



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120018855 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 16

(21) 申请号 202380041989.8

(22) 申请日 2023.05.23

(30) 优先权数据

63/344,917 2022.05.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/067326 2023.05.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/230451 EN 2023.11.30

(71) 申请人 拜奥海芬治疗学有限公司

地址 英属维尔京群岛托托拉岛

(72) 发明人 V·科里奇 M·贝纳 I·库雷什

G·利塔连

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 陈桢

(51) Int.Cl.

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

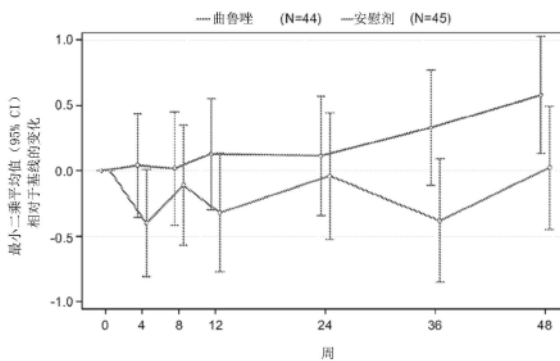
权利要求书2页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

治疗脊髓小脑性共济失调的方法

(57) 摘要

提供了一种用于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的方法,其包括向患者施用包含有效量的盐酸曲鲁唑一水合物的剂型。还提供了一种剂型,其包含有效于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的量的盐酸曲鲁唑一水合物。



1. 一种用于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的方法,所述方法包括向所述患者施用包含有效量的盐酸曲鲁唑一水合物的剂型。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达四十八周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第48周时显示出-0.55的最小二乘[LS]平均变化差(名义p-值=0.053,95%CI:-1.12,0.01)。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于在基线时在没有帮助的情况下能够行走的患者达四十八周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第48周时显示出-0.71的最小二乘[LS]平均变化差(名义p-值=0.031,95%CI:-1.36,-0.07)。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型呈胶囊的形式。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型呈片剂的形式。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述片剂为口腔崩解片剂。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物,并且其中所述剂型每天施用于所述患者。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型包含100mg盐酸曲鲁唑一水合物,并且其中所述剂型每天两次施用于所述患者。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型每天施用达至少四周。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达四周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第4周时显示出至少-0.46的最小二乘[LS]平均变化差。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于在基线时在没有帮助的情况下能够行走的患者达四周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第4周时显示出至少-0.67的最小二乘[LS]平均变化差。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型每天施用达至少八周。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达八周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第8周时显示出至少-0.12的最小二乘[LS]平均变化差。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达八周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第8周时显示出至少-0.33的最小二乘[LS]平均变化差。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型每天施用达至少十二周。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达十二周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第12周时显示出至少-0.46的最小二乘[LS]平均变化差。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达十二周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第12周时显示出至少-0.71的最小二乘[LS]平均变化差。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型每天施用达至少二十四周。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每

天施用于所述患者达二十四周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第24周时显示出至少-0.17的最小二乘[LS]平均变化差。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达二十四周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第24周时显示出至少-0.40的最小二乘[LS]平均变化差。

21. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型每天施用达至少三十六周。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达三十六周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第36周时显示出至少-0.72的最小二乘[LS]平均变化差。

23. 根据权利要求21所述的方法,其中将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的所述剂型每天施用于所述患者达三十六周,并且其中,与安慰剂相比,所述患者在第36周时显示出至少-0.55的最小二乘[LS]平均变化差。

24. 根据权利要求1所述的方法,其中所述剂型每天施用达至少四十八周。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述剂型每天施用达另外四十八周。

26. 一种剂型,所述剂型包含有效于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的量的盐酸曲鲁唑一水合物。

27. 根据权利要求26所述的剂型,所述剂型含量为100mg或更大的盐酸曲鲁唑一水合物。

28. 根据权利要求26所述的剂型,所述剂型含量为140mg或更大的盐酸曲鲁唑一水合物。

29. 根据权利要求26所述的剂型,所述剂型含量为200mg或更大的盐酸曲鲁唑一水合物。

## 治疗脊髓小脑性共济失调的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119要求于2023年5月23日提交的美国临时申请号63/344,917的优先权以及由此产生的所有权益,所述美国临时申请的内容通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及治疗脊髓小脑性共济失调的方法。特别地,本申请涉及治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的方法。

### 背景技术

[0004] 共济失调是一种中枢神经系统病症,其中患者不能够协调肌肉以执行自主运动,参见例如Parkinsonism and Related Disorders 13,S391-S394,2007中的Klockgether, T. “Ataxias”。共济失调的典型症状是步态功能障碍、失衡、肢体协调受损和言语改变。在许多共济失调病症中,共济失调归因于小脑皮质及其传入或传出纤维连接的变性。典型的受影响的脑区域为小脑、后柱、锥体束和基底神经节。共济失调可能导致运动神经元功能下降。

[0005] 脊髓小脑性共济失调(“SCA”)是一组遗传性脑部病症,其影响小脑,小脑是脑中对协调身体运动至关重要的部分,其有时还影响脊髓。脊髓小脑性共济失调可分类为与翻译的GAG重复扩展相关的共济失调(SCA类型1、2、3、6、7和17)、与非编码区中未翻译的重复扩展相关的共济失调(SCA类型10和12)、与点突变相关的共济失调(SCA类型5、13、14和27)。

[0006] 最常见的SCA包括类型1、2、3、6、7、8和10。SCA1常导致步态共济失调、肢体共济失调和构音障碍,伴有脑干受累但很少有认知异常。SCA2因共济失调和构音障碍与缓慢扫视眼球运动和多发性神经病的关联而引人注目。SCA3(也称为马查多-约瑟夫病)通常伴有眼睑退缩、眨眼减少、眼外肌麻痹、构音障碍、吞咽困难,有时还伴有帕金森病或周围神经病。SCA6相对不太严重,通常进展得更慢,与其他SCA相比更局限于小脑受累,并且发病年龄较晚。SCA7的特点在于除了共济失调外,还有视网膜变性导致失明。总体而言,这些SCA之间存在显著的症状重叠。SCA的共同症状表现可能反映了影响小脑浦肯野细胞纤维的常见病理学。

[0007] 目前,美国食品药品监督管理局(FDA)尚未批准任何用于治疗SCA的药物。仍然需要有效的药物来治疗各种类型的SCA以及更广泛的脊髓小脑性共济失调人群。

### 发明内容

[0008] 本发明涉及治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的方法和用于这样的治疗的剂型。

[0009] 在一个实施方案中,提供了一种用于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的方法,其包括向患者施用包含有效量的盐酸曲鲁唑(troriluzole)一水合物

的剂型。

[0010] 在另一个实施方案中,提供了一种剂型,其包含有效于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的量的盐酸曲鲁唑一水合物。

### 附图说明

[0011] 从以下结合附图对实施方案的描述中,这些和/或其他方面将变得显而易见并且更容易理解,在附图中:

[0012] 图1为示出所有SCA患者中按治疗臂划分的f-SARA总得分中从随机化基线至第48周的f-SARA变化的图(名义 $p=0.76$ );

[0013] 图2为示出SCA3患者中按治疗臂划分的f-SARA总得分中从随机化基线至第48周的f-SARA变化的图(纳入基线f-SARA步态项目得分作为协变量,名义 $p=0.53$ );

[0014] 图3为示出在基线时在没有帮助的情况下能够行走的SCA3患者中按治疗臂划分的f-SARA总得分中从随机化基线至第48周的f-SARA变化的图(名义 $p=0.031$ );并且

[0015] 图4为示出各种患者组中发生跌倒这一治疗中出现的不良事件(TEAE)的频数的表。

### 具体实施方式

[0016] 提供以下详细描述以帮助本领域技术人员实践本发明。下文将详细描述示例性实施方案。然而,这些实施方案仅是示例性的,并且本公开不限于此,而是由所附权利要求的范围限定。本领域的普通技术人员可以对本文描述的实施方案作修改和改变而不背离本公开的精神或范围。

[0017] 因此,下文仅通过参考结构和方案来描述实施方案,以解释本说明书的各方面。如本文所用,术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任何和所有组合。术语“或”意指“和/或”。表达诸如“中的至少一个”,当在元件列表之后时,修饰整个元件列表而不修饰列表的各个元件。

[0018] 应理解,当一个元件被称为“在”另一个元件“上”时,它可以与所述另一个元件直接接触,或可在其间存在中间元件。相比之下,当一个元件被称为“直接在”另一个元件“上”时,不存在中间元件。

[0019] 应理解,尽管本文可使用术语第一、第二、第三等来描述各种元件、组分、区域、层和/或区段,但这些元件、组分、区域、层和/或区段不应受这些术语的限制。这些术语仅用于将一个元件、组分、区域、层或区段与另一个元件、组分、区域、层或区段区分开来。因此,下文讨论的第一元件、组分、区域、层或区段可被称为第二元件、组分、区域、层或区段而不背离本发明实施方案的教导。

[0020] 应理解,术语“包含(comprises和/或comprising)”或“包括(includes和/或including)”当在本说明书中使用时,指定所陈述的特征、区域、整数、步骤、操作、元件和/或组分的存在,但不排除一个或多个其他特征、区域、整数、步骤、操作、元件、组分和/或其组的存在或添加。

[0021] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语将具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。描述中使用的术语仅用于描述特定的实施方案,

而不旨在是限制性的。还应理解,术语(诸如常用词典中定义的那些)应解释为具有与其在相关技术和本公开的上下文中的含义一致的含义,并且除非本文明确如此定义,否则不应在理想化或过于正式的意义上来进行解释。

[0022] 如本申请中所用,除非本文另有明确规定,否则以下术语中的每一个应具有下文所阐述的含义。在整个申请中阐述了附加的定义。在某术语未在本文中明确定义的情况下,该术语由在其用来描述本发明的用途的上下文中应用该术语的普通技术人员赋予本领域公认的含义。

[0023] 冠词“一个(a和an)”是指一个或多于一个(即,至少一个)该冠词的语法对象,上下文另有明确说明除外。举例来说,“一个元件”意指一个元件或多于一个元件。

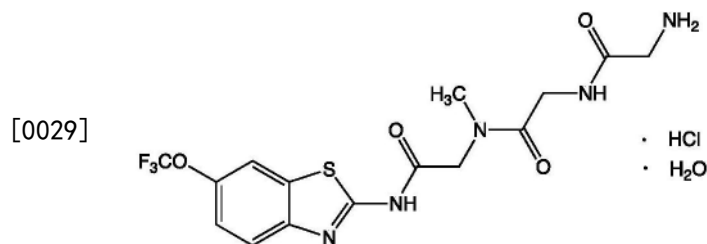
[0024] 另外的方面将在以下描述中部分地阐述,并且部分地将从描述中显而易见。

[0025] 可用于制造本发明的药物组合物的起始材料易于商购获得或可以由本领域技术人员制备。

[0026] 在一个实施方案中,提供了一种用于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的方法,其包括向患者施用包含有效量的盐酸曲鲁唑一水合物的剂型。

[0027] 在一个方面,剂型可呈胶囊的形式。在另一个方面,剂型可呈片剂的形式。片剂可以是口腔崩解片剂。

[0028] 盐酸曲鲁唑一水合物是苯并噻唑化学类别的成员,并且是利鲁唑(riluzole)的三肽前药缀合物。盐酸曲鲁唑一水合物的化学描述为2-氨基-N-({甲基-[(6-三氟甲氧基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰)-甲基]-氨基甲酰}-甲基)-乙酰胺一水合物单盐酸盐并且其结构式为:



[0030] 盐酸曲鲁唑一水合物的分子式为 $C_{15}H_{16}F_3N_5O_4S \cdot HCl \cdot H_2O$ ,分子量为473.85g/mol(无水游离碱形式分子量为419.40g/mol)。该药物物质易溶于水。

[0031] 在一个方面,剂型可包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物,并且可每天(QD)施用于患者。在另一个方面,剂型可包含100mg盐酸曲鲁唑一水合物,并且可每天两次(BID)施用于患者。

[0032] 在一个方面,剂型可每天施用达至少四十八周。例如,剂型可每天施用达四十八周。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达四十八周时,与安慰剂相比,患者在第48周时可显示出-0.55的最小二乘[LS]平均变化差(名义p-值=0.053,95% CI:-1.12,0.01)。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于在基线时在没有帮助的情况下能够行走的患者达四十八周时,与安慰剂相比,患者在第48周时可显示出-0.71的最小二乘[LS]平均变化差(名义p-值=0.031,95% CI:-1.36,-0.07)。

[0033] 在另一个方面,剂型可每天施用达至少四周。例如,剂型可每天施用达四周。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达四周时,与安慰剂相比,患者在第4周时可显示出至少-0.46的最小二乘[LS]平均变化差。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合

物的剂型每天施用于在基线时在没有帮助的情况下能够行走的患者达四周时,与安慰剂相比,患者在第4周时可显示出至少-0.67的最小二乘[LS]平均变化差。

[0034] 在另一个方面,剂型可每天施用达至少八周。例如,剂型可每天施用达八周。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达八周时,与安慰剂相比,患者在第8周时可显示出至少-0.12的最小二乘[LS]平均变化差。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达八周时,与安慰剂相比,患者在第8周时可显示出至少-0.33的最小二乘[LS]平均变化差。

[0035] 在另一个方面,剂型可每天施用达至少十二周。例如,剂型可每天施用达十二周。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达十二周时,与安慰剂相比,患者在第12周时可显示出至少-0.46的最小二乘[LS]平均变化差。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达十二周时,与安慰剂相比,患者在第12周时可显示出至少-0.71的最小二乘[LS]平均变化差。

[0036] 在另一个方面,剂型可每天施用达至少二十四周。例如,剂型可每天施用达二十四周。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达二十四周时,与安慰剂相比,患者在第24周时可显示出至少-0.17的最小二乘[LS]平均变化差。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达二十四周时,与安慰剂相比,患者在第24周时可显示出至少-0.40的最小二乘[LS]平均变化差。

[0037] 在另一个方面,剂型可每天施用达至少三十六周。例如,剂型可每天施用达三十六周。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达三十六周时,与安慰剂相比,患者在第36周时可显示出至少-0.72的最小二乘[LS]平均变化差。在将包含200mg盐酸曲鲁唑一水合物的剂型每天施用于患者达三十六周时,与安慰剂相比,患者在第36周时可显示出至少-0.55的最小二乘[LS]平均变化差。

[0038] 在另一个方面,剂型可每天施用达四十八周,并然后再次每天施用达另外四十八周。

[0039] 在另一个实施方案中,提供了一种剂型,其包含有效于在有此需要的患者中治疗脊髓小脑性共济失调基因型3型的量的盐酸曲鲁唑一水合物。在一个方面,剂型可包含量为100mg或更大的盐酸曲鲁唑一水合物。在另一个方面,剂型可包含量为140mg或更大的盐酸曲鲁唑一水合物。在还另一个方面,剂型可包含量为200mg或更大的盐酸曲鲁唑一水合物。

[0040] 本发明通过以下非限制性实施例进一步说明。

[0041] 实施例

[0042] 曲鲁唑在患有脊髓小脑性共济失调的成人受试者中的3期临床研究

[0043] 简要概括:

[0044] 本研究的目的在于在患有脊髓小脑性共济失调(SCA)的受试者中比较治疗48周后曲鲁唑(200mg,每天一次)与安慰剂的功效。

[0045] 病状或疾病:

[0046] 脊髓小脑性共济失调

[0047] 脊髓小脑性共济失调1型

[0048] 脊髓小脑性共济失调2型

[0049] 脊髓小脑性共济失调3型

- [0050] 脊髓小脑性共济失调6型
- [0051] 脊髓小脑性共济失调7型
- [0052] 脊髓小脑性共济失调8型
- [0053] 脊髓小脑性共济失调10型
- [0054] 干预/治疗:
- [0055] 曲鲁唑
- [0056] 安慰剂
- [0057] 研究设计:
- [0058] 研究类型:干预(临床试验)
- [0059] 实际招募:218名参与者
- [0060] 分配:随机化
- [0061] 干预模型:平行分配
- [0062] 蒙蔽:三盲(参与者、护理提供者、研究者)
- [0063] 主要目的:治疗
- [0064] 官方标题:曲鲁唑在患有脊髓小脑性共济失调的成人受试者中的III期、长期、随机化、双盲、安慰剂对照试验。
- [0065] 臂和干预:
- [0066] 臂
- [0067] 实验:臂1:BHV-4157
- [0068] 口服曲鲁唑200mg
- [0069] 安慰剂比较物:臂2:安慰剂
- [0070] 口服安慰剂200mg
- [0071] 干预/治疗
- [0072] 药物:曲鲁唑
- [0073] 口服200mg
- [0074] 药物:安慰剂
- [0075] 口服200mg
- [0076] 结果指标
- [0077] 主要结果指标
- [0078] 1. 治疗48周后,改良的共济失调评估和评级功能量表(f-SARA)总得分相对于基线的变化。[时间范围:基线至第48周]
- [0079] 总得分的增加表明症状恶化。
- [0080] 次要结果指标
- [0081] 1. 在随机化阶段第48周时,患者功能印象和日常生活活动量表(PIF AS)得分相对于基线的变化。[时间范围:基线至第48周]
- [0082] 总得分的增加表明症状恶化。
- [0083] 2. 在随机化第48周时,Friedreich共济失调评级量表的日常生活活动量表(FARS-ADL)得分相对于基线的变化。[时间范围:基线至第48周]
- [0084] 总得分的增加表明症状恶化。

[0085] 3. 在随机化阶段第48周时,根据Friedreich共济失调评级量表的共济失调功能分期(FARS-FUNC)相对于基线的变化。[时间范围:基线至第48周]

[0086] 总得分的增加表明症状恶化。

[0087] 4. 从病例报告中确定的具有以下不良事件(AE)的受试者的频率:AE(按严重程度;按与研究药物的关系;总体);SAE;和导致治疗中断的AE。[时间范围:基线至第48周]

[0088] 资格标准

[0089] 纳入标准

[0090] 1. 已知或疑似诊断为以下特定遗传性共济失调的受试者:SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA8和SCA10;目前仅招募SCA 1、SCA2、SCA3、SCA7和SCA10(SCA6和SCA8已达到上限(2019年5月31日));

[0091] a. 受试者应具有来自CLIA认证实验室(可以产生测试结果)的确认基因型诊断;或

[0092] b. 受试者有家庭成员具有来自CLIA认证实验室(可以产生测试结果)的确认基因型诊断并且必须愿意接受基因检测以确认潜在的SCA诊断;或

[0093] c. 受试者具有来自未经CLIA认证的实验室的确认基因型诊断并且必须愿意接受基因检测以确认潜在的SCA诊断;或

[0094] d. 受试者具有支持前述SCA基因型之一的诊断的临床证据,但没有家庭成员或他或她自己的来自CLIA认证实验室的可产生的测试结果,并且受试者必须愿意接受这样的检测以确认SCA诊断(在这种情况下,研究中心必须在随机化之前等待基因型检测的结果)。

[0095] 2. 能够在没有人工协助的情况下走动8米(允许使用手杖和其他设备)。

[0096] 3. 筛选f-SARA总得分 $\geq 3$ 。

[0097] 4. f-SARA的步态子部分得分 $\geq 1$ 。

[0098] 5. 根据病史、身体检查、实验室测试结果和心电图检测的评估,由研究者确定在基线/随机化时是医学稳定的。

[0099] 排除标准

[0100] 1. 筛选与基线之间的改良功能SARA得分差异 $\geq 2$ 分。

[0101] 2. MMSE得分 $< 24$ 。

[0102] 3. 除纳入标准中指定的遗传性共济失调之一以外的可以主要解释或显著促成受试者的共济失调症状的任何医学状况。

[0103] 4. 在研究者看来会损害SARA仪器评估潜在共济失调严重程度的能力的明显痉挛或肌张力障碍。

[0104] 5. f-SARA的任何单个项目(项目1-4)得分为4。

[0105] 6. 如果已出现可能混淆SARA准确反映共济失调严重程度的变化的能力的医学状况或存在可能混淆SARA准确反映共济失调严重程度的变化的能力的疾病状态变化,则应在筛选或基线时排除受试者。

[0106] 7. 根据研究者的判断具有医学意义的活动性肝病或药物肝不耐受史。

[0107] 结果

[0108] 主要终点,即改良的共济失调评估和评级功能量表(f-SARA)从基线至第48周的变化,在总体SCA人群中未达到统计学显著性,因为在研究过程中疾病进展的下降低于预期。在总体研究人群(N=213)中,曲鲁唑组和安慰剂组在f-SARA上的平均基线得分各为4.9,并

且两组在48周终点时显示出极小的变化, f-SARA得分分别为5.1和5.2( $p=0.76$ )。结果在图1中示出。

[0109] 按基因型对功效测量的事后分析表明,在SCA 3型(SCA3)基因型患者中有治疗效果,SCA3是SCA的最常见形式。在SCA3亚组(图2)中,与安慰剂相比,曲鲁唑对f-SARA得分从基线至第48周的变化显示出数值治疗益处(最小二乘[LS]平均变化差 $-0.55$ ,名义 $p$ -值 $=0.053$ ,95% CI: $-1.12,0.01$ )。此外,在基线时在没有帮助的情况下能够行走的SCA3亚组中的患者(即,f-SARA步态项目得分 $=1$ )中(图3),与安慰剂相比,曲鲁唑在从基线至第48周的f-SARA得分变化上表现出更大的数值治疗益处(LS平均变化差 $-0.71$ ,名义 $p$ -值 $=0.031$ ,95% CI: $-1.36,-0.07$ )。应指出,f-SARA是一种新型的16分量表,与FDA合作开发,作为本试验的主要结果指标;该量表设计以限制主观量表并聚焦于疾病的功能方面,使得显著的变化被认为具有临床意义。

[0110] SCA3基因型分析还显示,与安慰剂相比,接受曲鲁唑治疗的患者跌倒的相对风险降低(名义 $p=0.04$ )。患者报告的跌倒,如通过不良事件所衡量,揭示曲鲁唑组中的跌倒风险降低大约50%(曲鲁唑组和安慰剂组中跌倒的AE发生率分别为16%与32%)。

[0111] 在所有基因型中,与安慰剂相比,在接受曲鲁唑治疗的患者中,在基线时能够走动的患者(即,f-SARA步态项目得分 $=1$ )显示出跌倒的相对风险的降低。患者报告的跌倒,如通过不良事件所衡量,揭示曲鲁唑组中的跌倒风险降低大约59%(曲鲁唑组和安慰剂组中跌倒的AE发生率分别为10%与23%;名义 $p=0.043$ )。总体而言,曲鲁唑表现出有利的安全性和耐受性特征,与过去的临床试验经验一致。

[0112] 在整个本申请中,各种出版物均以作者姓名和日期或以专利号或专利公布号来引用。这些出版物的公开内容据此通过引用以其整体并入本申请中,以便更全面地描述截至本文描述和要求保护的发明的日期时本领域技术人员已知的现有技术。然而,本文对参考文献的引用不应被解释为承认此类参考文献是本发明的现有技术。

[0113] 本领域技术人员应认识或者能够使用不超过常规的实验确定本文描述的具体程序的许多等同物。此类等同物被视为在本发明的范围内,并由以下权利要求书涵盖。例如,可以采用除本文的描述和实施例中具体公开的那些之外的药学上可接受的盐。此外,预期项目列表内的特定项目或较大的项目群组内的项目子集群组都可以与其他特定项目、项目子集群组或较大的项目群组组合,无论本文是否有标识这样的组合的具体公开。

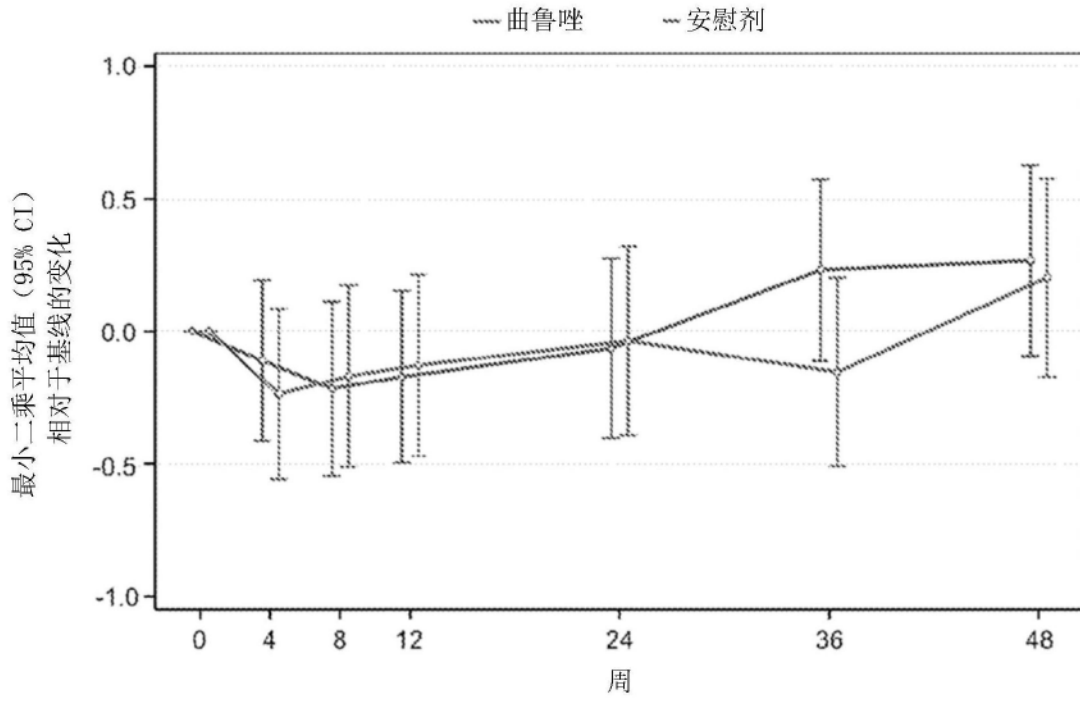


图1

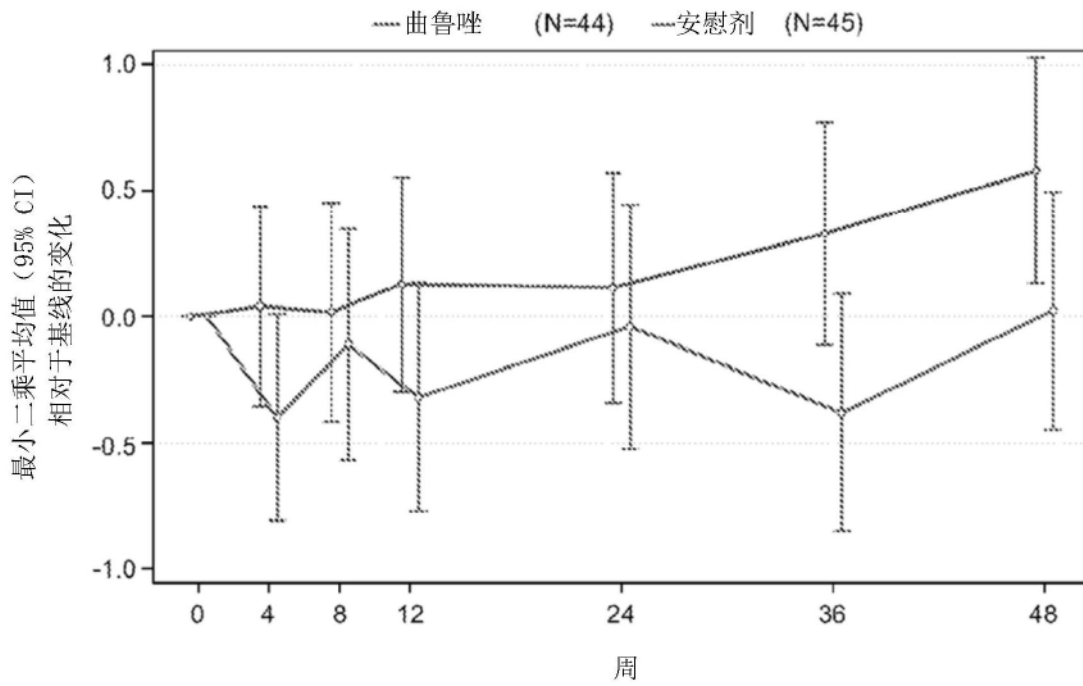


图2

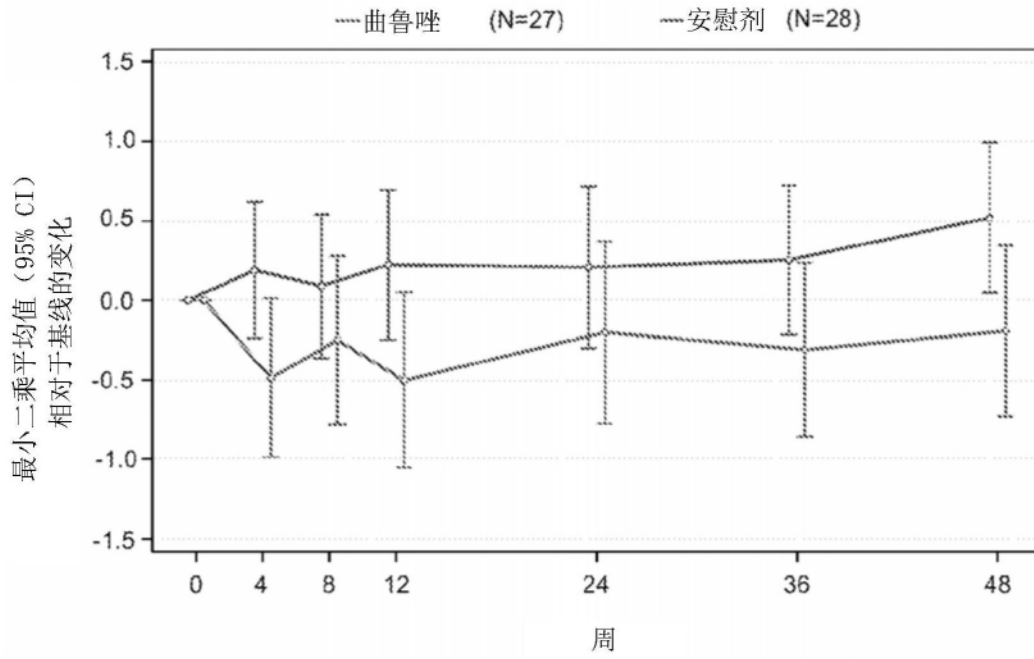


图3

	安慰剂	曲鲁唑	相对于安慰剂的 相对风险	P-值
总体	24/109 (22%)	14/108 (13%)	0.5887	0.1073
BL 步态 1	17/74 (23%)	7/72 (10%)	0.5114	0.1337
SCA3	14/44 (32%)	7/45 (16%)	0.4232	0.0424
SCA3 和 BL 步态 1	8/28 (29%)	2/27 (7%)	0.2593	0.0776

图4