



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0005434
(43) 공개일자 2017년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4704 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/11 (2006.01) A61J 1/00 (2016.01)
A61K 38/21 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4704 (2013.01)
A61B 5/112 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7033515
(22) 출원일자(국제) 2015년04월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/027961
(87) 국제공개번호 WO 2015/168103
국제공개일자 2015년11월05일
(30) 우선권주장
61/985,886 2014년04월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 페타 티크바 49510 바젤 스트리트 5
(72) 발명자
크나페르츠, 볼커
미국, 메릴랜드 20854, 포토맥, 8552 브릭야드 로드
(74) 대리인
손민

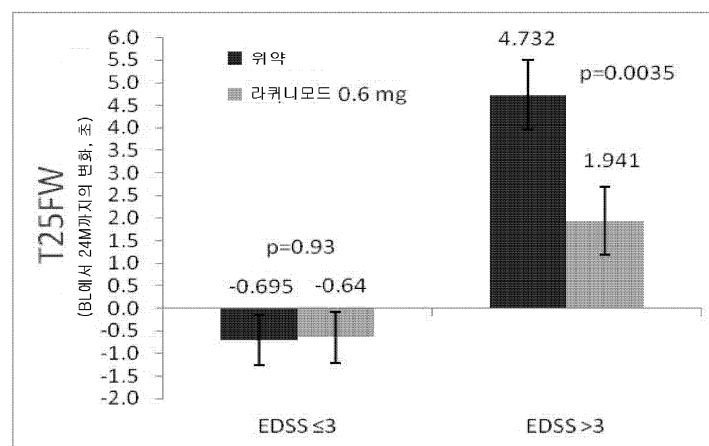
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 높은 장애 상태를 갖는 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS) 환자 치료용 라퀴니모드

(57) 요약

본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 보행 퇴화를 치료하거나 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 상기 환자를 치료하거나 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 RRMS에 걸린 것으로 진단되고, EDSS에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물 및 패키지를 제공한다.

대표도 - 도1



효과 크기 = 59%

(52) CPC특허분류

A61B 5/4082 (2013.01)
A61J 1/00 (2013.01)
A61K 38/215 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/046,561	2014년09월05일	미국(US)
62/119,506	2015년02월23일	미국(US)
62/139,978	2015년03월30일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케(Kurtzke) 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 높은 기준선 장애 스코어가 3 초과인 기준선 EDSS 스코어인, 방법.

청구항 2

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서,

- a) 상기 환자를 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단하는 단계로서, 바람직하게는 상기 높은 기준선 장애 스코어가 3 초과인 기준선 EDSS 스코어인, 단계, 및
- b) 상기 환자가 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단되는 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 라퀴니모드 소정량이 환자의 재발률, 환자의 신체 장애의 누적 및/또는 환자의 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 신체 장애의 누적이 환자의 다발성 경화증 기능성 복합(MSFC) 스코어 또는 EDSS 스코어에 의해 측정된 확고한 질환 진행(CDP)까지의 시간에 의해 평가되고/되거나, 보행이 환자의 시한적-25 피트 보행(patient's Timed-25 foot walk) 테스트 스코어로 평가되는, 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후, 상기 환자의 신체 장애의 누적이 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않는 환자와 비교하여 감소되는, 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 환자가 3.5 내지 5.0의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP가 상기 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이거나,

상기 환자가 3.5 초과, 4.0 초과, 4.5 초과, 5.0 초과 또는 5.5 초과인 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP가 상기 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이거나,

상기 환자가 5.5 이상의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP가 상기 기준선 EDSS 스코어의 0.5 포인트 증가인, 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, CDP가 적어도 3개월 동안 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

청구항 8

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 보행 퇴화를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로

로 투여하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 높은 기준선 장애 스코어가 3 초과와 기준선 EDSS 스코어이고, 바람직하게는 보행이 상기 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어로 평가되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후, 상기 환자의 보행 퇴화가 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않은 환자와 비교하여 감소되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 3.5 초과, 4.0 초과, 4.5 초과, 5.0 초과, 5.5 초과 또는 3.5 내지 5.5의 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 RRMS 치료, 라퀴니모드 치료, 0.3mg/일 라퀴니모드 치료, 0.6mg/일 라퀴니모드 치료 또는 1.2mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않은, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 라퀴니모드 나트륨이고, 경구 투여되고/되거나 매일 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 0.1 내지 2.5mg 라퀴니모드, 0.6mg 라퀴니모드, 또는 1.2mg 라퀴니모드의 1일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 주기적 투여가 24주를 초과하는 기간 동안이고/이거나 라퀴니모드가 RRMS를 위한 단일요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 다른 RRMS 치료와 함께 보조 요법으로서 투여되고, 바람직하게는 상기 다른 RRMS 치료가 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여인, 방법.

청구항 16

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제작용 라퀴니모드로서, 바람직하게는 상기 높은 기준선 장애 스코어가 3 초과와 기준선 EDSS 스코어인, 라퀴니모드.

청구항 17

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물로서, 바람직하게는 상기 높은 기준선 장애 스코어가 3 초과와 기준선 EDSS 스코어인, 약제학적 조성물.

청구항 18

- a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및
- b) 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 상기 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하고, 바람직하게는 상기 높은 기준선 장애 스코어가 3 초과와 기준선 EDSS 스코어인, 패키지.

청구항 19

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로써, 상기 치료 패키지는,

- a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및
- b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하고,

바람직하게는, 상기 높은 기준선 장애 스코어가 3 초과인 기준선 EDSS 스코어인, 치료 패키지.

청구항 20

RRMS에 걸리고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 상기 환자에게만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 이동성이 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어, MSWS-12 자체-보고 설문지(self-report questionnaire), 보행 지수(Ambulation Index), 6분 보행(Six-Minute Walk)(6MW) 테스트 또는 LEMMT 테스트로 평가되는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 이동성 장애가 보행 장애이고, 바람직하게는 상기 환자가 보행성 가능하지 않은, 방법.

청구항 22

RRMS에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서,

- a) 상기 환자를 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어에 의해 평가시 이동성 장애를 갖는 것으로 진단하는 단계로서, 이동성 장애가 바람직하게는 보행 장애이고, 상기 환자가 바람직하게는 보행성 가능하지 않은, 단계, 및
- b) 상기 환자가 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 라퀴니모드 소정량이 상기 환자의 재발률, 상기 환자의 신체 장애의 누적 및/또는 상기 환자의 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 신체 장애의 누적이 상기 환자의 MSFC 스코어 또는 EDSS 스코어에 의해 측정된 CDP까지의 시간으로 평가되는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후에 상기 환자의 신체 장애의 누적이 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않은 환자와 비교하여 감소되는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 환자가 3.5 내지 5.0의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP가 상기 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이거나,

상기 환자가 3.5 초과, 4.0 초과, 4.5 초과, 5.0 초과 또는 5.5 초과인 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP가 상기 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이거나,

상기 환자가 5.5 이상의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP가 상기 기준선 EDSS 스코어의 0.5 포인트 증가인, 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, CDP가 적어도 3개월 동안 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

청구항 28

RRMS에 걸리고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 이동성 퇴화를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 상기 환자에게만 이동성 퇴화를 감소시키기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 이동성 장애가 바람직하게는 보행 장애이고, 상기 환자가 바람직하게는 보행성 가능하지 않은, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 이동성이 상기 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어에 의해 평가되고/되거나, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후, 상기 환자의 이동성의 퇴화가 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않은 환자와 비교하여 감소되는, 방법.

청구항 30

제20항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 3.5 초과, 4.0 초과, 4.5 초과, 5.0 초과 또는 5.5 초과, 또는 3.5 내지 5.5의 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되는, 방법.

청구항 31

제20항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 RRMS 치료, 라퀴니모드 치료, 0.3mg/일 라퀴니모드 치료, 0.6mg/일 라퀴니모드 치료 또는 1.2mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않은, 방법.

청구항 32

제20항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 라퀴니모드 나트륨이고, 경구 투여되고/되거나 매일 투여되는, 방법.

청구항 33

제20항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 0.1 내지 2.5mg 라퀴니모드, 0.6mg 라퀴니모드, 또는 1.2mg 라퀴니모드의 1일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 34

제20항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 주기적 투여가 24주를 초과하는 기간 동안이고/이거나 라퀴니모드가 RRMS를 위한 단일요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 35

제20항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 다른 RRMS 치료와 함께 보조 요법으로서 투여되고, 바람직하게는 상기 다른 RRMS 치료가 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여인, 방법.

청구항 36

RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제작용 라퀴니모드로서, 바람직하게는 상기 이동성 장애가 보행 장애이고, 바람직하게는 상기 환자가 보행성 가능하지 않은, 라퀴니모드.

청구항 37

RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물로서, 바람직하게는 상기 이동성 장애가 보행 장애이고, 바람직하게는 상기 환자

가 보행성 가능하지 않은, 약제학적 조성물.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 이동성이 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어에 의해 평가되는, 용도.

청구항 39

a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및

b) RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하고, 바람직하게는 상기 이동성 장애가 보행 장애이고, 바람직하게는 상기 환자가 보행성 가능하지 않은, 패키지.

청구항 40

RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로서, 상기 치료 패키지는,

a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량이, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및

b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하고,

바람직하게는, 상기 이동성 장애가 보행 장애이고, 바람직하게는 상기 환자가 보행성 가능하지 않은, 치료 패키지.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 환자의 이동성이 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어에 의해 평가되는, 패키지 또는 치료 패키지.

청구항 42

RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 MS가 악화된 것으로 진단된 환자에게만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 환자가 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0을 초과하는 기준선 장애 스코어를 갖는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 라퀴니모드가 라퀴니모드 나트륨이고, 경구 투여되고/되거나 매일 투여되는, 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 라퀴니모드가 0.1 내지 2.5mg 라퀴니모드, 0.6mg 라퀴니모드, 또는 1.2mg 라퀴니모드의 1일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 RRMS를 위한 단일요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 46

제42항 내지 제44항 중의 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 다른 RRMS 치료와 함께 보조 요법으로서 투여되고, 바람직하게는 상기 다른 RRMS 치료가 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여인, 방법.

청구항 47

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제조용 라퀴니모드로서, 바람직하게는 상기 환자가 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과와 기준선 장애 스코어를 갖는, 라퀴니모드.

청구항 48

재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물로서, 바람직하게는 상기 환자가 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과와 기준선 장애 스코어를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 49

- a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및
- b) RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는, 패키지.

청구항 50

RRMS에 걸리고 MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로서, 상기 치료 패키지는,

- a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량이, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및
- b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 3월 30일자로 출원된 미국 가출원 제62/139,978호, 2015년 2월 23일자로 출원된 미국 가출원 제62/119,506호, 2014년 9월 5일자로 출원된 미국 가출원 제62/046,561호, 및 2014년 4월 29일자로 출원된 미국 가출원 제61/985,886호의 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0002] 본원 전반에 걸쳐, 다양한 공보는 첫번째 제1 저자 및 공개 년도로 언급된다. 이들 공보에 대한 전체 인용은 특허청구범위 직전의 참조문헌 단락에 제공된다. 참조문헌 단락에 인용된 공보의 개시내용은 그들의 전문이 본원에 기재된 발명의 날짜와 관련하여 당해 기술 분야의 상태를 보다 완전하게 기재하기 위해 본원에 참조로 인용된다.

배경 기술

[0003] 다발성 경화증(Multiple Sclerosis: MS)은 전세계적으로 백만 명 이상의 사람에게 영향을 미치는 신경 질환이다. 이것은 청년 및 중년의 성인에서 신경 장애의 가장 일반적인 원인이며, 대상체 및 그들의 가족, 친구 및 건강 관리 책임자에 중대한 신체적, 심리적, 사회적 및 재정적 영향을 미친다(참조: EMEA Guideline, 2006).

[0004] 일반적으로, MS는 가능하게는 감염으로 유발되고 유전적 소인에 더해진 몇몇 종류의 자가면역 과정에 의해 매개되는 것으로 추정된다. 이것은 중추 신경계(CNS)의 수초를 손상시키는 만성 염증성 상태이다. MS의 발병기전은 수초 항원에 대해 지시된 순환으로부터의 자가반응성 T 세포의 CNS로의 침윤을 특징으로 한다(참조: Bjartmar, 2002). MS에서의 염증 단계에 추가하여, 질환의 과정에서 초기에 축삭 손실이 발생하고 시간 경과에 따라 광범위해져, 점진적이고 영구적인 신경 손상, 및 빈번하게는 중증 장애가 후속적으로 발병할 수 있다(참조: Neuhaus, 2003). 상기 질환과 관련된 증상은 피로, 경직, 운동실조, 쇠약, 방광 및 장 교란, 성 기능장애, 통증, 진전, 발작 소견, 시각 손상, 심리적 문제 및 인지 기능장애를 포함한다(참조: EMEA Guideline, 2006).

[0005] 각종 MS 질환 단계 및/또는 유형은 문헌[참조: Multiple Sclerosis Therapeutics, (Duntiz, 1999)]에 기재되어

있다. 이들 중에서도, 재발 완화형 MS(relapsing remitting MS: RRMS)는 초기 진단시 가장 일반적인 형태이다. RRMS를 갖는 다수의 대상체는 5년 내지 15년 동안 초기 재발 완화형 과정을 거친 후, 이차 진행성 MS(SPMS) 질환 과정으로 진행한다. 재발은 염증 및 탈수초화로부터 일어나는 반면, 신경 전도의 회복 및 완화는 염증의 해소, 탈수초화된 축삭 상의 나트륨 채널의 재분포 및 재수초화를 동반한다(참조: Neuhaus, 2003; Noseworthy, 2000).

[0006] 2001년 4월에, 국제 패널은 미국 국립 MS 협회와 공동으로 MS에 대한 진단 기준을 권고하였다. 이들 기준은 맥도널드 기준(McDonald Criteria)으로 알려지게 되었고, 이는 MRI 기술을 이용하게 하고, 포저 기준(Poser Criteria) 및 구 슈마허 기준(Schumacher Criteria)을 대체하려는 것이다(참조: McDonald, 2001). 맥도널드 기준은 국제 패널에 의해 2005년 3월에 개정되었다(참조: Polman, 2005).

[0007] MS 재발 단계에서 질환 변경 요법(disease-modifying therapy)에 의한 중재가 신경퇴행의 누적(accumulating)을 감소시키고/시키거나 예방하는 것으로 시사된다(참조: Hohlfeld, 2000; De Stefano, 1999). 재발형(relapsing) MS(RMS; RRMS 및 SPMS를 포함; The Disease Modifying Drug Brochure, 2006)에서의 사용이 현재 승인된 질환 변경 약물은 인터페론 베타 1-a (Avonex® 및 Rebif®), 인터페론 베타 1-b (Betaseron®), 글라티라머 아세테이트 (Copaxone®), 미톡산트론 (Novantrone®) 및 나탈리주맙 (Tysabri®)을 포함한다. 이들 대부분은 면역조절제로서 작용하는 것으로 여겨진다. 미톡산트론 및 나탈리주맙은 면역억제제로서 작용하는 것으로 여겨진다. 그러나, 각각의 작용 메커니즘은 부분적으로만 밝혀져 있다. 면역억제제 또는 세포독성제가 통상적인 요법의 실패 후에 종종 사용된다. 그러나, 이들 제제에 의해 유발된 면역 반응의 변화와 MS에서의 임상적 효능 사이의 관계는 결코 확립된 것은 아니다(참조: EMEA Guideline, 2006).

[0008] 다른 치료적 접근법은 상기 질환에 의해 초래된 증상을 개선시키기 위해 적용되는 모든 요법을 의미하는 대중 치료(참조: EMEA Guideline, 2006) 및 코르티코스테로이드에 의한 급성 재발의 치료를 포함한다. 스테로이드는 시간 경과에 따라 MS 과정에 영향이 미치지 않지만, 그들은 일부 대상체에서 발작의 지속기간 및 중증도를 감소시킬 수 있다.

[0009] 라퀴니모드(Laquinimod) 나트륨은 MS의 치료를 위한 경구 제형으로서 시사된 높은 경구 생체이용성을 갖는 신규한 합성 화합물이다(참조: Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005). 연구는 라퀴니모드가 재발형 MS에서 활성 MRI 병변의 발병을 감소시키는 것을 나타낸다(참조: Polman, 2005). 그러나, MRI 뇌 병변 감소 단독의 임상적 중요성은 여전히 불안정하다. MRI 병변이 일부 연구에서 1차 결과 척도로서 사용되지만, 다른 연구는 RRMS 환자에서 MRI 이상과 임상 질환 활성 사이의 상관관계가 약하고, 이러한 척도가 임상 반응의 대리 마커(surrogate marker)로서보다는 오히려 2차 결과로서 사용되어야 한다는 것을 시사한다(참조: Rudick, 1999; Miki, 1999; Barkhof, 1999). 또한, 유럽 의약청(EMA)과 같은 제약 규제 기관에 따라서, MRI 결과와 임상 결과 사이의 상관관계는 중추 연구에서 유효한 대리 종점으로서 MRI 결과를 수용하기에 충분히 강력하다고 입증되지 않았다. 따라서, EMA에 따라서, 임상 시험을 위한 관련 효능 파라미터는 (RRMS에 대한) 장애의 누적과 재발률이다(참조: EMEA Guideline, 2006). 따라서, 재발을 및 장애의 진행은 현재 허용된 RRMS 치료의 유효성의 지표이다.

[0010] EMA MS 임상 시험 지침은 RRMS의 연간 재발률이 일반적으로 낮고, 일반적으로 장애 진행에 수년이 걸린다는 것을 추가로 언급한다. 결과적으로, 질환의 과정을 변경하기 위한 제품을 사용한 확증 연구는 대규모여야 하고 재발에 고통받거나 장애의 진행을 나타내는 상당한 비율의 환자를 갖기에 충분히 길어야 한다. 2년은 효능을 입증하기 위한 최소 지속 기간으로 간주된다(참조: EMEA Guideline, 2006).

발명의 내용

[0011] 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케(Kurtzke) 확대 장애 상태 척도(Expanded Disability Status Scale: EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서, a) 상기 환자를 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단하는 단계 및 b) 상기 환자가 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단되는 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0

초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 3.0 초과의 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

- [0014] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서, a) 상기 환자를 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단하는 단계 및 b) 상기 환자가 3.0 초과의 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되는 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0015] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 보행 퇴화 (ambulatory deterioration)를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 보행 퇴화를 감소시키는 것에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 보행 퇴화를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 3.0 초과의 기준선 EDSS를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 보행 퇴화를 감소시키는 것에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0017] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제작용 라퀴니모드를 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0019] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다.
- [0020] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로서, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기(finished pharmaceutical container)로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제작용 라퀴니모드를 제공한다.
- [0022] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0023] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다.
- [0024] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로서, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나

포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다.

- [0025] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애(impaired mobility)를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0026] 본 발명은 또한 RRMS에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서, a) 환자를 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어(patient's Timed-25 foot walk test score)로 평가시 이동성 장애를 갖는 것으로 진단하는 단계 및 b) 상기 환자가 이동성 장애를 갖는 것으로 진단되는 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0027] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 이동성 퇴화를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 이동성 퇴화를 감소시키기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0028] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제조용 라퀴니모드를 제공한다.
- [0029] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0030] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다.
- [0031] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로써, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다.
- [0032] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 MS가 악화된 것으로 진단된 환자에게만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0033] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제조용 라퀴니모드를 제공한다.
- [0034] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0035] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다.
- [0036] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로써, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0037] **도 1**은 실시예 3: EDSS ≤3 환자 그룹 대 EDSS >3 환자 그룹에서 시한적 25-피트 보행 (T25FW) 결과 (기준선으로부터 24개월까지의 평균 변화)를 도시한다.

도 2는 CDP를 경험한 EDSS >3을 갖는 환자에서 치료에 의한 시한적 25-피트 보행 (T25FW) 결과 (기준선으로부터 24개월까지의 평균 변화)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0039] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서, a) 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 환자를 진단하는 단계 및 b) 상기 환자가 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단되는 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0040] 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과와 기준선 EDSS 스코어이다. 또 다른 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3.5 초과와 기준선 EDSS 스코어이다. 또 다른 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 4.0 초과와 기준선 EDSS 스코어이다. 또 다른 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 4.5 초과와 기준선 EDSS 스코어이다. 또 다른 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 5.0 초과와 기준선 EDSS 스코어이다. 또 다른 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 5.5 초과와 기준선 EDSS 스코어이다.
- [0041] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과와 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 3.0 초과와 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0042] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서, a) 상기 환자를 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과와 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단하는 단계 및 b) 상기 환자가 3.0 초과와 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되는 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0043] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드 소정량은 환자의 재발률을 감소시키기에 효과적이다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드 소정량은 환자의 신체 장애의 누적을 감소시키기에 효과적이다.
- [0044] 하나의 구현예에서, 신체 장애의 누적은 환자의 다발성 경화증 기능성 복합(MSFC) 스코어에 의해 평가된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드 소정량은 환자의 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적이다. 또 다른 구현예에서, 보행은 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어로 평가된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후, 환자의 신체 장애의 누적은 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않은 환자과 비교하여 감소된다.
- [0045] 하나의 구현예에서, 신체 장애의 누적은 EDSS 스코어로 측정된 확고한 질환 진행(confirmed disease progression: CDP)까지의 시간으로 평가된다. 또 다른 구현예에서, 환자는 3.5 내지 5.0의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 3.5 초과와 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 4.0 초과와 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 4.5 초과와 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 5.0 초과와 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 5.5 초과와 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 5.5 이상의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 0.5 포인트 증가이다.
- [0046] 하나의 구현예에서, CDP는 적어도 3개월 동안 지속된다. 또 다른 구현예에서, CDP는 적어도 6개월 동안 지속된다.
- [0047] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 보행 퇴화를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과와 기준선 EDSS 스코어이다.
- [0048] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0

초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 보행 퇴화를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 3.0 초과의 기준선 EDSS를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

- [0049] 하나의 구현예에서, 보행은 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어로 평가된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후, 환자의 보행 퇴화는 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않은 환자와 비교하여 감소된다.
- [0050] 하나의 구현예에서, 환자는 3.5를 초과하는 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다. 또 다른 구현예에서, 환자는 4.0을 초과하는 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다. 또 다른 구현예에서, 환자는 4.5를 초과하는 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다. 또 다른 구현예에서, 환자는 5.0을 초과하는 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다. 또 다른 구현예에서, 환자는 5.5를 초과하는 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다. 또 다른 구현예에서, 환자는 3.5 내지 5.5의 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다.
- [0051] 하나의 구현예에서, 환자는 RRMS 치료를 경험하지 않는다(naive). 또 다른 구현예에서, 환자는 임의의 RRMS 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 0.3mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 0.6mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 1.2mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다.
- [0052] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드는 라퀴니모드 나트륨이다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 경구 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 매일 투여된다.
- [0053] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드는 0.1 내지 2.5mg의 1일 용량으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 0.25mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 0.3mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 0.5mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 0.6mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 0.9mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 1.0mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 1.2mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 1.5mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 1.8mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 2.0mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 2.5mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 투여된 라퀴니모드 소정량은 거의 상기 개시된 양이다.
- [0054] 하나의 구현예에서, 주기적 투여는 24주를 초과하는 기간 동안이다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 RRMS를 위한 단일요법으로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 다른 RRMS 치료와 함께 보조 요법으로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 다른 RRMS 치료는 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여이다.
- [0055] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제조용 라퀴니모드를 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과의 기준선 EDSS 스코어이다.
- [0056] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과의 기준선 EDSS 스코어이다.
- [0057] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과의 기준선 EDSS 스코어이다.
- [0058] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로서, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 또

함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과
기준선 EDSS 스코어이다.

[0059] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0
초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제조용 라퀴니
모드를 제공한다.

[0060] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0
초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하
는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0061] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에
걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된
인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다.

[0062] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0
초과의 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한
치료 패키지로서, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함
하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적
인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용
량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나
포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다.

[0063] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높
은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서만 보행 퇴화를 감소시키는데 사용하기 위한 의약
제조용 라퀴니모드를 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과 기준선 EDSS 스코어
이다.

[0064] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높
은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서만 보행 퇴화를 감소시키기 위한 라퀴니모드의 유효
량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과 기준선
EDSS 스코어이다.

[0065] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에
걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환
자에서만 보행 퇴화를 감소시키기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다. 하나의
구현예에서, 높은 기준선 장애 스코어는 3 초과 기준선 EDSS 스코어이다.

[0066] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높
은 기준선 장애 스코어를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치
료 패키지로서, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하
고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자에서 보행 퇴화를 감소시
키기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량
또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가
로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다. 하나의 구현예에서, 높은 기준선 장애 스
코어는 3 초과 기준선 EDSS 스코어이다.

[0067] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖
고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로
투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 이동성은 환자의 시한적-25 피트 보행 테스
트 스코어로 평가된다.

[0068] 하나의 구현예에서, 이동성 장애는 보행 장애이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 보행성 가능하지 않다.

[0069] 또 다른 구현예에서, 이동성은 MSWS-12 자체-보고 설문지(self-report questionnaire)로 평가된다. 또 다른
구현예에서, 이동성은 보행 지수(Ambulation Index)로 평가된다. 또 다른 구현예에서, 이동성은 6분 보행(Six-
Minute Walk)(6MW) 테스트로 평가된다. 또 다른 구현예에서, 이동성은 LEMMT 테스트로 평가된다.

- [0070] 본 발명은 또한 RRMS에 걸린 인간 환자를 치료하는 방법으로서, a) 환자를 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어로 평가시 이동성 장애를 갖는 것으로 진단하는 단계 및 b) 상기 환자가 이동성 장애를 갖는 것으로 진단되는 경우에만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0071] 하나의 구현예에서, 이동성 장애는 보행 장애이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 보행성 가능하지 않다.
- [0072] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드 소정량은 환자의 재발률을 감소시키기에 효과적이다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드 소정량은 환자의 신체 장애의 누적을 감소시키기에 효과적이다.
- [0073] 하나의 구현예에서, 신체 장애의 누적은 환자의 MSFC 스코어에 의해 평가된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드 소정량은 환자의 보행 퇴화를 감소시키기에 효과적이다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후, 환자의 신체 장애의 누적은 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않은 환자와 비교하여 감소된다. 또 다른 구현예에서, 신체 장애의 누적은 EDSS 스코어로 측정된 CDP까지의 시간으로 평가된다. 또 다른 구현예에서, 환자는 3.5 내지 5.0의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 3.5 초과, 4.0 초과, 4.5 초과, 5.0 초과, 또는 5.5 초과의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 1 포인트 증가이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 5.5 이상의 기준선 EDSS 스코어를 갖고, CDP는 기준선 EDSS 스코어의 0.5 포인트 증가이다.
- [0074] 하나의 구현예에서, CDP는 적어도 3개월 동안 지속된다. 또 다른 구현예에서, CDP는 적어도 6개월 동안 지속된다.
- [0075] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 이동성 퇴화를 감소시키는 방법으로서, RRMS를 갖고 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 환자에게만 이동성 퇴화를 감소시키기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0076] 하나의 구현예에서, 이동성 장애는 보행 장애이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 보행성 가능하지 않다.
- [0077] 하나의 구현예에서, 이동성은 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어로 평가된다.
- [0078] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드의 주기적 투여 24개월 후, 환자의 이동성 퇴화는 라퀴니모드의 주기적 투여를 받지 않은 환자와 비교하여 감소된다. 또 다른 구현예에서, 환자는 3.5 초과, 4.0 초과, 4.5 초과, 5.0 초과, 또는 5.5 초과의 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다. 또 다른 구현예에서, 환자는 3.5 내지 5.5의 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 진단되었다.
- [0079] 하나의 구현예에서, 환자는 RRMS 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 0.3mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 0.6mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 환자는 1.2mg/일 라퀴니모드 치료를 경험하지 않는다.
- [0080] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드는 라퀴니모드 나트륨이다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 경구 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 매일 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 0.1 내지 2.5mg의 1일 용량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드의 1일 용량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 주기적 투여는 24주를 초과하는 기간 동안이다.
- [0081] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드는 RRMS를 위한 단일요법으로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 다른 RRMS 치료와 함께 보조 요법으로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 다른 RRMS 치료는 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여이다.
- [0082] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제작용 라퀴니모드를 제공한다.
- [0083] 하나의 구현예에서, 이동성 장애는 보행 장애이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 보행성 가능하지 않다.
- [0084] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0085] 하나의 구현예에서, 이동성 장애는 보행 장애이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 보행성 가능하지 않다.
- [0086] 하나의 구현예에서, 이동성은 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어로 평가된다.

- [0087] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다.
- [0088] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, 이동성 장애를 갖는 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로써, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다.
- [0089] 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 치료 패키지의 하나의 구현예에서, 이동성 장애는 보행 장애이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 보행성 가능하지 않다. 또 다른 구현예에서, 환자의 이동성은 환자의 시한적-25 피트 보행 테스트 스코어로 평가된다.
- [0090] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자를 치료하는 방법으로서, RRMS를 갖고 MS가 악화된 것으로 진단된 환자에게만 상기 환자를 치료하기에 효과적인 라퀴니모드 소정량을 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 환자는 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과와 기준선 장애 스코어를 갖는다. 하나의 구현예에서, 라퀴니모드는 라퀴니모드 나트륨이다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 경구 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 매일 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 0.1 내지 2.5mg 라퀴니모드의 1일 용량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 0.6mg 라퀴니모드의 1일 용량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 1.2mg 라퀴니모드의 1일 용량으로 투여된다.
- [0091] 하나의 구현예에서, 라퀴니모드는 RRMS를 위한 단일요법으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 라퀴니모드는 또 다른 RRMS 치료와 함께 보조 요법으로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 다른 RRMS 치료는 인터페론 베타 1-a, 인터페론 베타 1-b, 글라티머 아세테이트, 미톡산트론 또는 나탈리주맙의 투여이다.
- [0092] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하는데 사용하기 위한 의약 제조용 라퀴니모드를 제공한다.
- [0093] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자를 치료하기 위한 라퀴니모드의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 라퀴니모드 또는 약제학적 조성물의 사용의 하나의 구현예에서, 환자는 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과와 기준선 장애 스코어를 갖는다.
- [0094] 본 발명은 또한 a) 라퀴니모드 소정량을 포함하는 약제학적 조성물; 및 b) RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자만을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 지침서를 포함하는 패키지를 제공한다.
- [0095] 본 발명은 또한 RRMS에 걸리고, MS가 악화된 것으로 진단된 인간 환자에 대해서만 조제하거나, 조제하는데 사용하기 위한 치료 패키지로써, a) 하나 이상의 단위 용량으로서, 각각의 이러한 단위 용량이 이의 라퀴니모드 소정량을 포함하고, 상기 단위 용량 중의 상기 라퀴니모드 소정량은, 상기 환자에게 투여시, 상기 환자를 치료하기에 효과적인, 단위 용량, 및 b) 단위 용량을 위한 완성된 약제학적 용기로서, 상기 용기가 상기 단위 용량 또는 단위 용량들을 함유하고, 상기 용기가 상기 환자의 치료에서 상기 패키지의 사용을 지시하는 라벨을 추가로 함유하거나 포함하는, 용기를 포함하는, 치료 패키지를 제공한다.
- [0096] 상기한 구현예의 경우, 본원에 개시된 각 구현예는 다른 개시 구현예 각각에 적용가능한 것으로 예상된다.
- [0097] 투여량 단위는 단일 화합물 또는 이의 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 투여 단위는 정제, 캡슐, 환제, 분말 및 과립과 같은 경구 투여 형태를 위해 제조될 수 있다.
- [0098] 라퀴니모드는 의도된 투여 형태와 관련하여 종래의 약제학적 관행과 일치하도록 적합하게 선택된 적합한 약제학적 희석제, 증량제, 부형제 또는 담체(본원에서 총괄적으로 약제학적으로 허용되는 담체로서 칭명됨)와의 혼합물로 투여될 수 있다. 단위는 경구 투여에 적합한 형태일 수 있다. 라퀴니모드는 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합될 수 있으며, 정제, 캡슐 또는 리포솜의 형태로 동시투여되거나, 응집 분말로서 동시투여된다. 적합한 고형 담체의 예는 락토스, 수크로스, 젤라틴 및 한천을 포함한다. 캡슐 또는 정제는 용이하게 제형화될 수 있고, 삼키거나 씹기 편하게 제조될 수 있으며, 다른 고형 형태는 과립 및 벌크 분말을 포함한다. 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 향미제, 유동

-유도제 및 용해제를 함유할 수 있다.

- [0099] 본 발명의 경구 투여 형태를 제형화하는데 사용될 수 있는 기술, 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제의 구체적인 예는, 예를 들면, 미국 특허 출원 공보 제2005/0192315호, PCT 국제 출원 공보 제WO 2005/074899호, 제WO 2007/047863호, 및 제2007/146248호에 기재된다.
- [0100] 본 발명에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 일반적 기술 및 조성물은 다음 참조문헌에 기재되어 있다: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). 이러한 참조문헌은 그 전체가 본원에 참조로 인용된다.
- [0101] 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 향미제, 유동-유도제 및 용해제를 함유할 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 캡슐의 투여 단위 형태의 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분은 락토스, 젤라틴, 한천, 전분, 수크로스, 글루코당(glucose), 메틸 셀룰로스, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨, 미세결정성 셀룰로스 등과 같은 경구용 무독성의 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와 배합될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예를 들면, 글루코당 또는 베타-락토스, 옥수수 전분, 천연 및 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 트라가칸트 또는 나트륨 알기네이트, 포비돈, 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이러한 투여 형태에 사용되는 윤활제는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 탈크 등을 포함한다. 붕해제는, 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검, 크로스카멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함한다.
- [0102] 용어
- [0103] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 다르게 기술되지 않는 한, 다음 용어 각각은 이하 나타낸 정의를 갖는다.
- [0104] 본원에 사용된 바와 같이, "라퀴니모드"는 라퀴니모드 산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다. 본원에 사용된 라퀴니모드의 "약제학적으로 허용되는 염"은 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 망간, 구리, 아연, 알루미늄 및 철을 포함한다. 라퀴니모드의 염 제형 및 이의 제조 방법은, 예를 들면, 본원에 참조로 인용된 미국 특허 출원 공보 제2005/0192315호 및 PCT 국제 출원 공보 제WO 2005/074899호에 기재되어 있다.
- [0105] 본원에 사용된 바와 같이, mg으로 측정된 라퀴니모드의 "양" 또는 "용량"은 제제의 형태와 무관하게 제제에 존재하는 라퀴니모드 산의 mg을 의미한다. "0.6mg 라퀴니모드의 용량"은 제제의 형태와 무관하게 제제 중의 라퀴니모드 산의 양이 0.6mg임을 의미한다. 따라서, 염, 예를 들면, 라퀴니모드 나트륨 염의 형태에서, 0.6mg 라퀴니모드의 용량을 제공하는데 필요한 염 형태의 중량은 추가의 염 이온의 존재에 기인하여 0.6mg 초과(예: 0.64mg)일 것이다.
- [0106] 본원에 사용된 바와 같이, 수치 값 또는 범위의 맥락에서 "약"은 인용되거나 특허청구된 수치 값 또는 범위의 $\pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0107] 본원에 사용된 바와 같이, "단위 용량", "단위 용량들" 및 "단위 투여 형태(들)"는 단일 약물 투여 단위(entity)/단위들을 의미한다.
- [0108] 본원에 사용된 바와 같이, "기준선"에서 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 요법으로 라퀴니모드의 투여 직전의 대상체로서이다.
- [0109] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 요법을 "미경험한" 대상체는 이전에 상기 용법을 받은 적이 없는 대상체이다.
- [0110] 본원에 사용된 바와 같이, 재발-완화형 다발성 경화증에 걸린 것으로 진단된 인간 환자는 재발-완화형 다발성

경화증을 갖는 것으로 임상적으로 진단된 인간 환자를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "재발-완화형 다발성 경화증" 또는 "RRMS"는 완전한 회복 또는 회복시 후유증 및 잔여 결손을 갖는 명백하게 정의된 급성 발작을 특징으로 한다(참조: Lublin, 1996). 재발-완화형 다발성 경화증은, 예를 들면, 개정된 맥도날드 기준(참조: Polman 2011)에 의해 정의된 바와 같이 진단될 수 있다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 높은 기준선 장애 스코어를 "갖는 것으로 진단된" 인간 환자는, 본원에 사용된 바와 같이, ≥ 3 , >3 , ≥ 3.5 , >3.5 , ≥ 4 , >4 , ≥ 4.5 , >4.5 , ≥ 5 , >5 , ≥ 5.5 , 또는 >5.5 의 기준선 EDSS 스코어를 의미하는 "높은 기준선 장애 스코어"를 갖는 것으로 임상적으로 진단된 인간 환자를 의미한다. 유사하게, 본원에 사용된 바와 같이, 쿠르츠케 확대 장애 상태 척도(EDSS)에 따르는 3.0 초과와 기준선 장애 스코어를 "갖는 것으로 진단된" 인간 환자는 >3 의 기준선 EDSS 스코어를 갖는 것으로 임상적으로 진단된 인간 환자를 의미한다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같이, "인간 환자/상기 인간 환자에게 투여하는"은 질환, 장애 또는 상태, 예를 들면, 병리학 적 상태와 관련된 증상을 경감, 치유 또는 감소시키기 위해 인간 환자에게 의약품, 약물 또는 치료제를 제공, 조제 또는 적용함을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "... 인간 환자/상기 인간 환자에게만 투여하는"은 다른 모든 잠재적인 환자 집단을 제외하고 동정된 인간 환자 집단에게만 의약품, 약물 또는 치료제를 제공, 조제 또는 적용함을 의미한다. 투여는 주기적 투여일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "주기적 투여"는 일정 기간에 의해 분리된 반복/되풀이 되는 투여를 의미한다. 투여 사이의 일정 기간은 바람직하게는 때로 일치한다. 주기적 투여는, 예를 들면, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회 등의 투여를 포함할 수 있다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같이, "치료하는" (또는 치료하다)은, 예를 들면, 질환 또는 장애의 억제, 퇴행 또는 정체를 유도하거나, 그 질환 또는 장애의 심각성을 경감시키거나, 억제하거나, 억제하거나 감소시키고, 그 질환 또는 장애의 증상을 제거하거나 실질적으로 제거하거나, 또는 완화시키는 것을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에서 질환 진행 또는 질환 합병증의 "억제"는 대상체에서 그 질환 진행 및/또는 질환 합병증을 예방하거나 감소시킴을 의미한다.

[0114] 질환 또는 장애와 관련된 "증상"은 그 질환 또는 장애와 관련된 임의의 임상적 또는 실험적 증상을 포함하며, 대상체가 느끼거나 관찰할 수 있는 것에 국한되지 않는다.

[0115] 본원에 사용된 바와 같이, 라퀴니모드 소정량을 언급할 때 "효과적인"은 본 발명의 방식으로 사용될 때 합리적인 이익/위험 비에 적합한 과도한 부작용(예: 독성, 자극 또는 알레르기 반응) 없이 목적하는 치료 반응을 생성하기에 충분한 라퀴니모드 소정량을 의미한다.

[0116] 본원에 사용된 바와 같이, "확인된 재발(confirmed relapse)"은 하나 이상의 신규 신경학적 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전 관찰된 신경학적 이상의 재현으로서 정의되고, 여기서 임상 상태의 변화는 적어도 48시간 지속되고, 이전 재발 개시로부터 적어도 삼십(30)일의 개선된 신경학적 상태가 바로 선행된다. 이 기준은 24시간 증상 지속 기간만을 필요로 하는 재발의 임상적 정의와 상이하다(참조: EMEA Guideline, 2006). "연구 중인" 재발 정의는 이하 논의되는 바와 같은 객관적인 신경학적 평가로 지지되어야 하기 때문에, 신경학적 결손은 의사-재발을 제거하기에 충분히 길게 지속되어야 한다.

[0117] 사례는 대상체의 증상이 다음 중의 적어도 하나와 일치하는 관찰된 객관적인 신경학적 변화가 동반되는 경우에만 재발이다: 이전 평가와 비교하여 EDSS 스코어의 적어도 0.5 증가, 이전 평가와 비교하여 7 FS 기능 중 2개 이상의 스코어에서 한 등급의 증가. 또는 이전 평가와 비교하여 하나의 FS의 스코어에서 2등급의 증가.

[0118] 또한, 대상체는 발열 또는 다른 의학적 이상과 같은 임의의 급성 대사 변화를 경험하지 않아야 한다. 장/방광 기능 또는 인지 기능의 변화가 전적으로 EDSS 또는 FS 스코어 변화의 원인이어서는 안된다.

[0119] 본원에 사용된 바와 같이, "재발률"은 단위 시간당 확인된 재발의 수이다. "연간 재발률" 또는 "ARR(annualized relapse rate)"은 365를 곱하고 환자가 연구 약물을 투여받은 일수로 나눈 각 환자의 확인된 재발 수의 평균 값이다.

[0120] 본원에 사용된 바와 같이, "확대 장애 상태 척도" 또는 "EDSS"는 다발성 경화증 환자의 상태를 분류하고 표준화하기 위해 빈번하게 사용되는 평가 시스템이다. 스코어는 정상 신경학적 검사를 나타내는 0.0으로부터 MS로 인한 사망을 나타내는 10.0의 범위이다. 스코어는 신체 기능을 조절하는 중추 신경계의 영역인 기능적 시스템(FS)의 신경학적 테스트 및 검사를 기초로 한다. 기능적 시스템은 다음과 같다: 피라미드(보행 능력), 소뇌(조정력), 뇌간(언어 능력 및 삼킴), 감각(촉각 및 통증), 장 및 방광 기능, 시각, 정신 및 기타(MS로 인한 임의의

다른 신경학적 발견 포함)(참조: Kurtzke JF, 1983).

- [0121] 본원에 사용된 바와 같이, EDSS의 "확인된 진행(confirmed progression)" 또는 EDSS 스코어로 측정된 "확고한 질환 진행"은 기준선 EDSS가 0과 5.0 사이에 있는 경우 기준선 EDSS로부터 1 포인트 증가로서 또는 기준선 EDSS가 5.5였을 경우, 0.5 포인트 증가로서 정의된다. 확인된 진행으로서 간주되기 위해서, 변화(1 포인트 또는 0.5 포인트)는 적어도 3개월 동안 지속되어야 한다. 또한, 진행의 확인은 재발 동안 수행될 수 없다.
- [0122] 본원에 사용된 바와 같이, "부작용" 또는 "AE (adverse event)"는 의약품이 투여되고 치료와의 인과 관계가 없는 임상 시험 대상체에서의 임의의 부적절한 의학적 발생을 의미한다. 따라서, 부작용은 시험용 의약품과 관련 있는지의 여부와 관계 없이 시험용 의약품의 사용과 일시적으로 관련된 비정상적인 실험실 소견, 증상 또는 질환을 포함하는 임의의 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후일 수 있다.
- [0123] 본원에 사용된 바와 같이, "보행 지수" 또는 "AI(ambulation index)"는 25 피트를 보행하는데 필요한 시간 및 지원 정도를 평가함으로써 이동성을 평가하기 위해 하우스저 등(Hauser et al.)에 의해 개발된 평가 척도이다. 스코어는 0(무증상 및 완전한 활동) 내지 10 (병상)의 범위이다. 환자는 가능한 한 빠르고 안전하게 마킹된 25-피트 과정을 보행하도록 요청된다. 검사관은 필요한 시간 및 지원 형태(예: 지팡기, 보행기, 목발)를 기록한다(참조: Hauser, 1983).
- [0124] 본원에 사용된 바와 같이 "이동성"은 보행/보행, 보행 속도, 걸음걸이, 다리 근육의 강도, 다리 기능 및 지원의 유무에 따른 이동 능력과 관련된 임의의 능력을 의미한다. 이동성은 보행 지수, 시한적-25 피트 보행, 6분 보행(6MW: six-minute walk), 하지 수동 근육 테스트(LEMMT: lower extremity manual muscle test) 및 EDSS를 포함하지만, 이에 국한되지 않는 하나 이상의 다수의 테스트로 평가될 수 있다. 이동성은 또한, 예를 들면, 12-항목 다발성 경화증 보행 척도(MSWS-12)를 포함하나, 이에 국한되지 않는 설문지에 의해 대상체에 의해 보고될 수 있다. 본원에 사용된 "이동성 장애"는 이동성과 관련된 임의의 손상, 어려움 또는 장애를 의미한다.
- [0125] "6분 보행(6MW) 테스트"는 COPD 환자의 운동 능력을 평가하기 위해 개발된 일반적으로 사용되는 테스트이다(참조: Guyatt, 1985). 이는 또한 다발성 경화증 환자에서 이동성을 측정하기 위해 사용되어 왔다(임상 시험 웹사이트).
- [0126] "시한적-25 피트 보행" 또는 "T25-FW"는 시한적 25-보행에 기초하는 정량적 이동성 및 다리 기능 성능 테스트이다. 환자는 명백하게 마킹된 25-피트 과정의 한쪽 말단으로 지시되고, 가능한 한 빠르게 그러나 안전하게 보행하도록 지시받는다. 시간은 개시하라는 지시의 개시로부터 계산하고, 환자가 25 피트 마크에 도달했을 때 종료한다. 작업은 환자가 동일 거리를 뒤로 보행함으로써 즉시 다시 수행된다. 환자는 이 작업을 수행할 때 보조 장치를 사용할 수 있다. T25-FW의 스코어는 두 완료 시험의 평균이다. 이 스코어는 개별적으로 사용될 수 있거나 MSFC 복합 스코어의 일부로 사용될 수 있다(국가 MS 협회 웹사이트).
- [0127] 본원에 사용된 바와 같이, "EQ-5D"는 건강 상태 및 치료 범위에 적용가능한 건강 결과의 척도로서 사용하기 위한 표준화된 설문지이다. 이는 건강 관리 뿐만 아니라 인구 건강 조사표의 임상적 및 경제적 평가에 사용될 수 있는 건강 상태에 대한 간단한 설명 프로파일 및 단일 지수 값을 제공한다. EQ-5D는 영국, 핀란드, 네덜란드, 노르웨이 및 스웨덴의 7개 센터로부터의 국제적인 다국어, 다분야 연구원의 네트워크를 포함하는 "EuroQoL" 그룹에 의해 개발되었다. EQ-5D 설문지는 공개되어 있고, EuroQoL로부터 입수할 수 있다.
- [0128] 본원에 사용된 바와 같이, "Gd-증강 병변"은 간돌리늄 조영제를 사용하는 콘트라스트 연구에서 나타나는 혈액-뇌 장벽의 파열로부터 생성되는 병변을 의미한다. 간돌리늄 증강은 병변의 나이에 관한 정보를 제공하는데, Gd-증강 병변이 전형적으로 병변 형성 6주 기간 이내에 발생하기 때문이다.
- [0129] 본원에 사용된 바와 같이, "자화 전달 이미징" 또는 "MTI(magnetization transfer imaging)"는 벌크 수 양성자 및 거대분자 양성자 사이의 자화 상호작용(쌍극성 및/또는 화학적 교환을 포함)을 기초로 한다. 오프 공명 무선 주파수 펄스를 거대분자 양성자에 인가함으로써, 이러한 양성자의 포화는 이후 벌크 수 양성자로 전달된다. 결과는 조직 거대분자와 벌크 수 사이의 MT의 크기에 따른 신호의 감소이다(가시적 양성자의 순 자화는 감소된다). "MT(magnetization transfer)" 또는 "자화 전달"은 제한된 운동을 갖는 물의 수소 핵으로부터 많은 자유도로 이동하는 물의 수소 핵으로 종축 자화 전달을 의미한다. MTI로, 거대분자의 존재 또는 부재(예: 막 또는 뇌 조직 내)를 확인할 수 있다(참조: Mehta, 1996; Grossman, 1994).
- [0130] 본원에 사용된 바와 같이, "자화 공명 분광법" 또는 "MRS(magnetization resonance spectroscopy)"는 자기 공명 이미징(MRI)과 관련된 특수 기술이다. MRS는 체조직 내의 상이한 대사산물의 수준을 측정하기 위해 사용된다. MR 신호는 "여기된" 동위 원소의 상이한 분자 배열에 상응하는 공명의 스펙트럼을 생성한다. 이 신호는

특정 대사 장애, 특히 뇌에 영향을 미치는 것들을 진단할(참조: Rosen, 2007) 뿐만 아니라 중앙 대사에 대한 정보를 제공하기 위해(참조: Golder, 2007) 사용된다.

- [0131] 본원에 사용된 바와 같이, "변형 피로 영향 척도" 또는 "MFIS(modified fatigue impact scale)"는 MS 환자자의 삶에 대한 피로의 영향을 평가하기 위해 개발된 검증된 특정 대상체-보고 결과 척도이다. 이러한 수단은 신체적, 인지적 및 심리 사회적 기능 면에서 피로의 영향의 평가를 제공한다. 이 전체 길이 MFIS는 21개 항목으로 구성되는 반면, 생략된 버전은 5개 항목을 갖는다(참조: Fisk et al, 1994)
- [0132] 본원에 사용된 바와 같이, "MS 기능성 복합" 또는 "MSFC(MS functional composite)"는 MS를 위한 임상 결과 척도이다. MSFC는 MS의 3개의 주요한 임상적 차원의 정량적 기능성 척도를 포함한다: 다리 기능/보행, 팔/손 기능 및 인지 기능. 구성 요소 척도 상의 스코어는 단일 MSFC 스코어를 형성하기 위해 평균된 표준 스코어(z-스코어)로 변환된다(참조: Fischer, 1999).
- [0133] 본원에 사용된 바와 같이, "SF-36"은 기능적 건강 및 웰빙 스코어의 8-스케일 프로파일 뿐만 아니라 정신측정적으로 기초한 신체적 및 정신적 건강 요약 척도 및 선호도에 기초한 건강 효용 지수를 산출하는 36가지 질문을 갖는 다목적 약식 건강 조사표이다. 이는 특정 연령, 질환 또는 치료 그룹을 표적화하는 것과 대조적으로 일반적인 척도이다. 조사표는 로드아일랜드주 프로비덴스 소재의 퀄리티메트릭, 인코포레이티드(QualityMetric, Inc.)에 의해 개발되고 이로부터 획득할 수 있다.
- [0134] 본원에 사용된 바와 같이, "T1-강조된 MRI 이미지"는 병변이 가시화될 수 있는 T1 콘트라스트를 강조하는 MR-이미지를 의미한다. T1-강조된 MRI 이미지 중의 이상 영역은 "저강도"이고, 어두운 점으로 나타난다. 이러한 점은 일반적으로 오래된 병변이다.
- [0135] "T2-강조된 MRI 이미지"는 병변이 가시화될 수 있는 T2 병변을 강조하는 MR-이미지를 의미한다. T2 병변은 신규 염증 활성을 나타낸다.
- [0136] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 담체"는 합리적인 이익/위험 비에 적합한, 과도한 부작용(예: 독성, 자극 및 알레르기 반응) 없이 인간 및/또는 동물과 함께 사용하기에 적합한 담체 또는 부형제를 의미한다. 이는 본 화합물을 대상체에게 전달하기 위한 약제학적으로 허용되는 용매, 현탁화제 또는 비히클일 수 있다.
- [0137] 파라미터 범위가 제공되는 경우, 그 범위 내의 모든 정수 및 이의 10분의 1도 또한 본 발명에 의해 제공되는 것으로 이해된다. 예를 들면, "0.1 내지 2.5mg"은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg 등 최대 2.5mg을 포함한다.
- [0138] 본 발명은 이하의 실험 세부 사항을 참조로 하여 더 잘 이해될 것이지만, 당업자는 상세화된 특정 실험은 이후에 동반되는 특허청구범위에서 보다 완전히 기재되는 본 발명의 예시일 뿐임을 용이하게 이해할 것이다.
- [0139] **실험 세부 사항**
- [0140] 실시예 1: 임상적 시험(단계 III) - MS의 진행을 예방하는데 있어서 경구 라퀴니모드의 평가
- [0141] 다국적(24개국), 다기관(약 139개 장소), 무작위화, 이중 맹검, 병용 그룹, 위약-대조 임상 시험("ALLEGRO" 또는 MS-LAQ-301)을 수행하여 24개월 지속 기간 동안 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS) 대상체에서 라퀴니모드 0.6mg의 매일 경구 투여의 유효성, 안전성 및 내성을 평가하였다.
- [0142] 천백여섯(1106)명의 환자는 라퀴니모드 0.6mg 또는 위약에 동등하게 무작위화하고, 이중 맹검 방식으로 처리하고, 기준선 특성이 그룹 사이에서 균형을 이루었다. 연구의 제1 종점은 연간 재발률(ARR - 모든 환자의 전체 노출에 의해 나누어진 재발 수)에 상응하는 이중-맹검 치료 기간 동안 확인된 재발의 수였다. 제2 종점은 3개월에 확인된 확대 장애 상태 척도(EDSS) 변화에 의해 측정된 장애, 및 가돌리늄 증강(gadolinium enhancing: GdE) 및 신규/확대 T2 MRI 병변의 누적 수를 포함한다.
- [0143] **연구 지속 기간**
- [0144] 스크리닝 단계: 1개월.
- [0145] 이중 맹검 치료 단계: 0.6mg 라퀴니모드 또는 이에 매치되는 위약의 1일 용량을 1일 1회 경구 투여 24개월.
- [0146] 집단 진행의 맹검화 분산 및 효능(power) 재평가시(첫번째 대상체가 20개월의 치료를 완료하기 전에 계획됨), 이중 맹검 연구 지속 기간은 30개월로 연장될 수 있다. 이는 장애 누적에 대한 라퀴니모드의 효과를 검출하기

위한 통계적 효능을 향상시키기 위해 계획된다. 연구 기간을 연장하기 위한 권장 사항은 사전 정의된 규칙을 기초로 한다.

[0147] **연구 설계**

[0148] 적격 대상체는 다음과 같은 치료 아암(arm) 중의 하나에 1:1로 동등하게 무작위화시켰다:

[0149] 1. 라퀴니모드 캡슐 0.6mg: 하나의 0.6mg 라퀴니모드 캡슐을 1일 1회 경구 투여했다. 0.6mg 라퀴니모드 캡슐은 메글루민과 함께 캡슐당 0.6mg의 라퀴니모드 산을 함유하고, 2007년 12월 21일에 공개된 PCT 국제 출원 공보 제 WO/2007/146248호(참조: 10페이지 5행 내지 11페이지 3행)에 개시된 방법에 따라 제조했다.

[0150] 2. 라퀴니모드 아암에 매치되는 위약: 하나의 캡슐은 1일 1회 투여된다.

[0151] 대상체는 다음 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월, 21개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 이중 맹검 단계의 12회의 예정된 방문 동안 연구 장소에서 평가했다. 6개월 연장된 연구의 경우에, 대상체는 27개월 및 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 연구 장소에서 평가했고, 이 경우, 24개월은 정기적 예정 방문이었다.

[0152] EDSS는 3개월 마다, MSFC는 6개월 마다 평가했고, MRI는 모든 환자에서 매년 수행했다. 환자의 서브그룹(n=189)은 3개월 및 6개월에 추가의 MRI 스캔을 받았다. 연구를 성공적으로 완료한 대상체는 1년 개방 라벨 연장에 진입할 기회가 제공되었다. 연구가 중단된 환자는 최종 종료 방문을 하였고, 부작용으로 인해 중단된 사람들을 제외하고, 추가로 평가되지 않았다.

[0153] 다음 평가는 특정 시점에서 수행했다:

[0154] 1. 각 연구 방문시 생체 신호를 측정했다.

[0155] 2. 신체 검사는 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(핵심 연구의 종료/조기 중단)에 수행한다. 6개월 연장 연구의 경우에, 추가의 검사를 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.

[0156] 3. 다음 안전성 임상 실험실 테스트를 수행했다:

[0157] a. 감별된 완전 혈구수(CBC)- 모든 예정 방문시. 망상적혈구수는 0개월(기준선) 및 24/30개월(종료/조기 중단)에 CBC에 추가했다.

[0158] b. 혈청 화학(전해질, 간 효소, 직접 및 총 빌리루빈 및 췌장 아밀라제 및 CPK 포함), 및 뇨검사- 모든 예정 방문시 .

[0159] c. 급속 뇨 β -hCG 테스트는 기준선(0개월) 및 이후 각각의 예정된 연구 방문에(연구 장소에서) 잠재적 가임기 여성에게 수행했다.

[0160] d. 잠재적 가임기 여성의 β -hCG는 모든 예정 방문시 수행했다.

[0161] e. 3개월 방문 후 개시하여, 급속 뇨 β -hCG 테스트는 28($\pm$ 2)일 마다 잠재적 가임기 여성에게 수행했다. 대상체는 테스트가 수행되도록 예정된 후 72시간 이내에 전화로 접촉하여 테스트에 대한 특정 질문을 받았다. 임신이 의심되는 경우(양성 뇨 β -hCG 테스트 결과), 전화를 건 사람은 연구 약물이 중단된 것을 확인하였고, 대상체가 모든 연구 약물과 함께 가능한 한 빨리 연구 장소에 도착하도록 지시하였다.

[0162] 4. 염증의 마커(혈청 통상적 C-반응성 단백질 및 피브리노겐) - 스크리닝, 기준선 및 이후 모든 예정 방문시.

[0163] 5. 처음 3개월 동안, 주기적인 전화 호출이 2주 마다 연구 장소 요원에 의해 이루어졌다. 혈관 혈전증을 시사하는 징후/증상에 관련하는 사전 정의된 질문 리스트를 대상체에게 제공했다.

[0164] 6. ECG는 -1개월(스크리닝; QT_c가 450msec 미만이면, 최대 30분 간격으로 추가 기록이 수행된다), (기준선; 3회 기록, 15분 간격), 1, 2, 3, 6, 12, 18 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행했다. 6개월 연장 연구의 경우, ECG는 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행한다.

[0165] 7. 흉부 X-선은 (스크리닝 방문 전 7개월 이내에 수행되지 않은 경우) -1개월(스크리닝)에 수행된다.

[0166] 8. 부작용(AE)은 연구 전반에 걸쳐 모니터링한다.

- [0167] 9. 병용 약물은 연구 전반에 걸쳐 모니터링한다.
- [0168] 10. 확대 장애 상태 척도(EDSS), 25 피트 보행 테스트/보행 지수(AI), 기능적 시스템(FS)을 포함하는 신경학적 평가는 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선) 및 연구 동안 및 연장 연구 기간 동안 3개월 마다 수행한다.
- [0169] 11. MS 기능성 복합 (MSFC)은 -1개월(스크리닝)(단지 훈련 목적을 위한 3회 실시), 0개월(기준선), 6, 12, 18 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가했다. 6개월 연장 연구의 경우에, 최종 MSFC는 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.
- [0170] 12. 대상체-보고된 피로는 0, 6, 12, 18 및 24개월(종료/조기 중단)에 변경 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가했다. 6개월 연장 연구의 경우, 추가의 MFIS는 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.
- [0171] 13. 일반적 건강 상태는 0개월(기준선) 및 24개월(연구의 종료/조기 중단)에EuroQoL (EQ5D) 설문지로 평가했다. 6개월 연장 연구의 경우, 최종 EuroQoL (EQ5D)는 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.
- [0172] 14. 일반적 건강 상태는 0개월(기준선) 및 이후, 종료/조기 중단까지 6개월마다 약식의 일반적 건강 조사표 (SF-36)의 대상체-보고된 설문지에 의해 평가했다.
- [0173] 15. 대상체는 0개월(기준선), 6, 12, 18 및 24개월(종료/조기 중단)에 각 평가에서 100%, 2.5% 및 1.25% 콘트라스트 수준 차트[슬로안 문자(Sloan letter) 또는 텀블링-E(Tumbling-E)]를 사용하여 양안 저-콘트라스트 시력의 5회 평가를 수행했다. 6개월 동안 연구를 연장하는 경우, 추가의 양안 저-콘트라스트 시력 평가는 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행한다.
- [0174] 16. 0개월, 1개월, 12개월 및 24개월에 라퀴니모드 및 염증의 추가의 바이오마커 및 MS 질환의 잠재적인 바이오마커의 작용의 잠재적인 메카니즘을 조사하기 위해 모든 대상체로부터 혈청 샘플을 수집했다. 6개월 동안 연구를 연장하는 경우, 최종 혈청 샘플은 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행한다.
- [0175] 17. 대상체는 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 3MRI 스캔을 수행했다. 6개월 연장 연구의 경우에, 추가의 MRI는 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.
- [0176] 18. 집단 PK 연구(PPK): PPK 평가를 위한 혈액 샘플은 1개월, 12개월 및 24개월에 모든 대상체로부터 수집했다. 6개월 동안 연구를 연장하는 경우, 최종 PPK 평가는 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.
- [0177] 19. 연구를 통해 재발을 확인/모니터링했다. "연구 중"인 재발 정의는 객관적인 신경학적 평가로 지지되어야 하기 때문에, 신경학적 결손은 의사-재발을 제거하기에 충분히 길게 지속되어야 한다. 따라서, 임상 시험에서, 재발은 하나 이상의 신규 신경학적 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경학적 이상의 재현이었고, 여기서 임상 상태의 변화는 적어도 48시간 지속되고, 이전 재발 개시로부터 적어도 삼십(30)일의 개선된 신경학적 상태가 바로 선행된다.
- [0178] 20. 재발에 대해 허용된 치료는 최대 연속 5일 동안 정맥내 메틸프레드니솔론 1gr/일이었다.
- [0179] 환자의 기준선 질환 특성은 이하 표 1에 나타낸다:

표 1

특성	라퀴니모드 0.6mg 매일 (n=550)	위약 (n=556)	전체 (N = 1106)
스크리닝 직전 마지막 1년 내의 재발			
평균(SD)	1.2 (0.7)	1.3 (0.7)	1.2 (0.7)
중간 값	1.0	1.0	1.0
범위	0.0 내지 4.0	0.0 내지 5.0	0.0 내지 5.0
스크리닝 직전 마지막 2년 내의 재발			
평균(SD)	1.9 (1.0)	1.9 (1.0)	1.9 (1.0)
중간 값	2.0	2.0	2.0
범위	0.0 내지 7.0	0.0 내지 7.0	0.0 내지 7.0
EDSS			
평균(SD)	2.6 (1.3)	2.6 (1.3)	2.6 (1.3)
중간 값	2.5	2.5	2.5
범위	0.0 – 5.5	0.0 - 6.0	0.0 내지 6.0
첫번째 증상으로부터의 시간 (년)	8.7 (6.9)	8.7 (6.7)	8.6 (6.8)

평균(SD)	7.0	7.0	7.0
중간 값	0.5 내지 34.5	0.4 내지 32.8	0.4 내지 34.5
범위			
질환-변경 치료의 병력	206	212	418
수(%)	210 (38.2%)	221 (39.7%)	431 (38.9%)
인터페론 베타 -1a	132	123	
인터페론 베타 -1b	76	82	
인터페론	4	3	
글라티라머 아세테이트	84	89	
T1 GdE 병변의 수			
평균(SD)	1.7 (3.9)	2.0 (5.7)	1.9 (4.9)
중간 값	0.0	0.0	0.0
범위	0.0 – 30.0	0.0 – 84.0	0.0 – 84.0
T2 병변 부피, mm ³			
기하 평균(CV%)	7.27 (46.1)	7.31 (44.8)	7.29 (45.5)
중간 값	6.3	6.8	
범위	0.0 내지 82.1	0.0 내지 77.5	
표준화된 뇌 부피, cm ³			
평균(SD)	1578.9 (94.3)	1584.7	1581.3
중간 값	1578.0	(92.1)	(93.2)
범위	1312.0 내지 1823.0	1590	1583.0
		1299.0 내지	1299.0 내지
		1824.0	1824.0

재-동의 기준

MS 재발의 확인 진단(프로토콜에 정의된 바와 같음) 또는 ≥3개월 동안 지속된 EDSS의 ≥2.0 포인트 증가시, 다

음 작용이 수행되었다:

- [0184] 1. 대상체에게 현재 이용가능한 MS 약물 및 사전 동의서에 쓰여진 대로 연구를 종료할 기회에 대해 상기시켰다.
- [0185] 2. 대상체에게 그들이 동일한 치료 지정으로 연구에 계속 참여하기로 선택하면 사전 동의서에 재서명하도록 요청했다.
- [0186] 안전 중지 규칙은 1) 상승된 간 효소, 2) 염증성 사례, 3) 혈전증 사례 및 4) 체강염을 처리하기 위한 적소에 설정되었다.
- [0187] 보조 연구:
- [0188] 1. 빈번한 MRI (선택된 국가 및 연구 장소만): 스캔으로부터 취한 Ti-Gd 증강 병변의 누적 수는 0, 3, 6, 12 및 24개월, 연구가 연장되는 경우, 30개월에 수득했다. 보조 연구를 위한 추가의 MRI는 3개월 및 6개월에 수행한다.
- [0189] 2. 자화 전달(MT)(선택된 국가 및 연구 장소만): 기준선으로부터 12개월 및 24/30개월까지 자화 전달 MRI의 변화. MT는 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가했다. 6개월 연장 연구의 경우, 최종 MT는 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.
- [0190] 3. 자화 공명 분광학(MRS)(선택된 국가 및 연구 장소만): 기준선으로부터 24/30개월까지 자화 공명 분광학의 변화(NAAS: 병변 중 Cr 비, 정상적으로 나타나는 백색 물질). MRS는 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가했다. 6개월 연장 연구의 경우, 최종 MRS는 24개월 대신 30개월(연장 연구의 종료/조기 중단)에 수행했다.
- [0191] 4. 약리유전학 (PGx) 평가: PGx 파라미터를 위한 혈액 샘플은 스크리닝시 모든 대상체로부터 수집했다.
- [0192] 5. 주요 연구에서 수행된 측정(빈번한 MRI 코호트) 이외에, 한 스캔에서 다음 스캔까지의 뇌 부피의 변화 퍼센트로 정의된 뇌 위축.
- [0193] 6. 전혈 및 혈청 샘플(선택된 국가 및 연구 장소만)은 라퀴니모드를 사용하는 치료에 대한 면역 반응의 평가 및 잠재적인 작용 메카니즘의 추가 조사를 위해 수집했다. 전혈 샘플은 0, 1, 3, 6, 12 및 24개월에 수집했다. 혈청 샘플은 0, 1, 6, 12 및 24개월에 수집했다(연구가 30개월까지 연장되는 경우에도).
- [0194] 7. 임상적, MRI 및 안전성 파라미터에 관한 PGx와 라퀴니모드에 대한 반응 사이의 상관관계.
- [0195] **포함/제외 기준**
- [0196] 포함 기준
- [0197] 1. 대상체는 재발 완화형 질환 과정과 함께 개정된 맥도날드 기준(참조: Polman, 2005)에 의해 정의된 바와 같이 확인되고 기록된 진단을 가져야 한다.
- [0198] 2. 대상체는 전환된 쿠르츠케 EDSS 스코어 0 내지 5.5로 보행성이어야 한다.
- [0199] 3. 대상체는 스크리닝 직전 30일(-1 개월)에 안정한 신경학적 상태로 존재해야 하고, 코르티코스테로이드 치료 [정맥내(iv), 근육내(im) 및/또는 경구(po)]를 함유하지 않아야 한다.
- [0200] 4. 대상체는 다음 중 하나를 경험해야 한다:
- [0201] a. 스크리닝 전 12개월 이내에 적어도 1회의 기록된 재발.
- [0202] b. 스크리닝 전 24개월 이내에 적어도 2회의 기록된 재발.
- [0203] c. 스크리닝 전 12개월 이내에 수행된 MRI에서 적어도 1회의 기록된 T1-Gd 증강 병변과 함께 스크리닝 전 12개월 내지 24개월 사이에 1회의 기록된 재발.
- [0204] 5. 대상체는 포괄적으로 18세 내지 55세 연령이어야 한다.
- [0205] 6. 대상체는 스크리닝 전에 적어도 6개월(최초 증상으로부터)의 질환 지속 기간을 가져야 한다.
- [0206] 7. 잠재적 가임기 여성은 허용되는 산아 제한 방법을 실행해야 한다. 이 연구에서 허용되는 산아 제한 방법은 외과적 불임법, 자궁내 장치, 경구 피임약, 피임용 패치, 장기 작용형 주사가능한 피임약, 파트너의 정관절제술 또는 이중 장벽 방법(콘돔 또는 살정자제를 갖는 횡격막)을 포함한다.

- [0207] 8. 대상체는 연구에 진입하기 전에 서면 사전 동의서에 서명하고 날짜를 기입할 수 있어야 한다.
- [0208] 9. 대상체는 연구 지속 기간 동안 프로토콜 요건을 기꺼이 준수할 수 있어야 한다.
- [0209] 제외 기준
- [0210] 1. MS의 진행형 대상체.
- [0211] 2. -1개월(스크리닝)과 0개월(기준선) 사이에 재발의 발병, 불안정한 신경학적 상태 또는 코르티코스테로이드에 의한 임의의 치료[(iv), 근육내(im) 및/또는 경구(po)] 또는 ACTH.
- [0212] 3. 스크리닝 전 6개월 이내에 실험 또는 조사 약물의 사용 및/또는 약물 임상 연구에 참여.
- [0213] 4. 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 미톡산트론(Novantrone®)을 포함하는 면역억제제 또는 세포독성제의 사용.
- [0214] 5. 나탈리주맵(Tysabri®), 칼드리빈, 라퀴니모드 중의 임의의 하나의 이전 사용.
- [0215] 6. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 글라티라머 아세테이트(Copaxone[®]) 인터페론-β (1a 또는 1b) 또는 정맥내 면역글로불린을 이용한 이전 치료.
- [0216] 7. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 ≥30일 연속 지속 기간의 전신 코르티코스테로이드 치료.
- [0217] 8. 이전 전신 방사선조사 또는 총 림프구 방사선조사.
- [0218] 9. 이전 줄기 세포 치료, 자가 골수 이식 또는 동종이형 골수 이식.
- [0219] 10. 공지된 결핵 병력.
- [0220] 11. 기준선 방문 2주 전 급성 감염증.
- [0221] 12. 기준선 2주 전 주요 외상 또는 수술.
- [0222] 13. 기준선 방문 전 2주(플루옥세틴의 경우 1개월) 이내에 CYP3A4의 억제제의 사용.
- [0223] 14. 스크리닝 방문 전 2년 이내에 아미오다론의 사용.
- [0224] 15. 임신 또는 모유 수유.
- [0225] 16. 스크리닝에서 ALT 또는 AST의 ≥3xULN 혈청 상승.
- [0226] 17. 스크리닝에서 ≥2xULN인 혈청 직접 빌리루빈.
- [0227] 18. 다음으로부터 수득된 (기계 출력에 따라) 450 msec인 QTc 간격:
- [0228] a. 스크리닝 방문시 2회의 ECG 기록, 또는
- [0229] b. 3회의 기준선 ECG 기록으로부터 계산된 평균 값.
- [0230] 19. 의학적 병력, 신체 검사, ECG, 실험실 테스트 또는 흉부 X-선에 의해 결정된 바와 같이, 안전하고 완전한 연구 참여를 제외하는 임상적으로 유의하거나 불안정한 의학적 또는 외과적 상태를 갖는 대상체. 이러한 상태는 다음을 포함할 수 있다:
- [0231] a. 연구 프로토콜에 의해 허용된 표준 치료로 충분히 조절될 수 없는 심혈관 또는 폐 장애.
- [0232] b. 연구 의약의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장 장애.
- [0233] c. 신장 또는 대사 질환.
- [0234] d. 만성 간 질환의 임의의 형태.
- [0235] e. 공지된 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 양성 상태.
- [0236] f. 긴- QT 증후군의 가족력.
- [0237] g. 약물 및/또는 알콜 남용 병력.
- [0238] h. 주요 정신 장애.

- [0239] 20. Gd에 대한 민감성의 공지된 병력.
- [0240] 21. MRI 스캐닝을 성공적으로 수행할 수 없음.
- [0241] 22. 만니톨, 메글루민 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트에 대한 과민성과 같은, 라퀴니모드의 투여를 방해하는 공지된 약물 과민성.
- [0242] **결과 척도**
- [0243] 안전성 평가를 포함하는 신경학적 평가는 스크리닝, 기준선 및 24개월까지 3개월 마다 수행했다. 환자 신경학적 평가 및 일반 의학적 평가는 비맹검 가능성을 최소화하기 위해 신경학적 상태를 평가하는 특별히 훈련되고 공인된 시험 신경학자 및 대상체가 EDSS/기능적 시스템 스코어를 기초로 하는 재발을 경험했었는지의 여부를 결정하는 치료 신경학자의 두 신경학자에 의해 수행되었다.
- [0244] 1차 종점은 이중-맹검 연구 기간 동안 확인된 재발 수였다. 재발은 하나 이상의 신규 신경학적 이상의 출현 또는 적어도 48시간 동안 및 향상된 신경학적 상태 후, 적어도 30일 동안 지속되는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경학적 이상의 재현으로서 정의되었다. 사례는 대상체의 증상이 EDSS 스코어의 적어도 0.5의 증가; 7개 기능적 시스템 중 2개 이상에서 1등급의 증가; 또는 하나의 기능적 시스템에서 2등급의 증가 중의 적어도 하나와 일치하는 관찰된 객관적 신경학적 변화를 동반하는 경우 재발로서 계수되었다. 재발의 표준화된 치료는 치료 신경학자의 결정을 기초로 하는 최대 5일 동안 연속으로 정맥내 메틸프레드니솔론 1g/일이었다.
- [0245] 2차 종점은 EDSS 및 다발성 경화증 기능성 복합(MSFC)에 의해 측정된 장애 진행이었다. 확인된 장애 진행은 기준선 EDSS가 0 내지 5.0인 경우, 기준선으로부터 ≥ 1.0 EDSS 포인트의 증가, 또는 기준선 EDSS가 ≥ 5.5 인 경우 ≥ 0.5 포인트 증가로서 정의되었다. EDSS 진행을 확인하기 위해, 이러한 증가는 적어도 3개월 동안 지속되어야 했다. 추가의 사전 정의된 장애 종점은 24개월에 확인된 장애 진행이 없는 환자의 비율; 6개월 동안 지속된 확인된 장애 진행(기준선 EDSS 0 내지 5.0 또는 ≥ 5.5 에 대한 EDSS 스코어 변화 ≥ 1.0 포인트로서 정의됨); 평균 EDSS에 의해 측정된 신체 장애의 누적 및 기준선으로부터 최종 관찰된 값(LOV)까지의 EDSS의 평균 변화를 포함한다.
- [0246] MSFC의 경우, 척도는 24개월(12개월 후에 종료된 환자 포함)에 총 MSFC z 스코어였다. 9-홀 펙 테스트(9-hole peg test; 9HPT) 및 보측 청각 연속 추가 테스트(Paced Auditory Serial Addition Test; PASAT)는 시험 동안 교란 훈련 효과를 감소시키기 위해 스크리닝에서 3회 수행하였다.
- [0247] MRI 관련 2차 종점은 12개월 및 24개월에 GdE 병변의 누적 수; 및 12개월 및 24개월에 (이전 스캔에 대한) 신규 T2 병변의 누적 수였고; MRI 탐색 종점은 SIENA를 사용하는 뇌 부피의 변화 퍼센트를 포함하였다.
- [0248] 추가의 MRI 방법론적 세부 사항은 다음과 같다: 모든 환자에서, MRI 스캔은 0개월, 12개월 및 24개월에 수행했다. 연구 장소가 연구 참여자를 등록하기 전에, 그들은 1.5T의 최소 전계 강도(minimum field strength)를 갖는 스캐너를 사용하여 엄격한 연구 이미징 프로토콜에 따라 재배치하여 분명한 MS를 갖는 지원자 환자를 2배로 이미지화할 것을 필요로 했다. 패스트/터보 스핀 에코 (반복 시간 [TR] = 2200-3500ms, 에코 시간 [TE] = 14-50/90-120ms, 에코 트레인 길이 = 2-7, 슬라이스 두께 = 3mm, 및 인접 축 슬라이스 = 44) 시퀀스를 사용하여 양성자 밀도 및 T2-강조 이미지를 수득했다. 고해상도 예비-콘트라스트 3D T1-강조 시퀀스 (TR = 8-15ms, TE = 3-5ms, 역전 시간 = 1.1s, 슬라이스의 수 160, 슬라이스 두께 1.2 mm, 플립 각도 [FA] = 10-15, 배향 시상: orientation sagittal)은 뇌 위축의 정량화를 위해 획득했다. 최종적으로, T1-강조 이미지(1.5 T 스캐너: 종래의 스핀 에코 시퀀스; TR = 600-650ms, TE = 10-20ms, 슬라이스 두께 = 3mm, 및 인접 축 슬라이스 = 44; 3.0 T 스캐너: 3D 시퀀스; TR = 5-9ms, TE = 2-5ms, FA=15, 슬라이스 두께 = 3mm, 및 인접 축 슬라이스 = 44)는 0.1mmol/kg의 가돌리늄의 주사 후 5분에 수득했다. 일련의 측상, 관상 및 시상 이미지는 추적 검사에서 각 환자의 이후 신중한 재배치를 위한 축 참조 스캔을 생성하기 위해 수득했다. 축 슬라이스는 뇌량(corpus callosum) 중 가장 앞쪽과 뒤쪽 부분을 연결하는 라인과 평행하게 진행하도록 배치시켰다.
- [0249] 이미지 품질은 MRI-AC에서 소정의 기준을 사용하여 검토했다. GdE 및 T2-고강도 병변의 식별은 두 명의 숙련된 관찰자의 합의에 의해 수행되었다. 전체 및 신규 GdE 병변 및 신규/확대 T2-고강도 병변의 수를 계수했다. 이어서, 식별된 병변은 국소 역치(Jim 4.0; Xinapse System, Leicester, UK)를 기초로 하는 반자동 세그먼트화 기술을 사용하여 훈련된 기술자에 의해 개요를 잡았고, 병변 부피는 자동적으로 계산되었다. 뇌 부피 변화 퍼센트 및 단면 표준화된 뇌 부피는 표준화된 위축의 구조적 이미지 평가(Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy; SIENA) 소프트웨어 및 단면 방법(SIENAX)을 사용하여 조영 후 T1-강조 이미지에 대해 측

정했다(FMRIB Software Library, Oxford University, Oxford, UK;
http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena로부터 이용가능).

- [0250] 1차 결과 척도
- [0251] 이중 맹검 연구 기간 동안 확인된 재발 수 (및 연간 재발률).
- [0252] 2차 결과 척도
- [0253] 1. 연구 기간 동안 EDSS의 확인된 진행까지의 시간으로 측정된 신체 장애의 누적(확인된 EDSS의 진행은, 3개월 후에 확인된 기준선 EDSS가 0 내지 5.0인 경우 EDSS 스코어에 대해 기준선으로부터 1 포인트 증가, 또는 기준선 EDSS가 5.5인 경우, 0.5 포인트 증가로서 정의된다. 진행은 재발 동안 확인될 수 없다).
- [0254] 2. 치료 기간 종료(24/30개월)시 MSFC 스코어로 평가된 장애.
- [0255] 3. 12개월 및 24개월 (및 6개월 연장 연구의 경우 30개월)에 수행된 스캔 상의 신규 T2 병변의 누적 수.
- [0256] 4. 12개월 및 24개월 (및 6개월 동안 연구를 연장하는 경우 30개월)에 수행된 T1-강조 이미지 상의 증강 병변의 누적 수.
- [0257] 안전성 및 내성 결과 척도
- [0258] 1. 부작용.
- [0259] 2. 생체 신호.
- [0260] 3. 체중.
- [0261] 4. 신체 검사.
- [0262] 5. 심전도(ECG) 소견.
- [0263] 6. 임상 실험실 파라미터.
- [0264] 7. 연구로부터 조기 중단된 대상체의 비율(%), 중단 이유 및 철수 시간.
- [0265] 8. AE로 인해 연구로부터 조기 중단된 대상체의 비율(%) 및 철수 시간.
- [0266] 추가 탐색 종점
- [0267] 다음 평가는 탐색 방식으로 수행한다:
- [0268] 1. 12개월 및 24개월 (및 6개월 동안 연구를 연장하는 경우 30개월)에 증강된 T₁ 스캔 상의 신규 저장도 병변의 누적 수를 평가하기 위해.
- [0269] 2. 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가되는 대상체-보고된 피로.
- [0270] 3. EuroQoL (EQ5D) 설문지에 의한 일반적 건강 상태.
- [0271] 4. 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 대상체-보고된 설문지로 평가되는 일반적 건강 상태.
- [0272] 5. 연구 기간 동안 최초 확인된 재발까지의 시간.
- [0273] 6. 연구 기간 동안 입원 및/또는 IV 스테로이드를 필요로 하는 확인된 재발률.
- [0274] 7. 재발이 없는 대상체의 비율.
- [0275] 8. 기준선으로부터 12개월까지, 12개월로부터 24/30개월까지 및 기준선으로부터 24/30개월까지의 변화로 정의된 T₂-병변 부피의 변화.
- [0276] 9. 기준선으로부터 12개월까지, 12개월로부터 24/30개월까지 및 기준선으로부터 24/30개월까지의 변화로 정의된 T₁-저농도 병변 부피의 변화.
- [0277] 10. 기준선으로부터 12개월까지, 12개월로부터 24/30개월까지 및 기준선으로부터 24/30개월까지의 뇌 부피의 변화 퍼센트로 정의된 뇌 위축.
- [0278] 11. 혈청 샘플은 라퀴니모드 및 염증의 추가의 바이오마커 및 MS 질환의 잠재적 바이오마커의 잠재적 작용 메카

니즘을 조사하기 위해 모든 대상체로부터 수집한다. 이러한 샘플은 0개월(기준선), 1개월, 12개월 및 24개월 (심지어 연구가 30개월까지 연장되는 경우에도)에 수집된다.

[0279] 12. 집단 PK - 상이한 공변량에 대한 집단 모델의 적합도를 평가한다. (공변량, 예를 들면, 성별, 연령, 병용 약물, 체중, AE 프로파일, 습관).

[0280] 13. 100%, 2.5% 및 1.25% 콘트라스트 수준 슬로안 문자/텀블링-E 차트 상의 2m 거리에서 올바르게 판독된 문자 수에 의해 평가된, 기준선으로부터 24/30개월(종료/조기 중단)까지의 양안 시력의 변화.

[0281] 통계 분석

[0282] 연구 기간 동안 확인된 재발의 총 수의 분석은 기준선 조정된 준-가능도(Quasi-likelihood) (과분산된) 포아송 회귀분석(Poisson Regression)을 기초로 한다. 공변량으로서 치료 그룹을 갖는 포아송 회귀분석을 사용하여, 각 그룹의 ARR은 치료 의도(ITT) 코호트에 대해 그 그룹 중의 총 환자 년에 의해 나누어진 각 그룹 중의 모든 환자에 대한 확인된 재발의 총 수로서 계산되었다. 치료 그룹 이외에, 다음 공변량을 포함시켰다: 기준선 EDSS 스코어, (2년 전 재발 수 +1)의 log 및 국가 또는 지리적 지역.

[0283] 신체 장애의 누적의 분석은 콕스의 비례 위험 모델(Cox's Proportional Hazard model)을 기초로 한다. MSFC의 분석은 공분산의 기준선 조정된 분석을 기초로 한다. 2차 MRI 종점의 분석은 기준선 조정된 음이향 회귀를 기초로 한다. 유형-I 오차에 대해 조절하기 위해, 2차 종점은 1차 종점에 대해 유의한 효과가 발견된 후에만 분석하였다. 마찬가지로, 연구의 전반적인 유형-I 오차는 다음과 같은 게이트-키퍼 접근법(gate-keeping approach)을 적용함으로써 2차 종점의 분석에서 추가로 조절되었다: 12개월 및 24개월에 신규/확대 T2의 누적 수 및 GdE 병변의 누적 수 둘 다를 동시에 시험하고, $p < 0.05$ 에서 통계적으로 유의할 필요가 있거나, 다른 종점이 5% 수준에서 통계적으로 유의하지 않은 경우, 하나는 $p < 0.025$ 에서 유의할 필요가 있다. 상기 조건이 충족된 경우, 연구는 이후 확인된 EDSS 진행 종점의 분석으로 진행되고, 이 종점이 5% 수준에서 유의한 경우, 분석은 전체 MSFC z-스코어에 대해 수행했다.

[0284] 샘플 크기 계산은 1년 내에 확인된 재발 수가 과분산된 포아송 분포를 반영하고, 예상된 ARR이 미처리된 대상체에서 0.65, 위약 효과로 인해 위약 그룹에서 0.6 및 위약과 비교하여 재발률의 25% 이상 감소를 기초로 하는 라 퀴니모드 그룹에서 0.45였다는 가정을 기초로 했다. 모의 연구는, 830명의 대상체(아암 당 415명의 대상체)는 ARR에서 유의한 변화를 검출하기 위해 약 90% 효능을 제공한다. 24개월 동안 예상되는 20% 철수를 교정하기 위해, 샘플을 1000명의 대상체(아암 당 500명의 대상체)로 조정했다.

[0285] ITT 코호트를 사용하는 확인된 장애 진행 위험의 분석은 기준선 EDSS, 2년 전 재발 수 +1의 log 및 지리적 지역으로 조정된 콕스의 비례 위험 모델을 기초로 했다. 24개월에서의 MSFC는 1 자유도 공변량으로서 기준선 EDSS 및 추가의 공변량으로서 기준선 EDSS 스코어, 2년 전 재발률 +1의 log 및 국가 또는 지리적 지역을 갖는 기준선 조정된 ANCOVA(SAS@PROC GLM)를 사용하여 분석했다. 24개월에서의 MSFC z 스코어 및 2차 MRI 종점의 분석은 12개월 방문 전 시험을 중단하지 않은 환자만 포함시켰다.

[0286] 12개월 및 24개월에서의 GdE 및 신규/확대 T2 병변의 누적 수의 2차 MRI 종점의 분석은 조기 종결 환자를 조정하기 위해 상대적 노출의 log를 사용하는 "오프셋(offset)"을 갖는 기준선 조정된 음이향 회귀를 포함시켰다. 모델은 공변량으로서 기준선에서의 증강 병변의 수, 및 국가 또는 지리적 영역을 포함했다. 신규/확대 T2 병변 분석의 경우, 기준선 T2 병변 부피를 또한 추가했다. MRI 2차 종점 분석은 이러한 두 종점의 분석으로부터 수득된 두 P-값에 대해 본페로니의 방법(Bonferroni's method)에 대한 호크버그의 단계별 변형(Hochberg's step-up modification)을 이용하여 5%의 전반적인 유형 I 오차로 동시에 시험했다. 뇌 위축 종점의 분석은 기준선-조정된 공분산 분석(ANCOVA)을 포함했다. 공변량은 기준선에서의 GdE 병변의 수 및 국가 또는 지역이었다. 탐색 종점은 모두 5%의 유의 수준에서 분석하였다.

[0287] 결과

[0288] ALLEGRO 시험의 결과는 라 퀴니모드 치료가 연간 재발률을 효과적으로 감소시키고, 장애의 진행을 늦추고, 뇌 위축을 감소시키고, 신규 병변의 발달을 감소시켰음을 나타내었다. 연구 결과의 요약은 하기 표 2에 제시된다:

표 2

	라퀴니모드, 0.6mg 매일 (n = 550)	위약 (n = 556)	효과
재발			
연간 재발률 ^a 조정된 평균 (SE) 위험 비 (95% CI)	0.304 (0.022) 0.770 (0.650 – 0.911))	0.394-0.395 (0.027)	23% 감소
연구 동안 재발 부재 ^b 조정된 비율 오즈 비 (95% CI)	62.90 % 1.550 (1.205 – 1.994)	52.24 %	재발 부재 가능성 55% 증가
최초 확인된 재발 위험 ^c 위험 비 (95% CI) 95% 신뢰구간	0.718 0.595 – 0.866		
입원 및/또는 IV 스테로이드를 필요로 하는 연간 재발률 ^d	0.242 (0.020)	0.334	27% 감소

[0289]

조정된 평균 (SE) 위험 비(95% CI)	0.723 (0.606- 0.862)	(0.025)	
최초 확인된 재발까지의 시간			최초 확인된 재발 위험의 28% 감소
장애			
3개월에 확인된 EDSS 진행 위험 ^e 위험 비 (95% CI)	0.641 (0.452- 0.908)		
확인된(3Ms) 진행- EDSS까지의 시간	9.8% 진행됨	14% 진행됨	진행 위험의 36% 감소
LOV에서 확인된 장애 진행(%)이 없는 환자 ^f	496 (90.2%)	478 (86.0%)	
6개월에 확인된 EDSS 진행에 대한 위험 ^g 위험 비 (95% CI)	0.516 (0.337 - 0.790)		
LOV에서 평균 EDSS 스코어 (SE) ^h 95% 신뢰구간 중간 값 범위	2.68 (0.046) (2.59 - 2.77) 2.5 0.0 내지 8.0	2.790 (0.046) (2.70 - 2.88) 2.5 0.0 내지 8.5	
MSFC			
24개월에서 전체 z 스코어 (12개월 후의 조기 종료 포함) ⁱ 평균(95% CI)	0.056 (-0.000 내지 0.112)	0.0376 (-0.020 내지 0.94)	진행 위험의 34% 감소
MRI			
12개월 및 24개월에서의 GdE 병변의 누적 수 ^j 데이터를 갖는 환자의 수 평균 (SE) 중간 값 범위	479 1.332 (0.14) 0.00 0 to 49	464 2.119 (0.22) 1.00 0 to 91	37% 감소

[0290]

위험 비 (95% CI)	0.629 (0.488-0.809)		
12개월 및 24개월에서 신규/확대 T2 병변의 누적 수 ^k 데이터를 갖는 환자 수 평균 (SE) 위험 비 (95% CI)	479 5.032 (0.079) 0.704 (0.584-0.849)	464 7.148 (0.075)	30% 감소
기준선으로부터 24개월 까지의 뇌 부피 변화 퍼센트 ⁱ 데이터를 갖는 환자 수 24개월에 조정된 평균 변화 조정된 평균 차이 (95% CI)	382 -0.871 0.426 (0.267 - 0.585)	381 -1.297	32.8% 감소
12개월에서의 BA	-0.358%	-0.763%	53% 감소
0개월에서의 T2 부피	7.27	7.315	
12개월에서의 T2 부피	8.005	8.441	5%
24개월에서의 T2 부피	8.111	8.509	5%
BL 내지 M24	11.5%	16%	
0개월에서의 저장도 T1 부피	2.65	2.65	
12개월에서의 저장도 T1 부피	2.805	2.894	~1%
24개월에서의 저장도 T1 부피	2.829	2.891	~1%
BL 내지 M24	7%	9%	
12 + 24 개월에서의 누적 신규 저장도 T1	1.468	2.002	27% 감소

[0291]

[0292]

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

[0293]

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

[0294]

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

[0295]

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

[0296]

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

[0297]

^f p-값은 카이 제곱 테스트를 이용하여 계산된다.

[0298]

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

[0299]

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

[0300]

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

[0301]

^j 공변량으로서 노출의 조기 중단 결핍에 대해 조정하기 위한 오프셋 및 기준선 GdE 병변, 및 국가 또는 지리적

지역을 이용한 기준선 조정된 음이향 회귀.

[0302] ^k 공변량으로서 노출의 조기 종료 결핍에 대해 조정하기 위한 오프셋 및 기준선 GdE 병변, 및 국가 또는 지리적 지역을 이용한 기준선 조정된 음이향 회귀.

[0303] ^l 공변량으로서 기준선 GdE 병변의 수, 및 국가 또는 지리적 지역을 이용한 기준선 조정된 ANCOVA.

[0304] 사후 연구 결과의 요약은 하기 표 3에 제시된다:

표 3

	위약	라퀴니모드	효과
최초 년도의 ARR	0.452	0.343	24% 감소
회복 없음	0.08	0.06	24% 감소
완전 회복	0.179	0.155	13% 감소
중퇴에 대한 ARR	0.872	0.640	26% 감소
확인되지 않은 재발	0.112	0.094	17% 감소
입원을 필요로 하는 재발	0.114	0.071	38% 감소
IV 스테로이드를 필요로 하는 재발	0.359	0.263	27% 감소
중간 재발 지속 기간에 의한 ARR:			
≤ 34 일	0.243	0.153	37% 감소
> 34 일 (n~100)	0.976	0.964	1.3% 감소
신규-T1 저항도 병변			
- M12	1.461	1.074	27% 감소
- M24	1.806	1.230	32% 감소
T1 저항도 병변 부재			
- M12	50.2%	56.3%	28% 가능성
- M24	43.1%	52.8%	47% 가능성
M12로부터 M24까지의 BA	-0.561	-0.548	
모든 스캔을 이용한 pts에 대한 BA:			
M12까지의 BL 변화	-0.746	-0.337	60%
M24까지의 BL 변화	-1.268	-0.855	57%
BL 내지 M24 % BVC			
MRI 부재 있음	-1.078	-0.533	45.5%
없음	-1.346	-1.001	65.5%
GdE 수			
M12	1.142	0.731	36% 감소
M24	0.793	0.482	39% 감소
GdE 병변 부재			
M12	59.9%	69%	49% 가능성
M24	62.8%	74.5%	72% 가능성
GdE 부피			
M12	1.109	1.058	4.5%
M24	1.091	1.045	4.7%
T2 병변 부재			
M12	24.2%	30.8%	39% 가능성
M24	15.4%	20.3%	40% 가능성

[0305]

신규 T2 병변 #M12	4.23	2.81	33.5%
M24	6.50	4.45	31.5%
M24에서 BV 변화 %			
GdE =0	-1.218	-0.859	30% 감소
GdE > 0	-1.380	-0.881	37% 감소
이전 의약에 의한 누적 # T1 GdE:			
- 경험하지 않음	1.937	1.135	42% 감소
- 경험함	2.562	1.746	32% 감소
이전 의약에 의한 누적 신규 T2:			
- 경험하지 않음	7.403	4.967	33% 감소
- 경험함	6.661	5.075	24% 감소
이전 의약에 의한 T1 저장도:			
- 경험하지 않음	2.189	1.585	28% 감소
- 경험함	1.627	1.217	25% 감소
이전 약물에 의한 BV 변화 %:			
- 경험하지 않음	-1.327	-0.82	38% 감소
- 경험함	-1.241	-0.954	23% 감소
확인된(3Ms) 진행- EDSS까지의 시간	14%	9.8%	진행 위험 36% 감소
	진행됨	진행됨	
M24에서의 MSFC	0.037	0.056	진행 위험 34% 감소

* 회복은 발전(attack) 전후의 EDSS를 의미한다

[0306]

[0307]

중증 재발을 감소시키고, 장애 진행을 늦추는 경구 라퀴니모드

[0308]

재발 중점:

[0309]

24개월의 치료 기간 동안의 ARR은 위약 환자에 비해 라퀴니모드 환자에서 현저히 감소되었다(0.304 ± 0.022 대 0.395 ± 0.027 , $p = 0.0024$, 표 2). 이러한 결과는 확실하며, 모든 분석 세트에서 일치하였다. 다른 재발-관련 척도, 예를 들면, 첫번째 재발까지의 시간 및 재발이 없는 비율도 또한 위약에 비해 라퀴니모드 치료 후에 긍정적으로 변화하였다. 재발이 없는 환자의 백분율은 라퀴니모드에 대해 62.9%였고, 위약 대상체에 대해 52.24%였으며($p = 0.0006$, 표 2), 이는 재발이 없을 가능성에서 55%의 증가에 상응한다. 첫번째 재발까지의 시간은 위약 참여자에 비해 라퀴니모드 환자에 대해 연장되었고(첫번째 재발까지의 시간에서 28.2%의 증가, $p=0.0005$), 재발 위험은 현저히 감소되었다. 연구의 탐색 중점인 입원 및/또는 정맥내 스테로이드 치료를 필요로 하는 연간 재발률은 위약 아암의 환자에 비해 라퀴니모드로 처리된 환자에 대해 현저하게 더 낮은 것으로 밝혀졌다($p = 0.0003$). IV 스테로이드를 필요로 하는 연간 재발률은 라퀴니모드 환자에 대해 27% 더 낮았다(.263 대 .359, $p<0.0001$). 입원을 필요로 하는 연간 재발률은 라퀴니모드 환자에 대해 38% 감소하였다(.071 대 0.114, $p<0.0001$). 재발률에서의 감소를 기초로 하여, 라퀴니모드가 재발-완화형 다발성 경화증 인간 환자가 소정의 기간 내에 확인된 재발을 경험할 가능성을 감소시키는 것으로 언급될 수 있다.

[0310]

장애 중점:

[0311]

ALLEGRO 결과는 라퀴니모드가 RRMS 환자에서 재발 중증도 및 장애의 누적 둘 다를 감소시켰음을 명백히 나타낸다.

[0312]

이러한 연구에서, 장애에 대한 이차 중점은 3개월에 확인된 장애 진행의 위험(기준선 EDSS가 0-5.0인 경우 EDSS 스코어에서 변화 ≥ 1.0 포인트, 또는 기준선 EDSS가 ≥ 5.5 인 경우 변화 ≥ 0.5 포인트)을 포함하였다. 소정의

추가 장애 중점은 6개월에서 확인된 장애 진행의 위험, 최종 관찰된 값(LOV)에서의 장애 진행의 위험, 및 3개월 동안 지속된 확인된 장애 진행을 갖는 환자의 비율을 포함하였다.

[0313] 3개월 후에 확인된 EDSS 스코어는 라퀴니모드 환자에 대해 36%로 현저히 감소되었다(위험 비 = 0.641, 95%CI: 0.452-0.908, $p = 0.0122$; 표 2). 또한, 6개월 확인된 EDSS 진행에 대한 위험에서 48% 감소가 있었다(HR=0.516, 95%CI: 0.337-0.790, $p=0.0023$). 이러한 관찰은 마지막으로 가능한 방문에서 EDSS 변화의 지속을 필요로 하는 더욱 엄격한 접근법을 이용하여 확인된 진행의 위험에서 35% 감소로 강화되었다(위험 비 = 0.656, $p = 0.036$). 24개월 후에 확인된 EDSS 진행을 갖는 환자의 비율은 라퀴니모드에 대해 9.8%였고, 위약에 대해 14.0%였다($p = 0.038$; 표 2). 사후 서브그룹 분석은 진행된 33/54(61.1%)의 라퀴니모드 및 53/78(67.9%)의 위약 환자가 또한 연구 동안 재발을 가졌음을 나타내었다. 기준선으로부터 24개월까지 MSFC 스코어에서 약간의 전체적 변화가 있었고, 24개월에서 라퀴니모드 및 위약 처리된 환자에 대해 조정된 평균 전체 MSFC z 스코어 사이에서 유의한 차이가 발견되지 않았다(z 스코어 = 각각, 0.056 및 0.037, $p = 0.5893$). 예를 들면, 환자의 EDSS 스코어에 의해 측정되는 확인된 진행 질환 활성까지의 시간 및 이에 대한 위험에서의 유의한 감소는 라퀴니모드가 신경보호 특성을 갖는 것을 암시한다.

[0314] 이러한 임상적 조건은 MRI 척도(탐색 중점으로 정의됨), 예를 들면, 뇌 위축의 진행 및 T1-저강도 병변 수에 의해 뒷받침되었다. MRI 결과는 하기에 보다 상세히 논의된다.

[0315] 신경변성의 MRI 마커를 감소시킨 경구 라퀴니모드

[0316] ALLEGRO 시험의 2차 중점은 가돌리늄 증강 T1 병변 및 신규-T2 고강도 병변의 수를 포함하는 MRI에 의해 측정되는 질환 활성을 포함하였다. 상기 연구는 조직 손상의 다양한 통상적인(T1 저강도 및 뇌 부피) 및 진행된(자화 전달(MT) 이미징 및 양성자 자기 공명 분광법($^1\text{H-MRS}$)) MRI 척도에 대한 라퀴니모드의 효과를 평가하였다. SIENA를 이용한 신규 T1 저강도 병변, 및 뇌 부피에 대한 통상적인 MRI 스캔을 기준선, 12개월 및 24개월에 수행하였다. 10개의 장소($n = 93$)에서, 3개의 시점에서 MT MRI를 획득하였고, 6개의 장소($n=39$)에서, $^1\text{H-MRS}$ 로부터의 NAA/Cr 비를 기준선 및 마지막 연구 방문 시 중심 백색 물질에 위치한 관심 부피(VOI)로부터 획득하였다.

[0317] 라퀴니모드는 위약에 비해 GdE 병변의 평균 누적 수를 37% 감소시키는 것으로 밝혀졌다(위험 비 = 0.629, $p = 0.0003$). 12개월 및 24개월에서 신규/확대 T2 병변의 평균 누적 수도 또한 라퀴니모드 환자에서 30% 감소되었다(위험 비 = 0.704, $p = 0.0002$). 신규 저강도 T1 병변의 평균 누적 수(12개월 및 24개월 - 12개월 후 종료/조기 중단)는 위약 군에 비해 라퀴니모드 군에서 26.7% 감소되었다(각각, 1.47 대 2.00, $p = 0.0039$). 기준선으로부터 최종 관찰된 값(LOV)까지의 평균 MTR 전체 뇌에서의 변화는 위약 환자($n=40$)에 대해 -0.438 감소되었고, 반면에, 라퀴니모드 환자에 대해서는 안정적으로 유지되었고(+ 0.045 변화, $n=44$), 이는 0.483의 차이($p=0.0180$)를 나타낸다. 동일 경향으로, T2 가시 병변의 평균 MTR은 위약 환자($n = 40$)에 대해 -0.335 감소되었고, 라퀴니모드 환자에 대해서는 안정적(-0.005 변화, $n=43$)이었고, 이는 0.330의 차이($p=0.1007$)를 나타낸다. 기준선으로부터 24개월까지의 NAA/Cr에서의 조정된 평균 변화는 라퀴니모드($n=12$)에 대해 0.087이었고, 위약($n=15$) 환자에 대해 -0.145였다($p=0.1738$).

[0318] 뇌 부피에서의 변화 퍼센트는 각각 -0.763 대 -0.358의 기준선으로부터 12개월까지, 및 -1.297 대 -0.871의 기준선으로부터 24개월까지의 라퀴니모드 군에 비한 위약 군에서 보다 큰 비율로 진행되었으며(조정된 평균 차이 = 0.426, $p < 0.0001$), 이는 라퀴니모드 치료에 의한 뇌 위축에서의 51.7% 및 32.8%의 감소를 반영한다.

[0319] MRI 데이터는 라퀴니모드가 비가역적 조직 손실을 예방하는데 있어서 명백한 효과를 가졌고, 장애 진행에서의 이의 영향과 일치한다는 것을 나타낸다.

[0320] 환자의 피로 및 기능 상태를 유지시키거나 개선시키는 라퀴니모드

[0321] 환자에 의해 보고된 탐색 중점으로서, 변형 피로 영향 척도(MFIS) 및 약식(SF)-36 일반 건강 조사표를 이용한 기능 상태를 이용하여 피로를 평가하였다. 두 척도를 기준선, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월 임상 방문 시 완료하였고, 기준선 EDSS, 2년 전 재발을 및 국가/지역에 대해 조정된 ANCOVA를 이용하여 분석하였다. 삶의 질(QOL) 결과의 요약이 하기 표 4에 제시된다:

표 4

[0322]

탐색	위약	라퀴니모드	효과	P
MFIS 대상체-보고된 피로- 변형 피로 영향 척도	34.4	31.9	-2.53	0.004
24개월에 라퀴니모드 0.6mg으로 처리된 환자에 대한 평균 전체 MFIS 스코어는 안정적으로 남아 있는 반면, 위약으로 처리된 환자에 대한 평균 전체 MFIS 스코어는 증가되었고, 이는 피로로 인한 증가된 기능 장애를 반영한다. 환자의 전망으로부터, 라퀴니모드 0.6mg은 대체로 24개월에서 위약보다 덜한 피로로 인한 기능 장애와 관련되었다.				
SF36 - SFMHD 정신 구성요소 요약	-2.314	-0.47	1.848	0.001
라퀴니모드 0.6mg으로 처리된 환자에 대한 24개월에서의 MCS 스코어는 안정적으로 남아 있는 반면, 위약으로 처리된 환자에 대한 MCS 스코어는 감소되었다. 라퀴니모드 0.6mg을 이용한 환자 자신의 정신 건강 상태의 자가 평가는 대체로 24개월에서 위약을 이용하는 것보다 나았다.				
SF36 - SFMHD 신체 구성요소 요약	-1.169	-0.519	0.65	0.1354
라퀴니모드 0.6mg으로 처리된 환자에 대한 24개월에서의 PCS 스코어는 안정적으로 남아 있는 반면, 위약으로 처리된 환자에 대한 PCS 스코어는 감소되었다. 라퀴니모드 0.6mg을 이용한 환자 자신의 정신 건강 상태의 자가 평가는 대체로 24개월에서 위약을 이용하는 것보다 나았다.				
EQ5D Euroqol 설문지에 의 한 일반 건강 상태를 5개 측면 EQ-5D 설명 프로파일(이동성, 자 가 관리, 일상 활동, 통증 또는 불 편, 및 불안 또는 우 울증)로 평가하였다	68.6	71.0	-2.366	0.0267
개별적 EQ-5D 측면 분석 결과는 라퀴니모드 0.6mg으로 처리된 환자가 24개월에서 그들의 건강 상태를 유지한 반면, 위약으로 처리된 환자는 대체로 건강 상태에서 쇠퇴를 보고한 것을 나타낸다. 24개월에서 치료 사이의 건강 상태에서 가장 큰 변화를 갖는 특성은 이동성, 자가 관리, 및 불안 또는 우울증이였다.				
이동성			1.497	0.0181
자가 관리			2.251	0.0337
일상 활동			1.129	0.4051
통증 불편			1.036	0.8024
불안 또는 우울증			1.425	0.0113

[0323]

기준선에서, 피로는 라퀴니모드에 대해 31.1(.79) 및 위약 환자에 대해 30.6(.73)으로 건강한 개체에 대한 공개된 평균 스코어의 2배 이상이었다. 피로는 31.9(0.71)의 라퀴니모드로 처리된 환자에 비해 34.4(0.71)의 24개월에서의 조정된 평균 스코어로 시험 동안 위약 환자에서 악화되었고, 라퀴니모드에 대한 치료 효과는 -2.53(p=0.004)이었다. 기준선으로부터의 조정된 평균 MFIS 서브스케일 스코어의 변화는 24개월에서 인지(p=0.05); 24개월에서 신체(p=0.02); 및 12개월에서 정신사회(p=0.02)에 있어서 라퀴니모드 군에서 현저한 개선을 나타내었다. SF-36에 대해, 정신 구성요소 요약에 대한 라퀴니모드와 위약 사이의 조정된 치료 효과 차이는, 이러한 효과에 기여하는 생활력, 사회적 기능 및 정서적 역할에 대한 서브스케일을 이용하여 1.68(p=0.004)이었다. 신체적 구성요소 요약(PCS)은 24개월에 걸쳐 라퀴니모드에 대해 안정적으로 유지되었고, 위약 군에 대한 PCS는 감소되었으나, 차이는 통계적 유의성에 도달하지 않았다(p=.13). 신체 기능(p=0.016) 및 신체적 역할(p=0.010)의 PCS 서브클래스 중 2개는 위약에 비해 라퀴니모드를 이용하여 24개월에 걸쳐 개선을 나타내었다.

[0324]

ALLEGRO 시험 결과는 라퀴니모드로 처리된 환자의 피로 및 기능 상태가 위약 환자의 피로 및 기능 상태에 비해 유지되거나 개선되었으며, 이들 효과가 장애 진행 및 재발률에 대해 관찰된 강한 임상 효과를 뒷받침한다는 것을 시사한다.

[0325]

안전성 및 내성

[0326]

라퀴니모드 군에서 사망은 발생되지 않았고, 위약 군에서 3명이 사망하였다(상해, 자살 및 폐렴과 관련된 합병증). 전체 122개의 심각한 부작용(SAE)이 라퀴니모드에 대해 보고되었고, 위약 환자에 대해서는 90개가 보고되

었다. 라퀴니모드 처리된 환자에서 보다 높은 충수염의 발생률이 보고되었다(위약 군에서의 1개에 비해 5개 사례). 모든 경우에, 추가의 합병증 없이 충수절제술을 수행하였고, 환자는 연구 치료를 계속했다. 전체적으로, 암의 유형에서의 큰 변동성과 함께 두 아암에 걸쳐 균일하게 분포된 신생물의 14개의 사례가 있었다(라퀴니모드에서 8개 사례 및 위약 군에서 6개 사례).

[0327] 라퀴니모드 및 위약 아암에서 3309 및 2965개의 부작용이 있었고, 환자의 87% 및 81%가 각각 1개 이상의 사례를 보고하였다. 위약에 비해 라퀴니모드 군에서 3개의 가장 흔한 부작용(하기 논의되는 간 효소 상승은 제외)은 복부 통증($n = 32$, 5.8% 대 $n = 16$, 2.9%), 요통($n = 90$, 16.4% 대 $n = 50$, 9%) 및 기침($n = 41$, 7.5% 대 $n = 25$, 4.5%)이었다. 이들 부작용은 연구 중단과 드물게 관련되었다(라퀴니모드의 3% 및 위약 환자의 1%). 더욱 많은 라퀴니모드 환자($n = 27$, 4.9%; 대 $n = 11$, 위약에서 2.0%)는 연구 동안 정상치 상한의 3배($3 \times \text{ULN}$) 이상 및 $5 \times \text{ULN}$ 미만의 간 아미노트랜스퍼라제, 특히, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)에서의 비정상 값으로의 이동을 나타내었다. 치료 중단은 ≥ 3 , $< 5 \times \text{ULN}$ 의 ALT로 인해 라퀴니모드에서 7개의 사례 및 위약 환자에서 2개의 사례가 발생하였다. 대조적으로, $\geq 5 \times \text{ULN}$ 의 ALT 상승이 두 군 모두에서 종종 동등하게 발생하였고(8 대 8), 동등한 중단 비율을 발생시켰다. $5 \times \text{ULN}$ 까지의 상승이 보통 처음 6개월 이내에 발생하였고, 이는 모두 연구 중단 없이 또는 철수 2개월 이내에 가역적이었다. 빌리루빈 또는 응고 시험의 동반 상승에 의해 입증되는 바와 같이 간부전 및 간 기능저하의 사례는 없었다(하이의 법칙(Hy's Law))(참조: Temple, 2006).

[0328] 논의

[0329] 라퀴니모드는 장애의 임상 척도 및 질환 부하(burden)의 MRI 척도, 이의 경구 투여 경로 및 이의 안전성 프로파일에 대한 일치하는 효과에 의해 나타나는 바와 같이, 조직 손상의 누적에 대한 이의 효과를 기초로 하는 재발 완화형 MS에 대한 유망한 치료제이다.

[0330] 라퀴니모드는 MS의 재발 완화 과정을 특징으로 하는 염증 활성화에 유의한 효과를 가졌다. 상기 효과는 재발률의 감소, 연구의 1차 종점, 뿐만 아니라 활성 MRI 병변의 감소로 관찰되었다. 재발률의 감소는 질환 활성의 MRI 척도에 대해 관찰되는 효과와 매우 일치하였으며, 이는 다른 질환 변경 치료(DMT)에 대한 경우에는 항상 해당 하는 것은 아니다(참조: The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; Jacobs, 1996; PRISMS Study Group, 1998). 또한, 라퀴니모드는 MS에서의 핵심 결과 척도로 간주되는 확인된 장애 진행에 대해 유의한 효과를 가졌다. 위약 아암에서 질환 진행을 갖는 환자의 전체 비율은 적당하였으나, 라퀴니모드 아암에서의 감소는 실질적 현상이었고, 이는 상기 효과가 장애 진행의 보다 엄격한 기준, 예를 들면, 6개월의 확인 기간 및 마지막으로 가능한 방문에서 EDSS 변화의 지속을 포함하는 민감성 분석에 의해 확인되었기 때문이다. 서브그룹 분석은 두 군에서의 장애 진행이 주로 발작으로 인한 것이었고, 이러한 장애 진행은 라퀴니모드 처리 환자에서 덜 중증이었으며, 이후 더 양호하게 회복된 것을 나타내었다. 이는 병변 수에 대한 약물의 적당한 효과 및 병변 내의 축삭 손상에 대한 현저한 효과를 나타내는 전임상 연구와 일치한다(참조: Thone, 2011). MS에서 비가역적 조직 손상의 누적을 감소시키는 라퀴니모드의 독특한 특성은 염증 활성화에 대해 훨씬 큰 영향을 미치는 다른 DMT에 대해 이전에 보고된 것과 유사한 크기의 뇌 조직 손실의 진행에서의 유의한 감소에 의해 추가로 뒷받침된다(참조: Kappos, 2010; Rudick, 1999; Sormani, 2004; Miller, 2007). 아마도 두 아암에서 관찰된 매우 작은 평균 종축 변화로 인해 MSFC에 대해 유의한 효과가 관찰되지 않았다. 실시 효과는 위약 아암에서 MSFC 스코어의 개선이 존재함에 따라 MSFC 구성요소의 불명료한 종축 변화를 가질 수 있는 반면, 다른 시험은 악화를 나타내었다(참조: Kappos, 2010; Cohen, 2010).

[0331] ALLEGRO 연구는 단계 II에서 입증된 라퀴니모드의 매우 우수한 안전성 프로파일을 추가로 확인하였다. 상기 시험에서 심한 부작용의 비율 증가가 없었다. 하나의 안전성 신호는 라퀴니모드 처리된 아암에서 2배 더 빈번히 발생된 간 효소 상승이었다. 이들 상승은 대부분 첫번째 치료 기간에 발생하였고, 보통 적당하였으며; $5 \times \text{ULN}$ 을 초과하는 값은 라퀴니모드 및 위약 아암에서 동등하게 종종 발생하였다. 간 효소 상승은 $3 \times \text{ULN}$ 이상을 갖는 환자에서도 항상 가역적이었고, 간 기능저하 또는 간부전의 임상적, 이미징 또는 실험실 징후와 결코 관련되지 않았다. 내성 문제의 하나의 잠재적 징후는 보다 빈번히 발생하고, 라퀴니모드 아암에서 더 빈번히 치료 중단을 발생시키는 복부 통증이었다. ALT 상승의 경우와 같이, 복부 통증은 치료 노출의 초기 단계에서 보고되었다. 로퀴니멕스(roquinimex)(참조: Noseworthy, 2000)를 이용하여 이전에 관찰된 안전성 우려, 예를 들면, 장막염, 심혈관 사례 및 혈전증이 ALLEGRO 연구에서 징후로서 나타나지 않은 것은 주목할 가치가 있다.

[0332] 상기 연구에서 관찰된 결과는 독특하다. 위약-대조 셋팅에서 장애의 진행에 대한 입증된 효과를 갖는 다른 약물의 중요 연구로부터 획득된 데이터는 재발에 대한 효과와 관련된 효과의 크기를 나타낸다. 지금까지의 모든 다른 약물을 이용하여, 장애의 진행에 대한 효과는 ARR에 대한 효과와 동등하거나 더 낮았다.

[0333] 비교시, 이 연구의 결과는 다발성 경화증의 더 중요한 장기간의 척도인 장애의 진행에 대한 라퀴니모드의 효과가 다른 약물보다 매우 높다는 것을 나타내며, 이는 라퀴니모드의 효과가 반드시 이의 항염증성의 유도체는 아니고, 동물 모델에서 관찰되는 바와 같이 순수한 신경보호로 이루어진 것임을 시사한다. 따라서, 이러한 연구는 라퀴니모드가 이의 항염증성에 의해 MS를 치료하는데 효과적일 뿐만 아니라, 신경 손상 또는 변성에 대해 신경 세포를 보호하는 신경보호를 제공한다는 것을 나타낸다.

[0334] 결론

[0335] 이러한 단계 III 연구는 재발 및 장애 진행에서 감소를 갖고, 간 효소의 일시적 상승이 아닌 안전성 징후를 갖지 않는, RRMS의 치료를 위한 신규 옵션으로서의 라퀴니모드를 뒷받침한다. 감염 또는 악성종양에서 명백한 증가가 관찰되지 않았다. 라퀴니모드를 이용한 치료는 위약 환자에 대한 $.395 \pm 0.027$ 로부터 라퀴니모드 환자에 대한 0.304 ± 0.022 로의 연간 재발률의 감소($p=0.0024$)와 관련되었고, 확인된 EDSS 진행의 더 낮은 위험과 관련되었다(위험 비 = 0.641, 95% CI: 0.452-0.908, $p=0.0122$). GdE 및 신규/확대 T2 병변의 평균 누적 수는 라퀴니모드에 대해 더 낮았고($p=0.0003$ 및 $p=0.0002$), 뇌 부피 감소의 비율은 24개월에서 감소되었다($p<0.0001$).

[0336] 실시예 2: 임상 시험(단계 III) - Avonex^R 및 라퀴니모드의 이익-위험 평가

[0337] 다국적, 다기관, 무작위화, 병용-그룹, 임상 시험을 RRMS 대상체에서 수행하였다("BRAVO"). BRAVO는 이중-맹검 및 평가자-맹검 설계에서 위약에 대한 라퀴니모드 및 인터페론 β -1a(Avonex^R)의 참조 아암의 효능, 안전성 및 내성을 평가하기 위해 수행하였다. 경구 라퀴니모드와 주사가능한 인터페론 β -1a(Avonex^R) 사이의 비교 이익/위험 평가를 수행하기 위해 연구를 또한 수행하였다.

[0338] 연구의 1차 목적은 치료 기간 동안 확인된 재발의 수에 의해 측정되는 바와 같은 RRMS 대상체에서 라퀴니모드의 0.6mg의 1일 용량의 효능을 평가하는 것이다. 연구의 2차 목적은 치료 기간 종료시 MSFC 스코어에 의해 평가되는 바와 같은 장애의 누적에 대한 라퀴니모드의 0.6mg의 1일 용량의 효과를 평가하고, 치료 기간 종료 시 기준선으로부터의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 뇌 위축의 발달에 대한 라퀴니모드의 0.6mg 1일 용량의 효과를 평가하고, 치료 기간 동안 EDSS의 확인된 진행까지의 시간에 의해 측정되는 바와 같은 신체 장애의 누적에 대한 라퀴니모드의 0.6mg 1일 용량의 효과를 평가하는 것을 포함한다.

[0339] MS 임상 시험을 위한 2006 EMEA 지침은 신규한 치료, 적어도 재발을 예방하도록 의도된 치료의 비교 이익/위험 비를 발생시키기 위해 신규 치료와 이미 승인된 치료를 비교하는 활성 대조 병용 그룹 시험이 필요하다고 언급하고 있다. 위약, 시험 생성물 및 활성 대조군을 이용한 3-아암 연구가 바람직한 설계이다.

[0340] Avonex^R(인터페론 베타-1a)은 인간 인터페론 베타 유전자가 도입된 유전학적으로 조작된 차이나이즈 햄스터 난소 세포를 이용한 재조합 DNA 기술에 의해 생성된 166개의 아미노산 당단백질이다. Avonex^R의 아미노산 서열은 천연 인간 인터페론 베타의 서열과 동일하다.

[0341] Avonex^R은 신체 장애의 누적을 늦추고, 임상 악화의 빈도를 감소시키는 MS의 재발 형태를 갖는 환자의 치료를 위해 지정된 시판되는 약물이다. 효능이 입증된 다발성 경화증 환자는 첫번째 임상 에피소드를 경험하고, MS와 일치하는 MRI 특징을 갖는 환자를 포함한다.

[0342] Avonex^R의 권장된 투여량은 1주일에 1회 근육내로 주사되는 30mcg이다.

[0343] 연구 기간

[0344] 스크리닝 단계: 1개월 또는 30일 이하.

[0345] 치료 단계: 라퀴니모드 0.6mg, 이에 매치되는 경구 위약의 매일 1회 경구 투여, 또는 인터페론 β -1a(Avonex^R) 30 mcg의 매주 1회 근육내 투여의 24개월.

[0346] 연구를 성공적으로 완료한 대상체에게는 라퀴니모드 0.6mg/d가 투여되는 1년의 공개-라벨 연장에 진입할 기회가 제공되었다.

[0347] 1개월은 본 연구에서 30 ± 4 일로 정의된다.

[0348] 대상체의 수

- [0349] 약 1200명의 대상체.
- [0350] 모집 기간 종료 전, 맹검 재발률 및 샘플 크기 재평가를 수행한다. 새로이 추산된 집단의 재발률을 기초로 하여, 샘플 크기가 증가될 수 있다.
- [0351] 중퇴자는 대체하지 않았다.
- [0352] **연구 설계**
- [0353] 치료 아암
- [0354] 적격의 대상체를 1:1:1 비(경구 라퀴니모드:경구 위약:Avonex^R)로 무작위화시키고, 하기 3개의 치료 아암 중 하나로 할당하였다:
- [0355] 1. 매일 1회 라퀴니모드 0.6mg 경구(400명의 대상체).
- [0356] 2. 매일 1회 매치되는 위약(라퀴니모드에 대해) 경구(400명의 대상체).
- [0357] 3. 매주 1회 인터페론 β -1a(Avonex^R) 30mcg 근육내 주사(400명의 대상체).
- [0358] 경로 및 투여 형태
- [0359] 0.6mg 아암: 0.6mg 라퀴니모드를 함유하는 하나의 캡슐을 매일 1회 경구 투여한다. 0.6mg 라퀴니모드 캡슐은 메글루민과 함께 캡슐 당 0.6mg의 라퀴니모드 산을 함유한다.
- [0360] 0.6mg 라퀴니모드 캡슐은 2007년 12월 21일에 공개된 PCT 국제 출원 공보 제WO/2007/146248호(참조: 10페이지의 5행 내지 11페이지의 3행)에 개시된 방법에 따라 제조한다.
- [0361] 라퀴니모드 아암에 대해 매치되는 위약: 하나의 캡슐을 매일 1회 투여한다.
- [0362] 맹검
- [0363] 경구 치료 중인 대상체는 이중-맹검 방식으로 처리한다. Avonex^R을 이용한 주사가 가능한 처리에 할당된 대상체 및 이들의 치료 신경학자/의사는 치료 할당에 대해 비맹검되지만, 맹검 방식(잠재적 IM 주사 부위가 덮여진다)으로 시험 신경학자/의사에 의해 신경학적으로 평가되었다.
- [0364] 특정 시점에서의 평가
- [0365] 치료 단계 동안, 대상체를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월, 21개월 및 24개월(종료/조기 중단)의 12회의 예정된 방문 전체에 대해 연구 장소에서 평가하였다.
- [0366] 연구 동안, 특정 시점에서 (치료 할당에 상관없이) 하기 평가를 수행한다:
- [0367] 1. 생체 신호(체온, 맥박, 혈압)를 각 연구 방문 시 측정한다.
- [0368] 2. 신체 검사는 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에서 수행한다.
- [0369] 3. 하기 안전성 임상 실험실 테스트를 수행한다:
- [0370] a. 혈액학 및 감별된 완전 혈구수(CBC) - 모든 예정 방문시. 망상적혈구수는 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단) 뿐만 아니라 헤모글로빈에서의 유의한 감소의 경우에 CBC에 추가한다.
- [0371] b. 혈청 화학(전해질, 간 효소, 직접 및 전체 빌리루빈, CPK 및 creatinine 아밀라제를 포함), 및 뇨검사 - 모든 예정 방문시.
- [0372] c. 혈청 TSH, T3 및 자유 T4를 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 측정한다.
- [0373] d. 급속 뇨 β -hCG 시험을 기준선(0개월; 모든 대상체) 및 이후의 각각의 예정된 연구 방문시(연구 장소; 경구 치료에 할당된 대상체만)에 잠재적 가임기 여성에서 수행한다.
- [0374] e. 잠재적 가임기 여성의 β -hCG는 각각의 연구 방문 시 수행한다.
- [0375] f. 3개월 방문 후에 시작하여, 급속 뇨 β -hCG 테스트를 28($\pm$ 2)일마다 잠재적 가임기 여성(경구 치료에 할당된

대상체만)에서 수행한다. 대상체는 테스트가 수행되는 것이 예정된 후 72시간 이내에 전화로 접촉하여, 시험에 관한 특정 질문을 받았다. 임신이 의심되는 경우(양성 노 β -hCG 테스트 결과), 전화를 건 사람은 연구 약물이 중단된 것을 확인하였고, 모든 연구 약물과 함께 가능한 한 신속히 연구 장소에 도착하도록 대상체에게 지시하였다.

- [0376] 4. 염증의 마커(혈청 통상적 C-반응성 단백질 및 피브리노겐)를 모든 예정된 방문 시 측정한다.
- [0377] 5. 라퀴니모드 또는 Avonex^R를 이용한 치료에 대한 면역학적 파라미터 및 반응의 평가, 뿐만 아니라 라퀴니모드의 잠재적 작용 메커니즘의 추가 연구 또는 감염성 체제의 검출을 위해 혈청 샘플을 수집한다. 이들 샘플을 0개월, 12개월 및 24개월에 수집한다.
- [0378] 6. 연구의 처음 3개월 동안, 2주마다, 및 1개월 및 2개월 방문 후 14($\pm$ 2)일에 연구 장소 요원이 주기적으로 전화 통화하였고, 환자에게 대상체에게 제시된 혈관 혈전증을 암시하는 징후 또는 증상과 관련된 질문을 하고, 혈관 혈전증을 암시하는 징후/증상에 관한 소정의 질문의 리스트를 대상체에게 제시한다. 혈전 사례가 의심되는 경우, 대상체는 추가 평가를 위해 즉시 연구 장소에 도착하도록 요청된다. 1개월 및 2개월 방문 14($\pm$ 2)일 후, 환자에게 대상체에게 제시된 혈관 혈전증을 암시하는 징후 또는 증상과 관련된 질문을 한다.
- [0379] 7. ECG는 -1개월(스크리닝; QTc가 450 msec를 초과하는 경우 30분 이하의 간격으로 추가 기록이 수행된다), 0개월(기준선; 3회 기록, 15분 간격), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행한다.
- [0380] 8. 흉부 X-선은 -1개월(스크리닝)에 수행한다(스크리닝 방문 전 6개월 이내에 수행되지 않은 경우).
- [0381] 9. 부작용(AE)은 연구 전반에 걸쳐 모니터링하고, 기록한다.
- [0382] 10. 병용 약물은 연구 전반에 걸쳐 모니터링한다.
- [0383] 11. 신경상태[기능적 시스템(FS), 확장 장애 상태 척도(EDSS; 전환된 스케일), 보행 지수(AI)] 및 시한적-25 피트 보행 테스트를 포함하는 신경학적 평가를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선) 및 이후 종료/조기 중단까지 3개월 마다 수행하였다(스크리닝 방문시, 시한적-25 피트 보행 테스트를 실시 목적을 위해 MSFC의 일부로서 3회 수행한다).
- [0384] 12. MS 기능성 복합(MSFC)은 -1개월(스크리닝)(연습 목적을 위해서만 3회 실시), 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 평가한다.
- [0385] 13. 일반 건강 상태는 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단)에 EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가한다.
- [0386] 14. 일반 건강 상태 및 삶의 질 파라미터는 0개월(기준선) 및 이후 종료/조기 중단 때까지 6개월 마다 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 대상체-보고된 설문지에 의해 평가한다.
- [0387] 15. 대상체-보고된 피로를 0개월(기준선), 2개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가한다.
- [0388] 16. 모든 대상체는 0개월(기준선 방문 13-7일 전), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 3회의 MRI 스캔을 받았다. 대상체는 가돌리늄 투여(12개월) 전 및 후에 MRI 스캔을 받았다.
- [0389] 17. 모든 대상체에서 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 각 평가에서 1.25%, 2.5% 및 100% 콘트라스트 수준 차트[슬로안 문자 또는 텀블링-E]를 이용하여 양안 저-콘트라스트 시력의 5회 평가를 수행한다.
- [0390] 18. 인자 V 라이덴 돌연변이(Factor V Leiden mutation, FVLM)에 대한 혈액 테스트를 스크리닝 방문 시 수행한다.
- [0391] 19. B 및 C형 간염 바이러스에 대한 혈청학을 스크리닝 방문 시 수행한다.
- [0392] 20. 재발은 연구 전반에 걸쳐 확인하고/모니터링하고/평가한다. "연구 중"인 재발 정의는 객관적인 신경학적 평가에 의해 뒷받침되어야 하므로, 신경학적 결손은 의사-재발을 제거하기에 충분히 길게 지속되어야 한다. 따라서, Bravo에서, 확인된 재발은 하나 이상의 신규 신경학적 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경학적 이상의 재현이며, 여기서 임상 상태에서의 변화는 적어도 48시간 지속되고, 이전 재발의 개시로부터 적어도 삼십(30)일의 개선된 신경학적 상태가 바로 선행된다.

- [0393] 21. 재발에 대해 허용되는 치료는 최대 연속 5일 동안의 정맥내 메틸프레드니솔론 1 gr/일이다.
- [0394] 22. 작업 생산성 및 활동 장애 - 일반적 건강(work productivity and activities impairment - General Health, WPAI-GH) 설문지를 이용한 작업에 대한 일반 건강 및 증상 중증도의 효과의 평가(3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월 및 21개월)(이러한 평가는 US 구 장소만의 모든 대상체에서 수행된다).
- [0395] 23. 방문 동안 수행된 평가의 순서는 다음과 같다:
- [0396] a. 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 대상체-보고된 설문지(6개월, 12개월 및 18개월)
- [0397] b. 변형 피로 영향 척도(MFIS)(2개월, 6개월, 12개월 및 18개월)
- [0398] c. 작업 생산성 및 활동 장애 - 일반적 건강(WPAIGH) 설문지(US 연구 장소에만 적용가능, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월 및 21개월)
- [0399] d. 9-홀 펍 및 MSFC의 PASAT 구성요소(시한적-25 피트 보행이 이후에 수행될 수 있다)(6개월, 12개월 및 18개월)
- [0400] 24. 상기 기재된 바와 같은 방문 활동의 나머지.
- [0401] 25. 경구 치료에 할당된 대상체의 경우, 연구 약물의 마지막 용량은 종료 방문일 하루 전에 투여한다.
- [0402] 26. 주사에 할당된 대상체의 경우, 연구 약물(Avonex^R)은 종료 방문일에 투여하지 않는다.
- [0403] 안전성 파라미터 - 부작용
- [0404] 대상체가 사전 동의서에 서명한 때로부터 연구 전반에 걸쳐 종료 방문 후 30일까지 부작용을 기록한다.
- [0405] 안전성 파라미터 - 안전성 실험실 평가
- [0406] 하기 시험을 수행한다:
- [0407] 1. 혈청 화학: 글루과정, 크레아티닌, 빌리루빈(직접 및 전체), 우레아, AST(SGOT), ALT(SGPT), GGT, 췌장 아밀라제, 지질 프로파일(스크리닝 또는 기준선 방문 시 연구에서 1회; 12시간-단식이 필수적임: 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세라이드), 전체 단백질 알부민, CRP(C 반응성 단백질, 통상적 검정), 알칼리성 포스파타제, CPK, T3, 유리 T4, 및 TSH[0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에서만].
- [0408] 2. 전해질: 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 인.
- [0409] 3. 응고: 피브리노겐 및 INR(지역 실험실에서 수행됨).
- [0410] 4. 혈액학: 헤모글로빈, MCH, MCV, MCHC, 적혈구부피률(hematocrit), 적혈구 세포 수(RBC), 백혈구 세포 수 + 감별, 혈소판 수, 및 망상적혈구 수를 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단 방문), 및 기준선 수준에 비해 헤모글로빈에서 2 g/dL 이상의 감소의 임의의 경우 CBC에 추가한다. 이러한 경우, 망상적혈구 수의 측정은, 헤모글로빈 값과 기준선 헤모글로빈 사이의 차이가 2g/dL 미만인 될때까지 각각의 CBC 테스트로 계속한다.
- [0411] 5. 인자 V 라이덴 돌연변이: 이 샘플(이러한 돌연변이를 위해서만)은 스크리닝 방문 시 수집하고, 중앙 실험실에서 동결 저장하였다. 이 샘플은 연구 동안 임의의 시점에서 DMC의 요청시 분석될 수 있다. 상기 이유로, 대상체가 스크리닝에 실패하는 경우, 이러한 샘플은 파기된다.
- [0412] 6. 임신 검사.
- [0413] 7. 뇨검사: 글루과정, 케톤, 적혈구, 백혈구 및 단백질.
- [0414] 8. 혈청학(간 효소의 확인된 이상에 대해서만 수행됨): 항-A형 간염 IgM 항체, B형 간염 표면 항원, 항-B형 간염 코어 IgM 항체, 항-C형 간염 IgG 항체, 항-핵 항체, 항-平滑근(Sm) 항체, 및 항-간-신장 마이크로솜(LKM)-1 항체.
- [0415] 안전성 및 약물 부작용 감시(pharmacovigilance)
- [0416] 신규 상태 또는 기존 상태의 악화는 AE로 간주된다. 연구 진입 전에 존재하고 연구 동안 악화되지 않은 안정적인 만성 상태는 AE로 간주되지 않는다.

- [0417] 발병일, AE의 설명, 중증도, 심각함, 획득된 작용, 연구 약물과의 관계, 사례의 결과 및 해소일을 기록한다.
- [0418] 보조 연구
- [0419] 약리유전학(PGt) 평가: EC/IRB에 의한 본 보조 연구의 승인시, PGt 파라미터를 위한 혈액 샘플은 0개월(기준선)에 사전 동의서에 서명한 모든 대상체로부터 수집한다.
- [0420] 임상, MRI 및 안전성 파라미터와 관련하여 PGt와 라퀴니모드 또는 Avonex^R에 대한 반응 사이의 관계를 모든 연구 장소에서 평가한다.
- [0421] 작업에 대한 일반적 건강 및 증상 중증도의 효과를 0개월(기준선), 및 이후 24개월(종료/조기 중단) 방문 때까지 3개월 마다 작업 생산성 및 활동 장애-일반 건강(WPAI-GH) 설문지에 의해 평가한다(이러한 평가는 미국 연구 장소만의 모든 대상체에서 수행한다).
- [0422] **포함/제외 기준**
- [0423] 포함 기준
- [0424] 1. 대상체는 재발 완화형 질환 과정과 함께 개정된 맥도널드 기준[참조: Ann Neurol 2005;58:840-846]에 의해 정의된 바와 같은 확인되고 기록된 MS 진단을 가져야 한다.
- [0425] 2. 대상체는 스크리닝 및 기준선 방문 둘 다에서 0-5.5의 전환된 EDSS 스코어로 보행성이어야 한다.
- [0426] 3. 대상체는 스크리닝 전 30일(-1개월), 및 스크리닝(-1개월)과 기준선(0개월) 방문 사이에 안정한 신경학적 상태로 존재해야 하고, 코르티코스테로이드 치료[정맥내(IV), 근육내(IM) 및/또는 경구(po)]가 없어야 한다.
- [0427] 4. 대상체는 하기 중 하나를 경험해야 한다:
- [0428] a. 스크리닝 전 12개월 내에 적어도 1회의 기록된 재발, 또는
- [0429] b. 스크리닝 전 24개월 내에 적어도 2회의 기록된 재발, 또는
- [0430] c. 스크리닝 전 12개월 이내에 수행된 MRI에서 적어도 1회의 기록된 T₁-Gd 증강 병변과 함께 스크리닝 전 12개월 내지 24개월 사이에 1회의 기록된 재발.
- [0431] 5. 대상체는 포괄적으로 18세 내지 55세 연령이어야 한다.
- [0432] 6. 잠재적 가임기 여성은 허용되는 산아 제한 방법을 수행해야 한다. 본 연구에서 허용되는 산아 제한 방법은 외과적 불임법, 자궁내 장치, 경구 피임약, 피임용 패치, 장기-작용 주사용 피임약, 파트너의 정관절제술 또는 이중 장벽 방법(콘돔 또는 살정자제를 갖는 횡격막)을 포함한다.
- [0433] 7. 대상체는 연구에 진입하기 전에 서면 사전 동의서에 서명하고 날짜를 기입할 수 있어야 한다.
- [0434] 8. 대상체는 연구 기간 동안 기꺼이 프로토콜 요건을 준수해야 한다.
- [0435] 제외 기준
- [0436] 1. -1개월(스크리닝)과 0개월(기준선) 사이에 재발의 발생 또는 코르티코스테로이드를 이용한 임의의 치료(정맥내[IV], 근육내[IM] 및/또는 경구[PO]) 또는 ACTH.
- [0437] 2. MS 진행형 대상체.
- [0438] 3. 스크리닝 전 6개월 이내에 실험 또는 조사 약물의 사용, 및/또는 약물 임상 연구에 참여.
- [0439] 4. 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 면역억제제(미토산트론(Novantrone^R)을 포함) 또는 세포독성제의 사용.
- [0440] 5. 나탈리주맙(Tysabri^R), 클라드리빈, 라퀴니모드, 인터페론 베타-1a(Avonex^R 또는 Rebif^R), 인터페론 베타 베타-1b(Betaseron^R/Betaferon^R) 또는 MS에 대한 임의의 다른 실험적 인터페론-베타 중 어느 하나의 이전 사용.
- [0441] 6. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 글라티라머 아세테이트(Copaxone^R) 또는 IVIG를 이용한 이전 치료.
- [0442] 7. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 만성(30일 이상 연속) 전신(IV, PO 또는 IM) 코르티코스테로이드 치료.

- [0443] 8. 이전 전신 방사선 조사 또는 전체 림프구 방사선조사.
- [0444] 9. 이전의 줄기 세포 치료, 자가 골수 이식 또는 동종이형 골수 이식.
- [0445] 10. 공지된 결핵 병력.
- [0446] 11. 기준선 방문 전 2주 이내의 급성 감염.
- [0447] 12. 기준선 방문 전 2주 이내의 주요 외상 또는 수술.
- [0448] 13. 공지된 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 양성 상태.
- [0449] 14. 기준선 방문 전 2주 이내의 CYP3A4의 억제제의 사용.
- [0450] 15. 스크리닝 방문 전 2년 이내의 아미오다론의 사용.
- [0451] 16. 임신 또는 모유수유.
- [0452] 17. 스크리닝시 ALT 또는 AST의 3xULN 이상의 혈청 상승.
- [0453] 18. 스크리닝시 2xULN 이상인 혈청 직접 빌리루빈.
- [0454] 19. 하기로부터 취득된 450 msec 초과(기계 출력에 따름)인 QTc 간격:
 - [0455] a. 스크리닝 방문시 2회의 ECG 기록, 또는
 - [0456] b. 3회의 기준선 ECG 기록으로부터 계산된 평균값.
- [0457] 20. 의학적 병력, 신체검사, ECG, 실험실 테스트 또는 흉부 또는 흉부 X-선에 의해 결정시 조사자의 의견으로 안전하고 완전한 연구 참여를 제외시키는, 임상적으로 유의하거나 불안정한 의학적 또는 외과적 상태를 갖는 대상체. 이러한 상태는 다음을 포함할 수 있다:
 - [0458] a. 연구 프로토콜에 의해 허용된 표준 치료에 의해 충분히 조절될 수 없는 심혈관 또는 폐 장애.
 - [0459] b. 연구 의약의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장 장애.
 - [0460] c. 신장, 대사 또는 혈액학적 질환.
 - [0461] d. 갑상선 질환: 갑상선항진증을 갖는 대상체는 연구에 참여하는 것이 허용되지 않는다. 대상체가 임상적으로 정상갑상선이고 안정적이라고 간주되는 경우 갑상선항진증을 갖는 대상체는 연구에 참여하는 것이 허용될 수 있다.
 - [0462] e. 간 질환, 예를 들면, 간경화증.
 - [0463] f. 긴-QT 증후군의 가족력.
 - [0464] g. 약물 및/또는 알콜 남용 병력.
 - [0465] h. 자살관념을 갖거나 갖지 않는, 정신분열병 또는 중증 우울증을 포함하는 현재의 주요 정신과 장애.
 - [0466] i. 스크리닝 방문 전 12개월 이내에 발생하는 마지막 경련과 함께, 발작 장애의 병력.
- [0467] 21. 가돌리늄에 대한 민감성의 공지된 병력.
- [0468] 22. MRI 스캐닝을 성공적으로 받을 수 없음.
- [0469] 23. 만니톨, 메글루민 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트에 대한 과민성과 같은 라퀴니모드의 투여를 방해하는 공지된 약물 과민성.
- [0470] 24. 천연 또는 재조합 인터페론 베타, 인간 알부민, 또는 Avonex^R의 제형의 임의의 다른 성분에 대한 공지된 과민성 병력.
- [0471] 추가의 허용되지 않는 병용 의약/요법: 인터페론, 글라티라머 아세테이트(Copaxone^R), 나탈리주맙(Tysabri^R), CYP3A4의 억제제, 미톡산트론(Novantrone^R), 경구 스테로이드, 비경구 스테로이드(급성 재발의 치료를 위해 허용되어 제공되는 것 제외), 화학요법제, 4-아미노 피리딘 또는 3,4 디아미노피리딘, IV 면역글로불린(Ig) 및 임

의의 다른 실험용 제제, 및 다른 면역억제제 또는 면역조절제.

[0472] CYP3A4 억제제의 부분적 목록(2주 전 및 치료 기간 동안 허용되지 않음)이 하기에 나열된다:

[0473] 심장 약물/항부정맥제, 예를 들면, 아미오다로넬, 딜타젬, 니페디핀, 베라파밀, 또는 미베프라딜; 항균제, 예를 들면, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 또는 보리코나졸; HIV 약물, 예를 들면, 텔라비르딘 또는 프로테아제 억제제, 예를 들면, 인디나비르, 리토나비르 등; 항우울제, 예를 들면, 플루옥세틴, 플루복사민, 또는 네파조돈; 및 기타 CYP3A4 억제제, 예를 들면, 이소니아지드, 퀴닌, 시메티딘, 질류톤, 또는 아프레피탄트.

[0474] **통계적 고려사항**

[0475] 연구를 위한 샘플 크기 고려사항은 하기 가정을 기초로 한다:

[0476] 1. 1년의 기간 동안 개별적 대상체의 확인된 재발의 수는 λ_i 의 개별적 비율을 갖는 포아송 과정을 반영하며, 이러한 개별적 대상체 비율 λ_i 는 평균 $1/\theta$ 와 함께 지수적으로 분포되며, 여기서 θ 는 집단의 연간 재발률이다. 이러한 접근법은 과분산 포아송 분포로서 확인된 재발의 전체 수를 모델링한다.

[0477] 2. 미처리된 환자 집단에서 예상 연간 재발률은 연간 $\theta = 0.65$ 재발이다.

[0478] 3. 위약 치료 군에서, 예상 연간 재발률은 위약 효과로 인해 연간 $\theta = 0.6$ 재발이다.

[0479] 4. 라퀴니모드를 이용한 치료는 위약 군과 비교하는 경우 환자 집단 연간 재발률을 25% 이상 감소시킨다. 즉, 라퀴니모드 처리 집단의 예상 연간 재발률은 연간 $\theta = 0.45$ 재발 이하이다.

[0480] 준-가능도(과분산) 포아송 회귀분석(SAS[®] PROC GENMOD)를 사용한 상기 기초적 가정을 설명하는 모의 연구는 전체 666명의 대상체(아암 당 333명의 대상체)가 위약 군과 라퀴니모드 군 사이의 확인된 재발의 전체 수에서 25%의 통계적으로 유의한 감소를 검출하는 약 80%의 효능을 제공하는 것을 나타내었다. 이러한 샘플 크기는 또한 라퀴니모드 0.6mg 치료 군과 위약 군 사이의 확인된 재발의 전체 수에서의 30%의 통계적으로 유의한 감소를 검출하는 92%의 효능을 가능케 한다.

[0481] 치료 기간 동안 확인된 재발의 전체 수의 분석은 기준선 조정된 준-가능도(과분산) 포아송 회귀분석을 기초로 한다. 치료 기간 종료시의 MSFC에 의해 평가된 장애의 분석, 및 기준선으로부터 처리 기간 종료까지의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 바와 같은 뇌 위축의 분석은 공분산의 기준선 조정된 분석을 기초로 한다. EDSS의 확인된 진행까지의 시간에 의해 측정된 신체 장애의 누적 분석은 콕스 비례 위험 모델을 기초로 한다.

[0482] 경로 및 투여 형태

[0483] 라퀴니모드 아암: 라퀴니모드 0.6mg을 함유하는 하나의 캡슐을 한잔의 물과 함께 매일 1회, 바람직하게는 매일 동일 시간에 경구 투여한다.

[0484] 0.6mg 라퀴니모드 캡슐은 2007년 12월 21일에 공개된 PCT 국제 출원 공보 제WO/2007/146248호(참조: 10페이지의 5행 내지 11페이지의 3행)에 개시된 방법에 따라 제조한다.

[0485] 라퀴니모드 아암에 매치되는 위약: 하나의 캡슐을 한잔의 물과 함께 매일 1회, 바람직하게는 매일 동일 시간에 경구 투여한다.

[0486] Avonex^R 아암: 매주 1회, 바람직하게는 같은 날에 인터페론 β -1a(Avonex^R) 30 mcg의 1회 주사를 근육내 투여한다.

[0487] **결과 척도**

[0488] 1차 결과 척도

[0489] 치료 기간 동안 확인된 재발의 수.

[0490] 2차 결과 척도

[0491] 유형-I 오차는 하기 순서에 따라 계통 접근법(즉, 각각의 종점은 이전 종점이 위약 비교에 대한 라퀴니모드 0.6mg에 대해 0.05 이하의 p-값을 갖는 경우에만 분석된다)을 이용하여 조절한다:

[0492] 1. 치료 기간 종료 시 MSFC 스코어에 의해 평가되는 장애.

- [0493] 2. 치료 기간 종료 시 기준선으로부터의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 뇌 위축.
- [0494] 3. EDSS의 확인된 진행까지의 시간에 의해 측정되는 신체 장애의 누적(EDSS의 확인된 진행은, 3개월 후에 확인된, 기준선이 0 내지 5.0인 경우 EDSS 스코어에 대한 기준선으로부터 1 포인트 증가, 또는 기준선 EDSS가 5.5인 경우 0.5 포인트 증가로 정의된다. 진행은 재발 동안에는 확인될 수 없다).
- [0495] 안전성 및 내성 결과 척도
- [0496] 1. 부작용.
- [0497] 2. 생체 신호.
- [0498] 3. ECG 소견.
- [0499] 4. 임상 실험실 파라미터.
- [0500] 5. 연구로부터 조기 중단된 대상체의 비율(%), 중단 이유 및 철수까지의 시간.
- [0501] 6. AE로 인해 연구로부터 조기 중단된 대상체의 비율(%) 및 철수까지의 시간.
- [0502] 이익/위험 평가
- [0503] Avonex^R 참조 아암을 라퀴니모드 군과 위약 군 사이의 비교를 위한 것과 동일한 중점과 관련하여 위약 치료 군과 비교한다.
- [0504] 이들 중점은 하기를 포함한다:
- [0505] 1. 치료 기간 동안 확인된 재발의 수.
- [0506] 2. EDSS 및 MSFC 신경학적 스케일을 기초로 한 장애 척도.
- [0507] 3. MRI 파라미터.
- [0508] 4. 부작용, 생체 신호, ECG 및 임상 심혈관 파라미터에 의해 평가되는 안전성.
- [0509] 5. 내성.
- [0510] 6. EuroQoL(EQ5D) 설문지 및 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 대상체-보고된 설문지에 의해 평가되는, 예를 들면, 변형 피로 영향 척도(MFIS), 일반 건강 상태와 같은 삶의 질 척도.
- [0511] 2개의 활성 아암(라퀴니모드 및 Avonex^R) 사이의 이익/위험 비의 비교 평가는 하기 국면을 기초로 한다:
- [0512] 1. 효능 파라미터(장애, MRI 파라미터, 기타 재발-관련 중점).
- [0513] 2. 안전성 및 내성.
- [0514] 3. 삶의 질.
- [0515] 추가 탐색 중점
- [0516] 다음 평가는 탐색 방식으로 제시된다:
- [0517] 1. 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 T1-강조된 이미지 상의 증강 병변의 전체 수.
- [0518] 2. 12개월에 수행된 T1-강조된 이미지 상의 증강 병변의 수.
- [0519] 3. 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 T1-강조된 이미지 상의 증강 병변의 수.
- [0520] 4. 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 증강된 T1 스캔 상의 신규 저장도 병변("흑색 구멍")의 전체 수.
- [0521] 5. 12개월에 수행된 증강된 T1 스캔 상의 신규 저장도 병변("흑색 구멍")의 전체 수.
- [0522] 6. 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 증강된 T1 스캔 상의 신규 저장도 병변("흑색 구멍")의 전체 수.
- [0523] 7. 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 스캔 상의 신규/새로이 확대되는 T2 병변의 전체 수.
- [0524] 8. 12개월에 수행된 스캔 상의 신규/새로이 확대되는 T2 병변의 수.

- [0525] 9. 24개월(종료/조기 중단)에 수행된 스캔 상의 신규/새로이 확대되는 T2 병변의 전체 수.
- [0526] 10. 0개월(기준선) 내지 24개월(종료/조기 중단) 사이의 T2-병변 부피의 변화.
- [0527] 11. 처리 기간의 종료/조기 중단에서 T2-병변의 부피.
- [0528] 12. 증강된 T1 스캔 상의 저장도 병변의 부피의 기준선으로부터 24개월(종료/조기 중단)까지의 변화.
- [0529] 13. 1) 기준선으로부터 12개월까지 및 b) 12개월로부터 24개월(종료/조기 중단)까지의 뇌 부피 변화 퍼센트에 의해 정의되는 뇌 위축.
- [0530] 14. 1.25%, 2.5% 및 100% 콘트라스트 수준 슬로안 문자/팁블링-E 차트 상의 2미터 거리로부터 정확하게 판독된 문자 수에 의해 평가된, 기준선으로부터 24개월(종료/조기 중단)까지의 양안 시력의 변화.
- [0531] 15. 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가되는 대상체-보고된 피로.
- [0532] 16. 치료 기간 동안의 최초 확인된 재발까지의 시간.
- [0533] 17. 재발 없는 대상체의 비율.
- [0534] 18. 치료 기간 동안 입원 및/또는 IV 스테로이드를 필요로 하는 확인된 재발률.
- [0535] 19. EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가되는 일반적 건강 상태.
- [0536] 20. 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 대상체-보고된 설문지에 의해 평가된 일반 건강 상태 및 건강-관련 삶의 질.
- [0537] **평가 방법**
- [0538] 신경상태 - 완전한 신경학적 평가를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 및 이후 연구의 종료/조기 중단 때까지 3개월 마다 수행한다. 신경학적 평가는 표준화된 신경학적 시험 및 쿠르츠케 기능 시스템 및 확장 장애 상태의 평가이다.
- [0539] MS 기능성 복합 척도는 3개의 임상 시험으로 구성되며, 이의 결과는 z-스코어를 이용하여 조합된다. 3개의 임상 시험은 PASAT, 시한적-25 피트 보행 및 9-홀 펙 테스트를 포함한다. PASAT 및 9-홀 펙 테스트는 -1개월(스크리닝)(연습 목적을 위해서만), 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단) 방문 시 수행한다. 시한적-25 피트 보행 테스트는 신경상태가 수행되는 각각의 시간에 수행된다.
- [0540] 저-콘트라스트 시력은 MSFC 평가와 함께 0개월(기준선), 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단) 방문 시 양안 평가한다.
- [0541] 모든 대상체는 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 3회의 MRI 스캔(가돌리늄 투여 전 및 후)을 받았다. 하기 파라미터는 각각의 관련 예정 스캔 상에서 평가한다:
- [0542] T1-강조된 MRI 스캔 상의 Gd-증강 병변의 수, 신규/새로이 확대되는 T₂ 고강도 병변의 수(이전 스캔을 참조로 함), T₂ 고강도 병변의 부피, 가돌리늄-증강된 T₁-강조된 MRI 스캔 상의 신규 저장도 병변('흑색 구멍')의 수(이전 스캔을 참조로 함), 가돌리늄-증강된 T₁-강조된 MRI 스캔 상의 저장도 병변의 부피, 뇌 부피 변화 퍼센트(이전 스캔을 참조로 함), 및 표준화된 뇌 부피(기준선). 모든 MRI 데이터를 MRI-AC에 의해 평가하고 정량화한다.
- [0543] 대상체-보고된 피로는 0개월, 2개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 변형 피로 영향 척도(MFIS)에 의해 평가된다.
- [0544] 일반 건강 상태는 0개월(기준선) 및 24개월(종료/조기 중단)에서 EuroQoL(EQ5D) 설문지에 의해 평가된다.
- [0545] 일반 건강 상태는 또한 0개월(기준선), 및 이후 종료/조기 중단 때까지 6개월마다 약식 일반 건강 조사표(SF-36)의 대상체-보고된 설문지에 의해 평가한다. SF-36은 일반적인, 자기 관리 건강-관련 삶의 질 수단이다. 이러한 연구에서, 상기 수단은 방문 동안 자기 관리된다.
- [0546] 약리유효학(PGt) 평가(보조 연구)는 기준선 방문 시 수집된 8.5 ml 혈액 샘플을 이용하여 수행한다.
- [0547] 경제적 영향은 작업 생산성 및 활동 장애(WPAIGH) 설문지(보조 연구, US 연구 장소에서만)에 의해 평가한다. WPAI-GH는 작업 뿐만 아니라 일반적인 활동 생산성에 대한 일반 건강 및 증상 중증도의 효과를 측정함으로써 생산성 손실을 평가하기 위해 개발되었다. 이러한 설문지는 0개월(기준선), 및 이후 24개월(종료/조기 중단) 방

문 때까지 3개월 마다 작성한다. 이러한 평가를 단지 US 연구 장소만의 모든 대상체에서 수행한다.

[0548] 혈청 샘플은 0개월(기준선), 12개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 모든 대상체로부터 수집한다. 이들은 면역학적 파라미터 및 라퀴니모드 또는 Avonex^R를 이용한 치료에 대한 반응의 평가, 뿐만 아니라 라퀴니모드의 잠재적 작용 메카니즘의 추가 연구를 위해 수집한다.

[0549] 생체 신호(온도, 맥박 및 혈압)는 모든 예정된 방문 및 예정되지 않은 방문 시 측정한다. 기준선 방문 시, 혈압 및 맥박은 첫번째 약물 투여 30 및 60분 후에 측정한다. 혈압 및 맥박은 5분 동안의 휴식 후에 앉은 자세에서 기록한다.

[0550] 체중은 스크리닝 및 24개월(종료/조기 중단) 방문 시 측정한다. 신장은 -1개월(스크리닝) 방문 시에만 측정한다.

[0551] ECG는 -1개월(스크리닝)(QTc가 기계 출력에 따라 450msec 초과인 경우 최대 30분 간격으로 추가 기록이 수행된다), 0개월(기준선), 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 수행한다. 기준선 방문시, 치료중(on-treatment) 값에 대한 비교를 위해 기준선 간격 결과를 평균함으로써 통합된 기준선 ECG로 기능하기 위해 15분 간격으로 3회의 ECG를 수행한다.

[0552] 측정을 수행하기 전에 적어도 10분 동안 대상체를 휴식시킨다. 12개의 리드 ECG는 대상체가 5분 동안 뒤로 누운 자세를 취한 후에 수행한다.

[0553] -1개월(스크리닝), 0개월(기준선) 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월(종료/조기 중단)에 신체 검사를 수행한다.

[0554] 흉부 X-선은 스크리닝 전 6개월 이내에 수행되지 않으면 스크리닝시(-1개월) 수행하고, 수득될 수 있는 이의 보고서를 제공한다.

[0555] **결과**

[0556] BRAVO 시험 결과는 문헌(참조: August 1, 2011 Press Release from Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., 및 Vollmer et al. (Neurology, April 24, 2012; 78 (Meeting Abstracts 1):S01.007))에 보고되었고, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 인용된다.

[0557] 실시예 3: ALLEGRO 및 BRAVO 시험의 사후 분석: 환자 서브그룹에서 라퀴니모드 효능의 평가

[0558] **도입**

[0559] 자연사 데이터는, EDSS가 3에 도달하면, 장애 진행이 더 쉽고 더 빨라진다는 것을 보여준다(참조: Pittock et al. Neurology 2004; 62:51-9; Pittock et al. Neurology 2004; 62:601-6; Leray et al. Brain 2010; 133:1900-1913). EDSS >3에서, 만성 확산 염증이 장애의 보다 중요한 원인일 수 있다.

[0560] EDSS 스코어가 ≤3인 환자는 완전 보행성이지만, 보행 기능 장애는 다발성 경화증에서는 일반적이고 이 단계를 넘어서는 장애 진행의 주요 구성 요소이다. 이 단계를 넘는 환자는 증가하는 운동 장애를 경험한다. EDSS 3.5인 환자는 완전히 보행성이지만, 이미 선택된 기능 시스템에서 중간 정도의 장애를 나타낸다. EDSS 4인 환자는 보행에 약간의 제한을 경험하지만, 명백한 신경학적 기능 장애에도 불구하고 하루의 대부분은 좋아진다. 후속적인 EDSS 진행은 보행의 객관적인 감소 및 다른 기능적 도메인에서 비교적 중증 장애를 특징으로 한다.

[0561] 악화 질환("MS 악화")(참조: Lublin, 2014)을 나타내고 EDSS가 3 이상에 도달된 RRMS 환자는 더 낮은 EDSS 단계로부터의 진행보다 매일 기능에 더 유해한 확인 장애 진행(CDP)을 경험할 수 있다. 임상적 필요성은 연간 재발률(ARR)을 상당히, 그리고 단계 III ALLEGRO 및 BRAVO 연구에서 CDP 대 위약(PBO)을 더 큰 범위로 감소시키는 라퀴니모드 치료로 처리될 수 있다. 라퀴니모드는 대체로 그리고 EDSS 서브그룹에서 EDSS-기반 CDP를 감소시켰다.

[0562] **요약**

[0563] 비임상적 및 임상적 데이터는, 라퀴니모드가 부분적으로 이의 말초 항-염증성 효과와 무관하게 중추 신경계 내에서 직접 보호 효과를 발휘한다는 것을 지지한다. 각각 실시예 1 및 2에 기재된 ALLEGRO 및 BRAVO 연구에 의해 입증된 매일 경구 라퀴니모드(LAQ) 0.6mg의 효능 프로파일은 다른 RRMS 요법의 프로파일과 상이하다. 확인된 장애 진행(CDP) 상의 LAQ의 관찰된 효과는 재발률 감소에 대해 관찰된 LAQ 효과에 의해 예측된 것보다 불균형적으로 더 크다. 이 연구는 진행성 질환 위험에 있는 이러한 악화성 RRMS 집단에서 T25FW 및 EDSS 변화와 관

런시킬 목적으로 3 이상의 기준선 (BL) EDSS를 갖는 풀링된 ALLEGRO 및 BRAVO 환자 서브그룹 중의 개별적 다발성 경화증 기능성 복합(MSFC) 구성 요소에 대한 라퀴니모드 0.6mg 1일 1회 치료의 효과를 조사한다.

[0564] RRMS에서 경구 라퀴니모드 (LAQ) 0.6mg 1일 1회 (QD) 대 위약 (PBO)의 단계 III ALLEGRO 및 BRAVO 연구로부터 풀링된 데이터에서, 6개월 확인된 장애 진행(CDP)(참조: Vollmer, ECTRIMS 2011)에서 46% 감소는 다발성 경화증 기능성 복합(MSFC)에 대한 상당한 치료 (Tx) 효과를 동반하지 않았다. 그러나, MS 악화된(기준선 [BL]에서 EDSS >3) LAQ-처리 환자의 서브그룹의 경우, 6개월 CDP의 53% 감소는 PBO에 비해 상당한 MSFC 효과(평균 z -스코어 차이, 0.25)를 동반했다.

[0565] **방법**

[0566] 상기한 ALLEGRO 및 BRAVO 시험은 RRMS를 갖고 18 내지 55세이며 EDSS 스코어가 ≤ 5.5 인 보행 환자를 등록했다. 연구에 포함된 환자는 다음을 갖는다:

[0567] 1. 전년도에 ≥ 1 재발, 또는

[0568] 2. 이전 2년 동안 2회 재발, 또는

[0569] 3. 이전 1 내지 2년 동안 1회 재발 및 전년도에 ≥ 1 GdE 병변.

[0570] 환자는 ALLEGRO 연구에서 LAQ 0.6mg 또는 PBO에 1:1 무작위화하였고, BRAVO 연구에서, 환자는 LAQ 0.6 또는 PBO 또는 매주 인터페론 β 1a 30 μ g에 1:1:1 무작위화한다한다 BRAVO(총 N=1990; LAQ 0.6mg QD N= 984; PBO N = 1006) 시험으로부터 풀링 데이터는 이 사후 분석에 사용했고, 여기서 라퀴니모드 효능은 환자 서브그룹; 특히 기준선 EDSS ≤ 3 을 갖는 환자 및 기준선 EDSS >3을 갖는 환자의 두 환자 서브 그룹에서 평가했다. 이 사후 분석은 LAQ 0.6mg 또는 PBO에만 무작위화된 환자를 포함한다. 종점은, ARR, 3 또는 6개월 동안 지속된 CDP까지의 시간(기준선 EDSS가 ≤ 5 이면 EDSS 스코어가 기준선으로부터 ≥ 1 포인트 증가 또는 기준선 EDSS가 >5이면, ≥ 0.5 포인트 증가로서 정의됨); 및 시한적 25-피트 보행 (T25FW) 테스트를 포함하는 MSFC 구성 요소를 포함한다.

[0571] 기준선에서 EDSS >3인 환자에서 보측된 청각 연속 추가 테스트(PASAT), 9-홀 팩 테스트(9HPT) 및 T25FW에 대한 24개월에 MSFC 서브스코어의 변화에 대한 LAQ 대 PBO 치료 효과를 평가했다. 조정된 평균 z -스코어 차이 및 95%CI는 ANCOVA에 의해 평가했다.

[0572] MRI 종점은 뇌 부피 변화 퍼센트(PBVC)를 측정된 뇌 위축 및 12개월 및 24개월에 가돌리늄-증강(GdE) 및 신규 T2 병변의 누적 수를 포함했다.

[0573] 환자의 기준선 통계는 이하 표 5에 나타난다:

표 5

폴링된 ALLEGRO 및 BRAVO	EDSS≤3 (N=1335)			EDSS>3 (N=655)		
	위약 (n=679)	LAQ 0.6 mg (n=656)	전체	위약 (n=327)	LAQ 0.6 mg (n=328)	전체
나이(세), 평균 ± SD	36.5±9.2	36.4±9.1	36.5±9.1	41.3±8.5	41.3±8.9	41.3±8.7
체중(kg) ± 평균 SD	71.8±15.8	70.2±16.0		70.1±15.2	70.6±16.1	
BMI (kg/m ²) ± 평균 SD	24.9±5.2	24.6±5.1		24.9±4.9	24.8±5.2	
여성 성, N (%)	460 (67.7%)	450 (68.6%)	910 (68.2%)	229 (70.0%)	223 (68.0%)	452 (69.0%)
이전 MS 치료, N(%)	176 (25.9%)	149 (22.7%)	325 (24.3%)	72 (22.0%)	91 (27.7%)	163 (24.9%)
기준선에서 EDSS, 평균 ± SD	2.0±0.7	1.9±0.7	1.9±0.7	4.1±0.7	4.1±0.6	4.1±0.7
MS 진단으로부터 시간(년), 평균 ± SD	3.8±4.8	3.6±4.4	3.7±4.6	4.8±5.0	5.6±5.5	5.2±5.3
최초 증상으로부터 시간(년), 평균 ± SD	7.0±6.2	6.8±6.1	6.9±6.1	9.7±7.3	9.8±7.0	9.7±7.2
스크리닝 전 1년 동안 재발 수 (평균 ±SD)	1.3±0.7	1.2±0.6		1.3±0.7	1.3±0.7	
스크리닝 전 2년 동안 재발 수 (평균 ±SD)	1.8±0.9	1.8±0.9		2.0±1.0	2.0±1.1	
기준선에서 GdE 병변 > 0, N(%)	271 (39.9%)	267 (40.7%)		133 (40.7%)	126 (38.4%)	
GdE T1 병변의 수, 평균 ±SD	1.4±3.8	1.7±4.5	1.5±4.2	2.5±8.3	1.9±4.6	2.2±6.7

[0574]

T2 병변의 부피 (cm ³), 평균 ± SD	7.5±8.1	8.2±9.2	7.8±8.7	11.8±12.2	12.8±11.8	12.3±12.0
기준선 뇌 부피, 평균 ± SD	1609±89.2	159±90.8	1601±90.0	1551±90.5	1542±91.0	1547±90.8

[0575]

[0576]

전반적으로, 655명의 환자(33%; LAQ n=328, PBO n=327)는 기준선 EDSS >3을 갖고, 평균 (SD) 기준선 EDSS는 4.1 (0.7)이었다. 1/4(24.9%)은 사전 MS 치료를 받았다. EDSS ≤3 서브그룹과 비교하여, 기준선 EDSS >3을 갖는 환자는 기준선에서 더 고령이었고(평균 나이 41.3세 대 36.5세), 더 긴 질환 지속 기간(5.2년 대 3.7년), 많은 GdE 병변, 더 큰 T2 병변 및 더 낮은 뇌 부피(1547cm³ 대 1601cm³)를 가졌다.

[0577] **결과**

[0578] 이 사후 분석 결과는 이하 표 6에 나타낸다:

표 6

		EDSS ≤ 3.0 LAQ 0.6 mg, n=656 (66.7%) PBO, n=679 (67.5%)	EDSS > 3.0 LAQ 0.6 mg, n=328 (33.3%) PBO, n=327 (32.5%)
연간 재발률	비율 [CI]	0.80 [0.67; 0.95]; p=0.0103	0.75 [0.60; 0.94]; p=0.0119
3개월 CDP까지의 시간	위험 비 [CI]	0.69 [0.50; 0.96]; p=0.0256	0.60 [0.38; 0.93]; p=0.0229
6개월 CDP까지의 시간	위험 비 [CI]	0.60 [0.41; 0.88]; p=0.0088	0.47 [0.27; 0.82]; p=0.0083
24개월에 MSFC z-스코어에 의해 평가된 장애	조정된 평균 차이 [CI]	-0.02 [-0.12; 0.09]; p=0.7614	0.25 [0.10; 0.39]; p = 0.0009
PBVC에 의해 정의된 뇌 위축	조정된 평균 차이 [CI]	0.34 [0.21; 0.47]; p<0.0001	0.39 [0.21 0.58]; p<0.0001
12개월 및 24개월에 누적 GdE T1 병변	비율 비 [CI]	0.66 [0.53; 0.82];	0.83 [0.61; 1.13];

[0579]

		p=0.0002	p=0.2390
12개월 및 24개월에 누적 신규/확대 T2 병변	비율 비 [CI]	0.77 [0.65; 0.91]; p=0.0024	0.75 [0.59; 0.96]; p=0.0214
기준선으로부터 24개월까지 T25FW 변화	조정된 평균 차이	0.055	-2.79
	신뢰구간	[-1.250; 1.359]	[-4.664; -0.917]
	p-값	0.9342	0.0035
기준선으로부터 24개월까지 PASAT 변화	조정된 평균 차이	0.302	0.586
	신뢰구간	[-0.4670; 1.071]	[-0.515; 1.687]
	p-값	0.4411	0.2967
기준선으로부터 24개월까지 9HPT 변화	조정된 평균 차이	-1.108	-1.590
	신뢰구간	[-3.041; 0.681]	[-4.257; 1.077]
	p-값	0.2137	0.2425

[0580]

[0581] BL EDSS >3을 갖는 RRMS 환자의 서브그룹에서, LAQ는 ARR(25%, p=0.012); 3개월 CDP(40%, p=0.0083), 6개월 CDP(53%, p=0.0009), 및 MSFC 악화(평균 z-스코어차이 0.25, p=0.0009)를 상당히 감소시켰다. MSFC의 개선은 이러한 환자에서 PBO에 비해 T25FW 구성 요소 상에서 LAQ에 의한 59% 개선에 의해 구동되었다. LAQ는 또한 PBO에 비해 PBVC (조정된 평균 Tx 차이 0.39 [95%CI 0.21, 0.58]; p<.0001), 및 신규 T2 병변의 누적 수(비율 비

0.75 [95%CI 0.59, 0.96]; $p = .021$)를 상당히 감소시켰다. GdE 병변의 누적 수에 대한 LAQ 치료 효과는 이 서브그룹에서 통계적으로 입증되지 않았다(비율 비 0.83 [0.61, 1.13]; $p=0.24$).

[0582] MSFC 구성 요소

[0583] 두 환자 서브그룹(EDSS ≤ 3 및 EDSS > 3)에 대한 시한적 25-피트 보행 (T25FW) 테스트 결과 사이의 차이가 가장 현저하다. MSFC 구성 요소 중, T25FW만이 BL EDSS > 3 을 갖는 서브그룹에서 통계적으로 유의한 LAQ 효과($p=0.0035$)를 입증했다(참조: 표 6)

[0584] 기준선에서, EDSS ≤ 3 그룹의 대상체는 시한적 25-피트 보행을 평균 (SD) 5.40 ± 5.3 초로 완료했고, EDSS > 3 그룹의 대상체는 T25FW를 8.29 ± 6.81 초로 완료했다. 평균 [SE] T25FW 시간(-2.79 [0.96] 초, 95%CI -4.66 , -0.92 ; $p=.0035$)에 대한 59% LAQ Tx 효과는 도 1에 도시된 바와 같이 EDSS > 3 서브그룹에서 전체 MSFC 이점을 구동하는 것으로 나타났다. 그러나, PASAT 및 9HPT에 대한 LAQ 효과와 일치하는 방향 변화가 존재한다.

[0585] EDSS ≤ 3 을 갖는 대상체 사이의 T25FW에서는 어떤 치료 차이도 나타나지 않았다. 대조적으로, 위약을 수용한 EDSS > 3 을 갖는 대상체는 그들의 T25FW 시간을 24개월 후 4.7초(조정된 평균, 95% CI 3.2-6.2)로 증가시킨 반면, T25FW 증가는 라퀴니모드($p=0.004$; 상호작용 $p=0.01$; 효과 크기= 59%)로 처리된 대상체에서 1.9초(95% CI 0.5-3.4)였다. 따라서, 보행에 대한 중요한 효과는 EDSS > 3 서브집단에 고유하게 나타난다.

[0586] T25FW 및 EDSS 변화 사이의 관련성

[0587] T25FW 및 CDP에 대한 LAQ 치료 효과 사이의 상호작용이 밝혀졌다: 상당한 상호작용이 존재하였고($p<0.0001$), 이로써 T25F 치료 효과는 CDP를 경험한 EDSS > 3 을 갖는 환자 사이에서 8.6초였다.

[0588] 시험 동안 3개월 CDP를 경험한 환자 사이에서, T25FW는 EDSS > 3 서브그룹에서 기준선으로부터 24개월까지 현저하게 증가되었다(평균 변화 [SD]= 12.3 [± 34.7]초, $n=74$). EDSS ≤ 3 서브그룹의 환자는, EDSS에 따르는 CDP를 가짐에도 불구하고, T25FW 변화가 거의 없었다(평균 변화 [SD]= 0.4 [± 21.0] 초, $n=140$). 이러한 소견은 3을 초과하는 EDSS 진행이 보행 기능 장애와 관련된다는 개념과 일치한다.

[0589] CDP를 경험하지 않은 환자 사이에는 T25FW 변화가 거의 없었다(평균 변화 [SD] = 0.90 [± 9.3]초, EDSS > 3 그룹 및 0.16 [5.9]초, EDSS $\leq$ 서브그룹).

[0590] 중요한 3원 서브그룹 x 치료 x CDP 상호작용이 밝혀졌다. 즉, T25FW에 대한 LAQ 치료 효과는 CDP를 경험한 EDSS > 3 을 갖는 환자에서 강조되었다. EDSS 3을 넘는 CDP를 경험한 PBO-처리 환자는 등가의 LAQ-처리 환자보다 8.6초 더 감소했다(도 2).

[0591] T25FW 데이터는 3 초과 EDSS를 갖는 환자에서 독립적인 관련 평가로서 CDP에 대한 라퀴니모드의 효과를 지지한다.

[0592] 결론

[0593] 라퀴니모드는 기준선 EDSS > 3 을 갖는 환자의 재발, 장애 및 MRI 결과에서 상당한 이점을 입증했다.

[0594] 6개월 CDP에서 53% 감소는 이러한 MS 악화 서브그룹에서 관찰되었고, 이의 특정 임상적 의미는 59% T25FW 보행 이점에 의해 증명된다. 이러한 발견은 EDSS 스코어 3 이상에 도달한 환자에서 보행 감퇴에 의해 마킹된 임박한 장애 진행 위험의 개념을 지지한다.

[0595] 라퀴니모드는 보행 기능 상의 실질적인 이점과 관련되고, 기준선 EDSS > 3 을 갖는 환자들 사이에서 T25FW 변화의 임상적으로 의미있는 감소를 생성한다.

[0596] 치료 효과는 CDP를 경험한 이 서브그룹의 환자들에서 강조되었다.

[0597]

참조문헌

1. Barkhof, F. (1999) "MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS)", Multiple Sclerosis. 5(4):283-286 (Abstract).
2. Bjartmar and Fox (2002) "Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", Drugs of Today. 38:7-29.
3. Brex et al. (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", N Engl J Med. Jan 17, 2002 346(3):158-64.
4. Brunmark et al. (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis", J Neuroimmunology. 130:163-172.
5. Clinical Trials Website, retrieved on March 30, 2015 from <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328379?term=six+-minute+walk&cond=multiple+sclerosis&rank=1>>.
6. Cohen et al. (2010) "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis". N Eng J Med; 362:402-415.
7. Comi et al. (2007) LAQ/5062 Study Group. "The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", Presented at: 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28-May 5, 2007; Boston, MA.
8. Comi et al. (2008) "Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study", Lancet. 371:2085-2092.

[0598]

9. Comi et al. (2009) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. Long-term open extension of oral laquinimod in patients with relapsing multiple sclerosis shows favorable safety and sustained low relapse rate and MRI activity. [Ectrims abstract P443]. Mult Scler. 15(Suppl 2):S127.
10. Comi et al. (2010) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. The effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind active extension of the multicentre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. Mult Scler. 16:1360-1366.
11. Comi G et al. (2012) N Engl J Med; 366:1000-1009.
12. Comi G et al. (2014) Neurology; 82(Suppl):P3.195.
13. Comi G et al. (2014) Neurology; 82(Suppl):S4.001.
14. Cutter et al. (1999) "Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure", Brain. 122:871-882.
15. De Stefano et al. (1999) "Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis", Neurology. 52(Suppl 2):A378.
16. Dunitz. M. (1999) Multiple sclerosis therapeutics, Ed. Rudick and Goodkin. London: Taylor & Francis, 1999.
17. Durelli et al. and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) "Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)", Lancet. 359:1453-60.
18. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1, Nove.2006).

[0599]

19. EPAR, Rebif®, Scientific Discussion.
20. Fischer et al. (1999) "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment" Multiple Sclerosis. 5(4):244-250.
21. Fisk et al. (1994) "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale", Clin Inf Dis. 18 Suppl 1:S79-83.
22. Fisk et al. (1994) "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis", Can J Neurol Sci. 21:9-14.
23. Frohman et al. (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", Neurology. Sep 9, 2003, 61(5):602-11.
24. Giovannoni et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis", N Eng J Med. 362:416-426.
25. Golder W. (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", Onkologie. 27(3): 304-9.
26. Grossman et al. (1994) Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology", RadioGraphics. 14:279-290.
27. Guyatt et al. (1985) "The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure" Can Med Assoc J., 132:919-823.
28. Hartung et al. (2005) "Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference", Eur J Neurol. 12:588-601.

[0600]

29. Hauser et al. (1983) "Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis", New Engl J Med. 308:173-180.
30. Hohlfeld et al. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", J Neuroimmunol. 107:161-166.
31. Jacobs et al. (1996) "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis", Ann Neurol. 39:285-294.
32. Kappos et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis", N Eng J Med. 362:387-401.
33. Kurtzke JF. (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", Neurology 33(11):1444-1452.
34. Learmonth YC et al. (2013) BMC Neurology; 13:37.
35. Lublin and Reingold (1996) "Defining the clinical course of multiple sclerosis", Neurol. 46:907-911.
36. Lublin et al. (2014) "Defining the clinical course of multiple sclerosis" Neurology. 83:1-9
37. McDonald, (2001) "Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis" Ann. Neurol. 50:121-127.
38. Mehta et al. (1996) "Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review", Topics in Magnetic Resonance Imaging 8(4):214-30.
39. Miki et al. (1999) "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images - Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings", Radiology. 213:395-399.

[0601]

40. Miller et al. (2007) "MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS", Neurology. 68:1390-1401.
41. Neuhaus et al. (2003) "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", Trends Pharmacol Sci. 24:131-138.
42. Noseworthy et al. (2000) "Multiple sclerosis", N Engl J Med. 343:938-952.
43. Noseworthy et al. (2000) "Linomide in relapsing and secondary progressive MS. Part 1: Trial Design and clinical results", Neurology. 54:1726-1733.
44. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinsjenker B, for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) "Randomized comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS", The EVIDENCE Trial. Neurology. 59:1496-1506.
45. PCT International Application Publication No. WO 2007/047863, published April 26, 2007, international filing date October 18, 2006.
46. PCT International Application Publication No. WO 2007/146248, published December 21, 2007, international filing date June 12, 2007.
47. Polman et al. (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", Annals of Neurology, Volume 58 Issue 6, Pages 840 - 846.
48. Polman et al. (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", Neurology. 64:987-991.

[0602]

49. Polman et al. (2006) "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis", N Eng J Med. 354:899-910.
50. Poser et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", Annals of Neurology, March 1983, 13(3):227-230.
51. Preinergerova J. (2009) "Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis", Expert Opin Investig Drugs. 18:985-989.
52. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1506.
53. Rosen Y. (2007) "The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy", Neurotherapeutics. 27(3): 330-45.
54. Rudick et al. (1999) "Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group". Neurology. 53:1698-1704.
55. Rudick, R. (1999) "Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics", Neurotherapeutics. 56:1079-1084.
56. Runström et al. (2002) "Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice", (Abstract), Medicon Valley Academy, Malmö, Sweden.
57. Sandberg-Wollheim et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", Mult Scler. 11:S154 (Abstract).

[0603]

58. SIENA and SIENAX available from the FMRI Software Library, Oxford University. Oxford, UK; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>.
59. Sorenson PS. (2006) "Neutralising antibodies to interferon- β - measurement, clinical relevance, and management", J Neurol. 253[Suppl 6]:VI/16-VI/22.
60. Sormani et al. (2004) "Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis", Neurology. 62:1432-1434.
61. Sormani MP et al. (2013) Mult Scler; 19(Suppl 11):P1080.
62. Temple R. (2006) "Hy's law: predicting serious hepatotoxicity", Pharmacoevidenc Drug Saf. 15(4):241-3.
63. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology; 43:655-661.
64. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology; 43:662-667.
65. The National MS Society (USA), The Disease Modifying Drug Brochure, October 19, 2006.
66. Thöne and Gold (2011) "Lacquinimod: a promising oral medication for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis", Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011 Mar; 7(3): 365-70.
67. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee. US Department of Health and Human Services 2006. Briefing Document. Biogen Idec Biologics

[0604]

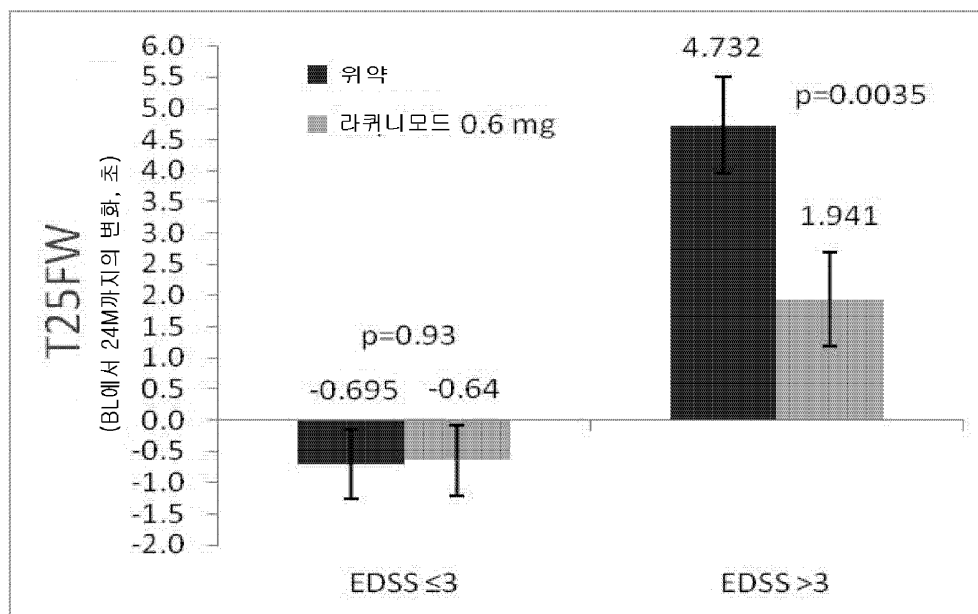
Marketing Application STN 125104/15. Natalizumab (Tysabri) for Multiple Sclerosis. Dated February 9, 2006. Pages 45-48.

68. Vollmer T et al. (2012) Neurology; 78(Suppl 1):S01.007.
69. Vollmer T et al. (2014) Presented at ECTRIMS/ACTRIMS; September 10-13, 2014, Boston, MA. Poster P062.
70. Vollmer TJ et al. (2014) J Neurol; 261:773-783.
71. Yang et al., (2004) "Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats", J. Neuroimmunol. 156:3-9.
72. Zou et al. (2002) "Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue", Neuropharmacology. 42:731.

[0605]

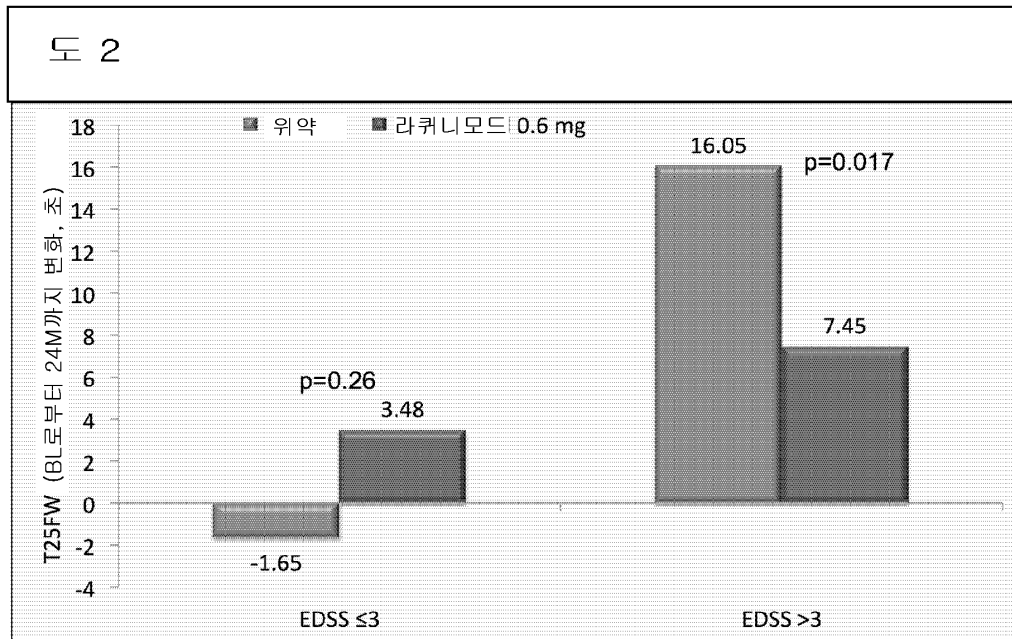
도면

도면1



효과 크기 = 59%

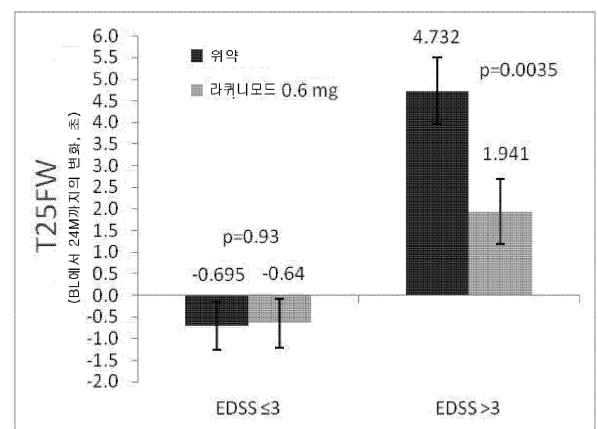
도면2



专利名称(译)	题目：Rasuni模式治疗复发缓解型多发性硬化症 (RRMS)		
公开(公告)号	KR1020170005434A	公开(公告)日	2017-01-13
申请号	KR1020167033515	申请日	2015-04-28
[标]申请(专利权)人(译)	泰瓦药品工业有限公司		
申请(专利权)人(译)	梯瓦制药工业有限公司擦鞋tikeol		
当前申请(专利权)人(译)	梯瓦制药工业有限公司擦鞋tikeol		
[标]发明人	KNAPPERTZ VOLKER 크나페르츠볼커		
发明人	크나페르츠볼커		
IPC分类号	A61K31/4704 A61K38/21 A61K9/00 A61K45/06 A61B5/11 A61B5/00 A61J1/00		
CPC分类号	A61K31/4704 A61K38/215 A61K9/0053 A61K45/06 A61B5/112 A61B5/4082 A61J1/00 A61K31/47 A61P25/00 A61P25/14 A61P25/28 A61P29/00 A61P37/00 A61P37/02 A61P43/00 A61B5/4839 A61J7 /0076		
代理人(译)	Sonmin		
优先权	61/985886 2014-04-29 US 62/046561 2014-09-05 US 62/119506 2015-02-23 US 62/139978 2015-03-30 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

非临床和临床数据支持Racini模式在中枢神经系统中发挥直接保护作用，部分地与其外周抗炎作用无关。将实施例1和1a ALLEGRO和每日口服由BRAVO研究奎尼模式 (LAQ) 中为0.6mg 2中描述的功特征证实的是从其它治疗RRMS的轮廓不同。确认 观察到的LAQ对CDP的影响不成比例地大于观察到的LAQ对复发减少的影响。用于与T25FW和EDSS连接的目的在RRMS组这些劣化特性的研究改变三个或三个以上的基准线 (BL) 的ALLEGRO和BRAVO患者亚个体多发性硬化功能性复合材料 (MSFC) 一组与疾病进展风险的EDSS配置汇集研究了每天一次0.6mg的laxine模式对尿素的影响。拉口服RRMS奎尼模式 (LAQ) 1个为0.6mg一旦确定6个月病症 (CDP) (参考一天 (QD) 与安慰剂 (PBO) 和在从BRAVO研究汇集步骤III ALLEGRO数据，进行中：沃尔默，ECTRIMS 2011减少46%) 并未伴随对多发性硬化功能复合体 (MSFC) 的显著治疗 (Tx) 影响。然而，恶化MS (基线[BL]在EDSS> 3) 对于子组LAQ-治疗的患者和6个月减少53%CDP是相比PBO MSFC显著效果 (z-均得分差0.25) 相关联，以他说。如何 上述ALELGRO和BRAVO试验纳入RRMS患者，年龄18-55岁，EDSS评分≤5.5。纳入研究的患者有：1. 上一年复发≥1，或 2.过去2年内两次复发，或3次复发。1年复发1年，前一年≥1GdE病变。在PBO ALLEGRO研究的患者LAQ为0.6mg或1：在第一随机化，BRAVO研究是，患者LAQ 0.6或PBO，或1周干扰素βLA30μg：1：1，并应被随机化BRAVO (总共N个= 1990; LAQ 0.6 mg QD N = 984; PBO N = 1006) 在此后分析中使用来自研究的汇集数据，特别是基线EDSS≤3和基线EDSS> 3的患者。该死后分析包括仅随机分配至0.6 mg LAQ或PBO的患者。(作为基线EDSS是≤5EDSS评分从定义为，一个5点增加≥0.5基线或基线EDSS≥1点增加) 端点，ARR，小时或3小时长达6个月的持续时间为CDP;并定时25英尺步行 (T25FW) 测试。24个月EDSS> 3例在基线试验 (PASAT)，9-孔挂试验 (9HPT) 和T25FW在更连续的听力bocheuk评价了在MSFC子分数的变化LAQ PBO治疗效果。调整后的平均z得分差异和 通过ANCOVA评估95%CI。MRI端点脑萎缩和12和24个月测量的百分比脑体积变化 (PBVC) 钆增强包括 (GDE) 和新T2损伤的累积数量的。患者基线统计数据如



효과 크기 = 59%

下表5所示：表5 总体而言，655名患者（33%；LAQ n = 328，PBO n = 327）的基线EDSS> 3且平均（SD）基线EDSS为4.1（0.7）。1/4（24.9%）接受了MS前治疗。EDSS相比≤3子组，有3个基线EDSS>患者年龄较大的基线（平均年龄41.3年与36.5年），病程较长（3.7岁比5.2年），33有许多GdE病变，较大的T2病变和较低的脑容量（1547厘米对1601厘米）。结果 该后分析的结果显示在下表6中：表6 在BL EDSS> 3的RRMS患者亚组中，LAQ为ARR（25%，p = 0.012）；3个月CDP是（40%，p值= 0.0083），6 gaewol CDP（53%，p值= 0.0009），和MSFC恶化（z-均得分差0.25，P = 0.0009）显著减少。MSFC的改进与这些患者的PBO相比，T25FW组分的LAQ提高了59%。LAQ也是PBO（95%CI 0.59,0.96；p = .021）和新T2病变的累积数量（比率0.75 [95%CI 0.21,0.58]）一个显著减少。LAQ治疗对GdE病变累积数量的影响在该亚组中未得到统计学证实（比率0.83 [0.61,1.13]；p = 0.24）。MSFC组件 两个患者亚组（EDSS≤3和EDSS> 3）25英尺行走时限敌人（T25FW）的测试结果为最显著之间的差。部件的MSFC，T25FW只证明了LAQ作用（p = 0.0035），其与所述子组统计学显著BL EDSS> 3（参照表6）从基线，≤3组的EDSS目的是定时敌人25英尺是组对象的行走平均（SD）5.40±5.3秒内完成，EDSS>已完成T25FW 8.29±6.81秒。意味着[SE] T25FW小时（-2.79 [0.96]秒，95%CI -4.66，-0.92；P = 0.0035）。如图2所示共计59为LAQ的Tx效应%，1 EDSS> 3亚组MSFC的好处。然而，存在与PASAT和9HPT的LAQ效应一致的方向变化。EDSS患者的T25FW没有治疗差异？3。相比之下，EDSS>具有3对象，而具有其增加T25FW时间4.7秒（调整平均值，95%CI 3.2-6.2）24个月后，T25FW增加LA奎尼模式（P = 0.004；相互作用P = 0.01；用效果大小= 59%治疗的受试者（95%CI 0.5-3.4）。因此，对行走的显著影响是EDSS> 3亚组中固有的。上T25FW和EDSS变化之间的相关T25FW和CDP LAQ治疗作用之间的相互作用原来：是一个显著存在相互作用（P 例3 Lt；；之间的经历了3个月的测试CDP用于患者，这是T25FW EDSS> 3子组中显著增加从基线到24个月（平均在[SD]变化率= 12.3 [±34.7]秒，N = 74）。EDSS≤3尽管亚组患者，根据EDSS具有CDP，并且有一个在T25FW变化不大（意味着[SD]变化= 0.4 [±21.0]秒，N = 140）。这些发现表明3 这与过度EDSS进展与步态功能障碍相关的观点是一致的。谁没有经历过CDP患者之间，变化不大T25FW（意味着[SD]变化= 0.90 [±9.3]秒，EDSS> 3组，和0.16 5.9秒，EDSS≤亚组）。发现显著的三线亚组x治疗x CDP相互作用。EDSS> 3。也就是说，上T25FW LAQ治疗效果是PBO-治疗的患者经历了CDP在EDSS 3经历CDP比8.6秒等效LAQ-治疗的患者（图2）进一步减小。T25FW数据支持Lacianian模式对CDP的影响，作为EDSS大于3的患者的独立相关评估。结论 lacunay模式是一个在六个月在这些亚组恶化MS观察到CDP降低53%，一定的临床意义它们已被证明在复发，残疾和MRI结果的显著优点患者59%T25FW步行EDSS> 3。这有利于证明。这一发现支持了即将达到EDSS评分为3分或更高的患者步态下降所致的即将发生的残疾进展的概念。Lacunay模式与步态功能的显著益处相关联，并且在基线EDSS> 3的患者之间产生T25FW变化的临床显著降低。在经历CDP的该亚组患者中强调了治疗效果。参考