



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0123354
 (43) 공개일자 2017년11월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/07 (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01) *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/07 (2013.01)
A61K 31/195 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7031069(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년08월19일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2016-7006001
 원출원일자(국제) 2010년08월19일
 심사청구일자 2016년04월04일
- (85) 번역문제출일자 2017년10월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/002283
- (87) 국제공개번호 WO 2011/022063
 국제공개일자 2011년02월24일
- (30) 우선권주장
 61/274,687 2009년08월20일 미국(US)
 61/337,612 2010년02월11일 미국(US)

- (71) 출원인
 에다 리서치 앤드 디벨롭먼트 컴퍼니 리미티드
 이스라엘, 리호보트76100, 우편사서함95
- (72) 발명자
 클링거, 에티
 이스라엘 텔 아비브 39930 아가다티 스트리트 16
- (74) 대리인
 손민

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **글라티라머 아세테이트를 포함하는 약제**

(57) 요약

본 발명에서는, 재발-완화형 다발성 경화증(relapsing-remitting multiple sclerosis)으로 고통받는 환자 또는 일차 임상적 에피소드(episode)를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 있는 환자를 치료하는데 이용하기 위한, 글라티라머 아세테이트를 포함하는 약제로서, 상기 약제는 40mg 용량의 글라티라머 아세테이트를 포함하고, 상기 약제는 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 둔 상태에서 매주 3회 피하 주사 요법을 위하여 제조되며, 상기 약제는 5.5 내지 8.5 범위의 pH를 지니는 약제학적 조성물인 것인 약제가 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/02 (2013.01)

A61K 38/16 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

사전 충전된 주사기에 1ml 주사 용액의 형태로 40mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하고, 추가로 만니톨을 포함하는,

20mg의 글라티라머 아세테이트의 매일 피하 투여와 비교하여 인간 환자에서 주사 직후 반응 또는 주사 부위 반응의 빈도 감소를 유도함으로써 글라티라머 아세테이트 치료의 내약성을 증가시키며, 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자에서 재발의 빈도를 감소시키기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은 적어도 20mg의 글라티라머 아세테이트의 매일 피하 투여만큼 효과적이고,

상기 약제학적 조성물은 매 7일 동안 각 피하 주사 간에 적어도 48시간의 간격을 가지도록 하면서 1회당 40mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 약제학적 조성물 1ml을 피하 주사하는 요법에 사용되도록 제조되는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 피하주사는, 매주 1일째, 3일째, 및 5일째; 1일째, 3일째, 및 6일째; 1일째, 4일째, 및 6일째; 2일째, 4일째, 및 6일째; 2일째, 4일째, 및 7일째; 2일째, 5일째, 및 7일째; 또는 3일째, 5일째, 및 7일째에 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 인간 환자에서 확인된 재발의 총 수를 감소시키는데 효과적인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 인간 집단에서의 위약에 비해 인간 환자에서 30% 이상 재발 빈도를 감소시키는데 효과적인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 글라티라머 아세테이트 치료의 내약성을 증가시키는 것은 20mg 글라티라머 아세테이트의 매일 피하 투여에 비하여 인간 환자에서 주사 직후 반응 및 주사 부위 반응의 빈도 감소를 유도하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 주사 직후 반응은 심계항진, 열감(feeling hot), 홍조, 열홍조(hot flush), 빈맥, 호흡 곤란, 흉민(chest discomfort), 흉통, 비심인성 흉통, 무력증, 요통(back pain), 박테리아 감염, 오한, 낭종, 안면 부종, 열, 독감 증후군, 감염, 주사 부위 홍반, 주사 부위 출혈, 주사 부위 경결, 주사 부위 염증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 통증, 주사 부위 가려움, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 부은 자국(welt), 경부통, 통증, 편두통, 실신, 혈관확장, 식욕부진, 설사, 위장염, 위장 장애, 구역, 구토, 반상출혈, 말초 부종, 관절통, 초조, 불안, 혼돈, 족하수, 과다근육긴장증, 신경과민, 눈떨림, 언어 장애, 떨림, 현기증, 기관지염, 후두경련, 비염, 홍반, 단순헤르페스, 가려움, 발진, 피부 결절, 발한, 두드러기, 귀통증, 눈 질병, 월경불순,

요절박 또는 질 모닐리아증(vaginal moniliasis) 중 하나 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 주사 부위 반응은 주사 부위 바로 근처에서 발생하는 홍반, 출혈, 경결, 염증, 종괴, 통증, 가려움, 두드러기 및 부은 자국 중 하나 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 주사 직후 반응은 심계항진, 열감(feeling hot), 홍조, 열홍조(hot flush), 빈맥, 및 호흡 곤란 중 하나 이상인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 미국 가출원 제61/337,612호(출원일: 2010년 2월 11일) 및 제61/274,687호(출원일: 2009년 8월 20일)의 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0002] 본 명세서에서, 다양한 공개물들이 그들의 전문 인용에 의해 참조된다. 이들 공개물들의 개시내용 전부가 본 발명이 속하는 기술 상황을 더욱 충분히 설명하기 위해 본 출원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 다발성 골수종(MS: multiple sclerosis)은 중추신경계(CNS: central nervous system)의 만성적 악화 질환이다. MS는 또한 자가면역질환으로 분류되어 있다. MS 질환 활동성은 뇌의 자기공명영상(MRI), 장애의 축적뿐 아니라, 재발률 및 재발 중증도로 모니터링될 수 있다.

[0004] 주요한 5가지 형태의 다발성 경화증이 있다:

[0005] 1) 양성 다발성 경화증(benign multiple sclerosis):

[0006] 양성 다발성 경화증은 1 내지 2개의 악화증상들이 초기 발병 후 10 내지 15년간 완전히 회복되고, 장애가 지속되지 않으며, 질환 진행이 없는 것을 특징으로 하는 후향 진단이다. 그러나, 양성 다발성 경화증은 다발성 경화증의 다른 형태들로 진행될 수 있다.

[0007] 2) 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis):

[0008] RRMS로 고통받는 환자들은 산발성 악화 또는 재발뿐 아니라 완화 기간을 경험한다. 축삭 소실의 병변 및 증거는 RRMS 환자의 MRI 상에서 관찰될 수도 있고 관찰되지 못할 수도 있다.

[0009] 3) 2차 진행형 다발성 경화증(SPMS: secondary progressive multiple sclerosis):

[0010] SPMS는 RRMS로부터 진행될 수 있다. SPMS로 고통받는 환자들은 재발을 겪으며, 완화 동안 회복의 정도가 감소하고, RRMS 환자보다 완화의 빈도가 더 적으며, 더욱 현저한 신경학적 결함을 보인다. 뇌량(corpus callosum), 정중선 중심 및 척수의 위축에 대한 표지인 비대 실(enlarged ventricle)을 SPMS 환자의 MRI 상에서 볼 수 있다.

[0011] 4) 1차 진행형 다발성 경화증(PPMS: primary progressive multiple sclerosis):

[0012] PPMS는 뚜렷한 발병(attack) 또는 완화 없이 신경학적 결함이 꾸준하게 증가되는 진행을 특징으로 한다. 대뇌 병변, 광범위 척수 손상 및 축삭 소실의 증거가 PPMS 환자의 MRI 상에서 명백하다.

[0013] 5) 진행-재발형 다발성 경화증(PRMS: progressive relapsing multiple sclerosis):

[0014] PRMS는 완화 없이 신경학적 결함이 증가되는 과정을 따라 진행되는 동안 급성 악화 기간을 갖는다. 병변은 PRMS로 고통받는 환자의 MRI 상에서 명백하다(Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, albany.net/.about .tjc/multiple-sclerosis.html; What are the Types of Multiple Sclerosis?, 2005, <imaginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms. asp? mode=1>).

- [0015] 만성 진행형 다발성 경화증은 일반적으로 SPMS, PPMS 및 PRMS를 지칭하기 위해 사용되는 용어이다(Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005, <themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm>). 재발형의 다발성 경화증은 재발이 중복되는 SPMS, RRMS 및 PRMS이다.
- [0016] 글라티라머 아세테이트(GA: glatiramer acetate)(아미노산 서열이 모두 동일하지는 않은 폴리펩티드들의 혼합물)는 코팍손(Copaxone®)이라는 상품명으로 판매된다. GA는 L-글루탐산, L-알라닌, L-타이로신 및 L-라이신을 각각 0.141, 0.427, 0.095 및 0.338의 평균 몰분율로 함유하는 폴리펩티드의 아세테이트 염을 포함한다. 코팍손의 평균 분자량은 5,000 내지 9,000 달톤이다("Copaxone", Physician's Desk Reference, (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N.J.), 3115). 화학적으로, 글라티라머 아세테이트는 L-알라닌, L-라이신, L-타이로신, 아세테이트(염)를 가지는 L-글루탐산 중합체를 지칭한다.
- [0017] 그 구조식은 하기와 같다:
- [0018] (Glu,Ala,Lys,Tyr)_x.X CH₃COOH
- [0019] (C₅H₉NO₄ · C₃H₇NO₂ · C₆H₁₄N₂O₂ · C₉H₁₁NO₃)_x · x CHO
- [0020] CAS-147245-92-9
- [0021] 코팍손("Copaxone", Full Prescribing Information, (February, 2009), FDA Marketing Label)(1일 20mg 글라티라머 아세테이트 주사)은, 일차 임상적 에피소드를 경험하고 다발성 경화증과 일치하는 MRI 특징을 갖는 환자를 포함한 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS) 환자에 대한 승인된 치료법이다.
- [0022] GA는 또한 다른 자가면역 질환(미국 특허 공개 2002/0055466 A1(R. Aharoni 등), 염증성 비-자가면역 질환(미국 특허 공개 2005/0014694 A1(V. Wee Yong 등); 및 미국 특허 출원 2002/0077278 A1(공개일: 2002년 6월 20일)(Young 등)) 및 기타 질환(미국 특허 공개 2003/0004099 A1 및 2002/0037848 A1(Eisenbach-Schwartz 등); 미국 특허 6,514,938 B1(등록일: 2003년 2월 4일)(Gad 등); PCT 국제 공개 WO 01/60392(공개일: 2001년 8월 23일)(Gilbert 등); PCT 국제 공개 WO 00/27417(공개일: 2000년 5월 19일)(Aharoni 등); 및 PCT 국제 공개 WO 01/97846(공개일: 2001년 12월 27일)(Moses 등))의 치료에 사용하는 것에 대해서도 개시되어 있다.
- [0023] 20mg/일 피하(s.c.) 투여가 MRI로 측정시 MS 환자에서 증강 병변의 총 수를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(G. Comi et al., European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis, Ann. Neurol. 49:290-297 (2001)).
- [0024] 임상 시험에서 GA에 대해 축적된 안전성 데이터는 약물 제품이 안전하고 잘 용인된다는 것을 보여준다.
- [0025] 일차 임상적 에피소드를 경험하고 다발성 경화증과 일치하는 MRI 특징을 갖는 환자를 포함한 재발형의 다발성 경화증으로부터 고통받는 환자에 대하여 효율적인 낮은 빈도의 GA 투여의 투여 요법이 개시된다.

발명의 내용

- [0026] 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 재발-완화형 다발성 경화증의 증상을 경감시키는 방법으로서, 인간 환자에게 7일의 기간에 걸쳐서 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사를 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 투여함으로써 환자의 증상을 경감시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0027] 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 GA 치료의 내약성(tolerability)을 증가시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 약제학적 조성물의 피하 주사의 빈도를 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회로 감소시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시 형태에서, 글라티라머 아세테이트의 치료적 유효량은 40mg/ml이다.
- [0028] 또한, 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 재발-완화형 다발성 경화증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제의 투여 패턴은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 둔 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사이다.

- [0029] 본 발명은 추가로 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서, 재발-완화형 다발성 경화증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제는 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사의 투여 패턴을 위해 제조된다.
- [0030] 또한, 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서, GA 치료의 내약성을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제의 투여 패턴은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 둔 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사이다.
- [0031] 본 발명은 추가로 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서, GA 치료의 내약성을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제는 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사의 투여 패턴을 위해 제조된다.
- [0032] 또한, 본 발명은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 피하 주사에 의해 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에 있어 재발-완화형 다발성 경화증을 치료하는데 사용하기 위한 글라티라머 아세테이트를 제공한다.
- [0033] 또한, 본 발명은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 피하 주사에 의해 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에 있어 GA 치료의 내약성을 증가시키는데 사용하기 위한 글라티라머 아세테이트를 제공한다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0034] 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에 있어 재발-완화형 다발성 경화증의 증상을 경감시키는 방법으로서, 인간 환자에게 7일의 기간에 걸쳐서 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사를 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 투여함으로써 환자의 증상을 경감시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0035] 다른 실시형태에서, 매 7일 동안 3회의 주사가 있고, 각 주사 간에는 적어도 1일이 있어야 한다. 추가의 실시형태에 있어서, 가능한 주사 스케줄은 1일, 3일, 5일; 1일, 3일, 6일; 1일, 3일, 7일; 1일, 4일, 6일; 1일, 4일, 7일; 1일, 5일, 7일; 2일, 4일, 6일; 2일, 4일, 7일; 2일, 5일, 7일; 또는 3일, 5일, 7일을 포함한다.
- [0036] 일 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 재발의 빈도를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0037] 또 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자의 뇌에서 Gd-증강 병변의 평균 누적수를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0038] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자의 뇌에서 새로운 T₂ 병변의 평균수를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0039] 추가의 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자의 T₁-가중(weighted) 영상에서 증강 병변의 누적수를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0040] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자의 뇌 위축을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0041] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 확인된 재발까지의 시간을 증가시키는 것을 포함한다.
- [0042] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 확인된 재발의 총수를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0043] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 MRI-모니터링된 질환 활동성의 진행을 늦추는 것을 포함한다.

- [0044] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 T₂ 병변의 전체 체적을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0045] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자의 증강된 T₁ 스캔(scan)에서 새로운 저강도(hypointense) 병변의 수를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0046] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자의 증강된 T₁ 스캔에서 저강도 병변의 총 체적을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0047] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 EDSS 점수로 측정된 경우 장애의 수준을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0048] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 EDSS 점수의 변화를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0049] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 보행 지수(Ambulation Index)의 변화를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0050] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 EuroQoL(EQ5D) 질문서로 측정하는 경우 장애의 수준을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0051] 다른 실시형태에서, 증상을 경감시키는 것은 환자에서 일 생산성 및 활동성 장애-일반 건강(WPAI-GH: work productivity and activities impairment - General Health) 질문서로 측정하는 경우 장애의 수준을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0052] 추가의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 환자에 의한 자가 투여용 사전 충전된(prefilled) 주사기 내에 있다.
- [0053] 다른 실시형태에서, 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트는 40mg/ml이다. 추가의 실시형태에서, 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트는 40mg/0.75ml이다.
- [0054] 추가의 실시형태에서, 환자는 피하 주사의 개시 전에 글라티라머 아세테이트 치료법을 받은 적이 없다.
- [0055] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 멸균 용액의 형태이다.
- [0056] 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 만니톨을 추가로 포함한다.
- [0057] 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 pH가 5.5 내지 8.5 범위이다.
- [0058] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 pH가 5.5 내지 7.0 범위이다.
- [0059] 일 실시형태에서, 주사 직후 반응의 빈도 또는 주사 부위 반응의 빈도가 매일 20mg 글라티라머 아세테이트의 피하 투여에 비해 감소한다.
- [0060] 본 발명은 또한 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에 있어 GA 치료의 내약성을 증가시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 약제학적 조성물의 피하 주사의 빈도를 7일의 기간에 걸쳐서 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회로 감소시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0061] 다른 실시형태에서, 재발형의 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자에서 GA 치료의 내약성을 증가시키는 것은 주사 직후 반응의 빈도를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0062] 또 다른 실시형태에서, 주사 직후 반응은 심계항진, 열감(feeling hot), 홍조, 열홍조(hot flush), 빈맥, 호흡 곤란, 흉민(chest discomfort), 흉통, 비심인성 흉통(non-cardiac chest), 무력증, 요통(back pain), 박테리아 감염, 오한, 냉증, 안면 부종, 열, 독감 증후군, 감염, 주사 부위 홍반, 주사 부위 출혈, 주사 부위 경결, 주사 부위 염증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 통증, 주사 부위 가려움, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 부은 자국(welt), 경부통, 통증, 편두통, 실신, 빈맥, 혈관확장, 식욕부진, 설사, 위장염, 위장 장애, 구역, 구토, 반상 출혈, 말초 부종, 관절통, 초조, 불안, 혼돈, 족하수, 과다근육긴장증, 신경과민, 눈떨림, 언어 장애, 떨림, 현기증, 기관지염, 호흡곤란, 후두경련, 비염, 홍반, 단순헤르페스, 가려움, 발진, 피부 결절, 발한, 두드러기, 귀통증, 눈 질병, 월경불순, 요절박 또는 질 모노리아증(vaginal moniliasis)이다.
- [0063] 추가의 실시형태에서, 재발형의 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자에서 GA 치료의 내약성을 증가시키는 것은 주사 부위 반응의 빈도를 감소시키는 것을 포함한다.

- [0064] 추가의 실시형태에서, 주사 부위 반응은 주사 부위 바로 근처에서 발생하는 홍반, 출혈, 경결, 염증, 종괴, 통증, 가려움, 두드러기 또는 부은 자국이다.
- [0065] 일 실시형태에서, 단일 임상적 발병은 시신경염, 시야혼탁, 복시(diplopia), 비자발적 급속 안구운동, 실명, 균형상실, 떨림, 운동실조증, 현기증, 사지 기능장애, 협응의 결여, 하나 이상의 사지의 쇠약, 변형된 근긴장, 근육 경직, 경련, 자통(tingling), 지각 이상, 작열감, 근육 통증, 안면 통증, 3차 신경통, 찌르는 듯한 예리한 통증, 작열 자통, 말의 둔화, 말의 어눌함, 말의 리듬 변화, 연하곤란, 피로, 방광 문제(급박뇨, 빈뇨, 불완전한 배출 및 요실금을 포함), 장 문제(변비 및 장 조절기능 손실을 포함), 발기 부전, 감퇴된 성흥분, 감각 상실, 열에 대한 민감성, 단기 기억 상실, 집중력 상실 또는 판단이나 논리의 상실의 임상적 에피소드를 포함한다.
- [0066] 다른 실시형태에서, 환자는 투여 전에 MRI 스캔에 의해 검출가능한 적어도 1개의 뇌 병변 및 다발성 경화증의 징조(suggestive)를 갖는다.
- [0067] 또 다른 실시형태에서, 병변은 뇌 조직 염증, 미엘린 수초 손상 또는 축삭 손상과 관련된다.
- [0068] 추가의 실시형태에서, 병변은 뇌 MRI 상에서 볼 수 있는 탈수초성 백색질 병변이다.
- [0069] 추가의 실시형태에서, 백색질 병변은 직경이 적어도 3 mm이다.
- [0070] 또한, 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 재발-완화형 다발성 경화증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제의 투여 패턴은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사이다.
- [0071] 추가로, 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 재발-완화형 다발성 경화증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제는 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사의 투여 패턴을 위해 제조된다.
- [0072] 또한, 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 GA 치료의 내약성을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제의 투여 패턴은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 둔 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사이다.
- [0073] 추가로, 본 발명은 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서, GA 치료의 내약성을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 글라티라머 아세테이트의 용도를 제공하며, 여기서, 약제는 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 치료적 유효량의 글라티라머 아세테이트의 피하 주사의 투여 패턴을 위해 제조된다.
- [0074] 본 발명은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 피하 주사에 의해 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 재발-완화형 다발성 경화증을 치료하는데 사용하기 위한 글라티라머 아세테이트를 제공한다.
- [0075] 또한, 본 발명은 7일의 기간에 걸쳐서 매 피하 주사 간에 적어도 1일을 두고 3회의 피하 주사에 의해 재발-완화형 다발성 경화증으로 고통받는 인간 환자 또는 일차 임상적 에피소드를 경험하고 임상적 확진 다발성 경화증이 발생할 위험이 큰 것으로 결정된 환자에서 GA 치료의 내약성을 증가시키는데 사용하기 위한 용도를 위한 글라티라머 아세테이트를 제공한다.
- [0076] 정의
- [0077] 본 명세서에서 사용되는 주사 직후 반응(IRPR)은 주사 직후 발생하는 심계항진, 열감, 홍조, 열홍조, 빈맥, 호흡 곤란, 흉민, 흉통 및 비심인성 흉통과 같은 반응을 말한다. 또한, 반응은 무력증, 요통, 박테리아 감염, 오후, 낭종, 안면 부종, 열, 독감 증후군, 감염, 주사 부위 홍반, 주사 부위 출혈, 주사 부위 경결, 주사 부위 염증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 통증, 주사 부위 가려움, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 부은 자국, 경부통,

통증, 편두통, 실신, 빈맥, 혈관확장, 식욕부진, 설사, 위장염, 위장 장애, 구역, 구토, 반상출혈, 말초 부종, 관절통, 초조, 불안, 혼돈, 족하수, 과다근육긴장증, 신경과민, 눈떨림, 언어 장애, 떨림, 현기증, 기관지염, 호흡곤란, 후두경련, 비염, 홍반, 단순헤르페스, 가려움, 발진, 피부 결절, 발한, 두드러기, 귀통증, 눈 질병, 월경불순, 요절박 또는 질 모닐리아증을 포함할 수 있다.

- [0078] 본 명세서에서 사용되는 주사 부위 반응(ISR)은 주사 부위 바로 근처에서 발생하는 홍반, 출혈, 경결, 염증, 종괴, 통증, 가려움, 두드러기 및 부은 자국과 같은 반응을 지칭한다.
- [0079] 본 명세서에서 사용되는 "내약성"은 GA 치료와 관련된 불편함의 수준과 관련된다. 내약성은 주사후 반응 및 주사 부위 반응의 빈도 및 중증도와 관련된다. 내약성은 환자가 GA 치료를 따를 수 있는 기간에 영향을 미친다.
- [0080] 본 명세서에서 사용되는 Gd-증강 병변이란 용어는 가돌리늄 조영제를 사용하는 조영 연구에서 나타나는 혈액-뇌 장벽(blood brain barrier)의 파괴에 기인하는 병변을 지칭한다. 가돌리늄 증가는 Gd-증강 병변이 전형적으로 병변 형성의 6주 이내에 발생하기 때문에 병변의 나이(age)에 관한 정보를 제공한다.
- [0081] 본 명세서에서 사용되는 T₁-가중된 MRI 영상이란 용어는 병변이 가시화될 수 있는 T₁ 조영을 강조하는 MR-영상을 의미한다. T₁-가중된 MRI 영상에서의 비정상적 영역은 "저강도(hypointense)"이며, 검은 점으로 표시된다. 이들 점은 일반적으로 더 오래된 병변들이다.
- [0082] 본 명세서에서 사용되는 T₂-가중된 MRI 영상이란 용어는 병변이 가시화될 수 있는 T₂ 조영을 강조하는 MR-영상을 의미한다. T₂ 병변은 신규 염증 활동성을 나타낸다.
- [0083] 본 명세서에서 사용되는 "단위 용량"이란 용어는 필요한 약제 운반체, 예컨대 주사기와 연계된 치료적 유효량의 활성 화합물을 함유하는, 치료될 대상체에 대한 단일 투여 용량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말한다.
- [0084] 본 명세서에서 사용되는 임상적 독립 증후군(CIS: clinically isolated syndrome)이란 1) MS의 단일 임상적 발병 징조 및 2) MS의 적어도 하나의 병변 징조를 의미한다. 일 예로서, 환자는 MRI 스캔으로 검출가능한 적어도 하나의 뇌 병변 및 다발성 경화증의 징조를 갖는다. 추가의 예로서, 병변은 뇌 조직 염증, 미엘린 수초 손상 또는 축삭 손상과 관련된다. 다른 예로서, 병변은 뇌 MRI 상에서 볼 수 있는 탈수초성 백색질 병변이다. 추가의 예에서, 백색질 병변은 직경이 적어도 3 mm이다.
- [0085] "단일 임상적 발병"이란 용어는 "일차 임상적 에피소드", "일차 임상적 발병" 및 "일차 임상적 사건"과 동의어로 사용되며, 이는 예를 들어, 시신경염, 시야혼탁, 복시, 비자발적 급속 안구운동, 실명, 균형상실, 떨림, 운동실조증, 현기증, 사지 기능장애, 협응의 결여, 하나 이상의 사지의 쇠약, 변형된 근긴장, 근육 경직, 경련, 자통, 지각 이상, 작열감, 근육 통증, 안면 통증, 3차 신경통, 찌르는 듯한 예리한 통증, 작열 자통, 말의 둔화, 말의 어눌함, 말의 리듬 변화, 연하곤란, 피로, 방광 문제(급박뇨, 빈뇨, 불안정한 배출 및 요실금을 포함), 장 문제(변비 및 장 조절기능 손실을 포함), 발기 부전, 감퇴된 성흥분, 감각 상실, 열에 대한 민감성, 단기 기억 상실, 집중력 상실 또는 판단이나 논리의 상실의 임상적 에피소드로 나타난다.
- [0086] 본 명세서에서 사용되는 것으로서, 대상체가 임상적 확진 다발성 골수종(CDMS)과 일치되는 조건을 만족하는지를 결정하기 위해 사용된 문헌[Poser et al., Neurology, March 1983, 13 (3): 227-230]에 의해 정의되는 바와 같은 척도는 하기와 같다:
 - [0087] · 2개의 발병 및 2개의 개별 병변의 임상적 증거, 또는
 - [0088] · 2개의 발병; 하나의 병변의 임상적 증거 및 다른 개별 병변의 준임상적 증거.
- [0089] 발병(악화, 발작 또는 재발로도 언급됨)은, 객관적 확증이 있거나 없이, 신경학적 기능장애의 증상(들)의 갑작스런 출현 또는 악화로서 임상적으로 정의된다.
- [0090] 병변의 임상적 증거는 신경학적 검사에 의해 증명할 수 있는 신경학적 기능장애의 징후(sign)로 정의된다. 현재 더이상 존재하지 않더라도 과거에 전문적 검사자에 의해 기록되었다면 비정상적 징후는 임상적 증거를 구성한다.
- [0091] 병변의 준임상적 증거는 임상적 징후는 보이지 않지만 과거에 증상을 유발하였거나 유발하지 않았을 수 있는 CNS의 병변의 존재에 대한 다양한 시험 및 절차들에 의한 증명으로 정의된다. 이러한 증거는 온욕 테스트, 유발 반응 연구, 신경영상 및 전문적인 신경학적 평가로부터 유도될 수 있다. 이들 테스트는 신경학적 조사의 연장으로 간주되며 실험용의 절차는 아니다.

- [0092] 본 명세서에서 사용되는 "글라티라미드"라는 용어는 분자량 및 서열에 관하여 균일하지 않은 합성 폴리펩티드의 아세테이트 염의 복합 혼합물을 지칭한다.
- [0093] 본 발명은 하기의 실시예 부분에서 예시된다. 이러한 부분은 본 발명의 이해를 돕고자 기술되는 것이며 그 이후에 따르는 청구범위에 기술되는 바와 같은 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하려는 의도가 아니며 제한하려는 것으로 간주되어서는 안된다.
- [0094] **실험 상세사항**
- [0095] **실시예 1:**
- [0096] 이중-맹검 설계에서 피하 주사에 의해 주 3회 투여된 40mg/ml 글라티라미드 아세테이트(GA) 주사의 위약(placebo)에 대비한 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위하여, 재발-완화형 다발성 골수종(RRMS) 대상체에서 다국적, 멀티센터(multicenter), 무작위, III 상 평행-그룹 연구를 수행하였다.
- [0097] **방법:**
- [0098] 주사를 위해 1주에 3일을 선택하도록 연구를 설계하였다. 매 7일 동안 3회의 주사를 투여하였으며, 각 주사 간에는 적어도 1일이 있어야 한다.
- [0099] **연구 기간:**
- [0100] • 스크리닝 단계: 1개월
 - [0101] • 위약 대조(PC) 단계: 피하 주사에 의해 주 3회 투여되는 GA 40mg/ml 또는 매칭(matching) 위약에 대한 12개월
 - [0102] • 오픈 라벨(OL) 연장: 모든 대상체는 이러한 용량이 재발 완화형 다발성 경화증(RRMS) 환자의 치료를 위해 시판될 때까지 또는 MS에 대한 이러한 용량의 개발이 후원업체에 의해 중단될 때까지, 주 3회 투여되는 GA 40mg/ml을 사용한 치료를 계속할 것이다.
- [0103] **연구 집단:**
- [0104] RRMS가 있는 대상체
- [0105] **대상체의 수:**
- [0106] 1350명의 대상체
- [0107] **연구 목적물(들):**
- [0108] 이중-맹검 연구 설계에서 위약과 비교하여 글라티라미드 아세테이트(GA) 주사의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위하여, 40mg/ml을 주 3회 투여하였다.
- [0109] **연구 설계:**
- [0110] 자격이 있는 대상체를 2:1 비(40mg:위약)로 무작위로 선별하여, 하기의 3개 치료 아암 중 하나에 지정하였다:
- [0111] 1. 주 3회 피하 40mg GA(900명의 대상체)
 - [0112] 2. 주 3회 매칭 위약(450명의 대상체)
- [0113] PC 단계 동안, -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 1개월, 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월(PC 단계의 마지막)에서의 총 7회의 예정된 방문에 대해 연구소에서 대상체를 평가하였다.
- [0114] 연구를 성공적으로 완료한 대상체에게 오픈 라벨 연장에 참여할 기회를 제공하며, 여기서, 모든 대상체는 40mg/ml GA 용량을 사용한 치료를 계속할 것이다. 이는 40mg/ml GA 용량이 재발 완화형 다발성 골수종(RRMS) 환자의 치료를 위해 시판될 때까지 또는 이러한 투약 요법의 개발이 후원업체에 의해 중단될 때까지 행한다.
- [0115] PC 단계의 마지막 방문은 OL 단계의 기준선 방문으로 사용될 것이다. 이러한 단계는 처음 12개월 동안 매 3개월 간격의 계획된 방문, 그 이후에 매 6개월 간격의 계획된 방문을 포함할 것이며, 최종 방문으로 완료될 것이다.
- [0116] 연구 동안, 특정 시간에 하기의 평가를 (치료 지정과 관계없이) 수행한다:

- [0117] • 바이탈 사인(vital sign)을 각 연구 방문시 측정한다.
- [0118] • 신체 검사를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 6개월, 12개월(PC 단계의 마지막) 및 그 이후 6개월 간격으로 수행한다. 또한, 신체 검사를 OL 단계의 최종 방문에 수행할 것이다.
- [0119] • 하기의 임상적 안전성 실험 테스트를 수행한다:
 - [0120] o 감별 완전 혈구 측정(CBC: complete blood count) - PC 단계에서의 모든 계획된 방문 및 그 이후 12개월 간격. 또한, 이러한 테스트를 OL 단계의 최종 방문에 수행할 것이다.
 - [0121] o 혈청 화학물질(전해질, 크레아티닌, 요소 및 간 효소 포함) 및 요검사 - PC 단계에서의 모든 계획된 방문 및 그 이후 12개월 간격. 또한, 이러한 테스트를 OL 단계의 최종 방문에 수행할 것이다.
 - [0122] o 가임기 여성의 혈청 β -hCG를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 12개월(PC 단계의 마지막) 및 그 이후 12개월 간격으로 수행한다. 또한, 이러한 테스트를 OL 단계의 최종 방문에 수행할 것이다.
- [0123] • ECG를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 12개월(PC 단계의 마지막) 및 그 이후 12개월 간격으로 수행한다. 또한, ECG를 OL 단계의 최종 방문에 수행할 것이다.
- [0124] • 흉부 X-선을 스크리닝 방문 이전 6개월 이내에 수행되지 않았다면, -1개월(스크리닝)에 수행한다.
- [0125] • 유해 사례(AE)를 연구 내내 모니터링한다.

- [0127] • 동시 투약을 연구 내내 모니터링한다.
- [0128] • 신경현재증[기능적 시스템(FS: Functional Systems), 확대장애상태척도(EDSS: Expanded Disability Status Scale), 보행 지수(AI)]을 포함하는 신경학적 평가를 -1개월(스크리닝), 0개월(기준선), 3개월, 6개월, 9개월, 12개월(PC 단계의 마지막) 및 그 이후 6개월 간격으로 수행한다. 또한, 신경학적 평가를 OL 단계의 최종 방문에 수행한다.
- [0129] • 일반 건강 상태를 0개월(기준선) 및 12개월(PC 단계의 마지막)에 EuroQoL(EQ5D) 질문서에 의해 평가한다.
- [0130] • 추가의 생활 파라미터(life parameter)의 질을 0개월(기준선), 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월(PC 단계의 마지막)에 WPAI(일 생산성 및 활동성 장애) 질문서로 평가한다.
- [0131] • 모든 대상체는 0개월(기준선 방문 13-7일 전), 6개월 및 12개월(PC 단계의 마지막)에 MRI 스캔을 받는다. PC 단계의 결과에 따라, 후원업체는 OL 단계의 마지막 방문에 MRI 스캔을 수행할 것을 결정할 수 있다.
- [0132] • 재발은 연구 내내 확인하고/모니터링한다.

- [0134] 보조 연구:
 - [0135] • 항-GA 항체의 측정을 위한 혈액 샘플을 0개월(기준선), 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월(PC 단계의 마지막), 18개월 및 24개월에 모든 대상체에 대하여 수집한다.
 - [0136] • GA에 반응하는 PBL 증식뿐 아니라 기타 면역학적 파라미터의 평가를 위한 혈액 샘플을 0개월(기준선), 1개월, 3개월, 6개월 및 12개월(PC 단계의 마지막)에 대상체의 하위세트에서 수집한다.
 - [0137] • 약물유전학(PGx) 분석을 위한 혈액 샘플을 연구 동안 2회, 바람직하게는 0개월(기준선) 및 1개월에 모든 대상체에 대하여 수집한다.
- [0138] 다발성 경화증 재발에 대하여 허용된 치료는 최대 연속 5일 동안의 1 gr/일의 정맥내 메틸프레드니솔론일 것이다.

- [0139] 재승인 기준
- [0140] 위약-대조 단계 동안, 적어도 3개월 동안 지속되는, MS 재발의 (프로토콜에서 정의된 바와 같은) 확진 진단의 경우, 또는 1.5점 이상의 EDSS의 증가의 경우에, 하기의 행동을 취한다:
- [0141] • 대상체에게 현재 이용가능한 MS 약제/치료, 및 연구를 종료할 기회를 상기시킨다.
- [0142] • 대상체가 동일한 치료 배정에서 연구에 계속 참여하는 것을 선택한다면, 고지에 입각한 동의서 양식에 재서명하기를 요청한다.
- [0143] 연구를 후원업체의 연구원에 의해서뿐 아니라 외부의 독립적인 데이터 모니터링 위원회(DMC)에 의하여 연구 진행 내내 유심히 모니터링하여, 대상체의 복지를 보장한다.
- [0144] **포함/배제:**
- [0145] 포함 기준:
- [0146] • 대상체는 재발-완화형 질환 진행과 함께, 개정된 맥도널드 기준(Revised McDonald criteria)(Ann Neurol 2005: 58:840-846)에 의해 규정된 바와 같은, 확인되고 문서로 기록된 MS 진단이 있어야 한다.
- [0147] • 대상체는 스크리닝 및 기준선 방문 둘 모두에서 0 내지 5.5의 EDSS 점수와 함께 걸을 수 있어야 한다.
- [0148] • 대상체는 재발이 없고, 안정적인 신경학적 상태에 있어야 하며, 스크리닝 30일 전에(-1개월), 그리고 스크리닝(-1개월)과 기준선(0개월) 방문 사이에 코르티코스테로이드 치료[정맥내(IV), 근육내(IM) 및/또는 경구로(PO)] 또는 ACTH가 없어야 한다.
- [0149] • 대상체는 다음 중 하나를 경험한 적이 있어야 한다:
- [0150] o 스크리닝 전 12개월 내에 적어도 1회의 문서로 기록된 재발, 또는
- [0151] o 스크리닝 전 24개월 내에 적어도 2회의 문서로 기록된 재발, 또는
- [0152] o 스크리닝 전 12개월 내에 수행된 MRI에서 적어도 1개의 문서로 기록된 T₁-Gd 증강 병변과 함께 스크리닝 12개월 전과 24개월 전 사이의 1회의 문서로 기록된 재발.
- [0153] • 대상체는 18세 내지 55세 연령이어야 한다.
- [0154] • 가임기 여성은 허용가능한 피임 방법을 실행해야 한다[이러한 연구에서 허용가능한 피임 방법은 불임 수술, 자궁내 피임기구, 경구 피임약, 피임약 패치(patch), 지속적 작용성의 주사가능한 피임제, 파트너의 정관 절제술 또는 이중 배리어(double barrier) 방법(살정제가 있는 콘돔 또는 다이어프램(diaphragm))을 포함한다].
- [0155] • 대상체는 연구에 참여하기 전에 서면 고지된 동의서에 서명하고 날짜를 기입할 수 있어야 한다.
- [0156] • 대상체는 연구의 기간 동안 프로토콜 요건을 기꺼이 준수하여야 하고, 준수할 수 있어야 한다.
- [0157] 배제 기준:
- [0158] • 진행형의 MS가 있는 대상체.
- [0159] • 스크리닝 전 6개월 이내에 실험 또는 조사 약물의 이용 및/또는 약물 임상 연구에의 참여.
- [0160] • 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 면역억제제(미토산트론(Mitoxantrone)(Novantrone®)을 포함) 또는 세포독성제의 사용.
- [0161] • 스크리닝 전 2년 이내에 나탈리주마브(Tysabri®) 또는 임의의 다른 모노클로날 항체의 이전의 사용.
- [0162] • 스크리닝 전 2년 이내에 클라드리빈의 사용.
- [0163] • 스크리닝 전 2개월 이내에 면역조절제(IFNβ 1a 및 1b, 및 IV 면역글로불린(IVIg) 포함)를 사용한 이전의

치료.

- [0164] • GA 또는 임의의 다른 글라티라모이드의 이전의 사용.
- [0165] • 스크리닝 조사 전 6개월 이내에 장기간(연속 30일 초과) 전신(정맥내, 경구 또는 근육내) 코르티코스테로이드 치료.
- [0166] • 이전의 전신 조사 또는 전체 림프구 조사.
- [0168] • 이전의 줄기 세포 치료, 자가 골수 이식 또는 동종 골수 이식.
- [0169] • 알려져 있는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 양성 상태.
- [0170] • 임신 또는 모유수유.
- [0171] • 의료 병력, 신체 검사, ECG, 비정상적인 실험 테스트 및 흉부 X-선으로 결정된 바와 같이, 안전하고 완전한 연구 참여를 방해할 임상적으로 유의하거나 불안정한 의학적 또는 외과적 병상을 가진 대상체. 이들 병상은 연구자의 판단에 따라 해로울 수 있는 간, 신장 또는 대사 질환, 전신 질환, 급성 감염, 현재 약성 종양 또는 약성 종양의 최근 병력(5년), 주요 정신 질환, 약물 및/또는 알코올 남용의 이력 및 알러지를 포함할 수 있다.
- [0172] • 알려져 있는 가돌리늄에 대한 감수성의 병력.
- [0173] • 성공적으로 MRI 스캐닝을 겪을 수 없음.
- [0174] • 알려져 있는 만니톨에 대한 약물 과민성.
- [0175] **경로 및 투여 형태:**
- [0176] • 사전 충전된 주사기(PFS)로 피하 주사하기 위한 1ml 중의 글라티라머 아세테이트 40mg, 주 3회 투여.
- [0177] • 사전 충전된 주사기(PFS)로 피하 주사하기 위한 매칭 위약 주사(1ml WFI 중의 만니톨).
- [0178] **결과 측정:**
- [0179] 일차 결과 측정:
- [0180] • 12개월 PC 단계 동안 확인된 총 재발의 수.
- [0181] 이차 결과 측정:
- [0182] • 기준선 스캔과 비교되는, 12개월(PC 단계의 마지막)에서의 새로운 T₂ 병변의 수.
- [0183] • 6개월 및 12개월(PC 단계의 마지막)에 취한 T₁-가중 영상에서의 증강 병변의 누적수.
- [0184] • 기준선으로부터 12개월(PC 단계의 마지막)까지의 뇌 체적 변화 백분율로 정의된 바와 같은 뇌 위축.
- [0185] 탐색 종점: 하기의 평가가 탐색 방식으로 제시된다.
- [0186] • 위약-대조된 단계 동안 처음 확인된 재발까지의 시간.
- [0187] • 위약-대조된 단계 동안 재발이 없는 대상체의 비율.
- [0188] • 입원 및/또는 정맥내 스테로이드를 필요로 하는 위약-대조된 단계 동안 확인된 재발의 총수.
- [0189] • 위약-대조된 단계 동안 확인된 EDSS 진행(적어도 3개월 동안 지속된 적어도 1점의 EDSS의 진행)이 있는 대상체의 비율(%).

- [0190] • EDSS 점수에서 기준선으로부터 12개월(위약-대조 단계의 마지막)까지의 변화.
- [0191] • 보행 지수에서 기준선으로부터 12개월(위약-대조 단계의 마지막)까지의 변화.
- [0192] • 12개월(위약-대조 단계의 마지막)에 T₂ 병변의 전체 체적.
- [0193] • 기준선 스캔과 비교되는, 12개월(위약-대조 단계의 마지막)에 증강된 T₁ 스캔에서 새로운 저장도 병변의 수.
- [0194] • 12개월(위약-대조 단계의 마지막)에 증강된 T₁ 스캔에서 저장도 병변의 총 체적.
- [0195] • 정규화된 회색질 체적 및 정규화된 백색질 체적에서, 기준선으로부터 12개월(위약-대조 단계의 마지막)까지의 변화 백분율로 정의되는 뇌 위축.
- [0196] • EuroQoL(EQ5D) 질문서로 평가되는 일반적 건강 상태.
- [0197] • 일 생산성 및 활동성 장애-일반 건강(WPAI-GH) 질문서를 사용하여, 일에서의 일반 건강 및 증상 중증도의 영향의 평가.
- [0198] 안전성 및 내약성 결과 측정:
- [0199] **안전성:**
- [0200] • 유해 사례
- [0201] • 바이탈 사인
- [0202] • ECG 결과
- [0203] • 임상 실험 파라미터
- [0204] **내약성:**
- [0205] • 중단 및 철회 시간의 이유로, 연구를 조기에 중단한 대상체의 비율(%).
- [0206] • AE 및 철회 시간 때문에, 연구를 조기에 중단한 대상체의 비율(%).
- [0207] **통계적 고려사항:**
- [0208] 연구에 대한 샘플 크기 고려사항은 하기의 가정에 기초한다:
- [0209] • 1년 기간 동안 확인된 재발을 갖는 개별 대상체의 수는 λ_i 의 개별 비율을 갖는 포아송 프로세스(Poisson process)를 반영하며, 이러한 개별 대상체 비율 λ_i 는 평균 $1/\theta$ 에 따라 지수적으로 분포되고, 여기서, θ 는 집단 단의 연간 재발률이다. 이러한 방법은 과분산된 포아송 분포로서 확인된 재발의 총 수를 모델링한다.
- [0210] • 비치료 대상체 집단에서 예상되는 연간 재발률은 연간 $\theta=0.35$ 의 재발이다.
- [0211] • 주 3회의 피하 40mg GA를 사용한 치료는, 위약 그룹과 비교하는 경우, 대상체 집단 연간 재발률을 30% 이상 까지 감소시킨다. 즉, 예상되는 GA 치료 집단의 연간 재발률은 연간 $\theta=0.245$ 의 재발 또는 그 미만이다.
- [0212] 게다가, 다음이 또한 샘플 크기 계산에 포함된다:
- [0213] • 치료 기간 동안 15%의 대상체가 도중하차한다. 이러한 도중하차 비율이 계산에 참작되며, 평균 잡아 연구에서 도중하차한 대상체는 치료에 6개월 노출된다.
- [0214] 본페로니(Bonferroni)의 방법에 대한 호크버그(Hochberg)의 스탱-업(step-up) 변형을 사용하여, 다중 치료 아암을 위약과 비교하는 경우, 실험별 I형 오류를 유지하고, IA에 대한 p-값을 오'브리엔-프레밍(O'Brien-Fleming) 알파 소비 함수를 사용하여 계산한다.

- [0215] 준-최우(Quasi-Likelihood)(과분산된) 포아송 회귀(SAS® PROC GENMOD)에 사용되는 상기의 근본적인 가정을 설명하는 시뮬레이션 연구로, 총 1350명의 대상체(40mg GA 아암에서 900명의 대상체 및 위약 아암에서 450명의 대상체)가 상술된 바와 같은 확인된 재발의 총 수의 유의한 차이를 검출하는 대략 90%의 힘을 제공하는 것으로 드러났다.
- [0216] 연구 기간 동안 확인된 총 재발의 수의 분석은 기준선 조정된 준-최우(과-분산된) 포아송 회귀에 기초한다.
- [0217] 12개월에 새로운 T₂ 병변의 수 및 6개월 및 12개월에 취한 T₁-가중 영상에서 증강 병변의 누적수의 분석은 기준선 조정된 음이항 회귀(Negative Binomial Regression)에 기초한다.
- [0218] 뇌 위축의 분석은 공변량 분석(ANCOVA: Analysis of Covariance)에 기초할 것이다.
- [0219] **결과**
- [0220] 일차 결과 측정:
- [0221] 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약 그룹과 비교하는 경우 대상체 집단 연간 재발률을 30% 이상까지 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 대상체 집단 연간 재발률을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0222] 이차 결과 측정:
- [0223] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 12개월에 새로운 T₂ 병변의 수를 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 12개월에 새로운 T₂ 병변의 수를 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
 - [0224] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 6 및 12개월에 취한 T₁-가중 영상에서 증강 병변의 누적수를 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 6 및 12개월에 취한 T₁-가중 영상에서 증강 병변의 누적수를 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
 - [0225] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 기준선으로부터 12개월까지의 뇌 체적 변화 백분율에 의해 규정하는 경우 뇌 위축을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 기준선으로부터 12개월까지의 뇌 체적 변화 백분율에 의해 규정하는 경우 뇌 위축을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0226] 탐색 중점:
- [0227] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조된 단계 동안 처음 확인된 재발까지의 시간을 유의하게 증가시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조된 단계 동안 처음 확인된 재발까지의 시간을 증가시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
 - [0228] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조된 단계 동안 재발이 없는 대상체의 비율을 유의하게 증가시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조된 단계 동안 재발이 없는 대상체의 비율을 증가시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
 - [0229] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조된 단계 동안 재발이 없는 대상체의 비율을 유의하게 증가시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조된 단계 동안 재발이 없는 대상체의 비율을 증가시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
 - [0230] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 입원 및/또는 정맥내 스테로이드를 필요로 하는 위약-대조된 단계 동안 확인된 재발의 총 수를 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 입원 및/또는 정맥내 스테로이드를 필요로 하는 위약-대조된 단계 동안 확인된 재발의 총 수를 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
 - [0231] • 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 환자의 MRI-모니터링된 질환 활동성의 진행을 유의미하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 환자의 MRI-모니터링된 질환 활동성의 진행을 감소시키는데 있어서, 적어

도, 1일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.

- [0232]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 12개월에 T₂ 병변의 전체 체적을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 12개월에 T₂ 병변의 전체 체적을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0233]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 기준선 스캔과 비교하는 경우 12개월에 증강된 T₁ 스캔에서 새로운 저강도 병변의 수를 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 기준선 스캔과 비교하는 경우 12개월에 증강된 T₁ 스캔에서 새로운 저강도 병변의 수를 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0234]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 12개월에 증강된 T₁ 스캔에서 저강도 병변의 전체 체적을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 12개월에 증강된 T₁ 스캔에서 저강도 병변의 전체 체적을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0235]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 정규화된 회색질 체적 및 정규화된 백색질 체적에서, 기준선으로부터 12개월까지의 변화 백분율로 규정하는 경우 뇌 위축을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 정규화된 회색질 체적 및 정규화된 백색질 체적에서, 기준선으로부터 12개월까지의 변화 백분율로 규정하는 경우, 뇌 위축을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0236]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 EDSS 점수로 측정되는 장애의 수준을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 EDSS 점수로 측정되는 장애의 수준을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0237]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조 단계 동안 확인된 EDSS 진행(적어도 3개월 동안 지속된 적어도 1점의 EDSS의 진행)이 있는 대상체의 비율(%)을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 위약-대조 단계 동안 확인된 EDSS 진행(적어도 3개월 이상 동안 지속된 적어도 1점의 EDSS의 진행)이 있는 대상체의 비율(%)을 감소시키는데 있어서 적어도 1일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0238]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 EDSS 점수에서의 기준선으로부터 12개월(위약-대조 단계의 마지막)까지의 변화를 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 EDSS 점수에서의 기준선으로부터 12개월(위약-대조 단계의 마지막)까지의 변화를 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0239]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 보행 지수에서의 기준선으로부터 12개월(위약-대조 단계의 마지막)까지의 변화를 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 보행 지수에서의 기준선으로부터 12개월(위약-대조 단계의 마지막)까지의 변화를 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0240]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 EuroQoL(EQ5D) 질문서로 측정되는 장애의 수준을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 EuroQoL(EQ5D) 질문서로 측정되는 장애의 수준을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0241]
 - 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 일 생산성 및 활동성 장애-일반 건강(WPAI-GH) 질문서로 측정되는 장애의 수준을 유의하게 감소시킨다. 주 3회 피하 40mg GA를 사용한 치료는 일 생산성 및 활동성 장애-일반 건강(WPAI-GH) 질문서로 측정되는 장애의 수준을 감소시키는데 있어서 적어도 매일 20mg의 GA 피하 투여만큼 효과적이다.
- [0242]

고찰
- [0243]

GA 치료법에 대한 중요한 단점은 매일 주사가 필요하다는 것이며, 이는 불편할 수 있다. 더욱이, 모든 임상 시험에서, 주사 부위 반응이 가장 빈번한 유해 반응으로 관찰되었으며, GA를 수여한 대부분의 환자에 의해 보고되었다. 대조된 연구에서, 적어도 1회 이들 반응을 보고한 환자의 비율은 위약 주사(37%)보다 GA를 사용한 치료

(70%) 후에 더 높았다. 위약-치료 환자에 비해 GA에서 더욱 빈번히 보고된, 가장 통상적으로 보고된 주사 부위 반응은 홍반, 통증, 종괴, 가려움, 부종, 염증 및 과민증이였다.

[0244] 그러나, 상기의 단점을 다루기 위한 유력한 방법이 갖는 몇몇 장애 및 제한이 현행의 GA 치료법에 존재한다. 피하 약물 전달은 먼저, 허용가능한 주사 부위에 의해 제한된다. 전형적으로, 1 내지 2ml 이하의 용액이 허용된다 (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, June 2009; 9(6) :38-42). 두번째로, 생물이용가능성을 감소시키는 주사 부위에서의 약물 분해의 가능성이 존재한다. 세번째로, 약물의 이화학적 특성에 기초하여, 강력한 화합물이 사이질 공간에 국소로 포획될 수 있으며, 이는 추가로 국소화된 자극, 약물의 침전 및 농도-의존적 유해 효과를 야기할 수 있다(Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, June 2009; 9(6) :38-42). 마지막으로, 약물의 복잡한 약동학적 거동 때문에, 투여 빈도의 변화를 예측할 수 없고, 경험에 의한 시험을 필요로 한다. 예를 들어, 대조된 임상 시험이 MS의 치료에서 IFN β -1b의 효능을 나타내었을 지라도, 환자 순응도, 효능 및 내약성은 사용되는 투약 요법에 의해 영향을 받는다. 단지 IFN β -1b의 용량을 증가시키는 것이 효능을 증가시키는데 충분하지 않고, 투여의 빈도도 또한 증가되어야 한다(Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [Suppl 4]).

[0245] 따라서, 본 출원은 일차 임상적 에피소드를 경험하고 다발성 골수종과 일치하는 MRI 특징을 갖는 환자를 포함한 재발형의 다발성 골수종으로 고통받는 환자에 대한 효율적인 낮은 빈도의 GA 투여의 투약 요법을 개시한다. 이들 연구에서 투약 요법의 성능에 기초하는 경우, 7일의 기간에 걸친 3회의 피하 주사(매 주사 간에 1일 이상 있다)의 투여도 또한 임상적으로 분리된 증후군(CIS)을 경험한 환자의 치료에서 작용하는 것으로 예상된다. 이는 PCT 국제 출원 PCT/US2008/013146(국제 공보 WO 2009/070298호 및 또한, 미국 특허 출원 공개 US 2009-0149541 A1 참조)에서 매일 20mg 피하 주사가 작용한다는 것을 밝힌 사실에 기초한다.