



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201804997 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：106117959

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4704(2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/02 美國

61/641,389

(71)申請人：以色列商泰瓦藥品工業有限公司(以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. (IL)

以色列

(72)發明人：巴茲哈爾丹 BAR-ZOHAR,DAN (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：0 共 61 頁

(54)名稱

高劑量拉喹莫德(LAQUINIMOD)於治療多發性硬化症之用途

USE OF HIGH DOSE LAQUINIMOD FOR TREATING MULTIPLE SCLEROSIS

(57)摘要

本發明揭示治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀(clinically isolated syndrome)之人類患者的方法，藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體之方法，及藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者的方法，該等方法包含向該人類患者或個體經口投與約 1.2 mg 每日劑量之拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供一種具有約 1.2 mg 拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者，用於藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體，或用於藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之該人類患者。

Disclosed herein are methods of treating a human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome, methods for treating a human subject by providing neuroprotection to the human subject, and methods of treating a human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome by increasing the time to confirmed disease progression, increasing the time to confirmed relapse or reducing brain atrophy in the human patient, comprising orally administering to the human patient or subject a daily dose of about 1.2 mg laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The subject invention also provides a pharmaceutical oral unit dosage form of about 1.2 mg laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier for use in treating a human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome, for use in treating a human subject by providing neuroprotection to the human subject, or for use treating a human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome by increasing the time to confirmed disease progression, increasing the time to confirmed relapse or reducing brain atrophy in the human patient.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

高劑量拉喹莫德(LAQUINIMOD)於治療多發性硬化症之用途

【英文發明名稱】

USE OF HIGH DOSE LAQUINIMOD FOR TREATING MULTIPLE
SCLEROSIS

【中文】

本發明揭示治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀(clinically isolated syndrome)之人類患者的方法，藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體之方法，及藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者的方法，該等方法包含向該人類患者或個體經口投與約1.2 mg每日劑量之拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者，用於藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體，或用於藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之該人類患者。

【英文】

Disclosed herein are methods of treating a human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome, methods for treating a human subject by providing neuroprotection to the human subject, and methods of treating a

human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome by increasing the time to confirmed disease progression, increasing the time to confirmed relapse or reducing brain atrophy in the human patient, comprising orally administering to the human patient or subject a daily dose of about 1.2 mg laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The subject invention also provides a pharmaceutical oral unit dosage form of about 1.2 mg laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier for use in treating a human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome, for use in treating a human subject by providing neuroprotection to the human subject, or for use treating a human patient afflicted with multiple sclerosis or presenting a clinically isolated syndrome by increasing the time to confirmed disease progression, increasing the time to confirmed relapse or reducing brain atrophy in the human patient.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

高劑量拉喹莫德(LAQUINIMOD)於治療多發性硬化症之用途

【英文發明名稱】

USE OF HIGH DOSE LAQUINIMOD FOR TREATING MULTIPLE
SCLEROSIS

【技術領域】

【先前技術】

多發性硬化症(MS)為一種影響全世界超過1百萬人的神經疾病。其為年輕人及中年人神經失能之最常見病因，且對個體及其家庭、朋友及負責健康照護之團體具有嚴重的生理、心理、社會及財務影響。(EMEA指導原則, 2006)

一般認為，MS係由可能受感染觸發且與遺傳素質疊加之某些種類自體免疫過程所介導。其為破壞中樞神經系統(CNS)之髓鞘的慢性發炎病狀。MS之發病機制的特徵在於來自針對髓鞘抗原之循環之自體反應性T細胞浸潤CNS。(Bjartmar, 2002) 除MS之發炎階段之外，在該疾病過程之早期發生軸突損失且其隨時間推移可為大範圍的，導致隨後發展成進行性永久性神經損傷，且常常為重度失能。(Neuhaus, 2003) 與該疾病相關之症狀包括疲勞、痙攣、共濟失調、虛弱、膀胱及腸道紊亂、性功能障礙、疼痛、顫抖、陣發性表現、視力損傷、心理問題及認知功能障礙。(EMEA指導原則, 2006)

各種MS疾病階段及/或類型描述於多發性硬化症治療法(Multiple Sclerosis Therapeutics) (Duntiz, 1999)中。其中，復發緩解型多發性硬

化症(RRMS)為初始診斷時之最常見形式。許多具有RRMS之個體的初始復發緩解過程持續5-15年，其隨後進展為繼發性進行性MS (SPMS)疾病過程。復發由炎症及髓鞘脫失引起，而神經傳導之恢復及緩解伴隨著炎症消退、鈉通道在髓鞘脫失之軸突上的再分佈及髓鞘再生。(Neuhaus, 2003；Noseworthy, 2000)

在2001年4月，國際專家組聯合美國國家多發性硬化症協會推薦了多發性硬化症之診斷準則。此等準則成為眾所周知之McDonald準則。McDonald準則利用MRI技術且預期替換Poser準則及較早之Schumacher準則。(McDonald, 2001) McDonald準則由國際專家組在2005年3月修訂(Polman, 2005)且在2010年再次修訂(Polman, 2011)。

在MS之復發階段用疾病改善療法進行干預據認為可降低及/或預防累積神經退化。(Hohlfeld, 2000；De Stefano, 1999) 目前存在6種經各個國家之管理機構批准之MS的疾病改善治療：芬戈莫德(Fingolimod) (Gilenya®)、干擾素 β -1a (Avonex®、CinnoVex®、ReciGen®及Rebif®)、干擾素 β -1b (Betaseron®及Betaferon®)、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate) (Copaxone®)、米托蒽醌(mitoxantrone) (Novantrone®)及那他珠單抗(natalizumab) (Tysabri®)。干擾素及乙酸格拉替雷係藉由頻繁注射來傳遞，自每天一次乙酸格拉替雷變化為每週一次(但肌肉內)Avonex®。那他珠單抗及米托蒽醌係藉由以每月一次之時間間隔靜脈內輸注來提供。他們中之大多數咸信充當免疫調節劑。米托蒽醌及那他珠單抗咸信充當免疫抑制劑。然而，各自之作用機制僅已部分地闡明。在習知療法失敗後的一些個體中使用免疫抑制劑或細胞毒性劑。然而，由此等藥劑誘導之免疫反應之變化與MS中之臨床功效之間的關係遠

未解決。(EMA指導原則, 2006)

其他治療方法包括症狀治療，其係指為改善由該疾病引起之症狀而施用的所有療法(EMA指導原則, 2006)及用皮質類固醇進行之急性復發治療。雖然類固醇不影響MS隨時間推移之過程，但其可降低一些個體中疾病發作之持續時間及嚴重程度。

拉喹莫德

拉喹莫德鈉為一種具有高口服生物可用性之新穎的合成化合物，其已經建議作為用於治療MS之口服調配物。(Polman, 2005；Sandberg-Wollheim, 2005)

研究已顯示，拉喹莫德使復發性MS中活動性MRI病灶之發展降低。(Polman, 2005) 然而，MRI腦部病灶單獨降低之臨床意義仍未解決。雖然在一些研究中使用MRI病灶作為主要結果量度，但其他人已提出具有RRMS之患者之MRI異常與臨床疾病活動性之間的相關性較弱且該量測結果應該用作次要結果而非作為臨床反應之替代標記。(Rudick, 1999；Miki, 1999；Barkhof, 1999) 另外，根據藥物監管機構(諸如歐洲藥物管理局(EMA))，MRI結果與臨床結果之間的相關性尚未得到足夠強大的證明以接受MRI結果作為關鍵研究中經驗證之替代終點。因此，根據EMA，臨床試驗之相關功效參數為失能累積及復發率(對於RRMS)。(EMA指導原則, 2006) 因此，復發率及失能進展為目前公認的對於RRMS之治療有效性的指示，但先前尚未建立針對拉喹莫德之此等指示。

EMA MS臨床試驗指導原則進一步表明，RRMS之每年復發率通常較低且一般而言，失能進展持續數年。因此，用預期改善疾病過程之產品進行的證實性研究應該為大規模且足夠長期的，從而使相當大比例之患者

經歷復發或顯示失能進展。兩年被視為證實功效之最少持續時間。
(EMA指導原則, 2006)

此外，現有文獻得出關於治療MS之拉喹莫德有效劑量的不同結論。在一項研究中，0.3 毫克/天口服劑量顯示使復發性MS（其包括RRMS及SPMS）中活動性MRI病灶之發展降低(Polman, 2005)，而另一研究顯示與安慰劑相比，相同劑量既不具有MRI亦不具有臨床效應。(Comi, 2007)

【發明內容】

本發明提供一種治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者的方法，該方法包含以約1.2 mg拉喹莫德之日劑量向人類患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而治療該人類患者。

本發明亦提供一種藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體之方法，其包含向人類個體經口投與約1.2 mg日劑量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體。

本發明亦提供一種藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者的方法，該方法包含以約1.2 mg拉喹莫德之日劑量向該患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療人類患者。

本發明亦提供一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者；一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫

藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體；及一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者。

【實施方式】

在本申請案中，藉由第一作者及公開年份提及各個公開案。此等公開案之完整引用呈現在緊接申請專利範圍前之參考文獻部分中。在參考文獻部分中所引用之公開案的揭示內容在此以其全文引用的方式併入本申請案中，以便較充分地描述截至本文所述發明之日期的目前先進技術。

本發明提供一種治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者的方法，該方法包含以約1.2 mg拉喹莫德之日劑量向人類患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而治療人類患者。

在一個實施例中，投與拉喹莫德有效減輕多發性硬化症之症狀與其相關之病狀。在另一實施例中，投與拉喹莫德在人類患者中有效增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間、減少腦萎縮、降低復發率、降低需要住院治療及/或靜脈內類固醇之已證實復發率、降低失能累積、降低疲勞程度或抑制其進展、改善功能狀態或抑制其劣化、改善總體健康或抑制其劣化、降低MRI監測之疾病活動性或降低認知障礙。

在一個實施例中，投與拉喹莫德在人類患者中有效增加證實疾病進展之時間。在另一實施例中，已證實疾病進展係藉由Kurtzke擴展失能狀態量表(Expanded Disability Status Scale；EDSS)評分來量測。

在一個實施例中，患者在投與拉啞莫德之前具有0-5.5之EDSS評分。在另一實施例中，患者在投與拉啞莫德之前具有5或小於5之EDSS評分。在另一實施例中，已證實疾病進展使EDSS評分增加至少1分。在一個實施例中，患者在投與拉啞莫德之前具有5.5或大於5.5之EDSS評分。在另一實施例中，已證實疾病進展使EDSS評分增加至少0.5分。

在一個實施例中，證實疾病進展之時間增加20-60%。在另一實施例中，證實疾病進展之時間增加30-50%。在另一實施例中，證實疾病進展之時間增加至少30%。在另一實施例中，證實疾病進展之時間增加至少40%。在又一實施例中，證實疾病進展之時間增加至少50%。

在一個實施例中，投與拉啞莫德在人類患者中有效增加證實復發之時間。在另一實施例中，證實復發之時間增加至少20%。在另一實施例中，證實復發之時間增加至少30%。在另一實施例中，證實復發之時間增加至少40%。在另一實施例中，證實復發之時間增加至少50%。

在一個實施例中，投與拉啞莫德有效減少人類患者中之腦萎縮。在另一實施例中，腦萎縮減少15-40%。在另一實施例中，腦萎縮減少至少20%。在另一實施例中，腦萎縮減少至少30%。在另一實施例中，腦萎縮減少至少40%。在又一實施例中，腦萎縮減少至少50%。

在一個實施例中，投與拉啞莫德有效降低人類患者中之復發率。在另一實施例中，復發率降低至少20%。在另一實施例中，復發率降低至少30%。在另一實施例中，復發率降低至少40%。在另一實施例中，復發率降低至少50%。在另一實施例中，復發率降低至少60%。在又一實施例中，復發率降低至少70%。

在一個實施例中，投與拉啞莫德有效降低人類患者中之失能累積。

在另一實施例中，失能累積係藉由計時25呎步行(T25FW)來評估。在另一實施例中，失能累積係藉由個體之MS功能複合(MSFC)評分之進展來評估。在另一實施例中，患者之MSFC評分在第一次拉喏莫德治療3個月內改善。在另一實施例中，患者之MSFC評分在第一次拉喏莫德治療6個月內改善。在另一實施例中，患者之MSFC評分在第一次拉喏莫德治療12個月內改善。在另一實施例中，患者之MSFC評分在第一次拉喏莫德治療18個月內改善。在另一實施例中，患者之MSFC評分在第一次拉喏莫德治療24個月內改善。

在一個實施例中，相比於未接受拉喏莫德治療之患者，投與拉喏莫德使患者之已證實疾病進展之風險降低至少30%。在另一實施例中，相比於未接受拉喏莫德治療之患者，投與拉喏莫德使患者之已證實疾病進展之風險降低至少35%。在另一實施例中，相比於未接受拉喏莫德治療之患者，投與拉喏莫德使患者之已證實疾病進展之風險降低至少40%。在一實施例中，風險降低發生在第一次拉喏莫德治療3個月內。在另一實施例中，風險降低發生在第一次拉喏莫德治療6個月內。在另一實施例中，風險降低發生在第一次拉喏莫德治療12個月內。在另一實施例中，風險降低發生在第一次拉喏莫德治療18個月內。在另一實施例中，風險降低發生在第一次拉喏莫德治療24個月內。

在一個實施例中，投與拉喏莫德有效降低人類患者中之疲勞程度或抑制其進展。在一實施例中，疲勞程度係藉由患者之改良式疲勞影響量表(Modified Fatigue Impact Scale；MFIS)評分來評估。在另一實施例中，相比於未接受拉喏莫德治療之患者，投與拉喏莫德使人類患者之MFIS評分降低。在另一實施例中，相比於在拉喏莫德治療開始時之患者，投與拉

啞莫德使人類患者之**MFIS**評分降低。在又一實施例中，**MFIS**評分在拉啞莫德治療開始24個月內降低。

在一個實施例中，投與拉啞莫德有效改善人類患者中之功能狀態或抑制其劣化。在另一實施例中，患者之功能狀態係藉由患者之簡式總體健康調查(**SF-36**)個體報告問卷評分來量測。在另一實施例中，相比於未接受拉啞莫德治療之患者，投與拉啞莫德使人類患者之**SF-36**評分降低。在另一實施例中，相比於在拉啞莫德治療開始時之患者，投與拉啞莫德使人類患者之**SF-36**評分降低。在另一實施例中，患者之**SF-36**精神健康總分(mental component summary score；**MSC**)降低。在另一實施例中，患者之**SF-36**身體健康總分(physical component summary score；**PSC**)降低。在又一實施例中，**SF-36**評分在拉啞莫德治療開始24個月內降低。

在一個實施例中，投與拉啞莫德有效改善人類患者之總體健康或抑制其劣化。在另一實施例中，患者之總體健康係藉由患者之**EQ-5D**標準化問卷評分來評估。在另一實施例中，相比於未接受拉啞莫德治療之患者，投與拉啞莫德增加人類患者之**EQ-5D**評分。在另一實施例中，相比於在拉啞莫德治療開始時之患者，投與拉啞莫德增加人類患者之**EQ-5D**評分。在另一實施例中，**EQ-5D**評分在拉啞莫德治療開始24個月內增加。

在一個實施例中，投與拉啞莫德有效降低人類患者中之**MRI**監測之疾病活動性。

在一實施例中，**MRI**監測之疾病活動性係藉由以下來評估：**GdE-T1**病灶之數目、新**T2**病灶之數目、新**T1**低強度病灶(黑洞)之數目、**T2**病灶體積之變化、**GdE-T1**病灶體積之變化或**T1**低強度病灶體積(黑洞)之變化。在另一實施例中，**MRI**監測之疾病活動性為在**T₁**加權影像上之增強病

灶的累積數目、在T₁掃描上之新低強度病灶的累積數目及新T₂病灶之累積數目。在另一實施例中，MRI監測之疾病活動性為Gd增強病灶之平均累積數目、Gd增強病灶計數、T₂可見病灶之變化或腦體積之變化。

在一個實施例中，投與拉喹莫德有效降低人類患者中之認知障礙。在另一實施例中，認知障礙係藉由符號數字模態測試(Symbol Digit Modalities Test；SDMT)評分來評估。

在一個實施例中，患者在開始拉喹莫德治療之前的疾病持續時間為至少6個月。

在一個實施例中，拉喹莫德以用於多發性硬化症之單一療法形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德以與其他多發性硬化症治療之輔助療法形式投與。在另一實施例中，其他復發緩解型多發性硬化症治療為投與干擾素β1-a、干擾素β1-b、乙酸格拉替雷、米托蒽醌、那他珠單抗、反丁烯二酸二烷基酯或芬戈莫德。在又一實施例中，人類患者罹患復發緩解型多發性硬化症。

本發明亦提供一種藉由對人類個體提供神經保護來治療人類個體的方法，其包含向人類個體經口投與約1.2 mg日劑量的拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而藉由對人類個體提供神經保護來治療人類個體。

在一實施例中，投與拉喹莫德降低神經元功能障礙、降低神經元損傷、降低神經元退化及/或降低神經元細胞凋亡。在另一實施例中，投與拉喹莫德降低中樞神經系統中之神經元功能障礙、降低中樞神經系統中之神經元損傷、降低中樞神經系統中之神經元退化及/或降低中樞神經系統中之神經元細胞凋亡。在又一實施例中，投與拉喹莫德降低周邊神經系統(PNS)中之神經元功能障礙、降低周邊神經系統(PNS)中之神經元損傷、

降低周邊神經系統(PNS)中之神經元退化及/或降低周邊神經系統(PNS)中之神經元細胞凋亡。

在一個實施例中，以上中之任一者之方法包含以實質上1.2 mg拉啞莫德之日劑量向患者經口投與拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該方法包含以1.2 mg拉啞莫德之日劑量向患者經口投與拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，拉啞莫德係以拉啞莫德鈉形式投與。

在一個實施例中，投藥持續大於24週之時期。在本文所述方法中之任一者的另一實施例中，投藥持續大於36週之時期。在本文所述方法中之任一者的另一實施例中，投藥持續大於48週之時期。

本發明亦提供一種藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者的方法，該方法包含以約1.2 mg拉啞莫德之日劑量向該患者經口投與拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療人類患者。

在一個實施例中，投與拉啞莫德在人類患者中有效增加證實疾病進展之時間。在另一實施例中，投與拉啞莫德在人類患者中有效增加證實復發之時間。在又一實施例中，投與拉啞莫德有效減少人類患者中之腦萎縮。

在一個實施例中，拉啞莫德以用於多發性硬化症之單一療法形式投與。在另一實施例中，拉啞莫德以與其他多發性硬化症治療之輔助療法形式投與。在又一實施例中，其他復發緩解型多發性硬化症治療為投與干擾

素 β 1-a、干擾素 β 1-b、乙酸格拉替雷、米托蒽醌、那他珠單抗、反丁烯二酸二烷基酯或芬戈莫德。

在一個實施例中，人類患者罹患復發緩解型多發性硬化症。在另一實施例中，該方法包含以實質上1.2 mg拉喹莫德之日劑量向患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該方法包含以1.2 mg拉喹莫德之日劑量向患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在又一實施例中，拉喹莫德係以拉喹莫德鈉形式投與。

在一個實施例中，投藥持續大於24週之時期。在本文所述方法中之任一者的另一實施例中，投藥持續大於36週之時期。在本文所述方法中之任一者的另一實施例中，投藥持續大於48週之時期。

在一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽以錠劑形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽以膠囊形式投與。

本發明亦提供一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者。

本發明亦提供一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於藉由對人類個體提供神經保護來治療人類個體。

本發明亦提供一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於藉由在人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者。

在一個實施例中，醫藥口服單位劑型含有實質上1.2 mg拉喹莫德。在另一實施例中，醫藥口服單位劑型含有1.2 mg拉喹莫德。

在一個實施例中，醫藥口服單位劑型呈錠劑形式。在另一實施例中，醫藥口服單位劑型呈膠囊形式。

本發明亦提供一種降低復發緩解型多發性硬化症人類患者經歷在預定時段內證實復發可能性的方法，該方法包含以約1.2 mg拉喹莫德之每日劑量向患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以降低復發緩解型多發性硬化症人類患者經歷在預定時期內證實復發之可能性。在一個實施例中，預定時段為12個月。在另一實施例中，預定時段為24個月。

在一個實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，復發率或復發可能性(風險)降低至少20%。在另一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，復發率或復發可能性(風險)降低至少25%。在另一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，復發率或復發可能性(風險)降低至少30%。在又一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，復發率或復發可能性(風險)降低至少70%。

在一個實施例中，復發為需要住院治療或靜脈內類固醇治療之嚴重復發。在另一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，患者之需要住院治療的年度復發率降低至少20%或至少25%。

本發明進一步提供一種降低復發緩解型多發性硬化症人類患者中之復發之嚴重程度或持續時間的方法，該方法包含以約1.2 mg拉喹莫德之日劑量向患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而降低復發緩解型多發性硬化症人類患者中之復發之嚴重程度或持續時間。

在一實施例中，投與拉喹莫德增加患者將不復發之機率。在另一實

施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，接受拉喹莫德之患者具有約55%更佳的不復發機率。

在本發明之其他實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，對於治療第一年之患者的年度復發率降低。在一個實施例中，降低至少20%。

在一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，患者經歷嚴重到足以需要住院治療之復發的風險降低。在另一實施例中，風險降低至少20%或至少30%。在另一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，患者經歷嚴重到足以需要靜脈內類固醇治療之復發的風險降低。在另一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，風險降低至少20%或至少30%。

本發明亦提供一種用於改善復發緩解型多發性硬化症人類患者之生活品質及總體健康的方法，該方法包含以約1.2 mg拉喹莫德之日劑量向患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，以便進而改善患者之生活品質及總體健康。

在本發明之另一實施例中，以約1.2 mg拉喹莫德之日劑量向復發緩解型多發性硬化症人類患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽改善該患者擺脫疾病或疾病活動性之機率。在一個實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，患者擺脫疾病之機率增加至少50%或至少55%。在另一實施例中，相比於未接受拉喹莫德治療之患者，患者擺脫疾病活動性之機率增加至少40%或至少45%。

在一個實施例中，該方法包含以實質上1.2 mg拉喹莫德之日劑量向患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該方

法包含以1.2 mg拉喹莫德之日劑量向患者經口投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，拉喹莫德係以拉喹莫德鈉形式投與。

在一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽以錠劑形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽以膠囊形式投與。

在一實施例中，拉喹莫德之功效係與未接受拉喹莫德治療之患者相比較量測。在另一實施例中，拉喹莫德之功效係與在拉喹莫德治療開始時之患者相比較量測。

本發明亦提供一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於降低復發緩解型多發性硬化症人類患者在預定時段內將經歷已證實復發之可能性，用於降低復發緩解型多發性硬化症人類患者之復發的嚴重程度或持續時間，用於改善復發緩解型多發性硬化症人類患者之生活品質及總體健康，或用於改善復發緩解型多發性硬化症人類患者擺脫疾病或疾病活動性之機率。在一個實施例中，醫藥口服單位劑型含有實質上1.2 mg拉喹莫德。在另一實施例中，醫藥口服單位劑型含有1.2 mg拉喹莫德。

在一實施例中，醫藥口服單位劑型呈錠劑形式。在另一實施例中，醫藥口服單位劑型呈膠囊形式。

關於前述實施例，本文所揭示之各實施例預期適用於其他所揭示之實施例中之每一者。

如本申請案中所用之拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽包括鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、錳、銅、鋅、鋁及鐵。拉喹莫德之鹽調配物及製備其之方法描述於例如美國專利申請公開案第2005/0192315號及PCT國際申請公開案

第WO 2005/074899號中，其在此以引用的方式併入本申請案中。

劑量單位可包含單一化合物或其化合物之混合物。劑量單位可經製備用於口服劑型，諸如錠劑、膠囊、丸劑、散劑及顆粒。

拉啞莫德可與關於預期投藥形式適當選擇且與習知醫藥規範一致之適合的醫藥稀釋劑、增量劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥學上可接受之載劑)混合投與。該單位將呈適用於經口投藥之形式。拉啞莫德可單獨投與，但通常與醫藥學上可接受之載劑混合投與，且以錠劑或膠囊、脂質體形式或以聚結粉末形式共同投與。適合之固體載劑之實例包括乳糖、蔗糖、明膠及瓊脂。膠囊或錠劑可容易地調配且可經製備易於吞咽或咀嚼；其他固體形式包括顆粒及散裝粉末。錠劑可含有適合之黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑、流動誘發劑及融化劑。

可用於調配本發明之口服劑型的技術、醫藥學上可接受之載劑及賦形劑之特定實例描述於例如美國專利申請公開案第2005/0192315號、PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號、第WO 2007/047863號及第WO 2007/146248號中。此等參考文獻在此以其全文引用之方式併入本申請案中。

用於製造適用於本發明之劑型的通用技術及組合物描述在以下參考文獻中：7 Modern Pharmaceuticals, 第9章及第10章 (Banker及Rhodes編, 1979)；Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman等人, 1981)；Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第2版(1976)；Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985)；Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones編, 1992)；Advances in Pharmaceutical

Sciences, 第7卷(David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity 編, 1995) ; Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 系列36 (James McGinity 編, 1989) ; Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第61卷 (Alain Rolland 編, 1993) ; Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology ; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson 編) ; Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第40卷(Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes 編)。此等參考文獻在此以其全文引用之方式併入本申請案中。

錠劑可含有適合之黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、調味劑、流動誘發劑及融化劑。舉例而言，對於呈錠劑或膠囊之單位劑型之經口投與，活性藥物組分可與口服、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑組合，該惰性載劑諸如乳糖、明膠、瓊脂、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纖維素及其類似物。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米澱粉、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、聚維酮(povidone)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠、交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉及其類似物。

術語

如本文所用且除非另外說明，否則以下術語中之每一者應具有以下所闡述之定義。

「拉喹莫德」意謂拉喹莫德酸或其醫藥學上可接受之鹽。「鹽」為已藉由製造化合物之酸或鹼鹽改質之本發明化合物之鹽。就此而言，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機酸加成鹽或鹼加成鹽。

「約」在數值或範圍之情況下意謂所述或所主張之數值或範圍之 $\pm 10\%$ 。「實質上」在數值或範圍之情況下意謂所述或所主張之數值或範圍的 $\pm 5\%$ 。

「1.2 mg拉喹莫德之劑量」意謂不論製劑之形式，該製劑中拉喹莫德酸之量為1.2 mg。因此，當呈鹽(例如拉喹莫德鈉鹽)形式時，由於存在其他鹽離子，提供1.2 mg拉喹莫德之劑量所需之鹽形式的重量將大於1.2 mg。

「向個體投與」意謂向個體給予、分配或施用藥品、藥物或治療物以減輕、治癒或降低與疾病、病症或病狀相關之症狀。

如本文所用，如有效達成目標之量中的「有效」意謂當以本發明方式使用時，足以得到指示治療反應而無過度不良副作用(諸如毒性、刺激性或過敏反應)且與合理的效益/風險比相匹配之組分的量。舉例而言，有效治療多發性硬化症之量。特定的有效量將隨諸如以下因素而變化：經受治療之特定病狀、患者之身體狀況、經受治療之哺乳動物類型、治療持續時間、並行療法(若存在)之性質及所用特定調配物及化合物或其衍生物之結構。

如本文所用，「治療(treat)」或「治療(treating)」涵蓋例如誘導疾病

及/或病狀之抑制、消退或停滯、或改善或減輕疾病及/或病狀的症狀。如本文所用，「抑制」個體中之疾病進展或併發症意謂預防或降低個體中之疾病進展及/或併發症。如本文所用之「改善」或「減輕」病狀或病況應意謂減輕或減少該病狀或病況之症狀。另外，如本文所用之「治療(treat)」或「治療(treating)」係指物質(亦即拉喹莫德)持續至少一個月之時期的週期性投藥且更特定言之排除小於一個月之週期性投藥。

如適於呈現CIS之患者的「治療」可意謂在已經歷與多發性硬化症一致之第一次臨床發作且具有發展臨床確定多發性硬化症(clinically definite multiple sclerosis；CDMS)之高風險的患者中延遲CDMS之發作，延遲CDMS之進展，降低轉化為CDMS之風險或降低復發頻率。

如本文所用之「罹患」，如在罹患疾病或病狀之患者中，意謂已確診具有疾病或病狀之患者。舉例而言，罹患多發性硬化症之患者意謂已確診具有多發性硬化症之患者。疾病或病狀之診斷可使用此項技術中已知之適當方法中之任一者來實現。對於多發性硬化症，診斷係如藉由修訂的McDonald準則(Polman, 2011)所定義。因此，在本發明之實施例中，該方法包括確定患者是否為多發性硬化症患者之步驟。

如本文所用之「有發展MS之風險的患者」(亦即臨床確定MS)為呈現MS之已知風險因素中之任一者的患者。MS之已知風險因素包括以下中之任一者：單一臨床症狀(CIS)、在無病灶情況下暗示MS之單一發作、在無臨床發作情況下存在病灶(在CNS、PNS或髓鞘中之任一者中)、環境因素(地理位置、氣候、飲食、毒素、日光)、遺傳學(編碼HLA-DRB1、IL7R- α 及IL2R- α 之基因的變異)及免疫組分(諸如經艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)病毒感染、高親合力CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞、抗NF-L、抗

CSF 114(G1c))。

如本文所用之「單一臨床症狀(CIS)」係指：1) 暗示MS之單一臨床發作(此處可與「第一臨床事件」及「第一髓鞘脫失事件」互換使用)，其例如呈現為以下之發作：視神經炎、視力模糊、複視、非自主快速眼球移動、失明、平衡缺失、震顫、共濟失調、眩暈、肢體笨拙、缺乏協調、一或多個肢端虛弱、肌肉張力改變、肌肉僵硬、痙攣、發麻、感覺異常、灼熱感、肌肉痛、面痛、三叉神經痛、刺痛(stabbing sharp pain)、灼痛(burning tingling pain)、說話遲緩、吐字不清、說話節奏改變、吞咽困難、疲勞、膀胱問題(包括尿急、尿頻、排尿不盡及失禁)、腸道問題(包括便秘及腸道控制缺失)、陽萎、性喚起減少、感覺缺失、對熱敏感、短期記憶缺失、集中力缺失、或判斷或推理力缺失，及2) 至少一個暗示MS之病灶。在一特定實例中，CIS診斷將基於單一臨床發作及至少2個經測量直徑為6 mm或6 mm以上之暗示MS之病灶。

「復發緩解型多發性硬化症」或「RRMS」之特徵在於具有完全恢復或在恢復時具有後遺症及剩餘缺陷之清楚定義的急性發作，其中疾病復發之間的時期之特徵在於無疾病進展。(Lublin, 1996)

「證實復發」定義為一或多種新型神經異常之出現或一或多種先前觀測到之神經異常之再現或惡化，其中臨床狀態之變化持續至少48小時且之後立即為自前述復發之發作起至少30天之改善的神經狀態。此準則不同於僅需要24小時症狀持續時間之復發的臨床定義。(EMEA指導原則，2006) 因為「研究性」復發定義必須得到如下所討論之客觀神經評估之支持，所以神經缺陷必須維持足夠長時間以消除偽復發。

事件為僅當個體之症狀伴隨著觀測到的與以下中之至少一者一致之

客觀神經變化時的復發：EDSS評分與前述評估相比增加至少0.5，7項FS功能中之2項或2項以上之評分與前述評估相比增加1級，或一項FS之評分與前述評估相比增加2級。

另外，個體必須未經受任何急性代謝變化，諸如發熱或其他醫學異常。腸道/膀胱功能或認知功能之變化必定不是完全造成EDSS或FS評分變化的原因。

「復發率」為每單位時間已證實復發之數目。「年度復發率」為各患者之已證實復發之數目平均值乘以365且除以患者服用研究藥物之天數。

「擴展失能狀態量表」或「EDSS」為常常用於將具有多發性硬化症之人的狀況分類且使其標準化之評級系統。評分範圍為0.0至10.0，其中0.0表示正常神經檢查，10.0表示由於MS造成之死亡。評分係基於功能系統(FS)之神經測試及檢查，其為控制身體功能之中樞神經系統的領域。功能系統為：錐體(步行能力)、小腦(協調)、腦幹(說話及吞咽)、感官(觸覺及疼痛)、腸道及膀胱功能、視覺、精神及其他(包括歸因於MS之任何其他神經學研究結果)。(Kurtzke JF, 1983)

如藉由EDSS評分所量測之EDSS之「已證實進展」或「已證實疾病進展」定義為對於具有 ≤ 5.0 之基線EDSS的個體，EDSS自基線增加 ≥ 1 分；或對於具有5.5之基線EDSS的個體，EDSS自基線增加 ≥ 0.5 分。為了視為已證實進展，增加必須持續至少3個月。另外，在復發期間不能證實進展。

「不良事件」或「AE」意謂投與藥品之臨床試驗個體之任何不適當的醫學事件且其與治療不具有因果關係。因此，不良事件可為任何不利的且非計劃中之徵象，無論是否認為與研究用藥品相關，該徵象都包括與研

究用藥品之使用暫時相關之異常的實驗室研究結果、症狀或疾病。

「步行指數」或「AI」為由Hauser等人研發以藉由評估步行25呎所需之時間及輔助程度來評價移動性的評級量表。評分範圍為0（無症狀且充分活躍）至10（臥床不起）。要求患者儘可能快速且安全地步行經標記的25呎路線。審查員記錄所需時間及輔助類型（例如手杖、步行器、拐杖）。（Hauser, 1983）

「EQ-5D」為用作適用於一系列健康狀況及治療之健康結果的量度的標準化問卷儀器。其提供健康狀況之簡單描述性概況及單一指數值，其可用於健康照護之臨床及經濟評估以及人口健康調查。EQ-5D由「EuroQoL」團體研發，其包含最初來自英格蘭、芬蘭、荷蘭、挪威及瑞典之七個中心的國際性、多語言、多學科研究人員之網絡。EQ-5D問卷處於公有領域且可自EuroQoL獲得。

「Gd增強病灶」係指由血腦障壁破壞而引起之病灶，其出現在使用含釷對比劑之對比研究中。釷增強提供關於病灶年齡之資訊，因為Gd增強病灶通常出現在病灶形成六週時期內。

「符號數字模態測試」或「SDMT」為使用藉助於簡單替換任務快速篩檢大腦功能障礙之5分鐘評估進行的認知功能量度。SDMT描述於例如Smith, 1982；Christodoulou, 2003；Benedict, 2004；Benedict, 2005；Benedict, 2006；Houtchens, 2007；Benedict, 2007；Warlop, 2009及Toledo, 2008中。

「磁化傳遞成像」或「MTI」係基於鬆散水質子及大分子質子之間的磁化相互相用（經由偶極及/或化學交換）。藉由對大分子質子施加偏共振射頻脈衝，此等質子之飽和度隨後傳遞至鬆散水質子。視組織大分子與鬆

散水之間的MT量值而定，結果為信號降低(可見質子之淨磁化降低)。

「MT」或「磁化傳遞」係指縱向磁化自運動受限制之水的氫原子核傳遞至具有許多自由度移動之水的氫原子核。用MTI可見存在或不存在大分子(例如在膜或腦組織中)。(Mehta, 1996；Grossman, 1994)

「磁化共振光譜法」或「MRS」為與磁共振成像(MRI)相關之專業化技術。使用MRS來量測身體組織中不同代謝物之含量。MR信號產生對應於受「激發」之同位素的不同分子排列之共振光譜。使用此標記圖來診斷某些代謝障礙，尤其彼等影響腦之代謝障礙(Rosen, 2007)以及提供關於腫瘤代謝之資訊。(Golder, 2007)

「改良式疲勞影響量表」或「MFIS」為研發以評估疲勞對具有MS之人的生活之影響的經驗證之特定個體報告結果量度。此儀器提供疲勞對身體、認知及社會心理功能方面之影響的評估。完整長度的MFIS由21個項目組成而簡化版本具有5個項目。(Fisk等人, 1994)

「MS功能複合」或「MSFC」為MS之臨床結果量度。MSFC包含MS之三種關鍵臨床尺度之定量功能量度：腿功能/步行、臂/手功能及認知功能。將關於組分量度之評分轉化成標準評分(z評分)，其經平均化以形成單一MSFC評分。(Fischer, 1999)

「SF-36」為具有36個問題之多用途簡式的健康調查，其得到功能健康及幸福評分之8-量表概況以及基於心理測量學之身體及精神健康概述量度及基於偏好的健康效用指數。相較於以特定年齡、疾病或治療組為目標之量度，其為通用量度。該調查由Providence, RI之QualityMetric, Inc.研發且可自其獲得。

「T1加權MRI圖像」係指強調T1對比之MR圖像，可由其觀測到病

灶。T1加權MRI圖像中之異常區域為「低強度」且呈現為暗點。此等點通常為早期病灶。

「T2加權MRI圖像」係指強調T2對比之MR圖像，可由其觀測到病灶。T2病灶表示新的發炎活動性。

「醫藥學上可接受之載劑」係指適用於人類及/或動物並無不當不良副作用(諸如毒性、刺激性及過敏反應)而與合理效益/風險相匹配的載劑或賦形劑。其可為用於向個體傳遞本發明化合物之醫藥學上可接受之溶劑、懸浮劑或媒劑。

應瞭解，當提供一個參數範圍時，本發明亦提供在該範圍內之所有整數及其十分位。舉例而言，「20-60%」包括20.0%、20.1%、20.2%、20.3%、20.4%等直至60.0%。

參考以下實驗細節將更理解本發明，但熟習此項技術者將輕易瞭解，所詳述的特定實驗僅為說明本發明，本發明在以下申請專利範圍中更充分描述。

實驗細節

實例1：ALLEGRO及BRAVO臨床試驗(階段III)

ALLEGRO及BRAVO為於例如PCT國際申請公開案第WO/2010/147665號(Tarcic等人)中所報告之兩種臨床試驗。

ALLEGRO為在具有RRMS的個體進行之研究，在雙盲設計中評估0.6 mg拉喹莫德優於安慰劑之功效、安全性及耐受性。在此研究中之治療期間為24個月，且其招收了1,106名患者，平均分佈在0.6 mg拉喹莫德組與安慰劑組之間。

主要終點為年度復發率(ARR)。次要終點是釷增強(GdE)-T1及新T2

病灶、在3個月證實至擴展失能狀態量表(EDSS)進展之時間，及多發性硬化症功能複合(MSFC) z評分。在ALLEGRO中，滿足該主要終點(ARR)及三種關鍵次要終點。

拉喹莫德治療對不同終點之影響概述在以下表1中。

終點	降低% (p值)
ARR	23% (0.0024)
腦萎縮(探索性終點)	32.8% (< 0.0001)
EDSS進展(3個月證實)	36% (0.0122)
GdE T1病灶之累積數目	37% (0.0003)
新T2病灶之累積數目	30% (0.0002)
MSFC z評分	51% (0.59)

表1：ALLEGRO：功效結果之概述

BRAVO為在雙盲設計中為評估0.6 mg拉喹莫德優於安慰劑之功效、安全性及耐受性而對具有RRMS之個體所進行的研究，其中以評級者盲式評估中之IFN-β-1a (Avonex®)作為參考組。該研究具有24個月之治療持續時間且招收了1,331名個體，該等個體平均分佈在3個治療組之間。主要終點為ARR。次要終點為腦萎縮、至在3個月時證實之EDSS進展之時間及MSFC z評分。

BRAVO研究不滿足其主要終點。結果顯示與安慰劑相比，經拉喹莫德治療之患者之ARR降低17.7% (p=0.0746)。用於評估研究用之樣本大小的基本假設之一為，當與安慰劑組相比時，拉喹莫德治療將使患者群體ARR降低25%或25%以上。因此，BRAVO研究不能偵測17.7%之統計學顯著降低。

比較劑Avonex®顯示25.9%之降低(p=0.0067)。雖然在隨機化過程中未發現缺陷，但在兩個基線磁共振成像(MRI)研究結果中，基線特徵之評述揭示了拉喹莫德組與安慰劑組之間的差異(具有GdE-T1病灶≥1之患者百分比及T2病灶之平均體積(cm³))。根據此基線不平衡，將此兩種基線MRI參數添加至模型中作為其他共變數。使用此校正事後分析，BRAVO研究之主要終點所顯示之結果極類似於在ALLEGRO研究中獲得之彼等結果，因為拉喹莫德使ARR降低21.3% (p=0.0264)。相比於校正後之安慰劑，比較劑Avonex®顯示ARR降低28.6% (p=0.0021)。本發明者之評估為，校正結果更充分表示拉喹莫德之真正治療作用。

拉喹莫德及比較劑Avonex®對不同終點之治療作用概述在以下表2中：

終點	0.6 mg拉喹莫德		Avonex®	
	原始	校正	原始	校正
	降低 % (p值)	降低 % (p 值)	降低 % (p 值)	降低 % (p值)
ARR	17.7% (0.0746)	21.3% (0.0264)	25.9% (0.0067)	28.7% (0.0021)
腦萎縮	27.6% (0.0001)	27.4% (<0.0001)	-10% (0.14)	-9% (0.14)
EDSS進展(3個月證實)	31.3% (0.06)	33.5% (0.04)	25.8% (0.13)	28.7% (0.09)

MSFC	77.7(0.1505)	77.1%(0.1152)	66.6(0.2083)	63.7%(0.1582)
GdE T1^a病灶之累積數目	21.5%(0.07)	21.7%(0.062)	61.5%(<0.0001)	60%(<0.0001)
新T2病灶之累積數目(探索性終點)	16.5%(0.08)	18.7%(0.037)	51.1%(<0.0001)	52.3%(<0.0001)

表2：BRAVO：功效結果之概述

實例2：臨床試驗(階段III)-評估口服拉喹莫德對預防MS進展之作用

相繼進行多國多中心隨機化雙盲平行小組安慰劑對照研究及活性治療(臨床試驗MS-LAQ-305)來評估在具有復發緩解型多發性硬化症(RRMS)之個體中經口投與兩種劑量之拉喹莫德(0.6毫克/天或1.2毫克/天)的拉喹莫德功效、安全性及耐受性。

研究持續時間

- **篩檢期**：至多1個月。
- **雙盲安慰劑對照(DBPC)期(時期1)**：至少15個月，但不超過24個月，每天一次經口投與0.6 mg、1.2 mg拉喹莫德或匹配口服安慰劑。當所有進行中的所招收個體完成至少15個月之治療時，所有個體之DBPC期宣佈結束。
- **活性治療(AT)期(時期2)**：在此時期(24個月)中，在DBPC期內每天分配0.6 mg或1.2 mg口服拉喹莫德之個體繼續相同治療分配，而分配安慰劑之彼等個體每天接受1.2 mg口服拉喹莫德。

研究群體

具有復發緩解型多發性硬化症(RRMS)之個體。

研究設計

使合格個體(約1,800名)以1:1:1之比率隨機分配至以下治療組之一：

1. **0.6 mg**拉喹莫德：兩個膠囊，一個含有0.6 mg拉喹莫德且另一個含有匹配安慰劑，每天經口投與一次。
2. **1.2 mg**拉喹莫德：兩個膠囊，含有0.6 mg拉喹莫德，每天經口投與一次。
3. 匹配安慰劑：兩個膠囊，含有安慰劑(等於0.6 mg)，每天經口投與一次。

該研究包含2個治療期，雙盲安慰劑對照(DBPC)及活性治療(AT)。當時期1宣佈結束時在時期1中完成24個月研究藥物或完成至少15個月研究藥物之個體繼續時期2。

在時期1期間，在研究地點在時期1之前1個月(篩檢)、第0個月(基線)、第1個月、第2個月、第3個月及此後每3個月評估個體直至完成訪視。

當時期1宣佈結束時，在該研究中完成至少15個月之個體需要參加時期1之完成訪視。對於在訪視前一個月內完成此訪視之個體不重複已進行之完成活動。

在時期1之完成訪視之前停止用研究藥物治療之個體視為早期治療中斷(ETD)個體。在時期1期間，ETD個體根據預定訪視繼續隨訪(直至時期1之完成訪視)。出於任何原因未完成隨訪之個體視為早期研究中斷(ESD)個體。

時期1之完成訪視充當時期2之基線訪視。在時期2期間，在研究地點在時期2之第0AT月(基線，時期1之完成訪視)、第1AT月、第2AT月、第

3AT月及此後每3個月評估個體直至完成/ETD。在時期2期間為ETD之個體僅在指示AE消退或復發時繼續。

在指定時間點進行以下評估：

1. 在各研究訪視時量測生命徵象。
2. 在時期1之前1個月(篩檢)、第0個月(基線)、第1個月、第3個月、第6個月及此後每6個月、ETD(若適用)及直至完成訪視時進行身體檢查。在時期2期間，在時期2之第0AT月(基線，時期1之完成訪視)、第1AT月、第3AT月、第6AT月及此後每6個月直至完成/ETD進行身體檢查。
3. 進行以下安全性臨床實驗室測試：
 - (a) 用微分表示之全血球計數(CBC)——在時期1及時期2期間在所有預定訪視時。
 - (b) 血清化學性質(包括電解質、肝酶、脲、肌酸酐、計算腎小球濾過率(GFR)(在篩檢時及在各MRI掃描之前)、葡萄糖、總蛋白質、白蛋白、直接膽紅素及總膽紅素及胰澱粉酶)——在DBPC及AT期內在所有預定訪視時。在兩個研究時期中，計算腎小球濾過率(GFR)係在篩檢時及在各MRI掃描之前進行。
 - (c) 脂質概況(總膽固醇、HDL、LDL、三酸甘油酯)——在DBPC及AT期內在基線時及每12個月。
 - (d) 尿分析——在篩檢訪視時。
 - (e) 育齡期女性中之血清 β -hCG (人類絨毛膜促性腺激素 β)——在DBPC及AT期內在基線時及在各預定研究訪視時。
 - (f) 育齡期女性中之尿液 β -hCG測試——在DBPC及AT期內在基線(第0個月)時及在所有預定訪視時。

(g) 在訪視第3個月之後開始，在預定訪視之間，每28 (± 2)天對育齡期女性進行快速尿液 β -hCG測試。在預定測試之後72小時內進行個體接觸且詢問關於測試之特定問題。倘若疑似懷孕(陽性尿液 β -hCG測試結果)，則訪客教導個體以確保研究藥物已中斷且個體儘可能快地(在10天內)帶著所有研究藥物到達地點——在DBPC及AT期內。

4. 在時期1之前1個月(篩檢)、第0個月(基線，三次記錄，相隔10分鐘，在第一次給藥之前)、第1個月、第2個月、第3個月、第6個月及此後每6個月直至完成訪視及ETD訪視(若適用)進行ECG。在時期2期間，在時期2之第0AT月(基線，時期1之完成訪視)、第1AT月、第2AT月、第3AT月、第6AT月及此後每6個月直至完成/ETD進行ECG。

5. 在之前1個月(篩檢)進行胸腔X射線(若不在篩檢訪視之前6個月內進行)。

6. 在時期1及時期2期間，在整個研究中監測不良事件(AE)。

7. 在整個研究中監測合併用藥——在時期1及時期2期間。

8. 使個體在時期1第0個月(基線)及第15個月時進行MRI掃描且在ETD訪視(若適用)及完成訪視時進行額外MRI，限制條件為在前3個月內未進行MRI。在時期2期間，在時期2之第0AT月(基線，時期1之完成訪視)及完成/ETD時進行MRI。在ETD之情況下，進行額外MRI，限制條件為在前3個月內未進行MRI。

9. 在時期1之前1個月(篩檢(排除T25FW))、第0個月(基線)及此後每3個月、ETD訪視(若適用)及直至完成訪視進行神經評估，包括擴展失能狀態量表(EDSS)、功能系統(FS)及計時25呎步行(T25FW)。在時期2期間，在時期2之第0AT月(基線，時期1之完成訪視)及此後每3個月直至完

成/ETD進行神經評估，包括EDSS、FS及T25FW。

10. 在時期1之第0個月(基線)、第6個月、第12個月、第15個月、第24個月、ETD訪視(若適用)及完成訪視時進行符號數字模態測試(SDMT)。在時期2期間，在時期2之第0AT月(基線；時期1之完成訪視)及此後每6個月直至完成/ETD進行SDMT。

11. 在時期1之第0個月(基線)、ETD訪視(若適用)及完成訪視時藉由EuroQoL (EQ-5D)問卷來評估總體健康狀況。在時期2期間，在時期2之第0AT月(基線；時期1之完成訪視)及完成/ETD時進行EQ-5D。

12. 將在時期1之第0個月(基線)及此後每6個月、ETD訪視(若適用)及直至完成訪視，藉由簡式總體健康調查(SF-36)個體報告問卷來評估總體健康狀況。在時期2期間，在時期2之第0AT月(基線；時期1之完成訪視)及此後每6個月直至完成/ETD進行SF-36。

13. 藥物動力學(PK)研究：在時期1之第1個月、第6個月及第12個月，自所有個體採集用於分析拉啞莫德血漿濃度之血液樣本。

14. 在整個研究中證實/監測復發。

復發治療

復發所允許之治療為1公克/天靜脈內甲潑尼龍(Methylprednisolone)，持續至多5個連續日。

再次同意準則

在時期1期間，提醒滿足以下準則中之任一者的個體當前可用之MS藥物治療及終止研究之機會，且若他/她選擇繼續參與相同治療分配之研究，則需要再簽署指定知情同意書：

- 個體經歷已證實多發性硬化症(MS)復發(如方案中所定義)。

- 個體經歷已證實疾病進展(CDP)，其定義為對於具有 ≤ 5.0 之基線EDSS的個體，EDSS自基線增加 ≥ 1 分；或對於具有5.5之基線EDSS的個體，EDSS自基線增加 ≥ 0.5 分。此增加應持續至少3個月。在復發期間不能證實進展。

未簽署再次同意書之個體中斷用研究藥物治療(ETD)且根據時期1之預定訪視繼續隨訪(直至時期1之完成訪視)。

輔助研究：

- 藥物遺傳(PGx)評估：在DBPC期內，較佳在時期1期間第0個月(基線DBPC期)或第0個月之後任何其他訪視時，自所有簽署知情同意書之個體採集用於PGx參數之血液樣本。

- 在時期1之第0個月、第1個月、第3個月及第12個月採集全血及血清樣本(在所選擇的國家及地點)用於評估用拉啞莫德治療之免疫反應且進一步研究潛在的作用機制。

- 在第0個月(基線)及第15個月評估磁化傳遞(MT)(在所選擇的國家及地點)。在時期1之完成訪視及ETD訪視(若適用)時進行額外MRI，限制條件為在前3個月內未進行MRI。

- 在第0個月(基線)及第15個月評估頸髓之3D T1-w獲取(在所選擇的國家及地點)。在時期1之完成訪視及ETD訪視(若適用)時進行額外MRI，限制條件為在前3個月內未進行MRI。

納入/排除準則

納入準則

1. 個體必須具有如修訂的McDonald準則(Polman, 2011)所定義之關於復發發作疾病或復發緩解型疾病過程的已證實且有記載的MS診斷。

2. 個體必須能走動，其中在篩檢及隨機化訪視中Kurtzke EDSS評分為0-5.5。

3. 個體在隨機分組之前60天必須處於穩定的神經狀態、無復發且無任何皮質類固醇治療[靜脈內(IV)、肌肉內(IM)及/或經口(PO)]或促腎上腺皮質激素(ACTH)。

4. 個體在隨機分組之前12個月必須已經歷至少一次有記載的復發。

5. 個體在篩檢時之年齡必須介於18歲與55歲之間，包括18歲及55歲。

6. 個體在隨機分組之前必須具有(距第一次症狀)至少6個月但不超過12年之疾病持續時間。

7. 育齡期女性必須練習可接受之生育控制方法直至投與最後治療劑量30天後[在此研究中可接受之生育控制方法包括：絕育手術、宮內節育器(intrauterine device)、口服避孕藥、避孕貼、長效避孕注射針劑或雙重障壁法(具有殺精子劑之避孕套或子宮帽)]。

8. 個體必須能夠在進入研究之前簽署書面知情同意書且註明日期。

9. 個體必須願意且能夠遵守對於持續研究之方案要求。

排除準則

1. 具有進行性形式之MS的個體。

2. 具有視神經脊髓炎(NMO)之個體。

3. 在隨機分組之前6個月內使用實驗或研究用藥物(包括反丁烯二酸二甲酯及特立氟胺(Teriflunomide))及/或參與藥物臨床研究。

4. 在隨機分組之前6個月內使用免疫抑制劑(包括芬戈莫德(Gilenya®))或細胞毒性劑(包括環磷醯胺)。

5. 在隨機分組之前2年內使用以下中之任一者：那他珠單抗(Tysabri®)、利妥昔單抗(rituximab)、奧克珠單抗(ocrelizumab)、阿塞西普(atacept)、貝利單抗(belimumab)或奧法姆單抗(ofatumumab)。

6. 在隨機分組之前2個月內曾用乙酸格拉替雷(Copaxone®)、干擾素- β (1a或1b)或靜脈內免疫球蛋白(IVIG)進行治療。

7. 在隨機分組之前2個月內長期(超過30個連續日)全身性(靜脈內、肌肉內或經口)皮質類固醇治療。

8. 先前使用米托蒽醌(Novantrone®)、克拉屈濱(Cladribine)或阿倫單抗(alemtuzumab)(CAMPATH-1H)。

9. 先前使用拉喹莫德。

10. 先前全身照射或全身淋巴照射。

11. 先前幹細胞治療、自體性骨髓移植或同種異體骨髓移植。

12. 在隨機分組之前2週內使用CYP3A4之中等/強抑制劑。

13. 在隨機分組之前2週內使用CYP3A4之誘導物。

14. 懷孕或哺乳。

15. 篩檢時血清含量 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 之ALT或AST。

16. 篩檢時血清直接膽紅素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。

17. 如藉由病史、身體檢查、ECG、實驗室測試MRI或胸腔X射線所測定，具有將妨礙安全且完整地參與研究之臨床顯著或不穩定醫學或外科狀況的個體。該等狀況可包括：

- 不能由研究方案所准許之允許藥物治療良好控制的心血管或肺部

病症。

- 可使參與研究之個體陷入危險的除MS以外的中樞神經系統(CNS)

病症，包括在基線MRI上所顯示之該等病症。

- 可影響研究藥物之吸收的胃腸障礙。
- 腎病。
- 任何形式之急性或慢性肝病。
- 已知人類免疫缺乏病毒陽性狀態。
- 藥物及/或酒精濫用史。
- 不穩定精神病症。
- 在隨機分組之前5年內的任何惡性疾病(不包括基底細胞癌)。

18. 對釷(Gd)敏感之已知病史。

19. 在篩檢訪視時， $GFR \leq 60 \text{ mL/min}$ 。

20. 不能成功地進行MRI掃描。

21. 在隨機分組之前3個月內經歷慢性腦脊髓靜脈功能不全(CCSVI)之血管內治療的個體。

22. 已知過敏(排除拉喹莫德膠囊之投與)，諸如對甘露糖醇、葡甲胺或硬脂醯反丁烯二酸鈉過敏。

結果量度

主要結果量度

在DBPC期內證實疾病進展(CDP)之時間，其中CDP定義為對於具有 ≤ 5.0 之基線EDSS的個體，EDSS自基線增加 ≥ 1 分；或對於具有5.5之基線EDSS的個體，EDSS自基線增加 ≥ 0.5 分。此增加應持續至少3個月。在復發期間不能證實進展。

在DBPC期完成時進行分析。

次要結果量度

- 腦萎縮，如藉由自基線至第15個月腦體積之變化百分比定義(對於進行ETD之個體，自ETD訪視之MRI包括在該分析(倘若該個體完成9個月)或治療中)。
- 在DBPC期內，達第一次已證實復發之時間。

安全性及耐受性結果量度

1. 不良事件
2. 生命徵象
3. ECG研究結果
4. 臨床實驗室參數
5. 過早中斷研究之個體的比例(%)、中斷原因及達ETD之時間。
6. 由於AE而過早中斷研究之個體的比例(%)及達停藥之時間。

額外探索性終點

探索性終點包括認知(SDMT)、MRI及生活品質。MRI終點係基於在第15個月及第24個月所進行之掃描來分析。探索性終點包括：

- 在符號數字模態測試(SDMT)評分中，自基線之變化。
- 年度復發率(ARR)。
- 腦萎縮，如藉由自基線至第24個月腦體積之變化百分比所定義。
- GdE-T1病灶之數目。
- 新T2病灶之數目。
- 新T1低強度病灶(黑洞)之數目。
- T2病灶體積自基線之變化。

- GdE-T1病灶體積自基線之變化。
- T1低強度病灶體積(黑洞)自基線之變化。
- 總體健康狀況，如藉由EuroQoL (EQ-5D)問卷所評估。
- 總體健康狀況及健康相關之生活品質，如藉由簡式總體健康調查(SF-36)個體報告問卷所評估。
- 失能自基線之變化，如藉由計時25呎步行(T25FW)所評估。

主要終點分析

研究之主要終點為在時期1期間達CDP之時間。利用基線調整之Cox之比例風險(PH)模型(SAS® PROC PHREG)來進行主要分析，用於比較各劑量拉喹莫德(0.6 mg及1.2 mg)與安慰劑。在該模型中包括以下作為共變數：在基線時之按類別的EDSS (≤ 4 或 > 4)、國家/地理區域(CGR)、在基線時之按類別的年齡(≤ 40 或 > 40)及在基線時之T2體積。另外，達EDSS之已證實進展之時間係藉由按治療組分層之卡普蘭-邁耶(Kaplan-Meier)曲線來呈現。比例風險假設之適合性藉由以下來證實：在主要分析模型中包括劑量與對數(時間)相互作用之兩個時間依賴性共變數且各自以5%含量測試。倘若某些劑量排斥PH假設，則使用對數等級檢定(log rank test)(SAS® PROC LIFTEST)用於此劑量之統計推論。

次要終點分析

如藉由自基線至第15個月之腦體積變化百分比(PBVC)所量測之腦萎縮分析係基於在利用基線調整之共變數分析(SAS® PROC GLM)時，0.6 mg及1.2 mg拉喹莫德與安慰劑之間的兩次對比。除治療組之外，使用在基線時之標準化腦體積、在基線時之GdE病灶指示(≥ 1 相對於0)、在基線時之T2體積及CGR作為共變數。

在時期1期間證實復發之時間分析係基於利用基線調整之Cox之比例風險回歸模型(SAS®PROC PHREG)，在0.6 mg及1.2 mg拉喹莫德與安慰劑之間的兩次對比。除治療組之外，使用基線EDSS評分、先前2年復發之對數(+1)、CGR、在基線時之GdE病灶指示(≥ 1 相對於0)及T2體積作為共變數。比例風險假設之適合性藉由以下來證實：在主要分析模型中包括劑量與對數(時間)相互作用之兩個時間依賴性共變數且各自以5%含量測試。

結果

此臨床研究顯示，相比於0.6毫克/天拉喹莫德治療，1.2毫克/天拉喹莫德治療顯示在治療RRMS患者時關於所有終點之功效均改善。特定言之，1.2毫克/天拉喹莫德治療在以下方面比0.6毫克/天拉喹莫德治療更有效：縮短達CDP之時間及證實復發之時間；減少腦萎縮，如藉由自基線之腦體積變化百分比所量測；降低復發率；減緩失能進展；及減少RRMS患者中新MRI病灶之發展。

根據該研究，相比於每天經口投與0.6 mg拉喹莫德或安慰劑治療之RRMS患者，每天經口投與1.2 mg拉喹莫德治療之RRMS患者達CDP之時間延長。另外，相比於每天經口投與0.6 mg拉喹莫德或安慰劑治療之RRMS患者，每天經口投與1.2 mg拉喹莫德治療之RRMS患者已減少腦萎縮，如藉由自基線至第15個月之腦體積變化百分比所量測。另外，相比於每天經口投與0.6 mg拉喹莫德及安慰劑治療之患者，每天經口投與1.2 mg拉喹莫德治療之患者達第一次已證實復發之時間延長。此外，相比於每天經口投與0.6 mg拉喹莫德或安慰劑治療之RRMS患者，每天經口投與1.2 mg拉喹莫德治療之RRMS患者已減少已證實復發之數目，其與復發率直

接相關。

另外，相比於每天經口投與0.6 mg拉喹莫德或安慰劑治療之RRMS患者，每天經口投與1.2 mg拉喹莫德治療之RRMS患者已改善符號數字模態測試(SDMT)評分；降低年度復發率；減少腦萎縮，如藉由自基線至第24個月之腦體積變化百分比所量測；減少失能累積，如藉由MSFC評分或計時25呎步行(T25FW)所量測；減少RRMS患者中MRI監測之疾病活動性，如藉由以下所量測：T₁加權影像上增強病灶之累積數目、T₁掃描上新低強度病灶之累積數目、新T₂病灶之累積數目、GdE-T1病灶之數目、新T2病灶之數目、新T1低強度病灶(黑洞)之數目、T2病灶體積自基線之變化、GdE-T1病灶體積自基線之變化及T1低強度病灶體積(黑洞)之變化或自基線之變化。

另外，用1.2毫克/天拉喹莫德治療之患者的疲勞及功能狀態得以維持或相比於用0.6毫克/天拉喹莫德或安慰劑治療之患者得以改善。最後，相比於每天經口投與0.6 mg拉喹莫德或安慰劑治療之RRMS患者，每天經口投與1.2 mg拉喹莫德治療之RRMS患者經歷顯示功能狀態及總體健康改善，如藉由簡式總體健康調查(SF-36)個體報告問卷所評估。

最後，每天經口投與1.2 mg拉喹莫德在對患者提供神經保護方面比每天經口投與0.6 mg拉喹莫德或安慰劑更有效。

參考文獻

1. PCT International Application Publication No. WO 2007/047863, published April 26, 2007, international filing date October 18, 2006.

2. PCT International Application Publication No. WO

2007/146248, published December 21, 2007, international filing date June 12, 2007.

3. PCT International Application Publication No. WO 2010/147665, published December 23, 2010 (Tarcic et al.).

4. Barkhof, F. (1999) "MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS)", **Multiple Sclerosis**. 5(4):283-286 (Abstract).

5. Benedict et al. (2004) "Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis". **J Neuroimaging**; 14(3 Suppl):36S-45S.

6. Benedict et al. (2004) "Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden" **Archiv Neurol**; 61:226-230.

7. Benedict et al. (2005) "Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis". **Am J Neuroradiol**; 26:1824-1831.

8. Benedict et al. (2007) "Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis". **Mult Scler**; 13 (6):722-730.

9. Benedict RHB and Zivadinov R. (2006) "Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis". **J Neurol Sci**; 245:67-72.

10. Bjartmar and Fox (2002) "Pathological mechanisms and

disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", **Drugs of Today**. 38:7-29.

11. Brex et al. (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", **N Engl J Med**. Jan 17, 2002 346 (3): 158-64.

12. Brück W and Wegner C. (2011) "Insight into the mechanism of laquinimod action". **J Neurol Sci**; 306 (1-2):173-79.

13. Brück W and Zamvill SS. (2012) "Laquinimod, a once daily oral drug in development for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis". **Exp Rev Clin Pharmacol**; in press.

14. Brunmark et al. (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis", **J Neuroimmunology**. 130:163-172.

15. Christodoulou et al. (2003) "Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients". **Neurology**; 60:1793-1798.

16. Cohen et al. (2010) "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis". **N Eng J Med**; 362:402-415.

17. Comi et al. (2007) LAQ/5062 Study Group. "The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", Presented at:

59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28-May 5, 2007; Boston, MA.

18. Comi et al. (2008) "Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study", **Lancet**. 371:2085-2092.

19. Comi et al. (2009) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. Long-term open extension of oral laquinimod in patients with relapsing multiple sclerosis shows favorable safety and sustained low relapse rate and MRI activity. [Ectrims abstract P443]. **Mult Scler**. 15(Suppl 2):S127.

20. Comi et al. (2010) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. The effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind active extension of the multicentre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. **Mult Scler**. 16:1360-1366.

21. Cutter et al. (1999) "Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure", **Brain**. 122:871-882.

22. De Stefano et al. (1999) "Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis", **Neurology**. 52(Suppl 2):A378.

23. Drake et al. (2008) "The Symbol-Digit Modalities Test more accurately reflects multiple sclerosis patient-perceived cognitive

impairment compared to the Paced Auditory Serial Addition Test (abstract)". **Mult Scler**; 14:S225-S256.

24. Dunitz. M. (1999) **Multiple sclerosis therapeutics**, Ed. Rudick and Goodkin. London: Taylor & Francis, 1999.

25. Durelli et al. and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) "Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)", **Lancet**. 359:1453-60.

26. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1, Nove.2006).

27. EPAR, Rebif[®], Scientific Discussion.

28. Fischer et al. (1999) "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment" **Multiple Sclerosis**. 5(4):244-250.

29. Fisk et al. (1994) "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale", **Clin Inf Pis**. 18 Suppl 1:S79-83.

30. Fisk et al. (1994) "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis", **Can J Neurol Sci**. 21:9-14.

31. Frohman et al. (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of

the American Academy of Neurology", **Neurology**. Sep 9, 2003, 61(5):602-11.

32. Giovannoni et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis", **N Eng J Med**. 362:416-426.

33. Golder W. (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", **Onkologie**. 27(3): 304-9.

34. Grossman et al. (1994) "Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology", **RadioGraphics**. 14:279-290.

35. Gurevich et al. (2001) "Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: In-vitro high-throughput gene expression study". **Journal of Neuroimmunology**; 221:87-94.

36. Hartung et al. (2005) "Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference", **Eur J Neurol**. 12:588-601.

37. Hauser et al. (1983) "Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis", **New Engl J Med**. 308:173-180.

38. Hohlfeld et al. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", **J Neuroimmunol**. 107:161-166.

39. Houtchens et al. (2007) "Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis". **Neurology**; 69:113-123.

40. Jacobs et al. (1996) "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis", **Ann Neurol.** 39:285-294.
41. Kappos et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis", **N Eng J Med.** 362:387-401.
42. Kurtzke JF. (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", **Neurology**, 33 (11):1444-1452.
43. Lazeron et al. (2005) "Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis". **Mult Scler**; 11:524-531.
44. Lublin FD and Reingold SC. (1996) "Defining the clinical course of multiple sclerosis". **Neurology**; 46: 907-11.
45. McDonald et al. (2001) "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis". **Ann Neurol**; 50:121-127.
46. Mehta et al. (1996) "Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review", **Topics in Magnetic Resonance Imaging** 8 (4):214-30.
47. Miki et al. (1999) "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images - Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings", **Radiology.** 213:395-399.

48. Miller et al. (2007) "MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS", **Neurology**. 68:1390-1401.
49. Neuhaus et al. (2003) "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", **Trends Pharmacol Sci**. 24:131-138.
50. Noonan et al. (2002) "Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women". **Neurology**; 58 (1):136-138.
51. Noonan et al. (2010) "The prevalence of multiple sclerosis in 3 US communities". **Preventing chronic disease**; 7 (1):A12.
52. Noseworthy et al. (2000) "Multiple sclerosis", **N Engl J Med**. 343:938-952.
53. Noseworthy et al. (2000) "Linomide in relapsing and secondary progressive MS. Part 1: Trial Design and clinical results", **Neurology**. 54:1726-1733.
54. Panitch et al. for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) "Randomized comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS", The EVIDENCE Trial. **Neurology**. 59:1496-1506.
55. Parmenter et al. (2007) "Screening for cognitive impairment in MS using the Symbol Digit Modalities Test". **Mult Scler**; 13:52-57.
56. Polman et al. (2005) "Diagnostic criteria for multiple

sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", *Annals of Neurology*, Volume 58 Issue 6, Pages 840-846.

57. Polman et al. (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.

58. Polman et al. (2006) "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis", **N Eng J Med**. 354:899-910.

59. Polman et al. (2011) "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the "McDonald Criteria". **Ann Neurol**; 69:292-302.

60. Poser et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", **Annals of Neurology**, March 1983, 13 (3):227-230.

61. Preinergerova J. (2009) "Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis", **Expert Opin Investig Drugs**. 18:985-989.

62. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998/352:1498-1506.

63. Pugliatti et al. (2006) "The epidemiology of multiple sclerosis in Europe". **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**; 13 (7):700-722.

64. Randolph et al. (2001) "Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis". **Clin Neuropsychol**; 15:357-368.
65. Rosen Y. (2007) "The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy", **Neurotherapeutics**. 27(3): 330-45.
66. Rudick et al. (1999) "Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group". **Neurology**. 53:1698-1704.
67. Rudick, R. (1999) "Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics", **Neurotherapeutics**. 56:1079-1084.
68. Runström et al. (2002) "Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice", (Abstract), Medicon Valley Academy, Malmoe, Sweden.
69. Runström et al. (2006) "Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN- β k.o. and wild type mice." **J Neuroimmunol**; 173: 69-78.
70. Sandberg-Wollheim et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", **Mult Scler**. 11:S154 (Abstract).
71. SIENA and SIENAX available from the FMRIB Software

Library, Oxford University. Oxford, UK; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>.

72. Smith A. (1982) Symbol Digit Modalities Test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services.

73. Sorenson PS. (2006) "Neutralising antibodies to interferon- β -measurement, clinical relevance, and management", **J Neurol.** 253[Suppl 6]:VI/16-VI/22.

74. Sormani et al. (2004) "Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis", **Neurology.** 62:1432-1434.

75. Stankiewicz et al. (2009) "Brain MRI lesion load at 1.5T and 3T versus clinical status in multiple sclerosis". **J Neuroimaging.** doi:10.1111/j.1552-6569.2009.00449.x.

76. Strober L et al. (2009) "Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS". **Mult Scler;** 15:1077-1084.

77. Temple R. (2006) "Hy's law: predicting serious hepatotoxicity", **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** 15(4):241-3.

78. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Neurology;** 43:655-661.

79. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Neurology**; 43:662-667.

80. The National MS Society (USA), **The Disease Modifying Drug Brochure**, October 19, 2006.

81. Thöne and Gold (2011) "Laquinimod: a promising oral medication for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis", **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. 2011 Mar; 7 (3): 365-70.

82. Toledo et al. (2008) "Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis". **Mult Scler**; 14:906-912.

83. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee. US Department of Health and Human Services 2006. Briefing Document. Biogen Idec Biologies Marketing Application STN 125104/15. Natalizumab (Tysabri) for Multiple Sclerosis. Dated February 9, 2006. Pages 45-48.

84. Warlop et al. (2009) "Transverse diffusivity of cerebral parenchyma predicts visual tracking performance in relapsing-remitting multiple sclerosis". **Brain Cogn**; 71:410-415.

85. Wegner et al. (2010) "Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17 levels, inflammatory

demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis". **J Neuroimmunol**; 227 (1-2):133-143.

86. Wegner et al. "Laquinimod reduces cuprizone-induced demyelination by down modulation of astrocytic NFkB activation". **Acta Neuorpathologica**, submitted.

87. Yang et al., (2004) "Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats", **J. Neuroimmunol.** 156:3-9.

88. Zou et al. (2002) "Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue", **Neuropharmacology.** 42:731.

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種約1.2 mg拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀(clinically isolated syndrome)之人類患者的藥物，其中該藥物經製備用於每天經口投與。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該藥物可有效減輕多發性硬化症之症狀或相關之病狀。

【第3項】

如請求項2之用途，其中該藥物在該人類患者中可有效增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間、減少腦萎縮、降低復發率、降低需要住院治療及/或靜脈內類固醇之證實復發率、降低失能累積、降低或抑制疲勞程度之進展、改善或抑制功能狀態之劣化、改善或抑制總體健康之劣化、降低MRI監測之疾病活動性或降低認知障礙。

【第4項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效增加該人類患者證實疾病進展之時間。

【第5項】

如請求項4之用途，其中證實疾病進展係藉由Kurtzke擴展失能狀態量表(EDSS)評分測量。

【第6項】

如請求項5之用途，其中該患者在接受該藥物之前具有5或小於5之

EDSS評分。

【第7項】

如請求項5之用途，其中該患者在接受該藥物之前具有5.5或大於5.5之EDSS評分。

【第8項】

如請求項6之用途，其中證實疾病進展使該EDSS評分增加至少1分。

【第9項】

如請求項7之用途，其中證實疾病進展使該EDSS評分增加至少0.5分。

【第10項】

如請求項4之用途，其中該證實疾病進展之時間增加20-60%。

【第11項】

如請求項4之用途，其中該證實疾病進展之時間增加至少50%。

【第12項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效增加該人類患者證實復發之時間。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該證實復發之時間增加至少20%。

【第14項】

如請求項13之用途，其中該證實復發之時間增加至少30%。

【第15項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效減少該人類患者之腦萎縮。

【第16項】

如請求項15之用途，其中腦萎縮減少至少20%。

【第17項】

如請求項16之用途，其中腦萎縮減少至少30%。

【第18項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效降低該人類患者之復發率。

【第19項】

如請求項18之用途，其中該復發率降低至少30%。

【第20項】

如請求項19之用途，其中該復發率降低至少70%。

【第21項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效降低該人類患者之失能累積。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該失能累積係藉由計時25呎步行(timed 25-foot walk)(T25FW)評估。

【第23項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效降低或抑制該人類患者之疲勞程度之進展。

【第24項】

如請求項23之用途，其中該疲勞程度係藉由該患者之改良式疲勞影響量表(MFIS)評分評估。

【第25項】

如請求項24之用途，其中相比於未接受該藥物之患者，該藥物可有效降低該人類患者之MFIS評分。

【第26項】

如請求項24之用途，其中相比於接受該藥物前的患者，該藥物可有效降低該人類患者之MFIS評分。

【第27項】

如請求項24之用途，其中該藥物在24個月內可有效降低該MFIS評分。

【第28項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效改善或抑制該人類患者之功能狀態之劣化。

【第29項】

如請求項28之用途，其中該患者之功能狀態係藉由該患者之簡式總體健康調查(SF-36)個體報告問卷評分測量。

【第30項】

如請求項29之用途，其中相比於未接受該藥物之患者，該藥物可有效降低該人類患者之SF-36評分。

【第31項】

如請求項29之用途，其中相比於接受該藥物前的患者，該藥物可有效降低該人類患者之SF-36評分。

【第32項】

如請求項29之用途，其中該藥物可有效降低該患者之SF-36精神健康總分(MSC)。

【第33項】

如請求項29之用途，其中該藥物可有效降低該患者之SF-36身體健康

總分(PSC)。

【第34項】

如請求項29之用途，其中該藥物在24個月內可有效降低該SF-36評分。

【第35項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效改善或抑制該人類患者之總體健康之劣化。

【第36項】

如請求項35之用途，其中該患者之該總體健康係藉由該患者之EQ-5D標準化問卷評分評估。

【第37項】

如請求項36之用途，其中相比於未接受該藥物之患者，該藥物可有效增加該人類患者之EQ-5D評分。

【第38項】

如請求項36之用途，其中相比於接受該藥物前的患者，該藥物可有效增加該人類患者之EQ-5D評分。

【第39項】

如請求項36之用途，其中藥物在24個月內可有效增加該EQ-5D評分。

【第40項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效降低該人類患者之MRI監測之疾病活動性。

【第41項】

如請求項40之用途，其中該MRI監測之疾病活動性係藉由以下評估：GdE-T1病灶之數目、新T2病灶之數目、新T1低強度(hypointense)病灶(黑洞)之數目、T2病灶體積之變化、GdE-T1病灶體積之變化或T1低強度病灶體積(黑洞)之變化。

【第42項】

如請求項3之用途，其中該藥物可有效降低該人類患者之認知障礙。

【第43項】

如請求項42之用途，其中該認知障礙係藉由符號數字模態測試(SDMT)評分評估。

【第44項】

如請求項1之用途，其中該患者在接受該藥物之前具有至少6個月之疾病期間。

【第45項】

一種約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以對人類個體提供神經保護之藥物，其中該藥物經製備用於每天經口投與。

【第46項】

如請求項45之用途，其中該藥物可有效降低神經元功能障礙，降低神經元損傷，降低神經元退化，或降低神經元細胞凋亡。

【第47項】

如請求項46之用途，其中該藥物可有效降低中樞神經系統中之神經元功能障礙，降低中樞神經系統中之神經元損傷，降低中樞神經系統中之神經元退化，或降低中樞神經系統中之神經元細胞凋亡。

【第48項】

一種約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者之藥物，該治療係藉由在該人類患者中增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮，其中該藥物經製備用於每天經口投與。

【第49項】

如請求項48之用途，其中該藥物可有效增加該人類患者證實疾病進展之時間。

【第50項】

如請求項49之用途，其中該藥物可有效增加該人類患者證實復發之時間。

【第51項】

如請求項49之用途，其中該藥物可有效降低該人類患者之腦萎縮。

【第52項】

如請求項1至51中任一項之用途，其中該藥物係製備用於多發性硬化症之單一療法。

【第53項】

如請求項1至51中任一項之用途，其中該藥物係製備用作另一多發性硬化症治療之輔助療法。

【第54項】

如請求項53之用途，其中另一復發緩解型多發性硬化症治療為投與干擾素 β 1-a、干擾素 β 1-b、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、那他珠單抗(natalizumab)、反丁烯二酸二烷基酯或芬戈

莫德(fingolimod)。

【第55項】

如請求項1至51中任一項之用途，其中該人類患者罹患復發緩解型多發性硬化症。

【第56項】

如請求項1至51中任一項之用途，其中該藥物包含1.2 mg拉喹莫德。

【第57項】

如請求項1至51中任一項之用途，其中該拉喹莫德為拉喹莫德鈉。

【第58項】

如請求項1至51中任一項之用途，其中該藥物經製備用於投藥超過24週之時期。

【第59項】

如請求項1至51中任一項之用途，其中藥物係呈錠劑或膠囊形式。

【第60項】

一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者。

【第61項】

一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體。

【第62項】

一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可

接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其用於藉由在人類患者增加證實疾病進展之時間、增加證實復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現單一臨床症狀之人類患者。

【第63項】

如請求項60至62中任一項之醫藥口服單位劑型，其係呈錠劑或膠囊形式。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種約1.2 mg拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造治療罹患多發性硬化症或呈現臨床單一症候群(clinically isolated syndrome)之人類患者的藥物，其中該藥物經製備用於每天經口投與。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該藥物可有效減輕多發性硬化症之症狀或相關之病狀。

【第3項】

如請求項2之用途，其中該藥物在該人類患者中可有效增加確定疾病進展之時間、增加確定復發之時間、減少腦萎縮、降低復發率、降低需要住院治療及/或靜脈內類固醇之確定復發率、降低失能累積、降低或抑制疲勞程度之進展、改善或抑制功能狀態之劣化、改善或抑制總體健康之劣化、降低MRI監測之疾病活動性或降低認知障礙。

【第4項】

一種約1.2 mg拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以對人類個體提供神經保護的藥物，其中該藥物經製備用於每天經口投與；其中該藥物可有效降低神經元功能障礙，降低神經元損傷，降低神經元退化，或降低神經元細胞凋亡；及/或其中該藥物可有效降低中樞神經系統中之神經元功能障礙，降低中樞神經系統中之神經元損傷，降低中樞神經系統中之神經元退化，或降低中樞神經系統中之神經元細胞凋亡。

【第5項】

一種約1.2 mg拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造藉由在人類患者增加確定疾病進展之時間、增加確定復發之時間或減少腦萎縮以治療罹患多發性硬化症或呈現臨床單一症候群 (clinically isolated syndrome) 之人類患者的藥物，其中該藥物經製備用於每天經口投與。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該藥物係呈錠劑或膠囊形式。

【第7項】

一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其係用於治療罹患多發性硬化症或呈現臨床單一症候群之人類患者。

【第8項】

一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其係用於藉由對人類個體提供神經保護來治療該人類個體。

【第9項】

一種具有約1.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥口服單位劑型，其係用於藉由在人類患者增加確定疾病進展之時間、增加確定復發之時間或減少腦萎縮來治療罹患多發性硬化症或呈現臨床單一症候群之人類患者。

【第10項】

如請求項7至9中任一項之醫藥口服單位劑型，其係呈錠劑或膠囊形式。