



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0124518
(43) 공개일자 2013년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7017362
(22) 출원일자(국제) 2011년12월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년07월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/063460
(87) 국제공개번호 WO 2012/078591
국제공개일자 2012년06월14일
(30) 우선권주장
61/420,742 2010년12월07일 미국(US)
61/542,996 2011년10월04일 미국(US)

(71) 출원인
테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190
바젤 스트리트 5
(72) 발명자
타식, 노라
이스라엘 모데인 미그달 데이비드 29/1
바-조하르, 덴
이스라엘 라마트-간 52365 하바젤레트 스트리트
10
코플러, 디나
이스라엘 카디마-조란 하다프나 24
(74) 대리인
특허법인아주양현

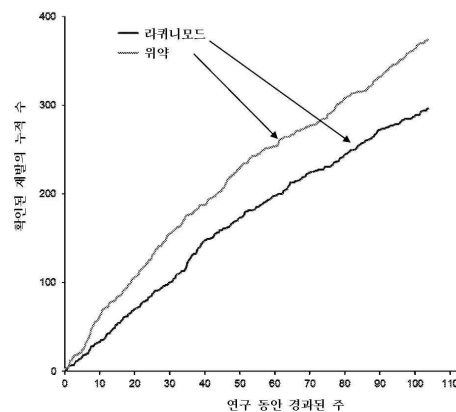
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 다발경화증 환자의 피로를 감소시키고, 기능 상태를 개선시키고, 삶의 질을 개선시키기 위한 라퀴니모드의 용도

(57) 요약

본 발명은 인간 환자에게 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 다발경화증 인간 환자에서 피로 수준의 진행을 감소시키거나 억제하고, 다발경화증 인간 환자의 기능 상태의 악화를 개선시키거나 억제하고, 다발경화증 인간 환자의 일반 건강의 악화를 개선시키거나 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 인간 피검체에 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 인간 피검체에 신경보호를 제공하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

다발경화증 인간 환자에서 피로 수준의 진행을 감소시키거나 억제하는 방법으로서, 라퀴니모드(laquinimod) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자에서 피로 수준의 진행을 감소시키거나 억제하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자는 재발-완화(relapsing-remitting) 다발경화증 인간 환자인 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 피로 수준은 상기 환자의 변형 피로 영향 척도(Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) 스코어에 의해 평가되는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 인간 환자의 MFIS 스코어를 감소시키는 것인 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 라퀴니모드 처리 시작 시의 환자에 비해 인간 환자의 MFIS 스코어를 감소시키는 것인 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 MFIS 스코어는 라퀴니모드 처리 시작 24개월 이내에 감소되는 것인 방법.

청구항 7

다발경화증 인간 환자의 기능 상태의 악화를 개선시키거나 억제하는 것인 방법으로서, 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자의 기능 상태의 악화를 개선시키거나 억제하는 것을 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 환자는 재발-완화 다발경화증 인간 환자인 것인 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 환자의 기능 상태는 환자의 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지 스코어(Short-Form General Health survey (SF-36) Subject-Reported Questionnaire score)에 의해 평가되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 인간 환자의 SF-36 스코어를 감소시키는 것인 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 라퀴니모드 처리 시작시의 환자에 비해 인간 환자의 SF-36 스코어를 감소시키는 것인 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 환자의 SF-36 정신 구성요소 요약 스코어(mental component summary score: MSC)가 감소되는 것인 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 SF-36 신체 구성요소 요약 스코어(physical component summary score: PSC)가 감소되는 것인 방법.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SF-36 스코어는 라퀴니모드 처리 시작 24개월 이내에 감소되는 것인 방법.

청구항 15

다발경화증 인간 환자의 일반 건강의 악화를 개선시키거나 억제하는 방법으로서, 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자에서 일반 건강의 악화를 개선시키거나 억제하는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 환자는 재발-완화 다발경화증 인간 환자인 것인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 환자의 일반 건강은 상기 환자의 EQ-5D 표준화 설문지 스코어에 의해 평가되는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 인간 환자의 EQ-5D 스코어를 증가시키는 것인 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 라퀴니모드 처리 시작시의 환자에 비해 인간 환자의 EQ-5D 스코어를 증가시키는 것인 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 EQ-5D 스코어는 라퀴니모드 처리 시작 24개월 이내에 증가되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라퀴니모드는 0.3 내지 0.9mg 라퀴니모드의 일일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라퀴니모드는 라퀴니모드 소듐의 형태로 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 24주를 초과하는 기간 동안 이루어지는 것인 방법.

청구항 25

인간 피검체에게 신경보호를 제공하는 방법으로서, 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간

피검체에 경구 투여함으로써 인간 피검체에게 신경보호를 제공하는 것을 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드를 초과하는 일일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제21항에 있어서, 상기 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드 미만의 일일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라퀴니모드는 하루 1회보다 더 자주 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라퀴니모드는 하루 1회보다 덜 자주 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는 진행 형태의 다발경화증에 걸린 피검체인 것인 방법.

청구항 31

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는 재발-완화 다발경화증에 걸리지 않은 피검체인 것인 방법.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는 인슐린-의존 당뇨병, 진신 홍반 루푸스, 루푸스 신장염, 루푸스 관절염, 류머티스 관절염, 염증성 장질환, 크론병, 건선, 염증성 호흡기 장애, 죽상경화증, 뇌졸중, 알츠하이머병, 또는 BDNF-관련 질병에 걸리지 않은 피검체인 것인 방법.

청구항 33

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는 재발의 발생을 경험한 피검체인 것인 방법.

청구항 34

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는 보행 불가능한 피검체인 것인 방법.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는 5.5를 초과하는 전환된 쿠르츠케(Kurtzke) EDSS 스코어를 갖는 것인 방법.

청구항 36

제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는,

- a) 라퀴니모드 처리 시작 전 12개월 내에 적어도 1회의 기록된 재발,
- b) 라퀴니모드 처리 시작 전 24개월 내에 적어도 2회의 기록된 재발, 또는
- c) 라퀴니모드 처리 시작 전 12개월 이내에 수행된 MRI에서 적어도 1회의 기록된 T₁-Gd 증강 병변과 함께 라퀴니모드 처리 시작 전 12개월 내지 24개월 사이에 1회의 기록된 재발 중 어느 하나를 겪지 않은 피검체인 것인 방법.

청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체는 라퀴니모드 처리 시작 전 첫번째 증상으로부터 6개

월 미만의 질병 기간을 갖는 것인 방법.

청구항 38

제25항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피검체의 연령이 18세보다 어리거나 55세보다 많은 방법.

청구항 39

제2항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 신경 기능이상을 감소시키거나, 신경 손상을 감소시키거나, 신경 변성을 감소시키거나, 신경 아픏토시스를 감소시키는 것인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 라퀴니모드의 투여가 중추신경계의 신경 기능이상을 감소시키거나, 중추신경계의 신경 손상을 감소시키거나, 중추신경계의 신경 변성을 감소시키거나, 중추신경계의 신경 아픏토시스를 감소시키는 것인 방법.

청구항 41

다발경화증 인간 환자에서 피로 수준을 유지시키거나 감소시키는데 사용하기 위한 라퀴니모드.

청구항 42

다발경화증 인간 환자의 기능 상태를 유지시키거나 개선시키는데 사용하기 위한 라퀴니모드.

청구항 43

다발경화증 인간 환자의 일반 건강을 유지시키거나 개선시키는데 사용하기 위한 라퀴니모드.

청구항 44

인간 피검체에게 신정보호를 제공하는데 사용하기 위한 라퀴니모드.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2011년 10월 4일에 출원된 미국 가출원 제61/542,996호, 및 2010년 12월 7일에 출원된 제61/420,742호의 우선권을 주장하며, 상기 기초 출원의 각각의 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0002] 본 출원 전체에 걸쳐, 다양한 간행물이 첫번째 저자 및 공개 년도에 의해 언급된다. 이들 간행물에 대한 완전한 인용이 청구항 바로 앞의 참고문헌 단락에 제시된다. 참고문헌 단락에 인용된 간행물의 이들의 전체내용에 있어서의 개시는 본원에 기재된 본 발명의 출원일 현재의 당 분야의 상태를 더욱 충분히 기재하기 위해 본 출원에 참조로서 포함된다.

배경기술

[0003] 다발경화증(Multiple Sclerosis: MS)은 전세계에서 백만명이 넘는 사람이 걸린 신경계 질병이다. 이는 청소년 및 중년의 성인에서 신경계 장애의 가장 흔한 원인이며, 이는 피검체 및 이들의 가족, 친구 및 건강 관리를 담당하는 집단에 큰 신체적, 심리적, 사회적 및 재정적 영향을 준다(EMEA Guideline, 2006).

[0004] 일반적으로, MS는 감염에 의해 촉발되고, 유전적 소인에 따라 부가될 수 있는 일부 종류의 자가면역 과정에 의해 매개되는 것으로 추정된다. 이는 중추신경계(CNS)의 수초에 손상을 주는 만성 염증성 질환이다. MS의 발병 기전은 수초 항원에 특이적인 순환으로부터의 자가반응성 T-세포의 CNS로의 침윤을 특징으로 한다(Bjartmar, 2002). MS에서의 염증성 단계에 더하여, 질병 과정에서 조기에 축삭 손실이 발생하고, 이는 시간 경과에 따라 광범위해져, 이후의 점진적이고 영구적인 신경학적 손상, 및 빈번히 중증 장애의 발생을 야기시킨다(Neuhaus, 2003). 상기 질병과 관련된 증상은 피로, 경직, 실조, 쇠약, 방광 및 장 장애, 성기능장애, 동통, 진전, 발작 증상, 시각 손상, 심리적 문제 및 인지 장애를 포함한다(EMEA Guideline, 2006).

[0005] 다양한 MS 질병 단계 및/또는 유형이 문헌[Multiple Sclerosis Therapeutics. (Duntiz, 1999)]에 기재되어 있

다. 이 중에서, 재발-완화 다발경화증(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)은 최초 진단 시에 가장 흔한 형태이다. RRMS를 갖는 많은 피검체는 5-15년 동안 최초 재발-완화 과정을 가지며, 이후 이차 진행성 MS(SPMS) 질병 과정으로 진행된다. 재발은 염증 및 탈수초로부터 발생하는 반면, 신경 전도의 회복 및 완화는 염증의 소실, 탈수초화된 축삭 상의 소듐 채널의 재분포 및 재수초화를 동반한다(Neuhaus, 2003; Noseworthy, 2000).

[0006] 2001년 4월에, 미국 국립 MS 협회와 공동으로 국제 패널이 다발경화증에 대한 진단 기준을 권고하였다. 이들 기준은 맥도널드 기준(McDonald Criteria)으로 공지되었다. 맥도널드 기준은 MRI 기술을 이용하며, 포저 기준(Poser Criteria) 및 보다 오래된 슈마허(Schumacher) 기준을 대체하고자 하는 것이었다(McDonald, 2001). 맥도널드 기준은 국제 패널에 의해 2005년 3월에 개정되었다(Polman, 2005).

[0007] MS의 재발 단계에서의 질병-변화 요법을 이용한 중재(intervention)가 신경변성이 누적되는 것을 감소시키고/시키거나 예방하는 것으로 암시되었다(Hohlfeld, 2000; De Stefano, 1999). 현재 6개의 질병-변화 약물이 RRMS 및 SPMS를 포함하는 재발성 MS(RMS)에서의 사용에 대해 승인되어 있다(The Disease Modifying Drug Brochure, 2006). 이들은 인터페론 베타 1-a(Avonex(등록상표) 및 Rebif(등록상표)), 인터페론 베타 1-b(Betaseron(등록상표)), 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate)(Copaxone(등록상표)), 미톡산트론(Novantone(등록상표)) 및 나탈리주맙(natalizumab)(Tysabri(등록상표))을 포함한다. 이들 대부분은 면역조절물질로 작용하는 것을 생각된다. 미톡산트론 및 나탈리주맙은 면역억제제로 작용하는 것으로 생각된다. 그러나, 각각의 작용 메커니즘은 부분적으로만 밝혀져 있다. 면역억제제 또는 세포독성제가 통상적인 요법의 실패 후에 일부 피검체에서 사용된다. 그러나, 상기 작용제에 의해 유도된 면역 반응의 변화와 MS에서의 임상적 효능 사이의 관계는 확립된 것과는 거리가 멀다(EMEA Guideline, 2006).

[0008] 다른 치료 방법은 질병에 의해 야기되는 증상을 개선시키는데 적용되는 모든 요법을 나타내는 대중 치료(EMEA Guideline, 2006) 및 코르티코스테로이드를 이용한 급성 재발의 치료를 포함한다. 스테로이드는 시간 경과에 따라 MS의 과정에 영향을 미치지 않지만, 이들은 일부 피검체에서 발작의 기간 및 중증도를 감소시킬 수 있다.

[0009] 라퀴니모드(laquinimod)

[0010] 라퀴니모드 소듐은 높은 경구 생체이용률을 갖는 신규한 합성 화합물이며, 이는 MS의 치료를 위해 경구 제형으로 제안되었다(Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005).

[0011] 연구에서 라퀴니모드가 재발성 MS에서 활성 MRI 병변의 발생을 감소시키는 것으로 밝혀졌다(Polman, 2005). 그러나, MRI 뇌 병변 감소 단독의 임상적 유의성은 여전히 확립되어 있지 않다. MRI 병변이 일부 연구에서 일차 결과 척도로 이용되나, RRMS를 갖는 환자에서 MRI 이상과 임상 질병 활성 사이의 상관관계가 약하고, 상기 척도가 임상 반응의 대용 마커로서가 아니라 이차 결과로 사용되어야 한다는 것이 다른 연구에서 제안되었다(Rudick, 1999; Miki, 1999; Barkhof, 1999). 추가로, 유럽의약품청(EMA)과 같은 제약 조절 집단에 따르면, MRI 결과와 임상 결과 사이의 상관관계는 중요 연구에서 유효한 대용 중점으로서 MRI 결과를 인정할 만큼 충분히 확실하게 증명되지 않았다. 따라서, EMA에 따르면, 임상 시험을 위한 관련된 효능 파라미터는 장애의 누적 및 재발률이다(RRMS에 포함)(EMA Guideline, 2006). 따라서, 재발률 및 장애의 진행은 RRMS의 치료 효과의 현재 인정된 지표이나, 이들은 라퀴니모드에 대해서는 이전에 확립되지 않았다.

[0012] EMA MS 임상 시험 지침은 RRMS에서의 연간 재발률이 보통 낮고, 일반적으로 장애의 진행이 수년이 걸리는 것을 추가로 언급한다. 결과로서, 상기 질병의 과정을 변화시키려는 생성물을 이용한 확인 연구는 규모가 커야 하고, 재발에 고통받고 장애의 진행을 나타내는 충분한 크기의 환자를 갖기에 충분히 길어야 한다. 효능을 증명하기 위해 2년이 최소 기간으로 간주된다(EMA Guideline, 2006).

[0013] 또한, 현존하는 문헌은 MS의 치료를 위한 라퀴니모드의 유효량에 대해 상이한 결론을 내렸다. 한 연구에서 0.3 mg/일의 경구 용량이 재발성 MS(RRMS 및 SPMS를 포함함)에 있어서 활성 MRI 병변의 발생을 감소시키는 것으로 밝혀진 반면(Polman, 2005), 또 다른 연구는 동일 용량이 위약에 비해 MRI 또는 임상 효과를 갖지 않는 것을 나타내었다(Comi, 2007).

발명의 내용

[0014] 본 발명은 다발경화증 인간 환자에서 불안 수준의 진행을 감소시키거나 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자에서 피로 수준의 진행을 감소시키거나 억제하는 것을 포함한다.

[0015] 본 발명은 또한 다발경화증 인간 환자의 기능 상태의 악화를 개선시키거나 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자의 기능 상태의 악화를 개선시키거나 억제하는 것을 포함한다.

[0016] 본 발명은 또한 다발경화증 인간 환자의 일반 건강의 악화를 개선시키거나 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자에서 일반 건강의 악화를 개선시키거나 억제하는 것을 포함한다.

[0017] 본 발명은 또한 인간 피검체에게 신경보호를 제공하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 피검체에 경구 투여함으로써 인간 피검체에게 신경보호를 제공하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0018] **도 1:** ALLEGRO 결과 - 확인된 재발의 누적 수: 라퀴니모드 및 위약-처리된 환자에 대한 시간 경과에 따른 확인된 재발의 수.

도 2: ALLEGRO 결과 - 3-개월의 확인된 장애 진행까지의 시간: 라퀴니모드 및 위약-처리된 환자 둘 모두에 대한 3-개월의 확인된 EDSS 진행의 위험에 대한 생존 도표.

도 3: ALLEGRO 결과 - GdE 병변의 수 : 기준선, 12개월 및 24개월, 및 24개월에서 누적된 GdE 병변의 수.

도 4: ALLEGRO 결과 - 뇌 부피에서의 변화 퍼센트: 라퀴니모드 및 위약-처리된 환자에 대한 뇌 부피에서의 변화 퍼센트.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명은 다발경화증 인간 환자에서 피로 수준의 진행을 감소시키거나 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자에서 피로 수준의 진행을 감소시키거나 억제하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 환자는 재발-완화 다발경화증 인간 환자이다.

[0020] 한 구체예에서, 피로 수준은 환자의 변형 피로 영향 척도(Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) 스코어에 의해 평가된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 인간 환자의 MFIS 스코어를 감소시켰다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리 시작시의 환자에 비해 인간 환자의 MFIS 스코어를 감소시켰다. 또 다른 구체예에서, MFIS 스코어는 라퀴니모드 처리 시작 24개월 이내에 감소되었다.

[0021] 본 발명은 또한 다발경화증 인간 환자의 기능 상태의 악화를 개선시키거나 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자의 기능 상태의 악화를 개선시키거나 억제하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 환자는 재발-완화 다발경화증 인간 환자이다.

[0022] 한 구체예에서, 환자의 기능 상태는 환자의 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고되는 설문지 스코어(Short-Form General Health survey (SF-36) Subject-Reported Questionnaire score)에 의해 평가된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 인간 환자의 SF-36 스코어를 감소시켰다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리 시작시의 환자에 비해 인간 환자의 SF-36 스코어를 감소시켰다. 또 다른 구체예에서, 환자의 SF-36 정신 구성요소 요약 스코어(mental component summary score: MSC)가 감소된다. 또 다른 구체예에서, 환자의 SF-36 신체 구성요소 요약 스코어(physical component summary score: PSC)가 감소된다. 또 다른 구체예에서, SF-36 스코어는 라퀴니모드 처리 시작 24개월 이내에 감소된다.

[0023] 본 발명은 또한 다발경화증 인간 환자의 일반 건강의 악화를 개선시키거나 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 다발경화증 인간 환자에서 일반 건강의 악화를 개선시키거나 억제하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 환자는 재발-완화 다발경화증 인간 환자이다.

[0024] 한 구체예에서, 환자의 일반 건강은 환자의 EQ-5D 표준화 설문지 스코어에 의해 평가된다. 또 다른

구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 인간 환자의 EQ-5D 스코어를 증가시켰다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리 시작시의 환자에 비해 인간 환자의 EQ-5D 스코어를 증가시켰다. 또 다른 구체예에서, EQ-5D 스코어는 라퀴니모드 처리 시작 24개월 이내에 증가되었다.

- [0025] 한 구체예에서, 라퀴니모드는 0.3-0.9mg 라퀴니모드의 일일 용량으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드는 라퀴니모드 소듐의 형태로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 투여는 24주를 초과하는 기간 동안 이루어진다.
- [0026] 본 발명은 또한 인간 피검체에게 신경보호를 제공하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 피검체에 경구 투여함으로써 인간 피검체에게 신경보호를 제공하는 것을 포함한다.
- [0027] 한 구체예에서, 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드를 초과하는 일일 용량으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드 미만의 일일 용량으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드는 하루에 1회보다 더 자주 투여된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드는 하루에 1회보다 덜 자주 투여된다.
- [0028] 한 구체예에서, 피검체는 진행 형태의 다발경화증에 걸린 피검체이다. 또 다른 구체예에서, 피검체는 재발-완화 다발경화증에 걸리지 않은 피검체이다. 또 다른 구체예에서, 피검체는 인슐린-의존 당뇨병, 전신 홍반 루푸스, 루푸스 신장염, 루푸스 관절염, 류머티스 관절염, 염증성 장질환, 크론병, 건선, 염증성 호흡기 장애, 죽상경화증, 뇌졸중, 알츠하이머병, 또는 BDNF-관련 질병에 걸리지 않은 피검체이다.
- [0029] 한 구체예에서, BDNF-관련 질병은 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축측삭경화증, 우울 장애, 불안 장애, 망막색소변성, 발기 장애, 기억 장애, 레트 증후군, 알츠하이머병, 양극성 장애 또는 급성 조병이다. 또 다른 구체예에서, 우울 장애는 우울증, 암 환자에서의 우울증, 파킨슨병 환자에서의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간 면역결핍 바이러스(HIV)를 갖는 환자에서의 우울증, 아증후군적 증상 우울증(subsyndromal symptomatic depression), 불임 여성에서의 우울증, 소아 우울증, 주요 우울증, 단일 우발 우울증, 재발 우울증, 피학대-유발성 우울증, 분만후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료-난치성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병적 우울증, 뇌졸중후 우울증, 신경병변성 동통, 혼재 삽화를 갖는 조울병 및 우울 삽화를 갖는 조울병을 포함하는 조울병, 계절 정동 장애, 양극성 우울증 BP I, 양극성 우울증 BP II, 또는 기분저하증을 갖는 주요 우울증이다. 또 다른 구체예에서, 불안 장애는 범불안, 공황 장애, 공포증, 외상후 스트레스 장애, 강박반응성 장애, 분리 불안, 또는 소아 불안이다.
- [0030] 한 구체예에서, 피검체는 재발의 발생을 경험한 피검체이다. 또 다른 구체예에서, 피검체는 보행 불가능한 피검체이다. 또 다른 구체예에서, 피검체는 5.5를 초과하는 전환된 쿠르츠케(Kurtzke) EDSS 스코어를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 피검체는 a) 라퀴니모드 처리 시작 전 12개월 내에 적어도 1회의 기록된 재발, b) 라퀴니모드 처리 시작 전 24개월 내에 적어도 2회의 기록된 재발, 또는 c) 라퀴니모드 처리 시작 전 12개월 이내에 수행된 MRI에서 적어도 1회의 기록된 T₁-Gd 증강 병변과 함께 라퀴니모드 처리 시작 전 12개월 내지 24개월 사이에 1회의 기록된 재발 중 어느 것도 겪지 않는다. 또 다른 구체예에서, 피검체는 라퀴니모드 처리 시작 전 첫 번째 증상으로부터 6개월 미만의 질병 기간을 갖는다. 또 다른 구체예에서, 피검체는 연령이 18세보다 어리거나 55세보다 많다.
- [0031] 한 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 신경 기능이상을 감소시키고/시키거나, 신경 손상을 감소시키고/시키거나, 신경 변성을 감소시키고/시키거나, 신경 아픔토시스를 감소시킨다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 중추신경계의 신경 기능이상을 감소시키고/시키거나, 중추신경계의 신경 손상을 감소시키고/시키거나, 중추신경계의 신경 변성을 감소시키고/시키거나, 중추신경계의 신경 아픔토시스를 감소시킨다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 말초신경계(PNS)의 신경 기능이상을 감소시키고/시키거나, 말초신경계(PNS)의 신경 손상을 감소시키고/시키거나, 말초신경계(PNS)의 신경 변성을 감소시키고/시키거나, 말초신경계(PNS)의 신경 아픔토시스를 감소시킨다.
- [0032] 본 발명은 또한 다발경화증 인간 환자의 피로 수준을 유지시키거나 감소시키는데 사용하고, 다발경화증 인간 환자의 기능 상태를 유지시키거나 개선시키는데 사용하고, 다발경화증 인간 환자의 일반 건강을 유지시키거나 개선시키는데 사용하고, 인간 피검체에게 신경보호를 제공하는데 사용하기 위한 라퀴니모드를 제공한다.
- [0033] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 재발률을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에 경구 투여함으로써 재발

물을 감소시키는 것을 포함한다.

- [0034] 한 구체예에서, 재발률은 적어도 30% 감소된다. 또 다른 구체예에서, 재발률은 적어도 70% 감소된다. 한 구체예에서, 라퀴니모드는 라퀴니모드 소듐의 형태로 투여된다.
- [0035] 한 구체예에서, 라퀴니모드는 재발-완화 다발경화증에 대한 단일요법제로서 투여된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드는 다른 재발-완화 다발경화증 치료와 함께 보조 요법제로서 투여된다. 또 다른 구체예에서, 다른 재발-완화 다발경화증 치료는 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여이다.
- [0036] 한 구체예에서, 투여는 24주를 초과하는 기간 동안 이루어진다.
- [0037] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자가 소정의 기간 내에 확인된 재발을 경험할 가능성을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에 경구 투여함으로써 재발-완화 다발경화증 인간 환자가 소정의 기간 내에 확인된 재발을 경험할 가능성을 감소시키는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 소정의 기간은 12개월이다. 또 다른 구체예에서, 소정의 기간은 24개월이다.
- [0038] 한 구체예에서, 재발률 또는 재발의 가능성(위험)은 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 적어도 20% 감소된다. 또 다른 구체예에서, 재발률 또는 재발의 가능성(위험)은 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 적어도 25% 감소된다. 또 다른 구체예에서, 재발률 또는 재발의 가능성(위험)은 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 적어도 30% 감소된다. 또 다른 구체예에서, 재발률 또는 재발의 가능성(위험)은 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 적어도 70% 감소된다.
- [0039] 한 구체예에서, 재발은 입원 또는 IV-스테로이드 치료를 필요로 하는 중증 재발이다. 또 다른 구체예에서, 입원을 필요로 하는 환자의 연간 재발률은 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 적어도 20%, 또는 적어도 25% 감소된다.
- [0040] 본 발명은 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 재발의 중증도 또는 기간을 감소시키는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에 경구 투여함으로써 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 재발의 중증도 또는 기간을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0041] 한 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 환자가 재발이 없을 가능성(odds)을 증가시켰다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드를 투여 받은 환자는 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 약 55% 더 나은 재발이 없을 가능성을 가졌다.
- [0042] 본 발명의 추가 구체예에서, 처리 첫째 동안 환자의 연간 재발률은 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 감소된다. 한 구체예에서, 감소는 적어도 20%이다.
- [0043] 한 구체예에서, 환자가 입원을 필요로 하기에 충분히 중증인 재발을 경험할 위험이 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 감소된다. 또 다른 구체예에서, 위험은 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다. 또 다른 구체예에서, 환자가 IV-스테로이드 치료를 필요로 하기에 충분히 중증인 재발을 경험할 위험이 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 감소된다. 또 다른 구체예에서, 위험은 라퀴니모드 치료를 받지 않은 환자에 비해 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다.
- [0044] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자의 삶의 질 및 일반 건강을 개선시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에 경구 투여함으로써 환자의 삶의 질 및 일반 건강을 개선시키는 것을 포함한다.
- [0045] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 신체 장애의 누적을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에 경구 투여함으로써 완화 다발경화증 인간 환자에서 신체 장애의 누적을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0046] 한 구체예에서, 신체 장애의 누적은 피검체의 MS 기능 복합 척도(MS Functional Composite, MSFC) 스코어의 진행에 의해 평가된다. 또 다른 구체예에서, 환자의 MSFC 스코어는 첫번째 라퀴니모드 처리 3개월 이내에 개선된다. 또 다른 구체예에서, 환자의 MSFC 스코어는 첫번째 라퀴니모드 처리 6개월 이내에 개선된다. 또 다른 구체예에서, 환자의 MSFC 스코어는 첫번째 라퀴니모드 처리 12개월 이내에 개선된다. 또 다른 구체예에서, 환자

의 MSFC 스코어는 첫번째 라퀴니모드 처리 18개월 이내에 개선된다. 또 다른 구체예에서, 환자의 MSFC 스코어는 첫번째 라퀴니모드 처리 24개월 이내에 개선된다.

- [0047] 한 구체예에서, 신체 장애의 누적은 쿠르츠케 확장 장애 상태 척도(Kurtzke Expanded Disability Status Scale: EDSS) 스코어에 의해 측정되는 확인된 질병 진행까지의 시간에 의해 평가된다.
- [0048] 한 구체예에서, 환자는 라퀴니모드 투여 전에 0-5.5의 EDSS 스코어를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 확인된 질병 진행은 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 한 구체예에서, 환자는 라퀴니모드 투여 전에 5.5 이상의 EDSS 스코어를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 확인된 질병 진행은 EDSS 스코어의 0.5 포인트 증가이다.
- [0049] 한 구체예에서, 확인된 질병 진행까지의 시간은 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 적어도 30% 증가된다. 또 다른 구체예에서, 확인된 질병 진행까지의 시간은 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 20-60% 증가된다. 또 다른 구체예에서, 확인된 질병 진행까지의 시간은 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 30-50% 증가된다. 또 다른 구체예에서, 확인된 질병 진행까지의 시간은 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 적어도 50% 증가된다.
- [0050] 한 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 확인된 진행에 대한 환자의 위험을 적어도 30% 감소시킨다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 확인된 진행에 대한 환자의 위험을 적어도 35% 감소시킨다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드의 투여는 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 확인된 진행에 대한 환자의 위험을 적어도 40% 감소시킨다. 한 구체예에서, 위험 감소는 첫번째 라퀴니모드 처리의 3개월 이내에 발생하였다. 또 다른 구체예에서, 위험 감소는 첫번째 라퀴니모드 처리의 6개월 이내에 발생하였다. 또 다른 구체예에서, 위험 감소는 첫번째 라퀴니모드 처리의 12개월 이내에 발생하였다. 또 다른 구체예에서, 위험 감소는 첫번째 라퀴니모드 처리의 18개월 이내에 발생하였다. 또 다른 구체예에서, 위험 감소는 첫번째 라퀴니모드 처리의 24개월 이내에 발생하였다.
- [0051] 한 구체예에서, 라퀴니모드는 라퀴니모드 소듐의 형태로 투여된다. 한 구체예에서, 라퀴니모드는 재발-완화 다발경화증에 대한 단일요법제로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 라퀴니모드는 다른 재발-완화 다발경화증 치료와 함께 보조 요법제로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 다른 재발-완화 다발경화증 치료는 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여이다.
- [0052] 한 구체예에서, 투여는 24주를 초과하는 기간 동안 이루어진다. 본원에 기재된 방법 중 임의의 방법의 또 다른 구체예에서, 투여는 36주를 초과하는 기간 동안 이루어진다. 본원에 기재된 방법 중 임의의 방법의 또 다른 구체예에서, 투여는 48주를 초과하는 기간 동안 이루어진다.
- [0053] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 재발률을 감소시키는데 사용하거나, 재발-완화 다발경화증 인간 환자가 소정의 기간 내에 확인된 재발을 경험할 가능성을 감소시키거나, 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 재발의 중증도 또는 기간을 감소시키기 위한, 0.6mg 라퀴니모드의 약학적 경구 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0054] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 신체 장애의 누적을 감소시키는데 사용하기 위한 0.6mg 라퀴니모드의 약학적 경구 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0055] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 뇌 위축의 진행을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 인간 환자에서 뇌 위축의 진행을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0056] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 뇌 위축을 감소시키는데 사용하기 위한 0.6mg 라퀴니모드의 약학적 경구 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0057] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 MRI-모니터된 질병 활성을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 MRI-모니터된 질병 활성을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0058] 한 구체예에서, MRI-모니터된 질병 활성은 T₁-강조된 이미지 상의 증강된 병변의 누적 수, T₁-스캔 상의 새로운 저음영(hypointense) 병변의 누적 수, 및 새로운 T₂ 병변의 누적 수이다. 또 다른 구체예에서, MRI-모니터된 질병 활성은 Gd-증강 병변의 평균 누적 수, Gd-증강 병변 수, T₂ 가시 병변에서의 변화 또는 뇌 부피에서의 변화이다.

- [0059] 본 발명의 한 추가 구체예에서, 재발-완화 다발경화증 인간 환자에 대한 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 경구 투여는 환자가 질병 또는 질병 활성이 없을 가능성을 개선시킨다. 한 구체예에서, 환자의 질병이 없을 가능성은 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 적어도 50% 또는 적어도 55% 증가된다. 또 다른 구체예에서, 환자의 질병 활성이 없을 가능성은 적어도 40% 증가된다.
- [0060] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 MRI-모니터된 질병 활성을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에 경구 투여함으로써 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 MRI-모니터된 질병 활성을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0061] 한 구체예에서, MRI-모니터된 질병 활성은 T_1 -강조된 이미지 상의 증강된 병변의 누적 수, T_1 -스캔 상의 새로운 저음영 병변의 누적 수, 및 새로운 T_2 병변의 누적 수이다. 또 다른 구체예에서, MRI-모니터된 질병 활성은 Gd-증강 병변의 평균 누적 수, Gd-증강 병변 수, T_2 가시 병변에서의 변화 또는 뇌 부피에서의 변화이다.
- [0062] 본 발명은 또한 재발-완화 다발경화증 인간 환자에서 MRI-모니터된 질병 활성을 감소시키는데 사용하기 위한 0.6mg 라퀴니모드의 약학적 경구 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0063] 본 발명의 한 추가 구체예에서, 재발-완화 다발경화증 인간 환자에 대한 0.6mg 라퀴니모드의 일일 용량의 라퀴니모드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 경구 투여는 환자가 질병 또는 질병 활성이 없을 가능성을 개선시킨다. 한 구체예에서, 환자의 질병이 없을 가능성은 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 적어도 50% 또는 적어도 55% 증가된다. 또 다른 구체예에서, 환자의 질병 활성이 없을 가능성은 라퀴니모드 처리를 받지 않은 환자에 비해 적어도 40% 또는 적어도 45% 증가된다.
- [0064] 상기 구체예에 대해, 본원에 개시된 각각의 구체예는 다른 개시된 구체예 각각에 적용가능한 것으로 간주된다.
- [0065] 본 출원에서 사용되는 라퀴니모드의 약제학적으로 허용가능한 염은 리튬, 소듐, 포타슘, 마그네슘, 칼슘, 망간, 구리, 아연, 알루미늄 및 철을 포함한다. 라퀴니모드의 염 제형 및 이를 제조하기 위한 방법은, 예를 들어, 본 출원에 참조로서 포함되는 미국 특허 출원 공개 제2005/0192315호 및 PCT 국제 출원 공개 제WO 2005/074899호에 기재되어 있다.
- [0066] 투여 단위는 단일 화합물 또는 이들 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 투여 단위는 경구 투여 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 환약, 분말, 및 과립으로 제조될 수 있다.
- [0067] 라퀴니모드는 의도된 투여 형태와 관련하여 적합하게 선택되고, 통상적인 약학적 실시와 양립되는 적합한 약학적 희석제, 증량제, 부형제, 또는 담체(집합적으로 본원에서 약제학적으로 허용가능한 담체로 언급됨)와 혼합하여 투여될 수 있다. 단위는 경구 투여에 적합한 형태일 것이다. 라퀴니모드는 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합되고, 정제 또는 캡슐, 리포솜의 형태, 또는 응집된 분말의 형태로 공동 투여된다. 적합한 고체 담체의 예는 락토스, 수크로스, 젤라틴 및 아가(agar)를 포함한다. 캡슐 또는 정제는 용이하게 제형화될 수 있고, 삼키거나 씹기 용이하게 만들어질 수 있으며, 기타 고체 형태는 과립, 및 대량의 분말을 포함한다. 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 착향제, 유동-유도제, 및 용해제를 함유할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 경구 투여 형태를 제형화시키는데 사용될 수 있는 기술, 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 특정 예는, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2005/0192315호, PCT 국제 출원 공개 제WO 2005/074899호, 제WO 2007/047863호 및 제2007/146248호에 기재되어 있다.
- [0069] 본 발명에서 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 일반 기술 및 조성물은 다음과 같은 참고문헌에 기재되어 있다: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical

Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). 전체내용에 있어서 이들 참고문헌은 본 출원에 참조로서 포함된다.

- [0070] 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 착향제, 유동-유도체, 및 용해제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 투여 단위 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구용의 비독성인 약제학적으로 허용가능한 비활성 담체, 예를 들어, 락토스, 젤라틴, 아가, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 인산이 칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 솔비톨, 미정질 셀룰로스 등과 조합될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 자연 당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 전분, 자연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 트래거캔스, 또는 소듐 알기네이트, 포비돈, 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글라이콜, 왁스 등을 포함한다. 상기 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탈크(talc) 등을 포함한다. 붕해제는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 잔탄 검(xanthan gum), 크로스카멜로스 소듐(croscarmellose sodium), 소듐 전분 글라이콜레이트 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0071] 용어
- [0072] 본원에서 사용되고, 달리 언급되지 않는 한, 하기 용어 각각은 하기 기재되는 정의를 가질 것이다.
- [0073] "0.6mg 라퀴니모드의 용량"은 제조물 내의 라퀴니모드 산의 양이 제조물의 형태와 상관 없이 0.6mg인 것을 의미한다. 따라서, 염, 예를 들어, 라퀴니모드 소듐 염의 형태인 경우, 0.6mg 라퀴니모드의 용량을 제공하는데 필요한 염 형태의 중량은 추가 염 이온의 존재로 인해 0.6mg보다 클 것이다.
- [0074] "재발-완화 다발경화증" 또는 "RRMS"는 충분한 회복 후 명백히 규정된 급성 발작 또는 회복 후 후유증 및 잔여 장애를 특징으로 하며, 질병 재발 사이의 기간은 질병 진행의 결핍을 특징으로 한다(Lublin, 1996).
- [0075] "확인된 재발"은 하나 이상의 새로운 신경계 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경계 이상의 재현으로 정의되며, 여기서 임상 상태에서의 변화는 적어도 48시간 지속되고, 이전 재발의 발생으로부터 적어도 삼십(30)일의 신경계 상태 개선을 바로 전제로 한다. 이러한 기준은 증상의 단지 24시간의 기간을 필요로 하는 재발의 임상적 정의와 상이하다(EMEA Guideline, 2006). "연구중(in study)"인 재발 정의는 하기 논의되는 바와 같이 객관적인 신경계 평가에 의해 뒷받침되어야 하므로, 신경계 결핍은 가성-재발(pseudo-relapse)을 배제 시키기에 충분히 길게 유지되어야 한다.
- [0076] 사건은 피검체의 증상이 관찰된 객관적 신경계 변화를 수반하고, 이전 평가에 비해 EDSS 스코어에서의 적어도 0.5의 증가, 이전 평가에 비해 7 FS 기능의 2 이상의 스코어에서의 1 등급의 증가, 또는 이전 평가에 비해 하나의 FS의 스코어에서의 2 등급의 증가 중 적어도 하나와 일치하는 경우에만 재발이다.
- [0077] 또한, 피검체는 임의의 급성 대사 변화, 예를 들어, 열 또는 다른 의학적 이상을 겪지 않아야 한다. 장/방광 기능 또는 인지 기능에서의 변화는 전적으로 EDSS 또는 FS 스코어에서의 변화의 원인이 되지 않아야 한다.
- [0078] "재발률"은 단위 시간 당 확인된 재발의 수이다. "연간 재발률"은 365를 곱하고, 환자가 연구 약물을 투여받는 일수로 나누어진 각각의 환자의 확인된 재발의 수의 평균값이다.
- [0079] "확장 장애 상태 척도" 또는 "EDSS"는 다발경화증을 갖는 사람의 상태를 분류하고 표준화시키기 위해 빈번히 사용되는 평가 시스템이다. 스코어는 정상 신경계 검사를 나타내는 0.0 내지 MS로 인한 사망을 나타내는 10.0의 범위이다. 스코어는 신체 기능을 조절하는 중추신경계의 분야인 기능 시스템(FS)의 신경계 시험 및 검사를 기초로 한다. 기능 시스템은 피라미드(보행하는 능력), 소뇌(협조), 뇌간(회화 및 연하), 감각(촉각 및 동통), 장 및 방광 기능, 시각, 정신, 및 기타(MS로 인한 임의의 다른 신경계 소견을 포함함) 기능 시스템이다(Kurtzke JF, 1983).
- [0080] EDSS의 "확인된 진행", 또는 EDSS 스코어에 의해 측정되는 "확인된 질병 진행"은, 기준선 EDSS가 0 내지 5.0인 경우 기준선 EDSS로부터 1 포인트 증가, 또는 기준선 EDSS가 5.5인 경우 0.5 포인트 증가로 정의된다. 확인된 진행으로 간주되도록 하기 위해, 변화(1 포인트 또는 0.5 포인트)는 적어도 3개월 동안 유지되어야 한다. 또한, 진행의 확인은 재발 동안에는 이루어 질 수 없다.
- [0081] "유해사례" 또는 "AE"는 치료와 인과 관계를 갖지 않는, 의약 생성물이 투여된 임상시험 피검체에서의 임의의 바람직하지 않은 의학적 사건을 의미한다. 따라서, 유해사례는 연구 의약 생성물과 관련된 것으로 간주되거나 간주되지 않건 간에 연구 의약 생성물의 사용과 일시적으로 관련된 비정상적인 검사실 소견, 증상, 또는 질병을

포함하는 임의의 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후일 수 있다.

- [0082] "보행 지표(ambulation index)" 또는 "AI"는 25 피트를 보행하는데 필요한 시간 및 보조 정도를 평가함으로써 이동성을 평가하기 위해 문헌[Hauser et al.]에 의해 개발된 평가 척도이다. 스코어는 0(무증상 및 완전한 활동) 내지 10(누워만 있음)의 범위이다. 환자는 가능한 한 신속하고 안전하게 표시된 25-피트 코스를 보행하는 것이 요구된다. 시험자는 필요한 시간 및 보조 유형(예를 들어, 지팡이, 보행자, 목다리)을 기록한다(Hauser, 1983).
- [0083] "EQ-5D"는 다양한 범위의 건강 상태 및 치료에 적용가능한 건강 결과의 척도로 사용하기 위한 표준화된 설문지 수단이다. 이는 건강 관리 뿐만 아니라 집단 건강 조사의 임상적 및 경제적 평가에 사용될 수 있는 건강 상태에 대한 간단한 설명적 프로파일 및 단일 지표 값을 제공한다. EQ-5D는 본래 영국, 핀란드, 네덜란드, 노르웨이 및 스웨덴의 7개의 기관으로부터의 국제적인 여러나라 말의 여러 전문분야 연구자의 네트워크를 포함하는 "EuroQoL" 그룹에 의해 개발되었다. EQ-5D 설문지는 공적 분야이며, 이는 EuroQoL로부터 입수될 수 있다.
- [0084] "Gd-증강 병변"은 간돌리늄(gandolinium) 조영제를 이용한 대조 연구에서 나타나는 혈액뇌장벽의 파괴로부터 발생하는 병변을 나타낸다. 간돌리늄 증강은 Gd-증강 병변이 통상적으로 병변 형성의 6주 기간 이내에 발생함에 따라 병변의 헷수에 관한 정보를 제공한다
- [0085] "자화 전달 영상" 또는 "MTI"는 덩어리 물 양성자와 거대분자 양성자 사이의 자화 상호작용(쌍극 및/또는 화학적 교환을 포함)을 기초로 한다. 거대분자 양성자에 이탈 공명 고주파 펄스를 적용시킴으로써, 상기 양성자의 포화가 이후 덩어리 물 양성자로 전달된다. 결과는 조직 거대분자와 덩어리 물 사이의 MT의 크기에 따른 신호에서의 감소(가시 양성자의 순(net) 자화가 감소됨)이다. "MT" 또는 "자화 전달"은 제한된 이동을 갖는 물의 수소 핵으로부터 높은 자유도로 이동하는 물의 수소 핵으로의 종축 자화의 전달을 나타낸다. MTI와 함께, 거대분자의 존재 또는 부재(예를 들어, 막 또는 뇌 조직 내)가 관찰될 수 있다(Mehta, 1996; Grossman, 1994).
- [0086] "자화 공명 분광법" 또는 "MRS"는 자기 공명 영상(MRI)과 관련된 특화된 기술이다. MRS는 신체 조직에서 다양한 대사물의 수준을 측정하는데 사용된다. MR 신호는 "여기"되는 동위원소의 다양한 분자 배열에 해당하는 광범위한 공명을 발생시킨다. 이러한 징후는 특정 대사 장애, 특히 뇌에 영향을 미치는 대사 장애(Rosen, 2007)를 진단할 뿐만 아니라 중앙 대사에 대한 정보를 제공(Golder, 2007)하기 위해 사용된다.
- [0087] "변형 피로 영향 척도" 또는 "MFIS"는 MS를 갖는 사람의 삶에 대한 피로의 영향을 평가하기 위해 개발된 특정 피검체에 의해 보고되는 유효한 결과 척도이다. 이러한 수단은 신체적, 인지적, 및 정신적 기능과 관련된 피로의 효과의 평가를 제공한다. 전체 길이의 MFIS는 21개의 항목으로 구성되는 반면, 단축된 형태는 5개의 항목을 갖는다(Fisk et al., 1994).
- [0088] "MS 기능 복합 척도" 또는 "MSFC"는 MS에 대한 임상 결과 척도이다. MSFC는 MS의 3개의 중요한 임상 특징인 다리 기능/보행, 팔/손 기능, 및 인지 기능의 정량적 기능 척도를 포함한다. 구성요소 척도의 스코어는 표준 스코어(z-스코어)로 전환되고, 이는 평균이 구해져 단일한 MSFC 스코어가 형성된다(Fischer, 1999).
- [0089] "SF-36"은 기능 건강의 8-척도 프로파일 및 웰-빙 스코어 뿐만 아니라 정신측정학적 기반의 신체적 및 정신적 건강 요약 척도 및 선호-기반의 건강 효용 지수를 발생시키는 36개의 질문을 갖는 다목적의 약식 건강 조사표이다. 이는 특정 연령, 질병, 또는 처리군을 표적으로 하는 척도와 반대되는 포괄적 척도이다. 조사표는 QualityMetric, Inc.(Providence, RI)에 의해 개발되었으며, 이로부터 입수될 수 있다.
- [0090] "T1-강조된 MRI 이미지"는 병변이 시각화될 수 있는 T1 대조를 강조하는 MR-이미지를 나타낸다. T1-강조된 MRI 이미지 내의 비정상 영역은 "저음영"이며, 어두운 반점으로 보인다. 이들 반점은 일반적으로 보다 오래된 병변이다.
- [0091] "T2-강조된 MRI 이미지"는 병변이 시각화될 수 있는 T2 대조를 강조하는 MR-이미지를 나타낸다. T2 병변은 새로운 염증 활성을 나타낸다.
- [0092] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 합리적인 이익/위험 비와 상응하는, 과도한 유해 부작용(예를 들어, 독성, 자극, 및 알레르기 반응)이 없이 인간 및/또는 동물에 사용하기에 적합한 담체 또는 부형제를 나타낸다. 이는 피검체에 본 발명의 화합물을 전달하기 위한 약제학적으로 허용가능한 용매, 현탁제 또는 비히클일 수 있다.
- [0093] 파라미터 범위가 제공되는 경우, 상기 범위 내의 모든 정수 및 이의 1/10이 또한 본 발명에 의해 제공되는 것이 이해된다. 예를 들어, "5-10%"는 5.0%, 5.1%, 5.2%, 5.3%, 5.4% 등에서 10.0%까지 포함한다.

- [0094] 본 발명은 후속되는 실험 세부사항을 참조로 하여 더 이해될 것이나, 당업자는 상술된 특정 실험이 그 이후에 후속되는 청구항에서 더 충분히 기재되는 바와 같은 본 발명의 단지 예시임을 용이하게 인지할 것이다.
- [0095] **실험 세부사항**
- [0096] 실시예 1: 임상 시험(III 상) - MS 진행의 예방에서의 경구 라퀴니모드의 평가
- [0097] 24개월의 기간 동안 재발-완화 다발경화증(RRMS)을 갖는 피검체에서 라퀴니모드 0.6mg의 매일의 경구 투여의 효능, 안전성 및 용인성을 평가하기 위해 다국적(24개국), 다기관(약 139개 장소), 무작위화, 이중-맹검, 평행-그룹, 위약-대조 임상 시험("ALLEGRO" 또는 MS-LAQ-301)을 수행하였다.
- [0098] 천백여섯(1106)명의 환자를 동등하게 라퀴니모드 0.6mg 또는 위약으로 무작위화시키고, 이중-맹검 방식으로 처리하고, 이들 그룹 사이에 기준선 특징의 균형을 맞추었다. 연구의 일차 중점은 연간 재발률(ARR - 모든 환자의 전체 노출에 의해 나누어진 재발의 수)에 해당하는 이중-맹검 처리 기간 동안의 확인된 재발의 수였다. 이차 중점은 3개월에서 확인된 확장 장애 상태 척도(EDSS) 변화에 의해 측정된 장애, 및 가돌리늄 증강(GdE) 및 신규/확대 T2 MRI 병변의 누적 수를 포함하였다.
- [0099] **연구 표제**
- [0100] 재발-완화 다발경화증(RRMS)을 갖는 피검체에서 라퀴니모드 0.6mg의 매일의 경구 투여의 안전성, 용인성 및 효능을 평가하기 위한 다국적, 다기관, 무작위화, 이중-맹검, 평행-그룹, 위약-대조 연구.
- [0101] **연구 기간**
- [0102] 스크리닝 단계: 1개월.
- [0103] 이중 맹검 처리 단계: 0.6mg 라퀴니모드 또는 이에 매치되는 위약의 일일 용량의 하루 1회 경구 투여의 24개월.
- [0104] 집단 진행의 맹검화된 분산 및 검정력(power) 재평가(첫번째 피검체가 20개월의 처리를 완료하기 전에 계획됨) 시, 이중 맹검 연구 기간은 30개월까지 연장될 수 있다. 이는 장애 누적에 대한 라퀴니모드의 효과를 검출하기 위한 통계 검정력을 향상시키기 위해 계획된다. 연구 기간을 연장하기 위한 권고는 소정의 규칙을 기초로 한다.
- [0105] **연구 집단**
- [0106] 재발 완화 다발경화증(RRMS).
- [0107] **연구 계획**
- [0108] 적격의 피검체를 하기 처리 아암(arm) 중 하나로 1:1로 동등하게 무작위화시켰다:
- [0109] 1. 라퀴니모드 캡슐 0.6mg: 하나의 0.6mg 라퀴니모드 캡슐을 하루에 1회 경구 투여하였다. 0.6mg 라퀴니모드 캡슐은 메글루민과 함께 캡슐 당 0.6mg의 라퀴니모드 산을 함유하며, 2007년 12월 21일에 공개된 PCT 국제 출원 공개 제WO/2007/146248호(10페이지의 5행 내지 11페이지의 3행까지 참조)에 개시된 방법에 따라 제조하였다.
- [0110] 2. 라퀴니모드 아암에 대해 매치되는 위약: 하나의 캡슐을 매일 1회 투여하였다.
- [0111] -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월, 21개월 및 24개월(종료/조기 중단)의 이중 맹검 단계의 12회의 예정된 방문 동안 연구 장소에서 피검체를 평가하였다. 6개월 연장된 연구의 경우, 27개월 및 30개월(연장된 연구의 종료/조기 중단)에서 연구 장소에서 피검체를 평가하였고, 이러한 경우, 24개월은 정기적인 예정된 방문이었다.
- [0112] 모든 환자에 대해 EDSS를 3개월 마다 평가하였고, MSFC를 6개월 마다 평가하였고, MRI를 매년 수행하였다. 환자의 서브그룹(n=189)은 3개월 및 6개월에 추가적인 MRI 스캔을 받았다. 연구를 성공적으로 완료한 피검체에게는 1년의 라벨 공개 연장 연구에 진입할 기회가 제공되었다. 연구가 중단된 환자는 최종 종료 방문하였고, 유효사례로 인해 중단된 환자를 제외하고는 추가로 평가하지 않았다.
- [0113] 특정 시점에 하기 평가를 수행하였다:
- [0114] 1. 활력징후를 각 연구 방문 시 측정하였다.
- [0115] 2. -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(핵심 연구의 종료/조기 중단)에 신체검사를 수행하였다. 6개월 연장된 연구의 경우, 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 추가 검사

를 수행하였다.

3. 하기 안전성 임상 검사실 시험을 수행하였다:

a. 감별 전체 혈구 계산(CBC) - 모든 예정 방문시. 그물적혈구 계산을 0개월(기준선) 및 24/30개월(종료/조기 중단)에 CBC에 추가하였다.

b. 혈청화학검사(전해질, 간 효소, 직접 및 전체 빌리루빈 및 췌장 아밀라제 및 CPK를 포함함), 및 요 검사 - 모든 예정 방문시.

c. 신속한 소변 β -hCG 시험을 기준선(0 개월) 및 이후의 각각의 예정된 연구 방문(연구 장소)시에 잠재적 가임기 여성에서 수행하였다.

d. 잠재적 가임기 여성에서의 β -hCG를 모든 예정 방문 시 수행하였다.

e. 3개월 방문 후에 시작하여, 신속한 소변 β -hCG 시험을 28(\pm 2)일마다 잠재적 가임기 여성에서 수행하였다. 피검체를 시험이 수행되는 것이 예정된 후 72시간 이내에 전화로 접촉하여, 시험에 관한 특정 질문을 하였다. 임신이 의심되는 경우(양성 소변 β -hCG 시험 결과), 전화를 건 사람은 연구 약물이 중단된 것을 확인하였고, 모든 연구 약물과 함께 가능한 한 신속히 연구 장소에 도착할 것을 피검체에게 지시하였다.

4. 염증의 마커(혈청 통상적인 C-반응성 단백질 및 피브리노겐) - 스크리닝, 기준선 및 이후의 모든 예정된 방문 시.

5. 처음 3개월 동안, 2주마다 연구 장소 직원이 주기적으로 전화 통화하였다. 혈관 혈전증을 암시하는 징후/증상과 관련된 소정의 질문 목록을 피검체에게 제시하였다.

6. -1개월(스크리닝; QTc가 450 msec 미만인 경우 30분 이하의 간격으로 추가 기록이 수행됨), (기준선; 3회 기록, 15분 간격), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에서 ECG를 수행하였다. 6개월 연장 연구의 경우, ECG를 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.

7. -1개월(스크리닝)에 흉부 X-선을 수행하였다(스크리닝 방문 전 7개월 이내에 수행되지 않은 경우).

8. 연구 전체에 걸쳐 유해사례(AE)를 모니터하였다.

9. 동반 약물을 연구 전체에 걸쳐 모니터하였다.

10. 확장 장애 상태 척도(EDSS), 25 피트 보행 시험/보행 지표(AI), 기능 시스템(FS)을 포함하는 신경계 평가를 연구 및 연장된 연구 기간 동안 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선) 및 3개월 마다 수행하였다.

11. MS 기능 복합 척도(MSFC)를 -1개월(스크리닝)(연습 목적을 위해서만 3회 실시), 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가하였다. 6개월 연장 연구의 경우, 마지막 MSFC를 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.

12. 피검체에 의해 보고되는 피로를 0개월, 6개월, 12개월, 18개월, 및 24개월(종료/조기 중단)에 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가하였다. 6개월 연장 연구의 경우, 추가 MFIS를 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.

13. 일반 건강 상태를 0개월(기준선) 및 24개월(연구의 종료/조기 중단)에 EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가하였다. 6개월 연장 연구의 경우, 마지막 EuroQoL(EQ5D)을 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.

14. 일반 건강 상태를 0개월(기준선) 및 이후 종료/조기 중단 때까지 6개월 마다 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지에 의해 평가하였다.

15. 피검체는 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 각 평가에서 100%, 2.5% 및 1.25% 대조 수준 도표[슬로안 레터(Sloan letter) 또는 텀블링-E(Tumbling-E)]를 이용하여 양안 저-대조 시력의 5회 평가를 수행하였다. 6개월 동안 연구를 연장하는 경우, 추가 양안 저-대조 시력 평가를 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.

16. 0개월, 1개월, 12개월 및 24개월에서 라퀴니모드의 잠재적 작용 메커니즘 및 염증의 추가 생체마커 및 MS 질병의 잠재적 생체마커를 연구하기 위해 혈청 샘플을 모든 피검체로부터 수집하였다. 6개월 동안 연구를 연장

하는 경우, 마지막 혈청 샘플을 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에서 수행하였다.

[0135] 17. 피검체는 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 3회의 MRI 스캔을 받았다. 6개월 연장 연구의 경우, 추가 MRI를 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.

[0136] 18. 집단 PK 연구(PPK): PPK 평가를 위한 혈액 샘플을 1개월, 12개월 및 24개월에 모든 피검체로부터 수집하였다. 6개월 동안 연구를 연장하는 경우, 마지막 PPK 평가를 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.

[0137] 19. 재발을 연구 전체에 걸쳐 확인/모니터하였다. "연구중"인 재발 정의는 객관적인 신경계 평가에 의해 뒷받침되어야 하므로, 신경계 결핍은 가성-재발(pseudo-relapse)을 배제시키기에 충분히 길게 유지되어야 한다. 따라서, 이러한 임상 시험에서, 재발은 하나 이상의 새로운 신경계 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경계 이상의 재현이었고, 여기서 임상 상태에서의 변화는 적어도 48시간 지속되고, 이전 재발의 발생으로부터 적어도 삼십(30)일의 신경계 상태 개선을 바로 전제로 한다.

[0138] 20. 재발에 대해 허용되는 치료는 연속적 5일 이하 동안의 정맥내 메틸프레드니솔론 1 gr/일이었다.

[0139] 환자의 기준선 질병 특징은 하기 표 1에 제시된다:

표 1

특징	라퀴니모드 0.6 mg 매일 (n=550)	위약 (n=556)	모두 (N = 1106)
스크리닝 전 마지막 1년 내의 재발 평균 (SD) 중간 범위	1.2 (0.7) 1.0 0.0 내지 4.0	1.3 (0.7) 1.0 0.0 내지 5.0	1.2 (0.7) 1.0 0.0 내지 5.0
스크리닝 전 마지막 2년 내의 재발 평균 (SD) 중간 범위	1.9 (1.0) 2.0 0.0 내지 7.0	1.9 (1.0) 2.0 0.0 내지 7.0	1.9 (1.0) 2.0 0.0 내지 7.0
EDSS 평균 (SD) 중간 범위	2.6 (1.3) 2.5 0.0 - 5.5	2.6 (1.3) 2.5 0.0 - 6.0	2.6 (1.3) 2.5 0.0 내지 6.0
첫번째 증상으로부터의 시간(년) 평균 (SD) 중간 범위	8.7 (6.9) 7.0 0.5 내지 34.5	8.7 (6.7) 7.0 0.4 내지 32.8	8.6 (6.8) 7.0 0.4 내지 34.5
질병-변화 치료의 병력 수 (%)	206 210 (38.2%)	212 221 (39.7%)	418 431 (38.9%)
인터페론 베타-1a	132	123	
인터페론 베타-1b	76	82	
인터페론	4	3	
글라티라머 아세테이트	84	89	
T1 GdE 병변의 수 평균 (SD) 중간 범위	1.7 (3.9) 0.0 0.0 - 30.0	2.0 (5.7) 0.0 0.0 - 84.0	1.9 (4.9) 0.0 0.0 - 84.0
T2 병변 부피, mm ³ 기하 평균 (CV%) 중간 범위	7.27 (46.1) 6.3 0.0 내지 82.1	7.31 (44.8) 6.8 0.0 내지 77.5	7.29 (45.5)
표준화된 뇌 부피, cm ³ 평균 (SD) 중간 범위	1578.9 (94.3) 1578.0 1312.0 내지 1823.0	1584.7 (92.1) 1590 1299.0 내지 1824.0	1581.3 (93.2) 1583.0 1299.0 내지 1824.0

[0140]

- [0141] 재-동의 기준
- [0142] MS 재발의 확인된 진단(프로토콜에 정의된 바와 같음), 또는 3개월 이상 동안 지속된 2.0 포인트 이상의 EDSS에서의 증가 후, 하기 작업을 수행하였다:
- [0143] 1. 피검체에게 피험자 동의서(informed consent form)에 쓰여진 바와 같은 현재 이용가능한 MS 약물 및 연구를 종료할 기회를 고지하였다.
- [0144] 2. 피검체가 동일 치료 지정으로 연구에 계속 참여할 것을 선택하는 경우 피검체가 피험자 동의서에 다시 서명할 것을 요청하였다.
- [0145] 안전 중지 규칙을 1) 상승된 간 효소, 2) 염증 사건, 3) 혈전 사건 및 4) 궤양염의 처리에 대해 적절히 설정하였다.
- [0146] 보조 연구:
- [0147] 1. 빈번한 MRI(선택된 국가 및 연구 장소만): T₁-Gd 증강 병변의 누적 수를 0개월, 3개월, 6개월, 12개월 및 24개월, 및 연구가 연장된 경우, 30개월에서 획득된 스캔으로부터 얻었다. 보조 연구를 위한 추가 MRI를 3개월 및 6개월에 수행하였다.
- [0148] 2. 자화 전달(MT)(선택된 국가 및 연구 장소만): 자화 전달 MRI에서의 기준선으로부터 12개월 및 24/30개월까지의 변화. MT를 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가하였다. 6개월 연장 연구의 경우, 마지막 MT를 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행하였다.
- [0149] 3. 자화 공명 분광법(MRS)(선택된 국가 및 연구 장소만): 자기 공명 분광법에서 기준선으로부터 24/30개월까지의 변화(NAAS: 병변에서의 Cr 비, 보통 백색 물질로 나타남). MRS를 0개월(기준선), 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가하였다. 6개월 연장 연구의 경우, 마지막 MRS를 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에서 수행하였다.
- [0150] 4. 약리유전학(PGx) 평가: PGx 파라미터에 대한 혈액 샘플을 스크리닝 시 모든 피검체로부터 수집하였다.
- [0151] 5. 주요 연구에서 수행된 측정에 더한, 뇌 부피에서의 한 스캔으로부터 이후의 스캔까지의 변화의 백분율로 정의되는 뇌 위축(빈번한 MRI 코호트).
- [0152] 6. 전체 혈액 및 혈청 샘플(선택된 국가 및 연구 장소만)을 라퀼니모드를 이용한 치료에 대한 면역학적 반응의 평가 및 잠재적 작용 메커니즘의 추가 연구를 위해 수집하였다. 전체 혈액 샘플을 0개월, 1개월, 3개월, 6개월, 12개월 및 24개월에 수집하였다. 혈액 샘플을 0개월, 1개월, 6개월, 12개월 및 24개월(연구가 30개월로 연장되는 경우에도)에 수집하였다.
- [0153] 7. 임상, MRI 및 안전성 파라미터와 관련하여 PGx와 라퀼니모드에 대한 반응 사이의 관계.
- [0154] **포함/배제 기준**
- [0155] **포함 기준**
- [0156] 1. 피검체는 재발-완화 질병 과정과 함께 개정된 맥도널드 기준(Polman, 2005)에 의해 정의된 바와 같은 확인되고 기록된 진단을 가져야 한다.
- [0157] 2. 피검체는 0-5.5의 전환된 쿠르츠케 EDSS 스코어로 보행해야 한다.
- [0158] 3. 피검체는 스크리닝 30일 전(-1개월)에 안정적인 신경계 상태여야 하고, 코르티코스테로이드 처리[정맥내(iv), 근내(im) 및/또는 경구(po)]가 없어야 한다.
- [0159] 4. 피검체는 하기 중 하나를 경험해야 한다:
- [0160] a. 스크리닝 전 12개월 내에 적어도 1회의 기록된 재발.
- [0161] b. 스크리닝 전 24개월 내에 적어도 2회의 기록된 재발.
- [0162] c. 스크리닝 전 12개월 이내에 수행된 MRI에서 적어도 1회의 기록된 T₁-Gd 증강 병변과 함께 스크리닝 전 12개월 내지 24개월 사이에 1회의 기록된 재발.
- [0163] 5. 피검체는 18세 내지 55세 연령이어야 한다.

- [0164] 6. 피검체는 스크리닝 전 적어도 6개월(첫번째 증상으로부터)의 질병 기간을 가져야 한다.
- [0165] 7. 잠재적 가임기 여성은 허용되는 산아 제한 방법을 수행해야 한다. 본 연구에서 허용되는 산아 제한 방법은 외과적 불임법, 자궁내 장치, 경구 피임제, 피임제 패치, 장기-작용 주사용 피임제, 파트너의 정관절제술 또는 이중 장벽 방법(콘돔 또는 살정자제를 갖는 격막)을 포함한다.
- [0166] 8. 피검체는 연구에 진입하기 전에 서면으로 된 사전동의에 서명하고 날짜를 기입할 수 있어야 한다.
- [0167] 9. 피검체는 연구 기간 동안 프로토콜 필요요건에 자진해서 동의하고 동의할 수 있어야 한다.
- [0168] 배제 기준
- [0169] 1. MS의 진행 형태를 갖는 피검체.
- [0170] 2. -1개월(스크리닝)과 0개월(기준선) 사이에 재발의 발생, 불안정한 신경계 상태 또는 코르티코스테로이드를 이용한 임의의 치료[(iv), 근내(im) 및/또는 경구(po)] 또는 ACTH.
- [0171] 3. 스크리닝 전 6개월 이내에 실험 또는 연구 약물의 사용, 및/또는 약물 임상 연구의 참여.
- [0172] 4. 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 미톡산트론(Novantrone(등록상표))을 포함하는 면역억제제 또는 세포독성제의 사용.
- [0173] 5. 나탈리주맵(Tysabri(등록상표)), 칼드리빈, 라퀴니모드 중 어느 하나의 이전의 사용.
- [0174] 6. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 글라티라머 아세테이트(Copaxone(등록상표)) 인터페론- β (1a 또는 1b) 또는 정맥내 면역글로불린(IVIG)을 이용한 이전의 치료.
- [0175] 7. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 연속적인 30일 이상의 기간의 전신 코르티코스테로이드 처리.
- [0176] 8. 이전의 전체 신체 방사선 조사 또는 전체 림프구 방사선조사.
- [0177] 9. 이전의 줄기 세포 처리, 자가 골수 이식 또는 동종이형 골수 이식.
- [0178] 10. 공지된 결핵 병력.
- [0179] 11. 기준선 방문 전 2주 내의 급성 감염.
- [0180] 12. 기준선 전 2주 내의 주요 외상 또는 수술.
- [0181] 13. 기준선 방문 전 2주(플루옥세틴에 대해서는 1개월) 이내에 CYP3A4의 억제제의 사용.
- [0182] 14. 스크리닝 방문 전 2년 이내의 아미오다론(amiodarone)의 사용.
- [0183] 15. 임신 또는 모유수유.
- [0184] 16. 스크리닝에서 ALT 또는 AST의 3xULN 이상의 혈청 상승.
- [0185] 17. 스크리닝에서 2xULN 이상인 혈청 직접 빌리루빈.
- [0186] 18. 하기로부터 획득된 450 msec(기계 출력에 따름)인 QTc 간격:
- [0187] a. 스크리닝 방문시 2회의 ECG 기록, 또는
- [0188] b. 3회의 기준선 ECG 기록으로부터 계산된 평균값.
- [0189] 19. 의학적 병력, 신체검사, ECG, 검사실 시험 또는 흉부 X-선에 의해 결정시 안전하고 완료된 연구 참여를 배제시키는, 임상적으로 유의하거나 불안정한 의학적 또는 외과적 상태를 갖는 피검체. 상기 상태는 하기를 포함할 수 있다:
- [0190] a. 연구 프로토콜에 의해 허용된 표준 치료에 의해 잘 조절될 수 없는 심장혈관 또는 폐 장애.
- [0191] b. 연구 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장 장애.
- [0192] c. 신장 또는 대사 질병.
- [0193] d. 만성 간 질병의 임의의 형태.
- [0194] e. 공지된 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 양성 상태.

- [0195] f. 긴-QT 증후군의 가족력.
- [0196] g. 약물 및/또는 알콜 남용의 병력.
- [0197] h. 주요 정신 장애.
- [0198] 20. Gd에 대한 민감성의 공지된 병력.
- [0199] 21. MRI 스캐닝을 성공적으로 받을 수 없음.
- [0200] 22. 라퀴니모드의 투여를 배제시키는 공지된 약물 과민성, 예를 들어, 만니톨, 메글루민 또는 소듐 스테아릴 푸마레이트에 대한 과민성.
- [0201] **결과 척도**
- [0202] 안전성 평가를 포함하는 신경계 평가를 스크리닝, 기준선, 및 24개월까지 3개월 마다 수행하였다. 맹검해제(unblinding)의 가능성을 최소화시키기 위해 신경계 상태를 평가하는 특별히 훈련되고 공인된 시험 신경학자, 및 EDSS/기능 시스템 스코어를 기초로 하여 피검체가 재발을 경험한지의 여부를 결정하는 치료 신경학자의 두 신경학자에 의해 환자 신경계 평가 및 일반 의학 평가를 수행하였다.
- [0203] 일차 종점은 이중-맹검 연구 기간 동안 확인된 재발의 수였다. 재발은 적어도 48시간 동안 지속되고, 적어도 30일 동안 개선된 신경계 상태 후의 하나 이상의 새로운 신경계 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경계 이상의 재현으로 정의되었다. 피검체의 증상이 EDSS 스코어에서의 적어도 0.5의 증가; 7개의 기능 시스템 중 2개 이상에서의 1 등급의 증가; 또는 하나의 기능 시스템에서의 2 등급의 증가 중 적어도 하나와 일치하는 관찰된 객관적 신경계 변화를 수반한 경우 사건을 재발로 계수하였다. 재발의 표준화된 치료는 치료 신경학자의 결정을 기초로 하여 연속적인 5일 이하 동안의 정맥내 메틸프레드니솔론 1g/일이었다.
- [0204] 이차 종점은 EDSS 및 다발경화증 기능 복합 척도(MSFC)에 의해 측정되는 장애 진행이었다. 확인된 장애 진행은 기준선 EDSS가 0 내지 5.0인 경우 기준선으로부터의 1.0 이상의 EDSS 포인트의 증가, 또는 기준선 EDSS가 5.5 이상인 경우 0.5 이상의 포인트의 증가로 정의되었다. EDSS 진행을 확인하기 위해, 상기 증가는 적어도 3개월 동안 지속되어야 한다. 추가적인 소정의 장애 종점은 24개월에서 확인된 장애 진행이 없는 환자의 비율; 6개월 동안 지속된 확인된 장애 진행(기준선 EDSS 0 내지 5.0 또는 5.5 이상에 대한 1.0 포인트 이상의 EDSS 스코어에서의 변화로 정의됨); 평균 EDSS에 의해 측정되는 신체 장애의 누적 및 기준선으로부터 마지막 관찰된 값(LOV)까지의 EDSS에서의 평균 변화를 포함한다.
- [0205] MSFC에 대해, 척도는 24개월(12개월 후에 종료된 환자를 포함함)에서의 전체 MSFC z 스코어였다. 9-홀 펙 시험(9-hole peg test, 9HPT) 및 보측 청각 연속 추가 시험(Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT)을 시험 동안 교란 훈련 효과를 감소시키기 위해 스크리닝 시 3회 수행하였다.
- [0206] MRI 관련 이차 종점은 12개월 및 24개월에서의 GdE 병변의 누적 수; 및 12개월 및 24개월에서의 새로운 T2 병변(이전의 스캔에 비교함)의 누적 수였으며, MRI 탐색 종점은 SIENA¹⁰를 이용한 뇌 부피의 변화 퍼센트를 포함하였다.
- [0207] 추가적인 MRI 방법 세부사항은 다음과 같다: 모든 환자에서, MRI 스캔을 0개월, 12개월, 및 24개월에서 수행하였다. 연구 장소에서 연구 참여자를 등록하기 전, 이들은 1.5T의 최소 자장 세기를 갖는 스캐너를 이용하여 엄격한 연구 영상 프로토콜에 따른 위치조정으로 2회 명확한 MS를 갖는 지원 환자를 영상화시키는 것을 필요로 하였다. 패스트/터보 스핀 에코(반복 시간[TR] = 2200-3500ms, 에코 시간[TE] = 14-50/90-120ms, 에코 열 길이 = 2-7, 절편 두께 = 3mm, 및 인접 측면 절편 = 44) 시퀀스를 양성자 밀도 및 T2-강조된 이미지를 획득하기 위해 사용하였다. 고해상도 조영전 3D T1-강조된 시퀀스(TR = 8-15ms, TE = 3-5ms, 역전 시간 = 1.1 s, 절편의 수 160, 절편 두께 1.2 mm, 숙임각(flip angle)[FA] = 10-15, 배향 시상)를 뇌 위축의 정량을 위해 획득하였다. 최종적으로, T1-강조된 이미지(1.5 T 스캐너: 통상적 스핀 에코 시퀀스; TR = 600-650ms, TE = 10-20ms, 절편 두께 = 3mm, 및 인접 측면 절편 = 44; 3.0 T 스캐너: 3D 시퀀스; TR = 5-9ms, TE = 2-5ms, FA=15, 절편 두께 = 3mm, 및 인접 측면 절편 = 44)을 0.1mmol/kg의 가돌리늄의 주사 5분 후에 획득하였다. 일련의 측면, 관상, 및 시상 이미지를 추적검사 세션에서 각 환자의 이후의 신중한 위치조정을 위한 측면 참조 스캔을 생성시키기 위해 획득하였다. 뇌량의 대부분의 앞아래(inferior anterior) 및 뒤아래(inferior posterior) 부분을 연결시키는 라인에 대한 비교를 수행하기 위해 측면 절편을 위치시켰다.
- [0208] 화질을 소정의 기준을 이용하여 MRI-AC에서 검토하였다. GdE 및 T2-고음영 병변의 확인을 2명의 숙련된 관찰자

의 합의에 의해 수행하였다. 전체 및 새로운 GdE 병변 및 신규/확대 T2-고음영 병변의 수를 계수하였다. 이후, 확인된 병변을 국소 역치(local thresholding)(Jim 4.0; Xinapse System, Leicester, UK)를 기초로 한 반자동화된 분할 기술을 이용하여 훈련된 기술자에 의해 윤곽을 표시하고, 병변 부피를 자동적으로 계산하였다. 뇌 부피 변화 백분율 및 횡단면 표준화 뇌 부피를 표준화된 위축의 구조 이미지 평가(Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy: SIENA) 소프트웨어 및 횡단면 방법(SIENAX)을 이용하여 조영후 T1-강조된 이미지에 대해 측정하였다(FMRIB Software Library, Oxford University, Oxford, UK; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>로부터 이용가능함).

[0209] 임차 결과 척도

[0210] 이중 맹검 연구 기간 동안 확인된 재발의 수 (및 연간 재발률).

[0211] 이차 결과 척도

[0212] 1. 연구 기간 동안 EDSS의 확인된 진행까지의 시간에 의해 측정된 신체 장애의 누적(EDSS의 확인된 진행은, 3개월 후에 확인되는 기준선 EDSS가 0 내지 5.0인 경우 EDSS 스코어에서 기준선으로부터의 1 포인트의 증가, 또는 기준선 EDSS가 5.5인 경우 0.5 포인트 증가로 정의된다. 진행은 재발 동안에는 확인될 수 없다).

[0213] 2. 처리 기간 종료(24/30개월)시 MSFC 스코어에 의해 평가되는 장애.

[0214] 3. 12개월 및 24개월(및 6개월 연장 연구의 경우 30개월)에 수행된 스캔 상에서의 새로운 T2 병변의 누적 수.

[0215] 4. 12개월 및 24개월(6개월 동안 연구를 연장하는 경우 30개월)에 수행된 T1-강조된 이미지 상의 증강 병변의 누적 수.

[0216] 안전성 및 용인성 결과 척도

[0217] 1. 유해사례.

[0218] 2. 활력징후.

[0219] 3. 체중.

[0220] 4. 신체검사.

[0221] 5. 심전도(ECG) 소견.

[0222] 6. 임상 검사실 파라미터.

[0223] 7. 연구로부터 조기 중단된 피검체의 비율(%), 중단 이유 및 투여중지까지의 시간.

[0224] 8. AE로 인해 연구로부터 조기 중단된 피검체의 비율(%) 및 투여중지까지의 시간.

[0225] 추가 탐색 종점

[0226] 하기 평가를 탐색 방식으로 수행하였다:

[0227] 1. 12개월 및 24개월(6개월 동안 연구를 연장하는 경우 30개월)에서 증강된 T₁ 스캔 상에서의 새로운 저음영 병변의 누적 수를 평가하기 위한 것이다.

[0228] 2. 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가되는, 피검체에 의해 보고된 피로.

[0229] 3. EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의한 일반 건강 상태.

[0230] 4. 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지에 의해 평가된 일반 건강 상태.

[0231] 5. 연구 기간 동안 첫번째로 확인된 재발까지의 시간.

[0232] 6. 입원 및/또는 IV 스테로이드를 필요로 하는 연구 기간 동안의 확인된 재발의 비율.

[0233] 7. 재발이 없는 피검체의 비율.

[0234] 8. 기준선으로부터 12개월까지, 12개월로부터 24/30개월까지, 및 기준선으로부터 24/30개월까지의 변화에 의해 정의된 T₂-병변 부피에서의 변화.

[0235] 9. 기준선으로부터 12개월까지, 12개월로부터 24/30개월까지, 및 기준선으로부터 24/30개월까지의 변화에 의해

정의된 T_1 -저음영 병변 부피에서의 변화.

- [0236] 10. 뇌 부피에서의 기준선으로부터 12개월까지, 12개월로부터 24/30개월까지, 및 기준선으로부터 24/30개월까지의 변화의 백분율에 의해 정의된 뇌 위축.
- [0237] 11. 라퀴니모드의 잠재적 작용 메커니즘 및 염증의 추가 생체마커 및 MS 질병의 잠재적 생체마커를 연구하기 위해 모든 피검체로부터 혈청 샘플을 수집하였다. 이들 샘플을 0개월(기준선), 1개월, 12개월 및 24개월(연구가 30개월로 연장되는 경우에도)에서 수집하였다.
- [0238] 12. 집단 PK - 다양한 공변량에 대한 집단 모델의 적합도를 평가하였다(공변량, 예를 들어, 성별, 연령, 동반 약물, 체중, AE 프로파일, 습관).
- [0239] 13. 100%, 2.5% 및 1.25% 대조 수준 슬로안 레터/팁블링-E 도표에서의 2미터 거리로부터 정확한 레터 판독의 수에 의해 평가된, 양안 시력에서의 기준선으로부터 24/30개월(종료/조기 중단)까지의 변화.

[0240] 통계 분석

- [0241] 연구 기간 동안 확인된 재발의 전체 수의 분석은 기준선 조정된 준-가능도(과대-산포) 포아송 회귀분석(Quasi-Likelihood (over-dispersed) Poisson Regression)을 기초로 한다. 공변량으로서 처리군을 이용한 포아송 회귀분석을 이용하여, 각각의 군에서 전체 환자의 햇수(year)에 의해 나누어진 각 군의 모든 환자에 대해 확인된 재발의 전체 수로 치료의도(ITT) 코호트에 대해 각 군의 ARR을 계산하였다. 처리 군에 더하여, 기준선 EDSS 스코어, (2년 전 재발의 수 +1)의 log 및 국가 또는 지리적 지역의 공변량을 포함시켰다.
- [0242] 신체 장애의 누적의 분석은 Cox 비례 위험 모델(Cox's Proportional Hazard model)을 기초로 한다. MSFC의 분석은 공분산의 기준선-조정된 분석을 기초로 한다. 이차 MRI 종점의 분석은 기준선-조정된 음 이항회귀 모델(Negative Binomial Regression)을 기초로 한다. 유형 I-오차에 대해 조절하기 위해, 일차 종점 동안 유의한 효과가 발견된 후에만 이차 종점을 분석하였다. 마찬가지로, 12개월 및 24개월에서의 신규/확대 T2의 누적 수 및 GdE 병변의 누적 수 둘 모두를 동시에 시험하고, $p < 0.05$ 에서 통계적으로 유의한 것이 요구되거나, 다른 종점이 5% 수준에서 통계적으로 유의하지 않은 경우 $p < 0.025$ 에서 유의한 것이 요구되는 바와 같은 게이트-키퍼(gate-keeping) 방법을 적용함으로써 이차 종점의 분석에서 연구의 전체 유형-I 오차를 추가로 조절하였다. 상기 조건이 충족된 경우, 확인된 EDSS 진행 종점의 분석으로 연구를 진행시켰고, 상기 종점이 5% 수준에서 유의한 경우, 분석을 전체 MSFC z-스코어에 대해 수행하였다.
- [0243] 샘플 크기 계산은 1년 내에 확인된 재발의 수가 과대-산포 포아송 분포를 반영하고, 예상 ARR이 미처리된 피검체에서 0.65이고, 위약 효과로 인해 위약군에서 0.6이고, 위약에 비해 재발률에서의 25% 이상의 감소를 기초로 하여 라퀴니모드 군에서 0.45라는 가정을 기초로 하였다. 모의 연구는 830명의 피검체(아암 당 415명의 피검체)가 ARR에서 유의한 변화를 검출하기 위해 약 90%의 검정력을 제공하는 것을 나타내었다. 24개월에 걸쳐 예측된 20% 투여 중지를 교정하기 위해, 샘플을 1000명의 피검체(아암 당 500명의 피검체)로 조정하였다.
- [0244] ITT 코호트를 이용한 확인된 장애 진행에 대한 위험의 분석은 기준선 EDSS로 조정된 Cox 비례 위험 모델, 2년 전 재발의 수 +1의 log 및 지리적 지역을 기초로 하였다. 24개월에서의 MSFC를 자유 공변량 및 기준선 EDSS 스코어의 1도로서 기준선 MSFC를 이용한 기준선 조정된 ANCOVA(SAS@PROC GLM), 추가 공변량으로서 2년 전 재발률 +1의 log 및 국가 또는 지리적 지역을 이용하여 분석하였다. 24개월에서의 MSFC z 스코어 및 이차 MRI 종점의 분석은 12개월 방문 전 시험으로부터 중단되지 않은 환자만 포함시켰다.
- [0245] 12개월 및 24개월에서의 GdE 및 신규/확대 T2 병변의 누적 수의 이차 MRI 종점의 분석은 조기-종료된 환자에 대해 조정하기 위해 상대 노출의 log를 이용하는 "오프셋(offset)"을 갖는 기준선-조정된 음 이항회귀 모델을 포함하였다. 상기 모델은 기준선에서의 증강 병변의 수, 및 국가 또는 지리적 지역을 공변량으로 포함하였다. 신규/확대 T2 병변 분석의 경우, 기준선 T2 병변 부피를 또한 포함시켰다. MRI 이차 종점 분석을 상기 두 종점의 분석으로부터 획득된 2개의 P-값에 대해 본페로니 방법(Bonferroni's method)에 대한 호크버그 단계별 변형(Hochberg's step-up modification)을 이용하여 5%의 전체 유형 I 오차와 동시에 시험하였다. 뇌 위축 종점의 분석은 기준선-조정된 공분산분석(ANCOVA)을 포함하였다. 공변량은 기준선에서의 GdE 병변의 수 및 국가 또는 지역이었다. 탐색 종점은 모두 5%의 유의 수준에서 분석하였다.

[0246] 결과

- [0247] ALLEGRO 시험의 결과는 라퀴니모드 처리가 연간 재발률을 효과적으로 감소시키고, 장애의 진행을 늦추고, 뇌 위

축을 감소시키고, 새로운 병변의 발달을 감소시킨 것을 나타내었다. 연구 결과의 요약이 하기 표 2에 제시된다:

표 2

	라퀴니모드, 0.6 mg 매일 (n = 550)	위약 (n = 556)	효과
재발			
연간 재발률 ^a 조정된 평균 (SE) 위험 비 (95% CI)	0.304 (0.022) 0.770 (0.650 – 0.911))	0.394-0.395 (0.027)	23% 감소
연구 동안 재발이 없음 ^b 조정된 비율 가능성 비 (95% CI)	62.90 % 1.550 (1.205 – 1.994)	52.24 %	재발이 없을 가능성 55% 증가
첫번째 확인되는 재발의 위험 ^c 위험 비 (95% CI) 95% 신뢰구간	0.718 0.595 – 0.866		
입원 및/또는 IV 스테로이드를 필요로 하는 재발의 연간 재발률 ^d 조정된 평균 (SE) 위험 비 (95% CI)	0.242 (0.020) 0.723 (0.606- 0.862)	0.334 (0.025)	27% 감소
첫번째 확인된 재발까지의 시간			첫번째 확인된 재발의 위험에 대한 28% 감소
장애			
3개월에서 확인된 EDSS 진행에 대한 위험 ^e 위험 비 (95% CI)	0.641 (0.452– 0.908)		
확인된(3 Ms) 진행까지의 시간 - EDSS	9.8% 진행됨	14% 진행됨	진행 위험의 36% 감소
LOV에서 확인된 장애 진행을 갖지 않는 환자 (%) ^f	496 (90.2%)	478 (86.0%)	
6개월에서 확인된 EDSS 진행에 대한 위험 ^g 위험 비 (95% CI)	0.516 (0.337 – 0.790)		
LOV (SE)에서의 평균 EDSS 스코어 ^h 95% 신뢰구간 중간 범위	2.68 (0.046) (2.59 - 2.77) 2.5 0.0 내지 8.0	2.790 (0.046) (2.70 - 2.88) 2.5 0.0 내지 8.5	
MSFC			
24개월에서의 전체 z 스코어(12개월 후의 조기 종료를 포함함)) ⁱ 평균 (95% CI)	0.056 (-0.000 내지 0.112)	0.0376 (-0.020 내지 0.94)	진행 위험의 34% 감소
MRI			

[0248]

12 및 24개월에서의 GdE 병변의 누적 수 ^j 데이터를 갖는 환자의 수 평균 (SE) 중간 범위 위험 비 (95% CI)	479 1.332 (0.14) 0.00 0 내지 49 0.629 (0.488-0.809)	464 2.119 (0.22) 1.00 0 내지 91	37% 감소
12 및 24개월에서 신규/확대 T2 병변의 누적 수 ^k 데이터를 갖는 환자의 수 평균 (SE) 위험 비 (95% CI)	479 5.032 (0.079) 0.704 (0.584-0.849)	464 7.148 (0.075)	30% 감소
기준선으로부터 24개월까지의 뇌 부피의 변화 퍼센트 ^l 데이터를 갖는 환자의 수 24개월에서 조정된 평균 변화 조정된 평균 차이(95% CI)	382 -0.871 0.426 (0.267 - 0.585)	381 -1.297	32.8% 감소
12개월에서의 BA	-0.358%	-0.763%	53% 감소
0개월에서의 T2 부피	7.27	7.315	
12개월에서의 T2 부피	8.005	8.441	5%
24개월에서의 T2 부피	8.111	8.509	5%
BL로부터 M24까지	11.5%	16%	
0개월에서의 저음영 T1 부피	2.65	2.65	
12개월에서의 저음영 T1 부피	2.805	2.894	~1%
24개월에서의 저음영 T1 부피	2.829	2.891	~1%
BL로부터 M24까지	7%	9%	
12+24개월에서의 누적 신규 저음영 T1	1.468	2.002	27% 감소

^a 공변량으로서 기준선 EDSS 스코어, 2년 전 재발률 +1의 log 및 국가 또는 지리적 지역을 포함하는 기준선 조정된 준-가능도(과대-산포) 포아송 회귀분석.

^b 기준선 EDSS, 2년 전 재발의 수 +1의 log 및 국가 또는 지리적 지역의 공변량을 이용한 기준선 조정된 로지스틱(logistic) 회귀 분석.

^c 기준선 EDSS, 2년 전 재발의 수 +1의 log 및 지리적 지역으로 조정된 Cox 모델 회귀 분석.

^d 공변량으로서 기준선 EDSS 스코어, 2년 전 재발률 +1의 log 및 국가 또는 지리적 지역을 포함하는 기준선 조정된 준-가능도(과대-산포) 포아송 회귀분석.

^e 기준선 EDSS, 2년 전 재발의 수 +1의 log 및 지리적 지역으로 조정된 Cox 모델 회귀 분석.

^f 카이 제곱 시험을 이용하여 계산된 p-값.

^g 기준선 EDSS, 2년 전 재발의 수 +1의 log 및 지리적 지역으로 조정된 Cox 모델 회귀 분석.

^h 공변량으로서 지리적 지역, 기준선에서의 EDSS 및 2년 전 재발률 +1의 log를 이용한 기준선 조정된 ANCOVA.

ⁱ 1 자유도 공변량으로서 기준선 MSFC, 및 공변량으로서 기준선 EDSS 스코어, 2년 전 재발 +1의 log 및 국가 또는 지리적 지역을 이용한 기준선 조정된 ANCOVA.

^j 공변량으로서 노출의 조기 중단 결핍에 대해 조정하기 위한 오프셋 및 기준선 GdE 병변, 및 국가 또는 지리적 지역을 이용한 기준선-조정된 음 이항회귀 모델.

^k 공변량으로서 노출의 조기 종료 결핍에 대해 조정하기 위한 오프셋 및 기준선 GdE 병변, 및 국가 또는 지리적 지역을 이용한 기준선-조정된 음 이항회귀 모델.

^l 공변량으로서 기준선 GdE 병변의 수, 및 국가 또는 지리적 지역을 이용한 기준선-조정된 ANCOVA.

hoc 후 연구 결과의 요약이 하기 표 3에 제시된다:

표 3

	위약	라퀴니모드	효과
첫번째 년도의 ARR	0.452	0.343	24% 감소
회복 없음	0.08	0.06	24% 감소
완전한 회복	0.179	0.155	13% 감소
탈락에 대한 ARR	0.872	0.640	26% 감소
확인되지 않은 재발	0.112	0.094	17% 감소
입원을 필요로 하는 재발	0.114	0.071	38% 감소
IV 스테로이드를 필요로 하는 재발	0.359	0.263	27% 감소
중간 재발 기간까지의 ARR:			
≤ 34 일	0.243	0.153	37% 감소
> 34 일 (n=100)	0.976	0.964	1.3% 감소
신규-T1 저음영 병변			
- M12	1.461	1.074	27% 감소
- M24	1.806	1.230	32% 감소
저음영 병변이 없는 T1			
- M12	50.2%	56.3%	28% 가능성
- M24	43.1%	52.8%	47% 가능성
M12로부터 M24 까지의 BA	-0.561	-0.548	
모든 스캔을 이용한 pts 에 대한 BA:			
M12 까지의 BL 변화	-0.746	-0.337	60%
M24 까지의 BL 변화	-1.268	-0.855	57%
M24 까지의 % BVC BL MRI 비포함			
있음	-1.078	-0.533	45.5%
없음	-1.346	-1.001	65.5%
GdE 수			
M12	1.142	0.731	36% 감소
M24	0.793	0.482	39% 감소
GdE 병변 없음			
M12	59.9%	69%	49% 가능성
M24	62.8%	74.5%	72% 가능성
GdE 부피			
M12	1.109	1.058	4.5%
M24	1.091	1.045	4.7%
T2 병변 없음			
M12	24.2%	30.8%	39% 가능성
M24	15.4%	20.3%	40% 가능성
신규 T2 병변			
#M12	4.23	2.81	33.5%
M24	6.50	4.45	31.5%
M24 에서의 % BV 변화			
GdE =0	-1.218	-0.859	30% 감소
GdE > 0	-1.380	-0.881	37% 감소
이전의 약물에 의한 누적 # T1 GdE:			
- 나이브	1.937	1.135	42% 감소
- 나이브 아님	2.562	1.746	32% 감소
이전의 약물에 의한 누적 신규 T2:			

[0252]

- 나이브	7.403	4.967	33% 감소
- 나이브 아님	6.661	5.075	24% 감소
이전의 약물에 의한 T1 저음영:			
- 나이브	2.189	1.585	28% 감소
- 나이브 아님	1.627	1.217	25% 감소
이전의 약물에 의한 % BV 변화:			
- 나이브	-1.327	-0.82	38% 감소
- 나이브 아님	-1.241	-0.954	23% 감소
확인(3 Ms)된 진행까지의 시간 - EDSS	14% 진행됨	9.8% 진행됨	진행까지의 위험의 36% 감소
M24 에서의 MSFC	0.037	0.056	진행까지의 위험의 34% 감소

[0253]

* 회복은 발작 전 및 발작 후의 EDSS 를 나타낸다.

[0254]

중증 재발을 감소시키고, 장애 진행을 늦추는 경구 라퀴니모드

[0255]

재발 중점:

[0256]

24개월의 처리 기간 동안의 ARR은 위약 환자에 비해 라퀴니모드 환자에서 현저히 감소되었다(0.304 ± 0.022 대

0.395 \pm 0.027, $p = 0.0024$, 표 2). 이러한 결과는 확실하며, 모든 분석 세트에서 일치하였다. 다른 재발-관련 척도, 예를 들어, 첫번째 재발까지의 시간 및 재발이 없는 비율은 또한 위약에 비해 라퀴니모드 처리 후에 긍정적으로 변화하였다. 재발이 없는 환자의 백분율은 라퀴니모드에 대해 62.9%였고, 위약 피검체에 대해 52.24%였으며($p = 0.0006$, 표 2), 이는 재발이 없을 가능성에서 55%의 증가에 해당한다. 첫번째 재발까지의 시간은 위약 참여자에 비해 라퀴니모드 환자에 대해 연장되었고(첫번째 재발까지의 시간에서 28.2%의 증가, $p=0.0005$), 재발 위험이 현저히 감소되었다. 연구의 탐색 종점인 입원 및/또는 정맥내 스테로이드 처리를 필요로 하는 연간 재발률은 위약 아암의 환자에 비해 라퀴니모드로 처리된 환자에 대해 현저하게 낮은 것으로 밝혀졌다($p = 0.0003$). IV 스테로이드를 필요로 하는 연간 재발률은 라퀴니모드 환자에 대해 27% 더 낮았다(.263 대 .359, $p<0.0001$). 입원을 필요로 하는 연간 재발률은 라퀴니모드 환자에 대해 38% 감소하였다(.071 대 0.114, $p<0.0001$). 재발률에서의 감소를 기초로 하여, 라퀴니모드가 재발-완화 다발경화증 인간 환자가 소정의 기간 내에 확인된 재발을 경험할 가능성을 감소시키는 것으로 언급될 수 있다.

[0257] 장애 중점:

[0258] ALLEGRO 결과는 라퀴니모드가 RRMS를 갖는 환자에서 재발 중증도 및 장애의 누적 둘 모두를 감소시킨 것을 명백히 나타낸다.

[0259] 이러한 연구에서, 장애에 대한 이차 종점은 3개월에 확인된 장애 진행의 위험(기준선 EDSS가 0-5.0인 경우 1.0 이상의 포인트의 EDSS 스코어에서의 변화, 또는 기준선 EDSS가 5.5 이상인 경우 0.5 이상의 포인트의 변화)을 포함하였다. 소정의 추가 장애 종점은 6개월에서 확인된 장애 진행의 위험, 마지막으로 관찰된 값(LOV)에서의 장애 진행의 위험, 및 3개월 동안 지속된 확인된 장애 진행을 갖는 환자의 비율을 포함하였다.

[0260] 3개월 후에 확인된 EDSS 스코어는 라퀴니모드 환자에 대해 36%로 현저히 감소되었다(위험 비 = 0.641, 95%CI: 0.452-0.908, $p = 0.0122$; 표 2 및 도 2). 또한, 6개월 확인된 EDSS 진행에 대한 위험에서 48% 감소가 있었다(HR=0.516, 95%CI: 0.337-0.790, $p=0.0023$). 이러한 관찰은 마지막으로 가능한 방문에서 EDSS 변화의 지속을 필요로 하는 더욱 엄격한 방법을 이용하여 확인된 진행의 위험에서 35% 감소까지 강화되었다(위험 비 = 0.656, $p = 0.036$). 24개월 후에 확인된 EDSS 진행을 갖는 환자의 비율은 라퀴니모드에 대해 9.8%였고, 위약에 대해 14.0%였다($p = 0.038$; 표 2). hoc 후 서브그룹 분석은 진행된 33/54(61.1%)의 라퀴니모드 및 53/78(67.9%)의 위약 환자가 또한 연구 동안 재발을 가진 것을 나타내었다. 기준선으로부터 24개월까지 MSFC 스코어에서 약간의 전체적 변화가 있었고, 24개월에서 라퀴니모드 및 위약 처리된 환자에 대해 조정된 평균 전체 MSFC z 스코어 사이에서 유의한 차이가 발견되지 않았다(z 스코어 = 각각, 0.056 및 0.037, $p = 0.5893$). 예를 들어, 환자의 EDSS 스코어에 의해 측정되는 확인된 진행 질병 활성까지의 시간 및 이에 대한 위험에서의 유의한 감소는 라퀴니모드가 신경보호 특성을 갖는 것을 암시한다.

[0261] 이러한 임상적 발견은 MRI 척도(탐색 종점으로 정의됨), 예를 들어, 뇌 위축의 진행 및 T1-저음영 병변 수에 의해 뒷받침되었다. MRI 결과는 하기에 보다 상세히 논의되어 있다.

[0262] 신경변성의 MRI 마커를 감소시킨 경구 라퀴니모드

[0263] ALLEGRO 시험의 이차 종점은 가돌리늄 증강 T1 병변 및 새로운-T2 고음영 병변의 수를 포함하는 MRI에 의해 측정되는 질병 활성을 포함하였다. 상기 연구는 조직 손상의 다양한 통상적인(T1 저음영 및 뇌 부피) 및 진행된(자화 전달(MT) 영상 및 양성자 자기 공명 분광법($^1\text{H-MRS}$)) MRI 척도에 대한 라퀴니모드의 효과를 평가하였다. SIENA를 이용한 새로운 T1 저음영 병변, 및 뇌 부피에 대한 통상적인 MRI 스캔을 기준선, 12개월 및 24개월에 수행하였다. 10개의 장소($n = 93$)에서, 3개의 시점에서 MT MRI를 획득하였고, 6개의 장소($n=39$)에서, $^1\text{H-MRS}$ 로부터의 NAA/Cr 비를 기준선 및 마지막 연구 방문 시 중심 백색 물질에 위치한 관심부피(volume of interest, VOI)로부터 획득하였다.

[0264] 라퀴니모드는 위약에 비해 GdE 병변의 평균 누적 수를 37% 감소시키는 것으로 밝혀졌다(위험 비 = 0.629, $p = 0.0003$; 도 3). 12개월 및 24개월에서 신규/확대 T2 병변의 평균 누적 수가 또한 라퀴니모드 환자에서 30% 감소되었다(위험 비 = 0.704, $p = 0.0002$). 새로운 저음영 T1 병변의 평균 누적 수(12개월 및 24개월 - 12개월 후의 종료/조기 중단)는 위약 군에 비해 라퀴니모드 군에서 26.7% 감소되었다(각각, 1.47 대 2.00, $p = 0.0039$). 기준선으로부터 마지막으로 관찰된 값(LOV)까지의 평균 MTR 전체 뇌에서의 변화는 위약 환자($n=40$)에 대해 -0.438 감소되었고, 반면에, 라퀴니모드 환자에 대해서는 안정적으로 유지되었고(+ 0.045 변화, $n=44$), 이는 0.483의 차이($p=0.0180$)를 나타낸다. 동일 경향으로, T2 가시 병변의 평균 MTR은 위약 환자($n = 40$)에 대해 -0.335 감소되었고, 라퀴니모드 환자에 대해서는 안정적(-0.005 변화, $n=43$)이었고, 이는 0.330의 차이

($p=0.1007$)를 나타낸다. 기준선으로부터 24개월까지의 NAA/Cr에서의 조정된 평균 변화는 라퀴니모드($n=12$)에 대해 0.087이었고, 위약($n=15$) 환자에 대해 -0.145였다($p=0.1738$).

[0265] 뇌 부피에서의 변화 퍼센트는 각각 -0.763 대 -0.358의 기준선으로부터 12개월까지, 및 -1.297 대 -0.871의 기준선으로부터 24개월까지의 라퀴니모드 군에 비한 위약 군에서 보다 큰 비율로 진행되었으며(조정된 평균 차이 = 0.426, $p < 0.0001$, 도 4), 이는 라퀴니모드 처리에 의한 뇌 위축에서의 51.7% 및 32.8%의 감소를 반영한다.

[0266] MRI 데이터는 라퀴니모드가 비가역적 조직 손실을 예방하는데 있어서 명백한 효과를 가졌고, 장애 진행에서의 이의 효과와 일치하는 것을 나타낸다.

[0267] 환자의 피로 및 기능 상태를 유지시키거나 개선시키는 라퀴니모드

[0268] 환자에 의해 보고된 탐색 종점으로서, 변형 피로 영향 척도(MFIS) 및 약식(SF)-36 일반 건강 조사표를 이용한 기능 상태를 이용하여 피로를 평가하였다. 둘 모두의 척도를 기준선, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월 임상 방문 시 완료하였고, 기준선 EDSS, 2년 전 재발률 및 국가/지역에 대해 조정된 ANCOVA를 이용하여 분석하였다. 삶의 질(QOL) 결과의 요약이 하기 표 4에 제시된다:

표 4

탐색	위약	라퀴니모드	효과	p
MFIS 피검체에 의해 보고된 피로 - 변형 피로 영향 척도	34.4	31.9	-2.53	0.004
24 개월에서 라퀴니모드 0.6 mg 으로 처리된 환자에 대한 평균 전체 MFIS 스코어는 안정적으로 남아 있는 반면, 위약으로 처리된 환자에 대한 평균 전체 MFIS 스코어는 증가되었고, 이는 피로로 인한 증가된 기능 장애를 반영한다. 환자의 전향으로부터, 라퀴니모드 0.6 mg 은 대체로 24 개월에서 위약보다 덜한 피로로 인한 기능 장애와 관련되었다.				
SF36 - SFMHD 정신 구성요소 요약	-2.314	-0.47	1.848	0.001
라퀴니모드 0.6 mg 으로 처리된 환자에 대한 24 개월에서의 MCS 스코어는 안정적으로 남아 있는 반면, 위약으로 처리된 환자에 대한 MCS 스코어는 감소되었다. 라퀴니모드 0.6 mg 을 이용한 환자의 자신의 정신 건강 상태의 자가 평가는 대체로 24 개월에서 위약을 이용하는 것보다 나았다.				
SF36 - SFPHD 신체 구성요소 요약	-1.169	-0.519	0.65	0.1354
라퀴니모드 0.6 mg 으로 처리된 환자에 대한 24 개월에서의 PCS 스코어는 안정적으로 남아 있는 반면, 위약으로 처리된 환자에 대한 PCS 스코어는 감소되었다. 라퀴니모드 0.6 mg 을 이용한 환자의 자신의 정신 건강 상태의 자가 평가는 대체로 24 개월에서 위약을 이용하는 것보다 나았다.				
EQ5D Euroqol 설문지에 의한 일반 건강 상태를 5 개의 특징적 EQ-5D 설명 프로파일(운동, 자가 관리, 일상 활동, 동통 또는 불편, 및 불안 또는 우울증)로 평가하였다.	68.6	71.0	-2.366	0.0267
개별적 EQ-5D 특징적 분석의 결과는 라퀴니모드 0.6 mg 으로 처리된 환자가 24 개월에서 이들의 건강 상태를 유지한 반면, 위약으로 처리된 환자는 대체로 건강 상태에서 감소를 보고한 것을 나타낸다. 24 개월에서 처리 사이의 건강 상태에서 가장 큰 변화를 갖는 특징은 운동, 자가-관리, 및 불안 또는 우울증이었다.				
운동			1.497	0.0181
자가 관리			2.251	0.0337
일상 활동			1.129	0.4051
동통 불편			1.036	0.8024
불안 또는 우울증			1.425	0.0113

[0269]

[0270] 기준선에서, 피로는 라퀴니모드에 대해 31.1(.79) 및 위약 환자에 대해 30.6(.73)로 건강한 개체에 대한 공개된

평균 스코어의 2배가 넘었다. 피로는 31.9(0.71)의 라퀴니모드로 처리된 환자에 비해 34.4(0.71)의 24개월에서의 조정된 평균 스코어로 시험 동안 위약 환자에서 악화되었고, 라퀴니모드에 대한 처리 효과는 $-2.53(p=0.004)$ 이었다. 기준선으로부터의 조정된 평균 MFIS 서브스케일 스코어에서의 변화는 24개월에서 인지($p=0.05$); 24개월에서 신체($p=0.02$); 및 12개월에서 정신사회($p=0.02$)에 있어서 라퀴니모드 군에서 현저한 개선을 나타내었다. SF-36에 대해, 정신 구성요소 요약에 대한 라퀴니모드와 위약 사이의 조정된 처리 효과 차이는, 이러한 효과에 기여하는 생활력, 사회적 기능 및 정서적 역할(role emotional)에 대한 서브스케일(subscale)을 이용하여 $1.68(p=0.004)$ 이었다. 신체적 구성요소 요약(PCS)은 24개월에 걸쳐 라퀴니모드에 대해 안정적으로 유지되었고, 위약 군에 대한 PCS는 감소되었으나, 차이는 통계적 유의성에 도달하지 않았다($p=.13$). 신체 기능($p=0.016$) 및 신체적 역할($p=0.010$)의 PCS 서브클래스 중 2개는 위약에 비해 라퀴니모드를 이용하여 24개월에 걸쳐 개선을 나타내었다.

[0271] ALLEGRO 시험의 결과는 라퀴니모드로 처리된 환자의 피로 및 기능 상태가 위약 환자의 피로 및 기능 상태에 비해 유지되거나 개선되었으며, 이들 효과가 장애 진행 및 재발률에 대해 관찰된 강한 임상 효과를 뒷받침하는 것을 암시한다.

[0272] 안전성 및 용인성

[0273] 라퀴니모드 군에서 사망이 발생하지 않았고, 위약 군에서 3명이 사망하였다(상해, 자살 및 폐렴과 관련된 합병증). 전체 122개의 심각한 유해사례(SAE)가 라퀴니모드에 대해 보고되었고, 위약 환자에 대해서는 90개가 보고되었다. 라퀴니모드 처리된 환자에서 보다 높은 충수염의 발생률이 보고되었다(위약 군에서의 1에 비해 5 사례). 모든 경우에, 추가 합병증 없이 충수절제술을 수행하였고, 환자는 지속적으로 연구 치료되었다. 전체적으로, 암의 유형에서의 큰 변동성과 함께 둘 모두의 아암에 걸쳐 균일하게 분포된 신생물의 14개의 사례가 있었다(라퀴니모드에서 8 사례 및 위약 군에서 6 사례).

[0274] 라퀴니모드 및 위약 아암에서 3309 및 2965개의 유해사례가 있었고, 환자의 87% 및 81%가 각각 1개 이상의 사례를 보고하였다. 위약에 비해 라퀴니모드 군에서 3개의 가장 흔한 유해사례(하기 논의되는 간 효소 상승은 제외)는 복부 동통($n = 32, 5.8\%$ 대 $n = 16, 2.9\%$), 등 동통($n = 90, 16.4\%$ 대 $n = 50, 9\%$) 및 기침($n = 41, 7.5\%$ 대 $n = 25, 4.5\%$)이었다. 이들 유해사례는 연구 중단과 드물게 관련되었다(라퀴니모드의 3% 및 위약 환자의 1%). 더욱 많은 라퀴니모드 환자($n = 27, 4.9\%$; 대 $n = 11, 위약에서 2.0\%$)는 연구 동안 정상치 상한의 3배($3 \times ULN$) 이상 및 $5 \times ULN$ 초과인 간 아미노트랜스퍼라제, 특히, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)에서의 비정상 값으로의 전환을 나타내었다. 처리 중단은 3 초과인 ALT 및 $5 \times ULN$ 초과로 인해 라퀴니모드에서 7개의 사례 및 위약 환자에서 2개의 사례가 발생하였다. 대조적으로, $5 \times ULN$ 이상의 ALT 상승이 둘 모두의 군에서 종종 동등하게 발생하였고(8 대 8), 동등한 중단 비율을 발생시켰다. $5 \times ULN$ 까지의 상승이 보통 처음 6개월 이내에 발생하였고, 이는 모두 연구 중단 없이 또는 투여중지 2개월 이내에 전환되었다. 빌리루빈 또는 응고 시험의 동반 상승에 의해 입증되는 바와 같이 간부전 및 간 기능저하의 경우가 없었다(하이의 법칙(Hy's Law))(Temple, 2006).

[0275] 논의

[0276] 라퀴니모드는 장애의 임상 척도 및 질병 부하(burden)의 MRI 척도, 이의 경구 투여 경로 및 이의 안전성 프로파일에 대한 일치하는 효과에 의해 나타나는 바와 같이, 조직 손상의 누적에 대한 이의 효과를 기초로 하는 재발 완화 MS에 대한 유망한 치료제이다.

[0277] 라퀴니모드는 MS의 재발 완화 과정을 특징으로 하는 염증 활성화에 유의한 효과를 가졌다. 상기 효과는 재발률의 감소, 연구의 일차 종점, 뿐만 아니라 활성 MRI 병변의 감소로 관찰되었다. 재발률의 감소는 질병 활성의 MRI 척도에 대해 관찰되는 효과와 매우 일치하였으며, 이는 다른 질병 변화 치료(DMT)에 대한 경우에서는 항상 해당하는 것은 아니다(The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; Jacobs, 1996; PRISMS Study Group, 1998). 또한, 라퀴니모드는 MS에서의 핵심 결과 척도로 간주되는 확인된 장애 진행에 대해 유의한 효과를 가졌다. 위약 아암에서 질병 진행을 갖는 환자의 전체 비율은 적당하였으나, 라퀴니모드 아암에서의 감소는 실질적 현상이었고, 이는 상기 효과가 장애 진행의 보다 엄격한 기준, 예를 들어, 6개월의 확인 기간 및 마지막으로 가능한 방문에서 EDSS 변화의 지속을 포함하는 민감성 분석에 의해 확인됨에 따른 것이다. 서브그룹 분석은 둘 모두의 군에서의 장애 진행이 주로 발작으로 인한 것이었고, 이러한 장애 진행은 라퀴니모드 처리 환자에서 덜 중증이었으며, 이후 보다 낮게 회복된 것을 나타내었다. 이는 병변 수에 대한 약물의 적당한 효과 및 병변 내의 축삭 손상에 대한 현저한 효과를 나타내는 전임상 연구와 일치한다(Thone, 2011). MS에서 비가역적 조직 손상의 누적을 감소시키는 라퀴니모드의 독특한 특성은 염증 활성화에 대해 훨씬 큰 영향을 미치는 다른 DMT에 대해 이전에 보고된 크기와 유사한 뇌 조직 손실의 진행에서의 유의한 감소에 의해 추가로 뒷받침된다(Kappos, 2010;

Rudick, 1999; Sormani, 2004; Miller, 2007). 아마도 둘 모두의 아암에서 관찰된 매우 작은 평균 종축 변화로 인해 MSFC에 대해 유의한 효과가 관찰되지 않았다. 실시 효과는 위약 아암에서 MSFC 스코어의 개선이 존재함에 따라 MSFC 구성요소의 불명료한 종축 변화를 가질 수 있는 반면, 다른 시험은 악화를 나타내었다(Kappos, 2010; Cohen, 2010).

[0278] ALLEGRO 연구는 II상에서 입증된 라퀴니모드의 매우 우수한 안전성 프로파일을 추가로 확인하였다. 상기 시험에서 심한 유해사례의 비율 증가가 없었다. 하나의 안전성 신호는 라퀴니모드 처리된 아암에서 2배 더 빈번히 발생된 간 효소 상승이었다. 이들 상승은 첫번째 처리 기간에 대부분 발생하였고, 보통 적당하였으며; 5xULN을 초과하는 값이 라퀴니모드 및 위약 아암에서 동등하게 종종 발생하였다. 간 효소 상승은 3xULN 이상을 갖는 환자에서도 항상 가역적이었고, 간 기능저하 또는 간부전의 임상, 영상 또는 검사실 징후와 관련되지 않았다. 용인성 문제의 하나의 잠재적 징후는 보다 빈번히 발생하고, 라퀴니모드 아암에서 더 빈번히 치료 중단을 발생시키는 복부 동통이었다. ALT 상승과 같이, 복부 동통은 치료 노출의 초기 단계에서 보고되었다. 로퀴니멕스(roquinimex)(Noseworthy, 2000)를 이용하여 이전에 관찰된 안전성 우려, 예를 들어, 장막염, 심혈관 사건 및 혈전증이 ALLEGRO 연구에서 징후로서 나타나지 않은 것이 주목할 가치가 있다.

[0279] 상기 연구에서 관찰된 결과는 독특하다. 위약-대조 환경에서 장애의 진행에 대한 입증된 효과를 갖는 다른 약물의 중요 연구로부터 획득된 데이터는 재발에 대한 효과와 관련된 효과의 크기를 나타낸다. 지금까지의 모든 다른 약물을 이용하여, 장애의 진행에 대한 효과는 ARR에 대한 효과와 동등하거나 낮았다.

[0280] 비교시, 상기 연구의 결과는 다발경화증의 더 중요한 장기간의 척도인 장애의 진행에 대한 라퀴니모드의 효과가 다른 약물보다 매우 높은 것을 나타내며, 이는 라퀴니모드의 효과가 반드시 이의 항염증 특성으로부터 유래된 것이 아니라, 동물 모델에서 관찰되는 바와 같은 순수한 신경보호로 이루어진 것임을 암시한다. 따라서, 이러한 연구는 라퀴니모드가 이의 항염증 특성에 의해 MS를 치료하는데 효과적일 뿐만 아니라, 신경 손상 또는 변성에 대해 신경 세포를 보호하는 신경보호를 제공하는 것을 나타낸다.

[0281] 결론

[0282] 이러한 III상 연구는 재발 및 장애 진행에서 감소를 갖고, 간 효소의 일시적 상승이 아닌 안전성 징후를 갖지 않는, RRMS의 치료를 위한 새로운 옵션으로서의 라퀴니모드를 뒷받침한다. 감염 또는 악성종양에서 명백한 증가가 관찰되지 않았다. 라퀴니모드를 이용한 치료는 위약 환자에 대한 $.395 \pm 0.027$ 로부터 라퀴니모드 환자에 대한 0.304 ± 0.022 로의 연간 재발률의 감소($p=0.0024$)와 관련되었고, 확인된 EDSS 진행의 더 낮은 위험과 관련되었다(위험 비 = 0.641, 95% CI: 0.452-0.908, $p=0.0122$). GdE 및 신규/확대 T2 병변의 평균 누적 수는 라퀴니모드에 대해 낮았고($p=0.0003$ 및 $p=0.0002$), 뇌 부피 감소의 비율은 24개월에서 감소되었다($p<0.0001$).

[0283] 실시예 2: 임상 시험(III 상) - Avonex(등록상표) 및 라퀴니모드의 이익-위험 평가

[0284] 다국적, 다기관, 무작위화, 평행-그룹, 임상 시험을 RRMS를 갖는 피검체에서 수행하였다("BRAVO"). BRAVO는 이중-맹검 및 평가자-맹검 계획의 위약에 비한 라퀴니모드 및 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표))의 참조 아암의 효능, 안전성 및 용인성을 평가하기 위해 수행하였다. 경구 라퀴니모드와 주사용 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표)) 사이의 비교 이익/위험 평가를 수행하기 위해 연구를 또한 수행하였다.

[0285] 연구의 일차 목적은 치료 기간 동안 확인된 재발의 수에 의해 측정되는 바와 같은 RRMS를 갖는 피검체에서 0.6mg의 일일 용량의 라퀴니모드의 효능을 평가하는 것이다. 연구의 이차 목적은 처리 기간 종료 시 MSFC 스코어에 의해 평가되는 바와 같은 장애의 누적에 대한 라퀴니모드의 0.6mg의 일일 용량의 효과를 평가하고, 처리 기간 종료 시 기준선으로부터의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 뇌 위축의 발달에 대한 라퀴니모드의 0.6mg 일일 용량의 효과를 평가하고, 처리 기간 동안 EDSS의 확인된 진행까지의 시간에 의해 측정되는 바와 같은 신체 장애의 누적에 대한 라퀴니모드의 0.6mg 일일 용량의 효과를 평가하는 것을 포함한다.

[0286] MS 임상 시험을 위한 2006 EMEA 지침은 신규한 치료, 적어도 재발을 예방하려는 의도의 치료의 비교 이익/위험 비를 발생시키기 위해 신규한 치료와 이미 승인된 치료를 비교하는 활성 대조 평행 그룹 시험이 필요한 것을 언급하고 있다. 위약, 시험 생성물 및 활성 대조군을 이용한 3-아암 연구가 바람직한 계획이다.

[0287] Avonex(등록상표)(인터페론 베타-1a)는 인간 인터페론 베타 유전자가 도입된 유전학적으로 조작된 차이니즈 햄스터 난소 세포를 이용한 재조합 DNA 기술에 의해 생성된 166개의 아미노산 당단백질이다. Avonex(등록상표)의 아미노산 서열은 자연 인간 인터페론 베타의 서열과 동일하다.

[0288] Avonex(등록상표)은 신체 장애의 누적을 늦추고, 임상 악화의 빈도를 감소시키는 MS의 재발 형태를 갖는 환자의

치료를 위해 지정된 시판되는 약물이다. 효능이 입증된 다발경화증을 갖는 환자는 첫번째 임상 에피소드를 경험하고, MS와 일치하는 MRI 특징을 갖는 환자를 포함한다.

[0289] Avonex(등록상표)의 권장된 투여량은 1주일에 1회 근내로 주사되는 30mcg이다.

[0290] **연구 표제**

[0291] 이중 맹검 계획에서 위약에 비한 라퀴니모드 및 평가자-맹검 계획에서 인터페론 β -1a의 참조 아암(Avonex(등록상표))의 효능, 안전성 및 용인성을 평가하기 위해 재발-완화 다발경화증(RRMS)을 갖는 피검체에서 수행된 다국적, 다기관, 무작위화, 평행-그룹 연구.

[0292] **연구 기간**

[0293] 스크리닝 단계: 1 개월 또는 30일 이하.

[0294] 처리 단계: 라퀴니모드 0.6mg, 이에 매치되는 경구 위약의 매일 1회 경구 투여, 또는 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표)) 30 mcg의 근내 투여의 24개월.

[0295] 연구를 성공적으로 완료한 피검체에게는 라퀴니모드 0.6mg/d가 투여되는 1년의 라벨 공개 연장에 집입할 기회가 제공되었다.

[0296] 개월은 본 연구에서 30 ± 4 일로 정의된다.

[0297] **연구 집단**

[0298] RRMS를 갖는 피검체.

[0299] **피검체의 수**

[0300] 약 1200명의 피검체.

[0301] 모집 기간 종료 전, 맹검 재발률 및 샘플 크기 재평가를 수행하였다. 새로이 평가된 집단의 재발률을 기초로 하여, 샘플 크기가 증가될 수 있다.

[0302] 탈락은 대체하지 않았다.

[0303] **연구 계획**

[0304] 처리 아암

[0305] 적격의 피검체를 1:1:1 비(경구 라퀴니모드:경구 위약:Avonex(등록상표))로 무작위화시키고, 하기 3개의 처리 아암 중 하나로 할당하였다:

[0306] 1. 매일 1회 경구의 라퀴니모드 0.6mg(400명의 피검체).

[0307] 2. 매일 1회 경구의 매치되는 위약(라퀴니모드에 대한 매치)(400명의 피검체).

[0308] 3. 매주 1회 근내 주사의 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표)) 30 mcg(400명의 피검체).

[0309] 경로 및 투여 형태

[0310] 0.6mg 아암: 0.6mg 라퀴니모드를 함유하는 하나의 캡슐을 매일 1회 경구 투여하였다. 0.6mg 라퀴니모드 캡슐은 메글루민과 함께 캡슐 당 0.6mg의 라퀴니모드 산을 함유하였다.

[0311] 0.6mg 라퀴니모드 캡슐을 2007년 12월 21일에 공개된 PCT 국제 출원 공개 제WO/2007/146248호(10페이지의 5행 내지 11페이지의 3행 참조)에 개시된 방법에 따라 제조하였다.

[0312] 라퀴니모드 아암에 대해 매치되는 위약: 하나의 캡슐을 매일 1회 투여하였다.

[0313] 맹검

[0314] 경구 치료되는 피검체를 이중-맹검 방식으로 다루었다. Avonex(등록상표)을 이용한 주사 처리에 할당된 피검체 및 이들의 치료 신경학자/의사는 치료 할당에 대해 맹검되지는 않았으나, 맹검 방식(잠재적 IM 주사 부위가 덮여진다)으로 시험 신경학자/의사에 의해 신경학적으로 평가되었다.

[0315] 특정 시점에서의 평가

- [0316] 처리 단계 동안, 피검체를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월, 21개월 및 24개월(종료/ 조기 중단)의 12회의 예정 방문 전체에 대해 연구 장소에서 평가하였다.
- [0317] 연구 동안, 특정 시점에서 (처리 할당에 상관없이) 하기 평가를 수행하였다:
- [0318] 1. 활력징후(체온, 맥박, 혈압)를 각 연구 방문 시 측정하였다.
- [0319] 2. -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에서 신체검사를 수행하였다.
- [0320] 3. 하기 안전성 임상 검사실 시험을 수행하였다:
- [0321] a. 혈액학 및 감별 전체 혈구 계산(CBC) - 모든 예정 방문시. 그물적혈구 계산을 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단)뿐만 아니라 헤모글로빈에서의 유의한 감소의 경우에 CBC에 추가하였다.
- [0322] b. 혈청화학검사(전해질, 간 효소, 직접 및 전체 빌리루빈, CPK 및 췌장 아밀라제를 포함함), 및 요검사 - 모든 예정 방문시.
- [0323] c. 혈청 TSH, T3 및 자유 T4를 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 측정하였다.
- [0324] d. 신속한 소변 β -hCG 시험을 기준선(0개월; 모든 피검체) 및 이후의 각각의 예정된 연구 방문(연구 장소; 경구 치료에 할당된 피검체만)시에 잠재적 가임기 여성에서 수행하였다.
- [0325] e. 잠재적 가임기 여성에서의 β -hCG를 각각의 연구 방문 시 수행하였다.
- [0326] f. 3개월 방문 후에 시작하여, 신속한 소변 β -hCG 시험을 28(\pm 2)일마다 잠재적 가임기 여성(경구 치료에 할당된 피검체만)에서 수행하였다. 피검체를 시험이 수행되는 것이 예정된 후 72시간 이내에 전화로 접촉하여, 시험에 관한 특정 질문을 하였다. 임신이 의심되는 경우(양성 소변 β -hCG 시험 결과), 전화를 건 사람은 연구 약물이 중단된 것을 확인하였고, 모든 연구 약물과 함께 가능한 한 신속히 연구 장소에 도착하도록 피검체에게 지시하였다.
- [0327] 4. 염증의 마커(혈청 통상적인 C-반응성 단백질 및 피브리노겐)를 모든 예정된 방문 시 측정하였다.
- [0328] 5. 라퀴니모드 또는 Avonex(등록상표)를 이용한 치료에 대한 면역학적 파라미터 및 반응의 평가, 뿐만 아니라 라퀴니모드의 잠재적 작용 메커니즘의 추가 연구 또는 감염성 작용제의 검출을 위해 혈청 샘플을 수집하였다. 이들 샘플을 0개월, 12개월 및 24개월에 수집하였다.
- [0329] 6. 연구의 처음 3개월 동안, 2주마다, 및 1개월 및 2개월 방문 후 14(\pm 2)일에 연구 장소 직원이 주기적으로 전화 통화하였고, 환자에게 혈관 혈전증을 암시하는 징후 또는 증상과 관련된 질문을 하여 상기 질문이 피검체에게 제시되었고, 혈관 혈전증을 암시하는 징후/증상에 관한 소정의 질문의 목록이 피검체에게 제시되었다. 혈전 사건이 의심되는 경우, 피검체는 추가 평가를 위해 즉시 연구 장소에 도착하는 것이 요청되었다. 1개월 및 2개월 방문 14(\pm 2)일 후, 환자에게 혈관 혈전증을 암시하는 징후 또는 증상과 관련된 질문을 하여 상기 질문이 피검체에게 제시되었다.
- [0330] 7. -1개월(스크리닝; QTc가 450 msec를 초과하는 경우 30분 이하의 간격으로 추가 기록이 수행됨), 0개월(기준선; 3회 기록, 15분 간격), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에서 ECG를 수행하였다.
- [0331] 8. -1개월(스크리닝)에 흉부 X-선을 수행하였다(스크리닝 방문 전 6개월 이내에 수행되지 않은 경우).
- [0332] 9. 연구 전체에 걸쳐 유해사례(AE)를 모니터하고, 기록하였다.
- [0333] 10. 동반 약물을 연구 전체에 걸쳐 모니터하였다.
- [0334] 11. 신경현재증[기능 시스템(FS), 확장 장애 상태 척도(EDSS; 전환된 스케일), 보행 지표(AI)] 및 일정 시간에 수행되는 25피트 보행 시험을 포함하는 신경계 평가를 -1개월(스크리닝), 0(기준선) 및 이후 종료/조기 중단까지 3개월 마다 수행하였다(스크리닝 방문시, 일정 시간에 수행되는 25피트 보행 시험을 실시 목적을 위해 MSFC의 일부로서 3회 수행하였다).
- [0335] 12. MS 기능 복합 척도(MSFC)를 -1개월(스크리닝)(연습 목적을 위해서만 3회 실시), 0개월(기준선), 6개월, 12

개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가하였다.

- [0336] 13. 일반 건강 상태를 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단)에 EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가하였다.
- [0337] 14. 일반 건강 상태 및 삶의 질 파라미터를 0개월(기준선) 및 이후 종료/조기 중단 때까지 6개월 마다 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지에 의해 평가하였다.
- [0338] 15. 피검체에 의해 보고된 피로를 0개월(기준선), 2개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가하였다.
- [0339] 16. 모든 피검체는 0개월(기준선 방문 13-7일 전), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 3회의 MRI 스캔을 받았다. 피검체는 가돌리늄 투여(12개월) 전 및 후에 MRI 스캔을 받았다.
- [0340] 17. 모든 피검체에서 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 각 평가에서 1.25%, 2.5% 및 100% 대조 수준 도표[슬로안 레터(Sloan letter) 또는 텀블링-E(Tumbling-E)]를 이용하여 양안 저-대조 시력의 5회 평가를 수행하였다.
- [0341] 18. 인자 V 라이덴 돌연변이(Factor V Leiden mutation, FVLM)에 대한 혈액 시험을 스크리닝 방문 시 수행하였다.
- [0342] 19. B 및 C형 간염 바이러스에 대한 혈청학을 스크리닝 방문 시 수행하였다.
- [0343] 20. 재발을 연구 전체에 걸쳐 확인하고/모니터하고/평가하였다. "연구중(in study)"인 재발 정의는 객관적인 신경계 평가에 의해 뒷받침되어야 하므로, 신경계 결핍은 가성-재발(pseudo-relapse)을 배제시키기에 충분히 길게 유지되어야 한다. 따라서, Bravo에서, 확인된 재발은 하나 이상의 새로운 신경계 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경계 이상의 재현이며, 여기서 임상 상태에서의 변화는 적어도 48시간 지속되고, 이전 재발의 발생으로부터 적어도 삼십(30)일의 신경계 상태 개선에 바로 전제로 한다.
- [0344] 21. 재발에 대해 허용되는 치료는 연속적 5일 이하 동안의 정맥내 메틸프레드니솔론 1 gr/일이었다.
- [0345] 22. 작업 생산성 및 활동 장애 - 일반 건강(work productivity and activities impairment - General Health, WPAI-GH) 설문지를 이용한 작업에 대한 일반 건강 및 증상 중증도의 효과의 평가(3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월 및 21개월)(이러한 평가는 US 지역으로부터의 모든 피검체에서만 수행된다).
- [0346] 23. 방문 동안 수행된 평가의 순서는 다음과 같다:
- [0347] a. 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지(6개월, 12개월 및 18개월)
- [0348] b. 변형 피로 영향 척도(MFIS)(2개월, 6개월, 12개월 및 18개월)
- [0349] c. 작업 생산성 및 활동 장애 - 일반 건강(WPAIGH) 설문지(US 지역에만 적용가능, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월 및 21개월)
- [0350] d. 9-홀 팩 및 MSFC의 PASAT 구성요소(일정 시간에 수행되는 25 보행이 이후에 수행될 수 있다)(6개월, 12개월 및 18개월)
- [0351] 24. 상기 기재된 바와 같은 방문 활동의 나머지.
- [0352] 25. 경구 치료에 할당된 피검체에 대해, 연구 약물의 마지막 용량을 종료 방문일 하루 전에 투여하였다.
- [0353] 26. 주사에 할당된 피검체에 대해, 연구 약물(Avonex(등록상표))을 종료 방문일에 투여하지 않았다.
- [0354] 안전성 파라미터 - 유해사례
- [0355] 피검체가 피험자 동의서에 서명할 때로부터 연구를 거쳐 종료 방문 후 30일까지 유해사례를 기록하였다.
- [0356] 안전성 파라미터 - 안전성 검사실 평가
- [0357] 하기 시험을 수행하였다:
- [0358] 1. 혈청 화학: 글루코스, 크레아티닌, 빌리루빈(직접 및 전체), 우레아, AST(SGOT), ALT(SGPT), GGT, 췌장 아밀라제, 지질 프로파일(스크리닝 또는 기준선 방문 시 연구에서 1회; 12시간-단식이 필수적임: 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 트리글라이세라이드), 전체 단백질 알부민, CRP(C 반응성 단백질, 통상적 검정), 알칼리성 포스파타제, CPK, T3, 자유 T4, 및 TSH[0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료

/조기 중단)에서만].

- [0359] 2. 전해질: 소듐, 포타슘, 칼슘, 및 인.
- [0360] 3. 응고: 피브리노겐 및 INR(지역 검사실에서 수행됨).
- [0361] 4. 혈액학: 헤모글로빈, MCH, MCV, MCHC, 적혈구용적률, 적혈구 세포 수(RBC), 백혈구 세포 수 + 미분(differential), 혈소판 수, 및 그물적혈구 수를 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단 방문), 및 기준선 수준에 비해 헤모글로빈에서 2 g/dL 이상의 감소의 임의의 경우 CBC에 추가하였다. 이러한 경우, 그물적혈구 수의 측정을, 헤모글로빈 값과 기준선 헤모글로빈 사이의 차이가 2g/dL 미만이 될때까지 각각의 CBC 시험과 함께 지속하였다.
- [0362] 5. 인자 V 라이덴 돌연변이: 이러한 샘플(이러한 돌연변이에 대해서만)을 스크리닝 방문 시 수집하고, 중앙 검사실에서 동결 저장하였다. 이러한 샘플은 연구 동안 임의의 시점에서 DMC의 요청시 분석될 수 있다. 상기 이유로, 피검체가 스크리닝에 실패하는 경우, 이러한 샘플은 파기된다.
- [0363] 6. 임신 검사.
- [0364] 7. 요검사: 글루코스, 케톤, 적혈구, 백혈구 및 단백질.
- [0365] 8. 혈청학(간 효소의 확인된 이상에 대해서만 수행됨): 항-A형 간염 IgM 항체, B형 간염 표면 항원, 항-B형 간염 코어 IgM 항체, 항-C형 간염 IgG 항체, 항-핵 항체, 항-平滑근(Sm) 항체, 및 항-간-신장 미세소체(LKM)-1 항체.
- [0366] 안전성 및 부작용모니터링
- [0367] 새로운 질환 또는 미리 존재하는 질환의 악화를 AE로 간주하였다. 연구 진입 전에 존재하고 연구 동안 악화되지 않은 안정적 만성 질환은 AE로 간주하지 않았다.
- [0368] 발병일, AE의 설명, 중증도, 심각함, 획득된 작용, 연구 약물과의 관계, 사건의 결과 및 해소일을 기록하였다.
- [0369] 모니터링
- [0370] 안전성 모니터링 계획 및 중지 규칙은 1) 상승된 간 효소, 2) 염증 사건, 3) 혈전 사건 및 4) 궤양염의 처리에 대해 적절히 설정하였다.
- [0371] 보조 연구
- [0372] 약리유효전학(PGt) 평가: EC/IRB에 의한 본 보조 연구의 승인 후, PGt 파라미터를 위한 혈액 샘플을 0개월(기준선)에 피험자 동의서에 서명한 모든 피검체로부터 수집하였다.
- [0373] 임상, MRI 및 안전성 파라미터와 관련하여 PGt와 라키니모드 또는 Avonex(등록상표)에 대한 반응 사이의 관계를 모든 연구 장소에서 평가하였다.
- [0374] 작업에 대한 일반 건강 및 증상 중증도의 효과를 0개월(기준선), 및 이후 24개월(종료/조기 중단) 방문 때까지 3개월 마다 작업 생산성 및 활동 장애-일반 건강(WPAI-GH) 설문지에 의해 평가하였다(이러한 평가를 미국 지역으로부터의 모든 피검체에서만 수행하였다).
- [0375] 포함/배제 기준
- [0376] 포함 기준
- [0377] 1. 피검체는 재발-완화 질병 과정과 함께 개정된 맥도널드 기준[Ann Neurol 2005;58:840-846]에 의해 정의된 바와 같은 확인되고 기록된 진단을 가져야 한다.
- [0378] 2. 피검체는 스크리닝 및 기준선 방문 둘 모두에서 0-5.5의 전환된 EDSS 스코어로 보행해야 한다.
- [0379] 3. 피검체는 스크리닝 전 30일(-1개월), 및 스크리닝(-1개월)과 기준선(0개월) 방문 사이에 안정적인 신경계 상태여야 하고, 코르티코스테로이드 치료[정맥내(IV), 근내(IM) 및/또는 경구(po)]가 없어야 한다.
- [0380] 4. 피검체는 하기 중 하나를 경험해야 한다:
- [0381] a. 스크리닝 전 12개월 내에 적어도 1회의 기록된 재발, 또는

- [0382] b. 스크리닝 전 24개월 내에 적어도 2회의 기록된 재발, 또는
- [0383] c. 스크리닝 전 12개월 이내에 수행된 MRI에서 적어도 1회의 기록된 T₁-Gd 증강 병변과 함께 스크리닝 전 12개월 내지 24개월 사이에 1회의 기록된 재발.
- [0384] 5. 피검체는 18세 내지 55세 연령이어야 한다.
- [0385] 6. 잠재적 가임기 여성은 허용되는 산아 제한 방법을 수행해야 한다. 본 연구에서 허용되는 산아 제한 방법은 외과적 불임법, 자궁내 장치, 경구 피임제, 피임제 패치, 장기-작용 주사용 피임제, 파트너의 정관절제술 또는 이중 장벽 방법(콘돔 또는 살정자제를 갖는 격막)을 포함한다.
- [0386] 7. 피검체는 연구에 진입하기 전에 서면으로 된 사전동의에 서명하고 날짜를 기입할 수 있어야 한다.
- [0387] 8. 피검체는 연구 기간 동안 프로토콜 필요요건에 자진해서 동의하고 동의할 수 있어야 한다.
- [0388] 배제 기준
- [0389] 1. -1개월(스크리닝)과 0개월(기준선) 사이에 재발의 발생, 코르티코스테로이드를 이용한 임의의 치료(정맥내 [IV], 근내[IM] 및/또는 경구[PO]) 또는 ACTH.
- [0390] 2. MS의 진행 형태를 갖는 피검체.
- [0391] 3. 스크리닝 전 6개월 이내에 실험 또는 연구 약물의 사용, 및/또는 약물 임상 연구의 참여.
- [0392] 4. 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 면역억제제(미톡산트론(Novantone(등록상표))을 포함) 또는 세포독성제의 사용.
- [0393] 5. 나탈리주맙(Tysabri(등록상표)), 클라드리빈, 라퀴니모드, 인터페론 베타-1a(Avonex(등록상표) 또는 Rebif(등록상표)), 인터페론 베타 베타-1b(Betaseron(등록상표)/Betaferon(등록상표)) 또는 MS에 대한 임의의 다른 실험 인터페론-베타 중 어느 하나의 이전의 사용.
- [0394] 6. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 글라티라머 아세테이트(Copaxone(등록상표)) 또는 IVIG을 이용한 이전의 처리.
- [0395] 7. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 만성(연속적인 30일 이상)의 전신(IV, PO 또는 IM) 코르티코스테로이드 처리.
- [0396] 8. 이전의 전체 신체 방사선 조사 또는 전체 림프구 방사선조사.
- [0397] 9. 이전의 줄기 세포 처리, 자가 골수 이식 또는 동종이형 골수 이식.
- [0398] 10. 공지된 결핵 병력.
- [0399] 11. 기준선 방문 전 2주 이내의 급성 감염.
- [0400] 12. 기준선 방문 전 2주 이내의 주요 외상 또는 수술.
- [0401] 13. 공지된 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 양성 상태.
- [0402] 14. 기준선 방문 전 2주 이내의 CYP3A4의 억제제의 사용.
- [0403] 15. 스크리닝 방문 전 2년 이내의 아미오다론의 사용.
- [0404] 16. 임신 또는 모유수유.
- [0405] 17. 스크리닝에서 ALT 또는 AST의 3xULN 이상의 혈청 상승.
- [0406] 18. 스크리닝에서 2xULN 이상인 혈청 직접 빌리루빈.
- [0407] 19. 하기로부터 획득된 450 msec 초과(기계 출력에 따름)인 QTc 간격:
- [0408] a. 스크리닝 방문시 2회의 ECG 기록, 또는
- [0409] b. 3회의 기준선 ECG 기록으로부터 계산된 평균값.
- [0410] 20. 의학적 병력, 신체검사, ECG, 검사실 검사 또는 흉부 X-선에 의해 결정시 조사자의 의견으로 안전하고 완료된 연구 참여를 배제시키는, 임상적으로 유의하거나 불안정한 의학적 또는 외과적 상태를 갖는 피검체. 상기

상태는 하기를 포함할 수 있다:

- [0411] a. 연구 프로토콜에 의해 허용된 표준 치료에 의해 잘 조절될 수 없는 심장혈관 또는 폐 장애.
- [0412] b. 연구 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장 장애.
- [0413] c. 신장, 대사 또는 혈액학적 질병.
- [0414] d. 갑상선 질병: 갑상선항진증을 갖는 피검체는 연구에 참여하는 것을 허용하지 않았다. 피검체가 임상적으로 정상갑상선이고 안정적이라고 간주되는 경우 갑상선항진증을 갖는 피검체는 연구에 참여하는 것이 허용될 수 있다.
- [0415] e. 간 질병, 예를 들어, 간경화증.
- [0416] f. 긴-QT 증후군의 가족력.
- [0417] g. 약물 및/또는 알콜 남용의 병력.
- [0418] h. 자살관념을 갖거나 갖지 않는, 정신분열병 또는 중증 우울증을 포함하는 현재의 주요 정신과 질환.
- [0419] i. 스크리닝 방문 전 12개월 이내에 발생하는 마지막 경련과 함께, 발작 장애의 병력.
- [0420] 21. 가돌리늄에 대한 민감성의 공지된 병력.
- [0421] 22. MRI 스캐닝을 성공적으로 받을 수 없음.
- [0422] 23. 만니톨, 메글루민 또는 소듐 스테아릴 푸마레이트에 대한 과민성과 같은 라퀴니모드의 투여를 방해하는 공지된 약물 과민성.
- [0423] 24. 자연 또는 재조합 인터페론 베타, 인간 알부민, 또는 Avonex(등록상표)의 제형의 임의의 다른 성분에 대한 공지된 과민성 병력.
- [0424] 추가의 허용되지 않는 동반 약물/요법: 인터페론, 글라티라마 아세테이트(Copaxone(등록상표)), 나탈리주맙(Tysabri(등록상표)), CYP3A4의 억제제, 미톡산트론(Novantrone(등록상표)), 경구 스테로이드, 비경구 스테로이드(급성 재발의 치료를 위해 허용되어 제공되는 것 제외), 화학요법제, 4-아미노 피리딘 또는 3,4 디아미노피리딘, IV 면역글로불린(Ig) 및 임의의 다른 실험 작용제, 및 다른 면역억제제 또는 면역조절제.
- [0425] CYP3A4 억제제의 부분적 목록(2주 전 및 치료 기간 동안 허용되지 않음)이 하기에 나열된다:
- [0426] 심장 약물/항부정맥제, 예를 들어, 아미오다로넵(amiodarone), 딜타젠프(diltazem), 니페디핀(nifedipine), 베라파밀(verapamil), 또는 미베프라딜(mibefradil); 항균제, 예를 들어, 에리트로마이신(Erythromycin), 클라리트로마이신(Clarithromycin), 트롤레안도마이신(Troleandomycin), 텔리트로마이신(Telithromycin), 플루코나졸(Fluconazole), 이트라코나졸(Itraconazole), 케토코나졸(Ketoconazole), 미코나졸(Miconazole), 또는 보리코나졸(Voriconazole); HIV 약물, 예를 들어, 델라비르딘(Delavirdine) 또는 프로테아제 억제제, 예를 들어, 인디나버(indinavir), 리토나버(ritonavir) 등; 항우울제, 예를 들어, 플루옥세틴(fluxetine), 플루복사민(fluxoxamine), 또는 네파조돈(nefazodone); 및 기타 CYP3A4 억제제, 예를 들어, 이소니아지드(isoniazid), 퀴닌(quinine), 시메티딘(cimetidine), 질류톤(zileuton), 또는 아프레피탄트(aprepitant).
- [0427] **통계 고려사항**
- [0428] 연구를 위한 샘플 크기 고려사항은 하기 가정을 기초로 한다:
- [0429] 1. 1년의 기간 동안 확인된 재발의 개별적 피검체 수는 λ_i 의 개별적 비율을 갖는 포아송 과정을 반영하며, 이러한 개별적 피검체 비율 λ_i 는 평균 $1/\theta$ 와 함께 지수적으로 분포되며, 여기서 θ 는 집단의 연간 재발률이다. 이러한 방법은 과다-산포 포아송 분포로서 확인된 재발의 전체 수를 모델링한다.
- [0430] 2. 미처리된 환자 집단에서의 예상 연간 재발률은 연간 $\theta = 0.65$ 재발이다.
- [0431] 3. 위약 처리 군에서, 예상 연간 재발률은 위약 효과로 인해 연간 $\theta = 0.6$ 재발이다.
- [0432] 4. 라퀴니모드를 이용한 처리는 위약 군과 비교하는 경우 환자 집단 연간 재발률을 25% 이상 감소시켰다. 즉, 라퀴니모드 처리 집단의 예상 연간 재발률은 연간 $\theta = 0.45$ 재발 이하이다.
- [0433] 준-가능도(과대-산포) 포아송 회귀분석(SAS(등록상표) PROC GENMOD)에 사용된 상기 기초적 가정을 설명하는 모

의 연구는 전체 666명의 피검체(아암 당 333명의 피검체)가 위약 군과 라퀴니모드 군 사이의 확인된 재발의 전체 수에서 25%의 통계적으로 유의한 감소를 검출하는 약 80%의 검정력을 제공하는 것을 나타내었다. 이러한 샘플 크기는 또한 라퀴니모드 0.6mg 처리 군과 위약 군 사이의 확인된 재발의 전체 수에서의 30%의 통계적으로 유의한 감소를 검출하는 92%의 검정력을 가능케 하였다.

[0434] 처리 기간 동안 확인된 재발의 전체 수의 분석은 기준선 조정된 준-가능도(과대-산포) 포아송 회귀분석을 기초로 하였다. 치료 기간 종료시의 MSFC에 의해 평가된 장애의 분석, 및 기준선으로부터 처리 기간 종료까지의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 바와 같은 뇌 위축의 분석은 공분산의 기준선 조정된 분석을 기초로 하였다. EDSS의 확인된 진행까지의 시간에 의해 측정된 신체 장애의 누적 분석은 Cox 비례 위험 모델을 기초로 하였다.

[0435] 경로 및 투여 형태

[0436] 라퀴니모드 아암: 라퀴니모드 0.6mg을 함유하는 하나의 캡슐을 한잔의 물과 함께 매일 1회, 바람직하게는 매일 동일 시간에 경구 투여하였다.

[0437] 0.6mg 라퀴니모드 캡슐은 2007년 12월 21일에 공개된 PCT 국제 출원 공개 제WO/2007/146248호(10페이지의 5행 내지 11페이지의 3행 참조)에 개시된 방법에 따라 제작하였다.

[0438] 라퀴니모드 아암에 대해 매치되는 위약: 하나의 캡슐을 한잔의 물과 함께 매일 1회, 바람직하게는 매일 동일 시간에 경구 투여하였다.

[0439] Avonex(등록상표) 아암: 매주 1회, 바람직하게는 동일 시간에 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표)) 30 mcg의 1회 주사를 근내 투여하였다.

[0440] 결과 척도

[0441] 일차 결과 척도

[0442] 처리 기간 동안 확인된 재발의 수.

[0443] 이차 결과 척도

[0444] 유형-I 오차를 하기 순서에 따라 계통 접근법(즉, 이전 종점이 위약 비교 동안 라퀴니모드 0.6mg에 대해 0.05 이하의 p-값을 갖는 경우에만 각각의 종점이 분석됨)을 이용하여 조절하였다:

[0445] 1. 처리 기간 종료 시 MSFC 스코어에 의해 평가되는 장애.

[0446] 2. 처리 기간 종료 시 기준선으로부터의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 뇌 위축.

[0447] 3. EDSS의 확인된 진행까지의 시간에 의해 측정되는 신체 장애의 누적(EDSS의 확인된 진행은, 3개월 후에 확인된, 기준선이 0 내지 5.0인 경우 EDSS 스코어에서의 기준선으로부터 1 포인트 증가, 또는 기준선 EDSS가 5.5인 경우 0.5 포인트 증가로 정의된다. 진행은 재발 동안에는 확인될 수 없다).

[0448] 안전성 및 용인성 결과 척도

[0449] 1. 유해사례.

[0450] 2. 활력징후.

[0451] 3. ECG 소견.

[0452] 4. 임상 검사실 파라미터.

[0453] 5. 연구로부터 조기 중단된 피검체의 비율(%), 중단 이유 및 투여 중지까지의 시간.

[0454] 6. AE로 인해 연구로부터 조기 중단된 피검체의 비율(%) 및 투여 중지까지의 시간.

[0455] 이익/위험 평가

[0456] Avonex(등록상표) 참조 아암을 라퀴니모드 군과 위약 군 사이의 비교를 위한 것과 동일한 종점과 관련하여 위약 처리 군과 비교하였다.

[0457] 이들 종점은 하기를 포함한다:

[0458] 1. 처리 기간 동안 확인된 재발의 수.

- [0459] 2. EDSS 및 MSFC 신경계 스케일을 기초로 한 장애 척도.
- [0460] 3. MRI 파라미터.
- [0461] 4. 유해사례, 활력징후, ECG 및 임상 검사실 파라미터에 의해 평가되는 안전성.
- [0462] 5. 용인성.
- [0463] 6. EuroQoL(EQ5D) 설문지 및 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지에 의해 평가되는, 삶의 질 척도, 예를 들어, 변형 피로 영향 척도(MFIS), 일반 건강 상태.
- [0464] 2개의 활성 아암(라퀴니모드 및 Avonex(등록상표)) 사이의 이익/위험 비의 비교 평가는 하기 양태를 기초로 하였다:
- [0465] 1. 효능 파라미터(장애, MRI 파라미터, 기타 재발-완화 중점).
- [0466] 2. 안전성 및 용인성.
- [0467] 3. 삶의 질.
- [0468] 추가 탐색 중점
- [0469] 하기 평가가 탐색 방식으로 제시되었다:
- [0470] 1. 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 T1-강조된 이미지 상의 증강 병변의 전체 수.
- [0471] 2. 12개월에 수행된 T1-강조된 이미지 상의 증강 병변의 수.
- [0472] 3. 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 T1-강조된 이미지 상의 증강 병변의 수.
- [0473] 4. 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 증강된 T1 스캔 상의 새로운 저음영 병변("흑색 구멍")의 전체 수.
- [0474] 5. 12개월에 수행된 증강된 T1 스캔 상의 새로운 저음영 병변("흑색 구멍")의 전체 수.
- [0475] 6. 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 증강된 T1 스캔 상의 새로운 저음영 병변("흑색 구멍")의 전체 수.
- [0476] 7. 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 스캔 상의 신규/새로이 확대되는 T2 병변의 전체 수.
- [0477] 8. 12개월에 수행된 스캔 상의 신규/새로이 확대되는 T2 병변의 수.
- [0478] 9. 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 스캔 상의 신규/새로이 확대되는 T2 병변의 전체 수.
- [0479] 10. 0개월(기준선) 내지 24개월(종료/조기 중단) 사이의 T2-병변 부피의 변화.
- [0480] 11. 처리 기간의 종료/조기 중단에서의 T2-병변의 부피.
- [0481] 12. 증강된 T1 스캔 상의 저음영 병변의 부피에서의, 기준선으로부터 24개월(종료/조기 중단)까지의 변화.
- [0482] 13. 1) 기준선으로부터 12개월까지 및 b) 12개월로부터 24개월(종료/조기 중단)까지의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 뇌 위축.
- [0483] 14. 1.25%, 2.5% 및 100% 대조 수준 슬로안 레터/팁블링-E 도표에서의 2미터 거리로부터 정확한 레터 판독의 수에 의해 평가된, 양안 시력에서의 기준선으로부터 24개월(종료/조기 중단)까지의 변화.
- [0484] 15. 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가되는, 피검체에 의해 보고되는 피로.
- [0485] 16. 처리 기간 동안의 첫번째로 확인된 재발까지의 시간.
- [0486] 17. 재발이 없는 피검체의 비율.
- [0487] 18. 입원 및/또는 IV 스테로이드를 필요로 하는 치료 기간 동안의 확인된 재발의 비율.
- [0488] 19. EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가되는 일반 건강 상태.
- [0489] 20. 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지에 의해 평가된, 일반 건강 상태 및 건강-관련 삶의 질.

- [0490] **평가 방법**
- [0491] 신경현재증 - 완전한 신경계 평가를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 및 이후 연구의 종료/조기 중단 때까지 3개월 마다 수행하였다. 신경계 평가는 표준화된 신경계 시험 및 쿠르츠케 기능 시스템 및 확장 장애 상태의 평가였다.
- [0492] MS 기능 복합 척도는 3개의 임상 시험으로 구성되며, 이의 결과는 z-스코어를 이용하여 조합되었다. 3개의 임상 시험은 PASAT, 일정 시간에 수행되는 25 피트 보행 및 9-홀 팩 시험을 포함하였다. PASAT 및 9-홀 팩 시험을 -1개월(스크리닝)(연습 목적을 위해서만), 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단) 방문 시 수행하였다. 일정 시간에 수행되는 25 피트 보행 시험을 신경현재증이 이행되는 각각의 시간에 수행하였다.
- [0493] 저-대조 시력을 MSFC 평가와 함께 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단) 방문 시 양안 평가하였다.
- [0494] 모든 피검체는 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 3회의 MRI 스캔(가돌리늄 투여 전 및 후)을 받았다. 하기 파라미터를 각각의 관련 예정 스캔 상에서 평가하였다:
- [0495] T1-강조된 MRI 스캔 상의 Gd-증강 병변의 수, 신규/새로이 확대되는 T₂ 고음영 병변의 수(이전 스캔을 참조로 함), T₂ 고음영 병변의 부피, 가돌리늄-증강된 T1-강조된 MRI 스캔 상의 새로운 저음영 병변('흑색 구멍')의 수(이전 스캔을 참조로 함), 가돌리늄-증강된 T1-강조된 MRI 스캔 상의 저음영 병변의 부피, 뇌 부피 변화 퍼센트(이전 스캔을 참조로 함), 및 표준화된 뇌 부피(기준선). 모든 MRI 데이터를 MRI-AC에 의해 평가하고 정량하였다.
- [0496] 피검체에 의해 보고된 피로를 0개월, 2개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에서 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가하였다.
- [0497] 일반 건강 상태를 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단)에서 EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가하였다.
- [0498] 일반 건강 상태를 또한 0개월(기준선), 및 이후 종료/조기 중단 때까지 6개월마다 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 피검체에 의해 보고된 설문지에 의해 평가하였다. SF-36은 일반적인, 자가 작성되는 건강-관련 삶의 질 수단이다. 이러한 연구에서, 상기 수단은 방문 동안 자가 작성된다.
- [0499] 약리유전학(PGt) 평가(보조 연구)를 기준선 방문 시 수집된 8.5 ml 혈액 샘플을 이용하여 수행하였다.
- [0500] 작업 생산성 및 활동 장애(WPAIGH) 설문지(보조 연구, US 지역에서만)에 의해 경제적 효과를 평가하였다. 작업 뿐만 아니라 일반적인 활동 생산성에 대한 일반 건강 및 증상 중증도의 효과를 측정함으로써 생산성 손실을 평가하기 위한 WPAI-GH를 개발하였다. 이러한 설문지를 0개월(기준선), 및 이후 24개월(종료/조기 중단) 방문 때까지 3개월 마다 작성하였다. 이러한 평가를 US 지역에서만 모든 피검체에서 수행하였다.
- [0501] 혈청 샘플을 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 모든 피검체로부터 수집하였다. 이들을 면역학적 파라미터 및 라퀴니모드 또는 Avonex(등록상표)를 이용한 치료에 대한 반응의 평가, 뿐만 아니라 라퀴니모드의 잠재적 작용 메카니즘의 추가 연구를 위해 수집하였다.
- [0502] 활력징후(온도, 맥박 및 혈압)를 모든 예정된 방문 및 예정되지 않은 방문 시 측정하였다. 기준선 방문 시, 혈압 및 맥박을 첫번째 약물 투여 30 및 60분 후에 측정하였다. 혈압 및 맥박을 5분 동안의 휴식 후에 앉은 자세에서 기록하였다.
- [0503] 체중을 스크리닝 및 24개월(종료/조기 중단) 방문 시 측정하였다. 키를 -1개월(스크리닝) 방문 시만 측정하였다.
- [0504] ECG를 -1개월(스크리닝)(QTc가 기계 출력에 따라 450msec 초과인 경우 30분 이하 간격으로 추가 기록을 수행하였다), 0개월(기준선), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행하였다. 기준선 방문 시, 치료중(on-treatment) 값에 대한 비교를 위해 기준선 간격 결과의 평균을 구함으로써 통합된 기준선 ECG로 제공하기 위해 15분 간격으로 3회의 ECG를 수행하였다.
- [0505] 측정을 수행하기 전에 적어도 10분 동안 피검체를 휴식시켰다. 12개의 리드 ECG를 피검체가 5분 동안 뒤로 누운 자세를 취한 후에 수행하였다.

- [0506] -1개월(스크리닝), 0개월(기준선) 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 신체검사를 수행하였다.
- [0507] 스크리닝 전 6개월 이내에 수행되지 않고, 보고서를 입수할 수 없는 경우 흉부 X-선을 스크리닝(-1개월)시에 수행하였다.
- [0508] **결과**
- [0509] 연구는 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여가 본원에 기재된 연구 종점에 의해 측정시 환자의 질환을 개선시키는 것을 입증한다. 특히:
- [0510] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 재발-완화 다발경화증 환자에서 재발률과 직접적으로 관련된 확인된 재발의 수를 감소시켰다.
- [0511] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 치료 기간의 종료 시 MSFC 스코어에 의해 측정시 재발-완화 다발경화증 환자에서 신체 장애의 누적, 및 EDSS의 확인된 진행까지의 시간을 감소시켰다.
- [0512] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 치료 기간의 종료 시 기준선으로부터의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 측정시 재발-완화 다발경화증 환자에서 뇌 위축을 감소시켰다.
- [0513] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 약식 일반 건강 조사표(SF-36)에 의해 평가시 재발-완화 다발경화증 환자의 일반 건강 상태를 개선시켰다.
- [0514] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 재발-완화 다발경화증 환자에서 재발을 예방하거나 지연시켰다.
- [0515] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 재발-완화 다발경화증 환자에서 중증 재발의 비율 또는 재발의 중증도를 감소시켰으며, 여기서 중증 재발은 입원 또는 정맥내 스테로이드 치료를 필요로 하는 재발이다.
- [0516] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가시 재발-완화 다발경화증 환자에서의 피로를 감소시켰다.
- [0517] 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가시 재발-완화 다발경화증 환자의 삶의 질을 개선시켰다.
- [0518] 상기 언급된 결과는 위약에 비한 개선이다.
- [0519] 상기 언급된 결과는 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표)) 참조 아암에 비한 개선이다.
- [0520] 재발-완화 다발경화증 환자에 대한 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 30 mcg 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표))의 매주 투여에 비한 바람직한 안전성 및 용인성 프로파일을 가졌다.
- [0521] 재발-완화 다발경화증 환자에 대한 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 또한 30 mcg 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표))의 매주 투여와 비교하는 경우 바람직한 이익/위험 비를 제공하였다.
- [0522] 재발-완화 다발경화증 환자에 대한 0.6mg 라퀴니모드의 매일 경구 투여는 30 mcg 인터페론 β -1a(Avonex(등록상표))의 매주 투여에 비해 보다 적은 유해 효과, 덜한 중증의 유해 효과를 발생시켰고, 유해 효과로 인한 사용 중단을 발생시킬 가능성이 더 낮았다.

[0523]

참고문헌

1. PCT International Application Publication No. WO 2007/047863, published April 26, 2007, international filing date October 18, 2006.
2. PCT International Application Publication No. WO 2007/146248, published December 21, 2007, international filing date June 12, 2007.
3. Barkhof, F. (1999) "MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS)", Multiple Sclerosis. 5(4):283-286 (Abstract).
4. Bjartmar and Fox (2002) "Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", Drugs of Today. 38:7-29.
5. Brex et al. (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", N Engl J Med. Jan 17, 2002 346(3):158-64.
6. Brunmark et al. (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis", J Neuroimmunology. 130:163-172.
7. Cohen et al. (2010) "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis". N Eng J Med; 362:402-415.
8. Comi et al. (2007) LAQ/5062 Study Group. "The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", Presented at: 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28-May 5, 2007; Boston, MA.
9. Comi et al. (2008) "Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple

[0524]

- sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study", Lancet. 371:2085-2092.
10. Comi et al. (2009) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. Long-term open extension of oral laquinimod in patients with relapsing multiple sclerosis shows favorable safety and sustained low relapse rate and MRI activity. [Ectrims abstract P443]. Mult Scler. 15(Suppl 2):S127.
 11. Comi et al. (2010) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. The effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind active extension of the multicentre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. Mult Scler. 16:1360-1366.
 12. Cutter et al. (1999) "Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure", Brain. 122:871-882.
 13. De Stefano et al. (1999) "Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis", Neurology. 52(Suppl 2):A378.
 14. Dunitz. M. (1999) Multiple sclerosis therapeutics, Ed. Rudick and Goodkin. London: Taylor & Francis, 1999.
 15. Durelli et al. and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) "Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)", Lancet. 359:1453-60.
 16. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1, Nove.2006).
 17. EPAR, Rebif®, Scientific Discussion.

[0525]

18. Fischer et al. (1999) "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment" Multiple Sclerosis. 5(4):244-250.
19. Fisk et al. (1994) "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale", Clin Inf Dis. 18 Suppl 1:S79-83.
20. Fisk et al. (1994) "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis", Can J Neurol Sci. 21:9-14.
21. Frohman et al. (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", Neurology. Sep 9, 2003, 61(5):602-11.
22. Giovannoni et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis", N Eng J Med. 362:416-426.
23. Golder W. (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", Onkologie. 27(3): 304-9.
24. Grossman et al. (1994) Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology", RadioGraphics. 14:279-290.
25. Hartung et al. (2005) "Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference", Eur J Neurol. 12:588-601.
26. Hauser et al. (1983) "Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis", New Engl J Med. 308:173-180.
27. Hohlfeld et al. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", J Neuroimmunol. 107:161-166.

[0526]

28. Jacobs et al. (1996) "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis", Ann Neurol. 39:285-294.
29. Kappos et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis", N Eng J Med. 362:387-401.
30. Kurtzke JF. (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", Neurology 33(11):1444-1452.
31. Lublin and Reingold (1996) "Defining the clinical course of multiple sclerosis", Neurol. 46:907-911.
32. McDonald, (2001) "Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis" Ann. Neurol. 50:121-127.
33. Mehta et al. (1996) "Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review", Topics in Magnetic Resonance Imaging 8(4):214-30.
34. Miki et al. (1999) "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images - Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings", Radiology. 213:395-399.
35. Miller et al. (2007) "MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS", Neurology. 68:1390-1401.
36. Neuhaus et al. (2003) "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", Trends Pharmacol Sci. 24:131-138.
37. Noseworthy et al. (2000) "Multiple sclerosis", N Engl J Med. 343:938-952.
38. Noseworthy et al. (2000) "Linomide in relapsing and secondary progressive MS. Part 1: Trial Design and clinical results", Neurology. 54:1726-1733.

[0527]

39. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinsjenker B, for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) "Randomized comparative study of interferon β -1a treatment regiments in MS", *The EVIDENCE Trial*. *Neurology*. 59:1496-1506.
40. Polman et al. (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", *Annals of Neurology*, Volume 58 Issue 6, Pages 840 - 846.
41. Polman et al. (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.
42. Polman et al. (2006) "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis", *N Eng J Med*. 354:899-910.
43. Poser et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", *Annals of Neurology*, March 1983, 13(3):227-230.
44. Preinergerova J. (2009) "Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis", *Expert Opin Investig Drugs*. 18:985-989.
45. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1506.
46. Rosen Y. (2007) "The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy", *Neurotherapeutics*. 27(3): 330-45.
47. Rudick et al. (1999) "Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group". *Neurology*. 53:1698-1704.
48. Rudick, R. (1999) "Disease-Modifying Drugs for Relapsing-

[0528]

- Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics", Neurotherapeutics. 56:1079-1084.
49. Runström et al. (2002) "Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice", (Abstract), Medicon Valley Academy, Malmoe, Sweden.
 50. Sandberg-Wollheim et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", Mult Scler. 11:S154 (Abstract).
 51. SIENA and SIENAX available from the FMRI Software Library, Oxford University. Oxford, UK; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>.
 52. Sorenson PS. (2006) "Neutralising antibodies to interferon- β - measurement, clinical relevance, and management", J Neurol. 253[Suppl 6]:VI/16-VI/22.
 53. Sormani et al. (2004) "Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis", Neurology. 62:1432-1434.
 54. Temple R. (2006) "Hy's law: predicting serious hepatotoxicity", Pharmacoepidemiol Drug Saf. 15(4):241-3.
 55. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology; 43:655-661.
 56. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology; 43:662-667.

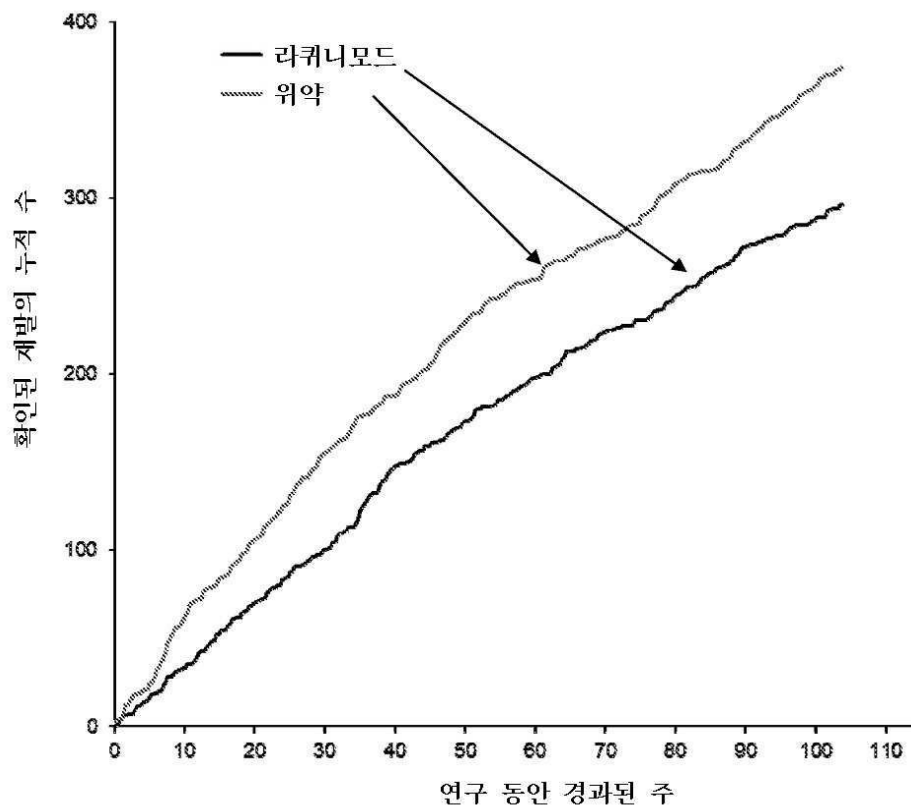
[0529]

57. The National MS Society (USA), The Disease Modifying Drug Brochure, October 19, 2006.
58. Thöne and Gold (2011) "Laquinimod: a promising oral medication for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis", Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011 Mar; 7(3): 365-70.
59. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee. US Department of Health and Human Services 2006. Briefing Document. Biogen Idec Biologics Marketing Application STN 125104/15. Natalizumab (Tysabri) for Multiple Sclerosis. Dated February 9, 2006. Pages 45-48.
60. Yang et al., (2004) "Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats", J. Neuroimmunol. 156:3-9.
61. Zou et al. (2002) "Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue", Neuropharmacology. 42:731.

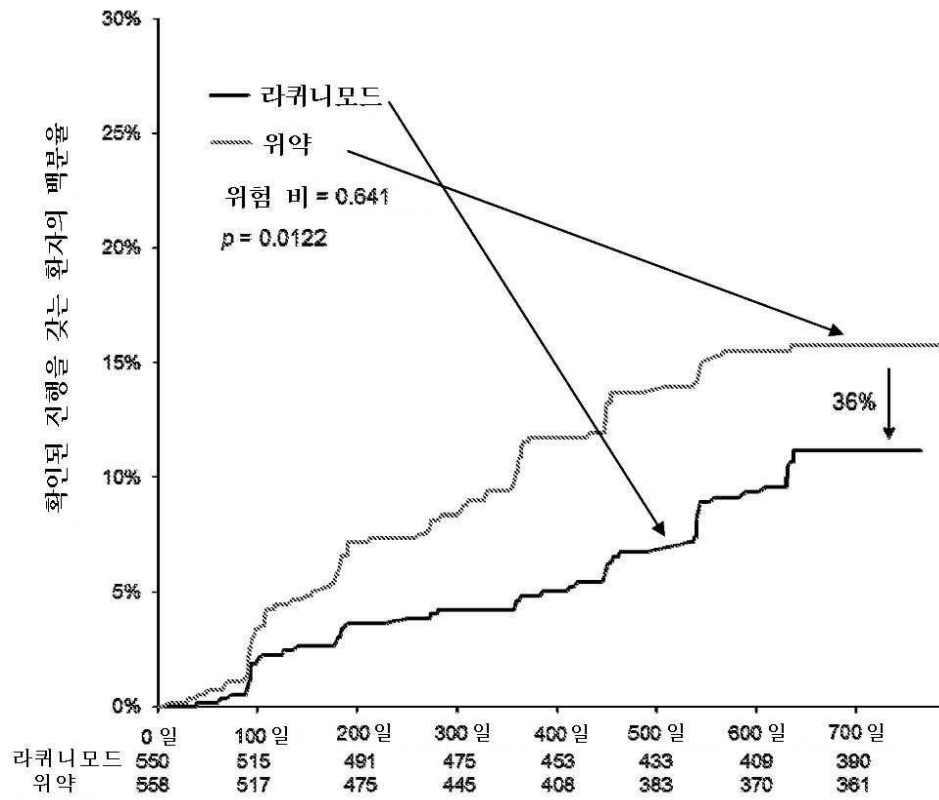
[0530]

도면

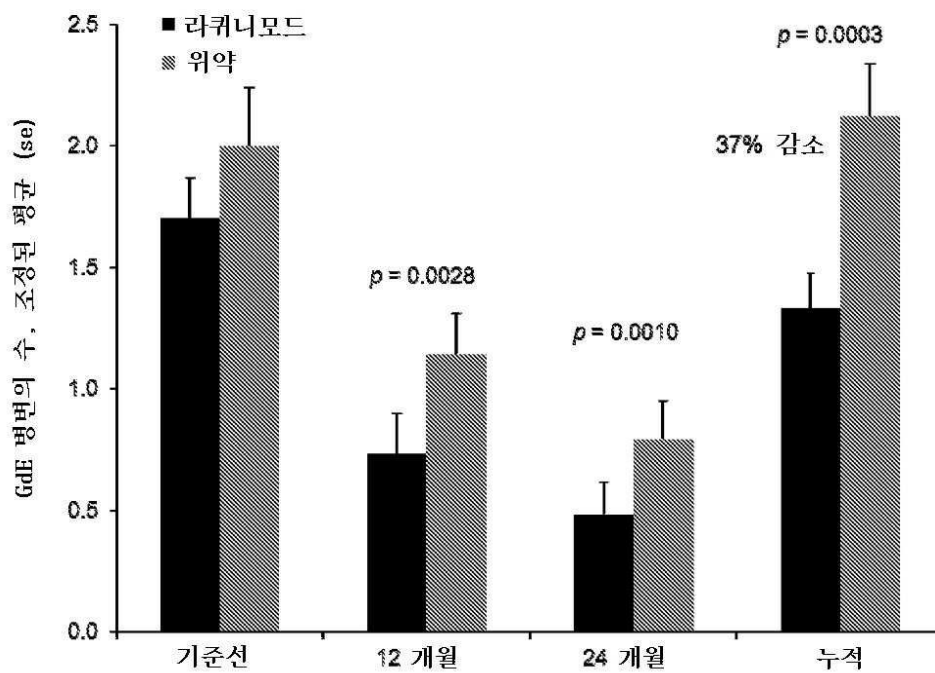
도면1



도면2



도면3



도면4

