201914611

(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 201914611 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：107136028 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/26 (2006.01)* *A61P3/04 (2006.01)*

(30)優先權：2017/10/12 歐洲專利局 17196254.1

(71)申請人：丹麥商諾佛 儂迪克股份有限公司 (丹麥) NOVO NORDISK A/S (DK)
丹麥

(72)發明人：凱比史契 瑪麗亞 KABISCH, MARIA (DE)；漢聲 湯瑪士 HANSEN, THOMAS (DK)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 20 頁

(54)名稱

用於醫學治療的索馬谷如肽

SEMAGLUTIDE IN MEDICAL THERAPY

(57)摘要

本發明係關於用於重量管理之索馬谷如肽。

The present invention relates to semaglutide for use in weight management.

【發明說明書】

【中文發明名稱】　用於醫學治療的索馬谷如肽

【英文發明名稱】　SEMAGLUTIDE IN MEDICAL THERAPY

【技術領域】

【0001】　本發明係關於索馬谷如肽，其用於呈重量管理形式之醫學治療，包括肥胖症之治療。

【先前技術】

【0002】　重量管理，包括肥胖症之治療，對許多人仍是一種挑戰。存在近來批准之醫學療法，包括Saxenda®，其為經批准用於罹患肥胖症或超重併發至少一種重量相關之共病病狀之人員的長期重量管理之GLP-1受體促效劑（GLP-1 RA）利拉谷如肽（liraglutide）。GLP-1 RA之最常見不良事件為腸胃病症，且尤其噁心。仍需要改良之用於重量管理之醫學療法。

【發明內容】

【0003】　在一些具體實例中，本發明係關於一種用於有需要個體之重量管理之方法，其中每週一次向該個體投予2.0-4.0 mg之量的索馬谷如肽。在一些具體實例中，本發明係關於一種用於有需要個體之重量管理之方法，其中每週向該個體投予2.2-2.7 mg之量的索馬谷如肽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0004】 本發明人出人意料地發現，可每週一次投予例如2.0-4.0 mg之高劑量的索馬谷如肽，同時由於在此等高劑量下索馬谷如肽對體重減輕之作用與索馬谷如肽所觀察到之安全輪廓之間的無法預期的有益比率，故獲得改善之重量減輕。本發明人亦出人意料地發現，索馬谷如肽對體重減輕之作用亦經由每日一次0.3且甚至0.4 mg之高劑量而持續改善。本發明人亦出人意料地發現，此等高劑量下包括腸胃不良事件之安全輪廓之增加出人意料地低於體重減輕之改善。據吾人所知，除本文亦論述之利拉谷如肽之外，不存在描述患有肥胖但不罹患第2型糖尿病之肥胖人類個體群體中GLP-1受體促效劑之體重減輕與安全輪廓之間的關係之出版物。

【0005】 如本文所用，術語「安全輪廓」係指投予之藥物或其他物質之副作用且包括腸胃不良事件，諸如噁心。如本文所用，術語「腸胃不良事件」係指如MedDRA分類（例如19.1版）所定義之全身器官類腸胃病症之症狀。在一些具體實例中，如本文所用，「腸胃不良事件」係指選自由以下組成之群的症狀：噁心、嘔吐、腹瀉及便秘。在一些具體實例中，如本文所用，「腸胃不良事件」係指噁心。

【0006】 在一些具體實例中，本發明係關於一種用於有需要個體之重量管理之方法，其中每週一次向該個體投予2.0-4.0 mg之量的索馬谷如肽。在一些具體實例中，本發明係關於一種用於有需要個體之重量管理之方法，其中每週向該個體投予2.2-2.7 mg之量的索馬谷如肽。

【0007】 在一些具體實例中，本發明方法提供一種改善之體重減輕，其亦相對大於尤其在每天0.3-0.4 mg之高索馬谷如肽劑量（諸如每週2.2-2.7 mg或每週一次2.0-4.0 mg）下之腸胃不良事件（諸如噁心）之增加。換言之，在一些具體實例中，本發明方法提供改善之體重減輕與腸胃不良事件之間的比率。

【0008】 在一些具體實例中，本發明係關於一種用於治療有需要個體之第2型糖尿病之方法，其中向該個體投予每週一次2.0-4.0 mg之量的索馬谷如肽。在一些具體實例中，本發明係關於一種用於治療有需要個體之第2型糖尿病之方法，其中向該個體投予每週2.2-2.7 mg之量的索馬谷如肽。

索馬谷如肽

【0009】 GLP-1 RA索馬谷如肽可如WO2006/097537，實施例4中所描述來製備。索馬谷如肽亦稱為$N^{6.26}$-{18-[N-(17-羧基十七醯基)-L-Y-麩胺醯基]-10-側氧基-3,6,12,15-四氧雜-9,18-二氮雜十八醯基}-[8-(2-胺基-2-丙酸),34-L-精胺酸]類人類升糖素肽1(7-37)，參見WHO Drug Information第24卷，第1期，2010。

投予

【0010】 在一些具體實例中，索馬谷如肽藉由注射投予。在一些具體實例中，索馬谷如肽諸如經由皮下注射皮下投予。

【0011】 在一些具體實例中，每週投予之索馬谷如肽之量為2.2-2.7 mg。在一些具體實例中，每週投予之索馬谷如肽之量選自由以下組成之群：2.2-2.7 mg、2.2-2.6 mg及2.3-2.5 mg。在一些具體實例中，每週投予之索馬谷如肽之量選自由以下組成之群：2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg及2.7 mg。

【0012】 在一些具體實例中，索馬谷如肽每日一次或每週一次投予。

【0013】 在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每日一次投予：每日一次0.32-0.37 mg、0.32-0.36 mg及0.33-0.35 mg。在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每日一次投予：每日一次0.32 mg、0.33 mg、0.34 mg、0.35 mg、0.36 mg、0.37 mg及0.37 mg。

【0014】 在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由每週一次2.0-4.0 mg組

成之群的量每週一次投予。在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.1-3.8 mg、2.2-3.6 mg及2.3-3.4 mg。在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.4-3.2 mg、2.2-3.0 mg及2.0-2.8 mg。在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.4-3.0 mg、2.2-2.9 mg及2.0-2.8 mg。在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.4-2.7 mg、2.2-2.6 mg及2.0-2.5 mg。在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：約2.2 mg、約2.3 mg或約2.4 mg。在一些具體實例中，索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：約2.5 mg、約2.6 mg及約2.7 mg。

【0015】 在一些具體實例中，根據本發明方法投予之藥物物質由索馬谷如肽組成。

適應症

【0016】 在一些具體實例中，本發明係關於一種用於重量管理之方法。在一些具體實例中，重量管理為長期重量管理。在一些具體實例中，該重量管理選自由以下組成之群：減輕體重、治療及/或預防肥胖症、治療及/或預防超重及預防重量增加。在一些具體實例中，本發明係關於一種用於減輕體重之方法。在一些具體實例中，本發明係關於一種治療及/或預防肥胖症之方法。在一些具體實例中，本發明係關於一種用於治療及/或預防超重之方法。在一些具體實例中，本發明係關於一種用於預防重量增加之方法。如本文所用，術語「超重」係指其中個體具有至少27，諸如至少27至小於30（包括其間之任何數值）之BMI的病狀。如本文所用，術語「肥胖症」係指其中個體具有至少30，諸如至少30至小於35、至少35至小於40、或至少40（包括30與40之間的任何數值）之BMI的病狀。如本文所用，術語「BMI」係指以公斤計之個體之重量除以以公尺計之

此個體之高度的平方；BMI具有kg/m^2之單位。

【0017】 在一些具體實例中，本發明之方法由於索馬谷如肽對體重減輕之作用與諸如噁心之腸胃不良事件之間的無法預期的有益比率，故提供改善之重量減輕。在一些具體實例中，本發明之方法減少該個體之腸胃不良事件。在一些具體實例中，本發明之方法減少該個體之呈噁心形式之腸胃不良事件。

【0018】 在一些具體實例中，本發明方法之個體為人類。在一些具體實例中，本發明方法之個體為成年人。在一些具體實例中，本發明方法之個體為兒童（例如2-11歲）。在一些具體實例中，本發明方法之個體為青少年（例如12至小於18歲，諸如12至16歲或12至小於16歲）。在一些具體實例中，本發明方法之個體具有第2型糖尿病。在一些具體實例中，根據本發明方法治療之個體為肥胖的（例如BMI＞30，或如本文關於術語「肥胖症」所定義的）或超重的（例如BMI＞27及BMI＜30，或如本文關於術語「超重」所定義的）。在一些具體實例中，本發明方法之個體具有至少一種重量相關之共病病狀（諸如高血壓、第2型糖尿病或血脂異常）。在一些具體實例中，本發明方法之個體具有睡眠呼吸暫停及/或尿失禁。

醫藥組成物

【0019】 在一些具體實例中，索馬谷如肽以醫藥組成物之形式投予，該醫藥組成物進一步包含一或多種例如選自由緩衝劑、等張劑及防腐劑組成之群的醫藥學上可接受之賦形劑。術語「醫藥組成物」及「組成物」在本文中可互換使用且係指醫藥組成物。在一些具體實例中，組成物呈溶液或懸浮液之形式，諸如水溶液。在一些具體實例中，該組成物之pH在6.0-10.0，諸如6.5-9.0或7.0-8.0之範圍內。在一些具體實例中，該組成物之pH在7.1-7.8，諸如7.2-7.6或7.3-7.5之範圍內。在一些具體實例中，該組成物之pH係約7.4。在一些具體實例中，該

組成物中索馬谷如肽之濃度為0.01-50 mg/ml，諸如0.05-20 mg/ml或0.1-10 mg/ml。在一些具體實例中，該組成物中索馬谷如肽之濃度為0.01-5 mg/ml，諸如0.05-2 mg/ml。在一些具體實例中，該組成物包含緩衝劑，諸如磷酸鹽緩衝劑。在一些具體實例中，該組成物包含等張劑，諸如丙二醇。在一些具體實例中，該組成物包含防腐劑，諸如苯酚。在一些具體實例中，組成物中之藥物物質由索馬谷如肽組成。在一些具體實例中，索馬谷如肽以pH 7.4之水性組成物之形式投予，該水性組成物包含4.1 mg/ml索馬谷如肽、磷酸鹽緩衝劑、丙二醇、作為防腐劑之苯酚。在一些具體實例中，索馬谷如肽以pH 7.4之水性組成物之形式投予，該水性組成物包含4.1 mg/ml索馬谷如肽、1.42 mg/ml磷酸氫二鈉二水合物、14.0 mg/ml丙二醇、5.50 mg/ml苯酚。在一些具體實例中，組成物pH使用鹽酸及/或氫氧化鈉進行調整。

【0020】 在一些具體實例中，術語「一」意謂「一或多」。在一些具體實例中，在本文中提及且關於數目或時間間隔所給出之特定數值可理解為該特定值或大約該特定值。在一些具體實例中，術語「約」係指提及之值的±10%。在一些具體實例中，以單數形式呈現之術語亦包括複數情形。

本發明之具體實例

【0021】 本發明之非限制性具體實例包括：

1.一種用於有需要個體之重量管理之方法，其中索馬谷如肽以每週一次2.0-4.0 mg之量向該個體投予。

2.一種用於有需要個體之重量管理之方法，其中索馬谷如肽以每週2.2-2.7 mg之量向該個體投予。

3.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該方法減少該個體之腸胃不良事件。

4.如前述具體實例所述之方法，其中該方法減少該個體之呈噁心形式之腸胃不良事件。

5.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該重量管理為長期重量管理。

6.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該重量管理選自由以下組成之群：

a.減輕體重，

b.治療及/或預防肥胖症，

c.治療及/或預防超重，及

d.預防重量增加。

7.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該每週投予之索馬谷如肽之量選自由以下組成之群：2.2-2.7 mg、2.2-2.6 mg及2.3-2.5 mg。

8.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該每週投予之索馬谷如肽之量選自由以下組成之群：2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg及2.7 mg。

9.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該投予為每日一次或每週一次。

10.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每日一次投予：每日一次0.32-0.37 mg、0.32-0.36 mg及0.33-0.35 mg。

11.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每日一次投予：每日一次0.32 mg、0.33 mg、0.34 mg、0.35 mg、0.36 mg、0.37 mg及0.37 mg。

12.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.1-3.8 mg、2.2-3.6 mg及2.3-3.4 mg。

13.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽以選自由以下

組成之群的量每週一次投予：2.4-3.2 mg、2.2-3.0 mg及2.0-2.8 mg。

14.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.4-3.0 mg、2.2-2.9 mg及2.0-2.8 mg。

15.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.4-2.7 mg、2.2-2.6 mg及2.0-2.5 mg。

16.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽以選自由以下組成之群的量每週一次投予：2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg及2.7 mg。

17.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該個體為肥胖的（BMI > 30）或超重的（BMI > 27）。

18.如前述具體實例所述之方法，其中該個體具有至少一種重量相關之共病病狀（諸如高血壓、第2型糖尿病或血脂異常）。

19.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽諸如經由皮下注射而皮下投予。

20.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中索馬谷如肽以組成物之形式投予，該組成物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

21.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該組成物呈溶液或懸浮液，諸如水溶液之形式。

22.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該組成物之pH在6.0-10.0，諸如6.5-9.0或7.0-8.0之範圍內。

23.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該組成物之pH為約7.4。

24.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該醫藥學上可接受之賦形劑包括一或多種選自由以下組成之群的賦形劑：等張劑、緩衝劑及防腐劑。

25.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該組成物中索馬谷如肽之濃度為0.01-50 mg/ml，諸如0.05-20 mg/ml或0.1-10 mg/ml。

26.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該組成物中索馬谷如肽之濃度為0.01-5 mg/ml，諸如0.05-2 mg/ml。

27.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中投予之藥物物質由索馬谷如肽組成。

28.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該個體為人類。

29.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該個體為成年人、青少年或兒童。

30.如前述具體實例中任一項所述之方法，其中該個體具有第2型糖尿病。

實施例

實施例1：肥胖個體中之索馬谷如肽

【0022】 在無糖尿病之肥胖個體中，在52週之後，進行臨床試驗以評定且比較五種劑量之每日一次索馬谷如肽相對於每日一次利拉谷如肽3.0 mg及/或安慰劑在誘導及維持重量減輕上之劑量-反應。此試驗設計為比較在無糖尿病之肥胖個體中每日一次皮下投予五種不同劑量（每天0.05 mg至每天0.4 mg之範圍內）之索馬谷如肽與安慰劑的52週的隨機、雙盲、安慰劑對照、十六組、平行組、多中心、多國試驗。包括利拉谷如肽每天3.0 mg作為活性比較劑。試驗在活性劑治療或安慰劑治療方面為雙盲。為確保男性樣本足夠大，使不超過70%之試驗群體為女性，且根據性別分層來隨機分組。個體以平衡方式（6:1之活性劑:安慰劑）隨機分組。

【0023】 主要試驗指標為第52週體重自基線之相對變化（%）。關鍵次要試驗指標包括第52週重量減輕≥ 5%或≥ 10%之基線體重的個體之比例以及自基線至52週之體重變化。支持性次要安全試驗指標亦包括腸胃（GI）不良事件（亦即噁心、嘔吐、腹瀉及便秘）。在各現場就診期間，透過開放式問題詢問個別

個體其自上次就診後是否經歷任何醫學問題。現場工作人員或個體觀察到之所有醫學問題均被報告為不良事件且由研究人員來評估嚴重程度及因果關係。對於此試驗，試驗之前20週個體每2週進行現場就診，且之後每4週執行現場就診。

【0024】 治療組為：（A）隨機目標劑量0.05、0.1、0.2、0.3或0.4 mg之索馬谷如肽（對於高於0.05 mg之劑量，每四週進行劑量累增）；（B）隨機目標劑量0.3或0.4 mg之索馬谷如肽（起始劑量0.05 mg，每兩週劑量累增）；（C）利拉谷如肽3.0 mg（起始劑量0.6 mg，每週劑量累增）；及（D）安慰劑（匹配各活性劑治療組）；所有均經由皮下注射投予。在隨機就診時開始，包括安慰劑之所有治療組中之個體每月接受營養師或相當的合格替代者提供之營養諮詢及卡路里減小之飲食，以及合格者提供之身體活動諮詢。將由總計957名個體組成之試驗群體隨機分組。總計777名個體（81.2%）完成52週治療；180名（18.8%）提前停止治療，無明顯劑量依賴型趨勢。此試驗之關鍵納入標準為：男性或女性，在簽署告知同意書時年齡≥18歲；在篩選就診時身體質量指數（BMI）≥30.0 kg/m2；且根據研究人員判斷有至少一次不成功的重量減輕嘗試。此試驗之關鍵排除標準為：篩選時HbAlc≥6.5%或診斷患有第1型或第2型糖尿病；在篩選之前90天內用降葡萄糖劑治療；篩選降鈣素≥50 ng/L（pg/mL）；甲狀腺髓質癌或第2型多發性內分泌腫瘤症候群之個人或家族病史；胰臟炎（急性或慢性）病史；由內分泌病症（例如庫興氏症候群（Cushing Syndrome））誘導之肥胖症；在篩選之前90天內用任何藥物治療，基於研究者之判斷此舉可導致顯著重量變化；先前手術治療肥胖症（在篩選之前>1年執行吸脂術及/或腹壁成形術為允許的）；在隨機分組之前2年內有重度抑鬱症病史；任何生命期內之自殺性嘗試之歷史；及懷孕、哺乳或試圖懷孕或有生育能力且不使用適當避孕方法（如根據當地法規或慣例所需之適當避孕措施）之女性。

【0025】 功效指標之統計學分析：主要分析基於『跳至參考』之多重設算

法（『jump-to-reference』 multiple imputation approach，J2R-MI）。分析中包括來自在第52週停止試驗產品且返回進行就診之個體的52週數據。首先，估計使用來自僅安慰劑組之觀察到之第52週體重（kg）量測之設算模型。其次，全分析組之多個複本（1000個）由自設算模型在所有治療組中設算缺失數值而產生。計算各完整數據組中之主要試驗指標，且使用共變異數（ANCOVA）模型分析進行分析。第三，使用魯賓氏式（Rubin's formula）概述1000個分析結果。自分析模型提供第52週索馬谷如肽與安慰劑、利拉谷如肽3.0 mg與安慰劑、不同索馬谷如肽劑量、及索馬谷如肽與利拉谷如肽3.0 mg之間的逐對治療差異（95%信賴區間[CI]）。在此多重設算方法下，假定，在整個試驗期間，在第52週缺失試驗指標數據之安慰劑組中之個體之反應與安慰劑組中之完成者類似，且在第52週缺失試驗指標數據之活性治療組中之個體與安慰劑組中之完成者類似，與中斷時間無關。

【0026】 體重及身體質量指數（BMI）之個體基線特徵示於表1中。結果示於本文中之表2-6中。

表1：每治療組之個體之基線特徵，呈現為平均值（SD）

	N	體重（kg）	BMI（kg/m^2）
Sema 0.5 mg	103	111 (23.2)	39.1 (6.5)
Sema 0.1 mg	102	111 (21.5)	39.6 (7.4)
Sema 0.2 mg	103	114 (24.5)	40.1 (7.0)
Sema 0.3 mg	103	112 (23.0)	39.6 (7.1)
Sema 0.4 mg	102	113 (26.4)	39.9 (8.8)
Lira 3.0 mg	103	109 (21.9)	38.6 (6.6)
安慰劑池	136	114 (25.4)	40.1 (7.2)

N：個體之數量，Lira：利拉谷如肽，Sema：索馬谷如肽，SD：標準差。

表2：治療組之自基線至第52週之體重變化（%）- 描述性統計數據 - 觀察到之數據 - 全分析組

	實際治療之個體		試驗中之個體	
	N	**平均值（SD）**	**N**	**平均值（SD）**
Sema 0.5 mg	77	-6.79 (5.76)	92	-6.33 (6.26)
Sema 0.1 mg	88	-9.76 (7.97)	96	-9.11 (8.05)
Sema 0.2 mg	87	-13.68 (8.94)	94	-12.54 (9.64)
Sema 0.3 mg	88	-12.97 (8.22)	95	-12.06 (8.94)
Sema 0.4 mg	82	-16.17 (8.37)	100	-13.96 (9.30)
Lira 3.0 mg	86	-9.20 (6.66)	96	-8.26 (7.10)
安慰劑池	103	-2.28 (5.67)	123	-2.33 (6.11)

N：個體之數量，SD：標準差，實際治療之個體：直至試驗結束完成治療之個體，試驗中之個體：實際治療之個體以及在試驗結束之前中止治療但在第52週就診時出現之個體。

表3：治療組之自基線至第52週之體重變化（%）及治療差異 - 主要統計分析 - ANCOVA - J2R-MI - 全分析組

	變化（%）		治療差異（%-點）*	
	N	*估計值*	*相對於安慰劑池*	*相對於Lira 3.0 mg*
Sema 0.05 mg	92	-5.99	-3.70 [-5.91;-1.49]	1.77 [-0.58;4.12]
Sema 0.1 mg	96	-8.62	-6.32 [-8.52;-4.13]	-0.85 [-3.19; 1.48]
Sema 0.2 mg	94	-11.60	-9.31 [-11.51 ;-7.10]	-3.83 [-6.18;-1.49]
Sema 0.3 mg	95	-11.17	-8.88 [-11.08;-6.68]	-3.41 [-5.75;-1.06]
Sema 0.4 mg	100	-13.84	-11.55 [-13.74;-9.36]	-6.08 [-8.41;-3.75]
Lira 3.0 mg	96	-7.76	-5.47 [-7.68;-3.27]	-
安慰劑池	123	-2.29	-	-5.47 [-7.68;-3.27]

Sema：索馬谷如肽，Lira：利拉谷如肽，安慰劑池：所有治療組中之安慰劑個體，*：示為「估計值[95% CI]」之數據，N：有助於分析之個體之數量，CI：信賴區間。J2R-MI：基於跳至參考之多重（×1000）設算法之試驗中數據加上自混合安慰劑組設算之缺失觀察結果之分析。使用共變異數模型分析以治療、區域及性別作為因子且以基線體重作為共變數來分析52週反應。治療比較並不針對多重測試作調整。

表4：第52週自基線之體重變化（%）- 來自Emax劑量-反應模型化之結果 - ANCOVA - J2R-MI - 全分析組

	模型預測*（估計值[95% CI]）	
	%	相應Sema劑量**
Sema 0.05 mg	-6.19 [-7.18;-5.21]	-
Sema 0.1 mg	-8.47 [-9.45;-7.49]	-
Sema 0.2 mg	-11.00 [-11.75;-10.25]	-
Sema 0.3 mg	-12.37 [-13.23;-11.52]	-
Sema 0.4 mg	-13.24 [-14.37;-12.10]	-
Lira 3.0 mg	-	0.08 [0.06;0.11]

Lira：利拉谷如肽，Sema：索馬谷如肽，*：經由Emax三參數模型估計劑量-反應係數，**：以%計。

表5：實際治療之個體中腸胃不良事件之概述 - 觀察到之數據及來自Emax劑量-反應模型化之結果 - 全分析組

	觀察到之數據			模型預測*（估計值[95% CI]）	
	N	Ne	%	%	相應Sema劑量**
Sema 0.05 mg	103	64	62.1	61.8 [53.8;69.8]	-
Sema 0.1 mg	102	72	70.6	68.3 [63.1;73.6]	-
Sema 0.2 mg	103	72	69.9	73.2 [69.1;77.2]	-
Sema 0.3 mg	103	72	69.9	75.1 [70.2;80.1]	-
Sema 0.4 mg	102	84	82.4	76.2 [70.4;82.0]	-
Lira 3.0 mg	103	77	74.8	-	0.28 [- 0.02;0.57]
安慰劑池	136	52	38.2	-	-

Lira：利拉谷如肽，Sema：索馬谷如肽，N：個體之數量，N_e：經歷至少一次事件之個體之數量，%：具有至少一次事件之個體之百分比，*：經由Emax三參數模型估計劑量-反應係數，**：以%計。

表6：治療之個體中呈噁心形式之腸胃不良事件之概述 - 觀察到之數據 - 全分析組

	N	Ne	%	E
Sema 0.05 mg	103	32	31.1	41
Sema 0.1 mg	102	42	41.2	80
Sema 0.2 mg	103	45	43.7	74
Sema 0.3 mg	103	43	41.7	69
Sema 0.4 mg	102	49	48.0	94
Lira 3.0 mg	103	46	44.7	89
安慰劑池	136	24	17.6	30

Lira：利拉谷如肽，Sema：索馬谷如肽，N：個體之數量，N_e：經歷至少一次事件之個體之數量，%：經歷至少一次事件之個體之百分比，E：事件之數量

【0027】 出人意料地，表2-4中之結果展示索馬谷如肽對體重減輕之功效亦透過每日一次0.3且甚至0.4 mg之高劑量繼續改善。表5-6中之結果展示在此等高劑量下腸胃不良事件之增加相對較低，且在與例如表4比較時，此等增加出人意料地相對低於體重減輕之改善。特定言之，表4-5中之結果展示與3.0 mg利拉谷如肽提供相同的體重減輕之索馬谷如肽之劑量為0.08 mg索馬谷如肽（具有[-0.02；0.57]之95% CI），然而與3.0 mg利拉谷如肽提供相同的腸胃不良事件水準之索馬谷如肽之劑量為0.28 mg索馬谷如肽（具有[-0.02；0.57]之95% CI）；因此在相同的腸胃不良事件水準下，索馬谷如肽提供大約3倍的體重減輕（大約3倍，以(3.0/0.08)/(3.0/0.28)計算）。總體而言，此等結果展示可投予高劑量之用於重量管理之索馬谷如肽產品，從而由於此無法預期的良好的體重減輕與腸胃不良事件之間的比率而使重量減輕改善。甚至更出人意料地，在每日一次0.3及甚至0.4 mg之最高索馬谷如肽劑量下，體重減輕與腸胃不良事件之間的比率比較低劑量有所改善。

實施例2：具有第2型糖尿病之個體中之索馬谷如肽

【0028】 對用飲食及運動±二甲雙胍治療之具有T2D、HbA_{1c} 7.0-10.0%

（53-86 mmol/mol）及身體質量指數24.0-40.0 kg/m^{2}之成年患者進行26週隨機分組、雙盲臨床試驗。將患者以2:2:1隨機分組至每日一次藉由皮下注射四個體積匹配劑量（索馬谷如肽：0.05、0.1、0.2、0.3 mg；利拉谷如肽：0.3、0.6、1.2、1.8 mg）中之一者的索馬谷如肽、安慰劑或利拉谷如肽。主要試驗指標為自基線至第26週的HbA_{1c}變化。關鍵排除標準為慢性或特發性急性胰臟炎及中度至重度腎臟損傷之病史（估計腎小球濾過率<60 mL/min/1.73 m^2）。

【0029】 *試驗藥物投予：*在2週篩選時段之後，患者接受試驗藥物26週，之後為7週追蹤時段。患者之治療用0.05 mg索馬谷如肽、0.3 mg利拉谷如肽或50 μL安慰劑起始，所有皆每日一次皮下投予，且每4週調定直至其最終隨機劑量。此調定演算法用於所有患者中以確保在所有產品上均為盲的，且因此利拉谷如肽以比標籤中推薦者慢之步調累增。因為治療為體積匹配治療的，在各劑量之索馬谷如肽、利拉谷如肽及安慰劑內（但不在其之間）試驗為雙盲的。

【0030】 體重及身體質量指數（BMI）之個體基線特徵示於表7中。體重變化及腸胃不良事件之結果示於表8中。

表7：每治療組之個體之基線特徵，呈現為平均值（SD）

	Sema 0.05 mg (n=64)	**Sema 0.1 mg** (n=63)	**Sema 0.2 mg** (n=65)	**Sema 0.3 mg** (n=63)	**Lira 0.3 mg** (n=64)	**Lira 0.6 mg** (n=64)	**Lira 1.2 mg** (n=64)	**Lira 1.8 mg** (n=65)	**混合安慰劑** (n=129)
體重 (kg)	93.4 (18.3)	92.4 (17.2)	98.1 (17.9)	94.8 (17.8)	92.25 (17.5)	92.7 (16.5)	96.7 (18.3)	93.4 (19.3)	94.0 (17.8)
BMI (kg/m^2)	32.3 (4.6)	32.4 (4.5)	32.8 (4.5)	33.1 (4.7)	32.9 (3.9)	33.0 (4.3)	33.3 (4.3)	32.1 (4.5)	32.8 (4.15)

N：個體之數量，Lira：利拉谷如肽，Sema：索馬谷如肽，SD：標準差

表8：自基線至26週之體重之平均變化及包括噁心之腸胃不良事件 - 實際治療 - 估計數據

	N	體重變化，平均值（kg）	腸胃不良事件			噁心		
			Ne	%	E	Ne	%	E
Sema 0.05 mg	64	-2.8	21	32.8	61	11	17.2	16
Sema 0.1 mg	63	-4.3	28	44.4	90	12	19.0	20
Sema 0.2 mg	65	-6.7	30	46.2	106	14	21.5	22
Sema 0.3 mg	63	-8.2	34	54.0	101	16	25.4	22
Lira 0.3 mg	64	-1.5	14	21.9	25	6	9.4	7
Lira 0.6 mg	64	-1.7	19	29.7	62	7	10.9	11
Lira 1.2 mg	64	-1.7	20	31.3	40	7	10.9	11
Lira 1.8 mg	65	-3.7	27	41.5	81	13	20.0	18
混合安慰劑	129	-1.2	29	22.5	54	6	4.7	7

Lira：利拉谷如肽，Sema：索馬谷如肽，N：個體之數量，N_e：經歷至少一次事件之患者之數量，%：經歷至少一次事件之患者之百分比，E：事件之數量。『實際治療』概述包含在第一試驗產品給藥日期當天或之後及在最後一次試驗產品給藥日期之前或當天加上用於治療結束時之跟蹤就診的7週加7天就診窗口（=56天）發作的治療中出現之不良事件。觀察時間為此時段之持續時間。

【0031】 出人意料地，表8中之結果展示索馬谷如肽對體重減輕之功效亦透過每日一次0.3 mg之高劑量而持續改善，且在此高劑量下腸胃不良事件增加相對較低且出人意料地相對低於體重減輕之改善。總體而言，此等結果因此展示可投予高劑量之用於重量管理之索馬谷如肽產品，從而由於此無法預期的良好的體重減輕與腸胃不良事件之間的比率而使重量減輕改善。甚至更出人意料地，在每日一次0.3 mg之最高索馬谷如肽劑量下，體重減輕與腸胃不良事件之間的比率比較低劑量有所改善。

表9：HbA1c（糖基血紅素）之變化

	N	HbA1c之平均變化%（SD）
Sema 0.05 mg	64	-0.97 (0.85)
Sema 0.1 mg	63	-1.30 (1.03)
Sema 0.2 mg	65	-1.65 (0.79)
Sema 0.3 mg	63	-1.96 (0.95)
Lira 0.3 mg	64	-0.50 (0.93)
Lira 0.6 mg	64	-0.88 (0.90)
Lira 1.2 mg	64	-0.86 (0.92)
Lira 1.8 mg	65	-1.32 (0.78)
混合安慰劑	129	-0.05 (0.90)

Lira：利拉谷如肽，Sema：索馬谷如肽，N：個體之數量，SD：標準差

【0032】 儘管已在本文中說明及描述本發明之某些特徵，但所屬技術領域中具有通常知識者現將想到多種修改、替代、變化及等效物。因此，應理解，隨附申請專利範圍意欲涵蓋所有落入本發明之真實精神內的此類修改及改變。

【符號說明】

無

201914611

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於醫學治療的索馬谷如肽

【英文發明名稱】 SEMAGLUTIDE IN MEDICAL THERAPY

【中文】

本發明係關於用於重量管理之索馬谷如肽。

【英文】

The present invention relates to semaglutide for use in weight management.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種用於有需要個體之重量管理之方法，其中索馬谷如肽以每週一次2.0-4.0 mg之量或以每週2.2-2.7 mg之量向該個體投予。

【第2項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該重量管理為長期重量管理。

【第3項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該重量管理選自由以下組成之群：減輕體重、治療及/或預防肥胖症、治療及/或預防超重及預防重量增加。

【第4項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該每週投予之索馬谷如肽之量選自由以下組成之群：2.2-2.7 mg、2.2-2.6 mg及2.3-2.5 mg。

【第5項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該投予為每日一次或每週一次。

【第6項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該索馬谷如肽諸如經由皮下注射而皮下投予。

【第7項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中索馬谷如肽以組成物之形式投予，該組成物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第8項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該組成物呈溶液或懸浮液，諸如水溶液之形式。

【第9項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該組成物之pH在6.0-10.0，諸如6.5-9.0或7.0-8.0之範圍內。

【第10項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該組成物之pH為約7.4。

【第11項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該組成物中索馬谷如肽之濃度為0.01-50 mg/ml，諸如0.05-20 mg/ml或0.1-10 mg/ml。

【第12項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該組成物中索馬谷如

肽之濃度為0.01-5 mg/ml，諸如0.05-2 mg/ml。

【第13項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該個體具有第2型糖尿病。

【第14項】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該個體為人類。