



(21)申請案號：109114123

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/485 (2006.01)**A61K31/49 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2014/09/14	美國	62/050,170
2014/10/08	美國	62/061,451
2014/10/13	美國	62/063,122
2014/10/14	美國	62/063,861
2014/10/26	美國	62/068,742
2015/02/02	美國	62/111,053
2015/02/03	美國	62/111,590
2015/03/04	美國	62/128,446
2015/05/15	美國	62/162,140
2015/05/22	美國	62/165,535
2015/06/02	美國	62/169,997
2015/06/15	美國	62/180,026
2015/07/16	美國	62/193,347
2015/08/14	美國	62/205,061
2015/09/10	美國	62/216,636
2015/09/11	美國	62/217,142
2015/09/11	美國	62/217,470

(71)申請人：美商阿瓦尼爾製藥股份有限公司 (美國) AVANIR PHARMACEUTICALS, INC.
(US)
美國

(72)發明人：西佛特 若奧 SIFFERT, JOAO (US)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：2 項 圖式數：10 共 142 頁

(54)名稱

用於治療失智症中躁動行為之包含右旋美索芬(DEXTROMETHORPHAN)化合物及奎尼丁
(QUINIDINE)的藥學組成物

(57)摘要

本揭露內容係有關於治療失智症個體的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之方法，該失智症係包括與阿滋海默氏(Alzheimer)症相關的失智症。該方法包括對於有需要的一個體投予一種右旋美索芬(dextromethorphan)化合物或其一藥學上可接受的鹽類，及組合投予奎尼丁(quinidine)或其一藥學上可接受的鹽類。本揭露內容就特定方面而言亦有關於用於治療阿滋海默氏(Alzheimer)症患者的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之組成物。

The present disclosure is related to methods of treating agitation and/or aggression and/or associated symptoms in subjects with dementia, including, dementia associated with Alzheimer's disease. The method

includes administering to a subject in need thereof a dextromethorphan compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with quinidine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The disclosure in certain aspects is also related to compositions that are used for treating agitation and/or aggression and/or associated symptoms in subjects suffering from Alzheimer's disease.

發明摘要

※ 申請案號：109114123

※ 申請日：104.09.14

※IPC分類：

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療失智症中躁動行為之包含右旋美索芬(DEXTROMETHORPHAN)化合物及奎尼丁(QUINIDINE)的藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING A
DEXTROMETHORPHAN COMPOUND AND QUINIDINE FOR THE
TREATMENT OF AGITATION IN DEMENTIA

【中文】

本揭露內容係有關於治療失智症個體的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之方法，該失智症係包括與阿滋海默氏(Alzheimer)症相關的失智症。該方法包括對於有需要的一個體投予一種右旋美索芬(dextromethorphan)化合物或其一藥學上可接受的鹽類，及組合投予奎尼丁(quinidine)或其一藥學上可接受的鹽類。本揭露內容就特定方面而言亦有關於用於治療阿滋海默氏(Alzheimer)症患者的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之組成物。

【英文】

The present disclosure is related to methods of treating agitation and/or aggression and/or associated symptoms in subjects with dementia, including, dementia associated with Alzheimer's disease. The method includes administering to a subject in need thereof a dextromethorphan compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with quinidine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The disclosure in certain aspects is also related to compositions that are used for treating agitation and/or aggression and/or associated symptoms in subjects suffering from Alzheimer's disease.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療失智症中躁動行為之包含右旋美索芬
(DEXTROMETHORPHAN)化合物及奎尼丁(QUINIDINE)
的藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING A
DEXTROMETHORPHAN COMPOUND AND QUINIDINE
FOR THE TREATMENT OF AGITATION IN DEMENTIA

【技術領域】

優先權

[0001]本申請案主張下列美國暫准申請案之利益：於
2014年9月14日提出申請的第62/050,170號、於2014年10月
8日提出申請的第62/061,451號、於2014年10月13日提出申
請的第62/063,122號、於2014年10月14日提出申請的第
62/063,861號、於2014年10月26日提出申請的第62/068,742
號、於2015年2月2日提出申請的第62/111,053號、於2015
年2月3日提出申請的第62/111,590號、於2015年3月4日提
出申請的第62/128,446號、於2015年5月15日提出申請的第
62/162,140號、於2015年5月22日提出申請的第62/165,535
號、於2015年6月2日提出申請的第62/169,997號、於2015
年6月15日提出申請的第62/180,026號、於2015年7月16日
提出申請的第62/193,347號美國暫准申請案；及於2015年8
月14日提出申請的第62/205,061號、於2015年9月10日提出
申請的第62/216,636號、於2015年9月11日提出申請的第
62/217,142號美國暫准申請案；及於2015年9月11日提出申

請的第62/217,470號美國暫准申請案，其等皆在此併入本案以為參考資料。

發明領域

[0002]本揭露內容係有關於與中樞神經系統(CNS)疾患諸如阿滋海默氏(Alzheimer)症相關的行為障礙諸如躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之治療。與本揭露內容相關的方法係包括對於患有中樞神經系統(CNS)疾患諸如阿滋海默氏(Alzheimer)症中躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之一個體，單獨投予一種右旋美索芬(dextromethorphan)化合物或組合投予一種CYP2D6抑制劑諸如奎尼丁(quinidine)(Q)。本揭露內容亦有關於藥學組合物，其包括一種右旋美索芬化合物或組合投予一種CYP2D6抑制劑諸如奎尼丁(Q)。

【先前技術】

背景

[0003]阿滋海默氏症是一種進行性神經變性疾病，最終會導致死亡。據估計，有540萬名美國人罹患阿滋海默氏症。自1980年以來，該數據已增加了一倍；預計在2050年前，罹患人數將高達1600萬(Brookmeyer等人於2011年期刊“Alzheimers Dement.”第7(1)期第61-73頁乙文)。在美國65歲以上的成年人當中，失智症的盛行率估計為5%至15%，而阿滋海默氏症係失智症中最常見的類型(1998年出版之“卡普蘭與薩多克之精神病學概要：行為科學(Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences)”乙

書；Evans等人於1989年期刊“JAMA”第262(18)期第2551-6頁乙文；Losonczy等人於1998年期刊“Public Health Reports”第113期第273-80頁乙文)。

[0004]廣泛認為躁動行為是阿滋海默氏症及其他形式的失智症之常見與重要的臨床特徵(Ballard CG等人於2009年期刊“Nat Rev Neurol.”第5(5)期第245-255頁乙文)。雖然臨床醫師與護理人員可容易辨識出失智症中躁動行為，但是直到最近才由國際老年精神病學學會(IPA)的躁動行為定義工作小組(ADWG)訂定出一個共識定義，其判定標準如下：1)發生在患有認知障礙或失智症症候群的病患中；2)所表現出的行為係與情緒困擾相符；3)表現出過度的動作活動、言語或人身攻擊行為；及4)有證據顯示該等行為導致過度障礙而損及關係及/或日常活動，及並非完全歸咎於另一種障礙(精神、醫學或藥品相關障礙)” (Cummings J等人於2014年期刊“Int. Psychogeriatr.”第1-11頁乙文)。估計高達約80%的失智症病患受到躁動行為及/或攻擊行為之影響(Ryu S-H等人於2005年期刊“Am J Geriatr Psychiatry.”第13(11)期第976-983頁乙文；Tractenberg RE等人於2003年期刊“J Geriatr psychiatry Neurol.”第16(2)期第94-99頁乙文)，並且盛行率隨著病情的進行而升高。

[0005]失智症病患的躁動行為伴隨著下列各者：功能障礙升高(Rabins P V等人於2013年期刊“Alzheimer’s Dement.”第9(2)期第204-207頁乙文)；生活品質更差(González-Salvador T等人於2000年期刊“Int J Geriatr

Psychiatry.”第15(2)期第181-189頁乙文)；更早進入照護機構安置(Steele C等人於1990年期刊“Am J Psychiatry.”第147(8)期第1049-1051頁乙文)；增加照顧者的負擔(Rabins P V等人於2013年期刊“Alzheimer’s Dement.”第9(2)期第204-207頁乙文)；增加醫療費用(Murman DL等人於2002年期刊“Neurology”第59(11)期第1721-1729頁乙文)；惡化成重度失智症所需的時間更短(Peters ME等人於2014年期刊“Am J Geriatr Psychiatry”第22(3)期第S65-S66頁乙文)；及加速死亡(Peters ME等人於2014年期刊“Am J Geriatr Psychiatry”第22(3)期第S65-S66頁乙文)。鑑於這些原因，躁動行為與攻擊行為係阿滋海默氏症病患最可能需要藥物介入的神經精神病學症狀(Ballard CG等人於2009年期刊“Nat Rev Neurol.”第5(5)期第245-255頁乙文)。

[0006]然而，目前並無美國食品藥物管理局(FDA)核准用於治療阿滋海默氏症中躁動行為的藥物，而臨床醫師最終僅能借助於標示外使用抗精神病藥物、鎮靜劑/安眠藥、抗焦慮藥物、抗憂鬱劑，以試圖控制症狀(Maher AR等人於2011年期刊“JAMA”第306(12)期第1359-1369頁乙文)。不幸地，該等治療的效用有限，僅有的小幅療效也因著相對較差的依從性、安全性與耐受度而被抵消(Ballard CG等人於2009年期刊“Nat Rev Neurol.”第5(5)期第245-255頁乙文；Schneider LS等人於2006年期刊“N Engl J Med.”第355(15)期第1525-1538頁乙文；Huybrechts KF等人於2012年期刊“BMJ”第344期第e977頁乙文)。因而，急迫需要研發用於治

療失智症中躁動行為之安全又有效的藥物介入。該項治療可能對於病患照護有深遠的影響、減輕照顧者的負擔，及有可能改善總體的疾病預後。

[0007]因為尚無美國食品藥物管理局(FDA)核准用於阿滋海默氏症相關行為症狀之治療方法，一直以來普遍藉由標示外使用抗精神病藥物處方來治療諸如攻擊行為與躁動行為之症狀 (Salzman 等人於 2008 年期刊 “J. Clin. Psychiatry” 第 69(6) 期第 889-98 頁乙文；Levenson 與 Crecelius 於 2003 年美國醫務主管協會 (AMDA) 出版品 “老年人之照護 (Caring for the Ages)” 第 4(6) 期第 31 及 34 至 35 頁乙文)。非典型抗精神病藥物的短期治療 (6 至 12 週) 對於攻擊行為具有小幅效應，但較長期治療的效益有限，因為不良反應往往將潛在療效抵消 (Scheider 等人於 2006 年期刊 “N. Engl. J. Med.” 第 355(15) 期第 1525-38 頁乙文)。對於諸如躁動行為的其他症狀之效益則較不明確 (Sultzer 等人於 2008 年期刊 “Am. J. Psychiatry” 第 165(7) 期第 844-54 頁乙文)。此外，使用抗精神病藥物引發嚴重不良結果之可能性亦受到嚴重關切，包括引發中風與死亡率升高 (Hybrechts 等人於 2012 年期刊 “BMJ” 第 344 期第 e977 頁乙文)。亦曾研究非抗精神病的精神科用藥在緩解症狀與作為二級預防方面之用途，但其成效甚微 (Tariot 等人於 2011 年期刊 “Arch. Gen. Psychiatry” 第 68(8) 期第 853-61 頁乙文)。因此，勢必需要仔細考量用於治療阿滋海默氏症患者的躁動行為與攻擊行為之其他藥理與非藥理方法 (Ballard 等人於 2009 年期刊 “Curr. Opin.

Psychiatry”第22(6)期第532-40頁乙文；Lyketsos等人於2011年“阿滋海默氏症學會期刊(The Journal of Alzheimer’s Association)”第7(5)期第532-9頁乙文)。

[0008]右旋美索芬係(+)-3-甲氧基-N-甲基嗎啡喃的通用名稱。其係嗎啡樣類鴉片之右旋類似物的分子類型中之一者。已知右旋美索芬具有影響中樞神經系統神經元之至少三種不同的受體活性。雖然右旋美索芬的藥理廓型指向對於數種適應症的臨床療效，當單獨投予右旋美索芬時，其療效相較於安慰劑而言是令人失望的。

[0009]長久以來，已知在大多數人(估計涵蓋約90%的美國總人口)的體內，右旋美索芬係在肝臟進行大規模的O-去甲基作用而成為右羥嗎啡喃，右羥嗎啡喃則經CYP2D6催化而迅速排出體外(Ramachander等人於1977年期刊“J. Pharm. Sci.”第66(7)期第1047-8頁乙文；及Vetticaden等人於1989年期刊“Pharm. Res.”第6(1)期第13-9頁乙文)。CYP2D6係以高濃度存在於肝臟中並且稱作細胞色素P450酵素的氧化酵素類型中之一員(Kronbach等人於1987年期刊“Anal. Biochem.”第162(1)期第24-32頁乙文；及Dayer等人於1989年期刊“Clin. Pharmacol. Ther.”第45(1)期第34-40頁乙文)。

[0010]除了代謝右旋美索芬之外，CYP2D6亦負責人類體內之多型性異喹肱羥化作用(Schmid等人於1985年期刊“Clin. Pharmacol. Ther.”第38期第618-624頁乙文)。一任擇途徑係主要由CYP3A4與N-去甲基作用媒介而形成3-甲氧基嗎啡喃(Von Moltke等人於1998年期刊“J. Pharm.

Pharmacol.”第50期第997-1004頁乙文)。右旋嗎喃與3-甲氧基嗎啡喃皆可進一步去甲基成為3-羥基嗎啡喃，3-羥基嗎啡喃然後進行葡萄糖醛酸化作用。在大多數人的體內，將右旋美索芬轉化為右旋嗎喃的途徑是主要代謝途徑，這也是使用右旋美索芬作為探針而將個體分成CYP2D6大量代謝者與不良代謝者表現型之背後的原理(Kupfer等人於1984年期刊“Lancet”第2期第517-518頁乙文；Guttendorf等人於1988年期刊“Ther. Drug Monit.”第10期第490-498頁乙文)。約有7%的白種人顯現不良代謝者的表現型，而在華人與非洲黑人中的不良代謝者表現型之發生率還要更低(Droll等人於1998年期刊“Pharmacogenetics”第8期第325-333頁乙文)。在檢視右旋美索芬在大量與不良代謝者中增加疼痛閾值的能力之一項研究中發現，右旋美索芬的鎮痛效應在不良代謝者中顯著，但在大量代謝者中不顯著(Desmeules等人於1999年期刊“J. Pharmacol. Exp. Ther.”第288期第607-612頁乙文)。該等結果係與母體右旋美索芬而非與代謝物右旋嗎喃對於神經調節作用的直接效應相符。

【發明內容】

發明概要

[0011]如上述，針對阿滋海默氏症患者的躁動行為、攻擊行為及/或相關症狀，仍迫切需要其他增進的治療方式。本揭露內容提供治療阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之方法，且不增加嚴重不良反應的風險。

[0012]本揭露內容的第一方面係提供用於治療失智症個體的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀之一種方法，其係藉由投予與一種CYP2D6抑制劑諸如奎尼丁(Q)組合之一種右旋美索芬化合物。本揭露內容亦涵蓋在所述方法中使用右旋美索芬化合物與奎尼丁中任一者或二者之藥學上可接受的鹽類。亦可在本揭露內容所述的方法中使用奎尼丁的一類似物或一衍生物。在一實施例中，該失智症係阿滋海默氏症類型的失智症。

[0013]本揭露內容的第二方面係有關於右旋美索芬化合物與一種CYP2D6抑制劑諸如奎尼丁之組合物。本揭露內容亦涵蓋在所述組合物中使用右旋美索芬化合物與奎尼丁中任一者或二者之藥學上可接受的鹽類。該組合物可用於治療一失智症患者的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀。在該組合物中亦可使用奎尼丁的類似物或衍生物。在一實施例中，該失智症係阿滋海默氏症類型的失智症。

[0014]在一些實施例中，依據本揭露內容的第一與第二方面，右旋美索芬化合物的投藥量或用量係自每日約10毫克至每日約200毫克，而奎尼丁的投藥量或用量係自每日約0.05毫克至每日約50毫克以下。

[0015]在一些實施例中，奎尼丁的投藥量或用量係自每日約4.75毫克至每日約20毫克。在一些實施例中，右旋美索芬化合物的投藥量或用量係自每日約10毫克至每日約90毫克。

[0016]在一些實施例中，奎尼丁與右旋美索芬化合物中

任一者或二者係一藥學上可接受的鹽類形式。依據本揭露內容之藥學上可接受的鹽類係包括鹼金屬鹽類，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽；鹼土金屬鹽類，如鈣鹽、鎂鹽；離胺酸鹽類；N,N'二苳基乙二胺鹽類；氯普羅卡因(chloroprocaine)鹽類；膽鹼鹽類；二乙醇胺鹽類；乙二胺鹽類；葡甲胺鹽類；普羅卡因鹽類；三羥甲基胺基甲烷(tris)鹽類；游離酸鹽類；游離鹼鹽類；無機鹽類；硫酸鹽鹽類；鹽酸鹽鹽類；及氫溴酸鹽鹽類。在一些實施例中，右旋美索芬化合物係右旋美索芬氫溴酸鹽或氘化右旋美索芬氫溴酸鹽之形式。在一些實施例中，奎尼丁係奎尼丁硫酸鹽之形式。

[0017] 在一些實施例中，右旋美索芬化合物與奎尼丁係以一單位劑型投藥或使用。在一些實施例中，該單位劑型包括約4.75毫克、4.9毫克、9毫克或10毫克的奎尼丁(例如奎尼丁硫酸鹽)及約45毫克、34毫克、30毫克、28毫克、24毫克、23毫克、20毫克、18毫克、15毫克或10毫克的右旋美索芬化合物(例如氘化右旋美索芬氫溴酸鹽或右旋美索芬氫溴酸鹽)。在一實施例中，該單位劑型包含約10毫克的奎尼丁(例如奎尼丁硫酸鹽)及約20毫克或30毫克的右旋美索芬化合物(例如右旋美索芬氫溴酸鹽或氘化右旋美索芬氫溴酸鹽)。在另一實施例中，該單位劑型包含約9毫克的奎尼丁(例如奎尼丁硫酸鹽)及約15毫克或23毫克的右旋美索芬化合物(例如右旋美索芬氫溴酸鹽或氘化右旋美索芬氫溴酸鹽)。在另一實施例中，該單位劑型包含約4.9毫克的奎尼丁(例如奎尼丁硫酸鹽)及約18毫克、24毫克、28毫克、

30毫克或34毫克的右旋美索芬化合物(例如右旋美索芬氫溴酸鹽或氘化右旋美索芬氫溴酸鹽)。在又一實施例中，該單位劑型包含約4.75毫克的奎尼丁(例如奎尼丁硫酸鹽)及約18毫克、24毫克、28毫克、30毫克或34毫克的右旋美索芬化合物(例如右旋美索芬氫溴酸鹽或氘化右旋美索芬氫溴酸鹽)。在一些實施例中，右旋美索芬化合物與奎尼丁的單位劑型係一錠劑或一膠囊之形式。

[0018] 在一些實施例中，右旋美索芬化合物與奎尼丁係以一合併劑量或一分開劑量投藥或使用，其中右旋美索芬化合物相對於奎尼丁的重量比係約1:1以下。在一些實施例中，該重量比係約1:1、1:0.95、1:0.9、1:0.85、1:0.8、1:0.75、1:0.7、1:0.65、1:0.6、1:0.55或1:0.5或更低。同樣地，在特定實施例中，劑量中之右旋美索芬化合物相對於奎尼丁的重量比係低於約1:0.5，例如約1:0.45、1:0.4、1:0.35、1:0.3、1:0.25、1:0.2、1:0.15，或1:0.1、1:0.09、1:0.08、1:0.07、1:0.06、1:0.05、1:0.04、1:0.03、1:0.02或1:0.01，或更低。該重量比例如可約為1:0.75、約1:0.68、約1:0.6、約1:0.56、約1:0.5、約1:0.44、約1:0.39、約1:0.38、約1:0.31、約1:0.30、約1:0.29、約1:0.28、約1:0.27、約1:0.26、約1:0.25、約1:0.24、約1:0.23、約1:0.22、約1:0.21、約1:0.20、約1:0.19、約1:0.18、約1:0.17、1:0.16、約1:0.15、約1:0.14、約1:0.13、約1:0.12、約1:0.11及約1:0.10。在一些實施例中，右旋美索芬的游離鹼相對於奎尼丁的游離鹼之重量比係約1:0.68、約1:0.56、約1:0.44、約1:0.38。 在其他的特定實施例中，d6-氘化右

旋美索芬的游離鹼相對於奎尼丁的游離鹼之重量比係約1:0.30、約1:0.22、約1:0.19、約1:0.18、約1:0.16及約1:0.15。

[0019]右旋美索芬化合物與奎尼丁可依每日一個合併劑量之形式或依每日至少二個合併劑量之形式投藥或使用。在一實施例中，右旋美索芬化合物與奎尼丁係聯合投藥。

[0020]在一些實施例中，藉由使用與奎尼丁組合投藥的一種右旋美索芬化合物進行治療，而在阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀所獲致之改善，係可藉由下列一或多項評分之改善而予以測量：

- 神經精神症狀量表(NPI)之躁動行為/攻擊行為領域；
- NPI總評分；
- NPI躁動行為/攻擊行為、易怒性/不穩定性、異常的動作行為及焦慮領域之綜合評分(NPI4A)；
- NPI躁動行為/攻擊行為、易怒性/不穩定性、異常的動作行為及去抑制化行為領域之綜合評分(NPI4D)；
- NPI照顧者之苦惱-躁動行為/攻擊行為領域；
- 修正型阿滋海默氏症合作研究-對於躁動行為改變的臨床總體印象(ADCS-CGIC)評分；及/或
- 對於躁動行為改變的病患總體印象(ADCS-CGIC)評分。

[0021]在一實施例中，相較於未經治療的個體或投予一安慰劑的個體而言，該等個體之躁動行為/攻擊行為的NPI評分降低至少1.5分。

[0022]在一實施例中，相較於未經治療的個體或投予一安慰劑的個體而言，該等個體的NP14A評分係降低至少2.4分。

[0023]在一實施例中，相較於未經治療的個體或投予一安慰劑的個體而言，該等個體的NP14D評分係降低至少3.0分。

[0024]在一實施例中，相較於未經治療的個體或投予一安慰劑的個體而言，該等個體之躁動行為的ADCS-CGIC評分係提高至少0.5分。

[0025]在一實施例中，相較於未經治療的個體或投予一安慰劑的個體而言，該等個體之躁動行為的PGI-C評分係提高至少0.6分。

[0026]本申請案中所揭露的藥學製劑可選擇性地包括藥學上可接受的載體、佐劑、填料或其他藥學組成物，及可依技藝中所知的多種形式或途徑中之任一者投藥。

[0027]本申請案中所揭露的方法亦可選擇性地包括投予右旋美索芬化合物與一種CYP2D6抑制劑諸如奎尼丁，及連同其他治療劑，諸如例如已知或標識用於治療阿滋海默氏症的一或多種治療劑。

[0028]應該理解前述的一般說明與如下的詳細說明僅為例示性與說明性，其意旨係提供揭露內容之進一步的非限制性說明。

【圖式簡單說明】

[0029]圖1顯示本揭露內容的右旋美索芬化合物之一實

施例的化學結構，亦即d6-氘改質型右旋美索芬。

[0030] 圖2提供阿滋海默氏症中躁動行為的臨床研究之研究設計。“右旋美索芬/奎尼丁20/10”係指20毫克的右旋美索芬與10毫克的奎尼丁之一劑量。QD與BID係分別指每日一次與每日二次的劑量。星號(*)表示參與者在第1週訪視之前即中止，因此並無可供用於主要療效終點之任何基線後數據。

[0031] 圖3提供本申請案所述的阿滋海默氏症中躁動行為臨床研究之報導試驗的統一標準(CONSORT)病患流程圖之一示意圖。標示有†的族群係代表包括在循序平行比較設計(SPCD)中者。

[0032] 圖4說明本申請案所述的阿滋海默氏症中躁動行為臨床研究所包括的個體在第一階段中的平均NPI躁動行為/攻擊行為評分，其係採用循序平行比較設計(或SPCD)。示出各次訪視的P值，其係從以治療為固定效應及基線為共變量之共變異數分析(ANCOVA)模式計算而得。^a為所觀察的病例。

[0033] 圖5說明阿滋海默氏症中躁動行為臨床研究(採用SPCD)所包括的個體在第二階段中之平均NPI躁動行為/攻擊行為評分。示出各次訪視的P值，其係從以治療為固定效應及基線為共變量之ANCOVA模式計算而得。^a為所觀察的病例。

[0034] 圖6說明在本申請案所述的阿滋海默氏症中躁動行為臨床研究之10週的次級分析之平均NPI躁動行為/攻擊

行為評分。為期10週的次級分析僅包括在研究期間一直處於所分配之同一治療中之個體，亦即在整個研究期間經隨機分配僅接受右旋美索芬/奎尼丁或僅接受安慰劑之個體，從而模擬平行設計。示出各次訪視的P值，其係從以治療為固定效應及基線為共變量之ANCOVA模式計算而得。^a 為所觀察的病例。

[0035]圖7顯示帕羅西汀(paroxetine)與AVP-786-第1組在治療期間之平均血漿濃度。

[0036]圖8顯示帕羅西汀與AVP-786-第2組在治療期間之平均血漿濃度。

[0037]圖9顯示度洛西汀(duloxetine)與AVP-786-第3組在治療期間之平均血漿濃度。

[0038]圖10顯示度洛西汀與AVP-786-第4組在治療期間之平均血漿濃度。

【實施方式】

詳細說明

[0039]下列詳細說明與實例係說明本揭露內容的特定實施例。本技術領域的嫻熟技術人員將認知到本揭露內容的範圍涵蓋各種變化與改質作用。因此，特定實施例之說明不應被視為限制本揭露內容的範圍。

[0040]在本申請案中所引述的所有參考文獻，係包括但不限於已公開與未公開的申請案、專利及文獻參考資料，皆在此完整地併入本案以為參考資料，及據此成為本說明書的一部分。

定義

[0041]“改善”與“治療”等用語係以可互換方式使用，及包括治療性治療處置。該二用語係指改善、減少、抑制、減弱、減輕、遏制或穩定一疾病(如本申請案中所述的一疾病或疾患)或一疾病之單一症狀或一群症狀(如症候群)之發生或進行。在本申請案中所用的“治療”一詞係指緩解或減輕一個體中的一疾病之至少一種症狀。例如，就行為障礙而言，“治療”一詞可指緩解或減輕躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀及其表現出的任何組合(如擊打、咒罵、捶打、踱步、抗拒等)與相關行為(如易怒性、焦慮等)。在本揭露內容的含義之內，“治療”一詞亦表示遏止、延緩其發作(即一疾病在臨床表現前之期間)，及/或降低一疾病發生或惡化之風險。

[0042]“疾病”係指損及或干擾一細胞、組織、器官或一生物體的正常功能之任一病況或疾患。

[0043]“失智症”一詞係指歸因於器官性或心理性因素之總體心智退化；其特徵在於定向感障礙；記憶力、判斷力及智力受損；及情緒表淺而不穩定。本申請案中的失智症包括血管型失智症、缺血性血管型失智症(IVD)、額顳葉型失智症(FTD)、路易氏體失智症、阿滋海默氏失智症等。最常見的失智症形式係與阿滋海默氏症(AD)相關聯。

[0044]“阿滋海默氏症(AD)”係指進行性心智退化及其表現出記憶喪失、混淆及定向感障礙，一般在晚年發病，及通常在5至10年間導致死亡。阿滋海默氏症可由嫻熟的

神經科醫師或臨床醫師診斷出來。在一實施例中，患有阿茲海默氏症的個體係符合美國國家神經疾病與溝通障礙及中風研究所 / 阿茲海默氏症與相關疾病學會 (NINCDS/ADRDA) 針對推定存在阿茲海默氏症之標準。

[0045] “類似物”或“衍生物”一詞在本申請案中係按習用的藥學含義使用，及指在結構上與一基準分子(諸如右旋美索芬、氬化右旋美索芬或奎尼丁)類似之一分子，但已依一靶向與受控方式用一任擇取代基取代該基準分子的一或多個特定取代基，以使得產生在結構上與該基準分子類似之一分子。類似物的合成作用與篩選作用(如使用結構及/或生物化學分析)係用以辨識一已知化合物之具有改進或偏移的特性(諸如效力較高及/或對於一特定的靶向受體類型之選擇性較高、穿透哺乳類動物的血腦障壁之能力較高、副作用較少等)之略作改質版本，係藥學化學中眾所周知的一種藥物設計方法。此外，使用本技術領域的嫺熟技術人員所知之方法，可產生本揭露內容的化合物之具有增進的治療療效之類似物與衍生物，亦即具有較高的效力及/或對於一特定的靶向受體類型之選擇性較高、穿透哺乳類動物的血腦障壁之能力較高或較低(如較高或較低的血腦障壁滲透率)、較少的副作用、在個體內留存較久等。

[0046] 如本揭露內容中所用的“躁動行為”一詞係一總稱，及可指一系列的行為失調或障礙，包括攻擊行為、好鬥及過動。就本揭露內容的目的而言，該定義包括如

Cummings 等人於 2015 年 1 月期刊 “International Psychogeriatrics”第27期第01號第7-17頁乙文所述之躁動行為。概括而言，Cummings等人將躁動行為界定為：1)發生在患有認知障礙或失智症症候群的病患中；2)所表現出的行為係與情緒困擾相符；3)表現出過度的動作活動、言語或人身攻擊行為；及4)有證據顯示該等行為導致過度障礙及並非完全歸咎於另一種障礙(精神、醫學或藥品相關的障礙)。躁動行為一詞亦包括：

1)與內心的緊張感相關聯之過度的動作活動。該活動通常是無益及重複性的，及由諸如無法坐著不動、踱步、擰扭雙手及拉扯衣服之行為所組成；

2)無法就需求或混淆本身來解釋之不適當的言語、聲音或動作活動。包括諸如漫無目的遊蕩、踱步、咒罵、尖叫、咬及打鬥之行為；

3)在一特定環境中之具破壞性、不安全或干擾照護進行之聲音或動作行為。如發出聲音、動作失調、攻擊性及抗拒照護；

4)讓他人得知該個體正經歷不愉快的激動狀態及在介入減少內在與外在刺激後仍維持不變之該等行為，介入性治療處置包括處理抗拒情況、緩解令人厭惡的身體徵象、減少所積累壓力的來源；及

5)該個體拒絕合作、不讓人幫忙或者難以處理之該等行為。

[0047]如本申請案所用之“相關症狀”一詞係指與一病

患相關聯之症狀，而該病患係符合一認知障礙或失智症症候群(如阿茲海默氏症、額顳葉型失智症、路易氏體失智症、血管型失智症、其他失智症、一種前失智症認知障礙症候群諸如輕微認知障礙或其他認知性疾患)之標準。相關症狀例如包括與所觀察到或推斷的情緒困擾證據(情緒的快速變化、易怒、脾氣爆發)相關之行為。在一些情況下，該行為在至少為期兩週之期間係持續性或經常復發的，及代表不同於患者平時的行為。“相關症狀”一詞亦包括過度的動作活動(實例包括：踱步、來回擺動、做手勢、指指點點、煩躁不安、進行重複性舉止)；言語攻擊(如大呼小叫、用過大的聲音說話、罵髒話、尖叫、呼喊)；人身攻擊(如抓取、推擠、推、抗拒、擊打別人、踢物體或人、抓傷、咬、投擲物體、擊打自己、摔門、撕東西、毀壞財物)。

[0048]在論及有效成分時所用的“組合物”一詞係在本申請案中用於界定單一藥學組成物(調配物)，其包含本揭露內容的二種藥物(亦即右旋美索芬化合物與奎尼丁)；或用於界定待聯合投藥之二種不同的藥學組成物(調配物)，各包含本揭露內容之一種單一藥物(亦即右旋美索芬化合物或奎尼丁)。

[0049]在本揭露內容的含義之內，“聯合投藥作用”一詞係用於指右旋美索芬化合物與奎尼丁在一組成物中的同時投藥作用，或在不同組成物中的同時投藥作用，或循序投藥作用。循序投藥作用若要被視為“聯合投藥作用”，則

右旋美索芬化合物與奎尼丁需間隔一段時間投藥，使得以在一個體中針對一中樞神經系統(CNS)疾患的一相關行為障礙產生治療、預防、遏止、延緩其發作及/或降低其發生風險之有益效應。例如在一些實施例中，右旋美索芬化合物與奎尼丁在同一天投藥(如每日各投藥一次或二次)。

[0050]如本申請案所用之總NPI評分，係標準12項NPI領域的綜合評分。NPI係在包括失智症在內的多種疾病情況下用於評估精神病理學之一種經過驗證的臨床工具。NPI係一種回顧性照顧者-知情者訪談，其涵蓋12項神經精神病學症狀領域：妄想、幻覺、躁動行為/攻擊行為、煩躁/憂鬱、焦慮、欣快症/興高采烈、淡漠/漠不關心、去抑制化行為、易怒性/不穩定性、異常的動作行為、夜間行為失調及食慾/飲食失調。定稿的NPI訪談係包括針對各症狀領域之一綜合篩選問題；當一篩選問題引發陽性回應時，則有要接續提出之關乎領域特定行為的一系列問題。一領域內的神經精神病學表現係由照顧者同時按頻率(0至4)與嚴重性(1至3)進行評分，而獲得各正面認同領域之1至12的綜合(頻率x嚴重性)症狀領域評分。已在頻率與嚴重性評量表中界定了定錨點，以提高照顧者的回應之可信度。在藉由評分0(毫不苦惱)至5(極度苦惱)所定錨的量表上，就各陽性神經精神病學症狀領域來評定照顧者之苦惱分數。如本申請案所用之NPI4A評分，係包含NPI躁動行為/攻擊行為、異常的動作行為、易怒性/不穩定性及焦慮領域之綜合評分。如本申請案所用之NPI4D評分，係包含

NPI躁動行為/攻擊行為、異常的動作行為、易怒性/不穩定性及去抑制化行為領域之綜合評分。

[0051]在論及劑量或量時所用的“治療有效”一詞係指一化合物或藥學組成物的量，其在投藥至有需要的一個體時足以產生一所欲活性。在本申請案中，當“治療有效量/劑量”一詞用於包含右旋美索芬化合物的藥學組成物時，其係可與“神經學上有效量/劑量”一詞互換使用，及係指一化合物或藥學組成物的量/劑量，其足以產生一有效的神經學反應，亦即在投藥至一個體時改善與一中樞神經系統疾患相關聯的一行為障礙。

[0052]與本揭露內容的組成物結合使用之“藥學上可接受的”一詞，係指當投藥至一個體(如人類)時，該組成物的分子實體及其他成分係生理上可耐受的，及通常不會產生不良反應。在一些實施例中，“藥學上可接受的”一詞係指由聯邦政府或州政府的主管機關核准，或指在美國藥典或其他一般公認的藥典中列為適用於哺乳類動物及尤其適用於人類。

[0053]用於本揭露內容的藥學組成物之“載體”一詞，係指伴隨一活性化合物(如右旋美索芬化合物或奎尼丁)投藥之一稀釋劑、賦形劑或載劑。該藥學載體可為無菌液體，諸如水、鹽水溶液、右旋糖水溶液、甘油水溶液；及油類，包括該等來自石油、動物、植物或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。適宜的藥學的載體係述於由E. W. Martin主編之“雷明頓製藥學(Remington's

Pharmaceutical Sciences)”乙書第18版。

[0054]如本申請案所用之“個體”一詞包括一哺乳類動物(如一嚙齒動物諸如小鼠或大鼠)。在一些實施例中，該詞係指呈現與一中樞神經系統疾患相關的一行為障礙之人類，該行為障礙諸如躁動行為及/或攻擊行為。“個體”一詞亦包括呈現失智症的神經精神病學症狀或行為症狀之一人類。

[0055]應理解在所合成的化合物中存在天然同位素豐度的一些變化，其係取決於合成作用中所用的化學原料來源。因而，右旋美索芬的一製劑將固有地含有少量的氘化及/或含¹³碳的同位素異數體(isotopologue)。儘管存在該變異，相較於本揭露內容的化合物之穩定的同位素取代程度，天然豐度的穩定氫與碳同位素之濃度係微小且無關緊要的。如見Wada E等人於1994年期刊“*Seikagaku*”第66期第15頁乙文；Ganes L Z等人於1998年期刊“*Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*”第119期第725頁乙文。在本揭露內容的一化合物中，當一特定位置經指定而具有氘時，應理解在該位置的氘豐度係顯著大於氘的天然豐度，即一般約為0.015%。在經指定具有氘的一位置上，該化合物中經指定為氘的各原子所具有的最低同位素富集係數係通常至少3000(納入45%的氘)。

[0056]如本申請案所用之“同位素富集係數”一詞係指一特定同位素的同位素豐度與天然豐度之間的比率。

[0057]在其他實施例中，本揭露內容的一化合物針對

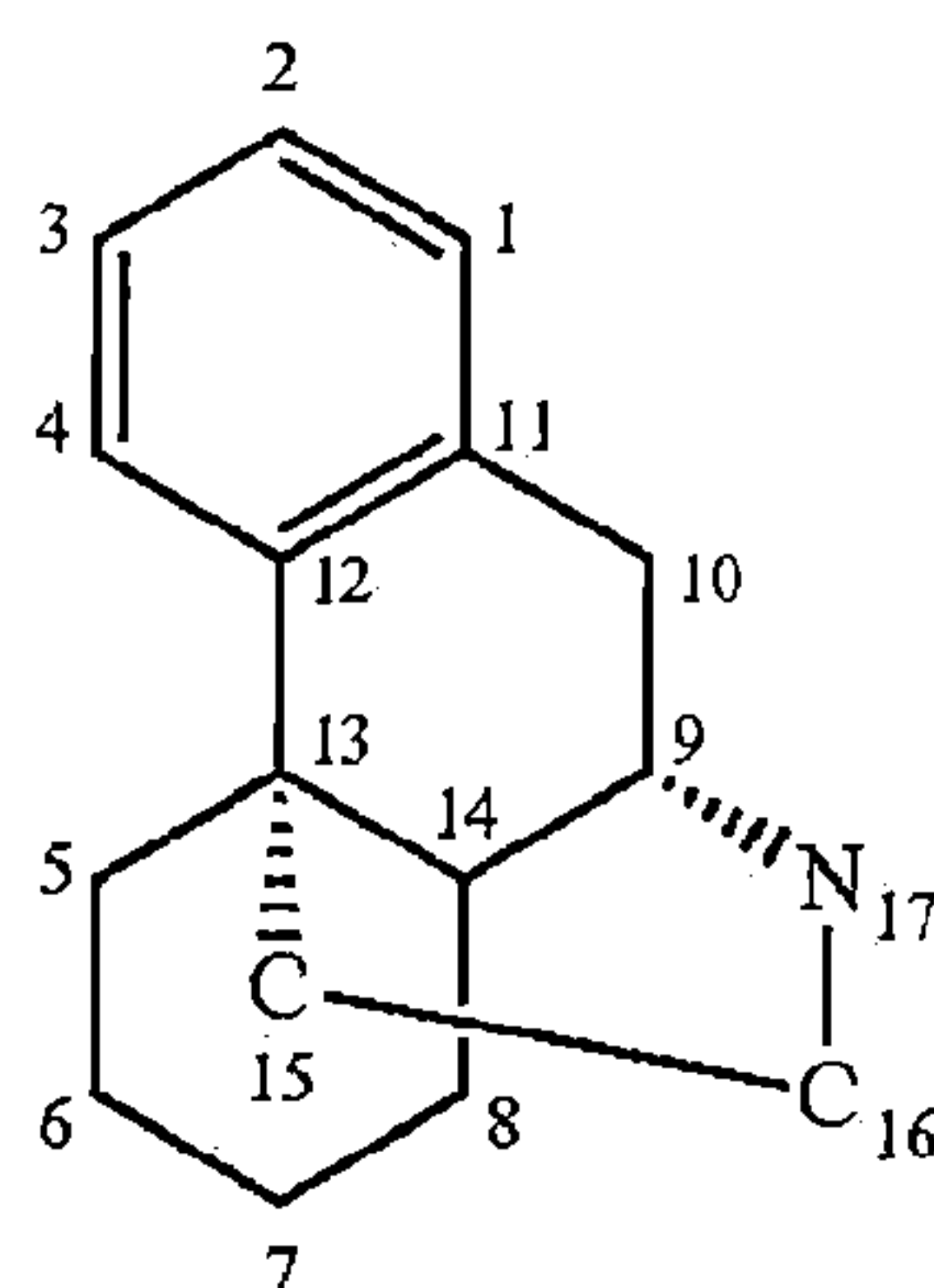
各指定的氘原子所具有的同位素富集係數如下：至少3500(在各指定的氘原子納入52.5%的氘)，至少4000(納入60%的氘)，至少4500(納入67.5%的氘)，至少5000(納入75%的氘)，至少5500(納入82.5%的氘)，至少6000(納入90%的氘)，至少6333.3(納入95%的氘)，至少6466.7(納入97%的氘)，至少6600(納入99%的氘)，或至少6633.3(納入99.5%的氘)。

[0058]在本揭露內容的化合物中，未特別指定為特定同位素的任何原子係指代表該原子的任何穩定同位素。除非另有說明，否則當一位置特別指定為“H”或“氫”時，應理解該位置所具有的氫係按天然豐度同位素組成。

[0059]“同位素異數體”一詞係指除了在一或多個位置的同位素組成之外，如氫相對於氘，其所具有的化學結構與化學式係與本揭露內容的一特定化合物相同之一物種。因而，一同位素異數體與本揭露內容的一特定化合物之差異僅在於其同位素組成上。

[0060]如本申請案所用之“化合物”一詞係意欲包括其任一鹽類、溶劑化物或水合物。為了便於在本申請案中使用，“右旋美索芬化合物”一詞將包括下列詞彙：右旋美索芬；或氘化右旋美索芬；或右旋美索芬的一類似物或一衍生物；或氘化右旋美索芬的一類似物或衍生物。

[0061]一般而言，本揭露內容的右旋美索芬化合物係在稱作“嗎啡喃”結構的構形中具有四個分子環，其係如下所示：



[0062]如所示，所顯示的碳原子係按常規方式編號，而與碳原子9及13偶合之楔形鍵表明該等鍵係升起在嗎啡喃結構中的其他三個環的平面之上。

[0063]在一酸與該化合物的一鹼性基團諸如胺基官能基之間，或者在一鹼與該化合物的一酸性基團諸如羧基官能基之間，形成本揭露內容的一化合物之一鹽類。依據另一實施例，該化合物係一藥學上可接受的酸加成鹽。

[0064]通常用於形成藥學上可接受的鹽類之酸係包括無機酸，諸如氫二硫化物、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸及磷酸；以及包括有機酸，諸如對甲苯磺酸、水楊酸、酒石酸、酸式酒石酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、苯磺酸(besyllic acid)、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、乳酸、草酸、對溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸及乙酸，以及相關的無機酸與有機酸。該等藥學上可接受的鹽類因而包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化

物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽(decanoate)、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、癸酸鹽(caprate)、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、對苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 β -羥基丁酸鹽、羥乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、杏仁酸鹽及其他鹽類。在一實施例中，藥學上可接受的酸加成鹽包括與無機酸如鹽酸與氫溴酸所形成者，及包括與有機酸如順丁烯二酸所形成者。

[0065]在一些實施例中，藥學上可接受的鹽類係包括鹼金屬鹽類，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽；鹼土金屬鹽類，如鈣鹽、鎂鹽；離胺酸鹽類；N,N'-二苄基乙二胺鹽類；氯普羅卡因(chloroprocaine)鹽類；膽鹼鹽類；二乙醇胺鹽類；乙二胺鹽類；葡甲胺鹽類；普羅卡因鹽類；三羥甲基胺基甲烷(tris)鹽類；游離酸鹽類；游離鹼鹽類；無機鹽類；硫酸鹽類；鹽酸鹽類；及氫溴酸鹽類。

[0066]除非另外指明，本申請案中所述的劑量係分別指右旋美索芬化合物與奎尼丁的氫溴酸鹽與硫酸鹽類形式。基於該項資訊，本技術領域的嫺熟技術人員可計算有效成分的個別游離酸或游離鹼之對應劑量。本技術領域的

嫻熟技術人員可計算右旋美索芬的鹽類之分子量及右旋美索芬的游離鹼之分子量，及使用該比值計算游離鹼以及鹽類的適當劑量。例如可投藥或使用劑量為15毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽(具分子式 $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$)及9毫克的奎尼丁硫酸鹽(具分子式 $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$)，及其係對應於約11毫克的右旋美索芬與7.5毫克的奎尼丁。其他劑量例如包括23毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與9奎尼丁硫酸鹽(對應於約17毫克的右旋美索芬與約7.5毫克的奎尼丁)；20毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與10奎尼丁硫酸鹽(對應於約15毫克的右旋美索芬與8.3毫克的奎尼丁)；30毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與10奎尼丁硫酸鹽(對應於約22毫克的右旋美索芬與8.3毫克的奎尼丁)。

[0067]可投予劑量為24毫克的d6-氘化右旋美索芬氫溴酸鹽(具分子式 $C_{18}H_{19}D_6NO \cdot HBr \cdot H_2O$)及4.75毫克的奎尼丁硫酸鹽(具分子式 $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$)，其係對應於約18毫克的右旋美索芬與3.96毫克的奎尼丁。d6-氘化右旋美索芬的其他劑量例如包括34毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.75奎尼丁硫酸鹽(對應於約25.18毫克的d6-右旋美索芬與約3.96毫克的奎尼丁)；18毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約13.33毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；24毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約17.78毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；28毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約20.74毫克的d6-右旋美索芬

與4.08毫克的奎尼丁)；30毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約22.22毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；34毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約25.18毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)。

[0068]如本申請案所用之“水合物”一詞，係指進一步包括藉由非共價分子間作用力所結合之化學計算量或非化學計算量的水之一化合物。

[0069]如本申請案所用之“溶劑化物”一詞，係指進一步包括藉由非共價分子間作用力所結合之化學計算量或非化學計算量的溶劑之一化合物，該溶劑諸如水、丙酮、乙醇、甲醇、二氯甲烷、2-丙醇之類。

[0070]本揭露內容的化合物(如具後述化學式I的化合物)可因為例如氘取代作用或其他方式之故，而含有一個非對稱碳原子。因此，本揭露內容的化合物能以個別鏡像異構物或二個鏡像異構物的混合物之形式存在。因此，本揭露內容的一化合物將包括外消旋混合物；也包括單獨的個別立體異構物，而實質上不含另一種可能的立體異構物。如本申請案所用之“實質上不含其他立體異構物”一詞，係指所存在的其他立體異構物少於25%；在一些實施例中，所存在的其他立體異構物係少於10%；在一些實施例中，所存在的其他立體異構物係少於5%；及在一些實施例中，所存在的其他立體異構物係少於2%，或所存在的其他立體異構物係少於“X”%(其中X係介於0與100之間

的一數字及包括0與100在內)。獲得或合成一特定化合物的個體鏡像異構物之方法係技藝中眾所周知，並且可根據實際情況而應用在最終化合物或起始原料或中間產物之上。

[0071]如本申請案所用之“安定化合物”一詞所指的化合物，係具有足以促成其等製造作用之穩定性，及在一段充分的時間內維持該化合物的完整性，使其適用於本申請案所詳述的目的(如調配成治療用產品、用於生產治療用化合物之中間產物、可分離或可儲存的中間化合物；用於治療對於治療劑有反應之一疾病或病況)。

[0072]“D”係指氘。

[0073]“立體異構物”係指鏡像異構物與非鏡像異構物。

[0074]在本說明書中，一變項可泛指(如“各R”)或可特指(如 R^1 或 R^2)。除非另有說明，當一變項係泛指時，其係意欲包括該特定變項的所有具體實施例。

[0075]如本申請案所用之“包含”一詞係與“包括”、“含有”或“特徵在於”同義，及係包容性或開放式的，及不排除其他未引述的元件或方法步驟。

[0076]應理解用於表達說明書中所用成分、反應條件等的量之所有數值，在所有情況下皆用“約”用語來修飾。因此，除非另外說明不然，本申請案所記載的數值參數係近似值，及可依所欲性質而變化。就最低限度而言，及並非試圖在對於本申請案主張優先權之任何申請案中任何請

求項的範圍上限制等同原則之施用而言，各數值參數之解釋應鑑於有效數字的數目及常規的四捨五入法。

治療性化合物

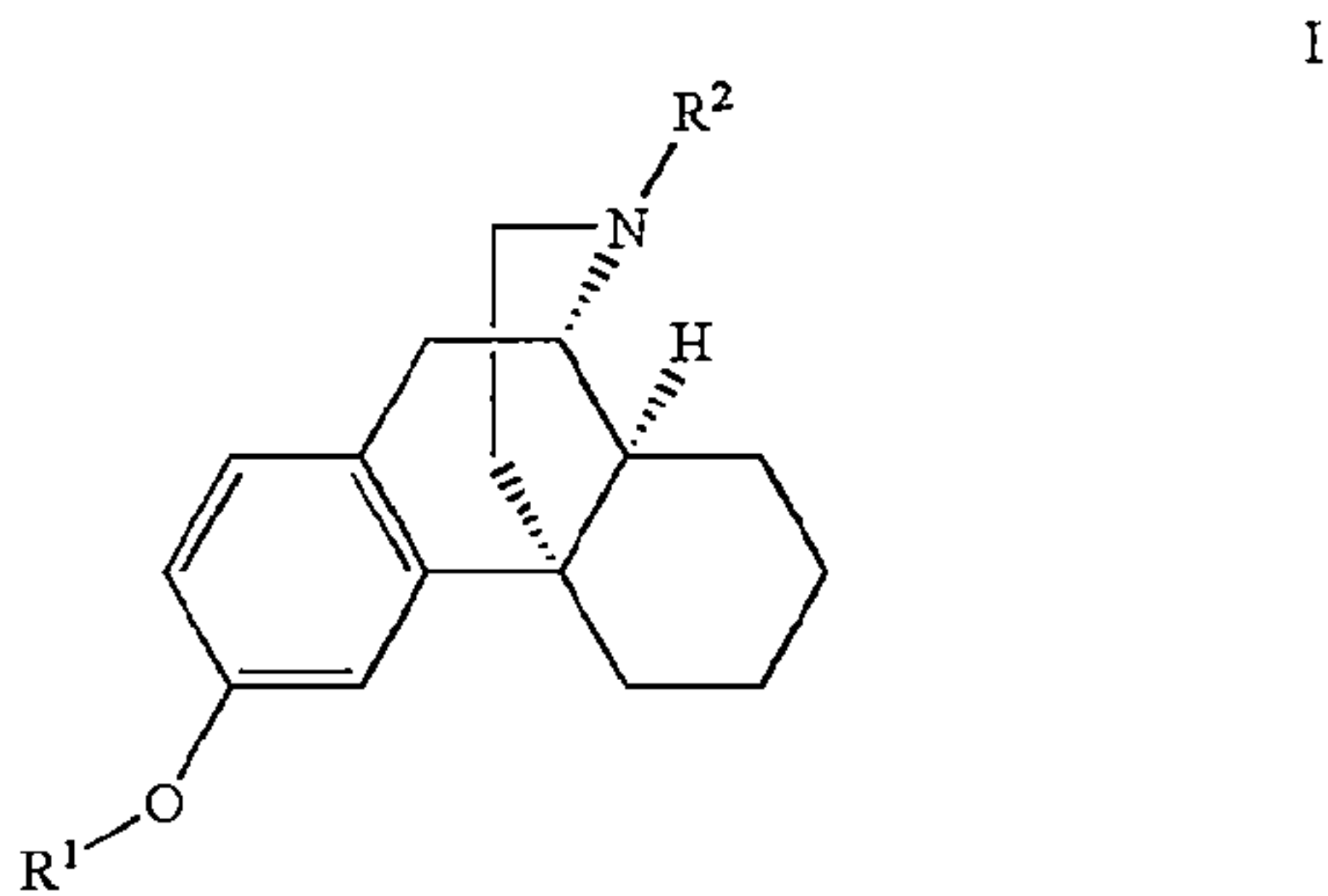
[0077]右旋美索芬(DM)係可待因(codeine)類似物左啡諾(levorphanol)之非類鴉片d-異構物，及在過去約50年曾廣泛作為非處方(OTC)鎮咳劑。右旋美索芬的藥理學複雜，對於數種不同的受體具有結合親和力，而主要活性係針對中樞神經系統(CNS)。眾所周知的右旋美索芬活性係作用為N-甲基-D-天門冬胺酸鹽(NMDA)受體之一種弱的非競爭型拮抗劑($K_i=1500$ nM)(Tortella等人於1989年期刊“Trends Pharmacol Sci.”第10(12)期第501-7頁乙文；Chou YC等人於1999年期刊“Brain Res.”第821(2)期第516-9頁乙文；Netzer R等人於1993年期刊“Eur J Pharmacol.”第238(2-3)期第209-16頁乙文；Jaffe DB等人於1989年期刊“Neurosci Lett.”第105(1-2)期第227-32頁乙文)，及具有抗麩胺酸鹽興奮性活性的相關潛力。右旋美索芬係一強效的 σ -1促效劑(Zhou GZ等人於1991年期刊“Eur J Pharmacol.”第206(4)期第261-9頁乙文；Maurice T等人於2001年期刊“Brain Res Brain Res Rev.”第37(1-3)期第116-32頁乙文；Cobos EJ等人於2008年期刊“Curr Neuropharmacol.”第6(4)期第344-66頁乙文)，($K_i=200$ nM)，及以高親和力與血清素轉運子結合(SERT； $K_i=40$ nM)。雖然右旋美索芬對於去甲基腎上腺素轉運子的親和力僅為中等($K_i=13$ μ M)，其可有效抑制去甲基腎上腺素之回收($K_i=240$ nM)(Codd EE等人

於1995年期刊“J Pharmacol Exp Ther.”第274(3)期第1263-70頁乙文)。右旋美索芬係 $\alpha 3\beta 4$ 菸鹼型乙醯膽鹼受體之拮抗劑，據報導IC50值(產生50%抑制作用之濃度)為0.7 μ M(Damaj等人於2005年期刊“J Pharmacol Exp Ther.”第312(2)期第780-5頁乙文)。

[0078]因著該等交互作用中之一或多者的結果，右旋美索芬降低鉀刺激型麩胺酸鹽釋出作用(Annels SJ等人於1991年期刊“Brain res.”第564(2)期第341-3頁乙文)，及調控單胺(血清素、去甲基腎上腺素及多巴胺)神經傳導作用(Codd EE等人於1995年期刊“J Pharmacol Exp Ther.”第274(3)期第1263-70頁乙文；Maurice T等人於2009年期刊“J Pharmacol Exp Ther.”第124(2)期第195-206頁乙文；Maurice T等人於1997年期刊“Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry”第21(1)期第69-102頁乙文)。右旋美索芬對於 $\alpha 3\beta 4$ 菸鹼型乙醯膽鹼受體的拮抗作用(Damaj MI等人於2005年期刊“J Pharmacol Exp Ther.”第312(2)期第780-5頁乙文)可應用在一些中樞神經系統運動障礙與成癮上(Silver AA等人於2001年期刊“J Am Acad Child Adolesc Psychiatry”第40(9)期第1103-10頁乙文)。當單獨投藥時，右旋美索芬在肝臟中主要迅速代謝成為右羥嗎喃(DX)，造成生物可利用性過低，因而限制中樞神經系統的曝露。雖然右羥嗎喃所交互作用的一些受體係與右旋美索芬相同，但對於關鍵受體的親和力卻不同，其迅速進行葡萄糖醛酸苷共軛作用，進而大幅阻止其穿越血腦障壁，因而降低所

開立劑量對於中樞神經系統的效應(Church J等人於1985年
期刊“Eur J Pharmacol.”第 111(2)期 第 185-90 頁 乙 文 ；
Franklin PH等人於1992年期刊“Mol Pharmacol.”第41(1)期
第134-46頁乙文)。

[0079]本揭露內容提供具化學式I的一化合物，包括其
藥學上可接受的鹽類、溶劑化物及水合物：



其中，R¹係選自CH₃、CH₂D、CHD₂及CD₃；及R²係選自
CH₃、CH₂D、CHD₂及CD₃。

[0080]具有至少一個氘之如化學式I的所有化合物係稱
作氘化右旋美索芬。在一實施例中，R¹與R²皆為CD₃。該
化合物亦稱作d6-右旋美索芬或d6-DM。在另一實施例中，
R¹與R²中僅一者為CD₃。

[0081]在又一實施例中，該化合物係選自表1所列化合
物中的任一者。

表1：具化學式I之例示性化合物

化合物編號	R ¹	R ²
100	CD ₃	CH ₃
101	CD ₃	CD ₃
102	CD ₂ H	CD ₃
103	CD ₃	CD ₂ H
104	CH ₃	CD ₃

105	CH ₂ D	CH ₂ D
106	CH ₂ D	CD ₃
107	CD ₃	CH ₂ D
108	CH ₃	CH ₃

[0082]在另一組的實施例中，上述或下列任一實施例中之未指定為氘的任何原子，係以其天然同位素豐度存在。

[0083]在另一組的實施例中，進行具化學式I的化合物之分離或純化，例如，所存在之具化學式I的化合物純度係分別為所存在之具化學式I的同位素異數體總量之至少50重量%(如至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%或99.9%)。因而，在一些實施例中，包含具化學式I的一化合物之一組成物可包括該化合物的同位素異數體之一分布，前提在於至少50重量%的同位素異數體係所述的化合物。

[0084]在一些實施例中，具化學式I的化合物中所指定具有氘之任一位置，係在具化學式I的化合物所指定位置具有至少45%(如至少52.5%，至少60%，至少67.5%，至少75%，至少82.5%，至少90%，至少95%，至少97%，至少99%或至少99.5%)的最低氘納入作用。因而，在一些實施例中，包含具化學式I的一化合物之一組成物可包括該化合物的同位素異數體之一分布，前提在於至少45%的同位素異數體在所指定位置包括一個氘。

[0085]在一些實施例中，具化學式I的一化合物係“實

質上不含有”該化合物的其他同位素異數體，例如，所存在的其他同位素異數體係低於50%、低於25%、低於10%、低於5%、低於2%、低於1%或低於0.5%。

[0086]一般的合成化學家即可輕易完成具化學式I的化合物之合成作用。相關程序及中間產物例如揭露於Kim H C等人於2001年期刊“*Bioorg Med Chem Lett*”第11期第1651頁乙文及Newman A H等人於1992年期刊“*J Med Chem*”第35期第4135頁乙文。

[0087]可使用對應的氘化型及選擇性地其他含有同位素的試劑及/或中間產物，進行該等方法，而合成本申請案中所述的化合物；或引用技藝中所知用於將同位素原子導入一化學結構中之標準合成操作程序。

[0088]氘化(d6)-右旋美索芬(d6-DM)(圖1)係右旋美索芬的一種氘化同位素，其中用氘置換位於特定位置上的6個氫原子。氘係氫的一種安定、非放射性同位素，且普遍存在於環境中，及包括普遍存在於水中。在醫學研究中經常使用穩定同位素，其用於從新生兒到成人之各年齡層人們的歷史悠久。氘最常在PK與代謝研究中用於示蹤劑層面。相較於每日來自天然來源諸如水之曝露量，預計在氘化治療性藥物的長期投藥期間之預期曝露水平亦相當低。例如，來自30毫克劑量的d6-右旋美索芬之曝露量估計約相當於20毫升(0.7盎司)的水。這是基於水中氘的天然豐度為0.0156%，及假設所攝取的所有d6-右旋美索芬(分子量為277.43)劑量將代謝成為d3-右旋嗎喃(d3-DX)，及釋出氘

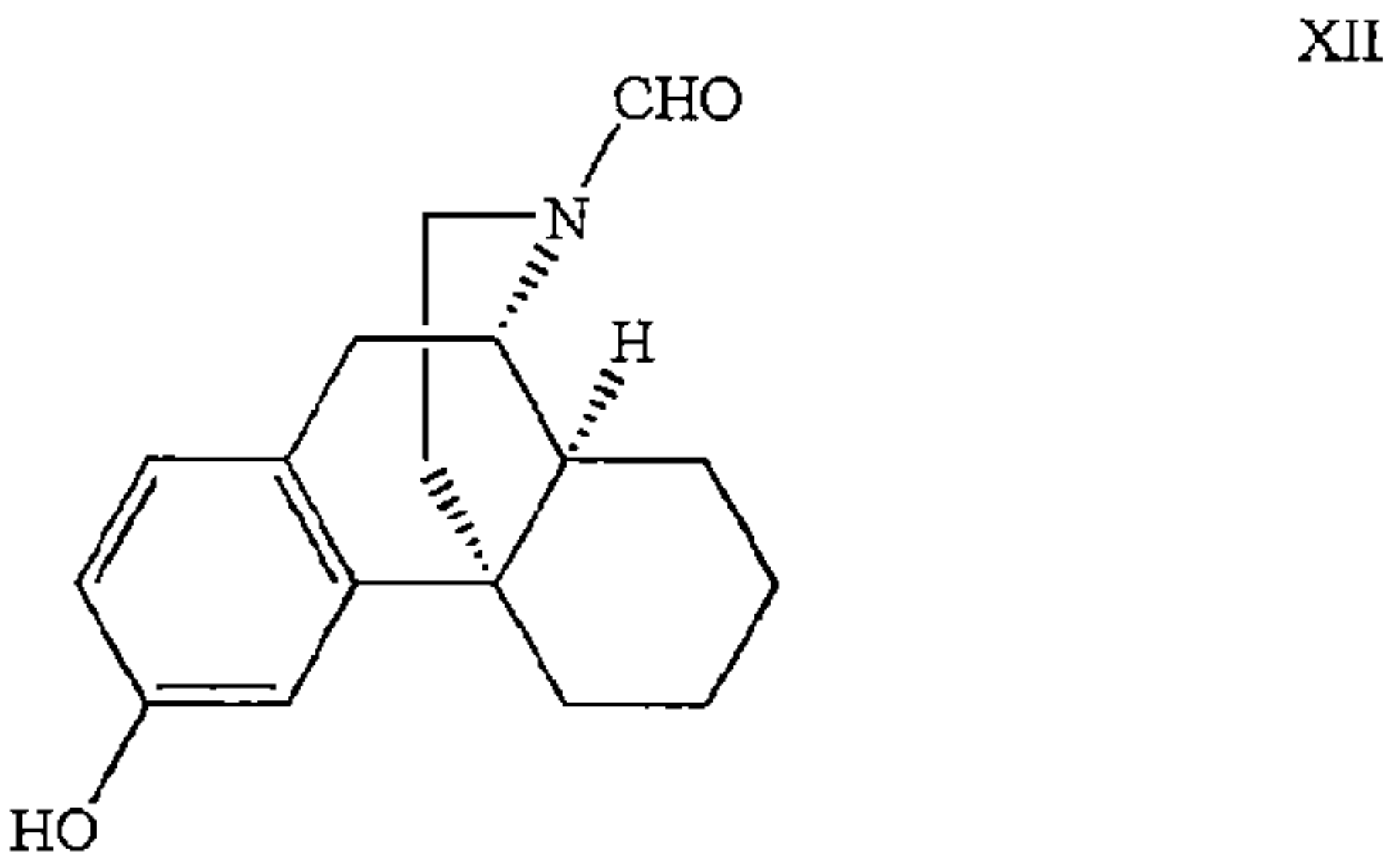
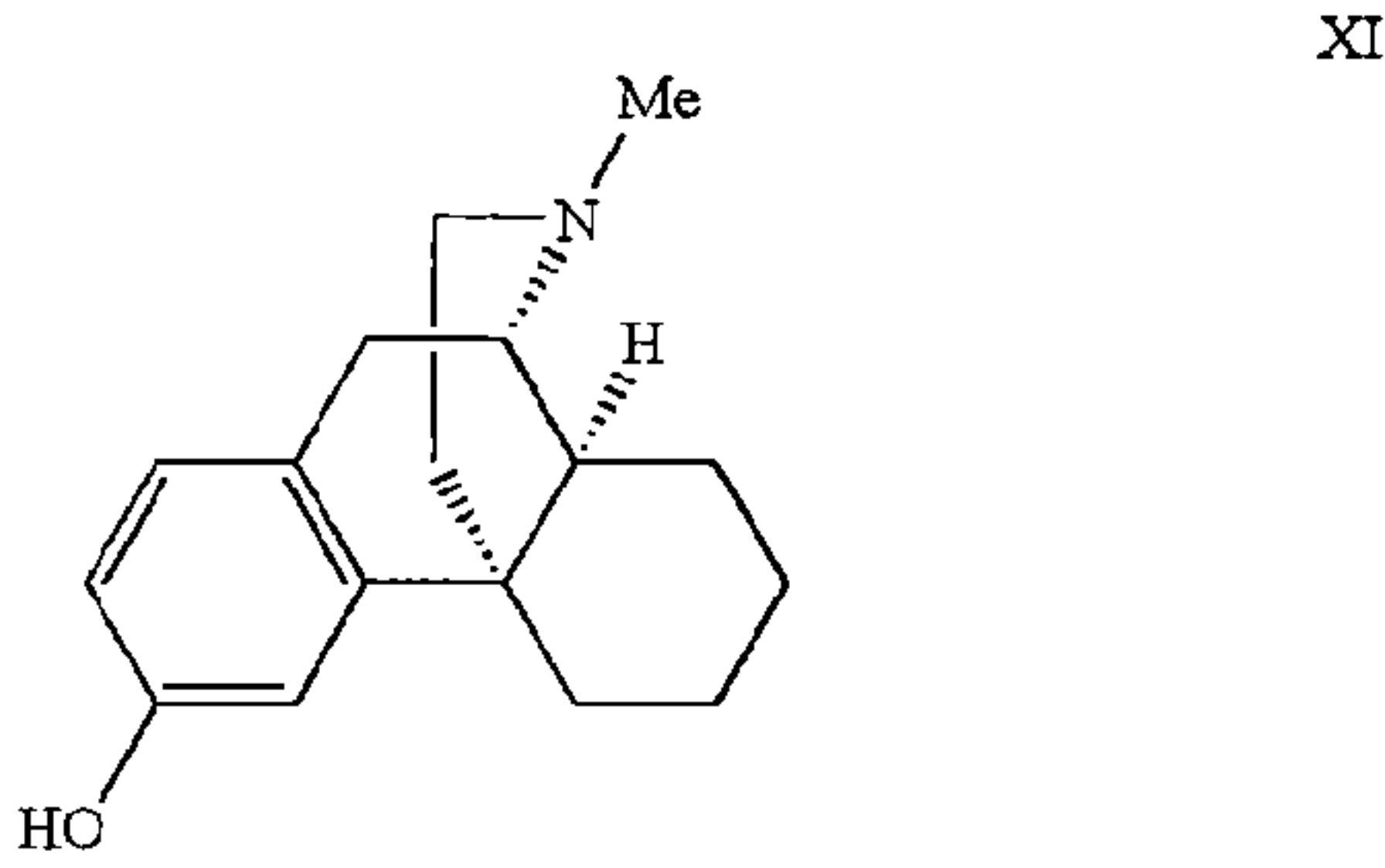
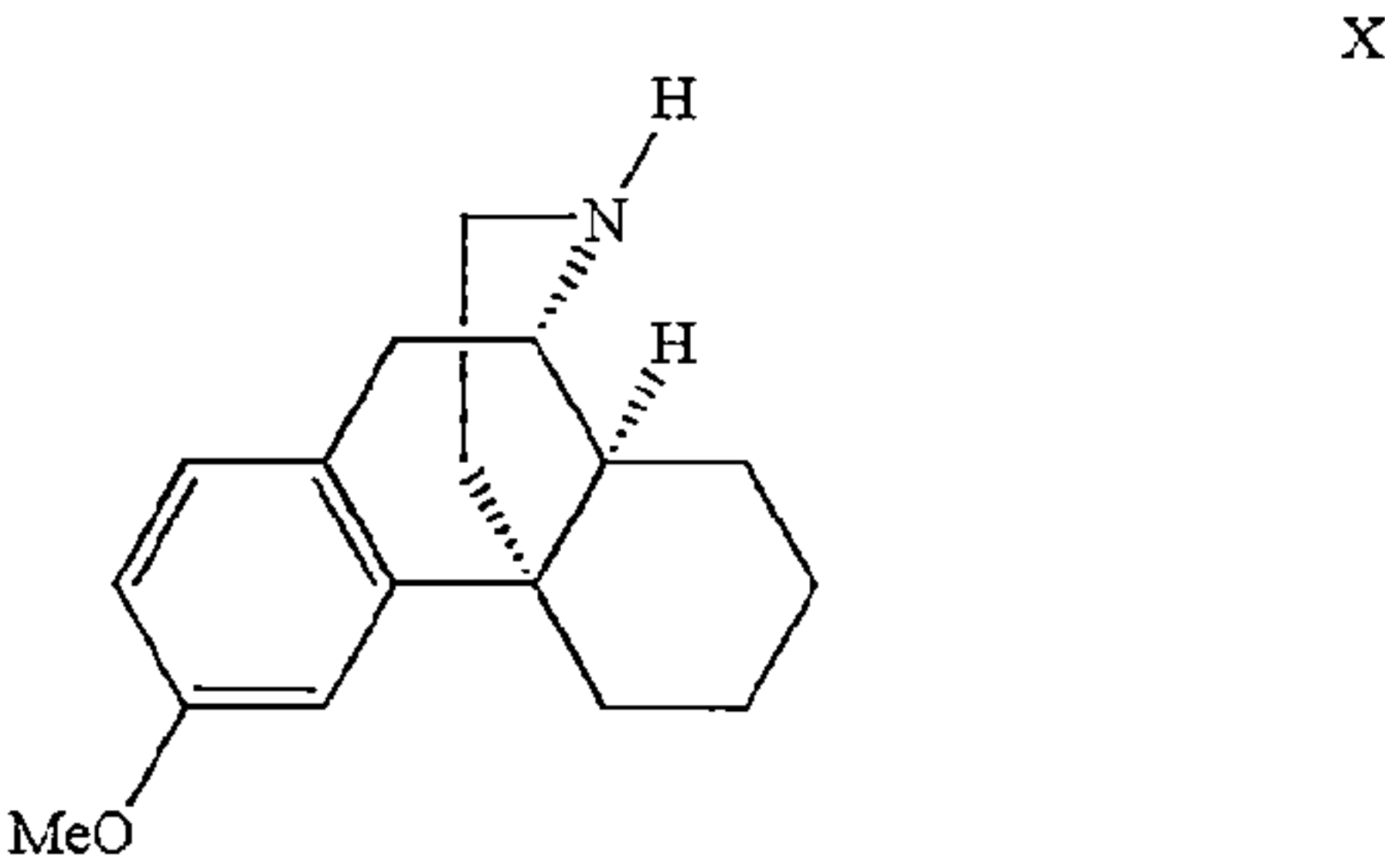
化水(分子量為20.03)。後者的假設高估了所釋出的氘化水量，但提供關乎所攝取氘的對比量之一個概念。

[0089] 本案發明者用氘化右旋美索芬進行的藥理學研究顯示，氘化作用並未改變右旋美索芬的基礎藥理學。PK與藥物代謝研究指出，d6-右旋美索芬的代謝途徑係與右旋美索芬相同。藉由氘的取代作用，最容易讓藉由CYP2D6的代謝作用受到抑制。試管內代謝研究亦指出，d6-右旋美索芬與右旋美索芬(在包括人類在內的不同物種中)的代謝作用產生相同的代謝物，亦即相較於右旋美索芬，並未辨識出d6-右旋美索芬產生任何獨特的代謝物。一項組織分布研究顯示，來自經¹⁴碳標記的d6-右旋美索芬(¹⁴C-d6-DM)與來自經¹⁴碳標記的右旋美索芬(¹⁴C-DM)的放射性標記之分布類似。使用d6-右旋美索芬進行的毒理學研究顯示，在可相比的曝露下，d6-右旋美索芬與右旋美索芬的劑量限制性毒性(DLT)係可相比及係基於與中樞神經系統效應相關聯的不良臨床症狀。在使用d6-右旋美索芬/奎尼丁進行之一項為期13週的毒性研究中，該研究包括高劑量的右旋美索芬/奎尼丁以供比較，所評估的毒性測量項目顯示d6-右旋美索芬/奎尼丁與非氘化右旋美索芬/奎尼丁所得的研究結果相近。

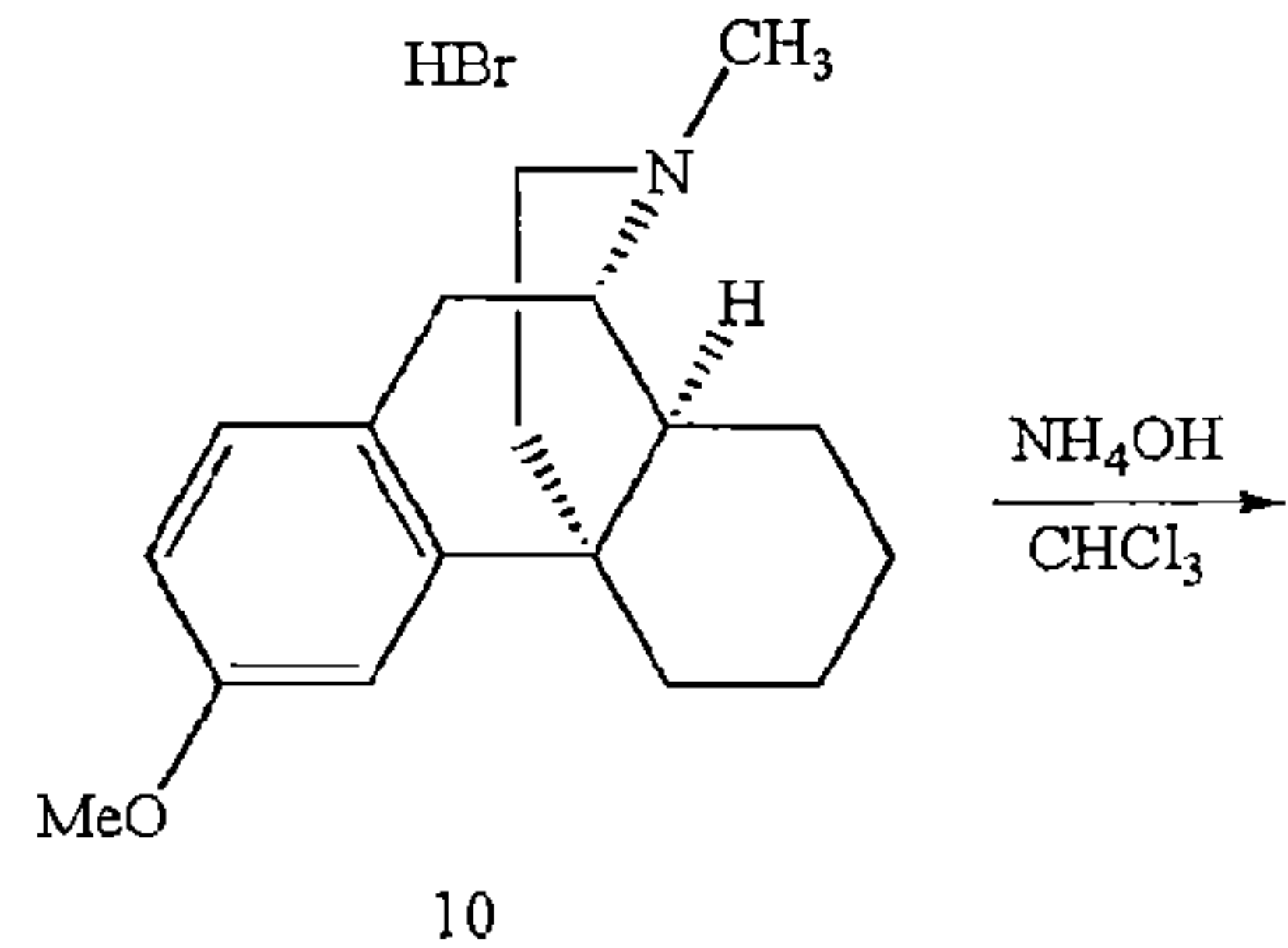
例示性合成作用

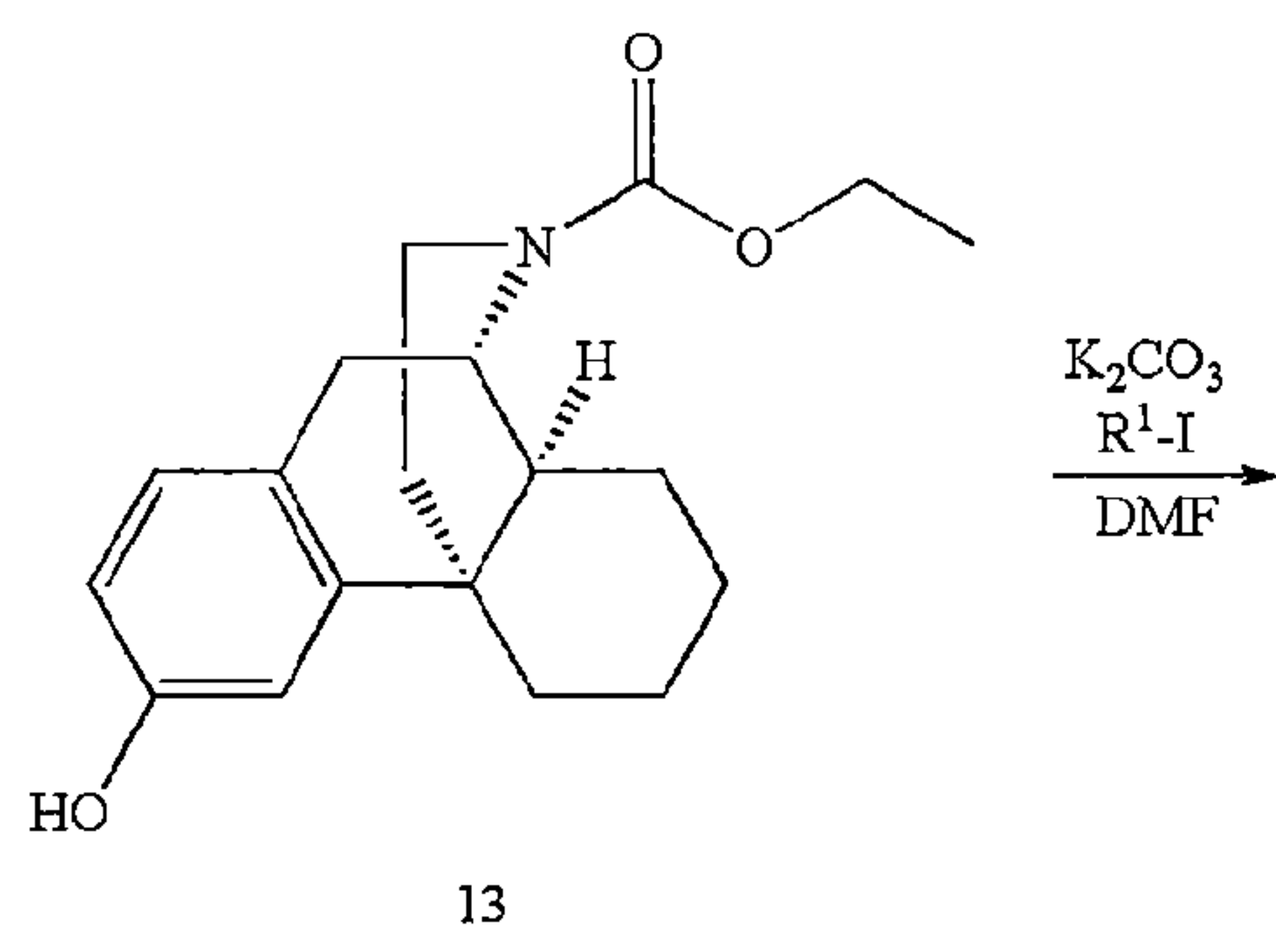
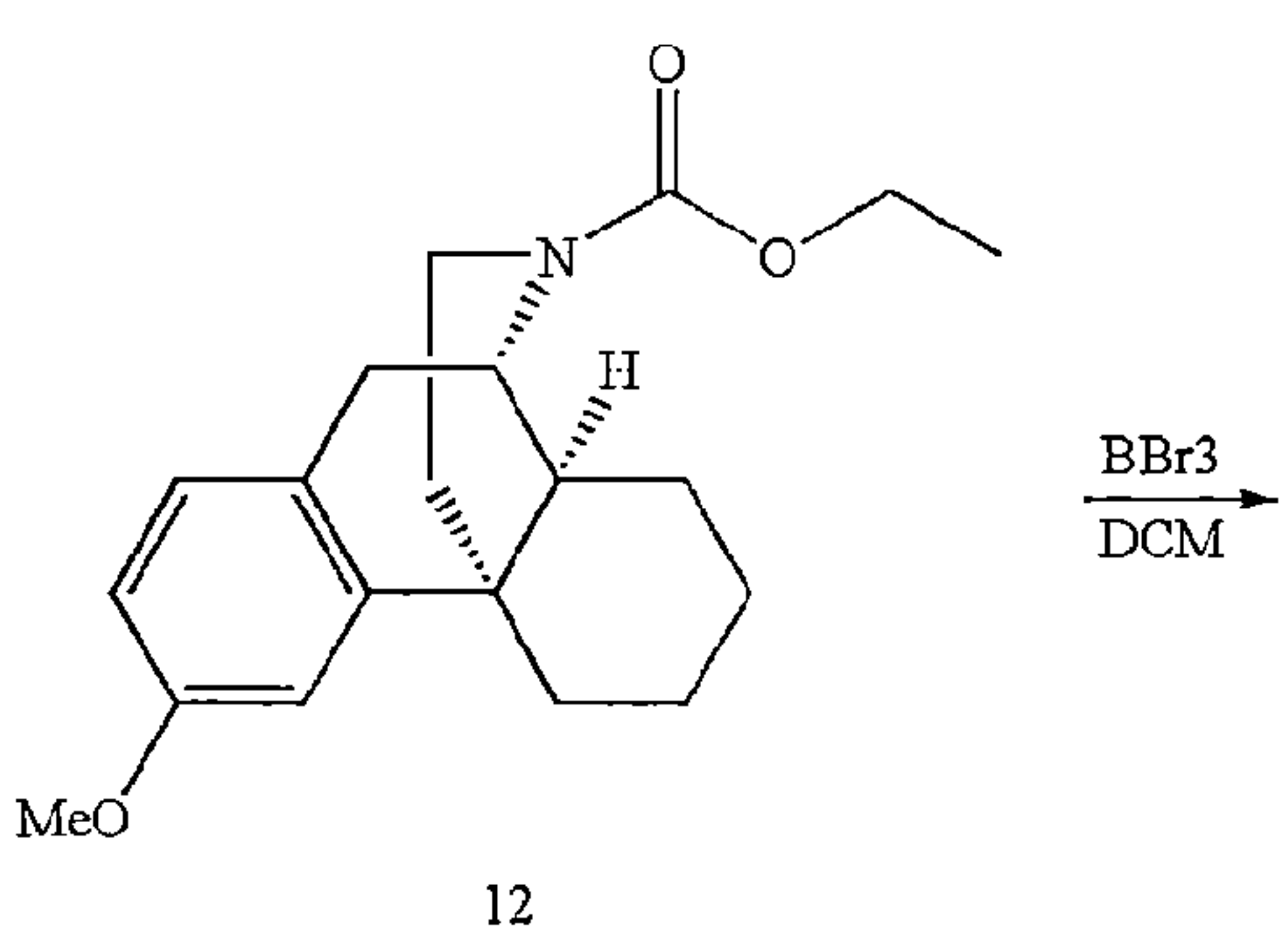
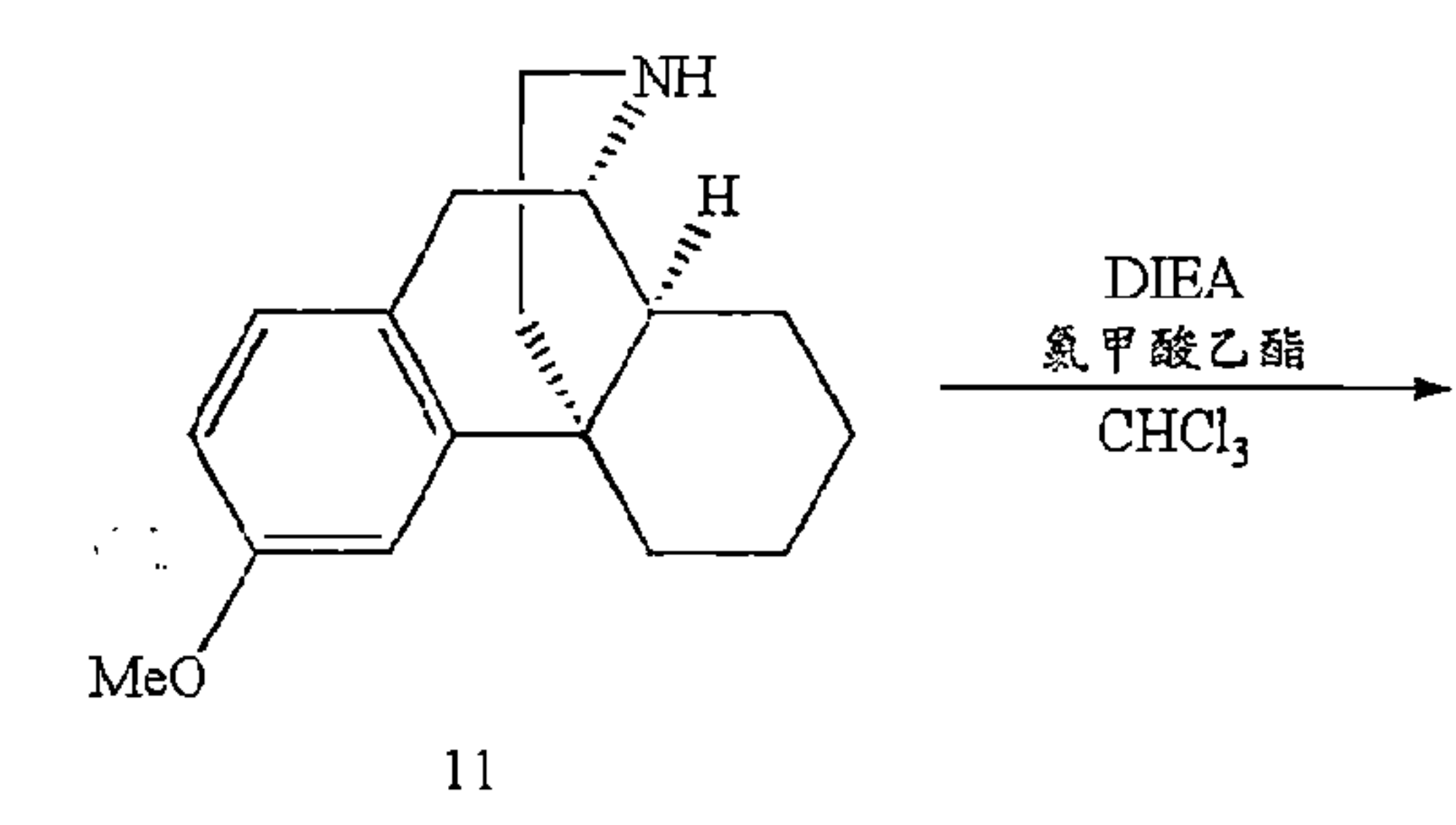
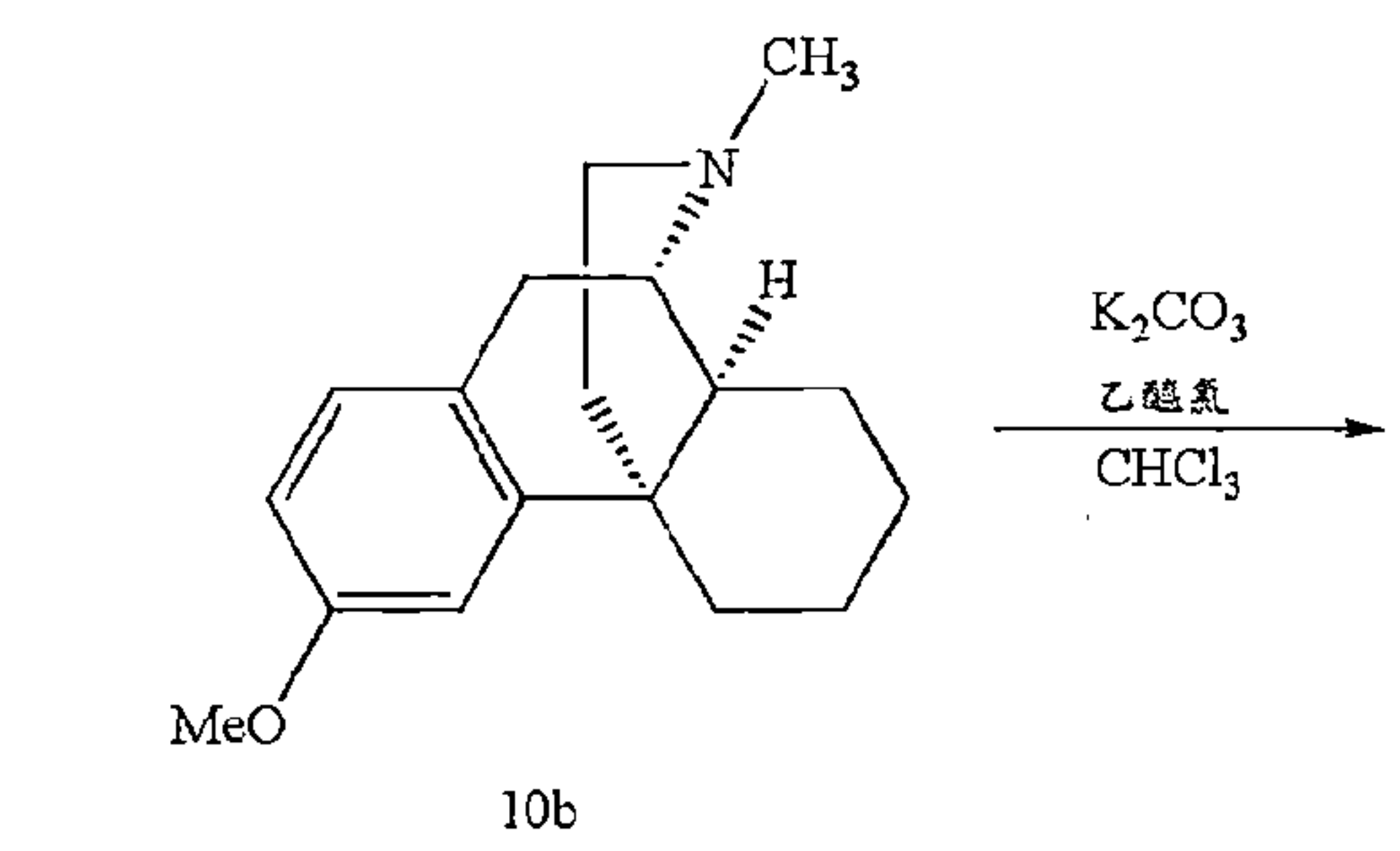
[0090] 在一種用於合成具化學式I的化合物之方便的方法中，用適當的氘化中間產物與試劑取代在製備右旋美索芬的合成方法中原本所採用者。該等方法係例如述於第

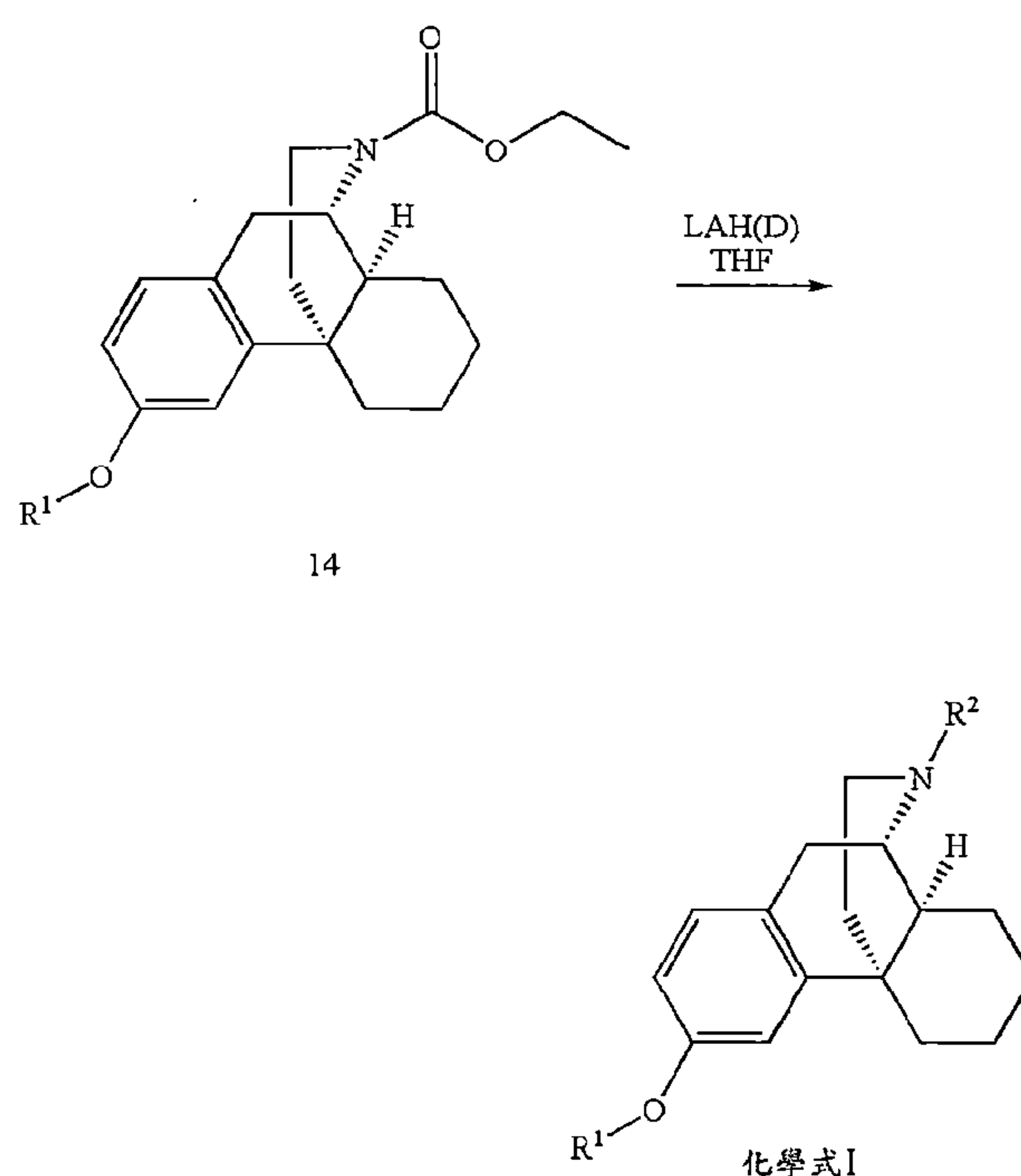
7,973,049號美國專利，其在此完整併入本案以為參考資料。具化學式I的化合物可自如下所示的中間產物X、XI及XII中之一者製備，及字即可採用已知程序製得的相關中間產物而製備。



[0091]流程圖1顯示產生具化學式I的化合物之一通用途徑。







[0092] 流程圖1顯示用於製備具化學式I的化合物之一通用途徑，其中 R^1 並非 CH_3 。氫溴酸鹽10經 NH_4OH 處理後，進行N-去甲基化而得11。使用氯甲酸乙酯進行胺11的醯化作用而得胺甲酸酯12，其然後使用 BBr_3 進行O-去甲基化而產生醇13。在鹼存在下，用一經適當氘化的碘甲烷處理化合物13而得醚14，使用鋁氘化鋰(LAD)將其還原，而得其中 $R^2=CD_3$ 之具化學式I的化合物；或使用鋁氫化鋰(LAH)而得其中 $R^2=CH_3$ 之化合物。就其中 R^1 為 CH_3 之化合物而言，直接用LAD處理胺甲酸酯12，而產生其中 R^2 為 CD_3 之一化合物。

[0093] 如上所示的特定方法與化合物並非旨在限制。本申請案的流程圖中之化學結構所描述的變項，係在此界定為與本申請案之化合物化學式中對應位置的化學基定義(基團、原子等)相稱，不論是否標識為相同的變項名稱(亦

即 R^1 或 R^2)與否。有關一化合物結構中的一化學基用於另一種化合物的合成作用中之適宜性，係位於本技術領域的一般技術人員之知識範圍內。

[0094]用於合成具化學式I的化合物及其等的合成前驅物之其他方法，包括該等位於本申請案的流程圖未明確顯示的途徑內者，係在於具本技術領域中一般技術的化學家之方法之內。適於合成可適用化合物之合成化學轉化作用及保護基方法論(保護作用與去保護作用)係技藝中所知，及例如包括下列各者所述者：由VCH出版社出版及由Larock R所著之“有機轉化作用大全 (Comprehensive Organic Transformations)”乙書(1989年)；由約翰威利父子(John Wiley & Sons)公司出版及由Greene T W等人所著之“有機合成作用中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)”乙書第三版(1999年)；由約翰威利父子公司出版及由Fieser L等人所著之“菲澤與菲澤有機合成試劑 (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)”乙書(1994年)；及由約翰威利父子公司出版及由Paquette L所編輯之“有機合成試劑百科全書(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)”乙書(1995年)；及其等的後續版本。

[0095]導致形成安定化合物之取代基與變項的該等組合，係本揭露內容所設想者。

氕化右旋美索芬與右旋美索芬之類似物或衍生物

[0096]應理解用於本揭露內容的方法與組合物中之右旋美索芬化合物，係包括右旋美索芬與氕化右旋美索芬二

者的類似物或衍生物。例如，在一實施例中，如本揭露內容的組合物或方法係包括氙化右旋美索芬；而在另一實施例中，該等組合物或方法係包括氙化右旋美索芬的類似物或衍生物。同樣地，在另一實施例中，如本揭露內容的組合物或方法係包括右旋美索芬；而在另一實施例中，該等組合物或方法係包括右旋美索芬的類似物或衍生物。

[0097]如本申請案所用之“烷基”一詞，係指任一未分枝化或分枝化、經取代或未經取代的飽和烴。該烷基基團可為一支鏈或直鏈。該烷基可具有1至10個碳原子(每當在本申請案中出現時，諸如“1至10”之一數值範圍係指所給定範圍內的各整數；如“1至10個碳原子”係指該烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等所組成，及至多包括10個碳原子，但是本定義亦涵蓋未指定數值範圍之“烷基”一詞)。

[0098]“經取代的”一詞具有如見於相關技術的眾多現代專利中之一般含義。如見第6,509,331號、第6,506,787號、第6,500,825號、第5,922,683號、第5,886,210號、第5,874,443號及第6,350,759號美國專利；其中各者皆在此完整併入本案以為參考資料。具體而言，“經取代的”之定義係與第6,509,331號美國專利所提供者同等廣泛，其所界定的“經取代的烷基”一詞係指在一些實施例中具有1至10個碳原子及其中具有1至5個取代基之一烷基，及係指在一些實施例中具有1至3個取代基之一烷基，取代基係選自由烷氧基、經取代的烷氧基、環烷基、經取代的環烷基、環烯

基、經取代的環烯基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代的胺基、胺基醯基、胺基醯氧基、氧醯基胺基、氰基、鹵素、羥基、羧基、羧基烷基、酮基、硫酮基、硫醇基、硫代烷氧基、經取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-經取代的烷基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-經取代的烷基、-SO₂-芳基及-SO₂-雜芳基所組成之群組。如上所列的其他專利亦提供“經取代的”一詞之標準定義，其等係本技術領域的嫻熟技術人員所充分理解的。

[0099]“環烷基”一詞係指任何非芳族烴環，在一些實施例中，該環係由5至12個原子所組成。“雜環”或“雜環基”一詞係指任何非芳族烴環，其中在該環中具有至少一個雜原子如氧、硫或氮原子以及至少一個碳原子。

[0100]如本申請案所用之“烯基”一詞，係指在二個碳之間含有一個雙鍵之任何未分枝化或分枝化、經取代或未經取代的不飽和烴。如本申請案所用之“炔基”一詞，係指在二個碳之間含有一個三鍵之任何未分枝化或分枝化、經取代或未經取代的不飽和烴。

[0101]如本申請案所用之“芳基”與“雜芳基”等詞係指芳族烴環，在一些實施例中該環係由5、6或7個原子所組成，而在其他實施例中該環係由6個原子所組成。“雜芳基”係指芳族烴環，其中在該環中具有至少一個雜原子如氧、硫或氮原子以及具有至少一個碳原子。“雜環”或“雜

環基”一詞係指含有一或多個雜原子的任何環狀化合物。芳基、雜環及雜芳基可被任何取代基取代，包括上述及技藝中所知的該等取代基。

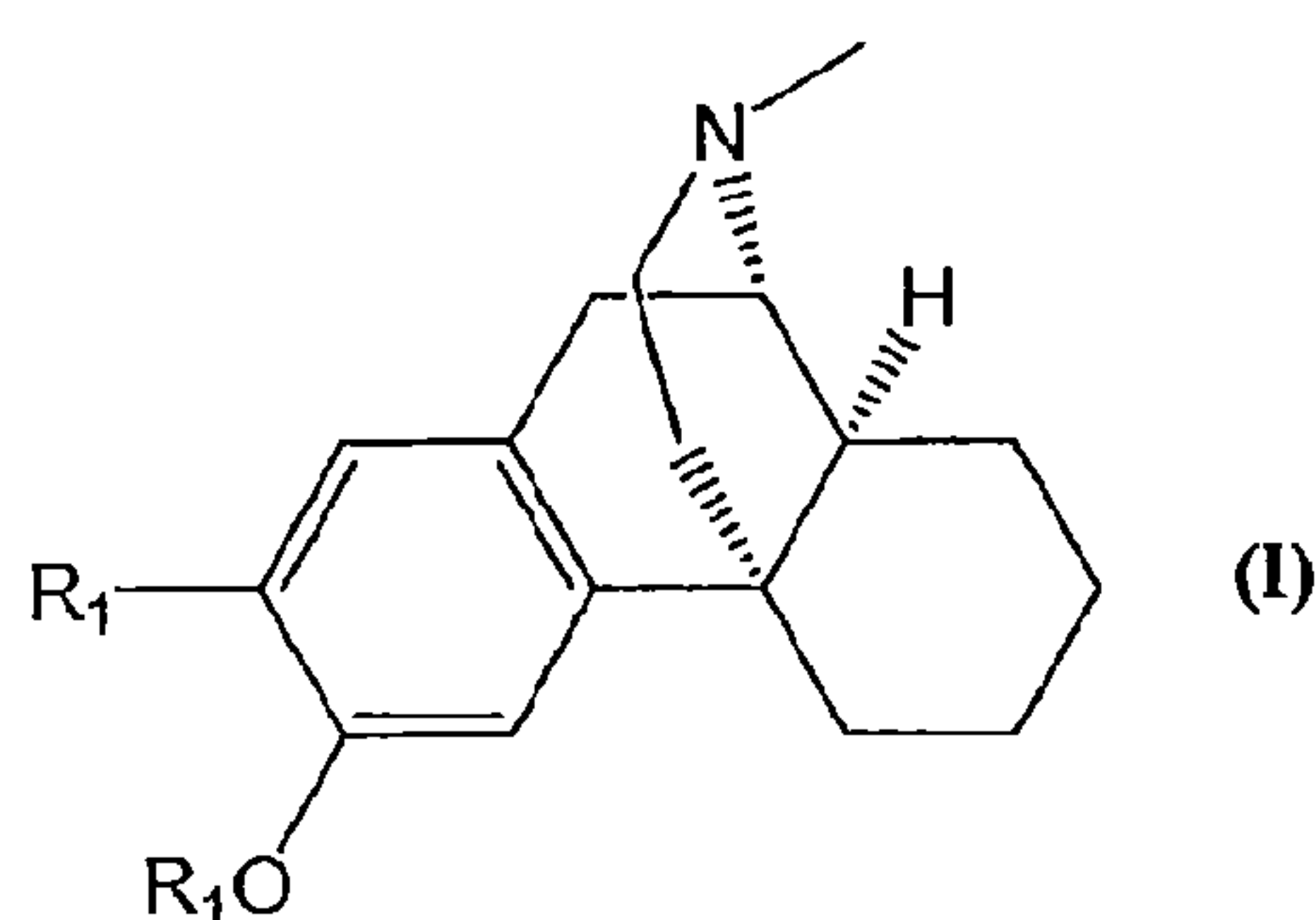
[0102]單獨出現及不帶有指定數字之取代基“R”，係指選自由烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳而鍵結)及雜脂環基(經由環碳而鍵結)所組成之群組之一取代基。

[0103]“胺基烷基”一詞係指選自由-RNR'R"、-RNHR'及-RNH₂所組成之群組之一取代基，其中R、R'及R"係獨立地為如上所界定的R。

[0104]如本申請案所用之“鹵素原子”一詞，係指元素週期表第七族之任何一個放射性安定的原子，如氟、氯、溴或碘。

[0105]“烷氧基”一詞係指任何未分枝化或分枝化、經取代或未經取代的飽和或不飽和醚，例如C₁-C₆未分枝化、飽和、未經取代的醚類；甲氧基；及二甲基、二乙基、甲基異丁基及甲基三級丁基醚類。

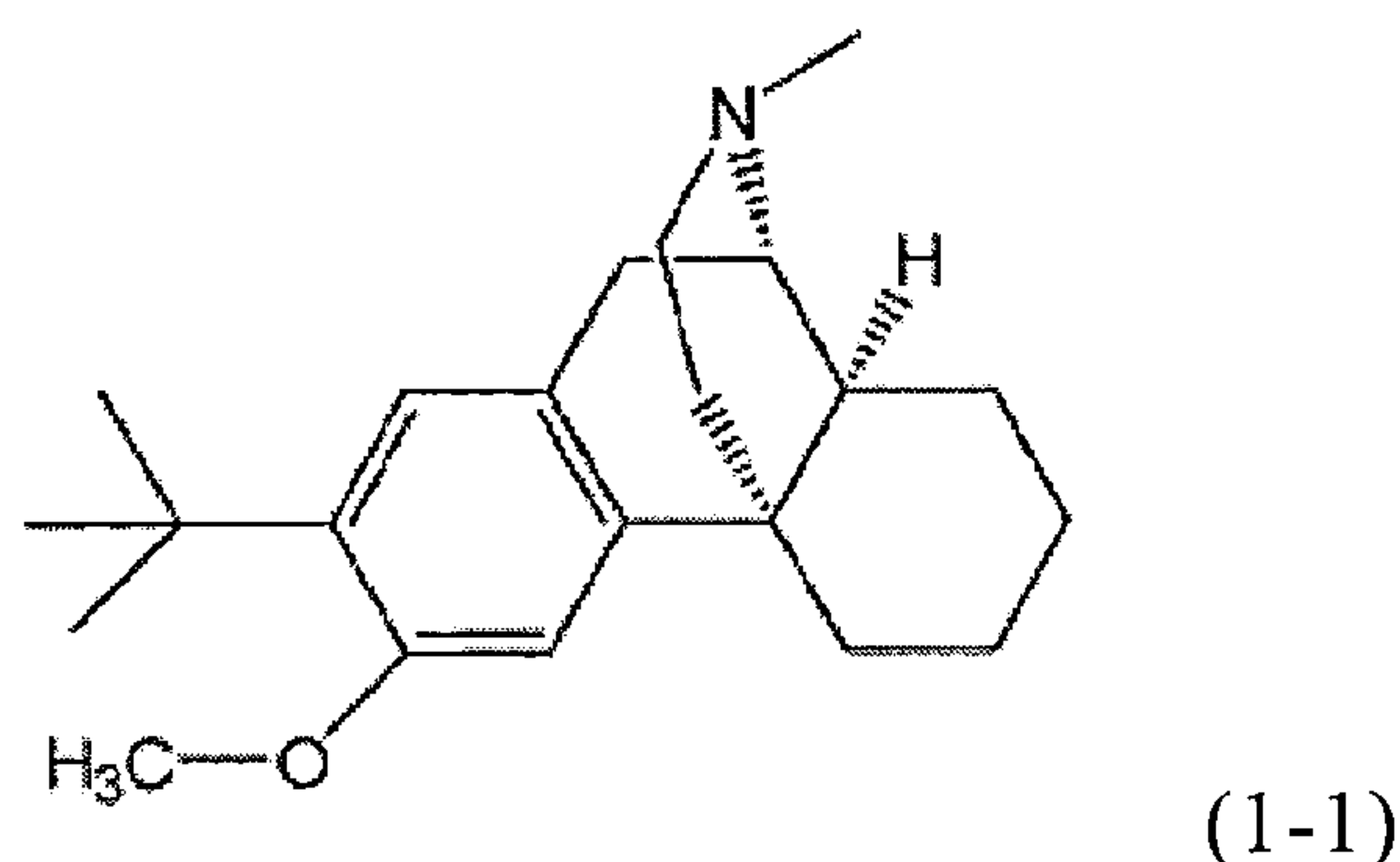
[0106]已發現數種右旋美索芬的類似物可減緩或阻止右旋美索芬的代謝。在一些實施例中，可用一個體積較大的基團置換位於芳基環的位置2之氫，即R₁。

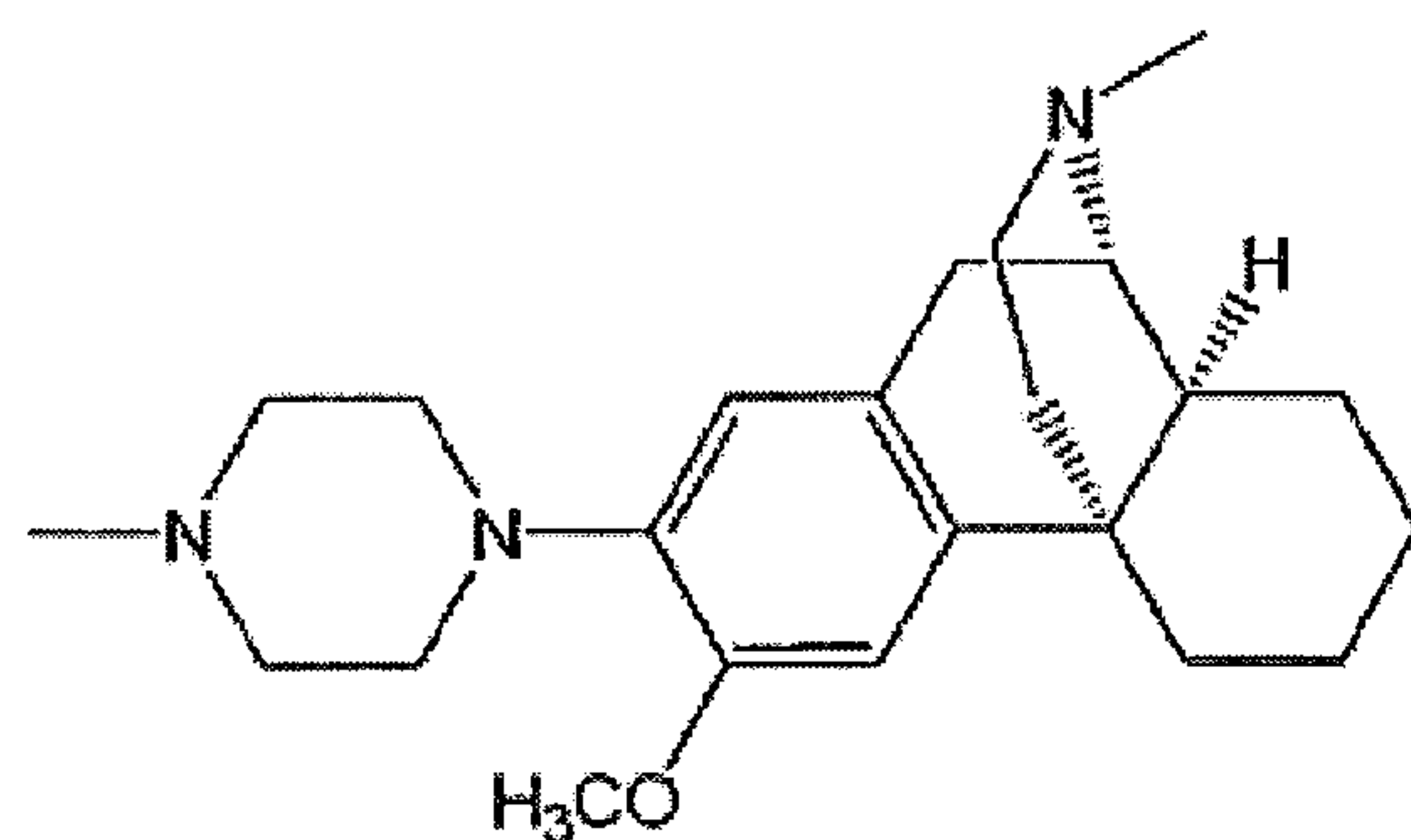


[0107]如本申請案所用之“大型”或“體積較大”一詞，係指錐角大於氫之一取代基。適宜的取代基包括但不限於C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₂芳基、C₇-C₁₃芳基烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₂-C₁₀雜環、C₃-C₁₀雜環烷基、C₃-C₁₂雜芳基、C₄-C₁₂雜芳基烷基、烷基胺基及二烷基胺基，其中各氫係選擇性地被一低級烷基、一烷氧基或一鹵素所取代。

[0108]在不希望受限於任何特定的理論之同時，據信當引入一個體積較大的基團時，可能會阻斷CYP2D6啟動將右旋美索芬化合物轉化為右羥嗎喃與其他代謝物之催化性作用。因此，可阻止或大幅減少右旋美索芬類似物及包括氫化類似物在內的快速代謝作用。例如，三級丁基烷基藉著其相對較大的錐角，可保護與氧鍵結的甲基，及阻止右旋美索芬或氫化右旋美索芬的O-去甲基作用。任擇地，若該大型基團含有鹼性氮，若該氮存在於距離甲氧基5至7埃之處，則可藉由抑制CYP2D6而阻止氧化作用。

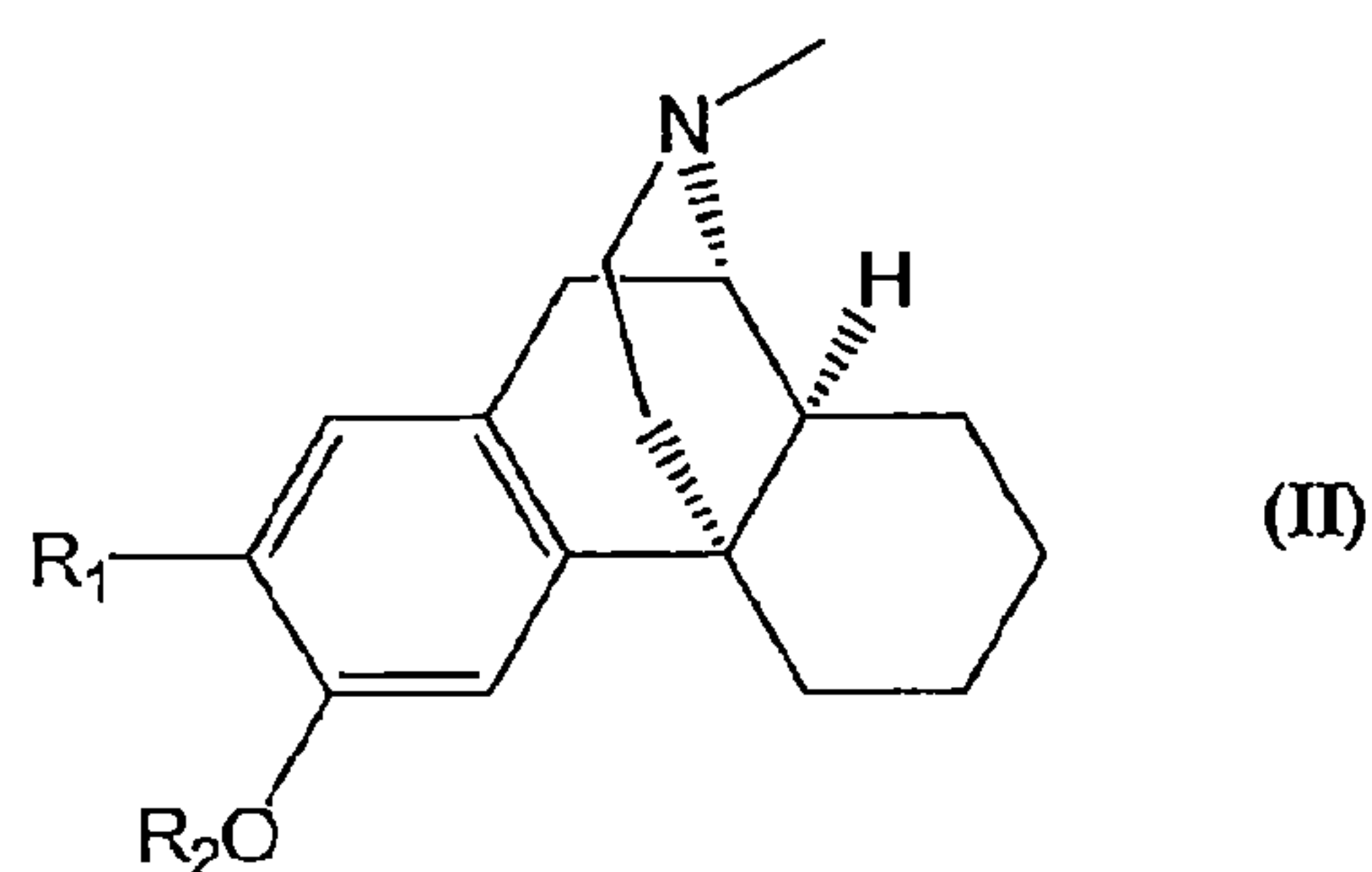
[0109]在位置2具有大型基團的適宜類似物係包括如下所示之化合物(1-1)與(1-2)。





(1-2)

[0110]在其他實施例中，可用一個體積較大的基團 OR_2 取代位於位置3的甲氧基。

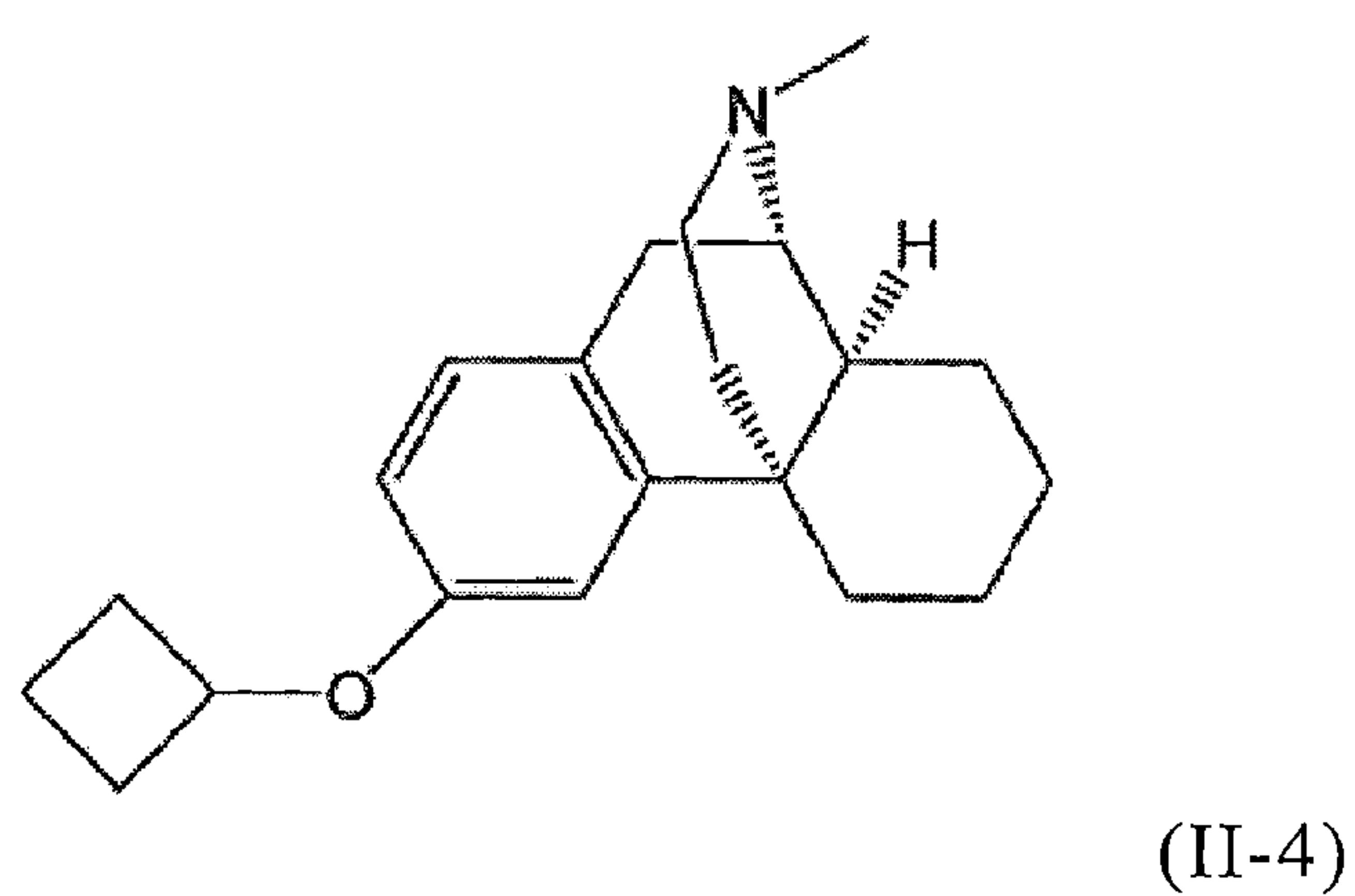
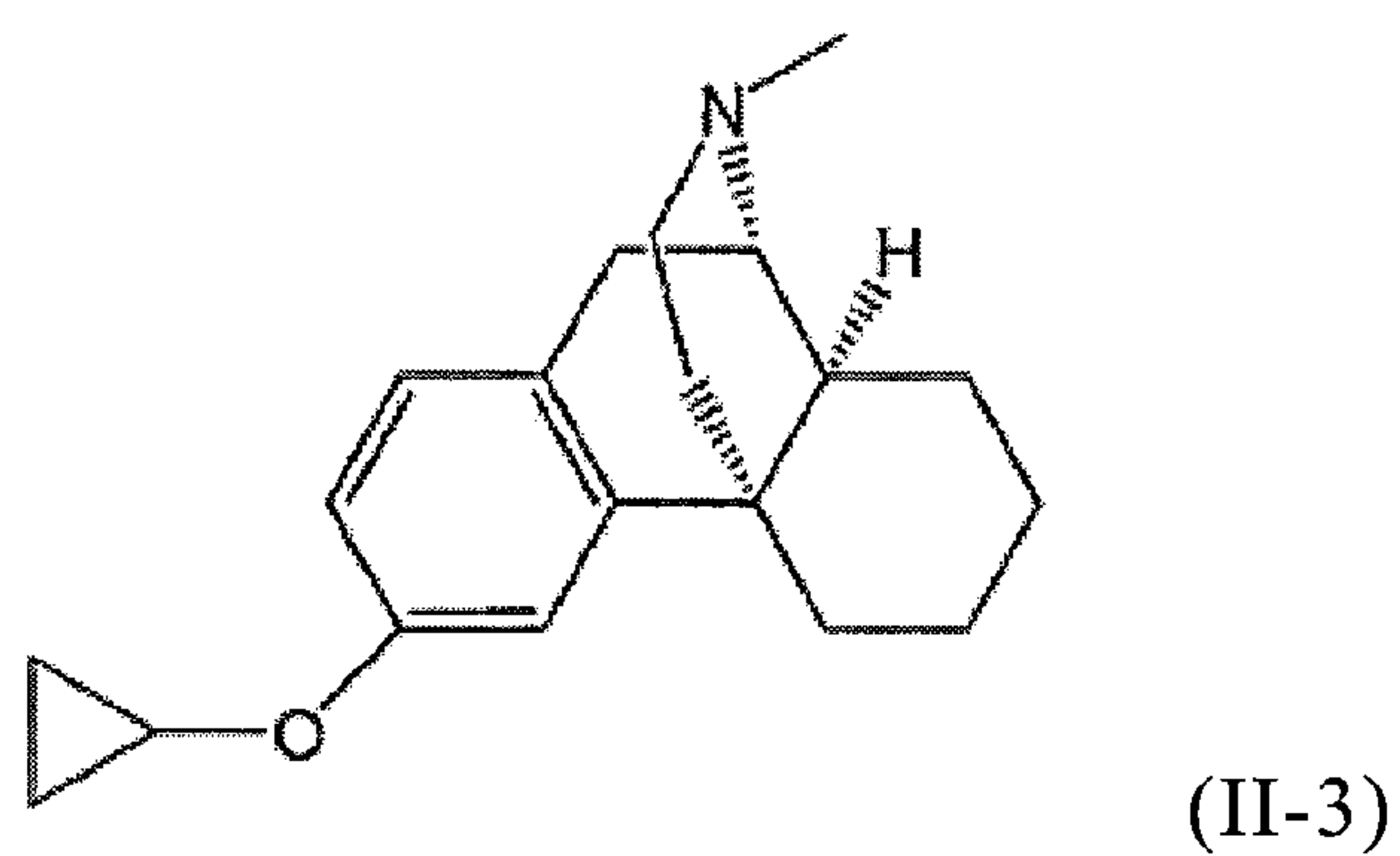
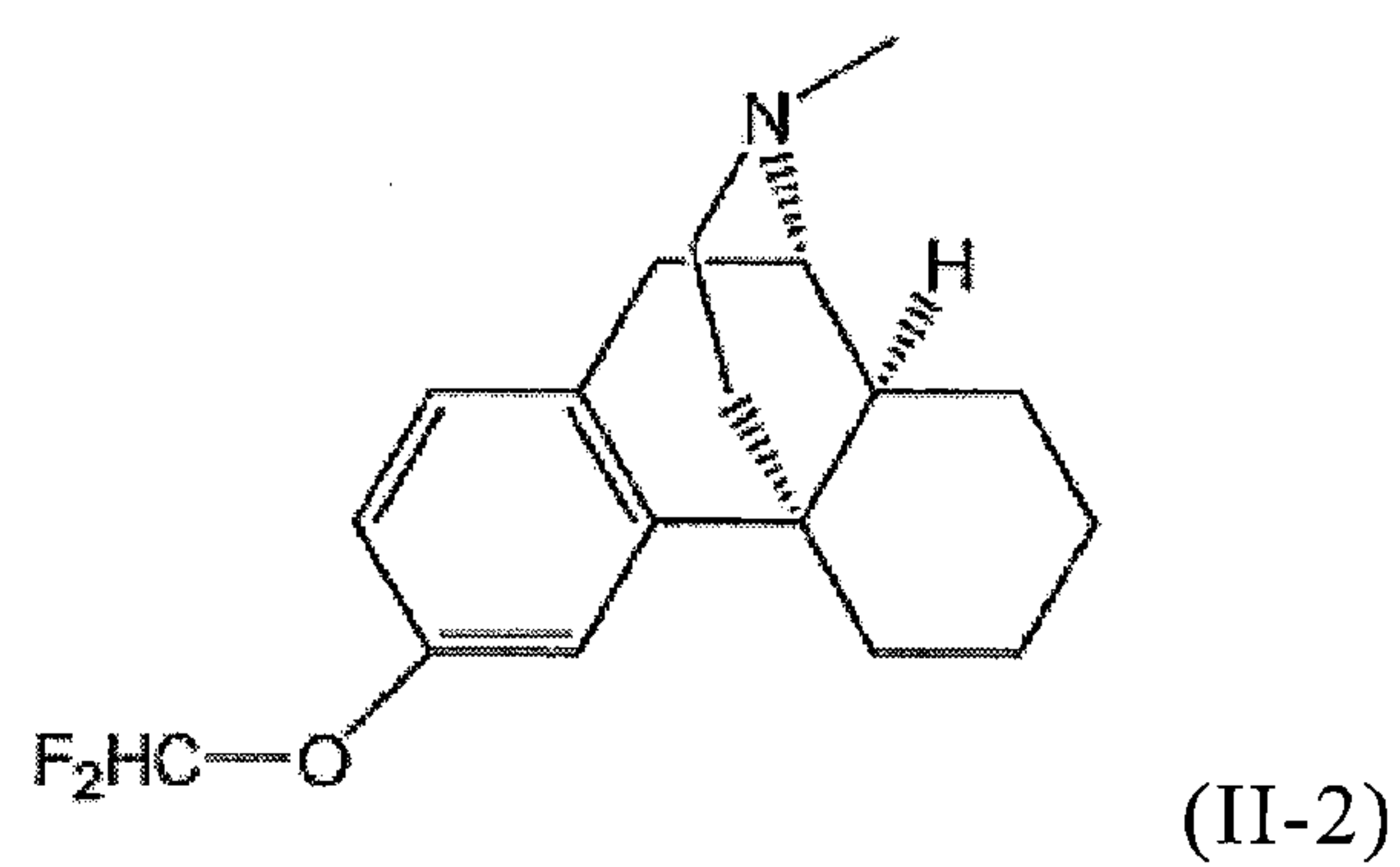
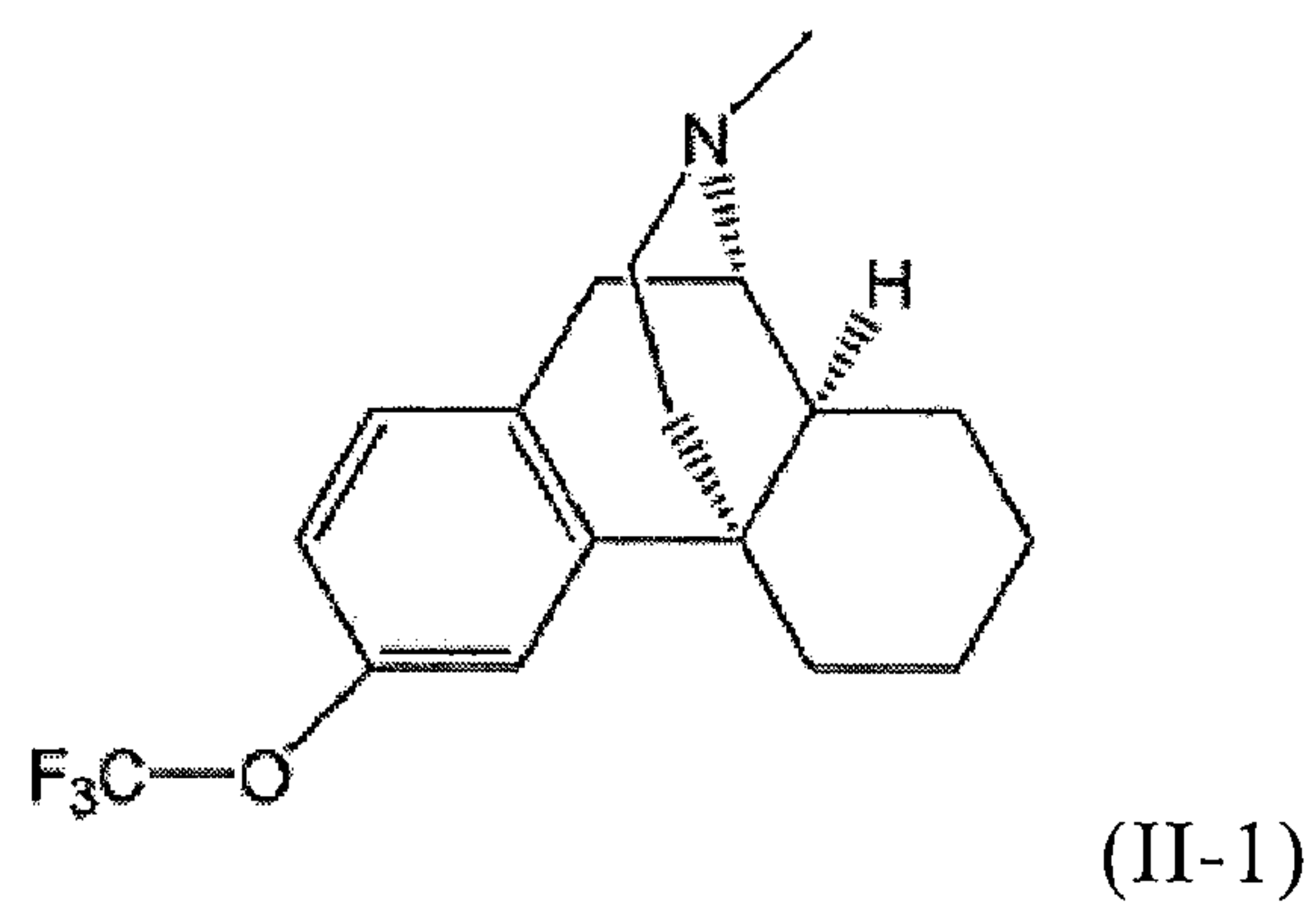


(II)

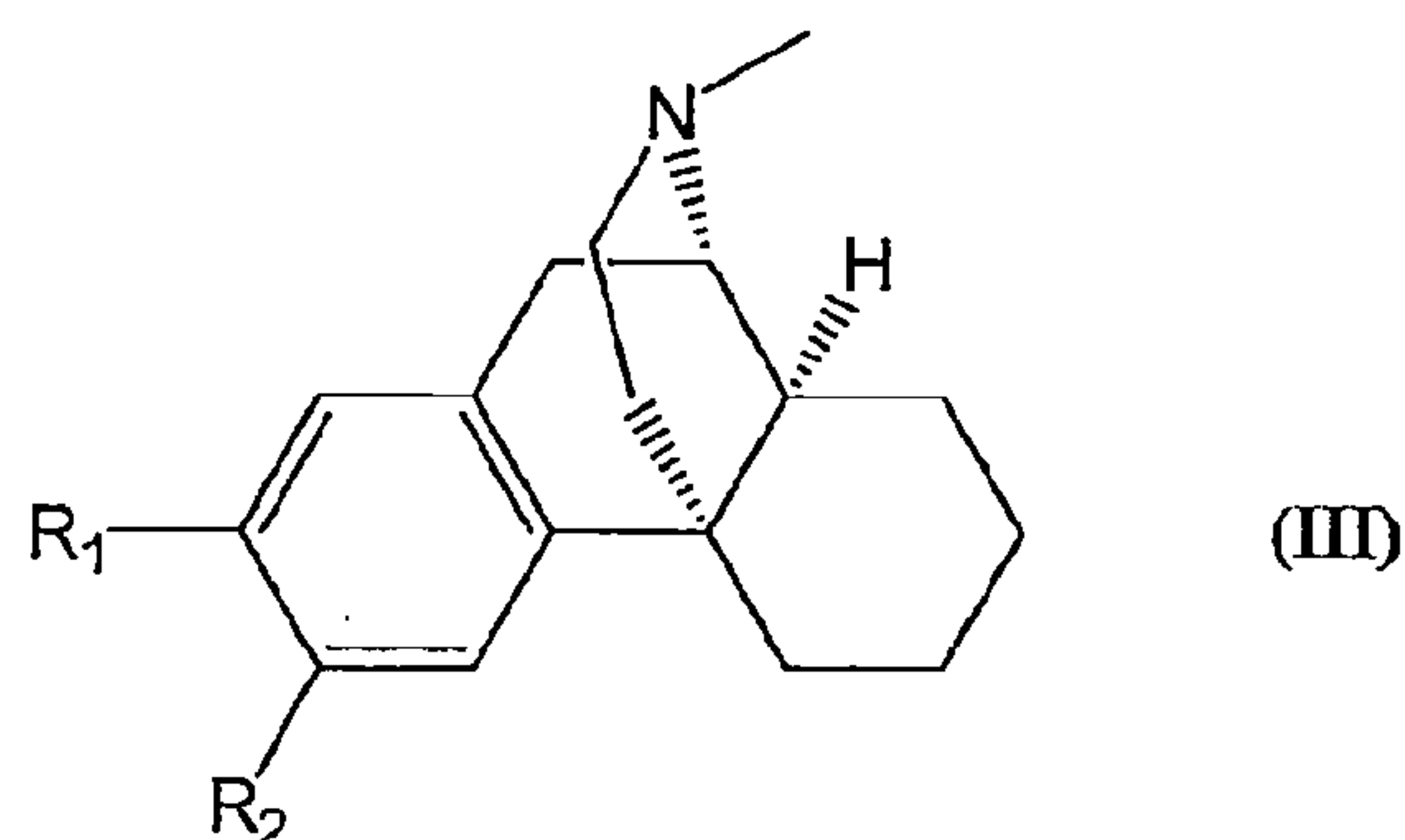
[0111]適宜的取代基係包括但不限於下列各者： R_1 係選自由氫、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_7 - C_{13} 芳基烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、 C_3 - C_{12} 雜芳基、 C_4 - C_{12} 雜芳基烷基、烷基胺基及二烷基胺基所組成之群組，其中各氫係選擇性地被一低級烷基、一烷氧基或一鹵素所取代；及 R_2 係選自由 C_2 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_7 - C_{13} 芳基烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環、 C_4 - C_{10} 雜環烷基、 C_3 - C_{12} 雜芳基、 C_4 - C_{12} 雜芳基烷基、烷基胺基及二烷基胺基所組成之群組，其中各氫係選擇性地被一低級烷基、一烷氧基或一鹵素所取代。當 R_1 為氫時， R_2 不可為氫

或甲基，以排除右旋美索芬與右羥嗎喃。

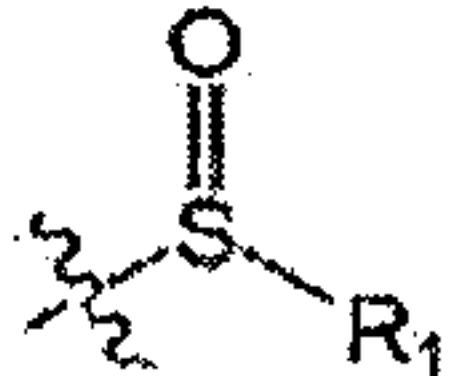
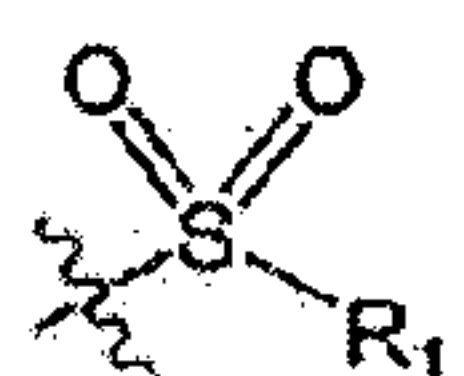
[0112]在位置3具有大型的-OR₂基團之適宜類似物係包括如下所示的化合物(II-1)至(II-4)。



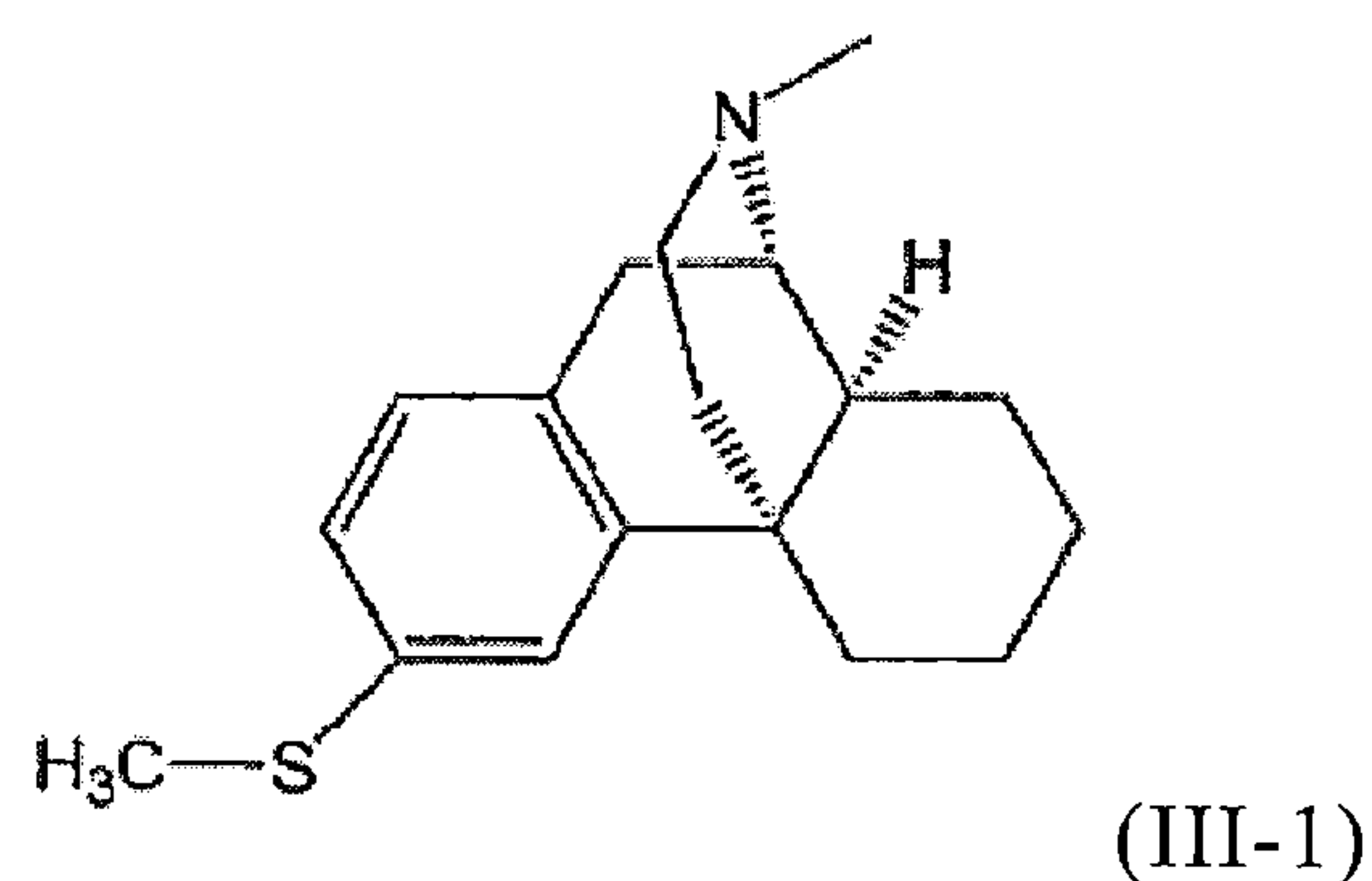
[0113]在又其他的實施例中，可用含有一個硫原子之一體積較大的基團取代位於位置3的甲氧基。

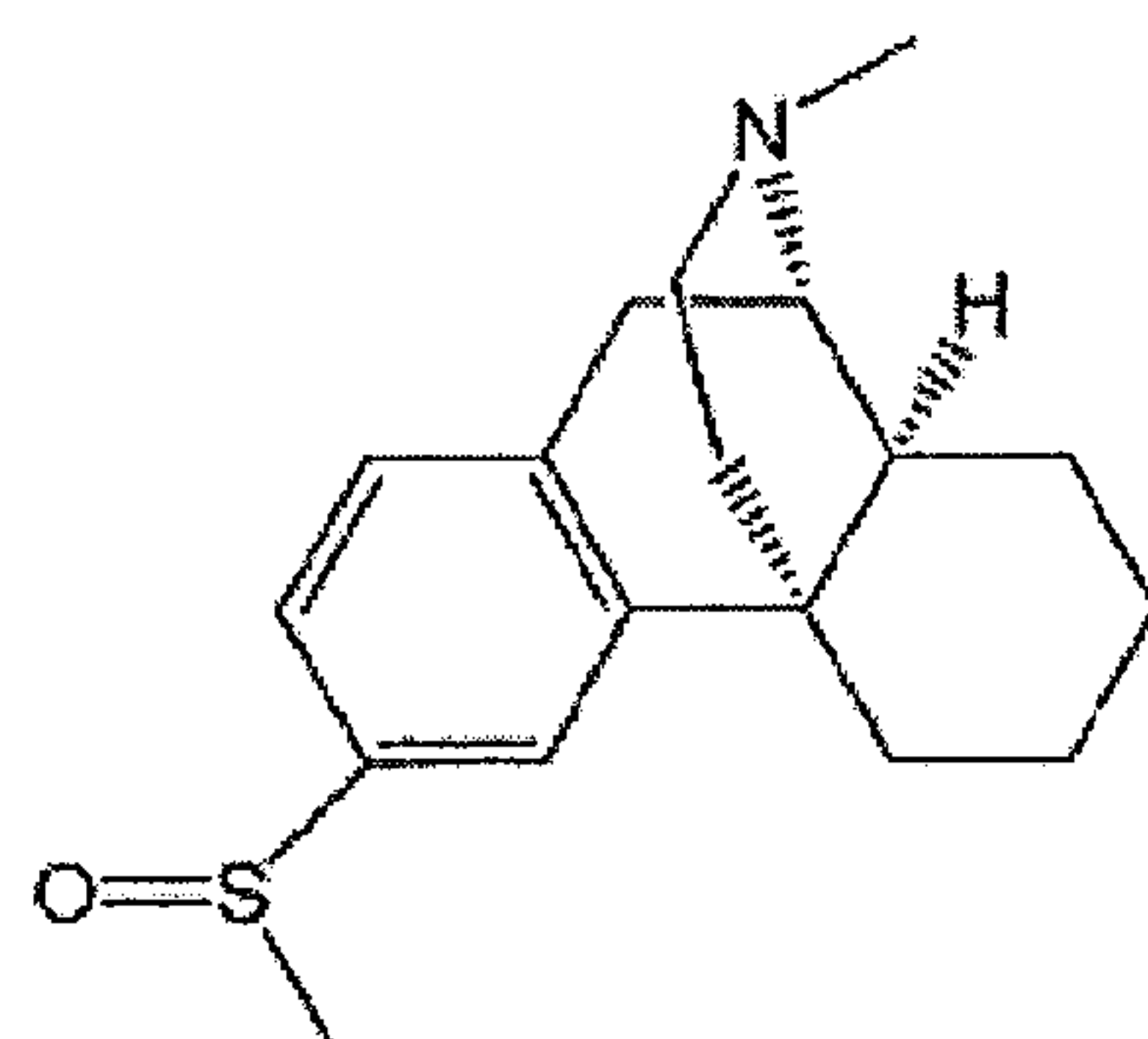


[0114]適宜的取代基係包括但不限於下列各者：各 R_1 係獨立地選自由氫、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_7 - C_{13} 芳基烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、 C_3 - C_{12} 雜芳基、 C_4 - C_{12} 雜芳基烷基、烷基胺基及二烷基胺基所組成之群組，其中各氫係選擇性地被一低級烷基、一烷氧基或一鹵素所取代；及 R_2 係

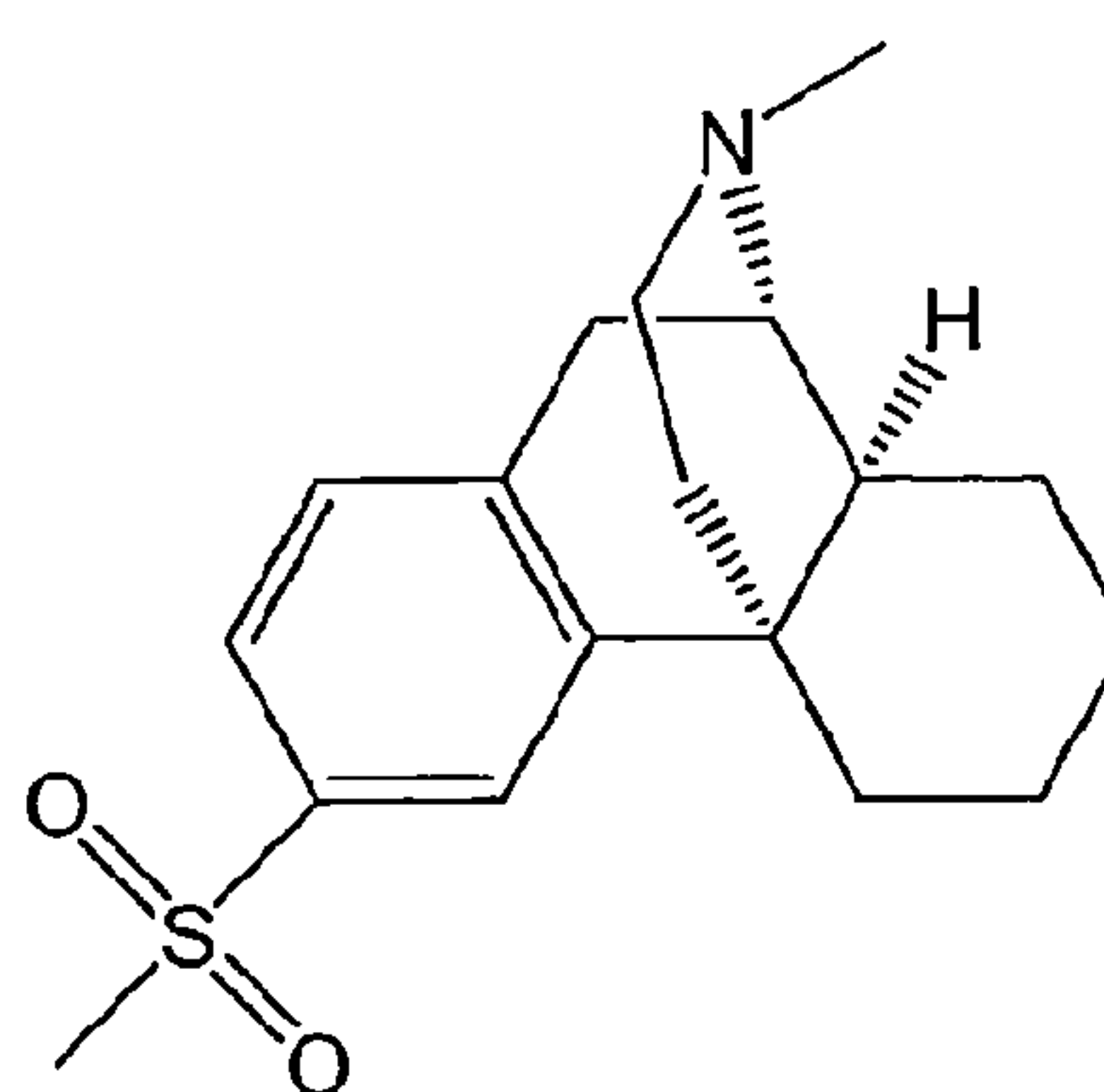
選自由 $-SR_1$ 、 與  所組成之群組。

[0115]在位置3具有含硫的大型基團之適宜類似物係包括化合物如下所示之(III-1)至(III-3)。





(III-2)



(III-3)

[0116]在不希望受限於任何特定的理論之同時，據信在位置3導入一個含有一氧原子或硫原子之體積較大的基團，可增進右旋美索芬或氘化右旋美索芬的半衰期($t_{1/2}$)。藉由增加半衰期，可在右旋美索芬類似物代謝成為右羥嗎喃之前，使其血中濃度提高一段較長的時間。任擇的取代基與取代作用亦位於本發明的精神與範圍內。尤其，包括一或多個氘原子的取代基與取代作用例如d6DM，係位於本揭露內容的範圍內。本技術領域的一般技術人員將知悉如何進行本發明的右旋美索芬類似物之改質作用，以提供氘化右旋美索芬類似物。

[0117]在本揭露內容的範圍內亦包括Newman等人於1992年10月30日期刊“J Med Chem.”第35(22)期第4135-42頁乙文中所述的化合物。Newman在痙攣作用的多種試管

內與活體內模式中確定該等化合物展現抗痙攣劑活性。

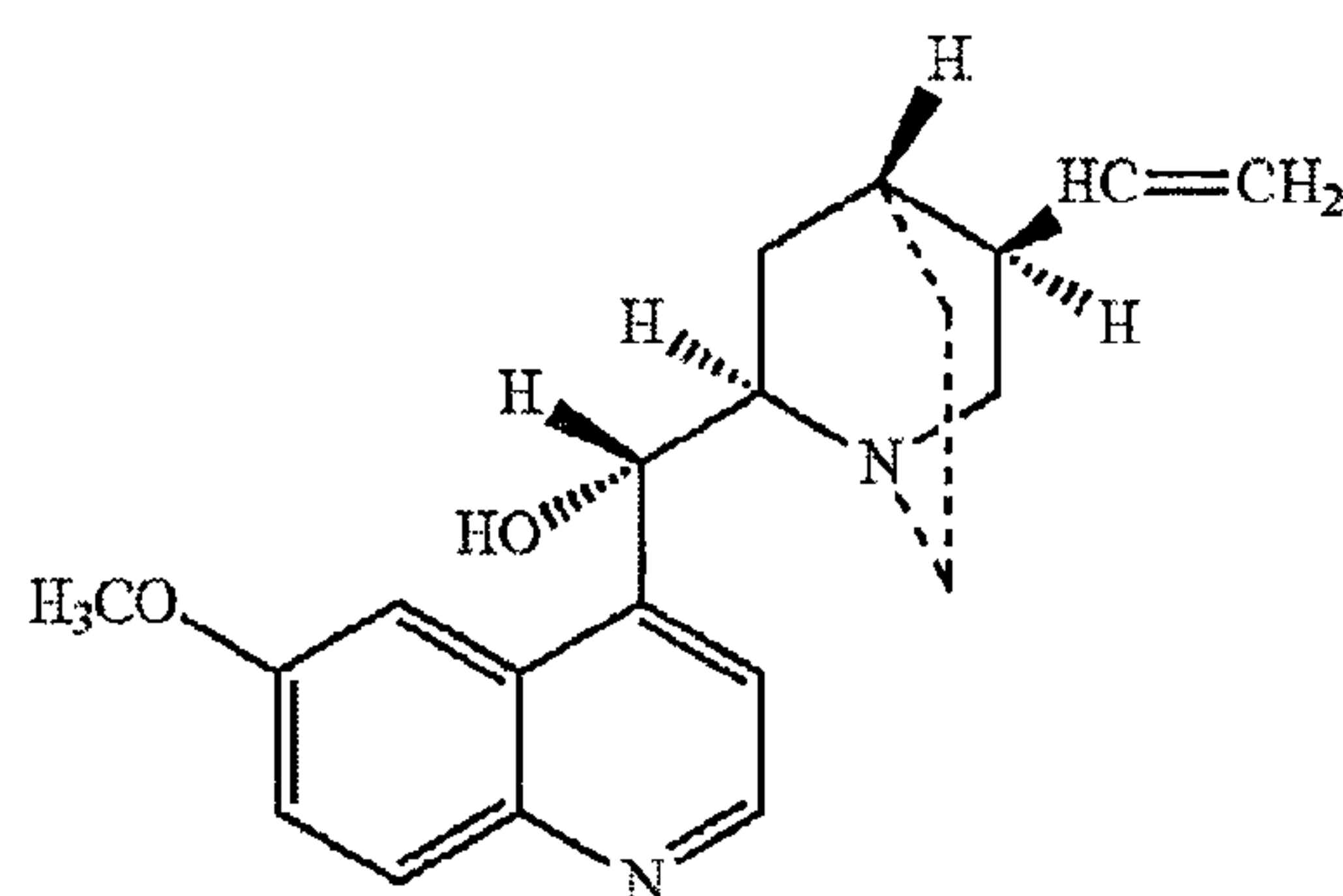
CYP2D6抑制劑

[0118]本揭露內容設想一種右旋美索芬化合物連同一種CYP2D6抑制劑諸如奎尼丁之用途。雖然奎尼丁最常供共同投藥之用，諸如Inaba等人於1985年期刊“Drug Metabolism and Disposition”第13期第443-447頁乙文；Forme-Pfister等人於1988年期刊“Biochem. Pharmacol.”第37期第3829-3835頁乙文；及Broly等人於1990年期刊“Biochem. Pharmacol.”第39期第1045-1053頁乙文中所述的其他抗氧化劑，亦可與右旋美索芬化合物共同投藥，以降低其代謝作用。如Inaba等人所報導，其 K_i 值(米開勒斯氏-曼登氏(Michaelis-Menton)抑制值)為50微莫耳或更低之CYP2D6抑制劑包括去甲替林(nortriptyline)、氯丙嗪(chlorpromazine)、多潘立酮(domperidone)、氟哌啶醇(haloperidol)、匹泮哌隆(pipamperone)、拉貝洛爾(labetalol)、美托洛爾(Metoprolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、普萘洛爾(propranolol)、噻嗎洛爾(timolol)、美西律(mexiletine)、奎寧、雙苯羥基胺、阿義馬林(ajmaline)、山梗菜鹼、罌粟鹼及育亨賓(yohimbine)。抑制活性特別強的化合物係包括育亨賓(yohimbine)、氟哌啶醇(haloperidol)、阿義馬林(ajmaline)、山梗菜鹼及匹泮哌隆(pipamperone)，其等的 K_i 值係自4至0.33 μM 。除了上述所報導的抗氧化劑之外，亦發現禮來(Eli Lilly)製藥公司以商品名百憂解(Prozac)[®]所販售的氟西汀(fluxetine)，在一些

人中具有增加血中的右旋美索芬濃度之效用。此外，下列化合物中之任一者可用於抑制 CYP2D6：特比萘芬 (terbinafine)、西那卡塞 (cinacalcet)、丁丙諾啡 (buprenorphine)、丙米嗪 (imipramine)、安非他酮 (bupropion)、利托那韋 (ritonavir)、舍曲林 (sertraline)、度洛西汀 (duloxetine)、硫利達嗪 (thioridazine)、甲氧氯普胺 (metoclopramide)、帕羅西汀 (paroxetine) 或 氟伏沙明 (fluvoxamine)。其他抗氧化劑的劑量將依抗氧化劑而異，並以個體為基礎而決定。

[0119]意外地發現可用一種右旋美索芬化合物及組合投予奎尼丁來治療患有阿滋海默氏症中的躁動行為及/或攻擊行為之個體，其中奎尼丁的量係顯著低於先前認為提供一顯著治療效果所需的最低量。

[0120]藉由一種 CYP2D6 抑制劑連同右旋美索芬的共同投藥作用，可進一步避開右旋美索芬或其氘化形式的代謝作用。奎尼丁係一種強效的 CYP2D6 抑制劑，及已在該項用途上進行過具體研究 (授予 Smith 之第 5,206,248 號美國專利)。奎尼丁的化學結構如下：



[0121]與奎尼丁的共同投藥作用至少具有二項不同的

有益效應。首先，其大幅增加右旋美索芬化合物在血液中循環的量。此外，其產生較為一致及可預期的右旋美索芬濃度。在下列專利文獻中所述及之研究係涉及右旋美索芬或奎尼丁與右旋美索芬的共同投藥作用以及奎尼丁對於血漿濃度的影響(如見第5,166,207號美國專利、第5,863,927號美國專利、第5,366,980號美國專利、第5,206,248號美國專利、第5,350,756號美國專利及第7,973,049號美國專利)。

[0122]奎尼丁投藥作用可將具有大量代謝者表現型的個體轉變為具有不良代謝者表現型(Inaba等人於1986年期刊“Br. J. Clin. Pharmacol.”第22期第199-200頁乙文)。當右旋美索芬與奎尼丁共同投藥時，血液中的右旋美索芬水平係隨著其劑量線性增加；但是當單獨投予右旋美索芬時，即使在高劑量，在大部分的個體中仍然無法檢測出右旋美索芬(Zhang等人於1992年期刊“Clin. Pharmac. & Therap.”第51期第647-55頁乙文)。因而，在右旋美索芬與奎尼丁的共同投藥作用之後，在快速代謝者中所觀察到的血漿水平，係與在不良代謝者中所觀察到的血漿水平類似。因此，醫師應謹慎看待在可能為不良代謝者的個體中之奎尼丁投藥作用。

藥學組成物

[0123]所揭露方法與組合物之特徵之一，係在於其等具有減少阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為之功用。在一些情況下，係在未採用鎮靜方式或以其他方式

顯著干預意識或警覺性之下，及/或不增加嚴重不良反應的風險之下，達到減少躁動行為及/或攻擊行為之作用。如本申請案所用之“顯著干預”係指在臨床層面上顯著(如其等將引起醫師或心理醫師特別關注)或在個人或社會層面上顯著(諸如藉由引發嚴重嗜睡而足以損及個人駕駛車輛的能力)之不良事件。相反地，由非處方藥物如含有右旋美索芬的止咳糖漿在建議劑量使用時可能引起之非常輕微的副作用類型，則不視為顯著干預。

[0124]用於急性或慢性管理阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為之與奎尼丁組合投予的右旋美索芬化合物之治療劑量，係依下列因素而異，諸如病況的特定肇因、病況的嚴重性及投藥途徑。劑量及/或給藥頻率亦可能依年齡、體重及個別個體的反應而異。

[0125]在一實施例中，右旋美索芬化合物與奎尼丁係以一合併劑量或以分開劑量投藥。該等分開劑量可實質上同時投予。在一實施例中，右旋美索芬化合物相對於奎尼丁的重量比係約1:1以下。在一些實施例中，該重量比係約1:1、1:0.95、1:0.9、1:0.85、1:0.8、1:0.75、1:0.7、1:0.65、1:0.6、1:0.55或1:0.5或更低。同樣地，在特定實施例中，劑量中之右旋美索芬化合物相對於奎尼丁的重量比係低於約1:0.5，例如約1:0.45、1:0.4、1:0.35、1:0.3、1:0.25、1:0.2、1:0.15或1:0.1、1:0.09、1:0.08、1:0.07、1:0.06、1:0.05、1:0.04、1:0.03、1:0.02或1:0.01或更低。例如，該重量比可約為1:0.75、約1:0.68、約1:0.6、約

1:0.56、約 1:0.5、約 1:0.44、約 1:0.39、約 1:0.38、約 1:0.31、約 1:0.30、約 1:0.29、約 1:0.28、約 1:0.27、約 1:0.26、約 1:0.25、約 1:0.24、約 1:0.23、約 1:0.22、約 1:0.21、約 1:0.20、約 1:0.19、約 1:0.18、約 1:0.17、1:0.16、約 1:0.15、約 1:0.14、約 1:0.13、約 1:0.12、約 1:0.11及約 1:0.10。在一些實施例中，右旋美索芬的游離鹼相對於奎尼丁的游離鹼之重量比係約 1:0.68、約 1:0.56、約 1:0.44、約 1:0.38。在其他的特定實施例中，d6-氘化右旋美索芬的游離鹼相對於奎尼丁的游離鹼之重量比係約 1:0.30、約 1:0.22、約 1:0.19、約 1:0.18、約 1:0.16及約 1:0.15。

[0126]在特定實施例中，當右旋美索芬化合物與奎尼丁的投藥重量比係 1:1 以下時，在任一時刻所投予的奎尼丁係低於 50 毫克。例如，在特定實施例中，所投予的奎尼丁係約 30、25 或 20 毫克或更低。在其他實施例中，所投予的奎尼丁係約 15、10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.0 或更低。在其他實施例中，所投予的奎尼丁係約 5.00、4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、2.25、2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、

1.95、1.90、1.85、1.80、1.75、1.70、1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、1.35、1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、0.90、0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、0.45、0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05或更低。

[0127]在一些實施例中，重量比為1:1以下的合併劑量(或同時投藥的分開劑量)係每日投藥一次、每日二次、每日三次、每日四次或更頻繁，而得以每日提供個體一特定的劑量水平，例如：每日在二個劑量中提供60毫克的奎尼丁與60毫克的右旋美索芬化合物，各劑量含有30毫克的奎尼丁與30毫克的右旋美索芬化合物；每日在二個劑量中提供50毫克的奎尼丁與50毫克的右旋美索芬化合物，各劑量含有25毫克的奎尼丁與25毫克的右旋美索芬化合物；每日在二個劑量中提供40毫克的奎尼丁與40毫克的右旋美索芬化合物，各劑量含有20毫克的奎尼丁與20毫克的右旋美索芬化合物；每日在二個劑量中提供30毫克的奎尼丁與30毫克的右旋美索芬化合物，各劑量含有15毫克的奎尼丁與15毫克的右旋美索芬化合物；或每日在二個劑量中提供20毫克的奎尼丁與20毫克的右旋美索芬化合物，各劑量含有10毫克的奎尼丁(即約9毫克的奎尼丁游離鹼)與10毫克的右旋美索芬化合物。在一些實施例中，可依照每日所投予的劑量數目，調整一合併劑量中之右旋美索芬化合物與奎尼丁的總量，而得以提供個體一適宜的每日總劑量，同時將重量比維持在1:1以下。

[0128]在一些實施例中，與奎尼丁組合投予的右旋美索芬化合物用於治療阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為之每日總劑量，係約10毫克以下至約200毫克以上的右旋美索芬化合物及組合投予約0.05毫克以下至約60毫克以上的奎尼丁。在一些實施例中，用於治療阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為之每日劑量係約10毫克至約90毫克的右旋美索芬化合物及組合投予約2.5毫克至約60毫克的奎尼丁，按單一劑量或分次劑量投藥。在一些實施例中，右旋美索芬化合物的每日總劑量係約15、16、17、18、19或20毫克，及組合投予約15、10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.00、4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、2.25、2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、1.85、1.80、1.75、1.70、1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、1.35、1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、0.90、0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、0.45、0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05毫克或更低的奎尼丁。

[0129]在一些實施例中，用於治療阿滋海默氏症患者

的躁動行為及/或攻擊行為之每日劑量係約20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30毫克的右旋美索芬化合物，及組合投予約15、10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.00、4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、2.25、2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、1.85、1.80、1.75、1.70、1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、1.35、1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、0.90、0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、0.45、0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05毫克或更低的奎尼丁；或約30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40毫克的右旋美索芬化合物，及組合投予約15、10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.00、4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、2.25、2.20、2.15、

2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、1.85、1.80、1.75、1.70、
 1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、1.35、1.30、1.25、
 1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、0.90、0.85、0.80、
 0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、0.45、0.40、0.35、
 0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05毫克或更低的奎尼
 丁；或約40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50
 毫克的右旋美索芬化合物，及組合投予約15、10、9.5、
 9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.00、4.95、
 4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、4.50、
 4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、4.05、
 4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、3.60、
 3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、3.15、
 3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、2.70、
 2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、2.25、
 2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、1.85、1.80、
 1.75、1.70、1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、1.35、
 1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、0.90、
 0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、0.45、
 0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05毫克或更
 低的奎尼丁；或約50、51、52、53、54、55、56、57、
 58、59或60毫克的右旋美索芬化合物，及組合投予約15、
 10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.00、
 4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、
 4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、

4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、
 3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、
 3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、
 2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、
 2.25、2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、1.85、
 1.80、1.75、1.70、1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、
 1.35、1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、
 0.90、0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、
 0.45、0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05毫
 克或更低的奎尼丁；或約60、61、62、63、64、65、66、
 67、68、69或70毫克的右旋美索芬化合物，及組合投予約
 15、10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、
 5.00、4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、
 4.55、4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、
 4.10、4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、
 3.65、3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、
 3.20、3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、
 2.75、2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、
 2.30、2.25、2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、
 1.85、1.80、1.75、1.70、1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、
 1.40、1.35、1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、
 0.95、0.90、0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、
 0.50、0.45、0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或
 0.05毫克或更低的奎尼丁；或約70、71、72、73、74、

75、76、77、78、79或80毫克的右旋美索芬化合物，及組合投予約15、10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.00、4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、2.25、2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、1.85、1.80、1.75、1.70、1.65、1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、1.35、1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、0.90、0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、0.45、0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05毫克或更低的奎尼丁；或約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90毫克的右旋美索芬化合物，及組合投予約15、10、9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.00、4.95、4.90、4.85、4.80、4.75、4.70、4.65、4.60、4.55、4.50、4.45、4.40、4.35、4.30、4.25、4.20、4.15、4.10、4.05、4.00、3.95、3.90、3.85、3.80、3.75、3.70、3.65、3.60、3.55、3.50、3.45、3.40、3.35、3.30、3.25、3.20、3.15、3.10、3.05、3.00、2.95、2.90、2.85、2.80、2.75、2.70、2.65、2.60、2.55、2.50、2.45、2.40、2.35、2.30、2.25、2.20、2.15、2.10、2.05、2.00、1.95、1.90、1.85、1.80、1.75、1.70、1.65、

1.60、1.55、1.50、1.45、1.40、1.35、1.30、1.25、1.20、1.15、1.10、1.05、1.00、0.95、0.90、0.85、0.80、0.75、0.70、0.65、0.60、0.55、0.50、0.45、0.40、0.35、0.30、0.25、0.20、0.15、0.10或0.05毫克或更低的奎尼丁；按單一劑量或分次劑量投藥。

[0130]在一些實施例中，右旋美索芬化合物與奎尼丁的每日劑量係30毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與30毫克的奎尼丁硫酸鹽。其他劑量例如包括15毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與9毫克的奎尼丁硫酸鹽(對應於約11毫克的右旋美索芬與約7.5毫克的奎尼丁)；23毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與9奎尼丁硫酸鹽(對應於約17毫克的右旋美索芬與約7.5毫克的奎尼丁)；20毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與10奎尼丁硫酸鹽(對應於約15毫克的右旋美索芬與8.3毫克的奎尼丁)；30毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與10奎尼丁硫酸鹽(對應於約22毫克的右旋美索芬與8.3毫克的奎尼丁)。

[0131]可投藥或使用劑量為30毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽(具分子式 $C_{18}H_{19}D_6NO \cdot HBr \cdot H_2O$)與30毫克的奎尼丁硫酸鹽(具分子式 $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$)，及其係對應於約22.22毫克的右旋美索芬與25毫克的奎尼丁)。其他的d6-氘化右旋美索芬劑量例如包括24毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.75毫克的奎尼丁硫酸鹽(對應於約18毫克的d6-右旋美索芬與約3.96毫克的奎尼丁)；34毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.75奎尼丁硫酸鹽(對應於約25.18毫克的d6-右旋美索芬與約3.96毫克的奎尼丁)；18毫克的d6-右

旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約13.33毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；24毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約17.78毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；28毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約20.74毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；30毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約22.22毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；34毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約25.18毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)。

[0132] 在一些實施例中，該療法係以較低的每日劑量開始，例如每日約18或30毫克的右旋美索芬化合物及組合投予約2.5至10毫克的奎尼丁，再增加至約90毫克的右旋美索芬化合物及組合投予約10至20毫克或更高的奎尼丁，依該等個體的總體反應而定。在一些實施例中，嬰兒、孩童、超過65歲的個體及腎功能或肝功能受損的該等個體，最初領受基於個體反應與血液水平所決定的低劑量。一般而言，大部分的個體對於18至90毫克的右旋美索芬化合物與4.75至20毫克的奎尼丁之每日劑量的耐受度良好。

[0133] 如本技術領域的嫺熟技術人員所顯而易見者，在一些情況下可投予位於所揭露的該等範圍之外的劑量。而且，應注意到具一般技術的臨床醫師或主治醫師將鑑於個體反應而明白何時中斷、調整或終止治療。

[0134] 可採用任何適宜的投藥途徑，以提供該個體用

於治療阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為之一有效劑量的右旋美索芬化合物及組合投予的奎尼丁。例如，可採用口服、直腸、經皮、非腸胃道(皮下、肌肉、靜脈內)、脊椎內、局部、可吸入式及類似形式的投藥作用。適宜的劑型包括錠劑、片劑、分散液、懸液劑、溶液劑、膠囊、貼劑等。藉由可將該等化合物導入血流中之適宜方法，進行從本申請案中所述化合物所製備之藥物的投藥作用。在一些實施例中，該等調配物可含有由活性化合物與本技術領域的嫺熟技術人員所知之藥學上可接受的載體或稀釋劑所組成之一混合物。

[0135]本申請案中所揭露的藥學組成物係包含一種右旋美索芬化合物及所組合投予的一種CYP2D6抑制劑諸如奎尼丁，或包含右旋美索芬化合物及/或奎尼丁之藥學上可接受的鹽類作為有效成分，及亦可含有一藥學上可接受的載體，及選擇性地含有其他治療成分。

[0136]“藥學上可接受的鹽類”或“其藥學上可接受的一鹽類”等詞係指從藥學上可接受的無毒性酸或鹼所製備的鹽類。適宜的藥學上可接受的鹽類係包括金屬鹽類，如鋁鹽、鋅鹽；鹼金屬鹽類諸如鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽類諸如鈣鹽與鎂鹽；有機鹽類，如離胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普羅卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基還原葡萄糖胺)、普羅卡因(procaine)及三羥甲基胺基甲烷(tris)鹽類；游離酸與鹼的鹽類；無機鹽類，如硫酸鹽、鹽酸鹽及氫溴酸鹽；及目前在

藥學上廣泛使用及列於本技術領域的嫺熟技術人員眾所周知的來源諸如默克藥典(Merck Index)之其他鹽類。

[0137]可選擇任何適宜組分來製造本申請案中所論及的一活性藥物的一鹽類，前提在於其不具毒性及實質上不干擾所欲活性。除了鹽類之外，亦可採用該等化合物之藥學上可接受的前驅物與衍生物。氘化右旋美索芬與/或奎尼丁之藥學上可接受的醯胺、低級烷基酯及受保護的衍生物亦適用於本申請案所揭露的組成物與方法中。在特定實施例中，氘化右旋美索芬係以氘化右旋美索芬氫溴酸鹽的形式投藥，右旋美索芬係以右旋美索芬氫溴酸鹽的形式投藥，而奎尼丁係以奎尼丁硫酸鹽的形式投藥。

[0138]可將組成物製備成任一所欲形式，例如錠劑、散劑、膠囊劑、可注射劑、懸液劑、藥袋、扁囊劑、貼劑、液劑、酏劑及氣化噴霧劑。在口服固體製劑中可使用諸如澱粉類、糖類、微晶型纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑等載體。在特定實施例中，將組成物製備成口服固體製劑(諸如散劑、膠囊劑及錠劑)。在特定實施例中，將組成物製備成口服液體製劑。在一些實施例中，該口服固體製劑係錠劑。若需要，可藉由標準水性或非水性技術塗覆該等錠劑。

[0139]除了上文所列的劑型之外，本申請案中所揭露的化合物亦可藉由緩釋型、遲釋型或控釋型組成物及/或給藥裝置進行投藥，例如諸如第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號及第4,008,719號美國專

利中所述者。

[0140]適用於口服投藥的藥學組成物亦能以獨立單元形式提供，諸如膠囊劑、扁囊劑、藥袋、貼劑、可注射劑、錠劑及氣化噴霧型噴劑，其中各含有預定量的有效成分，該有效成分係粉末或顆粒之形式，或為位於一種水性液體、非水性液體、水包油型乳化液或油包水型液態乳化液中之一溶液或一懸液劑之形式。該等組成物可藉由任一習用的製藥學方法製備，但大部分的該等方法通常包括將有效成分與構成一種或多種成分的載體結合之步驟。一般而言，該等組成物之製備作用係藉由將有效成分與液態載體、細微的固態載體或二者均勻與密切摻合，然後選擇性地使產物成型而具有所需的外觀。

[0141]例如可藉由選擇性地與一或多種附加成分進行壓製或模製，而製備一錠劑。可藉由在一適宜機器中壓製處於諸如粉末或顆粒的自由流動形式之有效成分，及選擇性地連同一黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑混合，而製備壓製型錠劑。可在一適宜機器中，藉由進行用一惰性液態稀釋劑濕潤的粉末狀化合物之一混合物之模製作用，而製成模製型錠劑。

[0142]在一些實施例中，各錠劑含有約30毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與30毫克的奎尼丁硫酸鹽。例如，該錠劑可包括15毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與9毫克的奎尼丁硫酸鹽(對應於約11毫克的右旋美索芬與約7.5毫克的奎尼丁)；23毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與9奎尼丁硫酸鹽(對應

於約17毫克的右旋美索芬與約7.5毫克的奎尼丁)；20毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與10奎尼丁硫酸鹽(對應於約15毫克的右旋美索芬與8.3毫克的奎尼丁)；30毫克的右旋美索芬氫溴酸鹽與10奎尼丁硫酸鹽(對應於約22毫克的右旋美索芬與8.3毫克的奎尼丁)。

[0143]該錠劑可包括30毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽(具分子式 $C_{18}H_{19}D_6NO.HBr.H_2O$)與30毫克的奎尼丁硫酸鹽(具分子式 $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$)(對應於約22.22毫克的右旋美索芬與25毫克的奎尼丁)。該錠劑可含有其他劑量，例如24毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.75毫克的奎尼丁硫酸鹽(對應於約18毫克的d6-右旋美索芬與約3.96毫克的奎尼丁)；34毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.75奎尼丁硫酸鹽(對應於約25.18毫克的d6-右旋美索芬與約3.96毫克的奎尼丁)；18毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約13.33毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；24毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於 17.78毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；28毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約20.74毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；30毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約22.22毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)；34毫克的d6-右旋美索芬氫溴酸鹽與4.9奎尼丁硫酸鹽(對應於約25.18毫克的d6-右旋美索芬與4.08毫克的奎尼丁)。

[0144]如本申請案所用之一“最低有效治療量”係對於右旋美索芬化合物從身體的迅速排除作用產生令人滿意的抑制程度之一量，同時並未引發不良反應，或所引發的不良事件之程度與性質尚可接受。更具體而言，在一些實施例中，一有效治療量係位於每日自約9、10、18、20、25或30毫克至約90毫克的右旋美索芬化合物與低於約50毫克的奎尼丁之範圍。在一些實施例中，該有效治療量係位於每日自約20或30毫克至約90毫克的右旋美索芬化合物與約0.5毫克至約30毫克的奎尼丁之範圍。在一些實施例中，該量係基於右旋美索芬化合物的血漿半衰期，及依分次劑量投藥。例如，在一實施例中，採用基於體重之氙化右旋美索芬與奎尼丁的最大指定劑量，按所指定的毫克增量之方式投予氙化右旋美索芬與奎尼丁，以達到以微克/毫升血漿為單位之特定水平之氙化右旋美索芬的標的濃度。在一些實施例中，該標的劑量係每12小時投藥一次。在一些實施例中，該標的劑量係每日投藥一次。在一些實施例中，將奎尼丁的水平降至最低，而減少或排除在高劑量奎尼丁所觀察到的副作用，使得所提供的效益係顯著優於含有右旋美索芬化合物及組合投予高水平的奎尼丁之組成物。

[0145]在一些實施例中，其他治療劑係與右旋美索芬化合物及奎尼丁組合投藥。例如右旋美索芬化合物與奎尼丁可與治療憂鬱症或焦慮症之一化合物組合投藥。

[0146]在一些實施例中，投予右旋美索芬化合物與奎

尼丁作為用於治療阿滋海默氏症症狀的已知治療劑之佐劑。用於治療阿滋海默氏症症狀的藥劑係包括但不限於膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)、加蘭他敏(galantamine)及他克林(tacrine)；美金剛(memantine)；及維生素E。

實例

例1：阿滋海默氏症中躁動行為與攻擊行為之臨床研究

[0147]進行一臨床研究，以測定右旋美索芬與奎尼丁的組合物是否有效減少阿滋海默氏症患者的躁動行為及/或攻擊行為。

[0148]該項研究係一項為期10週的隨機、雙模擬、安慰劑對照之多中心研究，及研究口服右旋美索芬/奎尼丁在推定患有阿滋海默氏症及臨床顯著的躁動行為之個體中的療效。該項研究係在美國境內的42個地點進行，其中包括阿滋海默氏症的門診診所及協助生活與看護之機構。

[0149]適格的參與者之年齡為自50歲至90歲不等，及推定患有阿滋海默氏症(2011年美國國家老年研究所-阿滋海默氏症協會(National Institute on Aging-Alzheimer Association)之標準)及臨床顯著的躁動行為，臨床顯著的躁動行為係界定為組織性不佳及漫無目的之心理動作性活動之一種狀態，其特徵在於具有下列之至少一項：攻擊性言語(如尖叫、謾罵)；攻擊性肢體行為(如毀壞物品、搶奪、打架)；及非攻擊性肢體行為(如踱步、煩躁不安)。適格的參與者係在篩選之前的七天內出現躁動行為(間歇性

或持續性)，及該躁動行為症狀的嚴重性足以干擾日常生活及需要藥物治療。適格的參與者在躁動行為之病情嚴重程度的臨床總體印象量表(CGIS)上的評分為 ≥ 4 (病情中等嚴重)，及在簡易智能狀態測驗(MMSE)上的評分為8至28。容許使用穩定劑量的阿滋海默氏症用藥(≥ 2 個月；美金剛(memantine)及/或乙醯膽鹼酯酶抑制劑)及抗憂鬱劑、抗精神病藥物或安眠藥(≥ 1 個月；包括短效型苯二氮平類藥物與非苯二氮平類藥物在內)；其等的劑量在整個研究期間維持穩定。當研究調查人員認為必要時，可在研究期間容許使用口服勞拉西泮(lorazepam)(最高1.5毫克/日及在7天期間內最多服用3天)作為躁動行為的“應急”藥物。

[0150] 剔除標準包括非阿滋海默氏症失智症、躁動行為並非阿滋海默氏症繼發型、在精神醫療機構住院治療、明顯憂鬱(康乃爾(Cornell)失智者憂鬱量表[CSDD] ≥ 10)、精神分裂症、感情分裂性疾患或雙極性情感疾患、重症肌無力(因為這是奎尼丁的用藥禁忌)或臨床顯著/不穩定的全身性疾病；具有完全心臟傳導阻滯、在QT波間距(QTc)延長的校正變化或尖端扭轉性心室搏動過速之病史；具有先天性QT波間距延長的家族病史；在過去一年內有發生姿勢性或不明原因性暈厥之記錄；或在3年內有藥物/酒精濫用之記錄。不允許使用第一代抗精神病藥、三環類與單胺類氧化酶抑制劑型抗憂鬱劑。

[0151] 為期10週的試驗具有二個各為期5週之連續的雙盲階段(第一階段與第二階段)(圖2)。在第一階段中，按

3:4(有效成分：安慰劑)的比例隨機分派參與者。第一階段中的隨機分派係按基線認知功能(MMSE>15相對於 ≥ 15)與躁動行為嚴重性(CGIS評分為4至5分相對於6至7分)進行分層；藉由區組隨機分派確保在各層中的治療處置平衡。就第一階段的頭7天(第1至7天)而言，有效成分治療組在早晨領受AVP-923-20(20毫克的右旋美索芬與10毫克的奎尼丁)及在晚上領受安慰劑；而安慰劑組則每日領受安慰劑二次。就第一階段的後續2週(第8至21天)而言，AVP-923組每日領受AVP-923-20二次，而安慰劑組則每日領受安慰劑二次。在第22天，AVP組的用藥劑量增加至每日投予AVP-923-30(30毫克的右旋美索芬與10毫克的奎尼丁)二次。在第一階段剩餘的2週(第22至35天)，AVP組繼續每日領受AVP-923-30二次，而領受安慰劑的參與者則繼續每日領受安慰劑二次。

[0152]在第二階段中，凡在第一階段中領受AVP-923的參與者繼續在為期5週的整個期間每日領受AVP-923二次。在第一階段中領受安慰劑的參與者則第一階段結束(第4次訪視)時，依據按其等之病情嚴重程度的臨床總體印象(CGIS)評分及其等的神經精神症狀量表(NPI)之躁動行為的躁動行為/攻擊行為領域評分所評估之其等的臨床反應，分層為二個亞組。若參與者的躁動行為CGIS評分低於3分(輕度病情)及其等的NPI躁動行為/攻擊行為領域評分與基線相比係下降25%或更多，則將其等視為“有反應者”。未符合該等標準的參與者則視為“無反應者”。然後按1:1的

比例將各安慰劑亞組(有反應者與無反應者)重新隨機分派領受AVP-923或匹配的安慰劑。在第一階段期間領受安慰劑及在第二階段中重新隨機分派為AVP-923的參與者，係在研究的頭7天(第二階段且為第36至42天)在早晨領受AVP-923-20及在晚上領受匹配的安慰劑。從第43天開始，參與者係連續二週(第二階段且為第43至56天)每日領受AVP-923-20二次；及從第57天開始之剩餘的2週期間(第二階段且為第57至70天)，參與者每日領受AVP-923-30二次直到研究結束為止。

[0153]參與者在篩選、基線(第1天)及在第8天、第22天、第36天、第43天、第57及第70天(第2至7次訪視)出席了診所訪視。包括篩選階段在內，各參與者參與本研究的時間長度約為14週。供測量血漿中的藥物水平之用的血液試樣係在第36天(第4次訪視)及在第70天(第7次訪視)收集。供細胞色素P450-2D6(CYP2D6)基因型分析之用的一血液試樣係在第1天(基線訪視)收集。

[0154]研究者或贊助單位可能在間發疾病、不良事件的情況下，鑑於參與者的健康或福祉等相關原因，或在不合作、不遵從醫囑、違反程序或其他管理上的原因之下，中止參與者繼續參與研究。此外，當參與者在隨機分派後的任一時間所呈現的QTc波間距(巴澤特(Bazett)校正QT(QTcB)或弗里德里西亞(Fridericia)校正QT(QTcF))大於500毫秒(除非是由於心室起搏)或從篩選心電圖(ECG)結果之QTc波間距變化大於60毫秒時，則退出研究。評估QTc數

值的臨床顯著性並且記錄下來。會要求在研究完成前退出的參與者回到診所來完成第7次訪視(研究結束時)之評估。若參與者在研究完成前退出或停止參與，則盡一切努力來記錄參與者的結果。當參與者退出研究時，若照顧者及/或參與者的代表撤回對於未來訊息取用之同意書，則不再進行進一步的評估，亦不再收集附加的數據。

[0155]參與者與照顧者已被告知，參與者應該大約每12小時± 4小時(早晨與晚上)用水服用研究用藥。所提供之AVP-923與安慰劑的膠囊具有相同外觀，並裝於有防兒童取用蓋子之85西西的白色塑膠瓶中，供早晨給藥的瓶子有白色標籤，供晚上給藥的瓶子有藍色標籤。AVP-923膠囊與安慰劑膠囊的組成係示於表2。

表2：

成分(以毫克為單位的量)	AVP-923-30	AVP-923-20	安慰劑
右旋美索芬氫溴酸鹽 USP, EP	30.00	20.00	0
奎尼丁硫酸鹽二水合物 USP, EP	10.00	10.00	0
交聯羧甲基纖維素鈉 NF	7.80	7.80	7.80
微晶型纖維素 NF	94.00	94.00	94.00
膠態二氧化矽 NF	0.65	0.65	0.65
乳糖單水合物 NF	116.90	126.90	156.90
硬脂酸鎂 NF	0.65	0.65	0.65

EP=歐洲藥典；USP=美國藥典；NF=美國國家處方集

[0156]參與者與照顧者被告知要在第8天、第22天、第36天、第43天、第57及第70天(第2至7次訪視)將任何未服

用的研究用藥及空瓶帶到診所。就本研究而言，遵囑性係界定為參與者服用至少80%的排定劑量。提供照顧者日誌卡，及告知照顧者每日記錄所服用的膠囊數量及服藥時間。在第8天、第22天、第36天、第43天、第57及第70天(第2至7次訪視)或在提早終止參與研究的時間點上收集日誌卡。

療效

[0157]主要療效終點係在躁動行為/攻擊行為NPI領域之改善。次要療效終點係包括與下列各項的基線相比之變化：NPI總評分(範圍為1至144分)；個別NPI領域評分；及包含躁動行為/攻擊行為、異常的動作行為及易怒性/不穩定性領域加上焦慮(NPI4A)或去抑制化行為(NPI4D)之NPI綜合評分。就各正面認同的NPI領域取得ANPI-照顧者之苦惱評分(NPI-CDS；0至5分，從毫無苦惱至非常苦惱)。阿茲海默氏症合作研究-對於變化的臨床總體印象評分(ADCS-CGIC；1至7分，從顯著改善至明顯惡化)及由一名照顧者評比之對於變化的病患總體印象(PGI-C)評分(1至7分，從改善許多至惡化許多)，係在第5與第10週進行評估，及提供用以衡量臨床意義之量度。其他的次要終點包括ADCS-日常生活的活動清單(ADCS-ADL；0至54分，評分越高表示功能越好)；CSDD(0至38分，評分越高表示憂鬱症越嚴重)；照顧者壓力指數(CSI；0至13分，評分越高表示壓力水平越高)；阿茲海默氏症患者的生活品質(QOL-AD；13至52分，評分越高表示生活品質越好)；及

精神科用藥之變化/應急性使用勞拉西泮(lorazepam)。使用MMSE(0至30分，評分越低表示認知障礙越大)與阿茲海默氏症評估量表之認知子量表(ADAS-cog；0至70分，評分越高表示認知障礙越大)來評估認知能力。安全性結果係包括不良事件(AE)、生命徵象、臨床實驗室檢驗結果及ECG結果。就心跳率的變異進行QT波間距結果之校正，及採用QTcF ($QT/\sqrt{RR}$)計算。

[0158]在研究期間的下列時間點評估上述的療效參數：在基線及第1、3、5、6、8及10週評估CSI及所有的NPI領域；在基線及第5與第10週評估ADCS-CGIC躁動行為、QOL-AD(照顧者)及ADAS-cog；在篩選時及在第5與第10週評估CSDD與MMSE；及在第5與第10週評估PGI-C。

[0159]基於所發表的循序平行比較設計(SPCD)方法(Fava等人於2003年期刊“Psychother. Psychosom.”第72(3)期第115-127頁乙文；Chen等人於2011年期刊“Contemp. Clin. Trials.”第32(4)期第592-604頁乙文)，分析主要與次要療效終點，採用一般最小平方法(OLS)，按1:1的權重，分析來自各為期5週的該二階段之數據，及包括第一階段中的所有參與者及在第二階段中僅包括經重新隨機分派的安慰劑組無反應者(圖2)。事前規劃式主要研究終點分析；並未藉由進行校正來解決次要終點的多重性。採用 $\alpha=0.05$ 顯著性水平之雙尾檢定，比較右旋美索芬/奎尼丁與安慰劑組。此外，採用以治療處置作為固定效應及基線作為共變

量之共變異數分析(ANCOVA)，來分別比較在各階段與訪視之治療處置組別的平均值。最後，為模擬一項為期10週的平行臂設計(如圖2中所示)，在為期10週的整個試驗期間經隨機分派僅領受右旋美索芬/奎尼丁(n=93)或僅領受安慰劑(n=66)之參與者(不論其狀態是否為有反應者)之間，就NPI躁動行為/攻擊行為評分進行一項事前規劃式比較。使用SAS®第9.1版或更新版本(美國北卡羅萊納州卡瑞(Cary)市的SAS軟體研究所(SAS Institute)公司)進行統計分析。

[0160]鑑於採用SPCD方法，及為了對於來自主要分析的發現提供保證，而進行主要終點之更多的探索性靈敏度分析。其中之一係採用Doros等人(Doros等人於2013年期刊“Stat. Med.”第32(16)期第2767-2789頁乙文)所述之重複測量模式(MMRM，事前規劃式)，以檢定遺漏數據及排除在第二階段中經重新隨機分派的安慰劑組“有反應者”之可能影響。該模式使用NPI躁動行為/攻擊行為領域中所有可取得的數據。採用三個獨立的模式，以估計治療處置效應及包括在基線、在第一階段結束時及在第二階段結束時所收集的數據，及使用容許納入中間訪視的數據之一通用模式。根據美國食品藥物管理局的建議，在研究揭盲之後，所進行之主要終點的第二靈敏度分析係在SPCD中使用似不相關迴歸(SUR)方法(Doros等人於2013年期刊“Stat. Med.”第32(16)期第2767-2789頁乙文；Zellner等人於1962年期刊“J. Am. Stat. Assoc.”第57(298)期第348-368頁乙文；Tamura與Huang於2007年期刊“Clin. Trials”第4(4)期第

309-317頁乙文)而非OLS方法，以釐清遺漏數據之遺失是否可能為非隨機性。除了上述之外，進行主要終點之一事前規劃式探索性分析，其採用主要分析所用之上述相同的SPCD方法，但同時包括在第二階段中經重新隨機分派的安慰劑組有反應者與無反應者。

[0161]在已發表之失智症相關躁動行為的治療研究中，NPI躁動行為/攻擊行為評分變化之標準差(SD)的估算值係自3.1至5.2分(Herrmann等人於2011年期刊“CNS Drugs”第25(5)期第425-433頁乙文；Mintzer等人於2007年期刊“Am. J. Geriatr. Psychiatry”第15(11)期第918-931頁乙文；Herrmann等人於2007年期刊“Dement. Geriatr. Cogn. Disord.”第23(2)期第116-119頁乙文)。假設標準差為5.0分，及基於顯著性水平為5%之來自獨立試樣的平均值之一項雙尾、二試樣之比較，經計算196名參與者之樣本數量可在檢測出2.5分的平均差異上提供90%檢定力。樣本數量之計算係基於一平行設計，因為在治療阿滋海默氏症患者的躁動行為方面並無SPCD試驗之先例。

[0162]安全性分析群組係包括曾服用至少一個研究用藥劑量的所有參與者。針對療效之改良式意圖治療(mITT)分析群組，係包括在第一階段中曾進行基線後NPI躁動行為/攻擊行為評估的所有參與者。使用結轉的最後一次觀察來插補遺漏數據。

[0163]在安全性分析群組中納入了所有220名隨機參與者(126名女性及94名男性)；在針對療效的mITT分析群組

包括了218名參與者，及194名(88.2%)完成了本研究(圖3)。在進入第二階段時，藉由SPCD及安慰劑組的重新隨機分派，總共有152名參與者領受右旋美索芬/奎尼丁(93名係從第一階段開始而另外的49名係在第二階段中從安慰劑組重新隨機分派)，及127名參與者領受安慰劑，使得右旋美索芬/奎尼丁之曝露(1153名病患-週)約比安慰劑之曝露(911名病患-週)高約26.7%。領受右旋美索芬/奎尼丁的參與者中有17名(11.2%)中途停止參與，而領受安慰劑的參與者中有9名(7.1%)中途停止參與，其中分別有8名(5.3%)與4名(3.1%)係由於不良事件。各治療處置組別在參與者特徵上取得良好的平衡，及示於表3與表4(mITT療效群組)。在第二階段之重新隨機分派的組別之間亦有良好的平衡。ITT SPCD經重新隨機分派的安慰劑組之特徵係示於表5。

表3：

特徵	安慰劑 (n=127) ^a	右旋美索芬/ 奎尼丁 (n=93) ^a
年齡(歲)，平均值(SD)	77.8 (7.2)	77.8 (8.0)
年齡≥75 歲，n (%)	86 (67.7)	68 (73.1)
女性，n (%)	74 (58.3)	52 (55.9)
人種，n (%)		
白人	118 (92.9)	84 (90.3)
黑人或非洲裔美國人	6 (4.7)	5 (5.4)
亞洲人	1 (0.8)	3 (3.2)
夏威夷原住民或其他太平洋島民	0	1 (1.1)
其他	2 (1.6)	0

族裔，n (%)		
西班牙裔或拉丁裔	13 (10.2)	7 (7.5)
住所，n (%)		
門診病人	111 (87.4)	82 (88.2)
需生活協助	10 (7.9)	5 (5.4)
護理之家	6 (4.7)	6 (6.5)
伴隨用藥，n (%)		
乙醯膽鹼酯酶抑制劑 s	95 (74.8)	67 (72.0)
美金剛(memantine)	66 (52.0)	43 (46.2)
抗憂鬱劑 s	65 (51.2)	57 (61.3)
抗精神病藥物	29 (22.8)	16 (17.2)
苯二氮平類藥物	12 (9.5)	6 (6.5)
苯二氮平樣衍生物	12 (9.5)	6 (6.5)
跌倒記錄，n (%)	16 (12.6)	16 (17.2)
評量表評分, ^b 平均值(標準差)		
CGI-S 躁動行為	4.5 (0.7)	4.4 (0.6)
NPI 躁動行為/攻擊行為	7.0 (2.4)	7.1 (2.6)
NPI 總評分	38.0 (18.7)	40.1 (19.6)
NPI-異常的動作行為	3.5 (4.2)	4.3 (4.4)
NPI-易怒性/不穩定性	5.4 (3.2)	5.8 (3.7)
NPI 4A	20.1 (8.3)	20.9 (9.4)
NPI 4D	18.5 (9.2)	19.8 (9.1)
NPI 照顧者之痛苦-躁動行為	3.0 (1.0)	3.3 (0.9)
NPI 照顧者之痛苦-總體	17.0 (8.3)	17.9 (8.0)
CSI	6.8 (3.6)	6.9 (3.2)
CSDD	5.8 (2.4)	5.9 (2.4)
QOL-AD(病患)	37.2 (6.4)	36.5 (7.4)
QOL-AD(照顧者)	30.1 (6.0)	30.9 (6.0)
MMSE	17.2 (5.8)	17.4 (6.0)
ADAS-cog	32.0 (15.2)	30.6 (14.1)
ADCS-ADL	34.1 (12.8)	35.8 (11.9)

CGIS 躁動行為基線評分, ^b n (%)		
4 (病情中等嚴重)	77 (60.6)	61 (65.6)
5 (病情明顯)	40 (31.5)	28 (30.1)
6 或 7(病情嚴重或列於病情最嚴重的病患當中)	10 (7.9)	4 (4.3)

各治療處置組的參與者特徵。^a隨機分派時的安全性分析群組；^b用於療效分析之改良式意圖治療分析群組(安慰劑，n= 125；右旋美索芬/奎尼丁，n=93)。

表4：

特徵	安慰劑	右旋美索芬/ 奎尼丁
性別		
人數	125	93
女性	74 (59.2%)	52 (55.9%)
男性	51 (40.8%)	41 (44.1%)
人種		
人數	125	93
白人	116 (92.8%)	84 (90.3%)
黑人或非洲裔美國人	6 (4.8%)	5 (5.4%)
亞洲人	1 (0.8%)	3 (3.2%)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0	0
夏威夷原住民或其他太平洋島民	0	1 (1.1%)
其他	2 (1.6%)	0
族裔		
人數	125	93
西班牙裔或拉丁裔	13 (10.4%)	7 (7.5%)
非西班牙裔或拉丁裔	112 (89.6%)	86 (92.5%)

年齡(歲)		
人數	125	93
平均值	77.6	77.8
標準差	7.19	8.01
最年輕	56	53
中數	78.0	78.0
最年長	90	90
第 2 組年齡(歲)		
人數	125	93
<75 歲	41 (32.8%)	25 (26.9%)
>=75 歲	84 (67.2%)	68 (73.1%)
病患居住安排		
人數	125	93
門診病人	109 (87.2%)	82 (88.2%)
需生活協助	10 (8.0%)	5 (5.4%)
護理之家	6 (4.8%)	6 (6.5%)
CGI-S 躁動行為評分		
人數	125	93
平均值	4.5	4.4
標準差	0.67	0.57
最低	4	4
中數	4.0	4.0
最高	7	6
CYP2D6 代謝者亞組		
人數	121	85
不良代謝者	7 (5.8%)	9 (10.6%)
中等代謝者	48 (39.7%)	38 (44.7%)
大量代謝者	65 (53.7%)	35 (41.2%)
超快速代謝者	1 (0.8%)	3 (3.5%)

基於第一階段的隨機分派之改良式意圖治療(mITT)療效族

群。“大量”代謝者係包括“正常”代謝者與“正常或中等”代謝者。

表5：

特徵	安慰劑	右旋美索芬/ 奎尼丁
性別		
人數	45	44
女性	29 (64.4%)	23 (52.3%)
男性	16 (35.6%)	21 (47.7%)
人種		
人數	45	44
白人	41 (91.1%)	42 (95.5%)
黑人或非洲裔美國人	2 (4.4%)	2 (4.5%)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0	0
其他	2 (4.4%)	0
族裔		
人數	45	44
西班牙裔或拉丁裔	6 (13.3%)	2 (4.5%)
非西班牙裔或拉丁裔	39 (86.7%)	42 (95.5%)
年齡(歲)		
人數	45	44
平均值	77.3	78.3
標準差	7.02	7.40
最年輕	59	60
中數	78.0	80.0
最年長	89	90
第 2 組年齡(歲)		
人數	45	44
<75	17 (37.8%)	13 (29.5%)

>=75	28 (62.2%)	31 (70.5%)
病患居住安排		
人數	45	44
門診病人	39 (86.7%)	41 (93.2%)
需生活協助	4 (8.9%)	2 (4.5%)
護理之家	2 (4.4%)	1 (2.3%)
CGI-S 躁動行為評分		
人數	45	44
平均值	4.6	4.6
標準差	0.75	0.66
最低	4	4
中數	4.0	4.5
最高	7	6
CYP2D6 代謝者亞組		
人數	45	41
不良代謝者	2 (4.4%)	3 (7.3%)
中等代謝者	13 (28.9%)	19 (46.3%)
大量代謝者	30 (66.7%)	18 (43.9%)
超快速代謝者		1 (2.4%)

改良式意圖治療(mITT)式循序平行比較設計(SPCD)之第二階段經重新隨機分派的安慰劑無反應者。“大量”代謝者係包括“正常”代謝者與“正常或中等”代謝者。

[0164]在mITT族群中的主要SPCD分析中，相較於安慰劑，右旋美索芬/奎尼丁顯著改善NPI躁動行為/攻擊行為評分(OLS Z-統計: -3.95；P<0.001)。各階段的結果亦顯示右旋美索芬/奎尼丁優於安慰劑(表6)。在第一階段中，領受右旋美索芬/奎尼丁的NPI躁動行為/攻擊行為評分平均值(95%信賴區間)係從7.1(6.6, 7.6)降至3.8 (3.1, 4.5)，而領受

安慰劑者係從7.0(6.6、7.4)降至5.3(4.7, 5.9)($P < 0.001$)，最小平方法(LS)的平均(95%信賴區間)治療差異為-1.5(-2.3, -0.7)。在第1週即注意到示差性反應(-0.8 [-1.5, -0.03]； $P = 0.04$ ；圖4)。在第二階段(安慰劑無反應者經重新隨機分派領受右旋美索芬/奎尼丁或安慰劑)，領受右旋美索芬/奎尼丁的平均(95%信賴區間)NPI躁動行為/攻擊行為評分係從5.8(4.9, 6.7)降至3.8 (2.9, 4.7)，而領受安慰劑者係從6.7(5.9, 7.5)降至5.8(4.7, 6.9) ($P = 0.02$)，最小平方法的平均(95%信賴區間)治療差異為-1.6 [-2.9, -0.3]；圖5)。NPI躁動行為/攻擊行為領域之改善係在第1週及在研究結束前的每一個時間點上具統計顯著性，除了第6週(在第二階段期間)之外。在為期10週的整個試驗期間，在經隨機分派僅領受右旋美索芬/奎尼丁($n = 93$)或僅領受安慰劑($n = 66$)的參與者(不論其狀態是否為有反應者，模擬如圖2中所示之一平行臂設計)之間，進行NPI躁動行為/攻擊行為評分之事前規劃式比較，亦顯示右旋美索芬/奎尼丁優於安慰劑(最小平方法的平均治療差異[95%信賴區間]為-1.8[-2.8, -0.7]；表6、圖6)。相較於安慰劑，對於右旋美索芬/奎尼丁之反應似乎並未因疾病階段而有所不同。按基線MMSE評分(>15分相對於≤15分)與基線CGIS(4或5分相對於6或7分)之分層隨機分派，在躁動行為與認知功能方面產生了平衡的治療處置臂。進行了用於評估該等因素的潛在影響之輔助性分析，而該等輔助性分析並未顯示在反應上有差異，雖然在該等分析中有些分層的數量小，及這項觀察將需要在較大型試驗中加以確認。

表6：

參數	階段	N/N 右旋美索芬/ 奎尼丁/ 安慰劑	右旋美索芬/奎尼 丁，與基線相比之 平均(95%CI)變化	安慰劑，與基線相 比之平均(95%CI) 變化	按階段 的 P 值 a,b	最小平方法的平 均治療差異 *(95%CI)	P 值 SPCD ^h
NPI-躁動行 為/攻擊行為 ^d	1 ^a	93/125	-3.3(-3.9,-2.6)	-1.7(-2.3,-1.2)	<.001	-1.5(-2.3,-0.7)	<.001
	2 ^b	44/45	-2.0(-3.0,-1.0)	-0.8(-1.9,0.2)	.02	-1.6(-2.9,-0.3)	
	10 週 ^c	93/66	-3.6(-4.3,-2.9)	-1.9(-2.8,-1.0)	.001	-1.8(-2.8,-0.7)	N/A
NPI 總評分 ^d	1 ^a	93/125	-13.5(-17.1,-9.9)	-8.5(-11.0,-5.9)	.03	-4.2(-8.0,-0.4)	.01
	2 ^b	44/45	-6.0(-9.7,-2.2)	-2.5(-6.0,1.1)	.15	-3.8(-9.0,1.4)	
	10 週 ^c	93/66	-16.0(-19.5,-12.5)	-10.1(-14.7,-5.5)	.02	-5.7(-10.7,-0.7)	N/A
NPI-異常的 動作行為 ^d	1 ^a	93/125	-1.2(-2.0,-0.4)	-0.4(-1.1,0.3)	.39	-0.4(-1.3,0.5)	.03
	2 ^b	44/45	-0.8(-1.6,-0.1)	0.4(-0.6,1.3)	.04	-1.2(-2.4,-0.1)	
	10 週 ^c	93/66	-1.3(-2.1,-0.5)	0.1(-0.7,0.8)	.03	-1.0(-1.9,-0.1)	N/A

參數	階段	N/N 右旋美索芬/ 奎尼丁/ 安慰劑	右旋美索芬/奎尼 丁，與基線相比之 平均(95%CI)變化	安慰劑，與基線相 比之平均(95%CI) 變化	按階段 的 P 值 ^{a,b}	最小平方法的平 均治療差異 *(95%CI)	P 值 SPCD ^h
NPI-易怒性/ 不穩定性 ^d	1 ^a	93/125	-2.2(-3.0,-1.4)	-1.2(-1.8,-0.6)	.09	-0.7(-1.5,0.1)	0.03
	2 ^b	44/45	-1.0(-2.0,0.04)	-0.7(-1.8,0.5)	.14	-0.9(-2.2,0.3)	
	10 週 ^c	93/66	-2.4(-3.3,-1.6)	-1.8(-2.8,-0.7)	.38	-0.4(-1.4,0.6)	N/A
NPI4A ^d	1 ^a	93/125	-7.3(-9.1,-5.4)	-4.5(-6.0,-3.0)	.03	-2.4(-4.6,-0.2)	.001
	2 ^b	44/45	-4.8(-6.9,-2.7)	-1.4(-3.8,1.0)	.01	-3.9(-7.0,-0.9)	
	10 週 ^c	93/66	-8.5(-10.4,-6.7)	-5.0(-7.4,-2.5)	.01	-3.4(-6.1,-0.7)	N/A
NPI4D ^d	1 ^a	93/125	-7.6(-9.4,-5.7)	-4.0(-5.5,-2.6)	.006	-3.0(-5.1,-0.9)	<.001
	2 ^b	44/45	-4.6(-6.8,-2.4)	-1.9(-4.2,0.4)	.02	-3.5(-6.5,-0.5)	
	10 週 ^c	93/66	-8.3(-10.1,-6.5)	-5.0(-7.4,-2.6)	.02	-3.0(-5.5,-0.4)	N/A
NPI 照顧者 之痛苦-躁動 行為 ^d	1 ^a	93/125	-1.4(-1.6,-1.0)	-0.6(-0.8,-0.4)	<.001	-0.7(-1.0,-0.3)	.01
	2 ^b	44/45	-0.5(-0.9,-0.004)	-0.7(-1.2,-0.2)	.49	-0.2(-0.8,0.4)	
	10 週 ^c	93/66	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

參數	階段	N/N 右旋美索芬/ 奎尼丁/ 安慰劑	右旋美索芬/奎尼 丁，與基線相比之 平均(95%CI)變化	安慰劑，與基線相 比之平均(95%CI) 變化	按階段 的 P 值 ^{a,b}	最小平方方法的平 均治療差異 *(95%CI)	P 值 SPCD ^h
NPI 照顧者 之痛苦-總體 ^d	1 ^a	93/125	-6.6(-8.2,-5.0)	-3.6(-4.8,-2.5)	N/A	N/A	.01
	2 ^b	44/45	-2.6(-4.3,-1.0)	-2.0(-3.8,-0.3)	N/A	N/A	
	10 週 ^c	93/66	N/A	N/A	N/A	N/A	
CSI ^d	1 ^a	93/125	-1.2(-1.7,-0.7)	-0.6(-0.9,-0.2)	.03	-0.6(-1.2,-0.1)	.05
	2 ^b	44/45	-0.2(-0.7,0.3)	0.1(-0.5,0.6)	.42	-0.3(-1.0,0.4)	
	10 週 ^c	93/66	-1.2(-1.7,0.6)	-0.4(-0.9,1.3)	.04	-0.8(-1.6,-0.02)	
CSDD ^f	1 ^a	88/123	-1.0(-1.8,-0.3)	0.6(-0.1,1.3)	.002	-1.6(-2.5,-0.6)	.02
	2 ^b	43/44	-0.9(-1.8,-0.004)	-0.7(-1.5,0.1)	.75	-0.2(-1.3,0.9)	
	10 週 ^c	88/64	-1.2(-2.0,-0.4)	0.4(-0.6,1.5)	.03	-1.3(-2.6,-0.1)	
ADCS-CGIC 躁動行為 ^e	1 ^a	88/123	3.0(2.8,3.3)	3.6(3.4,3.8)	<.001	-0.6(-0.9,-0.3)	<.001
	2 ^b	42/42	3.3(2.9,3.6)	3.7(3.3,4.2)	.07	-0.5(-1.0,0.1)	
	10 週 ^c	82/59	2.7(2.3,3.1)	3.3(3.0,3.7)	.02	-0.5(-0.9,-0.1)	

參數	階段	N/N 右旋美索芬/ 奎尼丁/ 安慰劑	右旋美索芬/奎尼 丁，與基線相比之 平均(95%CI)變化	安慰劑，與基線相 比之平均(95%CI) 變化	按階段 的 P 值 a,b	最小平方法的平 均治療差異 *(95%CI)	P 值 SPCD ^h
PGI-C ^g	1 ^a	88/123	3.1(2.8,3.3)	3.6(3.4,3.8)	.001	-0.6(-0.9,-0.2)	.001
	2 ^b	43/44	3.2(2.8,3.6)	3.8(3.3,4.2)	.04	-0.6(-1.1,-0.1)	
	10 週 ^c	81/59	2.9(2.7,3.2)	3.5(3.2,3.8)	.007	-0.6(-1.0,-0.2)	N/A
QOL-AD(病 患) ^e	1 ^a	87/116	1.3(-0.03,2.6)	0.0(-1.0,0.9)	.14	1.1(-0.4,2.6)	.16
	2 ^b	40/40	1.5(-0.1,3.1)	0.7(-0.7,2.0)	.50	0.7(-1.4,2.7)	
	10 週 ^c	87/61	0.7(-0.7,2.1)	0.5(-1.1,2.0)	.96	-0.1(-2.0,1.9)	N/A
QOL-AD(照 顧者) ^{e,i}	1 ^a	88/123	0.4(-0.5,1.3)	0.3(-0.5,1.1)	.63	0.3(-0.9,1.5)	.47
	2 ^b	43/43	-0.3(-1.5,0.9)	0.9(-0.4,2.2)	.24	1.1(-2.8,0.7)	
	10 週 ^c	88/64	1.3(0.2,2.4)	0.9(-0.5,2.4)	.28	0.9(-0.7,2.6)	N/A
ADCS-ADL ^e	1 ^a	88/123	-0.9(-1.8,-0.04)	-0.8(-1.5,-0.1)	.90	-0.1(-1.2,1.1)	.16
	2 ^b	43/44	-2.0(-3.4,-0.5)	-0.6(-1.7,0.4)	.12	-1.4(-3.1,0.4)	
	10 週 ^c	88/64	-0.8(-1.8,0.2)	-1.8(-2.9,0.7)	.17	1.0(-0.5,2.5)	N/A

參數	階段	N/N 右旋美索芬/ 奎尼丁/ 安慰劑	右旋美索芬/奎尼 丁，與基線相比之 平均(95%CI)變化	安慰劑，與基線相 比之平均(95%CI) 變化	按階段 的 P 值 ^{a,b}	最小平方方法的平 均治療差異 *(95%CI)	P 值 SPCD ^h
MMSE 總評 分 ^f	1 ^a	88/122	0.2(-0.4,0.9)	-0.3(-0.8,0.2)	.20	0.5(-0.3,1.3)	.05
	2	42/44	0.3(-0.5,1.2)	-0.5(-1.3,0.2)	.15	0.8(-0.3,2.0)	
	10 週 ^a	88/63	0.1(-0.5,0.8)	-0.6(-1.5,0.3)	.21	0.7(-0.4,1.8)	
ADAS-cog ^e	1 ^a	87/121	-0.9(-2.5,0.6)	0.3(-5.7,1.3)	.11	-1.4(-3.0,0.3)	.20
	2 ^b	42/43	0.3(-1.4,1.9)	0.8(-0.7,2.3)	.64	-0.5(-2.8,1.7)	
	10 週 ^c	81/58	-0.7(-1.9,0.7)	1.2(-0.2,2.4)	.07	-1.7(-3.5,0.2)	

*治療差異：右旋美索芬/奎尼丁－安慰劑；^a第一階段：包括所有參與者及各結果從第一階段基線至第5週之
量度變化；^b第二階段：僅包括來自第一階段之經重新隨機分派的安慰劑無反應者及所有結果從第二階段基
線(第5週)至第10週之量度變化，除了PGI-C之外(原始的第一階段基線至第10週)；^c十週分析僅包括在整個
參與研究期間皆維持其等原有治療處置之參與者(亦即僅服用右旋美索芬/奎尼丁或僅服用安慰劑，以使得
模擬一平行比較設計)，及第一階段基線至第10週之量度；^d在基線、第1、3、5、6、8及10週進行評估；^e

在基線、第5與第10週進行評估；^f在篩選時、第5與第10週進行評估；^g在第5與第10週進行評估。^hSPCD(循序平行比較設計)分析係針對主要療效分析所指定的操作程序，及基於研究的各階段之NPI躁動行為/攻擊行為領域的50/50權重，將第一階段中所有病患及第二階段中經重新隨機分派的“安慰劑無反應者”之結果合併；ⁱ就QOL-AD(照顧者)而言，由照顧者評量病患的生活品質；各階段的P值係基於共變異數分析(ANCOVA)分析；SPCD分析的P值係基於一般最小平方法(OLS)。

[0165]事前規劃式次要結果之SPCD分析(表6)顯示，右旋美索芬/奎尼丁在總體評量分數(PGI-C與CGIC)、NPI總評分、NPI異常的動作行為及易怒性/不穩定性領域、NPI4A與4D綜合、NPI照顧者之痛苦(同時包括躁動行為/攻擊行為領域及總體)、CSI及CSDD方面之改善顯著較佳。相對於安慰劑而言，QOL-AD、ADCS-ADL、MMSE及ADAS-cog(一探索性結果)之變化結果並不顯著。事後分析顯示，相較於未服用該等藥劑的參與者而言，右旋美索芬/奎尼丁在伴隨服用乙醯膽鹼酯酶抑制劑、美金剛(memantine)、抗憂鬱劑或抗精神病藥物的參與者中，產生類似的NPI躁動行為/攻擊行為評分之改善。在領受右旋美索芬/奎尼丁及領受安慰劑的參與者中，分別在152名中有10名(6.6%)及在125名中有13名(10.4%)使用了勞拉西泮(lorazepam)作為應急用藥。在為期10週的治療結束時，就ADCS- CGIC而言，僅用右旋美索芬/奎尼丁治療的參與者中有45.1%(n=82)被判定為“有很大的改善”或“有極大的改善”，相較於僅服用安慰劑的參與者中有27.1%(n=59)被如此判定。

安全性與耐受度

[0166]領受多種伴隨用藥的族群對於右美沙芬/奎尼丁的耐受度普遍良好，並未伴有認知功能損害。基於不良事件發生時所指派的治療處置，來歸屬治療後出現的不良事件(TEAE)之原因。在治療期間，用右旋美索芬/奎尼丁或用安慰劑治療的參與者(安全性群組)中，分別在152名中有

93名(61.2%)及在127名中有55名(43.3%)通報發生TEAE。就右旋美索芬/奎尼丁相對於安慰劑而言，最常發生(>3%)的TEAE分別為跌倒(8.6%相對於3.9%)、腹瀉(5.9%相對於3.1%)、尿道感染(5.3%相對於3.9%)、頭暈(4.6%相對於2.4%)及躁動行為(3.3%相對於4.7%)。12名(7.9%)領受右旋美索芬/奎尼丁的參與者及6名(4.7%)領受安慰劑的參與者出現嚴重不良事件(SAE)。領受右旋美索芬/奎尼丁的參與者所出現的嚴重不良事件包括胸痛(2名)、貧血、急性心肌梗塞(在給藥結束後2天發生)、心搏過緩、腎臟感染、股骨骨折、脫水、結腸癌、腦血管意外、攻擊行為及血尿(各1名)。領受安慰劑的參與者所出現的嚴重不良事件包括特發性血小板減少性紫癜、眩暈、肺炎、胃腸炎、挫傷、暫時性腦缺血及躁動行為(各1名)。領受右旋美索芬/奎尼丁的參與者中有8名(5.3%)及領受安慰劑的參與者中有4名(3.1%)因為不良事件而停止治療，其中分別有4名(2.6%)與2名(1.6%)是因為嚴重不良事件。研究期間並無死亡事件發生。

[0167]在領受右旋美索芬/奎尼丁期間跌倒的13名參與者當中，9名已有既往的跌倒記錄。3名參與者在研究結束後2至4天跌倒，及1名參與者跌倒二次並且都在領受勞拉西泮(lorazepam)應急用藥的24小時內發生；在領受安慰劑期間跌倒的參與者並無既往的跌倒記錄。有二次的跌倒伴有嚴重不良事件(SAE)：領受右旋美索芬/奎尼丁的參與者發生股骨骨折，而領受安慰劑的參與者發生挫傷。

[0168]在ECG參數上並未觀察到具臨床意義的組別間差異。在最後一次訪視時，領受右旋美索芬/奎尼丁的參與者(n=138)及領受安慰劑的參與者(n=60)之QTcF平均值(標準差)係分別為5.3(14.06)毫秒及-0.3(12.96)毫秒。領受AVP923的參與者中有15名(10.3%)及領受安慰劑的參與者中有8名(6.7%)在任一次訪視時之QTcF變化 ≥ 30 毫秒；一名領受安慰劑的參與者之QTcF變化 >60 毫秒。並無參與者之QTcF >500 毫秒。

[0169]表6及圖4、圖5與圖6中所呈現的數據清楚表示，相較於安慰劑，右旋美索芬與奎尼丁的組合物在治療推定患有阿滋海默氏症的病患之躁動行為與攻擊行為上顯著有效。此外，該年長族群對於該組合物的耐受度普遍良好，並未伴有認知功能損害、鎮靜作用或臨床上顯著的QTc延長作用。

例2：研究用AVP-786治療阿滋海默氏症中躁動行為之理論基礎

[0170]AVP-786係一種組合產物，其包括作為中樞神經系統(CNS)有效成分之氘化(d6)-右旋美索芬氫溴酸鹽(d6-DM)；及包括奎尼丁硫酸鹽(Q)，其係作為d6-DM經由細胞色素P450(CYP)肝臟同功酶2D6(CYP2D6)的代謝作用之抑制劑。AVP-786可在治療阿滋海默氏症(AD)患者的躁動行為上提供臨床效益。

[0171]d6-DM與負責調節麩胺酸鹽、單胺氧、 σ -1及菸鹼型膽鹼激導性途徑的受體結合，這可能是中樞神經系統

治療的關鍵。本案發明者用d6-DM所進行的藥理學研究已經證實，氘化作用並未改變DM的基礎藥理。同時，藥物動力學(PK)與藥物代謝研究顯示，d6-DM的代謝係經由與DM相同的代謝途徑，但氘化作用導致藉由CYP2D6的代謝速率降低。

[0172] 本案發明者最近所進行的第二期研究達到了主要療效終點，及相較於領受安慰劑的病患，領受AVP-923的病患顯示在躁動行為上的明顯改善。本研究係一項為期10週之隨機、雙盲、安慰劑對照的二個階段、循序平行比較設計(SPCD)之研究，係用於評估AVP-923在220名阿茲海默氏症病患中治療躁動行為之療效、安全性及耐受度。由神經精神症狀量表(NPI)的躁動行為/攻擊行為領域之評量可見，相較於領受安慰劑的病患，領受AVP-923的病患之躁動行為顯著減少($p < 0.001$)。所研究之次要終點中的大部分(如NPI-總體、NPI-躁動行為/攻擊行為領域照顧者之痛苦、對於變化的臨床總體印象[CGIC]-躁動行為、對於嚴重性的臨床總體印象[CGIS]-躁動行為及對於變化的病患總體印象[PGIC])亦為統計上顯著。臨床醫師及病患/照顧者對於變化的印象，均證實所觀察到的躁動行為改善之臨床意義。如簡易智能狀態測驗(MMSE)與阿茲海默氏症評估量表的認知子量表(ADAS-cog)所測得，在認知能力方面之評分數值上觀察到有利反應，但均未達到統計顯著性。

[0173] 本案發明者所進行的進一步研究已顯示，右旋

美索芬(DM)的d6-氘改質作用降低CYP2D6代謝作用之速率，使得與顯著較低劑量的奎尼丁(低於AVP-923中所含奎尼丁的量之50%)之組合，即足以分別在AVP-786與AVP-923中達到d6-DM相對於DM的生物等效性。AVP-786中之較低量的奎尼丁可減少與其他CYP2D6受質的交互作用，即使在CYP3A4抑制劑存在下亦限制奎尼丁的水平，及減少對於心臟再極化與QTc波間距之影響。

例3：用於評估AVP-786(氘化[d6]-右旋美索芬氫溴酸鹽[d6-DM]/奎尼丁硫酸鹽[Q])在治療阿滋海默氏型失智症病患的躁動行為上之療效、安全性及耐受度之一項第三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究

[0174]本研究係設計用於評估AVP-786在治療阿滋海默氏型失智症患者的躁動行為上之療效、安全性及耐受度。

AVP-786治療期間之理論基礎

[0175]為期12週的治療期間被認為是用於評估療效的最佳治療期間，及係基於用AVP-923所進行的研究12-AVR-131之數據的審查(Papakostas GI等人於2012年期刊“Am J Psychiatry”第169(12)期第1267-1274頁乙文；Marshall R、Leigh-Pemberton R、Memisoglu A等人於2004年之“類鴉片調節作用：一種用於治療憂鬱症之新穎機制：ALKS 5461第二期研究之結果”第2:5461頁乙文)。在為期12週的研究期間，病患被指派接受相同的治療處置，同時容許在一段更長的時間評估治療反應。

研究族群

[0176]病患數目：將約有380名病患在美國約60個中心加入研究。

[0177]病況/疾病：出現阿滋海默氏型失智症所繼發的躁動行為之病患。推定患有阿滋海默氏症之診斷係根據美國國家老年研究所(NIA)-阿滋海默氏症協會(AA)工作小組所發布的“2011年阿滋海默氏症診斷準則”(McKhann GM等人於2011年期刊“Alzheimers Dement.”第7(3)期第263-269頁乙文)。躁動行為之診斷將根據國際老年精神病學學會(IPA)的躁動行為定義工作小組所訂定有關認知障礙病患中躁動行為之暫定共識定義(Cummings J等人於2014年期刊“Int Psychogeriatr.”第1-11頁乙文)。

[0178]主要入選標準：在篩選時具有臨床上顯著的中度/重度躁動行為及在隨機分派前持續至少2週之病患，該躁動行為干擾日常生活及在研究者的意見中指出適用一處方用藥。在篩選時及在基線之病情嚴重程度的臨床總體印象量表(CGIS)的躁動行為評分 ≥ 4 分(病情中等嚴重)方能參與研究。適格的病患必需有一名可靠的照顧者，這名照顧者能夠且樂意遵守研究程序，包括在研究期間不投予任何禁用的藥物。

[0179]主要剔除標準：所罹患的主要是非阿滋海默氏型失智症(如血管型失智症、額顳葉型失智症、帕金森氏(Parkinson)症、藥物引發型失智症)之病患，及所具有的躁動行為並非阿滋海默氏症繼發型(如疼痛、其他精神異常

或譫妄症繼發型)之病患，將不符合參與資格。

研究設計

[0180]結構：這是一項第三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。

[0181]期間：病患將參加這項研究約16週；其中包括4週的篩選期及12週的治療期。

[0182]研究之治療處置：研究產品係AVP-786(氘化[d6]-右旋美索芬氫溴酸鹽[d6-DM]/奎尼丁硫酸鹽[Q])。將評估AVP-786的二種劑量：28毫克的d6-DM/4.9毫克的Q及18毫克的d6-DM/4.9毫克的Q，此後分別稱作AVP-786-28/4.9與AVP-786-18/4.9。

[0183]AVP-786之組成：研究產品與安慰劑的二種劑量之定性與定量組成係列於以下表7。

表7：

成分(以毫克為單位的量)	AVP-786-28/4.9	AVP-786-18/4.9	AVP-786 安慰劑
D6-右旋美索芬氫溴酸鹽	28.00	18.00	0
奎尼丁硫酸鹽 USP, EP	4.90	4.90	0
交聯羧甲基纖維素鈉 NF	6.60	6.60	6.60
微晶型纖維素 NF	177.20	187.20	210.10
膠態二氧化矽 NF	2.20	2.20	2.20
硬脂酸鎂 NF	1.10	1.10	1.10

總計	220.00	220.00	220.00
3 號藍色不透 明膠囊(平均 重量)	48.00	48.00	48.00
總計	268.00	268.00	268.00

EP–歐洲藥典；US–美國藥典；NF–美國國家處方集

[0184]對照組：將使用外觀與研究用藥相同之安慰劑膠囊作為對照組。

[0185]隨機分派/分層：在研究中隨機分派適格的病患領受AVP-786-28/4.9膠囊、AVP-786-18/4.9膠囊或匹配的安慰劑膠囊。隨機分派作用將按神經精神症狀量表(NPI)之躁動行為/攻擊行為領域評分(≤ 6 分相對於 >6 分)、跌倒風險之評估(正常/輕度相對於中度/重度)及是否伴隨使用抗精神病藥物(是相對於否)進行分層。

[0186]給藥方案：在基線訪視時，隨機指派適格的病患領受AVP-786或匹配的安慰劑膠囊。在研究的頭7天，隨機分派領受AVP-786-28/4.9的病患將從每天早晨領受AVP-786-18/4.9一次及在晚上領受安慰劑開始。從第8天起，病患將每天領受AVP-786-18/4.9兩次，及為期14天。從第22天起，在研究所剩下的9週期間，病患將每天領受AVP-786-28/4.9兩次。在研究的頭7天，隨機分派領受AVP-786-18/4.9的病患將從每天早晨領受AVP-786-18/4.9一次及在晚上領受安慰劑開始。從第8天起，在研究所剩下的11週期間，病患將每天領受AVP-786-18/4.9兩次。患者將有至少50%的機會在研究期間的某個時點領受

AVP-786。在整個研究期間，每天以口服方式投予研究用藥二次(每日兩次，在早晨服用一膠囊及在晚上服用一膠囊，間隔約12小時)。

評估與訪視

[0187]病患將在篩選時、基線(第1天)及第8天(第1週)、第22天(第3週)、第43天(第6週)、第64天(第9週)及第85天(第12週)出席診所訪視。將在第29天(第4週)與第71天(第10週)用電話進行安全性後續追蹤。將如評估與訪視期程(表8)中所列，在各次訪視時進行研究程序。在整個研究期間，盡可能由同一名評估者進行評估。

表8：評估與訪視期程

程序	訪視：	篩選	基線	第 2 次訪視 ¹	第 3 次訪視 ¹	電話訪談 ^{1,2}	第 4 次訪視 ¹	第 5 次訪視 ¹	電話訪談 ^{1,2}	第 6 次訪視 ¹ /ET ^{3,4}
	研究天數：	28 天前至 1 天前	第 1 天	第 8 天	第 22 天	第 29 天	第 43 天	第 64 天	第 71 天	第 85 天
	研究週數之週末：	4 週前至 1 週前		第 1 週	第 3 週	第 4 週	第 6 週	第 9 週	第 10 週	第 12 週
簽署知情同意書		X								
病史		X								
審查是否適格 ⁵		X	X							
隨機分派			X							
身體與神經系統檢查		X					X			X
生命徵象與體重 ⁶		X	X	X	X		X	X		X
CGIS		X	X				X			X
跌倒風險之評估(工作表與 TUG 測試)		X					X ⁷			X ⁷
ECG		X	X ⁸		X		X ⁸	X		X
AE			X	X	X	X	X	X	X	X
先前用藥與伴隨用藥		X	X	X	X	X	X	X	X	X

MMSE	X	X				X			X
GMHR	X								X
NPI	X ⁹	X	X	X		X	X		X
CSDD	X					X			X
ZBI		X		X		X	X		X
DEMQOL ¹⁰		X				X			X
EQ-5D-5L ¹⁰		X				X			X
ADAS-cog ¹¹		X				X			X
PGIC ¹²				X		X	X		X
基線 ADCS-CGIC 評估		X							
ADCS-CGIC				X		X	X		X
RUD		X				X			X
S-STs	X	X	X	X		X	X		X
在診所中投予研究用藥的早晨劑量		X	X ¹³	X		X	X		X
化學、血液學及尿液分析	X ¹⁴					X			X
尿液驗孕 ¹⁵	X	X				X			X
PK 血液試樣						X			X
CYP2D6 血液試樣		X							
分發研究藥物與日誌卡		X		X		X	X		
檢查並歸還未使用的研究藥物與日誌卡			X ¹³	X		X	X		X

ADAS-cog–阿茲海默氏症評估量表之認知子量表；
ADCS-CGIC–對於變化的臨床總體印象；AE–不良事件；
CGIS–對於病情嚴重程度的臨床總體印象；CSDD–康乃爾
(Cornell)失智者憂鬱量表；DEMQOL–失智症患者生活品
質量表；ECG–心電圖；EQ-5D-5L–歐洲生活品質五面向五
等級量表；ET–提前終止；GMHR–總體健康狀況評比；
MMSE–簡易智能狀態測驗；NPI–神經精神症狀量表；

PGIC-由照顧者所評量之對於病患變化的總體印象；PK-藥物動力學；RUD-用於失智症之資源應用；S-STS-席漢氏 (Sheehan) 自殺傾向追蹤量表；TUG-計時起身行走；ZBI-柴瑞特氏 (Zarit) 負荷訪談

- 1 除了基線、第2次訪視及電話訪談之外，研究訪視有+/-3天的期限。基線、第2次訪視及電話訪談訪談有+3天的期限。
- 2 對於病患/照顧者之電話訪談應用於收集關於不良事件的資訊及查詢伴隨用藥之使用。
- 3 對於在研究結束前退出之病患進行提前終止之訪視。
- 4 提早終止參與研究或未能展期加入延伸研究(研究15-AVP-786-303)之病患將在領受研究藥物的最後一次劑量之30天後，接受一次安全性後續追蹤電話訪談。
- 5 將針對各病患填妥研究程序適格性表格。
- 6 僅在基線訪視時測量體重。
- 7 在第4次與第6次訪視時僅進行用於評估跌倒風險之TUG測試。
- 8 ECG係在給藥前及給藥後進行。
- 9 在篩選訪視時應僅進行NPI的躁動行為/攻擊行為領域評分。其應在CGIS之前進行。
- 10 代答者版本係由照顧者進行評量。非代答者版本僅由在基線時的MMSE評分 ≥ 10 分之病患進行評量。
- 11 ADAS-cog係由在基線時的MMSE評分 ≥ 10 分之病患進行評量。

12 PGIC係由照顧者進行評量。

13 研究藥物應從病患所帶來的泡殼包裝卡投藥。在審查遵囑性之後，應將泡殼包裝卡與日誌卡歸還病患/照顧者。

14 甲狀腺功能檢查(TSH及當TSH異常時則檢查反射性T3與T4)應在篩選訪視時進行。

15 僅針對具有生育能力的女性進行尿液驗孕。

反應之量度

[0188]療效之主要量度：將採用神經精神症狀量表(NPI)的躁動行為/攻擊行為領域進行主要療效之評估。

[0189]療效之次要量度：次要療效量度係包括對於變化的臨床總體印象(CGIC)-躁動行為、NPI-躁動行為/攻擊行為領域之照顧者痛苦評分、NPI-異常的動作行為領域、柴瑞特氏(Zarit)負荷訪談(ZBI)、NPI-易怒性/不穩定性領域、對於變化的病患總體印象(PGIC及係由照顧者所評量)、失智症生活品質(DEMQOL)、康乃爾(Cornell)失智者憂鬱量表(CSDD)、用於失智症之資源應用(RUD)、總NPI評分、CGIS躁動行為、阿茲海默氏症評估量表-認知子量表(ADAS-cog)、總體健康狀況評比(GMHR)及歐洲生活品質五面向五等級量表(EQ-5D-5L)。

[0190]藥物動力學：將測量d6-DM、其代謝物及Q的血漿濃度。

[0191]安全性與耐受度：藉由所通報的不良事件(AE)、身體與神經系統檢查、生命徵象、臨床實驗室評

估、12導程靜息心電圖(ECG)、席漢氏(Sheehan)自殺傾向追蹤量表(S-STs)、簡易智能狀態測驗(MMSE)及計時起身行走(TUG)測試，評估AVP-786的安全性與耐受度。將針對具有生育能力的女性進行驗孕。

通用統計方法與分析類型

[0192]療效分析：本研究的主要療效終點係從基線至第12週(第85天)的NPI躁動行為/攻擊行為領域評分之變化。藉由在觀察所得的數據上採用一種以可能性為基礎的線性混合效應模式重複測量(MMRM)，而估算治療效應。為將總體第一型誤差控制在雙尾 $\alpha = 0.05$ ，在AVP-786-28/4.9相對於安慰劑及AVP-786- 18/4.9相對於安慰劑之二項主要比較上，將採用一把關程序。次要療效終點係包括下列療效量度從基線至第12週(第85天)之變化：CGIC躁動行為、NPI-躁動行為/攻擊行為領域之照顧者痛苦評分、NPI-異常的動作行為領域、ZBI、NPI-易怒性/不穩定性領域、PGIC、DEMQOL、CSDD、RUD、總NPI評分、CGIS躁動行為、ADAS-cog、GMHR及EQ-5D-5L。

[0193]安全性分析：安全性量度將按治療處置組別進行歸納。

[0194]樣本數量之計算：假設AVP-786-28/4.9(高劑量)相對於安慰劑的主要療效終點之二變量的常態分布，進行檢定力之計算。基於已完成的第二期研究之結果，假設治療差異為-2.1及標準差為4.7(效應值為-0.45)。總累積退出率為20%。在AVP-786- 28/4.9相對於安慰劑之比較中，在

第一型誤差係雙尾 $\alpha=0.05$ 之水平，所規劃納入的380名病患具有約93%的檢定力來拒絕虛無假設。為將總體第一型誤差率控制在0.05之水平，僅在關乎高劑量的虛無假設被拒絕時，方檢定關乎低劑量AVP-786-18/4.9的虛無假設。

例4：用於評估AVP-786(氘化[d6]-右旋美索芬氫溴酸鹽[d6-DM]/奎尼丁硫酸鹽[Q])在治療阿滋海默氏型失智症病患的躁動行為上之療效、安全性及耐受度之一項第三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究

[0195]研究的目的係評估用於治療阿滋海默氏型失智症病患的躁動行為之AVP-786相較於安慰劑的療效、安全性及耐受度。

[0196]研發用於治療一慢性病況之一藥物需顯示其持續的效應。專家與主管機關一般認為12週的治療期間係用於評估供長期使用的一化合物之急性與慢性效應及安全性之一合理時間範圍。為確保耐受度，分配至研究治療處置(AVP-786)的患者將逐步曝露於更高劑量；從每日投予低劑量(AVP-786-18/4.9)一次及為期一週開始，接著每日投予低劑量二次及為期二週，然後在所剩下的9週研究期間每日投予高劑量(AVP-786-28/4.9)二次。此外，對於在高劑量出現耐受度問題的病患，將容許一次性的向下調定至低劑量。

研究族群

[0197]病患數目：將約有325名病患在美國約50個中心加入研究。

[0198]病況/疾病：出現阿滋海默氏型失智症所繼發的躁動行為之病患。推定患有阿滋海默氏症之診斷係根據美國國家老年研究所(NIA)-阿滋海默氏症協會(AA)工作小組所發布的“2011年阿滋海默氏症診斷準則”(McKhann GM等人於2011年期刊“Alzheimers Dement.”第7(3)期第263-269頁乙文)。躁動行為之診斷將根據國際老年精神病學學會(IPA)的躁動行為定義工作小組所訂定有關認知障礙病患中躁動行為之暫定共識定義(Cummings J等人、Mintzer J、Brodaty H等人於2014年期刊“Int. Psychogeriatr.”第1-11頁之“認知障礙中的躁動行為：國際老年精神病學學會之臨床與研究的暫定共識定義”乙文)。

[0199]主要入選標準：在篩選時具有臨床上顯著的中度/重度躁動行為及在隨機分派前持續至少2週之病患，該躁動行為干擾日常生活及在研究者的意見中指出適用一處方用藥。在篩選時及在基線的病情嚴重程度的臨床總體印象量表(CGIS)躁動行為評分 ≥ 4 分(病情中等嚴重)方能參與研究。適格的病患必需有一名可靠的照顧者，這名照顧者能夠且樂意遵守研究程序，包括在研究期間不投予任何禁用的藥物。

[0200]主要剔除標準：所罹患的主要是非阿滋海默氏型失智症(如血管型失智症、額顳葉型失智症、帕金森氏(Parkinson)症、藥物引發型失智症)之病患，及所具有的躁動行為並非阿滋海默氏症繼發型(如疼痛、其他精神異常或譫妄症繼發型)之病患，將不符合參與資格。

研究設計

[0201]結構：這是一項第三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。

[0202]期間：病患將參加這項研究約16週；其中包括4週的篩選期及12週的治療期。

[0203]研究之治療處置：研究產品係AVP-786(氘化[d6]-右旋美索芬氫溴酸鹽[d6-DM]/奎尼丁硫酸鹽[Q])。將藉由滴定作用評估二種AVP-786劑量，即28毫克的d6-DM/4.9毫克的Q及18毫克的d6-DM/4.9毫克的Q，此後分別稱作AVP- 786-28/4.9與AVP-786-18/4.9。

[0204]AVP-786之組成：研究產品與安慰劑的二種劑量之定性與定量組成係列於以下表9。

表9：

成分(以毫克為單位的量)	AVP-786-28/4.9	AVP-786-18/4.9	AVP-786 安慰劑
D6-右旋美索芬氫溴酸鹽	28.00	18.00	0
奎尼丁硫酸鹽 USP, EP	4.90	4.90	0
交聯羧甲基纖維素鈉 NF	6.60	6.60	6.60
微晶型纖維素 NF	177.20	187.20	210.10
膠態二氧化矽 NF	2.20	2.20	2.20
硬脂酸鎂 NF	1.10	1.10	1.10

總計	220.00	220.00	220.00
3 號藍色不透 明膠囊(平均 重量)	48.00	48.00	48.00
總計	268.00	268.00	268.00

EP–歐洲藥典；US–美國藥典；NF–美國國家處方集

[0205]對照組：將使用外觀與研究用藥相同之安慰劑膠囊作為對照組。

[0206]隨機分派/分層：在研究中隨機分派適格的病患領受AVP-786或匹配的安慰劑膠囊。隨機分派作用將按神經精神症狀量表(NPI)之躁動行為/攻擊行為領域評分(≤ 6 分相對於 >6 分)、跌倒風險之評估(正常/輕度相對於中度/重度)及是否伴隨使用抗精神病藥物(是相對於否)進行分層。

[0207]給藥方案：在基線訪視時，隨機指派適格的病患領受AVP-786或匹配的安慰劑膠囊。在研究期間，將以口服方式每日投予研究藥物二次(在早晨服用一膠囊及在晚上服用一膠囊，間隔約12小時)。在研究的頭7天，隨機分派領受AVP-786的病患將從每天早晨領受AVP-786-18/4.9一次及在晚上領受安慰劑開始。從第8天起，病患將每天領受AVP-786-18/4.9兩次，及為期14天。從第22天起，病患將在研究所剩下的9週期間每天領受AVP-786-28/4.9兩次。當研究者認為有必要，將在第3次訪視後直至第5次訪視及包括第5次訪視在內(亦即第23天至第64天)，容許將劑量一次性向下調整至AVP-786-18/4.9，及患者在剩下的研究時間將維持在較低的研究藥物劑量。

需要調整劑量之病患將必需進行一次排程外的訪視，以進行安全性評估。患者將有至少50%的機會在研究期間的某個時點領受AVP-786。

評估與訪視

[0208]病患將在篩選時、基線(第1天)及第8天(第1週)、第22天(第3週)、第43天(第6週)、第64天(第9週)及第85天(第12週)出席診所訪視。將在第29天(第4週)與第71天(第10週)用電話訪談進行安全性後續追蹤。將如評估與訪視期程中所列，在各次訪視時進行研究程序(表10)。

表10：評估與訪視期程

程序	訪視：	篩選	基線	第 2 次訪 視 ¹	第 3 次訪 視 ^{1,14}	電話 訪談 ^{1,2,16}	第 4 次訪 視 ^{1,16}	第 5 次訪 視 ^{1,16}	電話 訪談 ^{1,2}	第 6 次 訪視 ¹ /ET ^{3,4}
	研究天數：	28 天前至 1 天前	第 1 天	第 8 天	第 22 天	第 29 天	第 43 天	第 64 天	第 71 天	第 85 天
	研究週數之 週末：	4 週前至 1 週前		第 1 週	第 3 週	第 4 週	第 6 週	第 9 週	第 10 週	第 12 週
簽署知情同意書	X									
病史	X									
審查是否適格 ⁵	X	X								
隨機分派			X							
身體與神經系統檢查	X						X			X
生命徵象與體重 ⁶	X	X	X	X			X	X		X
CGIS	X	X					X			X
跌倒風險之評估(工 作表與 TUG 測試)	X						X ⁷			X ⁷
ECG	X	X ⁸		X			X ⁸	X		X
AE		X	X	X	X	X	X	X	X	X

先前用藥與伴隨用藥	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE	X	X				X			X
GMHR	X								X
NPI	X ⁹	X	X	X		X	X		X
CSDD	X					X			X
ZBI		X		X		X	X		X
DEMQOL ¹⁰		X				X			X
EQ-5D-5L ¹⁰		X				X			X
ADAS-cog ¹¹		X				X			X
PGIC ¹²				X		X	X		X
基線 ADCS-CGIC 評估		X							
ADCS-CGIC				X		X	X		X
RUD		X				X			X
S-STs	X	X	X	X		X	X		X
在診所中投予研究用藥的早晨劑量		X	X ¹³	X		X	X		X
化學、血液學及尿液分析	X ¹⁴					X			X
尿液驗孕 ¹⁵	X	X				X			X
PK 血液試樣						X			X
CYP2D6 血液試樣		X							
分發研究藥物與日誌卡		X		X		X	X		
檢查並歸還未使用的研究藥物與日誌卡			X ¹³	X		X	X		X

ADAS-cog–阿茲海默氏症評估量表之認知子量表；
ADCS-CGIC–對於變化的臨床總體印象；AE–不良事件；
CGIS–對於病情嚴重程度的臨床總體印象；CSDD–康乃爾
(Cornell)失智者憂鬱量表；DEMQOL–失智症患者生活品

質量表；ECG-心電圖；EQ-5D-5L-歐洲生活品質五面向五等級量表；ET-提前終止；GMHR-總體健康狀況評比；MMSE-簡易智能狀態測驗；NPI-神經精神症狀量表；PGIC-由照顧者所評量之對於病患變化的總體印象；PK-藥物動力學；RUD-用於失智症之資源應用；S-STS-席漢氏 (Sheehan) 自殺傾向追蹤量表；TUG-計時起身行走；ZBI-柴瑞特氏 (Zarit) 負荷訪談

- 1 除了基線、第2次訪視及電話訪談之外，研究訪視有+/-3天的期限。基線、第2次訪視及電話訪談有+3天的期限。
- 2 對於病患/照顧者之電話訪談應用於收集關於不良事件的資訊及查詢伴隨用藥之使用。
- 3 對於在研究結束前退出之病患進行提前終止之訪視。
- 4 提早終止參與研究或未能展期加入延伸研究(研究15-AVP-786-303)之病患將在領受研究藥物的最後一次劑量之30天後，接受一次安全性後續追蹤電話訪談。
- 5 將針對各病患填妥研究程序適格性表格。
- 6 僅在基線訪視時測量體重。
- 7 在第4次與第6次訪視時僅進行用於評估跌倒風險之TUG測試。
- 8 ECG係在給藥前及給藥後進行。
- 9 在篩選訪視時應僅進行NPI的躁動行為/攻擊行為領域評分。其應在CGIS之前進行。
- 10 代答者版本係由照顧者進行評量。非代答者版本僅由在基線時的MMSE評分 ≥ 10 分之病患進行評量。

11 ADAS-cog係由在基線時的MMSE評分 ≥ 10 分之病患進行評量。

12 PGIC係由照顧者進行評量。

13 研究藥物應從病患所帶來的泡殼包裝卡投藥。在審查遵囑性之後，應將泡殼包裝卡與日誌卡歸還病患/照顧者。

14 甲狀腺功能檢查(TSH及當TSH異常時則檢查反射性T3與T4)應在篩選訪視時進行。

15 僅針對具有生育能力的女性進行尿液驗孕。

16 在第3次訪視(第3週)後直至第5次訪視(第9週)及包括第5次訪視(第9週)在內，亦即第23天至第64天，將劑量一次性向下調整。病患將需要回到診所進行一次排程外的訪視，以進行安全性評估。

反應之量度

[0209]療效之主要量度：將採用神經精神症狀量表(NPI)的躁動行為/攻擊行為領域進行主要療效之評估。

[0210]療效之次要量度：次要療效量度係包括對於變化的臨床總體印象(CGIC)-躁動行為、NPI-躁動行為/攻擊行為領域之照顧者痛苦評分、NPI-異常的動作行為領域、柴瑞特氏(Zarit)負荷訪談(ZBI)、NPI-易怒性/不穩定性領域、對於變化的病患總體印象(PGIC-由照顧者進行評量)、失智症生活品質(DEMQOL)、康乃爾(Cornell)失智者憂鬱量表(CSDD)、用於失智症之資源應用(RUD)、總NPI評分、CGIS躁動行為、阿茲海默氏症評估量表-認知子量

表(ADAS-cog)、總體健康狀況評比(GMHR)及歐洲生活品質五面向五等級量表(EQ-5D-5L)。

[0211]藥物動力學：將測量d6-DM、其代謝物及Q的血漿濃度。

[0212]安全性與耐受度：藉由所通報的不良事件(AE)、身體與神經系統檢查、生命徵象、臨床實驗室評估、12導程靜息心電圖(ECG)、席漢氏(Sheehan)自殺傾向追蹤量表(S-STs)、簡易智能狀態測驗(MMSE)及計時起身行走(TUG)測試，評估AVP-786的安全性與耐受度。將針對具有生育能力的女性進行驗孕。

通用統計方法與分析類型

[0213]分析族群：將使用三種分析族群；改良式意圖治療(mITT)、意圖治療(ITT)及安全性。mITT族群係包括在研究中經隨機分派而有至少一次基線後療效評估之所有病患，及將供所有的療效分析之用。mITT族群中的病患將被包括在治療處置組中，在其中不論所領受的治療而進行隨機分派。ITT族群係包括研究中之所有經隨機分派的病患，及將供探索性療效分析之用。安全性族群係包括領受研究治療的所有病患，及將供所有的安全性分析之用。病患將基於實際領受的治療而被包括在治療處置組中。

[0214]療效分析：主要療效終點係從基線至第12週(第85天)的NPI躁動行為/攻擊行為領域評分之變化。藉由採用一種線性混合效應模式重複測量(MMRM)而進行治療處置之比較。該模式將包括對於治療、訪視、治療與訪視的交

互作用、基線與訪視的交互作用及基線共變量之固定效應，基線共變量係包括基線數值及其他隨機分派分層因素。將採用一種非結構化共變異數模式。次要療效終點係包括下列療效量度從基線至第12週(第85天)之變化：CGIC躁動行為、NPI-躁動行為/攻擊行為領域之照顧者痛苦評分、NPI-異常的動作行為領域、ZBI、NPI-易怒性/不穩定性領域、PGIC、DEMQOL、CSDD、RUD、總NPI評分、CGIS躁動行為、ADAS-cog、GMHR及EQ-5D-5L。

[0215]安全性分析：安全性分析將由生物參數與不良事件的數據彙總所組成。安全性分析將按治療處置進行列表。

[0216]樣本數量之計算：假設主要療效終點之二變量的常態分布，進行檢定力之計算。在一項已完成的第二期研究中，針對主要療效量度所觀察到的治療效應值在第一階段中係-0.51，而在第二階段中係-0.34。就該項為期12週的單一階段研究而言，假設治療效應值(AVP-786相對於安慰劑)為-0.40。將研究期間20%的退出率納入考量，所規劃之325名病患(約163名/臂)的總樣本數量將具有90%的檢定力，而第一型誤差係雙尾 $\alpha=0.05$ 。

例5：用於治療阿滋海默氏型失智症病患的躁動行為之AVP-786(氘化[d6]右旋美索芬氫溴酸鹽[d6-DM]/奎尼丁硫酸鹽[Q])的安全性與療效之一項第三期的多中心、長期、延伸研究

[0217]研究的目的係評估用於治療阿滋海默氏型失智

症病患的躁動行為之AVP-786的長期安全性與療效持續性。

研究族群

[0218]病患數目：將約有550名病患在美國約110個中心加入研究。

[0219]病況/疾病：出現阿滋海默氏型失智症所繼發的躁動行為之病患。推定患有阿滋海默氏症之診斷係根據美國國家老年研究所(NIA)-阿滋海默氏症協會(AA)工作小組所發布的“2011年阿滋海默氏症診斷準則”(McKhann GM等人於2011年期刊“Alzheimers Dement.”第7(3)期第263-269頁乙文)。躁動行為之診斷將根據國際老年精神病學學會(IPA)的躁動行為定義工作小組所訂定有關認知障礙病患中躁動行為之暫定共識定義(Cummings J等人、Mintzer J、Brodaty H等人於2014年期刊“Int. Psychogeriatr.”第1-11頁之“認知障礙中的躁動行為：國際老年精神病學學會之臨床與研究的暫定共識定義”乙文)。

[0220]主要入選標準：成功完成研究15-AVP-786-301、15-AVP-786-302或12-AVR-131之病患。適格的病患必需有一名可靠的照顧者，這名照顧者能夠且樂意遵守所有所需的研究程序，包括在研究期間不投予任何禁用的藥物。

[0221]主要剔除標準：在離開研究15-AVP-786-301與15-AVP-786-302之後，或就來自研究12-AVR-131的病患而言在基線之前的30天內，正在參與或已經參與其他介入型

(藥物或裝置)臨床研究之病患。患有同時存在之臨床顯著或不穩定的全身性疾病之病患，而可能混淆研究的安全性結果之解釋。

研究設計

[0222]結構：這是第三期研究15-AVP-786-301與15-AVP-786-302之一項第三期的多中心、長期、延伸研究，其亦容許納入來自第二期研究12-AVR-131的病患。來自研究15-AVP-786-301與15-AVP-786-302的病患將在先前研究之最後一次訪視(第6次訪視及在第85天)的3天內加入本研究。雖然所有加入的病患將領受AVP-786，對於病人、研究者、研究工作人員以及贊助商將屏蔽所指派的治療劑量。

[0223]期間：病患將參與該研究約52週。

[0224]研究之治療處置：研究產品係AVP-786(氘化[d6]-右旋美索芬氫溴酸鹽[d6-DM]/奎尼丁硫酸鹽[Q])。將藉由滴定作用評估二種AVP-786劑量：28毫克的d6-DM/4.9毫克的Q及18毫克的d6-DM/4.9毫克的Q，此後分別稱作AVP-786-28/4.9與AVP-786-18/4.9。

[0225]AVP-786之組成：研究產品的二種劑量之定性與定量組成係列於以下表11。

表11:

成分(以毫克為單位的量)	AVP-786-28/4.9	AVP-786-18/4.9 ¹
D6-右旋美索芬氫溴酸鹽	28.00	18.00
奎尼丁硫酸鹽 USP, EP	4.90	4.90
交聯羧甲基纖維素鈉 NF	6.60	6.60
微晶型纖維素 NF	177.20	187.20
膠態二氧化矽 NF	2.20	2.20
硬脂酸鎂 NF	1.10	1.10
總計	220.00	220.00
3 號藍色不透明膠囊(平均重量)	48.00	48.00
總計	268.00	268.00

EP–歐洲藥典；US–美國藥典；NF–美國國家處方集

1 AVP-786-18/4.9劑量的泡殼包裝卡將含有AVP-786安慰劑膠囊，供第1至7的晚上劑量之用。

[0226]對照組：無。

[0227]治療處置之指派：依在先前研究(15-AVP-786-301與15-AVP-786-302)中所領受的最後一次治療處置及研究者對於劑量調整之評估而定，將按屏蔽方式，指派適格的病患領受AVP-786-28/4.9或AVP-786-18/4.9膠囊。將經由一互動式網絡回饋系統(IWRS)分配研究藥物。

[0228]在先前研究中領受安慰劑的病患及來自研究12-AVR-131的病患，將在本研究中被指派領受AVP-786-

18/4.9。先前領受AVP-786-18/4.9之病患若不需要劑量調整，則被指派領受相同劑量；或者若研究者認為有必要增加劑量，則指派領受AVP-786-28/4.9。先前領受AVP-786-28/4.9之病患將由研究者酌情決定繼續領受AVP-786-28/4.9，或被指派領受較低劑量AVP-786-18/4.9。

[0229]給藥方案：在研究期間，將以口服方式每日投予研究藥物二次(在早晨服用一膠囊及在晚上服用一膠囊，間隔約12小時)。就在先前研究中領受安慰劑的病患及來自研究12-AVR-131的病患而言，第1至7天的晚上劑量將為AVP-786安慰劑膠囊，及從第22天(第3週)起每日領受AVP-786-28/4.9兩次，除非需要調整劑量。由研究者酌情決定，可基於安全性理由，在研究期間的任何時間將研究藥物的劑量向下滴定。

評估與訪視

[0230]在研究中總共排定了8次訪視。病患將在基線(第1天)及第15天(第2週)、第43天(第6週)、第85天(第12週)、第169天(第24週)、第253天(第36週)、第337天(第48週)及第365天(第52週)出席診所訪視。將在第29天(第4週)、第127天(第18週)、第211天(第30週)及第295天(第42週)用電話進行安全性後續追蹤。由研究者酌情決定，需要調整劑量之病患可進行排程以外的訪視，以進行安全性評估。將如評估與訪視期程中所列，在各次訪視時進行研究程序(表12)。

[0231]表12：

程序	訪視：	基線 1	第 2 次訪 視 2	電 話 訪 談 2	第 3 次訪 視 2	第 4 次訪 視 2	電 話 訪 談 2	第 5 次訪 視 1	電 話 訪 談 2	第 6 次訪 視 2	電 話 訪 談 2	第 7 次訪 視 2	第 8 次訪 視 2/ ET 3,4
	研究天 數：	第 1 天	第 8 天	第 29 天	第 43 天	第 85 天	第 127 天	第 169 天	第 211 天	第 253 天	第 295 天	第 337 天	第 365 天
	研究週數 之週末：		第 1 週	第 4 週	第 6 週	第 12 週	第 18 週	第 24 週	第 30 週	第 36 週	第 42 週	第 48 週	第 52 週
簽署知情同意書		X ⁵											
病史		X ⁶											
審查是否適格 ⁵													
跌倒風險之評估(工作表與TUG 測試)		X ⁶						X ⁷					X ⁷
審查是否適格 ⁸		X ⁶											
治療處置之指定 ⁹		X											
身體與神經系統檢查		X ⁴											X
生命徵象與體重 ¹⁰		X ⁶	X		X	X		X		X		X	X
CGIS		X ⁶				X		X		X		X	X
ECG ¹¹		X ¹²	X		X	X		X		X		X	X
AE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
先前用藥與伴隨用藥		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE		X ⁶				X		X		X		X	X
GMHR		X ⁶											X
NPI		X ⁶				X ¹³		X		X ¹³		X ¹³	X

CSDD	X ⁶					X					X
ZBI	X ⁶			X		X		X		X	X
EQ-5D-5L ¹⁴	X ⁶					X					X
DEMQOL ¹⁴	X ⁶					X					X
ADAS-cog ¹⁵	X ⁶					X					X
PGIC ¹⁶	X ⁶			X		X		X		X	X
基線 ADCS-CGIC 評 估	X ⁶										
ADCS-CGIC				X		X		X		X	X
RUD	X ⁶					X					X
IADL	X					X					X
S-STS	X ⁶	X		X	X	X		X		X	X
在診所中投予 研究用藥的早 晨劑量	X	X ¹⁹		X	X	X		X		X	X
化學、血液學及 尿液分析	X ^{6,17}	X		X	X	X		X		X	X
尿液驗孕 ¹⁸	X ⁶	X		X	X	X		X		X	X
分發研究藥物 與日誌卡	X	X		X	X	X		X		X	
檢查並歸還未 使用的研究藥 物與日誌		X ¹⁹		X	X	X		X		X	X

ADAS-cog-阿茲海默氏症評估量表之認知子量表；
ADCS-CGIC-對於變化的臨床總體印象；AE-不良事件；
CGIS-對於病情嚴重程度的臨床總體印象；CSDD-康乃爾
(Cornell)失智者憂鬱量表；DEMQOL-失智症患者生活品
質量表；ECG-心電圖；EQ-5D-5L-歐洲生活品質五面向五
等級量表；ET-提前終止；GMHR-總體健康狀況評比；

MMSE-簡易智能狀態測驗；NPI-神經精神症狀量表；
PGIC-由照顧者所評量之對於病患變化的總體印象；PK-
藥物動力學；RUD-用於失智症之資源應用；S-STS-席漢
氏 (Sheehan) 自殺傾向追蹤量表；TUG-計時起身行走；
ZBI-柴瑞特氏 (Zarit) 負荷訪談

1 基線訪視應在病患離開研究 15-AVP-786-301 或 15-AVP-
786-302 的三天內進行。

2 第2次(第15天)與第3次(第43天)研究訪視及第29天的電
話訪談有 $\pm$ 3天的期限。其他所有的研究訪視及電話訪談
有 $\pm$ 7天的期限。

3 對於在研究結束前退出之病患進行提前終止之訪視。

4 就提早終止參與研究之病患而言，將在提前終止後的五
天用電話聯絡病患/病患的照顧者，以查詢該名病患的整
體狀況。此外，所有病患將在領受最後一次劑量之30天
後，接受一次後續追蹤電話訪談。

5 就從研究 15-AVP-786-301 與 15-AVP-786-302 展期加入的
病患而言，將在離開該等研究之訪視時簽署知情同意書。

6 僅針對來自研究 12-AVR-131 的病患進程序。

7 在第5次與第8次訪視時僅進行用於評估跌倒風險之TUG
測試。

8 將針對各病患填妥研究程序適格性表格，其中包括按納
入/剔除標準進行審查。

9 病患將經由IWRS而被指派領受28毫克的AVP-786 d6 DM
/4.9毫克的Q或18毫克的d6 DM/4.9毫克的Q。

- 10 僅在基線訪視時測量體重。
- 11 ECG應在給藥後2至3小時進行。
- 12 就來自研究12-AVR-131的病患而言，ECG係在給藥前及給藥後進行。
- 13 在第4次、第6次及第7次訪視時應僅進行NPI的躁動行為/攻擊行為領域評分。其應在CGIS之前進行。
- 14 代答者版本係由照顧者進行評量。非代答者版本僅由在基線時的MMSE評分 ≥ 10 分之病患進行評量。
- 15 ADAS-cog係由在基線時的MMSE評分 ≥ 10 分之病患進行評量。
- 16 PGIC係由照顧者進行評量。
- 17 只有從研究12-AVR-131入選的病患亦應在篩選訪視時進行甲狀腺功能檢查(TSH及當TSH異常時則檢查反射性T3與T4)。
- 18 僅針對具有生育能力的女性進行尿液驗孕。
- 19 研究藥物應從病患所帶來的泡殼包裝卡投藥。在審查遵囑性之後，應將泡殼包裝盒與日誌卡歸還病患/照顧者。

反應之量度

[0232]安全性與耐受度：藉由所通報的不良事件(AE)、身體與神經系統檢查、生命徵象、臨床實驗室評估、12導程靜息心電圖(ECG)、席漢氏(Sheehan)自殺傾向追蹤量表(S-STIS)、簡易智能狀態測驗(MMSE)、阿茲海默氏症評估量表的認知子量表(ADAS-cog)及計時起身行走

(TUG)測試，評估AVP-786的安全性與耐受度。將針對具有生育能力的女性進行驗孕。

[0233]療效：使用神經精神症狀量表(NPI)、對於變化的臨床總體印象(CGIC)-躁動行為、病情嚴重程度的臨床總體印象量表(CGIS)-躁動行為、柴瑞特氏(Zarit)負荷訪談(ZBI)、對於變化的病患總體印象(PGIC-由照顧者進行評量)、失智症生活品質(DEMQOL)、康乃爾(Cornell)失智者憂鬱量表(CSDD)、用於失智症之資源應用(RUD)、總體健康狀況評比(GMHR)、歐洲生活品質五面向五等級量表(EQ-5D-5L)及工具性日常生活活動(IADL)來評估療效。

通用統計方法與分析類型

[0234]分析族群：安全性族群係包括領受研究治療的所有病患，及將用於所有的療效與安全性數據彙總。針對安全性與療效二者將呈現三個治療處置組：AVP-786-28/4.9、AVP-786-18/4.9及將所有病患合併。將不進行治療處置之比較。

[0235]安全性分析：將使用描述性統計及/或頻率表來歸納安全性與耐受度之量度，其包括所通報的不良事件、生命徵象、臨床實驗室評估、12導程靜息心電圖、S-STS、MMSE、ADAS-cog及TUG。

[0236]療效分析：提供按訪視所觀察到的療效數據之摘要統計資料。當適用時，將呈現所觀察到的原始數值及與基線相比之變化。

[0237]樣本數量之計算：550名參與病患之樣本數量將

提供足以符合法規要求之充分的研究藥物曝露。

例6：在健康個體中之AVP-786(氘化[d6]右旋美索芬氫溴酸鹽[DM]/奎尼丁硫酸鹽[Q])與帕羅西汀之間及AVP-786與度洛西汀之間之一項第一期、單中心、開放標記、循序藥物交互作用研究

[0238]本研究的主要目的係在健康個體中測定AVP-786(d6-右旋美索芬/奎尼丁)對於帕羅西汀的穩定狀態藥物動力學之影響；在健康個體中測定AVP-786對於度洛西汀的穩定狀態藥物動力學之影響；在健康個體中測定帕羅西汀與度洛西汀對於AVP-786的穩定狀態藥物動力學之影響。本研究的次要目的係評估在健康個體中同時投予AVP-786與帕羅西汀及度洛西汀之安全性與耐受度。帕羅西汀與度洛西汀係抗憂鬱劑，及其等在阿滋海默氏症患者的投藥作用係可能的。

[0239]完成了調查d6-DM的藥物動力學、安全性及耐受度之二項研究。12-AVR-132係一項第一期隨機、雙盲、單劑量及多劑量研究，其在健康個體中單獨投予或與Q組合投予不同的AVP 786口服劑量之後，評估血漿中之單劑量與多劑量AVP 786的藥物動力學。13-AVR-134係一項第一期、單中心、隨機、開放標記研究，其在健康志願者中評估AVP-786的藥物動力學、安全性及耐受度。

方法論

[0240]本研究係在單一中心進行，及係由一開放標記、循序設計所組成，以測定AVP-786對於帕羅西汀與度

洛西汀的藥物動力學之影響，及測定帕羅西汀與度洛西汀對於AVP-786的藥物動力學之影響。56名個體各加入四個治療處置組中之一組：

第1組：n=14

- 從第1天至第20天，每日投予20毫克的帕羅西汀一次
- 從第13天直至第20天的早晨，每日投予AVP-786-30/4.75(30毫克的d6-DM/4.75毫克的Q)兩次

第2組：n=14

- 從第1天直至第20天的早晨，每日投予AVP-786-30/4.75(30毫克的d6-DM/4.75毫克的Q)兩次
- 從第9天至第20天，每日投予20毫克的帕羅西汀一次

第3組：n=14

- 從第1天直至第13天的早晨，每日投予20毫克的度洛西汀兩次
- 從第6天直至第13天的早晨，每日投予AVP-786-30/4.75(30毫克的d6-DM/4.75毫克的Q)兩次

第4組：n=14

- 從第1天直至第13天的早晨，每日投予AVP-786-30/4.75(30毫克的d6-DM/4.75毫克的Q)兩次
- 從第9天直至第13天的早晨，每日投予20毫克的度洛西汀兩次

[0241]在加入參與(第1天)前的14天之內，個體出席在診所舉行的一篩選訪視。適格的個體在第1天加入至四個組別中之一組(不同組別的第1天係設定在不同的日期，以

確保該等單位在該等日期有床位可供使用)。個體每日回到診所接受門診病患給藥直到第二天(早晨)的PK採樣(不同治療處置組之該天的日期不相同)。在第二天(早晨)PK採樣之後，個體在隔天進行(完整)PK採樣之前，在該晚即向診所報到。個體留在住院單位直到最後一天的PK採樣(不同治療處置組別的住院時間不同，其係基於研究藥物達到穩定狀態所需的時間長度)。

[0242]收集供PK評估用之試樣直至研究藥物的最後一次劑量後之36小時。視情況在所有試樣中分析：d6-DM、d3-右羥嗎喃(d3-DX)、Q、帕羅西汀及度洛西汀。

[0243]在研究期間，在所有個體中進行安全性評估，及其包括所通報的不良事件(AE)、心電圖(ECG)、實驗室評估、身體檢查及生命徵象。使用哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(C-SSRS)，進行研究期間之自殺意念與行為的前瞻性評估。

[0244]個體在研究藥物的最後一次劑量之10天後，回來出席第7次訪視，以進行安全性後續追蹤。

所規劃(及所分析)的個體數目

[0245]第1組：所規劃的數目為14名；加入研究的數目為14名(安全性族群)；所分析的數目為11名(PK族群)。第2組：所規劃的數目為14名；加入研究的數目為14名(安全性族群)；所分析的數目為14名(PK族群)。第3組：所規劃的數目為14名；加入研究的數目為14名(安全性族群)；所分析的數目為14名(PK族群)。第4組：所規劃的數目為14

名；加入研究的數目為14名(安全性族群)；所分析的數目為11名(PK族群)。

診斷與納入標準

[0246]年齡18至50歲及身體質量指數(BMI)為18至300公斤/平方公尺之健康成年男性與女性個體，及其等所表現出的CYP2D6基因型係賦予大量代謝者廓型。

研究治療

[0247]測試產品：AVP-786-30/4.75(30毫克的d6-DM/4.75毫克的Q)膠囊。20毫克的帕羅西汀錠劑。20毫克的度洛西汀膠囊。個體係按上述方法論中所提供的研究期程領受研究藥物。

[0248]用240毫升之室溫溫度的水，口服投予各劑量(由一膠囊/錠劑所組成)。在早晨劑量之前禁食(不包括水)過夜(亦即至少8小時)，在晚上劑量前則禁食至少2小時。所有劑量皆在給藥後進行至少2小時的禁食(不包括水)。

評估之標準

[0249]安全性：在研究期間，在所有個體中進行安全性評估，及其包括所通報的不良事件(AE)、心電圖(ECG)、實驗室評估、身體檢查及生命徵象。使用哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(C-SSRS)，進行研究期間之自殺意念與行為的前瞻性評估，按照美國食品藥物管理局(FDA)之“自殺意念與行為：在臨床試驗中發生之前瞻性評估”指南，將其作為安全性評估的一部分。

[0250]藥物動力學：在下列時間點收集用於測定血漿

d6-DM、d3-DX、Q、帕羅西汀及度洛西汀之血液試樣(單一給藥為6毫升而合併給藥為12毫升)：

[0251]在給藥前及在單一藥物給藥的最後一天之早晨劑量後0.5、1、2、3、4、6、8及12小時。只有每天投藥帕羅西汀一次的第1組，在單一給藥的最後一天之24小時後(在第一次合併給藥之前)，進行一附加試樣之取樣。

[0252]在給藥前及在合併給藥的最後一天之早晨劑量後0.5、1、2、3、4、6、8、12、24及36小時。

[0253]在第4天的早晨劑量之前(只有第2組與第4組)及各在單一藥物給藥的最後一天與合併給藥的最後一天之2天前。

[0254]採用非分室方法來測定藥物動力學參數，包括 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 kel 、 $t_{1/2}$ 、 C_{min} 及 T_{min} 。

統計方法

[0255]安全性：按治療處置歸納安全性變項，其等包括不良事件發生率、生命徵象、ECG參數及臨床實驗室結果。針對各個體列出對於C-SSRS問卷之回應。針對回應異常的任何問題，提出個別個體的廓型。

[0256]藥物動力學：D6-DM、d3-DX、Q及帕羅西汀或度洛西汀(當適用時)的血漿濃度係按治療處置進行各時間點的敘述性統計資料之列表。在線性與半對數標度上，按治療處置繪製平均血漿濃度-時間廓型。此外，衍生獲得非分室PK參數。合併治療處置(第1組相對於第2組，AVP-786與帕羅西汀；第3組相對於第4組，AVP-786與度

洛西汀)之間之比較，係以C_{max}與AUC₀₋₁₂(帕羅西汀為AUC₀₋₂₄)的幾何平均比值及90%信賴區間之形式呈現。使用對數轉換數據測定點估計值及信賴界限，然後轉換回原標度。使用具個體與治療處置條件之變異數分析，進行分析。

結果

[0257]藥物動力學：

[0258]帕羅西汀與AVP-786之交互作用：不同分析物按治療處置組別之隨時間的平均多重劑量血漿濃度係示於圖7與圖8。按治療處置與分析物之平均值(CV%)(T_{max}係示為#中數(範圍))如下(表13)：

表13：

分析物	治療處置	數目 (t _{1/2} 的 數目)	C _{max} (奈克/毫 升)	T _{max} [#] (小時)	AUC ₀₋₁₂ (PAR:AUC ₀₋₂₄) (小時*奈克/毫升)	t _{1/2} (小時)
d6-DM	第 1 組 第 20 天	11 (3)	93.5 (21%)	2.00 (2.00-4.00)	943 (22%)	18.5 (4.8%)
	第 2 組 第 8 天	14 (0)	54.6 (30%)	3.00 (2.00-4.00)	467 (36%)	NA
	第 2 組 第 20 天	14 (4)	100 (34%)	3.00 (1.00-8.00)	1027 (37%)	17.3 (20%)
d3-DX	第 1 組 第 20 天	11 (0)	87.2 (22%)	1.00 (0.00-4.00)	820 (21%)	NA
	第 2 組 第 8 天	14 (0)	117 (22%)	3.00 (0.00-3.00)	1142 (23%)	NA
	第 2 組 第 20 天	14 (0)	94.1 (45%)	0.50 (0.00-2.00)	820 (23%)	NA

奎尼丁(Q)	第 1 組	11	24.2	1.03	163	6.97
	第 20 天	(10)	(41%)	(1.00-3.00)	(48%)	(31%)
	第 2 組	14	23.1	1.00	146	4.80
	第 8 天	(13)	(40%)	(0.50-2.00)	(38%)	(15%)
帕羅西汀(PAR)	第 2 組	14	28.3	1.00	191	8.47
	第 20 天	(14)	(34%)	(0.50-2.00)	(34%)	(31%)
	第 1 組	11 (0)	29.5	4.00	452	NA
	第 12 天		(39%)	(3.00-8.00)	(42%)	
帕羅西汀(PAR)	第 1 組	11 (2)	42.8	4.00	712	19.2
	第 20 天		(32%)	(2.00-6.00)	(35%)	(8.7%)
	第 2 組	14 (8)	48.0	4.00	768	16.8
	第 20 天		(36%)	(3.00-6.00)	(40%)	(16%)

[0259]藉由對數轉換型ANOVA比較合併給藥相對於單一治療給藥(表14)：

表14：

分析物	數目	參數	LS 平均值之比值	LS 平均值比值之 90%信賴區間
帕羅西汀(PAR)	11 (第 1 組)	C _{max} (奈克/毫升)	149.4%	[135.5–164.7]
		AUC ₀₋₂₄ (小時*奈克/毫升)	163.7%	[141.7–189.2]
d6-DM	14 (第 2 組)	C _{max} (奈克/毫升)	180.7%	[163.0–200.3]
		AUC ₀₋₁₂ (小時*奈克/毫升)	217.9%	[193.1–246.0]
d3-DX	14 (第 2 組)	C _{max} (奈克/毫升)	77.1%	[67.1–88.4]
		AUC ₀₋₁₂ (小時*奈克/毫升)	71.6%	[66.2–77.5]
奎尼丁(Q)	14 (第 2 組)	C _{max} (奈克/毫升)	125.3%	[110.2–142.5]
		AUC ₀₋₁₂ (小時*奈克/毫升)	132.5%	[118.7–148.0]

[0260]度洛西汀與AVP-786之交互作用：不同分析物按治療處置組別之隨時間的平均多重劑量血漿濃度係示於圖9與圖10。按治療處置與分析物之平均值(CV%)(Tmax係

示為#中數(範圍))如下(表15)：

表15：

分析物	治療處置	N (t _{1/2} 的 數目)	C _{max} (奈克/ 毫升)	T _{max} [#] (小時)	AUC ₀₋₁₂ (小時*奈 克/毫升)	t _{1/2} (小時)
d6-DM	第 3 組 第 13 天	14 (13)	72.7 (31%)	4.00 (2.00-8.00)	692 (34%)	13.3 (14%)
	第 4 組 第 8 天	11 (0)	59.0 (36%)	3.00 (2.00-4.00)	540 (46%)	NA
	第 4 組 第 13 天	11 (11)	66.8 (31%)	3.00 (2.00-4.00)	605 (34%)	12.6 (24%)
d3-DX	第 3 組 第 13 天	14 (1)	128 (17%)	3.00 (0.00-8.00)	1295 (16%)	21.7 (NA)
	第 4 組 第 8 天	11 (0)	127 (30%)	3.00 (0.00-4.00)	1267 (30%)	NA
	第 4 組 第 13 天	11 (3)	121 (27%)	3.00 (0.00-12.00)	1224 (27%)	20.0 (5.2%)
奎尼丁 (Q)	第 3 組 第 13 天	14 (14)	25.5 (31%)	2.00 (1.00-4.03)	191 (32%)	7.39 (36%)
	第 4 組 第 8 天	11 (11)	24.9 (46%)	1.00 (0.50-3.00)	160 (44%)	5.19 (13%)
	第 4 組 第 13 天	11 (10)	25.5 (43%)	2.00 (0.50-3.08)	168 (43%)	6.59 (39%)
度洛西汀 (DUL)	第 3 組 第 5 天	14 (8)	26.1 (46%)	4.00 (3.00-6.00)	194 (46%)	5.04 (14%)
	第 3 組 第 13 天	14 (14)	41.9 (35%)	3.50 (3.00-6.00)	345 (38%)	11.1 (15%)
	第 4 組 第 13 天	11 (11)	51.4 (37%)	4.00 (3.00-6.00)	419 (46%)	11.4 (22%)

[0261]藉由對數轉換型ANOVA比較合併給藥相對於單

一治療給藥(表16)：

表16：

分析物	數目	參數	LS 平均值 之比值	LS 平均值比值之 90%信賴區間
度洛西汀 (DUL)	14 (第 3 組)	C _{max} (奈克/毫升)	167.6%	[151.0–186.1]
		AUC ₀₋₁₂ (小時*奈 克/毫升)	184.0%	[167.5–202.1]
d6-DM	11 (第 4 組)	C _{max} (奈克/毫升)	113.9%	[106.8–121.4]
		AUC ₀₋₁₂ (小時*奈 克/毫升)	114.8%	[108.9–121.0]
d3-DX	11 (第 4 組)	C _{max} (奈克/毫升)	96.3%	[90.1–102.9]
		AUC ₀₋₁₂ (小時*奈 克/毫升)	97.6%	[91.8–103.7]
奎尼丁 (Q)	11 (第 4 組)	C _{max} (奈克/毫升)	103.1%	[91.0–116.8]
		AUC ₀₋₁₂ (小時*奈 克/毫升)	105.4%	[99.5–111.6]

[0262] 安全性：

[0263] 並無死亡事件。有一名個體(領受帕羅西汀/AVP-786的個體R112)經歷二件伴隨發生的嚴重不良事件(SAE)：在每日領受20毫克的帕羅西汀一次(第1天至第16天)及每日領受AVP-786-30/4.75兩次(第13天至第16天)後發生低鉀血症與低氯血症。二者均被認為中度嚴重。該名個體在第15天出現與起立性低血壓相關的頭暈，及在第16天出現雙腿肌肉無力與麻刺感覺。從第17天獲得之用於協助評估臨床症狀的血液檢驗與心電圖發現低鉀血症、代謝性鹼中毒及QTc延長。症狀在補充液體與電解質之後完全消除。基於本案申請者對於該等嚴重不良事件的細節之醫學

審查及一名心臟專科醫師的獨立評估，該臨床情況與帕羅西汀或AVP-786的已知藥物效應並不相符。

[0264]有四名參與者因下列不良事件而退出：自殺意念(個體R107在8個劑量的帕羅西汀之後)；低鉀血症與低氯血症(上述之個體R112)；尿道感染(個體R411在12個劑量的AVP-786之後)；及嘔吐(個體R412在9個劑量的AVP-786之後)。

[0265]帕羅西汀與AVP-786之交互作用：

[0266]在第1組與第2組中，14名個體中有7名(50%)在領受帕羅西汀之後(在12天給藥期間)、14名個體中有9名(64%)在領受AVP-786之後(在8天給藥期間)、12名個體中有10名(83%)在領受帕羅西汀/AVP-786組合物之後(在8天給藥期間)及14名個體中有13名(93%)在領受AVP-786/帕羅西汀組合物之後(在12天給藥期間)，通報治療後出現的不良事件。

[0267]大部分的不良事件(115件不良事件中的104件即90%)被認與研究的治療處置相關(可能或很可能)。最常見的相關不良事件為頭暈與姿勢性頭暈、頭痛、腹瀉、噁心、惡夢及注意力受到干擾。只有領受帕羅西汀與AVP-786組合物之個體通報惡夢與注意力受到干擾的不良事件。相較於領受帕羅西汀或AVP-786的單一治療時，當個體領受組合療法時所通報的頭暈發生率較高。注意到只有領受帕羅西汀或領受帕羅西汀與AVP-786組合物之個體通報頭痛與噁心，只領受AVP-786的個體並未如此通報。

[0268]大部分的不良事件之嚴重性係歸類為中等，並無不良事件被歸類為嚴重。被認為與研究治療處置相關之中等嚴重的不良事件係自殺意念、低鉀血症與低氯血症及憂鬱。

[0269]度洛西汀與AVP-786之交互作用：

[0270]在第3組與第4組中，14名個體中有6名(43%)在領受度洛西汀之後(在5天給藥期間)、14名個體中有7名(50%)在領受AVP-786之後(在8天給藥期間)、14名個體中有7名(50%)在領受度洛西汀/AVP-786組合物之後(在8天給藥期間)及11名個體中有5名(45%)在領受AVP-786/度洛西汀組合物之後(在5天給藥期間)，通報治療後出現的不良事件。

[0271]大部分的不良事件(50件不良事件中的40件即80%)被認與研究的治療處置相關(可能或很可能)。最常見的相關不良事件為疲勞與肌肉緊繃。相較於領受度洛西汀或AVP-786的單一治療時，當個體領受AVP-786與度洛西汀組合物時並無任一常見不良事件的發生率較高。注意到只有第4組中單獨領受AVP-786之個體通報疲勞，而第2組中領受AVP-786之個體並未如此通報。

[0272]大部分的不良事件之嚴重性係歸類為中等，有一件不良事件被歸類為嚴重。該強度為嚴重，被認為可能與研究治療處置相關之不良事件係嘔吐(1名個體，AVP-786)。被認為與研究治療處置相關之中等嚴重性的不良事件係嘔吐、冒冷汗、頭痛、頭暈及下腹部疼痛。

[0273]各組按嚴重性之不良事件彙總顯示在治療處置之間並無差異。各治療處置在藉由臨床實驗室檢驗、生命徵象及ECG檢查所評估的安全性方面並無明顯差異。

結論

[0274]相較於單一治療處置的多重劑量，AVP-786與帕羅西汀或AVP-786與度洛西汀組合物的多重劑量在安全性評估方面並無臨床顯著的差異。

[0275]相較於單獨投予帕羅西汀，當帕羅西汀與AVP-786共同投藥時，對於帕羅西汀的穩態全身性曝露顯著增加(至約150%)。相較於單獨投予AVP-786，當AVP-786與帕羅西汀共同投藥時，AVP-786分析物的穩態全身性曝露有顯著變化，d6-DM的全身性曝露增加約二倍，而d3-DX持續降低(至約75%)，表明當AVP-786與帕羅西汀組合投藥時，d6-DM代謝為d3-DX的代謝速率下降。在Q的全身性曝露方面有中等增加(至約130%)。

[0276]相較於單獨投予度洛西汀，當度洛西汀與AVP-786共同投藥時，對於度洛西汀的穩態全身性曝露顯著增加(至約180%)。相較於單獨投予AVP-786，當AVP-786與度洛西汀共同投藥時，在AVP-786分析物的穩態全身性曝露方面並無顯著變化。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種使用氙化右旋美索芬(dextromethorphan)及奎尼丁(quinidine)於製備一藥物之用途，該藥物係用於治療一失智症患者的躁動行為及/或攻擊行為及/或相關症狀。
2. 如請求項1之用途，其中該失智症係屬於阿滋海默氏類型。

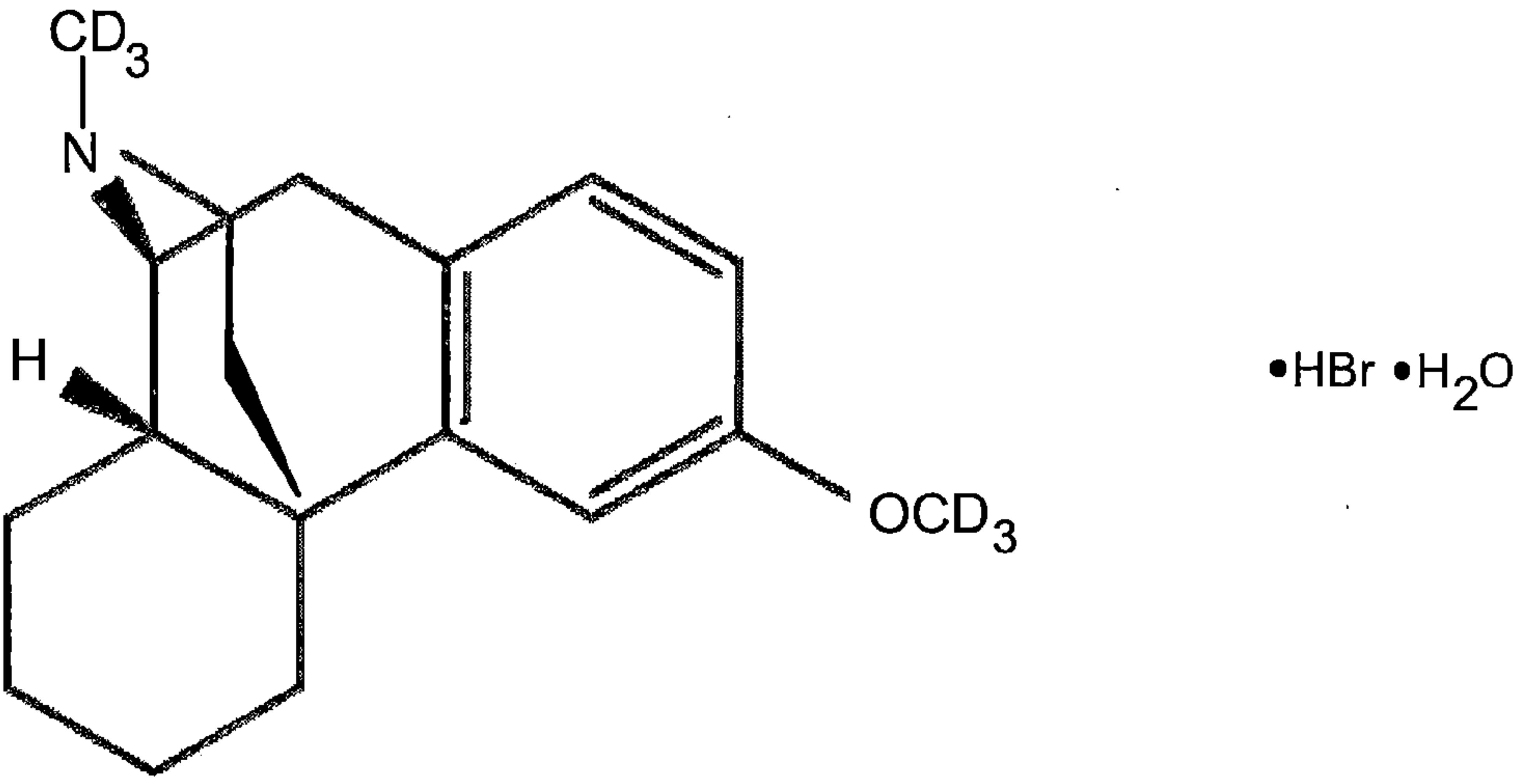


圖1

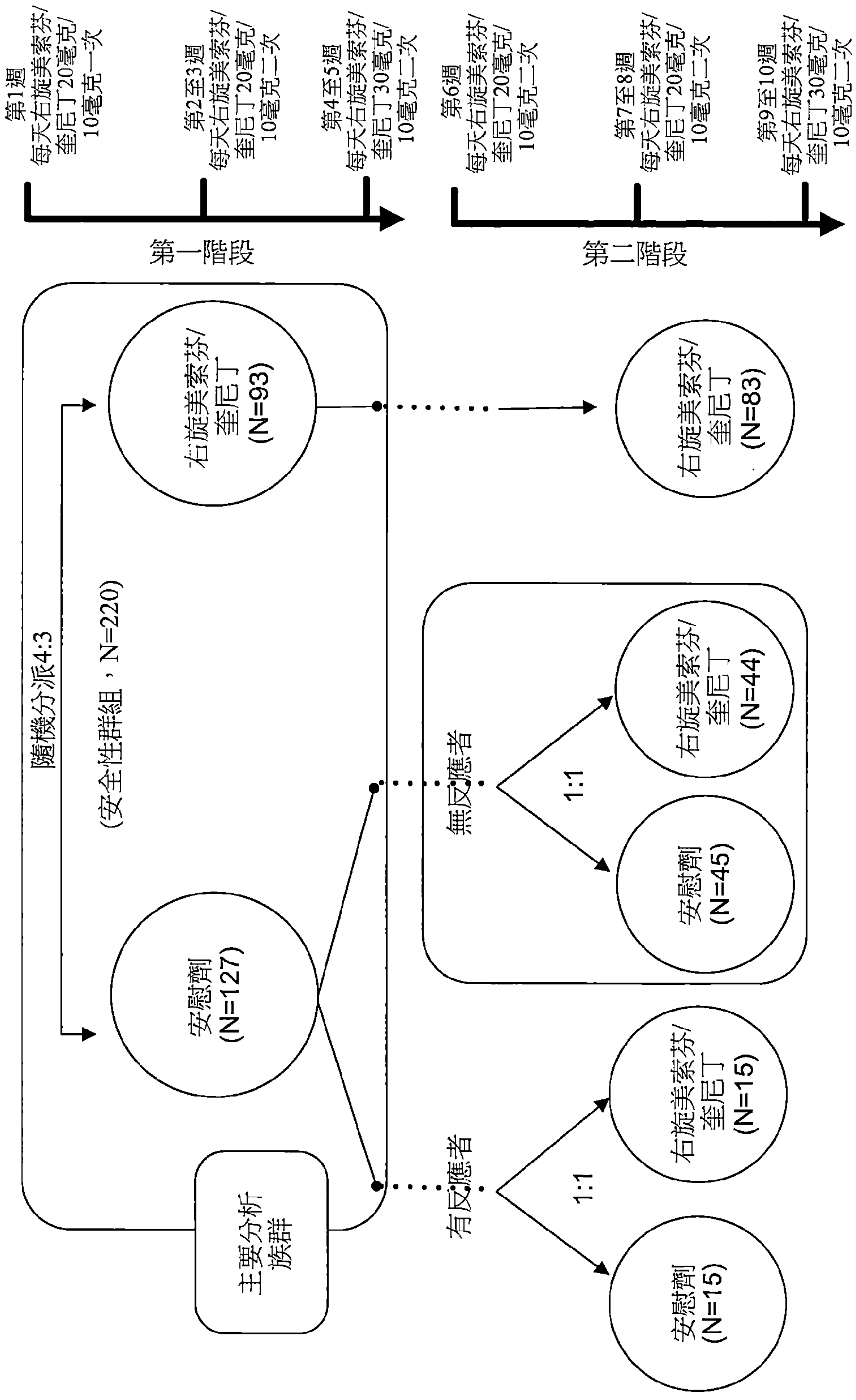
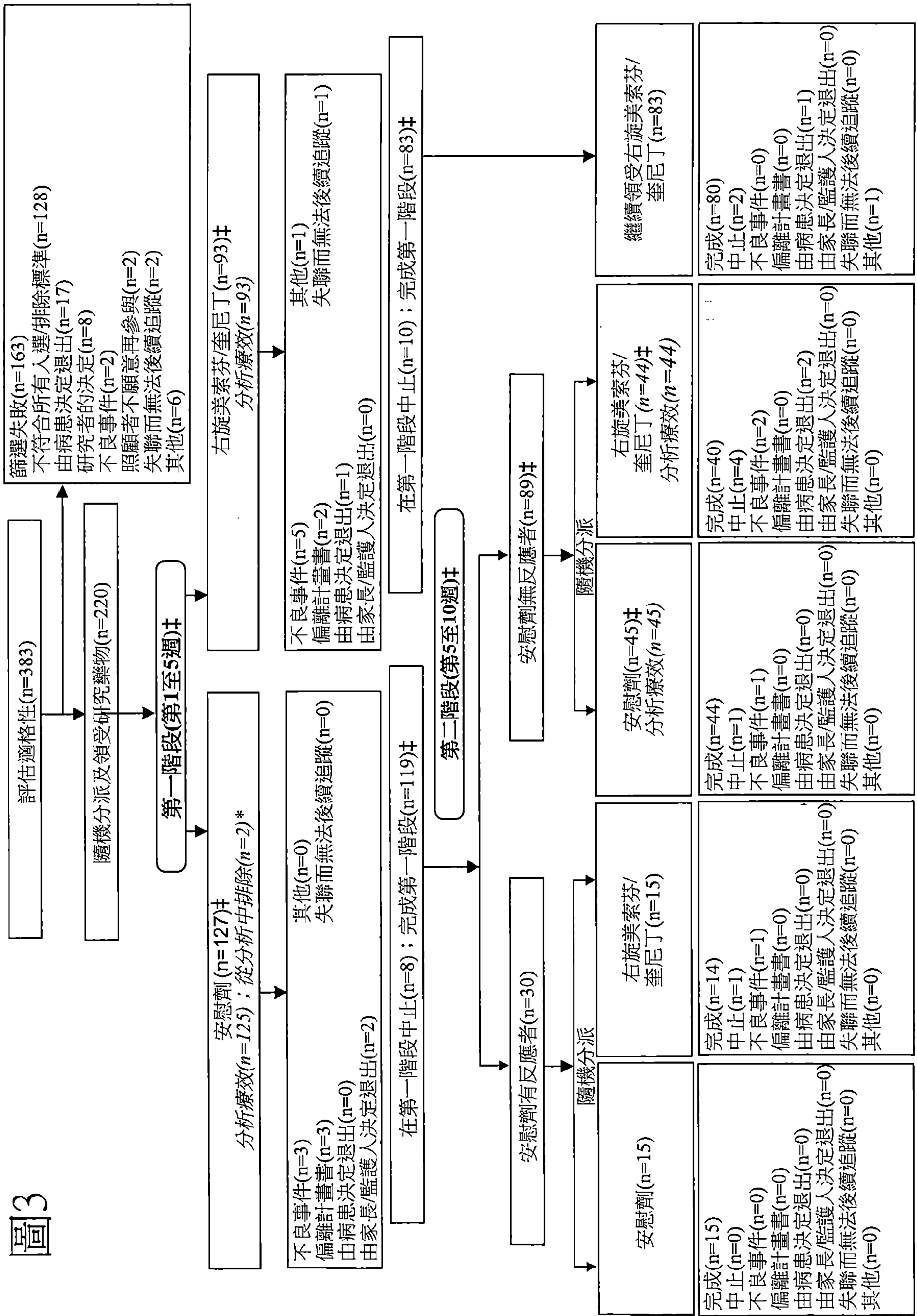


圖2



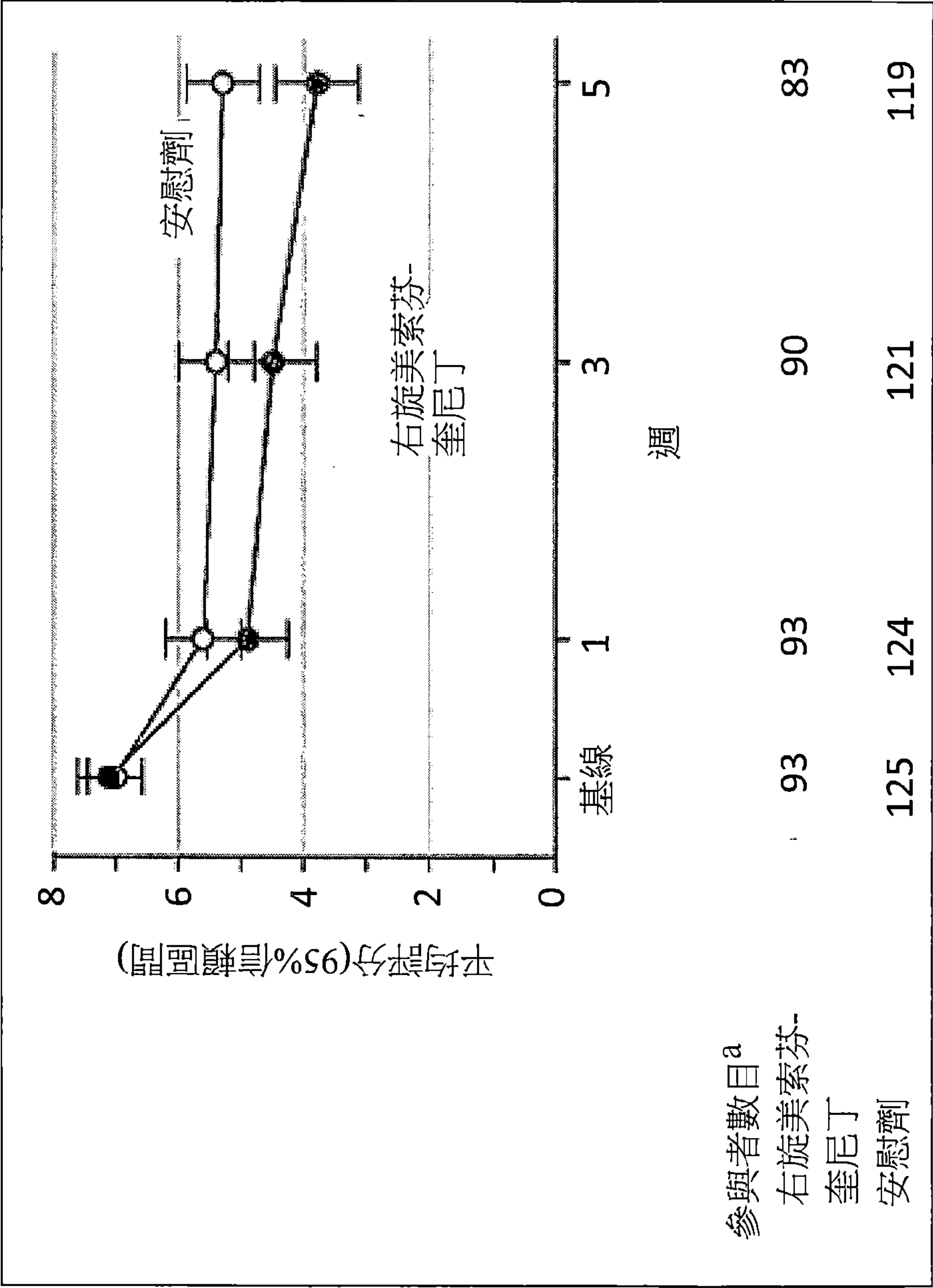


圖4

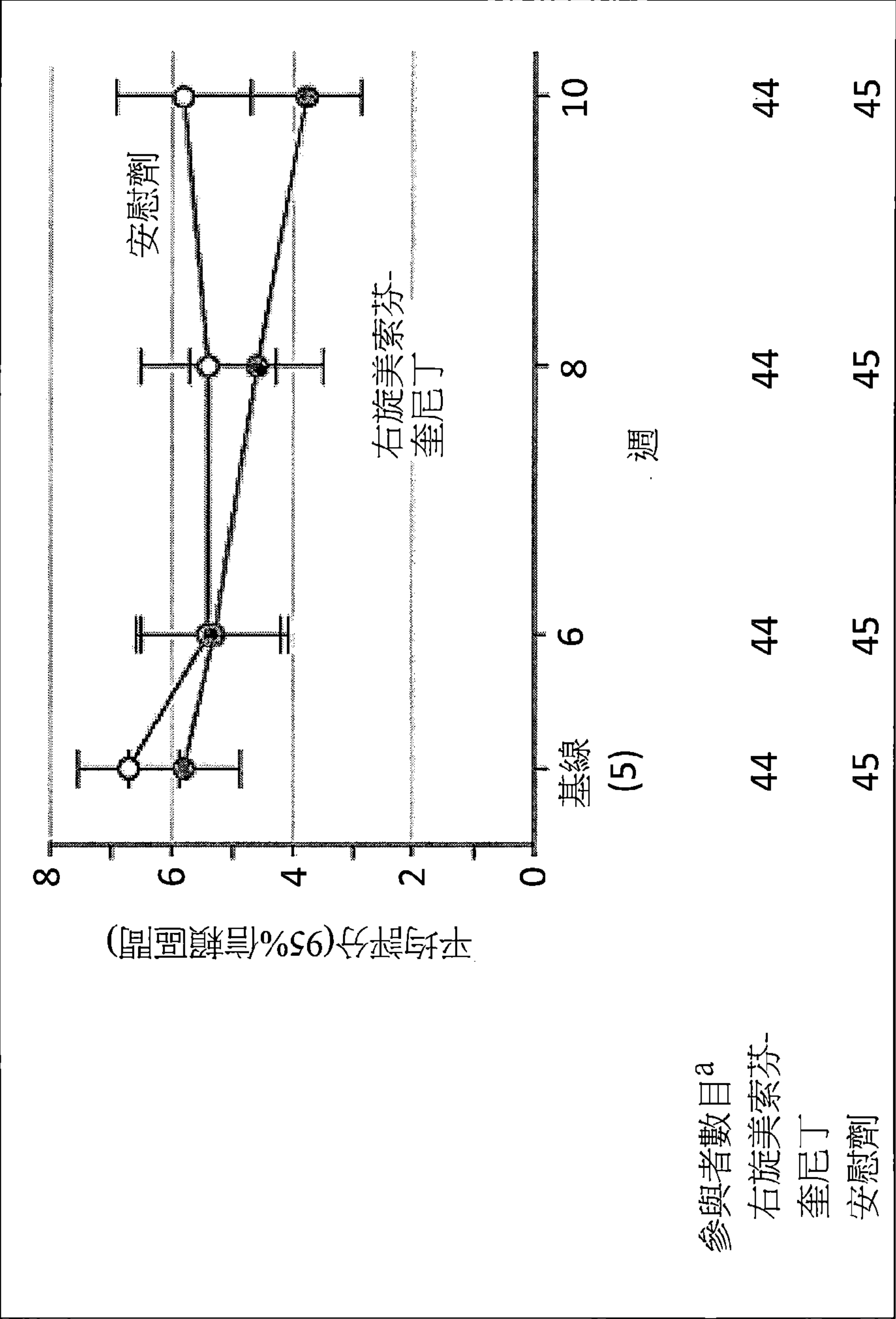


圖5

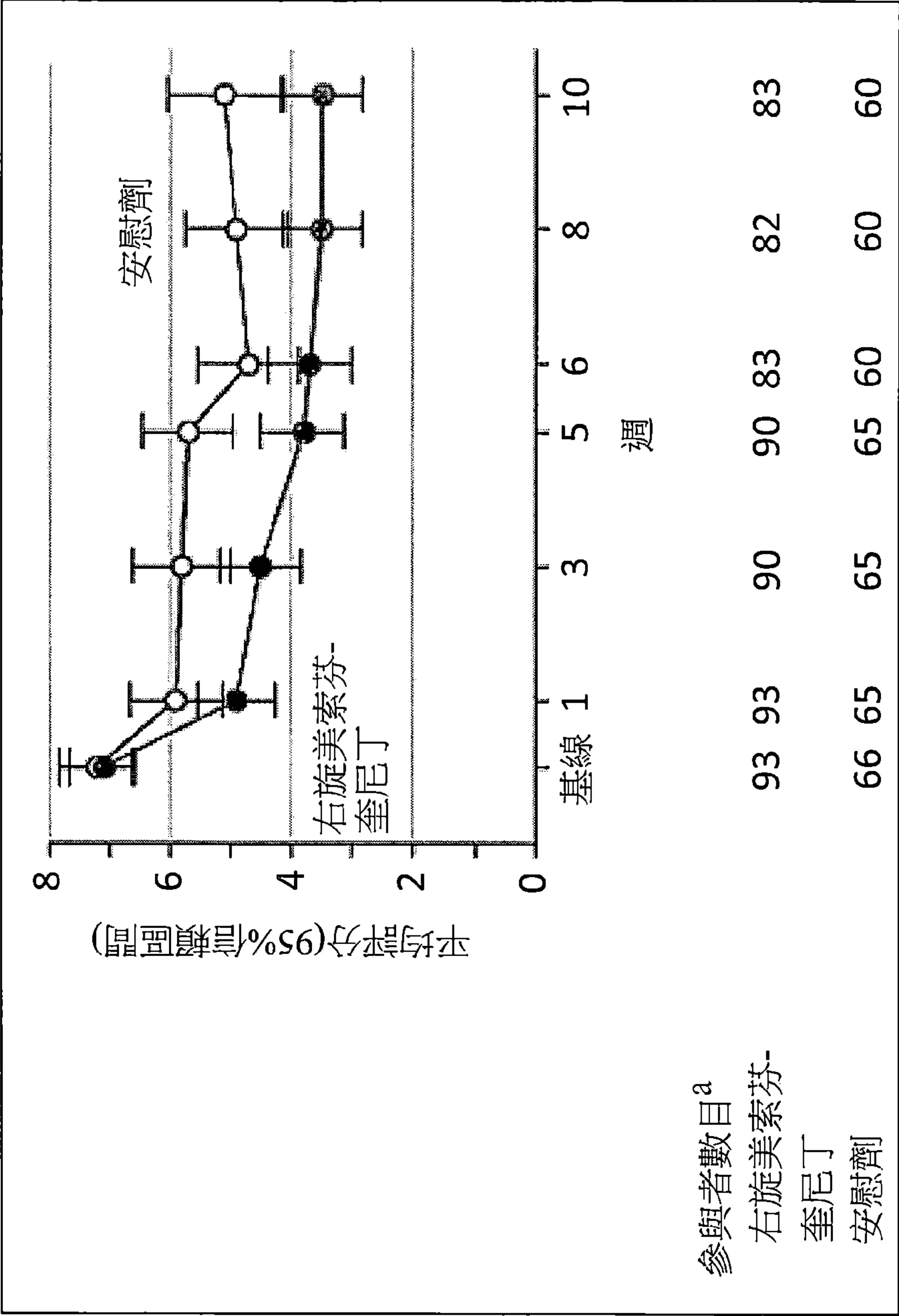
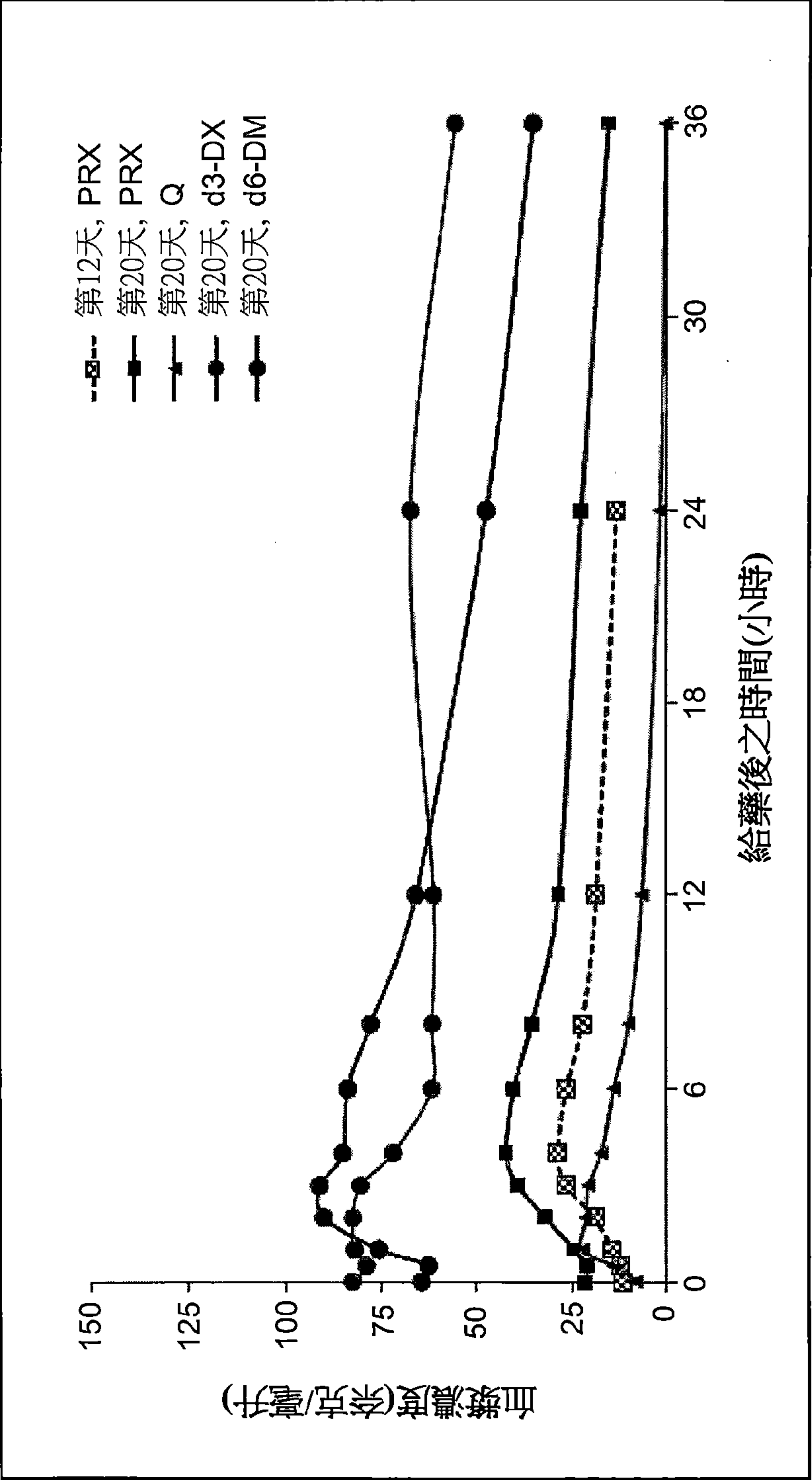
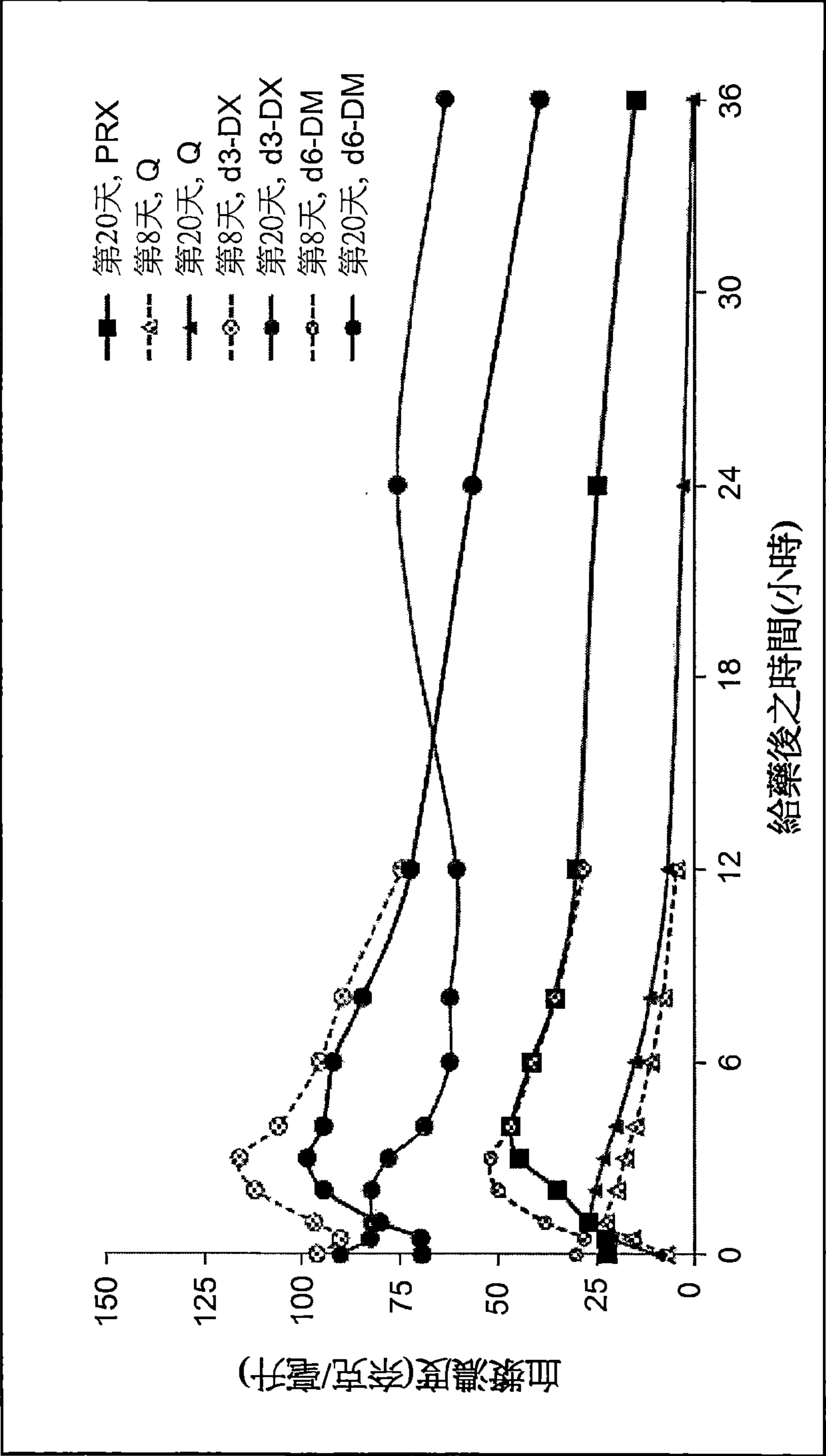


圖6



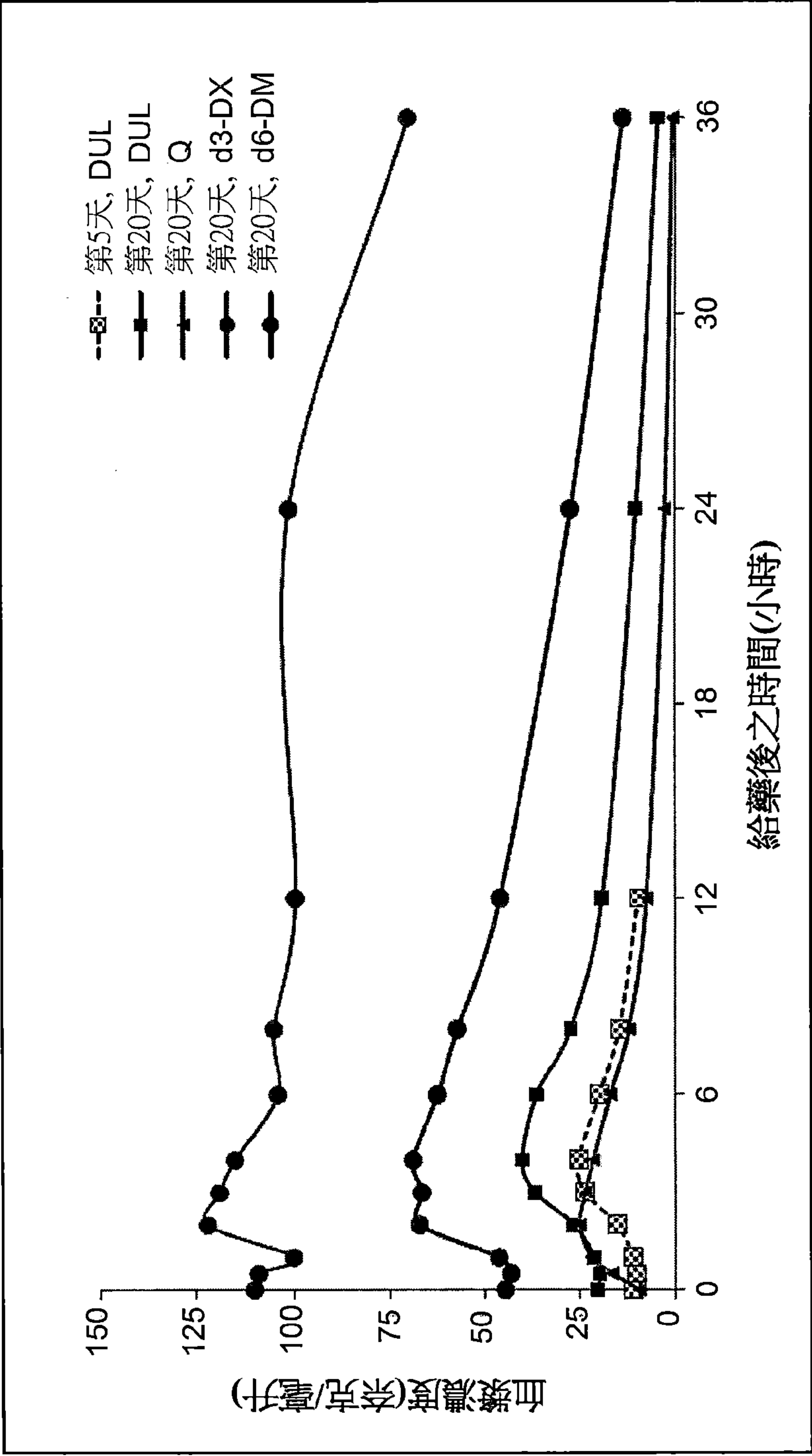
d6-DM = 氘化右旋美索芬；d3-DX = 氘化右羟吗喃；PRX = 帕罗西汀(paroxetine)；Q = 奎尼丁。
個體在第1至20天領受20毫克/天的PRX，及在第13至20天領受AVP-786(每天領受30毫克的d6-DM/4.75毫克的Q二次)。

圖7



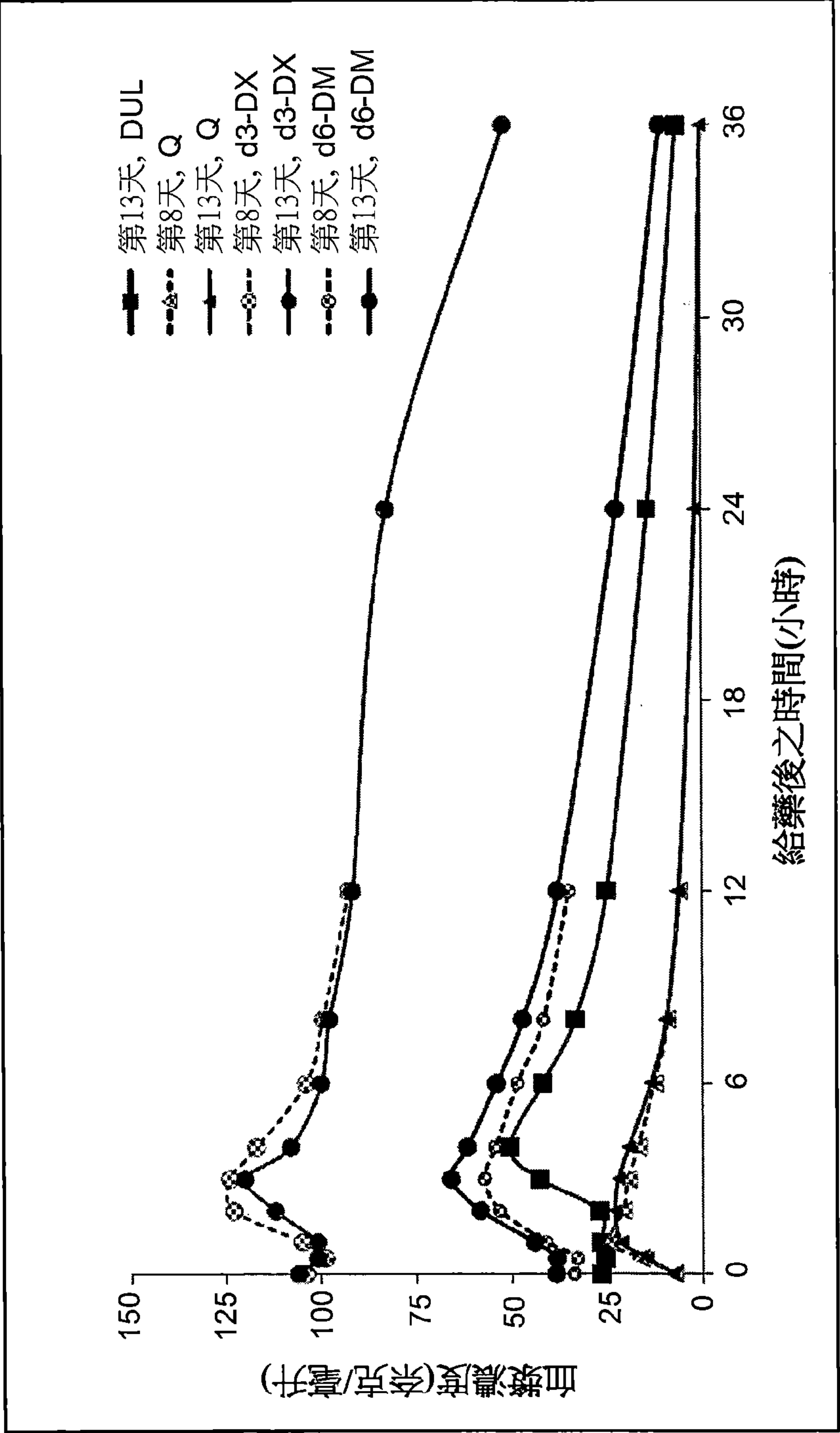
d6-DM = 氘化右旋美索芬；d3-DX = 氘化右羟吗喃；PRX = 帕罗西汀 (paroxetine)；Q = 奎尼丁。
個體在第1至20天領受AVP-786(每天領受30毫克的d6-DM及4.75毫克的Q二次)，及在第9至20天領受20毫克/天的PRX。

圖8



d6-DM = 氘化右旋美索芬; d3-DX = 氘化右羥嗎喃; DUL = 度洛西汀(duloxetine); Q = 奎尼丁。
個體在第1至13天每天領受20毫克的DUL二次，及在第6至13天領受AVP-786(每天領受30毫克的d6-DM及4.75毫克的Q二次)。

圖9



d6-DM = 氟化右旋美索芬；d3-DX = 氟化右羟吗喃；DUL = 度洛西汀(duloxetine)；Q = 奎尼丁。
个体在第1至13天领受AVP-786(每天领受30毫克的d6-DM及4.75毫克的Q二次)，及在第9至13天
每天领受20毫克的DUL二次。

圖10