



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118984705 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 19

(21) 申请号 202380033205.7

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

(22) 申请日 2023.02.13

专利代理师 袁志明

(30) 优先权数据

63/309,874 2022.02.14 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/18 (2006.01)

2024.10.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/062500 2023.02.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/154927 EN 2023.08.17

(71) 申请人 密涅瓦神经科学有限公司

地址 美国

(72) 发明人 R·卢特林格

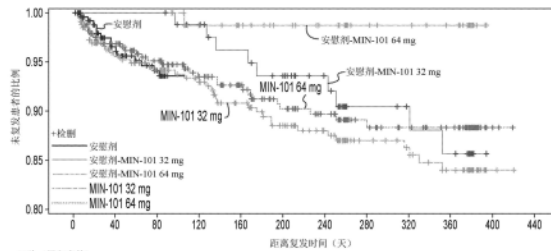
权利要求书3页 说明书84页 附图14页

(54) 发明名称

罗鲁哌酮 (ROLUPERIDONE) 在预防精神分裂症患者复发中的用途

(57) 摘要

本申请涉及预防精神分裂症患者复发的方法,其包括向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。



N/风险 (累积事件)

安慰剂	255 (0)	207 (8)	182 (13)	0 (0)															
安罗哌酮-MIN-101 32 mg	84 (0)	84 (0)	84 (0)	84 (1)	74 (0)	76 (0)	60 (0)	40 (0)	38 (0)	36 (0)	0 (0)								
安罗哌酮-MIN-101 64 mg	82 (0)	82 (0)	82 (0)	74 (1)	68 (1)	62 (1)	58 (1)	43 (1)	41 (1)	38 (1)	0 (1)								
MIN-101 32 mg	332 (0)	291 (14)	257 (16)	227 (21)	205 (20)	180 (20)	175 (20)	121 (24)	116 (23)	108 (24)	2 (20)	0 (20)							
MIN-101 64 mg	336 (0)	299 (10)	265 (15)	224 (19)	202 (21)	179 (20)	165 (21)	111 (25)	104 (26)	98 (26)	3 (25)	0 (26)							

1. 一种预防精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮(Roluperidone)。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中每天一次或两次向所述精神分裂症患者施用所述治疗有效量的罗鲁哌酮。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中每天一次向所述精神分裂症患者施用所述治疗有效量的罗鲁哌酮。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中向所述精神分裂症患者口服施用所述治疗有效量的罗鲁哌酮。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量在约1与约100mg之间。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量是约16mg、约24mg、约32mg、约40mg、约48mg、约56mg、约64mg、约72mg、约80mg、约88mg或约96mg。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量是约32mg。

8. 根据权利要求5所述的方法,其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量是约64mg。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者没有表现出任何使所述患者或所述患者周围的人处于身体伤害风险中的行为。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者没有经历高水平的抑郁或焦虑。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者:(i) 在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有稳定的阳性症状;或(ii) 在开始用罗鲁哌酮治疗之前没有阳性症状。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者:(i) 在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续约1到约6个月或约3到约6个月的稳定的阳性症状;或(ii) 在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续约1到约6个月或约3到约6个月没有阳性症状。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者具有:

(i) 中度到重度阴性症状;或

(ii) 大于20的PANSS阴性子评分。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述精神分裂症患者的阴性症状是原发性阴性症状。

16. 根据权利要求14或15所述的方法,其中所述精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续约1到约6个月。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续约3到约6个月。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中先前已向所述精神分裂症患者施用抗精神病药。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中在向所述精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少1个

月、至少2个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月或至少12个月停止向所述精神分裂症患者施用所述抗精神病药。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中复发是所述精神分裂症患者的阳性症状的增加,任选地其中所述精神分裂症患者的阳性症状的增加以所述患者在一次或多次连续访视时的PANSS阳性子评分的增加为标志。

21. 一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

(a) 选择患有某一形式的精神分裂症的所述精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于所述精神分裂症患者具有持续约3到约6个月的稳定的中度到重度阴性症状;以及

(b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于20。

23. 根据权利要求21或22所述的方法,其中所述精神分裂症患者的阴性症状是原发性阴性症状。

24. 根据权利要求21至23中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有稳定的阳性症状;任选地其中所述精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续约1到约6个月或约3到约6个月的稳定的阳性症状。

25. 根据权利要求21至23中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前没有阳性症状;任选地其中所述精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续约1到约6个月或约3个月到约6个月没有阳性症状。

26. 根据权利要求21至25中任一项所述的方法,其中所述精神分裂症患者没有表现出任何使所述患者或所述患者周围的人处于身体伤害风险中的行为;具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;和/或没有经历高水平的抑郁或焦虑。

27. 根据权利要求21至26中任一项所述的方法,其中先前已向所述精神分裂症患者施用抗精神病药。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中在向所述精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月或至少12个月停止向所述精神分裂症患者施用所述抗精神病药。

29. 根据权利要求21至28中任一项所述的方法,其中复发是所述精神分裂症患者的阳性症状的增加,任选地其中所述精神分裂症患者的阳性症状的增加以所述患者在一次或多次连续访视时的PANSS阳性子评分的增加为标志。

30. 根据权利要求21至29中任一项所述的方法,其中每天一次或两次向所述精神分裂症患者施用所述治疗有效量的罗鲁哌酮。

31. 根据权利要求21至30中任一项所述的方法,其中每天一次向所述精神分裂症患者施用所述治疗有效量的罗鲁哌酮。

32. 根据权利要求21至31中任一项所述的方法,其中向所述精神分裂症患者口服施用所述治疗有效量的罗鲁哌酮。

33. 根据权利要求21至32中任一项所述的方法, 其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量在约1与约100mg之间。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量是约16mg、约24mg、约32mg、约40mg、约48mg、约56mg、约64mg、约72mg、约80mg、约88mg或约96mg。

35. 根据权利要求33所述的方法, 其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量是约32mg。

36. 根据权利要求33所述的方法, 其中罗鲁哌酮的所述治疗有效量是约64mg。

## 罗鲁哌酮 (ROLUPERIDONE) 在预防精神分裂症患者复发中的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2022年2月14日提交的美国临时申请第63/309,874号的优先权和权益,所述申请出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本公开大体上涉及预防精神分裂症患者复发。

### 背景技术

[0004] 罗鲁哌酮(Roluperidone;“MIN-101”)是一种新型环酰胺基衍生物,其对血清素能5-HT<sub>2A</sub>受体、 $\sigma$ <sub>2</sub>受体、 $\alpha$ <sub>1A</sub>-肾上腺素能受体具有拮抗活性,并且在较小程度上对 $\alpha$ <sub>1B</sub>-肾上腺素能受体具有拮抗活性。罗鲁哌酮对多巴胺能(DA)受体、毒蕈碱型受体、胆碱能受体和组胺能受体具有极低的亲和力或不具有亲和力。这种分子经过专门设计以实现改善原发性阴性症状,而不会像目前可用的干扰DA神经传递的称为抗精神病药的治疗一样阻断脑部的DA驱动的奖励系统。另外,由于罗鲁哌酮不与DA受体或组胺能受体结合,因此其不会产生继发性阴性症状,如帕金森病(Parkinsonism)和镇静。

[0005] 精神分裂症是一种慢性、严重和衰弱型精神疾病,其特征存在于思维、感知、情绪、语言、自我意识和行为方面的扭曲。根据世界卫生组织(World Health Organization),精神分裂症影响着总人口的约1%。大多数受精神分裂症影响的个体患有精神病或阳性症状、阴性症状和认知障碍。阳性症状表现为妄想和幻觉,而阴性症状的特征在于情感迟钝、失语、意志缺乏、快感缺乏和不合群(Marder等人,“当前精神分裂症阴性症状的概念(The Current Conceptualization of Negative Symptoms in Schizophrenia)”,《世界精神病学(World Psychiatry)》,2017,16(1),14-24)。

[0006] 阴性症状是精神分裂症患者功能结果不佳的主要原因(Harvey等人,“罗鲁哌酮(MIN-101)对阴性症状因子评分的两个维度的影响:减少的情绪体验和减少的情绪表达(Effects of Roluperidone(MIN-101) on Two Dimensions of the Negative Symptoms Factor Score:Reduced Emotional Experience and Reduced Emotional Expression)”,《精神分裂症研究(Schizophr.Res.)》2020,215,352-356),并且在超高风险青少年中,与转变为成熟型(full blown)精神分裂症相关(Gomes和Grace,“青少年压力是精神分裂症发展的驱动因素-基础科学视角(Adolescent Stress as a Driving Factor for Schizophrenia Development-a Basic Science Perspective)”,《精神分裂症公报(Schizophrenia Bulletin)》,2017,43,10.1093/schbul/sbx033)。目前美国尚未批准用于精神分裂症的阴性症状的治疗。

[0007] 精神分裂症是一种终身慢性疾病,其特征存在于急性加重期或症状恶化期以及缓解期或症状改善期。复发与社会和职业功能的显著恶化以及生活质量的总体降低相关(Jørgensen,“根据患者的复发史预测精神分裂症患者的距离复发时间:使用瑞典真实世界

数据的历史性队列研究(Predicting time to relapse in patients with schizophrenia according to patients' relapse history:a historical cohort study using real-world data in Sweden)",《BMC精神病学(BMC Psychiatry)》,2021,21(634), 1-12)。

### 发明内容

[0008] 在一个方面,本申请涉及一种预防精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0009] 在一个方面,本申请涉及用于预防精神分裂症患者复发的方法中的罗鲁哌酮,其中所述方法包含向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0010] 在一些实施方案中,每天一次或两次向精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0011] 在一些实施方案中,每天一次向精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0012] 在一些实施方案中,向精神分裂症患者口服施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0013] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量在约1与约100mg之间。

[0014] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量在1与100mg之间。

[0015] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约16mg、约24mg、约32mg、约40mg、约48mg、约56mg、约64mg、约72mg、约80mg、约88mg或约96mg。

[0016] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是16mg、24mg、32mg、40mg、48mg、56mg、64mg、72mg、80mg、88mg或96mg。

[0017] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约32mg。

[0018] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是32mg。

[0019] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约64mg。

[0020] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是64mg。

[0021] 在一些实施方案中,精神分裂症患者没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为。

[0022] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状。

[0023] 在一些实施方案中,精神分裂症患者没有经历高水平的抑郁或焦虑。

[0024] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有稳定的阳性症状。

[0025] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前没有阳性症状。

[0026] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续约1到约6个月的稳定的阳性症状。

[0027] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续约1到约6个月没有阳性症状。

[0028] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续约3到约6个月的稳定的阳性症状。

[0029] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续约3到约6个

月没有阳性症状。

[0030] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有中度到重度阴性症状。

[0031] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阳性和阴性综合征量表(PANSS)阴性子评分大于20。

[0032] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状是原发性阴性症状。

[0033] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续约1到约6个月。

[0034] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续约3到约6个月。

[0035] 在一些实施方案中,先前已向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0036] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月或至少12个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0037] 在一些实施方案中,复发是精神分裂症患者的阳性症状的增加,任选地其中所述精神分裂症患者的阳性症状的增加以患者在一次或多次连续访视时的PANSS阳性子评分的增加为标志。

[0038] 在一个方面,本申请涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0039] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于所述精神分裂症患者具有持续约3到约6个月的稳定的中度到重度阴性症状;以及

[0040] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0041] 在一个方面,本申请涉及用于预防精神分裂症患者复发的方法中的罗鲁哌酮,其中所述方法包含:

[0042] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于所述精神分裂症患者具有持续约3到约6个月的稳定的中度到重度阴性症状;以及

[0043] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0044] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于20。

[0045] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状是原发性阴性症状。

[0046] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有稳定的阳性症状;任选地其中所述精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续约1到约6个月或约3到约6个月的稳定的阳性症状。

[0047] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前没有阳性症状;任选地其中所述精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续约1到约6个月或约3个月到约6个月没有阳性症状。

[0048] 在一些实施方案中,精神分裂症患者没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为;具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;和/或没有经历高水平的抑郁或焦虑。

- [0049] 在一些实施方案中,先前已向精神分裂症患者施用抗精神病药。
- [0050] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月或至少12个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。
- [0051] 在一些实施方案中,复发是精神分裂症患者的阳性症状的增加,任选地其中所述精神分裂症患者的阳性症状的增加以患者在一次或多次连续访视时的PANSS阳性子评分的增加为标志。
- [0052] 在一些实施方案中,每天一次或两次向精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0053] 在一些实施方案中,每天一次向精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0054] 在一些实施方案中,向精神分裂症患者口服施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0055] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量在约1与约100mg之间。
- [0056] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量在1与100mg之间。
- [0057] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约16mg、约24mg、约32mg、约40mg、约48mg、约56mg、约64mg、约72mg、约80mg、约88mg或约96mg。
- [0058] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是16mg、24mg、32mg、40mg、48mg、56mg、64mg、72mg、80mg、88mg或96mg。
- [0059] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约32mg。
- [0060] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是32mg。
- [0061] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约64mg。
- [0062] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是64mg。

#### 附图说明

- [0063] 图1示出了与安慰剂相比,以32mg/天和64mg/天口服施用的罗鲁哌酮对精神分裂症患者ITT群体中的PANSS阳性症状子评分的影响(研究#1)。
- [0064] 图2示出了与安慰剂相比,以32mg/天和64mg/天口服施用的罗鲁哌酮对精神分裂症患者中的临床总体量表-严重程度量表(CGI-S)评分的影响(研究#2)。
- [0065] 图3示出了与安慰剂相比,以32mg/天和64mg/天口服施用的罗鲁哌酮对精神分裂症患者中的PANSS总评分的影响(研究#2)。
- [0066] 图4示出了与安慰剂相比,以32mg/天和64mg/天口服施用的罗鲁哌酮对精神分裂症患者ITT群体中的PANSS阳性症状子评分的影响(研究#2)。
- [0067] 图5示出了与安慰剂相比,以32mg/天和64mg/天口服施用的罗鲁哌酮对精神分裂症患者中降低的情绪体验评分的影响(研究#2)。
- [0068] 图6示出了与安慰剂相比,在以32mg/天和64mg/天口服施用罗鲁哌酮的精神分裂症患者中,研究#2的双盲期、ITT群体的距离复发时间。
- [0069] 图7示出了在精神分裂症患者中,研究#2的开放标签期、ITT群体的距离复发时间,所述精神分裂症患者在DB期中施用安慰剂,然后以32mg/天或64mg/天口服施用罗鲁哌酮,或在DB期和OL期两者中均以32mg/天或64mg/天口服施用罗鲁哌酮。
- [0070] 图8是概述研究#1(“MIN-101C03”)、研究#2(“MIN-101C07”)和组合ITT群体的综合

研究(“ISE”)的总体统计测试的图。

[0071] 图9是复发时间卡普兰-迈尔(Kaplan-Meier)图-双盲期、合并的ITT群体,其示出了在口服施用以下的精神分裂症患者中,双盲期、合并的ITT群体的距离复发时间:(1) 罗鲁哌酮,32mg/天;(2) 罗鲁哌酮,64mg/天;或(3) 安慰剂。

[0072] 图10是NSFS评分相对于活性基线的变化图-开放标签期、合并的ITT群体,其示出了四个治疗组中NSFS评分的变化:(1) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以32mg/天口服罗鲁哌酮;(2) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以64mg/天口服罗鲁哌酮;(3) 在DB期和OL期中均以32mg/天口服罗鲁哌酮;以及(4) 在DB期和OL期中均以64mg/天口服罗鲁哌酮。

[0073] 图11是PSP总评分相对于活性基线的变化图-开放标签期、ITT群体,其示出了四个治疗组中PSP总评分的变化:(1) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以32mg/天口服罗鲁哌酮;(2) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以64mg/天口服罗鲁哌酮;(3) 在DB期和OL期中均以32mg/天口服罗鲁哌酮;以及(4) 在DB期和OL期中均以64mg/天口服罗鲁哌酮。

[0074] 图12是GSI-S评分相对于活性基线的变化图-开放标签期、合并的ITT群体,其示出了四个治疗组中CGI-S评分的变化:(1) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以32mg/天口服罗鲁哌酮;(2) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以64mg/天口服罗鲁哌酮;(3) 在DB期和OL期中均以32mg/天口服罗鲁哌酮;以及(4) 在DB期和OL期中均以64mg/天口服罗鲁哌酮。

[0075] 图13是GSI-I评分相对于活性基线的变化图-开放标签期、合并的ITT群体,其示出了四个治疗组中CGI-I评分的变化:(1) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以32mg/天口服罗鲁哌酮;(2) 在DB期中服用安慰剂→在OL期中以64mg/天口服罗鲁哌酮;(3) 在DB期和OL期中均以32mg/天口服罗鲁哌酮;以及(4) 在DB期和OL期中均以64mg/天口服罗鲁哌酮。

[0076] 图14是复发时间的卡普兰-迈尔图-整个研究、合并的ITT群体,其示出了在施用以下的精神分裂症患者中,整个研究、合并的ITT群体的距离复发时间:(1) 在DB期中服用安慰剂,然后在OL期中以32mg/天口服施用罗鲁哌酮;(2) 在DB期中服用安慰剂,然后在OL期中以64mg/天口服施用罗鲁哌酮,(3) 在整个研究中以32mg/天施用罗鲁哌酮(口服);(4) 在整个研究中以64mg/天施用罗鲁哌酮(口服);以及(5) 安慰剂(仅在DB期中)。

## 具体实施方式

[0077] 本文所用的术语具有其普通含义,并且此类术语的含义在每次出现时是独立的。尽管有前述规定,并且除非另有说明,否则以下定义适用于整个说明书和权利要求书。

[0078] 术语“约”在本文中用于意指大约、附近、大致或左右。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过延伸高于和低于所述数值的边界来调整所述范围。一般来说,除非另有说明或除非上下文另有明确规定,否则术语“约”在本文中用于以20%的方差修饰高于和低于所述值的数值。在一些实施方案中,术语“约”是指10%的方差、5%的方差、3%的方差或1%的方差。例如,“约64mg”相当于57.6mg到70.4(10%方差)的范围,或60.8mg到67.2mg(5%方差)的范围,或63.36mg到64.64mg(1%方差)的范围。

[0079] “施用”是指将药剂,如罗鲁哌酮或其剂型引入受试者体内。相关术语“施用(administering)”和“施用(administration of)”(以及语法等同物)是指直接施用,其可以由医疗专业人员施用于受试者或由受试者自我施用,和/或间接施用,其可以是开具药物,如本文所述的剂型的处方的行为。例如,指导患者自行施用药物和/或向患者提供药物

处方的医师或研究者正在向患者施用药物。

[0080] 如本文所用,个人和社会表现(Personal and Social Performance,“PSP”)是经过验证的临床医生评定量表,其旨在反映现实生活情况,测量4个领域的个人和社会功能:(a)有用的社会活动,(b)个人和社会关系,(c)自理,以及(d)烦恼和攻击性行为。评分基于对患者在这4个领域的表现的评估。PSP总评分是1到100范围内的单个功能量度,其中分数越高代表功能越好。91到100分表示在所有4个主要领域中都表现出色;患者因其良好品质而受到高度重视,充分应对生活问题,并且参与各种兴趣和活动。1到10分表示基本功能中缺乏自主性,有极端行为,但没有生存风险(6到10分)或有生存风险(1到5分)。量表分数的增加证实有益的反应。对相关科学文献的回顾和对引起PSP总评分生成的4个领域的心理测量特性的分析支持在药物开发中使用PSP指示精神分裂症的阴性症状和预防复发的适当性和跨文化适用性。

[0081] 如本文所用,临床总体印象-严重程度量表(Clinical Global Impression-Severity Scale,“CGI-S”)是如下临床医生评定量表,其被设计成在评估时对患者疾病的严重程度进行评定,包括了解患者的病史、心理社会环境、症状、行为以及症状相对于临床医生过去对具有相同诊断和相似治疗改善的患者的经验对患者功能能力的影响。考虑到总体临床经验,在评定时对患者的精神疾病的严重程度进行评估,其中1=正常(完全未患病);2=边缘精神疾病;3=轻度疾病;4=中度疾病;5=明显疾病;6=重度疾病;或7=极重度疾病。

[0082] 如本文所用,临床总体印象-改善量表(Clinical Global Impression-Improvement Scale,“CGI-I”)是7分量表,其需要临床医生评估患者的疾病相对于干预开始时的基线状态改善或恶化的程度,并且被评定为1=极显著改善;2=显著改善;3=轻度改善;4=没有变化;5=轻度恶化;6=显著恶化;或7=极显著恶化。

[0083] 如本文所用,“BNSS”是简明阴性症状量表(Brief Negative Symptom Scale)。“BNSS”是被设计成测量阴性症状的13项量表,具体地说:情感迟钝、失语、不合群、快感缺乏和意志缺乏(Kirkpatrick等人,“简明消极症状量表:心理测量特性(The Brief Negative Symptom Scale:Psychometric Properties)”,《精神分裂症公报(Schizophr.Bull.)》,2011,37(2),300-5)。

[0084] DB期中的“距离复发时间”定义为从第1天到由于复发而提前终止试验的天数。如果患者在DB期期间未复发,则在DB期终止或完成之日对其进行检删。使用Cox回归模型,以治疗组和基线PANSS总评分作为协变量,分析DB期中距离复发时间的治疗差异。对于OL期分析,重复此分析以分析研究中距离复发时间的治疗差异。对于OL期分析,在研究中未观察到复发的患者在其结束研究当日进行检删。生成DB期、OL期和研究中距离复发时间的卡普兰-迈尔图。

[0085] 当应用于本文所述或所要求保护的特定剂型、组合物、方法或工艺时,“包含(comprising)”或“包含(comprises)”意指所述剂型、组合物或方法包括具体说明书或权利要求中的所有所述要素,但不排除其它要素。“基本上由……组成(consists essentially of)”和“基本上由……组成(consisting essentially of)”意指所述或所要求保护的组合物、剂型、方法或工艺不排除不会实质上影响组合物、剂型、方法或工艺的所述物理、药理学、药代动力学特性或治疗效果的其它材料或步骤。“由……组成(consists of)”和

“由……组成 (consisting of)”意指排除超过痕量要素的其它成分和实质性方法或工艺步骤。

[0086] “CYP2D6等位基因”是指存在于一般群体中的CYP2D6基因的超过100种命名形式中的一种,并且通常被分为三类:活性(功能性);活性降低(部分活性或功能下降)和无活性(非功能性)。

[0087] 活性CYP2D6等位基因包括:\*1、\*2、\*2A、\*33、\*35、\*39、\*48和\*53。

[0088] 活性降低的CYP2D6等位基因包括:\*9、\*10、\*17、\*29、\*41、\*49、\*50、\*54、\*55、\*59、\*69和\*72。

[0089] 无活性CYP2D6等位基因包括:\*3、\*4、\*5(缺失)、\*6、\*7、\*8、\*11、\*12、\*13、\*14A、\*14B、\*15、\*18、\*19、\*20、\*21、\*38、\*40、\*42、\*44、\*56、\*56A、\*56B和\*68。

[0090] 应用于受试者的“CYP2D6泛代谢者(EM)基因型”意指受试者具有引起被视为正常的CYP2D6代谢活性的CYP2D6。CYP2D6 EM基因型包括以下的组合:(a)两个活性CYP2D6等位基因,(b)一个活性CYP2D6等位基因和降低的活性CYP2D6等位基因,以及(c)一个活性CYP2D6等位基因和不活性CYP2D6等位基因。

[0091] 应用于受试者的“CYP2D6中等代谢者(IM)基因型”意指受试者具有引起CYP2D6代谢活性降低的CYP2D6基因型。CYP2D6 IM基因型包括以下的组合:(a)一种活性CYP2D6等位基因和一种活性降低的CYP2D6等位基因;以及(c)两种活性降低的CYP2D6等位基因。

[0092] 应用于受试者的“CYP2D6 PM基因型”意指受试者的CYP2D6弱代谢者基因型的测试结果呈阳性,并且因此可能没有CYP2D6活性。CYP2D6 PM基因型是2个无活性等位基因。

[0093] 应用于受试者的“CYP2D6 UM基因型”意指受试者的CYP2D6超快代谢者基因型的测试结果呈阳性,并且因此可能具有高于平均水平的CYP2D6活性。CYP2D6 UM基因型是3个或更多个活性等位基因。

[0094] 如本文所用,术语“患者”或“受试者”可互换使用,并且是指任何年龄的人。

[0095] 如本文所用,“精神分裂症患者”是指先前已被诊断患有精神分裂症的人,即患者符合如精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders;DSM-5)中所定义的精神分裂症诊断标准,如通过全面的精神病学访谈结合简明国际神经精神病学访谈(Mini International Neuropsychiatric Interview)所确立。

[0096] 如本文所用,“抗精神病药”是指被施用以治疗精神分裂症的症状的药物。在一些实施方案中,抗精神病药是第一代抗精神病药。在一些实施方案中,抗精神病药是第二代抗精神病药。在一些实施方案中,抗精神病药是非典型抗精神病药。在一些实施方案中,抗精神病药是氨磺必利(amisulpride)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、利培酮(risperidone)、舍吲啶(sertindole)、齐拉西酮(ziprasidone)、佐替平(zotepine)、氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、奋乃静(perphenazine)、布瑞哌唑(brexiprazole)、卡利拉嗪(cariprazine)或卢美哌隆(lumateperone)。

[0097] 尽管不希望限制所述定义,但在一些实施方案中,抗精神病药描述于临床文献中,例如:BAGNALL等人,“精神分裂症中非典型抗精神病药物的系统综述(A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia)”,《卫生技术评估(Health Technology Assessment)》,2003,7(13),1-214;BARMAN等人,“较新型抗精神病

药:布瑞哌唑、卡利拉嗪和卢美哌隆:一个承诺还是另一个未兑现的承诺?(Newer antipsychotics:Brexipiprazole,cariprazine,and lumateperone:Apledge or another unkept promise?)”《世界精神病学杂志(World J.Psychiatr.)》,2021年12月19日,11(12),1228-1238;BEASLEY,Jr.等人,“奥氮平预防精神病复发的双盲、随机分组、安慰剂对照试验(A Double-Blind,Randomized,Placebo-Controlled Trial of Olanzapine in the Prevention of Psychotic Relapse)”,《临床精神药理学杂志(Journal of Clinical Psychopharmacology)》,2003年12月,23(6),582-594;和KRAUSE等人,“用于患有精神分裂症和具有主要或突出阴性症状的患者的抗精神病药物:系统综述和meta分析(Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms:a systematic review and meta-analysis)”,《欧洲精神病学和临床神经科学档案(European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience)》,2018,268,625-639;所述参考文献的内容全文并入本文中。

[0098] 如本文所用,“PANSS”是指阳性和阴性综合征量表,其由医师和临床医生用于测量精神分裂症患者的症状的严重程度。所述量表分为三个部分,即阳性量表,其提供“PANSS阳性子评分”;阴性量表,其提供“PANSS阴性子评分”;以及一般精神病理学量表。这三个部分的总和提供了PANSS总评分,其范围为30到210(其中评分越高指示症状越严重)。(Kay,S.R.等人,“精神分裂症的阳性和阴性综合征量表(PANSS)(The positive and negative syndrome scale(PANSS)for schizophrenia)”,《精神分裂症公报》,13(2),261-276(1987))。

[0099] 在一些实施方案中,具有中度阴性症状的精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于20但小于35。在一些实施方案中,具有中度阴性症状的精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于15但小于35。在一些实施方案中,具有中度阴性症状的精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于10但小于35。

[0100] 在一些实施方案中,具有严重阴性症状的精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于或等于35。

[0101] 如本文所用,PANSS Marder阴性症状因子评分(“NSFS”)是指医师和临床医生使用的七个PANSS项的选择,以测量精神分裂症患者中阴性症状的严重程度。(参见表5A和5B。)NSFS总评分在7到49范围内。(Marder,S.R.等人“通过因子分析得到的利培酮对精神分裂症的五个维度的影响:北美试验的综合结果(The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis:combined results of the North American trials)”,《临床精神病学杂志(J Clin Psychiatry.)》1997;58:538-46。)

[0102] 在一些实施方案中,具有中度阴性症状的精神分裂症患者的NSFS评分大于20但小于35。在一些实施方案中,具有中度阴性症状的精神分裂症患者的NSFS评分大于15但小于35。在一些实施方案中,具有中度阴性症状的精神分裂症患者的NSFS评分大于10但小于35。

[0103] 在一些实施方案中,具有重度阴性症状的精神分裂症患者的NSFS评分大于或等于35。

[0104] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在本文中将被称为具有如治疗医师或研究者所判断的“稳定”阳性或阴性症状。

[0105] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的子评分在两次连续PANSS评估中在约±4分内,则治疗医师或研究者将确定患者的PANSS阳性或阴性子评分是稳定的,其中两次连续评估之间的持续时间为1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、2个月、3个月或两者之间的任何持续时间。

[0106] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的子评分在三次连续PANSS评估中的两次中在约±4分内,则治疗医师或研究者将确定患者的PANSS阳性或阴性子评分是稳定的,其中两次连续评估之间的持续时间为1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或两者之间的任何持续时间。

[0107] 阳性症状通常涉及感知或意念中通常不应存在的事物的体验。例如,幻觉和妄想代表通常不应经历的感知或信念。除了幻觉和妄想之外,精神分裂症患者的思维逻辑过程经常有明显的紊乱。具体地说,精神病思维过程的特征在于松散、无组织、不合逻辑或怪异。思维过程中的这些紊乱经常产生可观察到的行为模式,这些行为模式也是无组织和怪异的。构成阳性症状的思维内容和过程的严重紊乱通常是精神分裂症辨识度最高和最显著的特征。如幻觉和妄想的阳性症状导致与精神分裂症相关的许多急性痛苦。

[0108] 阴性症状似乎导致与精神分裂症相关的许多慢性和长期社会和职业功能缺陷。阴性症状通常是指正常功能的降低,并且包括五个主要子领域:情感迟钝(情感淡漠、表达迟钝、情绪反应减少)、失语(言语贫乏)、无动机(丧失意志)、快感缺乏(体验或预期愉悦的能力降低)和不合群(社交退缩)。如本文所用,术语“阴性症状”应理解为包括通常与精神分裂症相关的原发性阴性症状、以PANSS阴性症状分量表评分测量的阴性症状、基于五边形结构模型方法的阴性因子评分(White,“精神分裂症临床症状的因子结构的经验评估(Empirical Assessment of the Factorial Structure of Clinical Symptoms in Schizophrenia)”,《精神病理学(Psychopathology)》1997,30(5),263-74)、Marder阴性症状子评分和在BSS中测量的阴性症状。

[0109] 在一些实施方案中,阴性症状是阴性症状的五个主要子领域中的一个:情感迟钝、失语、无动机、快感缺乏和不合群。情感迟钝(情感淡漠、表达迟钝)的特征在于情绪表达强度和范围降低,如通过声音和非语言沟通模式所体现,包括语调(韵律)、面部表情、手势和身体动作。失语(言语贫乏)的特征在于言语量减少、自发性言语减少和会话流畅性丧失。无动机(丧失意志)的特征在于发起和维持目标导向行为(例如工作、学习、运动、个人卫生和日常任务)方面存在缺陷,特别是在需要和努力(认知或体力)和大量组织工作时,以及缺乏进行此类活动的意愿。此子领域与冷淡和缺乏能量有关。快感缺乏(体验或预期愉悦的能力降低)的特征在于对奖励、娱乐或其它愉悦体验的期待(“想要”)相对于对体验本身的欣赏(“喜欢”) (完成性快感缺乏) 受到更明显和持续的损害(期望性快感缺乏)。不合群(社交退缩)的特征在于对与他人(如家人和朋友)进行社交互动的兴趣、动机和欣赏减少,与任何身体问题无关的对亲密(性)关系失去兴趣,并且对于儿童而言,可能包括对与其它儿童玩耍失去兴趣。

[0110] 在一些实施方案中,阴性症状是原发性阴性症状,其包括例如情感迟钝、失语、无动机、快感缺乏和不合群。

[0111] 在一些实施方案中,阴性症状是继发性阴性症状,可能与原发性阴性症状重叠,但与原发性阴性症状相反的是,其与共病或治疗副作用有关。在一些实施方案中,继发性阴性

症状由例如共病抑郁和/或药物副作用引起。

[0112] 在一些实施方案中,继发性阴性症状与阳性症状相关联地出现(Kirkpatrick,“辨别原发性与继发性阴性症状以及冷淡与表达领域(Recognizing Primary vs.Secondary Negative Symptoms and Apathy vs.Expression Domains)”,《临床精神病学杂志》,2014,75(4):e09.(doi:10.4088/JCP.13049tx3c.)。

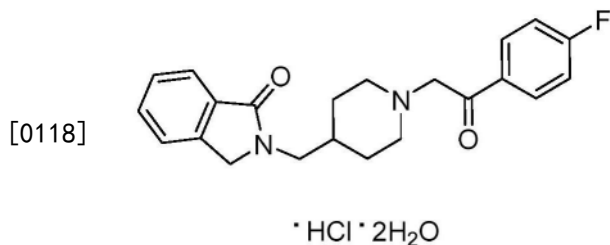
[0113] 在一些实施方案中,继发性阴性症状是运动障碍。

[0114] 在一些实施方案中,继发性阴性症状是锥体外系症状,如静坐不能、迟发性运动障碍、肌张力障碍或帕金森病。

[0115] 在一些实施方案中,继发性阴性症状是意志消沉。

[0116] 罗鲁哌酮

[0117] 罗鲁哌酮,即2-[[1-[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮盐酸盐二水合物(1H-Isoindol-1-one,2-[[1-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl]methyl]-2,3-dihydro-,hydrochloride,hydrate)(1:1:2)是指具有以下结构的化合物:



[0119] 罗鲁哌酮可以使用用于制备有机分子以及官能团转化和操作的标准合成方法和程序合成,包括使用保护基团,如可从相关科学文献或本领域的标准参考教科书获得。尽管不限于任何一个或若干个来源,但有机合成的公认参考教科书包括:Smith,M.B.;March,J.马奇氏高级有机化学:反应、机制和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure),第5版;John Wiley&Sons:New York,2001;和Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),第3版;John Wiley&Sons:New York,1999。一种用于制备罗鲁哌酮的方法描述于美国专利第7,166,617号,其内容全文并入本文中。

[0120] 罗鲁哌酮是盐酸盐的二水合物。在本公开的方法中提及的罗鲁哌酮的“治疗有效量”基于足以预防复发的罗鲁哌酮的游离碱形式的对应量,其中复发在本文中定义。例如,32.0mg的治疗有效量是指32.0mg的游离碱,其相当于38.4mg的罗鲁哌酮(二水合物盐酸盐);并且64.0mg的治疗有效量是指64.0mg的游离碱,其相当于76.8mg的罗鲁哌酮(二水合物盐酸盐)。

[0121] 包含罗鲁哌酮的剂型公开于美国专利第9,458,130号、第9,730,920号、第10,258,614号、第10,799,493号和第11,464,744号中,所述专利中的每一个以全文引用的方式并入本文中。在一些实施方案中,本公开的方法使用其中所公开的任何剂型进行。

[0122] 复发

[0123] 精神分裂症患者的复发是所述疾病的反复出现的特征,并且可能带来严重的经济和个人后果。其表现为妄想幻觉的复发和/或阴性症状的发生或恶化。复发的特征可以是阳

性和/或阴性症状的急性增加。除了复发给患者带来伤害自己或他人的风险之外,复发还会危及个人关系、教育追求和/或就业状况。另外,复发导致患者因疾病而进一步受到污名化(EMSLEY等人,“精神分裂症复发的本质(The nature of relapse in schizophrenia)”,《BMC精神病学》,2013,13(50),1-8)。

[0124] 复发具有额外的风险,因为一旦患者再次开始治疗,他们可能无法恢复到其先前的功能水平。经历多次复发的患者可能需要更长的恢复时间,并且恢复先前(复发前)的健康和功能水平的可能性可能降低(Jørgensen等人,“根据患者的复发史预测精神分裂症患者的距离复发时间:使用瑞典真实世界数据的历史性队列研究”《BMC精神病学》,2021,21(634),1-12)。

[0125] 可能导致精神分裂症患者的复发风险增加的一个因素是停用其目前可用于降低复发风险的处方抗精神病药物。比较抗精神病药维持与抗精神病药停用的试验表明,已停用药物的患者更有可能复发(Leucht S.等人,“抗精神病药物与安慰剂在预防精神分裂症复发方面的比较:系统综述和meta分析(Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia:a systematic review and meta-analysis.)”《柳叶刀(Lancet.)》2012年6月2日;379(9831):2063-71.doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6.Epub 2012年5月3日.PMID:22560607)。

[0126] 许多抗精神病药,包括第二代抗精神病药,会引起体重增加,其中一些“非典型”抗精神病药会引起更极端的体重增加,以及葡萄糖和脂质异常,或甚至糖尿病,因此增加了心血管疾病的风险。据报告,抗精神病药还会导致性功能障碍和其它非所期望的效果(Moncrieff等人,“抗精神病药维持治疗:是时候重新思考了?(Antipsychotic Maintenance Treatment:Time to Rethink?)”《公共科学图书馆:医学(PLOS Medicine)》,2015年8月4日,1-7)。尽管抗精神病药已被证明可以降低复发风险,但抗精神病药物的这些治疗中出现的副作用通常是其长期使用的限制因素。

[0127] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是指患者的精神病住院治疗,即,非自愿或自愿进入精神病医院以缓解患者的精神分裂症症状。

[0128] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是指护理水平增加(例如,从门诊患者护理到住院患者护理)。

[0129] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是指患者有自杀意念。

[0130] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是指患者有杀人意念。

[0131] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是指患者对自己造成故意自伤。

[0132] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是患者表现出攻击性。

[0133] 在一些实施方案中,复发是患者对他人表现出攻击性行为。

[0134] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是指患者不能充分照顾自己。例如,自己不进食或不洗澡/洗漱。

[0135] 在一些实施方案中,如本文所用,复发是患者表现出躁动。

[0136] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由PANSS总评分的增加指示。

[0137] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约20%来指示。

[0138] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增

加约20%来指示,其中患者最初评分大于40。

[0139] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约20%来指示,其中患者最初评分大于50。

[0140] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约25%来指示。

[0141] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约25%来指示,其中患者最初评分大于40。

[0142] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约25%来指示,其中患者最初评分大于50。

[0143] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约30%来指示。

[0144] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约30%来指示,其中患者最初评分大于40。

[0145] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约30%来指示,其中患者最初评分大于50。

[0146] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约35%来指示。

[0147] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约35%来指示,其中患者最初评分大于40。

[0148] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约35%来指示,其中患者最初评分大于50。

[0149] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约5分或更多分来指示。

[0150] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约5分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0151] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加5分或更多分来指示。

[0152] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加5分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0153] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约10分或更多分来指示。

[0154] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约10分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0155] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加10分或更多分来指示。

[0156] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加10分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0157] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约12分或更多分来指示。

[0158] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约12分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0159] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加12分或更多分来指示。

[0160] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加12分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0161] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约15分或更多分来指示。

[0162] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约15分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0163] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加15分或更多分来指示。

[0164] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加15分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0165] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约20分或更多分来指示。

[0166] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约20分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0167] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加20分或更多分来指示。

[0168] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加20分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0169] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约25分或更多分来指示。

[0170] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加约25分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0171] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加25分或更多分来指示。

[0172] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在两次连续评估中患者的PANSS总评分增加25分或更多分来指示,其中患者基线PANSS总评分小于或等于40。

[0173] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在2次连续访视中精神分裂症患者的PANSS阳性子评分的增加指示,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0174] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分在3次访视中的2次中在四个4分(绝对差值)内,则精神分裂症患者尚未复发,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0175] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的阳性症状的增加,如通过本领域技术人员已知的评估其的任何方法所确定。

[0176] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的阳

性症状的增加,如由精神分裂症患者的PANSS阳性子评分所确定。

[0177] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加4分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0178] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加5分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0179] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加6分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0180] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加7分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0181] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加8分或更多,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0182] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加9分或更多,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0183] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加10分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0184] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加11分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0185] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加12分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0186] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加13分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0187] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加14分或更多,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0188] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加15分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0189] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加16分或更多,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或

两者之间的任何持续时间。

[0190] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加17分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0191] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加18分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0192] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加19分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0193] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加20分或更多,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0194] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加21分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0195] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加22分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0196] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加23分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0197] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加24分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0198] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加25分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0199] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加26分或更多,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0200] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指精神分裂症患者的PANSS阳性子评分两次连续访视增加27分或更多,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0201] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在CGI-S上被评定为6(重度疾病)或7(最严重疾病患者)的患者指示。

[0202] 在一些实施方案中,如本文所用,复发由在CGI-I上被评定为6(与基线访视相比临床上显著恶化)或7(与基线访视相比临床上极显著恶化)的患者指示。

[0203] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,复发是指患者在治疗(或研究试

验)期间由于表1中的精神病恶化或不良事件或全身性症状而提前终止。

[0204] 表1.界定复发的术语

[0205]	不良事件引录实例	通用术语
	偏执型精神分裂症恶化,伴有躁动症状	躁动
	完结自杀	完结自杀
	幻觉增加	幻觉
	精神状态恶化	精神障碍
	精神病恶化	精神病症
	增加精神病症状	精神病症状
	精神分裂症中的躁动和攻击性	精神分裂症
	精神分裂症恶化	精神分裂症
	精神分裂症加重	精神分裂症
	精神分裂症复发	精神分裂症
	症状复发	阳性症状的再次发生

[0206] 预防精神分裂症患者复发的方法

[0207] 在一个方面,本公开涉及一种预防精神分裂症患者复发的方法,其包括向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0208] 在一些实施方案中,每天一次或两次向精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0209] 在一些实施方案中,每天一次向精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0210] 在一些实施方案中,每天两次向精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0211] 在一些实施方案中,向精神分裂症患者口服施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0212] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量在约1mg到约100mg、约4mg到约96mg、约5mg到约90mg、约6mg到约85mg、约16mg到约80mg、约25mg与约75mg或约30mg到约70mg之间。

[0213] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量在1mg到100mg、4mg到96mg、5mg到90mg、6mg到85mg、16mg到80mg、25mg与75mg或30mg到70mg之间。

[0214] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。

[0215] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、

0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg或100mg。

[0216] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约16mg、约24mg、约32mg、约40mg、约48mg、约56mg、约64mg、约72mg、约80mg、约88mg或约96mg。

[0217] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是16mg、24mg、32mg、40mg、48mg、56mg、64mg、72mg、80mg、88mg或96mg。

[0218] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是16mg。

[0219] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约16mg。

[0220] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是24mg。

[0221] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约24mg。

[0222] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是32mg。

[0223] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约32mg。

[0224] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是40mg。

[0225] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约40mg。

[0226] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是48mg。

[0227] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约48mg。

[0228] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是56mg。

[0229] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约56mg。

[0230] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是64mg。

[0231] 在一些实施方案中,罗鲁哌酮的治疗有效量是约64mg。

[0232] 在一些实施方案中,精神分裂症患者没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为。

[0233] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状。

[0234] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有低水平的与躁动相关的症状。

[0235] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有低水平的与冲动控制相关的症状。

[0236] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有低水平的与敌意相关的症状。

[0237] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有低水平的与多疑相关的症状。

[0238] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有低水平的与不配合相关的症状。

[0239] 在一些实施方案中,精神分裂症患者没有经历高水平的抑郁或焦虑。

[0240] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有稳定的阳性症状。

[0241] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续1到6个月的稳定的阳性症状。

- [0242] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续3到6个月的稳定的阳性症状。
- [0243] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少1天的稳定的阳性症状。
- [0244] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少1周的稳定的阳性症状。
- [0245] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少2周的稳定的阳性症状。
- [0246] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少3周的稳定的阳性症状。
- [0247] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少1个月的稳定的阳性症状。
- [0248] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少2个月的稳定的阳性症状。
- [0249] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少3个月的稳定的阳性症状。
- [0250] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少4个月的稳定的阳性症状。
- [0251] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少5个月的稳定的阳性症状。
- [0252] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少6个月的稳定的阳性症状。
- [0253] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少7个月的稳定的阳性症状。
- [0254] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少8个月的稳定的阳性症状。
- [0255] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少9个月的稳定的阳性症状。
- [0256] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少10个月的稳定的阳性症状。
- [0257] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少11个月的稳定的阳性症状。
- [0258] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前具有持续至少12个月的稳定的阳性症状。
- [0259] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前没有阳性症状。
- [0260] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续1到6个月没有阳性症状。
- [0261] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续3到6个月没有阳性症状。

- [0262] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少1天没有阳性症状。
- [0263] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少1周没有阳性症状。
- [0264] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少2周没有阳性症状。
- [0265] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少3周没有阳性症状。
- [0266] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少1个月没有阳性症状。
- [0267] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少2个月没有阳性症状。
- [0268] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少3个月没有阳性症状。
- [0269] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少4个月没有阳性症状。
- [0270] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少5个月没有阳性症状。
- [0271] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少6个月没有阳性症状。
- [0272] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少7个月没有阳性症状。
- [0273] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少8个月没有阳性症状。
- [0274] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少9个月没有阳性症状。
- [0275] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少10个月没有阳性症状。
- [0276] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少11个月没有阳性症状。
- [0277] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗之前持续至少12个月没有阳性症状。
- [0278] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为15或更小,则精神分裂症患者没有阳性症状。
- [0279] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为14或更小,则精神分裂症患者没有阳性症状。
- [0280] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为13或更小,则精神分裂症患者没有阳性症状。
- [0281] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为12或更小,则精神

分裂症患者没有阳性症状。

[0282] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为11或更小,则精神分裂症患者没有阳性症状。

[0283] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为10或更小,则精神分裂症患者没有阳性症状。

[0284] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为9或更小,则精神分裂症患者没有阳性症状。

[0285] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为或8或更小,则精神分裂症患者没有阳性症状。

[0286] 在一些实施方案中,如果精神分裂症患者的PANSS阳性子评分为7,则精神分裂症患者没有阳性症状。

[0287] 在一些实施方案中,精神分裂症患者具有中度到重度阴性症状。在一些实施方案中,精神分裂症患者具有中度阴性症状。在一些实施方案中,精神分裂症患者具有重度阴性症状。

[0288] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分在20-25之间、在25-30之间、在30-35之间、在35-40之间、在40-45之间或在45-49之间。

[0289] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分在20-29之间、在30-39之间或在40-49之间。

[0290] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分在20-35之间或在35-49之间。

[0291] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于20。

[0292] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于21。

[0293] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于22。

[0294] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于23。

[0295] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于24。

[0296] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于25。

[0297] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于26。

[0298] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于27。

[0299] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于28。

[0300] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于29。

[0301] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于30。

[0302] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于31。

[0303] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于32。

[0304] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于33。

[0305] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于34。

[0306] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于35。

[0307] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于36。

[0308] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于37。

[0309] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于38。

- [0310] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于39。
- [0311] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于40。
- [0312] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于41。
- [0313] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于42。
- [0314] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于43。
- [0315] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于44。
- [0316] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于45。
- [0317] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于46。
- [0318] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于47。
- [0319] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分大于48。
- [0320] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分为49。
- [0321] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状是原发性阴性症状。
- [0322] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状不是继发性阴性症状。
- [0323] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前是稳定的。
- [0324] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续1到6个月。
- [0325] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续3到6个月。
- [0326] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少1天。
- [0327] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少1周。
- [0328] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少2周。
- [0329] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少3周。
- [0330] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少1个月。
- [0331] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少2个月。
- [0332] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少3个月。
- [0333] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少4个月。
- [0334] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少5个月。
- [0335] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少6个月。

[0336] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少7个月。

[0337] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少8个月。

[0338] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少9个月。

[0339] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少10个月。

[0340] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少11个月。

[0341] 在一些实施方案中,精神分裂症患者的阴性症状在开始用罗鲁哌酮治疗之前稳定持续至少12个月。

[0342] 在一些实施方案中,先前已向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0343] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮的同时停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0344] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0345] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月或至少12个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0346] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1天停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0347] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少2天停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0348] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少3天停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0349] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少4天停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0350] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少5天停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0351] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少6天停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0352] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1周停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0353] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少2周停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0354] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少3周停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0355] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少1个月停止向精神

精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0356] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少2个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0357] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少3个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0358] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少4个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0359] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少5个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0360] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少6个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0361] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少7个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0362] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少8个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0363] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少9个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0364] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少10个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0365] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少11个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0366] 在一些实施方案中,在向精神分裂症患者施用罗鲁哌酮之前至少12个月停止向精神分裂症患者施用抗精神病药。

[0367] 在一些实施方案中,精神分裂症患者在开始用罗鲁哌酮治疗时,目前还在被施用抗精神病药以预防复发。

[0368] 在一些实施方案中,在开始用罗鲁哌酮治疗时,目前还在被施用抗精神病药以预防复发的精神分裂症患者在一段时间内逐渐停用抗精神病药。例如,在1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间内逐渐停用抗精神病药,直到精神分裂症患者仅用罗鲁哌酮治疗。

[0369] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0370] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0371] 所述精神分裂症患者:

[0372] 具有稳定的阳性症状,并且

[0373] 具有稳定的中度到重度阴性症状;以及

[0374] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0375] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0376] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0377] 所述精神分裂症患者:

[0378] 具有稳定的阳性症状,

[0379] 具有稳定的中度到重度阴性症状,并且

[0380] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为;以及

[0381] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0382] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0383] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0384] 所述精神分裂症患者:

[0385] 具有稳定的阳性症状,

[0386] 具有稳定的中度到重度阴性症状,并且

[0387] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;以及

[0388] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0389] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0390] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0391] 所述精神分裂症患者:

[0392] 具有稳定的阳性症状,

[0393] 具有稳定的中度到重度阴性症状,并且

[0394] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0395] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0396] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0397] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0398] 所述精神分裂症患者:

[0399] 具有稳定的阳性症状,

[0400] 具有稳定的中度到重度阴性症状,

[0401] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状,并且

[0402] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0403] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0404] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0405] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

- [0406] 所述精神分裂症患者：
- [0407] 具有稳定的阳性症状，
- [0408] 具有稳定的中度到重度阴性症状，
- [0409] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为，并且
- [0410] 没有经历高水平的抑郁或焦虑；以及
- [0411] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0412] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0413] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0414] 所述精神分裂症患者：
- [0415] 具有稳定的阳性症状，
- [0416] 具有稳定的中度到重度阴性症状，
- [0417] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为，并且
- [0418] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状；以及
- [0419] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0420] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0421] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0422] 所述精神分裂症患者：
- [0423] 具有稳定的阳性症状，
- [0424] 具有稳定的中度到重度阴性症状，
- [0425] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为，
- [0426] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状，并且
- [0427] 没有经历高水平的抑郁或焦虑；以及
- [0428] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0429] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0430] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0431] 所述精神分裂症患者：
- [0432] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状，以及
- [0433] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状；以及
- [0434] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0435] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0436] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于

- [0437] 所述精神分裂症患者：
- [0438] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状，
- [0439] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状，并且
- [0440] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为；以及
- [0441] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0442] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0443] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0444] 所述精神分裂症患者：
- [0445] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状，
- [0446] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状，并且
- [0447] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状；以及
- [0448] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0449] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0450] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0451] 所述精神分裂症患者：
- [0452] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状，
- [0453] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状，并且
- [0454] 没有经历高水平的抑郁或焦虑；以及
- [0455] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0456] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0457] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0458] 所述精神分裂症患者：
- [0459] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状，
- [0460] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状，
- [0461] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状，并且
- [0462] 没有经历高水平的抑郁或焦虑；以及
- [0463] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0464] 在另一方面，本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法，其中所述方法包含：
- [0465] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者，所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0466] 所述精神分裂症患者：
- [0467] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状，

- [0468] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,
- [0469] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,并且
- [0470] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及
- [0471] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0472] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0473] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0474] 所述精神分裂症患者:
- [0475] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状,
- [0476] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,
- [0477] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,并且
- [0478] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;以及
- [0479] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0480] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0481] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0482] 所述精神分裂症患者:
- [0483] 具有持续3到6个月的稳定的阳性症状,
- [0484] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,
- [0485] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,
- [0486] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状,并且
- [0487] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及
- [0488] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0489] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0490] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0491] 所述精神分裂症患者:
- [0492] 没有阳性症状,以及
- [0493] 具有稳定的中度到重度阴性症状;以及
- [0494] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0495] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0496] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0497] 所述精神分裂症患者:
- [0498] 没有阳性症状,

- [0499] 具有稳定的中度到重度阴性症状,并且
- [0500] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为;以及
- [0501] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0502] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0503] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0504] 所述精神分裂症患者:
- [0505] 没有阳性症状,
- [0506] 具有稳定的中度到重度阴性症状,并且
- [0507] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;以及
- [0508] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0509] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0510] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0511] 所述精神分裂症患者:
- [0512] 没有阳性症状,
- [0513] 具有稳定的中度到重度阴性症状,并且
- [0514] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及
- [0515] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0516] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0517] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0518] 所述精神分裂症患者:
- [0519] 没有阳性症状,
- [0520] 具有稳定的中度到重度阴性症状,
- [0521] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状,并且
- [0522] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及
- [0523] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。
- [0524] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:
- [0525] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于
- [0526] 所述精神分裂症患者:
- [0527] 没有阳性症状,
- [0528] 具有稳定的中度到重度阴性症状,
- [0529] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,并且

[0530] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0531] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0532] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0533] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0534] 所述精神分裂症患者:

[0535] 没有阳性症状,

[0536] 具有稳定的中度到重度阴性症状,

[0537] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,并且

[0538] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;以及

[0539] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0540] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0541] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0542] 所述精神分裂症患者:

[0543] 没有阳性症状,

[0544] 具有稳定的中度到重度阴性症状,

[0545] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,

[0546] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状,并且

[0547] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0548] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0549] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0550] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0551] 所述精神分裂症患者:

[0552] 持续3到6个月没有阳性症状,以及

[0553] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状;以及

[0554] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0555] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0556] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0557] 所述精神分裂症患者:

[0558] 持续3到6个月没有阳性症状,

[0559] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,并且

[0560] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为;以及

[0561] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0562] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0563] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0564] 所述精神分裂症患者:

[0565] 持续3到6个月没有阳性症状,

[0566] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,并且

[0567] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;以及

[0568] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0569] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0570] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0571] 所述精神分裂症患者:

[0572] 持续3到6个月没有阳性症状,

[0573] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,并且

[0574] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0575] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0576] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0577] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0578] 所述精神分裂症患者:

[0579] 持续3到6个月没有阳性症状,

[0580] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,

[0581] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状,并且

[0582] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0583] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0584] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0585] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0586] 所述精神分裂症患者:

[0587] 持续3到6个月没有阳性症状,

[0588] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,

[0589] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,并且

[0590] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0591] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0592] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0593] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0594] 所述精神分裂症患者:

[0595] 持续3到6个月没有阳性症状,

[0596] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,

[0597] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,并且

[0598] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状;以及

[0599] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0600] 在另一方面,本公开涉及一种选择精神分裂症患者并预防所述精神分裂症患者复发的方法,其中所述方法包含:

[0601] (a) 选择患有某一形式的精神分裂症的精神分裂症患者,所述某一形式的精神分裂症的特征在于

[0602] 所述精神分裂症患者:

[0603] 持续3到6个月没有阳性症状,

[0604] 具有持续3到6个月的稳定的中度到重度阴性症状,

[0605] 没有表现出使患者或患者周围的人处于身体伤害风险中的任何行为,

[0606] 具有低水平的与躁动、冲动控制、敌意、多疑或不配合相关的症状,并且

[0607] 没有经历高水平的抑郁或焦虑;以及

[0608] (b) 向所述精神分裂症患者施用治疗有效量的罗鲁哌酮。

[0609] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者根据其治疗精神科医生并且基于临床图表中的文件,在过去1、2、3、4、5或6个月内具有稳定的阳性症状。

[0610] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者根据其治疗精神科医生并且基于临床图表中的文件,在过去1、2、3、4、5或6个月内没有阳性症状。

[0611] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者根据其治疗精神科医生并且基于临床图表中的文件,在过去1、2、3、4、5或6个月内具有稳定的阴性症状。

[0612] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者根据其治疗精神科医生并且基于临床图表中的文件,在过去1、2、3、4、5或6个月内具有稳定的阳性和阴性症状。

[0613] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者在首次访视(即,筛选)时具有大于20的PANSS阴性子评分,即原始PANSS量表[N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7的总和)。

[0614] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分在2次连续访视中在四个4分(绝对差值)内,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0615] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分在3次访视中的2次中在四个4分(绝对差值)内,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0616] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者的PANSS阴性子评分在4次连续访视中的2次中在四个4分(绝对差值)内,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0617] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者的PANSS阳性子评分在2次连续访视中在四个4分(绝对差值)内,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0618] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者的PANSS阳性子评分在3次访视中的2次中在四个4分(绝对差值)内,其中访视相隔1天、相隔1周、相隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0619] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者的PANSS阳性子评分在4次连续访视中的2次中在四个4分(绝对差值)内,其中访视间隔1天、间隔1周、间隔1个月或两者之间的任何持续时间。

[0620] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者是细胞色素P450(CYP2D6)的泛代谢者,其定义为具有至少一个功能等位基因(例如,\*1或\*2)的受试者,如在施用第一药物剂量之前通过研究特定基因分型测试所确定。

[0621] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者未被诊断患有或罹患重度抑郁障碍、双相障碍、惊恐障碍、强迫症或智力障碍(例如,14岁时诊断出的智力发育障碍)。

[0622] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者在P4(兴奋/多动)、P6(多疑/迫害)、P7(敌意)、G8(不配合)、G14(冲动控制不佳)方面的PANSS项评分不大于4。

[0623] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者不具有大于6的精神分裂症的卡尔加里抑郁量表(Calgary Depression Scale for Schizophrenia;CDSS)总评分。

[0624] 在一些实施方案中,对于本文所公开的任何方法,精神分裂症患者的巴恩斯静坐不能评定量表(Barnes Akathisia Rating Scale;BARS)的第1项、第2项或第3项中的任何2项评分未 $\geq 2$ ,或第4项评分未 $\geq 3$ 。

[0625] 实施例1-研究#1和#2的总结-概述、终点和功效评估

[0626] 研究#1(“MIN-101C03”)和#2(“MIN-101C07”)的结果提供了实质性临床证据,证明每天一次施用64mg罗鲁哌酮剂量作为单一疗法用于治疗具有精神分裂症的中度到重度阴性症状和稳定阳性症状的患者的有效性。这些研究的概述在下表2中提供。所述研究还首次提供了罗鲁哌酮可有效预防精神分裂症患者复发的证据(见下文)。

[0627] 罗鲁哌酮与安慰剂相比治疗精神分裂症阴性症状的功效的主要综合分析基于PANSS Marder阴性症状因子评分(在本文件中称为NSFS)从基线到第12周的变化。功效还通过分析PSP总评分和CGI-S从基线到第12周的变化得到支持。总的来说,MIN-101C03和MIN-101C07使用具有可比性的终点来评估罗鲁哌酮在精神分裂症患者中的功效(表3)。

[0628]

表 2. 用于评估罗鲁哌酮在具有精神分裂症的中度到重度阴性症状的患者中的功效的临床研究概述

研究编号	患者群体	主要目标和研究设计	给药方案 施用途径 持续时间; 测试产品	总入选/给药 完成	研究状态
1 “MIN- 101C03”	患有精神分裂症、 具有 CYP2D6 NM 并且 年龄为 18-60 岁的男 性和女性患者	评估罗鲁哌酮在具有中度到 重度阴性症状和稳定性阳性症 状的精神分裂症患者中的功 效、耐受性和安全性的多中 心、DB、随机分组、平行 组、安慰剂对照研究, 随后 是 24 周的 OL 扩展期	多次口服施用; 罗鲁哌 酮 MR 制剂; 安慰剂、 32 和 64 mg 罗鲁哌酮, QD	244/244 142 名完成 DB 期 (12 周) 88 名完成 OL 期 (24 周)	完成
2 “MIN- 101C07”	患有精神分裂症、 具有 CYP2D6 NM 并且 年龄为 18-55 岁的男 性和女性患者	评估罗鲁哌酮在具有中度到 重度阴性症状和稳定性阳性症 状的精神分裂症患者中的功 效、耐受性和安全性的多中 心、DB、随机分组、平行 组、安慰剂对照研究, 随后 是 40 周的 OL 扩展期	多次口服施用; 罗鲁哌 酮 GR01/B 制剂; 安慰 剂、32 和 64 mg 罗鲁哌 酮, QD	515/513 333 名完成 DB 期 (12 周) 202 名完成 OL 期 (40 周)	完成

CYP2D6 = 细胞色素 P450 2D6; DB = 双盲; NM = 正常代谢者; GR = 胃耐受性; MR = 调释; OL = 开放标签; QD = 每天一次。

[0629]

表 3. 用于评估罗鲁哌酮在精神分裂症患者中的功效的临床研究中所用的关键终点的概述

研究编号	主要	次要和探索性	事后
MIN-101C03	PSM 的 PANSS 阴性因子评分从基线到第 12 周结束的变化	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 周内 PSP 总评分和分量表评分相对于基线的变化</li> <li>12 周内 CGI-S 评分相对于基线的变化</li> <li>12 周内的 CGI-I 评分</li> <li>12 周内 PANSS 总评分和分量表评分相对于基线的变化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSFS 从基线到第 12 周结束的变化</li> <li>显示在 NSFS 方面实现预定改善的患者百分比的条形图</li> </ul>
MIN-101C07	NSFS 从基线到第 12 周结束的变化	<ul style="list-style-type: none"> <li>关键次要：12 周内 PSP 总评分相对于基线的变化</li> <li>12 周内 CGI-S 评分相对于基线的变化</li> <li>12 周内的 CGI-I 评分</li> <li>12 周内 PANSS 总评分和分量表评分相对于基线的变化</li> <li>12 周内 PSP 分量表评分相对于基线的变化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>显示在 NSFS 方面实现预定改善的患者百分比的条形图</li> </ul>

CGI-I = 临床总体印象-改善量表; CGI-S = 临床总体印象-严重程度量表; NSFS = PANSS Marder 阴性症状因子评分; PANSS = 阳性和阴性综合征量表; PSM = 五边形结构模型; PSP = 个人和社会表现。

[0630] 功效评估

[0631] 下文描述的功效评估均在研究MIN-101C03和MIN-101C07中进行。仅在个别研究中

进行的其它功效评估的结果分别汇总于表8和表9中。

[0632] 基于PANSS项目的终点

[0633] PANSS被设计成用于精神分裂症患者以测量精神分裂症症状的总体严重程度。所述量表已在不同的文化和语言中得到验证,并且作为确定精神分裂症干预功效的主要量表,其可靠性和可接受性已得到卫生监管机构的认可。如美国精神病学协会(American Psychiatric Association)所定义,其名称是指精神分裂症中的2种症状类型:阳性症状,其是指正常功能的过度或扭曲(例如,幻觉和妄想),以及阴性症状,其表示正常功能的减退或丧失。

[0634] 根据访谈以及家庭成员或医院初级护理工作人员的报告,将患者的30种不同症状评定为1到7。原始PANSS包括3组症状和分量表评分:阳性、阴性和一般精神病理学。自PANSS推出以来,调查人员已提出PANSS的其它分组(结构),如Marder结构(Marder, S.R.等人“设计精神分裂症阴性症状临床试验的问题与观点:共识声明(Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia: consensus statements)”,《精神分裂症公报公开版(Schizophrenia Bulletin Open.) 2020;1(1).doi:10.1093/schizbullopen/sgz001)和White结构(White, L.等人“精神分裂症临床症状因子结构的经验评估(Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia)”.《精神病理学》1997;30263-274)。另外,已提出借助于PANSS项目评估的阴性症状的其它结构,如情绪表达和情绪体验分组(Harvey, P.D.等人,“罗鲁哌酮(MIN-101)对阴性症状因子评分的两个维度的影响:减少的情绪体验和减少的情绪表达”《精神分裂症研究》2020;215:352-356。))。

[0635] 在表4中描述的时间点评估PANSS。由于PANSS Marder阴性症状因子评分(在本文件中称为NSFS)被认为是精神分裂症阴性症状的最适当量度,因此使用NSFS重新分析MIN-101C03数据,以确保本研究的结果和MIN-101C07具有可比性并且能够进行整合。

[0636] 表4. PANSS评估的时间安排

	DB 期	OL 期
[0637] 研究 MIN-101C03	SCR、BL、第 2 周、第 4 周、第 8 周、第 12 周	第 12 周+1-2 天、第 18 周、第 24 周、第 36 周、第 37 周/EOS
研究 MIN-101C07	SCR、BL、第 2 周、第 4 周、第 8 周、第 12 周	第 14 周、第 16 周、第 24 周、第 32 周、第 40 周、第 28 周、第 52 周、第 54 周/EOS

[0638] BL=基线;DB=双盲;EOS=研究结束;OL=开放标签;PANSS=阳性和阴性综合征量表;SCR=筛选

[0639] 附注:在两项研究中都进行评估的时间点呈粗体。

[0640] 这些研究和综合分析中使用的源自PANSS的终点描述于表5A中,并且医师和临床医生用于测量精神分裂症患者中症状的严重程度的PANSS个别项的汇总提供于表5B中。所述量表分为三个部分,即阳性量表,其提供“PANSS阳性子评分”;阴性量表,其提供“PANSS阴性子评分”;以及一般精神病理学量表。这三个部分的总和提供了PANSS总评分,其范围为30

到210 (其中评分越高指示症状越严重)。(参见Kay,S.R.等人“精神分裂症的阳性和阴性综合征量表(PANSS)”,《精神分裂症公报》,13(2),261-276(1987)和Gopal,S.等人“帕潘立酮棕榈酸酯1个月和3个月长效注射剂对精神分裂症阴性症状的改善:3期非劣性研究结果(Improvement of Negative Symptoms in Schizophrenia with Paliperidone Palmitate 1-Month and 3-Month Long-Acting Injectables:Results from a Phase 3 Non-Inferiority Study)”《神经精神疾病与治疗(Neuropsychiatric Disease and Treatment)》,681-690,DOI:10.2147/NDT.S226296,两个文献均以引用的方式并入。)

[0641] 表5A. 基于PANSS项目的功效终点

终点	PANSS 项目	值范围	分析包括于:		
			MIN-101C03	MIN-101C07	ISE
[0642] NSFS	N1+N2+N3+N4+N6+G7+G16	7 到 49	X (事后)	X	X
PANSS PSM	N1+N2+N3+N4+N6+G5+G7+G8+G13+G14	10 到 70	X	ND	ND

[0643]

PANSS 总评分	N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7 +P1+P2+P3+P4+P5+P6+P7+ G1+G2+G3+G4+G5+G6+G7 +G8+G9+G10+G11+G12+G1 3+ G14+G15+G16	30 到 210	X	X	X
PANSS 阳性症 状分量表	P1+P2+P3+P4+P5+P6+P7	7 到 49	X	X	X
PANSS 阴性症 状分量表	N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7	7 到 49	X	X	X
PANSS 一般精 神病理学分量表	G1+G2+G3+G4+G5+G6+G7 +G8+G9+G10+G11+G12+G1 3+G14+G15+G16	16 到 112	X	X	X
NSFS 情绪体验 <sup>a</sup>	N2+N4+G16	3 到 21	X	X	X
NSFS 情绪表达 <sup>a</sup>	N1+N3+N6+G7	4 到 28	X	X	X
Marder 阳性症 状	P1+P3+P5+P6+N7+G1+G9+ G12	8 到 56	X	X	X
Marder 思维混 乱	P2+N5+G5+G10+G11+G13+ G15	7 到 49	X	X	X
Marder 不受控 制的敌意/兴奋	P4+P7+G8+G14	4 到 28	X	X	X
Marder 焦虑/ 抑郁	G2+G3+G4+G6	4 到 28	X	X	X

[0644] ND=未进行;NSFS=PANSS Marder阴性症状因子评分;PANSS=阳性和阴性综合征量表;PSM=五边形结构模型;ISE=综合功效总结。

[0645] <sup>a</sup>对NSFS进行大规模因子分析(Khan,A.等人,“跨地理区域的阳性和阴性综合征量表的阴性症状维度:对社会、语言和文化一致性的影响(Negative symptom dimensions of the positive and negative syndrome scale across geographical regions: implications for social,linguistic,and cultural consistency)”《创新临床神经科学(Innov Clin Neurosci.)》2017;14(11-12):30-40),并提出了反映为减少的情绪体验和减少的表达的2因子模型,并且在本文中分别称为NSFS情绪体验和NSFS情绪表达。

[0646] 表5B.个别PANSS项目

PANSS 阳性项目	P1	妄想
	P2	概念混乱
	P3	幻觉行为
	P4	兴奋/多动
	P5	自大
	P6	多疑/迫害
	P7	敌意

PANSS 阴性项目	N1	情感迟钝
	N2	情绪退缩
	N3	关系不融洽
	N4	被动/淡漠社交退缩
	N5	抽象思维困难
	N6	缺乏会话自发性和流畅性
	N7	刻板思维

[0647]

PANSS 一般项目	G1	身体问题
	G2	焦虑
	G3	内疚感
	G4	紧张
	G5	举止和姿势
	G6	抑郁
	G7	运动迟缓
	G8	不配合
	G9	不同寻常的思维内容
	G10	定向障碍
	G11	注意力不集中
	G12	缺乏判断力和洞察力
	G13	意志紊乱
	G14	冲动控制不佳
	G15	过度专注
	G16	主动社交回避

[0648] PSP

[0649] PSP是经过验证的临床医生评定量表,其旨在反映现实生活情况,测量4个领域的个人和社会功能:(a)有用的社会活动,(b)个人和社会关系,(c)自理,以及(d)烦恼和攻击性行为。评分基于对患者在这4个领域的表现的评估。PSP总评分是1到100范围内的单个功能量度,其中分数越高代表功能越好。91到100分表示在所有4个主要领域中都表现出色;患者因其良好品质而受到高度重视,充分应对生活问题,并且参与各种兴趣和活动。1到10分表示基本功能中缺乏自主性,有极端行为,但没有生存风险(6到10分)或有生存风险(1到5分)。量表分数的增加证实有益的反应。对相关科学文献的回顾和对引起PSP总评分生成的4个领域的心理测量特性的分析支持在药物开发中使用PSP指示精神分裂症的阴性症状的适当性和跨文化适用性。在表6中描述的时间点评估PSP。在研究MIN-101C03中,治疗12周后PSP总评分和个别领域评分相对于基线的变化是探索性功效终点,并且在研究MIN-101C07中,总评分是关键次要功效终点,并且PSP领域评分是探索性终点。

[0650] 表6PSP评估的时间安排

	DB 期	OL 期
[0651] 研究 MIN-101C03	<b>BL、第 4 周、第 12 周</b>	<b>第 24 周、第 36 周</b>
研究 MIN-101C07	<b>BL、第 4 周、第 8 周、第 12 周</b>	第 16 周、 <b>第 24 周</b> 、第 32 周、第 40 周、第 48 周、第 52 周

[0652] BL=基线;DB=双盲;OL=开放标签;PSP=个人和社会表现。在两项研究中都进行评估的时间点呈粗体。

[0653] CGI-S和CGI-I

[0654] CGI-S是一种临床医生评定量表,其被设计成在评估时对患者疾病的严重程度进行评定(相对于临床医生过去对具有相同诊断和相似治疗改善的患者的经验),包括了解患者的病史、心理社会环境、症状、行为以及症状对患者功能能力的影响。考虑到总体临床经验,在评定时对患者的精神疾病的严重程度进行评估,其中1=正常(完全未患病);2=边缘精神疾病;3=轻度疾病;4=中度疾病;5=明显疾病;6=重度疾病;或7=极重度疾病。

[0655] CGI-I是7分量表,其需要临床医生评估患者的疾病相对于干预开始时的基线状态改善或恶化的程度,并且被评定为1=极显著改善;2=显著改善;3=轻度改善;4=没有变化;5=轻度恶化;6=显著恶化;或7=极显著恶化。

[0656] 在表7中描述的时间点评估CGI-S和CGI-I。CGI-S和CGI-I是研究MIN-101C03和MIN-101C07中的探索性终点。

[0657] 表7.CGI-S和CGI-I评估的时间安排

	DB 期	OL 期
CGI-S		
研究 1	<b>SCR、BL、第 4 周、第 8 周、第 12 周</b>	第 18 周、 <b>第 24 周</b> 、第 36 周
研究 2	<b>SCR、BL、第 2 周、第 4 周、第 8 周、第 12 周</b>	第 14 周、第 16 周、第 20 周、 <b>第 24 周</b> 、第 28 周、第 32 周、第 40 周、第 48 周、第 52 周
CGI-I		
研究 1	<b>第 4 周、第 8 周、第 12 周</b>	第 18 周、 <b>第 24 周</b> 、第 36 周、第 37 周/EOS
研究 2	<b>第 2 周、第 4 周、第 8 周、第 12 周</b>	第 14 周、第 16 周、第 20 周、 <b>第 24 周</b> 、第 28 周、第 32 周、第 40 周、第 48 周、第 52 周

[0659] BL=基线;CGI-I=临床总体印象-改善量表;CGI-S=临床总体印象-严重程度量表;DB=双盲;EOS=研究结束;OL=开放标签;SCR=筛选

[0660] 在两项研究中都进行评估的时间点呈粗体。

[0661] 实施例2-2B期研究#1的总结

[0662] 2b期研究#1(在本文中也称为“MIN-101C03”)是一项2b期、双盲(“DB”)、安慰剂对照、随机分组、多中心的12周研究,用以评估罗鲁哌酮在 $\geq 18$ 岁到 $\leq 60$ 岁的精神分裂症阴性症状患者中的功效、安全性和耐受性,随后是24周的开放标签(“OL”)扩展期。所述研究的主要目的是评估罗鲁哌酮与安慰剂相比在改善精神分裂症的阴性症状方面的功效,如通过12周治疗内PSM的PANSS阴性因子评分(“PANSS PSM”)相对于基线的变化所测量。

[0663] 所述研究由至多28天的治疗前筛选期(包括清除期)、12周的DB、安慰剂对照期和24周OL期组成。符合条件的患者(其症状稳定持续至少3个月,并且PANSS阴性分量表评分为至少20)以1:1:1的比率随机接受口服罗鲁哌酮(调释、“MR”制剂) 32mg QD、罗鲁哌酮64mg QD或安慰剂持续12周。如果患者正在接受抗精神病治疗,则应停止这些治疗,并且在开始分配的研究治疗之前有2天的清除期。在24周OL治疗扩展期期间,最初随机接受32mg或64mg罗鲁哌酮的患者继续服用相同剂量,而最初随机接受安慰剂的患者以1:1的比率换用32mg或64mg罗鲁哌酮。

[0664] 纳入标准总结

[0665] 诊断/疾病标准/医疗状况:

[0666] ●患者必须满足DSM-5中所定义的精神分裂症诊断标准,如通过全面的精神病学访谈结合简明国际神经精神病学访谈所确立。

[0667] ●根据其治疗精神科医生,患者在过去3个月内在精神分裂症的阳性和阴性症状方面是稳定的。

[0668] ●患者的PANSS阴性分量表评分为至少20分。

[0669] ●患者在以下方面PANSS项评分<4:P4兴奋、多动。P7敌意;P6多疑;G8不配合;以及G14冲动控制不佳。

[0670] 药物:

[0671] ●如果在清除期开始时停用精神药物而不危及患者的安全,则患者可在研究前服用任何精神药物。

[0672] ●过去一个月期间未变更过任何精神药物(如果出于管理原因或经资助方负责医务人员许可,则允许进行变更)。

[0673] ●研究者认为需要换用另一种抗精神病药物或开始使用抗精神病药物的患者。

[0674] 可靠性/依从性/同意:

[0675] ●患者或患者的法定代表必须已提供知情同意书,并且患者必须能够理解研究的性质。

[0676] ●研究者认为患者可靠,并有可能配合评估程序。

[0677] 性别:

[0678] ●男性或女性。

[0679] ●如果具有生育能力,则女性患者必须对妊娠测试呈阴性,并且必须一直使用双重屏障避孕法。

[0680] 年龄:

[0681] ●18-60岁(包括端点)。

[0682] CYP2D6 P450情况:

[0683] ●患者必须是CYP2D6 P450的泛代谢者,如在施用第一药物剂量之前通过基因分型测试所确定。

[0684] 暴力史:

[0685] ●没有针对自己、他人或财产的暴力史。

[0686] 排除标准总结

[0687] 诊断/疾病标准/医疗状况:

- [0688] 当前患有双相障碍、惊恐障碍、强迫症或有智力迟钝的证据。
- [0689] 药物：
- [0690] ●不能停用除允许外的精神药物的患者。
- [0691] ●在筛选访视的6个月内接受氯氮平的患者。(俄罗斯患者的国家特定例外情况：允许使用 $\leq 100\text{mg/天}$ 的剂量治疗失眠症)。
- [0692] ●接受贮库制剂抗精神病药物的患者必须在最后一次注射后4周入选研究。
- [0693] 其它医疗状况：
- [0694] ●患者的病状是由于物质(例如,滥用药物或药物治疗)或一般医疗状况的直接生理作用所致。
- [0695] ●在筛选访视前3个月内进行过电惊厥疗法、迷走神经刺激或重复经颅磁刺激的患者,或在研究期间的任何时间被安排进行电惊厥疗法、迷走神经刺激或重复经颅磁刺激的患者。
- [0696] ●具有显著其它重大或不稳定神经、神经外科(例如,头部创伤)、代谢、肝脏、肾脏、血液、肺部、心血管、代谢、胃肠道或泌尿病史的患者。
- [0697] ●有癫痫发作病史的患者(有单次儿童期发热性癫痫发作病史的患者可以入选本研究)。
- [0698] ●具有到基线访视时尚未消退的血液学、血液化学、心电图或身体检查方面的临床显著异常的患者。
- [0699] ●目前全身性感染(例如,乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、肺结核)。
- [0700] ●如果转氨酶水平(丙氨酸转氨酶/血清谷氨酸丙酮酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶/血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶)不超过 $2 \times$ 正常上限(ULN),则可以将乙型肝炎核心抗体测试呈阳性并且HBsAg呈阴性的患者纳入研究中。
- [0701] ●需要或可能需要用可能增加QT间期的任何其它药物(例如,帕罗西汀(paroxetine)、氟西汀(floxetine)、度洛西汀(duloxetine)、胺碘酮(amiodarone))伴随治疗的患者。
- [0702] ●需要抑制CYP2D6的药物的患者。
- [0703] ●具有可能是研究中安全性问题的临床上显著的ECG异常的患者,包括根据心率校正的QT间期值(使用的男性QT间期值 $> 430\text{msec}$ ,并且对于女性 $> 450\text{msec}$ )。
- [0704] ●基于病史或筛选时的ECG结果,患者有心肌梗塞病史。
- [0705] ●长QT综合征的家族史或个人史或具有尖端扭转型室性心动过速的其它风险因素。
- [0706] 性别：
- [0707] ●不愿或无法使用公认的节育方法的有生育能力的女性或男性。
- [0708] ●妊娠测试呈阳性、哺乳期或计划在研究期间怀孕的女性。
- [0709] BMI：
- [0710] ● $> 35\text{kg/m}^2$ 。
- [0711] 物质使用：
- [0712] ●患者在筛选访视的3个月内有物质滥用史[罗马尼亚患者的国家特定例外情况：“或根据DSM标准有依赖”](不包括咖啡因和吸烟)。

[0713] ●尿液药物筛查呈阳性,除非与最近因急性疼痛发作(例如,拔牙)开具的苯并二氮杂卓类和阿片类有关时。

[0714] 自杀行为史:

[0715] ●自杀或试图自杀的重大风险,或对自己或他人有危险。

[0716] 其它:

[0717] ●在筛选前3个月内参加过另一项临床研究的患者。

[0718] 双盲(DB)期

[0719] DB期中的患者处置和基线特征。

[0720] 将总共244名患者随机分组,并且全部接受治疗(安全性群体)(83名患者在安慰剂中,78名患者在32mg罗鲁哌酮组中,并且83名患者在64mg罗鲁哌酮组中)。意向治疗(“ITT”)群体(234名患者;95.9%)由在安全性群体中进行过至少1次PANSS总评分基线后评估的所有患者组成。在年龄、性别、人种和BMI方面,3个治疗组之间的人口统计特征相当。患者的总体平均年龄为40岁(范围:18到60岁),56%是男性,所有患者都是白人,并且平均BMI为26kg/m<sup>2</sup>。所有计划入选研究的患者都是CYP2D6的泛代谢者(作为最大限度地减少随机接受罗鲁哌酮的患者的QT延长风险的策略)。

[0721] 在3个治疗组之间,基线时的所有疾病特征,包括NSFS、PSP总评分、CGI-S和PANSS总评分和分量表评分是相当的。基线时,总体平均NSFS评分为25,平均PSP总评分为52,平均CGI-S评分为4,平均PANSS总评分为80,平均PANSS阴性分量表评分为27,并且平均PANSS阳性分量表评分为14。

[0722] DB期的结果

[0723] 在完成到治疗的第12周的研究的DB期的169名患者(69%)中,罗鲁哌酮治疗组中完成的比例更大:安慰剂中有56名患者(68%)完成,32mg组中有55名患者(71%)完成并且64mg组中有58名患者(70%)完成。所有治疗组中患者研究停止的最常见原因是治疗反应不令人满意(14%)和撤销同意(7%),两者在安慰剂组中发生率最高。

[0724] 罗鲁哌酮通常耐受良好,几乎完全是轻度或中度治疗中出现的不良事件(TEAE)和少数严重不良事件(SAE),并且在本研究中长达36周的治疗中未检测到新的安全性信号。经罗鲁哌酮和安慰剂治疗的患者具有相当的导致停药的TEAE发生率,并且这些主要是精神病症。在罗鲁哌酮组中,以剂量依赖性方式观察到QTcF延长>450msec和相对于基线QTcF增加 $\geq 30$ msec。在研究的DB期期间,在64mg罗鲁哌酮组的2名患者中报告了临床上显著的QTcF延长>500msec和QTcF相对于基线变化>60msec,而在32mg罗鲁哌酮组或安慰剂组中没有患者出现这种情况。在研究的DB期中,从基线到相应的研究访视,所有生命体征参数的平均值变化较小。

[0725] 研究MIN-101C03的功效结果汇总情况提供在下表8中:

[0726]

表 8. 关键功效终点总结, 罗鲁哌酮与安慰剂相比, 第 12 周时, ITT 群体

	相对于基线的变化				p 值	效应大小 <sup>e</sup>
	LS 平均值 (SEM)					
	罗鲁哌酮		罗鲁哌酮相对于安慰剂			
	安慰剂 (N = 79)	32 mg (N = 76)	64 mg (N = 79)	32 mg 64 mg	32 mg 64 mg	32 mg 64 mg
<b>主要终点</b>						
PANSS 阴性因子评分 <sup>a</sup>	-1.53 (0.47)	-3.07 (0.49)	-3.50 (0.48)	<b>0.0240</b>	<b>0.0036</b>	0.45 0.57
<b>事后分析</b>						
NSFS 响应者分析	-1.6 (0.53)	-3.43 (0.52)	-3.9 (0.53)	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.61 0.78
第 12 周时 NSFS 降低 20% 的患者数	9/54 (17%)	15/51 (29%)	18/54 (33%)	0.124	<b>0.049</b>	0.06 0.17
第 12 周时 NSFS 降低 30% 的患者数	2/54 (4%)	2/51 (4%)	7/54 (13%)	0.963	0.099	0 0.15
第 12 周时 PSP 总评分有 7 分改善的患者数量	16/53 (30%)	17/50 (34%)	26/54 (48%)	0.530	0.062	0.05 0.17
第 12 周时 PSP 总评分有 10 分改善的患者数量	16/53 (30%)	17/50 (34%)	26/54 (48%)	0.530	0.062	0.05 0.17
<b>次要终点</b>						
PANSS 总评分	-0.56 (1.25)	-3.66 (1.28)	-5.83 (1.26)	0.0819	<b>0.0031</b>	0.34 0.57

[0727]

	相对于基线的变化				p 值		效应大小 <sup>e</sup>	
	LS 平均值 (SEM)				罗鲁哌酮相对于安慰剂		罗鲁哌酮相对于安慰剂	
	安慰剂 (N = 79)	32 mg (N = 76)	64 mg (N = 79)	安慰剂	32 mg	64 mg	32 mg	64 mg
3 因子阴性分量表评分	-1.71 (0.41)	-3.35 (0.43)	-3.82 (0.42)		<b>0.0064</b>	<b>0.0004</b>	0.54	0.70
3 因子阳性分量表评分	0.99 (0.44)	0.46 (0.45)	0.36 (0.44)		0.4018	0.3067	0.16	0.20
3 因子一般精神病理学分量表评分	-0.05 (0.61)	-1.07 (0.62)	-2.58 (0.62)		0.2359	<b>0.0034</b>	0.23	0.56
5 因子阳性评分 <sup>a</sup>	0.29 (0.31)	0.58 (0.32)	-0.25 (0.31)		0.5045	0.2146	-0.13	0.24
5 因子烦躁情绪评分 <sup>a</sup>	-0.07 (0.31)	-0.32 (0.32)	-1.04 (0.32)		0.5644	<b>0.0266</b>	0.11	0.43
5 因子激活评分 <sup>a</sup>	1.09 (0.35)	-0.05 (0.36)	-0.17 (0.36)		<b>0.0240</b>	<b>0.0118</b>	0.44	0.49
5 因子自闭贯注评分 <sup>a</sup>	-0.65 (0.34)	-0.85 (0.35)	-1.21 (0.34)		0.6700	0.2408	0.08	0.22
严重程度的临床总体印象 <sup>b</sup>	-0.10 (0.1)	-0.40 (0.1)	-0.40 (0.1)		0.0982	<b>0.0234</b>	0.35	0.43
改善的临床总体印象 <sup>c</sup>	-	-	-		0.2378	<b>0.0032</b>	0.33	0.57
简明阴性症状量表总评分	-3.23 (0.90)	-5.44 (0.93)	-6.94 (0.92)		0.0869	<b>0.0040</b>	0.33	0.56
精神分裂症认知的简明评估								

[0728]

	相对于基线的变化 LS 平均值 (SEM)		p 值		效应大小 <sup>e</sup>	
	罗鲁哌酮		罗鲁哌酮相对于 安慰剂		罗鲁哌酮相对于 安慰剂	
	安慰剂 (N = 79)	32 mg (N = 76)	32 mg (N = 79)	64 mg (N = 79)	32 mg	64 mg
总评分	11.5 (3.96)	23.8 (4.04)	14.9 (3.99)	<b>0.0292</b>	0.43	0.12
总言语流畅性	0.98 (1.27)	5.76 (1.29)	4.37 (1.29)	<b>0.0076</b>	0.51	0.36
<b>探索性终点</b>						
精神分裂症的卡尔加里抑郁量表	0.04 (0.22)	-0.37 (0.22)	-0.71 (0.21)	0.1756	<b>0.0091</b>	0.25
个人和社会表现 (PSP)	1.87 (1.62)	1.77 (1.64)	8.52 (1.62)	0.9682	<b>0.0033</b>	-0.01
PSP 总评分 (从 4 个领域映射) <sup>d</sup>						
有用的社会活动	-0.32 (0.09)	-0.41 (0.10)	-0.57 (0.10)	0.4775	0.0601	0.14
个人和社会关系	-0.21 (0.10)	-0.22 (0.10)	-0.56 (0.10)	0.9174	<b>0.0129</b>	0.02
自理	-0.21 (0.08)	-0.37 (0.08)	-0.48 (0.08)	0.1736	<b>0.0210</b>	0.27
烦恼和攻击性行为	0.06 (0.08)	-0.15 (0.08)	-0.24 (0.08)	0.0532	<b>0.0057</b>	0.36

ITT = 意向治疗; LS = 最小平方; NSFS = PANSS Marder 阴性症状因子评分; PANSS = 阳性和阴性综合征量表; SEM = 平均值的标准误差。

<sup>a</sup> 根据五边形结构模型。

<sup>b</sup> 使用排序数据进行分析; 相对于基线的变化和效应大小基于观察到的相对于基线的变化数据。

<sup>c</sup> 使用排序数据进行分析; 效应大小基于观察到的数据。

<sup>d</sup> 总评分未在研究期间采集, 并且根据 Morosini P-L 等人 “用于评估常规社会功能的新版 DSM-IV 社会和职业功能评估量表 (SOFAS) 的开发、可靠性和可接受性 (Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning.)” 《斯堪的纳维亚精神病学报 (Acta Psychiatr Scand.)》 2000;101:323-329 由 4 个领域的评分映射而成。LS 平均值、标准误差和 p 值来自混合模型重复测量 (MMRM), 其中治疗 (安慰剂、MIN-101 32 mg、MIN-101 64 mg)、访视、合并的研究中心和治疗-访视相互作用项作为固定效应, 嵌套在其中的受试者作为协变量。使用非结构化协方差矩阵。  
<sup>e</sup> 在统计分析计划中描述的计划分析的事后分析中, 使用效应大小估计测量罗鲁哌酮在双盲期间对所述研究中使用的功效分析参数的相对效应大小。

附注: 统计学显著的 p 值以粗体表示。

[0729] PANSS PSM从基线到第12周的变化的主要功效分析证实,与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组有统计学显著改善 (p ≤ 0.003)。NSFS从基线到第12周的变化的事后分析还证实,与

安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组有统计学显著改善( $p \leq 0.001$ )。其它次要/探索性功效分析显示,在12周的DB期之后,与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组中的PANSS总评分、PANSS烦躁情绪因子、PANSS激活因子、PANSS一般精神病理学量表、PANSS阴性量表、CGI-S评分、CGI-I评分、BNSS总评分、CDSS总评分、PSP总评分以及PSP个人和社会关系、PSP自理以及PSP烦躁和攻击性行为领域评分均有统计学显著改善。

[0730] 64mg罗鲁哌酮在2周后对NSFS ( $p \leq 0.002$ ) 和4周后对PSP总评分 ( $p \leq 0.1007$ ) 和CGI-S ( $p \leq 0.0032$ ) 的影响已经显现,并在12周的DB期期间继续增加。在36周的OL期期间观察到PANSS阴性因子评分进一步增加。响应者分析显示,与安慰剂的17%相比,64mg罗鲁哌酮组的33%报告NSFS降低20% ( $p \leq 0.049$ ;表8),并且与安慰剂的4%相比,64mg罗鲁哌酮组的13%报告NSFS降低30% (不显著)。同样,与安慰剂的30%相比,64mg罗鲁哌酮组的48%报告增加7分和增加10分 (不显著)。

[0731] 64mg罗鲁哌酮 (7[9%]) 和32mg罗鲁哌酮组 (5[7%]) (在DB期期间的复发率最低,并且与安慰剂 (8[10%]) 相当。这与使用64mg罗鲁哌酮的PANSS阳性症状评分中所见的变化一致,其保持与安慰剂相似 (图1)。

[0732] 这些发现支持以下结论:两种剂量的罗鲁哌酮均优于安慰剂,并且观察到的治疗效果是罗鲁哌酮的真实效果。

[0733] 开放标签 (OL) 期

[0734] 在完成12周DB期的169名患者中,有142名 (84%) 入选24周OL期。在DB期期间接受罗鲁哌酮的98名患者继续他们先前接受的罗鲁哌酮剂量 (45名患者服用32mg, 53名患者服用64mg), 并且先前接受安慰剂的患者以1:1随机接受32mg或64mg罗鲁哌酮。在进入24周OL期的来自安慰剂组的44名患者中,25名患者接受32mg罗鲁哌酮,19名患者接受64mg罗鲁哌酮。

[0735] OL期的结果

[0736] 共有88名患者 (32mg罗鲁哌酮全程组中的28名、64mg罗鲁哌酮全程组中的32名、安慰剂转用32mg罗鲁哌酮组中的15名和安慰剂转用64mg罗鲁哌酮组中的13名) 完成了OL期。对于PANSS PSM,在换用罗鲁哌酮治疗的安慰剂组中的患者的OL期期间以及从研究开始时就使用罗鲁哌酮治疗的患者的整个研究 (“WS”) 期,改善趋势持续存在。

[0737] 在OL期期间 (在没有可用的安慰剂对照的情况下),使用罗鲁哌酮观察到先前在DB期期间已显示出改善的功效参数的持续改善。

[0738] 实施例3-3期研究#2的总结

[0739] 研究#2 (也称为“MIN101C07”) 是一项3期、随机分组、DB、安慰剂对照、平行组12周研究,用以评估罗鲁哌酮在 $\geq 18$ 岁到 $\leq 55$ 岁的精神分裂症阴性症状患者中的功效和安全性,随后是40周的OL扩展期。研究由长达28天的治疗前筛选期 (包括抗精神病药物清除期)、12周的DB、安慰剂对照期和40周OL期组成。符合条件的患者 (具有精神分裂症的中度到重度阴性症状和稳定的阳性症状,但没有多疑、躁动、敌意、不配合或冲动控制不佳的重度症状) 以1:1:1随机接受口服罗鲁哌酮32mg QD、罗鲁哌酮64mg QD (GR01/B制剂,参见美国专利第11,464,744号) 或安慰剂,持续12周。如果患者正在接受抗精神病治疗,则应停止这些治疗,并且在开始分配的研究治疗之前有2天的清除期。在40周OL治疗扩展期期间,最初随机接受32mg或64mg罗鲁哌酮的患者以相同剂量继续治疗,而最初随机接受安慰剂的患者以1:1的

比率换用32mg或64mg罗鲁哌酮。

[0740] 纳入标准总结

[0741] 诊断/疾病标准/医疗状况:

[0742] ●患者必须满足DSM-5中所定义的精神分裂症诊断标准,如通过全面的精神病学访谈结合简明国际神经精神病学访谈所确立。

[0743] ●在筛选进入研究之前至少1年记录精神分裂症的诊断。

[0744] ●根据其治疗临床医生和/或基于临床图表或医疗记录中的记录,患者在过去6个月内在精神分裂症的阳性和阴性症状方面是稳定的。如果这些症状在过去6个月内稳定,则允许有或没有阳性症状的患者。

[0745] ●在筛选(第1次访视)和基线(第3次访视)时PANSS阴性分量表评分(原始PANSS量表[N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7的总和])>20分的患者,并且2次访视之间的绝对差<4分。

[0746] 药物:

[0747] ●如果在清除期开始时停用精神药物而不危及患者的临床状况或安全,则患者可在研究前服用任何精神药物。

[0748] 可靠性/依从性/同意:

[0749] ●如果适用,患者和患者的法定代表必须在启动任何研究相关程序之前提供知情同意书,并且患者必须由研究者判断为能够理解研究要求。

[0750] ●有护理者或家人或卫生保健人员,他们可以提供评估信息,并在遵守方案方面为患者提供支持。护理者必须经常与患者接触,并且预计在研究期间不会变更。

[0751] ●研究者认为患者和护理者是可靠的,并有可能配合评估程序。

[0752] 性别

[0753] ●男性或女性。

[0754] ●不具有生育能力的女性患者,定义为已绝经(定义为自发性闭经至少1年或自发性闭经至少6个月,通过卵泡刺激激素结果 $\geq 40\text{IU/mL}$ 确认)或永久绝育(例如,输卵管闭塞、子宫切除术、双侧输卵管切除术)的女性。

[0755] ●如果具有生育能力,则女性患者必须对妊娠测试呈阴性,并且必须一直使用双重屏障避孕法。

[0756] 年龄:

[0757] ●18-55岁(包括端点)。

[0758] BMI:

[0759] ●在筛选时 $<35\text{kg/m}^2$ 。

[0760] CYP2D6 P450情况:

[0761] ●患者必须是CYP2D6 P450的泛代谢者(正常),定义为具有至少1个功能等位基因(例如,\*1或\*2)的患者,如在施用第一药物剂量之前通过研究特定基因分型测试所确定。

[0762] 暴力史

[0763] ●过去1年内没有针对自己或他人的暴力史。

[0764] 其它:

[0765] ●患者目前是门诊患者,并且在过去6个月内未因急性加重或症状恶化而住院。在过去6个月内的任何时段因社会原因而住院或目前因社会原因而住院的患者仅可经资助方

负责医务人员批准才包括在内(此外,仅限乌克兰,必须满足以下标准:患者有永久居住地、具有法律行为能力并有护理者)。社会原因必须记录在电子案例报告中。

[0766] 排除标准总结

[0767] 诊断/疾病标准/医疗状况:

[0768] ●当前有重度抑郁障碍、双相障碍、惊恐障碍、强迫症或智力障碍(14岁时诊断出的智力发育障碍)。

[0769] ●患者在以下方面PANSS项评分 $>4$ :P4兴奋/多动;P6多疑/迫害;P7敌意;G8不配合;G14冲动控制不佳。

[0770] ●精神分裂症的卡尔加里抑郁量表总评分 $>6$ 。#4)第1项、第2项或第3项中的任何2项评分 $\geq 2$ ,或巴恩斯静坐不能评定量表(BARS)的第4项评分 $\geq 3$ 。

[0771] 药物:

[0772] ●不能停用除允许外的精神药物的患者。

[0773] ●在筛选访视的6个月内接受氯氮平的患者,以 $\leq 100\text{mg/天}$ 的剂量用于失眠症时除外。

[0774] ●正在接受长效或贮库制剂抗精神病药物治疗的患者,除非其下一计划剂量在方案筛选期期间进行,并且可能已经被省略以实现在接受研究药物之前充分清除。

[0775] 其它医疗状况:

[0776] ●患者的病状是由于物质(例如,滥用药物或药物治疗)或一般医疗状况的直接生理作用所致。

[0777] ●在筛选访视前6个月内进行过电惊厥疗法、迷走神经刺激或重复经颅磁刺激的患者,或在研究期间的任何时间被安排进行电惊厥疗法、迷走神经刺激或重复经颅磁刺激的患者。

[0778] ●具有显著其它重大或不稳定神经、神经外科(例如,头部创伤)、代谢、肝脏、肾脏、血液、肺部、心血管、代谢、胃肠道或泌尿病史的患者。

[0779] ●有癫痫发作病史的患者(有单次儿童期发热性癫痫发作病史的患者可以入选本研究)。

[0780] ●根据研究者的判断,具有到基线访视时尚未消退的血液学、血液化学、心电图或身体检查方面的临床显著异常的患者可能会干扰研究参与。

[0781] ●目前全身性感染(例如,乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、肺结核)。如果转氨酶水平(丙氨酸转氨酶/血清谷氨酸丙酮酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶/血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶)不超过 $2\times$ 正常上限(ULN),则可以将乙型肝炎核心抗体测试呈阳性并且乙型肝炎表面抗原呈阴性的患者纳入研究中。

[0782] ●需要或可能需要用可能增加QT间期的任何其它药物(例如,帕罗西汀、氟西汀、度洛西汀、胺碘酮)伴随治疗的患者。

[0783] ●需要抑制CYP2D6或CYP3A4的药物的患者。

[0784] ●具有可能是研究中安全性问题的临床上显著的ECG异常的患者,包括根据HR校正的QT间期值(使用的男性QTcF $>430\text{msec}$ ,并且对于女性 $>450\text{msec}$ )。

[0785] ●基于病史或筛选时的ECG结果,患者有心肌梗塞病史。

[0786] ●长QT综合征的家族史或个人史或具有尖端扭转型室性心动过速的其它风险因

素。

[0787] ●安全性实验室结果显示以下1种或更多种的患者：钾<3.40mmol/L，或钙<2.07mmol/L，或镁<0.70mmol/L。

[0788] ●具有无法解释的晕厥的患者。

[0789] 性别：

[0790] ●不愿或无法使用公认的节育方法的有生育能力的女性或男性。

[0791] ●妊娠测试呈阳性、哺乳期或计划在研究期间怀孕的女性。

[0792] 物质使用：

[0793] ●患者在筛选访视的3个月内有物质使用障碍史(不包括咖啡因和吸烟)。

[0794] ●滥用药物(可卡因、美沙酮、安非他命(amphetamine)、大麻素、阿片类、苯并二氮杂卓类和巴比妥类)、三环抗抑郁药和酒精(处方苯并二氮杂卓类除外)的尿液药物筛查呈阳性。

[0795] 自杀行为史：

[0796] ●在过去1年内有严重自杀行为的当前或近期史。

[0797] 其它：

[0798] ●患者在筛选前3个月内参加过另一项临床研究，或先前接受过罗鲁哌酮，或在过去2年内曾参加过>2项实验性药物临床研究(先前参加过3项实验性药物临床研究需要在确定资格之前获得资助方的批准)。

[0799] 患者处置

[0800] 在DB期期间，将总共515名患者随机分组，并且513名患者接受治疗(172名患者接受安慰剂，170名患者接受32mg罗鲁哌酮，并且171名患者接受64mg罗鲁哌酮)。这513名患者被包括在ITT群体中。在年龄、性别、人种和BMI方面，3个治疗组之间的人口统计特征相当。患者的总体平均年龄为41岁(范围：18到55岁)，61%为男性，88%为白人，平均BMI为26kg/m<sup>2</sup>。所有计划入选研究的患者都是CYP2D6的泛代谢者(作为最大限度地减少服用罗鲁哌酮的患者的QT延长风险的策略)。在3个治疗组之间，基线时的所有疾病特征，包括NSFS、PSP总评分、CGI-S和PANSS总评分和分量表评分是相当的。总体平均NSFS评分为25，平均PSP评分为53，平均CGI-S评分为4，平均PANSS总评分为79，平均PANSS阴性分量表评分为27，并且平均PANSS阳性分量表评分为14。

[0801] DB期的结果

[0802] 515名患者中总共有379名(74%)完成了到治疗的第12周的研究的DB期，在所有治疗组中的比例相似：安慰剂组172名患者中有130名(76%)、32mg罗鲁哌酮组170名患者中有123名(72%)并且64mg罗鲁哌酮组171名患者中有126名(74%)。在所有治疗组中，患者研究停止的最常见原因是撤销同意(安慰剂组17%的患者、32mg组19%的患者和64mg组23%的患者)。由于来自一个研究中心的数据的盲化审查引起了数据完整性问题，因此排除了来自所述研究中心的所有患者数据，从而产生了经调整的ITT群体。mITT群体包括496名患者：167名患者各自接受安慰剂和32mg罗鲁哌酮，并且162名患者接受64mg罗鲁哌酮。

[0803] 罗鲁哌酮通常耐受良好，并且未检测到新的安全性信号。在DB期期间，罗鲁哌酮组的TEAE发生率略高于安慰剂组(32mg罗鲁哌酮组为42%，64mg罗鲁哌酮组为37%，并且安慰剂组为33%)。所报告的大多数TEAE属于系统器官分类(SOC)精神病症。最常报告的TEAE是

失眠症、精神分裂症、焦虑、躁动和头痛。罗鲁哌酮未引起安全性实验室参数的显著变化,包括催乳素。其未引起生命体征的显著变化,包括体重和腰围。观察到剂量相关的QT延长,并且在64mg剂量下观察到大部分临床上显著的QT延长。总体上,6名患者由于QT延长而满足停止标准,并且这6名患者中有4名患者由于这种延长而停止研究。其余2名患者在确认其QT延长之前出于其它原因停止。

[0804] 本研究的功效结果汇总于下表9中。

[0805]

表 9. 研究 MIN-101C07 - 主要、关键和选定次要和终点的总结和相对于基线的变化, 第 12 周

	相对于基线的变化 (LS 平均值[SEM])			p 值			效应大小 <sup>a</sup>
	安慰剂 (N = 172)	32 mg (N = 170)	64 mg (N = 171)	罗鲁哌酮相对于安慰剂			
<b>主要终点</b>							
NSFS (ITT)	-3.5 (0.34)	-4.0 (0.35)	-4.3 (0.34)	0.259	0.064	0.13	0.21
NSFS (mITT)	-3.5 (0.35)	-4.0 (0.35)	-4.5 (0.35)	0.286	<b>0.044</b>	0.13	0.26
<b>关键次要终点</b>							
PSP 总评分 (ITT)	3.9 (0.73)	4.5 (0.75)	6.1 (0.73)	0.542	<b>0.021</b>	0.07	0.27
PSP 总评分 (mITT)	3.8 (0.75)	4.4 (0.77)	6.2 (0.77)	0.551	<b>0.017</b>	0.07	0.29
<b>次要和探索性终点</b>							
严重程度的临床总体印象	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.5 (0.06)	0.221	0.073	0.12	0.24
<b>PANSS 组成和分量表</b>							
总分	-5.5 (0.84)	-7.1 (0.87)	-7.4 (0.85)	0.168	0.098	0.17	0.20
阴性症状分量表	-3.8 (0.35)	-4.2 (0.35)	-4.7 (0.35)	0.392	<b>0.046</b>	0.10	0.23
阳性症状分量表	-0.2 (0.25)	-0.3 (0.26)	-0.4 (0.25)	0.783	0.478	0.04	0.07
一般精神病理学分量表	-1.7 (0.45)	-2.8 (0.47)	-2.3 (0.46)	0.092	0.380	0.22	0.12
NSFS 情绪体验评分	-1.3 (0.16)	-1.5 (0.16)	-1.8 (0.16)	0.401	<b>0.020</b>	0.11	0.28

[0806]

NSFS 情绪表达评分	-2.3 (0.22)	-2.6 (0.22)	-2.6 (0.22)	0.352	0.349	0.17	0.17
Marder 阳性症状因子评分	-0.9 (0.26)	-1.3 (0.27)	-1.6 (0.27)	0.190	<b>0.039</b>	0.14	0.24
Marder 焦虑/抑郁因子评分	-0.5 (0.20)	-0.6 (0.20)	-0.7 (0.20)	0.622	0.448	0.05	0.09
Marder 思维混乱因子评分	-1.2 (0.24)	-1.6 (0.25)	-1.4 (0.25)	0.279	0.514	0.15	0.07
Marder 不受控制的敌意/兴奋因子评分	0.2 (0.18)	0.3 (0.18)	0.5 (0.18)	0.684	0.153	-0.05	-0.15

相对于基线的变化 (LS 平均值[SEM])

	罗鲁哌酮			p 值			效应大小 <sup>a</sup>	
	安慰剂 (N = 172)	32 mg (N = 170)	64 mg (N = 171)	32 mg	64 mg	32 mg	64 mg	
PSP 领域								
自理	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.3 (0.06)	0.261	0.819	0.15	0.04	
有用的社会活动	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.05)	0.865	<b>0.047</b>	0.02	0.18	
个人和社会关系	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.3 (0.06)	0.076	0.501	0.15	0.00	
烦恼和攻击性行为	0.0 (0.05)	0.0 (0.05)	0.0 (0.05)	0.961	0.186	0.00	-0.07	
改善的临床总体印象 <sup>b</sup>	3.3 (0.08)	3.4 (0.08)	3.3 (0.08)	0.683	0.746	-0.12	0.02	
精神分裂症的卡尔加里抑郁量表	0.1 (0.13)	-0.2 (0.13)	-0.1 (0.13)	0.093	0.139	0.21	0.14	

[0807]

总言语流畅性 <sup>c</sup>	2.4 (0.64)	3.9 (0.66)	1.7 (0.63)	0.067	0.327	0.21	-0.10
响应者分析							
第 12 周时 NSFS 降低 20% 的患者数量	30/128 (23%)	32/116 (28%)	48/122 (39%)	0.418	<b>0.006</b>	0.05	0.17
第 12 周时 NSFS 降低 30% 的患者数量	17/128 (13%)	14/116 (12%)	24/122 (20%)	0.807	0.160	0.04	0.09
第 12 周时 PSP 总评分有 7 分改善的患者数量	37/128 (29%)	37/116 (32%)	50/122 (41%)	0.589	<b>0.032</b>	0.03	0.13
第 12 周时 PSP 总评分有 10 分改善的患者数量	28/128 (22%)	26/116 (22%)	37/122 (30%)	0.894	0.090	0.01	0.10

<sup>a</sup> Cohen d (Cohen, J. (1988). 《统计功效分析 (Statistical power analysis)》 (第 2 版). Hillsdale NJ: Erlbaum.)

<sup>b</sup> 使用 MMRM 分析观察数据, 其中基线 CGI-S 评分作为协变量。

<sup>c</sup> 基于 3 项试验的总和。

<sup>d</sup> Cohen w. (Cohen, J. (1988). 《统计功效分析》 (第 2 版). Hillsdale NJ: Erlbaum.)

[0808] 在mITT群体中,与安慰剂相比,64mg剂量的罗鲁哌酮从基线到第12周的NSFS有统计学显著变化。尽管NSFS方面的安慰剂反应大于预期,但在第4周和第8周时也观察到NSFS

和PSP总评分的未调整统计优势。

[0809] 此外,对于ITT和mITT群体,在64mg罗鲁哌酮组在第4周和第8周时以及32mg罗鲁哌酮组在第4周时,观察到NSFS相对于基线有统计学显著改善(未调整)。

[0810] 关键次要功效终点,即PSP总评分从基线到第12周的变化,证实64mg罗鲁哌酮组有标称统计学显著改善(对于ITT群体,相对于安慰剂的最小平方(LS)平均值差异:2.2[95% CI:0.3,4.1], $p \leq 0.021$ )。

[0811] 其它次要和探索性终点的分析还证实,在第12周时,全部在ITT群体中,与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组在PANSS阴性分量表评分、NSFS情绪体验评分、Marder PANSS阳性症状因子评分和“有用的社会活动”PSP领域评分相对于基线的变化方面均显示出统计学上显著改善。响应者分析显示,与安慰剂的23%相比,64mg罗鲁哌酮组有39%报告NSFS降低20% ( $p \leq 0.006$ ),并且与安慰剂的13%相比,64mg罗鲁哌酮组有20%报告NSFS降低30%(表9)。

[0812] 类似地,与安慰剂的13%相比,64mg罗鲁哌酮组中有20%报告PSP总评分增加7分 ( $p \leq 0.032$ ),并且与安慰剂的22%相比,64mg罗鲁哌酮组中有30%报告PSP总评分增加10分(不显著)。

[0813] ITT群体中经历复发的患者百分比与安慰剂(8[5%])和64mg罗鲁哌酮组(9[5%])中相似,并且在32mg罗鲁哌酮组(18[11%])中更高(参见表10)。

[0814] 表10. 研究MIN-101C07-双盲期、ITT群体的复发率汇总

	安慰剂 (N = 172)	罗鲁哌酮			总体 (N = 513)
		32 mg (N = 170)	64 mg (N = 171)	总计 (N = 341)	
[0815] 经历复发的患者	8 (5%)	18 (11%)	9 (5%)	27 (8%)	35 (7%)
逻辑回归 p 值 <sup>a</sup>		0.090	0.929	0.345	
距离复发天数 (卡普 兰-迈尔估计值)					
n (检删数)	172 (164)	170 (152)	171 (162)	341 (314)	513 (478)
平均值	79.8	124.9	82.1	127.8	129.1
SE	0.91	2.87	1.13	1.78	1.34
[0816] 中值	NA	137.0	NA	137.0	137.0
95% CI	NA	NA	NA	NA	NA
Q1, Q3	NA	137.0, 137.0	NA	137.0, 137.0	137.0, 137.0
p 值 <sup>b</sup>	0.190				

[0817] SAP=统计分析计划;SE=标准误差;Q=四分位数。

[0818] <sup>a</sup> p值来自逻辑回归,其中治疗因子和基线PANSS总评分作为协变量。

[0819] <sup>b</sup> p值来自基于Cox比例风险模型的无治疗差异的测试,所述模型具有治疗组和基线PANSS总评分的协变量。

[0820] 附注:复发包括可能未包括在复发病例判定列表中但由于如SAP中所指定的被认为与复发相关的AE而停止的患者。

[0821] 这与使用64mg罗鲁哌酮的PANSS阳性症状评分中所看到的变化一致,其保持与安慰剂相似(图4)。在复发的患者中,在安慰剂组中,平均距离复发天数为79.8天,并且在64mg和32mg罗鲁哌酮组中,平均距离复发天数分别为82.1天和124.9天(表10(上文)和图6)。

[0822] 对于研究MIN-101C07,以上提供的数据支持以下结论:64mg罗鲁哌酮优于安慰剂,并且观察到的治疗结果是罗鲁哌酮的真实效果。

[0823] 开放标签期

[0824] 患者处置:在完成12周DB期的379名患者中,有333名患者参加了40周OL期,包括在整个研究过程中接受32mg罗鲁哌酮的107名患者、在整个研究过程中接受64mg罗鲁哌酮的104名患者、在DB期接受安慰剂并在OL期换用32mg罗鲁哌酮的59名患者和在DB期接受安慰剂并在OL期换用64mg的63名患者。

[0825] 共有202名患者(32mg罗鲁哌酮全程组中的72名,64mg罗鲁哌酮全程组中的59名,安慰剂转用32mg罗鲁哌酮组中的35名,安慰剂转用64mg罗鲁哌酮组中的36名)完成OL期。

[0826] OL期的结果

[0827] 在OL期期间,所有治疗组的NSFS评分持续改善,并且当继续使用研究药物时,治疗效果持续到第52周。类似地,在OL期期间观察到PSP总评分的持续改善。OL期中的另外次要和探索性终点的结果证实,从DB期起稳定性持续改善或维持。

[0828] 所有3个治疗组的ITT群体中经历复发的患者数量(百分比)都较低(对于安慰剂转用罗鲁哌酮总计为6[5%],对于32mg罗鲁哌酮为9[8%],并且对于64mg罗鲁哌酮为10[10%]) (表11)。在复发的患者中,安慰剂转用罗鲁哌酮组的平均距离复发天数为260.4,32mg罗鲁哌酮组为232.4,并且64mg罗鲁哌酮组为186.7。OL期的距离复发时间示于表11和图7中。

[0829] 表11. 研究MIN-101C07-开放标签期、ITT群体的复发率汇总

	DB 中安慰剂转而 OL 中罗鲁哌酮			整个研究期间的罗鲁哌酮			总体 (N = 333)
	32 mg (N = 59)	64 mg (N = 63)	总计 (N = 122)	32 mg (N = 107)	64 mg (N = 104)	总计 (N = 211)	
经历复发的患者	6 (10%)	0	6 (5%)	9 (8%)	10 (10%)	19 (9%)	25 (8%)
距离复发天数 (卡普兰-迈尔估计值)							
n (检删数)	59 (53)	63 (63)	122 (116)	107 (98)	104 (94)	211 (192)	333 (308)
平均值	253.6	NA	260.4	232.4	186.7	230.9	254.1
SE	6.98	NA	3.50	4.86	3.67	3.45	2.77
中值	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
95% CI	NA - NA	NA - NA	NA - NA	NA - NA	NA - NA	NA - NA	NA - NA
Q1, Q3	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA

[0831] AE=不良事件;CI=置信区间;DB=双盲期;ITT=意向治疗;NA=不适用;OL=开放标签;SAP=统计分析计划;SE=标准误差;Q=四分位数。

[0832] 附注:复发包括可能未包括在复发病例判定列表中但由于如SAP中所指定的被认为与复发相关的AE而停止的患者。

[0833] 实施例4-研究#1和#2的结果的比较和分析

[0834] 合并来自研究#1和#2的功效数据。合并的ITT群体中的大多数患者已完成DB期(总共502名患者,66.3%),每个治疗组的完成率相似(安慰剂:69.8%,32mg罗鲁哌酮:65.3%,和64mg罗鲁哌酮:63.8%)(表12)。大多数(62.7%)完成DB期的人进入OL期。总体上,在DB期间,患者停止的最常见原因是撤销同意(15.6%),其次是不良事件(7.3%)和缺乏功效(5.4%)(表12)。各治疗组撤销同意的患者百分比相当。与安慰剂中的患者(4.3%)相比,罗鲁哌酮组中大约两倍的患者(32mg:8.5%;64mg:9.1%)由于不良事件而停药。与罗鲁哌酮组(32mg:4.4%;64mg:5.1%)相比,安慰剂组中因缺乏功效(6.7%)而停药的患者更多。由于缺乏功效或撤销同意而停药的患者数量较少,这可能反映出阳性症状恶化水平低。

[0835] 表12. 患者处置-双盲期、合并的ITT群体

	安慰剂 (N = 255) n (%)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502) n (%)	总体 (N = 757) n (%)
		32 mg (N = 248) n (%)	64 mg (N = 254) n (%)		
完成双盲期					
是	178 (69.8)	162 (65.3)	162 (63.8)	324 (64.5)	502 (66.3)
否	77 (30.2)	86 (34.7)	92 (36.2)	178 (35.5)	255 (33.7)
患者退出双盲期的原因					
[0836] 不良事件	11 (4.3)	21 (8.5)	23 (9.1)	44 (8.8)	55 (7.3)
死亡	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
失去随访	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)	8 (1.1)
不依从治疗	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.8)
患者搬离区域	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)	6 (0.8)
缺乏功效	17 (6.7)	11 (4.4)	13 (5.1)	24 (4.8)	41 (5.4)
撤销同意	35 (13.7)	40 (16.1)	43 (16.9)	83 (16.5)	118 (15.6)
违反协议	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)	7 (0.9)
医师决定	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)	2 (0.3)
其它	5 (2.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)	11 (1.5)

[0837] 附注:ITT定义为被分配到研究药物并接受至少1剂研究药物的所有患者。

[0838] 每个OL治疗组从DB期进入OL期的患者比例相似(范围:61.3%到65.6%)(表13)。在OL期中,患者中最常见的停止原因是撤销同意(93名患者,12.3%),其次是不良事件(45名患者,5.9%)和缺乏功效(16名患者,2.1%)。各治疗组之间撤销同意、因不良事件而停药或因缺乏功效而停药的患者百分比相当。

[0839] 表13. 患者处置-开放标签期、合并的ITT群体

[0840] 时间点	DB 中安慰剂转而 OL 中罗鲁哌酮			任何时间的罗鲁哌酮		
	32 mg (N = 128) n (%)	64 mg (N = 127) n (%)	总计 (N = 255) n (%)	32 mg (N = 376) n (%)	64 mg (N = 381) n (%)	总计 (N = 757) n (%)

	88 (68.8)	90 (70.9)	178 (69.8)	250 (66.5)	252 (66.1)	502 (66.3)
完成 DB 期						
进入 OL 期	84 (65.6)	82 (64.6)	166 (65.1)	236 (62.8)	239 (62.7)	475 (62.7)
完成 OL 期						
是	50 (39.1)	49 (38.6)	99 (38.8)	150 (39.9)	140 (36.7)	290 (38.3)
否	34 (26.6)	33 (26.0)	67 (26.3)	86 (22.9)	99 (26.0)	185 (24.4)
[0841] 患者退出 OL 期的原因						
不良事件	8 (6.3)	5 (3.9)	13 (5.1)	21 (5.6)	24 (6.3)	45 (5.9)
失去随访	4 (3.1)	3 (2.4)	7 (2.7)	5 (1.3)	9 (2.4)	14 (1.8)
不依从治疗	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
患者搬离区域	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
缺乏功效	4 (3.1)	2 (1.6)	6 (2.4)	8 (2.1)	8 (2.1)	16 (2.1)
撤销同意	18 (14.1)	17 (13.4)	35 (13.7)	47 (12.5)	46 (12.1)	93 (12.3)
违反协议	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
其它	0	4 (3.1)	4 (1.6)	3 (0.8)	9 (2.4)	12 (1.6)

[0842] DB=双盲;ITT=治疗意图;OL=开放标签。

[0843] 在DB期中,治疗组之间的人口统计和基线特征良好平衡(表14)。大多数(总体85.7%)患者具有中度精神分裂症阴性症状(NSFS方面20到小于30分)。

[0844] 表14.人口统计和基线特征-双盲期、合并的ITT群体

	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)	总体 (N = 757)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)		
知情同意时的年龄					
N	255	248	254	502	757
平均值 (SD)	40.3 (9.16)	40.4 (9.67)	40.7 (9.70)	40.5 (9.68)	40.4 (9.50)
中值	41.0	41.5	42.0	42.0	41.0
最小值, 最大值	18, 59	18, 59	18, 59	18, 59	18, 59
[0845] 年龄组, n (%)					
≤40	124 (48.6)	115 (46.4)	112 (44.1)	227 (45.2)	351 (46.4)
>40	131 (51.4)	133 (53.6)	142 (55.9)	275 (54.8)	406 (53.6)
性别, n (%)					
男性	154 (60.4)	147 (59.3)	151 (59.4)	298 (59.4)	452 (59.7)
女性	101 (39.6)	101 (40.7)	103 (40.6)	204 (40.6)	305 (40.3)
人种, n (%)					

美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
亚洲人	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.3)
黑人或非裔美国人	20 (7.8)	19 (7.7)	18 (7.1)	37 (7.4)	57 (7.5)
夏威夷原住民或其它太平洋岛民	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.4)
白人	235 (92.2)	225 (90.7)	234 (92.1)	459 (91.4)	694 (91.7)
种族, n (%)					
西班牙裔或拉丁裔	3 (1.2)	5 (2.0)	4 (1.6)	9 (1.8)	12 (1.6)
非西班牙裔或拉丁裔	169 (66.3)	165 (66.5)	167 (65.7)	332 (66.1)	501 (66.2)
未收集 <sup>a</sup>	83 (32.5)	78 (31.5)	83 (32.7)	161 (32.1)	244 (32.2)
BMI, 平均值 (SD) (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 (4.24)	25.5 (4.36)	25.7 (4.13)	25.6 (4.24)	25.7 (4.24)
BMI 组, n (%)					
< 25	129 (50.6)	121 (48.8)	113 (44.5)	234 (46.6)	363 (48.0)
< 18.5	3 (1.2)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)	14 (1.8)
18.5 到 < 25	126 (49.4)	115 (46.4)	108 (42.5)	223 (44.4)	349 (46.1)
25 到 < 30	74 (29.0)	82 (33.1)	97 (38.2)	179 (35.7)	253 (33.4)
≥ 30	52 (20.4)	45 (18.1)	43 (16.9)	88 (17.5)	140 (18.5)
[0846] CYP2D6 代谢者 <sup>b</sup> , n (%)					
弱	0	0	0	0	0
正常/泛	246 (96.5)	243 (98.0)	243 (95.7)	486 (96.8)	732 (96.7)
中等	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.4)
超快	5 (2.0)	5 (2.0)	9 (3.5)	14 (2.8)	19 (2.5)
其它	3 (1.2)	0	0	0	3 (0.4)
平均 (SD) NSFS	24.6 (3.37)	25.3 (3.67)	25.3 (3.51)	25.3 (3.59)	25.0 (3.53)

	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)	总体 (N = 757)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)		
基线 NSFS 评分组, n (%)					
< 20	13 (5.1)	12 (4.8)	8 (3.1)	20 (4.0)	33 (4.4)
≥ 20 到 < 30	222 (87.1)	206 (83.1)	221 (87.0)	427 (85.1)	649 (85.7)
≥ 30	20 (7.8)	30 (12.1)	25 (9.8)	55 (11.0)	75 (9.9)
≥ 30 到 < 40	20 (7.8)	30 (12.1)	25 (9.8)	55 (11.0)	75 (9.9)

	≥ 40 到 < 49	0	0	0	0	0
	平均 (SD) CGI-S 评分	4.1 (0.63)	4.1 (0.62)	4.1 (0.64)	4.1 (0.63)	4.1 (0.63)
	基线 CGI-S 评分组, n (%)					
	< 4	36 (14.1)	29 (11.7)	36 (14.2)	65 (12.9)	101 (13.3)
	≥ 4	219 (85.9)	219 (88.3)	218 (85.8)	437 (87.1)	656 (86.7)
[0847]	4 到 5	213 (83.5)	211 (85.1)	210 (82.7)	421 (83.9)	634 (83.8)
	≥ 6	6 (2.4)	8 (3.2)	8 (3.1)	16 (3.2)	22 (2.9)
	既往抗精神病药 <sup>c</sup> n (%)					
	在研究之前服用抗精神病药物	245 (96.1)	242 (97.6)	242 (95.3)	484 (96.4)	729 (96.3)
	在研究之前未服用抗精神病药物	10 (3.9)	6 (2.4)	12 (4.7)	18 (3.6)	28 (3.7)

[0848] BMI = 体重指数; CGI-S = 临床总体印象 - 严重程度量表; CYP2D6 = 细胞色素 P450 2D6; ITT = 意向治疗; NSFS = PANSS Marder 阴性症状因子评分; SD = 标准差。

[0849] <sup>a</sup>研究#1 中未收集种族。

[0850] <sup>b</sup>在第一次筛选访视期间评估基因型, 并且在第二次筛选访视期间不重新收集基因型。

[0851] <sup>c</sup>在研究之前正在服用抗精神病药物的患者定义为正在服用如下抗精神病药物的患者, 所述抗精神病药物在如研究方案中所述的预处理阶段的清除期期间停止。

[0852] 既往药物

[0853] 几乎所有患者都服用过既往药物 (98.4%), 这一结果在治疗组之间均有体现 (每组中 >97% 的患者)。正如预期的那样, 大多数患者正在服用抗精神病药物。总体上 >10% 的患者服用的抗精神病药物是利培酮 (40.3%)、奥氮平 (19.8%)、阿立哌唑 (aripiprazole) (14.0%)、氟哌啶醇 (13.6%) 和氨磺必利 (10.8%), 并且在治疗组之间均匀分布。

[0854] 所有研究的功效结果比较

[0855] 下文呈现了支持罗鲁哌酮作为治疗成人精神分裂症阴性症状的功效的综合分析。综合功效分析的结果概述在表 15 中提供。NSFS 的主要功效终点的结果证实了每天一次施用 64mg 罗鲁哌酮的临床功效, 并得到了 PSP 总评分以及 CGI-S 和 CGI-I 的结果支持。

[0856]

表 15. 罗鲁哌酮综合功效分析概述 - 主要和选定关键终点的总结和相对于基线的变化, 第 12 周 (ITT 群体)

	相对于基线的变化 (LS 平均值[SEM])		p 值	
	安哌剂 (N = 255)	罗鲁哌酮 32 mg (N = 248)	罗鲁哌酮 64 mg (N = 254)	罗鲁哌酮相对于安哌剂 32 mg 64 mg
<b>主要终点</b>				
NSFS	-2.6 (0.25)	-3.5 (0.26)	-3.9 (0.26)	<b>0.023</b> < <b>0.001</b>
<b>关键次要终点</b>				
PSP 总评分	2.8 (0.69)	3.3 (0.71)	6.4 (0.69)	0.614 < <b>0.001</b>
<b>次要和探索性终点</b>				
PANSS 组成和分量表				
总评分	-3.5 (0.69)	-5.5 (0.71)	-6.3 (0.70)	0.051 <b>0.004</b>
阴性症状分量表	-2.8 (0.26)	-3.6 (0.27)	-4.1 (0.27)	0.050 < <b>0.001</b>
阳性症状分量表	0.2 (0.21)	-0.1 (0.21)	-0.2 (0.21)	0.394 0.190
一般精神病学分量表	-1.1 (0.36)	-2.0 (0.37)	-2.2 (0.37)	0.088 <b>0.038</b>
NSFS 情绪体验评分	-1.0 (0.12)	-1.3 (0.13)	-1.6 (0.13)	< <b>0.001</b>
NSFS 情绪表达评分	-1.7 (0.16)	-2.2 (0.16)	-2.3 (0.16)	0.051 <b>0.011</b>
PSP 领域				
自理	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.05)	0.112 0.167
有用的社会活动	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	0.665 <b>0.005</b>
个人和社会关系	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	0.138 <b>0.024</b>
烦恼和攻击性行为	-0.0 (0.04)	-0.1 (0.04)	-0.0 (0.04)	0.258 0.496
严重程度的临床总体印象	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	0.084 <b>0.007</b>
改善的临床总体印象 <sup>b</sup>	3.6 (0.06)	3.5 (0.07)	3.4 (0.07)	0.760 <b>0.037</b>

[0857]

	相对于基线的变化 (LS 平均值[SEM])		p 值
	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮 32 mg (N = 248)      64 mg (N = 254)	
响应者分析 <sup>c</sup>			
第 12 周时 NSFS 降低 20% 的患者数量	43/182 (24%)	51/167 (31%)      68/176 (39%)	0.136
第 12 周时 PANSS 总评分降低 20% 的患者数量	16/182 (9%)	24/167 (14%)      34/176 (19%)	0.100
第 12 周时 PSP 总评分有 7 分改善的患者数量	53/180 (29%)	54/166 (33%)      76/176 (43%)	0.442

CGIS = 临床总体印象-严重程度量表, LS = 最小平方; MMRM = 重复测量的混合模型; NSFS = 阴性症状因子评分; PANSS = 阳性和阴性综合征量表, PSP = 个人和社会表现; SEM = 平均值的标准误差。

<sup>a</sup> 基于 Cohen d。

<sup>b</sup> 使用 MMRM 分析观察数据, 其中基线 CGI-S 评分作为协变量。

<sup>c</sup> 效应大小基于 Cohen W。

[0858] NSFS

[0859] 主要功效终点是合并的ITT群体中NSFS从基线到第12周的变化。基线时,各治疗组

的平均(SD)NSFS评分相似,其中安慰剂为24.6(3.37),32mg罗鲁哌酮为25.3(3.67),并且64mg罗鲁哌酮为25.3(3.51)。在第12周时,与安慰剂相比,在32mg罗鲁哌酮组(-3.5;95% CI:-4.0,-2.9;p≤0.023)和64mg罗鲁哌酮组(-3.9;95% CI:-4.4,-3.4,p<0.001)中存在LS平均值相对于基线的下降显示统计学上显著改善(表16)。

[0860] 与安慰剂相比,第2周、第4周和第8周时64mg罗鲁哌酮组的未调整p值证实NSFS评分相对于基线有较早和持续的显著不同降低(表16)。从第4周开始,对于32mg罗鲁哌酮组的未调整p值,观察到类似的趋势。对于合并的mITT群体,观察到NSFS评分变化的类似结果。

[0861] 表16.按访视划分的NSFS评分的总结和相对于基线的变化-双盲期、合并的ITT群体

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
基线 <sup>a</sup>				
N	255	248	254	502
平均值 (SD)	24.6 (3.37)	25.3 (3.67)	25.3 (3.51)	25.3 (3.59)
中值	24.0	25.0	25.0	25.0
最小值, 最大值	17, 35	16, 39	17, 36	16, 39
[0862] 从基线到第2周的变化				
N	238	233	233	466
平均值 (SD)	-0.9 (2.32)	-1.1 (2.15)	-1.4 (2.34)	-1.3 (2.25)
中值	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
最小值, 最大值	-11, 5	-9, 5	-13, 7	-13, 7
LS 平均值 (SE)	-1.0 (0.15)	-1.1 (0.15)	-1.4 (0.15)	
LS 平均值的 95% CI	-1.2, -0.7	-1.4, -0.8	-1.7, -1.1	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		-0.2 (-0.6, 0.3)	-0.4 (-0.8, - 0.0)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.459	0.033	

时间	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
从基线到第 4 周的变化				
N	224	208	212	420
平均值 (SD)	-1.4 (2.96)	-2.2 (2.53)	-2.6 (2.73)	-2.4 (2.64)
中值	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
最小值, 最大值	-14, 8	-15, 3	-12, 4	-15, 4
LS 平均值 (SE)	-1.4 (0.18)	-2.0 (0.19)	-2.5 (0.19)	
LS 平均值的 95% CI	-1.7, -1.0	-2.4, -1.7	-2.9, -2.1	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		-0.7 (-1.2, -0.2)	-1.1 (-1.6, -0.6)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.010	< 0.001	
从基线到第 8 周的变化				
N	194	185	188	373
平均值 (SD)	-2.3 (3.46)	-3.2 (3.21)	-3.6 (3.28)	-3.4 (3.25)
中值	-2.0	-3.0	-3.0	-3.0
最小值, 最大值	-16, 8	-20, 4	-15, 5	-20, 5
LS 平均值 (SE)	-2.2 (0.23)	-3.0 (0.23)	-3.4 (0.23)	
LS 平均值的 95% CI	-2.6, -1.7	-3.4, -2.5	-3.9, -3.0	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		-0.8 (-1.5, -0.2)	-1.2 (-1.9, -0.6)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.012	< 0.001	
从基线到第 12 周的变化				
N	182	167	176	343
平均值 (SD)	-2.9 (3.91)	-3.6 (3.08)	-4.1 (3.64)	-3.8 (3.39)
中值	-2.0	-4.0	-3.5	-4.0
最小值, 最大值	-19, 6	-14, 2	-17, 5	-17, 5
LS 平均值 (SE)	-2.6 (0.25)	-3.5 (0.26)	-3.9 (0.26)	
LS 平均值的 95% CI	-3.1, -2.1	-4.0, -2.9	-4.4, -3.4	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		-0.8 (-1.6, -0.1)	-1.3 (-2.0, -0.6)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.023	< 0.001	

[0864] CI = 置信区间; ITT = 意向治疗; LS = 最小平方; NSFS = PANSS Marder 阴性症状因子评分; PANSS = 阳性和阴性综合征量表; SD = 标准差; SE = 标准误差。

[0865] <sup>a</sup>基线定义为在双盲期第 1 天施用研究药物之前进行的最后一次有效评估。

[0866] 附注: LS 平均值、标准误差和 p 值来自混合重复测量模型, 其中治疗 (32mg 罗鲁哌酮、64mg 罗鲁哌酮和安慰剂)、访视和治疗-访视相互作用作为因子、治疗中的患者作为随机效应并且基线值作为协变量。使用非结构化协方差结构。

[0867] 在第 12 周时, 与 32mg 罗鲁哌酮 (分别为 18% 和 5%, 显示出中等和较高改善; 总计 23%) 和安慰剂 (分别为 9% 和 8%, 显示出中等和较高改善; 总计 17%) 相比, 64mg 罗鲁哌酮组的 NSFS 变化幅度更大 (分别为 19% 和 13%, 显示出中等 (变化幅度 6-8) 和较高改善 (变化幅度 >8); 总计 32%)。与此观察结果一致, 响应者分析证实, 与安慰剂相比, 64mg 罗鲁哌酮组

中NSFS评分相对于基线降低20% ( $p \leq 0.002$ ) 和30% ( $p \leq 0.037$ ) 的患者在统计学上显著更多。

[0868] 与在第12周观察到的稳健NSFS结果一致,与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组显示出PANSS Marder阳性症状从基线到第12周的变化有统计学显著改善 ( $p \leq 0.004$ )。对于任一罗鲁哌酮组的思维混乱、不受控制的敌意/兴奋或焦虑/抑郁的评分相对于基线的变化,未发现相对于安慰剂有统计学显著差异。

[0869] PANSS总评分

[0870] 基线时,各治疗组的平均(SD) PANSS总评分相当(安慰剂、32mg罗鲁哌酮和64mg罗鲁哌酮组分别78.1 [10.52]、80.3 [11.25]和79.3 [10.67])。在第12周时,与安慰剂相比,32mg罗鲁哌酮组 (-1.9; 95% CI: -3.9, 0.0;  $p \leq 0.051$ ) 和64mg罗鲁哌酮组 (-2.8; 95% CI: -4.7, -0.9;  $p \leq 0.004$ ) 相对于基线的LS平均值变化更大(表17)。

[0871] 与安慰剂相比,第4周和第8周时64mg罗鲁哌酮组的未调整p值证实PANSS总评分相对于基线有较早和持续的显著更大改善(表17)。仅在第4周时,32mg罗鲁哌酮组的未调整p值具有统计学显著性。

[0872] 响应者分析证实,与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组中PANSS总评分相对于基线降低20% ( $p \leq 0.005$ ) 的患者在统计学上显著更多。

[0873] 表17. 按访视划分的PANSS总评分的总结和相对于基线的变化-双盲期、合并的ITT群体

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
基线 <sup>a</sup>				
[0874] N	255	248	254	502
平均值 (SD)	78.1 (10.52)	80.3 (11.25)	79.3 (10.67)	79.8 (10.96)
中值	78.0	81.0	79.0	80.0
最小值, 最大值	56, 118	53, 117	56, 109	53, 117
从基线到第2周的变化				

	N	238	233	233	466
	平均值 (SD)	-1.3 (6.20)	-1.8 (6.62)	-2.2 (7.15)	-2.0 (6.89)
	中值	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
	最小值, 最大值	-20, 28	-23, 33	-29, 35	-29, 35
	LS 平均值 (SE)	-1.3 (0.43)	-1.7 (0.44)	-2.2 (0.44)	
	LS 平均值的 95% CI	-2.1, -0.5	-2.6, -0.9	-3.1, -1.4	
	LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.4 (-1.6, 0.8)	-0.9 (-2.1, 0.3)	
	p 值 (相对于安慰剂)		0.487	0.125	
	从基线到第 4 周的变化				
	N	224	208	212	420
	平均值 (SD)	-2.3 (7.82)	-4.4 (7.09)	-5.1 (7.16)	-4.8 (7.13)
	中值	-3.0	-4.0	-5.0	-5.0
	最小值, 最大值	-24, 26	-26, 22	-31, 18	-31, 22
[0875]	LS 平均值 (SE)	-2.0 (0.51)	-3.6 (0.53)	-4.5 (0.52)	
	LS 平均值的 95% CI	-3.0, -1.0	-4.6, -2.6	-5.5, -3.5	
	LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-1.6 (-3.1, -0.2)	-2.5 (-4.0, -1.1)	
	p 值 (相对于安慰剂)		0.028	< 0.001	
	从基线到第 8 周的变化				
	N	194	185	188	373
	平均值 (SD)	-4.2 (8.85)	-6.2 (7.89)	-6.8 (8.79)	-6.5 (8.35)
	中值	-5.0	-6.0	-6.0	-6.0
	最小值, 最大值	-31, 27	-37, 18	-34, 36	-37, 36
	LS 平均值 (SE)	-3.2 (0.64)	-4.9 (0.66)	-5.7 (0.65)	
	LS 平均值的 95% CI	-4.4, -1.9	-6.2, -3.6	-6.9, -4.4	
	LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-1.7 (-3.5, 0.1)	-2.5 (-4.3, -0.7)	
	p 值 (相对于安慰剂)		0.061	0.007	

时间点	罗鲁哌酮			总计 (N = 502)
	安慰剂 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
从基线到第 12 周的变化				
N	182	167	176	343
平均值 (SD)	-4.9 (8.83)	-6.9 (7.77)	-7.7 (9.43)	-7.3 (8.66)
[0876] 中值	-5.0	-7.0	-7.0	-7.0
最小值, 最大值	-33, 19	-28, 15	-36, 25	-36, 25
LS 平均值 (SE)	-3.5 (0.69)	-5.5 (0.71)	-6.3 (0.70)	
LS 平均值的 95% CI	-4.9, -2.2	-6.9, -4.1	-7.7, -5.0	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-1.9 (-3.9, 0.0)	-2.8 (-4.7, -0.9)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.051	0.004	

[0877] CI = 置信区间; ITT = 意向治疗; LS = 最小平方; PANSS = 阳性和阴性综合征量表; SD = 标准差; SE = 标准误差。

[0878] <sup>a</sup>基线定义为在双盲期第1天施用研究药物之前进行的最后一次有效评估。

[0879] 附注: LS平均值、标准误差和p值来自混合重复测量模型, 其中治疗(32mg罗鲁哌酮、64mg罗鲁哌酮和安慰剂)、访视和治疗-访视相互作用作为因子、治疗中的患者作为随机效应并且基线值作为协变量。使用非结构化协方差结构。

[0880] PANSS阳性分量表评分

[0881] 基线时, 各治疗组的平均(SD) PANSS阳性分量表评分相当(安慰剂、32mg罗鲁哌酮和64mg罗鲁哌酮组分别为14.2[3.48]、14.7[3.83]和14.1[3.72])。

[0882] 在第12周时, 与安慰剂相比, 32mg罗鲁哌酮组(-0.3; 95% CI: -0.8, 0.3;  $p \leq 0.394$ )和64mg罗鲁哌酮组(-0.4; 95% CI: -1.0, 0.2;  $p \leq 0.190$ )的相对于基线的LS平均值变化显示出稳定的PANSS阳性分量表评分和改善趋势(表18)。基线和治疗12周后的PANSS阳性分量表评分在轻度和稳定方面与患者选择标准一致, 并且更重要的是, 在第12周时仍保持如此。

[0883] 表18. 按访视划分的PANSS阳性分量表评分的总结和相对于基线的变化-双盲期、合并的ITT群体

时间点	罗鲁哌酮			总计 (N = 502)
	安慰剂 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
[0884] 基线 <sup>a</sup>				
N	255	248	254	502

	平均值 (SD)	14.2 (3.48)	14.7 (3.83)	14.1 (3.72)	14.4 (3.78)
	中值	14.0	15.0	14.0	14.0
	最小值, 最大值	7, 23	7, 25	7, 27	7, 27
	从基线 (BL) 到第 2 周 的变化				
	N	238	233	233	466
	平均值 (SD)	-0.0 (2.23)	0.2 (2.71)	-0.1 (2.85)	0.1 (2.78)
	中值	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小值, 最大值	-5, 9	-7, 17	-8, 17	-8, 17
	LS 平均值 (SE)	-0.0 (0.17)	0.3 (0.17)	-0.1 (0.17)	
	LS 平均值的 95% CI	-0.4, 0.3	-0.1, 0.6	-0.4, 0.2	
	LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		0.3 (-0.2, 0.8)	-0.1 (-0.5, 0.4)	
	p 值 (相对于安慰剂)		0.202	0.732	
	从 BL 到第 4 周的变化				
	N	224	208	212	420
[0885]	平均值 (SD)	0.1 (2.71)	-0.4 (2.49)	-0.4 (2.49)	-0.4 (2.49)
	中值	0.0	0.0	-1.0	0.0
	最小值, 最大值	-7, 11	-8, 11	-7, 9	-8, 11
	LS 平均值 (SE)	0.2 (0.18)	-0.1 (0.18)	-0.2 (0.18)	
	LS 平均值的 95% CI	-0.1, 0.6	-0.4, 0.3	-0.6, 0.1	
	LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.3 (-0.8, 0.2)	-0.5 (-1.0, 0.0)	
	p 值 (相对于安慰剂)		0.253	0.070	
	从 BL 到第 8 周的变化				
	N	194	185	188	373
	平均值 (SD)	-0.1 (2.57)	-0.4 (2.50)	-0.6 (2.61)	-0.5 (2.55)
	中值	0.0	0.0	-1.0	0.0
	最小值, 最大值	-6, 9	-8, 8	-8, 13	-8, 13
	LS 平均值 (SE)	0.2 (0.19)	-0.1 (0.20)	-0.3 (0.20)	
	LS 平均值的 95% CI	-0.2, 0.6	-0.5, 0.3	-0.7, 0.1	
	LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.5 (-1.0, 0.0)	
	p 值 (相对于安慰剂)		0.312	0.070	

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
从基线到第 12 周的变化				
N	182	167	176	343
平均值 (SD)	-0.1 (2.60)	-0.6 (2.37)	-0.5 (2.88)	-0.6 (2.64)
[0886] 中值	0.0	0.0	0.0	0.0
最小值, 最大值	-6, 10	-6, 7	-9, 9	-9, 9
LS 平均值 (SE)	0.2 (0.21)	-0.1 (0.21)	-0.2 (0.21)	
LS 平均值的 95% CI	-0.2, 0.6	-0.5, 0.3	-0.6, 0.2	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.4 (-1.0, 0.2)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.394	0.190	

[0887] CI = 置信区间; ITT = 意向治疗; LS = 最小平方; PANSS = 阳性和阴性综合征量表; SD = 标准差; SE = 标准误差。

[0888] <sup>a</sup>基线定义为在双盲期第1天施用研究药物之前进行的最后一次有效评估。

[0889] 附注: LS平均值、标准误差和p值来自混合重复测量模型, 其中治疗(32mg罗鲁哌酮、64mg罗鲁哌酮和安慰剂)、访视和治疗-访视相互作用作为因子、治疗中的患者作为随机效应并且基线值作为协变量。使用非结构化协方差结构。

[0890] PANSS阴性分量表评分

[0891] 基线时, 各治疗组的平均(SD) PANSS阴性分量表评分相当(安慰剂、32mg罗鲁哌酮和64mg罗鲁哌酮组分别为26.5[3.51]、27.0[3.61]和27.1[3.51])。在第12周时, 与安慰剂相比, 32mg罗鲁哌酮组(-0.7; 95% CI: -1.5, 0.0;  $p \leq 0.05$ )和64mg罗鲁哌酮组(-1.3; 95% CI: -2.0, -0.6;  $p \leq 0.050$ )相对于基线的LS平均值变化更大; 对于64mg罗鲁哌酮组, 差异在统计学上有显著优势, 并且对于32mg罗鲁哌酮组, 差异趋向统计学显著(表19)。

[0892] 与安慰剂相比, 第4周和第8周时64mg罗鲁哌酮组的未调整p值证实PANSS阴性分量表评分相对于基线有较早和持续的显著不同变化(表19)。在第4周和第8周时, 32mg罗鲁哌酮组中的未调整p值是统计显著的。

[0893] 表19. 按访视划分的PANSS阴性分量表评分的总结和相对于基线的变化-双盲期、合并的ITT群体

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
基线 <sup>a</sup>				
N	255	248	254	502
平均值 (SD)	26.5 (3.51)	27.0 (3.61)	27.1 (3.51)	27.1 (3.56)
中值	26.0	26.5	27.0	27.0
最小值, 最大值	20, 40	21, 43	21, 39	21, 43
从基线到第 2 周的变化				
N	238	233	233	466
平均值 (SD)	-1.0 (2.23)	-1.2 (2.11)	-1.4 (2.28)	-1.3 (2.20)
中值	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
最小值, 最大值	-12, 5	-11, 4	-13, 8	-13, 8
LS 平均值 (SE)	-1.0 (0.14)	-1.2 (0.14)	-1.4 (0.14)	
LS 平均值的 95% CI	-1.3, -0.8	-1.4, -0.9	-1.7, -1.1	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.1 (-0.5, 0.3)	-0.4 (-0.8, 0.0)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.576	0.070	
从基线到第 4 周的变化				
N	224	208	212	420
平均值 (SD)	-1.5 (2.94)	-2.3 (2.67)	-2.8 (2.82)	-2.5 (2.75)
中值	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
最小值, 最大值	-14, 8	-17, 3	-12, 5	-17, 5
LS 平均值 (SE)	-1.5 (0.19)	-2.1 (0.19)	-2.6 (0.19)	
LS 平均值的 95% CI	-1.8, -1.1	-2.5, -1.7	-3.0, -2.3	

[0894]

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.6 (-1.1, - 0.1)	-1.2 (-1.7, -0.6)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.024	< 0.001	
从基线到第 8 周的变化				
N	194	185	188	373
平均值 (SD)	-2.6 (3.45)	-3.2 (3.46)	-3.9 (3.27)	-3.6 (3.38)
中值	-2.0	-3.0	-3.0	-3.0
最小值, 最大值	-19, 9	-25, 3	-20, 5	-25, 5
LS 平均值 (SE)	-2.4 (0.23)	-3.1 (0.24)	-3.7 (0.23)	
[0895] LS 平均值的 95% CI	-2.9, -1.9	-3.5, -2.6	-4.1, -3.2	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.7 (-1.3, - 0.0)	-1.3 (-1.9, -0.6)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.039	< 0.001	
从基线到第 12 周的变化				
N	182	167	176	343
平均值 (SD)	-3.1 (3.85)	-3.6 (3.37)	-4.4 (3.75)	-4.0 (3.59)
中值	-3.0	-3.0	-4.0	-3.0
最小值, 最大值	-22, 6	-16, 3	-21, 2	-21, 3
LS 平均值 (SE)	-2.8 (0.26)	-3.6 (0.27)	-4.1 (0.27)	
LS 平均值的 95% CI	-3.3, -2.3	-4.1, -3.0	-4.6, -3.6	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.7 (-1.5, 0.0)	-1.3 (-2.0, -0.6)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.050	< 0.001	

[0896] CI=置信区间;ITT=意向治疗;LS=最小平方;PANSS=阳性和阴性综合征量表;SD=标准差;SE=标准误差。

[0897] <sup>a</sup>基线定义为在双盲期第1天施用研究药物之前进行的最后一次有效评估。

[0898] 附注:LS平均值、标准误差和p值来自混合重复测量模型,其中治疗(32mg罗鲁哌酮、64mg罗鲁哌酮和安慰剂)、访视和治疗-访视相互作用作为因子、治疗中的患者作为随机效应并且基线值作为协变量。使用非结构化协方差结构。

[0899] PSP总评分

[0900] PSP总评分相对于基线的变化的分析结果遵循与64mg罗鲁哌酮组的PANSS Marder NSFS相对于基线的变化的结果相同的趋势,显示在第12周时与安慰剂相比有统计学显著改善。基线时,各治疗组的平均(SD)PSP总评分相当(安慰剂、32mg罗鲁哌酮和64mg罗鲁哌酮组分别为52.3[12.06]、52.7[12.23]和51.9[11.92])。在第12周时,与安慰剂相比,32mg罗鲁哌酮组(0.5;95% CI:-1.4,2.4;p≤0.614)和64mg罗鲁哌酮组(3.6;95% CI:1.7,5.5;p≤0.001)的相对于基线的LS平均值变化更大;64mg罗鲁哌酮组的差异在统计学上有显著优

势,并且32mg罗鲁哌酮组未达到统计学显著性(表20)。与安慰剂相比,第4周和第8周时64mg罗鲁哌酮组的未调整p值证实PSP总评分相对于基线有较早和持续的统计学显著增加(改善)(表20)。对于合并的mITT群体,观察到PSP总评分变化的类似结果。

[0901] 表20.按访视划分的PSP总评分的总结和相对于基线的变化-双盲期、合并的ITT群体

时间 点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
基线 (BL) <sup>a</sup>				
N	254	248	254	502
平均值 (SD)	52.3 (12.06)	52.7 (12.23)	51.9 (11.92)	52.3 (12.07)
中值	50.0	50.0	50.0	50.0
最小值, 最大值	21, 80	20, 100	15, 80	15, 100
[0902] 从 BL 到第 4 周的变化				
N	222	208	212	420
平均值 (SD)	1.0 (7.23)	1.5 (7.87)	3.1 (8.33)	2.3 (8.14)
中值	0.0	0.0	1.0	0.0
最小值, 最大值	-30, 30	-50, 25	-30, 30	-50, 30
LS 平均值 (SE)	0.9 (0.51)	1.6 (0.52)	3.1 (0.52)	
LS 平均值的 95% CI	-0.1, 1.9	0.6, 2.7	2.1, 4.1	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		0.7 (-0.7, 2.1)	2.1 (0.7, 3.6)	

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.328	0.003	
从基线到第 8 周的变化				
N	131	127	128	255
平均值 (SD)	3.2 (7.71)	3.6 (7.04)	4.8 (6.61)	4.2 (6.84)
中值	2.0	2.0	3.0	3.0
最小值, 最大值	-20, 32	-15, 25	-7, 30	-15, 30
LS 平均值 (SE)	2.3 (0.60)	2.9 (0.62)	4.9 (0.61)	
LS 平均值的 95% CI	1.1, 3.5	1.7, 4.1	3.7, 6.1	
[0903] LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		0.6 (-1.0, 2.3)	2.6 (0.9, 4.3)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.452	0.003	
从基线到第 12 周的变化				
N	179	166	176	342
平均值 (SD)	3.3 (8.95)	3.5 (10.03)	6.4 (10.32)	5.0 (10.27)
中值	2.0	2.0	4.5	3.0
最小值, 最大值	-40, 22	-40, 26	-50, 40	-50, 40
LS 平均值 (SE)	2.8 (0.69)	3.3 (0.71)	6.4 (0.69)	
LS 平均值的 95% CI	1.5, 4.2	1.9, 4.7	5.1, 7.8	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		0.5 (-1.4, 2.4)	3.6 (1.7, 5.5)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.614	< 0.001	

[0904] CI=置信区间;ITT=治疗意图;LS=最小平方;PSP=个人和社会表现;SD=标准偏差;SE=标准误差。

[0905] <sup>a</sup>基线定义为在双盲期第1天施用研究药物之前进行的最后一次有效评估。

[0906] 附注:LS平均值、标准误差和p值来自混合重复测量模型,其中治疗(32mg罗鲁哌酮、64mg罗鲁哌酮和安慰剂)、访视和治疗-访视相互作用作为因子、治疗中的患者作为随机效应并且基线值作为协变量。使用非结构化协方差结构。

[0907] 与32mg罗鲁哌酮(分别为7%和26%,显示出中等到较高改善;总计33%) and安慰剂(分别为5%和25%,显示出中等到较改善;总计30%)组相比,64mg罗鲁哌酮组中的反应更大,分别为7%和36%,显示出中等改善(变化幅度7-9)到较高改善(变化幅度 $\geq 10$ );(总计43%)。与这一观察结果一致,响应者分析证实,与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组中PSP总评分相对于基线增加7分的患者在统计学上显著更多( $p \leq 0.005$ )。

[0908] CGI-S

[0909] 基线时,治疗组之间的平均(SD)CGI-S评分相当(安慰剂、32mg罗鲁哌酮和64mg罗鲁哌酮组分别为4.1[0.63]、4.1[0.62]和4.1[0.64])。在第12周时,与安慰剂相比,32mg罗鲁哌酮组(-0.1;95% CI:-0.2,0.0; $p \leq 0.084$ )和64mg罗鲁哌酮组(-0.2;95% CI:-0.3,-0.0; $p \leq 0.007$ )相对于基线的LS平均值变化更大;64mg罗鲁哌酮组的差异在统计学上有显

著优势(表21)。

[0910] 与安慰剂相比,第4周和第8周时64mg罗鲁哌酮组的未调整p值证实CGI-S评分相对于基线有较早和持续的显著不同变化(表21)。

[0911] 表21.按访视划分的CGI-S评分的总结和相对于基线的变化-双盲期、合并的ITT群体

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
基线 (BL) <sup>a</sup>				
N	255	248	254	502
平均值 (SD)	4.1 (0.63)	4.1 (0.62)	4.1 (0.64)	4.1 (0.63)
中值	4.0	4.0	4.0	4.0
最小值, 最大值	2, 6	3, 6	3, 6	3, 6
从 BL 到第 2 周的变化				
N	164	168	169	337
平均值 (SD)	-0.1 (0.51)	-0.1 (0.47)	-0.1 (0.55)	-0.1 (0.51)
中值	0.0	0.0	0.0	0.0
最小值, 最大值	-2, 2	-2, 2	-3, 1	-3, 2
[0912] LS 平均值 (SE)	-0.1 (0.04)	-0.1 (0.04)	-0.1 (0.04)	
LS 平均值的 95% CI	-0.1, -0.0	-0.1, 0.0	-0.2, -0.0	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		0.0 (-0.1, 0.1)	-0.0 (-0.1, 0.1)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.752	0.826	
从 BL 到第 4 周的变化				
N	224	208	212	420
平均值 (SD)	-0.0 (0.49)	-0.1 (0.50)	-0.3 (0.56)	-0.2 (0.54)
中值	0.0	0.0	0.0	0.0
最小值, 最大值	-2, 2	-2, 1	-3, 2	-3, 2
LS 平均值 (SE)	-0.0 (0.03)	-0.1 (0.03)	-0.2 (0.03)	
LS 平均值的 95% CI	-0.1, 0.0	-0.2, -0.0	-0.3, -0.2	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.2 (-0.3, -0.1)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.151	< 0.001	

从 BL 到第 8 周的变化				
N	194	185	188	373
平均值 (SD)	-0.2 (0.59)	-0.3 (0.58)	-0.3 (0.66)	-0.3 (0.62)
中值	0.0	0.0	0.0	0.0
最小值, 最大值	-2, 2	-3, 1	-3, 1	-3, 1
LS 平均值 (SE)	-0.1 (0.04)	-0.2 (0.04)	-0.3 (0.04)	
LS 平均值的 95% CI	-0.2, -0.0	-0.3, -0.1	-0.4, -0.2	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.1 (-0.2, 0.1)	-0.2 (-0.3, -0.1)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.364	0.003	

[0913]

时间点	罗鲁哌酮			总计 (N = 502)
	安慰剂 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
从基线到第 12 周的变化				
N	182	167	176	343
平均值 (SD)	-0.2 (0.63)	-0.4 (0.65)	-0.4 (0.69)	-0.4 (0.67)
中值	0.0	0.0	0.0	0.0
最小值, 最大值	-3, 2	-3, 1	-3, 1	-3, 1
LS 平均值 (SE)	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	
LS 平均值的 95% CI	-0.3, -0.1	-0.4, -0.2	-0.5, -0.3	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安慰剂)		-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.2 (-0.3, -0.0)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.084	0.007	

[0914] CGI-S=临床总体印象-严重程度量表;CI=置信区间;ITT=意向治疗;LS=最小平方;SD=标准差;SE=标准误差。

[0915] <sup>a</sup>基线定义为在双盲期第1天施用研究药物之前进行的最后一次有效评估。

[0916] 附注:LS平均值、标准误差和p值来自混合重复测量模型,其中治疗(32mg罗鲁哌酮、64mg罗鲁哌酮和安慰剂)、访视和治疗-访视相互作用作为因子、治疗中的患者作为随机效应并且基线值作为协变量。使用非结构化协方差结构。

[0917] CGI-I

[0918] 对于第12周时的CGI-I评分,与安慰剂相比,32mg罗鲁哌酮组的LS平均值没有差异(-0.0;95% CI:-0.2,0.2;p≤0.760),并且与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组的LS平均值在统计学上有显著优势(-0.2;95% CI:-0.4,-0.0;p≤0.037)(表22)。第4周和第8周的64mg罗鲁哌酮组的未调整p值证实CGI-I评分相对于安慰剂有较早和持续的显著不同变化(表22)。仅在第4周时,32mg罗鲁哌酮组的未调整p值具有统计学显著性。

[0919] 表22.按访视划分的CGI-I评分总结-双盲期、合并的ITT群体

时间点	安慰剂 (N = 255)	罗鲁哌酮		总计 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
第 2 周				
N	162	162	166	328
平均值 (SD)	3.8 (0.67)	3.9 (0.68)	3.8 (0.74)	3.9 (0.71)
中值	4.0	4.0	4.0	4.0
最小值, 最大值	2, 6	2, 6	2, 6	2, 6
LS 平均值 (SE)	3.8 (0.05)	3.9 (0.05)	3.8 (0.05)	
LS 平均值的 95% CI	3.7, 3.9	3.8, 4.0	3.7, 3.9	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		0.0 (-0.1, 0.2)	0.0 (-0.1, 0.2)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.518	0.841	
第 4 周				
N	224	208	212	420
平均值 (SD)	3.8 (0.73)	3.6 (0.76)	3.5 (0.72)	3.6 (0.74)
中值	4.0	4.0	4.0	4.0
最小值, 最大值	2, 6	2, 6	2, 6	2, 6
LS 平均值 (SE)	3.8 (0.05)	3.6 (0.05)	3.6 (0.05)	
LS 平均值的 95% CI	3.7, 3.9	3.5, 3.7	3.5, 3.7	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		-0.2 (-0.3, -0.0)	-0.2 (-0.4, -0.1)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.022	0.003	

[0920]

时间点	罗鲁哌酮			总计 (N = 502)
	安慰剂 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
第 8 周				
N	194	185	188	373
平均值 (SD)	3.6 (0.78)	3.4 (0.80)	3.4 (0.81)	3.4 (0.81)
中值	4.0	3.0	3.0	3.0
最小值, 最大值	1, 6	2, 6	2, 6	2, 6
LS 平均值 (SE)	3.6 (0.06)	3.5 (0.06)	3.4 (0.06)	
LS 平均值的 95% CI	3.5, 3.8	3.4, 3.7	3.3, 3.6	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.2 (-0.4, -0.0)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.205	0.019	
第 12 周				
N	182	167	176	343
平均值 (SD)	3.5 (0.86)	3.4 (0.82)	3.3 (0.85)	3.3 (0.83)
中值	3.0	3.0	3.0	3.0
最小值, 最大值	1, 6	1, 5	1, 5	1, 5
LS 平均值 (SE)	3.6 (0.06)	3.5 (0.07)	3.4 (0.07)	
LS 平均值的 95% CI	3.4, 3.7	3.4, 3.7	3.2, 3.5	
LS 平均值的差异 (95% CI) (相对于安 慰剂)		-0.0 (-0.2, 0.2)	-0.2 (-0.4, -0.0)	
p 值 (相对于安慰剂)		0.760	0.037	

[0922] CGI-I=临床总体印象-改善量表;CI=置信区间;ITT=意向治疗;LS=最小平方;SD=标准差;SE=标准误差。

[0923] 附注:LS平均值、标准误差和p值来自混合重复测量模型,其中治疗(32mg罗鲁哌酮、64mg罗鲁哌酮和安慰剂)、访视和治疗-访视相互作用作为因子、治疗中的患者作为随机效应并且基线CGI-S值作为协变量。使用非结构化协方差结构。

[0924] 合并功效数据的总体统计测试(GST)

[0925] 对于合并数据,使用来自研究MIN-101C07的mITT群体,将来自研究MIN-101C03的主要和次要功效终点与来自研究MIN-101C07的主要和关键次要功效终点组合的GST对于两个罗鲁哌酮剂量组均实现了总体显著功效,p值为0.0249(32mg)和0.0001(64mg;图8)。如针对个别研究所述,在从研究MIN-101C03和研究MIN-101C07添加若干次要终点之后的另外GST显示,32mg和64mg罗鲁哌酮剂量组均实现总体显著功效,p值分别为0.0149和0.0001(图8)。这些发现支持以下结论:对于合并数据,两种剂量的罗鲁哌酮均优于安慰剂,并且观察到的治疗效果是罗鲁哌酮的真实效果。

[0926] 复发

[0927] 在合并的ITT群体中经历复发的患者的数量(百分比)在安慰剂(14[5%])和64mg罗鲁哌酮组(16[6%])中相似,并且在32mg罗鲁哌酮组(19[8%])中更高(表23)。在复发的患者中,对于安慰剂组,平均距离复发天数为79.4天,对于32mg和64mg罗鲁哌酮组,平均距离复发天数分别为128.3天和81.4天(表23和图9)。

[0928] 表23.复发率总结-双盲期、合并的ITT群体

	罗鲁哌酮			
	安慰剂 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	总计 (N = 502)
经历复发的患者	14 (5%)	19 (8%)	16 (6%)	35 (7%)
逻辑回归		0.434	0.773	0.546
p 值 <sup>a</sup>				
距离复发天数 (卡普兰-迈尔估计值)				
[0929] n (检删数)	255 (241)	248 (229)	254 (238)	502 (467)
平均值	79.4	128.3	81.4	128.9
SE	0.79	2.04	0.99	1.37
中值	NA	137.0	NA	137.0
95% CI	NA, NA	NA, NA	NA, NA	137.0, NA
Q1, Q3	NA, NA	137.0, 137.0	NA, NA	137.0, NA
p 值 <sup>b</sup>				0.618

[0930] CI = 置信区间; ITT = 意图治疗; NA = 不适用; PANSS = 阳性和阴性综合征量表; Q = 四分位数; SE = 标准误差。

[0931] <sup>a</sup> p值来自逻辑回归, 其中治疗因子和基线PANSS总评分作为协变量。

[0932] <sup>b</sup> p值来自基于Cox比例风险模型的无治疗差异的测试, 所述模型具有治疗组和基线PANSS总评分的协变量。

[0933] 使用罗鲁哌酮后的抗精神病有效性

[0934] 专门分析了罗鲁哌酮施用对抗精神病药物功效的潜在影响, 以评估服用罗鲁哌酮且表现出阳性症状恶化的患者在停止罗鲁哌酮并开始抗精神病治疗后是否经历益处减少。在MIN-101C03和MIN-101C07中, 有57名患者在DB期间报告了AE/SAE, 这些AE/SAE需要停用罗鲁哌酮并用抗精神病药治疗。无论接受的治疗如何, 症状改善的中值时间是相当的(安慰剂19天、32mg罗鲁哌酮12天和64mg罗鲁哌酮17天)。开始抗精神病药后症状得到改善的中值时间在接受安慰剂的患者中在数值上大于接受罗鲁哌酮的患者, 但这些数字太小而无法推断出任何差异。抗精神病药改善症状的这些持续时间与文献中报告的范围一致(Agid, O. 等人“抗精神病药作用的“延迟起效”——这个想法的时机已经到来又过去(The “delayed onset” of antipsychotic action—an idea whose time has come and gone.)”(J Psychiatry Neurosci.) 2006; 31 (2): 93-100)。这些数据证实, 抗精神病药的功效不会因暴露于罗鲁哌酮而降低或影响。

[0935] 子群体中的结果的比较

[0936] 在合并的ITT群体中对DB期的NSFS、PSP总评分、CGI-S和CGI-I进行亚组分析。亚组分析包括年龄( $\leq 40$ 岁,  $> 40$ 岁)、BMI ( $< 25\text{kg/m}^2$ ,  $25$ 到 $< 30\text{kg/m}^2$ ,  $\geq 30\text{kg/m}^2$ )、性别(男性, 女性)、人种(白人, 其它)、既往抗精神病药使用(仅在研究之前服用抗精神病药物的患者组)、

基线PANSS Marder NSFS评分 (<20, ≥20到<30, ≥30)、基线CGI-S (<4, ≥4) 和CYP2D6 (仅正常/泛组)。此外,针对研究MIN-101C07呈现了美国患者与世界其它地区患者相比按地区划分的亚组分析,这是唯一包括美国患者的研究。

[0937] 年龄(≤40岁相对于>40岁)-总体上,按年龄亚组(≤40岁和>40岁),观察到的32mg和64mg罗鲁哌酮组相对于安慰剂的各种功效终点的治疗差异相当。

[0938] 体重指数-总体上,在正常(<25kg/m<sup>2</sup>)和超重(25到<30kg/m<sup>2</sup>)的BMI亚组中,64mg和32mg罗鲁哌酮组的功效与安慰剂相比大体上相似。在64mg罗鲁哌酮组中,在肥胖(≥30kg/m<sup>2</sup>)BMI亚组中观察到比其它BMI类别更低的功效改善。由于样品量小,在肥胖亚组中的64mg罗鲁哌酮组中观察到的较低功效应谨慎解释,并且可能是由于罗鲁哌酮的暴露量减少。对于第12周时NSFS评分相对于基线的变化,与安慰剂相比,64mg罗鲁哌酮组在正常和超重BMI亚组中均具有更大的改善(与安慰剂相比,相对于基线的LS平均值变化分别为-1.7和-1.4),而肥胖患者亚组的改善较小(与安慰剂相比,相对于基线的LS平均值变化为-0.1)。

[0939] 性别-总体上,与安慰剂相比,在64mg罗鲁哌酮组未观察到性别差异。

[0940] 人种-由于本研究的患者主要为白人(694/757[91.7%]患者为白人,63/757[8.3%]患者为其它人种),因此对于任何终点,在白人亚组与其它人种亚组之间无法进行有意义的比较。

[0941] 既往抗精神病药使用-亚组分析证实了在这些患者中,对于大多数终点,64mg罗鲁哌酮优于安慰剂。

[0942] 疾病严重程度(中度相对于重度相对于极重度)

[0943] ●基线NSFS评分:总的来说,在基线时NSFS<20的患者(严重度较低的疾病;n=8)中观察到的64mg罗鲁哌酮与安慰剂相比的作用类似于在基线时NSFS评分≥20到<30的患者(中等严重疾病;n=221)中观察到的作用,而在基线时NSFS≥30的患者(严重疾病;n=25)中未观察到与安慰剂相比有作用。然而,基于所述组中的样本量较小而安慰剂中的变化性较大,因此严重组中的结果应谨慎解释。通过NSFS基线评分,与安慰剂相比,在64mg罗鲁哌酮组的PSP总评分中观察到相似的结果。对于按NSFS基线评分组划分的32mg罗鲁哌酮与安慰剂相比,以及按基线评分组划分的PSP总评分,观察到相似的模式。

[0944] ●基线CGI-S评分:总的来说,在基线时患有中度到重度疾病的患者中观察到的64mg罗鲁哌酮相比于安慰剂的效果(CGI-S评分≥4;n=218)与在基线时患有轻度疾病的患者中观察到的效果(CGI-S评分<4;n=36)相似。基线时患有轻度疾病的患者数量少,无法得出结论。通过CGI-S基线评分,观察到64mg罗鲁哌酮组的PSP总评分与安慰剂的相似趋势。对于按NSFS基线评分组划分的32mg罗鲁哌酮与安慰剂相比,以及按基线评分组划分的PSP总评分,观察到相似的模式。

[0945] 美国患者与非美国患者的功效-在研究MIN-101C07的基线的ITT群体中,美国地区有81名患者([安慰剂和罗鲁哌酮组中各27名患者]),而世界其它地区有432名患者(安慰剂组中145名患者,32mg罗鲁哌酮组中143名患者,64mg罗鲁哌酮组中144名患者)。对这2个亚组的NSFS从基线到第12周的变化亚组分析显示,两个地区中的所有治疗组的结果显示出大体上相似的结果。64mg剂量在美国地点和非美国地点均显示出稳健的效果,尽管美国的安慰剂反应更大,但美国地点的效应大小(0.32)大于非美国地点的效应大小(0.20)。由于

美国地区的样本量较小,因此应谨慎解释这些结果。

[0946] 功效和/或耐受性效应的持久性

[0947] 在DB期期间观察到的功效参数的改善是持续的并且在OL期期间继续。总的来说,32mg和64mg罗鲁哌酮全程组中的患者的NSFS和PSP总评分相对于基线的变化在整个OL期持续存在,并且从安慰剂换用32mg和64mg罗鲁哌酮的患者所观察到的功效参数的变化与DB期期间的罗鲁哌酮组一致(图10和图11)。此外,基于研究MIN-101C07,在随访时,当患者不再接受罗鲁哌酮时,两种剂量的NSFS评分的改善在最后一次给药后持续至少2周(表24)。CGI-S和CGI-I评分相对于基线的变化在OL期期间继续显示出改善(图12和图13)。总之,OL期的结果证实,基于NSFS评分的主要功效终点,用32mg或64mg罗鲁哌酮治疗的患者中有持续和稳健的反应,并且得到在PSP总评分(研究MIN-101C07中的关键次要终点)以及CGI-S和CGI-I情况下观察到的结果的支持。

[0948] 开放标签综合功效结果

[0949] NSFS-32mg和64mg罗鲁哌酮组在DB期期间观察到的平均NSFS评分的改善持续并在OL期期间继续,包括在研究治疗结束后2周(基于研究MIN-101C07中第54周的评估)。对于从安慰剂换用32mg和64mg罗鲁哌酮的患者,也观察到平均NSFS评分相对于基线的改善,所述改善在DB期期间与罗鲁哌酮治疗组一致(表24和图10)。尽管第24周是研究MIN-101C03与MIN-101C07之间在OL期中共享的唯一常见周,但从图10可以看出,在32mg和64mg罗鲁哌酮组的OL期期间NSFS评分的改善得以维持。

[0950]

表 24. 第 24 周、第 52 周和第 54 周时相对于基线的 NSFS 评分变化的汇总 - OL 和 WS, 合并的 ITT 群体

时间点	DB 中安慰剂转而 OL 中罗鲁派酮			任何时间的罗鲁派酮		
	32 mg (N = 128)	64 mg (N = 127)	总计 (N = 255)	32 mg (N = 376)	64 mg (N = 381)	总计 (N = 502)
<b>活性基线 (BL) <sup>a</sup></b>						
N	84	82	166	332	336	502
平均值 (SD)	21.6 (4.53)	22.2 (4.04)	21.9 (4.29)	24.3 (4.21)	24.6 (3.88)	25.3 (3.59)
中值	22.0	23.0	22.0	24.0	24.0	25.0
最小值, 最大值	7, 31	11, 31	7, 31	7, 39	11, 36	16, 39
<b>开放标签 BL</b>						
N	84	82	166	236	239	309
平均值 (SD)	21.6 (4.53)	22.2 (4.04)	21.9 (4.29)	21.5 (4.54)	21.3 (4.53)	21.2 (4.64)
中值	22.0	23.0	22.0	22.0	21.0	21.0
最小值, 最大值	7, 31	11, 31	7, 31	7, 35	7, 31	7, 35
<b>研究 BL</b>						
N	128	127	255	376	381	502
平均值 (SD)	24.3 (3.41)	24.8 (3.32)	24.6 (3.37)	24.9 (3.61)	25.1 (3.45)	25.3 (3.59)
中值	24.0	25.0	24.0	24.0	25.0	25.0
最小值, 最大值	17, 35	17, 34	17, 35	16, 39	17, 36	16, 39
<b>从活性 BL 到第 24 周的变化</b>						
N	72	65	137	195	185	243
平均值 (SD)	-2.1 (2.56)	-1.8 (3.55)	-1.9 (3.06)	-3.7 (3.45)	-4.2 (3.92)	-5.1 (3.52)
中值	-2.0	-2.0	-2.0	-4.0	-4.0	-5.0
最小值, 最大值	-8, 5	-11, 11	-11, 11	-15, 7	-16, 11	-16, 7
<b>从开放标签 BL 到第 24 周的变化</b>						
N	72	65	137	195	185	243
平均值 (SD)	-2.1 (2.56)	-1.8 (3.55)	-1.9 (3.06)	-1.4 (2.51)	-1.6 (3.02)	-1.3 (2.56)
中值	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-1.0	-1.0
最小值, 最大值	-8, 5	-11, 11	-11, 11	-9, 8	-11, 11	-9, 8

[0951]

时间点	DB 中安慰剂转而 OL 中罗鲁派酮			任何时间的罗鲁派酮		
	32 mg (N = 128)	64 mg (N = 127)	总计 (N = 255)	32 mg (N = 376)	64 mg (N = 381)	总计 (N = 502)
<b>从研究 BL 到第 24 周的变化</b>						
N	72	65	137	195	185	243
平均值 (SD)	-5.3 (3.72)	-4.2 (3.38)	-4.8 (3.60)	-4.9 (3.61)	-5.0 (3.49)	-5.1 (3.52)
中值	-5.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0	-5.0
最小值, 最大值	-15, 3	-10, 3	-15, 3	-15, 7	-16, 3	-16, 7
<b>从活性 BL 到第 52 周的变化</b>						
N	34	34	68	100	89	121
平均值 (SD)	-4.5 (3.60)	-4.9 (4.72)	-4.7 (4.17)	-5.7 (3.95)	-6.7 (4.23)	-7.0 (3.84)
中值	-4.0	-6.0	-5.0	-5.0	-7.0	-6.0
最小值, 最大值	-14, 1	-15, 5	-15, 5	-16, 4	-16, 5	-16, 4
<b>从开放标签 BL 到第 52 周的变化</b>						
N	34	34	68	100	89	121
平均值 (SD)	-4.5 (3.60)	-4.9 (4.72)	-4.7 (4.17)	-3.3 (3.23)	-4.3 (3.77)	-3.2 (2.99)
中值	-4.0	-6.0	-5.0	-3.0	-4.0	-3.0
最小值, 最大值	-14, 1	-15, 5	-15, 5	-14, 6	-15, 5	-10, 6
<b>从研究 BL 到第 52 周的变化</b>						
N	34	34	68	100	89	121
平均值 (SD)	-7.9 (3.69)	-7.0 (3.76)	-7.5 (3.72)	-6.9 (3.95)	-7.5 (3.61)	-7.0 (3.84)
中值	-8.0	-7.5	-8.0	-6.0	-7.0	-6.0
最小值, 最大值	-16, -1	-14, 0	-16, 0	-16, 4	-16, 1	-16, 4
<b>从活性 BL 到第 54 周的变化</b>						
N	35	32	67	105	87	125
平均值 (SD)	-4.7 (3.60)	-4.2 (4.78)	-4.4 (4.18)	-5.7 (3.55)	-6.6 (4.40)	-7.0 (3.56)
中值	-4.0	-5.0	-5.0	-6.0	-7.0	-7.0
最小值, 最大值	-11, 1	-14, 7	-14, 7	-14, 1	-16, 7	-16, 0
<b>从开放标签 BL 到第 54 周的变化</b>						
N	35	32	67	105	87	125

[0952]

时间点	DB 中安慰剂转而 OL 中罗鲁哌酮			任何时间的罗鲁哌酮		
	32 mg (N = 128)	64 mg (N = 127)	总计 (N = 255)	32 mg (N = 376)	64 mg (N = 381)	总计 (N = 502)
平均值 (SD)	-4.7 (3.60)	-4.2 (4.78)	-4.4 (4.18)	-3.3 (3.45)	-4.0 (3.88)	-3.2 (3.29)
中值	-4.0	-5.0	-5.0	-3.0	-4.0	-3.0
最小值, 最大值	-11, 1	-14, 7	-14, 7	-11, 8	-14, 7	-11, 8
<b>从研究 BL 到第 54 周的变化</b>						
N	35	32	67	105	87	125
平均值 (SD)	-7.9 (4.29)	-6.6 (4.15)	-7.3 (4.25)	-6.8 (3.80)	-7.4 (3.81)	-7.0 (3.56)
中值	-7.0	-7.0	-7.0	-6.0	-7.0	-7.0
最小值, 最大值	-21, -1	-18, 3	-21, 3	-21, 0	-18, 3	-16, 0

DB = 双盲; ITT = 意向治疗; NSFS = PANSS Marder 阴性症状因子评分; OL = 开放标签; PANSS = 阳性和阴性综合征量表; SD = 标准差。  
 a 活性基线被定义为在罗鲁哌酮的第一剂量之前获得的最后一个有效值。  
 b OL 基线定义为在 OL 研究药物的第一剂量之前获得的最后一个有效值。  
 c 研究基线定义为在双盲期间在研究药物的第一剂量之前获得的最后一个有效值。附注: 患者数量在第 52 周和第 54 周减少, 因为不  
 5 包括研究 MIN-101C03 患者。

[0953] PSP总评分

[0954] 在研究MIN-101C07中,在DB期期间观察到的32mg和64mg罗鲁哌酮组的PSP总评分

的改善是持续的并且在OL期期间继续存在(图11)(研究MIN-101C03中在OL期中未采集PSP总评分)。在第52周时,与安慰剂转用64mg治疗组(11.8)相比,在安慰剂转用32mg治疗组(11.7)中观察到相似的PSP总评分相对于活性基线的平均值变化。

[0955] CGI-S

[0956] 在DB期期间观察到的32mg和64mg罗鲁哌酮组的CGI-S评分的改善是持续的并且在OL期期间继续存在,并且在从安慰剂转用32mg和64mg罗鲁哌酮的患者中所观察到的CGI-S相对于基线的变化在DB期期间与罗鲁哌酮治疗组一致(图12)。

[0957] CGI-I

[0958] 在DB期期间观察到的32mg和64mg罗鲁哌酮组的CGI-I评分的改善是持续的并且在OL期期间继续存在,并且在从安慰剂转用32mg和64mg罗鲁哌酮的患者中所观察到的CGI-I评分的改善在DB期期间与罗鲁哌酮治疗组一致(图13)。

[0959] 复发

[0960] 相对于所有4个治疗组的文献报告,在OL期期间在ITT群体中经历复发(症状恶化)的患者的数量(百分比)较低(安慰剂转用32mg罗鲁哌酮为9[11%],安慰剂转用64mg罗鲁哌酮为1[1%],全程32mg罗鲁哌酮为10[7%],并且全程64mg罗鲁哌酮为12[8%])。在复发的患者中,总体安慰剂转用罗鲁哌酮组的平均距离复发天数为256.3,32mg罗鲁哌酮组为234.8,并且64mg罗鲁哌酮组为188.1。整期的距离复发时间的卡普兰-迈尔图示于图14中。

[0961] 虽然研究停止率在不同研究和所评估的抗精神病药物之间差异很大,但文献中报告的在类似研究持续时间内的停止率对于服用安慰剂的患者为约40%,并且对于服用抗精神病药物的患者为约20%或更高。例如参见Leucht等人,“抗精神病药物与安慰剂在预防精神分裂症复发方面的比较:系统综述和meta分析”,[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com),2012年6月2日,379,2063-2071,(药物在1年后的复发率为27%-数据来自涉及6,493名患者的65项试验的116份报告);Arato等人,“40、80和160mg/天齐拉西酮治疗慢性精神分裂症的1年、双盲、安慰剂对照试验:齐拉西酮在精神分裂症中的扩展使用(ZEUS)研究(A1-year,double-blind,placebo-controlled trial of ziprasidone 40,80and160mg/day in chronic schizophrenia:the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study)”,《国际临床精神药理学(International Clinical Psychopharmacology)》,2002,17,207-215,(40、80和160mg/天齐拉西酮组一年后复发率分别为43%、35%和36%);和Durgam等人,“预防精神分裂症患者复发的长期卡利拉嗪治疗:随机、双盲、安慰剂对照试验(Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia:Arandomized,double-blind,placebo-controlled trial)”,《精神分裂症研究(Schizophrenia Research)》,2016,176,264-271,(卡利拉嗪,复发率为24.8%)。

[0962] 实施例5-两项后期临床研究的总结

[0963] 在研究#1的36周和研究#2的52周中,仅在有限数量的患者中发生阳性症状的再出现或增加。这通过阳性症状PANSS分量表评分和PANSS总评分两者的稳定性以及通过低复发发生率来反映。研究#1中只有15.2%的受试者并且研究#2中只有11.7%的受试者由于阳性症状恶化而停止参与研究。

[0964] (表25.)

[0965] 表25.按研究阶段和总体划分的复发

	阶段	研究#1 (n = 244)	研究#2 (n = 513)
[0966]	双盲 (12 周)	11.5%	6.8%
	开放标签	6% (24 周内)	7.5% (40 周内)
	总体	15.2% (36 周内)	11.7% (52 周内)

[0967] 相比之下,文献中报告的其它抗精神病药物的复发率更高(如上文所述)。与文献中报告的停止率相比,在申请人的研究中观察到的这一低停止率进一步凸显了罗鲁哌酮在预防一般精神分裂症患者以及根据这两项研究的入选标准选择的精神分裂症患者群体的复发方面的独特特征。

[0968] 实施例6:罗鲁哌酮单一疗法预防复发超过2+年

[0969] 患者X表现为情感淡漠和情绪表达受限,除了看电视和每周偶尔参加数小时的职业治疗外,做其它事情的动力不足。患者不能完全集中注意力,甚至无法阅读。在使用罗鲁哌酮(64mg/天)的单一疗法期间,患者观察到其阴性和认知症状逐渐得到改善。这使患者得以找到工作。其情感不再受到限制,并且其定期阅读完整的小说,集中注意力也没有任何困难,并享受和期待所有的各种日常活动。在服用罗鲁哌酮(64mg/天)作为单一疗法的两年里,其病情没有复发过。

研究1-PANSS阳性症状子评分

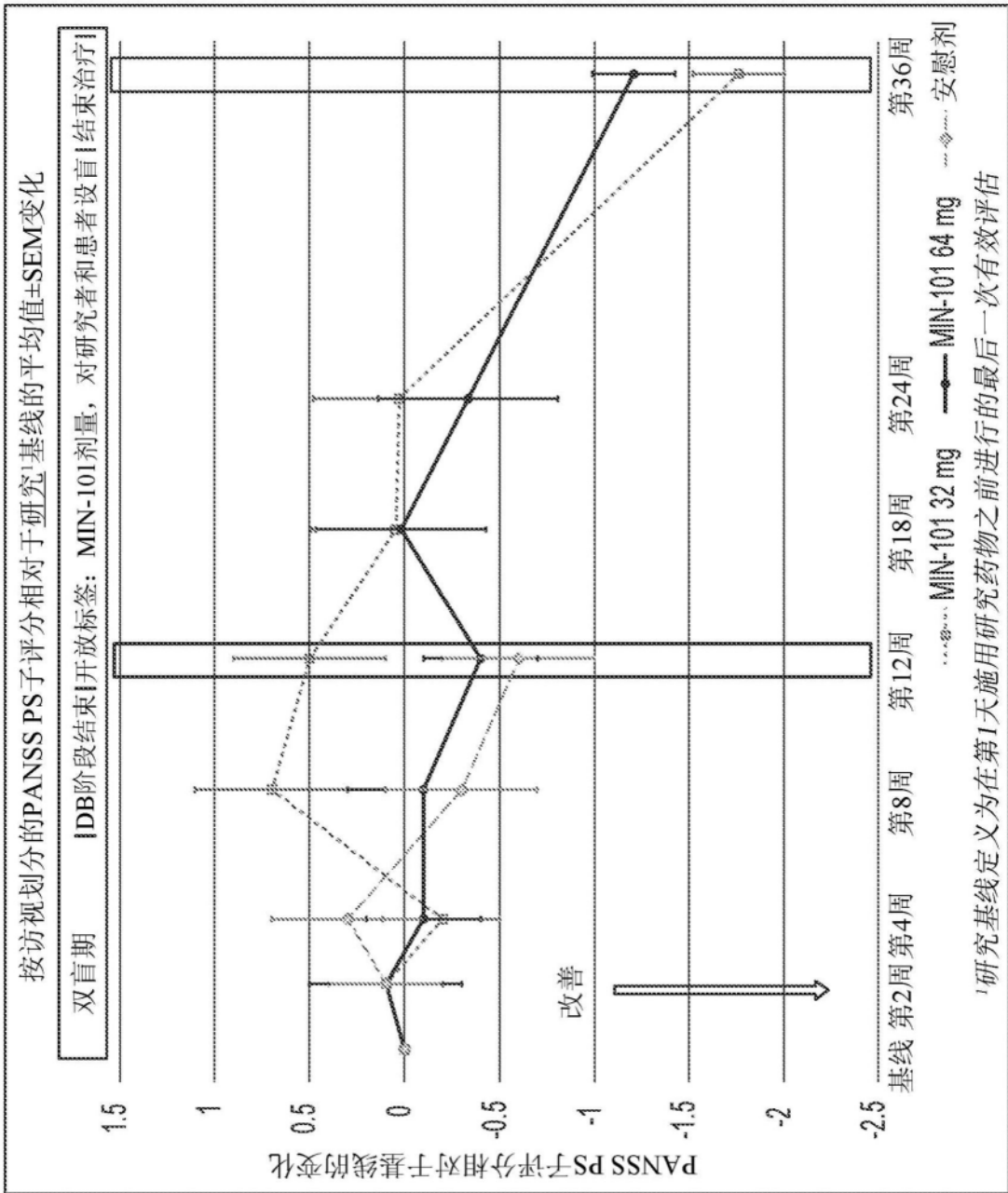
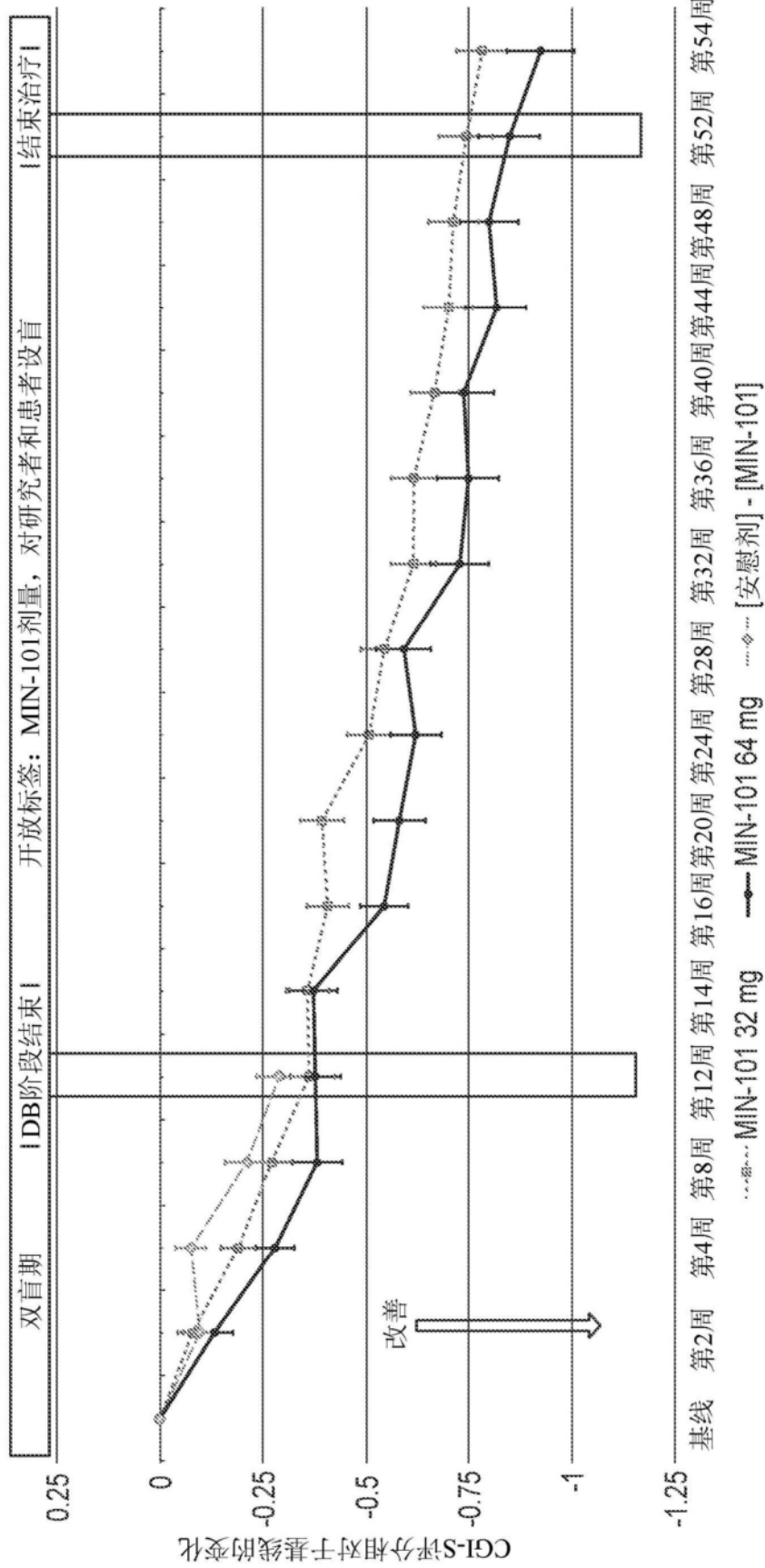


图1

研究2 - CGI-S

按访视划分的CGI-S评分相对于研究基线的平均值±SEM变化



<sup>1</sup> 研究基线定义为在第1天施用研究药物之前进行的最后一次有效评估

图2

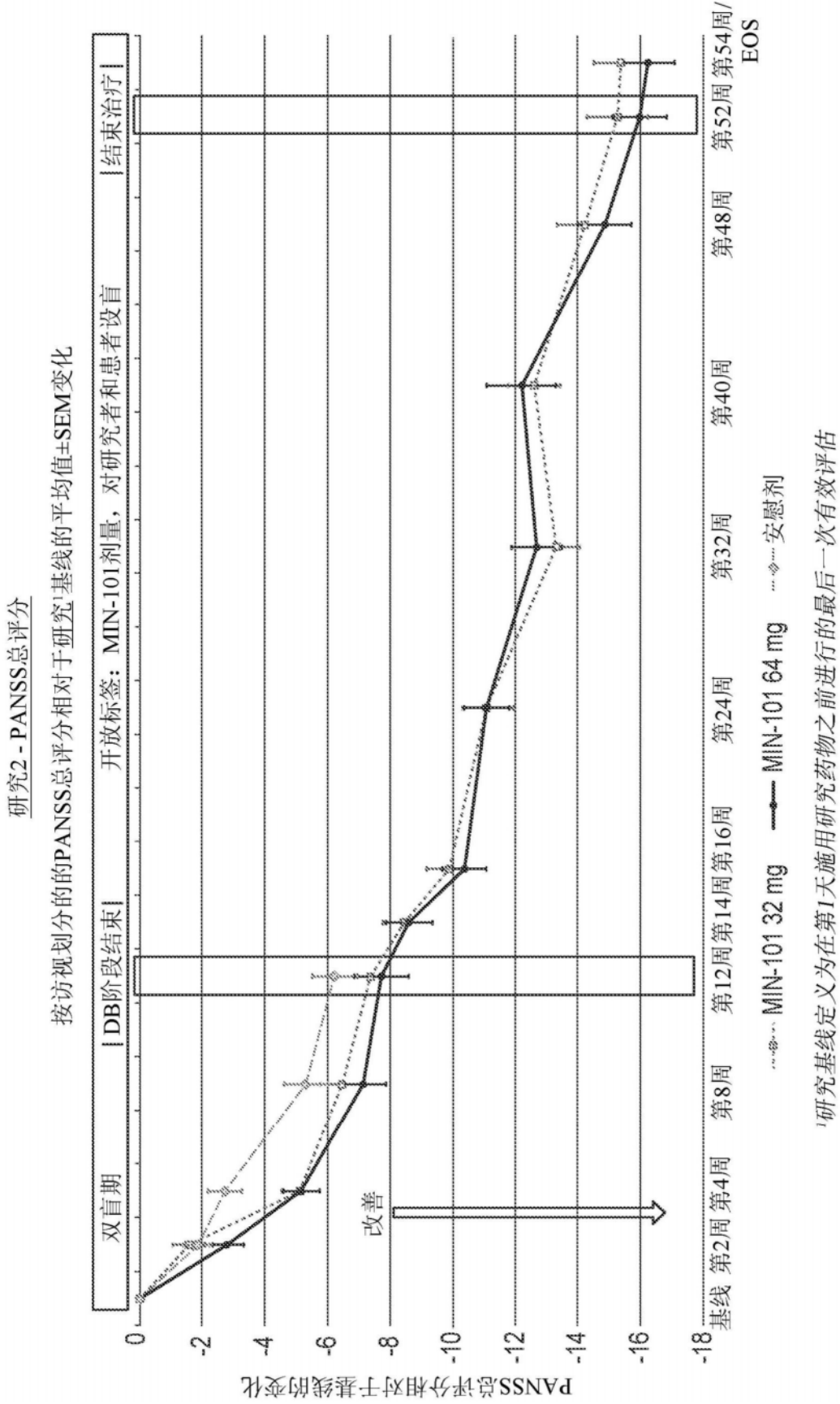


图3

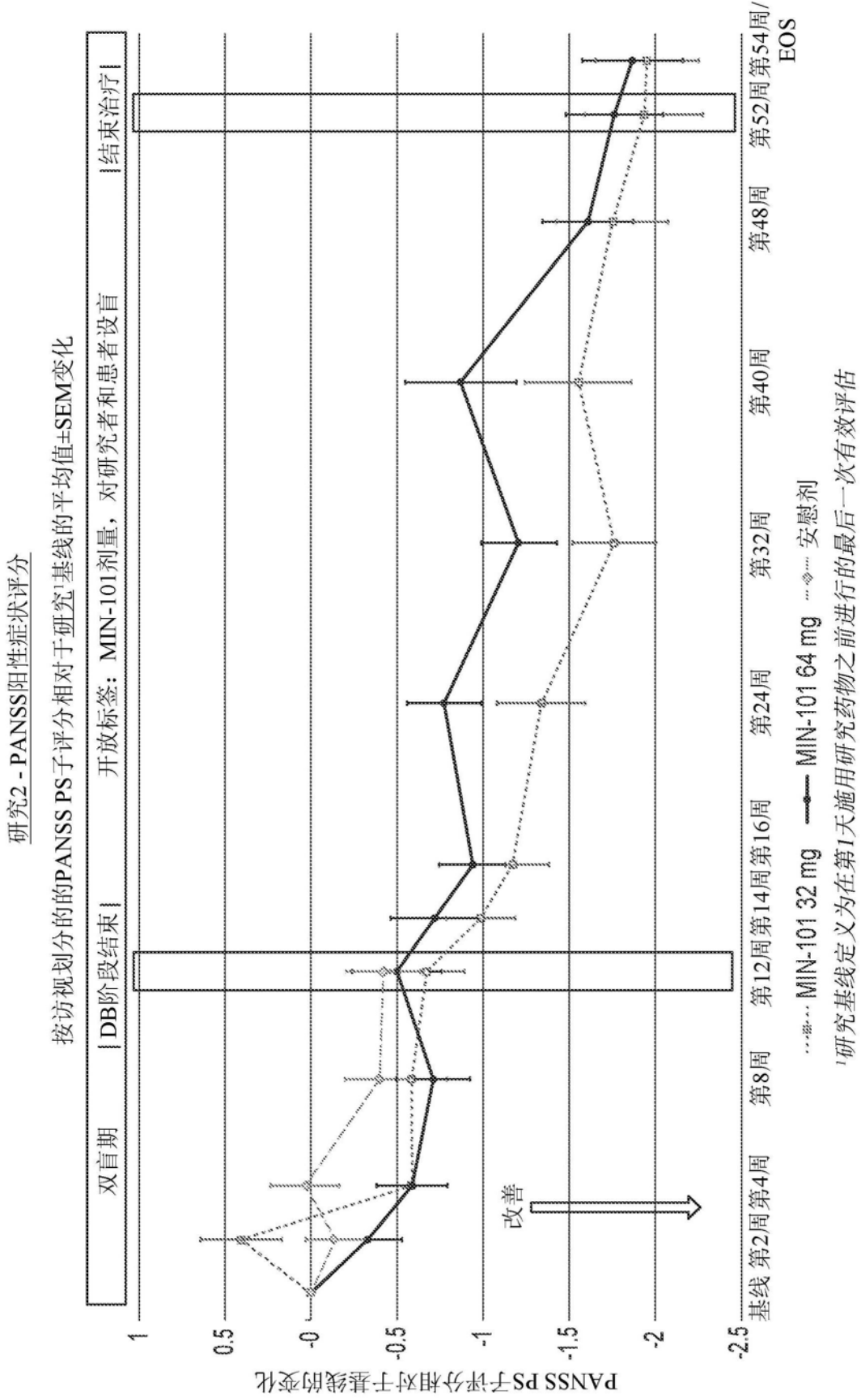


图4

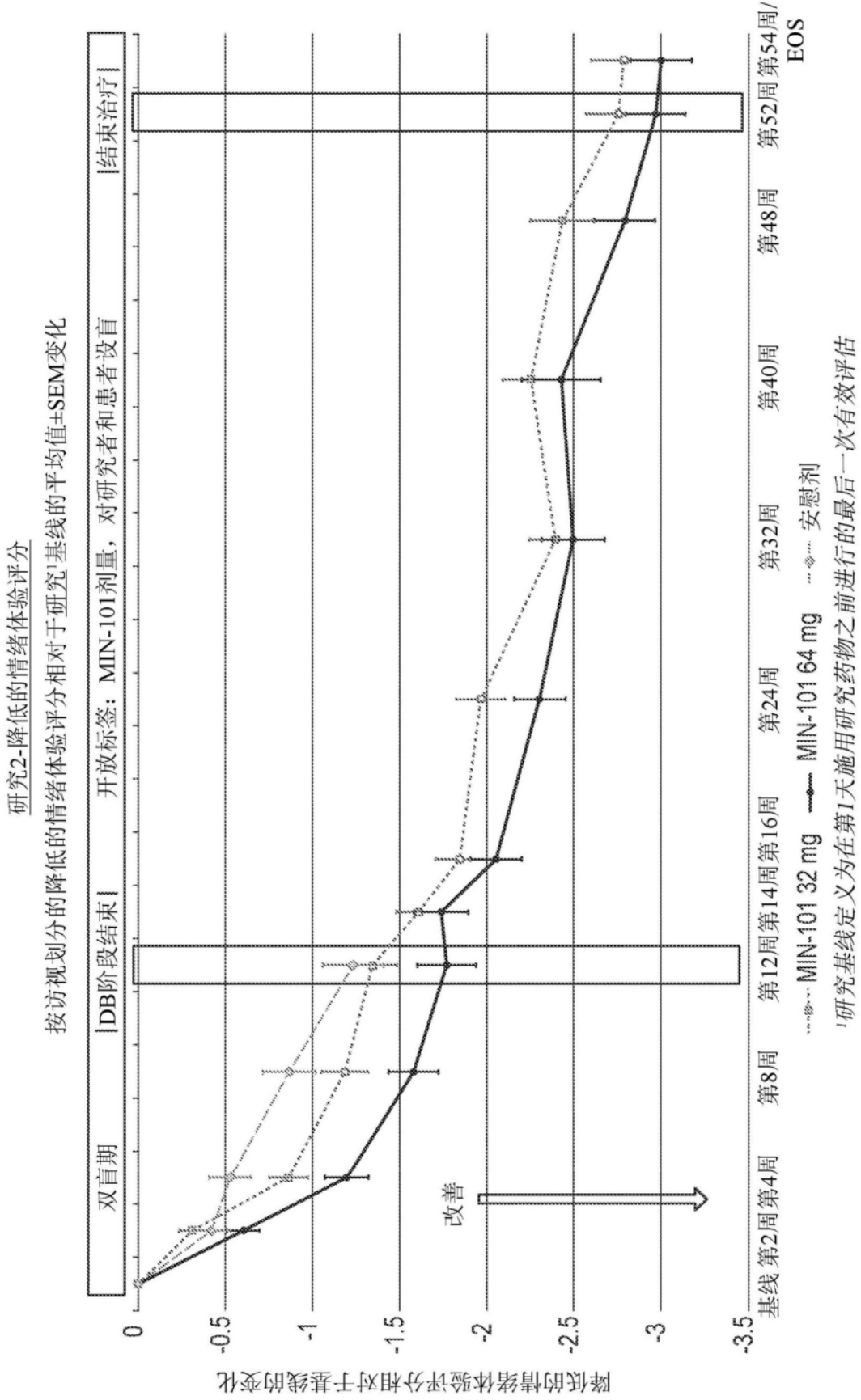


图5

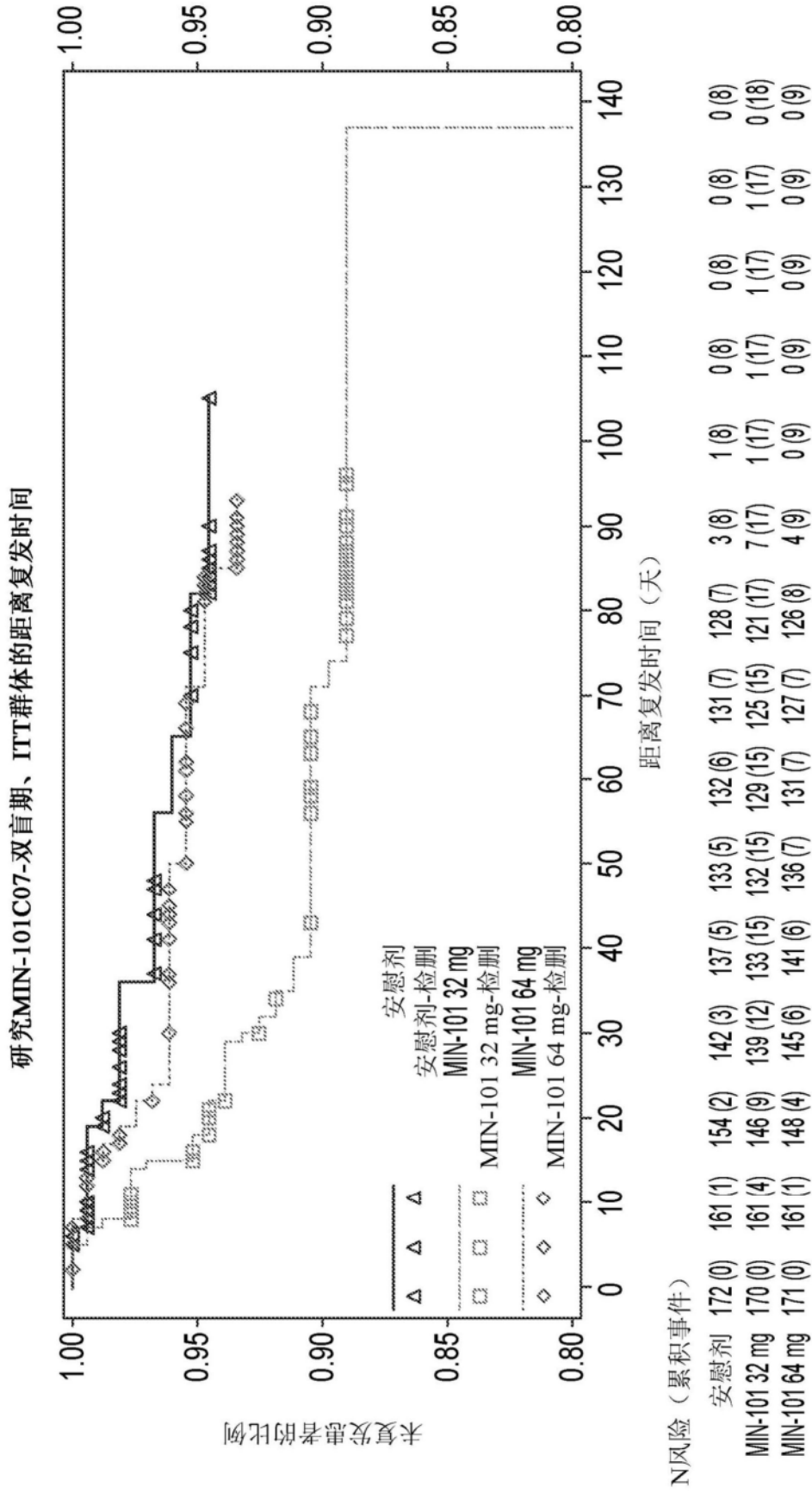


图6

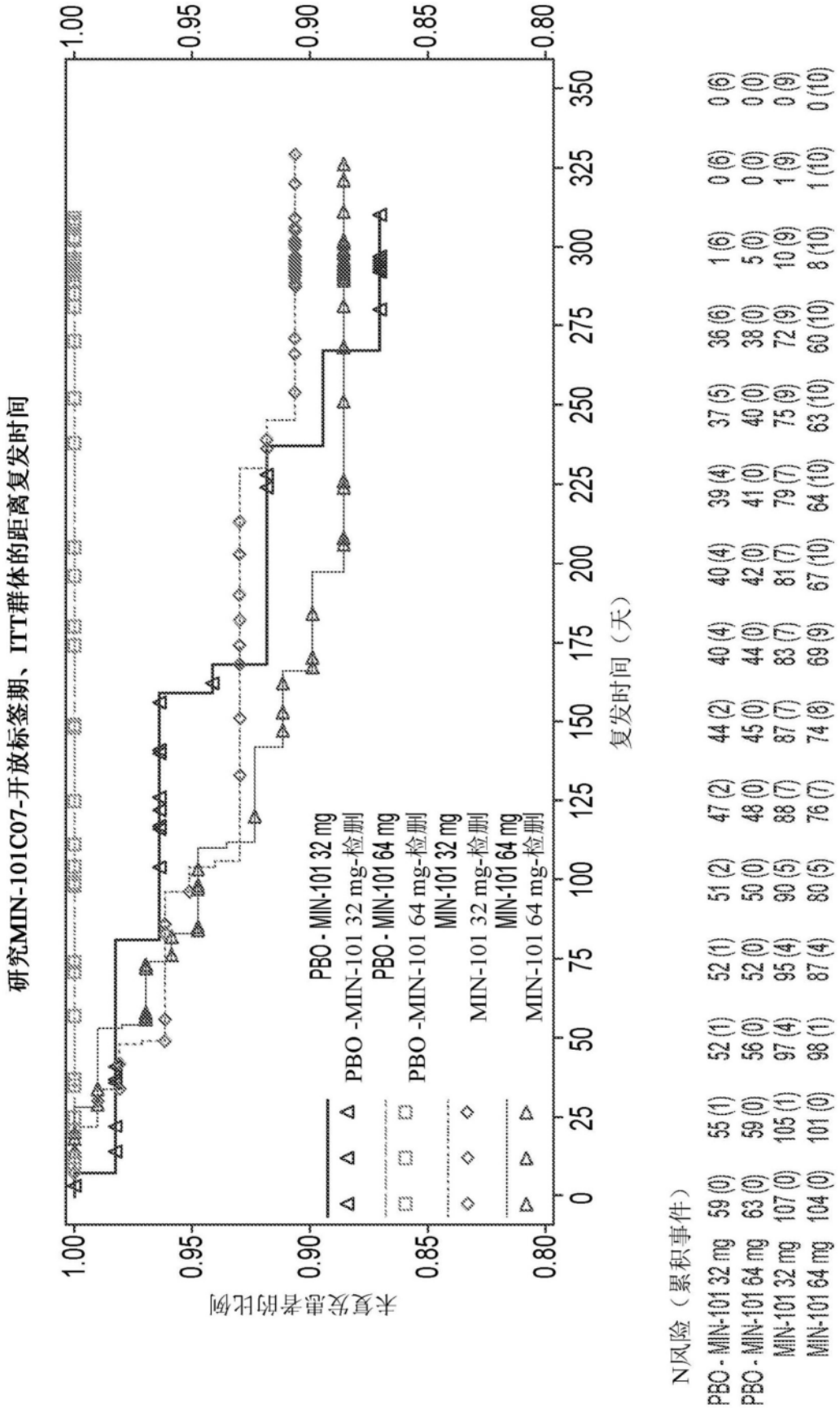
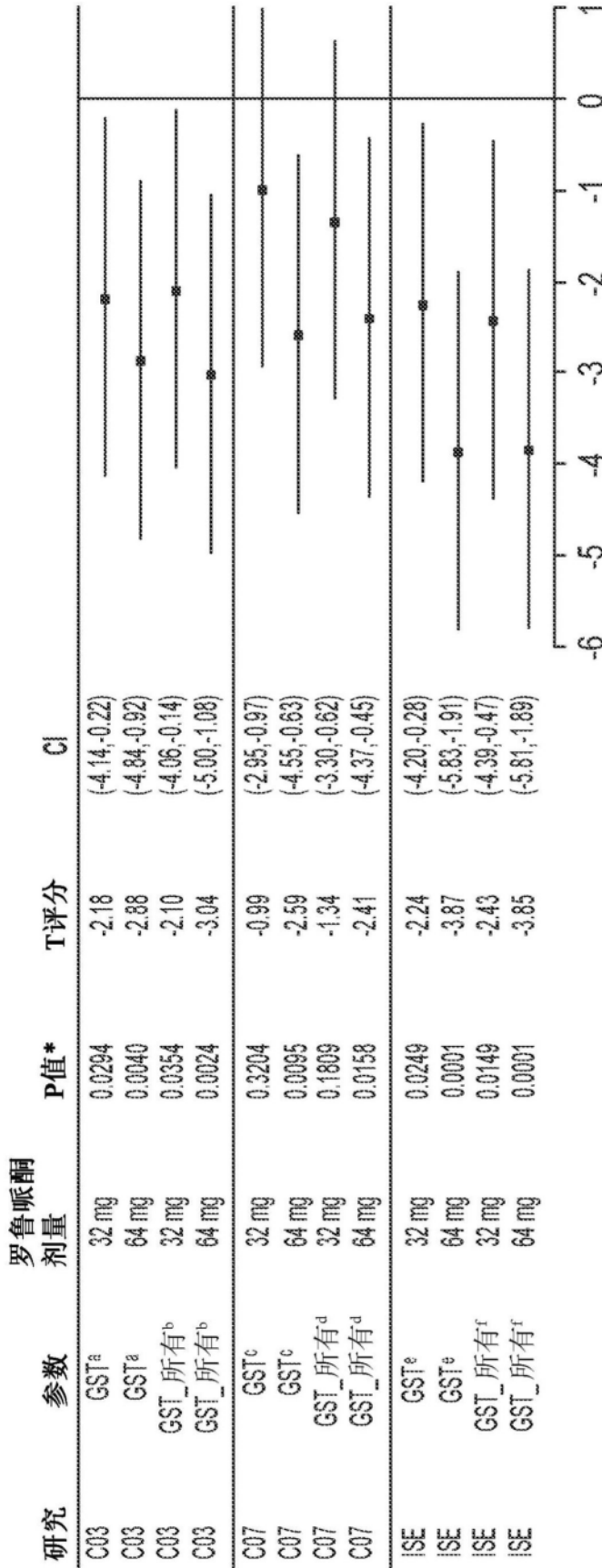


图7

研究MIN-101C03、MIN-101C07和组合ITT群体 (ISE) 的总体统计测试



\*与安慰剂相比

<sup>a</sup> PSM和CGI-S

<sup>b</sup> PSM、CGI-S和PANSS总评分

<sup>c</sup> NSF和PSP总评分

<sup>d</sup> NSF、PSP总评分、CGI-S和PANSS总评分

<sup>e</sup> 来自C03研究的PSM和CGI-S, 以及来自MIN-101C07研究的NSF和PSP总评分

<sup>f</sup> PSM (MIN-101C03)、NSF (MIN-101C07)、PSP总评分 (MIN-101C07)、CGI-S (MIN-101C03和MIN-101C07)、PANSS总评分 (MIN-101C03和MIN-101C07)

图8

距离复发时间的卡普兰-迈尔图-双盲期、合并的ITT群体

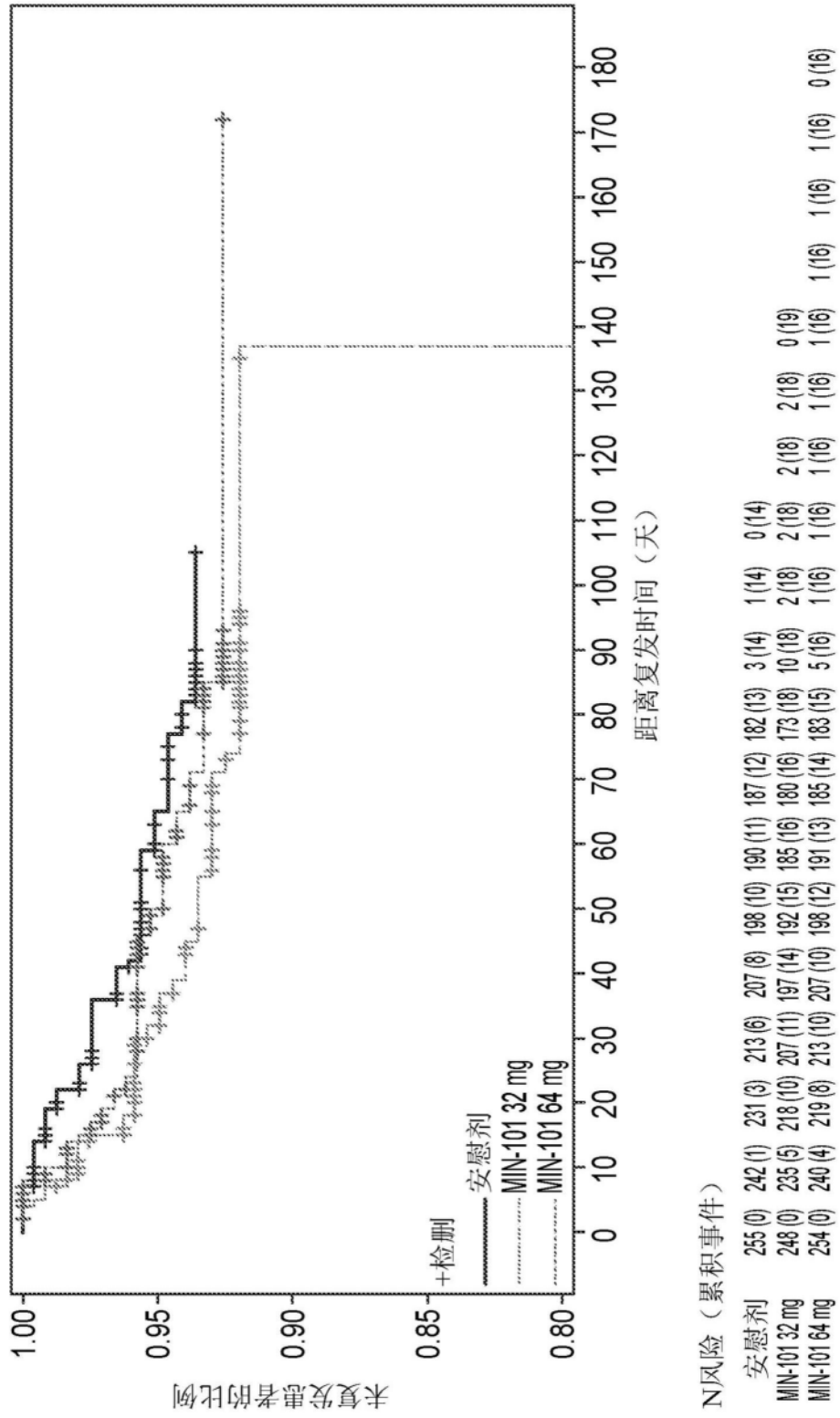


图9

NSFS评分相对于活性基线的变化图-开放标签期-合并的ITT群体

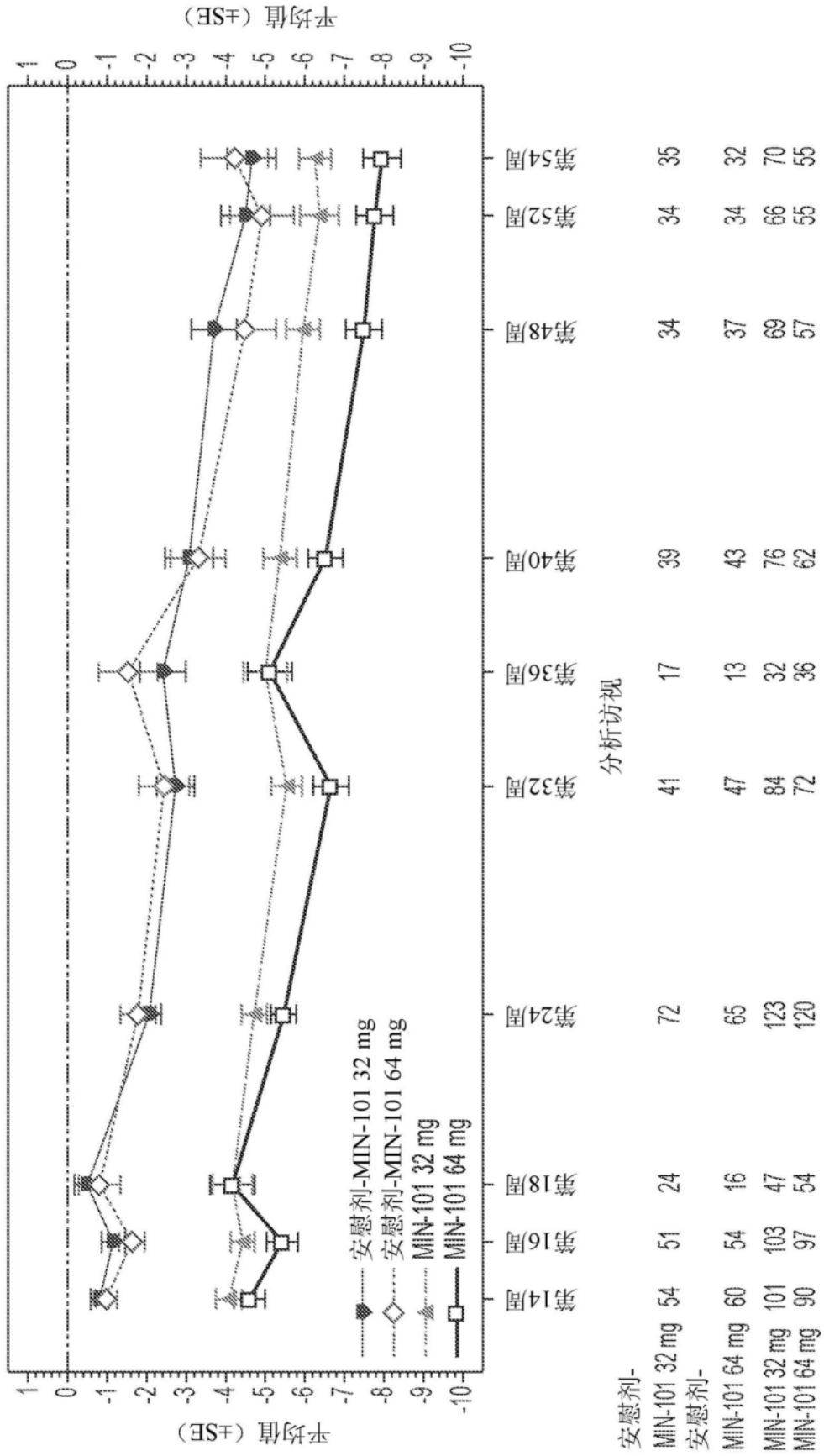


图10

研究MIN-101C07- PSP总评分相对于活性基线的变化图-开放标签期、ITT群体

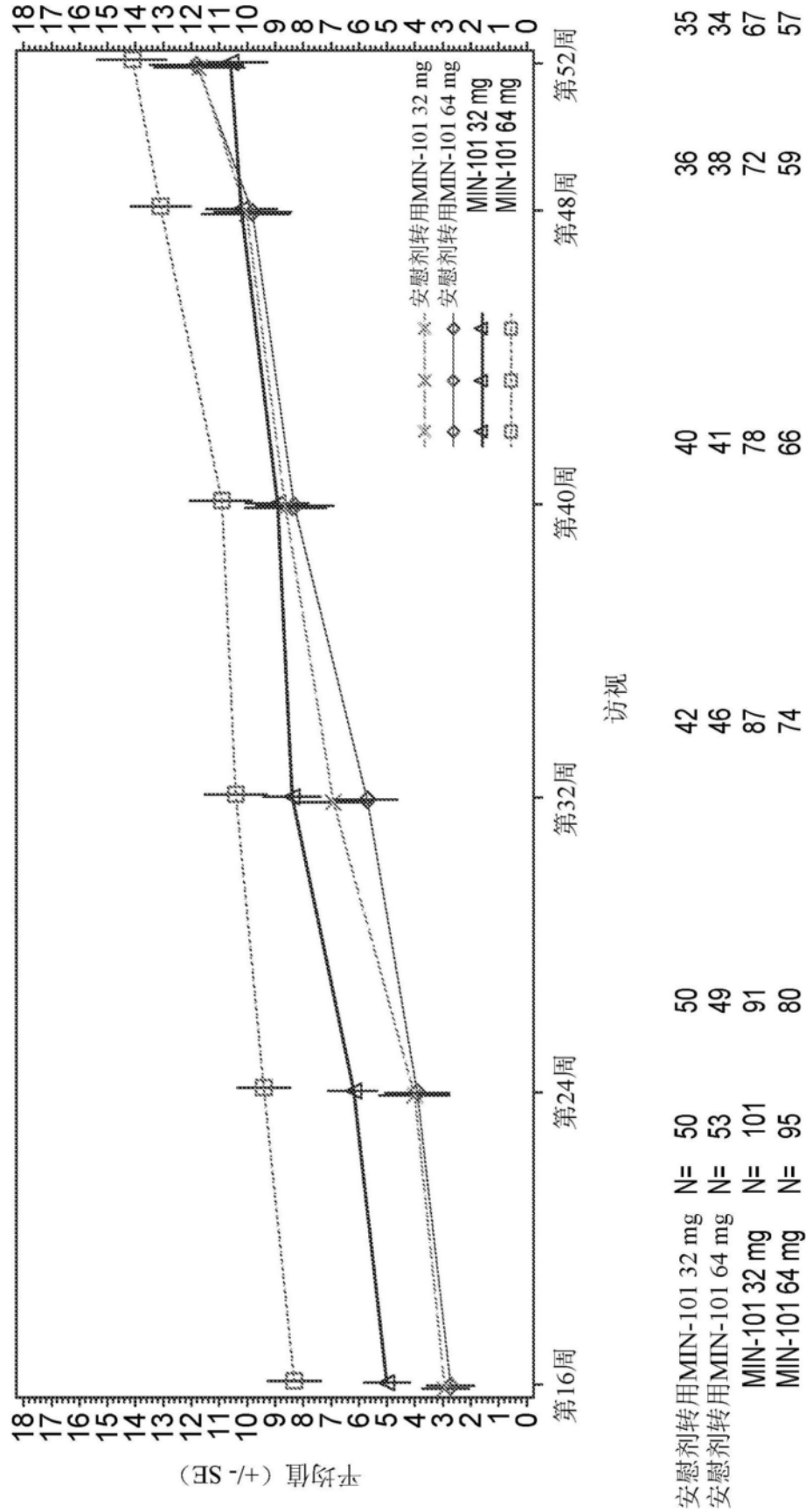


图11

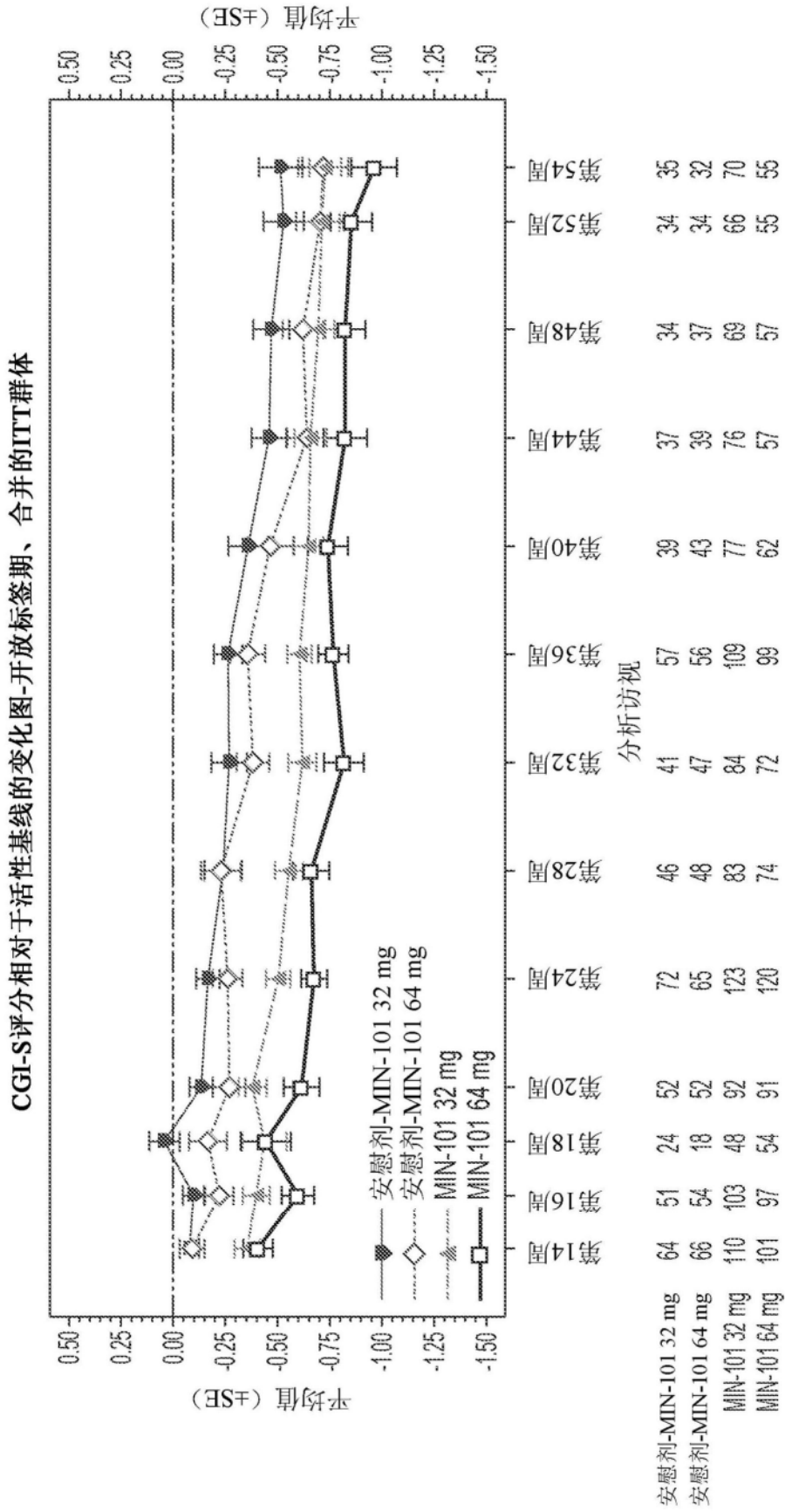


图12

CGI-I评分相对于活性基线的变化图-开放标签期、合并的ITT群体

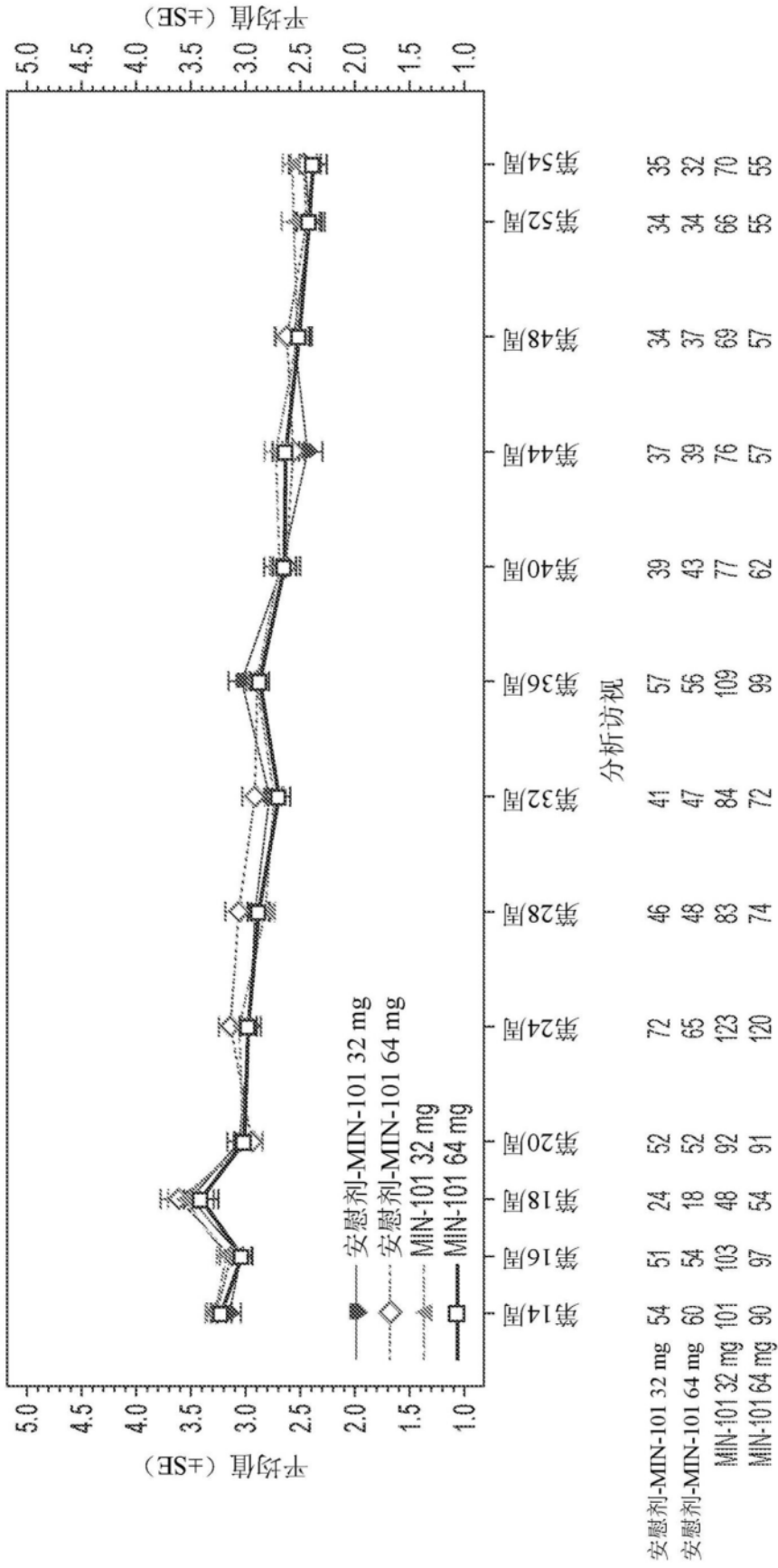


图13

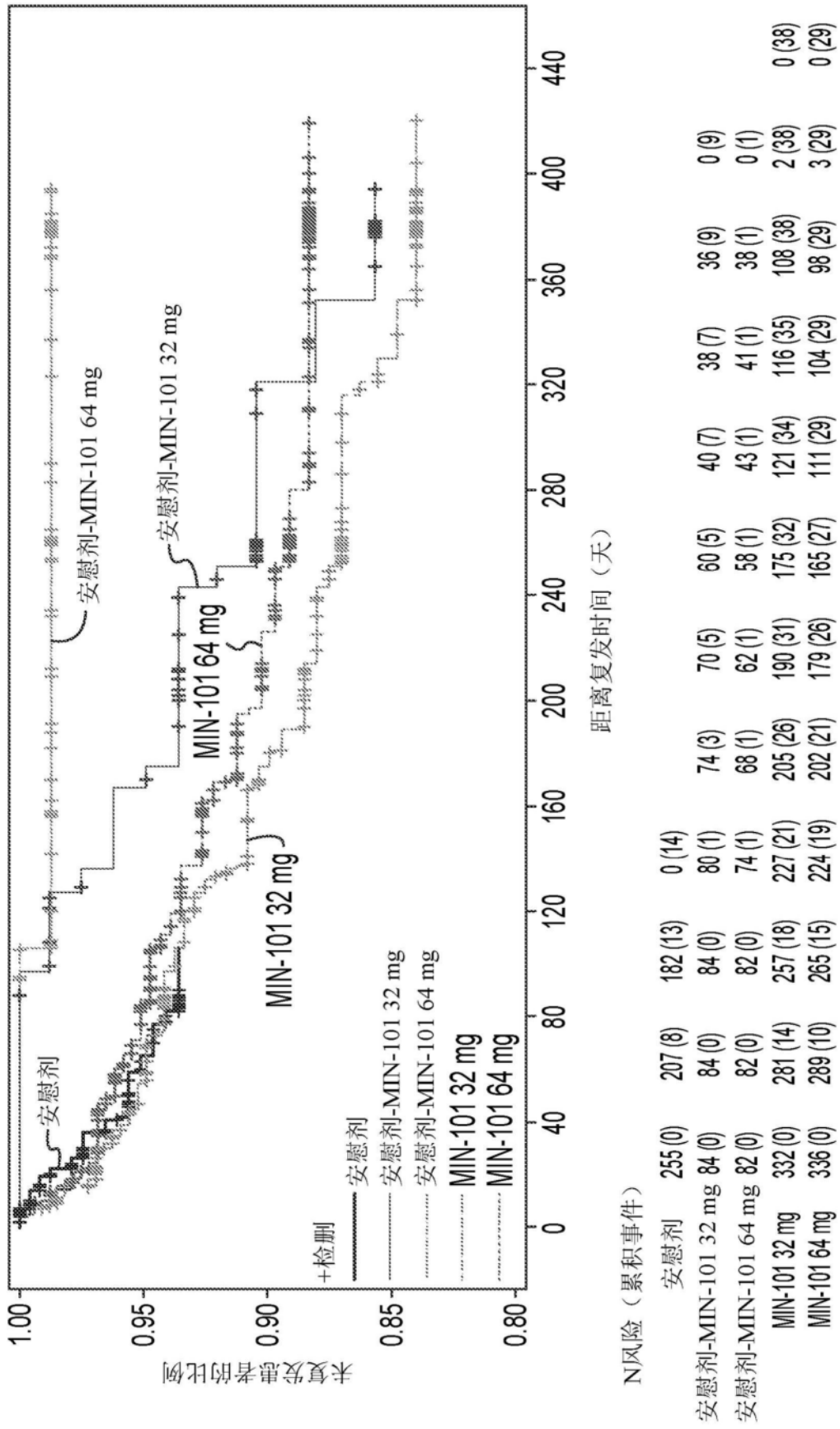


图14