



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102802418 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 28

(21) 申请号 201080036674. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 06. 21

A01N 43/78(2006. 01)

A61K 31/425(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/218, 659 2009. 06. 19 US

61/267, 945 2009. 12. 09 US

61/317, 118 2010. 03. 24 US

61/356, 439 2010. 06. 18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 02. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/039379 2010. 06. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02010/148409 EN 2010. 12. 23

(71) 申请人 诺普神经科学股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 V·格里布科夫 M·E·博兹克

(74) 专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理

事务所(普通合伙) 11269

代理人 甘玲

权利要求书 3 页 说明书 50 页 附图 27 页

(54) 发明名称

用于治疗肌萎缩性侧索硬化的组合物和方法

(57) 摘要

公开了右旋普拉克索的药物组合物和使用这种组合物治疗 ALS 的方法。

1. 一种用于治疗患者的肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 的方法,该方法包括:
给患者施用有效量的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。
2. 如权利要求1所述的方法,其中治疗包括减缓肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 的进展,降低肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状的强度,减少肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状的发作,降低与肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关的体重减轻,逆转与肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关的体重减轻,延迟死亡及其组合。
3. 如权利要求2所述的方法,其中所述肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状选自精细运动功能、粗大运动功能、延髓功能、呼吸功能及其组合组成的组。
4. 如权利要求2所述的方法,其中所述肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状选自行走、言语、进食、吞咽、书写、爬楼梯、切食物、床上翻身、流涎、穿衣、保持卫生、呼吸、呼吸困难、端坐呼吸、呼吸功能不全及其组合组成的组。
5. 如权利要求1所述的方法,其中所述有效量是每天约 50mg 至约 300mg。
6. 如权利要求1所述的方法,其中所述有效量是每天约 150mg 至约 300mg。
7. 如权利要求1所述的方法,其中所述有效量是每天约 300mg 或更多。
8. 如权利要求1所述的方法,其中施用包括每天2次施用等于约一半日剂量的剂量。
9. 如权利要求1所述的方法,其中施用包括每12小时施用等于约一半日剂量的剂量。
10. 如权利要求1所述的方法,其中施用包括每天4次施用等于约四分之一日剂量的剂量。
11. 如权利要求1所述的方法,其中施用包括每天2次施用药 150mg。
12. 如权利要求1所述的方法,其中施用包括每天4次施用药 75mg。
13. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法进行选自以下时段组成的组:至少约12周、至少约6个月、至少约1年、至少约2年、至少约3年、至少约4年、至少约5年、至少约10年和直至患者死亡。
14. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法至少每天进行,持续无限的时间量。
15. 如权利要求1所述的方法,还包括与施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐同时或共时地施用一种或更多种其他 ALS 治疗。
16. 如权利要求15所述的方法,其中所述一种或更多种其他 ALS 治疗包括利鲁唑。
17. 如权利要求1所述的方法,其中所述患者在开始施用 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐之前不到约两年开始表现出 ALS 症状。
18. 如权利要求1所述的方法,其中所述患者在开始施用 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐之前至少超过约两年开始表现出 ALS 症状。
19. 如权利要求1所述的方法,其中所述患者在 ALS 功能评级量表修订版 (ALSFRS-R) 评分中表现出与基线相比超过 20% 的改善。
20. 如权利要求1所述的方法,其中所述患者在 ALS 功能评级量表修订版 (ALSFRS-R) 评分中表现出与基线相比超过 30% 的改善。
21. 如权利要求25或26中任一项所述的方法,其中所述改善在选自以下时段组成的组的时段内是明显的:不到约9个月、不到约6个月、不到约3个月和不到约1个月。

22. 如权利要求 1 所述的方法,其中施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐导致患者精细运动功能丧失速率的减缓。

23. 如权利要求 1 所述的方法,还包括在施用有效量的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐之前施用大于有效量的日剂量持续一段时间。

24. 如权利要求 23 所述的方法,其中所述大于有效量是大于 150mg。

25. 如权利要求 23 所述的方法,其中所述大于有效量是大于 300mg。

26. 如权利要求 23 所述的方法,其中在施用有效量之前的所述一段时间是约 1 周至约 12 周。

27. 如权利要求 23 所述的方法,其中在施用有效量之前的所述一段时间是约 2 周至约 6 周。

28. 如权利要求 23 所述的方法,其中施用有效量的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐被无限期地进行。

29. 如权利要求 1 所述的方法,其中有效量的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐以初始剂量施用并在其后每一次施用中施用。

30. 如权利要求 1 所述的方法,其中给药实现了选自由以下剂量依赖性的稳态 $AUC_{0-12}(h \times ng/mL)$ 组成的组:针对 50mg 有效量的 836 ± 234 、针对 150mg 有效量的 2803 ± 1635 和针对 300mg 有效量的 6004 ± 2700 。

31. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述有效量包括稳定日剂量。

32. 如权利要求 31 所述的方法,其中所述稳定日剂量包括约 50mg 至约 300mg 的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。

33. 如权利要求 31 所述的方法,其中所述稳定日剂量包括每天 1 至 5 个单位剂量。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中每个单位剂量是固体单位剂量。

35. 如权利要求 31 所述的方法,其中施用包括每天 2 次施用一个单位剂量,其中每个单位剂量等于所述稳定日剂量的大约一半。

36. 如权利要求 31 所述的方法,其中施用包括每 12 小时一次施用一个单位剂量,其中每个单位剂量等于所述稳定日剂量的大约一半。

37. 如权利要求 31 所述的方法,其中施用包括每天 4 次施用一个单位剂量,其中每个单位剂量等于所述稳定日剂量的大约四分之一。

38. 如权利要求 31 所述的方法,其中施用包括每天 2 次施用两个单位剂量,其中每个单位剂量是约 150mg。

39. 如权利要求 31 所述的方法,其中施用包括每天 4 次施用四个单位剂量,其中每个单位剂量是约 75mg。

40. 如权利要求 31 所述的方法,其中施用稳定日剂量的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐进行至少约 12 周。

41. 如权利要求 39 所述的方法,其中施用稳定日剂量的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐进行无限的时间量。

42. 如权利要求 31 所述的方法,其中所述稳定日剂量在整个治疗方案中是一致的。

43. 如权利要求 31 所述的方法,其中初始日剂量等于其后每个日剂量。
44. 如权利要求 31 所述的方法,其中在施用所述稳定日剂量之前没有滴定。
45. 如权利要求 31 所述的方法,其中施用实现了选自以下的剂量依赖性的稳态 $AUC_{0-12}(h \times ng/mL)$: 针对 50mg 稳定日剂量的 836 ± 234 、针对 150mg 稳定日剂量的 2803 ± 1635 或针对 300mg 稳定日剂量的 6004 ± 2700 。
46. 如权利要求 1 所述的方法,还包括监测所述患者。
47. 如权利要求 1 所述的方法,还包括监测所述患者的中性粒细胞减少症。
48. 如权利要求 1 所述的方法,还包括监测所述患者的 ALSFRS-R 评分。
49. 如权利要求 1 所述的方法,还包括监测所述患者的精细运动功能、粗大运动功能、延髓功能、呼吸功能及其组合。
50. 如权利要求 1 所述的方法,还包括监测选自以下行为组成的组: 吞咽、书写、言语、行走能力、爬楼梯能力、穿衣能力、保持卫生的能力及其组合。
51. 如权利要求 1 所述的方法,还包括每 6 个月安排一次就诊,持续至少 12 个月。
52. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述患者易患肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 但未表现肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 症状。
53. 如权利要求 1 所述的方法,还包括给所述患者的家庭成员施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。
54. 如权利要求 1 所述的方法,其中治疗包括给未表现肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 症状的患者施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。
55. 如权利要求 1 所述的方法,其中治疗包括给易患肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 的患者施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。

用于治疗肌萎缩性侧索硬化的组合物和方法

[0001] 交叉申请

[0002] 本申请要求 2009 年 6 月 19 日提交的美国临时申请序号 61/218,659、2009 年 12 月 9 日提交的美国临时申请序号 61/267,945、2010 年 3 月 24 日提交的美国临时申请序号 61/317,118 和 2010 年 6 月 18 日提交的美国临时申请序号 61/356,439 的权益,其每一个在此通过引用整体并入。

[0003] 政府利益:不适用

[0004] 合作研究协议的各方:不适用

[0005] 光盘提交的材料通过引用并入:不适用

[0006] 背景技术:不适用

发明内容

[0007] 本文描述的各种实施方案涉及治疗患者肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 的方法,包括给患者施用有效量的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐的步骤。在一些实施方案中,治疗可以包括减缓肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 的进展,降低肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状的强度,减少肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状的发作,降低与肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关的体重减轻,逆转与肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关的体重减轻,延迟死亡,及其组合。在特定实施方案中,肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状可以是例如精细运动功能、粗大运动功能、延髓功能、呼吸功能及其组合,并且在其他实施方案中,肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 相关症状可以包括行走、言语、进食、吞咽、书写、爬楼梯、切食物、床上翻身、流涎、穿衣、保持卫生、呼吸、呼吸困难、端坐呼吸、呼吸功能不全及其组合。

[0008] 在一些实施方案中,有效量可以是每天约 50mg 至约 300mg,并且在其他实施方案中,有效量可以是每天约 150mg 至约 300mg。在其他实施方案中,有效量可以是每天约 300mg 或更多。在某些实施方案中,有效量可以是稳定日剂量。在一些实施方案中,稳定日剂量可以是约 50mg 至约 300mg 的大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。在其他实施方案中,稳定日剂量可以是每天 1 至 5 个单位剂量,并且在特定实施方案中,每个单位剂量是固体单位剂量。在一些实施方案中,施用可以包括每天 2 次施用一个单位剂量,其中每个单位剂量等于所述稳定日剂量的大约一半,并且在其他实施方案中,施用可以包括每 12 小时一次施用一个单位剂量,其中每个单位剂量等于所述稳定日剂量的大约一半。在其他实施方案中,施用可以包括每天 4 次施用一个单位剂量,其中每个单位剂量等于所述稳定日剂量的大约四分之一。在其他实施方案中,施用可以包括每天 2 次施用两个单位剂量,其中每个单位剂量是约 150mg,并且在其他实施方案中,施用可以包括每天 4 次施用四个单位剂量,其中每个单位剂量是约 75mg。

[0009] 在一些实施方案中,所述方法还可以包括监测患者,并且在特定实施方案中,所述方法可以包括监测患者的中性粒细胞减少症的步骤。在其他实施方案中,监测可以是患者的 ALSFRS-R 评分,或者监测患者的精细运动功能、粗大运动功能、延髓功能、呼吸功能及其

组合。在其他实施方案中,所述方法可以包括监测选自以下行为组成的组:吞咽、书写、言语、行走能力、爬楼梯能力、穿衣能力、保持卫生的能力、及其组合。在一些实施方案中,所述方法可以包括每 6 个月安排一次就诊,持续至少 12 个月。

[0010] 在某些实施方案中,患者可能易患肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 但未表现肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 症状。在一些实施方案中,所述方法可以包括给患者的家庭成员施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。在其他实施方案中,所述方法可以包括给未表现肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 症状的患者施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐,并且在其他实施方案中,所述方法可以包括给未表现肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 症状的患者施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐,并且在其他实施方案中,所述方法可以包括给易患肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 的患者施用大致手性纯的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或其药学可接受的盐。

附图说明

[0011] 图 1 是显示子域 ALSFRS-R 评分平均变化的条线图。

[0012] 图 2 显示治疗组肺活量 (VC) 从基线的变化。

[0013] 图 3 显示治疗组 ALSFRS-R 从基线的变化。

[0014] 图 4A-C 显示 ALSFRS-R 评分随时间平均变化的曲线,和基于在 ALSFRS-R 中测试的个体精细运动行为、书写 (图 4A)、切食物 (图 4B) 和穿衣和卫生 (图 4C) 的基线的平均变化条线图。

[0015] 图 5A-C 显示 ALSFRS-R 评分随时间平均变化的曲线,和基于在 ALSFRS-R 中测试的个体延髓域功能、吞咽 (图 5A)、言语 (图 5B) 和流涎 (图 5C) 的基线的平均变化条线图。

[0016] 图 6A-C 显示 ALSFRS-R 评分随时间平均变化的曲线,和基于在 ALSFRS-R 中测试的个体粗大运动行为、床上翻身 (图 6A)、行走 (图 6B) 和爬楼梯 (图 6C) 的基线的平均变化条线图。

[0017] 图 7A-C 显示 ALSFRS-R 评分随时间平均变化的曲线,和基于在 ALSFRS-R 中测试的个体呼吸功能、呼吸困难 (图 7A)、端坐呼吸 (图 7B) 和呼吸功能不全 (图 8C) 的基线的平均变化条线图。

[0018] 图 8 显示条线图,描绘了通过对第 1 部分和第 2 部分的询问 ALSFRS-R 评分从基线的变化。

[0019] 图 9 显示治疗组 ALSFRS-R 从基线变化的箱线图。

[0020] 图 10 显示每个治疗组从基线到终末的 ALSFRS-R 变化。

[0021] 图 11 是显示安慰剂和 300mg 治疗组 ALSFRS-R 从基线变化的条线图。

[0022] 图 12 是研究的第 1 部分和第 2 部分的示意图。

[0023] 图 13 显示气管造口术或死亡时间的 Kaplan-Meier 估值 - 双盲治疗期 (安全群体)。

[0024] 图 14 显示从线性混合效应斜率模型评估的平均 (SE) ALSFRS-R 总评分曲线 (水平轴是在第 2 部分、第 4 周就诊开始活性治疗的周数)。

[0025] 图 15 显示对死亡时间的 Kaplan-Meier 评估的图形显示 (经由第 28 周的双盲治

疗期)。

[0026] 图 16 显示组合的死亡时间和 ALSFRS-R 总评分从基线变化的联合评分的平均 (SE) 等级图 (经第 28 周的双盲治疗期)。

[0027] 图 17 显示来自斜率线性混合效应模型的平均 (SE) ALSFRS-R 总评分估值图, 包括为死亡受试者中首次死亡后就诊输入 0 值 (经第 28 周的双盲治疗期)。

[0028] 图 18 显示直立肺活量斜率线性混合效应模型估值的平均 (SE) 图 (在经第 28 周双盲治疗期中, 为死亡受试者中首次死亡后就诊输入 0 值 - 从首次剂量的时间)。

[0029] 图 19 显示进食管安置时间的 Kaplan-Meier 估值 - 双盲治疗期 (安全性群体)。

[0030] 图 20 显示气管造口术或死亡时间的 Kaplan-Meier 估值 - 双盲治疗期 (安全群体)。

[0031] 图 21 显示在空腹条件下单次 50mg、150mg 和 300mg 剂量的口服施用之后平均血浆右旋普拉克索 (dexpramipexole) 浓度 - 线轴。

[0032] 图 22 显示空腹和进食条件下单次 150mg 剂量的口服施用之后平均血浆右旋普拉克索浓度 - 线轴。

[0033] 图 23 显示在空腹条件下第 1 天单次 50mg、150mg 和 300mg 剂量, 第 3 至 6 天每天两次剂量和第 7 天单次剂量的口服施用之后平均血浆右旋普拉克索浓度 - 线轴。

[0034] 图 24 显示右旋普拉克索或安慰剂的多剂量 41/2 天之后, 收缩期和舒张期血压的平均体位变化 (站立减去仰卧)。

[0035] 发明详述

[0036] 在描述本组合物和方法之前, 要理解, 本发明不限于所描述的特定方法、组合物或方法学, 因为这些可以改变。而且, 特定实施方案中描述的方法、组合物和方法学可互换使用。因此, 例如, 特定实施方案中描述的组合物、剂量方案、施用途径等等可以用于其他特定实施方案中描述的任何一种方法中。还要理解, 说明书中使用的术语仅为描述特定形式或实施方案的目的, 并且不是要限制本发明的范围, 本发明范围仅由所附权利要求书限定。除非另外定义, 本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解相同的含义。尽管与本文描述的那些类似或等同的任何方法可用于实施或试验本发明的实施方案, 但是现在描述优选的方法。本文提到的所有出版物和参考文献通过引用并入。本文任何内容不应解释为承认本发明没有资格借助在先发明而先于此类公开。

[0037] 必须注意, 如本文和所附权利要求书使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物, 除非上下文明确指明不同。

[0038] 包括过渡短语“由...组成”或“基本由...组成”的实施方案仅包括所提及的组分和无活性成分。例如, 基本由右旋普拉克索组成的组合物可以包括右旋普拉克索和可以提及或可以不提及的无活性赋形剂, 但不可以包含任何其他活性剂或神经保护药。由右旋普拉克索组成的组合物可以仅包括明确提及的组分。

[0039] 本文使用的术语“约”表示与之一起使用的数字的数值的加或减 10%。因此, 约 50% 表示 45% - 55% 的范围。

[0040] “任选的”或“任选地”可以用来表示随后描述的结构、事件或情况可以发生或可以不发生, 并且该描述包括其中事件发生的情况和其中事件不发生的情况。

[0041] “施用”与治疗剂组合使用时表示将治疗剂直接施用至靶组织或者将治疗剂以使

治疗剂积极影响其靶向组织的方式施用给患者。“施用”组合物可以通过口服施用、注射、输注、吸收或通过与其他已知技术组合的任何方法来实现。“施用”可以包括通过另一人例如护理提供者或装置施用的自我施用的行为。

[0042] 术语“改善”用来表示本发明改变其被提供、应用或施用的组织的外观、形式、特征和 / 或物理属性。“改善”还可以指活性剂被施用的个体的总体身体状态。例如,如果神经变性疾病的一个或更多个症状通过施用活性剂而被减轻,则个体的整体身体状态可以“改善”。

[0043] 本文使用的术语“治疗剂”表示用于治疗、对抗、缓解或预防患者不想要的病症或疾病的物质。

[0044] 本文使用的术语“治疗有效量”或“治疗剂量”可互换使用并且可以指在组织、系统、动物、个体或人中引发研究者、兽医、内科医生或其他临床医师所寻求的生物或医学应答的活性剂或药物化合物或组合物的量。生物或医学应答可以包括例如以下的一种或更多种:(1) 在可能易患疾病、病症或疾患但还未经历或展示所述疾病、病症或疾患的病理或症状的个体中预防所述疾病、病症或疾患,(2) 在经历或展示疾病、病症或疾患的病理或症状的个体中抑制所述疾病、病症或疾患,或阻止所述疾病、病症或疾患的病理和 / 或症状的进一步发展,和 (3) 在经历或表现疾病、病症或疾患的病理或症状的个体中缓解所述疾病、病症或疾患,或逆转该个体经历或表现的病理和 / 或症状。

[0045] 本文使用的术语“神经保护药”指可以预防、缓解或减缓神经元变性和 / 或神经元细胞死亡的进展的任何物质。

[0046] 术语“治疗”可用来表示具体疾患、疾病或病症的预防,具体疾患、疾病或病症相关症状的减轻,和 / 或具体疾患、疾病或病症相关症状的预防。在一些实施方案中,该术语指减缓疾患、疾病或病症的进展,或减轻具体疾患、疾病或病症相关症状。在一些实施方案中,该术语指减缓疾患、疾病或病症的进展。在一些实施方案中,该术语指减轻具体疾患、疾病或病症相关症状。在一些实施方案中,该术语指恢复由于具体疾患、疾病或病症而受损或丧失的功能。

[0047] 术语“患者”一般指本文描述的化合物被施用的任何活生物体,并且可以包括但不限于任何非人哺乳动物、灵长类动物或人。这种“患者”可以或可以不表现出特定疾病状态的体征、症状或病理。

[0048] 本文使用的术语“首次实验患者”指之前未接受普拉克索治疗((R)-普拉克索或(S)-普拉克索)、特别是(R)-普拉克索的患者,或者在接受起始剂量普拉克索之前没有接受普拉克索滴定方案的患者。

[0049] 本文使用的术语“对映异构体”、“立体异构体”和“旋光异构体”可互换使用并指含有不对称中心或手性中心并且相互成镜像的分子。而且,术语“对映异构体”、“立体异构体”或“旋光异构体”描述了以给定构型不能叠加在其镜像上的分子。

[0050] 本文使用的术语“旋光纯”或“对映异构体纯”可用来表示组合物含有化合物的至少 99.95% 的单一旋光异构体。术语“对映异构体富集的”可以用来表示组合物的至少 51% 是单一旋光异构体或对映异构体。术语“对映异构体富集”在本文用来指一个对映异构体相对于另一对映异构体的量的增加。“外消旋”混合物是大致等量的手性分子的 (6R) 和 (6S) 对映异构体的混合物。

[0051] 在本公开内容中,除非另外指定,词语“普拉克索”指 2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑的(6S)对映异构体。

[0052] 术语“药物组合物”表示包括至少一种活性成分的组合物,由此组合物适合在哺乳动物(例如但不限于,人)中考察指定的有效结果。本领域普通技术人员将理解适合确定活性成分是否具有技术人员需要的期望有效结果的技术。药物组合物可以例如含有右旋普拉克索或右旋普拉克索的药学可接受盐作为活性成分。可选地,药物组合物可以含有右旋普拉克索或右旋普拉克索的药学可接受盐作为活性成分。

[0053] 出于本公开目的,“盐”是任何酸加成盐,优选药学可接受的酸加成盐,包括但不限于卤酸盐,例如氢溴酸盐、盐酸盐、氢氟酸盐和氢碘酸盐;无机酸盐,例如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐;有机酸盐,例如磺酸盐(甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐)、乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、粘酸盐、扑酸盐、泛酸盐、草酸盐和马来酸盐;和氨基酸盐,例如天冬氨酸盐或谷氨酸盐。酸加成盐可以是单酸或二酸加成盐,例如二氢卤酸盐、二硫酸盐、二磷酸盐或二有机酸盐。在所有情况下,酸加成盐用作手性试剂,其不是基于对本公开产物的具体旋光异构体的相互作用或沉淀的任何预期或已知的偏好而选择。

[0054] “药学可接受的盐”意思是指在合理医学判断范围内适合与患者组织接触使用而无过度毒性、刺激、变态反应及类似反应并且符合合理的益处/风险比的那些盐。药学可接受的盐是本领域公知的。例如,Berge 等人.(1977) J. Pharm. Sciences, Vol 6. 1-19,详细描述了药学可接受的盐。

[0055] 如本文使用的术语“日剂量”指每天为患者施用或处方的普拉克索的量。该量可以多个单位剂量或单个单位剂量、在一天的单个时间或在一天的多个时间施用。

[0056] 如本文使用的“剂量”或“剂量”一般等于每天可以施用的活性成分的剂量。例如,右旋普拉克索的剂量可以是 150mg/天或 300mg/天。

[0057] 如本文使用的术语“单位剂量”可以用来表示含有预定量的活性化合物的治疗组合物的个别量。活性化合物的量一般等于可以每天一次或多次施用的活性成分的剂量。单位剂量可以是分次增加给予的期望日剂量的分数,例如剂量的二分之一或三分之一。例如,右旋普拉克索 150mg/天剂量可以作为 2 个各自 75mg 的单位剂量、3 个 50mg 的单位剂量、或 4 个 37.5mg 的单位剂量施用。

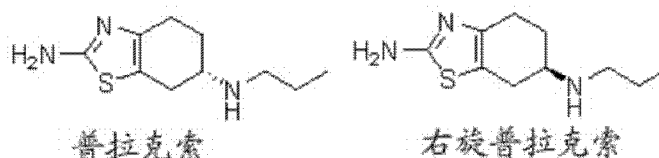
[0058] 贯穿本申请,术语“多巴胺能活性当量”(DAE)被提及表示多巴胺受体活性量度,等于 1mg 普拉克索在多巴胺受体处的活性。例如,具有 0.01 的 DAE 的右旋普拉克索的剂量在多巴胺受体处的活性等于 0.01mg 普拉克索的活性。DAE 还可以与许多药学术语相关,包括最大耐受剂量(MTD)、无可观察的副反应水平(NOEL)和为了清楚的非有效剂量。例如,普拉克索的 NOEL 剂量最优选低于 0.05mg。这反过来对应于低于 0.05 的 DAE。因此,具有 0.01 的 DAE 的右旋普拉克索的剂量将低于 0.05mg 的最优选普拉克索 NOEL 剂量的 DAE。在一些实施方案中,通过测量在 D₂ 和 / 或 D₃ 受体的结合亲和力(IC₅₀)或活性(EC₅₀),与 1mg 普拉克索的相同参数相比较,来确定 DAE。

[0059] 由于对特定受体或其他药学有效蛋白的亲和力而具有可证明的表型活性(即使该活性源于对未知靶标的亲和力)的分子的给药程度可以就该活性是以正向方式(“结合靶标”活性)还是以负向方式(“脱离靶标”活性)促进特定和期望的治疗效应来操作定义。

对于任何给定分子,许多“脱离靶标”活性可以在理论上被鉴定,但是“结合靶标”活性限于期望的治疗效应。达到这些活性可以被测量和定量或者可以与已知标准进行比较的程度,可以为这些类别的每一个产生活性指数(“活性当量”或“AE”),并产生比较“脱离靶标”活性与“结合靶标”活性的一个或更多个比值,用于比较分子间潜在的风险-益处比。

[0060] 右旋普拉克索((6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑)是合成的氨基苯并噻唑衍生物。通常称为普拉克索并且可以Mirapex®名称商业途径获得的右旋普拉克索的(6S)对映异构体是有效的多巴胺激动剂,其模拟神经递质多巴胺的效应。还已知普拉克索具有神经保护和多巴胺能活性,可能是通过脂质过氧化的抑制、线粒体代谢的正常化和/或氧自由基的解毒。因此,普拉克索可以作为在神经变性疾病例如帕金森病中观察到的细胞死亡级联和细胞活力丧失的抑制剂。此外,由氧和其他自由基的增加引起的氧化应激与致命的神经变性疾病肌萎缩性侧索硬化(ALS)相关,肌萎缩性侧索硬化(ALS)是涉及皮质、脑干和脊髓的运动神经元的进行性神经变性疾病。

[0061]



[0062] 预期两种对映异构体的神经保护活性需要约 10mg/天至约 1,500mg/天范围内的治疗剂量,而普拉克索对多巴胺受体 D₂ 家族的拮抗效应仅允许范围在 0.5 至 5.0mg/天的治疗剂量。然而,即使是这些低剂量,也报道了显著的不良反应。例如,Boehringer Ingelheim 对 Mirapex® 的产品说明书规定对人的最大耐受剂量是 4.5mg/天,并且低如 1.5mg 的普拉克索剂量已经显示在人中引起瞌睡。已经在啮齿类动物、狗、猴和人中研究了口服施用后的普拉克索单剂量毒性。在啮齿类动物中,在 70-105mg/kg 以上剂量时发生死亡,这相当于人剂量 7-12mg/kg 或对于 70kg (~150lb) 个体大约 500-850mg。在狗中,在 0.0007mg/kg 以上时发生呕吐,而猴在 3.5mg/kg 时表现主要刺激。在人受试者中,不耐受高于 0.20mg 的初始单剂量普拉克索。所有物种显示了与对普拉克索的多巴胺能激动作用放大的药效学响应相关的毒性体征。

[0063] 因此,普拉克索作为线粒体靶向神经保护剂的临床用途是不太可能的,因为神经保护或抗氧化/线粒体正常化作用所需的高剂量是不可及的,这是由于与(6S)对映异构体相关的高多巴胺受体亲和力。相反,(6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑(“右旋普拉克索”)是有效的线粒体靶向剂,其在施用时表现出优良的神经保护性质而无不良反应。此外,普拉克索和右旋普拉克索对多巴胺受体的功能性亲和力差异(例如,10,000-20,000 倍)比之前报道的大得多。因此,较高剂量的右旋普拉克索可以被患者耐受并且允许更大的脑、脊髓和线粒体浓度,增加了氧化应激和/或线粒体功能异常可以被减少的程度。右旋普拉克索的神经保护效应可以通过三种机制的至少一种而发生。第一种机制,右旋普拉克索可以能够减少线粒体能量产生受损的细胞中活性氧类的形成。第二种机制,右旋普拉克索可以部分恢复与阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩性侧索硬化病相关的降低的线粒体膜电势。第三种机制,右旋普拉克索可以阻断或减弱凋亡细胞死亡途径,该途径由阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化病和线粒体损伤的药理学模型产生。引发这些神经保护效应所需的高剂量右旋普拉克索一般需要右旋普拉克

索的高纯度制品,考虑了 (6S) 对映异构体污染的上限值 (0.5mg 至 5.0mg)。

[0064] 本发明实施方案一般涉及包括有效量的右旋普拉克索的药物组合物,和使用此类药物组合物治疗神经疾病例如肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 的方法。具体说,本发明实施方案涉及治疗神经疾病的方法,包括给需要治疗的患者每天施用至少约 150mg 右旋普拉克索的步骤,并且在其他实施方案中,可以给需要治疗的患者每天施用至少约 300mg 右旋普拉克索。此类施用可以作为每天一次的单一剂量进行,或者在某些实施方案中,可以每天两次或多次施用右旋普拉克索的两个或多个剂量。因此,本发明实施方案还涉及至少包括 50mg 右旋普拉克索和药学可接受的赋形剂的药物组合物,并且在一些实施方案中,此类药物组合物可以包括至少 75mg、100mg、125mg、150mg、300mg、400mg、500mg 或 600mg 右旋普拉克索和一种或更多种药学可接受的赋形剂,其可以如上所述被施用。在某些实施方案中,ALS 可以是四肢作用 ALS 或延髓作用 ALS。

[0065] 在不同实施方案中,施用或加入药物组合物的右旋普拉克索可以是对映异构体纯的或对映异构体富集至使得与残留 (6S)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑(普拉克索)相关的任何多巴胺能活性效应不存在或足够小以允许右旋普拉克索相对于对映异构体纯或对映异构体富集的普拉克索高剂量施用的程度。用于产生高纯度右旋普拉克索的方法的描述可以参见美国申请号 12/049,235,其在此通过引用整体并入。在一些实施方案中,用右旋普拉克索治疗可以包括施用约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、400mg 或更多、500mg 或更多、或 600mg 的日剂量而无与多巴胺能激动作用相关的不良副作用。例如,可以施用约 150mg 或更多、或约 300mg 或更多的右旋普拉克索的日剂量而对心律、血压或其他心脏活性无明显影响,可以使用例如否则将指示多巴胺激动剂治疗的 ECG 或血压表套袖测量。相反,与低剂量普拉克索治疗(每天小于 5mg)相关的不良副作用包括但不限于眩晕、幻觉、恶心、低血压、瞌睡、便秘、头痛、震颤、背痛、直立性低血压、张力亢进、抑郁、腹痛、焦虑、消化不良、肠胃气胀、腹泻、疹、共济失调、口干燥、锥体束外综合征、腿痉挛、颤搐、咽炎、鼻窦炎、出汗、鼻炎、泌尿道感染、血管舒张、流感综合征、唾液增加、牙齿疾病、呼吸困难、咳嗽增加、步态增加、尿频、呕吐、变态反应、高血压、痒症、低动力性、神经质、梦异常、胸痛、颈痛、感觉异常、心动过速、眩晕、声音改变、结膜炎、麻痹、耳鸣、流泪、瞳孔散大和复视。每天约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、400mg 或更多、500mg 或更多、或 600mg 或更多右旋普拉克索的施用已经显示引起这些副作用的任何一种。

[0066] 而且,因为右旋普拉克索是良好耐受的,在一些实施方案中,包括约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、400mg 或更多、500mg 或更多、或 550mg 或更多日剂量的右旋普拉克索的施用可以进行延长的时段,例如 12 周或更多、6 个月或更多、1 年或更多,并且在某些实施方案中 2、3、5 或 10 年或更多,并且在其他实施方案中持续无限时段。因此,本发明实施方案包括治疗 ALS 的方法可以包括施用右旋普拉克索持续延伸或延长的时段。在一些实施方案中,延长的时段可以是约 12 周或更长、约 6 个月或更长、约 1 年或更长,并且在其他实施方案中,治疗 ALS 的方法包括以维持给药方案施用右旋普拉克索。在此类实施方案中,维持给药方案可以包括每天施用约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、500mg 或更多、或 550mg 或更多右旋普拉克索而无任何滴定(或小于维持剂量的初始给药方案)。因此,不同实施方案涉及维持治疗,其中右旋普

拉克索的给药时间表维持延长的时段,而无滴定或以其他方式改变给药时间表。在此类实施方案中,延长的时段可以是约 12 周或更长、约 6 个月或更长、约 1 年或更长、2、3、4、5 或 10 年或更长,并且在某些实施方案中是无限时段。在其他实施方案中,维持给药可以包括每天施用小于初始日剂量,例如小于约 150mg 或小于约 300mg 的右旋普拉克索。此外,不希望受理论束缚,与多巴胺激动剂治疗相关的副作用,例如以上描述的那些,在右旋普拉克索治疗已经进行至少 12 周或更多并且在一些实施方案中至少 6 个月或 1、2、3、5 或 10 年或更多的时段之后可能不发生。

[0067] 在其他实施方案中,可以提供初始给药方案。在某些实施方案中,初始给药方案可以包括施用比作为单一施用的维持给药方案更高剂量的右旋普拉克索,或者通过在维持给药方案之前施用增加剂量持续有限时段。例如,在某些实施方案中,初始给药方案可以是每天约 300mg 至约 500mg 或更多右旋普拉克索,该初始给药方案可以持续 1、2、3、4、5、6 或 7 天、最多 4 周、最多 8 周、或最多 12 周。初始给药方案之后,患者可以被施用例如约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、400mg 或更多、500mg 或更多、或 550mg 或更多右旋普拉克索的维持给药方案持续无限时段,例如至少 12 周或更多或至少 6 个月或 1、2、3、5 或 10 年或更多。在一些实施方案中,经历维持的患者可以在维持剂量方案期间一次或更多次被施用一个或更多个更高剂量治疗。

[0068] 在不同实施方案中,右旋普拉克索可以被施用给表现出神经变性疾病症状的任何个体或易患神经变性疾病的个体。可以使用右旋普拉克索治疗的神经变性疾病的非限制性实例包括亨廷顿舞蹈症、代谢诱导的神经损伤、阿尔茨海默病、老年性痴呆、年龄相关的认知功能障碍、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、Lewy 体痴呆、神经变性痴呆、神经变性运动障碍、共济失调、Friedreich 共济失调、多发性硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、癫痫、运动神经元疾患或疾病、炎性脱髓鞘疾患、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、肝性脑病和慢性脑炎。因此,本发明组合物和方法可用于治疗表现出神经疾病症状或易患此类疾病的几乎任何个体。

[0069] 在特定实施方案中,右旋普拉克索可用于治疗 ALS。例如,在一些实施方案中,在两年或更短时间内诊断具有 ALS 的个体可以用右旋普拉克索治疗以减少、消除或减缓 ALS 或与 ALS 相关的症状的发展,所述症状例如精细运动功能丧失、粗大运动功能、延髓功能丧失和呼吸功能丧失。在其他实施方案中,右旋普拉克索可以被施用以减少或减缓包括但不限于以下症状的发展:震颤、肌肉控制丧失、书写能力丧失、运动或翻转能力丧失、言语丧失、吞咽不能、呼吸困难、等等。在其他实施方案中,具有发展的症状的个体或在开始治疗之前被诊断具有 ALS 超过 2 年的个体可以用右旋普拉克索治疗,并且此类个体可以通过以下而响应治疗:表现出一个或更多个 ALS 相关症状的减少或消除,或者在某些实施方案中,症状发生或发展的速率可以被降低,例如,运动功能丧失、言语和 / 或吞咽丧失的速率可以被减缓。

[0070] 在其他实施方案中,剂量依赖性应答可以与右旋普拉克索治疗相关联,并且在某些实施方案中,剂量依赖性应答可以在治疗进行更长的时段时被增强。例如,在一些实施方案中,被施用例如约 300mg 右旋普拉克索或更多、约 500mg 或更多、或约 600mg 或更多的日剂量的首次实验患者可以表现出比被施用小于 300mg 或小于 500mg 的右旋普拉克索日剂量的类似情况的首次实验患者在神经疾病的一个或更多个症状方面的更大改善。在此类实施

方案中,这种改善是因为更高剂量的施用可以在单次治疗治疗明显。然而,在一些实施方案中,由于施用更高日剂量的右旋普拉克索而导致的一个或更多个症状的增强的改善可以在开始这种治疗之后最多6个月或更长时间观察到。因此,在特定实施方案中,用更高剂量的右旋普拉克索的治疗可以进行延长的时段,并且与这种右旋普拉克索治疗相关的改善可以在治疗进行一段时间例如1、2、3、4、5、6或7天、最多1、2、4、6、8、12、24或48周、最多5、10、15或20年或者在所提及值之间的任何周数之后被发现。在其他实施方案中,用更高剂量的右旋普拉克索的治疗可以作为维持疗法进行,其中患者在治疗开始时被施用这种剂量的右旋普拉克索,之后随时间继续这种剂量的右旋普拉克索。在本文描述的方法实施方案的每一个中,本文描述的右旋普拉克索的任何剂量和/或右旋普拉克索的任何给药方案可以用于这种方法,并且这种剂量的持续施用可以持续所述时段的任何一个。

[0071] 在某些实施方案中,一个或更多个症状中观察到的改善可以随着治疗进展而增强,使得观察到改善之后,一个或更多个症状中进一步改善随着继续治疗而变得明显。不希望受理论束缚,开始治疗和首次观察改善之间的滞后可能是由于其中患者组织的一个或更多个中右旋普拉克索浓度增加至观察到症状改善的阈值水平的时段。观察到改善之前的任何滞后可以在患者间不同,并且可以根据例如患者统计数据或诸如年龄、疾病进展和/或疾病症状发作和开始治疗之间的时间等特征而不同。

[0072] 在其他实施方案中,右旋普拉克索可以被施用给需要治疗与ALS相关的过度体重减轻的患者。不希望受理论束缚,作为ALS主要症状的急速体重减轻可以与增加的能量支出、骨骼肌代谢亢进和称为恶病质的肌肉组织系统消耗有关。在各种实施方案中,施用的右旋普拉克索的总日剂量可以是例如小于150mg至300mg或更多、400mg或更多、500mg或更多、或600mg或更多。在本文描述的实施方案的每一个中,本文描述的右旋普拉克索的任何剂量和/或右旋普拉克索的任何给药方案可用于此类方法,并且此类剂量的继续施用可以继续任何所述时段。

[0073] 在一些实施方案中,当施用给首次实验患者时,右旋普拉克索可以通过滴定来施用,其中一个或更多个初始剂量小于150mg、小于300mg、小于400mg、小于500mg、小于600mg、等等。一般而言,普拉克索治疗需要滴定,因为普拉克索对首次实验患者具有显著的不良影响,并且据称,在其中剂量方案周期增加以达到更高剂量的周期内的滴定限制这些副作用。在本发明各种实施方案中,不需要右旋普拉克索的滴定。因此,如果右旋普拉克索的有效日剂量是例如150mg或300mg,右旋普拉克索的初始剂量可以是150mg或300mg右旋普拉克索,并且之后每个日剂量可以是150mg或300mg。因此,日剂量可以被认为是“稳定日剂量”。例如,右旋普拉克索治疗可以高水平起始而不需要滴定。因此,需要大于约150mg或约300mg或更多、400mg或更多、或约500mg或更多、或约600mg或更多剂量右旋普拉克索来治疗的首次实验患者可以在首次治疗期间施用约100mg或更多、约125mg或更多、约150mg或更多、300mg或更多、400mg或更多、500mg或更多、或600mg或更多右旋普拉克索,而没有发生在普拉克索以其初次治疗期间最终水平施用时所预期的不良作用。因此,本发明实施方案涉及用ALS治疗患者的方法,包括施用有效量的右旋普拉克索而无滴定。在某些实施方案中,有效量可以是每天约100mg或更多、约125mg或更多、约150mg或更多、300mg或更多、400mg或更多、500mg或更多、或600mg或更多,并且在一些实施方案中,有效量可以是每天约300mg或更多。在特定实施方案中,有效量可以分开的相等剂量每天两次施用。在某

些实施方案中,有效量可以每天两次或大约每 12 小时施用。在本文描述的方法实施方案的每一个中,本文描述的右旋普拉克索的任何剂量和 / 或右旋普拉克索的任何给药方案可用于此类方法,并且此类剂量的继续施用可以继续任何所述时段。

[0074] 本发明实施方案还涉及用于施用右旋普拉克索的剂量方案。例如,在一些实施方案中,剂量方案可以包括以一个或多个单位剂量的初始剂量右旋普拉克索,然后是具有与一个或多个单位剂量的初始剂量等量的右旋普拉克索的多个日剂量。这种实施方案不受初始剂量和日剂量的量的限制。例如,在特定实施方案中,初始剂量和多个日剂量的每一个可以是约 50mg 至约 300mg 或约 400mg、或约 500mg 或约 600mg 右旋普拉克索。在其他实施方案中,初始剂量和多个日剂量的每一个可以是约 100mg 或更多至约 300mg 或约 400mg 或约 500mg 或约 600mg 右旋普拉克索,并且在其他实施方案中,初始剂量和多个日剂量的每一个可以是约 300mg 或更多、约 400mg 或更多、约 500mg 或更多、或约 600mg 或更多的右旋普拉克索。在一些实施方案中,剂量方案的一个或多个单位剂量可以是 1 至 5 个单位剂量,并且在此类实施方案中,所述一个或多个单位剂量的每一个可以是基本上相等的。在其他实施方案中,剂量方案的每个单位剂量可以是固体单位剂量。本文描述用于右旋普拉克索的剂量方案的每一个可用于所述方法的任何一个,并且给药方案可以使用本文描述的任何组合物来进行。

[0075] 在特定实施方案中,右旋普拉克索可以被施用给 ALS 患者,并且在此类实施方案中,用右旋普拉克索治疗的 ALS 患者中观察到的改善可以显著好于常规治疗,例如利鲁唑。在一些实施方案中,所述改善可以表示为与治疗前获得的基线评分相比 ALS 功能评级量表修订版 (ALSRFS-R) 评分超过 20% 的增加,并且在其他实施方案中,这种改善可以表现为 ALSRFS-R 评分超过 30% 的增加。在某些实施方案中,ALSRFS-R 评分的提高可以在小于 9 个月、并且在一些实施方案中小于 6、3 或 1 个月内变得明显。利鲁唑是唯一批准用于 ALS 的治疗,甚至在延长治疗之后未能显示对 ALSRFS-R 评分的任何影响。大多数临床医师和临床研究人员认为导致 ALSRFS-R 评分斜率 20% 或更大改变的疗法是临床上有意义的。因此,基于 ALSRFS-R 评分,在右旋普拉克索治疗期间观察到的改善率明显且惊人地高于其他 ALS 治疗或无治疗。

[0076] 在不同实施方案中,右旋普拉克索可以被施用来治疗 ALS,而不引起与针对 ALS 的当前标准药物介入例如利鲁唑相关的不良事件。例如,总的不良事件率可能在接受伴随右旋普拉克索或者与安慰剂组合的利鲁唑的患者中较高。例如,接受利鲁唑的患者报道的头痛是未接受利鲁唑的那些患者的四倍。

[0077] 在一些实施方案中,右旋普拉克索可以被施用以改善具有神经疾病的个体的健康状况,并且在其他实施方案中,右旋普拉克索可以被施用以减轻一个或多个具体症状。例如,在特定实施方案中,右旋普拉克索可以被施用给 ALS 患者以改善与例如精细运动、言语和吞咽或其组合相关的症状。不希望受理论束缚,在此类实施方案中,与例如粗大运动功能和肺相关症状的改善相比,精细运动和言语和吞咽相关的症状的改善可以在开始右旋普拉克索治疗之后更短时段内变得明显。因此,虽然粗大运动功能和肺相关症状的改善可以在用右旋普拉克索治疗之后观察到,在一些实施方案中,右旋普拉克索可以被施用以比其他 ALS 症状更迅速地减轻精细运动和言语和吞咽相关症状。因此,在某些实施方案中,用右旋普拉克索治疗的 ALS 患者在必须采用饲管之前可以具有增加的时间,因为此类患者可以保

留其自主咀嚼和吞咽食物的能力。

[0078] 在其他实施方案中,右旋普拉克索可以被施用以减缓表现出神经疾病症状的患者的下降率和/或减少此类患者的死亡率。在此类实施方案中,由于用右旋普拉克索治疗,被诊断具有神经疾病例如 ALS 的患者群可以表现出增加的死亡时间、增加的存活率、和/或降低的死亡频率。而且,即使在死于 ALS 或另一神经疾病的用右旋普拉克索治疗的患者中,右旋普拉克索治疗可以改善此类患者死亡之前的生活质量。

[0079] 当以每天两次两个等剂量施用时,前述方法可以包括根据给药方案施用日剂量分别为 50mg、150mg 和 300mg 的右旋普拉克索,以实现范围从 836 ± 234 到 2803 ± 1635 到 6004 ± 2700 的剂量依赖性稳态 $AUC_{0-12}(h \times ng/mL)$ 。

[0080] 在其他实施方案中,右旋普拉克索治疗可以与其他治疗形式组合进行。在一些实施方案中,此类组合疗法可以产生协同效应,使得右旋普拉克索的效应被放大,其中一种或更多种症状显示比治疗前水平的显著改善。例如,在某些实施方案中,右旋普拉克索治疗可以与利鲁唑组合进行(同时或共时)而无不良作用或减少的症状缓解。在其他实施方案中,右旋普拉克索可以与其他治疗形式组合施用(同时或共时)而不产生不良作用,所述其他治疗形式包括但不限于 2008 年 12 月 12 日提交的美国临时申请号 61/113,680 和 2009 年 8 月 19 日提交的美国临时申请号 61/090,094 的那些,每一个申请在此通过引用整体并入。

[0081] 在一些实施方案中,右旋普拉克索的药物组合物可以通过引发神经保护、抗氧化、抗凋亡或其他有益的细胞效应来实现上述效应,而无与常用于治疗神经变性疾病的多巴胺激动剂相关的副作用。不受理论束缚,递送临床有效剂量的右旋普拉克索而无剂量限制的副作用的能力可以通过以下来实现:(i) 纯度在检测限内的右旋普拉克索的合成;和(ii) 右旋普拉克索对多巴胺受体具有比其对映异构体普拉克索明显更低的亲和力。关于右旋普拉克索神经保护、抗氧化、抗凋亡等活性的分子基础的进一步细节,包括右旋普拉克索与普拉克索活性的比较,可以参见美国申请号 11/957,157,其在此通过引用整体并入。

[0082] 本发明的各种实施方案包括通过施用治疗有效量例如约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、或约 300mg 或更多的右旋普拉克索来治疗神经变性疾病的方法。根据此类实施方案,通过与一种或更多种药学可接受的载体组合,右旋普拉克索可以被配制为药物组合物或治疗组合物。在一些实施方案中,此类药物或治疗组合物可以配制为用于口服施用途径的片剂或胶囊形式。此类制剂中的非活性成分的组成和量可以取决于活性成分的量、片剂或胶囊的尺寸和形状。此类参数可以容易被本领域技术人员所认识和理解。

[0083] 在各种实施方案中,本发明药物组合物可以具有至少 99.5%、至少 99.6%、至少 99.7%、至少 99.8%、至少 99.9%、至少 99.95% 或者在一些实施方案中至少 99.99% 的右旋普拉克索的手性纯度。在特定实施方案中,右旋普拉克索的手性纯度可以是约 100%。这种高手性纯度的右旋普拉克索允许可以具有宽的个体和日剂量范围的治疗和药物组合物。这样,本发明提供了仅包括药学可接受剂量的右旋普拉克索的组合物,并且在一些实施方案中,此类药物组合物还可以包括药学可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0084] 在某些实施方案中,保持手性纯的右旋普拉克索中普拉克索, (6S)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑的量可以是不超过约 1.0mg 的量,并且在一些实施方案中,普拉克索的量可以是不超过约 0.75mg、约 0.5mg、约 0.25mg 或约 0.125mg 的量。在特定实施方案中,手性纯的右旋普拉克索中普拉克索的量可以小于约 0.125mg。因此,可以在

各种实施方案的含有手性纯右旋普拉克索的药物组合中施用的普拉克索的量可以小于 1.0mg/天、小于 0.5mg/天,并且在某些实施方案中小于 0.125mg/天。不希望受理论束缚,手性纯的右旋普拉克索中普拉克索的量可以是非有效剂量,使得此类组合中任何普拉克索不引发对施用本发明药物组合物的患者的显著效应。例如,作为含有至少约 99.8%手性纯右旋普拉克索的单个单位剂量施用给患者的右旋普拉克索的 300mg/天剂量可以含有小于 1.0mg/天的非有效剂量的普拉克索,约 99.9%手性纯右旋普拉克索的 300mg/天剂量可以包括小于 0.5mg/天的非有效剂量的普拉克索,并且约 99.98%右旋普拉克索的 300mg/天剂量可以包括小于 0.125mg/天的非有效剂量的普拉克索。

[0085] 手性纯右旋普拉克索可以被制备或转化为右旋普拉克索的药学可接受的盐。例如,在一些实施方案中,右旋普拉克索可以被配制为 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑二盐酸盐,其是药用盐并且可以提高右旋普拉克索在水中的溶解度。(6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑通过本领域已知的任何方法转化为可接受的盐。例如,(6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑二盐酸盐可以通过一步方法制备,其中 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑或 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑盐与浓盐酸在有机溶剂例如乙醇中在降低的温度例如约 0℃至约 5℃下反应。然后可以添加有机溶剂,例如甲基叔丁醚,并且反应可以被搅拌约 1 小时。可以通过过滤、乙醇洗涤和真空干燥而从反应混合物中回收产生的 (6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑二盐酸盐。

[0086] 适合口服施用的此类口服药物组合中右旋普拉克索的量可以变化。例如,在一些实施方案中,此类药物组合中右旋普拉克索的量可以是约 25mg 至约 1000mg、约 50mg 至约 1000mg、约 100mg 至约 1000mg、约 125mg 至约 1000mg、约 150mg 至约 1000mg、约 300mg 至约 1000mg、约 500mg 至约 1000mg、约 600 至约 1000mg,并且在某些实施方案中,右旋普拉克索的量可以是约 60mg 至约 300mg。本文具体化的组合物的每一个可以用于本文所述的任何方法或剂量方案。

[0087] 在各种实施方案中,右旋普拉克索的日剂量可以作为单一日剂量施用,或者可以分成全天施用的相等或不等量的两个或多个剂量。例如,在一些实施方案中,约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、500mg 或更多、或 600mg 或更多右旋普拉克索可以 1 至 5 个剂量施用,每个剂量含有等量的右旋普拉克索,并且在其他实施方案中,约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、500mg 或更多、或 600mg 或更多右旋普拉克索可以全天以 2 或 3 个剂量施用。在其他实施方案中,约 100mg 或更多、约 125mg 或更多、约 150mg 或更多、300mg 或更多、500mg 或更多、或 600mg 或更多右旋普拉克索可以 2 或 3 个剂量施用,其中一个剂量含有较高浓度的右旋普拉克索。例如,300mg 方案的一个剂量可以含有 100mg 右旋普拉克索,而在当天不同时间施用的第二剂量可以含有 200mg 右旋普拉克索。该日剂量可以用于本文描述的任何方法或剂量方案。

[0088] 本发明药物组合物或治疗组合物可以散装、作为单一单位剂量或作为多个单位剂量制备、包装、销售,并且可以通过其是活性的任何途径以常规方式施用。例如,组合物可以口服、眼部、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、经皮、皮下、腹膜内、囊内、鼻内、肠内、局部、皮下、通过吸入直肠、通过贮剂注射或通过埋植剂或通过使用阴道霜剂、栓剂、阴道栓剂、阴道环、直肠栓剂、子宫环和透皮形式例如贴片和霜剂来施用。具体的施用方式取

决于适应症。具体施用途径和剂量方案的选择可以由临床医师根据已知方法调节或滴定,以获得最佳临床响应。本文描述的所有方法可以通过以本文描述的任何此类施用途径施用右旋普拉克索来进行。此外,右旋普拉克索可以通过使用针对本文所述所有剂量方案的任何此类施用途径来递送。

[0089] 固体剂量的含有右旋普拉克索的药物制剂可以包括但不限于片剂、胶囊、扁囊剂、小片、丸剂、粉剂和颗粒剂;局部剂量形式,包括但不限于溶液、粉剂、流体乳液、流体悬液、半固体、膏剂、糊剂、霜剂、凝胶和果冻、和泡沫剂;胃肠外剂量形式,包括但不限于溶液、悬液、乳液和干粉;包括有效量的本发明聚合物或共聚物。本领域还已知,活性成分可与药学可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水媒介物、水溶性媒介物、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、增湿剂、增溶剂、防腐剂等一起包含于此类制剂中。施用方式和方法是本领域已知的,并且技术人员可以参考各种药理学指导文献。例如,可以参考 Modern Pharmaceutics, Banker&Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); 和 Goodman&Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 第6版, MacMillan Publishing Co., New York (1980)。

[0090] 对于口服施用,化合物可以通过将这些化合物与本领域公知的药学可接受的载体组合而容易地配置。此类载体使本发明化合物能够被配制为片剂、丸剂、锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆体、悬液等,由待治疗的患者口服摄取。口服使用的药物制剂可以如下获得:添加固体赋形剂,任选地研磨得到的混合物,并且如果需要,在添加适合辅剂之后加工颗粒混合物以获得片剂或锭剂核心。适合的赋形剂包括但不限于填充剂例如糖,包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇;纤维素制剂,例如但不限于玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以添加崩解剂,例如但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐例如藻酸钠。

[0091] 在一些实施方案中,药物组合物可以适合口服施用,例如固体口服剂型或胶囊,并且在某些实施方案中,组合物可以是片剂。此类片剂可以包括任何数量的其他物质,例如一种或更多种粘合剂、一种或更多种润滑剂、一种或更多种稀释剂、一种或更多种润湿剂、一种或更多种表面活性剂、一种或更多种分散剂、一种或更多种着色剂、等等。此类片剂可以通过本领域已知的任何方法来制备,例如通过压制或模制。压制片剂可以通过在适合机器中压制自由流动形式例如粉末或颗粒的组合物成分来制备,模制片剂可以通过在适合机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物来制备。某些实施方案的片剂可以是未包衣的,并且在其他实施方案中,它们可以通过已知技术来包衣。

[0092] 在为口服施用制备的其他实施方案中,本发明药物组合物可以提供为具有适合包衣的锭剂核心。在此类实施方案中,锭剂核心可以使用浓缩糖溶液制备,其可以任选含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚羧乙酸凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。在一些实施方案中,可以向片剂或锭剂包衣中添加染料或色素以标识或表征不同组合的活性化合物剂量。在其他实施方案中,包括有效量的右旋普拉克索、为口服施用制备的药物组合物可以包括但不限于明胶制成的推合式胶囊以及明胶增塑剂例如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推合式胶囊可以含有与填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁和任选稳定剂混合的活性成分。在软胶囊

中,活性化合物可以溶解或悬浮于适合的液体,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可以添加稳定剂。用于口服施用的所有制剂应该是适合这种施用的剂量。

[0093] 在其中片剂和锭剂核心被包衣的实施方案中,包衣可以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供经更长时段的持续作用。此外,此类包衣可以被适应以预定方式释放右旋普拉克索(例如,以实现控制释放制剂),或者它可以被适应直到穿过胃之后释放活性化合物(肠溶衣)。此类实施方案涵盖的适合的包衣可以包括但不限于糖包衣、膜包衣(例如,羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸酯共聚物、聚乙二醇和/或聚乙烯吡咯烷酮)或肠溶衣(例如,甲基丙烯酸共聚物、乙酸酐酸纤维素、酞酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸酐酸聚乙烯、紫胶和/或乙基纤维素)。而且,可以向一些实施方案的包衣中加入延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。在其他实施方案中,固体片剂组合物可以包括适应以防止组合物不想要的化学变化,例如减少在活性药物释放之前的化学降解的包衣。

[0094] 本发明实施方案涵盖的适合口服施用的药物组合物可以包括治疗有效量的右旋普拉克索和非有效剂量的普拉克索,并且还可以包括一种或更多种稀释剂、一种或更多种崩解剂、一种或更多种润滑剂、一种或更多种色素或着色剂、一种或更多种明胶、一种或更多种增塑剂、等等。例如,在一些实施方案中,片剂可以包括右旋普拉克索、约20%至约50%重量的稀释剂、约10%至约30%重量的第二稀释剂、约2%至约6%重量的崩解剂和约0.01%至约2%重量的润滑剂,并且在特定实施方案中,此类片剂可以包括有效量的右旋普拉克索、约20%至约50%重量的微晶纤维素、约10%至约30%重量、约2%至约6%交聚维酮或交联甲羧纤维素和约0.01%至约2%重量的硬脂酸镁。在其他实施方案中,药物组合物可以包括任何量或组合的未经纤维素、甘露糖醇、钠、交聚维酮、交联甲羧纤维素硬脂酸镁、或其组合。

[0095] 在此类实施方案中,适合口服施用的药物组合物可以包括至少约50mg右旋普拉克索,并且在一些实施方案中,此类药物组合物可以包括至少约75mg右旋普拉克索、至少约100mg右旋普拉克索、至少约150mg右旋普拉克索、至少约200mg右旋普拉克索、至少约250mg右旋普拉克索、300mg右旋普拉克索、至少约500mg右旋普拉克索、至少约600mg右旋普拉克索、至少约750mg右旋普拉克索或至少约1000mg右旋普拉克索。在某些实施方案中,以上述任何剂量制备的适合口服施用的此类药物组合物可以包括小于约0.125mg的非有效剂量的普拉克索。

[0096] 在一些实施方案中,包括右旋普拉克索的药物组合物可以被制备为在适合注射的油或水媒介物中的悬液、溶液或乳液。在此类实施方案中,配制用于胃肠外施用的此类液体制剂还可以包括配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。此类注射制剂可以通过任何途径施用,例如皮下、静脉内、肌肉内、动脉内或弹丸注射或连续输注,并且在其中注射制剂通过连续输注施用的实施方案中,此类输注可以被进行约15分钟至约24小时的时段。在某些实施方案中,注射制剂可以单位剂量形式提供,例如在添加防腐剂的安瓿或多剂量容器中。

[0097] 在其他实施方案中,右旋普拉克索可以被配置为贮存制剂,并且此类长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或者通过肌肉内注射施用。贮存注射剂可以约1至约6个月或更长间隔施用。因此,例如,化合物可以与适合聚合体或疏水材料(例如,作为在可接受油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者作为微溶的衍生物,例如作为微溶的盐。

[0098] 在其他实施方案中,包括右旋普拉克索的药物组合物可以被配制用于口腔或舍下施用。在此类实施方案中,药物组合物可以被制备为以任何常规方式配制的咀嚼片、快速熔体或软锭剂。

[0099] 在其他实施方案中,包括右旋普拉克索的药物组合物可以被配制为通过吸入施用。在此类实施方案中,根据本发明的药物组合物可以气溶胶喷雾形式从加压包或喷雾器递送,使用适合的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。在加压气溶胶情况下,剂量单位可以通过提供递送计量的量的阀来测定。例如,用于吸入器或吹入器的明胶的胶囊和药筒可以被配制为含有化合物和适合的粉末基底例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0100] 在其他实施方案中,包括右旋普拉克索的药物组合物可以配制为直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规的栓剂基底例如可可脂或其他甘油酯。

[0101] 在一些实施方案中,包括右旋普拉克索的药物组合物可以被配制用于透皮施用。例如,此类药物组合物可以被制备为应用至膏药或通过提供给患者的透皮治疗系统来应用。在其他实施方案中,用于透皮施用的包括右旋普拉克索的药物和治疗组合物可以包括适合的固体或凝胶相载体或赋形剂,例如但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物,例如聚乙二醇。

[0102] 在一些实施方案中,包括右旋普拉克索的药物组合物可以作为单一治疗剂单独施用。在其他实施方案中,包括右旋普拉克索的药物组合物可以与一种或更多种其他活性成分组合施用,所述其他活性成分例如佐剂、蛋白酶抑制剂或其他相容的药物或化合物,其中发现这种组合在实现本文所述方法的期望效应中是期望或有利的。

[0103] 本文为了清楚而单独描述的有关本发明方法的疾病状态、患者类型(首次实验与非首次实验)、日剂量、无可检测不良作用水平的剂量、非有效剂量和手性纯度的实施方案可以任何适合的组合结合。

实施例

[0104] 实施例 1

[0105] 实施例 1 是随机的安慰剂对照双盲平行组多中心研究,以评价 ALS 患者中口服施用 3 剂量水平的右旋普拉克索与安慰剂持续 12 周的安全性、耐受性和临床效应。在第 1 部分中,80 个合格患者以 1 : 1 : 1 : 1 的比例被随机分入 4 个治疗组之一,用右旋普拉克索(50mg、150mg 或 300mg 总日剂量)或安慰剂治疗 12 周。剂量施用为每 12 小时 25mg、75mg 或 150mg 右旋普拉克索、或每 12 小时安慰剂。

[0106] 安全性评价在基线、剂量后第 1 天、第 1 周、第 2 周、第 4 周、第 8 周和第 12 周(或者如果受试者过早中止,则在研究结束时)安排的研究考察进行。临床状态评估,包括 ALS 功能评级量表(修订版)(ALSFRS-R)、肺活量(VC)和 McGill 生活质量单项量表(McGill SIS),在基线、第 4 周、第 8 周和第 12 周(或者如果受试者过早中止,则在研究结束时)进行。CSF 和血浆样品在基线和第 12 周收集用于蛋白质组分析,以研究指示 ALS 疾病进展的潜在替代标志物并评价可能与右旋普拉克索治疗相关的替代标志物的变化。

[0107] 八十(80)例患者被计划招募并以 1 : 1 : 1 : 1 的比例随机分入 4 个治疗组之一,每个治疗组别分配 20 名受试者。以下临床诊断具有家族性或偶发性 ALS 的 21 至 80 岁受试

者符合招募条件：根据世界神经病学联合会 El Escorial 标准满足诊断 ALS 的可能的、实验室支持的很可能的、很可能的或确定的标准的受试者；ALS 症状出现 < 24 个月的受试者；和根据年龄、身高和体重预测的直立 VC > 65% 的受试者。在随机化时使用利鲁唑(Rilutek®)的受试者需要继续在整个研究期间服用相同剂量水平的利鲁唑。有生育能力的妇女(WOCBP)必须同意在参与研究期间使用 2 种介入避孕的方法。男性配偶的手术绝育(即,输精管切除术)被认为是一种有效的介入避孕方法。然而,认为使用安全期避孕法是不充分的。WOCBP 还必须同意怀孕测试,并且在周期性研究考察时没有怀孕。其性伴侣是 WOCBP 的非手术绝育的男性必须同意保证其配偶在研究开始之前使用至少一种高效避孕方法(例如,口服、注射或植入的激素方法,或子宫内装置),持续研究期间,并持续研究给药的最后一剂之后 28 天。

[0108] 通过引入以下来评估临床状态:(1) 评估功能状态的 ALSFRS-R;(2) 评估肺功能的 VC;和(3) 评估大体生活质量的 McGill 单项量表(SIS)。收集血浆和 CSF 样品来评估运动神经元应激和损失的潜在替代标志物例如半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平的潜在药物相关变化。第 1 部分研究纪要的样品分析是不完整的,但这些数据将第 2 部分研究报告中报道。

[0109] 共计 102 名受试者被随机化为 20US 地点并接受至少 1 个剂量的研究给药:27 名受试者接受安慰剂,23 名受试者接受右旋普拉克索 50mg,26 名受试者接受右旋普拉克索 150mg,并且 26 名受试者接受右旋普拉克索 300mg。地点招募范围 1 至 10 名受试者。共计 98 名受试者(96%)完成第 1 部分研究。两名受试者(50mg 剂量组 1 名,300mg 剂量组 1 名)撤回同意,并且 2 名受试者(安慰剂组 1 名,300mg 组 1 名)由于不良事件而中止。治疗组中随机化时的平均疾病持续时间(从 ALS 症状开始到研究中给药的第 1 天的平均)是 427 天(15.25 个月)。安慰剂组和 150mg 组具有最长的平均疾病持续时间(分别为 473 天和 458 天),而 50mg 和 300mg 组具有最短的平均疾病持续时间(分别为 381 天和 391 天)。

[0110] 研究的第 1 部分期间没有发生死亡。5 名受试者报告了总计 6 种 SAE:50mg 组 2 名受试者,300mg 组 3 名受试者。考察者判断没有 SAE 与研究给药治疗相关。两名受试者由于不良事件而中止研究:一名(1)由于激越性抑郁(安慰剂),一名(1)由于恶心(300mg)。102 名受试者中 92 名(90%)报告了至少 1 种 AE,并且治疗组中报告 AE 的受试者的百分比类似(安慰剂、50mg、150mg 和 300mg 组分别为 93%、83%、96%和 89%)。在联合积极治疗组中报告事件的受试者总数的至少 10%的受试者以降低的频率报告的 AE 是摔倒(32%)、肌无力(24%)、腰穿后综合症(19%)、头痛(13%)和恶心(11%)。在联合积极治疗组中至少 5%的受试者以 ≥ 5% 大于安慰剂的发生率报告的不良事件包括摔倒、恶心和关节痛。报告了已经被考察者判断为可能或很可能治疗相关的至少 1 种 AE 的受试者的百分比是 22%(安慰剂)、17%(50mg)、42%(150mg)和 27%(300mg)。

[0111] 符合预先规定的潜在临床显著性的预定标准的 ECG 异常的发生率在治疗组中没有差异。没有任何一个受试者具有符合潜在临床显著性的预定标准的血液学参数的异常。12 周研究期间报告的不良事件数目总结于表 1。这些数据指示右旋普拉克索是安全和良好耐受的。

[0112] 表 1:不良事件

[0113]

组	N	总 AE N(%)
安慰剂	27	25(92.6%)
50 mg	23	19(82.6%)
150 mg	26	25(96.2%)
300 mg	26	23(88.5%)

[0114] 基线的 ALSFRS-R 平均评分在治疗组中是类似的。从基线到终点的 ALSFRS-R 总评分的平均变化是 -3.6 (安慰剂)、-5.0 (50mg)、-3.3 (150mg) 和 -2.2 (300mg)。在 300mg 组中,从基线到研究终点的 ALSFRS-R 评分平均和中值下降与安慰剂组相比分别减少 39% 和 50%。

[0115] SAP 中规定的 ALSFRS-R 数据的初步分析是研究期间治疗效应对 ALSFRS-R 评分斜率的线性混合效应分析。安慰剂组观察到的斜率是 -1.278, 而 300mg 组观察到的斜率是 -0.878, 相对于安慰剂组有 31% 的提高。治疗组中治疗效应对 ALSFRS-R 评分斜率的初步分析是 $p = 0.1087$ 。

[0116] 剂量应答表观积极趋势的考察分析通过研究终点剂量的 ALSFRS-R 总评分从基线的变化的回归来进行。该分析不是显著的 ($p = 0.0655$)。当选择的协变量 (性别、基线时 ALS 症状的持续时间、同时的利鲁唑使用、和基线 ALSFRS-R 评分) 被加入回归模型时, ANCOVA 是显著的 ($p = 0.0475$)。对于两个分析, 50mg 组在终点时 ALSFRS-R 的较低平均变化贡献了这些试验的显著性。

[0117] 进行剂量的 ALSFRS-R 总评分从基线的变化的 ANCOVA 以调整选定的基线协变量 (性别、基线时 ALS 症状的持续时间、同时的利鲁唑使用、和基线 ALSFRS-R 评分)。300mg 组与安慰剂组相比, 研究终点时的 ALSFRS-R 总评分从基线的变化 (LOCF) 被提高 ($p = 0.0412$)。

[0118] 利鲁唑对所有治疗组中 ALSFRS-R 评分从基线到研究终点的变化无影响。在安慰剂组, 16 名受试者接受利鲁唑, 而 11 名受试者没有。对于该组, ALSFRS-R 评分从基线到研究终点的平均变化分别是 -3.6 (安慰剂加利鲁唑) 和 -3.5 (安慰剂, 无利鲁唑)。

[0119] 根据该 10-点 McGill 生活质量 (QOL) 量表在基线的平均评分是 7.0 (安慰剂)、6.8 (50mg)、7.3 (150mg) 和 8.1 (300mg)。基线的中值评分是 7.0 (安慰剂和 50mg) 和 8.0 (150mg 和 300mg)。终点时 QOL 评分从基线的平均变化是 0.0 (安慰剂)、-0.6 (50mg)、-0.6 (150mg) 和 -0.9 (300mg)。在安慰剂组中每个时间点从基线的平均变化被一个异常者影响, 该异常者报告了基线时 0 的评分 (由于与腰穿手术相关的不适) 并随后对所有治疗就诊报告了 10 的评分。

[0120] 药代动力学分析是基于 25mg Q12H ($n = 8$)、75mg Q12H ($n = 8$) 和 150mg Q12H ($n = 4$) 组的 20 名受试者的数据。该剂量范围内的药代动力学是线性的。在研究第 10 天 (最早的 PK 研究日) 之前实现了稳态, 与 6.63 小时至 8.73 小时观察到的清除半衰期一致。CL/F 和 V_z/F 在剂量组中是类似的。同样, 治疗组中 T_{max} 是类似的, 对于 25、75 和 150mg 每 12 小时组分别是 1.77、1.82 和 1.70 小时。 C_{max} 和 AUC 随剂量成比例增加。对未生物利用率校正的血浆清除率 (CL/F)、未生物利用率校正的分布容量 (V_z/F) 和半衰期 ($t_{1/2}$) 的参数评估在 2 个群体之间是类似的。

[0121] ALSFRS-R 被分成 4 个相等部分或子域, 代表了疾病对精细运动功能、粗大运动功

能、延髓功能和呼吸功能的影响。这些子域以所列顺序（最高速率至最低速率）的不同速率下降。在第 1 部分接受安慰剂的受试者中，精细运动子域评分下降速率高于粗大运动子域、延髓子域或呼吸子域（平均值 $\pm$ SEM/%总评分；分别为 $-1.4 \pm 0.30/38\%$ 、 $-0.9 \pm 0.36/24\%$ 、 $-0.8 \pm 0.25/22\%$ 、 $-0.6 \pm 0.22/16\%$ ）。接受安慰剂的受试者和接受 300mg/天右旋普拉克索的受试者之间研究终点的最大差异存在于平均精细运动域（ -1.4 ± 0.30 与 -0.6 ± 0.24 ， $p = 0.043$ ；图 1）。

[0122] ALSFRS-R 总评分从基线的 6 分或更大下降已经用于鉴定未能响应药物治疗的受试者。在该试验中，在第 1 部分中，当 ALSFRS-R 总评分从基线到 12 周的 6 分或更大下降在事后分析中用于定义治疗失败时，观察到了显著的剂量依赖性效应。失败数目在安慰剂组中总计 9 名受试者（33%）；在 50mg/天组中 8 名受试者，在 150mg/天组中 4 名受试者（15%），并且在 300mg/天组中 2 名受试者（8%）（逻辑回归分析， $p = 0.014$ ；图 2）。在图 2 中，失败线被定义为虚线或之下的任何，并且红线是在所示周的中值下降。

[0123] 在第 1 部分的基线，直立肺活量（VC）值在四个治疗组中是类似的（表 2A, 2B）。基于线性混合效应模型，直立 VC 的斜率在治疗组中无显著差异（ $p = 0.5438$ ）。然而，被定义为从基线到第 12 周 20% 或更大的 VC 减少的治疗失败数目在安慰剂组中总计 8 名受试者（30%）；在 50mg 组中 3 名受试者（13%），在 150mg 组中 3 名受试者（12%），并且在 300mg 组中 1 名受试者（4%）（逻辑回归分析， $p = 0.028$ ；图 3）。在图 3 中，红色线代表经第 1 部分 12 周的 VC 中值下降，血线是从基线 20% 变化，被定义为治疗失败水平。

[0124] 表 2A. 未调整的斜率估值

[0125]

	50 mg	300 mg	% 减少	p 值
精细	-0.311	-0.211	32.15%	0.1539
粗大	-0.305	-0.320	-4.92%	0.8187
延髓	-0.364	-0.310	14.84%	0.5487
呼吸	-0.270	-0.186	31.11%	0.3491

[0126] 表 2B. 零填补斜率估值

[0127]

	50 mg	300 mg	% 减少	p 值
精细	-0.440	-0.238	45.91%	0.0189
粗大	-0.390	-0.338	13.33%	0.4830
延髓	-0.578	-0.376	34.95%	0.1289
呼吸	-0.575	-0.255	55.65%	0.0363

[0128] ALSFRS-R 子域结果的进一步分析表明，与每个子域相关的特定行为可以因右旋普拉克索的施用而被改善。如图 4 所示，与精细运动技能相关的行为显示用右旋普拉克索和特别是 300mg/天右旋普拉克索治疗的患者中超过基线的剂量依赖性提高。如图 4A 指示，接受日剂量 30mg 右旋普拉克索的患者表现书写评分几乎无降低，而接受安慰剂或更小日剂量右旋普拉克索的患者表现书写评分降低。类似地，接受 300mg/天右旋普拉克索的患者在切食物和穿衣和卫生评分方面比接受安慰剂或更小剂量右旋普拉克索的患者表现更少的降低（图 4B 和 4C）。如图 5 所示，当患者接受右旋普拉克索和特别是 300mg/天右旋普拉克索时，与延髓功能相关的行为也表现 ALSFRS-R 评分超过基线的较不明显的降低。在被量化

的行为中, 吞咽评分表现出比其他行为更好地被维持 (图 5A)。与粗大运动和呼吸行为相关的评分也符合类似趋势, 如图 6 和 7 所示。如图 8 图标所示, 在第 1 部分中与所述子域相关的个体行为的改善一般超过安慰剂, 并且在第 2 部分期间, 根据收集的数据发现类似趋势。因此, 在安慰剂冲洗和再随机化之后, 患者中表现 ALSFRS-R 评分的较慢下降。

[0129] 与安慰剂相比, 右旋普拉克索在以总日剂量 50mg、150mg 和 300mg 治疗 12 周的 ALS 患者中是安全的和良好耐受的。在研究的第 1 部分期间没有死亡或治疗相关的 SAE。研究中除了 4 名受试者外全部完成 12 周的治疗: 2 名受试者撤回同意, 2 名受试者由于 AE 而中止治疗。活性治疗组中报告的大多数频繁 AE 是摔倒、肌无力、腰穿后综合症、头痛和恶心。治疗前的组中 AE 发生率、或生命体征、ECG 或符合潜在临床显著性的预定标准的实验异常发生率没有差异。治疗对 ALSFRS-R 总评分斜率的影响的初步预定分析不是统计学上显著的 ($p = 0.1087$); 然而, 对 300mg 组估计的斜率相对于安慰剂组估计的斜率提高了 31%。而且, 在安慰剂组和 300mg 组之间观察到 ALSFRS-R 总评分从基线到终点的平均和中值变化的有意义的差异 (分别为 39% 和 50%)。与安慰剂组相比, 300mg 组的协变量调整的考察分析在第 12 周产生 ALSFRS-R 变化的显著提高 ($p = 0.0412$)。根据 ALS 专科医师的最近考察, 认为 ALSFRS-R 下降的 25% 的减少是临床上显著的, 而认为 50% 的减少是临床上非常显著的。因此, 与安慰剂相比, 300mg 组观察到的功能下降的提高处在或接近 ALS 专科医师所认为的临床上非常显著的治疗效应的水平。这种结果在仅 12 周期间的小研究中不是预期的, 因为检测对 ALS 临床状态的影响的典型研究设计利用了大量被治疗 12 个月的受试者 (每组别 ~ 200 名)。治疗组中 VC 或 McGill QOL 评分从基线到终点的变化无有意义的差异。药代动力学分析证明, 与基于健康成年志愿者的数据的估值相比较, 测试剂量范围内的线性药代动力学和清除率、分布容量和 $t_{1/2}$ 的 PK 估值在 ALS 患者中是类似的。本研究结果说明, 右旋普拉克索在以高达 300mg/ 每天的剂量治疗 12 周的 ALS 受试者中是安全和良好耐受的, 并且还表明右旋普拉克索可能具有减缓 ALS 功能下降的潜力, 这通过 ALSFRS-R 来测量。

[0130] 在整个研究中使用 ALS 功能评级量表修订版 (ALSFRS-R) 来跟踪 ALS 症状的剂量相关变化。在临床试验以及临床实践中, 评分 048 的 ALSFRS-R 用来评价 ALS 患者的总体功能状态。图 9 显示每个治疗组以 4 周间隔获取的受试者 ALSFRS-R 总评分结果的箱线图。图 10 显示每个治疗组中每个受试者在 x 轴上指示的从基线的变化, 线指示组的中值评分, 并且基线由 0 指示。这些数据显示 12 周研究中从基线到终点的平均 / 中值变化是: 安慰剂 -3.6/-4.0, 50mg 治疗组 -5.0/-3.0, 150mg 治疗组 -3.3/-2.5, 和 300mg 治疗组 -2.2/-2.0。因此, 相对于安慰剂组, 300mg 治疗组显示从基线到终点的平均 ALSFRS-R 变化的 39% 提高和从基线到终点的中值 ALSFRS-R 变化的 50% 提高, 如图 11 图形显示。12 周研究期间 ALSFRS-R 的这种剂量相关提高表明, 大于约 300mg 右旋普拉克索的日剂量可以减缓 ALS 症状进展速度, 所述症状包括例如运动功能丧失。

[0131] 实施例 2

[0132] 如表 3 所示, 第 1 部分中治疗组经历与基线水平相比超过 7% 体重减轻的患者数目, 研究中作为不良事件的预定标准。符合该标准的六名研究受试者中, 五名受试者接受安慰剂或测试的最低剂量 50mg/ 天右旋普拉克索, 而较高剂量组中仅一名患者符合过度体重减轻的标准。

[0133] 表 3 :右旋普拉克索治疗的 ALS 患者的体重减轻

[0134]	右旋普拉克索	右旋普拉克索	右旋普拉克索
[0135] 安慰剂	50mg	150mg	300mg
[0136] 体重 3/26 (11.5%)	2/22 (9.1%)	0/24 (0.0%)	1/25 (4.0%)

[0137] 实施例 3

[0138] 完成第 1 部分（如实施例 1 所列）的受试者有资格进入研究的第 2 部分。第 2 部分是随机双盲 2 组别平行组延伸研究，评价口服施用 2 个剂量水平的右旋普拉克索（50mg 和 300mg）的长期安全性、耐受性和临床效应。在第 1 部分结束后，进行 4 周单盲安慰剂清除期。然后使受试者随机分入 2 个日剂量水平右旋普拉克索（50mg 或 300mg）之一，并在第 2 部分中治疗达 72 周。基于来自第 1 部分的 300mg/ 天的治疗效应的初步证据，在试验结束时积极的受试者有机会继续接受安全性延伸方案的公开标签的高剂量右旋普拉克索（300mg/ 天）。研究的第 1 部分和第 2 部分的研究示意图示于图 12。

[0139] 预期在第 1 部分第 12 周就诊结束时转入研究的第 2 部分；因此，第 1 部分第 12 周评价不需要在第 2 部分开始时重复，并且这些评价用作安慰剂清除期的基线。在第 2 部分开始时，所有受试者参与单盲（受试者盲）的 4 周清除期，期间所有受试者接受安慰剂并观察撤回效应。在清除期间，受试者被指示继续接受其每 12 小时的研究治疗，并且在第 2 部分第 4 周剂量前就诊的早上停止给药。在第 4 周就诊前，联系受试者并提醒他们在第 4 周（基线）就诊的早上停止其给药。

[0140] 在 4 周安慰剂清除期完成之后，受试者以双盲方式以 1 : 1 方式随机分入右旋普拉克索治疗组：低剂量（25mg，每天两次）或高剂量（150mg，每天两次）。在研究药物施用之前，以如下顺序进行临床评价：McGill SIS、不良事件信息、ALSFRS-R 和直立 VC；进行身体检查，包括体重，并测量生命体征；进行 12- 导 ECG；收集血液和尿液样品进行安全性实验评价；在所有受试者中进行锂筛选，并对有生育能力的女性进行血清妊娠试验；并收集有关伴随药物的信息。在完成所有基线剂量前程序之后，受试者服用 1 剂量（2 片）活性研究药物。在第一剂量研究药物之后，收集不良事件信息。研究药物施用后大约 2 小时（±20 分钟），测量生命体征并进行 12- 导 ECG。受试者被分配门诊患者研究药物，并指示在第 4 周就诊当天第一剂量之后大约 12 小时服用第二剂量。指示受试者在研究的剩余时间每天早上大约相同时间服用一剂量研究药物并间隔 12 小时后在晚上服用一剂量研究药物。受试者在整个研究期间对研究治疗保持盲。

[0141] 在第 2 部分基线就诊之后，就诊被安排在第 6 周、第 8 周、第 12 周、第 20 周、第 28 周、第 40 周、第 52 周、第 64 周和第 76 周；就诊在目标就诊日期的 3 至 5 天内进行。在就诊时，收集不良事件和伴随药物信息，测量生命体征，进行 12- 导 ECG，并收集血液和尿液样品进行安全性实验评价。此外，在第 6 周之后的所有就诊时，进行临床评价（McGill SIS、ALSFRS-R、直立 VC）、包括体重的身体检查、对有生育能力的女性的血清妊娠试验、和锂筛选；分配其他门诊患者研究药物（除了第 76 周）；并计算药物依从性。在第 16、24、34、46、58 和 70 周，受试者被电话联系。在电话联系期间，完成 McGill SIS 和 ALSFRS-S，并收集不良事件信息；此外，在第 34、46、58 和 70 周，由当地实验室收集并分析有生育能力的女性的血清妊娠试验，结果提交给诊室。在第 28 周（或早期中止），收集血浆样品进行蛋白生物标志物分析。

[0142] 在研究的第 2 部分期间,随机化受试者每天两次口服 2 片 (25mg 或 150mg 右旋普拉克索) 持续 76 周。右旋普拉克索作为在上部和下部具有凹边的白色未标记圆形固体片施用。安慰剂清除期使用的安慰剂片与活性片在视觉上难以区分。第 2 部分中活性药片的剂量强度是 25mg 和 150mg。剂量水平以二盐酸盐表示 (即,进行大约 6% 的调整以说明最终盐形式中一水合物的重量)。固体片剂含有以下非活性成分 (以百分比体积顺序列出): 微晶纤维素、甘露糖醇、交聚维酮和硬脂酸镁 (植物来源)。

[0143] 在第 2 部分中,研究药物在基线、第 4 周 (安慰剂清除末期)、第 8 周、第 12 周、第 20 周、第 28 周、第 40 周、第 52 周和第 64 周分配,基线是与第 1 部分第 12 周就诊相同的就诊 (安慰剂清除期开始)。

[0144] 受试者使用的非方案中规定的研究药物的任何药物或补充物被认为是伴随药物,不论它是处方药物还是非处方产品。本研究期间伴随药物的使用在研究的第 2 部分期间被记录。所有伴随药物被记录在受试者来源文件和 CRF 上。试验期间不允许其他多巴胺激动剂药物的共同施用。

[0145] 在研究开始时服用伴随的 Rilutek® (利鲁唑) 的受试者在第 1 部分第 1 天之前维持稳定剂量 2 个月,并在整个研究期间继续服用相同剂量 (除非确定利鲁唑因医疗原因而应该被中止,这种情况下不应该重新开始)。任何计划的利鲁唑剂量调整将在确定继续适合本研究之前被讨论。之前中止利鲁唑的受试者可能已经被招募到研究中,但是在随机化之前需要 1 个月的清除期。

[0146] 在研究期间监测维生素、矿物质和补充物的使用。研究期间使用的所有维生素和补充物的日摄入在第 1 部分第 1 天之前稳定至少 14 天。下列补充物符合规定的剂量限值,并且剂量在第 1 部分第 1 天之前和整个研究期间保持稳定至少 14 天: CoQ10 $\leq$ 600mg/ 天,肌酸 $\leq$ 5g/ 天,维生素 E $\leq$ 1000IU/ 天,和维生素 C $\leq$ 1000mg/ 天。以上日剂量限值包括通过使用多种维生素和补充物而获得的剂量。

[0147] 整个研究期间,密切监测受试者以观察意想不到的或临床上显著的安全性或耐受性事件。安全性评价包括身体检查、神经系统检查、生命体征、12- 导 ECG、实验室评价、锂筛选和不良事件的监测。在受试者休息 5 分钟之后测量生命体征,包括收缩期和舒张期血压、呼吸率、脉搏率和温度。以下指南用于评级 AE 强度:

[0148] 温和事件与受试者关系不大和 / 或没有临床显著性。预期事件对受试者健康或状态没有任何影响。

[0149] 中等受试者具有足以引起干扰或改变日常活动的不适。事件与受试者健康或状态有一定关联。事件可能需要医疗介入。

[0150] 严重受试者无能力且不能工作或参与许多或所有日常活动。事件与受试者具有明确关联或者对受试者健康或状态产生明显威胁。事件很可能需要医疗介入或密切跟踪。

[0151] 通常在整個研究期间进行 AE 的检查。最低限度,这种检查在每次受试者就诊期间进行,包括电话联系时。对 AE 的检查将在给定受试者交流的早期进行。这在相同就诊期间施行功能评级量表 (ALSFRS-R) 时是特别重要的。在此类就诊期间,AE 检查将在施行 ALSFRS-R 之前进行。

[0152] ALSFRS-R、VC 和 McGill QoL-SIS 评分由治疗组总结,变化速率估值从线性混合效应模型推导。之前已经显示了 ALSFRS-R 随时间的线性下降。如果未能保持线性假设 (二

次项, p 值 < 0.05), 将使用重复测量混合效应模型。使用混合模型分析来拟合同时包括时间、治疗组和时间与治疗组之间相互作用的模型。对每个治疗组估计的时间系数 (斜率或变化速率) 用于测试治疗组之间的差异。报告了时间系数估值及其标准误。

[0153] 根据从死亡率 (时间与死亡率) 和存活受试者的功能下降 (ALSFRS-R 从基线的变化) 的联合评级推导的等级评分, 使用 Finkelstein 和 Schoenfeld 提出的方法进行额外的敏感性分析。通过比较每一个受试者与试验中每一个其他受试者来计算受试者评分 (评级), 如果结果好于被比较的受试者则评分设为 +1, 如果较差则为 -1, 如果死亡则为 0。然后通过总结其与研究中所有其他受试者的比较来计算受试者等级 (评分)。为此比较, 对比受试者更早死亡的受试者被给出 -1 的比较评分; 如果 2 名受试者完成研究, 其比较评分是基于研究结束时的 ALSFRS-R 变化值的比较; 如果受试者在早期中止, 其与每一个其他受试者的比较是基于在他们都具有 ALSFRS-R 值的最后时间点的 ALSFRS-R 变化的比较。这导致死亡的受试者获得最差评分 (等级) 并根据死亡时间来评级; 存活的受试者评级高于死亡并且一般根据其终点 ALSFRS-R 变化值来评级, 如上所述特殊处理以评级早期中止。

[0154] 对于双盲, 为每个治疗组提供第 2 部分活性治疗期、死亡或气管造口术的中值时间的 Kaplan-Meier 估值和 95% 置信区间、以及第 1 个四分值和第 3 个四分值和 95% 置信区间。2 个治疗组之间的比较使用时序检验来进行。还提供了每个治疗组的 Kaplan-Meier 估计曲线图。住院进行气管造口术或者死亡或者检查的受试者的数量和百分比被列表。如果发生的事件数量不足, 仅提供住院进行气管造口术或者死亡或者检查的受试者的列表。对于双盲, 为每个治疗组提供第 2 部分活性治疗期、NIV > 22 小时 / 天持续 > 10 连续日或或气管造口术或死亡的中值时间的 Kaplan-Meier 估值和 95% 置信区间、第 1 个四分值和第 3 个四分值和 95% 置信区间。与死亡或气管造口术时间类似地分析 AV 或气管造口术或死亡时间。该分析仅包括 ITT 群体中在基线没有进食安排的受试者。对于双盲, 与死亡或气管造口术时间类似地分析第 2 部分活性治疗期、进食管安置时间。如果发生的事件数量不足, 仅提供具有进食管安置或被检查的受试者的列表。

[0155] 使用对第 2 部分每个研究期的描述性统计, 由治疗组总结以天计的给药持续时间和以 mg 计的平均日剂量。使用描述性统计和依从性 $< 80\%$ 、 $80-100\%$ 和 $> 100\%$ 的受试者数量和百分比, 由治疗组总结对双盲的百分比依从性、第 2 部分活性治疗期。

[0156] SAP 规定, 将对 ITT 群体进行临床状态评估数据的分析, 其中 ITT 群体由安全性群体中所有受试者的数据组成, 对安全性群体获得至少 1 种基线后临床状态评价 (McGill SIS、ALSFRS-R 或 VC)。SAP 中, 死亡或气管造口术时间的分析列于临床状态评价数据之下, 这意味着该分析对 ITT 群体进行。然而, 50mg 组的 1 名受试者在随访 28 天后死亡, 没有 McGill SIS、ALSFRS-R 或 VC 的评价。因为不适合从存活分析中排除随访期间死亡的任何随机化治疗的受试者; 对安全性样品进行存活分析、死亡或气管造口术时间、和结合死亡时间与 ALSFRS-R 从基线变化的联合评级分析, 50mg 组中 48 名受试者, 300mg 组中 44 名受试者。

[0157] 完成研究的第 1 部分的总计 97 名受试者进入第 2 部分的安慰剂清除期。在 20 个参与地点的地点招募范围从最少 1 名受试者到最多 9 名受试者。五 (5) 名受试者在早期从安慰剂清除期中止: 1 名受试者撤回同意, 1 名受试者不再随访, 并且 3 名受试者由于 ALS 而死亡。九十二名 (92) 受试者完成安慰剂清除期并进入双盲治疗期。

[0158] 总计 92 名随机化受试者在双盲治疗期服用至少 1 剂研究药物。四十八 (48) 名受试者被随机分入 50mg 右旋普拉克索, 44 名受试者被随机分入 300mg 右旋普拉克索。七十一 (71) 名受试者在第 28 周完成研究。二十一 (21) 名受试者 (14 名受试者在 50mg 组, 7 名受试者在 300mg 组) 在第 28 周之前中止研究。早期中止的大部分常见原因是 ALS 相关死亡 (8 名受试者) 和撤回同意 (7 名受试者)。

[0159] 应该注意, 仅死于治疗的受试者作为“死亡”包括在布置表中。在前 24 周随机化活性治疗期中, 死亡总数是 50mg 组 7 名和 300mg 组 2 名。另外三名受试者在完成第 28 周就诊后死亡。另外 6 名受试者在中止研究后死亡, 其中大多数由于不能行动到研究中心就诊而撤回同意。

[0160] 双盲治疗期中, 所有 92 名随机化受试者服用至少 1 剂活性研究药物并且包括在安全性群体中。92 名随机化受试者中 90 名具有至少 1 种基线后临床状态评价并包括在 ITT 群体中。50mg 组中两名受试者错过了所有基线后临床状态评价并从 ITT 群体排除。

[0161] 在安慰剂清除期的基线 (第 1 部分, 第 12 周) 使用的药物符合研究群体的年龄和 ALS 诊断。在基线, 96 (99%) 受试者接受一种或更多种药物。≥ 20.0% 受试者使用的 WHO 药物类别总体包括维生素 (64%)、其他神经系统药物 (58%)、神经兴奋剂 (40%)、抗炎和抗风湿产品 (31%)、其他消化道和代谢产品 (31%)、抗凝血剂 (27%)、止痛药 (26%)、脂质调剂剂 (24%) 和神经阻断剂 (24%)。五十六名受试者 (58%) 在基线服用伴随的利鲁唑。安慰剂清除期间的其他常用伴随药物是生育酚 (31%)、泛癸利酮 (29%) 和抗坏血酸 (27%)。

[0162] 在双盲治疗期的基线 (第 2 部分, 第 4 周), 91 (99%) 受试者接受一种或更多种药物。≥ 20.0% 全部受试者使用的 WHO 药物类别总体包括其他神经系统药物 (59%)、维生素 (59%)、神经兴奋剂 (41%)、抗炎和抗风湿产品 (30%)、其他消化道和代谢产品 (28%)、抗凝血剂 (27%)、止痛药 (25%)、神经阻断剂 (25%)、脂质调剂剂 (23%)、肌肉松弛剂 (23%)、作用于肾素-血管紧张素系统的药物 (21%) 和泌尿外科药物 (20%)。五十四名受试者 (59%) 在基线服用伴随的利鲁唑; 伴随的利鲁唑使用在 50mg 组中是 52%, 在 300mg 组中是 66%。

[0163] 在双盲治疗期中, 受试者高度依从研究药物。经第 28 的中值依从性在 50mg 组中是 99.0%, 在 300mg 组中是 98.2% (表 15)。二十二名受试者 (每组 11 名) 具有 > 100% 的依从性。经研究结束的依从性类似于经第 28 周的依从性。

[0164] ALSFRS-R 的每个条目以 4 至 0 量表评分, 4 指示正常功能, 每个更小的数字指示功能的进行性恶化。因此, 对于从基线变化, 0 的评分将指示无功能丧失, 并且逐渐降低的评分将指示更大的功能丧失。

[0165] 在安慰剂清除期的基线 (第 1 部分第 12 周), ALSFRS-R 总评分在 4 个第 1 部分治疗组中是类似的, 安慰剂、50mg、150mg 和 300mg 组的平均评分分别是 35.0、32.4、35.8 和 36.2, 并且中值评分范围从 34 到 37。经 4 周的安慰剂清除期, 这些组中从基线的平均变化是 -1.5 (安慰剂)、-0.7 (50mg)、-1.0 (150mg) 和 -1.5 (300mg)。对于在安慰剂清除期组合的所有受试者 (N = 92), 平均基线值是 34.9, 并且从基线到 4 周安慰剂清除结束时的平均和中值变化分别是 -1.2 和 -0.5。

[0166] 在安慰剂清除期的基线 (第 1 部分第 12 周), 直立 VC 的平均值在 4 个第 1 部分治

疗组 - 安慰剂、50mg、150mg 和 300mg 组中分别是 78.5%、82.5%、82.3% 和 82.1%。平均值在安慰剂、50mg 和 150mg 中是类似的（范围：80.9 至 82.7%）；在 300mg 组中的中值直立 VC 是 91.2%。经 4 周的安慰剂清除期，这些组中 VC 从基线的平均变化是 -5.1%（安慰剂）、-2.9%（50mg）、-1.7%（150mg）和 -2.7%（300mg）。对于在安慰剂清除期组合的所有受试者（N = 92），基线的平均直立 VC 是 81.3%，并且从基线到安慰剂清除结束时的平均和中值变化分别是 -3.1% 和 -3.5%。

[0167] 利用 McGill SIS，受试者将其生活质量以 0（极差）到 10（优良）的量表评级。从基线的下降指示受试者生活质量的恶化。在安慰剂清除期的基线（第 1 部分第 12 周），McGillSIS 评分在 4 个治疗组中不同，在 50mg 组中最低平均评分（6.3），并且在安慰剂和 300mg 组中最高平均评分（7.3）。对于在安慰剂清除期组合的所有受试者（N = 92），平均基线值是 6.9，并且从基线到安慰剂清除结束时的平均和中值变化分别是 -0.3 和 0.0。

[0168] 对安全性群体而非 ITT 群体进行存活分析，以包括所有受试者死亡。没有任何一个受试者经双盲治疗期的第 28 周需要气管造口术。在经第 28 周的双盲治疗期中，50mg 组中 9（19%）受试者和 300mg 组中 3（7%）受试者死亡。因此，50mg 组中 81% 和 300mg 组中 93% 不需要气管造口术并且未死亡。基于时序检验，两个治疗组之间死亡时间的差异接近统计学显著性（ $p = 0.0708$ ）。应该注意，第 2 部分期间所有死亡，包括在从研究中中止后发生的死亡，被计入 Kaplan-Meier 估值。图 13 提供了经第 28 周气管造口术或死亡时间的 Kaplan-Meier 估值的图示。

[0169] 在第 2 部分中 ALSFRS-R 评分的分析的线性测试得到非显著的二次项；因此，线性混合效应模型被用作初步分析。在双盲治疗期的基线（第 2 部分第 4 周），ALSFRS-R 总评分在 2 个治疗组中是类似的，两个治疗组中中值评分都是 35，并且 50mg 组中平均评分是 34.0，而 300mg 组中平均评分是 33.8。第 8 周开始并继续经第 28 周，ALSFRS-R 总评分从基线的平均变化在 300mg 组中与 50mg 组相比减弱；平均变化在 50mg 组中是 -6.5，并且在 300mg 组中是 -6.2。平均变化评分的治疗组差异是真实治疗组差异的偏差估值，这种偏差是由于 50mg 组比 300mg 组更大数目的死亡和退出。治疗组差异更适当的估值由 SAP 中规定的斜率估值提供。经研究第 28 周线性混合效应模型的 ALSFRS-R 评分斜率估值对于 50mg 组是 -1.283，对于 300mg 组是 -1.021。这对应于在治疗 24 周内，相对于 50mg 组，300mg 组的 ALSFRS-R 评分下降速率相对降低 20.4%（ $p = 0.1778$ ）。从斜率线性混合效应模型估计的平均（SE）ALSFRS-R 总评分的曲线示于图 14。

[0170] 当死亡在治疗组间分布不均等时，即使是混合效率斜率模型也可能不足以说明治疗效应估值中的死亡效应。为此原因，SAP 规定了作为敏感性分析的广义 Gehan Wilcoxon 秩检验，基于存活时间和 ALSFRS-R 评分从基线变化的联合评级。通过存活时间的 Kaplan-Meier 生命表估值描述了死亡频率和时间的分析，对此通过时序检验分析了治疗组差异。在经第 28 周的双盲治疗期间，总计在 50mg 组中 9 名死亡和 300mg 组中 3 名死亡（ $p = 0.0708$ ；图 15），这包括在中止研究药物之后但在第 2 部分第 28 周之前死亡的 50mg 组中 2 名受试者和 300mg 组中 1 名受试者。

[0171] 进行存活和 ALSFRS-R 数据的联合秩检验以比较 2 个治疗组之间的总体临床结果。第 28 周观察到 50mg 组与 300mg 组的联合秩检验（广义 Gehan Wilcoxon 检验）的统计学显著差异（ $p = 0.046$ ）。当对等级进行协方差分析（ANCOVA）以调整基线变量时，这种差异

的统计学显著性增加 ($p = 0.0115$)。ANCOVA 的协方差包括基线 ALSFRS-R 评分、症状发作时间、疾病发作部位和利鲁唑的伴随使用。前 3 个协方差基于逐步回归来选择以选择与等级相关的变量,并且因为其潜在的混合作用而包括利鲁唑的伴随使用。图 16 显示组合的死亡时间和 ALSFRS-R 总评分从基线变化的联合评分的平均等级图。

[0172] 为死亡时间之后首次安排的就诊输入 0 的 ALSFRS-R 评分是用于调整死亡结果影响的线性混合效应斜率的替代方法。该方法没有在 SAP 中预先规定,但已经被其他 ALS 研究使用。因为随机化双盲治疗期间死亡的极大不平衡(有利于 300mg 组),对 2 组斜率产生的影响是在 50mg 组中 -2.05 和在 300mg 组中 -1.19,下降减少 42% ($p = 0.018$;图 17)。

[0173] 在 SAP 中预定的另一种敏感性分析是重复测量混合效应模型,在第 28 周比较 2 个治疗组。基于从该模型的估值,300mg 组的 ALSFRS-R 评分下降比 50mg 组小 19.7% (-5.66 与 -7.05, $p = 0.345$)。主要比较第 28 周治疗组的该模型不足以说明 50mg 治疗组中更高早期死亡率的效应。重复测量混合效应模型环境中比较治疗组的替代统计学检验是在所有就诊中平均的平均 ALSFRS-R 评分的总体差异,该检验结果有利于 300mg 组。

[0174] 第 2 部分中利鲁唑对 ALSFRS-R 总评分或死亡率或者对通过存活和 ALSFRS-R 评分变化联合确定的等级无影响。ALSFRS-R 总评分还经研究结束的来评估。类似于活性治疗 24 周的发现,在经研究结束的的每次评估,ALSFRS-R 总评分从基线的平均变化在 300mg 组中与 50mg 组相比减弱。过去第 28 周的平均值低估了治疗组中死亡和退出率差异导致的治疗组差异,并且被在最后受试者完成第 28 周之后研究的管理结束导致的较少的受试者数目和随访数据丢失降低。平均 ALSFRS-R 域评分的治疗组差异是 50mg 组比 300mg 组较大数目死亡和退出导致的真实治疗组差异的偏差低估。

[0175] 在双盲治疗期的基线(第 2 部分第 4 周),直立 VC 的平均值是在 50mg 组中 76.7% 和在 300mg 组中 81.7%,两组之间的基线不平衡为 5 分(表 4)。从基线到第 28 周的直立 VC 平均变化是在 50mg 组中 -12.4% 和在 300mg 组中 -15.1%;中值变化分别为 -10.4% 和 -11.5%。从基线到第 8、12、20 和 28 周和第 2 部分终点直立肺活量的平均和中值变化概况提供于表 4。

[0176] 表 4. 第 2 部分直立肺活量从基线的平均变化 - 双盲治疗期 (ITT 群体)

[0177]

	右旋普拉克索(总日剂量)	
	50 mg (N=46)	300 mg (N=44)
直立肺活量(% 预测)		
基线(第 2 部分: 第 4 周剂量前)	(N=45)	(N=42)
平均值(SE)	76.7(2.81)	81.7(3.27)
中值	78.4	84.1
最小, 最大	31, 117	30, 120
第 8 周	(N=45) ^a	(N=42) ^a
平均值(SE)	73.7(2.92)	80.3(3.20)
平均值△(SE) ^a	-3.2(1.67)	-1.4(0.91)
中值△	-1.9	-0.8
最小, 最大△	-36, 35	-14, 19
第 12 周	(N=41) ^a	(N=40) ^a
平均值(SE)	72.9(3.82)	78.5(3.34)
平均值△(SE) ^a	-4.0(2.19)	-4.2(1.91)
中值△	-3.1	-4.3
最小, 最大△	-44, 44	-34, 37
第 20 周	(N=33)	(N=40) ^a
平均值(SE)	75.8(4.02)	70.8(3.77)
平均值△(SE) ^a	-6.0(3.36)	-10.6(1.58)
中值△	-7.2	-9.0
最小, 最大△	-34, 83	-36, 8
第 28 周	(N=33)	(N=36) ^a
平均值(SE)	69.5(3.79)	67.3(4.44)
平均值△(SE) ^a	-12.4(3.00)	-15.1(2.63)
中值△	-10.4	-11.5
最小, 最大△	-48, 37	-56, 14
第 2 部分的终点	(N=45) ^a	(N=42) ^a
平均值(SE)	62.2(4.19)	61.1(3.94)
平均值△(SE) ^a	-14.6(3.54)	-20.3(2.88)
中值△	-11.5	-14.3
最小, 最大△	-67, 73	-64, 14

[0178] SE = 标准误

[0179] a. 另外一个受试者提供了就诊数据但不具有基线值以计算变化。

[0180] 2 组中肺活量从基线变化的斜率的线性混合模型估值在 50mg 组和 300mg 组中分别是 -2.452 和 -3.067 ; 基于该模型, 直立肺活量的斜率在治疗组之间无显著差异 ($p = 0.4025$)。然而, 从该模型的肺活量斜率估值不适合说明第 2 部分期间经第 28 周死亡的受试者。当为 2 组中死亡的受试者的首次死亡后就诊输入 0 值时, 得到 2 组的斜率估值在 50mg 组和 300mg 组中分别是 -4.20 和 -3.33, 这代表 300mg 组与 50mg 组相比肺活量下降的 21% 减少 (图 18)。

[0181] 用于收集肺活量数据的 CRF 设计要求原始肺活量数据 (测量的 VC) 和计算 / 推导的肺活量数据 (预测的正常、% 预测和 % 差异性) 被手工记录在 CRF 上。作为研究数据的 QC 的一部分, 预测的正常、% 预测和 % 差异性用电子方法重新计算并与由地点录入的那些

数据相比较。该检查揭示 CRF 上记录的许多手工计算 / 推导的数据不是准确的和 / 或未表示至用于数据分析的格式的 1 个小数位。因此,使用原始数据值对预测的正常、%预测和%差异性的电子方法重新计算值用于数据分析,而不是由地点在 CRF 上手工记录的条目。原始数据值的准确性在与这些数据点的 CRF 条目的源数据比较的常规监测中被证实。

[0182] 在双盲治疗期的基线,平均 SIS 评分在 50mg 组中是 6.3,并且在 300mg 组中是 6.9,在两个组中的中值均为 7.0(表 5)。除了第 8 周的 300mg 组(0.0 的平均变化),这两个治疗组经第 28 周观察到较小的平均下降,具有不一致的模式。基于线性混合效应分析,McGill SIS 评分的斜率在 2 个治疗组中无显著差异($p = 0.5876$)。McGill SIS 从基线到第 8、12、16、20、24 和 28 周和第 2 部分终点的平均和中值变化提供于表 5。

[0183] 表 5. McGill SIS 从基线的平均变化 - 双盲治疗期 (ITT 群体)

[0184]

McGill SIS	右旋普拉克索(总日剂量)	
	50 mg (N=46)	300 mg (N=44)
基线(第 2 部分:第 4 周剂量前)	(N=46)	(N=44)
平均值	6.3(0.36)	6.9(0.32)
中值	7.0	7.0
最小, 最大	1, 10	2, 10
第 8 周	(N=46)	(N=44)
平均值(SE)	6.2(0.37)	6.9(0.32)
平均值 Δ (SE) ^a	-0.2(0.19)	0.0(0.21)
中值 Δ	0.0	0.0
最小, 最大 Δ	-4, 4	-3, 4
第 12 周	(N=41)	(N=41)
平均值(SE)	6.5(0.34)	6.5(0.37)
平均值 Δ (SE) ^a	-0.1(0.20)	-0.4(0.25)
中值 Δ	0.0	0.0
最小, 最大 Δ	-2, 4	-4, 4
第 16 周	(N=39)	(N=43)
平均值(SE)	6.1(0.37)	6.4(0.33)
平均值 Δ (SE) ^a	-0.3(0.22)	-0.4(0.23)
中值 Δ	0.0	0.0
最小, 最大 Δ	-3, 5	-5, 3
第 20 周	(N=34)	(N=40)
平均值(SE)	6.1(0.33)	6.4(0.34)
平均值 Δ (SE) ^a	-0.7(0.22)	-0.5(0.30)
中值 Δ	-1.0	0.0
最小, 最大 Δ	-3, 3	-8, 4
第 24 周	(N=33)	(N=36)
平均值(SE)	6.3(0.43)	6.3(0.36)
平均值 Δ (SE) ^a	-0.4(0.23)	-0.7(0.30)
中值 Δ	0.0	0.0
最小, 最大 Δ	-4, 2	-5, 2
第 28 周	(N=34)	(N=36)
平均值(SE)	5.9(0.45)	6.0(0.38)
平均值 Δ (SE) ^a	-0.7(0.23)	-0.9(0.31)
中值 Δ	0.0	-1.0
最小, 最大 Δ	-4, 1	-6, 3
第 2 部分的终点	(N=46)	(N=44)
平均值(SE)	5.9(0.38)	6.1(0.35)
平均值 Δ (SE) ^a	-0.5(0.27)	-0.8(0.30)
中值 Δ	0.0	-1.0
最小, 最大 Δ	-4, 7	-6, 4

[0185] SE = 标准误

[0186] 在经第 28 周的双盲治疗期, 50mg 组中 9(19%) 受试者和 300mg 组中 6(14%) 受试者安置了进食管。基于时序检验, 两个治疗组之间安置进食管时间的差异不是统计学显著的 ($p = 0.3469$)。图 19 提供了进食管安置时间的 Kaplan-Meier 估值的图示。在第 2 部分期间未分析辅助通气所需的时间; 通过目标阈值询问地点是否已经开始 NIV, 如果没有则 NIV 是必要的。

[0187] 作为来自第 1 部分的直立和仰卧 VC 的数据的示例性分析, 计算以下变量中的相关

系数：基线直立 VC、基线仰卧 VC、直立 VC 和仰卧 VC 之间的基线差异、基线 ALSFRS-R 总评分、直立 VC 从基线到第 12 周的变化、仰卧 VC 从基线到第 12 周的变化、直立 VC 和仰卧 VC 之间从基线到第 12 周变化的差异、基线 ALSFRS-R 总评分从基线到第 12 周的变化。

[0188] 在安慰剂清除期的基线（第 1 部分，第 12 周），平均 ALSFRS-R 总评分和直立肺活量值在 4 个第 1 部分治疗组中是类似的。经 4 周的安慰剂清除期，ALSFRS-R 评分从基线的平均变化是 -1.5（安慰剂）、-0.7（50mg）、-1.0（150mg）和 -1.5（300mg）。VC 从基线的平均变化是 -5.1%（安慰剂）、-2.9%（50mg）、-1.7%（150mg）和 -2.7%（300mg）。对于安慰剂清除期期间组合的所有受试者（N = 92），ALSFRS-R 评分从基线到 4 周安慰剂清除结束时的平均和中值变化分别是 -1.2 和 -0.5，直立 VC 从基线到 4 周安慰剂清除结束时的平均和中值变化分别是 -3.1% 和 -3.5%。

[0189] ALSFRS-R 数据的初步分析是对研究期间 ALSFRS-R 总评分斜率的治疗效应的线性混合效应分析。经第 28 周的 ALSFRS-R 评分斜率对于 50mg 组是 -1.283，对于 300mg 组是 -1.021，在与低剂量组相比，高剂量组中下降斜率减弱 20.4%。治疗组间对 ALSFRS-R 评分斜率的治疗效应的初步分析不是显著的（ $p = 0.1778$ ）。

[0190] 相对于 300mg 组，在 50mg 组中死亡频率较高并且死亡时间较短，尽管在该小型研究中不是统计学上显著的（ $p = 0.0708$ ）。研究中较后就诊的组间斜率平均差异被低估到如下程度 50mg 组与 300mg 组相比存在不成比例的中止和死亡。

[0191] 因为在随机化双盲治疗期间大的死亡不平衡（有利于 300mg 组），进行了修改的 ALSFRS-R 总评分斜率的线性混合效应模型，其中为经第 28 周死亡的受试者中首个死亡后就诊输入 0 值。在该模型中，对 2 组斜率产生的影响是在 50mg 组中是 -2.05，在 300mg 组中是 -1.19，下降减少 42%（ $p = 0.018$ ）。

[0192] 对存活和 ALSFRS-R 数据进行联合秩检验以比较 2 个治疗组之间的总体临床结果。该检验的结果是统计学上显著的，在第 28 周，相对于 50mg 组有利于 300mg 组（ $p = 0.046$ ）。当对等级运行 ANCOVA 以调整基线变量（基线 ALSFRS-R 评分、症状发作时间、疾病发作部位、和利鲁唑的伴随使用）时，增加了差异的统计学显著性（ $p = 0.0115$ ）。

[0193] 在双盲治疗期的基线（第 2 部分第 4 周），直立肺活量的平均值在 50mg 组中是 76.7%，并且在 300mg 组中是 81.7%，2 组之间的基线不平衡是 5 分。直立肺活量从基线到第 28 周的平均值变化在 50mg 组中是 -12.4%，并且在 300mg 组中是 -15.1%；中值变化分别是 -10.4% 和 -11.5%。50mg 组和 300mg 组经第 28 周的肺活量斜率估值分别是 -2.452 和 -3.067（未调整），和分别是 -4.17 和 -3.42（针对经第 28 周的死亡来调整）。对于调整的肺活量斜率，300mg 组斜率相对于 50mg 组斜率减弱 18%。

[0194] 在双盲治疗期的基线，平均值 SIS 评分在 50mg 组中是 6.3，并且在 300mg 组中是 6.9，在两组中的中值是 7.0。一般而言，经第 28 周在两个治疗组中观察到较小的平均值降低，McGill SIS 评分斜率在 2 个治疗组之间没有显著差异（ $p = 0.5876$ ）。

[0195] 安全性评价

[0196] 92 名受试者完成了安慰剂清除期。5 名受试者过早中止。所有 92 名随机受试者服用至少 1 剂量的研究药物，并且被包括在安全性群体中。治疗的中值持续时间在两个治疗组中是 169 天。2 个治疗组中给药持续时间和平均日剂量的概述提供于表 6。

[0197] 表 6. 暴露于研究药物 - 双盲治疗期（安全性群体）

[0198]

	50 mg (N=48)	300 mg (N=44)
经第 28 周		
给药持续时间^a		
平均值(SD)	140.0(51.02)	157.3(33.87)
中值	169.0	169.0
最小, 最大	14, 194	12, 192
平均日剂量(mg)^b		
平均值(SD)	49.0(3.43)	291.1(23.84)
中值	49.5	294.7
最小, 最大	36, 62	168, 337
经第 76 周(即, 研究结束时)		
给药持续时间^a		
平均值(SD)	185.6(93.01)	206.6(75.12)
中值	190.0	194.0
最小, 最大	14, 351	12, 386
平均日剂量(mg)^b		
平均值(SD)	(N=44) 49.0(3.47)	(N=40) 290.3(24.43)
中值	49.6	295.4
最小, 最大	36, 62	168, 333

[0199] SD = 标准差

[0200] a. 给药持续时间是最后剂量日期减去第一剂量日期 +1.

[0201] b. 平均日剂量是总日剂量除以给药天数.

[0202] 63 名受试者完成了第 2 部分给药的至少 28 周, 并且被计数为保持经第 76 周的研究。29 名受试者在经第 76 周的双盲治疗期间过早中止。

[0203] 97 名受试者中 46 名 (47%) 在安慰剂清除期间具有至少 1 种 AE。7 名受试者 (7%) 具有考察者认为可能或很可能与研究药物相关的 12 种 AE。总计 4 名受试者具有被认为强度严重的 AE。

[0204] 3 名受试者在安慰剂清除期间由于 TEAE 而死亡; 所有 3 名死亡被认为与 ALS 疾病进展有关。5 名受试者具有 SAE, 没有任何一种 SAE 被认为是治疗相关的。在第 1 部分被分入 300mg 组的一名受试者具有安慰剂清除期间开始的 AE (中性粒细胞减少症), 导致研究药物在双盲治疗期间中止。安慰剂清除期间的 AE 概述提供于表 7。

[0205] 表 7. 治疗发生的不良事件概述 - 安慰剂清除期 (安全性群体)

[0206]

治疗发生的不良事件 (TEAE)	CL201 的第 1 部分期间的研究药物				所有 受试者 (N=97)
	安慰剂 (N=26)	右旋普拉克索(总日剂量)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
≥1 TEAE	13(50%)	9(41%)	13(52%)	11(46%)	46(47%)
TEAE 的数目	34	18	29	46	127
≥1 治疗相关的 ^a TEAE	1(4%)	2(9%)	2(8%)	2(8%)	7(7%)
治疗相关的 TEAE 数日	2	2	5	3	12
≥1 严重 TEAE	1(4%)	2(9%)	0	1(4%)	4(4%)
严重 TEAE 的数目	1	2	0	1	4
≥1 具有死亡结果的 TEAE	1(4%)	2(9%)	0	0	3(3%)
≥1 严重 TEAE(包括死亡)	2(8%)	2(9%)	0	1(4%)	5(5%)
严重 TEAE 的数目	3	2	0	1	6
≥1 严重的治疗相关的 ^a TEAE	0	0	0	0	0
具有伴随研究药物作用的 TEAE 的中止的受试者	0	0	0	1(4%) ^b	1(1%)

[0207] a. 治疗相关是具有与研究药物可能的、很可能的或未知关系的不良事件。

[0208] b. 受试者直到双盲治疗期才中止研究药物。

[0209] 92 名随机受试者中 87 名 (95%) 经第 28 周具有至少一种 AE (表 8)。经第 28 周, AE 的总体发生率在 2 个治疗组中类似 (50mg 组中是 96%, 并且在 300mg 组中是 93%)。经第 28 周, 考察者认为可能或很可能与研究药物有关的 AE 的总体发生率在 50mg 组中是 31%, 并且在 300mg 组中是 41%。总计 18 名受试者具有被认为强度严重的 AE。经第 28 周, 8 名受试者具有死亡结果的 TEAE。16 名受试者 (50mg 组中 11 名, 300mg 组中 5 名) 具有 SAE, 其中 2 名具有被认为是治疗相关的事件。50mg 组中 1 名受试者具有导致过早中止的 AE。经研究结束的, AE 发生率一般类似于经第 28 周的发生率。经研究结束的, 总计 11 名受试者 (50mg 组中 7 名, 300mg 组中 4 名) 死亡, 并且 5 名受试者 (50mg 组中 2 名, 300mg 组中 3 名) 由于 AE 而中止研究药物。双盲治疗期的 AE 提供于表 8。

[0210] 表 8. 治疗发生的不良事件的概述 (安全性群体)

[0211]

治疗发生的不良事件(TEAEs)	50 mg (N=48)	300 mg (N=44)
经第 28 周		
具有≥1 TEAE 的受试者	46(96%)	41(93%)
TEAE 数目	277	303
≥1 治疗相关的 ^a TEAE	15(31%)	18(41%)
治疗相关的 TEAE 的数目	35	46
≥1 严重 TEAE	12(25%)	6(14%)
严重 TEAE 的数目	17	12
≥1 具有死亡结果的 TEAE ^b	7(15%)	1(2%)
≥1 严重 TEAE(包括死亡)	11(23%)	5(11%)
严重 TEAE 的数目	15	9
≥1 严重的治疗相关的 ^a TEAE	1(2%)	1(2%)
严重的治疗相关的 TEAE 的数目	1	1
具有伴随研究药物作用的 TEAE 的中止的受试者	1(2%)	0
≥1 TEAE	47(98%)	41(93%)
TEAE 数目	333	366
≥1 治疗相关的 ^a TEAE	16(33%)	18(41%)
治疗相关的 TEAE 数目	39	61
≥1 严重 TEAE	13(27%)	13(30%)
严重 TEAE 的数目	20	23
≥1 具有死亡结果的 TEAE ^b	7(15%)	4(9%)
≥1 严重 TEAE(包括死亡)	14(29%)	11(25%)
严重 TEAE 的数目	18	17
≥1 严重的治疗相关的 ^a TEAE	1(2%)	2(5%)
严重的治疗相关的 TEAE 的数目	1	2
具有伴随研究药物作用的 TEAE 的中止的受试者	2(4%)	3(7%)

[0212] a. 治疗相关的是具有与研究药物可能的、很可能的或未知关系的不良事件。

[0213] b. 排除因非致命的不良事件的原因而中止研究的受试者死亡。

[0214] 46 名受试者 (47%) 在安慰剂清除期间报告了 TEAE。安慰剂清除期间频繁报告的 (任何第 1 部分治疗组中 ≥ 5% 受试者) AE 概况由表 9 中的 SOC 优选术语提供。

[0215] 表 9. 通过 SOC 和优选术语报告常见的 (任何治疗组中至少 5% 受试者) 治疗发生的不良事

[0216] 件的受试者数目 - 安慰剂清除期 (安全性群体)

[0217]

系统器官分类优选术语	CL201 的第 1 部分期间的研究药物				所有受试者 (N=97)
	安慰剂 (N=26)	右旋普拉克索(总日剂量)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
具有≥1 TEAE 的受试者	13(50%)	9(41%)	13(52%)	11(46%)	46(47%)
胃肠道疾患	5(19%)	0	5(20%)	3(13%)	13(13%)
便秘	2(8%)	0	1(4%)	3(13%)	6(6%)
腹泻	0	0	2(8%)	1(4%)	3(3%)
恶心	1(4%)	0	1(4%)	2(8%)	4(4%)
全身疾患和施用部位病症	1(4%)	2(9%)	1(4%)	3(13%)	7(7%)
发热	0	1(5%)	0	2(8%)	3(3%)
损伤、中毒和程序并发症	4(15%)	2(9%)	4(16%)	6(25%)	16(16%)
摔倒	3(12%)	2(9%)	3(12%)	3(13%)	11(11%)
骨骼肌和结缔组织疾患	3(12%)	6(27%)	3(12%)	2(8%)	14(14%)
肌性肌无力	2(8%)	4(18%)	1(4%)	0	7(7%)
背痛	0	2(9%)	0	1(4%)	3(3%)
精神病性障碍	3(12%)	1(5%)	2(8%)	0	6(6%)
焦虑	2(8%)	1(5%)	0	0	3(3%)
呼吸、胸和纵膈疾患	2(8%)	1(5%)	2(8%)	1(4%)	6(6%)
咳嗽	2(8%)	0	2(8%)	0	4(4%)

[0218] TEAE = 治疗发生的不良事件

[0219] 总体上,大多数常见 (≥ 5% 总数) TEAE 是摔倒 (11%)、肌性肌无力 (7%) 和便秘 (6%)。值得注意的是,安慰剂清除期间报告肌性肌无力的 7 名受试者中,除了 1 名外全部在研究的第 1 部分期间接受安慰剂或 50mg 右旋普拉克索。相反,腹泻和便秘在第 1 部分期间接受了较高剂量右旋普拉克索的受试者中更常见。安慰剂清除期间 ≥ 3% 受试者总数报告的 AE 概况由表 10 中频率降序的优选术语提供。

[0220] 表 10. 通过降低频率的优选术语报告常见的 (受试者总数的至少 5%) 治疗发生的不良事件的受试者数目 - 安慰剂清除期 (安全性群体)

[0221]

优选术语	CL201 的第 1 部分期间的研究药物				所有受试者 (N=97)
	安慰剂 (N=26)	右旋普拉克索(总日剂量)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
具有≥1 TEAE 的受试者	13(50%)	9(41%)	13(52%)	11(46%)	46(47%)
摔倒	3(12%)	2(9%)	3(12%)	3(13%)	11(11%)
肌性肌无力	2(8%)	4(18%)	1(4%)	0	7(7%)
便秘	2(8%)	0	1(4%)	3(13%)	6(6%)
恶心	1(4%)	0	1(4%)	2(8%)	4(4%)
咳嗽	2(8%)	0	2(8%)	0	4(4%)
背痛	0	2(9%)	0	1(4%)	3(3%)
腹泻	0	0	2(8%)	1(4%)	3(3%)
肌肉痉挛	0	1(5%)	1(4%)	1(4%)	3(3%)
发热	0	1(5%)	0	2(8%)	3(3%)
呼吸困难	1(4%)	1(5%)	0	1(4%)	3(3%)
腰穿后综合征	1(4%)	0	1(4%)	1(4%)	3(3%)
焦虑	2(8%)	1(5%)	0	0	3(3%)

[0222] TEAE = 治疗发生的不良事件

[0223] 注意：所有考察者不良事件术语使用 MedDRA 词典 11.0 版本编码。

[0224] AE 的总体发生率在 50mg 组 (96%) 和 300mg 组 (93%) (表 11) 中类似。特定 AE 的发生率一般在治疗组中是类似的。四种 AE 在 2 个治疗组之间具有至少 10% 的发生率差异。口干和失眠在 300mg 组 (分别是 16% 和 14%) 中比在 50mg 组 (分别是 2% 和 0%) 中以更高发生率发生, 而肌性肌无力和外周性水肿在 0mg 组 (分别是 27% 和 15%) 中比在 300mg 组 (分别是 16% 和 2%) 中以更高发生率发生。经第 28 周的双盲治疗期间频繁报告的 (任一治疗组中 ≥ 5% 受试者) 的 AE 的概况由表 11 中 SOC 和优选术语提供。

[0225] 表 11. 通过 SOC 和优选术语报告常见的 (任一治疗组中至少 5% 受试者) 治疗发生的不良事件的受试者数目 - 经第 28 周的双盲治疗期 (安全性群体)

[0226]

系统器官分类 优选术语	50 mg (N=48)	300 mg (N=44)
具有≥1 治疗发生的不良事件的受试者	46(96%)	41(93%)
心脏疾患	2(4%)	8(18%)
心动过速	1(2%)	4(9%)
胃肠道疾患	21(44%)	25(57%)
便秘	8(17%)	11(25%)
唾液分泌过多	8(17%)	5(11%)
吞咽困难	5(10%)	4(9%)
口干	1(2%)	7(16%)
恶心	4(8%)	3(7%)

[0227]

呕吐	3(6%)	0
全身疾患和施用部位病症	14(29%)	12(27%)
外周性水肿	7(15%)	1(2%)
疲劳	3(6%)	2(5%) ^a
感染和传染	21(44%)	17(39%)
上呼吸道感染	5(10%)	3(7%)
鼻窦炎	2(4%)	5(11%)
泌尿道感染	3(6%)	4(9%)
肺炎	3(6%)	1(2%)
损伤、中毒和程序性并发症	15(31%)	12(27%)
摔倒	11(23%)	11(25%)
代谢和营养疾患	6(13%)	8(18%)
脱水	1(2%)	3(7%)
血糖过高	0	3(7%)
骨骼肌和结缔组织疾患	22(46%)	19(43%)
肌性肌无力	13(27%)	7(16%)
关节痛	2(4%)	3(7%)
肌肉骨骼疼痛	2(4%)	3(7%)
颈痛	1(2%)	4(9%)
神经系统疾患	16(33%)	18(41%)
构音困难	4(8%)	5(11%)
头痛	3(6%)	6(14%)
肌痉挛状态	5(10%)	1(2%)
不自主肌收缩	3(6%)	2(5%) ^a
眩晕	0	3(7%)
神经病性障碍	9(19%)	14(32%)
抑郁	6(13%)	5(11%)
焦虑	2(4%)	5(11%)
失眠	0	6(14%)
呼吸、胸和纵膈疾患	17(35%)	18(41%)
呼吸困难	5(10%)	6(14%)
咽喉疼痛	4(8%)	3(7%)
咳嗽	1(2%)	5(11%)
呼吸衰竭	4(8%)	1(2%)
皮肤和皮下组织疾患	14(29%)	8(18%)
疹	2(4%)	3(7%)
瘙痒	3(6%)	0

[0228] a. 发生率为 4.5%，四舍五入 5%。

[0229] 经第 28 周的双盲治疗期间频繁报告的 AE (≥ 10% 受试者总数) 是摔倒 (22 受试者, 24%)、肌性肌无力 (20 受试者, 22%)、便秘 (19 受试者, 21%)、唾液分泌过多 (13 受试者, 14%)、抑郁 (11 受试者, 12%) 和呼吸困难 (11 受试者, 12%)。经第 28 周的双盲治疗期中 ≥ 5% 受试者总数 (≥ 5 受试者) 报告的 AE 的概况由表 12 中降序频率的优选术语提供。

[0230] 表 12. 通过经优选术语报告常见的 (至少 5% 受试者总数) 治疗发生的不良事件

的受试者数目 - 经第 28 周的双盲治疗期（安全性群体）

[0231]

优选术语	50 mg(N=48)	300 mg N=44)
具有≥1 治疗发生的不良事件的受试者	46(96%)	41(93%)
摔倒	11(23%)	11(25%)
肌性肌无力	13(27%)	7(16%)
便秘	8(17%)	11(25%)
唾液分泌过多	8(17%)	5(11%)
抑郁	6(13%)	5(11%)
呼吸困难	5(10%)	6(14%)
构音困难	4(8%)	5(11%)
吞咽困难	5(10%)	4(9%)
头痛	3(6%)	6(14%)
口干燥	1(2%)	7(16%)
外周性水肿	7(15%)	1(2%)
上呼吸道感染	5(10%)	3(7%)
焦虑	2(4%)	5(11%)
恶心	4(8%)	3(7%)
咽喉疼痛	4(8%)	3(7%)
鼻窦炎	2(4%)	5(11%)
泌尿道感染	3(6%)	4(9%)
咳嗽	1(2%)	5(11%)
失眠	0	6(14%)
肌痉挛状态	5(10%)	1(2%)
关节痛	2(4%)	3(7%)
疲劳	3(6%)	2(5%)
不自主肌收缩	3(6%)	2(5%)
肌肉骨骼疼痛	2(4%)	3(7%)
颈痛	1(2%)	4(9%)
疹	2(4%)	3(7%)
呼吸衰竭	4(8%)	1(2%)
心动过速	1(2%)	4(9%)

[0232] 经研究结束的双盲治疗期间的 TEAE 总体发生率在 50mg 组 (98%) 和 300mg 组 (93%) 中是类似的。此外,经研究结束的的 AE 概况 (表 12) 与经第 28 周的类似。

[0233] 7 名 (7%) 受试者 (1 名安慰剂;第 1 部分 50mg、150mg 和 300mg 组中各 2 名) 在安慰剂清除期间报告了治疗相关的 AE。两名受试者各自报告了便秘 (安慰剂组和 150mg 组中各 1 名) 和头痛 (50mg 和 150mg 组中各 1 名)。所有其他治疗相关的 AE 各自由 1 名受试者报告。安慰剂清除期间由 1 名受试者报告的治疗发生的治疗相关的 AE 包括摔倒 (安慰剂);瘀点 (50mg);口干燥、恶心、呕吐和瘙痒 (150mg);和中性粒细胞减少症 (300mg)。中性粒细胞减少症的受试者在安慰剂清除期的基线 (是第 1 部分第 12 周就诊) 报告了不良事件。

[0234] 经双盲治疗期的第 28 周报告 TEAE 的 87 名受试者中,33 名具有被认为可能或很可

能是治疗相关的事件。治疗相关的 AE 的总体发生率在 50mg 组中是 31% 并且在 300mg 组中是 41%。治疗相关的 AE 最普遍与胃肠道疾患和神经系统疾患相关。最常见的治疗相关的 AE 大体上包括便秘 (5 受试者, 5%)、头痛 (5 受试者, 5%) 和口干燥 (4 受试者, 4%)。胃肠道 AE 在 300mg 组中比在 50mg 组中更常见。

[0235] 经研究结束的治疗发生的治疗相关的 AE 的发生率与经第 28 周的类似。

[0236] 如考察者所评价的, 安慰剂清除期间 24 受试者 (25%) 报告了 1 种或多种与 ALS 相关的 TEAE (表 13)。最常见的 ($\geq 5\%$ 总数) ALS 相关 AE 大体包括摔倒 (10%) 和肌性肌无力 (6%)。安慰剂清除期间在总计至少 2 名受试者中报告的治疗发生的 ALS 相关 AE 的概况提供于表 13。

[0237] 表 13. 在安慰剂清除期间总计至少 2 名受试者报告了治疗发生的 ALS 相关的不良事件 (安全性群体)

[0238]

系统器官分类 优选术语	CL201 的第 1 部分期间的研究药物				所有 受试者 (N=97)
	安慰剂 (N=26)	右旋普拉克索(总日剂量)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
具有≥1 ALS-相关 TEAE 的受试者	5(19%)	7(32%)	7(28%)	5(21%)	24(25%)
全身疾患和施用部位病症	1(4%)	2(9%)	0	0	3(3%)
疾病进展	1(4%)	1(5%)	0	0	2(2%)
损伤、中毒和程序性并发症 s	3(12%)	2(9%)	3(12%)	2(8%)	10(10%)
摔倒	3(12%)	2(9%)	3(12%)	2(8%)	10(10%)
骨骼肌和结缔组织疾患	1(4%)	4(18%)	2(8%)	1(4%)	8(8%)
肌性肌无力	1(4%)	4(18%)	1(4%)	0	6(6%)
肌肉痉挛	0	1(5%)	1(4%)	1(4%)	3(3%)
呼吸、胸和纵膈疾患	1(4%)	1(5%)	1(4%)	1(4%)	4(4%)
呼吸困难	1(4%)	1(5%)	0	1(4%)	3(3%)

[0239] ALS = 肌肉萎缩性侧索硬化; TEAE = 治疗发生的不良事件

[0240] 如考察者评估的, 在经第 28 周的双盲治疗期间, 两个治疗组中大部分 AE 与 ALS 相关。50mg 组的 79% 和 300mg 组的 77% 报告了与 ALS 相关的一种或更多种 TEAE (表 14)。大多数常见的 ALS 相关 AE 总体包括摔倒 (20 受试者, 22%)、肌性肌无力 (19 受试者, 21%) 和唾液分泌过多 (13 受试者, 14%)。经第 28 周的双盲治疗期间总计至少 2 受试者报告的治疗发生的 ALS 相关 AE 的概况提供于表 14。

[0241] 表 14. 经第 28 周的双盲治疗期间总计至少 2 受试者报告的治疗发生的 ALS 相关的不良事件 (安全性群体)

[0242]

系统器官分类 优选术语	50 mg (N=48)	300 mg (N=44)
具有≥1 ALS 相关 TEAE 的受试者	38(79%)	34(77%)
胃肠道疾患	16(33%)	11(25%)
唾液分泌过多	8(17%)	5(11%)
便秘	4(8%)	4(9%)
吞咽困难	5(10%)	3(7%)
全身疾患和施用部位病症	8(17%)	6(14%)
疲劳	3(6%)	2(5%)
疾病进展	2(4%)	2(5%)
外周性水肿	3(6%)	1(2%)
损伤、中毒和程序性并发症 s	10(21%)	10(23%)
摔倒	10(21%)	10(23%)
挫伤	1(2%)	1(2%)
考察	3(6%)	5(11%)
肺活量降低	2(4%)	1(2%)
体重下降	0	2(5%)
代谢和营养疾患	1(2%)	4(9%)
脱水	0	2(5%)
骨骼肌和结缔组织疾患	19(40%)	14(32%)
肌性肌无力	12(25%)	7(16%)
肌肉骨骼疼痛	1(2%)	3(7%)
肌肉颤搐	1(2%)	2(5%)
关节痛	1(2%)	1(2%)
肌痛	2(4%)	0
颈痛	1(2%)	1(2%)
四肢疼痛	2(4%)	0
神经系统疾患	11(23%)	10(23%)
构音困难	4(8%)	5(11%)
肌痉挛状态	5(10%)	1(2%)
不自主肌收缩	3(6%)	2(5%)
言语困难	1(2%)	1(2%)
神经病性障碍	2(4%)	1(2%)
情感倾向	2(4%)	0
抑郁	1(2%)	1(2%)
呼吸、胸和纵膈疾患	11(23%)	11(25%)
呼吸困难	4(8%)	5(11%)
呼吸衰竭	4(8%)	0
增加的上气道分泌	1(2%)	2(5%)
气哽	2(4%)	0
劳累性呼吸困难	0	2(5%)

[0243] ALS = 肌肉萎缩性侧索硬化 ; TEAE = 治疗发生的不良事件

[0244] 在安慰剂清除期间, 每个治疗组中大部分 AE 被认为是强度温和至中等的。4(4%) 受试者 (疾病进展和呼吸困难各 2 名受试者) 报告了严重 AE, 没有一名被认为是与研究药物相关。

[0245] 在经第 28 周的双盲治疗期间,两个治疗组中大部分 AE 被考察者认为是强度温和至中等的。超过 1 名受试者报告的严重 AE 包括呼吸衰竭 (5 受试者) 和呼吸困难 (2 受试者)。50mg 组中 12 名 (25%) 受试者报告了一种或更多种严重 AE (急性心肌梗死 ; 肠梗阻 ; 疲劳 ; 疾病进展 ; 猝死 ; 细菌性肺炎 ; 肋骨骨折 ; 低钠血 ; 肌性肌无力 ; 不自主肌收缩 ; 呼吸困难 ; 呼吸衰竭 [4 受试者] ; 呼吸性窘迫 ; 肺栓塞), 300mg 组中 6 名 (14%) 受试者报告了一种或更多种严重 AE (中性粒细胞减少症 ; 口干燥 ; 急性胆囊炎 ; 肺炎 ; 摔倒 ; 震荡 ; 硬膜下水肿 ; 肺活量降低 ; 眩晕 ; 呼吸困难 ; 咽喉疼痛 ; 呼吸衰竭)。经研究结束的双盲治疗期间,两个治疗组中大部分 AE 被认为是强度温和或中等的。每个治疗组中 13 名受试者报告了严重 AE。

[0246] 双盲治疗期间,两个治疗组中在基线未使用利鲁唑的所有 (100%) 受试者具有 TEAE (表 15); 在基线使用利鲁唑的受试者中, 50mg 组中 96% 的利鲁唑使用者和 300mg 组中 90% 利鲁唑使用者具有一种或更多种 AE (表 15)。在每个治疗组中比较了在基线使用利鲁唑和未使用利鲁唑的受试者中常见 TEAE 的发生率。记录了在使用或未使用利鲁唑的受试者中具有至少 10% 更大发生率的不利事件。在 50mg 组中, 未服用利鲁唑的受试者比服用利鲁唑的受试者具有更高的唾液分泌过多发生率 (22% 对 12%) 和吞咽困难 (17% 对 4%)。在 300mg 组中, 未服用利鲁唑的受试者具有更高的呼吸困难 (27% 对 7%)、头痛 (27% 对 2%)、口干燥 (27% 对 10%) 和上呼吸道感染 (13% 对 3%) 发生率。相反, 服用伴随的利鲁唑的 300mg 组的受试者具有比未服用利鲁唑的受试者更高的便秘 (31% 对 13%)、恶心 (10% 对 0.0%) 和鼻窦炎 (17% 对 0.0%) 发生率。在基线使用和未使用利鲁唑的经研究结束的的 TEAE 发生率 (表 18) 类似于经第 28 周的 TEAE 发生率。

[0247] 表 15. 经第 28 周的双盲治疗期间基线利鲁唑使用导致的频繁不良事件的概况

[0248]

优选术语	50 mg (N=48)		300 mg (N=44)	
	利鲁唑使用 (N=25)	无利鲁唑使用 (N=23)	利鲁唑使用 (N=29)	无利鲁唑使用 (N=15)
具有≥1 TEAE 的受试者	24(96%)	23(100%)	26(90%)	15(100%)
摔倒	5(20%)	6(26%)	7(24%)	4(27%)
肌性肌无力	6(24%)	7(30%)	4(14%)	3(20%)
便秘	4(16%)	4(17%)	9(31%)	2(13%)
唾液分泌过多	3(12%)	5(22%)	3(10%)	2(13%)
抑郁	2(8%)	4(17%)	4(14%)	1(7%)
呼吸困难	2(8%)	3(13%)	2(7%)	4(27%)
构音困难	3(12%)	1(4%)	3(10%)	2(13%)
吞咽困难	1(4%)	4(17%)	2(7%)	2(13%)
头痛	2(8%)	1(4%)	2(7%)	4(27%)
口干燥	1(4%)	0	3(10%)	4(27%)
外周性水肿	3(12%)	4(17%)	1(3%)	0
上呼吸道感染	3(12%)	2(9%)	1(3%)	2(13%)
焦虑	1(4%)	1(4%)	4(14%)	1(7%)
恶心	2(8%)	2(9%)	3(10%)	0
咽喉疼痛	3(12%)	1(4%)	2(7%)	1(7%)
鼻窦炎	1(4%)	1(4%)	5(17%)	0
泌尿道感染	2(8%)	1(4%)	3(10%)	1(7%)

[0249] 三名受试者在安慰剂清除期间具有死亡结果的 TEAE。所有三名死亡都是 ALS 相关的；2 名死亡是由于疾病进展（1 名是安慰剂，1 名是 50mg），1 名死亡是由于呼吸困难（50mg）。八名受试者（7 名是 50mg，1 名是 300mg）经第 28 周的双盲治疗期间具有死亡结果的 TEAE；5 名死亡是由于呼吸衰竭，这些受试者中 1 名还具有肺炎，并且各有 1 名死亡是由于肠梗阻、疾病进展和猝死。三名个体受试者（300mg）在研究结束时由于 TEAE 而死亡；各有 1 名死亡是由于疾病进展、外伤颅内出血和呼吸衰竭。这些死亡排除了在因非致命性 AE 的原因而中止研究之后死亡的受试者。

[0250] 在安慰剂清除期间，在第 1 部分期间接受 300mg 的 1 名受试者需要气管造口术。3 名受试者（在第 1 部分期间接受安慰剂 1 名受试者，在第 1 部分期间接受 50mg 的 2 名受试者）在安慰剂清除期死亡。没有一个受试者在经双盲治疗期的第 28 周需要气管造口术。在经第 28 周的双盲治疗期中，50mg 组中 9 名（19%）受试者和 300mg 组中 3 名（7%）受试者死亡。

[0251] 经第 28 周的双盲治疗期间死亡的 12 名受试者中，50mg 组中 2 名受试者和 300mg 组中 1 名受试者在从研究中中止之后死亡。这 3 名受试者之前由于其没有能力进行要求的就诊而在之前撤回同意，并且在死亡时没有服用活性研究药物。300mg 组相对于 50mg 组的气管造口术或死亡时间的危险比的降低是 68%。基于时序检验，2 个治疗组之间气管造口术或死亡时间的差异接近统计学显著性（ $p = 0.071$ ）。图 20 提供了对经第 28 周的气管造口术或死亡时间的 Kaplan-Meier 估值的图示。

[0252] 5 名受试者在安慰剂清除期间具有严重的 TEAE，包括具有致命事件的 3 名受试者（表 16）。5 名受试者中 4 名具有被考察者认为与 ALS 相关的 SAE；其他受试者具有与 ALS

无关的 2 个严重事件（尿道阻塞和尿潴留）。SAE 中没有一个被考察者认为是与研究药物相关的。安慰剂清除期间 SAE 的概况提供于表 16。

[0253] 表 16. 安慰剂清除期间治疗发生的严重不良事件的概况（安全性群体）

[0254]

系统器官分类 优选术语	CL201 的第 1 部分期间的研究药物				所有 受试者 (N=97)
	安慰剂 (N=26)	右旋普拉克索(总日剂量)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
具有≥1 严重 TEAE 的受试者	2(8%)	2(9%)	0	1(4%)	5(5%)
全身疾患和施用部位病症	1(4%)	1(5%)	0	0	2(2%)
疾病进展	1(4%) ^a	1(5%) ^a	0	0	2(2%)
肾脏和泌尿疾患	1(4%) ^b	0	0	0	1(1%)
尿道阻塞	1(4%)	0	0	0	1(1%)
尿潴留	1(4%)	0	0	0	1(1%)
呼吸、胸和纵膈疾患	0	1(5%)	0	1(4%)	2(2%)
呼吸困难	0	1(5%) ^a	0	1(4%)	2(2%)

[0255] a. 致命的。

[0256] b. 1 名受试者具有 2 种 SAE，尿道阻塞和尿潴留。

[0257] 16 名受试者（50mg 组中 11 名受试者和 300mg 组中 5 名受试者）经第 28 周双盲治疗期间具有严重的 TEAE，包括具有致命事件的 8 名受试者（表 17）。大多数常见的 SAE 是呼吸衰竭（5 受试者）和肺炎（2 受试者）；所有其他 SAE 各有 1 名受试者报告。这些受试者中的 6 名具有被考察者认为与 ALS 相关的 SAE（呼吸衰竭 [4 名受试者]、疾病进展、呼吸困难、细菌性肺炎和吸入性肺炎）。25 名受试者（50mg 组中 14 名和 300mg 组中 11 名）经研究结束的具有严重 TEAE 双盲治疗期间，包括具有致命事件的 11 名受试者。大多数常见 SAE 是呼吸衰竭（6 名受试者）、肺炎（4 名受试者）、疾病进展（2 名受试者）和吸入性肺炎（2 名受试者）；所有其他 SAE 各有 1 名受试者报告。经第 28 周的双盲治疗期间的 SAE 的概况提供于表 17。

[0258] 表 17. 双盲治疗期间治疗发生的严重不良事件的概况（安全性群体）

[0259]

系统器官分类 优选术语	50 mg (N=48)	300 mg (N=44)
具有≥1 严重 TEAE 的受试者	11(23%)	5(11%)
血液和淋巴系统疾患	0	1(2%)
中性粒细胞减少症	0	1(2%)
心脏疾患	1(2%)	1(2%)
急性心肌梗死	1(2%)	0
心房颤动	0	1(2%)
充血性心衰竭	1(2%)	0
胃肠道疾患	1(2%)	0
肠梗阻	1(2%)	0
全身疾患和施用部位病症	2(4%)	0
疾病进展	1(2%)	0
猝死	1(2%)	0
肝胆疾患	0	1(2%)
急性胆囊炎	0	1(2%)
感染和传染	3(6%)	1(2%)
肺炎	1(2%)	1(2%)
细菌性肺炎	1(2%)	0
病毒感染	1(2%)	0
损伤、中毒和程序性并发症 s	0	1(2%)
震荡	0	1(2%)
摔倒	0	1(2%)
硬膜下水肿	0	1(2%)
呼吸、胸和纵膈疾患	5(10%)	2(5%)
呼吸衰竭	4(8%)	1(2%)
呼吸困难	1(2%)	0
吸入性肺炎	0	1(2%)
肺栓塞	1(2%)	0
呼吸性窘迫	1(2%)	0

[0260] 1 名受试者具有在安慰剂清除期的基线（第 1 部分，第 12 周就诊）报告的 AE，导致在双盲治疗期间过早的中止并在第 2 部分第 17 天产生温和的中性粒细胞减少症，中性粒细胞计数 $118 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 。考察者认为该事件很可能与研究药物相关，并且研究药物被临时中止。受试者的中性粒细胞计数再次降至 1200U/L ，并且研究药物在第 2 部分第 71 天中止。

[0261] 三名受试者在安慰剂清除期间具有死亡结果的 TEAE。总计 12 名受试者在经研究结束的双盲治疗期间具有死亡结果的 TEAE。在从试验结束之后，受试者经研究结束每三个月被跟踪生活状态。该信息由健康护理人员通过电话或电子邮件与受试者或看护者联系来获得。6 名额外受试者在从研究中中止之后死亡：排除受试者死亡，2 名受试者在安慰剂清除期间具有 SAE，17 名受试者在双盲治疗期间具有 SAE。这些受试者中 3 名（50mg 组 1 名和 300mg 组 1 名）在双盲治疗期间具有 SAE，并且随后具有死亡结果的 TEAE。在安慰剂清除期间，除了 50mg 组，在所有第 1 部分治疗组中观察到中性粒细胞计数的较小的平均增加；在所有第 1 部分治疗组中观察到较小的中值增加（表 18）。

[0262] 表 18. 中性粒细胞计数 ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) 值从基线到第 4 周的平均变化 - 安慰剂清除

期（安全性群体）

[0263]

中性粒细胞计 数($\times 10^3/\mu\text{L}$)	CL201 的第 1 部分期间的研究药物				所有 受试者 (N=97)
	安慰剂 (N=26)	右旋普拉克索(总日剂量)			
		50 mg (N=22)	150 mg (N=25)	300 mg (N=24)	
基线(第 1 部 分: 第 12 周)	(N=24)	(N=21)	(N=23)	(N=24)	(N=92)
平均值(SD)	4.268(2.1739)	4.539(1.3112)	3.931(1.4130)	3.905(1.9377)	4.151(1.7523)
第 2 部分: 第 4 周	(N=22) ^a	(N=18) ^a	(N=23) ^a	(N=22)	(N=85) ^a
平均值(SD)	4.498(1.7736)	4.470(1.3436)	4.753(1.5327)	4.112(1.1979)	4.466(1.4839)
平均值 Δ (SD)	0.215(1.5225)	-0.022(0.7157)	0.841(1.1854)	0.130(1.3502)	0.312(1.2723)

[0264] SD = 标准差

[0265] a. 只有同时具有基线和基线后值的受试者被总结从基线的变化。

[0266] AE 总体发生率在双盲治疗期间 50mg (96%) 和 300mg (93%) 组中是类似的。经第 28 周双盲治疗期间频繁报告的 AE ($\geq 10\%$ 受试者总数) 有摔倒 (24%)、肌性肌无力 (22%)、便秘 (21%)、唾液分泌过多 (14%)、抑郁 (12%) 和呼吸困难 (12%)。特定 AE 的发生率在 2 个治疗组中大体类似。口干和失眠在 300mg 组 (分别是 16% 和 14%) 中比在 50mg 组 (分别是 2% 和 0%) 以更高发生率发生, 而肌性肌无力和外周性水肿在 0mg 组 (分别是 27% 和 15%) 比在 300mg 组 (分别是 16% 和 2%) 中以更高发生率发生。

[0267] 被考察者认为可能或很可能与研究药物相关的 AE 的总体发生率在 50mg 组中是 31% 并且在 300mg 组中是 41%。最常见的治疗相关的 AE 总体包括便秘 (5%)、头痛 (5%) 和口干 (4%)。如考察者所评估的, 两个治疗组中大部分 AE 与 ALS 相关 (50mg :85%; 300mg :80%)。特定 ALS 相关 AE 的发生率在 2 个治疗组中大体类似。最常见的 ALS 的 AE 总体包括摔倒 (24%)、肌性肌无力 (23%) 和唾液分泌过多 (17%)。

[0268] 双盲治疗期间, 两个治疗组中大部分 AE 被考察者认为是强度温和或中等的。总计 18 名受试者 (50mg 组中 12 名和 300mg 组中 6 名) 具有被认为强度严重的 AE; 总计 5 名受试者中报告的呼吸衰竭是最常见的严重事件。

[0269] 总计 12 名受试者 (50mg 组 7 名, 300mg 组 5 名) 在经研究结束的双盲治疗期间具有死亡结果的 TEAE。在 12 名受试者的 8 名中, 死亡是 ALS 相关的。在除了 1 名之外的所有受试者中, 死亡被认为与研究药物无关或不可能有关。在 1 名受试者中, 猝死的 AE 被认为可能与研究药物有关。6 名受试者在从研究中止之后死亡。所有 6 名受试者由于不能行动和 / 或下降的功能状态而从研究撤回。

[0270] 16 名受试者 (50mg 组中 11 名和 300mg 组中 5 名) 经第 28 周具有 SAE (包括具有致死事件的 8 名受试者), 其中 2 名被认为可能与研究药物有关 (猝死和中性粒细胞减少症)。9 名额外受试者 (50mg 组中 3 名和 300mg 组中 6 名) 经研究结束具有 SAE, 其中之一 (300mg 组中的胰腺炎) 被认为可能与研究药物有关。1 名受试者 (50mg) 在双盲治疗期间由于呼吸衰竭的 AE 而中止治疗。4 名额外受试者 (50mg 组中 1 名和 300mg 组中 3 名) 经研究揭示具有导致过早中止的 AE。

[0271] 双盲治疗期间,血液学和化学参数从基线到第 28 周的平均变化一般在两个治疗组中是小的,并且被认为没有临床意义。仅 1 名受试者(300mg)具有潜在临床上显著的血液学参数、7.8g/dL 的血红蛋白值,其在第 62 天恢复到接近正常(11.0g/dL)。此外,1 名受试者(300mg)具有中性粒细胞减少症($1.18 \times 10^3/\mu\text{L}$),其在安慰剂清除期的基线记录,在双盲期继续,并且随后导致研究药物的中止。[在第 2 部分开始具有中性粒细胞减少症的 3 名受试者]。

[0272] 8 名受试者(每个治疗组 4 名)具有符合双盲治疗期间潜在临床显著性的预定标准的血清化学异常;3 名受试者具有升高的 ALT($> 3 \times \text{ULN}$),2 名受试者各自具有升高的葡萄糖($> 250\text{mg/dL}$)和碱性磷酸酶($> 1.5\text{ULN}$),1 名受试者具有升高的钠($> 157\text{mEq/L}$)和 AST(3ULN),并且 1 名受试者具有降低的钙($< 7\text{mg/dL}$)和钾($< 2.5\text{mEq/L}$)。16 名受试者具有升高的 AST 或 ALT 值($> 1.5\text{ULN}$),并且 3 名受试者具有升高的 AST 和 / 或 ALT($> 3\text{ULN}$)。在肝功能测试值升高的 16 名受试者中有 5 名具有被认为临床上显著的值。

[0273] 双盲治疗期间,在两个治疗组中观察到生命体征参数从基线的较小平均变化。收缩期血压、舒张期血压、呼吸率、心率或温度从基线到第 28 周或第 2 部分终点的平均变化方面没有发现临床上有意义的差异。满足潜在临床显著性的预定标准的血压和脉搏异常的发生率低。最常见的潜在临床显著的变化是体重从基线下降 $> 7\%$ (30 名受试者)。

[0274] 在双盲治疗期间两个治疗组中发现 ECG 参数从基线的较小平均变化,没有一个被认为是临床上有意义的。发现治疗组之间的基线后 ECG 异常的发生率的没有符合潜在临床显著性的预定标准的差异。对于总计 9 名受试者(50mg 组中的 6 名和 300mg 组中的 3 名)所报告的最常见的潜在临床显著的 ECG 异常是延长的 QTcB。具有延长的 QTcB 的 9 名受试者中,2 名受试者(每个治疗组 1 名)还具有延长的 QTcF。1 名受试者(300mg)具有 > 500 毫秒的 QTcB 和 QTcF 间隔。

[0275] 符合预定阈值(> 450 毫秒、 > 480 毫秒、 > 500 毫秒)的 QTcB 间隔的发生率在 2 个治疗组中大体类似。在任何基线后就诊时的 QTcB 从基线增加 > 30 毫秒的 ECG 的发生率在 300mg 组(30%)中比在 50mg 组(17%)高。1 名受试者(300mg)的 QTcB 间隔从基线增加 > 60 毫秒。

[0276] 符合预定阈值的 QTcF 间隔的发生率在两个治疗组中都低。50mg 组中 2 名受试者和 300mg 组中 3 名受试者在任何基线后就诊时具有 > 450 毫秒的 QTcF 间隔。50mg 组中 4 名受试者和 300mg 组中 5 名受试者的 QTcF 从基线增加 > 30 毫秒。没有受试者具有从基线 > 60 毫秒的增加。

[0277] 右旋普拉克索可以是治疗慢性和急性神经变性疾患(包括 ALS)的神经保护剂。这是右旋普拉克索在 ALS 受试者中首次临床研究。合格受试者是从 ALS 症状发作 ≤ 24 个月并符合临床上可能的、临床上很可能的-实验支持的、临床上很可能的、或临床上确定的 ElEscorial 标准。目前研究的第 1 部分评价了 3 个剂量水平的右旋普拉克索(分别以 25mg Q12H、75mg Q12H 和 150mg Q12H 施用的 50mg、150mg 和 300mg)经 12 周治疗在 ALS 受试者中的安全性和耐受性。完成第 1 部分的受试者有资格进入研究的第 2 部分。在第 2 部分开始时,所有受试者参与单盲、4 周安慰剂清除,并观察撤回效应。在安慰剂清除期完成之后,受试者以双盲方式再随机分入低剂量(50mg,以 25mg Q12H 施用)或高剂量(300mg,以 150mg Q12H 施用)右旋普拉克索,以接受达 76 周的治疗。右旋普拉克索经在经以总日剂量

50mg 和 300mg 活性治疗 24 周的 ALS 受试者中是安全且良好耐受的。大部分死亡 (17/21) 被认为与 ALS 有关。

[0278] 两个治疗组中大部分 AE 与 ALS 相关。在任一治疗组中至少 10% 受试者中发生的不良事件是摔倒、肌性肌无力、便秘、唾液分泌过多、抑郁、呼吸困难、构音困难、吞咽困难、头痛、口干燥、外周性水肿、上呼吸道感染、焦虑、鼻窦炎、咳嗽和肌痉挛状态。2 个治疗组之间未发现符合潜在临床显著性的预定标准的 AE 发生率、或生命体征、ECG 或实验异常方面的差异。300mg 组中 1 名受试者由于在第 1 部分第 12 周就诊、第 2 部分的安慰剂清除期的基线报告的中性粒细胞减少症而在双盲治疗期间中止。

[0279] 对 ALSFRS-R 总评分斜率的治疗效应的初步分析不是统计学上显著的,然而,对 300mg 组的估计斜率 (-1.021) 相对于 50mg 组的估计斜率 (-1.283) 提高了 20%。根据 ALS 专科医生的最新调查,ALSFRS-R 下降的 25% 减少被认为是临床上显著的。发现 300mg 组与 50mg 组相比功能下降的改善接近 ALS 专科医生认为是临床上显著的治疗效应的水平。此外,第 32 周和第 52 周之间的每次评估的 ALSFRS-R 总评分的平均下降在 300mg 组中小于 50mg 组。

[0280] 为了比较 2 个治疗组之间的总体临床结果,进行了存活和 ALSFRS-R 数据的联合秩检验 (广义 Gehan Wilcoxon 检验)。该检验结果证明了经第 28 周有利于 300mg 组的统计学显著的差异 ($p = 0.046$)。作为调整每个治疗组中死亡结果影响的功能分析的替代平均值,对数据集运行 ALSFRS-R 评分斜率的线性混合效应模型,对于研究期间死亡的受试者,所述数据集的首次死亡后评分被输入为 0。因为随机化双盲治疗期死亡的大不平衡 (有利于 300mg 组),对 2 组斜率产生的影响是 50mg 组中 -2.05 对在 300mg 组中 -1.19, 下降减少 42% ($p = 0.018$)。

[0281] 直立肺活量从基线到第 28 周的平均变化在 50mg 组中是 -12.4% 并且在 300mg 组中是 -15.1%; 中值变化分别是 -10.4% 和 -11.5%。第 28 周的双盲治疗期的 30mg 组和 300mg 组直立肺活量斜率估值分别是 -2.452 和 -3.067 (未调整) 和分别是 -4.17 和 -3.42 (针对经第 28 周死亡来调整)。对于调整的肺活量斜率,300mg 组斜率相对于 50mg 组斜率减弱 18%,说明 300mg 组的受试者功能下降改善。没有发现对 McGill SIS 评分的治疗效应。

[0282] 本研究结果说明,右旋普拉克索在 ALS 受试者中以每天 50mg 和 300mg 的剂量治疗达 1 年是安全且良好耐受的。结果表明,右旋普拉克索可以减缓 ALS 的功能下降,通过 ALSFRS-R 和 / 或肺活量来度量。

[0283] 实施例 4

[0284] 右旋普拉克索 (右旋普拉克索) 在健康成年受试者中的安全性、耐受性和药代动力学。进行两项 1 期临床研究来评估单剂量和多剂量右旋普拉克索在 54 名健康男性和女性成年人中的安全性、耐受性和药代动力学。还评价了食物对右旋普拉克索单剂量 PK 的影响。经 4.5 天的单剂量 (50mg、150mg 或 300mg) 和多剂量 (50mg BID、100mg BID 或 150mg BID) 右旋普拉克索是安全且良好耐受的。右旋普拉克索在空腹条件下被快速吸收, T_{max} 范围从 1.75 小时至 2.58 小时, $t_{1/2}$ 范围从 6.40 小时至 8.05 小时,并且大部分作为未改变的母体药物形式在尿中排除 (剂量的 84-90%)。食物对右旋普拉克索单剂量 PK 无影响。这些结果支持了持续开发用于治疗 ALS 的右旋普拉克索并进一步评价化合物在其他神经变性疾病

病中的治疗潜力。

[0285] 招募了总计 54 名受试者（研究 CL001 中 30 名受试者和研究 CL002 中 24 名受试者）。具有正常或临床上可接受的身体检查和心电图（ECG）结果、收缩期血压（90 至 140mmHg）和舒张期（50 至 90mmHg）血压、和静息心率（50 至 100bpm），愿意提供签名的知情同意书的年龄 30 至 60 岁（含）的健康不吸烟男性和女性受试者符合招募条件。女性自愿者在筛选和临床登记时必须无生育能力，妊娠试验为阴性。具有任何神经变性病史的受试者被排除。禁止在招募前 7 天内使用非处方药物或在招募前 12 周内使用处方药。之前暴露于右旋普拉克索、含有右旋普拉克索的任何其他药品、或任何多巴胺激动剂（包括普拉克索）的受试者被排除。

[0286] 两项研究都是旨在评价右旋普拉克索的安全性、耐受性和 PK 的随机、双盲、安慰剂对照、递增剂量、单中心研究。在第一项研究中，受试者被招募入 3 个连续的 8 名受试者的双盲、安慰剂对照组（每组，n = 6 活性，n = 2 安慰剂）。完成第三组之后，6 名受试者的额外组被招募以进行食物对右旋普拉克索吸收影响的初步评价。受试者被随机分组，第 1 组接受右旋普拉克索 50mg 或安慰剂，第 2 组接受右旋普拉克索 150mg 或安慰剂，第 3 组接受右旋普拉克索 300mg 或安慰剂。第 4 组受试者在开始标准的高脂肪 / 高热量早餐后 30 分钟接受单剂量右旋普拉克索 150mg。

[0287] 在第二项研究中，受试者被招募入 3 个连续的 8 名受试者的双盲、安慰剂对照组（每组，n = 6 活性，n = 2 安慰剂）。所有组的受试者被随机化在第 1 天接受单剂量的活性药物或安慰剂，之后他们开始每天两次的给药方案（每 12 小时一次），在第 3 天早上开始。第 1 组随机化受试者在第 1 天接受右旋普拉克索 50mg 或安慰剂，随后在第 3 天至第 6 天每天两次 50mg 剂量或安慰剂，在第 7 天早上最后剂量。对随机分入第 2 组（每天两次右旋普拉克索 100mg）和第 3 组（每天两次右旋普拉克索 150mg）的受试者应用相同的给药时间表。

[0288] 在两项研究中，右旋普拉克索（> 99.95% 对映异构体纯度）作为净药物（无赋形剂）提供于硬明胶胶囊。匹配的安慰剂胶囊含有等重的微晶纤维素。胶囊用水口服施用。使用 1.06 的纯度调整因子来调整右旋普拉克索药物盐形式中的水重量（一水合物）。空腹群组的受试者被要求在剂量施用之前空腹过夜最少 10 小时。食物群组的受试者被要求在剂量施用之前空腹过夜最少 10 小时，在药物施用之前 30 分钟施用高脂肪 / 高热量膳食。递增剂量组被随后招募，单剂量研究和多剂量研究中每组开始的间隔分别是至少 96 小时和 72 小时。在进行剂量放大之前，在盲条件下检查所有可用的安全性数据以监测严重的安全性或耐受性事件。

[0289] 在第一项研究中，在剂量前（0 小时），剂量后 15 分钟、30 分钟和 45 分钟，以及在剂量后 1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48 和 72 小时获得血液样品以测量右旋普拉克索的血浆浓度。在给药之前和给药之后 0-2、2-4、4-8、8-12、12-24、24-36、36-48 和 48-72 小时的收集间隔时间获得用于分析右旋普拉克索浓度的尿样。

[0290] 在第二项研究中，在剂量前第 1 天和第 7 天（0 小时），剂量后 15、30 和 45 分钟，剂量后 1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36 和 48 小时，第 5 天和 6 天的早上剂量之前，和最后剂量后 72 小时的第 10 天，获得血样以测量右旋普拉克索的血浆浓度。用于 PK 试验的尿样在第 7 天剂量前（0 小时）和以下剂量后间隔期间收集：0-2、2-4、4-6、6-8、8-10 和 10-12

小时。在两项研究中,试图对每个尿样间隔进行完全收集。

[0291] 血样通过内在的外周静脉套管或通过直接静脉穿刺被收集进入 10mL 乙二胺四乙酸二钾 (K_2 -EDTA) Vacutainer[®]。在收集的 15 分钟内,样品在 4℃ 以 3000rpm 离心 10 分钟。离心之后,血浆被分成 2 小份,每份至少 1.5mL,放入聚丙烯容器,冷冻,并在 -20℃ 贮存,直至它们被送去分析。

[0292] 每个间隔中收集的尿被充分混合,记录 pH,记录总体积(或重量和比重),各自 20mL 的 2 小份被收集进入聚丙烯容器,并在 -20℃ 贮存,直至它们被送去分析。所有血浆和尿样品在每组 2 次单独运送(每次运送 1 组小份)至 Eurofins AvTech Laboratories Inc. (Kalamazoo, MI) 进行生物分析时在干冰上冷冻运送。

[0293] 使用经验证的液相色谱/质谱/质谱 (LC/MS/MS) 方法测量血浆和尿的浓度。对于第一项研究,右旋普拉克索的定量下限值在血浆中是 20ng/mL 并且在尿中是 0.1 μ g/mL。血浆的日间和日内变异系数 (CV) 分别是 7% 至 8% 和 1% 至 17%。尿的相应 CV 是 5% 至 7% 和 0% 至 7%。对于第二项研究,右旋普拉克索的定量下限值在血浆中是 2ng/mL 并且在尿中是 0.1 μ g/mL。血浆的日间和日内变异系数 (CV) 分别是 5% 至 11% 和 1% 至 8%,尿的日间和日内变异系数 (CV) 分别是 6% 至 10% 和 0% 至 7%。用于分析血浆样品的分析程序使用 100 μ L 小份的 K_2 EDTA 人血浆。血浆样品成峰,20 μ L 工作内部标准溶液和 20 μ L 的 1 型水用于本样品和 QC,20 μ L 适当中间体标准溶液用于标准。100 微升 (100 μ L) 的 50% 氢氧化铵溶液被添加至样品,随后涡旋混合。然后添加 1 毫升 (1mL) 叔丁基甲基醚,并将样品涡旋以将分析物和内部标准萃取入有机层,随后使用快速冷冻分离。有机层被倾析,蒸发至干燥,样品用 0.5mL 重构溶液 (50 : 50 甲醇 ; 1 型水 (v/v/v) 中 0.1% 氢氧化铵) 重构。10 μ L 小份的该重构样品被注射入 LC/MS/MS 系统以分析。监测的 MS/MS 跃迁对于右旋普拉克索是 212.1m/z 至 153.1m/z,并且对于内部标准 D7-普拉克索是 219.2m/z 至 111.2m/z。右旋普拉克索的校准曲线在 2 和 2,000ng/mL 之间是线性,利用标准曲线的加权的 (1/浓度) 线性回归。用于分析尿样品的分析程序与血浆程序基本类似。

[0294] 对于两项研究,使用非隔室分析从个体血浆和浓度数据估计以下 PK 参数:最大血浆浓度 (C_{max}),到达 C_{max} 的时间 (T_{max}),从时间 0 到浓度高于定量限的最终时刻的曲线下面积 (AUC_{0-t}),从 0 到无限的曲线下面积 (AUC_{inf}),多剂量研究第 7 天给药间隔内的曲线下面积 (AUC_{0-12}),清除速率常数 (λ_z),半衰期 ($t_{1/2}$),尿中排泄量 (Ue),尿中未改变排泄的分数 (Fe),肾清除 (Cl_r),口服清除 (CL/F),和口服分布容量 (V_z/F)。使用描述性统计数据通过剂量水平概述血浆浓度、尿排泄和 PK 参数。

[0295] 在两项研究中,通过周期测量生命体征、12-导 ECG、身体检查、临床实验参数和不良事件报告来评估安全性。通过体位(仰卧或站立)、剂量水平和时间点用描述性统计数据概述基线生命体征和从基线变化。此外,血压 (> 20mmHg) 和心率 (> 15bpm) 明显增加或降低的受试者数目通过剂量水平和就诊来制表。每次就诊/位置的血压和心率的 3 个读数的算术平均值用于分析。身体检查结果从基线的变化通过身体系统、就诊和剂量水平来制表。总体 ECG 结果使用比较基线后就诊与基线的变化表来概述。通过剂量水平在每个时间点概述实验参数,包括从基线的变化。此外,剔除正常范围外的异常值。通过剂量组使用描述性统计数据概述所有安全性数据。

[0296] 在第一项研究中,受试者在给药后留在诊室 72 小时,期间他们被监测安全性和耐

受性,并且在剂量后 7 天返回诊室进行简要随访以进行临床和实验评估。在第二项研究中,治疗结束时的评价在第 9 天、最后剂量后大约 48 小时进行,受试者离开诊室,在第 10 天门诊和第 14 天随诊。

[0297] 在两项研究中,口服施用之后右旋普拉克索的血浆和尿浓度数据分析指示快速吸收和经测试的所有剂量和时间间隔的线性 PK。 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{inf} 的平均值以剂量比例方式增加。空腹条件下,范围从 1.75 小时至 2.58 小时的平均 $T_{\max}$ 和范围从 6.40 小时至 8.05 小时的 $t_{1/2}$ 是剂量非依赖性的。

[0298] 第一项研究中 PK 参数的概述提供于表 19。右旋普拉克索 50mg、150mg 和 300mg 的口服施用指示剂量范围内的线性 PK(图 21)。空腹条件下,清除 $t_{1/2}$ 范围从 6.40 小时至 6.96 小时。大约 90% 的剂量作为未改变的母体药物在尿中回收,肾清除比肾小球过滤大 4 至 5 倍,这与主动分泌一致。食物对右旋普拉克索的吸收或消除没有影响(图 22)。

[0299] 表 19. 右旋普拉克索在空腹条件下给成年受试者口服施用单次 50mg、150mg 和 300mg 单剂量和在进食条件下施用 150mg 之后的药代动力学参数概述

[0300]

PK 参数	右旋普拉克索 (空腹)			右旋普拉克索 (进食)
	50 mg (N=6)	150 mg (N=6)	300 mg (N=6)	进食 150 mg (N=6)
平均值±SD	平均值±SD	平均值±SD	平均值±SD	平均值±SD
$C_{\max}(\text{ng/mL})$	125 ± 22.0	360 ± 60.4	781 ± 158	315 ± 61.6
$T_{\max}(\text{h})^a$	2.04	2.04	1.98	2.58
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	989 ± 295	3360 ± 780 (N=5)	8340 ± 3203	3080 ± 934
AUC_{inf} (h*ng/mL)	1254 ± 347	3782 ± 1012 (N=5)	8624 ± 3263	3379 ± 957
$\lambda_z(\text{h}^{-1})$	0.1064 ± 0.0171	0.1001 ± 0.0087 (N=5)	0.1151 ± 0.0309	0.1144 ± 0.0259
$t_{1/2}(\text{h})$	6.65 ± 1.07	6.96 ± 0.56 (N=5)	6.40 ± 1.73	6.33 ± 1.49
CL/F(mL/min)	527 ± 135	524 ± 146 (N=5)	492 ± 194	581 ± 127
V _z /F(L)	294 ± 46.2	311 ± 68.4	258 ± 73.5	308 ± 55.9
Ue(mg)	35.3 ± 5.19	74.8 ± 50.17	198 ± 28.0	96.9 ± 4.71
Fe(%剂量)	94.7 ± 13.9	66.9 ± 44.8	88.3 ± 12.5	86.6 ± 4.21
CL _r (mL/min)	628 ± 149	385 ± 236.5	441 ± 159	559 ± 140

[0301] PK = 药代动力学 ;SD = 标准差

[0302] a 对 $T_{\max}$ 报告的中值,而非平均值 ±SD

[0303] 在第二项研究的第 7 天的 PK 参数概述提供于表 20。右旋普拉克索 50mg、100mg 和 150mg 在第 1 天单次剂量、第 3 至 6 天每日两次剂量、和在第 7 天单次剂量的口服施用指示剂量范围内的线性 PK(图 23)。1.2 倍至 1.4 倍的右旋普拉克索的累积与 $t_{1/2}$ 和给药间隔一致,并进一步支持了 PK 的线性。空腹条件下稳态消除 $t_{1/2}$ (第 7 天)范围从 6.87 小时至 8.05 小时,并且大约 84% 的剂量在 12 小时稳态给药期作为未改变的母体药物在尿中回收。肾清除率大于肾小球滤过率,再次符合主动分泌,并且在施用的剂量未表现是饱和的。

表 20. 50mg、100mg 和 150mg 在空腹条件下第 1 天单次剂量、第 3 至 6 天每日两次剂量、和在 第 7 天单次剂量的口服施用之后,在第 7 天右旋普拉克索的药代动力学参数概述 [0304]

PK 参数	右旋普拉克索(空腹)		
	50 mg 每天两次	100 mg 每天两次	150 mg 每天两次
	(N=6)	(N=6)	(N=6)
	平均值±SD	平均值±SD	平均值±SD
Cmax(ng/mL)	191 ± 20.9	306 ± 54.8	479 ± 74.6
Tmax(h) ^a	1.75	2.02	2.18
AUC(0-12)(h*ng/mL)	1449 ± 221	2467 ± 304	3749 ± 575
λz(h ⁻¹)	0.1039 ± 0.0193	0.0893 ± 0.0117	0.0895 ± 0.0184
t _{1/2} (h)	6.87 ± 1.29	7.89 ± 1.19	8.05 ± 1.80
CL/F(mL/min)	437 ± 60.8	510 ± 57.4	507 ± 74.1
Vz/F(L)	255 ± 24.0	348 ± 61.7	349 ± 75.8
Ue(mg)	32.5 ± 3.82	(n=4) 56.3 ± 2.62	(n=5) 100.3 ± 8.76
Fe(% 剂量)	87.2 ± 10.26	(n=4) 75.5 ± 3.51	(n=5) 89.6 ± 7.83
CLr(mL/min)	385 ± 90.3	(n=4) 382 ± 62.7	(n=5) 451 ± 102.2

[0305] PK = 药代动力学 ;SD = 标准差

[0306] a 对 Tmax 报告的中值,而非平均值 ±SD

[0307] 在任一项研究中没有发生严重不良事件或导致早期中止的不良事件。每个活性剂量组的不良事件谱与安慰剂组类似。最频繁报告的不良事件在第一项研究中是眩晕 (3 名安慰剂受试者,3 名右旋普拉克索受试者) 并且在第二项研究中是头痛 (1 名安慰剂受试者, 5 名右旋普拉克索受试者)。所有不良事件的强度是温和的,除了第一项研究的右旋普拉克索 150mg 组的 1 名受试者,其在给药当天报告了中等的恶心和呕吐和严重头痛。

[0308] 在任何一项研究中不存在对生命体征 (仰卧或站立血压和心率,血压或心率的体位变化)、身体检查、ECG 评估或血液学和尿检参数的总体药物效应或剂量依赖性药物效应的证据。在研究 CL002 的第 7 天,右旋普拉克索的口服施用对仰卧和站立血压之间差异的效应的缺乏示于图 24。在第一项研究中,在第 7 天在 2 名右旋普拉克索受试者中报告了潜在临床显著的甘油三酯的升高 ;然而,两名受试者在基线具有升高的甘油三酯。这些受试者之一还在第 7 天具有潜在临床显著的血清肌酸酐的升高,血清肌酸酐在第 19 天重复测试时恢复到正常范围内。

[0309] 在 ALS 治疗中未满足的医疗需要是非常高的,并且迫切需要新的有效治疗。作为高度手性纯药物施用的右旋普拉克索是被开发用于治疗 ALS 的有前景的新型氨基 - 苯并噻唑。临床前研究显示,右旋普拉克索及其对映异构体普拉克索具有相等的神经保护作用,但是不同于普拉克索,右旋普拉克索不是临床上相关的多巴胺激动剂,因此可以高得多的水平给药,这可以在不存在剂量限制的副作用下优化其神经保护性质。所提出的可以导致神经保护的普拉克索的作用的机制包括抗细胞凋亡、抗氧化和抗毒机制,以及诱导神经营养因子。虽然这些也可以是右旋普拉克索的药效学相关性质,但重要的是最近研究显示,右旋普拉克索增加了应激线粒体的生物能效率。

[0310] 在本研究中,右旋普拉克索以达 300mg 的单剂和达 150mg 每天两次的多剂的口服施用 41/2 天是安全和良好耐受的。不存在右旋普拉克索对心率或血压的临床显著效应的证据,并且未发现直立性低血压的证据。具体说,在右旋普拉克索达 300mg 的单剂和达 150mg 每天两次的多剂之后,没有发现多巴胺能相关的剂量限制的副作用。

[0311] 右旋普拉克索在口服施用后良好吸收,在给药后 2 小时观察到最大浓度。右旋普拉克索在研究的剂量范围内展示线性 PK,并且在尿中作为未改变的母体药物几乎完全消除(84-90%的剂量)。单剂量吸收不受高脂肪 / 高热量膳食施用的影响。

[0312] 尽管不是这些 1 期研究的具体目标,但是确定右旋普拉克索在检验的剂量下缺乏临床上相关的多巴胺能活性,这与其对映异构体普拉克索明显不同。这些研究中施用的右旋普拉克索的最高单位剂量(300mg)比普拉克索德推荐安全起始单位剂量(0.125mg)高 2400 倍,并且比普拉克索在帕金森病患者中最大推荐日剂量(4.5mg/天)高 67 倍,这是只有在 7 周的逐渐剂量滴定期之后才可以达到的普拉克索剂量。

[0313] 这两项 1 期临床研究的 PK 和安全性结果支持继续开发右旋普拉克索作为 ALS 和潜在的其他神经变性疾病的治疗。

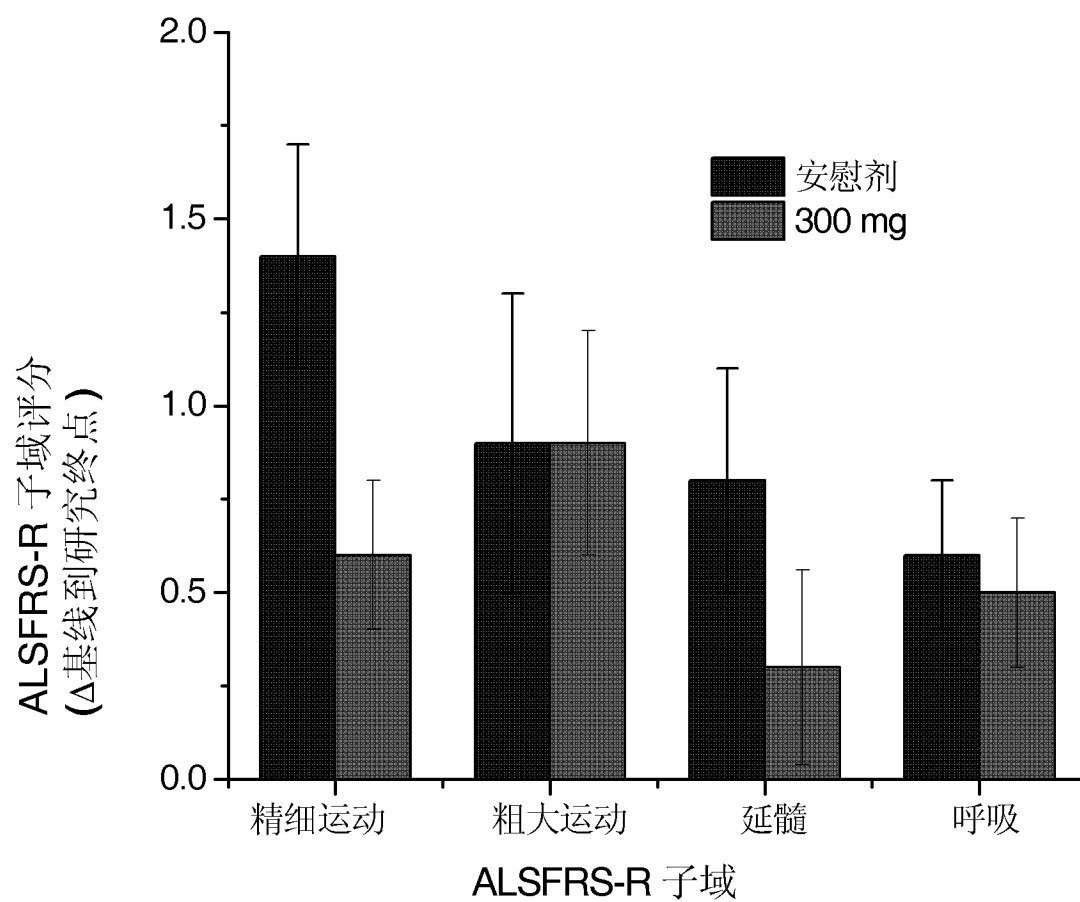


图 1

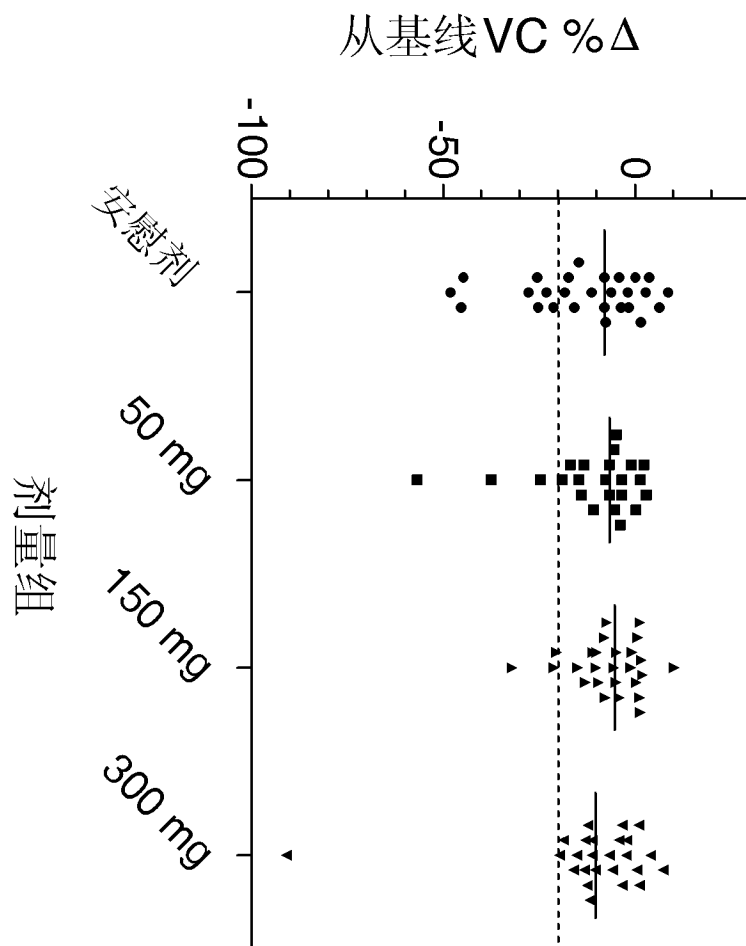


图 2

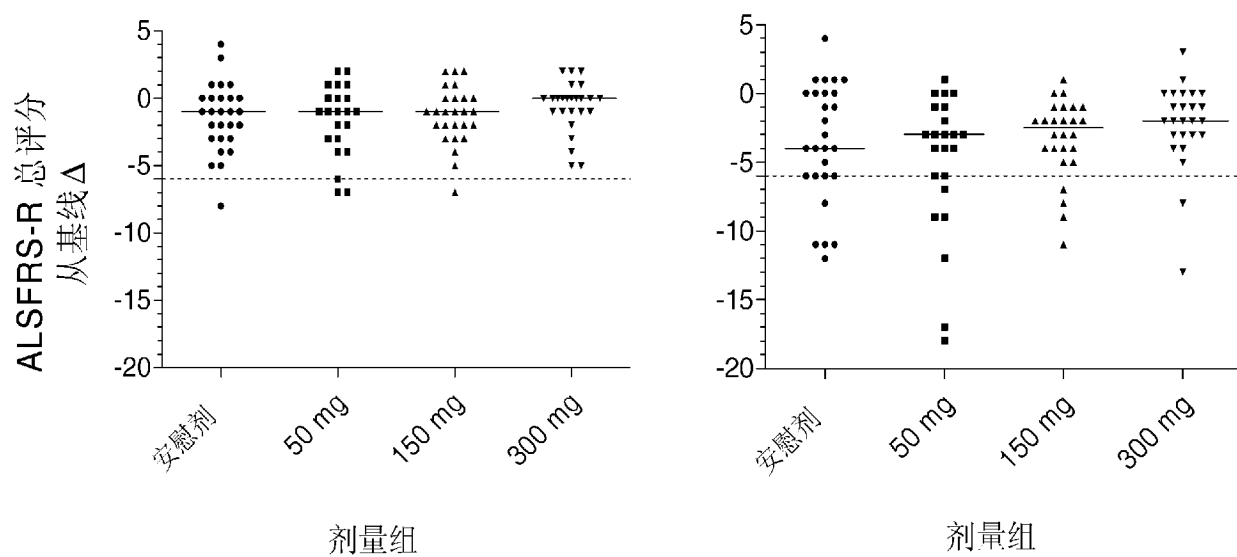


图 3

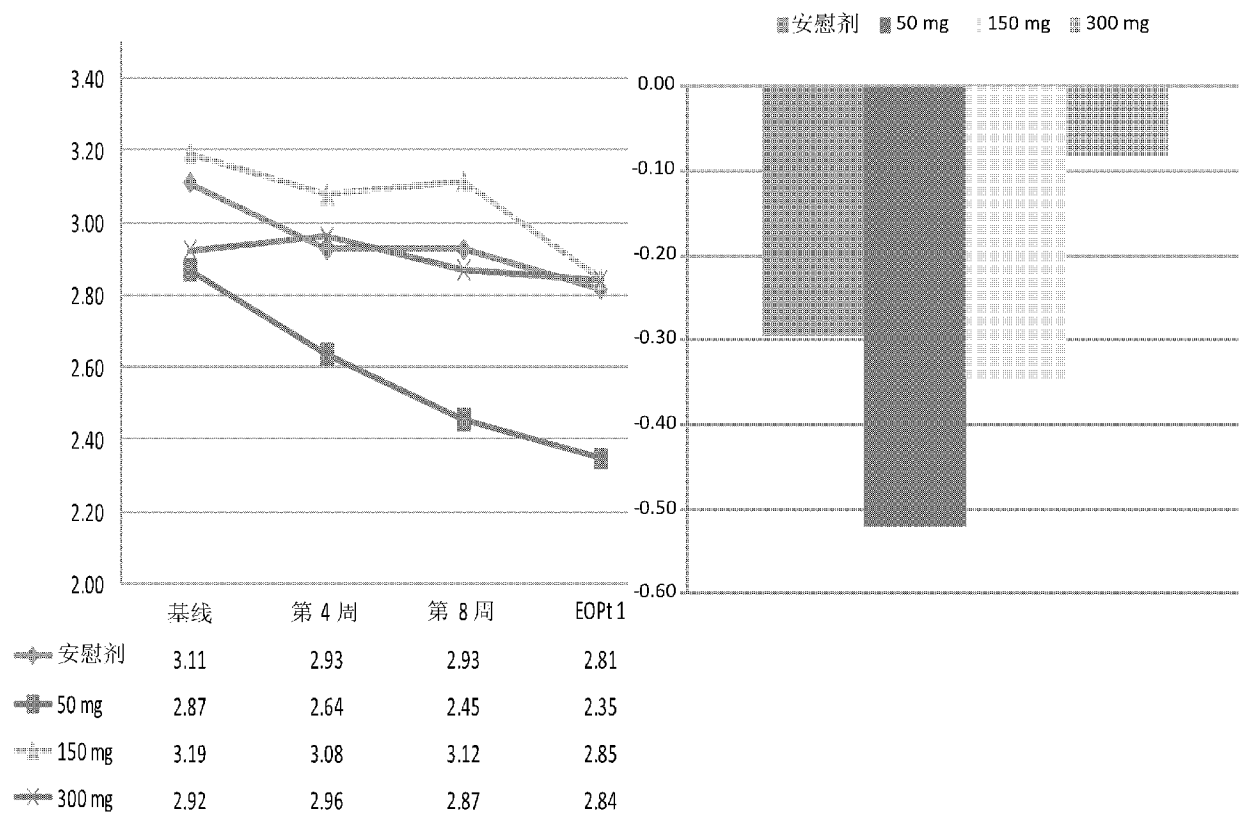


图 4A

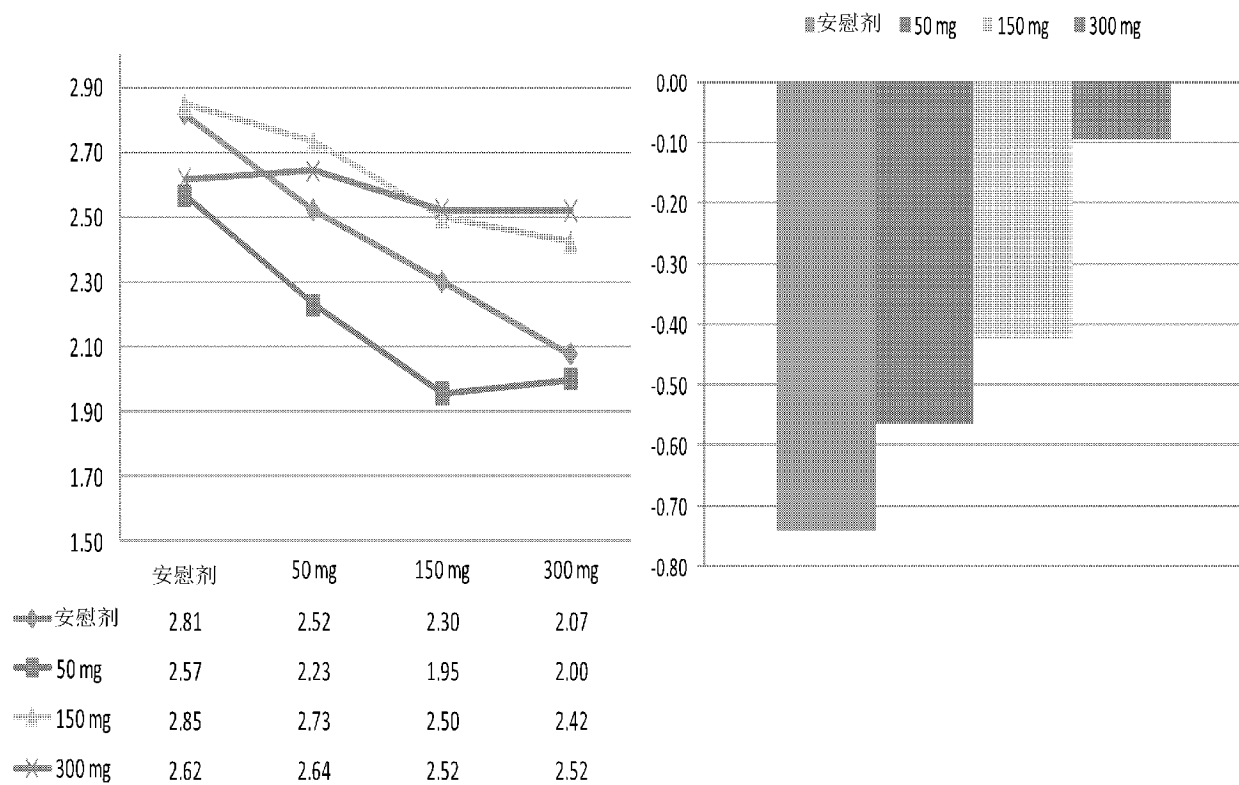


图 4B

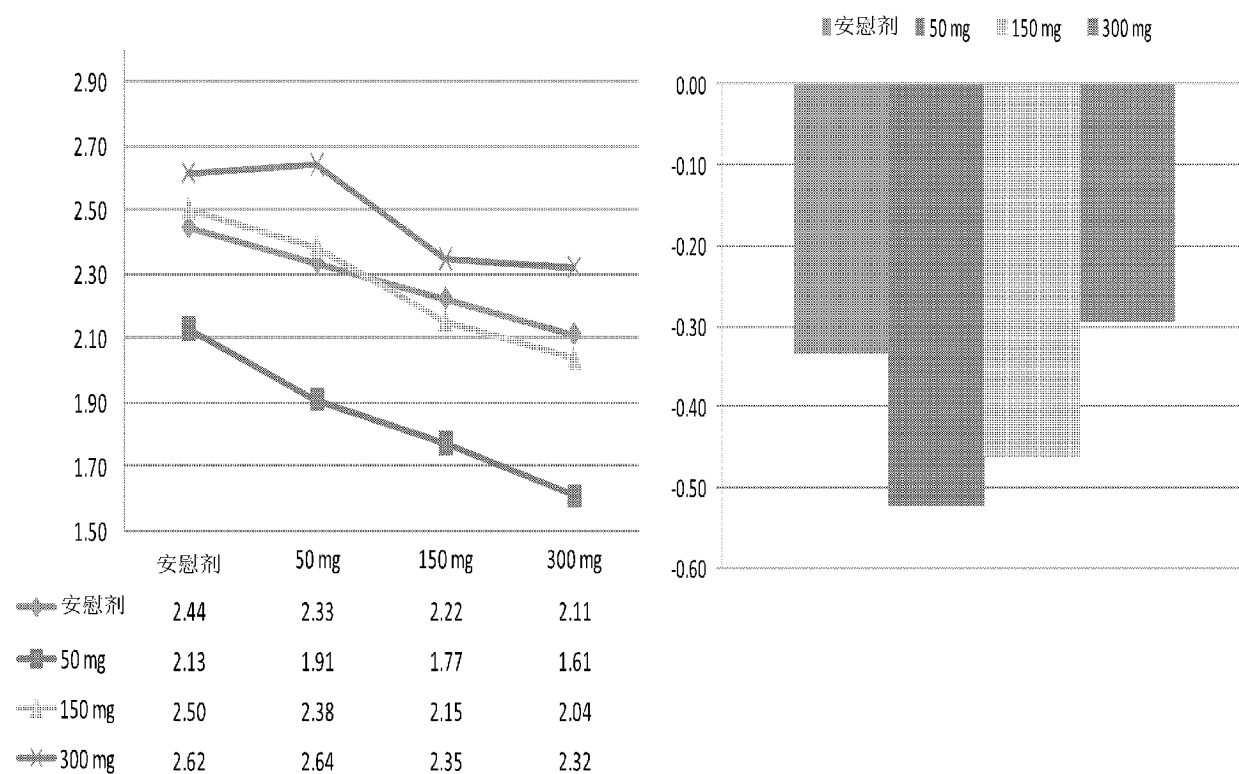


图 4C

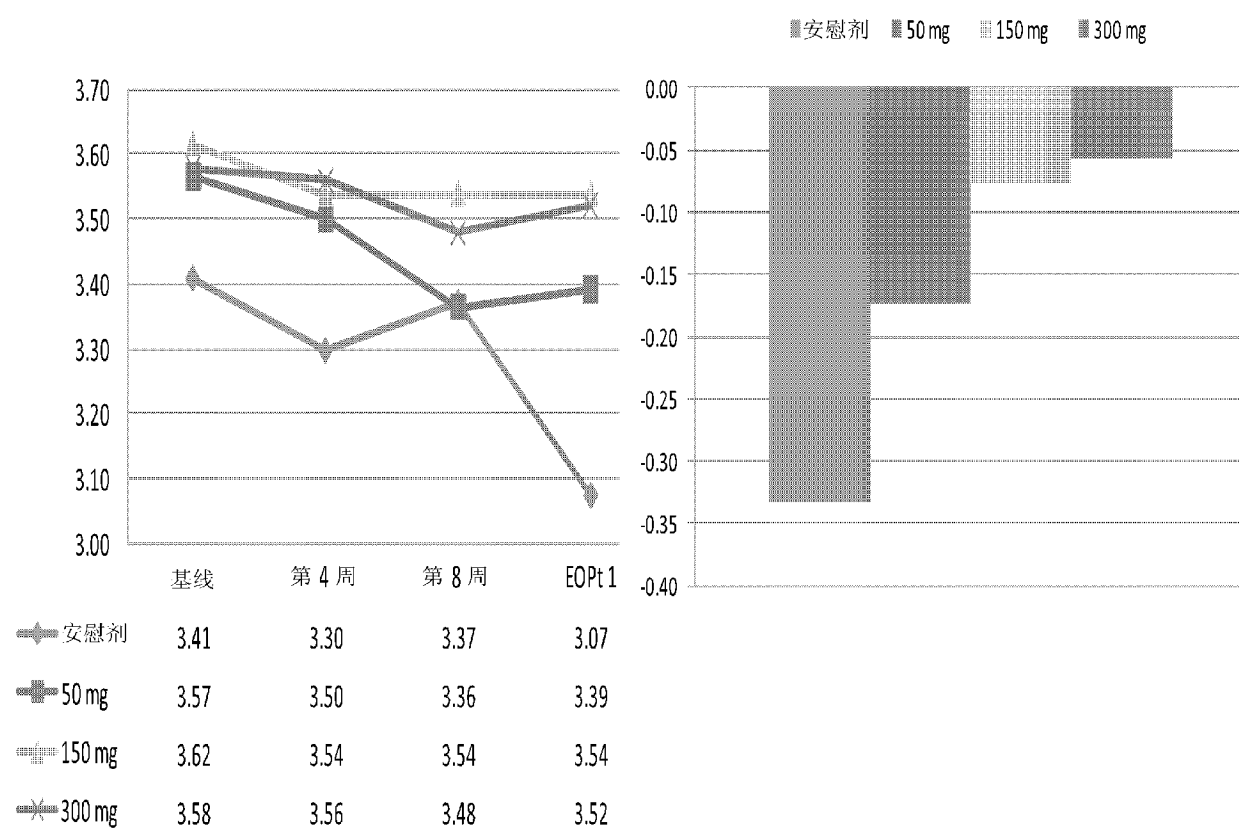


图 5A

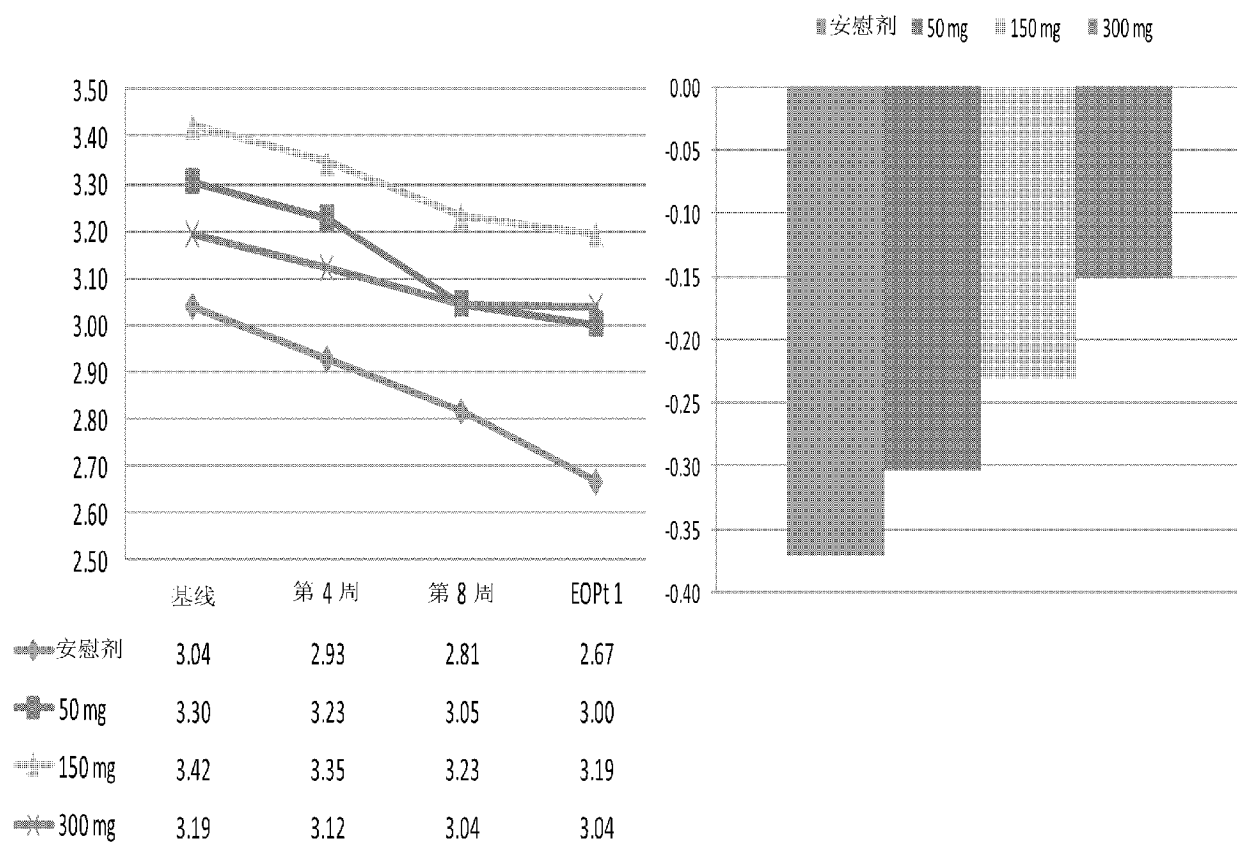
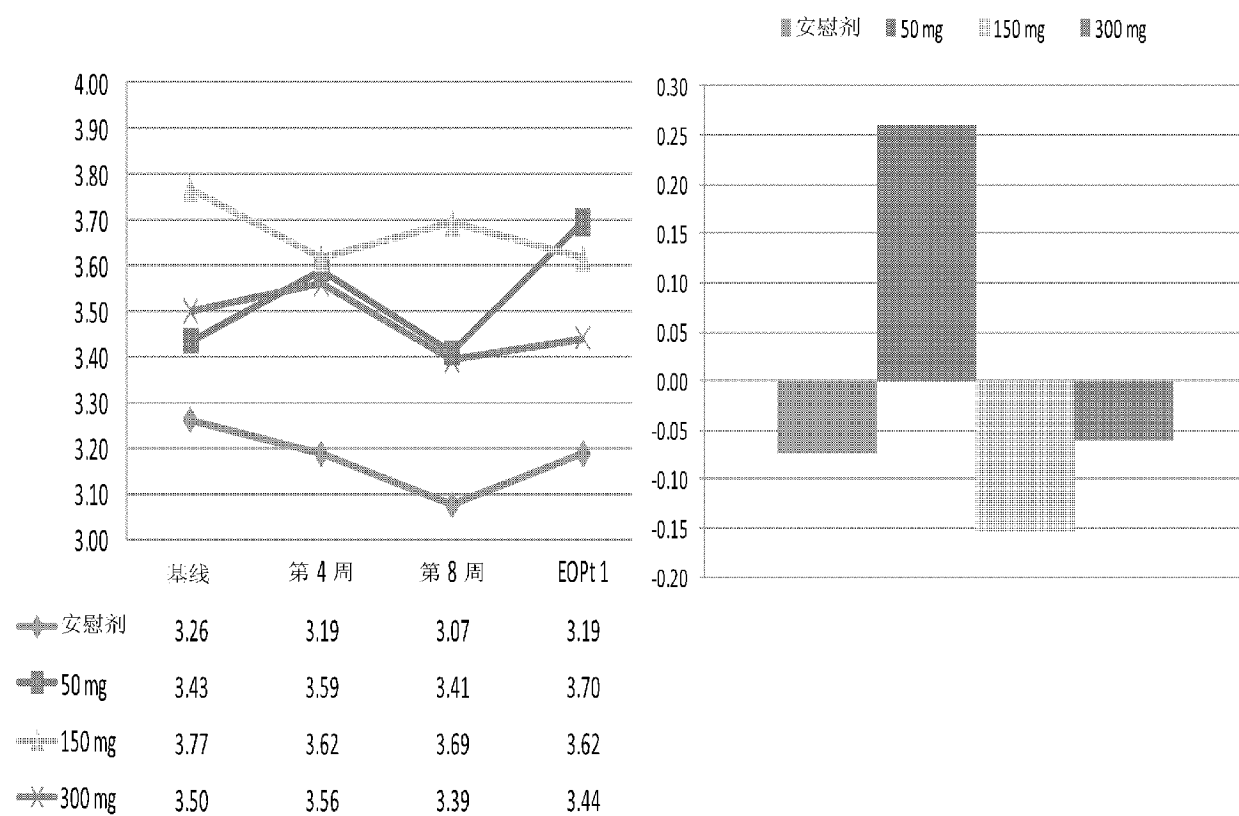


图 5B



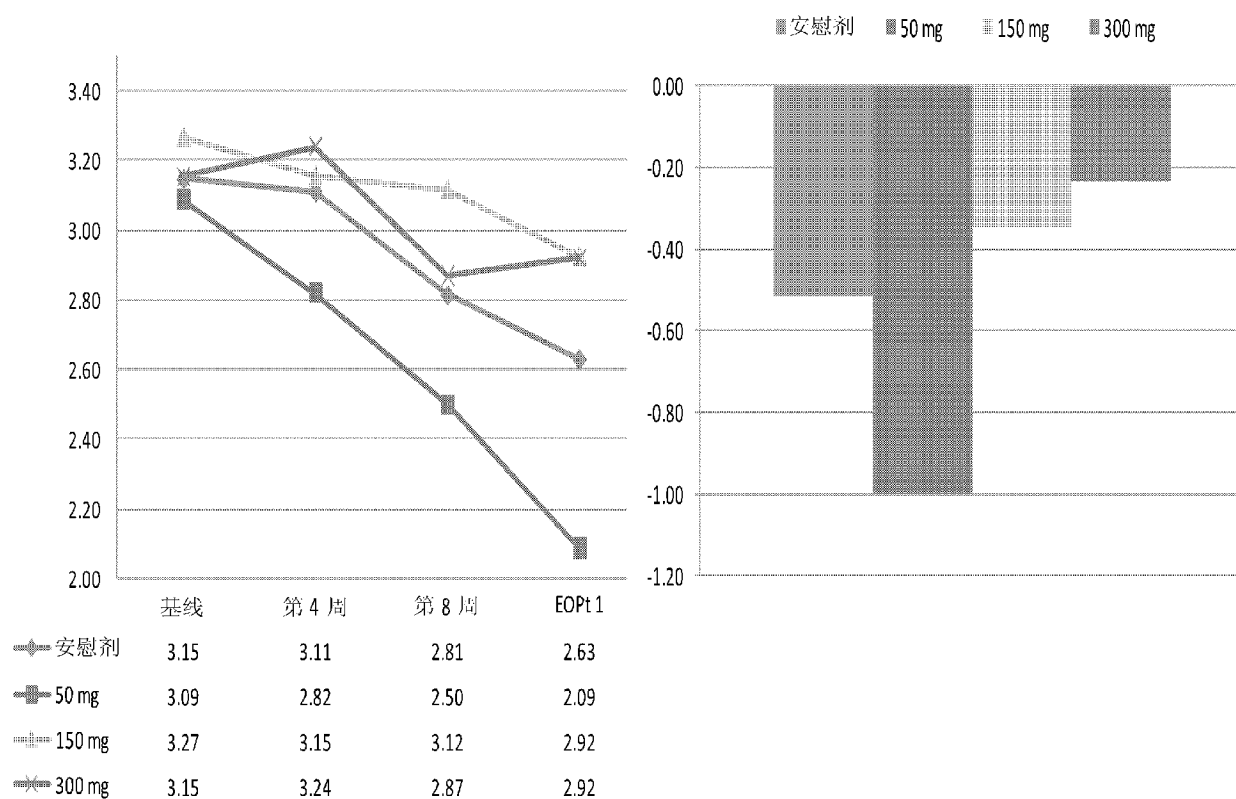


图 6A

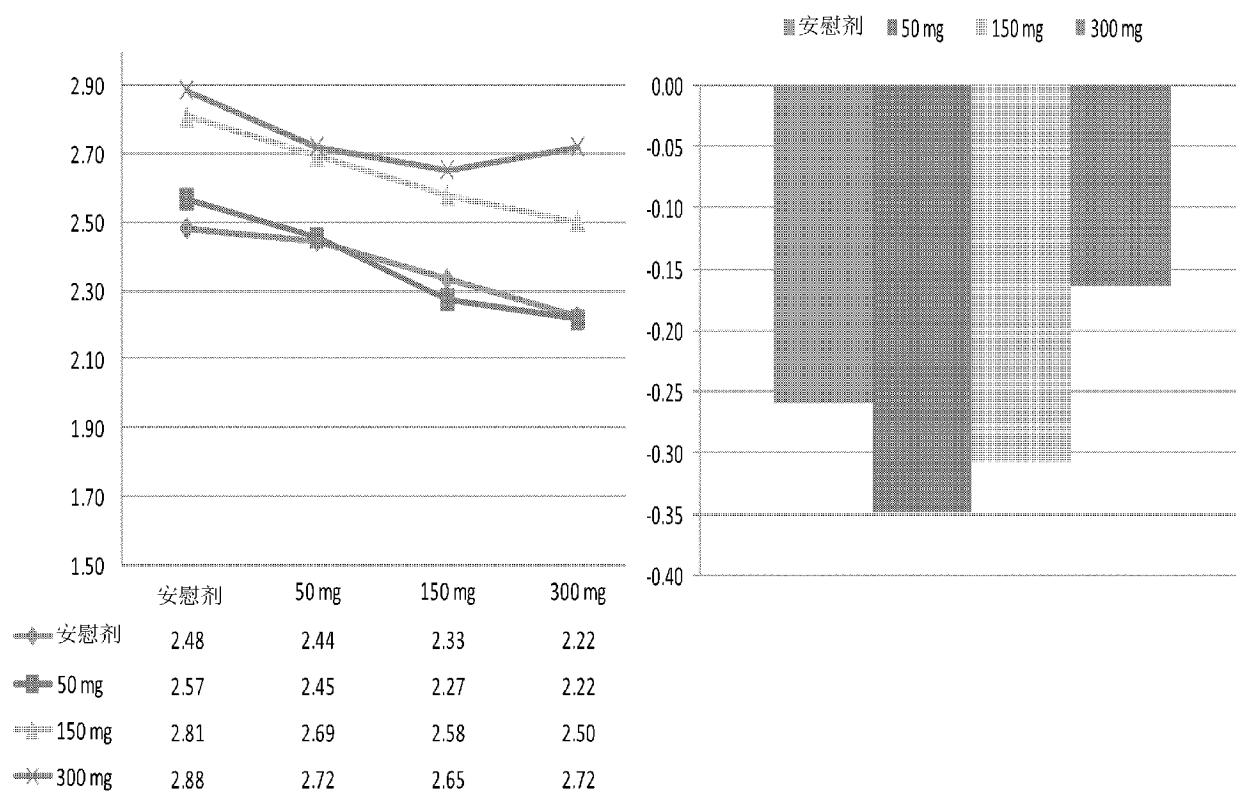


图 6B

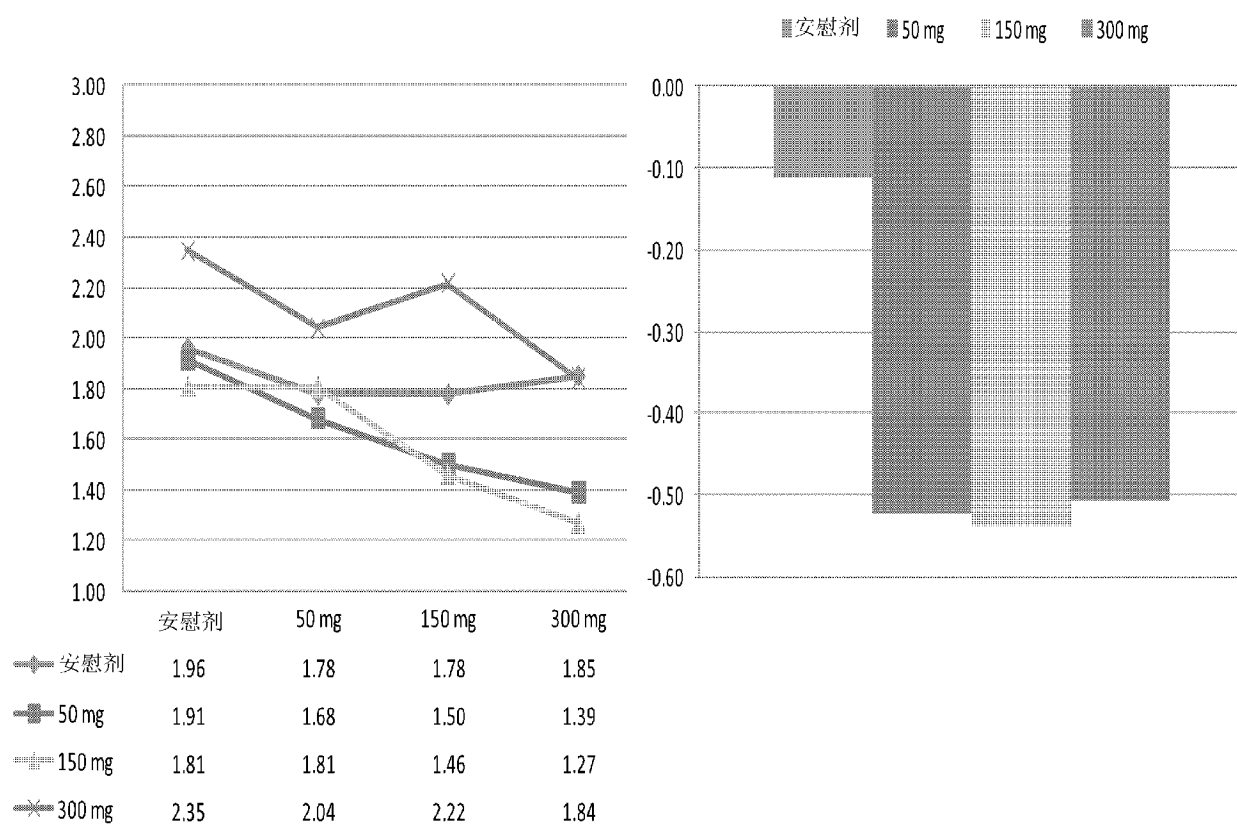


图 6C

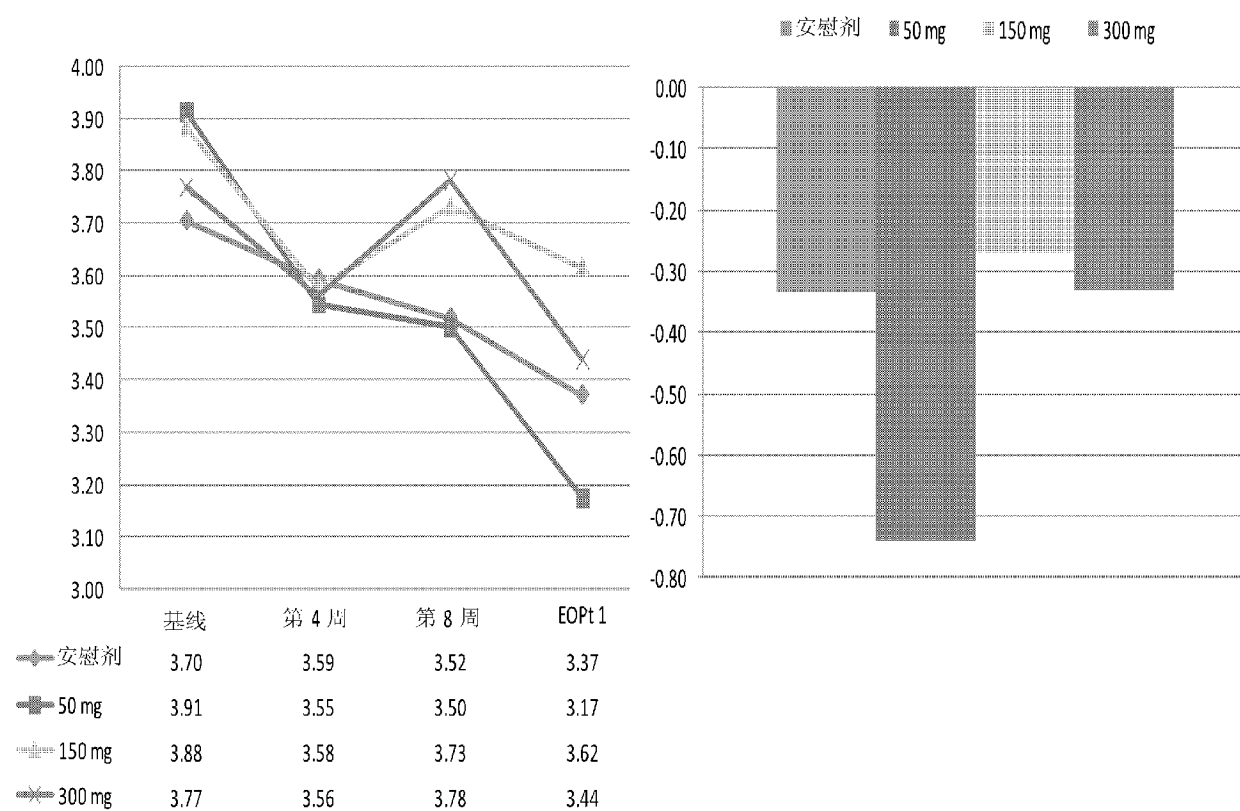


图 7A

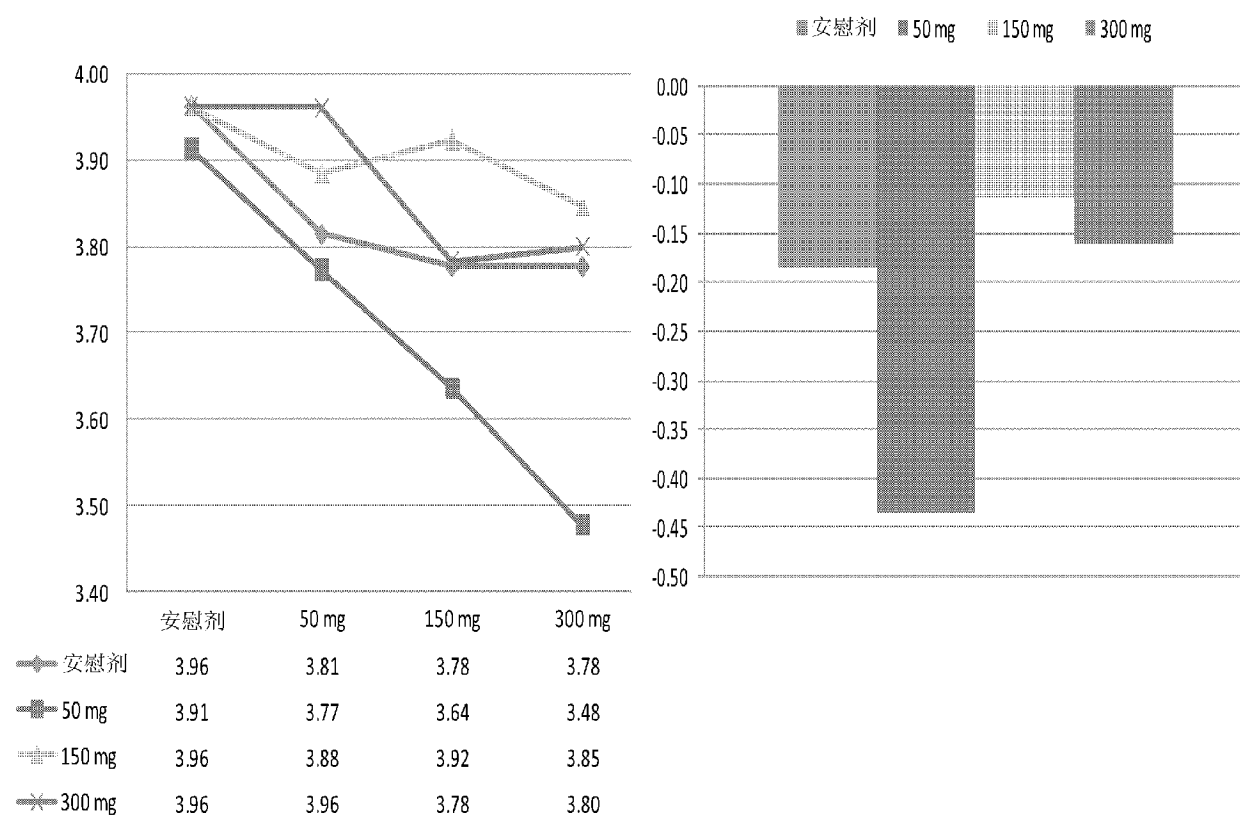


图 7B

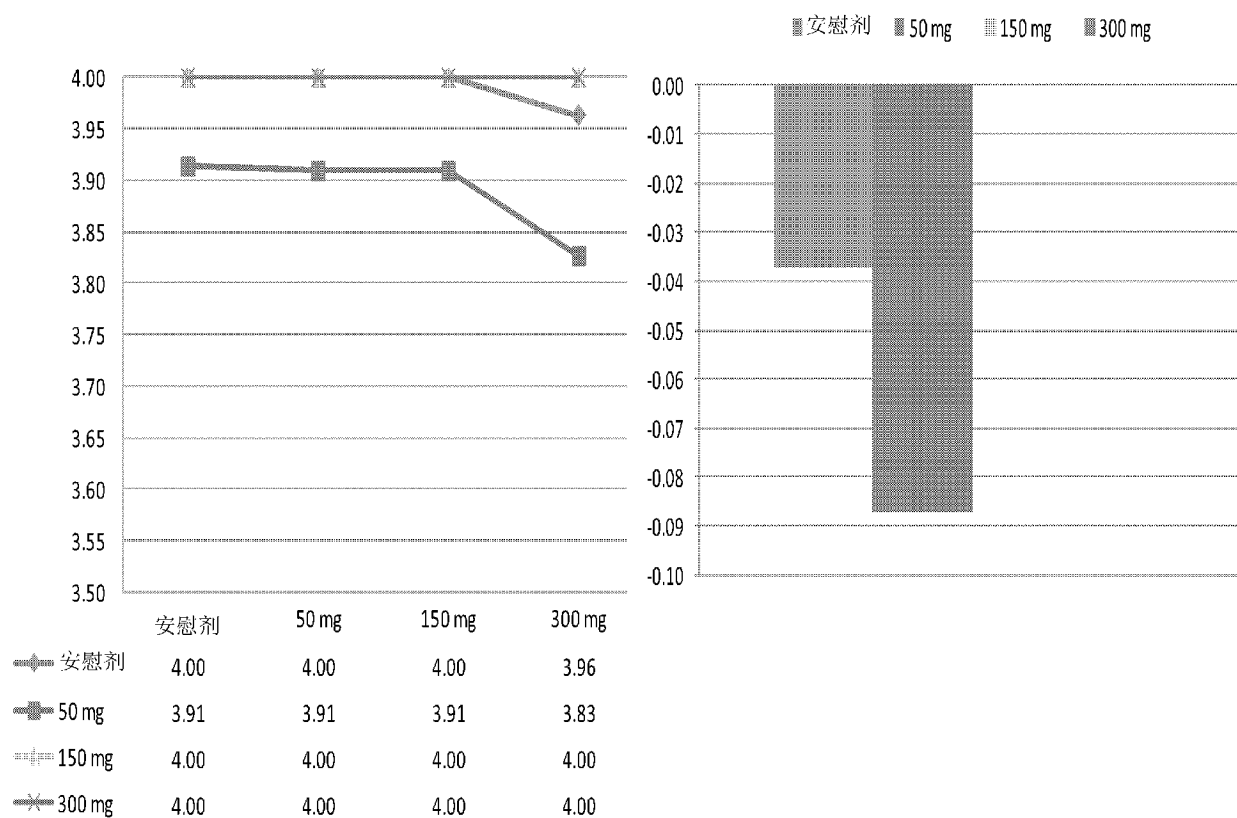


图 7C

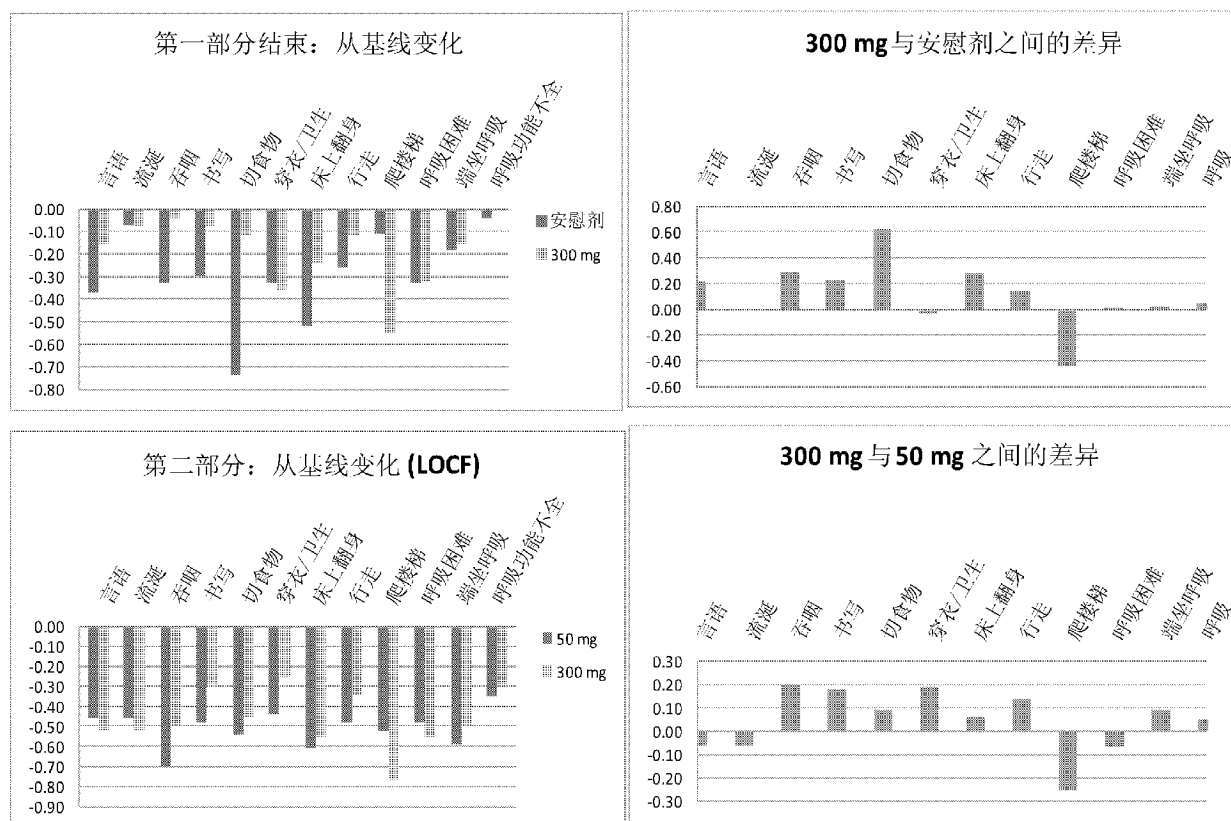


图 8

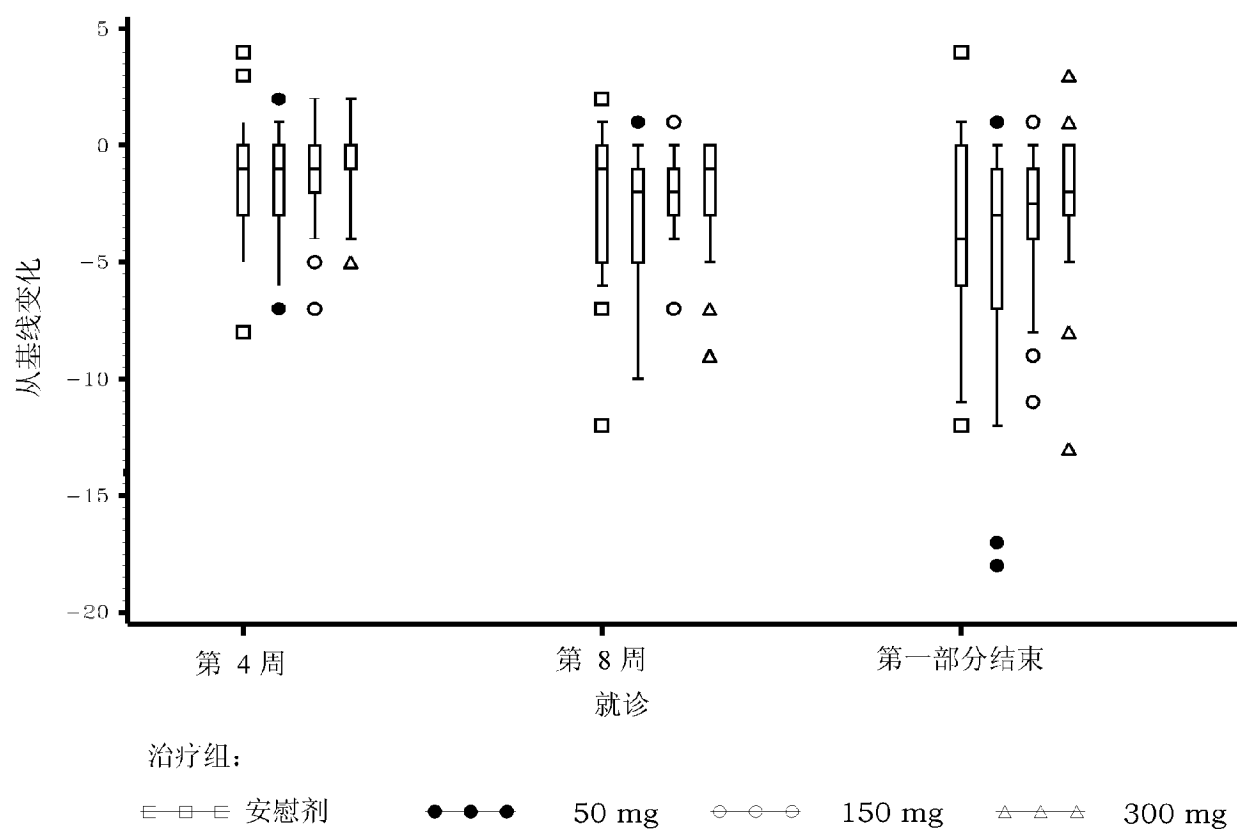


图 9

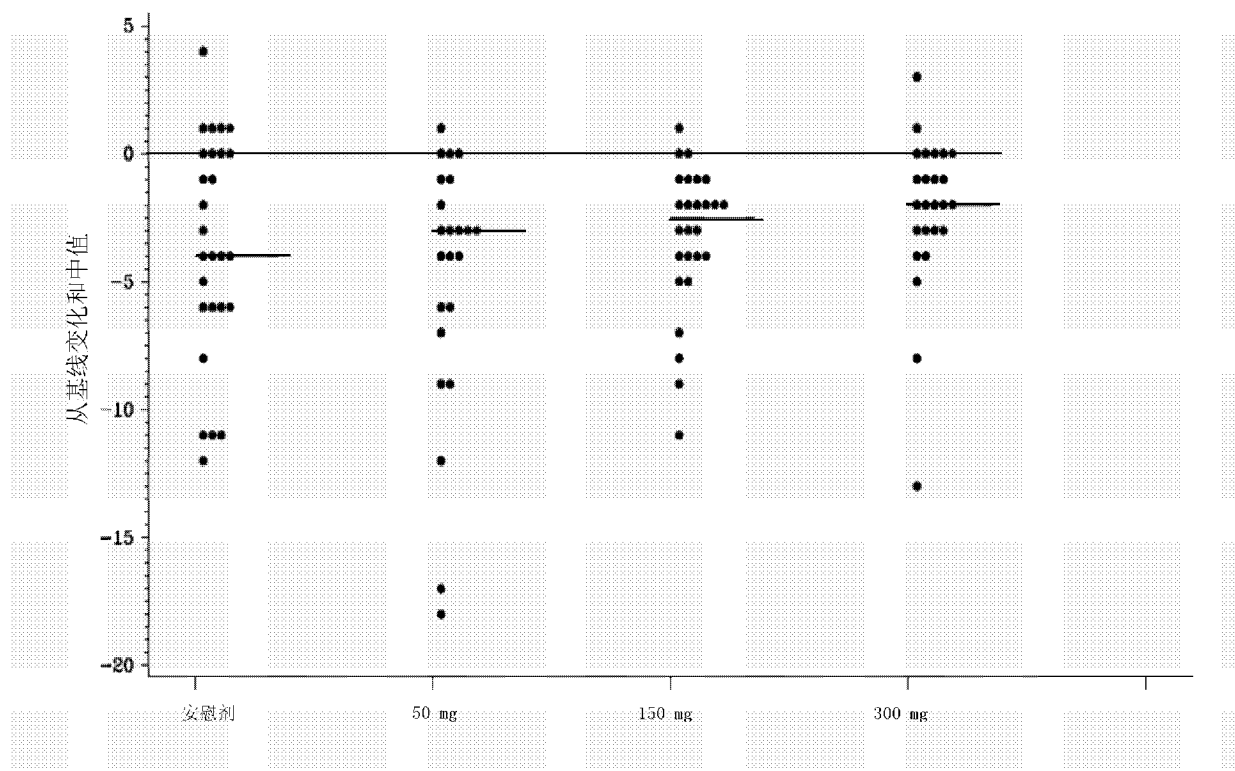


图 10

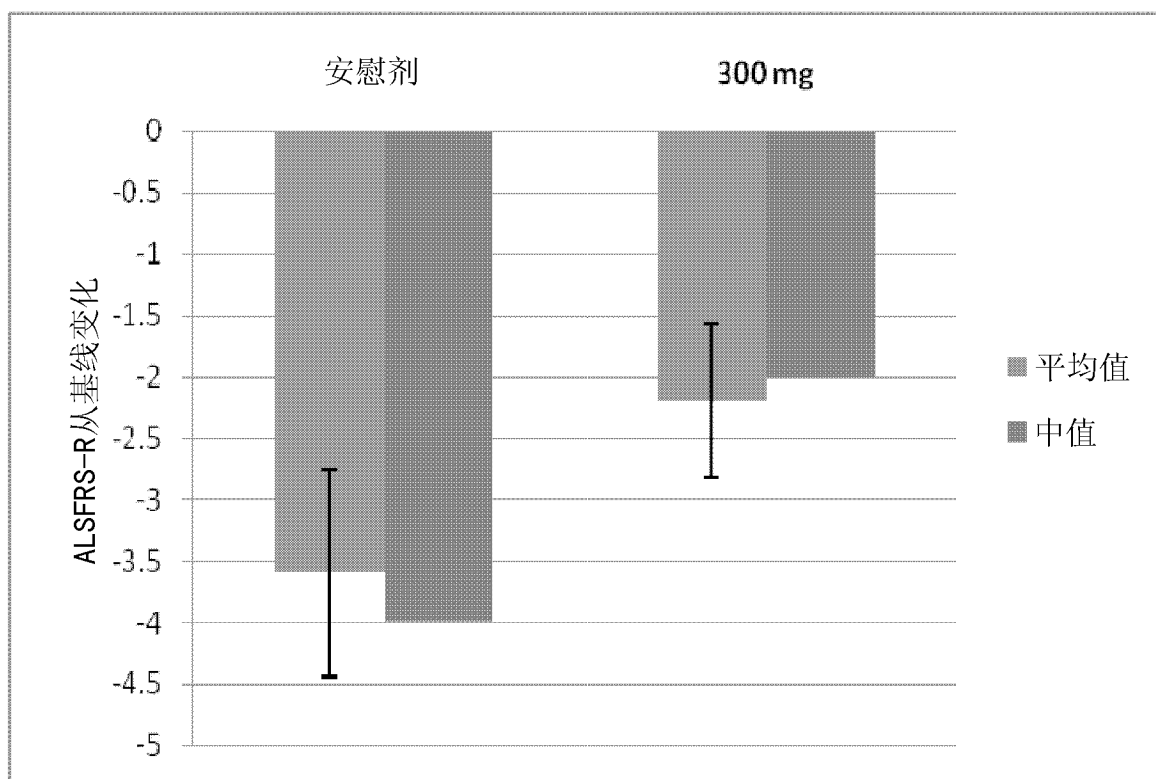


图 11

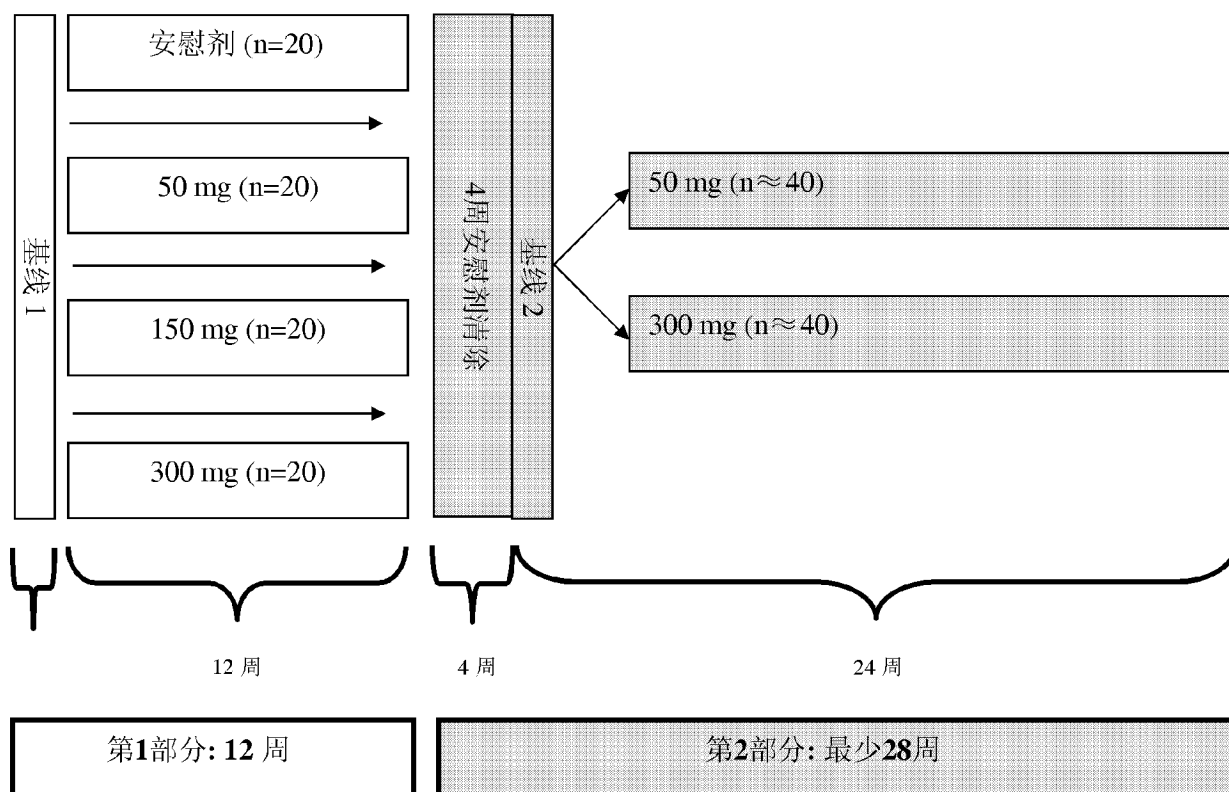
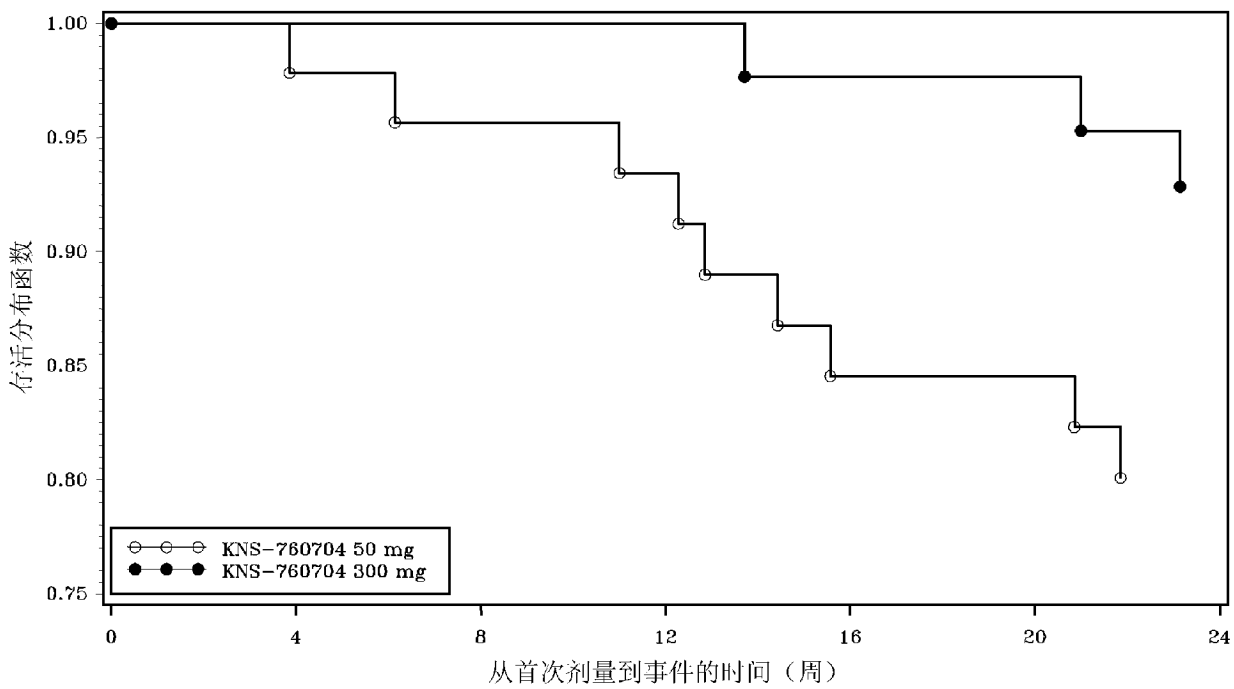


图 12



of 1

图 13

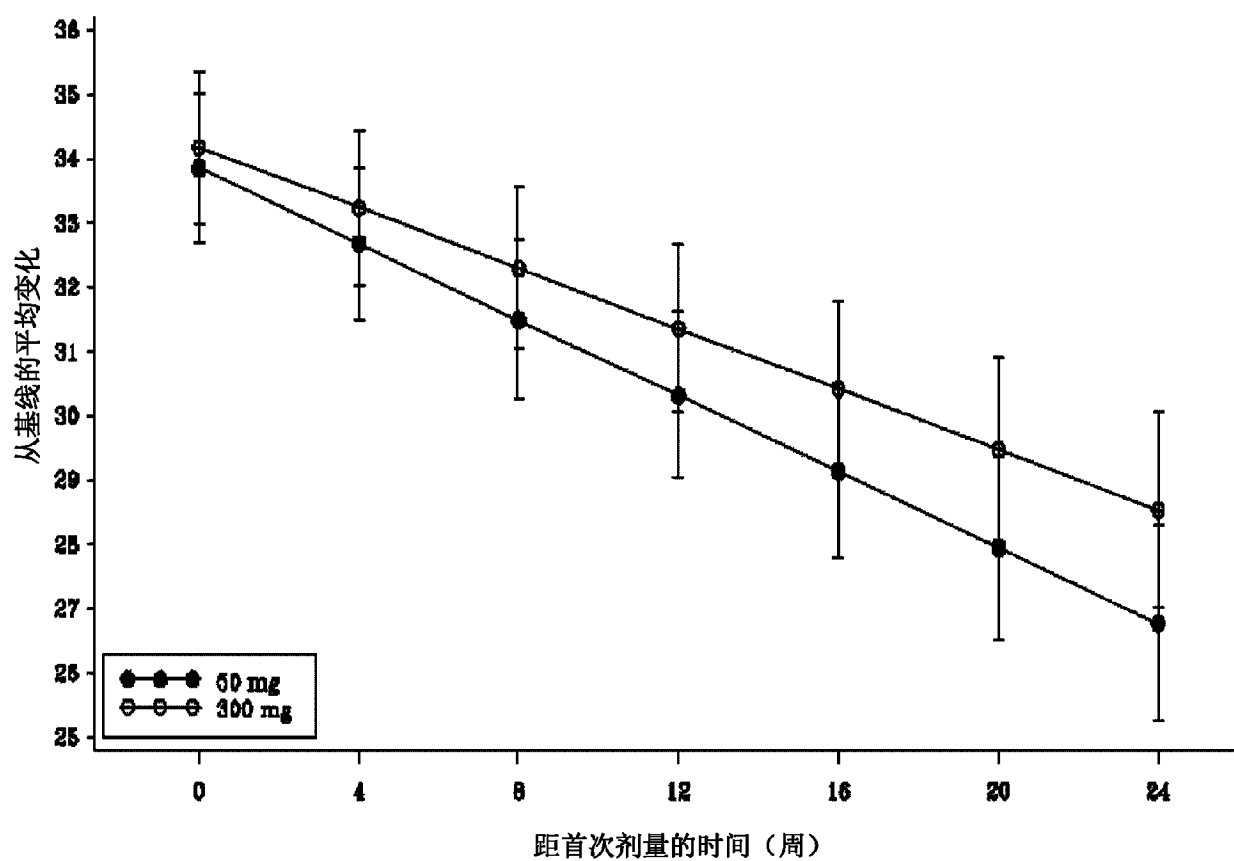


图 14

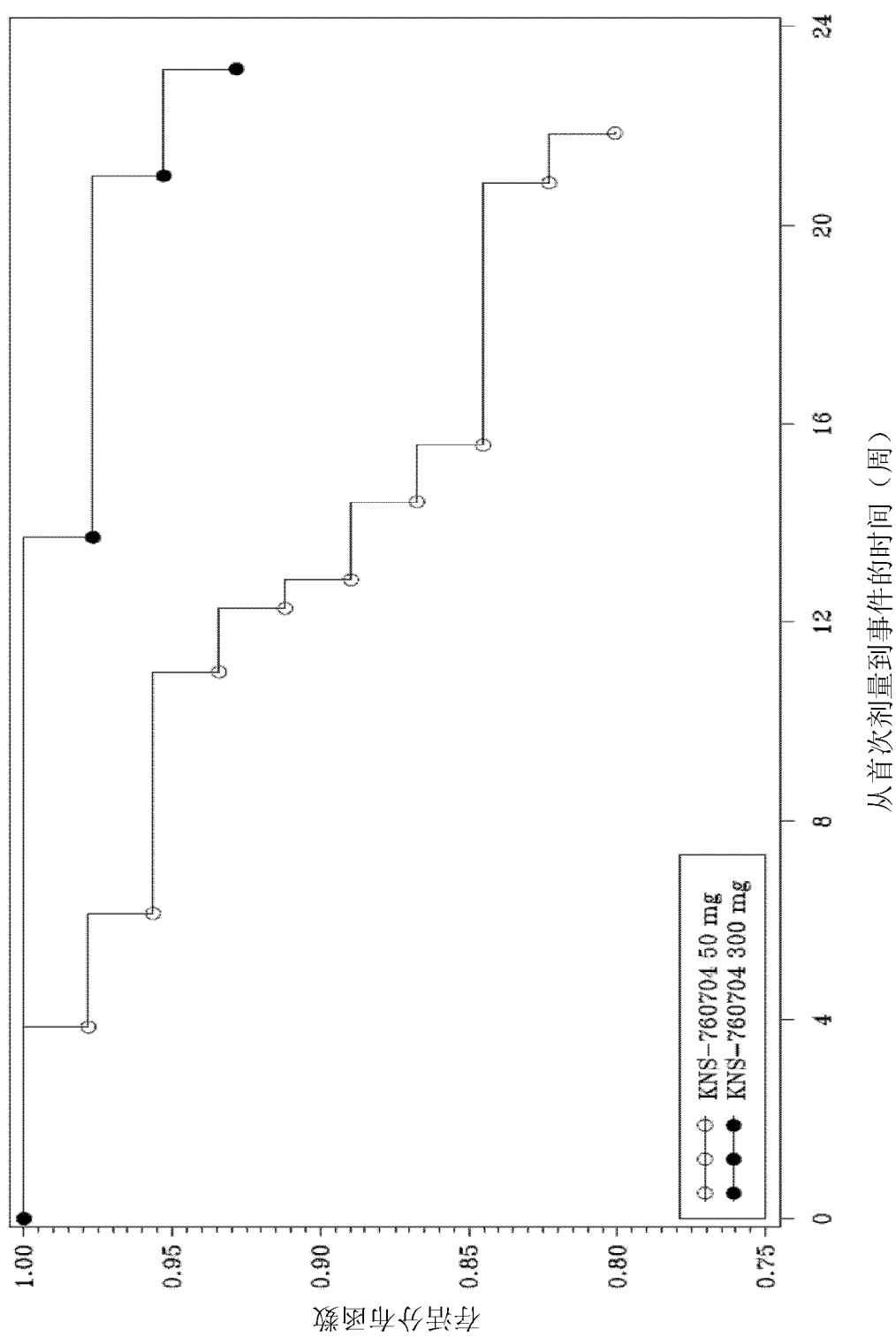


图 15

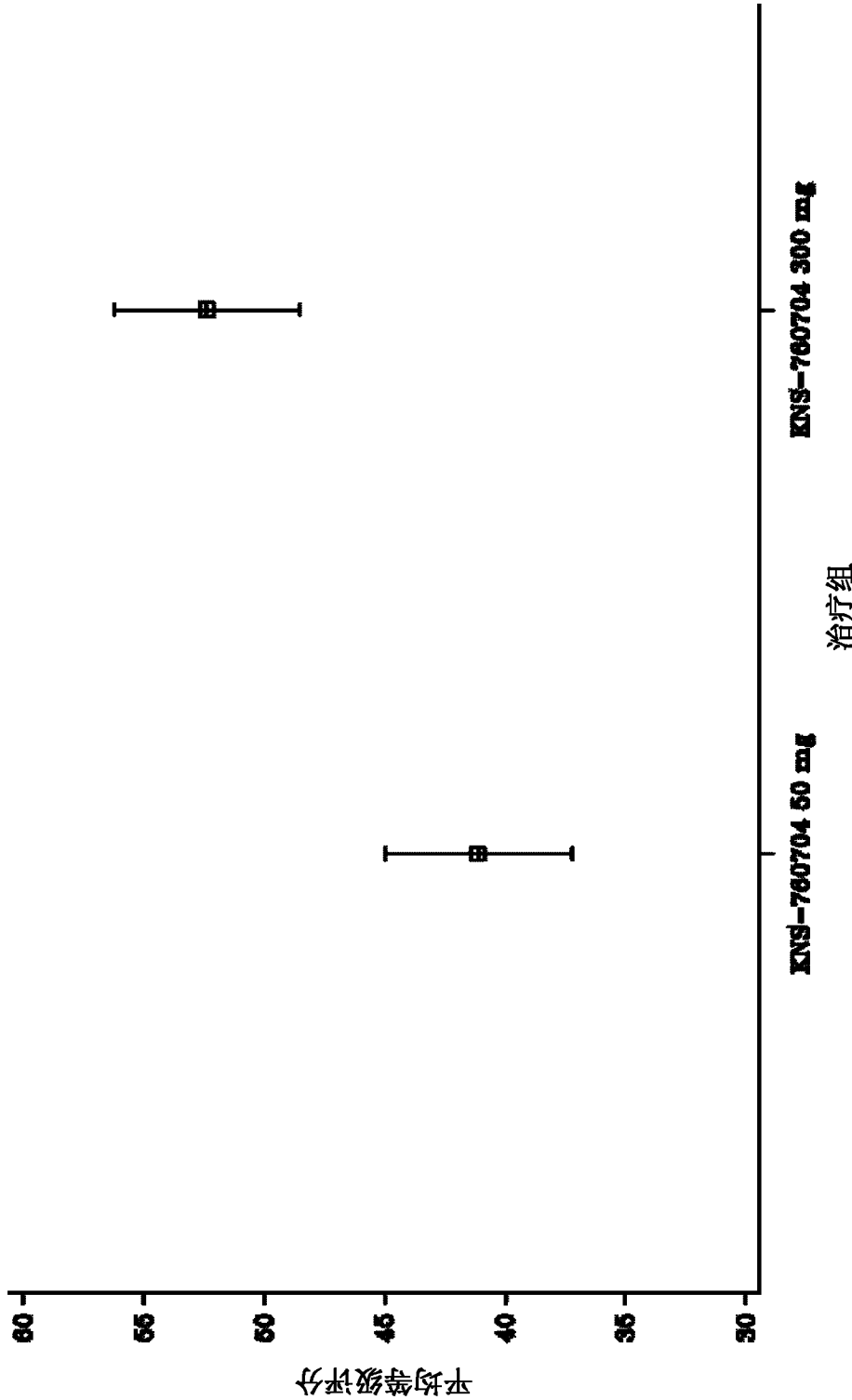


图 16

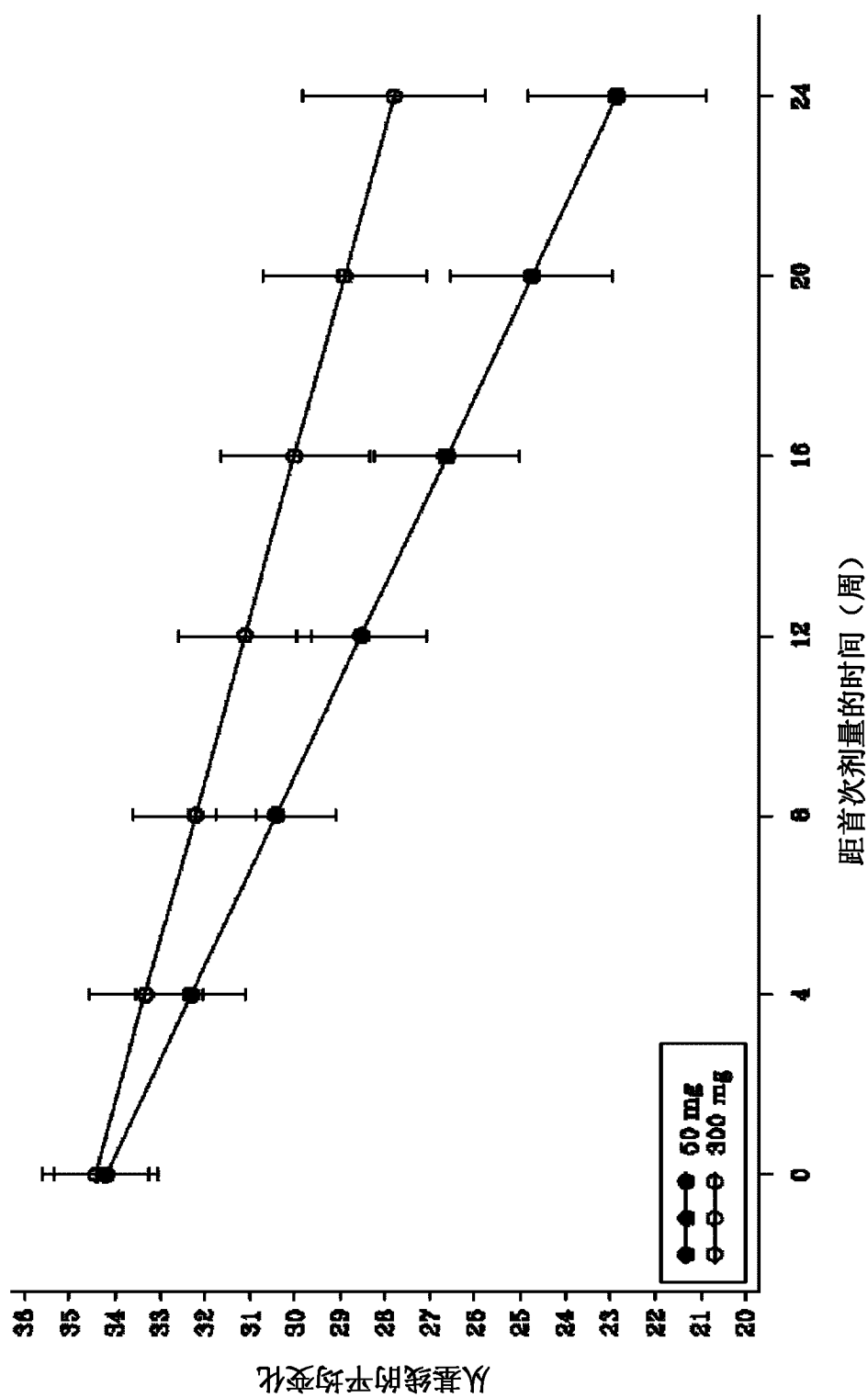


图 17

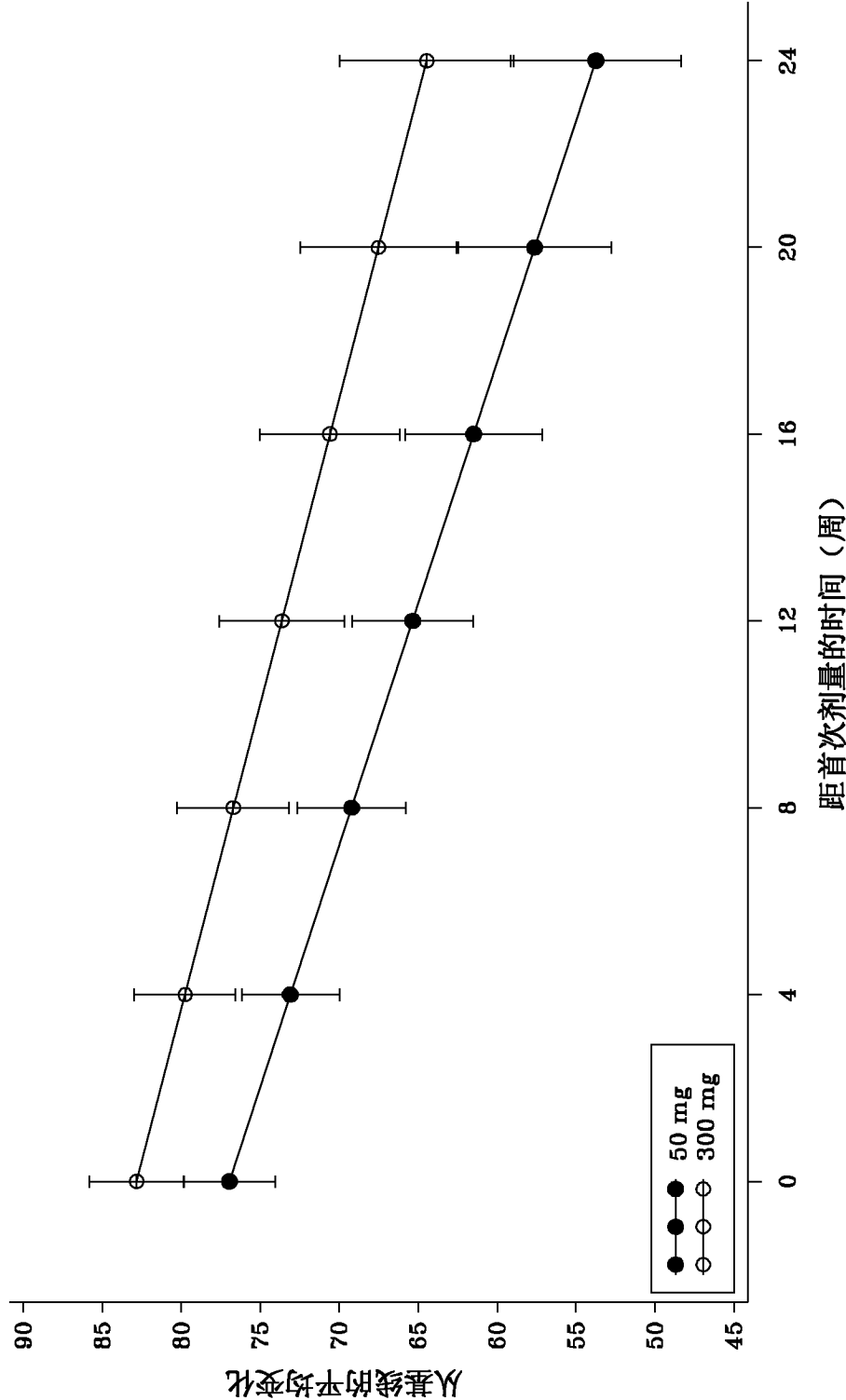


图 18

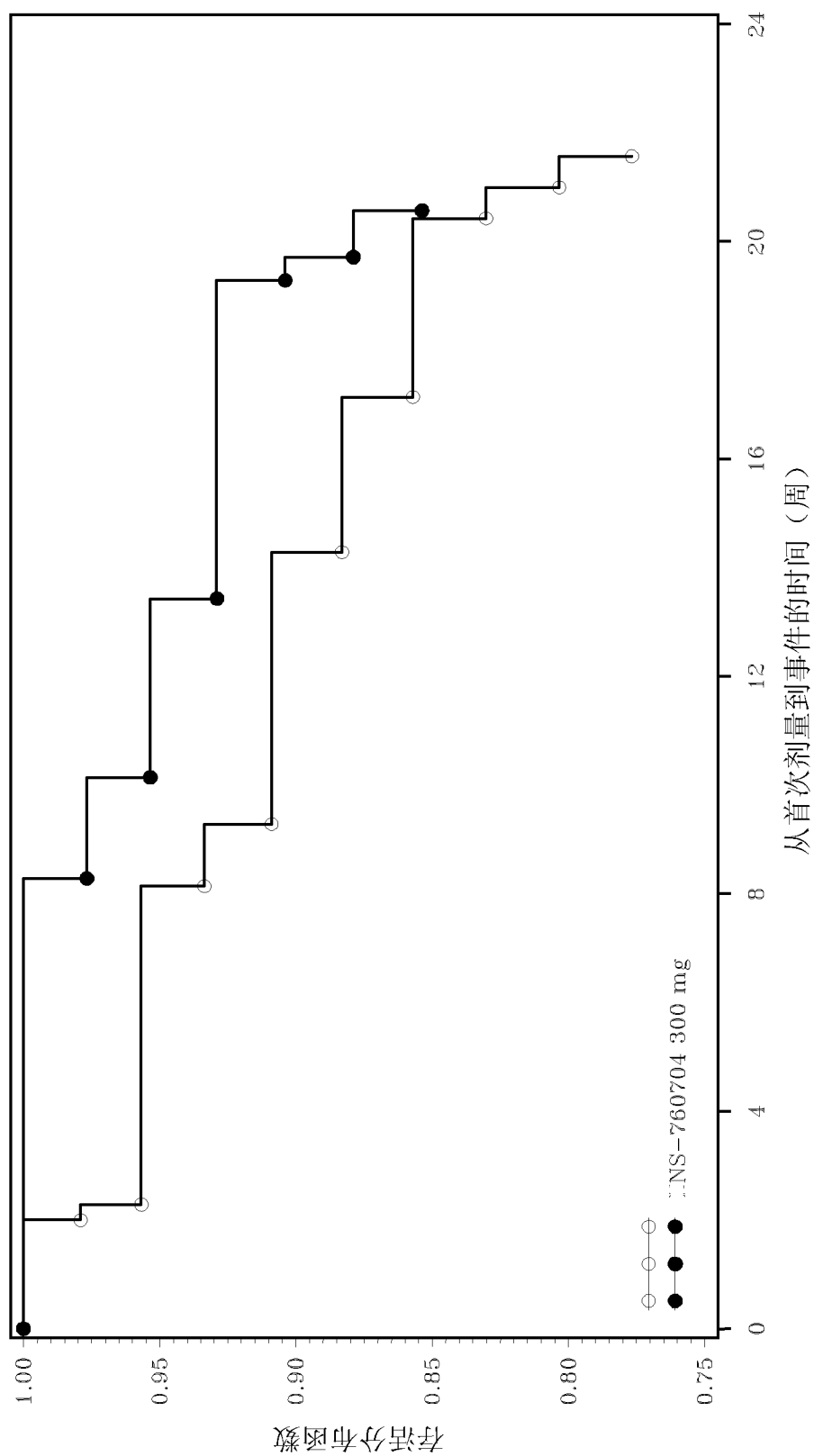


图 19

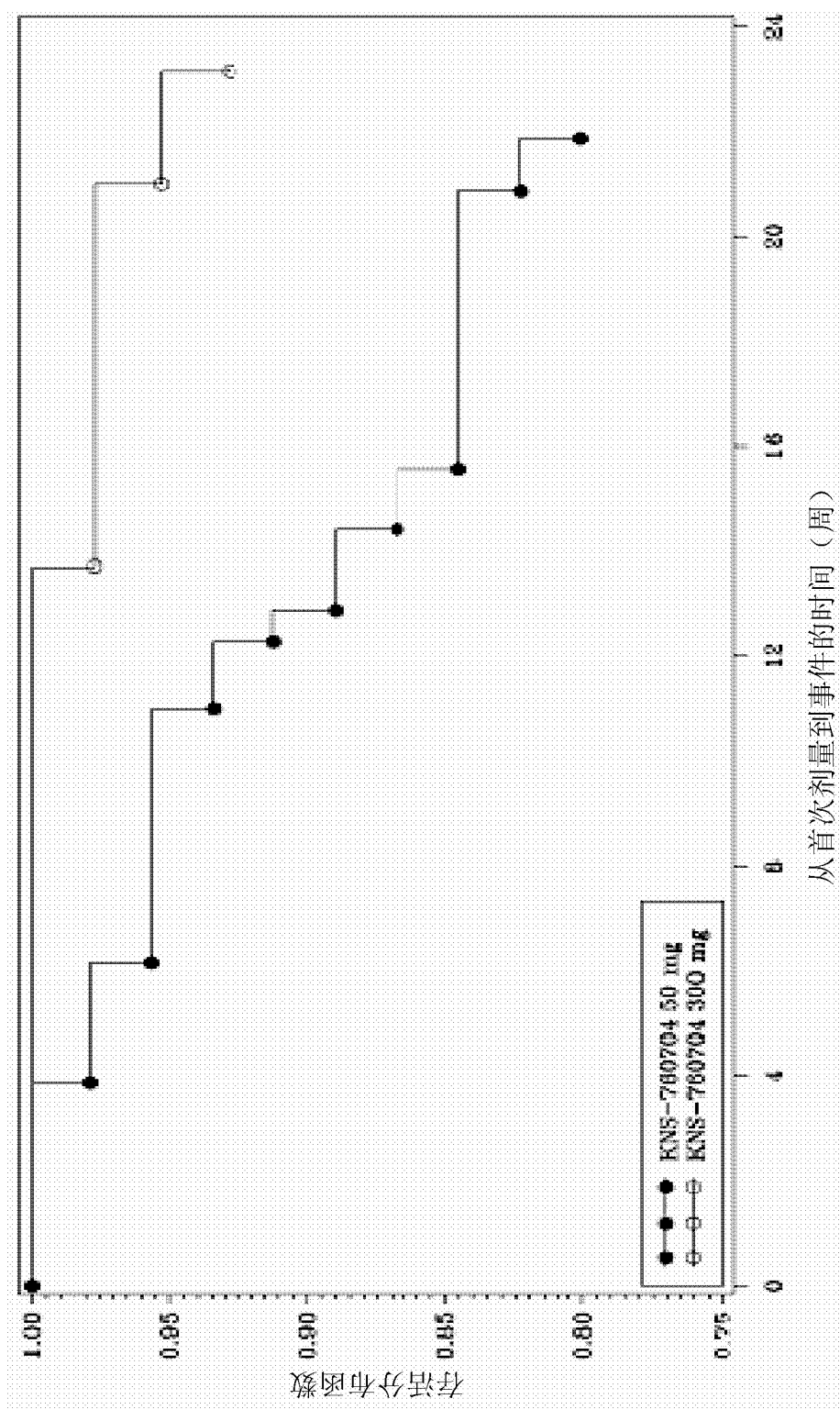


图 20

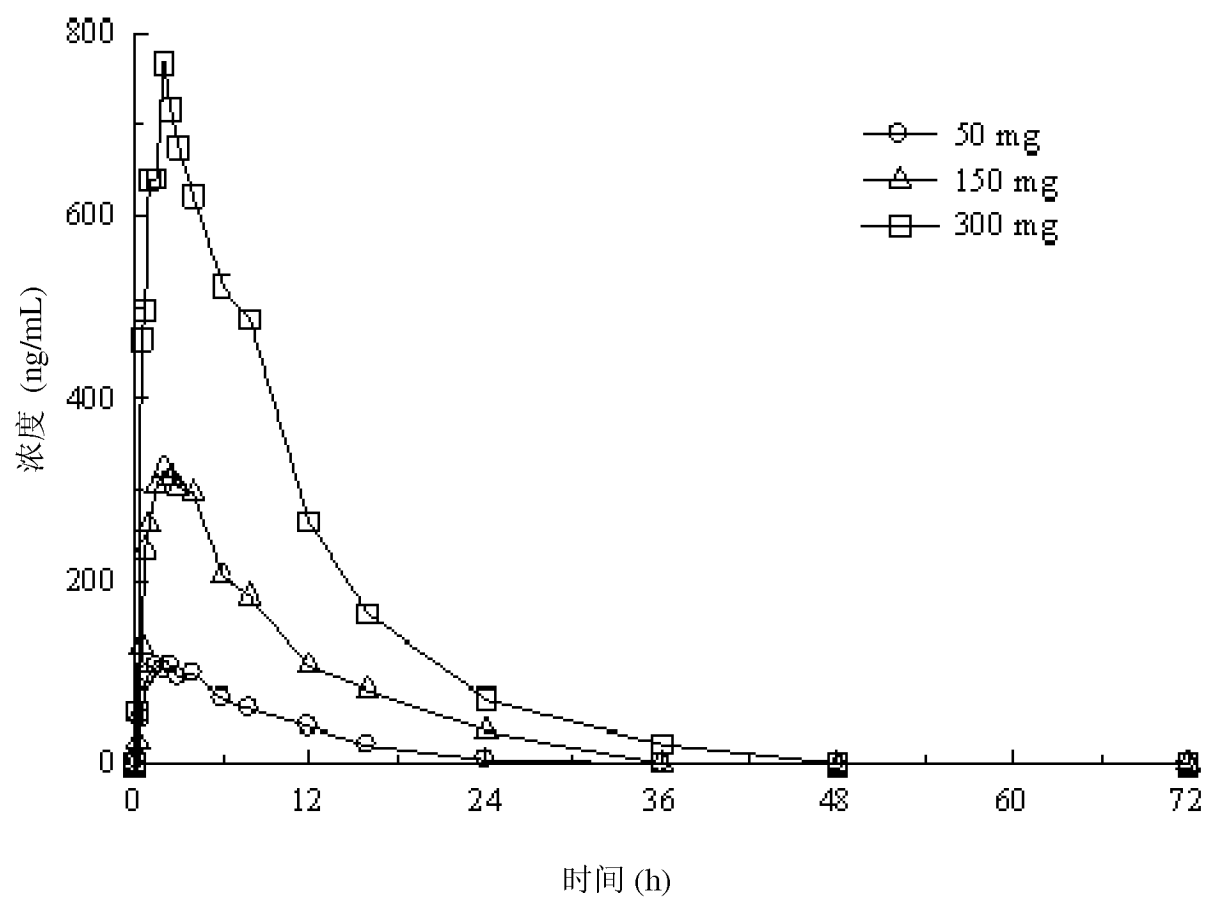


图 21

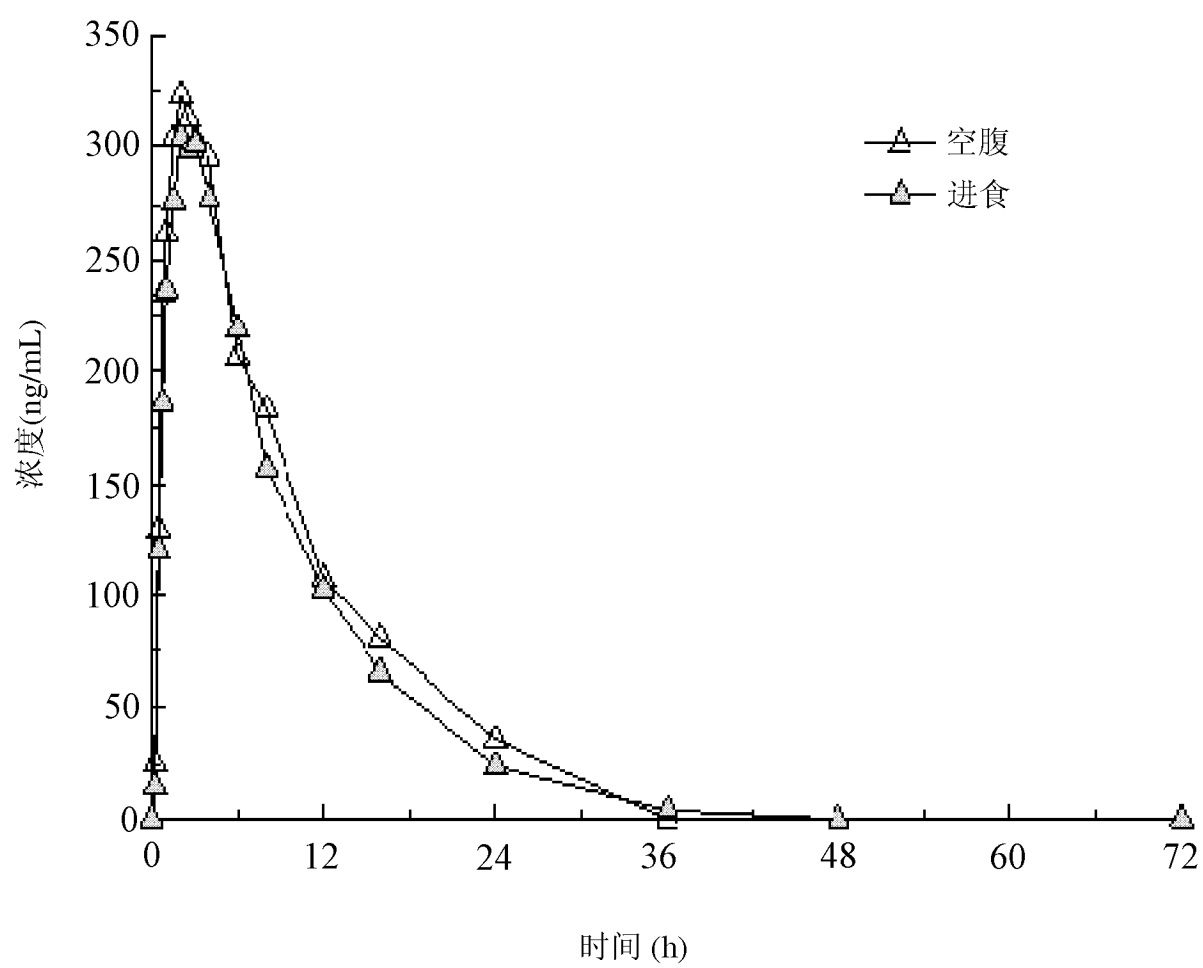


图 22

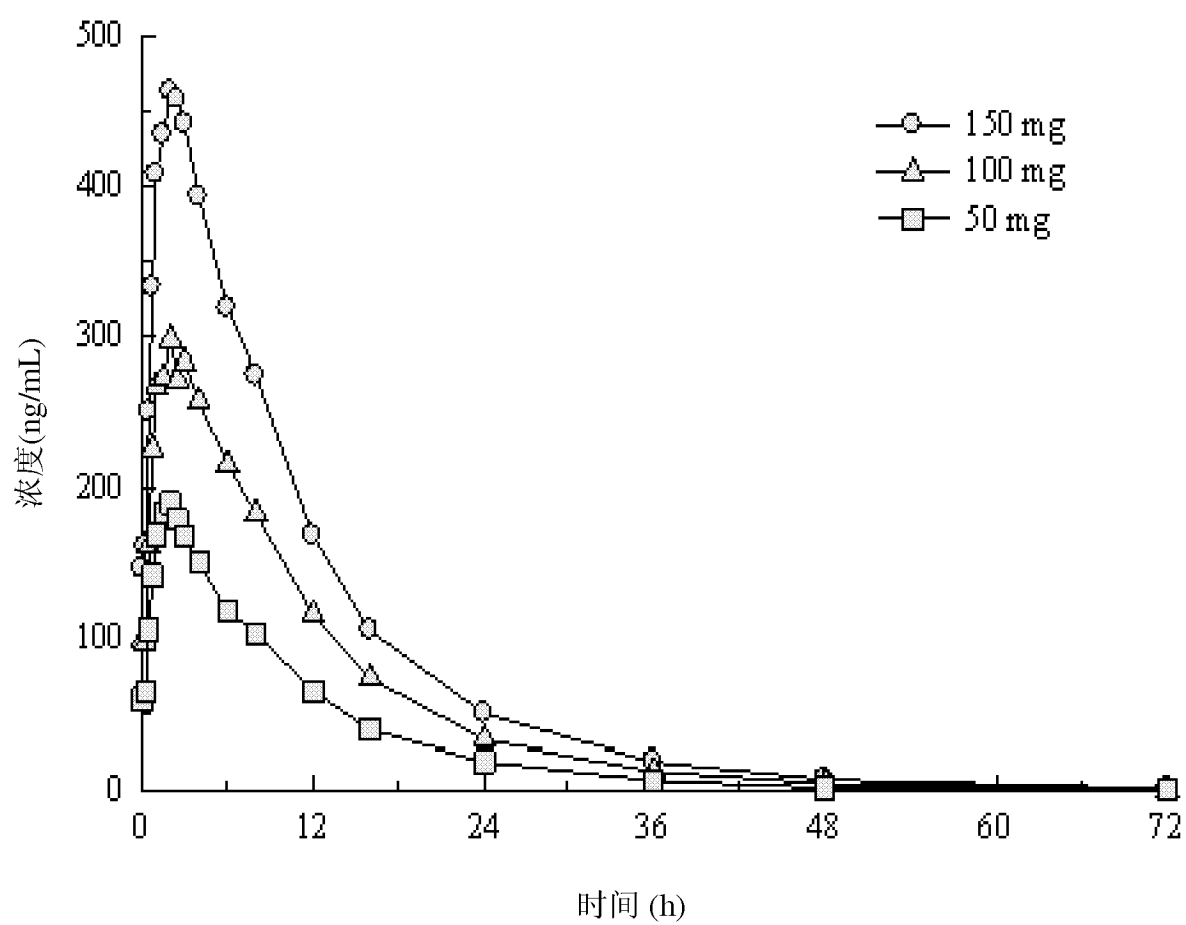


图 23

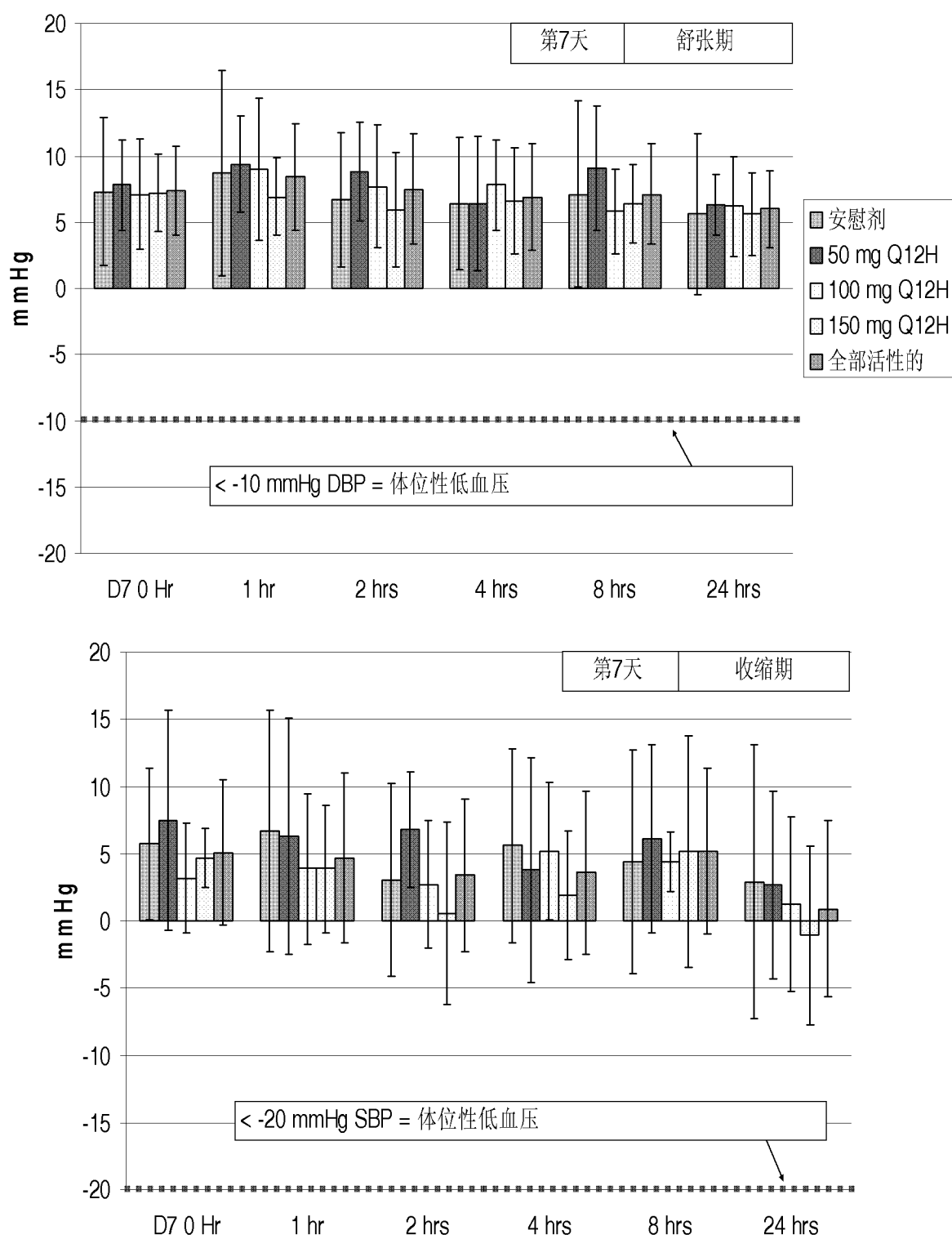


图 24