

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/66

(11) 공개번호 특1998-702210
(43) 공개일자 1998년07월 15일

(21) 출원번호	특1997-705605		
(22) 출원일자	1997년08월 14일		
번역문제출일자	1997년08월 14일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 96/001932	(87) 국제공개번호	WO 96/025165
(86) 국제출원출원일자	1996년02월 13일	(87) 국제공개일자	1996년08월 22일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 EA EURASIAN특허 : 아제르바이잔 벨라루스 키르기스스탄 카자흐스탄 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 체코 에스토니아 핀란드 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 키르기스스탄 대한민국 카자흐스탄 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽골 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 러시아 싱가포르		
(30) 우선권주장	8/390462 1995년02월 17일 미국(US) 8/419631 1995년04월 10일 미국(US)		
(71) 출원인	머크 앤드 캄파니, 인코포레이티드 폴락 돈나 엘 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126		
(72) 발명자	산토라 아더 씨 2세 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 카르프 데이비드 비 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 샤피로 데보라 알 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 폴비노 윌리엄 제이 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 통슨 데스몬드 이 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 에이츠 애슐리 제이 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사청구 : 없음

(54) 비척추골 골절의 위험률을 감소시키는 방법

요약

알렌드로네이트, 즉 비스포스포네이트를 상당 기간 동안 매일 투여할 경우에 폐경기후의 여성에 있어서 비척추 골절률을 감소시킬 수 있다.

대표도

도1

명세서

발명의 요약

본 발명의 폐경기후의 여성에게 유효량의 알렌드로네이트, 즉 비스포스포네이트를 투여함으로써 비척추골 골절의 위험률을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경기술

골다공증은 노화와 관련하여 뼈 질량 및 강도의 감소를 특징으로 하는 대사 질환이다. 상기 질환은 노령의 남성도 물론 걸릴 수 있지만, 주로 폐경기후의 여성이 앓는다. 골다공증의 매우 통상적인 징후는 척추골, 고관절, 수관절의 골절이다.

골다공증 관련 골절은 65세 이상의 여성 중 약 27% 및 80세 이상의 여성 중 약 60% 정도로 매우 통상적으로 발생한다. 고관절 골절은 골다공증을 앓고 있는 여성 사이에 매우 통상적이며, 폐경기후 여성 중 20% 정도로 발생한다. 고관절 골절은 매우 심각한 결과를 가져올 수 있다--입원 기간 뒤 6개월 후에 20%에 이르는 사망률이 관찰된다.

호르몬 대체물(에스트로겐), 칼시토닌, 에티드로네이트(비스포스포네이트), 이프리플라본, 불소, 비타민 D, 및 칼슘을 포함하는 다수의 치료법이 골다공증의 예방 및 치료에 통상적으로 사용된다. 치료의 범위는 광범위하게 변화한다.

상기 치료제의 일부가 골 무기질 밀도(BMD)를 증가시킬 수 있다고 보고되어 있는 반면에, 증가된 BMD 및 비척추골 골절의 감소간의 확증된 상호 관계는 없다. 저 BMD가 감소된 골절률과 상호 관련되는 반면에, 고 BMD는 골절, 특히 비척추골 골절에서의 감소와는 반드시 상호 관계가 있는 것은 아니다. 예를 들어, 불소가 BMD를 증가시키는 것으로 나타나지만, 고관절 골절을 또한 증가한다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라 알렌드로네이트, 즉 (4-아미노-1-하이드록시-부틸리덴-1,1-비스포스포네이트)의 투여는 골다공증의 폐경기후 여성에 있어서 비척추골 골절의 위험률을 감소시키는데 유용하다는 것을 밝혀내었다. 또한, 상기 위험 감소율은 유지되고 위험률은 알렌드로네이트의 장기간 투여로 더욱 저하된다. 이와 같이, 본 발명은 유효량의 알렌드로네이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 골다공증 여성에게 투여함으로써 비척추골 골절의 위험률을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 목적은 유효량의 알렌드로네이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 상당 기간 동안 투여함으로써 고관절 및/또는 수관절 골절을 감소시키는 것이다.

놀랍게도, 본 발명에 이르러 비척추골 골절 발생률은 유효량의 알렌드로네이트를 상당 기간 동안 투여할 경우에 감소시킬 수 있다는 것을 밝혀내었다. 비척추골 골절의 위험률은 위약(placebo)과 비교하여 약 20% 이상, 바람직하게는 약 25% 이상, 보다 바람직하게는 약 29% 이상으로 감소되는 것으로 추정된다. 특히 놀랍게도, 비척추골 골절에 대한 위험률(위약과 비교)은 1년 또는 2년간의 투여 후 보다 3년간의 투여 후가 더 낮다.

본 발명에 따라 알렌드로네이트의 투여에 따라 관찰되는 골 무기질 밀도의 증가는 비척추골 골절의 감소와 전적으로 관련된다는 것을 밝혀내었다. 이는 상당 기간 동안 알렌드로네이트를 투여할 경우, 이는 골 흡수율을 감소시킬 뿐만 아니라 뼈를 강화하는 작용을 한다.

본 발명에 따라 알렌드로네이트를 복용하는 여성은 골다공증을 앓고 있다, 즉 폐경기전 여성의 표준 여성보다 약 2배 또는 2.5배 이상으로 낮은 표준 편차의 골 무기질 밀도(BMD)를 가진다.

도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 2에 기술된 바와 같이, 생명표 방법을 사용하여 계산된 비척추골 골절의 첫 번째 발생에 대한 시간의 누적 비골절 함수를 나타내는 플롯이다. 데이터는 5개의 별개의 임상 시험의 공동계산된 결과이다. 3년 말기에, 치료와 관련된 차이는 통계학적으로 의미가 있다.

본 명세서 및 청구의 범위 전체에서 하기 정의를 적용한다:

유효량은 골절의 위험률을 감소시키기에 필요로 하는 알렌드로네이트의 양 이상이며, 유독성량 미만을 의미한다.

상당 기간은 환자의 뼈가 골절에 보다 내성이도록 증가된 골 무기질 밀도(BMD) 및 강도를 가지기에 충분히 긴 기간을 의미한다. 전형적인 상당 기간은 장기간이고, 2년 이상, 보다 바람직하게는 약 3년 이상이다.

실질적으로 매일은 매일 투여하고자 하나, 전체적인 효과가 환자가 매일 복용한 경우에 관찰되는 효과와 상이하지 않을 정도로 환자가 가끔씩 부주의하게 뼈먹을 수 있는 것을 의미한다.

노령이란 65세 이상인 나이를 의미한다.

비노령이란 65세 미만의 나이를 의미한다.

PYR은 위험 상태의 사람-헷수(person-years-at-risk)을 의미하고, 코호트(cohort)의 환자의 수와 시험 연수를 곱함으로써 계산된다.

알렌드로네이트는 본원에 각각 참조로 인용된, 1994년 8월 4일에 출원된 미국 특허 제5,019,651호, 제4,992,007호, 및 미국 연속 출원 제08/286,151호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 약제학적으로

허용되는 알렌드로네이트의 염은 알칼리 금속(예: Na, K), 알칼리 토금속(예: Ca)의 염, HCl과 같은 무기 산의 염, 및 시트르산 및 아미노산과 같은 유기산의 염을 포함한다. 나트륨 염 형성, 특히 일나트륨 염 삼수화물 형성이 바람직하다.

본 발명의 화합물은 정제, 캡슐제(각각 서방성 또는 지효성 제형을 포함), 환제, 산제, 과립제, 일릭서제, 페이스트제, 팅크제, 현탁제, 시럽제, 용해성 제형, 및 유탕제와 같은 경구 투여 제형으로 투여될 수 있다. 또한, 이들은 정맥제(환과 또는 주입), 복막내, 피하, 또는 근육내 제형으로 투여될 수 있으며, 이들 모두 약제학 분야에서 통상적인 기술자에게 익히 공지된 제형을 사용한다. 유효하나 무독성인 양의 목적 화합물을 골절 방지제로서 사용할 수 있다.

환자는 바람직하게는 관찰가능한 효과를 위해서는 알렌드로네이트를 상당 기간 동안 실질적으로 매일 복용해야 한다. 이는 환자가 알렌드로네이트를 1년 이상 지속되고, 바람직하게는 3년 이상의 치료 기간 중 1/2 이상의 기간 동안 복용해야 한다는 것을 의미한다. 바람직한 양태에서, 환자가 최대의 효력을 얻기 위해서는 알렌드로네이트를 3년 이상의 기간 동안 실질적으로 매일 복용해야 한다. 상기와 같이 장기간 치료를 받는 환자는 알렌드로네이트를 투여하지 않는 기간을 가끔씩 가질 수 있을 것으로 생각된다; 그러나 알렌드로네이트는 뼈 내에서 긴 활성기를 가지므로, 환자가 이전의 6개월 내에 1/2 이상의 기간 동안 알렌드로네이트를 복용할 경우 이는 본 발명의 범주 내에 있다고 간주된다. 또한, 알렌드로네이트를 임상적 양생법에 따라 투여하는 것, 즉 환자가 일정 기간 동안, 즉 한달 동안 복용한 다음, 제2 기간 동안 알렌드로네이트를 끊고(추가 골-촉진제 또는 골흡수 억제제, 및/또는 호르몬성 치료를 제공하거나 제공하지 않을 수 있다), 다시 알렌드로네이트 치료를 반복할 수 있는 것도 본 발명의 범주 내이다.

본 발명에서 청구된 방법을 사용하는 복용 양생법은 환자의 병형, 나이, 체중, 성별, 및 건강 상태; 치료할 질병의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간장 기능; 및 사용할 특정 화합물 또는 이의 염을 포함하는 각종 인자에 따라 선택된다. 통상의 숙련된 의사 또는 임상가는 골절을 방지하는데 필요로 하는 약물의 유효량을 쉽게 측정하고 처방할 수 있다.

골절 방지에 사용될 경우, 본 발명의 경구 복용량은 매일 체중 kg당 0.05mg(mg/kg/day) 내지 약 1.0mg/kg/day의 범위이다. 사람에게 바람직한 경구 복용량은 유효 치료 기간에 걸쳐 매일 총 복용량 약 2.5 내지 50mg/day의 범위일 수 있고, 바람직한 양은 2.5, 5, 10 또는 20mg/day이다. 상기 복용량은 기간 동안 변화시킬 수 있으며, 예를 들어 환자는 2년 정도의 치료 기간 동안 20mg/day 정도로 다양으로 복용한 다음, 이후 5mg/day 정도의 소량 복용할 수 있다. 또한, 저 복용량(즉, 약 5mg)을 유사한 유익한 효과를 가지면서 장기간 동안 투여할 수도 있다.

알렌드로네이트를 매일 1회 또는 분할 복용으로 투여할 수 있다. 음식을 먹지 않고, 바람직하게는 식사, 예를 들어 아침식사 30분 내지 2시간 전에 복용하여 충분히 흡수되도록 하는 것이 바람직하다.

본 발명의 방법에서, 활성 성분은 전형적으로 목적하는 투여 제형, 즉 경구용 정제, 캡슐제, 일릭서제, 시럽제 등을 고려하여 적합하게 선택된 적합한 약제학적 희석제, 부형제, 또는 담체(본원에서는 총괄적으로 담체 물질이라 함)와의 혼합물 형태로 통상적인 약제학적 실행과 일관되게 투여된다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로 경구 투여하기 위해, 활성 성분을 경구, 무독성, 약제학적으로 허용되는 불활성 담체, 예를 들어 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 및 솔비톨 등과 배합할 수 있고; 액체 형태로 경구 투여하기 위해, 경구 약물 성분을 경구, 무독성, 약제학적으로 허용되는 불활성 담체, 예를 들어 에탄올, 글리세롤, 및 물 등과 배합할 수 있다. 또한, 목적하거나 필요할 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제를 활성 성분 및 불활성 담체 물질의 혼합물에 혼용할 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어 글루코스, 무수 락토스, 자유 이동 락토스, 베타 락토스, 및 옥수수 감미제, 천연 및 합성 고무, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트 또는 나트륨 알기네이트, 카복시메틸 셀룰로스, 폴리메틸렌 글리콜, 왁스, 및 크로스 카말로스 나트륨 등을 포함할 수 있다. 상기 제형에 사용되는 윤활제는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 및 염화나트륨 등을 포함한다. 특히 바람직한 정제 제형은 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제5,358,941호에 기술되어 있다.

즉석 방법에서 사용되는 화합물은 표적 선택성 약물 담체로서 가용성 중합체와 결합시킬 수 있다. 상기 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 및 폴리하이드록시프로필-메트아크릴아미드 등을 포함할 수 있다.

5개의 임상 시험의 연합 분석은, 알렌드로네이트를 상당 기간에 걸쳐 투여할 경우 비척추골 골절의 위험률을 감소시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 알렌드로네이트를 복용하는 환자에 있어서, 3년 후의 골절의 추정되는 누적 발생은 9.0%이고 비척추골 골절에 대한 전체 발생률은 100 PYR당 3.26이다. 대조적으로, 위약을 복용하는 환자에 대해, 추정된 누적 발생률은 3년 후에 12.6%이고 전체 비척추골 골절의 발생률은 (0.3%, 49.8%)의 95% 신뢰 구간에서 29%이다. 관찰되는 위험 감소율과 관련된 p-값은 p=0.048이다. 비율 분석은 동일한 p-값 및 유사한 신뢰 구간을 제공한다.

또한 놀랍게도, 비척추골 골절의 위험률의 감소 효과는 노령(65세 이상) 및 비노령(65세 미만) 환자에 대해서도 동일하다. 이와 같이 본 발명의 또 다른 측면은 노령의 골다공증 여성에게 유효량의 알렌드로네이트를 상당 기간 동안 투여함으로써 비척추골 골절의 위험률을 감소하는 방법이다.

또한, 본 발명에 이르러 알렌드로네이트 치료로 인한 비척추골 골절의 위험률의 감소는 시간에 따라 증가한다는 것을 보여준다.

하기 비제한적 실시예는 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위해 제공된다.

실시예 1

루나(Lunar) DPX 방법에 의해 측정된 경우 골 무기질 밀도(BMD) $0.92\text{g}/\text{cm}^2$ (+ 또는 $-0.02\text{g}/\text{cm}^2$) 이하, 또는 홀로직(Hologic) QDR 방법에 의해 측정된 경우 $0.80\text{g}/\text{cm}^2$ (+ 또는 $-0.02\text{g}/\text{cm}^2$) 이하로 정의되는 저 요추골 무기질 밀도를 갖는 폐경기후 여성은 골다공증을 앓고 있는 것으로 간주된다. 상기 정의는 미국의 코카서

스 지방의 성숙한 폐경기전 여성의 평균 BMD보다 약 2.5배 낮은 표준 편차의 BMD에 상응한다. 환자들은 이외의 병력, 신체 검사 및 실험실 분석 평가에 기준하여서는 건강한 신체 상태이다.

데이터를 5개의 시험 그룹(코호트)의 1602명의 환자를 대상으로 수집한다. 1012명의 환자를 하기 경구 복용 양생법 중 하나에 따라 알렌드로네이트로 치료한다: A) 2 또는 3년 동안 매일 5mg씩; B) 2 또는 3년 동안 매일 10mg씩; C) 2년 동안 매일 20mg씩, 이어 1년 동안 매일 5mg씩; D) 2년 동안 매일 2.5mg씩; E) 3개월 동안 매일 40mg씩, 이어 21개월 동안 매일 2.5mg씩; 또는 F) 2년 동안 매일 20mg씩. 590명의 환자는 위약을 복용한다. 또한, 모든 환자는 칼슘 섭취에 대한 식이 평가 및 지시를 받는다. 거의 모두가 영양상 충분한 500mg 원소 칼슘(카보네이트로서)을 제공하는 칼슘 보충물을 복용한다.

표 1은 환자 수, 비척추골 골절 회수 및 코호트 각각에 대한 치료 그룹에 따른 PYR을 나타낸다. 비척추골 골절의 총 회수는 133회로 보고되어 있다: 위약 그룹에 60회이고 알렌드로네이트 그룹에 73회이다. 축적된 PYR의 총수는 3587이다: 위약 그룹은 1347이고 알렌드로네이트 그룹은 2240이다.

[표 1]

비척추골 골절 및 위험 상태의 사람-헷수(PYR)의 연합 연구

코호트	위약			ALEND ¹		
	N	골절 회수	PYR	N	골절 회수	PYR
#1	31	3	49	93	8	161
#2	192	21	486	286	28	720
#3	205	17	529	311	17	805
#4	71	3	128	140	2	256
#5	91	16	154	182	18	298
합계	590	60	1347	1012	73	2240

¹ALEND: 알렌드로네이트 -처리

하기 표 2는 5개의 코호트 각각에 대한 치료 그룹에 따른 100 PYR당 비척추골 골절률을 보고하는 것이다. 위약 그룹에서는 100 PYR당 2.34 내지 10.38 비척추골 골절률이다. 알렌드로네이트 그룹에서의 비율은 0.78 내지 6.04의 범위이다. 표 2의 마지막 칼럼은 코호트에 따른 위약에 대한 비로서 상기 비율을 보고하는 것이다. 상기 비는 0.33 내지 0.90의 범위이고 각각의 코호트에 대해 알렌드로네이트 그룹에서의 비율을 위약 그룹에서의 비율보다 항상 낮다는 것이 입증된다.

[표 2]

100 PYR당 비척추골 골절의 연합 연구

코호트	위약	알렌드로네이트	비율 알렌드로네이트/ 위약의 비
#1	6.07	4.97	0.82
#2	4.32	3.89	0.90
#3	3.21	2.11	0.66
#4	2.34	0.78	0.33
#5	10.38	6.04	0.58
합계	4.45	3.26	0.73

노령(65세 이상) 또는 비노령(65세 미만) 여성 간의 반응에서 차이가 있는지의 여부를 결정하기 위해 데이터를 분석한다. 모델 효과로서의 치료 및 계층화 인자로서의 프로토콜 뿐만 아니라 연령을 포함하는 콕스(Cox) 비례 위험 모델도 검사된다. 연령은 어느 한쪽 모델에서 연속 변수 또는 단정적인 수치로서 평가되는 중요한 인자는 아니다. 양쪽 모델에서 추정되는 상대적 위험률은 거의 1에 가깝다. 이는 노령 대 비노령 환자에서의 효과의 차이는 없다는 것을 의미한다. 결과는 하기 표 3 및 4에 나타낸다.

[표 3]

노령 환자에서의 비척추골 골절

	위약	알렌드로네이트	위험 감소율
N	284	479	
골절 회수	34	37	
PYR	636	1036	
누적 발생률	14.6%	9.4%	36%
100 PYR당 골절률	5.35	3.57	33%

[표 4]

비노령 환자에서의 비척추골 골절

	위약	알렌드로네이트	위험 감소율
N	306	533	
골절 회수	26	36	
PYR	711	1204	
누적 발생률	10.8%	8.5%	21%
100 PYR당 골절률	3.66	2.99	18%

또한 상기 데이터를 치료 연수의 효과에 대해 분석한다. 결과를 하기 표 5에 나타낸다.

[표 5]

비척추 골절의 연간 발생률

시험 헛수	위약	알렌드로네이트	비율 알렌드로네이트/ 위약의 비
1	4.88	3.53	0.72
2	4.09	3.60	0.88
3	4.27	2.12	0.50

[표 6]

알렌드로네이트 그룹만의 시험 시간에 따른 비골절 회수의 관찰 대 예상 수

시험 헛수	관찰	예상*	관찰/예상
1	33	46.8	0.71
2	30	41.5	0.72
3	10	15.2	0.66

* 치료 효과가 없을 경우 알렌드로네이트 그룹에서 예상되는 골절 회수

실시에 2

생명표 산정

누적 임상적 골절-부재 비율 및 구간 개산을 프로토콜 개체에 걸쳐 풀링된 집단에 대해 생명표 방법을 사용하여 산정한다; 표시의 용이함을 위해 풀링시킨다. 치료간의 비교는 계수화 인자로서 프로토콜을 사용하는 생명표 모델로부터 로그 계수 통계치를 기준으로 한다. 상대적 위험률은 모델 효과로서 치료 및 계수화 인자로서 프로토콜을 갖는 분류된 데이터에 대해 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 산정한다. 도 1 은 누적 임상적 골절-부재 비율의 플롯이다. 누적 비율에서의 치료 관련 차이는 3년째에 증가된다.

하기 표 7 및 8은 알렌드로네이트 및 위약 그룹 각각에 있어서 생명표 모델에 대한 요약 통계치를 나타낸다. 추적 조사 3년 중 말기에, 임상적으로 골절된 환자의 개산된 누적 비율은, 알렌드로네이트 그룹에서는 0.090이고 위약 그룹에서는 0.126이다. 비척추골 골절 위험의 감소율은 [0.3%, 49.8%]의 95% 신뢰 구간에서 29.3%로 개산된다. 상기 편차와 연관된 p-값은 $p=0.047$ 이다.

[표 7]

풀링된 알렌드로네이트 치료 그룹의 생명표 생존 개산서

구간(개월)	비척추 골절 회수	피검수	유효 샘플 크 기	파손의 누적 확률	비파손의 누적 확률	비파손 표준 오차
0-3	10	39	992.5	0	1.0000	0
3-6	8	22	952.0	0.0101	0.9899	0.00317
6-9	9	20	923.0	0.0184	0.9816	0.00430
9-12	6	18	895.0	0.0280	0.9720	0.00531
12-15	12	15	872.5	0.0345	0.9655	0.00590
15-18	9	8	849.0	0.0478	0.9522	0.00696
18-21	5	10	831.0	0.0579	0.9421	0.00765
21-24	4	147	747.5	0.0635	0.9365	0.00802
24-27	3	184	578.0	0.0685	0.9315	0.00835

27-30	4	10	478.0	0.0734	0.9266	0.00877
30-33	0	5	466.5	0.0811	0.9189	0.00951
33-36	3	283	322.5	0.0811	0.9189	0.00951
36-39	0	178	89.0	0.0879	0.9103	0.01060

[표 8]

위약 처리 그룹의 생명표 생존 개산서

구간(개월)	비척추 골절 회수	피검수	유효 샘플 크기	파손의 누적 확률	비파손의 누적 확률	비파손 표준 오차
0-3	7	7	586.5	0	1.0000	0
3-6	9	12	570.0	0.0119	0.9881	0.00448
6-9	7	14	548.0	0.0275	0.9725	0.00679
9-12	4	11	528.5	0.0400	0.9600	0.00817
12-15	5	13	512.5	0.0472	0.9528	0.00888
15-18	3	5	498.5	0.0565	0.9435	0.00971
18-21	4	9	488.5	0.0622	0.9378	0.01020
21-24	8	86	437.0	0.0699	0.9301	0.01080
24-27	4	69	351.5	0.0869	0.9131	0.01220
27-30	4	4	311.0	0.0973	0.9027	0.01310
30-33	3	0	305.0	0.1089	0.8911	0.01420
33-36	2	198	203.0	0.1177	0.8823	0.01490
36-39	0	102	51.0	0.1264	0.8736	0.01600

(57) 청구의 범위**청구항 1**

유효량의 알렌드로네이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하여, 골다공증 여성에 있어서 비척추골 골절의 위험률을 감소시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 알렌드로네이트를 상당 기간 동안 투여하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 알렌드로네이트를 경구적으로 투여하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 복용량이 매일 2.5mg 내지 20mg인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 복용량이 매일 10mg인 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 알렌드로네이트를 2년 이상의 기간 동안 매일 실질적으로 투여하는 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 알렌드로네이트를 약 3년 이상의 기간 동안 실질적으로 매일 투여하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 여성이 노령인 방법.

청구항 9

알렌드로네이트 2.5 내지 20mg을 여성에게 상당 기간 동안 실질적으로 매일 투여함을 포함하여, 골다공증 폐경기후의 여성에 있어서 비척추골 골절의 위험률을 감소시키는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 여성이 노령인 방법.

도면

도면1

