

사용상의주의사항

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 혈액학적 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 약 치료 시 치명적인 결과를 초래하는 사건을 포함한 중대하거나 중증의 기회감염이 보고되었다. 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 모니터링해야 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, 9,855 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) 약성종양

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) 중등증 또는 중증의 신손상 (크레아티닌 청소율 $< 60 \text{ mL/min}$) 환자
- 6) 임부 및 수유부
- 7) 과당 불내성 환자(첨가제로 소르비톨을 함유하고 있음)

3. 이상반응

임상시험에서 2년 동안 3.5 mg/kg 의 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($< 500 \sim 200 \text{ cells/mm}^3$ 또는 $< 200 \text{ cells/mm}^3$) 일 때 더 높았다.

아래 목록에 기술된 이상반응은 3.5 mg/kg 의 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 ($\geq 1/10$)

흔하게 ($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$)

흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$)

드물게 ($\geq 1/10,000$ 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

* 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 내에 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, 위 약을 투여 받은 환자 (2,415 환자-년에서 3 건 [100 환자-년 당 0.12 건])에 비해 클라드리빈으로 치료 받은 환자 (3,919 환자-년에서 10 건 [100 환자-년 당 0.26 건])에서 악성종양의 발생이 더 자주 관찰되었다.

3) 간손상

시판 후 경험에서, 중대한 사례 및 치료 중단으로 이어지는 사례를 포함하여 이 약의 투여와 시간적 연관성이 있는 간손상이 흔하지 않게 보고되었다.

혈청 아미노전이효소의 일시적인 증가는 일반적으로 정상 상한치 (ULN)의 5배 이상이었다. 정상 상한치(ULN) 40배까지의 일시적인 혈청 아미노전이효소 상승 및 /또는 빌리루빈의 일시적인 상승 및 황달을 동반한 증상성 간염의 단독 사례가 관찰되었다.

간손상의 발생 시기는 다양했으며, 대부분의 사례는 이 약의 첫 치료 후 8주 이내에 나타났다.

4) 시판 후 경험

- 각종 면역계 장애: 과민증(흔하게)

과민증은 가려움증, 두드러기, 발진 및 혈관 부종 등을 포함한다.

- 간담도 장애

흔하지 않게: 간손상

- 감염 및 기생충 감염: 기회감염(노카르디아증 등)

4. 일반적 주의

1) 간손상

이 약으로 치료한 환자, 특히 비정상적인 간 검사 병력이 있는 환자에서 중대한 사례를 포함한 간손상이 흔하지 않게 보고되었다. 1차 연도와 2차 연도에 치료를 시작하기 전에 환자의 혈청 아미노전이효소와 알칼리 인산분해효소 및 총 빌리루빈 수치가 평가되어야 한다.

환자가 설명되지 않는 간 효소 상승 또는 간기능 장애를 암시하는 증상(예, 설명되지 않는 오심, 구토, 복통, 피로, 식욕부진 또는 황달 및/또는 진한 소변)을 포함한 임상 징후를 보이는 경우, 즉시 혈청 아미노전이효소와 총 빌리루빈을 측정하고 적절히 이 약의 치료를 일시 중지하거나 중단한다.

2) 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 년에서 마지막 복용 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임방법을 사용하여 임신을 피해야 한다. 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 년에서 마지막 복용 후 최소 14주 동안 파트너의 임신을 피하도록 주의해야 한다.

3) 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.

4) 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).

5) 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

클라드리빈과 경구 호르몬 피임제(에티닐 에스트라디올 및 레보노르게스트렐)의 병용투여는 임상적으로 관련된 약동학적 상호작용을 나타내지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여 및 수태능

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

증례 보고의 제한된 자료에 의하면 클라드리빈이 모유로 분비되는 것으로 나타났다. 수유 중인 신생아/영아에서 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약으로 치료하는 동안 및 각 치료 년에서 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. 신장에 환자에 대한 투여

신장애 환자만을 대상으로 실시한 임상시험은 없다. 경증의 신손상 (크레아티닌 청소율 60 - 89 mL/min) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 여겨진다. 중등증 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 안 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 뉴클레오사이드 (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 ($< 500 \sim 200 \text{ cells/mm}^3$ 또는 $< 200 \text{ cells/mm}^3$) 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), Cmax 는 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 노출

에 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 클라드리빈 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 신장이나 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 ($CL_{CR} = 60 \text{ mL/min}$) 에서의 총 클리어런스는 중간 정도의 감소가 예상되며, 이는 25 %의 노출 증가를 초래한다. 클라드리빈 클리어런스에서 예상되는 감소는 중등증의 신장애 환자 ($CL_{CR} = 40 \text{ mL/min}$)에서 30 % 이고, 중증의 신장애 환자 ($CL_{CR} = 20 \text{ mL/min}$)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.

⑩ 경구피임제

이 약과 경구 호르몬 피임제(레보노르게스트렐 150 μg 및 에티닐에스트라디올 30 μg 함유)의 병용투여는 클라드리빈과 임상적으로 관련된 약동학적 상호작용을 나타내지 않았다. 따라서 클라드리빈과의 병용투여는 호르몬 피임제의 효능을 감소시키지 않을 것으로 예상된다.

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 측정된 병변 활성화 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 8.7

년이었으며, 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 (n=433)	5.25 mg/kg (n=456)
연간 재발률(95% CI)	0.33(0.29, 0.38)	0.14 (0.12, 0.17) P < 0.001 *	0.15 (0.12, 0.17) 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 나타냈으며, 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 클라드리빈 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 C_{max} 의 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 16 배에 해당). 림프구증식성 질환 또는 기타 종양 유형 (하더선종 [Harderian gland tumour] 제외, 주로 선종)의 발병률 증가는 마우스에서 관찰되지 않았다. 인간은 비교 가능한 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 배아가 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 미치지 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.