



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103893160 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 02

(21) 申请号 201310714021. 5

A61P 25/16(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 12

(30) 优先权数据

61/131, 936 2008. 06. 13 US

61/189, 724 2008. 08. 22 US

(62) 分案原申请数据

200980123003. 1 2009. 06. 12

(71) 申请人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72) 发明人 鲁斯·利维 伊莱·伊亚尔

他玛·戈伦 希拉·奥伦

内姆·沙万里 孟德·尔韦斯

米瑞·本阿米

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限

公司 31224

代理人 刘粉宝

(51) Int. Cl.

A61K 31/135(2006. 01)

权利要求书5页 说明书38页 附图23页

(54) 发明名称

雷沙吉兰用于改善帕金森氏症

(57) 摘要

一种改善帕金森氏症疾病的方法,通过定期的给予患者包含治疗有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受盐的药学组合物,从而改善疾病状况。该方法包括降低疾病进展速度;延迟抗帕金森氏症的对症治疗的需求;降低帕金森氏症患者需求抗帕金森氏症对症治疗的风险;以及减少功能衰退。

1. 一种减少帕金森氏症早期阶段患者的帕金森病症发展速度的方法,该方法包括定期给予帕金森氏症早期阶段患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低帕金森氏症早期阶段患者的发展速度。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中患者没有接受溴隐亭、苯扎托品、左旋多巴、罗匹尼罗、普拉克索、罗替戈汀、卡麦角林、恩他卡朋、托卡朋、金刚烷胺或司来吉兰。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中患者没有接受除雷沙吉兰或其药用可接受盐外的其它抗帕金森氏症治疗。

4. 如权利要求 1-3 所述的任意一种方法,其中帕金森氏病症发展速度通过总 UPDRS (统一帕金森氏症评分量表) 评分量化,其中总 UPDRS 评分增长代表了帕金森氏病症状的发展,一段时间的总 UPDRS 评分增长的增量代表了帕金森氏症发展速度。

5. 如权利要求 4 所述的方法,其中时间段为开始服用雷沙吉兰或其药学上可接受盐之后的 12 周、24 周或 36 周。

6. 如权利要求 1-5 所述的任意一种方法,其中疾病发展速度为,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后的初次对症疗效阶段后,总 UPDRS 评分增长平均值低于每周 0.15 单位。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其中疾病发展速度为,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后的初次对症疗效阶段后,总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.15-0.05 单位之间。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其中疾病发展速度为,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后的初次对症疗效阶段后,总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.15-0.07 单位之间。

9. 如权利要求 6 所述的方法,其中疾病发展速度为,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后的初次对症疗效阶段后,总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.11-0.07 单位之间。

10. 如权利要求 4 所述的方法,其中时间段为开始服用雷沙吉兰或其药学上可接受盐之后的 48 周、54 周、60 周、66 周或 72 周。

11. 如权利要求 1-10 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰的给药量为每天 1 毫克。

12. 如权利要求 1-11 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰的药用可接受盐为雷沙吉兰甲磺酸盐。

13. 如权利要求 1-12 所述的任意一种方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是依据 Hoehn 和 Yahr 评级处于第一阶段的患者。

14. 如权利要求 1-12 所述的任意一种方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状在 UPDRS 总评分低于 25 的患者。

15. 如权利要求 1-12 所述的任意一种方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状在 UPDRS 运动评分低于 17.5 的患者。

16. 如权利要求 1-12 所述的任意一种方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状被诊断患有 12 个月内的帕金森氏症的患者。

17. 如权利要求 1-12 所述的任意一种方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状被诊断患有 6 个月内的帕金森氏症的患者。

18. 如权利要求 1-12 所述的任意一种方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状被诊断患有 1 个月内的帕金森氏症的患者。

19. 一种降低帕金森氏症患者的帕金森病症发展速度的方法,该方法包括在超过 52 周的期间里定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低帕金森氏症发展速度。

20. 如权利要求 19 所述的方法,其中患者是帕金森氏症的早期阶段患者。

21. 一种延迟帕金森氏症的早期阶段患者对抗帕金森病对症治疗的需求的方法,其中包括定期给予帕金森氏症早期阶段患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地延迟其对抗帕金森病对症治疗的需求。

22. 如权利要求 21 所述的方法,其中在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐之后,延迟抗帕金森氏症对症治疗的需求超过 34 周。

23. 如权利要求 21 或 22 所述的方法,其中雷沙吉兰的给药量为每天 1 毫克。

24. 如权利要求 21-23 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。

25. 一种降低帕金森氏症患者对抗帕金森氏症对症治疗需求的风险的方法,包括在 36 周的期间里定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低对抗帕金森氏症对症治疗需求的风险。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其中给药超过 52 周。

27. 如权利要求 25 或 26 所述的方法,其中风险降低了 40-60%。

28. 如权利要求 25-27 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰或其药用可接受盐的给药量为每天 1 毫克。

29. 如权利要求 25-28 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。

30. 一种降低帕金森氏症的早期阶段患者的功能衰退的方法,其中包括确定患者处于帕金森氏症早期阶段,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低其功能衰退。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其中帕金森氏症早期阶段患者的功能衰退通过总 UPDRS 评分量化,总 UPDRS 评分增长代表了功能衰退。

32. 如权利要求 31 所述的方法,其中经过开始接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后,在第 72 周的总 UPDRS 评分增长低于 3.97 个单位。

33. 如权利要求 30-32 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰的给药量为每天 1 毫克。

34. 如权利要求 30-33 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。

35. 一种降低帕金森氏症患者的功能衰退的方法,其中包括在超过 52 周里定期给予患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低其功能衰退。

36. 如权利要求 35 所述的方法,其中功能衰退通过总 UPDRS 评分量化,总 UPDRS 评分增长代表了功能衰退。

37. 如权利要求 36 所述的方法,其中经过开始接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后,第 72 周的总 UPDRS 评分增长低于 3.97。

38. 如权利要求 35-37 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰的给药量为每天 1 毫克。
39. 如权利要求 35-38 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。
40. 如权利要求 35-39 所述的任意一种方法,其中患者是帕金森氏症早期阶段的患者。
41. 一种治疗表现出帕金森氏症的早期征兆的患者的方法,包括确认患者表现出帕金森氏症的早期迹象,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地治疗患者。
42. 如权利要求 41 所述的方法,其中雷沙吉兰或其药用可接受盐的给药量为每天 1 毫克。
43. 如权利要求 41 或 42 所述的方法,其中雷沙吉兰药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。
44. 一种降低帕金森氏症的早期阶段患者的疲劳的方法,包括定期给予帕金森氏症的早期阶段患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地减少疲劳。
45. 如权利要求 44 所述的方法,其中对照没有接受雷沙吉兰的患者,帕金森氏症疲劳等级减低了 0.05-0.23 之间。
46. 一种降低帕金森氏症的早期阶段患者的非运动症状严重程度的方法,包括定期给予帕金森氏症的早期阶段患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低非运动症状的严重程度。
47. 如权利要求 46 所述的方法,其中非运动症状由 UPDRS 第四版第一部分定义。
48. 如权利要求 48 所述的方法,其中对照没有接受雷沙吉兰治疗的患者,由 UPDRS 第四版第一部分定义的 UPDRS 评分的变化至少是 0.23。
49. 一种延缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏病症状的方法,包括定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受盐,有效地延缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏症体征和症状。
50. 如权利要求 49 所述的方法,其中雷沙吉兰的给药量为每天 1 毫克。
51. 如权利要求 49 或 50 所述的方法,其中患者没有接受溴隐亭,苯扎托品,左旋多巴,罗匹尼罗,普拉克索,罗替戈汀,卡麦角林,恩他卡朋,托卡朋,金刚烷胺或司来吉兰。
52. 如权利要求 49-51 所述的任意一种方法,其中患者除雷沙吉兰或其药用可接受盐外没有接受任何其它的抗帕金森氏症治疗。
53. 如权利要求 49-52 所述的任意一种方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症状疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值低于每周 0.15 单位。
54. 如权利要求 53 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症状疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.15-0.05 单位之间。
55. 如权利要求 53 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症状疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.15-0.07 单位之间。
56. 如权利要求 53 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症状疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.11-0.07 单位之间。
57. 如权利要求 49-56 所述的任意一种方法,其中在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐之后,第 72 周的总 UPDRS 评分增长低于 3.97。

58. 如权利要求 49-56 所述的任意一种方法,其中在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐之后,第 72 周的总 UPDRS 评分增长低于 3.35。

59. 如权利要求 49-58 所述的任意一种方法,其中雷沙吉兰药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。

60. 如权利要求 49-59 所述的任意一种方法,其中患者是帕金森氏症早期阶段的患者。

61. 如权利要求 60 所述的方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是依据 Hoehn 和 Yahr 评级处于第一阶段的患者。

62. 如权利要求 60 所述的方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状在 UPDRS 总评分低于 25 的患者。

63. 如权利要求 60 所述的方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状在 UPDRS 运动评分低于 17.5 的患者。

64. 如权利要求 60 所述的方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状其症状被诊断患有 12 个月内的帕金森氏症的患者。

65. 如权利要求 60 所述的方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状被诊断患有 6 个月内的帕金森氏症的患者。

66. 如权利要求 60 所述的方法,其中帕金森氏症早期阶段患者是其症状被诊断患有 1 个月内的帕金森氏症的患者。

67. 如权利要求 1、19、25、35 或 49 所述的任意一种方法,其中帕金森氏症患者是其总 UPDRS 评分中高于 25.5 的患者。

68. 如权利要求 67 所述的方法,其中雷沙吉兰的给药量为每天 1 毫克。

69. 如权利要求 68 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药理学上可接受盐治疗的初次对症疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值低于每周 0.28 单位。

70. 如权利要求 68 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药理学上可接受盐治疗的初次对症疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.28-0.10 单位之间。

71. 如权利要求 68 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药理学上可接受盐治疗的初次对症疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.18-0.10 单位之间。

72. 如权利要求 68-71 所述的任意一种方法,其中在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,患者第 72 周的总 UPDRS 评分增长低于 3.10。

73. 如权利要求 67 所述的方法,其中雷沙吉兰的给药量为每天 2 毫克。

74. 如权利要求 73 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药理学上可接受盐治疗的初次对症疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值低于每周 0.28 单位。

75. 如权利要求 73 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药理学上可接受盐治疗的初次对症疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.28-0.01 单位之间。

76. 如权利要求 73 所述的方法,其中经过接受雷沙吉兰或其药理学上可接受盐治疗的初次对症疗效阶段后,患者的总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.09-0.01 单位之间。

77. 如权利要求 73-76 所述的任意一种方法,其中在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,第 72 周的总 UPDRS 评分增长低于 2.61。

78. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者的帕金森氏病症状发展速度。

79. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于延迟帕金森氏症的早期阶段患者对抗帕金森氏病对症治疗的需求。

80. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者对抗帕金森氏病对症治疗的需求的风险。

81. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者的功能衰退。

82. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于治疗表现出帕金森氏症的早期征兆的患者。

83. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症早期阶段患者的疲劳。

84. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于减低帕金森氏症的早期阶段患者的非运动症状的严重程度。

85. 雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于延缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏症症状。

86. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者的帕金森氏病症发展速度。

87. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于延迟帕金森氏症的早期阶段患者对抗帕金森氏症对症疗法的需求。

88. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者对抗帕金森氏症对症疗法的需求的风险。

89. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者的功能衰退。

90. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于治疗表现出帕金森氏症早期征兆的患者。

91. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者的疲劳。

92. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于降低帕金森氏症的早期阶段患者的非运动症状的严重程度。

93. 一种药用组合物,包含药用有效量的雷沙吉兰或其药用可接受盐,用于减缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏症。

雷沙吉兰用于改善帕金森氏症

[0001] 本申请要求美国临时申请 61/189,724, 申请日 2008-8-22, 及临时申请 61/131,936, 申请日 2008-6-13 的利益,其内容作为参考并入本申请。

[0002] 在本申请中引用了各种出版物。这些出版物公开的全面信息被作为参考并入本申请,以便能更充分的说明本发明所属的现有技术领域。

[0003] 发明背景

[0004] 帕金森氏症(Parkinson's disease,PD)是排名第二位的最常见的年龄相关的神经退行性疾病,影响 1-2%的年龄在 60 岁以上的人士。目前的治疗方法主要是基于一种多巴胺替代疗法 (Olanow CW,Watts RL,Koller WC.An algorithm (decision tree)for the management of Parkinson's disease(2001):treatment guidelines. Neurology2001;56(suppl5):1-88;Rascol O,Goetz C,Koller W,Poewe W,Sampaio C.Treatment interventions for Parkinson's disease:an evidence based assessment. Lancet. 2002359:1589-1598)。然而,长期的左旋多巴治疗在高达 90%的患者中伴随了潜在的运动不能并发症的发展 (Ahlskog JE,Muenter MD.Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature.Mov Disord. 2001,16:448-58)。此外,可能的不能特征,诸如步态障碍、失去平衡、僵住,睡眠障碍、自律障碍以及老年痴呆,往往不能从现有疗法得到令人满意的控制 (Lang AE,Obeso JA.Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. Ann Neurol2004,55:761-765)。这些左旋多巴无响应特性被认为反映了在大脑,脊髓神经和外周植物神经系统的非多巴胺能病变 (Forno LS.Neuropathology of Parkinson's disease. JNeuropathol Exp Neurol. 1996;55:259-272;Braak H,Tredici KD,Rub U,de Vos RA,Jansen Steur EN,Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging2003,24:197-211)。事实上,前瞻性长期研究表明,左旋多巴无响应特点是晚期患者的残疾和护理院安置的主要来源 (Healy MA,Morris JG,Traficante R,Reid WG,O'Sullivan DJ,Williamson PM.The Sydney multicentre study of Parkinson's disease:progression and mortality at10years. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999,67:300-307)。因此,尽管有目前可用的治疗,许多帕金森病患者患有残疾。发展能减慢、制止或逆转疾病进展的神经保护疗法是帕金森病研究中的当务之急。

[0005] 临床试验研究了几个有前景的化合物,以确定它们是否有改善帕金森病的效果 (Schapira AH,Olanow CW.Neuroprotection in Parkinson disease:mysteries,myths,and misconceptions. JAMA. 2004,291:358-364)。一些为阴性的,显示研究药物对测量结果没有作用;有些药物为阳性的,但因为测量结果可能受到该研究介入的对症效果或药理作用的混淆而无法确定其神经保护性。在一项研究中主要终点是必需左旋多巴治疗的残疾发展的时间 (Parkinson's Study Group.Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl JMed1993,328:176-183)。不过,这项研究无法确定在本试验中的阳性结果是否是应

归功于司来吉兰具有减缓退化的保护作用或者是掩饰退化的对症作用 (Olanow CW, Calne D. Does selegiline mono therapy in Parkinson's Disease act by symptomatic or protective mechanisms? *Neurology* 1991, 42:41 - 48)。在另一项研究中, 主要终点是帕金森氏症统一评分量表 (UPDRS) 的运动评分在司来吉兰和安慰剂治疗 12 个月以及 2 个月的药物清除期后进行的未治疗的最后观察自基线变化 (Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of signs and symptoms in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995, 38:771 - 777)。在这项研究中, 与用安慰剂治疗的患者比较, 用司来吉兰治疗的患者从基线看恶化较少, 但混杂超过 2 个月的长期对症作用不能被排除在外。

[0006] 最近, 研究了一种作为可能的神经保护剂的新型的丙炔基胺 (“TCH346”)。实验中, 即使是低剂量给药, 也同时在体外和体内实验模型观察到 TCH346 具保护作用 (Waldmeier PC, Boulton AA, Cools AR, Kato AC, Tatton WG. Neurorescuing effects of the GAPDH ligand CGP3466B. *J Neural Transm Suppl.* 2000, (60):197 - 214; Andringa G, van Oosten RV, Unger W et al, Systemic administration of the propargylamine CGP3466B (TCH346) prevents behavioural and morphological deficits in rats with 6-hydroxy-dopamine-induced lesions in the substantia nigra. *Eur J Neurosci* 2000, 12:3033 - 3043; Andringa G, Eshuis S, Perentes E. TCH346 prevents motor symptoms and loss of striatal FDOPA uptake in bilaterally MPTP-treated primates. *Neurobiol Dis* 2003; 14:205 - 217)。由于 TCH346 没有抑制 B 型单胺氧化酶 (MAO-B), 可乐观的认为该药物不会受到对症作用的混淆。对该药物进行了一项前瞻性的、双盲的安慰剂对照的多中心试验, 采用需要左旋多巴的时间作为主要终点 (Olanow CW, Schapira AH, LeWitt PA, Kieburtz K, Sauer D, Olivieri G, Pohlmann H, Hubble J. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006, 5:1013 - 1020)。在三种剂量的测试中, TCH346 没有表现出对初级或次级终点有任何积极效果, 并没有表现出疾病的改善效果。

发明概要

[0007] 本发明提供了一种减低帕金森氏症早期患者的帕金森氏症症状发展速度的方法, 该方法包括确认早期帕金森氏症患者, 并定期给予早期阶段的帕金森氏症患者由此确定量的雷沙吉兰 (Rasagiline) 或其药学上可接受的盐, 有效地降低帕金森氏症的症状发展速度。

[0008] 本发明还提供了一种降低帕金森氏症患者的帕金森氏症的症状发展速度的方法, 该方法包括在超过 52 星期的期间里定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐, 有效地降低帕金森氏症的症状发展速度。

[0009] 本发明还提供了一种延迟帕金森氏症早期患者对抗帕金森病对症治疗的需求的方法, 其中包括确定患者处于早期的帕金森氏症, 并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐, 有效地延迟其对抗帕金森病对症治疗的需求。

[0010] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症患者对抗帕金森氏症治疗需求的风险的方法, 包括在 36 星期的期间里定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学

上可接受的盐,有效地降低对抗帕金森氏症对症治疗需求的风险。

[0011] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的功能衰退的方法,其中包括确定患者处于早期的帕金森氏症,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低其功能衰退。

[0012] 本发明还进一步的提供了一种减少帕金森氏症患者的功能衰退的方法,包括在超过 52 星期的期间里定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低其功能衰退。

[0013] 本发明还进一步提供了一种治疗表现出帕金森氏症早期征兆的患者的方法,包括确认患者表现出帕金森氏症的早期迹象,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地治疗患者。

[0014] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的疲劳的方法,包括确定患者处于早期的帕金森氏症,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地减少疲劳。

[0015] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的非运动症状的严重程度的方法,包括确定患者处于早期的帕金森氏症,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低非运动症状的严重程度。

[0016] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的疲劳的方法,包括定期给予帕金森氏症早期患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地减少疲劳。

[0017] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的非运动症状的严重程度的方法,包括定期给予帕金森氏症早期患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低非运动症状的严重程度。

[0018] 本发明还进一步提供了一种延缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏病症状的方法,包括定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地延缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏症体征和症状。

[0019] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者的帕金森氏病症状发展速度。

[0020] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于延迟帕金森氏症早期患者对抗帕金森氏症对症治疗的需求。

[0021] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者对抗帕金森氏症治疗的需求的风险。

[0022] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者的功能衰退。

[0023] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于治疗表现出帕金森氏症早期征兆的患者。

[0024] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者的疲劳。

[0025] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者的非运动症状的严重程度。

[0026] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐

的药用组合物,用于降低帕金森氏症早期患者的帕金森氏症的症状发展速度。

[0027] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于延迟帕金森氏症早期患者对抗帕金森氏病对症治疗的需求。

[0028] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于降低帕金森氏症早期患者对抗帕金森氏病治疗需求的风险。

[0029] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于降低帕金森氏症早期患者的功能退化。

[0030] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于治疗表现出帕金森氏症早期征兆的患者。

[0031] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于减少帕金森氏症早期患者的疲劳。

[0032] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于降低帕金森氏症早期患者的非运动症状的严重程度。

[0033] 附图简要说明

[0034] 本专利或申请文件包含至少一幅彩色附图,可通过申请并支付必要费用请求专利局提供含有彩色附图的本专利或专利申请公开文本。

[0035] 图 1. ADAGIO 研究设计

[0036] 图 2. ADAGIO: 疾病改善首要统计分析 - 三个初级分析

[0037] 图 3A. 受试者处置:安慰剂 - 对照("PC")阶段

[0038] 图 3B. 受试者处置:积极治疗阶段

[0039] 图 4A. 年龄(岁)平均值(SE):ITT 分析集(N=1174)

[0040] 图 4B. 年龄(岁)平均值(SE):积极功效分析集(N=996)

[0041] 图 5A. 男性百分比%(SE):ITT 分析集(N=1174)

[0042] 图 5B. 男性百分比%(SE):积极功效(ACTE)分析集(N=996)

[0043] 图 6A. 自 PD 诊断的时间平均值(SE):ITT 分析集(N=1174)

[0044] 图 6B. 自 PD 诊断的时间平均值(SE):积极功效(ACTE)分析集(N=996)

[0045] 图 7A. 总 UPDRS 评分的基线平均值(SE):ITT 分析集(N=1174)

[0046] 图 7B. 总 UPDRS 评分的基线平均值(SE):积极功效(ACTE)分析集(N=996)

[0047] 图 8A. Hoehn 和 Yahr 评分的基线平均值(SE):ITT 分析集(N=1174)

[0048] 图 8B. Hoehn 和 Yahr 评分的基线平均值(SE):积极功效(ACTE)分析集(N=996)

[0049] 图 9. 初级分析 #1 的结果 - 在 PC 阶段(第 12 - 36 周)斜率对照:TVP - 1012/500(ADAGIO)平均值 + - 总 UPDRS 评分变化的 SE 值 - PC 阶段的 ITT 数据分析集

[0050] 图 10A. 初级分析 #1 的结果 - 在 PC 阶段(第 12 - 36 周)斜率对照 - ITT 数据分析集的结果:斜率估计

[0051] 图 10B. 初级分析 #1 的结果 - 在 PC 阶段(第 12 - 36 周)对照斜率 - ITT 数据分析集的结果:斜率估计差异及 95% 的置信区间(CI)

[0052] 图 11A. 安慰剂对照阶段 - 第 36 周次级效力终点:总 UPDRS 评分的最后观察值(LOV)自基线变化的调整后平均值:调整后平均值(SE)

[0053] 图 11B. 安慰剂对照阶段 - 第 36 周次级效力终点:总 UPDRS 评分的最后观察值

(LOV) 自基线变化的调整后平均值 :调整后平均值差异和 95% 的置信区间 (CI)

[0054] 图 12. 总 UPDRS 变化 - 雷沙吉兰 1mg 提早开始对比延迟开始 - ACTE:TVP - 1012/500 (ADAGIO) 平均值 + - ACTE 数据分析集的总 UPDRS 评分变化

[0055] 图 13. 总 UPDRS 变化 - 雷沙吉兰 2mg 提早开始对比延迟开始 - ACTE:TVP - 1012/500 (ADAGIO) 平均值 + - ACTE 数据分析集的总 UPDRS 评分变化

[0056] 图 14A. 初级分析 #2 的结果 - 在 72 周的对比 (积极阶段的结束): 调节后平均值 (SE)

[0057] 图 14B. 初级分析 #2 的结果 - 在 72 周的对比 (积极阶段的结束): 调节后平均值差异及 95% 的置信区间 (CI)

[0058] 图 15A. 初级分析 #3 的结果 - 在积极阶段的第 48 - 72 周的斜率非劣性 - 结果 : 斜率估计 (SE)

[0059] 图 15B. 初级分析 #3 的结果 - 在积极阶段的第 48 - 72 周的斜率非劣性 - 结果 : 斜率估计差异及 95% 的 CI

[0060] 图 16A. PC 阶段 :需要额外的抗 -PD 治疗的患者百分比 %

[0061] 图 16B. PC 阶段 :需要额外的抗 -PD 治疗的患者百分比 % :优势率和 95% 的 CI

[0062] 图 17. 在 PC 阶段需要额外的抗 -PD 治疗的时间, Kaplan Meier Curves 和 Cox Proportional Hazards Model 的结果

[0063] 图 18A. PC 阶段 :在 UPDRS 第四版第一部分 (日常生活经历的非运动性方面) 的 LOV 的自基线变化的调整后平均值 :调整后平均值 (SE)

[0064] 图 18B. PC 阶段 :在 UPDRS 第四版第一部分 (日常生活经历的非运动性方面) 的 LOV 的自基线变化的调整后平均值 :调整后平均值差异及 95% 的 CI

[0065] 图 19A. PC 阶段 :帕金森疲劳等级 (PFS) 的 LOV 的自基线变化的调整后平均值 :调整后平均值 (SE)

[0066] 图 19B. PC 阶段 :帕金森疲劳等级 (PFS) 的 LOV 的自基线变化的调整后平均值 :调整后平均值差异及 95% 的 CI。

[0067] 图 20. 研究设计表明神经保护或疾病改善效果

[0068] 图 21. UPDRS 评级中的下限效应

[0069] 发明的详细描述

[0070] 本发明提供了一种降低帕金森氏症早期患者的帕金森氏症症状发展速度的方法, 该方法包括确认早期帕金森氏症患者, 并定期给予早期阶段的帕金森氏症患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐, 有效地降低帕金森氏症的症状发展速度。

[0071] 该方法的一个实施例中, 患者没有接受溴隐亭 (bromocriptine), 苯扎托品 (benztropine), 左旋多巴 (levodopa), 罗匹尼罗 (ropinirole), 普拉克索 (pramipexole), 罗替戈汀 (rotigotine), 卡麦角林 (cabergoline), 恩他卡朋 (entacapone), 托卡朋 (tolcapone), 金刚烷胺 (amantadine) 或司来吉兰 (selegiline)。

[0072] 该方法的另一实施例中, 患者没有接受除雷沙吉兰或其药用可接受盐外的任何其它抗帕金森氏症治疗。

[0073] 该方法的另一实施例中, 帕金森氏病症状是借由总帕金森氏症统一评分量表 (Total Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 总 UPDRS) 评分量化, 总 UPDRS 评分

增长代表帕金森氏症的症状发展,以及在一段时间内的 UPDRS 评分增长的增量代表帕金森氏病症状的进展速度。

[0074] 该方法的另一实施例中,时间段为初次服用雷沙吉兰或其药学上可接受盐之后的 12 周、24 周或 36 周。

[0075] 该方法的另一实施例中,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后初次对症状作用阶段后,进展速度为平均的总 UPDRS 评分增长低于每星期 0.15 单位。此外,时间段为 12 周至 36 周。

[0076] 该方法的另一实施例中,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后初次对症状作用阶段后,进展速度为平均的总 UPDRS 评分增长为每星期 0.15 - 0.05 单位之间。

[0077] 该方法的另一实施例中,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后初次对症状作用阶段后,进展速度为平均的总 UPDRS 评分增长为每星期 0.15 - 0.07 单位之间。

[0078] 该方法的另一实施例中,经过接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后初次对症状作用阶段后,进展速度为平均的总 UPDRS 评分增长为每星期 0.11 - 0.07 单位之间。

[0079] 该方法的另一实施例中,时间阶段为经过开始接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后的 48 周、54 周、60 周、66 周或 72 周。

[0080] 该方法的另一实施例中,雷沙吉兰的给药量为每天 1mg。

[0081] 该方法的另一实施例中,雷沙吉兰的给药量为每天 2mg。

[0082] 该方法的另一实施例中,雷沙吉兰的药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。

[0083] 该方法的另一实施例中,帕金森氏症早期患者是依据 Hoehn 和 Yahr 评级处于第 I 阶段的患者。

[0084] 该方法的另一实施例中,帕金森氏症早期患者是其症状在 UPDRS 总评分中低于 30、低于 25、低于 23、低于 21、或低于 20 的患者。

[0085] 该方法的另一实施例中,帕金森氏症早期患者是其症状在 UPDRS 运动评分中低于 17.5、低于 17、低于 16、低于 15、低于 14.5、或低于 14 的患者。

[0086] 该方法的另一实施例中,帕金森氏症早期患者是其症状在早先 12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 个月内时被诊断患有帕金森氏症的患者。

[0087] 本发明还提供了一种降低帕金森氏病患者的帕金森病症症状发展速度的方法,该方法包括在超过 52 周的期间里定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低帕金森氏症的症状发展速度。

[0088] 该方法的另一实施例中,患者是帕金森氏症早期患者。

[0089] 该方法的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0090] 本发明还进一步提供了一种延迟帕金森氏症早期患者对抗帕金森病对症治疗的需求的方法,其中包括确定患者处于早期的帕金森氏症,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地延迟其对抗帕金森病对症治疗的需求。

[0091] 该方法的一个实施例中,经过开始接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后,延迟抗帕金森氏病对症治疗需求超过 34 周、36 周或 42 周。

[0092] 该方法的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0093] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症患者对抗帕金森氏症治疗需求的风险的方法,包括在 36 周的期间里定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上

可接受的盐,有效地降低对抗帕金森氏症治疗需求的风险。

[0094] 该方法的一个实施例中,风险被降低了 40-60%。特别地,风险被降低了至少 50%。

[0095] 该方法的一个实施例中,给药超过 52 周。

[0096] 该方法的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0097] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的功能衰退的方法,其中包括确定患者处于早期的帕金森氏症,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低其功能衰退。

[0098] 该方法的一个实施例中,帕金森氏症早期患者的功能衰退被通过总的帕金森氏症统一评分量表(总 UPDRS)评分量化,总 UPDRS 评分增长代表功能衰退。

[0099] 该方法的另一实施例中,在经过开始接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后的第 72 周时,总的帕金森氏症统一评分量表(总 UPDRS)评分增长低于 3.97 单位或低于 3.35 单位。

[0100] 该方法的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0101] 本发明还进一步提供了一种治疗表现出帕金森氏症的早期征兆的患者的方法,包括确认患者表现出帕金森氏症的早期迹象,并定期给予患者由此确定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地治疗患者。

[0102] 该方法的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0103] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的疲劳的方法,包括定期给予帕金森氏症早期患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地减少疲劳。

[0104] 该方法的一个实施例中,对照没有接受雷沙吉兰的患者,帕金森氏症的疲劳等级降低了 0.05-0.23 之间。

[0105] 本发明还进一步提供了一种降低帕金森氏症早期患者的非运动症状的严重程度的方法,包括定期给予帕金森氏症早期患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地降低非运动症状的严重程度。

[0106] 该方法的一个实施例中,非运动症状是由帕金森氏症统一评分量表(UPDRS)第四版第一部分定义。

[0107] 该方法的另一实施例中,对照没有接受雷沙吉兰治疗的病人,由帕金森氏症统一评分量表(UPDRS)第四版第一部分定义的评分的变化至少为 0.23。

[0108] 本发明还进一步提供了一种延缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏病症状的方法,包括定期给予帕金森氏症患者一定量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,有效地延缓帕金森氏症患者的临床发展及治疗帕金森氏症体征和症状。

[0109] 该方法的一个实施例中,其中的雷沙吉兰的给药量为每天 1mg。

[0110] 该方法的一个实施例中,患者没有接受溴隐亭,苯扎托品,左旋多巴,罗匹尼罗,普拉克索,罗替戈汀,卡麦角林,恩他卡朋,托卡朋,金刚烷胺或司来吉兰。

[0111] 该方法的另一实施例中,患者没有接受除雷沙吉兰或其药用可接受盐外的任何其它的抗帕金森氏症治疗。

[0112] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长低于每周 0.15 单位。

[0113] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用

阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长为每周 0.15-0.05 单位之间。

[0114] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长为每周 0.15-0.07 单位之间。

[0115] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长为每周 0.11-0.07 单位之间。

[0116] 该方法的另一实施例中,雷沙吉兰的药用可接受盐是雷沙吉兰甲磺酸盐。

[0117] 该方法的另一实施例中,患者处于帕金森氏症早期阶段。

[0118] 该方法的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0119] 上述方法的一个实施例中,帕金森氏症患者是其总 UPDRS 评分超过 25.5 的患者。

[0120] 该方法的一个实施例中,其中雷沙吉兰的给药量为每天 2mg。

[0121] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长低于每周 0.28 单位。

[0122] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长为每周 0.28-0.01 单位之间。

[0123] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长为每周 0.09-0.01 单位之间。

[0124] 该方法的另一实施例中,经过雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗的初次对症作用阶段后,患者的平均总 UPDRS 评分增长为每周 0.18-0.10 单位之间。

[0125] 该方法的一个实施例中,在经过开始接受雷沙吉兰或其药学上可接受盐治疗后的第 72 周时,总的帕金森氏症统一评分量表(总 UPDRS)评分增长低于 3.10 单位或低于 2.61 单位。

[0126] 该方法的另一实施例中,其中雷沙吉兰的给药量为每天 1mg。

[0127] 该方法的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0128] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者的帕金森氏症的症状发展速度。

[0129] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0130] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于延迟帕金森氏症早期患者对抗帕金森氏症治疗的需求。

[0131] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0132] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者对抗帕金森氏症治疗的需求的风险。

[0133] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0134] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者的功能衰退。

[0135] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0136] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于治疗表现出帕金森氏症早期征兆的患者。

[0137] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0138] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早

期患者的疲劳。

[0139] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0140] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于降低帕金森氏症早期患者的非运动症状的严重程度。

[0141] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0142] 本发明还进一步提供了雷沙吉兰或其药学上可接受的盐,用于减缓帕金森氏症患者的临床发展速度和治疗其帕金森氏症症状。

[0143] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0144] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于帕金森氏症患者降低其帕金森氏症的症状发展速度。

[0145] 该药用组合物的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0146] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于延迟帕金森氏症早期患者对抗帕金森氏病对症治疗的需要。

[0147] 该药用组合物的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0148] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于降低帕金森氏症患者对抗帕金森氏病治疗的需要的风险。

[0149] 该药用组合物的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0150] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于降低帕金森氏症患者的功能下降。

[0151] 该药用组合物的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0152] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于治疗表现出帕金森氏病征兆的患者。

[0153] 该药用组合物的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0154] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于降低帕金森氏症早期患者的疲劳。

[0155] 该药用组合物的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0156] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于降低帕金森氏症早期患者的非运动症状的严重程度。

[0157] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0158] 本发明还进一步提供了一种包含药用有效量的雷沙吉兰或其药学上可接受的盐的药用组合物,用于减缓帕金森氏症患者的帕金森氏症发展速度和治疗帕金森氏症症状。

[0159] 该用途的其他实施例在整个说明书中有描述。

[0160] 本文公开的每一实施例中,平均的和总的 UPDRS 评分的数值及范围也可如下:

[0161] 在上述方法中的一个实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值低于每周 0.129。特别地,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值为每周 0.066。此外,时间段为第 12-36 周。

[0162] 在上述方法中的另一实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.129-0.059 之间。

[0163] 在上述方法中的另一实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.099-0.029 之间。

[0164] 在上述方法中的另一实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.125-0.045 之间。

[0165] 在上述方法中的另一实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值低于每周 0.125。

[0166] 在上述方法中的另一实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.108-0.078 之间。

[0167] 在上述方法中的另一实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为总 UPDRS 评分增长平均值在每周 0.082-0.050 之间。

[0168] 在上述方法中的另一实施例中,在开始给予雷沙吉兰或其药用可接受盐后,疾病发展速度为平均的总 UPDRS 评分增长在每周 0.101-0.069 之间。

[0169] 该方法的另一个实施例中,在经过开始接受雷沙吉兰或药学上可接受盐治疗后的第 72 周时,总的帕金森氏症统一评分量表(总 UPDRS)评分增长低于 3.0、低于 2.0、低于 1.7、在 1.3-3.0 之间、或在 1.3-2.5 之间。

[0170] 药学上可接受的盐的例子包括,但不限于,碱性残基(如胺)的无机或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱或有机盐。这些盐可使用有机或无机酸制备。这些酸式盐是溴化物,硫酸盐,硝酸盐,磷酸盐,磺酸盐,甲酸盐,酒石酸盐,马来酸盐,苹果酸盐,柠檬酸盐,苯甲酸盐,水杨酸盐,抗坏血酸盐(ascorbates),单宁酸盐(tannate)等。羧酸盐是碱土金属盐,钠盐,钾盐或锂盐。

[0171] 雷沙吉兰也可为其自由碱形式。PCT 申请 W02008/076348 描述了雷沙吉兰自由碱结晶的一种制备过程,该专利的内容被作为参考合并入本申请。

[0172] 雷沙吉兰可单独用于治疗帕金森氏症,也可作为其它抗帕金森氏症药物如溴隐亭,苯扎托品,左旋多巴,罗匹尼罗,普拉克索,罗替戈汀,卡麦角林,恩他卡朋,托卡朋,金刚烷胺或司来吉兰的辅助治疗剂。

[0173] 术语

[0174] 本文中“抗帕金森氏症对症治疗”包括任何如溴隐亭,苯扎托品,左旋多巴,罗匹尼罗,普拉克索,罗替戈汀,卡麦角林,恩他卡朋,托卡朋,金刚烷胺或司来吉兰的疗法。

[0175] 本文中“初次对症作用阶段”是指患者接受雷沙吉兰后,自其总 UPDRS 评分随即减低开始至其总 UPDRS 评分不再减低的时间段;在一个优选的实施例中,该时间段为至其总 UPDRS 评分开始上升的时间段。例如,在图 12 所示的数据中,初次对症作用阶段对 1mg 提早给药组是第 0-12 周。

[0176] 本文中“减低帕金森氏症发展速度”是指减低 PD 患者经历的恶化,例如此恶化可通过对照在一段时间里没有接受雷沙吉兰的 PD 患者所经历的恶化,借由 UPDRS 评分量化。

[0177] 本文中“延迟对抗帕金森氏病对症治疗的需要”是指对照没有接受雷沙吉兰的患者,延迟接受雷沙吉兰的帕金森氏症患者对抗帕金森氏病对症治疗的需要。

[0178] 本文中“功能衰退”是指在借由总 UPDRS 评分决定的 PD 患者症状的随时间恶化。

[0179] 本文中“帕金森氏病早期征兆”包括有以下一种或多种征兆:

[0180] a) 静止时单手 4-8 赫兹搓丸样震颤;

- [0181] b) 在静止时震颤最大,在移动时减少,在睡眠时无震颤;
- [0182] c) 活动僵硬和缓慢(心动过缓),活动下降(运动功能减退),启动活动困难(失去活动能力);
- [0183] d) 脸变得面具样的,口张开,眨眼减慢,这可能会与沮丧混淆;
- [0184] e) 体态变得弯曲;
- [0185] f) 启动走路困难;步态蹒跚且是小步伐,手臂弯曲至腰间以至不会随步伐摇摆;
- [0186] g) 有时步伐会无意的加快,患者有时会突然开始小跑以保持不跌倒(步伐慌张);
- [0187] h) 由于失去姿势反射,当重心被移动了,趋于前倾(推进)或向后(逆向推进);
- [0188] i) 发音变弱,特征单调,口吃,发声困难;
- [0189] j) 运动功能减退以及末端肌肉组织控制受损,导致写字过小症和日常活动困难增加;
- [0190] k) 少有的眨眼以及缺乏面部表情;
- [0191] l) 运动减少;
- [0192] m) 姿势反射障碍;和/或
- [0193] n) 典型的步态异常。
- [0194] 本文中 PD 患者所处的阶段是指由 Hoehn 和 Yahr 描述的取决于症状的以下 5 个显著阶段(Hoehn MM, Yahr MD, Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967, 17:427-42)。
- [0195] 第 I 阶段:(轻度或早期的疾病):症状影响身体的一侧。
- [0196] 第 II 阶段:身体的两侧都受影响,但体态保持正常。
- [0197] 第 III 阶段:(中度的疾病):身体的两侧都受影响,且在站立和行走中显示轻微的不平衡;但患者能保持独立。
- [0198] 第 IV 阶段:(晚期的疾病):身体的两侧都受影响,且在站立和行走中显示受损的不稳定性;此阶段患者需要大量的帮助。
- [0199] 第 IV 阶段:表现为严重的、全面发展的疾病;患者被限制在床或椅子上。
- [0200] 本文中“PD 早期患者”是指处于由 Hoehn 和 Yahr 定义的帕金森症第 I 或第 II 阶段的患者,其不需要抗帕金森氏症对症治疗。优选地,那些患者至少在随后的 9 个月内不需要抗帕金森氏症对症治疗。可通过执行相关的测试来确认那些处于早期的 PD 患者。
- [0201] 本文中“延缓帕金森氏症的临床发展”是指获得此处详细介绍的由临床试验例证的三个体系的初级终点。第一初级终点是指对照没有接受雷沙吉兰的受试者,接受雷沙吉兰的受试者在经过雷沙吉兰完全的对症作用后的期间里,例如接受雷沙吉兰 12 周后,获得更低的总 UPDRS 评分增长速度。第二初级终点是指对照延迟接受雷沙吉兰治疗的受试者,在经过一段足够的时间以消除由延迟开始雷沙吉兰治疗引起的变化后,总 UPDRS 评分显示更低的恶化。足够的时间为,在初次接受雷沙吉兰治疗后必要地超过 52 周;优选地为至少超过 72 周。第三初级终点是指对照延迟接受雷沙吉兰治疗的受试者,在经过延迟开始雷沙吉兰治疗的对症作用后的期间里,总 UPDRS 评分显示实质相似的恶化速度,如每周总 UPDRS 在 0.15 单位以内。第三初级终点所处期间优选为 24 周或更长。
- [0202] 总 UPDRS(帕金森氏症统一评分量表)评分代表了帕金森氏病症的严重水平,被用

于治疗过程中衡量疗效参数自基线的变化。UPDRS 由三部分测试组成,在第 I, II 和 III 部分测试中包含共 31 个项目。完成每个项目获得一个 0-4 的分数,其中 0 代表无障碍,4 代表最高程度的障碍。在每个研究观察中的第 I, II 和 III 部分的总分是总 UPDRS 评分。第 I 部分设计来评估精神状态、行为和情绪(项目 1-4),被收集作为基于历史的信息。第 II 部分(项目 5-17)也是基于历史的信息。第 III 部分(项目 18-31)是在观察时的运动测试。

[0203] 第 I 部分:精神状态、行为和情绪

[0204] 项目 1. 智力障碍

[0205] 0: 无。

[0206] 1: 轻度 - 一贯的健忘,伴随事件的片段回忆,无其它困难。

[0207] 2: 中度失忆伴随迷惑,对处理复杂问题有中度的困难。轻微但确定的功能障碍,在家需要不时的提示。

[0208] 3: 严重失忆伴随时间及地点迷惑,对处理问题有严重障碍。

[0209] 4: 严重的失忆,只保留对人的定向。不能作出判断或处理问题,需要很多个人护理的帮助,完全不能独处。

[0210] 项目 2. 思考失调(归于痴呆或药物中毒)

[0211] 0: 无。

[0212] 1: 逼真的做梦。

[0213] 2: 保留洞察力的良性幻想。

[0214] 3: 不时的至频繁的幻想或妄想;无洞察力的;能干扰日常活动。

[0215] 4: 持续的幻想、妄想或绚丽的精神错乱;不能照顾自己。

[0216] 项目 3. 沮丧

[0217] 0: 无。

[0218] 1: 周期的超乎正常的忧郁或内疚,但从不超过几天或几周。

[0219] 2: 持续的沮丧(一周或更长)。

[0220] 3: 持续的沮丧伴随植物人状态的症状(失眠、厌食、减重、丧失兴趣)。

[0221] 4: 持续的沮丧伴随植物人状态的症状以及自杀想法或意图。

[0222] 项目 4. 动机/主动性

[0223] 0: 正常。

[0224] 1: 低于通常的不自信,更被动。

[0225] 2: 失去主动性或对选择性的活动(非惯例的)无兴趣。

[0226] 3: 失去主动性或对日常活动(惯例的)无兴趣。

[0227] 4: 孤僻的、完全丧失动机。

[0228] 第 II 部分:日常活动(0-4 分)

[0229] 项目 5. 语言

[0230] 0: 正常。

[0231] 1: 轻微受影响的,能被无困难地理解。

[0232] 2: 中度受影响的,有时被要求重复叙述。

[0233] 3: 严重受影响的,时常被要求重复叙述。

- [0234] 4: 在大部分时间里,无法被理解。
- [0235] 项目 6. 流涎
- [0236] 0: 正常。
- [0237] 1: 轻微的但确定口中唾液过多,可能夜间会流涎。
- [0238] 2: 中度过多的唾液,可能有最低限度的流涎。
- [0239] 3: 显著过多的唾液,有些流涎。
- [0240] 4: 显著流涎,需要不断用纸巾或手巾。
- [0241] 项目 7. 吞咽
- [0242] 0: 正常。
- [0243] 1: 极少次阻塞。
- [0244] 2: 偶然阻塞。
- [0245] 3: 需要柔软的食物。
- [0246] 4: 需要鼻胃管或胃切开术进食。
- [0247] 项目 8. 书写
- [0248] 0: 正常。
- [0249] 1: 轻微的慢或小。
- [0250] 2: 中度的慢或小;所有字可辨读。
- [0251] 3: 严重受影响的,不是所有的字可辨读。
- [0252] 4: 大多数字不可辨读。
- [0253] 项目 9. 切割食物,操作餐具
- [0254] 0: 正常。
- [0255] 1: 有一点慢,但不需要帮助。
- [0256] 2: 能切大部分食物,尽管笨拙且慢,需要有些帮助。
- [0257] 3: 必须由其他人切食物,但仍能自行缓慢进食。
- [0258] 4: 需要被喂食。
- [0259] 项目 10. 穿衣
- [0260] 0: 正常。
- [0261] 1: 有一点慢,但不需要帮助。
- [0262] 2: 需要有时帮助扣纽扣,把手臂放在袖子中。
- [0263] 3: 需要相当量的帮助,但能单独完成一些事。
- [0264] 4: 不能自理的。
- [0265] 项目 11. 卫生
- [0266] 0: 正常。
- [0267] 1: 有一点慢,但不需要帮助。
- [0268] 2: 需要帮忙淋浴或洗澡,或非常慢的卫生护理。
- [0269] 3: 需要帮助洗、刷牙、梳头、上厕所。
- [0270] 4: 导尿管或其它的辅助器械。
- [0271] 项目 12. 床上翻身及调整被褥
- [0272] 0: 正常。

- [0273] 1: 有一点慢和笨拙,但不需要帮助。
- [0274] 2: 能独自翻身或调整被单,但非常困难。
- [0275] 3: 能开始,但不能单独完成翻身或调整被单。
- [0276] 4: 不能自理的。
- [0277] 项目 13. 跌倒(与僵住无关)
- [0278] 0: 无。
- [0279] 1: 极少跌倒。
- [0280] 2: 偶尔跌倒,低于每天一次。
- [0281] 3: 平均每天跌倒一次。
- [0282] 4: 每天跌倒超过一次。
- [0283] 项目 14. 行走中的僵住(FREEZING WHEN WALKING)
- [0284] 0: 无。
- [0285] 1: 行走中极少僵住;可能出现开始-犹豫。
- [0286] 2: 偶尔在行走中僵住。
- [0287] 3: 时常僵住,有时在僵住中摔倒。
- [0288] 4: 时常在僵住中摔倒。
- [0289] 项目 15. 行走
- [0290] 0: 无。
- [0291] 1: 轻度困难,可能不摆臂或趋于拖曳腿。
- [0292] 2: 中度困难,但不需要或需要极少的帮助。
- [0293] 3: 严重的行走干扰,需要帮助。
- [0294] 4: 完全不能行走,即使有帮助。
- [0295] 项目 16. 震颤
- [0296] 0: 无。
- [0297] 1: 轻微的、不常出现。
- [0298] 2: 中度的,引起患者麻烦的。
- [0299] 3: 严重的,妨碍许多正常的活动。
- [0300] 4: 显著的,妨碍大多数活动。
- [0301] 项目 17. 与帕金森氏症相关的感官不适
- [0302] 0: 无。
- [0303] 1: 偶尔有麻痹、麻刺感或轻微疼痛。
- [0304] 2: 时常有麻痹、麻刺感或轻微疼痛;不是令人痛苦的。
- [0305] 3: 时常疼痛的感觉。
- [0306] 4: 极度疼痛。
- [0307] 第 III 部分:运动测试(0-4 分)
- [0308] 项目 18. 语言
- [0309] 0: 正常。
- [0310] 1: 轻微失去表达,用语和/或音量。
- [0311] 2: 单音调、发音含糊,但能被理解;中度障碍。

- [0312] 3: 显著障碍, 很难被理解。
- [0313] 4: 无法被理解的。
- [0314] 项目 19. 面部表情
- [0315] 0: 正常。
- [0316] 1: 最低限度的缺乏表情, 能被看作正常的“扑克脸”。
- [0317] 2: 轻微的但确定是非正常的面部表情减少。
- [0318] 3: 中度缺乏表情, 有些时间口部分张开。
- [0319] 4: 面具样的或呆滞的面部伴随严重或完全丧失面部表情; 口张开 1/4 英寸或更多。
- [0320] 项目 20. 静止时震颤
- [0321] a) 脸, 唇和下巴
- [0322] b) 右手
- [0323] c) 左手
- [0324] d) 右脚
- [0325] e) 左脚
- [0326] 0: 无。
- [0327] 1: 轻微的、不经常发生。
- [0328] 2: 幅度和持续上是轻度的, 或幅度上为中度, 但只间歇地发生。
- [0329] 3: 幅度上为中度且在大部分时间发生。
- [0330] 4: 幅度上为显著且在大部分时间发生。
- [0331] 项目 21. 手的活动或震颤姿态
- [0332] 0: 无。
- [0333] 1: 轻微的; 活动时出现。
- [0334] 2: 幅度上为中度, 活动时出现。
- [0335] 3: 幅度上为中度, 维持姿势和活动时出现。
- [0336] 4: 幅度显著, 干扰喂食。
- [0337] 项目 22. 僵硬度 (以受试者处于放松坐姿时, 主要关节被动移动来判断, 忽略“齿轮式动”)
- [0338] a) 颈部
- [0339] b) 右上肢
- [0340] c) 左上肢
- [0341] d) 右下肢
- [0342] e) 左下肢
- [0343] 0: 无。
- [0344] 1: 轻微的或只有在镜像或其他运动时才能发觉的。
- [0345] 2: 轻度的或中度的。
- [0346] 3: 显著的, 但是可容易的达到活动全范围。
- [0347] 4: 严重的, 难以达到活动范围。
- [0348] 项目 23. 手指拍动 (受试者用拇指以尽可能最大幅度连续地拍动食指, 每只手分

别进行)

[0349] a) 右手

[0350] b) 左手

[0351] 0: 正常 >15 次 /5 秒。

[0352] 1: 轻微慢和 / 或幅度减小 (11-14/5 秒)。

[0353] 2: 中度障碍, 确定及提早的疲劳, 可能在运动中偶尔会停顿 (7-10 次 /5 秒)。

[0354] 3: 严重障碍, 频繁地在启动运动时暂停或在正在进行的活动中停顿 (3-6 次 /5 秒)。

[0355] 4: 仅能勉强地执行此任务 (0-2 次 /5 秒)。

[0356] 项目 24. 手的活动 (受试者尽可能以最大幅度连续地张开及合拢手掌, 每只手分别进行)

[0357] a) 右手

[0358] b) 左手

[0359] 0: 正常。

[0360] 1: 轻微慢和 / 或幅度减小。

[0361] 2: 中度障碍, 确定及提早的疲劳, 可能在运动中偶尔会停顿。

[0362] 3: 严重障碍, 频繁地在启动运动时暂停或在正在进行的活动中停顿。

[0363] 4: 仅能勉强地执行此任务。

[0364] 项目 25. 手的快速交替运动 (手的内转、旋后移动, 两手同时尽可能大幅度的垂直或水平移动)

[0365] 0: 正常。

[0366] 1: 稍微慢和 / 或幅度减少。

[0367] 2: 中度障碍, 确定及提早的疲劳, 可能在运动中偶尔会停顿。

[0368] 3: 严重障碍, 频繁地在启动运动时暂停或在正在进行的活动中停顿。

[0369] 4: 仅能勉强地执行此任务。

[0370] 项目 26. 腿的灵活性 (受试者抬起整条腿连续快速地用脚后跟拍击地面, 幅度应有约 3 英寸)

[0371] 0: 正常。

[0372] 1: 稍微慢和 / 或幅度减少。

[0373] 2: 中度障碍, 确定及提早的疲劳, 可能在运动中偶尔会停顿。

[0374] 3: 严重障碍, 频繁地在启动运动时暂停或在正在进行的活动中停顿。

[0375] 4: 仅能勉强地执行此任务。

[0376] 项目 27. 从椅子上起身 (受试者双臂交叉尝试从一把直背的木或金属椅子上起身)

[0377] 0: 正常。

[0378] 1: 慢, 或者可能需要不只一次的尝试。

[0379] 2: 利用座位的扶手反推动自己起身。

[0380] 3: 倾向于后退以及可能有不只一次的尝试, 但仍能不要帮助起来。

[0381] 4: 没有帮助时不能起来。

[0382] 项目 28. 姿态

[0383] 0: 正常笔直。

[0384] 1: 不很直, 轻微地曲背状态 ; 对于老龄人算是正常的。

[0385] 2: 中度地曲背状态, 确定地不正常, 可能轻微地倾向身体的一侧。

[0386] 3: 严重地曲背状态并驼背, 可能中度地倾向身体的一侧。

[0387] 4: 显著的弯曲、极度不正常的体态。

[0388] 项目 29. 步态

[0389] 0: 正常。

[0390] 1: 行走慢, 可能用小步伐拖曳着走, 但没有慌张步伐或向前推进。

[0391] 2: 行走有困难, 但仅需要一点或不需要帮助, 可能有一些慌张步伐、小步伐或向前推进。

[0392] 3: 严重地障碍, 行走需要帮助。

[0393] 4: 即使有帮助也根本不能行走。

[0394] 项目 30. 姿势的平衡(应对突发的向后移位)

[0395] 0: 正常。

[0396] 1: 后退, 但独立的恢复。

[0397] 2: 无姿势反应, 如果不被检查员抓住会跌倒。

[0398] 3: 非常不稳定, 倾向于自然地失去平衡。

[0399] 4: 没有帮助不能站立。

[0400] 项目 31. 身体动作迟缓和运动功能减退(结合缓慢、踌躇、减少摆臂、总体上运动幅度小和贫乏)

[0401] 0: 无。

[0402] 1: 最低限度的慢, 给予运动谨慎的特征 ; 对一些人可能是正常的 ; 可能减小的幅度。

[0403] 2: 轻微的慢和运动贫乏, 但确定是不正常的。或者, 幅度有些减小。

[0404] 3: 中度的慢、运动贫乏或运动的幅度小。

[0405] 4: 显著的慢、运动贫乏或运动的幅度小。

[0406] 讨论

[0407] 许多试剂在基于实验室研究上被认为有推定的神经保护作用, 但仍没有一种被确立在帕金森氏症 (PD) 中有神经保护的作用, 尽管在临床上获得了积极的观察指标 (Schapira AH, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions. JAMA. 2004, 291:358-364)。在定义神经保护治疗时的一个主要局限在于缺乏观察指标, 此观察指标能准确地反映了根本的疾病状态并不受由研究介入的对症作用或药理学效应所混淆。单胺氧化酶 -B (MAO-B) 抑制剂雷沙吉兰 (Azilect®) 被证明为一种抗细胞凋亡的试剂, 且在实验室模型中证明具有神经保护作用 (Olanow GW. Rationale for considering that propargylamines might be neuroprotective in Parkinson's disease. Neurology. 2006, 66(10Suppl 4):S69-79)。然而, 雷沙吉兰被单独用于治疗早期的 PD 时 (Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch

Neurol2002, 59:1937-1943) 或是用作左旋多巴的辅助剂用于治疗经历运动波动的 PD 患者时 (Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol2005, 62:241-248; Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet. 2005;365:947-54) 被证明其具统计上显著的抗帕金森氏症效应; 因此在使用迄今为止使用的观察指标的神经保护研究中, 可能会预料到雷沙吉兰会引入一个对症混淆。

[0408] 完成了一个发展雷沙吉兰作为抗 -PD 的对症治疗试剂的临床试验 (TEMPO 研究)。首先的 6 个月的双盲随机、安慰剂 - 对照的 TEMPO 研究阶段证明了雷沙吉兰作为单一疗法用于治疗 PD 患者是有效的 (Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease. The TEMPO Study. Arch Neurol, December2002, Vol59:1937-1943)。TEMPO 研究使用了一个随机开始的设计, TEMPO 研究结果能表明受试者在每天接受 1mg 和 2mg 的雷沙吉兰治疗一年后比延迟 6 个月治疗的受试者表现出更少的功能衰减。然后, 这也不能被决定性的断定是因为 1mg 的剂量, 因为研究仅包括 3 个小组, 并且在第二阶段试验中所有的受试者都接受 2mg 的雷沙吉兰。因为所有的受试者在第二阶段试验中都接受了雷沙吉兰, 可推定药物的对症效果在最后的检查中被平衡; 看起来在最后访问中观察到性能差别或许归功于雷沙吉兰的改善疾病效力。由于这不是 TEMPO 研究的主要目标, 这些结果保证了另一明确的临床试验。

[0409] 对于一个起改善作用的疗法, 神经保护必定要在疾病过程中尽可能早的被引入。这是因为在做出 PD 诊断时, 通常 50-80% 的黑质细胞已经失去 (Simpins N, Jankovic J. Neuroprotection in Parkinson Disease. Arch Intern Med, July28, 2003, Vol163:1650-1654)。因此, 不同于上面讨论的 TEMPO 研究, 当前的研究仅聚焦于 PD 的早期患者。

[0410] 此外, 不同于 TEMPO 研究, 当前研究被设计为适当地调查和确认疾病改善作用的提议: 研究以 1100 名受试者开始, 为获得 87% 的力度、 $\alpha=0.05$ 及 15% 退出率以探测在提早和延后开始的小组中在 48-72 周的 UPDRS 自基线变化的平均值大于或等于 1.8 的差别。如同在试验设计部分所讨论, 基于总 UPDRS 评分的初级体系终点被设置为确定疾病的改善作用。第一终点对照雷沙吉兰组 (每天 1 或 2mg) 和安慰剂组的在 12 至 36 周的斜率估计 (UPDRS 单位 / 周的改变)。这用来确定在 12 周后雷沙吉兰组和安慰剂组是否存在 UPDRS 评分的发展速度差异, 12 周是假设雷沙吉兰的完全对症效果建立的时间。对照安慰剂, 疾病改善试剂可望减慢发展速度。

[0411] 第二终点用于对照雷沙吉兰 (每天 1 或 2mg) 提早开始的和延迟开始的小组的第 72 周时的总 UPDRS 评分自基线的改变。这决定了, 当提早给药的和延迟给药的小组的受试者都得到同样的治疗后, 在此次研究结束时是否仍然存在第一阶段试验结束时在提早给药的小组中观察到的效益。

[0412] 第三终点测试在第 48 至 72 星期里提早和延后给药的小组的 UPDRS 斜率估计的非劣性。预先规定了非劣性界限为每周 0.15 个 UPDRS 单位。这个终点被设计用于决定小组间的差别是否是持久的 (此为药物改善效应可预见的) 和不 递减的 (此为对症试剂可预见

的)。对每一剂量,必须获得三个终点以宣告研究结果是积极的。

[0413] 登记入 ADAGIO 对比 TEMPO 研究的患者的基线特征

[0414]

	ADAGIO	TEMPO
随机化患者数目 (人)	1176	404
男性患者 (人, %)	718(61.1%)	257(63.6%)
年龄, 岁 (平均值, 标准差)	62.2 (9.6)	60.8 (10.8)
PD 持续时间, 月 (平均值, 标准差)	4.5 (4.6)	12.12 (13.2)
UPDRS 总评分 (平均值, 标准差)	20.4 (8.5)	25.03 (10.84)
UPDRS 运动评分 (平均值, 标准差)	14.2 (6.4)	17.8 (8.43)
修正的 Hoehn 和 Yahr 值 (平均值, 标准差)	1.5 (0.5)	1.9 (0.5)

[0415] 本发明由图 20 阐明,在安慰剂组(延迟给药)对患者引进的研究介入没有提供与那些提早给药组观察到的同等效益,此不同点持续出现在几个研究视察中。因此,延迟给药组没有赶上提早给药组,并且发展速度的倾斜没有汇聚在一处(即,线保持平行)。这个结果不能容易的解释为对症益处,并与研究介入的神经保护或疾病改善效应保持一致。

实施例

[0416] 临床研究 - 评估对早期 PD 患者的疾病改善作用

[0417] 引入了一个预期的、多中心的、安慰剂对照的、双盲的临床试验(“ADAGIO”),表明雷沙吉兰对 PD 早期患者具有疾病改善作用。

[0418] 研究设计

[0419] 为此研究选择了一个随机的、延迟给药的设计,其包含两个阶段:第一阶段为一个 36 周的、双盲的安慰剂 - 对照的阶段;第二阶段为一个 36 周的、双盲的积极治疗阶段。如图 1 阐明的,挑选适合参与本次研究的受试者,由中心按照分层整群抽样法以 1:1:1:1 的比率随机分配入以下四个试验组:

[0420] 第一组:在第一和第二阶段给予雷沙吉兰每天 1mg;

[0421] 第二组:在第一和第二阶段给予雷沙吉兰每天 2mg;

[0422] 第三组:在第一阶段给予安慰剂,第二阶段给予雷沙吉兰每天 1mg;

[0423] 第四组:在第一阶段给予安慰剂,第二阶段给予雷沙吉兰每天 2mg。

[0424] 因此,“提早给药”的患者接受了 72 周的雷沙吉兰治疗(每天一次 1mg 或 2mg);“延迟给药”患者接受在 36 周的安慰剂后接受了 36 周的雷沙吉兰治疗(每天一次 1mg 或 2mg)。第一阶段的 36 周为安慰剂 - 对照期间,此期间被估计为足够长以确立积极治疗和给予安慰剂之间的差别,且在此期间患者一般能依靠安慰剂维持而无需对症治疗。如果任何一个试验组的受试者在安慰剂对照试验阶段还需要额外的抗帕金森氏症药物,他们可以直接进行第二阶段试验。一旦进入第二阶段,不再允许有其他的抗 -PD 的治疗。如果患者在此阶段

需求额外的药物治疗,他们被停止此次研究。

[0425] 第一阶段:双盲、安慰剂-对照

[0426] 根据以上的随机安排,在此阶段,受试者接受为期 36 周的每天 1mg 或 2mg 的雷沙吉兰或者安慰剂。

[0427] 第二阶段:双盲、积极治疗

[0428] 根据以上的随机安排,在此阶段,所有的受试者按照他们原本的随机分配接受积极的治疗(1mg 或 2mg 雷沙吉兰)。因此,受试者在第一阶段时接受 1mg 的雷沙吉兰,在第二阶段继续接受 1mg 的量;受试者在第一阶段时接受 2mg 的雷沙吉兰,在第二阶段继续接受 2mg 的量,而受试者在第一阶段时接受安慰剂,在第二阶段则接受 1mg 或 2mg 的雷沙吉兰。这些在后的受试者被分别归类为“延迟 1mg”和“延迟 2mg”患者,以区别于那些在整个研究中都接受积极治疗的受试者即提早给药的受试者。

[0429] 概要

[0430] A. 方案编号

[0431] TVP1012/500 (ADAGIO)

[0432] B. 方案名称

[0433] 一个多中心、双盲的、随机开始的、安慰剂-对照的、平行的小组研究以评价雷沙吉兰作为早期的帕金森症受试者的疾病改善治疗。

[0434] C. 临床试验 III 期 B

[0435] D. 试验药品 (IMP)& 剂量

[0436] 一片含 1mg 或 2mg 雷沙吉兰的片剂,或匹配的安慰剂。

[0437] E. 研究时段

[0438] 筛选:多达约四周的研究。

[0439] 研究药物治疗:36 周安慰剂对照阶段,随后是 36 周的积极治疗阶段。

[0440] F. 研究人群

[0441] 极早期的先天 PD 的受试者,且还未发展到需要任何抗-PD 治疗的足够障碍。

[0442] G. 研究目标

[0443] 评价雷沙吉兰在早期 PD 中作为疾病改善治疗。

[0444] H. 研究设计

[0445] 本次研究包含两个阶段:第一阶段为一个 36 周的、双盲的、安慰剂-对照的阶段;第二阶段为一个 36 周的、双盲的、积极治疗阶段。挑选适合参与本次研究的受试者,由中心按照分层整群抽样法以 1:1:1:1 的比率随机分配入以下四个试验组:

[0446] 第一组:在第一和第二阶段给予雷沙吉兰每天 1mg (1mg 提早给药)

[0447] 第二组:在第一和第二阶段给予雷沙吉兰每天 2mg (2mg 提早给药)

[0448] 第三组:在第一阶段给予安慰剂,第二阶段给予雷沙吉兰每天 1mg (1mg 延迟给药)

[0449] 第四组:在第一阶段给予安慰剂,第二阶段给予雷沙吉兰每天 2mg (2mg 延迟给药)

[0450] I. 第一阶段:双盲、安慰剂-对照

[0451] 根据以上的随机计划,在此阶段,受试者接受为期 36 周的每天 1mg 或 2mg 的雷沙吉兰或者安慰剂。

[0452] 如果在安慰剂-对照试验阶段,研究者判定受试者需要额外的抗帕金森氏症治

疗,此受试者将直接进入第二阶段的研究。借助问卷的帮助,研究者做出受试者是否需要额外的抗-PD 治疗的仔细决定。预定的临床中访查将在基线时、第 4、12、24 和 36 周时实施。因此,整个阶段中总共安排有 5 次访查。为确保安全或其他原因,不定期的访查会在任何时间实施,以评估受试者是否需要额外的抗-PD 治疗。

[0453] II. 第二阶段:双盲、积极治疗

[0454] 根据以上的随机安排,在此阶段,所有的受试者依据他们原先的随机分配接受为期 36 周积极的治疗(每天 1mg 或 2mg 雷沙吉兰)。因此,受试者在第一阶段时接受 1mg 的雷沙吉兰,在第二阶段继续接受 1mg 的量;受试者在第一阶段时接受 2mg 的雷沙吉兰,在第二阶段继续接受 2mg 的量,而受试者在第一阶段时接受安慰剂,在第二阶段则接受 1mg 或 2mg 的雷沙吉兰。此项研究将持续采用盲法。在这个阶段内不允许有额外的抗-PD 治疗。这会应用于完成了整个为期 36 周的第一阶段后进入第二阶段的受试者以及因为需要额外的抗-PD 治疗而由第一阶段转入第二阶段的受试者。如果在第二阶段期间,研究者判定受试者需要额外的抗帕金森氏症治疗,此受试者将提早退出此研究。对于受试者是否需要额外的抗-PD 的治疗,研究者借助问卷的帮助做出仔细的决定。每六周会实施一次预定的临床中访查,在此阶段共安排六次临床中访查-在第 42、48、54、60、66 和 72 周时实施。为确保安全或其他原因,不定期的访查会在任何时间实施,以评估受试者是否需要额外的抗-PD 治疗。

[0455] I. 受试者数量

[0456] 约 1100 名来自 130 个研究地点的随机受试者。

[0457] J. 包含 / 排除标准

[0458] I. 包含标准:受试者必须满足所有的包含标准才是合格的:

[0459] 1. 经筛选确认诊断为先天帕金森氏症男、女患者,其至少出现 2 个主要征兆(静止性震颤、动作迟缓、僵硬),而不是由其它任何已知的或可疑原因引起的帕金森氏症。如果震颤不出现,受试者必然有单侧发作以及持续的不对称。

[0460] 2. 受试者有低于一年半的早期的先天 PD,从有文件记录诊断时算起。

[0461] 3. 受试者在研究登记时的临床状况还不需要任何抗-PD 的治疗,并且就研究者判断所及,将在随后的 9 个月也不需要。

[0462] 4. 愿意并有能力给出知情同意。

[0463] II. 排除标准:

[0464] 受试者有下列任何一条,将被排除此研究:

[0465] 1. 受试者年龄低于 30 岁或高于 80 岁。

[0466] 2. 受试者丧失姿态反射。

[0467] 3. 受试者任何的上下肢的 UPDRS 震颤评分高于或等于 3。

[0468] 4. 受试者在筛选时处于 Hoehn&Yahr 第 III 阶段或更高阶段。

[0469] 5. 受试者在行走中会僵住。

[0470] 6. 受试者有以下任何一条特征,依照帕金森氏症起因而倾向于排除为 PD:

[0471] a. 反复中风史伴随逐步发展的帕金森氏症特征

[0472] b. 反复的头部损伤史或确定的脑炎史

[0473] c. 持续缓解

- [0474] d. 核上性凝视麻痹
- [0475] e. 小脑征兆
- [0476] f. 早期的严重自律混乱
- [0477] g. 巴宾斯基征(Babinski's sign)
- [0478] h. 有脑肿瘤或交通性脑积水
- [0479] i. MPTP 暴露
- [0480] j. 眼球转动危象
- [0481] 7. 受试者在此前使用过雷沙吉兰或司来吉兰。
- [0482] 8. 受试者在先于基线的任何时间长期(超过 3 周)使用过任何抗 -PD 的药物(包括抗胆碱药物)。
- [0483] 9. 受试者在先于基线时间的 3 个月前使用过任何抗 -PD 的药物(包括抗胆碱药物),使用时间少于 3 周,(不包含作为左旋多巴测试的一部分而使用的单一左旋多巴剂量)。
- [0484] 10. 受试者在先于基线时间的 3 个月前使用过任何抗 -PD 的药物(包括抗胆碱药物),使用时间少于 3 周,该受试者为能进入此项研究有意停止了使用抗 -PD 药物。
- [0485] 11. 依据研究者的判断,受试者有临床的显著的或不稳定的内外科状况,而可能阻碍安全或完成此项研究。这些状况可包括通过病历、体格检查、实验室试验、胸透 X- 照射或心电图来断定的心血管、血管疾病、肺、肝损伤(Child-Pugh 评分 >5)、肾的或代谢疾病,或恶性肿瘤。
- [0486] 12. 高血压受试者,其血压由研究者依据受试者的病历卡或先于基线一周的家庭血压记录观察判定为不好控制的。
- [0487] 13. 受试者在筛选时的皮肤测试中诊断为黑色素瘤或有黑色素瘤病史的。受试者在基线时没有经历活组织检查而有机能障碍嫌疑的。
- [0488] 14. 受试者有借由 MMSE 评分定义的、MMSE<26 的显著的认知障碍。
- [0489] 15. 受试者有显著的临床精神疾病,包括主要的沮丧 [Beck Depression Inventory(short form)>15]。
- [0490] 16. 受试者在过去的两年中有酗酒史或药物滥用。
- [0491] 17. 受试者在基线前的 60 天内接受过任何的实验药物。
- [0492] 18. 受试者在基线前的 120 天内使用过辅酶 Q10 (每天剂量 >300mg)。
- [0493] 19. 受试者在基线前的 7 天内使用过拟交感神经药物(包括 OTC 药物 - 经鼻的或口服的),右美沙酚(dextromethorphan),哌替啶(pethidine)或 St. John's Wort。
- [0494] 20. 受试者在基线前的 42 天内使用过抗抑郁药物,包括选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类或四环类抗抑郁剂(排除:阿米曲替林(amitriptyline)<50mg/天,或曲唑酮(trazodone)<100mg/天,或西他罗仑(citalopram)<20mg/天,或舍曲林(sertraline)<100mg/天,或帕罗西丁(paroxetine)<30mg/天,或依他普仑(escitalopram)<10mg/天作为单一治疗使用)。
- [0495] 21. 受试者在基线前的 7 天内使用过环丙沙星,一种有效的 CYP1A2 抑制剂。
- [0496] 22. 受试者在基线前的 3 个月内使用过单胺氧化酶抑制剂,包括利血平(reserpine)或甲基多巴(methyldopa);或在基线前的 6 个月内使用过具有中枢多巴胺拮

抗剂活性的镇吐药物或抗精神病药物。

[0497] 23. 并非绝经的、用外科手术绝育的或使用足够的生育控制 [口服避孕药、节育器、或长效的注射避孕药；单用屏障法（如，避孕套）是不足的] 的妇女；在筛选中无阴性的怀孕测试（血清 beta-HCG）的潜在生育的妇女；哺乳妇女。

[0498] K. 结果测量

[0499] I. 初级效力终点

[0500] 总 UPDRS 评分自基线的变化

[0501] II. 次级效力终点

[0502] 在安慰剂 - 对照阶段总 UPDRS 评分最后观测值 (LOV) 的自基线变化

[0503] III. 额外效力终点

[0504] 1. 需要额外的抗 -PD 治疗的受试者数量 (%)

[0505] 2. 需要额外的抗 -PD 治疗的时间

[0506] 3. 修订的 UPDRS (第四版) 第一部分评分的安慰剂 - 对照阶段的 LOV 自基线变化

[0507] IV. 附属研究

[0508] 1. 安慰剂 - 对照阶段帕金森氏症疲劳等级的 LOV 自基线变化

[0509] 2. 受试者报告结果中的自基线变化（仅美国）

[0510] 3. 收集所有受试者的在基线时的药物遗传学分析的血液样本；如果在基线时没有执行，也可以在任何其它访查中执行。在等待 IRB/EC 批准期间，受试者自愿参与此项附属研究，并单独地在知情同意书上授权。

[0511] IV. 安全性和耐受性终点

[0512] 安全性和耐受性将通过以下评价：

[0513] 1. 耐受性

[0514] a. 从本研究中停止的受试者数量 (%)

[0515] b. 由于 AEs, 从本研究中停止的受试者数量 (%)

[0516] 2. 安全措施

[0517] a. AE 发生率

[0518] b. 安全实验值

[0519] c. 生命体征

[0520] d. 家庭血压监测

[0521] e. 心电图 (ECG)

[0522] f. 体格和神经测试

[0523] g. 皮肤测试

[0524] L. 统计方法

[0525] I. 样本量基本原理

[0526] 总计 935 名受试者进入积极治疗阶段 (约 1100 名随机选取的受试者, 假定 15% 退出率), 将提供：

[0527] 87% 的力度以探测 (在 5% 的显著性水平上) 在积极治疗阶段, 两个试验组的统计学显著性差异为平均 1.8 个 UPDRS 点或更多的总 UPDRS 自基线变化。

[0528] 99% 的力度以探测 (归功于多重比较的调整, 显著性水平在 2.5% 以及非劣性临界

值为每周 0.15 个 UPDRS 点)对照雷沙吉兰提早给药组 1mg (2mg) 与延迟给药组 1mg (2mg) 的斜率的非劣性。

[0529] II. 初级效力终点

[0530] 此次试验的初次效力终点是总 UPDRS 评分自基线变化。

[0531] III. 首要统计分析及多重比较调整

[0532] 首要效力分析将由三个等级体系的统计假设检测组成,其被用于首要效力终点。

[0533] 用于两个试验组之间的多重比较的 Hochberg's 递升的 Bonferroni 方法(2 个比较对象:雷沙吉兰 1mg 和 2mg 提早给药组对照延迟给药组)结合用于三个假设检测的等级体系方法,将被用于维持 5% 的实验方面的第一类的错误,依据下列步骤:

[0534] 如果对比两个剂量的雷沙吉兰提早给药组和延迟给药组,第一零假设在 α 水平为 5% 上被拒绝, α 水平将不调整,两组对比将被宣告为统计上显著的。

[0535] 如果在一个剂量上第一零假设在 α 水平为 5% 上没有被拒绝,那么另一剂量将会采用在 α 水平为 $5\%/2=2.5\%$ 上测试。

[0536] 每个如假设检测 #1 决定的统计上显著的剂量将会使用 α 水平为 5% 以及如上述假设检测 #1 描绘的 Hochberg's 递升的 Bonferroni 方法进一步测试假设检测 #2。

[0537] 每个如假设检测 #2 决定的统计上显著的剂量将会使用 α 水平为 5% 以及如上述假设检测 #1 描绘的 Hochberg's 递升的 Bonferroni 方法进一步测试假设检测 #3。

[0538] 以下是三个假设和首要效力分析的统计学模型:

[0539] 1. 假设 #1:在 PC (安慰剂 - 对照) 阶段雷沙吉兰对照安慰剂的斜率优势

[0540] H_0 : 斜率 (雷沙吉兰) $\sim$ 斜率 (安慰剂) = 0

[0541] H_A : 斜率 (雷沙吉兰) $\sim$ 斜率 (安慰剂) $\neq 0$

[0542] 其中,斜率是每周总 UPDRS 自基线变化的模型估计。

[0543] 在此研究中,将分析本试验的 PC 阶段的所有基线后的有效观察值。(ITT 数据分析集,第 12、24 以及 36 周)。

[0544] 给予雷沙吉兰 1mg 和 2mg 的安慰剂小组将会合并为一个安慰剂组。统计模型为包含随机截距和斜率的重复测量混合线性模型 (SAS® MIXED procedure with RANDOM sub-command)。此模型包括以下固定影响:试验组,试验中经由治疗作用的连续周,总 UPDRS 评分的中心和基线值。个体受试者截距和周效应作为随机效应也被包含于此模型中。将使用截距和斜率估计间的非结构化协方差矩阵将被使用。

[0545] 两组对比都将由此模型得到:雷沙吉兰 1mg 组与安慰剂组的斜率差异以及雷沙吉兰 2mg 组与安慰剂组的斜率差异。

[0546] 2. 假设 #2: 在 72 周时提早给药组对照延迟给药组的优势

[0547] H_0 : LSM (在 72 周时提早给药组) $\sim$ LSM (在 72 周时延迟给药组) = 0

[0548] H_A : LSM (在 72 周时提早给药组) $\sim$ LSM (在 72 周时延迟给药组) $\neq 0$

[0549] 其中 LSM 指最小平方的平均值。

[0550] 在此分析中,将分析所有进入积极治疗阶段并在 PC 阶段有至少 24 周的治疗以及在积极治疗阶段的第 48、54、60、66 或 72 周有至少一个有效的总 UPDRS 测量的受试者的观察值 (ACTE 数据分析集)。

[0551] 统计模型为重复测量模型 (SAS® MIXED procedure with REPEATED

subcommand)。此模型包括以下固定影响：由治疗作用的试验中的分类周，总 UPDRS 评分的中心和基线值。将使用非结构化协方差矩阵对受试者重复观测。如果模型无汇聚，将使用带有更少参数的更简单的协方差结构，如多相自回归 (1) [ARH(I)] 或自回归 (1) [AR(I)]。

[0552] 在 72 周时，将对照雷沙吉兰 1mg 提早给药组和 1mg 延迟给药组的 LSM 在总 UPDRS 中的自基线变化，以及对照雷沙吉兰 2mg 提早给药组和 2mg 延迟给药组的 LSM 在总 UPDRS 中的自基线变化。

[0553] 3. 假设 #3：在积极阶段对照提早给药组和延迟给药组的斜率非劣性

[0554] H_0 : 斜率 (提早给药组) $\sim$ 斜率 (延迟给药组) > 0.15

[0555] H_A : 斜率 (提早给药组) $\sim$ 斜率 (延迟给药组) ≤ 0.15

[0556] 在此分析中，将分析所有进入积极治疗阶段并在 PC 阶段有至少 24 周的治疗以及在积极治疗阶段的第 48、54、60、66 或 72 周的至少一个有效的总 UPDRS 测量的受试者的观察值 (ACTE 数据分析集)。

[0557] 统计模型为包含随机截距和倾斜的重复测量混合线性模型 (SAS® MIXED procedure with RANDOM sub-command)。此模型包括以下固定影响：试验组，试验中经由治疗作用的连续周，总 UPDRS 评分的中心和基线值。个体受试者截距和周效应作为随机效应也被包含于此模型中。将使用截距和倾斜估计间的非结构化协方差矩阵将被使用。

[0558] 将对试验组间斜率差异进行非劣性测试。

[0559] 将对雷沙吉兰 1mg 提早给药组和 1mg 延迟给药组间的倾斜差异以及雷沙吉兰 2mg 提早给药组和 2mg 延迟给药组间的倾斜差异设置单边 95% 置信区间 (CI)。如果对斜率差异的单边 95% 置信区间上限不会越过每周 0.15 个 UPDRS 点的非劣性界限，提早给药组对延迟给药组的斜率的劣性零假设将被拒绝。

[0560] IV. 盲的变化估计

[0561] 为检验使用在试样量计算上的变化评估是否充分，变化量级的盲估将在有 1/3 的受试者完成了此试验后进行。而对于提早退出率的盲估也将在此时进行。如果变化估计有 10% 或大于预计，或提早退出率有 20% 或更高，主办者可能通过增补草案增加研究的规模。

[0562] V. 次级效力终点

[0563] 在安慰剂 - 对照阶段，将对通过首要分析判定的每个统计上显著的剂量采用适合于多重对照的等级体系方法，对照雷沙吉兰提早给药组和延迟给药组的总 UPDRS 的 LOV 自基线变化，进行更进一步的分析。

[0564] 患者的挑选

[0565] 无论性别或任何种族的未经治疗的 PD 患者都可能包括在此项研究中。诊断主要基于具有两个主要征兆 (静止性震颤、动作迟缓、僵硬)；如果静止性震颤不出现，受试者必须有单侧发作以及持续的不对称。患者有非典型的或次级帕金森氏症将被排除。其他的入选标准包括自诊断确认疾病持续时间低于 18 个月，以及就研究者的判断所及，在随后的九个月中该患者不需要治疗。在先于基线时接受了大于三周的任何抗帕金森氏症药物治疗的患者对此项研究为不合格。在早先的 120 天内也禁止使用雷沙吉兰，司来吉兰，或辅酶 Q10 (日剂量大于 300mg)。

[0566] 由于对早期 PD 人群的诊断错误常常是个问题，可能会导致将非先天的 PD 受试者包含进来，因此确定了一套包含和排除的严格标准。

[0567] 包含标准

[0568] 受试者必须满足所有的包含标准才能是合格的：

[0569] 1. 经筛选确认诊断为先天帕金森氏症男女患者，其至少出现 2 个主要征兆(静止性震颤、动作迟缓、僵硬)，而不是由其它任何已知的或可疑原因引起的帕金森氏症。如果震颤不出现，受试者必须有单侧发作以及持续的不对称。

[0570] 2. 自文件记录诊断时算起，受试者有低于一年的早期先天 PD。

[0571] 3. 受试者在研究登记时的临床状况还不需要任何抗 -PD 的治疗，并且就研究者的判断所及，将在随后的 9 个月也不需要。

[0572] 4. 愿意并能够给出知情同意。

[0573] 排除标准：

[0574] 受试者有下列任何一条，将被排除此研究：

[0575] 1. 受试者年龄低于 30 岁或高于 80 岁。

[0576] 2. 受试者丧失姿态反射。

[0577] 3. 受试者任何上下肢的 UPDRS 震颤评分高于或等于 3。

[0578] 4. 受试者在筛选时处于 Hoehn&Yahr 第 III 阶段或更高阶段。

[0579] 5. 受试者在行走中会僵住。

[0580] 6. 受试者有以下任何一条特征，依照帕金森氏症起因而倾向于排除为 PD：

[0581] a. 反复中风史伴随逐步发展的帕金森氏症特征

[0582] b. 反复的头部损伤史或确定的脑炎史

[0583] c. 持续缓解

[0584] d. 核上性凝视麻痹

[0585] e. 小脑征兆

[0586] f. 早期的严重自律混乱

[0587] g. 巴宾斯基征(Babinski's sign)

[0588] h. 有脑肿瘤或交通性脑积水

[0589] i. MPTP 暴露

[0590] j. 眼球转动危象

[0591] 7. 受试者在此前使用过雷沙吉兰或司来吉兰。

[0592] 8. 受试者在此前使用过雷沙吉兰或司来吉兰。

[0593] 9. 受试者在先于基线的任何时间长期(超过 3 周)使用过任何抗 PD 的药物(包括抗胆碱药物)。

[0594] 10. 受试者在先于基线时间的 3 个月前使用过任何抗 PD 的药物(包括抗胆碱药物)，使用时间少于 3 周，(不包含作为左旋多巴测试的一部分而使用的单一左旋多巴剂量)。

[0595] 11. 受试者在先于基线时间的 3 个月前使用过任何抗 PD 的药物(包括抗胆碱药物)，使用时间少于 3 周，该受试者为能进入此项研究有意停止了使用抗 PD 药物。

[0596] 12. 依据研究者的判断，受试者有临床的显著的或不稳定的内外科状况，而可能妨碍安全或完成此项研究。这些状况可包括通过病历、体格检查、实验室试验、胸透 X- 照射或心电图断定的心血管、血管疾病、肺、肝损伤(Child-Pugh 评分 >5)、肾的或代谢疾病，或恶

性肿瘤。

[0597] 12. 高血压受试者,其血压由研究者依据受试者的病历卡或先于基线一周的家庭血压记录观察判定为不好控制的。

[0598] 13. 受试者在筛选时的皮肤测试中诊断为黑色素瘤或有黑色素瘤病史的。受试者在基线时没有经历活组织检查而有机能障碍嫌疑的。

[0599] 14. 受试者有借由 MMSE 评分定义的、MMSE<26 的重大的认知障碍。

[0600] 15. 受试者有显著的临床精神疾病,包括主要的沮丧 [Beck Depression Inventory(short form)>15]。

[0601] 16. 受试者在过去的两年中有酗酒史或药物滥用。

[0602] 17. 受试者在基线前的 60 天内接受过任何的实验药物。

[0603] 18. 受试者在基线前的 120 天内使用过辅酶 Q10 (每天剂量 >300mg)。

[0604] 19. 受试者在基线前的 7 天内使用过拟交感神经药物(包括 OTC 药物:经鼻的或口服的),右美沙酚(dextromethorphan),哌替啶(pethidine)或 St. John's Wort。

[0605] 20. 受试者在基线前的 42 天内使用过抗抑郁药物,包括选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类或四环类抗抑郁剂(排除:阿米曲替林(amitriptyline)<50mg/天,或曲唑酮(trazodone)<100mg/天,或西他罗仑(citalopram)<20mg/天,或舍曲林(sertraline)<100mg/天,或帕罗西丁(paroxetine)<30mg/天,或依他普仑(escitalopram)<10mg/天作为单一治疗使用)。

[0606] 21. 受试者在基线前的 7 天内使用过环丙沙星,一种有效的 CYP1A2 抑制剂。

[0607] 22. 受试者在基线前的 3 个月内使用过单胺氧化酶抑制剂,包括利血平(reserpine)或甲基多巴(methyldopa);或在基线前的 6 个月内使用过具有中枢多巴胺拮抗剂活性的镇吐药物或抗精神病药物。

[0608] 23. 并非绝经的、用外科手术绝育的或使用足够的生育控制[口服避孕药、节育器、或长效的注射避孕药;单用屏障法(如,避孕套)是不足的]的妇女;在筛选中无阴性的怀孕测试(血清 beta-HCG)的潜在生育的妇女。

[0609] 共计 1176 名患者被随机分入试验组,表 1 提供了基线的人口统计:受试者平均年龄为 62.2±9.6 岁,其中男性 718 名(61.1%),女性 458 名(38.9%);自诊断的平均为 4.5±4.6 个月;总 UPDRS 评分的平均值为 20.4±8.5。有 85 名(7%)在安慰剂-对照阶段终止了此项试验。

[0610] 表 1:基线人口统计(1176 名患者)

[0611]

	平均值	标准差 (SD)	最低值	中间值	最高值
年龄 (岁) - 全部	62.2	9.6	31.2	63.0	80.9
自 PD 诊断的时间 (月)	4.5	4.6	0.0	2.7	18.0
UPDRS 的总评分 (范围: 0-176)	20.4	8.5	3.0	19.0	53.0
UPDRS 第 I 部分的评分 (范围: 0-16)	1.0	1.2	0.0	1.0	8.0
UPDRS 第 II 部分的评分 (范围: 0-52)	5.2	3.0	0.0	5.0	17.0
UPDRS 第 II 部分的评分 (范围: 0-108)	14.2	6.4	2.0	13.5	39.5
修正的 Hoehn 和 Yahr	1.5	0.5	1.0	1.5	2.5

[0612] 研究评估

[0613] 图 1 中显示了进行访查的时间点。在每次访查中(除了第 4 周)均进行 UPDRS 评估。在每次访查中进行的评估还包括生活质量测量,不良事件报告以及标准实验室评估。在整个研究访查中,对于受试者总 UPDRS 的评估由同一调查者执行。

[0614] 安全性和耐受性

[0615] 耐受性通过中止研究的受试者数量和因为不良事件 [adverse events (AEs).] 中止研究的受试者数量来评估。安全性评估包括不良事件发生率、实验值、生命体征、在家血压监测、心电图 (ECG)、体格和神经测试以及由合格的皮肤科医生进行的皮肤测试。

[0616] 结果与讨论

[0617] 1. 在安慰剂 - 对照 (PC) 阶段比较 12-36 周的斜率

[0618] a) 在四个研究组中采用随机化

[0619] b) 各组在基线上是可比较的

[0620] c) 分析是依据 SAP, 以一安慰剂组为基础的

[0621] d) 斜率的分开分析:

[0622] i) 在跨越 12、24 及 36 周时,假定线性的预先定义的模型

[0623] ii) 线性标准不满足

[0624] iii) 结果通过可选择的分类模型确认

[0625] 图 9 显示了在研究的第一阶段中在第 12、24 及 36 周进行的各次访查中,总 UPDRS 评分自基线变化。

[0626] 图 10A 和图 10B 显示了在研究的第一阶段中的第 12-36 周的斜率比较。

[0627] 以下的表 2 比较了安慰剂组、1mg 组及 2mg 组在 PC 阶段(第 12-36 周)的斜率。

[0628] 表 2. 在 PC 阶段 (第 12-36 周) 对照斜率 - 结果用于 ITT、CO 和 PP 数据分析集假定线性的模型

[0629]

数据分析集	受试者数量	对照	估计	SE	P.值	95% 置信区间下限	95% 置信区间上限
ITT	1174	1mg-安慰剂组的倾斜差异	-0.046	0.019	0.0133	-0.083	-0.010
		2mg-安慰剂组的倾斜差异	-0.072	0.019	0.0001	-0.109	-0.036
CO	840	1mg-安慰剂组的倾斜差异	-0.033	0.018	0.0645	-0.069	0.002
		2mg-安慰剂组的倾斜差异	-0.061	0.018	0.0007	-0.096	-0.026
PP	834	1mg-安慰剂组的倾斜差异	-0.037	0.018	0.0414	-0.072	-0.001
		2mg-安慰剂组的倾斜差异	-0.065	0.018	0.0003	-0.100	-0.030

[0630] 用于对比第 36 周和第 12 周的可选择的分类模型

[0631]

数据分析集	受试者数量	对照	估计	SE	P.值	95% 置信区间下限	95% 置信区间上限
ITT	1174	1mg-安慰剂组第 36 周-第 12 周	-1.043	0.446	0.0196	-1.918	-0.168
		2mg-安慰剂组第 36 周-第 12 周	-1.668	0.445	0.0002	-2.541	-0.794
CO	840	1mg-安慰剂组第 36 周-第 12 周	-0.799	0.434	0.0659	-1.650	0.053
		2mg-安慰剂组第 36 周-第 12 周	-1.463	0.430	0.0007	-2.307	-0.620
PP	834	1mg-安慰剂组第 36 周-第 12 周	-0.873	0.465	0.0605	-1.785	0.038
		2mg-安慰剂组第 36 周-第 12 周	-1.553	0.461	0.0008	-2.458	-0.648

[0632] 2. 在 PC 阶段第 36 周的总 UPDRS 评分的最后观察值 (LOV) 自基线变化

[0633] 图 11A 和图 11B 显示了在 36 周时的安慰剂组、1mg 组和 2mg 组的总 UPDRS 评分至 LOV 的变化。

[0634] 3. 在第 72 周时的对比(积极治疗阶段的终点)

[0635] 由于 1mg 及 2mg 剂量的表现不同,比较延迟给药组和提早给药组在 1mg 组和 2mg 组分开进行。

[0636] 图 12 显示了 1mg-延迟给药组和 1mg-提早给药组在第 12、24、36、42、48、54、60、66 及 72 周时的总 UPDRS 评分的变化。

[0637] 图 13 显示了 2mg-延迟给药组和 2mg-提早给药组在第 12、24、36、42、48、54、60、66

及 72 周时的总 UPDRS 评分的变化。

[0638] 图 14A 和图 14B 显示了在第 72 周时, 1mg- 延迟给药组、1mg- 提早给药组、2mg- 延迟给药组和 2mg- 提早给药组的调整后的平均值。

[0639] 以下表 3 显示了在第 72 周时, 1mg- 延迟给药组、1mg- 提早给药组、2mg- 延迟给药组和 2mg- 提早给药组之间的比较。

[0640] 表 3. 第 72 周时的对照(积极治疗阶段的结束)

[0641]

数据分析集	受试者数量	对照	估计	SE	P.值	95% 置信区间下限	95% 置信区间上限
ACTE	489	1mg-提早-延迟给药组在第 72 周	-1.680	0.747	0.0250	-3.148	-0.212
	507	2mg-提早-延迟给药组在第 72 周	0.356	0.684	0.6028	-0.989	1.702
CO	409	1mg-提早-延迟给药组在第 72 周	-1.592	0.762	0.0374	-3.090	-0.093
	431	2mg-提早-延迟给药组在第 72 周	-0.088	0.681	0.8974	-1.426	1.250
PP	405	1mg-提早-延迟给药组在第 72 周	-1.594	0.770	0.0392	-3.108	-0.079
	429	2mg-提早-延迟给药组在第 72 周	-0.024	0.679	0.9723	-1.359	1.312

[0642] 4. 在积极阶段的斜率非劣性(第 48-72 周)

[0643] 图 15A 和图 15B 显示了在第 48-72 周时, 1mg- 延迟给药组、1mg- 提早给药组、2mg- 延迟给药组和 2mg- 提早给药组的斜率估计。

[0644] 以下表 4 显示了在积极阶段的第 48-72 周时, 1mg- 延迟给药组、1mg- 提早给药组、2mg- 延迟给药组和 2mg- 提早给药组的斜率非劣性。

[0645] 表 4. 在积极阶段的斜率非劣性(0.15 的界限)第 48-72 周 - 结果用于 ITT、CO 和 PP 数据分析集

[0646]

数据分析集	受试者数量	对照	估计	95% 置信区间下限	95% 置信区间上限
ACTE	489	1mg-提早-延迟给药组的倾斜差异	0.000	-0.036	0.036
	507	2mg-提早-延迟给药组的倾斜差异	0.029	-0.005	0.062
CO	409	1mg-提早-延迟给药组的倾斜差异	-0.011	-0.047	0.025
	431	2mg-提早-延迟给药组的倾斜差异	0.021	-0.010	0.053
PP	405	1mg-提早-延迟给药组的倾斜差异	-0.011	-0.047	0.024
	429	2mg-提早-延迟给药组的倾斜差异	0.022	-0.010	0.053

[0647] 5. 额外的效力终点分析

[0648] 图 16A 和图 16B 显示了在 PD 阶段安慰剂组、1mg 组和 2mg 组中需要额外的抗 -PD 治疗的受试者比率 %。

[0649] 图 17 显示了在 PD 阶段安慰剂组、1mg 组和 2mg 组中需要额外的抗 -PD 治疗的时间。

[0650] 图 18A 和 18B 显示了在 PC 阶段安慰剂组、1mg 组和 2mg 组的 UPDRS 第四版第一部分(日常生活中非运动方面的经历)的最后观察值(LOV)自基线变化的调整后平均值。

[0651] 图 19A 和 19B 显示了在 PC 阶段安慰剂组、1mg 组和 2mg 组的帕金森氏疲劳评分(PFS)的 LOV 自基线变化的调整后平均值。

[0652] 以下表 5 对比了在 PC 阶段安慰剂组、1mg 组和 2mg 组的额外抗 -PD 治疗的时间。

[0653] 表 5. 在 PC 阶段额外抗 -PD 治疗的时间 -Kaplan Meier 曲线和 Cox Proportional Hazards 模型结果

[0654]

	危险比	危险比的 95%的 置信区间下限	危险比的 95%的 置信区间上限	P-值
对照	0.385	0.247	0.602	<0.0001
1mg-安慰剂组差异				
2mg-安慰剂组差异	0.379	0.243	0.591	<0.0001

[0655] 上述结果表明：

[0656] a) 在 ADAGIO 安慰剂 - 对照阶段,TEMPO 中观察到的在雷沙吉兰 1mg 及 2mg 给药组对照安慰剂组的对症效果均有重现；

[0657] b) 依据预先定义在统计分析计划中的 FDA 要求,对 1mg 试验组疾病改善效果得到证实；

[0658] c) 对于 2mg 试验组,疾病改善效果不明显；

[0659] d) 在 PC 最后阶段,也证明了雷沙吉兰 1mg 和 2mg 的有益效果：

[0660] i) 需要额外的抗 PD 治疗

[0661] ii) 帕金森氏疲劳等级

[0662] iii) UPDRS 第四版第一部分评分 (仅 1mg)

[0663] 在此描述的结果也表明了,对照其它早期的 PD 患者,采用雷沙吉兰治疗后的早期 PD 患者显示了更低的疾病发展速度。当前研究的积极结果也证明了提早雷沙吉兰治疗具有那些在后启用本药物治疗中不能获得的益处,且此益处持续最少 18 个月。

[0664] 在此描述的结果进一步表明了,对早期 PD 患者的雷沙吉兰治疗延迟了 PD 的发展速度。发展速度由每周 0.139 分(总 UPDRS 变化)改善到每周 0.066 分(总 UPDRS 变化)。

[0665] 在此描述的结果还显示了,对照接受延迟治疗的早期 PD 患者,对早期 PD 患者的雷沙吉兰治疗维持了其总 UPDRS 评分变化的最初差异。在第 48-72 周的总 UPDRS 评分变化的差异维持在 1.7 分。

[0666] 在此的结果还显示了,对早期 PD 患者的雷沙吉兰治疗降低了其在第 72 周的总 UPDRS 评分的变化。在第 72 周的总 UPDRS 评分的变化为 2.8,相应地是总 UPDRS 评分降低了 62.2%。

[0667] 因此,在此的结果显示了对早期 PD 患者的雷沙吉兰治疗证明有疾病改善效果。

[0668] 6. 2mg 剂量的结果分析

[0669] 雷沙吉兰 1mg/天提早给药符合了初级分析的所有终点:对照安慰剂组,在第 12-36 周的 UPDRS 评分/周显示更低恶化(提早给药组 $=0.09 \pm 0.02$,安慰剂组 $=0.14 \pm 0.01$; $P=0.013$);对照延迟给药组,在第 72 周时的总 UPDRS 评分自基线变化显示更低的恶化(提早给药组 $=2.82 \pm 0.53$,延迟给药组 $=4.52 \pm 0.56$; $P=0.025$),以及第 48-72 周,UPDRS 分/周的恶化具有对延迟给药组的非劣性(提早给药组 $=0.085 \pm 0.02$,延迟给药组 $=0.085 \pm 0.02$; $P<0.001$)。雷沙吉兰 2mg/天提早给药组没有符合所有的终点,雷沙吉兰 2mg/天-提早给药组的在第 72 周的 UPDRS 评分的自基线恶化并不低于延迟给药组(提早给药组 $=3.47 \pm 0.5$,延迟给药组 $=3.11 \pm 0.5$; $P=0.6$)。

[0670] 初级分析包括三个基于总 UPDRS 评分的等级体系终点。第一终点比较了雷沙吉兰(1 或 2mg/天)与安慰剂组在第 12-36 周的斜率估计(UPDRS 单位/周的变化)。这就决定了是否在 12 周后每个雷沙吉兰组和安慰剂组的 UPDRS 评分的发展速度存在差异,假设 12 周雷沙吉兰的全部对症效果已确立。对照安慰剂,疾病改善试剂可预期能减缓疾病发展速度。第二终点对照雷沙吉兰(1 或 2mg/天)的提早给药组和延迟给药组在第 72 周的估计的总 UPDRS 评分自基线变化。这就决定了当提早给药的和延迟给药的受试者都接受了同样的治疗,在提早给药组在第一阶段后期观察到的益处是否还出现在此研究的后期。第三终点测试在第 48-72 周的提早给药组和延迟给药组之间的 UPDRS 斜率估计的非劣性。提前规定了非劣性界限为 0.15 个 UPDRS 单位/周。此终点被设计为确定组之间的差异是否持久(正如疾病改善效果会预期到的)并且不衰减(正如对症治疗试剂会预期到的)。对于每一剂量,所有的三个终点都必须满足才能宣告研究是积极的。

[0671] 次级终点是在第一阶段的总 UPDRS 评分的最后观察值的自基线变化值。样本量是以 TEMPO 研究为基础的,表明 1100 名受试者能提供 87% 力度以探测在 $\alpha=0.05$ 以及 15% 的退出率时的提早给药组和延迟给药组的在第 48-72 周的差异 ≥ 1.8 个 UPDRS 分的自基线变化平均值。

[0672] 对于第一初级终点,所有的在基线及第 12 周时或之后有评估的患者都包含在此分析中。对于第二或第三初级终点,包含了在第一阶段至少有 24 周的治疗并且在第 48 周或之后有访查评估的所有的受试者。安全性评估包含所有的随机化患者。

[0673] 统计分析是在一个重复测量的协方差分析的混合模型进行的,其包含以下固定影响:试验组、试验周、经由治疗作用的星期、总 UPDRS 评分的中心和基线值。第一终点通过结合安慰剂组来分析。对第二及第三终点,模型分别适应于每个剂量,这是因为在此两个剂量中观察到多相协变量效应。为维持实验的第一型误差在 0.05,在每一剂量中使用了等级体系方法以解释多元初级终点, Hochberg 递升 Bonferroni 方法用以测试两个剂量。这就允许每个剂量能够分开测量。运用了包含多重替代策略(multiple imputation strategies)的多种灵敏度和支持分析来验证结果和处理缺失数据。对于次级终点,协方差分析(ANCOVA)被运用在评估第一阶段的总 UPDRS 评分基线至最后观察值的调整后的平均变化。

[0674] 为处理在一小部分患者中的对症效果或许掩饰疾病的改善效果的可能性,在那些总 UPDRS 评分高基线值(上四分之一)的患者中执行事后亚组分析。

[0675] 第一初级终点分析包括了 1164 名(99%)受试者,第二、三初级终点分析包括了 996 名(85%)受试者。在试验组之间没有显著的人口统计学的差异。自疾病诊断开始平均疾病持续时间为 4.5 月,平均的总 UPDRS 评分为 20.4。以下表 6 提供了对于每个剂量的初级分析包括的三个终点和次级终点的结果。

[0676] 表 6. 对于初级和次级终点的 ADAGIO 结果(±SE)

[0677]

	结果	S.E.	P-值	95%的置信区间
初级终点-1 (第 12-36 周的 UPDRS 单位/周的变化速度)				
安慰剂	0.14	0.01		
1mg/天	0.09	0.02		
2mg/天	0.07	0.02		
1mg/天 - 安慰剂	-0.05	0.02	0.01	-0.08,-0.01
2mg/天 - 安慰剂	-0.07	0.019	<0.001	-0.11,-0.04
初级终点-2 (估计的总 UPDRS 变化, 自基线至第 72 周)				
1mg/天 提早给药	2.82	0.53		
1mg/天 延迟给药	4.50	0.56		
2mg/天 提早给药	3.47	0.50		
2mg/天 延迟给药	3.11	0.50		
1mg/天 提早-延迟给药	-1.68	0.75	0.025	-3.15,-0.21
2mg/天 提早-延迟给药	0.36	0.68	0.60	-0.99,1.70
初级终点-3 (第 48-72 周的 UPDRS 单位/周的变化速度)				

[0678]

1mg/天 提早给药	0.085	0.02		
1mg/天 延迟给药	0.085	0.02		
2mg/天 提早给药	0.094	0.01		
2mg/天 延迟给药	0.065	0.02		
1mg/天 提早-延迟给药	0.00	0.02	<0.001	-0.04,0.04*
2mg/天 提早-延迟给药	0.03	0.02	<0.001	-0.01,0.06*
次级终点 (总 UPDRS 变化, 自基线至第一阶段的最后访查)				
安慰剂	4.27	0.26		
1mg/天	1.26	0.36		
2mg/天	1.11	0.36		
1mg/天 - 安慰剂	-3.01	0.43	<0.001	-3.86,-2.15
2mg/天 - 安慰剂	-3.15	0.43	<0.001	-4.00,-2.31

[0679] 第一初级终点分析包括 1164 名受试者, 第二、三初级终点分析包括 996 名受试者。

[0680] * 如果斜率差异中 95% 的单边置信区间 (90% 的置信区间) 的上限没有越过每周 0.15 个 UPDRS 点的

[0681] 界限, 获得提早给药组对延迟给药组的斜率非劣性。

[0682] 雷沙吉兰 1mg/ 天

[0683] 如表 6 所示, 第 12-36 周的斜率估计证明了雷沙吉兰相对安慰剂的更低的 UPDRS 恶化速度 (-0.05 ± 0.02 ; $P=0.01$)。提早给药组比延迟给药组在第 72 周的平均总 UPDRS 评分自基线退化更低 (-1.68 ± 0.75 ; $P=0.025$)。在第 48-72 期间, 提早给药组和延迟给药组存在斜率估计非劣性 (0.00 ; $P<0.001$; $90\%CI: [-0.04, 0.04]$)。因此, 雷沙吉兰 1mg/ 天的试验组满足所有的三个初级分析终点。第一初级终点的模型假设 UPDRS 单位 / 周的变化线性, 结果通过可选择的分类模型确证。第二初级终点的结果由几个提前规定的灵敏度和验证分析确认。

[0684] 如下表 7 所示, 对于次级终点 (在第一阶段中, 总 UPDRS 评分最后观察值的自基线变化), 雷沙吉兰 1mg/ 天优于安慰剂 (-3.01 ± 0.43 ; $P<0.001$)。

[0685] 表 7. 对雷沙吉兰 1mg/ 天提早给药组和延迟给药组在第 72 周时的总 UPDRS 评分自基线变化的确认分析

[0686]

数据集	分析	估计	SE	P-值	95%的置信区间
主要研究组群 (n=489)	MMRM(第 48-72 周)	-1.7	0.7	0.025	-3.1, -0.2
完成者(n=409)*	MMRM(第 48-72 周)	-1.6	0.8	0.04	-3.1, -0.1
符合方案 (n=405)	MMRM(第 48-72 周)	-1.6	0.8	0.04	-3.1, -0.1
填补的-主要研究组群*	多重填补 (第 48-72 周)	-1.8	0.7	0.01	-3.2, -0.4

[0687]

填补的-主要研究组群*	用延迟给药组填补 (第 48-72 周)	-1.2	0.6	0.04	-2.3, -0.04
主要研究组群	具 LOCF 的 ANCOVA	-1.7	0.7	0.01	-3.1, -0.4
主要研究组群	MMRM: 跨越第 48-72 周的自基线变 化平均值	-1.6	0.6	0.01	-2.7, -0.5
ITT 组群 (观察数据)	MMRM (第 12-72 周)	-1.7	0.8	0.03	-3.2, -0.2

[0688] 初级分析为黑体

[0689] * 表明预先定义的灵敏度分析

[0690] MMRM= 试验中分类周的混合模型重复测量模型 (Mixed Model Repeated Measures Model with categorical week in trial)

[0691] ANCOVA= 协方差分析 (Analysis of covariance)

[0692] LOCF= 末次观察转入法 (last-observation-carried-forward)

[0693] 雷沙吉兰 2mg/ 天

[0694] 同样如表 6 所示, 第 12-36 周的斜率估计显示了雷沙吉兰相对安慰剂的更低的 UPDRS 评分恶化 (-0.07 ± 0.02 ; $P < 0.001$)。然而, 在 72 周时, 总 UPDRS 评分相对于基线的恶化在提早给药组和延迟给药组并无显著差异 (0.36 ± 0.68 ; $P = 0.60$)。在 48-72 周期间, 提早给药组和延迟给药组的斜率估计具有非劣性 (0.03 ; $P < 0.001$; $90\%CI: [-0.01, 0.06]$)。因此, 雷沙吉兰 2mg/ 天没有满足所有的三个初级分析终点, 此结果认为该剂量为消极的。对于次级终点, 雷沙吉兰优于安慰剂 (-3.15 ± 0.43 ; $P < 0.001$)。

[0695] 事后亚组分析

[0696] 为处理在具有轻度的 UPDRS 评分的患者中的雷沙吉兰 2mg/ 天的对症效果或许掩饰疾病改善效果的可能性, 在那些总 UPDRS 评分基线值在上四分之一 (>25.5) 的患者中执行初级和次级分析。对于接受雷沙吉兰 2mg/ 天的患者, 且处于 UPDRS 评分基线的上四分之一的受试者对照其它下四分之三的受试者, 提早给药组和延迟给药组的在第 72 周时的 UPDRS 自基线恶化的差异是显著的 ($P = 0.03$)。这个相互作用暗示可以对这些亚组分开考虑。

[0697] 表 8. UPDRS 基线值 >25.5 (上四分之一) 的患者的初级和次级分析的 ADAGIO 结果 ($\pm SE$)

[0698]

	结果	S.E.	P-值	95%的置信区间
初级终点-1 (第 12-36 周的 UPDRS 单位/周的变化速度)				
安慰剂	0.25	0.03		
1mg/天	0.14	0.04		
2mg/天	0.05	0.04		
1mg/天 - 安慰剂	-0.11	0.05	0.03	-0.21, -0.01
2mg/天 - 安慰剂	-0.20	0.05	<0.001	-0.30, -0.11
初级终点-2 (估计的总 UPDRS 变化, 自基线至第 72 周)				
1mg/天 提早给药	2.01	1.09		
1mg/天 延迟给药	5.41	1.20		
2mg/天 提早给药	1.46	1.15		
2mg/天 延迟给药	5.09	1.19		
1mg/天 提早-延迟给药	-3.40	1.66	0.04	-6.7, -0.1
2mg/天 提早-延迟给药	-3.63	1.72	0.04	-7.0, -0.2
初级终点-3 (第 48-72 周的 UPDRS 单位/周的变化速度)				
1mg/天 提早给药	0.075	0.04		
1mg/天 延迟给药	0.095	0.04		
2mg/天 提早给药	0.106	0.04		
2mg/天 延迟给药	0.137	0.04		
1mg/天 提早-延迟给药	-0.02	0.05	<0.001	-0.11, 0.07*
2mg/天 提早-延迟给药	-0.03	0.06	<0.001	-0.13, 0.06*
次级终点 (总 UPDRS 变化, 自基线至第一阶段的最后访查)				
安慰剂	6.70	0.57		
1mg/天	0.27	0.82		
2mg/天	-0.43	0.80		
1mg/天 - 安慰剂	-6.43	0.97	<0.001	-8.3, -4.5
2mg/天 - 安慰剂	-7.13	0.96	<0.001	-9.0, -5.2

[0699] 备注:第一初级终点分析包括 286 名受试者;第二、三初级终点分析包括 219 名受试者;

[0700] * 如果斜率差异的 95% 的单边置信区间上限 (90% 置信区间) 没有越过每周 0.15 个 UPDRS 点的界限, 获得提早给药组对延迟给药组的斜率非劣性。

[0701] 表 9. UPDRS 基线值 ≤ 25.5 (下四分之三) 的患者的初级和次级分析的 ADAGIO 结果 ($\pm$ SE)

[0702]

	结果	S.E.	P-值	95%的置信区间
初级终点-1 (第 12-36 周的 UPDRS 单位/周的变化速度)				
安慰剂	0.11	0.01		
1mg/天	0.08	0.02		
2mg/天	0.07	0.02		
1mg/天 - 安慰剂	-0.03	0.02	0.13	-0.07, 0.01
2mg/天 - 安慰剂	-0.03	0.02	0.07	-0.07, 0.003
初级终点-2 (估计的总 UPDRS 变化, 自基线至第 72 周)				
1mg/天 提早给药	2.94	0.47		
1mg/天 延迟给药	4.03	0.51		
2mg/天 提早给药	3.70	0.49		
2mg/天 延迟给药	2.60	0.51		
1mg/天 提早-延迟给药	-1.08	0.66	0.10	-2.39, 0.22
2mg/天 提早-延迟给药	1.10	0.68	0.11	-0.24, 2.44
初级终点-3 (第 48-72 周的 UPDRS 单位/周的变化速度)				
1mg/天 提早给药	0.09	0.02		
1mg/天 延迟给药	0.08	0.02		
2mg/天 提早给药	0.09	0.02		
2mg/天 延迟给药	0.05	0.02		
1mg/天 提早-延迟给药	0.004	0.02	<0.001	-0.04, 0.04*
2mg/天 提早-延迟给药	0.05	0.02	<0.001	0.01, 0.08*
次级终点 (总 UPDRS 变化, 自基线至第一阶段的最后访查)				
安慰剂	3.74	0.28		
1mg/天	1.40	0.38		
2mg/天	1.58	0.39		
1mg/天 - 安慰剂	-2.34	0.45	<0.001	-3.21, -1.4
2mg/天 - 安慰剂	-2.16	0.46	<0.001	-3.06, -1.26

[0703] 备注:第一初级终点分析包括 878 名受试者;第二、三初级终点分析包括 777 名受试者;

[0704] *如果斜率差异的 95% 的单边置信区间上限(90%置信区间)没有越过每周 0.15 个 UPDRS 点的界限,获得提早给药组对延迟给药组的斜率非劣性。

[0705] 如表 8 所示,两个剂量的上四分之一的受试者均满足了所有的 3 个初级终点。对于雷沙吉兰 2mg/ 天的上四分之一的亚组,提早给药的受试者比延迟给药的受试者在第 72 周时的 UPDRS 评分自基线变化具有更低的恶化 (-3.63 ± 1.72 ; $P=0.038$; $N=114$)。对给予雷

沙吉兰 1mg/ 天的治疗的上四分之一的提早给药的受试者, 其在第 72 周时的总 UPDRS 评分自基线变化也比延迟给药的受试者有更低的恶化 (-3.40 ± 1.66 ; $P=0.044$, $N=105$)。如表 9 所示, 对于 UPDRS 评分 (≤ 25.5) 基线值处于下四分之三的患者, 没有一个剂量满足所有的初级终点。

[0706] 有可能是 2mg 剂量的更强的对症效果可能掩饰在一些轻微患者人群中提早给药的相关效益。事实上, 评估 UPDRS 评分基线值处于较高的四分之一的患者的事后亚组分析表明, 在第 72 周时雷沙吉兰 2mg/ 天的提早给药对照延迟给药 (-3.63 个 UPDRS 单位) 显示了更明显的益处; 并且满足了所有的初级终点, 尽管是相对小的样本量。这个效果将在图 21 中阐明。

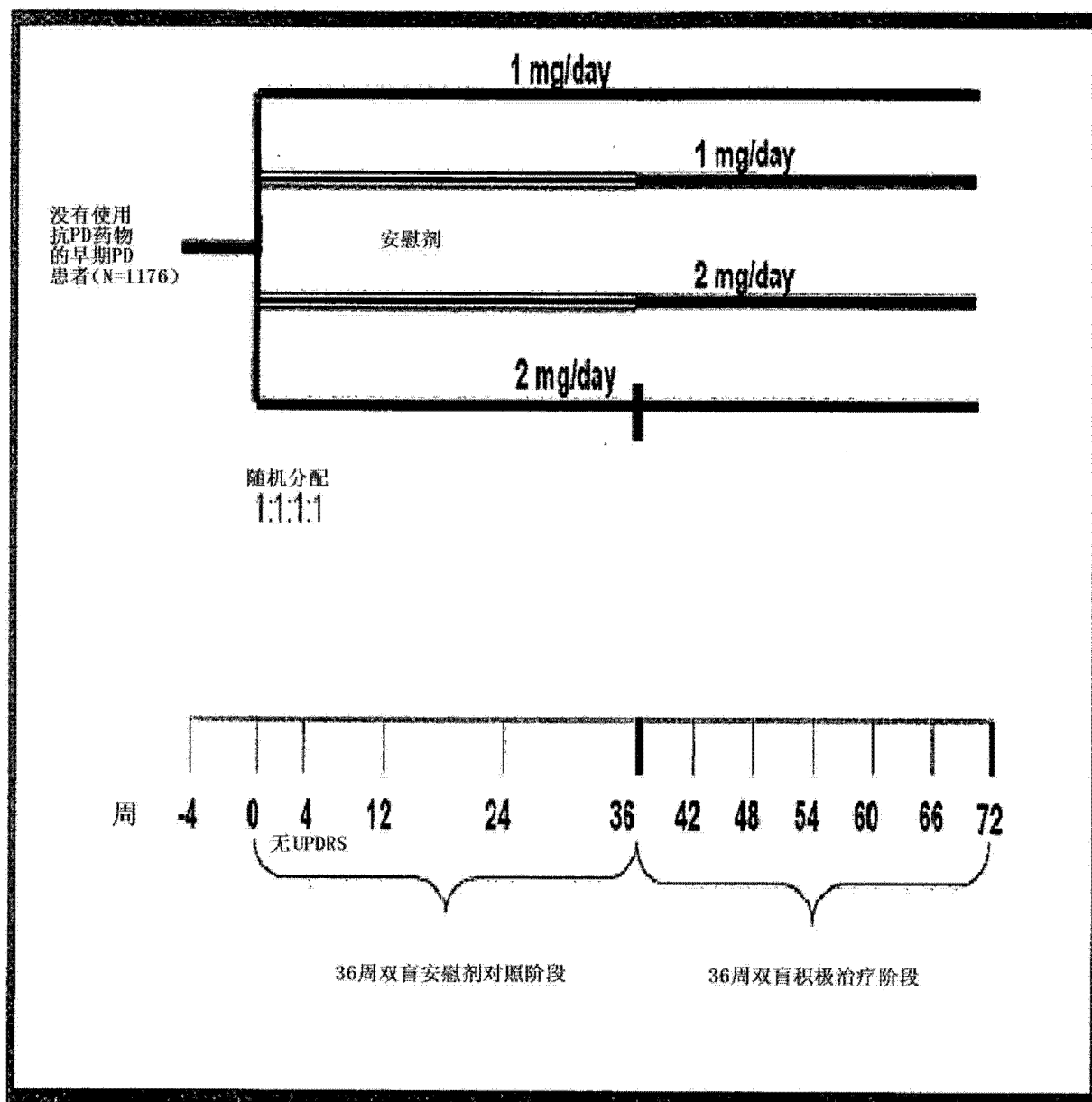


图 1

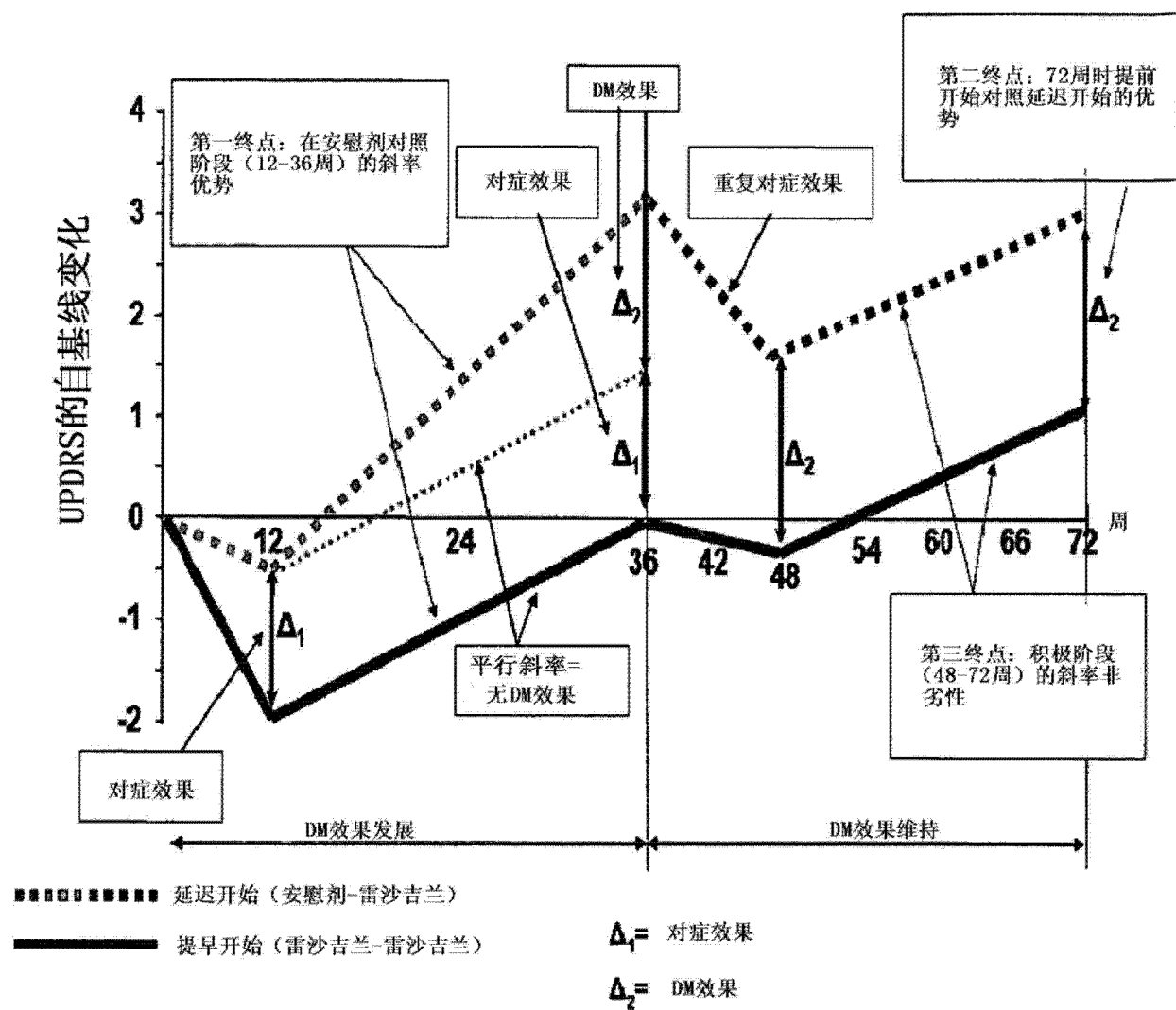


图 2

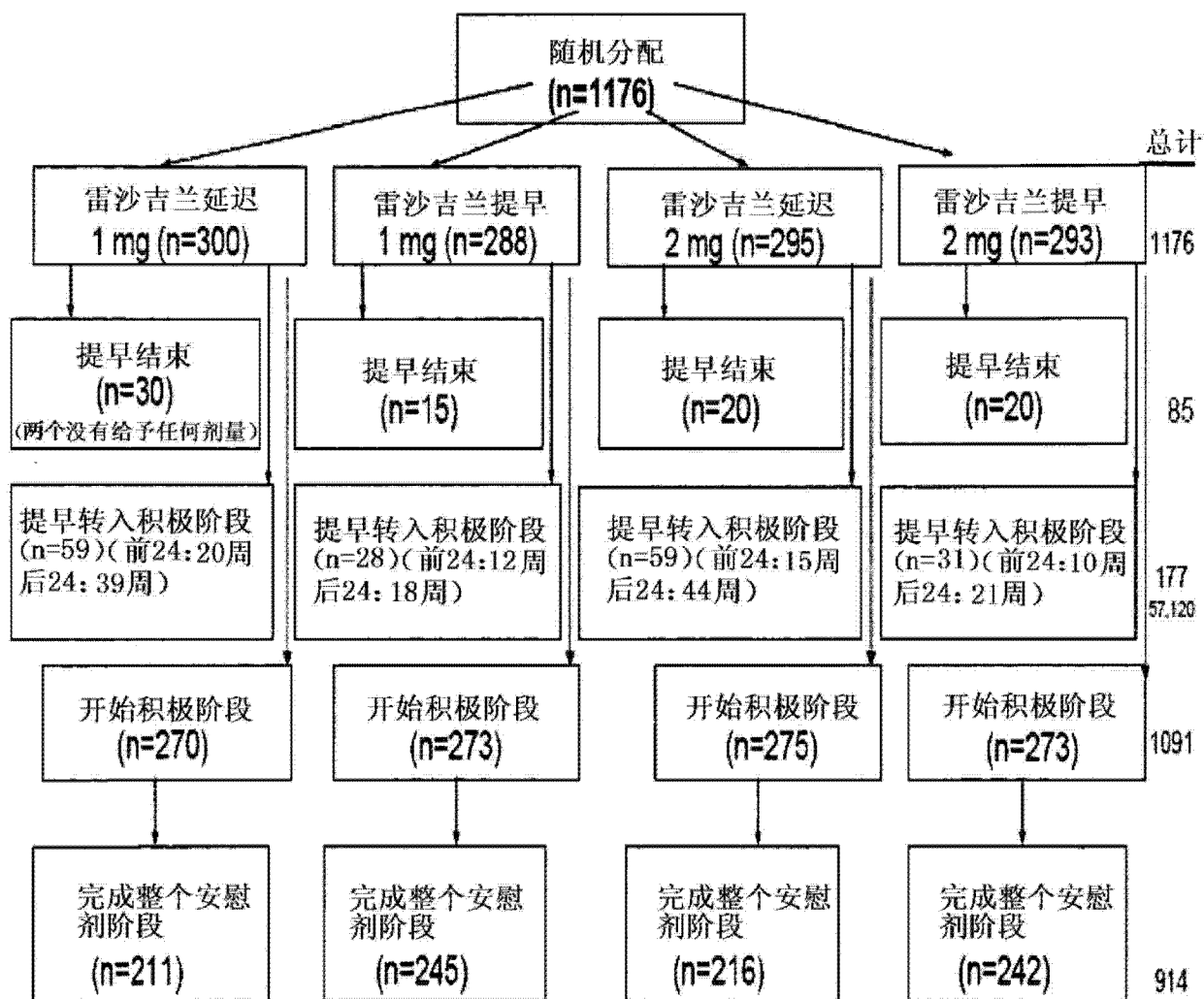


图 3A

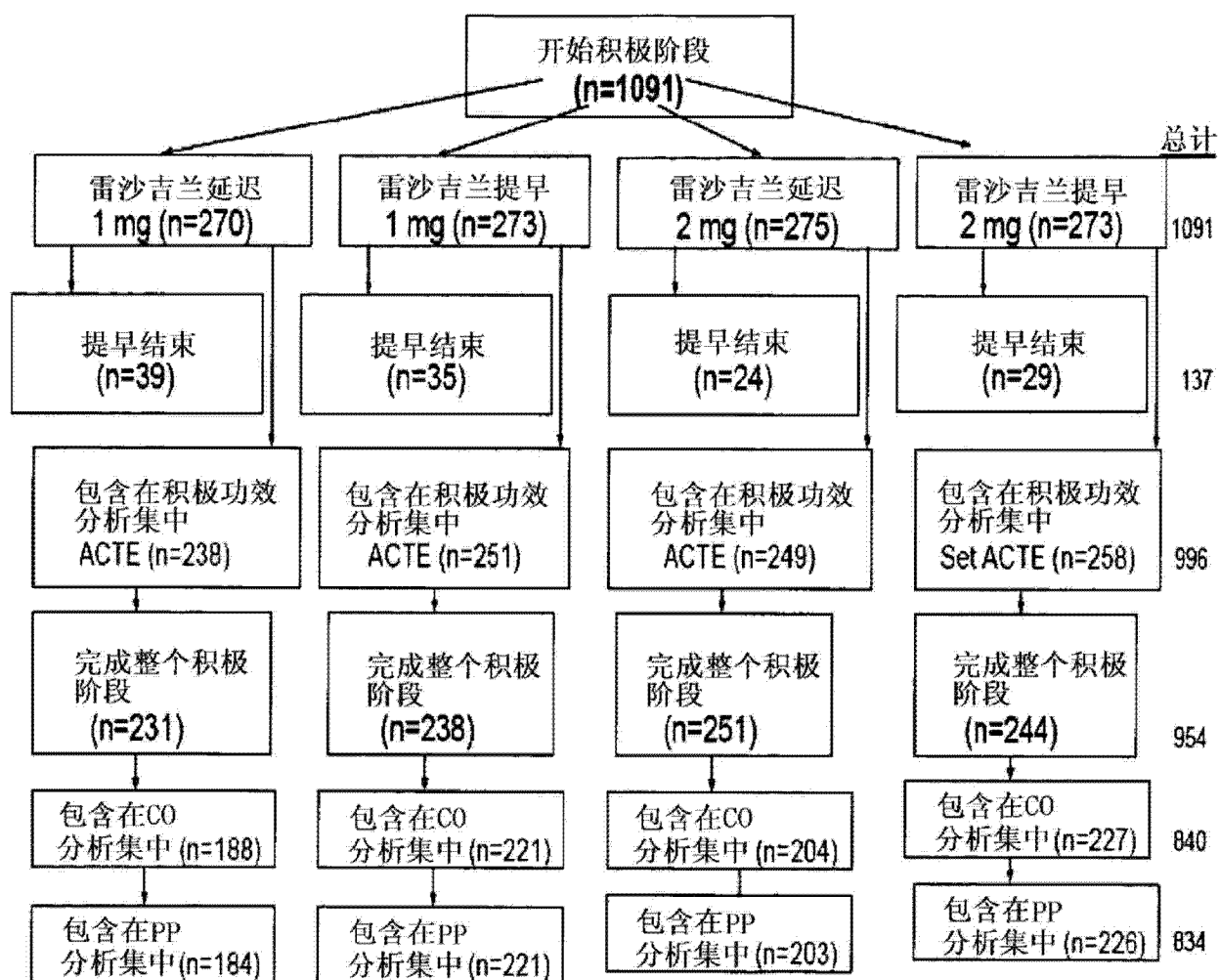


图 3B

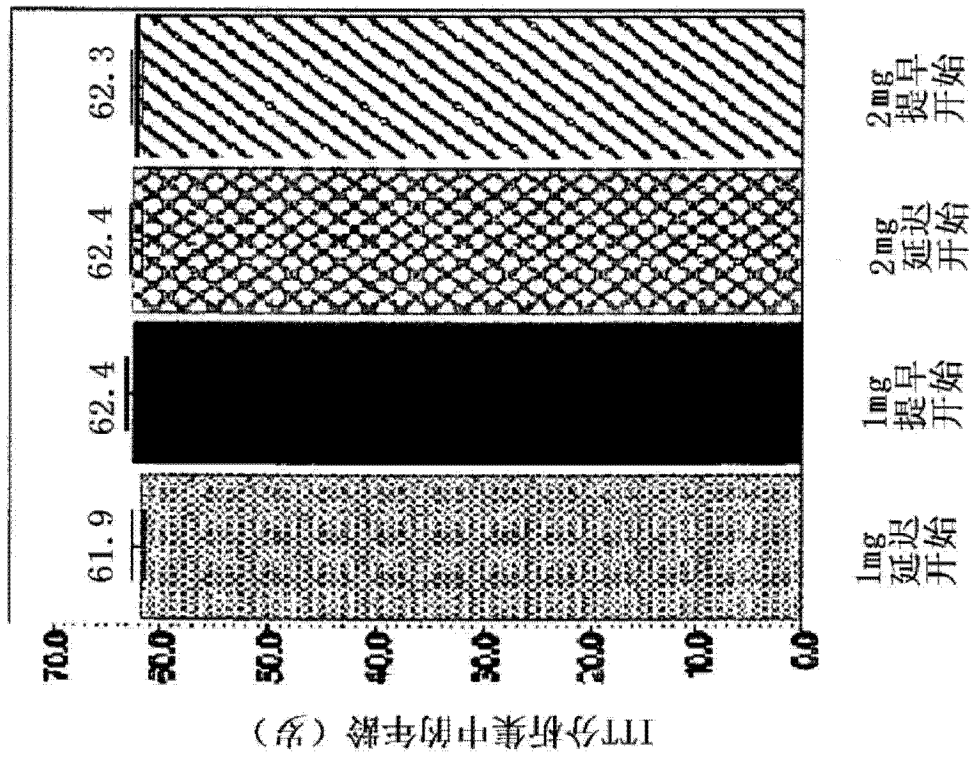


图 4A

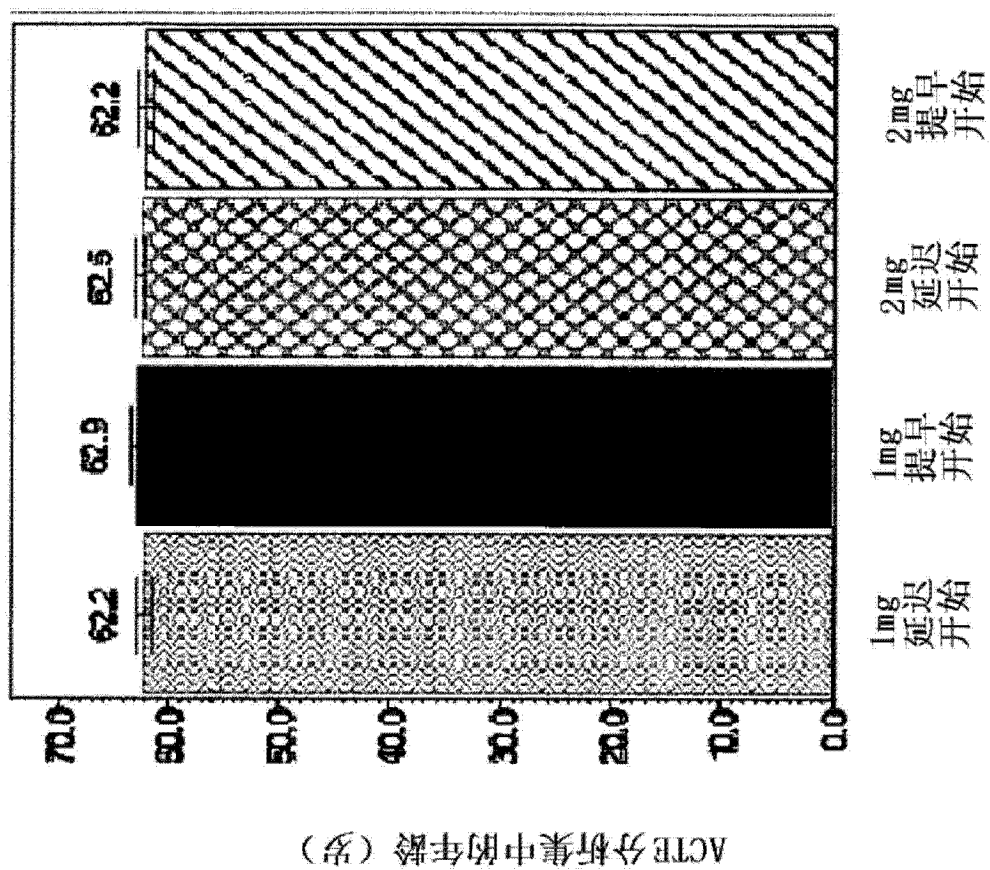


图 4B

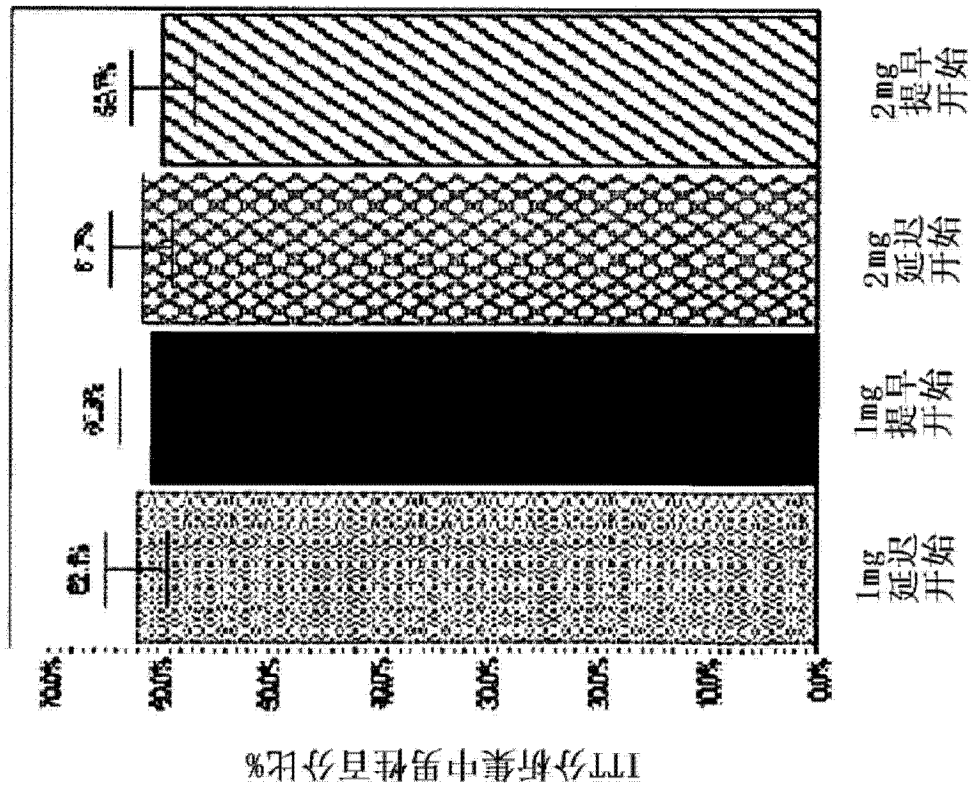


图 5A

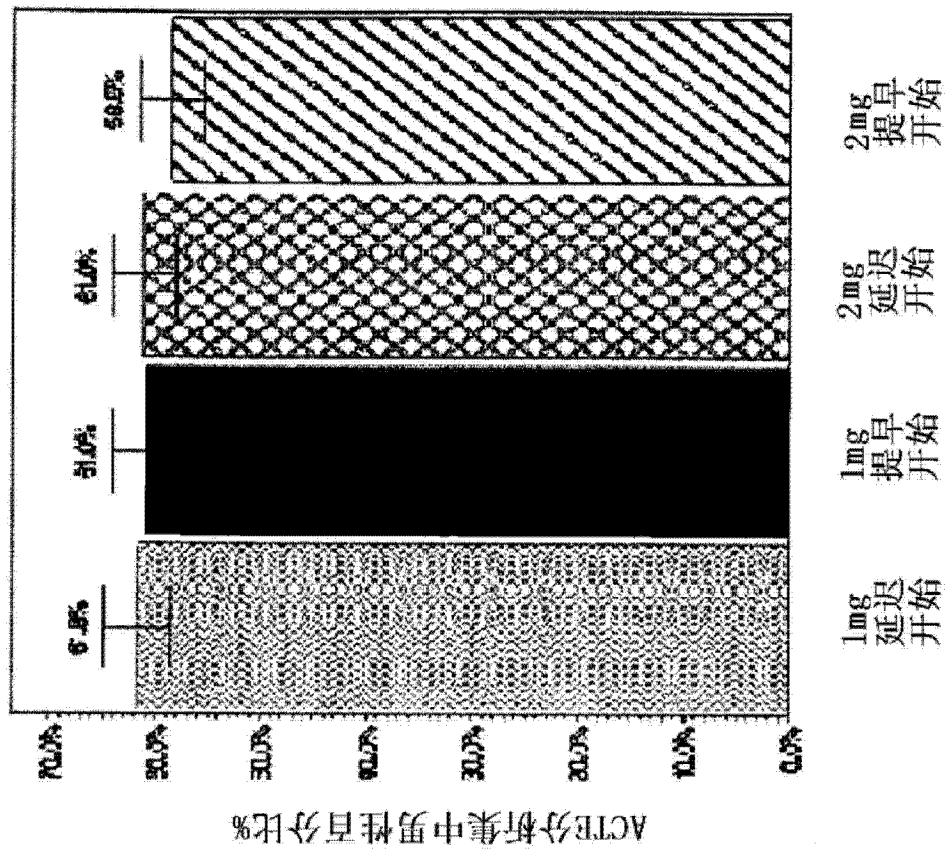


图 5B

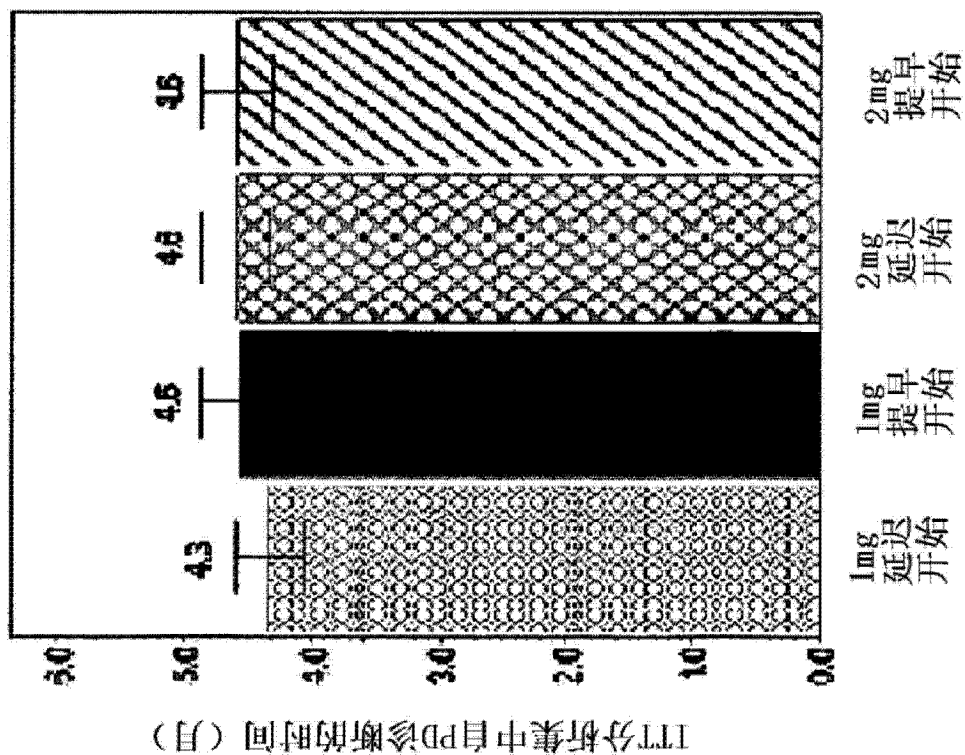


图 6A

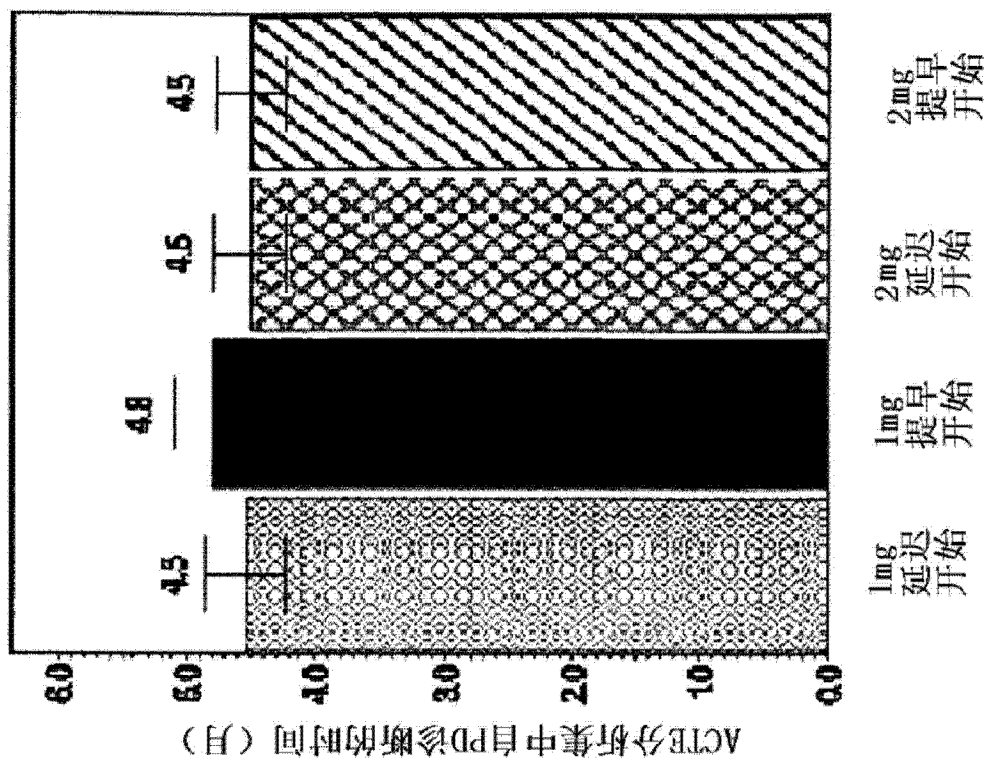


图 6B

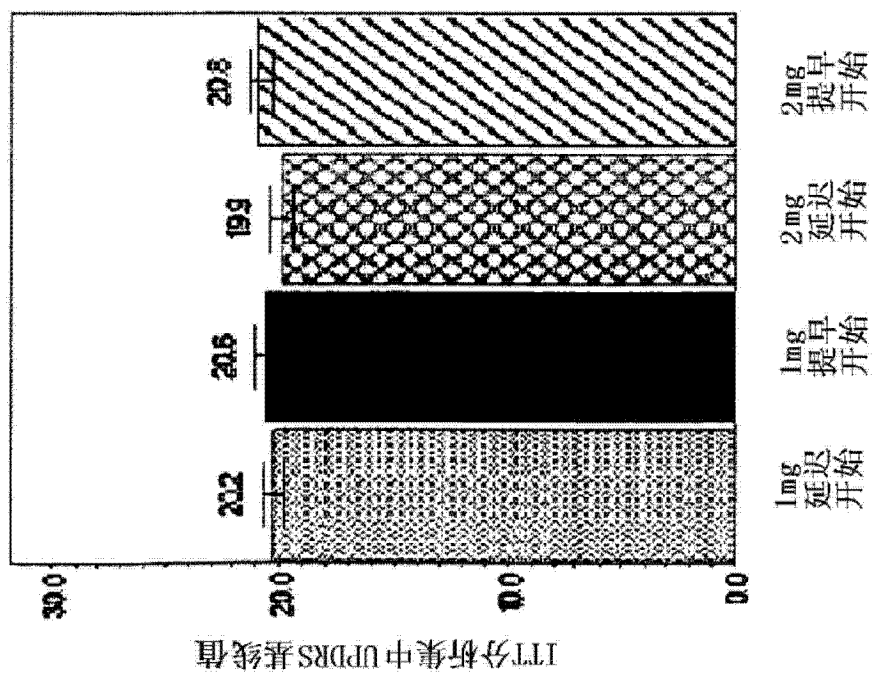


图 7A

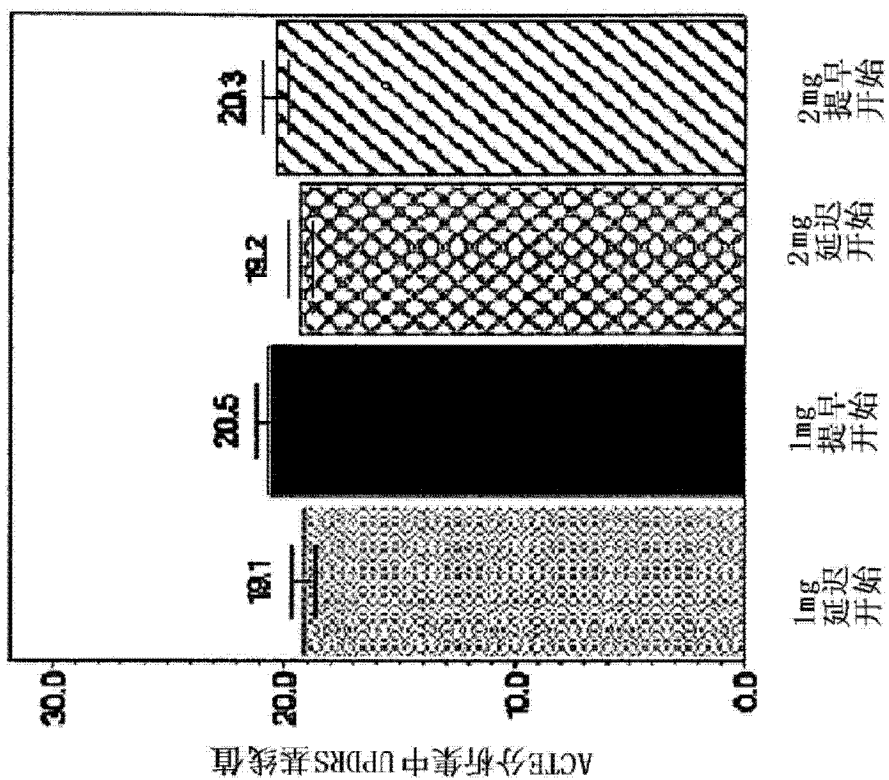


图 7B

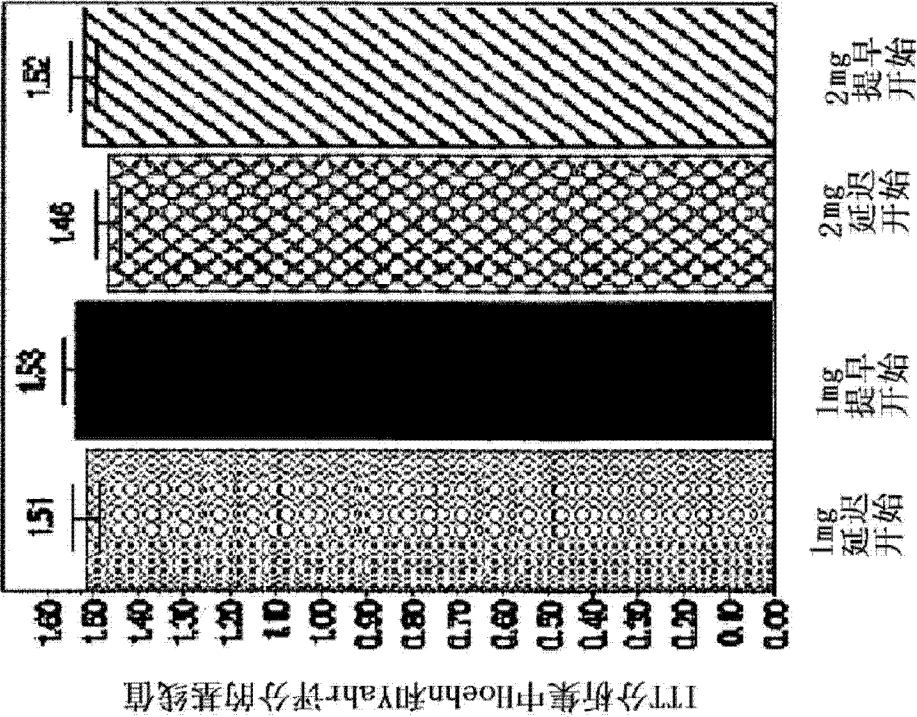


图 8A

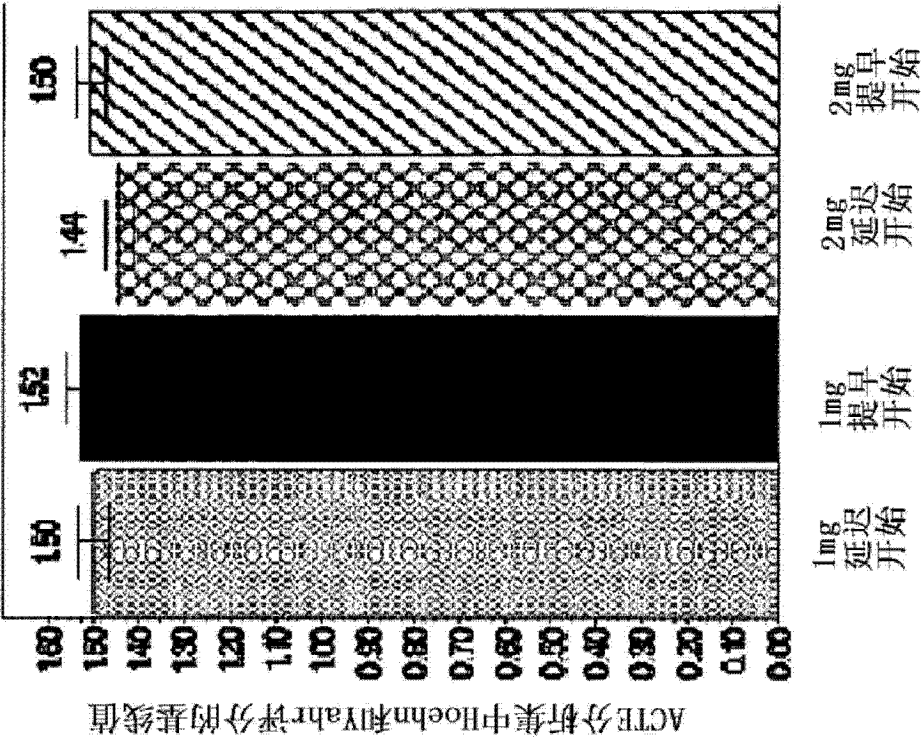


图 8B

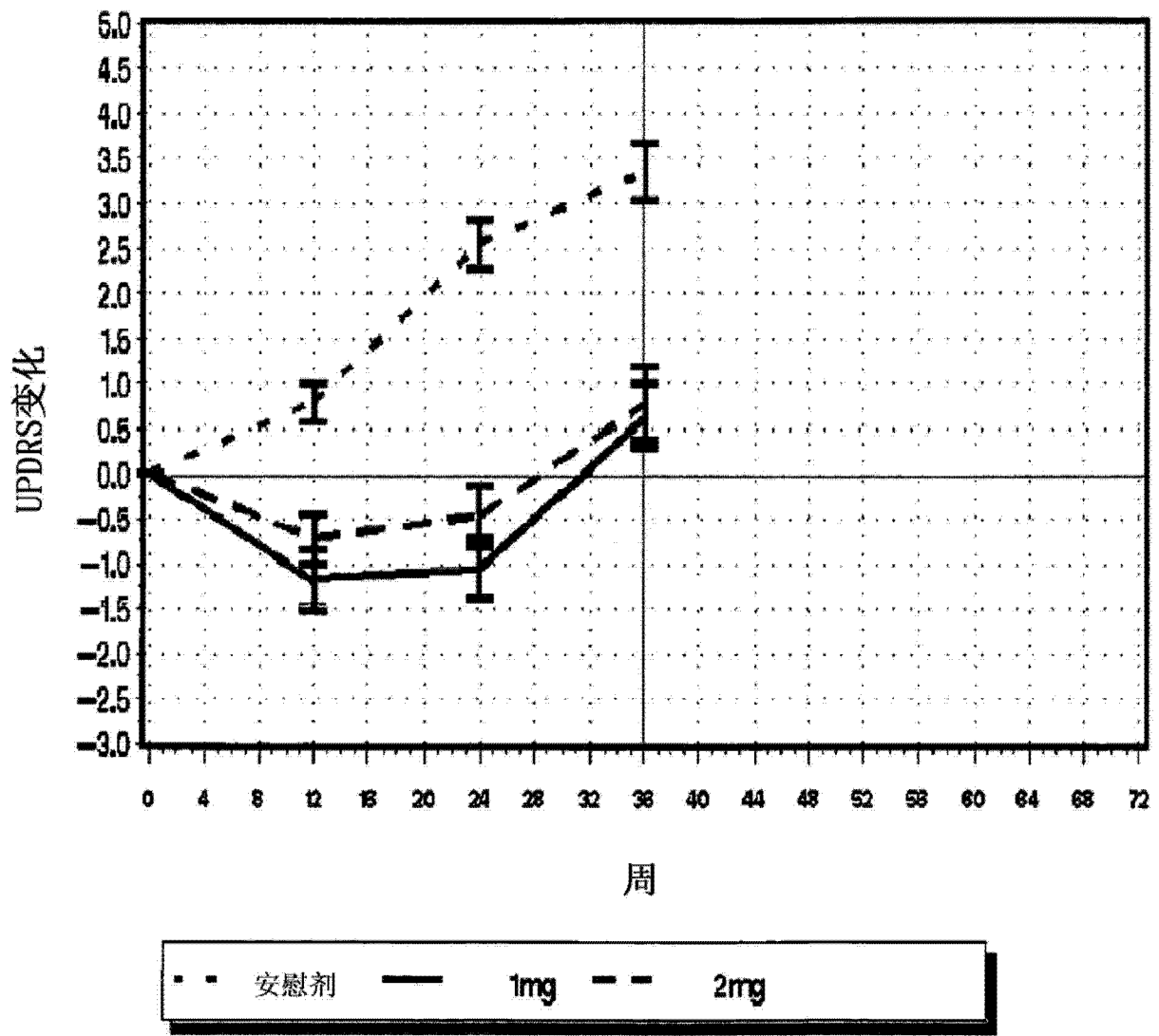


图 9

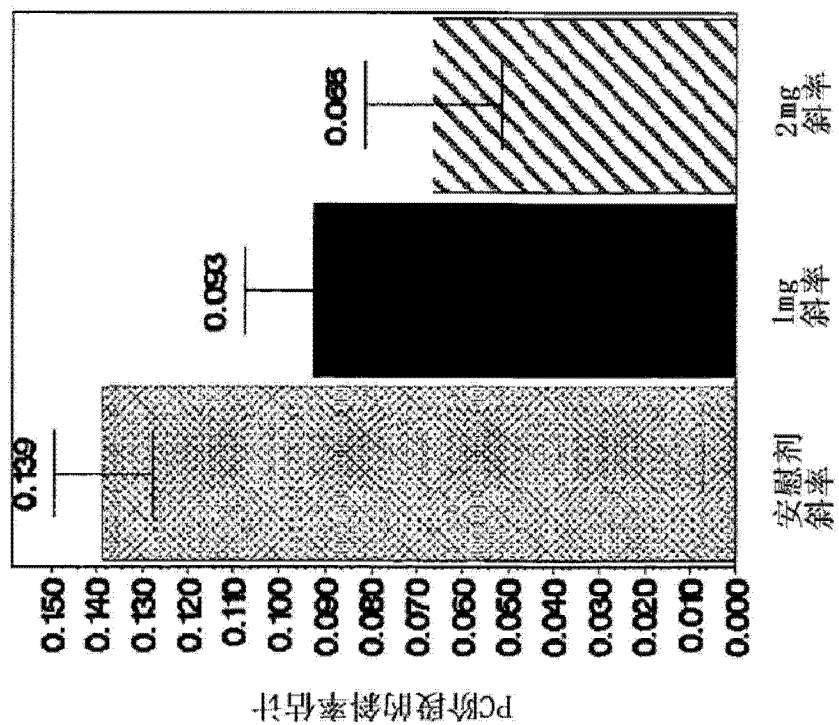


图 10A

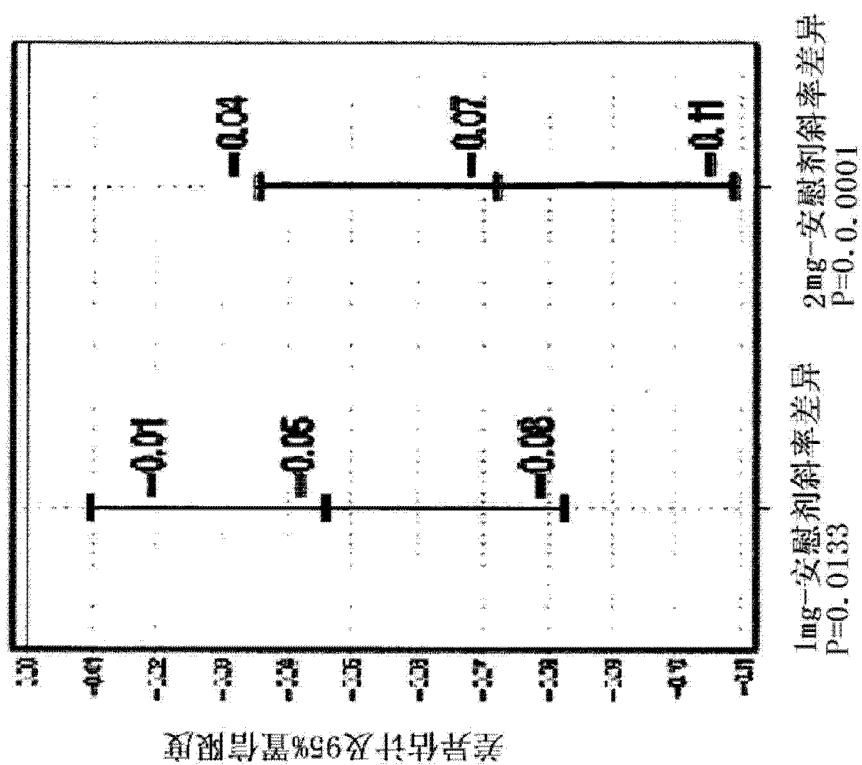


图 10B

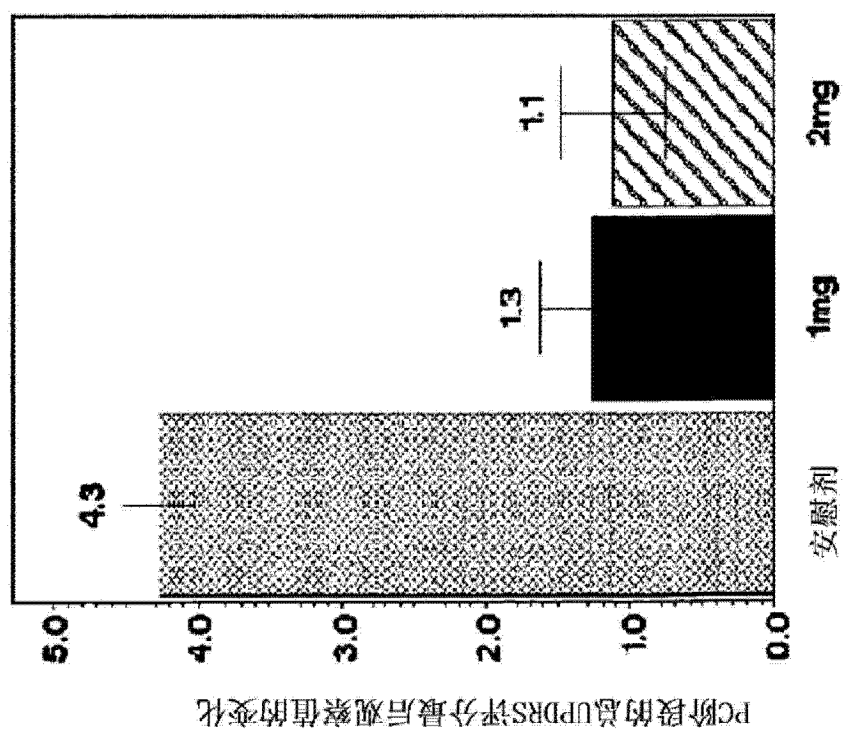


图 11A

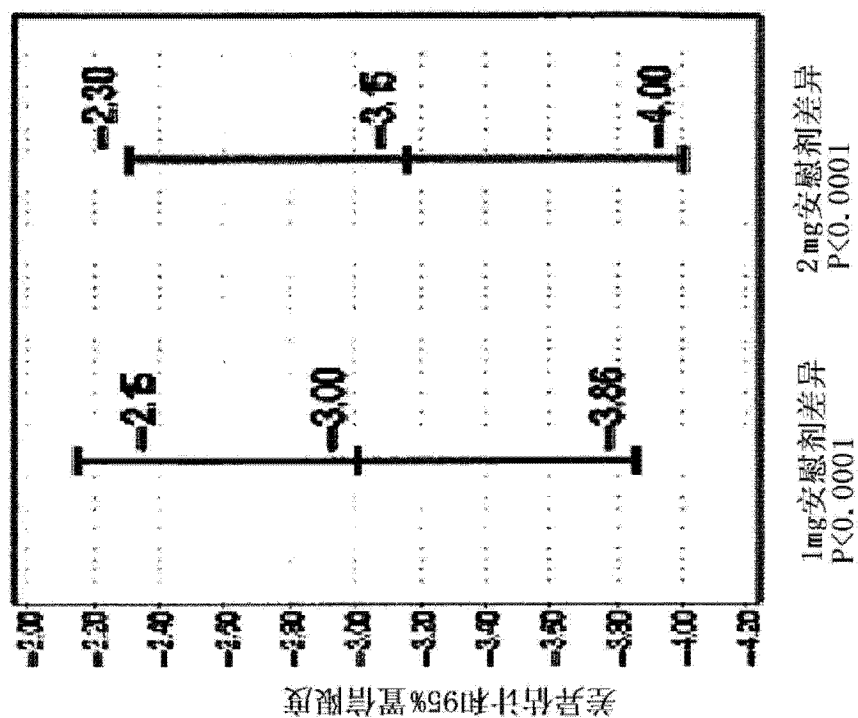


图 11B

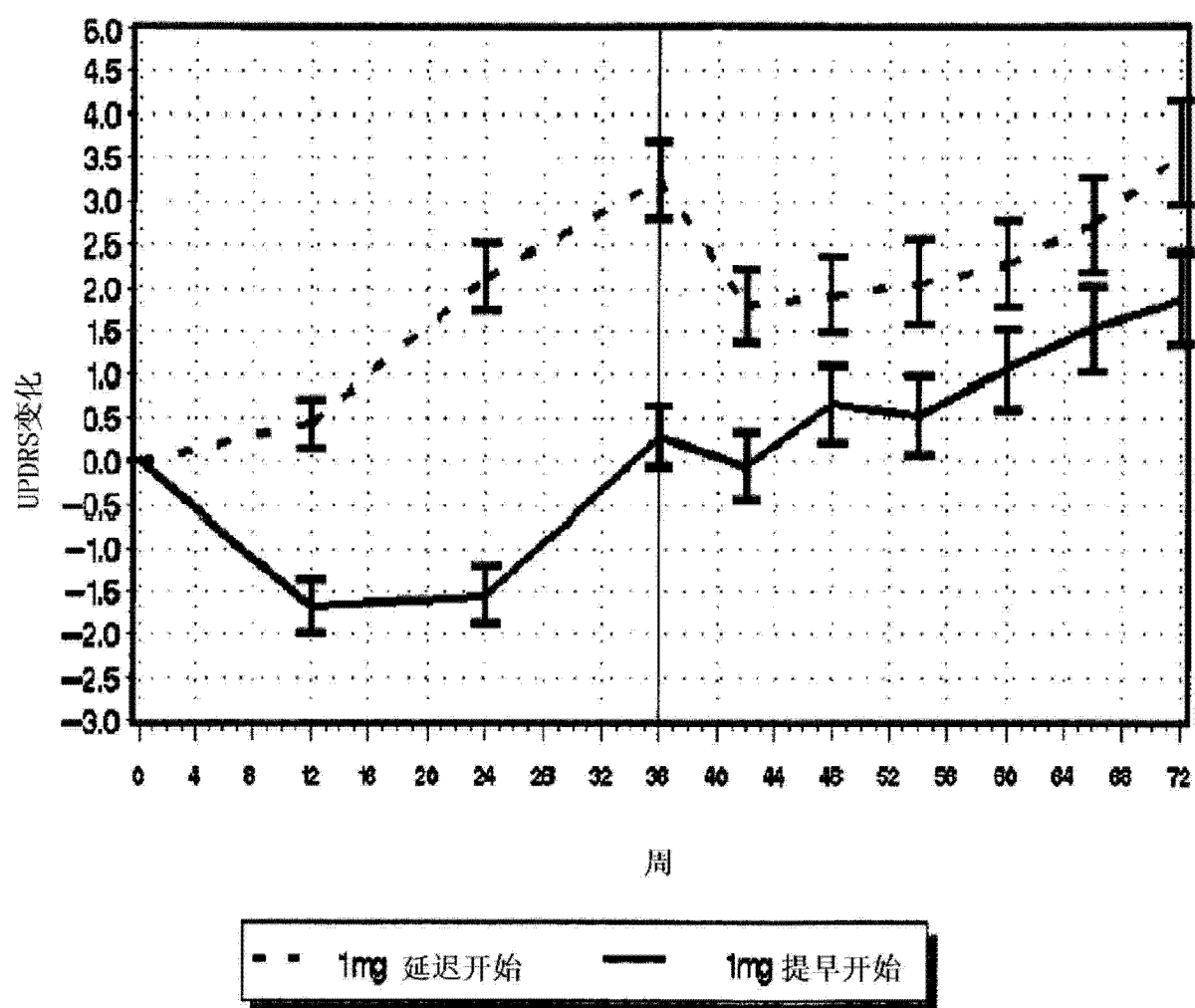


图 12

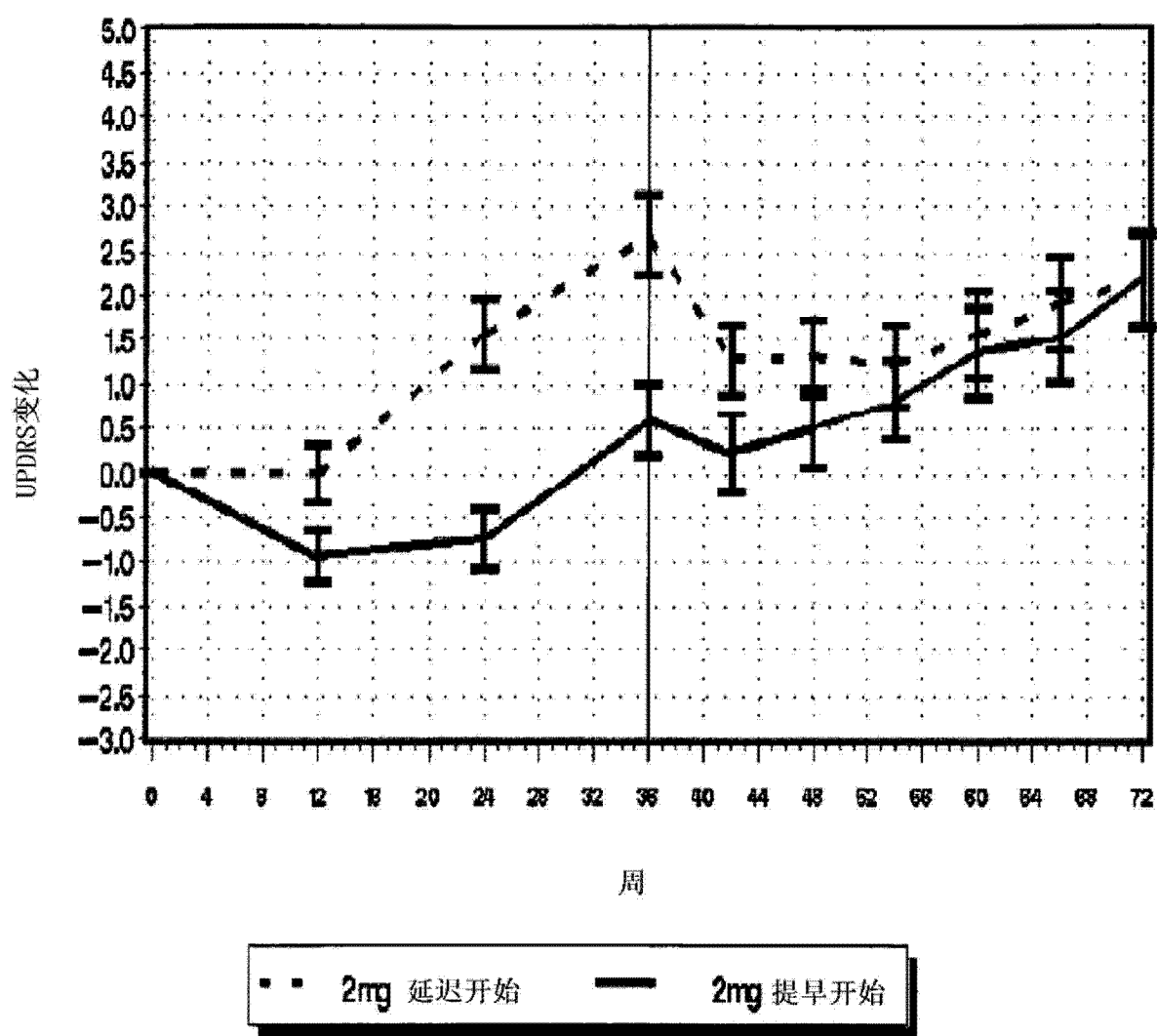


图 13

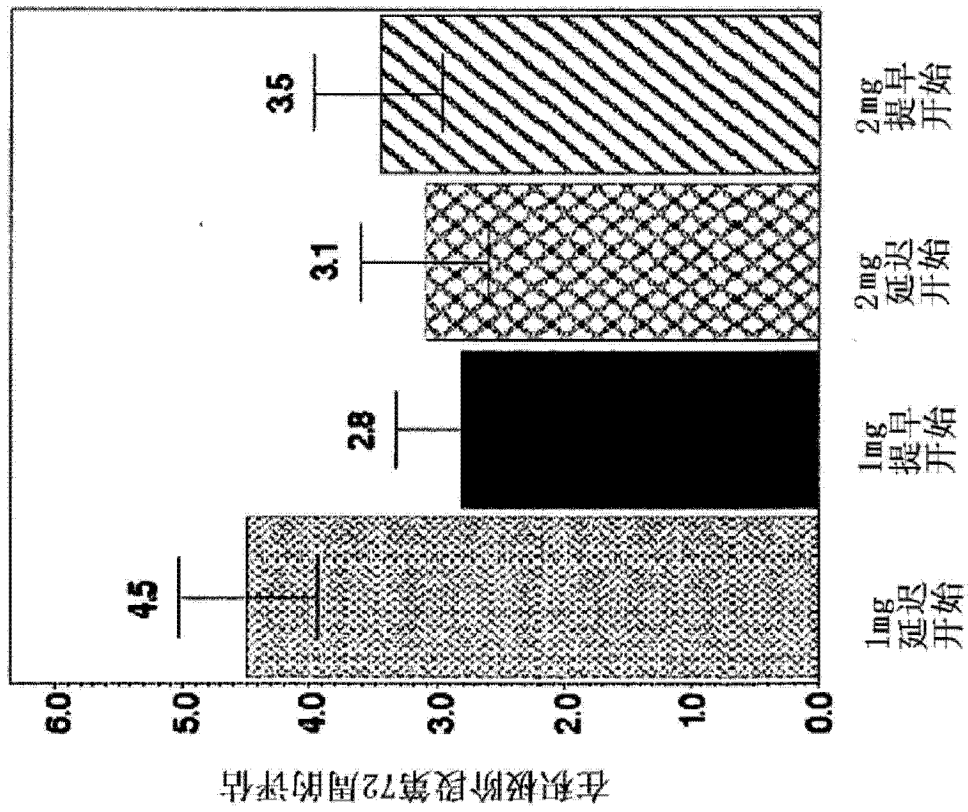


图 14A

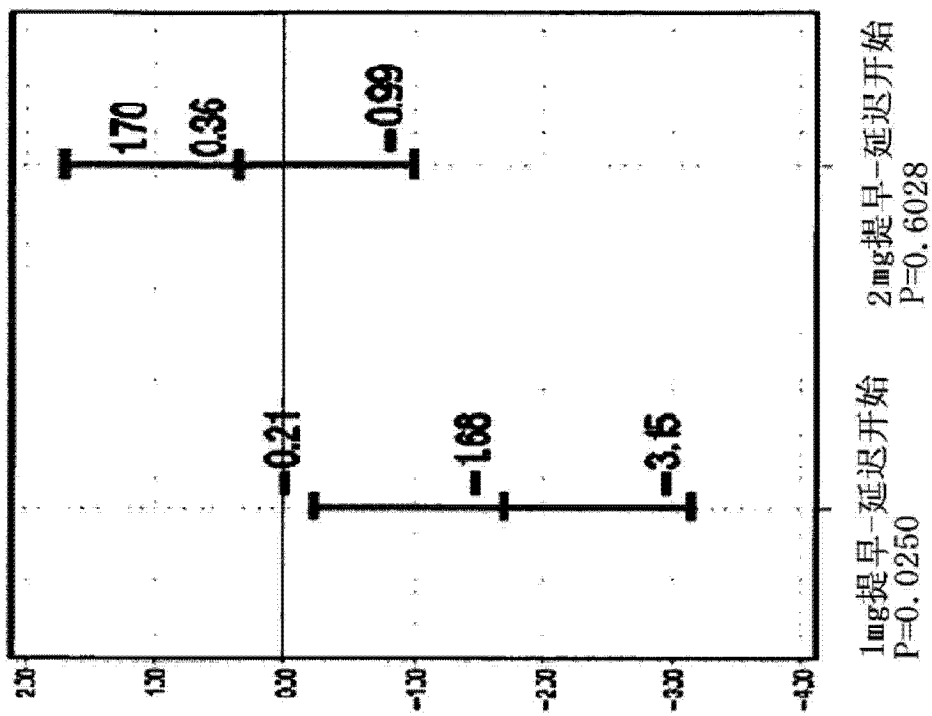


图 14B

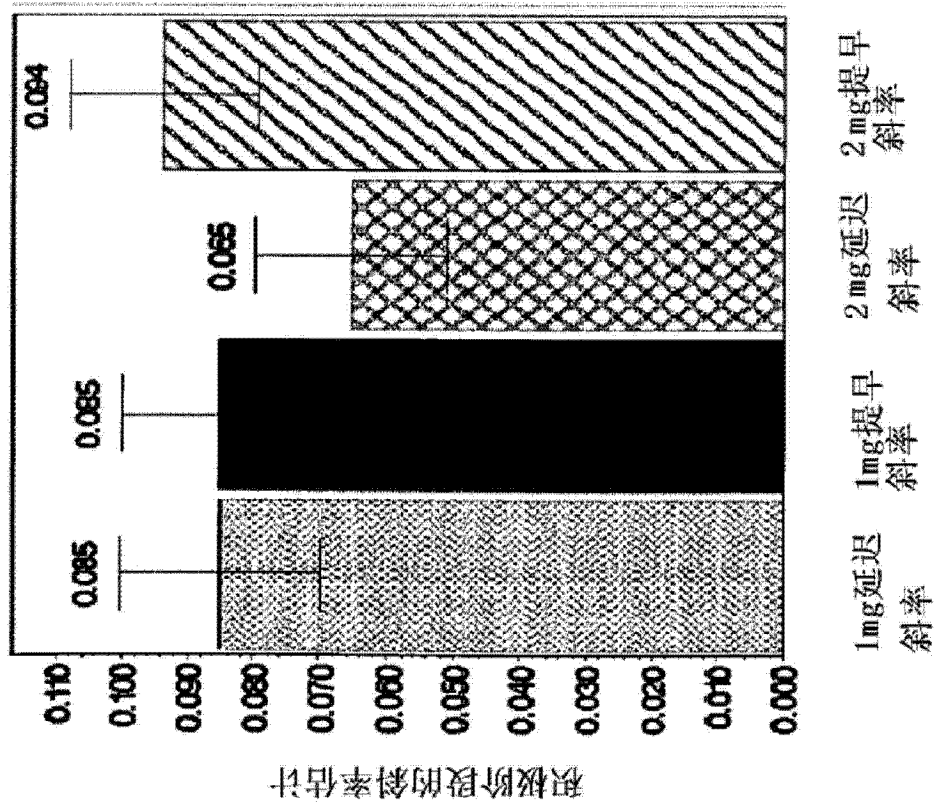


图 15A

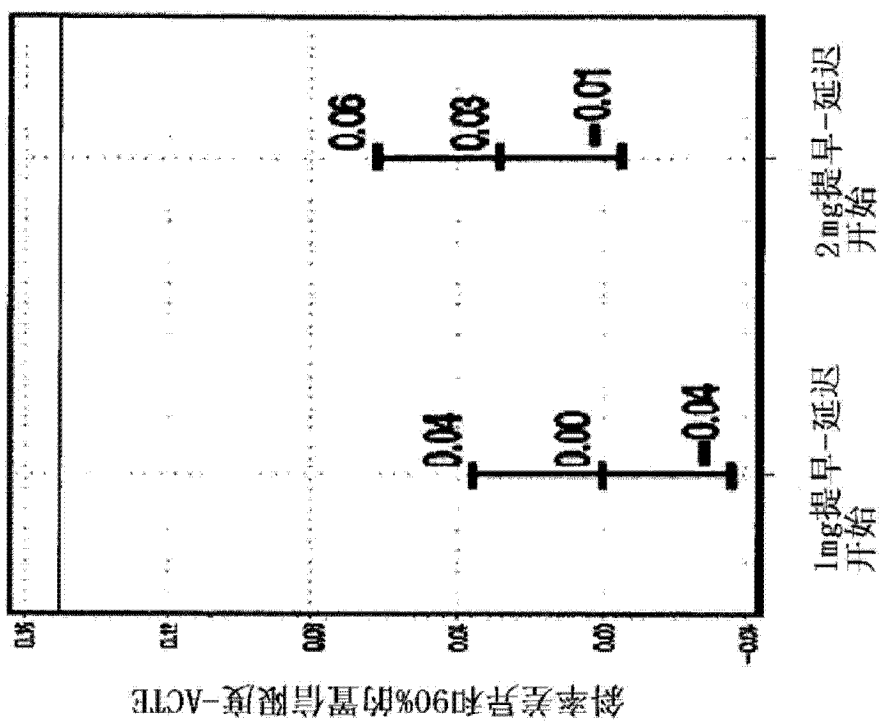


图 15B

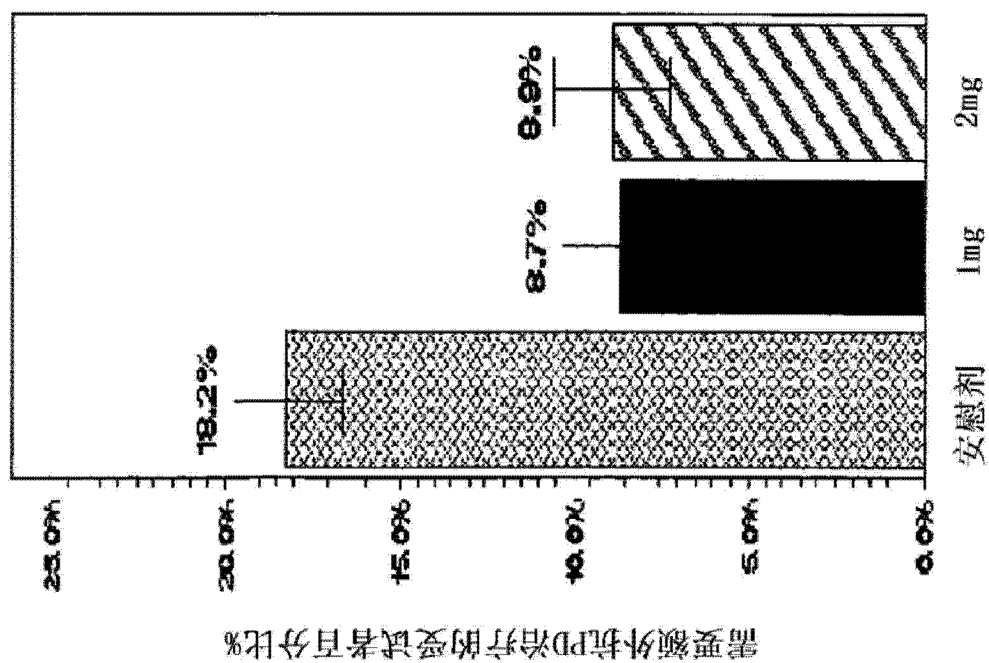


图 16A

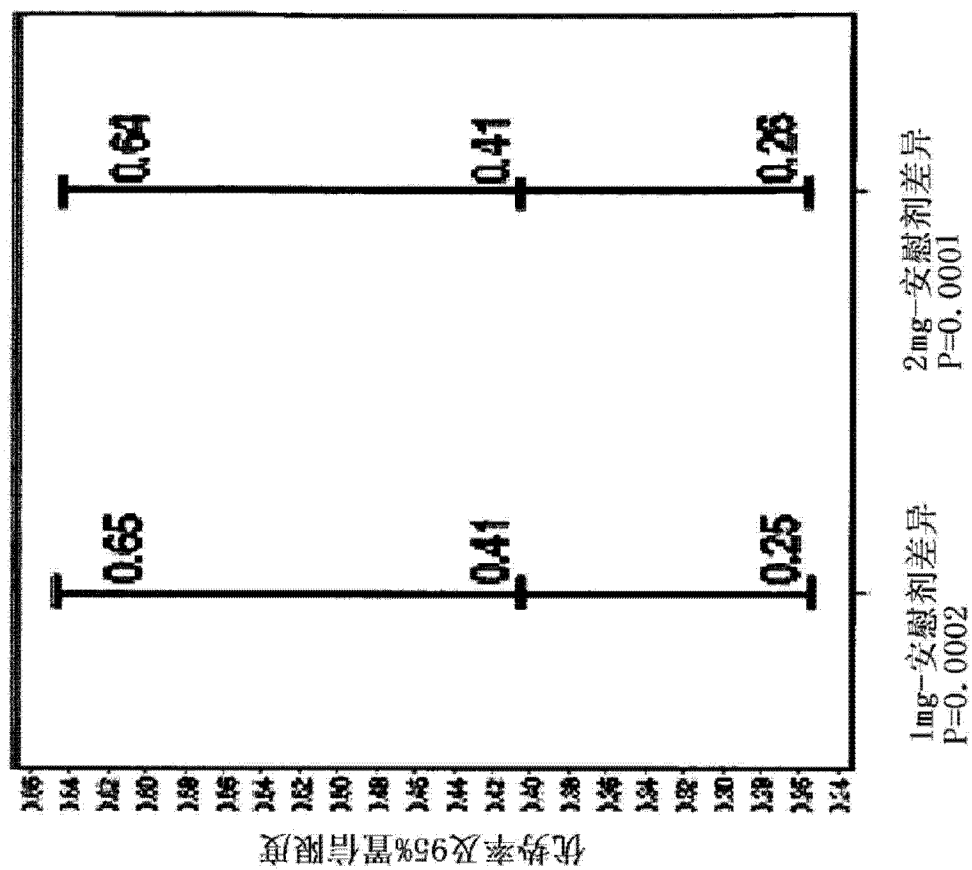


图 16B

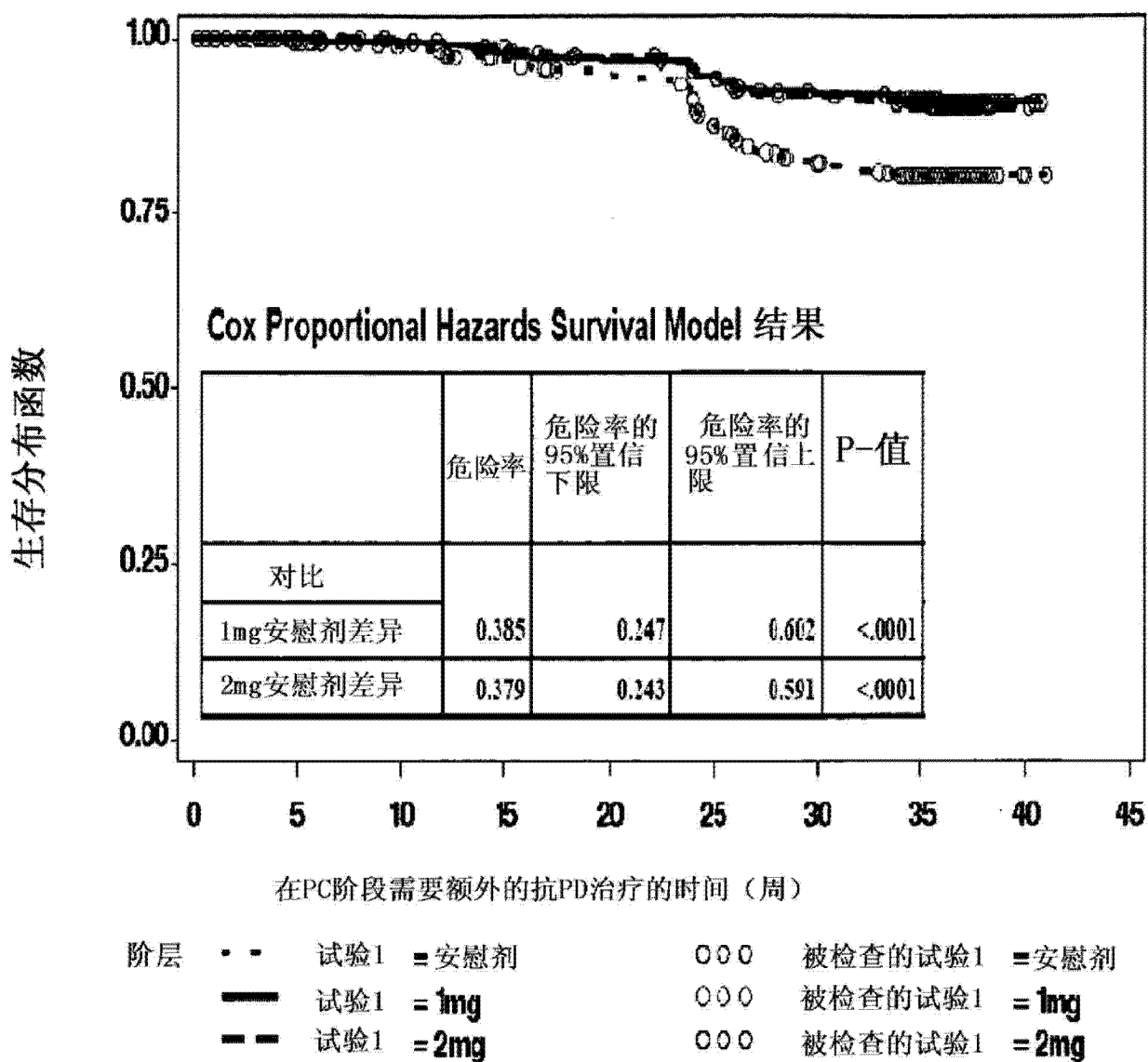


图 17

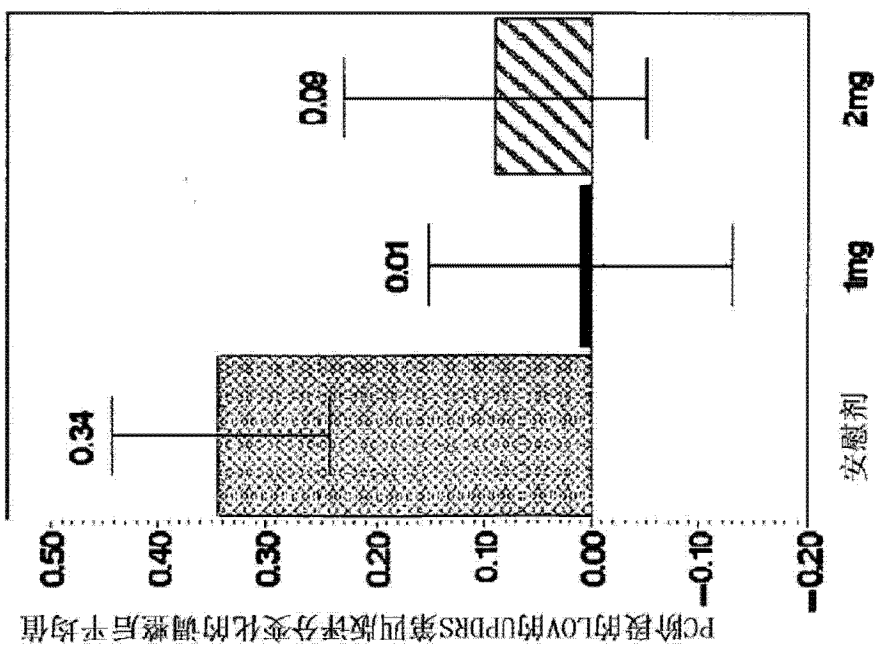


图 18A

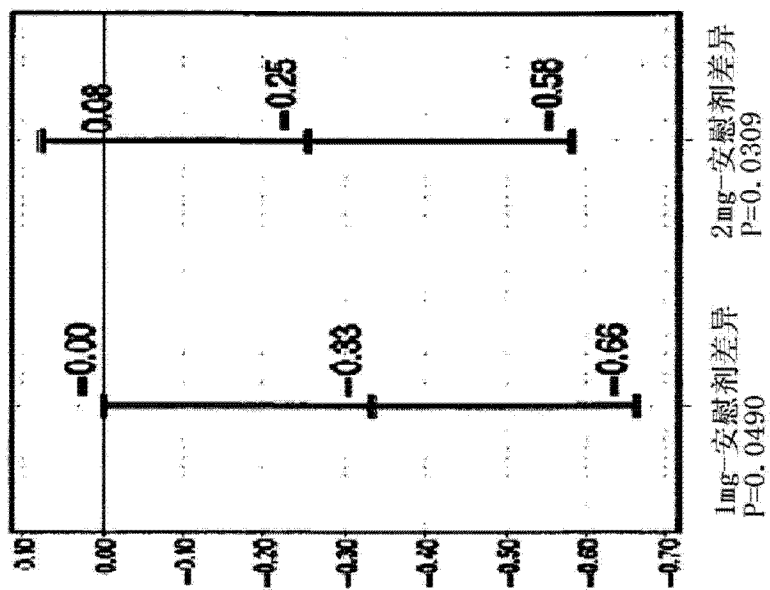


图 18B

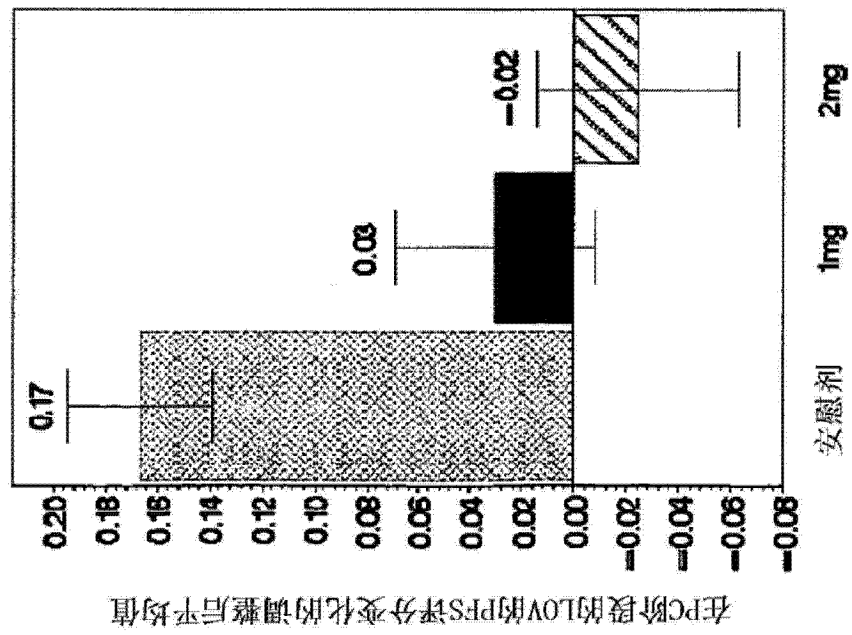


图 19A

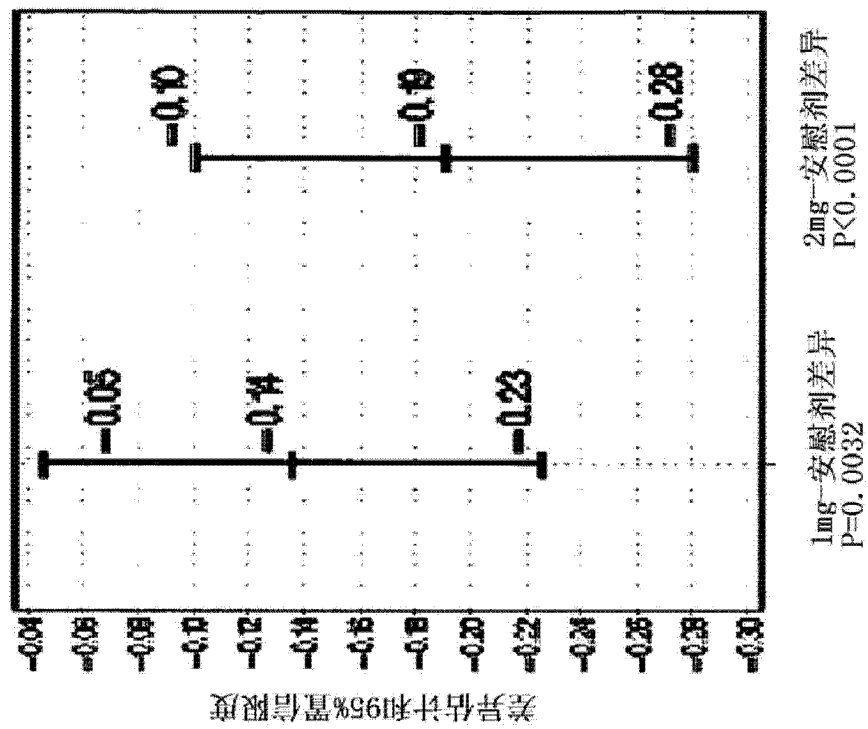


图 19B

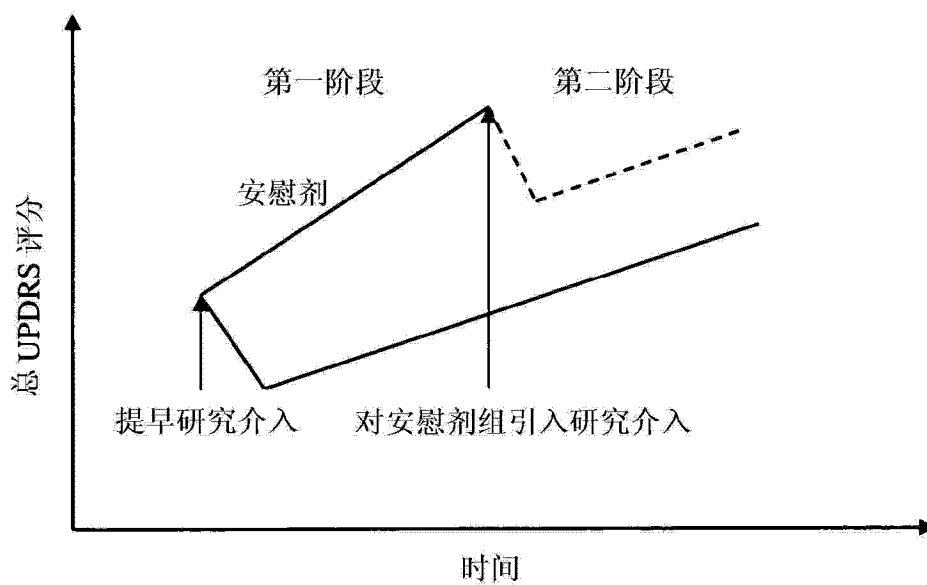


图 20

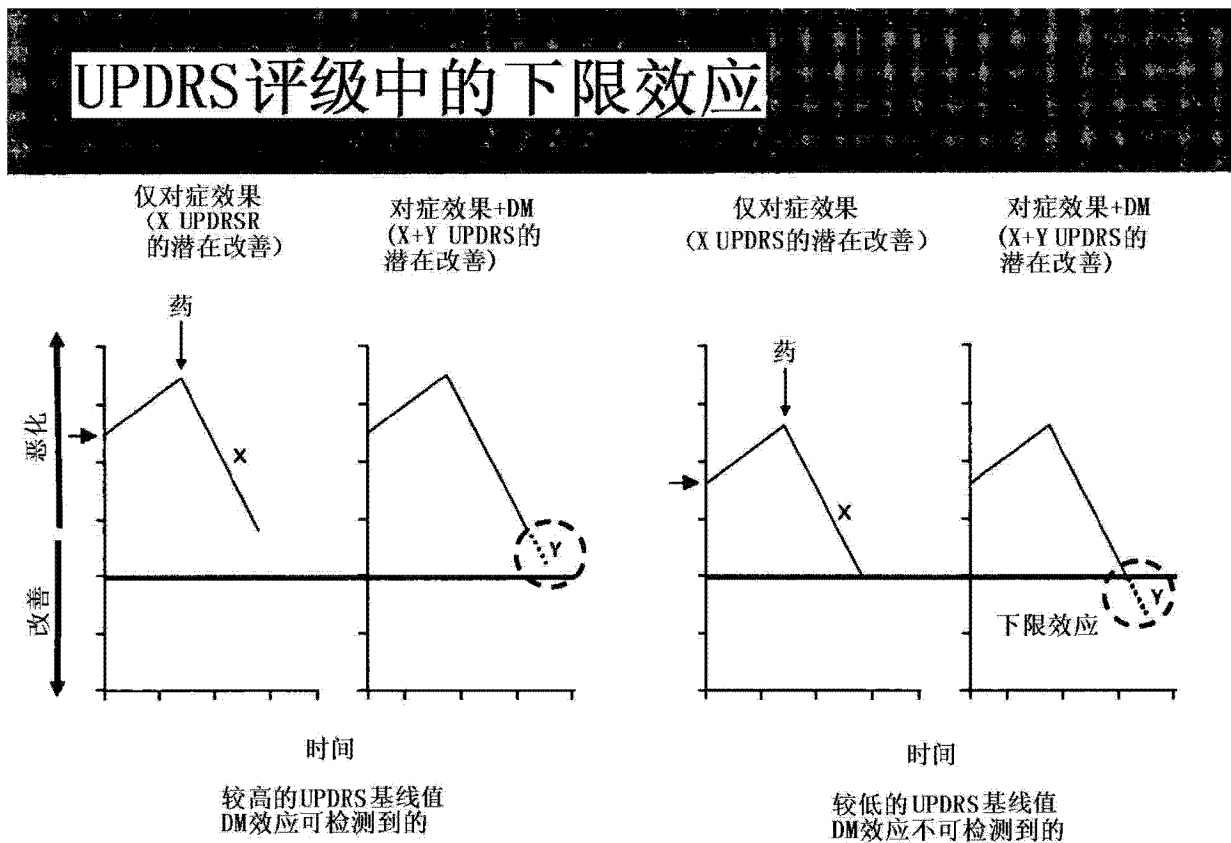


图 21