



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0120708
(43) 공개일자 2017년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4409 (2006.01) A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4409 (2013.01)
A61K 31/4422 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7029828(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년09월06일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2012-7008634
원출원일자(국제) 2010년09월06일
심사청구일자 2015년09월04일
(85) 번역문제출일자 2017년10월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/047932
(87) 국제공개번호 WO 2011/029082
국제공개일자 2011년03월10일
(30) 우선권주장
61/240,100 2009년09월04일 미국(US)

(71) 출원인
아코르다 제라퓨틱스 인코포레이티드
미국 10502 뉴욕주 아슬리 소우 밀 리버 로드 420
(72) 발명자
웨셀 토마스 씨
미국 매사추세츠주 01240 레녹스 클리프우드 스트리트 22
블라이트 앤드류
미국 뉴욕주 10591 마호팩 오스카 드라이브 10
(74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 5 항

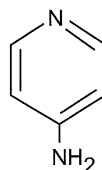
(54) 발명의 명칭 탈수초를 갖는 환자에서 4-아미노피리딘을 사용한 지속적 치료

(57) 요약

본 명세서에는 다발성 경화증(MS)과 같은 탈수초 병태를 갖는 환자들의 기능손상을 개선하기 위한, 4-아미노피리딘과 같은, 아미노피리딘의 지속적 사용과 관련된 방법 및 조성물이 개시된다.

대표도 - 도1

화학명: 4-아미노피리딘
USAN: 달팜프리딘
CAS 등록번호: 504-24-5
화학구조:



분자식: C₅H₆N₂
상대 분자량: 94.1
성상: 백색 고체
용해도: 수용해도 ≥50mg/mL
녹는점: 157 내지 162 °C

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

본 명세서에 제시된 바와 같은, MS와 같은 탈수초 상태를 갖는 환자에서 치료적 이점을 달성하기 위한, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18개월 또는 18개월 초과와 같은 장기간(chronic period)에 걸친 4-아미노피리딘의 사용 방법.

청구항 2

본 명세서에 제시된 바와 같은, MS와 같은 탈수초 상태를 갖는 환자에서 치료적 이점을 달성하기 위한, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18년 또는 18년 초과와 같은 장기간에 걸친 4-아미노피리딘의 사용 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

보행 속도가 개선되는 방법.

청구항 4

12개월 이상에 걸쳐, 4-아미노피리딘의 유효량을 1일 1회 이상 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 경화증을 앓는 환자의 지속적 치료를 위한 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

환자의 4-아미노피리딘 혈중 수준을 모니터링하는 단계; 및 4-아미노피리딘의 투여량을 조절하여 환자의 4-아미노피리딘 혈중 수준을 치료 범위 내로 유지시키는 단계를 추가적으로 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신경학 및 의약에 관한 것이다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 다발성 경화증(Multiple sclerosis, MS)과 같은, 신경 세포의 탈수초를 갖는 환자를 개선 또는 안정화시키기 위한 서방형(sustained release) 4-아미노피리딘의 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 출원은 전체로서 본 명세서에 참조로 통합되는, 2009년 9월 4일 출원된 미국 가출원 제61/240,100호에 기초한 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0003] MS는 자가면역 질환으로 이해되며, 중추신경계(CNS) 내의 탈수초 영역(병변)을 특징으로 한다. 이 특징적인 탈수초 및 관련된 염증성 반응은 상기 병변을 가로지르는 신경 섬유 내에서 비정상적인 임펄스 전도(impulse conduction) 또는 전도 차단을 초래한다. 병변은 CNS 전체에 걸쳐서 발생할 수 있으나, 시신경, 뇌간, 척수 및 뇌실주위 영역(periventricular region)과 같은 소정의 부위가 특히 취약한 것으로 보인다. 손상된 활동 전위 전도는 가장 흔하게 보고되는 증상들(예를 들면, 마비, 시각 이상, 근육 약화, 안진증(nystagmus), 감각 이상 및 언어 장애)에 대한 주요 기여인자로 생각된다. MS 외에도, 외상성 뇌 손상, 척수 손상 등과 같은 다른 상태들이 탈수초를 유발하는 것으로 이해되고 있다.

[0004] 의학적 상태에 대한 이해가 발전함에 따라, 인지 기능장애(cognitive dysfunction)는 MS를 앓는 환자에 있어서 중요한 문제로 대두되었다. 제어된 신경정신학적 연구는 다발성 경화증 환자들 중 상당한 비율이 인지 기능장애를 경험한다는 것을 보여주었다. 최근 기억, 지속적인 주의력, 개념적-추상적 추론(conceptual-abstract

reasoning) 및 정보 처리 속도가 약 50%의 환자에서 손상된 반면, 언어 기능은 비교적 보존된다(문헌[Rao et al, Conference report: workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis. Arch Neurol 1993; 50:658-662]). Rao 등은 인지 기능장애를 갖는 MS 환자의 하위군은 인지기능이 온전한 MS 환자로 구성된 하위군에 비해, 두 하위군이 동등한 신체적 장애도를 가졌음에도 불구하고, 보다 적게 취직하고, 사회적 및 여가적 활동에 덜 참여하고, 더 많은 활동 보조(personal assistance)를 필요로 하는 것으로 보였다(문헌[Rao et al, Cognitive dysfunction in multiple sclerosis; Impact on employment and social functioning. Neurology 1991; 41: 692-696]).

[0005] 4-아미노피리딘에 대한 연구를, 제어 방출형 또는 서방형 제제 외에, 정맥내(i.v.) 투여 및 속방형(immediate release=IR) 경구캡슐 제제를 사용하여 수행하였다. IR 캡슐의 투여는 혈장 내 4-아미노피리딘의 신속하고 짧게 지속되는 피크를 야기했다(도 15). 초기 약동학적 연구를, 젤라틴-기반 캡슐 또는 경구 용액 중 4-아미노피리딘 분말로 구성된 경구 투여용 속방형(IR) 제제를 사용하여 수행하였다. 투여는 낮은 내성을 갖는(not well tolerated), 신속하게 변화하는 4-아미노피리딘 혈장 수준을 초래했다. 그 다음, 서방형 매트릭스 정제(본 명세서에서, 팜프리딘-SR로 지칭됨)를 개발하였다. 팜프리딘-SR은 미국에서, 뉴욕 호손에 소재한 아코르다 테라퓨틱스(Acorda Therapeutics) 상품명 Ampyra[®] 하에 입수가능하다. 팜프리딘-SR 매트릭스 정제는 개선된 안정성 및 1일 2회 투약을 위한 적절한 약동학적 프로파일을 나타냈다.

[0006] 1상, 2상 및 3상 임상 시험을 포함한, 다발성 경화증(MS)을 앓는 사람들에서의 연구는 상기 약물 4-아미노피리딘이 상기 질환에 의해 손상되는 다양한 신경학적 기능을 개선시킨다는 것을 시사하며, 특히 보행 및 각근력(leg strength)을 개선시키는 상기 약물의 효과에 주목한다.

[0007] 당해 기술분야에서, 탈수초 또는 외상 상태를 겪는 환자군에서의 문제점들을 완화시키기 위한 방법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 MS와 같은 탈수초 병태를 갖는 환자를 개선시키기 위한 4-아미노피리딘을 사용한 지속적 치료에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0009] 하기 도면들은 본 명세서의 일부를 구성하고, 본 개시의 소정의 양태를 더욱 상세하게 보여주기 위해 포함된다. 본 발명은 본 명세서에서 제시되는 특정한 구현예들의 상세한 설명과 조합된, 이 도면들 중 하나를 참조하여 보다 잘 이해될 수 있다.

도 1은 4-아미노피리딘에 관한 정보를 보여준다.

도 2 MS-F203 일차적 기준항목(endpoint): 팜프리딘-SR은 정기 보행(timed walk)을 증가시킨다.

도 3 환자 배치

도 4 기준치 인구통계

도 5 MS-F203 전체 환자 보유율

도 6 MS-F203 전체 환자 보유율

도 7 확장 정기 보행

도 8 확장 정기 보행 반응군에 의한 보행 속도의 변화

도 9 확장 반응군에 의한 보유율

도 10 확장 반응군에 의한 전체 점수

도 11 이중-맹검 연구 및 확장 연구에서 정기 보행 반응 간의 관계

도 12 MS-F203 EXT: 유해 사례

도 13 MS-F203 EXT: 가장 빈번한 치료-유발성 유해 사례(Treatment-emergent adverse event, TEAE)

도 14 2명 이상의 개체에서 발생한 치료 유발성 중증 유해 사례

도 15 10 mg IR 팜프리딘의 투여 후 혈장 내 4-아미노피리딘

도 16 서방형 4-아미노피리딘에 대한 정상 상태 약동학적 프로파일.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 명세서의 상세한 설명, 도면 및 표에서, 다수의 용어들이 사용된다. 명세서 및 특허청구범위의 명확하고 일관된 이해를 제공하기 위해, 하기 정의를 제공한다:

정의

약어 또는 전문 용어	설명
ADME	흡수, 분포, 대사 및 배설
A _e	배설된 약물의 양
APD ₃₀ , APD ₅₀ , APD ₉₀	활동 전위 지속 시간 30%, 50%, 90%
AUC	농도-시간 곡선하 면적
AUC _(0-t) , AUC _(0-∞) or AUC _(0-inf)	정량가능한 최종 수준까지, 및 무한대로 외삽된, 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적
AUC ₍₀₋₁₂₎ , AUC ₍₀₋₂₄₎	0-12시간, 0-24시간, 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적
b.i.d. (bid)	1일 2회
¹⁴ C	방사성 탄소 14
CHO	중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary)
CI	신뢰 구간
CL/F	투여 후 겔보기 전신 클리어런스
Cl _R	신장 클리어런스
C _m	센티미터
C _{max}	최대 혈장 측정 농도
CNS	중추신경계
CR	제어방출형
CrCl	크레아티닌 클리어런스
CumA _e	배설된 약물의 누적량
CYP, CYP 450	사이토크롬 p450 효소
ECG	심전도
EEG	뇌전도
F	여성
FOB	기능적 관찰 배터리(Functional Observation Battery)
4-AP	4-아미노피리딘, 팜프리딘, 달팜프리딘
g, kg, mg, µg, ng	그램, 킬로그램, 밀리그램, 마이크로그램, 나노그램
GABA	감마-아미노부티르산
GLP	우수실험실 관리기준(Good Laboratory Practice)
h, hr	시간
HDPE	고밀도 폴리에틸렌
hERG	인간 에테르-에-고-고 관련 유전자(Human ether-a-go-go related gene)
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IC ₅₀	50% 억제 농도
I _{Kr}	hERG 분석에서 활성을 측정한 칼륨 이온 채널

약어 또는 전문 용어	설명
개선(Improvement)	파라미터의, 원하는 방향으로의 변화를 지칭함. 본 명세서에서 사용되는 "개선"은, 안정화하지 않는 경우 악화되거나 바람직하지 않은 방향으로 변화하는 파라미터의 안정화를 또한 포함한다.
IND	임상 시험 신청(Investigational New Drug application)
IR	속방형
i.v. (iv)	정맥내
K ⁺	칼륨
K _{el}	제거 상수
L, mL	리터, 밀리리터
LCMS, LC/MS/MS	액체 크로마토그래피/질량 분석
LD ₅₀	중간 치사량(Median lethal dose)
Ln	자연 로그
LOQ	정량 한계
M	남성
Min	분
mM, μM	밀리몰, 마이크로몰
MRT	평균 체류 시간
MS	다발성 경화증
MTD	최대 내량(Maximum tolerated dose)
NA	적용 불가능함
ND	검출되지 않음
NDA	신약 승인 신청(New Drug Application)
NE	평가 불가능함
NF	국민 처방식(National Formulary)
NOAEL	관찰 불가능한 유해 효과 수준
NOEL	관찰 불가능한 효과 수준
Norm	정규화
NZ	뉴질랜드
P _{app}	겔보기 투과 상수
p.o.	경구
SAE	중증 유해 사례
SCI	척수 손상
SD	표준 편차
Sec	초

[0013]

약어 또는 전문 용어	설명
SEM	평균의 표준 오차
SPF	무 특이 병원체
SR	서방형
SS	정상 상태
t _½	겔보기 최종 제거 반감기
t.i.d. (tid)	1일 3회
TK	독성동태학
TLC	박막 크로마토그래피
T _{max}	최대 측정 혈장 농도의 시간
USP	미국 약전
UTI	요로 감염증
V _d	분포 용적
V _{dss}	정상 상태에서의 분포 용적

[0014]

[0015]

팜프리딘-SR이 본 명세서에서 사용되는 경우, 이는 서방형 4-AP 조성물의 단지 예시로 제시된 것임을 인식해야 한다. 다른 서방형 조성물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 서방형 4-AP의 BID 기타 다른 용도들이 개

시킨 경우, 이는 단지 예에 불과하며, 대안적 투여 계획(QD 또는 TID와 같은 제한 없이)이 본 발명의 범위에 포함된다. 따라서, (서방형 제제가 아닌) 대안적 방출 제제 및 (BID가 아닌) 대안적 투여 주기가 본 발명의 범위에 포함된다.

[0016] 특허청구범위에서 단어 "포함하는(comprising)" 또는 기타 개방형 언어와 함께 사용되는 경우, 단수형은 "하나 이상"을 의미한다.

[0017] 본 발명은 그의 소정의 바람직한 구현예들을 참조하여 상당히 상세하게 설명되지만, 다른 형태들이 가능하다. 첨부된 특허청구범위의 개념 및 범위는 상세한 설명 및 본 명세서에 포함된 바람직한 형태에 제한되어서는 안된다. 본 명세서에서 인용되는 모든 문헌들은 모든 목적으로, 본 명세서에 참조로 완전히 통합된다.

[0018] 발명의 상세한 설명

[0019] 화합물 4-아미노피리딘은 예를 들면, 다발성 경화증(MS)을 앓는 환자에서 신경 기능 및 근육 기능을 개선시키기 위한 치료제로서 승인되거나, 평가 중에 있는 칼륨(K⁺) 채널 차단제이다; 팜프리딘은 나머지 분야에서 상기 화합물의 명칭이다. 달팜프리딘은 4-아미노피리딘(4-AP)에 대한 미국 등록 명칭(United States Adopted Name, USAN)으로, C₅H₆N₂의 분자식 및 94.1의 분자량을 갖는다. "팜프리딘(Fampridine)", "달팜프리딘(dalfampridine)" 및 "4-아미노피리딘(4-aminopyridine)"은 본 명세서 전반에 걸쳐서 활성 의약 성분을 지칭하는 것으로 사용될 것이다. 4-아미노피리딘은 5 내지 40 mg의 다양한 강도로, 서방형(SR) 매트릭스 정제로서 제제화되었다. 팜프리딘-SR은, 예컨대 뉴욕 호손 소재의 아코르다 테라퓨틱스에서 상품명 Ampyra[®]의 강도 10 mg의 정제로서, 미국에서 입수가 가능하다. 일 구현예에서, 각각의 정제 내에 하기 부형제들이 일반적으로 포함된다: 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, USP; 미정질 셀룰로오스, USP; 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, NF; 마그네슘 스테아레이트, USP; 및 오파드리 화이트(Opadry White).

[0020] 축삭 전도(Axonal Conduction)에 대한 효과 - 약리학적으로, 탈수초된 신경 섬유 제제에서 4-아미노피리딘의 K⁺ 채널 차단 성질 및 그의 활동 전위 전도에 대한 효과는 광범위하게 규명되었다. 임상적 적용과 관련된, 0.2 내지 2 μ M(18 내지 180 ng/mL) 범위의 낮은 농도에서, 4-아미노피리딘은 뉴런 내의 소정의 전압-의존성 K⁺ 채널을 차단할 수 있다. 이러한 특성이, 탈수초된 신경 섬유에서 활동 전위의 전도를 회복시키는 상기 약물의 능력을 설명해주는 것으로 밝혀졌다. 보다 높은 (밀리몰) 농도에서, 4-아미노피리딘은 신경 조직 및 비신경 조직 모두에서, 다른 종류의 K⁺ 채널에도 영향을 미친다. 재분극 K⁺ 흐름의 차단은 시냅스전(pre-synaptic) 활동 전위의 지속시간을 증가시킴으로써 신경계 전체에 걸친 시냅스 전달을 증가시킬 수 있다. 4-아미노피리딘의 임상 투여량(clinically relevant dose)을 사용하여, 시냅스전 신경 말단의 증가된 흥분성과 일치하는 일련의 신경학적 효과가 유발된다.

[0021] 저농도의 4-아미노피리딘에 의해 차단된 K⁺ 채널은 뉴런 활동 전위의 재분극에 부분적으로 기여한다. 이는 성체 포유동물의 탈수초된 신경 섬유 내의 수초 하에서 발견되는 K⁺ 채널들을 포함하는 것으로 나타났다. 이 채널들은, 축삭의 결절주위 및 결절간 막에 주로 분포하며(문헌[Waxman and Ritchie, 1993]), 여기서 상기 채널들은 수초가 전기적 장벽으로 작용하기 때문에 활동 전위의 통과에 의해 유의한 수준으로 활성화되지 않는다. 따라서, 일반 성인의 탈수초 축삭의 활동 전위는 100 μ M (9.4 μ g/mL)미만의 농도에서 4-아미노피리딘에 감수성을 전혀 또는 거의 나타내지 않는다(문헌[Shi and Blight, 1997]). 1 mM(94.1 μ g/mL)을 초과하는 농도는, 아마도 누출 채널(leakage channel)과의 상호작용에 의해, 축삭 휴지 전위의 점진적인 탈분극을 초래하는 경향이 있다(문헌[Shi and Blight, 1997]).

[0022] 그러나, 축삭이 탈수초화된 경우, 결절간 막 및 그의 이온 채널들은 활동 전위 동안 보다 넓은 전기적 과도현상(electrical transient)에 노출되게 된다. 이러한 조건에서, K⁺ 채널을 통한 이온 흐름의 누출은 활동 전위 전도 차단 현상에 기여할 수 있다(문헌[Waxman and Ritchie, 1993]). 이론에 의해 제한되지 않으면서, 4-아미노피리딘은 이 노출된 채널을 차단하고 재분극을 억제함으로써 신경 활동 전위를 연장시킬 수 있는 것으로 이해된다(문헌[Sherratt et al., 1980]). 이는 만성적으로 손상되고, 부분 탈수초화된 포유동물 척수 내 축삭을 포함한(문헌[Blight, 1989; Shi and Blight, 1997]), 일부 상당히 탈수초화된 축삭에서 전도 차단을 극복하고 전도에 대한 안전율(safety factor)을 증가시키는 약물의 능력과 일치한다(Bostock et al., 1981; Targ and Kocsis, 1985). 추가적인 연구(문헌[Shi et al., 1997])는 만성적으로 손상된 기니어피그의 척수에서 이러한 4-아미노피리딘의 효과는 0.2 내지 1 μ M(19.1 내지 94.1 ng/mL)의 농도 역치에서 발생하며, 이 조직에서는 약 10 μ M(941 ng/mL)에서 가장 효과적이라는 것을 보여주었다.

[0023] K⁺ 흐름의 차단은 뇌 및 척수 전체에 걸쳐 시냅스 전달을 증폭시키는 것으로 이해된다.

- [0024] 최대로는 발작의 개시를 포함한, 일련의 신경학적 효과가 중추 신경계(CNS) 내에서의 4-아미노피리딘의 농도 증가에 따라 발생한다. 고용량의 4-아미노피리딘에 뒤이은 동물 내 발작 활성이 관찰되었으며, 발작 활성은 상기 약물의 독성학적 프로파일의 일부이다. 극고용량의 4-아미노피리딘(5 내지 20 mg/kg) 투여에 뒤이은, 제뇌경직(decerebrate) 고양이의 척수 내에서 동시발생적인 폭발(bursting) 활성이 기록되었으며, 이는 약 수백 ng/mL의 혈장 수준을 생성하는 것으로 예상된다(문헌[Dubuc et al., 1986]).
- [0025] 자발적인 또는 단회 자극에 대해 반응하는 반복적인 임펄스 활성이, 시험관 내 보다 높은 4-아미노피리딘 수준 [0.1 내지 1 mM(9.4 내지 94.1 $\mu\text{g/mL}$)]에 노출된 일부 탈수초 축삭에서 발생한다(문헌[Blight, 1989; Bowe et al, 1987; Targ and Kocsis, 1985]). (감수성있는 뉴런 또는 신경 말단에서) 보다 낮은 농도에서의 유사한 효과는, 인간에서 4-아미노피리딘의 임상적 노출의 부작용으로서 정맥내 주입 부위의 이상감각(paresthesia) 및 통증을 설명해줄 수 있다.
- [0026] 흡수 - 4-아미노피리딘은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 인 시튜(in situ) 연구에서, 4-아미노피리딘은 위 보다 소장으로부터 보다 신속하게 흡수된다. 흡수 반감기는 위 및 소장내에 대해 각각 108.8분 및 40.2분이었다.
- [0027] 동물에서 (비-서방형) 4-아미노피리딘의 경구 투여 후, 최대 혈장 농도는 투여 1시간 이내에 발생한다(도 15). 4-아미노피리딘(2 mg/kg)의 정맥내 및 경구 투여 후 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적($\text{AUC}_{(0-\infty)}$)의 비교에 기초할 때, 4-아미노피리딘의 생체이용률은 수컷 랫트에서 약 66.5%이고 암컷 랫트에서 55%(M 2001-03)인 것으로 보고되었다. 경구 투여 후, 최대 혈장 농도는 ($\text{AUC}_{(0-\infty)}$) 및 체중이 유사했음에도 불구하고, 수컷에 비해 암컷에서 38% 더 낮았다; 정맥내 투여 후 AUC 값은 수컷과 암컷 간에 차이가 없었다.
- [0028] 용액 중 단회 위관 투여량으로 제공되는, ^{14}C -표지된 4-아미노피리딘(1 mg/kg)을 사용하여 랫트 및 개에서 연구를 수행하였다. 두 가지 종 모두에서, ^{14}C 4-아미노피리딘은 신속하게 흡수되었다. 두 가지 종 모두에서, 최대 혈장 수준은 0.5 내지 1시간 이내에 달성되었다. 최대 혈장 수준(C_{max}) 및 AUC에 의해 반영되는 흡수 정도는, mg/kg 기준 동일한 투여량의 투여 후, 랫트에서보다 개에서 모두 약 4배 더 높았다. 본 연구에서, 두 종 모두에서 명시적인 성별 차이는 없었다. 상기 결과들이 표 1에 요약되어 있다.

표 1

^{14}C -4-아미노피리딘 1 mg/kg의 단회 경구 투여 후 랫트 및 개에 대한 흡수

데이터 요약 (연구번호 HWI 6379-101 및 HWI 6379-102)

파라미터	랫트 (연구 HWI 6379-101)		개 (연구 HWI 6379-102)	
	수컷 (N=3 ¹)	암컷 (N=3 ¹)	수컷 (N=3)	암컷 (N=3)
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.189 ± 0.0202	0.168 ± 0.0157	0.574 ± 0.1230	0.635 ± 0.1028
T_{max} (hr)	1.0	0.5	1.0 ± 0	0.8 ± 0.3
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	0.498 ± 0.0176	0.506 ± 0.0633	2.03 ± 0.406	1.92 ± 0.150
$t_{1/2}$ (hr)	1.1 ± 0.04	1.4 ± 0.17	2.1 ± 0.14	1.8 ± 0.04

1. 시점 당

- [0029]
- [0030] 경구 투여된 경우, 4-아미노피리딘은 위장관으로부터 완전히 흡수된다. 2개의 IR 정제 제제의 절대적 생체이용률은 95%인 것으로 보고되었다(문헌[Uges et al., 1982]). 팜프리딘-SR 정제의 절대적 생체이용률은 평가된 바 없으나, (경구용 수용액과 비교시) 상대적 생체이용률은 95%이다. 지연된 방출을 달성하는 일부 특징을 부여하여 투여되지 않는 경우, 흡수는 신속하다. 그와 같은 특징으로는, 4-AP를 함유하는 변형된 매트릭스(예를 들면, 팜프리딘-SR), 또는 내부 성분의 지연된 방출을 달성하는 임의의 형태의 4-AP를 둘러싼 캡슐(서방형 또는 속방형)이 포함될 수 있다.
- [0031] 단회 팜프리딘-SR 정제 10 mg 투여량이 절식 상태의 건강한 지원자들에게 투여된 경우, 서로 다른 연구에서 17.3 ng/mL 내지 21.6 ng/mL 범위의 평균 최대 농도가 투여 3 내지 4시간(T_{max}) 후에 나타났다. 대조적으로, 동일한 10 mg 투여량의 4-아미노피리딘 경구 용액을 사용하여 달성된 C_{max} 는 42.7 ng/mL였고, 투여 약 1.1시간

후에 나타났다. 노출은 투여량과 비례하여 증가했고(선형 동태학), 정상 상태 최대 농도는 단회 투여량에 비해 약 29 내지 37% 더 높았다.

[0032] 표 2는 10 mg 및 25 mg의 단회 투여량 비례관계 및 고체 경구 투여제형과 경구 용액의 상대적 생물학적 동등성을 보여준다.

표 2

건강한 성인 지원자에서 수행된 상대적 생체이용률/생물학적 동등성 요약 연구

구 결과(N = 26)

파라미터	투여량			10 mg 대 용액		10 mg 대 25 mg (투여량-조정됨)	
	팜프리딘 SR 정제 투여량		원충액 (0.83 mg/mL)	기하 평균의 비율 *	90% CI	기하 평균의 비율 *	90% CI
	10 mg	25 mg	10 mg				
Ln-C _{max}	2.91	3.77	3.73	43.6	41.07-46.35	104.3	98.07-110.88
Ln-AUC _(0-t)	5.21	6.09	5.35	86.7	80.60-93.26	102.1	94.96-109.99
Ln-AUC _(0-inf)	5.37	6.17	5.42	94.7	88.23-101.55	110.9	103.20-119.25

[0033]

[0034] 팜프리딘-SR의 단회 투여량에 뒤이은 노출의 투여량 비례관계가 표 3에 제시되어 있다. 팜프리딘-SR의 다회 투여량에 뒤이은 약동학적 성질이 표 4에 제시되어 있다.

표 3

MS를 앓는 환자에게 팜프리딘-SR 정제의 단회 경구 투여 후 투여량-정규화된

약동학적 파라미터 값(평균 ± SEM)

파라미터	단회 투여량(mg)			
	5 (n=24)	10 (n=24)	15 (n=24)	20 (n=23)
C _{max} -norm* (ng/mL)	13.1 ± 0.6	12.6 ± 0.7	12.3 ± 0.7	12.3 ± 0.8
T _{max} (시간)	3.9 ± 0.2	3.9 ± 0.3	3.6 ± 0.3	3.6 ± 0.3
AUC-norm* (ng·hr/mL)	122.1 ± 9.4	122.1 ± 9.4	131.5 ± 7.4	127.8 ± 6.9
t _{1/2} (시간)	5.8 ± 0.5	5.6 ± 0.4	5.5 ± 0.4	5.1 ± 0.3
Cl/F (mL/min)	619.8 ± 36.2	641.4 ± 39.1	632.4 ± 39.0	653.9 ± 37.1

* 5 mg 투여량에 정규화시킴

[0035]

표 4

MS를 앓는 20명의 환자에서 팜프리딘-SR 정제의 다회 경구 투여(40 mg/일, 20 mg b.i.d.) 후 약동학적 파라미터 값(평균 및 95% CI)

일차	파라미터-다회 투여량				
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (시간)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (시간)	Cl/F (mL/min)
1일차	48.6 (42.0, 55.3)	3.8 (3.2, 4.3)	NE	NE	NE
7/8일차	66.7 (57.5, 76.0)	3.3 (2.8, 3.9)	531 (452, 610)	NE	700 (557, 844)
14/15일차	62.6 (55.7, 69.4)	3.3 (2.6, 3.9)	499 (446, 552)	5.8 (5.0, 6.6)	703 (621, 786)

NE=평가 불가능함

[0036]

[0037]

분포 - 랫트에서 정상 상태에서의 분포 용적(Vdss)은 전체 체용적(total body volume)에 근접한 것으로 보고되었다(생체이용률에 대해 조정되지 않음). 수컷 및 암컷 랫트에 4-아미노피리딘의 단회 경구 투여량(2 mg/kg)을 투여한 후, Vdss는 수컷에 비해 암컷에서 13% 더 낮았다(수컷 1094.4 mL 대 암컷 947.5 mL); 그러나, 상기 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한, 체중 차이에 대해 조정한 경우, 수컷과 암컷 간의 차이는 없었다(2%).

[0038]

단회 투여량 연구에서, 랫트에게 ¹⁴C-표지된 4-아미노피리딘(1 mg/kg)을 경구 투여하였다. 투여 1, 3, 8 및 24 시간 후, 매 시점마다 3마리의 동물들을 희생시켰다. 혈액을 수집하고, 방사능 측정을 위해 조직을 절제하였다. 대략적으로 최대 혈장 농도에 해당하는 시점인, 투여 1시간 후에, 수집한 모든 조직에서 방사능이 검출되었다. 그 양은 투여량의 경미한 백분율을 나타냈다; 그러나, 전체 투여량의 58.3%만이 설명되었다. 최대 농도는 간(2.6%), 신장(1.6%), 및 혈액 (0.7%)에서 나타났다; 방사능의 51%는 도체(carass)(주로 위장관 및 근골격계) 중에 존재했다. 조직으로부터의 제거 반감기는 1.1 내지 2.0 시간 범위였다. 투여 후 3시간 시점에, 모든 조직내에서 검출된 방사능 양은 (방사능 투여량의 15.4%를 포함했던, 도체를 제외하고는) 무시가능한 수준이었다.

[0039]

랫트 및 개의 혈장에서 혈장 단백질 결합을 평가하기 위해 시험관 내 연구를 수행하였다. 5, 50 또는 500 ng/mL의 4-아미노피리딘 농도를 사용하였다. 4-아미노피리딘은 대부분 결합하지 않은 상태였고, 시험된 3가지 농도 모두에서 높은 유리 약물 분율을 나타냈다. 4시간의 투석 시간 후에, 유리 약물의 평균 백분율은 랫트 혈장에서 73 내지 94%였고, 개 혈장에서 88 내지 97%였다.

[0040]

4-아미노피리딘은 혈장 단백질에 대부분 결합하지 않는다(97 내지 99%). 20 mg 정맥내 투여량의 단회 투여시, 평균 Vd는 전체 체수분을 크게 초과하는 2.6 L/g으로(문헌[Uges et al., 1982]), 팜프리딘-SR 정제를 투여받은 건강한 지원자 및 SCI를 앓는 환자에서 계산된 값과 유사하다. 혈장 농도-시간 프로파일은 신속한 초기 분포상을 갖는 2개 또는 3개의 컴파트먼트(compartment) 중 하나이다. 타액 내에서 측정가능한 수준이 나타난다.

[0041]

랫트에서, ¹⁴C-표지된 4-아미노피리딘이 각각 3.07 및 1.48의 조직 대 혈장 비율로 대뇌 및 소뇌에서 검출되었으며, 이는 4-아미노피리딘이 경구 투여 후 혈액 뇌 장벽(blood brain barrier)을 통과한다는 것을 시사한다. 4-아미노피리딘은 혈액으로부터 제거되는 속도와 유사한 속도로 뇌로부터 제거된다. 구체적으로, 4-아미노피리딘의 뇌 조직(소뇌 및 대뇌) 및 혈액으로부터의 제거 반감기는 유사하다(각각 1.24, 1.63, 및 1.21 시간).

[0042]

독성학 - 단회 및 반복 투여 독성 연구에서, 투여 계획은 부작용의 비율에 크게 영향을 미쳤다. 고용량 단회 투여 또는 보다 낮은 용량의 반복 투여 후 나타난 임상적 징후는 시험된 모든 종에서 유사했으며, 미진, 경련, 운동 실조, 호흡 장애, 동공 산대, 극도 피로(prostration), 발성 이상, 호흡의 증가, 과다한 타액 분비, 보행 이상, 과흥분 및 저흥분을 포함했다. 이 임상적 징후들은 예상되었던 것이고, 4-아미노피리딘의 과장된 약리작용을 나타냈다.

[0043]

4-아미노피리딘의 사용을 포함하는 제어된 임상 연구에서, 신체 시스템에 의한 가장 빈번한 유해 사례는 "전신으로서" 신경계, 및 소화계에서 나타났다. 현기증, 불면증, 이상감각, 통증, 두통 및 무력증이 가장 흔한 신경

계 유해 사례이며, 오심이 소화계 분야에서 가장 빈번하게 보고된 사례이다.

- [0044] MS 환자 및 척수 손상을 포함하는 다른 군에서, 팜프리딘-SR 사용시 보고된 가장 빈번한 치료 관련 유해 사례는, 상기 화합물의 칼륨 채널 차단 활성화와 일치하는 신경계에서의 흥분성 효과로서 광범위하게 분류될 수 있다. 이 유해 사례들로는 현기증, 이상감각, 불면증, 균형 장애, 불안, 혼란 및 발작이 포함된다. 그와 같은 사례의 증가된 빈도는 투여량과 적당히 관련된 것으로 나타나며, 개체 감수성의 변동이 매우 심하다. 질환 병리의 결과로서, 척수 손상을 갖는 사람에서보다 MS를 앓는 사람에서 발작 역치를 더욱 저하시키는데 효과적인 것으로 나타났다; 이는 특정 개체에서 MS 뇌병리와 약물의 채널 차단 특성과의 상호작용에 기인한 것일 수 있다.
- [0045] 제제 및 투여 - 투여 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 제형(dosage unit form)으로 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 투여 단위 제형은, 치료 대상 개체에 투여하기에 적합한 물리적으로 구별되는 단위를 지칭한다; 각각의 단위는 임의의 약학적 담체와 조합된, 원하는 치료 효과를 유발하도록 계산된 치료 화합물의 사전 정해진 양을 함유한다. 투여는 단위 투여 단위 제형의 투여이거나, 또는 투여 단위 제형의 다회 투여일 수 있고, 이는 다양한 양의 단위 투여량의 동시 투여를 포함한다.
- [0046] 일반적으로, 본 발명의 투여 단위 제형은 치료 화합물의 고유한 특성 및 주어진 환자 또는 환자군에서 달성되어야 하는 구체적인 치료 효과에 의해 정해지고, 그에 직접 좌우된다. 단위 투여 제형은 정제, 캡슐제, 분취액(aliquot)일 수 있다; 단위 투여 제형은 1회 이상의 투여량을 포함하는 블리스터 팩(blister pack)으로 제공될 수 있다. 소정의 투여 프로토콜에서, 환자는 한번에 단위 투여량을 초과하여 사용할 수 있으며, 예를 들면, 블리스터 팩의 분리된 블리스터에 함유된, 2개의 캡슐 또는 2개의 정제를 투약할 수 있다.
- [0047] 활성 화합물은 환자의 구체적인 상태와 관련된 병태를 치료하기에 충분한 치료적 유효 투여량으로 투여된다. "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 바람직하게는 환자에서 병태의 증상, 또는 병태 자체를 치료받지 않은 개체에 비해 약 20%이상, 보다 바람직하게는 약 40% 이상, 보다 더욱 바람직하게는 약 60% 이상, 및 훨씬 더 바람직하게는 80% 이상 경감 또는 완화시킨다. 화합물의 효능은 본 명세서에서 기술되는 모델 시스템과 같이, 인간에서 질환 치료에 있어서의 효능을 예측할 수 있는 동물 모델 시스템에서의 평가에 기반할 수 있다. 화합물의 효능은 임상 시험에서 얻은 결과와 같이, 규범적 개체군에서 발견된 결과에 기반할 수 있다.
- [0048] 개체에게 투여되는 4-AP의 실제 투여량은 연령, 성별, 체중, 병태의 중증도, 치료대상 질환의 종류, 과거 또는 현재의 치료적 개입, 개체의 특발증(idiopathy) 및 투여 경로와 같은 신체적 및 생리학적 인자에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로, 모든 환자들에게 필수적으로 표준 양이 제공될 수 있으며, 종종 상기 표준은 규범적 개체군에서의 연구, 예를 들어 임상 시험에서 인간 개체에 대한 데이터로부터 도출된다. 이 인자들은 의료인, 의약 처방인, 의사, 약사 등과 같은, 숙련된 기술자(총칭하여 "전문가(practitioner)")에 의해 결정될 수 있다. 소정의 구현예에서, 투여 책임이 있는 전문가는 개별 개체를 위한 활성 성분(들)의 농도 및 적절한 투여량(들)을 결정할 수 있다. 소정의 구현예에서, 상기 투여량은 임의의 합병증이 발생하는 경우, 개별 의사에 의해 조정될 수 있다; 소정의 구현예에서, 투여량은 모든 환자에게 (MS 종류, 온도 민감성, 질환의 지속기간, 진행 상태 등과 무관하게) 규범적 참조군에서 안전하고 효과적인 것으로 밝혀진 양으로 투여된다.
- [0049] 본 발명의 서방형 제제 및 조성물은 정상 상태에서 약물 또는 활성제의 최대 혈장 농도(C_{maxss}) 및 정상 상태에서 약물 또는 활성제의 최소 혈장 농도(C_{minss})의 면에서 기술될 수 있는, 원하는 방출 프로파일을 나타낸다. 정상 상태는 투여(흡수) 속도가 약물 또는 활성제의 제거 속도와 동일할 때 관찰된다. C_{maxss} 대 C_{minss}의 비(C_{maxss}:C_{minss})는 C_{maxss} 대 C_{minss} 관찰값으로부터 계산할 수 있다. 또한, 본 발명의 제제 및 조성물은, 정상 상태에서의 약물 또는 활성제의 평균 최대 혈장 농도(C_{avss})의 면에서 기술될 수 있는 원하는 방출 프로파일을 나타낸다.
- [0050] 본 명세서에 제시된 바와 같이, 서방형 4-아미노피리딘 조성물은 1일 2회(BID) 또는 1일 1회(QD) 투여에 있어서 약 1.0 내지 약 3.5의 C_{maxss}:C_{minss} 비를 나타낸다. 대안적인 구현예에서, 서방형 제제는 1일 2회(BID) 또는 1일 1회(QD) 투여에 있어서 약 1.5 내지 약 3.0의 C_{maxss}:C_{minss} 비를 나타낸다. 또다른 바람직한 구현예에서, C_{maxss}:C_{minss} 비는 1일 2회(BID) 또는 1일 1회(QD) 투여에 있어서 약 2.0 내지 약 3.0이다. 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이, 혈장 수준이 감소하는 중에 재투약이 이루어지는 경우, C_{minss}는 재투약 시점에 발생한다. 이는 서방형 4-AP에 대한 정상 상태 약동학적 프로파일을 나타내는, 도 16을 참조하여 예시할 수 있다.
- [0051] 추가적인 양태는 서방형 매트릭스 및 아미노피리딘을 포함하는 서방형 조성물로서, 상기 조성물은 약 15 ng/mL

내지 약 35 ng/mL의 Cavss를 제공한다. 추가적인 양태에서, 서방형 매트릭스 및 아미노피리딘을 포함하는 서방형 정제로서, 약 20 ng/mL 내지 약 35 ng/mL의 Cmaxss를 나타내는 정제가 제공된다. 서방형 아미노피리딘 조성물의 약동학적 특성 및 다양한 신경학적 장애의 치료 방법이 공동 계류중인, 2004년 4월 17일자로 출원된 표제 "Stable Formulations of Aminopyridines and Uses Thereof"의 미국 특허출원 일련번호 제11/102,559호 및 2004년 12월 13일자로 출원된 표제 "Sustained Release Aminopyridine Composition"의 미국 특허출원 일련번호 제11/010,828호에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 전체로서 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0052] 키트 - 키트는 본 발명의 예시적 구현예를 구성한다. 키트는 하나 이상의 내부 리셉터클/용기를 수용하도록 구성된 외부 리셉터클 또는 용기, 용구(utensil) 및/또는 설명서를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 용구는, 패취, 흡입 장치, 유체 용기컵, 주사기 또는 바늘과 같은, 약물을 투여하기 위한 품목(들)을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 본 발명의 일부 리셉터클 또는 용기 내에 포함될 수 있다. 본 발명의 리셉터클은 다회 투여에 유용한 본 발명의 조성물의 충분한 양을 포함하거나, 단위 또는 단회 투여 제형으로 존재할 수 있다.

[0053] 본 발명의 키트는 일반적으로 본 발명에 따른 투여를 위한 설명서를 포함한다. 본 명세서에서 뒷받침되는 임의의 투여 방식이 상기 설명서의 일부분을 구성할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 설명서는 본 발명의 조성물이 1일 2회 복용되어야 한다고 지시한다. 설명서는 본 발명의 임의의 용기/리셉터클에 부착될 수 있다. 대안적으로, 상기 설명서는 본 발명의 리셉터클 상에 인쇄되거나, 리셉터클 내 또는 위에 새겨지거나, 리셉터클의 구성성분으로 이루어질 수 있다.

[0054] 키트는 상기 키트 구성성분을 사용하기 위한 설명서 및 상기 키트에 포함되지 않은 임의의 기타 시약(reagent)의 사용을 위한 설명서를 또한 포함할 수 있다. 그와 같은 시약들은 본 발명의 키트의 구현예인 것으로 고려된다. 그러나, 그와 같은 키트는 상기 명시된 특정한 품목들에 제한되지 않고, 인지 기능장애 또는 인지 손상의 치료에 직접적 또는 간접적으로 사용되는 임의의 시약들을 포함할 수 있다.

[0055] 일 구현예에서, 본 발명의 키트는 예를 들면, 투약 및/또는 안전성에 대한 정보를 동반한, 내부에 본 발명의 약물이 포함된 병을 포함할 수 있다; 상기 정보는 환자가 병과 설명서를 필수적으로 동시에 얻을 수 있도록, 상기 병에 부착되거나, 동시에 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 키트는 예를 들면, 투약 및/또는 안전성에 대한 정보를 동반하는, 내부에 본 발명의 약물이 포함된 블리스터 팩을 포함한다; 상기 정보는 환자가 병과 설명서를 필수적으로 동시에 얻을 수 있도록, 병에 부착되거나 동시에 제공될 수 있다. 일반적으로, 키트 내에서 본 발명의 약물은 단위 투여 제형으로 존재한다.

[0056] 지속적 치료 - 본 발명의 구현예들은, 만성 또는 연장된 또는 지연된 또는 장기간의 또는 지속된 기간에 걸쳐서 환자에서 다발성 경화증을 효과적으로 치료하는 방법을 포함한다; 이는 "지속적(durable)" 치료 또는 "지속적" 치료 방법으로도 지칭된다; 또한 이는 "지속된(sustained)" 치료 또는 "지속된" 치료 방법으로도 지칭된다. 본 발명의 또다른 구현예는 4-아미노피리딘의 인접한 또는 계속적인 또는 앞선 투여 동안 환자에서 다발성 경화증 증상의 개선을 사전에 달성한 후, 4-아미노피리딘의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 다발성 경화증의 증상의 개선을 유지하는 방법에 관한 것이다. 임의의 그와 같은 방법들은 연장된, 지연된, 장기간의, 지속된, 만성적 기간 동안(본 명세서에서 사용되는, 연장된, 지연된, 장기간의, 지속된, 만성적은 문맥이 달리 명시하지 않는 경우 동의어이다) 상기 환자에게 4-아미노피리딘의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0057] 소정의 구현예에서, 상기 연장된, 지연된, 장기간의, 지속된 또는 만성적 기간은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22주 이상; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18개월 이상; 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6년 또는 5년 초과이다. 소정의 구현예에서, 상기 연장된, 지연된, 장기간의, 만성적 또는 지속된 기간은 환자의 일생 동안이다. 이 방법은 또한 4-아미노피리딘을 본 발명에 따른 치료적 수준(예를 들면, Cminss 또는 평균 Cminss) 또는 범위(예를 들면, Cminss 범위 또는 평균 Cminss 값의 기준 범위)에서, 또는 상기 치료적 수준 또는 범위까지 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0058] 소정의 구현예에서, 개선되는 증상은, 보행, 보행 능력(walking ability), 보행 속도의 증가 또는 개선, 인지 및/또는 경직이 아니다. 즉, 소정의 구현예에서, 이 파라미터들 중 하나 이상은 특정하게 배제될 수 있거나, 배제되지 않을 수 있다.

[0059] 소정의 구현예에서, 상기 4-아미노피리딘의 치료적 유효량은 1일 2회 투여되는 서방형 조성물에서 10 mg이다. 소정의 구현예에서, 상기 서방형 조성물은 1일 2회 투여될 수 있다. 소정의 구현예에서, 상기 서방형 조성물은 1일 1회 투여될 수 있다. 이 방법들은 또한 4-아미노피리딘을 본 발명에 따른 치료적 수준(예를 들면, Cminss)

또는 범위(예를 들면, Cminss 범위)에서, 또는 상기 치료적 수준 또는 범위까지 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 소정의 구현에는 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22주 이상; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개월 이상; 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6년 또는 5년을 초과하는 기간 동안의, 탈수초 병태의 치료를 위한 4-아미노피리딘의 용도에 관한 것이다. 또한, 추가적인 구현에는 탈수초 병태 또는 다발성 경화증 또는 외상성 신경 손상의 만성적 또는 지속적 치료를 위한 의약 또는 치료제 또는 제제의 제조에 있어서 4-아미노피리딘의 용도에 관한 것이다.

[0060] 본 발명의 추가적인 구현에는, 연장된 기간 동안 환자에게 4-아미노피리딘의 치료적 유효량을 계속적으로 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 경화증을 앓는 환자에서 MS의 증상의 지속된 또는 비교적 지속된 개선을 달성하는 방법에 관한 것이다. 개선은 일반적으로 대조군 또는 표준 양 또는 값과 관련하여 정의된다; 다발성 경화증과 같은 질환을 갖는 환자에서의 점진적 저하가 종종 존재하여, 증가 또는 상대적 증가는 다발성 경화증 병리의 내재적 진행에 수반되는 기능의 저하와 관련하여 적절하게 고려될 수 있는 것으로 이해된다.

[0061] 소정의 구현예에서, 4-아미노피리딘의 치료적 유효량은 서방형 조성물에서 10 mg이다. 소정의 구현예에서, 서방형 조성물은 1일 2회 투여될 수 있다. 소정의 구현예에서, 상기 서방형 조성물은 1일 1회 투여될 수 있다. 또한, 이 방법들은 본 발명에 따라 4-아미노피리딘을 치료적 수준(예를 들면, Cminss 미만으로 되지 않는) 또는 범위(예를 들면, Cminss 내지 Cmaxss 범위 내로 유지)에서, 또는 상기 수준 또는 범위까지 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0062] 본 발명의 방법은 또한, 연장된 기간에 걸쳐서 환자에서 4-아미노피리딘의 치료적 유효량을 계속적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 MS 증상의 지속된 개선을 달성하는 단계를 포함한다. 이 지속된 개선은, 기준 또는 정상군 대비 개선 백분율의 계속적 성장이 있는 점에서 상대적으로 증가하거나, 이 개선은, 기준 또는 정상군 대비 변동하는 개선 백분율이 존재하여, 상기 기준군보다 잘 하려는 성향을 나타내도록 하는 점에서 비교적 다양할 수 있다; 상기 개선이 비교적 다양한 경우, 이는 대상 환자가 기준 또는 정상군에 비해 못하는 기간을 포함할 수 있다.

[0063] 조합 치료 - 본 발명의 조성물 및 방법은 치료적 또는 예방적 적용과 관련하여 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물, 예를 들면 아미노피리딘을 사용한 치료의 효과를 증가시키기 위해, 또는 또다른 요법(제2 요법)의 보호를 증가시키기 위해, 이 조성물 및 방법들을 질환 및 병태, 예를 들면 신경 세포의 탈수초에 의해 유발되는 기능장애 또는 손상의 치료, 개선 또는 예방에 효과적인 다른 작용제 및 방법들과 결합하는 것이 바람직할 수 있다.

[0064] 본 발명의 조성물의 개체로의 투여는 본 명세서에 기술된 투여를 위한 일반적 프로토콜에 따를 것이고, 또한, 특별한 2차 요법의 투여를 위한 일반적 프로토콜을 따를 것이며, 존재하는 경우, 치료의 독성을 고려할 것이다. 필요한 경우, 치료 사이클은 반복될 수 있는 것으로 기대된다. 또한, 다양한 표준 요법들이 상기 기술된 요법과 조합되어 적용될 수 있는 것으로 고려된다.

[0065] 다양한 조합이 사용될 수 있다; 예를 들면, 아미노피리딘 또는 그의 유도체 또는 유사체는 "A"이고, 2차 요법(예를 들면, MS에서 종종 사용되는, 면역계 조절제(immune system modulator))은 "B"이면, 비제한적인 조합 사이클로서 하기가 포함된다(이들은 단지 예시적이며, 순서는 정방향 또는 역방향으로 정해질 수 있다):

[0066] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

[0067] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

[0068] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0069] AB/AB A/AB AB/B AB A/B

[0070] AB/AB/AB AB/B/B AB/B/AB AB/A/A

[0071] 실시예

[0072] 실시예 1: 4-AP의 장기간 사용, MS-F203 확장 연구(MS-F203EXT)

[0073] 현재 진행중인 오픈 라벨(open label) 확장 연구에 참여하는 다발성 경화증(MS)을 앓는 환자에서 경구 서방형 팜프리딘(팜프리딘-SR)의 효능 및 안전성의 잠정적 평가 결과를 얻었다.

[0074] 배경: MS에서 팜프리딘의 3상 연구(MS-F203)는 보행 능력의 개선을 보여주었다. 이 확장 연구(MS-F203EXT)는 MS-F203으로부터의 환자의 오픈 라벨 치료 동안 효능 및 안전성을 모니터링하였다. 시험설계/방법: 환자들을

10 mg 팜프리딘 bid를 사용하여 치료하였고, 2, 14 및 26주, 및 그로부터 매 6개월 경과 시점에 임상에서 평가하였다. 적격 기준은 다음을 포함하였다: 분명한(definite) MS; 나이 18 내지 70세; MS-F203에 대한 스크리닝 시 8 내지 45초의 정기 25-풋 워크(Timed 25-Foot Walk, T25FW) 시간. 효능을, 대부분의 방문기간 동안의 보행 속도가, 비-치료 최대 속도보다 빨랐던 확장 정기 보행 반응자(Extension Timed Walk Responder, ETWR)의 비율에 의해 분석하였다.

[0075] 3상 팜프리딘-SR 시험(MS-F203)의 장기간 확장 연구(MS-F203-EXT)로부터 얻은 잠정적 데이터는 확장 연구 참가자들의 24.9%가 1년간의 치료 후 확장 정기 보행 반응자(ETWR)로서의 기준을 충족시킨다는 것을 보여주었으며, 나아가 2년 이상의 기간에 걸쳐 개선된 보행 속도를 입증하였다. 또한, 본 연구에서 2년에 걸쳐 관찰된 팜프리딘-SR의 안전성 프로파일은 앞선 플라세보-대조 임상시험과 일치하였다.

[0076] 확장 연구에 앞서, MS에서 4-아미노피리딘의 3상 연구(MS-F203)는 보행 능력의 개선을 보여주었다; MS-F203은 이중 맹검의 3상 연구였다. MS-F203에서, 환자들은 3:1 비율로 10 mg bid 팜프리딘-SR 또는 플라세보에 무작위 배치되었다. 1차 결과는 정기 25-풋 워크(정기 보행 반응)에 대한 보행 속도의 일관된 개선이었다.

[0077] 시험설계/방법: MS-F203EXT는 MS-F203으로부터의 환자의 오픈 라벨 치료 동안 효능 및 안전성을 모니터링하였다. 환자들을 10 mg 팜프리딘 bid를 사용하여 치료하였고, 2, 14 및 26주 및 그로부터 매 6개월 경과 시점에 임상에서 평가하였다. 적격성 기준은 다음을 포함하였다: 분명한 MS; 나이 18 내지 70세; MS-F203에 대한 스크리닝 시 8 내지 45초의 정기 25-풋 워크(T25FW) 시간. 효능을, 대부분의 방문기간 동안의 보행 속도가 비-치료시 최대 속도보다 빨랐던, 확장 정기 보행 반응자(ETWR)의 비율에 의해 분석하였다. MS-F204 EXT 연구는 본 출원시에도 계속 진행 중이다.

[0078] 각각의 방문시, 안전성 평가, 정기 25-풋 워크 평가, 임상의 및 피험자 전반 인상이 있다. EDSS 평가는 매 2년 마다 실시한다. MS-F203 EXT 연구의 타임라인 및 노출(2008년 11월 30일자 잠정적 데이터 컷오프 포함)은 다음과 같다: 최초 환자는 2005년 12월 13일에 입원하였다. 평균 노출은 2.1년(9일 내지 3년 범위)이다. 총 노출은 565명의 환자-년이다.

[0079] 14주의 플라세보-대조 MS-F203 연구에서, 플라세보 군에서의 피험자 중 8.3%와 비교하여, 팜프리딘-SR 군에서는 피험자의 34.8%가 정기 보행 반응자로서 정해진 결과 기준을 충족시켰다. 플라세보-대조 연구에 뒤이어, 283명의 참가자 중 연구를 완료한 269명이(상기 269명은 정기 보행 반응자로서 정의된 참가자, 미-반응자 및 플라세보 군으로부터의 참가자들을 포함한다) 오픈 라벨 확장 연구(MS-F203EXT)에 참여했다. 확장 연구에서 모든 참가자들을 1일 2회 10 mg의 팜프리딘-SR을 사용하여 치료하였고, 2, 14, 26, 52, 78 및 104주 시점에 임상에서 평가하였다.

[0080] MS-203EXT에 참여한, MS-F203을 완료한 269명의 환자들 중, 263명은 적어도 1회의 치료중(on-treatment) 평가를 받았다. 이 잠정적 분석에서, 환자들은 최대 2.6년 치료받았고(평균 노출 1.9년), 196명이 유효하게 남아있고, 24명은 유해 사례로 인해 중단하였고, 59명은 1회 이상의 중증 유해 사례를 경험했으며, 가장 흔한 유해 사례는 MS 재발이었다. 총 66명(24.9%)의 환자들이 ETWR이었고, 초기 치료 1년 동안 각각의 방문시 30% 초과 보행 속도에 있어서의 평균 개선율을 보였다. 24개월 시점에, 평균 개선율은 22%로 감소하였다. 이와 대조적으로, 확장 정기 보행 비-반응자들은 2년에 걸쳐 8%의 평균 T25FW 속도의 저하를 보였다. 비-반응자에 비해, ETWR에 대한 피험자 및 임상의 전반 인상 점수에서 통계적으로 유의한 개선이 있었다($p < 0.005$).

[0081] 확장 연구에서 정기 보행 반응을 정기 25-풋 워크(T25W)를 사용하여 측정하였다. 확장 정기 보행 반응자(ETWR)는, 플라세보-대조 시험 중 5회의 별개 시점 및 확장 연구의 시작 시점에서의 측정으로부터 얻은, 비-치료시 최대 속도와 비교시 초기 4회의 오픈 라벨 방문(2, 14, 26 및 52주) 중 대부분에서 더 빨리 걷는 참가자로 정의하였다.

[0082] 잠정적 분석시에, 참가자들은 최대 3년 동안 치료받았으며, 평균 노출은 2.1년이었고, 총 노출은 565명의 환자-년이었다. 269명의 피험자 중 확장 시험에 참가한 총 187명(69.7%)은 잠정적 분석 시점에 여전히 참가중이었다. 연구 참가자들 중 절반을 초과한 참가자들이 이차 진행형 MS 진단을 받았으며(52.8%), 나머지는 재발 완화형(relapsing-remitting) MS(28.6%), 일차-진행형 MS(14.9%) 및 진행성 재발형(3.7%) 진단을 받았다.

[0083] 결과 - 269명 중 총 66명(24.9%)의 연구 참가자들이 팜프리딘-SR 10 mg 1일 2회를 사용한 치료 1년 후에 확장 정기 보행 반응자(ETWR)였다. ETWR은, 그들의 최대 비-치료 속도와 비교시, 12개월의 치료 후 보행 속도에서 30% 초과 평균 개선 및 24개월 시점에 22% 개선을 나타냈다. 확장 정기 보행 비-반응자들은 24개월에 걸쳐 8%의 평균 보행 속도의 감소를 보였다. 또한, 비-반응자와 비교시 ETWR에 대한 환자 및 임상의 전반 인상 점수

에서 통계적으로 유의한 개선이 있었다($p < 0.005$).

- [0084] 플라세보-대조 시험에서 정기 보행 반응자로 정의된 참가자들 중에, 42.9%가 확장 연구에서 1년 후에 ETWR의 기준을 충족시켰다. 또한, 플라세보를 투여받은 피험자 중 16.2%가 확장 연구에서 ETWR로서의 기준을 충족시켰고, 플라세보-대조 시험에서 플라세보를 투여받은 피험자 중 16.2%가 ETWR로서의 기준을 충족시켰다. 주목할 것은, 플라세보 대조 MS-F203 시험에서 정기 보행 비-반응자로 정의된 참가자 중 19.7%가, 후에 확장 연구에서 ETWR로서의 기준을 충족시켰다.
- [0085] 모든 연구 참가자들을 플라세보 대조 시험의 시작 시점에, 종합 장애 척도(Expanded Disability Status Score, EDSS)를 사용하여 전반적 장애에 대해 평가하였고, 2년 후 확장 연구에서 재평가하였다. 기준치에서 평균 EDSS 점수는 5.76으로서, 중대한 장애를 나타냈다. 2년 후 확장 연구에서, ETWR에서 EDSS 기준치로부터의 변화는 비-반응자에서의 +0.4와 비교시 -0.1이었다($p = 0.018$). EDSS 점수의 증가는 장애의 악화를 의미한다.
- [0086] 결론 - 오픈 라벨 연구에서 보유율(retention rate)은 1년 후 82.9%였고, 2년 후 75%였다. 또한, 일관성 있는 보행 속도의 개선이 반응자 군에서 2년 후에 관찰되었다. 4-아미노피리딘으로 치료받은 MS 환자들은 2년의 오픈 라벨 치료 동안 지속적으로 개선된, 임상적으로 의미있는 보행 속도를 보였다. 본 연구는 4-아미노피리딘을 사용한 치료의 장기간 효능의 최초 증거를 제공한다. 새로운 안전성 문제는 나타나지 않았다.
- [0087] 따라서, 오픈 라벨 연구에서 높은 보유율이 관찰되었다: 1년차 82.9%, 2년차 75.0%. 일부의 환자들이 2년에 걸쳐 보행 속도의 일관성 있는 개선을 경험하였다. 새로운 안전성 징후는 없었다. 10 mg bid에서 발작의 발생률은 예상된 백그라운드 발생률 및 다른 MS 시험 경험과 일치하였다.
- [0088] 팜프리딘-SR은 장기간 사용에 안전하고 유용한 것으로 보인다. 특히, 상기 약물은 예를 들면, 정기 25-푹 워크(정기 보행 반응)에서 보행 속도의 일관성 있는 개선에 유용한 것으로 밝혀졌다.
- [0089] 이 팜프리딘-SR에 대한 장기간 데이터는, 이 의약이 MS를 앓는 사람들에게 대한 만성 요법으로서 사용되기 때문에 중요하다. 데이터는 팜프리딘-SR이 2년의 기간에 걸쳐 MS를 앓는 일부의 사람들에게 대해 보행 속도에 있어서 지속된, 임상적으로 의미있는 개선을 생성한다는 것을 시사한다.
- [0090] 팜프리딘으로 치료받은 MS 환자들의 일부는 일관성 있게 개선된 보행 속도를 나타냈으며, 이러한 개선은 2년의 오픈 라벨 치료 동안 임상적으로 의미있는 것으로 여겨졌다. 이는 당해 기술분야에서, 장기간 효능 및 안전성 및 팜프리딘을 사용한 임상적으로 의미있는 치료를 정립한 데이터의 최초 개시이다. 새로운 안전성 문제는 나타나지 않았다.
- [0091] 추가 세부사항: MSF-203EXT
- [0092] 이는 팜프리딘-SR을 사용한 계속적 치료의 장기간의, 다기(multicenter) 오픈 라벨 확장 연구이다. 표적 개체군은 다발성 경화증 진단을 받고, 연구 MS-F203에 참여했던, 미국 및 캐나다에 걸친 환자로 이루어졌다.
- [0093] 총 269명의 환자들이 참여했고, 본 연구에 포함되었다. 환자들을 MS-F203 연구의 최종 방문(8차 방문)시 본 연구에 대해 스크리닝하였고, 포함 및 제외 기준을 충족시키면, 상기 방문시 MS-F203 EXT에 대한 오픈 라벨 시험용 약물을 투여하였다. 환자가 최종 방문을 마친 것과 동일한 시점에 본 연구에 대해 스크리닝되지 않은 경우, 연구 진입시 별개의 전체 스크리닝 방문이 요구되었다. 상기 스크리닝 방문 자격을 갖춘 환자들에게는, 최초 오픈 라벨 시험용 약물을 받기 위해 추가적인 방문(0차 방문)으로 2주 이내에 돌아올 것을 요청하였다. 그 이후의 방문 스케줄은 모든 환자에게 대해 동일하였다. 환자들은 1차 방문을 위해 2주 뒤에 돌아왔고, 2차 방문으로서 12주 후에 돌아왔으며, 3차 방문은 2차 방문 12주 후에 있었다. 이후에, 환자들은 매 26주마다 진찰받고, 각각의 임상 방문 후 약 8주 및 16주 후에 2회의 전화 방문을 하도록 되어 있었다. 연구 종료시, 환자들은 다음 정기 스케줄인 26주차 방문(최종 방문)을 위해 돌아왔고, 시험용 약물을 복용하지 않는 4주의 추적(follow-up) 기간을 시작하였다. 이들은 추적 평가를 위해 4주 내에 돌아오도록 되어 있다(추적 방문).
- [0094] 환자들은 연구 전체에 걸쳐, 매일 대략적으로 동일한 시간에, 매 12시간마다 1정의 정제를 복용하였다. 모든 환자들은 팜프리딘-SR 10 mg BID(20 mg)의 안정한 치료 투여량을 제공받았다. 기능적 평가는 하기를 포함했다:
- [0095] · 정기 25-푹 워크,
- [0096] · 변화에 대한 임상의 전반 인상(Clinician Global Impression of Change, CGI),
- [0097] · 피험자 전반 인상(SGI), 및

- [0098] · 종합 장애 척도(EDSS).
- [0099] 안전성 평가는 유해 사례 보고, 신체 검사, 임상적 실내 시험, 12-리드 ECG 및 표준 EEG 검사(스크리닝 방문시 모든 환자들에게 요구됨; 환자가 발작 경험을 가진 경우 언어야 함)에 기초하였다. 각각의 임상 방문시, 시험관은 계속된 연구 참여가 환자의 최고 관심사인지를 기록해야 했다. 치료를 종료한 환자들은 조기 종료 방문을 해야 했다.
- [0100] 진단 및 포함을 위한 주요 기준 - 임상시험에 포함되기 위해, 환자들은 하기를 충족시켜야 했다:
- [0101] · 연구 MS-F203에 참가함(팜프리딘-SR 또는 플라세보 투약),
- [0102] · 맥도널드(McDonald) 기준에 따라 정의된 임상적으로 분명한 다발성 경화증을 가짐,
- [0103] · 남성 또는 여성, 18세 이상이어야 함.
- [0104] 70세를 넘는 모든 환자들은 시험관의 판단에서 양호한 전반 건강 상태에 있었다.
- [0105] 시험 약품, 투여량 및 투여 방식 - 시험 약품은 1일 2회(매 12시간마다) 경구 투여되는 팜프리딘 SR 10 mg 정제였다.
- [0106] 치료의 지속기간 및 추정된 환자-년 노출 - 본 연구는 현재 진행중인 연구이다. 진행중인 모니터링에 기초하여, 269명의 환자들은 평균 약 2.1년 동안(범위 = 8.5일, 3.0년) 팜프리딘-SR 10 mg b.i.d.에 노출되었다. 이 코호트에 대한, 2008년 11월 30일자 임상적 컷오프를 사용한 추정 노출은 약 565명의 환자-년이었다.
- [0107] 효능 - 기능적 및 주관적 효능 평가로는 정기 25-풋 워크, 변화에 대한 임상의 전반 인상(CGI) 및 피험자 전반 인상(SGI)이 포함되었다.
- [0108] 안전성 - 안전성 평가로는 유해 사례 보고, 신체 검사, 임상 실험실내 시험, 바이탈 사인, 및 12-리드 ECG가 포함되었다.
- [0109] 통계처리 방법 - 이는 다발성 경화증을 앓는 환자에서 팜프리딘-SR의 신약 적용에 대한 임상적 안전성 업데이트를 뒷받침하기 위한, 단축된 잠정 분석이다. 모든 계산은 SAS[®] 버전 8.2 이상을 사용하여 수행되었다. 모든 연구 데이터는 11월 30일자 임상적 컷오프를 사용하여 업데이트된 풀 데이터베이스에서 유래하였다. 기술 통계(n, 평균, 표준 편차[SD], 중앙값, 최소값 및 최대값)를 5개 이상의 카테고리를 사용하여, 연속 변수 및 순위 변수에 대해 계산하였다. 모든 다른 카테고리 변수들에 대해, 빈도 및 백분율을 표로 작성하였다. 백분율은 비-결측값(non-missing value)의 총 수에 기반하였다. 안전성 군은 오픈 라벨 시험용 약물을 받은 모든 환자들을 포함하였다. 이 군은 인구통계 및 기준치 특성 데이터의 분석 및 안전성 데이터의 분석에 사용되었다. 본 연구에서, 단지 하나의 분석 투여군만이 정의되었다(10 mg b.i.d.). 형식적 가설검증은 실시하지 않았다. 다음 변수에 대해 단축된 안전성 분석을 수행하였다: 치료-유해 사례 발생(treatment-emergent adverse event, TEAE) 및 임상적으로 유의한 바이탈 사인, 실험실내 평가 및 ECG 파라미터.
- [0110] 환자 배치 - 참여: N = 269; 중단한 인원수 = 82명(30.5%) (유해 사례로 인한 28명 및 기타 이유로 인한 54명); 유효(active) 인원수 = 187명(69.7%).
- [0111] 효능 결과 - 진행중인 오픈 라벨 연구로부터 업데이트된 효능 결과가 MS-F202EXT, MS-F203EXT, 및 MS-F204EXT를 포함한, 메타-분석 임상 연구 보고서 모음(MS-F-EXT)에 제공된다. 이 메타-분석 보고서는 다발성 경화증 환자에서 팜프리딘-SR의 장기 효능의 징후를 조사한다.
- [0112] 안전성 결과 - 이중 맹검의 플라세보-대조 모연구(MS-F203)에서, 팜프리딘-SR로 치료받은 환자에서 관찰되는 가장 흔한 유해 사례(TEAE)는 전락, 요로 감염, 현기증, 불면증, 피로, 오심, 상기도 감염, 무력증, 요통, 균형 장애 및 두통이었다. 본 확장 연구(MS-F203EXT)에서, 가장 흔한 유해 사례는 요로 감염, 다발성 경화증 재발, 전락, 관절통, 무력증, 사지 통증, 오심, 말초 부종, 상기도 감염 및 불면증이었다. 일반적으로, 이 오픈 라벨 확장 연구 하위군에서 관찰된 유해 사례 패턴은 이중 맹검 연구에서 팜프리딘-SR로 치료받은 환자에 대해 기록된 유해 사례 패턴과 유사하다. 치료받은 269명의 환자들 중, 187명은 2008년 11월 30일자로 계속하여 진행중이었다. 28명의 환자들은 유해 사례로 인해 연구로부터 배제되었다. 또한, 4명의 환자들은 비순응으로 인해 배제되었고, 27명은 동의를 철회하였고, 4명은 추적에서 놓쳤으며, 19명은 '기타' 이유들로 배제되었다. 63명의 환자들은 본 연구의 일부 시점에 중증의 유해 사례를 경험하였으며, 가장 흔한 것은 다발성 경화증의 재발이

었다. 유해 사례 요약 표 외에, 환자 계수, 인구통계, 및 임상적으로 유의한: 실험실 수치, 바이탈 사인 및 ECG 요약 표가 본문의 말미에 제시되어 있다. 10 mg b.i.d. 팜프리딘-SR 복용 중에, 1명의 환자는 복합 부분 발작을 경험했고, 3명의 환자는 전신 발작(경련)을 경험했다.

[0113] 이 진행중인 확장 연구는 다발성 경화증을 갖는 환자에서 팜프리딘-SR의 장기 효능 및 내약성(tolerability)의 추가적인 증거를 제공한다. 약 3년의 연구 후 환자의 70% 보유는 환자 및 조사하는 임상사의 일부에게 인지되는 치료의 이점 및 안전성을 입증한다.

[0114] 실시예 2: 4-AP의 장기간 사용 - MS-F204 확장 연구(MS-F204EXT)

[0115] 본 실시예는 팜프리딘-SR을 사용한 계속적 치료의 장기간의 다기 오픈 라벨 확장 연구에 관한 데이터를 제공한다. 표적 개체군은 다발성 경화증 진단을 받고, 연구 MS-F204에 참여했던, 미국 및 캐나다에 걸친 환자들로 구성되었다.

[0116] 총 214명의 환자들이 참여했고, 본 연구에 포함되었다. 환자들을 MS-F204 연구의 최종 방문(8차 방문)시 스크리닝하였고, 포함 및 제외 기준을 충족시키면, 상기 방문시 MS-F204 EXT에 대한 오픈 라벨 시험용 약물을 투여하였다. 환자가 MS-F204 연구에 대한 최종 방문을 마친 것과 동일한 시점에 본 연구에 대해 스크리닝되지 않은 경우, 연구 진입시 별개의 전체 스크리닝 방문이 요구되었다. 상기 스크리닝 방문 자격을 갖춘 환자들에게, 최초 오픈 라벨 시험용 약물을 받기 위해 추가적인 방문(0차 방문)으로 2주 이내에 돌아올 것을 요청하였다. 그 이후의 방문 스케줄은 모든 환자들에 대해 동일하였다. 환자들은 1차 방문으로서 2주 뒤에 돌아왔고, 2차 방문으로서 12주 후에 돌아왔으며, 3차 방문은 2차 방문 12주 후에 있었다. 이후, 환자들은 매 26주마다 진찰받고, 각각의 임상 방문 후 약 8주 및 16주 후에 2회의 전화 방문을 하도록 되어 있었다. 연구 종료시, 환자들은 다음 정기 스케줄인 26주차 방문(최종 방문)을 위해 돌아왔고, 시험용 약물을 복용하지 않는 4주의 추적 기간을 시작하였다. 이들은 추적 평가를 위해 4주 내에 재방문하였다(추적 방문).

[0117] 환자들은 연구 전체에 걸쳐, 매일 대략적으로 동일한 시간에, 매 12시간마다 1정의 정제를 복용하였다. 모든 환자들은 팜프리딘-SR 10 mg b.i.d.(20 mg/일)의 안정적인 치료 투여량을 제공받았다.

[0118] 기능적 평가는 하기를 포함했다:

- [0119] · 정기 25-풋 워크,
- [0120] · 변화에 대한 임상사 전반 인상(CGI),
- [0121] · 피험자 전반 인상(SGI), 및
- [0122] · 종합 장애 척도(EDSS).

[0123] 안전성 평가는 유해 사례 보고, 신체 검사, 임상 실험실내 시험, 12-리드 ECG 및 표준 EEG 검사(스크리닝 방문시 모든 환자들에게 요구됨; 환자가 발작 경험을 가진 경우 얻어야 함)에 기초하였다. 각각의 임상 방문시에, 시험관은 계속된 연구 참여가 환자의 최고 관심사인지 여부를 기록해야 했다. 치료를 종료한 환자들은 조기 종료 방문을 해야 했다.

[0124] 진단 및 포함을 위한 주요 기준 - 임상시험에 포함되기 위해, 환자들은 하기를 충족시켜야 했다:

- [0125] · 연구 MS-F204에 참가함(팜프리딘-SR 또는 플라세보 투약),
- [0126] · 맥도널드 기준에 의해 정의된 임상적으로 분명한 다발성 경화증을 가짐,
- [0127] · 남성 또는 여성, 18세 이상이어야 함.

[0128] 70세를 넘는 모든 환자들은 시험관의 판단에서 양호한 전반 건강 상태에 있었다.

[0129] 시험 약품, 투여량 및 투여 방식 - 시험 약품은 1일 2회(매 12시간마다) 경구 투여되는 팜프리딘 SR 10 mg 정제였다.

[0130] 치료의 지속기간 및 추정된 환자-년 노출 - 본 연구에서 214명의 환자들은 평균 약 0.9년 동안(범위 = 7.5일, 1.3년) 팜프리딘-SR 10 mg b.i.d.에 노출되었다. 이 코호트에 대한, 2008년 11월 30일의 임상적 컷오프를 사용한 추정 노출은 약 193명의 환자-년이였다.

[0131] 효능 - 기능적 및 주관적 효능 평가로는 정기 25-풋 워크, 변화에 대한 임상사 전반 인상(CGI) 및 피험자 전반 인상(SGI)이 포함되었다.

- [0132] 안전성 - 안전성 평가로는 유해 사례 보고, 신체 검사, 임상 실험실내 시험, 바이탈 사인 및 12-리드 ECG가 포함되었다.
- [0133] 통계처리 방법 - 모든 계산은 SAS[®] 버전 8.2 이상을 사용하여 수행되었다. 모든 연구 데이터는 11월 30일자 임상적 컷오프를 사용하여 업데이트된 풀 데이터베이스에서 유래하였다. 기술 통계(n, 평균, 표준 편차[SD], 중앙값, 최소값 및 최대값)를 5개 이상의 카테고리를 사용하여, 연속 변수 및 순위 변수에 대해 계산하였다. 모든 다른 카테고리 변수들에 대해 빈도 및 백분율을 표로 작성하였다. 백분율은 비-결측값의 총 수에 기초하였다. 안전성 군은 오픈 라벨 시험용 약물을 받은 모든 환자들을 포함하였다. 이 군은 인구통계 및 기준치 특성 데이터의 분석 및 안전성 데이터의 분석에 사용되었다. 본 연구에서, 단지 하나의 분석 투여군만이 정의되었다(10 mg b.i.d.). 형식적 가설검증은 실시하지 않았다. 다음 변수들에 대해 단측된 안전성 분석을 수행하였다: 치료-유해 사례 발생(TEAE) 및 임상적으로 유의한:
- [0134] · 바이탈 사인,
- [0135] · 실험실내 평가, 및
- [0136] · ECG 파라미터.
- [0137] 환자 배치 - 참여: N = 214; 중단한 인원수 = 30명(14.0%) (유해 사례로 인한 4명 및 기타 이유로 인한 26명); 유효 인원수 = 184명(86.0%).
- [0138] 안전성 결과 - 이중 맹검 플라세보-대조 모연구(MS-F204)에서, 팜프리딘-SR로 치료받은 환자에서 관찰되는 가장 흔한 유해 사례(TEAE)는 요로 감염, 전락, 불면증, 두통, 무력증, 현기증, 오심, 요통, 균형 장애, 상기도 감염, 관절통, 비인두염 및 지각이상이었다. 본 확장 연구(MS-F204EXT)에서, 가장 흔한 유해 사례는 전락, 요로 감염, 다발성 경화증 재발, 무력증, 균형 장애, 관절통, 상기도 감염, 사지 통증, 오심, 혼란, 현기증, 피로 및 말초 부종이었다. 일반적으로, 이 오픈 라벨 확장 연구 하위군에서 관찰된 유해 사례 패턴은 이중 맹검 연구에서 팜프리딘-SR로 치료받은 환자에 대해 기록된 유해 사례 패턴과 유사하다. 치료받은 214명의 환자들 중, 184명은 2008년 11월 30일자에 계속하여 진행중이었다. 4명의 환자들은 유해 사례로 인해 연구로부터 배제되었다. 또한, 15명은 동의를 철회하였고, 1명은 추적에서 놓쳤으며, 10명은 '기타' 이유들로 배제되었다. 17명의 환자들은 본 연구의 일부 시점에 중증의 유해 사례를 경험하였으며, 가장 흔한 것은 다발성 경화증의 재발이었다. 유해 사례 요약 표 외에, 환자 계수, 인구통계, 및 임상적으로 유의한: 실험실 수치, 바이탈 사인 및 ECG 요약 표가 본문의 말미에 제시되어 있다. 2008년 11월 30일 연구에서와 같이, 본 연구에서 발작은 보고되지 않았다.
- [0139] 효능 결과 - 진행중인 오픈 라벨 연구로부터 업데이트된 효능 결과가 MS-F202EXT, MS-F203EXT, 및 MS-F204EXT를 포함한, 메타-분석 임상 연구 보고서 모음(MS-F-EXT)에 제공된다. 이 메타-분석 보고서는 다발성 경화증 환자에서 팜프리딘-SR의 장기 효능의 징후를 조사한다.
- [0140] 이 진행중인 확장 연구는 다발성 경화증을 갖는 환자에서 팜프리딘-SR의 장기 효능 및 내약성의 추가적인 증거를 제공한다. 15개월 초과 연구기간 후 환자의 86% 보유는 환자 및 치료하는 의사 모두에게 보여지는 치료의 이점 및 안정성을 입증한다.
- [0141] 실시예 3: 다발성 경화증을 갖는 환자에서 팜프리딘-SR 정제의 오픈 라벨 확장 연구(MS-F203EXT 및 MS-F204EXT)의 잠정적 분석
- [0142] 본 데이터는 현재 진행중인 오픈 라벨 확장 연구에 참여하는 다발성 경화증(MS)을 갖는 환자에서 팜프리딘-SR의 효능 및 안전성의 잠정적 평가를 나타낸다.
- [0143] MS 환자에서 팜프리딘-SR의, 2개의 3상 이중 맹검 연구(MS-F203EXT 및 MS-F204EXT)는 정기 25-푼트를 사용한 보행 속도(WS)의 개선을 보여주었다. 이 각각의 플라세보 대조 연구에 뒤이어 오픈 라벨 확장 연구(MS-F203EXT/MS-F204EXT)가 수반되었다.
- [0144] 시험설계/방법 - MS-F203EXT/MS-F204EXT에서, 환자들을 10 mg bid로 만성적으로 치료하고, 2, 14, 및 26주차 및 이후 매 6개월마다 임상에서 평가하였다. 이중 맹검 연구에서 팜프리딘-SR로 치료받은 환자들을 이중 맹검 정기 워크 반응자(DBTWR) 상태에 기반하여 분류하였다. DBTWR은 5회의 비치료 방문에서의 최대 WS와 비교하여, 4회의 이중 맹검 효능 방문 중 적어도 3회 동안의 WS가 더 빨랐던 환자로서 정의되었다.
- [0145] 집단 분석 - MS-F203에서 팜프리딘-SR로 치료받은 224명의 환자들 중, 197명의 환자가 확장 연구에 진입하고, 1

회 이상의 WS 측정을 받았다. 이중 맹검 연구에서 관찰된 WS의 개선은 팜프리딘-SR 중단 후 소실되었으나, 최초 확장 연구 효능 방문시 회복되었다. MS-F203 참가로부터 2.5년 경과시, DBTWR에 대한 기준으로부터의 평균 변화는 본래 기준치보다 높게 유지되었으며, 비-DBTWR은 본래의 기준치 미만으로 감소하였다.

- [0146] MS-F204/MS-F204EXT에 대해 수행된 유사 분석은, 데이터 컷오프에서 MS-F204 참가로부터 1.2년 경과시 유사한 결과를 낳았다(MS-F204에서 팜프리딘-SR로 치료받은 113명의 환자들 중, 109명의 환자가 MS-F204EXT에 진입하였고, 적어도 1회의 WS 측정을 받았다). DBTWR 및 비-DBTWR 간에 내약성에 있어서 주목할만한 차이는 발견되지 않았으며, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다.
- [0147] 팜프리딘-SR로 치료받은 MS 환자는 오픈 라벨 치료 동안 최대 2.5년 동안 지속된, 보행 속도에서의 기준치와 비교시 일관성있는 개선을 보여주었다. 새로운 안전성 징후는 나타나지 않았다.
- [0148] 실시예 4: 다발성 경화증을 갖는 개체에서 경구 팜프리딘-SR의 안전성, 내약성 및 활성을 평가하기 위한 오픈 라벨 확장 연구(MSF-202EXT)
- [0149] 본 실시예는 팜프리딘-SR을 사용한 계속적 치료의 장기간의 다기 오픈 라벨 확장 연구이다. 표적 개체군은 다발성 경화증 진단을 받고, 아코르다(Acorda) 또는 엘란(Elan) 후원의 팜프리딘 임상 시험에 참여했던, 미국 및 캐나다에 걸친 환자들로 구성되었다.
- [0150] 총 177명의 환자들 참여했다. 모든 환자들을 스크리닝 방문을 했고, 포함 및 제외 기준을 충족시키면, 시험용 약물 투여량의 단계적 조정(escalation)(상향 조정)을 시작하기 위해 14일 이내에 돌아왔다(0차 방문). 환자들은 시험용 약물을 투여하는 처음 2주 동안 주 1회 진찰받았으며(1차 및 2차 방문), 투여량을 안정화하였다. 환자들은 2차 방문 후 4주 후 진찰받았으며(3차 방문), 3차 방문 후 8주 뒤에 다시 진찰받았다(4차 방문). 이후, 환자들은 매 12주마다 진찰받았으며, 각각의 임상 방문 사이 6주차에 전화 방문을 하였다. 방문 간격은 뒤이어 매 26주로 증가하였고, 각각의 임상 방문 대략적으로 8주 및 16주 후에 2회의 전화 방문을 가졌다. 연구 종료시, 환자들은 다음 정기 스케줄인 26주차 방문(최종 방문)을 위해 돌아왔고, 시험용 약물을 복용하지 않는 4주의 추적 기간을 시작하였다. 이들은 추적 평가를 위해 4주 내에 재방문하였다(추적 방문).
- [0151] 환자들은 연구 전체에 걸쳐, 각각의 날에 대략적으로 동일한 시간에, 매 12시간마다 1정의 정제를 복용하였다. 환자들은 팜프리딘-SR 20 mg b.i.d. 또는 15 mg b.i.d.를 받을 수 있었다. 이는 팜프리딘-SR 15 mg b.i.d. 또는 10 mg b.i.d.로 감소되었다. 최종적으로, 환자들은 단지 팜프리딘-SR 10 mg b.i.d.(20 mg/일)만을 받을 수 있었다.
- [0152] 기능 평가는 하기를 포함했다:
- [0153] · 정기 25-풋 워크,
- [0154] · 변화에 대한 임상의 전반 인상(CGI),
- [0155] · 피험자 전반 인상(SGI), 및
- [0156] · 종합 장애 척도(EDSS).
- [0157] 안전성 평가는 유해 사례 보고, 신체 검사, 임상 실험실내 시험, 12-리드 ECG 및 (일부 환자군에서의) 표준 EEG 검사에 기초하였다. 각각의 임상 방문시, 시험관은 계속된 연구 참여가 환자의 최고 관심사인지 여부를 기록해야 했다. 치료를 종료한 환자들은 조기 종료 방문을 해야 했다.
- [0158] 진단 및 포함을 위한 주요 기준 - 임상시험에 포함되기 위해, 환자들은 하기를 충족시켜야 했다:
- [0159] · 다발성 경화증에 관한, 아코르다 테라퓨틱스(Acorda Therapeutics) 또는 엘란 코퍼레이션(Elan Corporation)에 의해 후원된 연구에 참가하고, 팜프리딘 또는 플라세보를 투약받음,
- [0160] · 시험 책임자에 의해 결정된 다발성 경화증을 가진,
- [0161] · 남성 또는 여성, 18세 이상이어야 함.
- [0162] 70세를 넘는 모든 환자들은 시험관의 판단에서 양호한 전반 건강 상태에 있었다. 임신 가능성이 있는 모든 여성 환자들은, 성적 활동과 무관하게 스크리닝 방문시 음성 요 임신반응 검사를 받아야 했다.
- [0163] 시험 약물, 투여량 및 투여 방식 - 시험 약품은 1일 2회(매 12시간마다) 경구 투여되는 팜프리딘-SR 10 mg, 15 mg 및 20 mg 정제였다.

- [0164] 치료의 지속기간 및 추정된 환자-년 노출 - 본 연구에서 177명의 환자들은 평균 약 2.6년 동안(범위 = 2일, 4.5년) 팜프리딘-SR 10 mg b.i.d.에 노출되었다. 177명의 환자들 중 175명이 평균 약 0.6년 동안(범위 = 2일, 1년) 15 mg b.i.d.에 노출되었고; 177명의 환자들 중 9명이 평균 약 0.2년 동안(범위 = 15일, 0.5년) 20 mg b.i.d.에 노출되었다. 이 코호트에 대한 2008년 11월 30일의 임상적 컷오프를 사용한 추정 노출은 약 567명의 환자-년이다.
- [0165] 효능 - 기능적 및 주관적 효능 평가로는 정기 25-풋 워크, 변화에 대한 임상적 전반 인상(CGI) 및 피험자 전반 인상(SGI)이 포함되었다.
- [0166] 안전성 - 안전성 평가로는 유해 사례 보고, 신체 검사, 임상 실험실내 시험, 바이탈 사인 및 12-리드 ECG가 포함되었다.
- [0167] 통계처리 방법 - 모든 계산은 SAS[®] 버전 8.2 이상을 사용하여 수행되었다. 모든 연구 데이터는 11월 30일자 임상적 컷오프를 사용하여 업데이트된 풀 데이터베이스에서 유래하였다. 기술 통계(n, 평균, 표준 편차[SD], 중앙값, 최소값 및 최대값)를 5개 이상의 카테고리를 사용하여, 연속 변수 및 순위 변수에 대해 계산하였다. 모든 다른 카테고리 변수들에 대해 빈도 및 백분율을 표로 작성하였다. 백분율은 비-결측값의 총 수에 기초하였다. 안전성 군은 오픈 라벨 시험용 약물을 받은 모든 환자들을 포함했다. 이 군은 인구통계 및 기준치 특성 데이터의 분석 및 안전성 데이터의 분석에 사용되었다. 환자들은 팜프리딘-SR 20 mg b.i.d. 또는 15 mg b.i.d.를 받을 수 있었다. 이는 팜프리딘-SR 15 mg b.i.d. 또는 10 mg b.i.d.로 감소되었다. 최종적으로는, 환자들은 단지 팜프리딘-SR 10 mg b.i.d.만을 받을 수 있었다. 다음 변수들과 관련하여 단축된 안전성 분석을 수행하였다: 치료-유해 사례 발생(TEAE) 및 임상적으로 유의한: 바이탈 사인, 실험실내 평가, 및 ECG 파라미터.
- [0168] 환자 배치 - 참가: N = 177; 중단한 인원수 = 84명(47.5%) (유해 사례로 인한 30명 및 기타 이유로 인한 54명); 유효 인원수 = 93명(52.5%).
- [0169] 효능 결과 - 진행중인 오픈 라벨 연구로부터 업데이트된 효능 결과가 MS-F202EXT, MS-F203EXT, 및 MS-F204EXT를 포함한, 메타-분석 임상 연구 보고서 모음(MS-F-EXT)에 제공된다. 이 메타-분석 보고서는 다발성 경화증 환자에서 팜프리딘-SR의 장기 효능의 징후들을 조사한다.
- [0170] 안전성 결과 - 가장 흔한 유해 사례는 요로 감염, 전락, 무력증, 다발성 경화증 재발, 불면증, 두통, 근육 경직, 피로, 상기도 감염, 현기증, 관절통, 근경련 및 말초 부종이었다. 일반적으로, 이 오픈 라벨 확장 연구 하위군에서 관찰된 유해 사례 패턴은 이중 맹검 연구에서 팜프리딘-SR로 치료받은 환자에 대해 기록된 유해 사례 패턴과 유사하다. 치료받은 177명의 환자들 중, 93명이 2008년 11월 30일에 진행중인 상태로 남아있었다. 30명의 환자들은 유해 사례로 인해 연구로부터 배제되었다. 또한, 2명의 환자들은 비순응으로 인해 배제되었고, 32명은 동의를 철회하였고, 3명은 추적에서 놓쳤으며, 17명은 '기타' 이유들로 배제되었다. 58명의 환자들은 본 연구의 일부 시점에 중증의 유해 사례를 경험하였으며, 가장 흔한 것은 다발성 경화증의 재발이었다. 1명의 환자가 10 mg b.i.d. 팜프리딘-SR 복용 중에 복합 부분 발작을 경험하였고, 2명의 환자는 15 mg b.i.d.의 투여량에서 전신 발작(경련)이 있었다.
- [0171] 본 연구는 다발성 경화증을 갖는 환자에서 팜프리딘-SR의 장기 효능 및 내약성의 추가적인 증거를 제공한다. 약 5년의 연구 후 환자 중 50% 초과 보유는 환자의 일부 및 시험 의사에게 인식되는 치료의 이점 및 안정성을 입증한다.
- [0172] 실시예 5: 3가지 장기간 연구(MS-F202EXT, MS-F203EXT, MS-F204EXT)의 잠정적 발견
- [0173] 3가지 장기간 연구(MS-F202EXT, MS-F203EXT, MS-F204EXT)가, 2개의 3상 연구(MSF-203, MSF-204) 또는 그보다 앞선 2상 연구(MS-F202)에 참여했던 임상적으로 분명한 다발성 경화증을 갖는 환자들에 대한, 4-아미노피리딘-SR을 사용한 계속된 치료의 장기 오픈 라벨 확장 연구의 진행 중에(본 출원 시점) 있다. 효능 평가는 매 방문 시 정기 25-풋 워크, CGI 및 SGI이고, EDSS는 2년마다 평가한다.
- [0174] 하기 표 5는 연구에 대한 개요 및 각각의 연구 결과의 간략한 설명을 제공한다. 연구 MS-F202, MS-F203 및 MS-F204의 풀 효능 데이터의 평가가 본 명세서에 제공되어 있다. 확장 연구 데이터 분석의 순 기술적 성질에 비추어, 이 데이터들은 본 구획 말단에서 3가지 확장 연구 모두에 대해 합쳐졌다.

표 5

4-아미노페리딘-SR 연구의 전체 설계 - MS-F202, MS-F203 및 MS-F204 (MSWS-

12 = 12 항목 다발성 경화증 보행 척도; SGI = 피험자 전반 인상; CGI = 입상의 전반 인상; LEMMT = 하지 도수 근력 검사):

연구 번호, 프로토콜, 설계		환자 수	부여량, 부여계획, 경로	연구 지속기간 (주)		일차	연구 기준항목
MS-F202: 다발성 경화증을 앓는 환자에서 경구 4-아미노페리딘-SR의 안전성, 대약성 및 활성을 평가하기 위한 이중 맹검, 플라세보 대조, 20-주, 병행군 연구		211명 참가 206명 무작위화 무작위화: (47명, 플라세보; 62명, 10mg b.i.d, 50명, 15 mg b.i.d, 57명, 20 mg b.i.d, 4-아미노페리딘-SR)	FM-SR 정제: 10, 15, 20 mg; b.i.d; 경구	이중 맹검 기간 15주	총 연구 20주	예상 일차 기준항목: 경구 20-주 위크를 사용 하여 측정된 평균 보행 속도에 있어서 기준치로 부터의 변환을 변화 사후 반응자 분석: 일련된 보행 속도 개선 (정기 보행 반응), 반응자는 5회 모두의 비-이중 맹검 (비)치로 반응 중 최대 속도와 비교하여, 이중 맹검 기간 동안 4회 중 3회 이상 보다 빠른 보행 속도를 갖는 환자로 정의된다.	연구 기준항목 이차 예상 이차 기준항목: 이중 맹검 치료 기간 동안 보행 속도에서 20% 증가의 평균 개선은 기반으로 한 반응 기준: 하지 도수 근력 검사(LEMMT) 점수 및 0-홀 페그(0-hole Peg)에서의 평균 개선: 페이스 창각 연속 것셈 검사(Faced Auditory Serial Addition Test)(MS 기능 복합-MSFC): MSFC 합산 점수: 경리 평가(에시위스 점수): 변화에 대한 입상의 전반 인상(CGI): 피험자 전반 인상(SGI): 12항목 MS 보행 척도(MSWS-12): 및 다발성 경화증 삶의 질 평가(MSQL1).
MS-F203: 다발성 경화증을 앓는 피험자에서 경구 4-아미노페리딘-SR(10 mg b.i.d)의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 이중 맹검, 플라세보 대조, 21-주, 병행군 연구		304명 참가 301명 무작위화 무작위화: (72명, 플라세보; 229명, 10 mg b.i.d, 4-아미노페리딘-SR)	정제: 10 mg; b.i.d; 경구	14주	21주	예상 일차 기준항목: 경구 20-주 위크에 기반 한 정기 보행 반응, 반응자는 비-이중 맹검 (비)치로 반응 중 처음 5회 중 최대 속도와 비교하여, 이중 맹검 기간 동안 4회 중 3회 이상에서 보다 빠른 보행 속도를 갖는 환자로 정의된다.	연구 기준항목의 예상 단계별 분석: ● 이중 맹검 치료 기간에 걸쳐 LEMMT의 기준치로 부터의 변환의 평균을 구하고, 정기 보행 반응자 및 비-반응자에 대해 별도로 비교한다. ● 이중 맹검 치료 기간에 걸쳐 평균 에시위스 점수의 기준치로 부터의 변환의 평균을 구하고, 정기 보행 반응자와 비-반응자에 대해 별도로 비교한다.

[0175]

[0176]

연구 번호, 프로토콜, 설계			연구 지속기간 (주)		연구 기준행동	
연구 번호, 프로토콜, 설계	환자 수	부여량, 부여계획, 경로	이중 맹검 기간	총 연구	일차	이차
MS-F204: 경좌증을 갖는 피험자에서 경구 4-아미노페리딘-SR(10 mg b.i.d.)의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 이중 맹검, 플라세보 대조, 병행 군 연구 설계: 이중 맹검, 무작위화, 플라세보 대조 연구	240명 참가	제제: F.M-SR 10 mg; b.i.d.; 경구	9주	14주	SR에서 정의된, 예상 일차 기준행동: 경기 25-초 위크에 기반한 경기 보행 반응. 반응자는 6회 전체의 비-이중 맹검 (비) 치료 방문 중 최소 4회 속도와 비교하여, 이중 맹검 기간 동안 처음 4회 3회 이상에서 보다 빠른 보행 속도를 갖는 환자로 정의된다.	이차 기준행동의 예상 단계별 분석: 8주의 이중 맹검 치료 기간 동안 LEMT에 있어서 기준 치료부터의 평균 변화. 경기 보행 반응자와 경기 보행 비-반응자를 별도로 비교한 후, 플라세보 치료 환자에 대해 비교. 추가적인 6번째 이중 맹검 치료 방문 (7차 방문) 시 약물동태 데이터를 수집하였고, 이는 전체 효능 분석의 일부를 구성하지 않음. 다른 연구들과의 총 분석 목적으로 MSFS-12, SGI, CGI 및 애시워스 점수를 포함한 추가 평가자료를 수집하였고, 이는 경식 이차 기준행동이 아님.

[0177]

[0178]

MS-F202EXT - 출원일 현재, MS-F202EXT는 과거에 4-아미노피리딘 연구에 참여했던, 임상적으로 분명한 다발성 경화증을 갖는 환자에 대한 4-아미노피리딘-SR을 사용한 계속적 치료의 현재 진행중인 장기간 다기 오픈 라벨 확장 연구이다. 2008년 7월 31일자로, 임상 모니터링 보고서에 기반하여 스크리닝된 환자 198명, 참여한 환자 177명 및 유효하게 남아있는 환자 약 98명이 있다. 2008년 7월 31일 자로, 본 연구에서 약 160명의 환자들은 6 개월이 초과하였고, 145명은 1년이 초과하였고, 90명은 4년이 초과하였다. 통합된 보고서인 MS-F-EXT는, 지연된 오픈 라벨 치료를 이용한 4-아미노피리딘-SR의 효능을 연구하기 위해, 2008년 7월 31일을 임상적 컷오프 날짜로, 모든 진행중인 확장 연구들로부터 얻은 데이터를 사용하였다. 그 결과가 본 명세서에 요약되어 있다.

[0179]

MS-F203EXT - 출원일 현재, MS-F203EXT는 연구 MS-F203에 참여했던 임상적으로 분명한 다발성 경화증을 갖는 환자에 대한, 4-아미노피리딘-SR을 사용한 계속적 치료의 진행중인 장기간 다기 오픈 라벨 확장 연구이다. 임상 모니터링 보고서에 기반할 때, 2008년 7월 31일자로, 스크리닝된 환자 272명, 참여한 환자 269명 및 유효한 상태로 남아 있는 환자 약 196명이었다. 2008년 7월 31일자 연구에서, 약 247명의 환자가 6개월을 도파했고, 227명이 1년을 도파했고, 203명이 2년을 도파했다. 통합 보고서인 MS-F-EXT는 지연된 오픈 라벨 치료를 사용한 4-

아미노피리딘-SR의 효능을 조사하기 위해, 임상적 컷오프 날짜를 2008년 7월 31일로 한, 모든 진행중인 확장 연구로부터 얻은 데이터를 사용하였다. 그 결과가 본 명세서에 요약되어 있다.

- [0180] MS-F204EXT - 출원일 현재, MS-F204EXT는 연구 MS-F204에 참여했던 임상적으로 분명한 다발성 경화증을 갖는 환자에 대한, 4-아미노피리딘-SR을 사용한 계속적 치료의 진행중인 장기간 다기 오픈 라벨 확장 연구이다. 임상 모니터링 보고서에 기반할 때, 2008년 7월 31일자로, 스크리닝 환자 219명, 참여한 환자 214명 및 유효한 상태로 남아 있는 환자 약 190명이었다. 2008년 7월 31일자 연구에서, 총 139명의 환자가 6개월을 마쳤다. 통합 보고서인 MS-F-EXT는 지연된 오픈 라벨 치료를 사용한 4-아미노피리딘-SR의 효능을 조사하기 위해, 임상적 컷오프 날짜를 2008년 7월 31일로 하여 모든 진행중인 확장 연구들로부터 얻은 데이터를 사용하였다. 그 결과가 본 명세서에 요약되어 있다.
- [0181] 장기간 오픈 라벨 확장 연구에서 계속된 효능의 증거 - 총 756명의 환자들이 3가지 오픈 라벨 장기간 확장 연구(MS-F202EXT, MS-F203EXT 및 MS-F204EXT)에 참여하였고, 2008년 7월 31일자 임상 모니터링 보고서에 기반하여, 이 중 546명의 환자가 6개월을 마쳤고, 372명이 1년을 도파하였다. 가장 긴 오픈 연구, MS-F202EXT에서, 177명의 모집된 환자들 중 약 98명(55%)이 본 연구에서 유효하게 남았고, 이들 중 대다수는 4년을 넘는 오픈 라벨 치료를 마쳤다.
- [0182] 통합 보고서 "MS-F-EXT"는 잠정 임상적 컷오프 날짜를 2008년 7월 31일로 하여, 3가지 진행중인 연구(MS-F202EXT, MS-F203EXT 및 MS-F204EXT)로부터 얻은 잠정 데이터를 사용하고, 4-아미노피리딘-SR의 장기간 효능을 조사하였다. 목적, 방법 및 핵심 결과들이 하기 요약되어 있다.
- [0183] MS-F-EXT의 목적: MS-F-EXT의 목적은 잠정 임상적 컷오프 날짜를 2008년 7월 31일로 하여, 다발성 경화증으로 진단받은 환자들에서 4-아미노피리딘-SR의, 진행중인 오픈 라벨 안전성 확장 연구로부터 얻은 이용가능한 효능 데이터를 분석하는 것이었다.
- [0184] MS-F-EXT의 방법: 본 보고서의 주 초점은, 진행중인 오픈 라벨 확장 상 동안 치료에 대한 유지된 반응을 입증하기 위해, 보행 속도, 피험자 및 임상의 전반 인상에 관한 이용가능한 데이터를 조사하는 것이었다.
- [0185] 효능의 분석은 연구 MS-F202EXT, MS-F203EXT 또는 MS-F204EXT에서 적어도 1회의 효능 측정을 받고, 또한 모 이중 맹검 연구에 참여했던 모든 피험자들을 기초로 하였다. 이러한 목적으로, 동등한 정기 보행 반응 기준이 확장 연구 데이터를 위해 사용되었으며, 여기서 확장 정기 보행 반응자는 치료중 확장 연구 방문의 대부분 동안의 보행 속도가, 오픈 라벨 치료 전에 기록된 가장 빠른 비-치료 보행 속도(즉, 이중 맹검 모 연구에 대한 스크리닝 방문에서부터, 확장 연구에 대한 스크리닝 방문을 통한, 모든 비치료 방문시에 측정된 속도)보다 더 빠른 보행 속도를 보이는 환자로서 정의되었다. 데이터를 연구쌍(모 연구 및 확장 연구)에 따라 제시하였다.
- [0186] MS를 갖는 환자의 치료에서 4-아미노피리딘-SR의 효능을 규명하기 위해, 하기 분석들을 수행하였다:
- [0187] 1. 각각의 확장 연구에서 확장 정기 보행 반응의 빈도.
- [0188] 2. 이중 맹검 기준치에 대한 보행 속도의 평균 백분율 변화를, 모 연구 및 확장 연구 방문 모두에 대해 반응자 분석군에 대한 그래프 형태로 제시하였다.
- [0189] 3. 확장 정기 보행 반응 기준의 임상적 의미를 평가하기 위해, 각각의 확장 연구 동안, 확장 정기 보행 반응자와 비-반응자 간에 피험자 전반 인상(SGI) 점수의 평균 및 임상의 전반 인상(CGI) 점수의 평균을 비교하였다.
- [0190] 4. 또한, 연속적 치료 햇수 내에서의 확장 정기 보행 반응율을 빈도 표에 의해 요약하였다.
- [0191] 5. 적용가능한 경우, 확장 정기 보행 반응자 군들 간의 종합 장애 척도(EDSS) 점수의 변화를 비교하였다(매 2년마다 평가).
- [0192] 6. 분석에 0.05의 알파 수준을 사용하였다. 다수 시험에 대한 보정은 이용하지 않았다.
- [0193] 4-아미노피리딘의 만성적/지연된/연장된 투여에 뒤이은 관찰 및 발견:
- [0194] 연구 MS-F202EXT에서, 총 21명(15.7%)의 환자들이 확장 정기 보행 반응자로 분류되었다. 모 연구(MS-F202)로부터 4-아미노피리딘-치료받은 정기 보행 반응자들 중 총 11명(25.6%)이 계속적으로 확장 정기 보행 반응자였다; 또한, 모 연구에서 4-아미노피리딘-치료받은 정기 보행 비-반응자들 중 6명(9.5%)이 확장 정기 보행 반응자가 되었고, 모 연구에서 플라세보-처리된 환자들 중 4명(14.3%)이 확장 정기 보행 반응자 자격을 얻었다. 확장 연구 1, 2 및 3년차에 계속하여 확장 정기 보행 반응자가 된 4-아미노피리딘 이중 맹검 반응자의 백분율은 각각,

25.6%, 23.1% 및 22.2%이었다. 이중 맹검 정기 보행 비-반응자의 경우, 이 숫자는 각각 11.1%, 5.2% 및 6.1%였고, 플라세보 처리된 환자들의 경우 각각 17.9%, 4.6% 및 5.3%였다.

[0195] 연구 MS-F203EXT에서, 총 66명(24.9%)의 환자들이 확장 정기 보행 반응자로 분류되었다. 이들 중에서, 모 연구 (MS-F203)에서 4-아미노피리딘-치료받은 정기 보행 반응자들 중 29명(41.4%)이 계속적으로 확장 정기 보행 반응자였다; 또한, 모연구에서 4-아미노피리딘-치료받은 정기 보행 비-반응자들 중 25명(19.7%)이 확장 정기 보행 반응자가 되었고, 플라세보 처리된 환자들 중 12명(17.7%)이 확장 정기 보행 반응자 자격을 얻었다. 1년차 및 2년차에 반응률은 4-아미노피리딘 이중 맹검 반응자의 경우 각각 42.9% 및 36.1%였고; 4-아미노피리딘 이중 맹검 비-반응자의 경우 각각 19.7% 및 17.5%였고; 플라세보 처리된 환자의 경우 각각 16.2% 및 20.8%였다.

[0196] 하기 도 2에, 모 연구 기간 및 확장 연구의 처음 2년 동안, 확장 정기 보행 반응자 및 확장 정기 보행 비-반응자에 대한 기준 보행 속도로부터의 평균 백분율 변화를 MS-F203EXT 내 모든 환자들에 대해 그래프로 도시하였다. 각각의 확장 연구 방문시 확장 정기 보행 반응자 군에 대한 평균 보행 속도는, 확장 연구의 처음 1년 동안 이중 맹검 연구로부터의 기준 보행 속도보다 30% 약간 넘게 더 빨랐다. 확장 정기 보행 비-반응자들은 약물 투여시 첫 2주 후 약간의 증가(1차 방문) 및 1년차에 평균값의 약간의 감소(4차 방문)를 보인 것을 제외하고는, 그 해의 과정에 걸쳐 평균 보행 속도에 있어 기준치로부터 거의 변화를 보이지 않았다. 확장 연구의 2년차에 정기 보행 반응자에 대한 평균 보행 속도 개선에 있어서의 일부 감소가 관찰되어, 6차 방문시 본래 기준치를 초과한 개선은 20%를 약간 넘은 것에 불과했다. 또한, 2년차 종료시, 정기 보행 비-반응자들은 기저 질환의 진행성(progressive nature)과 일관되게, 또는 상기 진행성에 기반하여, 보행 속도가 본래 이중 맹검 연구 기준치로부터 약 8% 만큼 감소하였다.

[0197] 연구 MS-F204EXT에서, 총 105명(49.3%)의 환자들이 확장 정기 보행 반응자로 분류되었다. 이들 중, 모 연구 (MS-F204)에서 4-아미노피리딘-치료받은 정기 보행 반응자들 중 35명(71.4%)이 계속적으로 확장 정기 보행 반응자였다; 또한, 모 연구에서 4-아미노피리딘-치료받은 정기 보행 비-반응자들 중 18명(30.0%)이 확장 정기 보행 반응자가 되었고, 플라세보 처리된 환자들 중 52명(50.0%)이 확장 정기 보행 반응자 자격을 얻었다. 본 연구에서 평가된 환자들 중의 개선은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22주 이상; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18개월 이상; 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6년 이상 또는 5년을 초과한 기간에 걸쳐 발생했다.

[0198] 따라서, 장기 확장 연구, 즉, 1차 기준항목인 (이중 맹검, 대조 모 연구인 MS-F202, MS-F203 및 MS-F204에서 사용된) 정기 보행 반응을 이용한 MS-F202EXT, MS-F203EXT 및 MS-F204EXT에서, 환자들 중 상당한 비율에서 보행 속도의 일관성 있는 개선이 관찰되었다. 이러한 확장 정기 보행 반응자에서의 개선은 치료의 첫 두 해를 넘는 기간에 걸쳐서 안정적이었다. 상기 연구들에 참여한 환자들의 개선은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22주 이상; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개월 이상; 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6년 이상 또는 5년을 초과하는 치료 기간에 걸쳐서 발생한다.

[0199] 대체로, 본 연구에 참여한 환자들에서의 개선은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22주 이상; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개월 이상; 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6년 이상 또는 5년을 초과한 치료 기간에 걸쳐 발생한다. 이러한 발견은 이중 맹검 및 확장 연구에서 관찰된 개선의 임상적 의미 및 치료에 대한 보행 반응을 확인하는데 사용되는 기준의 유효성을 더욱 뒷받침한다.

[0200] 하기 표 6은 연구 MS-F201, MS-F202, MS-F203 및 MS-F204에서 일차적 및 이차적 효능 변수에 대한 개요를 제공한다.

표 6

플라세보 대조 효능 연구에서 사용된 효능 및 건강 결과 기준

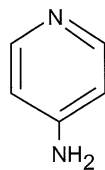
	연구			
기준	MS-F203	MS-F204	MS-F201	MS-202
일차적 변수				
경기 보행 반응(최대 비치로 속도에 비해 3회 이상의 치료 중 방문 T25FW 속도가 더 빠름)	X	X		X (소급적)
이차적 변수				
각각의 방문시 T25FW 속도	X	X	X	X
하지 근력 검사 (LEMMT)	X	X	X	X
경직 평가 (애시워스 점수)	X	X		X
12-항목 MS 보행 척도 (MSWS-12)	X	X		X
변화에 대한 임상적 전반 인상 (CGI)	X	X	X	X
피험자 전반 인상 (SGI)	X	X	X	X
보행 속도에서 20% 초과 의 평균 개선 반응				X
MS 기능 종합 점수			X	X
간이 피로 평가(BFI)			X	
변형된 피로 강도 척도 (MFIS)			X	
MS 삶의 질 평가 (MSQLI)				X

[0201]

도면

도면1

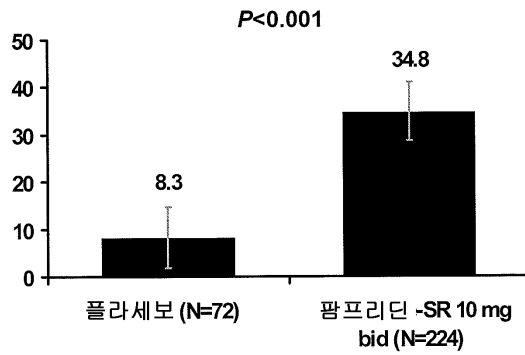
화학명: 4-아미노피리딘
 USAN: 달팜프리딘
 CAS 등록번호: 504-24-5
 화학구조:



분자식: C₅H₆N₂
 상대 분자량: 94.1
 성상: 백색 고체
 용해도: 수용해도 ≥50mg/mL
 녹는점: 157 내지 162 °C

도면2

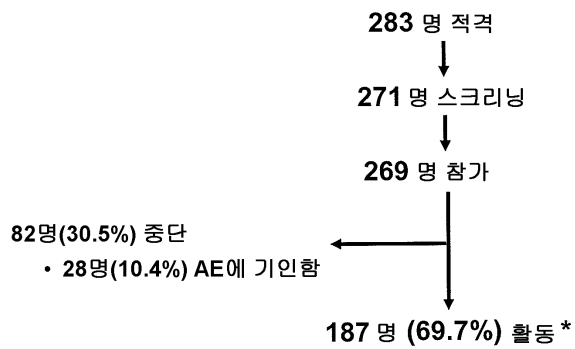
MS-F203 일차 기준 항목: 팜프리딘-SR은 정기 보행 반응을 증가시킨다.



참고: 각각의 군에 대해, 정기 보행 반응자의 백분율에 대한 95% 신뢰 구간을 계산하기 위해 정규 근사를 사용하였다.

도면3

환자 배치



* 2008년 11월 30일의 데이터 컷오프

도면4

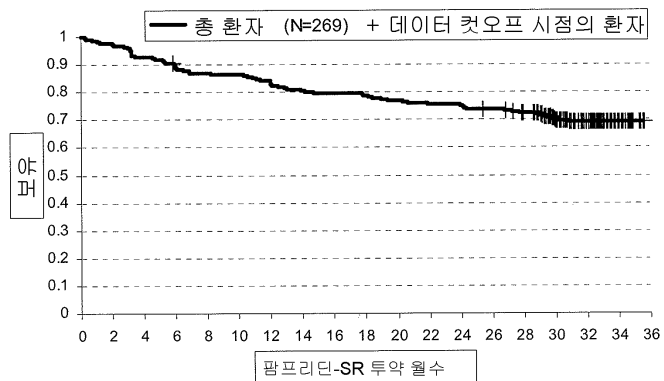
기준 인구통계 MS-F203 EXT

특성	N=269
남성 , n (%)	87 (32.3%)
여성 , n (%)	182 (67.7%)
평균 연령 , y (SD)	52.1 (8.8)
평균 EDSS 점수 (SD)	5.76 (1.1)
진단 유형 , n (%)	
재발 완화형	77 (28.6%)
일차-진행형	40 (14.9%)
이차-진행형	142 (52.8%)
진행성 재발형	10 (3.7%)

EDSS= 종합 장애 척도; SD=표준 편차

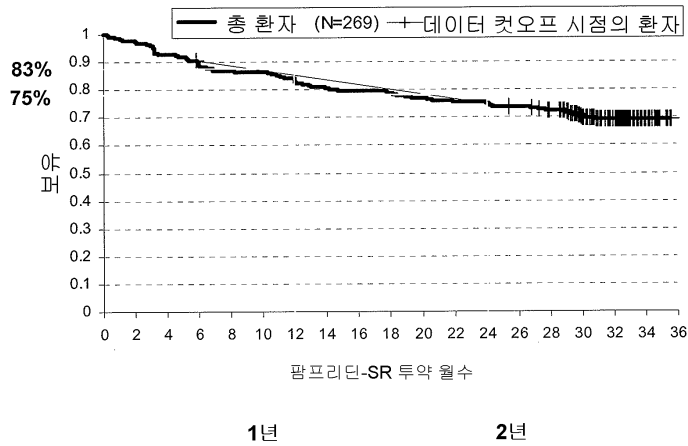
도면5

MS-F203 전체 환자 보유



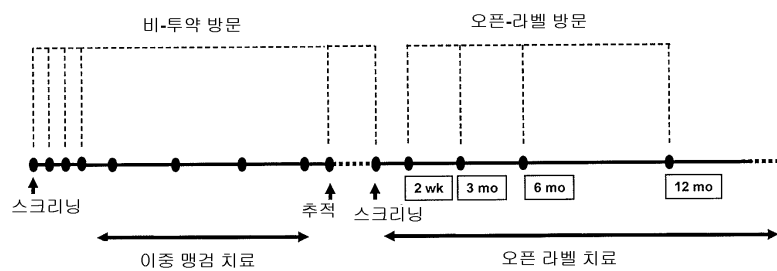
도면6

MS-F203 전체 환자 보유



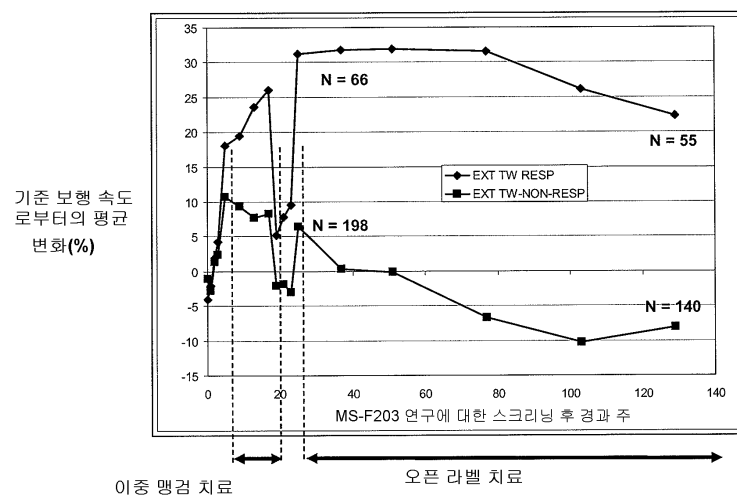
도면7

확장 정기 보행 반응자는 처음 4회의 오픈-라벨 방문 중 대부분에서 보행 속도가 앞선 6회의 비-투약 방문의 최대 속도보다 빠른 개체이다.



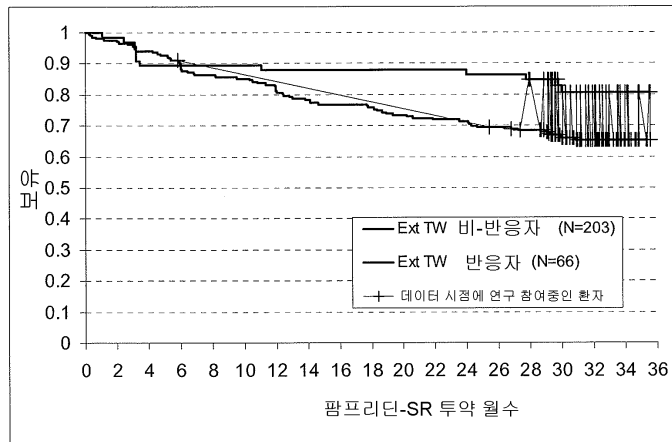
도면8

확정 정기 보행 방문자 군에 의한 보행 속도의 변화



도면9

확장 반응자 군에 의한 보유



도면10

확장 반응자 군에 의한 종합 점수

	EXT TW 반응자	EXT TW 비-반응자	P-값
N	66	199	
평균 SGI 점수 (SD)	5.3 (0.90)	4.7 (0.88)	<0.001
평균 CGI 점수 (SD)	3.2 (0.73)	3.7 (0.64)	<0.001
EDSS 점수의 변화 *	-0.1 (0.84)	0.4 (0.78)	=0.018

* 확장 연구에서 2년 동안의 이중 맹검 연구에 대한 기준치로부터의 변화

도면11

이중 맹검 연구와 확장 연구의 정기 보행 반응자 간의 관계

이중 맹검 연구 (MS-F203)	N	확장 연구 (MS-F203 EXT) 확장 반응자	확장 TW 비-반응자
팜프리딘 -SR 정기 보행 반응자	70	30 (42.9%)	40 (57.1%)
정기 보행 비-반응자	127	25 (19.7%)	102 (80.3%)
플라세보	68	11 (16.2%)	57 (83.8%)
전체	265	66 (24.9%)	199 (75.1%)

도면12

MS-F203 EXT: 유해 사례
2008년 11월의 데이터

	N=269
유해 사례를 가진 환자	262 (97.4%)
중증 유해 사례를 가진 환자	63 (23.4%)
중단을 야기한 AE 를 가진 환자	29 (10.8%)
사망	4 (1.5%)
심근경색	
뇌내출혈	
자살	
규명되지 않은 원인	

도면13

MS-F203 EXT: 가장 빈번한 TEAEs *
2008년 11월의 데이터

선호 용어, N(%)	N = 269
요로 감염	93 (34.6%)
MS 재발	84 (31.2%)
전각	80 (29.7%)
관절통	44 (16.4%)
무력증	43 (16.0%)
사지 통증	36 (13.4%)
오심	34 (12.6%)
말초 부종	34 (12.6%)
상기도 감염	34 (12.6%)
불명증	32 (11.9%)
비인두염	31 (11.5%)
요통	29 (10.8%)
우울증	29 (10.8%)
피로감	28 (10.4%)

* 팜프리딘-SR로 치료받은 환자의 10% 이상에서 관찰된 모든 TEAE

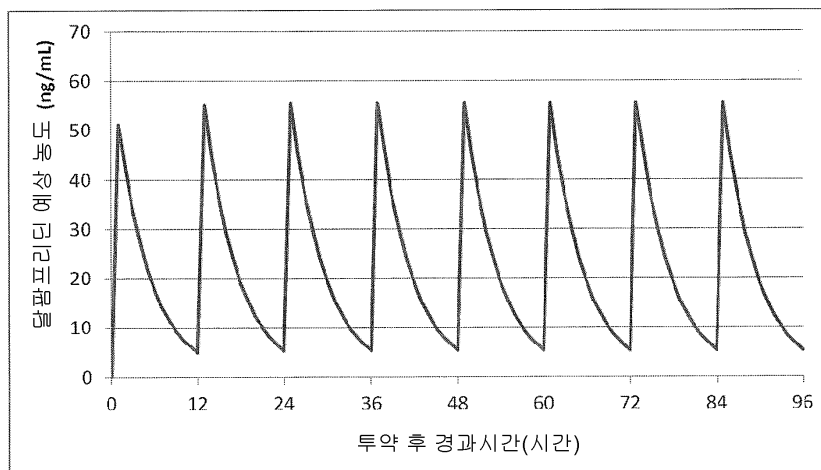
도면14

**2명 이상의 피험자에서 발생한 치료 유발성
중증 유해 사례
2008년 11월의 데이터**

선호 용어, N(%)	N=269
MS 재발	11 (4.1)
봉와직염	5 (1.9%)
경련	3 (1.1%)
담석증	2 (0.7%)
전락	2 (0.7%)
손상	2 (0.7%)
요통	2 (0.7%)
자살시도	2 (0.7%)

TE SAE= 치료 유발성 중증 유해 사례
팜프리딘-SR로 치료받은 2명 이상의 환자에서 관찰된 모든 TE SAEs

도면15



도면16

