(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116211857 A
(43)申请公布日 2023.06.06

(21)申请号 202310398029.9

(22)申请日 2016.02.17

(30)优先权数据
62/117,173 2015.02.17 US
62/172,436 2015.06.08 US

(62)分案原申请数据
201680010479.4 2016.02.17

(71)申请人 万达制药公司
地址 美国华盛顿

(72)发明人 M·H·波利梅洛伯罗斯
C·D·沃尔夫冈

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127
专利代理师 庞东成 李栋修

(51)Int.Cl.
A61K 31/454(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)

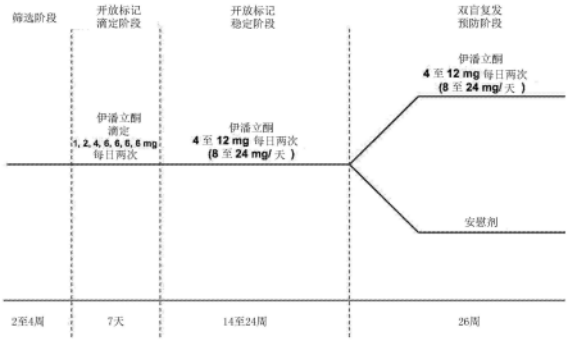
权利要求书1页 说明书11页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗精神分裂症的伊潘立酮

(57)摘要

本发明涉及用于治疗精神分裂症的伊潘立酮。具体而言，本发明涉及伊潘立酮或其药学上可接受的盐，其应用于个体的精神分裂症的急性后维持治疗，所述个体已经在精神分裂症的急性治疗阶段期间接受16-24mg/天的第一每日剂量的伊潘立酮或其药学上可接受的盐，并且其精神分裂症症状在所述急性治疗阶段期间得到控制，所述应用包括：施用12-16mg/天的第二维持每日剂量的伊潘立酮或其药学上可接受的盐，所述第二维持每日剂量小于所述第一每日剂量。



CN 116211857 A

1.伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其应用于个体的精神分裂症的急性后维持治疗,所述个体已经在精神分裂症的急性治疗阶段期间接受16-24mg/天的第一每日剂量的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,并且其精神分裂症症状在所述急性治疗阶段期间得到控制,所述应用包括:施用12-16mg/天的第二维持每日剂量的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,所述第二维持每日剂量小于所述第一每日剂量。

2.如权利要求1所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,在从每日两次、每次1mg的起始剂量开始的初始滴定之后,达到伊潘立酮或其药学上可接受的盐的所述第一每日剂量。

3.如权利要求1或权利要求2所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,所述第一每日剂量是每日口服两次、每次8-12mg的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,并且所述第二维持每日剂量是每日口服两次、每次6-8mg的伊潘立酮或其药学上可接受的盐。

4.如权利要求1或权利要求2所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,所述第二维持每日剂量是所述第一每日剂量的75%。

5.如权利要求4所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,所述第一每日剂量是16mg,并且所述第二维持每日剂量是12mg。

6.如权利要求1或权利要求2所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,所述第一每日剂量是24mg,并且所述第二维持每日剂量是16mg。

7.如权利要求1或权利要求2所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,所述第二维持每日剂量是所述第一每日剂量的50%。

8.如权利要求7所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,所述第一每日剂量是24mg,并且所述第二维持每日剂量是12mg。

9.如权利要求1或权利要求2所述应用的伊潘立酮或其药学上可接受的盐,其中,所述第二维持每日剂量是12mg至14mg。

用于治疗精神分裂症的伊潘立酮

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的申请号为201680010479.4,申请日为2016年2月17日,发明名称为“用于治疗精神分裂症的伊潘立酮”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2015年2月17日提交的共同未决的美国临时申请No.62/117,173以及于2015年6月8日提交的共同未决的美国临时申请No.62/172,436的权益,其各自以如同充分阐述那样并入本文。

背景技术

[0004] 本发明大体上地涉及治疗精神分裂症的方法,更具体而言,涉及以伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐治疗精神分裂症的方法。

[0005] 精神分裂症是一种终生的障碍,大多数患者一生伴随复发过程。长期疗效、耐受性和坚持用药是精神分裂症管理中的重要临床问题。

[0006] 伊潘立酮是混合型D2、5-HT2A和α1-肾上腺素能拮抗剂,是美国FDA基于短期急性疗效研究在2009年批准用于治疗成人精神分裂症的非典型抗精神病药。在四个短期(4周和6周)和三个长期(52周)的研究中,已经证明了伊潘立酮的急性和长期疗效和安全性。随后,进行了一项研究,以评估长期灵活给药的伊潘立酮(8-24mg/天)与安慰剂相比对于精神分裂症的维持治疗、以及预防精神分裂症复发或即将复发的安全性和有效性。

发明内容

[0007] 本发明的第一方面提供了一种治疗个体的精神分裂症的方法,所述方法包括:在急性治疗阶段期间,对所述个体施用第一每日剂量的伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐,然后,在维持治疗阶段期间,对所述个体施用第二每日剂量的伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐。在本发明的该方面,所述急性治疗阶段在伊潘立酮的初始滴定之后,并且第二每日剂量小于第一每日剂量。

[0008] 本发明的第二方面提供了一种在诊断患有精神分裂症的个体中预防精神分裂症复发的方法,所述方法包括:在该个体的精神分裂症稳定的一段时间后,对该个体施用每日剂量为约12mg至约16mg的伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐。

[0009] 本发明的第三方面提供了一种在已经获得急性阶段的响应后保持伊潘立酮对精神分裂症的效应的方法,所述方法包括:对个体施用每日剂量为约12mg至约16mg的量的伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐。

[0010] 本发明的第四方面提供了在患有精神分裂症的患者已经通过例如内部施用12-24mg/天的伊潘立酮长达6周的时间而得到稳定后,对患有精神分裂症的患者保持对症状的控制的方法,所述方法包括在初始稳定期后以12-24mg/天或12-16mg/天的每日剂量继续施用伊潘立酮。

[0011] 本发明的第五方面提供了这样的方法:所述方法以渐减的量施用伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐来治疗精神分裂症或精神分裂症的至少一种症状,例如

以12-24mg/天的量开始治疗，并评价个体中的疗效。在确定疗效后，可以施用12-16mg/天的量的伊潘立酮，作为维持疗法。如果没有观察到疗效，则可以施用另一种抗精神病药。

[0012] 根据以下详细描述中，本发明的这些方面和其它方面、优点和突出特征将变得显而易见。

附图说明

[0013] 图1图示了本文所述研究的筛选阶段、开放标记(open-lable)滴定阶段、开放标记稳定阶段、双盲随机退出阶段。

[0014] 图2是该研究的中期分析群体的时间对复发或即将复发的Kaplan-Meier曲线。

[0015] 图3是显示该研究中接收伊潘立酮和安慰剂的患者中经历复发的百分比的条状图。

[0016] 图4是显示该研究的稳定阶段和复发预防阶段期间的平均伊潘立酮每日剂量的条状图。

具体实施方式

[0017] 对于具有精神分裂症的稳定症状的患者，以伊潘立酮进行的维持治疗能够预防或延迟症状的复发。

[0018] 虽然本文根据本发明的实施方式提到施用"伊潘立酮"，但应当理解的是：需要治疗的患者可以施用伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐。伊潘立酮代谢物包括代谢物P88，代谢物P88包括其对映体形式S-P88和R-P88。在国际专利申请公开号WO2003/020707和WO2013/138602以及美国专利号7,977,356和8,314,129中描述了伊潘立酮的S-P88和/或R-P88代谢物，将各文献通过引用以如同充分阐述那样并入本文。

[0019] 伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐可以以任何数量的方式施用，如本领域技术人员所认识的那样。口服施用可能是典型的，但其他途径包括例如胃肠外、鼻、口腔、经皮、舌下、肌内、静脉内、直肠、阴道等。

[0020] 根据本发明的一些实施方式，伊潘立酮、伊潘立酮代谢物或其药学上可接受的盐可以以储库形式施用。这样的储库形式例如在美国专利号7,767,230、8,815,293、8,293,765、8,227,488和8,614,232有所描述，将各文献通过引用以如同充分阐述那样并入本文。本领域技术人员将理解，当以储库形式施用时，本文使用的短语“每日剂量”是指个体在一天过程中所有效暴露的预期或规定剂量。

[0021] 如本文所述，急性治疗环境中施用的伊潘立酮，伊潘立酮代谢物或药学上可接受的盐的每日剂量(本文称为“第一每日剂量”)可以不同于长期维持环境中施用的每日剂量(本文称为“第二每日剂量”)。也就是说，第一每日剂量意指在伊潘立酮的初始滴定之后的急性治疗环境中施用的剂量，而第二个每日剂量意指长期维持环境中施用的剂量。对于已经变得稳定的精神分裂症患者，第二剂量，即维持治疗，可以是推荐剂量每次6-8mg/天，每日两次(12-16mg/天)。

[0022] 因此，用于执行本发明实施方式的指示可以包括全部或部分的以下叙述或其变化形式：

[0023] 患者必须滴定至伊潘立酮的有效剂量。因此，与不要求类似滴定的一些其他抗精

神病药相比，对症状的控制在治疗的前1至2周中可能延迟。处方人在选择治疗精神分裂症的抗精神病药时，应留意这种延迟；

[0024] 和/或

[0025] 伊潘立酮必须从低起始剂量起缓慢滴定，以避免因其α肾上腺素能阻滞性引起的体位性低血压。伊潘立酮片的推荐起始剂量是每日两次，每次1mg。进行剂量的增加，以达到每日两次，每次6至12mg(12至24mg/天)，每日剂量调整不超过每日两次，每次2mg(4mg/天)。最大推荐剂量是每日两次，每次12mg(24mg/天)。超过24mg/天的伊潘立酮剂量没有在临床试验中进行过系统性评价。剂量范围为每日两次，每次6至12mg的伊潘立酮证实有效。处方人应留意患者需要滴定至伊潘立酮的有效剂量的事实。因此，与不要求类似滴定的一些其他抗精神病药相比，对症状的控制在治疗的前1至2周中可能延迟。处方人也应该意识到，与伊潘立酮使用有关的一些副作用是剂量相关的和/或

[0026] 对于具有稳定症状的精神分裂症患者，用伊潘立酮进行维持治疗可以预防或延迟复发。推荐的剂量范围为每日两次，每次6至8mg(12至16mg/天)。

[0027] 实施例1

[0028] 1.方法

[0029] 概述

[0030] 研究受试者是具有精神分裂症的成年人，其首先以开放标记伊潘立酮12mg/天治疗(以6mg BID给予)，然后用灵活剂量的伊潘立酮方案稳定另外14-24周，根据研究者判断为8-24mg/天的每日剂量(以BID给予)。保持临床稳定至少12周的受试者进入复发预防阶段，1:1随机化，以继续进行相同的灵活剂量的伊潘立酮方案，或从伊潘立酮中撤出到双盲方式的匹配的安慰剂。受试者被随访长达26周，并在显示复发或即将复发的迹象时撤出。在观察到68例复发或即将复发事件后，通过O'Brien-Fleming停止边界，利用组顺序测试程序进行预定义的非盲目中期分析(IA)。主要结果是在第一次受试者登记之前在协议中定义的事件标准的复发或即将复发的时间。

[0031] 研究设计

[0032] 在美国的27个中心、印度的15个中心和乌克兰的24个中心进行了随机的双盲安慰剂对照的平行组研究(ClinicalTrials.gov标识符NCT01291511)。对患者群体的关键纳入和排除标准在下表1中列出。

[0033] 表1:关键纳入/排除标准

[0034]

纳入标准	排除标准
男性或女性，年龄在 18 至 65 岁之间，纳入	DSM-IV 诊断精神分裂症样障碍或分裂情感障碍
DSM-IV 诊断精神分裂症至少 1 年	任何其他 Axis I 或 Axis II 障碍
BMI >17 且<40 kg/m2	未经治疗(Treatment naïve)首次发作的精神分裂症
筛选时，PANSS 总分≤100 并且 CGI-S ≤5	在筛选 2 年内，在充分接触 2 种抗精神病药物治疗后精神病症状未改善的患者
在筛选 2 年内具有≥2 次此前复发或即将复发的历史	在筛查 6 个月内因自杀意念住院，或在筛查 2 年内自杀行为住院的患者
筛查前至少 1 周不是住院患者的患者	明显的心血管疾病(如心肌梗死，心律不齐)或基线 QTcF≥450 毫秒

[0035] 研究由五个阶段构成，其中前四个阶段如图1所示：筛选阶段、开放标记滴定(titration)阶段、开放标记稳定阶段、双盲随机退出阶段和开放标记扩展阶段(未显示)。

[0036] 在开放标记滴定阶段，患者在第1至第7天分别接受伊潘立酮1、2、4、6、6、6、6mg，每日两次。所有以前的抗精神病药物治疗在伊潘立酮治疗的第一天之前或之后4天内停止。如果研究者认为有必要滴定掉以前的抗精神病药物，将在启动伊潘立酮治疗的前四天内完成剂量减少(即，之前的药物治疗在第4天在完全停止)。

[0037] 在开放标记稳定阶段，患者接受灵活剂量的伊潘立酮，每次4至12mg，每日两次(8至24mg/天)。患者在随机化前需要临床稳定至少12周。

[0038] 在双盲随机退出阶段，将患者随机化以接受伊潘立酮或安慰剂。随机化以接受伊潘立酮的患者初始采用在稳定阶段的后4周期间接受的剂量水平，然后以伊潘立酮每次4至12mg，每日两次(8至24mg/天)的灵活剂量进行治疗。

[0039] 此处不报告开放标记扩展阶段。

[0040] 患者需要在临床稳定阶段的后12周中稳定才有资格进行随机化。“临床稳定”成人

门诊患者定义为:符合精神分裂症DSM-IV标准,并以灵活剂量的伊潘立酮进行12周开放标记治疗后保持稳定,保持在随机化之前4周期间由于功效而不变的伊潘立酮的确定剂量;PANSS总分≤70且CGI-S评分≤4;对于以下各PANSS项目,分数≤4:P1(妄想),P2(概念混乱),P3(幻觉行为),P6(可疑/迫害),P7(敌意)或G8(不合作性);和,没有住院治疗或治疗加重的护理水平增加。

[0041] 本研究根据赫尔辛基宣言的伦理原则、良好临床实践和适用的监管指南进行。

[0042] 主要疗效终点是复发或即将复发的时间。双盲复发预防阶段期间的复发或即将复发被定义为以下任何一种:由于精神分裂症的恶化而住院(自愿或非自愿);PANSS总分从随机化上升(恶化)≥30%,在1至7天后进行第二次访问来确认;患者具有临床上显著的自杀、杀人或侵略行为;随机化后,CGI-I评分≥6(大大恶化)或7(极大恶化);或伊潘立酮剂量的增加或需要额外的抗精神病药物治疗。耐受性的剂量降低不被认为是复发或即将复发。

[0043] 主要疗效终点基于预先规定的中期分析,由独立的数据监测委员会(iDMC)在发生68次事件(复发或即将复发)后进行。如果观察到显著疗效,则该研究将被停止。在中期分析后发生的事件被包括在完整分析集(FAS)中,并作为验证证据进行分析。次要疗效变量包括PANSS(总,阳性,阴性和一般精神病理学)评分从随机化到终点的变化,18项BPRS,临床全局印象的改善和严重程度(CGI-I和CGI-S)和Sheehan残疾量表(SDS)。

[0044] 安全评估包括不良事件(AE)的收集,临床实验室评估,12导联心电图(ECG),体重,生命体征,哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)和运动障碍评定量表(Barnes Akathisia Scale[BAS],异常非自愿运动量表[AIMS]和辛普森安格斯衡量表[SAS])。

[0045] 复发或即将复发时间的主要疗效分析是对数秩检验。在观察到68例复发或即将复发事件后,通过O'Brien-Fleming停止边界,利用组顺序测试程序进行预定义的开放标记中期分析。比较伊潘立酮和安慰剂之间的复发(或即将复发)时间的对数秩检验对于中期分析以0.001α的水平检查,对于最终分析以0.048α的水平检查。中期分析结果被认为是主要结果,FAS群体的结果被认为是支持性的。

[0046] Kaplan-Meier(KM)曲线产品极限估计用于总结生存分布;Cox回归模型提供了估计的危害比和95%置信区间(CI);并使用协方差分析(ANCOVA),将治疗和部位作为主要效果,将随机化评分作为协变量,比较具有连续终点的次要终点的变化(PANSS,BPRS,SDS,CGI-1,CGI-S)。

[0047] 疗效分析基于FAS群体,其中包含接受至少1剂量的研究药物,并且在研究药物时获得至少1次疗效测定的所有随机化患者。

[0048] 每个研究阶段(滴定和稳定或双盲复发预防)定义了安全群体。对于每个阶段,安全群体包括在相应阶段期间接受至少1剂量的研究药物的所有患者。计算每个安全评估以研究阶段分的描述性统计学。

[0049] 2.结果

[0050] 概述

[0051] 在中期分析(IA)中进入稳定阶段的587名受试者中,195名(33%)符合双盲复发预防阶段的标准,其中将99名受试者随机化以继续接受伊潘立酮,96名转为安慰剂。在最终分析组(FAS)中进入稳定阶段的635名受试者中,303名(48%)符合DBRP标准,其中153名受试者随机化继续接受伊潘立酮,150名转为安慰剂。在研究的所有阶段,伊潘立酮的模式每日

剂量是12mg/天。研究在观察到68次事件后早期停止，证实了伊潘立酮在复发预防中比安慰剂更有效的假说(对数秩检验：p<0.0001)，其中双盲复发预防阶段末期的估计复发率对于安慰剂组为63.4％(KM估计)，对于继续伊潘立酮的组为20.4％(KM估计)。基于KM估计，复发的平均时间对于安慰剂组为71天，对于伊潘立酮受试者为139天，Cox回归危害比估计值为4.7(95％CI：2.7-8.3)，有利于伊潘立酮(p<0.0001)。最终分析组(FAS)的危害比同样地有利于伊潘立酮(5.2，95％CI：3.2，8.4)。在以前的短期研究中观察到的安全概况也在这个维持治疗环境中得到再确认。

[0052] 怀疑在稳定阶段中与伊潘立酮相关的最常见的不良事件(AE)是头晕、嗜睡和口干。在双盲复发预防阶段，不存在频率比安慰剂大2％以上的伊潘立酮治疗相关不良事件。除了4.5％和2.6％的用伊潘立酮的患者分别具有血尿素氮和低密度脂蛋白升高，而安慰剂组没有之外，严重不良事件或在血液学或化学参数方面的临床显著异常发生率没有明显差异。

[0053] 由于观察到统计学显著的疗效(p<0.0001)，iDMC停止了研究。本文显示的疗效数据来源于中期分析群体，安全数据来自全分析群体。下表2和表3详细分析了用于疗效评估的中期分析群体的患者配置(登记/随机化患者)，以及用于疗效评估的中期分析群体的人口学特征(登记/随机化患者)。

[0054] 表2：患者配置(登记/随机患者)-用于疗效评估的中期分析群体

[0055]

	滴定/稳定阶段	复发预防阶段		
	总数 n(%)	伊潘立酮n (%)	安慰剂 n (%)	总数n (%)
筛选数量	991			
阶段登记的或随机化的数量[1]	587 (58)	99 (17)	96 (16)	195 (33)
完成阶段的数量[2]	201 (34)	62 (63)	66 (69)	128 (66)
阶段中终止的数量[2]	247 (42)	23 (23)	12 (13)	35 (18)
终止的主要原因[3]				
不良事件	80 (32)	3 (13)	0	3 (9)
异常实验室值	19 (8)	3 (13)	2 (17)	5 (14)
异常测试程序结果	5 (2)	1 (4)	0	1 (3)
不满意的治疗效果	20 (8)	0	0	0
收回承诺	86 (35)	8 (35)	7 (58)	15 (43)
未能随访	18 (7)	6 (26)	3 (25)	9 (26)
管理问题	8 (3)	1 (4)	0	1 (3)
死亡	1 (<1)	1 (4)	0	1 (3)
规程偏差	10 (4)	0	0	0

[0056] 1基于前一阶段的患者总数的百分比:筛选患者(滴定和稳定阶段)或登记患者(双盲复发预防阶段)。

[0057] 2.基于登记患者总数(滴定和稳定阶段)或随机化患者总数(双盲复发预防阶段)的百分比。

[0058] 3.基于在该阶段期间终止的患者总数的百分比。根据iDMC的建议在中期分析后终止研究。终止的原因归属为“管理问题”。

[0059] 表3:人口学特征(登记/随机化患者)-用于疗效评估的中期分析群体

[0060]

	滴定/稳定阶段	复发预防阶段		
	总数(N=587)	伊潘立酮(N=99)	安慰剂 (N=96)	总数 (N=195)
年龄(岁)[1]	39.4 (11.3)	38.3 (11.2)	39.9 (11.0)	39.1 (11.1)
性别 N (%)				
男性	369 (63)	62 (63)	52 (54)	114 (59)
BMI (kg/ m2) [1]	26.6 (5.6)	27.2 (5.3)	26.9 (5.4)	27.0 (5.3)
人种 N (%)				
高加索	268 (46)	66 (67)	67 (70)	133 (68)
黑人	172 (29)	22 (22)	22 (23)	44 (23)
亚洲人	117 (20)	5 (5)	6 (6)	11 (6)
太平洋岛民	2 (<1)	1 (1)	0	1 (<1)
其他	28 (5)	5 (5)	1 (1)	6 (3)
基线[2]处的 PANSS 总数[1]	76.9 (11.5)	57.8 (9.5)	57.1 (9.2)	57.5 (9.3)
N	582	97	96	193

[0061] [1]平均值(标准偏差)

[0062] [2]各阶段开始时的基线

[0063] 疗效评估

[0064] 随机分入IA中复发预防阶段的患者(N＝195)在滴定和稳定阶段期间PANSS总分平均改善了-19.5±10.1分。

[0065] 如图2所示,其中“Ilo”＝伊潘立酮和“Pbo”＝安慰剂,伊潘立酮治疗组中的患者经历了比安慰剂组患者统计学显著更长的复发前时间。74％的患者以高达16mg/天的剂量治疗,其余的接受高达24mg/天的剂量。治疗-紧急不良事件与来自短期研究的以前汇总数据中报告的不良事件一致。还与以前的分析一致,在该更长期试验中的QTcF延长具有剂量依赖性,其中较高的FANAPT暴露与更多的QT延长有关。

[0066] 此外,如表4所示,与安慰剂治疗的患者相比,在伊潘立酮治疗的患者中观察到更长的复发或即将复发前时间。

[0067] 表4:时间-事件分析

[0068]

	中期分析群体		最终(FAS)*	
	伊潘立酮(N = 97)	安慰剂(N = 96)	伊潘立酮(N = 151)	安慰剂(N=150)
复发率(95%CI)	20.4 (12.9, 31.4)	63.4 (52.7, 74.1)	17.9 (11.7, 26.7)	64.0 (55.0, 72.9)
P-值(对数秩检验)	< .0001		< .0001	
平均复发时间	139天	71天	140天	95天
危害率(95%CI)	4.7 (2.7, 8.3)		5.2 (3.2, 8.4)	

[0069] <*>FAS＝完全分析集

[0070] 复发预防阶段的PANSS总分的终点处相对于随机基线的调整平均改变对于伊潘立酮治疗患者是2.3分,对于安慰剂治疗患者是16.0分(p<0.0001,LOCF)。

[0071] 复发预防阶段的调整平均CGI-I分数在伊潘立酮治疗患者中(3.3)显著低于安慰剂治疗患者(4.2)(p<0.0001,LOCF)。大多数伊潘立酮治疗患者表现出改善(分数≤4),而大多数安慰剂治疗患者表现得更差(分数>4)。

[0072] 如图3所示,在滴定和稳定和复发预防阶段期间的伊潘立酮的平均总每日剂量是13.6±4.5mg和15.0±4.9mg。在滴定和稳定和复发预防阶段期间的伊潘立酮的模式总每日剂量对于各阶段是12mg。

[0073] 以下所示的表5阐释了对于完全分析群体各伊潘立酮剂量(8、12、16、20和24mg/天)的复发或即将复发的时间(天)。

[0074] 表5:各伊潘立酮剂量的复发或即将复发的时间-完全分析群体

[0075]

伊潘立酮(每日)剂量(mg/天)	患者数量(n)	复发或即将复发的平均时间(天)
8 mg/d	18	<30天
12 mg/d	58	>120天
16 mg/d	36	>90至<120天
20 mg/d	14	>120天
24 mg/d	25	>90至<120天

[0076] 滴定和稳定阶段期间最常使用的伴随药物(≥4%)为:劳拉西泮(10.8%)、酒石酸

唑吡坦(5.9%)和苯海索(trihexyphenidyl)(5.7%)、布洛芬(4.5%)。复发预防阶段期间最常使用的伴随药物(≥4%)为:劳拉西泮(6.0%)和酒石酸唑吡坦(4.0%)。研究中抗胆碱能药物的使用较少。只有1名参与研究的患者(0.2%)在滴定和稳定阶段中以及在复发预防阶段期间用异丙托溴铵进行治疗。

[0077] 在滴定和稳定阶段,69%的伊潘立酮治疗患者经历了治疗紧急不良事件(TEAE),4%的伊潘立酮治疗患者经历SAE。最常见的SAE是精神分裂症(1.4%)。其他SAE没有在>1例患者中发生。15%的伊潘立酮治疗患者由于TEAE而停药。在≥1%的患者中发生的是:精神分裂症(1.9%)、头晕(1.4%)和QT延长(1.1%)。一名病人在接受伊潘立酮时因酒精中毒死亡(0.2%)。

[0078] 在复发预防阶段,40%的伊潘立酮治疗患者以及(36%的安慰剂治疗患者经历了TEAE治疗,4%的伊潘立酮治疗患者以及3%的安慰剂治疗患者经历了SAE。最常见的SAE是精神分裂症:伊潘立酮治疗患者中为1.3%,1.3%的安慰剂治疗患者。其他SAE没有在>1例患者中发生。

[0079] 6%的伊潘立酮治疗的患者与0例安慰剂治疗的患者因TEAE而停药。没有导致终止的TEAE,其在≥1例患者中发生。一名47岁的女性患者在接受伊潘立酮时因病因不明的心脏心律失常而死亡。在其死亡前一天,常规ECG显示临床上不显著的左心室肥大(仅电压),具有正常的窦性心律和正常的QTcF间隔(410毫秒)。

[0080] 表6:治疗紧急不良事件的发生率(在任何组中5%的发生率,完全分析群体)

[0081]

	滴定/稳定阶段	双盲复发预防阶段		
不良事件	总数N=629 n (%)	伊潘立酮 N=151 n (%)	安慰剂 N=150 n (%)	总数 N=301 n (%)
具有至少1次TEAE的患者	433 (68.8)	60 (39.7)	54 (36.0)	114 (37.9)
精神分裂症	15 (2.4)	3 (2.0)	15 (10.0)	18 (6.0)
失眠	35 (5.6)	3 (2.0)	7 (4.7)	10 (3.3)
头晕	73 (11.6)	4 (2.6)	4 (2.7)	8 (2.7)
头痛	40 (6.4)	3 (2.0)	5 (3.3)	8 (2.7)
体重增加	34 (5.4)	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
恶心	32 (5.1)	2 (1.3)	0	2 (0.7)
嗜睡	52 (8.3)	2 (1.3)	0	2 (0.7)
口干	43 (6.8)	0	0	0

[0082] 在滴定和稳定阶段，作为TEAE，4％的患者报告了静坐不能症，3％的患者报告锥体束外紊乱。对于使用巴恩斯静坐不能症量表(BAS)进行的静坐不能症的整体临床评估，基线处87％的患者不存在静坐不能症，而在本阶段结束时，97％的伊潘立酮治疗患者不存在静坐不能症。没有观察到异常非自愿运动量表(AIMS)评分的临床意义上的变化。

[0083] 在复发预防阶段，在，1％的伊潘立酮治疗患者与0例安慰剂治疗患者报告了作为在复发预防阶段中TEAE的静坐不能症。1％的伊潘立酮治疗患者与0例安慰剂治疗患者报道报告了作为复发预防阶段期间TEAE的锥体束外紊乱。根据BAS，95％的伊潘立酮治疗患者在完成时不存在静坐不能症，而完成时92％的安慰剂治疗患者不存在静坐不能症。没有观察到AIMS评分的临床意义上的变化。

[0084] 在血液学或化学参数方面没有临床上显著的差异，预计用伊潘立酮治疗的患者中4.5％和2.6％分别具有BUN和LDL升高，而安慰剂组则没有。

[0085] 在滴定和稳定阶段，在用伊潘立酮治疗的患者中，滴定和稳定阶段末期时相对于基线的重量平均变化为0.5kg。17％的用伊潘立酮治疗的患者在滴定和稳定阶段结束时，体重相对于基线增加了≥7％。

[0086] 在复发预防阶段，在伊潘立酮治疗的患者中，本研究结束时体重相对于基线的平均变化为0.02kg，而安慰剂组为0.40kg。38％的用伊潘立酮治疗的患者与31％的安慰剂治疗患者在研究结束时，体重相对于基线增加了≥7％研究结束时腰围没有显著差异。

[0087] 在滴定和稳定阶段，用伊潘立酮治疗的患者的QTcF相对于基线的平均变化为6.4毫秒。在复发预防阶段，用伊潘立酮治疗的患者的QTcF相对于基线的平均变化为4.9毫秒，而安慰剂治疗患者为1.0毫秒。

[0088] 3.结论

[0089] 这些结果表明，对于以伊潘立酮治疗稳定的精神分裂症患者，灵活剂量给药的伊潘立酮在预防复发或即将复发中比安慰剂显著更有效，并且以伊潘立酮长期治疗通常安全，且耐受性良好。伊潘立酮的推荐长期维持剂量为每次6至8mg，每日两次(12至16mg/天)。

[0090] 这些结果进一步证明了在所述维护期期间施用16mg/天或更少的伊潘立酮的患者的不良事件减少。安全性分析表明长期使用伊潘立酮没有新的安全信号。

[0091] 如本文所用，术语“第一”和“第二”等不表示任何顺序、数量或重要性，而是用于将一个元素与另一个元素区分开，并且本文中术语“一个”和“一种”不表示对数量的限制，而是表示存在至少一个所指示用的项目。与数量结合使用的修饰语“约”包含所述值，并具有由上下文规定的含义(例如，包括与特定数量的测量相关的误差程度)。本文所用的后缀“(s)”旨在包括其修饰的术语的单数和复数，从而包括一个或多个该术语(例如，金属包括一种或多种金属)。本文公开的范围具有包含性并且可独立组合(例如，“高达约24mg/天，或者更具体而言约12mg至约24mg”的范围包括端点和“约12mg至约24mg”范围的所有中间值等)。

[0092] 虽然本文描述了各种实施方式，但是根据说明书将会理解，本领域技术人员可以在本发明的范围内进行要素、变化或改进的各种组合。此外，在不脱离其本质范围的情况下，可以进行许多修改以使特定情况或材料适应于本发明的教导。因此，本发明不限于作为实施本发明的最佳模式所公开的特定实施方式，而是本发明将包括落入所附权利要求范围内的所有实施方式。

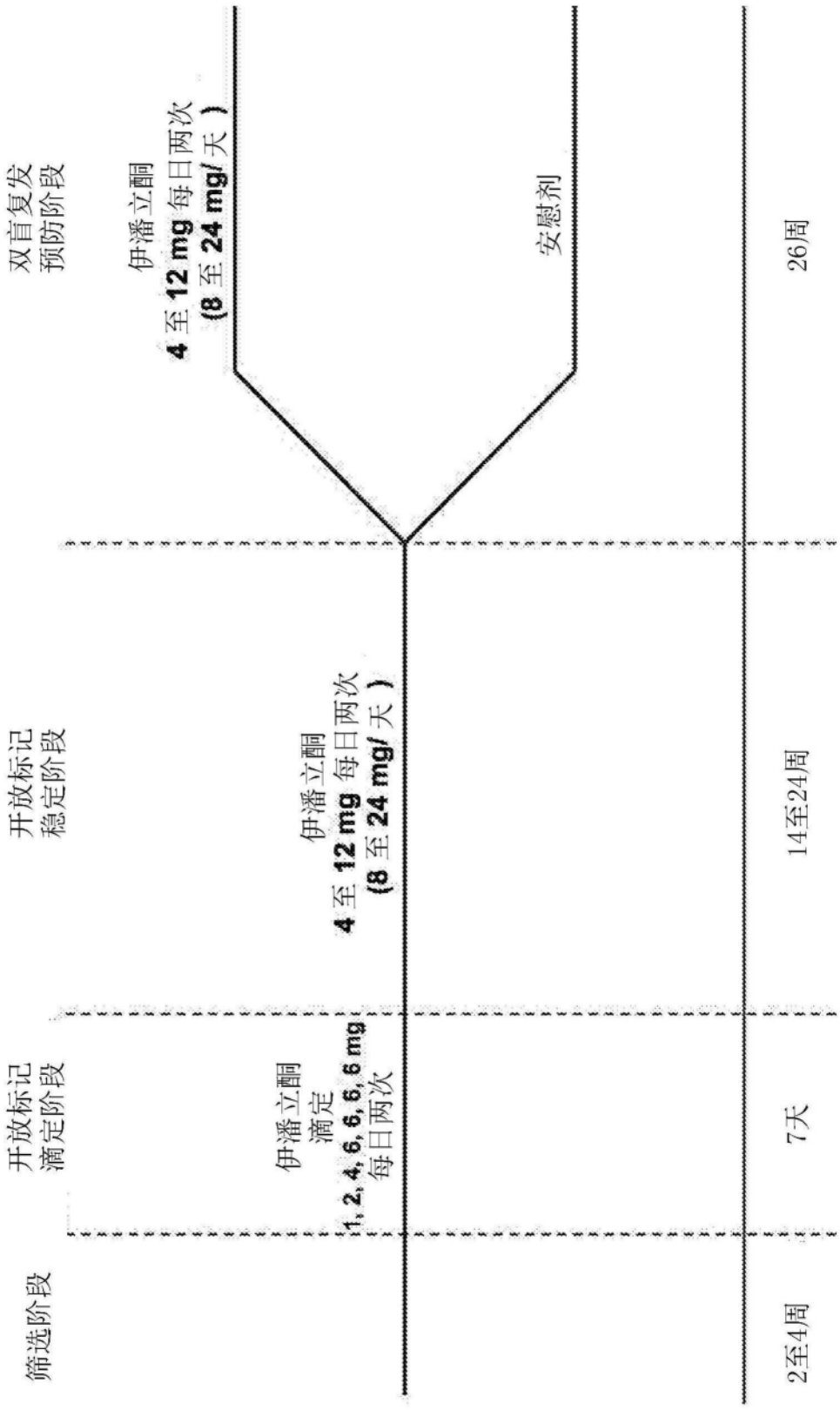

筛选阶段
2至4周
开放标记
滴定阶段
7天
伊潘立酮
滴定
1, 2, 4, 6, 6, 6, 6 mg
每日两次
开放标记
稳定阶段
14至24周
伊潘立酮
4 至 12 mg 每日两次
(8 至 24 mg/ 天)
双盲复发
预防阶段
26周
伊潘立酮
4 至 12 mg 每日两次
(8 至 24 mg/ 天)
安慰剂

图1

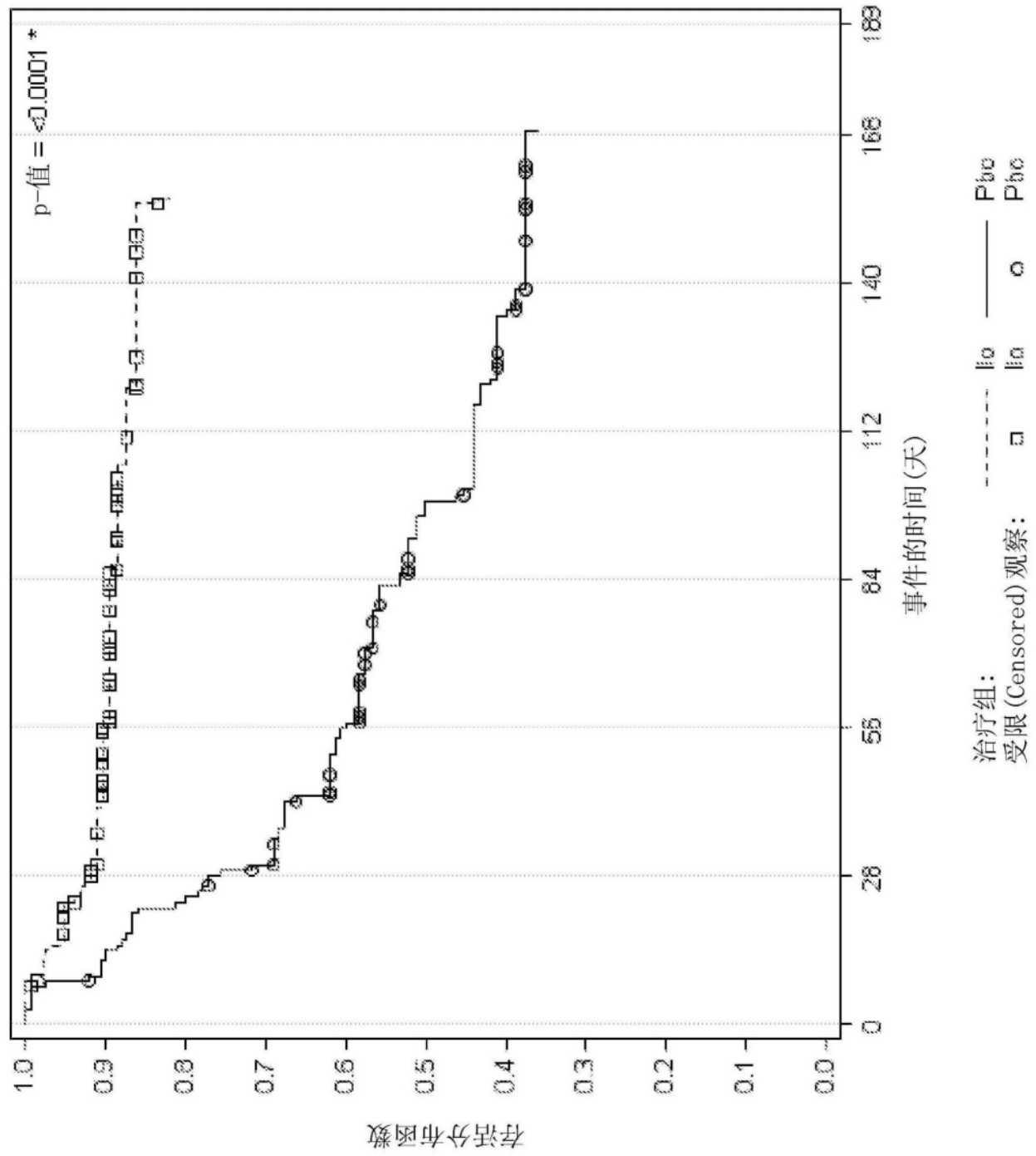

p-值 = <0.0001 *
存活分布函数
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
28
56
84
112
140
168
189
事件的时间(天)
治疗组:
受限(Censored)观察:
Pbo
Pbo

图2

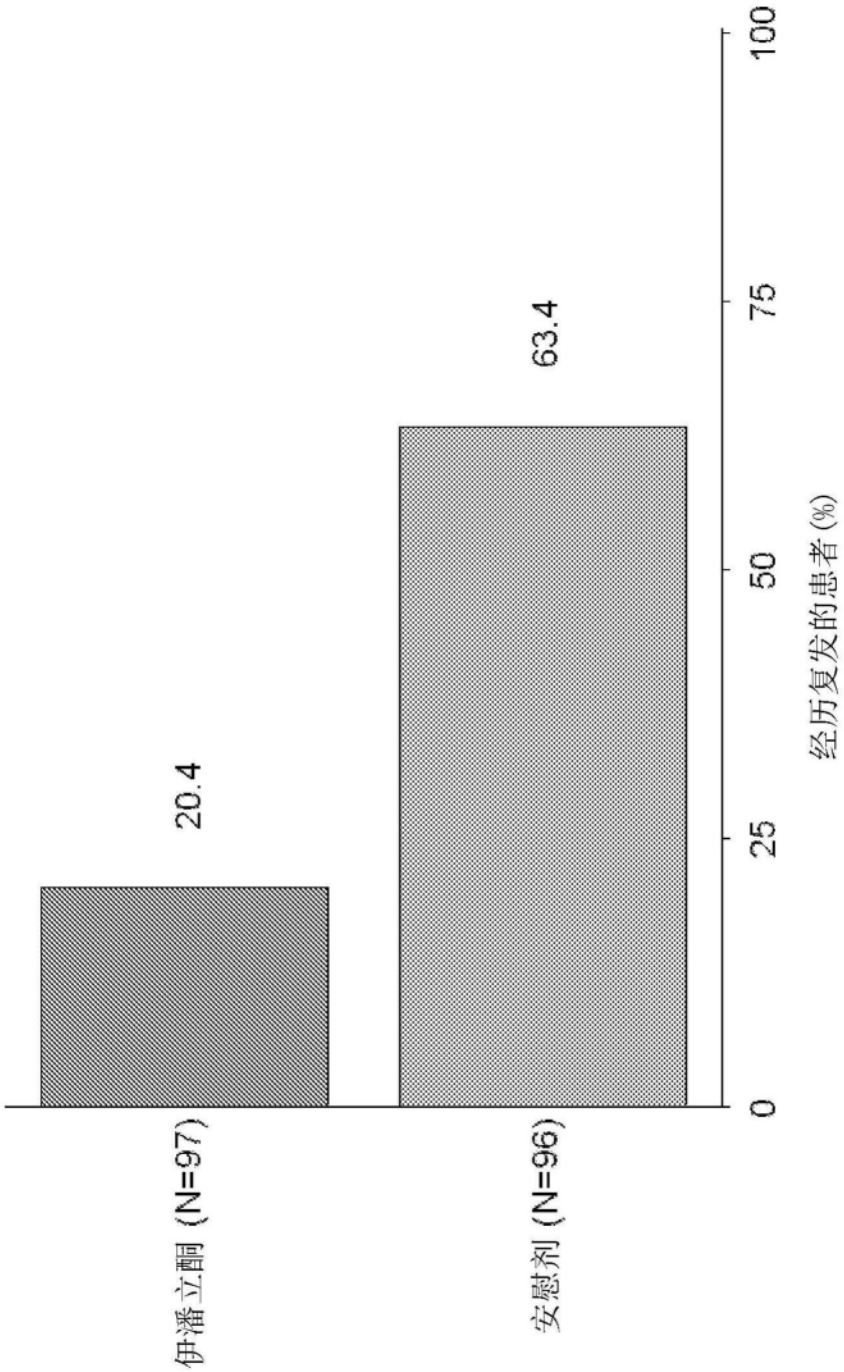


图3

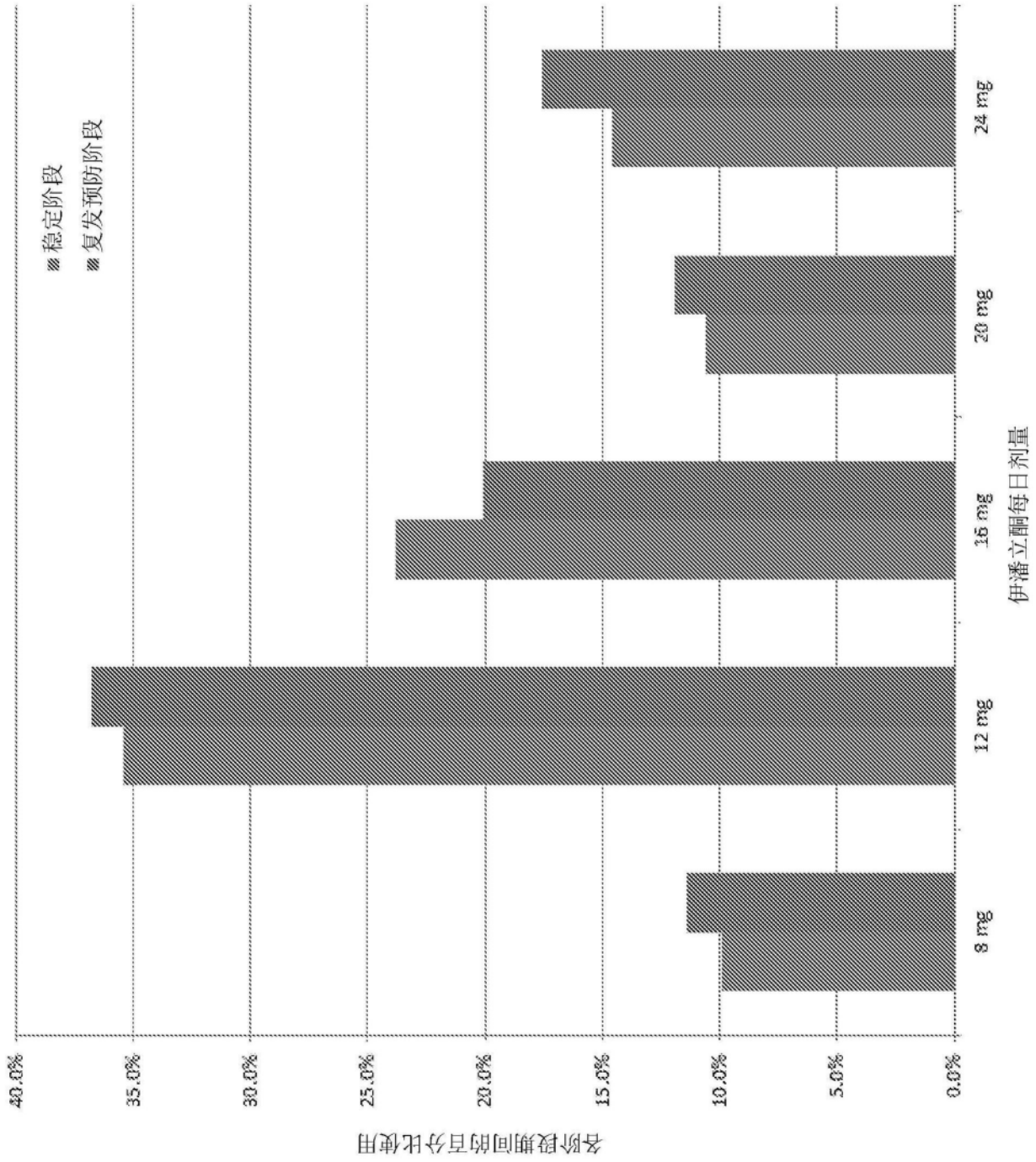

稳定阶段
复发预防阶段
40.0%
35.0%
30.0%
25.0%
20.0%
15.0%
10.0%
5.0%
0.0%
8 mg
12 mg
16 mg
20 mg
24 mg
伊潘立酮每日剂量
各阶段期间的百分比使用

图4