



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0090824
(43) 공개일자 2020년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7076 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7076 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7017364
(22) 출원일자(국제) 2018년11월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/082434
(87) 국제공개번호 WO 2019/101960
국제공개일자 2019년05월31일
(30) 우선권주장
62/590,442 2017년11월24일 미국(US)

(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
(72) 발명자
도차우어 마티아스
독일 64390 에르츠하우젠 인두슈트리슈트라세 9 아
덴곤드 페르난도
미국 02493 매사추세츠주 웨스턴 바이런 로드 72
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 **진행 형태의 다발성 경화증의 치료에서 사용을 위한 클라드리빈 용법**

(57) 요약

본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 특히 원발성 진행형 다발성 경화증 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증의 치료를 위한 클라드리빈을 포함하는 특별한 경구 투약법, 특별한 경구 제형 및/또는 특별한 경구 용량 용법, 및 그를 기반으로 하는 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/205 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 37/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자의 경구 치료에서 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택되는 것인 클라드리빈.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg 범위로부터 선택되는 것인 클라드리빈.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자 당 상기 고정 용량은 +/- 0.2 mg/kg의 최대 편차로 치료년 당 1.75 mg/kg인 클라드리빈.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증 및 /또는 속발성 진행형 다발성 경화증을 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증인 클라드리빈.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 진행 형태의 다발성 경화증은 속발성 진행형 다발성 경화증인 클라드리빈.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 18세 내지 65세 연령을 갖는 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 18세 내지 51세 연령을 갖는 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 12세 내지 51세 연령을 갖는 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 여성 환자 및/또는 남성 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 높은 질환 활성도 (HDA)를 갖고/갖거나 높은 질환 활성도로 진단받은 것인 클라드리빈.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물에 대한 치료에 무경험인 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물을 이전에 투약받은 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 또한 클라드리빈 이외의 하나 이상의 질환 조절 약물을 투약받은 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은

인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®),

인터페론 베타-1b, 베타 인터페론-1b (예: Betaferon®, Extavia®),

페그인터페론 베타 1a (예: Plegriidy®),

알렘투주맙 (예: Lemtrada®),

다클리주맙 (예: Zinbryta®),

디메틸 푸마레이트 (예: Tecfidera®),

핀골리모드 (예: Gilenya®),

글라티라머 아세테이트 (예: Copaxone®),

나탈리주맙 (예: Tysabri®), 및

테리플루노미드 (예: Aubagio®)

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 클라드리빈.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 특히 +/- 0.2 mg/kg의 최대 편차로 치료년 당 1.75 mg/kg 이고, 상기 고정 용량은 상기 치료년 내에서 인접하는 2개월 내에 상기 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 고정 용량은 상기 치료년의 시작 시에 출발하여 인접하는 2개월 내에 상기 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 18

제16항 또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고정 용량은 각각의 상기 인접하는 2개월에서, 1주 또는 2주, 바람직하게 인접하는 2주 내에 상기 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고정 용량은 상기 인접하는 2개월의 각각의 시작 시에 존재하는 1주 또는 인접하는 2주 내에 상기 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고정 용량은 상기 주간 동안 2일 내지 7일 내에, 또는 각각의 상기 주간의 2일 내지 7일 내에, 바람직하게 1일 용량의 개별 양으로 분배되어, 상기 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고정 용량은 상기 주간 동안 4일 내지 5일 내에, 또는 각각의 상기 주간의 4일 내지 5일 내에, 바람직하게 1일 용량의 개별 양으로 분배되어, 상기 환자에게 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 바람직하게 상기 및/또는 하기 청구항에 기술된 바와 같이, 각 환자에게 상기 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여되고, 치료는 하나 이상의 추가의 치료년을 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 바람직하게 상기 및/또는 하기 청구항에 기술된 바와 같이, 각 환자에게 상기 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여되고, 치료는 2년의 치료년, 바람직하게 2년의 실질적으로 동일한 치료년을 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 24

제20항 또는 제21항에 있어서, 2년의 상기 치료년은 서로 직접적으로 인접하거나, 또는 1개월 내지 10개월의 공백기 만큼 분리되는 것인 클라드리빈.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여되고,

a) 치료년 당 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되며, 특히 +/- 0.2 mg/kg의 최대 편차로 치료년 당 1.75 mg/kg이고,

b) 상기 치료년은

(i) 상기 치료년의 시작 시에 2개월의 치료기로서, 클라드리빈의 상기 고정 용량은 각 개월의 약 1일 내지 약 7일, 바람직하게 각 개월의 시작 시 각 개월의 약 1일 내지 약 7일에 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 5 내지 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 분배되는 것인 치료기,

(ii) 클라드리빈이 투여되지 않는, 10개월간 지속되는 클라드리빈-휴약기

를 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여되고,

a) 치료년 당 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 특히 +/- 0.2 mg/kg의 최대 편차로 치료년 당 1.75 mg/kg이고,

b) 상기 치료년은

(iii) 상기 치료년의 시작 시에 2개월의 치료기로서, 클라드리빈의 상기 고정 용량은 각 개월의 시작 시 각 개월의 3 내지 5일에 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 10 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 분배되는 것인 치료기,

(iv) 클라드리빈이 투여되지 않는, 10개월 간 지속되는 클라드리빈-휴약기

를 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 원발성 진행형 다발성 경화증을 앓는 환자 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증을 앓는 환자의 상기 경구 치료로서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여되고, 환자 당 상기 고정 용량은 +/- 0.2 mg/kg의 최대 편차로 치료년 당 1.75 mg/kg이고, 상기 치료는 적어도 2년의 치료년, 바람직하게 2년의 치료년을 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 서로 실질적으로 인접하거나, 또는 1개월 내지 10개월, 바람직하게 1개월 내지 6개월의 공백기만큼 분리된 2년의 치료년을 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 후속 치료년을 추가로 포함하고,

a) 치료년 당 상기 고정 용량은 0.75 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.0 mg/kg 내지 1.5 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 특히 +/- 0.2 mg/kg의 최대 편차로 치료년 당 0.8 mg/kg이고,

b) 상기 후속 치료년은

(v) 상기 치료년의 시작 시에 1개월 또는 2개월의 치료기로서, 클라드리빈의 상기 고정 용량은 각 개월의 시작 시에 각 개월의 3일 내지 5일에 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 10 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 분배되는 것인 치료기,

(vi) 클라드리빈이 투여되지 않는, 각각 11개월 또는 10개월 간 지속되는 클라드리빈-휴약기

를 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 상기 및/또는 하기 청구항에 기술된 바와 같은 1년 또는 2년의 치료년, 임의로는 더하여 제26항 또는 제29항에 기술된 바와 같은 추가의 후속 치료년, 이후에 클라드리빈이 상기 환자에게 투여되지 않는 적어도 1년, 바람직하게 적어도 2년을 포함하는 것인 클라드리빈.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 액제, 정제 또는 캡슐로서 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 정제, 바람직하게 약 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제로서 경구로 투여되는 것인 클라드리빈.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈은 클라드리빈, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 클라드리빈-2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린-복합체의 혼합물 형태로 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제로서 경구로 투여되고, 클라드리빈 대 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:16, 바람직하게 1:13 내지 1:15인 클라드리빈.

청구항 34

진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 것으로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게, 치료년 당 약 1.75 mg/kg +/- 0.2 mg/kg의 1년 치료 과정으로서 투여되는, 2년 동안, +/- 0.4 mg/kg의 최대 편차로 약 3.5 mg/체중 kg의 클라드리빈의 누적 용량을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 각 치료 과정은 각 치료년의 제1 개월의 시작 시 1주 및 제2 개월의 시작 시 1주로서, 2주의 치료 주간으로 이루어지는 것인 치료

방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 각 치료 주간은 상기 환자가 각 환자의 체중에 따라서, 바람직하게 1회 1일 용량으로서, 경구 투여를 위한 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받는 4일 또는 5일로 이루어지는 것인 치료 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 환자는 정제 또는 캡슐로서, 바람직하게 10 mg의 클라드리빈을 함유하는 정제 또는 캡슐로서 경구 투여를 위한 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받는 것인 치료 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 환자는 클라드리빈, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 클라드리빈-2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린-복합체의 혼합물 형태로 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 경구 투여를 위한 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받고, 클라드리빈 대 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:16, 바람직하게 1:13 내지 1:15인 치료 방법.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증인 치료 방법.

청구항 39

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 진행 형태의 다발성 경화증은 속발성 진행형 다발성 경화증인 치료 방법.

청구항 40

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증 및 속발성 진행형 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은 상기 환자에게, 약 1.75 mg/kg의 1회 치료 과정으로서 투여되는, 2년 동안, 약 3.5 mg/체중 kg의 클라드리빈의 누적 용량을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 각각의 치료 과정은 각 치료년의 제1 개월의 시작 시 1주 및 제2 개월의 시작 시 1주로서, 2주의 치료 주간으로 이루어지는 것인 치료 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 각 치료 주간은 상기 환자가 바람직하게 1회 1일 용량으로서, 바람직하게 각 환자의 체중에 따라서, 경구 투여를 위한 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받는 4일 또는 5일로 이루어지는 치료 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 18세 내지 65세인 치료 방법.

청구항 43

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 18세 내지 51세인 치료 방법.

청구항 44

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 12세 내지 51세인 치료 방법.

청구항 45

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 여성 환자 및/또는 남성 환자인 치료 방법.

청구항 46

제34항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물에 대한 치료에 무경험인 치료 방법.

청구항 47

제34항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물을 이전에 투약받은 환자인 치료 방법.

청구항 48

제34항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 클라드리빈 이외의 하나 이상의 질환 조절 약물을 추가로 투약받는 것인 치료 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은

인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®),

인터페론 베타-1b, 베타 인터페론-1b (예: Betaferon®, Extavia®),

페그인터페론 베타 1a (예: Plegriby®),

알렘투주맵 (예: Lemtrada®),

다클리주맵 (예: Zinbryta®),

디메틸 푸마레이트 (예: Tecfidera®),

핀골리모드 (예: Gilenya®),

글라티라머 아세테이트 (예: Copaxone®),

나탈리주맵 (예: Tysabri®), 및

테리플루노미드 (예: Aubagio®)

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 50

제34항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 이후에, 클라드리빈은 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 후 후속 1년 또는 2년 동안 환자에게 투여되지 않는 것인 치료 방법.

청구항 51

제34항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 각 1년의 상기 2회 치료 과정을 완료한 환자에게, 추가 클라드리빈 치료가 필요하지 않고/않거나 후속 3년 및 4년 동안 상기 환자에게 투여되지 않는 것인 치료 방법.

청구항 52

진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 각각 약 10 mg의 클라드리빈을 함유하는 정제 또는 캡슐을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 정제 또는 캡슐은 하기 용법을 포함하는 치료년이라고 불리는 기간 동안 투여되는 것인 치료 방법:

(i) 2개월 간 지속되는 치료 과정으로서, 클라드리빈 정제 또는 캡슐은 각 개월의 3일 내지 6일, 바람직하게 각 개월의 4일 또는 5일, 바람직하게 각 개월의 제1 주 (각 치료 주간)에 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 매일 경구로 투여되는 것인 치료 과정;

(ii) 이후에 클라드리빈이 상기 환자에게 투여되지 않는, 10개월 간, 바람직하게 제1 치료년의 종료까지 지속되는 클라드리빈-휴약기;

여기서 체중이

- 40 kg 내지 50 kg 미만 범위인 환자는

- 1) 상기 치료 과정의 제1 주간에서 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 주간에서 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈)

이 투여되고,

- 50 kg 내지 60 kg 미만 범위인 환자는

- 1) 각각 상기 치료 과정의 제1 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈)

이 투여되고,

- 60 kg 내지 70 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 상기 치료 과정의 제1 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈)

이 투여되고,

- 70 kg 내지 80 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 상기 치료 과정의 제1 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)

이 투여되고,

- 80 kg 내지 90 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 상기 치료 과정의 제1 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)

이 투여되고,

- 90 kg 내지 100 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 상기 치료 과정의 제1 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈)

이 투여되고,

- 100 kg 내지 110 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 상기 치료 과정의 제1 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈)

이 투여되고,

- 110 kg 이상의 범위인 환자는

- 1) 상기 치료 과정의 제1 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
- 2) 상기 치료 과정의 제2 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈)

이 투여됨.

청구항 53

제52항에 있어서, 방법은 추가 치료년이라고 하는 적어도 하나의 후속 기간을 더 포함하고, 상기 추가 치료년은 상기 치료년이라고 하는 용법과 실질적으로 동일하거나, 또는 바람직하게 동일한 것인 치료 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 추가 치료년은 치료년이라고 하는 상기 용법에 직접적으로 인접하거나, 또는 2년의 치료년 사이에 1개월 내지 10개월의 공백기가 존재하는 것인 치료 방법.

청구항 55

제52항 또는 제53항에 있어서, 방법은 추가 치료년이라고 하는 1년 초과 후속 기간, 바람직하게 2년의 추가 치료년을 더 포함하고, 모든 상기 추가 치료년은 실질적으로 동일하거나, 또는 바람직하게 동일하고, 상기 추가 치료년은 서로 직접적으로 인접하거나, 상기 추가 치료년의 적어도 2년 사이에 1개월 내지 10개월의 공백기가 존재하는 것인 치료 방법.

청구항 56

진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 각각 약 10 mg의 클라드리빈을 함유하는 정제 또는 캡슐을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 정제 또는 캡슐은 하기 용법을 포함하는 것에 따라 치료년이라고 하는 기간 동안 투여되는 것인 치료 방법:

(i) 2개월간 지속되는 제1 치료 과정으로서, 클라드리빈 정제 또는 캡슐은 바람직하게 각 개월의 제1 주 (치료 주간)에, 각 개월의 3일 내지 6일, 바람직하게 각 개월의 4일 또는 5일에, 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량이 매일 경구로 투여되는 것인 치료 과정;

(ii) 이후에 클라드리빈이 상기 환자에게 투여되지 않는, 10개월 간, 바람직하게 제1 치료년의 종료까지 지속되는 제1 클라드리빈-휴약기;

(iii) 이후에 2개월 간 지속되는 제2 치료 과정으로서, 클라드리빈 정제 또는 캡슐은 바람직하게 각 개월의 제1 주 (치료 주간)에, 각 개월의 3일 내지 6일, 바람직하게 각 개월의 4일 또는 5일에, 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량이 매일 경구로 투여되는 것인 치료 과정;

(iv) 이후에 클라드리빈이 상기 환자에게 투여되지 않는, 10개월 간, 바람직하게 제2 치료년의 종료까지 지속되는 제2 클라드리빈-휴약기,

여기서 체중이

- 40 kg 내지 50 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈)
- 이 투여되고,

- 50 kg 내지 60 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈)
- 이 투여되고,

- 60 kg 내지 70 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈)
- 이 투여되고,

- 70 kg 내지 80 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)
- 이 투여되고,

- 80 kg 내지 90 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)
- 이 투여되고,

- 90 kg 내지 100 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈)
- 이 투여되고,

- 100 kg 내지 110 kg 미만의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈)
- 이 투여되고,

- 110 kg 이상의 범위인 환자는

- 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
 - 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈)
- 이 투여됨.

청구항 57

제56항에 있어서, 경구 투여를 위한 상기 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈은 환자에게 클라드리빈, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 클라드리빈-2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린-복합체의 혼합물 형태로 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 투여되고, 클라드리빈 대 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:16, 바람직하게 1:13 내지 1:15인 치료 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증인 치료 방법.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 진행 형태의 다발성 경화증은 속발성 진행형 다발성 경화증인 치료 방법.

청구항 60

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 18세 내지 51세 또는 12세 내지 51세인 치료 방법.

청구항 61

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 여성 환자 및/또는 남성 환자인 치료 방법.

청구항 62

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물에 대한 치료에 무경험인 치료 방법.

청구항 63

제56항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물을 이전에 투약받은 환자인 치료 방법.

청구항 64

제56항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 상기 환자는 클라드리빈 이외의 하나 이상의 질환 조절 약물을 추가로 투약받는 것인 치료 방법.

청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은

인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®),

인터페론 베타-1b, 베타 인터페론-1b (예: Betaferon®, Extavia®),

페그인터페론 베타 1a (예: Plegridy®),

알렘투주맵 (예: Lemtrada®),

다클리주맵 (예: Zinbryta®),

디메틸 푸마레이트 (예: Tecfidera®),

핀골리모드 (예: Gilenya®),

글라티라머 아세테이트 (예: Copaxone®),

나탈리주맵 (예: Tysabri®), 및

테리플루노미드 (예: Aubagio®)

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 66

제56항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 이후에, 클라드리빈은 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 후 후속 1년 또는 2년 동안 환자에게 투여되지 않는 것인 치료 방법.

청구항 67

제56항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 각 1년의 상기 2회 치료 과정을 완료한 환자에게, 추가 클라드리빈 치료가 필요하지 않고/않거나, 후속 3년 및 4년 동안 상기 환자에게 투여되지 않는 것인 치료 방법.

청구항 68

제56항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 환자는 바람직하게 방법에 따른 치료의 시작 이전에, 바람직하게 원발성 진행형 다발성 경화증 및 속발성 진행형 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 진행 형태의 다발성 경화증을 앓는다고 진단된 것인 치료 방법.

청구항 69

제56항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 환자에게, 바람직하게 방법에 따른 치료의 시작 이전에, 원발성 진행형 다발성 경화증이 진단된 것인 치료 방법.

청구항 70

제56항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하려는 환자에게, 바람직하게 방법에 따른 치료의 시작 이전에, 속발성 진행형 다발성 경화증이 진단된 것인 치료 방법.

청구항 71

제56항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 높은 질환 활성화도 (HDA)를 갖고/갖거나 높은 질환 활성도로 진단된 것인 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 특히 원발성 진행형 다발성 경화증 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증의 치료를 위한, 클라드리빈을 포함하는 특별한 경구 투약법, 특별한 경구 제형, 및/또는 특별한 경구 용량 용법의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 다발성 경화증 (MS)은 가장 잘 알려진 인간 중추 신경계의 만성 염증성 탈수초성 질환이다. 질환의 개시는 전형적으로 20세 내지 40세 동안 발병된다. 여성은 남성보다 거의 2배로 빈번하게 발병된다.
- [0003] 시간 경과에 따라, MS는 다양한 신경학적 장애의 누적을 초래할 수 있다. MS의 임상적 장애는 반복되는 염증성 손상과 그에 수반되는 미엘린 및 축삭돌기의 상실에 이은 조직 위축증의 결과인 것으로 추정된다.
- [0004] MS는 종종 신체 증상 (재발 및 장애 진행), 중추 신경계 (CNS) 염증, 뇌 위축증 및 인지 손상을 보인다. 발현 증상은 국소 감각 결손, 국소 쇠약감, 시각 문제, 평형실조 및 피로를 포함한다. 성기능 장애 및 괄약근 기능장애가 발생할 수 있다. MS 환자의 대략 절반이 인지 장애 또는 우울증을 경험할 수 있다.
- [0005] MS는 종종 다상성 질환으로 간주되며 임상적 휴지기 (관해)가 악화기 사이에 발생 발생된다. 관해는 시간 길이가 다양하고 수년간 지속될 수 있지만 드물게는 영구적으로 지속될 수 있다.
- [0006] 이 질환은 일반적으로 4가지 진행과정으로 구별된다: 재발-완화형 (RR), 속발성 진행형 (SP), 원발성 진행형 (PP) 및 진행성 재발형 (PR) 다발성 경화증.
- [0007] MS 환자의 80% 초과는 초기에 신경학적 증상의 임상적 악화를 동반한 RR 과정을 보이게 되고, 그 이후에 완전할 수 있거나 또는 완전하지 않을 수 있는 회복이 뒤따른다 (*Lublin and Reingold, Neurology, 1996, 46:907-911*).
- [0008] RRMS 동안, 재발로부터의 불완전한 회복으로 인해 장애의 누적이 초래된다. 대략, RRMS 환자의 절반이 질환 발병 10년 후에 SPMS라고 불리는 진행형 과정으로 전환된다. SP기 동안, 악화기 이후 잔류 증상의 누적뿐만 아니라 악화기 사이의 잠행성 진행으로 인해 장애의 악화가 초래된다 (*Lublin and Reingold, 상기*). MS 환자의 10%는 질환 발병부터 증상의 잠행성 진행을 특징으로 하는 PPMS를 갖는다. 환자의 5% 미만은 PRMS를 가지며 종종 PPMS와 동일한 예후를 갖는 것으로 간주된다. 상이한 환자 아집단에서 별개의 발병 기전이 관여될 수 있고 질환 분류에 대해 광범위한 함축성을 갖는다고 제안된다 (*Lassmann et al., 2001, Trends Mol. Med., 7, 115-121; Lucchinetti et al., Curr. Opin. Neurol., 2001, 14, 259-269*).
- [0009] MS 발병은 CNS 기능장애의 최초의 신경학적 증상의 발생으로 정의된다. 뇌척수액 (CSF) 분석 및 자기 공명 영상법 (MRI)의 발전은 진단 과정을 단순화시켰고 조기 진단을 용이하게 만들었다 (*Noseworthy et al., The New England Journal of Medicine, 2000, 343, 13, 938-952*). MS 진단에 관한 국제 패널 (The International Panel on the Diagnosis of MS)은 MS 진단을 용이하게 하고, 임상적 및 준임상적 진단 방법과 함께 MRI를 포함하는 개정 기준을 발표하였다 (*Mc Donald et al., 2001, Ann. Neurol., 50:121-127*).
- [0010] 질환 조절 치료 (disease modifying treatments), 즉 MS의 과정을 조절하는 MS의 현행 약물치료는 면역계를 조절하거나 또는 억제한다. 하기를 포함하여, 지금까지 RRMS에 대해 FDA가 승인한 몇가지 면역조절제가 존재한다: 3종의 베타 인터페론 (Betaseron®, Berlex; Avonex®, Biogen; Rebif®, Serono) 및 글라티라머 아세테이트 (Copaxone®, Amgen). 악화성 MS에 대해 FDA 승인된 1종의 면역억제제, 미톡산트론 (Novantrone®, Amgen)이 존재한다. 몇몇 다른 면역억제제가 사용되지만, FDA가 승인하지는 않았다. 그러나, 한편으로 질환 조절 약물 (Disease Modifying Drugs; DMDs) 또는 질환 조절 치료제/요법 (Disease Modifying Therapeutics/Therapies) (DMTs)이라고 하는 무기고는 다음을 포함한다:
- [0011] 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®),
- [0012] 인터페론 베타-1b, 베타 인터페론-1b (예: Betaferon®, Extavia®),
- [0013] 페그인터페론 베타 1a (예: Plegriby®),
- [0014] 알렘투주맙 (예: Lemtrada®),

- [0015] 다클리주맵 (예: Zinbryta®),
- [0016] 디메틸 푸마레이트 (예: Tecfidera®),
- [0017] 핀골리모드 (예: Gilenya®),
- [0018] 글라티라머 아세테이트 (예: Copaxone®),
- [0019] 나탈리주맵 (예: Tysabri®), 및
- [0020] 테리플루노미드 (예: Aubagio®).
- [0021] 이러한 치료제 부류에 최신으로 첨가된 것이 질환 활성이 높은 환자에서 재발 완화형 다발성 경화증의 치료를 위해 EMA가 2017년 8월에 승인한, 클라드리빈 정제 (Mavenclad®)이다.
- [0022] 그러나, 모든 이들 치료제는 보건 당국 (예컨대 FDA, EMA)이 오직 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS)의 치료에 대해서만 승인하였고, 이들 중 어떠한 것도 제한없이 원발성 진행형 다발성 경화증 (PPMS) 및 속발성 진행형 다발성 경화증 (SPMS)을 포함한 다발성 경화증의 진행형에 대해서는 승인되지 않았다.
- [0023] 사실, 지금까지 PPMS의 치료에 승인된 유일한 치료제로서, 오크렐리주맵 (Ocrevus®)이 있지만, 이러한 적응증에서 잘해야 중도의 관심과 성공을 얻었다. PPMS의 다른 임상 연구, 예를 들어 PROMISE 연구 (연구 약물로서 글라티라머 아세테이트 적용), OLYMPUS 연구 (연구 약물로서 리톡시맵 적용), 및 INFORMS 연구 (연구 약물로서 핀골리모드 적용)는 의미있는 임상적 종결점에 도달하지 못하였다. 그러나, 초기 속발성 진행형 다발성 경화증 환자로서 확인된 환자의 서브세트에서 약간의 임상적 활성을 보였다.
- [0024] 흥미롭게도, 이러한 소위 조기 속발성 진행형 다발성 경화증 (ESPMS)은 재발 완화형 MS 및 진행형 MS 간 일부 종류의 전이 상태를 표시하는 다발성 경화증의 일부 형태이다. 이러한 형태는 MS의 순수한 재발 완화형 및 진행형 둘 모두의 매우 상이한 측면과 또한 매우 상이한 기전을 조합한다.
- [0025] 그 결과로, 이론에 국한하고 싶지 않지만, 오크렐리주맵 이외의 DMD, 즉 본래 RRMS에 대해 승인된 DMD를 사용한 모든 상기 언급된 PPMS 시험에서 확인된 미미한 효능 또는 미미한 임상적 효과는 단지 단순 기전을 기반으로 한다고 여겨진다: 모든 환자는 RRMS에 대해 승인된 DMD의 상기 미미하거나 또는 중간 정도의 효능을 경험하였고, 여기서 실제로 ESPMS를 포함하여, MS의 진행형 및 MS의 재발 완화형 간 전이 상태인 환자는, RRMS 측면 및 기전이 오로지 (부분적으로) 치료된 경우에, SPMS 또는 PPMS의 진행성 측면 및 기전 및 환자의 전반적인 상태에 대한 그들 기여에 대한 임의의 효과 또는 효능을 갖지 않는다. 따라서, RRMS 승인된 DMD를 적용한 상기에 논의된 시험의 매우 불만족스러운 결과는 분명하게 한편으로는 재발 완화형 및 다른 한편으로는 진행형의 근간이 되는 기전이 매우 상이하야 RRMS 승인된 DMD로는 접근불가하였음을 보여준다.
- [0026] 상기를 기반으로, 진행형 MS 분야에서 효과적인 치료제에 대해 명백하게 높은 충족되지 못한 의학적 요구가 존재한다.
- [0027] 본 명세서에서 상세히 논의되는 새롭고 놀랍도록 유리한 임상적 결과를 기반으로, 이론에 국한하고 싶지 않지만, 질환 활성이 높은 환자에서 RRMS의 치료를 위해 새롭게 승인된, 클라드리빈을 활성 성분으로 포함하는 본 명세서에 기술된 특별한 경구 투약법, 특별한 경구 제형 및/또는 특별한 경구 용량 용법은 단일 작용제로서 그리고 다른 DMD와 병용하여 클라드리빈을 사용하는, 진행형의 MS의 치료에도 효과적이고, 분명하게 ESPMS의 치료를 넘어서, 특히 PPMS 및/또는 SPMS의 치료에 효과적이라고 여겨진다.
- [0028] 더 상세하게, RRMS 및 SPMS 환자 둘 모두를 함유한, 전향적 (ONWARD) 연구의 결과는 놀랍게도, 클라드리빈-처리된 RRMS 환자 (즉, 클라드리빈에 대해 현재 승인된 RRMS 라벨에 따라 경구 클라드리빈을 투약받은 환자)는 위약 처리된 환자에 비해 한정적 재발 (qualifying relapse)을 가질 가능성이 50% 감소되었던데 반해, 클라드리빈-처리된 SPMS 환자 (즉, 클라드리빈에 대해 현재 승인된 RRMS 라벨에 따라 유사하게 경구 클라드리빈을 투약받은 SPMS 환자)는 위약 처리된 환자에 비해 한정적 재발을 가질 가능성이 89% 감소되었다는 것을 보여주었다. 본 임상 데이터로 확인된 바와 같은 이러한 효능의 유의한 편차는 지금까지 클라드리빈으로 처리된 SPMS 환자에 대한 예상치 않은 장점이고, SPMS 및 PPMS 둘 모두를 포함하여, 진행형 MS의 치료에서 클라드리빈의 임상적 효능 및 잠재성을 명확하게 보여주고, 이는 클라드리빈 대신 위약을 투약받은 환자를 포함한 모든 환자에게 투여된 공동-약물투여와 분명히 독립적인 것으로 보인다. 주목할만하게, 경구 클라드리빈은 SPMS 및 PPMS 둘 모두를 포함하여, 진행형 MS의 특징인 심하게 상이한 염증성 과정의 기전 및 표적을 강력하게 하향조절할 수 있는 것으로 보인다. 제한없이, 장기간 약력학 (PD)과 조합된 짧은 반감기 및 다양한 특별한 면역 세포에 대한

고유하게 특이적인 효과, 가장 두드러지게는 이전에 알려지지 않았던 선택성에 의한 T-세포 및 B-세포 수치의 가역적 감소를 포함한, 경구 클라드리빈의 독특한 성질에 기인하여, 본 발명에 따라 사용을 위한 경구 클라드리빈은 제한없이 PPMS 및/또는 SPMS, 바람직하게 PPMS를 포함한, 하나 이상의 진행형 MS의 치료에서 획기적인 치료제가 될 것이라고 여겨진다.

- [0029] 클라드리빈, 클로라이드화 푸린 유사체 2-클로로-2'-데옥시아데노신 유사체 (2-CdA)가 MS의 치료에 유용하다고 제안되었다 (EP 626853B1 및 US 5,506,21)
- [0030] 다발성 경화증 환자에서 클라드리빈을 사용한 몇몇 임상 연구들이 MS에서 i.v. 및 s.c. 클라드리빈의 용도를 조사하였다.
- [0031] 이중-맹검, 위약 대조의 2가지 II상 연구가 각각 만성 진행형 MS (Selby et al., 1998, *Can. J. Neurol. Sci.*, 25:295-299) 및 재발-완화형 MS (Romine et al., 1999, *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111, 1, 35-44)의 치료에서 개별적으로 수행되었다.
- [0032] 제1 시험에서, 사용된 클라드리빈 용량은 연속 i.v. 주입을 통해 7일 동안 0.1 mg/kg/일이었다. 치료는 연속 4개월 동안 반복되었다.
- [0033] 제2 임상 시험에서, 사용된 임상 용량은 피하 주사를 통해 5일간 0.07mg/kg/일이었다. 치료는 연속 6개월 동안 반복되었다.
- [0034] 또한, 위약 대조 제III상 연구가 원발성 진행형 (PP) 또는 속발성 진행형 (SP) 다발성 경화증 환자에서 수행되었다 (Rice et al., 2000, *Neurology*, 54, 5, 1145-1155). 이 연구에서, 양쪽 환자 그룹은 0.07 mg/kg/일의 용량으로 피하 주사를 통해 클라드리빈을 투약받았다. 치료는 2개월 또는 6개월 동안 반복되었다.
- [0035] 제II상 임상 연구는 쿠르츠케 확장 장애 상태 척도 (Kurtzke Extended Disability Status Scale) (EDSS), 스크립스 신경학적 평가 척도 (Scripps Neurologic rating Scale) (SNRS) 점수 및 자기 공명 영상법 (MRI) 소견 (Beutler et al., 1996, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93, 1716-1720; Romine et al., 1999, *상기*) 관점에서 MS 환자에서 클라드리빈의 긍정적 효과에 대한 증거를 제공하였다. 제III상 연구 결과는 MRI-측정 뇌 병변의 유의한 감소에 대해 긍정적이었다 (Rice et al., 2000, *상기*).
- [0036] 일부 유해 효과 (AE), 예컨대 저하된 면역기능 또는 골수억제와 관련된 감염 발생 증가가 최고 용량에서 관찰되었다 (Selby et al., 1998, *상기*; Beutler et al., 1994, *Acta hematol.*, 91:10-15). 효능 용량과 AE 발생 용량 간 협소한 안전성 차이로 인해서, 지금까지, 다발성 경화증에서 클라드리빈에 대한 모든 임상 시험은 i.v. 또는 s.c. 투여를 사용해 수행되었다. 그 결과로서, Beutler 등 (Beutler et al., 1996, *Seminars in Hematology*, 33, 1(S1), 45-52)은 클라드리빈을 사용한 다발성 경화증의 치료에서 경구 경로를 배제하였었다.
- [0037] Grieb 등은 재발-완화형 다발성 경화증의 11명 환자에서의 소규모 시험을 보고 (Grieb et al., 1995, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 43 (5-6), 323-327)하였는데, 여기서 클라드리빈을 약 4-5.7 mg/kg의 총 용량 (각각 약 52킬로 및 약 75킬로의 환자), 즉 2-2.85 mg/kg의 총 유효 용량으로 5일의 6개월 과정 동안 경구로 투여하였다. 일부 환자의 경우에 5일은 1회 재치료가 3 또는 6개월의 클라드리빈 휴약기 이후 0.4-0.66 mg/kg의 누적 용량으로 수행되었다. 상기 용법으로 관찰된 부작용은 클라드리빈의 i.v. 주입으로 처치된 만성 진행형 다발성 경화증을 앓는 환자에 대한 연구에서 관찰된 것보다 덜 심각하다고 할 수 있지만 (Sipe et al., 1994, *Lancet*, 344, 9-13) 여전히 존재하였다. 또한, i.v. 주입 요법 대비 상기 경구 용법의 치료적 효능을 조사하였고 (Grieb et al., 1995, *상기*) "비반응자" 그룹이 확인되었다 (Stelmasiak et al., 1998, *Laboratory Investigations*, 4(1), 4-8).
- [0038] Giovannoni 등 (N Engl J Med 2010)은 재발성 다발성 경화증에 대한 경구 클라드리빈의 위약 대조 제III상 시험에 관하여 보고한다 (ClinicalTrials.gov number, NCT00213135). 그에 따르면, 클라드리빈은 림프구 아형의 선택적 표적화를 통한 면역조절성을 제공한다. Giovannoni 등은 재발-완화형 다발성 경화증 환자에서 단기간 경구 정제 요법의 96주 제3상 시험의 결과를 기술한다. 그 시험에서, 1326명 환자는 클라드리빈 정제의 2종 누적 용량 중 하나 (체중 킬로그램 당 3.5 mg 또는 5.25 mg) 또는 대응하는 위약을 투약받도록 대략 1:1:1 비율로 무작위 배정하였고, 1차 48주 동안 2회 또는 4회 단기 과정으로, 그 다음에 48주 및 52주에 시작한 2회 단기 과정으로 제공받았다 (년간 총 8일 내지 20일간). 1차 종결점은 96주의 재발률이었다. 클라드리빈 정제 (킬로그램 당 3.5 mg 또는 5.25 mg)를 투약받은 환자 중에서, 위약 그룹에 비해서 유의하게 더 낮은 연환산 재발률 (각각 0.14 및 0.15 vs. 0.33; 양쪽 비교 경우 P<0.001), 더 높은 무재발률 (각각 79.7% 및 78.9% vs. 60.9%; 양쪽 비교 경우 P<0.001), 더 낮은 3개월 장애 지속 진행 위험성 (3.5-mg 그룹의 위험비,

0.67; 95% 신뢰 구간 [CI], 0.48 내지 0.93; P = 0.02; 및 5.25-mg 그룹의 위험비, 0.69; 95% CI, 0.49 내지 0.96; P = 0.03), 및 자기 공명 영상법 (MRI) 시 뇌병변 수치의 유의한 감소 (MRI) (모든 비교의 경우 P<0.001)가 존재하였다. 클라드리빈 그룹에서 보다 빈번했던 유해 사건은 림프구감소증 (3.5-mg 그룹의 21.6% 및 5.25-mg 그룹의 31.5% vs. 1.8%) 및 대상포진 (각각 8명 환자 및 12명 환자 vs. 환자 없음)을 포함하였다. 따라서, 클라드리빈 정제를 사용하는 치료는 96주에 재발률, 장애 진행 위험성, 및 질환 활성의 MRI 측정을 유의하게 감소시켰다. 그러나, 이득은 위험에 대해 가중되어야 할 필요가 있다.

[0039] 그러므로, MS, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS로 이루어진 군에서 선택되는, 진행형 MS를 앓는 환자에서 역시 일반적인 유해 사건의 발생, 유해 사건의 중증도 및/또는 질환의 진행을 감소시키면서 MS 병변에 대해 동일하거나 또는 개선된 효과를 허용하는 클라드리빈의 경구 투여 단계를 포함하는 다발성 경화증을 치료하기 위한 방법을 갖는 것이 바람직할 것이다. 또한, MS가 만성 질환이므로, 재-처치가 가능한 방식으로 유해 사건의 발생 및/또는 중증도를 감소시키는 것이 바람직할 것이다. 치료기 사이 및/또는 치료기 이후에 클라드리빈 치료의 지속적인 이득이 또한 바람직하다.

발명의 내용

[0040] 본 발명은 특히 제한없이 원발성 진행형 다발성 경화증 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증을 포함하는, 진행 형태의 다발성 경화증의 치료를 위한 경구 약학 제제의 제조를 위한 클라드리빈의 신규 용도에 관한 것이고, 상기 약학 제제는 일정 용법에 따라 경구로 투여될 것이다. 추가적으로, 본 발명은 일정 용법에 따라 클라드리빈을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 제한없이 원발성 진행형 다발성 경화증 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증을 포함하는, 진행형의 다발성 경화증을 앓는 환자를 치료하기 위한 특별한 방법에 관한 것이다.

[0041] 뿐만 아니라, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증의 치료에서 클라드리빈의 경구 용도를 위한 개선된 투약 용법을 제공한다.

[0042] 본 발명의 추가 양상은 진행 형태의 다발성 경화증의 치료를 위한 약학 제제의 제조를 위한 클라드리빈의 용도에 관한 것으로서, 환자에 대한 효능이 제공되고/되거나 유해 효과가 감소되어서, 바람직하게는 진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자를 위한 새로운 치료적 선택안을 제공한다.

[0043] 뿐만 아니라, 본 발명은 바람직하게는 약학 제제의 제조를 위한 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 제제는 본 명세서에 기술된 대로 경구로 투여될 것이다.

[0044] PPMS 및/또는 SPMS를 포함하는 진행 형태의 MS의 치료에서 클라드리빈의 효능은 바람직하게는 당분야에 공지되고 설명되고/되거나 본 명세서에 기술된 바와 같은, 확장 장애 상태 척도 (Expanded Disability Status Scale) (EDSS), 질환 무활성 증거 (No Evidence of Disease Activity) (NEDA), 질환 무진행 또는 무활성 증거 (No Evidence Of Progression 또는 Active Disease) (NEPAD) 및/또는 삶의 질 (Quality of Life) (QoL)로부터 선택된 하나 이상에 대한 개선을 통해서 바람직하게는 확인될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 바람직하게는 당분야에 공지되고 설명되고/되거나 본 명세서에 기술된 바와 같이, 효능을 추적하기 위해서 병변의 MRI 측정이 바람직하게는 유사하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본 발명은 하기 제공되는 섹션에서 보다 상세하게 기술된다:

[0046] 1. 진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자의 경구 치료에서 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 환자 당, 체중 당, 치료년 당 계산되는 일정 용량으로 각 환자에게 경구로 투여될 것이고, 상기 용량 또는 상기 일정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택된다. 바람직하게, 환자 당, 환자의 체중 당 및 치료년 당 계산된 이러한 용량은 "고정 용량"이라고 한다. 따라서, 진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자의 경구 치료에서 사용을 위한 클라드리빈이 바람직하고, 상기 클라드리빈은 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 각 환자에게 경구로 투여될 것이고, 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택된다. 전형적으로, 치료년은 약 12개월간 지속된다.

[0047] 2. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기의 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이, 보다 바람직하게는 섹션 1에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게는 연간 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택된다. 특히 바람직하게는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진

섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이, 보다 바람직하게는 섹션 1에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈이고, 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게는 2년 연속 치료년 동안, 연간 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택된다. 따라서, 상기 고정 용량은 바람직하게는 연속 2년 동안 3.0 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택 (또는 연속 2년 동안 투여)되고, 상기 고정 용량은 2년 각각에 연간 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택된다.

- [0048] 3. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같이, 보다 바람직하게는 섹션 번호 1 및/또는 2에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈으로서, 환자 당, 바람직하게는 각 환자에 대한 상기 고정 용량은 치료년 당 1.75 mg/kg이고 최대 편차는 +/- 0.2 mg/kg이다. 특히 바람직하게는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같이, 보다 바람직하게는 섹션 번호 1 및/또는 2에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈이고, 환자 당, 바람직하게는 각 환자에 대한 상기 고정 용량은 2년 연속 치료년 동안, 치료년 당 1.75 mg/kg이고 최대 편차는 +/- 0.2 mg/kg이다. 따라서, 환자 당, 바람직하게는 각 환자에 대한 상기 고정 용량은 연속 2년 동안 바람직하게 3.5 mg/kg이고, 최대 편차는 +/- 0.4 mg/kg이다.
- [0049] 4. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이, 보다 바람직하게는 섹션 1, 2 및/또는 3에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증을 포함하고, 특히 원발성 진행형 다발성 경화증 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증으로 이루어진다.
- [0050] 5. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이, 보다 바람직하게는 섹션 1, 2, 3 및/또는 4에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증이다. 바람직하게, 클라드리빈은 치료 시작 이전에 이미 원발성 진행형 다발성 경화증으로 진단받은 환자에 대해 본 발명에 따라 사용된다. 보다 바람직하게, 클라드리빈은 치료 시작 이전에 이미 원발성 진행형 다발성 경화증으로 진단받은 환자에 대해 본 명세서에 기술된 바와 같이, 특히 상기 및/또는 하기에 기술된 바와 같이 사용된다.
- [0051] 6. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이, 보다 바람직하게는 섹션 1, 2, 3 및/또는 4에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 진행 형태의 다발성 경화증은 속발성 진행형 다발성 경화증이다. 바람직하게, 클라드리빈은 치료의 시작 이전에 이미 속발성 진행형 다발성 경화증으로 진단받은 환자에 대해 본 발명에 따라 사용된다. 바람직하게, 속발성 진행형 다발성 경화증은 초기 속발성 진행형 다발성 경화증을 포함하지 않는다.
- [0052] 7. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용하기 위한, 보다 바람직하게는 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 바람직하게는 18세 연령의 환자 및 65세 연령의 환자를 포함하여, 18세 내지 65세 연령의 환자에게 경구로 투여될 것이다.
- [0053] 8. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기에 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게는 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 바람직하게 18세 연령의 환자 및 51세 연령의 환자를 포함하여, 18세 내지 51세 연령의 환자에게 경구로 투여될 것이다.
- [0054] 9. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게는 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 바람직하게 18세 연령의 환자 및 51세 연령의 환자를 포함하여, 12세 내지 51세 연령의 환자에게 경구로 투여될 것이다.
- [0055] 10. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게는 전술된 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 여성 환자 및/또는 남성 환자에게 경구로 투여될 것이다. 여성 환자가 보다 빈번하게 발병되고/되거나 종종 보다 심각하게 진행 형태의 다발성 경화증이 발병되므로, 이와 관련하여 여성 환자를 치료하는 것이 본 발명의 바람직한 양상이다.
- [0056] 11. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게는 전술된 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로

로서, 상기 환자는 높은 질환 활성도 (HDA)를 갖고/갖거나 및/또는 높은 질환 활성도로 진단받았다. 바람직하게, 클라드리빈은 치료의 시작 이전에 이미 높은 질환 활성도를 진단받은 환자에 대해 본 발명에 따라 사용된다. 보다 바람직하게, 클라드리빈은 치료의 시작 이전에 이미 높은 질환 활성도로 진단받은 환자에 대해서, 본 명세서에 기술된 대로, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 대로 사용되고, 보다 바람직하게는 전술된 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 것이다.

- [0057] 12. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술된 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물에 대한 치료에 무경험인 환자에게 경구로 투여될 것이다.
- [0058] 13. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 1 내지 11 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물을 이전에 투약받은 환자에게 경구로 투여될 것이다. 바람직하게, 이와 관련하여 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®)를 포함한다.
- [0059] 14. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 클라드리빈 이외의 하나 이상의 질환 조절 약물을 또한 투약받은 환자에게 경구로 투여될 것이다. 바람직하게, 이와 관련하여 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®)를 포함한다.
- [0060] 15. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 12-14 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 클라드리빈 이외의 상기 질환 조절 약물은
 - [0061] 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®),
 - [0062] 인터페론 베타-1b, 베타 인터페론-1b (예: Betaferon®, Extavia®),
 - [0063] 페그인터페론 베타 1a (예: Plegriidy®),
 - [0064] 알렘투주맵 (예: Lemtrada®),
 - [0065] 다클리주맵 (예: Zinbryta®),
 - [0066] 디메틸 푸마레이트 (예: Tecfidera®),
 - [0067] 핀글리모드 (예: Gilenya®),
 - [0068] 글라티라머 아세테이트 (예: Copaxone®),
 - [0069] 나탈리주맵 (예: Tysabri®), 및
 - [0070] 테리플루노미드 (예: Aubagio®)
- [0071] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0072] 16. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 각 환자에게 경구로 투여될 것이고, 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되며, 특히 바람직하게 각 환자에 대해 치료년 당 1.75 mg/kg이고, 최대 편차는 +/- 0.2 mg/kg이며, 상기 고정 용량은 상기 치료년 이내에 인접한 2개월 내에, 바람직하게 상기 치료년의 시작 시에 인접한 2개월 내에 상기 환자에게 경구 투여된다.
- [0073] 17. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 16에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 고정 용량은 상기 치료년의 시작 시에 출발하여 인접한 2개월 내에 상기 환자에게 경구로 투여된다. 보다 바람직하게는, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이

사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 16에 따라 사용을 위한 클라드리빈이고, 상기 고정 용량은 각각의 상기 치료년의 시작 시에 출발하여 인접한 2개월 이내에 상기 환자에게 경구로 투여된다.

- [0074] 18. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 16 및/또는 17에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 고정 용량은 1주 또는 2주 이내에, 바람직하게 상기 인접한 2개월 중 각 1개월 동안, 인접한 2주 내에 상기 환자에게 경구로 투여된다.
- [0075] 19. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기에 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 16, 17 및/또는 18에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 고정 용량은 상기 인접한 2개월 중 각 1개월의 시작 시에 존재하는 1주 또는 인접한 2주 내에 상기 환자에게 경구로 투여된다.
- [0076] 20. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 16, 17, 18 및/또는 19에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 고정 용량이 상기 환자에게 경구로 투여되고, 바람직하게 1일 용량의 개별 분량으로 분배되어, 보다 바람직하게 대략 동일한 용량으로, 상기 환자에게, 상기 주 동안 2일 내지 7일 이내에, 또는 각각의 상기 주의 2일 내지 7일 내에 투여된다.
- [0077] 21. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 16, 17, 18, 19 및/또는 20에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 고정 용량은 상기 환자에게, 바람직하게 1일 용량의 개별 분량으로, 바람직하게 대략 동일한 양으로 분배되어, 상기 주 동안 2일 내지 7일 이내에, 또는 각각의 상기 주의 2일 내지 7일 내에, 경구로 투여된다.
- [0078] 따라서, 치료년은 전형적으로 2개월의 적극 치료, 즉 클라드리빈이 환자에게 투여되는 2개월, 및 적극 치료없는 10개월, 즉 클라드리빈이 상기 환자에게 투여되지 않는 10개월로 이루어진다. 바람직하게, 2개월의 적극 치료는 치료년의 시작을 표시한다. 바람직하게, 클라드리빈은 각각의 상기 2개월의 적극 치료의 각각의 처음 주간 동안 환자에게 투여된다.
- [0079] 22. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 치료년 당 상기 고정 용량으로서 또는 상기 고정 용량으로, 바람직하게 상기 및/또는 하기 섹션에 기술된 바와 같이 경구로 투여될 것이고, 치료는 하나 이상의 추가 치료년을 포함한다. 바람직하게, 본 명세서에 기술된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈은 2 이상의 치료년 동안, 보다 바람직하게 2 치료년 동안 투여되고, 이것은 바람직하게는 기본적으로 동일한, 바람직하게는 인접한 치료년이다.
- [0080] 그러나, 환자의 혈액학적 상태에 따라서, 공백기, 즉 이전 치료년이 종료되어 다음 치료년을 예측할 수 업석나 또는 시작해서는 안되는 일정 시간만큼 2년의 치료년을 분리시키는 것이 필요할 수 있거나 또는 유리할 수 있다. 바람직하게, 그리고 의도적으로, 클라드리빈은 이러한 공백기 동안 투여되지 않는다. 전형적으로, 이와 관련하여 공백기는 1개월 내지 8개월, 바람직하게 1개월 내지 6개월, 보다 바람직하게 1개월 내지 3개월 간 지속된다. 종종, 이러한 공백기 동안, 환자의 혈액학적 상태는 다음 치료년을 시작할 수 있는 시기를 결정하기 위해 모니터링된다..
- [0081] 23. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용하기 위한, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당, 치료년 당 상기 고정 용량으로서 또는 고정 용량으로, 바람직하게는 상기 및/또는 하기 섹션에 기술된 바와 같이, 경구로 투여될 것이고, 치료는 2년의 치료년, 바람직하게는 실질적으로 동일한 2년의 치료년을 포함한다.
- [0082] 24. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 섹션 20 및/또는 21에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 2년의 치료년은 서로 직접적으로 인접하거나, 또는 1 내지 10개월의 공백기 만큼 분리된다. 전형적으로, 존재한다면, 이러한 공백기는 신규 또는 후속 치료년의 시작 이전 개별 치료년의 종료시에 환자의 혈액학적 상태에 의해 유도된다. 때때로, 공백기, 즉 이전 치료년이 종료되어 다음 치료년을 예측할 수 없거나 또는 시작해서는 안되는 일정 시간만큼 2년 치료년을 분리시키는 것이 필요하게 될 수 있거나 또는 유리하게 될 수 있다. 바

람직하게, 그리고 의도적으로 클라드리빈은 이러한 공백기 동안 투여되지 않는다.

- [0083] 25. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게는 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여될 것이고,
- [0084] a) 치료년 당 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되며, 특히 바람직하게, 각 환자 당, 치료년 당 1.75 mg/kg이고, 최대 편차는 +/- 0.2 mg/kg이며,
- [0085] b) 상기 치료년은 하기 (i) 및 (ii)를 포함한다:
- [0086] (i) 상기 치료년의 시작 시에 2개월의 치료기로서, 클라드리빈의 상기 고정 용량은 각 개월에 약 1일 내지 약 7일, 바람직하게 각 개월의 시작시 각 개월에 약 1일 내지 약 7일에 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 5 내지 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 분배되는 것인 치료기, 및
- [0087] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는, 적어도 10개월 지속되거나 또는 10개월 지속되는 클라드리빈-휴약기.
- [0088] 26. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로서 각 환자에게 경구로 투여될 것이고,
- [0089] a) 치료년 당 상기 고정 용량은 1.5 mg/kg 내지 4.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 특히 바람직하게 각 환자에 대해, 치료년 당 1.75 mg/kg이고, 최대 편차는 +/- 0.2 mg/kg이며,
- [0090] b) 상기 치료년은 하기 (i) 및 (ii)를 포함한다:
- [0091] (i) 상기 치료년의 시작 시에 2개월의 치료기로서, 클라드리빈의 상기 고정 용량은 각 개월의 시작 시에 각 개월의 3일 내지 5일에 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 10 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 분배되는 것인 치료기,
- [0092] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는 적어도 10개월 지속되거나 또는 10개월 지속되는 클라드리빈-휴약기.
- [0093] 27. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 원발성 진행형 다발성 경화증을 앓는 환자 및/또는 속발성 진행형 다발성 경화증을 앓는 환자의 상기 경구 치료이고, 상기 클라드리빈은 각 환자에게 환자 당, 체중 당 및 치료년 당 고정 용량으로 경구로 투여될 것이고, 환자 당 상기 고정 용량은 바람직하게는 각 환자에 대해, 치료년 당 1.75 mg/kg이고, 최대 편차는 +/- 0.2 mg/kg이며, 상기 치료는 적어도 2년의 치료년, 바람직하게는 2년 또는 3년의 치료년을 포함한다.
- [0094] 28. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 치료는 서로 실질적으로 인접하거나, 또는 1 내지 10개월, 바람직하게 1 내지 6개월, 특히 1 내지 3개월의 공백기만큼 분리된, 2년의 치료년을 포함한다.
- [0095] 29. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술된 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 치료는 추가로 후속 치료년을 포함하며,
- [0096] a) 치료년 당 상기 고정 용량은 0.75 mg/kg 내지 2.0 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 바람직하게 1.0 mg/kg 내지 1.5 mg/kg의 범위로부터 선택되고, 특히 바람직하게 각 환자에 대해서 치료년 당 0.8 mg/kg이고 최대 편차는 +/- 0.2 mg/kg이고,
- [0097] b) 상기 후속 치료년은 하기 (i) 및 (ii)를 포함한다:
- [0098] (i) 상기 치료년의 시작 시에 1개월 또는 2개월의 치료기로서, 클라드리빈의 상기 고정 용량은 각 개월의 시작시 각 개월의 3 내지 5일에 경구로 투여되고, 상기 고정 용량은 10 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 분배되는 것인 치료기,

- [0099] (ii) 클라드리빈이 투약되지 않는 각각 11개월 또는 10개월 지속되는 클라드리빈-휴약기.
- [0100] 30. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 치료는 상기 및/또는 하기 기술된 바와 같은 1년 또는 2년의 치료년, 바람직하게 상기 및/또는 하기 섹션에 기술된 바와 같은 2년의 치료년, 임의로는 그에 더하여 섹션 26 또는 29에 기술된 바와 같은 추가의 후속 치료년, 그 이후에 클라드리빈이 상기 환자에게 투여되지 않는 적어도 1년, 바람직하게 적어도 2년을 포함한다.
- [0101] 31. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 액제, 정제 또는 캡슐로서 경구로 투여될 것이다.
- [0102] 32. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 정제, 바람직하게 약 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제로서 경구로서 투여될 것이다.
- [0103] 33. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같이 사용을 위한, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따라 사용을 위한 클라드리빈으로서, 상기 클라드리빈은 클라드리빈, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 클라드리빈-2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린-복합체의 혼합물 형태로 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제로서 경구로 투여될 것이고, 클라드리빈 대 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:16, 바람직하게 1:13 내지 1:15이다.
- [0104] 34. 진행 형태의 다발성 경화증을 앓는다고 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자, 바람직하게 각각의 상기 환자에게, +/- 0.4 mg/kg의 최대 편차로, 약 3.5 mg/kg 체중의 클라드리빈의 누적 용량을, 연간 (즉, 치료년 당) 약 1.75 mg/kg +/- 0.2 mg/kg의 1회 치료 과정으로서 투여되는, 2년 (즉, 2년의 치료년) 동안, 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 각 치료 과정은 각 치료년의 첫번째 개월의 시작시 1주 및 두번째 개월의 시작시 1주로서, 2주의 치료 주간으로 이루어진다.
- [0105] 35. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 34에 기술된 바와 같은 방법으로서, 각 치료 주간은 상기 환자가 각 환자의 체중에 따라서, 바람직하게는 단일 1일 용량으로서, 경구 투여를 위해 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받는 4일 또는 5일로 이루어진다.
- [0106] 36. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게는 섹션 35에 따른 방법으로서, 상기 환자는 정제 또는 캡슐, 바람직하게 10 mg의 클라드리빈을 함유하는 정제 또는 캡슐로서 경구 투여를 위한 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받는다.
- [0107] 37. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 36에 따른 방법으로서, 상기 환자는 클라드리빈, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 클라드리빈-2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린-복합체의 혼합물 형태로 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 경구 투여를 위해 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받고, 클라드리빈 대 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:16, 바람직하게 1:13 내지 1:15이다.
- [0108] 38. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 34 내지 37 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증이다.
- [0109] 39. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 34 내지 37 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 진행 형태의 다발성 경화증은 속발성 진행형 다발성 경화증이다.
- [0110] 40. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 34 내지 37 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증 및 속발성 진행형 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은 약 1.75 mg/kg의 1회 치료 과정으로서 투여되는, 2년 동안 약 3.5 mg/체중 kg의 클라드리빈의 누적 용량을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 각 치료 과정은 각 치료년의 첫번째 개월의 시작시 1주 및 두번째 개월의 시작시 1주로서, 2주의 치료 주간으로 이루어진다.

- [0111] 41. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 40에 따른 방법으로서, 각 치료 주간은 상기 환자가 바람직하게 개별 환자의 체중에 따라서, 바람직하게 단일 1회 용량으로서, 경구 투여를 위한 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈을 투약받는 4일 또는 5일로 이루어진다.
- [0112] 42. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 전술된 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 바람직하게는 18세 및 65세를 포함하여, 18세 내지 65세이다.
- [0113] 43. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 바람직하게는 18세 및 51세를 포함하여, 18세 내지 51세이다.
- [0114] 44. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 바람직하게는 12세 및 51세를 포함하여 12세 내지 51세이다.
- [0115] 45. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 여성 환자 및/또는 남성 환자이다. 여성 환자는 보다 흔하게 발병되고/되거나 종종 진행 형태의 다발성 경화증이 보다 심각하게 발병되므로, 이와 관련하여 여성 환자를 치료하는 것이 본 발명의 바람직한 양상이다.
- [0116] 46. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물에 대한 치료에 무경험이다.
- [0117] 47. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물을 이전에 투약받은 환자이다. 바람직하게, 이와 관련하여 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®)를 포함한다.
- [0118] 48. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 이하 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 클라드리빈 이외의 하나 이상의 질환 조절 약물을 추가로 투약받는다. 바람직하게, 이와 관련하여 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®)를 포함한다.
- [0119] 49. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 전술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 클라드리빈 이외의 상기 질환 조절 약물은
 - [0120] 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®),
 - [0121] 인터페론 베타-1b, 베타 인터페론-1b (예: Betaferon®, Extavia®),
 - [0122] 페그인터페론 베타 1a (예: Plegriidy®),
 - [0123] 알렘투주맙 (예: Lemtrada®),
 - [0124] 다클리주맙 (예: Zinbryta®),
 - [0125] 디메틸 푸마레이트 (예: Tecfidera®),
 - [0126] 핀콜리모드 (예: Gilenya®),
 - [0127] 글라티라머 아세테이트 (예: Copaxone®),
 - [0128] 나탈리주맙 (예: Tysabri®), 및
 - [0129] 테리플루노미드 (예: Aubagio®)
- [0130] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0131] 50. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호배겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 이후에, 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 후 후속 1년 또는 2년 내에 환자에게 클라드리빈이 투여되지 않는다.
- [0132] 51. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호배겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 각 1년의 상기 2회 치료 과정이 완료된 환자의 경우에, 후속 3년차 및 4년차에 상기 환자에게 추가 클라드리빈 치료가 요구되지 않고/않거나 투여되지 않는다.
- [0133] 52. 진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 각각 약 10 mg의 클라드리빈을 함유하는 정제 또는 캡슐을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 정제 또는 캡슐은 하기 용법을 포함하는 치료년이라고 하는 기간 동안 투여된다:
- [0134] (i) 2개월 지속되는 치료 과정으로서, 클라드리빈 정제 또는 캡슐은 환자에게 매일 10 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로 각 개월의 3일 내지 6일에, 바람직하게 각 개월의 4일 또는 5일에, 바람직하게 각 개월의 제1주 (각 치료 주간)에 경구로 투여된다;
- [0135] (ii) 바람직하게 1차 치료년의 종료까지 10개월간 지속되는 클라드리빈-휴약기가 후속되며, 여기서 클라드리빈이 상기 환자에게 투여되지 않고;
- [0136] 여기서 체중이
- [0137] - 40 kg 내지 50 kg 미만의 범위인 환자는
- [0138] 1) 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈),
- [0139] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈)
- [0140] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0141] - 50 kg 내지 60 kg 미만의 범위인 환자는
- [0142] 1) 각각 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈),
- [0143] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈)
- [0144] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0145] - 60 kg 내지 70 kg 미만인 환자는
- [0146] 1) 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈),
- [0147] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈)
- [0148] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0149] - 70 kg 내지 80 kg 미만의 범위인 환자는
- [0150] 1) 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈),
- [0151] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)
- [0152] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0153] - 80 kg 내지 90 kg 미만의 범위인 환자는
- [0154] 1) 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈),
- [0155] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)
- [0156] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0157] - 90 kg 내지 100 kg 미만의 범위인 환자는
- [0158] 1) 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈),

- [0159] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈)
- [0160] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0161] - 100 kg 내지 110 kg 미만의 범위인 환자는
- [0162] 1) 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
- [0163] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈)
- [0164] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0165] - 110 kg 이상의 범위인 환자는
- [0166] 1) 상기 치료 과정의 제1 개월 또는 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
- [0167] 2) 상기 치료 과정의 제2 개월 또는 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈)
- [0168] 이 투여되거나 또는 투여될 것이다.
- [0169] 53. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 52에 따른 방법으로서, 그 방법은 추가 치료년이라고 하는 적어도 하나의 후속 기간을 더 포함하고, 상기 추가 치료년은 상기 치료년이라고 하는 용법과 실질적으로 동일하거나, 또는 바람직하게는 동일하다. 바람직하게, 클라드리빈은 바람직하게 기본적으로 동일한, 바람직하게는 인접한 치료년인, 2년 이상의 치료년, 보다 바람직하게 2년의 치료년 동안 투여된다.
- [0170] 그러나, 환자의 혈액학적 상태에 따라서, 공백기, 즉 이전 치료년이 종료되어 다음 치료년을 예측할 수 없거나 또는 시작해서는 안되는 일정 시간만큼 2년의 치료년을 분리시키는 것이 필요하게 될 수 있거나 또는 유리할 수 있다. 바람직하게 그리고 의도적으로, 클라드리빈은 이러한 공백기 동안 투여되지 않는다. 전형적으로, 이와 관련한 공백기는 1개월 내지 8개월, 바람직하게 1개월 내지 6개월, 보다 바람직하게 1개월 내지 3개월 간 지속된다. 종종, 이러한 공백기 동안, 환자의 혈액학적 상태는 다음 치료년을 시작할 수 있는 시기를 결정하기 위해 모니터링된다.
- [0171] 54. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 53에 따른 방법으로서, 상기 추가 치료년은 치료년이라고 하는 상기 용법에 직접적으로 인접하거나, 또는 2년의 치료년 사이에 1개월 내지 10개월의 공백기가 존재한다. 전형적으로, 존재한다면, 이러한 갭은 신규 또는 후속 치료년의 시작 이전에 개별 치료년의 종료시 환자의 혈액학적 상태에 의해 유도된다. 때때로, 공백기, 즉 이전 치료년이 종료되고 다음 치료년을 예측할 수 없거나 또는 시작해서는 안되는 일정 시간만큼 2년의 치료년을 분리시키는 것이 필요하게 될 수 있거나 또는 유리할 수 있다. 바람직하게 그리고 의도적으로, 클라드리빈은 이러한 공백기 동안 투여되지 않는다.
- [0172] 55. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 섹션 52 또는 53에 따른 방법으로서, 그 방법은 추가 치료년이라고 하는 1년 초과 후속 기간, 바람직하게 2년의 추가 치료년을 더 포함하고, 모든 상기 추가 치료년은 실질적으로 동일하거나, 또는 바람직하게 동일하고, 상기 추가 치료년은 서로 직접 인접하거나, 또는 상기 추가 치료년의 적어도 2년 사이에 1개월 내지 10개월의 공백기가 존재한다.
- [0173] 56. 진행 형태의 다발성 경화증을 앓는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 각각 약 10 mg의 클라드리빈을 함유하는 정제 또는 캡슐을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 정제 또는 캡슐은 하기 용법을 포함하여 치료년이라고 하는 기간 동안 투여된다:
- [0174] (i) 2개월간 지속되는 제1 치료 과정으로서, 클라드리빈 정제 또는 캡슐은 10 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로, 각 개월의 3 내지 6일에, 바람직하게 각 개월의 4일 또는 5일에, 바람직하게 각 개월의 제1 주 (치료 주)에 매일 경구로 투여되고;
- [0175] (ii) 바람직하게 제1 치료년의 종료까지, 10개월간 지속되는 제1 클라드리빈-휴약기가 후속되고, 여기서 클라드리빈은 상기 환자에게 투여되지 않고;
- [0176] (iii) 2개월간 지속되는 제2 치료 과정이 후속되고, 여기서 클라드리빈 정제 또는 캡슐은 10 또는 20 mg의 클라드리빈의 1일 용량으로, 각 개월의 3일 내지 6일에, 바람직하게 각 개월의 4일 또는 5일에, 바람직하게 각 개월

의 제1 주 (치료주)에 매일 경구로 투여되고;

- [0177] (iv) 바람직하게 제2 치료년의 종료까지, 10개월간 지속되는 제2 클라드리빈-휴약기가 후속되고, 여기서 클라드리빈은 상기 환자에게 투여되지 않으며,
- [0178] 여기서 체중이
- [0179] - 40 kg 내지 50 kg 미만 범위인 환자는
- [0180] 1) 각각 제1 또는 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈),
- [0181] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 4개 정제 또는 캡슐 (40 mg의 클라드리빈)
- [0182] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0183] - 50 kg 내지 60 kg 미만 범위인 환자는
- [0184] 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈),
- [0185] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 5개 정제 또는 캡슐 (50 mg의 클라드리빈)
- [0186] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0187] - 60 kg 내지 70 kg 미만 범위인 환자는
- [0188] 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈),
- [0189] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 6개 정제 또는 캡슐 (60 mg의 클라드리빈)
- [0190] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0191] - 70 kg 내지 80 kg 미만 범위인 환자는
- [0192] 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈),
- [0193] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)
- [0194] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0195] - 80 kg 내지 90 kg 미만 범위인 환자는
- [0196] 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈),
- [0197] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 7개 정제 또는 캡슐 (70 mg의 클라드리빈)
- [0198] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0199] - 90 kg 내지 100 kg 미만 범위인 환자는
- [0200] 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈),
- [0201] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 8개 정제 또는 캡슐 (80 mg의 클라드리빈)
- [0202] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0203] - 100 kg 내지 110 kg 미만 범위인 환자는
- [0204] 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
- [0205] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 9개 정제 또는 캡슐 (90 mg의 클라드리빈)

- [0206] 이 투여되거나 또는 투여될 것이고,
- [0207] - 110 kg 이상 범위인 환자는
- [0208] 1) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제1 개월 또는 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈),
- [0209] 2) 각각 제1 및 제2 치료 과정 둘 모두의 제2 개월 또는 치료 주간에 10개 정제 또는 캡슐 (100 mg의 클라드리빈)
- [0210] 이 투여되거나 또는 투여될 것이다.
- [0211] 57. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션에 기술된 바와 같은 방법으로서, 경구 투여를 위한 상기 10 mg 또는 20 mg의 클라드리빈은 클라드리빈, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 클라드리빈-2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린-복합체의 혼합물 형태로 10 mg의 클라드리빈을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 환자에게 투여되고, 클라드리빈 대 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:16, 바람직하게 1:13 내지 1:15이다.
- [0212] 58. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 진행 형태의 다발성 경화증은 원발성 진행형 다발성 경화증이다.
- [0213] 59. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 이하 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 진행 형태의 다발성 경화증은 속발성 진행형 다발성 경화증이다.
- [0214] 60. 본 명세서에 기술된 바와 같은 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 환자는 18세 내지 51세 또는 12세 내지 51세이다.
- [0215] 61. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 여성 환자 및/또는 남성 환자이다. 여성 환자가 보다 빈번하게 발병되고/되거나 종종 진행 형태의 다발성 경화증이 보다 심각하게 발병되므로, 이와 관련하여 여성 환자를 치료하는 것이 본 발명의 바람직한 양상이다.
- [0216] 62. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물에 대한 치료에 무경험이다.
- [0217] 63. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 상기 환자는 클라드리빈 및/또는 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물을 이전에 투약받은 환자이다.
- [0218] 64. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 상기 환자는 하나 이상의 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물을 추가로 투약받는다.
- [0219] 65. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 상기 클라드리빈 이외의 질환 조절 약물은
- [0220] 인터페론 베타-1a, 베타 인터페론-1a (예: Avonex®, Rebif®),
- [0221] 인터페론 베타-1b, 베타 인터페론-1b (예: Betaferon®, Extavia®),
- [0222] 페그인터페론 베타 1a (예: Plegrixy®),
- [0223] 알렘투주맵 (예: Lemtrada®),
- [0224] 다클리주맵 (예: Zinbryta®),

- [0225] 디메틸 푸마레이트 (예: Tecfidera®),
- [0226] 핀글리모드 (예: Gilenya®),
- [0227] 글라티라머 아세테이트 (예: Copaxone®),
- [0228] 나탈리주맙 (예: Tysabri®), 및
- [0229] 테리플루노미드 (예: Aubagio®)
- [0230] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0231] 66. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 이후에, 상기 2회 치료 과정의 상기 2년의 완료 이후 후속 1년 또는 2년 내에 환자에게 클라드리빈이 투여되지 않는다.
- [0232] 67. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 각 1년의 상기 2회 치료 과정이 완료된 환자에게, 후속 3년차 및 4년차에 상기 환자에게 추가 클라드리빈 치료가 요구되지 않고/않거나 투여되지 않는다.
- [0233] 68. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 환자의 경우 바람직하게, 방법에 따른 치료의 시작 이전에, 바람직하게 원발성 진행형 다발성 경화증 및 속발성 진행형 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 진행형의 다발성 경화증을 앓는다고 진단받았다.
- [0234] 69. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 환자의 경우, 바람직하게 방법에 따른 치료의 시작 이전에, 원발성 진행형 다발성 경화증으로 진단받았다.
- [0235] 70. 본 명세서에 기술된 바와 같은, 바람직하게 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나에 기술된 바와 같은, 보다 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 치료하려는 환자의 경우, 바람직하게 방법에 따른 치료의 시작 이전에, 속발성 진행형 다발성 경화증으로 진단받았다.
- [0236] 71. 상기 및/또는 하기 번호매겨진 섹션 중 하나 이상에 기술된 바와 같은, 바람직하게 진술한 섹션 중 하나 이상에 따른 방법으로서, 상기 환자는 높은 질환 활성화도 (HDA)를 갖고/갖거나 높은 질환 활성화도로 진단받았다. 바람직하게, 클라드리빈은 치료의 시작 이전에 이미 높은 질환 활성화도로 진단받은 환자에 대해 본 발명에 따라서 사용된다.
- [0237] 대안적으로, 본 명세서에 기술된 바와 같은, 특히 상기 섹션 번호 1 내지 71에 기술된 바와 같은 방법이 바람직하고, 하기에 제공된 바람직한 특성 중 하나 이상을 실현한다:
- [0238] · 유도기는 최대 약 2개월간 지속된다;
- [0239] · 클라드리빈 휴약기 (ii)는 약 10개월, 약 12개월, 약 14개월 또는 약 16개월, 바람직하게 약 10개월 간 지속된다;
- [0240] · 클라드리빈 휴약기 (iv)는 적어도 10개월, 적어도 14개월, 적어도 22개월 또는 적어도 32개월 간 지속되거나, 또는 클라드리빈 휴약기 (iv)는 약 10개월, 약 14개월, 약 22개월 또는 약 32개월 간 지속된다;
- [0241] · 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이거나, 또는 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 3.5 mg/kg이고, 바람직하게는 약 1.75 mg/kg이다;
- [0242] · 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이거나, 또는 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 3.5 mg/kg이고, 바람직하게는 약 1.75 mg/kg이다;
- [0243] · 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이고, 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이다;
- [0244] · 유도기 및 유지기 둘 모두의 종료 이후 도달된 클라드리빈의 누적 총 용량은 약 3.5 mg/kg이다;
- [0245] · 클라드리빈-휴약기 (ii)는 최대 약 10개월 간 지속되거나, 또는 이스트 엔드가 Isa를 종료하는 바와 같은 클

라드리빈-휴약기 (ii)는 적어도 약 10개월 간 지속된다;

- [0246] · 클라드리빈-휴약기 (ii)는 적어도 약 10개월, 전형적으로 10 내지 13개월, 특히 약 10개월 간 지속된다;
- [0247] · 클라드리빈-휴약기 (iv)는 적어도 약 8개월, 보다 바람직하게 적어도 약 10개월, 보다 더 바람직하게 적어도 18개월, 특히 적어도 24개월 간 지속된다;
- [0248] · 클라드리빈-휴약기 (iv)는 적어도 약 10개월 또는 적어도 10개월 간 지속된다;
- [0249] · 클라드리빈-휴약기 (iv)는 적어도 약 8개월, 보다 바람직하게 적어도 약 10개월, 보다 더 바람직하게 적어도 18개월, 특히 적어도 24개월 간 지속된다;
- [0250] · 클라드리빈-휴약기 (iv)는 최대 약 34개월, 최대 20개월, 최대 13개월 또는 최대 10개월 간 지속된다;
- [0251] · 클라드리빈-휴약기 (ii) 및/또는 (iv)는 임의의 투여가 없고, 보다 바람직하게 MS 요법과 관련된 임의의 투여가 없다;
- [0252] · 유지기는 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월, 또는 최대 약 2개월, 바람직하게 최대 약 2개월 간 지속된다;
- [0253] · 유지 요법은 약 2개월 간 지속된다;
- [0254] · 단계 (iii) 내지 (iv)는 적어도 1회 또는 2회 반복된다.
- [0255] 상기 제공된 특성 중 오직 둘 이상만이 그들이 서로 상충되지 않는다면 조합될 것임을 이해한다.

정의

- [0257] "총 용량" 또는 "누적 용량"은 바람직하게 치료 동안 투여되는 클라드리빈의 총 용량, 즉 1일 용량을 첨가하여 계산되는 치료의 종료 시 도달된 용량을 의미한다. 예를 들어, 5일 동안 1일 당 0.7 mg/kg 클라드리빈의 치료에 상응하는 클라드리빈의 총 용량은 3.5 mg/kg이거나 또는 5일 동안 1일 당 0.35 mg/kg 클라드리빈의 치료에 상응하는 클라드리빈의 총 용량은 1.7 mg/kg이다.
- [0258] "총 유효 용량" 또는 "누적 유효 용량"은 바람직하게 소정 투여 기간 이후 클라드리빈의 생체이용가능한 용량, 즉 생체이용률 계수만큼 감소된 1일 용량을 첨가하여 계산된 치료의 종료시에 도달된 생체이용가능한 용량을 의미한다. 예를 들어, 클라드리빈의 생체이용률이 약 40%인 경우에, 5일 동안 1일 당 0.7 mg/kg 클라드리빈의 치료에 상응하는 클라드리빈의 총 유효 용량은 1.4 mg/kg이거나 또는 클라드리빈의 생체이용률이 약 40%인 경우에 5일 동안 1일 당 0.35 mg/kg 클라드리빈의 치료에 상응하는 클라드리빈의 총 유효 용량은 0.7 mg/kg이다.
- [0259] 전형적으로, 본 발명의 상황에서 사용되는 클라드리빈 또는 클라드리빈 제제의 생체이용률은 약 30% 내지 약 90%, 바람직하게 약 40% 내지 약 60%, 예컨대 약 50%이다.
- [0260] "1주"는 바람직하게 약 5일, 약 6일 또는 약 7일의 시간 기간을 의미한다.
- [0261] "1개월"은 바람직하게 약 28일, 약 29일, 약 30일 또는 약 31일의 시간 기간을 의미한다.
- [0262] 본 발명에서 사용되는 "치료"는 바람직하게 "유도 치료" 및 적어도 "유지 치료"의 순차적 연속을 포함한다. 전형적으로, 본 발명에 따른 치료는 "유도 치료" 및 약 1회 또는 약 2회 또는 약 3회의 유지 치료, 바람직하게 1회 또는 2회 유지 치료, 보다 바람직하게 1회 유지 치료를 포함한다.
- [0263] 전형적으로, 본 발명에 따른 치료는 바람직하게 약 2년 (약 24개월) 또는 약 3년 (약 36개월) 또는 약 4년 (약 48개월)이다.
- [0264] "유도 치료"는 바람직하게 (i) 본 발명의 클라드리빈 또는 클라드리빈 약학 조제물을 경구로 투여하는 것인 유도기 및 (ii) 클라드리빈-휴약기의 순차적 연속으로 이루어진다. 유도기는 바람직하게 최대 약 4개월 또는 최대 약 3개월 또는 최대 약 2개월 간 지속된다. 예를 들어, 유도기는 약 2개월 내지 약 4개월 간 지속된다. 유도기는 바람직하게 각 개월의 약 1일 내지 약 7일 동안 클라드리빈 또는 이의 약학 조제물의 경구 투여로 이루어진다.
- [0265] "클라드리빈-휴약기"는 바람직하게 클라드리빈이 환자에게 투여되지 않는 기간이다. 클라드리빈-휴약기 동안, 환자는 임의의 투여가 없을 수 있거나 또는 위약-알약, 또는 클라드리빈을 제외한 다른 약물을 복용할 수 있다. 클라드리빈-휴약기는 바람직하게 최대 약 10개월 또는 최대 9개월 또는 최대 약 8개월 간 지속된다. 예를 들어, 클라드리빈-휴약기는 약 8개월 내지 약 10개월, 전형적으로 적어도 약 8개월 간 지속된다.

보다 바람직하게, 클라드리빈-휴약기는 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월 또는 적어도 약 10개월 간 지속된다. 특히 바람직하게, 클라드리빈-휴약기는 약 10개월 간 지속된다. 그러나, 의사가 권고한다면, 바람직하게 클라드리빈-휴약기는 바람직하게 1개월 내지 3개월 만큼 연장될 수 있다. 이 섹션에서 클라드리빈-휴약기에 대해 제공되는 지속기간은 특히 유도 치료와 유지 치료 사이의 클라드리빈-휴약기가 바람직하다. 유지 치료 이후 클라드리빈-휴약기의 경우, 적어도 약 10개월, 적어도 22개월 또는 적어도 34개월의 지속기간이 바람직하다. 전형적으로, 유지 치료 이후 클라드리빈-휴약기는 약 10개월 내지 약 22개월일 것이다.

- [0266] "유지 치료"는 바람직하게 (i) 본 발명의 클라드리빈 또는 클라드리빈 약학 조제물이 유도 치료 동안 경구로 투여되는 클라드리빈 용량에 비해 낮거나 또는 그와 동등한 용량으로 경구로 투여되는 유지기, 및 (ii) 클라드리빈-휴약기의 순차적 연속으로 이루어진다. 유지기는 바람직하게 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월, 또는 최대 약 2개월, 바람직하게 최대 약 2개월 간 지속된다. 예를 들어, 유지기는 약 2 내지 약 4개월, 바람직하게 약 2개월 간 지속된다. 유지기는 각 개월의 약 1일 내지 약 7일 동안 클라드리빈 또는 이의 약학 조제물의 경구 투여로 이루어진다.
- [0267] 본 발명의 상황 내에서, 바람직하게 제한없이 질환의 개시 이후에 병리학적 발생의 악독화, 감소, 축소 또는 저하를 포함한, 유의 효과는 하나 이상의 "치료" 이후, "유도 치료" 이후, "유지 치료" 이후 또는 클라드리빈-휴약기 동안 확인될 수 있다.
- [0268] "1일"은 바람직하게 각 투여일에 환자에게 경구로 투여되는 클라드리빈의 총 용량을 의미한다. 1일 용량은 1일 당 1회 또는 수회의 투여를 통해서, 예컨대 예를 들어 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회를 통해 도달될 수 있다. 바람직하게, 이것은 바람직하게 하나 이상의 정제 또는 캡슐, 바람직하게 본 명세서에 기술된 바와 같은 정제 또는 캡슐로 이루어진, 1일 1회 투여를 통해 도달되거나 또는 획득된다.
- [0269] 바람직하게, 개체에게 단일 또는 다수 용량으로서 투여되는 용량은 약동학적 성질, 환자 상태 및 특징 (성별, 연령, 체중, 건강, 치수), 증상의 정도, 병행 치료, 치료 빈도 및 바람직한 효과를 포함한, 다양한 인자에 따라서 다양하게 될 것이다. 바람직하게, 투여되는 복용량 또는 용량은 오직 하나의 인자, 즉 개별 개체, 환자 또는 인간의 체중에 따라 다양하게 될 것이다. 개별 개체, 환자 또는 인간의 체중 kg 당 약 1.75 mg의 용량이 각각의 유도기 및 각각의 유지기에 바람직하다. 바람직하게, 개체, 환자 또는 인간의 체중 kg 당 약 1.75 mg의 상기 용량은 + 또는 - 10%의 편차, 바람직하게 + 또는 - 5%의 편차를 포함한다. 전형적으로, 이러한 편차는 각각의 개체, 환자 또는 인간에게 투여하려는 각 클라드리빈-함유 제형, 예를 들어 10 mg의 정제 또는 캡슐의 용량 농도에 의해 야기되고/되거나, 각각의 개체, 환자 또는 인간의 체중 범위는 각각의 개체, 환자 또는 인간의 체중 당 이러한 고정 용량을 투여하기 위한 충분한 지침 및 실용성을 제공하기 위해, 바람직하게 약 5 kg 또는 약 10 kg의 체중 범위로 분류된다.
- [0270] MS를 앓는 환자는 예를 들어 Schumacher 또는 Poser 기준에 따라서 임상적 확진 또는 실험실-확진 MS를 갖는다고 정의될 수 있다 (*Schumacher et al., 1965, Ann. NY Acad. Sci. 1965; 122:552-568; Poser et al., 1983, Ann. Neurol. 13(3): 227-31*).
- [0271] "재발"은 바람직하게 단기간 동안, 전형적으로 수 일이지만 때때로 수 시간 또는 심지어 수 분정도로 짧은 기간 동안 발생하는 생물학적 문제를 포함한다. 이들 발병은 가장 흔하게 질환 초기에 운동, 감각, 시각 또는 조정력 문제를 수반한다. 이후에, 방광, 장, 성기능 및 인지 문제가 나타날 수 있다. 때때로 발병 개시는 수 주에 걸쳐 일어난다. 전형적인 MS 재발은 신경학적 결손의 발생이 수반되는, 악화와 그 후에 환자가 더 이상 양호해지지도 않지만 더 악화되지도 않는 안정기, 그 다음으로 회복기를 포함한다. 일반적으로 회복은 수 주 내에 시작된다.
- [0272] 본 발명에 따른 치료의 "효능"은 바람직하게는 본 발명에 따른 용도에 반응하는 질환 과정의 변화를 기반으로 측정될 수 있다. 예를 들어, MS 효능의 치료는 MRI 기술과 같은 방법을 사용하여 검출되는 CNS 내 신규 병변의 존재 또는 부재 및 RRMS의 재발 빈도를 통해 측정될 수 있다 (*Miller et al., 1996, Neurology, 47(Suppl 4): S217; Evans et al., 1997, Ann. Neurology, 41:125-132*).
- [0273] 바람직하게, MRI T₁ 가돌리늄-증강 병변 (활성 염증 영역을 나타내는 것으로 여겨짐)의 감소 및/또는 억제와 같은 제1 효능 변수를 제공한다.
- [0274] 제2 효능 변수는 바람직하게 MRI T₁ 증강 뇌 병변 체적, MRI T₁ 증강 병변 개수, MRI T₂ 병변 체적 (총 질환 부담, 즉 탈수초화, 신경아교증, 염증 및 축삭돌기 상실을 나타내는 것으로 여겨짐), MRI T₁ 증강 저장도 병변

체적 (주로 탈수초화 및 축삭돌기 상실을 나타내는 것으로 여겨짐), MS의 진행 시간, 악화의 빈도 및 중증도 및 악화 시간, 확장 장애 상태 척도 점수 및 스크립스 신경학적 평가 척도 (SNRS) 점수를 포함한다 (Sipe et al., 1984, *Neurology*, 34, 1368-1372). 다발성 경화증 및 이후 질환 진행의 조기의 정확한 진단 방법은 [Mattson, 2002, *Expert Rev. Neurotherapeutics*, 319-328]에 기술되어 있다.

[0275] MS 환자의 장애 정도는 예를 들어 쿠르츠케 확장 장애 상태 척도 (EDSS) 점수를 통해 측정할 수 있다 (Kurtzke, 1983, *Neurology*, 33, 1444-1452). 전형적으로 EDSS 점수의 감소는 질환의 호전에 상응하고, 반대로 EDSS 점수의 증가는 질환의 악화에 상응한다.

[0276] **클라드리빈 (2-CdA)**

[0277] 2-CdA 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본 발명의 실시에서 사용될 수 있다.

[0278] 클라드리빈은 경구 투여에 적합한 임의의 약학 조제물로 제제화될 수 있다. 2-CdA의 대표적인 경구 제제는 (WO 96/19230; WO 96/19229; US 6,194,395; US 5,506,214; WO 2004/087100; WO 2004/087101)에 기술되어 있으며, 이들 내용은 참조로 본 명세서에 편입된다. 경구 제제용 구성성분의 예는 하기에 제공된다.

[0279] 2-CdA를 제조하기 위한 방법은 당분야에서 충분히 공지되어 있다. 예를 들어, 2-CdA의 제조는 (EP 173,059; WO 04/028462; WO 04/028462; US 5,208,327; WO 00/64918) 및 [Robins et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106: 6379]에 기술되어 있다. 대안적으로, 2-CdA의 약학 조제물은 Bedford Laboratories (Bedford, Ohio)에서 구매할 수 있다.

[0280] 클라드리빈의 경구 투여는 캡슐, 정제, 경구 현탁제, 또는 시럽 형태로 할 수 있다. 정제 또는 캡슐은 약 3 내지 500 mg의 클라드리빈을 함유할 수 있다. 바람직하게 그들은 약 3 내지 약 10 mg의 클라드리빈, 보다 바람직하게 약 3, 약 5 또는 약 10 mg의 클라드리빈을 함유할 수 있다. 캡슐은 젤라틴 캡슐일 수 있고, 상기 표시된 분량의 클라드리빈 이외에도, 소량, 예를 들어 5 중량% 미만의, 마그네슘 스테아레이트 또는 다른 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 전술한 양의 화합물 (클라드리빈), 및 젤라틴 용액, 수중 전분 페이스트, 수중 폴리비닐 폴리비닐 알콜 등일 수 있는 결합제와 전형적인 당의를 함유할 수 있다. 대안적으로, 정제는 전술한 양의 화합물 (클라드리빈), 및 하나 이상의 시클로텍스트린을 포함하거나 또는 하나 이상의 시클로텍스트린으로 이루어진, 결합제를 함유할 수 있다. 바람직하게, 상기 결합제는 정제의 총 중량을 기반으로 상기 정제에 50% 이상의 양, 60% 이상의 양, 70% 이상의 양, 80% 이상의 양 또는 90% 이상의 양, 예를 들어 약 60%의 양, 약 70%의 양, 약 80%의 양, 약 90%의 양 또는 약 95%의 양으로 함유된다. 추가적으로, 정제는 하나 이상의 다른 부형제를 정제의 총 중량을 기반으로 50% 미만의 양, 바람직하게 40% 미만의 양, 예를 들어 약 40%의 양, 약 30%의 양, 약 20%의 양, 또는 약 10%의 양을 함유할 수 있다. 바람직하게, 상기 하나 이상의 시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 포함하거나, 또는 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린으로 본질적으로 이루어진다.

[0281] **조성물**

[0282] 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 추가의 구성성분(들) 예컨대 백반, 안정화제, 향미생물제, 완충제, 착색제, 향미제, 보강제 등을 더 포함할 수 있다.

[0283] 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여용 정제 및 캡슐은 제한없이, 결합제, 충전제, 윤활제, 봉해제 및 습윤제를 포함하는 통상의 부형제를 함유할 수 있다. 결합제는 제한없이 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 전분장 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 충전제는 제한없이 락토스, 당, 미정질 셀룰로스, 옥수수 전분, 갈슘 포스페이트, 및 솔비톨을 포함한다. 윤활제는 제한없이 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 및 실리카를 포함한다. 봉해제는 제한없이 감자 전분 및 소듐 전분 글리콜레이트를 포함한다. 습윤제는 제한없이 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 정제는 당분야에 충분히 공지된 방법에 따라 피복될 수 있다.

[0284] 조성물은 또한 제한없이, 수성 또는 유성 현탁제, 액제, 에멀션, 시럽 및 엘릭시르를 포함한 액상 제제일 수 있다. 조성물은 또한 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 구성을 위한 건조 산물로서 제제화될 수 있다. 이러한 액상 조제물은 제한없이, 현탁제, 유화제, 비수성 비히클 및 보존제를 포함하는 첨가제를 함유할 수 있다. 현탁제는 제한없이 솔비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 포도당/당 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔, 및 수첨 식용 지방을 포함한다. 유화제는 제한없이 레시틴, 솔비탄 모노올레레이트 및 아카시아를 포함한다. 비수성 비히클은 제한없이 식용 오일, 아몬드유, 정제 코코넛 오일, 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 에틸 알콜을 포함한다. 보존제는 제한없이 메틸 또는 프

로필 p-히드록시벤조에이트 및 솔브산을 포함한다.

[0285] **병용**

[0286] 바람직하게, 클라드리빈은 단독으로 또는 IFN-베타와 병용하여, 예방학적으로 또는 치료학적으로 개체에게 다른 치료 용법 또는 치료제 (예: 다수 약물 용법), 특히 다발성 경화증의 치료를 위한 치료제 이전에, 그와 동시에 또는 순차적으로, 치료적 유효량으로, 투여될 수 있다. 다른 치료제와 동시에 투여되는 활성제는 동일하거나 또는 상이한 조성물로, 동일하거나 또는 상이한 투여 경로로 투여될 수 있다.

[0287] 예를 들어, 클라드리빈이 IFN-베타와 병용하여 투여될 때, IFN-베타는 바람직하게 클라드리빈-휴약기 동안 투여된다.

[0288] 대안적으로, 클라드리빈이 IFN-베타와 병용하여 투여될 때, IFN-베타는 바람직하게 본 발명에 따른 "치료" 이후에 투여된다.

[0289] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인터페론-베타 (IFN-β)"는 바람직하게 생물학적 유체로부터 단리로 획득되거나 또는 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포로부터 DNA 재조합 기술을 통해 획득되는, 특히 인간 기원의 섬유아세포 인터페론을 비롯하여, 이의 염, 기능성 유도체, 변이체, 유사체 및 활성 단편을 포함하고자 한다.

[0290] 바람직하게 본 발명에 따라 사용하기 적합한 IFN-β는 예를 들어 Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) 또는 Betaferon® (Schering)과 같이 상업적으로 입수가능하다. 또한 본 발명에 따라서 인간 기원의 인터페론의 사용이 바람직하다. 본 명세서에서 사용되는 용어 인터페론은 이의 염, 기능성 유도체, 변이체, 유사체 및 활성 단편을 포괄하고자 한다.

[0291] Rebif® (재조합 인간 인터페론-β)는 다발성 경화증 (MS)에 대한 인터페론 요법의 최신 신개발품 중 하나이고 MS 요법의 상당한 진보를 의미하는 것으로 여겨진다. Rebif®는 포유동물 세포주로부터 생산되는 인터페론 (IFN)-베타 1a이다. 주 당 3회 피하로 제공되는 인터페론 베타-1a가 재발-완화형 다발성 경화증 (RRMS)의 치료에서 효과적이라는 것이 증명되었다. 인터페론 베타-1a는 재발 횟수 및 증증도를 감소시키고 MRI로 측정되는 질환 부담 및 질환 활성을 감소시켜서 MS의 장기간 과정에 대해 긍정적인 효과를 가질 수 있다.

[0292] 적용가능하다면, 본 발명에 따른 진행 형태의 MS의 치료에서 IFN-β의 투약은 바람직하게는 사용되는 IFN-β의 유형에 의존한다.

[0293] 본 발명에 따라서 적용가능하다면, 상표명 Betaseron® 하에서 상업적으로 입수가능한, 이. 콜라이에서 생산된 재조합 IFN-β 1b인 경우에, 바람직하게 1인 당 약 250 내지 300 mg 또는 8 MIU 내지 9.6 MIU의 용량으로 2일마다 피하로 투여될 수 있다.

[0294] 본 발명에 따라 적용가능하다면, IFN가 상표명 Avonex® 하에 입수가능한, 중국 햄스터 난소 세포 (CHO 세포)에서 생산된 재조합 IFN-β 1a인 경우에, 바람직하게 1인 당 약 30 mg 내지 33 mg 또는 6 MIU 내지 6.6 MIU의 용량으로 1주 당 1회 근육내로 투여될 수 있다.

[0295] 본 발명에 따라서, IFN가 상표명 Rebif® 하에 상업적으로 입수가능한 중국 햄스터 난소 세포 (CHO 세포)에서 생산된, 재조합 IFN-β 1a일 때, 바람직하게 1인 당 22 내지 44 mg 또는 6 MIU 내지 12 MIU의 용량으로 1주 당 3회 (TIW) 피하로 투여될 수 있다.

[0296] **환자**

[0297] 바람직하게, 본 발명에 따른 환자는 원발성 진행형 다발성 경화증 (PPMS), 속발성 진행형 다발성 경화증 (SPMS) 및 초기 속발성 진행형 다발성 경화증 (ESPMS), 바람직하게 원발성 진행형 다발성 경화증 (PPMS) 및 속발성 진행형 다발성 경화증 (SPMS)를 앓는 환자이다.

[0298] 특히 바람직하게, 본 발명에 따른 환자는 원발성 진행형 다발성 경화증 (PPMS), 속발성 진행형 다발성 경화증 (SPMS) 및 초기 속발성 진행형 다발성 경화증 (ESPMS), 바람직하게 원발성 진행형 다발성 경화증 (PPMS) 및 속발성 진행형 다발성 경화증 (SPMS)으로 진단된 환자이다. 진단 기준은 당업자에게 공지되어 있고, 본 명세서의 다양한 섹션에서 더욱 기술된다.

[0299] 따라서, 바람직하게 본 발명에 따른 환자는 RRMS 및/또는 또는 ESPMS를 앓지 않거나, 또는 RRMS 및/또는 또는 ESPMS로 진단받지 않는다. 보다 바람직하게, 본 발명에 따라 치료하려는 환자는 RRMS 및/또는 또는 ESPMS와 상이한 MS 형태로 진단받거나, 또는 MS의 재발 형태와 상이한 MS 형태를 앓는다고 진단받는다.

- [0300] 바람직하게, 본 발명에 따라서, 환자는 10세 내지 70세, 보다 바람직하게 18세 내지 65세, 보다 더 바람직하게 18세 내지 55세, 특히 18세 내지 51세인 인간 남성 또는 여성에서 선택된다. 여성 환자가 대다수이고 종종 더 높은 질환 부담을 가지므로, 여성 환자의 치료가 바람직하다.
- [0301] **본 발명에 따른 대체 용도**
- [0302] 일 실시형태에서, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS의 치료를 위한 약학 제제의 제조를 위한 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 제제는 하기 순차적 단계에 따라서 경구로 투여될 것이다:
- [0303] (i) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 약 1.7 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg인 유도기;
- [0304] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0305] (iii) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량 (i)에 비해 낮거나 또는 그와 동등한 것인 유지기;
- [0306] (iv) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기.
- [0307] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기는 최대 약 4개월 또는 최대 약 3개월 또는 최대 약 2개월 간 지속된다.
- [0308] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기는 최대 약 2개월 간 지속된다.
- [0309] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기는 최대 약 4개월 간 지속된다.
- [0310] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈 휴약기 (ii)는 약 10개월, 약 12개월, 약 14개월 또는 약 16개월 간 지속된다.
- [0311] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈 휴약기 (iv)는 약 10개월, 약 14개월, 약 22개월 또는 약 32개월 간 지속된다.
- [0312] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이다.
- [0313] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 3.5 mg/kg이다.
- [0314] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이다.
- [0315] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 3.5 mg/kg, 보다 바람직하게 약 1.75 mg/kg이다.
- [0316] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기는 최대 약 34개월, 또는 최대 20개월, 또는 최대 10개월 간 지속된다. 이것은 클라드리빈 휴약기 (iv)와 관련하여 특히 바람직하다.
- [0317] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기 (ii)는 최대 약 8개월 간 지속된다.
- [0318] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기 (ii)는 적어도 약 8개월 간 지속된다.
- [0319] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기 (ii)는 적어도 약 10개월, 전형적으로 10 내지 18개월, 특히 약 10개월 간 지속된다.
- [0320] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기 (iv)는 적어도 약 10개월 간 지속된다.
- [0321] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기 (iv)는 적어도 약 8개월, 보다 바람직하게 적어도 약 10개월, 보다 더 바람직하게 적어도 18개월, 특히 적어도 24개월 간 지속

된다.

- [0322] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기 (ii) 및/또는 (iv)는 적어도 약 8개월, 보다 바람직하게 적어도 10개월, 전형적으로 약 10개월 또는 약 10 내지 18개월 간 지속된다.
- [0323] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 위약-알약이 클라드리빈-휴약기 동안 투여된다.
- [0324] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 클라드리빈-휴약기는 임의의 투약이 없다.
- [0325] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유지기는 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월, 또는 최대 약 2개월, 바람직하게 최대 약 2개월 간 지속된다.
- [0326] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유지기 (iii)의 종료 시에 도달되는 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이다.
- [0327] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 단계 (iii) 내지 (iv)는 적어도 1회 또는 2회 반복된다.
- [0328] 이와 관련하여, 클라드리빈-휴약기 (iv)는 바람직하게 적어도 약 24개월, 또는 적어도 약 18개월, 또는 적어도 12개월, 또는 적어도 약 10개월, 또는 적어도 약 9개월, 또는 적어도 약 8개월 간 지속된다.
- [0329] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS의 치료를 위한 약학 제제의 제조를 위한 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 제제는 하기의 순차적인 단계에 따라서 경구로 투여될 것이다:
- [0330] (i) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 약 1.7 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg인 유도기;
- [0331] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0332] (iii) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량 (i)에 비해 낮거나 또는 대략 동일한, 바람직하게는 대략 동일한 것인 유지기
- [0333] (iv) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0334] 여기서 유도기는 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월, 또는 최대 약 2개월 간 지속되고; 클라드리빈-휴약기 (ii)는 최대 약 10개월, 또는 최대 약 9개월, 또는 최대 약 8개월 간 지속되고; 유지기 (iii)는 최대 약 2개월 간 지속되고; 클라드리빈-휴약기 (iv)는 최대 약 10개월 간 유지되고; 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.7 mg/kg이고 단계 (iii) 내지 (iv)는 1회, 2회 또는 3회 반복 수행된다.
- [0335] 다른 실시형태에서, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS의 치료를 위한 약학 제제의 제조를 위한 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 제제는 하기 순차적인 단계에 따라 경구로 투여될 것이다:
- [0336] (i) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고, 유도기의 종료시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 약 0.7 mg/kg 내지 약 1.4 mg/kg인 유도기;
- [0337] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0338] (iii) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고, 유지기 (iii)의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 유도기 (i)의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량에 비해 낮거나 또는 대략 동일하고, 바람직하게는 대략 동일한 것인 유지기;
- [0339] (iv) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기.
- [0340] 추가 실시형태에서, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS의 치료를 위한 약학 제제의 제조를 위한 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 제제는 하기 순차적인 단계에 따라 경구로 투여될 것이다:

- [0341] (i) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고, 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량이 약 0.7 mg/kg 내지 약 1.4 mg/kg인 유도기;
- [0342] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0343] (iii) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유지기의 종료시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 유도기 (i)의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량에 비해 낮거나 또는 동등하고, 바람직하게 동등한 것인 유지기;
- [0344] (iv) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0345] 여기서 유도기는 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월, 또는 최대 약 2개월 간 지속되고; 클라드리빈-휴약기 (ii)는 최대 약 10개월, 또는 최대 약 9개월, 또는 최대 약 8개월 간 지속되고; 유지기 (iii)는 최대 약 2개월 간 지속되고; 클라드리빈-휴약기 (ii)는 최대 약 10개월 간 지속되고; 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 약 0.7 mg/kg이고 단계 (iii) 내지 (iv)는 1회, 2회 또는 3회 반복 수행된다.
- [0346] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS의 치료를 위한 약물로서 사용을 위한 클라드리빈을 제공하고, 여기서 약물은 하기 순차적 단계에 따라 경구로 투여될 것이다:
- [0347] (i) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.7 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 바람직하게 약 1.75 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 보다 바람직하게 약 1.75 mg/kg인 유도기;
- [0348] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0349] (iii) 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량 (i)에 비해 낮거나 또는 동등한 것인 유지기;
- [0350] (iv) 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기;
- [0351] 여기서 유도기는 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월, 또는 최대 약 2개월 간 지속되고; 클라드리빈-휴약기 (ii)는 최대 약 10개월, 또는 최대 약 9개월, 또는 최대 약 8개월 간 지속되고; 유지기 (iii)는 최대 약 2개월 간 지속되고; 클라드리빈-휴약기 (iv)는 최대 약 10개월 간 지속되고; 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이고 단계 (iii) 내지 (iv)는 1회, 2회 또는 3회 반복 수행된다.
- [0352] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 클라드리빈 약 3 내지 30 mg 클라드리빈, 바람직하게 5 내지 20 mg 클라드리빈, 가장 바람직하게 10 mg 클라드리빈의 1일 용량으로 경구로 투여될 것이다.
- [0353] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 3.5 mg/kg이고 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이다.
- [0354] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이고, 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg이다.
- [0355] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 용도를 제공하고, 여기서 유도기의 종료시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 약 1.4 mg/kg이고, 유지기의 종료시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 약 0.7 mg/kg이다.
- [0356] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 1일 1회 경구로 투여될 것이다.
- [0357] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 경구로, 1일 수회 투여되고, 유도기 동안 1일 1회, 바람직하게 1일 2회 또는 3회, 보다 바람직하게 1일 2회로 투여된다.
- [0358] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 1개월 당 약 1일 내지 약 7일, 바람직하게 유도기 동안 1개월 당 약 5일 내지 약 7일에 경구로 투여된다.
- [0359] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 1개월 당 약 0.02 일/kg 내지 약 0.08 일/kg으로 경구로 투여된다.
- [0360] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유지기 동안 1개월 당 약 0.02 일/kg 내지 약 0.08 일/kg으로 경구로 투여된다.

- [0361] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 각 개월의 1일 내지 약 2일에 약 10 mg 클라드리빈의 1일 용량이 경구로 투여될 것이다.
- [0362] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 각 개월에 1일 내지 약 3일에 약 10 mg 클라드리빈의 1일 용량이 경구로 투여될 것이다.
- [0363] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 각 개월의 1일 내지 약 4일에 약 10 mg 클라드리빈의 1일 용량이 경구로 투여될 것이다.
- [0364] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 각 개월의 1일 내지 약 5일에 약 10 mg 클라드리빈의 1일 용량이 경구로 투여될 것이다.
- [0365] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 각 개월의 1일 내지 약 6일에 약 10 mg 클라드리빈의 1일 용량이 경구로 투여될 것이다.
- [0366] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 유도기 동안 각 개월의 1일 내지 약 4일에 약 10 mg 클라드리빈의 1일 용량이 경구로 투여될 것이고, 여기서 약학 제제는 WO 2004/087101 또는 WO 2004/087100에 기재된 약학 제제이다.
- [0367] 다른 실시형태에서, 본 발명은 임의의 전술한 섹션에 따른 클라드리빈의 용도를 제공하고, 여기서 약학 제제는 인터페론-베타와 병용하여 투여될 것이다.
- [0368] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS의 치료를 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 하기의 단계를 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 클라드리빈 또는 이의 약학 제제의 경구 투여 단계를 포함한다:
- [0369] (i) 유도기, 바람직하게 약 2개월의 유도기로서, 클라드리빈 또는 이의 약학 제제가 투여되고 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.5 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 바람직하게 약 1.75 mg/kg 또는 약 3.5 mg/kg, 보다 바람직하게 약 1.75 mg/kg인 것인 유도기;
- [0370] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는, 클라드리빈-휴약기, 바람직하게 적어도 10개월의 클라드리빈 휴약기;
- [0371] (iii) 유지기, 바람직하게 약 2개월의 유지기로서, 클라드리빈 또는 이의 약학 제제가 투여되고 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량 (i)에 비해 낮거나 또는 동등하고, 바람직하게 약 1.75 mg/kg 또는 약 3.5 mg/kg, 보다 바람직하게 약 1.75 mg/kg인 유지기;
- [0372] (iv) 클라드리빈이 투여되지 않는, 클라드리빈-휴약기, 바람직하게 적어도 10개월의 클라드리빈 휴약기.
- [0373] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS의 치료를 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 하기 단계를 포함하는 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 클라드리빈 또는 이의 약학 제제의 경구 투여 단계를 포함한다:
- [0374] (i) 유도기로서, 클라드리빈 또는 이의 약학 제제가 투여되고 유도기의 종료시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 약 0.7 mg/kg 내지 약 1.4 mg/kg인 유도기;
- [0375] (ii) 클라드리빈이 투여되지 않는, 클라드리빈-휴약기;
- [0376] (iii) 유지기로서, 클라드리빈 약학 제제가 투여되고 유지기의 종료시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 유도기 (i)의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량에 비해 낮거나 또는 동등한 것인 유지기;
- [0377] (iv) 클라드리빈이 투여되지 않는, 클라드리빈-휴약기.
- [0378] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 방법을 제공하고, 여기서 단계 (iii) 내지 (iv)는 적어도 1 회 또는 2회 반복된다.
- [0379] 이와 관련하여, 클라드리빈-휴약기 (iv)는 바람직하게 적어도 약 24개월, 또는 적어도 약 18개월, 또는 적어도 12개월, 또는 적어도 약 10개월, 또는 적어도 약 9개월, 또는 적어도 약 8개월 간 지속된다.
- [0380] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 클라드리빈으로 진행 형태의 다발성 경화증, 바람직하게 PPMS 및/또는 SPMS를 치료하는 방법을 제공하고, 클라드리빈은 하기 순차적 단계에 따라 경구로 투여된다:
- [0381] (i) 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 약 1.7 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 바람직하게 약 1.75

mg/kg 또는 약 3.5 mg/kg, 보다 바람직하게 1.75 mg/kg이 되도록, 클라드리빈을 투여하는 단계;

- [0382] (ii) 클라드리빈 휴약기 동안 클라드리빈을 투여하지 않는 단계;
- [0383] (iii) 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 유도기 (i)의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량 (i)에 비해 낮거나 또는 동등하도록, 바람직하게 약 1.75 mg/kg 또는 약 3.5 mg/kg, 보다 바람직하게 약 1.75 mg/kg이 되도록 클라드리빈을 투여하는 단계; 및
- [0384] (iv) 추가로, 클라드리빈이 투여되지 않는 클라드리빈-휴약기.
- [0385] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유도기가 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월, 또는 최대 약 2개월 간 지속되는 것인 방법이 제공된다.
- [0386] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 약 1.75 mg/kg인, 방법을 제공한다.
- [0387] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 약 3.5 mg/kg인, 방법을 제공한다.
- [0388] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량이 약 1.4 mg/kg인, 방법을 제공한다.
- [0389] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 클라드리빈-휴약기가 최대 약 18개월, 또는 최대 12개월, 또는 최대 10개월, 또는 최대 약 9개월, 또는 최대 약 8개월 간 지속되는, 방법을 제공한다.
- [0390] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 클라드리빈-휴약기 (ii)가 최대 약 18개월, 또는 최대 12개월, 또는 최대 10개월, 또는 최대 약 9개월, 또는 최대 약 8개월 간 지속되는, 방법을 제공한다.
- [0391] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유지기가 최대 약 4개월, 또는 최대 약 3개월 또는 최대 약 2개월 간 지속되는, 방법을 제공한다.
- [0392] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 약 1.75 mg/kg인, 방법을 제공한다.
- [0393] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유지기의 종료 시 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량이 약 0.7 mg/kg인, 방법을 제공한다.
- [0394] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 유지기 후에 클라드리빈-휴약기가 후속되는 것인 방법을 제공한다.
- [0395] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 유도기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량이 약 3.5 mg/kg이고 유지기의 종료 시에 도달된 클라드리빈의 총 용량은 약 1.75 mg/kg인, 본 발명에 따른 방법을 제공한다.
- [0396] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 유도기의 종료 시 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량이 약 1.4 mg/kg이고 유지기의 종료 시 도달된 클라드리빈의 총 유효 용량은 약 0.7 mg/kg인, 본 발명에 따른 방법을 제공한다.
- [0397] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 클라드리빈이 약 3 내지 약 30 mg의 1일 용량으로 경구로 투여되는 것인 본 발명에 따른 방법을 제공한다.
- [0398] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 클라드리빈이 약 10 mg의 1일 용량으로 경구로 투여되는 것인 본 발명에 따른 방법을 제공한다.
- [0399] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 클라드리빈이 유도기 동안 1개월 당 약 1 내지 약 7일에 경구로 투여되는 것인 본 발명에 따른 방법을 제공한다.
- [0400] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 단계 (iii)은 적어도 1회 또는 2회 반복되는 것인 본 발명에 따른 방법을 제공한다.
- [0401] 다른 추가 실시형태에서, 본 발명은 클라드리빈이 인터페론-베타와 병용하여 투여되는 것인 본 발명에 따른 방법을 제공한다.
- [0402] 본 명세서에서 기술되고/되거나 청구된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈, 바람직하게 본 명세서에 기술되고/되거나 청구된 바와 같이 사용을 위한 클라드리빈 정제, 이의 성질 및/또는 이의 용도에 관한 특히 추가의 바람직한 양상은 하기에 기술된다:

- [0403] 바람직한 의약 제품
- [0404] 클라드리빈 10 mg 정제 (Mavenclad®).
- [0405] 정성적 및 정량적 조성:
- [0406] 각 정제는 10 mg의 클라드리빈을 함유한다.
- [0407] 기지 효과의 부형제:
- [0408] 각 정제는 64 mg의 솔비톨을 함유한다.
- [0409] 바람직한 약학 제형:
- [0410] 정제; 8.5 mm 직경의, 흰색, 원형 양볼록 정제.
- [0411] 바람직한 임상적 세부사항:
- [0412] 약용량학 및 투여 방법
- [0413] 약용량학
- [0414] 클라드리빈 정제의 권장 누적 용량은 2년 동안 3.5 mg/체중 kg으로서, 연간 1.75 mg/kg의 1회 치료 과정으로 투여된다. 각 치료 과정은 각 치료년의 제1 개월의 시작 시 1주 및 제2 개월의 시작 시 1주로서, 2주의 치료 주간으로 이루어진다. 각 치료 주간은 체중에 따라서, 환자가 1회 1일 용량으로서 10 mg 또는 20 mg (1개 또는 2개 정제)을 투약받는 4일 또는 5일로 이루어진다. 상세 사항은 하기 표 1 및 2를 참조한다.
- [0415] 개시 및 지속 요법의 기준
- [0416] 림프구 수치는 다음과 같이 권장된다:
- [0417] . 1차 년도에 마벤클라드 개시 전에 정상,
- [0418] . 2차 년도에 마벤클라드 개시 전에 적어도 800 세포/mm³.
- [0419] 필요하다면, 2차 년도의 치료 과정은 림프구의 회복이 가능하도록 바람직하게 최대 6개월까지 지연될 수 있다.
- [0420] 용량의 분배
- [0421] 2년의 치료 기간 동안 총 용량의 바람직한 분배가 하기 표 1에 제공된다. 일부 체중 범위의 경우, 정제의 개수는 치료 주간 별로 다양할 수 있다.

[0422] **표 1 각 치료 년에서 환자 체중에 따른 치료 주 당 마벤클라드 용량**

체중 범위 kg	치료 주 당 용량 mg (10 mg 정제의 개수)	
	치료 주간 1	치료 주간 2
40 내지 <50	40 mg (4 개 정제)	40 mg (4 개 정제)
50 내지 <60	50 mg (5 개 정제)	50 mg (5 개 정제)
60 내지 <70	60 mg (6 개 정제)	60 mg (6 개 정제)
70 내지 <80	70 mg (7 개 정제)	70 mg (7 개 정제)
80 내지 <90	80 mg (8 개 정제)	70 mg (7 개 정제)
90 내지 <100	90 mg (9 개 정제)	80 mg (8 개 정제)
100 내지 <110	100 mg (10 개 정제)	90 mg (9 개 정제)
110 이상	100 mg (10 개 정제)	100 mg (10 개 정제)

- [0423]
- [0424] 하기 표 2는 치료 주간 당 정제의 총 개수가 개별 요일에 따라 어떻게 분배되는 가를 보여준다. 각 치료 주 간에서 클라드리빈 1일 용량은 매일 대략 동일 시간에 24시간 간격으로 복용할 것을 권장한다. 1일 용량이 2개 정제로 이루어지면, 2개 정제는 1회 용량으로서 함께 복용한다.

[0425] 표 2 주 일당 마벤클라드 10 mg 정제

주당 정제의 총 개수	1일	2일	3일	4일	5일
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

[0426]

[0427] 누락된 용량은 치료 일정에 따라 같은 날에 기억하자마자 바로 복용해야만 한다.

[0428] 누락된 용량을 다음 날 예정된 다음 용량과 함께 복용해서는 안된다. 용량을 빼먹은 경우에, 환자는 다음 날에 누락된 용량을 복용해야하며, 그 치료 주간에 해당 일수를 연장해야 한다. 2회 연속 용량이 누락되면, 동일한 규칙이 적용되고, 치료 주간의 일수가 2일 만큼 연장된다.

[0429] 투여 방법

[0430] 마벤클라드는 경구용이다. 이 정제는 물과 함께 복용해야 하고, 씹지 않고 삼켜야한다. 이 정제는 음식 섭취와 별도로 섭취할 수 있다.

[0431] 혈액학적 모니터링

[0432] 클라드리빈의 작용 방식은 림프구 수치의 감소와 밀접하게 연관된다. 림프구 수치에 대한 효과는 용량-의존적이다. 기준점 값과 비교하여 호중구 수치, 적혈 세포 수치, 혈구 용적률, 헤모글로빈 또는 혈소판 수치의 감소가 또한 임상 연구에서 관찰되었지만, 이들 매개변수는 일반적으로 정상 한계치 내로 유지된다.

[0433] 클라드리빈이 혈액학적 프로파일에 영향을 미치는 다른 물질 전에 또는 그를 수반하여 투여된다면 추가의 혈액학적 이상 반응을 예상할 수 있다 (섹션 4.5 참조).

[0434] 림프구 수치는 다음과 같이 결정되어야 한다:

[0435] . 1년차에 마벤클라드 개시 전,

[0436] . 2년차에 마벤클라드 개시 전,

[0437] . 각 치료년의 치료 시작 이후 2개월 및 6개월. 림프구 수치가 500 세포/ mm^3 이하이면, 값이 다시 증가될 때까지 적극적으로 모니터링해야 한다.

[0438] 작용 기전

[0439] 클라드리빈은 데옥시아데노신의 뉴클레오시드 유사체이다. 푸린 고리의 염소 치환기가 아데노신 테아미나제에 의한 분해로부터 클라드리빈을 보호하여서, 클라드리빈 프로드러그의 세포내 체류 시간을 증가시킨다. 이의 활성 트리포스페이트 형태, 2-클로로데옥시아데노신 트리포스페이트 (Cd-ATP)로 클라드리빈의 후속 인산화는 그들의 항상적으로 높은 데옥시시티딘 키나제 (DCK) 및 비교적 낮은 5'-뉴클레오티다제 (5'-NTase) 수준에 기인하여, 림프구에서 특히 효율적으로 달성된다. 높은 DCK 대 5'-NTase 비율은 Cd-ATP의 축적에 호의적이어서, 림프구를 세포 사멸에 특히 감수성있게 만든다. 더 낮은 DCK/5'-NTase 비율의 결과로서, 다른 골수 유래 세포들은 림프구에 비해 덜 영향받는다. DCK는 클라드리빈 프로드러그의 이의 활성 트리포스페이트 형태의 전환에 대한 속도 제한 효소여서, 분열 및 비분열 T 및 B 세포의 선택적 감손을 야기시킨다.

[0440] Cd-ATP의 주요한 아포토시스-유도 작용 기전은 DNA 합성 및 미토콘드리아 기능에 대해 직접 및 간접 작용을 갖는다. 분열하는 세포에서, Cd-ATP는 리보뉴클레오티드 리덕타제의 억제를 통해 DNA 합성을 방해하고 DNA 중합효소에 의한 DNA로의 도입에 대해 데옥시아데노신 트리포스페이트와 경쟁한다. 휴지기 세포에서 클라드리빈은 DNA 단일-가닥 파괴, 신속한 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 소비, ATP 고갈 및 세포 사멸을 초래한다. 클라드리빈이 또한 비분열 세포의 시토졸로 아포토시스-유도 인자 및 시토크롬 c의 방출을 통해 직접 캐스파제-의존적 및 캐스파제-독립적 아포토시스를 야기시킬 수 있다는 증거가 존재한다.

[0441] 약력학적 효과

[0442] 클라드리빈은 MS의 병리생리학에 관여하는 자가면역 과정 및 림프구를 우선적으로 표적화하여 장기간 지속되는

효과를 발휘하는 것으로 확인되었다.

- [0443] 연구 전반에서, 등급 3 또는 4 림프구감소증 (<500 내지 200 세포/mm³ 또는 <200 세포/mm³)이 존재하는 환자의 최대 비율이 각 년도의 제1 클라드리빈 용량 이후 2개월에 확인되어서, 클라드리빈 혈장 농도와 최대 혈액학적 효과 간 시가나 공백을 의미한다.
- [0444] 임상 연구 전반에서, 3.5 mg/체중 kg의 제안된 누적 용량에 의한 데이터는 클라드리빈의 제1 용량으로부터 84주 (클라드리빈의 마지막 용량 후 대략 30주)에 중간값 림프구 수치가 정상 범위로 복귀되어 점진적인 개선을 보인다. 75%를 초과하는 환자의 림프구 수치가 클라드리빈의 제1 용량으로부터 144주 (클라드리빈의 마지막 용량 이후 대략 90주)까지 정상 범위로 회복되었다.
- [0445] 경구 클라드리빈에 의한 치료는 순환성 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 빠른 감소를 초래한다. CD8+ T 세포는 CD4+ T 세포에 비해 덜 현저하게 감소되고 더 빠르게 회복되어서, CD4 대 CD8 비율이 일시적으로 감소된다. 클라드리빈은 CD19+ B 세포 및 CD16+/CD56+ 자연 살해 세포를 감소시키며, 이들 역시 CD4+ T 세포보다 빠르게 회복된다.
- [0446] 임상 효능 및 안전성
- [0447] 재발-완화형 MS
- [0448] 경구 클라드리빈의 효능 및 안전성은 1,326명의 재발-완화형 MS 환자에서 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조 임상 연구 (CLARITY)에서 평가하였다. 연구 목적은 연환산 재발률 (ARR) (1차 종결점)의 감소, 장애 진행의 지연, 및 MRI로 측정되는 활성 병변의 감소에서, 위약 대비 클라드리빈의 효능을 평가하는 것이었다.
- [0449] 환자는 2회 치료 과정의 96주 (2년) 연구 기간에 걸쳐서 위약 (n = 437), 또는 3.5 mg/kg (n = 433) 또는 5.25 mg/체중 kg (n = 456)의 클라드리빈의 누적 용량을 투약받았다. 3.5 mg/kg 누적 용량에 무작위 배정된 환자는 1차 년도의 1주 및 5주에 제1 치료 과정, 및 2차 년도의 1주 및 5주에 제2 치료 과정을 받았다. 5.25 mg/kg 누적 용량에 무작위 배정된 환자는 1차 년도의 9주 및 13주에 추가 치료를 받았다. 위약 (87.0%) 및 클라드리빈 3.5 mg/kg (91.9%) 및 5.25 mg/kg (89.0%) 치료 그룹의 대부분의 환자는 전체 96주 연구를 완료하였다.
- [0450] 환자는 이전 12개월에 적어도 1회 재발을 갖는 것이 요구되었다. 전체 실험 모집단에서, 중간 연령은 39세 (18세 내지 65세 범위)였고, 여성 대 남성 비율은 대략 2:1이었다. 연구 등록 전 MS의 평균 지속기간은 8.7년이었고, 모든 치료 그룹 전반에서 쿠르츠케 확장 장애 상태 척도 (EDSS) 점수를 기반으로 중앙치 기준점 신경학적 장애는 3.0 (0 내지 6.0 범위)이었다. 연구 환자의 2/3 이상은 MS 질환-조절 약물 (DMD)에 대한 치료에 무경험이었다. 나머지 환자들은 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 글라티라머 아세테이트 또는 나탈리주맙으로 사전 치료되었었다.

[0451] 클라드리빈 3.5 mg/kg을 투약받은 재발-완화형 MS 환자는 위약 환자와 비교하여, 연환산 재발률, 96주간 무재발 환자의 비율, 96주 간 지속된 장애가 없는 환자의 비율 및 3개월-EDSS 진행 시간에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (하기 표 3 참조).

[0452] 표 3 CLARITY 연구 (96주)의 임상 결과

매개변수	위약 (n = 437)	클라드리빈 누적 용량	
		3.5 mg/kg (n = 433)	5.25 mg/kg (n = 456)
연간 재발률 (95% CI)	0.33 (0.29, 0.38)	0.14* (0.12, 0.17)	0.15* (0.12, 0.17)
상대 감소율 (클라드리빈 vs 위약)		57.6%	54.5%
96주간 무재발 환자 비율	60.9%	79.7%	78.9%
3개월 EDSS 진행 시간, 10번째 백분위수 (개월)	10.8	13.6	13.6
위험비 (95% CI)		0.67* (0.48, 0.93)	0.69* (0.49, 0.96)

[0453] *위약 대비 p<0.001

[0454] 또한, 클라드리빈 3.5 mg/kg 치료 그룹은 전체 96주 연구에 걸쳐 뇌 MRI로 입증되는 T1 Gd+ 병변, 활성 T2 병변 및 복합 고유 병변의 수 및 상대적 감소율에 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다. 위약 치료 그룹에 비해서 클라드리빈을 복용한 환자는 환자별 스캔 당, T1 Gd+ 병변의 평균 개수에서 86%의 상대적 감소율 (클라드리빈 3.5 mg/kg, 및 위약에 대해 조정된 평균 개수는 각각 0.12 및 0.91이었음), 활성 T2 병변의

평균 개수에서 73%의 상대적 감소율 (클라드리빈 3.5 mg/kg, 및 위약 그룹에 대해 조정된 평균 개수는 각각 0.38 및 1.43이었음), 및 복합 고유 병변의 평균 개수에서 74% 상대적 감소율 (클라드리빈 3.5 mg/kg, 및 위약 그룹에 대해 조정된 평균 개수는 각각 0.43 및 1.72였음) (전체 3 MRI 결과 전반에서 $p < 0.001$)을 가졌다.

- [0455] 6-개월 확진 EDSS 진행 시간의 사후 분석은 위약과 비교하여 클라드리빈 3.5 mg/kg에서 장애 진행 위험성이 47% 감소되었고 (위험비 = 0.53, 95% CI [0.36, 0.79], $p < 0.05$); 위약 그룹에서 10번째 백분위수가 245일에 도달하였고, 클라드리빈 3.5 mg/kg 그룹에서는 연구 기간 동안 전혀 도달하지 않았다.
- [0456] 상기 표 3에 표시된 바와 같이, 더 높은 누적 용량이 임의의 임상적으로 의미있는 이득을 가산하지 않았지만, \geq 등급 3 림프구감소증의 더 높은 발병률과 연관되었다 (5.25 mg/kg 그룹의 44.9% vs. 3.5 mg/kg 그룹의 25.6%).
- [0457] CLARITY 연구를 완료한 환자는 CLARITY 연장 연구에 등록할 수 있었다. 이러한 연장 연구에서, 806명 환자는 96주 연구 기간 동안 위약 또는 클라드리빈 3.5 mg/kg의 누적 용량 (CLARITY에서 사용된 것과 유사한 용법)을 투약받았다. 이 연구의 1차 목표는 안정성이었으며, 효능 종결점은 탐색적이었다.
- [0458] 2년간 3.5 mg/kg 용량을 투약받은 환자에서 재발 빈도의 감소 및 장애 진행의 지연에서 효과 규모는 3년차 및 4년차에서 유지되었다 (섹션 4.2 참조).
- [0459] 높은 질환 활성도를 갖는 환자에서의 효능
- [0460] 권장 3.5 mg/kg 누적 용량으로 경구 클라드리빈으로 치료된 높은 질환 활성도를 갖는 환자에서 사후 아집단 효능 분석을 수행하였다. 이들을 다음을 포함한다:
- [0461] . 이전 년도에 1회 재발 및 적어도 1 T1 Gd+ 병변 또는 9 이상 T2 병변이 존재하는 한편, 다른 DMD를 사용한 요법 중인 환자,
- [0462] . 이전 년도에 2회 이상 재발이 존재하는 한편, DMD 치료 중이거나 또는 그렇지 않은 환자.
- [0463] CLARITY 데이터의 분석에서, 재발에 대해 일관적인 치료 효과가 관찰되었는데, 연환산 재발률이 클라드리빈 그룹에서 0.16 내지 0.18 범위였고 위약 그룹에서 0.47 내지 0.50 범위였다 ($p < 0.0001$). 전체 모집단과 비교하여, 6개월 지속 장애 시간에서 더 높은 효과가 관찰되었는데 여기서 클라드리빈은 82%까지 장애 진행 위험율을 감소시켰다 (위험비 0.18, 95% CI [0.07, 0.47]). 위약의 경우, 장애 진행에 대한 10번째 백분위수가 16주 내지 23주에 도달하였고, 그에 반해 클라드리빈 그룹의 경우 전체 연구 동안 이에 도달하지 않았다.
- [0464] 재발된 속발성 진행형 MS
- [0465] 인터페론-베타 대 위약 + 인터페론-베타에 대한 추가물로서 클라드리빈으로 치료된 환자에서 지지 연구는 또한 제한된 수의 속발성 진행형 MS 환자 (26명 환자)를 포함하였다. 이들 환자에서, 클라드리빈 3.5 mg/kg의 치료는 위약과 비교하여 연환산 재발률을 감소시켰다 (0.03 대 0.30, 위험비: 0.11, $p < 0.05$). 재발-완화형 MS 환자와 재발된 속발성 진행형 MS 환자 간 연환산 재발률에는 차이가 없었다. 장애 진행에 대한 효과는 양쪽 아그룹에서 확인할 수 없었다.
- [0466] 속발성 진행형 MS 환자는 CLARITY 연구에서 배제시켰다. 그러나, 속발성 진행형 MS에 대한 대응으로서 \geq 3.5의 기준점 EDSS 점수로서 정의되는, CLARITY 및 전향적 (ONWARD) 환자를 포함한 혼합 코호트의 사후 분석은 3 이하의 EDSS 점수를 갖는 환자와 비교하여 연환산 재발률에서 유사한 감소를 보였다.
- [0467] 약동학적 성질
- [0468] 클라드리빈은 생물학적으로 활성이 되기 위해서 세포내에서 인산화되어야 하는 프로드러그이다. 클라드리빈 약동학은 MS 환자 및 악성종 환자에서 경구 및 정맥내 투여 후, 및 시험관 내 시스템에서 연구되었다.
- [0469] 흡수
- [0470] 경구 투여 이후, 클라드리빈은 빠르게 흡수된다. 10 mg 클라드리빈의 투여는 22 내지 29 ng/mL 범위의 클라드리빈 평균 C_{max} 및 80 내지 101 ng·h/mL 범위의 상응하는 평균 AUC (다양한 연구의 산술 평균)를 생성시켰다.
- [0471] 경구 클라드리빈이 공복 상태에서 투약되었을 때, 중앙값 T_{max} 는 0.5 h (0.5 내지 1.5 h 범위)였다. 고지방 식과 투여된 경우에, 클라드리빈 흡수가 지연되었고 (중앙값 T_{max} 1.5 h, 1 내지 3 h 범위), C_{max} 는 29% (기하 평균 기반) 까지 감소되었지만, AUC는 변화하지 않았다. 10 mg 경구 클라드리빈의 생체이용률은 대략 40%였

다.

- [0472] 분포
- [0473] 분포 체적이 커서, 광범위한 조직 분포 및 세포내 흡수를 의미한다. 연구들은 클라드리빈의 평균 분포 체적이 480 내지 490 L 범위라는 것을 밝혀주었다. 클라드리빈의 혈장 단백질 결합은 20%이고, 혈장 농도에 독립적이다.
- [0474] 생물학적 막을 통과하는 클라드리빈의 분포는 ENT1, CNT3 및 BCRP를 포함한, 다양한 수송 단백질을 통해 촉진된다.
- [0475] 시험관내 연구는 클라드리빈 유출은 오직 최소로 P-gp 관련된다는 것을 의미한다. P-gp의 억제제와 임상적으로 관련된 상호작용은 예상되지 않는다. 클라드리빈의 생체이용률에 대한 P-gp 유도의 잠재적인 결과는 정식으로 연구되지 않았다.
- [0476] 시험관내 연구는 인간 간세포로 클라드리빈의 수송체-매개 흡수가 무시할만한 정도임을 보여주었다.
- [0477] 클라드리빈은 혈액 뇌 장벽을 침투할 잠재성을 갖는다. 암환자에서 소규모 연구는 대략 0.25뇌척수액/혈장 농도 비율을 보여주었다.
- [0478] 클라드리빈 및/또는 이의 인산화된 대사산물은 인간 림프구 내에서 실질적으로 축적되어 유지된다. 시험관내에서, 세포내 대 세포의 축적 비율은 클라드리빈 노출 후 1시간에 이미 대략 30 내지 40으로 확인되었다.
- [0479] 생체내변환
- [0480] 클라드리빈의 물질대사는 단일 10-mg 정제 및 단일 3-mg 정맥내 용량의 투여 후 MS 환자에서 연구하였다. 경구 및 정맥내 투여 이후에, 부모 화합물 클라드리빈은 혈장 및 소변에 존재하는 주요 성분이었다. 대사산물 2-클로로아데닌은 혈장 및 소변 둘 모두에서 소수의 대사산물이었으며, 예를 들어 경구 투여 이후 혈장 부모 약물 노출의 단지 ≤3% 만을 차지하였다. 단지 미량의 다른 대사산물만이 혈장 및 소변에서 확인할 수 있었다.
- [0481] 간의 시험관내 시스템에서, 무시할만한 클라드리빈 물질대사가 관찰되었다 (적어도 90%는 미변화된 클라드리빈이었음).
- [0482] 클라드리빈은 시토크롬 P450 효소와 관련된 기질이 아니고 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4의 억제제로서 작용할 유의한 잠재성을 보이지 않는다. 이들 효소 또는 유전적 다형성 (예: CYP2D6, CYP2C9 또는 CYP2C19)의 억제는 클라드리빈 약동학 또는 노출에 대해 임상적으로 유의한 효과를 일으킬 것으로 예상되지 않는다. 클라드리빈은 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4 효소에 대해 임상적으로 의미있는 유도 효과를 갖지 않는다.
- [0483] 표적 세포로 진입 후에, 클라드리빈은 DCK (및 또한 미토콘드리아 내 데옥시구아노신 키나제)에 의해 클라드리빈 모노포스페이트 (Cd-AMP)로 인산화된다. Cd-AMP는 클라드리빈 디포스페이트 (Cd-ADP) 및 클라드리빈 트리포스페이트 (Cd-ATP)로 더 인산화된다. Cd-AMP의 탈인산화 및 탈활성화는 세포질 5'-NTase에 의해 촉매된다. 만성 골수성 백혈병 환자에서 Cd-AMP 및 Cd-ATP의 세포내 약동학적 연구에서, Cd-ATP의 수준은 Cd-AMP 수준의 대략 절반이었다.
- [0484] Cd-AMP의 세포내 반감기는 15 h이었다. Cd-ATP의 세포내 반감기는 10 h이었다.
- [0485] 배출
- [0486] 다양한 연구에서 모아진 모집단 약동학 데이터를 기반으로, 배설에 대한 중앙값은 신장 청소율의 경우 22.2 L/h 였고 비신장 청소율의 경우 23.4 L/h 였다. 신장 청소율은 사구체 여과율을 초과하여 클라드리빈의 활성 신장 세뇨관 분비를 의미한다.
- [0487] 클라드리빈의 배설의 비신장 부분 (대략 50%)은 무시할만한 간 물질대사 및 표적화된 세포내 구획 (즉, 림프구) 내 활성 클라드리빈 주성분의 포획 및 광범위한 세포내 분포 및 이들 세포의 생활-주기 및 제거 경로에 따른 세포내 Cd-ATP의 후속 제거로 이루어진다.
- [0488] 모집단 약동학 분석으로부터 전형적 환자에 대해 추산되는 최종 반감기는 대략 1일이다. 그러나 이것은 이러한 반감기가 오직 AUC의 적은 부분을 차지하기 때문에 1일 1회 투약 이후 임의의 약물 축적을 야기하지 않는다

다.

- [0489] 용량 및 시간 의존성
- [0490] 3 내지 20 mg 범위의 용량 범위에 걸쳐 클라드리빈의 경구 투여 이후, C_{max} 및 AUC는 용량-비례적 방식으로 증가하여서, 흡수가 최대 20 mg 경구 용량까지 속도- 또는 용량-제한적 과정에 의해 영향받지 않는다는 것을 시사한다.
- [0491] 혈장 중 클라드리빈 농도의 유의한 축적은 반복 투약 이후에 관찰되지 않았다. 클라드리빈 약동학이 반복 투여 이후에 시간-의존적 방식으로 변화될 수 있다는 징후는 없다.
- [0492] 특수 모집단
- [0493] 노령 또는 소아 MS 환자, 또는 신장 또는 간 장애가 있는 대상체에서 클라드리빈의 약동학을 평가하기 위한 연구는 수행되지 않았다.
- [0494] 집단 동역학 분석은 클라드리빈 동역학에 대해 연령 (18세 내지 65세 범위) 또는 성별에 의한 임의 효과를 보이지 않았다.
- [0495] 신장 장애
- [0496] 클라드리빈의 신장 청소율은 크레아틴 제거에 의존적인 것으로 확인되었다. 정상 신장 기능 및 경증 신장 장애가 있는 환자를 포함한 모집단 약동학 분석을 기반으로, 경증 신장 장애가 있는 환자에서 총 청소율 (CLCR = 60 mL/분)은 중등도로 감소될 것으로 예상되고, 25%의 노출 증가를 초래한다.
- [0497] 간 장애
- [0498] 클라드리빈의 배출을 위한 간 기능의 역할은 무시할만한 것으로 간주된다.
- [0499] 약동학적 상호작용
- [0500] MS 환자에서 약물 상호작용 연구는 10 mg 경구 클라드리빈의 생체이용률이 판토프라졸과 공동투여시 변경되지 않았다는 것을 보여주었다.
- [0501] 전임상 안전성 데이터
- [0502] 클라드리빈의 안전성 평가와 관련된 동물 모델에서 클라드리빈의 비임상적 안전성 약리학 및 독성학 평가는 클라드리빈의 약리학적 기전으로 예측되는 것 이외의 중요한 결과는 없었다. 마우스 및 원숭이에서 최대 1년 지속기간까지 비경구 경로 (정맥내 또는 피하)를 통한 반복-용량 독성학 연구에서 확인된 주요 표적 장기는 림프계 및 조혈계였다. 원숭이에게 피하 경로를 통한 클라드리빈의 보다 긴 투여 (14 사이클) 이후 다른 표적 장기는 신장 (신장 세뇨관 상피의 거대세포핵), 부신 (피질 위축 및 감소된 공포화), 위장관 (점막 위축) 및 고환이었다. 신장에 대한 효과가 또한 마우스에서 확인되었다.
- [0503] 돌연변이유발성
- [0504] 클라드리빈은 DNA 가닥에 도입되어 DNA 합성 및 복구를 억제한다. 클라드리빈은 박테리아 또는 포유동물 세포에서 유전자 돌연변이를 유도하지 않았지만, 예상되는 임상 C_{max}의 17배인 농도에서 시험관내 포유동물 세포에서 염색체 손상을 초래하는 염색체이상유발원이었다. 마우스 생체내 염색체이상유발성은 시험된 최저 용량인 10 mg/kg에서 검출되었다.
- [0505] 발암성
- [0506] 클라드리빈의 발암 가능성은 마우스에서 피하 투여에 의한 장기간 22개월 연구 및 유전자이식 마우스에서 경구 경로를 통한 단기간 26주 연구에서 평가하였다.
- [0507]
 - 마우스에서 장기간 발암성 연구에서, 사용된 최고 용도는 10 mg/kg (20 mg 클라드리빈의 최대 1일 용량을 복용한 환자의 AUC에서 예상되는 인간 노출보다 대략 16배에 해당)이었고, 이것은 마우스 미소핵 연구에서 유전자 독성인 것으로 확인되었다. 림프증식성 질환 또는 다른 종양 유형 (하더샘 (Harderian gland) 종양 제외, 주로 선종)의 증가된 발병률은 마우스에서 보이지 않았다. 하더샘 선종은 인간이 비슷한 해부학적 구조를 갖지 않으므로, 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않았다.
- [0508]
 - Tg rash2 마우스에서 단기간 발암성 연구에서, 1일 당 최대 30 mg/kg (20 mg 클라드리빈의 최대 1일 용량을

복용한 환자의 AUC에서 예상되는 인간 노출의 대략 25배에 해당)까지 시험된 임의 용량에서 림프증식성 질환 또는 다른 종양 유형의 발병률의 클라드리빈-관련 증가는 보이지 않았다.

[0509] 클라드리빈은 또한 피하 경로를 통해 1년 원숭이 연구에서도 평가되었다. 이 연구에서 림프증식성 질환 및 종양의 발생률 증가가 보이지 않았다.

[0510] 클라드리빈이 유전독성의 잠재성을 가질 수 있지만, 마우스 및 원숭이에서의 장기간 데이터는 인간에서 발암성 위험성과 관련된 임의의 증거를 제공하지 않았다.

[0511] 생식 독성

[0512] 여성 수태력, 생식능 또는 전반적인 자손 기능에 대한 효과는 없었지만, 클라드리빈이 임신한 마우스에 투여되었을 때 배아치사성을 보였고, 이 화합물은 마우스 (숫컷만의 치료 이후에도) 및 토끼에서 기형발생원성이었다. 관찰된 배아치사성 및 기형발생원성 효과는 클라드리빈의 약리학적 기전과 일관된다. 숫컷 마우스 수태력 연구에서, 상완골 및/또는 대퇴골 원위 부속지(들)의 일부분이 무발생된 기형 태아가 확인되었다. 이 연구에서 영향받은 마우스 태아의 발생률은 이러한 품종의 마우스에서 무지증 및 단지증의 자연 발생률과 동일한 범위였다. 그러나, 클라드리빈 유전독성을 고려할 때, 분화하는 정자 세포의 잠재적 유전자 변경과 관련된 숫컷-매개 효과를 배제할 수 없다.

[0513] 클라드리빈은 숫컷 마우스의 수태력에 영향을 미치지 않았지만, 관찰된 고환 효과는 감소된 고환 무게 및 증가된 비운동성 정자수였다. 원숭이에서도 역시 고환 퇴행 및 빠른 진행성 운동성을 갖는 정자의 가역적인 감소가 확인되었다. 조직학적으로, 고환 퇴행은 1년 피하 독성 연구에서 1마리 숫컷 원숭이에서만 나타났다.

[0514] 의약품 특성:

[0515] 부형제 목록

[0516] 히드록시프로필베타텍스 (2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린)

[0517] 솔비톨

[0518] 마그네슘 스테아레이트

[0519] 마벤클라드 복용법

[0520] 이 의약품은 바람직하게 의사가 권고한 대로 정확하게 복용한다. 의심스러운 경우, 권고한 것을 의사 또는 약사와 점검한다.

[0521] 치료 과정

[0522] 환자는 2년 동안 2회 치료 과정으로서 마벤클라드를 제공받을 것이다.

[0523] 각 치료 과정은 각 치료년의 시작시에 1개월 만큼 떨어진 2주의 치료 주간으로 이루어진다.

[0524] 치료 주간은 매일 1개 또는 2개 정제를 투약받는 4일 또는 5일로 이루어진다 (표 4 참조).

[0525] 예: 치료를 4월 중순에 시작했다면, 하기 표 4에 표시된 바와 같이 정제를 복용한다:

[0526] 표 4

1년		2년	
1차 치료 주간	4일 또는 5일간 매일 1개 또는 2개 정제, 4월 중순	1차 치료 주간	4일 또는 5일간 매일 1개 또는 2개 정제, 4월 중순
2차 치료 주간	4일 또는 5일간 매일 1개 또는 2개 정제, 5월 중순	2차 치료 주간	4일 또는 5일간 매일 1개 또는 2개 정제, 5월 중순

[0527]

[0528] 치료 과정의 시작 이전에, 의사는 림프구 (백혈 세포 유형)의 수준이 허용가능한 범위 내에 있는가를 점검하기 위해 혈액 검사를 수행할 것이다. 그러한 경우가 아니면, 치료를 연기시킬 수 있다.

[0529] 환자가 2년 동안 2회 치료 과정을 완료하면, 바람직하게 의사는 다른 2년 동안 개별 환자의 건강 상태를 계속 모니터링하게 될 것이고, 이때 개별 대상체는 바람직하게 의약을 복용할 필요가 없다.

[0530] 용량

- [0531] 1. 각 환자는 하기 표에 직접적으로 표시된 바와 같이 체중을 기반으로, 각 치료 주간 동안 올바른 개수의 정제를 처방받을 것이다.
- [0532] 2. 각 환자는 올바른 개수의 정제를 제공하는 클라드리빈 정제의 하나 이상의 팩을 받을 것이다.
- [0533] 3. 개별 환자가 개별 의약 공급품을 수령한 후, 모든 환자는 그 또는 그녀가 올바른 개수의 정제를 받았는지 검토하도록 권고받는다.
- [0534] 4. 하기 표 5의 좌측 컬럼에서, 각 환자는 바람직하게 그 또는 그녀의 체중 (kg)에 맞는 줄을 찾을 수 있고, 그 다음으로 그 또는 그녀가 시작하게 되는 치료 주간 동안 팩(들)에 존재 존재해야 하는 정제의 개수를 다시 검토해야 한다.
- [0535] 5. 개별 팩(들)의 정제 개수가 표 5의 개별 체중에 대해 개별 환자에게 표시된 개수와 상이하면, 의사와 연락해야 한다.
- [0536] 6. 일부 체중 범위 경우에 정제 개수가 치료 주간 별로 다를 수 있다는 것을 강조한다.
- [0537] 예: 개별 환자가 체중이 85 kg이고 치료 주간 1을 시작하려고 하면, 그 또는 그녀는 8개 정제를 제공받을 것이다.
- [0538] 의약의 복용 방법
- [0539] 정제(들)는 매일 대략 동일 시간에 복용해야 하고 씹지말고 삼켜야 한다. 식사 시간에 정제를 복용할 필요는 없고, 식사와 함께 또는 식사 사이에 복용할 수 있다.

[0540] 표 5

체중	복용 정제 개수			
	1년 치료 과정		2년 치료 과정	
	치료 주간 1	치료 주간 2	치료 주간 1	치료 주간 2
40 kg 미만	담당 의사가 복용 정제 개수를 알려 줄 것이다			
40 내지 50 kg 미만	4	4	4	4
50 내지 60 kg 미만	5	5	5	5
60 내지 70 kg 미만	6	6	6	6
70 내지 80 kg 미만	7	7	7	7
80 내지 90 kg 미만	8	7	8	7
90 내지 100 kg 미만	9	8	9	8
100 내지 110 kg 미만	10	9	10	9
110 kg 이상	10	10	10	10

- [0541]
- [0542] 치료 주간의 지속기간
- [0543] 처방된 정제의 총 개수에 따라서, 각 치료 주간에, 4일 또는 5일 동안 복용해야 한다.
- [0544] 하기 표 6은 매일 몇알의 정제 (1개 또는 2개 정제)를 복용해야 하는가를 표시한다. 1일 용량이 2개 정제이면, 바람직하게 동일 시간에 복용해야 한다.
- [0545] 예: 8개 정제를 복용해야 하면, 1일, 2일, 3일에 2개 정제를 복용하고 나서, 4일 및 5일에는 1개 정제를 복용한다.

[0546] 표 6

치료 주 당 정제의 총 개수	1일	2일	3일	4일	5일
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

- [0547]
- [0548] 추가 정보

- [0549] 하기의 약어는 바람직하게 각각 하기 정의를 의미한다:
- [0550] **kg** (킬로그램), **μg** (마이크로그램), **mg** (밀리그램), **AE** (유해 효과), **CNS** (중추 신경계), **CSF** (뇌척수액), **EDSS** (확장 장애 상태 척도), **SNRS** (스크립스 신경학적 평가 척도), **IFN** (인터페론), **i.v.** (정맥내), **MIU** (백만 국제 단위)(Million International units), **MS** (다발성 경화증), **MRI** (자기 공명 영상법), **p.o.** (경구로) (per os), **PPMS** (원발성 진행형 다발성 경화증), **PRMS** (진행성 재발형 다발성 경화증), **RRMS** (재발-완화형 다발성 경화증), **SPMS** (속발성 진행형 다발성 경화증), **s.c.** (피하), **TIW** (주 3회), **2-CdA** (2-클로로-2'데옥시아데노신 또는 클라드리빈), **UI** (국제 단위).
- [0551] 수, 수치, 범위 및/또는 양과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 is 바람직하게 "거의" 및/또는 "대략"을 의미하는 것이다. 이들 용어의 의미는 당분야에 충분히 공지되어 있고, 바람직하게 +/- 15%, 특히 +/-10%의 개별 수, 수치, 범위 및/또는 양의 변동, 편차, 및/또는 가변성을 포함한다.
- [0552] 임의 경우에, 수, 수치, 범위 및/또는 양과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 바람직하게 "거의" 및/또는 "대략"을 의미하려는 것이다. 이들 용어의 의미는 당분야에 충분히 공지되어 있고 바람직하게 적어도 +/- 5%의 개별 수, 수치, 범위 및/또는 양의 변동, 편차 및/또는 가변성을 포함한다.
- [0553] 본 명세서에서 사용되는 용어 "장애(들)" 및 "질환(들)"은 당분야에 충분히 공지되어 있고 이해되고 있다. 본 발명의 상황에서, 그들이 본 명세서에서 사용되는 상황이 달리 강하게 연루되어 있지 않으면, 바람직하게 그들은 동의어로서 사용되며 따라서 바람직하게 상호교환가능하다.
- [0554] 제한없이, 치료 용법, 투약 일정 및 임상 시험 디자인을 포함한, 의료 상황에서, 환자, 의료진 및/또는 의사의 사용 용이성 및/또는 편의성을 비롯하여, 결과의 신뢰성 및/또는 재현성 등을 위해, 용어 "주"/"1주", "개월"/"1개월" 및/또는 "년"/"1년"은 그레고리력의 정의에서 약간의 편차를 가지고 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 의료적 상황에서, 1개월은 종종 28일을 의미하고, 1년은 종종 48주를 의미한다.
- [0555] 따라서, 본 발명의 상황에서, 용어 "주" 또는 "1주"는 바람직하게 약 5일, 약 6일 또는 약 7일, 보다 바람직하게 약 7일의 기간을 의미한다.
- [0556] 의료 상황에서, 용어 "개월" 또는 "1개월"은 바람직하게 약 28일, 약 29일, 약 30일 또는 약 31일, 보다 바람직하게 약 28, 약 30 또는 약 31일왕 기간을 의미한다.
- [0557] 의료 상황에서, 용어 "년" 또는 "1년"은 바람직하게 약 12개월의 기간 또는 약 48주, 약 50주, 또는 약 52주, 보다 바람직하게 12개월, 또는 약 48 또는 약 52주의 기간을 의미한다.
- [0558] 본 발명에 따라 특히 바람직한 것은 본 명세서에 기술된 바와 같은 대상으로서, 둘 이상의 바람직한, 보다 바람직하고/하거나 특히 바람직한 실시형태, 양상 및/또는 대상의 특징이 하나의 실시형태, 양상 및/또는 대상으로 조합된다. 바람직하게, 본 발명에 따라서, 바람직한 대상 또는 실시형태는 다른 바람직한 대상 또는 실시형태와 조합될 수 있고; 보다 바람직한 대상 또는 실시형태는 다른 덜 바람직하거나 또는 보다 더 바람직한 대상 또는 실시형태와 조합될 수 있으며; 특히 바람직한 대상체 또는 실시형태는 다른 오직 바람직하거나 또는 오직 보다 더 바람직한 대상 또는 실시형태 등과 조합될 수 있다.
- [0559] 본 발명은 하기 실시형태를 통해서 보다 더 상세하게 설명된다. 본 발명은 바람직하게는 청구된 범위 전반에서 수행될 수 있고 여기 제공된 실시예에 제한되지 않는다.
- [0560] 게다가, 하기 실시예는 예시를 통해서 당업자가 본 발명을 보다 잘 이해하도록 돕기 위해 제공된다. 실시예는 청구항에 의해 부여되는 보호 범주를 제한하려는 것이 아니다. 실시예에서 정의되는 과정, 화합물, 조성물 및/또는 용도에 대해 예시된 특성, 성질 및 장점은 실시예에 특별히 기술 및/또는 정의되지 않았지만, 청구항에서 정의된 범주 하에 속하는 다른 과정, 화합물, 조성물 및/또는 용도에도 부여될 수 있다.
- [0561] 따라서, 하기 실시예는 본 발명을 보다 상세하게 설명하지만 본 발명을 제한하지 않고 이의 범주는 청구된 바에 의한다.
- [0562] **실시예**
- [0563] **실시예 1: 전향적 (ONWARD) 연구**
- [0564] **디자인**
- [0565] 하기 기준을 충족한다면 ONWARD 연구에 등록하는데 18-65세 환자가 적격하였다:

- [0566] - 재발이 존재하는 RRMS 또는 SPMS로 진단 (2005 McDonald criteria)4.
- [0567] - 스크리닝 전 연속 48주 이상 동안 IFN-β로 치료, 그 기간 동안 1회 이상 MS 재발이 존재.
- [0568] - 스크리닝 전 28일 동안 임상적 안정성 (재발 이외).
- [0569] - 1.0-5.5의 확장 장애 상태 척도 (EDSS) 점수.
- [0570] - 다음과 같이 정의되는, 기준점 (무작위 배정의 1일)의 28일 이내의 정상 혈액학적 매개변수: 혈소판, 140-450 x 103/μl; 절대 호중구 수치, 2.03-8.36 x 103/μl; 절대 백혈구 수치, 1.02-3.36 x 103/μl; 백혈 세포 수치, 4.1-12.3 x 103/μl; 헤모글로빈, 11.6-16.2 g /dL
- [0571] · 한 IFN-β 요법에서 다른 요법으로의 전환은 스크리닝 전 ≥3개월에 현재 IFN-β의 안정한 용법 중이었다면 스크리닝 전 48주 내에 허용되었다.
- [0572] · 환자는 감염성 또는 면역-저하 질환을 가진 경우, 이전에 면역억제 또는 세포독성 요법으로 치료된 경우, 또는 임신, 수유 중이거나 또는 연구 동안 피임 사용을 거절한 경우에 배제시켰다.
- [0573] · 연구에서, 기존 사용되는 IFN-β 요법에 첨가되는, 3.5 mg/kg의 클라드리빈 정제 용량이 적용되었다.
- [0574] · 모든 분석은 사후 수행되었고 사전-명시되지 않았으며, 최종 p 값에 다중 조정을 수행하지 않았다. 통계적 검사를 통해 p값이 0.05 미만인 모든 비교가 명목상 유의한 것으로 간주되어야 한다.
- [0575] **도 1 : 전향적 연구 디자인 참조**
- [0576] **도입**
- [0577] CLARITY 연구에서, 재발-완화형 다발성 경화증 (RRMS) 환자에게 2년 동안 년 1회 단기간 치료 과정으로 제공된 클라드리빈 정제는 임상 및 MRI 결과를 유의하게 개선시켰다. 2-년 CLARITY 연장 연구에서, CLARITY에서 제공된 초기 2년의 클라드리빈 치료 (3.5 mg/체중 kg)의 임상적 이득은 추가의 적극 치료없이 위약을 받도록 재무작위 배정된 환자에서, 영속적인 것으로 확인되었다. ONWARD 연구는 IFN-β에서 적어도 1회 재발을 경험한 환자에서 1차 종료점으로서 인터페론-β (IFN-β) 요법에 대한 첨가물로서 투여되는 클라드리빈 정제 (3.5 mg/kg)의 안전성 및 내약성을 확인하였다. 전향적 연구는 또한 제2 목적으로서 효능을 확인하였고, 재발성 MS (RMS) 환자에서 IFN-β에 첨가된 3.5 mg/kg의 클라드리빈 정제에 대해 유사한 이득을 확인하였다. 그러나, 전향적 연구는 RMS 환자를 모집하였는데 (하기 도 1), RRMS 또는 재발이 있는 속발성 진행형 MS (SPMS)를 가지면 연구 모집에 적합한 환자이다. 전향적 연구에서 SPMS 환자의 포함은 이들 환자에서 IFN-β에 첨가된 위약 대비 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg에 의한 치료의 효능을 확인할 기회를 제공하였다. 본래 목적은 전향적 연구에서 SPMS 또는 RRMS 환자에서 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg의 효과를 확인하는 것이었다.

표 1: SPMS 또는 RRMS로서 분류된 환자들의 환자 인구 통계 및 질환 특징 (전체 ITT 모집단)

	SPMS 환자 N=26 ^a		RRMS 환자 N=171 ^a	
	위약 + IFN-β N = 9	클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β N = 17	위약 + IFN-β N = 48	클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β N = 123
연령, 세; 평균 (SD)	39.9 (10.1)	41.1 (11.3)	40.2 (10.0)	38.1 (10.0)
여성, n (%)	5 (55.6)	10 (58.8)	37 (77.1)	84 (68.3)
질환 지속기간, 년; 평균 (SD)	8.63 (5.15)	8.22 (5.85)	8.18 (6.50)	6.50 (4.85)
DMD의 선사용, n (%)	9 (100.0)	17 (100.0)	48 (100.0)	123 (100.0)
연구 참여 12개월 전 재발율, n (%)				
0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
1	8 (88.9)	10 (58.8)	28 (58.3)	96 (78.0)
2	1 (11.1)	6 (35.3)	16 (33.3)	24 (19.5)
≥3	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (6.3)	3 (2.4)
기준점에서 EDSS 척도				
평균 (SD)	4.39 (0.42)	4.18 (1.33)	2.80 (1.11)	2.69 (1.09)
기준점에서 T1 Gd+ 병변의 개수				
평균 (SD)	0.1 (0.3)	1.5 (4.8)	1.0 (3.1)	0.9 (3.6)
기준점에서 T2 병변의 개수				
평균 (SD)	37.8 (26.7)	38.3 (28.8)	32.5 (19.2)	32.7 (21.6)
T2 병변 체적 (cm ³)				
평균 (SD)	10.15 (8.60)	12.46 (14.33)	13.58 (16.54)	10.33 (10.73)

[0578]

[0579]

EDSS, 확장 장애 상태 척도; Gd+, 가돌리늄-증강; RRMS, 재발-완화형 다발성 경화증; -SD, 표준 편차; SPMS, 속발성 진행형 다발성 경화증. a 위약 및 3.5 mg/kg 클라드리빈 그룹의 전체 N으로서, ITT 모집단에서 5.25 mg/kg 클라드리빈 그룹은 배제 (환자는 원본 및 수정 프로토콜 둘 모두 하에 무작위 배정됨)

[0580]

임상 효능

[0581]

SPMS 환자 및 RRMS 환자에서, 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg를 사용한 치료를 받은 환자는 위약과 비교하여 연환산 재발률의 명목상 통계적으로 유의한 감소를 보였다. SPMS 환자에서, 연환산 재발률은 클라드리빈 3.5 mg/kg + IFN-β로 처치된 환자의 경우 0.03 (95% CI: 0.00-0.24)이었고 위약 + IFN-β를 받은 환자의 경우 0.30 (95% CI 0.13-0.73)이었다. 클라드리빈-처치된 SPMS 환자는 위약으로 처치된 환자에 비해 한정된 재발률을 가질 가능성이 89% 낮았다 (도 2).

[0582]

도 2: 전향적 연구에서 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β 또는 위약 + IFN-β로 처치된 SPMS 환자에서 한정적 재발률 (연환산, 조정) (위약 비교하여 클라드리빈 처치된 SPMS 환자의 경우 약 89% 위험율 감소) 참조

[0583]

이와 대조적으로, RRMS 환자에서, 연환산 재발률은 클라드리빈 3.5 mg/kg + IFN-β로 처치된 환자의 경우 0.15 (95% CI: 0.11-0.22)였고 위약 + IFN-β를 받은 환자의 경우 0.31 (95% CI 0.21-0.45)이었다. 따라서, 클라드리빈-처치된 RRMS 환자는 위약 처치된 환자에 비해 한정적 재발률을 가질 가능성이 단지 50% 낮았다 (도 3).

[0584]

도 3: 전향적 연구에서 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β 또는 위약 + IFN-β로 처치된 RRMS 환자에서 한정적 재발률 (연환산, 조정) (위약에 비해 클라드리빈 처치된 RRMS 환자에서 50% 위험율 감소) 참조

[0585] 장애 진행

[0586] 3-개월 또는 6-개월 확정 EDSS 진행 시간에 대한 치료 효과는 SPMS 또는 RRMS 아군의 경우에 관찰되지 않았다 (도시되지 않음). 이들 소견은 전체 전향적 연구 모집단의 경우와 유사하고 연구에서 적은 수의 환자를 반영할 수 있다.

[0587] 자기 공명 영상법 (MRI) 결과

[0588] SPMS 및 RRMS 환자 둘 모두에서, 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg에 의한 치료는 T1 Gd+ 병변의 평균 개수 및 활성 T2 병변의 평균 개수의 감소와 연관되었다 (하기 표 2).

표 2: SPMS 또는 RRMS 로 분류된 환자의 MRI 결과				
	SPMS 환자 N=26 ^a		RRMS 환자 N=171 ^a	
	위약 + IFN-β N = 9	클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β N = 17	위약 + IFN-β N = 48	클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β N = 123
각 환자의 스캔 당 신규 T1 Gd+ 병변의 평균 개수				
평균 (SD)	0.67 (2.00)	0.13 (0.55)	0.29 (0.64)	0.05 (0.31)
각 환자의 스캔 당 T2 병변의 평균 개수				
평균 (SD)	0.59 (1.66)	0.29 (0.52)	1.31 (2.36)	0.58 (1.40)

[0589]

[0590] Gd+, 가돌리늄-증강; RRMS, 재발-완화형 다발성 경화증; -SD, 표준 편차; SPMS, 속발성 진행형 다발성 경화증.

[0591] ^a 위약 및 3.5 mg/kg 클라드리빈 그룹의 전체 N으로서, ITT 모집단에서 5.25 mg/kg 클라드리빈 그룹은 배제된다 (환자는 원본 및 수정 프로토콜 둘 모두 하에 무작위 배정됨)

[0592] 실시예 2: PPMS 연구

[0593] 1차 목적

[0594] 원발성 진행형 다발성 경화증 (PPMS) 대상체에서 6-개월 확정 장애 진행을 지연시키는 위약과 비교된 클라드리빈의 효능을 확인하는 것이다.

[0595] 2차 목적

[0596] 주요 2차 목적:

[0597] · PPMS 대상체에서 장애 진행의 추가 측정 시 위약과 비교된 클라드리빈의 효능을 확인하는 것이다;

[0598] · PPMS 대상체에서 질환 진행의 자기 공명 영상법 (MRI) 측정 시 위약과 비교된 클라드리빈의 효능을 확인하는 것이다.

[0599] 안전성 목적:

[0600] · PPMS 대상체에서 위약과 비교된 경구 클라드리빈에 의한 치료의 안전성 및 내약성을 확인하는 것이다.

[0601] 방법론:

[0602] 이것은 PPMS 대상체에서 위약 대비 경구 클라드리빈의 효능 및 안전성을 확인하기 위한 무작위 배정,

이중-맹검, 2-부분, 병행-그룹, 위약-대조, 다센터 연구이다.

- [0603] 이 연구는 스크리닝 기간과 이후에 2-년 이중 맹검 치료 기간과 0, 1, 3, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 18, 21, 및 24 개월시 방문 수행과 후속 12개월 안전성 추적검사를 포함한다.
- [0604] 대상체는 1:1 비율로 치료에 무작위 배정된다. 클라드리빈을 투약받은 대상체는 연간 1.75 mg/kg의 1회 치료 과정으로서 투여되는, 2년 동안 3.5 mg/체중 kg의 권장 누적 용량을 제공받는다 (재치료 기준 충족시 조건: 2차 년도 치료 과정 시에 대상체가 유해 사건 표준 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [CTCAE] 등급 0 또는 1의 림프구 수치를 가져야 함).
- [0605] 대응 위약을 투약받은 대상체는 클라드리빈-처리 대상체와 유사한 일정으로 그들 정제를 복용한다.
- [0606] 확장 장애 상태 척도, 25-발자국 보행 시간 및 9-홀 페그 검사의 평가를 포함한, 장애 평가는 치료기 전반에서 수행된다. 자기 공명 영상법이 또한 수행될 것이다. 안전성은 유해 사건의 모니터링으로 평가된다. 또한, 환자-기록 결과 및 임상-보고 결과가 자주 평가된다.
- [0607] **1차 종결점:** EDSS 기반 6-개월 확장 장애 진행 시간.
- [0608] **주요 2차 종결점:**
- [0609] 연구의 주요 2차 종결점은 다음을 포함한다:
- [0610] · 하기와 같이 정의되는 복합 점수를 기반으로 하는 3-개월 확장 장애 진행 시간:
- [0611] ○ 3-개월 확장 EDSS 진행 및/또는;
- [0612] ○ 기준점 대비 25-발자국 보행 시간 (T25FW)의 3-개월 확장 악화 (>20%), 및/또는;
- [0613] ○ 기준점 대비 9-홀 페그 검사 (9-HPT)의 3-개월 확장 악화 (>20%);
- [0614] · 기준점부터 24개월까지 T2 가중 영상 상에서 병변 총 체적의 변화율;
- [0615] · 6개월부터 24개월까지 뇌 체적의 변화율.
- [0616] 안전성 종결점:
- [0617] · 위약과 비교하여 클라드리빈을 투약받은 대상체에서 치료-유발 유해 사건의 발생 (비중증 유해 사건 [AEs], 중증 유해 사건 [SAEs] 및 특별 관심의 유해 사건 [AESIs]);
- [0618] · 위약과 비교하여 클라드리빈을 투약받은 대상체에서 실험실 매개변수 (혈액학 및 임상 화학)의 평가.
- [0619] **진단 및 주요 포함 및 배제 기준:**
- [0620] **포함 기준**
- [0621] · 18세 내지 51세 (포괄)의 여성 및 남성 대상체;
- [0622] · 개정 McDonald 기준, 바람직하게 McDonald 2010 기준 (Polman, 2011)에 따른 PPMS의 진단, 및 PPMS 심사 위원회 (PPMS AC)의 확정;
- [0623] · 2.5 내지 5.5 (포괄)의 EDSS 점수; EDSS 점수가 2.0인 대상체는 문서기록된 결함이 피라미드 또는 소뇌 기능 시스템에 영향을 미치면 적격함;
- [0624] · 스크리닝 시 EDSS 점수가 5.5인 대상체의 경우 15년 미만, 또는 스크리닝 시 EDSS 점수가 5.0 이하인 대상체의 경우 10년 미만인, PPMS 증상 개시로부터의 시간.
- [0625] **의약품:** 용량/투여 방식/ 투약 일정:
- [0626] 클라드리빈 정제 (10 mg) 또는 대응 위약: 2년 동안 3.5 mg/체중 kg 투여 (즉, 연간 1.75 mg/kg의 1회 치료 과정) 후에, 추가 12개월 동안 안전성 관찰. 각 치료 과정은 각 연차의 제1 개월의 시작 시 1주 및 제2 개월의 시작시 1주로서, 2주의 치료 주간으로 이루어진다. 각 치료 주간은 대상체가 체중에 따라서, 1회 1일 용량으로서, 10 mg 또는 20 mg (1개 또는 2개 정제)을 투약받는, 4일 또는 5일로 이루어진다.
- [0627] **대상체 별 연구 및 치료 지속기간:**
- [0628] 대상체는 스크리닝 평가 이후에 2년 치료기를 겪게 될 것이다. 그 다음으로 안전성이 추가 12개월 동안 후

속될 것이다.

[0629] **배경 정보**

[0630] 클라드리빈 (2-클로로-2'-데옥시아데노신, 2-CdA)은 이의 트리포스페이트 형태로 세포내 활성화 이후에, 선택적 결손 T-세포 및 B-세포에 의해 작용하는 것으로 확인된, 천연 발생 뉴클레오시드 데옥시아데노신 (Beutler, 1992)의 합성 염화 뉴클레오시드 유사체이다. 클라드리빈의 세포내 물질 대사는 클라드리빈의 전체 효능 및 안전성에서 중요한 역할을 하고, 아마도 클라드리빈의 가장 중요한 비신장 배출 경로일 것이다. 클라드리빈은 혈장 및 전체 혈액 세포 간에 거의 균등하게 분포되고 25% 까지 혈액-뇌 장벽을 침투할 수 있다 (Liliemark, 1992; Kearns, 1994).

[0631] 클라드리빈은 특별한 면역 세포에 대한 장기간 약동학 (PD)과 함께 짧은 반감기를 가지며, 특히 T-세포 및 B-세포 수치의 가역적 감소를 갖는다. 백혈구 수치의 점진적인 회복은 아마도 MS에서 사용된 일부 다른 질환 조절 약물 (DMD)에서 확인된 반등 활성 또는 자가면역성과 연관된 잔류 림프구 아형의 상향적 확장의 촉발없이 일어난다 (Jones, 2013; Zwang, 2014; Willis, 2015). 이러한 약동학 (PK)/PD 프로파일은 1년 및 2년의 시작 시에 투여되는 짧은 치료 과정 (총 최대 20일의 치료)으로, MS 분야에서 경구 약물에 대한 독특한 약용량학을 야기시킨다.

[0632] 클라드리빈의 바람직한 누적 용량은 2년 동안 3.5 mg/체중 kg (재발-완화형 MS (RMS)의 적응증에 대해 승인)으로서, 바람직하게 2회 치료 과정으로서 투여된다 (즉, 년간 1.75 mg/kg). 2회 치료 과정의 완료 이후에, 3년차 및/또는 4년차의 추가 클라드리빈 치료는 현재 필수적이지 않지만, PPMS 및/또는 SPMS의 경우에 선택안으로서 고려될 수 있다.

[0633] 클라드리빈은 재발성 MS (RMS)에서 입증된 효능을 나타냈다. 이러한 임상 연구는 재발성 MS 뿐만 아니라, PPMS를 갖는 대상체를 포함하도록 표지된 적응증을 확장시키기 위한, 경구 클라드리빈의 전체 개발 전략의 일부인데, 이러한 적응증에서 충족되지 못한 높은 의료적 요구때문이다. PPMS가 MS 사례의 오직 10% 내지 15%만을 차지하지만 (Miller, 2007), 광범위하게 이용가능한 입증된 효과적인 경구 치료의 부재는 충족하지 못한 의료적 요구를 강조한다.

[0634] 제II상/제III상 경구 클라드리빈 연구의 결과는 개별 및 통합 분석으로, 임상 효능 데이터를 제공하여, 경구 클라드리빈은 RMS의 임상 스펙트럼 전반에서 활성 질환을 갖는 대상체에서 높은 효능이 있다는 것을 보여준다. CLARITY 연구는 치료 무경험 및 치료 경험 RRMS 둘 모두를 포함하는 모집단에서 강건한 임상 및 MRI 효능을 입증하였다. CLARITY 및 CLARITY EXT의 분석은 EDSS 진행의 둔화 및 재발 감소에서 클라드리빈의 효능이 3.5 mg/kg의 권장 용량을 사용한 2회 단기간 치료 과정 이후에 적어도 추가 2년 동안 요법없이 유지된다는 것을 보여주었다. ORACLE MS 연구는 클라드리빈이 임상적 확정 MS 및 McDonald 2005 MS로 임상적 독립 증후군 (clinically isolated syndrome)(CIS) 대상체의 전환을 감소시키는, 일관적인 임상 및 MRI 효능을 보여주었다. 전향적 (ONWARD) 연구는 완전히 효능의 공식 증거를 위한 것이 아니라, 인터페론 (IFN)-β에 대한 추가 요법으로서 클라드리빈의 안전성 및 효능 프로파일을 위해 디자인되었지만, 효능 데이터는 RMS 환자 모집단에서 CLARITY 연구의 결과를 뒷받침한다. 모든 상기 연구들의 경우에, 5.25 mg/kg 클라드리빈 용량 (및 일부 추가 연구 경우에, 더 높은 2개 용량: 7.0 mg/kg 및 8.75 mg/kg)은 3.5 mg/kg 용량과 비교하여, 임의의 임상적으로 의미있는 이득을 첨가하지 못하였다. MRI 종결점에 대한 클라드리빈의 중요한 효능은 클라드리빈의 항염증성 특징을 강조한다.

[0635] B-세포를 포함한, 림프구의 선택적 결손은 초기 PPMS에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 그들 결손을 촉발시키는 B-세포 상의 CD20 표면 분자를 표적화하는 인간화 단일클론 항체인 오크렐리주맙은 RRMS 및 초기 PPMS를 갖는 환자의 치료에 대해 미국 식약청 (FDA)가 최근에 승인하였고, 유럽에서는 승인이 거부되었다. 현재 초기 PPMS에서 임상 용도로 이용가능한 다른 작용제는 존재하지 않는다.

[0636] 몇몇 증거들은 B-세포 및 B-세포-유래 산물들이 MS의 만성 진행에서 중요할 수 있다고 시사한다 (Fereidan-Esfahani, 2015). RRMS 및 속발성 진행형 MS (SPMS)에서, 그리고 대부분의 PPMS 환자에서, 중추 신경계 (CNS) 구획 내에 격리된 클론-확장 B-세포는 올리고클론 밴드를 생산하고 병변 내에서 더욱 클론 확장된다. 최근의 결과들은 아마도 B-세포 모낭-유사 구조로 조작화된, 뇌막 B-세포 침윤물이 CNS B-cell 기능을 유지하는 니체일 수 있다고 시사한다 (Magliozzi, 2007). 진행 형태의 MS에서, 뇌막 및 혈관주위 B-세포 축적은 종종 활성화된 T-세포 및 마크로파지와 공동국재하고 실험 증거는 이들 뇌막 면역 세포 응집체가 대뇌피질 병변 형성, 탈수초화 및 소교세포 활성화와 연관된다고 시사한다. 클라드리빈은 RMS 및 CIS를 갖는 대상체에서

입증된, 이의 높은 효능, 및 클라드리빈이 혈액-뇌 장벽 침투제로 확인되었고 혈액 누수와 독립적으로 뇌로 진입하므로, 말초 및 잠재적으로 CNS 둘 모두에서, B-세포 및 T-세포를 선택적으로 표적화할 수 있다는 이의 능력 덕분에 PPMS를 위한 양호한 후보 약물이다. 게다가, 만성 MS에서 비경구 클라드리빈을 사용한 이전 데이터는 MRI 효능의 경향을 보여주었다 (T1-가중 가돌리늄-증강 [T1 Gd+]) (Rice, 2000; 보다 상세히 섹션 5.2 참조). 그러므로, 후원자는 PPMS를 갖는 대상체에서 클라드리빈의 효과를 확인하기 위한 이러한 임상 연구를 디자인하였다. 이 연구의 데이터는 PPMS 환자에게 클라드리빈에 대한 적응증 확장을 달성하는데 사용한다.

[0637] 도 4: PPMS 연구에 대한 연구 디자인 개략도 참조.

[0638] 표 3: 대규모 PPMS 연구: 주요 참여 기준, 기준점 특징, 및 결과의 비교

연구/ 연구 약물	n	참여 연령 EDSS	실제 평균 연령 평균 EDSS	기준점 % T1 Gd+ 스캔	기준점에서 CSF+	종결점	CDP의 위약	CDP의 % 연구 약물	EDSS 진행 전체 HR (95% CI)
PROMISE 글라티라머 아세테이트	943	30-65 ----- 3.0-6.5	50.4 ----- 4.9	14%	78.4% (요구 사할 아님)	CDP (3) 12개월 24개월	22% 40%	22% 41%	0.87 (0.71-1.07) p=0.1753
OLYMPUS 리톡시맙	439	18-65 ----- 2.0-6.5	49.9 ----- 4.8	25%	요구	CDP (3) 48주 96주	19.3% 38.5%	20.2% 30.2%	0.77 (0.55-1.09) p=0.14
		CDP (6) 96주	30.4%			27.3%	p=0.59		
INFORMS 핀콜리모드	654	25-65 ----- 3.5-6.0	48.5 ----- 4.67	13%	요구	CDP (3)	58.7%	54.3%	0.88 (0.80-1.12) p=0.21
		EDSS 종합	80.3%			77.2%	0.95 (0.80-1.12) p=0.544		
ORATORIO 오크렐리 주맙	725	18-55 ----- 3.0-6.5	44.7 ----- 4.7	~25%	요구	CDP (3) 12개월 120주	~18.9% 39.3%	~13.2% 32.9%	0.76 (0.59-0.98) p=0.0321
		CDP (6) 12개월 120주	~21.4% 35.7%			~15.2% 29.7%	0.75 (0.58-0.98) p=0.0365		

[0639]

[0640]

CDP=확정 EDSS 진행, CSF=뇌척수액, EDSS=확장 장애 상태 척도, HR=위험비, PPMS=원발성 진행형 다발성 경화증, T1 Gd+=T1-가중 가돌리늄-증강. ORATORIO: KM으로부터 유래된 12개월 시 CDP 대상체의 비율, (Montalban, 2017). 출처: (PROMISE) Wolinsky, 2007, (OLYMPUS) Hawker, 2009, (INFORMS) Lublin, 2016, (ORATORIO) Montalban, 2017.

[0641]

우리의 실험을 기반으로, 우리는 특히 염증성 부담이 높고 따라서 달리 충족하지 못한 의료 요구가 높은, MRI 활성이 보다 큰 더 어린 PPMS 모집단이 치료에 더 적합할 수 있다고 믿는다.

[0642]

요약하면, 우리의 평가를 기반으로, 55세 미만의 PPMS 및 보다 낮은 EDSS를 갖는 연구 모집단을 포함시킴으로써, 염증 질환을 갖는 대상체를 포함시킬 기회를 증가시킨다. 비가역적 장애의 발생 전에, 조기에 PPMS를 표적화하는 약물에 대한 충족되지 못한 요구가 존재한다. CNS로 클라드리빈의 침투 (Liliemark, 1997) 및 혈액-뇌 장벽을 넘어서 이의 추정 작용은 진행형 MS의 병리생리학이 CNS 내 염증을 관여시키는 것으로 여겨지므로, 이 연구에서 강력한 추가의 근거를 제공한다.

[0643]

용량 및 투여

[0644]

무작위 배정된 대상체는 치료기 동안 2회의 년 1회 치료 과정에서, 맹검 방식으로 경구 클라드리빈 또는 대응 위약이 투여된다.

[0645]

제1 용량은 현장에서 투여되고 후속 3-4일의 치료는 환자가 집에서 복용한다.

[0646]

클라드리빈의 권장 누적 용량은 2년 동안 3.5 mg/체중 kg으로서, 년 간 1.75 mg/kg의 1회 치료 과정으로서 투여된다. 각 치료 과정은 첫번째 개월 (기준점)의 시작 시 1주 및 두번째 개월 (제1 개월)의 시작 시 1주로서, 2주의 치료 주간 및 2차 년도에 12 및 13개월의 시작 시 2주 치료 주간으로 이루어진다. 체중에 따라서, 각 치료 주간은 대상체가 1회 1일 용량으로서 10 mg 또는 20 mg (1개 또는 2개 정제)을 투약받는 4일 또는 5일로 이루어진다.

[0647] 2회 치료 과정의 완료 이후에, 현재는 3년차 및/또는 4년차에 추가의 클라드리빈 치료를 요구하지는 않는다. 그러나, 환자, 특히 PPMS 환자의 상황을 더 개선시키기 위해서, 3년차에 요법의 재개시가 선택안일 수 있다.

[0648] **개시 및 연속 요법의 바람직한 기준**

[0649] 림프구 수치는 다음과 같아야 한다:

- [0650] · 1년차에 클라드리빈 개시 이전에 정상,
- [0651] · 2년차에 클라드리빈 개시 이전에 적어도 등급 0 또는 1 ALC.

[0652] 필요하다면, 2년차의 치료 과정은 림프구의 회복을 허용하도록 최대 6개월 동안 연기할 수 있다. 이러한 회복이 6개월 넘게 걸리면, 환자는 클라드리빈을 더 이상 투약해서는 안된다.

각 치료 년에서 환자 체중에 따른 치료 주 당 클라드리빈 용량		
체중 범위 kg*	치료 주 당 용량 mg (10 mg 정제의 개수)	
	치료 주간 1	치료 주간 2
40 내지 < 50	40 mg (4 개 정제)	40 mg (4 개 정제)
50 내지 < 60	50 mg (5 개 정제)	50 mg (5 개 정제)
60 내지 < 70	60 mg (6 개 정제)	60 mg (6 개 정제)
70 내지 < 80	70 mg (7 개 정제)	70 mg (7 개 정제)
80 내지 < 90	80 mg (8 개 정제)	70 mg (7 개 정제)
90 내지 < 100	90 mg (9 개 정제)	80 mg (8 개 정제)
100 내지 < 110	100 mg (10 개 정제)	90 mg (9 개 정제)
110 이상	100 mg (10 개 정제)	100 mg (10 개 정제)

[0653]

[0654] 대상체는 매일 같은 시간에 이 약제를 물과 함께 복용하도록 지시받으며; 정제는 통째로 삼켜야 한다. 정제가 피복되지 않았으므로, 블리스터 팩에서 꺼낸 후에 바로 복용해야 한다. 금식 제한은 없으며; 정제는 음식물 섭취와 무관하게 복용할 수 있다.

[0655] 누락된 용량은 치료 일정에 따라 동일한 날에 기억나자마자 바로 복용해야 한다.

[0656] 누락된 용량은 그 다음 날에 다음 일정 용량과 함께 복용해서는 안된다. 용량이 누락된 경우에, 환자는 다음 날에 누락된 용량을 복용해야 하며, 그 치료 주간에 일수를 연장해야 한다. 2회 연속 용량이 누락되면, 동일한 규칙이 적용되고, 그 치료 주간에 그 일수를 연장한다. 2회 연속 용량이 누락되면, 동일한 규칙이 적용되고, 그 치료 주간의 일수는 2일 연장된다.

[0657] **실시예 3**

[0658] 경구 클라드리빈 투여의 효능 및 안전성은 결국 본 명세서에 기술된 바와 같은 다수-용량 투여는 예를 들어, 하기 제공되는 바와 같이 재발 형태의 MS의 치료를 위한 프로토콜에 따라 평가되었다:

[0659] **재발 형태의 MS의 치료에서 경구 클라드리빈**

[0660] 재발 형태의 임상적 확정 다발성 경화증을 갖는 60명 환자의 연구를 착수한다. 각 환자는 먼저 기준점 값을 설정하기 위해서 정상 간, 신장 및 골수 기능을 검사받는다.

[0661] 환자는 이전 12개월 내에 1회 이상 재발이 존재한 18세 내지 55세 연령의 남성 또는 여성에서 선택된다. 여성 환자는 임신하지 않은 여성이다.

[0662] 환자는 하기 표 1에 열거된 치료 그룹 중 하나에 무작위로 배정된다:

[0663] 표 1:

그룹	2-CdA
1	-
2	1.75 mg/kg
3	3.5 mg/kg

[0664]

[0665] 그룹 2 및 3의 각 환자는 WO 2004/087101, 실시예 3에 기술된 바와 같은 시클로텍스트린 제제에 배합된, 3 mg 또는 10 mg 2-CdA (환자 체중에 따라서 1일 1회, 2회 또는 3회 투여)를 투약받는다. 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린을 함유하는 3 mg 또는 10 mg 2-CdA 정제 중 클라드리빈 제제의 조성은 하기 표 2에 열거된다:

[0666] 표 2:

구성성분 명칭	조성 mg/정제	조성 mg/정제
클라드리빈-2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린-복합체*	153.75 10 mg 2-CdA 당량	30.60 3 mg 2-CdA 당량
솔비톨 분말	44.25	68.4
마그네슘 스테아레이트 (식물성 등급)	2.0	1.00
총량	200.0	100

[0667]

[0668] * 클라드리빈은 WO 2004/087101에 기술된 바와 같이 개별 과정으로 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린과 복합체를 형성하여 동결건조된다.

[0669] 환자 체중에 따라서 유도기에 대한 투여 계획은 각각 1.75 mg/kg 및 3.5 mg/kg의 표적 용량에 대해 하기 표 3 및 4에 제공된다. 유지기 경우, 표 3의 투여 계획 예가 적용가능하다.

[0670] 표 3:

환자 체중 범위 (kg)			총 표적 용량 (kg) 1.75 mg/kg 당량		알약 (10 MG)의 개수/유도기		
최저	중간 범위	최고	최저	최고	1 개월	2 개월	총합
40	42.5	44.9	28	31.4	4	3	7
45	47.5	49.9	31.5	34.9	4	4	8
50	52.5	54.9	35	38.4	5	4	9
55	57.5	59.9	38.5	41.9	5	5	10
60	62.5	64.9	42	45.4	5	5	10
65	67.5	69.9	45.5	48.9	6	5	11
70	72.5	74.9	49	52.4	6	6	12
75	77.5	79.9	52.5	55.9	7	6	13
80	82.5	84.9	56	59.4	7	6	13
85	87.5	89.9	59.5	62.9	7	7	14
90	92.5	94.9	63	66.4	8	7	15
95	97.5	99.9	66.5	69.9	8	8	16
100	102.5	104.9	70	73.4	9	8	17
105	107.5	109.9	73.5	76.9	9	9	18
110	112.5	114.9	77	80.4	9	9	18
115	117.5	119.9	80.5	83.9	10	9	19

[0671]

[0672] 표 4:

환자 체중 범위 (kg)			총 표적 용량 (kg) 3.5 mg/kg 당량		알약 (10 mg) 개수/유도기				
최저	중간 범위	최고	최저	최고	1 개월	2 개월	3 개월	4 개월	총합
40	42.5	44.9	56	62.9	4	4	3	3	14
45	47.5	49.9	63	69.9	4	4	4	4	16
50	52.5	54.9	70	76.9	5	4	4	4	17
55	57.5	59.9	77	83.9	5	5	5	4	19
60	62.5	64.9	84	90.9	6	5	5	5	21
65	67.5	69.9	91	97.9	6	6	5	5	22
70	72.5	74.9	98	104.9	6	6	6	6	24
75	77.5	79.9	105	111.9	7	7	6	6	26
80	82.5	84.9	112	118.9	7	7	7	6	27
85	87.5	89.9	119	125.9	7	7	7	7	28
90	92.5	94.9	126	132.9	8	8	7	7	30
95	97.5	99.9	133	139.9	8	8	8	8	32
100	102.5	104.9	140	146.9	9	8	8	8	33
105	107.5	109.9	147	153.9	9	9	9	8	35
110	112.5	114.9	154	160.9	10	9	9	9	37
115	117.5	119.9	161	167.9	10	10	9	9	38

[0673]

[0674]

그룹 1에서 환자는 4개월 간 위약을 투약받은 후에 치료없이 8개월을 보낸다.

[0675]

그룹 2에서 환자는 2개월 (유도기) 동안 1개월 당 약 5일 동안 2-CdA 시클로텍스트린 제제의 클라드리빈의 1일 경구 투여를 받으며, 예컨대 처음 2개월의 종료 시에 투여되는 총 용량이 대략적으로 약 0.7 mg/kg (약 40%의 생체이용률의 경우 약 1.75 mg/kg의 총 용량)이며 그 후에; 2개월 간 위약의 투여가 후속된 후에, 치료없이 8개월이 후속된다.

[0676]

그룹 3에서 환자는 4개월 (유도기) 동안 1개월 당 약 5일 동안 of 2-CdA 시클로텍스트린 제제의 클라드리빈의 1일 경구 투여를 받으며, 예컨대 처음 4개월의 종료 시에 투여되는 총 유효 용량이 대략적으로 약 1.4 mg/kg (40%의 생체이용률의 경우 약 3.5 mg/kg의 총 용량)이며 그 후에; 치료없이 8개월이 후속된다.

[0677]

13개월이 시작되면, 모든 3개 환자 그룹은 보다 낮은 용량 (예컨대 처음 2개월의 종료 시에 투여되는 총 유효 용량이 대략적으로 약 0.7 mg/kg임)으로 2개월 (유지기) 동안 1개월에 약 5일 동안 클라드리빈 시클로텍스트린 제제에 의한 재치료를 받은 이후 치료없이 10개월이 후속된다.

[0678]

마지막으로, 25개월 시작시에, 모든 환자 그룹은 더 낮은 용량 (예컨대 처음 2개월의 종료 시에 투여된 총 유효 용량이 대략적으로 약 0.7 mg/kg임)으로 2개월 (유지기) 동안 1개월에 약 5일 동안 클라드리빈 시클로텍스트린 제제에 의한 재치료를 받은 이후 치료없이 추가 10개월이 후속된다.

[0679]

환자는 [Miller et al., 1996, 상기; Evans et al., 1997, 상기; Sipe et al., 1984, 상기; 및 Mattson, 2002, 상기]에 기술된 바와 같이, MRI 스캔 및 신경학적 검사를 통해서 MS의 진행과 연관된 뇌 병변의 임의의 진행 또는 개선이 존재하는지 여부를 결정하기 위해 모니터링된다. 모든 환자는 기준점 및 12개월시 MRI 연구 (병변의 국제화에 따라, 뇌 또는 척수)를 갖는다.

[0680]

환자의 장애 진행도 및 최초 재발을 갖는 시점을 비롯하여 24개월에 무재발 환자의 비율을 모니터링한다.

[0681]

림프구 마커 및 단핵구 수치를 환자에서 모니터링한다.

[0682]

그룹 2 및 3의 환자는 뇌 병변의 감소를 갖는다.

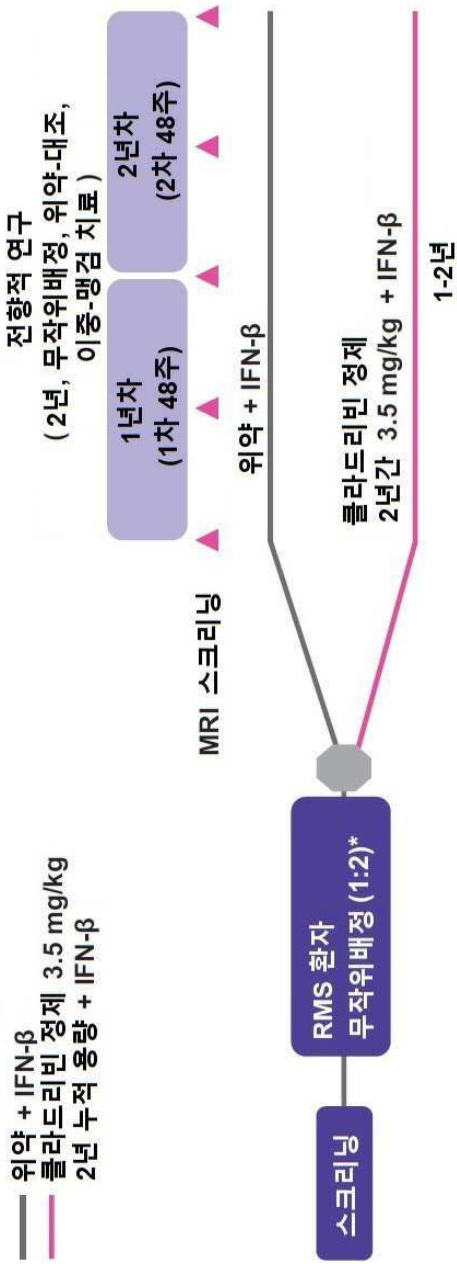
[0683]

데이터는 유도 치료 및 유지 치료의 연속으로 이루어진 2-CdA 용법이 뇌 병변의 감소에서 효율적이고 중증 유해 효과가 관찰되지 않는다는 것을 보여준다.

도면

도면1

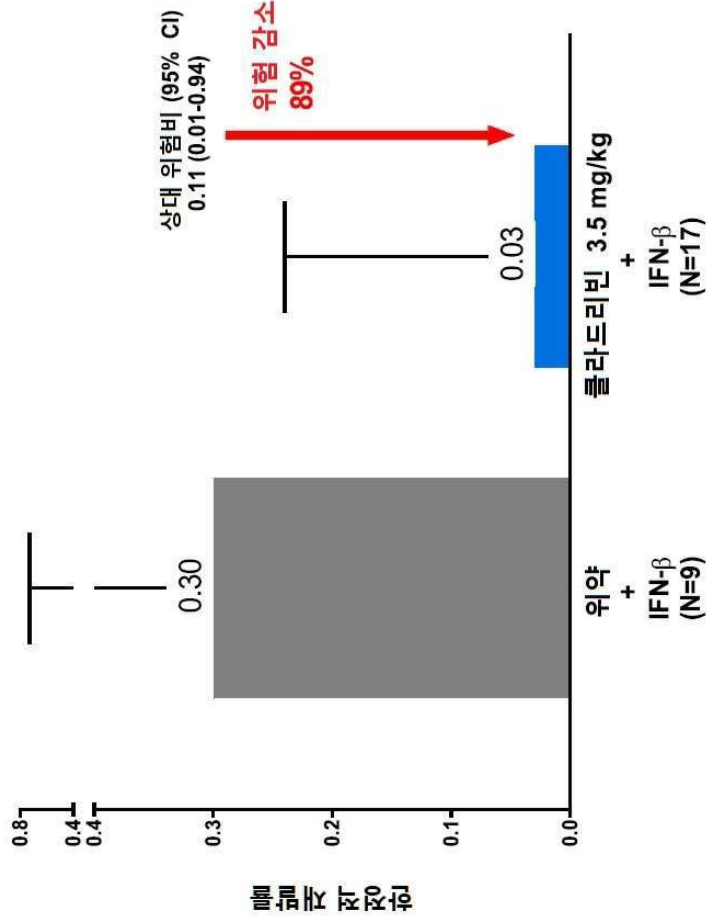
도 1: 전향적 연구 디자인



* 초기 프로토콜 수정 전에, 전향적 연구는 클라드리빈 정제 5.25 mg/kg (2년간 누적 용량) + IFN-β 의 치료의 무작위배정을 포함하였음

도면2

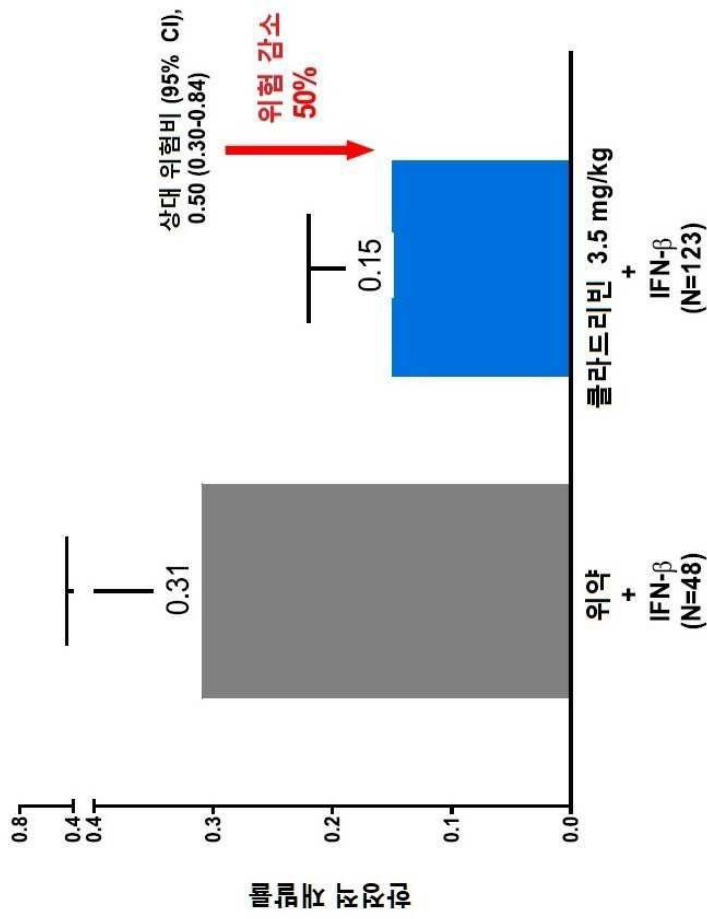
도 2: 전향적 연구에서 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β 또는 위약 + IFN-β 로 치료된 SPMS 환자의 한정적 재발률 (연환산, 조정)



CI, 신뢰 구간; IFN-β, 인터페론-β. SPMS, 속발성 진행형 다발성 경화증

도면3

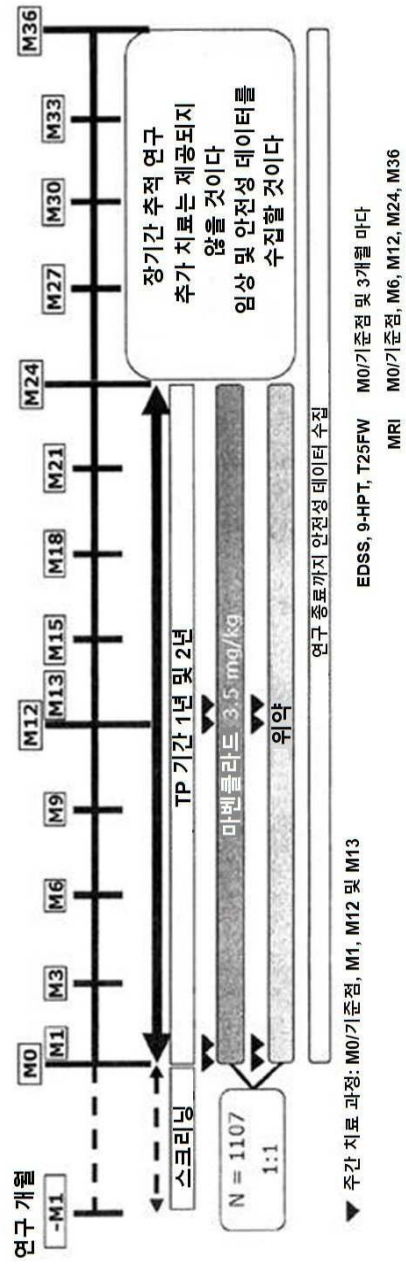
도 3. 전향적 연구에서 클라드리빈 정제 3.5 mg/kg + IFN-β 또는 위약 + IFN-β 로 치료된 RRMS 환자의 한정적 재발률 (연환산, 조정)



CI, 신뢰 구간; IFN-β, 인터페론-β. RRMS, 재발-완화형 다발성 경화증

도면4

도 4 연구 디자인 개략도



9-HPT=9-홀 페그 검사, EDSS= 확장 장애 상태 척도, MRI=자기 공명 영상법; T25FW=25-발자국 보행 시간, TP=치료기.