



공개특허 10-2022-0156981



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0156981
(43) 공개일자 2022년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/397 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/397 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7039781(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년04월08일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2016-7031062
원출원일자(국제) 2015년04월08일
심사청구일자 2020년04월07일
- (85) 번역문제출일자 2022년11월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/052550
- (87) 국제공개번호 WO 2015/155709
국제공개일자 2015년10월15일
- (30) 우선권주장
61/977,816 2014년04월10일 미국(US)

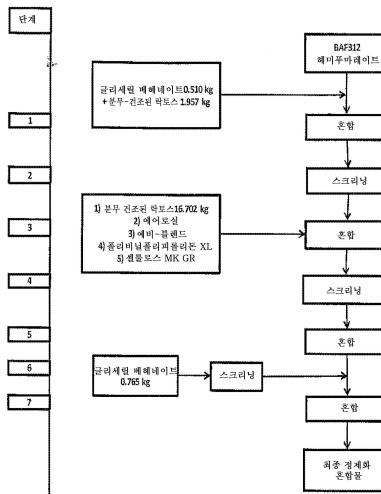
- (71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
레강네옥스, 에릭
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마
아게 내
발스트롬, 에릭
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 S 1 P 조절제 즉시 방출 투여 요법

(57) 요 약

본 발명은 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되고, 환자가 사전에 시포니모드로 특정 적정 요법을 경험한 것인 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 시포니모드 (BAF312)에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

보우일로트, 필리페 미하엘 르네

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마

아게 내

레이나우드, 에머리

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마

아게 내

달케, 프랑크

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마

아게 내

명세서

청구범위

청구항 1

다발성 경화증을 치료하기 위한 시포니모드의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 즉시 방출 투여 형태가 투여되고, 시포니모드로의 특정 적정 요법을 경험한 환자가 치료되는 것인 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 시포니모드 (BAF312)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 중추 신경계 (CNS)의 가장 흔한 염증성, 탈수초 질환 중 하나는 뇌 및 척수 중의 신경 세포의 절연 커버가 손상되는 다발성 경화증 (MS)이다. MS는 몇몇 형태를 취하며, 새로운 증상은 분리된 공격으로 일어나거나 (재발성 형태), 시간 경과에 따라 발달된다 (진행성 형태). 공격 사이에, 증상은 완전히 사라질 수 있다. 그러나, 영구적인 신경학적 문제가 특히 질환이 진행됨에 따라 종종 일어난다.

[0003] 진단 시에, MS 환자의 80% 내지 90%는 재발-완화 MS (RRMS)를 갖는다. 이 형태의 MS는 신경학적 증상의 되풀이되는 재발, 즉 급성 에피소드를 특징으로 한다. RRMS를 갖는 환자의 대략 80%에서, 이 형태는 그 후 질환 발병 대략 19년 후에 2차 진행성 MS (SPMS)로 발달한다. 진행은 간헐적 재발이 있거나 없이 재발 사이에 약간의 완화로 진행되며, 증상학적으로 재발에 독립적인 장애의 계속적인 악화를 특징으로 한다. 항-염증 요법 및 면역 조절은 RRMS 환자에서 유익한 효과를 발휘하지만, 이는 질환의 진행성 단계에서는 거의 또는 전혀 유익한 효과를 갖지 않는다. 장기 질환 기간을 갖는 환자에서 염증성 침윤물의 수는 감소하는 반면, 신경퇴행은 보다 현저한 특징이 된다. 최근, 뇌의 염증이 RRMS 환자에서 뿐만 아니라 SPMS 환자에서도 일어남이 밝혀졌다. 또한, SPMS를 갖는 환자에서 뇌척수막의 염증이 발견될 수 있다. 여기서, 뇌척수막의 염증의 정도는 신경퇴행의 양과 상관됨이 밝혀졌다. 따라서, 염증은 적어도 일부 환자에서 조직 퇴행을 유도하는 것으로 보인다.

[0004] MS 뇌 중의 손상 부위에서의 현저한 미세아교세포 활성화 및 이들 세포와 퇴행하는 회소돌기아교세포 및 엑손의 가까운 연관은 이들이 탈수초 및 신경퇴행의 매개에 있어서 중요한 역할을 함을 암시한다. 시험관내 뿐만 아니라 생체내에서의 많은 연구는 미세아교세포 신경독성이 유해한 자극의 존재로부터 유도될 수 있을 뿐만 아니라, 이것이 또한 미세아교세포 반응을 조절하는 중요한 분자, 예를 들어 신경전달물질의 부재에 의해 유발될 수 있음을 암시한다. 정상적인 상태 하에서, 무손상 뉴런은 저반응성 상태에서 미세아교세포 세포를 유지할 수 있는 항-염증 특성을 갖는 다수의 분자를 생성한다. 따라서, 이들 분자의 소실은 이 제동 시스템을 제거할 수 있으며, 미세아교세포 활성화를 허용할 수 있다. MS의 과정 동안 이 저지의 공급원은 뉴런 퇴행으로 인해 점차적으로 소실됨이 제안될 수 있다. 아마도, 이 소실은 여전히 RRMS를 갖는 환자에서 임계 역치 미만이며, 질환이 2차 진행성 과정으로 변화하는 경우 이 역치 초과이다. 그 후, 심지어 환경의 최소 변화도 미세아교세포 세포 활성화에 대한 제동을 이동시키는 데 충분할 수 있다. 이 상태 하에서 미세아교세포 세포는 자극에 대해 과반응하고, 신경독성 분자의 발현을 상향조절하고, 궁극적으로 자극 촉발제가 존재하는 한 뉴런 소실을 악화시킬 것이다.

[0005] 또한, SPMS 및 PPMS (1차 진행성 MS)에서의 중추 신경계 (CNS)의 염증은 RRMS의 염증과 상이하다. 재발에서의 RRMS에서, 혈액-뇌 장벽은 개방되고, 다수의 혈행성 T 세포 및 단핵구/대식세포는 CNS 실질에 진입하고, 국소적으로 염증유발 인자를 방출한다. 완화 동안의 RRMS에서, 혈액-뇌 장벽은 복구되고, 실질내 T 세포의 수는 미세아교세포 세포 활성화의 정도와 같이 극적으로 감소된다. 진행성 MS에서, 염증은 폐쇄된 혈액-뇌 장벽 뒤로 간하고, 미세아교세포 세포 및 소수의 실질내 T 세포 상에서 작용하는 확산성 인자의 작용에 의해 CNS 실질의 손상이 유발된다. 이 발견은 진행성 MS 럼프에서 소포-유사 구조가 CNS, 뇌척수막 및 큰 혈관주위 공간의 연결 조직 구획 내에서 형성된다는 관찰에 의해 뒷받침된다. 따라서, SPMS 및 PPMS를 갖는 환자에서 현재의 면역억제 또는 면역조절 치료의 실패는 혈액-뇌 장벽을 통과하고 CNS 내의 치료학적 관련 농도에 도달하는 그의 불능

에 관련될 수 있음이 제안되었다.

- [0006] 나타났다 사라지곤 하는 RRMS의 재발과 완화는 SPMS를 초래하는 이 질환의 지속적이며 점차적 악화로 변화한다. RRMS는 예측불가능할 수 있지만, 명백한 공격 후 회복의 패턴은 전형적으로 일치한다. SPMS에서, 재발은 덜 뚜렷한 경향이 있다. 이는 덜 자주 일어나거나 전혀 일어나지 않을 수 있다. 재발이 일어나는 경우, 그의 회복은 통상적으로 RRMS에서만큼 완전하지 않다. SPMS를 향한 이동을 지시하는 증상으로는 약화 및 조화운동불능의 지속적 증가; 뺏뻣한, 단단한 다리 근육; 장 및 방광 문제; 보다 큰 피로, 우울증, 및 사고의 문제를 들 수 있다. 몇몇 약물이 RRMS의 치료에 대해 알려져 있지만, SPMS는 일반적으로 치료하기가 보다 곤란하다. 특히 RRMS의 치료에 유용한 항-염증성 또는 면역조절성 의약은 SPMS의 치료에 실패한다.
- [0007] 스팽고신-1-포스페이트 (S1P) 수용체는 가깝게 관련된 지질-활성화된 G-단백질-커플링된 수용체의 과에 속한다. S1P1, S1P3, S1P2, S1P4, 및 S1P5 (또한 각각 EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6 및 EDG-8로 용어화됨)는 S1P에 대해 특이적인 수용체로서 확인된다. 특정 S1P 수용체는 예를 들어, 이식 거부, 자가면역 질환, 염증성 질환, 감염성 질환 및 암에서 림프구 상호작용에 의해 매개되는 질환과 연관된다. 따라서, S1P 수용체 조절제는 MS의 치료를 위한 화합물의 흥미로운 부류이다.
- [0008] S1P 수용체 조절제는 예를 들어 림프구 상호작용에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 흥미롭고 대부분 유효한 화합물이지만, 이는 예를 들어 치료 용량에서 심박수 감소 부작용을 생성할 수 있으며, 즉, 이는 WO 2010/072703 A1에 기재된 바와 같이 심장 리듬을 감소시킬 수 있다 (서맥). 시포니모드 10 mg의 투여는 대략 10 비트/분의 심박동수의 감소를 초래할 수 있다. 이 부작용은 상당히 건강한 환자에 대해서는 크게 문제가 아닐 수 있지만, 감소된 임상적 상태를 갖는 환자, 예를 들어 SPMS를 갖는 환자에 대해서는 중요할 수 있다.
- [0009] 이 부작용의 결과로서, S1P 조절제 요법은 일반적으로 병원에서 심장 리듬이 허용되는 수준에서 유지되는 지를 점검하기 위해 면밀한 의학적 감독 (최초 용량 모니터링) 하에 개시되었다.
- [0010] WO 2012/095853에는 면역억제 화합물의 변형된 방출 제제, 특히 S1P 수용체 조절제의 제제가 기재되어 있다. 때때로 일부 S1P 수용체 조절제의 투여와 연관된 공지된 심박수 감소 부작용 및 방실 차단을 최소화하기 위해, 시포니모드의 0차수, 즉, 선형, 변형된 방출 프로파일, 예를 들어 적어도 5시간의 기간 동안 0차수 방출 프로파일을 제공하는 것이 제안된다.
- [0011] 따라서, 부작용을 감소시킨 자가면역 질환, 예를 들어 SPMS의 치료를 위한 유효한 의약, 특히 서맥을 예방할 수 있는 것에 대한 필요가 있다.

발명의 내용

- [0012] WO 2012/095853의 교시와 반대로, 본 발명에서 놀랍게도 시포니모드의 즉시 방출 투여 형태가, 시포니모드의 특정 적정 요법을 경험한 환자에게 투여되는 경우, 유의하게 감소된 또는 심지어 완전히 제거된 심박수 감소 부작용을 가지면서 자가면역 질환의 치료에, 바람직하게는 SPMS의 치료를 위해 사용될 수 있음이 밝혀졌다.
- [0013] 따라서, 본 발명의 요지는 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되고, 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 시포니모드이다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 시포니모드를 포함하는 투여 형태의 제조를 위한 흐름도이다.
- 도 2: SJL/J 마우스에서 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 유도된 EAE의 재발 및 진행을 치료하기 위한 시포니모드의 용도

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 놀랍게도, 시포니모드의 즉시 방출 투여 형태를 시포니모드의 특정 적정 요법을 경험한 자가면역 질환 환자, 예를 들어 SPMS 환자에게 투여함으로써, 시포니모드의 투여와 연관될 수 있는 심박수 감소 부작용이 유의하게 감소되거나 심지어 완전히 제거될 수 있음이 밝혀졌다.
- [0016] 특히, 심박동수의 갑작스런 강하가 회피될 수 있다. 본 발명의 특정 투여 요법에 따른 시포니모드의 투여는 또한 시포니모드를 취하는 환자가 심장 효과, 예를 들어 방실 (AV) 차단 또는 심장 휴지를 겪을 위험을 유의하게 감소시키거나 심지어 완전히 제거할 수 있다.

- [0017] 또한, 본 발명의 특정 투여 요법은 위험/유익 비율이 그렇지 않다면 덜 바람직할 수 있는 범주의 환자에게 시포니모드를 투여하는 것을 용이하게 할/허용할 수 있다. 이러한 환자는 예를 들어 심장 문제, 예를 들어 심부전 또는 부정맥을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 환자, 고 등급 방실 차단 또는 동기능 부전 증후군을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 환자, 실신 에피소드의 병력을 갖는 환자, 또는 베타 차단제 또는 항-부정맥 치료를 겪고 있는 환자, 예컨대 항-부정맥 약물로 치료 하에 있는 환자; 또는 시포니모드 유지 투여 요법에서 중단 또는 치료 휴지기, 예를 들어 3일 초과, 4, 6, 8 또는 10일 초과의 휴지기를 겪은 환자를 들 수 있다.

[0018] 본 발명의 투여 요법은 시포니모드의 표준 1일 치료 투여량 범위가 아마도 시포니모드 요법과 연관된 최소/무 심박수 감소 부작용 및/또는 AV 차단 효과를 가지면서 달성될 수 있게 하는, 시포니모드 요법의 개시/유지를 위한 요법이다.

[0019] 혼선을 피하기 위해, 이 명세서에서 표제 "배경기술" 하에 앞서 개시된 정보는 본 발명에 관련되며, 본 발명의 개시내용의 일부로서 읽혀져야 함을 이에 의하여 언급한다.

[0020] 이 명세서의 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 "함유하다" 및 이들의 변형은 "포함하나 이에 제한되지 않는"을 의미하며, 이들은 다른 모이어티, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하는 것으로 의도되지 않는다 (및 배제하지 않는다).

[0021] 이 명세서의 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단수는 내용이 달리 요구하지 않는다면 복수를 포함한다. 특히, 부정 관사가 사용되는 경우, 명세서 (이 용어는 설명 및 청구범위 둘 다를 포함함)는 내용이 달리 요구하지 않는다면 복수 뿐만 아니라 단수를 고려하는 것으로 이해되어야 한다.

[0022] 본 발명의 특정 측면, 실시양태 또는 실시예와 함께 기재된 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기는 그와 상반되지 않는다면 본원에 기재된 임의의 다른 측면, 실시양태 또는 실시예에 적용가능함이 이해되어야 한다. 이 명세서 (임의의 첨부된 청구범위, 요약 및 도면을 포함함)에 개시된 모든 특성, 및/또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는 이러한 특성 및/또는 단계의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 실시양태의 상세사항에 제한되지 않는다. 본 발명은 이 명세서 (임의의 첨부된 청구범위, 요약 및 도면을 포함함)에 개시된 특성의 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합, 또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합으로 확대된다.

[0023] 본원에 사용된 "시포니모드"는 화학식 (I)의 화합물

[0024] <화학식 (I)>

[0025]

[0026] 뿐만 아니라 그의 제약학적으로 허용되는 염, 다형체, 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 시포니모드는 IUPAC-명칭 1-{4-[1-((E)-4-시클로헥실-3-트리플루오로메틸-벤질옥시이미노)-에틸]-2-에틸-벤질}-아제티딘-3-카르복실산 (BAF312)을 갖는다.

[0027] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 시포니모드는 시포니모드 유리 염기 또는 시포니모드 염의 형태로 존재한다. 시포니모드의 제약학적으로 허용되는 염의 예로는 무기 산과의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드 및 술페이트, 유기 산과의 염, 예컨대 아세테이트, 푸마레이트, 헤미푸마레이트, 말레이트, 벤조에이트, 시트레이트, 말레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트 염, 또는 적절할 경우, 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 알루미늄과의 염, 아민, 예컨대 트리에틸아민과의 염, 및 2염기성 아미노산, 예컨대 리신과의 염을 들 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 시포니모드는 헤미푸마레이트 염 형태이다.

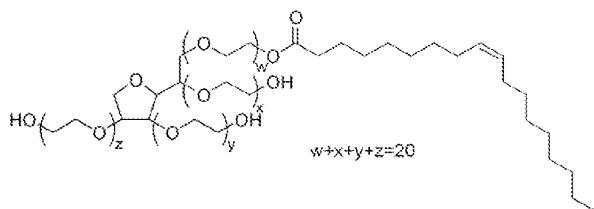
[0028] 본 발명의 한 실시양태에서, 시포니모드는 무수 형태 또는 결정질 형태로, 바람직하게는 결정질 형태로 제공될 수 있다.

[0029] 용어 "결정질"은 이 발명의 내용에서 그의 구성 원소, 분자 또는 이온이 모든 3차원에서 연장되는 정돈된 패턴으로 배열되는 고체 물질의 상태를 기재하기 위해 사용될 수 있다.

- [0030] 본 발명의 시포니모드는 순수하게 결정질 시포니모드로 이루어질 수 있다. 대안적으로, 이는 또한 소량의 비-결정질 시포니모드 성분을 함유할 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명 투여 형태에 함유되는 시포니모드는 85 내지 99.999 중량%, 보다 바람직하게는 90 내지 99.99 중량%, 가장 바람직하게는 95 내지 99.9 중량% 결정질 시포니모드일 수 있다.
- [0031] 일반적으로, 시포니모드는 미립자 형태로 본 발명의 투여 형태에 사용될 수 있다. 시포니모드는 바람직하게는 10 내지 100 μm , 보다 바람직하게는 15 내지 80 μm , 가장 바람직하게는 30 내지 70 μm 의 평균 입도 X90을 가질 수 있다.
- [0032] 또한 적분 부피 분포의 X90 값으로 나타내어지는 입도 X90은 이 발명의 내용에서 입자의 90 부피%가 X90 값에 상응하는 직경보다 작은 직경을 갖는 입경으로 정의된다. 유사하게, 입자의 10 부피%는 X90 값보다 큰 직경을 갖는다. X10 및 X50 값은 그에 따라 정의된다.
- [0033] 또한, 시포니모드는 바람직하게는 1 내지 25 μm , 보다 바람직하게는 2 내지 22 μm , 보다 더욱 바람직하게는 4 내지 20 μm , 특히 5 내지 17 μm 의 평균 입도 X50을 가질 수 있다.
- [0034] 또한, 시포니모드는 바람직하게는 0.5 내지 5 μm , 보다 바람직하게는 1 내지 4 μm , 보다 더욱 바람직하게는 1.2 내지 3 μm , 특히 바람직하게는 1.5 내지 2.7 μm 의 입도 X10을 가질 수 있다.
- [0035] 바람직한 실시양태에서, 비율 X90/X50은 1.0 내지 100, 바람직하게는 1.2 내지 10, 보다 바람직하게는 2.5 내지 4.0일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 비율 X50/X10은 1.1 내지 10, 바람직하게는 1.2 내지 5, 보다 바람직하게는 2.5 내지 4.0일 수 있다.
- [0036] 부피에 의한 입도 분포는 레이저 회절분석을 사용하여 측정될 수 있다. 특히, 이는 큐벳 (Cuvette) 분산 장치를 사용하는 심파텍 헬로스 (Sympatec Helos) 장치 (독일 심파텍 게엠베하 (Sympatec GmbH) 제품)를 사용하여 측정될 수 있다. 측정을 하기 위해, 약물 물질을 볼텍스를 사용하여 평활하며 균질한 페이스트가 형성될 때까지 분산 보조제 (옥타스타트 (Octastat) 5000 (옥텔 코포레이션 (Octel corp)))와 혼합함으로써 원액 분산액을 제조하였다. 그 후, 페이스트를 회석하고, 화이트 스퍼릿을 사용하여 3 내지 6 ml의 최종 부피로 혼합하였다. 최종 용액의 광학 농도는 5% 미만으로 유지하였다. 퍼센트 값을 심파텍 기기의 소프트웨어에 의해 평균 누적 부피 크기 곡선으로부터 계산하였다. 바람직하게는, 프라운호퍼 (Fraunhofer) 방법이 계산 목적을 위해 사용된다.
- [0037] 유지 요법의 시포니모드 즉시 방출 투여 형태는 유리 염기 형태의 시포니모드의 양을 기준으로 2 mg의 시포니모드를 함유한다. 시포니모드는 염의 형태로 존재할 수 있기 때문에, 각각의 염 형성제 (예를 들어 각각의 산)의 양은 그에 따라 첨가되어야 한다. 유사한 고려는 적정 요법의 투여 형태에도 적용된다. 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 양은 유리 형태의 시포니모드의 양을 지칭한다.
- [0038] 바람직하게는, 즉시 방출 투여 형태는 유지 요법에서 뿐만 아니라 적정 요법에서 투여된다.
- [0039] 일반적으로, 용어 "유지 요법"은 상향-적정이 완료된 후의 시포니모드의 투여를 지칭한다. 상기 유지 요법은 2 mg의 유지 용량의 투여를 포함한다. 바람직하게는, 유지 요법은 연속적으로, 예를 들어 수 일, 수 주, 수 개월 또는 수 년에 걸쳐 수행된다.
- [0040] 일반적으로, 용어 "즉시 방출 투여 형태"는 30분 후에 USP 장치 II (패들, 0.25 mg 투여 농도에 대해 500 mL, 0.5, 1 및 2 mg 투여 농도에 대해 900 mL, 포스페이트 완충제 + 0.1% (m/v) 트윈 (Tween) 80, 60 rpm \pm 2 rpm, 37°C \pm 0.5°C)에 따라 투여 형태의 시험관내 방출 프로파일이 바람직하게는 적어도 80%, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과의 내용물 방출을 지시하는 투여 형태를 나타낸다. 방출은 100% 이하일 수 있다.
- [0041] 일반적으로, 용어 "즉시 방출 투여 형태"는 30분 후에 USP 장치 II (패들, 900 mL, 포스페이트 완충제 + 0.1% (m/v) 트윈 80, 60 rpm, 37°C)에 따라 투여 형태의 방출 프로파일이 바람직하게는 적어도 80%, 바람직하게는 90% 초과, 특히 95% 초과의 내용물 방출을 지시하는 투여 형태, 또는 상기 투여 형태에 대한 생물학적 동등성 투여 형태를 나타낸다.

[0042]

트원 80은 화학식



[0043]

[0044]

의 명칭 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레아이트를 가지며, 바람직하게는 대략 1.06 내지 1.09 g/mL의 25°C에서의 밀도, 300 내지 500 mPa · s의 25°C에서의 점도 및 그리핀 (Griffin) 방법에 의해 측정된 15.0의 HLB-값 (친수성-친지질성 균형 값)을 갖는다.

[0045]

본 발명에 따르면, 실시예 1에 기재된 투여 형태에 대해 생물학적 동등성 투여 형태인 투여 형태는 즉시 방출 투여 형태인 것으로 이해된다.

[0046]

일반적으로, 용어 "생물학적 동등 투여 형태"는 예를 들어 문헌 ["FDA Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations" from 2003] 또는 ["EMEA Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence Bioequivalence" from 2000]에 기재된 바와 같은 또 다른 투여 형태에 관한 FDA 또는 EMA의 표준을 충족시키는 투여 형태를 나타낸다. 이를 권고사항에 따르면, 파라미터 및 상응하는 90% 신뢰 간격은 참조 제제의 80 내지 125%의 수용 범위 내에 있어야 한다. 생물학적 동등성을 확립하기 위해, 시험 제품의 10개의 약동학적 측정 값 중 9개가 이 수용 범위 내에 있을 필요가 있다. 상기 표준에 따른 생물학적 동등성에 대해 관련된 파라미터는 Cmax 및 AUClast이다.

[0047]

본 발명의 한 실시양태에서, 시포니모드의 투여 형태는 경구 고체 투여 형태이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 시포니모드의 투여 형태는 바람직하게는 정제이다. 대안적으로, 본 발명의 투여 형태는 캡슐일 수 있다.

[0048]

본 발명의 즉시 방출 투여 형태는 상기 기재된 바와 같은 시포니모드를 제공함으로써 및 시포니모드를 적어도 1종의 제약 부형제와 블렌딩함으로써 형성될 수 있다. 전형적인 제약 부형제는 윤활제, 활택제, 충전제, 봉해제, 수분 보호제 및 결합제를 포함한다.

[0049]

충전제는 일반적으로 약물 물질에 부피 및/또는 질량을 추가함으로써, 투여 형태의 제조에 있어서 그의 정확한 계량 및 취급을 용이하게 하는 데 적합한 물질이다. 충전제는 전형적으로 또한 이를 제조하는 데 실용적이게 하고 소비자가 사용하기에 편리하게 하도록 정제 또는 캡슐의 크기를 충전한다.

[0050]

적합한 충전제는 식물 셀룰로스 (순수한 식물 충전제), 히드록시프로필 셀룰로스, 인산칼슘, 인산수소칼슘, 인산이수소칼슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 알루미노규산마그네슘, 당 알콜, 예컨대 만니톨, 말티톨, 이소말트, 소르비톨, 크실리톨, 트레이itol 및 에리트리톨, 트리글리세리드, 예컨대 수소화 식물성 오일, 점액, 예컨대 카라게난, 한천 및 펙틴, 단당류, 예컨대 아라비노스, 크실로스, 글루코스, 만노스, 갈락토스, 이당류, 예컨대 이소말토스, 말토스, 락토스, 수크로스, 올리고당류, 예컨대 라피노스, 올리고프루토스, 시클로렉스트린, 말토렉스트린, 다당류, 예컨대 전분, 예컨대 옥수수 전분, 글리코겐 및 셀룰로스, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 및 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, 미세결정질 셀룰로스 및 락토스가 충전제로서 사용될 수 있다.

[0051]

일반적으로, 본 발명의 투여 형태는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0 내지 90 중량%, 바람직하게는 20 내지 90 중량%, 보다 바람직하게는 30 내지 80 중량%의 충전제를 포함할 수 있다.

[0052]

윤활제는 일반적으로 슬라이딩 마찰을 감소시키는 데 적합한 물질이다. 특히, 의도는 한편으로 다이 및 다이 벽에서 위아래로 움직이는 편치 사이, 및 다른 한편으로 정제의 모서리 및 다이 벽 사이의 정제 가압 동안 발견되는 슬라이딩 마찰을 감소시키는 것이다. 적합한 윤활제는 예를 들어 스테아르산, 아디프산, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및/또는 글리세릴 베헤네이트이다.

[0053]

일반적으로, 본 발명의 투여 형태는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 8 중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 5 중량%의 윤활제를 포함할 수 있다.

[0054]

결합제는 과립 또는 정제가 요구되는 기계적 강도로 형성될 수 있는 것을 보장하는 물질이다. 결합제는 예를 들어 사카로스, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 전분, 셀룰로스 유도체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시

에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)일 수 있다. 바람직하게는, 폴리비닐파리돈이 결합제로서 사용될 수 있다.

[0055] 일반적으로, 본 발명의 투여 형태는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0 내지 30 중량%, 바람직하게는 1 내지 15 중량%, 보다 바람직하게는 2 내지 10 중량%의 결합제를 포함할 수 있다.

[0056] 활택제는 유동성을 개선시키는 데 사용될 수 있다. 바람직한 활택제는 콜로이드성 실리카이다.

[0057] 일반적으로, 본 발명의 투여 형태는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 3 중량%의 활택제를 포함할 수 있다.

[0058] 봉해제는 액체, 바람직하게는 물과 접촉 시 보다 작은 단편으로 깨지는 중간체의 능력을 향상시킬 수 있는 물질이다. 바람직한 봉해제는 구아 갈락토만난, 소듐 카르복시메틸 전분 (크로스카르멜로스 소듐), 가교된 폴리비닐파리돈 (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 글리콜레이트, 중탄산나트륨 또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, 크로스카르멜로스 및 크로스포비돈이 사용될 수 있다.

[0059] 일반적으로, 본 발명의 투여 형태는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0 내지 20 중량%, 바람직하게는 1 내지 12 중량%, 보다 바람직하게는 2 내지 8 중량%의 봉해제를 포함할 수 있다.

[0060] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 즉시 방출 투여 형태는 수분 보호제를 포함한다. 수분 보호제는 투여 형태 제제화 공정 및/또는 저장 동안 수분으로부터 시포니모드 입자를 보호하는 데 적합한 물질이다.

[0061] 한 실시양태에서, 수분 보호제는 수소화 식물성 오일, 피마자유, 팔미톨 스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 글리세릴 베헤네이트로부터 선택된다. 바람직하게는, 글리세릴 베헤네이트가 수분 보호제로서 사용된다. 수분 보호제는 또한 윤활 특성을 가질 수 있다. 수분 보호제가 사용되는 경우, 투여 형태는 임의의 추가의 윤활제를 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0062] 일반적으로, 본 발명의 투여 형태는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 12 중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 8 중량%의 수분 보호제를 포함할 수 있다.

[0063] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 투여 형태는

[0064] 0.1 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 5 중량% 시포니모드,

[0065] 0 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 6 중량% 수분 보호제,

[0066] 0 내지 15 중량%, 바람직하게는 1 내지 8 중량% 봉해제,

[0067] 0 내지 15 중량%, 임의로 1 내지 8 중량% 결합제,

[0068] 0 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 50 내지 90 중량% 충전제, 및

[0069] 0 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 5 중량% 활택제를 포함한다.

[0070] 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 유지 요법에 사용하기 위한 본 발명의 투여 형태는

[0071] 2 mg 시포니모드,

[0072] 0 내지 15 mg, 바람직하게는 1 내지 8 mg 수분 보호제,

[0073] 0 내지 25 mg, 바람직하게는 0.5 내지 15 mg 봉해제,

[0074] 15 내지 250 mg, 바람직하게는 30 내지 85 mg 충전제,

[0075] 0 내지 50 mg, 임의로 5 내지 20 mg 결합제, 및

[0076] 0 내지 20 mg 활택제, 바람직하게는 1 내지 10 mg 활택제를 포함한다.

[0077] 바람직한 실시양태에서, 바람직하게는 적정 요법에 사용하기 위한 본 발명의 투여 형태는

[0078] 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1 mg 시포니모드,

[0079] 0 내지 15 mg, 바람직하게는 1 내지 8 mg 수분 보호제,

[0080] 0 내지 25 mg, 바람직하게는 0.5 내지 15 mg 봉해제,

- [0081] 15 내지 250 mg, 바람직하게는 30 내지 85 mg 충전제,
- [0082] 0 내지 50 mg, 임의로 5 내지 20 mg 결합제, 및
- [0083] 0 내지 20 mg 활택제, 바람직하게는 1 내지 10 mg 활택제를 포함한다.
- [0084] 시포니모드와 적어도 1종의 제약 부형제의 상기-언급된 혼합물은 투여 형태, 예를 들어 캡슐 또는 정제, 바람직하게는 정제로 변형될 수 있다.
- [0085] 투여 형태는 직접 압축에 의해 형성될 수 있다. 따라서, 상기 블렌딩 혼합물은 정제로 압축될 수 있다.
- [0086] 대안적으로, 투여 형태는 건조 과립화에 의해 형성될 수 있다. 건조 과립화는 건조 분말 블렌딩, 초기 압축(슬러깅 또는 롤러 압축), 분쇄, 과립외부 부형제의 첨가 및 윤활화, 그 후 압축 또는 캡슐 충전을 포함한다.
- [0087] 또한, 투여 형태가 정제인 경우, 정제는 필름-코팅될 수 있다. 이 목적을 위해, 정제의 필름 코팅의 표준 방법이 채용될 수 있다. 그러나, 시포니모드 및 부형제의 상기-언급된 양은 비코팅된 정제에 관한 것이다.
- [0088] 필름 코팅을 위해, 거대분자 물질, 예컨대 변형된 셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐파롤리돈, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및/또는 셀락이 바람직하게 사용된다. 한 실시양태에서, 코팅은 2 내지 80 μm , 보다 바람직하게는 5 내지 50 μm 의 두께를 가질 수 있다.
- [0089] 바람직한 투여 형태는 상기 기재되었다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 유지 요법의 2 mg 투여 형태는 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 10 내지 20 ng/ml, 바람직하게는 14.0 내지 17.0 ng/ml, 보다 바람직하게는 14.5 내지 16.5 ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 15.0 내지 16.0 ng/ml의 Cmax, 및 300 내지 700 h · ng/ml, 바람직하게는 500 내지 560 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 510 내지 550 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 520 내지 540 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것이다.
- [0090] "Cmax"는 예를 들어 하기 기재된 바와 같이 측정된 혈장 중의 시포니모드의 피크 농도를 의미한다. "AUClast"는 시포니모드 생체이용률을 기재하며, 제0시간으로부터 마지막 정량가능한 농도의 시간까지 혈장 약물 농도 시간 프로파일의 곡선하 면적 (AUC)을 계산함으로써 측정된다. AUClast는 하기 기재된 바와 같이 측정될 수 있다.
- [0091] 추가의 바람직한 실시양태에서, 유지 요법의 단일 2 mg 투여 형태의 제0시간으로부터 무한대 (AUCinf)까지의 생체내 AUC-시간 프로파일은 350 내지 750 h · ng/ml, 바람직하게는 520 내지 600 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 540 내지 580 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 550 내지 570 h · ng/ml이다.
- [0092] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에서, 유지 요법의 단일 2 mg 시포니모드 투여 형태의 투여는 생체내에서 3 내지 8시간, 바람직하게는 3 내지 7시간, 보다 바람직하게는 3 내지 6시간, 가장 바람직하게는 3 내지 5시간의 Tmax를 유도한다.
- [0093] "Tmax"는 투여로부터 Cmax에 도달하기까지의 시간을 의미한다.
- [0094] Cmax, AUClast, AUCinf 및 Tmax 값은 전형적으로 20 내지 40세의 건강한 대상체에서 생체내에서 측정될 수 있다. 대상체는 전형적으로 분포 부피의 강한 변동을 최소화하기 위해, 이상적인 체중으로부터 최대 $\pm 10\%$ 발산을 갖는다. 이상적으로, 의약의 투여는 비어있는 위에서 일어난다. 투여 액체의 유형 및 양은 모든 투여에 대해 및 모든 대상체에 대해 동일하다. 혈액 샘플은 측정의 정확성을 증가시키기 위해 후기 단계에서보다 더 높은 빈도로 초기 단계에서 취해진다.
- [0095] AUC 값은 1회 투여 후, 바람직하게는 사다리꼴 법칙을 사용하여 계산된다.
- [0096] 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 0.25 mg 투여 형태는 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 1.3 내지 2.6 ng/ml, 바람직하게는 1.5 내지 2.4 ng/ml, 보다 바람직하게는 1.7 내지 2.2 ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 1.9 내지 2.0 ng/ml의 Cmax, 및 45 내지 90 h · ng/ml, 바람직하게는 50 내지 80 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 55 내지 75 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 60 내지 70 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것이다.
- [0097] 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 단일 0.25 mg 투여 형태의 제0시간으로부터 무한대 (AUCinf)까지의 생체내 AUC-시간 프로파일은 47 내지 95 h · ng/ml, 바람직하게는 55 내지 85 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 60 내지 80 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 65 내지 75 h · ng/ml이다.

- [0098] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 단일 0.25 mg 시포니모드 투여 형태의 투여는 생체내에서 3 내지 8시간, 바람직하게는 3 내지 7시간, 보다 바람직하게는 3 내지 6시간, 가장 바람직하게는 3 내지 5시간의 Tmax를 유도한다.
- [0099] 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 0.5 mg 투여 형태는 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 2.6 내지 5.2 ng/ml, 바람직하게는 3.0 내지 4.8 ng/ml, 보다 바람직하게는 3.4 내지 4.4 ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 3.7 내지 4.0 ng/ml의 Cmax, 및 90 내지 180 h · ng/ml, 바람직하게는 100 내지 160 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 110 내지 150 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 120 내지 140 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것이다.
- [0100] 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 단일 0.5 mg 투여 형태의 제0시간으로부터 무한대 (AUC_{inf})까지의 생체내 AUC-시간 프로파일은 95 내지 190 h · ng/ml, 바람직하게는 110 내지 170 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 120 내지 160 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 130 내지 150 h · ng/ml이다.
- [0101] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 단일 0.5 mg 시포니모드 투여 형태의 투여는 생체내에서 3 내지 8시간, 바람직하게는 3 내지 7시간, 보다 바람직하게는 3 내지 6시간, 가장 바람직하게는 3 내지 5시간의 Tmax를 유도한다.
- [0102] 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 1 mg 투여 형태는 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 5 내지 10 ng/ml, 바람직하게는 5.5 내지 9.5 ng/ml, 보다 바람직하게는 6 내지 9 ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 7 내지 8 ng/ml의 Cmax, 및 180 내지 360 h · ng/ml, 바람직하게는 200 내지 320 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 220 내지 300 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 240 내지 280 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것이다.
- [0103] 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 단일 1 mg 투여 형태의 제0시간으로부터 무한대 (AUC_{inf})까지의 생체내 AUC-시간 프로파일은 190 내지 370 h · ng/ml, 바람직하게는 220 내지 340 h · ng/ml, 보다 바람직하게는 140 내지 320 h · ng/ml, 보다 더욱 바람직하게는 260 내지 300 h · ng/ml이다.
- [0104] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법의 단일 1 mg 시포니모드 투여 형태의 투여는 생체내에서 3 내지 8시간, 바람직하게는 3 내지 7시간, 보다 바람직하게는 3 내지 6시간, 가장 바람직하게는 3 내지 5시간의 Tmax를 유도한다.
- [0105] 한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 유지 요법에서 뿐만 아니라 환자가 사전에 경험한 적정 요법에서 1일 1회 투여된다.
- [0106] 한 실시양태에서, 환자는 0.25 mg, 0.5 mg 또는 1 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태가 사용된 사전 적정 요법을 경험하였다.
- [0107] 한 실시양태에서, 환자는 제1일에 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태의 1회 투여, 제2일에 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태의 1회 투여, 제3일에 0.5 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태의 1회 투여, 제4일에 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태와 함께 0.5 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태의 1회 공동투여, 및 제5일에 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태와 함께 1 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태의 1회 공동투여의 사전 적정 요법을 경험하였다.
- [0108] 본 발명의 시포니모드는 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증 (MS), 예를 들어 재발-완화 MS (RRMS), 1차 진행성 MS (PPMS), 2차 진행성 MS (SPMS) 및 재발성 SPMS의 치료에 사용된다. 본 발명의 시포니모드는 바람직하게는 RRMS 및/또는 SPMS, 가장 바람직하게는 SPMS의 치료에 사용된다.
- [0109] "SPMS"는 "간헐적 재발이 있거나 없는 진행, 약간의 완화, 및 플라토가 이어지는 초기 재발 완화 질환 과정"으로 정의된다 (Lublin, F.D., Reingold, S.C. (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology, 46: 907-911). 초기 재발 완화 질환 과정을 갖는 MS의 진단은 2010 개정 맥도날드 (Revised McDonald) 기준 (Polman CH, Reingold S, Banwell B, et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol; 68: 292-302)에 의해 정의된다. 진행은 적어도 6개월에 걸친 신경학적 손상의 계속적인 악화를 나타내며 (Rovaris M., Confavreux C., Furlan R. et al. (2006). Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges; Lancet Neurology 5: 343-354), 이는 재발로부터 불완전한 회복에 의해 설명되지 않는다 (Lublin, F.D., Baier, M., Cutter, G. (2003) Effect of relapses on development on residual deficit in multiple sclerosis.

Neurology, 51: 1528-1532).

[0110] 한 실시양태에서, 시포니모드는 재발의 부재 하에서 또는 재발에 독립적으로 적어도 6개월의 기간의 장애의 진행성 증가를 특징으로 하는 SPMS 환자의 치료에 사용된다.

[0111] 한 실시양태에서, 시포니모드는 2.0 내지 8.0, 보다 바람직하게는 2.5 내지 7.0, 가장 바람직하게는 3.0 내지 6.5의 EDSS 점수를 갖는 장애 상태를 갖는 SPMS 환자의 치료에 사용된다.

[0112] "EDSS"는 다발성 경화증에서의 장애를 정량화하는 방법인 쿠르츠케 확대된 장애 상태 스케일 (Kurtzke Expanded Disability Status Scale)을 나타낸다 (표 1 참조). EDSS는 장애를 8가지 기능적 시스템 (FS)으로 정량화하며, 신경학자들이 이를 각각에서 기능적 시스템 점수 (Functional System Score) (FSS)를 할당하는 것을 허용한다. 쿠르츠케는 기능적 시스템을 하기와 같이 정의한다: 추체, 소뇌, 뇌간, 감각, 장 및 방광, 시각, 뇌, 기타.

[0113] 기능적 시스템 (FS)은 임상적으로 관찰되는 장애의 수준을 가장 잘 반영하기 위해 0 (낮은 수준의 문제) 내지 5 (높은 수준의 문제)의 스케일로 점수화된다. "기타" 범주는 수치적으로 등급화되지 않지만, 특정 쟁점, 예컨대 운동 손실에 관련된 장애를 측정한다.

[0114] 대조적으로, 총 EDSS 점수는 2가지 인자에 의해 측정된다: 보행 및 FS 점수. 4.0 미만의 EDSS 점수는 FS 점수 단독에 의해 측정된다. 4.0 및 그 위의 EDSS 점수를 갖는 사람은 일부 정도의 보행 손상을 갖는다. 4.0 내지 9.5의 점수는 보행 능력 및 FS 점수 둘 다에 의해 측정된다.

[0115]

<표 1> 쿠르츠케 확대 장애 상태 스케일

0	정상적인 신경학적 검사 (기능적 시스템 (FS)에서 모두 등급 0; 뇌 등급 1 허용됨).
1	장애 없음, 1 개의 FS에서 최소의 징후 (즉, 뇌 등급 1을 제외하고 1 개의 등급 1).
1.5	장애 없음, 하나 초과의 FS에서 최소의 징후 (뇌 등급 1을 제외하고 하나 초과의 등급 1).
2.0	1 개의 FS에서 최소의 장애 (1 개의 FS 등급 2, 다른 것은 0 또는 1).
2.5	2 개의 FS에서 최소의 장애 (2 개의 FS 등급 2, 다른 것은 0 또는 1).
3.0	1 개의 FS에서 중간 장애 (1 개의 FS 등급 3, 다른 것은 0 또는 1), 또는 3 또는 4 개의 FS에서 온전한 장애 (3 대지 4 개의 FS 등급 2, 다른 것은 0 또는 1).
3.5	완전히 보행가능하지만, 1 개의 FS에서 중간 장애를 가짐 (1 개의 등급 3 및 1 또는 2 개의 FS 등급 2) 또는 2 개의 FS 등급 3, 다른 것은 0 또는 1, 또는 5 개의 FS 등급 2, 다른 것은 0 또는 1.
4.0	보조 없이 완전히 보행가능, 자활, 1 개의 FS 등급 4로 이루어진 상대적으로 중증 장애에도 불구하고 하루에 일부 12 시간 일어나 걸어다님 (다른 것은 0 또는 1), 또는 이전 단계의 한계를 초과하는 보다 낮은 등급의 조합. 보조 없이 걸을 수 있거나 일부 500 미터 (0.3 마일) 휴식.
4.5	보조 없이 완전히 보행가능, 하루의 대부분 일어나 걸어다님, 완전한 하루를 일할 수 있음, 다르게는 완전한 활동의 일부 제한을 갖거나 최소의 보조를 요구할 수 있음; 상대적으로 중증 장애를 특징으로 함. (통상적으로 1 개의 FS 등급 4로 이루어지거나 (다른 것은 0 또는 1), 이전 단계의 한계를 초과하는 보다 낮은 등급의 조합. 보조 없이 걸을 수 있거나 일부 300 미터 (975 피트)에 대해 휴식)
5.0	보조 없이 보행가능하거나 약 200 미터 (650 피트)에 대해 휴식; 완전한 일상 활동을 손상시키기에 (예를 들어 특정 제공 없이 완전한 하루를 일하기에) 충분한 중증 장애. (통상적인 FS 등가물은 1 개의 등급 5 단독 (다른 것은 0 또는 1); 또는 통상적으로 단계 4.0에 대한 설명을 초과하는 보다 낮은 등급의 조합임.)
5.5	보조 없이 보행가능하거나 약 100 미터 (325 피트)에 대해 휴식; 완전한 일상 활동을 손상시키기에 충분한 중증 장애. (통상적인 FS 등가물은 1 개의 등급 5 단독 (다른 것은 0 또는 1); 또는 통상적으로 단계 4.0의 설명을 초과하는 보다 낮은 등급의 조합임.)
6.0	휴식이 있거나 없이 약 100 미터 (325 피트)를 걷는 데 요구되는 간헐적 또는 일정한 한쪽의 보조 (지팡이, 목발 또는 벼름대). (통상적인 FS 등가물은 2 개 초과의 FS 등급 3+와의 조합임.)
6.5	약 20 미터 (65 피트)를 걷는 데 요구되는 일정한 양쪽의 보조 (지팡이, 목발 또는 벼름대). (통상적인 FS 등가물은 2 개 초과의 FS 등급 3+와의 조합임.)

[0116]

7.0	보조를 갖고 약 5 미터 (16 피트) 사간 넘게 걸을 수 없음, 본질적으로 휠체어에 제한됨, 완전한 하루를 표준 휠체어에서 스스로 휠 및 단독 이동; 하루에 일부 12 시간 휠체어에서 일어나 걸음. (통상적인 FS 등가물은 1 개 초과의 FS 등급 4+와의 조합임; 매우 드물게 추체 등급 5 단독.)
7.5	약간의 걸음 초과를 취할 수 없음; 휠체어에 제한됨; 이동에서 보조를 필요로 할 수 있음, 완전한 하루를 표준 휠체어에서 스스로 휠하지만 운반할 수 없음; 전동 휠체어를 요구할 수 있음. (통상적인 FS 등가물은 1 개 초과의 FS 등급 4+와의 조합임.)
8.0	본질적으로 침대 또는 의자에 제한되거나 휠체어에서 이동함; 그러나, 하루의 대부분을 침대 밖에 있을 수 있음; 많은 자기-관리 기능을 보유함; 일반적으로 유효한 팔의 사용을 가짐. (통상적인 FS 등가물은 조합임, 일반적으로 몇몇 시스템에서 등급 4+.)
8.5	본질적으로 하루의 대부분 동안 침대에 제한됨; 일부 유효한 팔(들)의 사용을 가짐; 일부 자기-관리 기능을 보유함. (통상적인 FS 등가물은 조합임, 일반적으로 몇몇 시스템에서 등급 4+.)
9.0	무력한 침대 환자; 의사소통하고 먹을 수 없음. (통상적인 FS 등가물은 조합임, 대부분 등급 4+.)
9.5	전체적으로 무력한 침대 환자; 의사소통하거나 유효하게 먹을/삼킬 수 없음. (통상적인 FS 등가물은 조합임, 거의 모두 등급 4+.)
10	MS로 인해 사망.

[0117]

[0118]

본원에 사용된 용어 "치료"/"치료함"은 (1) 상태, 장애 또는 병태로 고통을 겪고 있거나 이에 걸릴 성향이 있을 수 있지만, 아직 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 동물, 특히 포유동물, 특히 인간에서 발달하는 상태, 장애 또는 병태의 임상적 증상의 출현의 예방 또는 지연; (2) 상태, 장애 또는 병태의 억제 (예를 들어 질환의 발달, 또는 유지 치료의 경우 그의 재발, 그의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 정지, 감소 또는 지연); 및/또는 (3) 상태의 완화 (즉, 상태, 장애 또는 병태 또는 적어도 하나의 그의 임상적 또는 준임상적 증상의 퇴보의 유발)를 포함한다. 치료되는 환자에 대한 유익은 통계학적으로 유의하거나 환자에게 또는 의사에게 적어도 인지 가능한 것이다. 그러나, 의약이 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우, 결과는 항상 유효한 치료가 아닐 수 있음이 이해될 것이다.

[0119]

한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 RRMS 또는 SPMS, 바람직하게는 SPMS의 증상을 감소시키는 데 유효하다. 한 실시양태에서, 증상은 MRI-모니터링된 다발성 경화증 질환 활성, 장애 진행, 뇌 위축, 뉴런 기능이상, 뉴런 손상, 뉴런 퇴행, 시각 기능의 열화, 운동 장애, 인지 손상, 뇌 부피의 감소, 일반 건강 상태, 기능적 상태 및/또는 삶의 질의 열화이다.

[0120]

한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 SPMS를 갖는 환자에서 예를 들어 EDSS에 의해 평가된 바와 같이 장애 진행을 지연시킨다.

[0121]

한 실시양태에서, 치료는 비치료된 환자에 비교한 EDSS에 의해 측정된 바와 같은 SPMS를 갖는 환자에서 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간을 증가시키는 것을 포함한다. EDSS에 의해 측정된 바와 같은 장애 진행은 전형적으로 기준선으로부터 적어도 1점의 (3.0 내지 5.0의 기준선 EDSS 점수를 갖는 환자에서) 또는 적어도 0.5점의 (5.5 내지 6.5의 기준선 EDSS 점수를 갖는 환자에서) 증가로 정의된다. 진행이 지속되는지 확인하기 위해, 이 증가는 3개월 후의 방문에서 존재해야 한다.

[0122]

한 실시양태에서, 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간은 적어도 10% 증가된다.

[0123]

한 실시양태에서, 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간은 적어도 25% 증가된다.

[0124]

한 실시양태에서, 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간은 20 내지 75% 증가된다.

- [0125] 한 실시양태에서, 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간은 10 내지 75% 증가된다.
- [0126] 또다른 실시양태에서, 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간은 25 내지 50% 증가된다.
- [0127] 또다른 실시양태에서, 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간은 25 내지 40% 증가된다.
- [0128] 한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 SPMS를 갖는 환자에서 예를 들어 시한 25-발자국 보행 시험 (T25-FW)에 의해 평가된 바와 같이 운동 장애의 악화를 지연시킨다.
- [0129] T25-FW는 시한 25-보행에 기초한 정량적 이동성 및 다리 기능 성능 시험이다. 환자를 명백하게 마킹된 25-발자국 과정의 한쪽 끝으로 위치시키고, 가능한 한 빨리, 그러나 안전하게 25 발자국을 걷도록 지시한다. 시간은 시작하는 지시의 개시로부터 계산되고, 환자가 25-발자국 마크에 도달한 경우 종료한다. 과제는 환자가 동일한 거리를 되돌아 걸게 함으로써 다시 즉시 반복된다. T25-FW는 상지 기능, 보행 및 인지 기능을 평가하는 복합 측정인 다발성 경화증 기능적 복합 (Multiple Sclerosis Functional Composite) (MSFC)의 3가지 성분 중 하나이다 (Fisher JS et al. for the National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force (1999). The Multiple Sclerosis functional composite measure: an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler*; 5: 244-250).
- [0130] 한 실시양태에서, 치료는 비치료된 환자에 비해 T25-FW에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간을 지연시키는 것을 포함한다.
- [0131] 한 실시양태에서, 비치료된 환자에 비해 T25-FW에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간은 적어도 10% 증가된다.
- [0132] 한 실시양태에서, 비치료된 환자에 비해 T25-FW에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간은 적어도 25% 증가된다.
- [0133] 한 실시양태에서, 비치료된 환자에 비해 T25-FW에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간은 적어도 10 내지 80% 증가된다.
- [0134] 한 실시양태에서, 비치료된 환자에 비해 T25-FW에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간은 적어도 20 내지 80% 증가된다.
- [0135] 또다른 실시양태에서, 비치료된 환자에 비해 T25-FW에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간은 적어도 25 내지 70% 증가된다.
- [0136] 또다른 실시양태에서, 비치료된 환자에 비해 T25-FW에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간은 적어도 25 내지 50% 증가된다.
- [0137] 한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 SPMS를 갖는 환자에서 T2 병변 부피의 증가, 예를 들어 자기 공명 영상화 (Magnetic Resonance Imaging) (MRI)에 의해 측정된 바와 같이 비치료된 환자에 비해 기준선으로부터 치료의 2년 내의 증가를 감소시킨다. T2 병변은 T2 콘트라스트를 강조하는 MR-영상을 사용하여 검출된다. T2 병변은 새로운 염증 활성을 나타낸다.
- [0138] 한 실시양태에서, 기준선으로부터 치료의 2년 내의 T2 병변 부피의 증가는 비치료된 환자에 비해 적어도 10% 감소된다.
- [0139] 한 실시양태에서, 기준선으로부터 치료의 2년 내의 T2 병변 부피의 증가는 비치료된 환자에 비해 적어도 25% 감소된다.
- [0140] 한 실시양태에서, 기준선으로부터 치료의 2년 내의 T2 병변 부피의 증가는 비치료된 환자에 비해 적어도 10 내지 100% 감소된다.
- [0141] 한 실시양태에서, 기준선으로부터 치료의 2년 내의 T2 병변 부피의 증가는 비치료된 환자에 비해 적어도 20 내지 100% 감소된다.
- [0142] 또다른 실시양태에서, 기준선으로부터 치료의 2년 내의 T2 병변 부피의 증가는 비치료된 환자에 비해 적어도 25 내지 90% 감소된다.
- [0143] 또다른 실시양태에서, 기준선으로부터 치료의 2년 내의 T2 병변 부피의 증가는 비치료된 환자에 비해 적어도 30 내지 80% 감소된다.

- [0144] 한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 SPMS를 갖는 환자에서 페센트 뇌 부피 변화에 의해 측정된 뇌 부피의 감소를 감소시키거나 억제한다.
- [0145] 한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 SPMS를 갖는 환자에서 EQ-5D에 의해 정의된 바와 같이 일반 건강 상태를 증가시키거나 일반 건강 상태의 열화를 지연시킨다. EQ-5D는 일반 건강 상태의 측정에 사용되는 표준화된 설문이다. 이는 5가지 도메인 (이동성, 자기-관리, 통상적인 활동, 통증/불편, 불안증/우울증)을 측정한다.
- [0146] 한 실시양태에서, 본 발명의 시포니모드는 SPMS를 갖는 환자에서 다발성 경화증의 물리적 (20 항목) 및 생리학적 (9 항목) 영향을 측정하는 수단인 다발성 경화증 영향 스케일 (Multiple Sclerosis Impact Scale) (MSIS-29)에 의해 측정된 바와 같이 건강-관련된 삶의 질을 증가시키거나 그의 감소를 지연시킨다.
- [0147] 본 발명에 따르면, 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태는 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되며, 여기서, 환자는 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험하였다. 상기 적정 요법에 따라 시포니모드를 환자에게 투여하는 것은 2 mg 시포니모드 유지 요법이 그 후 투여되는 경우, 심박수 감소 부작용, 특히 서맥의 위험을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 2 mg 시포니모드로의 치료는 면밀한 의학적 감독 (최초 용량 모니터링) 하에 개시될 필요가 없다. 결과적으로, 이는 치료가 모니터링을 위해 병원에서 시작되어야 할 필요가 없고, 건강 위험은 최소화되기 때문에, 환자에 대해 유익한 효과를 갖는다.
- [0148] 한 실시양태에서, 5일 적정 후 2 mg 시포니모드 즉시 방출 투여 형태 (유지 용량)의 투여 후에 심박수 감소 부작용, 특히 심장 박동의 감소가 관찰되지 않는다.
- [0149] 적정 요법에 사용되는 시포니모드는 2 mg 즉시 방출 투여 형태에 사용되는 시포니모드와 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게는, 적정 요법에 사용되는 시포니모드는 2 mg 즉시 방출 투여 형태에 사용되는 시포니모드와 동일하다.
- [0150] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 적정 요법 및 2 mg 즉시 방출 투여 형태에 사용되는 시포니모드는 시포니모드 헤미푸마레이트이다. 일반적으로, 시포니모드의 바람직한 실시양태 (예를 들어 염, 입도), 부형제 및 용해거동의 상기 주어진 모든 설명은 바람직하게는 유지 요법의 투여 형태 뿐만 아니라 적정 요법의 투여 형태에도 적용된다.
- [0151] 본 발명의 추가의 측면은 자가면역 상태를 갖는 환자의 치료 방법이다.
- [0152] 치료 방법은 시포니모드의 초기 적정 요법을 투여하고, 유지 요법으로서 2 mg 시포니모드의 즉시 방출 투여 형태를 투여하는 것을 포함하며, 적정 요법은 제1일에 0.25 mg의 시포니모드, 제2일에 0.25 mg의 시포니모드, 제3일에 0.5 mg의 시포니모드, 제4일에 0.75 mg의 시포니모드 및 제5일에 1.25 mg의 시포니모드를 투여하는 것을 포함한다.
- [0153] 본 발명에 따른 자가면역 상태의 예는 다발성 경화증 (MS), 예를 들어 재발-완화 MS (RRMS), 1차 진행성 MS (PPMS), 2차 진행성 MS (SPMS) 및 재발성 SPMS이다. 바람직하게는, 본 발명의 시포니모드는 RRMS 및/또는 SPMS, 가장 바람직하게는 SPMS의 치료에 사용된다.
- [0154] 본 발명의 추가의 측면은 0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 및 1.25 mg의 시포니모드의 의약의 1일 단위를 함유하며, 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태를 함유하는 키트이다. 키트는 또한 사용을 위한 지시서를 함유할 수 있다.
- [0155] 한 실시양태에서, 키트는 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 단지 하나의 투여 형태를 포함할 수 있다. 그 후, 환자는 하나의 상기 투여 형태를 제1일 및 제2일에, 2개의 투여 형태를 제3일에, 3개의 투여 형태를 제4일에 및 5개의 투여 형태를 제5일에 취할 수 있고; 제6일에 환자는 유지 요법을 시작한다.
- [0156] 대안적인 실시양태에서, 키트는 그의 투여량이 본 발명의 적정 요법에 사용하기에 혼화성인 다수의 저-용량 시포니모드 투여 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 2개, 3개 또는 4개, 예를 들어 3개의 상이한 저-용량 시포니모드 투여 형태를 포함할 수 있다. "저-용량 시포니모드 투여 형태"는 1.25 mg 이하의 시포니모드를 포함하는 형태이다.
- [0157] 한 측면에서, 키트는 팩, 예를 들어 1 내지 5개, 예를 들어 2 내지 4개, 예를 들어 3 또는 4개의 상이한 투여 형태를 함유하는 팩을 포함할 수 있다. 팩은 개별 저장 부분을 포함할 수 있으며, 각각의 부분은 치료의 과정 동안 주어지는 날에 대한 환자의 1일 투여량을 함유한다. 1일 투여량은 하나 이상의 상이한 투여 형태로 구성

될 수 있다. 이 실시양태의 한 측면에서, 키트는 2 내지 4개, 예를 들어 3개의 상이한 투여 형태를 함유하는 블리스터 팩을 포함하며, 여기서, 팩 중의 블리스터는 적정 요법 동안 환자에의 투여를 위한 1일 투여량을 함유하고, 1일 투여량은 하나 이상의 상이한 투여 형태로 구성된다. 이 실시양태의 한 측면에서, 팩, 예를 들어 블리스터 팩은 초기 치료 기간의 일의 수에 상응하는 다수의 블리스터를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 블리스터 팩은 또한 유지 요법의 치료 용량, 즉, 2 mg 시포니모드를 함유하는 하나 이상의 블리스터를 함유할 수 있으므로, 낮은 투여량 및 치료적 투여 형태를 포함하는 총 치료 기간은 임상적으로 편리한 기간, 예를 들어 1주 또는 2주 동안 지속된다.

[0158] 본 발명의 추가의 측면은 0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 및 1.25 mg의 시포니모드의 의약의 1일 단위를 함유하며, 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 적정 요법에 따라 환자에의 투여를 위한 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태, 0.5 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태 및 1 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 함유하는 키트이다.

[0159] 본 발명의 추가의 측면은 0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 및 1.25 mg의 시포니모드의 의약의 1일 단위를 함유하며, 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 적정 요법에 따라 환자에의 투여를 위한 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태, 0.5 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태 및 1 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 함유하고, 적정 요법 후 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 상기 환자에게 1일 1회 투여되는 것인 키트이다.

[0160] 본 발명의 추가의 측면은

[0161] 실시양태 1: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되고,

[0162] 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.

[0163] 실시양태 2: 자가면역 질환이 2차 진행성 다발성 경화증인 실시양태 1에 따라 사용하기 위한 시포니모드.

[0164] 실시양태 3: 환자가 제1일에 0.25 mg 시포니모드의 1회 투여, 제2일에 0.25 mg 시포니모드의 1회 투여, 제3일에 0.5 mg 시포니모드의 1회 투여, 제4일에 0.75 mg 시포니모드의 1회 투여, 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 1회 투여의 사전 적정 요법을 경험한 것인 실시양태 2에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.

[0165] 실시양태 4: 적정 요법에서, 0.25 mg, 0.5 mg 및 1 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 사용된 것인 실시양태 3에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.

[0166] 실시양태 5: 즉시 방출 투여 형태가 USP 장치 II 패들, 900 ml, 포스페이트 완충제 및 0.1% (m/v) 트윈 80, 60 rpm, 37°C에 따라 측정된, 30분 후에 적어도 80%의 시포니모드의 시험관내 방출 프로파일을 나타내는 것인 실시양태 2에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.

[0167] 실시양태 6: 0.5 mg, 1 mg 및 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 USP 장치 II 패들, 500 ml, 포스페이트 완충제 및 0.1% (m/v) 트윈 80, 60 rpm, 37°C에 따라 측정된, 30분 후에 적어도 80%의 시포니모드의 시험관내 방출 프로파일을 나타내고;

[0168] 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 USP 장치 II 패들, 900 ml, 포스페이트 완충제 및 0.1% (m/v) 트윈 80, 60 rpm, 37°C에 따라 측정된, 30분 후에 적어도 80%의 시포니모드의 시험관내 방출 프로파일을 나타내는 것인 실시양태 4에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.

[0169] 실시양태 7: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 14.0 내지 17.0 ng/ml의 Cmax 및 500 내지 560 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것인 실시양태 2에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.

[0170] 실시양태 8: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 14.0 내지 17.0 ng/ml의 Cmax 및 500 내지 560 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것이고;

[0171] 1 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 5.5 내지 9.5 ng/ml의 Cmax 및 200 내지 320 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것이고;

- [0172] 0.5 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 3.0 내지 4.8 ng/ml의 Cmax 및 100 내지 160 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것이고;
- [0173] 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 단일 투여 형태의 투여가 생체내에서 1.5 내지 2.4 ng/ml의 Cmax 및 50 내지 80 h · ng/ml의 AUClast를 유도하도록 하는 것인 실시양태 4에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0174] 실시양태 9: 유지 요법의 투여 형태가
- 2 mg 시포니모드,
- [0175] - 0.5 내지 10 mg 수분 보호제,
- [0176] - 0 내지 25 mg, 바람직하게는 0.5 내지 15 mg 봉해제,
- [0177] - 15 내지 200 mg, 바람직하게는 30 내지 85 mg 충전제
- [0178] 를 포함하는 정제인 실시양태 2 내지 8 중 어느 하나에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0179] 실시양태 10: 수분 보호제가 수소화 식물성 오일, 피마자유, 팔미톨 스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 글리세릴 베헤네이트로부터 선택되는 것인 실시양태 9에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0180] 실시양태 11: 환자가 3.0 내지 6.5의 EDSS 점수를 갖는 것인 실시양태 2 내지 9 중 어느 하나에 따른 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0181] 실시양태 12: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되고,
- [0182] 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 장애 진행을 지연시킴으로써 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0183] 실시양태 13: 장애 진행이 비치료된 환자에 비교한 EDSS에 의해 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간으로서 측정되고, 시간이 10 내지 75% 증가되는 것인 실시양태 12에 따른 장애 진행을 지연시킴으로써 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0184] 실시양태 14: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되고,
- [0185] 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 운동 장애의 악화를 지연시킴으로써 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0186] 실시양태 15: 운동 장애의 악화가 시한 25-발자국 보행 시험에서 기준선으로부터 적어도 20%의 운동 장애의 3-개월 확인된 악화에 대한 시간으로서 측정되고, 시간이 10 내지 80% 증가되는 것인 실시양태 14에 따른 운동 장애의 악화를 지연시킴으로써 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0187] 실시양태 16: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되고,
- [0188] 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 T2 병변 부피의 증가를 감소시킴으로써 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0189] 실시양태 17: T2 병변 부피의 증가가 치료의 2년 내에 측정되고, 증가가 10 내지 100% 감소되는 것인 실시양태 16에 따른 T2 병변 부피의 증가를 감소시킴으로써 2차 진행성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0190] 실시양태 18: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하며,
- [0191] 상기 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 자가면역 상태를 갖는 환자의 치료 방법.

- [0193] 실시양태 19: 시포니모드의 초기 적정 요법을 투여하고, 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 상기 적정 요법이 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드를 투여하는 것을 포함하는 것인 자가면역 상태를 갖는 환자의 치료 방법.
- [0194] 실시양태 20: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하며,
- [0195] 상기 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 자가면역 상태를 갖는 환자의 시포니모드 치료와 연관된 심박수 감소 부작용의 개선 또는 예방 방법.
- [0196] 실시양태 21: 시포니모드의 초기 적정 요법을 투여하고, 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 상기 적정 요법이 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드를 투여하는 것을 포함하는 것인 자가면역 상태를 갖는 환자의 시포니모드 치료와 연관된 심박수 감소 부작용의 개선 또는 예방 방법.
- [0197] 실시양태 22: 0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 및 1.25 mg의 시포니모드의 의약의 1일 단위를 함유하며, 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태를 함유하는 키트.
- [0198] 실시양태 22a: 0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 및 1.25 mg의 시포니모드의 의약의 1일 단위를 함유하며, 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태, 0.5 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태 및 1 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 함유하는 키트.
- [0199] 실시양태 23: 실시양태 1에 정의된 바와 같이 사용하기 위한 0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 및 1.25 mg의 시포니모드의 의약의 1일 단위를 함유하며, 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 투여 형태를 함유하는 키트.
- [0200] 실시양태 23a: 실시양태 1에 정의된 바와 같이 사용하기 위한 0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 및 1.25 mg의 시포니모드의 의약의 1일 단위를 함유하며, 0.25 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태, 0.5 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태 및 1 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 함유하는 키트.
- [0201] 실시양태 24: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여되며,
- [0202] 상기 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 자가면역 상태를 갖는 환자의 치료용 의약의 제조에 있어서의 시포니모드의 용도.
- [0203] 실시양태 25: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태가 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여될 것이거나 투여되고,
- [0204] 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험하고 있거나 경험한 것인 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 시포니모드.
- [0205] 실시양태 26: 자가면역 질환이 2차 진행성 다발성 경화증인 실시양태 25에 따라 사용하기 위한 시포니모드.
- [0206] 실시양태 27: 2 mg 시포니모드를 포함하는 즉시 방출 투여 형태를 유지 요법으로서 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하며,
- [0207] 상기 환자가 제1일에 0.25 mg, 제2일에 0.25 mg, 제3일에 0.5 mg, 제4일에 0.75 mg 및 제5일에 1.25 mg 시포니모드의 사전 적정 요법을 경험한 것인 자가면역 상태를 갖는 환자의 시포니모드 치료와 연관된 심박수 감소 부작용의 개선 또는 예방에 사용하기 위한 시포니모드이다.
- [0208] 일반적으로, 본 발명의 투여 형태의 바람직한 실시양태에 대해 상기 주어진 모든 설명, 예를 들어 바람직한 EDSS 점수, 바람직한 투여 형태의 조성, 바람직한 투여 형태의 시험관내 및 생체내 특성, 시포니모드 염 및 입도 등에 대한 설명은 또한 본 발명의 다른 측면, 예를 들어 치료 방법, 심박수 감소 부작용의 개선 또는 예방 방법, 키트 및 의약의 제조에 있어서의 용도에도 적용된다.
- [0209] 실시예

[0210] 실시예 1: 즉시 방출 정제의 제조

[0211] 적정/유지 요법을 위해, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg 및 2 mg 시포니모드 즉시 방출 필름-코팅된 정제를 하기 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0212] 공정 블렌딩:

[0213] 투여 형태, 예를 들어 정제로 가공되도록 준비된 최종 혼합물을 얻기 위해, 예를 들어 18 μm 의 X90 값을 갖는 시포니모드 헤미푸마레이트를 도 1의 흐름도에 따라 상이한 부형제와 블렌딩하였다. 따라서, 시포니모드 헤미푸마레이트를 단계 1에서 수분 보호제로서 글리세릴 베헤네이트 및 충전제로서 분무-건조된 락토스의 혼합물과 블렌딩하였다. 예비-블렌딩은 확산 혼합기 볼레 (Bohle) PM400S (엘.베. 볼레 마쉬넨 + 베르파렌 게엠베하 (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH), 독일 엔니케를로)에서 10 rpm에서 10분 동안 수행하였다. 그 후, 단계 1의 혼합물을 단계 2에서 800 μm 의 메쉬 크기를 갖는 스크리닝 밀을 사용하여 체질하였다. 그 후, 체질된 혼합물을 단계 3에서 충전제로서 추가의 분무-건조된 락토스, 활택제로서 에어로실 (Aerosil), 봉해제로서 폴리비닐폴리파롤리돈 XL (크로스포비돈) 및 충전제로서 미세결정질 셀룰로스 GR을 확산 혼합기 볼레 PM400S에서 10 rpm에서 5분 동안 블렌딩하였다. 생성된 혼합물을 단계 4에서 800 μm 의 메쉬 크기를 갖는 진동 스크리닝 밀 프레비트 (Frewitt) GLA ORV를 사용하여 다시 체질하고, 단계 5에서 확산 혼합기 볼레 PM400S에서 10 rpm에서 25분 동안 혼합하였다. 단계 6에서, 800 μm 의 메쉬 크기를 갖는 진동 스크리닝 밀 프레비트 GLA ORV를 사용하여 체질한 윤활제로서 글리세릴 베헤네이트를 단계 5의 혼합물에 첨가하고, 단계 7에서 확산 혼합기 볼레 PM400S에서 10 rpm에서 10분 동안 혼합하여 최종 투여 형태 혼합물을 생성하였다.

[0214] 그 후, 블렌딩 공정으로부터 유도된 최종 투여 혼합물을 투여 형태, 바람직하게는 정제로 가공하였다. 정제는 6 kN의 압축력을 갖는 회전 정제 가압기, 코쉬 (Korsch) PH 250 또는 코쉬 XL400을 사용하여 형성하였다. 그 후, 정제를 크레머 (Kraemer) 제진기 (크레머 아게 (Kraemer AG), 스위스)로 제진하고, 마지막으로 천공된 팬 코터 글라트 코터 (Glatt Coater) GC 750 (글라트 게엠베하 (Glatt GmbH), 독일)에 의해 코팅하였다.

[0215] 18 μm 의 X90 값을 갖는 시포니모드 헤미푸마레이트 대신, 보다 높은 X90 값, 예를 들어 40 내지 50 μm , 또는 보다 낮은 X90 값, 예를 들어 6 μm 의 시포니모드 헤미푸마레이트를 사용할 수 있다.

[0216] 시포니모드 필름 코팅된 정제의 제조 공정:

[0217] 실시예 1의 공정 후, 표 2 내지 5에 따른 정제 당 조성을 갖는 필름-코팅된 정제를 제조할 수 있다.

[0218]

<표 2>

성분	단위 당 조성	단위 당 조성
	[%]	[mg/단위]
시포니모드 헤미푸마레이트 [*] (X90 = 18 μm)	0.33	0.278
락토스 - 에비블랜딩 단계 1	7.32	6.220
락토스 - 단계 3	65.85	55.977
총 락토스	73.17	62.197
미세결정질 셀룰로스	15.0	12.750
폴리비닐폴리파롤리돈 XL	6.0	5.100
에어로실 200	0.50	0.425
글리세릴 베헤네이트 - 단계 1	2.0	1.7
글리세릴 베헤네이트 - 단계 6	3.0	2.55
총 글리세릴 베헤네이트	5.0	4.250
총 코어 정제	100%	85.000 mg
코팅 프리믹스	5.134	4.6
총 필름 코팅 정제	100%	89.600 mg

[0219]

[0220]

^{*} 염 역가(salt factor)는 1.112이다.

[0221]

<표 3>

성분	단위 당 조성 [%]	단위 당 조성 [mg/단위]
시포니모드 해미 푸마레이트* (X90 = 18 μ m)	0.65	0.556
락토스 - 예비블렌딩 단계 1	7.29	6.192
락토스 - 단계 3	65.56	55.727
총 락토스	72.85	61.919
미세결정질 셀룰로스	15.0	12.750
폴리비닐폴리페롤리돈 XL	6.0	5.100
에어로실 200	0.50	0.425
글리세릴 베헤네이트 - 단계 1	2.0	1.7
글리세릴 베헤네이트 - 단계 6	3.0	2.55
총 글리세릴 베헤네이트	5.0	4.250
총 코어 정제	100%	85.000 mg
코팅 프리믹스	5.134	4.6
총 필름 코팅 정제	100%	89.600 mg

[0222]

[0223]

* 염 역가는 1.112이다.

[0224]

<표 4>

성분	단위 당 조성 [%]	단위 당 조성 [mg/단위]
시포니모드 해미 푸마레이트* (X90 = 18 μ m)	1.31	1.112
락토스 - 예비블랜딩 단계 1	7.22	6.136
락토스 - 단계 3	64.97	55.227
총 락토스	72.19	61.363
마세결정질 셀룰로스	15.0	12.750
폴리비닐폴리파롤리돈 XL	6.0	5.100
에어로실 200	0.50	0.425
글리세릴 베헤네이트 - 단계 1	2.0	1.7
글리세릴 베헤네이트 - 단계 6	3.0	2.55
총 글리세릴 베헤네이트	5.0	4.250
총 코어 정제	100%	85.000 mg
코팅 프리믹스	5.134	4.6
총 필름 코팅 정제	100%	89.600 mg

[0225]

[0226]

* 염 역가는 1.112이다.

[0227]

<표 5>

성분	단위 당 조성 [%]	단위 당 조성 [mg/단위]
시포니모드 헤미푸마레이트* (X90 = 18 μ m)	2.62	2.224
락토스 - 예비블렌딩 단계 1	7.09	6.025
락토스 - 단계 3	63.79	54.226
총 락토스	70.88	60.251
미세결정질 셀룰로스	15.0	12.750
폴리비닐폴리피롤리돈 XL	6.0	5.100
에어로실 200	0.50	0.425
글리세릴 베헤네이트 - 단계 1	2.0	1.7
글리세릴 베헤네이트 - 단계 6	3.0	2.55
총 글리세릴 베헤네이트	5.0	4.250
총 코어 정제	100%	85.000 mg
코팅 프리믹스	5.134	4.6
총 필름 코팅 정제	100%	89.600 mg

[0228]

* 염 역가는 1.112이다.

[0229]

실시예 2: 즉시 방출 정제의 시험관내 방출

[0230]

용해 시험을 위해, USP 용해 장치 2 (패들)를 사용하였다.

[0231]

용해 조건은 하기 표 6에 요약되어 있다. 용해 시험은 USP <711> "용해"에 따라 수행하였다.

[0232]

<표 6>

회전 속도	60 \pm 2 rpm
시험 배지	포스페이트 완충제 pH 6.8 + 0.1% (m/v) 트윈 80
시험 배지의 부피	0.25 mg 투여 농도에 대해 500 mL 0.5, 1 및 2 mg 투여 농도에 대해 900 mL
온도	37 \pm 0.5°C

[0233]

실시예 1의 시포니모드 정제의 용해 속도는 하기 표 7에 요약되어 있다.

[0236]

<표 7>

투여 농도	하기 시간 후의 용해 속도 [%]					
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분	75 분
0.25 mg	34%	92%	99%	100%	100%	100%
0.5 mg	36%	91%	98%	99%	99%	99%
1 mg	37%	87%	97%	99%	100%	100%
2 mg	50%	87%	96%	98%	99%	100%

[0237]

[0238] 표 7의 결과에 따르면, 시포니모드의 시험관내 방출은 즉시 방출이다.

실시예 3: 동물 모델로부터의 데이터

실시예 3.1: 마우스에서의 뇌척수액 (CSF) 중의 시포니모드의 수준

[0241] 암컷 C57Bl/6 마우스를 3 mg/kg BAF312로 경구로 8일 동안 매일 처리하였다. 마지막 투여 8시간 후, 동물을 희생시키고, BAF312의 수준을 혈액, 뇌 및 CSF에서 측정하였다.

[0242] 데이터는 하기 표 8에 요약되어 있다. 3 내지 5마리의 동물의 평균 값 및 평균의 표준 오차 (괄호 안)를 나타낸다.

[0243] <표 8>

계통 및 종	용량 (mg/kg, qd)	일	샘플링 시간	농도 BAF312 (nM) (SEM)		
				혈액	뇌	CSF
C57Bl/6 마우스	3	8	8 시간	973.3 (62.1)	5552 (298)	7.2 (1)
C57Bl/6 마우스, EAE	3	8	8 시간	1600 (79)	9193 (310)	17.7 (3.2)

[0244]

[0245] 이는 BAF312의 임상적으로 관련된 용량 (마우스에서 3 mg/kg)이 CSF에서 S1P1 (0.4 nM) 및 S1P5 (1 nM)에 대한 EC₅₀을 초과하는 노출을 유도함을 나타낸다.

실시예 3.2: SJL/J 마우스에서 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 유도된 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)의 재발 및 진행을 치료하기 위한 시포니모드의 용도

[0247] 암컷 SJL/J 마우스를 CFA 중 50 μg PLP₁₃₉₋₁₅₁로 면역화한 후, 200 ng 백일해 독소를 복강내로 1회 주사하였다.

최초 임상적 증상 3일 후, 마우스를 비히클 또는 BAF312 중 하나로 무작위화하고, 3 mg/kg BAF312로 경구로 매일 처리하였다.

[0248] 결과를 도 2에 나타낸다. BAF312로의 처리는 후속의 진행 (EAE 점수- 및 체중-도표) 및 재발 (재발 발병-도표)의 발생을 강하게 억제하였다. 이 특정한 EAE 모델에서, 마우스는 질환의 초기 단계로부터 정상적으로 잘 회복되지만, 임의의 후속의 질환 단계로부터는 완전히 회복하는 데 실패하였다.

실시예 3.3: 영장류 뇌에서의 PET 영상화

[0250]

시포니모드의 [¹²³I]-표지된 유사체인 [¹²³I]-화합물 A (방사능 반감기 13.2시간)를 사용하여 비-인간 영장류 (NHP)에서의 시포니모드 분포를 조사하였다. 방사성표지를 도입하기 위한 구조적 변형에도 불구하고, 화합물 A의 친화도, 선택성 및 래트 약동학적 특성은 모두 BAF312의 것과 유사한 것으로 나타났다 (실시예 3.3.2 참조).

실시예 3.3.1: PET 리간드의 합성

일반사항:

[0253] 달리 특정되지 않는다면, 화합물의 합성을 위한 모든 화학물질, 시약 및 용매는 상업적 공급원으로부터 구입한

분석 등급이며, 정제 없이 사용하였다.

[0254] ^1H NMR 스펙트럼은 브루커 (Bruker) (400 MHz), 또는 브루커 어드밴스 (Bruker Advance) (600 MHz) 상에서 취득하였다. δ 값은 잔류 용매 피크에 대해 상대적인 백만분율 (ppm)로 주어진다. 커플링 상수 (J)는 Hz로 주어지고, 스펙트럼 분할 패턴은 단일선 (*s*), 이중선 (*d*), 이중선의 이중선 (*dd*), 삼중선 (*t*), 사중선 (*q*), 다중선 또는 보다 중복하는 신호 (*m*), 넓은 신호 (*br*)로 지정된다. 용매는 팔호에 주어진다.

[0255] 분석용 LCMS/HPLC 조건 (% = 부피 퍼센트)

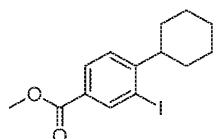
[0256] UPLC-ZQ2000, 컬럼 애퀴트 (Acquity) HSS-T3 1.8 μm ; 2.1 x 50 mm; 구배: A, 물 + 5% 아세토니트릴 + 0.5 내지 1.0% HCO_2H ; B, 아세토니트릴 + 0.5 내지 1.0% HCO_2H ; 4.3분 + 0.7분 등용매로 98/2 내지 2/98; 유속 1.0 mL/분, R_t = 체류 시간

[0257] 정제용 HPLC:

[0258] 길슨 트릴루션 (Gilson Trilution) LC, 컬럼: 선파이어 (SunFire) C18, 30 x 100 mm, 5 μm , 용리액: 물 (+0.1% TFA): 아세토니트릴 (+0.1% TFA), 16분으로 85:15 내지 65:35; 유속 50 mL/분.

[0259] 중간체의 합성:

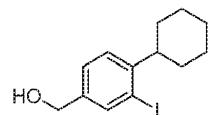
[0260] 단계 1: 메틸 4-시클로헥실-3-아이오도벤조에이트를 문헌 [Zhijian Liu, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 223-232] 및 [Laurence Burgess, *Synthetic Communications* 1997, 27, 2181-2191]에 기재된 절차에 따라 제조하였다.



[0261]

[0262] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.40 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.18 (d, J = 8.1 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.75 (tt, 1H, J = 11.8, 3.4 Hz), 1.86-1.66 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 167.3, 143.4, 140.5, 129.6, 128.2, 126.5, 98.1, 52.7, 48.8, 34.0, 27.0, 26.5; LC-MS: t = 1.55분, 질량은 검출되지 않음

[0263] 단계 2: (4-시클로헥실-3-아이오도페닐)메탄올

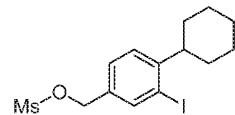


[0264]

[0265] LiBH_4 (2M / THF) (0.753 mL, 1.506 mmol)를 0°C에서 THF (20 mL) 중 메틸 4-시클로헥실-3-아이오도벤조에이트 (610 mg, 1.506 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, LiBH_4 (2M / THF) (0.753 mL, 1.506 mmol)의 2회의 연속적인 첨가를 반응의 완료까지 수행하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2SO_4 용액으로 켄칭하고, 실온에서 1시간 동안 격렬하게 교반하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 cHex/EtOAc (100:0 내지 70:30)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다 (81% 수율, 85% 순도). (4-시클로헥실-3-아이오도페닐)메탄올을 그대로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: t = 1.29분, 질량은 검출되지 않음

[0266]

단계 3: 4-시클로헥실-3-아이오도벤질 메탄솔포네이트

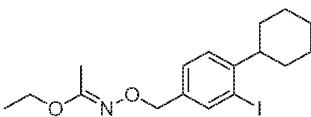


[0267]

[0268] 트리에틸아민 (0.222 mL, 1.594 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.114 mL, 1.461 mmol)를 CH_2Cl_2 (15 mL) 중 (4-시클로헥실-3-아이오도페닐)메탄올 (420 mg, 1.328 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 cHex/EtOAc (100:0 내지 70:30)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다 (465 mg, 78%).

[0269] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, 1H, J = 1.52 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 1.5, 7.9 Hz), 7.25 (d, 8 Hz), 5.16 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 (tt, 1H, J = 2.8, 8.8 Hz), 1.94-1.76 (m, 5H), 1.54-1.22 (m, 5H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 144.06, 139.40, 135.60, 129.1, 127.0, 99.31, 70.4, 38.7, 34.0, 33.8, 26.6, 25.9; LC-MS: t = 1.36분, m/z 412.1 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$)

[0270] 단계 4: (E)-에틸 N-(4-시클로헥실-3-아이오도벤질)옥시아세트아미데이트



[0271]

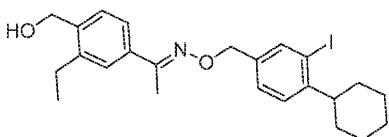
[0272] 수소화나트륨 (70.4 mg, 1.613 mmol)을 DMF (5 mL) 중 (Z)-에틸-N-히드록시아세트아미데이트 (166 mg, 1.613 mmol)의 용액에 실온에서 아르곤 하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 그 후, DMF (1 mL) 중 4-시클로헥실-3-아이오도벤질 메탄술포네이트 (530 mg, 1.344 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 NH_4Cl 로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 용리액으로서 cHex/EtOAc (100:0 내지 96:4)를 사용하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다 (490 mg, 89%)

[0273] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.86 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.84 (s, 2H), 4.02 (q, 2H, J = 7.04 Hz), 2.79 (tt, 1H, J = 2.9, 11.7 Hz), 1.96 (s, 3H), 1.94-1.76 (m, 5H), 1.56-1.25 (m, 5H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 162.7, 143.6, 139.4, 134.1, 128.3, 126.5, 98.8, 62.6, 48.8, 33.4, 26.7, 26.3, 14.5, 14.0; LC-MS: t = 1.67분, m/z 402.2 ($[\text{M}+\text{H}]$)

[0274] B)-표지된 PET-리간드 (화합물 A)의 합성:

[0275] (E)-1-(4-((4-시클로헥실-3-아이오도벤질)옥시)이미노)에틸)-2-에틸벤질)아제티딘-3-카르복실산 (화합물 A)을 문헌 [Pan et al. (ACS Med Chem Lett, 2013, 4, 333-337)]에 기재된 실험 섹션에 따라 제조하였다.

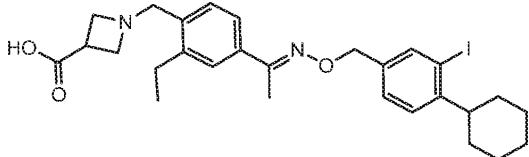
[0276] 단계 1: (E)-1-(3-에틸-4-(히드록시메틸)페닐)에타논 0-(4-시클로헥실-3-아이오도벤질) 옥심



[0277]

[0278] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.21 (d, J =7.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (d, J =5.6 Hz, 2H), 2.71-2.84 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.32-1.50 (m, 5H), 1.22 (s, J =7.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 160.5, 141.7, 141.2, 143.5, 139.5, 134.5, 133.5, 127.9, 126.9, 126.2, 123.5, 92.8, 74.7, 62.3, 48.5, 33.4, 27.8, 25.9, 26.3, 15.3, 13.1; LC-MS: t = 1.62분, m/z 492.5 ($[\text{M}+\text{H}]$)

[0279] 단계 2: (E)-1-(4-((4-시클로헥실-3-아이오도벤질)옥시)이미노)에틸)-2-에틸벤질)아제티딘-3-카르복실산(화합물 A)



[0280]

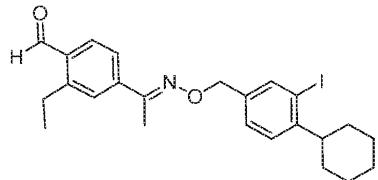
[0281] ^1H NMR (600 MHz, DMSO): δ = 7.87 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.38–7.42 (m, 2H) 7.23–7.29 (m, 2H) 5.10 (s, 2H) 3.57 (s, 2H), 3.39–3.43 (m, 2H) 3.20–3.24 (m, 3H) 2.63–2.71 (m, 3H) 2.19 (s, 3H) 1.73–1.82 (m, 4H) 1.67–1.73 (m, 1H) 1.31–1.37 (m, 4H) 1.21–1.26 (m, 1H) 1.16 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (600 MHz, DMSO): δ = 174.3, 154.7, 148.0, 142.3, 138.7, 138.0, 136.6, 134.6, 128.6, 128.5, 126.5, 125.7, 123.3, 101.2, 73.9, 59.5, 56.6, 47.8, 33.6, 32.9, 26.4, 25.5, 24.8, 15.1, 12.6; LC-MS: $t = 1.27$ 분, m/z 575.3 ([M+H])

[0282]

PET-리간드 전구체 합성:

[0283]

단계 1: 4-((1E)-N-[(4-시클로헥실-3-아이오도페닐)메톡시]에탄이미도일)-2-에틸벤즈알데히드

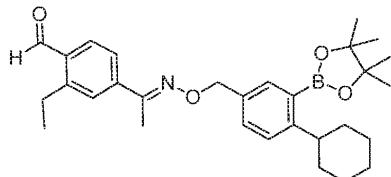


[0284]

[0285] 50 mL의 3구 플라스크를 (4-((1E)-N-[(4-시클로헥실-3-아이오도페닐)메톡시]에탄이미도일)-2-에틸페닐)메탄올 (22.95 g, 89 중량%, 41.57 mmol) 및 MnO_2 (36.13 g, 415.66 mmol)로 실온에서, 그 후 1,4-디옥산 (230 mL)으로 충전하여 블랭크 혼탁액을 제공하였다. 생성된 혼합물을 60°C까지 1시간 동안, 그 후 100°C에서 1.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 미세결정질 셀룰로스의 패드를 통해 여과하고, 여과 케이크를 이소프로필 아세테이트 (230 mL)로 2회 세척하였다. 합한 여액을 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (20.2 g, 수율 99%)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용할 수 있다.

[0286]

단계 2: 4-((1E)-N-[(4-시클로헥실-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐)메톡시]에탄이미도일)-2-에틸벤즈알데히드



[0287]

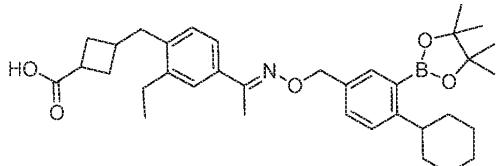
[0288] 100 mL의 3구 플라스크를 4-((1E)-N-[(4-시클로헥실-3-아이오도페닐)메톡시]에탄이미도일)-2-에틸벤즈알데히드 (6.0 g, 12.26 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디붕소 (4.67 g, 18.39 mmol)로 실온에서 충전하였다. 그 후, 디메틸아세트아미드 (60 mL), KOAc (3.61 g, 36.78 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.897 g, 1.23 mmol)를 이 순서로 순차적으로 첨가하였다. 전체 계를 질소로 3회 퍼징하고, 반응 혼합물을 100°C에서 질소 하에서 3시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 이소프로필 아세테이트 (180 mL)를 첨가하고, 혼합물을 미세결정질 셀룰로스의 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 이소프로필 아세테이트 (60 mL)로 세척하였다. 여액을 1 N HCl (120 mL)로 세척하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트 (60 mL)로 재-추출하였다. 합한 유기 층을 10% NaCl 수성 (120 mL)으로 3회 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에서 농축시켜 조 표제 화합물 (9.0 g)을 흑색 오일로서 제공하고, 이를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (용리액: 헵탄 \rightarrow 헵탄/ EtOAc = 50:1 \rightarrow 헵탄/ EtOAc = 25:1, v/v)를 통해 정제하였다. 순수한 생성물 (4.8 g)을 백색 고체로서 얻었다 (80% 수율).

[0289]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.28 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 – 7.63 (m, 1H),

7.58 (s, 1H), 7.43 – 7.46 (m, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.2 – 3.35 (m, 1H), 3.08 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.6 – 1.8 (m, 4H), 1.4 – 1.55 (m, 1H), 1.3 – 1.45 (m, 5H), 1.36 (s, 12H), 1.29 (t, J = 8 Hz, 3H); MS: m/z 490.31 ([M+H]⁺)

단계 3: 1-({4-[(1E)-N-{[4-시클로헥실-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤-2-일)페닐]페록시}에탄이미도일]-2-에틸페닐}메틸)아제티딘-3-카르복실산

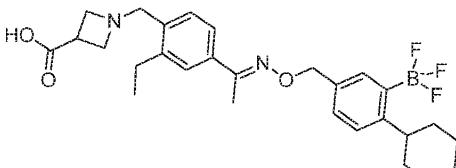


[0291]

[0292] 50 mL의 3구 플라스크를 아제티딘-3-카르복실산 (1.11 g, 1.0 mmol) 및 아세트산 (7.54 mL)으로 실온에서 충전하여 황색 용액을 제공한 후, CH_2Cl_2 (16.8 mL)로 충전하였다. CH_2Cl_2 (28 mL) 중 4-[(1E)-N-{[4-시클로헥실-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐]메톡시}에탄이미도일]-2-에틸벤즈알데히드 (2.8 g, 96 중량%, 5.49 mmol) 용액을 한 부분씩 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 3°C로 냉각시키고, 트리에틸아민 (21.4 mL)을 30분에 첨가하였다. 이 첨가는 발열이었으며, 온도는 10°C 미만으로 유지하였다. 교반을 실온에서 2시간 동안 수행하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.33g, 11.0 mmol)을 한 부분씩 첨가하고, 황색 혼탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (22 mL)로 켄칭하였다 (발열). 유기 층을 분리하고, 물 층을 CH_2Cl_2 (17 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1.5 N HCl (35 mL)로 세척하고, 95% 에탄올 (18 mL)을 첨가하여 생성된 에멀젼을 용해시켰다. 유기 층을 분리하고, 추가로 NH_4Cl 수성 (5 mL 포화 $\text{NH}_4\text{Cl} + 2$ mL H_2O 를 포함함), 0.5 N NaOH (16.8 mL) 및 물 (17 mL)로 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (2.5 g)을 황색 고체로서 수율 77%로 제공하였다.

[0293] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 7.46 (m, 1H), 7.25 – 7.30 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.05 – 4.15 (m, 2H), 3.9 – 4.05 (m, 2H), 3.3 – 3.4 (m, 1H), 3.2 – 3.3 (m, 1H), 2.73 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.8 – 1.9 (m, 4H), 1.7 – 1.8 (m, 1H), 1.37 – 1.45 (m, 5H), 1.35 (s, 12H), 1.21 (t, J = 8 Hz, 3H); MS: m/z 575.37 ([M+H]⁺)

[0294] 단계 4: (E)-(5-(((1-(4-((3-카르복시아제티딘-1-일)메틸)-3-에틸페닐)에틸리텐)아미노)옥시)메틸)-2-시클로헥실페닐)트리플루오로보레이트



[0295]

[0296] 50 mL의 3구 플라스크를 1-((4-[(1E)-N-{{[4-시클로헥실-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메톡시}에탄이미도일]-2-에틸페닐}메틸)아제티딘-3-카르복실산 (0.49 g, 0.853 mmol) 및 MeOH (7.5 mL)로 실온에서 충전하였다. KHF₂ 수성 (4.5 M, 1.1 mL, 4.78 mmol)을 한 부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 물 (21 mL)을 적가하고, 반응 혼합물을 빙-수조에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하고, 여과 케이크를 물 (2 mL) 및 CH₃CN (2 mL)으로 세정하였다. 케이크를 친공 하에서 실온에서 16시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (0.43 g, 수율 88%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0297] ^1H NMR (600 MHz, DMSO): δ = 7.48 (s, 1H), 7.37–7.46 (m, 2H), 7.28 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.01–7.15 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.34–3.52 (m, 2H), 3.13–3.29 (m, 4H), 2.67 (d, J =7.7 Hz, 2H), 2.61–2.78 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.67–1.77 (m, 5H), 1.16 – 1.34 (m, 5H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (600 MHz, DMSO): δ = 174.25, 153.57, 151.04, 142.26, 136.27, 135.01, 132.70, 131.82, 128.66, 125.74 (2C).

123.91, 123.27, 76.84, 59.46, 56.58 (2C), 40.93, 34.60 (2C), 33.62, 26.97 (2C), 26.19, 24.83, 15.12, 12.57; ^{19}F NMR (600 MHz, DMSO): δ = -135.36 (s, BF_3)

[0298] ^{123}I 로 표지된 PET-리간드의 제조를 위한 일반적 절차:

[0299] Na^{123}I (2110 MBq), 주사용수, 빙초산, 트리플루오로보레이트 전구체 및 클로라민-T를 2 mL 휘튼 (Wheaton) 바이알 내로 정치시키고, 실온에서 10분 동안 반응시켰다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 중 메타중아황산나트륨의 용액으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 이동상으로 희석하고, HPLC에 의해 정제하여 제제화 후 표지된 생성물의 1184 MBq를 제공하였다.

[0300] 실시예 3.3.2: BAF312에 비교한 화합물 A의 시험관내 친화도

[0301] 방사성표지를 도입하기 위한 구조적 변형에도 불구하고, 화합물 A의 친화도, 선택성 및 래트 약동학적 특성은 모두 BAF312의 것과 유사한 것으로 나타났다. BAF312는 각각 0.90 nM 및 0.79 nM의 클로닝된 인간 S1P1 및 S1P5에 대한 EC_{50} 을 가졌다. 화합물 A는 각각 2.20 nM 및 1.35 nM의 클로닝된 인간 S1P1 및 S1P5에 대한 EC_{50} 을 가졌다.

[0302] 실시예 3.3.3: 영장류 뇌로부터의 PET 데이터

[0303] 방법:

[0304] $[^{123}\text{I}]$ -화합물 A를 그의 칼륨 트리플루오로보레이트 전구체 MS992로부터 클로라민-T 및 아세트산의 존재 하에서 실온에서 20분 동안 $[^{123}\text{I}]\text{NaI}$ 와의 반응에 의해 제조하였다. HPLC 정제 및 제제화 후 방사화학 수율은 57 ± 16 % (n= 4)였으며, 방사화학 순도는 95% 초과였다.

[0305] $[^{123}\text{I}]$ -화합물 A를 2마리의 성인 수컷 레수스 NHP (마카카 물라타 (*Macaca mulatta*))에게 단일 정맥내 볼루스로서 투여하였다. 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) 연구를 몰리큐 (MollyQ) 카메라 (뉴로피직스 인코포레이티드 (Neurophysics Inc.), 미국 메사추세츠주 셀리)를 사용하여 수행하였다. 뇌 침투를 방사성추적자 주사 후 2일 기간에 걸쳐 연속적 동적 스캐닝에 의해 평가하였다. 스캔 기간은 대략 제1일에 8시간 및 제2일에 2시간이며, 제1일에 마지막 스캔 및 제2일에 첫번째 스캔 사이의 간격은 24시간이었다. SPECT 영상을 움직임, 감쇠 및 조직 약화에 대해 수정하였다. 스캔을 재구성한 후, PMOD 3.203 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 표준화된 흡수 값 (SUV)을 주사된 활성 및 체중에 대해 정규화함으로써 계산하였다. 그 후, 이를 관심 추출의 부피, 시간-활성 곡선 생성 및 뇌 침투 추정을 위해 자기 공명 영상화 주형에 공동-정합하였다. 혈액 샘플을 취하여 혈장 중의 방사성-대사를 농도를 측정하였다.

[0306] 결과:

[0307] 정맥내 볼루스 주사 후, $[^{123}\text{I}]$ -화합물 A는 주사-후 약 24시간에 0.008 내지 0.014 % ID/mL의 뇌 중의 최고 농도로 NHP 뇌를 침투하였다. 약 1.4 내지 1.8의 피크 SUV 값이 또한 제2일 영상화 세션 동안 측정되었다. 혈장 중의 방사성추적자 대사는 느렸으며, 주사-후 24시간에 약 70%의 모 화합물이 여전히 레수스 원숭이 혈장에 존재하였다. 이는 구조적으로 가깝게 관련된 시포니모드 유사체가 영장류 뇌 내로 침투할 수 있으며, 뇌에서 유의한 약물 수준에 도달함을 입증한다.

[0308] 실시예 4: 임상적 연구

[0309] 2차 진행성 다발성 경화증을 갖는 환자에서 시포니모드의 효능 및 안전성을 평가하는 다기관, 무작위화, 이중-맹검, 평행-군, 위약-대조된 가변성 치료 기간 연구.

[0310] 1. 연구 목적

[0311] a) 1차 목적

[0312] 1차 목적은 EDSS에 의해 측정된 바와 같은 SPMS를 갖는 환자에서의 3-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간을 지연시키는 데 있어서 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 입증하는 것이다.

[0313] b) 중요한 2차 목적

[0314] 첫번째 중요한 2차 목적은 시한 25-발자국 보행 시험 (T25-FW)에서 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인

된 악화에 대한 시간을 지연시키는 데 있어서 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 입증하는 것이다.

[0315] 두번째 중요한 2차 목적은 기준선으로부터 연구의 종료시까지 T2 병변 부피의 증가를 감소시키는 데 있어서 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 입증하는 것이다.

[0316] c) 추가의 2차 목적은

[0317] · EDSS에 의해 측정된 바와 같은 6-개월 확인된 장애 진행에 대한 시간을 지연시키는 데 있어서 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 평가하는 것

[0318] · 연간 재발률 (ARR)에 의해 평가된 바와 같은 확인된 재발의 빈도를 감소시키는 데 있어서 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 평가하고, 최초 재발에 대한 시간 및 재발-없는 환자의 비율을 평가하는 것

[0319] · 환자 보고된 결과 다발성 경화증 보행 스케일 (Multiple Sclerosis Walking Scale) (MSWS-12)에 대한 위약에 비교한 시포니모드의 효과를 평가하는 것

[0320] · 통상적인 MRI (T1 Gd-증진 병변, 새로운 또는 확대된 T2 병변, 뇌 부피)에 의해 측정된 바와 같은 염증성 질환 활성 및 질환의 부하에 관한 위약에 비교한 시포니모드의 효과를 평가하는 것

[0321] · 시포니모드 대 위약의 안전성 및 내약성을 평가하는 것

[0322] 을 포함한다.

[0323] d) 탐구 목적은

[0324] · 하기 환자-보고된 결과에 대한 위약에 비교한 시포니모드의 효과를 평가하는 것:

[0325] · 다발성 경화증 영향 스케일 (MSIS-29)에 의해 측정된 바와 같은 건강-관련된 삶의 질 (QoL)

[0326] · EQ-5D에 의해 측정된 바와 같은 건강-관련된 삶의 질 (QoL)

[0327] · 정의된 인지 시험에 대한 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 탐구하는 것:

[0328] · 보측 청각 연속 덧셈 시험 (Paced Auditory Serial Addition Test) (PASAT)

[0329] · 기호 숫자 형식 시험 (Symbol Digit Modalities Test) (SDMT)

[0330] · 간편 시공간 기억 시험 개정본 (Brief Visuospatial Memory Test Revised) (BVMTR)

[0331] · MRI에 의한 급성 병변의 만성 블랙 홀로의 진화에 있어서 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 평가하는 것

[0332] · MSFC z-점수에 대한 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 평가하는 것

[0333] · 하기에 대한 시간을 지연시키는 데 있어서 위약에 상대적인 시포니모드의 효능을 평가하는 것:

[0334] · 시한 25-발자국 보행 시험 (T25W)에서의 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화 또는

[0335] · EDSS 점수에 의해 측정된 바와 같은 3-개월 확인된 장애 진행 또는

[0336] · 어느 하나의 손 (지배적인 또는 비-지배적인)에서 9-홀 펀 시험 (9-HPT)에서의 기준선으로부터 적어도 20%의 3-개월 확인된 악화

[0337] · 장애 진행 종료점 및 약물 농도/림프구 카운트 사이의 관계를 탐구하는 것

[0338] · 선택된 안전성 파라미터 및 약물 농도/림프구 카운트 사이의 관계를 탐구하는 것

[0339] · 시포니모드의 약동학을 평가하는 것

[0340] 을 포함한다.

[0341] 2. 집단

[0342] 연구 집단은 3.0 내지 6.5의 EDSS 점수를 갖고, 2차 진행성 질환 과정을 갖는 MS (SPMS)의 진단을 갖는 18 내지 60세의 보행가능 환자로 이루어진다.

[0343] 2.1. 포함 기준

[0344] 이 연구에서 포함에 적격인 환자는 하기 기준의 **모두**를 충족시켜야 한다:

- [0345] 1. 서면 고지된 동의가 임의의 평가가 수행되기 전에 얻어져야 한다.
- [0346] 2. 18 내지 60세 (경계값 포함)의 남성 또는 여성 환자
- [0347] 3. 문헌 [2010 Revised McDonald criteria (Polman et al. 2011)]에 따른 재발-완화 MS (RRMS)의 이전 병력
- [0348] 4. 재발의 부재 하에서 또는 재발에 독립적인 (적어도 6개월 기간의) 장애의 진행 증가에 의해 정의된 MS의 2차 진행성 과정 (SPMS) (Lublin et al. 1996, 2003, Rovaris et al. 2006)
- [0349] · 서면 진술에서 또는 등록 적어도 6개월 전 (연구 정의에 따라) 질환이 진행성 단계로 진입했다는 조사자에 의한 증명
- [0350] 5. 3.0 내지 6.5 (경계값 포함)의 EDSS 점수를 갖는 스크리닝 시의 장애 상태
- [0351] 6. 연구 2년 전에 기준선에서 EDSS <6.0을 갖는 환자에 대한 ≥1 점, 및 기준선에서 EDSS ≥6.0을 갖는 환자에 대한 ≥0.5 점의 문서화된 EDSS 진행. 문서화된 EDSS 점수가 이용가능하지 않은 경우, 이전 2년에서의 장애 진행의 임상적 증거의 서면 요약, 및 스크리닝 전 2년 이하의 데이터로부터 EDSS 점수의 소급 평가가 중앙 검토위원회에 제출되어야 한다.
- [0352] 7. 무작위화 전 3개월 내에 재발 또는 코르티코스테로이드 치료의 증거 없음
- [0353] 2.2. 배제 기준
- [0354] 임의의 하기 기준을 충족시키는 환자는 이 연구에 포함시키기에 적격이 아니다.
- [0355] 1. MS 이외의 면역계의 활성 만성 질환 (또는 안정하지만 면역 요법으로 치료된) (예를 들어 류마티스성 관절염, 공피증, 쇼그렌 증후군, 크론병, 궤양성 결장염 등)을 갖는 또는 공지된 면역결핍 증후군 (AIDS, 유전성 면역 결핍, 약물-유도된 면역 결핍)을 갖는 환자.
- [0356] 2. 임신 또는 육아 (수유) 여성, 여기서 임신은 양성 hCG 실험실 시험에 의해 확인된 수태 후 및 임신의 종결까지 여성의 상태로 정의된다.
- [0357] 3. 이들이 BAF312의 투여 동안 및 마지막 투여 후 7일 동안 피임의 매우 유효한 방법을 사용하고 있지 않다면, 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의되는 임신-가능 잠재성의 여성. 매우 유효한 피임 방법은 하기를 포함한다:
- [0358] · 전체적인 금욕 (이것이 대상체의 바람직한 및 통상적인 생활방식과 관련되는 경우). 주기적인 금욕 (예를 들어, 날짜, 배란, 증상체온, 배란-후 방법) 및 철회는 피임의 허용되는 방법이 아니다.
- [0359] · 여성 불임술 (자궁절제술이 있거나 없는 수술적 좌우 난소절제술을 가졌음) 또는 연구 치료를 받기 적어도 6주 전에 난관 결찰술. 난소절제술 단독의 경우, 여성의 생식 상태가 후속 조치 호르몬 수준 평가에 의해 확인된 경우에만, 그녀는 임신 가능 잠재성이 없는 것으로 간주된다.
- [0360] · 남성 불임술 (스크리닝 적어도 6개월 전). 연구 상의 여성 대상체에 대해, 정관절제수술된 남성 파트너는 그 대상체에 대한 유일한 파트너여야 한다.
- [0361] · 하기 중 임의의 2개의 조합:
- [0362] a. 경구, 주사된 또는 삽입된 호르몬적 피임 방법 또는 필적할만한 효능 (실패율 <1%)을 갖는 호르몬적 피임의 다른 형태, 예를 들어 호르몬 질내 고리 또는 경피 호르몬 피임의 사용.
- [0363] b. 자궁내 장치 (IUD) 또는 자궁내 시스템 (IUS)의 배치
- [0364] c. 장벽 피임 방법: 살정자성 밸포체/겔/필름/크림/질 좌제를 갖는 콘돔 또는 폐색 캡 (격막 또는 자궁경부/볼트 (vault) 캡)
- [0365] 경구 피임의 사용의 경우, 여성은 연구 치료를 받기 전 최소 3개월 동안 동일한 환제에 대해 안정했어야 한다.
- [0366] 여성은 적절한 임상적 프로파일 (예를 들어 적정한 연령, 혈관운동 증후군의 병력)을 갖는 12개월의 자연 (자발적) 무월경을 갖거나, 스크리닝 적어도 6주 전 수술적 좌우 난소절제술 (자궁절제술이 있거나 없음) 또는 난관 결찰술을 가진 경우, 폐경기-후이고, 임신 가능 잠재성이 아닌 것으로 간주된다. 난소절제술 단독의 경우, 여성의 생식 상태가 후속 조치 호르몬 수준 평가에 의해 확인된 경우에만, 그녀는 임신 가능 잠재성이 아닌 것으로 간주된다.

- [0367] 4. 국소적 재발 또는 전이의 증거가 있는지에 무관하게, 이후 5년 내에 치료되거나 비치료된 임의의 기관계의 악성종양 (피부의 국체화된 기저 세포 암종 이외)의 병력.
- [0368] 5. 잘 제어되지 않는다면 및 공지된 기관 합병증, 예컨대 감소된 신장 기능, 유의한 망막 병리증상 또는 신경병증이 없는 당뇨병.
- [0369] 6. 전-무작위화 단계 동안 황반 부종의 진단 (황반 부종의 병력을 갖는 환자는 이들이 스크리닝 방문에서 안과적 검사에서 황반 부종을 갖지 않는다면 연구에 들어오도록 허용될 것임).
- [0370] 7. 활성 전신적 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염을 갖는, 또는 AIDS를 갖거나 양성 HIV 항체를 갖는 것으로 알려진 환자
- [0371] 8. 급성 또는 만성 감염을 지시하는 A, B, C, 및 E형 간염에 대한 혈청학적 마커에 대한 스크리닝 기간 시험의 양성 결과:
- 항-HAV IgM
 - HBs Ag 및/또는 항-HBc IgM
 - 항-HCV IgG 또는 IgM
 - 항-HEV IgM (양성 IgG의 경우, HEV-RNA PCR을 수행하고, 음성인 경우, 환자는 연구에 등록될 수 있음).
- [0376] 9. 스크리닝 시 수두-대상포진 바이러스 IgG 항체에 대해 음성
- [0377] 10. 무작위화 전 2개월 내에 임의의 살아있는 또는 살아있는-약독화된 백신 (수두-대상포진 바이러스 또는 홍역에 대한 것을 포함함)을 받음
- [0378] 11. 하기 열거된 임의의 의약으로 치료됨:
- 어느 때든 BAF312
 - 무작위화 전 2개월 내에 평글리모드, 또는 6개월 초과 동안 평글리모드에 대한 치료를 받음
 - 무작위화 전 2개월 내에 정맥내 이뮤노글로불린
 - 무작위화 전 6개월 내에 나탈리주맙
 - 무작위화 전 6개월 내에 면역억제/화학치료 의약 (예를 들어 아자티오프린, 메토트렉세이트)
 - 무작위화 전 1년 내에 시클로포스파미드
 - 무작위화 전 2년 내에 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 클라드리빈
 - 어느 때든 알렘투주맙
 - 무작위화 전 이전 2년 동안 임의의 미톡산트론 또는 미톡산트론 후의 심장독성 또는 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 초과의 누적 수명 용량의 증거
 - 어느 때든 6개월에 걸쳐 잠재적으로 지속되는 림프성 조사, 골수 이식 또는 다른 면역억제 치료
- [0389] 12. 조사자에 의해 측정된 바와 같은 임의의 의학적으로 불안정한 상태를 갖는 환자.
- [0390] 13. 임의의 하기 심혈관 상태:
- 심부전 (NYHA 기능적 부류 II 내지 IV), 심근염, 심근병증, 협심증 또는 심근 경색 (6개월 내), 불안정 협심증 (6개월 내), 뇌졸중 (6개월 내), TIA (6개월 내), 입원을 요구하는 대상부전된 심부전 (6개월 내) 또는 비제어된 동맥 고혈압을 비롯한 현재 유의한 심장 질환의 병력
 - 환자가 기능화 심장 박동기를 갖지 않는다면, 완전한 좌측 다발 갈래 차단, 동정지 또는 동방 차단, 증상적 서맥, 동기능 부전 증후군, 모비츠 유형 (Mobitz Type) II 2도 AV-차단 또는 보다 높은 등급 AV-차단 (병력 또는 스크리닝 시 관찰됨)을 비롯한 심장 전도 또는 리듬 장애
 - 치료를 요구하는 심장 부정맥 또는 심장 실신의 병력
 - 부류 Ia 또는 III 항부정맥 약물 (예를 들어, 퀴니딘, 디소피라미드, 아미오다론, 브레틸륨, 소탈롤, 이불리

티드, 아지밀리드, 도펠리티드, 아즈밀린, 프로카인아미드)로의 치료를 받는 환자

[0395] · AV 차단을 유발하고 AV 전도를 억제할 수 있는 의약 (예를 들어 베타-차단제, 카르바마제핀, 라모트리긴, 비-디히드로페리딘 칼슘-채널 차단제, 또는 심장 글리코시드)으로의 치료를 요구하는 상태

[0396] · 무작위화 시 (치료 개시 시) 베타 차단제, 심박동수 감속 칼슘 채널 차단제 (이바드라빈, 베라파밀 또는 딜티아젬), 또는 심박동수를 감소시킬 수 있는 다른 물질, 예컨대 디곡신, 항콜린에스테라틱 제제 또는 필로카르핀을 받는 환자

[0397] · PR 간격 >230 msec. 심전도 (ECG) 스크리닝 시 장기 QT 증후군 또는 QTcF 연장, 남성에서 >450 msec 또는 여성에서 >470 msec

[0398] · 중증 자율 신경계 기능이상

[0399] · 카테터 절제를 요구하는 심장 상태

[0400] · 조사자에 의해 측정된 바와 같은 환자의 안전성에 유의하게 영향을 줄 수 있는 다른 상태 또는 치료

[0401] 14. 임의의 하기 폐 상태:

[0402] · COPD 또는 폐 섬유증을 비롯한 활성 중증 호흡기 질환의 병력

[0403] · 성공적으로 치료된 결핵의 병력 또는 양성 PPD 피부 반응 후 예방적 치료의 병력을 제외한 결핵

[0404] · 중증 천식 또는 경구 스테로이드로의 규칙적인 치료를 요구하는 천식을 갖는 환자

[0405] 15. 무작위화 전에 임의의 하기 간 상태를 갖는 환자:

[0406] · 알콜 남용, 만성 간 또는 담낭 질환의 병력

[0407] · 길버트 증후군의 내용에서가 아니라면, ULN 범위 1.5배 초과의 전체적 또는 접합된 빌리루빈

[0408] · ULN 범위 1.5배 초과의 알칼리성 포스파타제 (AP)

[0409] · ULN 범위 3배 초과의 AST (SGOT), ALT (SGPT) 또는 감마-글루타밀-트랜스퍼라제 (GGT)

[0410] 16. 무작위화 전에 임의의 하기 비정상적 실험실 값:

[0411] · 혈청 크레아티닌 > 1.7 mg/dL (150 μ mol/L)

[0412] · 백혈구 (WBC) 카운트 < 3,500/ mm^3 ($< 3.5 \times 10^9/\text{L}$)

[0413] · 림프구 카운트 < 800/ mm^3 ($< 0.8 \times 10^9/\text{L}$)

[0414] · 혈청 칼륨 > ULN

[0415] · 또는 다른 임상적으로 유의한 실험실 평가 (즉, 저마그네슘혈증 또는 저칼륨혈증)

[0416] 17. 무작위화 전에 임의의 하기 신경학적/정신과적 장애를 갖는 환자:

[0417] · 4 이상의 C-SSRS 자살 관념 점수, 또는 마지막 2년 동안 일어나는 자살 행동에 관련된 자살 행동 항목에 "예"의 임의의 반응 (이 기준이 충족되는 경우, 환자는 추가의 평가 및/또는 치료를 위해 건강 관리 전문가에게 즉시 언급되어야 함);

[0418] · 물질 남용 (약물 또는 알콜) 또는 연구 절차에 협조하고 순응하는 대상체의 능력을 방해할 수 있는 임의의 다른 인자 (즉, 심각한 정신과적 상태);

[0419] · 연구에의 참여에 영향을 주거나 프로토콜에 의해 허용되지 않는 의약의 사용을 요구할 수 있는 MS 이외의 진행성 신경학적 장애

[0420] 18. MRI 스캔을 겪을 수 없는 환자

[0421] 19. 등록 시 또는 이전 30일 내, 또는 5 제거 반감기, 또는 예상되는 약역학적 효과가 기준선으로 복귀할 때까지 (어느 것이든 보다 긴 것)의 다른 조사 약물의 사용

[0422] 20. 임의의 연구 약물 또는 유사한 화학적 부류의 약물에 대한 과민증의 병력

- [0423] 21. CYP2C9*3에 대한 동종접합성 (스크리닝 시에 시험될 것임), 또는 CYP2C9*3 일배체형에 대한 시험의 거부
- [0424] 22. CYP2C9의 강한 또는 중간 유도제인 공동 의약을 사용하는 (또는 초기 투여 전에 4주 또는 5 반감기 (어느 것인가보다 큰 것) 내에 사용한) 환자 (부록 4 참조)
- [0425] 23. 연구 프로토콜에 따른 연구에의 참여, 또는 환자가 연구 절차에 협조하고 순응하는 능력을 방해할 수 있는 임의의 다른 질환 또는 상태.
- [0426] 2.3. 확대된 심장 모니터링 환자
- [0427] 상기 배제 기준에 따라 적격인 일부 환자에서, 그럼에도 불구하고 AV 전도 억제에 대한 특정 잠재적 위험 인자가 존재할 수 있다.
- [0428] "확대된 심장 모니터링 군"은 표 9에 개요된 기준을 충족하고, 따라서 심각한 서맥부정맥에 대한 위험이 있는 것으로 간주되거나, 서맥을 빈약하게 견딜 수 있는 모든 환자를 포함한다. 전체 시험 집단 (즉, N = 대략 1530, 섹션 3 참조)에 대해, 이들 환자는 하기 섹션 5.d)에 따른 적정 기간 동안 확대된 심장 모니터링 계획을 가질 것이다.
- [0429] <표 9>
- [0430] 확대된 심장 모니터링 심혈관 상태 기준

1. 스크리닝 시 심박동수 < 55 bpm
2. 심장 전도 장애, 예컨대 불완전한 좌측 다발 갈래 차단 또는 2 도 AV 차단 모비츠 유형 I(모비츠 I)(병력 또는 스크리닝 시 관찰됨)
3. 스크리닝 PR 간격에서 소수 ECG 발견: >200 msec 및 ≤230 msec; QRS 기간 ≥120 msec; QTcF >430 msec ≤450 msec (남성); QTcF >450 msec ≤470 msec (여성)
4. 현재 심장 질환, 예컨대 심부전 NYHA 부류 I의 병력, 등록 전 심근경색의 병력 > 12 개월.
5. 조사자의 의견으로 AV 전도 억제 및/또는 확대된 심장 모니터링을 요구할 수 있는 다른 위험 인자에 대한 잠재성을 갖는 임의의 다른 상태

- [0431]
- [0432] 2.4. 정상적인 심혈관 상태 환자
- [0433] 상기 표 9에 개요된 기준을 충족시키지 않는 환자는 정상적인 심혈관 상태를 갖는 것으로 간주된다. 연구 집단의 적어도 대략 첫번째 반 내에, 정상적인 심혈관 상태를 갖는 환자는 하기 섹션 5.d)에 따른 "확대된 심장 모니터링 환자"에 대해 요구되는 광범위한 평가를 수행하도록 요구될 것이다.
- [0434] 3. 연구 설계
- [0435] 이는 SPMS를 갖는 대략 1530명의 환자에서의 무작위화된, 다기관, 이중-맹검, 위약-대조된 평행-군 연구이다. 환자는 BAF312 또는 위약 중 하나를 받도록 무작위화된다 (2:1).
- [0436] 연구는 5개의 잠재적인 시기를 갖는다:
- [0437] 스크리닝 시기는 2개의 단계, 즉 스크리닝 단계 (제-45일 내지 제-8일) 및 기준선 단계 (제-7일 내지 제-1일)로 이루어진다. 환자 적격성을 스크리닝 동안 평가하고, 기준선 동안 확인한다.
- [0438] 이중-맹검 치료 시기는 무작위화 시 시작된다. 환자를 무작위로 시포니모드 또는 위약 중 하나로 할당한다. 무작위화된 환자는 6-일 용량 적정으로 시작된다. 환자를 용량 적정 기간 동안 모니터링한다. 용량 적정 동안, 모든 환자는 투여 제1일 및 제7일에 연구 방문을 완료할 것으로 예상된다. 환자는 제28일에 연구 방문을 가진 후, 3개월마다 방문 스케줄을 계속한다. 개별 환자에 대한 치료 기간은 연구-종료 기준이 충족한 경우에 기초하여 다양하다 (아마도 대략 23 내지 42개월 범위임).

[0439] 연구는 3-개월 확인된 장애 진행을 갖는 환자의 요구되는 수가 관찰된 경우 중단된다. 실제적으로, 연구의 종료는 주어진 시점에서 일어난 사건의 수 및 요구되는 374개의 사건이 일어날 시점 예상에 기초하여 미리 계획된다. 연구가 예측된 42개월에 완료될 수 없는 경우, 연구의 종료는 대안적으로 관찰된 장애 사건의 수에 무관하게 절대적 컷-오프 일자에 기초할 수 있다. 개별 환자에 대한 최대 연구 지속기간은 60개월이다.

[0440] 스크리닝 시기 및 이중-맹검 치료 시기 외에, 3개의 잠재적 "후속-조치" 시기 (치료 중단 후속-조치 시기, 후속-조치 시기 및 오픈-라벨 치료 시기)가 있다. 치료 중단 후속-조치 시기는 조기에 연구 의약을 중단하고, 연구에 머물도록 허용되는 환자에 대해 사용되는 시기이다. 이들 환자는 연구의 종료까지 단축된 평가 스케줄을 따른다.

[0441] 후속-조치 시기는 조기에 연구 의약을 중단하고, 단축된 방문 스케줄로 연구에 머물기를 원하지 않는 환자에 대해 사용된다. 이들 환자는 치료 방문의 종료 1개월 후에 그의 후속-조치 시기의 일부로서 후속-조치 방문을 완료해야 한다. 약물-상 연구를 완료하고, 연장에 들어가지 않는 환자는 또한 치료 방문의 종료 1개월 후에 후속-조치 방문을 완료해야 한다.

[0442] 오픈-라벨 치료 시기는 연구 약물을 조기에 중단하는 경우 특정 조건 하에서, 평가의 정상적인 스케줄을 따르기를 계속하면서, 구조 의약으로서 오픈-라벨 시포니모드를 제공받는 환자 (특정 고지된 동의 절차를 따름)에 대해서만 사용된다. 이들 환자가 오픈 라벨 시포니모드를 중단하고, 연구의 종료 전에 연구를 중단하는 경우, 이들은 또한 치료 방문의 종료 1개월 후에 후속-조치 방문 평가를 완료해야 한다.

[0443] 이 연구의 다양한 치료 기간 설계는 치료의 기간이 마지막 등록된 환자에 대해 대략 23개월로부터 처음에 등록된 환자에 대해 대략 42개월까지의 범위일 것임을 의미한다. 따라서, 연구에서 대다수 (약 90%)의 환자는 치료의 24개월 초파에 기여할 것이다. 이 통상보다 긴 치료 기간은 특히 장애 결과에 중요할 수 있는 충분한 보다 장기의 치료 데이터 (>24개월)를 통상적으로 제공하지 않는 현행 MS 연구에서 인식되고 있는 간극을 해결한다.

4. 치료

a)조사적 치료

[0446] 모든 환자는 5-일 용량 적정 팩 (0.25 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1.25 mg)으로 치료를 시작하여 2 mg 시포니모드/위약 용량으로 계속된다.

[0447] 연구 의약을 초기 2 mg/일 용량에 대한 상향-적정을 위해 (또는 환자가 4회 이상의 연속적 용량을 누락하는 경우 2 mg 용량 이하의 재-적정을 위해) 블리스터 카드에 패키징된다. 적정 블리스터는 5일의 치료 기간에 대한 정체를 함유한다. 적정 기간 후, 연구 의약을 병에 패키징하고, 경구로 1일 1회 투여한다.

[0448] 시포니모드 정제 및 위약 정제 둘 다는 외관상 동일하고, 동일한 블리스터 및 병에 패키징된다.

b)용량 적정/재-적정

[0450] 모든 환자는 2 mg/일의 초기 용량에 대한 용량 적정으로 시작한다. 환자는 시험 동안 4회 이상의 연속적 용량의 소실 후에 연구 약물을 재시작하는 경우 동일한 용량 적정 절차를 따른다. 환자는 제6일에 투여를 포함하여, 5-일 적정 기간 동안 환자 다이어리에 약물 섭취의 시간을 기록하도록 요청된다.

표적 용량	제 1 일	제 2 일	제 3 일	제 4 일	제 5 일
2 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.25 mg

[0451]

치료 부문

[0453] 환자를 하기 2개의 치료 부문, 즉 시포니모드 2 mg 또는 위약 중 하나에 2:1의 비율로 할당한다.

치료 할당, 무작위화 (프로토콜 표준 텍스트)

[0455] 제1일 (무작위화 방문)에, 모든 적격성 환자를 상호작용 반응 기술 (Interactive Response Technology) (IRT)을 통해 치료 부문 중 하나로 무작위화한다. 환자가 모든 포함/배제 기준을 충족시키는지를 확인한 후, IRT는 환자에 대한 무작위화 번호를 할당하며, 이는 환자를 치료 부문에 연결하는 데 사용되고, 환자에게 분배되는 조사적 치료의 첫번째 패키지에 대한 고유한 의약 번호를 특정한다.

5. 방문 스케줄 및 평가

[0457] 기준선 평가는 무작위화와 동일한 날에 또는 무작위화 전 7일 이하의 선행하는 날에, 즉, 첫번째 약물 투여 전 제-7일 내지 제1일에 수행된다.

[0458] 방문 창은 하기와 같다: 제28일에 대해 ±7일 및 모든 후속 방문에 대해 ±14일.

a) 효능 평가

[0460] · 3개월마다 확대된 장애 상태 점수 (EDSS)의 측정을 비롯한 상세화된 신경학적 검사

[0461] · 3개월마다 시한 25-발자국 보행 (T25W)

[0462] · 3개월마다 9 홀 핀 시험 (9-HPT)

[0463] · 6개월마다 보측 청각 연속 추가 시험 (PASAT)

[0464] · MS 재발 - 모든 재발은 진행중인 동안, 및 확인을 위해 발병 후 가능한 빨리 평가되어야 한다.

[0465] · 뇌 자화 전이 비율 (Magnetization Transfer Ratio) (MTR) 및 선택된 부위에서의 고해상도 T1-가중된 영상화를 비롯한 자기 공명 영상화 (MRI) 측정

[0466] · 6개월마다 기호 숫자 형식 시험 (SDMT)

[0467] · 6개월마다 간편 시공간 기억 시험-개정 (BVMT-R)

[0468] · 6개월마다 저 대비 시력 (Low Contrast Visual Acuity) (LCVA)

b) 안전성 평가

[0470] · 신체 검사는 피부, 두경부, 림프절, 심장, 폐, 복부, 등, 신경학적 기능의 평가 및 일반적 외관에 대한 코멘트를 포함한다.

[0471] · 활력 징후는 체중, 신장, 좌식 맥박수, 좌식 수축기 및 확장기 혈압 및 구강 온도를 포함한다.

[0472] · 실험실 평가

[0473] · 혈액학

[0474] · 화학

[0475] · 소변검사

[0476] · 혈청학

[0477] · CYP2C9 시험

[0478] · 심전도 (ECG)

[0479] · 임신 평가

[0480] · 흉부 고해상도 흉부 단층촬영 (HRCT)

[0481] · 폐 기능 시험 (PFT)

[0482] · 안과 검사

[0483] · 피부과 검사

c) 다른 평가

[0485] · 3가지 건강 관련된 삶의 질:

[0486] · 다발성 경화증 영향 스케일 (MSIS-29)

[0487] · 다발성 경화증 보행 스케일 (MSWS -12)

[0488] · 유로콜 (EuroQol) (EQ-5D)

- [0489] · 약동학
- [0490] · 임의적 확대된 약물유전학
- [0491] · 탐구적 바이오마커
- [0492] · 콜롬비아 자살 중증도 등급화 (Colombia Suicide Severity Rating)
- [0493] d) 심장 모니터링
- [0494] 확대된 심장 모니터링 군의 정의에 대해서는 상기 섹션 2.3. 및 표 9를 참조한다.
- [0495] 좌식 심박동수 및 혈압은 BAF312의 제1 용량 전, 그 후 이후의 6시간 동안 1시간마다 (독립적 제1 용량 투여자에 의해) 3별로 측정되어야 한다. 제1 용량 전에 투여-전 심박동수를 얻는 경우, 환자는 좌식 심박동수를 취하기 전에 앉아서 5분 동안 쉬도록 허용되어야 한다. 그 후, 3별 반복 좌식 심박동수 및 혈압은 1 내지 2분 간격으로 수행될 것이다. 좌식 심박동수 및 혈압 측정은 (BAF312의 제1 용량 전에) 심박동수 및 혈압 둘 다에 대해 기준선 판독으로서 취해져야 한다. 투여-후 심박동수 값과의 비교를 위해, 심박동수의 최저 투여-전 값이 사용되어야 한다. 환자는 외래환자 환경에서 오후 12:00 (정오) 전에 BAF312의 제1 용량을 받아야 한다.
- [0496] 1. 제1일 (치료 개시)에 적어도 6시간의 실내 (임상적/사무실/병원) 심장 모니터링:
- [0497] · 심박동수 및 혈압은 6시간 동안 매시간 3별로 모니터링될 것이다
- [0498] · 12-유도 ECG는 투여 전, 그 후 투여-후 3시간 및 투여 후 6시간에 수행될 것이다
- [0499] · 환자는 단지 이들이 하기 석방 기준을 충족시키는 경우 석방될 것이다:
- [0500] · 심박동수는 적어도 50 bpm 또는 기준선 값보다 최대 10 bpm 더 낮아야 한다
- [0501] · 심박동수는 관찰 기간 동안 측정된 최저 값이 아니어야 한다
- [0502] · 환자는 감소된 심박동수와 관련된 증상을 갖지 않아야 한다
- [0503] · 6시간에서의 ECG는 환자의 투여-전 ECG에서 관찰되지 않는 동 서맥 이외의 임의의 새로운 유의한 치료-긴급 ECG 비정상을 나타내지 않아야 한다.
- [0504] 2. 석방 기준이 6-시간 시점에서 충족되지 않는 경우, 6시간 이후 모니터링은 석방 기준이 충족될 때까지 수행될 것이다.
- [0505] 3. 6시간 모니터링 기간 동안 임의의 시간에 ECG 변화와 함께 심박동수의 감소와 연관된 임상적으로 관련된 치료-관련된 증상적 사건 (예를 들어, 흉부 통증, 현기증, 심계항진, 실신, 구역 및 구토 등)을 경험하는 환자는 치료를 중단해야 한다.
- [0506] 4. 6-시간 모니터링 기간 동안 임의의 시간에 일어나는 심박동수의 감소와 연관되지 않고 ECG 변화가 없는 증상적 사건 (예를 들어, 흉부 통증, 현기증, 심계항진, 실신, 구역 및 구토 등)을 경험하는 환자는, 이들이 석방 기준을 충족하는 한 성박될 수 있지만, 제2일에 제2 용량을 위해 복귀해야 하며, 제1일에서와 같이 재-모니터링 될 것이다.
- [0507] 5. 원격측정, 또는 유사한 (또는 보다 양호한) 등록 능력을 갖는 장치로의 이동 심박동수 모니터링은 BAF312 적정 기간의 이들의 외래환자 단계 동안 확대된 심장 모니터링 환자에 대해 투여-후 최소 6시간에 심박동수 및 심장 사건의 계속적 등록에 사용될 것이다. MCT가 가능하지 않은 경우, 환자는 스크리닝 시, 제1일 및 제4일에 24시간 동안 및 제7일에 6시간 동안 홀터 (Holter)를 착용하도록 요구될 것이다. 홀터를 착용할 환자는 홀터 기계를 부착하여 연구 방문을 수행할 필요가 있을 것이다.
- [0508] 6. 제4일에:
- [0509] a. MCT 장치를 사용할 환자에 대해, 의료 센터 또는 클리닉은 임의의 발견을 위한 이용가능한 MCT 데이터를 검토할 필요가 있을 것이다. 임의의 문제가 있는 경우, 의료 센터는 추가의 평가를 위해 환자와 접촉할 필요가 있을 것이다.
- [0510] b. 홀터 기계를 사용할 환자에 대해, 환자는 그의 용량을 취하기 전에 센터에 방문하고, 사이트는 홀터를 적용할 필요가 있을 것이다. 환자는 24시간 동안 홀터 기계를 착용할 필요가 있을 것이다. 환자는 다음날에 홀터 장치를 제거할 수 있다. 환자는 제1일에 홀터 장치를 착용하고 와야 한다.

- [0511] c. 서맥성부정맥 사건이 MCT 상에서 주목되는 경우, 또는 환자가 이들이 관련된 증상, 예를 들어 흉부 통증, 현기증, 심계항진, 실신, 구역 및 구토를 경험한 것으로 보고되는 경우, 환자는 추가의 평가 및 심장 모니터링을 위해 의료 센터로 갈 필요가 있다.
- [0512] 7. 제7일에, 환자는 이동 심장 원격측정 또는 다른 등록 장치로부터의 데이터를 점검하기 위해 및 후속-조치 평가를 위해 의료 센터 또는 클리닉으로 복귀할 것이다. 심박동수 및 혈압은 투여전 및 6시간 동안 매시간 3별로 모니터링되고, 12-유도 ECG 평가는 투여-전, 투여-후 3시간 및 투여 후 6시간에 수행될 것이다. 동일한 석방 기준 (상기 기재된 바와 같음)이 적용될 것이다. 훌터 기계를 사용할 환자는 또한 제7일에 투여 후 6시간 동안 훌터를 착용할 필요가 있을 것이다.
- [0513] 8. 환자는 언제 클리닉으로 복귀하고, 임의의 새로운 또는 관련된 증상 (흉부 통증, 현기증, 심계항진, 실신, 구역 및 구토)의 사건에서 24-시간 연락 전화 번호를 걸어야 하는지에 대한 서면 지시서를 받을 것이다. 이들 후자의 환자는 이들이 클리닉으로 복귀할 경우 운전하지 않도록 지시된다.
- [0514] 평가 시기는 하기 표 10에 제공된다.

[0515]

<표 10> 심장 모니터링

	SCR	BL	D ¹ Rand	D ⁴	D ⁷	D ²⁸	M ³	M ⁶	M ⁹	M ¹²	M ¹⁵	M ¹⁸	M ²¹	M ²⁴	M ²⁷	M ^{30/} M ^{42/} M ⁵⁴	M ^{33/} M ^{39/} M ^{45/} M ⁶⁰	EOT	FO
환자는 이동 심장 원격측정 (MCT) (바람직 함) 또는 흘터 모니터링 중 하나를 사용해야 함																			
MCT ¹ 선템 암 ¹ 풀터 선템 암 ¹	X	X	X ¹	X															
ECG ³ 활력 정후	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	CS ³	

[0516]

[0517] SCR=스크리닝; BL=맹검; D=일; Rand=무작위화; M=개월; EOT=치료의 종료; FO=후속 조치

[0518]

[0519] ¹ MCT 모니터링을 사용하는 환자에 대해, 하기가 완료되어야 한다:

[0520] · 스크리닝 방문 후 및 제1일 전 스크리닝 평가 (무작위화 일 전에 연속적인 3일의 MCT 모니터링).

[0521] · 제1일에 투여 후 적어도 6시간 동안 심장 모니터링.

[0522] · 6-일 적정 기간의 각각의 날에 투여-후 적어도 6시간 동안 심박동수 및 심장 사건의 계속적인 등록을 위한 이동 심박동수 모니터링.

[0523] · 제4일에, 이용가능한 MCT 데이터를 검토한다. 사이트는 임의의 발견이 있는 경우 환자와 연락해야 한다.

[0524] · 제7일에, 환자는 제1일 내지 제6일에 수행된 이동 심박동수 모니터링으로부터의 데이터를 점검하기 위해 및

후속-조치 평가를 위해 클리닉으로 복귀할 것이다.

[0525] ² 홀터 모니터링을 사용하는 환자에 대해, 하기가 완료되어야 한다:

- 스크리닝 방문 후 및 제1일 전 스크리닝 평가 (24시간의 홀터 모니터링).

[0527] · 제1일에, 환자는 24시간 동안 홀터를 착용할 것이다. 환자는 다음날에 홀터 장치를 제거할 수 있다. 환자는 제4일에 그의 방문에 홀터 장비를 가져와야 한다.

[0528] · 제4일에, 환자는 그의 용량을 취하기 전에 센터를 방문하고, 사이트는 홀터를 적용할 필요가 있을 것이다. 환자는 24시간 동안 홀터를 착용할 필요가 있을 것이다. 환자는 다음날에 홀터 장치를 제거할 수 있다. 환자는 제7일에 그의 방문에 홀터 장비를 가져와야 한다.

[0529] · 제7일에, 환자는 그의 용량을 취하기 전에 센터를 방문하고, 사이트는 홀터를 적용할 필요가 있을 것이다. 환자는 투여 후 6시간 동안 홀터를 착용할 것이다.

[0530] ³ 제1일 및 제7일에, ECG는 투여-전, 투여-후 3시간 및 투여-후 6시간에 수행되어야 한다. 완전성을 위해, "CS"는 모든 환자에 대해 수행되어야 하는 핵심 연구 ECG 평가를 지시한다.

[0531] ⁴ 제1일 및 제7일에, 투여-전 및 적어도 6시간 동안 1시간마다 3별로 좌식 심박동수 및 혈압 모니터링.

6. 결과

[0533] 시험에서 환자의 대략 첫번째 반 (즉, 계획된 N=1530의 ½, 상기 섹션 3 참조)으로부터의 맹검 심장 모니터링 데이터를 섹션 5.d, 표 10에 개요된 확대된 심장 모니터링 계획에 따라 평가하였다. 즉, 본원에 개시된 평가가 수행된 시점에서, 연구의 모든 환자 (즉, 정상적인 심혈관 상태 환자 및 확대된 심장 모니터링 환자)는 확대된 제1 용량 모니터링 절차를 겪었으며, 이는 스크리닝/기준선 시 및 투여 개시 시 홀터 또는 이동 심장 원격측정 (MCT) 모니터링, 투여-전 및 투여-후 1시간마다 활력 징후 및 투여-전, 제1일 및 제7일에 투여-후 3 및 6시간에 12-유도 ECG를 포함한다. 하기 개시된 데이터는 맹검 형태이며, 즉, 하기 언급된 임의의 환자는 연구 약물 상 또는 위약 상일 수 있다. 평가 시점에서 임상적 데이터베이스에서 데이터를 갖는 환자 중, 대략 76.5%는 정상적인 심혈관 상태를 가졌으며, 대략 23.5%는 확대된 심장 모니터링에 대한 기준 (상기 참조)을 충족하였다.

[0534] 치료 개시 심장 모니터링 결과는 하기 요약된 바와 같이 이용가능하였다:

[0535] 1. 투여-후 ECG - 691명의 환자 (동원하기로 계획된 것의 45.1%)

[0536] 2. 투여-후 MCT 또는 홀터 - 651명의 환자 (동원하기로 계획된 것의 42.5%)

[0537] 3. 775명의 환자에 대한 AE 데이터 (동원하기로 계획된 것의 50.7%)

[0538] 4. 862명의 환자에 대한 SAE 데이터 (동원하기로 계획된 것의 56.3%)

[0539] 하기 놀라운 관찰이 이루어졌다:

[0540] 1. 12-유도 ECG - 2도 AV 차단의 경우 없음;

[0541] 2. MCT - 제3일 및 제4일에 AV 차단 2도 모비츠 I을 갖는 2명의 환자 (1명은 확대된 모니터링 군에서, 1명은 정상에서);

[0542] 3. 홀터 - 제1일에 3초 미만의 AV 차단 2도 모비츠 I 야간 에피소드를 갖는 1명의 환자 (확대된 모니터링 군);

[0543] 4. 기준의 AV 차단 1도를 갖고 카르바마제핀을 받는 환자 (확대된 모니터링 군)에서 무증상 2도 AV 차단 모비츠 I의 1 SAE;

[0544] 5. 모든 환자 중 54명 (7%)에서 보고된 심장 장애 AE; 17명 (2.2%)에서 서맥, 8명 (1.0%)에서 동 서맥, 2명 (0.3%) 환자에서 AV 차단 2도. 증상적 서맥성부정맥 사건은 없음.

[0545] 6. 증상적 2도 AV 차단의 경우는 없음.

[0546] 7. 2:1 또는 모비츠 II AV 차단 또는 고도 AV 차단의 경우는 없음.

[0547] 따라서, 상기 데이터는 BAF312의 즉시 방출 투여 형태를 사용한 본 발명의 특정 용량 적정 요법의 결과로서, 정상적인 심혈관 상태 (정의: 섹션 2.4 참조)를 갖는 환자에서 투여-후 심장 모니터링은 중단될 수 있음을 암시한

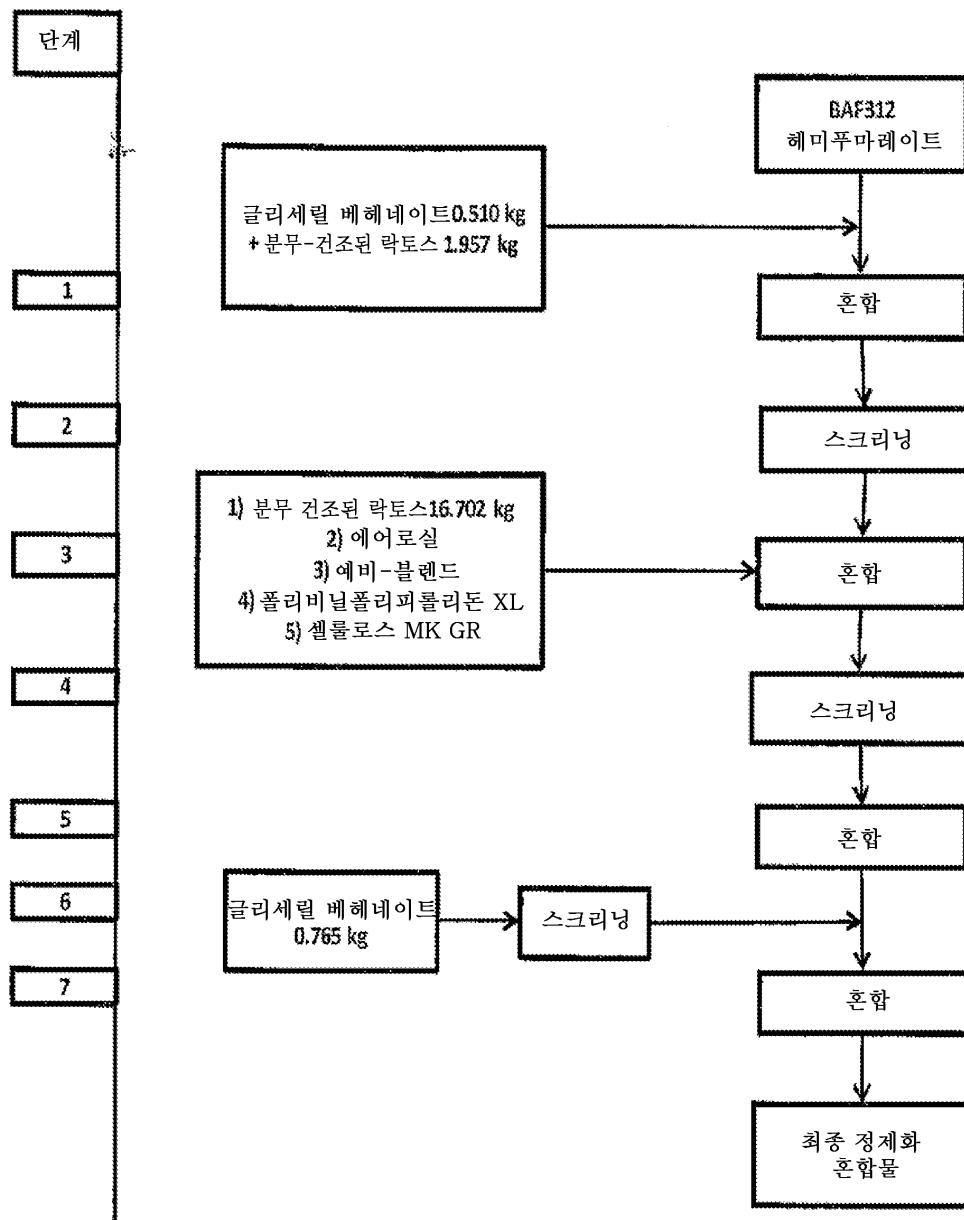
다. 현저하게, 이러한 유의한 치료 단순화는 큰 환자 집단에게 유익할 것이다. 이용가능한 데이터에 기초하여, 이 집단은 총 환자 집단의 약 75%일 것으로 추정된다 (상기 섹션 6 참조).

[0548]

결론적으로, 본 발명에서 놀랍게도, 시포니모드의 즉시 방출 투여 형태는 이것이 시포니모드의 특정 적정 요법을 경험한 환자에게 투여되는 경우, 심박수 감소 부작용을 유의하게 감소시키거나 심지어 완전히 제거하면서, SPMS의 치료에 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 상기 적정 요법은 정상적인 심장 상태를 갖는 대상체에서 투여-후 심장 모니터링의 중단을 허용할 수 있다.

도면

도면1



도면2

