



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106063787 A

(43)申请公布日 2016.11.02

(21)申请号 201610357641.1

A61P 1/04(2006.01)

(22)申请日 2013.02.01

A61P 29/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/595,006 2012.02.03 US

(62)分案原申请数据

201380007766.6 2013.02.01

(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 诺拉·塔克斯克 阿瑟·哈维夫

埃朗·布拉歌 乔尔·凯耶

(74)专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司

公司 31224

代理人 刘粉宝

(51)Int.Cl.

A61K 31/4704(2006.01)

权利要求书2页 说明书32页 附图3页

(54)发明名称

拉喹莫德用于治疗一线抗TNF α 疗法失败的
克罗恩氏病患者的用途

(57)摘要

本申请提供一种治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病(Crohn's disease)的人类患者、治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的人类患者和治疗尚未以手术方式治疗克罗恩氏病的人类患者的方法,所述方法包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德(laquinimod)或其医药学上可接受的盐以有效治疗所述患者。本申请还提供一种诱导或维持罹患克罗恩氏病的人类患者的临床缓解的方法,其包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德以有效诱导或维持所述患者的临床缓解,拉喹莫德的量小于0.5毫克/天。

1. 拉喹莫德或其医药学上可接受的盐在制备用于治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病(Crohn's disease)的人类患者的药物中的用途。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述克罗恩氏病为非纤维狭窄型克罗恩氏病。

3. 如权利要求2所述的用途,其中所述克罗恩氏病为炎性克罗恩氏病。

4. 如权利要求1到3中任一项所述的用途,其中所述克罗恩氏病为类固醇难治性克罗恩氏病。

5. 如权利要求1到3中任一项所述的用途,其中所述患者已在基线被投与口服类固醇。

6. 如权利要求1到5中任一项所述的用途,其中所述患者的克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

7. 如权利要求1到6中任一项所述的用途,其中所述克罗恩氏病对于使用英利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab)或那他珠单抗(natalizumab)的抗TNF α 治疗为难治的。

8. 如权利要求1到7中任一项所述的用途,其中所述患者未经历抗TNF α 治疗。

9. 拉喹莫德或其医药学上可接受的盐在制备用于治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的人类患者的药物中的用途。

10. 如权利要求9所述的用途,其中所述非纤维狭窄型克罗恩氏病为炎性克罗恩氏病。

11. 如权利要求9所述的用途,其中所述患者已在基线被投与口服类固醇。

12. 如权利要求10或11所述的用途,其中所述克罗恩氏病为类固醇难治性克罗恩氏病。

13. 如权利要求10到12中任一项所述的用途,其中所述患者的克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

14. 拉喹莫德或其医药学上可接受的盐在制备用于治疗罹患克罗恩氏病的人类患者的药物中的用途,其中所述患者的克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

15. 如权利要求14所述的用途,其中所述克罗恩氏病为类固醇难治性克罗恩氏病。

16. 如权利要求1到15中任一项所述的用途,其中所述药物有效减少所述患者的克罗恩氏病的症状、诱导临床反应、诱导或维持临床缓解、抑制疾病进展或抑制所述患者的疾病并发症。

17. 如权利要求16所述的用途,其中所述药物有效诱导所述患者的临床缓解。

18. 如权利要求16所述的用途,其中所述药物有效维持所述患者的临床缓解。

19. 如权利要求16所述的用途,其中所述药物有效诱导和维持所述患者的临床缓解。

20. 如权利要求1到19中任一项所述的用途,其中拉喹莫德的所述药理学上可接受的盐为拉喹莫德钠。

21. 如权利要求1到20中任一项所述的用途,其中所述药物为口服剂型。

22. 如权利要求1到21中任一项所述的用途,其中所述药物包括0.25毫克或0.5毫克单位剂量的拉喹莫德。

23. 如权利要求1到22中任一项所述的用途,其中所述药物经制备用于每日投药。

24. 如权利要求23所述的用途,其中所述药物包括0.1-1.0毫克,0.1-0.75毫克,或0.3-0.7毫克拉喹莫德。

25. 如权利要求23所述的用途,其中所述药物包括0.25毫克,0.5毫克,或1.0毫克拉喹

莫德。

26. 如权利要求1到25中任一项所述的用途,其中所述药物经制备作为辅助疗法与另一克罗恩氏病治疗剂一起投与。

拉啞莫德用于治疗一线抗TNF α 疗法失败的克罗恩氏病患者的用途

技术领域

[0001] 本申请要求2012年2月3日提交的美国临时申请号61/595,006的优先权,所述临时申请的全部内容特此以引用的方式并入在此。

[0002] 在本申请通篇参考多个公开案。为了更充分地描述本发明所涉及的现有技术水平,这些公开案的披露内容特此以全文引用的方式并入本申请中。

背景技术

[0003] 克罗恩氏病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是发炎性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)的两种主要类型,发炎性肠病是一组胃肠(GI)道非特异性、特发性炎症病症的通用分类,还包括未定型结肠炎(Indeterminate Colitis, IC)。未定型结肠炎指代高达15%的在CD与UC之间无法辨别的IBD病例。(卡斯柏(Kasper), 2008)CD和UC二者在本质上倾向于是慢性的并且进行通过恶化和缓解来表征的过程。

[0004] CD可能出现在GI道的任何部分,但最常影响末端回肠和结肠。其通过胃肠壁的透壁性发炎来表征,穿插正常组织的“跳过”区域,产生所述疾病特有的内窥镜和射线照相外观。在约一半病例中,活组织检查标本展现非干酪样肉芽肿的特殊病征性组织学(弗里德曼(Friedman), 2001)。

[0005] 虽然CD通常以急性或慢性肠炎形式呈现,但是发炎过程朝一种或两种疾病模式发展:纤维狭窄型阻塞模式或穿透型瘘管模式,分别使用不同治疗和预后(弗里德曼, 2001)。

[0006] 尽管克罗恩氏病最常见的初始表现纯粹为炎症,无瘘管形成或穿孔并发症,但超过70%的CD患者在10年诊断内发展成更复杂的病程。这些患者超过三分之一出现由肠腔逐渐变窄表现的明显纤维狭窄表型,伴随肠道阻塞的可能性。目前未知哪些CD患者将出现纤维狭窄型疾病表型和这些变化可能出现在什么时间范围内(里德(Rieder), 2011)。纤维狭窄型克罗恩氏病不对医学疗法起反应并且需要内窥镜或手术治疗(弗勒利克(Foehlich), 2007)。

[0007] 克罗恩氏病的特有炎症表现为腹痛、腹泻、发烧以及体重减轻,可能并发肠道瘘管形成、阻塞或两者。瘘管形成出现于邻接肠、皮肤、膀胱或其他位置。阻塞如果存在,那么起初由于肠壁水肿和痉挛而为间断性的;进一步发展可能导致长期结疤和狭窄形成。肛周疾病为常见的且可能表现为肛裂、肛瘘或脓肿(弗里德曼, 2001; 吴(Wu), 2007)。

[0008] 肠外表现也可能出现,且包括关节发炎(例如外周关节炎、强直性脊柱炎)、皮肤病变(例如结节性红斑、坏疽性脓皮病)、眼部病变(例如虹膜炎、葡萄膜炎)以及肝病(例如脂肪肝变性、原发性硬化性胆管炎)(弗里德曼, 2001; 吴, 2007)。

[0009] CD的发病率在不同地理区域内变化。北方国家,如美国、英国、挪威以及瑞典,具有最高比率。美国的CD发病率为每100,000人中约7人。南欧国家、南非以及澳大利亚具有每100,000人中0.9至3.1的较低发病率。所述疾病在亚洲和南美洲为罕见的(弗里德曼,

2001)。

[0010] 克罗恩氏病的发病高峰年龄出现在15岁与30岁的年龄之间,第二出现高峰在60-80岁的年龄之间(弗里德曼,2001)。

[0011] CD的基础病因未知。存在四个影响CD病理生理学的基本因素:遗传、免疫失调、上皮屏障功能障碍以及微生物菌群组成。证据表明遗传素质引起对环境、膳食或感染因子不受调控的肠道免疫反应(弗里德曼,2001;温(Wen),2004)。多个研究表明CD为T辅助细胞1(Th-1)介导的疾病,且导致多种多样的促炎性细胞因子[包括白介素(IL)-1、IL-2以及肿瘤坏死因子(TNF)- α]产生和促炎性与抗炎性反应性之间的不均衡的过度Th1细胞活动为CD的关键组成部分(亨德里克森(Hendrickson),2002)。然而,尚未鉴别出刺激性抗原。

[0012] 在关键诊断测试不存在的情况下,克罗恩氏病的诊断是基于记录病灶性、不对称透壁性或肉芽肿性特征的内窥镜、射线照相以及病理性结果。实验室异常包括炎症的非特异性标记,如升高的沉降率和C反应蛋白(CRP)。在更多严重的病例中,结果可包括血白蛋白减少、贫血以及白血球增多(弗里德曼,2001;吴,2007)。

[0013] CD不存在确定性治疗或治愈。主要治疗目标为减少病征和症状、诱导并维持缓解,以及最重要的是预防疾病进展和并发症。

[0014] 预防白细胞浸润的柳氮磺胺吡啶和其他5-氨基水杨酸药剂、抗生素(如甲硝哒唑(metronidazole)和环丙沙星(ciprofloxacin))、皮质类固醇、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤)以及生物药剂(如抗TNF α 剂和抗整合素)已显示适用于诱导缓解和/或维持缓解(塔甘(Targan),1977;哈诺尔(Hanauer),2002;科隆贝尔(Colombel),2007;高希(Ghosh),2003;桑伯恩(Sandborn),2005;施赖伯(Schreiber),2005;施赖伯,2007;科祖希(Kozuch),2008)。然而,许多这些药物产品仅适度有效且伴随有攻击性副作用(霍梅斯(Hommes),2003;托马斯(Thomas),2004;科隆贝尔,2004;范阿什(Van Assche),2005;菲尔麦尔(Vermeire),2003;斯威特曼(Sweetman),2006)。此外,较新的生物药剂具有相对不便的肠胃外投药途径。

[0015] 当通过剂量强化判定时23-46%的患者,或当通过停药率估计时5-13%的患者在12个月的疗法中出现对抗TNF α 剂的反应损失。反应损失的管理应允许一段时期的观察等待,因为患者的症状常常可以在不改变疗法的情况下消退。如果症状并未消退,那么鉴定造成临床恶化的正确机制为明智的。一旦确定症状起因于发炎性IBD活动,那么药物含量和抗药物抗体测量可以帮助区别不坚持疗法、抗TNF α 的免疫原性和非免疫清除或尽管抗TNF α 含量充足仍不变的炎症。后一结果可通过转换成另一类免疫调节剂得以最佳解决,而低药物含量可能应通过强化剂量或转换成另一抗TNF α 加以管理(S.本霍林(S. Ben-Horin);营养药理学与治疗学(Alimentary Pharmacology&Therapeutics).2011;33(9):987-995.)。

[0016] 因此,确实需要具有比目前可供使用的选项更佳的风险-益处概况和更方便的投药途径的替代疗法。

[0017] 披露一种利用拉喹莫德(laquinimod)治疗克罗恩氏病的方法。拉喹莫德为一种具有较高口服生物可用性的新颖合成化合物,其已被推荐作为复发缓解型多发性硬化(MS)的口服配制品。拉喹莫德和其钠盐形式描述于例如美国专利第6,077,851号中。

发明内容

[0018] 本申请提供一种治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病的人类患者的方法,所述方法包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德或其医药学上可接受的盐以有效治疗所述患者。

[0019] 本申请还提供一种治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的人类患者的方法,所述方法包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德或其医药学上可接受的盐以有效治疗所述患者。

[0020] 本申请还提供一种治疗罹患克罗恩氏病的人类患者的方法,所述方法包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德或其医药学上可接受的盐以有效治疗所述患者,其中所述患者的克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

[0021] 本申请还提供拉喹莫德用于治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病的患者的用途。

[0022] 本申请还提供一种包含拉喹莫德的医药组合物,用于治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病的个体。

[0023] 本申请还提供拉喹莫德用于治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的患者的用途。

[0024] 本申请还提供一种包含拉喹莫德的医药组合物,用于治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的个体。

[0025] 本申请还提供拉喹莫德用于治疗罹患克罗恩氏病的患者的用途,其中所述克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

[0026] 本申请还提供一种包含拉喹莫德的医药组合物,用于治疗罹患克罗恩氏病的患者,其中所述克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

[0027] 本申请还提供一种诱导或维持罹患克罗恩氏病的人类患者的临床缓解的方法,其包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德以有效诱导或维持所述患者的临床缓解,拉喹莫德的量小于0.5毫克/天。

[0028] 本申请还提供日剂量小于0.5毫克/天的拉喹莫德用于诱导或维持罹患克罗恩氏病的人类患者的临床缓解的用途。

[0029] 本申请还提供一种包含单位剂量小于0.5mg的拉喹莫德的医药组合物,用于诱导或维持罹患克罗恩氏病的人类患者的临床缓解。

附图说明

[0030] 图1是实例2的实验结果的图形表示。在抗TNF难治性患者中,0.5毫克/天拉喹莫德是非常有效的。1毫克/天拉喹莫德相对于安慰剂也是有效的。

[0031] 图2示出了实例1中拉喹莫德对于缓解的效应(以周计)。

[0032] 图3示出了实例1中拉喹莫德对于反应100的效应(以周计)。

具体实施方式

[0033] 本申请提供一种治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病的人类患者的方法,所述方法包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德或其医药学上可接受的盐以有效治疗所述患者。

[0034] 在一个实施例中,克罗恩氏病为非纤维狭窄型克罗恩氏病。在另一实施例中,克罗恩氏病为炎性克罗恩氏病。

[0035] 在一个实施例中,克罗恩氏病为类固醇难治性克罗恩氏病。在另一实施例中,患者的克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

[0036] 在另一实施例中,克罗恩氏病对于使用英利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab)或那他珠单抗(natalizumab)的抗TNF α 治疗为难治的。在又一实施例中,患者未经历抗TNF α 治疗。

[0037] 本申请还提供一种治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的人类患者的方法,所述方法包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德或其医药学上可接受的盐以有效治疗所述患者。

[0038] 在一个实施例中,非纤维狭窄型克罗恩氏病为炎性克罗恩氏病。在另一实施例中,克罗恩氏病为类固醇难治性克罗恩氏病。在又一实施例中,患者的克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

[0039] 本申请还提供一种治疗罹患克罗恩氏病的人类患者的方法,所述方法包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德或其医药学上可接受的盐以有效治疗所述患者,其中所述患者的克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。在一个实施例中,克罗恩氏病为类固醇难治性克罗恩氏病。

[0040] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德有效减少个体的克罗恩氏病症状、诱导临床反应、诱导或维持临床缓解、抑制疾病进展或抑制个体的疾病并发症。在另一实施例中,拉喹莫德的医药学上可接受的盐为拉喹莫德钠。

[0041] 在一个实施例中,定期投药为口服。在另一实施例中,所述量是通过0.5mg单位剂量的拉喹莫德投与。在另一实施例中,所述量是通过0.25mg单位剂量的拉喹莫德投与。在另一实施例中,定期投药为每日投药。

[0042] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德有效诱导患者的临床缓解。在另一实施例中,所述量的拉喹莫德有效维持患者的临床缓解。在又一实施例中,所述量的拉喹莫德有效诱导并维持患者的临床缓解。

[0043] 在一个实施例中,拉喹莫德的量为0.1-1.0毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.1-0.75毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.2-1.0毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.25-1.0毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.2-0.5毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.25-0.5毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.3-0.7毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.25毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.5毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为1.0毫克/天。

[0044] 在一个实施例中,拉喹莫德作为辅助疗法与另一克罗恩氏病治疗剂一起投与。在另一实施例中,所述另一克罗恩氏病治疗剂为口服类固醇、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤以及甲胺喋呤。

[0045] 本申请还提供拉喹莫德用于治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病的患者的用途。本申请另外提供一种包含拉喹莫德的医药组合物,用于治疗罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病的个体。

[0046] 本申请还提供拉喹莫德用于治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的患者的用途。本申请另外提供一种包含拉喹莫德的医药组合物,用于治疗罹患非纤维狭窄型克罗恩氏病的个体。

[0047] 本申请还提供拉喹莫德用于治疗罹患克罗恩氏病的患者的用途,其中所述克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。本申请另外提供一种包含拉喹莫德的医药组合物,用于治疗罹患克罗恩氏病的患者,其中所述克罗恩氏病尚未以手术方式治疗。

[0048] 本申请还提供一种诱导或维持罹患克罗恩氏病的人类患者的临床缓解的方法,其包含定期向所述患者投与一定量的拉喹莫德以有效诱导或维持所述患者的临床缓解,拉喹莫德的量小于0.5毫克/天。

[0049] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德有效诱导患者的临床缓解。在另一实施例中,所述量的拉喹莫德有效维持患者的临床缓解。在又一实施例中,所述量的拉喹莫德有效诱导并维持患者的临床缓解。

[0050] 在一个实施例中,拉喹莫德的量为0.1-0.45毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.1毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.2毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.25毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.3毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.4毫克/天。在另一实施例中,拉喹莫德的量为0.45毫克/天。

[0051] 本申请还提供日剂量小于0.5毫克/天的拉喹莫德用于诱导或维持罹患克罗恩氏病的人类患者的临床缓解的用途。本申请另外提供一种包含单位剂量小于0.5mg的拉喹莫德的医药组合物,用于诱导或维持罹患克罗恩氏病的人类患者的临床缓解。

[0052] 对于前述实施例来说,在此所披露的每个实施例预期适用于其他所披露的实施例中的每一者。此外,医药组合物实施例中所列举的要素可用于在此所述的方法和用途实施例,且反之亦然。

[0053] 如本申请中所使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)美国专利申请公开号2005/0192315和PCT国际申请公开号WO 2005/074899中,所述申请各自特此以引用的方式并入本申请中。

[0054] 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用于口服剂型,如锭剂、胶囊、丸剂、散剂和颗粒。

[0055] 拉喹莫德可以与相对于既定投与形式适当选择并且与常规药物惯例相符的合适药物稀释剂、增量剂、赋形剂或载剂(在此统称为医药学上可接受的载剂)混合投与。所述单位将呈适用于口服投与的形式。拉喹莫德可以单独投与,但一般与医药学上可接受的载剂混合投与,并且以片剂或胶囊、脂质体形式或以聚结粉末形式共同投与。合适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且可以被制成易于吞咽或咀嚼;其他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、崩解剂、着色剂、调味剂、引流剂和融化剂。

[0056] 可用于配制本发明的口服剂型的技术、医药学上可接受的载剂和赋形剂的特定实例描述于(例如)美国专利申请公开号2005/0192315、PCT国际申请公开号WO 2005/074899、WO 2007/047863和WO/2007/146248中,其中的每一个特此以引用的方式并入本申请中。

[0057] 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&罗兹(Banker&Rhodes)编,1979);制剂剂型:片剂(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(利伯曼(Lieberman)等人,1981);安塞尔(Ansel),制剂剂型的介绍(Introduction to Pharmaceutical Dosage

Forms),第2版(1976);雷明顿氏制药科学(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);制药科学的进展(Advances in Pharmaceutical Sciences)(大卫甘德顿(David Ganderton),特雷弗琼斯(Trevor Jones)编,1992);制药科学的进展第7卷(大卫甘德顿,特雷弗琼斯,詹姆斯麦吉尼蒂(James McGinity)编,1995);用于制剂型的水性高分子包衣(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms)(药物和制药科学,系列36(Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36))(詹姆斯麦吉尼蒂编,1989);制药微粒载剂:治疗应用:药物和制药科学(Pharmaceutical Particulate Carriers:Therapeutic Applications:Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第61卷(阿兰罗兰(Alain Rolland)编,1993);向胃肠道的药物递送(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(埃利斯霍伍德(Ellis Horwood)著,生物科学(Biological Sciences));制药技术系列(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);现代制药学药物和制药科学(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)。这些参考文献特此以其全文引用的方式并入本申请中。

[0058] 片剂可以含有合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、引流剂和融化剂。举例来说,对于以片剂或胶囊的单位剂型口服投与,活性药物组分可以与口服、无毒、医药学上可接受的惰性载剂组合,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(如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米淀粉、天然和合成胶(如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型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、硬脂酰富马酸钠、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。

[0059] 术语

[0060] 如在此所用,并且除非另有规定,否则以下术语中的每一个都应具有下文所阐述的定义。

[0061] 如在此所用,“拉喹莫德”意指拉喹莫德酸或其医药学上可接受的盐。

[0062] 如在此所用,处于“基线”的个体或患者为在开始定期投与拉喹莫德之前的个体或患者。

[0063] 如在此所用,“约”在数值或范围的情形中意指所列举或所要求的数值或范围的 $\pm 10\%$ 。

[0064] 以毫克为单位测量的拉喹莫德的“量”或“剂量”指代制剂中存在的拉喹莫德酸的毫克数,无论制剂是何形式。

[0065] 如在此所用,“起始剂量”指代可以在疗程开始时给出的药物的初始较高剂量,随后降低到较低“既定剂量”或“维持剂量”。

[0066] 如在此所用,如在罹患疾病或病状的患者中的“罹患”意指已被确诊患有所述疾病或病状的患者。举例来说,罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病的患者意指已确诊患有抗TNF α 难治性克罗恩氏病的患者。疾病或病状的诊断可以使用本领域中已知的任何适当方法来实

现。举例来说,抗TNF α 难治性克罗恩氏病可以通过向克罗恩氏病患者投与抗TNF α 治疗剂并评估患者是否反应和反应程度来诊断。因此,在本发明的一个实施例中,所述方法包括以下步骤:判定患者是否为抗TNF α 难治性克罗恩氏病患者、患者是否为非纤维狭窄型克罗恩氏病患者、患者是否为类固醇难治性克罗恩氏病患者、或患者是否为尚未以手术方式治疗克罗恩氏病的克罗恩氏病患者。

[0067] 与疾病或病症相关的“症状”包括与疾病或病症相关的任何临床或实验室表现并且不限于个体可以感觉或观察到的表现。

[0068] 如在此所用,“克罗恩氏病活动指数(Crohn's Disease Activity Index)”或“CDAI”为来自伊利诺伊州(Illinois)中西部地区医疗中心(Midwest Regional Health Center)的WR贝斯特(Best)和同事在1976年开发的用来定量患有克罗恩氏病的患者的症状的研究工具(贝斯特,1976)。所述指数为用于评估克罗恩氏病活动的使用最广泛的手段(贝斯特,1976;贝斯特,1979;桑伯恩,2002),并且由八个因子/变量组成。

[0069] 八个变量在用加权因子调整后求和。CDAI的组成部分和加权因子在下表1中示出:

[0070] 表1

[0071]

临床或实验室变量	加权因子
液状粪或软便的次数(持续7天每一天的总和)	×2
腹痛(严重程度分级为0-3)(持续7天每一天的总和)	×5
由0(很好)到4(很糟)主观评定的一般健康状况(持续7天每一天的总和)	×7
克罗恩氏病并发症的存在	×20
在过去的一周内由于腹泻使用地芬诺酯(dyphenoxylate)或洛哌丁胺(loperamide)(0=否, 1=是)	×30
腹部肿块的存在(0为无, 2为可疑, 5为确定)	×10
与男性47%和女性42%的血细胞比容的绝对偏差	×6
与标准体重的偏差百分比	×1

[0072] 这些变量的前4项和存在超过37.8℃的发烧被自我报告在个体日志中,其余4项在研究拜访时加以评定。高度和标准体重评定基于标准高度-体重表。

[0073] 总CDAI得分范围介于0到约600,其中得分越高,疾病越活跃。小于150分的CDAI得分表示克罗恩氏病的“临床缓解”,在150到219分之间的CDAI得分表示“轻度活跃的克罗恩氏病”,在220到450分之间的CDAI得分表示“中度活跃的克罗恩氏病”,并且超过450分的CDAI得分表示“重度活跃的克罗恩氏病”。

[0074] 如在此所用,“抗TNF α 难治性克罗恩氏病”意指对抗TNF α 疗法无反应或具有抗性的克罗恩氏病。确切地说,如果患者对抗TNF α 疗法的两个临床上审批通过的剂量不具有初始反应,或最初反应但在一年内失去反应性或出现不耐受性,那么他们罹患抗TNF α 难治性克罗恩氏病。克罗恩氏病患者还可能对特定抗TNF α 疗法为难治的(马农(Mannon),2007)。

[0075] “临床反应”意指个体的克罗恩氏病症状严重度和/或数目降低。“临床缓解”意指个体的克罗恩氏病症状严重度和/或数目已降低到定义水平以下,例如在CDAI标度上在150分以下。“临床缓解”和“临床反应”可以在开发用于治疗克罗恩氏病的新药物产品时根据

EMEA草拟准则加以测量。EMEA准则将“临床缓解”定义为CDAI得分降低到低于150分的总得分,并将“临床反应”定义为是否已实现缓解或与治疗阶段结束时的基线相比,是否已观察到总CDAI得分降低至少100分(EMEA,2007)。

[0076] “未定型结肠炎”或“IC”在临床上用于患有某些形式的发炎性肠病的患者,这些患者在结肠切除术之前的结肠镜检查或结肠活组织检查时尚未确诊为溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。虽然一些诊断患有未定型结肠炎的患者继续发展成UC或CD,但研究已显示在历经10年的中位随访期中,许多患者保持未定型结肠炎的诊断。(古蒂(Guindi),2004)

[0077] 在个体中的“抑制”疾病进展或疾病并发症意指在个体中预防或减少疾病进展和/或疾病并发症。

[0078] 如在此所用,“C反应蛋白”或“CRP”为在急性炎症复发条件下含量升高并且一旦炎症消退快速正常化的炎症介质。克罗恩氏病可以根据以下疾病行为表征:显著非狭窄非穿透(发炎性)、狭窄或穿透(西尔弗伯格(Silverberg),2005)。如腹泻、疲劳或腹痛(影响CDAI得分)的症状的起源可能是多因素的并且未必与胃肠(GI)道的显著炎症病变的存在相关。显著非狭窄非穿透(发炎性)克罗恩氏病可以通过较高CRP含量来表征。因而,CRP可以充当替代标记以便监测发炎疾病活动和对治疗的反应(索利姆(Solem),2005;丹尼斯(Denis),2007;尚博德(Chamouard),2006)。

[0079] 如在此所用,“钙卫蛋白(calprotectin)”为由粒细胞释放的结合钙和锌的抗微生物蛋白。此蛋白可以在粪便中被检测到,并且其浓度反映了迁移到肠腔中的多形核白细胞(PMN)的数目。其因而被视为肠道炎症的生物标记。

[0080] 如在此所用,当涉及拉喹莫德的量时,“有效”指代当以本发明的方式使用时,足以产生所需治疗反应而无不当的不良副作用(如毒性、刺激或过敏反应)、与合理的效益/风险比相称的拉喹莫德的数量。

[0081] 如在此所用,“治疗”涵盖(例如)诱导病症的抑制、消退或停滞。

[0082] 如在此所用,“医药学上可接受的载剂”指代适合用于人类和/或动物而无不当的不良副作用(如毒性、刺激以及过敏反应)、与合理的效益/风险比相称的载剂或赋形剂。其可以是医药学上可接受的溶剂、悬浮剂或媒介,用于向个体递送即溶化合物。

[0083] 应理解,当提供参数区间时,本发明还提供在所述区间内的所有整数和其十分位。举例来说,“5-10%”包括5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%等直到10.0%。

[0084] 参考以下实验详情将更好地理解本发明,但本领域的技术人员应容易地了解,所详述的特定实验仅为说明如在其后的权利要求中更充分描述的本发明。

[0085] 实验详情

[0086] 实例1:临床试验(IIa期)-在中度到重度活跃的克罗恩氏病(CD-LAQ-201)中评估口服拉喹莫德

[0087] 进行IIa期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照、连续群组的剂量范围调查研究以在中度到重度活跃的克罗恩氏病中评价拉喹莫德的递增剂量。

[0088] 研究名称

[0089] 在中度到重度活跃的克罗恩氏病中评价递增剂量的拉喹莫德的安全性、耐受性以及临床效应的IIa期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照、连续群组的剂量范围调查研究。

[0090] 参与国家和地点的数目

[0091] 欧洲(比利时、法国、意大利、荷兰、西班牙、波兰以及英国)、以色列以及南非的约50个地点。

[0092] 个体数目

[0093] 存在4个具有约45名个体的不同的连续群组,群组中的每一个以2:1的比率随机分配(约30名个体使用拉喹莫德且约15名使用安慰剂)。总共多达约180名克罗恩氏病患者参加。在这些患者中,117名患者接受拉喹莫德且63名患者接受安慰剂。

[0094] 研究用药物产品(IMP)和剂量

[0095] 含有拉喹莫德0.5mg或匹配安慰剂的一个或多个胶囊每日口服投与一次:

[0096] 第1群组-拉喹莫德0.5mg(1×0.5)或匹配安慰剂;

[0097] 第2群组-拉喹莫德1.0mg(2×0.5)或匹配安慰剂;

[0098] 第3群组-拉喹莫德1.5mg(3×0.5)或匹配安慰剂;以及

[0099] 第4群组-拉喹莫德2.0mg(4×0.5)或匹配安慰剂。

[0100] 0.5mg拉喹莫德胶囊是使用每一胶囊0.534mg的拉喹莫德钠(其等效于0.5mg的拉喹莫德酸)来制备。胶囊是使用与PCT国际申请号PCT/US2007/013721(WO2007/146248)中所述的0.6mg胶囊成比例的掺合物来制备。胶囊是根据PCT国际申请号PCT/US2007/013721(WO2007/146248)中所述的方法来制备,所述申请特此以引用的方式并入本申请中。

[0101] 在研究药物治疗的前两天期间给予维持/既定剂量双倍的负荷剂量方案。此后,从第3天开始,投与每日维持/既定剂量。

[0102] 表2概述在整个治疗阶段的不同时间点,每日投与4个研究群组中的每一个的胶囊数目和总剂量。“BID”指示每日投与剂量两次。“QD”指示每日投与剂量一次。

[0103]

群组	第 1 天		第 2 天		第 3 天起	
	0.5 毫克/安慰剂胶囊/天	剂量/天	0.5 毫克/安慰剂胶囊/天	剂量/天	0.5 毫克/安慰剂胶囊/天	剂量/天
1	1 + 1 (BID)	1 毫克/安慰剂	1 + 1 (BID)	1 毫克/安慰剂	1 (QD)	0.5 毫克/安慰剂
2	2 + 2 (BID)	2 毫克/安慰剂	2 + 2 (BID)	2 毫克/安慰剂	2 (QD)	1 毫克/安慰剂
3	3 + 3 (BID)	3 毫克/安慰剂	3 + 3 (BID)	3 毫克/安慰剂	3 (QD)	1.5 毫克/安慰剂
4	4 + 4 (BID)	4 毫克/安慰剂	4 + 4 (BID)	4 毫克/安慰剂	4 (QD)	2 毫克/安慰剂

[0104] 表2

[0105] 个体必需保存筛查阶段每一天和(如果随机分配)治疗和随访阶段每一天的CDAI日志卡。由在基线拜访之前和在第1周、第2周、第4周、第6周、第8周以及第12周中的每一个之前完成的七个连续日志所获得的得分造成在每一个时间点的总CDAI得分。

[0106] 所允许的护理治疗的先前标准在整个研究期间(包括随访阶段,如在此所定义)保持稳定。

[0107] 研究持续时间

[0108] 评价每一群组(剂量群)持续多达14周

[0109] 筛查:在1-2周之间

[0110] 治疗阶段:8周

[0111] 随访阶段:4周

[0112] 研究群体

[0113] 如由220-450(包括在内)的克罗恩氏病活动指数(CDAI)得分确定的中度到重度克罗恩氏病(CD)个体。

[0114] 研究设计

[0115] 这一在中度到重度活跃的克罗恩氏病中评估拉喹莫德的递增剂量的安全性、耐受性以及临床效应的IIa期、随机化、双盲、安慰剂对照、连续群组的剂量范围调查研究是在活跃的CD个体中评估拉喹莫德的安全性、耐受性以及疗效的第一个研究。

[0116] 这一研究以每日0.5mg、1.0mg、1.5mg以及2.0mg的量调查拉喹莫德剂。每一剂量在不同群组中连续研究。

[0117] 在基线之前1到2周评估个体的研究资格。

[0118] 约45名符合条件的个体被分派到每一群组。个体以2:1的比率随机分配于任一以下治疗组:

[0119] 1.口服拉喹莫德(约30名个体)。

[0120] 2.匹配口服安慰剂(约15名个体)。

[0121] 仅当已经符合以下两个条件时,筛查/随机分配每一连续群组:

[0122] 1.前一群组的至少45名个体随机分配并且前一群组的筛查和随机分配封闭。

[0123] 2.安全委员会继续进行至下一剂量水平的决定。

[0124] 这一决定是基于前一群组中已完成至少4周治疗的至少15名个体的数据审核以及关于任何前述群组的研究中所获得的全部其他数据。

[0125] 当前一群组的筛查和/或随机分配封闭并且下一群组/剂量水平开放时,通知全部研究调查员。允许筛查阶段的所有个体随机分配(如果符合条件)至前一群组或下一群组,无论哪个在随机分配/基线拜访时开放。

[0126] 安全委员会可以在这些安全性评估中的任一个中判定剂量限制性毒性(DLT)已达到。DLT的标准并非预定义的并且仅基于安全委员会的最佳医学判断。

[0127] 假如已达到剂量限制性毒性,对于安全委员会存在以下决定选项:

[0128] 1.完成当前群组而不进行下一剂量水平/群组;和

[0129] 2.立即终止研究。

[0130] 在筛查、基线以及第1周、第2周、第4周、第6周和第8周进行预定的临床拜访。在拜访第8周中断使用拉喹莫德/安慰剂治疗并且在第12周进行随访/研究完成拜访。在拜访第8周之前提早中断研究药物的个体在研究药物中断的4周(28天)内进行随访结束拜访。

[0131] 出于安全性或任何其他原因的非预定拜访可以在研究期间的任何时间进行。

[0132] 在研究阶段期间,除常规安全性实验室测试和PK分析之外,还评估CDAI得分。

[0133] 基于先前药物动力学研究,拉喹莫德在每日维持给药的约10-12天后达到稳定状态。为了减少达到稳定状态的时间并可能减少反应时间,使用如下所述的负荷剂量方案以使得稳定状态水平在约6-7天内达到。

[0134] 在前两天的治疗期间(第1天/基线 and 此后)给定研究药物的负荷剂量方案。在所述地点投与研究的第一负荷剂量。前两天的负荷剂量是既定剂量的两倍并且每日投与两次(BID),给药之间间隔12小时。此后,在第3天开始,给药方案由每日一次(QD)既定剂量组成(参见表1):

[0135] 1.第1天(基线):药物的负荷剂量(在0小时、在所述地点的既定剂量和在12小时的

既定剂量)。总剂量是既定剂量的两倍。

[0136] 2.第2天:研究药物的负荷剂量(在0小时的既定剂量和在12小时的既定剂量)。总剂量是既定剂量的两倍。

[0137] 3.第3天:研究药物的既定/维持剂量。

[0138] 所允许的护理治疗的先前标准在整个研究期间(包括随访阶段,如在此所定义)保持稳定。

[0139] PK分析

[0140] 药物动力学子研究(PK)-在小部分地点进行的辅助研究

[0141] 在第4周自第一群组(0.5毫克/安慰剂)的个体采集的用于PK分析的血液样品(24小时概况)。

[0142] 在第1周自第一群体(0.5毫克/安慰剂)采集单一剂量前样品作为稳定状态过程评估的一部分。

[0143] 群体PK研究(PPK)

[0144] 在第2周和第8周自所有群组中的所有个体采集用于PPK评估的血液样品。采集剂量前样品和在0.5到6小时内的剂量后时间范围的单一样品。

[0145] 遗传药理学子研究

[0146] 自签署单独知情同意书并且在伦理委员会(EC)批准后的所有个体采集用于遗传药理学子研究的血液样品。

[0147] 在研究期间所允许的联合用药

[0148] 一般来说,所允许的联合用药的剂量在整个研究期间(包括随访阶段)保持稳定。在整个研究治疗阶段,未经协议允许的任何用于CD的新药物/治疗或剂量增加导致重大协议违例并且被视为治疗失败。未经协议允许的剂量或剂量方案减小也导致重大的协议违例。

[0149] 在整个研究治疗阶段,CD手术、生物治疗或新的免疫抑制药物被视为治疗失败并且导致提早中断治疗。

[0150] 5-ASA化合物

[0151] 5-ASA化合物的使用在整个研究期间保持稳定。

[0152] 抗生素

[0153] 用于治疗克罗恩氏病的抗生素的使用在整个试验期间保持稳定。管理急性感染(不与克罗恩氏病相关)是允许的。

[0154] 皮质类固醇

[0155] 口服皮质类固醇的剂量在整个研究期间保持稳定:

[0156] 1.口服全身性皮质类固醇-不超过2.5毫克/天(或等效)泼尼松龙(prednisolone)与基线相比增加或减小。

[0157] 2.布地奈德(Budesonide)-与基线相比未准许变化。

[0158] 3.未允许IV或IM皮质类固醇剂量或皮质类固醇灌肠剂。

[0159] 免疫抑制剂

[0160] 经协议(AZT/6MP/MTX)允许的免疫抑制治疗剂在整个研究期间保持稳定。不允许增加新的免疫抑制药物。

[0161] 其他

[0162] 1. 允许止泻药物、镇痛剂、NSAID以及局部制剂(包括局部皮肤、眼科或吸入型类固醇)。

[0163] 2. 益生菌的使用在整个研究期间保持稳定。

[0164] 纳入/排除标准

[0165] 纳入标准

[0166] 个体必须符合所有纳入标准才具有资格：

[0167] 1. 18-75岁(包括在内)的男性和女性。

[0168] 2. 在筛查之前诊断出患有克罗恩氏病至少3个月的个体，其已被以适当方式记录并且通过内窥镜检查或放射学(在筛查之前36个月内和在手术切除后进行)或手术证实。

[0169] 3. 如由220-450(包括在内)的CDAI得分所确定的中度到重度克罗恩氏病患者。

[0170] 4. 在筛查或筛查到基线之间的任何时间(包括基线)具有超过5mg/L的C反应蛋白(CRP)含量，或在基线之前的4周内具有已记录的粘膜溃疡的内窥镜证据的个体。

[0171] a. 粘膜溃疡的证据被定义为存在至少2个溃疡 $\geq 10\text{mm}$ 。

[0172] b. 记录文件包括内窥镜检查报告以及证明照片或视频。

[0173] 5. 愿意并且能够提供书面知情同意书的个体。

[0174] 升高的粪便钙卫蛋白并非必需的。

[0175] 排除标准

[0176] 以下中的任一个排除个体进入研究：

[0177] 1. 诊断患有未定型结肠炎的个体。

[0178] 2. 在筛查时粪便培养物的肠道致病菌(沙门氏菌属(*Salmonella*)、志贺氏菌属(*Shigella*)、耶尔森氏菌属(*Yersinia*)、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)或艰难梭菌(*Clostridia Difficile*)毒素检定)结果呈阳性的个体。

[0179] 3. 在筛查之前3个月内已进行肠手术或在研究过程期间计划选择性手术或住院的个体(可能干扰研究遵从性或结果)。

[0180] 4. 患有临床上显著的短肠综合征的个体。

[0181] 5. 具有临床上显著的GI阻塞症状的个体。

[0182] 6. 具有腹内脓肿的个体。

[0183] 7. 具有瘘管以及脓肿的临床或放射学证据的个体。

[0184] 8. 经历过回肠造口术、结肠造口术或接受肠胃外营养的个体。

[0185] 9. 如通过病史、身体检查、ECG、实验室测试或影像所确定，具有临床上显著或不稳定的医学或手术病状的个体，所述病状在调查员的意见下应杜绝参与安全和完整的研究。所述病状可以包括：

[0186] a. 不能通过研究协议所准许的标准治疗充分控制的心血管或肺部病症。

[0187] b. 肾病、代谢疾病或血液疾病。

[0188] c. 任何形式的急性或慢性肝病。

[0189] d. 已知的人类免疫缺乏病毒(HIV)阳性状态。

[0190] e. 在筛查时的全身性感染。

[0191] f. 长QT综合症的家族病史。

- [0192] g. 药物和/或酒精滥用史。
- [0193] h. 当前严重的精神病症。
- [0194] 10. 在筛查时具有以下中的任一个 $\geq 2 \times$ 正常值上限(ULN)血清升高的个体:ALT、AST、GGT、ALKP或直接胆红素。
- [0195] 11. QTc间隔 >500 毫秒(根据机器输出),其获自:
- [0196] a. 在筛查拜访时的两个ECG记录,或
- [0197] b. 由2个基线ECG记录所计算出的平均值。
- [0198] 12. 在筛查之前的上一年具有任何恶性病(基底细胞癌除外)病史的个体。
- [0199] 13. 用口服皮质类固醇(例如泼尼松龙/布地奈德)治疗的个体,所述个体已在筛查之前不到4周内开始这一治疗。
- [0200] 14. 在筛查时用大于20毫克/天的泼尼松龙(或等效物)或 >6 毫克/天的布地奈德对CD进行治疗的个体,或皮质类固醇给药方案在基线之前至少2周末稳定的个体。[稳定剂量被定义为在基线之前上2周内 ≤ 2.5 mg泼尼松龙(或等效物)增加或减少、布地奈德无变化以及无IV或IM类固醇投药]。
- [0201] 15. 用5-ASA治疗并且在筛查之前至少2周末使用稳定剂量的个体。
- [0202] 16. 用抗生素对CD进行治疗并且在筛查之前至少2周末使用稳定剂量的个体。
- [0203] 17. 用6-MP、AZA或MTX治疗的个体,所述个体在筛查之前12周内已开始这一治疗或在筛查之前至少6周末使用稳定剂量。
- [0204] 18. 在筛查之前4周内用抗TNF α 治疗的个体[此前用抗TNF α 药物治疗的个体的百分比被限制在对于每一群组随机分配的个体的约60%。当每一群组先前用抗TNF α 药物治疗的限额已达到时,由发起者告知所有地点的主要调查员]。
- [0205] 19. 在筛查之前2个月内用环孢霉素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)或撒利多胺(thalidomide)治疗的个体。
- [0206] 20. 在筛查之前6个月内用那他珠单抗(natalizumab)治疗的个体。
- [0207] 21. 在筛查之前3个月内已使用任何其他研究用药物的个体。
- [0208] 22. 在基线拜访之前2周(对于氟西汀(fluxetine)为1个月)内使用CYP3A4的抑制剂。
- [0209] 23. 在筛查拜访之前2年内使用胺碘酮(amiodarone)。
- [0210] 24. 在筛查时怀孕或哺乳,或在研究阶段期间意欲怀孕或哺乳的女性。
- [0211] 25. 并未实践可接受的节育方法有生育可能的女性。在这一研究中,可接受的节育方法为:手术绝育、子宫内避孕器、口服避孕药、避孕贴、长效可注射避孕药、伴侣的输精管切除术、双重保护法(具有杀精子剂的避孕套或子宫帽)。
- [0212] 26. 会杜绝投与研究药物的已知的药物过敏,例如对甘露糖醇、葡甲胺或硬脂酰富马酸钠过敏。
- [0213] 27. 不能遵守研究拜访和研究程序的计划时间表的个体。
- [0214] 退出标准/治疗失败
- [0215] 1. 在调查员的指导下,未能对治疗方案起反应的个体从研究中退出。
- [0216] 2. 在整个研究治疗阶段,克罗恩氏病的挽救疗法(未经协议允许的任何新药物/治疗或剂量增加)导致重大协议违例并且被视为治疗失败。

[0217] 3.在整个研究治疗阶段,CD手术、新免疫抑制药物的生物治疗被视为治疗失败并且导致提早中断治疗。

[0218] 监测计划 and 安全性停止规则

[0219] 在下列任一事件中,立即中止个体参与研究。个体直到症状或实验室异常解决或稳定才能继续参与研究:

[0220] 1.ALT或AST任一增加到 ≥ 3 倍ULN,以及INR升高 ≥ 1.5 倍ULN或总胆红素升高 ≥ 2 倍ULN。

[0221] 2.ALT或AST任一增加到 ≥ 3 倍ULN,同时出现以下恶化:疲劳、恶心、呕吐、右上腹疼痛或触痛、发烧、皮疹或嗜酸性粒细胞增多。

[0222] 3.Alt或AST任一增加到含量 ≥ 5 倍但 < 8 倍ULN,其反复测量持续 ≥ 2 周。

[0223] 4.ALT或AST任一增加到含量 ≥ 8 倍ULN。

[0224] 结果测量

[0225] 临床效应

[0226] 根据草拟EMA准则,为治疗活跃的克罗恩氏病/诱导缓解选择研究探索性疗效结果测量(EMA,2007)

[0227] 1.在第4周、第6周、第8周以及第12周临床缓解(总CDAI得分 < 150)的个体的比例(并且无治疗失败)。

[0228] 2.在第4周、第6周、第8周以及第12周对治疗起反应(从至少100分的CDAI得分基线减少或缓解)的个体的比例。

[0229] 3.缓解时间。

[0230] 4.反应时间。

[0231] 5.在第2周、第4周、第6周、第8周以及第12周C反应蛋白(CRP)从基线的变化。

[0232] 6.从基线到第2周、第4周、第6周、第8周以及第12周的粪便钙卫蛋白的变化。

[0233] 7.开放引流瘘管的数目从基线减少至少50%的个体的比例。

[0234] 安全性/耐受性

[0235] 1.不良事件(AE)。

[0236] 2.临床实验室值。

[0237] 3.生命体征。

[0238] 4.ECG。

[0239] 5.提早中断治疗的个体的比例。

[0240] 6.由于AE提早中断治疗的个体的比例。

[0241] 7.提早中断治疗的时间。

[0242] 8.由于AE提早中断治疗的时间。

[0243] 最高耐受剂量的测定

[0244] 在任何安全评估下,安全委员会可以确定已达到剂量限制性毒性(DLT)。DLT的标准并非预定义的并且仅基于安全委员会的最佳医学判断。

[0245] 最高耐受剂量定义为根据安全委员会的判断不准许进一步增加的剂量以下的剂量水平。

[0246] 药物动力学/群体PK

[0247] 仅计算0.5毫克剂量的稳态参数(AUC_{tau} 、 C_{max} 以及 C_{min})(在小部分地点)

[0248] 群体方法用于拟合所有剂量组(如果可能)的血浆浓度-时间数据。在一定模式中(所有地点、所有群组)评估不同协变量对于拉唑莫德药物动力学的效应。

[0249] 结果

[0250] 临床缓解和反应100

[0251] 在第8周,使用0.5毫克/天拉唑莫德剂量观察到对缓解和反应100的效应。1毫克/天剂量显示较低量值效应并且较高拉唑莫德剂量显示与安慰剂类似的效应(参见图2和图3)。

[0252] 拉唑莫德0.5毫克/天组中的患者比集中安慰剂组中的患者更早地实现临床缓解(早至第2周)和实现反应100(在第7天)。

[0253] 粪便钙卫蛋白含量的变化

[0254] 所有剂量的拉唑莫德减少粪便钙卫蛋白,没有相比基线变化的平均或中位百分比的任何一致剂量相关趋势的证据。在那些基线粪便钙卫蛋白含量 $\geq 250\mu\text{g/g}$ 的患者中,拉唑莫德组(所有剂量)中的较大百分比显示与集中安慰剂组相比,在第8周减少50%并且含量小于 $250\mu\text{g/g}$ (分别为26.7-38.9%对13.6%)。

[0255] 表3:粪便钙卫蛋白含量的变化

[0256]

	集中安慰剂	拉唑莫德 0.5 mg	拉唑莫德 1.0 mg	拉唑莫德 1.5 mg	拉唑莫德 2.0 mg
在第8周粪便钙卫蛋白含量相比基线的变化%					
N	50	24	27	25	21
平均值 $\pm$ SD	91.0 $\pm$ 388.75	25.5 $\pm$ 132.93	0.2 $\pm$ 91.55	13.9 $\pm$ 108.97	44.3 $\pm$ 198.71
中位值	-16.0	-23.1	-14.4	-18.7	-20.1
钙卫蛋白从 $\geq 250\mu\text{g/g}$ 减少到低于 $250\mu\text{g/g}$ 和减少大于50%的患者%					
N*	44	18	18	15	11
患者%	13.6%	38.9%	38.9%	26.7%	36.4%

[0257] *在基线钙卫蛋白 $\geq 250\mu\text{g/g}$ 并且在第8周末缺失钙卫蛋白含量的患者的数目。

[0258] 安全性分析

[0259] 不良事件

[0260] AE的总发生率范围介于拉唑莫德组86.2-96.7%对集中安慰剂组82.5%之间。AE的总发生率不存在显而易见的剂量反应关系。大多数AE在严重程度为轻度或中度的。

[0261] 头痛是所有治疗组中最常见的AE,并且头痛的发生率在拉唑莫德2毫克/天组(44.8%)中与其他组相比较为高(表4)。

[0262] 最常见的SAE是由拉唑莫德组中3.4-6.9%的患者对集中安慰剂组中1.6%的患者所报导的CD(加剧)。大多数其他SAE由单个患者报导。在研究期间无个体死亡。

[0263] 剂量组中的任一个或集中安慰剂组不存在任何生物化学或血液学参数相比基线变化的一致趋势。同样,拉唑莫德剂量组中不存在生命体征或ECG的临床显著的变化。

[0264] 表4:拉唑莫德剂量组超过集中安慰剂的常见不良事件

[0265]

优先项 (%)	集中安慰剂 (N=63)	拉喹莫德 0.5mg (N=29)	拉喹莫德 1.0mg (N=30)	拉喹莫德 1.5mg (N=29)	拉喹莫德 2.0mg (N=29)
头痛	20.6	24.1	26.7	24.1	44.8
腹痛	12.7	17.2	13.3	24.1	24.1
恶心	6.3	3.4	20	6.9	20.7
呕吐	7.9	17.2	20	3.4	20.7
上腹痛	4.8	3.4	0	6.9	17.2
肌痛	1.6	0	3.3	0	17.2
发热	12.7	24.1	3.3	20.7	13.8
克罗恩氏病 ^a	11.1	6.9	16.7	17.2	13.8
腹泻	3.2	20.7	3.3	0	10.3
虚弱	4.8	3.4	6.7	10.3	6.9
背痛	7.9	10.3	10	13.8	3.4
眩晕	1.6	3.4	3.3	10.3	3.4
心跳过速	0	0	0	10.3	3.4
咳嗽	3.2	6.9	10	6.9	3.4
腹胀	0	10.3	0	3.4	3.4
丙氨酸转氨酶升高	1.6	0	10	0	3.4
直肠出血	0	0	3.3	10.3	0
疲劳	3.2	6.9	0	10.3	0

[0266] 结论

[0267] 这是所报导的拉喹莫德在活跃的克罗恩氏病中的第一个研究。研究表明使用拉喹莫德的治疗耐受性良好并且0.5mg和1mg剂量对缓解和反应具有临床上相关的效应。

[0268] 所有剂量(LAQ 0.5-2毫克/天)都被发现降低活跃的CD中肠炎的客观测量值。

[0269] 实例2:在克罗恩氏病患者的子群体中评估口服拉喹莫德

[0270] 进行多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的剂量范围调查研究以便在4个不同群组中评估拉喹莫德的递增剂量。根据并使用与实例1中所提出的类似要求进行这一研究。

[0271] 表5-8概述并呈现不同群组、参与每一群组的个体数目以及与向个体投与的拉喹莫德的不同剂量相应的缓解百分比。

[0272]

先前使用抗 TNF α 剂						
CD-LAQ-201 (克罗恩氏病)		集中安慰剂 (N=63)	拉喹莫德 0.5 mg (N=29)	拉喹莫德 1.0 mg (N=30)	拉喹莫德 1.5 mg (N=29)	拉喹莫德 2.0 mg (N=29)
N	否	27	11	18	11	11

[0273]

	是	36	18	12	18	18
相比基线的 CDAI 变化-平 均值± SD	否	-77.2 (±79.4)	-88.2 (±115.7)	-38.5 (±121.6)	-95.5 (±73.9)	-56.4 (±95.6)
	是	-55.1 (±112.5)	-102.7 (±168.0)	-36.8 (±90.0)	-18.4 (±76.2)	-102.2 (±118.5)
缓解- N (%)	否	7 (25.9%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	5 (27.8%)
	是	3 (8.3%)	8 (44.4%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	3 (25.0%)
反应者 100 - N (%)	否	12 (44.4%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	6 (33.3%)
	是	8 (22.2%)	10 (55.6%)	5 (27.8%)	3 (16.7%)	6 (50.0%)
反应者 70 - N (%)	否	13 (48.1%)	7 (63.6%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	10 (55.6%)
	是	9 (25.0%)	11 (61.1%)	5 (27.8%)	3 (16.7%)	6 (50.0%)

[0274] 表5

[0275]

在基线口服类固醇						
CD-LAQ-201 (克罗恩氏病)	集中安慰剂 (N=63)	拉喹莫德 0.5 mg (N=29)	拉喹莫德 1.0 mg (N=30)	拉喹莫德 1.5 mg (N=29)	拉喹莫德 2.0 mg (N=29)	
N	否	46	19	18	20	24
	是	17	10	12	9	5
相比基线的 CDAI 变化-平 均值± SD	否	-55.4 (±102.7)	-85.3 (±164.3)	-59.4 (±112.6)	-46.8 (±78.1)	-39.7 (±100.6)
	是	-88.1 (±89.7)	-119.8 (±116.2)	-93.5 (±91.9)	-52.6 (±98.2)	-20.3 (±136.9)
缓解- N (%)	否	6 (13.0%)	8 (42.1%)	4 (22.2%)	2 (10.0%)	4 (16.7%)
	是	4 (23.5%)	6 (60.0%)	4 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (20.0%)
反应者 100 - N (%)	否	12 (26.1%)	9 (47.4%)	6 (33.3%)	4 (20.0%)	7 (29.2%)
	是	8 (47.1%)	7 (70.0%)	6 (50.0%)	4 (44.4%)	1 (20.0%)
反应者 70 - N (%)	否	13 (28.3%)	11 (57.9%)	9 (50.0%)	5 (25.0%)	7 (29.2%)
	是	9 (52.9%)	7 (70.0%)	7 (58.3%)	4 (44.4%)	1 (20.0%)

[0276] 表6

[0277]

显著炎性对纤维狭窄型						
CD-LAQ-201 (克罗恩氏病)	集中安慰剂 (N=63)	拉喹莫德 0.5 mg (N=29)	拉喹莫德 1.0 mg (N=30)	拉喹莫德 1.5 mg (N=29)	拉喹莫德 2.0 mg (N=29)	
N	炎性	31	22	18	11	11
	纤维狭窄型	32	7	12	18	18
相比基线的 CDAI 变化-平均 值± SD	炎性	-67.2 (±105.2)	-125.1 (±137.5)	-76.7 (±118.4)	-43.8 (±98.0)	-33.1 (±120.2)
	纤维狭窄型	-61.8 (±95.2)	-9.3 (±156.5)	-65.8 (±79.0)	-51.8 (±75.3)	-40.7 (±91.2)
缓解- N (%)	炎性	6 (19.4%)	13 (59.1%)	6 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)
	纤维狭窄型	4 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (16.7%)	2 (11.1%)	3 (16.7%)
反应者	炎性	12 (38.7%)	14 (63.6%)	7 (38.9%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)

[0278]

100 - N (%)	纤维狭窄型	8 (25.0%)	2 (28.6%)	5 (41.7%)	5 (27.8%)	4 (22.2%)
反应者 70 - N (%)	炎性	13 (41.9%)	15 (68.2%)	11 (61.1%)	4 (36.4%)	4 (36.4%)
	纤维狭窄型	9 (28.1%)	3 (42.9%)	5 (41.7%)	5 (27.8%)	4 (22.2%)

[0279] 表7

[0280]

		先前手术				
CD-LAQ-201 (克罗恩氏病)		集中安慰剂 (N=63)	拉喹莫德 0.5 mg (N=29)	拉喹莫德 1.0 mg (N=30)	拉喹莫德 1.5 mg (N=29)	拉喹莫德 2.0 mg (N=29)
N	否	42	24	18	16	16
	是	21	5	12	13	13
相比基线的 CDAI 变化-平均值±SD	否	-58.6 (±102.0)	-118.1 (±132.4)	-77.9 (±121.5)	-68.3 (±88.3)	-54.6 (±113.4)
	是	-76.7 (±96.0)	3.2 (±194.2)	-66.0 (±81.3)	-26.0 (±73.9)	-14.2 (±84.2)
缓解- N (%)	否	8 (19.0%)	13 (54.2%)	6 (33.3%)	4 (25.0%)	3 (18.8%)
	是	2 (9.5%)	1 (20.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)
反应者 100 - N (%)	否	13 (31.0%)	14 (58.3%)	7 (38.9%)	6 (37.5%)	6 (37.5%)
	是	7 (33.3%)	2 (40.0%)	5 (41.7%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)
反应者 70 - N (%)	否	14 (33.3%)	15 (62.5%)	10 (55.6%)	7 (43.8%)	6 (37.5%)
	是	8 (38.1%)	3 (60.0%)	6 (50.0%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)

[0281] 表8

[0282] 结果

[0283] 抗TNF α 剂的先前治疗

[0284] 这一子群组分析描述先前已接受抗TNF α 剂治疗的患者(在过去任何时候)相对于并未接受抗TNF α 剂治疗的患者在第8周的缓解率。过去已接受抗TNF α 剂的患者倾向于反映克罗恩氏病群体的更严重、难治的区段。结果显示对于0.5mg所观察到的效应在两个子群体中保持很强。先前接受抗TNF α 剂并用安慰剂治疗的患者倾向于比过去并未接受抗TNF α 剂并用安慰剂治疗的患者反应更小,这反映先前接受抗TNF α 剂的患者疾病更严重(图1A)。

[0285] 类固醇和拉喹莫德的联合治疗

[0286] 这一子群组分析描述在研究登记时正使用任何剂量的口服类固醇(包括布地奈德)的患者相对于并未使用任何剂量的口服类固醇(包括布地奈德)的患者在第8周的缓解率。它说明口服类固醇与拉喹莫德一起的可能的协同效应,因为大约60%用口服类固醇治疗并接受拉喹莫德0.5mg的患者实现缓解,相对于互补子群组(无口服类固醇)仅约40%(图1B)。

[0287] 炎性对纤维狭窄型克罗恩氏病

[0288] 虽然CD通常以急性或慢性肠炎形式呈现,但是发炎过程朝两种疾病模式中的一个发展:纤维狭窄型阻塞模式或穿透型瘘管模式,每一个使用不同治疗和预后。

[0289] 这一子群组分析描述被分类为患有显著炎性疾病(基于蒙特利尔分类(Montreal classifications))的患者相对于患有纤维狭窄型或穿透型疾病的患者在第8周的缓解率。它表明拉喹莫德0.5mg和1mg可能对患有显著炎性疾病的患者相对于互补群

组更好地起作用。虽然拉喹莫德0.5mg对显著发炎性子群体的效应达到约60%缓解率,但注意0.5mg或1mg对于纤维狭窄型或穿透型疾病无效应(图1C)。

[0290] 先前克罗恩氏病手术

[0291] 这一子群组分析描述在过去任何时候已进行肠切除的患者相对于并未进行肠切除的患者在第8周的缓解率。先前尚未手术的患者是处于病程前期或患有显著发炎性疾病的患者。

[0292] 虽然拉喹莫德0.5mg在两个子群体中具有超过安慰剂的效应,但对先前未进行手术的区段的缓解量值高于50%(图1D)。

[0293] 实例3:临床试验(IIb期)-在中度到重度活跃的克罗恩氏病(LAQ-CD-202)中评估口服拉喹莫德

[0294] 进行IIb期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的研究以评估拉喹莫德在中度到重度活跃的克罗恩氏病中的疗效、安全性以及耐受性。

[0295] 研究名称

[0296] 评估拉喹莫德在中度到重度活跃的克罗恩氏病中的疗效、安全性以及耐受性的IIb期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的研究。

[0297] 个体数目

[0298] 405名(每组大约135名)。

[0299] 盲法和随机分配

[0300] 在1到2周的筛查阶段期间,个体通过交互式语音/网络响应系统(IVRS/IWRS)被赋予筛查号。在基线拜访时,个体通过IVRS/IWRS以1:1:1的比率被分配到3个可能治疗组中的1个。

[0301] 在筛查之前用抗TNF剂治疗的个体的百分比被限制在大约50%。先前使用抗TNF剂被用作分层因素。

[0302] 在8周治疗后证明反应的个体(定义为与基线相比CDAI减少 ≥ 70 分和在诱导期间未指定被治疗失败(TF)的患者在第8周总CDAI < 220 ;具体来说,这包括缓解的患者)有资格参加双盲安慰剂对照的维持研究(LAQ-CD-303,参见实例4),其中个体被再次随机分配。在8周治疗后并未证明反应的个体有资格参加开放标记的诱导和维持研究(LAQ-CD-203)。

[0303] 研究药物剂量、投药模式以及投药速率

[0304] 所有个体在每天相同的时间口服投与拉喹莫德0.25mg、拉喹莫德0.5mg和/或安慰剂胶囊。胶囊应用一玻璃杯水吞咽。

[0305] 研究用产品:

[0306] 拉喹莫德0.25mg剂量组-在每个给药时机,投与 1×0.25 mg胶囊和 1×0.5 mg安慰剂胶囊。在第1天和第2天,这一剂量作为负荷剂量每日投与两次(BID)(总日剂量为0.5mg)。从第3天起每日给药一次(QD)。

[0307] 拉喹莫德0.5mg剂量组-在每个给药时机,投与 1×0.5 mg胶囊和 1×0.25 mg安慰剂胶囊。在第1天和第2天,这一剂量作为负荷剂量投与BID(总日剂量为1mg)。从第3天起给药QD。

[0308] 拉喹莫德0.25mg和0.5mg胶囊被封装在具有2g硅胶盖的高密度聚乙烯50-mL(DUMA)瓶中,每瓶35粒胶囊。胶囊应在每天相同时间用一玻璃杯水吞咽。

[0309] 安慰剂:

[0310] 安慰剂胶囊-在每个给药时机,投与 $1 \times 0.25\text{mg}$ 安慰剂和 $1 \times 0.5\text{mg}$ 安慰剂胶囊;在第1天和第2天BID并且在第3天起QD。

[0311] 匹配的安慰剂胶囊被封装在具有2g硅胶盖的高密度聚乙烯50-mL(DUMA)瓶中,每瓶35粒胶囊。胶囊应在每天相同时间用一玻璃杯水吞咽。

[0312] 研究持续时间

[0313] 每组评估多达10周:筛查在1-2周之间;治疗阶段为8周。随后并未进入维持或开放标记诱导研究的个体在本研究中具有4周随访阶段。

[0314] 研究群体

[0315] 患有中度到重度克罗恩氏病(CD)的个体,如由220-450(包括在内)克罗恩氏病活动指数(CDAI)所确定。

[0316] 定义

[0317] 以下定义用于研究:

[0318] 缓解:在未被指定治疗失败(TF)的个体中,CDAI <150 的个体。

[0319] 反应100:在未被指定治疗失败(TF)的个体中,与基线相比CDAI减少至少100分。具有缓解的任一个体也被视为已实现反应100。

[0320] 反应70:在未指定TF的个体中,与基线相比CDAI减少至少70分。

[0321] 治疗失败:TF定义为在整个研究阶段未经协议允许的任何用于CD的新药物/治疗(包括手术)或剂量升高。任何提早终止研究被视为TF。

[0322] IBDQ反应:相比基线总IBDQ得分升高 ≥ 16 分。

[0323] IBDQ缓解:总IBDQ得分大于170分。

[0324] WPAI最小重要区别(MID):WPAI:CD得分之变化为7%。

[0325] 最小临床重要区别(MCID):EQ-5D得分的直观类比标度(VAS)组成部分的变化为4.2。

[0326] 钙卫蛋白反应:粪便钙卫蛋白反应的定义取决于基线含量:

[0327] ●对于基线粪便钙卫蛋白含量 $\geq 250\mu\text{g/g}$,含量需要减少至少50%并 $< 250\mu\text{g/g}$ 。

[0328] ●对于基线粪便钙卫蛋白含量 $\geq 50\mu\text{g/g}$ 并且 $< 250\mu\text{g/g}$,含量需要与基线相比减少至少50%或减少到 $< 50\mu\text{g/g}$ 。

[0329] ●对于基线粪便钙卫蛋白含量 $< 50\mu\text{g/g}$,含量需要仍 $< 50\mu\text{g/g}$ 。

[0330] 研究设计和方法论

[0331] 这是评估2个剂量的拉喹莫德在患有中度到重度活跃的CD的个体中的疗效、安全性以及耐受性的IIb期、随机化、双盲、安慰剂对照的研究。治疗持续时间为8周。在筛查、基线(第0周)以及第1周、第2周、第4周、第6周以及第8周进行预定的临床拜访。出于安全性或任何其他原因,可以在研究期间的任何时间进行非预定的拜访

[0332] 这一研究在患有中度到重度活跃的CD的个体中,根据在第8周缓解(CDAI <150)的个体与未被指定治疗失败(TF)的个体的比例评估0.25mg和0.5mg日剂量的拉喹莫德与安慰剂相比的疗效。这一研究还评估0.25mg和0.5mg日剂量的拉喹莫德与安慰剂相比在患有中度到重度活跃的CD的个体中的安全性和耐受性。

[0333] 此外,这一研究根据反应70和反应100评估0.25mg和0.5mg日剂量的拉喹莫德与安

安慰剂相比的疗效,使用发炎性肠病问卷(IBDQ)评估0.25mg和0.5mg日剂量的拉喹莫德与安慰剂相比的疗效。

[0334] 这一研究还确定用于相同适应症的后继诱导和维持研究的拉喹莫德的剂量。

[0335] 另外,这一研究根据粪便钙卫蛋白反应评估0.25mg和0.5mg日剂量的拉喹莫德与安慰剂相比的疗效。

[0336] 最后,这一研究使用CD特定工作效率和活动障碍(WPAI)问卷和EQ-5D问卷评估0.25mg和0.5mg日剂量的拉喹莫德与安慰剂相比的疗效。

[0337] 在研究中存在3个治疗组:每日投与拉喹莫德0.25mg、拉喹莫德0.5mg或安慰剂(随机分配比率1:1:1)。在治疗的前2天(第1天[基线]和第2天)期间给予研究药物的负荷剂量方案。在所述地点投与研究药物的第一负荷剂量。前两天的负荷剂量是既定剂量的两倍并且投与BID,给药之间间隔12小时。此后,从第3天开始,给药方案由既定剂量QD组成。

[0338] 在研究阶段期间,除常规安全性之外,还评估CDAI得分。个体必需保存筛查阶段每一天和(如果随机分配)治疗阶段每一天的CDAI日志卡。由在基线拜访之前和在第1周、第2周、第4周、第6周以及第8周中的每一个之前完成的七个连续日志所获得的得分造成在这些时间点中的每一个的总CDAI得分。由在每一次拜访直到第8周/提早终止时所采集的粪便样品评估粪便钙卫蛋白。评估血清CRP含量作为标准临床实验室评估的一部分。此外,个体必需在基线和第8周完成IBDQ、CD特定WPAI以及EQ-5D问卷。

[0339] 一般来说,所允许的联合用药的剂量在整个研究期间保持稳定。在整个研究治疗阶段,未经协议允许的任何用于CD的新药物/治疗或剂量增加导致重大协议违例并且被视为治疗失败(TF)。未经协议允许的剂量或剂量方案减小也导致重大的协议违例。在整个研究治疗阶段,CD手术、生物治疗或新的免疫抑制药物被视为治疗失败(TF)并且导致提早中断治疗。

[0340] 研究包括在3组中每一组的约40名个体已完成8周治疗之后的期中无效分析。无效分析决定是否按计划继续、放弃无效剂量或终止研究。在放弃1个剂量的情况下,研究继续直到安慰剂组和继续的拉喹莫德剂量组中达到约135名个体为止,并且随机分配比率变为1:1(总样品规模为135+135+40=310名个体)。

[0341] 纳入/排除标准

[0342] 纳入标准

[0343] 个体必须符合所有纳入标准才具有资格:

[0344] 1. 18-75岁(包括在内)的男性和女性。

[0345] 2. 在筛查之前诊断出CD至少3个月,其已被以适当方式记录并且通过内窥镜检查或放射学或手术(在筛查之前36个月内进行)证实。

[0346] 3. 如由220-450(包括在内)的CDAI得分所确定的中度到重度CD。

[0347] 4. 在筛查或筛查到基线之间的任何时间(包括在基线时)基于粪便钙卫蛋白 $>250\mu\text{g/g}$ 和/或血清C反应蛋白(CRP) $>5\text{mg/L}$ 的发炎疾病的证据。

[0348] 5. 个体愿意并能够提供书面知情同意书。

[0349] 排除标准

[0350] 以下中的任一个排除个体进入研究:

[0351] 1. 未定型或溃疡性结肠炎的诊断。

- [0352] 2.在筛查时粪便培养物的肠道致病菌(沙门氏菌属、志贺氏菌属、耶尔森氏菌属、弯曲杆菌属或艰难梭菌毒素检定)结果呈阳性。
- [0353] 3.在筛查之前6个月内进行肠手术/切除和/或在个体寿命期间的任何时间进行适应症是CD的2次或大于2次切除。
- [0354] 4.临床上显著的短肠综合征。
- [0355] 5.临床上显著的或症状性胃肠阻塞症状。
- [0356] 6.在筛查之前6个月内肠穿孔。
- [0357] 7.腹内脓肿或疑似脓肿。
- [0358] 8.活跃引流肛周瘻或肠外瘻或其他非肠外瘻。
- [0359] 9.造口术或回肠肛门储袋术。
- [0360] 10.接受肠胃外营养的个体。
- [0361] 11.在筛查之前不到4周开始的口服皮质类固醇治疗(例如泼尼松龙/泼尼松/布地奈德)。
- [0362] 12.用大于15毫克/天的泼尼松(或等效物)或>6毫克/天的布地奈德对CD进行治疗的个体,或皮质类固醇给药方案在基线之前至少4周末稳定的个体。(稳定剂量被定义为 $\leq 2.5\text{mg}$ 泼尼松[或等效物]增加或减少)。
- [0363] 13.在基线8周内的静脉内(IV)或肌肉(IM)皮质类固醇投药。
- [0364] 14.在筛查之前至少2周用尚未处于稳定剂量的5-氨基水杨酸(5-ASA)治疗。
- [0365] 15.在筛查时用于CD的抗生素在筛查之前至少2周末处于稳定剂量。
- [0366] 16.用6-巯基嘌呤(6-MP)、硫唑嘌呤(AZA)或甲氨蝶呤(MTX)治疗,治疗在筛查之前12周内已开始或在筛查之前至少6周末使用稳定剂量。
- [0367] 17.在筛查之前8周内用抗肿瘤坏死因子(TNF)治疗的个体。
- [0368] 18.在筛查之前2个月内用环孢霉素、他克莫司、霉酚酸酯或撒利多胺治疗。
- [0369] 19.在筛查之前6个月内的那他珠单抗/维多珠单抗(vedolizumab)/优西努单抗(ustekinumab)治疗。
- [0370] 20.如通过病史、身体检查、心电图(ECG)或实验室评估所确定,具有临床上显著或不稳定的医学或手术病状的个体,所述病状应杜绝参与安全和完整的研究。
- [0371] 21.在研究过程期间具有可能干扰研究遵从性或结果的计划或选择性手术或住院的个体。
- [0372] 22.在筛查时丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)的血清升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 。
- [0373] 23.在筛查时直接胆红素的血清升高 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。
- [0374] 24.QTc间隔 >500 毫秒(根据机器输出),获自在筛查拜访时的2个ECG记录,或由2个基线ECG记录所计算出的平均值。
- [0375] 25.在筛查之前的上一年具有任何恶性病(基底细胞癌除外)病史。
- [0376] 26.在筛查之前3个月内使用任何其他研究用药物。
- [0377] 27.在基线拜访之前2周(对于氟西汀为1个月)内使用细胞色素P450(CYP)3A4的中等和强抑制剂。
- [0378] 28.在筛查拜访之前2年内使用胺碘酮。
- [0379] 29.在筛查时怀孕或哺乳,或在研究阶段期间意欲怀孕或哺乳的女性。

[0380] 30. 并未实践可接受的节育方法有生育可能的女性。(在这一研究中,可接受的节育方法为:手术绝育、子宫内避孕器、口服避孕药、避孕贴、长效可注射避孕药、伴侣的输精管切除术、双重保护法[具有杀精子剂的避孕套或子宫帽])。

[0381] 31. 会杜绝投与研究药物的已知的药物过敏,例如对甘露糖醇、葡甲胺或硬脂酰富马酸钠过敏。

[0382] 32. 不能遵守研究拜访和研究程序的计划时间表的个体。

[0383] 结果测量

[0384] 主要疗效终点:

[0385] 主要疗效终点是在第8周实现缓解(CDAI<150)的个体与未被指定治疗失败(TF)的个体的比例。

[0386] 次要疗效终点:

[0387] ●在第8周实现反应70的个体的比例。

[0388] ●在第8周实现反应100的个体的比例。

[0389] ●从基线到第8周总IBDQ得分的平均变化。

[0390] ●在第8周具有IBDQ反应的个体的比例。

[0391] ●在第8周具有IBDQ缓解的个体的比例。

[0392] 其他疗效终点:

[0393] ●在第8周之前的每次拜访时实现缓解、反应70以及反应100的个体的比例。

[0394] ●在每次拜访时相比基线的CDAI平均变化。

[0395] ●缓解时间。

[0396] ●实现反应70的时间。

[0397] ●实现反应100的时间。

[0398] ●通过拜访获得的实现粪便钙卫蛋白反应的个体的比例。

[0399] ●通过拜访获得的实现粪便钙卫蛋白反应和处于缓解的个体的比例

[0400] ●通过拜访获得的实现粪便钙卫蛋白反应和反应70的个体的比例

[0401] ●通过拜访获得的实现粪便钙卫蛋白反应和反应100的个体的比例

[0402] ●通过拜访获得的相比基线的粪便钙卫蛋白平均变化百分比。

[0403] ●四个IBDQ区域得分中的每一个从基线到第8周的得分的平均变化

[0404] ●从基线到第8周的CD特定WPAI(WPAI:CD)问卷得分中的每一个的变化。

[0405] ●在第8周WPAI:CD得分实现至少MID(7%)的个体的比例。

[0406] ●在第8周的EQ-5D问卷结果。

[0407] ●在第8周EQ-5D问卷的VAS组成部分实现至少MCID(4.2)的个体的比例。

[0408] 安全变量和终点:安全变量和终点包括不良事件(AE)、临床实验室值、生命体征以及ECG。

[0409] 耐受性变量和终点:耐受性终点包括提前中断治疗的个体的比例、由于AE提前中断治疗的个体的比例、提前中断治疗的时间以及由于AE提前中断治疗的时间。

[0410] 结果

[0411] ●到第8周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效诱导个体缓解(CDAI<150)。

[0412] ●到第8周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效诱导个体的反应70和/或反应100。

- [0413] ●到第8周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效改善个体从基线的IBDQ得分。
- [0414] ●到第8周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效诱导IBDQ反应和/或IBDQ缓解。
- [0415] ●到第8周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效诱导个体缓解(CDAI<150)。
- [0416] ●到第8周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效诱导个体的反应70和/或反应100。
- [0417] ●到第8周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效改善个体从基线的IBDQ得分。
- [0418] ●到第8周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效诱导IBDQ反应和/或IBDQ缓解。
- [0419] 实例4:临床试验(III期)-在中度到重度活跃的克罗恩氏病中维持52周的缓解研究(LAQ-CD-303)
- [0420] 在中度到重度活跃的克罗恩氏病患者中进行III期、随机化、双盲、安慰剂对照的维持52周的缓解研究。
- [0421] 研究名称
- [0422] 在中度到重度克罗恩氏病患者中的III期、随机化、双盲、安慰剂对照的维持52周的缓解研究。
- [0423] 个体数目
- [0424] 在这一研究的主要疗效群组(PEC)中包括每组160名个体(320或480名个体,取决于包括2组抑或3组)。PEC仅由3个诱导研究(LAQ-CD-202、LAQ-CD-301以及LAQ-CD-302)中的1个中的作为有效拉喹莫德剂量的反应者的个体组成;参加研究的个体总数大于3个诱导研究的反应者的总和,因为一些个体是诱导研究中安慰剂或无效拉喹莫德剂量的反应者。有效剂量基于研究LAQ-CD-202的总体益处/风险结果。
- [0425] 盲法和随机分配
- [0426] 研究LAQ-CD-202评估与安慰剂相比的拉喹莫德的0.25mg和0.5mg日剂量,并且基于其结果选择LAQ-CD-303的剂量。LAQ-CD-303在剂量选择完成之前开始登记个体,因此在LAQ-CD-303开始时,个体以1:1:1的比率随机分配至0.25mg、0.5mg或安慰剂组。在剂量选择之后,随机分配比率保持1:1:1或如果仅继续拉喹莫德的1个剂量,则变成1:1。
- [0427] 个体通过在进入时的缓解状态(CDAI<150;CDAI≥150)、其参加的诱导研究(LAQ-CD-202;LAQ-CD-301;LAQ-CD-302)、诱导研究中所接受的剂量以及通过先前使用的抗TNF剂加以分层。
- [0428] 在基线拜访时,个体通过交互式语音/网络响应系统(IVRS/IWRS)被分配到可能的治疗组中的1个。
- [0429] 在1个诱导研究在8周治疗之后证明反应的个体有资格参加LAQ-CD-303并将其再次随机分配。
- [0430] 研究药物剂量、投药模式以及投药速率
- [0431] 研究用产品:
- [0432] 拉喹莫德0.25mg剂量组-1×0.25mg拉喹莫德胶囊和1×0.5mg安慰剂胶囊每日一次(QD)。
- [0433] 拉喹莫德0.5mg剂量组-1×0.5mg拉喹莫德胶囊和1×0.25mg安慰剂胶囊QD。
- [0434] 两个剂量的拉喹莫德胶囊都被封装在圆形50-mL白色高密度聚乙烯瓶中。胶囊应在每天相同时间用一玻璃杯水吞咽。
- [0435] 安慰剂:

[0436] 匹配安慰剂胶囊-2个安慰剂胶囊QD($1 \times 0.25\text{mg}$ 安慰剂和 $1 \times 0.5\text{mg}$ 安慰剂)。

[0437] 匹配安慰剂胶囊被封装在圆形50-mL白色高密度聚乙烯瓶中。胶囊应用一玻璃杯水吞咽。

[0438] 研究持续时间

[0439] 每一组评估52周。随后并未进入开放标记延伸研究(研究LAQ-CD-303E)的个体在本研究中具有4周随访阶段。

[0440] 研究群体

[0441] 在8周诱导研究LAQ-CD-202、LAQ-CD-301或LAQ-CD-302期间具有反应的个体被再次随机分配进入这一安慰剂对照的维持研究。那些诱导研究中的反应被定义为在不存在治疗失败(TF)的情况下,在诱导研究的第8周克罗恩氏病活动指数(CDAI)相比基线减少至少70分并且 $\text{CDAI} < 220$;具体来说,这包括缓解的个体。在那3个诱导研究中,TF被定义如下:在整个研究阶段,未经协议允许的用于克罗恩氏病(CD)的任何新药物/治疗(包括手术)或剂量增加;任意提早终止研究也被视为TF。从头个体不被包括在这一研究中。

[0442] 定义

[0443] 以下定义用于研究:

[0444] 主要疗效群组(PEC):PEC由3个诱导研究(LAQ-CD-202、LAQ-CD-301以及LAQ-CD-302)中的1个中作为有效拉喹莫德剂量的反应者并且被随机分配以在维持期间接受安慰剂或所选剂量的个体组成。在仅选择1个剂量用于维持研究的情况下,那么仅比较2组的疗效:安慰剂和所选剂量。

[0445] 缓解:在研究过程期间,在无治疗失败(TF)的情况下个体 $\text{CDAI} < 150$ 。

[0446] 治疗失败(TF):TF在这一研究中被定义为1)个体未能如协议所要求的递减其皮质类固醇使用;2)个体接受未经协议允许的新CD药品或增加联合用药的剂量;3)CD手术;以及4)在完成52周治疗之前的任何提早终止。

[0447] 无类固醇:个体在以下递减方案后被视为无类固醇:泼尼松龙-以2周不超过5mg的减量递减到10毫克/天,和以2周不超过2.5mg的减量递减到低于10毫克/天。布地奈德4周递减3mg。从第12周开始并且直到研究结束为止,类固醇剂量应保持稳定。

[0448] 无类固醇缓解:个体实现缓解和无类固醇。

[0449] IBDQ反应:相比基线总IBDQ得分升高 ≥ 16 分。

[0450] IBDQ缓解:总IBDQ得分大于170分。

[0451] WPAI最小重要区别(MID):WPAI:CD得分之变化为7%。

[0452] 钙卫蛋白反应:粪便钙卫蛋白反应的定义取决于基线含量:

[0453] ●对于基线粪便钙卫蛋白含量 $\geq 250\mu\text{g/g}$,含量需要减少至少50%并 $< 250\mu\text{g/g}$ 。

[0454] ●对于基线粪便钙卫蛋白含量 $\geq 50\mu\text{g/g}$ 并且 $< 250\mu\text{g/g}$,含量需要与基线相比减少至少50%或减少到 $< 50\mu\text{g/g}$ 。

[0455] ●对于基线粪便钙卫蛋白含量 $< 50\mu\text{g/g}$,含量需要保持 $< 50\mu\text{g/g}$ 。

[0456] 研究设计和方法论

[0457] 这是在先前诱导研究中具有反应的患有中度到重度CD的个体的III期、随机化、双盲、安慰剂对照的维持52周的缓解研究。

[0458] 对于PEC中的个体,这一研究评估拉喹莫德关于患有CD的个体在第52周的缓解

(CDAI<150)的疗效和拉喹莫德关于持续患有CD的个体的临床缓解(被定义为在第36周和第52周的缓解)的疗效。

[0459] 这一研究还评估拉喹莫德关于在第52周维持无类固醇缓解的疗效、在第52周使用发炎性肠病问卷(IBDQ)的拉喹莫德的疗效以及拉喹莫德在CD个体中的长期(52周)安全性和耐受性。

[0460] 此外,对于PEC中的个体,这一研究评估拉喹莫德关于仅在进入研究时处于缓解的个体持续缓解(被定义为在第36周和第52周缓解)的疗效;拉喹莫德关于作为反应者但在进入研究时并未处于缓解的个体在第12周的缓解的疗效;拉喹莫德关于作为反应者但在进入研究时并未处于缓解的个体持续缓解(被定义为在第36周和第52周缓解)的疗效;使用CD特定工作效率和活动障碍(WPAI:CD)问卷和EQ-5D问卷的拉喹莫德的疗效;以及拉喹莫德关于粪便钙卫蛋白反应的疗效。

[0461] 研究从研究中的3个治疗组开始:拉喹莫德0.25mg、拉喹莫德0.5mg以及匹配安慰剂(随机分配比率1:1:1)。在LAQ-CD-202诱导研究的剂量选择之后,具有LAQ-CD-202(在无效分析时间之后,在1种剂量被放弃的情况下)、LAQ-CD-301或LAQ-CD-302诱导研究的反应的个体被随机分配成以相同比例(即,如果仅选择拉喹莫德的1种剂量,1:1的比率和如果选择拉喹莫德的2种剂量,1:1:1的比率)接受所选有效拉喹莫德剂量(0.25mg和/或0.5mg)或安慰剂。

[0462] 治疗持续时间为52周。在基线(第0周)和第2周、第4周、第8周、第12周、第16周、第20周、第28周、第36周、第44周以及第52周进行预定临床拜访。这一维持研究的第0周拜访与诱导研究中的第8周拜访相同。出于安全性或任何其他原因的非预定拜访可以在研究期间的任何时间进行。完成研究的个体具有参加所述研究的开放标记延伸(研究LAQ-CD-303E)的选择权,其中个体可以接受所选维持剂量的拉喹莫德直到上市许可/市场中可获得产品为止。并未进入研究LAQ-CD-303E的个体在本研究中具有4周随访阶段。

[0463] 在进入研究时正在口服类固醇(多达15mg泼尼松龙或6mg布地奈德)的所有个体被要求递减其类固醇剂量直到在第12周无类固醇为止。[泼尼松龙-以2周不超过5mg的减量递减到10毫克/天,和以2周不超过2.5mg的减量递减到低于10毫克/天;布地奈德,4周3mg的减量]。从第12周开始并且直到研究结束(52周)为止-类固醇剂量应保持稳定。

[0464] 一般来说,所允许的联合用药的剂量在整个研究期间保持稳定。在整个研究治疗阶段,未经协议允许的任何用于CD的新药物/治疗或剂量增加导致重大协议违例并且被视为治疗失败(TF)。CD手术或未能如协议所要求递减皮质类固醇被视为TF并导致提早中断治疗。

[0465] 在研究阶段期间,除常规安全性之外,还评估CDAI得分。个体被要求在治疗阶段的每次拜访之前保持每日CDAI日志7天;个体在每次7天采集阶段开始之前接收提示(例如通过电子邮件、文本消息等)。由在基线拜访之前(从其在先前诱导研究中的最后一周的日志获取)和在基线拜访后(在第2周开始)的每一次之前完成的7天日志所获得的得分造成在这些时间点中的每一个的总CDAI得分。

[0466] 此外,个体被要求在基线、第28周和第52周完成IBDQ、CD特定WPAI(WPAI:CD)以及EQ-5D问卷。IBDQ是疾病特定的32项健康相关生活品质问卷,评估以下4个方面:(1)肠症状、(2)全身性症状、(3)社会功能以及(4)情感功能。WPAI:CD是经过验证的评估CD在过去7天期

间对于工作和活动的影响的6个问题的工具。EQ-5D是被设计用于测量健康状况的6项自填问卷。

[0467] 由在每次拜访时采集的粪便样品评估粪便钙卫蛋白。评估血清CRP含量作为标准临床实验室评估的一部分。

[0468] 纳入/排除标准

[0469] 纳入标准

[0470] 个体必须符合所有纳入标准才具有资格：

[0471] 1. 个体符合先前诱导研究(LAQ-CD-202、LAQ-CD-301或LAQ-CD-302)的所有纳入标准。

[0472] 2. 个体具有先前诱导研究(LAQ-CD-202、LAQ-CD-301或LAQ-CD-302)的临床反应(被定义为在不存在TF的情况下,在诱导研究的第8周CDAI相比基线减少至少70分并且CDAI < 220)。

[0473] 3. 个体愿意并且能够提供书面知情同意书。

[0474] 排除标准

[0475] 以下中的任一个排除个体进入研究：

[0476] 1. 个体符合先前诱导研究(LAQ-CD-202、LAQ-CD-301或LAQ-CD-302)的一个或多个排除标准。

[0477] 2. 个体不能遵守研究拜访和研究程序的计划时间表。

[0478] 结果测量

[0479] 主要疗效终点：

[0480] ● 评估属于PEC的个体的主要终点。

[0481] ● 在第52周处于缓解的个体的比例。

[0482] 次要疗效终点：

[0483] ● 评估属于PEC的个体的次要终点。

[0484] ● 处于持续缓解(被定义为在第36周和第52周缓解)的个体的比例。

[0485] ● 在第52周具有无类固醇缓解的个体的比例。

[0486] ● 从基线到第52周总IBDQ得分的平均变化。

[0487] ● 在第52周具有IBDQ反应的个体的比例。

[0488] ● 在第52周具有IBDQ缓解的个体的比例。

[0489] 其他疗效终点：

[0490] ● 评估属于PEC的个体的其他疗效终点。

[0491] ● 在进入研究时处于缓解并且持续缓解的个体的比例。

[0492] ● 作为反应者但在进入研究时未处于缓解而在LAQ-CD-303中12周之后实现缓解的个体的比例。

[0493] ● 作为反应者但在进入研究时未处于缓解并且而目前处于持续缓解的个体的比例。

[0494] ● 在第52周之前的每次拜访处于缓解的个体的比例。

[0495] ● 通过拜访获得的相比基线的CDAI平均变化。

[0496] ● CDAI增加的个体的比例。

- [0497] ●4个IBDQ区域得分中的每一个从基线到第52周的得分的平均变化。
- [0498] ●从基线到第28周的总IBDQ得分和区域得分的平均变化。
- [0499] ●从基线到第28周和第52周的CD特定WPAI(WPAI:CD)问卷的每次得分的变化。
- [0500] ●在第28周和第52周WPAI:CD得分实现至少MID(7%)的个体的比例。
- [0501] ●在第28周和第52周的EQ-5D问卷结果。
- [0502] ●在第28周和第52周EQ-5D问卷的VAS组成部分中实现至少MCID(4.2)的个体的比例。
- [0503] ●通过拜访获得的实现粪便钙卫蛋白反应的个体的比例。
- [0504] ●通过拜访获得的实现粪便钙卫蛋白反应和处于缓解的个体的比例。
- [0505] ●通过拜访获得的相比基线的粪便钙卫蛋白平均变化百分比。
- [0506] 安全变量和终点:安全变量和终点包括不良事件(AE)、临床实验室值、生命体征以及ECG。
- [0507] 耐受性变量和终点:提供进入研究的所有个体的耐受性变量和终点并分别提供PEC中所包括的个体的耐受性变量和终点,并且耐受性变量和终点包括提前中断治疗的个体的比例、由于AE提前中断治疗的个体的比例、提前中断治疗的时间以及由于AE提前中断治疗的时间。
- [0508] 在这一研究中并未评估药物动力学、药效动力学以及药物遗传学。
- [0509] 结果
- [0510] ●到第52周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的缓解。
- [0511] ●0.25毫克/天拉喹莫德有效持续个体的缓解(在第36周和第52周的缓解)。
- [0512] ●到第52周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的无类固醇缓解。
- [0513] ●到第52周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效改善和/或维持个体的IBDQ得分。
- [0514] ●到第52周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的IBDQ反应。
- [0515] ●到第52周时,0.25毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的IBDQ缓解。
- [0516] ●到第52周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的缓解。
- [0517] ●0.5毫克/天拉喹莫德有效持续个体的缓解(在第36周和第52周的缓解)。
- [0518] ●到第52周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的无类固醇缓解。
- [0519] ●到第52周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效改善和/或维持个体的IBDQ得分。
- [0520] ●到第52周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的IBDQ反应。
- [0521] ●到第52周时,0.5毫克/天拉喹莫德有效诱导和/或维持个体的IBDQ缓解。
- [0522] 参考文献
- [0523] 1.PCT国际申请公开号W0 2007/047863,2007年4月26日公开,国际申请日2006年10月18日。
- [0524] 2.PCT国际申请公开号W0 2007/146248,2007年12月21日公开,国际申请日2007年6月12日。
- [0525] 3.贝斯特等人(1976)克罗恩氏病活动指数的开发(Development of a Crohn's Disease Activity Index.)胃肠病学(Gastroenterology);70:439-444。
- [0526] 4.贝斯特等人(1979)克罗恩氏病活动指数(CDAI)的八个系数的再导出值(Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity

Index(CDAI)).胃肠病学;77:843-6。

[0527] 5.尚博德等人.用于预测活动的C反应蛋白的诊断价值(Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity).临床胃肠病及肝病学(Clin Gastroenterol hepatol);4:882-887。

[0528] 6.科隆贝尔等人.(2004)英利昔单抗在克罗恩氏病患者中的安全分布:500名患者的梅奥诊所经历(The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease:the Mayo clinic experience in 500patients).胃肠病学;126:19-31。

[0529] 7.科隆贝尔等人.(2007)用于克罗恩氏病患者维持临床反应和缓解的阿达木单抗:CHARM试验(Adlimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease:the CHARM trial).胃肠病学;132(1):52-65。

[0530] 8.科米(Comi)等人.(2012)口服拉喹莫德用于多发性硬化的安慰剂对照试验(Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis).新英格兰医学杂志(N Engl J Med);366(11):1000-1009。

[0531] 9.科米等人.(2008),对于LAQ/5062研究组.拉喹莫德对于复发缓解型多发性硬化症患者的MRI监测的疾病活动的效应:多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的IIB期研究(for the LAQ/5062Study Group.Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:a multicentre,randomised,double-blind,placebo-controlled phase IIB study).柳叶刀(Lancet);371:2085-92。

[0532] 10.丹尼斯等人.(2007)在具有正常C反应蛋白血清含量的临床上活跃的克罗恩氏病中评估内窥镜活动指数和生物炎症性标记(Assessment of Endoscopic Activity Index and Biological Inflammatory Markers in Clinically Active Crohn's disease with Normal C-reactive Protein Serum Level).炎性肠病(Inflamm Bowel Dis);13:1100-1105。

[0533] 11.迪格那斯(Dignass)等人.(2010)“第二个基于证据的欧洲关于克罗恩氏病诊断和管理的共识:当前管理(The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease:Current management)”克罗恩氏病与结肠炎杂志(Journal of Crohn's and Colitis)4:28-62。

[0534] 12.EMA 2007.关于药品用于克罗恩氏病管理的临床调查的考虑要点(Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease).CPMP/EWP/2284/99Rev.1。

[0535] 13.埃弗雷特(Everett)和哈姆林(Hamlin)(2011)“抗TNF α 疗法在克罗恩氏病中基于证据的用途(Evidence-based Use of Anti-TNF α Therapy in Crohn's Disease)”胃肠病学前沿(Frontline Gastroenterol).2(3):144-150。

[0536] 14.弗里德曼等人编.哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine).纽约:麦格希专业出版公司(New York:McGraw-Hill Professional),2001:1679-92。

[0537] 15.弗勒利希F(Froehlich F)(2007)“纤维狭窄型克罗恩氏病(Fibrostenotic Crohn's disease)”消化(Digestion).76(2):113-5.2008年2月7日电子出版。

- [0538] 16.高希等人(2003)用于活跃的克罗恩氏病的那他珠单抗(Natalizumab for active Crohn's disease).新英格兰医学杂志;348:24-32。
- [0539] 17.古蒂M(Guindi M)和里德尔RH(Riddell,RH)(2004)“未定型结肠炎(Indeterminate Colitis)”临床病理学杂志(J.Clin.Pathol.)57:1233-1244。
- [0540] 18.哈诺尔等人(2002)用于克罗恩氏病的维持英利昔单抗:accent I随机化试验(Maintenance infliximab for Crohn's disease:the accent I randomised trial).柳叶刀;359。
- [0541] 19.亨德里克森等人(2002)发炎性肠病的临床方面和病理生理学(Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease).临床微生物学评论(Clin Microbiol Rev);15:79-94。
- [0542] 20.霍梅斯和范·戴维特(Van Deventer)(2003)克罗恩氏病的英利昔单抗疗法:安全性问题(Infliximab therapy in Crohn's disease:safety issues).荷兰医学杂志(Neth J Med);61:100-104。
- [0543] 21.琼森(Jonsson)等人(2004年4月8日)用于治疗自身免疫病症的新1,2-二氢-4-羟基-2-侧氧基-3-喹啉甲酰胺的合成和生物学评价:结构-活性关系(Synthesis and biological evaluation of new 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for treatment of autoimmune disorders:structure-activity relationship).药物化学杂志(J Med Chem.)47(8):2075-88。
- [0544] 22.卡斯珀等人(2008)哈里森内科学原理(第17版).纽约:麦格希医学出版部(New York:McGraw-Hill Medical Publishing Division).ISBN 978-0-07-146633-9。
- [0545] 23.科祖希和哈诺尔(2008)发炎性肠病的治疗:医学疗法的评述(Treatment of inflammatory bowel disease:A review of medical therapy).世界胃肠病学杂志(World J Gastroenterol);14(3):354-377。
- [0546] 24.拉喹莫德调查员手册(Laquinimod Investigator's Brochure)(IB),2007年11月4日版.附录号2008年6月1日,调查员手册副刊,2007年11月4日版。
- [0547] 25.洛夫特斯(Loftus)等人(2002)克罗恩氏病在北美基于群体的患者群组中的传染病学和自然病史:系统评述(The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America:a systematic review).消化药理学和治疗学(Aliment Pharmacol Ther);16(1):51-60。
- [0548] 26.瑞典兰德研究中心AB活性生物技术集团(Lund Research Center AB,Active Biotech Group,Sweden).PNU-215062对于小鼠急性实验性自身免疫脑脊髓炎的抑制活性和与罗喹美克(PNU-212616)的活性比较(The inhibitory activity of PNU-215062on acute experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse and a comparison with the activity of roquinimex(PNU-212616)).9830161,1999年2月的最终报告。
- [0549] 27.马农(2007)“增益对损失:阿达木单抗对英利昔单抗-难治性克罗恩氏病(GAIN for Loss:Adalimumab for Infliximab-Refractory Crohn Disease)”内科学年鉴(Ann.Intern.Med.)146(12):888-890。
- [0550] 28.佩兰-布罗利特(Peyrin-Biroulet)等人(2010)在基于群体的群组中成人克罗恩氏病的自然病史(The natural history of adult Crohn's disease in population-

based cohorts).美国胃肠病学杂志(Am J Gastroenterol);105(2):289-297。

[0551] 29.里德等人(2011)“纤维狭窄型克罗恩氏病的预测指标(Predictors of Fibrostenotic Crohn's Disease)”发炎性肠病17(9):2000-2007。

[0552] 30.桑伯恩等人(2005)克罗恩氏病的那他珠单抗诱导和维持疗法(Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease).新英格兰医学杂志353(18):1912-25。

[0553] 31.桑伯恩等人(2002)关于医学疗法在患有克罗恩氏病的成人中的临床试验的活动指数和疗效终点的评述(A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease).胃肠病学.512-530。

[0554] 32.施赖伯等人(2007)用于克罗恩氏病的聚乙二醇化赛妥珠单抗维持疗法(Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease).新英格兰医学杂志357:239-50。

[0555] 33.施赖伯等人(2005)聚乙二醇化赛妥珠单抗(CDP870)用于治疗克罗恩氏病的随机化、安慰剂对照的试验(A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol(CDP870)for treatment of Crohn's disease).胃肠病学;129:807-818。

[0556] 34.西尔弗伯格等人(2005)发炎性肠病朝向一体化临床、分子学以及血清学分类:2005年蒙特利尔世界胃肠病学大会工作组的报告(Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease:Report of a Working Party of the 2005Montreal World Congress of Gastroenterology).加拿大胃肠病学杂志(Can J Gastroenterol).2005;19副刊A:5-36。

[0557] 35.索利姆等人(2005)发炎性肠病之C反应蛋白与临床、内窥镜、组织学和射线照相活动的相关性(Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in Inflammatory Bowel disease).发炎性肠病11(8):707-12。

[0558] 36.斯威特曼等人编辑马尔戴丁:药物参考大全(Martindale:The complete drug reference).伦敦:医药出版社(London:Pharmaceutical Press).电子版,(版本35[2006])。

[0559] 37.塔甘等人(2007)用于治疗活跃的克罗恩氏病的那他珠单抗:ENCORE试验的结果(Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease:result of the ENCORE Trial).胃肠病学.132(5):1672-83。

[0560] 38.塔甘等人(1977)针对克罗恩氏病肿瘤坏死因子 α 的嵌合单克隆抗体cA2的短期研究(A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease).新英格兰医学杂志;337:1029-35。

[0561] 39.托马斯等人(2004)在使用英利昔单抗的抗肿瘤坏死因子 α 疗法用于克罗恩氏病期间的脱髓鞘(Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease).发炎性肠病;10:28-31。

[0562] 40.范阿什等人(2005)在那他珠单抗疗法用于克罗恩氏病之后的进行性多病灶脑白质病(Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy

for Crohn's disease).新英格兰医学杂志2005;353:362-8。

[0563] 41.菲尔麦尔等人(2003)与克罗恩氏病的抗肿瘤坏死因子 α 治疗相关的自身免疫性:前瞻性群组研究(Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease:a prospective cohort study).胃肠病学;125:32-9。

[0564] 42.温和费奥奇(Fiocchi)(2004)炎性肠病:自身免疫或免疫介导的发病机理?(Inflammatory bowel disease:autoimmune or immune-mediated pathogenesis?)临床免疫发展(Clin Develop Immunol);11:195-204。

[0565] 43.乔治吴(Wu,George).克罗恩氏病(Crohn Disease),电子医学(Emedicine),2007。

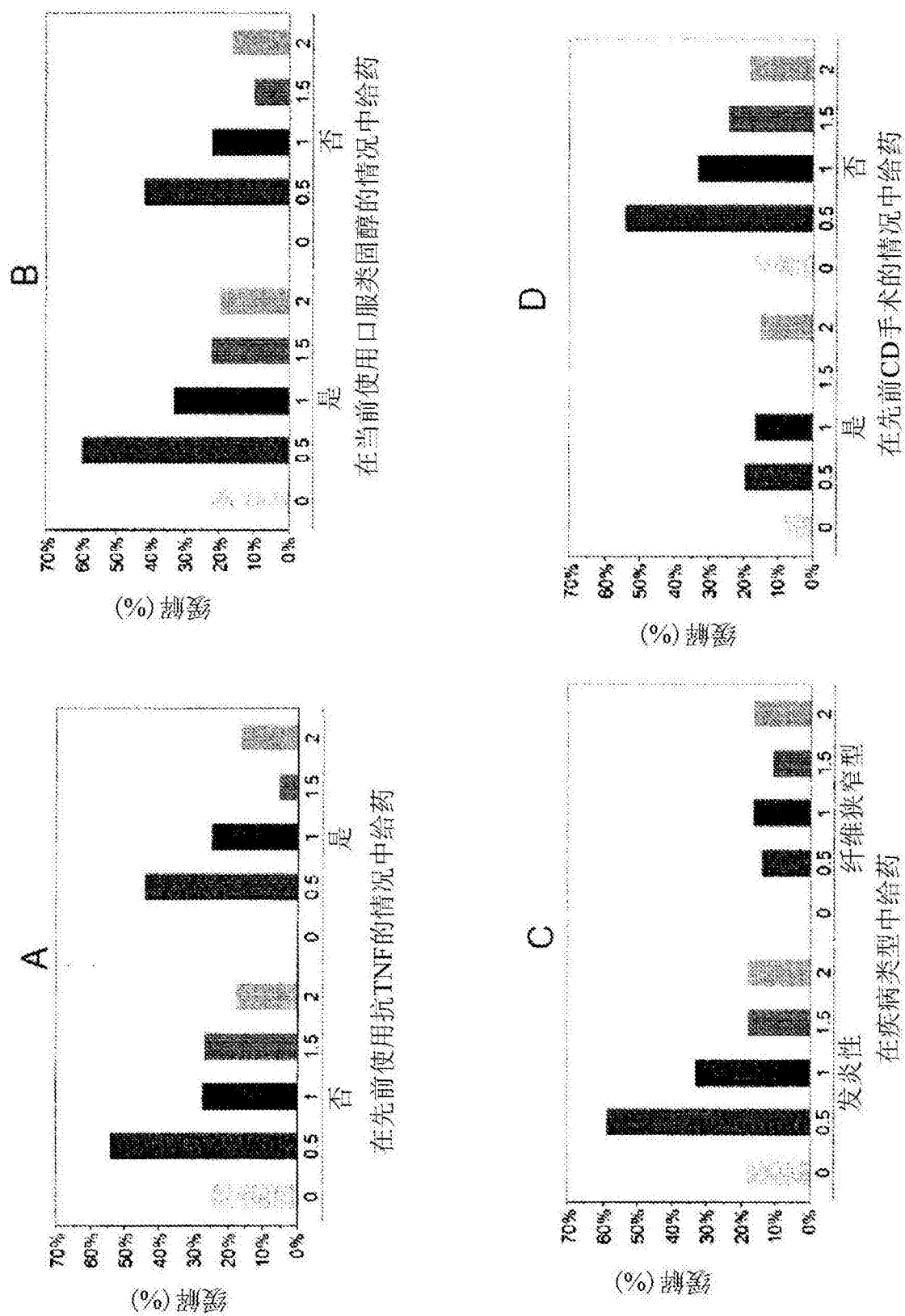


图1

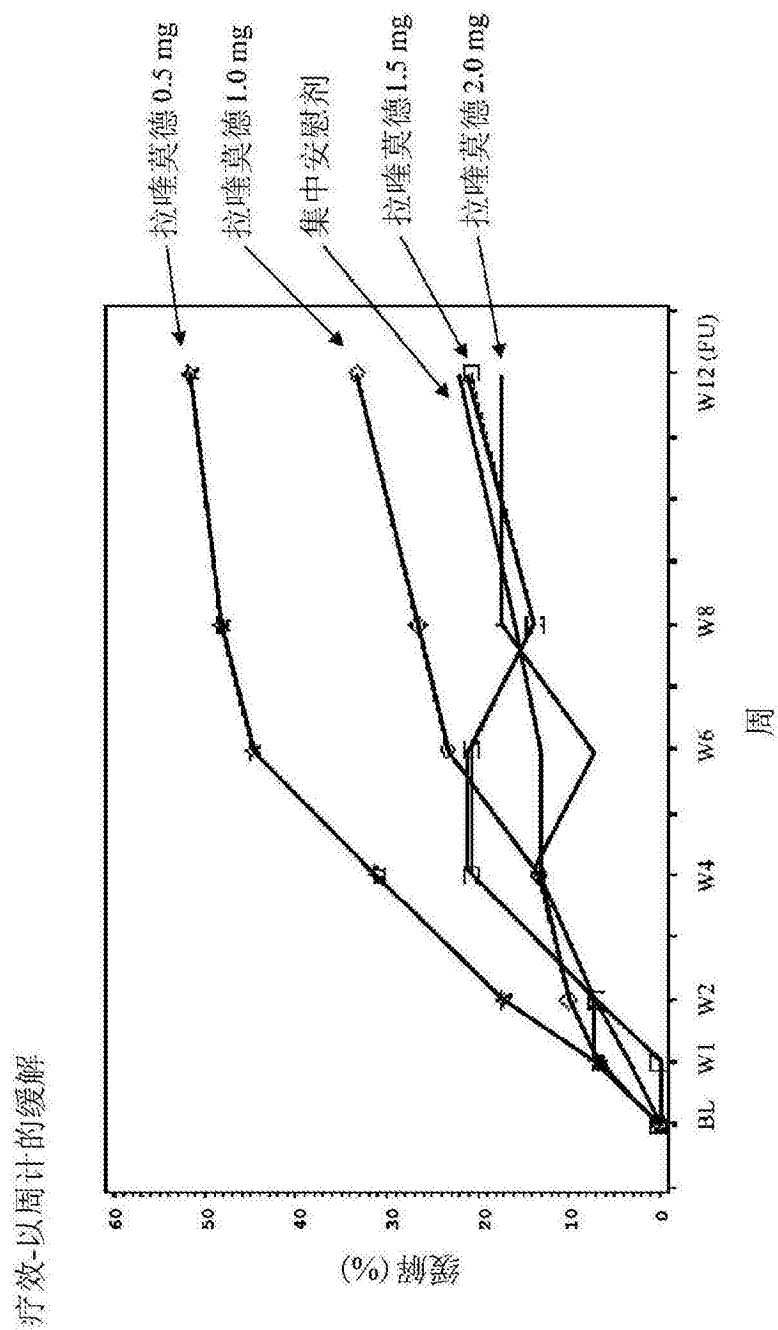


图2

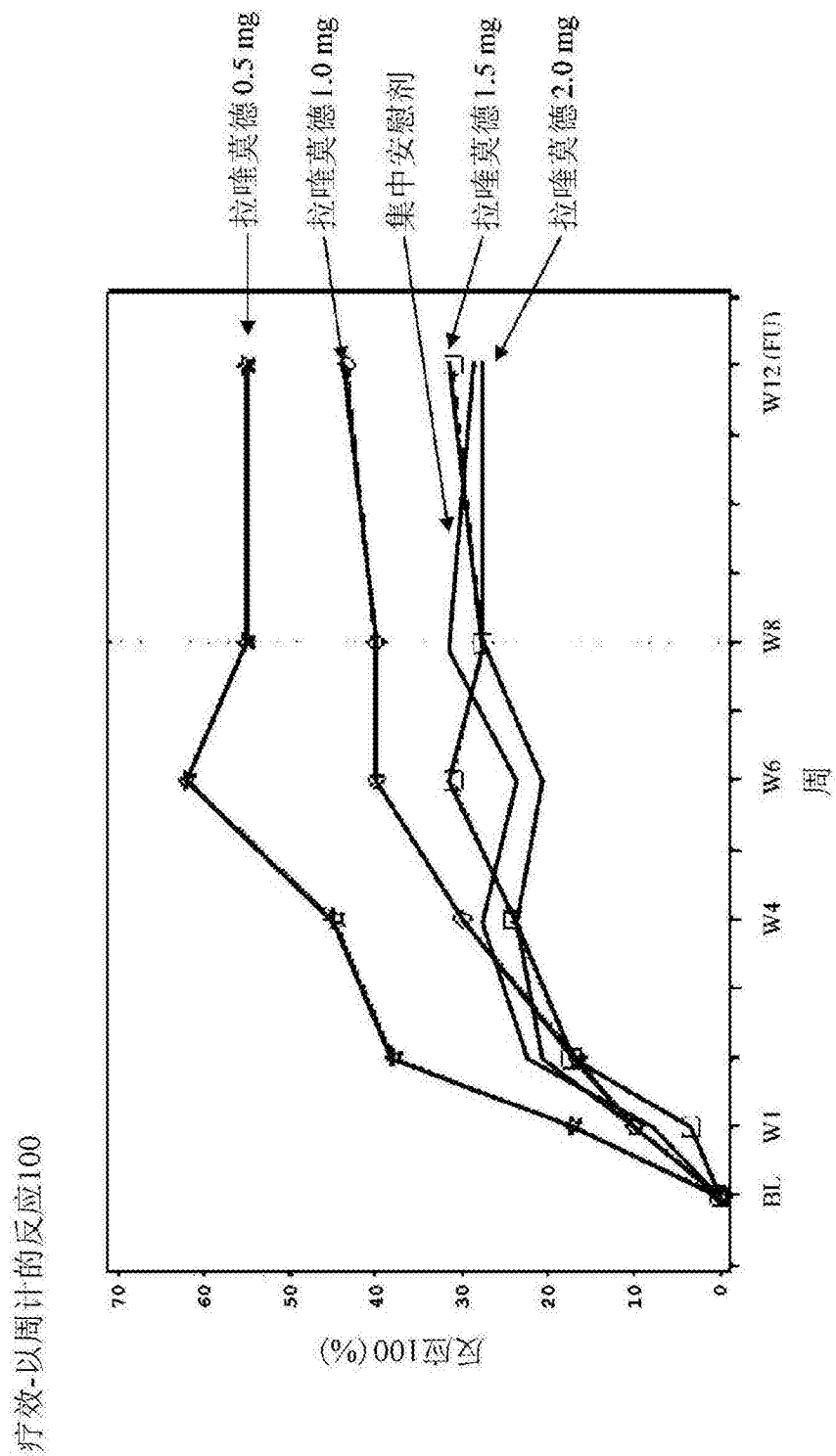


图3