 및 JZP-100 150 mg(13.6%)에 비해 JZP-110 300 mg(27.1%)에서 가장 높았다(도 11). APC 300 mg에서 중단의 가장 일반적인 이유는 효능 부족(10.2%; n=6) 및 부작용(8.5%; n=5)이었다. mITT 집단은 231명의 환자로 구성되었다. 위약에 무작위배정된 1명의 환자 및 JZP-110 150 mg에 무작위배정된 4명의 환자는 MWT 및 ESS의 기준선 또는 적어도 하나의 기준선 후 효능 평가를 갖지 않았다.
- [0162] 환자 집단은 64.9% 여성, 79.7% 백인, 평균(표준 편차) 연령은 36.2(13.2)세였다. 임상의는 대다수의 환자들(64.5%)을 중등도 또는 중증의 환자로 평가했으며, 평균 기준선 MWT 수면 잠복기 시간은 6.2~8.7분이고, 평균 ESS 점수는 17.0~17.3이었다. 인구통계학적 및 임상적 특성은 mITT 집단에서 치료군에 걸쳐 유사하였다(표 11).
- [0163] 본 연구는 MWT 및 ESS의 기준선으로부터의 변화의 공동-1차 평가변수 및 JZP-110 150 및 300 mg에서 PGI-C 개선을 갖는 환자의 백분율의 주요 2차 평가변수를 충족시켰다(표 12).
- [0164] APC는 12주차에 150 및 300 mg에서 위약에 비해 MWT 평균 수면 잠복기 시간을 유의하게 증가시켰다(도 12; mITT 집단). 통계적으로 유의미한 효과는 1주차에 조기에 모든 용량에서 관찰되었다. MWT에 대한 효과는 연구의 12주에 걸쳐 용량 의존적이고 안정적이었다. 증가 수준별 결과 분석은 표 13에 개시되어 있다.
- [0165] APC는 12주에 모든 용량에서 위약에 비해 ESS 점수를 유의하게 감소시켰다(도 13; mITT 집단). 통계적으로 유의미한 효과가 1주차에 조기에 APC 150 및 300 mg에서 관찰되었다. ESS에 대한 효과는 연구의 12주 동안 용량의존적이고 안정적이었다.
- [0166] APC는 12주차 위약에 비해 모든 용량(75 mg에서의 공칭  $P$ -값)에서 그들의 전체 상태의 개선을 보고한 환자의 백분율을 유의하게 증가시켰다(도 14; mITT 집단). 통계적으로 유의한 효과가 1주차에 조기에 모든 용량에서 관찰되었다. 환자-등급 개선은 용량 의존적이고 연구의 12주에 걸쳐 안정적이었다.
- [0167] 모든 JZP-110 그룹에서 가장 흔한 TEAE( $\geq 5\%$ )는 두통, 메스꺼움, 식욕 감소, 비인두염, 구강건조 및 불안이었다(표 14). 일반적으로 가장 흔한 TEAE의 발생률은 용량 의존적이었다. APC 150 mg 그룹의 한 환자는 비-심장 흉통 및 불안에 대해 2종류의 심각한 TEAE를 갖고 있으며, 이는 조사원과 관련이 없는 것으로 간주되었으며; 이 환자는 연구를 계속했다. TEAE로 인한 중단은 APC 150 및 300 mg 그룹에서 위약보다 컸다.
- [0168] 결론적으로, APC 150 및 300 mg은 12주째에 MWT, ESS 및 PGI-C에 통계적으로 유의미하고 강력한 효과를 가져왔으며, 이는 기면증 환자에서의 이전 2상 연구 결과와 일치한다.<sup>3,4</sup> 75mg에서, ESS에는 유의한 영향이 관찰되었지만, MWT에는 영향을 미치지 않았다. 효능은 모든 공동-1차 및 주요 2차 평가변수에 대하여 용량 관련이었다. 효과는 1주차에 조기에 관찰되었으며, 연구의 12주 동안 유지되었으며, 연구의 12주에 걸쳐 APC의 각성 촉진 효과에 대한 명백한 내성이 없음을 입증하였다. 안전성과 내약성은 기면증 환자의 이전 2상 연구와 일치했다(Bogan *et al.*, *Sleep Med.* 16(9):1102 (2015); Ruoff *et al.*, *Sleep* 39(7):1379 (2016)). 일반적인 TEAE( $\geq 5\%$ )는 두통, 메스꺼움, 식욕 감소, 비인두염, 구강 건조 및 불안이었다.
- [0169] 상기 내용은 본 발명의 예시이며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 발명은 하기 청구의 범



위에 의해 정의되며, 청구의 범위와 균등한 것이 포함된다. 본원에 인용된 모든 공보, 특허 출원, 특허, 특허 공보 및 임의의 다른 참고 문헌은 참고문헌이 제시된 문장 및/또는 단락과 관련된 교시를 위해 그 전문이 참고로 포함된다.

**표 1**

**안전성 집단의 기준선 인구통계학적 및 임상 특성들**

변수	적정 단계, 모든 JZP-110 용량 (n=174)	안정된-투여 단계, 모든 JZP-110 용량 (n=157)	이중-맹검 중단 단계	
			위약 (n=62)	모든 JZP-110 용량 (n=62)
기준선 특성들				
연령, 세, 평균 (SD)	54.8(10.5)	55.4(10.2)	56.2(9.8)	56.3(11.4)
성별, 수(%)				
남성	107(61.5)	97(61.8)	41(66.1)	36(58.1)
여성	67(38.5)	60(38.2)	21(33.9)	26(41.9)
인종				
백인	137(78.7)	121(77.1)	45(72.6)	50(80.6)
흑인 또는 아프리카계 미국인	34(19.5)	34(21.7)	15(24.2)	12(19.4)
기타	3(1.7)	2(1.3)	2(3.2)	0
BMI, kg/m², 평균(SD)	33.3(5.4)	33.3(5.2)	33.3(5.5)	32.9(5.0)
기준선 임상 특성들				
MWT, 분, 평균(SD)	13.2(7.5)	12.9(7.1)	12.3(7.9)	13.0(6.7)
ESS, 평균(SD)	15.4(3.4)	15.5(3.5)	16.0(3.5)	15.3(3.5)
CGI-S, n(%)				
1=정상	0	0	0	0
2=경계선 병	6(3.4)	6(3.8)	3(4.8)	2(3.2)
3=경증 병	21(12.1)	18(11.5)	7(11.3)	6(9.7)
4=중간 병	71(40.8)	61(38.9)	23(37.1)	23(37.1)
5=뚜드러지는 병	43(24.7)	41(26.1)	15(24.2)	20(32.3)
6=중증 병	28(16.1)	26(16.6)	11(17.7)	10(16.1)
7=그중 가장 극심하게 아픈 환자	5(2.9)	5(3.2)	3(4.8)	1(1.6)

BMI, 체질량 지수; CGI-S, 증증도의 전반적 임상 인상척도; BSS, 엡워스 졸

림증 척도; MWT, 각성유지 시험.

[0170]

표 2

MWT 평균 수면 잠복기 시간(분): 방문별 기준선 카테고리로부터의 변화 요약(mITT

집단)

변수 방문	위약 N=114	37.5 mg N=56	75 mg N=58	150 mg N=116	300 mg N=115	조합된 JZP-110 N=345
기준선으로부터 증가						
1주차						
n	35	18	17	33	37	105
≥ 5분, (%)	11( 31.4)	4( 22.2)	11( 64.7)	27( 81.8)	28( 75.7)	70( 66.7)
≥ 10분, (%)	4( 11.4)	2( 11.1)	6( 35.3)	22( 66.7)	22( 59.5)	52( 49.5)
≥ 15분, (%)	2( 5.7)	2( 11.1)	4( 23.5)	13( 39.4)	19( 51.4)	38( 36.2)
≥ 20분, (%)	1( 2.9)	2( 11.1)	1( 5.9)	9( 27.3)	14( 37.8)	26( 24.8)
≥ 25분, (%)	0	0	1( 5.9)	4( 12.1)	7( 18.9)	12( 11.4)
≥ 30분, (%)	0	0	0	2( 6.1)	4( 10.8)	6( 5.7)
4주차						
n	107	50	55	108	101	314
≥ 5분, (%)	29( 27.1)	21( 42.0)	34( 61.8)	83( 76.9)	79( 78.2)	217( 69.1)
≥ 10분, (%)	18( 16.8)	16( 32.0)	25( 45.5)	54( 50.0)	63( 62.4)	158( 50.3)
≥ 15분, (%)	10( 9.3)	7( 14.0)	11( 20.0)	40( 37.0)	47( 46.5)	105( 33.4)
≥ 20분, (%)	4( 3.7)	4( 8.0)	5( 9.1)	26( 24.1)	32( 31.7)	67( 21.3)
≥ 25분, (%)	2( 1.9)	0	2( 3.6)	13( 12.0)	15( 14.9)	30( 9.6)
≥ 30분, (%)	2( 1.9)	0	1( 1.8)	3( 2.8)	5( 5.0)	9( 2.9)
12주차						
n	99	49	54	105	92	300
≥ 5분, (%)	22( 22.2)	18( 36.7)	35( 64.8)	71( 67.6)	69( 75.0)	193( 64.3)
≥ 10분, (%)	14( 14.1)	16( 32.7)	25( 46.3)	53( 50.5)	60( 65.2)	154( 51.3)
≥ 15분, (%)	8( 8.1)	10( 20.4)	15( 27.8)	39( 37.1)	40( 43.5)	104( 34.7)
≥ 20분, (%)	3( 3.0)	5( 10.2)	7( 13.0)	26( 24.8)	26( 28.3)	64( 21.3)
≥ 25분, (%)	2( 2.0)	0	3( 5.6)	13( 12.4)	12( 13.0)	28( 9.3)
≥ 30분, (%)	2( 2.0)	0	1( 1.9)	0	6( 6.5)	7( 2.3)
N = 각 치료군 내 대상체 수. 백분율은 기준선에서 및 특정 방문시 결측값이 없는 대상체 수(n)를 기준으로 함. MWT = 각성 유지 시험 MWT 수면 잠복기 시간은 0분 내지 40분 범위이며, 점수가 높을수록 깨어있는 능력이 더 높음을 나타내며; 기준선에서 양의 변화는 수면 잠복기 시간의 개선을 나타낸다. 평균 수면 잠복기 시간은 처음 4개의 MWT 시험의 측정값의 평균으로서 정의된다(이들 중 3~4개가 누락되지 않은 경우).						

[0171]

표 3

안전성 집단에서 걱정 및 안정적인-투여 단계에서 발생하는 TEAE

TEAE	발생률, n(%)	
	걱정 단계, 모든 JZP-110 용량 (n=174)	안정적인-투여 단계, 모든 JZP-110 용량 (n=157)
임의의 TEAE	85(48.9)	16(10.2)
심각한 TEAE	0	0
중단으로 이어지는 TEAE	6(3.4)	0
가장 흔한 TEAE*		
두통	17(9.8)	2(1.3)
구강 건조	12(6.9)	1(0.6)
메스꺼움	12(6.9)	1(0.6)
현기증	10(5.7)	3(1.9)
불면증	10(5.7)	1(0.6)
심계항진	8(4.6)	1(0.6)
불안	7(4.0)	1(0.6)
소화불량	4(2.3)	0
절사	4(2.3)	0

\* 모든 치료군에서 5% 이상의 환자에서 발생함.

TEAE, 치료시 발생하는 부작용.

[0172]

표 4

무작위 중단 단계에서 발생하는 TEAE

TEAE	발생률, n(%)	
	위약 (n=62)	모든 JZP-110 용량 (n=62)
임의의 TEAE	6(9.7)	18(29.0)
심각한 TEAE	0	0
중단으로 이어지는 TEAE	0	0
가장 흔한 TEAEs*		
비인두염	0	3(4.8)
아프타성 구내염	0	1(1.6)
상기도 감염	0	1(1.6)
기침	0	1(1.6)

\* 임의의 치료군에서 환자의 5% 이상에서 발생함.

TEAE, 치료시 발생하는 부작용.

[0173]

표 5

안전성 집단의 기준선 인구통계학적 및 임상적 특성들

변수	위약 (n=119)	JZP-110			
		37.5 mg (n=58)	75 mg (n=62)	150 mg (n=117)	300 mg (n=118)
기준선 인구통계학적					
연령, 세, 평균 (SD)	54.1(11.4)	57.1(10.2)	54.4(11.5)	52.7(10.6)	53.2(10.6)
성별, n(%)					
남성	77( 64.7)	39( 67.2)	36( 56.5)	72( 61.5)	74( 62.7)
여성	42( 35.3)	19( 32.8)	27( 43.5)	45( 38.5)	44( 37.3)
인종, n(%)					
아시아인	4( 3.4)	3( 5.2)	1( 1.6)	3( 2.6)	6( 5.1)
흑인 또는 아프리카계 미국인	26( 21.8)	10( 17.2)	14( 22.6)	18( 15.4)	21( 17.8)
백인	87( 73.1)	45( 77.6)	46( 74.2)	93( 79.5)	90( 76.3)
기타	2(1.7)	0	1(1.6)	3(2.6)	1(0.8)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , 평균 (SD)	33.1(5.2)	34.1(5.3)	33.4(5.7)	33.3(4.8)	32.9(5.6)
1차 OSA 요법, n(%)					
준수	88(69.7)	40(69.0)	45(72.6)	80(68.4)	86(72.9)
비-준수	36(30.3)	18(31.0)	17(27.4)	37(31.6)	32(27.1)
기준선 임상 특성들					
MWT 수면 잠복기, 분, 평균 (SD)	12.4(7.2)	13.6(8.1)	13.1(7.2)	12.5(7.2)	12.0(7.3)
ESS 점수, 평균 (SD)	15.6(3.3)	15.1(3.5)	14.8(3.5)	15.1(3.4)	15.2(3.1)
기준선 CGI-S, n(%)					
1=정상, 전혀 아프지 않음	0	0	0	0	0
2=병의 경계선	3(2.5)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.7)	1(0.8)
3=경증 병	8(6.7)	5(8.6)	4(6.5)	7(6.0)	10(8.5)
4=중간 병	48(40.3)	28(48.3)	31(50.0)	53(45.3)	44(37.3)
5=두드러지는 병	39(32.8)	14(24.1)	15(24.2)	41(35.0)	44(37.3)
6=중증 병	15(12.6)	9(15.5)	7(11.3)	14(12.0)	17(14.4)
7=그중 가장 극심하게 아픈 환자	4(3.4)	1(1.7)	3(4.8)	0	2(1.7)
누락	2(1.7)	0	1(1.6)	0	0
FOSQ-10, 평균 (SD)*	13.5(3.1)	14.0(3.4)	13.6(3.0)	14.1(2.7)	14.2(3.0)
작업 중 손상 비율, 평균 (SD)*	37.4(26.0)	34.7(23.6)	37.4(26.2)	33.7(24.6)	33.7(26.7)

\*mITT 집단: 위약, n=114; JZP-110 37.5 mg, n=56; 75 mg, n=58; 150 mg,

n=116; 300mg, n=115.

BMI, 체질량 지수; CGI-S, 중증도의 전반적 임상 인상척도<sup>5</sup>; CPAP, 지속적

기도 양압; ESS, 엡워스 졸림증 척도; FOSQ-10, 수면 설문지 짧은 버전의 기능성

결과; MWT, 각성 유지 시험; OSA, 폐쇄성 수면 무호흡증; SD, 표준 편차.

[0174]



표 6

12주차에 관찰된 값(mITT 집단)

평가변수	위약 (n=114)	JZP-110 37.5 mg (n=56)	JZP-110 75 mg (n=58)	JZP-110 150 mg (n=116)	JZP-110 300 mg (n=115)
MWT 수면 잠복 기, 분, 평균(SD) <sup>a</sup>	13.4 (10.3)	18.6 (12.3)*	21.8 (11.3) <sup>†</sup>	23.6 (11.0) <sup>†</sup>	25.3 (11.3) <sup>†</sup>
ESS 점수, 평균(SD)	12.2 (4.5)	9.7 (5.3)*	10.0 (5.2)*	7.5 (4.7) <sup>†</sup>	7.1 (4.8) <sup>†</sup>
PGI-C, % <sup>b</sup>	49.1	55.4	72.4*	89.7 <sup>†</sup>	88.7 <sup>†</sup>

\*위약에 대하여  $P < 0.05$  및  $^{\dagger}P < 0.0001$

<sup>a</sup>5-시험 MWT의 첫 4개의 시험에서.

<sup>b</sup>"최소로 개선된," "많이 개선된," 또는 "매우 많이 개선된"것으로 보고된 환자의

백분율

BSS, 엡워스 졸림증 척도; mITT, 수정된 치료-의도; MWT, 각성 유지 시험; PGI-C,

변화의 전반적 환자 인상척도; SD, 표준 오차.

[0175]

표 7

안전성 집단에서 TEAE의 발생률

TEAE	발생률, n (%)					
	위약 (n = 119)	JZP-110				
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	300 mg (n = 118)	모든 용량 (n = 355)
임의의 TEAE	57 (47.9)	37 (63.8)	30 (48.4)	83 (70.9)	91 (77.1)	241 (67.9)
심각한 TEAE	2 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (0.8)
TEAE로 인한 중단	4 (3.4)	3 (5.2)	2 (3.2)	5 (4.3)	15 (12.7)	25 (7.0)
가장 흔한 TEAE <sup>a</sup>						
두통	10 (8.4)	4 (6.9)	5 (8.1)	10 (8.5)	17 (14.4)	36 (10.1)
메스꺼움	7 (5.9)	3 (5.2)	3 (4.8)	10 (8.5)	12 (10.2)	28 (7.9)
식욕 감소	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	9 (7.7)	14 (11.9)	27 (7.6)
불안	0	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (5.1)	16 (13.6)	25 (7.0)
비인두염	8 (6.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	7 (6.0)	8 (6.8)	18 (5.1)
설사	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	5 (4.3)	8 (6.8)	17 (4.8)
구강 건조	2 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	5 (4.3)	9 (7.6)	16 (4.5)
불면증	2 (1.7)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	11 (9.3)	15 (4.2)
신경과민증	0	3 (5.2)	3 (4.8)	1 (0.9)	7 (5.9)	14 (3.9)
부비동염	3 (2.5)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	3 (2.5)	8 (2.3)
파진증	0	3 (5.2)	0	4 (3.4)	1 (0.8)	8 (2.3)
카려움증	0	3 (5.2)	0	1 (0.9)	0	4 (1.1)

<sup>a</sup>모든 치료군에서 5% 이상의 환자에서 발생함.

TEAE, 치료시 발생하는 부작용.

[0176]

표 8

안전성 집단의 인구통계학적 및 임상적 특성들

변수	위약 (n = 119)	JZP-110			
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	300 mg (n = 118)
◆ 기준선 인구통계학적					
◆ 연령, 세, 평균 (SD)	◆ 54.1 (11.4)	◆ 57.1 (10.2)	◆ 54.4 (11.5)	◆ 52.7 (10.6)	◆ 53.2 (10.6)
◆ 성별, n(%)	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 남성	◆ 77 (64.7)	◆ 39 (67.2)	◆ 35 (56.5)	◆ 72 (61.5)	◆ 74 (62.7)
◆ 여성	◆ 42 (35.3)	◆ 19 (32.8)	◆ 27 (43.5)	◆ 45 (38.5)	◆ 44 (37.3)
◆ 인종, n(%)	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 아시아인	◆ 4 (3.4)	◆ 3 (5.2)	◆ 1 (1.6)	◆ 3 (2.6)	◆ 6 (5.1)
◆ 흑인 또는 아프리카계 미국인	◆ 26 (21.8)	◆ 10 (17.2)	◆ 14 (22.6)	◆ 18 (15.4)	◆ 21 (17.8)
◆ 백인	◆ 87 (73.1)	◆ 45 (77.6)	◆ 46 (74.2)	◆ 93 (79.5)	◆ 90 (76.3)
◆ 기타	◆ 2 (1.6)	◆ 0	◆ 1 (1.6)	◆ 3 (2.6)	◆ 1 (0.8)
◆ 체질량 지수, kg/m <sup>2</sup> 평균 (SD)	◆ 33.1 (5.2)	◆ 34.1 (5.3)	◆ 33.41(5.7)	◆ 33.3 (4.8)	◆ 32.9 (5.6)
◆ 기준선 임상 특성들					
◆ MWT 수면 잠복기, 분, 평균 (SD)	◆ 12.4 (7.2)	◆ 13.6 (8.1)	◆ 13.1 (7.2)	◆ 12.5 (7.2)	◆ 12.0 (7.3)
◆ ESS 점수, 평균 (SD)	◆ 15.6 (3.3)	◆ 15.1 (3.5)	◆ 14.8 (3.5)	◆ 15.1 (3.4)	◆ 15.2 (3.1)
◆ 기준선 CGI-S, n(%)	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 1=정상, 전혀 아프지 않음	◆ 0	◆ 0	◆ 0	◆ 0	◆ 0
◆ 2=병의 경계선	◆ 3 (2.5)	◆ 1 (1.7)	◆ 1 (1.6)	◆ 2 (1.7)	◆ 1 (0.8)
◆ 3=중증 병	◆ 8 (6.7)	◆ 5 (8.6)	◆ 4 (6.5)	◆ 7 (6.0)	◆ 10 (8.5)
◆ 4=중간 병	◆ 48 (40.3)	◆ 28 (48.3)	◆ 31 (50.0)	◆ 53 (45.3)	◆ 44 (37.3)
◆ 5=부드러지는 병	◆ 39 (32.8)	◆ 14 (24.1)	◆ 15 (24.2)	◆ 41 (35.0)	◆ 44 (37.3)
◆ 6=중증 병	◆ 15 (12.6)	◆ 9 (15.5)	◆ 7 (11.3)	◆ 14 (12.0)	◆ 17 (14.4)
◆ 7=그중 가장 극심하게 아픈 환자	◆ 4 (3.4)	◆ 1 (1.7)	◆ 3 (4.8)	◆ 0	◆ 2 (1.7)
◆ 두약	◆ 2 (1.7)	◆ 0	◆ 1 (1.6)	◆ 0	◆ 0
◆ SF-36v2, 평균 (SD)*	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 신체 기능	◆ 48.2 (8.5)	◆ 46.1 (8.6)	◆ 49.4 (7.8)	◆ 48.2 (8.3)	◆ 48.0 (8.2)
◆ 신체 역할	◆ 44.9 (9.7)	◆ 43.2 (9.8)	◆ 45.4 (10.1)	◆ 45.2 (9.2)	◆ 43.0 (9.8)
◆ 신체 통증	◆ 48.5 (8.0)	◆ 46.5 (10.3)	◆ 47.4 (8.8)	◆ 48.7 (9.6)	◆ 48.3 (9.7)
◆ 일반 건강	◆ 49.9 (9.6)	◆ 49.8 (8.4)	◆ 49.4 (9.2)	◆ 48.5 (9.1)	◆ 49.5 (8.8)
◆ 활력	◆ 45.2 (8.6)	◆ 44.9 (10.4)	◆ 45.3 (9.7)	◆ 45.3 (8.1)	◆ 44.3 (9.8)
◆ 사회적 기능	◆ 48.2 (9.4)	◆ 47.4 (9.0)	◆ 48.4 (9.2)	◆ 49.0 (8.8)	◆ 47.5 (10.1)
◆ 감정 역할	◆ 50.7 (8.9)	◆ 46.9 (11.6)	◆ 48.4 (10.2)	◆ 49.1 (9.4)	◆ 50.1 (9.0)
◆ 정신 건강	◆ 51.8 (7.9)	◆ 53.1 (7.6)	◆ 52.2 (7.5)	◆ 51.9 (6.9)	◆ 51.9 (7.7)
◆ 신체적 구성요소 요약	◆ 46.3 (7.8)	◆ 44.5 (8.4)	◆ 46.9 (8.8)	◆ 46.3 (8.5)	◆ 45.9 (8.9)
◆ 정신적 구성요소 요약	◆ 50.7 (9.1)	◆ 50.3 (9.4)	◆ 49.8 (8.7)	◆ 50.3 (8.0)	◆ 50.3 (8.5)
◆ EQ-5D-5L, 평균 (SD)*	◆	◆	◆	◆	◆
◆ VAS	◆ 76.8 (15.8)	◆ 77.0 (16.4)	◆ 77.9 (13.1)	◆ 76.8 (14.8)	◆ 76.8 (14.9)
◆ 지수 점수	◆ 0.85 (0.11)	◆ 0.83 (0.13)	◆ 0.84 (0.11)	◆ 0.84 (0.11)	◆ 0.84 (0.10)

\*mITT 집단: 위약, n=114; JZP-110 37.5 mg, n=56; 75 mg, n=58; 150 mg, n=116;

300 mg, n=115.

CGI-S, 중증도의 전반적 임상 인상척도<sup>9</sup>; EQ-5D-5L, 5-차원, 5-수준 EuroQoL; mITT,

수정된 치료-의도; SF-36v2, 36개-항목 간단한 형식의 건강조사 버전 2; SD, 표준

오차; VAS, 시각적 아날로그 척도.

[0177]

표 9

12주차에 관찰된 값들 (mITT 집단)

◆ 평가변수	◆ 위약 (n=114)	◆ JZP-110 37.5 mg (n=56)	◆ JZP-110 75 mg (n=58)	◆ JZP-110 150 mg (n=116)	◆ JZP-110 300 mg (n=115)
◆ MWT 수면 잠복기, 분, 평균 (SD)*	◆ 13.4 (10.3)	◆ 18.6 (12.3)*	◆ 21.8 (11.3)†	◆ 23.6 (11.0)†	◆ 25.3 (11.3)†
◆ ESS 점수, 평균 (SD)	◆ 12.2 (4.5)	◆ 9.7 (5.3)*	◆ 10.0 (5.2)*	◆ 7.5 (4.7)†	◆ 7.1 (4.8)†
◆ PGI-C, %	◆ 49.1	◆ 55.4	◆ 72.4*	◆ 89.7†	◆ 88.7†

\*위약에 대하여  $F < 0.05$  및 † $F < 0.0001$

\*5-시험 MWT의 첫 4개의 시험에서.

†"최소로 개선된," "많이 개선된," 또는 "매우 많이 개선된."것으로 보고된 환자의

백분율

ESS, 엡워스 졸림증 척도; mITT, 수정된 치료-의도; MWT, 각성 유지 시험; PGI-C,

변화의 전반적 환자 인상척도; SD, 표준 오차.

[0178]

표 10

안전성 집단에서 TEAE의 발생률

TEAE	발생률, n (%)					
	위약 (n = 119)	JZP-110				
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	300 mg (n = 118)	모든 용량 (n = 355)
임의의 TEAE	57 (47.9)	37 (63.8)	30 (48.4)	83 (70.9)	91 (77.1)	241 (67.9)
심각한 TEAEs	2 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (0.8)
TEAE로 인한 중단	4 (3.4)	3 (5.2)	2 (3.2)	5 (4.3)	15 (12.7)	25 (7.0)
가장 흔한 TEAEs*						
두통	10 (8.4)	4 (6.9)	5 (8.1)	10 (8.5)	17 (14.4)	36 (10.1)
메스꺼움	7 (5.9)	3 (5.2)	3 (4.8)	10 (8.5)	12 (10.2)	28 (7.9)
식욕 감소	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	9 (7.7)	14 (11.9)	27 (7.6)
불안	0	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (5.1)	16 (13.6)	25 (7.0)
비인두염	8 (6.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	7 (6.0)	8 (6.8)	18 (5.1)
설사	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	5 (4.3)	8 (6.8)	17 (4.8)
구강 건조	2 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	5 (4.3)	9 (7.6)	16 (4.5)
불면증	2 (1.7)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	11 (9.3)	15 (4.2)
신경과민증	0	3 (5.2)	3 (4.8)	1 (0.9)	7 (5.9)	14 (3.9)
부비농염	3 (2.5)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	3 (2.5)	8 (2.3)
과민증	0	3 (5.2)	0	4 (3.4)	1 (0.8)	8 (2.3)
가려움증	0	3 (5.2)	0	1 (0.9)	0	4 (1.1)

\*모든 치료군에서 5% 이상의 환자에서 발생함.

TEAE, 치료시 발생하는 부작용

[0179]

표 11

mITT 집단의 기준선 인구통계학적 및 임상적 특성들

변수	위약 (n = 58)	JZP-110		
		75 mg (n = 59)	150 mg (n = 55)	300 mg (n = 59)
<b>인구통계학적</b>				
연령, 세, 평균(SD)	36.2 (15.2)	36.5 (12.8)	38.0 (13.0)	34.3 (11.5)
성별, n(%)				
남성	24 (41.4)	22 (37.3)	16 (29.1)	19 (32.2)
여성	34 (58.6)	37 (62.7)	39 (70.9)	40 (67.8)
인종, n(%)				
아시아인	0	0	3 (5.5)	3 (5.1)
흑인 또는 아프리카계 미국인	10 (17.2)	12 (20.3)	6 (10.9)	5 (8.5)
백인	46 (79.3)	46 (78.0)	44 (80.0)	48 (81.4)
기타	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
BMI, kg/m <sup>2</sup> 평균(SD)	29.3 (5.8)	27.9 (5.4)	27.8 (5.8)	28.1 (6.3)
급발작 존재율, n(%)	29 (50.0)	31 (52.5)	27 (49.1)	30 (50.8)
<b>임상적 특성들</b>				
MWT 수면 잠복기, 분, 평균(SD)	6.2 (5.7)	7.5 (5.4)	7.9 (5.7)	8.7 (6.2)
ESS 점수, 평균(SD)	17.3 (2.9)	17.3 (3.5)	17.0 (3.6)	17.2 (2.8)
기준선 CGI-S, n(%)				
1=정상, 전혀 아프지 않음	0	0	0	0
2=병의 경계선	0	0	0	0
3=경증 병	1 (1.7)	3 (5.1)	3 (5.5)	1 (1.7)
4=중간 병	14 (24.1)	14 (23.7)	15 (27.3)	17 (28.8)
5=뚜드러지는 병	25 (43.1)	20 (33.9)	23 (41.8)	21 (35.6)
6=중증 병	13 (22.4)	17 (28.8)	12 (21.8)	12 (20.3)
7=그중 가장 극심하게 아픈 환자	4 (6.9)	5 (8.5)	2 (3.6)	8 (13.6)
누락	1 (1.7)	0	0	0

BMI, 체질량 지수; CGI-S, 중증도의 전반적 임상 인상척도; ESS, 엽위스 졸림증 척

도; mITT, 수정된 치료-의도; MWT, 각성 유지 시험; SD, 표준 오차.

표 12

mITT 집단에서 공동-1차 및 주요 2차 효능 평가변수의 계층적 시험

평가변수	JZP-110 300 mg	JZP-110 150 mg	JZP-110 75 mg
MWT	<0.0001	<0.0001	.1595
ESS	<0.0001	<0.0001	0.0211
PGI-C	<0.0001	<0.0001	0.0023*

\*계층적 단락 이하의 공칭 P값



표 13

MWT 평균 수면 잠복기 시간(분): 방문별 기준선 카테고리로부터의 변화 요약(mITT 집단)

변수 방문	위약 N=58	75 mg N=59	150 mg N=55	300 mg N=59	조합된 JZP-110 N=173
기준선으로부터 증가					
1주차					
n	23	29	22	25	76
≥ 5분, (%)	5 ( 21.7)	10 ( 34.5)	15 ( 68.2)	16 ( 64.0)	41 ( 53.9)
≥ 10분, (%)	4 ( 17.4)	7 ( 24.1)	11 ( 50.0)	14 ( 56.0)	32 ( 42.1)
≥ 15분, (%)	2 ( 8.7)	5 ( 17.2)	5 ( 22.7)	11 ( 44.0)	21 ( 27.6)
≥ 20분, (%)	1 ( 4.3)	3 ( 10.3)	2 ( 9.1)	8 ( 32.0)	13 ( 17.1)
≥ 25분, (%)	1 ( 4.3)	1 ( 3.4)	0	6 ( 24.0)	7 ( 9.2)
≥ 30분, (%)	0	0	0	5 ( 20.0)	5 ( 6.6)
4주차					
n	52	50	49	52	151
≥ 5분, (%)	12 ( 23.1)	21 ( 42.0)	30 ( 61.2)	36 ( 69.2)	87 ( 57.6)
≥ 10분, (%)	5 ( 9.6)	12 ( 24.0)	21 ( 42.9)	28 ( 53.8)	61 ( 40.4)
≥ 15분, (%)	1 ( 1.9)	6 ( 12.0)	15 ( 30.6)	19 ( 36.5)	40 ( 26.5)
≥ 20분, (%)	1 ( 1.9)	3 ( 6.0)	8 ( 16.3)	13 ( 25.0)	24 ( 15.9)
≥ 25분, (%)	0	0	5 ( 10.2)	9 ( 17.3)	14 ( 9.3)
≥ 30분, (%)	0	0	0	7 ( 13.5)	7 ( 4.6)
12주차					
n	51	46	50	40	136
≥ 5분, (%)	11 ( 21.6)	19 ( 41.3)	29 ( 58.0)	24 ( 60.0)	72 ( 52.9)
≥ 10분, (%)	6 ( 11.8)	9 ( 19.6)	24 ( 48.0)	20 ( 50.0)	53 ( 39.0)
≥ 15분, (%)	2 ( 3.9)	7 ( 15.2)	18 ( 36.0)	15 ( 37.5)	40 ( 29.4)
≥ 20분, (%)	2 ( 3.9)	4 ( 8.7)	9 ( 18.0)	11 ( 27.5)	24 ( 17.6)
≥ 25분, (%)	1 ( 2.0)	1 ( 2.2)	4 ( 8.0)	6 ( 15.0)	11 ( 8.1)
≥ 30분, (%)	0	0	1 ( 2.0)	3 ( 7.5)	4 ( 2.9)

N=각 치료군 내 대상체 수.  
백분율은 기준선에서 및 특정 방문시 결측값이 없는 대상체 수(n)를 기준으로 함.  
MWT = 각성 유지 시험  
MWT수면 잠복기 시간은 0분 내지 40분 범위이며, 점수가 높을수록 깨어있는 능력이 더 높음을 나타내며; 기준선에서 양의 변화는 수면 잠복기 시간의 개선을 나타낸다. 평균 수면 잠복기 시간은 처음 4개의 MWT 시험의 측정값의 평균으로서 정의된다(이들 중 3~4개가 누락되지 않은 경우).

[0182]

표 14

안전성 집단에서 TEAE

이벤트	발생률, n (%)				
	위약 (n = 59)	JZP-110			
		All JZP-110 (n = 177)	75 mg (n = 59)	150 mg (n = 59)	300 mg (n = 59)
임의의 TEAE	27 (45.8)	121 (68.4)	34 (57.6)	47 (79.7)	40 (67.8)
심각한 TEAEs	0	1 (0.6)	0	1 (1.7)	0
TEAE로 인한 중단	1 (1.7)	9 (5.1)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (8.5)
가장 흔한 TEAEs*					
두통	3 (5.1)	38 (21.5)	6 (10.2)	14 (23.7)	18 (30.5)
메스꺼움	1 (1.7)	19 (10.7)	3 (5.1)	6 (10.2)	10 (16.9)
식욕 감소	1 (1.7)	19 (10.7)	5 (8.5)	5 (8.5)	9 (15.3)
비인두염	3 (5.1)	16 (9.0)	5 (8.5)	8 (13.6)	3 (5.1)
구강 건조	2 (3.4)	13 (7.3)	3 (5.1)	4 (6.8)	6 (10.2)
불안	1 (1.7)	9 (5.1)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (8.5)
설사	1 (1.7)	8 (4.5)	2 (3.4)	3 (5.1)	3 (5.1)
소화불량	0	6 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.1)
현기증	2 (3.4)	6 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.1)
피로	0	5 (2.8)	0	2 (3.4)	3 (5.1)
체중 감소	0	5 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.1)
상기도 감염	1 (1.7)	5 (2.8)	1 (1.7)	4 (6.8)	0
불면증	0	5 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (5.1)
변비	1 (1.7)	4 (2.3)	3 (5.1)	1 (1.7)	0
인플루엔자	3 (5.1)	4 (2.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
심박동수 증가	0	4 (2.3)	0	0	4 (6.8)
체중 증가	3 (5.1)	3 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (1.7)

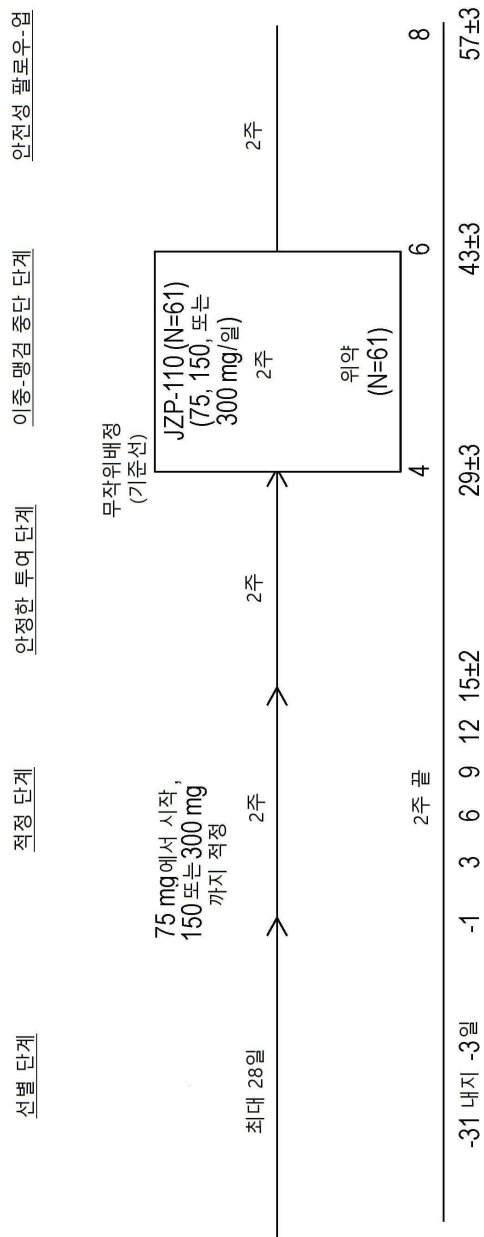
\* 모든 치료군에서 5% 이상의 환자에서 발생함.

TEAE, 치료시 발생하는 부작용.

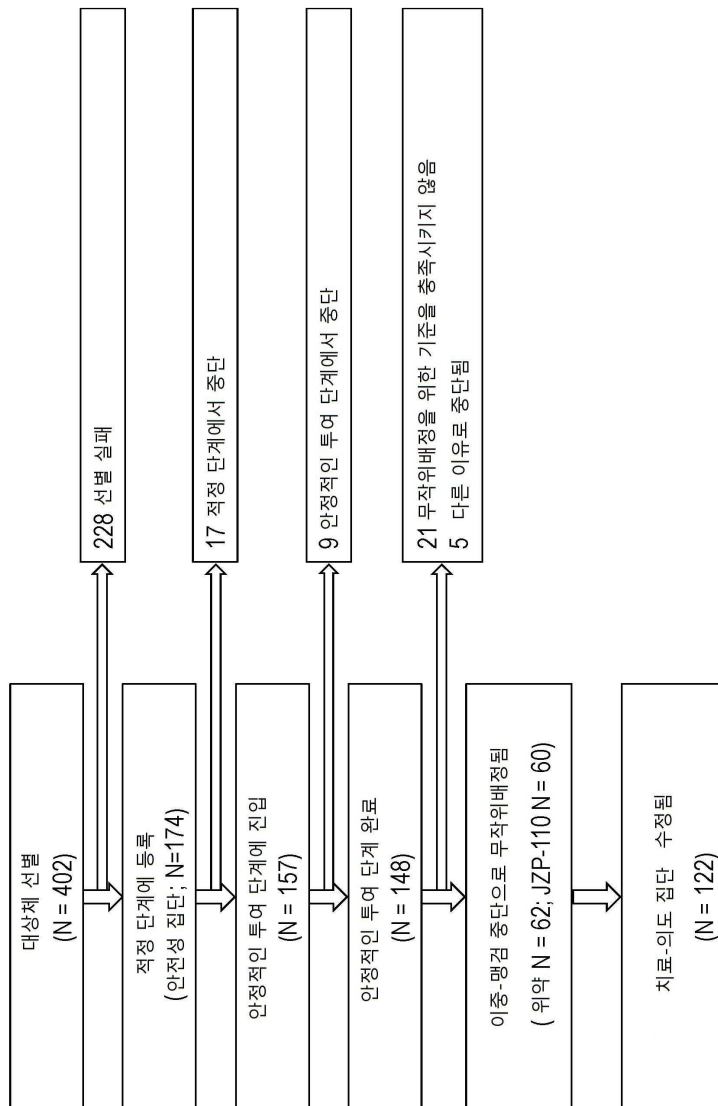
[0183]

도면

도면1

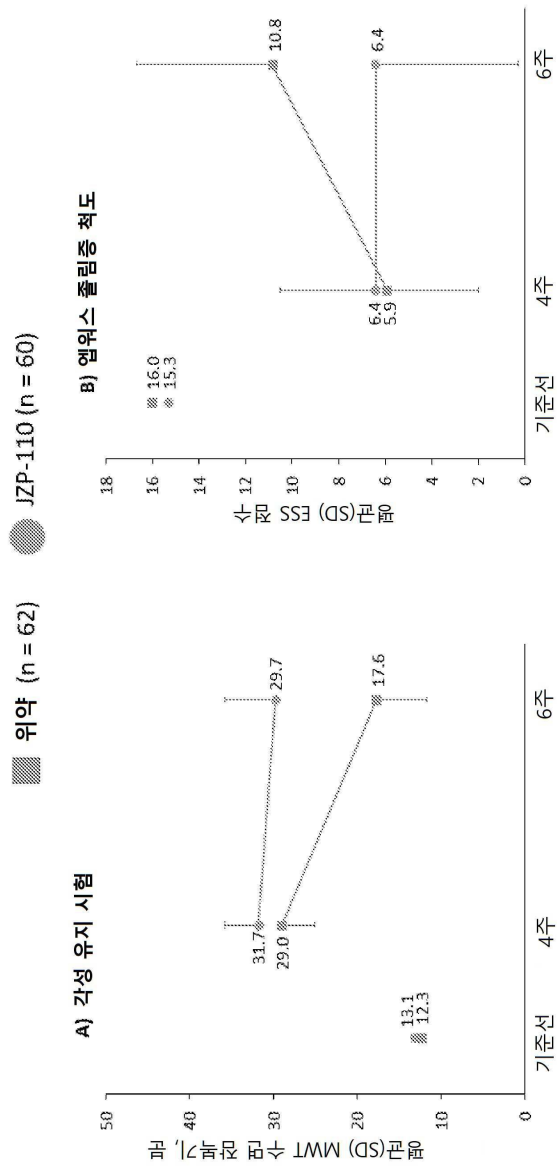


도면2

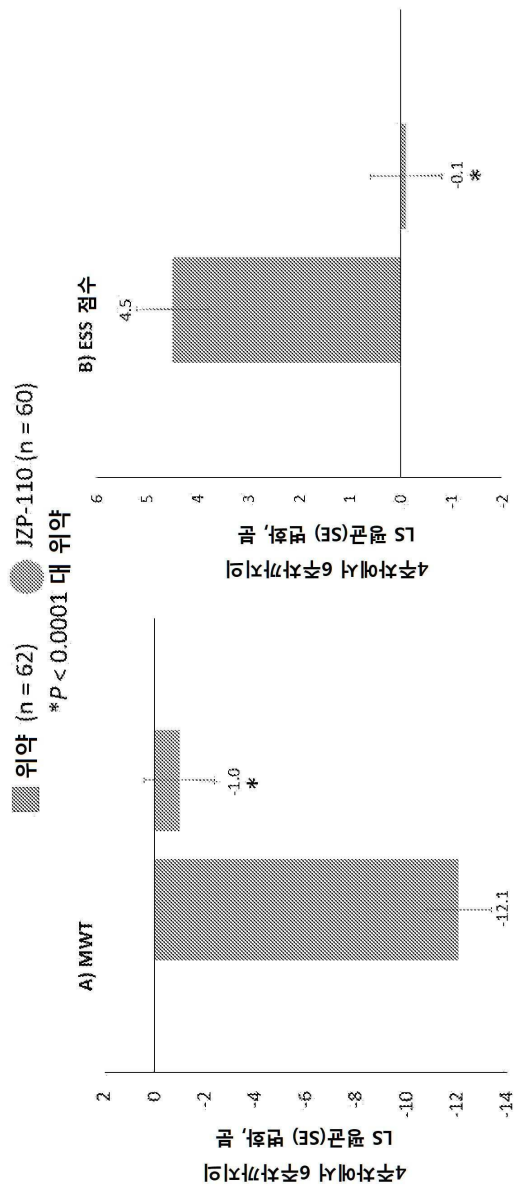




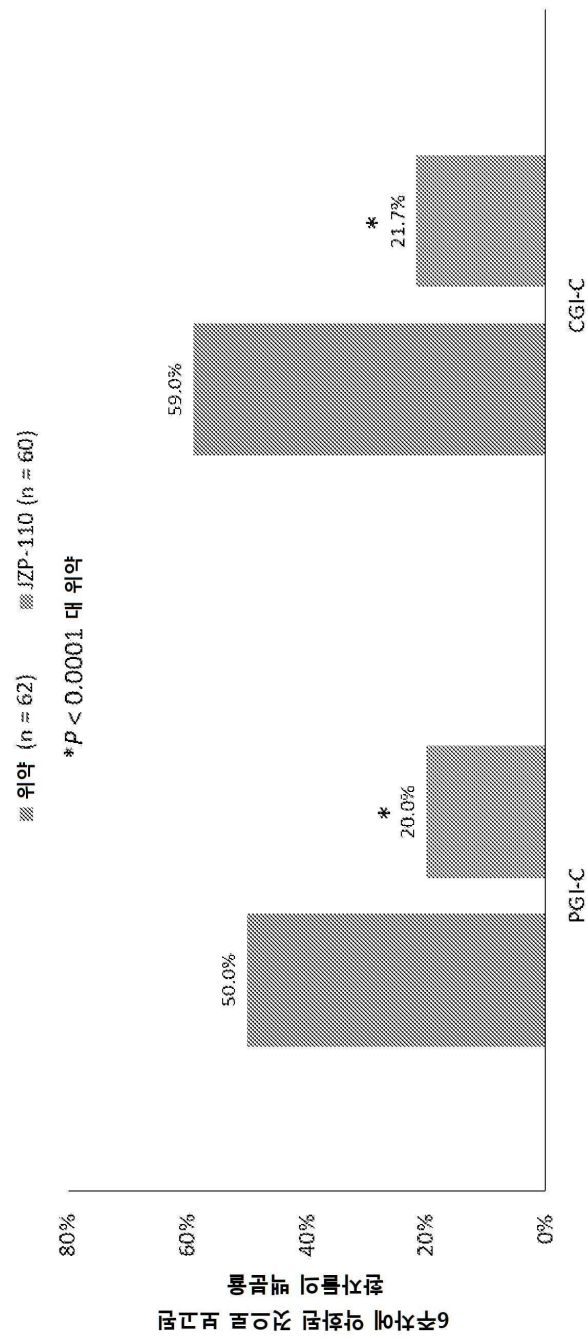
도면3



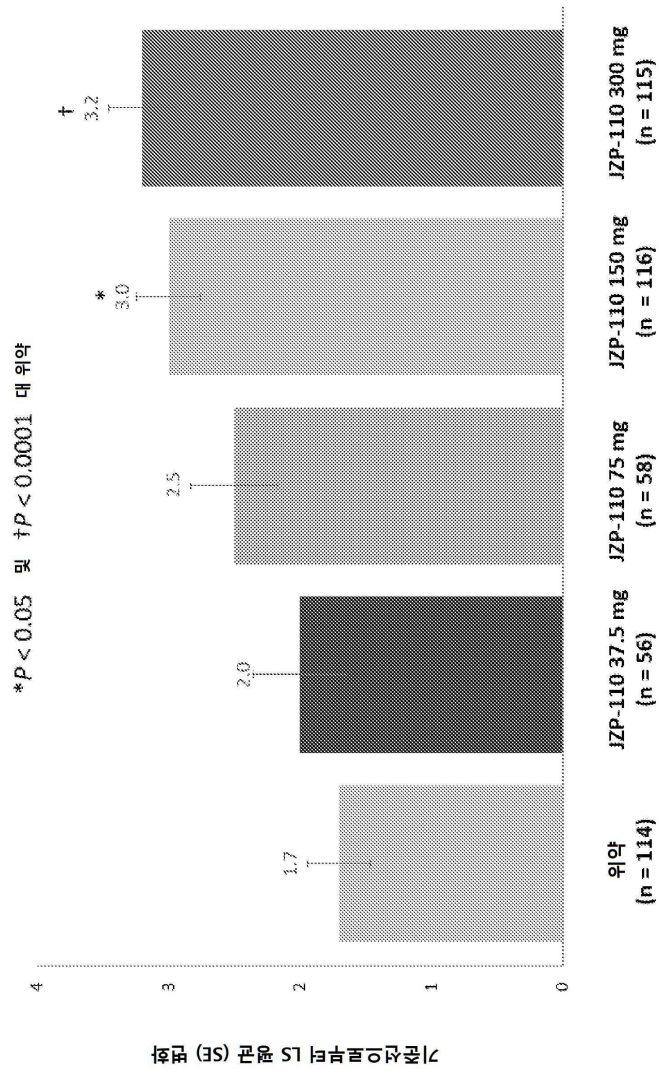
도면4



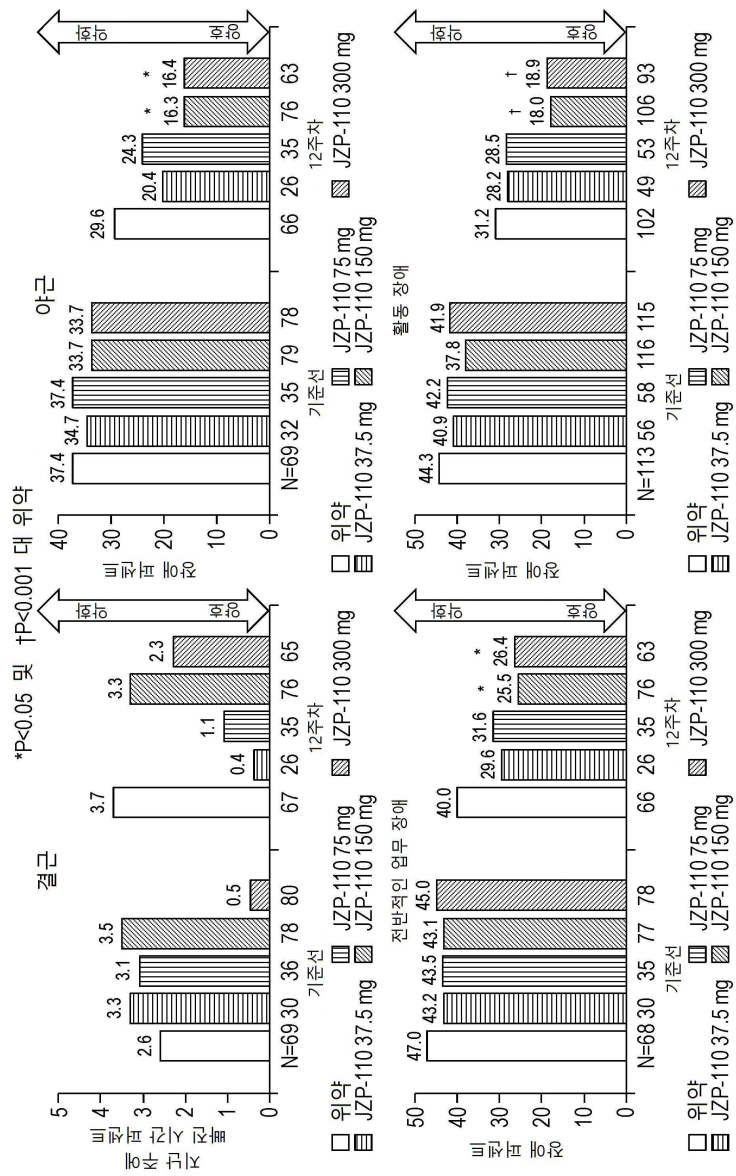
도면5



도면6

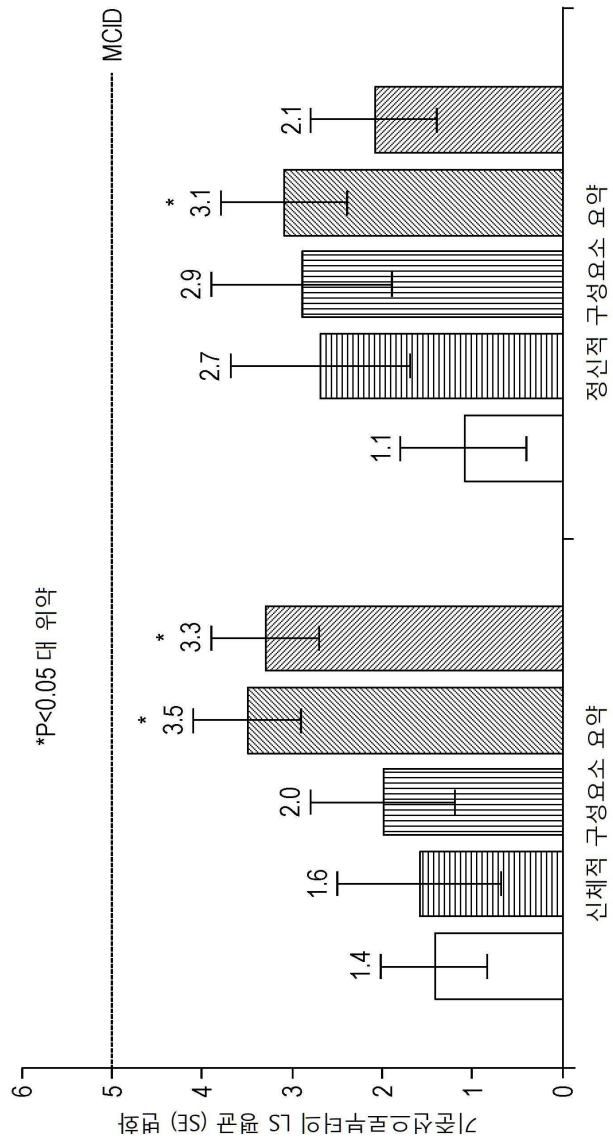


도면7

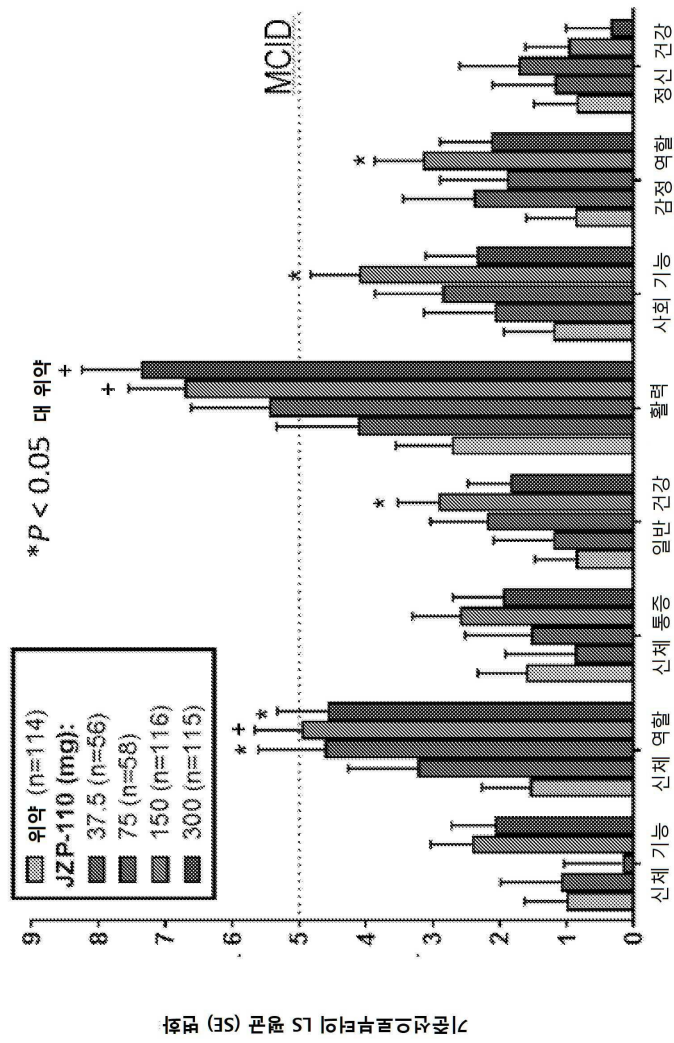




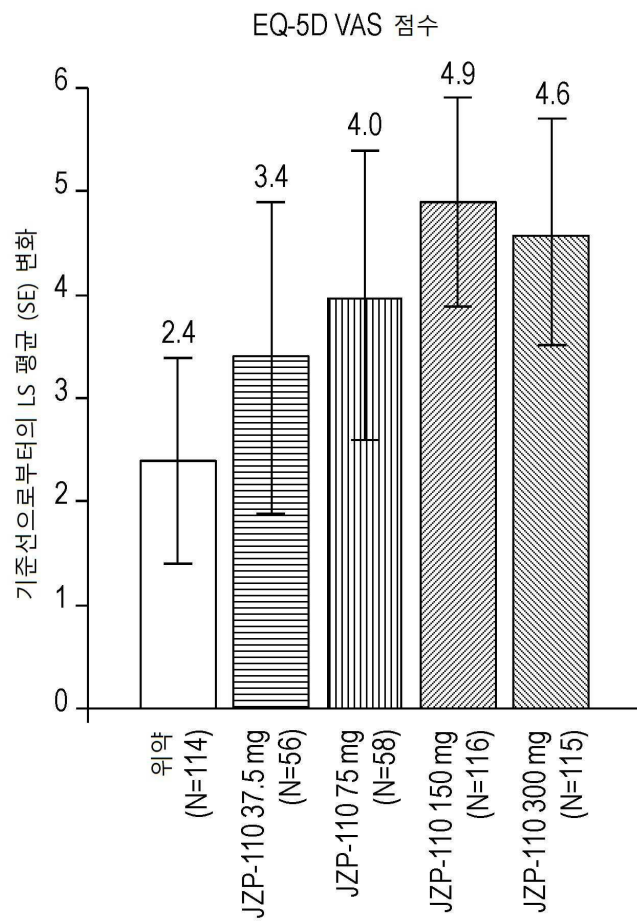
도면8



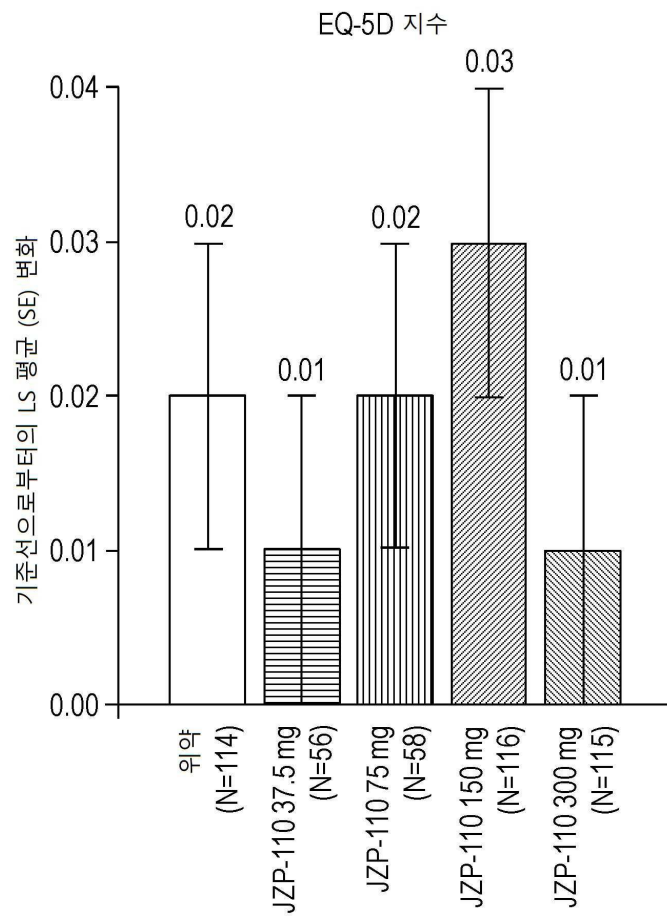
도면9



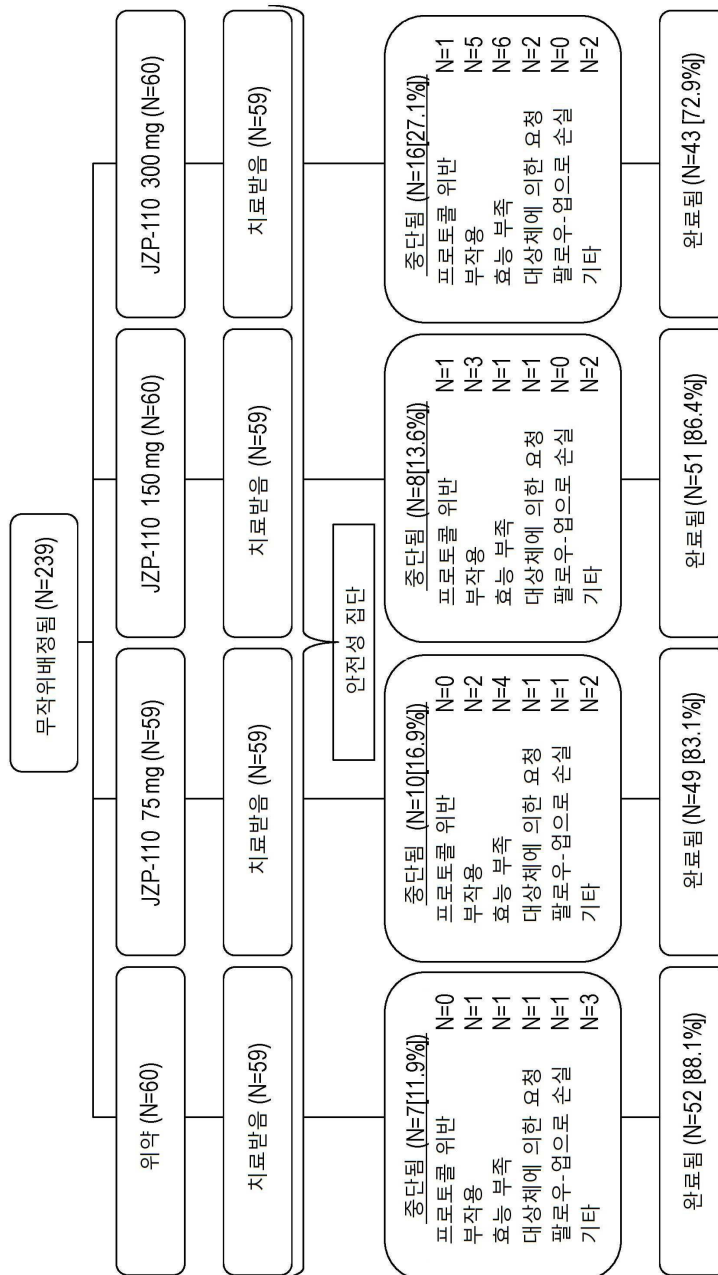
도면10a



도면10b

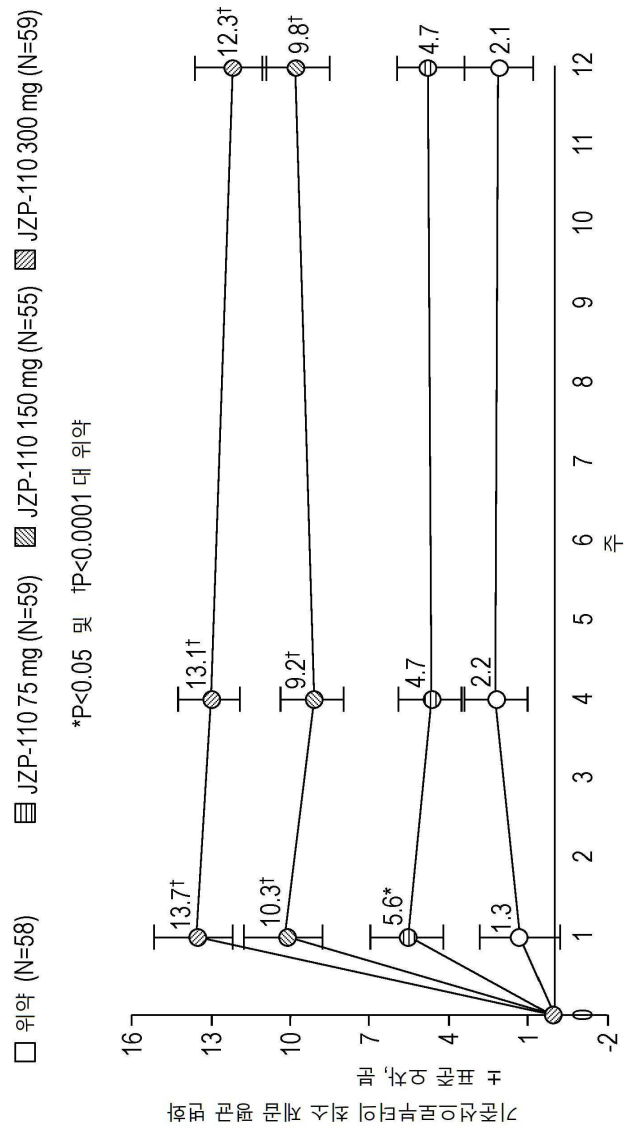


도면11

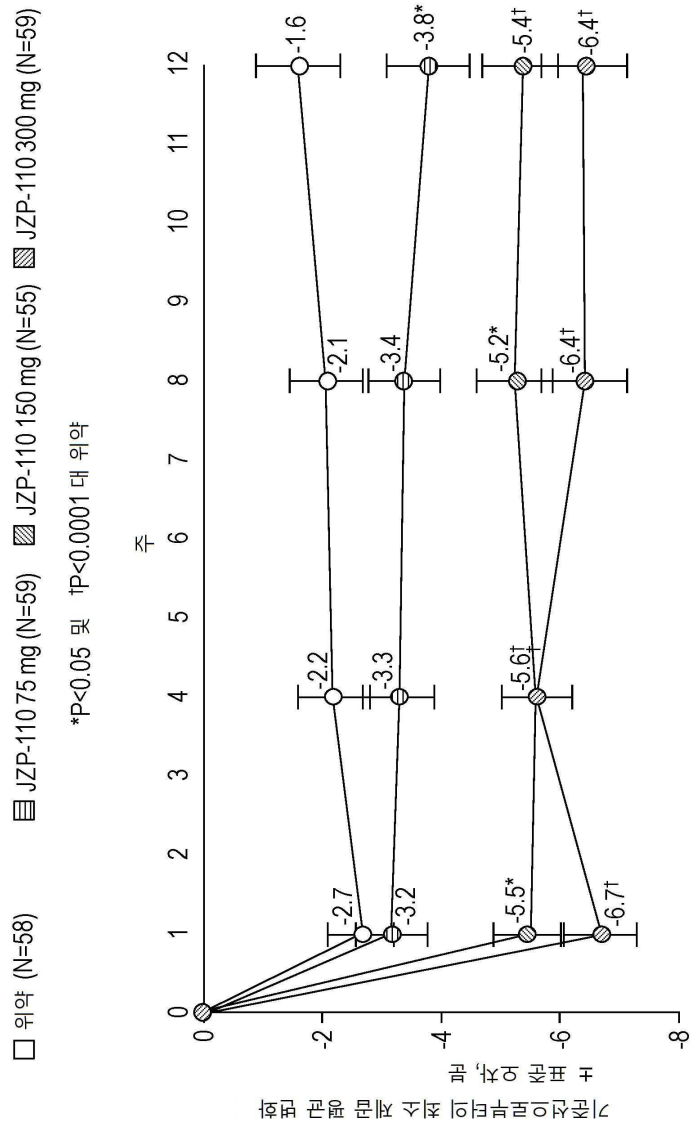




도면12



도면13



도면14

