



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0040645
(43) 공개일자 2025년03월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7002879
(22) 출원일자(국제) 2023년06월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/026526
(87) 국제공개번호 WO 2024/006406
국제공개일자 2024년01월04일
- (30) 우선권주장
63/357,465 2022년06월30일 미국(US)
63/433,866 2022년12월20일 미국(US)
- (71) 출원인
프린시피아 바이오파마, 인코퍼레이티드
미국, 뉴 저지 08807, 브리지워터, 코포레이트 드
라이브 55
- (72) 발명자
시에드, 사나
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내
- (74) 대리인
양영준, 이상영

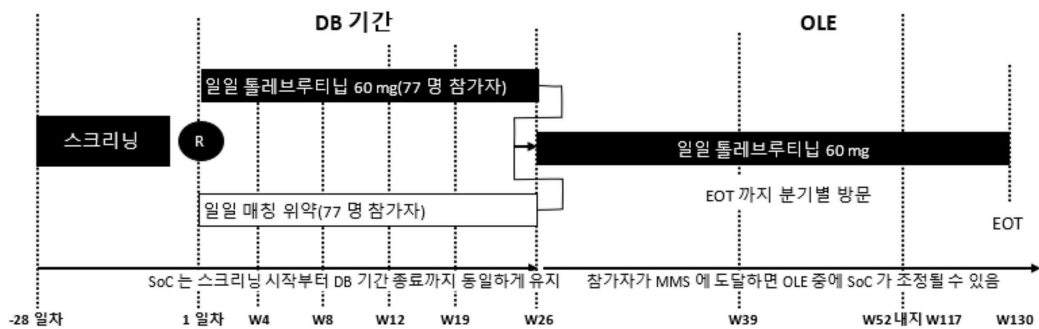
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 다발성 경화증 및 중증 근무력증을 위한 치료적 티로신 키나제 억제제

(57) 요약

본 발명은 MG 또는 MS 환자의 치료를 위한 치료용 티로신 키나제 억제제, 특히 브루톤 티로신 키나제("BTK") 억제제 분야에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



* 추적관찰 방문은 EOT 방문 4~8 주 후에 발생하며 이 방문에 도달한 참가자에 대해서는 EOS 로 간주

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 4

MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는, 방법.

청구항 6

MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는, 방법.

청구항 7

MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적합한 철분 수치를 갖는, 방법.

청구항 8

MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적합한 철분 패널을 갖는, 방법.

청구항 9

MS의 치료 방법으로서,

- (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 철분 패널 검사를 수행하는 단계;
- (b) 정상 범위 내에 있는 철분 패널 검사의 수치를 검출하는 단계; 및
- (c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

철분 패널 검사는 환자의 혈액 또는 혈청 내 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, 및 총 철결합능(TIBC)의 수치 중 임의의 하나 이상을 측정하고, 철분 패널 검사의 정상 범위는 (i) 60 내지 170 $\mu\text{g/dL}$ 의 철분 수치, (ii) 500 $\mu\text{g/L}$ 이하의 페리틴 수치 (iii) 남성 환자의 경우 50% 이하 또는 여성 환자의 경우 40% 이하의 트랜스페린 포화도 수치, 및 (iv) 240 내지 450 $\mu\text{g/dL}$ 의 TIBC 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 10

MS의 치료 방법으로서,

- (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치를 검출하는 단계; 및
- (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

남성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 50% 이하의 트랜스페린 포화도이고, 여성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 40% 이하의 트랜스페린 포화도인, 방법.

청구항 11

MS의 치료 방법으로서,

- (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치를 검출하는 단계; 및
- (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 이하인, 방법.

청구항 12

MS의 치료 방법으로서,

- (a) 환자의 간 기능 검사를 수행하는 단계;
- (b) 환자의 적합한 간 기능을 검출하는 단계; 및
- (c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

간 기능 검사는 환자의 혈액 내 아스파테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 및 총 단백질의 수치 중 하나 이상을 측정하고,

적합한 간 기능을 갖는 환자는 $\text{ALT} \leq 1.5 \times \text{정상 상한(ULN)}$, $\text{AST 수치} \leq 1.5 \times \text{ULN}$, 알칼리성 포스파타제 $\leq 2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외), 및 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외) 중 하나 이상을 갖는, 방법.

청구항 13

MS의 치료 방법으로서,

- (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조

[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;

(b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;

(c) 8 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;

(d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로

(e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및

(f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

MS의 치료 방법으로서,

(a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조 [4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;

(b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;

(c) 적어도 2주의 기간 동안 5 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;

(d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로

(e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및

(f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 15

MS의 치료 방법으로서,

(a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조 [4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;

(b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;

(c) 3 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;

(d) 환자의 총 빌리루빈 및 국제 정규화 비율(INR) 중 하나 이상을 측정하는 단계;

(e) 2 x ULN 초과 총 빌리루빈 및 1.5 초과 INR 중 하나 이상을 검출하는 단계;

(f) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로

(g) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및

(h) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

MS의 치료 방법으로서,

(a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조 [4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;

(b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;

(c) 3 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;

(d) 환자가 피로, 오심, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 및 5% 초과 호산구증가증 중 하나 이상을 경험하는 경우 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로

(e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및

(f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 ALT 수치는 적어도 매일 결정되는, 방법.

청구항 18

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (d)의 ALT 수치는 적어도 매주 모니터링되는, 방법.

청구항 19

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (d)의 ALT 수치는 2~3일마다 모니터링되는, 방법.

청구항 20

MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받지 않고 있는, 방법.

청구항 21

MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서,

(a) 치료 중 알코올 소비량을 제한하도록 환자에게 권고하는 단계; 및

(b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

환자가 여성이고 알코올 소비량을 14 g/일 이하로 제한하도록 권고받거나, 또는 환자가 남성이고 알코올 소비량을 28 g/일 이하로 제한하도록 권고받는, 방법.

청구항 22

제9항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, MS는 RMS, NRSPMS, 및 PPMS로부터 선택되는, 방법.

청구항 23

MG의 치료 방법으로서,

(a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 철분 패널 검사를 수행하는 단계;

(b) 정상 범위 내에 있는 철분 패널 검사의 수치를 검출하는 단계; 및

(c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

철분 패널 검사는 환자의 혈액 또는 혈청 내 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, 및 총 철결합능(TIBC)의 수치 중 임의의 하나 이상을 측정하고, 철분 패널 검사의 정상 범위는 (i) 60 내지 170 $\mu\text{g/dL}$ 의 철분 수치, (ii) 500 $\mu\text{g/L}$ 이하의 페리틴 수치 (iii) 남성 환자의 경우 50% 이하 또는 여성 환자의 경우 40% 이하의 트랜스페린 포화도 수치, 및 (iv) 240 내지 450 $\mu\text{g/dL}$ 의 TIBC 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 24

MG의 치료 방법으로서,

(a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치를 검출하는 단계; 및

(b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-

2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

남성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 50% 이하의 트랜스페린 포화도이고, 여성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 40% 이하의 트랜스페린 포화도인, 방법.

청구항 25

MG의 치료 방법으로서,

(a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치를 검출하는 단계; 및

(b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 이하인, 방법.

청구항 26

MG의 치료 방법으로서,

(a) 환자의 간 기능 검사를 수행하는 단계;

(b) 환자의 적합한 간 기능을 검출하는 단계; 및

(c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

간 기능 검사는 환자의 혈액 내 아스파테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 및 총 단백질의 수치 중 하나 이상을 측정하고,

적합한 간 기능을 갖는 환자는 $\text{ALT} \leq 1.5 \times \text{정상 상한(ULN)}$, $\text{AST 수치} \leq 1.5 \times \text{ULN}$, 알칼리성 포스파타제 $\leq 2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외), 및 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외) 중 하나 이상을 갖는, 방법.

청구항 27

MG의 치료 방법으로서,

(a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;

(b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;

(c) $8 \times \text{정상 상한(ULN)}$ 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;

(d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로

(e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및

(f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

MG의 치료 방법으로서,

(a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;

(b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;

(c) 적어도 2주의 기간 동안 $5 \times \text{정상 상한(ULN)}$ 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;

- (d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- (f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

MG의 치료 방법으로서,

- (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- (c) $3 \times$ 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- (d) 환자의 총 빌리루빈 및 국제 정규화 비율(INR) 중 하나 이상을 측정하는 단계;
- (e) $2 \times \text{ULN}$ 초과 총 빌리루빈 및 1.5 초과 INR 중 하나 이상을 검출하는 단계;
- (f) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- (g) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- (h) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

MG의 치료 방법으로서,

- (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- (c) $3 \times$ 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- (d) 환자가 피로, 오심, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 및 5% 초과 호산구증가증 중 하나 이상을 경험하는 경우 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- (f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 ALT 수치는 적어도 매일 결정되는, 방법.

청구항 32

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (d)의 ALT 수치는 적어도 매주 모니터링되는, 방법.

청구항 33

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (d)의 ALT 수치는 2~3일마다 모니터링되는, 방법.

청구항 34

MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제

제를 투여받지 않고 있는, 방법.

청구항 35

MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서,

(a) 치료 중 알코올 소비량을 제한하도록 환자에게 권고하는 단계; 및

(b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,

환자가 여성이고 알코올 소비량을 14 g/일 이하로 제한하도록 권고받거나, 또는 환자가 남성이고 알코올 소비량을 28 g/일 이하로 제한하도록 권고받는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 6월 30일에 출원된 미국 가출원 63/357,465호, 및 2022년 12월 20일에 출원된 미국 가출원 63/433,866호의 우선권을 주장하며, 이들 전체 내용은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 본 발명은 다발성 경화증(MS) 또는 중증 근무력증(MG) 환자의 치료를 위한 치료용 티로신 키나제 억제제, 특히 브루톤 티로신 키나제("BTK") 억제제 분야에 관한 것이다. 다발성 경화증(MS)은 전 세계적으로 100만 명이 넘는 사람들에게 영향을 미치는 신경계 질환이다. 이는 청소년 및 중년의 성인에서 가장 흔한 신경 장애 원인이며, 대상체와 그 가족에게 중대한 신체적, 심리적, 사회적, 및 재정적 영향을 미친다. MS는 신체 면역계의 비정상적인 반응이 중추 신경계(CNS)로 향하는 면역-매개 과정을 수반한다. 질환이 진행되는 동안, 신경 세포의 수초에 경화증, 즉 병변 또는 흉터가 나타나, 전기 신호의 전달을 방해한다. 경화증은 시간이 지남에 따라 축적되어, MS 환자는 쇠약 증상을 경험하게 된다.

[0004] MS 환자는 일반적으로 다음과 같은 4가지 임상 질환 과정 중 하나를 경험하며, 이들 각각은 경증, 중등도, 또는 중증일 수 있다: 임상적 단독 증후군, 재발성 완화형, 속발성 진행성(비재발성 속발성 진행성 다발성 경화증(NRSPMS)), 및 원발성 진행성(PPMS). MS 환자의 약 85%는 재발성 완화 형태의 질환을 앓고 있으며, 이 경우 환자는 신경 기능의 급성 악화 에피소드인 명확하게 정의된 재발(발작 또는 악화로도 불림)을 경험한 후에 질환 진행이 없는 부분적 또는 완전한 회복 기간(관해)을 경험한다. 본 발명의 범위 내에서, "재발성 다발성 경화증", "재발성 MS", 또는 "RMS"는 임상적 단독 증후군("CIS"), 재발성 완화형 다발성 경화증("RRMS"), 및 재발성 속발성 진행성 다발성 경화증("R-SPMS")을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Lublin et al., Defining the clinical course of multiple sclerosis; the 2013 revisions, Neurology 2014;83:278-286] 참조.

[0005] 면역조절 약물은 MS 요법의 주류였다. 최근 임상 연구 결과에 따르면 B 림프구를 표적화하는 제제, 특히 오크렐리주맙(항-CD20)과 같은 B-세포 고갈제의 효능이 입증되었다(Hauser et al., N Engl J Med. 2017;376(3):221-34).

[0006] B-세포를 표적화하는 것은 T-세포 활성 조절의 치료적 이점이 입증된 동물 모델을 기반으로 한 일반적인 정설로부터 벗어남을 나타내며, B 세포를 현재의 MS 약물 개발의 중심으로 자리잡게 한다(Lehmann-Horn K et al., Int J Mol Sci. 2017;18(10):2048). CNS에 존재하는 면역 세포의 중요성도 잘 알려져 있으며 MS 발병 기전에서 고려될 필요가 있다(Hemmer B et al, Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(4):201-11).

[0007] MG는 활동 기간 후 악화되고 휴식 기간 후에 개선되는 골격근의 약화를 야기하는 만성 자가면역 신경근 질환이다. 이 근육들은 호흡 및 팔과 다리를 포함한 신체 부위의 움직임과 관련된 기능을 담당한다. 중증 근무력증의 특징은 활동 기간 후에 악화되고 휴식 기간 후에 개선되는 근육 약화이다. 눈과 눈꺼풀의 움직임, 얼굴 표정, 씹기, 말하기, 및 삼키기를 제어하는 것과 같은 특정 근육이 (항상 그런 것은 아니지만) 종종 이 장애에 관여한다. 이 장애의 발생은 갑작스러울 수 있으며, 증상은 중증 근무력증으로 즉시 인식되지 않는 경우가 많다. 중증 근무력증과 관련된 근육 약화의 정도는 개인마다 크게 다르다. 중증 근무력증 환자는 다음과 같은 증상을 경험할 수 있다: 눈 근육의 약화(안구 근무력증으로 불림), 한쪽 또는 양쪽 눈꺼풀 처짐(안검하수), 흐릿하거나 이

중으로 보이는 시야(복시), 얼굴 표정의 변화, 삼키기 어려움, 호흡 곤란, 언어 장애(구음장애), 팔, 손, 손가락, 다리, 및 목의 약화.

[0008] MG는 자가면역 질환으로, 일반적으로 외래 유기체로부터 신체를 보호하는 면역 체계가 실수로 자신을 공격하는 것을 의미한다. 중증 근무력증은 신경 자극이 근육으로 전달되는 데 오류가 생겨서 발생한다. 이는 신경근 접합부(신경 세포와 신경 세포가 제어하는 근육이 연결되는 곳)에서 신경과 근육 사이의 정상적인 통신이 중단될 때 발생한다. 신경전달물질은 뉴런 또는 뇌 세포가 정보를 전달하기 위해 사용하는 화학물질이다. 일반적으로 전기 신호 또는 자극이 운동 신경을 따라 전달되면, 신경 말단은 근육에 있는 아세틸콜린 수용체라는 부위에 결합하는 아세틸콜린이라는 신경전달물질을 방출한다. 아세틸콜린이 그 수용체와 결합하면 근육이 활성화되고 근육 수축이 일어난다. 중증 근무력증에서, 항체는 신경근 접합부에서 아세틸콜린 수용체를 차단, 변경, 또는 파괴하여, 근육이 수축하는 것을 방해한다. 이는 아세틸콜린 수용체 자체에 대한 항체로 인해 발생하는 경우가 가장 많지만, MuSK(근육-특이적 키나제) 단백질과 같은 다른 단백질에 대한 항체도 신경근 접합부에서의 전달을 손상시킬 수 있다.

[0009] 톨레브루티닙은 MG 및 MS 둘 다에 대해 연구되고 있는 BTK 억제제이다. 브루톤 티로신 키나제 경로는 CNS 미세아교세포를 포함한 골수성 세포 및 B 림프구에서의 신호전달에 중요하다. 이들 세포 유형 각각은 다발성 경화증의 병태생리와 관련되어 있다. 또한, BTK 신호전달은 B 세포가 항체-분비 형질 세포로 성숙하는 데 필수적이며, BTK 억제는 세포성 면역과 체액성 면역을 둘 다 조절할 수 있다.

[0010] 따라서, BTK 신호전달 억제제는 면역계의 두 양태 모두를 표적화하는 이중 메커니즘을 나타낸다.

[0011] 따라서, 신경염증의 원인인 항원-유도 B-세포 활성화를 억제할 수 있고 뇌와 척수의 신경염증과 연관된 부정응성 미세아교세포를 조절할 수 있는 BTK 억제 화합물은 현재 이용 가능한 치료법에 비해 월등한 이점으로 MS 및 MG를 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0012] 현재 진행 중인 톨레브루티닙 3상 시험에서 약물로 인한 간 손상이 확인되었다. 보고된 사례는 톨레브루티닙 투여 시작 후 2~3개월 사이에 발생하였으며, 간 효소의 상승은 톨레브루티닙 중단 후 가역적으로 나타난다. 따라서, MS 또는 MG 환자에 대해 간 손상의 위험을 완화하고 안전한 치료를 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 본 발명은 MS의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는다.

[0015] 본 발명은 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 본 발명은 MG의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는다.

[0017] 본 발명은 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 본 발명은 MS의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적합한 철분 패널을 갖는다.

- [0019] 본 발명은 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0020] 본 발명은 MG의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적합한 철분 패널을 갖는다.
- [0021] 본 발명은 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] 본 발명은 MS의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적합한 알코올 수치를 갖는다.
- [0023] 본 발명은 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0024] 본 발명은 MG의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적합한 알코올 소비량을 갖는다.
- [0025] 본 발명은 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자가 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0026] 본 발명은 MS의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는다.
- [0027] 본 발명은 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자가 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0028] 본 발명은 MG의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는다.
- [0029] 본 발명은 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 ALT 효소를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0030] 본 발명은 MS의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 ALT 효소를 갖지 않는다.
- [0031] 본 발명은 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 ALT 효소를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의

치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0032] 본 발명은 MG의 치료 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 ALT 효소를 갖지 않는다.
- [0033] 일부 구현예에서, 약 5 mg 내지 약 60 mg 용량의 BTK 억제제가 투여된다.
- [0034] 일부 구현예에서, 용량은 5 mg이다.
- [0035] 일부 구현예에서, 용량은 15 mg이다.
- [0036] 일부 구현예에서, 용량은 30 mg이다.
- [0037] 일부 구현예에서, 용량은 60 mg이다.
- [0038] 일부 구현예에서, 용량은 1일 1회이다.
- [0039] 일부 구현예에서, 용량은 음식과 함께 1일 1회 투여된다.
- [0040] 일부 구현예에서, 용량은 60 mg이며 음식과 함께 1일 1회 투여된다.
- [0041] 일부 구현예에서, BTK 억제제 화합물은 단일요법으로서 투여된다.
- [0042] 일부 구현예에서, 대상체 또는 환자는 인간이다.
- [0043] 일부 구현예에서, 대상체 또는 환자는 12세 내지 55세 범위의 인간 대상체 또는 환자이다.
- [0044] 본 발명은 또한 MG 또는 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제에 관한 것이다.
- [0045] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0046] (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 철분 페널 검사를 수행하는 단계;
- [0047] (b) 정상 범위 내에 있는 철분 페널 검사의 수치를 검출하는 단계; 및
- [0048] (c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0049] 철분 페널 검사는 환자의 혈액 또는 혈청 내 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, 및 총 철결합능(TIBC)의 수치 중 임의의 하나 이상을 측정하고, 철분 페널 검사의 정상 범위는 (i) 60 내지 170 $\mu\text{g/dL}$ 의 철분 수치, (ii) 500 $\mu\text{g/L}$ 이하의 페리틴 수치 (iii) 남성 환자의 경우 50% 이하 또는 여성 환자의 경우 40% 이하의 트랜스페린 포화도 수치, 및 (iv) 240 내지 450 $\mu\text{g/dL}$ 의 TIBC 중 하나 이상을 포함한다.
- [0050] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0051] (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치를 검출하는 단계; 및
- [0052] (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0053] 남성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 50% 이하의 트랜스페린 포화도 이고, 여성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 40% 이하의 트랜스페린 포화도이다.
- [0054] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0055] (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치를 검출하는 단계; 및
- [0056] (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0057] 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 이하이다.

- [0058] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0059] (a) 환자의 간 기능 검사를 수행하는 단계;
- [0060] (b) 환자의 적합한 간 기능을 검출하는 단계; 및
- [0061] (c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0062] 간 기능 검사는 환자의 혈액 내 아스파테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 및 총 단백질의 수치 중 하나 이상을 측정하고, 적합한 간 기능을 갖는 환자는 $ALT \leq 1.5 \times$ 정상 상한(ULN), $AST \text{ 수치} \leq 1.5 \times ULN$, 알칼리성 포스파타제 $\leq 2 \times ULN$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외), 및 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times ULN$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외) 중 하나 이상을 갖는다.
- [0063] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0064] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0065] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0066] (c) $8 \times$ 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0067] (d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0068] (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0069] (f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times ULN$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0070] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0071] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0072] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0073] (c) 적어도 2주의 기간 동안 $5 \times$ 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0074] (d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0075] (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0076] (f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times ULN$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0077] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0078] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0079] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0080] (c) $3 \times$ 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0081] (d) 환자의 총 빌리루빈 및 국제 정규화 비율(INR) 중 하나 이상을 측정하는 단계;
- [0082] (e) $2 \times ULN$ 초과 총 빌리루빈 및 1.5 초과 INR 중 하나 이상을 검출하는 단계;
- [0083] (f) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0084] (g) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0085] (h) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times ULN$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.

- [0086] 본 발명은 또한 MS의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0087] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0088] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0089] (c) 3 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0090] (d) 환자가 피로, 오심, 구토, 위장부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 및 5% 초과 호산구증가증 중 하나 이상을 경험하는 경우 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0091] (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0092] (f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0093] 일부 구현예에서, 단계 (b)의 ALT 수치는 적어도 매월 결정된다.
- [0094] 일부 구현예에서, 단계 (d)의 ALT 수치는 적어도 매주 모니터링된다.
- [0095] 일부 구현예에서, 단계 (d)의 ALT 수치는 2~3일마다 모니터링된다.
- [0096] 본 발명은 또한 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받지 않고 있다.
- [0097] 본 발명은 또한 MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로,
- [0098] (a) 치료 중 알코올 소비량을 제한하도록 환자에게 권고하는 단계; 및
- [0099] (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0100] 환자가 여성이고 알코올 소비량을 14 g/일 이하로 제한하도록 권고받거나, 또는 환자가 남성이고 알코올 소비량을 28 g/일 이하로 제한하도록 권고받는다.
- [0101] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0102] (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 철분 패널 검사를 수행하는 단계;
- [0103] (b) 정상 범위 내에 있는 철분 패널 검사의 수치를 검출하는 단계; 및
- [0104] (c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0105] 철분 패널 검사는 환자의 혈액 또는 혈청 내 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, 및 총 철결합능(TIBC)의 수치 중 임의의 하나 이상을 측정하고, 철분 패널 검사의 정상 범위는 (i) 60 내지 170 $\mu\text{g/dL}$ 의 철분 수치, (ii) 500 $\mu\text{g/L}$ 이하의 페리틴 수치 (iii) 남성 환자의 경우 50% 이하 또는 여성 환자의 경우 40% 이하의 트랜스페린 포화도 수치, 및 (iv) 240 내지 450 $\mu\text{g/dL}$ 의 TIBC 중 하나 이상을 포함한다.
- [0106] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0107] (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치를 검출하는 단계; 및
- [0108] (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0109] 남성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 50% 이하의 트랜스페린 포화도이고, 여성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 40% 이하의 트랜스페린 포화도이다.
- [0110] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,

- [0111] (a) 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치를 검출하는 단계; 및
- [0112] (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0113] 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 이하이다.
- [0114] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0115] (a) 환자의 간 기능 검사를 수행하는 단계;
- [0116] (b) 환자의 적합한 간 기능을 검출하는 단계; 및
- [0117] (c) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0118] 간 기능 검사는 환자의 혈액 내 아스파테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 및 총 단백질의 수치 중 하나 이상을 측정하고, 적합한 간 기능을 갖는 환자는 $\text{ALT} \leq 1.5 \times \text{정상 상한(ULN)}$, $\text{AST 수치} \leq 1.5 \times \text{ULN}$, 알칼리성 포스파타제 $\leq 2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외), 및 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외) 중 하나 이상을 갖는다.
- [0119] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0120] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0121] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0122] (c) $8 \times \text{정상 상한(ULN)}$ 초과인 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0123] (d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0124] (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0125] (f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0126] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0127] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0128] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0129] (c) 적어도 2주의 기간 동안 $5 \times \text{정상 상한(ULN)}$ 초과인 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0130] (d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0131] (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0132] (f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0133] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0134] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0135] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0136] (c) $3 \times \text{정상 상한(ULN)}$ 초과인 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0137] (d) 환자의 총 빌리루빈 및 국제 정규화 비율(INR) 중 하나 이상을 측정하는 단계;
- [0138] (e) $2 \times \text{ULN}$ 초과인 총 빌리루빈 및 1.5 초과인 INR 중 하나 이상을 검출하는 단계;

- [0139] (f) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0140] (g) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0141] (h) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0142] 본 발명은 또한 MG의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0143] (a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0144] (b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0145] (c) $3 \times$ 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0146] (d) 환자가 피로, 오심, 구토, 위장부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 및 5% 초과 호산구증가증 중 하나 이상을 경험하는 경우 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0147] (e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0148] (f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times \text{ULN}$ 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0149] 일부 구현예에서, 단계 (b)의 ALT 수치는 적어도 매월 결정된다.
- [0150] 일부 구현예에서, 단계 (d)의 ALT 수치는 적어도 매주 모니터링된다.
- [0151] 일부 구현예에서, 단계 (d)의 ALT 수치는 2~3일마다 모니터링된다.
- [0152] 본 발명은 또한 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받지 않고 있다.
- [0153] 본 발명은 또한 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로,
- [0154] (a) 치료 중 알코올 소비량을 제한하도록 환자에게 권고하는 단계; 및
- [0155] (b) 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고,
- [0156] 환자가 여성이고 알코올 소비량을 14 g/일 이하로 제한하도록 권고받거나, 또는 환자가 남성이고 알코올 소비량을 28 g/일 이하로 제한하도록 권고받는다.

도면의 간단한 설명

- [0157] 도 1a는 실시예 1의 연구 설계를 제공한다.
- 도 1b는 실시예 2의 연구 설계를 제공한다.
- 도 1c는 실시예 3의 연구 설계를 제공한다.
- 도 1d는 실시예 4의 연구 설계를 제공한다.
- 도 2는 호중구감소증의 경우 제안된 조치 및 추적관찰 평가를 제공한다.
- 도 3은 혈소판감소증의 경우 제안된 조치 및 추적관찰 평가를 제공한다.
- 도 4a는 증가된 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 알고리즘의 경우 제안된 조치 및 추적관찰 평가를 제공한다.
- 도 4b는 증가된 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 알고리즘의 경우 제안된 조치 및 추적관찰 평가를 제공한다.
- 도 5는 혈청 크레아티닌의 경우 제안된 조치 및 추적관찰 평가를 제공한다.
- 도 6은 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)이 의심되는 경우 제안된 조치 및 추적관찰 평가를 제공한다.

도 7은 장애 수준을 고려하여 확장형 장애 상태 척도(EDSS)에 대한 설명을 제공한다.

도 8은 심장 이외의 원인으로 CPK가 증가하고 격렬한 신체 활동과 관련이 없는 경우 제안된 조치 및 추적관찰 평가를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

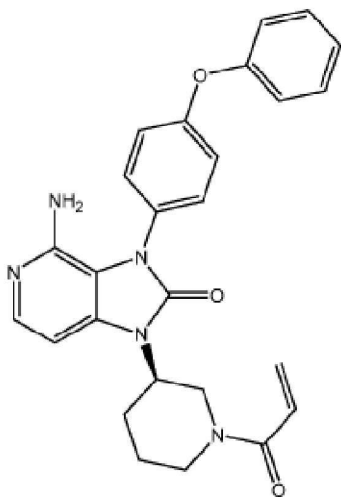
[0158] 이제 특정 구현예에 대해 상세하게 언급할 것이며, 이의 예는 첨부 도면에 예시되어 있다. 본 개시내용은 예시된 구현예를 제공하지만, 이는 본 발명을 해당 구현예로 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 대조적으로, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 바와 같이 본 개시내용 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형, 및 균등물을 아우르는 것으로 의도된다.

[0159] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 구성 목적만을 위한 것이며, 목적하는 요지를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 참조로 포함된 임의의 문헌이 본 명세서에서 정의된 임의의 용어와 모순되는 경우, 본 명세서가 우선한다. 본 교시가 다양한 구현예와 함께 기술되지만, 본 교시가 이러한 구현예로 제한되어야 한다는 것은 아니다. 그와는 반대로, 본 교시는 당업자가 이해하는 바와 같이, 다양한 대안, 변형, 및 균등물을 포괄한다.

[0160] I. 정의

[0161] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 다음 용어는 본 발명의 목적을 위해 정의되며 다음과 같은 의미를 갖는다:

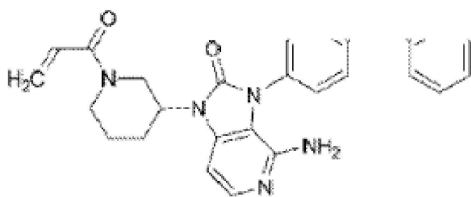
[0162] 본원에서 사용되는 바와 같이, "BTK 억제제", "BTK 억제제 화합물", 및 "화합물"은 다음의 구조를 갖는 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온:



[0163]

[0164]

[0165] (이는 "톨레브루티닙"으로도 알려져 있음), 및 다음의 구조를 갖는 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-(프로프-2-에노일)피페리딘-3-일]-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온:



[0166]

[0167] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 지칭한다.

[0168] "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제"는, 일반적으로 안전하고, 무독성이며, 생물학적으로나 달리 바람직한 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 담체 또는 부형제를 의미하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간의 약학적 용도에 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바

와 같은 "약학적으로 허용되는 담체/부형제"는 하나 이상의 이러한 부형제를 포함한다.

[0169] 질환의 "치료"는 다음을 포함한다:

[0170] (1) 질환을 억제하는 것, 예를 들어 질환 또는 그 임상 증상의 진행을 저지하거나 감소시키는 것; 또는

[0171] (2) 질환을 완화하는 것, 예를 들어 질환 또는 그 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것.

[0172] "임의적인" 또는 "임의로"는 이후에 설명되는 사례 또는 상황이 발생할 필요는 없지만 발생할 수 있으며 이 설명이 사례 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다.

[0173] "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 포유류에게 투여될 때, 질환에 대해 이러한 치료를 달성하는 데 충분한 BTK 억제제 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환과 그 중증도, 및 치료될 포유류의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0174] "확장형 장애 상태 척도(EDSS) 점수"는 다발성 경화증에서 장애를 정량화하고 시간 경과에 따른 장애 수준의 변화를 모니터링하는 방법이다. EDSS 척도는 더 높은 수준의 장애를 나타내는 0.5 단위 증분으로 0 내지 10의 범위이다. EDSS 단계 1.0 내지 4.5는 어떠한 보조도 없이 걸을 수 있는 MS 환자를 지칭하며, 다음과 같은 8가지 기능 시스템(FS)에서의 손상 척도를 기반으로 한다: 피라미드 - 근육 약화 또는 사지 움직임의 어려움; 소뇌 - 운동 실조, 균형, 조정력 상실, 또는 떨림; 뇌간 - 말하기, 삼키기, 및 안구진탕 문제; 감각 - 무감각 또는 감각 상실; 장 및 방광 기능; 시각 기능 - 시력 문제; 대뇌 기능 - 사고 및 기억 문제. EDSS 단계 5.0 내지 9.5는 보행 장애에 의해 정의된다. 예를 들어, 표 7 참조. 이 점수에 대한 정보는 문헌[Kurtzke et al. Neurology 1983, 33, 1444-1452]에서 확인할 수 있다.

[0175] 본 교시를 상세하게 기술하기 전에, 본 발명은 특정 조성물 또는 공정 단계로 제한되지 않으며 달라질 수 있음을 이해해야 한다.

[0176] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 명백히 달리 지시되지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "접합체"에 대한 언급은 복수의 접합체를 포함하고, "세포"에 대한 언급은 복수의 세포를 포함하는 것 등이다.

[0177] 수치 범위는 해당 범위를 정의하는 수치를 포함한다. 측정값 및 측정 가능한 값은 측정과 관련된 유효 숫자 및 오차를 고려하여 근사치인 것으로 이해된다. 또한, "포함(comprise, comprises, comprising, include, includes, including)" 및 "함유(contain, contains, containing)"의 사용은 제한적인 의미가 아니다. 상기 일반적인 설명과 상세한 설명은 모두 예시적이고 설명적인 것일 뿐이며, 본 교시를 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다.

[0178] 상기 명세서에 구체적으로 명시되지 않는 한, 다양한 성분을 "포함하는" 것으로 언급하는 명세서의 구현에는 언급된 성분으로 "이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진" 것으로도 간주되며; 다양한 성분으로 "이루어진" 것으로 언급하는 명세서의 구현에는 언급된 성분을 "포함하는" 또는 이로 "본질적으로 이루어진" 것으로도 간주되며; 다양한 성분으로 "본질적으로 이루어진" 것으로 언급하는 명세서의 구현에는 언급된 성분으로 "이루어진" 또는 이를 "포함하는" 것으로도 간주된다(이러한 상호호환성은 청구범위에서 이들 용어를 사용한 것에는 적용되지 않는다).

[0179] 본원에서 사용되는 용어 "또는 이들의 조합" 및 "또는 이들의 조합들"은 해당 용어 앞에 열거된 용어의 임의의 모든 순열 및 조합을 지칭한다. 예를 들어, "A, B, C, 또는 이들의 조합"은 다음 중 하나 이상을 포함하는 의미이다: A, B, C, AB, AC, BC, 또는 ABC, 특정 문맥에서 순서가 중요하다면, 또한 BA, CA, CB, ACB, CBA, BCA, BAC, 또는 CAB. 이 예를 계속하면, BB, AAA, AAB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB 등과 같이 하나 이상의 항목 또는 용어의 반복을 포함하는 조합이 명백히 포함된다. 당업자라면, 문맥상 달리 명백하지 않다면, 일반적으로 임의의 조합에서 항목 또는 용어의 수에 대한 제한이 없다는 것을 이해할 것이다.

[0180] "또는"은 문맥상 다른 요구가 없는 한, 포괄적인 의미로, 즉 "또는"과 동등하게 사용된다.

[0181] BTK 억제제 화합물의 투여와 관련하여 사용되는 경우 "중단"은 BTK 억제제 화합물이 일시적 또는 영구적으로 환자에게 더 이상 투여되지 않음을 의미한다.

[0182] 환자의 ALT 수치 평가와 관련하여 "모니터링"은 적어도 2개의 시점에 걸쳐; 일부 구현예에서는, 일정 기간에 걸쳐; 일부 구현예에서는, 매일; 일부 구현예에서는, 적어도 매일; 일부 구현예에서는, 매주; 일부 구현예에서는, 적어도 매주; 일부 구현예에서는, 5일마다; 일부 구현예에서는, 3일마다; 일부 구현예에서는, 2~3일마다; 일부

구현예에서는, 2일마다; 일부 구현예에서는, 매일; 환자의 ALT 수치를 확인하고/하거나 검출하는 것을 의미한다.

[0183] **II. 투여되는 BTK 억제제 화합물**

[0184] 일부 구현예에서, BTK 억제제 화합물인 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온은 MS 또는 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하기 위해 투여된다. 일부 구현예에서, BTK 억제제 화합물은 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 치료 유효량의 BTK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 구현예에서, 5 내지 60 mg 용량의 BTK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 구현예에서, 60 mg 용량의 BTK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 구현예에서, 1일 1회 60 mg 용량의 BTK 억제제 화합물이 투여된다.

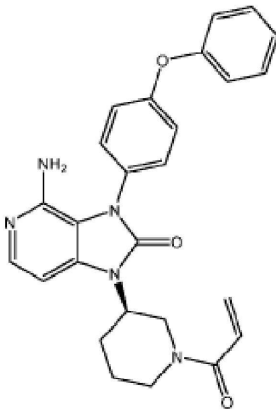
[0185] 일부 구현예에서, MS 또는 MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 치료 유효량의 BTK 억제제가 제공된다.

[0186] 일부 구현예에서, MS 또는 MG 재발 빈도의 감소를 필요로 하는 환자에서 이를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 치료 유효량의 BTK 억제제가 제공된다.

[0187] BTK 억제제 화합물은 본원에 참조로 포함되는, 예를 들어 미국 특허번호 9,688,676 B2, 특히 62열 8째줄 내지 65열 32째줄 및 67열 28째줄 내지 69열의 내용에 기술된 방법 및 반응식에 따라 제조될 수 있다.

[0188] 당업자가 BTK 억제제 화합물을 제조할 수 있도록 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온 화합물의 다음의 제조가 제공된다. 합성 경로는 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라, 단지 이를 예시하고 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0189] (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온의 예시적인 합성:



[0190]

[0191] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 (R)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-(피페리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온(150 mg, 0.37 mmol, 1.00 당량), DCM-CH3OH(6 mL), TEA(113 mg, 1.12 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 이어서 0℃에서 5분간 교반하면서 프로프-2-에노일 클로라이드(40.1 mg, 0.44 mmol, 1.20 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(30:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 미정제 생성물(100 mg)을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 0.05%TFA 함유 물 및 ACN(8분 내에 25.0% ACN에서 45.0%까지). 54.5 mg의 생성물 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS m/z: 465.2 (M+1).

[0192] **III. 간 손상의 위험을 완화하기 위한 치료 방법**

[0193] RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 그러나, 화합물의 투여는 특정 전

제 조건이 충족되는 경우에만(특정 구현예에서) 일어날 것이다.

- [0194] 일 구현예에서, 환자의 트랜스페린 또는 페리틴 수치가 측정된다. 환자의 트랜스페린 또는 페리틴 수치가 상승되지 않은 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 억제제 화합물이 투여될 것이다. 그러나, 환자의 트랜스페린 또는 페리틴이 상승된 것으로 확인되는 경우, 환자에게 화합물이 투여되지 않을 것이다. 상승된 트랜스페린 수치는 트랜스페린의 포화도 수치를 검사함으로써 결정된다. 특히, 상승된 트랜스페린 수치는 환자의 트랜스페린 포화도 수치가 남성에서 50% 초과, 여성에서 40% 초과인 경우이다. 달리 언급하면, 환자의 트랜스페린 포화도 수치가 남성에서 50% 초과, 여성에서 40% 초과인 경우, 환자에게 BTK 화합물이 투여되지 않는 반면, 환자의 트랜스페린 포화도 수치를 측정하고, 포화도가 남성에서 50% 이하 또는 여성에서 40% 이하인 것으로 확인되는 경우, 환자는 연구 약물을 투여받을 수 있다. 트랜스페린 포화도의 이러한 측정은 MS 환자와 MG 환자 중 어느 하나 또는 둘 다에 대해 수행될 수 있다.
- [0195] 일부 구현예에서, 환자의 페리틴 수치가 측정된다. 환자의 페리틴 수치가 상승되지 않은 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 억제제 화합물이 투여될 것이다. 상승된 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 초과인 수치를 의미한다. 일부 구현예에서, MS 및 MG 치료 둘 다에 대해, 환자의 페리틴 수치가 측정되고, 500 $\mu\text{g/L}$ 초과인 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 화합물을 투여하지 않는다. 그러나 500 $\mu\text{g/L}$ 이하인 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 화합물이 투여될 것이다.
- [0196] 일부 구현예에서, MG 및 MS 치료 둘 다에 대해, 환자의 철분 패널이 측정될 것이며, 이는 혈액 및 혈청 중 철분 수치 둘 다, 페리틴 수치 및 트랜스페린 포화도를 포함한다. 페리틴 수치 또는 트랜스페린 수치 중 어느 하나가 상기 열거된 역치를 초과하는 경우, 환자에게 BTK 억제제가 투여되지 않을 것이다. 그러나 페리틴 수치 및 트랜스페린 수치가 둘 다 상기 열거된 역치 미만인 경우, 환자에게 BTK 억제제가 투여될 것이다.
- [0197] 일부 구현예에서, MS 및 MG의 치료 방법이 있으며, 이 방법은 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖는 것으로 확인되는 경우, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 알코올 소비량은 환자에게 활성 알코올 사용 장애가 없거나 첫 방문 전 1년 이내에 알코올 또는 약물 남용의 병력이 없음을 의미한다. 다른 구현예에서, 적합한 알코올 소비량은 환자의 현재 알코올 섭취량이 남성의 경우 1일 2잔 초과, 여성의 경우 1일 1잔 초과임을 의미한다 (1잔 = 대략 14 그램의 알코올 = 350 mL 맥주 = 140 mL 와인 = 40 mL 증류주). 따라서, BTK 화합물이 투여되려면 환자는 남성의 경우 2잔/일 미만, 여성의 경우 1잔/일 미만의 알코올 소비량을 가져야 한다.
- [0198] 일부 구현예에서, 환자가 CYP3A 효소 유도제를 동시에 복용하고 있는지 여부를 측정하는 MS 및 MG의 치료 방법이 있다. 환자가 이러한 억제제를 복용한 적이 있는 경우, 환자에게 BTK 화합물이 투여되지 않을 것이다. 마찬가지로, 환자가 CYP3C8 억제제를 동시에 복용하는 경우, 환자에게 BTK 화합물이 투여되지 않을 것이다.
- [0199] 일부 구현예에서, MS 및 MG 치료 둘 다에 대해, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지가 결정될 것이며, 상승된 ALT 효소를 갖는 경우 환자에게 BTK 억제제가 투여되지 않을 것이다. 이는 증가되었고/되었거나 $3 \times$ 정상 상한 (ULN) 초과의 시작 값을 갖는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 효소를 의미한다. 이러한 환자에게는 BTK 화합물이 투여되지 않을 것이다.
- [0200] 일 구현예에서, 환자의 트랜스페린 또는 페리틴 수치가 측정된다. 환자의 트랜스페린 또는 페리틴 수치가 상승되지 않은 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 억제제 화합물이 계속 투여될 것이다. 그러나, 환자의 트랜스페린 또는 페리틴이 상승된 것으로 확인되는 경우, 환자에게 화합물을 투여하는 것을 중단한다(또는 화합물은 더 이상 환자에게 투여되지 않는다). 구체적으로, 일부 구현예에서, 환자의 트랜스페린 포화도 수치가 남성에서 50% 초과, 여성에서 40% 초과인 경우, 환자에게 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다. 트랜스페린 수치에 기반한 이러한 치료 중단은 MS 환자와 MG 환자 중 어느 하나 또는 둘 다에 대해 수행될 수 있다.
- [0201] 일부 구현예에서, 환자의 페리틴 수치가 측정된다. 환자의 페리틴 수치가 상승되지 않은 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 억제제 화합물이 계속 투여될 것이다. 그러나, 환자의 페리틴이 상승된 것으로 확인되는 경우, 환자에게 화합물을 투여하는 것을 중단한다(또는 화합물은 더 이상 환자에게 투여되지 않는다). 구체적으로, MS 및 MG 치료 둘 다에 대해, 환자의 페리틴 수치가 측정되고, 500 $\mu\text{g/L}$ 초과인 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 화합물을 투여하지 않고/않거나 환자에게 화합물을 투여하는 것을 중단한다. 그러나 500 $\mu\text{g/L}$ 이하인 것으로 확인되는 경우, 환자에게 BTK 화합물이 계속 투여될 것이다.
- [0202] 일부 구현예에서, MG 및 MS 치료 둘 다에 대해, 환자의 철분 패널이 측정될 것이며, 이는 혈액 및 혈청 중 철분

수치 둘 다, 페리틴 수치 및 트랜스페린 포화도를 포함한다. 페리틴 수치 또는 트랜스페린 수치 중 어느 하나가 상기 열거된 역치를 초과하는 경우, 환자에게 BTK 억제제가 투여되지 않거나, 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다. 페리틴 수치 또는 트랜스페린 수치가 둘 다 상기 열거된 역치를 초과하는 경우에도, 환자에게 BTK 억제제가 투여되지 않거나, 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다.

[0203] 일부 구현예에서, MS 및 MG의 치료 방법이 있으며, 이 방법은 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖는 것으로 확인되는 경우, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 알코올 소비량은 환자에게 활성 알코올 사용 장애가 없거나 첫 방문 전 1년 이내에 알코올 또는 약물 남용의 병력이 없음을 의미한다. 다른 구현예에서, 적합한 알코올 소비량은 환자의 현재 알코올 섭취량이 남성의 경우 1일 2잔 초과, 여성의 경우 1일 1잔 초과임을 의미한다 (1잔 = 대략 14 그램의 알코올 = 350 mL 맥주 = 140 mL 와인 = 40 mL 증류주). 따라서, BTK 화합물이 투여되려면 환자는 남성의 경우 2잔/일 미만, 여성의 경우 1잔/일 미만의 알코올 소비량을 가져야 한다.

[0204] 일부 구현예에서, MS 및 MG의 치료 방법이 있으며, 이 방법은 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계를 포함하고, 환자의 알코올 소비량이 적합한 알코올 소비량보다 높은 것으로 확인되는 경우, 환자에게 화합물을 투여하지 않거나 화합물의 투여가 중단된다. 일부 구현예에서, 적합한 알코올 소비량보다 높다는 것은 환자에게 활성 알코올 사용 장애가 있거나 첫 방문 전 1년 이내에 알코올 또는 약물 남용의 병력이 있음을 의미한다. 다른 구현예에서, 적합한 알코올 소비량보다 높다는 것은 환자의 현재 알코올 섭취량이 남성의 경우 1일 2잔 초과, 여성의 경우 1일 1잔 초과임을 의미한다 (1잔 = 대략 14 그램의 알코올 = 350 mL 맥주 = 140 mL 와인 = 40 mL 증류주). 따라서, BTK 화합물이 투여되거나 환자가 화합물을 계속 투여받으려면 환자는 남성의 경우 2잔/일 미만, 여성의 경우 1잔/일 미만의 알코올 소비량을 가져야 한다.

[0205] 일부 구현예에서, 환자가 CYP3A 효소 유도제를 동시에 복용하고 있는지 여부를 측정하는 MS 및 MG의 치료 방법이 있다. 환자가 이러한 억제제를 복용한 적이 있는 경우, 환자에게 BTK 화합물이 투여되지 않고/않거나 화합물의 투여가 중단될 것이다. 마찬가지로, 환자가 CYP3C8 억제제를 동시에 복용하는 경우, 환자에게 BTK 화합물이 투여되지 않을 것이다 (또는 화합물의 투여가 중단될 것이다).

[0206] 일부 구현예에서, MS 및 MG 치료 둘 다에 대해, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지가 결정될 것이며, 상승된 ALT 효소를 갖는 경우 환자에게 BTK 억제제가 투여되지 않거나, 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다. 이는 증가되었고/되었거나 $3 \times$ 정상 상한(ULN) 초과인 시작 값을 갖는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 효소를 의미한다. 이러한 환자에게는 BTK 화합물이 투여되지 않거나, 화합물의 투여가 중단될 것이다.

[0207] 일 구현예에서, MG 또는 MS 환자에 대해, 환자는 차일드-푸(Child-Pugh) 등급 척도로 측정 시 경증, 중등도, 또는 중증의 간 손상을 갖는 것으로 분류될 것이다. 일부 구현예에서, 환자가 중증의 간 손상을 갖는 것으로 결정되는 경우, 환자에게 화합물이 투여되지 않거나, 상기 환자에게 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다. 일부 구현예에서, 환자가 중등도의 간 손상을 갖는 것으로 결정되는 경우, 환자에게 화합물이 투여되지 않거나, 상기 환자에게 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다. 일부 구현예에서, 환자가 경증의 간 손상을 갖는 것으로 결정되는 경우, 환자에게 화합물이 투여되지 않거나, 상기 환자에게 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다.

[0208] 일부 구현예에서, MS 및 MG 치료 둘 다에 대해, ALT $>1.5 \times$ ULN 또는 AST $>1.5 \times$ ULN 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times$ ULN(간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times$ ULN(길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외)인지 결정하기 위해 환자는 스크리닝될 것이다. 이들 수치보다 높은 효소를 갖는 이러한 환자에게는 화합물을 투여하지 않거나, 또는 이미 화합물을 투여받은 경우, 화합물을 투여하는 것이 중단될 것이다.

[0209] 일부 구현예에서, 용량은 1일 1회이다. 일부 구현예에서, 용량은 음식과 함께 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 60 mg이며 음식과 함께 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, BTK 억제제 화합물은 단일요법으로서 투여된다.

[0210] 일부 구현예에서, 환자는 포유류이다. 일부 구현예에서, 포유류는 인간이다. 일부 구현예에서, 환자는 12세 내지 55세 범위의 인간 대상체이다.

[0211] 일부 구현예에서, 치료 유효량은 약 5 내지 약 60 mg이다. 일부 구현예에서, 환자는 포유류이다. 일부 구현예에서, 포유류는 인간이다. 일부 구현예에서, 환자는 12세 내지 55세 범위의 인간 환자이다.

[0212] 일부 구현예에서, 치료 유효량은 약 5 내지 약 60 mg이다. 일부 구현예에서, 환자는 포유류이다. 일부 구현예에

서, 포유류는 인간이다. 일부 구현예에서, 환자는 12세 내지 55세 범위의 인간 환자이다.

- [0213] 일부 구현예에서, (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제는 단일요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제는 60 mg 용량의 단일요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제는 1일 1회 60 mg 용량의 단일요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제는 음식과 함께 1일 1회 60 mg 용량의 단일요법으로서 투여된다.
- [0214] 일부 구현예에서, 약 5~10 mg, 10~15 mg, 15~20 mg, 20~25 mg, 25~30 mg, 30~35 mg, 35~40 mg, 40~45 mg, 45~50 mg, 50~55 mg, 또는 55~60 mg의 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 또는 60 mg이다. 일부 구현예에서, 용량은 5 mg이다. 일부 구현예에서, 용량은 15 mg이다. 일부 구현예에서, 용량은 30 mg이다. 일부 구현예에서, 용량은 60 mg이다.
- [0215] 일부 구현예에서, 용량은 매일 투여된다. 일일 용량은 단회 용량으로 전달될 수 있거나 다회 부분으로 분할될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 용량은 1일 1회(예를 들어, 약 24시간마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 두 부분으로 다시 분할되어 1일 2회(예를 들어, 약 12시간마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 세 부분으로 다시 분할되어 1일 3회(예를 들어, 약 8시간마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 네 부분으로 다시 분할되어 1일 4회(예를 들어, 약 6시간마다) 투여된다.
- [0216] 일부 구현예에서, 용량은 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 정제 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 환제, 캡슐, 반고체, 분말, 지속 방출 제형, 용액, 현탁액, 엘릭서, 에어로졸, 또는 임의의 다른 적절한 조성물 형태로 투여된다.
- [0217] 일부 구현예에서, 환자에게 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월의 기간 동안 또는 평생 동안 BTK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 구현예에서, 환자에게 약 12개월의 기간 동안 BTK 억제제 화합물이 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 1일 1회이다. 일부 구현예에서, MS 또는 MG의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제 60 mg을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0218] 일부 구현예에서, BTK 억제제 화합물은 단일요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 BTK 억제제 화합물 및 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 추가 치료제는 BTK 억제제 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0219] 투여 빈도의 결정은 치료 중인 병태, 치료 중인 대상체의 연령, 치료 중인 병태의 중증도, 치료 중인 대상체의 일반적 건강 상태 등을 고려하여 담당의사와 같은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, BTK 억제제 화합물은 RMS의 치료를 위한 치료 유효량으로 투여된다. 치료 유효량은 일반적으로, 치료 중인 대상체의 체중, 신체 또는 건강 상태, 치료될 병태의 범위, 또는 치료 중인 대상체의 연령, 약학적 제형화 방법, 또는 투여 방법(예를 들어, 투여 시간 및 투여 경로)에 따라 다르다.
- [0220] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 혈액 또는 혈청을 사용하여 철분 패널 검사를 수행하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 철분 패널 검사는 환자의 혈액 또는 혈청 내 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, 및 총 철결합능(TIBC) 수치 중 임의의 하나 이상을 측정한다. 일부 구현예에서, 적합한 철분 패널은 다음 중 하나 이상을 포함한다: (i) 60 내지 170 $\mu\text{g/dL}$ 의 철분 수치, (ii) 500 $\mu\text{g/L}$ 이하의 페리틴 수치, (iii) 남성 환자의 경우 50% 이하 또는 여성 환자의 경우 40% 이하의 트랜스페린 포화도 수치, 및 (iv) 240 내지 450 $\mu\text{g/dL}$ 의 TIBC.
- [0221] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 혈액 또는 혈청에서 철분 패널 검사를 수행하는 단계, 정상 범위 내에 있는 철분 패널 검사의 수치를 검출하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 철분 패널 검사는 환자의 혈액 또는 혈청 내 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, 및 총 철결합능(TIBC) 수치 중 임의의 하나 이상을 측정한다. 일부 구현예에서, 철분 패널 검사의 정상 범

위는 (i) 60 내지 170 $\mu\text{g/dL}$ 의 철분 수치, (ii) 500 $\mu\text{g/L}$ 이하의 페리틴 수치, (iii) 남성 환자의 경우 50% 이하 또는 여성 환자의 경우 40% 이하의 트랜스페린 포화도 수치, 및 (iv) 240 내지 450 $\mu\text{g/dL}$ 의 TIBC 중 하나 이상을 포함한다.

[0222] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은 환자의 혈액 또는 혈청에서 철분 패널 검사를 수행하는 단계, 정상 범위 내에 있는 철분 패널 검사의 수치를 검출하는 단계, 및 환자에게 화합물의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 철분 패널 검사는 환자의 혈액 또는 혈청 내 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, 및 총 철결합능(TIBC) 수치 중 임의의 하나 이상을 측정한다. 일부 구현예에서, 철분 패널 검사의 정상 범위는 (i) 60 내지 170 $\mu\text{g/dL}$ 의 철분 수치, (ii) 500 $\mu\text{g/L}$ 이하의 페리틴 수치, (iii) 남성 환자의 경우 50% 이하 또는 여성 환자의 경우 40% 이하의 트랜스페린 포화도 수치, 및 (iv) 240 내지 450 $\mu\text{g/dL}$ 의 TIBC 중 하나 이상을 포함한다.

[0223] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 혈액 또는 혈청 내 트랜스페린 포화도 수치를 결정하는 단계, 및 트랜스페린 포화도 수치가 적합한 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 남성 환자의 혈액 또는 혈청 내 적합한 트랜스페린 포화도 수치는 50% 이하의 트랜스페린 포화도이다. 일부 구현예에서, 여성 환자의 혈액 또는 혈청 내 적합한 트랜스페린 포화도 수치는 40% 이하의 트랜스페린 포화도이다.

[0224] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치를 검출하는 단계, 및 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 남성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 50% 이하의 트랜스페린 포화도이다. 일부 구현예에서, 여성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 40% 이하의 트랜스페린 포화도이다.

[0225] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치를 검출하는 단계, 및 환자에게 화합물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 남성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 50% 이하의 트랜스페린 포화도이다. 일부 구현예에서, 여성 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 트랜스페린 포화도 수치는 40% 이하의 트랜스페린 포화도이다.

[0226] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 혈액 또는 혈청 내 페리틴 수치를 결정하는 단계, 및 페리틴 수치가 적합한 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 환자의 혈액 또는 혈청 내 적합한 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 이하이다.

[0227] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치를 검출하는 단계, 및 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 이하이다.

[0228] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치를 검출하는 단계, 및 환자에게 화합물의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자의 혈액 또는 혈청에서 정상 범위 내에 있는 페리틴 수치는 500 $\mu\text{g/L}$ 이하이다.

- [0229] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 간 기능 검사를 수행하는 단계, 및 환자가 적합한 간 기능을 갖는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 간 기능 검사는 환자의 혈액 내 아스파테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 및 총 단백질의 수치 중 하나 이상을 측정한다. 일부 구현예에서, 적합한 간 기능을 갖는 환자는 ALT 수치 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한(ULN), AST 수치 $\leq 1.5 \times$ ULN, 및 알칼리성 포스파타제 $\leq 2 \times$ ULN(간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외), 및 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN(길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외) 중 하나 이상을 갖는다.
- [0230] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 환자의 간 기능 검사를 수행하는 단계, 적합한 간 기능을 검출하는 단계, 및 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 간 기능 검사는 환자의 혈액 내 아스파테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 및 총 단백질의 수치 중 하나 이상을 측정한다. 일부 구현예에서, 적합한 간 기능을 갖는 환자는 ALT 수치 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한(ULN), AST 수치 $\leq 1.5 \times$ ULN, 및 알칼리성 포스파타제 $\leq 2 \times$ ULN(간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외), 및 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN(길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외) 중 하나 이상을 갖는다.
- [0231] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은 환자의 간 기능 검사를 수행하는 단계, 적합한 간 기능을 검출하는 단계, 및 환자에게 화합물의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 간 기능 검사는 환자의 혈액 내 아스파테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 및 총 단백질의 수치 중 하나 이상을 측정한다. 일부 구현예에서, 적합한 간 기능을 갖는 환자는 ALT 수치 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한(ULN), AST 수치 $\leq 1.5 \times$ ULN, 및 알칼리성 포스파타제 $\leq 2 \times$ ULN(간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외), 및 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN(길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외) 중 하나 이상을 갖는다.
- [0232] 일부 구현예에서, 간 기능 검사는 적어도 약 6개월마다, 적어도 약 5개월마다, 적어도 약 4개월마다, 적어도 약 3개월마다, 적어도 약 2개월마다, 또는 적어도 약 1개월마다 수행된다. 일부 구현예에서, 간 기능 검사는 적어도 약 12주마다, 적어도 약 11주마다, 적어도 약 10주마다, 적어도 약 9주마다, 적어도 약 8주마다, 적어도 약 7주마다, 적어도 약 6주마다, 적어도 약 5주마다, 적어도 약 4주마다, 적어도 약 3주마다, 적어도 약 2주마다, 또는 적어도 약 1주마다 수행된다.
- [0233] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은
- [0234] a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0235] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0236] c) $8 \times$ 정상 상한(ULN) 초과인 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0237] d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0238] e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0239] f) 환자의 ALT 수치가 $1.5 \times$ ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0240] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은

- [0241] a) 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화합물을 투여하는 단계;
- [0242] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0243] c) 8 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0244] d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0245] e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0246] f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0247] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은
- [0248] a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0249] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0250] c) 적어도 2주의 기간 동안 5 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0251] d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0252] e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0253] f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0254] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은
- [0255] a) 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화합물을 투여하는 단계;
- [0256] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0257] c) 적어도 2주의 기간 동안 5 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0258] d) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0259] e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0260] f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0261] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은
- [0262] a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0263] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0264] c) 3 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0265] d) 환자의 총 빌리루빈 및 국제 정규화 비율(INR) 중 하나 이상을 측정하는 단계;
- [0266] e) 2 x ULN 초과 총 빌리루빈 및 1.5 초과 INR 중 하나 이상을 검출하는 단계;
- [0267] f) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0268] g) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0269] h) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0270] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-

(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은

- [0271] a) 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화합물을 투여하는 단계;
- [0272] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0273] c) 3 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0274] d) 환자의 총 빌리루빈 및 국제 정규화 비율(INR) 중 하나 이상을 측정하는 단계;
- [0275] e) 2 x ULN 초과 총 빌리루빈 및 1.5 초과 INR 중 하나 이상을 검출하는 단계;
- [0276] f) 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0277] g) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0278] h) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0279] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은
- [0280] a) 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)의 치료 유효량을 투여하는 단계;
- [0281] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0282] c) 3 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0283] d) 환자가 피로, 오심, 구토, 위장부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 및 5% 초과 호산구증가증 중 하나 이상을 경험하는 경우 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0284] e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0285] f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0286] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은
- [0287] a) 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화합물을 투여하는 단계;
- [0288] b) 환자의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치를 측정하는 단계;
- [0289] c) 3 x 정상 상한(ULN) 초과 ALT 수치를 검출하는 단계;
- [0290] d) 환자가 피로, 오심, 구토, 위장부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 및 5% 초과 호산구증가증 중 하나 이상을 경험하는 경우 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 중단하는 단계; 및 임의로
- [0291] e) 환자의 ALT 수치를 모니터링하는 단계; 및
- [0292] f) 환자의 ALT 수치가 1.5 x ULN 미만인 것으로 결정될 때, 환자에게 상기 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 재개하는 단계를 포함한다.
- [0293] 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수치는 적어도 약 6개월마다, 적어도 약 5개월마다, 적어도 약 4개월마다, 적어도 약 3개월마다, 적어도 약 2개월마다, 또는 적어도 약 1개월마다 측정된다. 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수치는 적어도 약 12주마다, 적어도 약 11주마다, 적어도 약 10주마다, 적어도 약 9주마다, 적어도 약 8주마다, 적어도 약 7주마다, 적어도 약 6주마다, 적어도 약 5주마다, 적어도 약 4주마다, 적어도 약 3주마다, 적어도 약 2주마다, 또는 적어도 약 1주마다 측정된다.
- [0294] 일부 구현예에서, 화합물의 투여를 중단한 후, 환자의 ALT 수치는 약 2~3일마다, 약 3일마다, 약 2일마다, 또는 약 1일마다 모니터링된다.
- [0295] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 환자에게

(R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받지 않고 있다. 일부 구현예에서, 강력 CYP3A 유도제는 리팜핀, 카바마제핀, 페노바르비탈, 세인트 존스 워트 추출물, 아바시미브, 루마카프터, 리파펜틴, 리파부틴, 및 페니토인으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 중등도 CYP3A 유도제는 세마가세스타트, 아수나프레비르, 베클라부비르, 다클라타스비르, 세노바메이트, 나프실린, 레시누라드, 모다피닐, 보센탄, 텔로트리스타트 에틸, 티오리다진, 엘라골릭스, 및 리파부틴으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 강력 CYP2C8 억제제는 겐피프로질 및 클로피도그렐로부터 선택된다.

[0296] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은 환자에게 화합물의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받지 않고 있다. 일부 구현예에서, 강력 CYP3A 유도제는 리팜핀, 카바마제핀, 페노바르비탈, 세인트 존스 워트 추출물, 아바시미브, 루마카프터, 리파펜틴, 리파부틴, 및 페니토인으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 중등도 CYP3A 유도제는 세마가세스타트, 아수나프레비르, 베클라부비르, 다클라타스비르, 세노바메이트, 나프실린, 레시누라드, 모다피닐, 보센탄, 텔로트리스타트 에틸, 티오리다진, 엘라골릭스, 및 리파부틴으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 강력 CYP2C8 억제제는 겐피프로질 및 클로피도그렐로부터 선택된다.

[0297] 일부 구현예에서, RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법으로서, 치료 중 알코올 소비량을 제한하도록 환자에게 권고하는 단계, 및 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 환자는 여성이며, 알코올 소비량을 1일 1잔 이하로 제한하도록 권고받는다. 일부 구현예에서, 1잔은 대략 14 그램의 알코올(예를 들어, 350 mL 맥주, 140 mL 와인, 또는 40 mL 증류주)이다. 일부 구현예에서, 환자는 남성이며, 알코올 소비량을 1일 2잔 이하로 제한하도록 권고받는다. 일부 구현예에서, 2잔은 대략 28 그램의 알코올이다.

[0298] 일부 구현예에서, 본 발명은 RMS, NRSPMS, 및 PPMS를 포함한 MS 또는 MG의 치료 방법에 사용하기 위한 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제(화합물)를 제공하며, 상기 방법은 치료 중 알코올 소비량을 제한하도록 환자에게 권고하는 단계, 및 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 여성이며, 알코올 소비량을 1일 1잔 이하로 제한하도록 권고받는다. 일부 구현예에서, 1잔은 대략 14 그램의 알코올(예를 들어, 350 mL 맥주, 140 mL 와인, 또는 40 mL 증류주)이다. 일부 구현예에서, 환자는 남성이며, 알코올 소비량을 1일 2잔 이하로 제한하도록 권고받는다. 일부 구현예에서, 2잔은 대략 28 그램의 알코올이다.

[0299] 제형의 선택은 약물 투여 방식(예를 들어, 경구 투여의 경우, 정제, 환제, 또는 캡슐 형태의 제형이 바람직함) 및 원료 의약품의 생체이용률과 같은 다양한 인자에 따라 달라진다. 최근, 표면적을 증가시켜, 즉 입자 크기를 감소시켜 생체이용률을 높일 수 있다는 원리를 기반으로, 낮은 생체이용률을 나타내는 약물에 대한 약학적 제형이 개발되었다. 예를 들어, 미국 특허번호 4,107,288은 가교된 거대분자 기질에 활성 물질이 담지된 10~1,000 nm 범위 크기의 입자를 갖는 약학적 제형을 기술한다. 미국 특허번호 5,145,684는 원료 의약품을 표면 개질제의 존재하에 나노입자(400 nm의 평균 입자 크기)로 분쇄한 후 액체 매질에 분산시켜 현저하게 높은 생체이용률을 나타내는 약학적 제형을 제공하는 약학적 제형 생성을 기술한다. 위 pH에서 분해되는 약물의 생체이용률은 약물을 십이지장 내로 방출시키는 제형으로 이러한 약물을 투여함으로써 증가될 수 있다.

[0300] 조성물은 일반적으로 BTK 억제제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과, BTK 억제제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는, 결합제, 계면활성제, 희석제, 완충제, 부착방지제, 활택제, 친수성 또는 소수성 중합체, 지연제, 안정화제 또는 안정제, 붕해제 또는 초붕해제, 향산화제, 소포제, 충전제, 착향제, 착색제, 윤활제, 흡수제, 보존제, 가소제, 또는 감미제, 또는 이들의 혼합물과 같은 약학적으로 허용되는 부형제의 조합으로 구성된다. 임의의 잘 알려진 기술 및 부형제가 적절하게 그리고 당업계에서 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H. A., Lachman, L., and Schwartz, J.B. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1-2 Taylor & Francis 1990; 및 R.I. Mahato, Ansel's

Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Second Ed. (Taylor & Francis, 2012)] 참조.

- [0301] 특정 구현예에서, 제형은 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제, 예를 들어 아세트산, 붕산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 타르타르산, 말산, 락트산, 인산, 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨, 염화암모늄 등과 같은 완충제를 포함할 수 있다. 염기로 사용되는 이러한 완충제는 나트륨 이외의 반대이온, 예를 들어 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 암모늄, 또는 기타 반대이온을 가질 수 있다. 이러한 산, 염기, 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하는 데 필요한 양으로 포함된다.
- [0302] 특정 구현예에서, 제형은 또한 조성물의 삼투질농도를 허용 가능한 범위로 만드는 데 필요한 양의 하나 이상의 염을 포함할 수 있다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨, 또는 암모늄 양이온과 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 셀페이트, 티오셀페이트, 또는 바이셀파이트 음이온을 갖는 것들을 포함하고, 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨, 및 황산암모늄을 포함한다.
- [0303] 특정 구현예에서, 제형은 또한, 수성 분산액의 응집을 초래하거나, 마무리된 필름에서 거품을 형성하거나, 또는 일반적으로 가공을 손상시킬 수 있는 가공 중의 거품을 감소시키기 위해 하나 이상의 소포제를 포함할 수 있다. 예시적인 소포제는 실리콘 에멀전 또는 소르비탄 세스퀴올리에이트를 포함한다.
- [0304] 특정 구현예에서, 제형은 또한 비티올 항산화제, 예를 들어 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 아스코르브산 또는 이의 유도체, 및 토코페롤 또는 이의 유도체와 같은 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 항산화제는 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시킨다. 산화를 늦추기 위해 시트르산 또는 시트레이트 염 또는 EDTA와 같은 다른 제제가 또한 첨가될 수 있다.
- [0305] 특정 구현예에서, 제형은 또한 미생물 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 수은-함유 물질, 예컨대 머펜(merfen) 및 티오메르살; 안정화된 이산화염소; 및 4차 암모늄 화합물, 예컨대 염화벤잘코늄, 브롬화세틸트리메틸암모늄, 및 염화세틸피리디늄을 포함한다.
- [0306] 특정 구현예에서, 제형은 또한 하나 이상의 결합제를 포함할 수 있다. 결합제는 응집력을 부여하며, 예를 들어 알긴산 및 이의 염; 셀룰로스 유도체, 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예: Methocel[®]), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예: Klucel[®]), 에틸셀룰로스(예: Ethocel[®]), 및 미정질 셀룰로스(예: Avicel[®]); 미정질 텍스트로스; 아밀로스; 마그네슘 알루미늄 실리케이트; 다당류 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐-피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 전호화 전분; 트래거캔스, 텍스트린, 당, 예컨대 수크로스(예: Dipac[®]), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예: Xylitab[®]), 및 락토스; 천연 또는 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거캔스, 이삼골 껌질의 가티검 점액, 폴리비닐피롤리돈(예: Polyvidone[®] CL, Kollidon[®] CL, Polyplasdone[®] XL-10), 낙엽송 아라보갈락탄, Veegum[®], 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함한다.
- [0307] 특정 구현예에서, 제형은 또한 분산제 또는 점도 조절제를 포함할 수 있다. 분산제 또는 점도 조절제는 액체 매질 또는 과립화 방법 또는 배합 방법을 통해 약물의 확산 및 균질성을 제어하는 물질을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 제제는 또한 코팅 또는 침식성 기질(eroding matrix)의 효과를 촉진한다. 예시적인 확산 촉진제/분산제는 예를 들어 친수성 중합체, 전해질, Tween[®] 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 상업적으로 Plasdone[®]으로 알려짐), 및 탄수화물 기반 분산제, 예를 들어 하이드록시프로필 셀룰로스(예: HPC, H-PC-SL, 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예: HPMC K100, RPMC K4M, HPMC K15M, 및 HPMC K100M), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸-셀룰로스, 하이드록시프로필-셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필-메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드를 함유한 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사폴로도 알려짐), 폴록사머(예: 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인 Pluronic F68[®], F88[®], 및 F10[®]8); 및 폴록사민(예: 에틸렌디아민에 프로필렌 옥사이드와 에틸렌 옥사이드를 순차적으로 첨가하여 유도된 4관능성 블록 공중합체인 Poloxamine 908[®]로도 알려진 Tetronic 908[®] (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는

폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 검, 예를 들어 검 트래거캔스 및 검 아카시아, 구아검, 잔탄(잔탄검 포함), 당, 셀룰로스 화합물, 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐 알코올(PVA), 알기네이트, 키토산, 및 이들의 조합을 포함한다. 셀룰로스 또는 트리에틸 셀룰로스와 같은 가스제가 또한 분산제로서 사용될 수 있다. 리포솜 분산 및 자기 유화 분산에 특히 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 계란에서 추출한 천연 포스파티딜 콜린, 계란에서 추출한 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤, 및 이소프로필 미리스테이트이다. 일반적으로, 분말-충전 젤라틴 캡슐 제형에서 약 10 내지 약 70%의 결합제 수준이 사용된다. 정제 제형에서의 결합제 사용 수준은 직접 타정, 습식 과립화, 롤러 압밀화, 또는 그 자체가 보통의 결합제로서 작용할 수 있는 충전제와 같은 다른 부형제의 사용 여부에 따라 다르다. 제형을 만드는 당업자는 제형에 대한 결합제 수준을 결정할 수 있지만, 정제 제형에서 최대 90%, 더 일반적으로는 최대 70%의 결합제 사용 수준이 통상적이다.

[0308] 특정 구현예에서, 제형은 또한 전달 전에 관심 화합물을 희석하는 데 사용되는 화학 화합물을 지칭하는 하나 이상의 희석제를 포함할 수 있다.

[0309] 희석제는 더 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화하는 데에도 사용될 수 있다. (pH 제어 또는 유지를 제공할 수도 있는) 완충 용액에 용해된 염은 인산염 완충 식염수 용액을 포함하되 이에 한정되지 않고 당업계에서 희석제로서 사용된다. 특정 구현예에서, 희석제는 조성물의 부피를 증가시켜 타정을 용이하게 하거나 캡슐 충전을 위한 균질한 배합물에 충분한 부피를 생성한다. 이러한 화합물은 예를 들어 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, Avicel[®]과 같은 미정질 셀룰로스; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물, 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 전호화 전분, Di-Pac[®](Amstar)과 같은 압축성 당; 하이드록시프로필-메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 희석제, 제과용 설탕; 일염기성 황산칼슘 이수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 시리얼 고체, 아밀로스; 분말 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.

[0310] 특정 구현예에서, 제형은 또한 위장액과 접촉될 때 투약 형태의 용해와 분산을 둘 다 포함하는 하나 이상의 봉해제를 포함할 수 있다. 분해제 또는 봉해제는 물질의 분해 또는 봉해를 촉진한다. 봉해제의 예는 전분, 예를 들어 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 천연 전분, National 1551과 같은 전호화 전분, 또는 Promogel[®] 또는 Explotab[®]와 같은 전분글리콜산나트륨, 셀룰로스, 예컨대 목재 제품, 메틸크리스탈린 셀룰로스, 예를 들어 Avicel[®], Avicel[®] PH101, Avicel[®] PH 102, Avicel[®] PH105, Elceme[®] P100, Emcocel[®], Vivacel[®], 및 Solka-Floc[®], 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스, 또는 가교된 셀룰로스, 예컨대 가교된 나트륨 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol[®]), 가교된 카복시메틸셀룰로스, 또는 가교된 크로스카멜로스, 가교된 전분, 예컨대 전분글리콜산나트륨, 가교된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예컨대 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 점토, 예컨대 Veegum[®] HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예컨대 한천, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴, 또는 트래거캔스, 전분글리콜산나트륨, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예컨대 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트와 전분의 조합 등을 포함한다.

[0311] 특정 구현예에서, 제형은 또한 침식 촉진제를 포함할 수 있다. 침식 촉진제는 위장액에서의 특정 물질의 침식을 제어하는 물질을 포함한다. 침식 촉진제는 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예시적인 침식 촉진제는 예를 들어 친수성 중합체, 전해질, 단백질, 펩티드, 및 아미노산을 포함한다.

[0312] 특정 구현예에서, 제형은 또한 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 충전제를 포함할 수 있다.

- [0313] 특정 구현예에서, 제형은 또한 하나 이상의 착향제 또는 감미제, 예를 들어 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리테 임, 아니스, 사과, 아스파탐, 바나나, 바바리안 크림 베리, 블랙 커런트, 버터스카치, 시트르산칼슘, 장뇌, 캐러멜, 체리, 체리 크림 초콜릿, 시나몬, 풍선껌, 시트러스, 시트러스 펀치, 시트러스 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 사이클라메이트, 사이클라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유제놀, 프럭토스, 프루트 펀치, 생강, 글리시리지네이트, 감초속(감초) 시럽, 포도, 자몽, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리리지네이트, 말톨, 만니톨, 메이플, 마쉬멜로우, 멘톨, 민트 크림, 믹스드 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오담, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 분말, 라즈베리, 루트비어, 림, 사카린, 사프롤, 소르비톨, 스피어민트, 스피어민트 크림, 스트로베리, 스트로베리 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로스, 사카린 나트륨, 사카린, 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 만니톨, 탈린, 자일리톨, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타गत로스, 탠저린, 토마틴, 투티 프루티, 바닐라, 호두, 수박, 와일드 체리, 윈터그린, 자일리톨, 또는 이들 착향제 성분의 임의의 조합, 예를 들어 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜릿-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0314] 특정 구현예에서, 제형은 또한 물질의 접착 또는 마찰을 방지, 저감, 또는 억제하는 화합물인 하나 이상의 윤활제 및 활택제를 포함할 수 있다.
- [0315] 예시적인 윤활제는 예를 들어 스테아르산, 수산화칼슘, 활석, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소, 예컨대 광유, 또는 수소화 식물유, 예컨대 수소화 대두유, 고급 지방산 및 이들의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 활석, 왁스, 봉산, 벤조산 나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예: PEG4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 Carbowax[®], 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 설페이트, 콜로이드성 실리카, 예컨대 Syloid[®], Cab-O-Sil[®], 전분, 예컨대 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.
- [0316] 특정 구현예에서, 제형은 또한 장용 또는 지연 방출 코팅을 연화시켜 덜 부서지게 하기 위해 사용되는 화합물인 하나 이상의 가소제를 포함할 수 있다. 적합한 가소제는 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 트리에틸 셀룰로스, 및 트리아세틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 가소제는 또한 분산제 또는 습윤제로서 작용할 수 있다.
- [0317] 특정 구현예에서, 제형은 또한 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸 피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 예를 들어 Captisol[®], 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙염, 폴리에틸렌 글리콜 200 내지 600, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르비드 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 가용 화제를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 가용화제는 비타민 E TPGS 또는 Captisol[®] 또는 β-하이드록시프로필사이클로덱스트린이다.
- [0318] 특정 구현예에서, 제형은 또한 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 K112, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들어 검 트래거캔스 및 검 아카시아, 구아검, 잔탄(잔탄검 포함), 당, 셀룰로스 화합물, 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노올리에이트, 포비돈 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 현탁제를 포함할 수 있다.
- [0319] 특정 구현예에서, 제형은 또한 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, Tween 20, 60, 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로

필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들어 Pluronic[®] (BASF) 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물유, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥토시놀 10, 옥토시놀 40을 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 포함될 수 있다.

[0320] 특정 구현예에서, 제형은 또한 예를 들어 메틸 셀룰로스, 잔탄검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알코올, 알기네이트, 아카시아, 키토산, 및 이들의 조합을 포함하는 하나 이상의 점도 향상제를 포함할 수 있다.

[0321] 특정 구현예에서, 제형은 또한 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 나트륨 올리에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, Tween 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 습윤제를 포함할 수 있다.

[0322] 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 착향제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 가습제, 가소제, 안정제, 투과 촉진제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합과 같은 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기술된 화합물 중 하나 이상과 혼합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 필요한 경우 적합한 부형제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여 정제를 얻음으로써 본원에 개시된 약학적 제제를 얻을 수 있다.

[0323] 본원에 개시된 약학적 제제는 또한 젤라틴으로 이루어진 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 이루어진 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 캡슐은 또한 하이드로멜로스와 같은 중합체로 이루어질 수 있다. 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀, 지질, 가용화제, 또는 액체 폴리메틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0324] 이들 제형은 통상적인 약리학적 기술을 통해 제조될 수 있다. 통상적인 약리학적 기술은 예를 들어 다음의 방법 중 하나 또는 이들의 조합을 포함한다: (1) 건식 혼합, (2) 직접 타정, (3) 밀링, (4) 건식 또는 비수성 과립화, (5) 습식 과립화, (6) 융합, 또는 (7) 압출. 예를 들어, 문헌[Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed. (1986)] 참조. 다른 방법은 예를 들어 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동층 분무 건조 또는 코팅(예: 위스터(wurster) 코팅), 접선 코팅, 상부 분무, 정제화, 압출가공, 압출/구형화 등을 포함한다.

[0325] 본원에 기술된 고체 투약 형태에 사용되는 부형제 사이에는 상당한 중복이 있음을 이해해야 한다. 따라서, 상기 열거된 첨가제는 본원에 기술된 고체 투약 형태에 포함될 수 있는 부형제의 유형을 제한하는 것이 아니라 단지 예시하는 것으로 간주되어야 한다. 이러한 부형제의 유형과 양은 원하는 특정 특성에 따라 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

[0326] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 고체 투약 형태는 장용 코팅 경구 투약 형태, 즉 위장관의 장에서 화합물이 방출되도록 장용 코팅을 활용하는 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 경구 투약 형태이다. "장용 코팅" 약물 또는 정제는, 위에서는 그대로 유지되지만 장(일 구현예에서는 소장)에 도달되면 약물이 용해되어 방출되도록 하는 물질로 코팅된 약물 또는 정제를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "장용 코팅"은 투약 형태 또는 입자로서 치료 활성제 코어를 둘러싸는 물질, 예컨대 중합체 물질 또는 물질들이다. 일반적으로, 소장 또는 대장에서 치료 활성제 코어 또는 입자의 지연된 용해를 달성하기 위해, 치료 활성제가 투약 형태로부터 방출되기 전에 장용 코팅 물질의 상당량 또는 전부가 용해된다. 장용 코팅은 예를 들어 문헌[Lloyd, V. Allen, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005; 및 P.J. Tarcha, Polymers for Controlled Drug Delivery, Chapter 3, CRC Press, 1991]에 논의되어 있다. 약학적 조성물에 장용 코팅을 적용하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 미국 특허 공개번호 2006/0045822를 포함한다.

[0327] 장용 코팅 투약 형태는 BTK 억제제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 기타 부형제의 과립, 분말, 펠릿, 비드, 또는 입자를 함유하는 압축 또는 성형 또는 압출 정제(코팅 또는 비코팅)일 수 있으며, 적어도 정

제 또는 BTK 억제제 화합물이 코팅된다면 그 자체는 코팅되거나 코팅되지 않는다. 장용 코팅 경구 투약 형태는 또한 BTK 억제제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 기타 부형제의 펠릿, 비드, 또는 과립을 함유하는 캡슐(코팅 또는 비코팅)일 수 있으며, 이들 중 적어도 하나가 코팅된다면 그 자체는 코팅되거나 코팅되지 않는다. 본래 장용 코팅으로서 사용된 코팅의 일부 예는 밀랍 및 글리세릴 모노스테아레이트; 밀랍, 셀락, 및 셀룰로스; 및 세틸 알코올, 매스틱, 및 셀락뿐만 아니라 셀락 및 스테아르산(미국 특허번호 2,809,918); 폴리비닐아세테이트 및 에틸 셀룰로스(미국 특허번호 3,835,221)이다. 보다 최근에 사용된 코팅은 폴리메타크릴산 에스테르의 중성 공중합체(Eudragit L30D)(F. W. Goodhart et al, *Pharm. Tech.*, p. 64-71, April 1984); 메타크릴산과 메타크릴산 메틸 에스테르의 공중합체(Eudragit S), 또는 금속 스테아레이트를 함유하는 폴리메타크릴산 에스테르의 중성 공중합체(Mehta 등의 미국 특허번호 4,728,512 및 4,794,001), 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 및 하이프로멜로스 프탈레이트이다.

[0328] pH 의존적 용해도 프로파일을 나타내는 임의의 음이온성 중합체는 본원에 기술된 방법 및 조성물에서 장용 코팅으로서 사용되어 장에 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 전달은 소장으로의 전달일 수 있다. 다른 구현예에서, 전달은 십이지장으로의 전달일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 중합체는 음이온성 카복실 중합체이다. 다른 구현예에서, 중합체 및 이의 양립 가능한 혼합물과 그 특성 중 일부는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

[0329] **셀락:** 정제된 락(lac)으로도 불리며, 곤충의 수지성 분비물로부터 얻어진 정제품이다. 이는 pH>7의 매질에서 용해된다.

[0330] **아크릴 중합체:** 아크릴 중합체의 성능(주로 생물학적 유체 중의 이들의 용해도)은 치환의 정도 및 유형에 따라 다를 수 있다. 적합한 아크릴 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. Eudragit 시리즈 L, S, 및 RS(Rohm Pharma에서 제조되고 Evonik®로 알려짐)는 유기 용매에 용해된 형태, 수성 분산액, 또는 건조 분말 형태로 제공된다. Eudragit 시리즈 RL, NE, 및 RS는 위장관에서는 불용성이지만, 투과성이 있어 주로 결장 표적화에 사용된다. Eudragit 시리즈 L, L-30D, 및 S는 위에서 불용성이고 장에서 용해되며, pH 값이 5.5 초과이거나 5 초과만큼 낮거나 7 초과만큼 높을 때 용해되도록 선택되고 제형화될 수 있다.

[0331] **셀룰로스 유도체:** 적합한 셀룰로스 유도체의 예는 에틸 셀룰로스; 셀룰로스의 부분 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 다를 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 pH>6에서 용해된다. Aquateric(FMC)은 수계 시스템이며, 1 μ m 미만의 입자를 갖는 분무 건조된 CAP 슈도라텍스이다. Aquateric의 다른 성분은 pluronic, Tween, 및 아세틸화된 모노글리세리드를 포함할 수 있다. 다른 적합한 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(Eastman); 메틸셀룰로스(Pharmacoat, Methocel); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 석시네이트(HPMCS); 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS, 예를 들어 AQOAT(Shin Etsu))를 포함한다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F 등급과 같은 HPMCP가 적합하다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 적합한 등급은 pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF), 및 더 높은 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이들 중합체는 과립으로서 제공되거나, 수성 분산액을 위한 미세 분말로서 제공된다.

[0332] **폴리 비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP):** PVAP는 pH>5에서 용해되고, 수증기 및 위액에 대한 투과성이 훨씬 낮다. 상기 중합체 및 이들의 pH-의존적 용해도에 대한 상세한 설명은 "Enteric coated hard gelatin capsules"라는 제목의 Karl Thoma 교수와 Karoline Bechtold의 논문(<http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>)에서 확인할 수 있다. 일부 구현예에서, 코팅은 당업계에 잘 알려져 있는 가소제 및 가능하게는 착색제, 활석, 또는 스테아르산마그네슘과 같은 다른 코팅 부형제를 함유할 수 있고 일반적으로 함유한다. 적합한 가소제는 트리에틸 시트레이트(Citroflex 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트(Citroflex A2), Carbowax 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화된 모노글리세리드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 디부틸 프탈레이트를 포함한다. 특히, 음이온성 카복실 아크릴 중합체는 보통 10~25 중량%의 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 및 트리아세틴을 함유한다. 코팅을 적용하기 위해 유동층 또는 워스터 코터, 또는 분무 또는 팬 코팅과 같은 통상적인 코팅 기술이 사용된다. 코팅 두께는 경구 투약 형태가 장관 내 목적하는 국소 전달 부위에 도달할 때까지 그대로 유

지될 수 있을 만큼 충분해야 한다.

- [0333] 코팅 물질을 용해 또는 분산시키고, 코팅 성능과 코팅된 제품을 개선하기 위해 가소제 외에도 착색제, 계면활성제, 접착방지제, 소포제, 윤활제(예: 카나우바 왁스 또는 PEG), 및 기타 첨가제가 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0334] 장용 코팅의 용해를 촉진하기 위해, 장용성 중합체(예를 들어, Eudragit L30 D-55)의 절반 두께, 이중 코팅이 적용될 수 있으며, 내부 장용 코팅은 10% 시트르산의 존재하에 최대 pH 6.0의 완충제를 가질 수 있고 이어 표준 Eudragit L 30 D-55의 최종 층을 가질 수 있다. Liu와 Basit는 각각 일반적인 장용 코팅의 절반 두께인 장용 코팅 2개 층을 적용하여, 완충되지 않은 단일 층으로 적용된 유사한 코팅 시스템에 비해 장용 코팅 용해를 촉진할 수 있었다(Liu, F. and Basit, A. Journal of Controlled Release. 147 (2010) 242-245).
- [0335] 장용 코팅의 온전함은 예를 들어 마이크로펠릿 내의 약물 분해를 통해 측정될 수 있다. 장용 코팅 투약 형태 또는 펠릿은 USP에 기재된 바와 같이 먼저 위액에서 용해 시험하고 별도로 장액에서 시험하여 기능을 확인할 수 있다.
- [0336] 개시된 화합물을 함유하는 장용 코팅 정제 및 캡슐 제형은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물을 함유하는 정제는 측면 통기 코팅 팬(Freund Hi-Coater)을 사용하여 Eudragit[®], 디에틸프탈레이트, 이소프로필 알코올, 활석, 및 물을 함유하는 코팅 용액으로 장용 코팅될 수 있다.
- [0337] 대안적으로, 정제 또는 캡슐에 혼입될 수 있는 장용 코팅 펠릿을 포함하는 다중 단위 투약 형태는 다음과 같이 제조될 수 있다.
- [0338] **코어 물질:** 개개로 장용 코팅 층상화된 펠릿에 대한 코어 물질은 서로 다른 원리에 따라 구성될 수 있다. 임의로 알칼리성 물질 또는 완충제와 혼합되어, 활성제(즉, BTK 억제제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)로 층상화된 시드를 추가 가공을 위한 코어 물질로서 사용할 수 있다. 활성제로 층상화된 시드는 다양한 산화물, 셀룰로스, 유기 중합체, 및 기타 물질을 단독으로 또는 혼합물로 포함하는 수불용성 시드, 또는 다양한 무기염, 당, 논파라일, 및 기타 물질을 단독으로 또는 혼합물로 포함하는 수용성 시드일 수 있다.
- [0339] 추가로, 시드는 활성제를 결정, 응집체, 성형체 등의 형태로 포함할 수 있다. 시드의 크기는 본 발명에 필수적인 것은 아니지만 대략 0.1 내지 2 mm의 크기 범위일 수 있다. 활성제로 층상화된 시드는 예를 들어 과립화 또는 분무 코팅 층상화 장비를 사용하여 분말 또는 용액/현탁액 층상화를 통해 생성된다. 시드가 층상화되기 전에, 활성제는 추가 성분과 혼합될 수 있다.
- [0340] 이러한 성분은 결합제, 계면활성제, 충전제, 붕해제, 알칼리성 첨가제, 또는 기타 또는 약학적으로 허용되는 성분 단독 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 결합제는 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필-셀룰로스(HPC), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 폴리비닐 피롤리돈(PVP)과 같은 중합체, 또는 당, 전분, 또는 응집 특성을 갖는 기타 약학적으로 허용되는 물질이다. 적합한 계면활성제는 예를 들어 나트륨 라우릴 설페이트와 같은 약학적으로 허용되는 비이온성 또는 이온성 계면활성제의 그룹에서 발견된다.
- [0341] 대안적으로, 적합한 구성성분과 임의로 혼합된 활성제를 코어 물질로 제형화할 수 있다. 상기 코어 물질은 통상적인 공정 장비를 활용하여 압출/구형화, 볼링, 또는 타정을 통해 생성될 수 있다. 제형화된 코어 물질의 크기는 대략 0.1 내지 4 mm, 예를 들어 0.1 내지 2 mm이다. 제조된 코어 물질은 활성제를 포함하는 추가 성분으로 추가로 층상화되거나 추가 가공에 사용될 수 있다.
- [0342] 활성제는 바람직한 취급 및 가공 특성과 최종 제제 중의 활성제의 적합한 농도를 얻기 위해 약학적 구성성분과 혼합된다. 충전제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 계면활성제, 및 기타 약학적으로 허용되는 첨가제와 같은 약학적 구성성분이 사용될 수 있다.
- [0343] 대안적으로, 상기 코어 물질은 분무 건조 또는 분무 응결 기술을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0344] **장용 코팅층(들):** 개개 펠릿의 형태로 코어 물질 상에 장용 코팅층(들)을 적용하기 전에, 펠릿은 pH-완충 화합물과 같은 알칼리성 화합물을 임의로 포함하는 약학적 부형제를 포함하는 하나 이상의 분리층으로 임의로 덮일 수 있다. 이러한 분리층(들)은 코어 물질을 장용 코팅층(들)인 외부층으로부터 분리시킨다. 활성제의 코어 물질을 보호하는 이러한 분리층(들)은 수용성이거나 물에 빠르게 붕해되어야 한다.
- [0345] 분리층(들)은 코팅 팬, 코팅 과립기와 같은 적합한 장비에서 또는 코팅 공정을 위해 물 또는 유기 용매를 사용하는 유동층 장치에서 코팅 또는 층상화 절차를 통해 코어 물질에 임의로 적용될 수 있다. 대안으로서, 분리층(들)은 분말 코팅 기술을 사용하여 코어 물질에 적용될 수 있다. 분리층의 재료는 예를 들어, 단독으로 또는 혼

합물로 사용되는 당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 장용 코팅 중합체의 수용성 염 등과 같은 약학적으로 허용되는 화합물이다. 첨가제, 예컨대 가소제, 착색제, 안료, 충전제, 점착방지제, 및 대전방지제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 이산화티타늄, 활석, 및 기타 첨가제가 또한 분리층(들)에 포함될 수 있다.

[0346] 임의적 분리층이 코어 물질에 적용될 때, 이는 가변적 두께를 구성할 수 있다. 분리층(들)의 최대 두께는 일반적으로 가공 조건에 의해서만 제한된다. 분리층은 확산 장벽의 역할을 할 수 있으며 pH 완충 구역의 역할을 할 수 있다. 임의로 적용된 분리층(들)은 본 발명의 구현예에 필수적인 것은 아니다. 그러나, 분리층(들)은 활성 물질의 화학적 안정성 또는 신규한 다중 단위 정제 투약 형태의 물리적 특성을 향상시킬 수 있다.

[0347] 대안적으로, 분리층은 코어 물질 상에 적용된 장용 코팅 중합체 층과 코어 물질 내 알칼리성 반응 화합물 사이의 반응에 의해 인시투로 형성될 수 있다. 따라서, 형성된 분리층은 염을 형성하는 위치에 있는 알칼리성 반응 화합물과 장용 코팅층 중합체(들) 사이에 형성된 수용성 염을 포함한다.

[0348] 하나 이상의 장용 코팅층은 적합한 코팅 기술을 사용하여 코어 물질 상에 또는 분리층(들)으로 덮인 코어 물질 상에 적용된다. 장용 코팅층 물질은 물 또는 적합한 유기 용매에 분산 또는 용해될 수 있다. 장용 코팅층 중합체로서, 예를 들어 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 카복시메틸에틸셀룰로스, 셀락, 또는 기타 적합한 장용 코팅 중합체(들)의 용액 또는 분산액 중 하나 이상이 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0349] 장용 코팅층은 장용 코팅층의 가요성 및 경도와 같은 원하는 기계적 특성을 얻기 위해 약학적으로 허용되는 가소제를 함유한다. 이러한 가소제는 예를 들어 트리아세틴, 시트르산 에스테르, 프탈산 에스테르, 디부틸 세바케이트, 세틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트, 또는 기타 가소제이지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0350] 가소제의 양은, 정제가 요구되는 경우 장용 코팅층(들)으로 덮인 펠렛의 내산성이 펠렛을 정제로 타정하는 동안 크게 감소되지 않도록 장용 코팅층(들)의 기계적 특성, 즉 가요성 및 경도(예를 들어, 비커스 경도)가 조정되는 방식으로, 선택된 장용 코팅층 중합체(들), 선택된 가소제(들), 및 상기 중합체(들)의 적용된 양과 관련하여 각각의 장용 코팅층 제형에 대해 최적화된다. 가소제의 양은 일반적으로 장용 코팅층 중합체(들)의 중량을 기준으로 5% 초과, 예컨대 15~50%, 더 나아가 예컨대 20~50%이다. 분산제, 착색제, 안료 중합체, 예를 들어 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트), 점착방지제, 및 소포제와 같은 첨가제가 또한 장용 코팅층(들)에 포함될 수 있다. 필름 두께를 증가시키고 산성 위액이 산에 민감한 물질로 확산되는 것을 감소시키기 위해 다른 화합물이 첨가될 수 있다. 적용된 장용 코팅의 최대 두께는 일반적으로 가공 조건 및 목적하는 용해 프로파일에 의해서만 제한된다.

[0351] **오버 코팅층:** 장용 코팅층(들)으로 덮인 펠렛은 임의로 하나 이상의 오버 코팅층으로 추가로 덮일 수 있다. 오버 코팅층(들)은 수용성이거나 물에 빠르게 봉해되어야 한다. 오버 코팅층(들)은 코팅 펜, 코팅 파이프와 같은 적합한 장비에서 또는 코팅 또는 증상화 공정을 위해 물 또는 유기 용매를 사용하는 유동층 장치에서 코팅 또는 증상화 절차를 통해 장용 코팅 증상화 펠렛에 적용될 수 있다. 오버 코팅층의 재료는 예를 들어, 단독으로 또는 혼합물로 사용되는 당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 나트륨 등과 같은 약학적으로 허용되는 화합물 중에서 선택된다. 첨가제, 예컨대 가소제, 착색제, 안료, 충전제, 점착방지제, 및 대전방지제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 이산화티타늄, 활석, 및 기타 첨가제가 또한 오버 코팅층(들)에 포함될 수 있다. 오버 코팅층은 장용 코팅 증상화 펠렛의 잠재적 응집을 추가로 방지할 수 있고, 추가로 압밀 공정 중에 장용 코팅층이 균열되는 것을 방지하고 정제화 공정을 향상시킬 수 있다. 적용된 오버 코팅층(들)의 최대 두께는 일반적으로 가공 조건 및 목적하는 용해 프로파일에 의해서만 제한된다. 오버 코팅층은 정제 필름 코팅층으로도 사용될 수 있다.

[0352] 연질 젤라틴 캡슐의 장용 코팅은 활성제를 용해시키기 위해 에멀전, 오일, 마이크로에멀전, 자기 유화 시스템, 지질, 트리글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜, 계면활성제, 기타 가용화제 등 및 이들의 조합을 함유할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐의 가요성은 잔류 수분과 가소제에 의해 유지된다. 또한, 젤라틴 캡슐의 경우, 젤라틴은 물에 용해될 수 있으므로 유동층 또는 위스터에서와 같이 상대적으로 낮은 상대 습도의 속도로 분무를 수행해야 한다. 또한, 캡슐 겹질의 균열을 유발하는 잔류 수분 또는 가소제의 제거 없이 건조를 수행해야 한다. Ideal Cures, Pvt. Ltd.(인도, 뭄바이)에서 입수 가능한 Instamodel EPD(Enteric Polymeric Dispersion)와 같은, 연

질 젤라틴 캡슐의 장용 코팅에 최적화된 상업적으로 입수 가능한 배합물. 실험실 규모에서 장용 코팅 캡슐은 a) 플라스크에서 캡슐을 회전시키거나 가능한 가장 낮은 온도에서 가소제와 함께 약하게 가열된 장용 코팅 물질 용액에 캡슐을 담그거나, 또는 b) 실험실 규모 분무기/유동층에서, 이어서, 건조시킴으로써 제조될 수 있다.

[0353] 수성 활성제의 경우, 에멀전의 수상에 약물을 혼입하는 것이 특히 바람직할 수 있다. 이러한 "유중수" 에멀전은 약물에 적합한 생물물리적 환경을 제공하며, 약물을 분해할 수 있는 pH 또는 효소의 부작용으로부터 약물을 보호할 수 있는 오일-물 계면을 제공할 수 있다. 추가적으로, 이러한 유중수 제형은 지질층을 제공할 수 있으며, 이는 신체의 세포 내 지질과 유리하게 상호작용할 수 있고, 세포막에 대한 제형의 분배를 증가시킬 수 있다. 이러한 분배는 이러한 제형 내 약물이 순환계로 흡수되는 것을 증가시킬 수 있으므로, 약물의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

[0354] 일부 구현예에서, 유중수 에멀전은 중쇄 또는 장쇄 카복실산 또는 이의 에스테르 또는 알코올, 계면활성제 또는 표면 활성제로 구성된 유성상, 및 주로 물과 활성제를 함유하는 수성상을 함유한다.

[0355] 중쇄 및 장쇄 카복실산은 최대 3개의 불포화 결합을 갖는(또한 분지형) C8 내지 C22 범위의 카복실산이다. 포화 직쇄 산의 예는 n-도데칸산, n-테트라데칸산, n-헥사데칸산, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라킨산, 베헤닌산, 몬탄산, 및 멜리스산이다. 불포화 모노올레핀 직쇄 모노카복실산도 유용하다.

[0356] 이들의 예는 올레산, 가돌레산, 및 에루신산이다. 불포화(폴리올레핀) 직쇄 모노카복실산도 유용하다. 이들의 예는 리놀레산, 리놀렌산, 아라키돈산, 및 베헤놀산이다. 유용한 분지형 산은 예를 들어 디아세틸 타르타르산을 포함한다. 불포화 올레핀 쇄는 또한 산화를 방지하거나 표면 특성을 변경하기 위해 수산화되거나 에톡실화될 수 있다.

[0357] 장쇄 카복실산 에스테르의 예는 글리세릴 모노스테아레이트; 글리세릴 모노팔미테이트; 글리세릴 모노스테아레이트와 글리세릴 모노팔미테이트의 혼합물; 글리세릴 모노리놀리에이트; 글리세릴 모노올리에이트; 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올리에이트, 및 글리세릴 모노리놀리에이트의 혼합물; 글리세릴 모노리놀리네이트; 글리세릴 모노가돌리에이트; 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올리에이트, 글리세릴 모노리놀리에이트, 글리세릴 모노리놀리네이트, 및 글리세릴 모노가돌리에이트의 혼합물; 증류된 아세틸화 모노글리세리드와 같은 아세틸화 모노글리세리드; 프로필렌 글리콜 모노에스테르, 증류된 모노글리세리드, 나트륨 스테로일 락틸레이트, 및 이산화규소의 혼합물; d-알파 토크페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트; Atmul과 같은 모노- 및 디-글리세리드 에스테르의 혼합물; 칼슘 스테아로일 락틸레이트; 에톡실화 모노- 및 디-글리세리드; 락트산 모노- 및 디-글리세리드; 글리세롤과 프로필렌 글리콜의 락틸레이트 카복실산 에스테르; 장쇄 카복실산의 락틸 에스테르; 장쇄 카복실산의 폴리글리세롤 에스테르, 장쇄 카복실산의 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-에스테르; 나트륨 스테아로일 락틸레이트; 소르비탄 모노스테아레이트; 소르비탄 모노올리에이트; 기타 장쇄 카복실산의 소르비탄 에스테르; 석시닐화 모노글리세리드; 스테아릴 모노글리세릴 시트레이트; 스테아릴 헵타노에이트; 왁스의 세틸 에스테르; 스테아릴 옥타노에이트; C8-C30 콜레스테롤/라보스테롤 에스테르; 및 수크로스 장쇄 카복실산 에스테르의 군으로부터 선택된 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0358] 자기 유화 장쇄 카복실산 에스테르의 예는 스테아레이트, 팔미테이트, 리시놀리에이트, 올리에이트, 베헤네이트, 리시놀리네이트, 미리스테이트, 라우레이트, 카프릴레이트, 및 카프로에이트의 군으로부터 선택된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 유성상은 장쇄 카복실산 또는 이의 에스테르 또는 알코올 중 둘 이상의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 중쇄 계면활성제가 사용될 수 있으며, 유성상은 카프릴/카프르 트리글리세리드와 카프릴산의 C8/C10 모노-/디-글리세리드의 혼합물, 글리세릴 카프릴레이트 또는 프로필렌 글리콜 모노 카프릴레이트 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0359] 사용될 수 있는 알코올의 예로는 상기 예시된 카복실산의 하이드록실 형태가 있고 스테아릴 알코올도 있다.

[0360] 표면 활성제 또는 계면활성제는 친수성/소수성(물/오일) 계면에 축적되어 계면에서 표면 장력을 낮출 수 있는 장쇄 분자이다. 결과적으로 이들은 에멀전을 안정화시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 Tween[®](폴리옥시에틸렌 소르베이트) 계열의 계면활성제, Span[®](소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르) 계열의 계면활성제, Pluronic[®](에틸렌 또는 프로필렌 옥사이드 블록 공중합체) 계열의 계면활성제, Labrasol[®], Labrafil[®], 및 Labrafac[®](각각 폴리글리콜화 글리세리드) 계열의 계면활성제, 올리에이트, 스테아레이트, 라우레이트, 또는 기

타 장쇄 카복실산의 소르비탄 에스테르, 폴록사머(폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 블록 공중합체 또는 Pluronic[®]), 기타 소르비탄 또는 수크로스 장쇄 카복실산 에스테르, 모노 및 디글리세리드, 카프릴/카프르 트리글리세리드의 PEG 유도체 및 이들의 혼합물, 또는 이들 중 둘 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 계면활성제 상은 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올리에이트(Tween 80[®])와 소르비탄 모노올리에이트(Span 80[®])의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0361] 수성상은 물에 현탁된 활성제 및 완충제를 임의로 포함할 수 있다.

[0362] 일부 구현예에서, 이러한 에멀전은 조립 에멀전, 마이크로에멀전, 및 액정 에멀전이다. 다른 구현예에서, 이러한 에멀전은 임의로 투과 촉진제를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 캡슐화된 마이크로에멀전, 조립 에멀전, 또는 액정을 함유하는 분무 건조된 분산물 또는 마이크로입자 또는 나노입자가 사용될 수 있다.

[0363] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 고체 투약 형태는 비장용성 시간-지연 방출 투약 형태이다. 본원에서 사용되는 용어 "비장용성 시간-지연 방출"은 지연 방출 변형이 없었다면 달성되었을 위치보다 더 먼, 일부 일반적으로 예측 가능한 장관 내 위치에서 약물이 방출될 수 있도록 전달하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 지연 방출 방법은 설계된 지속시간 후에 투과성이 생기거나, 용해되거나, 파열되거나, 더 이상 온전하지 않은 코팅이다. 시간-지연 방출 투약 형태에서의 코팅은 약물이 방출되기 전 침식되는 데 고정된 시간이 걸릴 수 있거나(적합한 코팅은 HPMC, PEO 등과 같은 고분자 코팅을 포함함), 초붕해제(들) 또는 삼투제(들), 또는 반투과성 막을 통해 물을 끌어당기는 물 유인제, 예컨대 염, 친수성 중합체, 일반적으로 폴리에틸렌 옥사이드 또는 알킬셀룰로스, 염, 예컨대 염화나트륨, 염화마그네슘, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨, 당, 예컨대, 글루코스, 락토스, 또는 수크로스 등, 또는 시트르산 및 중탄산나트륨과 같은 가스 발생제(투약 형태에 혼입된 시트르산 또는 상기 임의의 산과 같은 산을 포함하거나 포함하지 않음)로 구성된 코어를 갖는다. 반투과성 막은 약물이나 삼투제에 대해서는 거의 투과성이 없지만, 거의 일정한 속도로 투과하여 투약 형태에 유입되어 압력을 증가시키는 물에 대해서는 투과성이 있으며, 원하는 지연 시간에 걸쳐 팽창 압력이 특정 역치를 초과한 후에 파열된다. 이 막을 통한 약물의 투과성은 물보다 1/10 미만이어야 하고, 일 구현예에서는 물 투과성의 1/100 미만이어야 한다. 대안적으로, 막은 원하는 지연 시간에 걸쳐 수용성 추출물을 침출시킴으로써 다공성이 될 수 있다.

[0364] 삼투성 투약 형태는 Theeuwes의 미국 특허번호 3,760,984에 기술되어 있고, 삼투성 파열 투약 형태는 Baker의 미국 특허번호 3,952,741에 기술되어 있다. 이러한 삼투성 파열 투약 형태는 단일 방출 펄스를 제공하거나, 서로 다른 타이밍을 갖는 여러 장치가 사용되는 경우 다중 펄스를 제공할 수 있다. 삼투성 파열 타이밍은 약물과 삼투제 또는 유인제가 모두 들어 있는 코어를 둘러싼 반투과성 막의 두께 또는 면적 및 중합체의 선택에 의해 제어될 수 있다. 추가로 투과되는 물로 투약 형태 내 압력이 증가함에 따라, 막이 파단점까지 신장되고, 이후 약물이 방출된다. 대안적으로, 막에 더 얇고 약한 영역을 만들거나 코팅막 영역에 더 약한 물질을 첨가함으로써 막에 특정 파열 영역을 생성할 수 있다. 반투과성 막으로서 사용될 수 있는 높은 물 투과성을 갖는 일부 바람직한 중합체는 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 나이트레이트, 가교된 폴리비닐, 알코올, 폴리우레탄, 나일론 6, 나일론 6.6, 및 방향족 나일론이다. 셀룰로스 아세테이트가 특히 바람직한 중합체이다.

[0365] 다른 구현예에서, 장용 코팅이 적어도 부분적으로 용해된 후 약물 방출 지연을 시작하는 시간-지연 코팅은 물과 접촉 시 시간 경과에 따라 점진적으로 침식되기 시작하는 친수성, 침식성 중합체로 구성된다. 이러한 중합체의 예는 하이드록시알킬 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스를 포함하되 이에 한정되지 않는 셀룰로스 중합체 및 이의 유도체; 다당류 및 이의 유도체; 폴리알킬렌 옥사이드, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 또는 폴리에틸렌 글리콜, 특히 고분자량 폴리에틸렌 글리콜; 키토산; 폴리(비닐 알코올); 잔탄검; 말레산 무수물 공중합체; 폴리(비닐 피롤리돈); 전분 및 전분계 중합체; 말토덱스트린; 폴리(2-에틸2-옥사졸린); 폴리(에틸렌 이민); 폴리우레탄; 하이드로겔; 가교된 폴리아크릴산; 및 이들 중 임의의 것의 조합물 또는 배합물을 포함한다.

[0366] 침식성 코팅을 형성하는 데 적합한 일부 바람직한 침식성 친수성 중합체는 폴리(에틸렌 옥사이드), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 폴리(에틸렌 옥사이드)와 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스의 조합물이다. 폴리(에틸렌 옥사이드)는 본원에서 비치환 에틸렌 옥사이드의 선형 중합체를 지칭하기 위해 사용된다. 폴리(에틸렌 옥사이드) 중합체의 분자량은 약 10^5 달톤 내지 약 10^7 달톤의 범위일 수 있다. 폴리(에틸렌 옥사이드) 중합체의 바

람직한 분자량 범위는 약 2×10^5 내지 2×10^6 달톤이고, Dow Chemical Company(미시간주 미들랜드)로부터 상업적으로 입수 가능하며, SENTRYR POLYOX™ 수용성 수지, NF(National Formulary) 등급으로 지칭된다. 더 높은 분자량의 폴리에틸렌 옥사이드를 사용하는 경우, 이 코팅의 침식 또는 봉해를 촉진하는 다른 친수성 제제, 예컨대 염 또는 글루코스, 수크로스, 또는 락토스와 같은 당이 또한 포함된다.

[0367] 시간-지연 투약 형태는 사전 프로그래밍된 시간 이후 또는 전달될 수 있는 신호 수신 시 또는 위를 떠난 후 약물을 방출할 수 있는 Enterion® 캡슐 또는 pH 민감성 캡슐과 같은 기계적 알약일 수 있다.

[0368] 제형 내 본 발명의 화합물의 양은 당업자가 사용하는 전체 범위 내에서 다를 수 있다. 일반적으로, 제형은 중량 백분율(wt%) 기준으로 전체 제형당 약 0.01~99.99 wt%의 BTK 억제제 화합물과 나머지 하나 이상의 적합한 약학적 부형제를 함유할 것이다. 일 구현예에서, 화합물은 약 1~80 wt%의 수준으로 존재한다.

[0369] 전술한 발명은 명확성과 이해를 목적으로 예시와 실시예를 통해 어느 정도 상세하게 설명되었다. 따라서, 상기 설명은 제한적인 것이 아니라 예시적인 것으로 의도된 것임을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명을 참조하여 결정되는 것이 아니라, 다음의 첨부된 청구범위와, 이러한 청구범위에 대한 전체 균등 범위를 참조하여 결정되어야 한다. 또한, 첨부된 실시예는 임상 연구가 어떻게 구현될 수 있는지를 보여주는 예시적인 연구 프로토콜을 제공한다.

[0370] 실시예

[0371] 하기 실시예는 특정 개시된 구현예를 예시하기 위해 제공되며, 어떤 식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이하에 논의하는 실시예에서, 상기 정의한 바와 같은 BTK 억제제는 "화합물" 또는 "약물"로도 상호교환적으로 지칭될 수 있다.

[0372] 실시예 1- 전신 중증 근무력증이 있는 성인 대상의 톨레브루티닙(SAR442168)의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 병행군 연구

[0373] 본 연구의 목적은 SoC를 받는 중등도 내지 중증의 전신 중증 근무력증(gMG)이 있는 성인 참가자를 대상으로 위약과 비교하여 일일 톨레브루티닙 60 mg의 효능 및 안전성을 평가하는 것이다.

[0374] 연구 설계의 도식을 도 1a에 도시하였다. 도 1a에 사용된 약어: DB: 이중 맹검; EOT: 치료 종료; MMS: 최소 증상 상태; OLE: 오픈라벨 연장; R: 무작위 배정; SoC: 치료 표준; W: 주. 아래 나타낸 표 1A1 및 1A2는 연구 과정 동안의 활동 스케줄을 설명한다. 다음의 표 1B는 전체 연구의 목적 및 평가변수를 설명한다.

[표 1A1] 활동 스케줄(SOA)- 스크리닝 및 DB 기간

절차	스크리닝 (D1 최대 28일 전) ^a	DB 기간 ^b							
		D1	W4	W6	W8	W10	W12	W19	W26 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	W1	2	3		4		5	6	7
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^d	S	S	S	S	S	S	S	H	S
사전 동의	X								
포함 및 배제 기준	X	X							
인구통계	X								
병력 및 수술 이력	X								
이전/병용 약물 ^e	<===== >								
무작위 배정		X							
IRT 연락	X	X					X		X
IMP 분배		X					X		X ^f
IMP 준수							X		X
일지 분배 및 수집 ^g		X					X		X

[0375]

절차	스크리닝 (D1 최대 28일 전) ^a	DB 기간 ^b							
		D1	W4	W6	W8	W10	W12	W19	W26 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	V1	2	3		4		5	6	7
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^d	S	S	S	S	S	S	S	H	S
안전성									
신체 검사 ^e	X	X					X		X
활력 징후 ^f	X	X	X		X		X		X
신장	X								
체중	X	X					X		X
임신 검사 (WOCBP만 해당) ^g	X	X	X		X		X		X
혈청 FSH ^h	X								
HIV, B형 및 C형 간염 스크리닝	X								
결핵 검사 ⁱ	X								
검사실 검사(혈액학 및 임상 화학 포함) ^j	X	X	X		X		X	X	X

[0376]

절차	스크리닝 (D1 최대 28일 전) ^a	DB 기간 ^b							
		D1	W4	W6	W8	W10	W12	W19	W26 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	V1	2	3		4		5	6	7
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^d	S	S	S	S	S	S	S	H	S
간 기능 검사 ^e				X		X			
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨	X								
소변검사	X								
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)	X								
12-리드 ECG	X		X				X		
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X	X					X		
AE/SAE 검토	<=====								

[0377]

절차	스크리닝 (D1 최대 28일 전) ^a	DB 기간 ^b							
		D1	W4	W6	W8	W10	W12	W19	W26 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	V1	2	3		4		5	6	7
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^d	S	S	S	S	S	S	S	H	S
효능 ^e									
MG-ADL	X	X	X		X		X		
QMG		X	X		X		X		
MGII		X	X		X		X		
MG-QoL15		X							
HCRU-MG		X							
MGFA-PIS		X							
EQ-5D-5L		X	X		X		X		
PGIS		X	X		X		X		
약동학									
트레브루티닙 및 활성 M2 대사산물에 대한 혈장 검체 ^f		X ^g					X ^h		
약리 유전학									
보관 DNA 검체 ⁱ	X								

절차	스크리닝 (D1 최대 28일 전) ^a	DB 기간 ^b							
		D1	W4	W6	W8	W10	W12	W19	W26 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	V1	2	3		4		5	6	7
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^d	S	S	S	S	S	S	S	H	S
약리학/바이오마커									
보관용 혈액 검체 ^e	X								
탐색적 바이오마커: 혈청 자가항체(항-AChR 및/또는 항-MuSK)	X								
탐색적 바이오마커: 혈청 IgM 및 IgG		X							
활동/기능을 위한 디지털 도구 ^f	X		<=====>						

[표 1A2] 활동 스케줄(SOA)- OLE부터 추적관찰까지

결과	OLE ^b			pEOT ^c	추적관찰 ^f (pEOT/EOT 4-8주 후)
	W30 W32 W34 W36	분기별 방문 W39, W52, W65, W78 (즉, OLE에서 1년), W91, W104, W117	EOT ^d W130		
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)		8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	15		
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^e	S	S	S	S	H
사전 동의					
포함 및 배제 기준					
인구통계					
병력 및 수술 이력					
이전/병용 약물 ^h	<=====>				
무작위 배정					
IRT 연락		X	X	X	X
IMP 분배		X			
IMP 준수		X	X	X	
일지 분배 및 수집 ^j		X	X	X	

결과	OLE ^b			pEOT ^c	추적관찰 ^f (pEOT/EOT 4-8주 후)
	W30 W32 W34 W36	분기별 방문 W39, W52, W65, W78 (즉, OLE에서 1년), W91, W104, W117	EOT ^d W130		
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)		8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	15		
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^e	S	S	S	S	H
안전성					
신체 검사 ^k		X	X	X	X
활력 징후 ^j		X	X	X	X
신장					
체중		X	X	X	X
임신 검사 (WOCBP만 해당) ^m		X	X	X	X
혈청 FSH ⁿ					
HIV, B형 및 C형 간염 스크리닝					
결핵 검사 ^o					

결과	OLE ^b			pEOT ^c	추적 관찰 ^d (pEOT/EOT 4-8주 후)
	W30 W32 W34 W36	분기별 방문 W39, W52, W65, W78 (즉, OLE에서 1년), W91, W104, W117	EOT ^d W130		
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)		8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	15		
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^e	S	S	S	S	H
검사실 검사(혈액학 및 임상 화학 포함) ^f		X	X	X	X
간 기능 검사 ^g	X				
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨					
소변검사		X ^r	X	X	
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)					
12-리드 ECG		X ^s	X	X	X

결과	OLE ^b			pEOT ^c	추적 관찰 ^d (pEOT/EOT 4-8주 후)
	W30 W32 W34 W36	분기별 방문 W39, W52, W65, W78 (즉, OLE에서 1년), W91, W104, W117	EOT ^d W130		
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)		8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	15		
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^e	S	S	S	S	H
CSSRS에 의한 자살경향성 평가		X	X	X	X
AE/SAE 검토	←=====→				
효능 ^f					
MG-ADL		X	X	X	
QMG		X	X	X	
MGII		X	X	X	
MG-QoL15		X	X	X	
HCRU-MG			X	X	
MGFA-PIS		X	X	X	
EQ-5D-5L		X	X	X	
PGIS		X	X	X	
약동학					
톨레브루티닙 및 활성 M2 대사산물에 대한 혈장 검체 ^h					

절차	OLE ^b			pEOT ^c	추적 관찰 ^f (pEOT/EOT 4-8주 후)
	W30 W32 W34 W36	분기별 방문 W39, W52, W65, W78 (즉, OLE에서 1년), W91, W104, W117	EOT ^d W130		
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)		8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	15		
방문 장소(S: 현장; H: 가정) ^e	S	S	S	S	H
약리 유전학					
보관 DNA 검체 ^g					
약리학/바이오마커					
보관용 혈액 검체 ^g					
탐색적 바이오마커: 혈청 자가항체(항-AChR 및/또는 항-MuSK)			X		
탐색적 바이오마커: 혈청 IgM 및 IgG			X		
활동/기능을 위한 디지털 도구 ^g					

AChR: 아세틸콜린 수용체; AE: 이상사례; ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; BUN: 혈중 요소 질소; AChEI: 아세틸콜린에스테라제 억제제; C-SSRS: 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도; D: 일; eCRF: 전자적 사례 기록서; DB: 이중 맹검; EOS: 연구 종료; EQ-5D-5L: EuroQoL 5차원 5레벨; EU: 유럽 연합; ECG: 심전도; EOT: 치료

종료; FU: 추적 관찰; FSH: 난포 자극 호르몬; h: 시간; HCRU-MG: 의료 자원 활용 중증 근무력증; HIV: 인간 면역결핍 바이러스; ICF: 사전동의서; IgG: 면역글로불린 G; IgM: 면역글로불린 M; IMP: 임상시험용 의약품; INR: 국제 표준화 비율; IRT: 대화형 응답 기술; MG: 중증 근무력증; MG-ADL: 중증 근무력증-일상생활 활동; MGFA-PIS: 미국 중증 근무력증 재단 개입 후 상태; MGII: 중증 근무력증 손상 지수; MG-QoL15: 중증 근무력증 삶의 질 15-항목 척도; MuSK: 근육-특이적 키나제; OLE: 오픈라벨 연장; pEOT: 치료의 조기 종료; PGIS: 중증도에 대한 환자의 전반적 인상; PK: 약동학; PT: 프로트롬빈 시간; QMG: 경량적 중증 근무력증; SAE: 중증 이상사례; TB: 결핵; TIBC: 총 철결합능; V: 방문; W: 주; WOCBP: 가입 여성; β -HCG: β -인간 융모성 생식선 자극 호르몬.

- 스크리닝 기간은 D -28 내지 D -1의 범위일 수 있다. 무작위 배정 방문은 IMP가 현장에서 이용 가능한 경우에만 수행될 수 있다. 스크리닝과 무작위 배정 방문 사이의 간격은 11일(최소) 내지 28일(최대)의 범위일 수 있다. 그러나, 필요한 경우, 참가자가 무작위 배정에 적격하다고 가정하여, 현장에서 IMP 수령 시 11일 이전에 무작위 배정 방문을 수행할 수 있다.
- D1부터 EOT까지, 시험자는 언제든지 예정되지 않은 방문을 수행할 수 있다(예를 들어, 의심되는 MG 위기 또는 AE 평가에 대해). 평가는 시험자의 최선의 판단에 따라 그리고 연구 프로토콜에 따라 참가자를 평가하기 위해 필요에 따라 수행될 수 있다. 최소한 신체 검사를 수행하고 체온 및 칼력 징후를 측정해야 한다. 의심되는 MG 위기 의심의 경우, 적어도 MG-ADL 평가를 수행해야 한다(구제 요법 참조).
- 26주차 방문은 OLE에 대한 1일 차이기도 하다. 참가자는 다음 날에 OLE 치료(1일 1회 60 mg의 오픈라벨 톨레브루티닙)를 시작한다.
- EOS 방문은 연구 개입의 마지막 용량 4-8주 후의 FU 방문이다.
- DB 기간 동안, 참가자가 IMP 치료를 초기에 영구적으로 중단하는 경우, 참가자는 가능한 한 빨리 pEOT 방문을 받게 된다. 이후, 참가자는 IMP 투여와 관련된 것을 제외한 모든 연구 절차/방문을 통해 연구를 계속하도록 요청받게 된다. OLE 기간에, pEOT 참가자는 EOS로 간주될 안전성 FU 방문(pEOT 4-8주 후)에 참가하도록 권장된다.
- 안전성 FU 방문은 EOT 4-8주 후에, 또는 DB IMP를 초기에 중단하는 참가자 및 연구를 계속하기를 원하지 않는 참가자의 경우 pEOT 4-8주 후에 수행될 필요가 있다. 이 방문은 EOS로 간주된다. FU 방문이 가정 방문으로 수행되고 방문 중에 일부 평가가 가능하지 않은 경우(예를 들어, 신체 검사의 신경학적 검사 부분), 이러한 평가 부분은 생략될 수 있다.
- 가정 방문은 시험자의 평가 및/또는 현지 규제 요건(들)에 따라 동일한 평가 및 절차를 갖는 현장 방문으로

대체될 수 있다.

- h* 사전 동의서에 서명하기 전 언제든지 복용한 임의의 MG 약물은 eCRF에 보고되어야 하며; 다른 이전 약물은 ICF에 서명하기 전 6개월의 기간 동안 보고된다.
- i* OLE 기간에 계속할 참가자에 대한 임상시험용 의약품 분배.
- j* 일지는 연구를 완료한 참가자의 경우 EOS에 수집되고, 연구를 조기에 중단한 참가자의 경우 pEOT에 수집된다.
- k* 스크리닝, D1, 7차 방문(26주차), 11차 방문(78주차), 및 EOT시에 신체 검사 완료. 나머지 방문에는 간단한 신체 검사로 충분하다(완전하고 간단한 신체 검사에는 신경학적 검사가 포함된다).
- l* 수축기 및 이완기 혈압(mmHg), 맥박수(분당 박동수), 및 체온(°C)을 포함한 활력 징후가 측정된다.
- m* 스크리닝 시 중앙 검사실에서 혈청 β -HCG 검사 및 IMP의 첫 번째 용량 전 24시간 이내 및 연구 중 예정된 시간에 소변 임신 검사. 예정된 방문 외에도, WOCBP인 모든 참가자에 대해 매월 임신 검사가 수행된다. 참가자가 연구에 참가하는 동안 언제든지 임신이 없음을 확인하기 위해 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 혈청 또는 소변 임신 검사를 수행할 수 있다.
- n* 폐경 상태를 확인하기 위해 필요한 경우 여성 참가자에서만.
- o* 모든 참가자에 대해 스크리닝 시 수행. 임상적 판단, 경계선 결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복. 배제 기준 참조(표 1D).
- p* 임상 화학(혈중 요소 질소[BUN], 크레아티닌, 글루코스, 칼륨, 나트륨, 염화물, 중탄산염, 칼슘, 간 기능 검사[AST, ALT, 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 총 단백질; 크레아티닌 포스포키나제], 혈액학(혈소판 수, 적혈구 수, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균 적혈구 용적, 평균 적혈구 헤모글로빈, 망상적혈구, 백혈구 수와 분류: 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구), 리파제는 스크리닝 방문 시에만 검사된다. 19주차에는 혈액학 및 전체 간 패널만 포함된다(표 1G 참조).
- q* 중간 시점 W6, W10, W30, W32, W34, 및 W36에서는, 간 기능 검사만 수집되며(AST, ALT, 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 총 단백질, 및 크레아티닌 포스포키나제); 이들은 중앙 또는 현지 검사일 수 있다.
- r* OLE 동안, 소변검사는 9차, 11차, 및 13차 방문 시 수행된다.
- s* OLE 동안, ECG는 8차, 9차, 및 13차 방문 시 수행된다.
- t* QMG 또는 MGII 평가가 있는 모든 방문에 대해: AChEI 사용과 관련된 일시적인 증상성 효과로 인한 기능 검사 성능의 변동을 줄이기 위해, 각 방문 시 효능 평가변수 검사 전 최소 12시간 동안은 AChEI를 복용해서는 안 된다. ICF에 서명한 후에, 그리고 연구 개입, 검사실 작업, 방사선 평가, 치료 또는 건강 상태에 관한

참가자와의 상의, 및 유사한 활동을 포함하는 임의의 치료 또는 연구 관련 활동 전에 참가자가 결과 평가를 완료하는 것이 중요하다. 이는 데이터의 객관성을 보장한다. 임상 결과 평가에 관한 세부 현장 교육이 제공된다. 이러한 임상 결과 평가는 시험자와 참가자 둘 다에 의해 전자적으로 관리되고 문서화된다.

- u* 약동학 분석은 50세 이상의 참가자 하위 집합(약 40명의 참가자)을 대상으로 수행된다. PK 샘플링 당일, 연구 현장에서 식사와 함께 IMP를 복용해야 한다.
- v* 2차 방문 시 투여 후 0.5~1.5시간과 3~4시간 사이에 두 개의 혈장 검체.
- w* 5차 및 7차 방문 시 투여 후 0.5~1.5시간 사이에 하나의 혈장 검체.
- x* DNA 샘플링은, 현지에서 적용 가능한 경우, 동의서에 서명한 후 언제든지 수행될 수 있다(스크리닝 시 어떤 이유로 수행되지 못한 경우). 중국 내 참가자의 경우, 이 DNA 검체는 수집되지 않는다.
- y* 스크리닝 시, 이전에 평가되지 않은 파라미터(예를 들어, 혈청 검사)에 대해 투여 전 기준선 값을 사용할 수 있도록 임의의 예기치 않은 안전성 문제가 발생하는 경우 사용하기 위해, 그리고 합의된 경우 바이오마커 연구를 위해 보관 혈액 검체를 수집하고 보관한다. 중국 내 참가자의 경우, 이 보관 검체는 수집되지 않는다.
- z* 시범 평가 결과가 가능성을 입증하는 경우, 연구 기간 동안 참가자 하위 집합에서 임상시험의뢰자에 의해, 참가자 활동 또는 기능을 모니터링하기 위한 비침습적 디지털 도구가 선택적으로 구현될 수 있다. 기준선 평가는 스크리닝 시 수행된다.

[0388] 치료에 대한 목적 및 평가변수를 표 1B에 나타낸다.

[표 1B] 목적 및 평가변수

목적	평가변수
1차	
DB 기간	
SoC를 받고 있는 gMG를 갖는 참가자를 대상으로 MG-ADL 점수로 측정 시 위약과 비교한 일일 톨레브루티닙 60 mg의 효능 평가	26주차 MG-ADL 총점의 기준선으로부터의 변화
OLE	
SoC를 받고 있는 gMG를 갖는 참가자를 대상으로 일일 톨레브루티닙 60 mg의 장기 안전성 및 내약성 평가	AE, 중증 AE, 영구적인 연구 개입 중단으로 이어지는 AE, AESI, 치료 기간 중의 검사실 검사, ECG, 및 활력 징후에서 잠재적으로 임상적으로 유의미한 이상
2차	
DB 기간	26주차 QMG 총점의 기준선으로부터의 변화
SoC를 받고 있는 gMG를 갖는 참가자를 대상으로 추가 효능 측정: QMG, MGII, MG-QoL15, MG-ADL에 대해 위약과 비교한 일일 톨레브루티닙 60 mg의 효능 평가	12주차 QMG 총점의 기준선으로부터의 변화(중간 분석에만 해당) 26주차 MGII 총점의 기준선으로부터의 변화, 26주차 MG-QoL15 총점의 기준선으로부터의 변화 26주차 MG-ADL 총점이 2점 이상 개선(감소)된 참가자의 비율 26주차 QMG 총점이 3점 이상 개선(감소)된 참가자의 비율
SoC를 받고 있는 gMG를 갖는 참가자를 대상으로 위약과 비교한 일일 톨레브루티닙 60 mg의 안전성 및 내약성 평가	AE, 중증 AE, 영구적인 연구 개입 중단으로 이어지는 AE, AESI, 치료 기간 중의 검사실 검사, ECG, 및 활력 징후에서 잠재적으로 임상적으로 유의미한 이상
OLE	
SoC를 받고 있는 gMG를 갖는 참가자를 대상으로 일일 톨레브루티닙 60 mg의	시간 경과에 따른 MG-ADL 총점의 기준선으로부터의 변화, 시간 경과에
장기 효능 평가	다른 QMG 총점의 기준선으로부터의 변화, 시간 경과에 따른 MGII 총점의 기준선으로부터의 변화, 시간 경과에 따른 MG-QoL15 총점의 기준선으로부터의 변화 EOT에서 MG-ADL 총점이 2점 이상 개선(감소)된 참가자의 비율(기간: 기준선, 최대 130주차) EOT에서 QMG 총점이 3점 이상 임상적으로 개선(감소)된 참가자의 비율(기간: 기준선, 최대 130주차) 시간 경과에 따라 OCS의 일일 용량의 기준선으로부터 임의의 감소를 달성한 참가자의 비율

[0389]

[0390]

[0391]

약어: AChR: 아세틸콜린 수용체; AE: 이상사례; AESI: 특별 관심 대상의 이상사례; DB: 이중 맹검; ECG: 심전도; EOS: 연구 종료; EOT: 치료 종료; gMG: 전신 MG; HCRU-MG: 의료 자원 활용 MG; IgG: 면역글로불린 G; IgM: 면역글로불린 M; MG-ADL: 중증 근무력증 일상생활 활동; MGFA-PIS: 미국 중증 근무력증 재단 개입 후

상태; MG-QoL15: 중증 근무력증 삶의 질 15-항목 척도; MGII: 중증 근무력증 손상 지수; MuSK: 근육-특이적 키나제; OCS: 경구 코르티코스테로이드; OLE: 오픈라벨 연장; PD: 약력학; PK: 약동학; QMG: 정량적 중증 근무력증; QoL: 삶의 질; SoC: 치료 표준.

[0392] **간단한 개요**

[0393] 이는 SoC를 받고 있는 중증도 내지 중증 gMG를 갖는 18~85세의 성인 참가자를 대상으로 위약과 비교하여 일일 톨레브루티닙 60 mg의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, DB, 위약 대조, 3상 연구이다. 26주의 DB 치료 기간은 7회의 현장 방문과 이후 분기별 방문을 포함하는 2년의 OLE 기간을 포함한다.

[0394] DB 기간 중의 톨레브루티닙 대 위약의 효능은 의사의 검사 또는 직접적인 참가자 피드백, 즉 임상 결과 평가를 기반으로 한 척도를 포함하는 임상 평가에 의해 평가된다. 이러한 평가는 장기 효능 및 안전성을 측정하기 위해 OLE 동안 계속된다.

[0395] **참가자 수**

[0396] 1:1의 무작위 배정 비율로 연구 개입에 무작위 배정된 154명의 참가자를 확보하기 위해 약 192명이 스크리닝된다(20%의 스크리닝 탈락률을 가정함).

[0397] **개입그룹 및 기간**

[0398] DB 기간은 스크리닝 기간(최대 28일)을 포함하며, 그 후 적격 참가자는 치료군, 일일 60 mg 경구 톨레브루티닙 또는 매칭 위약으로 무작위 배정된다.

[0399] 치료 기간은 26주가 될 예정이다.

[0400] OLE는 치료 중 DB 기간을 완료한 모든 적격 참가자를 포함한다. 참가자는 최대 2년의 기간 동안 매일 60 mg의 경구 톨레브루티닙을 투여받게 된다.

[0401] 필요한 경우 시험 후 접근이 고려될 수 있으며, 현지 규정에 의해 승인될 수 있다.

[0402] 연구 개입(들)

[0403] 임상시험용 의약품

[0404] - 제형: 톨레브루티닙 필름 코팅 정제

[0405] - 투여 경로: 경구

[0406] - 용량 처방: 식사와 함께 1일 1회 60 mg

[0407] 임상시험용 의약품

[0408] - 제형: 톨레브루티닙 필름 코팅 정제와 매칭되는 위약

[0409] - 투여 경로: 경구

[0410] - 용량 처방: 식사와 함께 1일 1회 복용

[0411] 수정된 치료 의도(mITT) 집단은 기준선 값 및 임의의 효능 평가에 대한 적어도 하나의 기준선 후 값을 갖는 무작위 배정되고 치료받은 모든 참가자를 포함한다. 참가자는 무작위 배정된 것으로 분석된다. 이는 1차 효능 집단이 될 것이다.

[0412] **연구 모집단**

[0413] **포함 기준**

[0414] 참가자는 표 1C에 제시된 모든 기준에 해당하는 경우에만 연구에 포함될 자격이 있다.

[표 1C] 포함 기준

카테고리	기준
연령	I 01. 참가자는 사전동의서에 서명할 당시 18세 이상 85세 이하이어야 한다.
참가자의 유형 및 질환 특징	<p>I 02. MGFA 임상 분류 클래스 II, III, 또는 IV에 의해 정의된 바와 같은 MG의 진단에 대한 임상 기준을 충족하는 전신 근육 약화로 스크리닝 시 gMG 진단을 받고 시험자의 판단에 따라 연구 기간 동안 인공호흡기를 필요로 하지 않을 가능성이 높은 참가자.</p> <p>I 03. a) 스크리닝 시 항-AChR 또는 항-MuSK 자가항체에 대한 양성 혈청 검사 또는</p> <p>b) 항-AChR 및 항-MuSK 자가항체 둘 다에 대한 혈청음성 및 다음의 3가지 검사 중 1개 이상에 의해 뒷받침되는 사전 진단:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단일섬유 근전도검사 또는 반복적 신경 자극에 의해 입증된 비정상적인 신경근 전달의 병력 - 양성 에드로포늄 클로라이드 검사의 병력 - 치료 의사의 평가에 따라 참가자가 경구 아세틸콜린에스테라제 억제제에 대한 gMG 징후가 개선된 것으로 나타났음. <p>연구에 무작위 배정된 초기 40명의 참가자는 항-AChR 또는 항-MuSK 자가항체에 대해 양성인 참가자만을 포함한다. 혈청음성 참가자는 결과에 따라 IA 이후에 모집된다.</p>

[0415]

카테고리	기준
I 04.	참가자는 스크리닝 및 1 일차 방문 시 MG-ADL 척도에서 6 점 이상을 받아야 하며, 점수의 절반 초과는 비안구 항목에 기인해야 한다.
I 05.	<p>참가자는 무작위 배정 전에 다음의 gMG 치료 중 하나 이상의 안정적인 용량을 사용할 수 있다: 후술되는 바와 같은 AChEI, OCS, 또는 IST. 허용된 IST 는 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 타크롤리무스, 또는 메토트렉세이트를 포함하며, 연구 기간 중 언제든지 하나만 사용할 수 있다. 참가자는 해당되는 경우 다음 요건에 따라 스크리닝 방문 전에 안정적인 용량의 치료를 받고 있어야 한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 최소 2주 동안 안정적인 용량의 AChEI. b) 최소 1개월 동안 20 mg/일 이하의 안정적인 용량의 OCS. c) 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 타크롤리무스, 또는 메토트렉세이트는 스크리닝 방문 최소 6개월 전에 개시되었고 최소 3개월 동안 안정적인 용량으로 계속했어야 한다.

[0416]

카테고리	기준
체중	I 06. 해당 없음.
성별	<p>I 07. 남성 또는 여성.</p> <p>피임 방법은 참가 현장의 현지 규정과 일치해야 한다.</p> <p>a) 남성 참가자</p> <p>해당 없음.</p> <p>b) 여성 참가자</p> <ul style="list-style-type: none"> • 여성 참가자는 임신 또는 수유 중이 아니며 다음 조건 중 하나 이상에 해당하는 경우 참가 자격이 있다: <ul style="list-style-type: none"> - 가임 여성(WOCBP)이 아니거나; 또는 - WOCBP 이며, 개입 기간 동안(적어도 연구 개입의 마지막 용량 후까지) 허용되는 피임 방법을 사용하는 것에 동의함. - WOCBP 는 연구 개입의 첫 번째 용량 전 스크리닝 시 고감도 임신 검사(현지 규정에 따라 요구되는 소변 또는 혈청) 결과가 음성이어야 함. <p>I 08. 소변 검사가 음성으로 확인될 수 없는 경우(예를 들어, 모호한 결과), 혈청 임신 검사가 필요하다. 이러한 경우, 혈청 임신 결과가 양성이면 참가자는 참가에서 배제되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 연구 개입 중 및 이후의 임신 검사에 대한 추가 요건은 활동 스케줄(SoA), 표 1A(표 1A1 및 1A2)에 있다. • 시험자는 현지 규정에서 허용하는 경우, 초기 임신이 발견되지 않은 여성이 포함될 위험을 줄이기 위해 병력, 월경력, 및 최근 성생활을 검토할 책임이 있다.
사전 동의	I 09. 사전 동의서(ICF)에 열거된 조건과 제한사항의 준수를 포함하는 서명한 사전동의를 제공할 수 있어야 한다.

[0417]

[0418]

배제 기준

[0419] 참가자는 표 1D에 제시된 기준 중 하나라도 해당되는 경우 연구에서 배제된다.

[표 1D] 배제 기준

카테고리	기준
의학적 병태	E 01. MGFA 클래스 I(안구 MG) 또는 클래스 V.
	E 02. 스크리닝으로부터 6개월 이내의 흉선절제술 병력이 있거나 연구 기간 동안 흉선절제술을 계획함.
	E 03. 참가자에게 감염 병력이 있거나 감염 위험이 있을 수 있음:
	<p>a) 활성 또는 미치료 잠복성 결핵(TB)의 병력 또는 현재 진단이 있거나, 현재 잠복성 TB에 대한 치료를 받고 있음.</p> <p>활성 또는 잠복성 TB가 확인된 경우, 환자는 항결핵 치료를 완전히 완료하고 이를 서면으로 문서화한 후에 재스크리닝될 수 있다.</p> <p>스크리닝 TB 검사 결과에 따라 잠복성 TB가 의심되거나 치료 중이고 감염성 질환 전문가가 TB 치료를 시작하는 경우, 해당 전문의는 표준 치료 기간보다 짧더라도 환자가 잠복성 TB에 대한 치료를 완료했다는 서면 문서화를 결정하고 제공할 수 있다.</p> <p>b) 활성 TB가 있는 기존 가족 접촉자가 있는 참가자, 단 참가자와 가족 접촉자 둘 모두에 대해 예방 치료가 완료된 경우는 예외.</p> <p>c) 스크리닝 시 또는 연구 기간 중의 양성 TB 검사 결과, 단 현지 가이드라인에 따라 잠복성 TB 치료가 완료된 환자는 예외. 임상적으로 필요한 경우, TB 검사는 스크리닝 시 및 연구 기간 중에 다시 수행되어야 하며, 임상적 판단, 경계선 결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복될 수 있다.</p> <p>QuantiferON-TB Gold 혈액 검사가 바람직하며; 혈액 검사를 할 수 없는 경우 보조 검사를 수반한 결핵 피부 검사가 허용된다. 불확정 QuantiferON-TB Gold 또는 혈액 검사 결과의 경우, 결과는 한 번 반복될</p>

[0420]

카테고리	기준
	수 있으며, 재검사 결과가 양성이면 양성으로 간주된다.
d)	<p>QuantiFERON-TB Gold 반복이 계속 불확정인 경우, 다음 적절한 검사로 T-SPOT.TB 검사가 선호된다. TB에 대한 스크리닝 검사는 표 1G에 설명되어 있다.</p> <p>시험자는 또한 필요한 경우, 예를 들어 검사 결과가 불명확하거나 위양성 검사 결과가 의심되는 경우 감염성 질환 전문가와 상담할 수 있다. 감염성 질환 전문가가 검사 결과가 위양성이고 임상적으로 관련이 없다고 간주하고 참가자에게 TB가 없다고 확인한 경우, 시험자는 이를 근거 데이터에 문서화해야 하며, 이후 다른 모집 기준이 충족되는 경우 참가자를 무작위 배정할 수 있다.</p>
e)	<p>간염의 발병 또는 재활성화 위험이 있는 참가자, 즉 급성 또는 만성 감염을 나타내는 B형 및 C형 간염의 혈청학적 마커에 대한 스크리닝 시 결과, 혈청 검사는 B형 간염 바이러스 표면 항원, 항-B형 간염 코어 항원 면역글로불린 M(IgM) 및 총 면역글로불린(Ig), 항-B형 간염 표면 항원 Ig 및 항-C형 간염 바이러스 Ig를 포함하며; 이러한 결과가 결정적이지 않은 경우(예를 들어, 항-B형 간염 표면 항원 음성 및 항-B형 간염 코어 양성 또는 항-C형 간염 바이러스 면역글로불린 G[IgG] 양성), 확인을 위해 B형 간염 바이러스-DNA 및/또는 C형 간염 바이러스-RNA 검사를 각각 수행해야 한다.</p>
f)	<p>항생제, 항바이러스제, 또는 항진균제 치료가 필요한 지속성 만성 또는 활성 재발성 감염.</p>
g)	<p>스크리닝 방문 4주 이내의 발열($\geq 38^{\circ}\text{C}$; 그러나, 일시적이고 경미한 귀, 코, 인후 바이러스 감염으로 인한 경우 시험자의 판단에 따라 참가자가 포함될 수 있음).</p>

[0421]

카테고리	기준
	<ul style="list-style-type: none"> h) 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 병력(예를 들어, 임의의 알려진 양성 HIV 검사 또는 참가자 인터뷰 정보). i) T-림프구 또는 T-림프구 수용체 백신접종, 이식(고형 장기, 줄기 세포, 및 골수 이식 포함), 및/또는 항거부반응 요법의 병력. j) 참가자가 스크리닝 방문 시 정상 하한보다 낮은 림프구 수를 가짐. k) 시험자의 판단에 따라, 본 연구에서 참가 또는 IMP 투여에 악영향을 미칠 수 있는 기타 임의의 활성 감염.
E 04.	<p>스크리닝 방문 전 5년 이내의 임의의 악성종양은 배제됨(효과적으로 치료된 자궁경부 상피내암, 적절하게 치료된 비전이성 피부 편평 또는 기저 세포 암종, 및 절제되었거나 3년 이상 전이성 질환의 증거 없이 임의의 치료에 의해 완치된 것으로 간주되는 악성 흉선종은 예외).</p>
E 05.	<p>임상 증상의 정확한 평가 및 gMG 진단을 방해할 gMG 이외의 자가면역 질환(예: 갑상선염, 류마티스 관절염 등)의 병력.</p>
E 06.	<p>참가자에게 과도한 출혈을 일으킬 수 있는 병태:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 스크리닝 방문 전 언제든지 출혈 장애 또는 알려진 혈소판 기능장애. - 스크리닝 방문 시 150,000/μL 미만의 혈소판 수. - 참가자가 스크리닝 방문 전 4주 이내에(시험자의 판단에 따라) 참가자의 안전성에 영향을 미칠 수 있는 대수술을 받았거나, 연구 기간 동안 임의의 선택적 대수술을 계획함.

[0422]

카테고리	기준
	- 시험자의 판단에 따라 스크리닝 전 6개월 이내의 유의미한 출혈 사례의 병력, 예컨대 대뇌 또는 위장관 출혈(이에 한정되지 않음).
E 07.	확인된 스크리닝 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 >1.5 $\times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외).
E 08.	시험자의 판단에 따른 유의미한 기타 수반 질병, 예컨대 본 연구 참가에 악영향을 미칠 수 있는 심혈관(뉴욕 심장 협회 분류에 따른 III 기 또는 IV 기 심부전 포함), 또는 신장(즉, 투석 중), 신경계, 내분비계, 위장, 대사계, 폐, 또는 림프계 질환(이에 한정되지 않음)의 병력 또는 존재.
E 09.	다음 사항에 의해 입증되는 정신 장애 또는 약물 남용의 병력 또는 존재: <ul style="list-style-type: none"> a) 스크리닝 방문 전 2년 이내의 입원이 필요한 임의의 정신 질환, 행동 병태, 또는 우울증의 병력. b) 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도(C-SSRS) 기준선/스크리닝 방문 전 6개월에 걸친 스크리닝 버전에 따른 카테고리 4 또는 5의 자살 시도 또는 자살 상상의 문서화된 이력, 또는 시험자의 판단에 따라 참가자에게 자살 시도의 위험이 있는 경우. c) 활성 알코올 사용 장애 또는 스크리닝 방문 전 1년 이내의 알코올 또는 약물 남용의 병력. d) 현재 알코올 섭취량이 남성의 경우 1일 2잔 초과, 여성의 경우 1일 1잔 초과(1잔 = 대략

[0423]

카테고리	기준
	14 그램의 알코올 = 350 mL 맥주 = 140 mL 와인 = 40 mL 증류주).
E 10.	시험자의 판단에서 임상적으로 유의미한 것으로 고려되는 스크리닝 방문 중에 얻은 다음의 조건: a) 정상 한계를 벗어난 임의의 스크리닝 검사실 값. b) 비정상적인 ECG. 참고: 비정상적인 검사실 검사 값이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있다.
이전/병용 요법	E 11. 참가자가 첫 번째 치료 방문 전 2개월 이내에 임의의 생(약독화) 백신(수두 대상포진, 경구용 소아마비 백신, 및 비강 인플루엔자)을 투여받았음. E 12. 참가자가 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받고 있음. E 13. 참가자가 다음을 포함하는 항응고제/항혈소판 요법을 받고 있음: <ul style="list-style-type: none"> • 81 mg/일 초과 아세틸살리실산(아스피린), • 항혈소판제(예: 클로피도그렐), • 와파린(비타민 K 길항제), • 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제), • 다비가트란(직접 트롬빈 억제제), • 아픽사반, 에독사반, 리바록사반(직접 인자 Xa 억제제). 참고: 상기 모든 약물은 연구 개입 투여 최소 5 반감기 전에 중단해야 한다(단 아스피린의 경우 최소 8일 전에 중단해야 함). 이러한 휴약 기간은 열거된 약물을 중단하는 것이 임상적으로 적절하다고 시험자가 판단하거나 이러한 약물의

[0424]

카테고리	기준
	<p>최근 사용 이력이 있는 경우(특정 혈전증 사례에 대해 단기 항응고제 치료가 임상적으로 권장되는 경우와 같음)에만 적용되며, 따라서 이러한 휴약 기간은 등록 전에 추적되어야 한다.</p> <p>그러나, 참가자에게 이러한 약물의 지속적인 사용을 필요로 하는 만성 기저 의학적 병태(뇌졸중, 관상동맥 또는 경동맥 질환, 심장 판막 질환 등)가 있는 경우, 참가자는 연구에 등록될 수 없다.</p>
E 14.	<p>무작위 배정 전 치료:</p> <p>a) 4주 이내의 정맥내 면역글로불린(IVIg) 또는 혈장 교환.</p> <p>b) 3개월 이내의 경구 또는 IV 시클로포스파미드 또는 시클로스포린 치료.</p> <p>c) 1개월 이내의 정맥내 CS 볼루스(1 mg/kg 초과와 용량).</p> <p>d) 6개월 이내에 사용된 리톡시맙 및 기타 B-세포 고갈 요법(항-CD20 또는 항-CD19).</p> <p>3개월 이내에 사용된 에쿨리주맙, 및 기타 보체 경로 표적화 약물 또는 항-신생아 Fc 수용체(FcRn) 표적화 약물.</p>
기타 배제 기준	<p>E 15. 스크리닝 시, 상승된 트랜스페린 포화도(남성의 경우 50% 초과 및 여성의 경우 40% 초과) 및/또는 상승된 페리틴 수치 500 µg/L 초과.</p> <p>E 16. 급성 간 질환, 간경변, 만성 간 질환(6개월 초과 동안 안정적인 것으로 간주되는 경우 제외).</p>

카테고리	기준
기타 배제 기준	<p>E 17. 규제 또는 법 질서로 인해 기관에 수용된 개인; 합법적으로 기관에 수용된 수감자 또는 참가자</p> <p>E 18. 의학적 또는 임상적 병태를 포함하여 어떤 이유로든 시험자의 판단에 따라 참가에 적합하지 않은 참가자, 또는 잠재적으로 연구 절차를 준수하지 않을 위험이 있는 참가자.</p> <p>E 19. 참가자가 임상 연구 현장의 직원 또는 연구 수행에 직접 관여하는 기타 개인, 또는 해당 개인의 직계 가족 구성원임(ICH-GCP 법령 E6의 섹션 1.61과 관련)</p> <p>E 20. 연구 수행/과정 중에 윤리적 고려를 제기할 수 있는 임의의 특정 상황</p> <p>E 21. 임의의 연구 개입 또는 그 구성요소에 대한 민감성, 또는 시험자의 의견에 따라 연구 참가를 금하는 약물 또는 기타 알레르기</p> <p>참고: 비정상적인 검사실 검사 값이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있음</p>

라이프스타일 고려 사항

식사 및식이 제한

톨레브루티닙은 규칙적인 식사와 함께 복용해야 한다. 가능하다면, 톨레브루티닙과 함께 하는 식사(예를 들어, 아침 식사, 점심 식사, 또는 저녁 식사)는 연구 기간 내내 일관되어야 한다. 연구 개입과 함께 하는 일반적인

식사는 각 방문 시에 기록된다. 연구 개입 투여를 위한 식사 시간을 변경해야 하는 경우, 2회 용량 사이에 최소 12시간의 간격을 유지해야 한다.

[0430] **카페인, 알코올, 및 담배**

[0431] PK/PD 평가를 위한 각 방문에 대해, 참가자는 치료 시작 2시간 전부터 당일 최종 PK 및/또는 PD 검체의 수집 후 까지 카페인 또는 잔틴 함유 제품(예를 들어, 커피, 차, 콜라 음료, 및 초콜릿) 섭취를 삼간다.

[0432] PK/PD 평가를 위한 각 방문에 대해, 참가자는 치료 시작 24시간 전부터 당일 최종 PK 및/또는 PD 검체의 수집 후까지 알코올을 삼간다.

[0433] 전체 연구 기간 동안, 참가자에게는 정기적으로 여성 참가자의 경우 하루 14 그램(1 표준 잔) 초과 또는 남성 참가자의 경우 하루 28 그램(2 표준 잔) 초과로 정의되는 상당한 양의 알코올을 섭취하지 않도록 경고해야 한다.

[0434] 본 연구 참가 기준을 충족하지 못하는 개개인은 최대 2회 재스크리닝될 수 있다. 재스크리닝된 참가자에게는 새 참가자 번호를 할당해야 한다. 스크리닝 탈락 날짜와 재스크리닝 사이에 대기 기간은 필요하지 않다.

[0435] 참가자가 스크리닝(방문 1) 시 특정 동적 검사실 검사에 대한 포함 기준을 충족하지 못할 경우, 파라미터 결과가 기준선/무작위 배정(방문 2) 전 스크리닝 기간 내에 연구 포함에 대한 허용 범위로 돌아올 가능성이 있다고 판단되면, 시험자의 재량에 따라 이러한 검사실 평가를 반복할 수 있다. 검사가 최종적으로 포함 기준을 충족하는 경우 이러한 참가자를 스크리닝 탈락시킬 필요는 없다.

[0436] **연구 개입(들) 및 병용 요법**

[0437] 연구 개입은 연구 프로토콜에 따라 연구 참가자에게 투여하기 위한 임의의 조사 개입(들), 시판 제품(들), 위약, 또는 의료 기기(들)로 정의된다.

[표 1E] 투여된 연구 개입의 개요

개입 라벨	톨레브루티닙 60 mg	위약
개입 명칭	톨레브루티닙 60 mg	위약
유형	약물	약물
용량 제형	필름 코팅 정제	필름 코팅 정제
단위 용량 강도(들)	60 mg	0 mg
투여량 수준(들)	1일 1 회	1일 1 회
투여 경로	식사와 함께 경구 복용	식사와 함께 경구 복용
용도	검사	위약 대조군
IMP 및 NIMP	IMP	IMP
패키징 및 라벨링	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 라벨링 내용은 현지 규제 사양 및 요건을 따른다.	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 라벨링 내용은 현지 규제 사양 및 요건을 따른다.
[현재/이전 명칭(들) 또는 별칭(들)]	SAR442168-톨레브루티닙	해당 없음

[0438]

[표 1F] 군 및 관련 개입

군 명칭	톨레브루티닙	위약
관련 개입(개입 라벨[들])	톨레브루티닙 -60 mg	위약

[0439]

[0440] **용량 변경**

[0441] 본 연구에서 용량 감소는 예상되지 않는다. AE로 인해 필요하다고 판단될 경우 치료를 중단하거나 영구적으로 중단해야 할 수 있다.

[0442] **병용 요법**

[0443] **금지된 약물**

- [0444] 참가자가 등록 시 받고 있거나 연구 기간 중에 받는 임의의 약물(일반 의약품 또는 처방 의약, 기분전환용 약물, 비타민, 및/또는 약초 보충제 포함), 백신 또는 의료 기술은 다음과 함께 기록되어야 한다:
- [0445] - 사용 이유
- [0446] - 시작일 및 종료일을 포함한 투여 날짜
- [0447] - 용량 및 빈도를 포함한 투여량 정보
- [0448] 병용 또는 이전 요법에 관한 질문이 있는 경우 임상시험의뢰자에게 연락해야 한다.
- [0449] 참가자는 연구 개입 시작 전 14일 이내부터 마지막 방문이 완료될 때까지 세인트 존스워트 추출물을 함유하는 처방 또는 비처방 약초 약물 복용을 삼가야 한다.
- [0450] 연구 기간 동안 생(약독화) 백신을 투여해서는 안 된다.
- [0451] 일부 금지된 병용 약물(예를 들어, 두통의 경우 아스피린)의 경우, 사용이 만성적이지 않다면, IMP를 영구적으로 중단하기로 결정하기 전에 IMP를 일시적으로 중단하는 것을 고려할 수 있다.
- [0452] 연구 기간 동안 금지된 치료는 또한 다음을 포함한다:
- [0453] - IV CS 및 OCS >20 mg/일(구제 치료로 사용되는 경우 제외)
- [0454] - 시클로스포린 및 시클로포스파미드.
- [0455] - 리툽시맙 및 기타 B-세포 고갈 요법(항-CD20 또는 항-CD19), 에쿨리주맙 및 기타 보체 경로 표적화 약물, 항-FcRn, 또는 임의의 단클론 항체.
- [0456] 다음을 포함하여 항응고제/항혈소판 요법은 IMP와 병용할 수 없다:
- [0457] - 아세틸살리실산(아스피린) >81 mg/일
- [0458] - 항혈소판제(예: 클로피도그렐)
- [0459] - 와파린(비타민 K 길항제)
- [0460] - 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제)
- [0461] - 다비가트란(직접 트롬빈 억제제)
- [0462] - 아픽사반, 에독사반, 리바룩사반(직접 인자 Xa 억제제)
- [0463] - CYP 억제제/유도제: CYP3A의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제는 연구 기간 내내 허용되지 않는다.
- [0464] 툴레브루티닙은 CYP3A4 및 CYP2C8 동위효소의 기질이다. 건강한 참가자의 경우, 강력 CYP3A4 억제제(4일 동안 1일 1회 이트라코나졸 200 mg)는 툴레브루티닙(곡선 아래 면적[AUC]) 노출을 1.8배 증가시켰고, 강력 CYP2C8 억제제(6일 동안 1일 2회 겐피프로질 600 mg)는 툴레브루티닙(AUC) 노출을 8.4배 증가시켰다. 만족스러운 안전성 및 내약성 프로파일과 급식 조건하에서 14일 동안 1일 1회 최대 240 mg 용량의 툴레브루티닙을 투여받은 건강한 참가자에서 관찰된 노출을 바탕으로, CYP3A4를 강력하게 억제하는 약물은 허용되고, CYP2C8을 강력하게 억제하는 약물은 허용되지 않는다. 건강한 참가자의 경우, 리팜피신(8일 동안 1일 1회 600 mg)에 의한 강력 CYP3A4 및 중등도 CYP2C8 유도는 툴레브루티닙 노출을 6배 감소시켰다. 따라서, 강력하고 또한 중등도(예측에 근거)의 CYP3A 유도제는 툴레브루티닙 노출 및 효능을 감소시킬 수 있는 가능성이 있으므로 허용되지 않는다.
- [0465] 일부 제한과 함께 허용되는 기타 약물:
- [0466] **항응고제/항혈소판제**
- [0467] - 아세틸살리실산(아스피린) ≤81 mg/일
- [0468] - 3 그램/일 이하 용량의 파라세타몰/아세트아미노펜은 연구 기간 중 언제든지 사용이 허용된다. 기존의 의학적 병태 또는 새로운 사례의 치료에 임상적으로 필요한 경우, 연구 기간 동안 권장 용량의 단기(최대 5일) 비스테로이드성 항염증제(NSAID)(아세틸살리실산 제외)가 투여될 수 있다. 시험자는 eCRF에 NSAID(및 기타 임의의 병용약물)의 사용을 기록해야 한다. 시험자는 IMP와 함께 NSAID를 복용하는 참가자에 대한 출혈 사례의 징후를 평

가해야 한다. 2등급 이상의 출혈 사례의 경우 비스테로이드성 항염증제를 중단해야 한다.

[0469] **구제 요법**

[0470] 1일차 MG-ADL 값에 비해 개별 비안구 MG-ADL 항목이 최소 2포인트 증가하거나 호흡기/구근 증상이 새로 나타나거나 악화된 경우, 시험자의 재량에 따라 연구의 DB 및 OLE 부분 중 언제든지 gMG 악화에 대한 구제 요법 사용이 허용된다. 구제 요법은 IVIg, 혈장 교환, SoC OCS 용량 변경, 또는 새로운 CS의 임의의 사용을 포함할 수 있다. 구제 요법이 필요한 경우, 가능한 한 참가자의 안전을 해치지 않으면서 바람직하게는 치료의 투여 전에 임상시험의뢰자에게 알려야 한다. 구제 요법의 투여 날짜와 시간뿐만 아니라 명칭 및 투여량 처방을 기록해야 한다. DB 기간 동안 구제 요법을 사용하는 경우, 연구 개입을 영구적으로 중단해야 한다.

[0471] 구제 요법의 공급은 국가 차원에서 명시된다. 구제 요법의 사용은 eCRF에 기록되어야 한다.

[0472] **간 화학적 검사 중단 기준**

[0473] 참가자가 알고리즘에 명시된 조건 중 하나를 충족하는 경우, 비정상적인 간 기능 검사에 대한 연구 개입의 중단이 필요하다(도 4a 및 4b 참조). 시험자가 참가자에게 최선의 이익이라고 판단할 경우, 프로토콜에 지정된 중단 규칙을 충족하지 않는 비정상적인 간 화학적 검사의 존재하에서 연구 개입을 중단해야 할 수도 있다.

[0474] **QTc 중단 기준**

[0475] 등록 후 ECG(Fridericia 식[QTcF]을 사용하여 보정된 QT 간격에서 기준선으로부터의 변화를 포함하나 이에 한정되지 않음)에서 임상적으로 유의미한 소견이 확인되면, 시험자 또는 자격이 있는 피지명인은 참가자가 연구 개입을 계속 받을 수 있는지 여부와 참가자 관리에 임의의 변화가 필요한지 여부를 결정한다. ECG 변화로 인해 연구 개입을 확정적으로 중단하기로 결정하기 위해 심장 전문의의 ECG 소견 검토를 고려할 수 있다. 수집 시 인쇄된 ECG에 대한 검토는 문서화되어야 한다. 임상적으로 관련성 있는 임의의 새로운 소견은 AE로서 보고되어야 한다.

[0476] **일시적 중단**

[0477] 의심되는 AE 또는 정부 기관이 선포한 지역 또는 국가 비상사태로 인한 임상 연구의 중단으로 인해 시험자는 일시적 개입 중단을 고려할 수 있다. 모든 일시적 개입 중단의 경우, 시험자는 eCRF의 적절한 페이지에 그 기간을 기록해야 한다.

[0478] 연구 기간 중에 수술이 필요한 경우, 수술 전과 수술 후 최소 3~7일 동안 IMP를 보류하는 것의 이익-위험 및 출혈 위험을 고려해야 한다.

[0479] 다음의 경우 일시적으로 치료가 중단된다:

[0480] ● 혈구감소증: 도 2 및 3에 따른 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 임상시험의뢰자의 알고리즘을 따라야 한다.

[0481] ● 혈청 크레아티닌, 크레아틴 포스포키나제(CPK), 및 간 효소 증가: 도 5에 따른 해당 알고리즘을 따른다.

[0482] ● 심부정맥(심방세동): 임의의 3등급 사례(증상이 있음, 긴급 개입 필요, 장치[예: 심박조율기], 절제술, 새로운 발생).

[0483] ● C-SSRS에 따른 자살 위험: 참가자가 자살 상상 섹션의 항목 4 또는 5에 "예"를 선택하거나 자살 행동 섹션의 임의의 항목에 "예"를 선택한 경우.

[0484] 필요한 경우, 시험자 또는 참가자는 COVID-19와 같은 정부 기관이 선포한 지역 또는 국가 비상사태 또는 다른 질병으로 인한 연구 중단으로 인해 임의의 안전성 문제가 있는 경우, 또는 금지된 병용 약물이 필요한 경우를 포함하여 임의의 다른 이유로 일시적 치료 중단을 고려할 수 있다. 나중에 안전하고 적절하다고 간주될 때 치료를 재개할 수 있다.

[0485] 참가자가 더 이상 IMP를 복용하지 않으려는 경우, 연구에 계속 참가하도록 권장된다.

[0486] 시험자는 참석할 주요 방문에 대해 참가자와 상의해야 한다. 지속적인 참여 중에 수집된 연구 데이터의 가치는 연구의 공중 보건 가치에 중요한 것으로 강조된다.

- [0487] 연구 개입을 철회한 참가자에게는 가능한 AE가 자신의 결정에 기여하는지 명시적으로 질문해야 하며, 도출된 임의의 AE 정보는 문서화되어야 한다.
- [0488] 모든 연구 철회는 시험자가 CRF 또는 eCRF의 적절한 화면과 및 참가자의 의료 기록에 기록해야 한다. 의료 기록에는 적어도 철회 날짜와 사유를 문서화해야 한다.
- [0489] 또한, 참가자는 연구 참가 중단에 대한 동의를 철회할 수 있다. 개입에 대한 동의의 철회는 FU 방문에 대한 동의의 철회 및 비참가자 접촉 FU(예를 들어, 의료 기록 확인)에 대한 동의의 철회와 구별되어야 한다. 현장은 동의 철회의 임의의 사례를 문서화해야 한다.
- [0490] 연구를 철회한 참가자는 연구에서 재무작위 배정/재할당(치료)을 받을 수 없다. 이들의 포함 및 개입 번호를 재사용해서는 안 된다.

[표 1G] 프로토콜 필수 검사실 평가

검사실 평가	파라미터		
혈액학	혈소판 수	RBC 지표:	WBC 수와 분류:
	RBC 수	MCV	호중구
	헤모글로빈	MCH	림프구
	헤마토크리트	망상적혈구%	단핵구
			호산구
			호염기구
임상 화학	BUN	나트륨	AST
	크레아티닌	칼슘	ALT
	글루코스	총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈	알칼리성 포스파타제
	칼륨	총 단백질	알부민
		염산염	크레아틴
			포스포키나제
		중탄산염	리파제(스크리닝만 해당)
일반 소변검사	- 비중 - pH, 글루코스, 단백질, 혈액, 케톤, 빌리루빈, 유로빌리노젠, 아질산염, 덱스틴에 의한 백혈구 에스터라제 - 현미경 검사(혈액 또는 단백질이 비정상이고 감염 징후가 있는 경우)		

[0491]

기타	- FSH 및 에스트라디올(필요한 경우, 폐경 후 상태를 확인하기 위해 여성 참가자에서만)
스크리닝	- 고감도 혈청 또는 소변 β -hCG 임신 검사(가임 여성의 경우 필요에 따라) ^c
검사	- 철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도 TIBC, - 응고: PT/ INR, aPTT - 현지에서 필요한 경우, HIV 및 기타 감염병에 대한 혈청 검사 스크리닝(방문 1) 시 간염 혈청 검사: B형 간염 표면 항원(HBsAg), B형 간염 표면 항체(HBsAb), B형 간염 코어 항체(HBcAb IgM 및 총), 및 C형 간염 바이러스 항체(HCVAb), HBsAg(음성) 및 총 HBcAb(양성)를 나타내는 결과의 경우, 혈청학적 상태를 명확히 하기 위해 무작위 배정 전에 HBV DNA 검사를 수행하여 위양성을 배제한다. HCV Ab(양성)를 나타내는 결과의 경우, HCV RNA 검사를 수행하여 위양성을 배제한다. ^d - 결핵 검사: 혈액 검사(예: QuantiFERON® TB Gold 검사)가 바람직하며; 혈액 검사를 할 수 없는 경우 보조 검사를 수반한 피부 검사(예: 결핵 피부 검사)가 허용된다. 가능한 경우 T-SPOT도 수행할 수 있다.

AChR: 아세틸콜린 수용체; AESI: 특별 관심 대상의 이상사례; aPTT: 활성화된 트롬보플라스틴 시간; DNA: 데옥시리보핵산; HBV: B형 간염 바이러스; HIV: 인간 면역결핍 바이러스; IEC: 기관 윤리 위원회; IgM: 면역글로불린 M; INR: 국제 표준화 비율; IRB: 임상시험심사위원회; MCV: 평균 적혈구 용적; MCH: 평균 적혈구 헤모글로빈; MuSK: 근육-특이적 키나제; PT: 프로트롬빈 시간; RNA: 리보핵산; SAE: 중증 이상사례; TIBC: 총 철결합능; ULN: 정상 상한.

참고:

a 간 화학적 검사 중단 기준 및 필요한 조치와 ALT $\geq 3 \times$ ULN 관찰 후의 추적관찰에 대한 상세한 내용은 간 화학적 검사 중단 기준과 간 및 기타 안전성 표제 하에 제공된다. 간 손상을 나타낼 수 있는 ALT $\geq 3 \times$ ULN의 모든 사례는 신속한 방식으로 임상시험의뢰자에게 보고되어야 한다. 중증의 간 손상(Hy 법칙 가능)을 암시할 수 있는 ALT $\geq 3 \times$ ULN 및 빌리루빈 $\geq 2 \times$ ULN($>85\%$ 직접 빌리루빈) 또는 ALT $\geq 3 \times$ ULN 및 INR >1.5 (INR이 측정되는 경우)의 임상 검사실 소견은 SAE로서 보고되어야 한다.

b 기타 신장 기능 파라미터, 크레아티닌 클리어런스(CrCl)가 계산된다.

c 혈청 검사가 필요한 스크리닝 방문을 제외하고, 현지 규정 또는 IRB/IEC에서 혈청 검사를 요구하지 않는 한, 현지의 매월 소변 검사가 프로토콜의 표준이 된다.

d 자세한 내용은 E 03을 참조.

[0492]

[0493]

간 및 기타 안전성: 조치 및 추적관찰 평가

[0494]

표 1H 및 도 2 내지 8에 기재된 이러한 조치는 ALT 증가 및 혈소판감소증 사례에만 필요하다. 기재된 다른 모든 안전성 사례의 경우 이는 시험자의 의학적 판단에 따라 제한된다.

[0495]

호중구감소증은 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0496]

혈소판감소증은 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0497]

도 4a의 약어: ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; ANCA: 항중성구 세포질 항체; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; CMV: 사이토메갈로바이러스; CRF: 사례 기록서; DNA: 데옥시리보핵산; dsDNA: 이중 가닥 DNA; EBV: 엡스타인-바 바이러스; GGT: 감마-글루타밀 트랜스퍼라제; HAV: A형 간염 바이러스; HBc: B형 간염 코어; HBV: B형 간염 바이러스; HCV: C형 간염 바이러스; HEV: E형 간염 바이러스; IgM: 면역글로불린 M; IMP: 임상시험용 의약품; INR: 국제 표준화 비율; lab: 검사실; LFT: 간 기능 검사; PT: 프로트롬빈 시간; RNA: 리보핵산; LKM: 간 신장 마이크로솜; ULN: 정상 상한.

[0498]

참고: "기준선"은 기준선 방문 시 샘플링된 ALT를 의미하거나; 또는 기준선 값을 사용할 수 없는 경우, 기준선 방문 전에 샘플링된 최신 ALT를 의미한다. 스크리닝 동안 ALT가 증가하는 경우에는 알고리즘이 적용되지 않는다.

[표 1B] 확인된 ALT 상승의 사례에 대한 조치

임의의 확인된 사례에서, 아래 열거된 지침을 따른다:
<ul style="list-style-type: none"> 연구 관리자에게 정보를 전달할 현장 모니터에게 알린다. 이전 72시간 내의 의식 상실, 현기증, 및/또는 저혈압 및/또는 부정맥 에피소드를 동반하거나 동반하지 않은 권태에 대해 구체적으로 조사하고; 근육 손상을 배제한다.
<ul style="list-style-type: none"> 다음의 검사를 수행한다: <ul style="list-style-type: none"> LFT: AST, ALT, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈, 및 프로트롬빈 시간/INR; CPK, 혈청 크레아티닌, 전혈구 수; 항-HAV IgM, 항-HBc IgM, (HBV-DNA 임상적으로 필요한 경우), 항-HCV 및 HCV RNA, 항-CMV IgM 및 항-HEV IgM 항체; 임상적 맥락에 따라, EBV, 헤르페스 바이러스, 및 톡소플라즈마에 의한 최근의 감염을 확인; 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도를 고려; 간담도 초음파 검사(또는 필요한 경우 다른 영상 검사)를 고려; 자가항체를 고려: 항핵, 항-DNA, 항-平滑근, 항-LKM, 항-미토콘드리아; 임상적으로 필요한 경우 길버트병에 대한 DNA 검사를 고려; 간 전문의와의 상담을 고려; INR >2(또는 PT <50%) 및/또는 간 뇌병증을 암시하는 중추 신경계 장애의 경우 환자 입원을 고려;
<ul style="list-style-type: none"> IMP의 영구 중단 후 LFT 모니터링: <ul style="list-style-type: none"> ALT가 하향 추세를 보일 때까지 가능한 한 면밀히(48시간마다 내지 매주), 이후 1.5 x ULN까지 2주마다, 이후 예정된 방문마다 모니터링; 재투여 ALT/AST가 1.5 x ULN 미만으로 감소하고 임상적 금기사항이 없는 경우 임상시험의뢰자의 의료 모니터와 상의한 후에만 연구 약물의 재개시를 고려할 수 있다. 연구 약물을 재개하기로 동의한 경우, 첫 번째 달에는 매주, 다음 두 번째 및 세 번째 달에는 매월 ALT/AST를 평가하는 것이 권장된다. ALT/AST 값에 대해 3 x ULN 초과와 새로운 상승이 발생하면 연구 약물의 영구적인 중단으로 이어진다; 3 x ULN ALT 초과 및 2 x ULN 빌리루빈 초과와 증가를 나타내는 참가자의 경우 재투여는 고려되지 않는다.
<ul style="list-style-type: none"> 혈청 검체(5 ml x 2)를 동결시킨다. 중앙 검사실 패뉴얼의 지침에 따라 PK 검체 1개를 수집/보관한다

[0499]

[0500]

혈청 크레아티닌의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 이상사례 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0501]

CPK의 증가는 이상사례 보고에 대한 일반 가이드라인의 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0502]

톨레브루티닙 대사를 변화시킬 가능성이 있는 약물의 예

[0503]

CYP3A의 강력/중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제인 다음의 약물은 P450-매개 대사와의 상호작용으로 인해 톨레브루티닙 동력학을 변화시킬 가능성 때문에 연구 기간 동안 IMP와 동시에 복용해서는 안 된다(위싱턴 대학 약물 상호작용 데이터베이스 프로그램 목록에 따름).

[0504] 제공된 목록은 완전한 목록이 아니며 병용 사용을 위한 약물의 제품 정보를 참조해야 한다는 점에 유의한다.

[표 1J] CYP3A 유도제 및 CYP2C8 억제제

강력 CYP3A 유도제:	
리팜핀	카바마제핀
페노바르비탈	세인트 존스 워트 추출물
아바시미브	루마카프터
리파펜틴	리파부틴
페니토인	
강력 CYP2C8 억제제:	
젬피브로질	
클로피도그렐	
중등도 CYP3A 유도제:	
세마가세스타트	리파부틴
세노바메이트	나프실렌
레시누라드	아수나프레비르/베클라부비르/다클
라타스비르	
보센탄	모다피닐
티오리다진	텔로트리스타트 에틸
	엘라골릭스

[0505]

[0506] 약어

[0507] AChEI: 아세틸콜린에스테라제 억제제

[0508] AChR: 아세틸콜린 수용체

[0509] ADL: 일상 생활의 활동

[0510] AE: 이상사례

[0511] AESI: 특별 관심 대상의 이상사례

[0512] ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제

[0513] ANCOVA: 공분산 분석

[0514] AUC: 곡선 아래 면적

[0515] BCR: B-세포 수용체

[0516] BTK: 브루톤 티로신 키나제

[0517] BUN: 혈중 요소 질소

[0518] CFR: 연방 규정집

[0519] CI: 신뢰 구간

[0520] CIOMS: 국제 의학 기구 협의회

[0521] COVID-19: 코로나바이러스 질병 2019

[0522] CPK: 크레아틴 포스포키나제

[0523] CRF: 사례 기록서

[0524]	CS: 코르티코스테로이드
[0525]	CSICF: 핵심 연구 사전동의서
[0526]	C-SSRS: 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도
[0527]	CTCAE: 이상사례(들)에 대한 공통 용어 기준
[0528]	CYP: 시토크롬
[0529]	DB: 이중 맹검
[0530]	DILI: 약물로 인한 간 손상
[0531]	DTP: 환자에게 직접
[0532]	ECG: 심전도
[0533]	eCRF: 전자적 사례 기록서
[0534]	EOS: 연구 종료
[0535]	EOT: 치료 종료
[0536]	EQ: EuroQoL
[0537]	EQ-5D: EuroQoL 5차원
[0538]	EQ-5D-5L: EuroQoL 5차원 5레벨
[0539]	EQ-VAS: EuroQoL-시각적 아날로그 척도
[0540]	EU: 유럽 연합
[0541]	FcRn: 신생아 Fc 수용체
[0542]	Fc γ R: Fc-감마 수용체
[0543]	Fc ϵ R: Fc-엡실론 수용체
[0544]	FSH: 난포 자극 호르몬
[0545]	FU: 추적관찰
[0546]	GCP: 의약품 임상시험 관리기준
[0547]	GDPR: 일반 데이터 보호 규정
[0548]	gMG: 전신 중증 근무력증
[0549]	HCRU-MG: 의료 자원 활용 중증 근무력증
[0550]	HIV: 인간 면역결핍 바이러스
[0551]	HRT: 호르몬 대체 요법
[0552]	IA: 중간 분석
[0553]	IB: 임상시험자 자료집
[0554]	ICE: 병발성 사례
[0555]	ICF: 사전동의서
[0556]	ICH: 의약품 규제 조화 위원회
[0557]	IDMC: 독립적 데이터 모니터링 위원회
[0558]	IEC: 독립적 윤리 위원회
[0559]	Ig: 면역글로불린

[0560]	IgG: 면역글로불린 G
[0561]	IgM: 면역글로불린 M
[0562]	IMP: 임상시험용 의약품
[0563]	IMP: 임상시험용 의약품
[0564]	IRB: 임상시험심사위원회
[0565]	IST: 면역억제 치료
[0566]	ITT: 치료 의도
[0567]	IUD: 자궁내 장치
[0568]	IUS: 자궁내 호르몬 방출 시스템
[0569]	IVIg: 정맥내 면역글로불린
[0570]	MG: 중증 근무력증
[0571]	MG-ADL: 중증 근무력증-일상생활 활동
[0572]	MGFA: 미국 중증 근무력증 재단
[0573]	MGFA-PIS: 미국 중증 근무력증 재단 개입 후 상태
[0574]	MGII: 중증 근무력증 손상 지수
[0575]	MG-QoL15: 중증 근무력증=삶의 질 15-항목 척도
[0576]	mITT: 수정된 치료 의도
[0577]	MMRM: 반복 측정을 통한 혼합 효과 모델
[0578]	MS: 다발성 경화증
[0579]	MuSK: 근육-특이적 키나제
[0580]	NCI: 국립암연구소
[0581]	NSAID: 비스테로이드성 항염증제
[0582]	OCS: 경구 코르티코스테로이드
[0583]	OLE: 오픈라벨 연장
[0584]	PCSA: 잠재적으로 임상적으로 유의미한 이상
[0585]	PD: 약리학
[0586]	pEOT: 치료의 조기 종료
[0587]	PGIS: 중증도에 대한 환자의 전반적 인상
[0588]	PK: 약동학
[0589]	QMG: 정량적 중증 근무력증
[0590]	QoL: 삶의 질
[0591]	QTcF: Fridericia 식을 사용하여 보정된 QT 간격
[0592]	RMS: 재발성 다발성 경화증
[0593]	SAE: 중증 이상사례
[0594]	SAP: 통계 분석 계획
[0595]	SD: 표준 편차

- [0596] SoA: 활동 스케줄
- [0597] SoC: 치료 표준
- [0598] SUSAR: 예상치 못한 심각한 부작용이 의심됨
- [0599] TE: 치료로 인해 발생
- [0600] TEAE: 치료로 인해 발생한 이상사례
- [0601] TLR: 톨 유사 수용체
- [0602] ULN: 정상 상한
- [0603] US: 미국
- [0604] VAS: 시각적 아날로그 척도
- [0605] WOCBP: 가임기 여성
- [0606] **실시예 2 - 재발성 형태의 다발성 경화증이 있는 참가자를 대상으로 SAR442168을 테리플루노미드(Aubagio®)와 비교하는 3상, 무작위, 이중 맹검 효능 및 안전성 연구(GEMINI 2)**
- [0607] 이 3상 연구의 목표는 RMS 집단에서 SAR442168을 평가하는 것이다. 효능은 판정된 재발률, 장애 진행, 및 질환 활성의 MRI 소견(Gd-조영증강 병변 및 새로운/확대된 T2-고신호강도 병변)에 의해 평가된다. 본 연구는 다른 2차 및 탐색적 평가변수의 평가와 함께 RMS 집단에서의 SAR442168의 효능과 안전성에 대한 포괄적인 평가를 제공할 것이다.
- [0608] 연구 설계의 도식을 도 1b에 도시하였다. 도 1b에 사용된 약어: EOS, 연구 종료; MRI, 자기 공명 영상; R, 무작위 배정. '-1개월차(D-28 ~ D-1)'는 "-28일차부터 -1일차까지"로서 스크리닝 기간을 지칭하고, '0개월차(D1)'는 1일차 무작위 배정을 지칭한다.
- [0609] 아래 나타낸 표 2A1 및 표 2A2는 연구 과정 동안의 활동 스케줄을 설명한다. 다음의 표 2B는 전체 연구의 목적 및 평가변수를 설명한다.

[표 2A1] 활동 스케줄(SOA)- 스크리닝 및 1년차

결자	스크리닝 ^a	무작위 배정 /IMP의 시작	1년차(M12) ^b									
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ± 7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12	
방문 번호	V1	V2	V3		V4		V5	V6, V7	V8	V9	V10	
사전 동의	X											
인구통계	X											
포함/ 배제 기준	X	X										
병력/ 수술 이력	X											
이전/ 병용 약물 ^e	<=====>											
무작위 배정		X										
IRT 연락	X	X					X		X	X	X	
IMP 분배 ^c		X					X		X	X	X	
IMP 준수							X		X	X	X	

[0610]

절차	스크리닝 ^a	무작위 배정 /IMP의 시작	1년 차(M12) ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ± 7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12
방문 번호	V1	V2	V3		V4		V5	V6, V7	V8	V9	V10
페이퍼 일지 분배 / 수집		X					X		X	X	X
안전성 ^b											
신체 검사 ^c 및 활력 징후	X	X					X		X	X	X
신장	X										
체중	X	X					X		X		
B형, C형 간염(현지에서 필요한 경우 HIV 및 기타 감염병)에 대한 혈청 검사	X										
TB/QuantiferON ® TB Gold 검사 또는 이와 동등한 것 ^c	X										

[0611]

절차	스크리닝 ^a	무작위 배정 /IMP의 시작	1년 차(M12) ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ± 7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12
방문 번호	V1	V2	V3		V4		V5	V6, V7	V8	V9	V10
체온	X	X					X		X	X	X
12-리드 ECG	X						X		X	X	X
혈액학, 생화학 ^a	X	X ^e	X		X		X	X	X	X	X
간 기능 검사 ^f				X		X					
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨	X										

[0612]

절차	스크리닝 ^a	무작위 배정 /IMP의 시작	1년 차(M12) ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ± 7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12
방문 번호	V1	V2	V3		V4		V5	V6, V7	V8	V9	V10
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)	X										
소변검사	X						X				X
임신 검사(해당되는 경우) ^{a, e}	X	X	X ^a				X	X ^a	X	X	X
혈청 FSH ^o	X										
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X	X					X		X	X	X
이상사례 수집	<=====										
효능											
EDSS	X	X					X		X	X	X
시간 제한 25피트 보행		X					X		X	X	X

[0613]

절차	스크리닝 ^a	무작위 배정 /IMP의 시작	1년 차(M12) ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ± 7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12
방문 번호	V1	V2	V3		V4		V5	V6, V7	V8	V9	V10
검사											
9홀 페그 검사		X					X		X	X	X
SDMT 및 CVLT-II, 가능한 경우 ^p		X					X		X	X	X
기본 또는 확장 MRI 스캔 ^q	X ^q								X		X
임상 결과 평가 ^r											
MSQoL-54		X							X		X
EQ-5D-5L		X							X		X
약리유전학 ^s											
DNA 검체 ^u		X									
약력학/바이오마커 ^v											
보관용 혈액 검체 ^v	X										

[0614]

절차	스크리닝 ^a	무작위 배정 /IMP의 시작	1년 차(M12) ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ± 7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12
방문 번호	V1	V2	V3		V4		V5	V6, V7	V8	V9	V10
혈장 검체(NfL), 혈청 검체(Chi3L1) ^c		X					X		X		X
혈청 검체(Ig 수준) ^c		X							X		X

[0615]

[표 2A2] 활동 스케줄(SOA)- M15부터 추적 관찰 방문까지

결과	M15부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, M36...)	반기별 방문(M18, M24, M30, M36...)	pEOT ^e	EOS ^f “공동 연구 종료일” 방문	Fu 방문(EOS 4-8주 후)
방문 번호	V11, V12, V13, V14, V15, V16, V17, V18...	V12, V14, V16, V18...	pEOT ^e	EOS	FUV
사전 동의					
인구통계					
포함 / 배제 기준					
병력 / 수술 이력					
이전 / 병용 약물 ^g	<----->				
무작위 배정					
IRT 연락	X	X	X	X	X

결과	M15부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, M36...)	반기별 방문(M18, M24, M30, M36...)	pEOT ^e	EOS ^f “공동 연구 종료일” 방문	Fu 방문(EOS 4-8주 후)
방문 번호	V11, V12, V13, V14, V15, V16, V17, V18...	V12, V14, V16, V18...	pEOT ^e	EOS	FUV
IMP 분배 ^e	X	X			
IMP 준수	X	X	X ^e	X	
페이지 일지 분배 / 수집	X	X	X	X	
안전성^h					
신체 검사 ⁱ 및 활력 징후	X	X	X	X	X
신장					
체중		X	X	X	X

결차	M15부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, M36...)	반기별 방문(M18, M24, M30, M36...)	pEOT ^c	EOS ^f “공동 연구 종료일” 방문	Fu 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V11, V12, V13, V14, V15, V16, V17, V18...	V12, V14, V16, V18...	pEOT ^c	EOS	FUV
B형, C형 간염(현재에서 필요한 경우 HIV 및 기타 감염병)에 대한 혈청 검사					
TB/QuantiferON [®] TB Gold 검사 또는 이와 동등한 것 ^j					
체온	X	X	X	X	X
12-리드 ECG		매년	X	X	
혈액학, 생화학*	X	X	X	X	X

결차	M15부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, M36...)	반기별 방문(M18, M24, M30, M36...)	pEOT ^c	EOS ^f “공동 연구 종료일” 방문	Fu 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V11, V12, V13, V14, V15, V16, V17, V18...	V12, V14, V16, V18...	pEOT ^c	EOS	FUV
간 기능 검사 ⁱ					
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨					
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)					
소변 검사		X	X	X	

결차	M15부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, M36...)	반기별 방문(M18, M24, M30, M36...)	pEOT ^e	EOS ^f “공동 연구 종료일” 방문	Fu 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V11, V12, V13, V14, V15, V16, V17, V18...	V12, V14, V16, V18...	pEOT ^e	EOS	FUV
임신 검사 (해당되는 경우) ^{g, h}	X	X ^g	X	X	X
혈청 FSH ^o					
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X	X	X	X	X
이상사례 수집	<=====				
효능					
EDSS	X	X	X	X	
시간 제한 25피트 보행 검사	X	X	X	X	
9홀 페그 검사	X	X	X	X	

결차	M15부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, M36...)	반기별 방문(M18, M24, M30, M36...)	pEOT ^e	EOS ^f “공동 연구 종료일” 방문	Fu 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V11, V12, V13, V14, V15, V16, V17, V18...	V12, V14, V16, V18...	pEOT ^e	EOS	FUV
SDMT 및 CVLT-II, 가능한 경우 ^p	X	X	X	X	
기본 또는 확장 MRI 스캔 ^q		M18, M24, M36	X	X	
임상 결과 평가 ^r					
MSQoL-54		X	X	X	
EQ-5D-5L		X	X	X	
약리 유전학 ^s					
DNA 검체 ^u					
약리학/바이오마커 ^v					
보관용 혈액 검체 ^v					

결과	M15부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, M36...)	반기별 방문(M18, M24, M30, M36...)	pEOT ^e	EOS ^f “공통 연구 종료일” 방문	Fu 방문(EOS 4-8주 후)
방문 번호	V11, V12, V13, V14, V15, V16, V17, V18...	V12, V14, V16, V18...	pEOT ^e	EOS	FUV
혈장 검체(NfL), 혈청 검체(Chi3L1) ^g		매년	X	X	
혈청 검체(Ig 수준) ^g		매년	X	X	

aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; β-HCG: β-인간 융모성 생식선 자극 호르몬; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; Chi3L1: 키티나제-3 유사 단백질-1; CRF: 사례 기록서; C-SSRS: 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도; D: 일; DNA: 데옥시리보핵산; ECG: 심전도; EDSS: 확장형 장애 상태 척도; EOS: 연구 종료; EOT: 치료 종료; EQ-5D-5L: EuroQol 5차원 5레벨 설문지; FSH: 난포 자극 호르몬; FU: 추적관찰; Ig: 면역글로불린; HIV: 인간 면역결핍 바이러스; ICF: 사전동의서; IMP: 임상시험용 의약품; INR: 국제 표준화 비율; IRT: 대화형 응답 기술; LTS: 장기 안전성 연구; M: 개월(28일); MRI: 자기 공명 영상; MS: 다발성 경화증; MSQoL-54: 다발성 경화증 삶의 질-54; NfL: 신경미세섬유 경쇄; pEOT: 치료의 조기 종료; PT: 프로트롬빈 시간; SDMT: 기호 숫자 모달리티 검사; SWI: 자화율 강조 영상; TB: 결핵; TIBC: 총 철결합능; V: 방문; WBC: 백혈구.

[0622]

참고: 모든 평가는 현지 규정에 따라 허용되지 않는 경우를 제외하고 본 SoA에 지정된 대로 수행되어야 한다. 본 프로토콜에 달리 명시되어 있지 않는 한, 모든 방문 평가는 방문 기간 동안 수행되어야 한다.

- 스크리닝 기간은 D-28 내지 D-1의 범위일 수 있으며; 무작위 배정 방문은 현장에서 IMP를 사용할 수 있는 경우에만 수행될 수 있다. 스크리닝과 무작위 배정 방문 사이의 간격은 11일(최소) 내지 28일(최대)의 범위일 수 있다. 그러나, 필요한 경우, 참가자가 무작위 배정에 적격하다고 가정하여, 현장에서 IMP 수령 시 11일 이전에 무작위 배정 방문을 수행할 수 있다. 스크리닝 MRI 일정을 변경해야 하거나(예를 들어, 기술적 문제) 반복해야 하는 경우, 추가로 1주(7일)가 허용된다.
- D1부터 EOS까지, 시험자는 언제든지 예정되지 않은 방문을 수행할 수 있다(예를 들어, 이상사례 평가를 위해). 평가는 시험자의 최선의 판단에 따라 그리고 연구 프로토콜에 따라 참가자를 평가하기 위해 필요에 따라 수행될 수 있다. 최소한 신체 검사를 수행하고 체온 및 활력 징후를 측정해야 한다.
- EOS에서, 연구를 완료하고 IMP를 계속 복용하는 참가자에게는 장기 안전성 연구에 참가할 기회가 제공된다. 추적관찰 방문 평가는 장기 안전성 연구에 참가할 의사가 없는 참가자에 대해서만 수행된다.
- 이러한 방문은 가정 건강 방문(해당되는 경우) 또는 현장 방문(중앙 검사실에서 검사를 수행하는 것이 바람직함)으로 수행될 수 있다. 이것이 불가능한 임의의 상황(근거 문서에 문서화되어야 함)에서, 이러한 방문에 대한 검사는 현지 검사실에서 수행될 수 있다.
- 참가자가 IMP 치료를 조기에 영구적으로 중단하는 경우, 참가자는 가능한 한 빨리 조기 EOT 방문을 받게 된다. 그런 다음, 참가자는 글로벌 EOS 방문이 이루어질 때까지 예정대로 연구 방문을 계속하도록 요청받게 된다. 이러한 방문 동안, IMP 투여 및 바이오마커(NfL, Chi3L1, 및 Ig 수준)에 대한 혈액 샘플링을 제외한 모든 연구 절차/평가가 수행된다. 이들 참가자에 대한 MRI 스캔은 (다음 연례 방문을 시작점으로 사용하여) 1년에 1회만 수행된다.
- 공통 EOS 방문은 사전 지정된 건수의 6개월 CDW 사례에 도달할 것으로 예상되는 경우 수행된다. 이 방문의 시기와 기간은 현장에 통보된다.
- 사전동의서에 서명하기 전 언제든지 시행한 MG에 대한 임의의 질환 완화 요법은 CRF에 보고되어야 하며; 다른 이전 약물은 ICF에 서명하기 전 6개월의 기간 동안 보고된다.
- 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 안전성 평가를 수행할 수 있으며, 이러한 검사는 현지에서 수행할 수 있다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 방문이 추가될 수 있다.
- 스크리닝, 기준선, 매년, 및 EOS 시점에 신체 검사를 완료해야 한다. 나머지 방문에는 간단한 신체 검사로 충분하다(완전하고 간단한 신체 검사에는 신경학적 검사 및 활력 징후(동맥 혈압, 심박수, 및 체온)의

[0623]

수집이 포함된다).

- j 모든 참가자에 대해 스크리닝 시 수행, 임상적 판단, 경계선 결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복, TB에 대한 스크리닝 검사는 표 2F에 설명되어 있다.
- k 혈액학(혈소판 수, 적혈구 수, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 평균 적혈구 용적, 평균 적혈구 헤모글로빈, 망상적혈구, 백혈구 수와 분류: 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구), 생화학(혈중 요소 질소[BUN], 크레아티닌, 글루코스, 칼륨, 나트륨, 염화물, 중탄산염, 칼슘; 간 기능 검사[AST, ALT, 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 총 단백질; 크레아틴 포스포키나제]), 스크리닝 방문 시, 이후 분기별 리파제). 월별 방문(M1, M2, M4, M5)에는 혈액학 및 전체 간 패널만 포함된다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 안전성 평가를 수행할 수 있다. 이러한 검사는 현지 검사실에서 수행되어야 한다. 참고: 비정상적인 검사실 검사 값이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 방문이 추가될 수 있다.
- l 중간 시점 M1.5 및 M2.5에서는, 간 기능 검사만 수집되며(AST, ALT, 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 총 단백질, 및 크레아틴 포스포키나제); 이들은 중앙 또는 현지 검사일 수 있다.
- m 스크리닝 시 중앙 검사실에서 혈청 β -HCG 임신 검사 및 IMP의 첫 번째 용량 전 24시간 이내 및 연구 중 예정된 시간에 소변 임신 검사. 참가자가 연구에 참가하는 동안 언제든지 임신이 없음을 확인하기 위해 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 혈청 또는 소변 임신 검사를 수행할 수 있다. 가정에서 실시한 임신 검사 결과를 전화로 현장에 전달하는 것이 허용된다.
- n 임신 검사는 모든 관련 EU 국가에서 매월 수행된다.
- o 폐경 상태를 확인하기 위해 필요한 경우 여성 참가자에서만.
- p SDMT 및 CVLT-II는 모든 참가자에서 수행된다. 어떤 이유로, 번역 부족, 현지 인증 등의 이유로 인해 특정 현장에서 CVLT-II를 사용할 수 없는 경우, 해당 참가자에 대해서는 SDMT만 평가된다.
- q 3T MRI 용량을 갖춘 현장의 하위 집합은 추가 시퀀스(예를 들어, SWI)를 수행한다. 자세한 내용은 별도의 중앙 MRI 매뉴얼에서 정의된다. 전신 코르티코스테로이드 및 부신피질자극 호르몬의 경우, MRI 스캔 전 1개월의 휴약이 필요하다. DI 이후에 수행된 MRI의 경우 ± 21 일의 방문 기간이 허용된다. 스크리닝 MRI 스캔은 IMP의 시작 전에 가능한 한 빨리 수행되어야 한다. 가능한 한, MRI 스캔은 참가자가 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준에 해당하지 않는 것으로 확인된 후 스크리닝 기간 동안 수행되어야 한다.
- r 가능한 경우, 참가자는 참가자의 건강 상태를 상의하기 전에, 그리고 연구 치료제 투여 전 또는 기타 연구 관련 절차 전에 임상 결과 평가를 완료해야 한다.

- s 현지 규정에 따라 가능한 경우.
- t 수집된 약력학/바이오마커 검체는 시간 제한이 있는 검체가 아니다.
- u DNA 검사는, 현지에서 적용 가능한 경우, 동의서에 서명한 후 언제든지 수행될 수 있다(1일차에 어떤 이유로 수행되지 못한 경우).
- v 이전에 평가되지 않은 파라미터(예를 들어, 혈청 검사)에 대해 투여 전 기준선 값을 사용할 수 있도록 임의의 예기치 않은 안전성 문제가 발생하는 경우 사용하기 위해, 그리고 합의된 경우 바이오마커 연구를 위해 이 검체를 수집하고 보관한다.
- w 1일차(무작위 배정)의 혈액학 및 생화학 검사를 위한 검체는 첫 번째 IMP 용량의 투여 전에 수집해야 한다.

[0626] 치료에 대한 목적 및 평가변수를 표 2B에 나타낸다.

[표 2B] 목적 및 평가변수

목적	평가변수
1차	
MS의 재발 형태를 갖는 참가자를 대상으로 연간 판정 재발률(ARR)로 측정된, 14 mg 테리플루노미드(Aubagio)의 일일 용량과 비교한 일일 톨레브루티닙의 효능 평가	확인된 프로토콜-정의 판정 재발에 의해 평가된 연구 기간 동안의 ARR
2차	
장애 진행, 자기 공명 영상(MRI) 병변, 인지 수행, 및 삶의 질에 대한 테리플루노미드(Aubagio)와 비교한 톨레브루티닙의 효능 평가	<p>다음과 같이 정의되는, 최소 6개월에 걸쳐 확인되는, 확인된 장애 악화(CDW)의 발생까지의 시간:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 기준선 점수가 0일 때 기준선 확장형 장애 상태 척도(EDSS) 점수로부터 ≥ 1.5점 증가, 또는 - 기준선 점수가 0.5 내지 ≤ 5.5일 때 기준선 EDSS 점수로부터 ≥ 1.0점 증가, 또는 - 기준선 점수가 > 5.5일 때 기준선 EDSS 점수로부터 ≥ 0.5점 증가 <p>EDSS 점수에 의해 평가되고 최소 3개월에 걸쳐 확인된 CDW의 발생까지의 시간</p> <p>기준선 이후부터 연구 종료(EOS) 방문까지를 포함하여 모든 예정된 방문에서의 새롭고/새롭거나 확대된 T2 병변의 개개 수의 합으로 정의되는, MRI에 의해 검출된 새롭고/새롭거나 확대된 T2-고신호강도 병변의 총 수 및 시간 경과에 따른 방문별 새롭고/새롭거나 확대된 T2-고신호강도 병변의 수</p>

[0627]

기준선 이후부터 EOS 방문까지를 포함하여 모든 예정된 방문에서의 새로운 Gd-조영증강 T1-고신호강도 병변의 개개 수의 합으로 정의되는, MRI에 의해 검출된 새로운 가돌리늄(Gd)-조영증강 T1-고신호강도 병변의 총 수

최소 6개월에 걸쳐 확인된, 기준선 EDSS 점수로부터 EDSS에 대한 ≥ 1.0 점 감소로 정의되는 확인된 장애 개선(CDI)까지의 시간

6개월차와 비교한 EOS에서의 뇌 MRI 스캔에 의해 검출된 뇌 용적 손실의 백분율 변화

기호 숫자 모달리티 검사(SDMT)에 의해 평가된, 기준선과 비교한 EOS에서의 인지 기능의 변화

가능한 경우, CVLT-II에 의해 평가된, 기준선과 비교한 EOS에서의 인지 기능의 변화

기준선과 비교한 EOS에서의 다발성 경화증 삶의 질 54(MSQoL-54) 설문지 점수의 변화

일일 톨레브루티닙의 안전성 및 내약성 평가

이상사례(AE), 중증 AE, 영구적인 연구 개입 중단으로 이어지는 AE, 특별 관심 대상의 AE, 및 연구 기간 중의 검사실 검사, 안전성 척도, ECG, 및 활력 징후에서 잠재적으로 임상적으로 유의미한 이상

톨레브루티닙의 약력학(PD) 평가

가능한 경우, 기준선과 비교한 EOS에서의 혈장 신경미세섬유 경쇄(NfL) 수준의 변화

기준선과 비교한 EOS에서의 혈청 면역글로불린 수준의 변화

[0628]

	기준선과 비교한 EOS에서의 혈청 Chi3L1 수준의 변화
3차/탐색적	기준선 이후부터 EOS 방문을 포함한 예정된 방문 시 기준선으로부터의 EDSS 점수 변화
추가적 임상, 뇌 MRI, 및 복합 측정에 의해 측정된, 질환 활성에 대한 톨레브루티닙의 효능 평가	무작위 배정부터 EOS 방문까지의 판정된 재발 없는 참가자의 비율
	최소 3개월 및 6개월에 걸쳐 확인된, 9홀 peg 검사(9-HPT)에서 20% 악화의 발생까지의 시간
	최소 3개월 및 6개월에 걸쳐 확인된, 시간 제한 25피트 보행(T25-FW) 검사에서 20% 악화의 발생까지의 시간
	최소 3개월 및 6개월에 걸쳐 확인된, 기호 숫자 모달리티 검사(SDMT)에서 4점 감소의 발생까지의 시간
	18개월차, 24개월차, 및 EOS에서의 뇌 MRI에 의해 검출된 T2-고신호강도 병변의 총 부피의 기준선으로부터의 변화
	6개월차 및 12개월차에 검출된 새로운 자화전이율 병변에서 EOS에서의 자화전이율 회복
	시간 경과에 따른 방문별 기준선으로부터의 자화율 강조 영상(SWI) MRI의 위상 테두리 병변 수의 변화(3T MRI 용량을 갖는 기관의 하위 집합)
	18개월차, 24개월차, 및 EOS에서 질환 활성의 증거가 없는(NEDA-3) 참가자의 비율
	변형된 다발성 경화증 기능의 기준선으로부터 12개월차, 18개월차, 및 24개월차까지 및 EOS까지의 변화
[0629]	T25-FW 검사, 9-HPT, 및 SDMT의 복합으로 평가된 복합 3(MSFC-3)
	T1-저신호강도 병변의 부피 및 새로운 T1-저신호강도 병변의 누적 수의 시간 경과에 따른 방문별 기준선으로부터의 변화
	천천히 진행되는 병변(SEL)의 수 및 부피
	SEL의 정규화된 T1 강도 변화
[0630]	참가자의 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 및 작업 능력의 변화를 통한 SAR442168의 치료 효과 평가
	시간 경과에 따른 방문별 기준선으로부터의 EuroQol 5차원 5레벨 설문지(EQ-5D-5L)의 변화
[0631]	전체 설계:
[0632]	이는 약 18~36개월 범위의 다양한 치료 기간을 갖는 3상, 무작위 배정, 이중 맹검, 이중 더미, 2군, 활성-대조, 병행 그룹, 다기관, 사례 기반(6개월의 확인된 장애 악화(CDW)) 시험이다.
[0633]	공개 진술서:

- [0634] 이는 참가자, 임의의 시험자, 현장 직원, 및 임상시험의뢰자에 대해 맹검/가림된 2개의 군을 사용한 병렬 치료 연구이다.
- [0635] **참가자 수:**
- [0636] 약 1200명을 스크리닝하여, 동일한 설계의 2개 RMS 연구(EFC16033 및 EFC16034)에 걸쳐 최소 1800명 환자의 총 표본 크기를 갖는 연구 개입에 무작위로 배정된 약 900명($\pm 10\%$)의 참가자를 확보한다.
- [0637] **개입 그룹 및 기간:**
- [0638] 참가자는 1:1 비율로 무작위로 배정되어, 매일 60 mg 선택 용량(용량-결정 연구 DRI15928에서 확립)의 경구 SAR442168 및 매일 테리플루노미드 정제 또는 14 mg 경구 테리플루노미드와 매칭되는 위약 및 SAR442168 정제와 매칭되는 위약을 투여받게 된다. 무작위 배정은 스크리닝 시 확장형 장애 상태 척도(EDSS) 점수(4점 미만 대 4 점 이상) 및 지리적 영역(미국 대 미국 외)에 따라 계층화된다.
- [0639] **연구 개입(들)**
- [0640] **임상시험용 의약품**
- [0641] • 제형: 톨레브루티닙 필름 코팅 정제
- [0642] • 투여 경로(들): 경구
- [0643] • 용량 처방: 1일 1회 60 mg
- [0644] **임상시험용 의약품**
- [0645] • 제형: 테리플루노미드 정제
- [0646] • 투여 경로: 경구
- [0647] • 용량 처방: 1일 1회 14 mg
- [0648] **임상시험용 의약품**
- [0649] • 제형: SAR442168 필름 코팅 정제와 매칭되는 위약
- [0650] • 투여 경로: 경구
- [0651] • 용량 처방: 1일 1회
- [0652] **임상시험용 의약품**
- [0653] • 제형: 테리플루노미드 정제와 매칭되는 위약
- [0654] • 투여 경로: 경구
- [0655] • 용량 처방: 1일 1회
- [0656] **비임상시험용 의약품**
- [0657] • 제형: MRI 조영 증강제
- [0658] • 투여 경로(들): 정맥내(IV)
- [0659] • 용량 처방: 각 라벨에 따름
- [0660] **비임상시험용 의약품**
- [0661] • 제형: 콜레스티라민

- [0662] 투여 경로(들): 경구
- [0663] 용량 처방: 가속 제거 절차를 위해 11일 동안 1일 3회 8 g
- [0664] (불내성의 경우 11일 동안 1일 3회 4 g). 테리플루노미드 현지 라벨을 따라야 한다.
- [0665] 수술로 인한 일시적인 임상시험용 의약품(IMP) 중단
- [0666] 연구 기간 중에 수술이 필요한 경우, 수술 유형 및 출혈 위험에 따라 수술 전과 수술 후 최소 3~7일 동안 IMP를 보류하는 것의 이익/위험을 고려한다.
- [0667] 이 3상 연구의 목표는 RMS 집단에서 SAR442168을 평가하는 것이다. 효능은 판정된 재발률, 장애 진행, 및 질환 활성의 MRI 소견(Gd-조영증강 병변 및 새로운/확대된 T2-고신호강도 병변)에 의해 평가된다. 본 연구는 다른 2차 및 탐색적 평가변수의 평가와 함께 RMS 집단에서의 SAR442168의 효능과 안전성에 대한 포괄적인 평가를 제공할 것이다.
- [0668] 진행 중인 3상 및 LTS 연구에서, 톨레브루티닙은 현재까지 전반적으로 내약성이 우수하였다. 톨레브루티닙에 대한 확인된 위험은 다음과 같이 확인되었다:
- [0669] - 진행 중인 3상 시험에서 약물로 인한 간 손상(DILI)의 치료로 인해 발생한 SAE가 보고되었지만; 모든 사례는 2~3개월 사이에 발생하였고, 치료 중단 후에는 가역적으로 보이며, 일부 사례에서는 잠재적인 교란 요인이 확인되었다.
- [0670] 연구 모집단
- [0671] 포함 기준
- [0672] 참가자는 표 2C에 제시된 모든 기준에 해당하는 경우에만 연구에 포함될 자격이 있다.

[표 2C] 포함 기준

카테고리	기준
연령	I 01. 참가자는 사전동의서에 서명할 당시 18세 이상 85세 이하이어야 한다.
참가자의 유형 및 질환 특징	<p>I 02. 참가자는 2017년 McDonald 진단 기준 개정예 따라 RMS 진단을 받았어야 한다(Thompson et al. Lancet Neurol. 2018, 17, 162).</p> <p>I 03. 첫 번째 방문(스크리닝 방문) 시 참가자의 EDSS 점수는 5.5 이하이다.</p> <p>I 04. 참가자는 스크리닝 전에 다음 중 하나 이상을 가져야 한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 전년도 내에 1회 이상의 문서화된 재발 또는 • 이전 2년 이내에 2회 이상의 문서화된 재발, 또는 • 전년도 내에 MRI 스캔에 대해 1개 이상의 문서화된 Gd-조영증강 병변 <p>참고: MS의 초기 임상적 탈수초화 에피소드는 처음 2가지 기준에 대해 재발로 간주되어야 한다.</p>

[0673]

제중 I 05. 해당 없음.

성별 I 06. 남성 또는 여성.

남성 또는 여성의 피임 사용은 임상 연구 참가자의 피임 방법에 관한 현지 규정과 일치해야 한다.

아이를 갖고 싶어하는 남성 참가자 및 임신을 했거나 임신을 희망하는 여성 참가자는 연구 개입을 영구적으로 중단하고 현지 테리플루노미드 라벨 권고사항을 따라야 한다.

a) 남성 참가자

남성 참가자는 개입 기간 동안 그리고 가속 제거 절차가 수행될 때까지 다음 사항에 동의하는 경우 참가 자격이 있다.

정자 기증을 삼가고 다음 중 하나를 선택해야 한다:

- 자신의 선호하는 일상적인 생활방식대로 이성애적 성관계를 금하고(장기적이고 지속적으로 금욕) 금욕을 유지하는 것에 동의하거나
또는
- 아래에 자세히 설명된 대로 피임/장벽 방법을 사용하는 것에 동의해야 함
 - 남성용 콘돔을 사용하는 것에 동의하고, 현재 임신하지 않은 가임 여성(WOCBP)과 성관계를 할 때 콘돔이 터지거나 새어 나올 수 있으므로 여성 파트너가 매우 효과적인 피임 방법을 사용하는 것이 유익하다는 사실도 권고되어야 함

b) 여성 참가자

[0674]

카테고리	기준
	<ul style="list-style-type: none"> • 여성 참가자는 임신 또는 수유 중이 아니며 다음 조건 중 하나 이상에 해당하는 경우 참가 자격이 있다: <ul style="list-style-type: none"> - 가임 여성(WOCBP)이 아니거나; 또는 - WOCBP 이며, 개입 기간 동안 그리고 연구 개입의 마지막 용량 후 가속 제거 절차가 완료될 때까지, 바람직하게는 사용자 의존도가 낮은, 매우 효과적인(연간 1% 미만의 실패율) 피임 방법을 사용하는 것에 동의함 - WOCBP 는 스크리닝 시 및 연구 개입의 첫 번째 용량 전 24 시간 이내에 고감도 임신 검사 결과가 음성이어야 한다. <p>소변 검사가 음성으로 확인될 수 없는 경우(예를 들어, 모호한 결과), 혈청 임신 검사가 필요하다. 이러한 경우, 혈청 임신 결과가 양성이면 참가자는 참가에서 배제되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 연구 개입 중 및 이후의 임신 검사에 대한 추가 요건은 활동 스케줄(SoA); 표 2A1 및 2A2에 있다. • 시험자는 현지 규정에서 허용하는 경우, 초기 임신이 발견되지 않은 여성이 포함될 위험을 줄이기 위해 병력, 월경력, 및 최근 성생활을 검토할 책임이 있다.

[0675]

[0676] 배제 기준

[0677] 참가자는 표 2D에 제시된 기준 중 하나라도 해당되는 경우 연구에서 배제된다.

[표 2D] 배제 기준

카테고리	기준
의학적 병태	<p>E 01. 참가자는 2017년 McDonald 진단 기준 개정에 따라 PPMS 진단(Thompson et al. Lancet Neurol. 2018, 17, 162) 또는 비재발성 SPMS 진단(Lublin et al. Neurology 2014, 83, 278-286)을 받은 적이 있다.</p> <p>E 02. 참가자에게 감염 병력이 있거나 감염 위험이 있을 수 있음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-림프구 또는 T-림프구 수용체 백신접종, 이식(고형 장기, 줄기 세포, 및 골수 이식 포함), 및/또는 항거부반응 요법의 병력. • 참가자가 첫 번째 치료 방문 전 2개월 이내에 임의의 생(약독화) 백신(수두 대상포진, 경구용 소아마비 백신, 및 비강 인플루엔자)을 투여받았음. • 참가자가 스크리닝 방문 시 정상 하한(LLN)보다 낮은 림프구 수를 가짐. • 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 진단의 병력 또는 스크리닝 MRI에서 PML을 암시하는 소견의 증거. • 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 병력(예를 들어, 임의의 알려진 양성 HIV 검사 또는 참가자 인터뷰 정보). • 활성 또는 잠복성 결핵(TB)의 병력; 임상적으로 필요한 경우, TB 검사는 스크리닝 시 및 연구 기간 중에 다시 수행되어야 하며, 임상적 판단, 경계선

[0678]

카테고리

기준

결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복될 수 있다. TB에 대한 스크리닝 검사는 표 2F에 설명되어 있다.

- 참고: 시험자는 필요한 경우, 예를 들어 검사 결과가 불명확하거나 위양성 검사 결과가 의심되는 경우 감염성 질환 전문가와 상담할 수 있다. 감염성 질환 전문가가 검사 결과가 위양성이고 임상적으로 관련이 없다고 간주하고 참가자가 시험에 등록될 수 있다고 확인한 경우, 시험자는 이를 근거 데이터에 문서화해야 하며, 이후 참가자를 무작위 배정할 수 있다.
- 항생제, 항바이러스제, 또는 항진균제 치료가 필요한 지속성 만성 또는 활성 재발성 감염.
- 스크리닝 방문 4주 이내의 발열($\geq 38^{\circ}\text{C}$; 그러나, 일시적이고 경미한 귀, 코, 인후 바이러스 감염으로 인한 경우 시험자의 판단에 따라 참가자가 포함될 수 있음).
- 간염의 발병 또는 재활성화 위험이 있는 참가자, 즉 급성 또는 만성 감염을 나타내는 B형 및 C형 간염 바이러스의 혈청학적 마커에 대한 스크리닝 시 결과. 자세한 내용은 연구 매뉴얼을 참조.
- 시험자의 판단에 따라, 본 연구에서 참가 또는 IMP 투여에 악영향을 미칠 수 있는 기타 임의의 활성 감염.

[0679]

카테고리

기준

E 03. 다음 사항에 의해 입증되는 정신 장애 또는 약물 남용의 존재:

- 스크리닝 방문 전 2년 이내의 입원이 필요한 임의의 정신 질환, 행동 병태, 또는 우울증의 병력.
- 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도(C-SSRS) 기준선/스크리닝 방문 전 6개월에 걸친 스크리닝 버전에 따른 카테고리 4 또는 5의 자살 시도 또는 자살 상상의 문서화된 이력, 또는 시험자의 판단에 따라 참가자에게 자살 시도의 위험이 있는 경우.
- 활성 알코올 사용 장애 또는 스크리닝 방문 전 1년 이내의 알코올 또는 약물 남용의 병력.
- 현재 알코올 섭취량이 남성의 경우 1일 2잔 초과, 여성의 경우 1일 1잔 초과(1잔 = 대략 14그램의 알코올 = 350 mL 맥주 = 140 mL 와인 = 40 mL 증류주).

E 04. 본 임상 시험의 맥락에서 시험자의 판단에서 임상적으로 유의미한 것으로 고려되는 스크리닝 방문 중에 얻은 다음의 소견:

- 정상 한계를 벗어난 임의의 스크리닝 검사실 값.
- 비정상적인 ECG.

E 05. 참가자에게 과도한 출혈을 일으킬 수 있는 병태:

[0680]

카테고리	기준
	<ul style="list-style-type: none"> • 스크리닝 방문 전 언제든지 출혈 장애 또는 알려진 혈소판 기능장애. • 스크리닝 방문 시 150,000/μL 미만의 혈소판 수. • 참가자가 스크리닝 방문 전 4 주 이내에 (시험자의 판단에 따라) 참가자의 안전성에 영향을 미칠 수 있는 대수술을 받았거나, 연구 기간 동안 임의의 선택적 대수술을 계획함. • 시험자의 판단에 따라 스크리닝 전 6 개월 이내의 유의미한 출혈 사례의 병력, 예컨대 대뇌 또는 위장관 출혈(이에 한정되지 않음).
E 06.	<p>연구 참가에 악영향을 미치거나 1 차 효능 평가변수를 평가할 수 없게 하는 병태:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 임의의 연구 개입 또는 그 구성요소에 대한 민감성, 또는 시험자의 의견에 따라 연구 참가를 금하는 약물 또는 기타 알레르기가 있음. • 치료 신경과 전문의의 판단에 따른 기존 건강 상태(들)로 인한 짧은 기대 수명. • 시험자의 판단에 따른 유의미한 기타 수반 질병, 예컨대 본 연구 참가에 악영향을 미칠 수 있는 심혈관(뉴욕 심장 협회[NYHA] 분류에 따른 III 기 또는 IV 기 심부전 포함), 또는 신장(즉, 투석 중), 신경계, 내분비계, 위장, 대사계, 폐(예: 간질성 폐렴 또는 폐 섬유증), 또는 림프계 질환(이에 한정되지 않음)의 병력 또는 존재.

[0681]

카테고리	기준
	<ul style="list-style-type: none"> • 급성 간 질환, 간경변, 만성 간 질환(6개월 초과 동안 안정적인 것으로 간주되는 경우 제외). • 확인된 스크리닝 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$(간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$(길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외). • 스크리닝 시, 상승된 트랜스페린 포화도(남성의 경우 50% 초과 및 여성의 경우 40% 초과) 및/또는 상승된 페리틴 수치 500 $\mu\text{g/L}$ 초과. • 스크리닝 방문 전 5년 이내의 임의의 악성종양도 배제됨(효과적으로 치료된 자궁경부 상피내암 또는 적절하게 치료된 비전이성 피부 편평 또는 기저 세포 암종은 예외). • 시험자의 판단에 따라, 1차 효능 평가변수에 대해 평가할 수 없게 하거나, 본 연구의 참가에 악영향을 미칠 수 있는 기타 임의의 의학적 병태(들) 또는 수반 질환(들).
이전/병용 요법	<p>E 07. 참가자가 임의의 기준선 평가 전 지정된 기간 내에 다음 약물/치료 중 임의의 것을 받았음(디메틸 푸마레이트, 인터페론 베타, 또는 글라티라머 아세테이트 치료에는 휴약이 필요하지 않음):</p>

[0682]

카테고리

기준

약물	사용된 경우 배제/필요한 휴약 기간 내에 사용
전신 코르티코스테로이드, 부신 피질 자극 호르몬	스크리닝 MRI 스캔 1개월 전
시포니모드, 포네시모드	MRI를 이용한 무작위 배정 1주 전 및 무작위 배정 전 PML에 대한 임상 평가
혈장 교환	무작위 배정 1개월 전
IV 면역글로불린	무작위 배정 1개월 전
핀골리모드, 오자니모드	MRI를 이용한 무작위 배정 6주 전 및 PML에 대한 임상 평가
아자티오프린 및 페토트렉세이트, 미코페놀레이트와 같은 경증 내지 중등도의 면역억제/화학요법 약물	무작위 배정 3개월 전
림프계 방사선조사, 골수 이식, 미토산트론(치료 후 심장 독성의 증거가 있거나 120 mg/m ² 초과 누적 평생 용량), 효과가 매우 오래 지속되는 기타 강력한 면역억제 치료	언제든지 이러한 치료 중 임의의 것을 받은 참가자는 자격이 없다.
테리플루노미드 3개월 미만 치료	무작위 배정 3개월 전*

[0683]

카테고리

기준

3 개월 이상 치료	언제든지 이 치료를 받은 참가자는 자격이 없다.
나탈리주맵	MRI를 이용한 무작위 배정 2개월 전 및 PML에 대한 임상 평가
오크렐리주맵 및 리톡시맵과 같은 B-세포 고갈 요법	6 개월 전
오파투무맵	4 개월 전
고도의 면역억제성/화학요법 약물: 미톡산트론 최대 120 mg/m ² 체표면적, 시클로포스파미드, 클라드리빈, 시클로스포린	무작위 배정 2년 전
알렘 투주맵	무작위 배정 4년 전
기타 MS-질환 완화 치료	5 반감기 또는 약력학 활성 종료 시까지 중 더 긴 기간

약어: MRI: 자기 공명 영상 다발성 경화증, PML: 진행성 다초점 백질뇌병증

* 가속 제거 절차를 수행하는 경우 시간 제한 없음

E 08. 참가자가 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받고 있음.

[0684]

카테고리

기준

E 09. 참가자가 다음을 포함하는 항응고제/항혈소판 요법을 받고 있음:

- 81 mg/일 초과 의 아세틸살리실산(아스피린),
- 항혈소판제(예: 클로피도그렐),
- 와파린(비타민 K 길항제),
- 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제),
- 다비가트란(직접 트롬빈 억제제),
- 아픽사반, 에독사반, 리바룩사반(직접 인자 Xa 억제제).

참고: 상기 모든 약물은 연구 약물 투여 최소 5 반감기 전에 중단해야 한다(단 아스피린의 경우 최소 8일 전에 중단해야 함). 이것이 임상적으로 적절하지 않은 경우, 참가자는 포함될 수 없다. 이러한 휴약 기간은 열거된 약물을 중단하는 것이 임상적으로 적절하다고 시험자가 판단하거나 이러한 약물의 최근 사용 이력이 있는 경우(특정 혈전증 사례에 대해 단기 항응고제 치료가 임상적으로 권장되는 경우와 같음)에만 적용되며, 따라서 이러한 휴약 기간은 무작위 배정 전에 추적되어야 한다.

참가자에게 이러한 약물의 지속적인 사용을 필요로 하는 만성 기저 의학적 병태(뇌졸중, 관상동맥 또는 경동맥 질환, 심장 판막 질환 등)가 있는 경우, 참가자는 연구에 등록될 수 없다.

[0685]

카테고리	기준
이전/동시 임상 연구 경험	E 10. 테리플루노미드, 레플루노미드, 또는 Aubagio의 임의의 비활성 성분에 대한 과민 반응 병력(이는 아나필락시스, 혈관부종, 및 심각한 피부 반응을 포함함).
	E 11. 참가자가 이전에 톨레브루티닙을 포함한 임의의 BTK 억제제에 노출되었다.
	E 12. 참가자가 스크리닝 방문 전 3개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에 다른 임상시험용 약물을 복용한 적이 있다.
진단 평가	E 13. 참가자가 무작위 배정 30일 전에 재발을 경험했다.
	E 14. 참가자에게 MRI에 대한 금기사항, 즉 심박조율기의 존재, 고위험 부위의 금속 임플란트(즉, 인공 심장 판막, 동맥류/혈관 클립), 고위험 부위에 금속 물질(예를 들어, 파편)의 존재, 임의의 조영제에 대한 알려진 알레르기 병력, 또는 모든 프로토콜 예정 MRI의 완료를 방해하는 폐소공포증의 병력이 있다. 참고: Gd에 대한 금기사항이 있는 사람은 연구에 등록될 수 있지만 MRI 스캔 동안 Gd 조영제를 투여받을 수는 없다.
기타 배제	E 15. 규제 또는 법 질서로 인해 기관에 수용된 개인; 합법적으로 기관에 수용된 수감자 또는 참가자.
	E 16. 의학적 또는 임상적 병태를 포함하여 어떤 이유로든 시험자의 판단에 따라 참가에 적합하지 않은

카테고리	기준
	참가자, 또는 잠재적으로 연구 절차를 준수하지 않을 위험이 있는 참가자.
	E 17. 참가자가 임상 연구 현장의 직원 또는 연구 수행에 직접 관여하는 기타 개인, 또는 해당 개인의 직계 가족 구성원임.
	E 18. 연구 수행/과정 중에 윤리적 고려를 제기할 수 있는 임의의 다른 상황 참고: 비정상적인 검사실 검사 값이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있음

라이프스타일 고려 사항

[0689] **식사 및 식이 제한:** 톨레브루티닙(IMP)은 규칙적인 식사와 함께 복용해야 한다. 가능하다면, IMP와 함께 하는 식사(예를 들어, 아침 식사, 점심 식사, 또는 저녁 식사)는 연구 기간 내내 일관되어야 한다. IMP와 함께 하는 일반적인 식사는 각 방문 시에 기록된다. IMP 투여를 위한 식사 시간을 변경해야 하는 경우, 2회 용량 사이에 최소 12시간의 간격을 유지해야 한다.

[0690] **카페인, 알코올, 및 담배:** 전체 연구 기간 동안, 참가자에게는 정기적으로 여성 참가자의 경우 하루 14 그램(1 표준 잔) 초과 또는 남성 참가자의 경우 하루 28 그램(2 표준 잔) 초과로 정의되는 상당한 양의 알코올을 섭취하지 않도록 경고해야 한다.

[0691] **연구 개입**

[0692] 연구 개입은 연구 프로토콜에 따라 연구 참가자에게 투여하기 위한 임의의 조사 개입(들), 시판 제품(들), 또는 위약으로 정의된다.

[표 2E] 투여된 연구 개입의 개요

군 명칭	톨레브루티닙	테리플루노미드
개입 명칭	톨레브루티닙 60 mg 테리플루노미드와 매칭되는 위약	톨레브루티닙과 매칭되는 테리플루노미드 14 mg 위약
유형	약물	약물
용량 제형	톨레브루티닙: 필름 코팅 정제 테리플루노미드와 매칭되는 위약: 정제	테리플루노미드: 정제 톨레브루티닙과 매칭되는 위약: 필름 코팅 정제
단위 용량 강도(들)	60 mg	14 mg
투여량 수준(들)	1일 1 회	1일 1 회
투여 경로	경구	경구
IMP 및 NIMP	IMP	IMP
패키징 및 라벨링	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 라벨링 내용은 현지 규제 사양 및 요건을 따른다.	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 라벨링 내용은 현지 규제 사양 및 요건을 따른다.
현재/이전 명칭(들) 또는 별칭(들)	해당 없음	Aubagio

[0693] IMP: 임상시험용 의약품, NIMP: 비임상시험용 의약품

[0694] 프로토콜 예정 현장 방문 사이에, IMP 분배를 위해 중간 방문이 필요할 수 있다. 이러한 방문에 대한 대안으로 서 또는 현장 IMP 분배를 대체하기 위해, 필요하다면, 현지 규정에 따라 허용되고 임상시험의뢰자가 승인한 경우 임상시험의뢰자가 승인한 택배 회사를 통해(환자에게 직접 배송) 현장에서 참가자에게 IMP를 공급할 수 있다.

[0695] **비임상시험용 의약품**

[0696] *MRI* 조영 증강제

[0697] • 투여 경로(들): IV

[0698] • 용량 처방: 각 라벨에 따름

[0699] *콜레스티라민*

[0700] • 투여 경로(들): 경구

[0701] • 용량 처방: 가속 제거 절차에 대해 11일 동안 1일 3회 8 g(불내성의 경우 11일 동안 1일 3회 4g). 테리플루

노미드 현지 라벨을 따라야 한다.

[0702] **병용 요법**

[0703] 참가자가 등록 시 받고 있거나 연구 기간 중에 받는 임의의 약물 또는 백신(일반 의약품 또는 처방 의약, 비타민, 및/또는 약초 보충제 포함)은 다음과 함께 기록되어야 한다:

[0704] ● 사용 이유

[0705] ● 시작일 및 종료일을 포함한 투여 날짜

[0706] ● 용량 및 빈도를 포함한 투여량 정보

[0707] 참가자는 추적관찰 방문이 완료될 때까지 연구 개입 시작 전 7일(또는 약물이 잠재적 효소 유도제인 경우 14일) 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 쪽) 이내에 처방 또는 비처방 약물(비타민 및 식이 또는 약초 보충제 포함) 복용을 삼가야 한다(단, 시험자의 의견에 따라 약물이 연구에 방해되지 않을 경우는 예외).

[0708] 개입 기간 동안 생(약독화) 백신을 투여해서는 안 된다.

[0709] 배제 기준 E07에 언급된 MS에 대한 요법은 참가자가 연구 치료 중인 동안 무작위 배정 후에는 허용되지 않는다. 글루코코르티코이드(예를 들어, MS 재발 치료 또는 급성 질병용) 및 국소 코르티코스테로이드(예를 들어, 국소, 비강, 안구, 귀, 관절내)의 단기 사용(3~5일)은 허용된다.

[0710] 병용 또는 이전 요법에 관한 질문이 있는 경우 의료 모니터에게 연락해야 한다.

[0711] 일부 금지된 병용 약물(예를 들어, 두통의 경우 아스피린 >81 mg/일)의 경우, 사용이 만성적이지 않다면, IMP를 영구적으로 중단하기로 결정하기 전에 IMP를 일시적으로 중단하는 것을 고려할 수 있다.

[0712] MS 증상의 치료를 위한 약물(예를 들어, 보행 장애, 피로, 경직, 실금, 통증)은 임상적으로 가능한 경우 스크리닝 전에 그리고 치료 기간 동안 안정적인 용량으로 유지되어야 한다.

[0713] 다음을 포함하여 **항응고제/항혈소판** 요법은 IMP와 병용할 수 없다:

[0714] - 아세틸살리실산(아스피린) >81 mg/일

[0715] - 항혈소판제(예: 클로피도그렐)

[0716] - 와파린(비타민 K 길항제)

[0717] - 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제)

[0718] - 다비가트란(직접 트롬빈 억제제)

[0719] - 아픽사반, 에독사반, 리바룩사반(직접 인자 Xa 억제제)

[0720] 3 그램/일 이하 용량의 파라세타몰/아세트아미노펜은 연구 기간 중 언제든지 사용이 허용된다. 기존의 의학적 병태 또는 새로운 사례의 치료에 임상적으로 필요한 경우, 연구 기간 동안 단기(최대 5일) 비스테로이드성 항염증제(NSAID)(아세틸살리실산 제외), 바람직하게는 최저 유효 용량의 선택적 사이클로옥시게나제-2 억제제가 투여될 수 있다. 시험자는 eCRF에 NSAID(및 기타 임의의 병용약물)의 사용을 기록해야 한다.

[0721] **CYP 억제제/유도제:**

[0722] CYP3A의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제는 연구 기간 내내 허용되지 않는다(부록 8A[섹션 10.8] 참조).

[0723] ● **톨레브루티닙:** 톨레브루티닙은 CYP3A4 및 CYP2C8 동위효소의 기질이다. 건강한 참가자의 경우, 강력 CYP3A4 억제제(4일 동안 1일 1회 이트라코나졸 200 mg)는 톨레브루티닙 곡선 아래 면적(AUC) 노출을 1.8배 증가시켰고(INT16385 연구), 강력 CYP2C8 억제제(6일 동안 1일 2회 겐피프로질 600 mg)는 톨레브루티닙(AUC) 노출을 8.4배 증가시켰다(INT16726 연구). 만족스러운 안전성 및 내약성 프로파일과 급식 조건하에서 14일 동안 1일 1회 최대 240 mg 용량의 톨레브루티닙을 투여받은 건강한 참가자에서 관찰된 노출(TDR16862 연구)을 바탕으로, CYP3A4를 강력하게 억제하는 약물은 허용되고, CYP2C8을 강력하게 억제하는 약물은 허용되지 않는다. 건강한 참가자의 경우, 리팜피신(8일 동안 1일 1회 600 mg)에 의한 강력 CYP3A4 및 중등도 CYP2C8 유도는 톨레브루티닙

노출을 6배 감소시켰다(INT16726 연구). 따라서, 강력하고 또한 중등도(예측에 근거)의 CYP3A 유도제는 톨레브루티닙 노출 및 효능을 감소시킬 수 있는 가능성이 있으므로 허용되지 않는다. 사용해서는 안 되는 약물의 목록은 표 2H를 참조.

- [0724] **테리플루노미드:** 다른 강력한 CYP 및 수송체 유도제는 테리플루노미드 노출을 감소시킬 가능성이 있으므로 피해야 한다. 리팜피신 및 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 아바시미브, 루마카프터, 리파펜틴, 리파부틴, 및 세인트 존스 워트와 같은 다른 알려진 강력한 CYP 및 수송체 유도제는 피해야 한다. 테리플루노미드는 레플루노미드의 대사산물이기 때문에 레플루노미드는 금지된다.
- [0725] 테리플루노미드 혈장 농도의 유의미한 감소를 초래할 수 있기 때문에 콜레스티라민(및 기타 담즙산 격리제) 및 활성탄의 사용은 피해야 한다.
- [0726] 콜레스티라민은 가속 제거 절차가 필요한 경우에만 사용될 수 있다. 예외적인 상황(예를 들어, 콜레스티라민 내 약성이 없거나 콜레스티라민을 사용할 수 없는 경우)에서, 활성탄(현재의 Aubagio SmPC에 따름) 사용을 고려할 수 있다.
- [0727] 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제(예: 엘트롬보팩 및 게피티닙)는 피해야 한다. 시험관내 연구에 따르면, 테리플루노미드는 유출 수송체 BCRP의 기질이므로, 이들 약물은 테리플루노미드의 노출을 증가시킬 수 있다(부록 8B [섹션 10.9]).
- [0728] 테리플루노미드에 의해 노출이 변경될 수 있으므로 다수의 약물을 주의해서 사용해야 한다. 이들의 효과를 모니터링하고 약물 변경에 대한 시기 적절한 결정을 내리기 위해 적절한 조치가 필요하다.
- [0729] CYP2C8에 의해 대사되는 의약품(예: 레파글리니드, 피오글리타존, 및 로시글리타존)은 테리플루노미드에 의한 CYP2C8 억제 후 이들 약물의 농도가 증가할 가능성이 있기 때문에 IMP 치료 중에 주의해서 사용해야 한다.
- [0730] 테리플루노미드의 반복 용량 후 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐 노출의 증가가 관찰되었다(Aubagio(테리플루노미드)[패키지 삽입물]. Genzyme Corporation. Cambridge, MA 02142; 2021).
- [0731] 테리플루노미드의 이러한 상호작용이 경구 피임약의 효능에 부정적인 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않지만, 본 시험 동안 사용되는 경구 피임약 치료를 선택하거나 조정할 때 이를 고려해야 한다.
- [0732] CYP1A2에 의해 대사되는 의약품(예: 돌록세틴, 알로세트론, 테오필린, 및 티자니딘)은 테리플루노미드가 CYP1A2를 유도하고 이들 제품의 효능을 감소시킬 수 있기 때문에 IMP 치료 중에 주의해서 사용해야 한다.
- [0733] 유기 음이온 수송체 3(OAT3) 기질(예: 세파클로르, 벤질페니실린, 시프로플록사신, 인도메타신, 케토프로펜, 푸로세미드, 및 시메티딘)의 투여는 테리플루노미드가 OAT3의 억제를 통해 이러한 약물에 대한 노출을 증가시킬 수 있기 때문에 연구 기간 동안 주의해서 수행되어야 한다.
- [0734] BCRP 기질(예: 설파살라진) 및 유기 음이온 수송체 폴리펩티드(OATP) 계열(예: 로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 나테글리니드, 레파글리니드, 및 리팜피신)의 경우, 테리플루노미드와 병용 투여하는 것은 테리플루노미드가 이들 제품에 대한 노출을 증가시킬 가능성이 있기 때문에 연구 기간 동안 주의해서 사용되어야 한다. 의약품에 대한 과도한 노출의 징후와 증상에 대해 참가자를 면밀히 모니터링해야 하며, 용량 감소를 고려해야 한다. IMP와 함께 사용할 경우, 로수바스타틴의 용량은 1일 1회 10 mg을 초과해서는 안 된다.
- [0735] **용량 변경**
- [0736] 본 연구에서 용량 감소는 예상되지 않는다. AE로 인해 필요하다고 판단될 경우 치료를 중단하거나 영구적으로 중단해야 할 수 있다(섹션 7 및 섹션 8.3).
- [0737] **연구 개입의 중단**
- [0738] 확정적 중단
- [0739] 연구 개입은 가능한 경우 언제든지 계속되어야 한다.
- [0740] 영구적 개입 중단은 시험자 또는 참가자가 언제든지 연구 개입에 참가자를 재노출시키지 않기로 확정적으로 결

정하는 것과 관련된 임의의 치료 중단이다.

- [0741] 드물지만, 참가자가 연구 개입을 영구적으로 중단해야 할 수도 있다. 연구 개입이 영구적으로 중단되는 경우, 참가자는 EOS 방문까지 평가를 위해 연구에 계속 참가하도록 요청받게 된다. 이는 계속해서 안전성을 평가하는 데 중요하다. 연구 개입 중단 시 수집할 데이터에 대해서는 SoA(표 2A1 및 2A2)를 참조. 연구 개입이 영구적으로 중단되는 경우, 참가자는 현지 임상 실무 및 시험자의 최선의 판단에 따라 MS 치료를 받아야 한다.
- [0742] 다음은 시험자 또는 임상시험의뢰자가 참가자의 연구 치료를 중단하는 정당한 이유일 수 있다:
- [0743]
 - 참가자의 안전을 위협하는 이상사례, 또는 시험자 및/또는 참가자가 연구 개입의 중단을 원하거나 필요하다고 간주하는 경우.
- [0744]
 - 도 2 내지 8의 검사실 이상에 대한 추적관찰 가이드라인에 따라 IMP 중단 기준이 충족되는 경우.
- [0745]
 - 시험자의 의견에 따라 참가자가 더 이상 치료적/임상적 이익을 얻지 못한다.
- [0746]
 - 참가자의 요청, 즉 치료에 대한 동의의 철회.
- [0747]
 - 연구 기간 중에 여성 참가자가 임신하거나 임신을 원하는 경우.
- [0748]
 - 연구 기간 중에 남성 참가자가 아이를 갖고 싶어하는 경우.
- [0749]
 - 임의의 심각한 기회 감염(예: PML[도 6 참조], HIV).
- [0750]
 - 금지된 병용 약물의 지속적인 필요성/만성 사용(본 실시예의 병용 요법 및 표 2H 참조).
- [0751] 참가자가 알고리즘(도 4a 및 4b)에 명시된 조건 중 하나를 충족하거나 시험자가 참가자에게 최선의 이익이라고 판단하는 경우 시험자는 비정상적인 간 기능에 대한 연구 개입의 중단을 고려해야 한다.
- [0752] 임의의 임상적으로 유의미한 비정상적인 검사실 값 또는 ECG 파라미터는 관련 참가자에 대한 IMP를 확정적으로 중단하기로 결정하기 전 24시간 후에 확인을 위해 즉시 재검사된다.
- [0753] ECG(등록 후 Fridericia 식[QTcF]을 사용하여 보정된 QT 간격(QTc)에서 기준선으로부터의 변화를 포함하나 이에 한정되지 않음)에서 임상적으로 유의미한 소견이 확인되면, 시험자 또는 자격이 있는 피지명인은 참가자가 연구를 계속 받을 수 있는지 여부와 참가자 관리에 임의의 변화가 필요한지 여부를 결정한다. ECG 변화로 인해 연구 개입을 확정적으로 중단하기로 결정하기 위해 심장 전문의의 ECG 소견 검토를 고려할 수 있다. 수집 시 기록된 ECG 소견에 대한 검토는 문서화되어야 한다. 임상적으로 관련성 있는 임의의 새로운 ECG 소견은 AE로서 보고되어야 한다.
- [0754] 개입 중단 및 추적관찰 시 수집할 데이터 및 완료해야 하는 임의의 추가 평가에 대해서는 SoA(표 2A1 및 2A2)를 참조.
- [0755] 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 요구되는 경우 연구 기간 동안 언제든지 추가 검사를 수행할 수 있다.

[표 2F] 프로토콜 필수 검사실 평가

검사실 평가	파라미터		
혈액학	혈소판 수	RBC 지표:	WBC 수와 분류:
	RBC 수	MCV	호중구
	헤모글로빈	MCH	림프구
	헤마토크리트	망상적혈구%	단핵구
			호산구
			호염기구
임상 화학	BUN	나트륨	AST
	크레아티닌	칼슘	ALT
	글루코스	총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈	알칼리성 포스파타제
	칼륨	총 단백질	알부민
		염산염	크레아틴
			포스포키나제
		중탄산염	리파제(스크리닝만 해당)
일반 소변 검사	- 비중 - pH, 글루코스, 단백질, 혈액, 케톤, 빌리루빈, 유로빌리노겐, 아질산염, 덱스터에 의한 백혈구 에스터라제 - 현미경 검사(혈액 또는 단백질이 비정상이고 감염 징후가 있는 경우)		

[0756]

검사실 평가	파라미터
기타	- FSH 및 에스트라디올(필요한 경우, 폐경 후 상태를 확인하기 위해 여성 참가자에서만)
스크리닝	- 고감도 혈청 또는 소변 β -hCG 임신 검사(가임 여성의 경우 필요에 따라) ^c
검사	- 응고: PT/ INR, aPTT - B형 간염(HBs Ag, 항-HBc IGM 및 총, 항-HBs) 및 C형 간염 바이러스(항-HCV)에 대한 혈청 검사; 이러한 결과가 결정적이지 않은 경우(예를 들어, 항-HBs 음성 및 항-HBc 양성 또는 항-HC IgG 양성), 확인을 위해 HBV-DNA 또는 HCV-RNA 검사를 각각 수행해야 한다. 현지에서 필요한 경우, HIV 및 기타 감염성 질환. - 결핵 검사: 혈액 검사(예: QuantiFERON® TB Gold 검사)가 바람직하며; 혈액 검사를 할 수 없는 경우 보조 검사를 수반한 피부 검사(예: 결핵 피부 검사)가 허용된다. 가능한 경우 T-SPOT도 수행할 수 있다. - 철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도 TIBC.

ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; 항-HBc: B형 간염 코어 항원에 대한 항체; 항-HBs: B형 간염 표면 항체; aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; BUN: 혈중 요소 질소; β -hCG: 인간 융모성 생식선 자극 호르몬; FSH: 난포 자극 호르몬; IEC: 독립적 윤리 위원회; INR: 국제 표준화 비율; HBsAg: B형 간염 표면 항원; HBV: B형 간염 바이러스; HCV: C형 간염 바이러스; HIV: 인간 면역결핍 바이러스; Ig: 면역글로불린; IRB: 임상시험심사위원회; MCH: 평균 적혈구 헤모글로빈; MCV: 평균 적혈구 용적; PT: 프로트롬빈 시간; RBC: 적혈구; SGOT: 혈청 글루탐산-옥살로아세트산 트랜스아미나제; SGPT: 혈청 글루탐산-피루브산 트랜스아미나제; TB: 결핵; ULN: 정상 상한; WBC: 백혈구

^a ALT $\geq 3 \times$ ULN의 관찰 후 간 화학적 검사 중단 기준과 필요한 조치 및 추적관찰 평가는 도 4a 및 4b에 제시되어 있다. 중증의 간 손상을 암시할 수 있는 ALT $\geq 3 \times$ ULN 및 빌리루빈 $\geq 2 \times$ ULN($\geq 85\%$ 직접 빌리루빈), 또는 ALT $\geq 3 \times$ ULN 및 국제 표준화 비율(INR) ≥ 1.5 (INR이 측정되는 경우)의 임상 검사실 소견은 SAE로서 보고되어야 한다.

^b 기타 신장 기능 파라미터, 크레아티닌 클리어런스(CrCl)가 계산된다.

^c 현지 규정 또는 IRB/IEC에서 혈청 검사를 요구하지 않는 한, 임신에 대한 현지 소변 검사가 프로토콜의 표준이 된다(혈청 임신 검사가 필요한 스크리닝 방문은 제외).

[0757]

[0758]

간 및 기타 안전성: 조치 및 추적관찰 평가

[0759]

표 2G-A 및 도 2 내지 8에 기재된 이러한 조치는 ALT 증가 및 혈소판감소증 사례에만 필요하다. 기재된 다른 모든 안전성 사례의 경우 이는 시험자의 의학적 판단에 따라 제안된다.

[0760]

호중구감소증은 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0761]

혈소판감소증은 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0762]

도 4a의 약어: ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; ANCA: 항중성구 세포질 항체; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; CMV: 사이토메갈로바이러스; CRF: 사례 기록서; DNA: 데옥시리보핵산; dsDNA: 이중 가닥 DNA; EBV: 엡스타인-바 바이러스; GGT: 감마-글루타밀 트랜스퍼라제; HAV: A형 간염 바이러스; HBc: B형 간염 코어; HBV: B형 간염 바이러스; HCV: C형 간염 바이러스; HEV: E형 간염 바이러스; IgM: 면역글로불린 M; IMP: 임상시험용 의약품; INR: 국제 표준화 비율; lab: 검사실; LFT: 간 기능 검사; PT: 프로트롬빈 시간; RNA: 리보핵산; LKM: 간 신장 마이크로솜; ULN: 정상 상한.

[0763]

참고: "기준선"은 기준선 방문 시 샘플링된 ALT를 의미하거나; 또는 기준선 값을 사용할 수 없는 경우, 기준선 방문 전에 샘플링된 최신 ALT를 의미한다. 스크리닝 동안 ALT가 증가하는 경우에는 알고리즘이 적용되지 않는다.

[표 2G-A] 확인된 ALT 상승의 사례에 대한 조치

임의의 확인된 사례에서, 아래 열거된 지침을 따른다:
<ul style="list-style-type: none"> 연구 관리자에게 정보를 전달할 현장 모니터에게 알린다. 이전 72시간 내의 의식 상실, 현기증, 및/또는 저혈압 및/또는 부정맥 에피소드를 동반하거나 동반하지 않은 권태에 대해 구체적으로 조사하고; 근육 손상을 배제한다. 다음의 검사를 수행한다. <ul style="list-style-type: none"> LFT: AST, ALT, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈, 및 프로트롬빈 시간/INR; CPK, 혈청 크레아티닌, 전해구 수; 항-HAV IgM, 항-HBc IgM, (HBV-DNA 임상적으로 필요한 경우), 항-HCV 및 HCV RNA, 항-CMV IgM 및 항-HEV IgM 항체; 임상적 맥락에 따라, EBV, 헤르페스 바이러스, 및 토크소플라즈마에 의한 최근의 감염을 확인; 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도를 고려; 간담도 초음파 검사(또는 필요한 경우 다른 영상 검사)를 고려; 자가항체를 고려: 항핵, 항-DNA, 항-平滑근, 항-LKM, 항-미토콘드리아; 임상적으로 필요한 경우 길버트병에 대한 DNA 검사를 고려; 간 전문의와의 상담을 고려; INR >2(또는 PT <50%) 및/또는 간 뇌병증을 암시하는 중추 신경계 장애의 경우 환자 입원을 고려;
<ul style="list-style-type: none"> IMP의 영구 중단 후 LFT 모니터링: <ul style="list-style-type: none"> ALT가 하향 추세를 보일 때까지 가능한 한 면밀히(48시간마다 내지 매주), 이후 1.5 x ULN까지 2주마다, 이후 예정된 방문마다 모니터링; 재투여 ALT/AST가 1.5 x ULN 미만으로 감소하고 임상적 금기사항이 없는 경우 임상시험의뢰자의 의료 모니터와 상의한 후에만 연구 약물의 재개시를 고려할 수 있다. 연구 약물을 재개하기로 동의한 경우, 첫 번째 달에는 매주, 다음 두 번째 및 세 번째 달에는 매월 ALT/AST를 평가하는 것이 권장된다. ALT/AST 값에 대해 3 x ULN 초과와 새로운 상승이 발생하면 연구 약물의 영구적인 중단으로 이어진다; 3 x ULN ALT 초과 및 2 x ULN 빌리루빈 초과와 증가를 나타내는 참가자의 경우 재투여는 고려되지 않는다.
<ul style="list-style-type: none"> 혈청 검체(5 ml x 2)를 동결시킨다. 중양 검사실 매뉴얼의 지침에 따라 PK 검체 1개를 수집/보관한다

[0764]

[0765]

도 5의 약어: ARF, 급성 신부전; ULN, 정상 상한; DIC, 과중성 혈관내 응고; CPK, 크레아틴 포스포키나제; ECG, 심전도; PK, 약동학.

[0766]

혈청 크레아티닌의 증가는 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0767]

도 8의 약어: CK-MB, 크레아틴 키나제-MB; CK-MM, 크레아틴 키나제-MM; ECG, 심전도; PK, 약동학; ULN, 정상 상한.

[0768]

CPK의 증가는 AE 보고에 대한 일반 가이드라인의 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0769]

의심되는 PML: 참가자의 임상적 발현 또는 MRI 특징이 PML을 암시하는 경우, 도 6에 기재된 진단 및 조치 알고리즘이 권장된다.

[0770]

도 6의 약어: 약어: CSF, 뇌척수액; Gd, 가돌리늄; IMP, 임상시험용 의약품; JCV, 존 커닝햄 바이러스; MRI, 자기 공명 영상; PCR, 중합효소 연쇄 반응; PML, 진행성 다초점 백질뇌병증.

[0771]

PML에 대해 의심되는 임상 증상 또는 MRI 병변 특징은 표 2G-B에 제시되어 있다(문헌[Berger et al. Neurology 2013, 80, 1430-1438 and Kappos et al. Lancet Neurol. 2007, 6, 431-441]에 근거함).

[표 2G-B] PML을 암시하는 임상적 및 MRI 특징

임상 병력	약화, 감각 결손, 인지 또는 행동 이상, 보행 기능 장애, 말하기/언어 장애 또는 기타 임의의 피질 기능 장애 징후, 후시신경 교차 시각 장애, 또는 발작의 아급성 발생
뇌 MRI	피질을 제외한 피질하 및 피질주변 백질과 관련된 ≥ 1 T2/FLAIR 고신호강도 및 T1 저신호강도 병변, 종괴 효과 없음, 지속적인 진행; (크기가 큰 경우에도) 조영증강이 없거나 희미한 테두리 조영증강이 있는 새로운 병변

- PML을 암시하는 임상적 및 MRI 특징을 갖는 환자의 뇌척수액에서 존 커닝햄 바이러스(JCV) DNA이 검출되면 PML의 진단이 확인된다.
- 뇌척수액에서 JCV DNA가 검출되지 않고 PML에 대한 임상적 의심이 여전히 높은 경우, 요추 천자를 다시 수행해야 한다.
- 진단이 여전히 불확실하고 PML에 대한 의심이 여전히 높은 경우, 확정적 진단 내리기 위해 뇌 생검을 고려할 수 있다.

[0772]

[0773] PML을 암시하는 임상적 또는 MRI 특징은 AE/AESI/SAE로 기록되어야 한다.

[0774]

톨레브루티닙 대사를 변화시킬 가능성이 있는 약물의 예

[0775]

CYP3A의 강력/중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제인 다음의 약물은 P450-매개 대사와의 상호작용으로 인해 톨레브루티닙 동력학을 변화시킬 가능성 때문에 연구 기간 동안 IMP와 동시에 복용해서는 안 된다(위싱턴 대학 약물 상호작용 데이터베이스 프로그램 목록에 따름).

[0776] 제공된 목록은 완전한 목록이 아니며 병용 사용을 위한 약물의 제품 정보를 참조해야 한다는 점에 유의한다.

[표 2H] CYP3A 유도제 및 CYP2C8 억제제

강력 CYP3A 유도제	
리팜핀	카바마제핀
페노바르비탈	세인트 존스 워트 추출물
아바시미브	루마카프터
리파펜틴	리파부틴
페니토인	
강력 CYP2C8 억제제:	
젬피브로질	데페라시록스
클로피도그렐	
중등도 CYP3A 유도제	
세마가세스타트	아수나프레비르/베클라부비르/다클
라타스비르	나프실린
세노바메이트	나프실린
레시누라드	모다피닐
보센탄	텔로트리스타트 에틸
티오리 다진	엘라골릭스
리파부틴	

[0777]

[0778] 약어

[0779] ADL: 일상 생활의 활동

[0780] AE: 이상사례

[0781] AESI: 특별 관심 대상의 이상사례

[0782] ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제

[0783] ARR: 연간 판정 재발률

[0784] AUC: 곡선 아래 면적

[0785] BCRP: 유방암 내성 단백질

[0786] BTK: 브루톤 티로신 키나제

[0787] CDW: 확인된 장애 악화

[0788] CFR: 연방 규정집

[0789] Chi3L1: 키티나제-3 유사 단백질-1

[0790] CNS: 중추신경계

[0791] CPK: 크레아틴 포스포키나제

[0792]	CRF: 사례 기록서
[0793]	CSR: 임상 연구 보고서
[0794]	C-SSRS: 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도
[0795]	CYP: 시토크롬 P450
[0796]	DILI: 약물로 인한 간 손상
[0797]	DMC: 데이터 모니터링 위원회
[0798]	DMT: 질환 완화 요법
[0799]	DNA: 데옥시리보핵산
[0800]	ECG: 심전도
[0801]	eCRF: 전자적 사례 기록서
[0802]	EDSS: 확장형 장애 상태 척도
[0803]	EOS: 연구 종료
[0804]	EQ-5D-5L: EuroQol 5차원 5레벨 설문지
[0805]	EU: 유럽 연합
[0806]	FSH: 난포 자극 호르몬
[0807]	GCP: 의약품 임상시험 관리기준
[0808]	Gd: 가돌리늄
[0809]	HRT: 호르몬 대체 요법
[0810]	ICF: 사전동의서
[0811]	ICH: 의약품 규제 조화 위원회
[0812]	IEC: 독립적 윤리 위원회
[0813]	IMP: 임상시험용 의약품
[0814]	INR: 국제 표준화 비율
[0815]	IRB: 임상시험심사위원회
[0816]	IRT: 대화형 응답 기술
[0817]	ITT: 치료 의도
[0818]	IUD: 자궁내 장치
[0819]	IUS: 자궁내 호르몬 방출 시스템
[0820]	IV: 정맥내
[0821]	JCV: 존 커닝햄 바이러스
[0822]	LTS: 장기 안전성
[0823]	MedDRA: 국제의약용어
[0824]	MRI: 자기 공명 영상
[0825]	MS: 다발성 경화증
[0826]	MSFC-3: 다발성 경화증 기능성 복합-3
[0827]	MSQo1-54: 다발성 경화증 삶의 질-54

- [0828] MTR: 자화전이율
- [0829] NCI CTCAE: 국립 암 연구소 이상사례에 대한 공통 용어 기준
- [0830] NEDA: 질환 활성의 증거 없음-3
- [0831] nFL: 신경미세섬유 경쇄
- [0832] NIMP: 비임상시험용 의약품
- [0833] NSAID: 비스테로이드성 항염증제
- [0834] OAT3: 유기 음이온 수송체3
- [0835] PD: 약력학
- [0836] PK: 약동학
- [0837] PML: 진행성 다초점 백질뇌병증
- [0838] PPMS: 원발성 진행성 다발성 경화증
- [0839] QTcF: Fridericia 식을 사용하여 보정된 QT 간격
- [0840] RMS: 재발성 다발성 경화증
- [0841] SAE: 중증 이상사례
- [0842] SAP: 통계 분석 계획
- [0843] SEL: 천천히 진행되는 병변
- [0844] SmPC: 제품 특성 요약
- [0845] SoA: 활동 스케줄
- [0846] SPMS: 속발성 진행성 다발성 경화증
- [0847] 연구 매뉴얼: 연구 참고 매뉴얼
- [0848] SWI: 자화율 강조 영상
- [0849] TEAE: 치료로 인해 발생한 이상사례
- [0850] ULN: 정상 상한
- [0851] US: 미국
- [0852] USPI: 미국 처방 정보
- [0853] WOCBP: 가임기 여성
- [0854] **실시예 3- 비재발성 속발성 진행성 다발성 경화증을 갖는 참가자를 대상으로 SAR442168을 위약과 비교하는 3상, 무작위, 이중 맹검, 효능 및 안전성 연구(HERCULES)**
- [0855] 전체 설계: 이는 NRSPMS가 있는 참가자를 대상으로 약 24~48개월 범위의 다양한 치료 기간을 갖는 3상, 무작위 배정, 이중 맹검, 2군, 위약-대조, 병행 그룹, 다기관, 사례 기반(6개월 CDP) 시험이다. 연구 설계의 도식을 도 1c에 도시하였다. 도 1c에 사용된 약어: CDP, 확인된 장애 진행; EOS, 연구 종료; MRI, 자기 공명 영상; R, 무작위 배정. "-1개월차(D-28 ~ D-1)"는 "-28일차부터 -1일차까지"로서 스크리닝 기간을 지칭하고, "0개월차(D 1)"는 1일차 무작위 배정을 지칭한다.
- [0856] 아래 나타낸 표 3A1 및 3A2는 연구 과정 동안의 활동 스케줄을 설명한다. 다음의 표 3B는 전체 연구의 목적 및 평가변수를 설명한다.

[표 3A1] 활동 스케줄(SOA)- 스크리닝부터 2년차까지

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b													
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6, V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14			
사전 동의	X															
인구통계	X															
포함/배제 기준	X	X														
병력/수술 이력	X															
이전/병용 약물 ^e	<=====>															
무작위 배정		X														
IRT 연락	X	X					X		X	X	X	X	X	X		
연구 치료 투여																
IMP 분배		X					X		X	X	X	X	X	X		
IMP 준수							X		X	X	X	X	X	X		
페이퍼 일지 분배 / 수집		X					X		X	X	X	X	X	X		
안전성 ^f																

[0857]

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b													
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6, V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14			
신체 검사 ^b 및 활력 징후	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X		
신장	X															
체중	X	X					X		X		X		X	X		
B형 및 C형 간염에 대한 혈청 검사	X															
현지에서 필요한 경우, HIV 및 기타 감염성 질환	X															
TB/QuantIFERON ® TB Gold 검사 또는 이와 동등한 것 ⁱ	X															
체온	X	X					X		X	X	X	X	X	X		
12-리드 ECG ^j	X						X		X	X	X			X		
혈액학, 생화학 ^k	X	X ^e	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X		

[0858]

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b													
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6, V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14			
간 기능 검사 ^f				X		X										
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨	X															
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)	X															
소변검사	X						X				X		X		X	
임신 검사(해당되는 경우) ^g	X	X					X		X	X	X	X	X	X	X	
혈청 FSH ^h	X															
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X	X					X		X	X	X	X	X	X	X	

[0859]

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b													
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6, V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14			
이상사례 수집	<=====															
효능																
EDSS	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	
시간 제한 25피트 보행 검사		X					X		X	X	X	X	X	X	X	
9홀 페그 검사		X					X		X	X	X	X	X	X	X	
SDMT 및 CVLT-II, 가능한 경우 ^o		X					X		X	X	X	X	X	X	X	
기본 또는 확장 MRI ^p	X ^q								X		X		X		X	
액티그래피(참가자 하위 집합에 대한 선택 사항) ^r		X														
임상 결과 평가 ^s																

[0860]

절차	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b													
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6, V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14			
MSQoL-54		X						X		X		X			X	
EQ-5D-5L		X						X		X		X			X	
약동학 ^a																
SAR442168 및 관련 대사산물(들) 약동학 혈장 검체 ^c							X ^u	X ^u	X ^u							
약리 유전학 ^a																
DNA 검체(선택 사항) ^e		X														
약력학/바이오파커 ^a																
보관용 혈액 검체 ^x	X															
면역표현형 분석/RNA 시퀀싱(ToleDYNA MIC/선택된		X					X			X						

절차	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b													
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M1 ^d	M1.5	M2 ^d	M2.5	M3	M4, M5 ^d	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6, V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14			
부위에서의 임의적 하위 연구) ^{aa}																
전혈의 유세포 분석을 통한 림프구 표현형 분석(참가자 하위 집합) ^{bb}		X														
혈장 검체(NfL), 혈청 검체(Chi3L1) ^v		X					X		X		X				X	
혈청 검체(Ig 수준) ^v		X							X		X				X	

[표 3A2] 활동 스케줄(SOA)- M27 부터 추적관찰 방문까지

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4-8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
사전 동의					
인구통계					
포함/배제 기준					
병력/수술 이력					
이전/병용 약물 ^g	<=====				
무작위 배정					
IRT 연락	X	X	X	X	X
연구 치료 투여					

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4-8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
IMP 분배	X	X			
IMP 준수	X	X	X ^e	X	
페이지 일지 분배/수집	X	X	X	X	
안전성 ^h					
신체 검사 ^a 및 활력 징후	X	X	X	X	X
신장					
체중		X	X	X	X
B형 및 C형 간염에 대한 혈청 검사					

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4~8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FIW
현지에서 필요한 경우, HIV 및 기타 감염성 질환					
TB/QuantIFERON® TB Gold 검사 또는 이와 동등한 것 ⁱ					
체온	X	X	X	X	X
12-리드 ECG ^j		매년	X	X	
혈액학, 생화학 ^k	X	X	X	X	X
간 기능 검사 ^l					

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4~8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FIW
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨					
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)					
소변검사		X	X	X	
임신 검사(해당되는 경우) ^m	X	X	X	X	X

[0865]

[0866]

절 차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4-8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
혈청 FSH ^g					
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X	X	X	X	X
이상사례 수집	<=====				
효능					
EDSS	X	X	X	X	
시간 제한 25피트 보행 검사	X	X	X	X	
9홀 페그 검사	X	X	X	X	

절차	M27부터 EOS까지 ^a		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4~8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
SDMT 및 CVLT-II, 가능한 경우 ^o	X	X	X	X	
기본 또는 확장 MRI ^p		매년	X	X	
액티그래피 (참가자 하위 집합에 대한 선택 사항) ^r	X				
임상 결과 평가 ^s					
MSQoL-54		X	X	X	
EQ-5D-5L		X	X	X	
약동학 ^s					

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4-8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FWV
SAR442168 및 관련 대사산물(들) 약동학 혈장 검체 ^g			X ^e		
약리 유전학^h					
DNA 검체(선택 사항) ^h					
약리학/바이오마커ⁱ					
보관용 혈액 검체 ⁱ					

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4-8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FWV
면역 표현형 분석/RNA 시퀀싱(ToleDYN AMIC/선택된 부위에서의 임의적 하위 연구) ^{gg}					
전혈의 유세포 분석을 통한 림프구 표현형 분석(참가자 하위 집합) ^{bb}			X	X	
혈장 검체(NfL),		매년	X	X	

결 차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문 (M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^c	EOS “공통 연구 종료일” 방문 ^f	추적 관찰 방문 (4~8주)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^c	EOS	FUV
혈청 검체(Chi3L1) ^v					
혈청 검체(Ig 수준) ^v		매년	X	X	

aPTT, 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; β -HCG, β -인간 융모성 생식선 자극 호르몬; ALP, 알칼리성 포스파타제; ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; Chi3L1, 키티나제-3 유사 단백질 1; C-SSRS, 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도; D, 일; DNA, 데옥시리보핵산; ECG, 심전도; EDSS, 확장형 장애 상태 척도; EOS, 연구 종료; EOT, 치료 종료; EQ-5D-5L, EuroQol 5차원 5레벨 기기; FSH, 난포 자극 호르몬; FUV, 추적관찰 방문; ICF, 사전동의서; Ig, 면역글로불린; IRT, 대화형 응답 기술; HIV, 인간 면역결핍 바이러스; IMP, 임상시험용 의약품; INR, 국제 표준화 비율; LTS, 장기 안전성 연구; M, 월; MCV, 평균 적혈구 용적; MCH, 평균 적혈구 헤모글로빈; MRI: 자기 공명 영상; MS: 다발성 경화증; SDMT, 기호 숫자 모달리티 검사; CVLT-II, 캘리포니아 언어 학습 검사-II; MSQoL-54: 다발성 경화증 삶의 질-54; NfL: 신경미세섬유 경쇄; pEOT: 치료의 조기 종료; PK: 약동학; PT: 프로트롬빈 시간; RBC, 적혈구; SWI, 자화율 강조 영상; TB, 결핵; TIBC: 총 철결합능; V: 방문; WBC, 백혈구. 참고: 모든 평가는 현지 규정에 따라 허용되지 않는 경우를 제외하고 본 SoA에

[0871]

지정된 대로 수행되어야 한다. 본 프로토콜에 달리 명시되어 있지 않는 한, 모든 방문 평가는 방문 기간 동안 수행되어야 한다.

- 스크리닝 기간은 D-28 내지 D-1의 범위일 수 있으며; 무작위 배정 방문은 현장에서 IMP를 사용할 수 있는 경우에만 수행될 수 있다. 스크리닝과 무작위 배정 방문 사이의 간격은 11일(최소) 내지 28일(최대)의 범위일 수 있다. 그러나, 필요한 경우, 참가자가 무작위 배정에 적격하다고 가정하여, 현장에서 IMP 수령 시 11일 이전에 무작위 배정 방문을 수행할 수 있다. 스크리닝에 대한 임의의 지연(MRI 일정 변경, 검사실 재검사 등)의 경우, 최대 2주의 추가 기간이 허용된다.
- D1부터 EOS까지, 시험자는 언제든지 예정되지 않은 방문을 수행할 수 있다(예를 들어, 이상사례 평가를 위해). 평가는 시험자의 최선의 판단에 따라 그리고 연구 프로토콜에 따라 참가자를 평가하기 위해 필요에 따라 수행될 수 있다. 최소한 신체 검사를 수행하고 체온 및 팔맥 징후를 측정해야 한다.
- EOS에서, IMP 치료(CDP를 충족하는 경우 이중 맹검 또는 오픈라벨)를 완료한 참가자에게는 LTS 연구에 참가할 기회가 제공된다. 추적관찰 방문 평가는 치료를 완료하고 LTS 연구에 참가할 의사가 없는 참가자에 대해서만 수행된다.
- 이러한 방문은 가정 건강 방문(해당되는 경우) 또는 현장 방문(중앙 검사실에서 검사를 수행하는 것이 바람직함)으로 수행될 수 있다. 이것이 불가능한 임의의 상황(근거 문서에 문서화되어야 함)에서, 이러한 방문에 대한 검사는 현지 검사실에서 수행될 수 있다.
- 참가자가 IMP 치료를 조기에 영구적으로 중단하는 경우, 참가자는 가능한 한 빨리 pEOT 방문을 받게 된다. 마지막 IMP 용량 후 최대 24시간 이내에 pEOT 방문이 예정될 수 있는 경우에도 PK 검체를 수집해야 한다. 그런 다음, 참가자는 글로벌 EOS 방문이 이루어질 때까지 예정대로 연구 방문을 계속하도록 요청받게 된다. 이러한 방문 동안, IMP 투여 및 PK와 바이오마커(NfL, Chi3L1, 및 Ig 수준)에 대한 혈액 샘플링을 제외한 모든 연구 절차/평가가 수행된다. 이들 참가자에 대한 MRI 스캔은 (다음 연례 방문을 시작점으로 사용하여) 1년에 1회만 수행된다.
- 연구를 계속하는 참가자의 경우, 공통 EOS 방문은 사전 지정된 건수의 6개월 CDP 사례에 도달할 것으로 예상되는 경우 수행된다. 이 방문의 시기와 기간은 현장에 통보된다.
- 사전 동의서에 서명하기 전 언제든지 시행한 MG에 대한 임의의 질환 완화 요법은 eCRF에 보고되어야 하며; 다른 이전 약물은 ICF에 서명하기 전 6개월의 기간 동안 보고된다.
- 스크리닝, 기준선, 매년(M12, M24, M36, M48), 및 EOS 시점에 신체 검사를 완료해야 하며; 나머지 방문에는 간단한 신체 검사로 충분하다(완전하고 간단한 신체 검사에는 신경학적 검사 및 팔맥 징후(동맥 혈압, 심박수, 체온)의 수집이 포함된다).

[0872]

- i 모든 참가자에 대해 스크리닝 시 수행. 결핵 검사는 임상적 판단, 경계선 결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복된다. 자세한 내용은 E 01, 표 3D를 참조.
TB에 대한 스크리닝 검사는 표 2F에 설명되어 있다.
- j ECG 및 30초 리듬 스트립은 현지에서 획득된다.
- k 혈액학(혈중 요소 질소[BUN], 크레아티닌, 글루코스, 나트륨, 칼륨, 중탄산염, 칼슘, 간 기능 검사[AST, ALT, ALP, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈], 총 단백질; 크레아틴 포스포키나제. 리파제는 스크리닝 방문 시, 그 이후로는 분기별로 검사된다. 월별 방문(M1, M2, M4, 및 M5)에는 혈액학 및 전체 간 패널만 포함된다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 안전성 평가를 수행할 수 있다. 이러한 검사는 현지 검사실에서 수행되어야 한다.
참고: 검사실 검사 이상이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 안전성 평가를 수행할 수 있으며, 이러한 검사는 가능하면 현지에서 수행해야 한다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 방문이 추가될 수 있다.
- l 중간 시점 M1.5 및 M2.5에서는, 간 기능 검사만 수집된다(AST, ALT, 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 총 단백질, 및 크레아틴 포스포키나제).
- m 스크리닝 시, 중앙 검사실에서 혈청 B-hCG 임신 검사를 수행한다. 무작위 배정 시 및 연구 기간 중 기타 예정된 방문 시, 소변 임신 검사를 수행해야 한다. 무작위 배정 시, 임신 검사는 IMP의 첫 번째 용량 전에 수행되어야 한다. 참가자가 연구에 참가하는 동안 언제든지 임신이 없음을 확인하기 위해 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 혈청 또는 소변 임신 검사를 수행할 수 있다. 가정에서 실시한 임신 검사 결과를 전화로 현장에 전달하는 것이 허용된다.
- n 폐경 상태를 확인하기 위해 필요한 경우 여성 참가자에서만.
o SDMT 및 CVLT-II는 모든 참가자에서 수행된다. 어떤 이유로, 번역 부족, 현지 인증 등의 이유로 인해 특정 현장에서 CVLT-II를 사용할 수 없는 경우, 해당 참가자에 대해서는 SDMT만 평가된다.
- p 3T MRI 용량을 갖춘 현장의 하위 집합은 추가 시퀀스(예를 들어, SWI)를 수행한다. 자세한 내용은 중앙 MRI 매뉴얼에서 정의된다.
- q DI 이후에 수행된 MRI의 경우 ±21일의 방문 기간이 허용된다. 전신 코르티코스테로이드 및 부신피질 자극 호르몬의 경우, MRI 스캔 전 1개월의 휴약이 필요하다. 스크리닝 MRI 스캔은 IMP의 시작 전에 가능한 한 빨리 수행되어야 한다. 가능한 한, MRI 스캔은 참가자가 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준에 해당하지 않는

것으로 확인된 후 스크리닝 기간 동안에만 수행되어야 한다.

- r 시범 평가 결과가 가능성을 입증하는 경우, 연구 과정 동안 참가자 하위 집합에서 임상시험의뢰자에 의해, 비침습적 활동 모니터(액티그래피)가 선택적으로 구현될 수 있다.
액티그래피 기준선 평가는 스크리닝 시 수행된다.
- s 가능한 경우, 참가자는 참가자의 건강 상태를 상의하기 전에, 그리고 연구 치료제 투여 전 또는 기타 연구 관련 절차 전에 임상 결과 평가를 완료해야 한다. 현지 규정에 따라 가능한 경우.
- t PK 샘플링 당일, 연구 현장에서 "규칙적인 식사" 후에 IMP를 복용해야 한다. 참가자가 집에서 IMP를 잊어버렸거나 PK 샘플링이 있는 방문 당일 현장에 도착하기 전에 IMP를 복용한 경우, 참가자는 PK 샘플링을 놓친 날로부터 3일 이내에 반복 평가를 받도록 요청받게 된다. 과다복용 후 또는 프로토콜에 따라 달리 명시된 경우(예를 들어, 비정상적인 검사실 검사 값의 조사) 가능한 한 빨리 PK 평가를 수행해야 한다.
- u M6 및 M12: 2개의 검체: IMP 투여 후 30분 내지 90분 사이에 하나의 검체 및 2.5 내지 5시간 사이에 하나의 검체. M9: IMP 후 30-90분 후에 하나의 검체
- v 약력학 및 바이오마커 검체는 현지 규정에 따라 허용되는 경우에만 수집된다.
- w DNA 검사는 동의서에 서명한 후 언제든지 허용된다(일차에 어떤 이유로 수행되지 못한 경우). 참가자는 선택 사항이다. 유전자 연구에 참가하기를 원치 않는 참가자도 여전히 연구에 참가할 수 있다. 연구의 유전자 분석 구성요소에 대해서는 별도의 동의가 필요하다.
- x 이전에 평가되지 않은 파라미터(예를 들어, 혈청 검사)에 대해 투여 전 기준선 값을 사용할 수 있도록 임의의 예기치 않은 안전성 문제가 발생하는 경우 사용하기 위해, 그리고 합의된 경우 바이오마커 연구를 위해 이 검체를 수집하고 보관한다.
- y 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 안전성 평가를 수행할 수 있으며, 이러한 검사는 가능하면 현지에서 수행해야 한다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 방문이 추가될 수 있다.
- z 1일차(무작위 배정)의 혈액학 및 생화학 검사를 위한 검체는 첫 번째 IMP 용량의 투여 전에 수집해야 한다.
aa검체는 24시간 이내에 배송되어야 한다.
- bb유세포 분석에 의한 림프구 표현형 분석을 위한 혈액 검체 수집은 무작위 배정된 참가자의 하위 집합에서 수행된다. 기준선 검체를 수집하지 않은 참가자에게는 더 이상 이 검사를 수행하지 않으며; 기준선 검체를 수집한 참가자에게는 EOT/pEOT에서 두 번째 검체를 수집한다.

[0875] 치료에 대한 목적 및 평가변수를 표 3B에 나타낸다.

[표 3B] 목적 및 평가변수

목적	평가변수
1차	
NESFMS에서 장애 진행을 지연시키는 데 있어 위약과 비교한 SAR442168의 효능 결정	다음과 같이 정의되는 6개월 CDP의 발생까지의 시간: <ul style="list-style-type: none"> - 기준선 점수가 ≤ 5.0일 때 기준선 EDSS 점수로부터 ≥ 1.0점 증가, 또는 - 기준선 EDSS 점수가 > 5.0일 때 ≥ 0.5점 증가
2차	
임상 평가변수, MRI 병변, 인지 수행, 신체 기능, 및 삶의 질에 대한 위약과 비교한 SAR442168의 효능 평가	<p>최소 3개월에 걸쳐 확인된, 9홀 peg 검사(9-HPT)에서 지속적인 20% 증가의 발생까지의 시간</p> <p>최소 3개월에 걸쳐 확인된, 시간 제한 25피트 보행(T25-FW) 검사에서 지속적인 20% 증가의 발생까지의 시간</p> <p>EDSS 점수에 의해 평가된 3개월 CDP의 발생까지의 시간</p> <p>기준선 이후부터 연구 종료(EOS) 방문까지를 포함하여 모든 예정된 방문에서의 새롭고/새롭거나 확대된 T2 병변의 개개 수의 합으로 정의되는, MRI에 의해 검출된</p>

[0876]

새롭고/새롭거나 확대된 T2-
 고신 호강도 병변의 총 수
 최소 6개월에 걸쳐 확인된,
 기준선으로부터 EDSS 점수에 대한
 ≥ 1.0 점 감소로 정의되는 CDI의
 발생까지의 시간
 6개월차와 비교한 EOS에서의 뇌 MRI
 스캔에 의해 검출된 뇌 용적
 손실(BVL)의 백분율 변화
 SDMT에 의해 평가된, 기준선과 비교한
 EOS에서의 인지 기능의 변화
 가능한 경우, CVLT-II에 의해 평가된,
 기준선과 비교한 EOS에서의 인지
 기능의 변화
 기준선으로부터 EOS까지의 MSQoL-54
 설문지 점수의 변화
 이상사례(AE), 중증 AE, 영구적인
 연구 개입 중단으로 이어지는 AE,
 특별 관심 대상의 AE, 및 연구 기간
 중의 검사실 검사, 안전성 척도, ECG,
 및 활력 징후에서 잠재적으로
 임상적으로 유의미한 이상
 6개월차, 9개월차, 및 12개월차
 SAR442168의 혈장 농도(집단 PK 평가)
 기준선과 비교한 EOS에서의 혈장 NfL
 수준의 변화
 NRSFMS에서 SAR442168 및 관련
 대사산물(들)의 집단 PK 평가와 효능
 참가자 하위 집합에서 기준선과

[0877]

및 안전성과의 관계 평가	비교한 EOS에서의 전혈의 림프구
SAR442168의 약력학 평가	표현형 하위 집합의 변화
	기준선과 비교한 EOS에서의 혈청
	면역글로불린 수준의 변화
	기준선과 비교한 EOS에서의 혈청
	Chi3L1 수준의 변화

3차/탐색적

다른 임상적 및 영상 측정과 자체	최소 6개월 동안 9-HPT에서 지속적인
보고 평가에 의해 평가된, NRSPMS에서	20% 증가의 발생까지의 시간
질환 진행 및 활성에 대한	최소 6개월 동안 T25-FW에서 지속적인
SAR442168의 효능 평가	20% 증가의 발생까지의 시간
	최소 3개월 및 6개월에 걸쳐 확인된,
	SDMT에서 4점 감소의 발생까지의 시간
	최소 6개월에 걸쳐 확인된, CDI를
	갖는 참가자의 비율
	최소 6개월에 걸쳐 확인되고 EOS까지
	유지된, CDI를 갖는 참가자의 비율
	EDSS 점수, T25-FW 검사, 9-HPT,
	SDMT, 및 CVLT-II에서 기준선으로부터
	12개월차, 18개월차, 및 24개월차까지
	및 EOS까지의 변화
	T25-FW 검사, 9-HPT, 및 SDMT의
	복합으로 평가된, 기준선으로부터

[0878]

12개월차, 18개월차, 및 24개월차까지
및 EOS까지의 변화

18개월차, 24개월차, 30개월차,
36개월차, 및 EOS에서 NEDA-3을 갖는
참가자의 비율

연간 판정 재발률(ARR)

(참가자 하위 집합에서) 시간 경과에
따라 요약된 기준선으로부터
EOS까지의 활동 수 및 변화 지수에
대한 액티그래피 분석

18개월차, 24개월차, 및 EOS에서의 뇌
MRI에 의해 검출된 T2-고신호강도
병변의 총 부피의 기준선으로부터의
변화

기준선 이후부터 EOS 방문까지를
포함하여 모든 예정된 방문에서의
새로운 Gd-조영증강 T1-고신호강도
병변의 개개 수의 합으로 정의되는,
MRI에 의해 검출된 새로운 Gd-
조영증강 T1-고신호강도 병변의 총 수
T1-저신호강도 병변의 부피 및 새로운
T1-저신호강도 병변의 누적 수의
방문별 기준선으로부터의 변화

6개월차 및 12개월차에 검출된 새로운
MTR 병변에서 EOS에서의 MTR 회복

[0879]

참가자의 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 및 작업 능력의 변화를 통한 SAR442168의 치료 효과 평가	기준선으로부터 EOS까지 SWI MRI의 위상 테두리 병변 수의 변화(3T MRI 용량을 갖는 기관의 하위 집합)
	천천히 진행되는 병변(SEL)의 수 및 부피 SEL의 정규화된 T1(nT1) 강도 변화
	시간 경과에 따른 방문별 기준선으로부터 EQ-5D-5L의 변화

[0880]

[0881]

약어: 9-HPT, 9홀 peg 검사; AE, 이상사례; AESI, 특별 관심 대상의 이상사례; CDI, 확인된 장애 개선; CDP, 확인된 장애 진행; Chi3L1, 키티나제-3 유사 단백질 1; ECG, 심전도; EDSS, 확장형 장애 상태 척도; EOS, 연구 종료; MRI, 자기 공명 영상; MSQoL-54, 다발성 경화증 삶의 질-54 설문지; NfL, 신경미세섬유 경쇄; PD, 약력학; PK, 약동학; nrSPMS, 비재발성 속발성 진행성 다발성 경화증; T25-FW, 시간 제한 25피트 보행.

- [0882] **참가자 수:**
- [0883] 약 1700명을 스크리닝하여 연구 개입에 무작위로 배정된 1290명의 참가자를 확보한다.
- [0884] 등록된 참가자는 60 mg(용량-결정 연구 DRI15928에서 확립됨)의 경구, 일일 SAR442168 또는 일일 매칭 위약에 2:1의 비로 무작위 배정된다.
- [0885] 무작위 배정은 스크리닝 시 연령(>40세 대 ≤40세) 및 지리적 지역(미국 대 미국 외)에 따라 계층화된다.
- [0886] **참고:** "등록"은 참가자 또는 법적으로 허용되는 대리인이 사전동의 절차 완료한 후 임상 연구에 참가하기로 동의하는 것을 의미한다. 연구 적격성을 결정할 목적으로 스크리닝되었지만 연구에 참가하지 않는 잠재적 참가자는 프로토콜에서 달리 명시하지 않는 한, 등록된 것으로 간주되지 않는다.
- [0887] **개입 그룹 및 기간:**
- [0888] 연구 개입(들)
- [0889] **임상시험용 의약품(들)**
- [0890] • 제형: SAR442168 필름 코팅 정제
- [0891] • 투여 경로(들): 경구
- [0892] • 용량 처방: 1일 1회 60 mg
- [0893] **임상시험용 의약품(들)**
- [0894] • 제형: SAR442168 필름 코팅 정제와 매칭되는 위약
- [0895] • 투여 경로(들): 경구
- [0896] • 용량 처방: 1일 1회
- [0897] **비임상시험용 의약품(들)**
- [0898] • 제형: MRI 조영 증강제
- [0899] • 투여 경로(들): 정맥내(IV)
- [0900] • 용량 처방: 각 라벨에 따름
- [0901] **수술로 인한 일시적인 임상시험용 의약품(IMP) 중단**
- [0902] 연구 기간 중에 수술이 필요한 경우, 수술 전과 수술 후 최소 3~7일 동안 IMP를 보류하는 것의 이익-위험 및 출혈 위험을 고려한다
- [0903] 치료 기간은 모집 시기에 따라 참가자마다 다르다. 약 24개월의 계획된 모집 기간과 추정 사례 비율(아래에서 논의됨)을 고려하면, 연구 기간은 약 48개월이 될 것이다. 모집된 모든 참가자는 공통 연구 종료까지 연구에서 추적되며, 공통 연구 종료는 연구 종료 전에 약 288건의 6개월 CDP 사례가 관찰되었는지 확인하기 위해 임상시험의뢰자에 의해 추정되고 발표된다.
- [0904] **통계적 고려 사항:**
- [0905] **1차 평가변수:**
- [0906] 1차 평가변수는 치료 기간의 완료 여부와 관계없이 6개월 CDP의 발생까지의 시간에서 SAR442168과 위약 간의 치료 차이이다. 이 평가변수는 "치료 정책 전략"에 해당한다. 이러한 평가변수는 규제 의사 결정을 뒷받침하기 위한 일차적인 것으로 간주된다.
- [0907] 6개월 CDP의 발생까지의 시간은 치료, 스크리닝 시 연령(>40세, ≤40세), 및 지리적 지역(미국, 미국 외)에 대한 조건을 포함한 Cox 비례 위험 모델에 의해 분석된다. SAR442168을 위약과 비교하기 위해 스크리닝 시 연령(>40세, ≤40세) 및 지리적 지역(미국, 미국 외)에 따라 계층화된 로그 순위 검정도 검토된다.

- [0908] 이 1차 ITT 분석에서:
- [0909] 초기 장애 진행 없이 연구를 완료하거나 장애 진행 발생의 6개월 확인 전에 연구를 조기에 중단한 참가자의 경우, 참가자의 사례 시간은 마지막 EDSS 평가 날짜에 관찰 중단된다.
- [0910] 장애 진행이 초기에 발생했지만 6개월 확인 전에 공통 연구 종료일에 도달한 참가자의 경우, 참가자의 사례 상태는 대체 접근법(imputation approach)에 의해 결정된다. 이 설정에서 부분 누락 데이터는 무작위로 누락된 것으로 합리적으로 가정될 수 있으므로 이 접근법은 부분 정보를 활용하고 ITT 원칙을 따른다. 스크리닝 시 연령(>40세, ≤40세) 및 지리적 지역(미국, 미국 외)에 대한 조건을 포함한 로지스틱 모델을 사용하여 각 치료 내에서 대체 모델로서 사례 상태를 결정한다. 다중 대체 접근법을 사용하여 결과를 요약한다.
- [0911] 판정된 재발의 발생 후 90일을 초과하여 측정된 EDSS 평가만이 장애 진행의 발생을 결정하는 데 사용된다. 또한, 확인을 위해, 판정된 재발의 발생 후 90일을 초과하여 측정된 EDSS 점수만이 사용된다. 이러한 MS 재발의 경우, CDP 확인을 위해 다음 분기별 EDSS 평가가 사용된다. 진행에 필요한 최소의 점수 증가는 초기(발생) EDSS 점수와 확인 EDSS 점수 사이의 임의의 비확인(즉, 개입) EDSS 평가에 대해서도 유지되어야 한다.
- [0912] **주요 2차 평가변수:**
- [0913] 기타 사례까지의 시간 평가변수(9-HPT에서 지속적인 20% 증가의 발생, T25-FW에서 지속적인 20% 증가의 발생, 3개월 CDP의 발생, 및 CDI의 발생까지의 시간)에 대해, 1차 효능 평가변수의 1차 분석과 유사한 분석이 ITT 모집단에서 수행된다.
- [0914] 연속 평가변수(EOS에서의 뇌 용적 손실의 백분율 변화, 인지 기능의 변화, 신체 기능의 변화, 및 MSQoL-54의 변화)는 반복 측정을 통한 혼합 효과 모델(MMRM) 접근법을 사용하여 분석된다. 이 모델은 반응 변수로서 각 예정된 방문 시 각각의 평가변수에 대한 변화/백분율 변화 값, 및 공변량으로서 치료, 스크리닝 시 연령(>40세, ≤40세), 지리적 지역(미국, 미국 외), 방문, 방문별 치료 상호작용, 평가되는 평가변수에 대한 기준선 값, 및 방문별 기준선 값 상호작용을 포함한다.
- [0915] 카운트 데이터(기준선 이후 연구 기간에 걸쳐 새롭고/새롭거나 확대된 T2 고신호강도)를 갖는 범주형 효능 평가변수는 음이항 회귀 모델을 사용하여 분석된다. 이 모델은 공변량으로서 치료 그룹, 스크리닝 시 연령(>40세, ≤40세), 및 지리적 지역(미국, 미국 외)과 함께, 반응 변수로서 관찰 기간 동안 발생하는 총 수를 포함한다. 로그 변환된 스캔 횟수가 오프셋 변수가 된다.
- [0916] **안전성 데이터의 분석:**
- [0917] 모든 안전성 요약은 서술적이며; 안전성 데이터에 대해 통계적 유의성 검정은 수행되지 않는다. 여기에는 치료로 인해 발생한 이상사례(TEAE) 및 기타 안전성 정보(예: 임상 검사실 평가, 심전도[ECG], 및 활력 징후)가 포함된다. TEAE는 치료 기간 동안 발생되거나 악화되거나 심각해진 이상사례(AE)로 정의된다. 이러한 분석은 노출량에 관계없이, 실제로 받은 치료에 따라 분석되는, 연구 개입에 무작위로 배정되어 노출된 모든 참가자로 정의되는 안전성 집단을 기반으로 한다.
- [0918] 2명의 참가자에서 치료로 인해 발생한 3 x ULN 초과 의 일시적 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가가 나타났다. 1명은 30 mg SAR442168 치료 기간 동안(8주차, 105 U/L[정상 범위 6~34 U/L]) 나타나 4일 내에 정상 범위로 회복되었고, 1명은 60 mg SAR442168 치료 기간 동안(4주차, 107 U/L[정상 범위 6~34 U/L]) 나타났다. 60 mg 그룹의 참가자는 스크리닝 시(48 U/L) 및 기준선에서(50 U/L) ALT가 약간 높았고; ALT 수치는 8주 내에 정상 범위로 회복되었다. 두 참가자 모두 이 기간 동안 연구 치료를 계속하였다. 두 참가자에 대한 다른 모든 간 효소 수치는 치료 기간 동안 정상 범위 내에 있었으며; 시험자는 1건의 사례를 연구 약물과 관련이 있는 것으로 평가하고 1건의 사례를 연구 약물과 관련이 없는 것으로 평가하였다. 두 참가자 모두 DRI15928 연구를 완료하고 LTS 추적관찰 연구로 성공적으로 전환되었다.
- [0919] SAR442168 2b상 시험에서 치료 기간 동안 여성 참가자에서 1건의 경증 점상출혈 사례(SAR442168 30 mg 그룹에서 8주차) 및 2명의 남성 참가자에서 2건의 경증 현미경적 혈뇨 사례(SAR442168 30 mg 그룹에서 16주차에 1건의 사례 및 SAR442168 60 mg 그룹에서 1주차에 1건의 사례, 소변에서 잠혈이 확인됨)가 보고되었다. 혈액학 결과는 사례의 발생으로부터 3명의 참가자 모두에 대해 임상적으로 유의미하지 않았다. 경증 점상출혈이 있는 참가자에서 스크리닝 동안 양성 색소 병변이 확인되었으며, 시험자는 해당 사례를 연구 약물과 관련이 있는 것으로 평가하였다. 2건의 경증 현미경적 혈뇨 사례는 연구 약물과 관련이 없는 것으로 평가되었다. 3건의 사례 모

두 자발적으로 해결되었다.

- [0920] ● 중증 감염은 발생하지 않았다. SAR442168 치료 기간에서 상기도 감염, 비인두염, 위장염, 및 호흡기 감염이 가장 빈번하게 보고되었다(총 3건 이상의 사례).
- [0921] ● 혈액학적 검사실 결과에 따르면 혈소판감소증 및 호중구감소증을 포함한 임상적으로 유의미한 혈구감소증은 보고되거나 검출되지 않았으며, 연구 기간 동안 ECG 모니터링을 통해 임상적으로 유의미한 심장 부정맥은 관찰되지 않았다.
- [0922] 톨레브루티닙에 대한 확인된 위험은 다음과 같이 확인되었다:
- [0923] ● 진행 중인 3상 시험에서 약물로 인한 간 손상(DILI)의 치료로 인해 발생한 SAE가 보고되었지만; 모든 사례는 2~3개월 사이에 발생하였고, 치료 중단 후에는 가역적으로 보이며, 일부 사례에서는 잠재적인 교란 요인이 확인되었다.
- [0924] 현재 진행 중인 3상 시험에서 약물로 인한 간 손상이 확인되었다. 보고된 사례는 IMP 시작 2~3개월 후에 발생하였으며, 간 효소의 상승은 IMP 중단 후 가역적으로 나타난다. 간 손상의 위험을 완화하기 위해, 적극적으로 모집하는 모든 프로토콜에서 배제 기준과 모니터링 빈도가 업데이트되었다.
- [0925] 이는 NRSPMS가 있는 참가자를 대상으로 약 24~48개월 범위의 다양한 치료 기간을 갖는 3상, 무작위 배정, 이중 맹검, 2군, 위약-대조, 병행 그룹, 다기관, 사례 기반(6개월 CDP) 시험이다.
- [0926] 연구는 다음과 같은 연구 기간으로 구성된다:
- [0927] 스크리닝 기간: -28일차 내지 -1일차.
- [0928] 무작위 배정/IMP의 시작: 적격 참가자는 경구 SAR442168(60 mg)을 매일 또는 매칭 위약을 매일 투여받도록 2:1 비로 무작위 배정된다.
- [0929] 개입 기간: 연구 종료 정의에 설명된 바와 같은 EOS까지의 효능 및 안전성 평가를 위한 이중 맹검 치료 기간.
- [0930] 관례적으로 한 달은 28일의 기간으로 정의된다.
- [0931] 안전성 추적관찰 기간/EOS: 안전성 데이터를 수집하기 위한 연구 치료의 마지막 용량 후 4~8주(IMP 치료[6개월 CDP 후 구체된 경우 이중 맹검 또는 오픈라벨]을 완료하고 LTS 연구에 참가하지 않은 참가자의 경우).
- [0932] EOS: IMP 유지 여부에 관계없이 참가자는 EOS 방문을 포함한 모든 연구 기간을 완료한 경우에 연구를 완료한 것으로 간주된다.
- [0933] 6개월 CDP가 있는 참가자는 구체로서 오픈라벨 활성 치료(SAR442168)를 받을 자격이 있다(구체 약물 제목 아래).
- [0934] 치료 기간의 지속 기간은 아래에 기술된 바와 같이 모집 시기와 연구 종료 시점에 따라 참가자 개개인마다 다르다. 모집된 모든 참가자는 약 288건의 6개월 CDP 사례가 관찰될 때까지 연구에서 추적된다. 약 24개월의 계획된 모집 기간과 추정 사례 비율을 고려하면, 연구 기간은 약 48개월이 될 것이며, 평균 치료 기간은 33~36개월로 추정된다.
- [0935] 참가자는 연구 개입을 조기에 중단하는 경우 EOS까지 연구에 계속 참가하여 모든 연구 방문을 준수하도록 권장된다.
- [0936] 연구 결과에서 가능한 편향을 최소화하기 위해, 연구는 이중 맹검 방식으로 진행된다. 초기 치료는 연구가 종료될 때까지 참가자, 임의의 시험자 현장 직원, 및 임상시험의뢰자로부터 맹검 상태로 유지된다.
- [0937] **연구 모집단**
- [0938] 프로토콜 웨이버 또는 면제로도 알려진, 모집 및 등록 기준에 대한 프로토콜 편차의 사전 승인은 허용되지 않는다.
- [0939] **포함 기준**

[0940] 참가자는 표 3C에 제시된 모든 기준에 해당하는 경우에만 연구에 포함될 자격이 있다:

[표 3C] 포함 기준

카테고리	기준
연령	I 01. 참가자는 사전동의서에 서명할 당시 18세 이상 60세 이하이어야 한다.
참가자의 유형 및 질환 특징	<p>I 02. 참가자는 2017년 개정된 McDonald 기준에 따라 이전에 RMS 진단을 받았어야 한다(Thompson et al. Lancet Neurol. 2018, 17, 162-173).</p> <p>I 03. 참가자는 2013년에 개정되고(Lublin et al. Neurology 2014, 83, 278-286) 심사 위원회에서 승인한 임상 과정 기준(Lublin et al. Neurology 1996 46, 907-911)에 따라 SPMS의 현재 진단을 받아야 한다.</p> <p>I 04. 참가자는 스크리닝 전 12개월 동안 관찰된 장애 진행의 문서화된 증거를 가지고 있어야 한다. 적격성은 (장애 확인을 위한 근거 데이터를 평가하기 위해) 심사위원회에서 분석한다.</p> <p>I 05. 최소 24개월 동안 임상적 재발의 부재.</p> <p>I 06. 참가자는 스크리닝 시 EDSS 점수가 3.0점 이상 6.5점 이하이어야 한다.</p>
체중	I 08. 해당 없음.
성별	I 09. 남성 및/또는 여성

[0941]

카테고리	기준
	<p>피임 사용은 임상 연구 참가자의 피임 방법에 관한 현지 규정과 일치해야 한다.</p> <p>A) 남성 참가자는 해당되지 않는다.</p> <p>B) 여성 참가자</p> <ul style="list-style-type: none"> • 여성 참가자는 임신 또는 수유 중이 아니며 다음 조건 중 하나 이상에 해당하는 경우 참가 자격이 있다: <ul style="list-style-type: none"> - 가임 여성(WOCBP)이 아니거나 또는 - WOCBP이며, 개입 기간 동안 허용되는 피임 방법을 사용하는 것에 동의함. WOCBP는 최소한, 신뢰할 수 있는 피임 수단을 사용해야 한다. - WOCBP는 스크리닝 시 및 연구 개입의 첫 번째 용량 전 고감도 임신 검사(현지 규정에 따라 요구되는 소변 또는 혈청) 결과가 음성이어야 함. - 소변 검사가 음성으로 확인될 수 없는 경우(예를 들어, 모호한 결과), 혈청 임신 검사가 필요하다. 이러한 경우, 혈청 임신 결과가 양성이면 참가자는 참가에서 배제되어야 한다. - 연구 개입 중 및 이후의 임신 검사에 대한 요건은 SoA(표 3A1 및 3A2)에 있다. • 연구 개입 중 및 이후의 임신 검사에 대한 추가 요건은 표 3E에 있다. • 시험자는 현지 규정에서 허용하는 경우, 초기 임신이 발견되지 않은 여성이 포함될 위험을 줄이기 위해 병력, 월경력, 및 최근 성생활을 검토할 책임이 있다.
사전 동의	<p>I 10. 참가자는 사전동의서(ICF)에 열거된 요건과 제한사항의 준수를 포함하는 서명한 사전동의를 제공할 수 있어야 한다. 법적으로 미성년인 참가자에 대한 특정 ICF 에도 참가자의 법적으로 승인된 대리인이 서명해야 한다.</p>

[0942]

[0943]

배제 기준

[0944] 참가자는 표 3D에 제시된 기준 중 하나라도 해당되는 경우 연구에서 배제된다:

[표 3D] 배제 기준

카테고리	기준
의학적 병태	<p>E 01. 참가자에게 감염 병력이 있거나 감염 위험이 있을 수 있음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-림프구 또는 T-림프구 수용체 백신접종, 이식(고형 장기, 줄기 세포, 및 골수 이식 포함), 및/또는 항거부반응 요법의 병력. • 참가자가 첫 번째 치료 방문 전 2개월 이내에 임의의 생(약독화) 백신(수두 대상포진, 경구용 소아마비 백신, 및 비강 인플루엔자)을 투여받았음. • 참가자가 스크리닝 방문 시 정상 하한(LLN)보다 낮은 림프구 수를 가짐. • 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 진단의 병력 또는 스크리닝 MRI 에서 PML 을 암시하는 소견의 증거. • 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염의 병력. • 활성 또는 잠복성 결핵(TB)의 병력; 임상적으로 필요한 경우, TB 검사는 스크리닝 시 및 연구 기간 중에 다시 수행되어야 하며, 임상적 판단, 경계선 결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복될 수 있다. 활성 또는 잠복성 TB 가 확인된 경우 환자는 항결핵 치료를 완전히 완료한 후에 재스크리닝될 수 있다. <p>참고: 시험자는 필요한 경우, 예를 들어 검사 결과가 불명확하거나 위양성 검사 결과가 의심되는 경우 감염성 질환 전문가와 상담할 수 있다. 감염성 질환</p>

[0945]

카테고리	기준
	<p>전문가가 검사 결과가 위양성이고 임상적으로 관련이 없다고 간주하고 참가자가 시험에 등록될 수 있다고 확인한 경우, 시험자는 이를 근거 데이터에 문서화해야 하며, 이후 참가자를 무작위 배정할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 시험자의 판단에 따라, 본 연구에서 참가 또는 IMP 투여에 악영향을 미칠 수 있는 지속성 만성 또는 활성 또는 재발성 시스템 감염. • 스크리닝 방문 4 주 이내의 발열($\geq 38^{\circ}\text{C}$; 그러나, 일시적이고 경미한 귀, 코, 인후 바이러스 감염으로 인한 경우 시험자의 판단에 따라 참가자가 포함될 수 있음). • 감염의 발병 또는 재활성화 위험이 있는 참가자: 급성 또는 만성 감염을 나타내는 B형 및 C형 간염의 혈청학적 마커에 대한 스크리닝 시 결과, 자세한 내용은 연구 매뉴얼을 참조. <p>E 02. 다음 사항에 의해 입증되는 정신 장애 또는 약물 남용의 존재:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 스크리닝 방문 전 2년 이내의 입원이 필요한 임의의 정신 질환, 행동 병태, 또는 우울증의 병력. • 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도(C-SSRS) 기준선/스크리닝 방문 전 6개월에 걸친 스크리닝 버전에 따른 카테고리 4 또는 5의 자살 시도 또는

[0946]

카테고리	기준
	<p>자살 상상의 문서화된 이력, 또는 시험자의 판단에 따라 참가자에게 자살 시도의 위험이 있는 경우,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 활성 알코올 사용 장애 또는 스크리닝 방문 전 1 년 이내의 알코올 또는 약물 남용의 병력, • 현재 알코올 섭취량이 남성의 경우 1 일 2 잔 초과, 여성의 경우 1 일 1 잔 초과 <p>(1 잔 = 대략 14 그램의 알코올 = 350 mL 맥주 = 140 mL 와인 = 40 mL 증류주).</p> <p>E 03. 다본 시험의 맥락에서 시험자의 판단에서 임상적으로 유의미한 것으로 고려되는 스크리닝 방문 중에 얻은 다음의 소견:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 정상 한계를 벗어난 임의의 스크리닝 검사실 값, • 비정상적인 ECG. <p>E 04. 참가자에게 과도한 출혈을 일으킬 수 있는 병태:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 스크리닝 방문 전 언제든지 출혈 장애 또는 알려진 혈소판 기능장애, • 스크리닝 방문 시 150,000/μL 미만의 혈소판 수, • 참가자가 스크리닝 방문 전 4 주 이내에 (시험자의 판단에 따라) 참가자의 안전성에 영향을 미치거나 면역 반응에 영향을 미칠 수 있는 대수술을 받았거나, 연구 기간 동안 임의의 선택적 대수술을 계획함.

[0947]

카테고리	기준
	<ul style="list-style-type: none"> • 시험자의 판단에 따라 스크리닝 전 6개월 이내의 유의미한 출혈 사례의 병력, 예컨대 대뇌 또는 위장관 출혈(이에 한정되지 않음).
E 05.	<p>연구 참가에 악영향을 미치거나 1차 효능 평가변수를 평가할 수 없게 하는 병태:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 치료 신경과 전문의의 판단에 따른 기존 건강 상태(들)로 인한 짧은 기대 수명. • 시험자의 판단에 따른 유의미한 기타 수반 질병, 예컨대 본 연구 참가에 악영향을 미칠 수 있는 심혈관(뉴욕 심장 협회[NYHA] 분류에 따른 III기 또는 IV기 심부전 포함), 또는 신장(즉, 투석 중), 신경계, 내분비계, 위장, 대사계, 폐, 또는 림프계 질환(이에 한정되지 않음)의 병력 또는 존재. • 급성 간 질환, 간경변, 만성 간 질환(6개월 초과 동안 안정적인 것으로 간주되는 경우 제외). • 확인된 스크리닝 ALT $>1.5 \times$ 정상 상한(ULN) 또는 AST $>1.5 \times$ ULN 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times$ ULN(간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times$ ULN(길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외).

[0948]

카테고리	기준
	<ul style="list-style-type: none"> 스크리닝 시, 상승된 트랜스페린 포화도(남성의 경우 50% 초과 및 여성의 경우 40% 초과) 및/또는 상승된 페리틴 수치 500 µg/L 초과. 스크리닝 방문 전 5년 이내의 임의의 악성종양도 배제됨 (효과적으로 치료된 자궁경부 상피내암 또는 적절하게 치료된 비전이성 피부 편평 또는 기저 세포 암종은 예외). 시험자의 판단에 따라, 1 차 효능 평가변수에 대해 평가할 수 없게 하거나, 본 연구의 참가에 악영향을 미칠 수 있는 임의의 기타 의학적 병태(들) 또는 수반 질환(들).

**이전 /
병용 요법**

E 06. 1 차 평가에 편향을 줄 수 있는 병용 치료에 대한 요건, 예컨대 임의의 무작위 배정 평가 전 지정된 기간 내의 다음 약물/치료 중 임의의 것(1 일차 또는 그 이후에는 사용이 허용되지 않지만, 디페틸 푸마레이트, 인터페론 베타, 또는 글라티라머 아세테이트 치료에는 휴약이 필요하지 않음):

약물	사용된 경우 배제/필요한 휴약 기간 내에 사용
전신 코르티코스테로이드, 부신피질자극 호르몬	스크리닝 MRI 스캔 1개월 전
시포니모드, 포네시모드	MRI를 이용한 무작위 배정 1주 전 및

[0949]

카테고리	기준	
		무작위 배정 전 PML에 대한 임상 평가
	혈장 교환	무작위 배정 1개월 전
	IV 면역글로불린	무작위 배정 2개월 전
	핀골리모드, 오자니모드	MRI를 이용한 무작위 배정 6주 전 및 PML에 대한 임상 평가
	테리플루노미드 [§] , 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 및 메토트렉세이트와 같은 경증 내지 중등도의 면역억제/화학요법 약물	무작위 배정 3개월 전
	나탈리주맙	MRI를 이용한 무작위 배정 2개월 전 및 PML에 대한 임상 평가
	오크렐리주맙 및 리톡시맙과 같은 B-세포 교갈 요법	6개월 전
	무작위 배정 오파투주맙	4개월
	고도의 면역억제성/화학요법 약물: 미톡산트론 최대 120 mg/m ² 체표면적, 시클로포스파미드, 클라드리빈, 시클로스포린	무작위 배정 2년 전
	알렘투주맙	무작위 배정 4년 전
	기타 MS-질환 완화 요법	5 반감기 또는 약력학 활성 종료 시까지 중 더 긴 기간
	림프계 방사선조사, 골수	언제든지

[0950]

카테고리	기준
	<div>이식, 미톡산트론(치료 후 심장 독성의 증거가 있거나 120 mg/m² 초과 누적 평생 용량), 효과가 매우 오래 지속되는 기타 강력한 면역억제 치료</div> <div>이러한 치료 중 임의의 것을 받은 환자는 자격이 없다.</div>

IV: 정맥내, MRI: 자기 공명 영상 다발성 경화증, PML: 진행성 다초점 백질뇌병증
a 가속 제거 절차를 수행하는 경우 시간 제한 없음.

이전 / 동시 임상 연구 경험

- E 07. 참가자가 표 3I 에 열거된 바와 같은 CYP3A 의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받고 있다.
- E 08. 참가자가 항응고제 / 항혈소판 요법을 받고 있으며; IMP 와의 병용이 허용되지 않는 것들은 다음을 포함한다:
- 아세틸살리실산(아스피린) >81 mg/일.
 - 항혈소판제(예: 클로피도그렐).
 - 와파린(비타민 K 길항제).
 - 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제).
 - 다비가트란(직접 트롬빈 억제제).
 - 아픽사반, 에독사반, 리바록사반(직접 인자 Xa 억제제).
- 참고: 상기 모든 약물은 연구 약물 투여 최소 5 반감기 전에 중단해야 한다(단 아스피린의 경우 최소 8일 전에 중단해야 함). 이러한 휴약 기간은 열거된 약물을 중단하는 것이 임상적으로

[0951]

카테고리	기준
	<p>적절하다고 시험자가 판단하거나 이러한 약물의 최근 사용 이력이 있는 경우(특정 혈전증 사례에 대해 단기 항응고제 치료가 임상적으로 권장되는 경우와 같음)에만 적용되며, 따라서 이러한 휴약 기간은 무작위 배정 전에 추적되어야 한다.</p> <p>그러나, 참가자에게 이러한 약물의 지속적인 사용을 필요로 하는 만성 기저 의학적 병태(뇌졸중, 관상동맥 또는 경동맥 질환, 심장 판막 질환 등)가 있는 경우, 참가자는 연구에 등록될 수 없다.</p> <p>E 09. 참가자에게 임의의 연구 개입 또는 그 구성요소에 대한 민감성, 또는 시험자의 의견에 따라 연구 참가를 금하는 약물 또는 기타 알레르기가 있음.</p> <p>E 10. 참가자가 이전에 SAR442168을 포함한 임의의 BTK 억제제에 노출되었다.</p> <p>E 11. 참가자가 스크리닝 방문 전 3개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에 다른 임상시험용 약물을 복용한 적이 있다.</p>

[0952]

카테고리	기준
진단 평가	<p>E 12. 참가자에게 MRI 에 대한 금기사항, 즉 심박조율기의 존재, 고위험 부위의 금속 임플란트(즉, 인공 심장 판막, 동맥류/혈관 클립), 고위험 부위에 금속 물질(예를 들어, 파편)의 존재, 임의의 조영제에 대한 알려진 알레르기 병력, 또는 모든 프로토콜 예정 MRI 의 완료를 방해하는 폐소공포증의 병력이 있다.</p> <p>참고: Gd에 대한 금기사항이 있는 사람은 연구에 등록될 수 있지만 MRI 스캔 동안 Gd 조영제를 투여받을 수는 없다.</p>

[0953]

카테고리	기준
기타 배제	<p>E 13. 규제 또는 법 질서로 인해 기관에 수용된 개인; 합법적으로 기관에 수용된 수감자 또는 참가자.</p> <p>E 14. 참가자가 연구에 참가하는 것을 방해할 임의의 국가 관련 특정 규정.</p> <p>E 15. 참가자가 의학적 또는 임상적 병태를 포함하여 어떤 이유로든 시험자의 판단에 따라 참가에 적합하지 않거나, 참가자가 잠재적으로 연구 절차를 준수하지 않을 위험이 있거나 다른 이유로 인해 프로토콜 평가 스케줄을 따를 수 없음.</p> <p>E 16. 참가자가 임상 연구 현장의 직원 또는 연구 수행에 직접 관여하는 기타 개인, 또는 해당 개인의 직계 가족 구성원임(의약품 규제 조화 위원회[ICH] - 의약품 임상시험 관리기준[GCP] 법령 E6의 섹션 1.61과 관련).</p> <p>연구 수행/과정 중에 윤리적 고려를 제기할 수 있는 임의의 다른 상황.</p> <p>참고: 비정상적인 검사실 검사 값이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있다.</p>

[0954]

[0955]

라이프스타일 고려 사항

[0956]

식사 및 식이 제한: SAR442168은 규칙적인 식사와 함께 복용해야 한다. 가능하다면, SAR442168과 함께 하는 식사(예를 들어, 아침 식사, 점심 식사, 또는 저녁 식사)는 연구 기간 내내 일관되어야 한다. IMP와 함께 하는 일반적인 식사는 각 방문 시에 기록된다. IMP 투여를 위해 식사 시간을 변경해야 하는 경우, 2회 용량 사이에 최소 12시간의 간격을 유지해야 한다.

[0957]

카페인, 알코올, 및 담배: PK/PD 평가를 위한 각 방문에 대해(표 3A1 및 표 3A2 참조), 참가자는 치료 시작 2시간 전부터 당일 최종 PK 및/또는 PD 검체의 수집 후까지 카페인 또는 잔틴 함유 제품(예를 들어, 커피, 차, 콜라 음료, 및 초콜릿) 섭취를 삼간다.

[0958]

PK/PD 평가를 위한 각 방문에 대해(표 3A1 및 표 3A2 참조), 참가자는 치료 시작 24시간 전부터 당일 최종 PK 및/또는 PD 검체의 수집 후까지 알코올을 삼간다.

[0959]

전체 연구 기간 동안, 참가자에게는 정기적으로 여성 참가자의 경우 하루 14 그램(1 표준 잔) 초과 또는 남성 참가자의 경우 하루 28 그램(2 표준 잔) 초과로 정의되는 상당한 양의 알코올을 섭취하지 않도록 경고해야 한다.

[0960]

연구 개입

[0961]

연구 개입은 연구 프로토콜에 따라 연구 참가자에게 투여하기 위한 임의의 조사 개입(들), 시판 제품(들), 또는 위약으로 정의된다.

[0962]

연구 개입의 등록 및 투여를 일시적으로 지연시키는 기준

[0963]

정부 기관이 선포한 지역 또는 국가 비상사태 동안, 현장이 프로토콜에 규정된 절차를 적절히 따를 수 없는 경우, 연구 개입의 스크리닝, 등록, 무작위 배정, 및 투여를 위해 비상 조치를 고려해야 한다.

[표 3E] 투여된 연구 개입의 개요		
군 명칭	SAR442168	위약
개입 명칭	SAR442168	위약
유형	약물	약물
용량 제형	필름 코팅 정제	필름 코팅 정제
단위 용량 강도(들)	60 mg	0 mg
투여량 수준(들)	1일 1 회	1일 1 회
투여 경로	경구	경구
용도	실험	위약
IMP 및 NIMP	IMP	IMP
패키징 및 라벨링	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 각 지갑형 블리스터 패키징에는 국가 요건에 따라 라벨이 부착된다.	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 각 지갑형 블리스터 패키징에는 국가 요건에 따라 라벨이 부착된다.

IMP: 임상시험용 의약품; NIMP: 비임상시험용 의약품.

[0964]

[0965] 프로토콜 예정 현장 방문 사이에, IMP 분배를 위해 중간 방문이 필요할 수 있다. 이러한 방문에 대한 대안으로서 또는 현장 IMP 분배를 대체하기 위해, 필요하다면, 현지 규정에 따라 허용되고 임상시험의뢰자가 승인한 경우 임상시험의뢰자가 승인한 택배 회사를 통해(환자에게 직접[DTP]) 현장에서 참가자에게 SAR442168을 공급할 수 있다.

[0966] **비임상시험용 의약품**

[0967] *MRI* 조영 증강제

[0968] • 투여 경로(들): IV

[0969] • 용량 처방: 각 라벨에 따름

[0970] **병용 요법**

[0971] 참가자가 등록 시 받고 있거나 연구 기간 중에 받는 임의의 약물 또는 백신(일반 의약품 또는 처방 의약, 비타민, 및/또는 약초 보충제 포함)은 다음과 함께 기록되어야 한다:

[0972] • 사용 이유.

[0973] • 시작일 및 종료일을 포함한 투여 날짜.

[0974] • 용량 및 빈도를 포함한 투여량 정보.

[0975] 첫 번째 치료 방문 전 2개월 이내 및 개입 기간 동안의 임의의 생(약독화) 백신은 금지된다.

[0976] 배제 기준 E 06에 언급된 MS에 대한 요법은 참가자가 연구 치료 중인 동안 무작위 배정 후에는 허용되지 않는다. 글루코코르티코이드(예를 들어, MS 재발 치료 또는 급성 질병용) 및 국소 코르티코스테로이드(예를 들어, 국소, 비강, 안구, 귀, 관절내)의 단기 사용(3~5일)은 허용된다.

[0977] 병용 또는 이전 요법에 관한 질문이 있는 경우 의료 모니터에게 연락해야 한다.

[0978] 참가자는 추적관찰 방문이 완료될 때까지 연구 개입 시작 전 7일(또는 약물이 잠재적 효소 유도제인 경우 14일) 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 쪽) 이내에 처방 또는 비처방 약물(비타민 및 식이 또는 약초 보충제 포함) 복용을 삼가야 한다(단, 시험자 및 임상시험의뢰자의 의견에 따라 약물이 연구에 방해되지 않을 경우는 예외).

[0979] MS 증상의 치료를 위한 약물(예를 들어, 보행 장애, 피로, 경직, 실금, 통증)은 임상적으로 가능한 경우 스크리

닝 전에 그리고 치료 기간 동안 안정적인 용량으로 유지되어야 한다.

[0980] 다음을 포함하여 **항응고제/항혈소판** 요법은 IMP와 병용할 수 없다:

[0981] • 아세틸살리실산(아스피린) >81 mg/일.

[0982] • 항혈소판제(예: 클로피도그렐).

[0983] • 와파린(비타민 K 길항제).

[0984] • 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제).

[0985] • 다비가트란(직접 트롬빈 억제제).

[0986] • 아픽사반, 에독사반, 리바룩사반(직접 인자 Xa 억제제).

[0987] 3 그램/일 이하 용량의 **파라세타몰/아세트아미노펜**은 연구 기간 중 언제든지 사용이 허용된다. 기존의 의학적 병태 또는 새로운 사례의 치료에 임상적으로 필요한 경우, 연구 기간 동안 단기(최대 5일) 비스테로이드성 항염증제(NSAID)(아세틸살리실산 제외), 바람직하게는 최저 유효 용량의 선택적 사이클로옥시게나제-2 억제제가 투여될 수 있다. 시험자는 eCRF에 NSAID(및 기타 임의의 병용약물)의 사용을 기록해야 한다.

[0988] **CYP 억제제 및 유도제:**

[0989] CYP3A의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제는 연구 기간 내내 허용되지 않는다(표 3I).

[0990] 비임상 약물 대사 연구에 따르면, SAR442168은 CYP3A 및 CYP2C8 동위효소의 기질이다. 건강한 참가자의 경우, 강력 CYP3A4 억제제(4일 동안 1일 1회 이트라코나졸 200 mg)는 SAR442168 곡선 아래 면적 AUC 노출을 1.8배 증가시켰고(INT16385 연구), 강력 CYP2C8 억제제(6일 동안 1일 2회 겐피프로질 600 mg)는 SAR442168 AUC 노출을 8.4배 증가시켰다(INT16726 연구). 만족스러운 안전성 및 내약성 프로파일과 급식 조건하에서 14일 동안 1일 1회 최대 240 mg SAR442168 용량의 SAR442168을 투여받은 건강한 참가자에서 관찰된 노출(TDR16862 연구)을 바탕으로, CYP3A4를 강력하게 억제하는 약물은 허용되고, CYP2C8을 강력하게 억제하는 약물은 허용되지 않는다. 건강한 참가자의 경우, 리팜피신(8일 동안 1일 1회 600 mg)에 의한 강력 CYP3A4 및 중등도 CYP2C8 유도는 SAR442168 노출을 6배 감소시켰다(INT16726 연구). 따라서, 강력하고 또한 중등도(예측에 근거)의 CYP3A 유도제는 SAR442168 노출 및 효능을 감소시킬 수 있는 가능성이 있으므로 허용되지 않는다.

[0991] 피해야 할 약물의 목록은 표 3I를 참조.

[0992] 병용 또는 이전 요법에 관한 질문이 있는 경우 임상시험의뢰자에게 연락해야 한다.

[0993] **구제 약물**

[0994] 참가자가 1차 평가변수(6개월 CDP)를 달성하는 경우, 참가자는 치료 시험자와 협력하여 다음 중 하나를 반드시 선택할 수 있다:

[0995] 1. 오픈라벨 SAR442168 치료로 전환하고 정기적으로 계획된 연구 방문을 계속함;

[0996] 2. 해당 국가에서 NRSPMS에 대해 승인된 비연구 치료로 전환함. 참가자는 공통 연구 종료까지 계획된 임상 방문을 위해 연구에 계속 참가하도록 권장된다.

[0997] 참가자와 시험자가 구제 약물의 제공을 선택하는 경우, 이들의 원래의 치료 배정에 대한 맹검 상태는 유지된다.






[0998] 1차 평가에 대한 데이터 무결성을 보장하기 위해 구제로 전환하기 전에 모든 개별 맹검 데이터를 검토하고 가능한 경우 모든 쿼리를 해결한다. 구제 치료의 개시 전에, 시험자는 6개월 CDP의 발생 또는 확인 전 90일 이내에 판정 재발이 없었음을 확인해야 한다. 개별 증상 및 평가된 추가 진행 위험에 따라, 시험자와 참가자는 6개월 CDP를 달성한 후 참가자가 초기 이중 맹검 치료를 계속 받도록 선택할 수 있다.

[0999] 초기 치료 배정은 연구가 종료될 때까지 참가자, 임의의 시험자 현장 직원, 및 임상시험의뢰자로부터 맹검 상태로 유지된다.

[1000] 구제 약물로서의 SAR442168의 공급은 국가 차원에서 명시된다.

- [1001] NRSPMS 집단에서 다발성 경화증 재발은 빈번하지 않지만, 연구 기간 동안 재발이 발생할 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. MS 재발의 경우, 현지 통상적인 관행에 따라 치료가 허용된다(예를 들어, 3~5일 동안의 고용량 IV 메틸프레드니솔론). 구제 약물의 투여 날짜와 시간뿐만 아니라 구제 약물의 명칭 및 투여량 처방을 기록해야 한다.
- [1002] **용량 변경**
- [1003] 본 연구에서 용량 변경은 예상되지 않는다. AE로 인해 필요하다고 판단될 경우 치료를 중단하거나 영구적으로 중단해야 할 수 있다.
- [1004] **연구 개입의 중단 및 참가자 중단/철회**
- [1005] **연구 개입의 중단**
- [1006] **확정적 중단**
- [1007] 연구 개입은 가능한 경우 언제든지 계속되어야 한다.
- [1008] 영구적 개입 중단은 시험자 또는 참가자가 언제든지 연구 개입에 참가자를 재노출시키지 않기로 확정적으로 결정하는 것과 관련된 임의의 치료 중단이다.
- [1009] 드물지만, 참가자가 연구 개입을 영구적으로 중단해야 할 수도 있다. 연구 개입이 영구적으로 중단되는 경우, 참가자는 EOS 방문까지 평가를 위해 연구에 계속 참가하도록 요청받게 된다. 이 참가자 세트(IMP를 중단했고/했거나 다른 DMT로 전환한 참가자)의 경우, pEOT 방문 후에는 PK 또는 바이오마커 검체를 수집하지 않으며, 다음 연례 방문을 시작점으로 사용하여 MRI 평가를 1년에 1회만 수행한다.
- [1010] 이는 계속해서 안전성 및 효능을 평가하는 데 중요하다. 연구 개입 중단 시 수집할 데이터에 대해서는 SoA(표 3A1 및 3A2)를 참조. 연구 개입이 영구적으로 중단되는 경우, 참가자는 현지 임상 실무 및 시험자의 최선의 판단에 따라 MS 치료를 받아야 한다.
- [1011] 다음은 시험자 또는 임상시험의뢰자가 참가자의 치료를 중단하는 정당한 이유일 수 있다:
- [1012] • 참가자의 안전을 위협하는 이상사례, 또는 시험자 및/또는 참가자가 연구 개입의 중단을 원하거나 필요하다고 간주하는 경우.
- [1013] • 검사실 이상에 대한 추적관찰 가이드라인에 따라 IMP 중단 기준이 충족되는 경우(표 3F).
- [1014] • 시험자의 의견에 따라 참가자가 더 이상 치료적/임상적 이익을 얻지 못한다.
- [1015] • 연구 기간 중에 여성 참가자가 임신하거나 임신을 원하는 경우.
- [1016] • 참가자의 요청, 즉 치료에 대한 동의의 철회.
- [1017] • 임의의 심각한 기회 감염(예: PML[도 6 참조], HIV)
- [1018] • 금지된 병용 약물의 지속적인 필요/만성 사용(표 3I 참조).
- [1019] • 해당 국가에서 NRSPMS에 대해 승인된 오픈라벨 SAR442168 또는 비연구 질환 완화 요법의 사용(예를 들어, 6개월 CDP 후).
- [1020] • 간단한 신체 검사에는 최소한, 피부, 폐, 심혈관계, 신경학적 검사, 및 복부(간 및 비장)에 대한 평가가 포함된다.
- [1021] • 시험자는 이전의 심각한 질병과 관련된 임상 징후에 특별한 주의를 기울여야 한다.
- [1022] • 임상적으로 유의미한 임의의 새로운 소견 또는 이전 소견의 악화는 시험자의 판단에 따라 AE로 보고되어야 한다.
- [1023] **안전성 평가**

- [1024] **신체 검사**
- [1025] 신체 검사는 SoA(표 3A1 및 3A2)에 명시된 시점에 수행된다.
- [1026] • 완전한 신체 검사에는 최소한, 전반적 상태, 두경부, 복부, 림프절, 피부, 심혈관계, 호흡계, 근골격계, 및 치료 시험자에 의한 신경학적 검사에 대한 평가가 포함된다. 신장(스크리닝 시) 및 체중도 측정되고 기록된다. 자세한 내용은 연구 매뉴얼에 제공된다.
- [1027] • 간단한 신체 검사에는 최소한, 피부, 폐, 심혈관계, 신경학적 검사, 및 복부(간 및 비장)에 대한 평가가 포함된다.
- [1028] • 시험자는 이전의 심각한 질병과 관련된 임상 징후에 특별한 주의를 기울여야 한다.
- [1029] • 임상적으로 유의미한 임의의 새로운 소견 또는 이전 소견의 악화는 시험자의 판단에 따라 AE로 보고되어야 한다.
- [1030] AE 또는 비정상적인 임상 검사실 검사 값을 평가하기 위해 치료 시험자의 재량에 따라 신체 검사의 범위를 넓힐 수 있다.
- [1031] **활력 징후**
- [1032] • 체온, 심박수, 및 혈압이 평가된다.
- [1033] • 혈압 및 맥박 측정은 완전히 자동화된 장치를 사용하여 참가자에서 양와위 또는 앉은 자세로 평가된다. 자동화 장치를 사용할 수 없는 경우에만 수동 기술이 사용된다.
- [1034] • 혈압 및 맥박 측정은 방해 요소(예를 들어, 텔레비전, 휴대전화)가 없는 조용한 환경에서 참가자가 최소 5분간 휴식을 취한 후에 실시되어야 한다.
- [1035] • 활력징후(검사실 검사를 위한 채혈 전 측정)는 1회 심박수 측정과 3회 혈압 측정으로 구성된다(최소 1분 간격으로 3회 연속 혈압 측정이 기록됨).
- [1036] **심전도**
- [1037] • 심박수를 자동으로 계산하고 PR, QRS, QT, 및 QTcF 간격을 측정하는 ECG 기계를 사용하여 SoA(표 3A1 및 3A2 참조)에 명시된 바와 같이 12-리드 ECG가 획득된다. ECG 기계가 QTcF를 자동으로 계산하지 못하는 경우, 노모그램 또는 자동 웹사이트 계산기(예: <https://reference.medscape.com/calculator/48/ecg-corrected-qt>)를 사용한 수동 계산이 허용된다.
- [1038] • ECG 및 30초 리듬 스트립은 현지에서 획득된다. 자세한 내용은 연구 매뉴얼에 포함된다.
- [1039] **임상 안전성 검사실 평가**
- [1040] • 수행할 임상 검사실 검사 목록은 표 3I를 참조. SoA에 따라, B형 및 C형 간염에 대한 혈청 검사는 스크리닝 동안 수행되며; 기타 감염성 질환에 대한 검사는 현지에서 필요한 경우 스크리닝 동안 수행되어야 한다.
- [1041] • 치료 시험자는 적절한 치료 결정을 내릴 수 있도록 긴급 안전성 사례의 경우 긴급 현지 검사실 데이터를 요청할 수 있다. 임상적으로 관련성 있는 모든 요청된 긴급 현지 검사실 데이터는 eCRF에 기록된다.
- [1042] • 치료 시험자는 검사실 보고서를 검토하고, 이 검토를 문서화하고, 연구 기간 동안 발생한 임상적으로 관련성 있는 임의의 변화를 eCRF의 AE 섹션에 기록해야 한다. 검사실 보고서는 근거 문서와 함께 제출되어야 한다. 임상적으로 유의미한 비정상적인 검사실 소견은 참가자의 병태가 예상보다 더 심각하다고 시험자가 판단하지 않는 한, 기저 질환과 관련되지 않은 것이다.
- [1043] • 연구에 참가하는 동안 또는 연구 개입의 마지막 용량 후 30일 이내에 임상적으로 유의미하게 비정상적인 것으로 간주되는 값을 갖는 모든 검사실 검사는 값이 정상 또는 기준선으로 회복되거나 시험자에 의해 더 이상 임상적으로 유의미하지 않다고 간주될 때까지 반복되어야 한다.

- [1044] - 비정상적인 검사실 값이 시험자가 합리적인 것으로 판단한 기간 내에 정상/기준선으로 회복되지 않을 경우, 병인을 확인하고 임상시험의뢰자에게 알려야 한다.
- [1045]  표 3I에 정의된 바와 같은 모든 프로토콜-필수 검사실 평가는 검사실 매뉴얼 및 SoA(표 3A1 및 3A2 참조)에 따라 수행되어야 한다. IMP의 중단을 나타내는 도 2 내지 8의 검사실 평가의 경우, 달리 명시되지 않는 한, 일시적인 중단을 고려해야 한다.
- [1046] - 기관의 현지 검사실에서 수행된 비프로토콜 지정 검사실 평가의 검사실 값이 참가자 관리의 변경을 필요로 하거나 시험자에 의해 임상적으로 유의하다고 간주되는 경우(예를 들어, SAE 또는 AE 또는 용량 변경), 결과를 eCRF에 기록해야 한다.
- [1047] **자살 상상 및 행동 위험 모니터링**
- [1048] SAR442168은 혈액 뇌 장벽을 통과한다. 연구 EFC16645 동안 C-SSRS를 사용하여 자살 상상 및 행동의 평가뿐만 아니라 치료로 인해 발생한 자살 상상 및 행동이 모니터링된다. 안전성 이유로, C-SSRS는 연구 기간 내내 치료 시험자에 의해 관리되거나, 척도를 관리할 수 있는 자격이 있는 개인에게 위임된다.
- [1049] 참가자가 C-SSRS의 자살 상상 섹션의 항목 4 또는 5에 "예"를 선택하거나 자살 행동 섹션의 임의의 항목에 "예"를 선택한 경우, 연구 약물 투여를 중단해야 한다. 정신과 의사와 상담하여 연구 약물을 재개할 수 있는지 여부 및 임의의 추가적인 위험 완화 전략(예를 들어, 모니터링 증가, 항우울제 투여)이 필요한지 여부를 결정한다.
- [1050] **특별 관심 대상의 이상사례**
- [1051] AESI는 임상시험의뢰자의 제품 또는 프로그램 특유의 과학적 및 의학적 우려에 대한 AE(심각하거나 심각하지 않음)이며, 이에 대해서는 지속적인 모니터링이 필요하고 시험자가 임상시험의뢰자에게 즉각적으로 알려야 한다. 이러한 사례는 그 특성규명 및 이해를 위해 추가적인 연구를 필요로 할 수 있다. 특별 관심 대상의 이상사례는 프로토콜 수정에 의해 연구 기간 중에 추가, 수정, 또는 제거될 수 있다.
- [1052]  연구에 참가한 여성 참가자의 임신뿐만 아니라 IMP/NIMP를 사용한 연구에 참가한 남성 참가자의 여성 파트너에서 발생한 임신
- [1053] - 이는 심각성 기준 중 하나를 충족하는 경우에만 SAE로 인정되고(부록 3[섹션 10.3] 참조),
- [1054] - 여성 참가자가 임신한 경우, IMP를 중단해야 하며,
- [1055] - 여성 참가자의 임신 또는 남성 참가자의 여성 파트너의 임신에 대한 추적관찰은 결과가 결정될 때까지 필수적이다.
- [1056]  IMP를 사용한 증상성 과용량(심각하거나 심각하지 않음)
- [1057] - IMP를 사용한 과용량(우발적 또는 의도적)은 시험자가 의심하거나 참가자가 자발적으로 통보한 사례이며(체계적인 알약 수에 근거하지 않음), 의도된 치료 간격 내 의도된 용량의 최소 2배로 정의된다(예를 들어, 12시간 간격 내 2정 초과 IMP).
- [1058]  $3 \times \text{ULN}$ 초과 알라닌 트랜스아미나제(ALT)의 증가
- [1059] - 72시간 이내의 재검사에 의해 또는 72시간 이내의 재검사의 부재하에 확인된 $3 \times \text{ULN}$ 초과 ALT 증가.
- [1060]  기타 프로젝트별 AESI
- [1061] - 심방세동 또는 심방조동의 ECG 관찰,
- [1062] - 중증 기준(예를 들어, 3등급 기회 감염)을 충족하거나 충족하지 않을 수 있는 중증 감염(NCI CTCAE 3등급 이상),
- [1063] - 중등도 또는 중증 출혈 사례(NCI CTCAE 2등급 이상)(증상성 출혈, CNS와 같은 중요 부위 또는 기관에서의 출혈, 또는 안구내 출혈을 포함하나 이에 한정되지 않음),
- [1064] - 혈소판감소증, 혈소판 수 $<75,000/\text{mm}^3$ (관리 흐름도는 도 3 참조).

[1065] 임상 검사실 검사

[1066] 표 3F에 자세히 설명된 검사는 가능한 경우 중앙 검사실에 의해 수행된다.

[1067] 현지 검사실 결과는 연구 개입 투여 및/또는 반응 평가를 위해 중앙 검사실 결과를 제때 사용할 수 없는 경우에 만 필요하다.

[1068] 또한, 현지 검사실 결과를 사용하여 연구 개입 결정 또는 반응 평가를 수행하는 경우, 결과를 eCRF에 입력해야 한다.

[1069] 참가자 포함 또는 배제에 대한 프로토콜별 요건은 표 3C 및 3D에 자세히 설명되어 있다.

[1070] 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 요구되는 경우 연구 기간 동안 언제든지 추가 검사를 수행할 수 있다. 참가자가 연구에 참가하는 동안 언제든지 임신이 없음을 확인하기 위해 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 혈청 또는 소변 임신 검사를 수행할 수 있다.

[표 3F] 프로토콜-필수 검사실 평가

검사실 평가	파라미터		
혈액학	혈소판 수	RBC 지표:	WBC 수와 분류:
	RBC 수	MCV	호중구
	헤모글로빈	MCH	림프구
	헤마토크리트	망상적혈구%	단핵구
			호산구
임상 화학			호염기구
	BUN	나트륨	AST/SGOT
	크레아티닌	칼슘	ALT/SGPT
	글루코스	총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈	알칼리성 포스파타제
	칼륨	총 단백질	알부민
일반 소변검사		염산염	크레아틴
			포스포키나제
		중탄산염	리파제
기타 스크리닝 검사	- 비중		
	- pH, 글루코스, 단백질, 혈액, 케톤, 빌리루빈, 유로빌리노젠, 아질산염, 덱스터에 의한 백혈구 에스테라제		
	- 현미경 검사(혈액 또는 단백질이 비정상이고 감염 징후가 있는 경우)		
	- FSH 및 에스트라디올(필요한 경우, 폐경 후 상태를 확인하기 위해 여성 참가자에서만)		
	- 고감도 혈청 또는 소변 β -hCG 임신 검사(가임 여성의 경우 필요에 따라) ^b		
	- B형 간염(HBs Ag, 항-HBc IGM 및 총, 항-HBs) 및 C형 간염 바이러스(항-HCV)에 대한 혈청 검사; 이러한 결과가 결정적이지		

[1071]

않은 경우(예를 들어, 항-HBs 음성 및 항-HBc 양성 또는 항-HC IgG 양성), 확인을 위해 HBV-DNA 또는 HCV-RNA 검사를 각각 수행해야 한다. 현지에서 필요한 경우, HIV 및 기타 감염성 질환.

- 응고: PT/ INR, aPTT
- 결핵 검사: 혈액 검사(예: QuantiFERON® TB Gold 검사)가 바람직하며; 혈액 검사를 할 수 없는 경우 보조 검사를 수반한 피부 검사(예: 결핵 피부 검사)가 허용된다. 가능한 경우 T-SPOT도 수행할 수 있다.
- 철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도 TIBC.

ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; 항-HBc: B형 간염 코어 항원에 대한 항체; 항-HBs: B형 간염 표면 항체; aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; BUN: 혈중 요소 질소; β -hCG: 인간 융모성 생식선 자극 호르몬; FSH: 난포 자극 호르몬; IEC: 독립적 윤리 위원회; INR: 국제 표준화 비율; HBsAg: B형 간염 표면 항원; HBV: B형 간염 바이러스; HCV: C형 간염 바이러스; HIV: 인간 면역결핍 바이러스; Ig: 면역글로불린; IRB: 임상시험심사위원회; MCH: 평균 적혈구 헤모글로빈; MCV: 평균 적혈구 용적; PT: 프로트롬빈 시간; RBC: 적혈구; SGOT: 혈청 글루탐산-옥살로아세트산 트랜스아미나제; SGPT: 혈청 글루탐산-피루브산 트랜스아미나제; TB: 결핵; ULN: 정상 상한; WBC: 백혈구

a ALT $\geq 3 \times$ ULN의 관찰 후 간 화학적 검사 중단 기준과 필요한 조치 및 추적관찰 평가는 도 2 내지 8에 제시되어 있다. 중증의 간 손상을 암시할 수 있는 ALT $\geq 3 \times$ ULN 및 빌리루빈 $\geq 2 \times$ ULN($>35\%$ 직접 빌리루빈), 또는 ALT $\geq 3 \times$ ULN 및 국제 표준화 비율(INR) >1.5 (INR이 측정되는 경우)의 임상 검사실 소견은 SAE로서 보고되어야 한다.

b 현지 규정 또는 IRB/IEC에서 혈청 검사를 요구하지 않는 한, 임신에 대한 현지 소변 검사가 프로토콜의 표준이 된다(혈청 임신 검사가 필요한 스크리닝 방문은 제외).

[1072]

시험자는 각 검사실 안전성 보고서에 대한 검토를 문서화해야 한다.

[1073]

연구의 맹검이 해제될 수 있는 검사실/분석물 결과는 연구의 맹검이 해제될 때까지 시험 현장 또는 다른 맹검 인력에게 보고되지 않는다. 여기에는 PK 평가 및 임의의 기준선 후 바이오마커 또는 PD 평가가 포함된다.

[1074]

간 및 기타 안전성: 조치 및 추적관찰 평가

[1075]

표 3G 및 도 2 내지 8에 기재된 이러한 조치는 ALT 증가 및 혈소판감소증 사례에만 필요하다. 기재된 다른 모든 안전성 사례의 경우 이는 시험자의 의학적 판단에 따라 제안된다.

[1076]

호중구감소증은 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1077]

혈소판감소증은 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1078]

도 3의 약어: aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; EDTA: 에틸렌디아민테트라아세트산; INR: 국제 표준화 비율; PK: 약동학; PT: 프로트롬빈 시간.

[1079]

도 4a의 약어: ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; ANCA: 항중성구 세포질 항체; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; CMV: 사이토메갈로바이러스; CRF: 사례 기록서; DNA: 데옥시리보핵산; dsDNA: 이중 가닥 DNA; EBV: 엡스타인-바 바이러스; GGT: 감마-글루타밀 트랜스퍼라제; HAV: A형 간염 바이러스; HBc: B형 간염 코어; HBV: B형 간염 바이러스; HCV: C형 간염 바이러스; HEV: E형 간염 바이러스; IgM: 면역글로불린 M; IMP: 임상시험용

[1080]

의약품; INR: 국제 표준화 비율; lab: 검사실; LFT: 간 기능 검사; PT: 프로트롬빈 시간; RNA: 리보핵산; LKM: 간 신장 마이크로솜; ULN: 정상 상한.

[1081] 참고: "기준선"은 기준선 방문 시 샘플링된 ALT를 의미하거나; 또는 기준선 값을 사용할 수 없는 경우, 기준선 방문 전에 샘플링된 최신 ALT를 의미한다. 스크리닝 동안 ALT가 증가하는 경우에는 알고리즘이 적용되지 않는다.

[표 36] 확인된 ALT 상승의 사례에 대한 조치

임의의 확인된 사례에서, 아래 열거된 지침을 따른다:
<ul style="list-style-type: none"> 연구 관리자에게 정보를 전달할 현장 모니터에게 알린다. 이전 72시간 내의 의식 상실, 현기증, 및/또는 저혈압 및/또는 부정맥 에피소드를 동반하거나 동반하지 않은 권태에 대해 구체적으로 조사하고; 근육 손상을 배제한다. 다음의 검사를 수행한다: <ul style="list-style-type: none"> LFT: AST, ALT, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈, 및 프로트롬빈 시간/INR; CPK, 혈청 크레아티닌, 전혈구 수; 항-HAV IgM, 항-HBc IgM, (HBV-DNA 임상적으로 필요한 경우), 항-HCV 및 HCV RNA, 항-CMV IgM 및 항-HEV IgM 항체; 임상적 맥락에 따라, EBV, 헤르페스 바이러스, 및 톡소플라즈마에 의한 최근의 감염을 확인; 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도를 고려; 간담도 초음파 검사(또는 필요한 경우 다른 영상 검사)를 고려; 자가항체를 고려: 항핵, 항-DNA, 항-平滑근, 항-LKM, 항-미토콘드리아; 임상적으로 필요한 경우 길버트병에 대한 DNA 검사를 고려; 간 전문의와의 상담을 고려; INR >2(또는 PT <50%) 및/또는 간 뇌병증을 암시하는 중추 신경계 장애의 경우 환자 입원을 고려; IMP의 영구 중단 후 LFT 모니터링: <ul style="list-style-type: none"> ALT가 하향 추세를 보일 때까지 가능한 한 면밀히(48시간마다 내지 매주), 이후 1.5 x ULN까지 2주마다, 이후 예정된 방문마다 모니터링; 재투여 ALT/AST가 1.5 x ULN 미만으로 감소하고 임상적 금기사항이 없는 경우 임상시험의뢰자의 의료 모니터와 상의한 후에만 연구 약물의 재개시를 고려할 수 있다. 연구 약물을 재개하기로 동의한 경우, 첫 번째 달에는 매주, 다음 두 번째 및 세 번째 달에는 매월 ALT/AST를 평가하는 것이 권장된다. ALT/AST 값에 대해 3 x ULN 초과와 새로운 상승이 발생하면 연구 약물의 영구적인 중단으로 이어진다; 3 x ULN ALT 초과 및 2 x ULN 빌리루빈 초과와 증가를 나타내는 참가자의 경우 재투여는 고려되지 않는다. 혈청 검체(5 ml x 2)를 동결시킨다. 중앙 검사실 매뉴얼의 지침에 따라 PK 검체 1개를 수집/보관한다

[1082]

[1083] 혈청 크레아티닌의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 이상사례 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1084] CPK의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 이상사례 보고에 대한 일반 가이드라인의 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.




[1085] 도 5의 약어: ARF, 급성 신부전; ULN, 정상 상한; DIC, 파종성 혈관내 응고; CPK, 크레아틴 포스포키나제; ECG, 심전도; PK, 약동학.

[1086] 혈청 크레아티닌의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1087] 도 8의 약어: CK-MB, 크레아틴 키나제-MB; CK-MM, 크레아틴 키나제-MM; ECG, 심전도; PK, 약동학; ULN, 정상 상한.

[1088] CPK의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인의 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만

AE로 기록되어야 한다.

- [1089] 의심되는 PML: 참가자의 임상적 발현 또는 MRI 특징이 PML을 암시하는 경우, 도 6에 기재된 진단 및 조치 알고리즘이 권장된다.
- [1090] 도 6의 약어: 약어: CSF, 뇌척수액; Gd, 가돌리늄; IMP, 임상시험용 의약품; JCV, 존 커닝햄 바이러스; MRI, 자기 공명 영상; PCR, 중합효소 연쇄 반응; PML, 진행성 다초점 백질뇌병증
- [1091] PML에 대해 의심되는 임상 증상 또는 MRI 병변 특징은 표 3H에 제시되어 있다(문헌[Berger et al. Neurology 2013, 80, 1430-1438 and Kappos et al. Lancet Neurol. 2007, 6, 431-441]에 근거함).
- [1092] 영상 검사 결과 PML이 의심되는 경우, 현지 방사선 전문의는 시험자에게 직접 알리며 MRI의 중앙 검토는 필요하지 않다. 시험자는 존 커닝햄 바이러스(JCV) 분석을 위해 추가 혈장, 소변, 및 CSF 검체를 확보한다. 검체는 수령 즉시 분석되며, 결과는 시험 현장 및 임상시험의뢰자에게 직접 제공된다. 추가 관리는 치료 시험자에게 위임된다. 그러나, 다음 단계에는 연구 치료의 중단이 포함된다. 추가 영상 촬영은 진단 검사 및 치료 계획에 따라 시험자의 재량에 따라 이루어진다.
- [1093]  PML을 암시하는 임상적 및 MRI 특징을 갖는 환자의 뇌척수액에서 존 커닝햄 바이러스(JCV) DNA이 검출되면 PML의 진단이 확인된다.
- [1094]  뇌척수액에서 JCV DNA가 검출되지 않고 PML에 대한 임상적 의심이 여전히 높은 경우, 요추 천자를 다시 수행해야 한다.
- [1095]  진단이 여전히 불확실하고 PML에 대한 의심이 여전히 높은 경우, 확정적 진단 내리기 위해 뇌 생검을 고려할 수 있다.

[표 3H] PML을 암시하는 임상적 및 MRI 특징

임상 병력	약화, 감각 결손, 인지 또는 행동 이상, 보행 기능 장애, 말하기/언어 장애 또는 기타 임의의 피질 기능 장애 징후, 후시신경 교차 시각 장애, 또는 발작의 아급성 발생
뇌 MRI	피질을 제외한 피질하 및 피질주변 백질과 관련된 ≥ 1 T2/FLAIR 고신호강도 및 T1 저신호강도 병변, 종괴 효과 없음, 지속적인 진행; (크기가 큰 경우에도) 조영증강이 없거나 희미한 테두리 조영증강이 있는 새로운 병변

- [1096]
- [1097] PML을 암시하는 임상적 또는 MRI 특징은 부록 3(섹션 10.3)의 정의 및 절차에 따라 AE/AESI/SAE로 기록되어야 한다.
- [1098] SAR442168 대사 또는 흡수를 변화시킬 가능성이 있는 약물의 예
- [1099] CYP3A의 강력/중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제인 다음의 약물은 P450-매개 대사와의 상호작용으로 인해 SAR442168 동력학을 변화시킬 가능성 때문에 연구 기간 동안 IMP와 동시에 복용해서는 안 된다(위싱턴 대학 약물 상호작용 데이터베이스 프로그램[www.druginteractioninfo.org] 목록에 따름).

[1100] 제공된 목록은 완전한 목록이 아니며 병용 사용을 위한 약물의 제품 정보를 참조해야 한다는 점에 유의한다.

[표 31] CYP3A 유도제 및 CYP2C8 억제제

강력 CYP3A 유도제:	
리팜핀	카바마제핀
세인트 존스 워트 추출물	페노바르비탈
아바시미브	루마카프터
리파펜틴	리파부틴
페니토인	
강력 CYP2C8 억제제:	
젬피프로질	클로피도그렐
중등도 CYP3A 유도제:	
세마가세스타트	아수나프레비르/페클라부비르/다클라타스비르
세노바메이트	나프실린
레시누라드	모다피닐
보센탄	텔로트리스타트 에틸
티오리다진	엘라골릭스
리파부틴	

[1101]

[1102] 약어

[1103] ADL: 일상 생활의 활동

[1104] AE: 이상사례

[1105] AESI: 특별 관심 대상의 이상사례

[1106] ALT: 알라닌 트랜스아미나제

[1107] aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간

[1108] BTK: 브루톤 티로신 키나제

[1109] CD: 분화 클러스터

[1110] CFR: 연방 규정집

[1111] Chi3L1: 키티나제-3 유사 단백질-1

[1112] CNS: 중추신경계

[1113] COVID-19: 코로나바이러스 질병 2019

[1114] CPK: 크레아틴 포스포키나제

[1115] CSF: 뇌척수액

[1116] CSR: 임상 연구 보고서

[1117] C-SSRS: 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도

[1118] DDI: 약물-약물 상호작용

[1119] DILI: 약물로 인한 간 손상

[1120] DMC: 데이터 모니터링 위원회

[1121]	DNA: 데옥시리보핵산
[1122]	DNAM-1: DNAX 보조 분자 1
[1123]	DTP: 환자에게 직접
[1124]	EC: 윤리 위원회
[1125]	eCRF: 전자적 사례 기록서
[1126]	EDSS: 확장형 장애 상태 척도
[1127]	EU: 유럽 연합
[1128]	FSH: 난포 자극 호르몬
[1129]	GCP: 의약품 임상시험 관리기준
[1130]	Gd: 가돌리늄
[1131]	GM-CSF: 과립구-대식세포-콜로니 자극 인자
[1132]	GrA: 인간 그랜자임 A
[1133]	GrB: 인간 그랜자임 B
[1134]	GrK: 인간 그랜자임 K
[1135]	GrM: 인간 그랜자임 M
[1136]	HIV: 인간 면역결핍 바이러스
[1137]	HR: 위험 비율
[1138]	HRT: 호르몬 대체 요법
[1139]	ICF: 사전동의서
[1140]	ICH: 의약품 규제 조화 위원회
[1141]	IEC: 독립적 윤리 위원회
[1142]	IFN γ : 인터페론 γ
[1143]	IL: 인터루킨
[1144]	IMP: 임상시험용 의약품
[1145]	INR: 국제 표준화 비율
[1146]	IRB: 임상시험심사위원회
[1147]	IRT: 대화형 응답 기술
[1148]	IUD: 자궁내 장치
[1149]	IUS: 자궁내 호르몬 방출 시스템
[1150]	IV: 정맥내
[1151]	IWRS: 대화형 웹 응답 시스템
[1152]	JCV: 존 커닝햄 바이러스
[1153]	LTS: 장기 안전성
[1154]	MCAM: 흑색종 세포 부착 분자
[1155]	MedDRA: 국제의약용어
[1156]	MRI: 자기 공명 영상

- [1157] MS: 다발성 경화증
- [1158] MSFC-3: 다발성 경화증 기능성 복합 3
- [1159] MTR: 자화전이율
- [1160] NCI CTCAE: 국립 암 연구소 이상사례에 대한 공통 용어 기준
- [1161] NEDA: 질환 활성의 증거 없음-3
- [1162] NfL: 신경미세섬유 경쇄
- [1163] NRSPMS: 비재발성 속발성 진행성 다발성 경화증
- [1164] NSAID: 비스테로이드성 항염증제
- [1165] PD: 약리학
- [1166] PK: 약동학
- [1167] PML: 진행성 다초점 백질뇌병증
- [1168] PPMS: 원발성 진행성 다발성 경화증
- [1169] pTreg: 말초 조절 T 세포
- [1170] RMS: 재발성 다발성 경화증
- [1171] RTE: 최근 흉선 이주세포
- [1172] SAP: 통계 분석 계획
- [1173] SEL: 천천히 진행되는 병변
- [1174] SoA: 활동 스케줄
- [1175] SPMS: 속발성 진행성 다발성 경화증
- [1176] SUSAR: 예상치 못한 심각한 부작용이 의심됨
- [1177] SWI: 자화율 강조 영상
- [1178] TB: 결핵
- [1179] TEAE: 치료로 인해 발생한 이상사례
- [1180] Tfh: T 난포 헬퍼
- [1181] Th 17: T 헬퍼 17 세포
- [1182] Th1: T 헬퍼 1 세포
- [1183] Th2: T 헬퍼 2 세포
- [1184] TIGIT: T 세포 면역글로불린 및 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM) 도메인
- [1185] TNF α : 종양 괴사 인자 α
- [1186] Treg: 조절 T 세포
- [1187] tTreg: 흉선 유래 Foxp3(+) 조절 T 세포
- [1188] ULN: 정상 상한
- [1189] WBC: 백혈구
- [1190] WOCBP: 가임기 여성
- [1191] 실시예 4 - 원발성 진행성 다발성 경화증을 갖는 참가자를 대상으로 SAR442168을 위약과 비교하는 3상, 무작위, 이중 맹검, 효능 및 안전성 연구(PERSEUS)

[1192] 이 3상 임상 시험의 목표는 PPMS를 갖는 참가자를 대상으로 위약과 비교하여 SAR442168의 효능 및 안전성을 입증하는 것이다. 1차 평가변수는 도 7에 나타난 확장형 장애 상태 척도(EDSS) 점수를 통해 평가된 6개월의 확인된 장애 진행(CDP)의 발생까지의 시간이다.

[1193] 연구 설계의 도식을 도 1d에 도시하였다. 도 1d에 사용된 약어: CDP, 확인된 장애 진행; DMT, 질환 완화 요법; EOS, 연구 종료; MRI, 자기 공명 영상.

[1194] 아래 나타난 표 4A1, 4A2, 및 4A3은 연구 과정 동안의 활동 스케줄을 설명한다. 다음의 표 4B는 전체 연구의 목적 및 평가변수를 설명한다.

[표 4A1] 활동 스케줄(SOA)- 스크리닝부터 5개월차까지

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b						
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M0.5 (W2)	M1 (W4) ^d	M1.25 (W5) M1.5 (W6) M1.75 (W7)	M2 (W8) ^d	M2.25 (W9) M2.5 (W10) M2.75 (W11)	M3	M4, M5 ^d
방문 번호	V1	V2		V3		V4		V5	V6, V7
사전동의	X								
인구통계	X								
포함 / 배제 기준	X	X							
CSF 분석을 위한 요추 천자 ^e	X								
병력/수술 이력(물질 사용 포함)	X								
이전/병용 약물 ^h	<=====>								
무작위 배정		X							
IRT 연락	X	X						X	
IMP 분배 ⁱ		X						X	

[1195]

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b						
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M0.5 (W2)	M1 (W4) ^d	M1.25 (W5) M1.5 (W6) M1.75 (W7)	M2 (W8) ^d	M2.25 (W9) M2.5 (W10) M2.75 (W11)	M3	M4, M5 ^d
방문 번호	V1	V2		V3		V4		V5	V6, V7
IMP 준수								X	
페이지 일지 분배 / 수집		X						X	
안전성 ^j									
신체 검사 ^j	X	X						X	
신장	X								
체중	X	X						X	
현지에서 필요한 경우 B형 및 C형 간염 HIV 및 기타 감염성 질환에 대한 혈청 검사	X								

[1196]

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b						
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M0.5 (W2)	M1 (W4) ^d	M1.25 (W5) M1.5 (W6) M1.75 (W7)	M2 (W8) ^d	M2.25 (W9) M2.5 (W10) M2.75 (W11)	M3	M4, M5 ^d
방문 번호	V1	V2		V3		V4		V5	V6, V7
TB/QuantiferON® TB Gold 검사 또는 이와 동등한 것 ^e	X								
활력 징후	X	X						X	
체온	X	X						X	
12-리드 ECG ^e	X							X	
혈액학, 생화학 ^f	X	X ^{bb}		X		X		X	X
간 기능 검사 ^e			X		X		X		
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨	X								

[1197]

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b						
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M0.5 (W2)	M1 (W4) ^d	M1.25 (W5) M1.5 (W6) M1.75 (W7)	M2 (W8) ^d	M2.25 (W9) M2.5 (W10) M2.75 (W11)	M3	M4, M5 ^d
방문 번호	V1	V2		V3		V4		V5	V6, V7
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)	X								
소변검사	X							X	
임신 검사(해당되는 경우) ^e	X	X						X	
혈청 FSH ^e	X								
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X	X						X	
이상사례 수집	<=====>								
효능									
EDSS	X	X						X	
시간 제한 25피트 보행 검사		X						X	

[1198]

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b						
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M0.5 (W2)	M1 (W4) ^d	M1.25 (W5) M1.5 (W6) M1.75 (W7)	M2 (W8) ^d	M2.25 (W9) M2.5 (W10) M2.75 (W11)	M3	M4, M5 ^d
방문 번호	V1	V2		V3		V4		V5	V6, V7
9홀 페그 검사		X						X	
SDMT 및 CVLT-II, 가능한 경우 ^c		X						X	
기본 또는 확장 MRI 스캔 ^e	X ^c								
액티그래피(참가자 하위 집합에 대한 선택 사항) ^u	X								
임상 결과 평가 ^v									
MSQoL-54		X							
EQ-5D-5L		X							

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b						
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M0.5 (W2)	M1 (W4) ^d	M1.25 (W5) M1.5 (W6) M1.75 (W7)	M2 (W8) ^d	M2.25 (W9) M2.5 (W10) M2.75 (W11)	M3	M4, M5 ^d
방문 번호	V1	V2		V3		V4		V5	V6, V7
약동학 ^w									
SAR442168 약동학 혈장 검체 ⁱ									
약리유전학									
DNA 검체 ^g		X							
약력학/바이오마커 ^v									
보관용 혈액 검체 ^{ss}	X								
혈장 검체(NfL) 혈청 검체(Ch13L1) ^r		X						X	
면역표현형 분석/RNA 시퀀싱(ToleDYNAMIC/선택된 부위에서의 임의적 하위 연구) ^{dd}		X						X	

결과	스크리닝 ^a	무작위 배정 / IMP의 시작	2년차(M24)까지 ^b						
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	D-28 내지 D-1	D1	M0.5 (W2)	M1 (W4) ^d	M1.25 (W5) M1.5 (W6) M1.75 (W7)	M2 (W8) ^d	M2.25 (W9) M2.5 (W10) M2.75 (W11)	M3	M4, M5 ^d
방문 번호	V1	V2		V3		V4		V5	V6, V7
OCT 하위연구 ^{cc}	X								
전혈의 유세포 분석을 통한 림프구 표현형 분석(참가자 하위 집합) ^{cc}		X							
혈청 검체(Ig 수준) ^r		X							

[표 4A2] 활동 스케줄(SOA)- 6 개월차부터 24 개월 차까지

절차	2년차(M24)까지 ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	M6	M7 M8	M9	M10 M11	M12	M15	M18	M21	M24
방문 번호	V8		V9		V10	V11	V12	V13	V14
사전 동의									
인구통계									
포함/ 배제 기준									
CSF 분석을 위한 요추 천자 ^e									
병력/수술 이력(물질 사용 포함)									
이전/병용 약물 ^h	<=====>								
무작위 배정									
IRT 연락	X		X		X	X	X	X	X
IMP 분배 ⁱ	X		X		X	X	X	X	X

절차	2년차(M24)까지 ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	M6	M7 M8	M9	M10 M11	M12	M15	M18	M21	M24
방문 번호	V8		V9		V10	V11	V12	V13	V14
IMP 준수	X		X		X	X	X	X	X
용지 다이어리 분배/수거	X		X		X	X	X	X	X
안전성^j									
신체 검사 ^l	X		X		X	X	X	X	X
신장									
체중	X				X		X		X
현지에서 필요한 경우 B형 및 C형 간염 HIV 및 기타 감염성 질환에 대한 혈청 검사									
TB/Quantiferon® TB Gold 검사 또는 이와 동등한 것 ^m									
활력 징후	X		X		X	X	X	X	X
체온	X		X		X	X	X	X	X
12-리드 ECG ⁿ	X		X		X				X
혈액학, 생화학 ^j	X		X		X	X	X	X	X
간 기능 검사 ^k		X		X					

절차	2년차(M24)까지 ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	M6	M7 M8	M9	M10 M11	M12	M15	M18	M21	M24
방문 번호	V8		V9		V10	V11	V12	V13	V14
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨									
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)									
소변검사					X		X		X
임신 검사(해당되는 경우) ^p	X		X		X	X	X	X	X
혈청 FSH ^q									
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X		X		X	X	X	X	X
이상사례 수집	<=====								
효능									
EDSS	X		X		X	X	X	X	X
시간 제한 25피트 보행 검사	X		X		X	X	X	X	X
9홀 페그 검사	X		X		X	X	X	X	X
SDMT 및 CVLT-II, 가능한 경우 ^r	X		X		X	X	X	X	X
기본 또는 확장 MRI 스캔 ^s	X				X		X		X

절차	2년차(M24)까지 ^b								
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	M6	M7 M8	M9	M10 M11	M12	M15	M18	M21	M24
방문 번호	V8		V9		V10	V11	V12	V13	V14
액티그래피(참가자 하위 집합에 대한 선택 사항) ^u	X								
임상 결과 평가 ^v									
MSQoL-54	X				X		X		X
EQ-5D-5L	X				X		X		X
약동학 ^w									
SAR442168 약동학 혈장 검체 ⁱ	X		X		X				
약리 유전학									
DNA 검체 ^j									
약력학/바이오마커 ^k									
보관용 혈액 검체 ^{ll}									
혈장 검체(NfL) 혈청 검체(Chi3L1) ^j	X				X				X
면역표현형 분석/RNA 시퀀싱(ToleDYNAMIC/선택된 부위에서의 임의적 하위연구) ^{dd}	X				X				

결차	2년차(M24)까지 ^b									
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	M6	M7 M8	M9	M10 M11	M12	M15	M18	M21	M24	
방문 번호	V8		V9		V10	V11	V12	V13	V14	
OCT 하위연구 ^{cc}	X									
전혈의 유세포 분석을 통한 림프구 표현형 분석(참가자 하위 집합) ^c										
혈청 검체(Ig 수준) ^d	X				X					X

[1206]

[표 4A3] 활동 스케줄(SOA)- 27 개월차부터 추적관찰까지

결차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^c	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적관찰 방문 (EOS 4~8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^c	EOS	FUV
사전 동의					
인구통계					
포함/배제 기준					
CSF 분석을 위한 요추 천자 ^e					
병력/수술 이력(물질 사용 포함)					

[1207]

결차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문 (M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^c	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적관찰 방문 (EOS 4~8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^c	EOS	FUV
이전/병용 약물 ^b	<=====				
무작위 배정					
IRT 연락	X	X	X	X	X
IMP 분배 ⁱ	X	X			
IMP 준수	X	X	X	X	
페이지 일지 분배/ 수집	X	X	X	X	
안전성 ^j					
신체 검사 ^j	X	X	X	X	X

[1208]

결차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문(M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적 관찰 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
신장					
체중		X	X	X	X
B형 및 C형 간염에 대한 혈청 검사 현지에서 필요한 경우, HIV 및 기타 감염성 질환					
TB/Quantiferon® TB Gold 검사 또는 이와 동등한 것 ^g					
활력 징후	X	X	X	X	X

[1209]

결차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문(M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적 관찰 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
체온	X	X	X	X	X
12-리드 ECG ^g		매년	X	X	
혈액학, 생화학 ^j	X	X	X	X	X
간 기능 검사 ^k					
철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도, TIBC; 필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨					

[1210]

결차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문(M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적 관찰 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
응고: PT/INR, aPTT(필요한 경우 연구 기간 동안 반복됨)					
소변검사		X	X	X	
임신 검사(해당되는 경우) ^g	X	X	X	X	X
혈청 FSH ^h					
C-SSRS에 의한 자살경향성 평가	X	X	X	X	X
이상사례 수집	<=====>				

[1211]

결차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문(M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적 관찰 방문(EOS 4~8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
효능					
EDSS	X	X	X	X	
시간 제한 25피트 보행 검사	X	X	X	X	
9홀 페그 검사	X	X	X	X	
SDMT 및 CVLT-II, 가능한 경우 ^r	X	X	X	X	
기본 또는 확장 MRI ^s		매년	X	X	
액티그래피(참가자 하위 집합에 대한 선택 사항) ^u	X				

[1212]

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문(M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적 관찰 방문(EOS 4-8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
임상 결과 평가 ^v					
MSQoL-54		X	X	X	
EQ-5D-5L		X	X	X	
약동학 ^w					
SAR442168 약동학 혈장 검체 ⁱ			X ^e		
약리 유전학 ^s					
DNA 검체 ^s					
약력학/바이오마커 ^w					

[1213]

절차	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문(M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS "공동 연구 종료일" 방문 ^f	추적 관찰 방문(EOS 4-8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FUV
보관용 혈액 검체 ^{ss}					
혈장 검체(Nf1) 혈청 검체(Chi3L1) ^v		매년	X	X	
면역표현형 분석/RNA 시퀀싱(ToleDYNAMI C/선택된 부위에서의 임의적 하위연구) ^{dd}					
OCT 하위연구 ^{ee}	X				

[1214]

결과	M27부터 EOS까지 ^b		IMP를 조기에 중단한 참가자만 해당	모든 참가자	EOS까지 치료를 완료했지만 LTS에 들어가지 않은 참가자만 해당 ^c
방문(D1 이후 모든 방문에 대해 ±7일의 기간이 허용됨)	분기별 방문(M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48...)	반기별 방문(M30, M36, M42, M48...)	pEOT ^e	EOS "공통 연구 종료일" 방문 ^f	추적 관찰 방문(EOS 4-8주 후)
방문 번호	V15, V16, V17, V18, V19, V20, V21, V22	V16, V18, V20, V22	pEOT ^e	EOS	FIW
전혈의 유세포 분석을 통한 림프구 표현형 분석(참가자 하위 집합) ^{cc}			X		
혈청 IgG 수준 ^d		매년	X	X	

aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; β -HCG: β -인간 융모성 생식선 자극 호르몬; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; Chi3L1: 키티나제-3 유사 단백질 1; C-SSRS: 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도; D: 일; DNA: 데옥시리보핵산; ECG: 심전도; EDSS: 확장형 장애 상태 척도; EOS: 연구 종료; EOT: 치료 종료; EQ 5D 5L: EuroQol 5차원 5레벨 설문지; FSH: 난포 자극 호르몬; HIV: 인간 면역결핍 바이러스; Ig: 면역글로불린; IMP: 임상시험용 의약품; INR: 국제 표준화 비율; IRT: 대화형 응답 기술; LTS: 장기 안전성; M: 개월(28일); MCV: 평균 적혈구 용적; MCH: 평균 적혈구 헤모글로빈; MRI: 자기 공명 영상; MS: 다발성 경화증; MSQoL-54: 다발성 경화증 삶의 질-54; NfL: 신경미세섬유 경쇄; OCT:

광학 간섭 단층촬영; pEOT: 치료의 조기 종료; PK: 약동학; PT: 프로트롬빈 시간; RBC: 적혈구; SWI: 자화물 강조 영상; TB: 결핵; TIBC: 총 철결합능; V: 방문; WBC: 백혈구.

참고: 모든 평가는 현지 규정에 따라 허용되지 않는 경우를 제외하고 본 SoA에 지정된 대로 수행되어야 한다. 본 프로토콜에 달리 명시되어 있지 않은 한, 모든 방문 평가는 방문 기간 동안 수행되어야 한다.
^a 스크리닝 기간은 D-28 내지 D-1의 범위일 수 있으며; 무작위 배정 방문은 현장에서 IMP를 사용할 수 있는 경우에만 수행될 수 있다. 스크리닝과 무작위 배정 방문 사이의 간격은 11일(최소) 내지 28일(최대)의 범위일 수 있다. 그러나, 필요한 경우, 참가자가 무작위 배정에 적격하다고 가정하여, 현장에서 IMP 수령 시 11일 이전에 무작위 배정 방문을 수행할 수 있다. 스크리닝에 대한 임의의 지연(MRI 일정 변경, 검사실 재검사 등)의 경우, 최대 2주의 추가 기간이 허용된다. 추적관찰 방문이 필요한 다른 상황에 대해서는 연구 매뉴얼을 참조.
^b D1부터 EOS까지, 시험자는 언제든지 예정되지 않은 방문을 수행할 수 있다(예를 들어, 이상사례 평가를 위해). 평가는 시험자의 최선의 판단에 따라 그리고 연구 프로토콜에 따라 참가자를 평가하기 위해 필요에 따라 수행될 수 있다. 최소한 신체 검사를 수행하고 체온 및 활력 징후를 측정해야 한다.
^c EOS에서, 연구를 완료하고 IMP 치료(6개월 CDP를 충족하는 경우 이중 맹검 또는 오픈라벨)를 계속 받고 있는 참가자에게는 LTS 연구에 참가할 기회가 제공된다. 추적관찰 방문 평가는 치료를 완료하고 LTS 연구에 참가할 의사가 없는 참가자에 대해서만 수행된다. 추적관찰 방문이 필요한 다른 상황에 대해서는 연구 매뉴얼을 참조.
^d 이러한 방문은 가정 건강 방문(해당되는 경우) 또는 현장 방문(중앙 검사실에서 검사를 수행하는 것이 바람직함)으로 수행될 수 있다. 이것이 불가능한 임의의 상황(근거 문서에 문서화되어야 함)에서, 이러한 방문에 대한 검사는 현지 검사실에서 수행될 수 있다.
^e 참가자가 IMP 치료를 조기에 영구적으로 중단하는 경우, 참가자는 가능한 한 빨리 pEOT 방문을 받게 된다. 마지막 IMP 용량 후 최대 24시간 이내에 pEOT 방문이 예정될 수 있는 경우에도 PK 검체를 수집해야 한다. 그런 다음, 참가자는 글로벌 EOS 방문이 이루어질 때까지 예정대로 연구 방문을 계속하도록 요청받게 된다. 이러한 방문 동안, IMP 투여 및 PK와 바이오마커(NfL, Chi3L1, 및 Ig 수준)에 대한 혈액 샘플링을 제외한 모든 연구 결과/평가가 수행된다. 이들 참가자에 대한 MRI 스캔은 (다음 연례 방문을 시작점으로 사용하여) 1년에 1회만 수행된다.
^f 공통 EOS 방문은 사전 지정된 건수의 6개월 CDP 사례에 도달할 것으로 예상되는 경우 수행된다. 이 방문의 시기와 기간은 현장에 통보된다.
^g 병력 기록이 없는 경우, 스크리닝 기간 중에 현지에서 뇌척수액 채취를 수행한다.

h 사전동의서에 서명하기 전 언제든지 시행한 MG에 대한 임의의 질환 완화 요법(DMT)은 사례 기록서(CRF)에 보고되어야 하며; 다른 이전 약물은 사전동의서(ICF)에 서명하기 전 6개월의 기간 동안 보고된다.

i PK 샘플링 당일, 연구 현장에서 “규칙적인 식사” 후에 IMP를 복용해야 한다. 참가자가 집에서 IMP를 잊어버렸거나 PK 샘플링이 있는 방문 당일 현장에 도착하기 전에 IMP를 복용한 경우, 참가자는 PK 샘플링을 놓친 날로부터 8일 이내에 PK 평가를 받도록 요청받게 된다. 과다복용 후 또는 프로토콜에 따라 달리 명시된 경우(예를 들어, 비정상적인 검사실 검사 값의 조사) 가능한 한 빨리 PK 평가를 수행해야 한다.

j 혈액학(혈소판 수, RBC 수, 헤모글로빈, 헤마토크리트, MCV, MCH, 망상적혈구, WBC 수와 분류: 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구), 생화학(혈중 요소 질소[BUN], 크레아티닌, 글루코스, 칼륨, 나트륨, 염화물, 중탄산염, 칼슘, 간 기능 검사[AST, ALT, 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 총 단백질; 크레아틴 포스포키나제])이 검사된다. 리파제는 스크리닝 시에만 검사된다. 월별 방문(M1, M2, M4, 및 M5)에는 혈액학 및 전체 간 패널만 포함된다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 안전성 평가를 수행할 수 있으며, 이러한 검사는 현지 검사실에서 수행해야 한다. 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 방문이 추가될 수 있다.

참고: 비정상적인 검사실 검사 값이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있다.

k 중간 시점(W2, W5, W6, W7, W9, W10, W11, M7, M8, M10, 및 M11)에서는, 간 기능 검사만 수집된다(ALT, ALT, 알부민, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 총 단백질 및 크레아틴 포스포키나제); 이러한 검사는 중앙 검사실에서(현장에 적용 가능한 경우 현장 방문 또는 가정 간호로서 바람직함) 또는 현지 검사실에서 수행될 수 있다. 오피라벨 치료로 전환하는 참가자의 경우, 구체 약물 선택을 참조.

l 스크리닝, 기준선, 매번, 및 EOS 시점에 신체 검사를 완료해야 하며; 나머지 방문에는 간단한 신체 검사로 충분하다(완전하고 간단한 신체 검사에는 신경학적 검사 및 활력 징후(동맥 혈압, 심박수, 및 체온)의 수집이 포함된다).

m 모든 참가자에 대해 스크리닝 시 수행. 임상적 판단, 경계선 결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복. 자세한 내용은 E 01, 표 4D를 참조. TB에 대한 스크리닝 검사는 표 4F에 설명되어 있다.

n ECG 및 30초 리듬 스트립은 현지에서 획득된다.

o 소변검사는 표 4F에 따라 수행된다.

p 스크리닝 시, 중앙 검사실에서 혈청 β -HCG 임신 검사를 수행한다. 무작위 배정 시 및 연구 기간 중 기타 예정된 방문 시, 소변 임신 검사를 수행해야 한다. 무작위 배정 시, 임신 검사는 IMP의 첫 번째 용량 전에 수행되어야 한다. 참가자가 연구에 참가하는 동안 언제든지 임신이 없음을 확인하기 위해 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 혈청 또는 소변 임신 검사를 수행할 수 있다.

[1217]

q 폐경 상태를 확인하기 위해 필요한 경우 여성 참가자에서만, SDMT 및 CVLT-II는 모든 참가자에서 수행된다. 어떤 이유로, 번역 부족, 현지 인증 등의 이유로 인해 특정 현장에서 CVLT-II를 사용할 수 없는 경우, 해당 참가자에 대해서는 SDMT만 평가된다.

s ST MRI 용량을 갖춘 현장의 하위 집합은 추가 시퀀스(예를 들어, SWI)를 수행한다. 자세한 내용은 별도의 매뉴얼에서 정의된다. D1 이후에 수행된 MRI의 경우 ± 21 일의 방문 기간이 허용된다.

t D1 이후에 수행된 MRI의 경우 ± 21 일의 방문 기간이 허용된다. MRI 스캔은 IMP의 시작 전에 가능한 한 빨리 수행되어야 한다. 가능한 한, 스크리닝 MRI 스캔은 참가자가 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준에 해당하지 않는 것으로 확인된 후 스크리닝 기간 동안에만 수행되어야 한다.

u 시험 평가 결과가 가능성을 입증하는 경우, 연구 과정 동안 참가자 하위 집합에서 임상시험의뢰자에 의해, 비침습적 활동 모니터(액티그래피)가 선택적으로 구현될 수 있다. 액티그래피 기준선 평가는 스크리닝 시 수행된다.

v 가능한 경우, 참가자는 참가자의 건강 상태를 상의하기 전에, 그리고 연구 치료제 투여 전 또는 기타 연구 관련 절차 전에 임상 결과 평가를 완료해야 한다.

w 현지 규정에 따라 가능한 경우.

x M6 및 M12: 2개의 검체: IMP 투여 후 30분 내지 90분 사이에 하나의 검체 및 2.5 내지 5시간 사이에 하나의 검체. M9: IMP 투여 후 30-90분 후에 하나의 검체.

y 약력학 및 바이오마커 시간 제한 없는 검체는 현지 규정에 따라 허용되는 경우에 수집된다.

z DNA 검사는 동의서에 서명한 후 언제든지 수행될 수 있다(1일차에 어떤 이유로 수행되지 못한 경우). 참가자는 선택 사항이다.

aa 이전에 평가되지 않은 파라미터(예를 들어, 혈청 검사)에 대해 투여 전 기준선 값을 사용할 수 있도록 임의의 예기치 않은 안전성 문제가 발생하는 경우 사용하기 위해, 그리고 합의된 경우 바이오마커 연구를 위해 이 검체를 수집하고 보관한다.

bb 1일차(무작위 배정)의 혈액학 및 생화학 검사를 위한 검체는 첫 번째 IMP 용량의 투여 전에 수집된다.

cc 유세포 분석에 의한 림프구 표현형 분석을 위한 혈액 검체 수집은 무작위 배정된 참가자의 하위 집합에서 수행된다. 기준선 검체를 수집하지 않은 참가자에게는 더 이상 이 검사를 수행하지 않는다. 기준선 검체를 수집한 참가자에게는 EOT/pEOT에서 두 번째 검체를 수집한다.

dd 검체는 24시간 이내에 배송되어야 한다.

ee 하위연구는 선택된 현장에서 수행된다.

[1218]

[1219] 치료에 대한 목적 및 평가변수를 표 4B에 나타낸다.

[표 4B] 목적 및 평가변수

목적	평가변수
1차	
PPMS에서 장애 진행을 지연시키는 데 있어 위약과 비교한 SAR442168의 효능 결정	<p>다음과 같이 정의되는 6개월 CDP의 발생까지의 시간:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 기준선 점수가 ≤ 5.5일 때 기준선 EDSS 점수로부터 ≥ 1.0점 증가, 또는 - 기준선 EDSS 점수가 > 5.5일 때 ≥ 0.5점 증가
2차	
임상 평가변수, MRI 병변, 인지 수행, 신체 기능, 및 삶의 질에 대한 위약과 비교한 SAR442168의 효능 평가	<p>EDSS 점수에 의해 평가된 3개월 CDP의 발생까지의 시간</p> <p>최소 3개월에 걸쳐 확인된, 9홀 peg 검사(9-HPT)에서 지속적인 20% 증가의 발생까지의 시간</p> <p>최소 3개월에 걸쳐 확인된, 시간 제한 25피트 보행(T25-FW) 검사에서 지속적인 20% 증가의 발생까지의 시간</p> <p>기준선 이후부터 연구 종료(EOS) 방문까지를 포함하여 모든 예정된 방문에서의 재롭고/재롭거나 확대된 T2 병변의 개개 수의 합으로</p>

[1220]

정의되는, MRI에 의해 검출된
새롭고/새롭거나 확대된 T2-
고신호강도 병변의 총 수
최소 6개월에 걸쳐 확인된,
기준선으로부터 EDSS 점수에 대한
≥1.0점 감소로 정의되는 CDI의
발생까지의 시간
6개월차와 비교한 EOS에서의 뇌 MRI
스캔에 의해 검출된 뇌 용적
손실(BVL)의 백분율 변화
SDMT에 의해 평가된, 기준선과 비교한
EOS에서의 인지 기능의 변화
가능한 경우, CVLT-II에 의해 평가된,
기준선과 비교한 EOS에서의 인지
기능의 변화
기준선으로부터 EOS까지의 MSQoL-54
설문지 점수의 변화
이상사례(AE), 중증 AE, 영구적인
연구 개입 중단으로 이어지는 AE,
특별 관심 대상의 AE, 및 연구 기간
중의 검사실 검사, 안전성 척도, ECG,
및 활력 징후에서 잠재적으로
임상적으로 유의미한 이상
6개월차, 9개월차, 및 12개월차
SAR442168의 혈장 농도(집단 PK 평가)
기준선과 비교한 EOS에서의 혈장 NfL
수준의 변화

SAR442168의 안전성 및 내약성 평가

PPMS에서 SAR442168의 집단 PK 평가와
효능 및 안전성과의 관계 평가

SAR442168의 약력학 평가

참가자 하위 집합에서 기준선과
비교한 EOS에서의 전혈의 림프구
표현형 하위 집합의 변화

기준선과 비교한 EOS에서의 혈청
면역글로불린 수준의 변화
기준선과 비교한 EOS에서의 혈청
Chi3L1 수준의 변화

[1221]

[1222]

[1223]

약어: 9-HPT, 9홀 peg 검사; AE, 이상사례; BVL, 뇌 용적 손실; CDI, 확인된 장애 개선; CDP, 확인된 장애 진행; Chi3L1, 키티나제-3 유사 단백질 1; CVLT-II, 캘리포니아 언어 학습 검사-II; ECG, 심전도; EDSS, 확장형 장애 상태 척도; EOS, 연구 종료; MRI, 자기 공명 영상; MSQoL-54, 다발성 경화증 삶의 질-54 설문지; NfL, 신경미세섬유 경쇄; PK, 약동학; PPMS, 원발성 진행성 다발성 경화증; SDMT, 기호 숫자 모달리티 검사; T25-FW, 시간 제한 25피트 보행

- [1224] **용량 처방**
- [1225] 음식과 함께 복용하는 60 mg의 BTK 억제제의 용량 선택은 재발성 다발성 경화증이 있는 참가자를 대상으로 한 톨레브루티닙에 대한 2b상 용량-결정 시험(DRI15928)의 결과를 기반으로 한다. 예를 들어, 문헌[Reich, D.S., et al., Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2021. 20(9): p. 729-738] 참조.
- [1226] PK 데이터 및 톨레브루티닙 노출에 대한 섭취 상태의 효과를 분석한 결과 AUC_{0-24} 가 약 2배 증가하는 긍정적인 음식 효과가 나타났다. 또한, 치료 반응과 톨레브루티닙 노출 사이의 상관관계는 더 높은 노출이 12주의 치료 후 새로운 가돌리늄-조영증강 T1-고신호강도 병변의 수가 적은 것과 관련이 있음을 보여주었다. 종합하면, 이러한 데이터는 톨레브루티닙을 음식과 함께 복용하라는 권고사항을 뒷받침한다.
- [1227] 투여된 톨레브루티닙의 용량과 TEAE의 횟수 사이에는 상관관계가 없었다. 톨레브루티닙 치료군 참가자에서 관찰된 가장 흔한 사례(선호 용어)는 두통, 상기도 감염, 및 비인두염이었다. 관찰된 AESI 및 PCSA의 수는 적었다. 전반적으로 본 시험에서 새로운 위험은 확인되지 않았다.
- [1228] **전체 설계:**
- [1229] 이는 약 24~48개월 범위의 다양한 치료 기간을 갖는 PPMS가 있는 참가자를 대상으로 한 3상, 무작위 배정, 이중 맹검, 2군, 위약-대조, 병행 그룹, 다기관, 사례 기반(6개월 CDP) 시험이다.
- [1230] **공개 진술서:**
- [1231] 이는 참가자, 임의의 시험자, 현장 직원, 및 임상시험의뢰자에 대해 맹검/가림된 2개의 군을 사용한 병렬 치료 연구이다.
- [1232] **참가자 수:**
- [1233] 약 1320명을 스크리닝하여 연구 개입에 무작위로 배정된 990명의 참가자를 확보한다.
- [1234] **개입 그룹 및 기간:**
- [1235] 참가자는 2:1 비로 무작위로 배정되어 60 mg의 경구, 일일 SAR442168 또는 일일 매칭 위약을 투여받는다. 무작위 배정은 스크리닝 시 연령(>40세 대 ≤40 세), 지리적 지역(미국[US] 대 미국 외), 및 PPMS McDonald 진단 기준(2005[Polman et al. Ann Neurol. 2005, 58, 840] 및 2017 버전 대 2017 버전[Thompson et al. Lancet Neurol. 2018, 17, 162])에 따라 계층화된다.
- [1236] **연구 개입(들):**
- [1237] **임상시험용 의약품(들)**
- [1238] • 제형: SAR442168 필름 코팅 정제
- [1239] • 투여 경로(들): 경구
- [1240] • 용량 처방: 1일 1회 60 mg
- [1241] **임상시험용 의약품(들)**
- [1242] • 제형: SAR442168 필름 코팅 정제와 매칭되는 위약
- [1243] • 투여 경로: 경구
- [1244] • 용량 처방: 1일 1회
- [1245] **비임상시험용 의약품(들)**
- [1246] • 제형: MRI 조영 증강제
- [1247] • 투여 경로(들): 정맥내(IV)

- [1248]  용량 처방: 각 라벨에 따름
- [1249] **수술로 인한 일시적인 IMP 중단**
- [1250] 연구 기간 중에 수술이 필요한 경우, 수술 유형 및 출혈 위험에 따라 수술 전과 수술 후 최소 3~7일 동안 IMP를 보류하는 것의 이익-위험을 고려한다.
- [1251] 이 3상 임상 시험의 목표는 PPMS를 갖는 참가자를 대상으로 위약과 비교하여 SAR442168의 효능 및 안전성을 입증하는 것이다. 본 시험에서 1차 평가변수로서 6개월 CDP를 선택하였다. 이는 임상 시험에서 널리 사용되며 3개월 CDP보다 임상적으로 더 의미있는 것으로 간주된다. EDSS 점수에 의해 측정된 최소 6개월에 걸친 확인된 장애 개선(CDI)이 또한 임상적 중요성으로 인해 2차 평가변수로서 사용된다.
- [1252] 자기 공명 영상 결과에는 CNS 퇴행성 과정의 마커로 간주되므로 진행성 MS 시험에서의 사용에 권장되는 뇌 용적 변화가 포함된다(다발성 경화증 치료용 의약품의 임상 시험에 대한 EMA 가이드라인. 런던, 2015년 3월 26일. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2[2020년 2월 13일 인용]).
- [1253] 더 크고 더 다양한 집단을 확보하여 PPMS 집단에서 SAR442168의 PK를 평가하고, PK 변동성의 근원(민족, 특수 집단)을 평가하고, 임상 효능, 바이오마커, 및 안전성 평가변수에 대한 노출 상관관계를 확립하기 위해 집단 약동학(PK)이 수행된다. 집단 PK 데이터의 분석은 모든 참가자가 12개월차 방문을 마치자마자 수행될 수 있다(맹검 무결성을 유지하기 위해 별도의 맹검 해제 팀이 사용된다).
- [1254] 진행 중인 3상 및 LTS 연구에서, 톨레브루티닙은 현재까지 전반적으로 내약성이 우수하였다. 톨레브루티닙에 대한 확인된 위험은 다음과 같이 확인되었다:
- [1255] - 진행 중인 3상 시험에서 약물로 인한 간 손상(DILI)의 치료로 인해 발생한 SAE가 보고되었지만; 모든 사례는 2~3개월 사이에 발생하였고, 치료 중단 후에는 가역적으로 보이며, 일부 사례에서는 잠재적인 교란 요인이 확인되었다.
- [1256] **연구 종료 정의**
- [1257] IMP 유지 여부에 관계없이 참가자는 EOS 방문을 포함한 모든 연구 기간을 완료한 경우에 연구를 완료한 것으로 간주된다.
- [1258] 본 연구는 6개월 CDP의 약 290건의 1차 평가변수 사례가 관찰될 때 종료된다. 약 24개월의 계획된 모집 기간을 고려하면 연구 기간은 약 48개월로 추정된다.
- [1259] 맹검 데이터에 따른 사례 발생률을 정기적으로 모니터링하여 사례 타임라인을 예측하고 가능한 연구 종료일을 적시에 추정한다.
- [1260] **연구 모집단**
- [1261] **포함 기준**

[1262] 참가자는 표 4C에 제시된 모든 기준에 해당하는 경우에만 연구에 포함될 자격이 있다.

[표 4C] 포함 기준

카테고리	기준
연령	I 01. 참가자는 사전동의서에 서명할 당시 18세 이상 85세 이하이어야 한다.
참가자의 유형 및 질환 특징	I 02. 참가자는 McDonald 기준의 2017년 개정에 따라 PPMS의 현재 진단을 받아야 한다(Thompson et al. Lancet Neurol. 2018, 17, 162).
	I 03. 참가자는 스크리닝 시 EDSS 점수가 2.0점 이상 6.5점 이하이어야 한다.
	I 04. 참가자는 스크리닝 또는 이전 병력 평가 동안 양성 CSF(올리고클론 밴드의 등전점 초점 증거 및/또는 상승된 IgG 지수)를 가져야 한다. 뒷받침하는 근거 문서화를 사용할 수 있어야 한다.
체중	I 05. 해당 없음.
성별	I 06. 남성 또는 여성.
	피임 사용은 임상 연구 참가자의 피임 방법에 관한 현지 규정과 일치해야 한다.
	c) 남성 참가자 해당 없음.
	d) 여성 참가자
	• 여성 참가자는 임신 또는 수유 중이 아니며 다음 조건 중 하나 이상에 해당하는 경우 참가 자격이 있다:
	- 가임 여성(WOCBP)이 아니거나; 또는

[1263]

카테고리	기준
	<ul style="list-style-type: none"> - WOCBP이며, 개입 기간 동안(적어도 연구 개입의 마지막 용량 후까지) 허용되는 피임 방법을 사용하는 것에 동의함. - WOCBP는 연구 개입의 첫 번째 용량 전 스크리닝 시 고감도 임신 검사(현지 규정에 따라 요구되는 소변 또는 혈청) 결과가 음성이어야 함. 소변 검사가 음성으로 확인될 수 없는 경우(예를 들어, 모호한 결과), 혈청 임신 검사가 필요하다. 이러한 경우, 혈청 임신 결과가 양성이면 참가자는 참가에서 배제되어야 한다. • 연구 개입 중 및 이후의 임신 검사에 대한 요건은 활동 스케줄(SoA); 표 4A1 및 4A2에 있다.
	I 07. 시험자는 현지 규정에서 허용하는 경우, 초기 임신이 발견되지 않은 여성이 포함될 위험을 줄이기 위해 병력, 월경력, 및 최근 성생활을 검토할 책임이 있다.
사전 동의	I 08. 참가자는 임의의 연구 관련 절차를 수행하기 전에 서면 사전 동의를 받아야 한다. 여기에는 사전동의서(ICF) 및 본 프로토콜에 열거된 요건 및 제한사항을 준수한다는 동의가 포함된다. 법정 성숙 연령이 18세를 초과하는 국가에서는 그러한 법적 미성년 참가자에 대한 특정 ICF도 참가자의 법적으로 승인된 대리인이 서명해야 한다.

[1264]

[1265]

배제 기준

[1266] 참가자는 표 4D에 제시된 기준 중 하나라도 해당되는 경우 연구에서 배제된다.

[표 4D] 배제 기준

카테고리	기준
의학적 병태	<p>E 01. 참가자에게 감염 병력이 있거나 감염 위험이 있을 수 있음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-림프구 또는 T-림프구 수용체 백신접종, 이식(고형 장기, 줄기 세포, 및 골수 이식 포함), 및/또는 항거부반응 요법의 병력. • 참가자가 첫 번째 치료 방문 전 2개월 이내에 임의의 생(약독화) 백신(수두 대상포진, 경구용 소아마비 백신, 및 비강 인플루엔자)을 투여받았음. • 참가자가 스크리닝 방문 시 정상 하한(LLN)보다 낮은 림프구 수를 가짐. • 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 진단의 병력 또는 스크리닝 MRI 에서 PML 을 암시하는 소견의 증거. • 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 병력(예를 들어, 임의의 알려진 양성 HIV 검사 또는 참가자 인터뷰 정보). • 활성 또는 잠복성 결핵(TB)의 병력; 임상적으로 필요한 경우, TB 검사는 스크리닝 시 및 연구 기간 중에 다시 수행되어야 하며, 임상적 판단, 경계선 결과, 또는 TB 감염의 임상적 의심에 따라 반복될 수 있다. TB에 대한 스크리닝 검사는 표 4F에 설명되어 있다. • 참고: 시험자는 필요한 경우, 예를 들어 검사 결과가 불명확하거나 위양성 검사 결과가 의심되는 경우 감염성 질환 전문가와 상담할 수 있다. 감염성 질환 전문가가 검사 결과가 위양성이고 임상적으로 관련이 없다고 간주하고 참가자가 시험에 등록될 수 있다고 확인한 경우, 시험자는 이를 근거 데이터에 문서화해야 하며, 이후 참가자를 무작위 배정할 수 있다.

[1267]

카테고리

기준

- 항생제, 항바이러스제, 또는 항진균제 치료가 필요한 지속성 만성 또는 활성 재발성 감염.
 - 스크리닝 방문 4 주 이내의 발열($\geq 38^{\circ}\text{C}$; 그러나, 일시적이고 경미한 귀, 코, 인후 바이러스 감염으로 인한 경우 시험자의 판단에 따라 참가자가 포함될 수 있음).
 - 감염의 발병 또는 재활성화 위험이 있는 참가자, 즉 급성 또는 만성 감염을 나타내는 B형 및 C형 간염 바이러스의 혈청학적 마커에 대한 스크리닝 시 결과, 자세한 내용은 연구 매뉴얼을 참조.
- E 02. 다음 사항에 의해 입증되는 정신 장애 또는 약물 남용의 존재:
- 스크리닝 방문 전 2년 이내의 입원이 필요한 임의의 정신 질환, 행동 병태, 또는 우울증의 병력.
 - 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도(C-SSRS) 기준선/스크리닝 방문 전 6개월에 걸친 스크리닝 버전에 따른 카테고리 4 또는 5의 자살 시도 또는 자살 상상의 문서화된 이력, 또는 시험자의 판단에 따라 참가자에게 자살 시도의 위험이 있는 경우.
 - 활성 알코올 사용 장애 또는 스크리닝 방문 전 1년 이내의 알코올 또는 약물 남용의 병력.
 - 현재 알코올 섭취량이 남성의 경우 1일 2잔 초과, 여성의 경우 1일 1잔 초과(1잔 = 대략 14그램의 알코올 = 350 mL 맥주 = 140 mL 와인 = 40 mL 증류주).
- E 03. 본 임상 시험의 맥락에서 시험자의 판단에서 임상적으로 유의미한 것으로 고려되는 스크리닝 방문 중에 얻은 다음의 소견:
- 정상 한계를 벗어난 임의의 스크리닝 검사실 값.

[1268]

카테고리

기준

- 비정상적인 ECG.
- E 04. 참가자에게 과도한 출혈을 일으킬 수 있는 병태:
 - 스크리닝 방문 전 언제든지 출혈 장애 또는 알려진 혈소판 기능장애.
 - 스크리닝 방문 시 150,000/ μ L 미만의 혈소판 수.
 - 참가자가 스크리닝 방문 전 4 주 이내에 (시험자의 판단에 따라) 참가자의 안전성에 영향을 미칠 수 있는 대수술을 받았거나, 연구 기간 동안 임의의 선택적 대수술을 계획함.
 - 시험자의 판단에 따라 스크리닝 전 6개월 이내의 유의미한 출혈 사례의 병력, 예컨대 대뇌 또는 위장관 출혈(이에 한정되지 않음).
- E 05. 연구 참가에 악영향을 미치거나 1 차 효능 평가변수를 평가할 수 없게 하는 병태:
 - 치료 신경과 전문의의 판단에 따른 기존 건강 상태(들)로 인한 짧은 기대 수명.
 - 시험자의 판단에 따른 유의미한 기타 수반 질병, 예컨대 본 연구 참가에 악영향을 미칠 수 있는 심혈관(뉴욕 심장 협회[NYHA] 분류에 따른 III 기 또는 IV기 심부전 포함), 또는 신장(즉, 투석 중), 신경계, 내분비계, 위장, 대사계, 폐(예: 간질성 폐렴 또는 폐 섬유증), 또는 림프계 질환(이에 한정되지 않음)의 병력 또는 존재.
 - 급성 간 질환, 간경변, 만성 간 질환(6개월 초과 동안 안정적인 것으로 간주되는 경우 제외).
 - 확인된 스크리닝 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈

[1269]

카테고리

기준

$>1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외).

- 스크리닝 시, 상승된 트랜스페린 포화도(남성의 경우 50% 초과 및 여성의 경우 40% 초과) 및/또는 상승된 페리틴 수치 $500 \mu\text{g/L}$ 초과.
- 스크리닝 방문 전 5년 이내의 임의의 악성종양도 배제됨(효과적으로 치료된 자궁경부 상피내암 또는 적절하게 치료된 비전이성 피부 편평 또는 기저 세포 암종은 예외).
- 시험자의 판단에 따라, 1차 효능 평가변수에 대해 평가할 수 없게 하거나, 본 연구의 참가에 악영향을 미칠 수 있는 기타 임의의 의학적 병태(들) 또는 수반 질환(들).

이전/병용 요법

E 19. 참가자가 임의의 무작위 배정 평가 전 지정된 기간 내에 다음 약물/치료 중 임의의 것을 받았음(1일차 또는 그 이후에는 사용이 허용되지 않지만, 디메틸 푸마레이트, 인터페론 베타, 또는 글라티라머 아세테이트 치료에는 휴약이 필요하지 않음):

약물	사용된 경우 배제/필요한 휴약 기간 내에 사용
전신 코르티코스테로이드, 부신피질자극 호르몬	스크리닝 MRI 스캔 1개월 전
시포니모드, 포네시모드	MRI를 이용한 무작위 배정 1주 전 및 PML에 대한 임상 평가
혈장 교환	무작위 배정 1개월 전

[1270]

카테고리

기준

IV 면역글로불린	무작위 배정 2개월 전
핀골리모드, 오자니모드	MRI를 이용한 무작위 배정 6주 전 및 PML에 대한 임상 평가
나탈리주맙	MRI를 이용한 무작위 배정 2개월 전 및 PML에 대한 임상 평가
테리플루노미드 ^a 아자티오프린 및 메토트렉세이트, 미코페놀레이트와 같은 경증 내지 중등도의 면역억제/화학요법 약물	무작위 배정 3개월 전
림프계 방사선조사, 골수 이식, 미톡산트론(치료 후 심장 독성의 증거가 있거나 120 mg/m ² 초과 누적 평생 용량), 효과가 매우 오래 지속되는 기타 강력한 면역억제 치료	언제든지 이러한 치료 중 임의의 것을 받은 참가자는 자격이 없다.
오파투무맙	4개월 전
오크렐리주맙 ^b 및 리톡시맙과 같은 B-세포 고갈 요법	무작위 배정 6개월 전
고도의 면역억제성/화학요법 약물: 미톡산트론 최대 120 mg/m ² 체표면적,	무작위 배정 2년 전

[1271]

카테고리

기준

시클로포스파미드, 클라드리빈, 시클로스포린	
알렘 투주맙	무작위 배정 4 년 전
기타 MS-질환 완화 치료	5 반감기 또는 약력학 활성 종료 시까지 중 더 긴 기간

약어: IV: 정맥내 MRI: 자기 공명 영상 다발성 경화증, PML: 진행성 다초점 백질뇌병증

* 가속 제거 절차를 수행하는 경우 시간 제한 없음

^b 오크렐리주맙 요법: 국가별 요건 참조

E 07. 참가자가 시토크롬 P450 3A(CYP3A)의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제를 투여받고 있음.

E 08. 참가자가 다음을 포함하는 항응고제/항혈소판 요법을 받고 있음:

- 81 mg/일 초과 아세틸살리실산(아스피린),
- 항혈소판제(예: 클로피도그렐),
- 와파린(비타민 K 길항제),
- 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제),
- 다비가트란(직접 트롬빈 억제제),
- 아픽사반, 에독사반, 리바록사반(직접 인자 Xa 억제제).

참고: 상기 모든 약물은 연구 약물 투여 최소 5 반감기 전에 중단해야 한다(단 아스피린의 경우 최소 8일 전에 중단해야 함). 이것이 임상적으로 적절하지 않은 경우, 참가자는 포함될 수 없다. 이러한 휴약 기간은 열거된 약물을 중단하는 것이 임상적으로 적절하다고 시험자가 판단하거나

[1272]

카테고리	기준
	<p>이러한 약물의 최근 사용 이력이 있는 경우(특정 혈전증 사례에 대해 단기 항응고제 치료가 임상적으로 권장되는 경우와 같음)에만 적용되며, 따라서 이러한 휴약 기간은 무작위 배정 전에 추적되어야 한다.</p> <p>참가자에게 이러한 약물의 지속적인 사용을 필요로 하는 만성 기저 의학적 병태(뇌졸중, 관상동맥 또는 경동맥 질환, 심장 판막 질환 등)가 있는 경우, 참가자는 연구에 등록될 수 없다.</p> <p>E 09. 참가자에게 임의의 연구 개입 또는 그 구성 요소에 대한 민감성, 또는 시험자의 의견에 따라 연구 참가를 금하는 약물 또는 기타 알레르기가 있음.</p>
이전/동시 임상 연구 경험	<p>E 10. 참가자가 이전에 톨레브루티닙을 포함한 임의의 BTK 억제제에 노출되었다.</p> <p>E 11. 참가자가 스크리닝 방문 전 3개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에 다른 임상시험용 약물을 복용한 적이 있다.</p>
진단 평가	<p>E 12. 참가자에게 MRI에 대한 금기사항, 즉 심박조율기의 존재, 고위험 부위의 금속 임플란트(즉, 인공 심장 판막, 동맥류/혈관 클립), 고위험 부위에 금속 물질(예를 들어, 파편)의 존재, 임의의 조영제에 대한 알려진 알레르기 병력, 또는 모든 프로토콜 예정 MRI의 완료를 방해하는 폐소공포증의 병력이 있다.</p> <p>참고: Gd에 대한 금기사항이 있는 사람은 연구에 등록될 수 있지만 MRI 스캔 동안 Gd 조영제를 투여받을 수는 없다.</p>
기타 배제	<p>E 13. 규제 또는 법 질서로 인해 기관에 수용된 개인; 합법적으로 기관에 수용된 수감자 또는 참가자.</p>

[1273]

카테고리	기준
	<p>E 14. 의학적 또는 임상적 병태를 포함하여 어떤 이유로든 시험자의 판단에 따라 참가에 적합하지 않은 참가자, 또는 잠재적으로 연구 절차를 준수하지 않을 위험이 있거나 다른 이유로 인해 프로토콜 평가 스케줄을 따를 수 없는 참가자.</p> <p>E 15. 참가자가 임상 연구 현장의 직원 또는 연구 수행에 직접 관여하는 기타 개인, 또는 해당 개인의 직계 가족 구성원임.</p> <p>E 16. 연구 수행/과정 중에 윤리적 고려를 제기할 수 있는 임의의 다른 상황.</p> <p>참고: 비정상적인 검사실 검사 값이 일시적인 것으로 간주되는 경우 스크리닝 시 1회 재검사를 수행할 수 있음</p>

[1274]

[1275] 라이프스타일 고려 사항

[1276] **식사 및 식이 제한:** 톨레브루티닙(IMP)은 규칙적인 식사와 함께 복용해야 한다. 가능하다면, IMP와 함께 하는 식사(예를 들어, 아침 식사, 점심 식사, 또는 저녁 식사)는 연구 기간 내내 일관되어야 한다. IMP와 함께 하는 일반적인 식사는 각 방문 시에 기록된다. IMP 투여를 위한 식사 시간을 변경해야 하는 경우, 2회 용량 사이에 최소 12시간의 간격을 유지해야 한다.

[1277] **카페인, 알코올, 및 담배:**

[1278] PK/PD 평가를 위한 각 방문에 대해, 참가자는 치료 시작 2시간 전부터 당일 최종 PK 및/또는 PD 검체의 수집 후까지 카페인 또는 잔틴 함유 제품(예를 들어, 커피, 차, 콜라 음료, 및 초콜릿) 섭취를 삼간다.

[1279] PK/PD 평가를 위한 각 방문에 대해, 참가자는 치료 시작 24시간 전부터 당일 최종 PK 및/또는 PD 검체의 수집 후까지 알코올을 삼간다.

[1280] 전체 연구 기간 동안, 참가자에게는 정기적으로 여성 참가자의 경우 하루 14 그램(1 표준 잔) 초과 또는 남성 참가자의 경우 하루 28 그램(2 표준 잔) 초과로 정의되는 상당한 양의 알코올을 섭취하지 않도록 경고해야 한다.

[1281] **연구 개입(들) 및 병용 요법**

[1282] 연구 개입은 연구 프로토콜에 따라 연구 참가자에게 투여하기 위한 임의의 조사 개입(들), 시판 제품(들), 위약, 또는 의료 기기(들)로 정의된다.

[표 4E] 투여된 연구 개입의 개요

군 명칭	톨레브루티닙	위약
개입 명칭	톨레브루티닙 60 mg	위약
유형	약물	약물
용량 제형	필름 코팅 정제	필름 코팅 정제
단위 용량 강도(들)	60 mg	0 mg
투여량 수준(들)	1일 1 회	1일 1 회
투여 경로	경구	경구
IMP 및 NIMP	IMP	IMP
패키징 및 라벨링	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 라벨링 내용은 현지 규제 사양 및 요건을 따른다.	연구 개입은 지갑형 블리스터 패키징으로 제공된다. 라벨링 내용은 현지 규제 사양 및 요건을 따른다.
현재 명칭	SAR442168-톨레브루티닙	해당 없음

[1283]

[1284] **용량 변경**

[1285] 본 연구에서 용량 감소는 예상되지 않는다. AE로 인해 필요하다고 판단될 경우 치료를 중단하거나 영구적으로 중단해야 할 수 있다.

[1286] **병용 요법**

[1287] 참가자가 등록 시 받고 있거나 연구 기간 중에 받는 임의의 약물 또는 백신(일반 의약품 또는 처방 의약, 비타민, 및/또는 약초 보충제 포함)은 다음과 함께 기록되어야 한다:

[1288] • 사용 이유.

[1289] • 시작일 및 종료일을 포함한 투여 날짜.

[1290] • 용량 및 빈도를 포함한 투여량 정보.

[1291] 개입 기간 동안 생(약독화) 백신을 투여해서는 안 된다. 배제 기준 E 06에 언급된 MS에 대한 요법은 참가자가 연구 치료 중인 동안 무작위 배정 후에는 허용되지 않는다. 글루코코르티코이드(예를 들어, MS 재발 치료 또는 급성 질병용) 및 국소 코르티코스테로이드(예를 들어, 국소, 비강, 안구, 귀, 관절내)의 단기 사용(3~5일)은 허

용된다.

[1292] 병용 또는 이전 요법에 관한 질문이 있는 경우 의료 모니터에게 연락해야 한다.

[1293] 참가자는 추적관찰 방문이 완료될 때까지 연구 개입 시작 전 7일(또는 약물이 잠재적 효소 유도제인 경우 14일) 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 쪽) 이내에 처방 또는 비처방 약물(비타민 및 식이 또는 약초 보충제 포함) 복용을 삼가야 한다(단, 시험자 및 임상시험의뢰자의 의견에 따라 약물이 연구에 방해되지 않을 경우는 예외). MS 증상의 MS 치료를 위한 약물(예를 들어, 보행 장애, 피로, 경직, 실금, 통증)은 임상적으로 가능한 경우 스크리닝 전에 그리고 치료 기간 동안 안정적인 용량으로 유지되어야 한다.

[1294] 다음을 포함하여 항응고제/항혈소판 요법은 IMP와 병용할 수 없다:

[1295] • 아세틸살리실산(아스피린) >81 mg/일.

[1296] • 항혈소판제(예: 클로피도그렐).

[1297] • 와파린(비타민 K 길항제).

[1298] • 저분자량 헤파린을 포함한 헤파린(항트롬빈제).

[1299] • 다비가트란(직접 트롬빈 억제제).

[1300] • 아픽사반, 에독사반, 리바룩사반(직접 인자 Xa 억제제).

[1301] 3 그램/일 이하 용량의 파라세타몰/아세트아미노펜은 연구 기간 중 언제든지 사용이 허용된다. 기존의 의학적 병태 또는 새로운 사례의 치료에 임상적으로 필요한 경우, 연구 기간 동안 단기(최대 5일) 비스테로이드성 항염증제(NSAID)(아세틸살리실산 제외), 바람직하게는 최저 유효 용량의 선택적 사이클로옥시게나제-2 억제제가 투여될 수 있다. 시험자는 eCRF에 NSAID(및 기타 임의의 병용약물)의 사용을 기록해야 한다.

[1302] **CYP 억제제/유도제:**

[1303] CYP3A의 강력 및 중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제는 연구 기간 내내 허용되지 않는다(부록 8 [섹션 10.8] 참조). 비임상 약물 대사 연구에 따르면, SAR442168은 CYP3A4 및 CYP2C8 동위효소의 기질이다. 건강한 참가자의 경우, 강력 CYP3A4 억제제(4일 동안 1일 1회 이트라코나졸 200 mg)는 SAR442168 곡선 아래 면적(AUC) 노출을 1.8배 증가시켰고(INT16385 연구), 강력 CYP2C8 억제제(6일 동안 1일 2회 겐피브로질 600 mg)는 SAR442168 AUC 노출을 8.4배 증가시켰다(INT16726 연구). 만족스러운 안전성 및 내약성 프로파일과 급식 조건하에서 14일 동안 1일 1회 최대 240 mg SAR442168 용량의 SAR442168을 투여받은 건강한 참가자에서 관찰된 노출(TDR16862 연구)을 바탕으로, CYP3A4를 강력하게 억제하는 약물은 허용되고, CYP2C8을 강력하게 억제하는 약물은 허용되지 않는다. 건강한 참가자의 경우, 리팜피신(8일 동안 1일 1회 600 mg)에 의한 강력 CYP3A4 및 중등도 CYP2C8 유도는 SAR442168 노출을 6배 감소시켰다(INT16726 연구). 따라서, 강력하고 또한 중등도(예측에 근거)의 CYP3A 유도제는 SAR442168 노출 및 효능을 감소시킬 수 있는 가능성이 있으므로 허용되지 않는다. 피해야 할 약물의 목록은 부록 8(섹션 10.8)을 참조.

[1304] 병용 또는 이전 요법에 관한 질문이 있는 경우 임상시험의뢰자에게 연락해야 한다.

[1305] **구제 약물**

[1306] 참가자가 1차 평가변수(6개월 CDP)를 달성하는 경우, 참가자는 치료 시험자와 협력하여 다음 중 하나를 받도록 선택할 수 있다:

[1307] 1. 오픈라벨 SAR442168 치료로 전환하거나; 또는

[1308] 2. 해당 국가에서 PPMS에 대해 승인된 비연구 치료로 전환함. 이 경우, 참가자는 IMP를 영구적으로 중단하고, 공통 연구 종료까지 계획된 임상 방문을 위해 연구에 계속 참가하도록 권장된다.

[1309] 참가자가 오픈라벨 SAR442168 치료로 전환하는 경우, 첫 번째 오픈라벨 용량 후 간 기능 검사에 대해 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 12주차에, 그 이후로는 다음 9개월 동안 매월 모니터링해야 한다. 그 후, SoA(표 4A1 및 표 4A2)에 따른 스케줄 방문 시점은 공통 연구 종료까지 재개된다(즉, 3개월마다). SoA(섹션 1.3)에 따른 예정된 방문과 시점이 일치할 때마다, 간 모니터링 검사 단독 대신 전체 예정된 방문 평가가 수행된다.

- [1310] 참가자와 시험자가 구제 약물의 제공을 선택하는 경우, 이들의 원래의 치료 배정에 대한 맹검 상태는 유지된다.
- [1311] 1차 평가에 대한 데이터 무결성을 보장하기 위해 선택된 구제 접근법으로 전환하기 전에 모든 개별 맹검 데이터를 검토하고 가능한 경우 모든 쿼리를 해결한다. 구제 치료의 개시 전에, 시험자는 6개월 CDP의 발생 또는 확인 전 90일 이내에 판정 재발이 없었음을 확인해야 한다. 개별 증상 및 평가된 추가 진행 위험에 따라, 시험자와 참가자는 6개월 CDP를 달성한 후 참가자가 초기 이중 맹검 치료를 계속 받도록 선택할 수 있다.
- [1312] **연구 개입의 중단 및 참가자 중단/철회**
- [1313] **연구 개입의 중단**
- [1314] **확정적 중단**
- [1315] 연구 개입은 가능한 경우 언제든지 계속되어야 한다.
- [1316] 영구적 개입 중단은 시험자 또는 참가자가 언제든지 연구 개입에 참가자를 재노출시키지 않기로 확정적으로 결정하는 것과 관련된 임의의 치료 중단이다. 드물지만, 참가자가 연구 개입을 영구적으로 중단해야 할 수도 있다. 연구 개입이 영구적으로 중단되는 경우, 참가자는 추적관찰/EOS 방문까지 평가를 위해 연구에 계속 참가하도록 요청받게 된다. 이 참가자 세트(IMP를 중단했고/했거나 다른 DMT로 전환한 참가자)의 경우, pEOT 방문 후에는 PK 또는 바이오마커 검체를 수집하지 않으며, 다음 연례 방문을 시작점으로 사용하여 MRI 평가를 1년에 1회 수행한다. 이는 계속해서 안전성 및 효능을 평가하는 데 중요하다. 연구 개입 중단 시 수집할 데이터에 대해서는 SoA(표 4A1 및 4A2)를 참조. 연구 개입이 영구적으로 중단되는 경우, 참가자는 현지 임상 실무 및 치료 시험자의 최선의 판단에 따라 MS 치료를 받아야 한다.
- [1317] 다음은 시험자 또는 임상시험의뢰자가 참가자의 치료를 중단하는 정당한 이유일 수 있다:
- [1318] • 참가자의 안전을 위협하는 이상사례, 또는 시험자 및/또는 참가자가 연구 개입의 중단을 원하거나 필요하다고 간주하는 경우.
- [1319] • 검사실 이상에 대한 추적관찰 가이드라인에 따라 IMP 중단 기준이 충족되는 경우(표 4F).
- [1320] • 시험자의 의견에 따라 참가자가 더 이상 치료적/임상적 이익을 얻지 못한다.
- [1321] • 연구 기간 중에 여성 참가자가 임신하거나 임신을 원하는 경우.
- [1322] • 참가자의 요청, 즉 치료에 대한 동의의 철회.
- [1323] • 임의의 심각한 기회 감염(예: PML[도 6 참조], HIV)
- [1324] • 금지된 병용 약물의 지속적인 필요/만성 사용(표 4I 참조).
- [1325] • 해당 국가에서 PPMS에 대해 승인된 오픈라벨 SAR442168 또는 비연구 질환 완화 요법의 사용(예를 들어, 6개월 CDP 후).
- [1326] • 간단한 신체 검사에는 최소한, 피부, 폐, 심혈관계, 신경학적 검사, 및 복부(간 및 비장)에 대한 평가가 포함된다.
- [1327] • 시험자는 이전의 심각한 질병과 관련된 임상 징후에 특별한 주의를 기울여야 한다.
- [1328] • 임상적으로 유의미한 임의의 새로운 소견 또는 이전 소견의 악화는 시험자의 판단에 따라 AE로 보고되어야 한다.
- [1329] 참가자가 알고리즘(표 4B)에 명시된 조건 중 하나를 충족하거나 시험자가 참가자에게 최선의 이익이라고 판단하는 경우 시험자는 비정상적인 간 기능에 대한 연구 개입의 중단을 고려해야 한다.
- [1330] **임상 검사실 검사**
- [1331] 표 4F에 자세히 설명된 검사는 가능한 경우 중앙 검사실에 의해 수행된다. 현지 검사실 결과는 연구 개입 투여 및/또는 반응 평가를 위해 중앙 검사실 결과를 제때 사용할 수 없는 경우에만 필요하다. 또한, 현지 검사실 결

과를 사용하여 연구 개입 결정 또는 반응 평가를 수행하는 경우, 결과를 eCRF에 입력해야 한다.

[1332] 참가자 포함 또는 배제에 대한 프로토콜별 요건은 프로토콜의 표 4C 및 4D에 자세히 설명되어 있다.

[1333] 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 요구되는 경우 연구 기간 동안 언제든지 추가 검사를 수행할 수 있다. 대상체가 연구에 참가하는 동안 언제든지 임신이 없음을 확인하기 위해 시험자가 필요하다고 판단하거나 현지 규정에 따라 필요한 경우 추가 혈청 또는 소변 임신 검사를 수행할 수 있다.

[표 4F] 프로토콜-필수 검사실 평가

검사실 평가	파라미터		
혈액학	혈소판 수	RBC 지표:	WBC 수와 분류:
	RBC 수	MCV	호중구
	헤모글로빈	MCH	림프구
	헤마토크리트	망상적혈구%	단핵구
			호산구
			호염기구
임상 화학	BUN	나트륨	AST
	크레아티닌	칼슘	ALT
	글루코스	총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈	알칼리성 포스파타제
	칼륨	총 단백질	알부민
		염산염	크레아틴
			포스포키나제
		중탄산염	리파제
일반 소변검사	- 비중 - pH, 글루코스, 단백질, 혈액, 케톤, 빌리루빈, 유로빌리노겐, 아질 산염, 덤스틱에 의한 백혈구 에스터라제 - 현미경 검사(혈액 또는 단백질이 비정상이고 감염 징후가 있는 경우)		
기타 스크리닝 검사	- FSH 및 에스트라디올(필요한 경우, 폐경 후 상태를 확인하기 위해 여성 참가자에서만) - 고감도 혈청 또는 소변 β -hCG 임신 검사(가임 여성의 경우 필요에 따라) ^b - 응고: PT/ INR, aPTT - B형 간염(HBs Ag, 항-HBc IGM 및 총, 항-HBs) 및 C형 간염		

[1334]

검사실 평가	파라미터
	<p>바이러스(항-HCV)에 대한 혈청 검사; 이러한 결과가 결정적이지 않은 경우(예를 들어, 항-HBs 음성 및 항-HBc 양성 또는 항-HC IgG 양성), 확인을 위해 HBV-DNA 또는 HCV-RNA 검사를 각각 수행해야 한다. 현지에서 필요한 경우, HIV 및 기타 감염성 질환.</p> <p>- 결핵 검사: 혈액 검사(예: QuantiFERON® TB Gold 검사)가 바람직하며; 혈액 검사를 할 수 없는 경우 보조 검사를 수반한 피부 검사(예: 결핵 피부 검사)가 허용된다. 가능한 경우 T-SPOT도 수행할 수 있다.</p> <p>- 철분 패널(혈청): 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도 TIBC.</p> <p>ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; 항-HBc; B형 간염 코어 항원에 대한 항체; 항-HBs; B형 간염 표면 항체; aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; AST: 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; BUN: 혈중 요소 질소; β-hCG: 인간 융모성 생식선 자극 호르몬; FSH; 난포 자극 호르몬; IEC: 독립적 윤리 위원회; INR: 국제 표준화 비율; HBsAg; B형 간염 표면 항원; HBV: B형 간염 바이러스; HCV: C형 간염 바이러스; HIV: 인간 면역결핍 바이러스; Ig: 면역글로불린; IRB: 임상시험심사위원회; MCH: 평균 적혈구 헤모글로빈; MCV: 평균 적혈구 용적; PT: 프로트롬빈 시간; RBC: 적혈구; SGOT: 혈청 글루탐산-옥살로아세트산 트랜스아미나제; SGPT: 혈청 글루탐산-피루브산 트랜스아미나제; TB: 결핵; TIBC: 총 철결합능; ULN: 정상 상한; WBC: 백혈구.</p> <p>a ALT $>3 \times$ ULN의 관찰 후 간 화학적 검사 중단 기준과 필요한 조치 및 추적관찰 평가는 도 2 내지 8에 제시되어 있다. 중증의 간 손상을 암시할 수 있는 ALT $>3 \times$ ULN 및 빌리루빈 $\geq 2 \times$ ULN($>35\%$ 직접 빌리루빈), 또는 ALT $>3 \times$ ULN 및 국제 표준화 비율(INR) >1.5(INR이 측정되는 경우)의 임상 검사실 소견은 SAE로서 보고되어야 한다.</p>

b 현지 규정 또는 IRB/IEC에서 혈청 검사를 요구하지 않는 한, 임신에 대한 현지 소변 검사가 프로토콜의 표준이 된다(혈청 임신 검사가 필요한 스크리닝 방문은 제외).

c 자세한 내용은 E 01, 표 4D에 제공된다.

[1335]

[1336] 시험자는 각 검사실 안전성 보고서에 대한 검토를 문서화해야 한다.

[1337] 연구의 맹검이 해제될 수 있는 검사실/분석물 결과는 연구의 맹검이 해제될 때까지 시험 현장 또는 다른 맹검 인력에게 보고되지 않는다. 여기에는 PK 평가 및 임의의 기준선 후 바이오마커 또는 PD 평가가 포함된다.

[1338] 간 및 기타 안전성: 조치 및 추적관찰 평가

[1339] 표 4G 및 도 2 내지 8에 기재된 이러한 조치는 ALT 증가 및 혈소판감소증 사례에만 필요하다. 기재된 다른 모든 안전성 사례의 경우 이는 시험자의 의학적 판단에 따라 제안된다.

[1340] 호중구감소증은 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1341] 혈소판감소증은 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1342] 도 3의 약어: aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; EDTA: 에틸렌디아민테트라아세트산; INR: 국제 표준화 비율; PK: 약동학; PT: 프로트롬빈 시간.

[1343] 참고: "기준선"은 기준선 방문 시 샘플링된 ALT를 의미하거나; 또는 기준선 값을 사용할 수 없는 경우, 기준선 방문 전에 샘플링된 최신 ALT를 의미한다. 스크리닝 동안 ALT가 증가하는 경우에는 알고리즘이 적용되지 않는다.

[표 46] 확인된 ALT 상승의 사례에 대한 조치

ALT >5 x ULN의 임의의 확인된 사례에서, 다음과 같은 단계가 필요하다(임상적 필요에 따라, ALT >3 x ULN이지만 ALT <5 x ULN인 경우 권장됨):
<ul style="list-style-type: none"> • 연구 관리자에게 정보를 전달할 현장 모니터에게 알린다. • 마지막 방문 이후, 특히 이전 72시간 내의 의식 상실, 현기증, 및/또는 저혈압 및/또는 부정맥 에피소드를 동반하거나 동반하지 않은 권태에 대해 구체적으로 조사하고; 근육 손상을 배제한다. • 다음의 검사/조치를 수행한다: <ul style="list-style-type: none"> ◦ LFT: AST, ALT, 알칼리성 포스파타제, 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈, 및 프로트롬빈 시간/INR(ALT >3 x ULN에 대한 필수 평가); ◦ CPK, 혈청 크레아티닌, 전혈구 수; ◦ 항-HAV IgM, 항-HBc IgM, (HBV-DNA 임상적으로 필요한 경우), 항-HCV 및 HCV RNA, 항-CMV IgM 및 항-HEV IgM 항체; ◦ 철분, 페리틴, 트랜스페린 포화도; ◦ 자가항체: 항핵, 항-DNA, 항-平滑근, 항-LKM, 항-미토콘드리아; ◦ EBV, 헤르페스 바이러스에 의한 최근의 감염을 평가한다. 임상적 맥락에 따라, 특소플라즈마에 대한 검사를 고려한다; ◦ 혈청 검체(5 mL x 2)를 수집하고 동결시킨다; ◦ 중앙 검사실 매뉴얼의 지침에 따라 PK 검체 1개를 수집하고 보관한다; ◦ 간담도 초음파 검사(또는 필요한 경우 다른 영상 검사)를 고려한다; ◦ 임상적으로 필요한 경우 길버트병에 대한 DNA 검사를 고려한다; ◦ 간 전문의와의 상담을 고려한다(ALT가 8 x ULN 초과이거나 상승된 빌리루빈과 관련이 있는 경우 필수); <ul style="list-style-type: none"> - 잠재적인 간 생검에 대한 임상적 징후에 대해 간 전문의와 상의한다; ◦ INR >2(또는 PT <50%) 및/또는 간 뇌병증을 암시하는 중추 신경계 장애의 경우 환자 입원을 고려한다 • IMP 중단 후 LFT 모니터링: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ALT가 하향 추세를 보일 때까지 면밀히(2~3일마다) 모니터링하고, 이후 <1.5 x ULN까지 매주, 이후 예정된 방문마다 모니터링한다; ◦ 이러한 빈번한 LFT 모니터링은 중앙 또는 현지 검사실을 통해, 또는 가정 방문을 통해 수행될 수 있다(시험자의 평가 및/또는 현지 규제 요건에 따름).

[1344]




<ul style="list-style-type: none"> • 재투여: ALT/AST가 1.5 x ULN 미만으로 감소하고 임상적 금기사항이 없는 경우 임상시험의뢰자의 의료 모니터와 상의한 후에만 연구 약물의 재개시를 고려할 수 있다. >3 x ULN ALT 및 >2 x ULN 빌리루빈 증가가 있는 참가자에 대해서는 재투여가 고려되지 않는다. <ul style="list-style-type: none"> - 연구 약물을 재개하기로 동의한 경우, 치료 기간의 처음 6개월 동안 프로토콜 평가 스케줄에 따라 ALT/AST를 평가하는 것이 권장된다. - ALT/AST 값에 대해 3 x ULN 초과와 새로운 상승이 발생하면 연구 약물의 영구적인 중단으로 이어진다.

[1345]

[1346] 혈청 크레아티닌의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 이상사례 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1347] CPK의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 이상사례 보고에 대한 일반 가이드라인의 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[1348] 도 5의 약어: ARF, 급성 신부전; ULN, 정상 상한; DIC, 과중성 혈관내 응고; CPK, 크레아틴 포스포키나제; ECG, 심전도; PK, 약동학.

- [1349] 혈청 크레아티닌의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인에 열거된 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.
- [1350] 도 8의 약어: CK-MB, 크레아틴 키나제-MB; CK-MM, 크레아틴 키나제-MM; ECG, 심전도; PK, 약동학; ULN, 정상 상한.
- [1351] CPK의 증가는 부록 3(섹션 10.3)의 AE 보고에 대한 일반 가이드라인의 기준 중 최소 1개를 충족하는 경우에만 AE로 기록되어야 한다.
- [1352] 의심되는 PML: 참가자의 임상적 발현 또는 MRI 특징이 PML을 암시하는 경우, 도 6에 기재된 진단 및 조치 알고리즘이 권장된다.
- [1353] 도 6의 약어: 약어: CSF, 뇌척수액; Gd, 가돌리늄; IMP, 임상시험용 의약품; JCV, 존 커닝햄 바이러스; MRI, 자기 공명 영상; PCR, 중합효소 연쇄 반응; PML, 진행성 다초점 백질뇌병증
- [1354] PML에 대해 의심되는 임상 증상 또는 MRI 병변 특징은 표 3H에 제시되어 있다(문헌[Berger et al. Neurology 2013, 80, 1430-1438 and Kappos et al. Lancet Neurol. 2007, 6, 431-441]에 근거함).
- [1355] 영상 검사 결과 PML이 의심되는 경우, 현지 방사선 전문의는 시험자에게 직접 알리며 MRI의 중앙 검토는 필요하지 않다. 시험자는 존 커닝햄 바이러스(JCV) 분석을 위해 추가 혈장, 소변, 및 CSF 검체를 확보한다. 검체는 수령 즉시 분석되며, 결과는 시험 현장 및 임상시험의뢰자에게 직접 제공된다. 추가 관리는 치료 시험자에게 위임된다. 그러나, 다음 단계에는 연구 치료의 중단이 포함된다. 추가 영상 촬영은 진단 검사 및 치료 계획에 따라 시험자의 재량에 따라 이루어진다.
- [1356]  PML을 암시하는 임상적 및 MRI 특징을 갖는 환자의 뇌척수액에서 존 커닝햄 바이러스(JCV) DNA이 검출되면 PML의 진단이 확인된다.
- [1357]  뇌척수액에서 JCV DNA가 검출되지 않고 PML에 대한 임상적 의심이 여전히 높은 경우, 요추 천자를 다시 수행해야 한다.
- [1358]  진단이 여전히 불확실하고 PML에 대한 의심이 여전히 높은 경우, 확정적 진단 내리기 위해 뇌 생검을 고려할 수 있다.

[표 4H] PML을 암시하는 임상적 및 MRI 특징

임상 병력 약화, 감각 결손, 인지 또는 행동 이상, 보행 기능 장애, 말하기/언어 장애 또는 기타 임의의 피질 기능 장애 징후, 후시신경 교차 시각 장애, 또는 발작의 아급성 발생

뇌 MRI 피질을 제외한 피질하 및 피질주변 백질과 관련된 ≥ 1 T2/FLAIR 고신호강도 및 T1 저신호강도 병변, 종괴 효과 없음, 지속적인 진행; (크기가 큰 경우에도) 조영증강이 없거나 희미한 테두리 조영증강이 있는 새로운 병변

- [1359]
- [1360] PML을 암시하는 임상적 또는 MRI 특징은 부록 3(섹션 10.3)의 정의 및 절차에 따라 AE/AESI/SAE로 기록되어야 한다.
- [1361] SAR442168 대사 또는 흡수를 변화시킬 가능성이 있는 약물의 예
- [1362] CYP3A의 강력/중등도 유도제 또는 CYP2C8 간 효소의 강력 억제제인 다음의 약물은 P450-매개 대사와의 상호작용으로 인해 SAR442168 동력학을 변화시킬 가능성 때문에 연구 기간 동안 IMP와 동시에 복용해서는 안 된다(위싱턴 대학 약물 상호작용 데이터베이스 프로그램[www.druginteractioninfo.org] 목록에 따름).

[1363] 제공된 목록은 완전한 목록이 아니며 병용 사용을 위한 약물의 제품 정보를 참조해야 한다는 점에 유의한다.

[표 41] CYP3A 유도제 및 CYP2C8 억제제

강력 CYP3A 유도제:	
리팜핀	카바마제핀
세인트 존스 워트 추출물	페노바르비탈
아바시미브	루마카프터
리파펜틴	
페니토인	리파부틴
강력 CYP2C8 억제제:	
젬피브로질	클로피도그렐
중등도 CYP3A 유도제:	
세마가세스타트	아수나프레비르/베클라부비르/다클라타스비르
세노바메이트	나프실린
레시누라드	모다피닐
보센탄	텔로트리스타트 에틸
티오리다진	엘라골릭스
리파부틴	

[1364]

[1365] 약어

[1366] 9-HPT: 9홀 페그 검사

[1367] ADL: 일상 생활의 활동

[1368] AE: 이상사례

[1369] AESI: 특별 관심 대상의 이상사례

[1370] ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제

[1371] aPTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간

[1372] ARR: 연간 재발률

[1373] BTK: 브루톤 티로신 키나제

[1374] BVL: 뇌 용적 손실

[1375] CD: 분화 클러스터

[1376] CDI: 확인된 장애 개선

[1377] CDP: 확인된 장애 진행

[1378] CFR: 연방 규정집

[1379] Chi3L1: 키티나제-3 유사 단백질 1

[1380] CNS: 중추신경계

[1381] CPK: 크레아티닌 포스포키나제

[1382] CRF: 사례 기록서

[1383] CSF: 뇌척수액

[1384]	CSR: 임상 연구 보고서
[1385]	C-SSRS: 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도
[1386]	CVLT-II: 캘리포니아 언어 학습 검사-II
[1387]	CYP: 시토크롬 P450
[1388]	DILI: 약물로 인한 간 손상
[1389]	DMC: 데이터 모니터링 위원회
[1390]	DMT: 질환 완화 요법
[1391]	DNA: 데옥시리보핵산
[1392]	DNAM-1: DNAX 보조 분자 1
[1393]	DTP: 환자에게 직접
[1394]	ECG: 심전도, 심전도검사
[1395]	eCRF: 전자적 사례 기록서
[1396]	EDSS: 확장형 장애 상태 척도 넘버링된 구현예
[1397]	eGFR: 추정 사구체 여과율
[1398]	EOS: 연구 종료
[1399]	EOT: 치료 종료
[1400]	EQ-5D-5L: EuroQol 5차원 5레벨 설문지
[1401]	FSH: 난포 자극 호르몬
[1402]	GCIPL: 신경절 세포-내망상층
[1403]	GCP: 의약품 임상시험 관리기준
[1404]	Gd: 가돌리늄
[1405]	GM-CSF: 과립구-대식세포-콜로니 자극 인자
[1406]	GrA: 인간 그랜자임 A
[1407]	GrB: 인간 그랜자임 B
[1408]	GrK: 인간 그랜자임 K
[1409]	GrM: 인간 그랜자임 M
[1410]	HIV: 인간 면역결핍 바이러스
[1411]	HR: 위험 비율
[1412]	HRT: 호르몬 대체 요법
[1413]	IB: 임상시험자 자료집
[1414]	ICF: 사전동의서
[1415]	ICH: 의약품 규제 조화 위원회
[1416]	IEC: 독립적 윤리 위원회
[1417]	IFN γ : 인터페론 γ
[1418]	Ig: 면역글로불린
[1419]	IL: 인터루킨

[1420]	IMP: 임상시험용 의약품
[1421]	INR: 국제 표준화 비율
[1422]	IRB: 임상시험심사위원회
[1423]	IRT: 대화형 응답 기술
[1424]	ITT: 치료 의도
[1425]	IUD: 자궁내 장치
[1426]	IUS: 자궁내 호르몬 방출 시스템
[1427]	IV: 정맥내
[1428]	IWRS: 대화형 웹 응답 시스템
[1429]	JCV: 존 커닝햄 바이러스
[1430]	KM: 카플란-마이어
[1431]	LLN: 정상 하한
[1432]	MCAM: 흑색종 세포 부착 분자
[1433]	MedDRA: 국제의약용어
[1434]	MMRM: 반복 측정을 통한 혼합 효과 모델
[1435]	MRI: 자기 공명 영상
[1436]	MS: 다발성 경화증
[1437]	MSFC-3: 다발성 경화증 기능성 복합-3
[1438]	MSQoL-54: 다발성 경화증 삶의 질-54 설문지
[1439]	MTR: 자화전이율
[1440]	NCI CTCAE: 국립 암 연구소 이상사례에 대한 공통 용어 기준
[1441]	NEDA: 질환 활성의 증거 없음-3
[1442]	NfL: 신경미세섬유 경쇄
[1443]	NIMP: 비임상시험용 의약품
[1444]	NSAID: 비스테로이드성 항염증제
[1445]	NYHA: 뉴욕 심장 협회
[1446]	PD: 약력학
[1447]	PK: 약동학
[1448]	PML: 진행성 다초점 백질뇌병증
[1449]	PPMS: 원발성 진행성 다발성 경화증
[1450]	pRNFL: 시신경유두 주위 망막 신경 섬유층
[1451]	pTreg: 말초 조절 T 세포
[1452]	QTcF: Fridericia 식을 사용하여 보정된 QT 간격
[1453]	RMS: 재발성 다발성 경화증
[1454]	RTE: 최근 흡선 이주세포
[1455]	SAE: 중증 이상사례

- [1456] SAP: 통계 분석 계획
- [1457] SDMT: 기호 숫자 모달리티 검사
- [1458] SEL: 천천히 진행되는 병변
- [1459] SoA: 활동 스케줄
- [1460] SPMS: 속발성 진행성 다발성 경화증
- [1461] SUSAR: 예상치 못한 심각한 부작용이 의심됨
- [1462] SWI: 자화율 강조 영상
- [1463] T25-FW: 시간 제한 25피트 보행
- [1464] TB: 결핵
- [1465] TEAE: 치료로 인해 발생한 이상사례
- [1466] Tfh: T 난포 헬퍼
- [1467] Th 17: T 헬퍼 17 세포
- [1468] Th 17: T 헬퍼 17
- [1469] Th1: T 헬퍼 1 세포, T 헬퍼 1
- [1470] Th2: T 헬퍼 2 세포
- [1471] Th2: T 헬퍼 2
- [1472] TIGIT: T 세포 면역글로불린 및 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM) 도메인
- [1473] TNF α : 종양 괴사 인자 α
- [1474] Treg: 조절 T 세포
- [1475] tTreg: 흉선 유래 Foxp3(+) 조절 T 세포
- [1476] ULN: 정상 상한
- [1477] US: 미국
- [1478] WOCBP: 가임기 여성
- [1479] 구현예 1: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1480] 구현예 2: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1481] 구현예 3: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1482] 구현예 4: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

- [1483] 구현예 5: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1484] 구현예 6: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1485] 구현예 7: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1486] 구현예 8: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1487] 구현예 9: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 ALT 효소를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1488] 구현예 10: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 ALT 효소를 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1489] 구현예 11: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1490] 구현예 12: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는지 여부를 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1491] 구현예 13: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1492] 구현예 14: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 철분 패널을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 철분 패널을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1493] 구현예 15: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.

- [1494] 구현예 16: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자의 알코올 소비량을 결정하는 단계, 및 환자가 적합한 알코올 소비량을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1495] 구현예 17: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1496] 구현예 18: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1497] 구현예 19: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1498] 구현예 20: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 상승된 ALT 효소를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1499] 구현예 21: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외)을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1500] 구현예 22: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외)을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1501] 구현예 23: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외)을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1502] 구현예 24: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 상승된 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외)을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1503] 구현예 25: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 경증, 중등도, 또는 중증의 간 손상을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을

포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

- [1504] 구현예 26: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 경증, 중등도, 또는 중증의 간 손상을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖지 않는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1505] 구현예 27: MS의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 경증, 중등도, 또는 중증의 간 손상을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1506] 구현예 28: MG의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자가 경증, 중등도, 또는 중증의 간 손상을 갖는지 결정하는 단계, 및 환자가 이러한 병태 중 임의의 것을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 중단하는 단계를 포함하는 방법.
- [1507] 구현예 29: MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는, 방법.
- [1508] 구현예 30: MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 트랜스페린 또는 상승된 페리틴 수치를 갖지 않는, 방법.
- [1509] 구현예 31: MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적절한 철분 패널을 갖는, 방법.
- [1510] 구현예 32: MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적절한 철분 패널을 갖는, 방법.
- [1511] 구현예 33: MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적절한 알코올 소비량을 갖는, 방법.
- [1512] 구현예 34: MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 적절한 알코올 소비량을 갖는, 방법.
- [1513] 구현예 35: MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는, 방법.
- [1514] 구현예 36: MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 환자의 시스템 내에 CYP3A 유도제 또는 CYP3C8 억제제를 갖지 않는, 방법.
- [1515] 구현예 37: MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 ALT 효소를 갖지 않는, 방법.
- [1516] 구현예 38: MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 ALT 효소를 갖지 않는, 방법.
- [1517] 구현예 39: MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를

포함하고, 환자는 상승된 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외)을 갖지 않는, 방법.

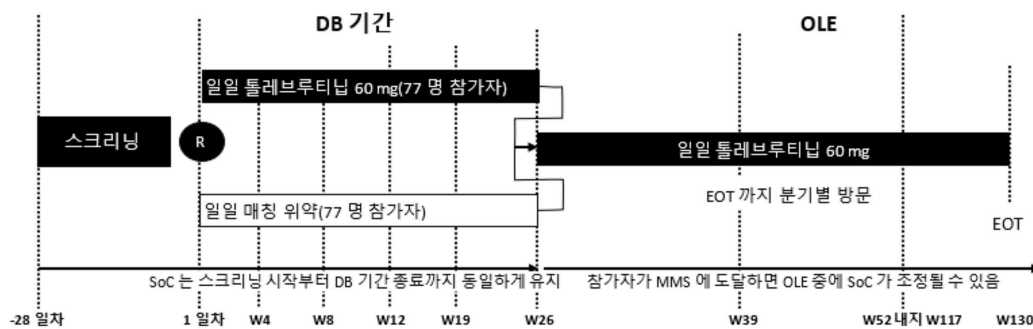
[1518] 구현예 40: MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 상승된 ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 AST $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 알칼리성 포스파타제 $>2 \times \text{ULN}$ (간과 관련 없는 장애에 의해 야기되거나 안정적인 만성 간 장애로 설명되는 경우 제외) 또는 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ (길버트 증후군으로 인한 경우 또는 간과 관련 없는 장애로 인한 경우 제외)을 갖지 않는, 방법.

[1519] 구현예 41: MS의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 경증의 간 손상, 중등도의 간 손상, 또는 중증의 간 손상을 갖지 않는, 방법.

[1520] 구현예 42: MG의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온을 포함하는 BTK 억제제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 경증의 간 손상, 중등도의 간 손상, 또는 중증의 간 손상을 갖지 않는, 방법.

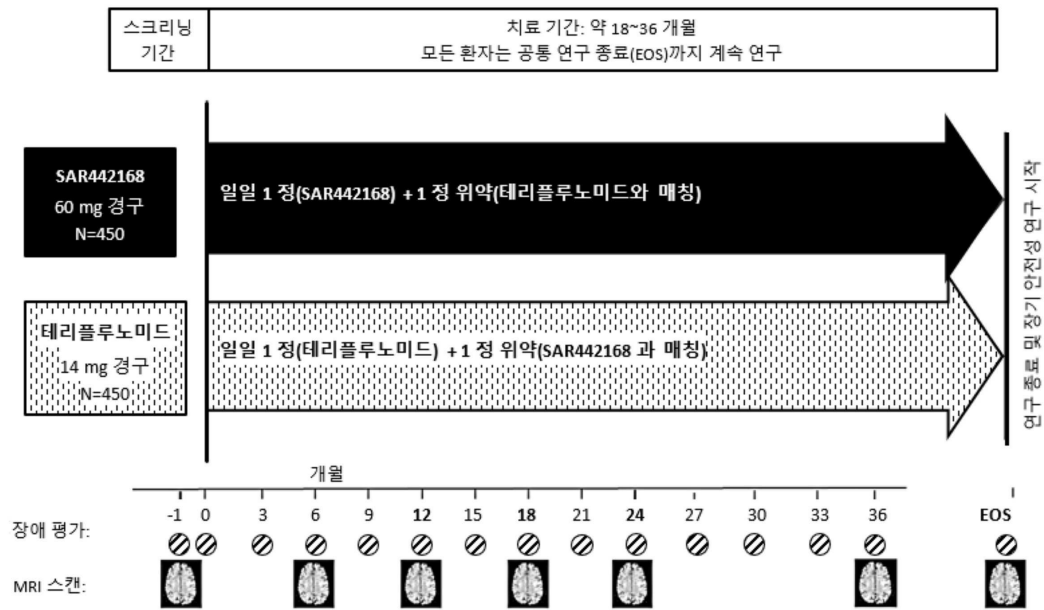
도면

도면1a

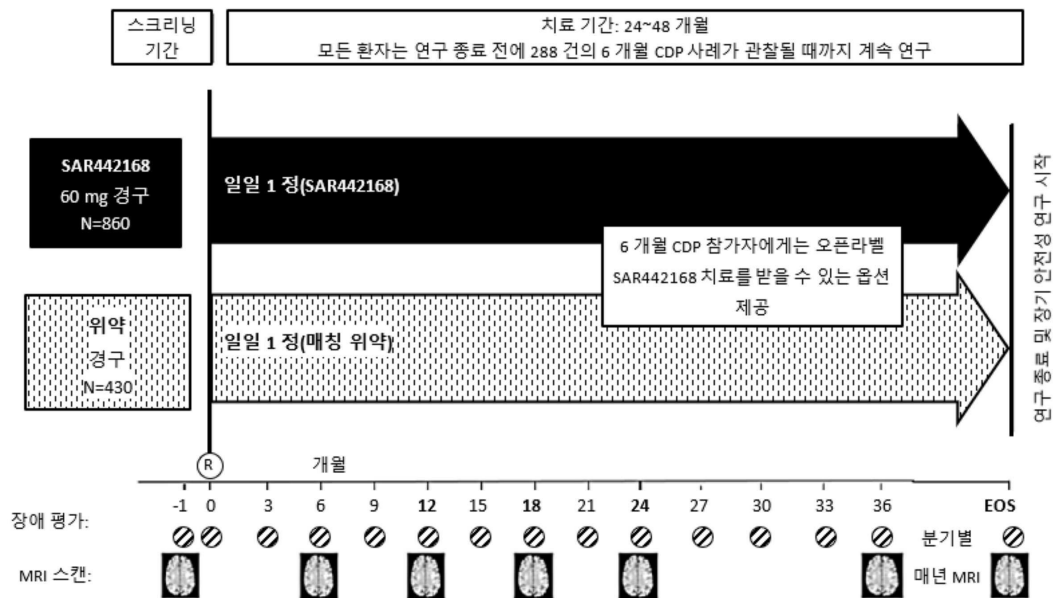


• 추적관찰 방문은 EOT 방문 4~8 주 후에 발생하며 이 방문에 도달한 참가자에 대해서는 EOS로 간주

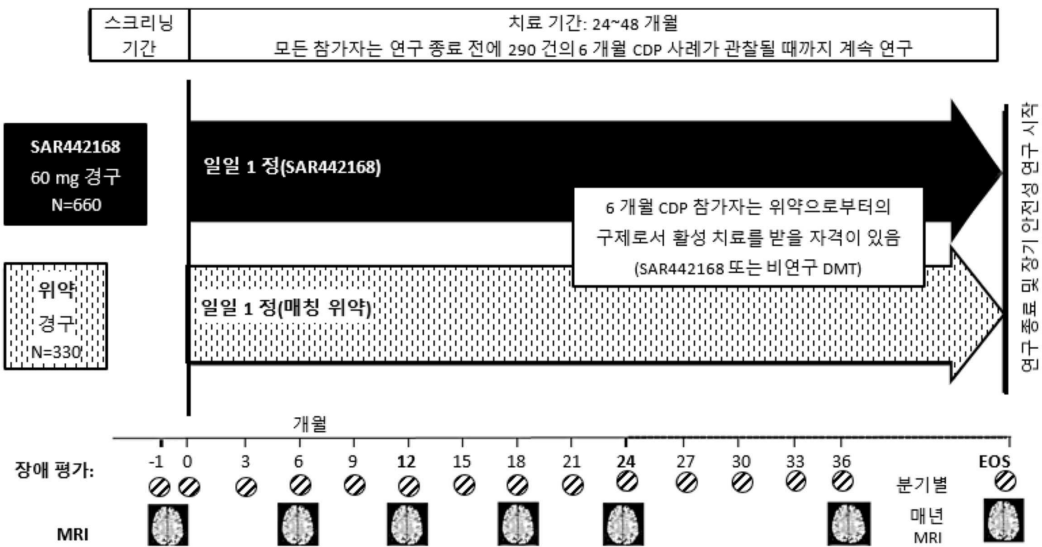
도면1b



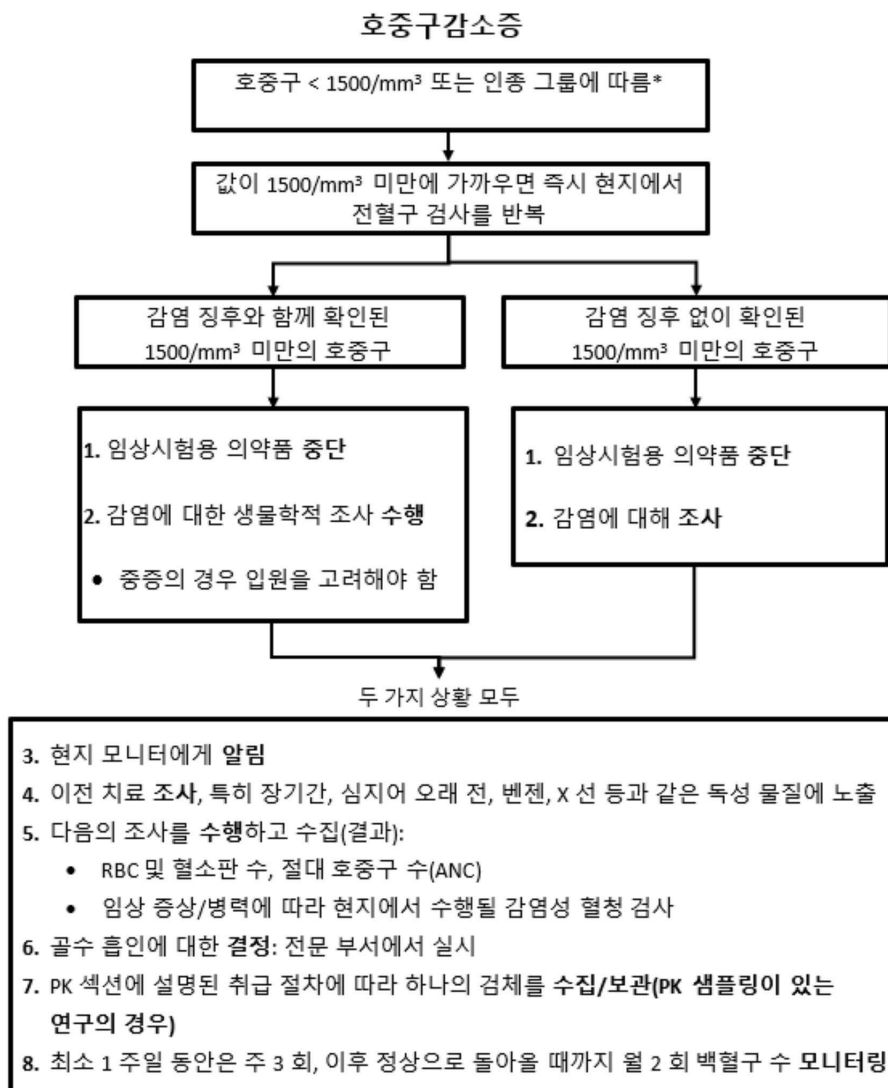
도면1c



도면1d

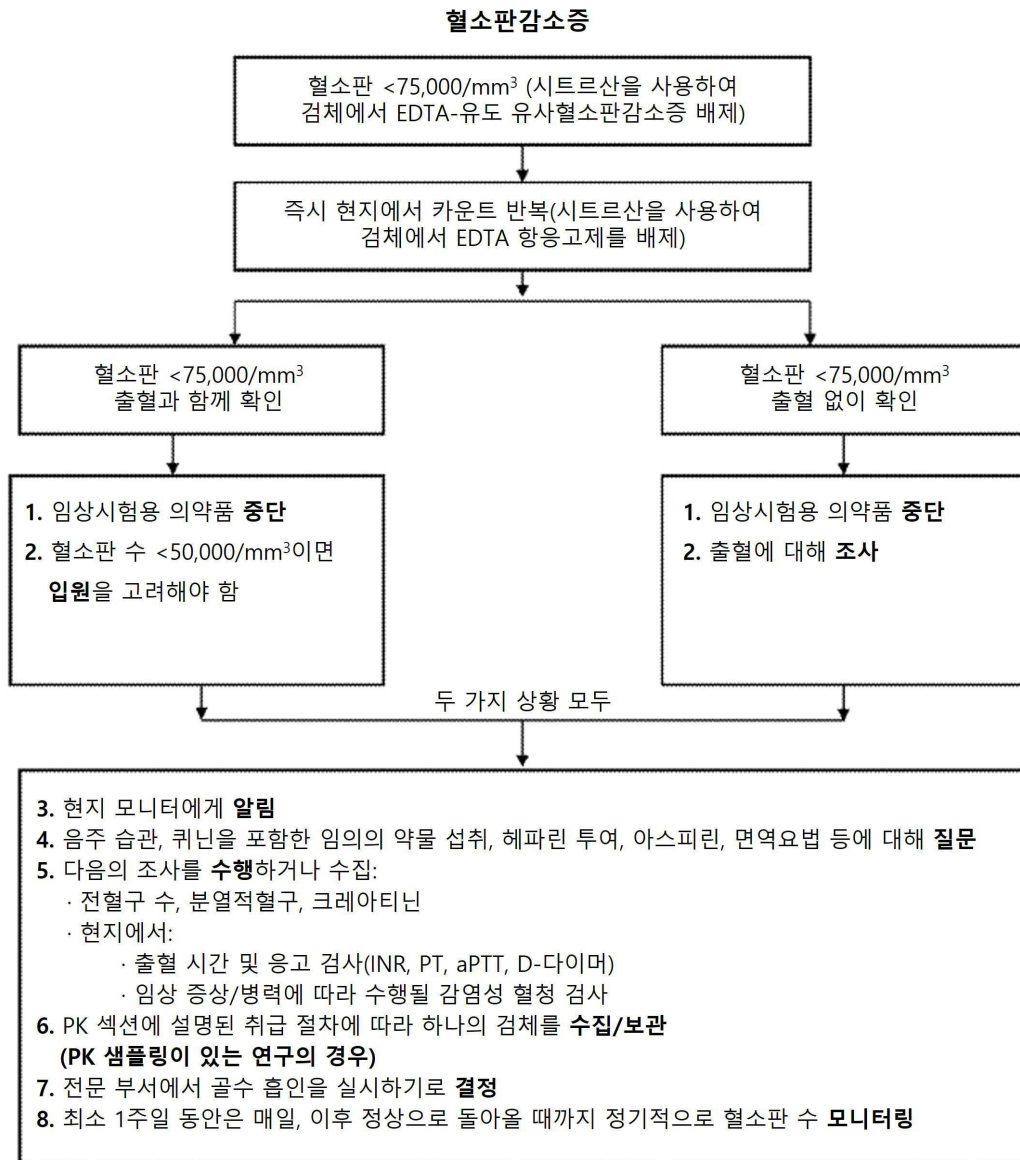


도면2



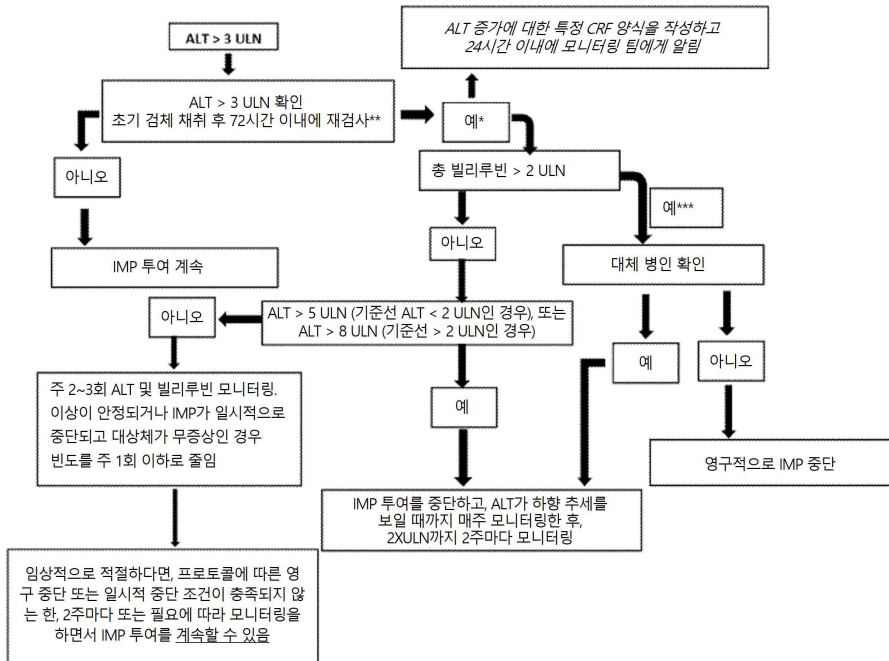
* 아프리카계 개체를 구성, 관심 있는 관련 값은 1000/mm³

도면3



도면4a

ALT 증가 알고리즘



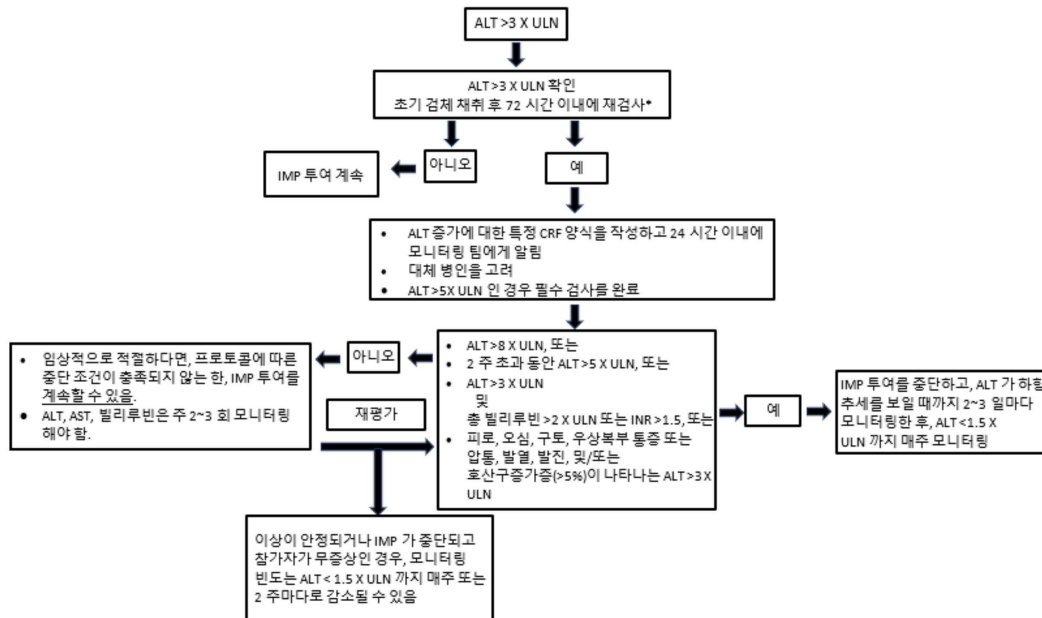
* ALT 상승이 확인된 모든 사례는 인과 관계를 조사해야 함.

** 72시간 내에 재검사를 할 수 없는 경우, 원래 검사실 결과를 사용하여 추가 보고/모니터링/중단을 결정.

*** IMP를 즉시 중단하고, 임상적으로 필요한 경우(시험자의 재량에 따라) 입원시키고 길버트 증후군을 포함한 대체 병인을 평가.

도면4b

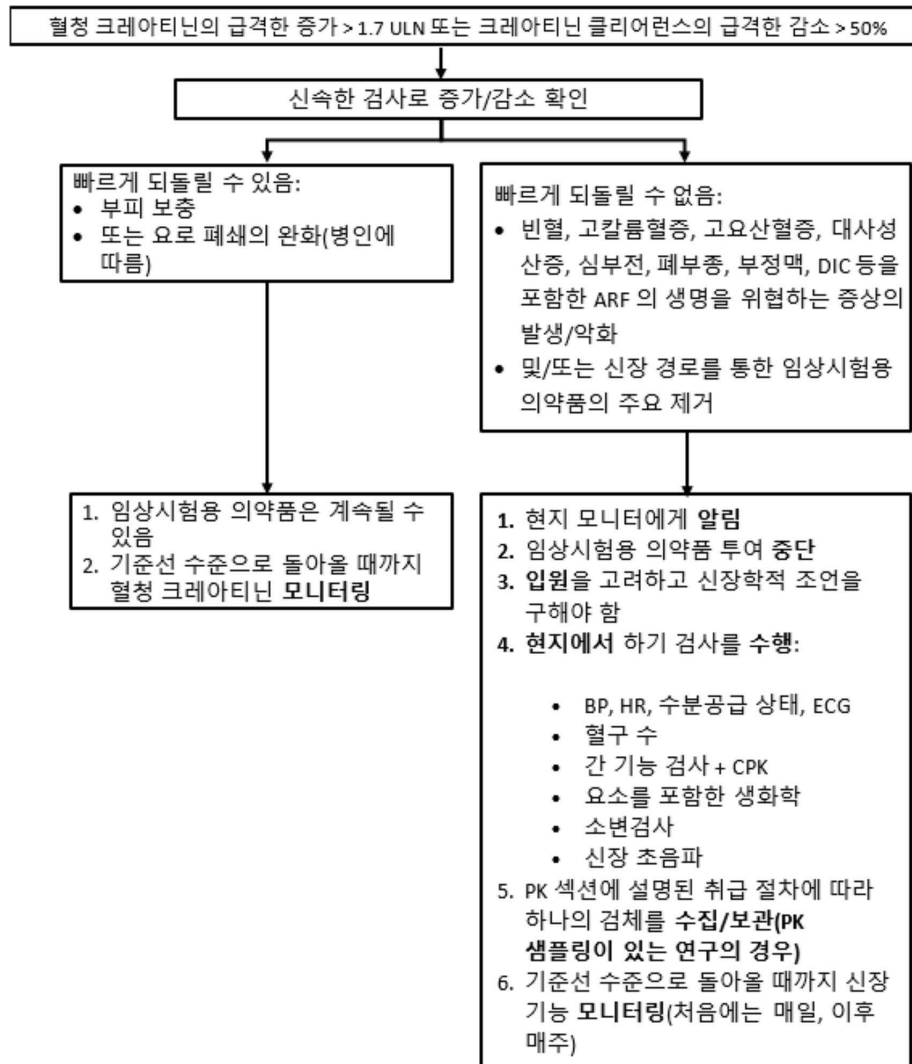
ALT 증가 알고리즘



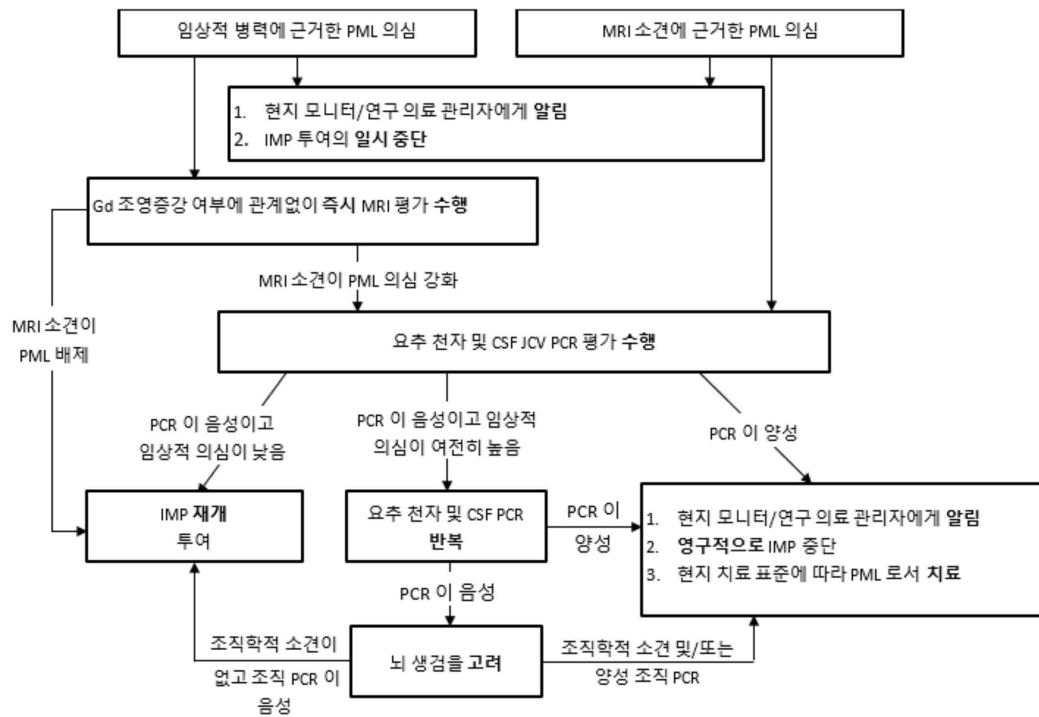
* 72 시간 내에 재검사를 할 수 없는 경우, 원래 검사실 결과를 사용하여 추가 보고/모니터링/중단을 결정.

도면5

정상 기준선을 가진 환자의 혈청 크레아티닌 증가
(45 $\mu\text{mol/L}$ 내지 84 $\mu\text{mol/L}$ 의 크레아티닌혈증)



도면6



도면7

확장형 장애 상태 척도(EDSS)

척도	설명
0.0	정상적인 신경 기능
1.0	최소한의 징후만 있고 장애 없음
2.0	최소한의 장애
3.0	중등도 장애
4.0	비교적 중증 장애
5.0	장애가 일상 생활 전체에 영향을 미침
6.0	걷고 일하는 데 도움이 필요
7.0	기본적으로 휠체어로 제한됨
8.0	침대 또는 휠체어로 제한됨
9.0	침상 상태 & 효과적인 의사소통이나 먹거나/삼키는 것이 불가능
10.0	사망

도면8

