



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201733575 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21) 申請案號：106100768 (22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 20 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/195 (2006.01)* *A61P37/00 (2006.01)*  
*A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2009/08/20 美國 61/274,687  
 2010/02/11 美國 61/337,612

(71) 申請人：逸達研究及發達展公司 (以色列) YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT  
 COMPANY LIMITED (IL)  
 以色列

(72) 發明人：克林格爾 艾堤 KLINGER, ETY (IL)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 31 頁

## (54) 名稱

低頻率格拉替雷 (GLATIRAMER) 醋酸鹽之治療  
 LOW FREQUENCY GLATIRAMER ACETATE THERAPY

## (57) 摘要

本發明係關於一種減輕罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為具高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患復發-緩解型多發性硬化症狀之方法，該方法包含在七天期間對該人類病患投與三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽，每次皮下注射間隔至少一天，藉此減輕病患之症狀。

A method of alleviating a symptom of relapsing-remitting multiple sclerosis in a human patient suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis or a patient who has experienced a first clinical episode and is determined to be at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis comprising administering to the human patient three subcutaneous injections of a therapeutically effective dose of glatiramer acetate over a period of seven days with at least one day between every subcutaneous injection so as to thereby alleviate the symptom of the patient.

## 發明摘要

※ 申請案號：106100768 (由103138861分割)

※ 申請日：099/08/20

※IPC 分類：A61K 31/195 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

**【發明名稱】**

低頻率格拉替雷(GLATIRAMER)醋酸鹽之治療

LOW FREQUENCY GLATIRAMER ACETATE THERAPY

**【中文】**

本發明係關於一種減輕罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為具高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患復發-緩解型多發性硬化症狀之方法，該方法包含在七天期間對該人類病患投與三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽，每次皮下注射間隔至少一天，藉此減輕病患之症狀。

**【英文】**

A method of alleviating a symptom of relapsing-remitting multiple sclerosis in a human patient suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis or a patient who has experienced a first clinical episode and is determined to be at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis comprising administering to the human patient three subcutaneous injections of a therapeutically effective dose of glatiramer acetate over a period of seven days with at least one day between every subcutaneous injection so as to thereby alleviate the symptom of the patient.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

低頻率格拉替雷(GLATIRAMER)醋酸鹽之治療

LOW FREQUENCY GLATIRAMER ACETATE THERAPY

## 【技術領域】

本申請案主張2009年8月20日申請之美國臨時申請案第61/274,687號與2010年2月11日申請之美國臨時申請案第61/337,612號之權利。該等案之全文係以引用之方式併入本文中。

遍及本申請案，各種公開案係以其等完整引述併入。此等公開案之全部揭示內容係以引入之方式併入本申請案中以更全面描述本發明相關之現有工藝。

## 【先前技術】

多發性硬化(MS)係慢性中樞神經系統(CNS)衰弱疾病。MS已被歸類為自體免疫疾病。藉由腦部之磁共振成像(MRI)、失能之累計以及復發速度與嚴重性來監測MS疾病活性。

多發性硬化有五種主要形式：

1) 良性多發性硬化：

良性多發性硬化係回溯診斷，其特徵為在起始發作後之10-15年內可出現完全復原之1-2次惡化，無持續性失能及無疾病進展。然而，良性多發性硬化可發展為其他形式多發性硬化。

2) 復發-緩解型多發性硬化(RRMS)：

罹患RRMS之病患遭受偶發惡化或復發以及緩和期。在患有RRMS之病患的MRI上可能有或沒有可見之損傷及軸突減少證據。

3) 繼發進展型多發性硬化(SPMS)：

RRMS可能發展為SPMS。罹患SPMS之病患較RRMS病患具復發、緩解期間復原程度下降、更低緩解頻率及更明顯神經缺陷。在患有SPMS之病患的MRI上可見到腦室擴大，其係胼胝體、中線中心與脊髓萎縮之標記。

#### 4)原發進展型多發性硬化(PPMS)：

PPMS之特徵為神經缺陷之穩定增加而無明顯偶發或緩解。腦損傷、擴散脊髓損害及軸突減少之證據出現在患有PPMS之病患的MRI上。

#### 5)進行性復發型多發性硬化(PRMS)：

當神經缺陷增多而無緩解之過程進行時，PRMS具有急性惡化期。在罹患PRMS之病患的MRI上損傷明顯(多發性硬化：其診斷、症狀、類型及階段(Multiple sclerosis:its diagnosis, symptoms, types and stages)，2003, [albany.net/.about .tjc/multiplesclerosis.html](http://albany.net/.about.tjc/multiplesclerosis.html); What are the Types of Multiple Sclerosis?, 2005,<[imaginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp? mode=1](http://imaginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1)>)。

慢性進行性多發性硬化係用於統稱SPMS、PPMS及PRMS之術語(多發性硬化(MS)之類型(Types of Multiple Sclerosis(MS)，2005，<[themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm](http://themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm)>)。多發性硬化之復發形式係重複復發之SPMS、RRMS及PRMS。

格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽(GA)，係一種並不完全具有相同胺基酸序列之多肽混合物，係以商標名Copaxone®市售。GA包括包含平均莫耳分數分別為0.141、0.427、0.095及0.338的L-麩胺酸、L-丙胺酸、L-酪胺酸及L-離胺酸的多肽之醋酸鹽。Copaxone®之平均分子量介於5,000與9,000道爾頓之間。(「Copaxone」，Physician's Desk Reference, (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N.J.),

3115.)。化學上，格拉替雷醋酸鹽係指定為含L-丙胺酸、L-離胺酸、L-酪胺酸、醋酸鹽之L-麩胺酸聚合物。

其結構式係：

(Glu,Ala,Lys,Tyr)<sub>x</sub>.X CH<sub>3</sub>COOH

(C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>·C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>xx</sub> CHO

CAS-147245-92-9

Copaxone®(「Copaxone」，完整藥方資訊(Full Prescribing Information)，(2009年2月)，FDA市售標籤)(每日注射20 mg格拉替雷醋酸鹽)係核准用於患有復發-緩解型多發性硬化(RRMS)之病患(包括經歷第一次臨床發作且具有與多發性硬化一致之MRI特徵的病患)的療法。

亦已揭示GA可用於治療其他自體免疫疾病(美國專利公開案第2002/0055466 A1號(R. Aharoni等人))、發炎性非自體免疫疾病(美國專利公開案第2005/0014694 A1號(V. Wee Yong等人)；與2002年6月20日公開之美國專利申請案第2002/0077278 A1號(Young等人))及其他疾病(美國專利公開案第2003/0004099 A1號及第2002/0037848 A1號(Eisenbach-Schwartz等人)；2003年2月4日發證的美國專利案第6,514,938 B1號(Gad等人)；2001年8月23日公開之PCT國際公開案第WO 01/60392號(Gilbert等人)；2000年5月19日公開之PCT國際公開案第WO 00/27417號(Aharoni等人)及2001年12月27日公開之PCT國際公開案第WO 01/97846號(Moses等人))。

如藉由MRI量測，已顯示20 mg/天之皮下(s.c.)劑量可減少MS病患之增強型損傷的總數(G. Comi等人，European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of

Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis, *Ann. Neurol.* 49:290-297 (2001))。

臨床試驗中所累積之GA安全性數據顯示，藥物產品係安全且具較佳耐受性。

將揭示一種向罹患復發形式多發性硬化之病患(包括曾經歷第一次臨床發作及具有與多發性硬化一致的MRI特徵的病患)投與有效低頻率劑量GA之療法。

### 【發明內容】

本發明提供一種緩解罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患的症狀之方法，該方法包括在七天期間向人類病患投與三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天，以減輕病患之症狀。

本發明亦提供一種在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性的方法，該方法包括使包含治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物之皮下注射頻率減至在七天期間三次，其中每次注射間隔至少一天。

在另一實施例中，格拉替雷醋酸鹽之治療有效劑量係40 mg/ml。

本發明亦提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備用於治療罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化的藥劑之用途，其中該藥劑之投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明另提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備用於治療罹患復發-

緩解型多發性硬化的人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化的藥劑之用途，其中所製備該藥劑的投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明又提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備用於在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性之藥劑的用途，其中該藥劑之投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明另提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備用於在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性之藥劑的用途，其中所製備該藥劑的投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明提供一種格拉替雷醋酸鹽，用於在七天期間三次皮下注射，其中每次皮下注射間隔至少一天來治療罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化。

本發明亦提供一種格拉替雷醋酸鹽，用於在七天期間三次皮下注射，其中每次皮下注射間隔至少一天，在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療的耐受性。

### **【實施方式】**

本發明提供一種為罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患緩解復發-緩解型多發性硬化症狀之方法，該方法包括在七天期



間向人類病患投與三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天，以減輕病患之症狀。

在另一實施例中，每七天注射三次，且每次注射間隔至少一天。在又一實施例中，可行注射時間表包括第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。

在一實施例中，減輕症狀包括減少復發頻率。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患腦部之Gd增強型損傷之平均累計數。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患腦部之新T<sub>2</sub>損傷之平均數。

在又一實施例中，減輕症狀包括減少病患T<sub>1</sub>加權成像上之增強型損傷之累計數。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患之腦萎縮。

在另一實施例中，減輕症狀包括延長病患直到確定出現復發之時間。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患中確認復發之總數。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患中MRI所監測疾病活性之進展。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患中T<sub>2</sub>損傷之總體積。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患增強型T<sub>1</sub>掃描上之新低信號損傷之數。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患增強型T<sub>1</sub>掃描上之新低信號損傷之總體積。

在另一實施例中，減輕症狀包括降低病患如藉由EDSS分數量測之失能級別。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患EDSS分數之變化。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患步行指數之變化。

在另一實施例中，減輕症狀包括減少病患如藉由EuroQoL(EQ5D)量測之失能級別。

在另一實施例中，減輕症狀包括降低病患如藉由工作生產力及活動損傷-普通健康(WPAI-GH)訪查問卷量測之失能級別。

在其他實施例中，醫藥組合物係含在病患供自行投藥的預充填注射器中。

在又另一實施例中，格拉替雷醋酸鹽之治療有效劑量係40 mg/ml。在又一實施例中，格拉替雷醋酸鹽之治療有效劑量係40 mg/0.75 ml。

在又一實施例中，病患在開始皮下注射之前並未接受格拉替雷醋酸鹽。

在一實施例中，該醫藥組合物係呈無菌溶液之形式。

在另一實施例中，該醫藥組合物另包括甘露醇。

在又另一實施例中，該醫藥組合物具有在5.5至8.5範圍內之pH。

在一實施例中，該醫藥組合物具有在5.5至7.0範圍內之pH。

在一實施例中，相對20 mg格拉替雷醋酸鹽之每日皮下投與，注射後立即反應之頻率或注射部位反應之頻率降低。

本發明亦提供一種在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性的方法，該方法包括將醫藥組合物(包括治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽)皮下注射的頻率減至在七天期間三次，其中每次注射間隔至少一天。

在另一實施例中，在罹患多發性硬化復發形式之人類病患中提高GA治療耐受性包括降低注射後立即反應之頻率。

在又另一實施例中，注射後立即反應係心悸、發熱、潮紅、潮熱、心動過速、呼吸困難、胸部不適、胸痛、非心臟性胸痛、衰弱、背痛、細菌感染、發冷、囊腫、臉部浮腫、發燒、流感症候群、感染、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬化、注射部位發炎、注射部位腫塊、注射部位疼痛、注射部位瘙癢、注射部位蕁麻疹、注射部位條痕(welt)、頸痛、疼痛、偏頭痛、暈厥、心動過速、血管舒張、厭食、腹瀉、腸胃炎、胃腸病、噁心、嘔吐、瘀斑、周圍浮腫、關節痛、情緒激動、焦慮、混亂、垂足、壓力過高、神經過敏、眼球震顫、言語障礙、顫動、眩暈、支氣管炎、呼吸困難、喉痙攣、鼻炎、紅斑、單純疱疹、瘙癢、皮疹、皮膚節結、出汗、蕁麻疹、耳痛、眼睛疾病、痛經、尿急或陰道念珠菌病。

在其他實施例中，在罹患多發性硬化復發形式之人類病患中提高GA治療耐受性包含降低注射部位反應之頻率。

在又一實施例中，注射部位反應係在注射部位周圍立即發生的紅斑、出血、硬化、發炎、腫塊、疼痛、瘙癢、蕁麻疹或條痕。

在一實施例中，單次臨床偶發包括視神經炎臨床發作、視力模糊、複視、無意識快速眼動、失明、失衡、顫動、共濟失調、眩暈、肢體笨拙、缺乏協調、四肢中一或多處虛弱、肌肉張力改變、肌肉僵硬、痙攣、刺痛、感覺異常、燒灼感、肌肉痛、臉部疼痛、三叉神經痛、刺傷銳痛、燒灼感、講話緩慢、口齒不清、言語節奏變化、吞咽困難、疲勞、膀胱問題(包括尿急、頻尿、不完全排空及失禁)、腸問題(包括便秘與腸失去控制)、陽痿、性喚起減低、感覺喪失、對熱敏感、短期記憶喪失、注意力不集中或缺乏判斷或推理能力。

在另一實施例中，在投與前，先藉由MRI掃描檢測病患出現至少

1處腦損傷且暗示可能發生多發性硬化。

在又另一實施例中，損傷係與腦組織發炎、髓鞘損害或軸突損害有關。

在其他實施例中，損傷係腦MRI上可見之脫髓鞘白質損傷。

在另一實施例中，白質損傷係直徑為至少3 mm。

本發明亦提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備治療罹患復發-緩解型多發性硬化的人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化的藥劑之用途，其中該藥劑之投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明另提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備治療罹患復發-緩解型多發性硬化的人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化的藥劑之用途，其中所製備該藥劑的投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明亦提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備用於在罹患復發-緩解型多發性硬化的人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性的藥劑之用途，其中該藥劑之投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明另提供一種以格拉替雷醋酸鹽於製備用於在罹患復發-緩解型多發性硬化的人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性的藥劑之用途，其中所製備該藥劑的投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，其中每次皮下注射間隔至少一天。

本發明提供一種格拉替雷醋酸鹽，用於在七天期間三次皮下注

射，其中每次皮下注射間隔至少一天，來治療罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化。

本發明亦提供一種格拉替雷醋酸鹽，用於在七天期間三次皮下注射，其中每次皮下注射間隔至少一天，在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床確診多發性硬化之病患中提高GA治療的耐受性。

### 定義

如本文所用，注射後立即反應(IRPR)係指在注射後立即出現的諸如心悸、發熱、潮紅、潮熱、心動過速、呼吸困難、胸痛不適、胸痛及非心臟性胸痛之反應。反應亦可包括衰弱、背痛、細菌感染、發冷、囊腫、臉部浮腫、發燒、流感症候群、感染、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬化、注射部位發炎、注射部位腫塊、注射部位疼痛、注射部位瘙癢、注射部位蕁麻疹、注射部位條痕、頸痛、疼痛、偏頭痛、暈厥、心動過速、血管舒張、厭食、腹瀉、腸胃炎、胃腸病、噁心、嘔吐、瘀斑、周圍浮腫、關節痛、情緒激動、焦慮、混亂、垂足、壓力過高、神經質、眼球震顫、言語障礙、顫動、眩暈、支氣管炎、呼吸困難、喉痙攣、鼻炎、紅斑、單純疱疹、瘙癢、皮疹、皮膚節結、出汗、蕁麻疹、耳痛、眼睛疾病、痛經、尿急或陰道念珠菌病。

如本文所用，注射部位反應(ISR)係指在注射部位周圍立即出現的諸如紅斑、出血、硬化、發炎、腫塊、疼痛、瘙癢、蕁麻疹及條痕之反應。

如本文所用，「耐受性」係指與GA治療有關之不適程度。耐受性係與注射後反應及注射部位反應之頻率及嚴重性有關。耐受性影響病患遵循GA治療之時間長短。

如本文所用，術語Gd增強型損傷係指在使用釷造影劑的對比試驗中所顯現因血腦障礙瓦解所造成的損傷。釷增強作用提供損傷時間之資訊，此因Gd增強型損傷一般在損傷形成之六週時期內出現。

如本文所用，術語T<sub>1</sub>加權MRI成像係指強化T<sub>1</sub>對比的MR成像，以便看到損傷。在T<sub>1</sub>加權MRI成像中之異常區域係「低信號」且顯現為暗色點。此等點一般係舊傷。

如本文所用，術語T<sub>2</sub>加權MRI成像係指強化T<sub>2</sub>對比的MR成像，以便看到損傷。T<sub>2</sub>損傷表示新發炎活性。

如本文所用，術語「單位劑量」係適用於欲治療之個體單次投與劑量的物理離散單位，其含有結合所需醫藥載體(例如注射器)的治療有效量活性化合物。

如本文所用，發生單一臨床症狀(CIS)係指1)暗示MS之單次臨床偶發及2)暗示MS之至少一處損傷。例如，藉由MRI掃描檢測病患出現至少1處腦損傷且暗示多發性硬化。另一項實例，損傷與腦組織發炎、髓鞘損害或軸突損害有關。另一項實例，損傷係腦MRI上可見之脫髓鞘白質損傷。在又一實例中，白質損傷係直徑為至少3 mm。

術語「單次臨床偶發」係與「第一次臨床發作」、「第一次臨床偶發」及「第一次臨床事件」同義使用，其例如出現視神經炎臨床發作、視力模糊、複視、無意識快速眼動、失明、失衡、顫動、共濟失調、眩暈、肢體笨拙、缺乏協調、四肢中一或多處虛弱、肌肉張力改變、肌肉僵硬、痙攣、刺痛、感覺異常、燒灼感、肌肉痛、臉部疼痛、三叉神經痛、刺傷銳痛、燒灼感、講話緩慢、口齒不清、言語節奏變化、吞咽困難、疲勞、膀胱問題(包括尿急、頻尿、不完全排空及失禁)、腸問題(包括便秘與腸失去控制)、陽痿、性喚起減低、感覺喪失、對熱敏感、短期記憶喪失、注意力不集中或缺乏判斷或推理能力。

如本文所用，用於確定個體是否符合與臨床確診多發性硬化 (CDMS)一致病況的標準(如藉由Poser等人Neurology, 1983年3月，13 (3) : 227-230定義)係：

- 兩次偶發及兩處分離損傷之臨床證據或
- 兩次偶發；一處損傷之臨床證據及另一分離損傷之臨床副證據。

臨床界定偶發(亦稱為惡化、突發或復發)為在有或沒有主觀確認下突然出現神經學機能障礙之一個症狀或多個症狀或出現惡化。

損傷之臨床證據界定為可由神經學檢查證實之神經學機能障礙的徵象。異常徵象構成臨床證據，即使不再出現，但過去已由合格審查員記錄。

損傷之臨床副證據界定為利用各種測試及步驟證實存在CNS損傷，其未產生臨床徵象，但過去可能曾導致或未導致症狀。此證據可源自熱浴測試、誘發反應研究、神經照像及專家神經學評定。此等測試被視為神經檢查的擴展且非實驗室方法。

如本文所用，術語「格拉替雷」係指合成多肽之醋酸鹽的複合混合物，其分子量與序列均不一致。

將於隨後實例段落闡述本發明。提出此段落係助於理解本發明但並不意欲且不應認為係以任何方式限制以下後文專利申請範圍所闡述之本發明。

## 實驗詳細情況

### 實例1：

在患有復發-緩解型多發性硬化(RRMS)的個體中進行多國、多中心、隨機III階段平行組研究法，在雙盲設計中，每週三次皮下注射格拉替雷醋酸鹽(GA)，注射40 mg/ml，與安慰劑比較效力、安全性及耐受性。

**方法：**

該研究法之設計在一週中選擇三天注射。每七天注射三次，且每次注射必須間隔至少一天。

**研究法持續時間：**

- 篩選階段：1個月
- 安慰劑對照(PC)階段：藉由皮下注射每週投與三次40 mg/ml或與之相配的安慰劑12個月。
- 開放性標記(OL)延伸段：所有個體將持續每週投與三次GA 40 mg/ml治療，直至可自市售商品購得此劑量用於治療復發-緩解型多發性硬化(RRMS)病患或直至主辦者停止發展此劑量用於MS為止。

**研究法群體：**

患有RRMS之個體

**個體數：**

1350位個體

**研究法目標：**

在雙盲研究法設計中，以每週投與三次格拉替雷醋酸鹽(GA)注射40 mg/ml，與安慰劑比較效力、安全性及耐受性。

**研究法設計：**

依2：1比例(40 mg組：安慰劑組)隨機分配合格個體並指定以下三種處理之一：

- 1.40 mg s.c. GA每週三次(900位個體)
- 2.每週三次與之相配的安慰劑(450位個體)

在PC階段期間，在研究位置評估個體，在第-1(篩選)、0(起點)、1、3、6、9及12(PC階段結束)個月時之總共7次預定訪查。

成功完成該研究法的個體則有機會參加開放性標記延伸段，其



中所有個體持續接受40 mg/ml GA劑量治療。直至可自市售商品購得此40 mg/ml GA劑量用於治療復發-緩解型多發性硬化(RRMS)病患或直至主辦者停止發展此劑量療程為止。

PC階段之末次訪查將用作OL階段之訪查起點。此階段將包括第一期12個月內，每隔3個月的預定訪查，接著每隔6個月的預定訪查且將在末次訪查時結束。

在研究法期間，在特定時間點進行以下評定(不論指定治療方式)：

- 每次研究訪查時測定生命徵兆。
- 在第-1個月(篩選)、0個月(起點)、6個月、12個月(PC階段結束)及其後每6個月進行身體檢查。此外，在OL階段之末次訪查時進行身體檢查。
- 進行下列安全性臨床實驗測試：
  - 全血球計數(CBC)，分類計數—PC階段中之所有預定訪查，及其後每隔12個月。此外，在OL階段之末次訪查時進行此測試。
  - 血清化學(包括電解質、肌酸酐、尿素及肝臟酵素)及尿分析—PC階段中之所有預定訪查，及其後每隔12個月。此外，在OL階段之末次訪查時進行此測試。
  - 在第-1個月(篩選)、0個月(起點)、12個月(PC階段結束)及其後每隔12個月對有懷孕可能性的婦女進行血清 $\beta$ -hCG測試。此外，在OL階段之末次訪查時進行此測試。
- 在第-1個月(篩選)、0個月(起點)、12個月(PC階段結束)及其後每隔12個月執行ECG測試。此外，在OL階段之末次訪查時進行ECG測試。
- 若在篩選訪查之前的6個月內未進行胸部X射線測試，則在第-

1個月(篩選)進行。

- 在整個研究中監測不良事件(AEs)。
- 在整個研究中監測伴隨用藥療法。
- 神經學評估，包括在第-1(篩選)、0(起點)、3、6、9、12(PC階段結束)個月及其後每隔6個月時執行神經系統狀態[功能系統(FS)，擴大失能狀況評分量表(EDSS)，步行指數(AI)]。此外，在OL階段末次訪查時進行神經學檢查。
- 在第0個月(起點)及第12個月(PC階段結束)時藉由EuroQoL(EQ5D)訪查問卷評定普遍健康狀況。
- 在第0(起點)、3、6、9、及12(PC階段結束)個月時，藉由WPAI(工作生產力及活動力受損)訪查問卷評定其他生活品質指標。
- 所有個體在第0(在訪查起點前13-7天)、6及12(PC階段結束)個月接受MRI掃描。遵循PC階段之結果，主辦者可決定在OL階段之末次訪查時進行MRI掃描。
- 在整個研究法中確認/監測復發。

輔助研究法：

- 在第0(起點)、1、3、6、9、12(PC階段結束)、18及24個月時收集所有個體之血樣，用於測定抗GA抗體。
- 在第0(起點)、1、3、6、及12(PC階段結束)個月時收集個體子群之血樣，用於評估回應GA之PBL增生，及其他免疫學指標。
- 在研究法期間，較佳在第0(起點)個月及第1個月時兩次收集所有個體之血樣，用於藥物遺傳學(PGx)分析。

所核准之多發性硬化復發治療法係至多連續5天靜脈注射甲潑尼龍(methylprednisolone)1克/天。

## 續約同意書標準

在確診為MS復發(如協定中所界定)之情況下，或在安慰劑對照階段期間，持續至少3個月EDSS增加1.5點或以上之情況下，採取以下措施：

- 提醒個體進行目前可行之MS藥療法/治療法並可能終止該研究法。
- 若個體選擇在研究法中繼續參與同一治療處理法時，則要求他/她重新簽署告知之同意書表格。

在整個研究法過程中，研究法係由主辦者個人以及外部獨立數據監控委員會(DMC)緊密監控，以確保個體之健康。

## 入選/淘汰

### 入選標準：

- 個體必須具有如Revised McDonald criteria (Ann Neurol 2005: 58:840-846)所界定之確認及文件記錄MS診斷，及復發-緩解型疾病過程。
- 在篩選及起點兩個訪查中，個體必須能步行且EDSS分數為0-5.5。
- 在篩選(第-1個月)前30天及在篩選(第-1個月)至起點(第0個月)訪查之間，個體必須處於無復發、穩定神經病況下且未使用皮質類固醇 [靜脈內(IV)、肌肉內(IM)及/或經口(PO)]或ACTH治療。
- 個體必須經歷下列其中一項：
  - 在篩選前12個月內至少一次文件記錄復發，或
  - 在篩選前24個月內至少兩次文件記錄復發，或
  - 在篩選前12個月至24個月期間至少一次文件記錄復發，且在篩選前12個月內執行之MRI中有至少一次文件記錄

到T<sub>1</sub>-Gd增強型損傷。

- 個體必須介於18至55歲之間，包括兩者。
- 有懷孕可能性的婦女必須採行可接受之控制生育方法[在此研究法中，可接受之控制生育方法包括：外科手術絕育、子宮內避孕器、口服避孕藥、避孕貼片、長效注射避孕藥、配偶的輸精管結紮術或雙重阻礙方法(避孕套或含殺精子劑之隔膜)]。
- 在進行研究法前，個體必須簽署及註明書面告知同意。
- 在研究法之整段時間內，個體必須願意且遵守協定必要條件。

#### 淘汰標準：

- 患有進行性形式MS的個體。
- 使用實驗或研究性藥物，及/或在篩選前6個月內曾參與藥物臨床研究。
- 在篩選訪查前6個月內使用免疫抑制劑(包括米托蒽醌(Mitoxantrone)(Novantrone®))或細胞毒性劑。
- 在篩選前2年內使用那他珠單抗(natalizumab) Tysabri®)或任何其他單株抗體。
- 在篩選前2年內使用克拉屈濱(cladribine)。
- 在篩選前2個月內使用免疫調節劑(包括IFNβ 1a及1b、及IV免疫球蛋白(IVIg))治療。
- 先前曾使用過GA或任何其他格拉替雷。
- 在篩選訪查前6個月內進行慢性(多於連續30天)全身性(IV，PO或IM)皮質類固醇治療。
- 先前曾接受全身照射或全淋巴照射。
- 先前曾接受幹細胞治療、自體骨髓移植或異體骨髓移植。

- 已知人類免疫缺陷病毒(HIV)陽性狀態。
- 懷孕或哺乳期。
- 藉由病史、身體檢查、ECG、異常實驗室測試及胸部X-射線確定患有會妨礙參與研究法安全性及完整性的臨床上顯著或不穩定之內科或外科病況的個體。此等病況可包括肝、腎或代謝疾病、全身疾病、急性感染、當前惡性或最近(5年)有惡性病史、嚴重精神錯亂、吸毒及/或酗酒史及根據訪查員的判斷為不利之過敏反應。
- 對釷之已知敏感史。
- 無法成功進行MRI掃描。
- 對甘露醇之已知藥物過敏性。

#### 路徑及劑型：

- 預充填注射器(PFS)皮下注射含於1 ml中之40 mg格拉替雷醋酸鹽，每週投與三次。
- 以預充填注射器(PFS)皮下注射與之相配的安慰劑注射(含於1 ml WFI中之甘露醇)。

#### 結果測定：

##### 主要結果測定：

在第12個月PC階段期間確認復發之總數。

##### 次要結果測定：

- 第12個月(PC階段結束)時，比較新T<sub>2</sub>損傷與起點時之掃描數。
- 在第6及12(PC階段結束)個月時所取得T<sub>1</sub>加權成像上之增強型損傷的累計數。
- 由起點至第12個月(PC階段結束)之腦體積百分比變化所界定之腦萎縮。

探索性終點：以探索性方式進行以下評定。

- 在安慰劑對照階段期間，第一次確認復發之時間。
- 在安慰劑對照階段期間，無復發個體之人數。
- 在安慰劑對照階段期間，需要住院治療及/或IV類固醇的確認復發之總數。
- 在安慰劑對照階段期間，患有確認EDSS進展之個體的比例(至少1個EDSS點之進展持續至少3個月)。
- 自起點至第12個月(安慰劑對照階段結束)EDSS分數的變化。
- 自起點至第12個月(安慰劑對照階段結束)步行指數的變化。
- 在第12個月(安慰劑對照階段結束)時T<sub>2</sub>損傷的總體積。
- 在第12個月(安慰劑對照階段結束)時，增強型T<sub>1</sub>掃描上之新低信號損傷與起點掃描數之比較。
- 在第12個月(安慰劑對照階段結束)時，增強型T<sub>1</sub>掃描上之低信號損傷之總體積。
- 由起點至第12個月(安慰劑對照階段結束)正常灰質體積與正常白質體積百分比變化所界定之腦萎縮。
- 由EuroQoL(EQ5D)訪查問卷評定之普通健康狀況。
- 利用工作生產力及活動力受損-一般健康(WPAI-GH)訪查問卷評定一般健康與症狀嚴重性對工作之影響。

安全性及耐受性結果測定：

安全性：

- 不良事件
- 生命徵兆
- ECG結果
- 臨床實驗參數

### 耐受性：

- 提前停止研究法之個體比例(%)、停止原因及退出時間。
- 歸因於AE而提前停止研究法之個體比例(%)及退出時間。

### 統計考量因素：

研究法所考量之樣品尺寸係基於以下推測：

- 在一年時期內確認復發之個別個體數反應卜松過程(Poisson process)，其中個別比為 $\lambda_i$ ，且此個別個體比 $\lambda_i$ 係以平均數 $1/\theta$ 指數規律分佈，其中 $\theta$ 係全部人數之年復發率。此方法以過度離散卜松分佈之形式作為確認復發總數之模型。
- 在未經治療之個體人口中預期年復發率係 $\theta=0.35$ 復發/年。
- 當與安慰劑組比較時，每週以40 mg s.c. GA治療三次時，個體人口年復發率減少30%或更多。即，GA治療人口之預期年復發率係 $\theta=0.245$ 復發/年或更少。

此外，下列亦併入樣品尺寸計算中：

- 在治療持續期間，15%的個體退出。計算中考慮此退出率，退出該研究法之個體平均已接受6個月的治療。

當與安慰劑之多個治療組比較時，修改 Bonferroni 方法的 Hochberg 遞升法係用於維持實驗方法 I 類型誤差，且使用 O'Brien-Fleming  $\alpha$  消耗函數計算 IA 之 p 值。

基於上述基本假設的模擬研究法使用擬概似(過度離散)卜松回歸法(SAS<sup>®</sup> PROC GENMOD)，其顯示共有1350位個體(900位個體在40 mg Ga組，及450位個體在安慰劑組)提供約90%功效，以檢測如上所述之確認復發總數的顯著差異。

在研究法時期內確認復發的總數分析係基於隨起點調整之擬概似(過度離散)卜松回歸法。

在第12個月時之新T<sub>2</sub>損傷及在第6個月及第12個月取得之T<sub>1</sub>加權

成像上之增強型損傷的累計數之分析係基於隨起點調整之負二項回歸法。

腦萎縮之分析將基於共變數分析(ANCOVA)。

## 結果

主要結果測定：

當與安慰劑組比較時，每週以40 mg s.c. GA治療三次，使個體人口年復發率減少了30%或更多。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，就減少個體人口年復發率而言，至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。

次要結果測定：

- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，顯著減少在第12個月時的新T<sub>2</sub>損傷數。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，就減少個體人口年復發率而言，至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，使第6個月及第12個月所取得T<sub>1</sub>加權成像上之增強型損傷累計數顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，在第6個月及第12個月所取得T<sub>1</sub>加權成像上之增強型損傷累計數減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由起點至第12個月的腦體積百分比變化所界定之腦萎縮顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由起點至第12個月的腦體積百分比變化所界定腦萎縮之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。

探索性終點：

- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，比安慰劑對照階段期間第



一次確認復發之時間顯著延長。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，比安慰劑對照階段期間第一次確認復發所延長之時間程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。

- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，比安慰劑對照階段期間無復發個體之人數比例顯著增加。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，比安慰劑對照階段期間無復發個體之人數比例增加之程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，比安慰劑對照階段期間需要住院治療及/或IV類固醇的確認復發總數顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，安慰劑對照階段期間要求住院治療及/或IV類固醇的確認復發總數之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，病患中MRI監測疾病活性之進展顯著減輕。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，病患中MRI監測疾病活性之進展減輕程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，在第12個月時之T<sub>2</sub>損傷之總體積顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，在第12個月時之T<sub>2</sub>損傷總體積減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，在第12個月時增強型T<sub>1</sub>掃描上之新低信號損傷比起點掃描數顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，在第12個月時增強型T<sub>1</sub>掃描上之新低信號損傷比起點掃描數之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，在第12個月時增強型T<sub>1</sub>掃

描上之低信號損傷的總體積顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，在第12個月時增強型T<sub>1</sub>掃描上之低信號損傷總體積之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。

- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由起點至第12個月正常灰質體積與正常白質體積的變化百分比所界定之腦萎縮顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由起點至第12個月正常灰質體積與正常白質體積的變化百分比所界定腦萎縮之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由EDSS分數量測之失能級別顯著減輕。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由EDSS分數所量測失能級別之減輕程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，比安慰劑對照階段期間患有確認EDSS進展之個體比例(%) (至少1個EDSS點之進展持續至少3個月)顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，比安慰劑對照階段期間患有確認EDSS進展之個體比例(%) (至少1個EDSS點之進展持續至少3個月)之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，自起點至第12個月(安慰劑對照階段結束)之EDSS分數變化顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，自起點至第12個月(安慰劑對照階段結束)之EDSS分數變化之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，自起點至第12個月(安慰劑對照階段結束)之步行指數變化顯著減少。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，自起點至第12個月(安慰劑對照階段結束)之

步行指數變化之減少程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。

- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由EuroQoL(EQ5D)訪查問卷量測之失能級別顯著減輕。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由EuroQoL(EQ5D)訪查問卷所量測失能級別之減輕程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。
- 每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由工作生產力及活動力受損-普通健康(WPAI-GH)訪查問卷量測之失能級別顯著減輕。每週以40 mg s.c. GA治療三次時，由工作生產力及活動力受損-普通健康(WPAI-GH)訪查問卷所量測失能級別之減輕程度至少與每日投與20 mg s.c. GA一樣有效。

## 討論

GA療法之顯著缺點係需要每日注射，此可能不方便。此外，在所有臨床試驗中，可發現注射部位反應最常發生不良反應，且係由大多數接受GA的病患所提出。在對照研究法中，接受GA治療者提出至少一次此等反應之病患比例(70%)比注射安慰劑者(37%)高。最常見報導的注射部位反應(GA對安慰劑治療組病患中，較常由GA治療病患提出)係紅斑、疼痛、腫塊、瘙癢、浮腫、發炎及過敏。

然而，解決目前GA療法所存在缺陷的可行方法有若干障礙及限制。首先，皮下藥物傳遞受限於可接受之注射體積。一般而言，不允許超過1至2 ml溶液(Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, June 2009; 9 (6) :38- 42)。其次，在注射部位可能發生之藥物降解導致生物利用率的降低。再次，基於藥物之生理化學性質，強效化合物可能局部陷於細胞間隙中，此可導致進一步之局部刺激、藥物沉澱及取決於濃度之不利作用(Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, June 2009; 9(6) :38- 42)。

最後，歸因於藥物之複雜藥物動力學性質，投藥頻率之變化無法預期，且需要經驗法則試驗。例如，雖然對照臨床試驗已證實IFN $\beta$ -1b於MS治療中之效力，但病患適應性、效力及耐受性會受所用劑量療法影響。僅增加IFN $\beta$ -1b之劑量不足以增加效力，必需亦增加投藥頻率(Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [Suppl 4])。

因此，本申請案揭示一種向罹患復發形式多發性硬化之病患(包括曾經歷第一次臨床發作且具有與多發性硬化一致之MRI特徵的病患)投與GA之有效低頻率劑量療法。基於此等研究法中之劑量療法之性能，亦期望在七天期間投與三次s.c.注射，且每次注射間隔至少一天，可於治療曾經歷發生單一臨床症狀(CIS)之病患中產生效果。此係基於PCT國際申請案第PCT/US2008/013146號(參見國際公開案第WO 2009/070298號亦及美國專利申請公開案第US 2009-0149541號)中已顯示20 mg每日s.c.注射可產生效果之事實。

**【圖式簡單說明】**

無

**【符號說明】**

無

## 申請專利範圍

1. 一種減輕罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患復發-緩解型多發性硬化症狀之方法，該方法包含在七天期間向該人類病患投與三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷 (glatiramer) 醋酸鹽，每次皮下注射間隔至少一天，藉以減輕病患之症狀。
2. 如請求項1之方法，其中減輕症狀包含減少復發頻率。
3. 如請求項1或2之方法，其中減輕症狀包含減少病患腦中Gd增強損傷之平均累計數。
4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患腦中新T<sub>2</sub>損傷之平均數。
5. 如請求項1至4中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少T<sub>1</sub>加權 (T<sub>1</sub>-weighted) 影像上增強損傷之累計數。
6. 如請求項1至5中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患之腦萎縮。
7. 如請求項1至6中任一項之方法，其中減輕症狀包含延長病患確認復發之時間。
8. 如請求項1至7中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患確認復發之總數。
9. 如請求項1至8中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患中MRI監測疾病活性之進展。
10. 如請求項1至9中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患T<sub>2</sub>損傷之總體積。
11. 如請求項1至10中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患在

增強T<sub>1</sub>掃描上新低信號(hypointense)損傷數。

12. 如請求項1至11中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少在增強T<sub>1</sub>掃描上低信號損傷之總體積。
13. 如請求項1至12中任一項之方法，其中減輕症狀包含降低病患EDSS分數測量之失能級別。
14. 如請求項1至13中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患EDSS分數之變化。
15. 如請求項1至14中任一項之方法，其中減輕症狀包含減少病患步行指數(Ambulation Index)之變化。
16. 如請求項1至15中任一項之方法，其中減輕症狀包含降低病患EuroQoL(EQ5D)訪查問卷測量之失能級別。
17. 如請求項1至16中任一項之方法，其中減輕症狀包含降低病患工作生產力及活動力受損-普通健康(WPAI-GH)訪查問卷測量之失能級別。
18. 如請求項1至17中任一項之方法，其中醫藥組合物係在病患自行投藥之預充填注射器中。
19. 如請求項1至17中任一項之方法，其中格拉替雷醋酸鹽之治療有效劑量係40 mg。
20. 如請求項1至19中任一項之方法，其中在開始皮下注射之前，病患未接受過格拉替雷醋酸鹽治療。
21. 如請求項1至20中任一項之方法，其中注射後立即反應之頻率或注射部位反應之頻率比每日皮下投與20 mg格拉替雷醋酸鹽降低。
22. 一種在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性的方法，該方法包含將皮下注射包含治療

有效劑量格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物之頻率減少至七天期間三次，每次注射間隔至少一天。

23. 如請求項22之方法，其中在罹患復發形式多發性硬化之人類病患中提高格拉替雷醋酸鹽治療的耐受性包含降低注射後立即反應之頻率。
24. 如請求項22或23之方法，其中注射後立即反應係心悸、發熱、潮紅、潮熱、心動過速、呼吸困難、胸部不適、胸痛、非心臟性胸痛、衰弱、背痛、細菌感染、發冷、囊腫、臉部浮腫、發燒、流感症候群、感染、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬化、注射部位發炎、注射部位腫塊、注射部位疼痛、注射部位瘙癢、注射部位蕁麻疹、注射部位條痕(welt)、頸痛、疼痛、偏頭痛、暈厥、心動過速、血管舒張、厭食、腹瀉、腸胃炎、胃腸病、噁心、嘔吐、瘀斑、周圍浮腫、關節痛、情緒激動、焦慮、混亂、垂足、壓力過高、神經質、眼球震顫、言語障礙、顫動、眩暈、支氣管炎、呼吸困難、喉痙攣、鼻炎、紅斑、單純疱疹、瘙癢、皮疹、皮膚節結、出汗、蕁麻疹、耳痛、眼睛疾病、痛經、尿急或陰道念珠菌病。
25. 如請求項22之方法，其中在罹患復發形式多發性硬化之人類病患中提高格拉替雷醋酸鹽治療的耐受性包含降低注射部位反應之頻率。
26. 如請求項22或24之方法，其中注射部位反應係在注射部位周圍立即發生的紅斑、出血、硬化、發炎、腫塊、疼痛、瘙癢、蕁麻疹或條痕。
27. 一種格拉替雷醋酸鹽於製備治療罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化之藥劑的用

途，其中該藥劑之投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，每次皮下注射間隔至少一天。

28. 一種格拉替雷醋酸鹽於製備治療罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化之藥劑的用途，其中所製備藥劑的投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，每次皮下注射間隔至少一天。
29. 一種格拉替雷醋酸鹽於製備用於罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性之藥劑的用途，其中該藥劑之投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，每次皮下注射間隔至少一天。
30. 一種格拉替雷醋酸鹽於製備用於罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性之藥劑的用途，其中所製備藥劑的投與方式係在七天期間三次皮下注射治療有效劑量格拉替雷醋酸鹽，每次皮下注射間隔至少一天。
31. 一種格拉替雷醋酸鹽，其係用於治療罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化，在七天期間三次皮下注射，每次皮下注射間隔至少一天。
32. 一種格拉替雷醋酸鹽，其係用於罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患中提高GA治療的耐受性，在七天期間三次皮下注射，皮下注射間隔至少一天。



## 申請專利範圍

1. 一種 40 mg 格拉替雷醋酸鹽之用途，其係用於製備減輕罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患復發-緩解型多發性硬化症狀同時誘使該人類病患之一或多種注射後立即反應之頻率比每日皮下投與 20 mg 格拉替雷醋酸鹽降低之藥劑；  
其中該一或多種注射後立即反應係選自心悸、發熱、潮紅、潮熱、心動過速及呼吸困難；  
其中該藥物之投與模式包含在每一周之治療期間內僅每三天一次 40 mg 格拉替雷醋酸鹽之皮下注射，且在每個有皮下注射的日子之間，至少一天沒有拉替雷醋酸鹽之皮下注射。
2. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含減少復發頻率。
3. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含減少病患腦中 Gd 增強損傷之平均累計數。
4. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含減少病患腦中新 T<sub>2</sub> 損傷之平均數。
5. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含減少 T<sub>1</sub> 加權 (T<sub>1</sub>-weighted) 影像上增強損傷之累計數。
6. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含減少病患之腦萎縮。
7. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含延長病患確認復發之時間。
8. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含減少病患確認復發之總數。
9. 如請求項 1 之用途，其中減輕症狀包含減少病患中 MRI 監測疾病活性之進展。

10. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含減少病患T<sub>2</sub>損傷之總體積。
11. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含減少病患在增強T<sub>1</sub>掃描上新低信號(hypointense)損傷數。
12. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含減少在增強T<sub>1</sub>掃描上低信號損傷之總體積。
13. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含降低病患EDSS分數測量之失能級別。
14. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含減少病患EDSS分數之變化。
15. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含減少病患步行指數(Ambulation Index)之變化。
16. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含降低病患EuroQoL(EQ5D)訪查問卷測量之失能級別。
17. 如請求項1之用途，其中減輕症狀包含降低病患工作生產力及活動力受損-普通健康(WPAI-GH)訪查問卷測量之失能級別。
18. 如請求項1之用途，其中該藥劑係在病患自行投藥之預充填注射器中。
19. 如請求項1之用途，其中在開始皮下注射之前，病患未接受過格拉替雷醋酸鹽治療。
20. 如請求項1之用途，其中注射部位反應之頻率比每日皮下投與20 mg格拉替雷醋酸鹽降低。
21. 一種40 mg格拉替雷醋酸鹽之用途，其係用於製備在罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患中提高GA治療耐受性之藥劑；

該提高GA治療之耐受性包含誘使該人類病患之一或多種注射後立即反應之頻率比每日皮下投與20 mg格拉替雷醋酸鹽降低；

其中該一或多種注射後立即反應係選自心悸、發熱、潮紅、潮熱、心動過速及呼吸困難；

其中該藥物之投與模式包含在每一周之治療期間內僅每三天一次40 mg格拉替雷醋酸鹽之皮下注射，且在每個有皮下注射的日子之間，至少一天沒有拉替雷醋酸鹽之皮下注射。

22. 如請求項21之用途，其中提高格拉替雷醋酸鹽治療的耐受性包含降低注射部位反應之頻率。
23. 如請求項22之用途，其中注射部位反應係在注射部位周圍立即發生的紅斑、出血、硬化、發炎、腫塊、疼痛、瘙癢、蕁麻疹或條痕。
24. 一種格拉替雷醋酸鹽於製備治療罹患復發-緩解型多發性硬化之人類病患或曾經歷第一次臨床發作且確定為可高風險發展成臨床明確多發性硬化之病患的復發-緩解型多發性硬化之藥劑的用途；

該治療包含誘使該人類病患之一或多種注射後立即反應之頻率比每日皮下投與20 mg格拉替雷醋酸鹽降低；

其中該一或多種注射後立即反應係選自心悸、發熱、潮紅、潮熱、心動過速及呼吸困難；

其中該藥劑之投與模式包含在每一周之治療期間內僅每三天一次40 mg格拉替雷醋酸鹽之皮下注射，且在每個有皮下注射的日子之間，至少一天沒有拉替雷醋酸鹽之皮下注射。