



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105832733 A

(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201610240473.8

A61P 25/00(2006.01)

(22)申请日 2013.05.01

(30)优先权数据

61/641,389 2012.05.02 US

(62)分案原申请数据

201380022530.X 2013.05.01

(71)申请人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72)发明人 丹·巴-佐哈尔

(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 31/4704(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

权利要求书4页 说明书28页

(54)发明名称

高剂量拉喹莫德(LAQUINIMOD)用于治疗多发性硬化症的用途

(57)摘要

本发明披露了治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,通过向人类个体提供神经保护来治疗所述人类个体的方法,和通过在罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗所述人类患者的方法,所述方法包含向所述人类患者或个体经口投予约1.2mg日剂量的拉喹莫德(laquinimod)或其药学上可接受的盐。本发明还提供一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者。

1. 一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德(laquinimod)的日剂量向所述人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而治疗所述人类患者。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述拉喹莫德的投予可有效减轻多发性硬化症的症状或与其相关的病状。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述拉喹莫德的投予在所述人类患者中可有效增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间、减少脑萎缩、降低复发率、降低需要住院治疗 and/或静脉内类固醇的确定的复发率、降低失能累积、降低疲劳程度或抑制其进展、改善功能状态或抑制其劣化、改善总体健康或抑制其劣化、降低MRI监测的疾病活动性或降低认知障碍。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的投予可有效增加所述人类患者中的所述确定的疾病进展的时间。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中确定的疾病进展是通过库茨科(Kurtzke)扩展失能状态量表(EDSS)评分来测量。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述患者在投予拉喹莫德之前的EDSS评分是5或更小。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中所述患者在投予拉喹莫德之前的EDSS评分是5.5或更大。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中确定的疾病进展使所述EDSS评分增加至少1分。

9. 根据权利要求7所述的方法,其中确定的疾病进展使所述EDSS评分增加至少0.5分。

10. 根据权利要求4到9中任一项所述的方法,其中所述确定的疾病进展的时间增加20-60%。

11. 根据权利要求4到9中任一项所述的方法,其中所述确定的疾病进展时间增加至少50%。

12. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的投予可有效增加所述人类患者中的所述确定的复发的时间。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述确定的复发的时间增加至少20%。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述确定的复发的时间增加至少30%。

15. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的投予可有效减少所述人类患者中的脑萎缩。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中脑萎缩减少至少20%。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中脑萎缩减少至少30%。

18. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的投予可有效降低所述人类患者中的复发率。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述复发率降低至少30%。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述复发率降低至少70%。

21. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的投予可有效降低所述人类患者中的所述失能累积。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述失能累积是通过计时25英尺步行(T25FW)来

评估。

23. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效降低所述人类患者中的疲劳程度或抑制其进展。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述疲劳程度是通过所述患者的改良式疲劳影响量表(MFIS)评分来评估。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予使所述人类患者的MFIS评分相比于未接受所述拉喹莫德治疗的患者有所降低。

26. 根据权利要求24或25所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予使所述人类患者的MFIS评分相比于在所述拉喹莫德治疗开始时的患者有所降低。

27. 根据权利要求24到26中任一项所述的方法,其中所述MFIS评分在拉喹莫德治疗开始24个月内降低。

28. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效改善所述人类患者中的所述功能状态或抑制其劣化。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述患者的所述功能状态是通过所述患者的简式总体健康调查(SF-36)个体报告问卷评分来测量。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予使所述人类患者的SF-36评分相比于未接受所述拉喹莫德治疗的患者有所降低。

31. 根据权利要求29或30所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予使所述人类患者的SF-36评分相比于在所述拉喹莫德治疗开始时的患者有所降低。

32. 根据权利要求29到31中任一项所述的方法,其中所述患者的SF-36精神健康总分(MSC)降低。

33. 根据权利要求29到32中任一项所述的方法,其中所述患者的SF-36身体健康总分(PSC)降低。

34. 根据权利要求29到33中任一项所述的方法,其中所述SF-36评分在拉喹莫德治疗开始24个月内降低。

35. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效改善所述人类患者中的所述总体健康或抑制其劣化。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述患者的所述总体健康是通过所述患者的EQ-5D标准化问卷评分来评估。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予使所述人类患者的EQ-5D评分相比于未接受所述拉喹莫德治疗的患者有所增加。

38. 根据权利要求36或37所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予使所述人类患者的EQ-5D评分相比于在所述拉喹莫德治疗开始时的患者有所增加。

39. 根据权利要求36到38中任一项所述的方法,其中所述EQ-5D评分在拉喹莫德治疗开始24个月内增加。

40. 根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效降低所述人类患者中的MRI监测的疾病活动性。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述MRI监测的疾病活动性是通过以下来评估: GdE-T1病灶的数目、新T2病灶的数目、新T1低强度病灶(黑洞)的数目、T2病灶体积的变化、

GdE-T1病灶体积的变化或T1低强度病灶体积(黑洞)的变化。

42.根据权利要求3所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效降低所述人类患者中的认知障碍。

43.根据权利要求42所述的方法,其中所述认知障碍是通过符号数字模式测试(SDMT)评分来评估。

44.根据权利要求1到43中任一项所述的方法,其中所述患者在开始拉喹莫德治疗之前的疾病持续时间是至少6个月。

45.根据权利要求1到44中任一项所述的方法,其中所述拉喹莫德是以用于多发性硬化症的单一疗法形式授予。

46.根据权利要求1到44中任一项所述的方法,其中所述拉喹莫德是以与其它多发性硬化症治疗的辅助疗法形式授予。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述其它复发缓解型多发性硬化症治疗是授予干扰素 β 1-a、干扰素 β 1-b、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、那他珠单抗(natalizumab)、反丁烯二酸二烷基酯或芬戈莫德(fingolimod)。

48.根据权利要求1到47中任一项所述的方法,其中所述人类患者罹患复发缓解型多发性硬化症。

49.一种用于治疗人类个体的方法,所述方法是通过向所述人类个体提供神经保护,所述方法包含向所述人类个体经口投予约1.2mg日剂量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而通过向所述人类个体提供神经保护来治疗所述人类个体。

50.根据权利要求49所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予降低神经元功能障碍、降低神经元损伤、降低神经元退化或降低神经元细胞凋亡。

51.根据权利要求50所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予降低中枢神经系统中的神经元功能障碍、降低中枢神经系统中的神经元损伤、降低中枢神经系统中的神经元退化或降低中枢神经系统中的神经元细胞凋亡。

52.一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法是通过在所述人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向所述患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而通过在所述人类患者中增加所述确定的疾病进展的时间、增加所述确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗所述人类患者。

53.根据权利要求52所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效增加所述人类患者中的所述确定的疾病进展的时间。

54.根据权利要求52所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效增加所述人类患者中的所述确定的复发的时间。

55.根据权利要求52所述的方法,其中所述拉喹莫德的授予可有效减少所述人类患者中的脑萎缩。

56.根据权利要求52到55中任一项所述的方法,其中所述拉喹莫德是以用于多发性硬化症的单一疗法形式授予。

57.根据权利要求52到55中任一项所述的方法,其中所述拉喹莫德是以与其它多发性

硬化症治疗的辅助疗法形式投予。

58. 根据权利要求57所述的方法, 其中所述其它复发缓解型多发性硬化症治疗是投予干扰素 β 1-a、干扰素 β 1-b、乙酸格拉替雷、米托蒽醌、那他珠单抗、反丁烯二酸二烷基酯或芬戈莫德。

59. 根据权利要求52到58中任一项所述的方法, 其中所述人类患者罹患复发缓解型多发性硬化症。

60. 根据权利要求1到59中任一项所述的方法, 其包含以1.2mg拉喹莫德的日剂量向所述人类患者或个体经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。

61. 根据权利要求1到60中任一项所述的方法, 其中所述拉喹莫德是以拉喹莫德钠形式投予。

62. 根据权利要求1到61中任一项所述的方法, 其中所述投予持续大于24周的时期。

63. 根据权利要求1到62中任一项所述的方法, 其中拉喹莫德是以片剂或胶囊形式投予。

64. 一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型, 其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者。

65. 一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型, 其用于通过向人类个体提供神经保护来治疗所述人类个体。

66. 一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型, 其用于通过在罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者中增加所述确定的疾病进展的时间、增加所述确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗所述人类患者。

67. 根据权利要求64到66中任一项所述的医药口服单位剂型, 其呈片剂或胶囊形式。

高剂量拉啞莫德(LAQUINIMOD)用于治疗多发性硬化症的用途

[0001] 在通篇本申请中,通过第一作者和公开年份提及各个公开。这些公开的完整引用呈现在紧接权利要求书前的参考文献部分中。参考文献部分中以其全文引用的公开的披露内容特此以引用的方式并入本申请中,以便较充分地描述截至本文中所述的发明的现有技术水平。

技术领域

背景技术

[0002] 多发性硬化症(MS)是一种影响全世界超过1百万人的神经疾病。它是年轻人和中年人神经失能的最常见病因,并且对个体和其家人、朋友和负责健康照护的人具有重大的身体、心理、社会 and 财务影响。(EMEA指南,2006)

[0003] 一般认为,MS由可能受感染触发并且与遗传素质叠加的某种自身免疫过程所介导。它是破坏中枢神经系统(CNS)髓鞘的慢性发炎病状。MS的发病机制的特征在于来自针对髓鞘抗原的循环的自身反应性T细胞浸润到CNS中。(比亚特马尔(Bjartmar),2002)除了MS中的发炎阶段之外,在疾病过程的早期发生轴突损失,并且所述轴突损失随时间推移可以是大范围的,导致随后发展成进行性、永久性神经损伤,并且经常是重度失能。(诺伊豪斯(Neuhaus),2003)与疾病相关的症状包括疲劳、痉挛、共济失调、虚弱、膀胱和肠道紊乱、性功能障碍、疼痛、颤抖、阵发性表现、视觉损伤、心理问题和认知功能障碍。(EMEA指南,2006)

[0004] 多发性硬化症治疗剂(Multiple Sclerosis Therapeutics)(邓蒂兹(Duntiz),1999)中描述了各种MS疾病阶段和/或类型。其中,复发缓解型多发性硬化症(RRMS)是初始诊断时的最常见形式。多数RRMS个体的初始复发缓解型过程持续5-15年,它随后进展成继发进展型MS(SPMS)疾病过程。复发由炎症和髓鞘脱失引起,然而神经传导的恢复与缓解伴随着炎症的消退、钠通道在髓鞘脱失的轴突上的再分布和髓鞘再生。(诺伊豪斯,2003;诺斯沃西(Noseworthy),2000)

[0005] 在2001年4月,国际专家小组联合美国国家MS协会(National MS Society of America)推荐了多发性硬化症的诊断准则。这些准则后来被称为麦克唐纳准则(McDonald Criteria)。麦克唐纳准则利用MRI技术,并且旨在代替波泽准则(Poser Criteria)和更早的舒马赫准则(Schumacher Criteria)。(麦克唐纳,2001)麦克唐纳准则在2005年3月由国际专家小组修订(波尔曼(Polman),2005),并且在2010年(波尔曼,2011)再次修订。

[0006] 建议在MS的复发性阶段用疾病改善疗法进行干预以减少和/或预防累积神经退化。(霍菲尔德(Hohlfeld),2000;德·斯特凡诺(De Stefano),1999)目前存在六种由各个国家的监管机构批准的用于MS的疾病改善治疗:芬戈莫德(Fingolimod)(Gilenya®)、干扰素 β -1a(Avonex®、CinnoVex®、ReciGen®和Rebif®)、干扰素 β -1b(Betaseron®和Betaferon®)、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)(Copaxone®)、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone®)和那他珠单抗(natalizumab)(Tysabri®)。干扰素和乙酸格拉替雷通过频繁的注射传递,在每天一次乙酸格拉替雷到每周一次(但是肌肉内)

Avonex®之间变化。那他珠单抗和米托蒽醌通过静脉内输注以每月一次的时间间隔给予。它们中的大部分被认为充当免疫调节剂。米托蒽醌和那他珠单抗被认为充当免疫抑制剂。然而,仅部分地阐明了每一种的作用机制。在常规疗法失败之后,在一些个体中使用免疫抑制剂或细胞毒性剂。然而,由这些药剂诱导的免疫反应的变化与MS的临床功效之间的关系远未解决。(EMA指南,2006)

[0007] 其它治疗方法包括症状治疗,它是指适于改善由所述疾病造成的症状的所有疗法(EMA指南,2006)和用皮质类固醇治疗急性复发。虽然类固醇并不影响MS随时间推移的过程,但是它们可以在一些个体中减少发作的持续时间和严重程度。

[0008] 拉喹莫德

[0009] 拉喹莫德钠是一种具有高口服生物可用性的新颖合成化合物,它被建议作为用于治疗MS的口服配制品。(波尔曼,2005;桑德伯格·沃尔海姆(Sandberg-Wollheim),2005)

[0010] 研究已经显示,拉喹莫德降低了复发型MS中活动性MRI病灶的发展。(波尔曼,2005)然而,MRI脑部病灶单独降低的临床意义仍未解决。虽然在一些研究中使用MRI病灶作为主要结果度量,但是其他人已经提出,RRMS患者的MRI异常与临床疾病活动性之间的相关性较弱并且这类度量结果应该用作次要结果而不是作为临床反应的替代标记。(拉迪克(Rudick),1999;三木(Miki),1999;巴克霍夫(Barkhof),1999)此外,根据医药监管机构,例如欧洲药物管理局(European Medicines Agency;EMA),MRI结果与临床结果之间的相关性尚未得到足够强大的证明以接受MRI结果作为关键研究中的经验证替代终点。因此,根据EMA,用于临床试验的相关功效参数是失能累积和复发率(关于RRMS)。(EMA指南,2006)因此,复发率和失能进展是目前公认的对于RRMS治疗的有效性的指标,但是先前尚未建立针对拉喹莫德的这些指示。

[0011] EMA MS临床试验指南进一步指出,RRMS的年度复发率通常较低并且失能的进展通常需要数年。因此,用旨在改善疾病过程的产品进行的证实性研究应该是大规模并且足够长期的,从而使相当大比例的患者遭受复发或显示失能进展。认为两年是证实功效的最少持续时间。(EMA指南,2006)

[0012] 此外,现有文献关于用于治疗MS的拉喹莫德的有效剂量得出了不同结论。在一项研究(波尔曼,2005)中,0.3毫克/天口服剂量显示出降低了复发型MS(它包括RRMS和SPMS)中活动性MRI病灶的发展,而另一项研究则显示相比于安慰剂,相同剂量既没有MRI效应也没有临床效应。(科米(Comi),2007)

发明内容

[0013] 本发明提供了一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而治疗人类患者。

[0014] 本发明还提供了一种通过向人类个体提供神经保护来治疗人类个体的方法,所述方法包含向人类个体经口投予约1.2mg日剂量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而通过向人类个体提供神经保护来治疗人类个体。

[0015] 本发明还提供了一种通过在人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者的

方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而通过在人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗人类患者。

[0016] 本发明还提供了一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者;一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于通过向人类个体提供神经保护来治疗人类个体;和一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于通过在人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者。

具体实施方式

[0017] 本发明提供了一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而治疗人类患者。

[0018] 在一个实施例中,投予拉喹莫德可有效减轻多发性硬化症的症状与其相关的病状。在另一个实施例中,投予拉喹莫德在人类患者中可有效增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间、减少脑萎缩、降低复发率、降低需要住院治疗和/或静脉内类固醇的确定的复发率、降低失能累积、降低疲劳程度或抑制其进展、改善功能状态或抑制其劣化、改善总体健康或抑制其劣化、降低MRI监测的疾病活动性或降低认知障碍。

[0019] 在一个实施例中,投予拉喹莫德可有效增加人类患者中的确定的疾病进展的时间。在另一个实施例中,确定的疾病进展是通过库茨科(Kurtzke)扩展失能状态量表(Expanded Disability Status Scale;EDSS)评分来测量。

[0020] 在一个实施例中,患者在投予拉喹莫德之前的EDSS评分是0-5.5。在另一个实施例中,患者在投予拉喹莫德之前的EDSS评分是5或更小。在另一个实施例中,确定的疾病进展使EDSS评分增加至少1分。在一个实施例中,患者在投予拉喹莫德之前的EDSS评分是5.5或更大。在另一个实施例中,确定的疾病进展使EDSS评分增加至少0.5分。

[0021] 在一个实施例中,确定的疾病进展的时间增加20-60%。在另一个实施例中,确定的疾病进展的时间增加30-50%。在另一个实施例中,确定的疾病进展的时间增加至少30%。在另一个实施例中,确定的疾病进展的时间增加至少40%。在又一实施例中,确定的疾病进展的时间增加至少50%。

[0022] 在一个实施例中,投予拉喹莫德可有效增加人类患者中的确定的复发的时间。在另一个实施例中,确定的复发的时间增加至少20%。在另一个实施例中,确定的复发的时间增加至少30%。在另一个实施例中,确定的复发的时间增加至少40%。在另一个实施例中,确定的复发的时间增加至少50%。

[0023] 在一个实施例中,投予拉喹莫德可有效减少人类患者中的脑萎缩。在另一个实施例中,脑萎缩减少15-40%。在另一个实施例中,脑萎缩减少至少20%。在另一个实施例中,脑萎缩减少至少30%。在另一个实施例中,脑萎缩减少至少40%。在又一实施例中,脑萎缩减少至少50%。

[0024] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效降低人类患者中的复发率。在另一个实施例中,复发率降低至少20%。在另一个实施例中,复发率降低至少30%。在另一个实施例中,复发率降低至少40%。在另一个实施例中,复发率降低至少50%。在另一个实施例中,复发率降低至少60%。在又一实施例中,复发率降低至少70%。

[0025] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效降低人类患者中的失能累积。在另一个实施例中,失能累积是通过计时25英尺步行(T25FW)来评估。在另一个实施例中,失能累积是通过个体的MS功能复合(MS Functional Composite;MSFC)评分的进展来评估。在另一个实施例中,患者的MSFC评分在第一次拉喹莫德治疗3个月内改善。在另一个实施例中,患者的MSFC评分在第一次拉喹莫德治疗6个月内改善。在另一个实施例中,患者的MSFC评分在第一次拉喹莫德治疗12个月内改善。在另一个实施例中,患者的MSFC评分在第一次拉喹莫德治疗18个月内改善。在另一个实施例中,患者的MSFC评分在第一次拉喹莫德治疗24个月内改善。

[0026] 在一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,授予拉喹莫德使患者的确定的疾病进展的风险降低至少30%。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,授予拉喹莫德使患者的确定的疾病进展的风险降低至少35%。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,授予拉喹莫德使患者的确定的疾病进展的风险降低至少40%。在一个实施例中,风险降低发生在第一次拉喹莫德治疗3个月内。在另一个实施例中,风险降低发生在第一次拉喹莫德治疗6个月内。在另一个实施例中,风险降低发生在第一次拉喹莫德治疗12个月内。在另一个实施例中,风险降低发生在第一次拉喹莫德治疗18个月内。在另一个实施例中,风险降低发生在第一次拉喹莫德治疗24个月内。

[0027] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效降低人类患者中的疲劳程度或抑制其进展。在一个实施例中,疲劳程度是通过患者的改良式疲劳影响量表(Modified Fatigue Impact Scale;MFIS)评分来评估。在另一个实施例中,授予拉喹莫德使人类患者的MFIS评分相比于未接受拉喹莫德治疗的患者有所降低。在另一个实施例中,授予拉喹莫德使人类患者的MFIS评分相比于在拉喹莫德治疗开始时的患者有所降低。在又一实施例中,MFIS评分在拉喹莫德治疗开始24个月内降低。

[0028] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效改善人类患者中的功能状态或抑制其劣化。在另一个实施例中,患者的功能状态是通过患者的简式总体健康调查(SF-36)个体报告问卷评分来测量。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,授予拉喹莫德使人类患者的SF-36评分降低。在另一个实施例中,相比于在拉喹莫德治疗开始时的患者,授予拉喹莫德使人类患者的SF-36评分降低。在另一个实施例中,患者的SF-36精神健康总分(mental component summary score;MSC)降低。在另一个实施例中,患者的SF-36身体健康总分(physical component summary score;PSC)降低。在又一实施例中,SF-36评分在拉喹莫德治疗开始24个月内降低。

[0029] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效改善人类患者的总体健康或抑制其劣化。在另一个实施例中,患者的总体健康是通过患者的EQ-5D标准化问卷评分来评估。在另一个实施例中,授予拉喹莫德使人类患者的EQ-5D评分相比于未接受拉喹莫德治疗的患者有所增加。在另一个实施例中,授予拉喹莫德使人类患者的EQ-5D评分相比于在拉喹莫德治疗开始时的患者有所增加。在另一个实施例中,EQ-5D评分在拉喹莫德治疗开始24个月内增加。

- [0030] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效降低人类患者中的MRI监测的疾病活动性。
- [0031] 在一个实施例中,MRI监测的疾病活动性是通过以下来评估:GdE-T1病灶的数目、新T2病灶的数目、新T1低强度病灶(黑洞)的数目、T2病灶体积的变化、GdE-T1病灶体积的变化或T1低强度病灶体积(黑洞)的变化。在另一个实施例中,MRI监测的疾病活动性是在T₁加权图像上的增强病灶的累积数目、在T₁扫描上的新低强度病灶的累积数目和新T₂病灶的累积数目。在另一个实施例中,MRI监测的疾病活动性是Gd增强病灶的平均累积数目、Gd增强病灶计数、T₂可见病灶的变化或脑体积的变化。
- [0032] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效降低人类患者中的认知障碍。在另一个实施例中,认知障碍是通过符号数字模式测试(Symbol Digit Modalities Test;SDMT)评分来评估。
- [0033] 在一个实施例中,患者在开始拉喹莫德治疗之前的疾病持续时间是至少6个月。
- [0034] 在一个实施例中,拉喹莫德以用于多发性硬化症的单一疗法形式授予。在另一个实施例中,拉喹莫德与其它多发性硬化症治疗的辅助疗法形式授予。在另一个实施例中,其它复发缓解型多发性硬化症治疗是授予干扰素 β 1-a、干扰素 β 1-b、乙酸格拉替雷、米托蒽醌、那他珠单抗、反丁烯二酸二烷基酯或芬戈莫德。在又一实施例中,人类患者罹患复发缓解型多发性硬化症。
- [0035] 本发明还提供了一种通过向人类个体提供神经保护来治疗人类个体的方法,所述方法包含向人类个体经口投予约1.2mg日剂量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而通过向人类个体提供神经保护来治疗人类个体。
- [0036] 在一个实施例中,授予拉喹莫德降低神经元功能障碍、降低神经元损伤、降低神经元退化和/或降低神经元细胞凋亡。在另一个实施例中,授予拉喹莫德降低中枢神经系统中的神经元功能障碍、降低中枢神经系统中的神经元损伤、降低中枢神经系统中的神经元退化和/或降低中枢神经系统中的神经元细胞凋亡。在又一实施例中,授予拉喹莫德降低周边神经系统(PNS)中的神经元功能障碍、降低周边神经系统(PNS)中的神经元损伤、降低周边神经系统(PNS)中的神经元退化和/或降低周边神经系统(PNS)中的神经元细胞凋亡。
- [0037] 在一个实施例中,以上中的任一者的方法包含以实质上1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,所述方法包含以1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,拉喹莫德是以拉喹莫德钠形式授予。
- [0038] 在一个实施例中,投药持续大于24周的时期。在本文所述方法中的任一者的另一个实施例中,投药持续大于36周的时期。在本文所述方法中的任一者的另一个实施例中,投药持续大于48周的时期。
- [0039] 本发明还提供了一种通过在人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而通过在人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗人类患者。
- [0040] 在一个实施例中,授予拉喹莫德可有效增加人类患者中的确定的疾病进展的时间。在另一个实施例中,授予拉喹莫德可有效增加人类患者中的确定的复发的时间。在又一

实施例中,授予拉喹莫德可有效减少人类患者中的脑萎缩。

[0041] 在一个实施例中,拉喹莫德以用于多发性硬化症的单一疗法形式授予。在另一个实施例中,拉喹莫德与其它多发性硬化症治疗的辅助疗法形式授予。在又一实施例中,其它复发缓解型多发性硬化症治疗是授予干扰素 β 1-a、干扰素 β 1-b、乙酸格拉替雷、米托蒽醌、那他珠单抗、反丁烯二酸二烷基酯或芬戈莫德。

[0042] 在一个实施例中,人类患者罹患复发缓解型多发性硬化症。在另一个实施例中,所述方法包含以实质上1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,所述方法包含以1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。在又一实施例中,拉喹莫德是以拉喹莫德钠形式授予。

[0043] 在一个实施例中,投药持续大于24周的时期。在本文所述方法中的任一者的另一个实施例中,投药持续大于36周的时期。在本文所述方法中的任一者的另一个实施例中,投药持续大于48周的时期。

[0044] 在一个实施例中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐以片剂形式授予。在另一个实施例中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐以胶囊形式授予。

[0045] 本发明还提供了一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者。

[0046] 本发明还提供了一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于通过向人类个体提供神经保护来治疗人类个体。

[0047] 本发明还提供了一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于通过在人类患者中增加确定的疾病进展的时间、增加确定的复发的时间或减少脑萎缩来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合症的人类患者。

[0048] 在一个实施例中,医药口服单位剂型含有实质上1.2mg拉喹莫德。在另一个实施例中,医药口服单位剂型含有1.2mg拉喹莫德。

[0049] 在一个实施例中,医药口服单位剂型呈片剂形式。在另一个实施例中,医药口服单位剂型呈胶囊形式。

[0050] 本发明还提供了一种降低复发缓解型多发性硬化症人类患者在预定时段内经历确定的复发可能性的方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而降低复发缓解型多发性硬化症人类患者在预定时期内经历确定的复发的可能性。在一个实施例中,预定时间段是12个月。在另一个实施例中,预定时间段是24个月。

[0051] 在一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,复发率或复发可能性(风险)降低至少20%。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,复发率或复发可能性(风险)降低至少25%。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,复发率或复发可能性(风险)降低至少30%。在又一实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,复发率或复发可能性(风险)降低至少70%。

[0052] 在一个实施例中,复发是需要住院治疗或静脉内类固醇治疗的严重复发。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,患者的需要住院治疗的年度复发率降低

至少20%或至少25%。

[0053] 本发明进一步提供了一种降低复发缓解型多发性硬化症人类患者中的复发的严重程度或持续时间的方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而降低复发缓解型多发性硬化症人类患者中的复发的严重程度或持续时间。

[0054] 在一个实施例中,投予拉喹莫德增加患者不复发的机率。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,接受拉喹莫德的患者具有约55%更佳的不复发机率。

[0055] 在本发明的其它实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,对于治疗第一年的患者的年度复发率降低。在一个实施例中,降低至少20%。

[0056] 在一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,患者经历严重到足以需要住院治疗的复发的风险降低。在另一个实施例中,风险降低至少20%或至少30%。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,患者经历严重到足以需要静脉内类固醇治疗的复发的风险降低。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,风险降低至少20%或至少30%。

[0057] 本发明还提供了一种用于改善复发缓解型多发性硬化症人类患者的生活质量和总体健康的方法,所述方法包含以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便进而改善患者的生活质量和总体健康。

[0058] 在本发明的另一个实施例中,以约1.2mg拉喹莫德的日剂量向复发缓解型多发性硬化症人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐改善所述患者摆脱疾病或疾病活动性的机率。在一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,患者摆脱疾病的机率增加至少50%或至少55%。在另一个实施例中,相比于未接受拉喹莫德治疗的患者,患者摆脱疾病活动性的机率增加至少40%或至少45%。

[0059] 在一个实施例中,所述方法包含以实质上1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,所述方法包含以1.2mg拉喹莫德的日剂量向患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,拉喹莫德是以拉喹莫德钠形式投予。

[0060] 在一个实施例中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐以片剂形式投予。在另一个实施例中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐以胶囊形式投予。

[0061] 在一个实施例中,拉喹莫德的功效是与未接受拉喹莫德治疗的患者相比较测量。在另一个实施例中,拉喹莫德的功效是与在拉喹莫德治疗开始时的患者相比较测量。

[0062] 本发明还提供了一种具有约1.2mg拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂的医药口服单位剂型,其用于降低复发缓解型多发性硬化症人类患者在预定时间段内将经历确定的复发的可能性,用于降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的复发的严重程度或持续时间,用于改善复发缓解型多发性硬化症人类患者的生活质量和总体健康,或用于改善复发缓解型多发性硬化症人类患者摆脱疾病或疾病活动性的机率。在一个实施例中,医药口服单位剂型含有实质上1.2mg拉喹莫德。在另一个实施例中,医药口服单位剂型含有1.2mg拉喹莫德。

[0063] 在一个实施例中,医药口服单位剂型呈片剂形式。在另一个实施例中,医药口服单位剂型呈胶囊形式。

[0064] 关于前述实施例,本文中所披露的每一个实施例预期适用于其它所披露的实施例中的每一者。

[0065] 如本申请中所用的拉喹莫德的药学上可接受的盐包括锂、钠、钾、镁、钙、锰、铜、锌、铝和铁。拉喹莫德的盐配制品和其制备方法描述于例如美国专利申请公开第2005/0192315号和PCT国际申请公开第W0 2005/074899号中,其在此以引用的方式并入本申请中。

[0066] 剂量单位可以包含单一化合物或其化合物的混合物。剂量单位可以被制备成用于口服剂型,例如片剂、胶囊、丸剂、散剂和颗粒。

[0067] 拉喹莫德可以与关于预期投药形式适当选择并且与常规医药规范一致的合适的医药稀释剂、增量剂、赋形剂或载剂(在本文中统称为药学上可接受的载剂)混合投予。所述单位将呈适用于经口投药的形式。拉喹莫德可以单独投予,但通常与药学上可接受的载剂混合投予,并且以片剂或胶囊、脂质体形式或以聚结粉末形式共同投予。合适的固体载剂的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或片剂可以容易地配制并且可以被制备成易于吞咽或咀嚼;其它固体形式包括颗粒和散装粉末。片剂可以含有合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和助熔剂。

[0068] 可以用于配制本发明的口服剂型的技术、药学上可接受的载剂和赋形剂的特定实例描述于例如美国专利申请公开第2005/0192315号、PCT国际申请公开第W0 2005/074899号、第W0 2007/047863号和第W0 2007/146248号中。这些参考文献在此以其全文引用的方式并入本申请中。

[0069] 用于制造适用于本发明的剂型的一般技术和组合物描述于以下参考文献中:7现代制药学(Modern Pharmaceutics),第9章和第10章(班克(Banker)和罗兹(Rhodes)编,1979);医药剂型:片剂(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(利伯曼(Lieberman)等人,1981);安塞尔(Ansel),医药剂型的介绍(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms),第2版(1976);雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),第17版(马克出版公司(Mack Publishing Company),宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,Pa.),1985);医药科学的进展(Advances in Pharmaceutical Sciences)(大卫·甘德顿(David Ganderton)、特雷弗·琼斯(Trevor Jones)编,1992);医药科学的进展第7卷(大卫·甘德顿、特雷弗·琼斯、詹姆斯·麦吉尼蒂(James McGinity)编,1995);用于医药剂型的水性高分子包衣(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms)(药物和医药科学,系列36(Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36))(詹姆斯·麦吉尼蒂编,1989);医药微粒载剂的治疗应用:药物和医药科学(Pharmaceutical Particulate Carriers:Therapeutic Applications:Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第61卷(阿兰·罗兰(Alain Rolland)编,1993);向胃肠道的药物传递(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(生物科学中的埃利斯·霍伍德丛书:医药技术系列(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology);J.G.哈迪(J.G.Hardy)、S.S.戴维斯(S.S.Davis)、克莱夫G.威尔逊(Clive G.Wilson)编);现代医药药物与医药科学(Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第40卷(吉尔伯特S.班克(Gilbert S.Banker)、克里斯多佛T.罗兹(Christopher T.Rhodes)编)。这些参考文献在此以其全文引用的方式并入本申请中。

[0070] 片剂可以含有合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和助熔剂。举例来说,对于呈片剂或胶囊的单位剂型的经口投予,活性药物组分可以与口服、无毒、药学上可接受的惰性载剂组合,所述惰性载剂例如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纤维素等。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米淀粉、天然和合成胶(例如阿拉伯胶、黄芪或海藻酸钠)、聚维酮(povidone)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂酰反丁烯二酸钠、滑石等。崩解剂包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠等。

[0071] 术语

[0072] 如本文所用并且除非另外说明,否则以下术语中的每一者应具有以下所阐述的定义。

[0073] “拉喹莫德”意指拉喹莫德酸或其药学上可接受的盐。“盐”是已通过制造化合物的酸或碱盐改质的本发明化合物的盐。就此而言,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐或碱加成盐。

[0074] “约”在数值或范围的情况下意指所述或所要求的数值或范围的 $\pm 10\%$ 。“实质上”在数值或范围的情况下意指所述或所要求的数值或范围的 $\pm 5\%$ 。

[0075] “1.2mg拉喹莫德的剂量”意指不论制剂的形式,所述制剂中拉喹莫德酸的量是1.2mg。因此,当呈盐(例如拉喹莫德钠盐)形式时,由于存在其它盐离子,提供1.2mg拉喹莫德的剂量所需的盐形式的重量将大于1.2mg。

[0076] “向个体投予”意指向个体给予、分配或施用药品、药物或治疗物以减轻、治愈或降低与疾病、病症或病状相关的症状。

[0077] 如本文所用,如可有效达成目标的量中的“可有效”意指当以本发明方式使用时,足以得到指示治疗反应并无不当不良副作用(例如毒性、刺激性或过敏反应)并且与合理的效益/风险比相匹配的组分的量。举例来说,可有效治疗多发性硬化症的量。特定的有效量将随例如以下因素而变化:经受治疗的特定病状、患者的身体状况、经受治疗的哺乳动物类型、治疗持续时间、并行疗法(如果存在)的性质和所用特定配制品和化合物或其衍生物的结构。

[0078] 如本文所用,“治疗(treat)”或“治疗(treating)”涵盖例如诱导疾病和/或病状的抑制、消退或停滞、或改善或减轻疾病和/或病状的症状。如本文所用,“抑制”个体中的疾病进展或并发症意指预防或降低个体中的疾病进展和/或并发症。如本文所用的“改善”或“减轻”病状或病况应意指减轻或减少所述病状或病况的症状。另外,如本文所用的“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指物质(即拉喹莫德)持续至少一个月的时期的周期性投药并且具体来说排除小于一个月的周期性投药。

[0079] 如适于呈现CIS的患者的“治疗”可以意指在已经历与多发性硬化症一致的第一次临床发作并且具有发展临床确定多发性硬化症(clinically definite multiple sclerosis;CDMS)的高风险的患者中延迟CDMS的发作,延迟CDMS的进展,降低转化为CDMS的风险或降低复发频率。

[0080] 如本文所用的“罹患”,如在罹患疾病或病状的患者中,意指已确诊具有疾病或病

状的患者。举例来说,罹患多发性硬化症的患者意指已确诊具有多发性硬化症的患者。疾病或病状的诊断可以使用本领域中已知的适当方法中的任一者来实现。对于多发性硬化症,诊断是如通过修订的麦克唐纳准则(波尔曼,2011)所定义。因此,在本发明的一个实施例中,所述方法包括确定患者是否是多发性硬化症患者的步骤。

[0081] 如本文所用的“有发展MS的风险的患者”(即临床确定MS)是呈现MS的已知风险因素中的任一者的患者。MS的已知风险因素包括以下中的任一者:临床孤立综合症(CIS)、在无病灶情况下暗示MS的单一发作、在无临床发作情况下存在病灶(在CNS、PNS或髓鞘中的任一者中)、环境因素(地理位置、气候、饮食、毒素、日光)、遗传学(编码HLA-DRB1、IL7R- α 和IL2R- α 的基因的变异)和免疫组分(例如经艾伯斯坦·巴尔病毒(Epstein-Barr virus)病毒感染、高亲合力CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、抗NF-L、抗CSF 114(Glc))。

[0082] 如本文所用的“临床孤立综合症(CIS)”是指:1)暗示MS的单一临床发作(此处可以与“第一临床事件”和“第一髓鞘脱失事件”互换使用),其例如呈现为以下的发作:视神经炎、视力模糊、复视、非自主快速眼球移动、失明、平衡缺失、震颤、共济失调、眩晕、肢体笨拙、缺乏协调、一或多个肢端虚弱、肌肉张力改变、肌肉僵硬、痉挛、发麻、感觉异常、灼热感、肌肉痛、面痛、三叉神经痛、刺痛(stabbing sharp pain)、灼痛(burning tingling pain)、说话迟缓、吐字不清、说话节奏改变、吞咽困难、疲劳、膀胱问题(包括尿急、尿频、排尿不尽和失禁)、肠道问题(包括便秘和肠道控制缺失)、阳痿、性唤起减少、感觉缺失、对热敏感、短期记忆缺失、集中力缺失、或判断或推理力缺失,和2)至少一个暗示MS的病灶。在一个特定实例中,CIS诊断将基于单一临床发作和至少2个经测量直径是6mm或更大的暗示MS的病灶。

[0083] “复发缓解型多发性硬化症”或“RRMS”的特征在于具有完全恢复或在恢复时具有后遗症和剩余缺陷的清楚定义的急性发作,其中疾病复发之间的时期的特征在于无疾病进展。(卢布林(Lublin),1996)

[0084] “确定的复发”被定义为一或多种新的神经异常的出现或一或多种先前观测到的神经异常的再现或恶化,其中临床状态的变化持续至少48小时并且之后立即为从前述复发的发作起至少三十(30)天的改善的神经状态。此准则不同于仅需要24小时症状持续时间的复发的临床定义。(EMEA指导原则,2006)因为“研究性”复发定义必须得到如下所讨论的客观神经评估的支持,所以神经缺陷必须维持足够长的时间以消除伪复发。

[0085] 事件是仅当个体的症状伴随着观测到的与以下中的至少一者一致的客观神经变化时的复发:EDSS评分与前述评估相比增加至少0.5,7项FS功能中的2项或更多项的评分与前述评估相比增加一级,或一项FS的评分与前述评估相比增加2级。

[0086] 另外,个体必须未经历任何急性代谢变化,例如发热或其它医学异常。肠道/膀胱功能或认知功能的变化必定不是完全造成EDSS或FS评分变化的原因。

[0087] “复发率”是每单位时间确定的复发的数目。“年度复发率”是每一个患者的确定的复发的数目平均值乘以365并且除以患者服用研究药物的天数。

[0088] “扩展失能状态量表”或“EDSS”是常常用于将具有多发性硬化症的人的状况分类并且使其标准化的评级系统。评分范围是0.0到10.0,其中0.0表示正常神经检查,10.0表示由于MS造成的死亡。评分是基于功能系统(FS)的神经测试和检查,其是控制身体功能的中枢神经系统的领域。功能系统是:锥体(步行能力)、小脑(协调)、脑干(说话和吞咽)、感官(触觉和疼痛)、肠道和膀胱功能、视觉、精神等(包括归因于MS的任何其它神经学研究结

果)。(库茨科JF,1983)

[0089] 如通过EDSS评分所测量的EDSS的“确定的进展”或“确定的疾病进展”被定义为对于具有 ≤ 5.0 的基线EDSS的个体,EDSS从基线增加 ≥ 1 分;或对于具有5.5的基线EDSS的个体,EDSS从基线增加 ≥ 0.5 分。为了视为确定的进展,增加必须持续至少3个月。另外,在复发期间不能确定进展。

[0090] “不良事件”或“AE”意指授予药品的临床试验个体的任何不适当的医学事件并且其与治疗不具有因果关系。因此,不良事件可以是任何不利的并且非计划中的征象,无论是否认为与研究用药品相关,所述征象包括与研究用药品的使用暂时相关的异常的实验室研究结果、症状或疾病。

[0091] “步行指数”或“AI”是由豪泽(Hauser)等人研发以通过评估步行25英尺所需的时间和辅助程度来评价移动性的评级量表。评分范围是0(无症状并且充分活跃)到10(卧床不起)。要求患者尽可能快速并且安全地步行所标记的25英尺路线。审查员记录所需时间和辅助类型(例如手杖、步行器、拐杖)。(豪泽,1983)

[0092] “EQ-5D”是用作适用于一系列健康状况和治疗的健康结果的度量的标准化问卷仪器。它提供健康状况的简单描述性概况和单一指数值,其可用于健康照护的临床和经济评估以及人口健康调查。EQ-5D由“EuroQoL”团体研发,其包含最初来自英格兰、芬兰、荷兰、挪威和瑞典的七个中心的国际性、多语言、多学科研究人员的网络。EQ-5D问卷处于公有领域并且可以从EuroQoL获得。

[0093] “Gd增强病灶”是指由血脑障壁破坏而引起的病灶,其出现在使用含钆对比剂的对比研究中。钆增强提供关于病灶年龄的信息,因为Gd增强病灶通常出现在病灶形成六周时期内。

[0094] “符号数字模式测试”或“SDMT”是使用借助于简单替换任务快速筛检大脑功能障碍的五分钟评估进行的认知功能度量。SDMT描述于例如史密斯(Smith),1982;克里斯杜卢(Christodoulou),2003;本尼迪克特(Benedict),2004;本尼迪克特,2005;本尼迪克特,2006;霍钦斯(Houtchens),2007;本尼迪克特,2007;沃尔洛普(Warlop),2009和托莱多(Toledo),2008中。

[0095] “磁化传递成像”或“MTI”是基于松散水质子与大分子质子之间的磁化相互相用(通过偶极和/或化学交换)。通过对大分子质子施加偏共振射频脉冲,这些质子的饱和度随后传递到松散水质子。取决于组织大分子与松散水之间的MT量值,结果是信号降低(可见质子的净磁化降低)。“MT”或“磁化传递”是指纵向磁化从运动受限制的水的氢原子核传递到具有许多自由度移动的水的氢原子核。用MTI可以看到存在或不存在大分子(例如在膜或脑组织中)。(梅塔(Mehta),1996;格罗斯曼(Grossman),1994)

[0096] “磁化共振光谱法”或“MRS”是与磁共振成像(MRI)相关的专业化技术。使用MRS来测量身体组织中不同代谢物的含量。MR信号产生对应于受“激发”的同位素的不同分子排列的共振光谱。使用此标记图来诊断某些代谢障碍,尤其是那些影响脑的代谢障碍(罗森(Rosen),2007)以及提供关于肿瘤代谢的信息。(戈尔德(Golder),2007)

[0097] “改良式疲劳影响量表”或“MFIS”是研发以评估疲劳对具有MS的人的生活的影响的经验证的特定个体报告结果度量。此仪器提供疲劳对身体、认知和社会心理功能方面的影响的评估。完整长度的MFIS由21个项目组成而简化版本具有5个项目。(菲斯克(Fisk)等

人,1994)

[0098] “MS功能复合”或“MSFC”是MS的临床结果度量。MSFC包含MS的三种关键临床尺度的定量功能度量:腿功能/步行、臂/手功能和认知功能。将关于组分度量的评分转化成标准评分(z评分),使其平均化以形成单一MSFC评分。(费希尔(Fischer),1999)

[0099] “SF-36”是具有36个问题的多用途简式的健康调查,其得到功能健康和幸福评分的8-量表概况以及基于心理测量学的身体和精神健康概括性度量和基于偏好的健康效用指数。相较于以特定年龄、疾病或治疗组为目标的度量,它是通用度量。所述调查由罗德岛州普罗维登斯(Providence,RI)的质量度量公司(QualityMetric,Inc.)研发并且可以从它获得。

[0100] “T1加权MRI图像”是指强调T1对比的MR图像,可由其观测到病灶。T1加权MRI图像中的异常区域是“低强度”并且呈现为暗点。这些点通常是早期病灶。

[0101] “T2加权MRI图像”是指强调T2对比的MR图像,可由其观测到病灶。T2病灶表示新的发炎活动性。

[0102] “药学上可接受的载剂”是指适用于人类和/或动物并无不当不良副作用(例如毒性、刺激性和过敏反应)而与合理效益/风险相匹配的载剂或赋形剂。它可以是用于向个体传递本发明化合物的药学上可接受的溶剂、悬浮剂或媒剂。

[0103] 应了解,当提供一个参数范围时,本发明也提供了在所述范围内的所有整数和其十分位。举例来说,“20-60%”包括20.0%、20.1%、20.2%、20.3%、20.4%等直到60.0%。

[0104] 参考以下实验细节将更好地理解本发明,但本领域的普通技术人员将易于了解,所详述的特定实验仅是说明本发明,本发明在以下权利要求书中更充分描述。

[0105] 实验细节

[0106] 实例1:ALLEGRO和BRAVO临床试验(阶段III)

[0107] ALLEGRO和BRAVO是在例如PCT国际申请公开第W0/2010/147665号(塔西斯(Tarcic)等人)中所报告的两种临床试验。

[0108] ALLEGRO是在具有RRMS的个体中进行的研究,在双盲设计中评估0.6mg拉喹莫德优于安慰剂的功效、安全性和耐受性。在此研究中的治疗持续时间是24个月,并且其招收了1,106名患者,平均分布在0.6mg拉喹莫德组与安慰剂组之间。

[0109] 主要终点(primary endpoint)是年度复发率(ARR)。次要终点(secondary endpoint)是钆增强(GdE)-T1和新T2病灶、在3个月时确定的扩展失能状态量表(EDSS)进展的时间,和多发性硬化症功能复合(MSFC)z评分。在ALLEGRO中,满足所述主要终点(ARR)和三种关键次要终点。

[0110] 拉喹莫德治疗对不同终点的影响总结在以下表1中。

[0111]

终点	降低%(p值)
ARR	23%(0.0024)
脑萎缩(探索性终点)	32.8%(<0.0001)
EDSS进展(3个月确定)	36%(0.0122)
GdE T1病灶的累积数目	37%(0.0003)
新T2病灶的累积数目	30%(0.0002)

MSFC z评分	51% (0.59)
----------	------------

[0112] 表1:ALLEGRO:功效结果的总结

[0113] BRAVO是在具有RRMS的个体中进行的研究,在双盲设计中评估0.6mg拉喹莫德优于安慰剂的功效、安全性和耐受性,其中以评级者盲式评估中的IFN-β-1a(Avonex®)作为参考组。所述研究具有24个月的治疗持续时间并且招收了1,331名个体,所述个体平均分布在三(3)个治疗组之间。主要终点是ARR。次要终点是脑萎缩、在3个月时确定的EDSS进展的时间和MSFC z评分。

[0114] BRAVO研究不满足其主要终点。结果显示与安慰剂相比,经拉喹莫德治疗的患者的ARR降低17.7% ($p=0.0746$)。用于评估研究用的样本大小的基本假设之一是,当与安慰剂组相比时,拉喹莫德治疗将使患者群体ARR降低25%或更多。因此,BRAVO研究不能检测17.7%的统计学显著降低。

[0115] 比较剂Avonex®显示25.9%的降低($p=0.0067$)。虽然在随机化过程中未发现缺陷,但在两个基线磁共振成像(MRI)研究结果中,基线特征的评述揭示了拉喹莫德组与安慰剂组之间的差异(具有GdE-T1病灶 ≥ 1 的患者百分比和T2病灶的平均体积(cm^3))。根据此基线不平衡,将这两种基线MRI参数添加到模型中作为其它协变量。使用此校正事后分析,BRAVO研究的主要终点所显示的结果非常类似于在ALLEGRO研究中获得的那些结果,因为拉喹莫德使ARR降低21.3% ($p=0.0264$)。相比于校正后的安慰剂,比较剂Avonex®显示ARR降低28.6% ($p=0.0021$)。本发明人的评估是,校正结果更充分地表示拉喹莫德的真正治疗作用。

[0116] 拉喹莫德和比较剂Avonex®对不同终点的治疗作用总结在以下表2中:

[0117]

终点	0.6 mg 拉喹莫德		Avonex®	
	原始	校正	原始	校正
	降低% (p 值)	降低% (p 值)	降低% (p 值)	降低% (p 值)
ARR	17.7% (0.0746)	21.3% (0.0264)	25.9% (0.0067)	28.7% (0.0021)
脑萎缩	27.6% (0.0001)	27.4% (<0.0001)	-10% (0.14)	-9% (0.14)
EDSS 进展 (3 个月确定)	31.3% (0.06)	33.5% (0.04)	25.8% (0.13)	28.7% (0.09)
MSFC	77.7 (0.1505)	77.1% (0.1152)	66.6 (0.2083)	63.7% (0.1582)
GdE T1 ^a 病灶的累积数目	21.5% (0.07)	21.7% (0.062)	61.5% (<0.0001)	60% (<0.0001)
新 T2 病灶的累积数目 (探索性终点)	16.5% (0.08)	18.7% (0.037)	51.1% (<0.0001)	52.3% (<0.0001)

[0118] 表2:BRAVO:功效结果的总结

[0119] 实例2:临床试验(阶段III)-评估口服拉喹莫德对预防MS进展的作用

[0120] 相继进行多国多中心随机化双盲平行小组安慰剂对照研究和活性治疗(临床试验MS-LAQ-305)来评估在具有复发缓解型多发性硬化症(RRMS)的个体中经口投予两种剂量的拉喹莫德(0.6毫克/天或1.2毫克/天)的拉喹莫德功效、安全性和耐受性。

[0121] 研究持续时间

[0122] • 筛检期:最多1个月。

[0123] • 双盲安慰剂对照(DBPC)期(时期1):至少15个月,但不超过24个月,每天一次经口投予0.6mg、1.2mg拉喹莫德或匹配口服安慰剂。当所有进行中的所招收个体完成至少15个月的治疗时,所有个体的DBPC期宣布结束。

[0124] • 活性治疗(AT)期(时期2):在此时期(24个月)中,在DBPC期内每天分配0.6mg或1.2mg口服拉喹莫德的个体继续相同治疗分配,而分配安慰剂的那些个体每天接受1.2mg口服拉喹莫德。

[0125] 研究群体

[0126] 具有复发缓解型多发性硬化症(RRMS)的个体。

[0127] 研究设计

[0128] 使合格个体(约1,800名)以1:1:1的比率随机分配到以下治疗组中的一者:

[0129] 1. 0.6mg拉喹莫德:两个胶囊,一个含有0.6mg拉喹莫德并且另一个含有匹配安慰剂,每天经口投予一次。

[0130] 2. 1.2mg拉喹莫德:两个胶囊,含有0.6mg拉喹莫德,每天经口投予一次。

[0131] 3. 匹配安慰剂:两个胶囊,含有安慰剂(等于0.6mg),每天经口投予一次。

[0132] 所述研究包含两个治疗期,双盲安慰剂对照(DBPC)和活性治疗(AT)。当时期1宣布结束时在时期1中完成24个月研究药物或完成至少15个月研究药物的个体继续时期2。

[0133] 在时期1期间,在研究地点在时期1之前1个月(筛检)、第0个月(基线)、第1个月、第2个月、第3个月和此后每3个月评估个体直到完成访视为止。

[0134] 当时期1宣布结束时,在所述研究中完成至少15个月的个体需要参加时期1的完成访视。对于在访视前一个月内完成此访视的个体不重复已进行的完成活动。

[0135] 在时期1的完成访视之前停止用研究药物治疗的个体视为早期治疗中断(ETD)个体。在时期1期间,ETD个体根据预定访视继续随访(直到时期1的完成访视为止)。出于任何原因未完成随访的个体视为早期研究中断(ESD)个体。

[0136] 时期1的完成访视充当时期2的基线访视。在时期2期间,在研究地点在时期2的第0AT月(基线,时期1的完成访视)、第1AT月、第2AT月、第3AT月和此后每3个月评估个体直到完成/ETD为止。在时期2期间是ETD的个体仅在指示AE消退或复发时继续。

[0137] 在指定时间点进行以下评估:

[0138] 1.在每一次研究访视时测量生命征象。

[0139] 2.在时期1之前1个月(筛检)、第0个月(基线)、第1个月、第3个月、第6个月和此后每6个月、ETD(如果适用)和直到完成访视时进行身体检查。在时期2期间,在时期2的第0AT月(基线,时期1的完成访视)、第1AT月、第3AT月、第6AT月和此后每6个月直到完成/ETD进行身体检查。

[0140] 3.进行以下安全性临床实验室测试:

[0141] (a)用微分表示的全血细胞计数(CBC)-在时期1和时期2期间在所有预定访视时。

[0142] (b)血清化学性质(包括电解质、肝酶、脲、肌酸酐、计算肾小球滤过率(GFR)(在筛检时和在每一次MRI扫描之前)、葡萄糖、总蛋白质、白蛋白、直接胆红素和总胆红素和胰淀粉酶)-在DBPC和AT期内在所有预定访视时。在两个研究时期中,计算肾小球滤过率(GFR)是在筛检时和在每一次MRI扫描之前进行。

[0143] (c)脂质概况(总胆固醇、HDL、LDL、三酸甘油酯)-在DBPC和AT期内在基线时和每12个月。

[0144] (d)尿分析-在筛检访视时。

[0145] (e)育龄期女性中的血清 β -hCG(人类绒毛膜促性腺激素 β)-在DBPC和AT期内在每一次预定研究访视时。

[0146] (f)育龄期女性中的尿液 β -hCG测试-在DBPC和AT期内在基线(第0个月)时和在所有预定访视时。

[0147] (g)在访视第3个月之后开始,在预定访视之间,每28($\pm$ 2)天对育龄期女性进行快速尿液 β -hCG测试。在预定测试之后72小时内进行个体接触并且询问关于测试的特定问题。如果疑似怀孕(阳性尿液 β -hCG测试结果),则访客教导个体以确保研究药物已中断并且个体尽可能快地(在10天内)带着所有研究药物到达地点-在DBPC和AT期内。

[0148] 4.在时期1之前1个月(筛检)、第0个月(基线,三次记录,相隔10分钟,在第一次给药之前)、第1个月、第2个月、第3个月、第6个月和此后每6个月直到完成访视和ETD访视(如果适用)进行ECG。在时期2期间,在时期2的第0AT月(基线,时期1的完成访视)、第1AT月、第2AT月、第3AT月、第6AT月和此后每6个月直到完成/ETD进行ECG。

[0149] 5.在之前1个月(筛检)进行胸腔X射线(如果不在筛检访视之前6个月内进行)。

[0150] 6.在时期1和时期2期间,在整个研究中监测不良事件(AE)。

[0151] 7.在整个研究中监测合并用药-在时期1和时期2期间。

[0152] 8.使个体在时期1第0个月(基线)和第15个月时进行MRI扫描并且在ETD访视(如果适用)和完成访视时进行额外MRI,其限制条件是在前3个月内未进行MRI。在时期2期间,在时期2的第0AT月(基线,时期1的完成访视)和完成/ETD时进行MRI。在ETD的情况下,进行额外MRI,其限制条件是在前3个月内未进行MRI。

[0153] 9.在时期1之前1个月(筛检(排除T25FW))、第0个月(基线)和此后每3个月、ETD访视(如果适用)和直到完成访视进行神经评估,包括扩展失能状态量表(EDSS)、功能系统(FS)和计时25英尺步行(T25FW)。在时期2期间,在时期2的第0AT月(基线,时期1的完成访视)和此后每3个月直到完成/ETD进行神经评估,包括EDSS、FS和T25FW。

[0154] 10.在时期1的第0个月(基线)、第6个月、第12个月、第15个月、第24个月、ETD访视(如果适用)和完成访视时进行符号数字模式测试(SDMT)。在时期2期间,在时期2的第0AT月(基线;时期1的完成访视)和此后每6个月直到完成/ETD进行SDMT。

[0155] 11.在时期1的第0个月(基线)、ETD访视(如果适用)和完成访视时通过EuroQoL(EQ-5D)问卷来评估总体健康状况。在时期2期间,在时期2的第0AT月(基线;时期1的完成访视)和完成/ETD时进行EQ-5D。

[0156] 12.将在时期1的第0个月(基线)和此后每6个月、ETD访视(如果适用)和直到完成访视,通过简式总体健康调查(SF-36)个体报告问卷来评估总体健康状况。在时期2期间,在时期2的第0AT月(基线;时期1的完成访视)和此后每6个月直到完成/ETD进行SF-36。

[0157] 13.药物动力学(PK)研究:在时期1的第1个月、第6个月和第12个月,从所有个体采集用于分析拉喹莫德血浆浓度的血液样本。

[0158] 14.在整个研究中确定/监测复发。

[0159] 复发治疗

[0160] 复发所允许的治疗是1克/天静脉内甲泼尼龙(Methylprednisolone),持续最多5个连续日。

[0161] 再次同意准则

[0162] 在时期1期间,提醒满足以下准则中的任一者的个体当前可用的MS药物治疗和终止研究的机会,并且如果他/她选择继续参与相同治疗分配的研究,那么需要再签署指定知情同意书:

[0163] • 个体经历确定的多发性硬化症(MS)复发(如方案中所定义)。

[0164] • 个体经历确定的疾病进展(CDP),其定义为对于具有 ≤ 5.0 的基线EDSS的个体,EDSS从基线增加 ≥ 1 分;或对于具有5.5的基线EDSS的个体,EDSS从基线增加 ≥ 0.5 分。此增加应持续至少3个月。在复发期间不能确定进展。

[0165] 未签署再次同意书的个体中断用研究药物治疗(ETD)并且根据时期1的预定访视继续随访(直到时期1的完成访视为止)。

[0166] 辅助研究:

[0167] • 药物遗传(PGx)评估:在DBPC期内,优选在时期1期间第0个月(基线DBPC期)或第0个月之后任何其它访视时,从所有签署知情同意书的个体采集用于PGx参数的血液样本。

[0168] • 在时期1的第0个月、第1个月、第3个月和第12个月采集全血和血清样本(在所选择的国家和地点)用于评估用拉啶莫德治疗的免疫反应并且进一步研究潜在的作用机制。

[0169] • 在第0个月(基线)和第15个月评估磁化传递(MT)(在所选择的国家和地点)。在时期1的完成访视和ETD访视(如果适用)时进行额外MRI,其限制条件是在前3个月内未进行MRI。

[0170] • 在第0个月(基线)和第15个月评估颈髓的3D T1-w获取(在所选择的国家和地点)。在时期1的完成访视和ETD访视(如果适用)时进行额外MRI,其限制条件是在前3个月内未进行MRI。

[0171] 纳入/排除准则

[0172] 纳入准则

[0173] 1. 个体必须具有如修订的麦克唐纳准则(波尔曼,2011)所定义的关于复发发作疾病或复发缓解型疾病过程的确定的并且有记载的MS诊断。

[0174] 2. 个体必须能走动,其中在筛检和随机化访视中库茨科EDSS评分是0-5.5。

[0175] 3. 个体在随机分组之前60天必须处于稳定的神经状态、无复发并且无任何皮质类固醇治疗[静脉内(IV)、肌肉内(IM)和/或经口(PO)]或促肾上腺皮质激素(ACTH)。

[0176] 4. 个体在随机分组之前12个月必须已经历至少一次有记载的复发。

[0177] 5. 个体在筛检时的年龄必须介于18岁与55岁之间,包括18岁和55岁。

[0178] 6. 个体在随机分组之前必须具有(距第一次症状)至少6个月但不超过12年的疾病持续时间。

[0179] 7. 育龄期女性必须练习可接受的生育控制方法直到投予最后治疗剂量30天后为止[在此研究中可接受的生育控制方法包括:绝育手术、宫内节育器(intrauterine device)、口服避孕药、避孕贴、长效避孕注射针剂或双重障壁法(具有杀精子剂的避孕套或子宫帽)]。

[0180] 8. 个体必须能够在进入研究之前签署书面知情同意书并且注明日期。

- [0181] 9.个体必须愿意并且能够遵守对于持续研究的方案要求。
- [0182] 排除准则
- [0183] 1.具有进行性形式的MS的个体。
- [0184] 2.具有视神经脊髓炎(NMO)的个体。
- [0185] 3.在随机分组之前6个月内使用实验或研究用药物(包括反丁烯二酸二甲酯和特立氟胺(Teriflunomide))和/或参与药物临床研究。
- [0186] 4.在随机分组之前6个月内使用免疫抑制剂(包括芬戈莫德(Gilenya®))或细胞毒性剂(包括环磷酰胺)。
- [0187] 5.在随机分组之前2年内使用以下中的任一者:那他珠单抗(Tysabri®)、利妥昔单抗(rituximab)、奥克珠单抗(ocrelizumab)、阿塞西普(atacept)、贝利单抗(belimumab)或奥法姆单抗(ofatumumab)。
- [0188] 6.在随机分组之前2个月内曾用乙酸格拉替雷(Copaxone®)、干扰素-β(1a或1b)或静脉内免疫球蛋白(IVIG)进行治疗。
- [0189] 7.在随机分组之前2个月内长期(超过30个连续日)全身性(静脉内、肌肉内或经口)皮质类固醇治疗。
- [0190] 8.先前使用米托蒽醌(Novantrone®)、克拉屈滨(Cladribine)或阿仑单抗(alemtuzumab)(CAMPATH-1H)。
- [0191] 9.先前使用拉喹莫德。
- [0192] 10.先前全身照射或全身淋巴照射。
- [0193] 11.先前干细胞治疗、自身性骨髓移植或同种异体骨髓移植。
- [0194] 12.在随机分组之前2周内使用CYP3A4的中等/强抑制剂。
- [0195] 13.在随机分组之前2周内使用CYP3A4的诱导物。
- [0196] 14.怀孕或哺乳。
- [0197] 15.筛检时血清含量 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的ALT或AST。
- [0198] 16.筛检时血清直接胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。
- [0199] 17.如通过病史、身体检查、ECG、实验室测试MRI或胸腔X射线所测定,具有将妨碍安全并且完整地参与研究的临床显著或不稳定医学或外科状况的个体。所述状况可以包括:
- [0200] • 不能由研究方案所准许的允许药物治疗良好控制的心血管或肺部病症。
- [0201] • 会使参与研究的个体陷入危险的除MS以外的中枢神经系统(CNS)病症,包括在基线MRI上所显示的所述病症。
- [0202] • 会影响研究药物的吸收的胃肠失调。
- [0203] • 肾病。
- [0204] • 任何形式的急性或慢性肝病。
- [0205] • 已知人类免疫缺陷病毒阳性状态。
- [0206] • 药物和/或酒精滥用史。
- [0207] • 不稳定精神病症。
- [0208] • 在随机分组之前5年内的任何恶性疾病(不包括基底细胞癌)。
- [0209] 18.对钆(Gd)敏感的已知病史。

- [0210] 19.在筛检访视时, $GFR \leq 60\text{mL/min}$ 。
- [0211] 20.不能成功地进行MRI扫描。
- [0212] 21.在随机分组之前3个月内经历慢性脑脊髓静脉功能不全(CCSVI)的血管内治疗的个体。
- [0213] 22.已知过敏(排除拉喹莫德胶囊的投予),例如对甘露糖醇、葡甲胺或硬脂酰反丁烯二酸钠过敏。
- [0214] 结果度量
- [0215] 主要结果度量
- [0216] 在DBPC期内确定的疾病进展(CDP)的时间,其中CDP定义为对于具有 ≤ 5.0 的基线EDSS的个体,EDSS从基线增加 ≥ 1 分;或对于具有5.5的基线EDSS的个体,EDSS从基线增加 ≥ 0.5 分。此增加应持续至少3个月。在复发期间不能确定进展。
- [0217] 在DBPC期完成时进行分析。
- [0218] 次要结果度量
- [0219] • 脑萎缩,如通过从基线到第15个月脑体积的变化百分比定义(对于进行ETD的个体,从ETD访视的MRI包括在所述分析(如果所述个体完成9个月)或治疗中)。
- [0220] • 在DBPC期内,第一次确定的复发的时间。
- [0221] 安全性和耐受性结果度量
- [0222] 1.不良事件
- [0223] 2.生命征象
- [0224] 3.ECG研究结果
- [0225] 4.临床实验室参数
- [0226] 5.过早中断研究的个体的比例(%)、中断原因和ETD的时间。
- [0227] 6.由于AE而过早中断研究的个体的比例(%)和停药的时间。
- [0228] 额外探索性终点
- [0229] 探索性终点包括认知(SDMT)、MRI和生活质量。MRI终点是基于在第15个月和第24个月所进行的扫描来分析。探索性终点包括:
- [0230] • 在符号数字模式测试(SDMT)评分中,从基线的变化。
- [0231] • 年度复发率(ARR)。
- [0232] • 脑萎缩,如通过从基线到第24个月脑体积的变化百分比所定义。
- [0233] • GdE-T1病灶的数目。
- [0234] • 新T2病灶的数目。
- [0235] • 新T1低强度病灶(黑洞)的数目。
- [0236] • T2病灶体积从基线的变化。
- [0237] • GdE-T1病灶体积从基线的变化。
- [0238] • T1低强度病灶体积(黑洞)从基线的变化。
- [0239] • 总体健康状况,如通过EuroQoL(EQ-5D)问卷所评估。
- [0240] • 总体健康状况和健康相关的生活质量,如通过简式总体健康调查(SF-36)个体报告问卷所评估。
- [0241] • 失能从基线的变化,如通过计时25英尺步行(T25FW)所评估。

[0242] 主要终点分析

[0243] 研究的主要终点是在时期1期间CDP的时间。利用基线调整的Cox的比例风险(PH)模型(SAS®PROC PHREG)来进行主要分析,用于比较每一个剂量拉唑莫德(0.6mg和1.2mg)与安慰剂。在所述模型中包括以下作为协变量:在基线时的按类别的EDSS(≤ 4 或 >4)、国家/地理区域(CGR)、在基线时的按类别的年龄(≤ 40 或 >40)和在基线时的T2体积。另外,EDSS的确定的进展的时间是通过按治疗组分层的卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)曲线来呈现。比例风险假设的适合性通过以下来确定:在主要分析模型中包括剂量与对数(时间)相互作用的两个时间依赖性协变量并且各自以5%含量测试。如果某些剂量排斥PH假设,那么使用时序检验(log rank test)(SAS®PROC LIFTEST)用于此剂量的统计推论。

[0244] 次要终点分析

[0245] 如通过从基线到第15个月的脑体积变化百分比(PBVC)所测量的脑萎缩分析是基于在利用基线调整的协变量分析(SAS®PROC GLM)时,0.6mg和1.2mg拉唑莫德与安慰剂之间的两次对比。除治疗组之外,使用在基线时的标准化脑体积、在基线时的GdE病灶指示(≥ 1 相对于0)、在基线时的T2体积和CGR作为协变量。

[0246] 在时期1期间确定的复发的时间分析是基于利用基线调整的Cox的比例风险回归模型(SAS®PROC PHREG),在0.6mg和1.2mg拉唑莫德与安慰剂之间的两次对比。除治疗组之外,使用基线EDSS评分、先前2年复发的对数(+1)、CGR、在基线时的GdE病灶指示(≥ 1 相对于0)和T2体积作为协变量。比例风险假设的适合性通过以下来确定:在主要分析模型中包括剂量与对数(时间)相互作用的两个时间依赖性协变量并且各自以5%含量测试。

[0247] 结果

[0248] 此临床研究显示,相比于0.6毫克/天拉唑莫德治疗,1.2毫克/天拉唑莫德治疗显示在治疗RRMS患者时关于所有终点的功效均改善。具体来说,1.2毫克/天拉唑莫德治疗在以下方面比0.6毫克/天拉唑莫德治疗有效:缩短CDP的时间和证实复发的时间;减少脑萎缩,如通过从基线的脑体积变化百分比所测量;降低复发率;减缓失能进展;和减少RRMS患者中新MRI病灶的发展。

[0249] 根据所述研究,相比于每天经口授予0.6mg拉唑莫德或安慰剂治疗的RRMS患者,每天经口授予1.2mg拉唑莫德治疗的RRMS患者的CDP的时间延长。另外,相比于每天经口授予0.6mg拉唑莫德或安慰剂治疗的RRMS患者,每天经口授予1.2mg拉唑莫德治疗的RRMS患者已减少脑萎缩,如通过从基线到第15个月的脑体积变化百分比所测量。另外,相比于每天经口授予0.6mg拉唑莫德和安慰剂治疗的患者,每天经口授予1.2mg拉唑莫德治疗的患者第一次确定的复发的时间延长。此外,相比于每天经口授予0.6mg拉唑莫德或安慰剂治疗的RRMS患者,每天经口授予1.2mg拉唑莫德治疗的RRMS患者已减少确定的复发的数目,其与复发率直接相关。

[0250] 另外,相比于每天经口授予0.6mg拉唑莫德或安慰剂治疗的RRMS患者,每天经口授予1.2mg拉唑莫德治疗的RRMS患者已改善符号数字模式测试(SDMT)评分;降低年度复发率;减少脑萎缩,如通过从基线到第24个月的脑体积变化百分比所测量;减少失能累积,如通过MSFC评分或计时25英尺步行(T25FW)所测量;减少RRMS患者中MRI监测的疾病活动性,如通过以下所测量:T₁加权图像上增强病灶的累积数目、T₁扫描上新低强度病灶的累积数目、新T₂病灶的累积数目、GdE-T₁病灶的数目、新T₂病灶的数目、新T₁低强度病灶(黑洞)的数目、

T2病灶体积从基线的变化、GdE-T1病灶体积从基线的变化和T1低强度病灶体积(黑洞)的变化或从基线的变化。

[0251] 另外,用1.2毫克/天拉喹莫德治疗的患者的疲劳和功能状态得以维持或相比于用0.6毫克/天拉喹莫德或安慰剂治疗的患者得以改善。最后,相比于每天经口投予0.6mg拉喹莫德或安慰剂治疗的RRMS患者,每天经口投予1.2mg拉喹莫德治疗的RRMS患者经历显示功能状态和总体健康改善,如通过简式总体健康调查(SF-36)个体报告问卷所评估。

[0252] 最后,每天经口投予1.2mg拉喹莫德在向患者提供神经保护方面比每天经口投予0.6mg拉喹莫德或安慰剂有效。

[0253] 参考文献

[0254] 1.PCT国际申请公开第W0 2007/047863号,2007年4月26日公开,国际申请日2006年10月18日。

[0255] 2.PCT国际申请公开第W0 2007/146248号,2007年12月21日公开,国际申请日2007年6月12日。

[0256] 3.PCT国际申请公开第W0 2010/147665号,2010年12月23日公开(塔西斯等人)。

[0257] 4.巴克霍夫,F.(1999)“多发性硬化症中的MRI:与扩展失能状态量表(EDSS)相关(MRI in Multiple Sclerosis:Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS))”,多发性硬化症(Multiple Sclerosis).5(4):283-286(摘要)。

[0258] 5.本尼迪克特等人(2004)“在多发性硬化症中,使脑萎缩与认知功能障碍、情绪紊乱和人格障碍相关联(Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction,mood disturbances,and personality disorder in Multiple Sclerosis)”.神经成像杂志(J Neuroimaging);14(3增刊):36S-45S。

[0259] 6.本尼迪克特等人(2004)“预测多发性硬化症中的神经心理损伤:比较萎缩与病灶负荷的常规磁共振成像测量结果(Prediction of neuropsychological impairment in Multiple Sclerosis:Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden)”.神经病学纪要(Archiv Neurol);61:226-230。

[0260] 7.本尼迪克特等人(2005)“区域性叶萎缩预测多发性硬化症中的记忆损伤(Regional lobar atrophy predicts memory impairment in Multiple Sclerosis)”.美国神经放射学杂志(Am J Neuroradiol);26:1824-1831。

[0261] 8.本尼迪克特等人(2007)“扩散加权成像预测多发性硬化症中的认知障碍(Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in Multiple Sclerosis)”.多发性硬化症(Mult Scler);13(6):722-730。

[0262] 9.本尼迪克特RHB和日瓦迪诺夫R.(Zivadnov R.)(2006)“预测多发性硬化症中的神经心理学异常(Predicting neuropsychological abnormalities in Multiple Sclerosis)”.神经科学杂志(J Neurol Sci);245:67-72。

[0263] 10.比亚特马尔和福克斯(Fox)(2002)“多发性硬化症的病理机制和疾病进展:治疗暗示(Pathological mechanisms and disease progression of Multiple Sclerosis:therapeutic implication)”,今日药物(Drugs of Today).38:7-29。

[0264] 11.布雷克斯(Brex)等人(2002)“关于来自多发性硬化症的MRI和失能的异常的纵

向研究(A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from Multiple Sclerosis)”,新英格兰医学杂志(N Engl J Med.)2002年1月17日,346(3):158-64。

[0265] 12.布吕克W(Brück W)和韦格纳C(Wegner C).(2011)“深入了解拉喹莫德的作用机制(Insight into the mechanism of laquinimod action)”.神经科学杂志;306(1-2):173-79。

[0266] 13.布吕克W和萨姆韦尔SS(Zamvill SS).(2012)“发展每天一次口服药物拉喹莫德用于治疗复发缓解型多发性硬化症(Laquinimod,a once daily oral drug in development for the treatment of relapsing remitting Multiple Sclerosis)”.临床药理学专家评论(Exp Rev Clin Pharmacol);出版中。

[0267] 14.布伦马克(Brunmark)等人(2002)“新的口服活性免疫调节剂拉喹莫德(ABR-215062)有效地抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎的发展和复发(The new orally active immunoregulator laquinimod(ABR-215062)effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis)”,神经免疫学杂志(J Neuroimmunology).130:163-172。

[0268] 15.赫里斯托祖(Christodoulou)等人(2003)“认知受损的MS患者中脑损伤的认知表现和MR标记(Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients)”.神经病学(Neurology);60:1793-1798。

[0269] 16.柯亨(Cohen)等人(2010)“用于复发型多发性硬化症的口服芬戈莫德或肌肉内干扰素(Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis)”.新英格兰医学杂志;362:402-415。

[0270] 17.科米等人(2007)LAQ/5062研究小组.“在具有复发缓解型多发性硬化症的患者中,两个剂量的拉喹莫德对MRI监测的疾病活动性的影响:多中心、随机化、双盲、安慰剂对照研究(The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis:A Multi-Center,Randomized,Double-Blind,Placebo-Controlled Study)”,呈现在:美国神经病学学会的第59届年会(59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology);2007年4月28日-5月5日;马萨诸塞州波士顿(Boston,MA)。

[0271] 18.科米等人(2008)“在具有复发缓解型多发性硬化症的患者中,拉喹莫德对MRI监测的疾病活动性的影响:多中心、随机、双盲、安慰剂对照的IIb阶段研究(Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-relmitting multiple sclerosis:a multicentre,randomised,double-blind,placebo-controlled phase IIb study)”,柳叶刀(Lancet).371:2085-2092。

[0272] 19.科米等人(2009)LAQ/5062临床顾问委员会和研究小组.在具有复发型多发性硬化症的患者中,口服拉喹莫德的长期开放扩展显示出有利的安全性和持久的低复发率与MRI活动性(Long-term open extension of oral laquinimod in patients with relapsing multiple sclerosis shows favorable safety and sustained low relapse rate and MRI activity).[欧洲多发性硬化症治疗与研究委员会(Ectrim)摘要P443].多发性硬化症.15(增刊2):S127。

- [0273] 20.科米等人(2010)LAQ/5062临床顾问委员会和研究小组.在具有复发缓解型多发性硬化症的患者中,拉喹莫德对MRI监测的疾病活动性的影响:多中心、随机、双盲、平行组安慰剂对照研究的双盲积极扩展(The effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:a double-blind active extension of the multicentre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlled study).多发性硬化症.16:1360-1366。
- [0274] 21.卡特(Cutter)等人(1999)“多发性硬化症功能复合作为临床试验结果度量的发展(Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure)”,脑(Brain).122:871-882。
- [0275] 22.德·斯特凡诺等人(1999)“早期轴突损伤在具有多发性硬化症的患者中的迹象(Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis)”,神经病学.52(增刊2):A378。
- [0276] 23.德雷克(Drake)等人(2008)“相比于同步听觉系列加法测试,符号数字模式测试更准确地反映了多发性硬化症患者所感知到的认知障碍(摘要)(The Symbol-Digit Modalities Test more accurately reflects multiple sclerosis patient-perceived cognitive impairment compared to the Paced Auditory Serial Addition Test (abstract))”.多发性硬化症;14:S225-S256。
- [0277] 24.达尼茨.M.(Dunitz.M.)(1999)多发性硬化症治疗剂(Multiple sclerosis therapeutics),拉迪克和古德金(Goodkin)编.伦敦:泰勒和弗朗西斯(London:Taylor&Francis),1999。
- [0278] 25.杜雷利(Durelli)等人和独立的干扰素比较(INCOMIN)试验研究小组.(2002)“关于多发性硬化症,每隔一天的干扰素 β -1b对比每周一次的干扰素 β -1a:2年前瞻性随机多中心研究(INCOMIN)的结果(Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis:results of a 2-year prospective randomised multicentre study(INCOMIN))”,柳叶刀.359:1453-60。
- [0279] 26.关于用于治疗多发性硬化症的药品的临床调查的EMA指南(EMA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis)(CPMP/EWP/561/98评论1,2006年11月)。
- [0280] 27.EPAR, Rebif®, 科学讨论(Scientific Discussion)。
- [0281] 28.费希尔等人(1999)“多发性硬化症功能复合度量(MSFC):一种用于MS临床结果评估的综合方法(The Multiple Sclerosis Functional Composite measure(MSFC):an integrated approach to MS clinical outcome assessment)”多发性硬化症.5(4):244-250。
- [0282] 29.菲斯克等人(1994)“测量疲劳的功能影响:疲劳影响量表的初始验证(Measuring the Functional Impact of Fatigue:Initial Validation of Fatigue Impact Scale)”,临床感染疾病(Clin Inf Dis).18增刊1:S79-83。
- [0283] 30.菲斯克等人(1994)“疲劳对具有多发性硬化症的影响(The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis)”,加拿大神经科学杂志(Can J Neurol Sci).21:9-14。

- [0284] 31. 弗罗曼(Frohman)等人(2003)“MRI在疑似MS中的效用:美国神经病学学会的治疗剂和技术评估小组委员会的报告(The utility of MRI in suspected MS:report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology)”,神经病学.2003年9月9日,61(5):602-11。
- [0285] 32. 焦万诺尼(Giovannoni)等人(2010)“用于复发型多发性硬化症的口服克拉屈滨的安慰剂对照试验(A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis)”,新英格兰医学杂志362:416-426。
- [0286] 33. 戈尔德W.(2007)“临床肿瘤学中的磁共振光谱(Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology)”,肿瘤学(Onkologie).27(3):304-9。
- [0287] 34. 格罗斯曼等人(1994)“磁化传递:神经放射学中的理论和临床应用(Magnetization transfer:theory and clinical applications in neuroradiology)”,射线照相(RadioGraphics).14:279-290。
- [0288] 35. 古列维奇(Gurevich)等人(2001)“拉喹莫德抑制复发缓解型多发性硬化症中的抗原呈递:体外高通量基因表达研究(Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis:In-vitro high-throughput gene expression study)”,神经免疫学杂志(Journal of Neuroimmunology);221:87-94。
- [0289] 36. 哈通(Hartung)等人(2005)“在复发性多发性硬化症的治疗期间,中和抗体对干扰素 β 的重要性:基于国际共识会议的会议记录的专家意见(Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis:expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference)”,欧洲神经病学杂志(Eur J Neurol).12:588-601。
- [0290] 37. 豪泽等人(1983)“进展型多发性硬化症中的加强免疫抑制(Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis)”,新英格兰医学杂志.308:173-180。
- [0291] 38. 霍菲尔德等人(2000)“炎症的神经保护作用:多发性硬化症疗法暗示(The neuroprotective effect of inflammation:implications for the therapy of multiple sclerosis)”,神经免疫学杂志.107:161-166。
- [0292] 39. 霍钦斯等人(2007)“多发性硬化症中的丘脑萎缩和认知(Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis)”,神经病学;69:113-123。
- [0293] 40. 雅各布斯(Jacobs)等人(1996)“用于复发型多发性硬化症中的疾病进展的肌肉内干扰素 β -1a(Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis)”,神经病学年鉴(Ann Neurol).39:285-294。
- [0294] 41. 卡波斯(Kappos)等人(2010)“口服芬戈莫德在复发型多发性硬化症中的安慰剂对照试验(A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis)”,新英格兰医学杂志362:387-401。
- [0295] 42. 库茨科JF.(1983)“对多发性硬化症中的神经损伤进行评级:扩展失能状态量表(EDSS)(Rating neurologic impairment in multiple sclerosis:an expanded disability status scale(EDSS))”,神经病学,33(11):1444-1452。
- [0296] 43. 拉瑟龙(Lazeron)等人(2005)“脑萎缩和病灶负载作为多发性硬化症中的认知

障碍的解释参数(Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis)”.多发性硬化症;11:524-531。

[0297] 44.卢布林FD和莱因戈尔德SC(Reingold SC).(1996)“定义多发性硬化症的临床过程(Defining the clinical course of multiple sclerosis)”.神经病学;46:907-11。

[0298] 45.麦克唐纳等人(2001)“多发性硬化症的建议诊断准则:来自国际专家小组对多发性硬化症的诊断的指南(Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis:guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis)”.神经病学年鉴;50:121-127。

[0299] 46.梅塔等人(1996)“磁化传递磁共振成像:临床评论(Magnetization transfer magnetic resonance imaging:a clinical review)”,磁共振成像专题(Topics in Magnetic Resonance Imaging)8(4):214-30。

[0300] 47.三木等人(1999)“复发缓解型多发性硬化症:MR图像的纵向分析-缺乏T2病灶体积的变化与临床结果之间的相关性(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images-Lack of Correlation between Changes in T2Lesion Volume and Clinical Findings)”,放射学(Radiology).213:395-399。

[0301] 48.米勒(Miller)等人(2007)“那他珠单抗在复发型MS中的安慰剂对照试验中的MRI结果(MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS)”,神经病学.68:1390-1401。

[0302] 49.诺伊豪斯等人(2003)“多发性硬化症中的免疫调节:从免疫抑制到神经保护(Immunomodulation in multiple sclerosis:from immunosuppression to neuroprotection)”,药物科学趋势(Trends Pharmacol Sci).24:131-138。

[0303] 50.努南(Noonan)等人(2002)“在美国MS的流行率估值和女性趋势增加的迹象(Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women)”.神经病学;58(1):136-138。

[0304] 51.努南等人(2010)“在3个美国社区中多发性硬化症的流行率(The prevalence of multiple sclerosis in 3US communities)”.预防慢性疾病(Preventing chronic disease);7(1):A12。

[0305] 52.诺斯沃西等人(2000)“多发性硬化症(Multiple sclerosis)”,新英格兰医学杂志.343:938-952。

[0306] 53.诺斯沃西等人(2000)“复发型和继发进展型MS中的利诺胺.第1部分:试验设计和临床结果(Linomide in relapsing and secondary progressive MS.Part 1:Trial Design and clinical results)”,神经病学.54:1726-1733。

[0307] 54.帕尼奇(Panitch)等人证据(EVIDENCE)(干扰素剂量-反应的证据:欧洲与北美对比疗效(Evidence of Interferon Dose-response:European North American Comparative Efficacy))研究小组和英国哥伦比亚大学(University of British Columbia)MS/MRI研究小组.(2002)“MS中干扰素 β -1a治疗方案的随机化对比研究(Randomized comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS)”,证据试验(The EVIDENCE Trial).神经病学.59:1496-1506。

[0308] 55.帕门特(Parmenter)等人(2007)“使用符号数字模式测试筛检MS中的认知障碍

(Screening for cognitive impairment in MS using the Symbol Digit Modalities Test)”.多发性硬化症;13:52-57。

[0309] 56.波尔曼等人(2005)“多发性硬化症的诊断准则:麦克唐纳准则的2005修订本(Diagnostic criteria for multiple sclerosis:2005revisions to the McDonald Criteria)”,神经病学年鉴,第58卷第6期,第840页-第846页。

[0310] 57.波尔曼等人(2005)“用拉喹莫德治疗降低了复发型MS中活动性MRI病灶的发展(Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS)”,神经病学.64:987-991。

[0311] 58.波尔曼等人(2006)“用于复发型多发性硬化症的那他珠单抗的随机化、安慰剂对照试验(A randomized,placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis)”,新英格兰医学杂志354:899-910。

[0312] 59.波尔曼等人(2011)“多发性硬化症的诊断准则:麦克唐纳准则的2010修订本(Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2010Revisions to the McDonald Criteria)”.神经病学年鉴;69:292-302。

[0313] 60.波泽等人(1983)“多发性硬化症的新诊断准则:用于研究方案的指南(New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:Guidelines for Research Protocols)”,神经病学年鉴,1983年3月,13(3):227-230。

[0314] 61.普雷宁格罗瓦J(Preiningerova J).(2009)“复发型多发性硬化症中的口服拉喹莫德疗法(Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis)”,研究用药物的专家意见(Expert Opin Investig Drugs).18:985-989。

[0315] 62.PRISMS研究小组.干扰素 β -1a在复发/缓解型多发性硬化症中的随机化双盲安慰剂对照研究(Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis).柳叶刀1998;352:1498-1506。

[0316] 63.普利亚蒂(Pugliatti)等人(2006)“多发性硬化症在欧洲的流行病学(The epidemiology of multiple sclerosis in Europe)”.欧洲神经病学杂志:欧洲神经科学协会联盟的官方杂志(European journal of neurology:the official journal of the European Federation of Neurological Societies);13(7):700-722。

[0317] 64.伦道夫(Randolph)等人(2001)“多发性硬化症中的元记忆和测试认知功能(Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis)”.临床神经心理学(Clin Neuropsychol);15:357-368。

[0318] 65.罗森Y.(2007)“磁共振神经光谱学的最新进展(The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy)”,神经病疗法(Neurotherapeutics).27(3):330-45。

[0319] 66.拉迪克等人(1999)“使用脑实质分数来测量复发缓解型MS中的全脑萎缩:多发性硬化症合作研究小组(Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS:Multiple Sclerosis Collaborative Research Group)”.神经病学.53:1698-1704。

[0320] 67.拉迪克,R.(1999)“复发缓解型多发性硬化症的疾病改善药物和多发性硬化症治疗剂的未来方向(Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Relmitting Multiple

Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics)”,神经病疗法.56:1079-1084。

[0321] 68.伦斯特伦(Runström)等人(2002)“治疗多发性硬化症的候选药物拉喹莫德(ABR-215062)抑制IFN-β基因敲除小鼠中实验性自身免疫性脑脊髓炎的发展(Laquinimod(ABR-215062)a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN-βknock-out mice)”,(摘要),药谷学院(Medicon Valley Academy),瑞典马尔默(Malmö,Sweden)。

[0322] 69.伦斯特伦等人(2006)“在IFN-β基因敲除和野生型小鼠中,通过拉喹莫德(ABR-215062)抑制慢性实验性自身免疫性脑脊髓炎的发展(Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod(ABR-215062)in IFN-βk.o.and wild type mice.)”神经免疫学杂志;173:69-78。

[0323] 70.桑德伯格·沃尔海姆等人(2005)“用高剂量口服拉喹莫德在患者中进行的48周开放安全性研究(48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients)”,多发性硬化症.11:S154(摘要)。

[0324] 71.可从英国牛津的牛津大学的FMRIB软件库(FMRIB Software Library,Oxford University.Oxford)获得的SIENA和SIENAX;<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>。

[0325] 72.史密斯A.(1982)符号数字模式测试:手册(Symbol Digit Modalities Test:Manual).洛杉矶:西方心理服务部(Los Angeles:Western Psychological Services)。

[0326] 73.索伦森PS(Sorenson PS).(2006)“中和抗体于干扰素-β度量、临床相关性和管理(Neutralising antibodies to interferon-β-measurement,clinical relevance,and management)”,神经病学杂志(J Neurol).253[增刊6]:VI/16-VI/22。

[0327] 74.索尔马尼(Sormani)等人(2004)“用于多发性硬化症中的脑萎缩评估的两种不同技术的测量误差(Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis)”,神经病学.62:1432-1434。

[0328] 75.斯坦基耶维奇(Stankiewicz)等人(2009)“多发性硬化症中的1.5T和3T对比临床状态的脑MRI病灶负载(Brain MRI lesion load at 1.5T and 3T versus clinical status in multiple sclerosis)”.神经成像杂志(J Neuroimaging).doi:10.1111/j.1552-6569.2009.00449.x。

[0329] 76.斯乔博L(Strober L)等人(2009)“多发性硬化症中的常规记忆测试的灵敏度:在MS中比较Rao氏简易重复神经心理学成套测试与认知功能基本评估(Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis:comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS)”.多发性硬化症;15:1077-1084。

[0330] 77.坦普尔R(Temple R).(2006)“Hy’s法则:预测严重肝脏毒性(Hy’s law:predicting serious hepatotoxicity)”,药物流行病学与药物安全(Pharmacoepidemiol Drug Saf).15(4):241-3。

[0331] 78. IFNB多发性硬化症研究小组.(1993)干扰素β-1b在复发缓解型多发性硬化症中是有效的.I.多中心、随机化、双盲、安慰剂对照试验的临床结果(Interferon beta-1b

is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis.I.Clinical results of a multicenter,randomized,double-blind,placebo-controlled trial.)神经病学;43:655-661。

[0332] 79. IFNB多发性硬化症研究小组.(1993)干扰素 β -1b在复发缓解型多发性硬化症中是有效的.II.多中心、随机化、双盲、安慰剂对照试验的MRI分析结果(Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis.II.MRI analysis results of a multicenter,randomized,double-blind,placebo-controlled trial).神经病学;43:662-667。

[0333] 80. 国家MS协会(美国),疾病改善药物手册(The Disease Modifying Drug Brochure),2006年10月19日。

[0334] 81. 索恩(Thöne)和戈尔德(Gold)(2011)“拉喹莫德:一种用于治疗复发缓解型多发性硬化症的有前景的口服药物(Laquinimod:a promising oral medication for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis)”,药物代谢和毒理学的专家意见(Expert Opin Drug Metab Toxicol).2011年3月;7(3):365-70。

[0335] 82. 托莱多等人(2008)“视网膜神经纤维层萎缩与多发性硬化症中的身体和认知失能相关(Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis)”.多发性硬化症;14:906-912。

[0336] 83. 美国食品及药物管理局(US Food and Drug Administration),药物评估和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research).周围和中枢神经系统(PCNS)顾问委员会(Peripheral and Central Nervous System(PCNS)Advisory Committee).美国卫生和公众服务部(US Department of Health and Human Services)2006.简报文献(Briefing Document).百健艾迪生物制品销售应用(Biogen Idec Biologics Marketing Application)STN 125104/15.用于多发性硬化症的那他珠单抗(泰萨布里(Tysabri)).日期是2006年2月9日.第45页-第48页。

[0337] 84. 沃尔洛普等人(2009)“脑实质的横向扩散预测复发缓解型多发性硬化症中的视觉跟踪性能(Transverse diffusivity of cerebral parenchyma predicts visual tracking performance in relapsing-remitting multiple sclerosis)”.脑与认知(Brain Cogn);71:410-415。

[0338] 85. 韦格纳等人(2010)“在具有实验性自身免疫性脑脊髓炎的小鼠中,拉喹莫德干扰T细胞的迁移能力并且降低IL-17水平、发炎性髓鞘脱失和急性轴突损伤(Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17levels, inflammatory demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis)”.神经免疫学杂志;227(1-2):133-143。

[0339] 86. 韦格纳等人“拉喹莫德通过下调星形细胞NF κ B活化来降低铜宗诱导的髓鞘脱失(Laquinimod reduces cuprizone-induced demyelination by down modulation of astrocytic NF κ B activation)”.神经病理学学报(Acta Neuorpathologica),已提交。

[0340] 87. 杨(Yang)等人,(2004)“在路易斯大鼠中,拉喹莫德(ABR-215062)抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎的发展,调节Th1/Th2平衡并且诱导Th3细胞因子TGF- β (Laquinimod (ABR-215062)suppresses the development of experimental autoimmune

encephalomyelitis,modulates the Th1/Th2balance and induces the Th3cytokine TGF- β in Lewis rats)”,神经免疫学杂志.156:3-9。

[0341] 88.邹(Zou)等人(2002)“通过ABR-215062抑制实验性自身免疫性神经炎与改变的Th1/Th2平衡和受抑制的发炎细胞迁移到周围神经组织中相关(Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062is associated with altered Th1/Th2balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue)”,神经药理学(Neuroparmacology).42:731。