



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105770855 A

(43)申请公布日 2016.07.20

(21)申请号 201610104429.4 *A61P 25/00*(2006.01)

(22)申请日 2010.08.19 *A61P 37/02*(2006.01)

(30)优先权数据 *A61P 25/28*(2006.01)

61/274,687 2009.08.20 US

61/337,612 2010.02.11 US

(62)分案原申请数据

201080036966.0 2010.08.19

(71)申请人 医达研究发展有限公司

地址 以色列雷霍沃特

(72)发明人 E·克林格尔

(74)专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限

公司 31224

代理人 刘粉宝

(51)Int.Cl.

A61K 38/16(2006.01)

权利要求书3页 说明书14页

(54)发明名称

低频醋酸格拉替雷疗法

(57)摘要

本发明提供一种减轻患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的症状的方法,其包括对所述人类患者经7天时间3次皮下注射授予治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天,由此减轻所述患者的所述症状。

1. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于治疗患有复发型多发性硬化的人类患者,同时诱导所述人类患者中相对于每天皮下授予20mg醋酸格拉替雷降低的注射部位反应的严重性,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

2. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于治疗患有复发型多发性硬化的人类患者,同时诱导所述人类患者中相对于每天皮下授予20mg醋酸格拉替雷降低的注射部位反应的严重性,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中,适合于至少6个月每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

3. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于治疗患有复发型多发性硬化的人类患者,所述治疗比每天皮下授予20mg醋酸格拉替雷更耐受并且与每天皮下授予20mg醋酸格拉替雷一样有效,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于至少6个月每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

4. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于在人群中相比安慰剂使复发频率减少30%或更多,用于减少患有复发型多发性硬化的人类患者的脑萎缩,用于减小患有复发型多发性硬化的人类患者的在T₁加权的影像上增强型病变的累积数,或用于减少患有复发型多发性硬化的人类患者的由EDSS评分所测量的残疾水平,同时诱导所述人类患者中相对于每天皮下授予20mg醋酸格拉替雷降低的注射部位反应的严重性,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

5. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于治疗患有复发型多发性硬化的人类患者,所述复发型多发性硬化是复发-缓解型多发性硬化,同时诱导所述人类患者中相对于每天皮下授予20mg醋酸格拉替雷降低的即时注射后反应和注射部位反应的频率,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

6. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于治疗患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者,同时诱导所述人类患者中相对于每天皮下授予20mg醋酸格拉替雷降低的即时注射后反应和注射部位反应的频率,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的用途,其在人群中相比安慰剂使复发频率减少30%或更多并且减少脑萎缩。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的用途,其减小在T₁加权的影像上增强型病变的累积数。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的用途,其降低由EDSS评分所测量的所述人类患者的残疾水平。

10. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于增加患有复发型多发性硬化的人类患者的醋酸格拉替雷治疗的耐受性,与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效,同时诱导所述人类患者中相对于每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷降低的注射部位反应的严重性,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

11. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于增加醋酸格拉替雷疗法的耐受性,所述醋酸格拉替雷疗法减少患有复发型多发性硬化的人类患者的复发频率,减少患有复发型多发性硬化的人类患者的脑萎缩,减小患有复发型多发性硬化的人类患者的在T₁加权的影像上增强型病变的累积数,或减少患有复发型多发性硬化的人类患者的由EDSS评分所测量的残疾水平,与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效,同时诱导所述人类患者中相对于每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷降低的注射部位反应的严重性,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

12. 根据权利要求1-11任一项所述的用途,其相对于每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷降低即时注射后反应和注射部位反应的频率和严重性。

13. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于增加患有复发型多发性硬化的人类患者的醋酸格拉替雷治疗的耐受性,所述复发型多发性硬化是复发-缓解型多发性硬化,其与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效,同时诱导所述人类患者中降低的注射部位反应即时注射后反应和注射部位反应的严重性和频率,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

14. 醋酸格拉替雷用于制备药物的用途,所述药物用于增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者的醋酸格拉替雷治疗的耐受性,其与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效,同时诱导所述人类患者中降低的注射部位反应即时注射后反应和注射部位反应的严重性和频率,其中所述药物包括单位剂量的40mg醋酸格拉替雷在1ml药物组合中适合于每周治疗期间仅仅三次皮下注射,每个皮下注射日之间至少一天没有所述药物组合物的皮下注射,其中所述药物组合物在预填充注射器中,和其中所述药物组合物还包括甘露醇并且具有pH值在5.5到7.0的范围内。

15. 根据权利要求10-14任一项所述的用途,其与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效地降低复发频率。

16. 根据权利要求10-15任一项所述的用途,其与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效地减少脑萎缩。

17. 根据权利要求10-16任一项所述的用途,其与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效地减少在T₁加权的影像上增强型病变的累积数。

18. 根据权利要求10-17任一项所述的用途,其与每天皮下投予20mg醋酸格拉替雷一样有效地减少由EDSS评分所测量的残疾水平。

19. 根据权利要求1-18任一项所述的用途,其中所述人类患者在起始治疗之前未接受醋酸格拉替雷疗法。

低频醋酸格拉替雷疗法

[0001] 本申请案主张2010年2月11日申请的美国临时申请案第61/337,612号和2009年8月20日申请的第61/274,687号的优先权,各案内容以全文引用的方式并入本文中。

[0002] 在本申请案全文中,各种出版物都以完整引用的方式引述。这些出版物揭示内容的全文以引用的方式并入本申请案中以便更完整地描述本发明所属领域的现状。

背景技术

[0003] 多发性硬化(Multiple Sclerosis,MS)是一种使人衰弱的慢性中枢神经系统(central nervous system,CNS)疾病。MS也已经被归类为自体免疫疾病。MS的疾病活动性可通过脑部磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、残疾累积以及复发率和复发严重程度来监测。

[0004] 多发性硬化存在五种主要形式:

[0005] 1)良性多发性硬化:

[0006] 良性多发性硬化是一种回顾性诊断,其特征在于1到2次病情加重伴随完全恢复,无长期残疾,以及在最初发作后10到15年内无疾病进展。然而,良性多发性硬化可能发展成其它形式的多发性硬化。

[0007] 2)复发-缓解型多发性硬化(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis,RRMS):

[0008] RRMS患者会经历散发性病情加重或复发,以及缓解期。在RRMS患者的MRI上可能或可能不会见到病变和轴突丧失的实证。

[0009] 3)继发进展型多发性硬化(Secondary Progressive Multiple Sclerosis,SPMS):

[0010] SPMS可由RRMS逐步发展而成。与RRMS患者相比较,罹患SPMS的患者会复发、缓解期间恢复的程度降低、不太常出现缓解,并且神经功能缺损较为明显。脑室扩大是胼胝体、中线中心和脊髓萎缩的标志,这在SPMS患者的MRI上可见到。

[0011] 4)原发进展型多发性硬化(Primary Progressive Multiple Sclerosis,PPMS):

[0012] PPMS的特征在于逐渐增加的神经功能缺损的平稳进展,不伴随明显的侵袭或缓解。在PPMS患者的MRI上清晰可见脑病变、弥散性脊髓损伤和轴突丧失的实证。

[0013] 5)进展-复发型多发性硬化(Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis,PRMS):

[0014] PRMS具有急性病情加重期,同时沿逐渐增加的神经功能缺损过程发展,不伴随缓解。病变在PRMS患者的MRI上清晰可见(多发性硬化:其诊断、症状、类型和分期(Multiple sclerosis:its diagnosis,symptoms,types and stages),2003,albany.net/.about.tjc/multiple-sclerosis.html;多发性硬化的类型是什么?(What are the Types of Multiple Sclerosis?),2005,<imaginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1>)。

[0015] 慢性进展型多发性硬化是用于统称SPMS、PPMS和PRMS的术语(多发性硬化(MS)的类型(Types of Multiple Sclerosis(MS)),2005,<themcfox.com/multiple-sclerosis/

types-of-ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm>)。多发性硬化的复发形式是伴随并复合发的SPMS、RRMS和PRMS。

[0016] 醋酸格拉替雷(Glatiramer acetate,GA),一种并非都具有相同氨基酸序列的多肽的混合物,以商品名Copaxone®上市销售。GA包括含有平均摩尔分率分别为0.141、0.427、0.095和0.338的L-谷氨酸、L-丙氨酸、L-酪氨酸和L-赖氨酸的多肽的醋酸盐。Copaxone®的平均分子量在5,000道尔顿(dalton)与9,000道尔顿之间。(“Copaxone”,医师桌上参考手册(Physician’s Desk Reference),(2005),医学经济学有限公司(Medical Economics Co.,Inc.),(新泽西州蒙特威尔(Montvale,N.J.)),3115。)在化学上,醋酸格拉替雷命名为L-谷氨酸与L-丙氨酸、L-赖氨酸、L-酪氨酸的聚合物的醋酸盐。

[0017] 其结构式是:

[0018] $(\text{Glu,Ala,Lys,Tyr})_x \cdot X \text{ CH}_3\text{COOH}$

[0019] $(\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3)_x \cdot x \text{ CHO}$

[0020] CAS-147245-92-9

[0021] Copaxone® (“Copaxone”,完整处方信息(Full Prescribing Information),(2009年2月),FDA上市标签(FDA Marketing Label))(20mg醋酸格拉替雷日注射液)是一种批准用于复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者(包含已经经历第一次临床发作并且具有与多发性硬化相符的MRI特征的患者)的疗法。

[0022] 也已经揭示GA可用于治疗其它自体免疫疾病(美国专利公开案第2002/0055466 A1号(阿罗尼(R.Aharoni)等人))、发炎性非自体免疫疾病(美国专利公开案第2005/0014694 A1号(杨(V.Wee Yong)等人)和2002年6月20日公开的美国专利申请案第2002/0077278 A1号(杨格(Young)等人))和其它疾病(美国专利公开案第2003/0004099 A1号和第2002/0037848 A1号(伊森贝奇-斯查沃兹(Eisenbach-Schwartz)等人);2003年2月4日颁予的美国专利第6,514,938 B1号(盖得(Gad)等人);2001年8月23日公开的PCT国际公开案第W0 01/60392号(吉尔伯特(Gilbert)等人);2000年5月19日公开的PCT国际公开案第W0 00/27417号(阿罗尼等人);和2001年12月27日公开的PCT国际公开案第W0 01/97846号(摩斯(Moses)等人))。

[0023] 如通过MRI所测量,20毫克/天皮下(s.c.)剂量经显示可降低MS患者增强的病变的总数(康米(G.Comi)等人,有关醋酸格拉替雷对复发型多发性硬化患者的磁共振成像测量的疾病活动性和负担的影响的欧洲/加拿大多中心、双盲、随机化、安慰剂对照的研究(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),神经学年鉴(Ann.Neurol.)49:290-297(2001))。

[0024] 在临床试验中累积的GA的安全性数据显示,此药品是安全的并具有良好耐受性。

[0025] 本发明揭示一种对患有复发形式多发性硬化的患者(包含已经经历第一次临床发作并且具有与多发性硬化相符的MRI特征的患者)授予GA的有效低频剂量方案。

发明内容

[0026] 本发明提供一种减轻患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次

临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的症状的方法,其包括对所述人类患者经7天时间3次皮下注射授予治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天,由此减轻所述患者的所述症状。

[0027] 本发明还提供一种增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性的方法,其包括将包含治疗有效剂量醋酸格拉替雷的药物组合物的皮下注射频率降低到经7天时间3次,其中每次注射之间间隔至少一天。

[0028] 在另一实施例中,醋酸格拉替雷的治疗有效剂量是40mg/ml。

[0029] 本发明也提供醋酸格拉替雷在制备用于治疗患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的药物中的用途,其中所述药物的投药模式是经7天时间3次皮下注射治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天。

[0030] 本发明另外提供醋酸格拉替雷在制备用于治疗患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的药物中的用途,其中所述药物是制备用于经7天时间3次皮下注射治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天的投药模式。

[0031] 本发明还提供醋酸格拉替雷在制备用于增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性的药物中的用途,其中所述药物的投药模式是经7天时间3次皮下注射治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天。

[0032] 本发明进一步提供醋酸格拉替雷在制备用于增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性的药物中的用途,其中所述药物是制备用于经7天时间3次皮下注射治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天的投药模式。

[0033] 本发明提供醋酸格拉替雷,其用于通过经7天时间3次皮下注射其中每次皮下注射之间间隔至少一天来治疗患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化。

[0034] 本发明提供醋酸格拉替雷,其用于通过经7天时间3次皮下注射其中每次皮下注射之间间隔至少一天来增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性。

具体实施方式

[0035] 本发明提供一种减轻患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的症状的方法,其包括对所述人类患者经7天时间3次皮下注射授予治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天,由此减轻所述患者的所述症状。

[0036] 在另一实施例中,每7天进行3次注射,并且每次注射之间必须间隔至少一天。在又一实施例中,可能的注射时程包含第1天、第3天、第5天;第1天、第3天、第6天;第1天、第3天、第7天;第1天、第4天、第6天;第1天、第4天、第7天;第1天、第5天、第7天;第2天、第4天、第6

天;第2天、第4天、第7天;第2天、第5天、第7天;或第3天、第5天、第7天。

[0037] 在一个实施例中,减轻症状包括降低复发频率。

[0038] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者脑中Gd增强型病变的平均累积数。

[0039] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者脑中新T₂病变的平均数量。

[0040] 在又一实施例中,减轻症状包括减少患者的T₁加权的影像上增强型病变的累积数。

[0041] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者的脑萎缩。

[0042] 在另一实施例中,减轻症状包括增加患者发展到确定的复发的时间。

[0043] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者的确定的复发的总次数。

[0044] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者的MRI监测的疾病活动性的进展。

[0045] 在另一实施例中,减轻症状包括减小患者的T₂病变的总体积。

[0046] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者的增强型T₁扫描上新低强度病变的数量。

[0047] 在另一实施例中,减轻症状包括减小患者的增强型T₁扫描上低强度病变的总体积。

[0048] 在另一实施例中,减轻症状包括降低由EDSS评分所测量的患者的残疾水平。

[0049] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者EDSS评分的改变。

[0050] 在另一实施例中,减轻症状包括减少患者步行指数(Ambulation Index)的改变。

[0051] 在另一实施例中,减轻症状包括降低由EuroQoL(EQ5D)调查问卷所测量的患者的残疾水平。

[0052] 在另一实施例中,减轻症状包括降低由工作生产力和活动性减退-整体健康(work productivity and activities impairment-General Health, WPAI-GH)调查问卷所测量的患者的残疾水平。

[0053] 在又一实施例中,药物组合物是在预填充注射器中以便由患者自行投药。

[0054] 在另一实施例中,醋酸格拉替雷的治疗有效剂量是40mg/ml。在另一实施例中,醋酸格拉替雷的治疗有效剂量是40mg/0.75ml。

[0055] 在又一实施例中,患者在起始皮下注射之前未接受醋酸格拉替雷疗法。

[0056] 在一个实施例中,药物组合物是无菌溶液的形式。

[0057] 在另一实施例中,药物组合物进一步包含甘露醇。

[0058] 在另一实施例中,药物组合物的pH值在5.5到8.5的范围内。

[0059] 在一个实施例中,药物组合物的pH值在5.5到7.0的范围内。

[0060] 在一个实施例中,即时注射后反应的频率或注射部位反应的频率相对于每日皮下投予20mg醋酸格拉替雷有所降低。

[0061] 本发明还提供一种增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性的方法,其包括将包含治疗有效剂量醋酸格拉替雷的药物组合物的皮下注射频率降低到经7天时间3次,其中每次注射之间间隔至少一天。

[0062] 在另一实施例中,增加患有复发形式多发性硬化的人类患者的GA治疗耐受性包括降低即时注射后反应的频率。

[0063] 在另一实施例中,即时注射后反应是心悸、感觉热、潮红、潮热、心动过速、呼吸困难、胸部不适、胸痛、非心源性胸痛、无力、背痛、细菌感染、发冷、囊肿、面部水肿、发烧、流感综合症、感染、注射部位红斑、注射部位出血、注射部位硬结、注射部位炎症、注射部位肿块、注射部位疼痛、注射部位瘙痒、注射部位风疹、注射部位伤痕、颈痛、疼痛、偏头痛、昏厥、心动过速、血管舒张、食欲不振、腹泻、肠胃炎、肠胃失调、恶心、呕吐、瘀斑、外周水肿、关节痛、躁动、焦虑、思维混乱、垂足、肌肉张力过强、神经质、眼球震颤、语言障碍、震颤、眩晕、支气管炎、呼吸困难、喉痉挛、鼻炎、红斑、单纯疱疹、瘙痒、皮疹、皮肤小结、出汗、风疹、耳痛、眼障碍、痛经、尿急或阴道念珠菌病。

[0064] 在另一实施例中,增加患有复发形式多发性硬化的人类患者的GA治疗耐受性包括降低注射部位反应的频率。

[0065] 在又一实施例中,注射部位反应是立即在注射部位周围出现的红斑、出血、硬结、炎症、肿块、疼痛、瘙痒、风疹或伤痕。

[0066] 在一个实施例中,单次临床侵袭包含视神经炎的临床发作、视力模糊、复视、不自主快速眼运动、失明、平衡感丧失、震颤、共济失调、眩晕、肢体笨拙、缺乏协调性、一个或一个以上肢体衰弱、肌肉张力改变、肌肉僵硬、痉挛、麻刺感、感觉异常、烧灼感、肌肉疼痛、面部疼痛、三叉神经痛、剧烈刺痛、烧灼麻刺痛(burning tingling pain)、语言很慢、说话含糊、语言节奏改变、吞咽困难、疲劳、膀胱问题(包含尿急、尿频、排空不完全和失禁)、肠问题(包含便秘和肠控制丧失)、阳痿、性唤起减弱、感觉丧失、对热敏感、短期记忆丧失、注意力丧失或者判断或推理能力丧失。

[0067] 在另一实施例中,在投药之前,患者具有至少一处可通过MRI扫描检测的脑病变和多发性硬化迹象。

[0068] 在另一实施例中,所述病变与脑组织炎症、髓鞘损伤或轴突损伤有关。

[0069] 在另一实施例中,所述病变是在脑MRI上可见的脱髓鞘白质病变。

[0070] 在又一实施例中,所述白质病变的直径为至少3mm。

[0071] 本发明也提供醋酸格拉替雷在制备用于治疗患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的药物中的用途,其中所述药物的投药模式是经7天时间3次皮下注射治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天。

[0072] 本发明另外提供醋酸格拉替雷在制备用于治疗患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的药物中的用途,其中所述药物是制备用于经7天时间3次皮下注射治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天的投药模式。

[0073] 本发明还提供醋酸格拉替雷在制备用于增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性的药物中的用途,其中所述药物的投药模式是经7天时间3次皮下注射治疗有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天。

[0074] 本发明进一步提供醋酸格拉替雷在制备用于增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性的药物中的用途,其中所述药物是制备用于经7天时间3次皮下注射治疗

有效剂量的醋酸格拉替雷,其中每次皮下注射之间间隔至少一天的投药模式。

[0075] 本发明提供用于通过经7天时间3次皮下注射其中每次皮下注射之间间隔至少一天来治疗患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的复发-缓解型多发性硬化的醋酸格拉替雷。

[0076] 本发明提供用于通过经7天时间3次皮下注射其中每次皮下注射之间间隔至少一天来增加患有复发-缓解型多发性硬化的人类患者或已经经历第一次临床发作且确定有发生临床上确诊的多发性硬化高风险的患者的GA治疗耐受性的醋酸格拉替雷。

[0077] 定义

[0078] 如本文所使用,即时注射后反应(immediate post injection reaction,IRPR)是指例如在注射后立即发生的反应,例如心悸、感觉热、潮红、潮热、心动过速、呼吸困难、胸部不适、胸痛和非心源性胸痛。反应也可包含无力、背痛、细菌感染、发冷、囊肿、面部水肿、发烧、流感综合症、感染、红斑注射部位、注射部位出血、注射部位硬结、注射部位炎症、注射部位肿块、注射部位疼痛、注射部位瘙痒、注射部位风疹、注射部位伤痕、颈痛、疼痛、偏头痛、昏厥、心动过速、血管舒张、食欲不振、腹泻、肠胃炎、肠胃失调、恶心、呕吐、瘀斑、外周水肿、关节痛、躁动、焦虑、思维混乱、垂足、肌肉张力过强、神经质、眼球震颤、语言障碍、震颤、眩晕、支气管炎、呼吸困难、喉痉挛、鼻炎、红斑、单纯疱疹、瘙痒、皮疹、皮肤硬结、出汗、风疹、耳痛、眼障碍、痛经、尿急和阴道念珠菌病。

[0079] 如本文所使用,注射部位反应(injection site reaction,ISR)是指在注射部位周围立即发生的反应,例如红斑、出血、硬结、炎症、肿块、疼痛、瘙痒、风疹和伤痕。

[0080] 如本文所使用,“耐受性”涉及与GA治疗有关的不适程度。耐受性与注射后反应和注射部位反应的频率和严重性有关。耐受性会影响患者可遵照GA治疗的时间。

[0081] 如本文所使用,术语Gd增强型病变(Gd-enhancing lesion)是指在使用钆造影剂进行的造影研究中出现的由血脑屏障破坏引起的病变。钆增强提供有关病变时间的信息,因为Gd增强型病变通常是在病变形成的6周时间内发生。

[0082] 如本文所使用,术语T₁加权的(T₁-weighted)MRI影像是指突出可用于观察病变的T₁造影的MR影像。T₁加权的MRI影像中的异常区域为“低强度”且表现为暗点。这些点一般是以前的病变。

[0083] 如本文所使用,术语T₂加权的MRI影像是指突出可用于观察病变的T₂造影的MR影像。T₂病变表示新的发炎性活动。

[0084] 如本文所使用,术语“单位剂量”是指适用作待治疗个体的单次投药剂量的物理上分散的单元,其含有治疗有效量的活性化合物与所需药物载体(例如注射器)的组合。

[0085] 如本文所使用,临床孤立综合症(clinically isolated syndrome,CIS)是指1)MS单次临床侵袭迹象;和2)至少一种MS病变迹象。在一个实例中,患者具有至少一处可通过MRI扫描检测的脑病变和多发性硬化迹象。在另一实例中,所述病变与脑组织炎症、髓鞘损伤或轴突损伤有关。在另一实例中,所述病变是在脑MRI上可见的脱髓鞘白质病变。在又一实例中,所述白质病变的直径为至少3mm。

[0086] 术语“单次临床侵袭”与“第一次临床发作”、“第一次临床侵袭”和“第一临床事件”同义使用,其例如呈现为视神经炎的临床发作、视力模糊、复视、不自主快速眼运动、失明、平衡感丧失、震颤、共济失调、眩晕、肢体笨拙、缺乏协调性、一个或一个以上肢体衰弱、肌肉

张力改变、肌肉僵硬、痉挛、麻刺感、感觉异常、烧灼感、肌肉疼痛、面部疼痛、三叉神经痛、剧烈刺痛、烧灼麻刺痛、语言很慢、说话含糊、语言节奏改变、吞咽困难、疲劳、膀胱问题(包含尿急、尿频、排空不完全和失禁)、肠问题(包含便秘和肠控制丧失)、阳痿、性唤起减弱、感觉丧失、对热敏感、短期记忆丧失、注意力丧失或者判断或推理能力丧失。

[0087] 如本文所使用,由鲍瑟(Poser)等人,神经病学(Neurology),1983年3月,13(3):227-230所定义的用于确定个体是否满足符合临床上确诊的多发性硬化(clinically-definite multiple sclerosis,CDMS)的条件的标准为:

[0088] ●两次侵袭和两个独立病变的临床实证,或

[0089] ●两次侵袭;一个病变的临床实证和另一独立病变的近似临床实证。

[0090] 侵袭(也称为病情加重、加剧或复发)在临床上定义为经过或未经过客观确定的一种或一种以上神经功能障碍症状的突然发生或恶化。

[0091] 病变的临床实证定义为可通过神经学检查证实的神经功能障碍的征象。异常征象构成临床实证,即使不再存在,但也在过去由合格的检查人员记录下来。

[0092] 病变的近似临床实证(Paraclinical evidence)定义为借助于针对尚未产生临床征象但可能或可能不曾在过去引起症状的CNS病变存在的各种测试和程序证实。此类实证可源自于热浴测试(hot-bath test)、诱发反应(evoked response)研究、神经影像学 and 专家神经学评估。这些测试被认为是神经学检查的扩展而不是实验室程序。

[0093] 如本文所使用,术语“格拉默(glatiramoid)”是指分子量和序列不一致的合成多肽的醋酸盐的复杂混合物。

[0094] 下文的实例部分将说明本发明。此部分的陈述将帮助了解本发明,而不是意图且不应解释为以任何方式限制如以上权利要求书中所陈述的本发明。

[0095] 实验详述

[0096] 实例1:

[0097] 对患有复发-缓解型多发性硬化(RRMS)的个体进行多国、多中心、随机化、第III期平行组研究以评估在双盲设计中每周3次通过皮下注射投予的40mg/ml醋酸格拉替雷(GA)注射液相对于安慰剂的功效、安全性和耐受性。

[0098] 方法:

[0099] 本研究设计成选择一周3天进行注射。每7天投予3次注射液,并且每次注射之间必须间隔至少一天。

[0100] 研究持续时间:

[0101] ●筛选期:1个月

[0102] ●安慰剂对照(Placebo Controlled,PC)期:12个月,每周3次通过皮下注射投予40mg/ml或相匹配的安慰剂。

[0103] ●开放标记(Open Label,OL)扩展研究:所有个体都将继续用一周3次投予的40mg/ml GA进行治疗,直到此剂量被市售用于治疗复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者或直到针对MS的此剂量的研发被发起人停止。

[0104] 研究群体:

[0105] 患有RRMS的个体

[0106] 个体数量:

- [0107] 1350位个体
- [0108] 研究目的：
- [0109] 评估在双盲研究设计中每周3次投予的40mg/ml醋酸格拉替雷(GA)注射液相比安慰剂的功效、安全性和耐受性。
- [0110] 研究设计：
- [0111] 将符合条件的个体按2:1比率(40mg:安慰剂)随机化且分配到以下三个治疗组中的一个中：
- [0112] 1.每周三次40mg皮下GA(900位个体)
- [0113] 2.每周三次相匹配的安慰剂(450位个体)
- [0114] 在PC期期间,在以下总共7个预定的随访月份,在研究场所评价个体:-1(筛选)、0(基线)、1、3、6、9和12(PC期结束)。
- [0115] 为成功完成研究的个体提供进入开放标记扩展研究的机会,在这一研究中,所有个体将继续用40mg/ml GA剂量进行治疗。此研究进行到40mg/ml GA剂量被市售用于治疗复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者或直到针对此剂量方案的研发被发起人停止。
- [0116] PC期的终止随访(termination visit)将充当OL期的基线随访。这一阶段将包含前12个月每3个月进行的预定随访,接下来每6个月进行的预定随访,并且将以终止随访结束。
- [0117] 研究期间,在指定时间点进行以下评估(不管治疗分配如何)：
- [0118] ●在每次研究随访时测量生命体征。
- [0119] ●在以下月份进行体检:-1(筛选)、0(基线)、6、12(PC期结束)和之后每6个月。此外,还将在OL期的终止随访时进行体检。
- [0120] ●进行以下安全性临床实验室测试：
- [0121] ○带有差异的全血细胞计数(Complete blood count,CBC)—PC期的所有预定随访以及之后每12个月。此外,此测试还将在OL期的终止随访时进行。
- [0122] ○血清化学(包含电解质、肌酸酐、尿素和肝酶)和尿分析—PC期的所有预定随访,以及之后每12个月。此外,此测试还将在OL期的终止随访时进行。
- [0123] ○在第-1月(筛选)、第0月(基线)、第12个月(PC期结束)以及之后每12个月对有怀孕可能的妇女进行血清 β -hCG测试。此外,此测试还将在OL期的终止随访时进行。
- [0124] ●在第-1月(筛选)、第0月(基线)、第12个月(PC期结束)和之后每12个月进行ECG。此外,还将在OL期的终止随访时进行ECG。
- [0125] ●在第-1月(筛选)(如果在筛选随访之前6个月内未进行的话)进行胸部X射线检查。
- [0126] ●在整个研究期间监测不良事件(AE)。
- [0127] ●在整个研究期间监测伴随的药物治疗。
- [0128] ●在第-1月(筛选)、第0月(基线)、第3个月、第6个月、第9个月、第12个月(PC期结束)以及之后每6个月,进行神经学评价,包含神经系统状态(Neurostatus)[功能系统(Functional Systems,FS)、扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale,EDSS)、步行指数(AI)]。此外,还在OL期的终止随访时进行神经学检查。
- [0129] ●在第0月(基线)和第12个月(PC期结束)通过EuroQoL(EQ5D)调查问卷评估整体

健康状况。

[0130] ●在第0月(基线)、第3个月、第6个月、第9个月和第12个月(PC期结束)通过WPAI(工作生产力和活动性减退)调查问卷评估其它生活质量参数。

[0131] ●所有个体都在第0月(基线随访前13到7天)、第6个月和第12个月(PC期结束)进行MRI扫描。在PC期结束后,发起人可决定在OL期终止随访时进行MRI扫描。

[0132] ●在整个研究期间确定/监测复发。

[0133] 辅助研究:

[0134] ●在以下月份收集所有个体的血样以测定抗GA抗体:0(基线)、1、3、6、9、12(PC期结束)、18和24。

[0135] ●在以下月份收集一小组个体的血样以评价响应GA的PBL增殖情况以及其它免疫参数:0(基线)、1、3、6和12(PC期结束)。

[0136] ●在研究期间2次(优选在第0月(基线)和第1个月)收集所有个体的血样以进行药物遗传学(Pharmacogenetic, PGx)分析。

[0137] 允许用于多发性硬化复发的治疗将为每天1gr静脉内甲基泼尼松龙(Methylprednisolone),最多连续5天。

[0138] 再次同意(Re-consent)的标准

[0139] 在确诊MS复发(如在方案中定义)的情况下,或在EDSS增加1.5分或1.5分以上持续至少3个月的情况下,在安慰剂对照期间,采取以下举动:

[0140] ●提醒个体当前可用的MS药物/治疗和终止研究的机会。

[0141] ●如果个体选择继续按相同治疗分配参与研究,那么要求个体再次签署知情同意书。

[0142] 在研究过程中,由发起人员以及外部的独立数据监察委员会(data monitoring committee, DMC)密切监测研究,以确保个体的福利。

[0143] 纳入/排除:

[0144] 纳入标准:

[0145] ●个体须如修订的麦克唐纳德标准(Revised McDonald criteria)(神经学年鉴, 2005:58:840-846)所定义确诊处于复发缓解型疾病过程且备有MS诊断的文件证明。

[0146] ●个体须能步行,且在筛选和基线随访中EDSS评分都为0到5.5。

[0147] ●在筛选(第-1月)前30天以及筛选(第-1月)与基线(第0月)随访之间,个体须处于无复发的稳定神经状况,并且未用皮质类固醇治疗[静脉内(IV)、肌肉内(IM)和/或口服(PO)]或ACTH。

[0148] ●个体须曾经历以下一者:

[0149] ○在筛选前12个月内至少一次文件证明的复发,或

[0150] ○在筛选前24个月内至少两次文件证明的复发,或

[0151] ○在筛选前12个月与24个月之间一次文件证明的复发,以及在筛选前12个月内进行的MRI中存在至少一个文件证明的T₁-Gd增强型病变。

[0152] ●个体的年龄须在18岁与55岁之间(包含18岁和55岁)。

[0153] ●有怀孕可能的妇女须实行可接受的避孕方法[在本研究中可接受的避孕方法包含:手术节育、子宫内节育器(intrauterine device)、口服避孕药、避孕贴片、长效可注射

避孕药、配偶的输精管切除术或双屏障避孕法(避孕套或带有杀精子剂的子宫帽)]。

[0154] ●在进入研究前,个体须能够签署书面知情同意书并注明时间。

[0155] ●个体须在研究持续期间自愿且能够遵守方案要求。

[0156] 排除标准:

[0157] ●患有进展型MS的个体。

[0158] ●在筛选前6个月内使用实验性或研究性药物和/或参与药物临床研究。

[0159] ●在筛选随访前6个月内使用免疫抑制剂(包含米托蒽醌(Mitoxantrone)(Novantrone®))或细胞毒性剂。

[0160] ●在筛选前2年内曾使用那他珠单抗(natalizumab)(Tysabri®)或任何其它单克隆抗体。

[0161] ●在筛选前2年内使用克拉屈滨(cladribine)。

[0162] ●在筛选前2个月内曾用免疫调节剂(包含IFNβ1a和1b,和IV免疫球蛋白(IVIg))治疗。

[0163] ●先前使用GA或任何其它格拉默(glatiramoid)。

[0164] ●在筛选随访前6个月内长期(超过连续30天)全身(IV、PO或IM)皮质类固醇治疗。

[0165] ●先前全身照射或全身淋巴照射。

[0166] ●先前干细胞治疗、自体骨髓移植或异源骨髓移植。

[0167] ●已知人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)阳性状态。

[0168] ●怀孕或哺乳期。

[0169] ●由病历、体检、ECG、异常实验室测试和胸部X射线确定个体患有不应参与安全和完整研究的在临床上显著或不稳定的医学或手术病况。所述病况可包含:肝病、肾病或代谢疾病、全身疾病、急性感染、当前恶性肿瘤或恶性肿瘤近期病史(5年)、严重精神障碍、药物和/或酒精滥用史,以及根据研究人员判断可能有害的过敏。

[0170] ●已知钆敏感史。

[0171] ●不能成功进行MRI扫描。

[0172] ●已知对甘露醇药物过敏。

[0173] 途径和剂型:

[0174] ●在预填充注射器(pre-filled syringe,PFS)中的含40mg醋酸格拉替雷的1ml皮下注射液,一周3次投予。

[0175] ●在预填充注射器(PFS)中的供皮下注射的相匹配的安慰剂注射液(含甘露醇的1ml WFI)。

[0176] 结果指标:

[0177] 主要结果指标:

[0178] ●在12个月的PC期期间确定的复发的总次数。

[0179] 次要结果指标:

[0180] ●第12个月(PC期结束)时的新T₂病变数与基线扫描的比较。

[0181] ●在第6个月和第12个月(PC期结束)时取得的T₁加权影像上增强型病变的累积数。

[0182] ●如由基线到第12个月(PC期结束)的脑体积改变百分比确定的脑萎缩。

- [0183] 考察终点:以考察方式进行以下评估:
- [0184] ●在安慰剂对照期期间第一次确定的复发的时间。
- [0185] ●在安慰剂对照期期间无复发个体的比例。
- [0186] ●在安慰剂对照期期间需要住院治疗和/或IV类固醇的确定的复发的总次数。
- [0187] ●在安慰剂对照期期间发生确定的EDSS进展(至少1分的EDSS进展持续至少3个月)的个体的比例(%)。
- [0188] ●基线到第12个月(安慰剂对照期结束)EDSS评分的改变。
- [0189] ●基线到第12个月(安慰剂对照期结束)步行指数的改变。
- [0190] ●第12个月(安慰剂对照期结束)时T₂病变的总体积。
- [0191] ●第12个月(安慰剂对照期结束)时在增强型T₁扫描上新低强度病变数与基线扫描的比较。
- [0192] ●第12个月(安慰剂对照期结束)时在增强型T₁扫描上低强度病变的总体积。
- [0193] ●由基线到第12个月(安慰剂对照期结束)标准化灰质体积和标准化白质体积改变百分比确定的脑萎缩。
- [0194] ●通过EuroQoL(EQ5D)调查问卷评估的整体健康状况。
- [0195] ●使用工作生产力和活动性减退-整体健康(WPAI-GH)调查问卷评估整体健康状况和症状严重程度对工作的影响。
- [0196] 安全性和耐受性结果指标:
- [0197] 安全性:
- [0198] ●不良事件
- [0199] ●生命体征
- [0200] ●ECG发现
- [0201] ●临床实验室参数
- [0202] 耐受性:
- [0203] ●提早中止研究的个体的比例(%),中止原因和退出时间。
- [0204] ●因AE提早中止研究的个体的比例(%)和退出时间。
- [0205] 统计学考虑:
- [0206] 本研究的样本规模考虑是基于以下假设:
- [0207] ●在一年期间确定的复发的个别个体数量反映了个体比率(individual rate)为 λ_i 的泊松过程(Poisson process),且此个别个体比率 λ_i 是以平均 $1/\theta$ 呈指数分布,其中 θ 是群体的年复发率。此方法是以确定的复发的总次数作为过度分散的泊松分布(Over Dispersed Poisson distribution)的模型。
- [0208] ●未经治疗个体群的预期年复发率为每年 $\theta=0.35$ 复发。
- [0209] ●当与安慰剂组相比较时,每周三次用40mg皮下GA治疗使个体群年复发率降低30%或更高。也就是说,用GA治疗的群体的预期年复发率为每年 $\theta=0.245$ 复发或更低。
- [0210] 此外,样本规模计算中也并入以下各项:
- [0211] ■治疗持续时间期间15%个体退出。计算中应考虑此退出率,因为平均起来,退出研究的个体有6个月暴露于治疗。
- [0212] 使用针对邦费罗尼法(Bonferroni's method)的霍茨伯格递升修正法(Hochberg'

s step-up modification)来保持当将多个治疗组与安慰剂组相比较时各实验的I型误差,并使用布瑞恩-弗莱明型 α 损耗函数(O'Brien-Fleming alpha spending function)计算IA的p值。

[0213] 使用拟似然(Quasi-Likelihood)(过度分散)泊松回归法的解释上述潜在假设的模拟研究(SAS[®] PROC GENMOD)揭露,总共1350位个体(40mg GA组900位个体以及安慰剂组450位个体)提供了约90%的能力来检测上述确定复发总次数的显著差异。

[0214] 在研究期期间确定复发总次数的分析是基于基线调整的拟似然(过度分散)泊松回归法。

[0215] 在第12个月时的新T₂病变数以及在第6个月和第12个月时取得的T₁加权影像上增强型病变的累积数的分析是基于基线调整的负二项回归法(Negative Binomial Regression)。

[0216] 脑萎缩分析将基于协方差分析(Analysis of Covariance, ANCOVA)。

[0217] 结果

[0218] 主要结果指标:

[0219] 当与安慰剂组相比较时,每周三次用40mg皮下GA治疗使个体群年复发率降低30%或更高。每周三次用40mg皮下GA治疗在降低个体群年复发率方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0220] 次要结果指标:

[0221] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少第12个月时新T₂病变的数量。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少第12个月时新T₂病变的数量方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0222] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少在第6个月和第12个月取得的T₁加权影像上增强型病变的累积数。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少在第6个月和第12个月取得的T₁加权影像上增强型病变的累积数方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0223] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少由基线到第12个月脑体积改变百分比所确定的脑萎缩。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少由基线到第12个月脑体积改变百分比所确定的脑萎缩方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0224] 考察终点:

[0225] ●每周三次用40mg皮下GA治疗显著增加在安慰剂对照期期间发展到第一次确定的复发的时间。每周三次用40mg皮下GA治疗在增加在安慰剂对照期期间发展到第一次确定的复发的时间方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0226] ●每周三次用40mg皮下GA治疗显著增加在安慰剂对照期期间无复发个体的比例。每周三次用40mg皮下GA治疗在增加在安慰剂对照期期间无复发个体的比例方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0227] ●每周三次用40mg皮下GA治疗显著增加在安慰剂对照期期间无复发个体的比例。每周三次用40mg皮下GA治疗在增加在安慰剂对照期期间无复发个体的比例方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0228] ●每周三次用40mg皮下GA治疗显著减少在安慰剂对照期期间需要住院治疗和/或IV类固醇的确定的复发的总次数。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少在安慰剂对照期期间

需要住院治疗和/或IV类固醇的确定的复发的总次数方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0229] ●每周三次用40mg皮下GA治疗显著减少患者的MRI监测的疾病活动性的进展。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少患者的MRI监测的疾病活动性的进展方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0230] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少第12个月时T₂病变的总体积。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少第12个月时T₂病变的总体积方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0231] ●每周三次用40mg皮下GA治疗显著减少与基线扫描相比较第12个月时在增强型T₁扫描上新低强度病变的数量。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少与基线扫描相比较第12个月时在增强型T₁扫描上新低强度病变的数量方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0232] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少第12个月时增强型T₁扫描上低强度病变的总体积。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少第12个月时增强型T₁扫描上低强度病变的总体积方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0233] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少由基线到第12个月标准化灰质体积和标准化白质体积改变百分比所确定的脑萎缩。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少由基线到第12个月标准化灰质体积和标准化白质体积改变百分比所确定的脑萎缩方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0234] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显降低由EDSS评分所测量的残疾水平。每周三次用40mg皮下GA治疗在降低由EDSS评分所测量的残疾水平方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0235] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减小在安慰剂对照期期间发生确定的EDSS进展(至少1分的EDSS进展持续至少3个月)的个体的比例(%)。每周三次用40mg皮下GA治疗在减小在安慰剂对照期期间发生确定的EDSS进展(至少1分的EDSS进展持续至少3个月)的个体的比例(%)方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0236] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少基线到第12个月(安慰剂对照期结束)EDSS评分的改变。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少基线到第12个月(安慰剂对照期结束)EDSS评分的改变方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0237] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显减少基线到第12个月(安慰剂对照期结束)步行指数的改变。每周三次用40mg皮下GA治疗在减少基线到第12个月(安慰剂对照期结束)步行指数的改变方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0238] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显降低由EuroQoL(EQ5D)调查问卷所测量的残疾水平。每周三次用40mg皮下GA治疗在降低由EuroQoL(EQ5D)调查问卷所测量的残疾水平方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0239] ●每周三次用40mg皮下GA治疗明显降低由工作生产力和活动性减退—整体健康状况(WPAI-GH)调查问卷所测量的残疾水平。每周三次用40mg皮下GA治疗在降低由工作生产力和活动性减退—整体健康状况(WPAI-GH)调查问卷所测量的残疾水平方面至少与20mg皮下GA每日投药一样有效。

[0240] 讨论

[0241] GA疗法的一个突出缺点是需要每日注射,这很不方便。另外,在所有临床试验中,观察到的注射部位反应是最常见的不良反应,并且大多数接受GA的患者都有报告。在对照研究中,用GA治疗后报告这些反应至少一次的患者比例(70%)高于用安慰剂注射液治疗后的比例(37%)。GA治疗的患者的报告频率高于安慰剂治疗的患者的最常报告的注射部位反应是红斑、疼痛、肿块、瘙痒、水肿、炎症和过敏。

[0242] 然而,用于解决这些缺点的可能方法的几个阻碍和限制在当前的GA疗法中都存在。首先,皮下药物递送受可接受的注射液体积的限制。通常允许不超过1到2ml溶液(坎萨拉(Kansara V),麦特拉(Mitra A),吴(Wu Y),皮下递送(Subcutaneous Delivery).药物递送技术(Drug Deliv Technol),2009年6月;9(6):38-42)。其次,可能在注射部位存在药物降解,导致生物利用率降低。再次,根据药物的物理化学性质,有效化合物可能被局部截留于胞间隙中,这会进一步引起进一步局部刺激、药物沉淀和浓度相关性不良作用(坎萨拉,麦特拉,吴,皮下递送.药物递送技术,2009年6月;9(6):38-42)。最后,由于药物具有复杂的药物动力学特性,故投药频率的变化是不可预测的,并且需要凭经验测试。举例来说,尽管对照临床试验已经证实了IFN β -1b在治疗MS方面的功效,但患者顺应性、功效和耐受性受所用剂量方案影响。仅仅增加IFN β -1b的剂量不足以增加功效,投药频率也必须增加(卢卡杜蕾莉(Luca Durelli),神经学杂志(J Neurol)(2003)250[增刊4])。

[0243] 因此,本申请案揭示一种对患有复发形式多发性硬化的患者(包含已经经历第一次临床发作并且具有与多发性硬化相符的MRI特征的患者)授予GA的有效低频剂量方案。根据所述剂量方案在这些研究中的表现,预期经7天时间3次皮下注射投药(其中每次注射之间间隔至少一天)也可用于治疗已经经历临床孤立综合症(CIS)的患者。这一点是基于以下事实:经显示20mg每日皮下注射液已用于PCT国际申请案第PCT/US2008/013146号(参看国际公开案第WO 2009/070298号和美国专利申请公开案第US 2009-0149541 A1号)中。