의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.7.6		접수번호	20180150115
신청구분	'의약품의 품목허가·신고·심사규정'제2조 제5호 희귀의약품			
신 청 인 (회사명)	머크(주)			
제 품 명	마벤클라드정(클라드리빈)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	클라드리빈			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1정(220.0mg) 중 주성분 클라드리빈 별규 10.00밀리그램			
신청사항	효능효과	재발 이장성 다발성경화증 치료		
	용법용량	이 약의 권장 누적 용량은 2년 동안 체중 kg 당 3.5mg 으로, 연간 1.75mg/kg의 1회 치료 과정으로 투여된다. 각 치료 과정은 2주 치료로 구성되며, 1주는 각 치료 년의 첫 번째 달 초에 그리고 또 다른 1주는 각 치료 년의 두 번째 달 초이다. 각 치료 주에서는 체중에 따라 이 약 10mg 또는 20mg (정제 1개 또는 2개)을 1일 1회 용량으로 4일 또는 5일 동안 투여한다. 자세한 방법은 아래 표 1,2를 참조한다. 2회 치료 과정을 마친 다음, 3차 연도와 4차 연도에는 이 약의 치료가 더 이상 필요하지 않다. 4차 연도 이후의 치료 재시작은 연구된 바 없다. 개시 요법과 지속 요법 기준 림프구 수는 다음과 같아야 한다 • 1차 연도에서 이 약 투여 시작 전 정상 상태, • 2차 연도에서 이 약 투여 시작 전 최소 800 cells/mm^3 필요한 경우, 2차 연도의 치료 과정은 림프구 회복을 고려하여 6개월까지 지연될 수 있다. 이 회복이 6개월 넘게 걸리면, 환자에게 이 약을 더 이상 투여해서는 안 된다. 용량 분배 2년 치료 기간 동안의 총 용량 분배가 표 1에 제시되어 있다. 일부 체중 범위의 경우, 투여 정제 개수가 각 치료 주 별로 다를 수 있다. 40kg 미만 체중의 환자에 대한 경구용 클라드리빈의 사용은 연구된 바가 없		

		다. 표 1. 각 치료 년에서 환자 체중에 따른 치료 주별 이 약의 투여량 <table><tr><td>체중 범위</td><td colspan="2">치료 주별 투여량 mg (10 mg 정제 수)</td></tr><tr><td>kg</td><td>치료 주 1</td><td>치료 주 2</td></tr><tr><td>40 ~ < 50</td><td>40 mg (4 tablets)</td><td>40 mg (4 tablets)</td></tr><tr><td>50 ~ < 60</td><td>50 mg (5 tablets)</td><td>50 mg (5 tablets)</td></tr><tr><td>60 ~ < 70</td><td>60 mg (6 tablets)</td><td>60 mg (6 tablets)</td></tr><tr><td>70 ~ < 80</td><td>70 mg (7 tablets)</td><td>70 mg (7 tablets)</td></tr><tr><td>80 ~ < 90</td><td>80 mg (8 tablets)</td><td>70 mg (7 tablets)</td></tr><tr><td>90 ~ < 100</td><td>90 mg (9 tablets)</td><td>80 mg (8 tablets)</td></tr><tr><td>100 ~ < 110</td><td>100 mg (10 tablets)</td><td>90 mg (9 tablets)</td></tr><tr><td>110 이상</td><td>100 mg (10 tablets)</td><td>100 mg (10 tablets)</td></tr></table> 표 2 는 각 치료 주별 총 정제 수가 개별 요일에 어떻게 분배되는지를 보여준다. 각 치료 주에서 이 약의 1일 용량은 매일 거의 동일한 시간에 24시간 간격으로 투여할 것을 권장한다. 1일 용량이 정제 2개인 경우, 이 정제 2개 모두 1일 용량으로 함께 투여한다. 표 2. 주 · 일별 이 약 10mg 정제 <table><tr><td>주별 총 정제 수</td><td>1일</td><td>2일</td><td>3일</td><td>4일</td><td>5일</td></tr><tr><td>4</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>6</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>7</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>8</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>9</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>10</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr></table> 약을 복용하는 것을 잊어버린 경우, 치료 일정에 따라 복용하지 않은 용량을 같은 날 기억해내는 즉시 투여해야 한다. 복용하지 않은 용량을 다음날에, 예정된 다음 용량과 함께 복용해서는 안 된다. 복용을 잊어버린 경우, 환자는 빠뜨린 용량을 다음날에 투여해야 하며, 해당 치료 주 기간에 해당 일수만큼 투여 기간을 연장해야 한다. 연속해서 2회 복용을 잊은 경우에도 마찬가지로, 치료 주의 일수가 2일 늘어난다. 다른 경구용 의약품의 병용투여 한정된 이 약의 투여 일 동안 기타 다른 경구용 의약품은 이 약의 투여와 적어도 3시간의 간격을 두고 투여하기를 권장한다.
최종 허가 사항	허가일자	2019.7.9.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의	붙임 참조

	주의사항			
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국 - Mavenclad (Cladribine), tablet, EMD SERONO INC., 2019.3.29. 허가 * indication : Multiple Sclerosis - Leustatin(cladribine), injection, JANSSEN pharms, 1993.2.26. 허가 * indication : active Hairy Cell Leukemia • EMA - Mavenclad(cladribine), tablet, Merck Europe B.V., 2017.8.22. 허가 * indication : Multiple Sclerosis - Litak(cladribine), injection, Lipomed GmbH, 2004.4.14. 허가 * indication : active Hairy Cell Leukemia		
허가부서		융복합혁신제품지원단	허가담당자	김수지, 채주영, 오정원
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 김지명, 정주연, 김미정 (기시) 최란, 김미정
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 김예름, 김강현, 이수정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

재발 이장성 다발성경화증 치료

○ **용법·용량**

이 약은 물과 함께 투여하며, 씹지 않고 삼킨다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다. 이 약의 권장 누적 투여용량은 2년 동안 체중 kg 당 3.5mg 으로, 연간 1.75mg/kg의 1회 치료 과정으로 투여된다. 각 치료 과정은 2주 치료로 구성되며, 1주는 각 치료 년의 첫 번째 달 초에 그리고 또 다른 1주는 각 치료 년의 두 번째 달 초이다. 각 치료 주에서는 체중에 따라 이 약 10mg 또는 20mg (정제 1개 또는 2개)을 1일 1회 용량으로 4일 또는 5일 동안 투여한다. 자세한 방법은 아래 표 1,2를 참조한다.
2회 치료 과정을 마친 다음, 3차 연도와 4차 연도에는 이 약의 치료가 더 이상 필요하지 않다. 4차 연도 이후의 치료 재시작은 연구된 바 없다.

개시 요법과 지속 요법 기준
림프구 수는 다음과 같아야 한다
- 1차 연도에서 이 약 투여 시작 전 정상 상태,
- 2차 연도에서 이 약 투여 시작 전 최소 800 cells/mm^3

필요한 경우, 2차 연도의 치료 과정은 림프구 회복을 고려하여 6개월까지 지연될 수 있다. 이 회복이 6개월 넘게 걸리면, 환자에게 이 약을 더 이상 투여해서는 안 된다.

용량 분배
2년 치료 기간 동안의 총 용량 분배가 표 1에 제시되어 있다. 일부 체중 범위의 경우, 투여 정제 개수가 각 치료 주 별로 다를 수 있다. 40kg 미만 체중의 환자에 대한 경구용 클라드리빈의 사용은 연구된 바가 없다.

표 1. 각 치료 년에서 환자 체중에 따른 치료 주별 이 약의 투여량

체중 범위	치료 주별 투여량 mg (10 mg 정제 수)	
kg	치료 주 1	치료 주 2
40 ~ <50	40 mg (4 tablets)	40 mg (4 tablets)

50 ~ <60	50 mg (5 tablets)	50 mg (5 tablets)
60 ~ <70	60 mg (6 tablets)	60 mg (6 tablets)
70 ~ <80	70 mg (7 tablets)	70 mg (7 tablets)
80 ~ <90	80 mg (8 tablets)	70 mg (7 tablets)
90 ~ <100	90 mg (9 tablets)	80 mg (8 tablets)
100 ~ <110	100 mg (10 tablets)	90 mg (9 tablets)
110 이상	100 mg (10 tablets)	100 mg (10 tablets)

표 2 는 각 치료 주별 총 정제 수가 개별 요일에 어떻게 분배되는지를 보여준다. 각 치료 주에서 이 약의 1일 용량은 매일 거의 동일한 시간에 24시간 간격으로 투여할 것을 권장한다. 1일 용량이 정제 2개인 경우에는 일회투여용량으로 정제 2개를 함께 투여한다.

표 2. 주·일별 이 약 10mg 정제

주별 총 정제 수	1일	2일	3일	4일	5일
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

약을 복용하는 것을 잊어버린 경우, 치료 일정에 따라 복용하지 않은 용량을 같은 날 기억해내는 즉시 투여해야 한다.

복용하지 않은 용량을 다음날에, 예정된 다음 용량과 함께 복용해서는 안 된다. 복용을 잊어버린 경우, 환자는 빠뜨린 용량을 다음날에 투여해야 하며, 해당 치료 주 기간에 해당 일수만큼 투여 기간을 연장해야 한다. 연속해서 2회 복용을 잊은 경우에도 마찬가지로, 치료 주의 일수가 2일 늘어난다.

다른 경구용 의약품의 병용투여
한정된 이 약의 투여 일 동안 기타 다른 경구용 의약품은 이 약의 투여와 적어도 3시간의 간격을 두고 투여하기를 권장한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 림프구 감소증
이 약의 작용기전은 림프구 수 감소와 밀접한 관계가 있다. 림프구수에 대한 영향은 용량 의존적이다. 임상시험에서 호중구수, 적혈구수, 헤마토크릿, 헤모글로빈 또는 혈소판수가 정상 범위 내에서 대체로 유지되기는 하였으나 베이스라인 값 대비 이들 파라미터의 감소가 관찰되었다.
이 약을 혈액학적 프로파일에 영향을 미치는 다른 약물보다 먼저 또는 함께 투여할 경우 추가적인 혈

액학적 이상반응의 발생이 예상될 수 있다.
림프구 수를 확인해야 한다.
- 1차 연도에서 이 약의 투여 시작 전에,
- 2차 연도에서 이 약의 투여 시작 전에,
- 각 치료 년에서 치료 시작 후 2개월과 6개월, 림프구 수가 500 cells/mm^3 미만인 경우, 수치가 다시 증가할 때까지 적극적으로 모니터링해야 한다.

환자의 림프구 수에 근거한 치료 결정을 위해, '용법용량' 및 아래 '감염' 항을 참조한다.

2) 감염
이 약은 신체의 면역방어를 감소시키고 감염 가능성을 증가시킬 수 있다. HIV 감염, 활동성 만성 결핵과 활동성 만성 간염은 이 약의 투여 전에 제외되어야 한다. 결핵이나 간염을 포함하여 잠복감염이 활성화될 수 있다. 그러므로, 1차 연도 및 2차 연도에서 치료를 시작하기 전에, 잠복 감염, 특히 결핵, B형 간염 및 C형 간염에 대한 선별검사를 실시해야 한다. 이 약의 치료 시작은 감염이 적절하게 치료될 때까지 지연되어야 한다.
감염이 완전히 조절될 때까지 급성 감염 환자에서 이 약의 치료 시작 지연이 고려되어야 한다.

3) 대상 포진
수두대상포진 바이러스에 노출된 적이 없는 환자에 대해 각별한 주의가 권장된다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 항체 음성 환자에 대한 예방접종이 권장된다. 예방접종이 완전한 효과를 나타낼 수 있도록 이 약의 치료 시작은 4-6주 동안 지연되어야 한다.
대상 포진의 발생 빈도가 이 약을 투여 받는 환자에서 증가하였다. 림프구수가 200 cells/mm^3 아래로 떨어지면, 4등급 림프구감소증 시기 동안에 지역 표준 진료 방법에 따른 항 헤르페스 예방법이 고려되어야 한다.
림프구 수가 500 cells/mm^3 미만인 환자들은 감염 특히, 대상포진을 암시하는 징후 및 증상에 대해 적극적으로 모니터해야 한다. 이러한 징후 및 증상이 발생하면, 임상적으로 권고되는 대로 항감염제 치료를 시작해야 한다. 감염이 적절하게 해결될 때까지 이 약의 치료 중단 또는 지연을 고려할 수 있다.

4) 진행성 다초점 백질뇌병증
다른 치료 요법의 비경구용 클라드리빈으로 모상세포백혈병 치료를 한 환자에서 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 사례가 보고되었다.
다발성 경화증에서의 이 약의 임상시험 데이터베이스 (환자 1,976명, 8,650 환자-년)에서, 진행성 다초점 백질뇌병증 (PML)의 증례는 보고되지 않았다. 그러나, 이 약 치료를 시작하기 전에(보통 3개월 이내) 베이스라인 자기공명영상 (MRI)의 실시를 고려해야 한다. 이는 환자가 PML의 위험이 있는 다른 다발성 경화증 치료제로부터 치료를 전환한 경우 특히 권장된다.

5) 악성종양
임상시험에서 위약을 투여 받은 환자에 비해 클라드리빈으로 치료 받은 환자에서 악성종양의 발생이

더 자주 관찰되었다.
이 약은 활동성 악성종양이 있는 다발성 경화증 환자에게는 권장되지 않는다. 이전의 악성종양 병력이 있는 환자에게 이 약의 치료를 시작하기 전에 개별적인 유익성-위험성 평가가 수행되어야 한다. 이 약으로 치료 받는 환자에게 표준 암 검진 지침을 따르도록 권고해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 대해 과민증을 나타내는 환자
2) 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 감염된 환자
3) 활동성 만성 감염 (결핵 또는 간염) 환자
4) 현재 면역억제 또는 골수억제 치료를 받고 있는 환자를 포함하여 면역 기능이 저하 된 환자에서 이 약 치료의 시작
5) 중등도 또는 중증의 신손상 (크레아티닌 청소율 〈 60 mL/min) 환자
6) 임부 및 수유부
7) 과당 불내성 환자(첨가제로 소르비톨을 함유하고 있음)

3. 이상반응

임상시험에서 2년 동안 3.5 mg/kg의 권장 누적용량으로 이 약을 투여 받은 다발성 경화증 환자에서 보고된 임상적으로 관련성이 높은 이상반응은 림프구감소증과 대상포진이었다. 대상포진 발생률은 환자가 3등급 또는 4등급 림프구감소증을 경험하지 않았을 때에 비해 3등급 또는 4등급 림프구감소증(< 500 ~ 200 cells/mm^3 또는 < 200 cells/mm^3) 일 때 더 높았다.
아래 목록에 기술된 이상반응은 3.5 mg/kg의 누적용량으로 경구용 클라드리빈이 단독요법으로 투여된 다발성 경화증 환자에 대한 임상시험에서 얻은 통합 데이터로부터 산출된 임상적으로 관련성이 있는 이상반응이다. 이들 시험의 안전성 데이터베이스는 923명의 환자로 구성된다.
다음의 정의가 이후 사용되는 빈도와 관련된 용어에 적용된다.
매우 흔하게 (≥ 1/10)
흔하게 (≥ 1/100 이고 < 1/10)
흔하지 않게 (≥ 1/1,000 이고 < 1/100)
드물게 (≥ 1/10,000 이고 < 1/1,000)
매우 드물게 (< 1/10,000)
빈도불명 (사용 가능한 데이터에서 추정 불가능)

이상반응	빈도 범주
감염 및 침습	
피부 대상 포진	흔하게
구강 헤르페스	흔하게
결핵	매우 드물게
혈액 및 림프계 이상	
림프구감소증*	매우 흔하게
호중구수 감소**	흔하게

피부 및 피하조직 이상	
발진	흔하게
탈모증	흔하게

n = 환자 수

* 림프구감소증 및 림프구 수 감소 용어가 포함된다

** 호중구감소증 및 호중구 수 감소 용어가 포함된다

1) 림프구감소증

임상시험에서, 단독요법으로서 2년 동안 이 약 3.5 mg/kg 누적용량으로 치료 받은 환자의 20% - 25%가 실험실 검사치에 근거한 일시적인 3등급 또는 4등급 림프구감소증을 나타냈다. 4등급 림프구감소증은 환자의 1% 미만에서 확인되었다. 3등급 또는 4등급 림프구 감소증을 보이는 환자의 가장 많은 비율이 각 연도에서 이 약의 첫 투여 후 2개월 째에 관찰되었다. (1차 및 2차 연도에서 3등급 림프구 감소증 환자의 4.0% 와 11.3%, 1차 및 2차 연도에서 4등급 림프구 감소증 환자의 0 % 와 0.4 %). 대부분의 환자가 9개월 이내에 림프구 수 정상 또는 1등급 림프구감소증으로 회복될 것으로 예상된다.
중증의 림프구감소증에 대한 위험을 줄이기 위해, 이 약의 치료 전, 치료 도중 및 치료 후에 림프구 수를 확인해야 하며, 이 약 치료의 시작 및 지속여부에 대해 엄격한 기준을 따라야 한다.

2) 악성종양

클라드리빈 경구제로 누적용량 3.5 mg/kg을 투여하여 치료 받은 환자의 임상 시험 및 장기 추적 관찰에서, 위약을 투여 받은 환자 (2,022 환자-년에서 3 건 [100 환자-년 당 0.15 건])에 비해 클라드리빈으로 치료 받은 환자 (3,414 환자-닌에서 10 건 [100 환자-넌 당 0.29 건])에서 악성종양의 발생이 더 자주 관찰되었다.

4. 일반적 주의

1) 피임

1차 연도와 2차 연도 모두에서 치료를 시작하기 전에, 가임 여성과 아이를 낳을 가능성이 있는 남성은 태아에게 심각한 위험을 초래할 가능성과 효과적인 피임의 필요성에 대하여 상담을 받아야 한다.
가임 여성의 경우 1차 연도와 2차 연도에 이 약을 투여하기 전, 임신이 배제되어야 하며 이 약의 복용 도중과 각 치료 연도에서 마지막 복용 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하여 임신을 피해야 한다. 전신 작용을 나타내는 호르몬 피임제를 복용하는 여성은 이 약 치료 중 및 각 치료 년에서 마지막 복용 후 적어도 4주 동안 차단 피임법을 추가해야 하며, 이 약으로 치료를 받는 동안 임신한 여성은 치료를 중단해야 한다.
클라드리빈은 DNA 합성을 방해하므로, 인간 생식자발생에 대한 부작용이 예상될 수 있다. 따라서, 남성 환자는 이 약 복용 중 및 각 치료 연도에서 마지막 복용 후 최소 6개월 동안 파트너의 임신을 피하도록 주의해야 한다.

2) 수혈

수혈이 필요한 환자의 경우, 수혈 관련 이식 편대 숙주질환을 예방 하기 위하여 투여 전 세포 혈액

성분의 방사선 조사가 권장된다. 혈액학 전문의와 상의하는 것이 권고된다.

3) 이 약 치료로/에서의 치료 전환
이전에 면역조절제 또는 면역억제제로 치료를 받은 환자들에 대해 이 약으로 치료를 시작하기 전, 다른 제제의 작용기전과 약효시간을 고려해야 한다. 이 약으로 치료 후 이러한 제제를 투여할 경우, 면역계에 대한 상가 효과 가능성을 고려해야 한다.
진행성 다초점백질뇌병증(PML)의 위험이 있는 다발성경화증 치료제로부터 전환하는 경우, 베이스라인 자기공명영상 (MRI)의 확인이 권장된다 (“감염”항 참조)

4) 운전 및 기계 조작능에 대한 영향
이 약이 운전 및 기계를 사용하는 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용
이 약은 다른 의약품과 복합체를 형성할 수 있는 히드록시 프로필 베타덱스를 함유하고 있어, 잠재적으로 다른 의약품(특히, 용해도가 낮은 의약품)의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 그러므로, 한정된 이 약의 투여 일 동안 이 약 투여와 기타 다른 경구용 의약품 투여 간에 적어도 3시간의 간격을 두도록 권장된다.

1) 면역억제제
이 약은 면역억제 또는 골수억제 (예: 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 사이클로스포린 또는 아자티오프린, 또는 코르티코스테로이드 장기투여) 치료를 받고 있는 환자를 포함한 면역기능 저하 상태의 환자에서 면역계에 대한 부가적인 영향의 발생 위험이 있으므로, 이 약을 투여해서는 안 된다.
이 약의 치료 중 전신 코르티코스테로이드에 의한 급성 단기 치료가 가능하다.

2) 다른 질환 조절 치료제
이 약과 인터페론 베타를 함께 투여하였을 때, 림프구 감소의 위험이 증가하였다. 다발성 경화증에 대한 다른 질환 조절 치료제와 이 약의 병용 투여에 대해 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 병용투여는 권장되지 않는다.

3) 혈액학적 프로파일에 영향을 미치는 제제
클라드리빈에 의한 림프구수 감소로 인해, 이 약을 혈액학적 프로파일에 영향을 미치는 다른 제제(예: 카르바마제핀) 이전에 투여하거나 병용 투여할 경우 부가적인 혈액학적 부작용이 예상될 수 있다. 이러한 경우 혈액학적 파라미터에 대한 면밀한 모니터링이 권장된다.

4) 생백신 또는 약독화 생백신
이 약의 투여 중 백신접종은 연구되지 않았다. 활성 백신 감염의 발생 위험이 있으므로 생백신 또는 약독화 생백신으로 예방접종 후 4-6주 이내에 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다. 환자의 백혈구수가

정상 범위 안에 들지 않는 한 이 약 치료 도중 그리고 치료 이후에 생백신 또는 약독화 생백신의 예방접종은 피해야 한다.

5) 강력한 ENT1, CNT3 및 BCRP 수송체 억제제
클라드리빈의 흡수 정도에서, 임상적으로 관련 있는 유일한 상호 작용 경로는 유방암 저항 단백질(BCRP 또는 ABCG2) 인 것으로 보인다. 위장관에서 BCRP의 억제는 클라드리빈의 경구 생체 이용률과 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 생체내에서 20%까지 BCRP 기질의 약물동력학을 변화시킬 수 있는 알려진 BCRP 억제제는 엘트롬보팍(eltrombopag)을 포함한다.
생체 외 시험은 클라드리빈이 평형 뉴클레오시드(ENT1) 및 농축 뉴클레오시드(CNT3) 수송 단백질의 기질임을 보여준다. 그러므로, 클라드리빈의 생체이용률, 세포 내 분포 및 신장 배설은 이론적으로 딜라제프, 니페디핀, 니모디핀, 실로스타졸, 설린닥 또는 레세르핀과 같은 강력한 ENT1, CNT3 및 BCRP 수송체 억제제에 의해 달라질 수 있다. 그러나 잠재적인 클라드리빈 노출 변화의 측면에서 순효과는 예측하기 어렵다.
이러한 상호작용의 임상적 관련성은 알려져 있지 않지만, 4~5일 동안의 이 약 치료 중 강력한 ENT1, CNT3 또는 BCRP 수송체 억제제의 병용 투여를 피하도록 권장한다. 그렇지 못할 경우, ENT1, CNT3 또는 BCRP 수송체 억제 특성이 없거나 최소 수준인 대체 병용약물의 선택을 고려해야 한다. 불가능한 경우, 이들 성분을 함유한 의약품의 최소 필요 용량으로 용량 감소, 투여 시기의 분리 및 세심한 환자 모니터링이 권장된다.

6) 강력한 BCRP 및 P-gp 수송체 유도제
방출 수송체 BCRP와 P-당단백질(P-gp)의 강력한 유도제가 클라드리빈의 생체이용률과 기질에 미치는 영향에 대해서 공식적으로 연구된 바 없다. 강력한 BCRP (예, 코르티코스테로이드) 또는 P-gp (예, 리팜피신, St. John's Wort) 수송체 유도제가 함께 투여되는 경우, 클라드리빈 노출의 감소 가능성이 고려되어야 한다.

7) 호르몬 피임제
클라드리빈이 전신작용을 나타내는 호르몬 피임제의 유효성을 감소시키는지 여부는 현재 알려지지 않았으므로, 전신작용을 나타내는 호르몬 피임제를 복용하는 여성은 이 약의 치료 기간 동안 및 각 치료 년에서 마지막 복용 후 적어도 4주 동안 차단 피임법을 추가해야 한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부
DNA 합성을 억제하는 다른 제제를 인간에 사용한 경험에 비추어, 클라드리빈은 임신 중 복용하였을 때, 선천성 기형을 일으킬 수도 있다. 동물시험에서 생식독성이 관찰되었다. 이 약은 임신한 여성에게 투여하지 않는다.

2) 수유부

클라드리빈이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유 중인 신생아/영아에서 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 복용 후 1 주일동안 모유 수유 하면 안된다.

3) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 비임상 결과(마우스, 원숭이)에서 고환에 대한 영향이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여
소아 다발성 경화증 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약은 18세 미만의 환자에게 투여가 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여
클라드리빈 경구제로 시험한 임상시험에서 65세가 넘는 환자가 포함되지 않았으므로, 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부는 알려지지 않았다.
고령자에서 간기능 또는 신기능 감소, 동반 질환 및 다른 약물 치료의 빈도가 잠재적으로 더 높을 수 있다는 사실을 고려하여 고령자에게 이 약을 투여할 때는 주의가 요구된다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자만을 대상으로 실시한 임상시험은 없다. 경증의 신손상 (크레아티닌 청소율 60 - 89 mL/min) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 여겨진다. 중등도 또는 중증의 신손상 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 이러한 환자들에게 이 약을 투여해서는 안된다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자를 대상으로 실시한 임상시험은 없다. 클라드리빈의 배설과 관련하여 간기능의 중요성은 무시할 만한 수준으로 판단되지만, 관련 데이터의 부재로, 중등증 또는 중증의 간손상(Child-Pugh score > 6) 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

11. 과량 투여시의 처치
경구용 클라드리빈의 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 림프구감소증은 용량 의존적인 것으로 알려져 있다.
이 약의 과량 투여에 노출된 환자에서 혈액학적 파라미터의 면밀한 모니터링이 특히 권장된다. 이 약의 과량 투여에 대해 알려진 특정한 해독제는 없다. 주의 깊은 관찰과 적절한 보조 요법의 개시를 통해 치료한다. 이 약의 투여 중단을 고려해야 할 수도 있다. 빠르고 광범위한 세포내 및 조직 분포 때문에, 혈액 투석으로 이 약이 유의한 정도로 제거될 가능성은 낮다.

12. 적용상의 주의

정제가 코팅되지 않았으므로, 블리스터에서 꺼내는 즉시 삼켜야 하며 투약을 위해 필요한 시간보다 더 오랫동안 표면에 노출된 상태로 두거나 만지면 안된다.
정제를 표면에 노출된 채로 두거나 또는 부서지거나 조각 난 정제는 투여하지 않으며 블리스터에서 꺼내는 경우 정제와 접촉된 부분은 깨끗하게 씻어야 한다.
정제를 만질 때 환자의 손은 반드시 건조된 상태여야 하며, 나중에 깨끗하게 씻어야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않다.
3) 이 약은 세포 독성제 이므로 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 적절한 방법으로 처리해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 작용기전

클라드리빈은 디옥시아데노신(Deoxyadenosine)의 뉴클레오시드 (Nucleoside) 유도체이다.
다발성경화증 병리학은 자가 반응성 T 세포 및 B 세포를 포함한 다른 면역 세포 유형이 중요한 역할을 하는 복잡한 연쇄 반응과 관련이 있다. 클라드리빈이 다발성경화증에서 치료 효과를 일으키는 기전은 완전하게 밝혀지지 않았지만 B 림프구 및 T 림프구에 대한 뚜렷한 효과는 다발성경화증의 중심인 일련의 면역 반응을 방해하는 것으로 생각된다.

② 약력학

클라드리빈은 다발성경화증의 병태생리에 관련된 림프구 및 자가 면역 과정을 우선적으로 표적화함으로써 지속적인 효과를 나타낸다.
시험 결과에 따르면, 3등급 또는 4등급의 림프구 감소증 (< 500 ~ 200 cells/mm^3 또는 < 200 cells/mm^3) 환자의 가장 많은 비율이 각 연도에서 클라드리빈 첫 번째 투여 후 2개월에 나타났으며, 이는 클라드리빈 혈장 농도 및 최대 혈액학적 효과 사이의 시간 차이를 나타낸다.
임상 시험에서, 3.5 mg/kg 체중의 제안된 누적 용량의 데이터는 림프구 수 중앙값이 클라드리빈의 첫 번째 투여부터 84주차에 정상 범위로 돌아가는 점진적인 개선을 보여 준다 (클라드리빈의 마지막 투여 후 약 30주차). 클라드리빈 첫 번째 투여 후부터 144주차까지 75 % 이상의 환자에서 림프구 수가 정상 범위로 돌아왔다 (클라드리빈의 마지막 투여 후 약 90주차).
경구용 클라드리빈 치료는 순환하는 CD4+ 및 CD8+ T세포의 빠른 감소로 이어진다. CD8+ T 세포는 CD4+ T세포보다 덜 감소하며, 더 빠르게 회복되므로 CD4 대 CD8의 비율이 일시적으로 감소한다. 클라드리빈은 CD19+ B 세포 및 CD16+/CD56+ 자연살해세포 (natural killer cell)를 감소시키는데, CD4+ T 세포보다 빨리 회복한다.

2) 약동학적 정보

클라드리빈은 생물학적으로 활성화되기 위해 세포 내에서 인산화 되어야 하는 약물 전구체이다. 클라드리빈의 약동학 시험은 다발성경화증 환자 및 악성종양 환자에서 경구 및 정맥 투여 후와 생체 외

시스템에서 연구하였다.

① 흡수

경구 투여 후, 클라드리빈은 빠르게 흡수된다. 클라드리빈 10 mg 투여 후, 클라드리빈의 평균 Cmax는 22~29 ng/mL 범위에 있었으며, 이에 상응하는 평균 AUC는 80~101 ng·h/ml 범위에 있었다 (다양한 연구에서의 산술 평균).

경구용 클라드리빈을 공복 상태에서 투여한 경우, Tmax 중앙값은 0.5 시간 (범위 0.5~1.5 시간) 이었다. 고지방식이와 투여한 경우, 클라드리빈 흡수는 지연되었으며 (Tmax 중앙값 1.5 시간, 범위 1~3 시간), Cmax는 29% (기하 평균 기반) 까지 감소하였다. 반면 AUC 는 변화가 없었다. 10 mg의 경구용 클라드리빈의 생체이용률은 약 40% 였다.

② 분포

분포용적이 크게 나타났으며, 이는 광범위한 조직 분포 및 세포내 흡수를 나타낸다. 시험에서 클라드리빈의 평균 분포용적은 480 ~ 490 L 범위에 있는 것으로 나타났다. 클라드리빈의 혈장 단백 결합은 20% 이었으며, 혈장농도와는 관계가 없다.

생물학적 막을 통과한 클라드리빈의 분포는 ENT1, CNT3, BCRP를 포함한 다양한 수송 단백질에 의해 촉진된다.

생체 외 시험에서 클라드리빈 유출은 P-gp에 미미하게 관련된 것으로 나타났다. P-gp의 억제제와 임상적으로 관련된 상호작용은 예상되지 않는다. 클라드리빈의 생체이용률에 대한 P-gp 유도의 잠재적 결과는 정식으로 연구되지 않았다.

생체 외 시험에서 인간 간세포로의 클라드리빈의 수송체 매개 흡수는 무시할 수 있는 수준으로 나타났다.

클라드리빈은 혈액뇌관문을 투과할 가능성이 있다. 암환자에서의 소규모 시험에서 뇌척수액/혈장 농도 비율은 약 0.25로 나타났다.

클라드리빈 및/또는 인산화된 대사체는 인간 림프구에서 상당량 누적되어 유지된다. 생체 외에서, 세포 내 누적 대 세포 외 누적 비율은 클라드리빈 노출 후 1시간에 이미 30 ~ 40 정도로 나타났다.

③ 대사

10 mg 정제 단회 투여 및 3 mg 정맥 투여 후, 클라드리빈의 대사를 다발성경화증 환자에서 연구하였다. 경구 및 정맥 투여 후, 모 약물인 클라드리빈은 혈장 및 소변에 존재하는 주요 성분이었다. 대사체인 2-클로로아데닌(2- chloroadenine)은 혈장 및 소변 둘 모두에서 소량의 대사체 (예, 경구 투여후 혈장 모약물의 노출의 3% 이하) 였다. 기타 대사체는 혈액 및 소변에서 극미량만 발견할 수 있었다.

간의 생체 외 시스템에서, 클라드리빈의 대사는 무시할 수 있는 수준으로 관찰되었다(최소 90%가 클라드리빈 미변화체였다.).

클라드리빈은 사이토크롬 P450 효소와 관련 있는 기질이 아니며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4의 억제제로서 유의하게 작용할 가능성을 보이지 않았다. 이러한 효소 또는 유전적 다형 (예, CYP2D6, CYP2C9 또는 CYP2C19)의 억제가 클라드리빈의 약동학 또는 노출에 대하여 임상적으로 유의한 효과를 나타낼 것으로 예상되지는 않는다. 클라드리빈은 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 효소에 대하여 임상적으로 유의한 유도 효과가 없다.

표적 세포로 들어간 후, 클라드리빈은 DCK 및 미토콘드리아에서 디옥시구아노신 키나아제에 의해 클라드리빈 일인산 (Cd-AMP)으로 인산화된다. 또한 Cd-AMP는 클라드리빈 이인산 (Cd-ADP) 및 클라

드리빈 삼인산 (Cd-ATP)으로 인산화된다. Cd-AMP의 탈인산화 및 불활성화는 세포질의 5′-NTase에 의해 촉매된다. 만성 골수성 백혈병이 있는 환자에서 Cd-AMP 및 Cd-ATP의 세포 내 약동학 연구에서, Cd-ATP 수준은 대략 Cd-AMP 수준의 절반이었다.
Cd-AMP의 세포 내 반감기는 15시간이었다. Cd-ATP의 세포내 반감기는 10시간이었다.
④ 배설
다양한 연구에서 수집한 집단 약동학 데이터를 기반으로, 배설에 대한 중앙값은 신장 클리어런스의 경우 22.2 L/h였고, 비-신장 클리어런스의 경우 23.4 L/h였다. 신장 클리어런스는 사구체 여과율을 초과하였으며, 이는 클라드리빈의 활성 신세뇨관 분비를 나타낸다.
클라드리빈의 배설 중 비-신장 부분 (약50%)은 무시할만한 수준의 간 대사 및 표적화된 세포 내 구획 (즉, 림프구)으로의 활성 클라드리빈 원리 (Cd-ATP)의 광범위한 세포 내 분포, 트래핑 (trapping) 및 이러한 세포의 수명-주기 및 배설 경로에 따라 세포 내 Cd-ATP의 후속 배설로 구성되어 있다.
집단 약동학 분석에서 전형적인 환자의 추정 말단 반감기는 약 1일이었다. 그러나, 이 반감기는 AUC의 작은 부분만을 설명하므로, 1일 1회 투여 후 약물 축적을 초래하지는 않는다.
⑤ 용량 및 시간 의존성
3 ~ 20 mg 용량 범위로 클라드리빈을 경구 투여한 후, Cmax 및 AUC는 용량-비례적 방식으로 증가하였고, 이는 20 mg까지의 경구 투여에서 흡수가 속도- 또는 용량-제한 과정에 의해 영향 받지 않음을 시사한다.
반복 투여 후 혈장에서 클라드리빈 농도의 유의한 누적이 관찰되지 않았다. 반복 투여 후, 클라드리빈의 약동학은 시간-의존적 방식으로 변화할 수 있다는 징후는 없었다.
⑥ 특수집단
노인 또는 소아 다발성경화증 환자, 또는 신장애나 간장애가 있는 시험대상자에서 클라드리빈의 약동학을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다.
집단의 역학 분석에서 클라드리빈 약동학에 대한 나이(18세~ 65세 범위) 또는 성별에 대한 영향이 나타나지 않았다.
⑦ 신장애
클라드리빈의 신장 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스에 의존적임을 나타내었다. 정상 신기능 및 경증의 신장애가 있는 환자를 포함한 집단 약동학 분석을 기반으로 경증의 신장애 환자 (CL_{CR} = 60 mL/min) 에서의 총 클리어런스는 중간 정도의 감소가 예상되며, 이는 25 %의 노출 증가를 초래한다. 클라드리빈 클리어런스에서 예상되는 감소는 중등도의 신장애 환자 (CL_{CR} = 40 mL/min)에서 30 % 이고, 중증의 신장애 환자 (CLCR = 20 mL/min)에서는 40 % 이다.
⑧ 간장애
클라드리빈 배설에 대한 간기능의 역할은 무시할 만한 수준으로 간주된다.
⑨ 약동학적 상호작용
다발성경화증 환자에서 약물 상호작용 시험은 10 mg 경구용 클라드리빈의 생체이용률이 판토프라졸(pantoprazole)과의 병용 투여시에 변경되지 않는 것으로 나타났다.

3) 임상시험정보

경구용 클라드리빈의 유효성 및 안전성을 재발 이장성(relapsing-remitting) 다발성경화증이 있는 1,326명의 환자에서 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험 (CLARITY)에서 평가하였다. 임상시험의 목표는 연간 재발률 (annualized relapse rate, ARR) 감소 (일차 평가변수), 장애 진행 지연, MRI로 측정한 병변 활성도 감소에 있어서 위약 대비 클라드리빈의 유효성을 평가하는 것이었다.

환자는 2가지 치료 과정에서 96-주 (2년) 시험 기간 동안 위약 (n = 437)이나 3.5 mg/kg (n = 433) 또는 5.25 mg/kg 체중 (n = 456)의 클라드리빈 누적 용량을 투여 받았다. 3.5 mg/kg 누적 용량으로 무작위 배정된 환자는 첫 해의 1주차 및 5주차에 첫 번째 치료과정을 받았고, 두 번째 해의 1주차 및 5주차에 두 번째 치료 과정을 받았다. 5.25 mg/kg 누적 용량으로 무작위 배정된 환자는 첫해의 9주차 및 13주차에 추가 치료를 받았다. 위약군 (87.0 %) 및 클라드리빈 3.5 mg/kg (91.9 %) 및 5.25 mg/kg (89.0 %) 치료군에서 대다수의 환자가 임상시험의 전체 96주를 완료하였다.

환자는 지난 12개월 동안 최소 1회 재발한 환자이어야 했다. 전체 시험집단에서, 연령의 중앙값은 39세 (범위: 18 ~65세)였고, 여성 대 남성 비율은 약 2:1이었다. 시험 등록 전 다발성경화증의 평균 지속기간은 8.7년이었으며, 전체 치료군에서 Kurtzke 확장장애상태척도 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 점수에 기반한 신경학적 장애의 베이스라인 중앙값은 3.0 (범위: 0 ~ 6.0)이었다.

임상시험 환자의 3분의 2 이상은 다발성경화증 질환조절치료제 (disease modifying drug, DMD)의 미처치 환자(treatment-naive) 였다. 남은 환자는 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate) 또는 나탈리주맙 (natalizumab)으로 전처치하였다.

3.5 mg/kg의 클라드리빈을 투여 받은 재발 이장성 다발성경화증 환자는 위약에 비하여 연간재발률, 96주동안 무-재발 환자 비율, 96주동안 지속된 장애가 없는 환자 비율, 3-개월간의 EDSS 진행 시간에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (아래 표 참조).

표. CLARITY 임상시험에서의 임상 결과 (96주)

파라미터	위약 (n=437)	클라드리빈 누적 용량	
		3.5 mg/kg	5.25 mg/kg
연간 재발률(95% CI)	0.33(0.29, 038)	0.14 (0.12, 0.17) P < 0.001*	0.15 (0.12 017) P < 0.001*
상대적 감소율 (클라드리빈 vs 위약)	-	57.6 %	54.5 %
96주 동안 무재발환자 비율	60.9 %	79.7 %	78.9 %
3개월간의 EDSS 진행시간, 10번째 백분위 수(개월)	10.8	13.6	13.6
위험비(95% CI) (클라드리빈 vs 위약)		0.67 (0.48,0.93) P=0.018	0.69 (0.49,0.96) P=0.026

* 위약대비

또한, 임상시험 전체 96주 동안 뇌 MRI에서 나타난 T1 Gd+ 병변, T2 활성 병변 및 독특한 복합 병변의 수와 상대적 감소율과 관련하여 클라드리빈 3.5 mg/kg 치료군이 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하였다. 위약 치료군에 비해 클라드리빈을 투여 받은 환자는 평균 T1 GD+ 병변의 수가 86 % 상대적 감소율 (클라드리빈 3.5 mg/kg 치료군 및 위약군의 보정된 평균 수는 각각 0.12 및 0.91임)을 나

타냈으며, 평균 T2 활성 병변 수는 73 % 상대적 감소율 (클라드리빈 3.5 mg/kg 치료군 및 위약군의 보정된 평균 수는 각각 0.38 및 1.43임)을 나타냈고, 평균 스캔 (scan)당 환자의 독특한 복합 병변 수는 74 % 상대적 감소율 (클라드리빈 3.5 mg/kg 치료군 및 위약군의 보정된 평균 수는 각각 0.43 및 1.72임) (3개의 전체 MRI 결과에서 $p < 0.001$)을 나타냈다.

6개월 간의 EDSS 진행 확진까지의 시간을 사후분석 (post-hoc analysis)한 결과 위약에 비해 클라드리빈 3.5 mg/kg에서의 장애 진행의 위험이 47 % 감소하였다 (위험비= 0.53, 95 % CI [0.36, 0.79], $p < 0.05$); 위약군에서는 10번째 백분위 수가 245일에 도달하였으며, 클라드리빈 3.5 mg/kg에서는 시험 기간 동안 전혀 도달하지 않았다.

위의 표에서 제시된 것과 같이, 더 높은 누적 용량은 임상적으로 유의한 유익성을 더해주지 못하나, 3등급 이상의 림프구감소증 (lymphopenia)의 더 높은 발병률과 관련이 있었다 (5.25 mg/kg 그룹의 44.9 % vs. 3.5 mg/kg 그룹의 25.6%).

CLARITY 임상시험을 완료한 환자는 CLARITY 연장 시험에 등록할 수 있었다. 이 연장시험에서, 806명의 환자가 96주 시험 기간 동안 위약 또는 클라드라빈 3.5 mg/kg 누적 용량(CLARITY에서 사용한 것과 유사한 요법)을 투여 받았다. 이 시험의 일차 목표는 안전성을 평가하는 것이었고, 유효성 평가변수는 탐색적으로 평가하였다.

2년 동안 3.5 mg/kg 용량을 투여한 환자에서 재발 빈도 감소 및 장애 진행 지연 효과의 정도가 3년차 및 4년차에도 유지되었다.

4) 독성시험 정보

클라드리빈의 안전성 평가와 관련된 동물 모델에서의 클라드리빈 비임상 안전성 약리 및 독성 평가에서 클라드리빈의 약물학적 기전에 의해 예측되는 것 외에 중요한 결과는 없었다. 마우스 및 원숭이에서 1년까지의 지속기간 동안 비경구적 경로 (정맥 또는 피하)로 반복-투여한 독성시험에서 일차 표적 기관은 림프계 및 조혈계로 규명되었다. 클라드리빈을 원숭이에게 피하 경로로 장기간 투여 (14 cycle) 한 후, 기타 표적 기관은 신장 (신세뇨관 상피세포의 거대 세포핵 [karyomegaly]), 부신 (피질 위축 및 공포화 감소), 위장관 (점막 위축) 및 고환이었다. 신장에 대한 영향은 마우스에서도 관찰되었다.

① 유전 독성

클라드리빈은 DNA 가닥에 삽입되어 DNA 합성 및 복구를 억제한다. 클라드리빈은 박테리아 또는 포유류 세포에서 유전자 돌연변이를 유도하지 않았지만, 생체 외에서 예상되는 임상 Cmax의 17배 이상 농도에서 포유류 세포의 염색체 손상을 일으키는 염색체이상유발원(clastogenic)이었다. 생체 내에서는 마우스에서의 염색체이상유발성이 시험한 최저 용량 10 mg/kg에서 나타났다.

② 발암성

피하 투여한 마우스에서 22개월 장기시험 및 형질전환 마우스에서 경구 경로로 26주 단기시험으로 클라드리빈의 발암 가능성을 평가하였다.

- 마우스의 장기 발암성 시험에서, 사용된 최고 용량은 10 mg/kg으로 마우스 소핵시험에서 유전독성이 나타났다 (클라드리빈의 최대 일일 투여량 20 mg을 복용하는 환자의 AUC에서 예상되는 사람의 노출에 약 16배에 해당). 림프구증식성 질환 또는 기타 종양 유형 (하더선종 [Harderian gland tumour] 제외, 주로 선종)의 발병률 증가는 마우스에서 관찰되지 않았다. 인간은 비교 가능

한 해부학적 구조가 없기 때문에, 하더선종은 임상적 관련성이 없는 것으로 간주되었다.

- Tg rasH2 마우스의 단기 발암성 시험에서 림프구증식성 질환 또는 기타 종양 유형의 발병률은 최대 30 mg/kg/day까지 시험한 모든 용량에서 클라드리빈-관련 증가가 관찰되지 않았다. 마우스의 클라드리빈 노출은 30 mg/kg/day에서 클라드리빈의 AUC가 최대 일일 투여량 20 mg의 클라드리빈을 투여 받는 환자에서 예상되는 사람의 노출에 약 25배를 나타냈다. 또한, 마우스에서의 누적 노출과 제안된 클라드리빈 치료 요법에 따라 2년동안 3.5 mg/kg 체중을 복용한 환자에서의 예상 누적 노출의 비교는 훨씬 더 높은 차이인 43배를 나타냈다.

클라드리빈은 또한 피하경로로 1년간 원숭이 시험에서 평가되었다. 이 시험에서 림프구 증식성 질환 및 암 발병률의 증가는 관찰되지 않았다.

클라드리빈은 유전독성 가능성은 있지만, 마우스 및 원숭이에서의 장기 데이터는 인간에서의 발암성 위험 증가와 연관된 증거를 보이지 않았다.

③ 생식 독성

암컷의 수태능, 생식능 또는 출생자의 전반적인 기능에 대한 영향은 없었으나, 클라드리빈을 임신한 암컷에 투여한 경우 배자가 사망하였고, 클라드리빈은 마우스(수컷만 치료한 후에도) 및 토끼에서 최기형성을 나타냈다. 관찰된 배아사망 및 최기형성 영향은 클라드리빈의 약물학적 기전과 상관 관계가 있다. 수컷 마우스 수태능 시험에서, 상완골 및/또는 대퇴골 원위 부속기 부분이 무생성된 기형의 태자가 관찰되었다. 이 시험에서 영향을 받은 마우스 태자의 발생률은 이 종류의 마우스에서 무지증(amelia) 및 단지증 (phocomelia)의 자연 발생률과 동일한 범위에 있었다. 그러나, 클라드리빈 유전독성을 고려할 때, 분화하는 정자 세포의 유전 변이 가능성과 관련된 수컷-매개의 영향을 배제할 수는 없다.

클라드리빈은 수컷 마우스의 수태능에 영향을 미치지는 않지만, 관찰된 고환에 대한 영향은 고환 무게를 감소시키고, 비-운동성 정자가 증가하는 것이었다. 원숭이에서도 고환의 퇴행성 및 빠른 진행성 운동성을 가진 정자의 가역적인 감소가 관찰되었다. 조직학적으로, 고환의 퇴행은 1년 피하 독성 시험에서 1마리 수컷 원숭이에서만 나타났다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온보관(1～30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음(희귀의약품)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1. 희귀의약품.

2. 위해성관리계획(융복합혁신제품지원단(의약품)-5796, 2019.7.09.)을 승인받은 대로 실시하고 하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.7.6				
보완요청 일자		2018.12.26	2018.12.26	2018.9.18	
보완접수 일자		2019.5.15	2019.5.15	2019.4.30	
최종처리 일자	2019.7.9				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과
<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분 함량증감, 4. 새로운 투여경로, 5. 새로운 용법·용량

제출자료 구분		자료번호 주1)																																				
		1	2															3				4								5			6		7	8	비고
			가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)									
제출범위	2	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
	3	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	주3,4
	4	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	○	○	주5
	5	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	
면제사유		* 희귀의약품 : 제7조제6호가목 및 [별표6]에 따라 가교자료 면제, 제28조제1항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험 또는 임상시험자료로 갈음																																				

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 위해성 관리계획(RMP)

[심사자 종합의견]

- 신청품목(제품명: 마벤클라드정, 성분명: 클라드리빈)은 재발 이장성 다발성경화증(RRMS) 치료 목적으로 개발된 선택적 면역억제제로써 질환 조절제(disease-modifying drug, DMD)임
  - 클라드리빈은 '**활동성 모상세포백혈병의 치료**'로 기 허가받은 성분임
  - **MS 에 대한 최초 임상 시험은 Scripps Research Institute에 의해, 비경구 제형을 이용하여 수행**되었으며, **해당 시험의 관찰 결과에 근거하여, Merck 사는 MS 치료를 위한 경구 클라드리빈 제형을 개발**함
  - 동 품목은 기존에 허가받은 DMDs와 비교하였을 때, **투여기간이 짧은 장점**이 있음

[redacted]

  - 동 품목은 희귀의약품 지정 검토 시, 유효성 개선을 입증하기 위해 **1) 네트워크 메타 분석 결과**와 **2) 문헌사례 조사를 통한 개별 임상시험결과에서 무재발 시험대상자 비율 결과**를 제출하였으며, 기존의 DMDs와 비교할 때 **유효성이 개선된 부분이 인정**됨
  - **EMA(2011.1.)와 미국 FDA(2011.3.)**에서 **'암 발생 증가'에 대한 concern**과 함께 **효과보다는 위험이 많다는 판단하에 허가 신청을 거절**한 이력이 있으나, 추가적으로 **안전성을 고찰하는 자료를 제출**하였고, 이를 받아들여 **EMA에서 2017.8.22., FDA에서 2019.3.29. 허가**됨. 동 품목은 희귀의약품 지정 검토 시, 동 사항을 검토하였고, 기존의 DMDs와 안전성 여부는 유사한 것으로 인정받음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 마벤클라드정(클라드리빈)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전 : 림프구와 자가면역 과정을 억제함으로써 강력하고 장기간 항염증 효과 지속
- 기타 약물의 간단한 설명 : 클라드리빈은 **'활동성 모상세포백혈병의 치료'로 기 허가받은 성분임**
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 동 품목은 기존에 허가받은 DMDs와 비교하였을 때, **투여기간이 짧은 장점**이 있음

1.2. 기원 및 개발경위

- **비경구 클라드리빈 (Cladribine)는 Scripps Research Institute (USA)에서 최초 합성되어, 악성 림프종치료를 위한 합성 항암 요법제로 개발**되었으며, 항대사제 계통에 속한다. 클라드리빈의 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 분류 코드는 L01BB04 이며, **항신생물성 약물 및 면역 억제성 약물 (Antineoplastic and Immunosuppressive agent)**에 속한다. 경구 클라드리빈은 다발성 경화증의 치료를 위해 Merck Ltd.에 의해 개발되었으며, ATC 분류 코드는 L04AA40 (선택적 면역억제제)이다.
- 클라드리빈의 면역계에 대한 작용 때문에, 다발성 경화증 (MS) 치료에 있어서의 잠재적 임상적 유용성이 상정되었다. **MS 에 대한 최초 임상 시험은 Scripps Research Institute에 의해, 비경구 제형을 이용하여 수행**되었으며, **해당 시험의 관찰 결과에 근거하여, Merck 사는 MS 치료를 위한 경구 클라드리빈 제형을 개발**하였다.

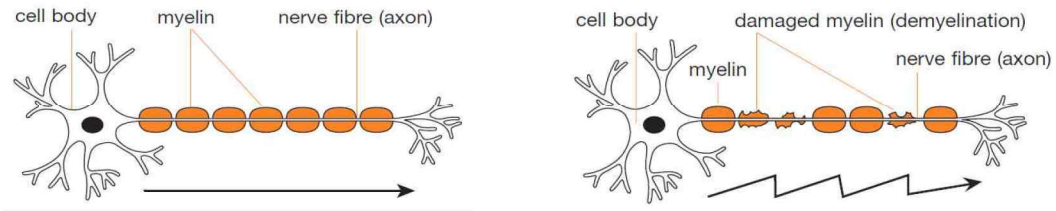
1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **다발성 경화증**

• **개요**

중추신경계에 발생하는 대표적인 **자가면역질환**으로 병리학적으로는 **중추신경계의 염증, 말이집탈락**(demyelination), **아교세포흉터형성**을 특징으로 함. 질병의 경과 중 발병 초기에는 재발 후 장애 없이 호전되는 경우가 많지만, 시간이 지나고 재발이 반복되면서 완전히 호전되지 않고 장애가 남게 되는 희귀난치성 질환임.

뇌혈관장벽의 손상으로 중추신경계에 침범한 세포에 의해 발생되는 **말이집탈락**으로 **뇌와 척수에 병변이 발생**하게 되며, 이로 인해, **뇌로 전기 자극을 전달하는 신경의 능력이 교란**되어 다발성경화증의 다양한 증상이 유발됨. **이러한 염증세포의 중추신경계로 침윤은 자가면역 체계 이상에 의해 촉발되는 것으로 예상되며 작용기전은 정확히 밝혀지지 않음**



a) 정상인에서의 말이집 b) 다발성경화증 환자에서의 말이집탈락

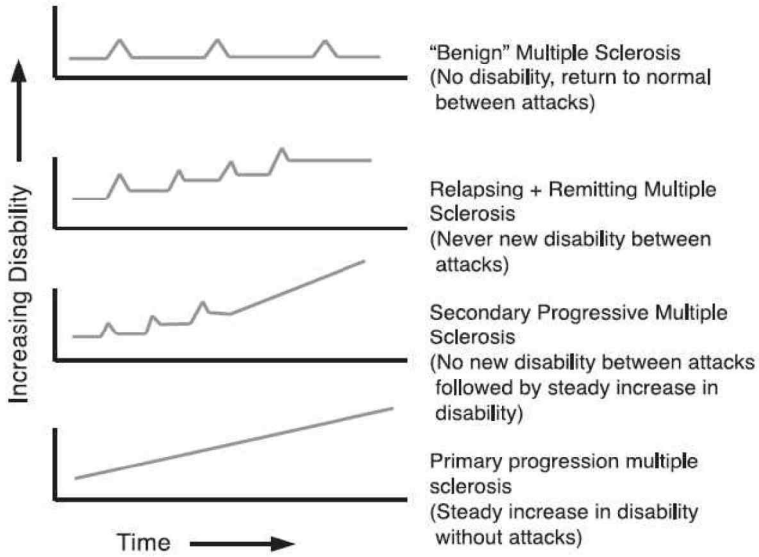
[그림 1] 정상인과 다발성경화증 환자에서의 말이집

• **증상 및 징후**

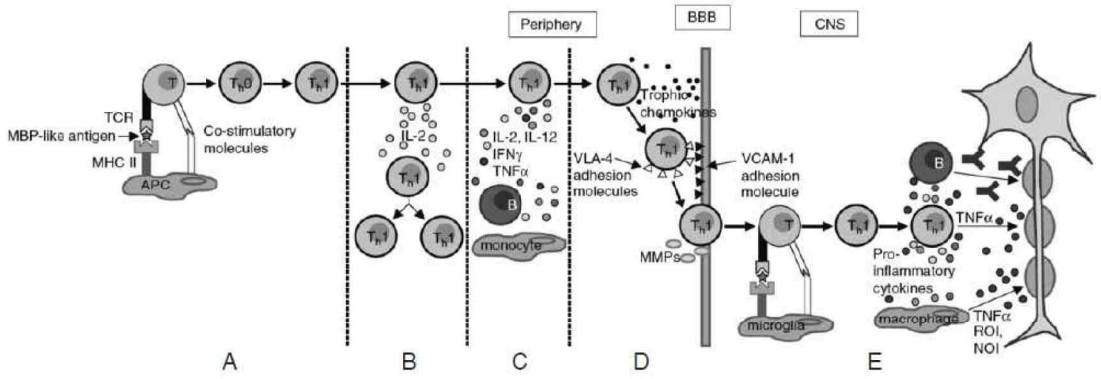
시신경염(optic neuritis), 급성 척수염(acute myelitis), 소뇌, 뇌간 및 대뇌 증상(조화운동불능, 떨림 등), 기타(정동장애, 피로, 인지기능 저하 등)

• **경과 및 유형:** 악화 및 완화 양상에 따라 크게 4가지 유형으로 구분

1) 양성 다발성경화증(benign MS, progressive relapsing MS, PRMS): 일부 환자에서는 한두 차례의 재발에서 회복된 후, 악화되지 않고 경미한 장애만 보이거나 전혀 장애를 보이지 않는 경우. 일반적으로 발현 당시 증상의 중증도가 낮은 경향을 나타냄.
2) 재발 완화형/이장성 다발성 경화증(relapsing-remitting MS, RRMS): 여러 증상들이 악화와 완화를 반복하는 임상 경과 유형
3) 이차진행형 다발성경화증(secondary progressive MS, SPMS): 처음에는 재발-완화형으로 시작했던 환자들이 일정 기간 불규칙한 재발과 이환을 반복하면서 신경계의 손상은 점차 축적되어 병의 재발 후 회복의 정도가 훨씬 줄어들거나 혹은 뚜렷한 재발없이 마치 만성 퇴행성 질환과 같은 양상으로 계속해서 악화만을 보이게 됨. 일반적으로 재발-완화형 다발성경화증 환자의 약 50%가 이차진행형으로 전환됨.
4) 일차진행형 다발성경화증(primary progressive MS, PPMS): 발병 후 처음부터 뚜렷한 재발없이 점진적으로 진행하는 경우



• **면역병리:** 백질 내 혈관 주위의 염증세포의 침윤 → 중추신경계로 침윤 → 자가면역 체계 이상



APC = antigen presenting cell, IFN = interferon, MBP = myelin basic protein, MHC = major histocompatibility complex, MMP = matrix metalloproteinase, NOI = nitric oxide intermediates, ROI = reactive oxygen intermediates, TCR = T cell receptor, TNF = tumor necrosis factor, VCAM = vascular cell adhesion molecule, VLA = very late antigen.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- EMA(2011.1.)와 미국 FDA(2011.3.)에서 '암 발생 증가'에 대한 concern과 함께 효과보다는 위험이 많다는 판단하에 허가 신청을 거절한 이력이 있음
  - 추가적으로 안전성을 고찰하는 자료를 제출하였고, 이를 받아들여 EMA에서 2017.8.22., FDA에서 2019.3.29. 허가됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

1) 최초승인: 항생항암의약과-43호(2009.1.8.), 임상관리과-27호(2009.1.12.)

[28821] 디발성 경화증으로 전환될 위험이 높은 최초의 임상적 시건을 기진 환지에 대하여 경구 클리드리빈의 제3상 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 임상시험

2) 변경(추가)승인: 순환계약품과-180호(2012.2.16.), 임상제도과-376호(2012.2.21.)

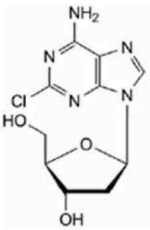
[EMR700568-012] 클라드리빈 임상시험에 참여한 다발성 경화증 환자의 전향적 관찰연구 장기 안전 등록(PREMIERE)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 클라드리빈
- 일반명 : Cladribine
- 분자식 : $C_{10}H_{12}ClN_5O_3$ (MW=285.7)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu Blister	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		유의적인 변화 없고, 기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	마우스	*I.V.*	1일	0, 30, 60, 90, 120	Yes
	마우스(성별 당 군 당 5마리)	*S.C.*	1일	0, 100, 150, 200, 225, 250	Yes
	랫드	*I.V.*	1일	0, 24, 48, 96	Yes
	랫드	*S.C.*	1일	0, 75, 100, 125, 150	Yes
	비글(성별 당 군 당 2마리)	*I.V.*	1일	0, 10, 25	Yes
반복투여 독성시험					
	마우스	*I.V.*	4주	0, 5, 10, 20	Yes
	원숭이	*I.V.*	2주+6주회복기	0, 0.1, 0.3, 0.6	Yes

		마우스	*P.O.*	28일+6주회복기 4cycle, 7cycle	0, 0.2, 2, 20	Yes
		원숭이	*P.O.*	28일 1cycle	0, 0.6, 2, 5	Yes
		원숭이	*P.O.* *S.C.*	28일+3달 회복기 3cycle	0, 1.5, 3, 6 *P.O.* 0, 0.3 *S.C.*	Yes
		원숭이	*S.C.*	28일 치료주기 14회+ 3달 회복기 14cycle	0, 0.15, 0.3, 1.0	Yes
유전독성시험	세균 돌연변이분석	-	-	*in vitro*	0, 10, 50, 100, 250, 500, 1000 ug/plate	Yes
	포유류유전자돌연변이분석	CHO-K1-BH4 cells	-	*in vitro*	Initial assay: 0, 5, 10, 25, 50, 100, 250 ㎍/mL Confirmatory assay: 0, 50, 100, 250 ㎍/mL	Yes
	예상되지 않은 DNA 합성 분석	Primary rat hepatocytes	*P.O.*	*in vitro*	0, 5, 10, 50, 100, 200 ㎍/mL	Yes
	예상되지 않은 DNA 합성의 억제	Primary rat hepatocytes				-
	염색체이상 분석	CHO-WBL cells		*In vitro*		Yes
	마우스골수 미세핵분석	마우스	*I.V.*		0, 10, 30, 90 mg/kg	Yes
생식 및 발생 시험	Seg Ⅰ	마우스 수컷	*S.C.*	4주	0, 1, 5, 10, 30 mg/kg	Yes
		마우스 암컷	*S.C.*	교미 전 15일~ 임신일 6	0, 1, 2, 4, 8 mg/kg	Yes
	Seg Ⅱ	마우스	*I.V.*	임신일 6~15	0, 0.5, 1.5, 3 mg/kg	Yes
		토끼	*I.V.*	임신일 7~19	0, 0.3, 1, 3 mg/kg	Yes
	Seg Ⅲ	마우스 암컷	*I.V.*	수유 6~21	0, 0.5, 1.5, 3 mg/kg	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험 대부분은 정맥투여나 피하투여 경로를 활용하여 수행되었는데, 전자는 악성 혈액암 치료를 위한 임상적 투여 경로이고 후자는 초기 다발경화증 임상시험들에서 조사된 투여 경로임.
- 원숭이 4주 피하투여독성시험에서 NOAEL = 0.15 mg/kg/day로 사료됨.
- 마우스 4주 정맥투여독성시험에서 NOAEL < 5 mg/kg/day로 사료됨
- **클라드리빈 유전독성이 있는 것으로 확인**되었고, 시험관내 및 생체내 조건에서 포유동물세포에 대해 염색체 효과를 발생시킴. 게다가, 마우스에 대한 장기 비경구 발암성 시험 및 간헐적 투여를 적용한 형질전환 (Tg rasH2) 마우스에 대한 단기 경구 발암성 시험에서 확인된 바와 같이 유의미한 발암성 실마리정보가 없음을 고려할 때, 클라드리빈이 MS 적응증에서 간헐적 및 드물게 투여되는 계획에서 인간에게 유의미한 발암 위험을 나타낼 것으로 예상되지 않음.
- 비경구 경로에 의한 생식 독성시험에서, **암컷 수태능 또는 새끼의 출생 후 발달에 대한효과는 확인되지 않음. 클라드리빈은 배자 치사성이 있는 것으로 확인**되었고 **마우스에서 태자 기형(주로, 바깥뇌증 및 골격 변화) 및 토끼에서 다수의 사지 기형을 유도**함. 모체 독성을 발생시키는 것보다 낮은 용량 레벨에서 발생에 대한 유해한 효과가 발생되었으므로, **발생중인 태자는 클라드리빈에 민감한 것으로 판단**됨.
- 마우스 모델에서 장기 및 단기 발암성 시험의 결과는 클라드리빈이 MS 적응증에서 예상되는 투여계획을 적용하였을 때 인간에게 유의한 발암 위험을 나타내지 않음을 확인시켜 줌.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

1) 일차 약리학

- 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE)에서 림프구 하위군 및 임상 점수에 대한 cladribine의 영향을 SJL/J 마우스에게 전수초, 완전 Freund 증강제 및 백일해균 독소를 주사한 이용한 2 건의 시험을 통해 평가하였음.
- Cladribine은 어느 EAE 시험에서도 질병 호전을 나타내지 않음. 이는, 예를 들어 SJL/JEAE에서는 B세포가 질환 유도에 기여하지 않는다는 사실 등 EAE 모델이 MS 관련 작용기전을 부분적으로만 설명하기 때문일 수 있음. 다른 가능성으로, 면역 반응을 억제하는데 필요한 cladribine 전구약물 및 활성 cladribine 삼인산염 형의 농도에 도달하지 못하거나 이 농도가 효과를 발휘하기에 충분한 시간 동안 지속되지 않았을 수 있었음. Cladribine은 사람 MS에 대한 활성이 이미 증명되었기 때문에, 기능적 EAE 시험은 중요성이 크지 않은 것으로 사료됨.

2) 이차 약리학

- Cladribine의 비특이적 표적 외 결합을 예측하기 위해, 115개의 세포 수용체, 이온 채널 및 효소를 조사함. 아데노

신 수용체 A1 및 포스포디에스터라제(phosphodiesterase) 수용체 PDE2A와 PDE4D를 제외하고, 10 μM 농도의 cladribine을 가했을 때 50% 이상 영향을 받은 조사된 표적 외 결합부위는 없었음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험종류	세부항목	study #	종 및 계통	투여 방법	용량	GLP 준수	결과
심혈관계 (순환기계)	hERG 분석	25785	HEK-293 cell line	*in vitro*	클라드리빈 10^{-4}M	Yes	• cladribine 10^{-4}M 농도에서만 (hERG cDNA가 안정적으로 이식된 HEK-293 세포의) hERG 꼬리 전류에 아주 경미한 영향이 관찰.
	개에서 적출한 퍼킨지섬유	26515	비글	*in vitro*	클라드리빈 10^{-7}M, 10^{-6}M, 10^{-5}M, 10^{-4}M	Yes	• 10^{-7} ~ 10^{-4} M 농도 범위에서 활동전위 기간, 특히 APD90에 아무 영향도 관찰되지 않음.
	in vivo	8990/1/94	마취한 비글	*I.V.*	0.1, 0.5, 1, 5, 10 mg/kg	Yes	• 1 mg/kg 이상 용량에서 수축기 동맥혈압과 이완기 동맥혈압이 약간 감소. • 0.5 mg/kg 이상 용량에서 **심장박동수와 심박출량이 증가.** • 0.5 mg/kg 이상 용량에서 **호흡수와 호흡량의 증가.** **• 심박수, 평균, 수축기 및 이완기 전신 동맥혈압에 영향을 미치지 않음.** **• ECG 변화는 관찰되지 않았고, 특히 Bazett, Fridericia 및 Van de Water 공식에 따라 산출된 심박수 보정 QT 간격의 지속시간이 변하지 않음.** • 측정된 실험실 파라미터(ex vivo 콜라겐 유도 혈소판 응집, 혈액응고 시간), 행동 및 전반적 상태도 cladribine 투여 후 달라지지 않음. • 임상 증상도 관찰되지 않음.
	in vivo	GSP0009ECG	의식이 있는 비글 (M/F=각 5마리)	*P.O.*	80 mg/dog (tablet)	Yes	
호흡기계	동물시험	GSP0009ECG	의식이 있는 비글 (M/F=각 5마리)	*P.O.*	80 mg/dog (tablet)	Yes	• 호흡수와 속도 및 직장 체온은 cladribine 투여 후 달라지지 않음.
중추신경계	Irwin 시험	8980/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 각성도, 기분, 운동 활성, CNS 흥분도, 자세, 근육 긴장도, 반사, 자율신경성 반응의 변화 없음.
	자발 운동성	8981/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 원형 케이지에서 사육하면서 관찰했을 때 자발적 운동성의 변화없음.
	Thiopental 혼수상태	8982/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 티오펜탈 유도성 수면에 아무런 영향도 미치지 않음.
	Writhing test	8983/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 통각 행동 시험(비틀기 검사)에서 비틀기 행동 회수의 변화 없음.
	Tail flick test	8985/1/94	랫드 (M=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 열 자극에 대한 꼬리 반응의 변화 없음.
	Randall-Selitto paw test	8984/1/94	랫드 (M=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 발바닥에 20% Brewer 효모를 주입하여 통증을 유도했을 때 통증에 대한 반응에 변화 없음.
	Pentetrazol-유도성 경련	8987/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• pentetrazol 유도성 경련에 대한 영향 나타나지 않음.

	전기충격 유도성 경련	8986/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 전기충격 유도성 경련에 대한 영향 나타나지 않음.
	Reserpine 유도성 체온 변화	8988/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 레세르핀 유도성 체온 저하에 아무런 영향 없음.
이뇨작용 또는 염분배설		8992/1/94	랫드 (F=10)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 배뇨량이나 전해질 농도의 변화가 없는 것으로 증명됨.
장 운동성 (활성탄 추진 시험)		8991/1/94	마우스 (F=5)	*I.V.*	0, 5, 10 mg/kg	Yes	• 5% 아라비아고무에 희석한 활성탄 10%의 소장에서 충수까지의 움직임에 변화 없음.
연축유발 또는 연축억제		8989/1/94	적출한 기니피그 회장	*in vitro*	0.01~100 ug/mL	Yes	• 적출한 기니피그 회장이라는 in vitro 조건에서 0.01-100 μg/mL 농도의 cladribine은 회장의 수축을 돕지도 방해하지도 않음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험

- 재발-완화형 MS 동물 모델에서 cladribine의 약리학적 효과를 평가하기 위해 SJL/J 마우스에게 복강 또는 정맥 투여함으로써 in vivo 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)에 대한 일차 약리학 시험을 실시.
- 115개의 세포 수용체, 이온 채널, 수송체 및 효소에서 cladribine의 표적 외 결합 가능성을 조사하기 위해 이차 약리학 시험을 실시. 아데노신 수용체(adenosine receptor, A1)에 대한 cladribine의 결합과 내인성 아데노신과 cladribine의 구조적 유사성 때문에, 랫트와 사람의 아데노신 수용체에 대한 cladribine의 결합 및 기니피그에서 아데노신 흡수를 in vitro 상에서 조사. 사람 아데노신 수용체에 대한 cladribine과 그 대사체 2-chloroadenine(2-CA)의 결 합 친화도 및 기능적 영향을 평가함.
- 토끼와 개를 이용한 다양한 분석에서는 혈액응고 및 혈소판 기능에 대한 cladribine의 영향을 평가함.

- 약동학

- Cladribine의 약동학(pharmacokinetics, PK)은 마우스, 랫트, 개 및 원숭이에게 경구투여하고 마우스, 랫트, 토끼, 개 및 원숭이에게 비경구(피하 및/또는 정맥) 투여하여 조사함.
- 다양한 동물종에 대해 실시된 PK 시험은 경구투여 후 클라드리빈이 빠르게 흡수되고 조직에서 광범위하게 분포됨을 입증해줌. 절대 경구 생체이용률은 마우스에서 가장 높았고 (56%), 랫트(26%) 및 개(45%)에서 중간 정

도였으나 원숭이에서 보다 낮았으며(11%) 이는 초회 통과대사가 보다 높은 것에 기인할 가능성이 있음. 클라드리빈의 혈장 단백질 결합율은 일반적으로 동물종에서 낮았고 농도 독립적이었음.

- Caco-2 세포에서 클라드리빈의 중간정도 투과성과 함께 다양한 동물종에서 관찰된 평균 총 전신 청소율은 관찰된 중간정도의 경구 생체이용률(F)에 직합.
- 주요 배설경로는 소변으로 확인되었고, 빠르게 나타났고 마우스에서 24시간 이내에 주요 부분들이 미변화체 약물로 배설됨. 이는 인간에서 확인된 결과와 일치. 마우스와 대조적으로, 원숭이에서 신장 배설은 소변으로 배설되는 미변화체 클라드리빈과 2-CA의 양은 적었으나 그 정도가 두드러지지 않았고, 낮은 생체이용률과 일치. 클라드리빈의 담도 배설은 중요성이 낮음.

- <u>안전성 약리학</u>

- 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계 및 위장관 및 신장 기능에 대한 cladribine의 영향을 평가하기 위해 in vitro 및 in vivo 안전성 약리학 시험을 수행.
- 클라드리빈의 안전성 약리학적 특성 평가에서 CNS, 호흡 또는 심혈관계 기능에서 유의미한 변화는 확인되지 않음.
  : 안전성 약리학 시험의 결과에 의하면 cladribine의 안전성 약리 프로파일이 바람직한 것으로 확인됨. 특히, cladribine이 심박수 보정 QT 간격의 기간에 영향을 준다는 증거가 없었으므로, 임상적 사용에서 이 화합물이 악성 Torsade-de-Pointes 부정맥을 유발할 가능성은 희박함.
- 클라드리빈은 인간에 대한 투여를 위해 계획된 용량 및 노출량에 비해 안전한계가 상당한 수준.
- 마취된 개와 의식이 있는 개에서 소견이 서로 다른 이유는 불명확하나, 이는 의식이 있는 동물과 임상 환경의 환자에게는 제대로 작동하는 보상 기전이 마취된 상태에서는 없어진다는 점 및 마취된 상태 자체와 관련 있을 수 있음. 게다가 투여 경로와 다른 약동학 프로파일이 관찰된 차이에 추가적으로 기여했을 수 있으며, 참고로 의식이 있는 개에게 경구 투여하는 것이 임상 환경과 가장 비슷함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 당시 자료제출 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 11건, 약동학적/약력학적 연구 11건, 2상/3상 4건

6.3. 생물약제학시험 / 6.4. 임상약리시험

- 다발성 경화증 환자를 대상으로 6건/악성종양환자를 대상으로 4건의 임상시험을 실시함

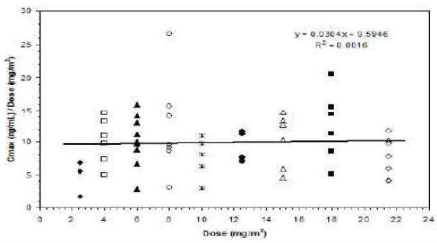
단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
다발성 경화증 환자						
1상	IXR-101-09-186 (2003.11.13 2004.23)	다발성 경화증 환자에게 정제와 경질 캡슐제 및 피하주사로 투여한 클라드리빈의	제1상, 공개, 무작위배정, 단회투여	12명 (다발성 경화증 환자)	클라드리빈 정제1 3mg, 정제2 3mg, 캡슐 3mg 류스타틴 주사액(1mg/mL), 3mL	<약동학> 경구용제제는 SC 투여와 비교해서 약 40%의 생체이용률을 보임 * 단회 투여 시 제형별 PK

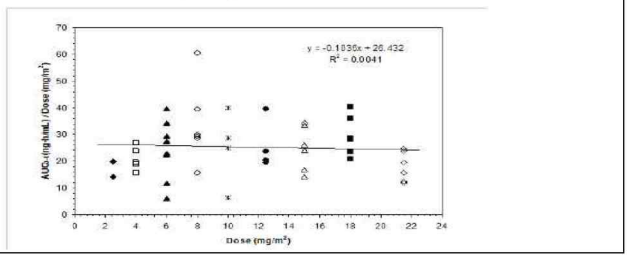
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td></td><td></td><td>상대적 생체이용률</td><td></td><td></td><td></td>
<td>
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="2">Oral
3 mg cladribine/HPβCD tablet 1</th><th colspan="2">Oral
3 mg cladribine mucoadhesive tablet 2</th><th colspan="2">Oral
3 mg cladribine capsule</th><th colspan="2">sc
3 mg cladribine (Leustatin)</th></tr>
<tr><th>Mean (SD)
GeoMean</th><th>CV (%)
Geo CV (%)</th><th>Mean (SD)
GeoMean</th><th>CV (%)
Geo CV (%)</th><th>Mean (SD)
GeoMean</th><th>CV (%)
Geo CV (%)</th><th>Mean (SD)
GeoMean</th><th>CV (%)
Geo CV (%)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>6.8 (1.7)
6.6</td><td>25
25</td><td>5.6 (2.5)
5.0</td><td>45
53</td><td>4.0 (1.5)
3.8</td><td>36
37</td><td>24.6 (7.6)
23.2</td><td>31
40</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.5 (0.2)
NA</td><td>32
NA</td><td>1.3 (0.8)
NA</td><td>67
NA</td><td>2.3 (0.6)
NA</td><td>28
NA</td><td>0.3 (0.1)
NA</td><td>36
NA</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>7.6 (2.5)
NA</td><td>33
NA</td><td>6.7 (2.8)
NA</td><td>42
NA</td><td>6.3 (2.3)
NA</td><td>37
NA</td><td>6.7 (2.0)
NA</td><td>30
NA</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-\infty)}$ (ng.h/mL)</td><td>25.9 (7.7)
24.9</td><td>30
29</td><td>23.4 (9.7)
21.7</td><td>41
43</td><td>24.2 (9.6)
22.6</td><td>40
40</td><td>61.0 (18.1)
57.3</td><td>30
44</td></tr>
<tr><td>F_{rel} (%)[1]</td><td colspan="2">NA
43.1 (35.7 – 52.1)</td><td colspan="2">NA
38.4 (31.8 – 46.4)</td><td colspan="2">NA
38.9 (32.1 – 47.0)</td><td colspan="2">NA
NA</td></tr>
</table>
<안전성>
사망 또는 기타 예상치 못한 중대한 이상반응은 보고되지 않았음. 9명의 환자에서 12건의 이상반응이 보고되었으며, 모두 경도 또는 중등도였음 이 중 4건(두통, 설사, 혈뇨/농뇨)이 시험자에 의해 시험약물과의 관련성이 있는 것으로 평가됨. 신체검사, ECG 측정치, 활력징후 및 체중 또는 임상실험실 검사치에 임상적으로 유의한 변화는 없었음
</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td><td>IXR-102-09-186 (2003.11.27.~ 2004.1.6.)</td><td>다발성 경화증 환사에게 정제와 경질 캡슐제 및 피하주사로 투여한 클라드리빈의 상대적 생체이용률</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단회투여</td><td>26명 (다발성 경화증 환자)</td><td>클라드리빈 정제 3mg, 정제 10mg, 류스타틴 주사액(1mg/mL), 3mL</td>
<td>
<약동학>
경구용제제는 iv 투여와 비교해서 용량으로 보정하였을 때, 약 40%의 생체이용률을 보임

* 단회 투여 시 제형별 PK
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="2">Oral cladribine 3 mg (labeled dose[1])
HPβCD</th><th colspan="2">Oral cladribine 10 mg (labeled dose[1])
HPβCD</th><th colspan="2">iv cladribine 3 mg</th></tr>
<tr><th>Mean (SD)
GeoMean</th><th>CV (%)
Geo CV (%)</th><th>Mean (SD)
GeoMean</th><th>CV (%)
Geo CV (%)</th><th>Mean (SD)
GeoMean</th><th>CV (%)
Geo CV (%)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>6.2 (3.0)
5.6</td><td>48
50</td><td>23.4 (10.2)
21.2</td><td>44
51</td><td>22.2 (5.8)
21.4</td><td>26
28</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.55 (0.30)
NA</td><td>55
NA</td><td>0.56 (0.20)
NA</td><td>37
NA</td><td>0.82 (0.40)
NA</td><td>49
NA</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-t)}$ (ng.h/mL)</td><td>20.3 (7.2)
19.2</td><td>35
37</td><td>77.7 (23.1)
74.5</td><td>30
30</td><td>58.0 (14.3)
56.4</td><td>25
24</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-\infty)}$ (ng.h/mL)</td><td>21.3 (7.3)
20.2</td><td>34
36</td><td>80.0 (24.0)
76.7</td><td>30
30</td><td>60.2 (15.0)
58.5</td><td>25
24</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>5.85 (1.18)
NA</td><td>20
NA</td><td>5.60 (0.75)
NA</td><td>13
NA</td><td>6.50 (1.27)
NA</td><td>20
NA</td></tr>
<tr><td>F (%)[2]</td><td>NA
34.5</td><td></td><td>NA
39.1</td><td></td><td>NA
NA</td><td></td></tr>
</table>
<안전성>
사망 또는 기타 예상치 못한 중대한 이상반응은 보고되지 않았음. 9명의 환자에서 12건의 이상반응이 보고되었으며, 모두 경도 또는 중등도였음 이 중 4건(두통, 설사, 혈뇨/농뇨)이 시험자에 의해 시험약물과의 관련성이 있는 것으로 평가됨. 신체검사, ECG 측정치, 활력징후 및 체중 또는 임상실험실 검사치에 임상적으로 유의한 변화는 없었음
</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td><td>25803 (2005.5.27.~ 2005.8.22.)</td><td>다발성 경화증 시험대상자에게 클라드리빈 10mg을 1회 경구투여하고 3mg을 1회 정맥 내 투여한 후 클라드리빈과 그 대사산물의 약물동태 평가</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단회투여, 2X2 교차</td><td>16명 (다발성 경화증 환자)</td><td>클라드리빈 정제 10mg, 류스타틴 주사액(1mg/mL), 3mL</td>
<td>
<약동학>
경구용제제는 iv 투여와 비교해서 용량으로 보정하였을 때, 약 43%의 생체이용률을 보임
* 단회 투여 시 제형별 PK
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>PK Parameter</th><th colspan="2">Oral cladribine 3 mg (labeled dose[1]) HPβCD</th><th colspan="2">Oral cladribine 10 mg (labeled dose[1]) HPβCD</th><th colspan="2">iv cladribine 3 mg</th></tr>
<tr><th></th><th>Mean (SD) GeoMean</th><th>CV (%) Geo CV (%)</th><th>Mean (SD) GeoMean</th><th>CV (%) Geo CV (%)</th><th>Mean (SD) GeoMean</th><th>CV (%) Geo CV (%)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>6.2 (3.0)
5.6</td><td>48
50</td><td>23.4 (10.2)
21.2</td><td>44
51</td><td>22.2 (5.8)
21.4</td><td>26
28</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.55 (0.30)
NA</td><td>55
NA</td><td>0.56 (0.20)
NA</td><td>37
NA</td><td>0.82 (0.40)
NA</td><td>49
NA</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-t)}$ (ng.h/mL)</td><td>20.3 (7.2)
19.2</td><td>35
37</td><td>77.7 (23.1)
74.5</td><td>30
30</td><td>58.0 (14.3)
56.4</td><td>25
24</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-\infty)}$ (ng.h/mL)</td><td>21.3 (7.3)
20.2</td><td>34
35</td><td>80.0 (24.0)
76.7</td><td>30
30</td><td>60.2 (15.0)
58.5</td><td>25
24</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>5.85 (1.18)
NA</td><td>20
NA</td><td>5.60 (0.75)
NA</td><td>13
NA</td><td>6.50 (1.27)
NA</td><td>20
NA</td></tr>
<tr><td>F (%)[2]</td><td>NA
34.5</td><td></td><td>NA
39.1</td><td></td><td>NA
NA</td><td></td></tr>
</table>
<안전성>
사망, 중대한 이상반응, 및 AE로 인한 중단이 없었다. 16명의 환자 중 7명에서 1회 이상 보고된 AE가 7건 있었다. AE는 경증이었고 클라드리빈 (정제 또는 iv 주입) 마지막 투여 후 5일 이후에 관찰되었다. 이들 AE는 모두 시험 치료와 관련된 것으로 간주되지 않았다. 신체 검사, 활력 징후 측정, 12 유도 ECG, 및 임상실험실 평가에서 유의한 안전성 결과는 없었다.
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>26127 (2006.3.~ 2006.6.)</td><td>다발성 경화증 시험대상자에게 경구 투여한 클라드리빈의 약물동태에 대한 음식물 효과를 평가</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단회투여, 2X2 교차</td><td>16명 (다발성 경화증 환자)</td><td>클라드리빈 정제 10mg</td><td><약동학>
클라드리빈은 식후/공복 비율을 확인하였을 때, AUC는 동등 기준에 들어오며 Cmax는 약 0.7이며, Tmax는 0.5시간에서 1.5시간으로 연장됨
<table>
<tr><th colspan="2">PK Parameter</th><th>Fed state</th><th>Fasted state</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>Mean (SD)</td><td>17.9 (6.9)</td><td>25.8 (12.8)</td></tr>
<tr><td></td><td>Geometric mean (90% CI)</td><td>16.5 (13.5 – 20.1)</td><td>23.3 (19.1 – 28.5)</td></tr>
<tr><td></td><td>Median (range)</td><td>18.1 (6.5 – 28.9)</td><td>22.6 (12.1 – 58.6)</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>38.3</td><td>49.6</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h) (range)</td><td>Median</td><td>1.5 (1.0 – 3.0)</td><td>0.5 (0.5 – 1.5)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) Mean(SD)</td><td></td><td>75.2 (20.1)</td><td>80.1 (27.6)</td></tr>
<tr><td></td><td>Geometric mean (90% CI)</td><td>72.8 (64.8 – 81.7)</td><td>75.7 (64.9 – 88.2)</td></tr>
<tr><td></td><td>Median (range)</td><td>74.6 (46.2 – 117.4)</td><td>78.3 (39.7 – 143.1)</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>26.8</td><td>34.5</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h) Mean(SD)</td><td></td><td>19.0 (7.7)</td><td>18.7 (9.5)</td></tr>
<tr><td></td><td>Median (range)</td><td>17.4 (7.6 – 38.7)</td><td>16.7 (9.2 – 42.5)</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>40.6</td><td>50.8</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">Relative bioavailability</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">90% Confidence interval</th></tr>
<tr><th>PK parameter</th><th>Point estimate[a]</th><th>Lower CL</th><th>Upper CL</th></tr>
<tr><td>C_{max} (n=16)</td><td>0.71</td><td>0.58</td><td>0.86</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (n=16)</td><td>0.96</td><td>0.87</td><td>1.06</td></tr>
</table>
<안전성>
공복 및 식후 상태에서 단회 투여된 10 mg 클라드리빈은 MS 시험대상자에서 내약성이 우수한 것으로 보였다. 시험대상자 16명 중 3명에서 3건의 경미한 치료관련 이상반응(TEAE)(MS 악화, 인두염, 및 위장염)가 보고되었고, 클라드리빈과 관련성이 거의 없거나 없는 것으로 간주되었다. 평가된 어떠한 안전성 파라미터에서도 임상적으로 유의한 치료 관련 변화가 관찰되지 않았다. 클라드리빈에 대하여 예상치 못한 반응은 관찰되지 않았다. 클라드리빈의 안전성 프로파일은 공복 및 식후 상태에서 유사한 것으로 보였다.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>26486 (2006.10 ~2007.1.)</td><td>다발성 경화증 시험대상자에게 투여한 클라드리빈과 인터페론-β1a의 약동학적 상호작용을 평가</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 다회투여</td><td>16명 (다발성 경화증 환자)</td><td>클라드리빈 정제 10mg, 연속 5일 10~20mg/day 마지막 투여 후 2일 후 INF-β1a</td><td><약동학>
클라드리빈의 노출은 클라드리빈 단독 투여 및 IFN-β1a와 병용 투여 사이에 큰 차이가 없었다. Cmax에 대한 평균 “시험/대조” 비에 대한 90% CI가 생물학적 동등성에 대한 표준 허용 범위인 80 - 125%에 포함되었다. AUC0-24의 경우 CI 하한 (79.79%)이 허용 범위의 하한보다 약간 낮았으나, 임상적으로 유의한 차이는 아닌 것으로 판단</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>투여 용량을 증량하면서 총 8주 투여 (마지막 주에 클라드리빈과 병용 투여)</td><td>
<table>
<tr><th>PK Parameter</th><th>Cladribine HPβCD</th><th>Cladribine HPβCD combined with Rebif</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)
Mean (SD)
GeoMean (Range)</td><td>22.1 (6.8)
21.3 (18.7 - 24.2)</td><td>22.8 (10.2)
21.2 (17.8 - 25.2)</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)
Mean (SD)
GeoMean (Range)</td><td>0.63 (0.30)
NA</td><td>0.70 (0.32)
NA</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24} (ng*h/mL)
Mean (SD)
GeoMean (Range)</td><td>84.4 (21.1)
81.9 (72.8 - 92.2)</td><td>74.7 (20.6)
72.2 (63.8 - 81.6)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)
Mean (SD)
GeoMean (Range)</td><td>101.2 (28.8)
97.3 (85.1 - 111.3)</td><td>87.0 (26.2)
83.6 (73.4 - 95.3)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)
Mean (SD)
GeoMean (Range)</td><td>20.7 (5.8)
20.0 (17.6 - 22.7)</td><td>19.4 (6.08)
18.7 (16.4 - 21.3)</td></tr>
</table>
<안전성>
본 시험에서 평가한 MS 시험대상자에서 내약성이 우수한 것으로 보였다. 사망은 없었다; 1건의 SAE (2/3등급 혈소판 감소증) 및 223건의 경도 내지 중등도 TEAE가 보고되었다. 대부분의 임상적으로 유의한 TEAE가 병용 치료 기간 중에 발생하였다 - 특히 혈액학적 변화 (헤모글로빈 감소, 호중구 감소증 및 림프구 감소증) 및 간 효소 증가 (AST 및 ALT) 포함. 1건의 빈혈 증례를 제외하고, 보고된 모든 약물 관련 TEAE가 시험 종료 방문 이전에 해소되었다.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>27967 (2008.1.8. ~2009.1. 5.)</td><td>다발성 경화증 시험대상자에게 투여한 클라드리빈과 판토프라졸(프로톤 펌프 억제제)의 약동학적 상호작용을 평가</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단회투여, 2X2 교차</td><td>18명 (다발성 경화증 환자)</td><td>클라드리빈 정제 10mg, 1기: 클라드리빈 단독 투여 2기; 2일동안 1일1회 판토프라졸 40mg 투여, 2일째 투여 후 3시간 시점에서 클라드리빈 단회 투여</td><td><약동학>
AUC와 Cmax 모두 동등 기준에 포함

<안전성>
단독으로 또는 판토프라졸 투여 후 3시간 시점에 단회 투여된 10 mg 클라드리빈은 유의한 독성과 관련이 없었다. 전체 시험에서 단지 2건의 TEAE가 보고되었으며, 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 유일한 TEAE는 경증 복부 팽만으로, 1명이 클라드리빈 단독 투여 후 경험하였다. 실험실적 자료 및 활력 징후는 임상적으로 유의한 변화를 보이지 않았다.</td></tr>
<tr><td colspan="7">악성 종양 환자</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>6226 (1991.9.30.~1995.8.1.)</td><td>난치성 혈액암 시험대상자에서 클라드리빈의 용량 증량 시험</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단계적 증량, 다회투여</td><td>43명 (혈액암 환자)</td><td>클라드리빈 주사제 9개 코호트 (2.5, 4, 6, 8, 10, 12.5, 15, 18, 21.5 mg/m^2/day), 1일 1회, 5일간, 1시간 정맥점적주사</td><td><약동학>
용량에 따른 용량 보정 Cmax 및 AUC에 의하면, 2.5 - 21.5 mg/m2 범위의 용량 iv 투여 후 클라드리빈은 선형의 용량 비례적 PK를 보임
그림 18 혈액암 또는 고형 종양 환자에서 용량에 따른 용량 보정 C_{max} (시험 6226 및 6414)

</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>6414 (1992.4.20.~1993.2.2.)</td><td>재발성 또는 불치성 고형종양 시험대상자에서 클라드리빈의 용량 증량 시험</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단계적 증량, 다회투여</td><td>18명 (고형종양환자)</td><td>클라드리빈 주사제 3개 코호트 (4, 6, 8 mg/m^2/day), 1일 1회, 5일간, 1시간</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>정맥점적주사</td><td>그림 19 혈액암 또는 고형 종양 환자에서 용량에 따른 용량 보정 AUC_{0-t} (시험 6226 및 6414)


<안전성>
- 두 시험 모두에서 흔히 보고된 비혈액학적 독성에는 감염, 피로, 및 발열이 포함되었다. 혈액암 시험대상자에서 감염을 제외하고 대부분의 비혈액학적 이상반응이 빈번하지 않게 발생하였고 대부분의 사건이 현저한 중증도를 보이지 않았으며 용량에 따라 증가하지 않았다. 이들 시험대상자에서 21.5 mg/m2/day의 클라드리빈 용량 수준까지 용량 제한 비혈액학적 독성 및 말초 신경병증이 관찰되지 않았다. 고형 종양 시험대상자에서는 피로가 몇몇 시험대상자에서 보고되었고, 호중구 감소성 발열이 2명의 시험대상자에서 입원을 초래하였으며, 파종성 혈관내 응고의 치명적 증례를 제외하고는 비혈액학적 독성이 자연적으로 또는 적절한 치료 후에 해소되었다.
- 신뢰성 있는 안전성 결론을 도출할 수 없었는데, 이는 말기 백혈병 및 기타 악성종양 환자에서 관찰된 혈액학적 독성이 원발성 질병 부담 및 선행 세포독성 항암 치료에 의해 교란 및 과장되었을 가능성이 높았기 때문이다.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>DM96303</td><td>시험 6226에 포함된 환자의 소변에서 대사물 확인</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단계적 증량, 다회투여</td><td>12명 (혈액암 환자)</td><td>클라드리빈 주사제 22~45mg/시험대상자), 1일 1회, 5일간, 1시간 정맥점적주사</td><td><약동학>
- 클라드리빈 모체가 약 50%, 6개의 대사체를 확인
표 1 클라드리빈을 정맥점적 주사로 투여한 시험대상자의 소변 표본에 존재하는 불변 클라드리빈과 대사산물의 전체 표본에 대한 상대적 비율(Study DM96303)
<table><tr><th>Analyte</th><th>Percent of Total Sample
(Based on relative ion intensities of total sample ion current)</th></tr><tr><td>Cladribine</td><td>~47</td></tr><tr><td>2-chloroadenine (M1)</td><td><5</td></tr><tr><td>Hydroxyl-cladribine (M2)</td><td>≤10</td></tr><tr><td>Carboxy-cladribine (M3)</td><td>≤20</td></tr><tr><td>Cladribine glucuronide (M4)</td><td><5</td></tr><tr><td>Cladribine-sulfate (M5)</td><td><5</td></tr><tr><td>Carboxy-cladribine glucuronide (M6)</td><td><5</td></tr><tr><td>Total</td><td>~97</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>JK-6251-1</td><td>림프계 악성종양이 있는 일본인 환자에서 클라드리빈과 M1 대사체의 소변 배설</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 단계적 증량, 다회투여</td><td>10명 (림프구성 백혈병/림프종이 있는 일본인 환자)</td><td>클라드리빈 주사제 0.06(n=3), 0.09(n=7) mg/kg/day 시험대상자), 7일간 연속 정맥주사</td><td><약동학>
-클라드리빈 및 2-chloro-adenine에 대하여 소변으로 배설된 % 용량에 있어 0.06 및 0.09 mg/kg/day 군 사이에 큰 차이가 없었다.
표 25 림프계 악성종양이 있는 일본인 환자에서 7 일간 연속 클라드리빈 iv 주입 투여 후 클라드리빈 및 2-Chloroadenine 의 누적 소변 배설 (% 용량) (시험 JK-6251-1)
<table><tr><th rowspan="2">Patient No.</th><th rowspan="2">Daily Dose (mg/kg/day)</th><th rowspan="2">Body Weight (kg)</th><th rowspan="2">Total Dose (mg/7 days)</th><th colspan="3">Cumulative Amount Excreted in Urine % Dose</th></tr><tr><th>Cladribine (%)</th><th>2-Chloroadenine (M1) (Cladribine equiv) (%)</th><th>Total (Cladribine equiv) (%)</th></tr><tr><td>1</td><td>0.06</td><td>57.3</td><td>24.1</td><td>34.27</td><td>0.57</td><td>34.84</td></tr><tr><td>2</td><td>0.06</td><td>45.0</td><td>18.9</td><td>44.83</td><td>5.62</td><td>50.44</td></tr><tr><td>3</td><td>0.06</td><td>60.0</td><td>25.2</td><td>27.39</td><td>0.39</td><td>27.78</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.06</td><td></td><td></td><td>35.50 (8.78)</td><td>2.19 (2.97)</td><td>37.69 (11.60)</td></tr><tr><td>5</td><td>0.09</td><td>60.1</td><td>37.8</td><td>34.97</td><td>2.15</td><td>37.12</td></tr><tr><td>6</td><td>0.09</td><td>42.0</td><td>26.6</td><td>56.48</td><td>0.69</td><td>57.16</td></tr><tr><td>7</td><td>0.09</td><td>68.0</td><td>42.7</td><td>35.31</td><td>1.06</td><td>36.37</td></tr><tr><td>8</td><td>0.09</td><td>73.5</td><td>46.2</td><td>55.58</td><td>0.79</td><td>56.37</td></tr><tr><td>9</td><td>0.09</td><td>50.0</td><td>31.5</td><td>34.08</td><td>4.37</td><td>38.45</td></tr><tr><td>10</td><td>0.09</td><td>52.8</td><td>33.6</td><td>22.96</td><td>2.72</td><td>25.68</td></tr><tr><td>Mean</td><td>0.09</td><td></td><td></td><td>39.89 (13.32)</td><td>1.96 (1.43)</td><td>41.86 (12.42)</td></tr><tr><td>Mean</td><td>All Patients</td><td></td><td></td><td>38.43 (11.62)</td><td>2.04 (1.87)</td><td>40.47 (11.69)</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td>93-220</td><td>진행암 시험대상자에게 2시간 정맥 내 정속 주사와 경구 투여한 클라드리빈의 생체이용률 및 시험대상자 간 변동성 확인</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 다회투여, 2X2 교차</td><td>10명 (진행암, 남성 6명, 여성 4명)</td><td>류스타틴 1mg/mL 0.28mg/kg/일을 5일간 공복상태에서 경구 투여한 후 5일간 0.14mg/kg/일로 2시간 정맥 내 정속 주사</td><td><약동학>
- 1일 1회 클리드리빈을 반복 투여한 후 클리드리빈의 유의한 축적은 관찰되지 않았다. Cmax와 AUC에서 시험대상자간 변동성(CV%로 표시)은 1일과 5일에 비슷했고 경구 투여와 정맥 점적주사 투여 후에 비슷했다.
표 1 클라드리빈의 정맥점적 정속 2시간 주사와 류스타틴 1 mg/mL 액의 경구 투여 후 클라드리빈의 약동학적 매개변수(Study Scripps 93-220)
<table><tr><th></th><th></th><th colspan="2">Oral (0.28 mg/kg/day)[1]</th><th colspan="2">iv infusion (0.14 mg/kg/day)[2]</th></tr><tr><th></th><th></th><th>Mean (SD)</th><th>CV (%)</th><th>Mean (SD)</th><th>CV (%)</th></tr><tr><td>t_{max} (h)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Day 1</td><td>1.08 (0.40)</td><td>37.2</td><td>1.86 (0.25)[3]</td><td>13.4</td></tr><tr><td></td><td>Day 5</td><td>0.73 (0.45)</td><td>61.8</td><td>1.83 (0.37)[3]</td><td>20.5</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Day 1</td><td>42.4 (19.0)</td><td>44.8</td><td>53.9 (19.9)</td><td>36.9</td></tr><tr><td></td><td>Day 5</td><td>45.3 (16.7)</td><td>37.0</td><td>55.8 (21.8)</td><td>39.1</td></tr><tr><td>$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Day 1</td><td>146 (56)</td><td>38.5</td><td>199 (70)</td><td>35.1</td></tr><tr><td></td><td>Day 5</td><td>153 (46)</td><td>30.1</td><td>225 (94)</td><td>42.0</td></tr><tr><td>F (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Day 1</td><td>37.2 (9.8)</td><td>26.3</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Day 5</td><td>36.7 (9.0)</td><td>24.5</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CL (L/h/kg)[4]</td><td>Day 5</td><td>NA</td><td>NA</td><td>0.839 (0.396)</td><td>47.1</td></tr><tr><td>Vc (L/kg)[4]</td><td>Day 5</td><td>NA</td><td>NA</td><td>0.529 (0.460)</td><td>86.9</td></tr><tr><td>Vss (L/kg)[4]</td><td>Day 5</td><td>NA</td><td>NA</td><td>7.72 (6.23)</td><td>80.7</td></tr><tr><td>$t_{1/2\alpha}$ (h)[4]</td><td>Day 5</td><td>NA</td><td>NA</td><td>0.246 (0.407)</td><td>165.5</td></tr><tr><td>$t_{1/2\beta}$ (h)[4]</td><td>Day 5</td><td>NA</td><td>NA</td><td>3.38 (3.99)</td><td>118.1</td></tr><tr><td>$t_{1/2\gamma}$ (h)[4]</td><td>Day 5</td><td>NA</td><td>NA</td><td>16.4 (7.1)</td><td>43.1</td></tr></table>
<안전성>
클라드리빈의 경구 투여와 정맥점적 주사 투여 후 관찰된 주요 이상사례는 호중구감소증이었다. 클라드리빈을 경구 투여한 11명의 환자 중 3명은 3도 또는 4도의 호중구감소증을 경험했고 1명은 적혈구 수혈 지원이 요구되는 베이스라인 빈혈을 보고했다. 정맥점적 주사로 투여한 10명 중 4명은 3도 또는 4도의 호중구감소증을 경험했고 기존에 빈혈이 있었던 1명은 적혈구 수혈이 요구되었다.</td></tr>
</table>

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- **클라드리빈 경구용 제형으로 4건의 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험과 1건의 전향적 장기연장시험을 진행 (iv 또는 sc 제형으로 만성 진행성 MS(최소 12개월 동안 증상 악화)에 대해 2상 4건, 3상 1건을 실시, 시험대상자 및 용법·용량이 상이하므로 유효성 결과에는 포함하지 않았으나, 안전성 통합결과 중 'All exposed cohort'에 포함되어서 분석됨)**

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">클라드리빈 경구용 제형 - 확정적 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>25643 (2005.~2008)</td><td>재발 완화형 다발성경화증(RRMS) 환자에 대한 경구 클라드리빈의 안전성과 유효성을 평가
- Clarity</td><td>제3상, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군</td><td>1,326명 (클라드리빈 5.25; 456명, 클라드리빈 3.5; 433명, 위약; 437명)</td><td>클라드리빈 5.25; 첫 48주 동안 4과정에서 0.875mg/kg경구 투여, 두 번째 48주 동안 2과정에서 0.875mg/kg경구 투여,
클라드리빈 3.5; 첫 48주 동안 2과정에서 0.875mg/kg경구 투여, 두 번째 48주 동안 2과정에서 0.875mg/kg</td><td>* 진단 및 선정 기준
맥도널드(McDonald) 기준에 따라 명확한 MS 있으며, 12개월 이내에 한번 이상 재발한 RRMS 환자,
EDSS 점수가 1.0~5.5

* 연구기간
총 96주 ; 48주+48주

* 유효성 결과
- 연간재발률
<table><tr><th>클라드리빈 5.25</th><th>클라드리빈 3.5</th><th>위약</th></tr><tr><td>0.15</td><td>0.14</td><td>0.33</td></tr></table>
- 무재발 시험대상자 비율
<table><tr><th>클라드리빈 5.25</th><th>클라드리빈 3.5</th><th>위약</th></tr><tr><td>78.9%</td><td>79.7%</td><td>60.9%</td></tr></table>
- EDSS 점수 3개월 지속 변화 시간
<table><tr><th>클라드리빈 5.25</th><th>클라드리빈 3.5</th><th>위약</th></tr><tr><td>13.6</td><td>13.6</td><td>10.8</td></tr></table>
- MRI T1 enhanced lesion
<table><tr><th>클라드리빈 5.25</th><th>클라드리빈 3.5</th><th>위약</th></tr><tr><td>0.11</td><td>0.12</td><td>0.91</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>3b상</td><td>27820 (2008.2.18.~2011.12.22)</td><td>임상시험 25643(CLARITY)을 완료한 재발완화형 다발경화증(RRMS) 환자를 대상으로 Cladribine 경구제제의 안전성과 내약성을 평가
- Clarity-Ext</td><td>제3b상, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 연장시험</td><td>25643 시험을 완료한 867명</td><td>25643 위약군; 클라드리빈 저용량군, 25643 저용량군; 저용량군과 위약군으로 2:1비로 무작위배정, 25643 고용량군; 저용량군과 위약군으로 2:1비로 무작위배정</td><td>* 연구기간
총 120주 ; 48주+48주+24주

* 유효성 결과
- 연간재발률
<table><tr><th>PPLL</th><th>LLLL</th><th>LLPP</th><th>HLLL</th><th>HLPP</th></tr><tr><td>0.10</td><td>0.10</td><td>0.15</td><td>0.12</td><td>0.13</td></tr></table>
- 무재발 시험대상자 비율
<table><tr><th>PPLL</th><th>LLLL</th><th>LLPP</th><th>HLLL</th><th>HLPP</th></tr><tr><td>79.6%</td><td>81.2%</td><td>75.6%</td><td>76.7%</td><td>75.3%</td></tr></table>
- EDSS 진행을 경험하지 않은 시험대상자 비율
<table><tr><th>PPLL</th><th>LLLL</th><th>LLPP</th><th>HLLL</th><th>HLPP</th></tr><tr><td>75.8%</td><td>77.4%</td><td>72.4%</td><td>76.3%</td><td>78.3%</td></tr></table>
- MRI T1 enhanced lesion
<table><tr><th>PPLL</th><th>LLLL</th><th>LLPP</th><th>HLLL</th><th>HLPP</th></tr><tr><td>0.07</td><td>0.03</td><td>0.28</td><td>0.17</td><td>0.29</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2b상</td><td>26593 (2006~2012)</td><td>활동성 질환을 보이는 다발성 경화증 대상자에서 인터페론 베타(IFN-β) 치료에 추가 요법으로 투여
- ONWARD</td><td>제2b상, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군</td><td>172명 (3.5+IFN-β 124명, 위약+IFN-β 48명)</td><td>IFN-β을 복용하는 환자에서 클라드리빈 3.5 또는 위약 투여</td><td>* 진단 및 선정 기준
맥도널드(McDonald) 기준에 따라 명확한 MS 있으며, 스크리닝 이전 최소 연속 48주 동안 IFN-β 요법을 받았어야 하고, 그 기간 동안 최소 1회의 재발을 경험
EDSS 점수가 1.0~5.5

* 연구기간
총 96주 ; 48주+48주 (이후 96주의 장기연장 참여 가능)

* 유효성 결과
- 연간재발률</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>클라드리빈 3.5+IFN-β</th><th>위약+IFN-β</th></tr>
<tr><td>0.12</td><td>0.32</td></tr>
</table>
- 무재발 시험대상자 비율
<table>
<tr><th>클라드리빈 3.5+IFN-β</th><th>위약+IFN-β</th></tr>
<tr><td>75.0%</td><td>52.1%</td></tr>
</table>
- EDSS 진행을 경험하지 않은 시험대상자 비율
<table>
<tr><th>클라드리빈 3.5+IFN-β</th><th>위약+IFN-β</th></tr>
<tr><td>84.7%</td><td>87.5%</td></tr>
</table>
- MRI T1 enhanced lesion
<table>
<tr><th>클라드리빈 3.5+IFN-β</th><th>위약+IFN-β</th></tr>
<tr><td>6.6%</td><td>27.1%</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>28821 (2008~2012) *한국 참여</td><td>초기 RRMS 및 임상적으로 명백한 다발성 경화증 (CDMS)으로의 전환 위험이 높은 대상자에서 경구 클라드리빈의 안전성 및 유효성을 평가 -ORACLE</td><td>제3상, 무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군</td><td>617명 (클라드리빈 5.25; 205 클라드리빈 3.5; 206 위약; 206</td><td>클라드리빈 5.25 또는 클라드리빈 3.5 또는 위약 투여</td><td>* 진단 및 선정 기준
스크리닝 방문 전 75일 이내에 MS를 시사하는 최초 임상적 사건 경험, EDSS 점수가 0~5.0
(MS 진단받았거나 면역 억제 요법을 받은 환자는 제외)

* 연구기간
총 96주 ; 48주+48주 (이후 48주의 장기연장 참여 가능)

* 유효성 결과
- 클라드리빈 3.5 mg/kg 및 5.25 mg/kg 치료는 최초 치료기 동안 일차 분석을 위한 자료 절단일까지 CDMS 전환 발생 기간을 위약 대비 유의하게 지연시켰다 (각 비교에 대해 p<0.0001)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>EMR700568-012 (2005.2~2012.4) *한국 참여</td><td>클라드리빈 임상시험에 참여한 다발성 경화증 환자의 전향적 관찰 장기 안전성 등록 연구 -PREMIERE</td><td>전향적 장기 안전성 공개시험</td><td>25643, 26593, 27820, 27967, 28821 완료한 2,175명이 대상임</td><td>3개 시험기간으로 구성 다른 DMD로 전환 가능</td><td>* 진단 및 선정 기준
5개의 임상시험(25643, 26593, 27820, 27967, 28821) 피험자 2175명이 본 임상시험에 해당

* 3개의 시험기간으로 구성
기간 1: 레지스트리 이전의 임상시험 실시 기간
기간 2: 후향적 수집 (의무 기록 수집기간, 임상시험 종료부터 레지스트리 개시 시점까지 기간)
기간 3: 전향적 수집 (처음 2년 동안은 3개월 간격으로, 그 이후는 1년 간격으로 연락)</td></tr>
<tr><td colspan="7">클라드리빈 iv, sc 제형 - 안전성 통합결과 중 'All exposed cohort'에 포함</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>2-CdA-MS-SCRIPA (1989~1998)</td><td>진행성 다발성 경화증 (MS) 대상자에서 클라드리빈 의 안전성을 평가</td><td>단일기관, 무작위배정, 공개 임상시험</td><td>만성 진행성 다발 경화증 (CPMS) 7명</td><td>연속 6개월 매달 연속 7일 클라드리빈 (0.1mg/kg) IV 투여</td><td>*시험대상자 : 임상적으로 확실한 CPMS 를 앓고 있지만 장애가 심각하지도 휠체어에 의존하지도 않는 21-55 세 환자

* 안전성 결과 : 대체로 내약성이 양호, 예상된 바와 같이 림프구 감소증 유발, 감염(특히 요로 감염) 보고, 그러나 림프구 감소증의 중증도와 감염 발생 사이에 연관성은 관찰되지 않음</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>2-CdA-MS-SCRIPB (1994~1998)</td><td>만성 진행성 다발성 경화증 (CPMS) 대상자에서 클라드리빈 의 안전성을 평가</td><td>단일기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험</td><td>만성 진행성 다발 경화증 (CPMS) 11명</td><td>연속 6개월 매달 연속 5일 위약 또는 클라드리빈 SC 투여</td><td>*시험대상자 : 임상적으로 확실한 CPMS 를 앓고 있지만 장애가 심각하지도 휠체어에 의존하지도 않는 21-55 세 환자
(위약 3명, 클라드리빈 0.7mg/kg 4명, 2.1mg/kg 3명)
* 안전성 결과 : 대체로 내약성이 양호, 예상된 바와 같이 림프구 감소증 유발, 감염(특히 요로 감염) 보고, 그러나 림프구 감소증의 중증도와 감염 발생 사이에 연관성은 관찰되지 않음</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>2-CdA-MS-SCRIPC (1994~19</td><td>재발 완화형 다발성경화증(RRMS) 환자에서</td><td>단일기관, 무작위배정, 이중 눈가림,</td><td>재발 완화형 다발 경화증</td><td>연속 6개월 매달 연속 5일 위약 또는 클라드리빈</td><td>*시험대상자 : 임상적으로 확실한 RRMS 를 앓고 있고 지난 2년 이내에 재발이 2회 이상 발생
(위약 23명, 클라드리빈 2.1mg/kg 26명)</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
	97)	클라드리빈 의 안전성 및 유효성을 평가	위약대조, 평행군 임상시험	(RRMS) 49명	SC 투여	* 유효성 결과 : 연간재발율이 위약(1.22) 대비 클라드리빈(0.699)에서 통계적 유의(p=0.0125) 관찰, 무제발율도 위약(3) 대비 클리드리빈(10)에서 통계적 유의(p=0.02223) 관찰
2상	2-CdA-MS-SCRIPP (1992~1994)	만성 진행성 다발성 경화증 (CPMS) 대상자에서 클라드리빈의 안전성 및 유효성을 평가	단일기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험	만성 진행성 다발 경화증 (CPMS) 49명	2차년도, 해당 년도별 1~4개월 시점 매달 연속 7일 위약 또는 클라드리빈 (0.1mg/kg) IV 투여	*시험대상자 : 임상적으로 확실한 CPMS 를 앓고 있지만 장애가 심각하지도 휠체어에 의존하지도 않는 21-55 세 환자 **(위약 24명, 클라드리빈 0.1mg/kg 25명)** * 유효성 결과 : 'MRI T1 enhanced lesion'에서 위약 대비 우수, EDSS 점수에서 긍정적인 결과를 보임
3상	2-CdA-MS-001 (1994~1996)	만성 진행성 다발성 경화증 (CPMS) 대상자에서 클라드리빈의 안전성 및 유효성을 평가	다기관,무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험	만성 진행성 다발 경화증 (CPMS) 159명	연속 6개월 매달 연속 5일 위약 또는 클라드리빈 SC 투여	*시험대상자 : 임상적으로 확실한 CPMS 를 앓고 있지만 장애가 심각하지도 휠체어에 의존하지도 않는 21-55 세 환자 **(위약 54명, 클라드리빈 0.7mg/kg 53명, 2.1mg/kg 52명)** * 1년간 이중눈가림 임상시험 동안 6개월, 12개월, 최종 평가시점에서 MRI T1 증강 병변이 존재하는 시험대상자의 비율 및 이들 병변의 부피와 수 평균 측면에서 클라드리빈 투여군이 위약군 대비 우수(0.7mg/kg; p=0.008, 2.1mg/kg; p=0.0009), EDSS 점수의 변화 측면에서는 유의한 치료 차이가 관찰되지 않음 * 안전성 결과 : **Cladribine 은 2.1 mg/kg 용량까지 대체로 안전하고 내약성이 양호**했다. 흔히 보고된 이상반응 대부분이 시험대상자의 기저 질환이나 피하투여 절차와 관련 있었고 이들 이상반응과 헤르페스 감염의 발생 빈도는 cladribine 군들과 위약 군에서 비슷했다. 이상반응 대부분이 경증 내지 중등증이고 중대하지 않았으며 치료를 제한하지 않았다. 오래 지속되었고 용량 의존적이었던 림프구 수 감소는 cladribine 의 생물학적 활성을 재확인시켜주었다. 백혈구 수 감소로 반영된 cladribine의 골수억제 효과의 빈도와 지속성이 용량 의존적이었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- CLARITY 및 CLARITY EXT 의 분석 결과, 재발 감소 및 장애 진행 지연에 있어 클라드리빈의 유효성은 권장 용량 3.5 mg/kg 의 2 년 단기 치료 과정 후 최소 추가 2 년의 휴약 기간 동안 유지됨.
- ONWARD 시험에서 IFN-β 투여하는 RMS(RRMS 또는 SPMS) 환자에서 클라드리빈 추가 요법의 안전성 프로파일을 평가하기 위해 실시한 임상시험으로, 2차 평가변수로써 연간 재발율을 비교하였을 때, 클라드리빈을 추가 투여한 군에서 감소한 것을 확인할 수 있음

- ORACLE MS 시험에서는 **일관적인 임상적 및 MRI 유효성이 시사되었고, 클라드리빈이 초기 RRMS 대상자의 임상적으로 명백한 MS 및 McDonald MS 로의 전환을 감소**시키는 것으로 나타남.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험, 시험 연장 및 장기 안전성 추적관찰 레지스트리 기간 동안 클라드리빈(cladribine)의 안전성 프로파일을 평가하고 그 위험을 규명하였다. 전반적으로, 모든 통합 안전성 분석 결과는 더 높은 클라드리빈 용량에서, IFN-β 치료가 포함된 ONWARD 시험 대상자에서 발생률이 증가한 림프구 감소증을 제외하고, 모든 코호트에 걸쳐 일관적 안전성 우려가 크지 않음을 제시하였다.
- **3.5 mg/kg 단일요법으로 치료 받은 약 20% - 25%의 대상자에서 일시적인 등급 ≥ 3 림프구감소증이 발생하였다; 등급 4 림프구감소증은 클라드리빈 치료 대상자의 1% 미만에서 관찰**되었다. **클라드리빈 용량이 높을 수록, 그리고 클라드리빈을 IFN-β 와 병용 투여한 경우, 등급 3 또는 4 림프구감소증 발생률이 더 높았다.**
  - 하지만 **림프구 감소증은 회복**되는 것이 확인되었다. 점진적인 림프구 회복은 1 년차 및 2 년차의 클라드리빈 단기 치료 과정 종료 직후 시작되었다. 단일요법 경구 코호트의 3.5 mg/kg 클라드리빈으로 치료 받은 대상자에서, **림프구 수 중간값은 클라드리빈 첫 번째 투여 후 제 84 주째 (클라드리빈 마지막 투여 후 약 30 주)에 정상 범위로 회복**되었으며, **75%를 초과하는 대상자에서 림프구수가 클라드리빈 첫 번째 투여 후 제 144 주째 (클라드리빈 마지막 투여 후 약 90 주)까지 정상 범위로 회복**되었다.
- **감염 AE 발생**과 관련하여, 클라드리빈-치료 대상자에서 **대상 포진 및 구강 포진**을 제외한, 위약 대비 감염 위험 증가는 나타나지 않았다. **중증 또는 기회 감염 위험 증가에 대한 근거도 나타나지 않았다.** 관찰된 기회 감염에는 정상, 비-면역저하 환자 환자에서도 관찰되는 상태가 포함되었다; 절반 이상이 점막 및 피부 진균성 특성을 나타냈으며, 난치성 기회 감염은 없었다. **대상 포진은 대부분의 증례에서 경증-중등증**의 중증도였으며, 항-포진 약물로 잘 치료되었다. 클라드리빈 3.5 mg/kg 투여군에서, 대상 포진 감염에 의한 클라드리빈 치료 중단은 1 례에 불과하였다. **전체 프로그램에 걸쳐 전신, 중대한 파종성 대상 포진 감염 증례는 나타나지 않았다.**
  - 또한, PML 증례는 보고되지 않았다.
- 대체로 클라드리빈 임상 프로그램에서 보고된 악성종양 유형은 일반 집단 또는 MS 환자 집단에서 보고된 바와 일치하였다. 보고된 악성종양은 모두 고형암이었고, 악성종양 양상은 면역억제와 관련하여 예상된 양상과 다르다. 특히, 통합 분석에서 혈액암은 보고되지 않았다. 악성종양 발생에 대한 클라드리빈의 용량 효과에 대한 근거는 없으며, 클라드리빈 치료 개시와 관련하여 악성종양 발현의 명확한 시간적 양상은 나타나지 않는다. RD 분석 결과 클라드리빈과 위약 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 요약하며, **MS 환자의 클라드리빈 치료와 악성종양 위험 증가 간의 관련성을 뒷받침하는 근거가 충분하지 않다.**
- **클라드리빈 임상시험 관찰 종료 후** 또는 호주에서의 시판 이후 다른 요법으로 전환한 대상자에 대해 제한적인 자료가 입수되어 있다. 이러한 대상자의 치료에 **다양한 DMD가 사용**되었다. **이러한 대상자에서 신규 또는 예상하지 못한 SAE 는 보고되지 않았다.**

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험 자료(CLARITY, CLARITY EXT)에서 신청된 적응증(RRMS)에 대한 효과를 입증하였고, 신청된 용법·용량의 타당성이 확인됨.
  - Pivotal 임상인 CLARITY에서 개발된 신청 용법용량은 다발성경화증의 Scripps 연구에서 시험된 다양한 용량의 비경구 클라드리빈 제형의 임상적 경험에 기초하였음
  - 동 품목은 약리기전 상 림프구 감소증의 위험성이 있으며, 실제 임상에서 림프구 감소증(3등급 이상)이 관찰되었으나, 투여 후 회복되는 점은 인정 가능하며, 동 용법 상 1차년도/2차년도 투여 후 3차년도/4차년도에는 투여를 하지 않으므로 안전성 이슈가 크지 않은 것으로 사료됨. 다만, 4차년도 이후 새로운 투여를 실시한다고 했을 때의 임상결과는 제출되지 않았으며, 동 사항은 라벨에 반영되어 있음
  - 현재 전향적 관찰연구(Premiere)가 진행 중이며, 제출된 보고서 작성을 위한 **data cut-off는 2015.2.20.**이며, **중간 보고서 작성일은 2016.5.2.**로 **업데이트된 보고서를 제출**받음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽: MAVENCLAD 10 mg tablets (cladribine)
  - 허가일자 : 2017.8.22.
- 미국 : MAVENCLAD 10 mg tablet (cladribine)
  - 허가일자 : 2019.3.29.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품 및 복합제의 구성 단일 성분과 비교

구분	유사 품목				신청 품목
제품명	**코팍손프리필드주40mg/1ml(글라티라머아세트산염)**	**피타렉스캡슐0.5밀리그램(펀골리모드염산염)**	**오바지오필름코팅정14밀리그램(테리플루노마이드)**	**텍피데라캡슐120/240밀리그램(디메틸푸마르산염)**	**마벤클라드정(클라드리빈)**
업체	㈜한독테바	한국노바티스(주)	㈜젠자임코리아	한국유씨비제약(주)	머크(주)
주성분	글라티라머아세트산염	펀골리모드염산염	테리플루노마이드	디메틸푸마르산염	클라드리빈
효능효과	**재발성-이장성 다발성 경화증**의 재발빈도 감소. 재발-이장성 다발성 경화증은 2년동안 1회 이상의 재발로 특징지어진다. 재발 지속시간, 중증도에 대한 이 약의 투여가 영향을 주는지에 대한 증거는 없다. 1차- 및 2차- 진행성 다발성 경화증에 대한 증거는 없다.	**재발이장성 다발성 경화증** 환자의 치료	**재발형 다발성 경화증*** 의 재발 빈도 감소 및 장애 지연	**재발이장성 다발성 경화증** 환자의 치료	재발 이장성 다발성경화증 치료

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	머크(주)	허가일	2019.7.9.
제품명	마벤클라드정(클라드리빈)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver.1.1.2
주성분 및 함량	1정(220.0mg) 중 주성분 클라드리빈 별규 10.00밀리그램		
효능·효과	재발 이장성 다발성경화증 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 중증 (3등급 이상) 림프구감소증 - 대상포진 감염 - 결핵	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자 교육자료(Patient Guide) - 처방의 교육자료(Prescribers Guide)
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 중증 감염 - 진행성 다초점 백색질뇌병증 (PML) - 기회 감염 (결핵과 PML 이외) - 악성종양 - 최기형성/이상 임신 결과	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사-	- 첨부문서 - 환자 교육자료(Patient Guide) - 처방의 교육자료(Prescribers Guide)
3. 중요한 부족정보		
- 중등도에서 중증의 간장애가 있는 환자에 대한 사용 - 고령 환자에 대한 사용 - Cladribine 투여 후 기타 면역억제제 또는 면역조절제의 순차적 사용 - 이전 면역조절제/면역억제제에 대한 노출이 cladribine 노출 후의 위해성에 미치는 영향	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서

- 악성종양 위해성에 초점을 맞춘 장기 안전성 데이터	- 일반적인 의약품 감시 활동	- 해당사항 없음

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)