

【發明說明書】

【中文發明名稱】

利用維司曲格 (VELUSETRAG) 治療胃輕癱症狀之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING SYMPTOMS OF GASTROPARESIS
USING VELUSETRAG

【技術領域】

【0001】 本發明係關於維司曲格(velusetrag) (1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-羥基-3-(甲磺醯基-甲基-胺基)丙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺)及包含其之醫藥組合物，其用於藉由將約0.5毫克/天至約30毫克/天之間的維司曲格或其醫藥學上可接受之鹽投與至人類患者來治療及/或用於治療人類患者中與特發性或糖尿病性胃輕癱相關聯之症狀。

【先前技術】

【0002】 在上胃腸道之胃十二指腸區域發生的基本消化功能之改變係影響大多數人之極常見病狀。胃腸道之各種性質的病症損害其功能中之一或多者。結構及類神經異常可減緩、阻礙或加速腸內容物在胃腸道之任何水平的移動。腸胃壁之發炎及潰瘍性病狀破壞分泌、蠕動及吸收。肝、胰臟或膽囊之發炎或阻塞可改變代謝且引起局部或全身性症狀或該兩者。胃腸道病症之許多臨床表現係非特異性的且可由各種損害引起。至少20%的群體具有可歸因於胃十二指腸功能紊亂之慢性症狀，該病狀對患者之日常活動具有顯著影響且其特徵在於以下症狀中之一或多者：噁心、腹脹、餐後飽脹、早期飽食感、嘔吐、上腹痛、上腹灼熱、具有或不具有灼熱之

胃逆流及胃腸蠕動紊亂。在不存在有機解釋之情況下，該等症狀可為慢性的，至少每週及在至少6個月之時段內發生(Tack, J.,等人 *Gastroenterology*. 2006; 130; 1466-1479)。

【0003】一組相似的臨床表現存在於受胃輕癱影響之患者中，其係一種常見但嚴重的上胃腸道之慢性感覺運動紊亂，其係在不存在機械阻塞之情況下由胃排空(GE)延遲之現狀定義且與可嚴重損害生活品質(QOL)之明顯的症狀(例如，噁心、嘔吐、早期飽食感、腹脹及腹痛)相關聯(Parkman, H.P.等人, *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Stein, B.等人, *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Parkman,等人, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064)。

【0004】儘管胃輕癱之病源不同，但通常與糖尿病相關聯(Stein, B.等人, *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Bharucha, A. E., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 9-19)。然而，在接近50%之患者中，例如特發性疾病，不能鑑別潛在病因。

【0005】在胃輕癱中以及在其他上胃腸道中，疾病症狀定義仍然有些模糊，且可能難以由患者、醫師及研究者進行理解及解釋，因此延遲達到積極的治療結果。基於此等症狀之病理生理機制係複雜的且多因數的。胃輕癱症狀在相關聯GE延遲之情況下主要與上胃腸道疾病重疊。大於四分之一的上胃腸道損傷之患者具有胃排空延遲之跡象(Sarnelli G.等人. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-788)，且在一項研究中，86%之胃輕癱患者展現出胃十二指腸受累之症狀暗示：噁心、腹脹、餐後飽脹、早期飽食感、嘔吐、上腹痛、上腹灼熱、具有或不具有灼熱之胃逆流及腸蠕動，此等病狀之可能類似的病理生理學特徵的揭示。

【0006】 當前，唯一經FDA批准用於糖尿病性胃輕癱之藥物為甲氧氯普胺(metoclopramide)，一種具有微弱5-HT₄促效活性之多巴胺D₂受體拮抗劑及5-HT₃受體拮抗劑，其表明與急性及復發性糖尿病性胃滯留相關聯之症狀的緩解不長於12週治療。當與多潘立酮(domperidone)比較時，已發現甲氧氯普胺在糖尿病性胃輕癱之症狀的短期控制中同樣有效；然而，CNS副作用明顯更常見且通常甲氧氯普胺之副作用較嚴重(Patterson, D.,等人, *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94(5), 1230-1234)。甲氧氯普胺之效果隨時間推移迅速減弱且因相對常見的不良CNS效果限制(每日療法中高達30%之患者報導)，包括鎮靜及煩躁不安以及不頻繁的錐體外效應，最常見的急性肌張力障礙而限制長期使用。因此，甲氧氯普胺通常因其不明確的功效及副作用(包括不可逆的遲發性運動不能)而不被推薦。

【0007】 阿考替胺(acotiamide)係加速胃排空及增強胃調節之乙醯膽鹼酯酶抑制劑(Kusunoki H.等人. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 540-545)。在日本涉及機能性消化不良患者之雙盲、安慰劑對照試驗中，與35%分配給安慰劑之彼等者相比，52%分配給活性療法之彼等者的症狀得到改善(Matsueda K.等人. *Gut* 2012; 61: 821-828)；在餐後飽脹、上腹腹脹及早期飽食感中，但未在上腹痛或不適中，發現明顯改善。作用於5-羥色胺-1_A受體且導致胃底鬆弛之諸如丁螺環酮(buspirone)及坦度螺酮(tandospirone)之藥物亦在機能性消化不良中進行測試：證實丁螺環酮在隨機交叉試驗中登記之17名機能性消化不良患者中，對緩解胃底及減少腹脹及餐後飽脹有效(Tack J.等人. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239-1245)。在涉及144名患者的雙盲、安慰劑對照研究中，用坦度螺酮治療4週之後的反應率為31.5%，相比於使用安慰劑反應率為12.7%(Miwa

H.等人. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2779-2787)。

【0008】紅黴素係已經展示可改善胃排空之巨環內酯抗生素及蠕動素受體活化劑；然而，關於胃輕癱症狀管理之功效的臨床資料不一致(Camilleri, M.,等人, *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37；Maganti, K.,等人, *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(2), 259-263；Sturm, A.,等人, *Digestion*, 1999, 60(5), 422-427)。類似於甲氧氯普胺，有效性受到急速減敏之迅速發展限制。紅黴素延長QT間期且與心律不整(包括尖端扭轉型(torsade's de pointes))相關聯，尤其係在具有共存風險因數(例如，女性、充血性心臟衰竭、心肌病、長QT症候群)的患者中。與紅黴素相關聯之其他不良效果包括低血壓及堅難梭菌(*C. difficile*)結腸炎。另外，可能發展抗生素抗性。

【0009】多潘立酮係類似於甲氧氯普胺之D₂受體拮抗劑，但通常與低風險之嚴重不良效果相關聯。多潘立酮已證實功效與甲氧氯普胺相似；然而，其未經FDA批准用於任何病症且僅經由擴展獲取患者之研究藥物方案(Expanded Access to Investigational Drugs program for patients)來獲得，在該方案中益處可能超過潛在風險。擴大獲取方案要求處方醫師獲得IND及IRB批准，此進一步限制了多潘立酮之獲取。多潘立酮與心血管不良效果之風險增加相關聯，包括心跳驟停及猝死，其主要歸因於QT間期之延長；此等事件之發生率低(Camilleri, M.,等人, *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37)。

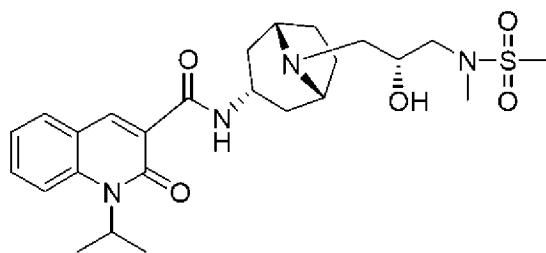
【0010】另外，不僅所描述個體症狀在普通群體中係常見的，而且在大於三分之一的患者中消化症狀存在大量重疊，其中症狀之叢集可能與常見或類似病理生理學機制相關聯，尤其係在最嚴重之情況中。因數分析

揭露至少有三個叢集，其中一個叢集包括飽脹、腹脹及早期飽食感，第二個叢集包括噁心及嘔吐，以及第三個叢集包括不適、疼痛、打嗝及逆流。

【0011】 儘管進行了廣泛研究，藥理學治療方案仍然有限，且通常與嚴重的副作用相關聯。關於胃輕癱之治療，一項最近的大型社區調查顯示，僅19%之調查者評定其對可用治療(包括藥理學及非藥理學兩種方案)之滿意度為略微滿意(15%)至滿意(4%)，其中60%評定其滿意度為略微滿意至滿意(Yu, D.,等人, *Dig. Dis. Sci.*, 2017, 62(4), 879-893)。

【0012】 迄今為止，對用於胃癱患者之治療/藥物存在強烈未滿足之醫學需求，該等患者具有與上胃腸道相關之主要症狀，諸如：噁心、腹脹、餐後飽脹、早期飽食感、嘔吐、上腹痛、上腹灼熱及胃腸蠕動及其症狀叢集中之各種組合，其可存在於慢性特發性胃輕癱中。該問題特別難以解決，因為症狀之顯著變化及重疊水平常常導致誤導性診斷。對適合於有效治療胃輕癱(特定而言，特發性及/或糖尿病性胃輕癱)之所有症狀之治療/藥物亦存在需求。亦需要尋找一種在不提供胃排空或提供胃排空之常態化的情況下能夠治療、減少、改善及/或緩解與胃輕癱相關聯之症狀的藥物。

【0013】 維司曲格係一種部分地發展用於治療胃輕癱之具有促動力活性的新穎強效的泛GI強效的高選擇性5-羥色胺子類型4 (5-HT₄)受體促效劑。維司曲格之化學名稱為1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-羥基-3-(甲磺醯基-甲基-胺基)丙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺且其化學結構展示於以下式I中：



(I)。

【0014】維司曲格先前揭示於共同轉讓之2004年4月7申請之美國臨時申請案第60/560,076號及2005年4月6申請之美國專利申請案第11/100,113號中；且結晶形態於2005年4月6日申請之美國臨時申請案第60/668,780號及對應於EP 1 735 304之2016年4月5日申請之美國專利申請案第11/398,119號中。本文中所引用之所有專利、專利申請案及文獻特此均以其全文引用之方式併入本文中。

【0015】維司曲格當前正在臨床環境中以用於治療胃輕癱之鹽酸鹽形式進行測試。基於未滿足之醫學需求且藉由關於用維司曲格治療改善胃排空之資料支持，開始糖尿病性及特發性胃輕癱之發展方案，其評估維司曲格(5 mg、15 mg及30 mg)對胃輕癱之症狀之作用且使用胃排空閃爍攝影術評估胃排空。對於主要終點之先驗統計分析，亦即在投藥四週後患者報導之症狀評分中經安慰劑調節的自基線之變化，已假設該資料將支持自約0.5 mg至約30 mg之症狀評分中的劑量依賴型改善。

【發明內容】

【0016】出人意料地，現已發現當維司曲格用於治療糖尿病性或特發性成年患者的胃輕癱時，如患者報導之症狀緩解與蠕動增加不相關。基於早期階段2a研究，預計患者症狀會因最大胃排空而改善，但相反且出乎意料地，相比於提供較大胃排空之較高劑量，諸如15毫克/天或30毫克/天或更高劑量，患者報導以約5毫克/天或更低之劑量呈現較大症狀緩解。迄

今為止，尚未認識到較低劑量與患者報導的症狀之間所存在的反比關係。因此，本發明大體上係關於尋找胃排空量與患者報導的症狀之間的適當平衡以有效地治療胃輕癱患者。

【0017】 本發明係針對預防、緩解、改善、減輕及/或治療與人類患者中之胃輕癱相關聯之症狀的方法，其藉由在具有或不具有食物之情況下投與約0.5毫克/天至約30毫克/天之間、約0.5毫克/天至約15毫克/天之間、約0.5毫克/天至約5毫克/天之間或約5毫克/天的維司曲格或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦針對用於該等方法中之相對應組合物。根據本發明，預防、緩解、改善減輕及/或治療與胃輕癱相關聯之症狀的方法係基於投與約0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、10、15、20、25或30毫克/天或更高的維司曲格。根據本發明，實現對胃輕癱之所有症狀及尤其所有核心症狀(飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱、噁心、嘔吐)的改善。

【0018】 在一個實施例中，本發明係關於一種治療、預防、緩解及/或改善糖尿病性患者中之胃輕癱症狀之方法。

【0019】 在另一實施例中，本發明係關於一種治療、預防、緩解及/或改善特發性患者中之胃輕癱症狀之方法。

【0020】 在一個實施例中，患者可患有糖尿病性或特發性胃輕癱，且在另一實施例中，維司曲格在糖尿病性胃輕癱患者中之投與導致高血糖症及/或葡萄糖幾乎沒有增加。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。在又一實施例中，維司曲格呈結晶形態，如美國專利第7,728,004號所描述。

【0021】 在一個實施例中，本發明係關於治療、預防、緩解、改

善、減輕及/或治療胃輕癱之症狀之方法，其包含在胃排空延遲之情況下將治療量之維司曲格投與至受試者，該治療量呈約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天之量。

【0022】 在另一實施例中，本發明係關於治療、預防、緩解及/或改善在噁心與嘔吐之間所選擇的症狀之方法，其包含在胃排空延遲之情況下將治療量之維司曲格投與至受試者，該治療量呈約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天之量。

【0023】 在又一實施例中，本發明係關於預防、緩解、改善、減輕及/或治療在餐後飽脹與早期飽食感之間所選擇的症狀之方法，其包含在胃排空延遲之情況下將治療量之維司曲格投與至受試者，該治療量呈約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天之量。

【0024】 在另一實施例中，本文中提供預防、緩解、改善、減輕及/或治療上腹痛之方法，其包含在胃排空延遲之情況下將治療量之維司曲格投與至受試者，該治療量呈約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天、約5毫克/天之量。

【0025】 另一實施例係關於預防、緩解、改善、減輕及/或治療上腹灼熱之方法，其包含在胃排空延遲之情況下將治療量之維司曲格投與至受試者，該治療量呈約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天高達約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天之量。

【0026】 在一個實施例中，本文中提供預防、緩解、改善、減輕及/

或治療腸蠕動之方法，其包含在胃排空延遲之情況下將治療量之維司曲格投與至受試者，該治療量呈約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天之量。

【0027】 在另一實施例中，本文中提供預防及/或緩解及/或改善及/或治療噁心及/或嘔吐及/或餐後飽脹及/或早期飽食感及/或腹脹、上腹痛及/或上腹灼熱及/或腸蠕動或其組合之方法，其包含在胃排空延遲之情況下將治療量之維司曲格投與至受試者，該治療量呈約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天。

【0028】 在又一實施例中為一種在維司曲格之投與時間期間以5 mg或更低之每日劑量獲得反比劑量反應之方法。

【0029】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於預防及/或緩解及/或改善及/或減少及/或治療患者胃腸症狀之方法，其中效果之急速減敏或減弱發生在治療期間。

【0030】 另一實施例係關於其中在維司曲格投與約0.5至約30毫克/天之情況下，症狀變化表示症狀嚴重程度水平(自嚴重症狀至中度症狀、自中度至輕度症狀)上大於0.5至1.5點變化之減輕的方法。

【0031】 在另一實施例中，本發明係關於用於預防、緩解、改善、減輕及/或治療之方法，其中維司曲格將以0.5至30毫克/天之量投與足夠長時間，例如1週、4週、8週、12週或長於12週。在又一實施例中，先前方法將以0.5毫克/天高達15毫克/天之量、更佳以0.5毫克/天至5毫克/天之量且最佳以約5毫克/天之量投與。

【0032】 另一實施例包括一種用於有效預防及/或緩解及/或改善及/

或治療及/或減少及/或適當減輕與胃輕癱相關之症狀中之一或多者之方法。

【0033】 其他實施例包括胃輕癱症狀之適當減輕，其包含選自以下症狀中之一或多者之減輕：噁心、嘔吐、餐後飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱及腸蠕動。症狀之減輕藉由自症狀基線值之減小來確認。在一個實施例中，症狀基線在治療之前建立。

【0034】 在一個實施例中，胃輕癱症狀之適當減輕包含來自詢問問題之受試者及問卷彙編之『是』回應。

【0035】 根據一個態樣，本文中提供改善患有胃輕癱症狀之受試者的生活品質(QOL)量度之方法。

【0036】 根據一個態樣，本文中提供改善患有胃輕癱症狀之受試者的QOL量度之方法，其包含投與維司曲格。

【0037】 根據另一態樣，本發明提供改善患有胃輕癱症狀之受試者的QOL量度之方法，其包含以約0.5毫克/天至約30毫克/天之每日劑量投與維司曲格1週、2週、4週、8週、12週、14週或長於14週之時間。在又一實施例中，此方法將以0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天之量投與。

【0038】 在一個實施例中，一或多個QOL量度在維司曲格之投與後改善，該等量度包含選自以下之症狀：噁心、嘔吐、餐後飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱、腸蠕動、煩躁不安、體像、健康憂慮、社會反應及關係。

【0039】 在另一實施例中，提供用於治療胃輕癱之醫藥組合物。在又一實施例中，醫藥組合物係主要由原料藥(維司曲格HCl)、經丙基甲基

纖維素、微晶纖維素、單水合乳糖及硬脂酸鎂組成的固體摻合物。

【0040】 另一實施例係關於一種包含有效量之維司曲格的控制釋放醫藥組合物。

【0041】 在又一實施例中，本發明係關於一種用於減少、預防、緩解、改善、減輕及/或治療有需要之男性或女性中的症狀之方法，該等症狀選自：噁心、嘔吐、餐後飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛、灼熱、腸蠕動。

【0042】 在另一實施例中，本發明係關於一種減少、預防、緩解、改善、減輕及/或治療與約50歲或大於55歲或老年的特發性及糖尿病性受試者中的胃輕癱相關聯之症狀之方法。

【0043】 本發明亦係關於一種用於減少、預防、改善、緩解、減輕及/或治療在用維司曲格治療之前罹患症狀約1週至1年之受試者中的胃輕癱之症狀之方法。

【0044】 在本發明之另一個實施例中，涵蓋具有不同途徑投與至人類患者之維司曲格的醫藥組合物。投與途徑包含尤其經口、非經腸、口腔、舌下、經直腸、腹膜內或氣管內之投與途徑。舉例而言，非經腸投與可藉由輸注、注射或植入進行。非經腸亦可包括經由皮下、肌肉內、靜脈內、經皮或藉由植入途徑經皮投與。若維司曲格非經腸投與，則其可呈液體、固體或凝膠形式。類似地，若維司曲格經口投與，則其可呈液體、膠囊、錠劑、咀嚼錠劑或可溶膜形式。

【0045】 在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包含在包含根據本發明之維司曲格的醫藥產品之藥品說明書上的使用及投藥說明。在另一實施例中，藥品說明書指導患者持續投與維司曲格1週、2週、4週、8

週、12週或更長的時間。

【0046】 在一個實施例中，產品包含標註用於胃輕癱之症狀之治療的呈約0.5 mg至約30 mg之量的維司曲格。在又一實施例中，產品包含標註用於胃輕癱之症狀之治療的呈約0.5 mg至約15 mg、約0.5 mg至約5 mg、或約5 mg之量的維司曲格。

【0047】 在另一實施例中，產品包含標註用於治療患有糖尿病性或特發性胃輕癱之受試者中的胃輕癱之症狀之呈約0.5 mg至約30 mg、約0.5 mg至約15 mg、約0.5 mg至約5 mg或約5 mg之量的維司曲格。

【0048】 在一個實施例中，本發明提供預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療噁心、嘔吐、餐後飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱、腸蠕動之方法，該方法藉由向有需要之受試者投與0.5至30毫克/天、0.5毫克/天至15毫克/天、0.5毫克/天至5毫克/天或約5毫克/天之每日劑量的維司曲格。

【0049】 在又一實施例中，本發明提供用於預防、減少、改善、緩解、減輕及/或治療受試者中胃輕癱之症狀之方法，其中該等症狀發生在用0.5至30毫克/天、0.5毫克/天至15毫克/天、0.5毫克/天至5毫克/天或約5毫克/天維司曲格治療之前至少1週。

【0050】 本發明亦在以每日劑量約0.5 mg至約30 mg投與維司曲格時，在GCSI-24H之大部分症狀域中提供一種反比劑量反應。在另一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療一或多種胃輕癱症狀之方法，其中實現大部分症狀域中之反比劑量反應。

【0051】 在另一實施例中，本發明係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療一或多種胃輕癱症狀之方法，其中相比於安慰

劑，在以每日劑量約0.5 mg至約30 mg維司曲格治療期間，GCSI-24H總評分中症狀之減少為至少0.4或更高。

【0052】 另一實施例包括一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療一或多種胃輕癱症狀之方法，其中相比於安慰劑，第4週GCSI-24H總評分中症狀之減少為至少0.4或更高。

【0053】 在又一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中提供第4週的7天的平均GCSI-24H綜合評分中症狀自基線及自安慰劑之減少。

【0054】 類似地，本發明亦提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中提供在治療的第1週至第3週及第5週至第12週的每日及7天的平均綜合GCSI-24 H評分中症狀自基線之減少。

【0055】 本發明亦提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中提供在治療的第1週至第12週症狀之每日及7天的平均綜合GCSI-24 H個別組分評分中症狀自基線之減少。

【0056】 在一個實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中相比於以每日劑量約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天使用維司曲格的情況下具有較高功效之糖尿病性患者，特發性患者的每日及7天的平均綜合GCSI-24 H評分中存在症狀自基線之更高減少。

【0057】 在另一實施例中，本發明提供相比於在大於4週時具有較高功效的糖尿病性患者，在特發性患者的每日及7天的平均綜合GCSI-24H

評分中症狀自基線之更高減少。

【0058】 在另一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在糖尿病性患者以5毫克/天使用維司曲格之情況下，第4週自安慰劑GCSI-24H之基線症狀之減少為約0.2。

【0059】 在又一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在糖尿病性患者以5毫克/天使用維司曲格之情況下，第8週自安慰劑GCSI-24H之基線之減少為約0.1。

【0060】 在一個實施例中，提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在糖尿病性患者以5毫克/天使用維司曲格之情況下，自安慰劑GCSI-24H之基線之減少沿治療時間在第8週保持不變。

【0061】 在另一實施例中，提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在糖尿病性患者以30毫克/天使用維司曲格之情況下，第14週自安慰劑GCSI-24H之基線之減少為約0.1。

【0062】 另一實施例係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在沿治療時間維司曲格每日劑量約0.5 mg至約30 mg之情況下，特發性患者中自基線GCSI-24 H評分之變化為約0.4。

【0063】 一個實施例係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在維司曲格每日劑量為5 mg之情況

下，第4週特發性患者中症狀自基線GCSI-24H評分之減少為約0.6分。

【0064】 在另一實施例中，本發明係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在維司曲格每日劑量為5 mg之情況下，第8週特發性患者中症狀自基線GCSI-24H評分之減少為約0.6分。

【0065】 一個實施例係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在維司曲格每日劑量為5 mg之情況下，第12週特發性患者中症狀自基線GCSI-24H評分之減少為約0.6分。

【0066】 另一實施例係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在維司曲格每日劑量為5 mg之情況下，特發性患者中症狀自基線GCSI-24H評分之減少沿治療時間保持不變。

【0067】 在一個實施例中，提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在維司曲格每日劑量為15 mg之情況下，第4週特發性患者中症狀自基線GCSI-24H評分之減少為約0.3且此變化沿治療時間保持不變。

【0068】 在一個實施例中，本發明提供相比於以15 mg每日劑量使用維司曲格之糖尿病性患者，在第8週特發性患者中約0.3分的症狀自基線之減少。在另一實施例中，本發明提供相比於以15 mg每日劑量使用維司曲格之糖尿病性患者，在第12週特發性患者中約0.2分的自基線之變化。

【0069】 在又一實施例中，本發明提供相比於以15 mg每日劑量使用維司曲格之糖尿病性患者，在第14週特發性患者中約0.1分的症狀自基線之減少。

【0070】 一個實施例包括一種在第1週至第3週及第5週至第12週中每週(1-12週)評分及沿約0.5毫克/天至約5毫克/天的所有維司曲格治療提供自GCSI-24 H個別組分中之基線至少1分的改善。

【0071】 另一實施例包括一種藉由投與約5 mg或更低的維司曲格提供第4週GCSI-24H總評分及沿所有治療時間的統計學上顯著的差異或減少或改善。

【0072】 在另一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在治療之第1週至第3週及第5週至第12週中的每週(1-12週)評分下，一定比例之受試者具有自GCSI-24 H個別組分中之基線至少1分的改善。在一個實施例中，本發明提供第4週GCSI-24H總評分之統計學上顯著的差異或減少或改善。

【0073】 在一個實施例中，本發明係關於一種藉由投與約5 mg或更低的維司曲格提供第4週GCSI-24H總評分及沿所有治療時間的統計學上顯著的差異、減少及/或改善之方法。

【0074】 在另一實施例中，本發明提供藉由投與5 mg或更低的維司曲格，餐後飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱、噁心及嘔吐之症狀的明顯改善。

【0075】 在另一實施例中，本發明提供藉由沿所有治療時間投與約5 mg或更低的維司曲格，餐後飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱、噁心及嘔吐之症狀的明顯改善。

【0076】 在又一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在治療的第1週至第3週及第5週至第12週或大於12週的治療期平均綜合GRS評分中症狀自基線

減少。類似地，本發明亦提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中提供在治療的第1週至第12週，症狀之治療期平均綜合GRS個別組分評分中每日症狀自基線之減少。在另一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中一定比例之受試者在治療的第1週至第3週及第5週至第12週的每週(1-12週)評分之GRS個別組分中提供自基線之至少1分的改善，且在糖尿病性或特發性患者中更多。

【0077】 在一個實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中第4週GRS總評分在統計學上顯著的差異或減少或改善。在另一實施例中，本發明提供第4週、第8週、第12週或沿治療時間在糖尿病性及特發性患者中的GRS總評分統計學上顯著的差異或減少或改善。

【0078】 在另一實施例中，本發明係關於一種藉由以約0.5 mg至約30 mg、約0.5 mg至約15 mg、約0.5 mg至約5 mg或約5 mg的每日劑量投與維司曲格來提供第4週GRS總評分的統計學上顯著的差異或減少或改善之方法。

【0079】 本發明亦提供一種藉由經由5-HT₄受體複合物投與具有直接機制的化合物來預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱之症狀之方法。

【0080】 在一個實施例中，本發明提供一種藉由以約0.5至約5 mg的每日劑量投與維司曲格來預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療以下之方法：餐後飽脹/早期飽食感、腹脹及上腹痛。

【0081】 在另一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改

善、減少、減輕及/或治療飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛及上腹灼熱之方法，其中相比於安慰劑獲得高於0.4分的統計學上顯著的LS平均差。

【0082】 在又一實施例中，本發明係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，該方法藉由在使用約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天的維司曲格而無急速減敏效應之情況下，在第4週GRS總評分中提供與胃輕癱相關聯之症狀的明顯改善。

【0083】 在另一實施例中，本發明係關於一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療胃輕癱症狀之方法，其中在維司曲格每日劑量為約5 mg之情況下，在所有治療時間內基線GRS (因素1：飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱)之症狀的減少高於0.2。

【0084】 在又一實施例中，本發明提供一種用於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療特發性患者中的胃輕癱症狀之方法，其中在維司曲格每日劑量為約5 mg之情況下，在所有治療時間內基線GRS (因數1)之症狀之減少高於0.5。

【0085】 在又一實施例中，在以每日劑量約0.5 mg至約30 mg投與維司曲格中，在嚴重症狀至中度/輕度症狀、或自中度至輕度/無症狀之總體症狀負荷水平上症狀自基線減少大於0.1至1.5分。

【0086】 在一個實施例中，本發明係關於一種藉由以約0.5 mg至約30 mg之每日劑量投與維司曲格來使胃功能正常的方法。

【0087】 在一個實施例中，本發明提供一種用於預防、減少、改善、緩解、減輕及/或治療噁心及嘔吐之方法，其中統計學上顯著之LS平均差相比於安慰劑高0.2分。

【0088】 本發明亦係關於預防、緩解、改善、減少、減輕及/或治療與胃輕癱相關聯之症狀之方法，該等方法包含向有需要之受試者投與治療量之維司曲格，該治療量為意欲治療一子集核心症狀而不會使胃輕癱之其餘症狀惡化的約0.5毫克/天至約30毫克/天或高於30毫克/天之量。

【圖式簡單說明】

【0089】 本發明之各種態樣藉由參考附圖說明。

圖1說明在第4週及第12週之每週GCSI-24H I中各子群自基線之變化中的LS平均差異。LS係基於重複量測混合模型計算的，其中每週GCSI-24H總評分中自基線之變化作為因變數，治療、胃輕癱型(糖尿病性對比特發性)、GE測試時間(歷史對比預期)、基線GCSI總評分、時間(按類別的)、治療與時間之相互作用、根據時間之基線GCSI總評分、根據胃輕癱型之治療及根據胃輕癱型根據時間之治療作為固定效應，受試者部位內使用非結構化共變數結構之隨機效應。

圖2說明第4週及第12週根據性別之GCSI-24H總評分(分別地圖2A及圖2B)。

圖3說明第4週及第12週根據胃輕癱類型之GCSI-24H總評分(分別地圖3A及圖3B)。

圖4說明第4週及第12週根據年齡之GCSI-24H總評分(分別地圖4A及圖4B)。

圖5說明第4週及第12週根據胃排空篩檢測試之類型的GCSI-24H總評分(分別地圖5A及圖5B)。

圖6說明在第4週及第12週根據篩檢GES及GEBT嚴重程度之GCSI-24H總評分(分別地圖6A及圖6B)。

圖7說明第4週及第12週根據基線總評分之GCSI-24H總評分(分別地圖7A及圖7B)。

圖8說明第4週及第12週根據糖尿病性及特發性胃輕癱型以及根據性別之GCSI-24H總評分(分別地圖8A及圖8B)。

圖9說明第4週及第12週根據性別之GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖9A及圖9B)。

圖10說明第4週及第12週根據胃輕癱類型之GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖10A及圖10B)。

圖11說明第4週及第12週根據年齡之GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖11A及圖11B)。

圖12說明第4週及第12週根據胃排空篩選篩檢測試之類型的歷史及預期之GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖12A及圖12B)。

圖13說明第4週及第12週根據胃排空篩檢測試之類型的GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖13A及圖13B)。

圖14說明第4週及第12週根據篩檢GES及GEBT嚴重程度之GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖14A及圖14B)。

圖15說明第4週及第12週根據基線總評分之GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖15A及圖15B)。

圖16說明第4週及第12週根據糖尿病性及特發性胃輕癱型以及根據性別之GCSI-24H反應者奇數比率(分別地圖16A及圖16B)。

圖17說明針對安慰劑以及5 mg、15 mg及30 mg維司曲格在14週內之每週GRS總評分中自基線之最小平方(LS)均值變化。LS平均值係基於重複量測混合效應模型計算的，其中每週GRS總評分之基線變化作為因變

數，治療、胃輕癱型(糖尿病性對比特發性)、GE測試時間(歷史對比預期)、基線GRS總評分、時間(按類別的)、治療與時間之相互作用、根據時間之基線GRS總評分、根據胃輕癱型之治療及根據胃輕癱型根據時間之治療作為固定效應，受試者部位內使用非結構化共變數結構之隨機效應。5 mg資料集上之星號鑑別相比於安慰劑之在自基線標稱 p 值 <0.05 變化顯著的彼等資料點。

圖18說明第4週及第12週根據性別之GRS總評分(分別地圖18A及圖18B)。

圖19說明第4週及第12週根據胃輕癱型之GRS總評分(分別地圖19A及圖19B)。

圖20說明第4週及第12週根據年齡之GRS總評分(分別地圖20A及圖20B)。

圖21說明第4週及第12週根據歷史及預期之胃排空篩檢測試之類型的GRS總評分(分別地圖21A及圖21B)。

圖22說明第4週及第12週根據胃排空篩檢測試之類型的GRS總評分(分別地圖22A及圖22B)。

圖23說明第4週及第12週根據篩檢GES及GEBT嚴重程度之GRS總評分(分別地圖23A及圖23B)。

圖24說明第4週及第12週根據基線總評分之GRS總評分(分別地圖24A及圖24B)。

圖25說明第4週及第12週根據糖尿病性及特發性胃輕癱型以及根據性別之GRS總評分(分別地圖25A及圖25B)。

圖26說明根據受試者症狀之GRS分量表評分(分別地圖26A及圖

26B)。

圖27說明根據受試者症狀之GRS分量表評分(圖27A、圖27B)。

圖28說明根據受試者症狀之GRS分量表評分(圖28A、圖28B)。

圖29說明第1週至第14週GRS噁心評分中LS平均值自基線之變化(ITT群體、安慰劑及維司曲格5 mg)。

圖30說明第1週至第14週GRS嘔吐評分中LS平均值自基線之變化(ITT群體、安慰劑及維司曲格5 mg)。

圖31說明第1週至第14週GRS飽脹/早期飽食感評分中LS平均值自基線之變化(ITT群體、安慰劑及維司曲格5 mg)。

圖32說明第1週至第14週GRS腹脹評分中LS平均值自基線之變化(ITT群體、安慰劑及維司曲格5 mg)。

圖33說明第1週至第14週GRS上腹痛評分中LS平均值自基線之變化(ITT群體、安慰劑及維司曲格5 mg)。

圖34說明第1週至第14週GRS胃腸(GI)灼熱評分中LS平均值自基線之變化(ITT群體、安慰劑及維司曲格5 mg)。

圖35說明第1週至第14週GRS排便評分中LS平均值自基線之變化(ITT群體、安慰劑及維司曲格5 mg)。

圖36說明每週彙總評分1中LS平均值自基線之變化(ITT分析集)。

圖37說明每週彙總評分2中LS平均值自基線之變化(ITT分析集)。

圖38說明每週彙總評分1中LS平均值自基線之變化(糖尿病性胃輕癱群體)。

圖39說明每週彙總評分2中LS平均值自基線之變化(糖尿病性胃輕癱群體)。

圖40說明每週彙總評分1中LS平均值自基線之變化(特發性胃輕癱群體)。

圖41說明每週彙總評分2中LS平均值自基線之變化(特發性胃輕癱群體)。

圖42說明第12週之彙總評分1中LS平均值自基線及安慰劑之變化(ITT分析集、VEL 5 mg及安慰劑)。

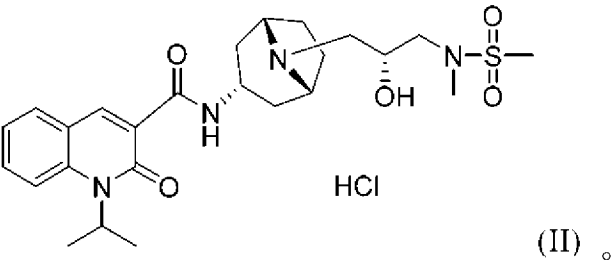
圖43說明第12週之彙總評分2中LS平均值自基線及安慰劑之變化(ITT分析集、VEL 5 mg及安慰劑)。

圖44說明彙總評分1中每週陽性反應之LS比例(ITT分析集)。

圖45說明彙總評分2中每週陽性反應之LS比例(ITT分析集)。

【實施方式】

【0090】 維司曲格係式I化合物且形成如式II中所展示之結晶體鹽酸鹽：



維司曲格及其醫藥學上可接受之鹽為適用於治療胃輕癱、慢性特發性便秘以及其他適應症(參見例如美國專利第7,375,114號、第7,728,004號及第8,404,711號中所見之適應症)的高選擇性5-羥色胺子類型4 (5-HT₄)。

【0091】 本發明部分係關於每日使用約0.5 mg與30 mg、0.5 mg至15 mg、0.5 mg至5 mg之間的或約5 mg劑量之維司曲格之鹽酸鹽治療與人類患者中之胃輕癱相關聯之症狀。

【0092】 如上文所提及，胃輕癱為胃之多症狀疾病，其特徵在於在

機械阻塞不存在之情況下胃排空延遲(Parkman, H.P.,等人, *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622)。儘管潛在的胃延遲被認為係出現症狀的機制，但機能性延遲與症狀之間的準確關係尚未得到證實(Ardila-Hani,等人, *Dig. Dis. Sci.*, 2013, 58(2), 478-487)。

【0093】 為了評估胃輕癱之症狀，進行階段2b (DIGEST I)研究。該研究登記總計233名胃輕癱患者，其中大約50%患有糖尿病性胃輕癱及50%患有特發性胃輕癱。

【0094】 在維司曲格之功效的評估中，特發性患者之登記允許對症狀及其減少量進行選擇及評估。

【0095】 用於本文中所描述之方法的醫藥上有效量或治療有效量亦可用於治療人類患者中之胃輕癱。此每日劑量可在約0.5 mg與約15 mg之間，包括0.5 mg、1 mg、1.2 mg、1.4 mg、1.6 mg、1.8 mg、2.0 mg、2.2 mg、2.4 mg、2.6 mg、2.8 mg、3.0 mg、3.2 mg、3.4 mg、3.6 mg、3.8 mg、4.0 mg、4.2 mg、4.4 mg、4.6 mg、4.8 mg、5.0 mg、5.2 mg、5.4 mg、5.6 mg、5.8 mg、6.0 mg、6.2 mg、6.4 mg、6.6 mg、6.8 mg、7.0 mg、7.2 mg、7.4 mg、7.6 mg、7.8 mg、8.0 mg、8.2 mg、8.4 mg、8.6 mg、8.8 mg、9.0 mg、9.2 mg、9.4 mg、9.6 mg、9.8 mg、10.0 mg、10.2 mg、10.4 mg、10.6 mg、10.8 mg、11.0 mg、11.2 mg、11.4 mg、11.6 mg、11.8 mg、12.0 mg、12.2 mg、12.4 mg、12.6 mg、12.8 mg、13.0 mg、13.2 mg、13.4 mg、13.6 mg、13.8 mg、14.0 mg、14.2 mg、14.4 mg、14.6 mg或14.8 mg維司曲格。可替代地，每日劑量可在約1 mg與約15 mg之間，包括1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg、3.5 mg、4.0 mg、4.5 mg、5.0 mg、5.5 mg、6.0 mg、6.5 mg、7.0 mg、

7.5 mg、8.0 mg、8.5 mg、9.0 mg、9.5 mg、10.0 mg、10.5 mg、11.0 mg、11.5 mg、12.0 mg、12.5 mg、13.0 mg、13.5 mg、14.0 mg或14.5 mg維司曲格。在一較佳實施例中，以5 mg之每日劑量投與維司曲格，視情況以其醫藥學上可接受之鹽的形式。若使用維司曲格之醫藥學上可接受之鹽，則針對鹽之重量調節上文所列之維司曲格之量。

【0096】 在一個實施例中，維司曲格之醫藥學上可接受之鹽為維司曲格之鹽酸鹽。本發明之結晶體鹽酸鹽通常含有每莫耳當量之式I化合物約0.8與約1.2莫耳當量之間的鹽酸，包括每莫耳當量之式I化合物約0.9與約1.1莫耳當量之間的鹽酸。

【0097】 除鹽形式之外，維司曲格可為結晶及/或水合形式。在又一實施例中，維司曲格係呈如美國專利第7,728,004號中所描述及本文實例中所描述之結晶形式。

【0098】 胃輕癱可繼發於各種慢性疾病，諸如糖尿病、神經障礙(帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌緊張性營養障礙(Myotonic dystrophy)、偏頭痛及自主功能障礙)、膠原蛋白血管疾病(硬皮病或埃-當二氏症候群(Ehlers-Danlos Syndrome))及慢性疲勞症候群。胃輕癱亦可發生於以下手術(尼森胃底摺疊術(Nissen fundoplication)、惠普爾手術(Whipple)、移植)或病毒感染。更常見地，胃輕癱之病因係未知的或特發性的。糖尿病性及特發性胃輕癱包含大部分患者(Soykan, I.等人, *Dig Dis Sci.*, 1998, 43 (11), 2398-2404；Karamanolis等人, *Gut*, 2007, 56(1), 29-36)。另外，在特發性胃輕癱與機能性消化不良之間有明顯重疊，使得符合機能性消化不良之Rome II標準的37%患者具有延遲胃排空(Tack, J.等人, *Gastroenterology*, 2004, 127(4), 1239-1255)。

【0099】 在本發明之一個實施例中，治療方法關注於與糖尿病性或特發性胃輕癱有關的症狀。在又一實施例中，在糖尿病性胃輕癱患者中投與維司曲格使得高血糖症及/或葡萄糖幾乎沒有增加。

【0100】 胃輕癱症狀通常係慢性伴隨間歇性加重且對個體(發病率及死亡率)及社會(醫療保健利用)可能係極難以承擔的(Parkman, H.P.等人, *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Parkman, H.P.等人, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064; Jung等人, *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233)。在分析胃輕癱登錄登記之受試者中，89%之受試者患有慢性症狀，其中75%之受試者患有隨時間症狀惡化或週期性惡化。僅11%之受試者症狀評定為週期性質，其中短期治療性選擇(諸如甲氧氯普胺)可能有益(Parkman, H.P.等人, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064)。

【0101】 主要胃輕癱症狀包括噁心、嘔吐、腹脹、餐後飽脹、早期飽食感及上腹痛(Soykan, I.,等人, *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404)。患者可能在每種症狀中經歷不同嚴重程度之症狀的任何組合。在某種程度上，噁心在胃輕癱患者中係一種幾乎普遍存在的症狀，且係用於胃輕癱評估之最常見病因(Parkman, H.P.,等人, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064)。高達90%之患者報導有噁心及上腹痛(Soykan, I.,等人, *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404; Cherian, D.,等人, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 8(8), 676-681)；此等患者亦經常報導每日嘔吐、早期飽食感、餐後飽脹及腹脹(Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453)。特定而言，疼痛及腹脹被視為就生活品質(QOL)及對維持就業能力之影響而言係最具限制性的症

狀；其強度通常與其他症狀之嚴重程度相關(Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453；Hasler, W.,等人, *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502)。

【0102】胃輕癱之發病率及盛行率尚未得到較佳描述；然而，在美國(U.S.)受症狀影響之個體數目經估計大於4百萬(Stein, B.,等人, *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7))。此病狀主要影響年輕成年女性至成人期。在基於社區之研究(1996-2006)中，藉由閃爍攝影術證實之典型症狀及胃排空延遲之發病率男性為2.4/100,000，且女性為9.8/100,000(Jung,等人, *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233)。

【0103】雖然藉由閃爍攝影術及症狀對胃排空延遲之嚴重程度的相關性存在挑戰，但胃輕癱協會已報導早期飽食感及餐後飽脹在患者中係常見的症狀。此等症狀之嚴重程度增加與固體膳食之胃滯溜增加及水負荷測試期間體積減少相關聯。另外，此等症狀亦與其他胃輕癱症狀子評分相關聯，包括噁心/嘔吐、早期飽食感/餐後飽脹、腹脹及上腹痛及胃食道逆流病(GERD)。早期飽食感及餐後飽脹之嚴重程度增加亦與上胃腸症狀嚴重程度指數之患者評估(PAGI)-QOL及短期(SF)-36身體健康調查之胃輕癱嚴重程度增加、身體質量指數(BMI)降低及生活品質(QOL)降低相關聯(Parkman, H.P.,等人, *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, 29(4)。

【0104】胃輕癱對整體QOL及就業穩定性之影響並非無關緊要。腹痛、腹脹及噁心被視為胃輕癱之最具限制性症狀。重要的係，其強度通常與最終可明顯損害健康相關之QOL的其他症狀之嚴重程度相關(Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453；Hasler, W.,等人, *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502；Jaffe, J. K.,等人,

J. Clin Gastroenterol., 2011, 45(4), 317-321)。不僅症狀顯著影響QOL，而且臨床結果可為嚴重的。舉例而言，一旦患者產生拖延性噁心及嘔吐，則提供對療法之適當營養、水份及獲得可向臨床醫師呈現實質性難題(Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95)。另外，糖尿病性胃輕癱患者可歸因於不可預測之胃排空及對經口投與之低血糖及促動力藥物的不同吸收而逐漸難以控制血糖(Alam, U., 等人, *Diabetes Ther.*, 2010, 1(1), 32-43；O'Donovan, D., 等人, *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309)。嚴重症狀可引起諸如營養不良、脫水、代謝紊亂、食道炎及馬洛里外斯(Mallory-Weiss)撕裂之併發症，其可由乾嘔及嘔吐引起(O'Donovan, D., 等人, *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309；Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95；Parkman, H. P., 及Schwartz, S. S., *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147(8), 1477-1480；Younes, Z., 及Johnson, D. A., *J. Clin. Gastroenterol.*, 1999, 29(4), 306-317)。存在胃輕癱之健康結果之許多其他實例，包括住院治療及發病率。

【0105】 在完成消化I及對消化I之分析之前，該資料支持自5 mg至15 mg至30 mg維司曲格進行之症狀評分中的劑量依賴型改善，與早期階段2a研究中所見之客觀胃排空一致。因此，本發明之重要目標係提供劑量依賴型症狀減輕之跡象，如藉由投藥4週之後胃輕癱主要症狀指數(GCSI)所量測之患者報導的症狀評分，藉由第4週及第12週之胃輕癱等級評分(GRS)，上胃腸症狀嚴重程度指數之患者評估(PAGI-SYM)及對改善胃排空時間之客觀量測所展示。臨床環境中所量測之症狀包括(但不限於)：噁心、腹脹、餐後飽脹、早期飽食感、嘔吐、上腹痛、上腹灼熱、具有或不

具有灼熱之胃逆流及排便。在安慰劑、5 mg維司曲格、15 mg維司曲格及30 mg維司曲格之情況下，監控患者報導之每日一次投與維司曲格之結果14週，且評估在14週內每週GRS總評分中自基線之變化，其中最後兩週反映出患者停止療法時之評分。

【0106】出人意料地，現已發現當維司曲格用於治療糖尿病性或特發性成年患者之胃輕癱時，如患者報導之症狀緩解與蠕動增加不相關。

【0107】對胃輕癱患者之管理目標包括營養狀態之校正、症狀減少、胃排空之改善，且在糖尿病中達成血糖控制(Camilleri, M.,等人, *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37)。對於對膳食改變及其他非藥理學方案無反應之罹患胃輕癱之患者，存在有限的安全及有效的藥理學療法。因此，在當前方法及療法之情況下，管理目標通常未得到滿足，且醫學上迫切需要研發具有良好風險-效益特徵之藥物來治療胃輕癱患者(FDA草案指南，2015年7月)。

【0108】本發明提供維司曲格對胃輕癱受試者之症狀之功效之評估。彼等症狀包括噁心、腹脹、餐後飽脹、早期飽食感、嘔吐、腹痛、上腹灼熱、具有或不具有灼熱之胃逆流及在不同水平之胃排空下評估之排便。患者報導之結果藉由如下文所論述之CGSI-24 H及GRS之心理性質量測。

【0109】

所使用術語及慣例之定義

貫穿本說明書及在隨附專利申請範圍中，除非以其他方式明確陳述，否則以下術語定義有以下含義。

【0110】除非在使用之上下文中以其他方式明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括相應複數形式。

【0111】當在劑量之上下文中使用時，術語「約」或「大致」由誤差裕度定義，該誤差裕度通常為約標準差的兩倍或95%信賴區間之半寬。本發明其他部分中之術語「大約」可用於指示標準差或變化量或一組資料值之離差。除非另外規定，否則本文中表示數量之所有數目應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。當在劑量之上下文中使用時，術語「約」或「大致」通常為 $\pm 0.5 \text{ mg}$ ，較佳為 $\pm 0.2 \text{ mg}$ 。各數目應依據所報導的有效數位且藉由應用一般捨入技術來理解。

【0112】術語「所有症狀」包括以下症狀：噁心、腹脹、餐後飽脹、早期飽食感、嘔吐、腹痛、上腹灼熱、具有或不具有灼熱之胃逆流及排便。術語「所有症狀」定義為上述全部症狀中之至少3者、較佳為全部症狀中之5者且最佳為全部症狀中之9者。

【0113】術語「包含」、「包括」及「具有」意欲為包含性的，且意謂可能存在除所列要素之外的其他要素。

【0114】胃輕癱主要症狀指數(GCSI)係一項患者報導的結果，其量測以下3種症狀：(1)噁心/嘔吐作為單個症狀；(2)餐後飽脹/早期飽食感作為一個症狀；及(3)腹脹，使用至多9個問題評估各症狀域之嚴重程度。

【0115】胃輕癱等級評分係一項患者報導的結果，其量測以下9種症狀：(1)噁心，(2)腹脹，(3)餐後飽脹，(4)早期飽食感，(5)嘔吐，(6)腹痛，(7)上腹灼熱，(8)具有或不具有灼熱之胃回流及(9)排便，使用至多27個問題評估症狀之嚴重程度、症狀之每日發作頻率、在症狀之每日發作基礎上的時間長度及症狀是否持續24小時時段。

【0116】術語「人類患者」包括兒童、青少年及成年患者。

【0117】上胃腸症狀嚴重程度指數之患者評估(PAGI-SYM)定義為2

週回憶患者報導的結果，其使用覆蓋以下症狀之20種症狀嚴重程度項目來評估胃輕癱、機能性消化不良及胃-食道逆流病：(1)噁心，(2)嘔吐，(3)餐後飽脹，(4)早期飽食感，(5)腹脹，(6)上腹痛，(7)下腹痛，(8)胃灼熱及(9)胃逆流。

【0118】 胃排空及胃排空延遲基於所使用之評估使用以下標準來定義：胃半排空時間($GE\ t_{1/2}$)；測試用餐之後排空胃內容物一半之估計時間；4小時辛酸呼吸測試超過180分鐘；用於胃排空閃爍攝影術之測試用餐之後第4小時胃中固體膳食殘留百分比超過10%；測試用餐消耗之後，每分鐘 $^{13}CO_2$ 排泄速率低於螺旋藻呼吸測試之以下臨限值：45分鐘時之12.9、90分鐘時之26.9、12分鐘時之34.4、150分鐘時之39.5、180分鐘時之43及240分鐘時之35。

【0119】 術語「醫藥學上可接受之」係指當在本發明中使用時，不為生物學上不可接受或在其他方面不可接受之物質。舉例而言，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指可併入組合物中且投與至患者，而不引起不可接受之生物學效應或以不可接受之方式與組合物之其他組分相互作用的物質。此類醫藥學上可接受之物質通常滿足毒理學及製造測試之所要標準，且包括由美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug administration)鑑別為適合之非活性成分的彼等物質。

【0120】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂由鹼或酸製備的可接受投與患者(諸如哺乳動物)之鹽(例如，對給定劑量方案而言具有可接受之哺乳動物安全性的鹽)。醫藥學上可接受之鹽可來源於醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼，且來源於醫藥學上可接受之無機酸或有機酸。另外，當化合物含有鹼性部分(諸如胺、吡啶或咪唑)及酸性部分(諸如羧酸或四唑)

時，可形成兩性離子，且包括在如本文中所使用之術語「鹽」內。來源於醫藥學上可接受之無機鹼的鹽包括銨鹽、鈣鹽、銅鹽、正鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、六價錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽，及其類似者。來源於醫藥學上可接受之有機鹼的鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，包括經取代之胺、環狀胺、天然產生之胺及其類似者，諸如精胺酸、甜菜鹼(betaine)、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼(theobromine)、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)及其類似者。來源於醫藥學上可接受之無機酸的鹽包括以下之鹽：硼酸、碳酸、氫鹵酸(氫溴酸、鹽酸、氫氟酸或氫碘酸)、硝酸、磷酸、胺磺酸及硫酸。來源於醫藥學上可接受之有機酸的鹽包括以下之鹽：脂族羧基酸(例如檸檬酸、葡萄糖酸、乙醇酸、乳酸、乳糖酸、蘋果酸及酒石酸)、脂族單羧酸(例如乙酸、丁酸、甲酸、丙酸及三氟乙酸)、胺基酸(例如天冬胺酸及麩胺酸)、芳族羧酸(例如苯甲酸、對氯苯甲酸、二苯基乙酸、龍膽酸、馬尿酸及三苯基乙酸)、芳族羧基酸(例如鄰羥基苯甲酸、對羥基苯甲酸、1-羥基萘-2-甲酸及3-羥基萘-2-甲酸)、抗壞血酸、二羧酸(例如反丁烯二酸、順丁烯二酸、草酸及丁二酸)、葡萄糖醛酸(glucuronic acid)、扁桃酸、黏液酸、菸鹼酸、乳清酸、撲酸(pantoic acid)、泛酸、磺酸(例如苯磺酸、樟腦磺酸、伸乙基二磺酸、乙磺酸、羥乙基磺酸、甲磺酸、萘磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2,6-二磺酸及對甲苯磺酸)、辛那酸(xinafoic acid)及其類似者。

【0121】術語「治療(treating/treatment)」包括預防、緩解、改善、減輕與胃輕癱相關聯之症狀。

【0122】術語「單位劑型」係指適合於對患者投藥之物理離散單位，亦即每單位含有經計算單獨或與一或多個其他單位組合能產生所要治療效果之預定量的活性劑。

【0123】

醫藥組合物及調配物

本發明亦係關於用於治療胃輕癱之醫藥組合物。本發明之結晶體鹽酸鹽形式通常係以醫藥組合物形式投與至患者。此類醫藥組合物可藉由任何可接受之投與途徑投與至患者，包括(但不限於)經口、經直腸、經陰道、經鼻、吸入、表面(包括經皮)及非經腸之投與模式。

【0124】因此，在其組合物態樣中之一者中，本發明係針對包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及治療有效量之式I化合物之結晶體鹽酸鹽的醫藥組合物。視情況，必要時此類醫藥組合物可含有其他治療劑及/或調配劑。

【0125】本發明之醫藥組合物通常含有治療有效量之本發明之結晶鹽。通常，此類醫藥組合物將含有約0.1至約95重量%之活性劑；包括約1至約70重量%，諸如約5至約60重量%之活性劑。

【0126】任何習知載劑或賦形劑可用於本發明之醫藥組合物中。對特定載劑或賦形劑、或載劑或賦形劑之組合的選擇將視用於治療特定患者或特定類型之醫學病狀或疾病病況的投藥模式而定。就此而言，對於特定投藥模式，適合醫藥組合物之製備很好地在熟習醫藥技術者之範疇內。另外，此類組合物之成分可商購自例如Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis,

MO 63178。藉助於進一步說明，習知調配物技術描述於*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 及H.C. Ansel等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第7版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)中。

【0127】可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的代表性實例包括(但不限於)以下：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素，諸如微晶纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；(4)粉末狀黃耆；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可豆油及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張生理食鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)在醫藥組合物中採用之其他無毒相容物質。

【0128】本發明之醫藥組合物通常藉由使本發明之化合物與醫藥學上可接受之載劑及一或多種可選成分充分且均勻混合或摻合來製備。在必要或需要時，所得均一摻合之混合物可隨後使用習知程序及設備來成形或裝入錠劑、膠囊、丸劑及其類似者中。

【0129】本發明之醫藥組合物較佳以單位劑型封裝。舉例而言，此類單位劑型可為膠囊、錠劑、丸劑及其類似者。

【0130】在一較佳實施例中，本發明之醫藥組合物適合於經口投

與。用於經口投與之適合醫藥組合物可呈膠囊、錠劑、丸劑、口含錠、扁囊劑、藥囊、條形封裝、糖衣藥丸、散劑、顆粒形式；或呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或呈水包油或油包水液體乳液形式；或呈酏劑或糖漿形式；及其類似者；各自含有預定量之本發明化合物作為活性成分。

【0131】 當意欲以固體劑型(亦即，如膠囊、錠劑、丸劑及其類似者)經口投與時，本發明之醫藥組合物將通常包含作為活性成分之本發明化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣。視情況或替代地，此類固體劑型亦可包含：(1)填充劑或延長劑，諸如澱粉、微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及/或碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；(7)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及/或丙三醇單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及/或膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及/或其混合物；(10)著色劑；(11)及緩衝劑。

【0132】 釋放劑、濕潤劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於本發明之醫藥組合物中。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉及其類似者；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(butylated hydroxyanisole；BHA)、丁基化羥基甲苯(butylated hydroxytoluene；

BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯(propyl gallate)、 α 生育酚(alpha-tocopherol)及其類似者；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似者。用於錠劑、膠囊、丸劑及其類似者之包衣劑包括用於腸溶包衣之彼等包衣劑，諸如鄰苯二甲酸醋酸纖維素(CAP)、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯、苯偏三酸醋酸纖維素(CAT)、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素及其類似者。

【0133】視需要，本發明之醫藥組合物亦可經調配以使用(例如)不同比例之羥丙基甲基纖維素；或其他聚合物基質、脂質體及/或微粒來提供活性成分之緩慢或控制釋放。

【0134】另外，本發明之醫藥組合物可視情況含有乳濁劑且可經調配，以使得其視情況以延遲方式在胃腸道之某一部分中僅僅或優先釋放活性成分。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可呈適當時與一或多種上述賦形劑一起之微囊封形式。

【0135】用於經口投與之適合液體劑型(藉助於說明)包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。此類液體劑型通常包含活性成分及惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、丙三醇、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除活性成分以外，懸浮液可含有懸浮劑，諸如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0136】 可替代地，本發明之醫藥組合物經調配以藉由吸入來投與。藉由吸入投與之適合的醫藥組合物將典型地呈氣溶膠或粉末形式。此類組合物一般使用熟知之遞送裝置投與，該等遞送裝置諸如定量給藥吸入器、乾粉吸入器、噴霧器或類似遞送裝置。

【0137】 當使用加壓容器藉由吸入投與時，本發明之醫藥組合物將典型地包含活性成分及適合的推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合的氣體。

【0138】 另外，醫藥組合物可呈包含本發明化合物之膠囊或藥筒(由例如明膠製備)及適合用於粉末吸入器之粉末形式。適合之粉末基質包括例如乳糖或澱粉。

【0139】 本發明之化合物亦可使用已知經皮遞送系統及賦形劑來經皮投與。舉例而言，本發明之化合物可與滲透增強劑(諸如丙二醇、聚乙二醇單月桂酸酯、氮雜環烷-2-酮及其類似者)混合，且併入貼片或類似遞送系統中。若需要則可在此類經皮組合物中使用其他賦形劑，包括膠凝劑、乳化劑及緩衝劑。

【0140】 以下調配物說明本發明之代表性醫藥組合物：

【0141】

調配物實例A

用於經口投與之硬明膠膠囊製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	50 mg
乳糖(經噴霧乾燥的)	200 mg
硬脂酸鎂	10 mg

【0142】 代表步驟：充分摻合該等成分且接著將其裝入硬明膠膠囊中(每粒膠囊260 mg組合物)。

【0143】
調配物實例B

用於經口投與之硬明膠膠囊製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	20 mg
澱粉	89 mg
微晶纖維素	89 mg
硬脂酸鎂	2 mg

【0144】 代表步驟：充分摻合該等成分且接著使其通過45號篩網美國濾篩並裝入硬明膠膠囊中(每粒膠囊200 mg組合物)。

【0145】
調配物實例C

用於經口投與之膠囊製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	10 mg
聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯	50 mg
澱粉粉末	250 mg

【0146】 代表步驟：充分摻合該等成分且接著將其裝入明膠膠囊中(每粒膠囊310 mg組合物)。

【0147】
調配物實例D

用於經口投與之錠劑製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	5 mg
澱粉	50 mg
微晶纖維素	35 mg
聚乙烯吡咯啉酮(10重量%於水中)	4 mg
羧甲基澱粉鈉	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
滑石	1 mg

【0148】 代表步驟：使活性成分、澱粉及纖維素通過45號篩網美國濾篩並充分混合。將聚乙烯吡咯啉酮之溶液與所得粉末混合，且接著使此混合物通過N14號篩網美國濾篩。在50-60EC下乾燥所產生之顆粒且使其通過18號篩網美國濾篩。接著將羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石(預先通過60號篩網美國濾篩)添加至顆粒中。在混合之後，在壓錠機上壓縮混合物以獲得重量為100 mg之錠劑。

【0149】

調配物實例E

用於經口投與之錠劑製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	25 mg
微晶纖維素	400 mg
煙霧狀二氧化矽	10 mg
硬脂酸	5 mg

【0150】 代表步驟：充分摻合該等成分且接著壓縮以形成錠劑(每一錠劑440 mg組合物)。

【0151】

調配物實例F

用於經口投與之單一刻痕錠劑製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	15 mg
玉米澱粉	50 mg
交聯羧甲纖維素鈉	25 mg
乳糖	120 mg
硬脂酸鎂	5 mg

【0152】 代表步驟：充分摻合該等成分且接著壓縮以形成單一刻痕錠劑(每一錠劑215 mg組合物)。

【0153】

調配物實例G

用於經口投與之懸浮液製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	0.1 g
反丁烯二酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
顆粒狀的糖	25.5 g

山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
維格姆k (Vanderbilt Co.)	1.0 g
調味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	適量至100 mL

【0154】 代表步驟：將該等成分混合以形成每10 mL懸浮液含有10 mg活性成分之懸浮液。

【0155】

調配物實例H

用於藉由吸入投與之乾燥粉末製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	1.0 mg
乳糖	25 mg

【0156】 代表步驟：將活性成分微米尺寸化且接著將其與乳糖摻合。隨後將此摻合之混合物裝入明膠藥筒中。使用散劑吸入器投與藥筒中之內含物。

【0157】

調配物實例I

定劑量吸入器中用於藉由吸入投與之乾燥粉末製備如下：

【0158】 代表步驟：含有5重量%之本發明之鹽及0.1重量%卵磷脂的懸浮液藉由將10 g活性化合物作為平均大小小於10 μm之微米尺寸化顆粒分散在由0.2 g卵磷脂溶解於200 mL去礦物質水中所形成之溶液中來製備。將懸浮液噴霧乾燥且將所得物質微米尺寸化以使顆粒具有小於1.5 μm

之平均直徑。將顆粒與加壓之1,1,1,2-四氟乙烷一起裝入藥筒中。

【0159】

調配物實例J

可注射調配物製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	0.2 g
乙酸鈉緩衝溶液(0.4 M)	40 mL
HCl (0.5 N)或NaOH (0.5 N)	適量至pH 4
水(蒸餾、無菌)	適量至20 mL

【0160】 代表步驟：摻合以上成分且使用0.5 N HCl或0.5 N NaOH將pH調節至 4 ± 0.5 。

【0161】

調配物實例K

用於經口投與之膠囊製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	4.05 mg
微晶纖維素(Avicel PH 103)	259.2 mg
硬脂酸鎂	0.75 mg

【0162】 代表步驟：將該等成分充分摻合且接著將其裝入明膠膠囊(大小#1，白色，不透明)中(每粒膠囊264 mg組合物)。

【0163】

調配物實例L

用於經口投與之膠囊製備如下：

成分	含量
維司曲格鹽	8.2 mg
微晶纖維素(Avicel PH 103)	139.05 mg
硬脂酸鎂	0.75 mg

【0164】 代表步驟：將該等成分充分摻合且接著將其裝入明膠膠囊(大小#1，白色，不透明)中(每粒膠囊148 mg組合物)。

【0165】

投藥途徑

本發明亦係關於向人類患者投與維司曲格之可接受途徑，包括(但不限於)：經口、非經腸、口腔、舌下、經直腸、腹膜內或氣管內投與途徑。舉例而言，非經腸投與可藉由輸注、注射或植入進行。非經腸亦可包括經由皮下、肌肉內、靜脈內、經皮或藉由植入途徑經皮投與。若維司曲格非經腸投與，則其可呈液體、固體或凝膠形式。類似地，若維司曲格經口投與，則其可呈液體、膠囊、錠劑、咀嚼錠劑或可溶膜形式。

【0166】 以下實例係說明性目的的，而非限制本文中所描述之本發明之範疇。

【0167】

實例及實驗

1.0 臨床研究材料

1.1 結晶體維司曲格鹽酸鹽之製備

【0168】 維司曲格之製備可見於美國專利第7,375,114 B2號中，且維司曲格鹽酸鹽之製備可見於美國專利第7,728,004 B2號中。在1 L燒瓶中，將1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-羥

基-3-(甲磺醯基-甲基-胺基)丙基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺(34.7 g, 0.069 mol)懸浮於純乙醇(210 mL)中。在室溫下，在攪拌下添加濃HCl (1.1 eq)。在回流下攪拌混合物30分鐘，且將其且冷卻至室溫且攪拌2 h。過濾固體且用冷的純乙醇(3×50 mL)洗滌濕濾餅。在真空下在30°C下乾燥固體48 h以獲得標題化合物(34.5 g, 93.7%產率，藉由卡爾費雪(Karl Fischer)方法得知含水量0.13 %)。

【0169】

1.2 結晶體維司曲格鹽酸鹽水合物之製備

維司曲格鹽酸鹽之水合物的製備亦可見於美國專利第7,728,004 B2號中。將1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-羥基-3-(甲磺醯基-甲基-胺基)丙基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺鹽酸鹽(139 mg, 0.28 mmol)溶解於無菌注射用水(2 mL)中。幾小時後，溶液變成混濁的懸浮液。攪拌懸浮液且將其擱置在環境溫度下隔夜產生白色沈澱物。藉由過濾收集固體且在環境條件(大致40至-50%相對濕度)下乾燥2分鐘以獲得標題化合物(130 mg, 91%產率)。

【0170】

1.3 用於臨床研究之調配物之製備

在臨床配置中測試之醫藥組合物係主要由原料藥(維司曲格HCl)、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素、單水合乳糖及硬脂酸鎂組成的固體摻合物。在Novast實驗室製造三種經摻合調配物，各自具有5 mg、15 mg或30 mg維司曲格。經摻合調配物之組合物展示於以下表1中：

表1.維司曲格、經摻合膠囊分批調配物之濃度

成分	重量(mg)/膠囊		
濃度(FBE)	5 mg	15 mg	30 mg
維司曲格HCl原料藥 ^b	5.35	16.06	32.12
經丙基甲基纖維素	6.25	6.25	6.25
微晶纖維素	100	100	100
單水合乳糖 ^a	137.15	126.44	110.38
硬脂酸鎂	1.25	1.25	1.25
總計	250	250	250

^a 賦形劑含量經調節以適應不同劑量濃度。

^b 將維司曲格HCl鹽重量校正為游離鹼。

【0171】

2.0 臨床研究

2.1 階段2a研究及試驗結果

【0172】 階段2a研究以多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、不完全3期固定序列交越階段2研究進行，其評估維司曲格對患有糖尿病性(n = 18)或特發性(n = 16)胃輕癱之患者之胃排空(藉由[¹³C]-辛酸歷時4小時時段之呼吸檢測來評估)之作用。在各治療期之間有1週清除期之情況下，在三個1週治療週期中每日投與一次維司曲格(5 mg [n = 26]、15 mg [n = 25]或30 mg [n = 25])。隨機受試者需要在進入研究之前至少3個月記錄胃輕癱之症狀。研究之關鍵入選準則係篩選時胃排空延遲之記錄。延遲定義為辛酸酯呼吸測試之胃半排空時間(GE t_{1/2}) > 180分鐘(健康受試者之95%信賴區間之上限)。胃排空半衰期定義為經由胃排空曲線估計胃內容物中之一半視為已被排空時之時間。

【0173】 關於治療意願(ITT)群體，包括特發性及糖尿病性胃輕癱兩種受試者，與安慰劑相比，所有維司曲格治療組在第7天GE t_{1/2}自基線減少至少臨床上相關20%之受試者比例在數值上較高，在用維司曲格30 mg治療患者中達成統計顯著性(P = 0.002)(52%之受試者對比5%之受試者，

分別地維司曲格30 mg及安慰劑)。維司曲格5 mg及15 mg將GE $t_{1/2}$ 自基線減少20%之受試者的比例在數值上分別增加至26%及20%，但此增加在統計學上皆不顯著。

【0174】 最小平方(LS)平均值絕對減少，以分鐘及基線之百分比(%)為單位，在GE $t_{1/2}$ 中報導為針對安慰劑13分鐘(2%)及針對維司曲格5 mg、15 mg及30 mg分別為35分鐘(11%)、34分鐘(8%)及52分鐘，其表示維司曲格治療組之胃排空在臨床上相關改變，其中30 mg劑量在統計學上顯著。

【0175】 大多數不良事件(AE)之嚴重程度輕微。大多數常見治療引發之AE (TEAE)係腹瀉、噁心、腹痛、便秘、胃脹氣及頭痛。大部分TEAE在維司曲格5 mg及15mg之後報導，其中一個接受維司曲格5 mg之受試者由於輕度腹瀉、消化不良及噁心退出研究。大部分AE係在用維司曲格5 mg及15 mg治療期間報導，但可能歸因於治療順序中最後一次投與維司曲格30 mg相關之去敏。

【0176】 在糖尿病性及特發性胃輕癱兩個子組中，所有劑量之維司曲格導致GE $t_{1/2}$ 自基線降低。相比於特發性胃輕癱子組，在糖尿病性胃輕癱子組中觀測到自基線之較大降低(對於糖尿病性胃輕癱子組維司曲格5 mg、15 mg及30 mg分別為39分鐘、47分鐘、72分鐘，且對於特發性胃輕癱子組維司曲格5 mg、15 mg及30 mg分別為26分鐘、15分鐘、26分鐘)。

【0177】 階段2a臨床研究證實維司曲格加速患有糖尿病性或特發性胃輕癱之受試者的胃排空且在此等群體中具有良好耐受性。接受30 mg劑量維司曲格之患者具有最大量之胃排空及最小量之AE。

【0178】

2.2 DIGEST I 研究及試驗結果

DIGEST I 係一項總階段2b，12週的多中心隨機雙盲安慰劑對照並行4組之研究，其相比於安慰劑評估在患有糖尿病性或特發性胃輕癱(GP)之受試者中每日投與3個劑量水平之維司曲格(5 mg、15 mg及30 mg)一次大約12週。每個已完成受試者之研究參與之總持續時間為大約19週，包括：

- 篩檢時段：多達5週，包括一週基線時段；
- 治療期：12週；及
- 追蹤：2週。

【0179】受試者在篩檢時段期間進行評估以判定其參加研究的資格。此等評估包括完成若干PRO量測，其包括患者評估之上胃腸症狀(PAGI-SYM)問卷(2週的回憶工具包括胃輕癱主要症狀指數[GCSI，在此研究中表示為GCSI-2W] (胃輕癱：行業之用於治療導引之藥物的臨床評估-2015年7月)及篩檢治療滿意問卷、安全實驗室測試及心電圖(ECG)。受試者亦在篩檢時段期間進行胃排空測試(4小時的鎳標記之硫膠質[^{99m}Tc]胃排空閃爍攝影術[GES]或4小時的¹³C-螺旋藻胃排空呼吸測試[GEBT])，除非該等受試者在篩檢一年之內已進行相當的合格的胃排空測試。該研究設計成使至少50%之受試者具有登記資格，藉由在篩檢時段期間進行的胃排空測試進行登記，而非依賴於合格的歷史測試。

【0180】為獲得進入研究之基線期，受試者必須具有：a)在進食之後關於噁心、腹脹、感覺過度飽脹之綜合評分爲2及<5分，且在GCSI-2W上不能完成正常大小之進食；b)在篩檢時在GCSI-2W上關於此4種症狀中之至少2者之評分≥3分；及c)如藉由4小時之^{99m}Tc GES或GEBT所判定之

胃排空延遲。若在篩檢時受試者未通過GES或GEBT，則第二次胃排空測試可在篩檢時段期間使用GEBT進行，以便進入該研究。符合進一步研究參與資格之受試者在7天時間內完成每日2次PRO量測(胃輕癱等級量表[GRS]及GCSI之每日版本，在此研究中指示胃輕癱主要症狀指數-24小時的回憶[GCSI-24H])以建立基線。

【0181】 在1週基線時段之後，要求受試者在第1天在GCSI-24H上具有 ≥ 2.5 及 < 5 分之7天的平均值評分以便符合進入資格。符合條件的受試者完成患者評估之上胃腸生活品質(PAGI-QOL)問卷以在第1天建立基線QOL度量值。受試者接著以1:1:1:1比率隨機接受3個劑量水平之維司曲格或安慰劑中之1種；兩種研究藥物以雙盲方式每日投與一次大致12週。

【0182】 在治療期期間，受試者受指示在每個早晨大致相同的時間進食之前大致30分鐘每日服用1膠囊研究藥物一次且將藥物攝取之時間記錄在電子日記中。受試者亦在每日使用電子日記之基礎上完成GCSI-24H及GRS。在指定時間，受試者亦完成PAGI-QOL問卷以評估QOL度量值及治療滿意度問卷。另外，受試者及臨床醫師完成總體治療效果(OTE)及總體胃輕癱嚴重程度(OGS)工具以充當GRS量測之心理評估的錨定根據。受試者返回研究中心進行安全及功效評估，詳見於研究計劃表中。

【0183】 研究之主要目標係評估維司曲格在胃輕癱之症狀及胃排空中之作用。大致一半患者意欲為糖尿病性胃輕癱，另一半為特發性胃輕癱。

【0184】 每日專用患者報導結果(PRO)手段用於評估GP症狀，胃輕癱等級量表(GRS)，根據當前FDA PRO指南發展。GRS覆蓋以下主要症狀域：(1)噁心、(2)嘔吐、(3)餐後飽脹/早期飽食感、(4)腹脹、(5)上腹

痛、(6)胃回流/灼熱及(7)排便。GRS症狀域亦可分類或分組為因數1 (飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛及上腹灼熱)及因數2 (噁心及嘔吐)。

【0185】 亦評估標準安全及耐受性監控。特定而言，在特發性及糖尿病性胃輕癱患者中研究維司曲格以便評估：(1)與安慰劑相比，在12週治療期內每日經口投與一次維司曲格(5 mg、15 mg及30 mg)對糖尿病性或特發性胃輕癱患者之症狀的效果；(2)與安慰劑相比，口服維司曲格(5 mg、15 mg及30 mg)對胃排空之效果；及(3)與安慰劑相比，口服維司曲格(5 mg、15 mg及30 mg)在12週治療內之安全性。

【0186】 所有不良事件(AE)藉由研究者評估且記錄在eCRF中，包括發作及消退日期、嚴重程度、與研究藥物之關係、結果及對研究藥物所採取之行動。

【0187】 記錄臨床嚴重程度且表示為如下：

- 輕度：感知到病徵或症狀，但容易忍受；
- 中度：具有足以對日常活動產生干擾之不適；及
- 嚴重：不能工作或執行日常活動之失能行為。

【0188】 允許所有受試者繼續定期服用處方藥物以治療先前存在的醫學病狀：質子泵抑制劑、血清素(5-HT₃)拮抗劑、其他止吐藥、苯并二氮呋衍生物、推進劑、抗推進劑、二苯甲烷衍生物、H₂-受體拮抗劑。

【0189】

2.3 研究群體

總計233名患者隨機接受三種劑量之維司曲格(5 mg、15 mg或30 mg)或安慰劑中之一種，每日在早晨與或不與食物投與一次(QD)連續12週，如表2中所報導。

表2.研究群體

	安慰劑 (N = 59)	VEL 5 mg (N = 59)	VEL 15 mg (N = 57)	VEL 30 mg (N = 58)	總計 (N = 233)
隨機受試者，n (%)	59 (100.00)	59 (100.0)	57 (100.0)	58 (100.0)	233 (100.0)
隨機且用研究藥物治療之受試者，n (%)	59 (100.0)	59 (100.0)	56 (98.2)	58 (100.0)	232 (99.6)
隨機但未經治療之受試者，n (%)	0	0	1(1.8)	0	1(0.4)
已完成研究治療期之受試者，n (%)	50 (84.7)	49 (83.1)	44 (77.2)	51 (87.9)	194 (83.3)
尚未完成研究治療期之受試者，n (%)	9 (15.3)	10 (16.9)	12 (21.1)	7 (12.1)	38 (16.3)
不良事件	5 (8.5)	2 (3.4)	6 (10.5)	4 (6.9)	17 (7.3)
失去追蹤	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.4)
醫師判定	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.3)
受試者退出	3 (5.1)	7 (11.9)	5 (8.8)	1 (1.7)	16 (6.9)
其他因數	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)

表3.關鍵人口資料及臨床特徵

	安慰劑 (N=59)	VEL 5 mg (N=59)	VEL 15 mg (N=53)	VEL 30 mg (N=57)	總計 (N=228)
年 齡 ， 平 均 值 (SD)	47.0 (13.91)	51.8 (13.29)	50.2 (14.28)	52.2 (12.01)	50.3 (13.46)
性別(女)，n (%)	43 (72.9)	46 (78.0)	42 (79.2)	48 (84.2)	179 (78.5)
種 族(白 人)，n (%)	53 (89.8)	52 (88.1)	44 (83.0)	52 (91.2)	201 (88.2)
BMI， 平 均 值 (SD)	28.9 (6.80)	29.9 (6.27)	30.3 (5.52)	28.9 (5.26)	29.5 (6.00)
胃輕癱類型(糖尿病性)，n (%)	32 (54.2)	30 (50.8)	29 (54.7)	26 (45.6)	117 (51.3)
GES 4小時滯留， 平均值(SD)	32.8 (20.68)	28.5 (17.93)	38.7 (21.27)	29.7 (14.59)	32.5 (19.17)
HbA1c水準(糖尿病性)， 平 均 值 (SD)	7.7 (1.47)	6.9 (1.25)	7.4 (1.57)	6.9 (1.30)	7.3 (1.43)
每 週 基 線GCSI 24H，平均值(SD)	3.0 (0.40)	3.1 (0.54)	3.1 (0.48)	3.3 (0.59)	3.1 (0.51)

	安慰劑 (N=59)	VEL 5 mg (N=59)	VEL 15 mg (N=53)	VEL 30 mg (N=57)	總計 (N=228)
每週基線因數1， 平均值(SD)	2.7 (0.53)	2.8 (0.52)	2.7 (0.50)	2.9 (0.54)	2.7 (0.52)
每週基線因數2， 平均值(SD)	1.6 (0.54)	1.6 (0.69)	1.6 (0.70)	1.7 (0.66)	1.6 (0.65)

【0190】 最高基線症狀評分係平均評分在3.6-3.7分範圍中之餐後飽脹/早期飽食感及腹脹。噁心及/或嘔吐分量表係1.7至2.1分平均值之嚴重程度中最低的。GCSI-24H並不具有疼痛分量表，此係因為原始GCSI-2週回憶PRO並不包括疼痛問題。基線上腹痛子評分來源於具有3.3 (0.96)分平均值(SD)評分之GRS PRO。

表4. GCSI-24及GRS PRO之基線症狀評分(ITT群體)

群組	基線評分	GCSI	GRS
ITT (n=228)	總評分 ¹ ，平均值(SD)	3.1 (0.51)	2.7 (0.52) / 1.6 (0.65)
	噁心/嘔吐 ² ，平均值(SD)	1.9 (0.97)	2.5 (0.83) / 0.7 (0.72)
	飽脹/早期飽食感，平均值(SD)	3.7 (0.59)	3.2 (0.55)
	腹脹，平均值(SD)	3.7 (0.81)	2.9 (0.72)
	上腹痛	-	2.7 (0.77)
	灼熱	-	2.2 (0.92)
糖尿病性 (n=117)	總評分，平均值(SD)	3.1 (0.51)	2.7 (0.51) / 1.7 (0.67)
	噁心/嘔吐 ² ，平均值(SD)	2.1 (0.96)	2.5 (0.80) / 0.9 (0.78)
	飽脹/早期飽食感，平均值(SD)	3.6 (0.57)	3.1 (0.55)
	腹脹，平均值(SD)	3.7 (0.73)	2.8 (0.67)
	上腹痛	-	2.6 (0.76)
	灼熱	-	2.3 (0.87)
特發性 (n=111)	總評分，平均值(SD)	3.1 (0.51)	2.8 (0.54) / 1.5 (0.61)
	噁心/嘔吐 ² ，平均值(SD)	1.8 (0.96)	2.5 (0.86) / 0.6 (0.61)
	飽脹/早期飽食感，平均值(SD)	3.8 (0.59)	3.3 (0.54)
	腹脹，平均值(SD)	3.7 (0.89)	2.9 (0.78)
	上腹痛	-	2.7 (0.79)
	灼熱	-	2.2 (0.97)

¹ GRS之總評分為因數1評分/因數2評分

2.4 GCSI-24 H總評分之症狀變化總評分用於評估GCSI PRO，其包含3個平均值症狀域評分之平均值。LS平均值GCSI-24 H總評分及自基線之變化概述於表5中。

表5.自每週GCSI-24H總評分(ITT分析集)之彙總最小平方均值自基線及安慰劑之變化

	安慰劑 (N = 59)	VEL 5 mg (N = 59)	VEL 15 mg (N = 53)	VEL 30 mg (N = 57)
第4週GCSI-24H總評分自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.1 (0.13)	-1.5 (0.13)	-1.2 (0.14)	-1.0 (0.13)
LS平均值差異(SE)	-	-0.4 (0.18)	-0.1 (0.19)	0.1 (0.19)
LS平均值差異之95% CI	-	-0.75, -0.03	-0.48, 0.27	-0.29 (0.45)
p值對比安慰劑	-	0.0327	0.5758	0.6743
Hochberg調節之p值對比安慰劑	-	0.0980	0.6743	0.6743
第8週GCSI-24H總評分自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.3 (0.14)	-1.6 (0.14)	-1.3 (0.15)	-1.3 (0.14)
LS平均值差異(SE)	-	-0.3 (0.20)	-0.1 (0.21)	-0.0 (0.20)
LS平均值差異之95% CI	-	-0.71, 0.07	-0.48, 0.34	-0.43, 0.37
p值對比安慰劑	-	0.1067	0.7323	0.8948
第12週GCSI-24H總評分自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.4 (0.15)	-1.7 (0.15)	-1.4 (0.16)	-1.5 (0.15)
LS平均值差異(SE)	-	-0.3 (0.21)	-0.0 (0.22)	-0.1 (0.22)
LS平均值差異之95% CI	-	-0.73, 0.10	-0.44, 0.42	-0.49, 0.36
p值對比安慰劑	-	0.1331	0.9676	0.7683

【0192】 反比劑量反應在第4週GCSI-24H總評分中觀測到，其中相比於15 mg及30 mg劑量組，在5 mg劑量組之情況下觀測到較大治療效果。相比於ITT分析集之安慰劑，維司曲格5 mg在第4週-0.4分之GCSI-24H總評分中顯示出統計學上標稱地顯著差異(減少表示改善) (95% CI： -0.75、-0.03、-0.03；p=0.0327)。在大量調整之後，第4週後針對GCSI-24H未觀測到統計學上顯著。症狀改善趨勢存在於所有組中，包括安慰劑，持續經過第4週及自第6週至第8週開始穩定至第12週治療結束。貫穿整個12週治療，相對於2個較高劑量及安慰劑組，在5 mg維司曲格組中觀測到症狀總評分之清晰分離(圖1)。

【0193】 對3因數模型之初始分析係基於3個域：噁心/嘔吐(Q1：噁心，Q2：乾嘔，Q3：嘔吐)、餐後飽脹/早期飽食感(Q4：胃飽脹，Q5：不能完成正常大小的用餐，Q6：過度飽脹，Q7：喪失食慾)及腹脹(Q8：腹脹及Q9感覺胃變大)。

【0194】 評估各個別域。在12週治療內未觀測到效果之急速減敏或減弱跡象。圖2至圖8展示藉由GCSI-24H總評分顯示維司曲格對比安慰劑投藥在減少及緩解與胃輕癱相關聯之症狀中之功效之結果。各子群之LS平均值差異係基於重複量測混合效果模型計算的，其中每週GCSI-24H總評分中自基線之變化作為因變數，治療、胃輕癱型(糖尿病性對比特發性)、GE測試時間(歷史對比預期)、基線GCSI 24H總評分、時間、子群變數、治療與時間之相互作用、根據時間之基線GCSI 24H總評分、根據子群變數之治療、根據子群變數之時間及根據子群變數根據時間之治療作為固定效應，受試者部位內使用非結構化共變數結構之隨機效應。對於GCSI基線子群分析，用GCSI基線分類的變數置換基線24H總評分。

【0195】 圖9至圖16藉由GCSI-24H反應者奇數比展示維司曲格投藥對比安慰劑在減少及緩解與胃輕癱相關聯之症狀中之結果。此等結果顯示維司曲格投藥之功效。反應者意欲自基線減少至少1分。每個子群之奇數比率係基於使用二項分佈之邏輯重複量測混合效應模型計算的，其中每週GCSI-24H總評分之反應者(Y/N)作為因變數，治療、胃輕癱型(糖尿病性對比特發性)、GE測試時間(歷史對比預期)、基線GCSI 24H總評分、時間、子群變數、治療與時間之相互作用、根據時間之基線GCSI 24H總評分、根據子群變數之治療、根據子群變數之時間及根據子群變數根據時間之治療作為固定效應，個體部位內使用自回歸共變數結構之隨機效應。對

於GCSI基線子群分析，用GCSI基線分類的變數置換基線24H總評分。在不大量調整之情況下報導標稱p值。

【0196】

2.4a 在特發性及糖尿病性患者中不同日劑量之維司曲格與安慰劑相比之功效

表6及表7報導特發性子群及糖尿病性子群中第4週、第8週及第14週GCSI-24總評分自基線及安慰劑之最小平方平均值變化。

表6.在特發性患者之每週GCSI-24H總評分中自基線及安慰劑之最小平方平均值變化彙總

	安慰劑 (N=28)	VEL 5 mg (N=29)	VEL 15 mg (N=24)	VEL 30 mg (N=31)
第4週				
LS平均值(SE)	-0.9 (0.19)	-1.5 (0.18)	-1.2 (0.20)	-1.0 (0.18)
LS平均值差異(SE)	-	-0.6 (0.26)	-0.3 (0.28)	-0.1 (0.26)
LS平均值差異之95% CI	-	-1.08 -0.05	-0.82 0.27	-0.59 0.45
P值對比安慰劑	-	0.0319	0.3254	0.7910
第8週				
LS平均值(SE)	-1.0 (0.21)	-1.6 (0.20)	-1.5 (0.22)	-1.3 0.20)
LS平均值差異(SE)	-	-0.6 (0.28)	-0.4 (0.30)	-0.2 (0.29)
LS平均值差異之95% CI	-	-1.11 0.01	-1.00 0.19	-0.78 0.35
P值對比安慰劑	-	0.0546	0.1784	0.4556
第12週				
LS平均值(SE)	-1.1 (0.22)	-1.7 (0.21)	-1.5 (0.24)	-1.3 (0.21)
LS平均值差異(SE)	-	-0.6 (0.30)	-0.4 (0.32)	-0.2 (0.30)
LS平均值差異之95% CI	-	-1.19 0.00	-1.02 0.25	-0.79 0.41
P值對比安慰劑	-	0.0503	0.2292	0.5266
第14週				
LS平均值(SE)	-1.0 (0.21)	-1.4 (0.21)	-1.2 (0.23)	-1.0 (0.20)
LS平均值差異(SE)	-	-0.4 (0.30)	-0.1 (0.31)	0.0 (0.29)
LS平均值差異之95% CI	-	-1.01 0.15	-0.76 0.47	-0.59 0.57
P值對比安慰劑	-	0.1488	0.6381	0.9833

表7.在糖尿病性患者之每週GCSI-24H總評分中自基線及安慰劑之最小平方平均值變化彙總

	安慰劑 (N=31)	VEL 5 mg (N=30)	VEL 15 mg (N=29)	VEL 30 mg (N=26)
第4週				
LS平均值(SE)	-1.3 (0.18)	-1.5 (0.18)	-1.2 (0.18)	-1.0 (0.19)
LS平均值差異(SE)	-	-0.2 (0.25)	0.1 (0.25)	0.2 (0.26)
LS平均值差異之95% CI	-	-0.71 0.28	-0.44 0.56	-0.29 0.74
P值對比安慰劑	-	0.3926	0.8013	0.3851
第8週				
LS平均值(SE)	-1.5 (0.20)	-1.6 (0.19)	-1.2 (0.20)	-1.3 (0.21)
LS平均值差異(SE)	-	-0.1 (0.27)	0.3 (0.28)	0.2 (0.28)
LS平均值差異之95% CI	-	-0.63 0.45	-0.29 0.82	-0.40 0.72
P值對比安慰劑	-	0.7429	0.3412	0.5741
第12週				
LS平均值(SE)	-1.7 (0.21)	-1.7 (0.21)	-1.3 (0.22)	-1.6 (0.22)
LS平均值差異(SE)	-	-0.0 (0.29)	0.4 (0.30)	0.1 (0.30)
LS平均值差異之95% CI	-	-0.62 0.54	-0.22 0.96	-0.53 0.66
P值對比安慰劑	-	0.8940	0.2202	0.8309
第14週				
LS平均值(SE)	-1.6 (0.20)	-1.7 (0.20)	-1.1 (0.22)	-1.7 (0.22)
LS平均值差異(SE)	-	-0.2 (0.29)	0.4 (0.30)	-0.1 (0.30)
LS平均值差異之95% CI	-	-0.75 0.38	-0.14 1.02	-0.69 0.48
P值對比安慰劑	-	0.5219	0.1369	0.7236

【0197】

2.5 GCSI-24H之心理評估

在可評估分析GCSI-24H之232個受試者中，2個受試者遺漏資料且排除在分析之外。因此，總計230個受試者包括在分析中。

【0198】 對3因數模型之初始分析係基於3個域：噁心/嘔吐(01：噁心，02：乾嘔，03：嘔吐)、餐後飽脹/早期飽食感(04：胃飽脹，05：不能完成正常大小的用餐，06：過度飽脹，07：喪失食慾)及腹脹(08：腹脹及09：感覺胃變大)。3因數模型具有不佳的擬合統計資料且包括均方根誤差近似值(RMSEA) = 0.150、比較擬合指數(CFI)/非標準擬合指數(NNFI) = 0.844/0.767及標準化均方根殘值(SRMR) = 0.098。然而，此等擬合統

計資料經顯著改善，增加了05與06及05與07之殘值相關性(RMSEA =0.071；CFI/NNFI = 0.968/0.948；SRMR 0.069) (表8)。

表8.3因數模型之GCSI-24H分析

					RMSEA 90% CI
GCSI：3因數	0.844	0.767	0.098	0.150	0.127-0.174
GCSI：3因數：殘值相關性Q5不能在Q6過度飽脹之情況下完成用餐；Q5	0.968	0.948	0.069	0.071	0.043-0.099

縮寫：CFI，比較擬合指數；CI，信賴區間；GCSI-24H，胃輕癱主要症狀指數-24小時回憶；NNFI，非標準擬合指數；RMSEA，均方根誤差近似值；SRMR，標準化均方根殘值。

【0199】 3因數之總評分之有效性使用以下3種方法評估：雙因數模型、高階模型及藉由使用域評分作為表現變數及潛在總評分作為單一的潛在變數。

【0200】 雙因數模型不可計算有誤差，表明模型參數估計值之標準誤差不可計算。

【0201】 即使在以200,000疊代之情況下，高階模型亦不可計算無收斂。

【0202】 最後，評估個體域本身中之每一者。所有此等最終域模型獲得良好擬合。

【0203】 表9提供域水平模型中之每一者之擬合統計資料之彙總。噁心/嘔吐之擬合統計資料如下：RMSEA = <0.001及CFI/NNFI = 1.000。Q2乾嘔及Q3嘔吐在此域中之相關性係0.920。歸因於模型之幾乎完全擬合及該2個項目之間的高相關性，針對噁心/嘔吐域藉由添加餐後飽脹/早期飽食感評估另一模型且此證實適當的擬合。若包括殘值相關性，則餐後飽脹/早期飽食感具有良好擬合。由於每個域具有僅2個項目之經評估驗證性

因數分析(CFA)模型係麻煩的，因此在單一模型中評估腹脹及餐後飽脹/早期飽食感，以便獲得其他項目增強的強度。

表9.每個域之GCSI-24H CFA擬合統計資料

模型	CFI	NNFI	SRMR	RMSEA	RMSEA 90% CI
噁心/嘔吐	1.000	1.000	<0.001	<0.001	<0.001-<0.001
具有餐後飽脹/早期飽食感之噁心/嘔吐：Q4胃飽脹與Q6過度飽脹之殘值相關性	0.977	0.959	0.060	0.068	0.029-0.106
餐後飽脹/早期飽食感：Q4胃飽脹與Q6過度飽脹之殘值相關性	1.000	1.015	0.003	<0.001	0.000-0.126
餐後飽脹/早期飽食感及腹脹：Q5不能完成平均值與Q7食慾喪失；Q4胃飽脹與Q6過度飽脹之殘值相關性	0.984	0.959	0.044	0.087	0.038-0.139

縮寫：CFA，驗證性因數分析；CFI，比較擬合指數；CI，信賴區間；GCSI-24H，胃輕癱主要症狀指數24-H回憶；NNFI，非賦範擬合指數；RMSE近似值之均方根誤差；SRMR，標準化均方根殘值。

【0204】

2.6 GRS-24 H總評分之症狀變化

主要終點評估時間點係第4週，其中敏感度分析在第8週及第12週進行。選擇第12週處的次要終點以評估治療效果之持續及/或快速耐受性。

【0205】 在所有3個劑量之維司曲格及每日症狀PRO之情況下觀測到反比劑量反應模式，其中5 mg劑量展示出對比兩個較高劑量較大且更一致之症狀改善。出乎意料的得到在胃排空中所觀測到的劑量反應係定義胃輕癱之中心屬性。

【0206】 與安慰劑相比，5 mg劑量之維司曲格在-0.4分的第4週GRS總評分中顯示出在統計學上標稱的顯著差異(95% CI-0.71， -0.07；p = 0.0159)，對於ITT群體，在第12週(治療結束時)具有類似的治療效果及標稱的統計顯著性(表10)。

【0207】 在維司曲格5 mg之情況下此等症狀變化在患者層面下值得注意且在症狀嚴重程度層面(自嚴重症狀至中度症狀，自中度至輕度症狀)中表示大於1至1.5分之變化。

表10.每週GRS總評分中自基線及安慰劑之LS平均值變化彙總(ITT群體)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
第4週GCSI 24H總評分自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.9 (0.12)	-1.3 (0.11)	-1.1 (0.12)	-0.8 (0.12)
LS平均值差異(SE)		-0.4 (0.16)	-0.2 (0.17)	0.0 (0.17)
LS平均值差異之95% CI		-0.71, -0.07	-0.58, 0.08	-0.28, 0.37
P值對比安慰劑		0.0159	0.1354	0.7981
第8週GCSI 24H總評分自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.1 (0.13)	-1.4 (0.13)	-1.2 (0.14)	-1.1 (0.13)
LS平均值差異(SE)		-0.3 (0.18)	-0.1 (0.19)	-0.1 (0.19)
LS平均值差異之95% CI		-0.65, 0.06	-0.49, 0.25	-0.44, 0.29
P值對比安慰劑		0.1054	0.5221	0.6927
第12週GCSI 24H總評分自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.1 (0.13)	-1.5 (0.13)	-1.3 (0.14)	-1.3 (0.13)
LS平均值差異(SE)		-0.4 (0.18)	-0.2 (0.19)	-0.1 (0.19)
LS平均值差異之95% CI		-0.74, -0.01	-0.54, 0.21	-0.49, 0.26
P值對比安慰劑		0.0427	0.3896	0.5344

【0208】 在整個12週投藥期間，相對於兩個較高劑量及安慰劑，在維司曲格5 mg劑量中觀測到GRS症狀總評分之清晰分離(圖17)。在12週投藥內未觀測到效果之急速減敏或減弱跡象。如所預期，在當受試者停止療法的第13週及第14週，症狀評分增加。

【0209】 圖18至圖25說明藉由GRS總評分顯示維司曲格對比安慰劑投藥在減少、改善及緩解、減輕、治療與胃輕癱相關聯之症狀中之功效的結果。各子群之LS平均值差異係基於重複量測混合效應模型計算的，其中每週GCSI總評分中自基線之變化作為因變數，治療、胃輕癱型(糖尿病性對比特發性)、GE測試時間(歷史對比預期)、基線GCSI總評分、時間、子群變數、治療與時間之相互作用、根據時間之基線GCSI總評分、根據

子群變數之治療、根據子群變數之時間及根據子群變數根據時間之治療作為固定效應，受試者部位內使用非結構化共變數結構之隨機效應。

【0210】

2.7 GRS之心理評估

總而言之，232個受試者用於GRS之心理評估。在進行初始心理審查之後，4個項目自GRS之評分中移除且另一項目自一個域移動至另一域。便秘域歸因於解釋問題而經移除。後續心理分析針對剩餘6個GRS域建立一維及恰當的擬合。

【0211】 GRS因數1 (亦彙總評分1)包含飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛及上腹灼熱域，而GRS因數2 (亦彙總評分2)包含噁心及嘔吐域。基線資料之項目及尺度心理量測揭露不需要對該等項目進行特殊加權。基線資料之項目及尺度層級心理量測揭露所有域及彙總評分之較強結果，除了略微高於嘔吐域之方差評分之預期等值以外。飽脹/早期飽食感域具有低測試-再測試可靠性，其可為症狀之特性。

【0212】 在心理評估之後，使用兩個彙總評分來彙總GRS：彙總評分1組合飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛及上腹灼熱域，且彙總評分2組合噁心及嘔吐域。儘管相對於彙總評分2，在彙總評分1中觀測到較大效果，如個體症狀域中所述，其中噁心及嘔吐係在維司曲格治療之情況下受最小影響的症狀域，但在此兩種症狀中注意到改善趨勢。

【0213】 對於第4週之彙總評分1，維司曲格5 mg相比於ITT分析集之安慰劑顯示出-0.4分之統計學上顯著的LS平均差(95% CI：-0.72、-0.08；p=0.0143)；數值效應在第12週(療法結束時)保持不變(-0.4分，95% CI：-0.75、0.01；p=0.0536)。(表11)

【0214】 對於彙總評分2，相比於安慰劑，在第12週觀測到具有-0.2分之LS平均差的數值趨勢(95% CI：-0.43、0.03；p=0.0841) (表9)。

【0215】 此等症狀隨維司曲格5 mg之變化在受試者水平上顯著，且表示在自嚴重症狀至中度/輕度症狀或自中度至輕度/無症狀的總症狀負荷水平中自基線變化大於1至1.5分。

表11.每週GRS彙總評分1中自基線及安慰劑之LS平均值變化彙總(ITT群體)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
第4週GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.9 (0.12)	-1.3 (0.11)	-1.1 (0.12)	-0.8 (0.12)
LS平均值差異(SE)		-0.4 (0.16)	-0.2 (0.17)	0.0 (0.17)
LS平均值差異之95% CI		-0.72, -0.08	-0.58, 0.08	-0.28, 0.37
P值對比安慰劑		0.0143	0.0827	0.8599
第8週GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.1 (0.13)	-1.4 (0.13)	-1.2 (0.14)	-1.1 (0.13)
LS平均值差異(SE)		-0.3 (0.18)	-0.1 (0.19)	-0.1 (0.18)
LS平均值差異之95% CI		-0.69, 0.03	-0.55, 0.19	-0.46, 0.27
P值對比安慰劑		0.0684	0.4350	0.6191
第12週GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.1 (0.14)	-1.5 (0.13)	-1.3 (0.15)	-1.2 (0.14)
LS平均值差異(SE)		-0.4 (0.19)	-0.2 (0.2)	-0.1 (0.2)
LS平均值差異之95% CI		-0.75, -0.01	-0.61, 0.18	-0.47, 0.30
P值對比安慰劑		0.0536	0.2920	0.6637

表12.每週GRS彙總評分2中自基線及安慰劑之LS平均值變化彙總(ITT群體)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格5mg (N=59)	維司曲格15mg (N=53)	維司曲格30 mg (N=57)
第4週GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.7 (0.09)	0.8 (0.08)	-0.7 (0.09)	-0.6 (0.09)
LS平均值差異(SE)		-0.1 (0.12)	-0.0 (0.12)	0.1 (0.12)
LS平均值差異之95% CI		-0.38, -0.09	-0.26, 0.23	-0.19, 0.29
P值對比安慰劑		0.0143	0.0827	0.8599
第8週GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.8 (0.09)	-0.9 (0.09)	-0.8 (0.10)	-0.8 (0.09)
LS平均值差異(SE)		-0.1 (0.13)	-0.0 (0.13)	-0.0 (0.13)
LS平均值差異之95% CI		-0.69, 0.03	-0.55, 0.19	-0.46, 0.27
P值對比安慰劑		0.3705	0.9095	0.9507
第12週GRS PRO因數2自基線之變化				

	安慰劑 (N=59)	維司曲格5mg (N=59)	維司曲格15mg (N=53)	維司曲格30 mg (N=57)
LS平均值(SE)	-0.8 (0.08)	-1.0 (0.08)	-0.9 (0.09)	-1.0 (0.08)
LS平均值差異(SE)		-0.2 (0.12)	-0.1 (0.12)	-0.2 (0.12)
LS平均值差異之95% CI		-0.43, -0.03	-0.03, 0.18	-0.40, 0.070
P值對比安慰劑		0.0841	0.6118	0.1638

【0216】 在整個12週治療期，在相對於較高劑量及相對於安慰劑之維司曲格5 mg組中觀測到GRS彙總評分1及GRS彙總評分2之清晰分離。在12週治療內未觀測到效果之急速減敏或減弱跡象。在當受試者停止療法的第13週及第14週，症狀評分略微增加。

【0217】

2.8 個體症狀域之變化

當在整個個體症狀域中查看症狀時，維司曲格5 mg引起GRS之每一症狀域之改善(參見圖26至圖28)。

【0218】 圖26至圖28說明藉由GRS分量表評分顯示維司曲格對比安慰劑投藥在減少及緩解與胃輕癱相關聯之症狀中之功效之結果。LS平均值差異係基於重複量測混合效應模型計算的，其中每週GRS總評分中自基線之變化作為因變數，治療、胃輕癱型(糖尿病性對比特發性)、GE測試時間(歷史對比預期)、基線分量表評分、時間、治療與時間之相互作用、使用非結構化共變數結構之基線。

【0219】 如圖26至圖28中所展示，儘管噁心及嘔吐具有最小基線且因此具有最小治療效果，但在這兩個症狀域中存在改善趨勢。

【0220】 GRS總評分變化主要由餐後飽脹/早期飽食感、腹脹及上腹痛域驅動，維司曲格可經由5-HT4受體複合物對該三個症狀域具有直接機制。5 mg劑量組之基線變化在第一週內觀測到，且持續改善至第6週至第8週穩定，一般而言，直至第12週，每一症狀之療法結束。一個出人意料

的結果係如經由上腹痛之較大減少觀測到5 mg劑量之維司曲格對減少內臟過敏之效果。

【0221】 觀測到症狀之改善，其與子群特發性及糖尿病性無關(圖26至圖27)。儘管在特發性組中觀測到相對於安慰劑之較高變化，但此差異完全由兩個子群之間的安慰劑反應之差異驅動。儘管對於維司曲格5 mg之LS平均值自基線之變化為糖尿病性1.3分及特發性1.3分，但各群組具有不同安慰劑變化，其中糖尿病性症狀減少1.0分及特發性0.8分。

【0222】 在受試者中藉由基線GCSI評分觀測到略微較高的治療效果，但差異小且可歸因於在較高基線評分下之更多變化潛力。當經由胃排空嚴重程度之透鏡查看GRS總變化時，該嚴重程度列舉在圖23中如輕度、中度及嚴重，即使樣本大小較小，但對於更嚴重受試者可觀測到較大反應。

【0223】 另外，對於接受維司曲格5之受試者在第4週及第12週GRS症狀之比較顯示，在第4週及第12週，藉由GRS分量表評分量測之受試者相比於安慰劑偏愛維司曲格。

【0224】 對GRS因數1及GRS因數2之另一分析顯示相比於安慰劑良好評分分別增加16%及20%(參見表13)。

表13.GRS因數1及GRS因數2與安慰劑之比較

	安慰劑	維司曲格5 mg	差異
GRS因數1	37%	53%	16%
GRS因數2	33%	53%	20%

因數1：飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛及上腹灼熱

因數2：噁心及嘔吐

【0225】

2.9 糖尿病性胃輕癱群體之彙總評分1

彙總評分1在受糖尿病性胃輕癱影響之患者組中評估。結果報導在表14中。

表14.糖尿病性胃輕癱群體之彙總評分1

	安慰劑 (N=31)	維司曲格 5 mg (N=30)	維司曲格 15 mg (N=29)	維司曲格 30 mg (N=26)
第4週新的GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.9 (0.16)	-1.2 (0.16)	-1.2 (0.16)	-0.8 (0.17)
LS平均值差異(SE)		-0.3 (0.22)	-0.2 (0.23)	0.1 (0.23)
LS平均值差異之95% CI		-0.72, 0.16	-0.66 , 0.23	-0.36, 0.55
p值對比安慰劑		0.2156	0.3506	0.6876
第8週新的GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.2 (0.18)	-1.4 (0.18)	-1.2 (0.19)	-1.2 (0.19)
LS平均值差異(SE)		-0.2 (0.25)	0.0 (0.26)	0.0 (0.26)
LS平均值差異之95% CI		-0.70, 0.28	-0.50, 0.51	-0.50, 0.52
p值對比安慰劑		0.3959	0.9828	0.9803
第12週新的GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.3 (0.19)	-1.5 (0.19)	-1.3 (0.20)	-1.3 (0.20)
LS平均值差異(SE)		-0.2 (0.27)	0.0 (0.27)	-0.1 (0.27)
LS平均值差異之95% CI		-0.77, 0.27	-0.53 , 0.54	-0.60, 0.49
p值對比安慰劑		0.3502	0.9868	0.8451

【0226】 用於糖尿病性胃輕癱子群之維司曲格5 mg與安慰劑之間存在明顯差異。

【0227】

2.10 糖尿病性胃輕癱群體之彙總評分2

彙總評分2在受糖尿病性胃輕癱影響之患者組中評估。結果報導在表15中。

表15.糖尿病性胃輕癱群體之彙總評分2

	安慰劑 (N=31)	維司曲格 5 mg (N=30)	維司曲格 15 mg (N=29)	維司曲格 30 mg (N=26)
第4週新的GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.8 (0.12)	-0.8 (0.12)	-0.7 (0.12)	-0.6 (0.13)
LS平均值差異(SE)		-0.0 (0.16)	0.1 (0.17)	0.1 (0.17)
LS平均值差異之95% CI		-0.35 , 0.30	-0.20, 0.46	-0.19, 0.48
p值對比安慰劑		0.8984	0.4267	0.3901
第8週新的GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.9 (0.13)	-0.9 (0.12)	-0.6 (0.13)	-0.8 (0.13)

	安慰劑 (N=31)	維司曲格 5 mg (N=30)	維司曲格 15 mg (N=29)	維司曲格 30 mg (N=26)
LS平均值差異(SE)		0.0 (0.18)	0.3 (0.18)	0.1 (0.18)
LS平均值差異之95% CI		-0.32, 0.37	-0.08, 0.63	-0.26, 0.46
p值對比安慰劑		0.8907	0.1314	0.5879
第12週新的GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.9 (0.12)	-1.0 (0.11)	-0.8 (0.12)	-1.1 (0.12)
LS平均值差異(SE)		-0.1 (0.16)	0.1 (0.17)	-0.2 (0.17)
LS平均值差異之95% CI		-0.46, 0.18	-0.19, 0.47	-0.51, 0.15
p值對比安慰劑		0.3959	0.3934	0.2828

【0228】 當相比於安慰劑時，僅5 mg維司曲格組顯示出相似趨勢；當相比於安慰劑時，15 mg及30 mg維司曲格群組未顯示出惡化效果。

【0229】

2.11 特發性胃輕癱群體之彙總評分1

彙總評分1在受特發性胃輕癱影響之患者組中評估。結果報導在表16中。

表16.特發性胃輕癱群體之彙總評分1

	安慰劑 (N=28)	維司曲格 5 mg (N=29)	維司曲格 15 mg (N=24)	維司曲格 30 mg (N=31)
第4週新的GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.8 (0.17)	-1.3 (0.16)	-1.2 (0.18)	-0.8 (0.16)
LS平均值差異(SE)		-0.5 (0.23)	-0.4 (0.25)	-0.0 (0.23)
LS平均值差異之95% CI		-0.98, -0.06	-0.86, 0.12	-0.50, 0.43
p值對比安慰劑		0.0265	0.1335	0.8819
第8週新的GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.9 (0.19)	-1.4 (0.18)	-1.3 (0.20)	-1.1 (0.18)
LS平均值差異(SE)		-0.4 (0.26)	-0.4 (0.28)	-0.2 (0.26)
LS平均值差異之95% CI		-0.96, 0.06	-0.91, 0.18	-0.71, 0.33
p值對比安慰劑		0.0863	0.1916	0.4696
第12週新的GRS PRO因數1自基線之變化				
LS平均值(SE)	-1.0 (0.20)	-1.5 (0.19)	-1.4 (0.22)	-1.1 (0.19)
LS平均值差異(SE)		-0.5 (0.28)	-0.4 (0.29)	-0.1 (0.28)
LS平均值差異之95% CI		-1.04, 0.05	-1.00, 0.15	-0.66, 0.43
p值對比安慰劑		0.0741	0.1462	0.6751

【0230】 與對糖尿病性子群之ITT分析相反，5及15 mg維司曲格兩個群組顯示相似功效，而在ITT及糖尿病性子群中僅5 mg劑量顯示出功效

大於安慰劑。

【0231】

2.12 特發性胃輕癱群體之彙總評分2

彙總評分2在受特發性胃輕癱影響之患者組中評估。結果報導在表17中。

表17.特發性胃輕癱群體之彙總評分2

	安慰劑 (N=28)	維司曲格 5 mg (N=29)	維司曲格 15 mg (N=24)	維司曲格 30 mg (N=31)
第4週新的GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.6 (0.12)	-0.9 (0.12)	-0.8 (0.13)	-0.7 (0.12)
LS平均值差異(SE)		-0.3 (0.17)	-0.2 (0.18)	-0.0 (0.17)
LS平均值差異之95% CI		-0.61, 0.07	-0.53, 0.20	-0.38, 0.30
p值對比安慰劑		0.1195	0.3698	0.7987
第8週新的GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.7 (0.13)	-0.9 (0.13)	-0.9 (0.14)	-0.8 (0.13)
LS平均值差異(SE)		-0.3 (0.18)	-0.2 (0.19)	-0.1 (0.18)
LS平均值差異之95% CI		-0.61, 0.11	-0.62, 0.14	-0.47, 0.24
p值對比安慰劑		0.1710	0.2079	0.5286
第12週新的GRS PRO因數2自基線之變化				
LS平均值(SE)	-0.7 (0.12)	-1.0 (0.12)	-1.0 (0.13)	-0.9 (0.12)
LS平均值差異(SE)		-0.3 (0.17)	-0.3 (0.18)	-0.2 (0.17)
LS平均值差異之95% CI		-0.60, 0.06	-0.62, 0.08	-0.48, 0.18
p值對比安慰劑		0.1138	0.1333	0.3671

【0232】 對於特發性胃輕癱組，在該時間內不存在效應之減弱且在12週投藥內無急速減敏跡象。

【0233】 無論子群組如何，在第4週觀測到彙總評分1及彙總評分2之改善。存在效果隨疾病嚴重程度增加而更大的趨勢。相比於具有較低基線GCSI總評分之彼等者(<3；無症狀至輕度症狀)，在具有較高基線GCSI總評分(≥3；中度至極嚴重症狀)之受試者中觀測到較大治療效果，當基於胃排空嚴重程度(輕度、中度及嚴重)考慮彙總評分變化時，在嚴重程度延遲受試者中觀測到較大反應。對不同男性及女性受試者未作出任何結論，

此係因為研究中男性受試者之數目較小。在個體症狀中，應考慮到較小的
大小。

【0234】 在個體症狀中，考慮到小的大小，針對若干子群之彙總評
分1觀測到標稱邊際顯著(<0.10)至統計學顯著(<0.05)。在第12週觀測到類
似趨勢。(圖26至圖35)。

【0235】

3.0 反應者分析之結果

每週反應者定義為自基線經歷臨床上相關症狀之變化的受試者。自
基線變化之反應臨限值或MCIO概述於表18中。

表18.在彙總評分及症狀域中自基線之變化的反應者臨限值

	積極反應 (症狀改善)	消極反應 (症狀惡化)
彙總評分1	-1.00	1.25
彙總評分2	-0.75	0.75
飽脹/早期飽食感	-1.00	1.25
腹脹	-0.75	1.00
上腹痛	-1.25	1.25
上腹灼熱	-1.00	1.25
噁心	-1.00	1.25
嘔吐	-0.50	0.50

【0236】 當查看12週治療期期間的症狀變化時，平均而言，受試者
在治療開始後大致6週實現且保持最大及穩定的反應。

【0237】 鑒於此等觀察結果，反應者係在12週中至少6週及治療最
後4週中至少3週為每週反應者的任何受試者。在彼週遺漏資料(丟棄)之受
試者定義為該週之無反應者。

【0238】

3.1 總評分1

接受維司曲格5 mg之受試者(54%)中大於一半符合彙總評分1之反應

者定義。維司曲格5 mg (LS比例：0.53)與安慰劑(LS比例：0.37)之間的反應者比例差值為16%，使受試者在ITT分析集之症狀中表現出持續臨床反應之可能性為1.9倍(表16)。對於每週反應者，自第1週至第14週，維司曲格5 mg具有高於安慰劑之反應率。維司曲格5 mg與安慰劑之間的差異在第1週至第4週及第9週係統計學上顯著的。

【0239】 在總體反應者及每週反應者彙總中觀測到反比劑量-反應趨勢，當劑量增加時，反應率降低。

表19.彙總評分1之積極反應者之最小平方比例(ITT分析集)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
12週(第1週至第12週)中至少6週之反應者				
反應者，n (%)	22 (0.17)	33 (55.9)	26 (49.1)	27 (47.4)
LS比例(SE)	0.37 (0.06)	0.54 (0.07)	0.49 (0.07)	0.44 (0.07)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	2.0	1.6	1.3
p值對比安慰劑	-	0.0691	0.2126	0.4518
12週(第1週至第12週)中至少6週及至少3週(第9週至第12週)之反應者				
反應者，n (%)	22 (37.3)	32 (54.2)	24 (45.3)	27 (47.4)
LS比例(SE)	0.37 (0.06)	0.53 (0.07)	0.45 (0.07)	0.44 (0.07)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	1.9	1.4	1.3
p值對比安慰劑	-	0.1044	0.4002	0.4680

【0240】

3.2 彙總評分2

如同彙總評分1，接受維司曲格5 mg之受試者中大於一半(54%)符合彙總評分2之反應者定義。維司曲格5 mg (LS比例：0.53)與安慰劑(LS比例：0.33)之間的反應者比例差值為20%，使受試者在ITT分析集之症狀中表現出持續臨床反應之可能性為2.2倍(表20)。對於每週反應者，維司曲格5 mg自第1週至第14週具有高於安慰劑之反應率。5-mg維司曲格組與安慰劑組結果之間的差異在第2週、第3週、第7週、第10週及第12週係在統計學上顯著的。

表20.彙總評分2之積極反應者之最小平方比例(ITT分析集)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
12週(第1週至第12週)中至少6週之反應者				
反應者，n (%)	24 (40.7)	34 (57.6)	27 (50.9)	29 (50.9)
LS比列(SE)	0.41 (0.07)	0.57 (0.07)	0.51 (0.07)	0.47 (0.07)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	1.9	1.5	1.3
p值對比安慰劑	-	0.0940	0.2861	0.5076
12週(第1週至第12週)中至少6週及至少3週(第9週至第12週)之反應者				
反應者，n (%)	20 (33.3)	32 (54.2)	23 (43.4)	28 (49.1)
LS比列(SE)	0.33 (0.06)	0.53 (0.07)	0.43 (0.07)	0.45 (0.07)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	2.2	1.5	1.6
p值對比安慰劑	-	0.0397	0.3235	0.2167

【0241】 在兩個關鍵子群(糖尿病性及特發性)中觀測到反應速率之改善。彙總評分1 (1.8至2.0)之2個子群之間的治療效果之差異(維司曲格/安慰劑之奇數比率[OR])相似，但在彙總評分2之糖尿病性對比特發性子群(分別為2.3至2.6對比1.6至1.9)中較高。

【0242】

3.3 胃輕癱子群

在糖尿病性胃輕癱子群中，對於彙總評分1，相比於安慰劑組37% (OR：1.8 [p= 0.2871])，5-mg維司曲格組之反應者之LS比例為51%。

表21.彙總評分1之積極反應者之最小平方比例(糖尿病性胃輕癱群體)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
可評估N	31	30	29	26
反應者，n (%)	12 (38.7)	16 (53.3)	13 (44.8)	13 (50.0)
LS比例(SE)	0.37 (0.09)	0.51 (0.09)	0.44 (0.09)	0.48 (0.10)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	1.8	1.3	1.6
p值對比安慰劑	-	0.2871	0.6021	0.4079

【0243】 對於彙總評分2，相比於安慰劑組33% (OR：2.6 [p = 0.0773])，5-mg維司曲格組之反應者之LS比例為56%。對於如概述於表22中之糖尿病性子群中之彙總評分2反應者，治療效果較大。

表22. 彙總評分2之積極反應者之最小平方比例(糖尿病性胃輕癱群體)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
可評估N	31	30	29	26
反應者，n (%)	11 (35.5)	18 (60.0)	10 (34.5)	13 (50.0)
LS比例(SE)	0.33 (0.08)	0.56 (0.10)	0.31 (0.09)	0.45 (0.10)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	2.6	0.9	1.7
p值對比安慰劑	-	0.0773	0.8690	0.3383

【0244】

3.4 特發性胃輕癱子群

在特發性胃輕癱子群中，對於彙總評分1，相比於安慰劑組中38%之受試者 (OR：2.0 [p = 0.2224])，5-mg維司曲格組中反應者之LS比例為54%。

表23. 彙總評分1之積極反應者之最小平方比例(特發性胃輕癱群體)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
可評估N	28	29	24	31
反應者，n (%)	10 (35.7)	16 (55.2)	11 (45.8)	14 (45.2)
LS比例(SE)	0.38 (0.09)	0.54 (0.09)	0.48 (0.11)	0.41 (0.09)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	2.0	1.5	1.1
p值對比安慰劑	-	0.2224	0.4937	0.8158

【0245】 對於彙總評分2，相比於安慰劑組中34%之受試者 (OR：1.9 [p = 0.2469])，5-mg維司曲格組中反應者之LS比例為50% (表21)。

表24. 彙總評分2之積極反應者之最小平方比例(特發性胃輕癱群體)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
可評估N	28	29	24	31
反應者，n (%)	9 (32.1)	14 (48.3)	13 (54.2)	15 (48.4)
LS比例(SE)	0.34 (0.09)	0.50 (0.10)	0.58 (0.11)	0.45 (0.09)
奇數比率(VEL/安慰劑)	-	1.9	2.7	1.6
p值對比安慰劑	-	0.2469	0.1039	0.3985

【0246】

3.5 胃排空試驗

總體而言，相比於所有3個維司曲格治療組，在第28天安慰劑組中平均GES滯溜結果較高(範圍：26.0%至81.2%)。

【0247】 在所有群組中平均GES滯溜結果隨時間推移降低，其中最少4小時滯溜結果發生在30-mg維司曲格組(9.5%)中。第28天之GES結果展示於表25中。

表25.第28天每小時GES滯溜之彙總(ITT分析集)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
1小時滯溜(%)				
可評估，n	23	23	19	21
平均值(SD)	81.2 (12.0)	71.6 (15.9)	65.3 (24.6)	68.8 (14.6)
中位值	84.0	78.0	70.0	64.0
01，03	70.0, 90.0	65.0, 81.4	50.4, 85.0	60.0, 81.9
最小值，最大值	59.7, 98.1	29.0, 95.0	-5.0, 92.0	43.3, 98.0
LS平均值(SE)	78.5 (5.2)	68.4 (4.4)	61.0 (5.7)	66.3 (5.6)
LS平均值差異(SE)	-	-10.2 (5.3)	-17.5 (5.6)	-12.3 (5.8)
LS平均值差異之95% CI	-	-20.8, 0.4	-28.7, -6.4	-23.8, -0.7
p值對比安慰劑	-	0.0597	0.0025	0.0374
2小時滯溜(%)				
可評估，n	23	23	19	21
平均值(SD)	62.2 (18.0)	43.3 (23.2)	40.8 (30.7)	40.6 (20.0)
中位值	67.5	42.0	37.6	38.0
01，03	53.0, 75.7	20.0, 60.3	13.0, 66.0	29.0, 56.0
最小值，最大值	20.5, 84.5	12.0, 84.0	0.7, 95.0	5.0, 76.0
LS平均值(SE)	59.7 (5.3)	41.9 (4.7)	36.1 (5.5)	37.2 (5.4)
LS平均值差異(SE)	-	-17.9 (7.0)	-23.7 (7.3)	-22.5 (7.4)
LS平均值差異之95% CI	-	-31.8, -4.0	-38.2, -9.2	-37.3, -7.9
p值對比安慰劑	-	0.0123	0.0017	0.0031
3小時滯溜(%)				
可評估，n	16	15	11	20
平均值(SD)	45.7 (19.7)	22.4 (22.0)	17.0 (18.4)	17.9 (14.2)
中位值	45.1	19.0	3.7	12.0
01，03	32.0, 61.0	5.7, 35.0	3.0, 34.1	7.5, 26.5
最小值，最大值	7.0, 78.0	0.0, 69.0	1.0, 53.0	1.3, 47.0
LS平均值(SE)	45.5 (4.6)	23.1 (4.5)	26.2 (4.9)	19.7 (4.8)
LS平均值差異(SE)	-	-22.5 (6.3)	-19.3 (6.7)	-25.9 (6.6)
LS平均值差異之95% CI	-	-35.1, -9.9	-32.6, -6.1	-39.1, -12.6
p值對比安慰劑	-	0.0007	0.0048	0.0002
4小時滯溜(%)				
可評估，n	23	23	20	21

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
平均值(SD)	26.0 (18.1)	10.6 (14.6)	10.8 (20.6)	9.5 (13.2)
中位值	23.3	3.1	2.3	3.1
01, 03	8.1, 44.0	1.0, 16.0	1.0, 14.5	1.6, 12.0
最小值, 最大值	0.0, 55.0	0.0, 60.0	0.0, 90.0	0.0, 45.0
LS平均值(SE)	29.5 (4.0)	13.4 (3.9)	16.1 (4.2)	12.4 (4.3)
LS平均值差異(SE)	-	-16.1 (5.0)	-13.4 (5.2)	-17.2 (5.4)

表26.第28天每小時GES滯溜之彙總(ITT分析集)

	安慰劑 (N=59)	維司曲格 5 mg (N=59)	維司曲格 15 mg (N=53)	維司曲格 30 mg (N=57)
LS平均值差異之95% CI	-	-26.0, -6.2	-23.9, -3.0	-27.8, -6.5
p值對比安慰劑	-	0.0017	0.0123	0.0020

【0248】 GES嚴重程度自篩檢之變化概述於表27中。在第4小時時比較基線及第28天之GES值，相比於安慰劑治療組中30%惡化，維司曲格治療組中僅3%受試者惡化。

表27.GES嚴重程度自篩檢之變化(ITT分析集)

基線後：第28天						
	基線值	<10	10, <20	20, <35	35	總計
安慰劑 (N = 23)	10, <20	0	0	7	0	7
	20, <35	0	0	8	0	8
	35	0	0	8	0	8
	總計	0	0	23	0	23
VEL 5 mg (N = 23)	10, <20	3	4	0	0	7
	20, <35	4	4	0	0	8
	35	3	5	0	0	8
	總計	10	13	0	0	23
VEL 15 mg (N = 20)	10, <20	2	-	2	0	5
	20, <35	4	0	-	0	5
	35	7	1	2	0	10
	總計	13	2	5	0	20
VEL 30 mg (N = 21)	10, <20	6	0	0	0	6
	20, <35	8	0	0	0	8
	35	1	6	0	0	7
	總計	15	6	0	0	21

【0249】

3.6 胃排空中功效之彙總

對在篩檢期間進行GES之受試者之子集評估胃排空之變化且完成第

28天之GES (各治療組內受試者中大約一半)的繼發性終點進行評估。結果概述於表28中。

【0250】 安慰劑組中所有受試者在第28天進行延遲，其中尚未對其胃延遲進行正常化。正常化定義為不滿足胃延遲之準則(藉由GES在第4小時>10%滯溜)。相比而言，使用第4小時評估，所有3個劑量水平之維司曲格引起胃功能正常之受試者之顯著且引起注意的比例，針對5-mg、15-mg及30-mg維司曲格群組分別為44%、65%及71%之受試者。

表28.胃排空閃爍攝影術第4小時滯溜百分比之彙總(在第28天閃爍攝影術下之受試者子集)

	安慰劑 (N = 23)	VEL 5 mg (N = 23)	VEL 15 mg (N = 20)	VEL 30 mg (N = 21)
LS平均值自基線之變化(SE)，n (%)	29.5 (4.0)	13.4 (3.9)	16.1 (4.2)	12.4 (4.3)
第4小時GES正常延遲(<10%)，n (%)	0	10 (43.5)	13 (65.0)	15 (71.4)
第4小時GES輕度延遲(≥10, <20%)，n (%)	0	13 (56.5)	2 (10.0)	6 (28.6)
第4小時GES中度延遲(≥20, <35%)，n (%)	23 (100.0)	0	5 (25.0)	0
第4小時GES嚴重延遲(≥35%)，n (%)	0	0	0	0
p值對比安慰劑		<0.0001	<0.0001	<0.0001

【0251】

4.0 安全性分析

【0252】

4.1 不良事件

治療引發之不良事件之概述提供於表29中。治療引發之不良事件在各治療組中至少50%之受試者中經報導；在30 mg維司曲格組中比例最低(50.0%)。許多不良事件係輕度的且與研究藥物不相關。導致研究藥物之中止的不良事件之發病率低，且在研究期間無治療引發之不良事件導致死亡。歸因於中度不良事件或嚴重不良事件以及被認為可能與研究藥物相關

的不良事件之頻率，維司曲格5 mg導致研究藥物中止之最低頻率。

表29.治療引發之不良事件之總體概述

	安慰劑 (N = 23)	VEL 5 mg (N = 23)	VEL 15 mg (N = 20)	VEL 30 mg (N = 21)
LS平均值自基線之變化(SE)，n (%)	29.5 (4.0)	13.4 (3.9)	16.1 (4.2)	12.4 (4.3)
第4小時GES正常延遲(<10%)，n (%)	0	10 (43.5)	13 (65.0)	15 (71.4)
第4小時GES輕度延遲(≥10, <20%)，n (%)	0	13 (56.5)	2 (10.0)	6 (28.6)
第4小時GES中度延遲(≥20, <35%)，n (%)	23 (100.0)	0	5 (25.0)	0
第4小時GES嚴重延遲(≥35%)，n (%)	0	0	0	0
p值對比安慰劑		<0.0001	<0.0001	<0.0001

【0253】

4.2 研究安全性及耐受性

對患有特發性或糖尿病性胃輕癱之232個受試者中之全部投與至少一個劑量之維司曲格。DIGEST I研究中無顯著不良事件經報導。

【0254】 非臨床及臨床資料支持維司曲格治療胃輕癱之潛能。由於維司曲格係高選擇性5-HT₄受體促效劑，其中5-HT₄受體對比5-HT₃受體具有高3,000倍之內在活性，且對比其他血清素激導性受體次型具有高70倍之內在活性，與待使用維司曲格觀測之其他5-HT次型相關聯之不良反應的可能性低。維司曲格具有較低的脫靶效應風險，其對冠狀動脈張力(包括人類之多個物種)或血小板凝集無影響。

【0255】 維司曲格通常具有較佳耐受性，無基於所收集資料之安全信號跡象。已證實維司曲格對特發性及糖尿病性兩種受試者之胃輕癱的所有主要症狀有改善。在12週療法中未觀測到治療效果之急速減敏或減弱跡象，此暗示維司曲格可對胃輕癱症狀提供第一慢性維持療法。

【0256】 維司曲格提供為胃輕癱患者提供穩定的每日一次經口選擇方案的機會，以改善其症狀、胃延遲及總體生活品質且可能減小與疾病狀

態相關聯之總體死亡率。

【0257】 總體而言，用維司曲格治療引起胃輕癱之所有核心症狀的數值改善：飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱、噁心及嘔吐。在GCSI-24H及GRS PRO之大部分症狀域中觀測到反比劑量反應，其中相比於15-mg及30-mg劑量群組，5-mg組之症狀具有最大減少。亦在彙總評分中觀測到反比劑量反應模式。對於彙總評分，僅5-mg劑量相對於安慰劑顯示出標稱的統計改善。

【0258】 相比於安慰劑(指示主要終點)，維司曲格5 mg在第4週GCSI-24H總評分(-0.4分[95% CI:-0.75， -0.03；p =0.0327])中顯示出在統計學上標稱的顯著差異(減少表示改善)。在第12週，相比於安慰劑，減少係在數值上的(-0.3分[95% CI： -0.73， 0.10；p = 0.1331])。

【0259】 相比於安慰劑，維司曲格5 mg在第4週GRS彙總評分1 (-0.4分[95% CI： -0.72， -0.08；p = 0.0143])中顯示出在統計學上標稱的顯著差異。數值效果在第12週(療法結束時)保持不變(-0.4分[95% CI： -0.75， 0.01；p = 0.0536])。相比於安慰劑，維司曲格5 mg在第4週GRS彙總評分2 (-0.1分[95% CI： -0.38， 0.09；p =0.2240])中顯示出數值差異。在第12週，相比於安慰劑，觀測到數值減少(-0.2分[95% CI： -0.43， 0.03；p = 0.0841])。

【0260】 此外，5及15 mg每日劑量之維司曲格顯示出GCSI-24H總評分之較大分值減少，其表示患者之特發性子群具有比糖尿病性子群較大的有效性。已在特發性子群中5 mg治療後14週觀測到0.3分減少，且已在15 mg治療後8週觀測到0.3分減少。

【0261】 藉由分析GRS彙總評分，相比於安慰劑之37%，對於GRS

彙總評分1，維司曲格5-mg組具有53%之反應者速率(定義為對於12週中至少6週及治療最後4週中之至少3週，具有自基線至少1分改善)，導致比例差值中16%之改善或1.9之奇數比率(亦即，在維司曲格5 mg之受試者上觀測到臨床上症狀評分之相關減少的可能性是在ITT分析集之安慰劑上的1.9倍)。類似地，對於GRS彙總評分2，維司曲格5-mg組與安慰劑組之間的比例(反應率)差值為20%，其中已證實受試者在臨床上症狀評分之相關減少的可能性相對於ITT分析集之安慰劑為2.2倍。反應者比例的差異為在數值上的且在統計學上不支持穩定推斷。

【0262】 維司曲格5 mg顯示出以下症狀之改善：餐後飽脹、早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱、噁心及嘔吐。在5 mg維司曲格組中，每一症狀自基線之變化在第一週內觀測到且持續改善至第6週，穩定直至第12週(療法結束時)。未觀測到急速減敏效應。儘管在相對於彙總評分2之彙總評分1中觀測到較大效果，如個體症狀域中所述，其中噁心及嘔吐係可能歸因於此等域中低基線評分而受最小影響的症狀域，但在此兩種症狀中注意到改善趨勢。

【0263】 在兩個關鍵子群(糖尿病性胃輕癱及特發性胃輕癱)中觀測到症狀之改善。各治療組的GRS彙總評分1自基線之變化在子群之間未顯示出不同(糖尿病性組-1.5分且特發性組-1.5分)。在彙總評分2中觀測到類似模式，其中相比於安慰劑組，維司曲格群組自基線的變化無最小差異。然而，儘管在安慰劑反應中觀測到相對於特發性子群具有較大安慰劑反應之糖尿病性子群的差異，導致特發性子群具有較高治療效果，但在2個子群之間基線或自基線之變化不存在差異。

【0264】 總體而言，對於由GES標準限定且具有可評估之第28天

GES評估之受試者，第4小時滯溜百分比(LS平均值[$\pm$ SE])在安慰劑組(29.5% [4.0%])中相比於維司曲格治療組(範圍：以劑量依賴型方式為12.4% [4.3%]至16.1% [4.2%])更高，進而表示在第28天安慰劑組中之胃延遲相對於維司曲格組更高。所有3個劑量水平之維司曲格顯示出胃排空之正常化，其定義為相比於安慰劑(0%)在統計學上較高數目之受試者中4小時胃滯溜百分比 $<10\%$ (以劑量依賴型方式為44%-71%)。

【0265】 雖然本發明已參考其特定態樣或實施例進行描述，但一般熟習此項技術者應瞭解，可在不偏離本發明之真實精神及範疇之情況下進行各種變化或可代入等效物。另外，在由適用之專利狀況及規定允許之程度上，本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案以全文引用之方式併入本文中，該引用之程度如同將各文件單獨地以引用之方式併入本文中一般。



201909896

【發明摘要】

【中文發明名稱】

利用維司曲格 (VELUSETRAG) 治療胃輕癱症狀之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING SYMPTOMS OF GASTROPARESIS
USING VELUSETRAG

【中文】

本發明係關於用於治療人類患者之所有胃輕癱症狀之方法及醫藥組合物，該方法包含向該人類患者投與約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天之間或約5毫克/天的維司曲格或其醫藥學上可接受之鹽。

【英文】

The present invention relates to methods and pharmaceutical compositions for treatment of all symptoms of gastroparesis in a human patient, the method comprising administering to the human patient between about 0.5 mg/day to about 30 mg/day, about 0.5 mg/day to about 15 mg/day, about 0.5 mg/day to about 5 mg/day, or about 5 mg/day, of velusetrag or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

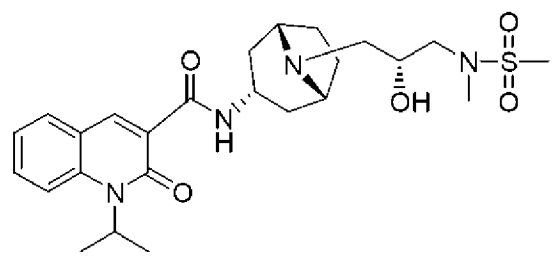
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種1-異丙基-2-側氧基(oxo)-1,2-二氫喹啉-3-羧酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-羥基-3-(甲磺醯基-甲基-胺基)丙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺(維司曲格)(velusetrag)或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係製造用於治療與糖尿病性或特發性胃輕癱人類患者之相關症狀之藥物，其中約0.5毫克/天至約30毫克/天、約0.5毫克/天至約15毫克/天、約5至約30毫克/天、約5毫克/天至約15毫克/天、約0.5毫克/天至約5毫克/天或約5毫克/天之1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-羥基-3-(甲磺醯基-甲基-胺基)丙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺(維司曲格)或其醫藥學上可接受之鹽用於投與該人類患者。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該醫藥學上可接受之鹽係鹽酸鹽。

【第3項】

如請求項1之用途，其中維司曲格呈結晶形式及/或水合形式。

【第4項】

如請求項1之用途，其中該患者患有延遲之胃腸排空(GE)。

【第5項】

如請求項1之用途，其中與胃輕癱相關之症狀選自：噁心、嘔吐、餐後飽脹、早期飽食感、腹脹(bloating)、上腹痛、有或無灼熱之胃回流、及排便(bowel movements)及其各種組合。

【第6項】

如請求項1之用途，其中該藥物投與至少四週。

【第7項】

如請求項1之用途，其中該藥物投與至少十二週。

【第8項】

如請求項1之用途，其中該等症狀使用胃輕癱主要症狀指數(GCSI)及/或胃輕癱等級量表(GRS)來量測。

【第9項】

如請求項1之用途，其中症狀變化發生在症狀嚴重程度，自嚴重至中度症狀及自中度至輕度症狀為大於1至1.5分(point)之值。

【第10項】

如請求項1之用途，其中維司曲格在一或多個症狀減少中之功效不與胃排空相關。

【第11項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，第4週GCSI總評分中之症狀減少為0.4或高於0.4。

【第12項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量5 mg維司曲格在第4週高於0.6分。

【第13項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量5 mg維司曲格在第8週高於0.6分。

【第14項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量5 mg維司曲格在治療時間保持不變。

【第15項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，糖尿病性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量5 mg維司曲格在第4週高於0.2分。

【第16項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，糖尿病性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量5 mg維司曲格在第8週高於0.1分。

【第17項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，糖尿病性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量5 mg維司曲格在治療時間保持不變。

【第18項】

如請求項1之用途，其中相比於安慰劑，糖尿病性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量30 mg維司曲格在第14週高於0.1分。

【第19項】

如請求項1之用途，其中在0.5至30 mg維司曲格之每日劑量，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化高於糖尿病性患者。

【第20項】

如請求項1之用途，其中相比於糖尿病性患者，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量5 mg維司曲格在第14週高於0.3分。

【第21項】

如請求項1之用途，其中相比於糖尿病性患者，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量15 mg維司曲格在第8週高於0.3分。

【第22項】

如請求項1之用途，其中相比於糖尿病性患者，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量15 mg維司曲格在第12週高於0.2分。

【第23項】

如請求項1之用途，其中相比於糖尿病性患者，特發性患者之每日及7天平均綜合GCSI-24 H評分中自基線之變化為每日劑量15 mg維司曲格在第14週高於0.1分。

【第24項】

如請求項1之用途，其中在該治療時間內，維司曲格之投與在該GRS個別組分中提供自基線至少1分之改善。

【第25項】

如請求項1之用途，其中該等症狀係飽脹/早期飽食感、腹脹、上腹痛、上腹灼熱或其各種組合，相比於安慰劑，GRS總評分高於0.4。

【第26項】

如請求項1之用途，其中症狀GRS總評分自基線之變化係於自嚴重症狀至中度/輕度症狀或自輕度至中度症狀之總症狀負荷水平。

【第27項】

如請求項1之用途，其中用維司曲格或其醫藥學上可接受之鹽治療該人類患者不引起高血糖症之顯著增加。

【第28項】

如請求項1之用途，其中用維司曲格或其醫藥學上可接受之鹽治療該人類患者不引起血液中葡萄糖的顯著增加。

【第29項】

如請求項1之用途，其中該藥物係經口、非經腸、經頰、舌下、經直腸、腹膜內或氣管內投與。

【第30項】

如請求項29之用途，其中該非經腸投與係藉由輸注、注射或植入。

【第31項】

如請求項29之用途，其中該非經腸投與為經皮。

【第32項】

如請求項31之用途，其中該經皮投與為皮下、肌肉內、靜脈內、經皮或藉由植入。

【第33項】

如請求項29之用途，其中該藥物係以液體、膠囊、錠劑、咀嚼錠劑或可溶膜之形式經口投與。

【第34項】

如請求項29之用途，其中該藥物係以液體、固體或凝膠之形式非經

腸投與。

【第35項】

如請求項1之用途，其中該藥物與或不與食物一起經口服用。

【第36項】

一種套組，其包含使用及用劑(dosing)說明在包含維司曲格的醫藥產品之藥品說明書上。

【第37項】

如請求項36之套組，其包含投與該維司曲格1週、2週、4週、8週、12週或更長時間的說明。

【第38項】

如請求項37之套組，其中維司曲格係以0.5 mg至30 mg之量標記用於治療胃輕癱症狀之藥品說明書。

【第39項】

如請求項36之套組，其中維司曲格係以0.5 mg至30 mg之量標記用於治療患有糖尿病性或特發性胃輕癱之個體之胃輕癱症狀。

