



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102625657 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 01

(21) 申请号 201080036966. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 08. 19

A01N 37/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A01N 37/44 (2006. 01)

61/274, 687 2009. 08. 20 US

A61K 31/195 (2006. 01)

61/337, 612 2010. 02. 11 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 02. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/002283 2010. 08. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02011/022063 EN 2011. 02. 24

(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

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 次皮下注射给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. 一种减轻患有复发 - 缓解型多发性硬化的人类患者或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 次皮下注射投予治疗有效剂量的醋酸格拉替雷 (glatiramer acetate),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。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中减轻症状包括降低复发频率。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中减轻症状包括减小所述患者脑中 Gd 增强的病变的平均累积数。

4. 根据权利要求 1 到 3 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减小所述患者脑中新 T₂ 病变的平均数量。

5. 根据权利要求 1 到 4 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减小在 T₁ 加权的影像上增强型病变的累积数。

6. 根据权利要求 1 到 5 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减少所述患者的脑萎缩。

7. 根据权利要求 1 到 6 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括增加所述患者发展到确定的复发的时间。

8. 根据权利要求 1 到 7 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减少所述患者的确定的复发的总次数。

9. 根据权利要求 1 到 8 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减少所述患者的 MRI 监测的疾病活动性的进展。

10. 根据权利要求 1 到 9 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减小所述患者的 T₂ 病变的总体积。

11. 根据权利要求 1 到 10 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减少所述患者在增强型 T₁ 扫描上新低强度病变的数量。

12. 根据权利要求 1 到 11 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减小在增强型 T₁ 扫描上低强度病变的总体积。

13. 根据权利要求 1 到 12 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括降低由 EDSS 评分所测量的所述患者的残疾水平。

14. 根据权利要求 1 到 13 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减少所述患者 EDSS 评分的改变。

15. 根据权利要求 1 到 14 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括减少所述患者步行指数的改变。

16. 根据权利要求 1 到 15 中任一权利要求所述的方法,其中减轻症状包括降低由 EuroQoL (EQ5D) 调查问卷所测量的所述患者的残疾水平。

17. 根据权利要求 1 到 16 中任一权利要求所述的方法,其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 (WPAI-GH) 调查问卷所测量的所述患者的残疾水平。

18. 根据权利要求 1 到 17 中任一权利要求所述的方法,其中药物组合物是在预填充注射器中以由所述患者自行投药。

19. 根据权利要求 1 到 17 中任一权利要求所述的方法,其中醋酸格拉替雷的所述治疗

有效剂量是 40mg。

20. 根据权利要求 1 到 19 中任一权利要求所述的方法,其中所述患者在起始所述皮下注射之前未接受醋酸格拉替雷疗法。

21. 根据权利要求 1 到 20 中任一权利要求所述的方法,其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。

22. 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。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中增加患有复发形式多发性硬化的所述人类患者的所述醋酸格拉替雷治疗耐受性包括降低即时注射后反应的频率。

24. 根据权利要求 22 或 23 所述的方法,其中所述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。

25. 根据权利要求 22 所述的方法,其中增加患有复发形式多发性硬化的所述人类患者的所述醋酸格拉替雷治疗耐受性包括降低注射部位反应的频率。

26. 根据权利要求 22 或 24 所述的方法,其中所述注射部位反应是立即在所述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。

27. 一种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。

28. 一种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。

29. 一种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。

30. 一种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。

31. 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。

32. 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。

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, albanet.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合复发的 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] $(\text{Glu, Ala, Lys, Tyr})_x \cdot \text{X} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$

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

[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 2002/0055466A1 号 (阿罗尼 (R. Aharoni) 等人)、发炎症性非自体免疫疾病 (美国专利公开案第 2005/0014694A1 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 2002/0077278A1 号 (杨格 (Young) 等人)) 和其它疾病 (美国专利公开案第 2003/0004099A1 号和第 2002/0037848A1 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 6,514,938B1 号 (盖得 (Gad) 等人); 2001 年 8 月 23 日公开的 PCT 国际公开案第 WO 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 WO 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 WO 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 T_1 加权的 (T_1 -weighted) MRI 影像是指出可用于观察病变的 T_1 造影的 MR 影像。 T_1 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 T_2 加权的 MRI 影像是指出可用于观察病变的 T_2 造影的 MR 影像。 T_2 病变表示新的炎性活动。

[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 IFN β 1a 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 W0 2009/070298 号和美国专利申请公开案第 US 2009-0149541A1 号) 中。