I879741

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I879741 B

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：108135951 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 03 日

(51)Int. Cl.： *A61K9/14 (2006.01)* *A61K9/16 (2006.01)* *A61K9/48 (2006.01)*

(30)優先權：2018/10/03 美國 62/740,755
2018/12/14 美國 62/780,049

(71)申請人：美商卡凡恩公司 (美國) CAVION, INC. (US)
美國

(72)發明人：李 瑪格麗特 S LEE, MARGARET S. (US)；帕柏彼得羅保羅斯 斯皮里頓 PAPAPETROPOULOS,SPYRIDON (US)；希金 蜜雪兒 S HIGGIN, MICHELLE S. (US)；杜夫瑞 穆拉里克里斯納 DUVVURI, MURALIKRISHNA (US)；雷赫蘭德 布魯斯 REHLAENDER, BRUCE (US)；紐柏爾德 伊凡 NEWBOLD, EVAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
CN 101466676A

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：74 共 376 頁

(54)名稱

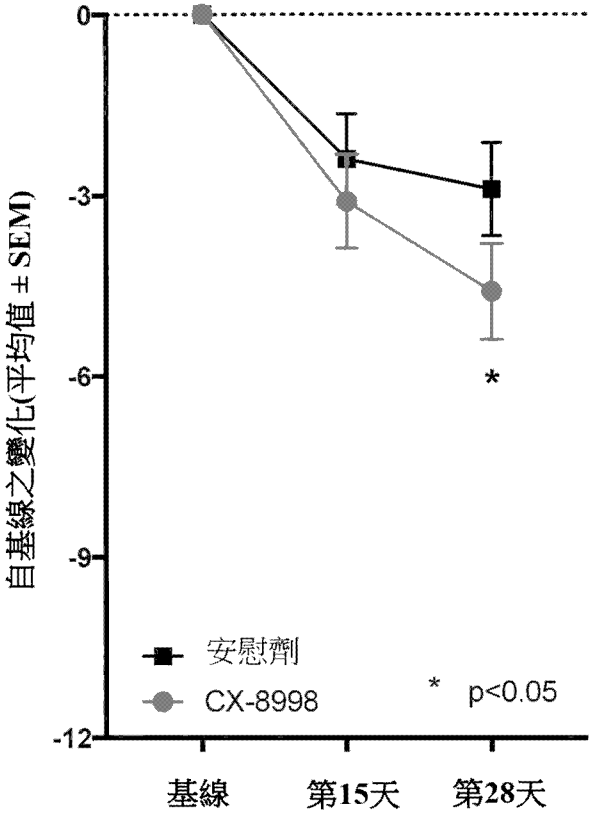
以(R)-2-(4-異丙基苯基)-N-(1-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)乙基)乙醯胺治療自發性震顫

(57)摘要

本發明係關於用於治療患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病(Parkinson’s disease))之風險下之哺乳動物的方法及材料。舉例而言，提供包括一或多種 T 型鈣通道拮抗劑(例如一或多種 Cav3 拮抗劑，例如 CX-8998)之組合物，以及將該等組合物投與給患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之風險下之哺乳動物以治療該哺乳動物的方法。

This invention relates to methods and materials for treating mammals having, or at risk of developing, one or more movement disorders (e.g., essential tremor, epilepsy, and/or Parkinson’s disease). For example, compositions including one or more T-type calcium channel antagonists (e.g., one or more Cav3 antagonists such as CX-8998) are provided, as well as methods for administering such compositions to a mammal having, or at risk of developing, one or more movement disorders (e.g., essential tremor, epilepsy, and/or Parkinson’s disease) to treat the mammal.

指定代表圖：



【圖1】

I879741

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以(R)-2-(4-異丙基苯基)-N-(1-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)乙基)乙醯胺治療自發性震顫

【英文發明名稱】

TREATING ESSENTIAL TREMOR USING (R)-2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-N-(1-(5-(2,2,2-TRIFLUOROETHOXY)PYRIDIN-2-YL)ETHYL)ACETAMIDE

【中文】

本發明係關於用於治療患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病(Parkinson’s disease))之風險下之哺乳動物的方法及材料。舉例而言，提供包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物，以及將該等組合物投與給患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之風險下之哺乳動物以治療該哺乳動物的方法。

【英文】

This invention relates to methods and materials for treating mammals having, or at risk of developing, one or more movement disorders (*e.g.*, essential tremor, epilepsy, and/or Parkinson’s disease). For example, compositions including one or more T-type calcium channel antagonists (*e.g.*, one or more Cav3 antagonists such as CX-8998) are provided, as well as methods for administering such compositions to a mammal having, or at risk of developing, one or more

movement disorders (*e.g.*, essential tremor, epilepsy, and/or Parkinson's disease) to treat the mammal.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以(R)-2-(4-異丙基苯基)-N-(1-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)乙基)乙醯胺治療自發性震顫

【英文發明名稱】

TREATING ESSENTIAL TREMOR USING (R)-2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-N-(1-(5-(2,2,2-TRIFLUOROETHOXY)PYRIDIN-2-YL)ETHYL)ACETAMIDE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病(Parkinson's disease))之風險下之哺乳動物的方法及材料。具體而言，本文件係關於包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物，以及將該等組合物投與給患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之風險下之哺乳動物以治療該哺乳動物。

【先前技術】

【0002】 自發性震顫係成人中所有運動障礙中的最盛行者。在2010元分析中，Louis等人 (1998 *Movement Disorders*. 13(1):5-10)估計彙集之盛行率(所有年齡段)為0.9%，各研究之間具有在統計上顯著之異質性(I2 = 99%，p <0.001)。據估計，≥65歲成年人中之盛行率為4.6% (Louis及Ferreira, 2010 *Mov Disord*. 25(5):534-541)。儘管ET不會縮短預期壽命，但其對患者在家中及工作場所實施日常生活活動(ADL，例如書寫及進食)之能力之影響會給生活品質、社交互動及精神狀態帶來負面影響

(Lorenz等人，2006 *Mov Disord*. 21(8):1114-1118；Louis等人，2015 *Parkinsonism Relat Disord*. 21(7):729-735；George等人，1994 *Psychosomatics*. 35(6):520-523；及Zesiewicz等人，2011 *Neurology*. 77(19):1752-1755)。越來越多的人認識到ET並非一種單症狀性病症(Bermejo-Pareja, 2011 *Nature Reviews Neurology*. 7(5):273-282)。對認知功能之效應係異類的，且包括注意力、執行功能、言語流暢性、視覺空間功能、記憶及工作記憶之損害(Bermejo-Pareja等人，2012「V. Cognitive Features of Essential Tremor: A Review of the Clinical Aspects and Possible Mechanistic Underpinnings,」 *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (Louis編輯) 2012中之第2:02-74-541-1頁)。睡眠障礙及疲勞在患有ET之患者中比在年齡匹配之對照組中亦更為常見(Chandran等人，2012 *Acta Neurol Scand*. 125:332-7)。自發性震顫通常隨著時間之流逝而惡化，且在一些人中可為嚴重的。其係一種顯著的失能，會影響許多日常生活活動且可為社交尷尬、畏懼症、抑鬱症及焦慮症之來源。

【0003】T型鈣通道係電壓活化鈣通道(Cav)家族之成員，其各自由具有不同生理性質之獨特成孔α亞單位定義，該等生理性質可藉由與各種輔助亞單位結合來進一步調節(Zamponi等人，2015 *Pharmacol Rev*. 67:821-70)。T型鈣通道之獨特且有識別力之性質係其能够在相對低電壓下在膜之較小去極化時活化，從而允許大量鈣進入興奮性細胞，從而導致進一步膜去極化、活化額外離子通道亞型，並啓動動作電位。此類通道之另一重要特徵係其相對較快之失活(「T型」中之「T」係瞬態的)及自此失活狀態相對較慢之功能恢復。總之，該等性質能够使Cav3通道瞬時響應

感覺輸入之細微變化，且然後迅速複位，從而使其在靜息膜電位之設置中發揮關鍵作用，且因此在細胞之總體興奮性及振動活動中發揮關鍵作用(Iftinca等人，2009 *Trends Pharmacol Sci*. 30:32-40)。

【0004】在1990年代早期發現且選殖T型鈣通道Cav3及其同種型(Cav3.1、Cav3.2及Cav3.3)及其基因CACNA1G、CACNA1H及CACNA1I，且闡明其作為低臨限值、電壓閘控鈣通道之功能(Perez-Reyes, 1998 *Bioenerg Biomembr*. 30:313-8；Cribbs等人，1998 *Circ Res*. 83:103-9；Lee等人，1999 *J Neurosci*. 19(6):1912-21)。Cav3之同種型在整個中樞神經系統(CNS)及周圍神經系統中表現，包括丘腦皮層路徑，其中Cav3.1係最常見之同種型(Ertel等人，2000 *Neuron*. 25:533-5)。已注意到深小腦核、黑質、外蒼白球、內蒼白球、底丘腦核(STN)在健康宿主中具有振蕩，且在具有神經系統病理狀況之動物及人類中具有過度節律。已發現，Cav3係在震顫、神經病性疼痛、癲癇及帕金森氏病中發現之病理生理狀態下亞臨限值振蕩及過度節律的介體(Llinás, 2003 *An R Acad Nac Med (Madr)*. 120:267-90；Handforth等人，2005 *Epilepsia*. 46:1860-70；Llinás等人，2007 *Proc Natl Acad Sci*. 104:17819-24；Park等人，2013 *Front Neural Circuits*. 7:172)。

【0005】下橄欖體(IO)似乎起震顫發生器之作用，且動物模型表明IO起固有心律調節器之作用(Long等人，2002 *J Neurosci*. 22:10898-905自發性震顫(ET)可能係由於IO中神經元群體之過度節律性同步放電引起，其影響小腦之功能(Elbe等人，1996 *Mov Disord*. 11:70-78)。Cav3在IO及小腦中高度表現。Cav3.1係在IO中表現之主要Cav3同種型。在小腦系統內，其亦在Purkinje細胞體、深小腦核、星狀、籃狀、樹突狀及高

爾基體細胞上發現(Molineux等人，2006 *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103: 5555-60)。在該等位置中，Cav3起震顫發生器及持續節律心律調節器之作用(Park等人，2010 *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:10731-6)。

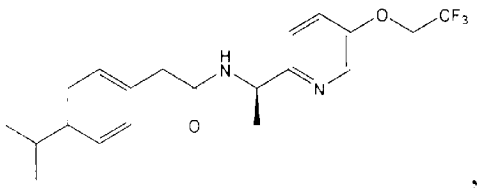
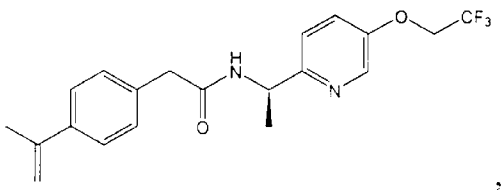
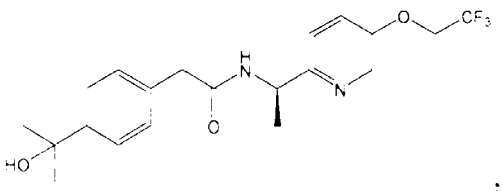
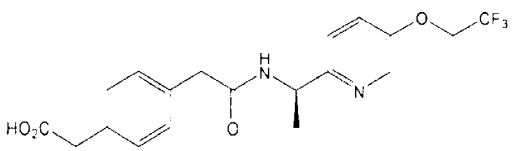
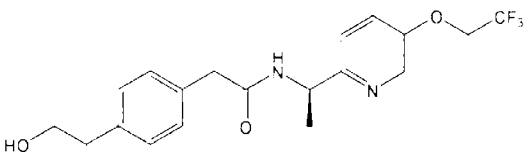
【發明內容】

【0006】 本文件提供用於治療患有或處於發展運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之風險下之哺乳動物的方法及材料。舉例而言，可向有需要之哺乳動物(例如患有或處於發展運動障礙之風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物以治療該哺乳動物。CX-8998係高度選擇性電壓活化之Cav拮抗劑。如本文所展現，包括CX-8998之組合物的經口劑型可經調配以包括經設計用於延遲及/或持續CX-8998釋放的第一組分及經設計用於立即CX-8998釋放的第二組分，使得在經口投與哺乳動物(例如具有運動障礙之哺乳動物)時，劑型可持續約12小時(例如對於每日投用兩次)或約24小時(例如對每日投用一次)為哺乳動物提供在治療有益範圍內之CX-8998之血漿含量。

【0007】 當前，普萘洛爾(propranolol)係美國唯一批准用於治療自發性震顫之藥物。2011年神經病學研究院(Academy of Neurology)關於自發性震顫治療之循證指南更新缺乏任何新的積極建議(與2005年指南相比)，證明目前之藥物發現方法收效不佳(Zesiewicz等人，2011 *Neurology*. 77(19):1752-1755)。因此，以治療量遞送一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)的能力為治療患有自發性震顫之人類提供獨特而未實現之機會。此外，以非侵襲性方式遞送一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)、同時

維持治療量持續一段時間，可使白天之效能最大化，限制C_{max}有關之不良事件，且限制夜間睡眠障礙(以及潛在激素效應)，同時減少治療益處所需之給藥頻率。

【0008】 一般而言，本文件之一個態樣特徵在於包含Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型包括包含Cav3拮抗劑之控制釋放組分，且該劑型視情況含有包括Cav3拮抗劑之立即釋放組分；其中經口劑型在投與約35歲或以上之人時可有效地提供：a)Cav3拮抗劑在穩態下之C_{max}不大於24小時內平均血漿濃度之兩倍；及b)Cav3拮抗劑在穩態下之血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑在穩態下之C_{max}為24小時內平均血漿濃度的1至2倍。經口劑型可每日一次投與人。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：

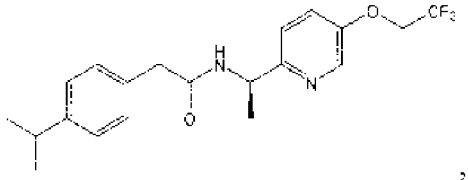
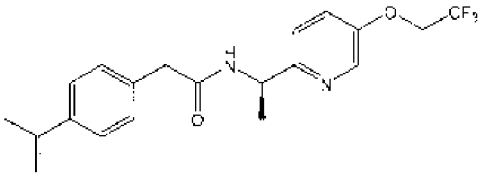
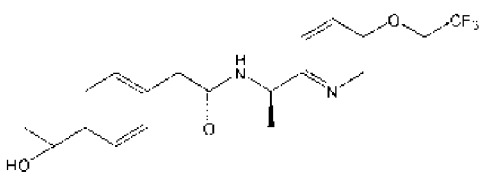
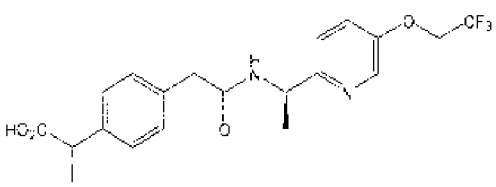
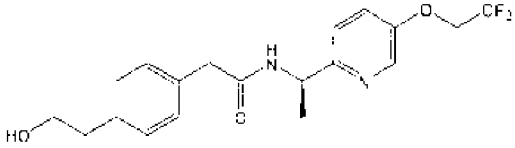

，

，

，

，或

。

【0009】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。經口劑型可為膠囊、丸劑、錠劑或懸浮液。控制釋放組分可包括粒子、錠劑、微錠劑、溶液、懸浮液、膠囊或其混合物。粒子可為顆粒、丸粒、珠粒、微粒或奈米粒子或其混合物。經口劑型可包括膠囊。膠囊可為明膠膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊。

控制釋放組分中包含Cav3拮抗劑之複數個粒子中的至少一個粒子可包括包含pH敏感性腸溶聚合物之包衣。在一些情形下，pH敏感性腸溶聚合物包衣之至少一部分可在約6之pH下溶解。pH敏感性腸溶聚合物包衣可在約6之pH下溶解，pH敏感性腸溶聚合物可包括以重量計約6.25%之甲基丙烯酸共聚物L、約6.25%之甲基丙烯酸共聚物S、約1.25%之檸檬酸三乙酯及約6.25%之滑石。在一些情形下，pH敏感性腸溶聚合物包衣之至少一部分可在約7之pH下溶解。pH敏感性腸溶聚合物包衣可在約7之pH下溶解，pH敏感性腸溶聚合物可包括以重量計約17.4%之EUDRAGIT® FS 30 D及約2.6%之PlasACRYL® T20。控制釋放組分可包括以重量計約5.0%之Cav3拮抗劑、約57.7%之乳糖一水合物、約25.0%之交聚維酮、約8.0%之無水檸檬酸、約2.0%之月桂基硫酸鈉(SLS)、約2.0%之羥丙基纖維素(HPC)、約0.3%之丁基化羥基茴香醚(BHA)及約0.1%之丁基化羥基甲苯(BHT)。經口劑型亦可包括立即釋放組分，其中立即釋放組分包括複數個包含Cav3拮抗劑之粒子。立即釋放組分中之一或多個粒子可包括以重量計約5.0%之Cav3拮抗劑、約57.7%之乳糖一水合物、約25.0%之交聚維酮、約8.0%之無水檸檬酸、約2.0%之SLS、約2.0%之HPC、約0.3%之BHA及約0.1%之BHT。在經口劑型投與人時，立即釋放組分中之一或多個粒子可在投與45分鐘內釋放立即釋放組分中存在之Cav3拮抗劑的至少80%。經口劑型可包括立即釋放組分中約30%之Cav3拮抗劑及控制釋放組分中約70%之Cav3拮抗劑。經口劑型在投與人時可在30分鐘內有效達成Cav3拮抗劑之C_{max}的至少25%。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

【0010】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包含Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型包括包含Cav3拮抗劑之控制釋

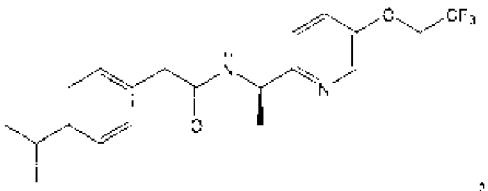
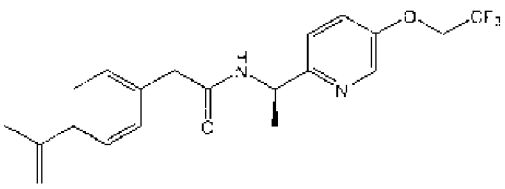
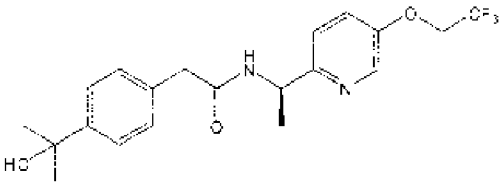
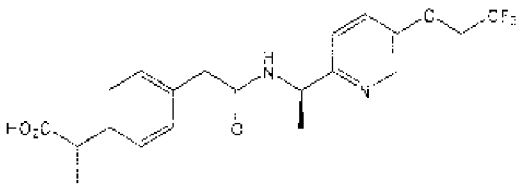
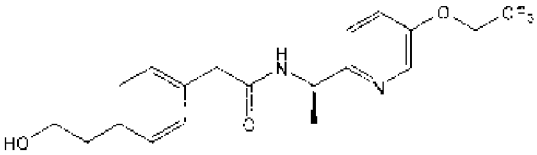
放組分，且該劑型視情況含有包括Cav3拮抗劑之立即釋放組分；其中經口劑型在投與小於約35歲的人時可有效地提供：a)Cav3拮抗劑在穩態下之C_{max}不大於24小時內平均血漿濃度之2.5倍；及b)Cav3拮抗劑在穩態下之血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少15小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑在穩態下之C_{max}為24小時內平均血漿濃度的1至2.5倍。經口劑型可每日一次投與人。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：


，

，

，

，或

。

【0011】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。經口劑型可為膠囊、丸劑、錠劑或懸浮液。控制釋放組分可包括粒子、錠劑、微錠劑、溶液、懸浮液、膠囊或其混合物。粒子可為顆粒、丸粒、珠粒、微粒或奈米粒子或其混合物。經口劑型可包括膠囊。膠囊可為明膠膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊。控制釋放組分中包含Cav3拮抗劑之複數個粒子中的至少一個粒子可包括包含pH敏感性腸溶聚合物之包衣。在一些情形下，pH敏感性腸溶聚合物包衣之至少一部分可在約6之pH下溶解。pH敏感性腸溶聚合物包衣可在約6之pH下溶解，pH敏感性腸溶聚合物可包括以重量計約6.25%之甲基丙烯酸共聚物L、約6.25%之甲基丙烯酸共聚物S、約1.25%之檸檬酸三乙酯及約6.25%之滑石。在一些情形下， pH敏感性腸溶聚合物包衣之至少一部

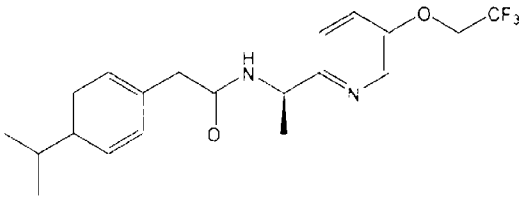
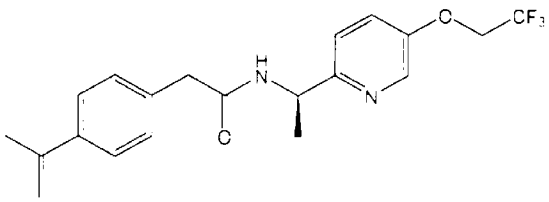
分可在約7之pH下溶解。pH敏感性腸溶聚合物包衣可在約7之pH下溶解，pH敏感性腸溶聚合物可包括以重量計約17.4%之EUDRAGIT® FS 30 D及約2.6%之PlasACRYL® T20。控制釋放組分可包括以重量計約5.0%之Cav3拮抗劑、約57.7%之乳糖一水合物、約25.0%之交聚維酮、約8.0%之無水檸檬酸、約2.0%之SLS、約2.0%之HPC、約0.3%之BHA及約0.1%之BHT。經口劑型亦可包括立即釋放組分，其中立即釋放組分包括複數個包含Cav3拮抗劑之粒子。立即釋放組分中之一或多個粒子可包括以重量計約5.0%之Cav3拮抗劑、約57.7%之乳糖一水合物、約25.0%之交聚維酮、約8.0%之無水檸檬酸、約2.0%之SLS、約2.0%之HPC、約0.3%之BHA及約0.1%之BHT。在經口劑型投與人時，立即釋放組分中之一或多個粒子可在投與45分鐘內釋放立即釋放組分中存在之Cav3拮抗劑的至少80%。經口劑型可包括立即釋放組分中約30%之Cav3拮抗劑及控制釋放組分中約70%之Cav3拮抗劑。經口劑型在投與人時可在30分鐘內有效達成Cav3拮抗劑之C_{max}的至少25%。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

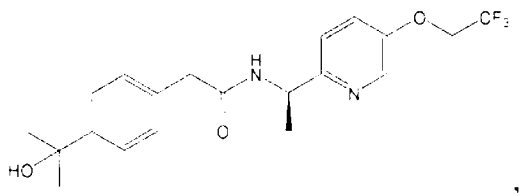
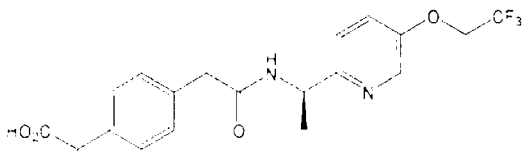
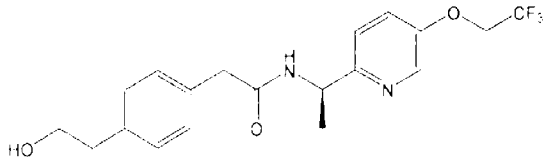
【0012】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包括Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型可包括膠囊，該膠囊包括：a)包括一或多個包括Cav3拮抗劑之顆粒的立即釋放組分，及b) 包括一或多個包括Cav3拮抗劑之顆粒的控制釋放組分；其中該經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少12小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達約12小時至約24小時。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：


,

,

,

，或

。

【0013】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

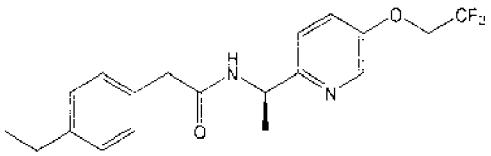
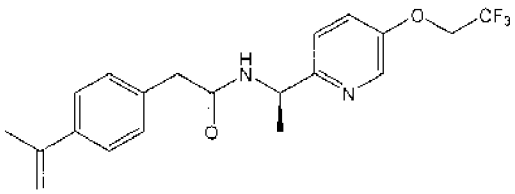
【0014】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包括Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型可包括錠劑，該錠劑包括：a)包括一或多個包括Cav3拮抗劑之顆粒的立即釋放組分，及b) 包括一或多個包括Cav3拮抗劑之顆粒的控制釋放組分；其中該經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少12小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達約12小時至約24小時。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：

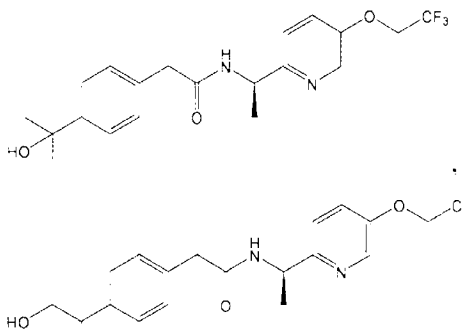
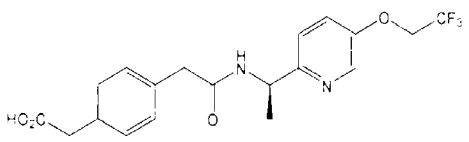

,

,


、

、或

。

【0015】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

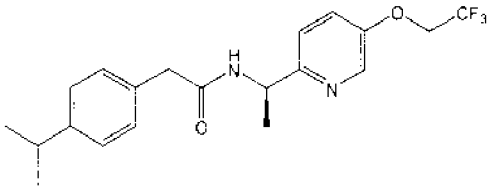
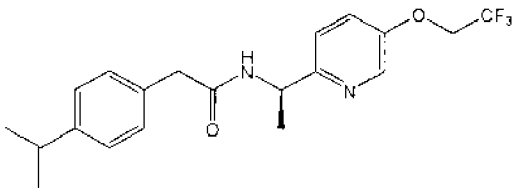
【0016】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包括Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型包括膠囊，該膠囊包括：a)包括Cav3拮抗劑之立即釋放組分，及b) 包括一或多個包括Cav3拮抗劑之錠劑的控制釋放組分；其中該經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少12小時。立即釋放組分可包括複數個顆粒。立即釋放組分可包括複數個珠粒及/或丸粒。一或多個錠劑可包括一或多個微錠劑。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達約12小時至約24小時。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：

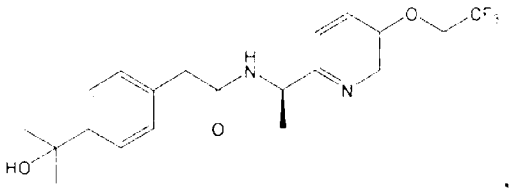

、

、

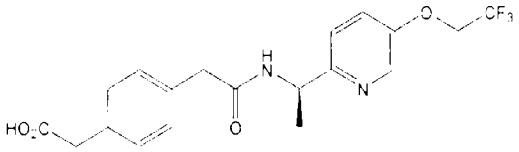
【0017】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

【0018】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包括Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型可包括膠囊，該膠囊包括：a) 包括Cav3拮抗劑之立即釋放組分，其中立即釋放組分可為液體，及b) 包括Cav3拮抗劑之控制釋放組分，其中控制釋放組分包括一或多個固體組分，其可為顆粒、珠粒、丸粒及/或微錠劑；其中該經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少12小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達約12小時至約24小時。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：

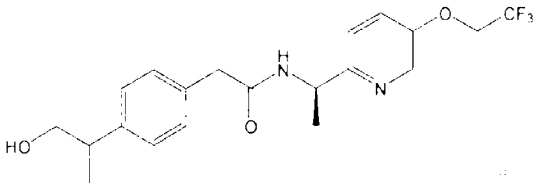





、

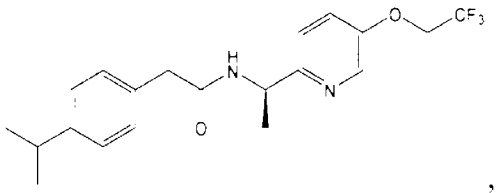
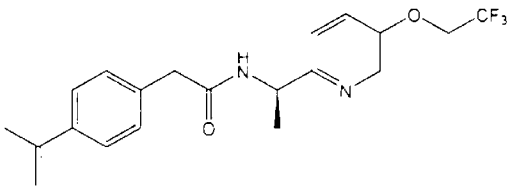
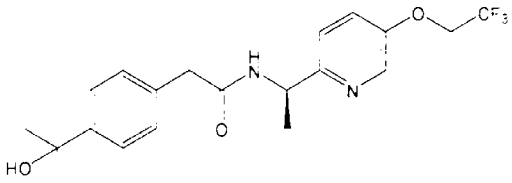
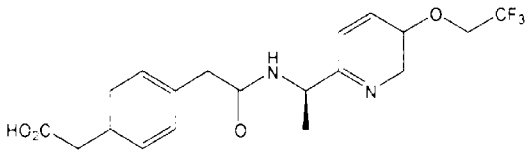
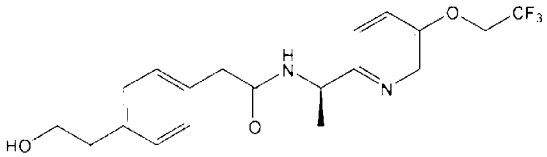


、或



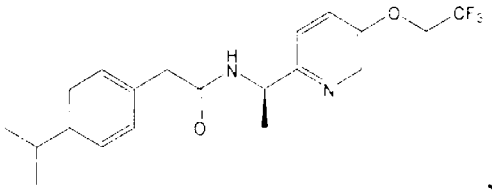
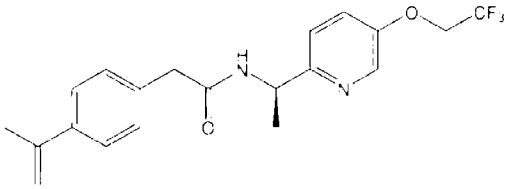
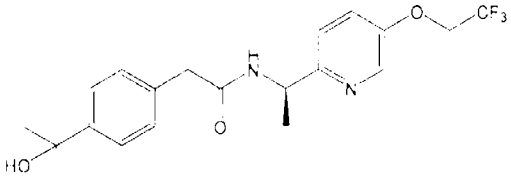
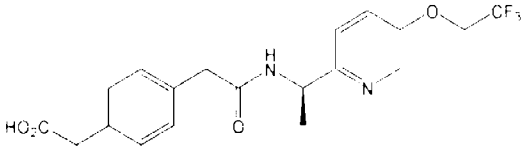
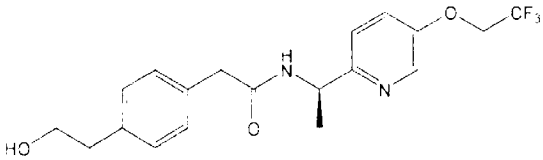
【0019】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

【0020】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包括Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型包括含有內部膠囊之膠囊，其中內部膠囊裝配在經口劑量膠囊內，使得在內部膠囊之外表面與經口劑量膠囊之內表面之間存在空間；其中內部膠囊之外表面與經口劑量膠囊之內表面之間存在的空間可含有包括Cav3拮抗劑之立即釋放組分，其中該立即釋放組分可為液體；其中內部膠囊含有包括Cav3拮抗劑之控制釋放組分；且其中該經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少12小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達約12小時至約24小時。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：


，

，

，

，或

。

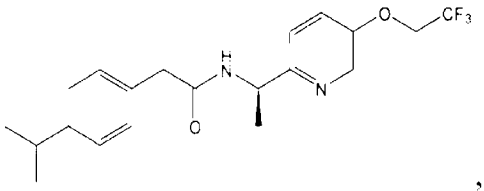
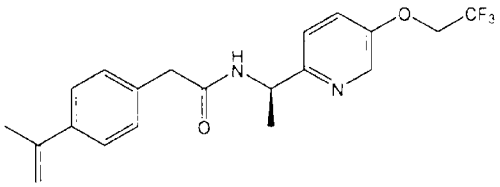
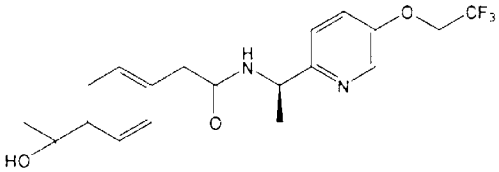
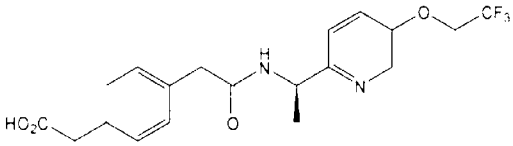
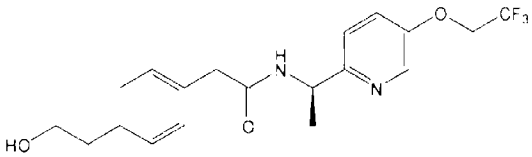
【0021】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

【0022】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包括Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型可包括懸浮液，該懸浮液包括：a) 包括Cav3拮抗劑之立即釋放組分，其中立即釋放組分係液體，及b) 包括Cav3拮抗劑之控制釋放組分，其中控制釋放組分包括一或多個固體組分，其可為顆粒、珠粒、丸粒及/或微錠劑；其中一或多個固體組分懸浮於液體內；且其中該經口劑型在投與人時有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少12小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達約12小時至約24小時。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：


、

、

、

，或

。

【0023】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

【0024】 在另一態樣中，本文件之特徵在於包括Cav3拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽的經口劑型，其中該劑型包括懸浮液，該懸浮液包括：a) 液相、b) 包括Cav3拮抗劑之立即釋放組分，其中立即釋放組分包括一或多個固體組分，其可為顆粒、珠粒、丸粒及/或微錠劑；其中一或多個固體組分懸浮於液體內，及c) 包括Cav3拮抗劑之控制釋放組分，其中控制釋放組分包括一或多個固體組分，其可為顆粒、珠粒、丸粒及/或微錠劑；其中一或多個固體組分懸浮於液體內；且其中該經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少12小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少18小時。經口劑型在投與人時可有效地維持Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達約12小時至約24小時。Cav3拮抗劑可具有以下之結構：


，

，

，

，或

。

【0025】 Cav3拮抗劑可包括鹽酸鹽。Cav3拮抗劑可降低T型鈣通道之活性。

【0026】 在另一態樣中，本文件之特徵在於治療患有運動障礙之患者的方法。該方法可包括向有需要之患者(例如患有運動障礙之患者)投與本文提供之經口劑型，或基本上由其組成。患者可為35歲或以上之成年人。患者可為小於約35歲之成年人。運動障礙可為自發性震顫、伴有失神型癲癇發作之特發性全身性癲癇或與帕金森氏病相關之震顫。經口劑型可在6 am與中午之間投與(例如可每日一次投與)患者。經口劑型可在睡醒後4小時內投與(例如可每日一次投與)患者。控制釋放組分可包括包含Cav3拮抗劑之複數個粒子，其中控制釋放組分中包括Cav3拮抗劑之複數個粒子中的至少一個粒子包括包含pH敏感性腸溶聚合物之塗層，且其中pH敏感性腸溶聚合物包衣之至少一部分在腸內pH下溶解。在投與經口劑型之前，患者可禁食至少4小時。Cav3拮抗劑可有效減少或消除與運動障礙相關之震顫。與僅投與Cav3拮抗劑之立即釋放組分之人相比，患者可經歷減少之不良事件。不良事件可為眩暈、頭痛、亢奮、注意力障礙、感覺異常、幻覺、失眠、口腔乾燥、味覺障礙、感覺遲鈍症、嗜眠症、嗜睡、睡

眠障礙、噁心、嘔吐、靜坐不能、意識程度降低、暈厥、記憶損害、焦慮症、不寧、疲勞、易怒、便秘、耳鳴、厭食症、情緒障礙、性無能、複視、眼球震顫、嗜眠、麻疹樣皮疹、顆粒球減少症、顆粒球缺乏症、紅血球發育不全、不發育或其任何組合。

【0027】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬之技術者通常所理解的含義相同之含義。舉例而言，除非另有明確闡述，否則術語「例如(*e.g.*)」及「例如(such as)」及其語法等效形式、片語「且不限於」應理解為如下。舉例而言，除非上下文另外明確指明，否則單數形式「一(a, an)」及「該」包括複數個指示物。舉例而言，術語「約」意指「大約」 (例如加上或減去所指示值之大約10%)。儘管可使用類似或等效於本文所述之方法及材料的方法及材料來實踐本發明，但下文闡述適宜方法及材料。應瞭解，本發明為清楚起見而闡述於單獨實施例上下文中之某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反，為簡便起見在單一實施例上下文中闡述之本發明之各種特徵亦可單獨或以任何適宜子組合提供。本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文獻之全部內容皆以引用方式併入本文中。倘若出現衝突，則以本說明書(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例僅為闡釋性而並不意欲具有限制性。

【0028】 在隨附圖式及以下說明中陳述本發明之一或多項實施例之細節。根據本說明及圖式以及申請專利範圍，本發明之其他特徵、目標及優點將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0029】

圖1係顯示如由研究者評定之震顫研究組(TRG)自發性震顫等級評估量表(TETRAS)–表現子量表(PS)中自基線至第28天之變化的圖。

圖2係顯示TETRAS - 日常生活活動(ADL)自基線至第15天及第28天之變化的圖。

圖3係顯示TETRAS總評分自基線至第15天及第28天之變化的圖。

圖4係顯示TETRAS-PS螺旋任務自基線至第28天之變化的圖。

圖5係顯示藉由數位螺旋描記法量測之功能性震顫頻率自基線至第15天及第28天之變化的圖。

圖6係顯示在第28天臨床整體印象改善(CGI-I)與安慰劑之差異的圖。

圖7含有顯示在第15天及第28天患者對變化之整體印象(PGIC)與安慰劑之差異的圖。

圖8係顯示與安慰劑之目標達成量表(GAS)差異的圖。

圖9係顯示在第15天及第28天相對於安慰劑對抗震顫藥物感到滿意之個體之百分比增加的圖(QUEST子項目)。

圖10係顯示在第15天及第28天產生臨床效能之CX-8998血漿濃度的圖。

圖11A - 11D含有顯示在每日兩次(BID)投用CX-8998後CX-8998代謝物暴露的圖。圖11A顯示CX-8998代謝物M01。圖11B顯示CX-8998代謝物M02。圖11C顯示CX-8998代謝物M03。圖11D顯示CX-8998代謝物M04。

圖12係顯示CX-8998血漿濃度與反應之間之關係的圖。基線及安慰劑反應由陰影區表示。

圖13含有顯示利用劑量調定對不良事件之耐受性的圖。

圖14含有顯示安全性分析組中心電圖離群值之概述的圖。

圖15含有顯示安全性分析組中CX-8998與安慰劑之間無差異的圖。

圖16係醫師評定之全分析集中TETRAS表現子量表總評分之亞組分析的數據集及森林圖。

圖17係全分析集中TETRAS日常生活活動子量表之亞組分析的數據集及森林圖。

圖18含有顯示代謝物M01、M02、M03及M04之部分分離及次最佳峰寬度的CX-8998之層析圖。

圖19含有顯示產生較差峰形之不期望次要相互作用的CX-8998之層析圖。

圖20含有顯示CX-8998及其代謝物M01、M02、M03及M04之近基線分離的CX-8998之層析圖。

圖21含有顯示在鹼性條件下利用乙酸酐之乙醯化似乎對於M04具有選擇性且顯示高反應產率的層析圖。

圖22係顯示在個別分析物反應對混合分析物反應中形成之M04-Ac的50℃下之反應時程的圖。

圖23係顯示人血漿提取物中於50℃進行30分鐘衍生反應期間乙酸酐或吡啶增加後剩餘之M04百分比的圖。

圖24係顯示基於峰面積之含有個別分析物之樣品中50℃下之反應時程的圖。

圖25係人血漿樣品中CX-8998、M01、M02、M03及M04之代表性層析圖。

圖26係顯示自立即釋放(IR)珠粒釋放CX-8998的圖。

圖27含有顯示單一日劑量之CX-8998之立即釋放及日劑量之穩態的曲線的圖。

圖28含有顯示老年男性中單一劑量及年輕男性中7個日劑量之CX-8998之釋放曲線的圖。

圖29係顯示對CX-8998釋放之年齡效應的圖。

圖30係顯示對藥物動力學(PK)之年齡效應的圖。

圖31含有老年患者中單一早晨劑量後CX-8998之血漿濃度的圖。

圖32含有顯示輸出相關性之圖。

圖33含有年輕患者中單一早晨劑量後CX-8998之血漿濃度的圖。

圖34含有顯示輸出相關性之圖。

圖35含有年輕患者中多個劑量後CX-8998之血漿濃度的圖。

圖36含有顯示爆發服用約6 mg、之後在12小時內以幾乎恆定速率服用約12 mg之年輕成年男性之釋放曲線的圖。

圖37含有顯示爆發服用約7 mg、之後在12小時內以稍微減小速率服用約12 mg之老年成年男性之釋放曲線的圖。

圖38含有顯示自滲透壓幫浦錠劑之零級釋放的圖。

圖39含有顯示自膠囊中具有經包衣之珠粒之基質錠劑的一級釋放之圖。

圖40含有顯示自具有IR釋放包衣之滲透壓幫浦錠劑之爆發及零級釋放的圖。

圖41含有顯示自具有IR包衣之基質錠劑中IR珠粒及緩慢釋放珠粒之混合物之爆發及一級釋放的圖。

圖42含有顯示自具有腸溶包衣及IR包衣之IR錠劑之IR珠粒及pH 6腸溶包衣之珠粒之混合物延遲3小時的雙重爆發之圖。

圖43含有顯示自具有腸溶包衣及IR包衣之IR錠劑之IR珠粒及pH 7腸溶包衣之珠粒之混合物延遲6小時的雙重爆發之圖。

圖44含有顯示TETRAS及整體反應者中CX-8998之靶範圍暴露的圖。

圖45含有顯示劑量下限之圖。

圖46係顯示在投與CX-8998 10 mg BID後血漿及TAM中總及未結合CX-8998之靶暴露程度及PK曲線的圖。

圖47A - 47B顯示實例性T-CALM設計。圖47A含有實例性T-CALM設計之示意圖。圖47B含有實例性T-CALM設計之流程圖。

圖48A - 48D含有顯示研究者評定之TETRAS-PS自基線之變化的圖。

圖49A - 49D含有顯示TETRAS-ADL及總TETRAS自基線之變化的圖。

圖50A - 50B含有顯示第28天之臨床整體印象改善的圖。

圖51含有顯示TETRAS表現子評分之差異的圖。上圖顯示藉由項目之差異評分，其中負的評分指示由獨立視訊評定者(CR)之評分比研究者(PR)低。上圖顯示所有拜訪間之差異評分。

圖52含有顯示CX-8998游離鹼(FB)及CX-8998 HCl調配物之固有溶解的圖。

圖53含有顯示自IR珠粒之釋放的圖。

圖54A - 54B含有顯示自具有第一調配物(圖54A)及第二調配物(圖

54B)之IR珠粒之溶解速率的圖。

圖55A - 55B含有顯示在酸性條件(圖55A)及pH中性條件(圖55B)中CX-8998調配物之溶解速率的圖。

圖56含有顯示IR珠粒、MR1珠粒及MR2珠粒之CX-8998釋放曲線的圖。

圖57A - 57C含有顯示在儲存後IR珠粒(圖57A)、MR1珠粒(圖57B)及MR2珠粒(圖57C)之CX-8998釋放曲線的圖。

圖58含有顯示老人中各種比率之IR及MR1珠粒之模擬溶解速率的圖。

圖59含有顯示老人中各種比率之IR及MR2珠粒之模擬溶解速率的圖。

圖60含有顯示非老人中各種比率之IR及MR1珠粒之模擬溶解速率的圖。

圖61含有顯示非老人中各種比率之IR及MR2珠粒之模擬溶解速率的圖。

圖62A - 62C含有顯示各種劑型25 mg (圖62A)、15 mg (圖62B)及8 mg (圖62C)之具有40% IR、25% MR1 (pH 6)及35% MR2 (pH 7)之調配物的模擬溶解速率之圖。

圖63A - 63B含有顯示在單一劑量投與CX-8998 (1 x 8 mg)後CX-8998之C_{max} (圖63A)及AUC_{0-72h}值(圖63B)之實例性分布的圖。

圖64A - 64D含有顯示在單一劑量投與CX-8998 (1 x 8 mg)後不良事件之起始時間(圖64A)、消退時間(圖64B)、持續時間(圖64C)及起始集中度(圖64D)的圖。

圖65含有顯示與CNS及精神病學不良事件集中度相比之單一劑量投與IR CX-8998 (1 x 8 mg)之PK曲線的圖。陰影區域表示第5 - 第95百分位數。

圖66含有顯示與CNS及精神病學不良事件集中度相比單一劑量投與MR1 CX-8998 (1 x 8 mg)之PK曲線的圖。陰影區域表示第5 - 第95百分位數。

圖67含有顯示與CNS及精神病學不良事件集中度相比單一劑量投與MR2 CX-8998 (1 x 8 mg)之PK曲線的圖。陰影區域表示第5 - 第95百分位數。

圖68含有顯示在治療期期間之不良事件的圖。

圖69含有顯示來自批次L364-01036之IR CX-8998珠粒之實例性溶解曲線的圖。

圖70含有顯示來自批次L364-01037之CR (pH 6) CX-8998珠粒之實例性溶解曲線的圖。

圖71含有顯示來自批次L364-01038之CR (pH 7) CX-8998珠粒之實例性溶解曲線的圖。

圖72A - 72C含有顯示在單一劑量投與IR CX-8998 (圖72A)、MR1 CX-8998 (圖72B)或MR2 CX-8998 (圖72C)後CX-8998、代謝物M01及代謝物M02之血漿濃度的圖。

圖73A - 73B含有顯示在禁食對進食患者中平均(圖73A)及對於個別患者(圖73B)之CX-8998血漿濃度隨時間(以小時表示)之圖，其中菱形表示禁食狀態樣品且三角形表示進食狀態樣品。

圖74含有顯示MR2 CX-8998之實例性每日一次投用及IR CX-8998之

每日兩次投用的圖。

在各個圖式中，相同的參考符號指示相同的元件。

【實施方式】

【0030】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張於2018年10月3日提出申請之美國專利申請案系列第62/740,755號之益處，且主張於2018年12月14日提出申請之美國專利申請案系列第62/780,049號之益處。先前申請案之揭示內容被視為本申請案之揭示內容之部分(且以引用方式併入其中)。

【0031】 本文件提供用於治療患有或處於發展運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)風險下之哺乳動物(例如人類患者)的方法及材料。在一些情形下，本文件提供包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物、以及該等組合物在製造用於治療運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之藥劑中的用途。

【0032】 在一些情形下，包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物可為包括組合物之一或多種組分之控制釋放組合物，其中每一組分可經調配以在投與人類患者時修改一或多種T型鈣通道拮抗劑自組合物之釋放速率(例如以達成特異性靶標藥物動力學結果)。舉例而言，包括CX-8998之組合物可為具有經設計用於延遲及/或持續CX-8998釋放之第一組分及視情況經設計用於立即CX-8998釋放之第二組分的經口劑型，使得該劑型在經口投與哺乳動物(例如患有運動障礙之人類患者)時可為哺乳動物提供治療有效血漿含量之CX-8998

達約12小時或約24小時。

【0033】在一些情形下，包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物可經設計以在投與人類患者時提供特異性靶標藥物動力學結果。舉例而言，由於當人類患者中之血漿濃度過高時，T型鈣通道拮抗劑可引起不期望之症狀(例如不良效應或副作用)，且由於當血漿濃度過低時，T型鈣通道拮抗劑可具有極小效應或無效應(例如極小或無治療效應)，故期望該劑型在投與人類患者後可提供高於有效最小濃度之T型鈣通道拮抗劑的血漿濃度，同時最小化地超過最大濃度，高於該最大濃度，某些不期望症狀可變得更常見，且可持續延長時間段。舉例而言，包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物在作為單一經口劑量投與時可在人類患者中產生平均不超過1200 nM之最大血漿濃度，同時維持血漿濃度平均高於400 nM，且可維持該血漿濃度達至少12小時、至少15小時或至少18小時。

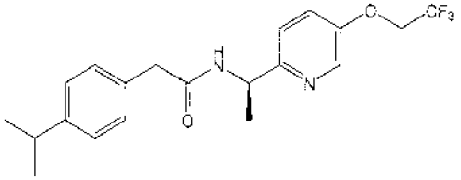
【0034】在一些情形下，本文件提供使用包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物的方法。舉例而言，可將包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物(例如具有經設計用於延遲及/或持續CX-8998釋放之第一組分及視情況經設計用於立即CX-8998釋放之第二組分的經口劑型，使得該劑型在經口投與患有運動障礙之患者時可為患者提供治療有效血漿含量之CX-8998達約12小時)投與患有或處於發展運動障礙風險下之患者以治療該患者。本文提供之方法及材料可用於在長時間段(例如約24小時)內為有需要之患者提供持續CX-8998作用。舉例而言，當包括CX-8998之組合物之經口劑型包括經設計用於延遲及/或持續CX-8998釋放之第一組分及經設計用於立即CX-8998釋放之第

二組分時，立即釋放組分可有效地在患者內快速達成CX-8998之治療有效血漿含量，且延遲及/或持續釋放組分可有效地在患者內維持CX-8998之治療有效血漿含量。

【0035】

組合物

本文件提供包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)。在一些情形下，T型鈣通道拮抗劑可抑制(例如可降低或消除) T型鈣通道之活性。在一些情形下，本文件提供包括CX-8998之組合物。CX-8998 (亦稱為MK-8998)係可抑制Cav3 (例如可以奈莫耳濃度(nM)功效抑制Cav3的)高度選擇性電壓活化之鈣通道(Cav)拮抗劑，且對於Cav3具有高度選擇性(例如針對其他離子通道靶標具有>100倍選擇性)。CX-8998可用於劑量依賴性震顫減輕、減少及/或消除癲癇發作及/或減少及/或消除疼痛。如本文所用術語「CX-8998」亦可指CX-8998結構類似物，條件係CX-8998結構類似物維持如本文所述之CX-8998之醫藥功能(例如劑量依賴性震顫減輕、減少及/或消除癲癇發作及/或減少及/或消除疼痛)。CX-8998之化學名稱包括(但不限於) (R)-2-(4-異丙基苯基)-N-(1-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)乙基)乙醯胺及2-(4-異丙基苯基)-N-{1R)-1-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)乙基}乙醯胺鹽酸鹽。CX-8998之化學結構係如下文所示。



【0036】 CX-8998可呈CX-8998之任何適當形式。在一些情形下，CX-8998可呈鹼形式(例如化合物之游離鹼形式)。在一些情形下，CX-

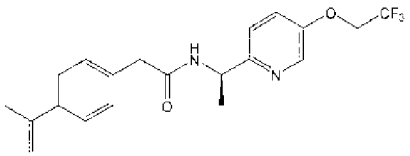
8998可呈鹽形式(例如化合物之鹽形式)。在CX-8998係鹽之情形下，CX-8998鹽可為任何適當鹽。CX-8998鹽可包括與任何適當酸(例如鹽酸、檸檬酸、氫溴酸、馬來酸、磷酸、硫酸、富馬酸及酒石酸)形成之鹽。舉例而言，CX-8998可為CX-8998鹽酸鹽(例如CX-8998-HCl)。在一些情形下，CX-8998可經氘化。在一些情形下，CX-8998可呈CX-8998多形體形式。在一些情形下，CX-8998可呈CX-8998之結構異構物(例如CX-8998互變異構物)之形式。

【0037】 在一些情形下，本文提供之組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)的一或多種組分可跨越血腦屏障。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998可跨越血腦屏障。舉例而言，在包括CX-8998之組合物亦包括一或多種額外組分時，CX-8998可自組合物釋放且可跨越血腦屏障。舉例而言，在包括CX-8998之組合物亦包括一或多種額外組分時，CX-8998可自組合物釋放且可跨越血腦屏障，同時一或多種額外組分不跨越血腦屏障。

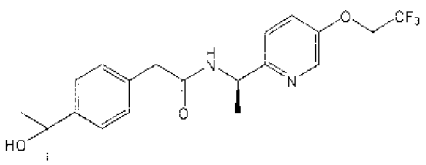
【0038】 在一些情形下，本文提供之組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)的一或多種組分不跨越血腦屏障。舉例而言，在包括CX-8998之組合物亦包括一或多種額外組分時，CX-8998可自組合物釋放且可跨越血腦屏障，同時一或多種額外組分不跨越血腦屏障。

【0039】 除了T型鈣通道拮抗劑之外或代替T型鈣通道拮抗劑，包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)可包括T型鈣通道拮抗劑之代謝物。在一些實施方案中，本文所述組合物中存在之T型鈣通道拮抗劑可代謝成

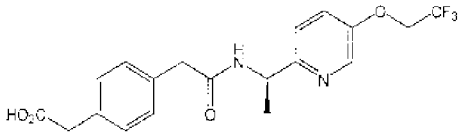
(例如在向哺乳動物投與組合物後由哺乳動物代謝) T型鈣通道拮抗劑之一或多種代謝物。在一些情形下，T型鈣通道拮抗劑之代謝物(例如CX-8998之代謝物)可為T型鈣通道拮抗劑(例如Cav3拮抗劑)。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括一或多種CX-8998代謝物，及/或CX-8998可代謝成一或多種CX-8998代謝物。CX-8998代謝物可為任何適當代謝物。在一些情形下，代謝物可結合至蛋白質(例如血漿蛋白質)。在一些情形下，代謝物可為游離的(例如不結合至任何蛋白質)。在一些情形下，代謝物可跨越血腦屏障(例如可存於腦脊髓液(CSF)及/或CNS中)。CX-8998代謝物之實例包括(但不限於)代謝物01 (M01)、M02、M03及M04。在一些情形下，本文所述組合物可包括及/或代謝成M01及M02。實例性CX-8998代謝物之化學結構係如下文所示。



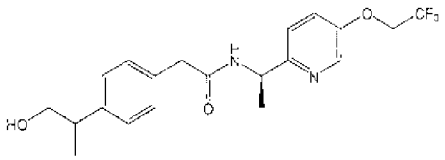
M01



M02



M03



M04

【0040】 在一些情形下，包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)中的T型鈣通道拮抗劑可對所有3個Cav3同種型具有選擇性(例如可選擇性結合至所有3個Cav3同種型)。「選擇性」在此上下文中意指與其他電壓活化之鈣通道(例如高電壓活化之通道，例如L型心臟通道(Cav1))相比及/或與其他類型之離子通道(例如氯離子通道、鉀通道及鈉通道)相比，Cav3拮

抗劑在拮抗Cav3通道方面更強效。選擇性可使用任何適當方法測定。舉例而言，選擇性可藉由比較Cav3拮抗劑在抑制第一類型之離子通道(例如Cav3通道)中之IC_{50}與其在抑制第二類型之離子通道(例如鈉通道)中之IC_{50}來測定。若抑制第一類型之通道之IC_{50}低於抑制第二類型之通常之IC_{50}，則Cav3拮抗劑可被視為對第一類型之通道具有選擇性。IC_{50}比率為0.1 (或更低)表示10倍(或更大)選擇性。IC_{50}比率為0.01 (或更低)表示100倍(或更大)選擇性。IC_{50}比率為0.001 (或更低)表示1000倍(或更大)選擇性。在一些情形下，與其他類型之離子通道相比，本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑對Cav3之選擇性可為10倍或更大、100倍或更大或1000倍或更大。舉例而言，在本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑係CX-8998時，相對於其他離子通道，組合物可具有大於100倍選擇性。在一些情形下，本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑可選擇性靶向一或多個Cav3同種型(例如Cav3.1、Cav3.2及/或Cav3.3)。在一些情形下，本文所述組合物可選擇性靶向所有三個Cav3同種型(例如Cav3.1、Cav3.2及Cav3.3)。

【0041】 在一些情形下，本文所述組合物(例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)中之T型鈣通道拮抗劑可以狀態依賴性方式對Cav3具有選擇性。在一些情形下，本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑對Cav3之選擇性在超極化條件下與去極化條件相比大約29倍至約45倍。舉例而言，在本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑係CX-8998時，CX-8998可對Cav3 (例如Cav3.3)具有選擇性，在去極化條件下可具有約3.6 nM之IC_{50}，且在超極化條件下可具有約161 nM之IC_{50}。舉例而言，在本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑係CX-8998時，CX-8998在去極化條件下可具有約84 nM之拮抗Cav3.3的IC_{50}，且在超極化條件下可

具有約2.4 μM之拮抗Cav3.3的IC_{50}。舉例而言，在本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑係CX-8998時，CX-8998可對Cav3.1具有選擇性，在去極化條件下可具有約69 nM之IC_{50}，且在超極化條件下可具有約2.4 μM之IC_{50}。

【0042】 在一些情形下，包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)中的T型鈣通道拮抗劑可為強效Cav3拮抗劑。舉例而言，在本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑係CX-8998時，CX-8998 在拮抗Cav3方面可比其他離子通道更強效。舉例而言，CX-8998可具有nM功效(例如CX-8998之nM值足以拮抗Cav3)。在一些情形下，本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑可強效地抑制一或多個Cav3同種型(例如Cav3.1、Cav3.2及/或Cav3.3)。在一些情形下，本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑可強效地抑制所有三個Cav3同種型(例如Cav3.1、Cav3.2及Cav3.3)。

【0043】 包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)可包括一或多種Cav3拮抗劑作為唯一活性成分。

【0044】 包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)可包括一或多種T型鈣通道拮抗劑以及一或多種額外活性成分。舉例而言，組合物可包括一或多種T型鈣通道拮抗劑以及用於治療一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之一或多種額外藥劑。用於治療一或多種運動障礙之藥劑之實例包括(但不限於)β阻斷劑(例如普萘洛爾(propranolol))、抗癲癇發作藥物(例如撲米酮(primidone)、加巴噴丁(gabapentin)、托吡酯

(topiramate)、唑尼沙胺(zonisamide)、乙琥胺(ethosuximide)、普瑞巴林(pregabalin)、丙戊酸鹽、苯妥英(phenytoin)及米貝地爾(mibefradil))、安定藥(例如阿普唑侖(alprazolam)及可那氮平(clonazepam))、投與一或多種多巴胺激動劑(例如卡比多巴-左旋多巴(carbidopa-levodopa)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、羅替戈汀(rotigotine)及阿樸嗎啡(apomorphine))、單胺氧化酶B (MAO B)抑制劑(例如司來吉蘭(selegiline)、雷沙吉蘭(rasagiline)及沙非醯胺(safinamide))、兒茶酚O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑(例如恩卡朋(entacapon)及托卡朋(tolcapone))及抗副交感神經(例如苯托品(benztropine)及三己芬迪(trihexyphenidyl))。

【0045】本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括一或多種額外組分(例如一或多種無活性成分)。舉例而言，可將治療有效量之CX-8998調配至包括一或多種額外組分之組合物中且投與患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)風險下之哺乳動物以治療該哺乳動物。用於調配本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物)(例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑)之任何額外組分(例如醫藥上可接受之載劑)可具有高純度且可實質上不含强有害之污染物(例如至少國家配方(NF)級及/或美國藥典(USP)級)。舉例而言，當意欲投與人類時，本文所述組合物可在如美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)及/或其他國家之類似監管機構之適用規則中所定義的良好製造實踐標準下製造或調配。舉例而言，本文所述組合物可為無菌的及/或實質上等滲的及/或完全符合美國食品藥品管理局之所有(例如，當前)良好製造實踐規則。

【0046】 本文所述組合物(例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可調配成醫藥上可接受之組合物。舉例而言，可將治療有效量之CX-8998調配至醫藥上可接受之組合物中且投與患有或處於發展一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)風險下之哺乳動物以治療該哺乳動物。本文所用之術語「醫藥上可接受」係指在合理醫學判斷範圍內適於與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。舉例而言，可將治療有效量之CX-8998與一或多種醫藥上可接受之載劑(例如添加劑、稀釋劑及/或賦形劑)調配在一起。在一些情形下，醫藥上可接受之載劑可為本文所述組合物之活性組分。在醫藥上可接受之載劑係本文所述組合物之活性組分時，醫藥上可接受之載劑在組合物中可具有一或多種功能。舉例而言，醫藥上可接受之載劑可為本文所述組合物中之填充劑、稀釋劑、增積劑、黏合劑、崩解劑、芯吸劑、基質形成聚合物、包衣劑、pH敏感性聚合物、孔形成劑、助流劑、潤滑劑、滲透劑、保濕劑、抗氧化劑、抗微生物劑、溶解增强劑、滲透促進劑、結晶抑制劑及/或溶劑。在一些情形下，醫藥上可接受之載劑可為本文所述組合物之無活性組分。醫藥上可接受之載劑可為固體、半固體或液體材料。醫藥上可接受之載劑可為用作一或多種T型鈣通道拮抗劑之媒劑、載劑或介質之任何醫藥上可接受之化合物。可用於本文所述醫藥上可接受之組合物中的醫藥上可接受之載劑之實例包括(但不限於)乳糖一水合物、交聚維酮、檸檬酸、月桂基硫酸鈉、離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質(例如人類血清白蛋白)；緩衝物質，例如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸、水、鹽或電解質(例

如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)之偏甘油酯混合物；膠狀二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、基於纖維素之物質、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧基丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇(PEG；含有PEG之分子，例如維生素E PEG琥珀酸鹽及PEG-200)、Tween(例如Tween-80)、環糊精、二甲亞碸(DMSO)、羊毛脂、乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃著膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、糖漿及甲基纖維素。本文所述組合物亦可包括(例如)填充劑(例如乳糖、蔗糖、甘露醇、經改質或未經改質澱粉；纖維素衍生物，例如微晶纖維素、羥丙基纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉；及礦物質鹽，例如磷酸鈣)、崩解劑(例如交聯羧甲纖維素、澱粉羥乙酸鈉及交聚維酮)、黏合劑(例如親水聚合物，例如纖維素衍生物(例如羥丙基甲基纖維素)、卡波普(carbopol)、聚維酮及經改質澱粉)、表面活性劑(例如磺酸醯基酯、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯-80)、脂肪酸及其衍生物、泊洛沙姆(poloxamer)、特吉特(tergitol)、及其他兩親性分子)、潤滑劑(例如滑石、硬脂酸鎂及礦物油)潤濕劑、乳化及懸浮劑、防腐劑(例如苯甲酸甲基酯及苯甲酸羥丙基酯)、甜味劑及/或矯味劑。在一些情形下，包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可包括乳糖一水合物、交聚維酮、檸檬酸及月桂基硫酸鈉。舉例而言，在本文所述組合物包括CX-8998時，組合物可包括以重量計約5%之CX-8998、約60%之乳糖一水合物、約25%之交聚維酮、約8%之檸檬酸及約2%之月桂基硫酸鈉。應理解，某些額外組分(例如醫藥上可接受之載劑)之使用可引起自一或多種T型鈣通道拮抗劑形成醫藥鹽(例如CX-8998之醫藥上可接受之鹽，例如

CX-8998-HCl鹽)。

【0047】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可調配成單位劑型。術語「單位劑型」係指適於作為用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性成分與適宜醫藥賦形劑之組合。在一些情形下，單位劑量可每天投與一次(例如每日一次劑量)。在一些情形下，單位劑量可每天投與一次以上(例如BID或每天三次(TID))。舉例而言，單位劑量可含有約0.5 mg至約1,000 mg (1 g)一或多種T型鈣通道拮抗劑/天(例如約0.5 mg至約900 mg、約0.5 mg至約800 mg、約0.5 mg至約700 mg、約0.5 mg至約600 mg、約0.5 mg至約500 mg、約0.5 mg至約400 mg、約0.5 mg至約300 mg、約0.5 mg至約200 mg、約0.5 mg至約100 mg、約0.5 mg至約50 mg、約0.5 mg至約30 mg、約0.5 mg至約20 mg、約5 mg至約1,000 mg、約10 mg至約1,000 mg、約25 mg至約1,000 mg、約100 mg至約1,000 mg、約200 mg至約1,000 mg、約300 mg至約1,000 mg、約400 mg至約1,000 mg、約500 mg至約1,000 mg、約600 mg至約1,000 mg、約750 mg至約1,000 mg、約5 mg至約750 mg、約10 mg至約500 mg、約15 mg至約400 mg、約20 mg至約300 mg、約25 mg至約250 mg、約30 mg至約200 mg、約3 mg至約30 mg、約5 mg至約25 mg、約8 mg至約16 mg、約40 mg至約150 mg或約50 mg至約100 mg CX-8998/天)。在一些情形下，每一劑量含有約8 mg CX-8998。在一些情形下，每一劑量含有約10 mg CX-8998。在一些情形下，每一劑量含有約16 mg CX-8998。在一些情形下，每一劑量含有約20 mg CX-8998。在一些情形下，每一劑量含有約24 mg CX-8998。

【0048】本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括任何適當量之一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)。本文所述組合物中一或多種T型鈣通道拮抗劑之量(例如比例或濃度)可根據多種因素而變，該等因素包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括以重量計約0.5%至約60% CX-8998 (例如約1%至約60%、約3%至約60%、約5%至約60%、約8%至約60%、約10%至約60%、約12%至約60%、約15%至約60%、約20%至約60%、約25%至約60%、約30%至約60%、約40%至約60%、約50%至約60%、約0.5%至約50%、約0.5%至約40%、約0.5%至約30%、約0.5%至約20%、約0.5%至約15%、約0.5%至約10%、約0.5%至約7%、約0.5%至約5%、約0.5%至約2%、約1%至約50%、約5%至約30%、約10%至約20%、約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約30%、約30%至約40%、或約40%至約50% CX-8998)。在一些情形下，組合物可包括以重量計約5% CX-8998。

【0049】本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可經調配以任何適當形式投與。本文所述組合物可呈固體形式(例如錠劑或膠囊)、液體形式(例如溶液或懸浮液)或半固體形式(例如凝膠、洗劑、乳霜、軟膏劑、軟凝膠或膠黏物)。本文所述組合物可調配成之形式的實例包括(但不限於)溶液、懸浮液、錠劑、丸粒、珠粒、丸劑、粉末(例如凍乾粉末)、顆粒、菱形錠劑、小藥囊、扁囊劑、酏劑、乳液、糖漿、氣溶膠(例如固體氣溶膠或液體氣溶膠)、洗劑、乳霜及軟膏劑。在一些情形下，本文所述組合物之劑

型亦可包括一或多種額外組分(例如化妝品及/或矯味劑組分)。在組合物呈固體形式時，固體組合物可包括一或多個粒子(例如一或多個顆粒、一或多個丸粒、一或多個珠粒、一或多個微粒及/或一或多個奈米粒子；或顆粒、丸粒、珠粒、微粒及奈米粒子之混合物、及其子組合)。在組合物包括一或多個粒子時，粒子可為任何適當大小。舉例而言，粒子可具有約0.2 mm至約2.0 mm (例如約0.2 mm至約1.8 mm、約0.2 mm至約1.5 mm、約0.2 mm至約1.2 mm、約0.2 mm至約1.0 mm、約0.2 mm至約0.8 mm、約0.2 mm至約0.6 mm、約0.5 mm至約2.0 mm、約0.7 mm至約2.0 mm、約1.0 mm至約2.0 mm、約1.2 mm至約2.0 mm、約1.5 mm至約2.0 mm、約1.8 mm至約2.0 mm、約0.3 mm至約1.8 mm、約0.5 mm至約1.5 mm、約0.5 mm至約1.0 mm或約1.0 mm至約1.5 mm)之最長尺寸(例如直徑)。在一些情形下，粒子可具有約0.5 mm至約1 mm之最長尺寸。在組合物包括一或多個粒子時，粒子可為任何適當形狀。舉例而言，粒子可為圓形(例如球形)。舉例而言，劑型可包括一或多個非功能包衣(例如一或多個不包括一或多種T型鈣通道拮抗劑且不改變本文所述組合物一或多種T型鈣通道拮抗劑之釋放的包衣)。在一些情形下，一或多種形式之本文所述組合物 (例如經口劑型)可包含於膠囊(例如軟明膠膠囊、硬明膠膠囊或硬羥丙基甲基纖維素膠囊)中。舉例而言，本文所述組合物可包含於硬明膠膠囊或硬羥丙基甲基纖維素膠囊中。膠囊可為任何形狀(例如橢圓形)。在本文所述組合物包含於膠囊中時，膠囊可為任何適當大小(例如4號、3號、2號、1號、0號、00號、000號、0EL號或00 EL號膠囊)。在一些情形下，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可為無菌組合物。舉例而言，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合

物可包括水性及非水性無水注射溶液，其可含有抗氧化劑(例如丁基化羥基茴香醚(BHA)及/或丁基化羥基甲苯(BHT))、穩定劑、緩衝劑、抑菌劑及使得組合物與預期接受者之血液等滲的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。在一些情形下，包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可包括含有複數個含有Cav3拮抗劑之丸粒及/或含有Cav3拮抗劑之珠粒的膠囊。舉例而言，在本文所述組合物包括CX-8998時，組合物可包括含有複數個含有CX-8998之丸粒及/或含有CX-8998之珠粒的膠囊。

【0050】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可經調配以任何適當時間投與。在一些情形下，含有CX-8998之醫藥上可接受之組合物可為立即釋放組合物。如本文所用術語「立即釋放」係指組合物經調配以在投與組合物後之約30分鐘(例如約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘或約60分鐘)內釋放全部(例如100%)或實質上全部(例如至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%)活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)。舉例而言，包括CX-8998之立即釋放組合物可經調配以在約45分鐘內釋放至少75%之CX-8998。在一些情形下，在立即釋放組合物中，未刻意努力修改活性成分之釋放速率。在一些情形下，含有CX-8998之醫藥上可接受之組合物可為控制釋放組合物(例如修飾釋放組合物)，例如延遲釋放組合物、持續釋放組合物或延長釋放組合物。如本文所用術語「控制釋放」係指組合物經調配以可最佳化活性成分之血漿濃度曲線及/或對於患者更方便(例如允許較不頻繁地投與)的方式釋放活性成分(例如一或多種T型鈣通

道拮抗劑，例如CX-8998)。在一些情形下，控制釋放組合物可含有單一組分。在一些情形下，控制釋放組合物可包括複數個(例如兩個、三個或更多個)組分，其各自經調配以特定方式釋放活性成分。舉例而言，控制釋放組合物可包括經調配用於立即釋放之一或多種組分及經調配用於延遲及/或持續釋放之一或多種組分。如本文所用術語「延遲釋放」係指組合物經調配以延遲活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)之釋放。舉例而言，在組合物係經口劑型時，延遲釋放組合物可經調配以延遲活性成分之釋放，直至組合物通過胃(例如，以防止藥物被(例如)胃液破壞或不活化，或其可刺激胃黏膜)。在一些情形下，延遲釋放組合物可經調配以延遲釋放，直至劑型或劑型之一或多種組分進一步向下通過腸道。舉例而言，包括CX-8998之組合物可經延遲釋放包衣塗佈以獲得延遲釋放組合物。在一些情形下，延遲釋放包衣可自一或多種緩慢腐蝕之聚合物形成。在一些情形下，延遲釋放包衣可自一或多種pH獨立性聚合物形成。在一些情形下，延遲釋放包衣可自一或多種pH敏感性聚合物形成。舉例而言，pH敏感性腸溶聚合物在低pH下不可溶，但在較高pH下可溶，使得腸溶聚合物可形成在胃之低pH中(例如在約1至約3之pH下)形成不滲透層，但可溶脹且然後一旦暴露於腸之更中性pH (例如於約5至約8之pH下)、例如如小腸中大於約6之pH或如結腸中大約約7之pH即腐蝕。舉例而言，pH敏感性卡波姆(carbomer)在低pH下(例如於約1至約5之pH下)實質上不溶，但在中性及鹼性pH值下(例如在大於約6之pH下)溶脹以形成稠凝膠。在一些情形下，含有CX-8998之醫藥上可接受之組合物可為持續釋放組合物。在組合物(例如包括一或多個粒子(例如一或多個顆粒、一或多個丸粒、一或多個珠粒、一或多個微粒及/或一或多個奈米粒子)之固體

組合物)含有包衣時，包衣可為任何適當厚度。舉例而言，包衣之厚度可為約50 μm至約100 μm (例如約50 μm至約90 μm、約50 μm至約80 μm、約50 μm至約70 μm、約50 μm至約60 μm、約60 μm至約100 μm、約70 μm至約100 μm、約80 μm至約100 μm、約90 μm至約100 μm、約60 μm至約90 μm、約70 μm至約80 μm、約60 μm至約70 μm、約70 μm至約80 μm或約80 μm至約90 μm)。舉例而言，包衣之厚度可有效地將經塗佈粒子之重量(例如與未經塗佈之粒子相比)增加約20%。如本文所用術語「持續釋放」 (SR)係指組合物經調配以可維持實質上恆定藥物濃度(例如最小有效濃度)達延長時間段的速率釋放活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)。在一些情形下，持續釋放組合物可維持實質上恆定藥物濃度(例如最小有效濃度)達特定時間段。舉例而言，持續釋放組合物可包括一或多種親水聚合物，其在接觸水時可溶脹且可阻礙活性劑之釋放。舉例而言，持續釋放組合物可包括一或多個包含不溶性聚合物(例如乙基纖維素)及可溶性成孔劑之包衣。舉例而言，在持續釋放組合物調配為珠粒或丸粒時，持續釋放組合物在調配物中可包括一或多種聚合物(例如pH不敏感性聚合物及/或pH敏感性聚合物)。在一些情形下，含有CX-8998之醫藥上可接受之組合物可為控制釋放組合物。

【0051】 在一些情形下，控制釋放組合物在所謂「爆發釋放」中快速釋放活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)之至少一部分。在一些情形下，除組合物之立即釋放組分外，亦可使用自控制釋放組合物或自控制釋放組合物之組分的爆發釋放。在一些情形下，自控制釋放組合物或自控制釋放組合物之組分的爆發釋放可用作組合物之立即釋放組分的替代。

【0052】在一些情形下，包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可包括包含延遲釋放及/或持續釋放組合物之至少一種組分(例如第一組分)及視情況包括立即釋放組合物之組分(例如第二組分)。舉例而言，在本文所述組合物包括CX-8998時，在一些實施例中，組合物可至少包括經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分及視情況經調配用於立即釋放CX-8998之第二組分。在醫藥上可接受之組合物包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑、至少包括經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分及視情況經調配用於立即釋放CX-8998之第二組分的一些情形下，組合物可包括任何適當比率之組分。在包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物包括經調配用於延遲及/或持續釋CX-8998之第一組分及經調配用於立即釋放CX-8998之第二組分時，組合物可包括任何適當量(例如約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%)之第一組分及任何適當量(例如約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%)之第二組分。舉例而言，組合物可包括約40%之經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分及約60%之經調配用於立即釋放CX-8998之第二組分。舉例而言，組合物可包括約25%之經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分及約35%之經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第二組分(例如經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998且與第一組分不同(例如其組成及/或其釋放曲線不同)的第二組分)、及約40%之經調配用於立即釋放CX-8998之第三組分。

在組合物經設計以在兩個或更多個不同時間釋放活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)的一些情形下，第一釋放(例如延遲及/或持續釋放)及隨後釋放(例如立即釋放)可重疊。在組合物經設計以在兩個或更多個不同時間釋放活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)的一些情形下，第一釋放(例如延遲及/或持續釋放)及隨後釋放(例如立即釋放)可為連續的(例如不重疊)。

【0053】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)的釋放速率可使用任何適當方法測定。舉例而言，可使用利用高效液相層析(HPLC)及/或分光光度法之溶解測試(例如單一階段或兩階段溶解測試)以測定一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)自含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物釋放的速率。在一些情形下，組合物之釋放速率可如別處所述測定(例如，參見美國藥典(USP)第117章)。

【0054】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)中之T型鈣通道拮抗劑可具有任何適當溶解速率。在一些情形下，本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑可具有與實質上純T型鈣通道拮抗劑(例如組合物中不存在之T型鈣通道拮抗劑)基本上相同之溶解速率(例如溶解速率係約90%至約110%相同)。舉例而言，在本文所述組合物中之T型鈣通道拮抗劑係CX-8998時，組合物中之CX-8998可具有與實質上純CX-8998基本上相同之溶解速率(例如在溶解介質之表面積、攪拌速度、pH及/或離子強度保持恆定時)。

【0055】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有

一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可經設計以任何適當類型投與(例如經口、局部、非經腸或吸入投與)。在一些情形下，組合物可經設計以經口投與(例如作為經口劑型)。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可設計為經口CX-8998劑型。

【0056】 在藉由經口投與來投與時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之醫藥組合物可呈(例如)丸劑、錠劑、膠囊、溶液或懸浮液之形式。在一些情形下，包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可包括含有複數個含有Cav3拮抗劑之丸粒及/或含有Cav3拮抗劑之珠粒的膠囊。在一些情形下，膠囊可包括包含延遲釋放及/或持續釋放組合物之組分(例如第一組分)及視情況包括立即釋放組合物之組分(例如第二組分)。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括含有複數個含有CX-8998之丸粒及/或含有CX-8998之珠粒的膠囊，其一部分經調配用於立即釋放且一部分經調配用於延遲及/或持續釋放。在一些情形下，包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可包括包含複數個含有Cav3拮抗劑之顆粒的膠囊。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括含有複數個含有CX-8998之顆粒的膠囊，其一部分經調配用於立即釋放且一部分經調配用於延遲及/或持續釋放。在一些情形下，包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可包括包含兩個或更多個(例如，兩個、三個、四個或更多個)層之錠劑。在一些情形下，錠劑可包括包含延遲釋放及/或持續釋放組合物之組分(例如第一層)及視情況包括立即釋放組合物之組分(例如第二層)。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括含有經調配用於立即釋放之CX-8998層及經調配用於延遲及/或

持續釋放之CX-8998層的錠劑。在一些情形下，包括本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物可包括包含核及一或多個(例如，一個、兩個、三個或更多個)包衣之錠劑。舉例而言，在錠劑包括核及包衣之一些情形下，錠劑核可含有經調配用於延遲及/或持續釋放之CX-8998，且錠劑核可經含有經調配用於立即釋放之CX-8998的包衣塗佈。舉例而言，在錠劑包括核及包衣之一些情形下，含有CX-8998之錠劑核可經包衣塗佈，該包衣延遲及/或持續CX-8998自核之釋放，且錠劑核可進一步經調配用於立即釋放之CX-8998塗佈。在錠劑包括核及包衣之一些情形下，錠劑可為滲透壓幫浦錠劑(例如錠劑具有滲透壓驅動之遞送系統)。舉例而言，滲透壓幫浦錠劑可包括核及包衣，其中錠劑核可包括CX-8998及滲透劑，且錠劑核可經含有具有一或多個孔(例如至少一個精確鑽孔)之半透膜的包衣塗佈，使得水跨越半透膜擴散可產生滲透壓，其迫使呈溶液及/或懸浮液形式之CX-8998經由孔離開錠劑核。在一些情形下，滲透壓幫浦錠劑可經一或多個含有CX-8998 (例如經調配用於立即釋放之CX-8998)之包衣塗佈。在一些情形下，膠囊可包括包含立即釋放組合物之組分(例如一或多個粒子，例如錠劑、珠粒、丸粒、顆粒及/或粉末、或其混合物)及包括經調配用於延遲釋放及/或持續釋放之CX-8998的組分(例如錠劑或包衣)。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括含有經調配用於延遲及/或持續釋放之CX-8998的第一錠劑及視情況含有經調配用於立即釋放之CX-8998的第二錠劑。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括複數個經調配用於立即釋放之含有CX-8998的珠粒、丸粒、顆粒及/或粉末及含有經調配用於延遲及/或持續釋放之CX-8998的錠劑。在一些情形下，組合物包含一或多種用於立即釋放之組分及一或多種用於

延遲及/或持續釋放之組分。

【0057】 在局部投與來投與時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之醫藥組合物可經皮、表皮、經眼及/或至黏膜(例如鼻內、經陰道及經直腸)投與。在藉由局部投與來投與時，含有一或多種Cav3拮抗劑之醫藥組合物可呈(例如)經皮貼劑、軟膏劑、洗劑、乳霜、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉末(例如凍乾粉末)之形式。

【0058】 在藉由非經腸投與來投與時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之醫藥組合物可藉由靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌內、顱內(例如鞘內或室內)注射或輸注投與。在藉由非經腸投與來投與時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥組合物可呈(例如)液體、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、粉末(例如凍乾粉末)、乳液、懸浮液、微粒、原位凝膠及含藥物之植入物的形式。在藉由非經腸投與來投與時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥組合物可以一或多個濃注劑量投與，或可藉由連續灌注(例如藉由輸注幫浦或藉由提供逐漸釋放之可植入裝置)來投與。

【0059】 在藉由吸入投與(例如吸入)來投與時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之醫藥組合物可經肺(例如可投與鼻腔、上呼吸道或下呼吸道)。舉例而言，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥組合物的投與可包括吸入或吹入液體(例如氣溶膠)及/或固體(例如粉末)。在藉由吸入投與來投與時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥組合物可呈(例如)液體(例如溶液及懸浮液)、凝膠及粉末(例如凍乾粉末)之形式。在藉由吸入投與來投與時，含有一或多種T型鈣

通道拮抗劑之醫藥組合物可藉由(例如)鼻噴霧幫浦、霧化器、計量之劑量吸入器或乾粉吸入器來投與。

【0060】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可局部或全身投與。在一些情形下，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物可藉由經口投與哺乳動物(例如人類)全身投與。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可調配為經口劑型，例如膠囊(例如含有複數個含有CX-8998之丸粒及/或含有CX-8998之珠粒的膠囊，其一部分經調配用於立即釋放且一部分經調配用於延遲及/或持續釋放)。

【0061】 可使用任何適當方法以調配本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)。可用於調配本文所述固體組合物之方法的實例包括(但不限於)乾式摻和、濕法粒化、噴霧乾燥、熱熔融擠出、碾壓、壓縮、擠出、球形化、流化床乾燥、盤乾燥、流化床塗佈、盆塗佈及囊封。可用於調配本文所述液體及半固體組合物之方法的實例包括(但不限於)葉片混合、高剪切混合、均質化、微流化、介質研磨、過濾、凍乾及高壓閥處理。在本文所述組合物包括丸粒及/或珠粒之情形下，丸粒及/或珠粒可藉由擠出及球形化濕物質來產生，該濕物質含有活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)及視情況額外組分，例如所選賦形劑(例如乳糖一水合物、交聚維酮(例如polyplasdone XL-10)、檸檬酸、月桂基硫酸鈉(SLS)、羥丙基纖維素(HPC) (例如HPC-SL)、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、羥丙基甲基纖維素、聚維酮及滑石)。舉例而言，CX-8998、乳糖一水合物、交聚維酮、檸檬酸及月桂基硫酸鈉之濕物質的擠出及球形

化可用於產生含有以重量計約5% CX-8998、約60%乳糖一水合物、約25%交聚維酮、約8%檸檬酸及約2% SLS之丸粒及/或珠粒(例如立即釋放丸粒及/或珠粒)。在一些情形下，丸粒及/或珠粒可藉由摻和乾燥成分、在行星式混合器中攪拌的同時緩慢添加水、擠出所得濕物質、使擠出物球形化及隨後在流化床乾燥器中乾燥所得丸粒及/或珠粒來製備。該等過程可由熟習此項技術者所瞭解。在本文所述組合物包括顆粒之情形下，顆粒可藉由濕物質之濕法粒化來產生，該濕物質含有活性成分(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)及視情況額外組分，例如所選賦形劑(例如乳糖一水合物、交聚維酮(例如polyplasdone XL-10)、檸檬酸、SLS、HPC (例如HPC-SL)、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂及TPGS)。舉例而言，CX-8998、乳糖一水合物、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、HPC、硬脂酸鎂及TPGS之濕物質的濕法粒化可用於產生以重量計約2% CX-8998、約20%乳糖一水合物、約63%微晶纖維素、約3%交聯羧甲基纖維素鈉、約3% HPC、約0.5%硬脂酸鎂及約10% TPGS之顆粒(例如立即釋放顆粒)。在一些情形下，顆粒可藉由以下製備：在V形摻和器中或在行星式混合器或高剪切粒化器之碗中摻和、在行星式混合器或高剪切混合器中利用添加水或黏合劑溶液製粒、研磨或篩選、在流化床乾燥器或盤乾燥器中乾燥、視情況研磨乾燥之顆粒及隨後將其與潤滑劑及/或助流劑摻和。該等方法將為熟習此項技術者所瞭解。

【0062】 在本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)包括延遲釋放丸粒及/或珠粒及/或持續釋放丸粒及/或珠粒的情形下，延遲釋放丸粒及/或珠粒及/或持續釋放丸粒及/或珠粒可藉由用持續釋放包衣及/或延遲釋放包衣

塗佈丸粒及/或珠粒來產生。舉例而言，丸粒及/或珠粒(例如立即釋放丸粒及/或珠粒)可使用具有Wurster插入物之流化床塗佈器經持續釋放包衣及/或延遲釋放包衣塗佈。舉例而言，惰性可食用球(例如糖球(小糖珠)或微晶纖維素球(蘇麗芯(suglets)) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如經其塗佈)之可食用球)可使用具有Wurster插入物之流化床塗佈器經持續釋放包衣及/或延遲釋放包衣塗佈。在一些情形下，包衣可使用膜塗佈方法(例如使用流化床噴塗方法)施加(例如，至球、丸粒及/或珠粒)。塗佈球、丸粒及/或珠粒之其他方法為熟習此項技術者所瞭解。在一些情形下，持續釋放珠粒/丸粒及/或延遲釋放丸粒/珠粒可藉由塗佈立即釋放丸粒/珠粒來產生。舉例而言，延遲釋放丸粒/珠粒及/或持續釋放珠粒/丸粒可藉由用持續釋放包衣及/或延遲釋放包衣塗佈立即釋放丸粒/珠粒來產生。在一些情形下，延遲釋放丸粒/珠粒及/或持續釋放珠粒/丸粒可獨立於任何立即釋放丸粒/珠粒而產生。舉例而言，延遲釋放丸粒/珠粒及/或持續釋放珠粒/丸粒可藉由調配丸粒/珠粒(例如未塗佈之丸粒/珠粒)以提供活性成分(例如CX-8998)之逐漸釋放來產生。

【0063】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可使用任何適當方法來滅菌。在一些情形下，本文所述組合物可藉由習用滅菌技術來滅菌。在一些情形下，本文所述組合物可經過濾滅菌。

【0064】 本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可具有任何適當pH。舉例而言，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物的pH可為約3至約11。在一些情形下，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥

上可接受之組合物的pH可為5至約9。在一些情形下，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物的pH可為約7至約8。應理解，某些額外組分(例如醫藥上可接受之載劑)之使用可改變(例如，可用於改變)本文所述組合物之pH。

【0065】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括一或多個可檢測標記。在一些情形下，可檢測標記適於在哺乳動物(例如人類)內活體內使用。可檢測標記之實例包括(但不限於)放射性同位素(例如^{14}C)、非放射性同位素(例如氘及^{13}C)、自旋標記、螢光標籤及酶。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998可為^{14}C標記之CX-8998。舉例而言，可對可檢測標記進行檢測以容許在投與哺乳動物後使組合物成像。成像可使得醫師或業內之另一專業人員能够確定哺乳動物內所投與組合物之空間及/或暫時存在。

【0066】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括一或多種T型鈣通道拮抗劑、甲基纖維素、聚乙二醇(PEG) 400、PEG-200、Tween-80及/或環糊精。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括CX-8998及約0.5至約1%甲基纖維素。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括CX-8998及約90% PEG 400。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括CX-8998及約80% PEG-200。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括CX-8998及約10% Tween-80。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括CX-8998及約30%環糊精。

【0067】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括一或多種T型鈣通道拮抗劑、甲基纖維素及/或聚山梨醇酯-80。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括CX-8998、約0.5%甲基纖維素及約10%聚山梨醇酯-80。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括CX-8998、約0.5%甲基纖維素及約0.1%聚山梨醇酯-80。

【0068】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括約2毫克一或多種T型鈣通道拮抗劑，其呈一起濕法製粒之組分與硬脂酸鎂的摻合物形式。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括約2毫克CX-8998 (例如游離鹼當量之CX-8998)，其呈與一起濕法製粒之微晶纖維素、乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉、維生素E PEG琥珀酸鹽及羥丙基纖維素與硬脂酸鎂的摻合物形式。

【0069】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括立即釋放組分中之約10 mg一或多種T型鈣通道拮抗劑及延遲釋放組分中之約10 mg一或多種T型鈣通道拮抗劑。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括立即釋放組分中之約10 mg CX-8998 (例如游離鹼當量之CX-8998)及延遲釋放組分中之約10 mg CX-8998 (例如游離鹼當量之CX-8998)。在一些情形下，立即釋放組分可包括藉由擠出及球形化形成之立即釋放珠粒，且延遲釋放組分可包括藉由擠出及球形化形成且經具有約pH 5.5至約pH 7 (例如pH 6、pH 6.5或pH 7)之溶解pH之一或多種pH敏感性腸溶聚合物塗佈的珠粒。

【0070】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可包括立即釋放組分中之約7毫克一或多種T型鈣通道拮抗劑及延遲釋放組分中之約13毫克一或多種T型鈣通道拮抗劑。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，組合物可包括立即釋放組分中之約7毫克CX-8998 (例如游離鹼當量之CX-8998)及延遲釋放組分中之約13毫克CX-8998 (例如游離鹼當量之CX-8998)。在一些情形下，立即釋放組分可包括藉由擠出及球形化形成之立即釋放珠粒，且延遲釋放組分可包括藉由擠出及球形化形成且經具有約pH 5.5至約pH 7 (例如pH 6、pH 6.5或pH 7)之溶解pH之一或多種pH敏感性腸溶聚合物塗佈的珠粒。

【0071】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可為固體劑型(例如丸劑、膠囊及錠劑)中之控制釋放組合物，其包括具有經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之含有CX-8998之顆粒的第一組分及具有經調配用於立即釋放CX-8998之含有CX-8998之顆粒的第二組分。舉例而言，控制釋放膠囊可包括具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之顆粒的第一組分，且視情況亦可包括具有含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之顆粒的第二組分。舉例而言，控制釋放錠劑可包括具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之顆粒的第一組分，且視情況亦可包括具有含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之顆粒的第二組分。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之顆粒的第一組分及視情況具有含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之顆粒的第二組分可壓縮至

錠劑(例如單塊錠劑及具有兩個或更多個層之錠劑)中。

【0072】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可為包括兩個或更多個(例如，兩個、三個、四個或更多個)固體劑型(例如丸劑、膠囊及錠劑)之控制釋放組合物，其中至少一個固體劑型含有經調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998且至少一個固體劑型含有經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之CX-8998。舉例而言，控制釋放組合物包括兩個或更多個固體劑型，其中至少一個固體劑型含有經調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998且至少一個固體劑型含有經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之CX-8998，兩個或更多個固體劑型可構成單一劑量。

【0073】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可為具有膠囊之控制釋放組合物，該膠囊具有第一組分，該第一組分具有一或多個(例如，一個、兩個、三個、四個或更多個含有經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之CX-8998的錠劑，及/或一或多個(例如，一個、兩個、三個、四個或更多個)含有經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之CX-8998的微錠劑；及視情況第二組分，該第二組分含有經調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998。舉例而言，控制釋放膠囊可包括第一組分，該第一組分具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之一或多個錠劑及/或一或多個微錠劑；且視情況亦可包括第二組分，該第二組分含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之一或多個錠劑及/或一或多個微錠劑的第一組分及視情況具有含有CX-8998且經調配用於立

即釋放CX-8998之一或多個錠劑及/或一或多個微錠劑的第二組分可在膠囊內。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之一或多個錠劑及/或一或多個微錠劑的第一組分及視情況具有含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之粉末的第二組分可在膠囊內。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之一或多個錠劑及/或一或多個微錠劑的第一組分及視情況具有含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之顆粒的第二組分可在膠囊內。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之一或多個錠劑及/或一或多個微錠劑的第一組分及視情況具有含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之珠粒及/或丸粒的第二組分可在膠囊內。

【0074】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可為具有膠囊之控制釋放組合物，該膠囊包含含有經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之CX-8998的第一固體組分(例如顆粒、珠粒、丸粒及錠劑)及視情況含有經調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998的第二液體組分(例如溶液或懸浮液)。舉例而言，控制釋放膠囊可包括具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之顆粒的第一固體組分且可包括含有經調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998的第二液體組分。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之顆粒的第一組分及視情況含有經調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998的第二液體組分可在膠囊內。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之珠粒及/或丸粒的第一組分及視情況含有經

調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998的第二液體組分可在膠囊內。在一些情形下，具有含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之一或多個(例如，一個、兩個、三個、四個或更多個)錠劑的第一組分及視情況含有經調配用於立即釋放CX-8998之CX-8998的第二液體組分可在含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之膠囊及/或一或多個(例如，一個、兩個、三個、四個或更多個)微錠劑內。

【0075】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可為控制釋放組合物，其具有第一(例如外部)膠囊及第二(例如內部)膠囊(例如經定尺寸裝配在第一膠囊內之第二膠囊，使得在第二膠囊之外表面與第一膠囊之內表面之間存在空間)且含有包含CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分及視情況含有CX-8998且經調配用於立即釋放之第二組分。舉例而言，包括在控制釋放膠囊內裝配之內部膠囊的控制釋放膠囊可包括含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分，且視情況可包括具有含有CX-8998之顆粒且經調配用於立即釋放CX-8998的第二組分，其包含於內部膠囊內及/或內部膠囊與外部膠囊之間之空間中。在一些情形下，外部膠囊可含有內部膠囊，該內部膠囊含有係含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之固體組分(例如顆粒、珠粒、丸粒及錠劑，例如微錠劑)的第一組分、及視情況係含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之液體組分(例如溶液或懸浮液)的第二組分，其中含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之液體組分在存在時存於內部膠囊之外表面與外部膠囊之內表面之間的空間中。在一些情形下，外部膠囊可含有具有含有CX-8998且經調配用於立即

釋放CX-8998之第一組分的內部膠囊，且內部膠囊可包括可延遲含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之第一組分之釋放的包衣。

【0076】 在一些情形下，本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)可為控制釋放組合物，其係包括液相(例如溶液)及複數個懸浮於液相中之固體組分(例如顆粒、珠粒、丸粒及錠劑，例如微錠劑)的懸浮液。舉例而言，包括液相及複數個固體組分之控制釋放懸浮液可包括液相中之一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)，可包括懸浮於液相中之固體組分中的一或多種T型鈣通道拮抗劑，或可包括液相及懸浮於液相中之固體組分二者中的一或多種T型鈣通道拮抗劑。在一些情形下，含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之複數個固體組分及含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第二複數個固體組分可懸浮於控制釋放懸浮液之液相中。在一些情形下，控制釋放懸浮液可包括含有CX-8998且經調配用於立即釋放CX-8998之液相，且可包括含有CX-8998且經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之懸浮於液相中的複數個固體組分。

【0077】

治療方法

本文件亦提供治療患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物(例如人類)的方法。舉例而言，可向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與本文所述組合物(例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)以治療哺乳動物。術語「治療(treating或treatment)」係指以下中之一或多者：(1) 預防運動障礙；例如，預防可易患運動障礙但尚未經歷或展現運動障礙之病理學或症狀學之個體的運動障

礙；(2) 抑制運動障礙；例如，抑制正經歷或展現運動障礙之病理學或症狀學之個體的運動障礙(即，停止病理學及/或症狀學之進一步發展)；及(3) 改善運動障礙；例如，改善正經歷或展現運動障礙之病理學或症狀學之個體的運動障礙(即，逆轉病理學及/或症狀學)，例如降低運動障礙之嚴重程度或減輕或緩和運動障礙之一或多種症狀。舉例而言，在向患有或處於發展運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，包括CX-8998之組合物可有效減少或消除運動障礙之一或多種症狀。運動障礙之症狀之實例包括(但不限於)震顫(例如有律性震顫)、不穩定步態(例如共濟失調)、張力障礙性運動、冷凍(運動徐緩)、抽搐、痙攣、其他運動障礙性運動、癲癇發作、疼痛、感覺問題、精神病學症狀、認知損害、聽力損害及情緒變化。在症狀係震顫時，震顫可為任何適當類型之震顫(例如家族性震顫、動作性震顫、姿勢性震顫、運動性震顫及/或靜止性震顫)。在一些情形下，可向患有或處於發展運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物，以減少或消除哺乳動物之震顫。在症狀係震顫時，震顫可影響哺乳動物之任何適當部分(例如，手、頭部、聲音、臂、手指、腿、頦及哺乳動物身體之其他部分)。在一些情形下，可向患有或處於發展運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物，以減少或消除哺乳動物之手的震顫。舉例而言，可向如本文所述有需要之哺乳動物(例如患有或處於發展運動障礙風險下之哺乳動物)投與一或多種T型鈣通道拮抗劑，以將哺乳動物之運動障礙的一或多種症狀之嚴重程度降低(例如)10、20、30、40、50、60、70、80、90、95或更大百分比。可使用任何適當方法來評估運動障礙之嚴重程度及/或運動障礙之症狀。在一些情形下，運動障礙之嚴重程度及/或運動障礙之症狀可包括評估一或多個整體

功能量度。在一些情形下，運動障礙之嚴重程度及/或運動障礙之症狀可包括評估一或多個具體功能量度。可用於評估運動障礙之嚴重程度及/或運動障礙之症狀之方法的實例包括(但不限於)量測日常生活活動(例如，如使用TETRAS所量測)、臨床醫師整體印象改善(例如，如使用CGI-I所量測)、患者對變化之整體印象(例如，如使用PGIC所量測)、震顫特異性目標達成(例如，如使用GAS所量測)、生活品質(例如，如使用QUEST震顫藥物滿足子項目所量測)及阿基米德螺線(archimedes spiral)(例如，如使用筆及紙如在TETRAS-PS子項目中所量測及/或使用平板電腦及記錄針、例如在iMotor中數位量測)。在一些情形下，量測運動障礙之嚴重程度及/或運動障礙之症狀的方法可闡述於實例部分中。舉例而言，在使用TETRAS量測日常生活活動時，評分愈高，則震顫愈嚴重，使得評分減小係震顫改善。在一些情形下，可用於評估運動障礙之嚴重程度及/或運動障礙之症狀的方法可如別處闡述(例如，參見Elble等人，2013 *Movement Disorders*, 28 1793；Fahn等人「Clinical rating Scale for Tremor,」第225-34頁：Jankovik J及Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 1988 Baltimore-Milnich: Urban & Schwarzenberg；及Haubenberger等人，2016 *Movement Disorders*, 31, No. 9；Fahn等人，「Members of the UPDRS Development Committee,」第153-163及293-304頁：Fahn等人 (編輯) *Recent Developments in Parkinson's Disease*, 第2卷，1987 Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information；Treatment guidelines for essential tremor by the American academy of neurology such as those available at the website aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/492；及Treatment guidelines

for Parkinson's disease by the American academy of neurology such as those available at the website movementdisorders.org/MDS-Files1/Resources/PDFs/TreatmentsforMotorSymptomsofPD-2018.pdf。

【0078】 在一些情形下，在哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)處於禁食狀態時，可向該哺乳動物投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)。舉例而言，在投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物之前，哺乳動物可已禁食(或已被指示禁食)至少4小時(例如，約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時或約12小時)。

【0079】 在一些情形下，當哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)呈進食(例如，非禁食)狀態時，可向該哺乳動物投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)。

【0080】 可如本文所述治療患有或處於發展運動障礙(例如自發性震顫、癲癇、及/或帕金森氏病)風險下之任何適當哺乳動物。可如本文所述治療(例如藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)之哺乳動物的實例包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物(例如猴)、狗、猫、馬、牛、猪、綿羊、小鼠及大鼠。在一些情形下，可用含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物治療患有或處於發展運動障礙風險下之人類，以減少或消除運動障礙之一或多個症狀。

【0081】 當如本文所述治療患有一或多種運動障礙之哺乳動物(例如藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)時，哺

乳動物可為任何適當年齡。在一些情形下，進行治療之適當人類係成人(例如年輕成人、中年人及老年人)。舉例而言，成年人可為18歲或以上(例如20歲或以上、30歲或以上、40歲或以上、50歲或以上、60歲或以上、65歲或以上、70歲或以上或75歲或以上)。在一些情形下，成人可為約18歲至約100歲(例如，約18歲至約90歲、約18歲至約80歲、約18歲至約75歲、約18歲至約70歲、約18歲至約65歲、約18歲至約60歲、約18歲至約55歲、約18歲至約50歲、約18歲至約45歲、約18歲至約40歲、約20歲至約100歲、約30歲至約100歲、約40歲至約100歲、約50歲至約100歲、約60歲至約100歲、約65歲至約100歲、約70歲至約100歲、約75歲至約100歲、約80歲至約100歲、約20歲至約55歲、約20歲至約40歲、約22歲至約39歲、約40歲至約80歲、約40歲至約66歲、約40歲至約60歲、約50歲至約80歲、約55歲至約75歲、約57歲至約75歲或約57歲至約70歲)。在一些情形下，進行治療之適當人係青少年(例如不超過18歲的人)。舉例而言，人青少年可為約1歲至約18歲(例如，約1至約17歲、約1至約16歲、約1至約15歲、約1至約14歲、約1至約13歲、約1至約12歲、約1至約11歲、約1至約10歲、約1至約8歲、約1至約5歲、約1至約3歲、約5至約18歲、約10至約18歲、約12至約18歲、約15至約18歲、約16至約18歲、約2至約16歲、約5至約15歲、約8至約12歲、約2至約8歲或約5至約15歲)。舉例而言，青少年可為約16歲。

【0082】 當如本文所述治療患有一或多種運動障礙之哺乳動物(例如藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)時，哺乳動物可為雌性或雄性。

【0083】 當如本文所述治療患有一或多種運動障礙之哺乳動物(例如

藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)時，含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物可在任何適當時間投與。在一些情形下，可在早晨向哺乳動物投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物。舉例而言，可在約6 am至約中午(例如，約6 am至約11 am、約6 am至約10 am、約6 am至約9 am、約6 am至約8 am、約6 am至約7 am、約7 am至約中午、約8 am至約中午、約9 am至約中午、約10 am至約中午、約11 am至約中午、約7 am至約11 am、約8 am至約10 am、約7 am至約9 am、約8 am至約10 am或約9 am至約11 am)之間向哺乳動物投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物。舉例而言，可在約4小時內(例如睡醒後約4小時、睡醒後約3小時、睡醒後約2小時、睡醒後約1小時、睡醒後約30分鐘內或睡醒後立即)向哺乳動物投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物。

【0084】 當如本文所述治療患有一或多種運動障礙之哺乳動物(例如藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)時，哺乳動物可患有任何適當運動障礙。在一些情形下，運動障礙可包括震顫。舉例而言，本文提供之方法及材料可用於治療患有或處於發展震顫風險下之哺乳動物。可藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物治療之運動障礙的實例包括(但不限於)自發性震顫、帕金森氏病(例如與帕金森氏病相關之震顫)、共濟失調(例如脊髓小腦性失調症及弗裏德賴希氏共濟失調(Friedreich’s ataxia))、癲癇(例如伴有失神型癲癇發作之特發性全身性癲癇及兒科癲癇)、肌張力障礙(例如泛發性肌張力障礙、局灶肌張力障礙、泛酸鹽激酶相關之神經退化(PKAN)及哈勒沃登-施帕茨

病(Hallervorden-Spatz disease))、偏側顫搐、小腦病症、手足徐動症、痙攣狀態、運動徐緩、遲發性運動障礙、杭丁頓氏症(Huntington's disease)、肌陣攣、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、舞蹈症、抽搐、進行性核上性麻痺、多系統萎縮、皮質基底神經節變性(corticobasoganlionic degeneration)、可塑性、不寧腿/臂症候群、直立震顫、僵硬人症候群、多動型運動障礙、蕾特氏症候群(Rett syndrome)及威爾森氏症(Wilson's disease)。在一些情形下，可藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物治療患有或處於發展自發性震顫風險下之哺乳動物。在一些情形下，可藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物治療患有或處於發展帕金森氏病風險下之哺乳動物。

【0085】 在一些情形下，可向患有或處於發展其他病況及/或病症(例如但不限於，神經病性疼痛、精神異常、自閉症譜系障礙及强迫症)之哺乳動物投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)。

【0086】 當如本文所述治療患有一或多種運動障礙之哺乳動物(例如藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)時，可向哺乳動物投與任何適當量之本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)。在一些情形下，可向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與治療有效量之含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物。術語「治療有效量」係指活性化合物(例如一或多種T型鈣通道拮抗劑，例如CX-8998)在組織、系統、動物、個體或人中引發由研究者、獸醫師、

醫生或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應的量。本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑之有效量可根據以下變化：運動障礙及/或與運動障礙相關之一或多種症狀/併發症的嚴重程度、投與途徑、哺乳動物之年齡及一般健康狀況、賦形劑使用、與其他治療性治療共使用之可能性(例如使用其他藥劑)及治療醫師之判斷。舉例而言，組合物(例如用於獸醫及/或研究動物(例如狗或大鼠)中之組合物)可包括可為以下之一或多種T型鈣通道拮抗劑之劑量：約1 mg/kg至約1000 mg/kg體重/天(例如，約5 mg/kg至約1000 mg/kg、約10 mg/kg至約1000 mg/kg、約20 mg/kg至約1000 mg/kg、約25 mg/kg至約1000 mg/kg、約30 mg/kg至約1000 mg/kg、約50 mg/kg至約1000 mg/kg、約75 mg/kg至約1000 mg/kg、約100 mg/kg至約1000 mg/kg、約250 mg/kg至約1000 mg/kg、約500 mg/kg至約1000 mg/kg、約750 mg/kg至約1000 mg/kg、約1 mg/kg至約750 mg/kg、約1 mg/kg至約500 mg/kg、約1 mg/kg至約300 mg/kg、約1 mg/kg至約250 mg/kg、約1 mg/kg至約200 mg/kg、約1 mg/kg至約150 mg/kg、約1 mg/kg至約125 mg/kg、約1 mg/kg至約100 mg/kg、約1 mg/kg至約75 mg/kg、約1 mg/kg至約50 mg/kg、約1 mg/kg至約30 mg/kg、約5 mg/kg至約500 mg/kg、約10 mg/kg至約300 mg/kg、約15 mg/kg至約200 mg/kg、約20 mg/kg至約100 mg/kg、約25 mg/kg至約75 mg/kg、約10 mg/kg至約30 mg/kg、約20 mg/kg至約50 mg/kg、約30 mg/kg至約60 mg/kg或約50 mg/kg至約75 mg/kg體重/天)。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998之劑量可為約10 mg/kg體重/天。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998之劑量可為約30 mg/kg體重/天。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998之劑量可為約60 mg/kg體重/

天。舉例而言，組合物(例如用於人中之組合物) 可包括可為以下之一或多種T型鈣通道拮抗劑之劑量：約10 μg/kg至約1000 μg/kg體重/天(例如約10 μg/kg至約900 μg/kg、約10 μg/kg至約800 μg/kg、約10 μg/kg至約700 μg/kg、約10 μg/kg至約600 μg/kg、約10 μg/kg至約500 μg/kg、約10 μg/kg至約400 μg/kg、約10 μg/kg至約300 μg/kg、約10 μg/kg至約200 μg/kg、約10 μg/kg至約100 μg/kg、約10 μg/kg至約50 μg/kg、約50 μg/kg至約1000 μg/kg、約100 μg/kg至約1000 μg/kg、約200 μg/kg至約1000 μg/kg、約300 μg/kg至約1000 μg/kg、約400 μg/kg至約1000 μg/kg、約500 μg/kg至約1000 μg/kg、約600 μg/kg至約1000 μg/kg、約700 μg/kg至約1000 μg/kg、約800 μg/kg至約1000 μg/kg、約900 μg/kg至約1000 μg/kg、約50 μg/kg至約900 μg/kg、約100 μg/kg至約800 μg/kg、約200 μg/kg至約700 μg/kg、約300 μg/kg至約600 μg/kg、約400 μg/kg至約500 μg/kg、約100 μg/kg至約200 μg/kg、約200 μg/kg至約300 μg/kg、約300 μg/kg至約400 μg/kg、約400 μg/kg至約500 μg/kg、約500 μg/kg至約600 μg/kg、約600 μg/kg至約700 μg/kg、約700 μg/kg至約800 μg/kg或約800 μg/kg至約900 μg/kg體重/天)。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998之劑量可為約100 μg/kg體重/天。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998之劑量可為約300 μg/kg體重/天。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，CX-8998之劑量可為約600 μg/kg體重/天。在一些情形下，該劑量可取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物效能、賦形劑之調配物及其投與途徑等變量。在一些情形下，劑量可隨時間增加。舉例而言，可在一段時間(例如1週、2週、3週或4週)內將劑量遞增至最終劑量。在一些

情形下，劑量可隨時間減少。舉例而言，在一或多種症狀減輕或消除後，可將劑量減少至維持劑量。劑量可(例如)每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次投與。在一些情形下，劑量可每日投與一次。在一些情形下，劑量可每日投與兩次。

【0087】 在一些情形下，可自源自活體外或活體內模型測試系統之劑量-反應曲線外推本文所述組合物 (例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)中之一或多種T型鈣通道拮抗劑的有效量。有效量(例如治療有效量)可保持恆定或可根據哺乳動物對治療之反應調節為浮動標度或可變劑量。各種因子可影響用於特定應用之實際有效量。舉例而言，食物效應(例如投與組合物之哺乳動物係處於進食狀態或禁食狀態)、投與頻率、治療持續時間、多種治療劑之使用、投與途徑及運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之嚴重程度)可能需要增加或減少所投與實際有效量。

【0088】 投與頻率皆為減輕運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之嚴重程度而不對哺乳動物產生顯著毒性的任何頻率。舉例而言，投與頻率可為約每週一次至約每天三次、約每月兩次至約每天六次、或約每週兩次至約每天一次。投與頻率可保持恆定或可在治療之持續時間內可變。利用本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)的療程可包括靜息時段。舉例而言，可在兩週時段內每日投與含有治療有效量之一或多種T型鈣通道拮抗劑之醫藥上可接受之組合物，之後兩週靜息時段，且該方案可重複多次。至於有效量，各種因子可影響用於特定應用之實際投與頻率。舉例而言，有效量、治療持續時間、多種治療劑之使用、投與途徑及

運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之嚴重程度可能需要增加或減小投與頻率。

【0089】 投與本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)之有效持續時間可為減輕運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之嚴重程度而不會對哺乳動物產生顯著毒性的任何持續時間。舉例而言，有效持續時間可自若干天至若干週、月或年變化。在一些情形下，治療運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之有效持續時間可在約1個月至約10年之持續時間範圍內。在一些情形下，治療運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)之有效持續時間可為無限的(例如所治療哺乳動物之壽命)。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約1週至約9週(例如約1週至約8週、約1週至約7週、約1週至約6週、約1週至約5週、約1週至約4週、約1週至約3週、約1週至約2週、約2週至約9週、約3週至約9週、約4週至約9週、約5週至約9週、約6週至約9週、約7週至約9週、約8週至約9週、約2週至約8週、約3週至約7週、約4週至約6週、約2週至約4週、約3週至約5週、約4週至約6週、約5週至約7週或約6週至約8週)。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物達約2週(例如約15天)。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物達約4週(例如約28天)。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約8週或更長

時間。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約12週或更長時間。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約2個月或更長時間。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約4個月或更長時間。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約6個月或更長時間。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約12個月或更長時間。舉例而言，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括一或多種T型鈣通道拮抗劑之組合物達約24個月或更長時間。多種因子可影響用於特定治療之實際有效持續時間。舉例而言，有效持續時間可隨著投與頻率、有效量、多種治療劑之使用、投與途徑及所治療病況之嚴重程度而變。

【0090】 在一些情形下，當向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，組合物可有效地達成CX-8998之最小有效濃度(MEC) (例如哺乳動物之血漿中產生本文所述治療效應所需之CX-8998的最小濃度)。舉例而言，CX-8998之MEC可為約100 nM至約1800 nM (例如約200 nM至約1800 nM、約300 nM至約1800 nM、約400 nM至約1800 nM、約500 nM至約1800 nM、約700 nM至約1800 nM、約1000 nM至約1800 nM、約1200 nM至約1800 nM、約1500

nM至約1800 nM、約100 nM至約1500 nM、約100 nM至約1200 nM、約100 nM至約1000 nM、約100 nM至約800 nM、約100 nM至約700 nM、約100 nM至約600 nM、約100 nM至約500 nM、約100 nM至約400 nM、約100 nM至約300 nM、約200 nM至約1500 nM、約300 nM至約1200 nM、約500 nM至約1000 nM、約600 nM至約800 nM、約200 nM至約400 nM、約400 nM至約600 nM或約300 nM至約500 nM)。在一些情形下， 可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物以達成約200 nM之CX-8998的MEC。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物以達成約209 nM之CX-8998的MEC。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物以達成約215 nM之CX-8998的MEC。

【0091】 在一些情形下，在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括一或多種Cav3拮抗劑(例如CX-8998)之組合物時，組合物可有效地維持Cav3拮抗劑之MEC (例如在哺乳動物之血液中及/或在自哺乳動物獲得之血樣、例如血漿樣品中)達任何適當時間量。舉例而言，CX-8998之MEC在哺乳動物中可維持至少約12小時(例如約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時、約25小時或約26小時)。舉例而言，CX-8998之MEC可維持約10小時至約15小時(例如約10小時至約14小時、約10小時至約13小時、約10小時至約12小時、約10小時至約11小時、約11小時至約15小時、約12小時至

約15小時、約13小時至約15小時、約14小時至約15小時、約11小時至約14小時、約12小時至約13小時、約11小時至約12小時或約13小時至約14小時)。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物以維持CX-8998之MEC達約12小時。舉例而言，CX-8998之MEC可維持約22小時至約26小時(例如約22小時至約25小時、約22小時至約24小時、約22小時至約23小時、約23小時至約26小時、約24小時至約26小時、約25小時至約26小時、約23小時至約25小時或約23小時至約24小時)。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物以維持CX-8998之MEC達約24小時。

【0092】 在一些情形下，在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，組合物可在哺乳動物之血漿中有效地達成CX-8998之最大安全濃度(例如充分耐受(例如引起最少、減少或不引起副作用及/或不良事件之CX-8998的最大濃度，該等副作用及/或不良事件係例如眩暈、頭痛、亢奮、注意力障礙、感覺異常、幻覺、失眠、口腔乾燥、味覺障礙、感覺遲鈍症、嗜眠症、嗜睡、睡眠障礙、噁心、嘔吐、靜坐不能、意識程度降低、暈厥、記憶損害、焦慮症、不寧、疲勞、易怒、便秘、耳鳴、厭食症、情緒障礙、性無能、複視、眼球震顫、嗜眠、麻疹樣皮疹、顆粒球減少症、顆粒球缺乏症、紅血球發育不全及不發育))。舉例而言，CX-8998之最大安全濃度可為約1000 nM至約1800 nM (例如約1100 nM至約1800 nM、約1200 nM至約1800 nM、約1300 nM至約1800 nM、約1400 nM至約1800 nM、約1500 nM至約1800 nM、約1600 nM至約1800 nM、約1700 nM至約1800 nM、約1000 nM至

約1700 nM、約1000 nM至約1600 nM、約1000 nM至約1500 nM、約1000 nM至約1400 nM、約1000 nM至約1300 nM、約1000 nM至約1200 nM、約1000 nM至約1100 nM、約1100 nM至約1700 nM、約1200 nM至約1600 nM、約1300 nM至約1500 nM、約1100 nM至約1300 nM、約1200 nM至約1400 nM、約1300 nM至約1500 nM、約1400 nM至約1600 nM或約1500 nM至約1700 nM)。

【0093】在一些情形下，在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括一或多種Cav3拮抗劑(例如CX-8998)之組合物時，組合物可有效地維持C_{max} (例如在哺乳動物之血漿中達成之最大濃度)低於Cav3拮抗劑之耐受性臨限值。舉例而言，CX-8998之C_{max}可小於約1800 nM (例如約1700 nM、約1600 nM、約1500 nM、約1400 nM、約1300 nM、約1200 nM、約1100 nM、約1000 nM、約990 nM、約980 nM、約970 nM、約960 nM、約950 nM、約940 nM、約930 nM、約920 nM、約910 nM或約900 nM)。舉例而言，CX-8998之C_{max}可為約900 nM至約1800 nM (例如約1000 nM至約1800 nM、約1200 nM至約1800 nM、約1400 nM至約1800 nM、約1500 nM至約1800 nM、約1600 nM至約1800 nM、約900 nM至約1700 nM、約900 nM至約1500 nM、約900 nM至約1400 nM、約900 nM至約1300 nM、約900 nM至約1200 nM、約900 nM至約1100 nM、約1000 nM至約1500 nM或約1200 nM至約1400 nM)。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物以達成約900 nM之CX-8998的C_{max}。在一些情形下，可向哺乳動物(例如患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物)投與包括CX-8998之組合物以達成約1000 nM

之CX-8998的C_{max}。

【0094】在一些情形下，在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括一或多種Cav3拮抗劑(例如CX-8998)之組合物時，組合物可有效地維持約3,000 nM*小時至約10,000 nM*小時之Cav3拮抗劑的曲線下面積(AUC)。舉例而言，CX-8998之AUC可為約3,000 nM*小時至約9,000 nM*小時、約3,000 nM*小時至約8,000 nM*小時、約3,000 nM*小時至約7,000 nM*小時、約3,000 nM*小時至約6,000 nM*小時、約3,000 nM*小時至約5,000 nM*小時、約3,000 nM*小時至約4,000 nM*小時、約4,000 nM*小時至約10,000 nM*小時、約5,000 nM*小時至約10,000 nM*小時、約6,000 nM*小時至約10,000 nM*小時、約7,000 nM*小時至約10,000 nM*小時、約8,000 nM*小時至約10,000 nM*小時、約9,000 nM*小時至約10,000 nM*小時、約4,000 nM*小時至約9,000 nM*小時、約5,000 nM*小時至約8,000 nM*小時、約6,000 nM*小時至約7,000 nM*小時、約4,000 nM*小時至約6,000 nM*小時、約5,000 nM*小時至約7,000 nM*小時、約6,000 nM*小時至約8,000 nM*小時或約7,000 nM*小時至約9,000 nM*小時。AUC可在任何適當時間(例如在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物之後的任何適當時間)量測。AUC可量測持續任何適當時間間隔(例如在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物之後的任何適當持續時間)。舉例而言，AUC可量測持續約12小時(AUC_{0-24}或AUC_{24})至約36小時(AUC_{0-36}或AUC_{36}；例如，約12小時至約32小時、約12小時至約28小時、約12小時至約24小時、約12小時至約20小時、約12小時至約18小時、約18小時至約36小時、約22小時至約36小

時、約24小時至約36小時、約15小時至約32小時、約18小時至約24小時、約12小時至約15小時、約15小時至約18小時、約18小時至約22小時、約22小時至約26小時、約26小時至約30小時或約30小時至約32小時)。在一些情形下，AUC可量測持續約24小時(例如AUC_{0-24}或AUC_{24})。

【0095】在一些情形下，在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括一或多種Cav3拮抗劑(例如CX-8998)之組合物時，組合物可有效地維持哺乳動物中Cav3拮抗劑之血漿濃度(例如平均血漿濃度)介於CX-8998之MEC (例如約400 nM CX-8998)與CX-8998之C_{max} (例如約1000 nM)之間。舉例而言，在向哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，組合物可有效地維持哺乳動物中CX-8998之平均血漿濃度為約400 nM CX-8998至約1000 nM CX-8998。舉例而言，在向哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，組合物可有效地維持哺乳動物中CX-8998之平均血漿濃度如圖74中所示。在包括CX-8998之組合物包括經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分及視情況經調配用於立即釋放CX-8998之第二組分的情形下，經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分可有效地維持CX-8998之血漿濃度(例如平均血漿濃度)介於CX-8998之MEC (例如約400 nM CX-8998)與CX-8998之C_{max} (例如約1000 nM)之間，使得組合物可有效地維持CX-8998之濃度介於CX-8998之MEC與CX-8998之C_{max}之間，且經調配用於立即釋放CX-8998之第二組分在存在時可有效地快速(例如在小於約60分鐘內)達成血漿濃度(例如平均血漿濃度)至少為CX-8998之MEC (例如至少約 400 nM CX-8998)。舉例而言，在向哺乳動物投與包括經調配用於延遲及/或持續釋放CX-8998之第一組分及視情況經調配用於立即釋放CX-8998之第二組分的包括CX-8998

之組合物時，組合物可在小於約60分鐘內有效地達成CX-8998之平均血漿濃度，且可有效地維持哺乳動物中CX-8998之平均血漿濃度為約400 nM CX-8998至約1000 nM CX-8998。藉由包括CX-8998之本文所述組合物達成之包括CX-8998的平均血漿濃度可維持任何適當時間量(例如在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括CX-8998之組合物之後的任何適當持續時間)。舉例而言，約400 nM至約1000 nM之CX-8998的平均血漿濃度可維持至少約12小時(例如約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時、約25小時或約26小時)。在一些情形下，約400 nM CX-8998至約1000 nM CX-8998之平均血漿濃度可維持約12小時至約36小時 (例如約12小時至約32小時、約12小時至約28小時、約12小時至約24小時、約12小時至約20小時、約12小時至約18小時、約18小時至約36小時、約22小時至約36小時、約24小時至約36小時、約15小時至約32小時、約18小時至約24小時、約12小時至約15小時、約15小時至約18小時、約18小時至約22小時、約22小時至約26小時、約26小時至約30小時或約30小時至約32小時)。舉例而言，約400 nM CX-8998至約1000 nM CX-8998之平均血漿濃度可維持約18小時。舉例而言，約400 nM CX-8998至約1000 nM CX-8998之平均血漿濃度可維持約24小時。舉例而言，在向哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，組合物可有效地維持哺乳動物中CX-8998之平均血漿濃度為約400 nM CX-8998至約1000 nM CX-8998達約24小時(例如可具有約400 nM*小時及約1000 nM*小時之AUC達約24小時)。

【0096】 在一些情形下，在向患有或處於發展一或多種運動障礙風

險下之哺乳動物投與包括一或多種Cav3拮抗劑(例如CX-8998)之組合物時，組合物可有效地維持Cav3拮抗劑之最大濃度(C_{max})除以投與後24小時之Cav3拮抗劑之平均血漿濃度(例如$\frac{C_{max}}{\text{24小時時之血漿濃度}}$)為小於5.0 (例如約5、約4.5、約4、約3.5、約3、約2.5、約2、約1.5或約1.0)。舉例而言，在向哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，組合物可有效地維持哺乳動物中CX-8998之$\frac{C_{max}}{\text{24小時時之血漿濃度}}$為約1.0至約5.0 (例如約1.0至約4.5、約1.0至約4.0、約1.0至約3.5、約1.0至約3.0、約1.0至約2.5、約1.0至約2.0、約1.5至約5.0、約2.0至約5.0、約2.5至約5.0、約3.0至約5.0、約3.5至約5.0、約4.0至約5.0、約1.5至約4.5、約2.0至約4.0、約1.5至約2.5、約2.5至約3.5或約3.5至約4.5)。

【0097】 在一些情形下，在向患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物投與包括一或多種Cav3拮抗劑(例如CX-8998)之組合物時，組合物可有效地達成C_{max}低於自包括一或多種Cav3拮抗劑(例如CX-8998)之立即釋放組合物(例如包括相同劑量之一或多種Cav3拮抗劑之立即釋放組合物)所達成之C_{max}。舉例而言，在向哺乳動物投與包括CX-8998之組合物時，組合物可有效地維持CX-8998之C_{max}比自包括CX-8998之立即釋放組合物所達成之C_{max}低約30%至約70% (例如約30%至約60%、約30%至約50%、約30%至約40%、約40%至約70%、約50%至約70%、約60%至約70%或約40%至約60%)。

【0098】 在一些情形下，治療患有或處於發展如本文所述一或多種運動障礙風險下之哺乳動物(例如藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)的方法亦可包括將哺乳動物鑑別為患有或處於發展一或多種運動障礙風險下。可使用任何適當方法將哺乳動物鑑別為患有

運動障礙。將哺乳動物鑑別為患有或處於發展運動障礙風險下的方法可包括(但不限於)回顧哺乳動物之病歷、回顧哺乳動物之家族史、執行體檢(例如神經檢查，包括檢查腱反射、肌肉強度及肌張力、感知某些感覺之能力、姿勢及協調性及/或步態)、實驗室測試(例如包括針對甲狀腺疾病檢查哺乳動物之血液及/或尿液、代謝問題、藥物副作用、酒精含量及/或可引起震顫之化學物質之含量的實驗室測試)、成像(例如功能成像)、表現測試(例如，用以評估震顫自身之表現測試，包括自玻璃杯飲水、保持手臂伸展、書寫及/或繪製螺旋線)、及/或多巴胺運輸蛋白掃描。在一些情形下，將哺乳動物鑑別為患有或處於發展運動障礙風險下可包括基因測試。舉例而言，測試存在或不存在與運動障礙相關之一或多種基因變體可用於將哺乳動物鑑別為患有或處於發展運動障礙(例如自發性震顫)風險下。舉例而言，與運動障礙(例如自發性震顫)相關之基因變體可如別處所述(例如，參見Odgerel等人，2018 *bioRxiv* doi: http://dx.doi.org/10.1101/248443)。

【0099】 在一些情形下，在治療患有或處於發展如本文所述一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)風險下之哺乳動物(例如藉由投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)時，治療亦可包括一或多個額外療法。療法可為任何適當療法(例如，用於治療一或多種運動障礙及/或與運動障礙相關之一或多種症狀的療法)，例如投與一或多種醫藥、投與一或多種營養製品、物理療法、職業療法、手術、超音波丘腦切開術、神經刺激技術、數位治療劑及替代藥物。可用於治療患有或處於發展自發性震顫及/或與自發性震顫相關之一或多種症狀風險下之哺乳動物的療法之實例包括(但不限於)投與一或多種β阻斷劑(例如普萘洛爾)、投與一或多種抗癲癇發作藥物(例如撲米酮、加巴噴丁、

托吡酯、普瑞巴林、唑尼沙胺及乙琥胺)、投與一或多種安定藥(例如阿普唑侖及可那氮平)、注射A型奧那肉毒毒素(onabotulinumtoxinA) (保妥適(botox))、物理療法、職業療法、手術(例如深腦刺激)、超音波丘腦切開術(例如聚焦/引導超音波丘腦切開術)、神經刺激(例如，跨顱磁刺激)及數位治療劑(例如，諸如震顫消除佩戴物等裝置及諸如震顫勺等用具)。在一些情形下，可用於治療患有或處於發展自發性震顫及/或與自發性震顫相關之一或多種症狀風險下之哺乳動物的療法可如別處所述(例如，參見美國神經病學學會之自發性震顫之治療指南，例如可在aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/492獲得之彼等)。可用於治療患有或處於發展帕金森氏病及/或與帕金森氏病相關之一或多種症狀風險下之哺乳動物的療法之實例包括(但不限於)投與一或多種多巴胺激動劑(例如卡比多巴-左旋多巴、普拉克索、羅匹尼羅、羅替戈汀及阿樸嗎啡)、投與一或多種單胺氧化酶B (MAO B)抑制劑(例如司來吉蘭、雷沙吉蘭及沙非醯胺)、投與一或多種兒茶酚O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑(例如恩卡朋及托卡朋)、投與一或多種抗副交感神經藥(例如苯托品及三己芬迪)、投與金剛烷胺、物理療法、職業療法及手術(例如，深腦刺激)。在一些情形下，可用於治療患有或處於發展帕金森氏病及/或與帕金森氏病相關之一或多種症狀風險下之哺乳動物的療法可如別處所述(例如，參見美國神經病學學會之帕金森氏病之治療指南，例如可在網站movementdisorders.org/MDS-Files1/Resources/PDFs/TreatmentsforMotorSymptomsofPD-2018.pdf 獲得之彼等)。在患有或處於發展一或多種運動障礙風險下之哺乳動物經含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)

之組合物治療且經一或多個額外療法治療的情形下，一或多個額外療法可同時或單獨地投與。舉例而言，首先投與含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物，且其次投與一或多個額外療法，或反之亦然。

【0100】 本文件亦提供鑑別本文所述組合物(例如醫藥上可接受之組合物) (例如含有一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如CX-8998)之組合物)中總活性部分(TAM)之存在、不存在或量的方法。如本文所用術語「TAM」係指組合物中存在之活性組分之總和。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，TAM可包括CX 8998、M01、M02、M03及/或M04中之一或多者。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，方法可包括鑑別CX 8998及代謝物M01、M02、M03及M04之存在、不存在或量。在一些情形下，質譜(MS)方法可用於量化(例如，同時量化) CX-8998、M01、M02、M03及/或M04。可使用任何適當MS方法。在一些情形下，液相層析-串聯MS (LC/MS/MS)生物分析方法可用於同時量化CX-8998及代謝物M01、M02、M03及M04。舉例而言，LC/MS/MS可用於量化與CX-8998相關之TAM。在一些情形下，鑑別組合物中TAM (例如CX 8998、M01、M02、M03及/或M04之TAM)之存在、不存在或量可有效地測定系統表現適合性、量化範圍、校正線性度、分析準確度及精密度及/或分析回收率的驗收準則。舉例而言，在組合物包括CX-8998時，鑑別CX 8998、M01、M02、M03及/或M04之存在、不存在或量可有效地測定系統表現適合性、量化範圍、校正線性度、分析準確度及精密度及分析回收率之驗收準則。

【0101】 本文件亦提供含有本文所述之一或多種材料之套組。舉例而言，本文所述套組中提供之材料可用於治療患有或處於發展如本文所述

一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)風險下之哺乳動物(例如人類)。在一些情形下，包括一或多種T型鈣通道拮抗劑(例如一或多種Cav3拮抗劑，例如CX-8998)之組合物(例如醫藥上可接受之組合物)可與包裝材料組合且以套組形式銷售。舉例而言，套組可包括包含提供於單位劑量或多劑量容器中之本文所述一或多種T型鈣通道拮抗劑的組合物。容器可具有任何適當大小(例如60 cc容器)。容器可為任何適當材料(例如高密度聚乙烯(HDPE)，例如白色HDPE)。容器可包括封蓋(例如兒童安全封蓋)。封蓋可為任何適當材料(例如聚丙烯，例如白色、33-mm聚丙烯)。在一些情形下，瓶中不包括乾燥劑。在一些情形下，瓶中不包括棉花。在一些情形下，套組可包括呈錠劑或膠囊(例如，用於經口投與之錠劑或膠囊)形式之包括本文所述CX-8998的醫藥上可接受之組合物，其具有作為持續釋放組合物之組分(例如第一組分)及視情況作為立即釋放組合物之組分(例如第二組分)。在一些情形下，該套組中包括之包裝材料通常含有闡述可如何使用組合物以(例如)治療患有或處於發展如本文所述一或多種運動障礙(例如自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病)風險下之哺乳動物(例如人類)的說明書或標記。舉例而言，套組可包括指示哺乳動物在服用組合物之前持續至少約4小時(例如約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時或約12小時)不能進食的說明書或標記。舉例而言，套組可包括指示哺乳動物與食物一起服用組合物之說明書或標記。舉例而言，套組可包括指示哺乳動物在睡醒之約4小時內(例如，睡醒後約4小時、睡醒後約3小時、睡醒後約2小時、睡醒後約1小時、睡醒後約30分鐘或睡醒後立即)服用組合物的說明書或標記。在一些情形下，該套組中包括之包裝材料通常含有闡述組合物可如何儲存(例

如，儲存在約15℃至約30℃、或約20℃至約25℃之間)的說明書或標記。

【0102】在以下實例中進一步闡述本發明，該等實例並不限制申請專利範圍中所述之本發明範圍。

【0103】

實例

自發性震顫等級評估量表(TETRAS)

震顫研究組於2008年首次發布TRG自發性震顫等級評估量表(TETRAS) (Elble等人，2008 *Mov Disord.* 23(增刊1):S1-6)。TETRAS由9項目表現子量表及12項目日常生活活動(ADL)子量表組成。將TETRAS研發為對ET之快速臨床評估，其不需要筆及紙以外之設備。表現子量表之投與花費少於10分鐘。該量表採用客觀指標來減少經驗評定者之偏差。

【0104】為了評估TETRAS之評定者間之可靠性，Elble等人 (2012 *Mov Disord.* 27(12):1567-1569)錄製了50份TETRAS檢查，包括對44名患有ET之患者及6個對照的評估。ET之嚴重程度自輕度到重度不等。十名專家對視訊中之患者進行了2次評定，評定隔開1至2個月之間隔。在10名評定者中，有6名參與TETRAS之研發，而4名從未使用該量表。

【0105】使用具有絕對一致性定義之雙向隨機效應類內相關性(ICC)計算量表之評定者間信度。頭部及上肢震顫之評定者間及評定者間ICC在0.86至0.96之範圍內，且總評分之ICC為0.94及0.96。語音、面部、軀幹及腿之ICC較不穩健(Elble等人 2012 *Mov Disord.* 27(12):1567-1569)。

【0106】ETRAS表現子量表在臨床實踐中被廣泛使用，且具有高內容效度及強評定者間信度。TETRAS ADL與表現評分高度相關，且上肢

功能之TETRAS等級與上肢震顫之傳感器量測(加速度測定法)密切相關(Mostile等人，2010 *Mov Disord.* 25(12):1938-1943). TETRAS亦顯示對隨時間之震顫變化敏感(Voller等人，2014 *Mov Disord.* 29(4):555-558)。

【0107】 評分愈高，震顫愈嚴重-評分減小係震顫改善。

【0108】

實例1. 如由研究者評定之TETRAS-PS自基線至第28天的顯著變化

TETRAS表現子量表

表現子量表量化頭部、面部、聲音、肢體及軀幹之震顫。每一項目以0至4等級量表評定，其中上肢震顫之評分允許0.5分增量。具體幅值範圍(以公分量測)定義震顫等級。評定者首先估算震顫之最大幅值，且然後分配相應等級。個別等級評分之總和提供總體表現評分，在0至64範圍內。完整TETRAS表現子量表如下所示。

【0109】 評分為0-4。對於大部分項目，評分僅由整數定義，但若認為等級介於兩個整數等級之間且無法與整數核對，則可使用0.5之增量。每增加0.5個等級，專門定義用於評估上肢姿勢及運動性震顫以及點近似任務(項目4及8)。除站立震顫外，所有檢查項目皆在患者舒適就座之情況下實施。對於每一項目，對在檢查期間之任何時刻看到之最高幅值進行評分。指示患者不要試圖抑制震顫，而是讓其出現。

【0110】 1. 頭部震顫：頭部左右完全旋轉，且然後在中間位置觀察10s。然後指示患者完全向左凝視且然後向右凝視，將頭部完全置於中間。鼻子應用作評估之標誌，並在檢查期間對最大幅值之偏移進行評定。

0= 無震顫

1= 輕微震顫(< 0.5 cm)

2= 輕度震顫(0.5- < 2.5 cm)

3= 中度震顫(2.5-5 cm)

4= 重度或毀損面容的震顫(> 5 cm)

【0111】 2. 面部(包括頜)震顫：微笑、閉上眼睛、張開嘴巴、撅起嘴唇。對涉及最多之面部解剖結構之最高幅值進行評分，無論其是在休息或活動期間發生。反覆眨眼或眼睛振抖不應被視為面部震顫之一部分。

0= 無震顫

1= 輕微；幾乎不可感知的震顫

2= 輕度：可覺察的震顫

3= 中度：明顯震顫，存在於大部分自主面部收縮中

4= 重度：肉眼可見的毀損面容的震顫

【0112】 3. 聲音震顫：首先要求個體發出延長之「啊」聲及「咿」聲，各自持續5秒。然後藉由詢問患者「您如何度過您的平均一天？」評估正常交談期間之談話

0= 無震顫

1= 在啊及咿期間輕微震顫，且在談話期間無震顫

2= 輕度：在「啊」及「咿」中震顫且在談話中最小震顫

3= 中度：談話中明顯震撼，完全可以理解

4= 重度：一些單詞難以理解

【0113】 4. 上肢震顫：在三個動作期間對震顫進行評估：水平向前伸姿勢、橫向「翼拍打」姿勢及手指-鼻子-手指測試。對每一上肢進行單獨評估及評分。水平向前伸姿勢保持5秒。橫向翼拍打姿勢保持20秒。手指-鼻子-手指運動執行三次。應當沿著任何單一面在最大位移點處使用手

之最大位移點估算幅值評估 舉例而言，可以拇指或第五個手指來評估繞腕部定樁之純外旋-內轉震顫之幅值。

a) 向前伸開姿勢性震顫：個體應將其手臂向前，稍微向中線橫移，並平行於地面。腕部亦應筆直，並展開手指，以使其彼此不接觸。

b) 橫向「翼拍打」姿勢性震顫個體將其手臂平行於地面展開並彎曲肘部，以使兩隻手彼此不完全接觸並處於鼻子之位準。展開手指以使其彼此不接觸。姿勢應保持20秒。

c) 運動性震顫：個體僅伸出其食指。其然後觸摸位於其觸及之最大範圍內的設定物體或檢查者之手指，其位於相同之高度(與地面平行)且在中線之稍微外側。然後，個體觸摸自己的鼻子(若震顫嚴重，則觸摸頦)，且來回重複三遍。僅評估沿著最大震顫幅值軌迹的位置。此通常在鼻子處或在四肢完全伸展之點處。

對於所有三個手震顫等級，0 =無震顫

1 = 震顫幾乎不可見

1.5= 震顫可見，但小於1 cm，2 = 震顫係1- < 3 cm 幅值

2.5= 震顫係3- < 5 cm 幅值

3= 震顫係5- < 10 cm 幅值

3.5= 震顫係10- < 20 cm 幅值

4= 震顫係> 20 cm 幅值

【0114】 5. 下肢震顫：將每一下肢平行於地面水平舉起，各5秒。然後對每條腿實施標準足跟至脛動作，實施3次。對任一動作中之最大震顫進行評分，且僅對具有最大震顫之肢體進行評分。震動可能存在於肢體之任何部位，包括脚。

0 = 無震顫

1 = 輕微：幾乎不可感知

2 = 輕度，在任何點小於1 cm

3 = 中度震顫，在任何點小於5 cm

4 = 重度震顫，大於5 cm

【0115】 6. 阿基米德螺線：展示如何繪製約佔無格線標準(信)紙頁面1/4的阿基米德螺線。螺線各列應分開約1.3 cm (0.5英吋)。然後要求個體臨摹螺線。單獨測試及評分每隻手。使用原子筆。應該握住筆，使得肢體無一部位接觸桌子。將紙固定在桌子上適於患者之繪製風格之位置。對螺線中之震顫、而非肢體之運動進行評分。

0 =正常

1 = 輕微：震顫幾乎不可見。

2 = 輕度：明顯震顫

3 = 中度：圖之部分不可識別。

4 = 重度：圖不可識別

【0116】 7. 手寫：請患者僅使用慣用手來寫標準句子「此係我的最佳手寫樣品」。患者必須草書(即，不打印)。其無法用另一隻手握住或穩定其手。使用原子筆。將紙固定在桌子上適於患者之書寫風格之位置。對書寫中之震顫、而非肢體之運動進行評分。

0 =正常

1 = 輕微：由於幾乎不可見之震顫而造成之不整潔。2 = 輕度：清晰，但具有相當大之震顫。

3 = 中度：一些詞難以辨認。

4 = 重度：完全難以辨認

【0117】 8. 點逼近任務：檢查者畫一個點或X，且指示個體握住筆尖，「儘可能靠近點(或X之中心)而不要接觸該點(理想地約1 mm)達10秒」。每隻手單獨評分。

0 = 無震顫

1 = 震顫幾乎不可見

1.5 = 震顫可見，但小於1 cm，2 = 震顫係1- < 3 cm幅值

2.5 = 震顫係3- < 5 cm幅值

3= 震顫係5 - < 10 cm幅值

3.5 = 震顫係10- < 20 cm幅值

4= 震顫係> 20 cm幅值

【0118】 9. 站立震顫：個體站立，若可能，無輔助站立。膝分開10-20 cm且以10-20°彎曲。臂朝下放在個體之側面。在腿或軀幹上之任何點處對震顫進行評估

0= 無震顫

1= 幾乎不可感知的震顫

2= 明顯但輕度震顫，不引起不穩定

3 = 中度震顫，損害站姿之穩定性

4= 重度震顫，在無輔助情況下不能站立

主要研究者(或次要研究者)對TETRAS表現子量表進行評分，在效能之統計分析中利用由研究者提供之TETRAS表現子量表評分。

使用協方差分析(ANCOVA)模型執行TETRAS表現子量表之效能分析，該模型具有固定之治療效應、伴隨之抗震顫藥物使用、部位類型及

TETRAS表現子量表之基線值。TETRAS表現量表自基線之平均變化指示，CX-8998組與安慰劑不同(圖1及表1)。所有測試皆係使用ANCOVA模型之最小二乘法(LS)平均值及在α= 0.05顯著性水準下之雙側測試來實施。若數據指示偏離正態分布，則實施相應秩測試。

表1. 如由醫師評定之自基線至第15天及第28天之TETRAS-PS變化

	CX-8998				**安慰劑**		
	LS平均值	**平均值之標準誤差**	**N**	**相對於安慰劑之p值**	**LS平均值**	**平均值之標準誤差**	**N**
第15天(8 mg BID)	-3.1	0.78	39	0.378	-2.4	0.75	44
第28天(10 mg BID)	-4.6	0.8	37	0.027	-2.9	0.77	42

【0119】

實例2. TETRAS-ADL自基線至第15天及第28天之顯著變化

TETRAS日常生活活動子量表

ADL子量表包括別處闡述之量表中所評估之許多項目(例如，參見Fahn等人，「Clinical rating scale for tremor,」 *Parkinson's Disease and Movement Disorders*中之第225-234頁(Jankovic等人編輯), Baltimore: Williams & Wilkins, 1993；Louis, 2000 *Arch Neurol*. 57(10): 1522-1524；及Bain等人，1993 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56(8):868-873)，包括吃喝、穿衣及個人衛生、運送物品及精細動作技能。每一項目以0至4量表評定，其中0代表正常活動，且4代表重度異常。個別評分之總和提供總體評分，在0至48範圍內。完整之TETRAS ADL子量表如下。

【0120】

日常生活活動子量表

對震顫對日常活動之影響進行評定(0- 4評分)。

1.說話

0=正常

1 = 輕微聲音震顫，僅在「緊張」時

2=輕度聲音震顫。所有詞皆容易理解。

3 = 中度聲音震顫 一些詞難以理解。

4=重度聲音震顫。大部分詞難以理解。

2. 用勺子進食

0= 正常

1 = 存在輕微異常震顫，但不干擾用勺子進食。

2=輕度異常。灑出一點。

3= 中度異常。灑出許多或改變策略以例如使用兩隻手或俯身完成任務。

4= 重度異常。不能用勺子進食。

3. 自玻璃杯飲水

0=正常

1 = 存在輕微異常震顫，但不干擾自玻璃杯飲水。

2= 輕度異常。灑出一點。

3= 中度異常。灑出許多或改變策略以例如使用兩隻手或俯身完成任務。

4=重度異常。不能自玻璃杯飲水或使用吸管或吸管杯。

4.衛生

0 =正常。

1 = 存在輕微異常震顫，但不干擾衛生。

2=輕度異常。有些困難但能完成任務。

3= 中度異常。除非改變策略，例如使用受影響較小之手，不能做大部分精細任務，例如塗口紅或剃鬚。

4=重度異常。不能獨立地完成衛生活動。

5.穿衣

0 =正常。

1 = 存在輕微異常震顫，但不干擾穿衣。

2=輕度異常。能够做任何事情，但由於震顫有些困難。

3= 中度異常。除非使用策略(例如使用維可牢搭鏈(Velcro)、在穿上之前扣襯衫或避免穿有鞋帶之鞋子)，否則無法完成大部分穿衣。

4= 重度異常。不能獨立地穿衣。

6. 傾倒

0=正常。

1= 存在輕微異常震顫，但不干擾傾倒。

2=輕度異常。必須極為小心避免灑出，但可能偶爾灑出。

3=中度異常。必須使用兩隻手或使用其他策略來避免灑出。

4= 重度異常。不能傾倒。

7.運送食物托盤、盤子或類似物品

0=正常

1 = 存在輕微異常震顫，但不干擾運送食物托盤、盤子或類似物品。

2= 輕度異常。必須極為小心避免灑出食物托盤上之物品。

3= 中度異常。使用策略(例如緊緊地抵在身體上)進行運送。

4=重度異常。不能運送食物托盤或類似物品。

8.使用鑰匙

0=正常

1= 存在輕微異常震顫，但可用一隻手毫不困難地插入鑰匙。

2=輕度異常。通常會錯過靶標，但用一隻手仍會常規地將鑰匙放入鎖中。

3= 中度異常。需要使用兩隻手或其他策略來將鑰匙放入鎖中。

4= 重度異常。無法將鑰匙放入鎖中。

9.書寫

0= 正常

1 = 存在輕微異常震顫，但不干擾書寫。

2= 輕度異常。由於震顫而難以書寫

3= 中度異常。在不使用策略(例如用另一隻手握住書寫手、以不同之方式握住筆或使用大筆)之情況下，不能書寫。

4=重度異常。不能書寫。

10.工作。若患者退休，則詢問其否仍工作。若患者係家庭主婦，則詢問與家務有關之問題：

0=正常。

1 = 輕微異常。存在震顫，但不影響在工作或在家中之表現。

2= 輕度異常。震顫干擾工作；能够做任何事情，但有錯誤。

3= 中度異常。無法在不使用策略(例如更換工作或使用特殊設備)之情況下繼續工作。

4=重度異常。不能實施任何工作或家庭工作。

11. 任務受影響最大(姓名任務，例如，使用電腦鼠標、書寫等)之總體失能任務

任務

0=正常

1 = 輕微異常。存在震顫，但不影響任務。

2= 輕度異常。震顫干擾任務，但仍能够實施任務。

3= 中度異常。能進行任務，但必須使用策略。

4= 重度異常。不能進行任務。

12. 社交影響

0=無

1 =意識到震顫，但其不影響生活方式或職業生活。

2=在一些社交場合或職業會議上因震顫而感到尷尬。

3=由於震顫而避免參與一些社交場合或職業會議。

4=由於震顫而避免參與大部分社交場合或職業會議。

【0121】 使用與TETRAS-PS所述相同類型之ANCOVA模型、在α=0.05顯著性水準下使用雙側測試對TETRAS-ADL執行分析(圖2及表2)。

表2. TETRAS-ADL自基線至第15天及第28天之變化.

	CX-8998				安慰劑		
	LS平均值	平均值之標準誤差	N	相對於安慰劑之p值	LS平均值	平均值之標準誤差	N
第 15 天 (8 mg BID)	-4.5	0.87	39	0.005	-1.4	0.85	43
第 28 天 (10 mg BID)	-4.5	1.12	37	0.049	-1.6	1.08	42

【0122】

實例3. TETRAS總評分自基線至第15天及第28天之顯著變化

TETRAS總評分

總TETRAS評分定義為TETRAS表現子量表總評分與TETRAS ADL子量表評分之總和。TETRAS總評分將患者報告之結果及震顫幅值之客觀量測值組合成單一評分。使用與TETRAS-PS所述相同類型之ANCOVA模型、在α= 0.05顯著性水準下使用雙側測試對TETRAS-ADL執行分析(圖3及表3)。

表3. 總TETRAS自基線至第15天及第28天之變化

	CX-8998				安慰劑		
	LS平均值	平均值之標準誤差	N	相對於安慰劑之p值	LS平均值	平均值之標準誤差	N
第 15 天 (8 mg BID)	-7.5	1.42	39	0.04	-3.7	1.38	43
第 28 天 (10 mg BID)	-9	1.66	37	0.029	-4.2	1.6	42

【0123】

實例4. TETRAS-PS螺旋任務(項目6)自基線至第28天之顯著變化

TETRAS-PS子量表之阿基米德螺線項目(項目6)將對功能性震顫影響之常規臨床評估納入對震顫嚴重程度之TETRAS評分中。研究者展示如何使用原子筆繪製一條約佔無格線標準(信)紙頁面1/4之阿基米德螺線。螺線各列應分開約1.3 cm (0.5英吋)。研究者然後要求個體臨摹螺線。每隻手單獨測試及評分。握住筆，使得肢體無一部位接觸桌子，且將紙固定在桌子上適於患者之繪製風格之位置。對螺線中之震顫、而非肢體之運動進行評分。

0 = 正常；1 = 輕微：震顫幾乎不可見；2 = 輕度：明顯震顫；3 = 中度：圖之部分不可識別；4 = 重度：圖不可識別

【0124】 匯總兩隻手之TETRAS-PS子量表項目6之評分且計算第15天及第28天之自基線之平均變化(圖4及表4)。藉由曼-惠特尼(Mann-Whitney)非參數t測試(兩尾)計算統計顯著性。

表4. TETRAS-PS螺線項目自基線至第15天及第28天之變化。

	CX-8998				**安慰劑**		
	平均值	**平均值之標準誤差**	**N**	**相對於安慰劑之p值**	**平均值**	**平均值之標準誤差**	**N**
第 15 天 (8 mg BID)	-0.41	0.141	39	0.19	-0.205	0.168	44
第 28 天 (10 mg BID)	-0.658	0.137	39	0.0031	-0.116	0.174	43
藉由曼-惠特尼非參數t測試(兩尾)計算p值							

【0125】

實例5. 藉由數位螺旋描記法(imotor)量測之功能性震顫頻率自基線至第15天及第28天的顯著變化

由Apptomics公司研發之iMotor係專門設計用於客觀地量化運動障礙患者之運動功能的應用程序(例如，參見Mitsi等人，2017 *Front. Neurol.* 8:273)。該應用程序需要患者完成量測運動功能之一個評估週期。

【0126】 對於iMotor之阿基米德螺線項目，要求個體在基於平板電腦之應用程式上使用數位記錄針繪製螺線。迅速指示個體描繪以螺線開始處開始之灰色中心虛線，而無需將記錄針抬離螢幕。測試未計時。要求個體完成任務兩次-一次用右手且一次用左手。

【0127】 藉由iMotor算法基於中線之記錄針交叉點之數量及時間計算功能性震顫頻率(以Hz表示)。計算慣用手之自基線至第15天及第28天之平均變化。藉由曼-惠特尼非參數t測試(兩尾)計算統計顯著性(圖5及表5)。

表5. 藉由iMotor之功能性震顫頻率自基線至第15天及第28天之變化.

	CX-8998				**安慰劑**		
	平均值	**平均值之標準誤差**	**N**	**相對於安慰劑之p值**	**平均值**	**平均值之標準誤差**	**N**
第 15 天 (8 mg BID)	-2.66	0.604	3	0.012	-0.196	0.169	3
第 28 天 (10 mg BID)	-2.41	0.477	3	0.012	-0.0384	0.906	3
藉由曼-惠特尼非參數t測試(兩尾)計算p值							

【0128】

實例6. 第28天之臨床整體印象改善(CGI-I)與安慰劑的顯著差異

臨床整體印象量表

研發臨床整體印象量表(CGI)用於NIMH贊助之臨床試驗中，以簡要、獨立地評估臨床醫師對在開始研究藥物之前及之後患者之整體功能的觀點(Guy編輯), *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration；1976)。CGI係慮及所有可用之資訊之匯總量度，包括對患者之病史、社會心理狀況、症狀、行為以及症狀對患者發揮功能之能力之影響的知識。CGI具有兩種形式：CGI-嚴重程度(其對基線之疾病嚴重程度進行評定)及CGI改善(其對自基線之變化進行評定)。

【0129】

CGI改善(CGI-I)

CGI-I由自基線CGI-S之總改善或變化的單一7分評定組成，無論該變化是否完全係由於藥物治療引起。評定者基於以下問題選擇一個反應：「與治療開始時之個體狀況相比，您的個體發生了多少變化？」 評分為：1 =極大改善； 2 =很大改善； 3 =最小改善；4 =無變化；5 =最小惡化；6 =很大惡化；7 =極大惡化。

【0130】 使用描述性統計匯總由CGI-I量測之治療成功率。使用ANCOVA模型評估治療組之間之差異，該模型具有固定之治療效應、抗震顫藥物之使用及部位類型(圖6及表6)。

表6. 治療組之第28天之平均CGI-I評分

	CX-8998		安慰劑	
	數量	百分比	數量	百分比
惡化	0	0	2	4.76
無變化	13	35.14	30	71.43
改善	24	64.86	10	23.81
總量	37	100	42	100
相對於安慰劑之p值	0.001			

【0131】

實例7. 在第15天及第28天之患者對變化之整體印象(PGIC)與安慰劑的顯著差異

總體變化評定(GRC)量表經設計以量化患者隨時間之改善或惡化，通常用於確定介入之效應或繪製病況之臨床病程圖。GRC量表要求患者評估其當前之健康狀態，在治療開始時回顧該狀態，且然後計算兩者之間之差異。GRC量表之簡單性使其易於管理，且適用於廣泛的患者(例如，參見Kamper等人，2009 *The Journal of Manual & Manipulative Therapy* 17(3):163-170)。

【0132】 患者對變化之整體印象(PGIC)係由一個問題組成之7分GRC：「關於您的自發性震顫，與開始服用研究藥物時相比，您現在如何形容自己？」 個體將選擇以下答案之一：「極大惡化、很大惡化、最小惡化、無變化、最小改善、很大改善、極大改善。」

【0133】 使用描述性統計匯總由PGIC量測之治療成功率。使用ANCOVA模型評估治療組之間之差異，該模型具有固定之治療效應、抗震顫藥物之使用及部位類型(圖7及表7)。

表7. 治療組之第15天及第28天之評估PGIC評分.

	第15天				第28天			
	CX-8998		安慰劑		CX-8998		安慰劑	
	數量	百分比	數量	百分比	數量	百分比	數量	百分比
惡化	2	5.12	5	11.36	3	8.11	3	7.14
無變化	11	28.2	27	61.36	14	37.84	29	69.05
改善	26	66.67	12	27.27	20	54.05	10	23.81
總量	39	100	44	100	37	100	42	100
相對於安慰劑之p值	0.003				0.089			

【0134】

實例8. 目標達成量表(GAS)與安慰劑之顯著差異

目標達成量表(GAS)係涉及在醫師與患者之間研發一套書面目標的工具，且用於監測患者之進展。GAS於1968年研發(例如，參見Kiresuk及Sherman, 1968 *Community Mental Health Journal* 4:443-453)且已用於具有身體病症之患者，該等身體病症包括痙攣(例如，參見Ashford等人，2006 *Physiother Res Int.* 11(1):24-34)及多發性硬化(Khan等人，2008 *Arch Phys Med Rehabil.* 89(4):652-9)。

【0135】 GAS根據個別患者期望之目標而非普遍應用之健康狀態來組織討論。目標定向之護理會促使患者明確哪些健康目標對其最為重要。然後，患者及臨床醫師可監控與達成該等目標之進展。

【0136】 個體鑑別基線之3個健康目標。目標之實例係自杯子飲水、扣襯衫或書寫能力。目標可為主動的或被動的。所有目標皆將根據個體進行量身定製，每一個體需要基於3分量表(1 =相當重要； 2 =非常重要； 3 =極為重要)在重要程度上對基線之每一目標進行評定。對於研究者

而言，在設定目標之前必須考慮達成每一目標之可行性，並根據需要進行相應調整。一旦設定每一目標，即要求研究者根據另一3分量表(1 =大概； 2 =可能； 3 =可疑)來對達成每一設定目標之難度進行評定。

【0137】 對於每一目標之進展按5分量表評分：-2 =比基線差(不利的結果)；-1 =與基線相比無變化；0 =達成定義之目標(預期結果)； + 1 = 優於預期結果； +2 =最佳預計結果。

【0138】 GAS自最差結果至最佳結果分別映射至值-2至2。使用ANCOVA模型評估治療組之間之差異，該模型具有固定之治療效應、抗震顫藥物之使用及部位類型(圖8及表8)。

【0139】 總體GAS評分 = 50 + (10 *重量之總和)/ (0.7 * 重量之總和**2)的平方根 + [0.3 *(重量之總和)**2]。

表8. 與安慰劑之目標達成評分的平均差異.

	與安慰劑之LS平均差異	**信賴區間**	**p值**	**N**
第15天 (8 mg BID)	2.9	(-0.6, 6.4)	0.103	39
第28天 (10 mg BID)	4.8	(0.4, 9.3)	0.034	37

【0140】

實例9.第15天及第28天經抗震顫藥物使得滿意之個體之百分比相對於安慰劑的顯著增加(QUEST子項目)

QUEST係30項問卷，其促成5個子量表(身體、社會心理、溝通、嗜好/休閑及工作/財務)及總評分，加上3個關於在治療之最後一個月內性功能以及對震顫控制及藥物副作用之滿意度的項目。初步報告為其可靠性及有效性提供了初步支持。內部一致性對於4個量表及總評分極佳至優良，

且對於工作/財務量表中等高(例如，參見Tröster等人，2005 *Parkinsonism Relat Disord.* 11(6):367-373)。該等可靠性係數亦支持QUEST之構築體有效性。

【0141】在基線、第15天及第28天，匯總對以下問題做出肯定回答之個體百分比：「在過去一個月中，您對抗震顫藥物對震顫之控制滿意嗎？ (是/否)」。使用費雪精確測試(Fisher's exact test)計算與安慰劑相比之統計學顯著性(圖9及表9)。

表9.在被問到：在過去一個月中，您對抗震顫藥物對震顫之控制滿意嗎？(是/否)時，患者滿意.

	CX-8998		**安慰劑**		**費雪精確測試p值**
	是%	**N**	**是%**	**N**	
基線	3	39	7	44	0.619
第15天	38	39	11	44	0.005
第28天	38	37	14	42	0.011

【0142】

實例10. 第15天及第28天引起臨床效能之CX-8998血漿濃度

CNS疾病模型中之CX-8998效能已展現在300 - 700 nM之人類等效濃度下之CX-8998效能。人類藥學-EEG數據之劑量反應分析確認，在血漿CX 8998濃度大於200至300 nM (BID 4 mg)時，以劑量及濃度依賴性方式發生α檢定力約25%或更大之降低(及CNS靶標接合之間接標記)。建模表明，8 mg之單劑量在投藥後約12小時將導致α檢定力降低25%或更大。不良事件數據之劑量反應分析表明，在大於800 nM之濃度下，CNS及精神病學不良事件之發生率會增加。根據健康志願者之人類PK曲線，在進食條件下，以10 mg BID劑量在T-CALM中靶向介於200 nM與800 nM之間之CX-8998的最終穩態濃度。

【0143】在第2次拜訪(4 mg BID劑量下之谷濃度)、第3次拜訪(8 mg BID劑量下之谷濃度)及第4次拜訪(10 mgBID下之谷濃度)在投與CX-8998之前，對所有T-CALM個體抽取血樣。另外，在第4次拜訪時，儘可能接近投藥後4小時、但在投藥後4-6小時之窗內收集投藥後樣品(即，在第4次拜訪時總共收集兩個PK樣品)。

【0144】Cavion已研發並驗證液相層析-串聯質譜(LC/MS/MS)生物分析方法根據最近的FDA指南(FDA, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2018年5月，可在fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070107.pdf獲得)用於同時量化大鼠、狗及人類血漿中之CX-8998及代謝物(M01、M02、M03及M04)。分析性能令人滿意且符合系統表現適合性、量化範圍、校正線性度、分析準確度及精密度及分析回收率之驗收準則。使用該等「五合一」生物分析方法對收集於T-CALM中之樣品中之CX-8998及其4種代謝物進行量化(圖10及表10)。

表10. CX-8998血漿濃度(nM).

	劑量值	**樣品時間**	**平均值**	**STD**	**95% CI**	**Min, Max**	**N**
第2次拜訪(第8天)	4 mg BID	谷	304	161	(254, 354)	(23, 883)	43
第3次拜訪(第15天)	8 mg BID	谷	568	262	(484, 651)	(85, 1280	40
第4次拜訪(第28天)	10 mg BID	谷	707	355	(589, 826)	(18, 1806)	37
		投藥後4小時	866	371	(773, 1007)	(18, 1793)	36

【0145】

實例11. BID投用CX-8998後之CX-8998代謝物暴露

CX-8998代謝物M01 - M04係活性Cav3拮抗劑。使用「五合一」生物分析方法對收集於T-CALM中之樣品中之CX-8998代謝物M01、M02、M03及M04進行量化(圖11及表11)。

表11. CX-8998血漿濃度(nM).

M01血漿濃度(nM)							
	劑量值	**樣品時間**	**平均值**	**STD**	**95% CI**	**Min, Max**	**N**
第2次拜訪(第8天)	4 mg BID	谷	398	152	(351, 444)	(122, 732)	43
第3次拜訪(第15天)	8 mg BID	谷	812	352	(700, 925)	(73, 1966)	40
第4次拜訪(第28天)	10 mg BID	谷	1023	501	(856, 1191)	(84, 2933)	37
		投藥後4小時	976	383	(847, 1106)	(84, 2286)	36
M02血漿濃度(nM)							
	劑量值	**樣品時間**	**平均值**	**STD**	**95% CI**	**Min, Max**	**N**
第2次拜訪(第8天)	4 mg BID	谷	168	75	(145, 192)	(15, 353)	43
第3次拜訪(第15天)	8 mg BID	谷	325	134	(282, 368)	(38, 658)	40
第4次拜訪(第28天)	10 mg BID	谷	406	168	(350, 462)	(31, 888)	37
		投藥後4小時	438	141	(390, 486)	(31, 769)	36

M03血漿濃度(nM)							
	劑量值	樣品時間	平均值	STD	95% CI	Min, Max	N
第2次拜訪(第8天)	4 mg BID	谷	11	5.9	(7.9, 14)	(7, 29)	16
第3次拜訪(第15天)	8 mg BID	谷	16	6.6	(13, 18)	(8, 34)	28
第4次拜訪(第28天)	10 mg BID	谷	20	13	(16, 25)	(8, 65)	35
		投藥後4小時	22	13	(18, 27)	(8, 68)	34
M04血漿濃度(nM)							
	劑量值	樣品時間	平均值	STD	95% CI	Min, Max	N
第2次拜訪(第8天)	4 mg BID	谷	4.5	0.38	(1.1, 7.8)	(4.2, 4.7)	2
第3次拜訪(第15天)	8 mg BID	谷	4.9	1.9	(3.8, 6.0)	(3.0, 9.0)	14
第4次拜訪(第28天)	10 mg BID	谷	5.6	5.3	(3.3, 7.8)	(2.6, 28)	24
		投藥後4小時	6.4	3.8	(4.9, 7.9)	(2.7, 16)	27

【0146】 該等數據展現，包括一種以上Cav3拮抗劑之組合(例如CX-8998加上其活性代謝物)與運動障礙之治療有關。

【0147】

實例12. tetras及CGI-I之反應者分析

利用反應者分析闡述基於特定量表之截止值展現對治療之反應的某

些臨限值之個體比例。表12匯總三個TETRAS量表(表現子量表、日常生活活動及總評分)中達成自基線改善至少5分之個體比例、以及使用CGI-I評分為改善(最小改善、很大改善及極大改善)之個體比例。藉由費雪精確測試執行統計分析。

表12. CX-8998血漿濃度(nM).

CX-8998反應者分析之匯總					
問題	**CX-8998**		**安慰劑**		**P值**
	N	**數量(%)**	**N**	**數量(%)**	
在第28天藉由TETRAS總評分改善至少5分之個體的比例係多少？	37	21 (56.8%)	42	13 (31%)	0.025
在第15天藉由TETRAS總評分改善至少5分之個體的比例係多少？	39	22 (56.4%)	43	13 (30.2%)	0.025
在第28天藉由TETRAS-PS改善至少5分之個體的比例係多少？	37	16 (43.2%)	42	8 (19.1%)	0.027
在第15天藉由TETRAS-PS改善至少5分之個體的比例係多少？	39	12 (30.8%)	44	10 (22.7%)	ns
在第28天藉由TETRAS-ADL改善至少5分之個體的比例係多少？	37	11 (29.7%)	42	10 (23.81%)	ns
在第15天藉由TETRAS-ADL改善至少5分之個體的比例係多少？	39	18 (46.2%)	43	8 (18.6%)	0.009

在第28天藉由CGI-I顯示改善之個體的比例係多少？	37	24 (64.9 %)	41	9 (22.0 %)	<0.001
在第15天藉由CGI-I顯示改善之個體的比例係多少？	39	25 (64.1 %)	44	20 (45.5 %)	ns

【0148】如藉由在TETRAS終點改善至少5分或臨床整體印象改善任何程度所定義的達成反應之個別比例。藉由費雪精確測試進行統計分析。下表顯示每一終點之粒度數據。

第15天之TETRAS總評分		
自基線之變化	**安慰劑 N=43**	**CX-8998 N=39**
>20分改善	2 (4.7%)	2 (5.1%)
>10至20分改善	6 (14.0%)	12 (30.8%)
>5至10分改善	4 (9.3%)	6 (15.4%)
>2.5至5分改善	9 (20.9%)	7 (17.9%)
>1至2.5分改善	5 (11.6%)	2 (5.1%)
>0至1分改善	3 (7.0%)	2 (5.1%)
0變化	2 (4.7%)	1 (2.6%)
>0至1分惡化	0	2 (5.1%)
>1至2.5分惡化	0	1 (2.6%)
>2.5至5分惡化	8 (18.6)	4 (10.3%)
> 5至10分惡化	2 (4.7%)	0
>10分惡化	1 (2.3%)	0

第28天之TETRAS總評分		
自基線之變化	**安慰劑 N=42**	**CX-8998 N=37**
>20分改善	2 (4.8%)	5 (13.5%)
>10至20分改善	6 (14.3%)	8 (21.6%)

>5至10分改善	3 (7.1%)	7 (18.9%)
>2.5至5分改善	6 (14.3%)	5 (13.5%)
>1至2.5分改善	4 (9.5%)	2 (5.4%)
>0至1分改善	6 (14.3%)	2 (5.4%)
0變化	1 (2.4%)	0
>0至1分惡化	2 (4.8%)	4 (10.8%)
>1至2.5分惡化	6 (14.3%)	2 (5.4%)
>2.5至5分惡化	2 (4.6%)	1 (2.7%)
> 5至10分惡化	2 (4.6%)	0
>10分惡化	2 (4.6%)	0

第15天之TETRAS-PS評分		
自基線之變化	安慰劑 **N=44**	**CX-8998 N=39**
>10分改善	3 (6.8%)	3 (7.7%)
>5至10分改善	7 (15.9%)	8 (20.5%)
>2.5至5分改善	6 (13.6%)	10 (25.6%)
>1至2.5分改善	7 (15.9%)	4 (10.3%)
>0至1分改善	6 (13.6%)	3 (7.7%)
0變化	5 (11.4%)	2 (5.1%)
>0至1分惡化	5 (11.4%)	2 (5.1%)
>1至2.5分惡化	4 (9.1%)	5 (12.8%)
>2.5至5分惡化	1 (2.3%)	2 (5.1%)
> 5至10分惡化	0	0
>10分惡化	0	0

第28天之TETRAS-PS評分		
自基線之變化	安慰劑 N=42	CX-8998 N=37
>10分改善	2 (4.5%)	4 (10.3%)
>5至10分改善	5 (11.4%)	8 (20.5%)
>2.5至5分改善	15 (34%)	11 (28.2%)
>1至2.5分改善	5 (11.4%)	5 (12.8%)
>0至1分改善	6 (13.6%)	6 (15.4%)
0變化	0	1 (2.6%)
> 0至1分惡化	3 (6.8%)	2 (5.1%)
>1至2.5分惡化	5 (11.4%)	1 (2.6%)
>2.5至5分惡化	3 (6.8%)	1 (2.6%)
> 5至10分惡化	0	0
>10分惡化	0	0

第15天之TETRAS-ADL評分		
自基線之變化	安慰劑 N=43	CX-8998 N=39
>10分改善	2 (4.7%)	5 (12.8%)
>5至10分改善	4 (9.3%)	11 (28.2%)
>2.5至5分改善	8 (18.6%)	7 (17.9%)
>1至2.5分改善	9 (20.9%)	2 (5.1%)
>0至1分改善	6 (14.0%)	5 (12.8%)
0變化	6 (14.0%)	2 (5.1%)
>0至1分惡化	4 (9.3%)	1 (2.6%)
>1至2.5分惡化	2 (4.7%)	3 (7.7%)
>2.5至5分惡化	6 (14.0%)	3 (7.7%)
> 5至10分惡化	1 (2.3%)	0
>10分惡化	1 (2.3%)	0

第28天之TETRAS-ADL評分		
自基線之變化	安慰劑 N=42	CX-8998 N=37
>10分改善	4 (9.5%)	5 (13.5%)
>5至10分改善	2 (4.8%)	6 (16.2)
>2.5至5分改善	7 (16.7%)	7 (18.9%)
>1至2.5分改善	3 (7.1%)	3 (8.1%)
>0至1分改善	4 (9.5%)	2 (5.4%)
0變化	5 (11.9%)	5 (13.5%)
>0至1分惡化	6 (14.3%)	3 (8.1%)
>1至2.5分惡化	2 (4.8%)	3 (8.1%)
>2.5至5分惡化	5 (11.9%)	3 (8.1%)
> 5至10分惡化	3 (7.1%)	0
>10分惡化	1 (2.4%)	0

第15天之CGI-I評分		
自基線之變化	安慰劑 N=44	CX-8998 N=39
3- 極大改善	1 (2%)	0
2 - 很大改善	5 (11%)	6 (15%)
1 - 最小改善	14 (32%)	19 (49%)
0 - 無變化	21 (48%	14 (36%)
-1 - 最小惡化	2 (5%)	0
-2 - 很大惡化	1 (2%)	0
-3- 極大惡化	0	0
第28天之CGI-I評分		
自基線之變化	安慰劑 N=44	CX-8998 N=39
3- 極大改善	1 (2%)	0
2 - 很大改善	2 (5%)	9 (23%)

1 - 最小改善	7 (16%)	15 (38%)
0 - 無變化	30 (68%)	13 (33%)
-1 - 最小惡化	2 (5%)	0
-2 - 很大惡化	0	0
-3 -極大惡化	0	0

第15天之PGIC評分		
自基線之變化	安慰劑 **N=44**	**CX-8998 N=39**
3- 極大改善	1 (2%)	1 (3%)
2 - 很大改善	3 (7%)	8 (21%)
1 - 最小改善	8 (18%)	17 (44%)
0 - 無變化	27 (61%)	11 (28%)
-1 - 最小惡化	1 (2%)	1 (3%)
-2 - 很大惡化	4 (9%)	1 (3%)
-3 -極大惡化	0	0
第28天之PGIC評分		
自基線之變化	安慰劑 **N=44**	**CX-8998 N=39**
3-極大改善	2 (5%)	3 (8%)
2 - 很大改善	2 (5%)	7 (18%)
1 - 最小改善	6 (14%)	10 (26%)
0 - 無變化	29 (66%)	14 (36%)
-1 - 最小惡化	2 (5%)	1 (3%)
-2 - 很大惡化	1 (2%)	1 (3%)
-3 -極大惡化	0	1 (3%)

【0149】

實例13. cx-8998血漿濃度與反應之間之關係

使用希爾(Hill)方程評估如藉由TETRAS-PS自基線之變化所量測之

CX-8998之C_{min}暴露程度與反應(E)之間之關係：

反應 = E_{max} * C_{min}^b/(C_{min}^b + EC_{50}^b)

估計E_{max}及EC_{50}值為約-4.1及250 nM；然而，「b」之值在統計上不顯著。

【0150】 PK/PD發現之匯總：在穩態條件下使用CX-8998、分析物或總活性部分(TAM；於所有量測之Cav3拮抗劑中之暴露之總和，例如CX-8998及所有其代謝物之總暴露)之組合之濃度值(C_{min})及使用每一研究拜訪之谷(T=0小時)或投藥後(T=4小時；僅第28天)濃度樣品來進行評估。評估之藥效學變量(反應)包括TETRAS表現子量表、TETRAS日常生活活動、TETRAS總評分自基線之變化。

【0151】 分析發現，濃度範圍並不低至足以完全定義PK/PD關係，此表明在200至800 nM之預計治療範圍內已達到完全藥理學效應。

【0152】 TETRAS PS之變化示於圖12中且代表使用其他PD標記獲得之類似結果(例如，總TETRAS評分之變化)。

【0153】

實例14. 患者群體

入選T-CALM之患者群體之平均基線TETRAS-PS評分為28.4分，平均基線TETRAS-ADL評分為26分，且自ET診斷開始之平均時間為23年。另外，大多數患者(64%)亦同時服用抗震顫藥物，而未服用ET藥物之患者則對一線及二線ET療法難治或不耐受。因此，在對現有療法難治之中度至重度ET群體中，在護理標準之上觀察到效能。

表13. 患者人口統計.

		CX-8998 n=48	**安慰劑 n=47**	**總量 n=95**
人口統計 -充分匹配	年齡，歲(SD)	64 (9.6)	63 (10.8)	63 (10.2)
	年齡組(%>65歲)	26 (54%)	25 (53%)	51 (54%)
	男性，n (%)	25 (52%)	25 (53%)	50 (53%)
	白人，n (%)	45 (94%)	46 (98%)	91 (96%)
	體重，kg* (SD)	88.8 (19.25)	84.8 (20.72)	86.8 (19.98)
基線特徵 -中度至重度 -服用震顫藥物	**自從震顫發作之年數(SD)**	**24 (16.3)**	**21 (15.7)**	**23 (16.0)**
	酒精反應(是%)	23 (48%)	16 (34%)	39 (41%)
	服用抗震顫藥物(%)	**28 (58%)**	**33 (70%)**	**61 (64%)**
	TETRAS-PS - 中心(SD)	23.1 (6.27)	22.8 (5.67)	22.9 (5.95)
	TETRAS-PS - 研究者(SD)	28.3 (5.95)	28.5 (6.35)	28.4 (6.13)
	TETRAS-ADL	26 (6.0)	26 (7.0)	26 (6.5)

【0154】

實例15. 不良事件特性

此係藉由系統器官分類及首選術語之與研究藥物有關之最常見(>2%)治療後出現的不良事件之匯總，以確認CX-8998安全性及耐受性特性之良性性質。

表14. 不良事件匯總.

MedDRA 系統器官分類/ 首選術語[1,]	**CX-8998 (n = 48)**	**安慰劑 (n = 47)**
具有至少1個治療後出現的不良事件之個體[2]	**28 (58%)**	**23 (49%)**
神經系統病症	**20 (42%)**	**10 (21%)**
眩暈	10 (21%)	3 (6%)
頭痛	4 (8%)	2 (4%)
注意力障礙	2 (4%)	1 (2%)
味覺異常	2 (4%)	0
感覺異常	2 (4%)	1 (2%)
嗜眠症	1 (2%)	2 (4%)
感覺減退	0	2 (4%)
精神病學病症	**12 (52%**	**1 (2%)**
欣快情緒	3 (6%)	0
失眠	3 (6%)	0
異常做夢	2 (4%)	1 (2%)
幻覺	2 (4%)	0
胃腸道病症	**9 (19%)**	**7 (15%)**
口腔乾燥	2 (4%)	1 (2%)
噁心	1 (2%)	3 (6%)
嘔吐	0	2 (4%)
感染及侵擾	4 (8%)	3 (6%)
尿路感染	2 (4%)	1 (2%)
耳及迷路病症	2 (4%)	0
耳鳴	2 (4%)	0

【0155】

實例16. 利用劑量調定之對不良事件的耐受性

T-CALM採用以下劑量調定方案：第1週為4 mg BID (8 mg/天)、第2週為8 mg BID (16 mg/天)及第3及4週為10 mg BID (20 mg/天)。儘管在第2及3週開始增加劑量的事實，但不良事件報告在投藥之第一週後有所減少。此顯示患者快速耐受CX-8998有關之CNS及精神病學不良事件(圖13)。使用MedDRA V20.0編碼不良事件。僅報告了自研究藥物起始後之發作日期及時間至藥物中斷後30天的緊急治療不良反應事件。對於經歷一次以上相同編碼事件之個體，提供單一事件。不良事件歸因於基於發作日期之研究週，即始於第1次拜訪或在第1次拜訪之後且在第2次拜訪之前之事件被分類為第1研究週。

表15. 其他系統器官分類中之不良事件.

	CX-8998					**安慰劑**				
系統器官分類	**1**	**2**	**3**	**4**	**>4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**>4**
任何事件	19 (40 %)	10 (21 %)	8 (17 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	9 (19 %)	7 (15 %)	9 (19 %)	4 (9 %)	1 (2 %)
中樞神經系統病症	16 (33 %)	4 (8 %)	1 (2 %)	0	1 (2 %)	2 (4 %)	3 (6 %)	5 (11 %)	1 (2 %)	1 (2 %)
精神病學病症	8 (17 %)	2 (4 %)	3 (6 %)	2 (4 %)	0	1 (2 %)	1 (2 %)	0	0	0
胃腸道病症	7 (15 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	0	0	4 (9 %)	3 (6 %)	0	0	0
感染及侵擾	0	2 (4 %)	2 (4 %)	0	0	2 (4 %)	0	0	1 (2 %)	0

	CX-8998					安慰劑				
系統器官分類	**1**	**2**	**3**	**4**	**>4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**>4**
調查	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
全身性病症及投與位點病況	3 (6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝及營養障礙	1 (2%)	0	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)	0	0
肌肉骨胳及結締組織病症	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0	0	0	0	0
耳及迷路病症	2 (4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
損傷、中毒及程式性併發症	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)	0	0	0	0
呼吸道、胸廓及縱膈病症	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)	0	0	0
眼病症	1 (2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
贅瘤	1 (2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	CX-8998					安慰劑				
系統器官分類	1	2	3	4	>4	1	2	3	4	>4
皮膚及皮下組織病症	1 (2%)	0	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	0	2 (4%)	0
血管病症	0	1 (2%)	0	0	0	0	0	0	0	0

【0156】

實例17. 在有效劑量下無心血管安全性發現

心電圖離群值之綜合分析揭示無CVS安全性信號。心電圖結果計算為每一時間點一式三份記錄之平均值。將基線定義為第1天投藥前獲得之一式三份值的平均值。若此值不可用，則使用篩選時獲得之一式三份記錄的平均值。圖14顯示電子心電圖離群值之匯總。CX-8998與安慰劑之間未觀察到差異(圖15)。

【0157】

實例18. 亞組分析

主要及次要效能終點之探索性亞組分析包括由基線參數形成之以下亞組：

1.性別：男性及女性

2.在簽署知情同意書時之年齡，如藉由以下所定義：個體高達65歲及個體> 65歲

3.基線嚴重程度，如藉由中心評定之TETRAS表現評分基線值所評估：大於及小於中值。

4.基線震顫不對稱性，定義為任一TETRAS表現子量表項目4A (姿勢

性震顫)、4B (翼拍打型震顫)或4C (運動性震顫)之左側與右側之間相差>1分：存在不對稱性及不存在不對稱性

5.TETRAS表現姿勢性震顫(子量表項目4A)對運動性震顫(子量表項目4C)之基線比率，如藉由總姿勢性震顫(左手及右手之總和)除以總運動性震顫(左手及右手之總和)的比率所定義：大於及小於中值比率

6.Kinesia ONE姿勢性震顫對運動性震顫之基線比率，類似於上述比率定義及分組

7.基線靜止性震顫，如定義為在基線時藉由Kinesia ONE量測之總靜止評分(左手及右手靜止之總和)大於(存在)或小於(不存在)中值總靜止性震顫評分：存在靜止性震顫及不存在靜止性震顫

8.在第1天同時服用自發性震顫藥物：是及否，亦將對關於服用β-阻斷劑之個體的亞組進行檢查

9.在研究開始時使用撲米酮，如定義為在篩選時段之前兩週內或在篩選時段期間中斷撲米酮使用之個體：服用撲米酮及不服用撲米酮

顯示代表結果之包括TETRAS-PS (圖16)及TETRAS-ADL (圖17)之個別終點。利用Cav3拮抗劑治療可顯示改善增加之亞組包括女性、具有較高嚴重程度之震顫之患者及未同時服用抗震顫藥物之個體。靜止性震顫程度較低及姿勢性震顫對運動性震顫之比率較低的個體亦可達成更大程度之改善。

【0158】

實例19. 利用分離M02及M04之單一生物分析型分析量測人類血漿中之CX-8998及代謝物的分析方法

針對人類血漿K2EDTA中CX-8998及M01、M02、M03及M04濃度之

同時量化研發、合格化及驗證液相層析串聯質譜(LC/MS/MS)方法。為了研發一種用於同時量化人類血漿中分析物CX-8998、M01、M02、M03及M04之五合一分析，能够在合理運行時間內保留及分離所有化合物之HPLC方法係必需的。此外，由於M02及M04之等壓性質，需要基線分離對該等代謝物進行準確量化。

【0159】在約400 g/mol之MW及介於3與5之間之計算之logP值情況下，所有5種化合物皆係欲藉由反相層析分析之最初候選者。基於分析物之間之結構差異，CX-8998、M01、M03及M02或M04之間之分離並不困難。挑戰係研發一種能够在M02及其等壓位置異構物M04之間達成基線拆分的條件。測試了使用Agilent Zorbax擴展C18、Agilent Eclipse XDB C18及Phenomenex Synergi MaxRP層析管柱之各種早期篩選(數據未顯示)；然而，沒有一個能够令人滿意地分離M02及M04。最終，Phenomenex Luna C18層析管柱在M02及M04之間顯示最高拆分能力，並被選擇用於進一步之HPLC方法最佳化。

【0160】最初對Phenomenex Luna C18層析進行了研究。在使用Luna C18(30x2.0mm，3μm)管柱之初步試驗期間，在M02與M04之間僅達成部分分離，且M01及M03之峰寬度為次最佳的(圖18)。

【0161】用以減小峰寬度並增加峰拆分之最佳化包括以下方面之調整：

樣品溶劑組合物(較低有機含量，以提高保留)

移動相改良劑(降低次要相互作用)

離子配對(改變保留行為以改善峰形)

有機移動相之溶劑强度(降低强度以增强保留及選擇性變化)

【0162】 然而，無一產生令人滿意的M02與M04之間之分離。此外，峰值寬度仍係次最佳的。

【0163】 Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl層析：推斷主要基於疏水相互作用(例如C18)之層析的強度不足以達成所需分離。引入其他相互作用類型可增強選擇性。苯基-己基管柱基於其富電子芳香族苯基-己基相提供獨特靜電、氫鍵結及偶極-偶極相互作用。假設該等獨特化學方法可產生足够特異性來分離M02及M04。觀察到與基於C18之系統相比，分析物之間之峰拆分略微好一些，然而，此管柱類型(30x2mm，3μm)展現不需要之次要相互作用，從而導致差的峰形(圖19)。

【0164】 Phenomenex Kinetex PFP層析：與傳統基於C18或苯基-己基反相管柱相比，高電負性五氟苯基(PFP)鍵結相提供替代選擇性(疏水、π-π相互作用、偶極-二極、氫鍵結及形狀選擇性)，此部分係由於電子缺陷性苯基環及對鹵素有關化合物之高保留。使用此管柱化學類型(100x2.1mm，2.6μm及圖20)可將所有五個分析物自血漿樣品中接近基線分離。

【0165】 需要非常長之運行時間來充分分離所有分析物，因此，此方法禁止性地長，且將對前瞻性臨床血漿測試樣品之分析在邏輯上具有挑戰性。理想運行時間應為15分鐘或更少。研究若干層析最佳化方法以進一步減少運行時間：

提高管柱溫度以能够使用更高之流速而不妨礙管柱效率

較短之管柱長度

【0166】 不幸的是，該等變化導致M02與M04之間之拆分劣化。方法運行時間之縮短係不可能的。

【0167】 樣品衍生化研發：研究分析物衍生化作為層析分離M02及M04、同時維持合理方法運行時間的一種替代方法。由於M02與M04之間之結構差異僅取決於一個羥基(M02中為3°-OH；M04中為1°-OH)之位置，因此應該可與1°-OH基團選擇性反應，而立體阻礙3°-OH基團保持未反應。此應提供更強之結構差異，以允許在層析期間分離。審查來自文獻之各種OH-基團衍生化方法，且選擇及測試了4種，包括一級醇部分之選擇性醯化及丹磺醯化。

表16. 層析最佳化參數.

條件	1	2	3	4
試劑	乙酸酐	乙酸酐	TFA	丹磺醯氯
供電子基團	乙酸鹽，MW 42	乙酸鹽，MW 42	乙酸鹽，MW 42	丹磺醯基，MW 176
溫度	50℃	50℃	RT	60℃
pH	乙酸(於乙酸中)	鹼性(於吡啶中)	酸性(TFA)	鹼性(碳酸氫鈉)
時間(h)	1.5	0.5	0.25	0.42
與M02反應	否	否	否	否
與M04反應	檢測之各種形式	否	檢測之各種形式	是

【0168】 酸性條件下之乙醯化係選擇性的，但似乎以低反應產率形成M04反應產物之複雜混合物。利用丹磺醯化觀察到最小衍生化，且與TFA之反應產生M04反應產物之複雜混合物(數據未顯示)。在鹼性條件下用乙酸酐進行之乙醯化似乎對M04具有選擇性且顯示高反應產率(圖21)。由於與試劑之反應，M04之信號強度似乎比其他分析物低100倍。檢測到在8.48分鐘時形成M04產物峰(與在7分鐘時未反應之M04峰相比)，且m/z

為439.4，其對應於單獨乙醯化M04(M04-Ac)實體之質量。此藉由在204 m/z處觀察到子片段得以證實，此與對所有其他分析物觀察到之子片段一致。

【0169】 M04乙醯化反應之動力學：隨後實施血漿反應及穩定性時程實驗，以確定在50℃下高達2小時之反應動力學。獨立地及以含有其他分析物(與乙酸酐及吡啶等體積)之混合物形式評估2.5 μg/mL之M04之反應動力學，以驗證反應效率。在50℃下在存在或不存在其他分析物下，在約30至60分鐘之間之反應中，衍生反應達到M04-Ac形成之平臺期。約30分鐘之反應後，約6%之M04仍未反應(圖22)。

表17. M04乙醯化反應.

反應時間(min)	剩餘之% M04峰面積
0	100.0
25	5.9
38	4.6
70	2.8
130	2.3

【0170】 為了減少剩餘之未反應之M04量，將吡啶及乙酸酐體積分別增加高達2.5倍及5倍(圖23)。

【0171】 當血漿:吡啶:乙酸酐體積比率為1:2.5:5時，達成最高產率(未反應之% M04為約2.2%)。選擇此條件進行方法驗證。由於分析物不穩定性之潛在問題，未研究提高反應溫度作為提高反應產率之方式。於50℃下在等體積之乙酸酐及吡啶存在下，亦評估2.5 μg/mL之CX-8998、M01、M02及M03的穩定性。總之，CX-8998、M01、M02及M03似乎於50℃下反應長達130分鐘穩定(圖24)。

【0172】 在對層析進行最佳化之後，實施以下五合一LC/MS/MS分

析用於量化人類血漿K2EDTA中1至2000 ng/mL之CX-8998、M01、M02、M03及M04濃度。

【0173】樣品製備程序：參考先前驗證之涉及蛋白質沈澱之CX-8998、M01及M02之方法(Merck, West Point, SBP 261)，採取以下程序並進行合格化：

1.在1:1 diH2O:ACN中製備參考物及內標準品溶液之系列稀釋液

2.將各10μL參考標準品及內標準品溶液添加至0.2 mL人類血漿K2EDTA

3.利用0.6 mL ACN沈澱血漿蛋白質

4.離心並獲得上清液

5.於50℃下乾燥蒸發上清液

6.在超音波處理下將樣品重構於0.1 mL二氯甲烷中達5分鐘

7.於50℃下利用各20 μL*乙酸酐及吡啶衍生化30分鐘

8.於50℃下乾燥蒸發

9.在超音波處理下將樣品重構於1:1 diH2O:ACN中之0.1%甲酸中達10分鐘

*方法合格後，對體積進行最佳化，以使用100 μL乙酸酐及50 μL吡啶。此係微小修飾，除了M04-Ac之更高反應產率外，對分析性能無預計之影響。因此，未再合格化該等體積比率。

層析參數

MPA　　diH2O中之0.1% (v/v) FA

MPB　　ACN中之0.1% (v/v) FA

管柱　　Phenomenex Kinetex PFP (50 x 2.1 mm, 100Å, 5 μm)

注射體積　10 μL

運行時間　14 min

自動取樣器溫度 2℃至8℃

管柱溫度　30℃

洗針液　ACN中之0.1% (v/v) FA

表18. HPLC梯度時間表.

時間	%B	流速(mL/min)
0.00	20	0.5
0.10	20	0.5
0.11	25	0.5
4.50	29	0.5
4.51	36	0.5
8.50	40	0.5
8.51	98	0.5
10.00	98	0.5
10.01	98	0.8
11.50	98	0.8
11.51	20	0.8
13.90	20	0.8
13.91	20	0.8
14.00	20	0.8

【0174】質譜參數：使用Micromass MassLynx®軟件版本4.0控制之Micromass Quattro®-LC串聯三重四極桿質譜儀監測分析物。代表性MS參數(ESI陽性，MRM模式)如下：

表19. 質譜參數.

分析物	MRM	錐孔電壓(V)	碰撞能量(eV)
CX-8998	381>204	40	24
M01	379>204	40	23
M02	397>204	38	23
M03	411>204	40	22
M04-Ac	439>204	45	21
d_3-CX-8998 (ITS)	384>207	40	25
d_3-M01 (ITS)	382>207	40	24
d_3-M02 (ITS)	400>207	38	24
d_3-M03 (ITS)	414>207	40	22
d_3-M04-Ac (ITS)	442>207	40	23

【0175】 層析. 注射人類血漿樣品中之10 ng/mL CX-8998、M01、M02、M03及M04後的代表性層析性能示於圖25中。

【0176】 在此研究中，研發五合一LC/MS/MS分析用於同時量化人類血漿K2EDTA中之CX- 8998及其代謝物M01、M02、M03及M04。由於M02及M04之等壓性質，傳統基於C18之反相系統無法經由疏水相互作用實現完全分離。評估其他各種替代反相管柱，且利用五氟苯基(PFP)鍵結管柱達成近乎完全分離，但運行時間禁止地長。因此，成功研發一種對M04具有特異性之乙醯化衍生化方法，該方法能够在合理之分析運行時間內對所有五個分析物進行令人滿意之層析分離。

【0177】 隨後對用於同時量化所有五個分析物之LC/MS/MS分析進行合格化，對於人類血漿中之所有分析物，校正範圍為1至2000 ng/mL。分析性能令人滿意且符合系統表現適合性、量化範圍、校正線性度、分析準確度及精密度及分析回收率之驗收準則。對於CX-8998觀察到輕微層析

殘留。觀察到一些參考標準雜質；然而，含量可忽略且對校正之影響很小。觀察到較低之未反應M04之殘留含量，從而導致M02檢測受到干擾。總之，由於所有干擾之總和，對M02量化之總偏差僅為7.1%，因此預計此將產生最小之影響。在方法驗證期間，確定以樣品中不同M04比率量化M02之分析方法的準確度限值。

【0178】

實例20.非臨床研究中人類治療暴露與毒理學發現之間之寬的安全界限

CX-8998及其代謝物M01及M02之安全界限係基於穩態下10 mg BID投藥之估計人類血漿濃度(C_{ss})及曲線下面積(AUC_{24})值、自對於總(結合及未結合) CX-8998、M01及M02於NOAEL劑量(分別300 mg/kg/天及30 mg/kg/天)下大鼠及狗中90天重複劑量毒理學研究中的暴露來計算。另外，亦計算活性組分(CX-8998、M01及M02)或所謂「總活性部分」(TAM)之暴露之總和的安全界限。

【0179】 雄性及雌性中總CX-8998 AUC_{24}之計算安全界限在大鼠中分別為19倍及41倍，且在狗中為24倍及26倍。計算得出，雄性及雌性中CX-8998 C_{ss}之計算總界限在大鼠中分別為39及91倍，且在狗中為68及74倍。在大鼠中，雄性中之界限比雌性中低約2倍，而在狗中，2個性別間之界限類似。

【0180】 對於CX-8998、M01及M02，總AUC_{24} (雌性/雄性)之計算安全界限在大鼠中分別為41-/19-、13-/6.8-及62-/31倍，且在狗中分別為26-/24-、5.6-/6.5及25-/26倍(表20)。對於CX-8998、M01及M02，總C_{ss} (雌性/雄性)之計算安全界限在大鼠中分別為91-/39-、21-/13-及104-/56倍，且在狗中分別為74-/68-、8-/10-及46倍。

【0181】 總AUC_{24} TAM之計算安全界限在雌性及雄性大鼠中分別為32及16倍且在雌性及雄性狗中為17及16倍。總C_{ss} TAM之計算安全界限在雌性及雄性大鼠中分別為62及31倍且在雌性及雄性狗中分別為39及37倍。

表20.基於大鼠及狗第90天TK評估及穩態下人類估計暴露的總界限(以倍數表示)

NOAEL劑量	**參數**	**穩態下人類10 mg BID之總界限**					
		CX-8998		**M01**		**M02**	
		雌性	**雄性**	**雌性**	**雄性**	**雌性**	**雄性**
大鼠 300 mg/kg	**C_{ss}[a]**	91	39	21	13	104	56
	AUC_{24hr}[b]	41	19	13	6.8	62	31
	TAM C_{ss}[c]	62	31				
	TAM AUC[d]	32	16				
狗 30 mg/kg	**C_{ss}[a]**	74	68	8.0	10	46	46
	AUC_{24hr}[b]	26	24	5.6	6.5	25	26
	TAM C_{ss}[c]	39	37				
	TAM AUC[d]	17	16				

[a] 自每一分析物之穩態下之大鼠及狗C_{max}及人類估計C_{ss}計算的C_{ss}界限
[b] 自每一分析物之穩態下之大鼠及狗AUC及人類估計AUC計算的AUC界限
[c] 自穩態(1,967 nM)下大鼠及狗C_{max} TAM及人類估計C_{ss} TAM計算的C_{ss}總活性部分(TAM)界限。[d] 自穩態(40,728 nM*hr)下大鼠及狗AUC TAM及人類估計AUC TAM計算的AUC TAM界限。

【0182】

實例21. CX-8998調配物研發

將CX-8998調配成1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、8 mg、12 mg及18 mg膠囊且用作單一早晨劑量。具有不同劑量之膠囊提供高度靈活之滴定時間表，且允許理想的給藥方案。

【0183】 在人類個體及模擬之胃腸道中評估CX-8998立即釋放膠囊之性能，其中使用900 mL酸性介質模擬胃。

【0184】 CX-8998在酸性介質中自立即釋放調配物之快速釋放示於圖26中。總之，血漿特性遵循2隔室PK模型，其在2-18 mg劑量範圍內與劑量成比例。在老年患者中觀察到終末消除速率及再分布二者輕微變化(圖29)。

【0185】 研發電腦模型以生成理論釋放曲線，該曲線將在穩態下產生介於最小有效濃度與最大耐受濃度之間之期望血漿濃度值。根據獨立之數據集對模型進行驗證，以預測CX-8998在胃腸道中以及系統地在年輕及老年男性中之行為。

【0186】 在老年男性中以2 mg、4 mg、8 mg、12 mg及18 mg單一早晨劑量實施最佳化。老年男性中之PK參數如下所示。

參數	2隔室
CL (L/h)	2.6576
Vc (L/kg)	0.18219
K12 (1/h)	1.495
K21 (1/h)	0.28064

【0187】 在2 mg、4 mg、8 mg、12 mg或18 mg膠囊之單一早晨劑量後老年患者中CX-8998之血漿濃度示於圖31中。老年患者之預測及觀察之輸出相關性示於圖32中。

【0188】 在健康男性中利用1 mg、3 mg、8 mg及12 mg單一早晨劑量同時實施最佳化。年輕男性之PK參數如下所示。

參數	2隔室
CL (L/h)	3.9515
Vc (L/kg)	0.32511
K12 (1/h)	0.21431
K21 (1/h)	0.13625

【0189】健康志願者中與不同劑量相關之最大CX-8998暴露係如下：

研究	PN001 部分1	PN001 部分2	PN002 部分1	PN002 部分2	平均值	PN002 部分2
劑量	16 mg	18 mg	18 mg	12 mg	16	12 mg
劑量數	1	1	1	1	1	7
C_{max} (nM)	940 (259)	1180 (352)	1330 (325)	798 (167)	1062	895 (271)
$t_{½}$ (h)	14.3	14.8	26.1	18.4	18.4	14.2
AUC_{0-24} (h*nM)	8520 (2380)	9930 (1340)	9440 (1720)	4990 (1100)	8220	6100 (604)
AUC_{inf} (h*nM)	12500 (5000)	14600 (3120)	18500 (6620)	7310 (1110)	13200	NC

【0190】在1 mg、3 mg、8 mg及12 mg膠囊之單一早晨劑量後年輕患者中CX-8998之血漿濃度示於圖33中。年輕患者之預測及觀察之輸出相關性示於圖34中。在1 mg、3 mg、8 mg及12 mg膠囊之多個單一早晨劑量後年輕患者中CX-8998之血漿濃度示於圖35中。

【0191】年輕及老年個體中12 mg/天之單一日劑量及多個日劑量之模擬釋放曲線的比較示於圖28中。

【0192】使用電腦模型評估自不同基質之釋放曲線，以藉由最佳化基質或藉由組合不同釋放曲線(例如，立即釋放(IR) + 持續釋放(SR)或IR + 延遲釋放(DR))之珠粒來確定靶標釋放曲線。自滲透壓幫浦錠劑之零級釋放示於圖38中。自膠囊中具有經塗佈珠粒之基質錠劑的零級釋放示於圖39中。自具有IR釋放包衣之滲透壓幫浦錠劑的爆發及零級釋放示於圖40中。自具有IR包衣之基質錠劑中IR及緩慢釋放珠粒之混合物的爆發及一級

釋放示於圖41中。IR珠粒及pH 6腸溶包衣之珠粒之混合物自具有腸溶包衣及IR包衣之IR錠劑的具有3小時延遲之雙重爆發示於圖42中。IR珠粒及pH 7腸溶包衣之珠粒之混合物自具有腸溶包衣及IR包衣之IR錠劑的具有6小時延遲之雙重爆發示於圖43中。基於模型，年輕及成人男性之理想釋放曲線係約6 mg爆發，之後在12小時內以幾乎恆定速率約12 mg (圖36)，且老年男性之理想釋放曲線係約7 mg爆發，之後在12小時內以輕微減小速率約12 mg (圖37)。

【0193】 利用多種類型之持續釋放及腸溶包衣研發持續釋放(SR)珠粒。使用典型聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素或卡波普)研發一些SR聚合物珠粒以達成持續釋放。使用pH獨立性持續釋放滲透壓幫浦研發一些SR共聚物珠粒，以達成自錠劑之零級釋放。使用IR珠粒之延遲釋放(DR)包衣研發一些SR基質珠粒，以在pH 6或7下獲得釋放，且在較高pH值下利用CX-8998之較差之溶解性來提供持續釋放。使用IR珠粒之Erdragit RS/RL30D包衣研發一些SR基質珠粒，以實現一種依賴於包衣緩慢腐蝕、從而維持藥物自IR基質中之釋放的方法。

【0194】

實例22. 每日兩次(BID) CX-8998

對95名患有ET之患者實施對抗震顫藥物(例如普萘洛爾)反應不充分之隨機化、雙盲、安慰劑對照、平行組研究(NCT03101241)。經過同意及篩選後，個體隨機化接受經口劑量之CX-8998 (滴定高達10 mg BID)或安慰劑達28天。在基線(第1次拜訪)、第15天(第3次拜訪)及第28天(第4次拜訪)時收集臨床評定量表、患者報告之結果及震顫及數位螺旋描記法(spirography)之加速計記錄。

【0195】 CX-8998之血漿濃度顯示可預測之基線暴露，該暴露自每日兩次遞送之多個不同劑量達到靶標程度(圖10)。

【0196】 研究者評定之TETRAS (自發性震顫評定評估量表)表現子量表(p=0.027)、TETRAS ADL (p=0.049)、TETRAS總評分(p=0.007)及臨床醫師整體印象改善(p=0.001)顯著改善(圖44)。無重要安全性及耐受性問題。

【0197】 基於耐受性特性之劑量上限：高達10 mg BID產生與較低CNS AE發生率相關之濃度。S形關係表明，CNS AE之頻率可能會在約700-800 nM之CX-8998血漿濃度下開始顯著增加(圖45)。

【0198】 該研究在ET中達成概念驗證，且鑑別關鍵研究設計參數，包括主要及次要效能終點、患者群體及滴定方案。CX-8998安全且在ET患者中耐受性良好。預計該等結果使得能够在ET中後期研發CX-8998。

【0199】 研發包括CX-8998及CX-8998代謝物之總活性部分(TAM)的CX-8998調配物。舉例而言，TAM可為針對血漿蛋白結合(fu)及相對於CX-8998之功效進行調整之CX-8998、M01及M02濃度之總和(Cu,ss_TAM)，如表21中所示。

表21. 自CX-8998 10 mg BID模擬之CX-8998、M01、M02及總活性部分(TAM)的Css.

PK參數	CX-8998	M01	M02	總活性部分 (CX-8998 + M01 + M02)
Cp,ss (nM)	583	771	343	-
fu (%)	0.4	<0.1	14	-
功效	1.0	1,57	0,21	-
Cu,ss (nM)	2.3	<0.8	48	-
Cu,ss_adj (nM)	2.3	<1.2	10.1	14.4

【0200】 CX-8998 10 mg BID投與後血漿及TAM中總及未結合之CX-8998的靶標暴露程度及PK曲線示於圖46中。

【0201】

實例23. 靶標CX-8998濃度

CX-8998之實例性靶標濃度如附錄A中所確立。

【0202】

實例24. 效能終點及數位生物標記選擇之研究設計及方法

T-CALM研究評估高達10mg BID之劑量之CX-8998用於降低ET之嚴重程度(幅值)的效能。主要T-CALM研究之可選/額外組分係T-CALM數位子研究，其評估用於準確量化ET患者之運動功能變化的3種不同數位監測平臺之可行性。實例性T-CALM設計示於圖47中。

【0203】 T-CALM研究係概念驗證、多中心、雙盲、隨機化、安慰劑對照、平行組試驗。篩選時段高達4週。在執行任何研究程序之前，患者必須閱讀並簽署知情同意書。由於CX-8998易受CYP3A代謝之影響的潛能，排除使用撲米酮(一種强CYP3A4誘導物)。因此，對服用撲米酮之患者進行6週篩選，以允許安全地中斷該藥物。在研究期間，允許穩定劑量之除撲米酮以外之單一抗震顫藥物作為護理標準物。將符合篩選準則之患者隨機化為治療組A或B。組A接受高達10 mg BID之滴定劑量之CX-8998。組B接受匹配安慰劑。隨機化研究參與者進入4週雙盲劑量調整定時段，之後在最後一個劑量之研究藥物後進行1週之安全性隨訪。在基線(第1天)時，在投與研究治療之前，患者進行安全性及震顫評估。在第一週期間，患者每日兩次接受4 mg研究藥物或匹配安慰劑。在第8天(第2週)，每日兩次在診療所對患者進行安全性評估且劑量調定至8 mg(或匹配

安慰劑)。在第15天(第3週)，患者每日兩次向診療所報告安全性及效能評估且最終劑量調定至10mg(或匹配之安慰劑)。最終效能拜訪係第28天(第4週)。最終安全性拜訪發生在第35天(第5週)。在第8天、第15天及第28天投藥前以及第28天投藥後約4小時採集血樣，用於CX-8998之血漿濃度量測。若不可耐受之不良事件(AE)在任何劑量下皆明顯，則可在第8天或第15天或彼等排定的拜訪之前之任何時間將劑量降低至下一最低劑量。若最低排定的劑量(4mg BID)不可耐受，則可將其降低至2mg BID。減少劑量後，不允許增加劑量。若患者不能耐受劑量減少，則將其退出治療。

【0204】 經篩選且符合主要T-CALM研究之合格性準則之患者具有另外參與T-CALM數位子研究之選擇。子研究中入選之患者以與主要研究相同之比例(1:1)隨機化為CX-8998或安慰劑。在簽署知情同意書後，患者可以選擇使用兩個數位工具iMotor或Kinesia 360中之一者或兩者，或使用Kinesia One執行額外測試，以客觀地量測運動功能。子研究之安全性評估的投藥方案及時間表與主要研究相同。在篩選拜訪時，子研究之iMotor組中之患者在研究人員在場之情況下完成評估。子研究之Kinesia 360組中之患者在篩選後佩戴器件以收集數據達2天且然後將器件返回至研究地點。該2天收集之數據用作Kinesia 360之基線運動評估。在基線(第1天)時，基線iMotor評估在給藥前及完成主要T-CALM安全性及震顫評估後進行。在第1週及第2週結束時，收集安全性及Kinesia 360及iMotor評估。在第4週拜訪結束時，收集兩個器件之最終效能量測。最終安全性拜訪係在第5週結束時。

【0205】 研究入選未經標準護理方法充分治療之中度至重度ET患者群體。主要T-CALM研究之關鍵合格性準則如下：

1. 獲得所有研究參與者之簽名知情同意書

2. 入選18-75歲之男性及女性

3. 包括患有中度至重度ET且在65歲之前最初診斷出之患者

4. 在TETRAS-PS中，3個動作之至少一個上肢之震顫嚴重程度評分為至少2

5. 篩選時TETRAS-PS評分至少為15

6. 服用穩定劑量時，最多允許同時服用一種抗震顫藥物；排除使用強CYP誘導物撲米酮

7. 排除手術介入

主要T-CALM研究之納入/排除準則之完整清單可在ClinicalTrials.gov上以註冊號NCT03101241在線獲得。

【0206】 可選T-CALM數位子研究之合格性準則如下：

1. 患者必須符合主要T-CALM研究方案之所有合格性準則

2. 患者必須能够遵守現場人員評估之使用者要求

3. 除非患者同意參與可選T-CALM數位子研究，否則不會向其發放數位器件/下載

【0207】 下文列示主要T-CALM研究之主要、次要及探索性效能終點：

【0208】 主要終點係TETRAS表現子量表自基線至第28天之變化。次要終點係TETRAS日常生活活動時間表及Kinesia One評分自基線至第28天的變化。存在若干探索性終點。量測總TETRAS評分(獨立視訊評定者)及Kinesia自基線至第15天及第28天之變化。評估TETRAS表現子量表(獨立視訊評定者)及Kinesia One評分自基線至第15天之變化。治療結束

時之治療成功率將藉由患者對變化之整體印象(PGIC)、臨床整體印象改善(CGI-I)、目標達成量表(GAS)及自發性震顫問卷(QUEST)中之生活品質進行量測。

【0209】 T-CALM數位子研究存在2個探索性終點。Kinesia 360量測震顫幅值自基線至第15天及第28天之變化。iMotor測試評估5個簡單運動功能，包括自基線至第15天及第28天之數位螺旋描記法。

【0210】 在主要T-CALM研究中利用若干表現量表及客觀生物統計監測。該等工具生成相關且收斂之效能數據，其可更準確地定義患者對ET療法之反應。

【0211】 自發性震顫評定評估量表(TETRAS；參見例如Elble等人，2012 *Mov Disord*. 27:1567-1569)由9項目表現子量表及12項目日常生活活動(ADL)子量表構成。該等子量表使用筆及紙方法快速臨床評估(<10分鐘) ET。表現子量表利用5分等級量表量測頭、面部、聲音、四肢及軀幹之震顫幅值(嚴重程度)以及功能測試，包括手寫、畫螺線並將筆握在點上，其中0代表無震顫，且4指示重度震顫。個別評分之總和產生0至64之總體表現子量表評分。TETRAS表現子量表由臨床現場之研究者及獨立視訊評定者評分。獨立視訊評定者之評分統計分析為自基線至第28天之變化，且用作主要效能終點。選擇最佳評定方法(研究者對獨立視訊評定之TETRAS表現子量表)進行後期研發。表現子量表數據亦用於第15天之效能的探索性分析。ADL子量表評估日常生活活動，例如說話、吃、喝、穿衣、個人衛生、書寫及運送物品。患者對每一項目評分為0 (正常活動)至4 (重度異常)。總體評分在0至48之範圍內且分析為自基線至第28天之變化作為次要效能終點。關於自基線至第15天及第28天之變化的總

TETRAS評分(表現子量表及ADL之總和)評估為探索性終點。

【0212】 在T-CALM中部署Kinesia One平臺作為震顫嚴重程度之數位標記。Kinesia One經FDA批准用於監測帕金森氏症之症狀嚴重程度，僅有關於ET患者之震顫評估的有限數據。算法得出之評分主要係在帕金森氏病算法中研發且在ET中得到有限驗證(例如，參見Hoffman等人，2011 *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011:4378-81)。在TETRAS表現子量表完成後，將Kinesia One器件放在每一ET患者之食指上並在診療所中佩戴。患者在左側及右側執行四項任務，以評估休息、姿勢、動力學及側翼拍打震顫。自基線至第28天之評分的Kinesia One評分變化評估為次要效能終點。Kinesia One數據亦用於探索性分析關於加速度量測法評分自基線至第15天之變化及關於第15天及第28天之幅值量測自基線之變化的效能。一致手指感測器放置及一致任務執行係有效Kinesia1 One評分之關鍵因素。

【0213】 由於ET對日常活動及健康之有害效應，執行若干生活品質評估，以更準確地評估患者對病症之感知以及自基線至治療結束(第28天)藥物療法之效應。該等問卷及量表中之每一者需要來自ET患者之大量輸入，且該數據用於解決探索性效能終點。

【0214】 自發性震顫問卷(QUEST)中之生活品質(例如，參見Tröster等人，2005 *Parkinsonism Relat Disord.*11:367-373)用於評估ET對ET患者自基線至第28天日常生活的影響。問卷含有30個項目，其涉及5個子量表(身體、心理、溝通、嗜好/休閑及工作/財務)及總評分。亦存在額外3個與性能力、對震動控制之滿意度及藥物療法之副作用有關之項目。若ET之治療程式係有益的，則無論係症狀性或治癒性，患者皆可能

對QUEST產生積極反應。QUEST包括預計在28天時間框內不會改變之問題。然而，一些項目(例如對震顫控制之滿意度)可產生有見地之數據。

【0215】臨床整體印象量表(CGI)產生臨床醫師對患者在研究藥物之前及之後功能之感知(例如，參見Guy, *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976)。CGI總體評分考慮患者病史，社會心理狀況、症狀及關於功能能力之行為。CGI改善(CGI-I)將涉及自基線CGI-嚴重程度(CGI-S)之總改善或變化的之單一7分評定。臨床醫師評定者將基於以下問題選擇一種反應(自1 = 極大改善至7 = 極大惡化)：「與您在治療開始時之患者病況相比，您的患者改變了多少？」

【0216】患者對變化之整體印象(PGIC)將量化關於ET治療患者對隨時間之改善或衰退的印象(例如，參見Guy, *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976)。患者將使用PGIC量表來評估當前健康狀況與治療開始之間之差異，並計算差異。7分量表將詢問問題：「相對於您的ET，與開始服用研究藥物時相比，您現在如何形容自己？」 患者回答了7個答案之一，自極大惡化至極大改善。

【0217】目標達成量表(GAS)(例如，參見Kiresuk等人，1968 *Community Ment Health J*. 4:443-453)要求醫師與ET患者之間進行互動，以研發一套書面之個別患者期望目標以跟蹤治療進展。在基線，每一患者建立3個個別健康目標並將每一目標評定為相當重要= 1、非常重要= 2或

極其重要=3。臨床醫師將每一目標之困難程度評定為大概= 1、可能= 2或可疑=3。在研究期間，利用自比基線= -2差至最佳預期結果= +2的5分量表對進展進行評分。

【0218】 T-CALM數位子研究中採用兩個額外生物統計監測工具，以探索其量測ET患者之運動功能變化的能力。該數據用於探索性效能終點。

【0219】 Kinesia 360 (Great Lakes NeuroTechnologies, Cleveland, OH, USA) (例如，參見Pullam等人，2014 *Parkinsonism Relat Disord.* 20:37-40)係利用腕及踝感測器客觀地且連續地對運動數據製表的家庭監測系統 Kinesia 360套組含有具有安裝Kinesia 360應用程序、兩個可佩戴感測器及充電設備的智慧型手機。感測器每天捕獲每一ET患者之腕及腕的3維線性加速度及角速度。每天結束時，將運動數據自智慧型手機上傳至中央伺服器。處理數據以詳細說明震顫之發生及嚴重程度，以及患者之日常活動程度。

【0220】 iMotor (Apptomics, Inc., Wellesley Hills, MA, USA) (例如，參見Mitsi等人，2017 *Front. Neurol.* 13:273)係客觀量測異常運動患者之運動功能的基於平板電腦之應用程式。僅在排定的拜訪期間執行iMotor測試。要求每一ET患者在平板電腦上執行5個簡單任務(手指輕敲、手輕敲、手內轉及外旋、對輕度刺激之反應以及利用數位記錄針之螺線繪製)。每一任務之時間限制為30秒且將進行兩次(每隻手進行一次)。

【0221】 所有治療後出現的不良事件皆以系統器官分類及首選術語編碼至藥事管理的標準醫學術語集(MedDRA)版本20中且由治療組展示於頻率表中。不良事件之特徵在於嚴重程度最大、與藥物有關之不良事件、

嚴重不良事件及導致研究中斷之不良事件。

【0222】 其他安全性評估包括體檢、神經學檢查、生命徵象、臨床實驗室檢查(血液學、化學及尿液分析)、尿液藥物篩選、妊娠測試、心電圖(ECG)、哥倫比亞自殺嚴重程度等級量表(C-SSRS)、艾普沃斯嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale，ESS)及邁阿密大學帕金森氏病幻覺問卷(UM-PDHQ)(例如，參見Papapetropoulos等人，2008 *BMC Neurol.* 8:21)。

【0223】 所有統計分析皆基於預先指定之統計分析計劃利用9.4版或更高版本之SAS系統執行。基於可比較設計之2期研究，約92名患者之樣本大小提供適當支持，以在主要T-CALM研究中提供有關CX-8998之概念驗證安全性及效能數據。

【0224】 無正式樣本大小測定。建議將至少30名患者隨機化至CX-8998或安慰劑。

【0225】

實例25. CX-8998 (一種T型鈣通道之選擇性調節劑)在患有自發性震顫之患者中的安全性及效能

自發性震顫(ET)係顯著損害生活品質(QOL)之使人衰弱的病症。當前之藥物治療並非最佳的。T-CALM評估ET患者中選擇性T型鈣通道調節劑CX-8998之安全性及效能。

【0226】 此實例闡述2期隨機化、雙盲、概念驗證試驗(T-CALM)，其評估18-75歲之ET患者中滴定至每天兩次10 mg的CX-8998。患者患有中度至重度ET，並允許穩定劑量之最多1個同時抗震顫藥物(排除撲米酮)。研究參與者隨機化(1:1)接受28天之CX-8998或安慰劑。主要及次要

終點分別係TETRAS-表現量表(PS)及TETRAS-日常生活活動 (ADL)評分自基線至第28天的變化。探索性終點包括對變化之整體印象(CGI)、整體目標達成(GAS)及QOL評分。監測安全性及耐受性。T-CALM以ClinicalTrials.gov, NCT03101241暫存。

【0227】 T-CALM經設計以提供適當支持以使得能够為CX-8998在未充分治療之ET中之進一步研發做出決定。小心地定義合格性準則，以確保選擇充分定義之ET患者同類群組。利用驗證之表現量表、客觀生物統計工具及生活品質問卷之臨床醫師量測及患者報告的具有臨床意義且收斂之結果用作評估藥物效能之關鍵終點。T-CALM試驗之結果展現，CX-8998基於若干臨床有關及融合之效能終點降低了震顫嚴重程度，且CX-8998具有有利的安全性及耐受性特性。

【0228】

方法

研究設計及參與者

T-CALM經設計為2期概念驗證、多中心(22個美國站點)、雙盲、隨機化、安慰劑對照試驗以評估在滴定至10 mg BID之靶劑量達28天後CX-8998在中度至重度ET之患者中之效能、安全性及耐受性。

【0229】 T-CALM研究之關鍵合格性準則係簽署知情同意書、18-75歲之男性及女性、在65歲之前最初診斷出ET、在TETRAS-PS項目4之3個動作(上肢保持向前且水平、上肢橫向且水平伸展以及肘部彎曲且雙手在下巴附近彼此靠近並手指-鼻子或下巴-鼻子移動)中之任一者期間在至少一個上肢中震顫嚴重程度評分為至少2，篩選時TETRAS-PS總評分至少為15、無抗震顫藥物、或僅一種同時抗震顫藥物之穩定劑量。由於撲米酮係

可影響CX-8998之代謝的強CYP誘導物，故排除撲米酮。亦排除因ET進行外科介入之患者。納入/排除準則之完整清單可在ClinicalTrials.gov以註冊號NCT03101241在線獲得。

【0230】

隨機化及掩蔽

患者以1:1比率隨機化接受CX-8998或安慰劑。藉由同時使用抗震顫藥物及研究部位(亞研究參與或非參與)對隨機化進行分層。隨機代碼由不參與研究執行之解盲統計學家編寫。

【0231】 在研究完成及解盲之前，贊助者、患者、研究者以及參與研究執行或數據分析之任何其他人員皆不知道治療分配。將CX-8998調配於與賦形劑之摻合物混合的活性藥物之膠囊中。將匹配之安慰劑調配於具有可比較之賦形劑之摻合物的相同膠囊中。

【0232】

程序

研究示意圖示於圖47A中。在簽署知情同意書後，合格個體隨機化以在4週雙盲給藥期間接受高達10 mg BID之滴定劑量之CX-8998或匹配之安慰劑，之後進行1週之安全性隨訪。在第1週期間，個體接受CX-8998 4 mg BID(或匹配之安慰劑BID)，之後在第8天在診療所中評估安全性且劑量增加至8 mg BID或匹配之安慰劑BID。在第15天(第3週)，在診療所對患者進行安全性及效能評估，且最終劑量調定至10 mg BID或匹配之安慰劑BID。最終效能拜訪發生在第28天(第4週)。若需要，在第1週及第2週期間允許降低至下一最低劑量，且僅允許降低1次。不能耐受劑量減少之患者退出研究。不允許重新調整劑量。

【0233】安全性程序涉及收集在第20版藥事管理的醫學字典(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)中編碼之所有TEAE(治療後出現的不良事件)。不良事件按最大嚴重程度、與藥物有關之不良事件、嚴重不良事件及導致患者中斷之不良事件分類。其他安全性評估係體檢、神經學檢查、生命徵象、臨床實驗室檢查(血液學、化學及尿液分析)、篩選時尿液藥物測試、妊娠測試、心電圖(ECG)、哥倫比亞自殺嚴重程度等級量表(C-SSRS)、艾普沃斯嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale)(ESS)及邁阿密大學帕金森氏病幻覺問卷(University of Miami Parkinson's Disease Hallucinations Questionnaire)(UM-PDHQ)。

【0234】

結果

T-CALM效能及安全性終點之方法的概述提供於表22中。自發性震顫評定評估量表(Essential Tremor Rating Assessment Scale)(TETRAS)由9項目表現子量表(PS)及12項目日常生活活動(ADL)子量表組成。主要終點係TETRAS-PS評分自基線至第28天之變化。由在臨床現場之每一患者之研究者(實時)及五個獨立視訊評定者對TETRAS-PS進行評分，該等視訊評定者審查每一患者之錄影帶並進行評分。對兩組評分進行統計分析。在不存在先例之情況下，此雙重方法之目標係為後期臨床研發選擇最佳評定方法(研究者與獨立視訊評定者TETRAS-PS)。次要終點係TETRAS-ADL子量表評分自基線至第28天之變化、藉由Kinesia ONE量測之加速度量測法評分自基線至第28天之變化、及安全性及耐受性：心電圖(ECG)參數自基線之變化、臨床安全性實驗室評估、哥倫比亞自殺嚴重程度等級量表(C-SSRS)、艾普沃斯嗜睡量表(ESS)、邁阿密大學帕金森氏病幻覺問卷(UM-

PDHQ)、生命徵象、退出研究數量(%)及因AE之退出研究數量(%)。亦包括以下探索性終點：TETRAS總評分自基線至第15天及第28天之變化；TETRAS-PS評分自基線至第15天之變化、TETRAS-ADL子量表評分及Kinesia ONE；在第15天及第28天之評分及治療成功率，其係由自發性震顫(QUEST)問卷中患者對變化之整體印象(PGIC)、臨床整體印象(CGI)量表、目標達成量表(GAS)及生活品質所量測。

表22. T-CALM效能及安全性終點之評估方法

方法	**終點(主要、次要、探索性)**	**數據收集(臨床醫師評定、患者評定、數位生物標記)**	**評分系統之概述**
自發性震顫評定評估量表-表現量表(TETRAS-PS)[1,2]	主要-基線至第28天(研究者及中央視訊評定) 探索性-基線至第15天(研究者及中央視訊評定)	臨床醫師評定	對頭部、面部、聲音、四肢及軀幹中之震顫嚴重程度評定的9個表現項目，及3個功能測試(書寫、繪畫及握筆在點上)；每一項目自0(無震顫)至4(重度震顫)評分，總評分為0至64。
自發性震顫評定評估量表-日常生活活動(TETRAS-ADL)[1,2]	次要-基線至第28天 探索性-基線至第15天	臨床醫師評定	12個日常活動自0(正常)至4(重度異常)評分，總評分為0至48

方法	終點(主要、次要、探索性)	數據收集(臨床醫師評定、患者評定、數位生物標記)	評分系統之概述
自發性震顫評定評估量表-總評分 = 表現量表加上日常生活活動(TETRAS-TS = PS + ADL)[1,2]	探索性-基線至第15天及第28天 PS (研究者及中央視訊評定)加上ADL	PS-臨床醫師評定 ADL-臨床醫師評定	PS及ADL評分之總和
Kinesia ONE[3]	次要-基線至第28天 探索性-基線至第15天	數位生物標記	四個15秒任務之算法評分，以量測休息、姿勢、動力學及側翼震顫之幅值
自發性震顫中之生活品質(QUEST)[4]	探索性-第15天及第28天	患者評定	30個QOL項目，評分為從不、罕有、 有時、經常、一直、NA
臨床整體印象(CGI)[5]	探索性-基線至第15天及第28天	臨床醫師評定	震顫嚴重程度之總改善或變化的7分等級量表，評分為1 (極大改善)至7 (極大惡化)
患者對變化之整體印象(PGIC)[5]	探索性-基線至第15天及第28天	患者評定	震顫嚴重程度之總改善或變化的7分等級量表，評分為1 (極大改善)至7 (極大惡化)

方法	終點(主要、次要、探索性)	數據收集(臨床醫師評定、患者評定、數位生物標記)	評分系統之概述
目標達成量表(GAS)[6]	探索性-第15天及第28天	臨床醫師評定及患者評定	由患者(相當重要至極為重要之3分重要性量表)及臨床醫師(大概至可疑之3分目標達成量表)研發及評定之3個健康目標；患者進展朝向目標，該等目標由-2(不利的結果)至+2(最佳預計結果)之5分量表評定
哥倫比亞自殺嚴重程度等級量表(C-SSRS)[7]	次要-基線及所有隨後診療所拜訪	患者評定	關於自殺意念及行為之6個問題，由答案為是或否評定
艾普沃斯嗜睡量表(EPS)[8]	次要-基線及所有隨後診療所拜訪	患者評定	8個白天嗜睡情況，自0(無瞌睡機會)至3(高瞌睡機會)評分；總評分在0(低正常嗜睡)至24(重度過度嗜睡)範圍內
邁阿密大學帕金森氏病幻覺問卷(UM-1PDHQ)[9]	視需要	患者評定	6個量化幻覺項目(模態、頻率、持續時間、洞察力、感覺及情感負擔)，總評分為0(最小)至14(最大)；及14個定性幻覺項目，大部分評分為是或否

[1]Elble等人，Mov. Disord. 2008；**23** (增刊1): S1-6。

[2]Elble等人，Mov Disord. 2012；**27** (12): 1567-1569。

[3]Mostile等人，Mov Disord. 2010；**25** (12): 1938-1943。

[4]Tröster等人，Parkinsonism Relat Disord. 2005；**11** (6): 367-373。

[5]Guy, Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976。

[6]Kiresuk等人，Community Ment Health J. 1968；**4** (6): 443-453。

[7]Posner等人，Am J Pschiatry 2011；**168** (12): 1266-1277。

[8]Kenderska等人，Sleep Med Rev. 2014；**18** (4): 321-331。

[9]Papapetropoulos等人，BMC Neurol. 2008；**8**: 21。

【0235】

統計學分析

所有統計分析皆利用9.4版或更高版本之SAS系統實施。每治療組43名患者之樣本大小具有至少90%之檢定力，以檢測CX-8998與安慰劑之間TETRAS-PS評分自基線至第28天之變化的主要終點之5.5分差異，假定標準偏差為7.5且α = 0.05。此計算係基於兩種獨立方式之Wilcoxon-Mann-Whitney測試且假定每一治療組具有正常但未確認之標準偏差的正態分布。計劃入選約92名患者，以確保可有86名患者納入效能分析中。意圖治療(ITT)分析集含有所有隨機化患者且用於患者處置及人口統計。安全性分析集(SAS)具有所有隨機化患者，其皆接受至少1個劑量之研究藥物。全分析集(FAS)包括所有接受至少1個劑量之研究藥物且具有基線及至少1個基線後效能評估的患者。FAS用於所有效能評估。

【0236】 利用FAS及協方差分析(ANCOVA)模型分析主要效能終點，該模型具有固定之治療效應、抗震顫藥物使用、研究部位及基線TETRAS-PS評分。測試係使用ANCOVA模型之最小二乘法(LS)平均值及在α= 0.05顯著性水準下之雙側測試來實施。使用多次插補估計丟失第28天之TETRAS-PS評分之患者的丟失數據。類似地分析次要及探索性效能終點。次要及探索性分析之P值被視為標稱。

【0237】

結果

T-CALM研究時段為2017-2018年，其中首次患者拜訪之日期為2017年8月29日，最後一次患者拜訪之日期為2018年7月16日。患者之處置提供於圖47B中。ITT分析集包括95名隨機化接受CX-8998(N=48)或安慰劑(N=47)之患者。該研究由CX-8998組中之37名(77%)患者及安慰劑組中之42名(89%)患者完成。CX-8998治療之患者中有8名(17%)發生了因不良事件引起之中斷，而安慰劑治療之患者中有3名(6%)發生了中斷。主要效能分析集(預先指定之mITT)包括CX-8998組中之37名個體及安慰劑組中之44名個體，其接受至少一個劑量之研究藥物且完成基線及至少一個基線後效能評估。

【0238】 基線時人口統計特徵示於表23中。男性及女性患者在CX-8998及安慰劑組中幾乎相等分布。CX-8998與安慰劑組之間之年齡、種族及族群類似。基線時ET特徵示於表24中。針對大部分ET基線特徵匹配CX-8998及安慰劑組。唯一之例外係62%之安慰劑組使用β-阻斷劑藥物，與之相比，CX-8998組為44%。

表23. 基線時之人口統計特徵(ITT分析集)

參數	CX-8998 (N=48)	安慰劑 (N=47)	總量 (N=95)
性別			
男性	25 (52%)	25 (53%)	50 (53%)
女性	23 (48%)	22 (47%)	45 (47%)
簽署知情同意書時之年齡，歲			
平均值(SD)	64 (9.6)	63 (10.8)	63 (10.2)
中值	66	66	66
最小值，最大值	28, 75	21, 75	21, 75
年齡組			
≤65歲	22 (46%)	22 (47%)	44 (46%)
>65歲	26 (54%)	25 (53%)	51 (54%)
種族			
白種人	45 (94%)	46 (98%)	91 (96%)
黑種人或非裔美國人	3 (6%)	1 (2%)	4 (4%)
族群			
非西班牙人或拉丁美洲人	48 (100%)	45 (96%)	93 (98%)
西班牙人或拉丁美洲人	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
未報告	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)

ITT = 意圖治療。

表24. 基線時自發性震顫特徵(ITT分析集)

參數	CX-8998 (N=48)	安慰劑 (N=47)	總量 (N=95)
自從自發性震顫發作之時間，年[1]			
平均值(SD)	24 (16.3)	21 (15.7)	23 (16.0)
中值	20	18	19
最小值，最大值	3, 63	1, 62	1, 63

參數	CX-8998 (N=48)	安慰劑 (N=47)	總量 (N=95)
自發性震顫利用酒精而改善			
是	23 (48%)	16 (34%)	39 (41%)
否	11 (23%)	13 (28%)	24 (25%)
未知	14 (29%)	18 (38%)	32 (34%)
基線TETRAS-PS總評分[2]			
平均值(SD)	23.1 (6.27)	22.8 (5.67)	22.9 (5.95)
中值	22.3	22.5	22.5
最小值，最大值	11.5, 46.5	12.5, 43.5	11.5, 46.5
基線TETRAS-ADL子量表評分[2]			
平均值(SD)	26 (6.0)	26 (7.0)	26 (6.5)
中值	26	26	26
最小值，最大值	13, 38	9, 42	9, 42
基線TETRAS-ADL總評分[2]			
平均值(SD)	49.2 (10.59)	48.9 (10.46)	49.1 (10.47)
中值	47.0	48.5	47.5
最小值，最大值	28.0, 81.5	28.5, 85.5	28.0, 85.5
研究進入時服用抗震顫藥物			
是	22 (46%)	21 (45%)	43 (45%)
否	26 (54%)	26 (55%)	52 (55%)
基線TETRAS-PS嚴重程度組[2,3]			
≤ 基線時之中值	25 (52%)	24 (51%)	49 (52%)
> 基線時之中值	23 (48%)	23 (49%)	46 (48%)
震顫不對稱性組[3,4]			
不存在不對稱性	42 (88%)	35 (74%)	77 (81%)
存在不對稱性	6 (13%)	12 (26%)	18 (19%)

參數	CX-8998 (N=48)	安慰劑 (N=47)	總量 (N=95)
姿勢性震顫對運動性震顫比率組：TETRAS-PS[3,5]			
≤ 基線時之中值	23 (48%)	26 (55%)	49 (52%)
> 基線時之中值	25 (52%)	21 (45%)	46 (48%)
在第1天(基線)同時使用自發性震顫藥物			
否	20 (42%)	14 (30%)	34 (36%)
是	28 (58%)	33 (70%)	61 (64%)
在第1天(基線)使用β-阻斷劑	21 (44%)	29 (62%)	50 (53%)
在篩選時使用撲米酮			
是	5 (10%)	6 (13%)	11 (12%)
否	43 (90%)	41 (87%)	84 (88%)

【0239】 ADL = 日常生活活動；ITT = 意圖治療；TETRAS = 自發性震顫評定評估量表；TETRAS-PS = TETRAS表現子量表。

[1] 藉由自簽署知情同意書之年齡減去自發性震顫發作之年齡，估計自從自發性震顫發作之時間。

[2] 基線定義為在開始研究藥物之前或之後≤15分鐘獲得之最後一個非丟失值。

[3] 此亞組用於探索性分析。

[4] 震顫不對稱性定義為以下TETRAS-PS項目中之任一者之右側與左側之間之> 1分差異：4A(姿勢性震顫)、4B(翼拍打震顫)或4C(運動性震顫)。

[5] 姿勢性震顫(子量表項目4A)對運動性震顫(子量表項目4C)之比率定義為如由TETRAS-PS提供之總姿勢性震顫(左右手總和)評分除以總運

動性震顫(左右手總和)評分的比率。

【0240】 除撲米酮外，研究期間允許患者最多使用單一伴隨抗震顫藥物。CX-8998組中28名患者(58%)使用該等藥物，且安慰劑組中33名患者(70%)使用該等藥物。CX-8998 (10%)及安慰劑(17%)組中之一些患者正在服用1種以上伴隨抗震顫藥物(例如苯幷二氮呼、β-拮抗劑)來治療共病病況，例如焦慮症、失眠及高血壓。在CX-8998 (29%)及安慰劑(36%)組中，非選擇性β-阻斷劑(例如普萘洛爾)係最常用之抗震顫藥物。20名CX-8998及14名安慰劑患者未使用伴隨之抗震顫藥物，且該等患者中之11名(12%)由研究現場報告為出於效能或耐受性原因嘗試且中斷護理標準藥物(普萘洛爾、撲米酮或二者)。其餘23名患者無抗震顫藥物之使用史，或無法獲得資訊。CX-8998(99.3%)及安慰劑(97.7%)之符合研究藥物投與相當。

【0241】 作為主要終點之由獨立視訊評定者評分的TETRAS-PS中自基線至第28天之LS平均值(± SE)變化對於CX-8998係-1.8 ± 0.81且對於安慰劑係-2.3 ± 0.78，且差異不顯著(p = 0.696) (表25)。當研究者(本人)對相同終點進行評分時，與安慰劑(-2.8±0.77)相比，藉由CX-8998 (-4.8 ± 0.80)之平均評分顯著提高(p = 0.017)，如圖48A及表25中所示。敏感性分析確認主要終點(由獨立視訊評定者及研究者量測)之發現。研究者評分之主要終點的預先指定之亞組分析顯示，在患有更重度ET之患者中反應更加强勁(圖48B及表26)。與基線時未服用伴隨抗震顫藥物之亞組相比，基於伴隨之抗震顫藥物使用之預先指定之亞組分析顯示出明顯更大之改善。(圖48C及48D以及表26)。

表25. TETRAS-PS子量表主要終點

TETRAS-PS總評分[1]	獨立視訊評定者[2]		研究者評定[2]	
	CX-8998 (N=39)	**安慰劑 (N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	**安慰劑 (N=44)**
基線，N	39	44	39	44
平均值(SD)	22.7 (6.44)	22.8 (5.84)	28.3 (5.95)	28.5 (6.35)
中值(最小值，最大值)	22.0 (11.5, 46.5)	22.8 (12.5, 43.5)	27.5 (20.5, 42.5)	27.8 (19.5, 45.0)
第28天，N	38	43	37	42
平均值(SD)	21.1 (6.71)	20.7 (7.96)	23.6 (5.50)	25.8 (7.65)
中值(最小值，最大值)	20.0 (10.5, 49.0)	20.5 (0.0, 44.5)	22.5 (14.0, 37.0)	25.8 (0.0, 45.5)
自基線至第28天之變化，N	38	43	37	42
平均值(SD)	-1.6 (4.36)	-2.0 (4.98)	-4.4 (4.16)	-2.8 (5.13)
中值(最小值，最大值)	-1.5 (-11.0, 7.0)	-1.5 (-23.0, 7.5)	-4.0 (-13.5, 4.5)	-2.5 (-26.0, 4.5)
分析結果[3,4]				
LS平均值(SE)	-1.8 (0.81)	-2.3 (0.78)	-4.8 (0.80)	-2.8 (0.77)
與安慰劑之LS平均差異 (95% CI)	0.5 (-1.5, 2.5)		-2.0 (-4.0, 0.0)	
p值[5]	0.696		**0.017**	

【0242】 ANCOVA = 協方差分析；CI = 信賴區間；LS = 最小平

方；TETRAS = 自發性震顫評定評估量表；TETRAS-PS = TETRAS表現子量表。

[1] TETRAS-PS量化頭、面部、聲音、四肢及軀幹之震顫。總體子量表評分在0至64範圍內。評分降低指示改善。

[2] 如由獨立視訊評定者評分之TETRAS-PS總評分自基線至第28天的變化係方案指定之主要效能終點。TETRAS-PS亦由研究者實時評分，且進行事後分析(使用用於獨立視訊評定者評估之相同方法)，如同其係主要終點一般。

[3] 藉由多次插補取代丟失值。使用ANCOVA模型估算LS平均值、標準誤差、與安慰劑之差異、95% CI及p值，該模型具有治療效應、抗震顫藥物使用、部位類型及TETRAS-PS總評分之基線值。

[4] 使用PROC MI輸入第28天子量表上之丟失項目，且產生10個數據集用於分析。使用PROC MIANALYZE將10個數據集之ANCOVA模型之結果合併，以產生LS平均值、與安慰劑之差異、95% CI及p值。

[5] 對排序資料實施分析；使用未排序資料估計LS平均值、標準誤差、與安慰劑之差異及95% CI，且使用排序資料計算p值。

表26. TETRAS-PS預先指定之亞組分析

TETRAS-PS總評分[1]	**獨立視訊評定者[2]**		**研究者評定[2]**	
	CX-8998 (N=39)	**安慰劑 (N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	**安慰劑 (N=44)**
基線TETRAS-PS嚴重程度<=中值，N	22	22	22	22
平均值(SD)	-0.1 (3.98)	-1.6 (3.34)	-3.4 (3.74)	-2.5 (3.95)

TETRAS-PS總評分[1]	獨立視訊評定者[2]		研究者評定[2]	
	CX-8998 (N=39)	安慰劑 **(N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	安慰劑 **(N=44)**
中值(最小值，最大值)	0 (-9.5, 7.0)	-1.0 (-10, 4.5)	-3.0 (-13.5, 1.0)	-1.8 (-11.5, 4.5)
LS平均值(SE)	-0.6 (0.82)	-1.8 (0.79)	-3.8 (0.67)	-2.5 (0.65)
與安慰劑之LS平均差異 (95% CI)	1.2 (-1.1, 3.4)		-1.2 (-3.1, 0.6)	
p值	0.296		0.166	
基線TETRAS-PS嚴重程度 > 中值，N	16	21	15	20
平均值(SD)	-3.6 (4.14)	-2.5 (6.31)	-5.8 (4.48)	-3.1 (6.27)
中值(最小值，最大值)	-3.0 (-11, 2.5)	-1.5 (-23.0, 7.5)	-6.0 (-13, 4.5)	-3.3 (-26, 4.5)
LS平均值(SE)	-3.5 (1.47)	-2.2 (1.57)	-5.6 (1.60)	-2.1 (1.70)
與安慰劑之LS平均差異 (95% CI)	-1.3 (-4.8, 2.3)		-3.5 (-7.4, 0.4)	
p值	0.266		**0.011**	
在第1天使用伴隨之震顫藥物，N	24	30	23	29
平均值(SD)	-1.1 (3.71)	-2.6 (5.06)	-3.9 (4.31)	-3.3 (5.55)
中值(最小值，最大值)	-1.3 (-9.5, 5.5)	-1.5 (-23, 4.5)	-3.5 (-13.5, 4.5)	-3.0 (-26, 4.5)
LS平均值(SE)	-1.6 (1.14)	-3.4 (1.05)	-3.5 (1.29)	-3.0 (1.15)

TETRAS-PS總評分[1]	獨立視訊評定者[2]		研究者評定[2]	
	CX-8998 (N=39)	安慰劑 **(N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	安慰劑 **(N=44)**
與安慰劑之LS平均差異(95% CI)	1.8 (-0.7, 4.3)		-0.5 (-3.2, 2.3)	
p值	0.202		0.570	
在第1天不使用伴隨之震顫藥物，N	14	13	14	13
平均值(SD)	-2.5 (5.33)	-0.7 (4.69)	-5.0 (3.97)	-1.7 (3.99)
中值(最小值，最大值)	-3.3 (-11, 7.0)	-0.5 (-10, 7.5)	-4.5 (-12.5, 1.0)	-1.5 (-11.5, 4.5)
LS平均值(SE)	-4.3 (2.05)	-2.3 (2.08)	-6.2 (1.60)	-1.8 (1.59)
與安慰劑之LS平均差異(95% CI)	-2.0 (-5.8, 1.8)		-4.4 (-7.4, -1.3)	
p值	0.312		**0.005**	
在第1天使用β-阻斷劑，N	18	26	18	26
平均值(SD)	-1.5 (3.68)	-3.0 (5.34)	-4.2 (4.55)	-3.4 (5.85)
中值(最小值，最大值)	-1.3 (-9.5, 4.0)	-2.3 (-23, 4.5)	-4.0 (-13.5, 4.5)	-3.3 (-26, 4.5)
LS平均值(SE)	-2.5 (1.36)	-3.9 (1.14)	-3.6 (1.56)	-3.3 (1.27)
與安慰劑之LS平均差異(95% CI)	1.4 (-1.4, 4.3)		-0.3 (-3.6, 3.0)	
p值	0.333		0.527	
在第1天不使用β-阻斷劑，N	20	17	19	16

TETRAS-PS總評分[1]	獨立視訊評定者[2]		研究者評定[2]	
	CX-8998 (N=39)	安慰劑 **(N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	安慰劑 **(N=44)**
平均值(SD)	-1.6 (4.99)	-0.6 (4.09)	-4.5 (3.89)	-1.8 (3.65)
中值(最小值，最大值)	-2.0 (-11, 7.0)	-0.5 (-10, 7.5)	-4.0 (-12.4, 1.0)	-1.8 (-11.5, 4.5)
LS平均值(SE)	-1.3 (1.10)	-0.1 (1.31)	-5.6 (0.97)	-1.3 (1.11)
與安慰劑之LS平均差異(95% CI)	-1.2 (-4.3, 1.8)		-4.3 (-7.0, -1.7)	
p值	0.425		**0.003**	

【0243】 ANCOVA = 協方差分析；CI = 信賴區間；LS = 最小平方；TETRAS = 自發性震顫評定評估量表；TETRAS-PS = TETRAS表現子量表。

[1] TETRAS-PS量化頭、面部、聲音、四肢及軀幹之震顫。總體子量表評分在0至64範圍內。評分降低指示改善。

[2] 如由獨立視訊評定者評分之TETRAS-PS總評分自基線至第28天的變化係方案指定之主要效能終點。TETRAS-PS亦由研究者實時評分，且進行事後分析(使用用於獨立視訊評定者評估之相同方法)，如同其係主要終點一般。

[5] 對排序資料實施分析；使用未排序資料估計LS平均值、標準誤差、與安慰劑之差異及95% CI，且使用排序資料計算p值。

【0244】 在第15天(探索性終點)及第28天(次要終點)評估TETRAS-ADL子量表評分，且與安慰劑相比，CX-8998組之治療組間自基線之變化之差異顯示在兩個時間點顯著降低。如圖49A中所提供，CX-8998及安慰

劑在第15天之LS平均值(± SE)分別為-4.5 ± 0.87及-1.4 ± 0.85(p = 0.005)，且在第28天為-4.5 ± 1.12及-1.6 ± 1.08 (p = 0.049)。第28天之次要終點之預先指定之亞組分析顯示隨著更重度ET，CX-8998患者中之反應更大(圖49B)。與TETRAS-PS相比，與基線時服用伴隨抗震顫藥物之亞組中之安慰劑相比，基於伴隨抗震顫藥物使用之TETRAS-ADL評分之預先指定亞組分析顯示顯著更大改善(圖49C)。

【0245】 為了估計TETRAS-ADL改善之臨床可檢測變化，對獲得如藉由CGI-I或PGIC作為錨定量測之最小改善評分的患者亞組執行TETRAS-ADL評分之事後分析。此分析揭示，TETRAS-ADL評分自基線降低3至4分代表對於臨床醫師可檢測之變化，而評分自基線降低2至4分代表對於患者可覺察的變化(表27)。

表27. 基於CGI-I及PGIC之TETRAS-ADL有意義的差異之事後分析

TETRAS-ADL評分[1]	**第15天**		**第28天**	
	CX-8998 (N=39)	**安慰劑 (N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	**安慰劑 (N=44)**
藉由CGI-I之最小改善，N	19	14	15	7
平均值(SD)	-3.7 (4.21)	-3.1 (3.77)	-4.4 (8.10)	-3.3 (4.61)
中值(最小值，最大值)	-2.0 (-11, 3)	-3.0 (-9, 3)	-1.0 (-24, 3)	-2.0 (-11, 2)
藉由PGIC之最小改善，N	17	8	10	6
平均值(SD)	-3.3 (4.27)	-1.5 (6.16)	-1.6 (3.84)	-3.2 (5.19)

TETRAS-ADL評分[1]	第15天		第28天	
	CX-8998 (N=39)	安慰劑 (N=44)	CX-8998 (N=39)	安慰劑 (N=44)
中值(最小值，最大值)	-4.0 (-13, 4)	-2.5 (-9, 12)	-1.0 (-7, 3)	-1.5 (-11, 2)

【0246】 ADL = 日常生活活動；SD = 標準偏差；TETRAS = 自發性震顫評定評估量表；CGI-I = 臨床整體印象改善；PGIC = 患者整體印象改善。

[1] TETRAS-ADL子量表評估諸如吃喝、穿衣及個人衛生、運送物品以及更精細動作技能等項目。每一項目以0至4之量表評定，其中0 =正常活動且4 =重度異常。個別評分之總和提供總體評分，其在0至48之範圍內。

【0247】 與安慰劑相比，CX-8998之LS平均值(± SE)總TETRAS評分(由研究者評定之TETRAS-PS評分加上由患者評定之TETRAS-ADL子量表評分)在第15天(-7.5 ± 1.42及-3.7 ± 1.38，p = 0.040)及第28天(-9.0 ± 1.66及-4.2 ± 1.60，p = 0.029)分別顯著提高(圖49D)。當TETRAS-PS評分由獨立視訊評定者評定時，CX-8998組之總TETRAS評分有改善之趨勢，但在第15天或第28天在統計上不顯著。

【0248】 第15天(探索性終點)及第28天(次要終點)之Kinesia ONE評分(三軸加速度量測法及回旋量測法)在任一時間點皆未顯示CX-8998與安慰劑之間之顯著差異。(表28)

表28. Kinesia ONE評分

Kinesia ONE總評分[1]	第15天		第28天	
	CX-8998 (N=39)	安慰劑 (N=44)	CX-8998 (N=39)	安慰劑 (N=44)
基線，N	39	44	39	44
平均值(SD)	10.6 (4.33)	12.0 (5.35)	10.6 (4.33)	12.0 (5.35)
中值(最小值，最大值)	10.0 (4.3, 25.9)	11.0 (3.7, 25.0)	10.0 (4.3, 25.9)	11.0 (3.7, 25.0)
第15天或第28天，N	38	42	37	41
平均值(SD)	9.1 (4.46)	10.8 (5.21)	9.3 (4.28)	10.4 (4.84)
中值(最小值，最大值)	7.9 (2.6, 27.3)	10.1 (2.8, 25.9)	7.8 (3.8, 26.0)	10.3 (3.3, 24.2)
自基線至第15天或第28天之變化，N	38	42	37	41
平均值(SD)	-1.5 (3.06)	-1.4 (2.97)	-1.4 (3.35)	-1.8 (3.00)
中值(最小值，最大值)	-1.1 (-12.2, 4.9)	-0.8 (-13.9, 2.3)	-0.7 (-11.7, 5.4)	-1.3 (-13.7, 3.6)
分析結果[2,3]				
LS平均值(SE)	-2.0 (0.52)	-1.6 (0.51)	-1.7 (0.52)	-1.6 (0.50)
與安慰劑之LS平均差異(95% CI)	-0.4 (-1.7, 0.9)		0.0 (-1.4, 1.3)	
p值[5]	0.350		0.421	

【0249】 ANCOVA = 協方差分析；CI = 信賴區間；LS = 最小平方。

[1] Kinesia ONE評分表示為左右手之評分之總和。每一測試之值在0(無震顫)至4(重度震顫)範圍內。總的整體評分係所有個別項目之總和。

[2] 使用ANCOVA模型估算LS平均值、標準誤差、與安慰劑之差異、95% CI及p值，該模型具有治療效應、抗震顫藥物使用、部位類型及加速度量測法總評分之基線值。

[3] 對排序資料實施分析；使用未排序資料估計LS平均值、標準誤差、與安慰劑之差異及95% CI，且使用排序資料計算p值。

【0250】 CX-8998之第28天(探索性終點)之LS平均值(± SE) CGI-I評分(1.0 ± 0.13)比安慰劑(0.4 ± 0.13)顯著更大(改善)，p = 0.001 (圖50A及表29)。在第28天，經CX-8998治療之患者之23%被評定為「很大改善/極大改善」，與之相比，利用安慰劑僅為7%(圖50B)。平均PGIC評分在第15天(探索性終點)顯著更大(改善) (p = 0.003)且往往在第28天(探索性終點)顯著改善(p = 0.089)。(表30)CX-8998患者之第28天(探索性終點)之平均GAS評分(44.8±1.72)比安慰劑(40.0±1.67)顯著更大(改善)，p = 0.034。關於GAS之詳細結果(包括對達到1個或更多或2個或更多目標之患者比例的事後分析)提供於表31中。

表29. CGI-I

CGI-I類別1		第15天(探索性終點)		第28天(探索性終點)	
		CX-8998 (N=39)	**安慰劑 (N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	**安慰劑 (N=44)**
-3	極大惡化	0	0	0	0
-2	很大惡化	0	1 (2%)	0	0
-1	最小惡化	0	2 (5%)	0	2 (5%)
0	無變化	14 (36%)	21 (48%)	13 (33%)	30 (68%)
1	最小改善	19 (49%)	14 (32%)	15 (38%)	7 (16%)
2	很大改善	6 (15%)	5 (11%)	9 (23%)	2 (5%)
3	極大改善	0	1 (2%)	0	1 (2%)
N		39	44	37	42
平均值(SD)		1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.7)
中值(最小值，最大值)		1 (0, 2)	0 (-2, 3)	1 (0, 2)	0 (-1, 3)
分析結果2					
LS平均值(SE)		0.9 (0.14)	0.6 (0.14)	1.0 (0.13)	0.4 (0.13)
與安慰劑之LS平均差異(95% CI)		0.3 (-1.0, 0.6)		0.6 (0.3, 0.9)	
p值		0.152		**0.001**	

[1] 重新調整CGI-I之大小，以允許更直觀地解釋結果。

[2] 使用協方差分析(ANCOVA)模型估計最小平方(LS)平均值、標準誤差、與安慰劑之差異、95%信賴區間(CI)及p值，該模型具有治療效應、抗震顫藥物使用及部位類型。

表30. GIC

PGIC類別[1]		第15天(探索性終點)		第28天(探索性終點)	
		CX-8998 (N=39)	**安慰劑 (N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	**安慰劑 (N=44)**
-3	極大惡化	0	0	1 (3%)	0
-2	很大惡化	1 (3%)	4 (9%)	1 (3%)	1 (2%)
-1	最小惡化	1 (3%)	1 (2%)	1 (3%)	2 (5%)
0	無變化	11 (28%)	27 (61%)	14 (36%)	29 (66%)
1	最小改善	17 (44%)	8 (18%)	10 (26%)	6 (14%)
2	很大改善	8 (21%)	3 (7%)	7 (18%)	2 (5%)
3	極大改善	1 (3%)	1 (2%)	3 (8%)	2 (5%)
N		39	44	37	42
平均值(SD)		1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)	0 (0.9)
中值(最小值，最大值)		1 (-2, 3)	0 (-2, 3)	1 (-3, 3)	0 (-2, 3)
分析結果2					
LS平均值(SE)		0.9 (0.17)	0.3 (0.16)	0.8 (0.19)	0.4 (0.18)
與安慰劑之LS平均差異(95% CI)		0.7 (0.2, 1.1)		0.4 (-0.1, 0.9)	
p值		**0.003**		0.089	

[1] 重新調整PGIC之大小，以允許更直觀地解釋結果。

[2] 使用協方差分析(ANCOVA)模型估計最小平方(LS)平均值、標準誤差、與安慰劑之差異、95%信賴區間(CI)及p值，該模型具有治療效應、抗震顫藥物使用及部位類型。

表31. GAS

總體GAS評分之統計學1	**第15天(探索性終點)**		**第28天(探索性終點)**	
	CX-8998 (N=39)	**安慰劑 (N=44)**	**CX-8998 (N=39)**	**安慰劑 (N=44)**
N	39	43	37	41
平均值(SD)	42.1 (8.55)	39.1 (7.65)	44.4 (11.08)	39.5 (8.41)
中值(最小值，最大值)	36.9 (26.2, 63.7)	36.8 (22.6, 63.7)	41.2 (26.7, 69.7)	36.8 (27.2, 77.4)
分析結果[2]				
LS平均值(SE)	43.2 (1.36)	40.3 (1.33)	44.8 (1.72)	40.0 (1.67)
與安慰劑之LS平均差異 (95% CI)	2.9 (-0.6, 6.4)		4.8 (0.4, 9.3)	
p值	0.103		**0.034**	

[1] 總體GAS評分 = 50 + (10 *重量之總和)/ (0.7 * 重量之總和**2)的平方根 + [0.3 *(重量之總和)**2]。在基線下指定重量且分配為1 = 相當重要、2 = 非常重要、3= 極為重要。

[2] 使用協方差分析(ANCOVA)模型估計最小平方(LS)平均值、標準誤差、與安慰劑之差異、95%信賴區間(CI)及p值，該模型具有治療效應、抗震顫藥物使用及部位類型。

【0251】 QUEST問卷揭示，與安慰劑相比，更高百分比之CX-8998患者在第15天(36%對9%)及第28天(18%對9%)經歷來自其治療之副作用且更高百分比之CX-8998患者在第15天(38%對11%)及第28天(38%對14%)表示對症狀控制滿意(表32)。在第15天或第28天之維度評分中，CX-8998組與安慰劑組之間無顯著差異(數據未顯示)。

表32. 與抗震顫藥物有關之自發性震顫生活品質問卷(QUEST)一般問題

問題		CX-8998 (N=39)	安慰劑(N=44)
在過去一個月中是否有來自震顫藥物之副作用？			
基線	否	35 (90%)	43 (98%)
	是	4 (10%)	1 (2%)
第15天	否	25 (64%)	40 (91%)
	是	14 (36%)	4 (9%)
第28天	否	30 (77%)	38 (86%)
	是	7 (18%)	4 (9%)
在過去一個月中對藥物之控制是否滿意？			
基線	否	38 (97%)	41 (93%)
	是	1 (3%)	3 (7%)
第15天	否	24 (62%)	39 (89%)
	是	15 (38%)	5 (11%)
第28天	否	22 (56%)	36 (82%)
	是	15 (38%)	6 (14%)

【0252】 CX-8998組中58%之患者中至少存在1個TEAE，與之相比，安慰劑為49%。如所預計，CX-8998組中之TEAE主要係神經病學及精神病學不良事件。兩組中TEAE主要為輕度或中度。在研究之第一週期

間，大多數報告CX-8998組中之TEAE，而在整個研究中，報告安慰劑組中之TEAE(表33)。CX-8998組中最常報告之與藥物有關之TEAE係眩暈、頭痛、亢奮、注意力障礙、感覺異常、幻覺(幻想，大多係閉著眼睛時可見)、失眠及口腔乾燥。眩暈、噁心、嗜眠症及嘔吐係利用安慰劑之最常見之與藥物有關之TEAE(表33)。

表33. 任一治療組中兩個或更多個個體中藉由(安全性分析集)報告之治療後出現的不良事件的匯總

MedDRA系統器官分類/首選術語[1,]	**CX-8998 (n = 48)**	**安慰劑 (n = 47)**
具有至少1個治療後出現的不良事件之個體[2]	**28 (58%)**	**23 (49%)**
神經系統病症	**20 (42%)**	**10 (21%)**
眩暈	10 (21%)	3 (6%)
頭痛	4 (8%)	2 (4%)
注意力障礙	2 (4%)	1 (2%)
味覺異常	2 (4%)	0
感覺異常	2 (4%)	1 (2%)
嗜眠症	1 (2%)	2 (4%)
感覺減退	0	2 (4%)
精神病學病症	**12 (52%**	**1 (2%)**
欣快情緒	3 (6%)	0
失眠	3 (6%)	0
異常做夢	2 (4%)	1 (2%)
幻覺	2 (4%)	0
胃腸道病症	**9 (19%)**	**7 (15%)**
口腔乾燥	2 (4%)	1 (2%)
噁心	1 (2%)	3 (6%)

MedDRA系統器官分類/首選術語[1,]	CX-8998 (n = 48)	安慰劑 (n = 47)
嘔吐	0	2 (4%)
感染及侵擾	4 (8%)	3 (6%)
尿路感染	2 (4%)	1 (2%)
耳及迷路病症	2 (4%)	0
耳鳴	2 (4%)	0

1 不良事件映射係基於MedDRA (藥事管理的標準醫學術語集)，版本20.1同義詞庫。經歷相同事件一次以上之個體計數首選術語一次。經歷系統器官分類內1個以上事件之個體在系統器官分類中僅被計數一次。

2 系統器官分類中個體之數量及百分比表示具有系統器官分類中之至少1個不良事件(首選術語)的所有個體。僅展示在神經系統、精神病學系統及胃腸系統中任一治療組中2個或更多個體中報告之不良事件。

【0253】 在服用CX-8998之一個患者中報告酒精戒斷症候群、重度抑鬱症及自殺意念之嚴重不良事件(SAE)。此患者具有長期酒精依賴及抑鬱症之病史，其具有自殺意圖但其在篩選期間未揭露出來。認為該等SAE與研究藥物無關。利用安慰劑未發生SAE。CTE-8998患者中有8名(17%)因TEAE而中斷研究治療，與之相比，安慰劑組中有2名(4%)。在6%之CX-8998患者及2%之安慰劑患者中執行由於TEAE引起之劑量減少，且其通常發生在治療的前2週內(表34)。

表34. 中斷及劑量減少

中斷[1]	CX-8998 (N=48)	安慰劑(N=47)
具有至少1個導致中斷之事件的個體	**8 (17%)**	**2 (4%)**
神經系統病症	**4 (8%)**	**1 (2%)**
精神病學病症	**4 (8%)**	**0**
劑量減少[2]	**CX-8998 (N=48)**	**安慰劑(N=47)**
在研究期間減少劑量	4 (8%)	1 (2%)
由於不良事件	3 (6%)	1 (2%)
由於其他原因	1 (2%)[3]	0

由於不良事件之劑量減少

治療組	個體編號	劑量減少			不良事件(MedDRA首選術語)[4]	最後一個記錄之研究日	研究處置
		研究天數	自	至			
CX-8998	26-001	25	10 mg BID	8 mg BID	焦慮症	33	完成研究
	31-023	8	8 mg BID	4 mg BID	心電圖T-波異常	8	退出(第8天)研究者決定
	33-004	8	4 mg BID	2 mg BID	頭痛	15	退出(第45天)失訪
安慰劑	38-018	15	4個膠囊 BID	2個膠囊 BID	頭痛	28	完成研究

【0254】 BID = 每日兩次；MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

1 不良事件映射係基於MedDRA (藥事管理的標準醫學術語集)，版本20.0同義詞庫。經歷相同事件一次以上之個體計數首選術語一次。經歷

系統器官分類內1個以上事件之個體在系統器官分類中僅被計數一次。

2 減少劑量後不允許重新調整劑量。

3 在第4次拜訪時個體藥物供應不足。

4 所有個體之事件均被認為與研究藥物有關。

【0255】 分析檢查所觀察到之TETRAS表現子評分之差異是否係由於項目之差異評分所致，以及該等項目可闡明不一致評定背後之因素的程度(圖51)。圖51之上圖顯示項目之差異評分(獨立視訊評定[CR]減去研究者評定[PR])，其中負評分指示獨立視訊評定者(CR)之評分低於研究者(PR)。如圖51所指示，首先，所有項目之獨立視訊評定者之評分均比研究者低。其次且更重要的是，一些項目顯示出特別大之差異評分。該等項目與震顫、站立、面部及舌頭之伸出有關(Tp2：面部震顫；Tp3：聲音震顫；Tp5Al：左下肢伸展；Tp5Ar：右下肢伸展；Tp9：站立)。與該等觀察結果一致，在個別項目上比較獨立視訊評定及研究者評定之組的ANOVA顯示19個項目中有14個在統計學上顯著差異(p值<0.05)。與腿震顫、站立及精細震顫有關之所有項目皆達到顯著性。有趣的是，差異似乎係系統的，其中特定項目之差異評分幅值在拜訪間保持一致。舉例而言，項目5Al及5Ar在所有拜訪中均顯示較大差異評分(圖51，下圖)。

【0256】 X-8998及安慰劑組之臨床實驗室參數中未檢測到有臨床意義之差異。在生命徵象、ECG或神經及體檢中未發生臨床上顯著之異常。

【0257】

實例26. CX-8998 HCl鹽及游離鹼調配物

CX-8998 IR調配物儘快釋放儘可能多之CX-8998。使用擠出/球形化製備實例性CX-8998 IR調配物，以生成含有含CX-8998-HCl鹽或CX-

8998游離鹼之珠粒。

【0258】 在一個實驗中，含有CX-8998-HCl鹽或CX-8998游離鹼之調配物如表35中所示。

表35. 具有HCl鹽及游離鹼CX-8998之珠粒調配物(wt %)

組分	CX-8998 - HCl鹽調配物	CX-8998游離鹼調配物
CX-8998 HCl鹽	3.5%	
CX8998游離鹼		3.2%
微晶纖維素	88.75%	88.95%
澱粉羥乙酸鈉	3.5%	3.5%
交聯羧甲基纖維素鈉	3.5%	3.5%
硬脂酸鎂	0.5%	0.5%
硬脂酸	0.50%	0.50%
甲硫胺酸	0.05%	0.05%

【0259】 釋放曲線示於圖54A中。

【0260】 含有微晶纖維素(其通常用於其他活性成分之IR調配物中)之調配物釋放約80%之CX-8998，且花了一個小時才達到此釋放程度。

【0261】 在一個實驗中，含有CX-8998游離鹼之調配物如表36中所示。

表36. 具有HCl鹽及游離鹼CX-8998之珠粒調配物(wt %)

組分	CX-8998調配物
CX8998游離鹼	3.2
微晶纖維素	8.0
乳糖單水合物	80.6
澱粉羥乙酸鈉	3.5
交聯羧甲基纖維素鈉	3.5
硬脂酸鎂	0.50

組分	CX-8998調配物
硬脂酸	0.50
聚山梨醇酯80	0.2

【0262】 釋放曲線示於圖54B中。

【0263】 含有乳糖一水合物(例如，且不含微晶纖維素)之調配物在20分鐘內釋放大於80%之CX-8998。

【0264】

實例27. 無微晶纖維素之CX-8998珠粒調配物

微晶纖維素通常係藉由擠出球形化形成之藥物珠粒中之關鍵成分。表37中提供不含微晶纖維素並快速釋放CX-8998之調配物。圖55中提供此調配物之溶解結果。

表37. 不含微晶纖維素之CX-8998藥物珠粒調配物

組分	組成((核心珠粒wt之wt %))
CX-8998 (HCl鹽)	5.0
乳糖單水合物	57.7
交聚維酮	25.0
無水檸檬酸	8.0
月桂基硫酸鈉(SLS)	2.0
羥丙基纖維素(HPC)	2.0
丁基化羥基茴香醚(BHA)	0.3
丁基化羥基甲苯(BHT)	0.1

【0265】 將BHA及BHT在一個燒杯中溶解於乙醇中，而將檸檬酸、SLS及HPC在第二燒杯中溶解於水中。將兩種溶液合併並噴塗於在V型摻合器中摻和之其餘成分上，以形成糊狀物。然後將糊狀物經由擠出機擠出，且立即將擠出物轉移至球化機中。將所得濕藥物珠粒在流化床乾燥器中乾燥。

【0266】

實例28. CX-8998延遲釋放(DR)珠粒調配物

CX-8998 DR調配物可為在投與後自其之CX-8998釋放很大延遲的任何組合物。可藉由施加在6.0-6.5範圍內之pH值下靶向溶解之pH敏感性塗層來控制自此實例之組合物釋放CX-8998。表38中提供該組合物。

表38. 不含微晶纖維素之CX-8998藥物珠粒調配物

組分	組成(核心珠粒wt之wt %)
核心珠粒	
CX-8998 (HCl鹽)	5.0%
乳糖單水合物	57.7%
交聚維酮	25.0%
無水檸檬酸	8.0%
月桂基硫酸鈉(SLS)	2.0%
羥丙基纖維素(HPC)	2.0%
丁基化羥基茴香醚(BHA)	0.3%
丁基化羥基甲苯(BHT)	0.1%
塗層	
甲基丙烯酸共聚物L	6.25%
甲基丙烯酸共聚物S	6.25%
檸檬酸三乙酯	1.25%
滑石，USP	6.25%

【0267】 如實例27中所述製備核心珠粒。將乾燥之珠粒裝入帶有Würster插件之流化床乾燥器中且用懸浮於95%異丙醇中之上文列舉之塗層成分噴塗。繼續噴塗直至塗層之質量為未塗佈之珠粒之質量的約20%為止。將珠粒在流體珠粒中乾燥，直至殘餘溶劑含量可忽略不計為止。

【0268】

實例29. CX-8998延遲釋放珠粒調配物(稍後釋放)

靶向另一延遲釋放珠粒調配物以稍後在腸道中釋放。表39中提供此調配物之組成。

表39. 不含微晶纖維素之CX-8998藥物珠粒調配物

組分	組成(核心珠粒wt之wt %)
核心珠粒	
CX-8998 (HCl鹽)	5.0%
乳糖單水合物	57.7%
交聚維酮	25.0%
無水檸檬酸	8.0%
月桂基硫酸鈉(SLS)	2.0%
羥丙基纖維素(HPC)	2.0%
丁基化羥基茴香醚(BHA)	0.3%
丁基化羥基甲苯(BHT)	0.1%
塗層	
Eudragit FS 30 D	17.4%*
Plasacryl T20	2.6%*

【0269】 如實例27中所述製備核心珠粒。將乾燥之珠粒裝入帶有Würster插件之流化床乾燥器中且用懸浮於純化水中之上文列舉之塗層成分噴塗。繼續噴塗直至塗層之質量為未塗佈之珠粒之質量的約20%為止。將珠粒在流體珠粒中乾燥。

【0270】

實例30. 每日兩次投用之8-mg CX-8998控制釋放膠囊

藉由組合實例27之立即釋放珠粒與實例28之延遲釋放珠粒來產生控制釋放藥物產品。0號硬明膠膠囊每個膠囊人工填充約128 mg立即釋放珠粒及約104 mg延遲釋放珠粒。由此填充之每一膠囊含有8 mg當量之CX-8998游離鹼。

【0271】

實例31. 每日一次投用之8-mg CX-8998控制釋放膠囊

藉由組合實例27之立即釋放珠粒與實例29之延遲釋放珠粒來產生控制釋放藥物產品。0號硬明膠膠囊每個膠囊人工填充約85 mg立即釋放珠粒及約158 mg延遲釋放珠粒。由此填充之每一膠囊含有8 mg當量之CX-8998游離鹼。

【0272】

實例32. 每日兩次投用之20-mg CX-8998控制釋放膠囊

藉由組合實例27之立即釋放珠粒與實例28之延遲釋放珠粒來產生控制釋放藥物產品。00號硬明膠膠囊每個膠囊人工填充約320 mg立即釋放珠粒及約260 mg延遲釋放珠粒。由此填充之每一膠囊含有20 mg當量之CX-8998游離鹼。

【0273】

實例33. 每日一次投用之20-mg CX-8998控制釋放膠囊

藉由組合實例27之立即釋放珠粒與實例29之延遲釋放珠粒來產生控制釋放藥物產品。0號硬明膠膠囊每個膠囊人工填充約212 mg立即釋放珠粒及約395 mg延遲釋放珠粒。由此填充之每一膠囊含有20 mg當量之CX-8998游離鹼。

【0274】

實例34. MR1 20 mg膠囊之溶解

將實例32中所述之膠囊在USP 2型溶解裝置中在含有0.1N鹽酸中之3% Tergitol的介質中測試2小時且隨後在含有pH 6.8磷酸鹽緩衝劑中之3% Tergitol的介質中測試12小時。表40中提供平均值數據。

表40. 20-mg 「MR1」膠囊之平均溶解數據

小時	溶解之所主張標記的%
1	50
2	60
2.5	68
3	86
4	97
6	102
10	102
14	102

【0275】

實例35. MR2 20 mg膠囊之溶解

將實例33中所述之膠囊在USP 2型溶解裝置中在含有0.1N鹽酸中之3% Tergitol的介質中測試2小時且隨後在含有pH 6.8磷酸鹽緩衝劑中之3% Tergitol的介質中測試12小時。表41中提供平均值數據。

表41. 20-mg 「MR2」膠囊之平均溶解數據

小時	溶解之所主張標記的%
1	48
2	49
2.5	51
3	54
4	61
6	72
10	84
14	91

【0276】

實例36. CX-8998調配物藥物動力學

評估實例27-29之珠粒調配物的溶解。IR、MR1及MR2之溶解速率示於圖56中。於40℃/ 75% RH下儲存10天或於5℃下儲存10天後之IR、MR1及MR2之溶解速率示於圖57中。

【0277】 對珠粒調配物溶解速率進行PK建模。將IR、MR1及MR2珠粒之活體外釋放曲線插入基於IR數據研發之PK模型中。珠粒比率及總劑量之PK建模係針對老年及非老年(「年輕」)個體之單獨2隔室模型實施。可預測來自不同比率之IR及MR1以及IR及MR2之PK。總劑量可基於C_{max}、C_{min}或C_{ave}之靶標最佳化。

【0278】 在7天時程內及穩態下老人中IR及MR1組合之溶解速率示於圖58中。60% IR / 40% MR1展現快速攝取(低t_{max})及鈍化之C_{max}。

【0279】 在7天時程內及穩態下老人中IR及MR2/CR7組合之溶解速率示於圖59中。60% IR / 40% MR2/CR7展現快速攝取(低t_{max})、鈍化之C_{max}及延長持續時間。

【0280】 在7天時程內及穩態下非老人中IR及MR1組合之溶解速率示於圖60中。60% IR / 40% MR1展現鈍化之C_{max}，但與IR相比，作用持續時間無改善。

【0281】 IR及MR2/CR7組合在非老年人中經7天時程及穩態下之溶解速率示於圖61中。60% IR / 40% MR2/CR7對於非老年個體展現良好比率。

【0282】

實例37. CX-8998組合原型調配物

使用相對生物利用度研究來確認BID與QD (持續釋放)之間之曲線相似且達到治療最小值，且BID及QD避免理想範圍內的靶標濃度中之最大

耐受濃度僅持續清醒時間。

【0283】 使用具有40% IR、25% MR1 (pH 6)及35% MR2/CR7 (pH 7)之調配物以25 mg、15 mg及8 mg之劑量實施模擬。各種劑型之模擬溶解速率示於圖62中。

表42. 25 mg QD劑型之C_{max}

劑型	C_{max} (ng/mL)	
	第1天	SS
IR	614	719
CR	282	385

表43. 15 mg QD劑型之C_{max}

劑型	C_{max} (ng/mL)	
	第1天	SS
IR	453	550
CR	263	360

【0284】

實例38. CX-8998調配物之臨床藥物動力學

實施生物利用度研究以評估人類個體中各種CX-8998調配物之藥物動力學。

【0285】

方法

此係與最初IR膠囊調配物相比2種CR測試調配物之安全性、耐受性及PK的開放標籤、單劑量、隨機化、三向交叉、單中心研究，最多15個個體。在第一劑量之研究藥物投與之前28天內，將對個體進行研究合格性篩選。符合研究合格性準則之個體將在第一劑量之研究藥物投與前一天(時段1/第-1天)之下午被收入臨床研究部門。繼續符合研究合格性準則之

個體將隨機接受治療順序且將以隨機化次序接受8 mg劑量之以下CX-8998治療中之每一者，每一治療與上一次治療之間之間隔為至少7天之清除期：

• 在禁食條件下最初IR膠囊(4個膠囊，每個含有2 mg CX-8998 (治療A)，

• 在禁食條件下CR測試調配物編號1 (含有8 mg呈IR及1型修飾釋放[MR1]珠粒形式之CX-8998的多顆粒膠囊調配物)(治療B)，及

• 在禁食條件下CR測試調配物編號2 (含有8 mg呈IR及2型修飾釋放[MR2]珠粒形式之CX-8998的多顆粒膠囊調配物)(治療C)。

• 在進食條件下CR測試調配物編號2 (含有8 mg呈IR及2型修飾釋放[MR2]珠粒形式之CX-8998的多顆粒膠囊調配物)(治療D)。

【0286】 治療A、B及C將間隔最少7天之清除期。接受治療A、B及C之個體亦可接受可選的額外治療，該額外治療由在進食條件下CR測試調配物編號2 (治療D)組成。治療D之投與與治療A、B及C之投與可間隔約4週以允許分析前3個治療之生物分析樣品。

【0287】

1 治療

以下係在TFL中使用之研究治療縮寫及排序的清單。

研究治療名稱	**簡稱**	**縮寫**	**關於TFL之治療次序**
最初IR膠囊，單一8 mg劑量，禁食條件	8mg CX-8998 IR (禁食)	A	1

研究治療名稱	簡稱	縮寫	關於TFL之治療次序
CR測試調配物編號1 (IR-MR1珠粒)，單一8 mg劑量，禁食條件	8mg CX-8998 IR-MR1 (禁食)	B	2
CR測試調配物編號2 (IR-MR2珠粒)，單一8 mg劑量，禁食條件	8mg CX-8998 IR-MR2 (禁食)	C	3
CR測試調配物編號2 (IR-MR2珠粒)，單一8 mg劑量，進食條件	8mg CX-8998 IR-MR2 (進食)	D	4

【0288】 縮寫：CR = 控制釋放；IR = 立即釋放；MR1 = 1型修飾釋放；MR2 = 2型修飾釋放。

【0289】

2 樣本大小調整

在2個前述單一劑量PK研究中，12 mg單一劑量之CX-8998後的平均個體間變異係數(CV%)對於最大觀察血漿濃度(C_{max})在21%至35%範圍內且對於曲線下面積(AUC)在22%至26%範圍內(研究PN001/第1部分及PN002/第2部分)。假定個體內可變性為18% (即，約35%之最大CV%為50%)，則總共13名個體將足以估計CX-8998之生物利用度，具有> 80%檢定力、5%機率，且μ= 1.0。該研究最多入選15名個體。

【0290】 可根據贊助者之決定替換由於除治療有關之不良事件(TEAE)以外之原因而過早退出研究的個體，以確保至少13個個體完成研究。

【0291】

結果

在15個年齡在35-75歲範圍之個體中執行單一劑量交叉臨床試驗。基線下之人口統計特徵示於表44中。

表44. 基線下之研究個體人口統計

參數	所有個體 N=15	震顫POC N=95
性別		
男性	6 (40%)	50 (53%)
女性	9 (60%)	45 (47%)
年齡		
平均值(SD)	53 (11.5)	63 (10.2)
中值(min, max)	51 (37, 70)	66 (21, 75)
種族		
種族5	11 (73.3%)	91 (96%) (白種人)
種族3	3 (20%)	4 (4%) (黑種人)
種族1	1 (6.7%)	
族群		
非西班牙人或拉丁美洲人	10 (66.7%)	93 (98%)
西班牙人或拉丁美洲人	5 (33.3%)	1 (1%)
未報告	0	1 (1%)
重量(kg)		
平均值(SD)	75.5 (11.1)	86.8 (20.0)
中值(min, max)	74.1 (55, 91.6)	84.6 (49.3, 131.5)
高度(cm)		

參數	所有個體 N=15	震顫POC N=95
平均值(SD)	166.7 (8.4)	171.8 (10.4)
中值(min, max)	167.5 (153.2, 180.8)	172.7 (149.9, 193.0)

【0292】每一個體以隨機化次序接受8-mg劑量之CX-8998、M01或M02立即釋放膠囊、以及實例30(MR1膠囊)及實例31(MR2膠囊)之每一膠囊，劑量之間有7天之清除期。

【0293】與立即釋放劑量相比，CR膠囊產生具有類似AUC之較低C_{max}值。自研究獲得之藥物動力學參數之值提供於表45-48及圖63中。

表45. CX-8998之PK參數

個體	IR調配物			MR1調配物			MR2調配物		
編號	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)
101	521	0.5	5185	423	1.0	5635	297	1.0	3085
102	875	1.0	8628	439	1.0	8950	310	1.5	10011
103	820	0.5	6910	471	1.0	7114	321	1.0	5947
104	528	1.5	9175	465	1.0	9394	397	4.0	11133
105	860	0.5	4786	350	1.0	4762	292	1.0	3862
106	1538	0.5	6911	565	1.0	7028	350	1.5	8064
107	1406	0.5	7288	468	0.5	7387	305	1.0	6813
10S	626	1.0	4596	297	0.5	4102	305	0.5	4833
109	591	1.5	7940	355	1.5	8335	255	3.0	8180
110	712	1.5	13892	641	1.0	13205	342	1.5	10810
111	1236	0.5	7217	423	1.5	8177	287	1.0	6034
112	1241	0.5	7305	471	0.5	6271	371	1.0	6730
113	1138	1.0	9382	384	1.0	9351	371	1.0	10165
114	983	0.5	5463	460	0.5	5184	292	1.0	4975

個體編號	IR調配物			MR1調配物			MR2調配物		
	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)
115	668	1.5	6845	394	3.0	7996	281	1.5	6136
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	916	0.5	7435	440	1.0	7526	318	1.0	7119
SD	328		2318	85		2281	40		2534
CV%	35.8		31.2	19.3		30.3	12.4		35.6

Tmax之中值

表46. M02之PK參數

個體編號	IR調配物			MR1調配物			MR2調配物		
	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)
101	129	12.0	5981	111	12.0	6046	94	12.0	3983
102	105	48.0	6690	121	24.0	7647	128	48.0	7566
103	97	48.0	5835	96	24.0	6019	79	48.0	4781
104	118	36.0	7641	101	36.0	6094	149	48.0	8556
105	131	1.0	6007	86	24.0	4807	70	24.0	4118
106	117	0.5	6438	124	24.0	72.94	120	48.0	7276
107	156	24.0	8751	132	24.0	7802	110	48.0	6086
108	131	12.0	6138	109	16.0	5695	112	24.0	5822
109	86	48.0	5100	99	24.0	6098	98	48.0	5847
110	148	48.0	8547	220	48.0	13173	186	72.0	10232
111	122	48.0	7706	122	24.0	7221	90	24.0	5752
112	145	24.0	7677	135	24.0	7521	117	24.0	6720
113	116	24.0	6799	119	36.0	7063	131	24.0	7560
114	102	8.0	6093	99	24.0	5319	93	24.0	5124
115	127	24.0	7034	127	24.0	7161	95	48.0	5705
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15

個體編號	IR調配物			MR1調配物			MR2調配物		
	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)
平均值	122	24	6829	120	24	6997	111	48	6342
SD	19		1049	31		1936	29		1686
CV%	16.0		15.4	26.0		27.7	26.3		26.6

Tmax之中值

表47. M01之PK參數

個體編號	IR調配物			MR1調配物			MR2調配物		
	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC_{72h} (nM h)
101	132	3.0	2281	85	8.0	1.967	61	4,0	1102
102	133	4.0	4430	112	12.0	4769	69	12.0	3325
103	88	2.5	3590	90	6.0	3363	51	24.0	2684
104	87	8.0	4373	85	12.0	4278	104	16.0	5651
105	183	1.0	3920	82	4.0	3197	64	2.0	2343
106	159	2.0	3382	128	8.0	4048	77	12.0	3357
107	153	2.0	3778	57	1.0	2061	106	6.0	3173
108	129	3.0	2286	100	4.0	2661	70	12.0	2762
109	79	3.0	3831	71	24.0	3845	58	24.0	2897
110	104	24.0	6212	107	36.0	6557	81	48.0	4886
111	129	1.0	3674	99	12.0	3628	46	24.0	1901
112	87	8.0	2290	112	6.0	3347	92	8.0	3628
113	134	12.0	5553	104	12.0	5229	110	24.0	5126
114	127	2.0	3408	82	6.0	2362	77	12.0	2687
115	125	2.5	4126	98	24.0	4474	62	16.0	2996
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	123	3.0	3809	94	8.0	3719	75	12	3234
SD	30		1102	18		1247	20		1208
CV%	23.9		28.9	19.1		33.5	26.7		37.4

Tmax之中值

表48. 來自MR1及MR2膠囊之CX-8998的生物利用度參數

個體編號	MR1		MR2	
	Cmax比率	AUC比率	Cmax比率	AUC比率
101	0.813	1.09	0.57	0.60
102	0.502	1.04	0.35	1.16
103	0.574	1.03	0.39	0.86
104	0.881	1.02	0.75	1.21
105	0.407	0.99	0.34	0.81
106	0.368	1.02	0.23	1.17
107	0.333	1.01	0.22	0.93
108	0,475	0.89	0.49	1.05
109	0.600	1.05	0.43	1.03
110	0.900	0.95	0.48	0.78
111	0.343	1.13	0.23	0.84
112	0.379	0.86	0.30	0.92
113	0.337	1.00	0.33	1.08
114	0.468	0.95	0.30	0.91
115	0.591	1.17	0.42	0.90
N	15	15	15	15
幾何平均值比率	0.50	1.01	0.37	0.93
估計90% CI	[0.39, 0.61]	[0.97, 1.06]	[0.29, 0.45]	[0.84, 1.03]

【0294】 評估單一劑量投與CX-8998後之不良事件。與研究藥物有關且在單一8 mg劑量之CX-8998後兩個或更多個個體中觀察到的緊急治療不良反應事件提供於表49及圖64中。

表49. 完全同類群組(n = 15)中觀察之不良事件.

不良事件 SOC PT	任何 治療 N=15	最初IR N=15	MR1* N=15	MR2** N=15
任何	11 (73%)	8 (53%)	7 (47%)	4 (27%)
神經系統	10 (67%)	6 (40%)	7 (47%)	4 (27%)
感覺異常	7 (47%)	6 (40%)	4 (27%)	3 (20%)
眩暈	5 (33%)	3 (20%)	5 (33%)	3 (20%)
頭痛	5 (33%)	3 (20%)	2 (13%)	2 (13%)
知覺異常	4 (27%)	3 (20%)	0	1 (7%)
精神病學	5 (33%)	4 (27%)	2 (13%)	1 (7%)
異常做夢	3 (20%)	2 (13%)	1 (7%)	0
欣快情緒	2 (13%)	2 (13%)	1 (7%)	1 (7%)

*修飾釋放原型調配物1 (對於BID為MR1)：60% IR珠粒/40% CR (pH 6)珠粒、單一膠囊，經設計以達成C_{max}相對於IR之25%降低及高於臨限值之8小時覆蓋

**修飾釋放原型調配物2 (對於QD為MR2)：40% IR珠粒/60% CR (pH 7)珠粒、單一膠囊，經設計以達成C_{max}45%降低，且高於臨限值之12-16小時覆蓋

【0295】鑒於CX-8998之藥物動力學的不良事件示於圖66-68中。對於IR調配物，CNS不良事件及精神病學不良事件通常在給藥後2小時內發生，且許多CNS不良事件與處於或低於CX-8998之平均濃度的濃度相關(圖65)。對於MR1調配物，CNS不良事件及精神病學不良事件通常在給藥後2小時內發生，CX-8998之濃度通常低於利用IR調配物觀察到之濃度，

此表明產生CNS不良事件及精神病學不良事件之濃度臨限值低於400 nM (圖66)。對於MR2調配物，CNS不良事件及精神病學不良事件通常在以低於400 nM之CX-8998峰濃度給藥後2小時內發生(圖67)。

【0296】 鑒於CX-8998之治療期的不良事件示於圖68中。無時段效應之明確證據。

【0297】 評估在投與單一劑量(1 x 8 mg) IR CX-8998、MR1 CX-8998或MR2 CX-8998後CX-8998、代謝物M01及代謝物M02的血漿濃度。數據示於表50-52及圖72中。未觀察到調配物對AUC比率有影響。C_{max}效應與親體減少一致。

表50. 單一8 mg劑量之IR CX-8998後之代謝物M01及M02濃度

IR	CX-8998	M01		M02	
		值	比率	值	比率
T_{max} (hr)	1.0	29	-	5	-
C_{max} (nM)	913	124	0.14	122	0.13
AUC_{72hr}	7486	6876	0.92	3671	0.49

表51. 單一8 mg劑量之MR1 CX-8998後之代謝物M01及M02濃度

MR1	CX-8998	M01		M02	
		值	比率	值	比率
T_{max} (hr)	1.0	26	-	11	-
C_{max} (nM)	447	121	0.27	94	0.21
AUC_{72hr}	7530	7118	0.95	3343	0.44

表52. 單一8 mg劑量之MR2 CX-8998後之代謝物M01及M02濃度

MR2	CX-8998	M01		M02	
		值	比率	值	比率
T_{max} (hr)	1.5	39	-	16	-
C_{max} (nM)	319	113	0.35	73	0.23
AUC_{72hr}	7125	6395	0.90	3142	0.44

【0298】

實例39. 進食對禁食人類個體中CX-8998調配物之臨床藥物動力學

實施生物利用度研究，以評估處於進食狀態之人類個體中CX-8998調配物之藥物動力學與處於禁食狀態之人類個體中CX-8998調配物之藥物動力學的比較。

【0299】

方法

如實例38、治療D中所述實施該等方法。

【0300】

結果

評估在投與單一劑量(1 x 8 mg)之MR2 CX-8998後之CX-8998的血漿濃度。數據示於表53及圖74及75中。表53中列出之p值用於2尾t測試。

表53. CX-8998調配物之藥物動力學

	AUC	**C_{max}**	**t_{max}**
禁食	6786	315	1.3
進食	7570	254	8.9
p值	0.61	0.12	0.00000005

【0301】 患者係在進食狀態或禁食狀態下投與CX-8998會影響CX-

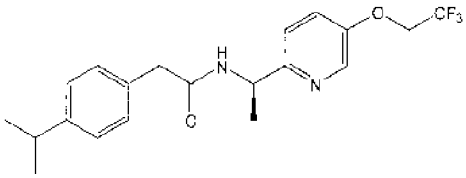
8998之早期吸收，但似乎不會顯著影響稍後吸收。患者在服用CX-8998時之進食狀態似乎不會顯著影響CX-8998之總體暴露，如藉由AUC所量測。

【0302】

實例40. 實例性實施例

實施例1. 一種經口劑型，其包含：

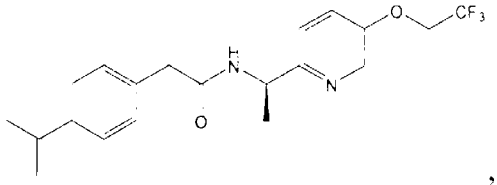
立即釋放組分，其包含約2 mg至約20 mg具有以下結構之化合物：



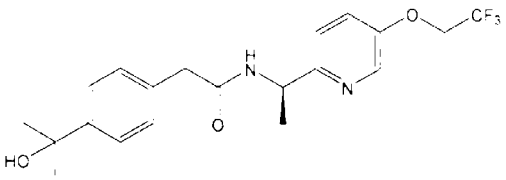
；及

延遲釋放組分，其包含約2 mg至約20 mg之該化合物或其代謝物。

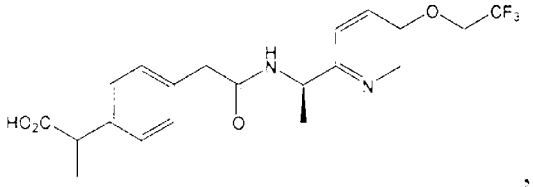
【0303】 實施例2. 如實施例1之經口劑型，該經口劑型進一步包含該化合物之一或多種代謝物，其中該等代謝物係選自由以下組成之群：



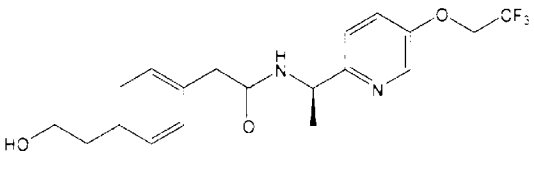
，



，



，



，

及其組合。

【0304】 實施例3. 如實施例實施例2之經口劑型1，其中該經口劑型包含膠囊，且其中該立即釋放組分及該延遲釋放組分包含於該膠囊內。

【0305】 實施例4. 如實施例3之經口劑型，其中該膠囊係明膠膠囊。

【0306】 實施例5. 如實施例4之經口劑型，其中該明膠膠囊係硬明

膠膠囊。

【0307】 實施例6. 如實施例3至實施例5中任一項之經口劑型，其中該膠囊係4號膠囊。

【0308】 實施例7. 如實施例1至實施例6中任一項之經口劑型，其中該立即釋放組分呈複數個珠粒形式。

【0309】 實施例8. 如實施例7之經口劑型，其中該等珠粒進一步包含乳糖一水合物、交聚維酮、檸檬酸及月桂基硫酸鈉。

【0310】 實施例9. 如實施例8之經口劑型，其中該等珠粒包含以重量計約5%該化合物、約60%乳糖一水合物、約25%交聚維酮、約8%檸檬酸及約2%月桂基硫酸鈉。

【0311】 實施例10.如實施例7至實施例9中任一項之經口劑型，其中該等珠粒係藉由擠出及球形化形成。

【0312】 實施例11.如實施例1至實施例10中任一項之經口劑型，其中該延遲釋放組分呈複數個經具有pH 5.5之pH之腸溶聚合物塗佈的珠粒形式。

【0313】 實施例12.如實施例11之經口劑型，其中該等珠粒進一步包含乳糖一水合物、交聚維酮、檸檬酸及月桂基硫酸鈉。

【0314】 實施例13.如實施例12之經口劑型，其中該等珠粒包含以重量計約5%該化合物、約60%乳糖一水合物、約25%交聚維酮、約8%檸檬酸及約2%月桂基硫酸鈉。

【0315】 實施例14.如實施例11至實施例13中任一項之經口劑型，其中該等珠粒係藉由擠出及球形化及使用流化床噴塗方法塗佈之膜來形成。

【0316】 實施例15.如實施例1至實施例14中任一項之經口劑型，其中該立即釋放組分包含約10 mg該化合物，且其中該延遲釋放組分包含約10 mg該化合物。

【0317】 實施例16.如實施例1至實施例14中任一項之經口劑型，其中該立即釋放組分包含約7 mg該化合物，且其中該延遲釋放組分包含約13 mg該化合物。

【0318】 實施例17.如實施例1至實施例16中任一項之經口劑型，其中該立即釋放組分經調配以在遞送至人類時在45分鐘內釋放該立即釋放組分中存在之至少80%該化合物。

【0319】 實施例18.如實施例1至實施例17中任一項之經口劑型 ，其中該延遲釋放組分經調配以在遞送至人類時提供約100 nM至約300 nM該化合物之最小血漿含量。

【0320】 實施例19.如實施例18之經口劑型，其中該化合物之該最小血漿含量維持約12小時。

【0321】 實施例20.如實施例18之經口劑型，其中該化合物之該最小血漿含量維持約24小時。

【0322】 實施例21.如實施例18至實施例20中任一項之經口劑型，其中該化合物之該最小血漿含量係約200 nM。

【0323】 實施例22.如實施例1至實施例21中任一項之經口劑型，其中該延遲釋放組分經調配以在遞送至人類時提供約900 nM至約1800 nM該化合物之最大血漿含量。

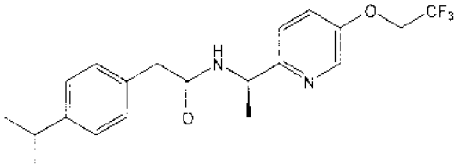
【0324】 實施例23.如實施例21之經口劑型，其中該化合物之該最大血漿含量係約900 nM。

【0325】 實施例24.如實施例21之經口劑型，其中該化合物之該最大血漿含量係約1000 nM。

【0326】 實施例25.一種治療患有運動障礙之人類的方法，該方法包含：

向該人投與經口劑型，該經口劑型包含：

立即釋放組分，其包含約2 mg至約16 mg具有以下結構之化合物：

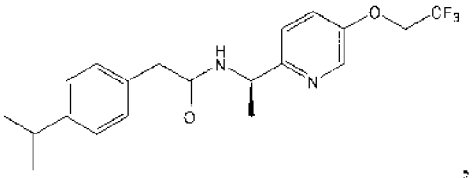


；及

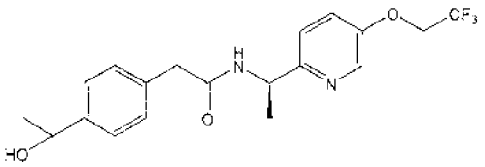
延遲釋放組分，其包含約2 mg至約16 mg該化合物；

其中該經口劑型係每日一次投與。

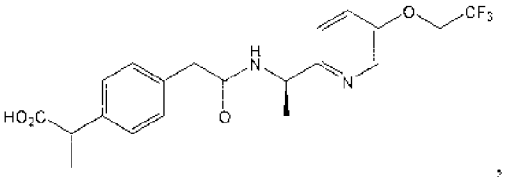
【0327】 實施例26.如實施例25之方法，該經口劑型進一步包含該化合物之一或多種代謝物，其中該等代謝物係選自由以下組成之群：



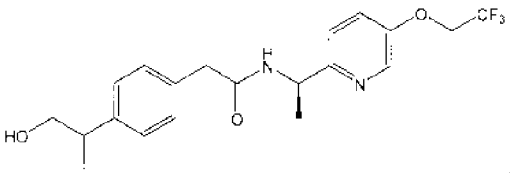
，



，



，



，

及其組合。

【0328】 實施例27.如實施例25或實施例26之方法，其中該人係成人。

【0329】 實施例28.如實施例27之方法，其中該成人為60歲或以上。

【0330】 實施例29.如實施例25至實施例28中任一項之方法 ，其中該運動障礙係自發性震顫。

【0331】 實施例30.如實施例25至實施例28中任一項之方法，其中該運動障礙係帕金森氏病。

【0332】 實施例31.如實施例25至實施例30中任一項之方法，其中該經口劑型係在早晨投與。

【0333】 實施例32.如實施例25至實施例31中任一項之方法，其中該經口劑型係在睡醒後4小時內投與。

【0334】 實施例33.如實施例25至實施例32中任一項之方法，其中該經口劑型之該延遲釋放組分經調配以在腸pH下在該延遲釋放組分內釋放該化合物。

【0335】 實施例34.如實施例25至實施例33中任一項之方法，其中該人在投與該經口劑型之前已禁食至少4小時。

【0336】 實施例35.如實施例25至實施例34中任一項之方法，其中該化合物有效地減少或消除該運動障礙之一或多種症狀。

【0337】

其他實施例

應瞭解，儘管已結合本發明之詳細說明闡述本發明，但上述說明意欲闡釋而非限制本發明之範圍，本發明之範圍係由隨附申請專利範圍之範圍所界定。其他態樣、優點及修改均在以下申請專利範圍之範圍內。

【0338】

4 非臨床狀態

4.1 非臨床測試材料

多個不同批次之原料藥(CX-8998)係由Merck合成且用於所有非臨床研究中，只是大鼠及狗中之90天毒理學研究除外，其使用由Cavion合成之新的批料。原料藥係通常與研究中所用之對照物件/媒劑混合的粉末。對於活體外研究，產生100%二甲亞碸(DMSO)中之原液，並將其連續稀釋以用於檢品投與投與至適當緩衝劑/介質中，使DMSO之最終濃度為0.1%至0.5%。一些活體外及活體內代謝及排泄研究使用來自158.4 μCi/mg於甲醇中之原液的^{14}C標記之CX-8998，該原液經未標記之材料稀釋至在有關媒劑中適於分析之比活性。活體內研究使用多種不同媒劑調配物，包括0.5或1%甲基纖維素、90%聚乙二醇(PEG) 400、80% PEG-200、10% Tween-80及30%環糊精。關鍵毒理學研究使用0.5%甲基纖維素/10%聚山梨醇酯-80作為經口投與之媒劑。

【0339】

4.2 非臨床藥理學

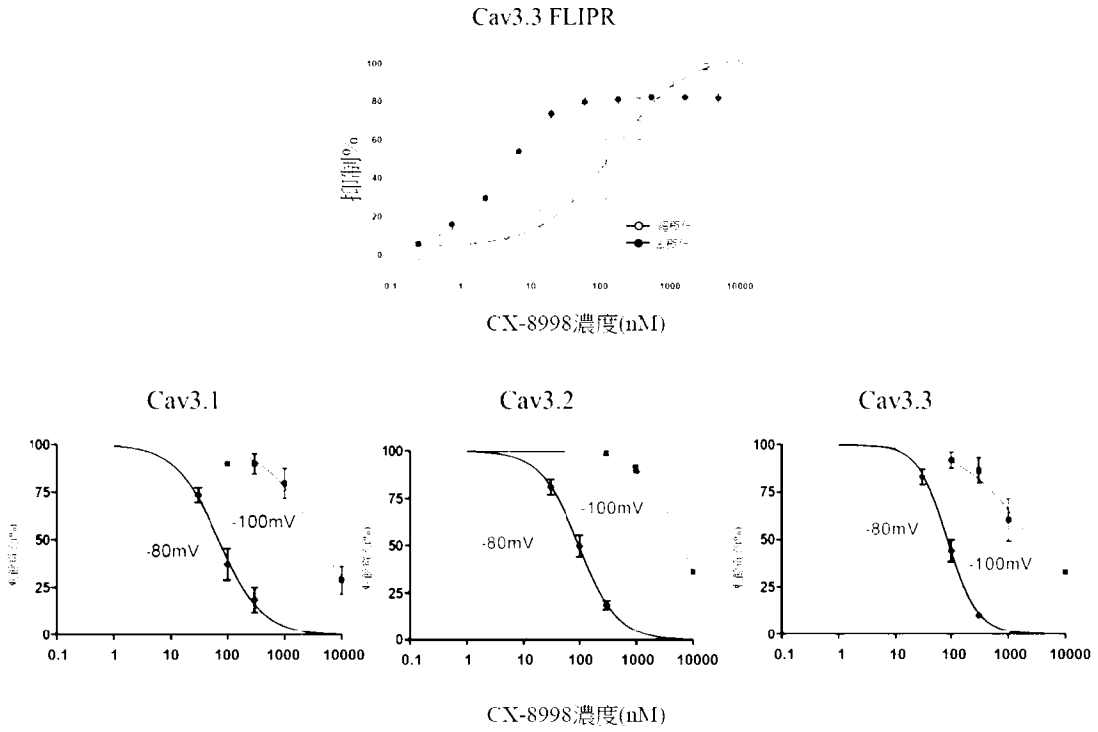
4.2.1主要藥效學

4.2.1.1 活體外研究

在螢光成像讀板儀(FLIPR)分析中評估對Cav3.3功能抑制之活體外活性，該分析經由人類胚腎(HEK)293細胞中異源表現之通道來量測鈣流入量之抑制。在去極化條件(富集不活化狀態下通道之比例)下，CX-8998在FLIPR分析中展現3.6 nM之IC_{50}(產生半數最大抑制之濃度) (圖1，上圖)。然而，在超極化條件(富集封閉或休息通道狀態)下，此分析中之IC_{50}位移45倍至161 nM，表明CX-8998係Cav3.3之狀態依賴性拮抗劑。此係利用標準全細胞電壓鉗分析確認，該分析使用-80 mV之保持電位(Vh)顯示對於Cav3.3，CX-8998之IC_{50}為84 nM，且當Vh = -100 mV時位移29倍至

IC_{50}為2.4 μM(圖1，下圖)。使用表現Cav3.1 (vh = -80 mV，IC_{50} = 69 nM)及Cav3.2 (Vh = -80 mV，IC_{50} = 96 nM)之細胞的類似電生理學實驗顯示，該化合物以狀態依賴性方式強效抑制所有Cav3家族成員。該等結果展現，CX-8998係所有3個Cav3同種型之強效選擇性拮抗劑。

圖1：　　活體外Cav3活性之CX-8998抑制



FLIPR = 螢光成像讀板儀。

來源：Merck非臨床報告PD001。

CX-8998由細胞色素P450 (CYP)酶CYP3A4及CYP2C9活體內代謝成4中不同產物(命名為M01、M02、M03及M04)(參見章節4.3.5)。代謝主要經由異丙基部分上之羥基化從而產生三級醇及一級醇M02及M04，以及異丙基部分之脂肪族去氫化以形成形成M01。三級醇M04之進一步氧化導致形成羧酸衍生物M03。

CX-8998之4種代謝物係個別地合成且在FLIPR分析中針對Cav3.3活性之抑制進行評估。該等研究顯示與M01及CX-8998之相似程度的功效及

狀態依賴性(表1)。M02及M04之功效係CX-8998之約1/5，但保持高程度之狀態依賴性，而M03之功效及狀態依賴性顯著低於CX-8998或其他代謝物。

表1：Cav3.3 FLIPR分析中CX-8998及代謝物之功效

參數	分析物				
	CX-8998	**M01**	**M02**	**M03**	**M04**
去極化FLIPR 功效(nM)	3.6	2.3	17	948	19
超極化FLIPR功效(nM)	161	86	2839	3319	1809
狀態依賴性(倍數)	45	37	166	3.5	95
人類中之游離分數(%)	0.4	<0.1	14	21	13
腦對血漿比率	0.51	0.27	0.32	0.01	ND

FLIPR = 螢光成像讀板儀；ND = 未進行。

來源：Merck非臨床報告PD001、PK001附錄及PK003；Cavion非臨床報告427-PDSFEB-2018-Perkin-III-R009。

【0340】

4.2.1.2 活體內研究

CX-8998在多種活體內嚙齒類動物模型中顯示活性，該等模型可預測震顫、癲癇、疼痛及心理運動活動中之治療效應。CX-8998亦在嚙齒類動物及非人類靈長類動物活體內模型中顯示效應。

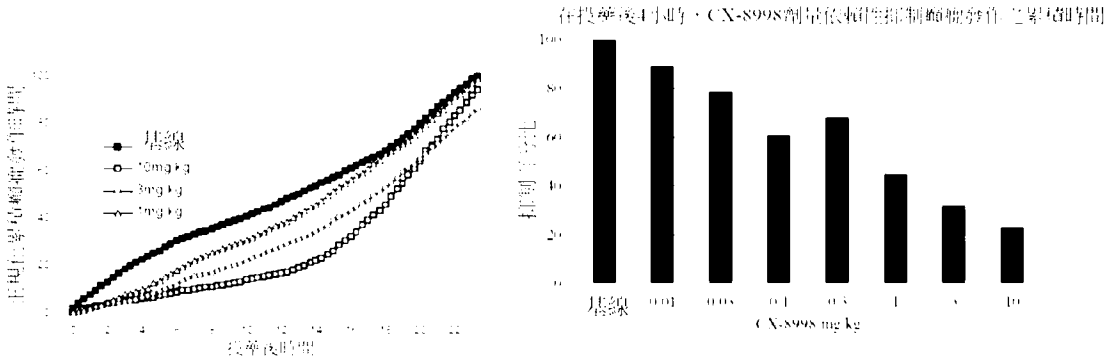
【0341】

4.2.1.2.1 失神型癲癇之Wistar Albino Glaxo/Rijswijk大鼠模型

在失神型癲癇之Wistar Albino Glaxo/Rijswijk (WAG/Rij)大鼠模型中評估CX-8998，其中大鼠展示特徵在於在腦皮層電圖記錄中高幅值、低頻率棘波放電的自發癲癇發作。CX-8998劑量依賴性抑制癲癇發作之累積時間，而媒劑治療無效應(圖2)。在1 mg/kg之劑量下，CX-8998治療使投藥

後4小時之癲癇發作花費之累積時間減少55%。在10 mg/kg之劑量下，在投藥後4小時及15小時，CK-8998將癲癇發作之累積時間分別抑制77%及54%。在10 mg/kg之劑量下，癲癇發作頻率亦劑量依賴性被抑制高達50%。來自不同結構系列之其他T型拮抗劑在此模型中亦顯示類似效能(Broicher, 2007；Blumenfeld, 2008；Broicher, 2008；Shipe, 2008；Yang, 2008；Uebele, 2009；Russo, 2010；Russo, 2011)。

圖2：雄性WAG/Rij大鼠中CX-8998對癲癇發作時間之效應



植入遙測監視器以同時記錄腦皮層電圖之雄性Wistar Albino Glaxo/Rijswijk (WAG/Rij)大鼠接受經口媒劑或CX-8998 (0.1-10 mg/kg)；收集投藥後24小時之記錄且與投藥前24小時之基線記錄進行比較。利用自動化癲癇發作分析軟體對數據進行評分、平均化且正規化，以使得能够進行治療比較。

來源：Merck非臨床報告PD002.

以高達10 mg/kg之劑量經口投與CX-8998之代謝物(M01、M02、M03及M04)，以研究代謝物在失神型癲癇之WAG/Rij模型中之效能(Merck非臨床報告PD002)。10 mg/kg劑量下之抑制百分比對於CX-8998為77%且對於M01、M02、M03及M04分別為71%、67%、71%及60%。與CX-8998一樣，M02展現癲癇發作累積時間之劑量依賴性抑制。以10 mg/kg之劑量投藥後4小時，代謝物M01、M03及M04抑制癲癇發作之頻

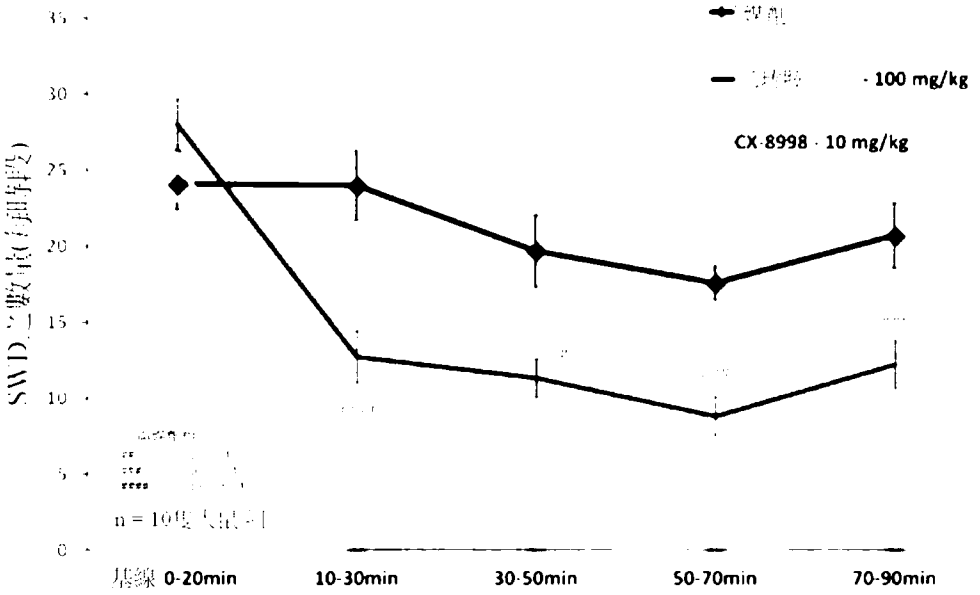
率及持續時間。

【0342】

4.2.1.2.2 來自Strasbourg模型之遺傳失神型癲癇的大鼠

在來自失神型癲癇之Strasbourg (GAERS)大鼠模型之遺傳失神型癲癇大鼠中評估CX-8998，其中大鼠展示特徵在於在腦皮層電圖記錄中雙側、同步棘波放電的自發性復發性全身性非驚厥性癲癇發作。相對於相同動物中之媒劑治療，10 mg/kg劑量之CX-8998完全抑制癲癇發作之數量及頻率(圖3)。100 mg/kg之臨床有關劑量之乙琥胺僅部分抑制此同類群組中癲癇發作之數量及頻率。GAERS模型被認為是臨床有關之非驚厥性癲癇發作的黃金標準模型，且被認為可預測人類中之效應且在Cav3.2中具有導致通道功能升高之突變(Proft, 2017)。來自不同結構系列之其他T型拮抗劑在此模型中顯示效能(Tringham, 2012)。

圖3：雄性GAERS大鼠中CX-8998對癲癇發作之效應



來自植入遙測監視器以同時記錄腦皮層電圖之Strasbourg (GAERS)大鼠的雄性遺傳失神型癲癇大鼠經口接受媒劑、乙琥胺(100 mg/kg)或CX-8998 (10 mg/kg)；收集投藥後90分鐘之記錄且與投藥前20分鐘之基

線記錄進行比較。

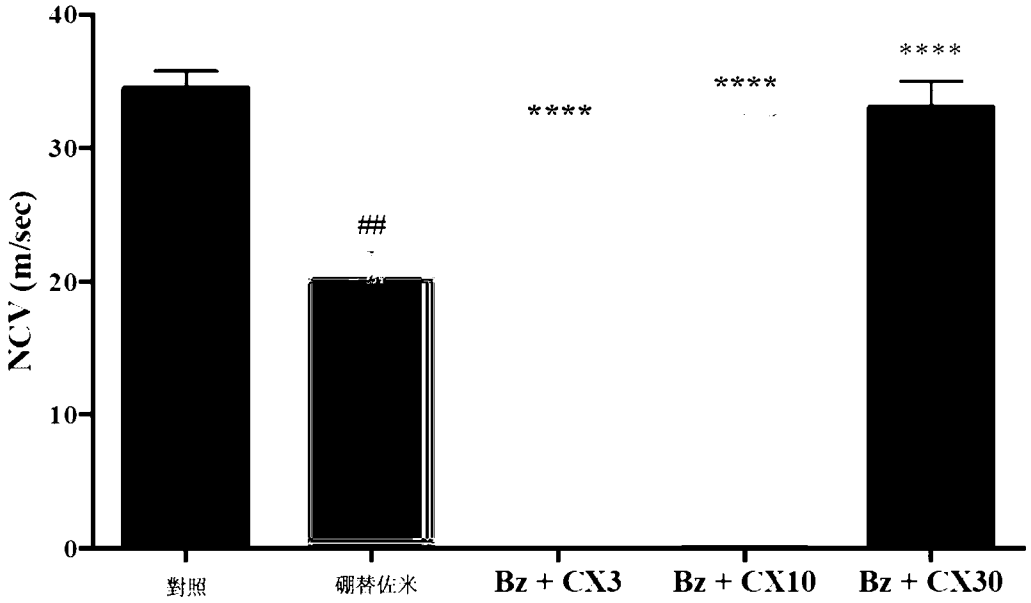
來源：Cavion非臨床報告USCAV18-1G。

【0343】

4.2.1.2.3 硼替佐米誘導之外周神經病變之大鼠模型

在硼替佐米誘導之外周神經病變之模型中評估CX-8998，包括對神經傳導速度(NCV)、觸覺敏感性及蛋白酶體抑制之影響。用CX-8998治療引起觸覺敏感性在統計上顯著之劑量依賴性減少及尾部NCV改善，而不損害硼替佐米誘導之蛋白酶體抑制(圖4)。

圖4：在硼替佐米誘導之化學治療神經病變之大鼠模型中CX-8998對神經傳導速度之效應



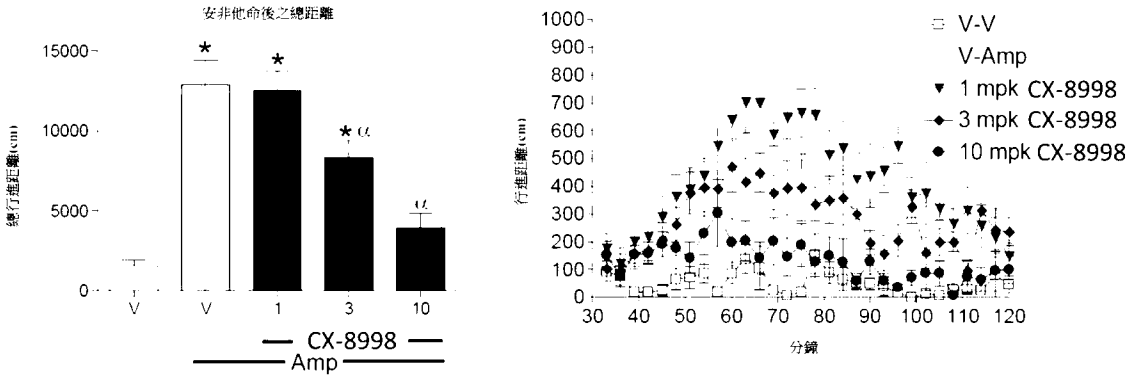
每週3次經由尾靜脈靜脈內投與硼替佐米(Bz，0.2 mg/kg)，共8週。自第29天開始至第8週以3 (CX3)、10 (CX10)或30 (CX30) mg/kg之劑量每日藉由經口胃管灌食投與CX-8998。對照動物接受媒劑投與。在第58天利用肌電圖裝置(Myto2 ABN Neuro, Firenze, Italy)測定沿尾部神經之神經傳導速度(NCV)。## p <0.0001對對照；**** p <0.0001對Bz。來源：Cavion非臨床報告15.14。

【0344】

4.2.1.2.4 安非他命之心理運動效應的減弱

評估CX-8998減弱安非他命之心理運動活化效應的能力。該分析對具有抗精神病藥潛能之化合物敏感，此乃因典型及非典型抗精神病藥、而非鎮靜劑抑制安非他命之反應。CX-8998在此模型中以劑量依賴性方式顯著抑制安非他命誘導之過動(圖5)。

圖5：抗精神病藥效能之大鼠預測模型中CX-8998對安非他命誘導之心理運動活動的效應



Amp = 安非他命；mpk = mg/kg；V = 媒劑。在CX-8998投與後60分鐘藉由經口胃管灌食以1、3或10 mg/kg之劑量皮下投與安非他命(Amp，1.5 mg/kg)。在43.2- x 43.2-cm Med-Associates裝置中自CX-8998投與後30分鐘至安非他命投與後90分鐘監測自發活動。監視隨時間之行進距離(右圖)且對在安非他命時段後90分鐘內之總行進距離求和(左圖)。*指示與媒劑-媒劑治療顯著不同，而α指示與媒劑-安非他命治療顯著不同。

來源：Merck TTA包裝說明。

【0345】

4.2.1.2.5 對睡眠架構之效應

在嚙齒類動物及非人類靈長類動物睡眠架構之研究中研究CX-8998之

活體內活性(Merck非臨床報告PD002)。Cav3通道在皮質丘腦環路神經元中大量表現，該等神經元成為導致定義警惕狀態之腦波圖(EEG)變化的充分表徵之振蕩活性的基礎。靜息膜潛能及Cav3通道之狀態決定2種不同網格活動中之1種：與去極化及睡醒狀態相關之緊張性活動、或與超極化及慢波睡眠相關之爆發活動。

在大鼠睡眠研究中，CX-8998顯示慢波睡眠劑量依賴性增加且在睡眠時段早期快速眼動(REM)睡眠減少且在睡眠時段晚期之REM睡眠增加。在恒河猴睡眠研究中，CX-8998顯示活躍睡醒顯著減少，且在睡眠時段早期之慢波睡眠(δ睡眠)增加且在睡眠時段晚期之REM睡眠持續增加。因此，兩項研究均顯示CX-8998影響睡醒、慢波睡眠及REM睡眠。

【0346】

4.2.1.2.6 CX-8998與其他Cav3拮抗劑之Cav3拮抗劑藥理性質的比較

已報導若干其他Cav3拮抗劑在震顫、癲癇、疼痛、增重及睡眠架構之非臨床模型中具有活性。大鼠中CX-8998之藥理性質與其他Cav3拮抗劑之彼等藥理性質的比較提供於表2中。

表2： 嚙齒類動物中Cav3拮抗劑藥理學性質之匯總

參數	化合物			
	CX-8998	**TTA-A2[a]**	**TTA-P2[b]**	**TTA-Q6[c]**
TTA種類	吡啶基醯胺	吡啶基醯胺	六氫吡啶	喹唑啉酮
Cav3功效(nM)	70-100	89-98	84-196	221
狀態依賴性(倍數)	45	>40	1	4.5
T_{max} (hr)	0.5	0.3	0.7	NR
C_{max} (nM)	3500	7500	480	3000
$AUC_{最後}$ (nM•hr)	6300	30000	1940	NR
t½ (hr)	0.8	1.5	1.8	5.9

參數	化合物			
	CX-8998	**TTA-A2[a]**	**TTA-P2[b]**	**TTA-Q6[c]**
血漿中之游離分數(%)	0.4	0.6	5.7	1.3
腦/血漿比率	0.5	0.27	6.0	1.1

$AUC_{最後}$ = 自時間零至最後可量測之濃度之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；NR = 未報告；t½ = 終末半衰期；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間；

TTA = T型鈣通道拮抗劑。

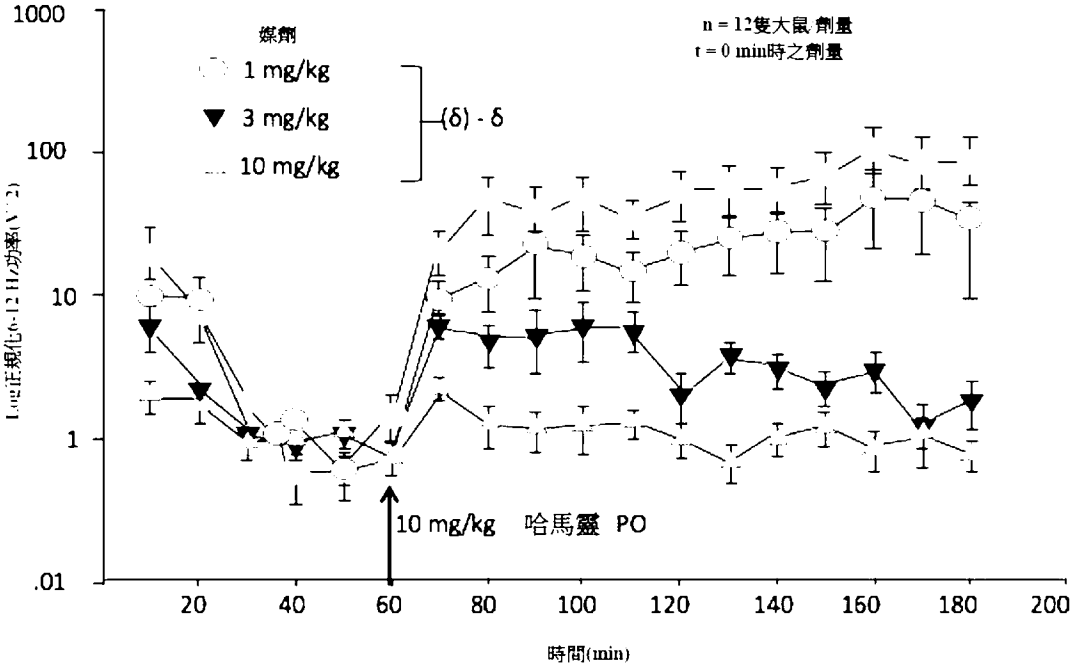
[a] 來自Uebele, 2009；Kraus, 2010；Reger, 2011；Francois, 2013。

[b] 來自Shipe, 2008。

[c] 來自Barrow, 2010。

在大鼠中之哈馬靈(harmaline)誘導之震顫模型中以高達10 mg/kg之劑量值評估Cav3拮抗劑TTA-P2及TTA-Q6。TTA-P2以劑量依賴性方式正規化哈馬靈投與之前之生理震顫及哈馬靈誘導之震顫(圖6)。

圖6：大鼠中哈馬靈震顫之TTA-P2正規化



分配給媒劑或3個上升劑量中之1個之TTA-P2的大鼠在經口投與後展現對哈馬靈誘導之震顫的劑量依賴性反應。在投與哈馬靈之前，大鼠亦展現對生理震顫減輕之劑量依賴性反應(Shipe, 2008)。

TTA-Q6亦在控制哈馬靈誘導之震顫中展現效能(Shipe, 2008)。

【0347】

4.2.2次要藥效學

在超過170個酶及受體結合位點、離子通道及運輸蛋白之組中測定CX-8998之活體外受體活性特性(Merck非臨床報告PD001附錄)。在10 μM之濃度下未觀察到CX-8998之脫靶效應，除了大麻素2受體(CB2)之外，其顯示10 μM下53%之結合抑制及5.34 μM之IC_{50}。

在由87個酶及受體結合位點組成之類似篩選中評估CX-8998之兩種代謝物。在10 μM M01之濃度下鑑別人類過氧化體增殖子活化受體γ(PPARγ)結合(54%抑制)及天竺鼠腺苷運輸蛋白之79%抑制的潛能。M01

對腺苷運輸蛋白之功能抑制的IC50值經測定為2.92 μM(AB75238-1207060)。在10 μM M02之濃度下，在87個測試靶標中未觀察到明顯結果(即，> 50%抑制或刺激)(AB75238-1207061)。

【0348】

4.2.3安全性藥理學

4.2.3.1 對心血管系統之效應

4.2.3.1.1 人類胚腎細胞中之活體外hERG通道分析

使用標準全細胞電壓鉗技術(研究06-4794)測試CX-8998對在中國倉鼠卵巢(CHO)-K1細胞中異源表現之hERG (人類ether-a-go-go有關基因)的效應。用CX-8998治療引起對hERG電流之抑制作用相對較弱(IC_{50} = 21 pM，且IC_{20} = 4 μM)，其在短暫清除後很大程度上可逆。在PatchXpress高通量分析中使用相同細胞高達30 μM之劑量之CX-8998對hERG的效應之評估提供類似結果(IC_{50} = 28 μM，且IC_{20} = 8.7 μM)(研究06-4720)。

【0349】

4.2.3.1.2 人類胚腎細胞中之活體外Nav1.5分析

在使用在HEK細胞中穩定表現之人類心臟電壓依賴性鈣通道(Nav1.5)的分析中，高達30 μM之濃度之CX-8998對Nav1.5電流僅顯示輕微抑制性效應(22%-26 %)(研究06-4736)。

【0350】

4.2.3.1.3 狗中之活體內研究

在Latin Square設計研究中在投與2、20及300 mg/kg之單一經口劑量之CX-8998後在有意識的狗中利用遙測術量測結果評估CX-8998對心血管功能之效應，該等心血管功能包括心率、收縮壓、舒張壓、平均動脈壓、

心電圖參數(PR、QRS及QT間隔)及核心體溫，各劑量之間之清除期為7天(研究06-5634)。在1、3及10 mg/kg之累積靜脈內(IV)劑量之CX-8998後，在經麻醉之陰道切除之狗中亦評估CX-8998對心血管功能(血壓、心率、血流量及心電圖[ECG]間隔)之效應(研究06-5065)。

在經口投與2 mg/kg之CX-8998之後，對任何參數均未觀察到與治療有關之效應(投藥後2小時之血漿濃度：約3.4 μM)。在20及300 mg/kg劑量值(最大血漿藥物濃度[C_{max}]：分別為約30 μM及60 μM)下，觀察到劑量依賴性之心率增加及QT間隔相應減少。在投藥後約2小時，在300 mg/kg劑量值下觀察到心率峰值增加(+47次/分鐘，48%)及QT間隔減少(-14 msec，7%)，此與最大血漿藥物濃度之預計時間(T_{max})一致，且在24至36小時內逐漸恢復至基線。在投與20 mg/kg劑量值後高達2小時，瞬時觀察到心率(+28次/分鐘，30%)及QT間隔(-27 msec，12%)之峰值變化。在任何劑量之CX-8998下，均未觀察到對血壓、PR、QRS或QTc間隔或核心體溫之治療相關效應。基於20 mg/kg劑量值下之心血管變化的短暫性質及300 mg/kg劑量值下與治療有關之變化，20 mg/kg被視為無觀察到之效應水準(NOEL)。無觀察到之效應水準(NOEL)經測定為2 mg/kg。

在IV投與1或3 mg/kg之CX-8998(C_{max}：分別為9.0 μM及22 μM)後，未發現CX-8998對心血管參數之治療有關效應。在IV投與10 mg/kg CX-8998 (C_{max}：60 μM)後觀察到平均動脈壓減小15%且觀察到PR間隔增加7%；觀察到心率、血流量或QRS或QTc間隔無變化。

【0351】

4.2.3.2　對中樞及周圍神經系統效應之效應

在投與5、15及30 mg/kg之單一經口劑量之CX-8998後使用測試之功

能觀察組合(functional observational battery，FOB)在有意識的雌性大鼠中評估CX-8998之急性神經行為效應(研究06-5644)。CX-8998在5 mg/kg之劑量下對神經行為功能無效應。在投藥後2小時在30 mg/kg劑量值下觀察到異常姿勢及步態、脚張開寬度增加、體溫降低及熱板潛伏時間延長，但在投藥後24小時不明顯。在15-mg/kg劑量值下，僅觀察到脚張開寬度增加。NOEL經測定為5 mg/kg，此展現投藥後2小時之血漿濃度為1.1 μM。

在投與30、300及2000 mg/kg之單一、經口劑量之CX-8998後在4週GLP (良好實驗室實踐)毒理學研究(研究06-1088；亦參見章節4.4.3.1.2)之第1天在雌性大鼠中評估神經行為功能。在所有劑量下均觀察到治療相關之發現，且包括在≥30 mg/kg/天之劑量下尿池之數量及脚張開度增加、體溫及直立次數降低及出現異常步態，以及在300及2000 mg/kg/天劑量值下熱板潛伏期增加、低張症、異常接近反應及姿勢、異常呼吸音且缺乏耳廓反應。基於低發病率、最小嚴重程度及此劑量下之反應類型，FOB (包括尿池之數量及脚張開度增加、體溫及直立次數降低以及異常步態)之低觀察到之效應水準(LOEL)為30 mg/kg/天(對於雌性大鼠，自投藥時間至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下之血漿面積[AUC_{24}]/C_{max}為43 μM•hr/21 μM)。

總之，該等FOB研究中在與人類暴露有關之劑量下與治療有關之發現的幅值小，可逆且與鎮靜一致。

【0352】

4.2.3.3 對呼吸系統之效應

使用全身體積描記法在投與30、300及2000 mg/kg之單次經口劑量之

CX-8998後，在有意識之雌性大鼠中評估CX-8998對呼吸功能的效應(研究06-5634)。在投與≥30 mg/kg之劑量後，CX-8998引起潮氣量及每分鐘通氣量略有下降。在300及2000 mg/kg之劑量(估計C_{max}，分別約為28及34 μM下，觀察到PenH (氣道阻力指數)增加(144%-212%)，此指示上呼吸道或下呼吸道中氣道阻力潛在增加。在有意識之雌性大鼠中，呼吸功能之CX-8998的NOEL為<30 mg/kg；然而，鑒於觀察到之變化幅值最小且在30 mg/kg劑量值下對PenH未觀察到與治療有關之效應，30 mg/kg劑量被認為是此研究之NOAEL。

亦在30分鐘內在IV投與6 mg/kg後在異氟醚麻醉之雄性大鼠中評估CX-8998對氣道阻力的效應(研究06-5001)。在30分鐘IV輸注期間或在整個125分鐘觀察時段期間未觀察到氣道阻力變化。在投與6-mg/kg IV劑量之CX-8998後，CX-8998之C_{max}為24 μM。

【0353】

4.3 動物中之藥物動力學及產物代謝

4.3.1分析方法及驗證

如相關美國食品藥品管理局(FDA)指導文件(FDA工業指南，2001)中所述，使用Merck研發之經驗證之生物分析方法對CX-8998、M01及M02之血漿濃度進行量化。確定分析之有效性及再現性，且檢查校正標準品及品質控制樣品之精密度及準確度。

顯示在整個量化範圍內回收率係足够且一致的。在測試之不同批次空白血漿中未觀察到干擾。在儲存及分析條件下，分析物在血漿中穩定。在該等條件下，2種醇代謝物(M02及M04)共溶析，但正相方法揭示，所有物種中所存在之M02皆大大超過M04。該等方法用於由Merck執行之非臨

床及臨床研究中。

Cavion已研發並驗證用於根據最近之FDA指南(FDA工業指南，2018)同時量化大鼠、狗及人類血漿中之CX-8998及代謝物(M01、M02、M03及M04)的液相層析-串聯質譜(LC/MS/MS)生物分析方法。分析性能令人滿意且符合系統表現適合性、量化範圍、校正線性度、分析準確度及精密度及分析回收率之驗收準則。該等「5合1」生物分析方法用於量化樣品中之CX-8998及其4種代謝物，該等樣品收集於大鼠及狗中之GLP 90天毒理學研究及進行中之Cavion贊助之2期臨床研究中。

【0354】

4.3.2吸收及藥物動力學

在大鼠、狗及恒河猴中之研究中研究CX-8998及其代謝物之藥物動力學特性及吸收、分布、代謝及排泄(ADME)作為探索性及關鍵毒理學研究之一部分(參見章節4.4)。

CX-8998顯示在單一劑量投與後在大鼠及狗中口服生物利用度可接受(分別為42%及76%)、但在恒河猴中由於顯著肝首渡代謝(約95%之肝提取率)而口服生物利用度較低(<3%) (表3)。此係藉由在經口投與後在大鼠及狗中之暴露比在猴中高來反映，如藉由3個物種中之C_{max}及血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)所量測。CX-8998在大鼠及狗中迅速被吸收，其中平均T_{max}值分別為0.5小時及1.4小時。在猴中之吸收較慢，其中平均C_{max}達到8.3小時之平均值。

表3：在CX-8998之靜脈內及經口劑量後大鼠、狗及恒河猴中CX-8998之藥物動力學參數的匯總

物種	CX-8998劑量(mg/kg)		IV投與[a,b]		經口投與[c,d]			
	IV	經口	CL (mL/min/kg)	t½ (hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)	AUC (μM•hr)	F (%)
大鼠	2	10	29	0.8	3.5 (1.6)	0.5 (0.0)	6.3 (1.9)	42 (13)
狗	0.25	0.5	1.5 (0.4)	7.3 (3.1)	0.75 (0.20)	1.4 (1.0)	11.3 (7.0)	76 (47)
猴	2	20	15.9 (2.5)	1.3 (0.3)	0.13 (0.03)	8.3 (14)	1.5 (0.5)	2.8 (10.)

AUC = 血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；CL = 清除率；

F = 生物利用度；IV= 靜脈內；t½ = 終末半衰期；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 在30分鐘內在二甲亞碸中投與CX-8998。

[b] 結果表示為2隻動物(大鼠)之平均值或3隻動物(狗及猴)之平均值(SD)。

[c] 經由經口胃管灌食在0.5%或1%甲基纖維素中投與CX-8998。

[d] 結果表示為平均值(SD)。

來源：研究PK001。

在經口投與CX-8998後之所有物種中，代謝物M01及M02之暴露皆顯著(表4)。M01之平均AUC_{24}值約為CX-8998之平均AUC_{24}值之20%至70%，其中在大鼠中觀察到最大暴露。在猴後觀察到M02相對於CX-8998之最大暴露，其中對於25-mg/kg經口劑量之CX-8998，AUC_{24}之代謝物對

母體比率為17，且對於75-mg/kg經口劑量之CX-8998為44。大鼠及狗中M02之平均AUC_{24}值約為CX-8998之平均AUC_{24}值的1至2倍。

表4：在單一經口劑量之CX-8998後大鼠、狗及恒河猴中於CX-8998及代謝物(M01及M02)中之暴露的匯總

物種	性別	劑量[a] (mg/kg)	AUC_{24} (μM•hr)[b]			AUC_{24}之比率	
			CX-8998	M01	M02	M01/CX-8998	M02/CX-8998
大鼠	雄性	10	5.9	3.7	10	0.63	1.7
	雌性	10	13	8.7	31	0.52	2.4
狗	雄性	0.5	6.7	1.4	7.8	0.21	1.2
猴	雄性	2	2.1	0.5	36.6	0.24	2.7

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積。

[a] 經由經口胃管灌食在0.5%或1%甲基纖維素中投與CX-8998。

[b] 結果表示為2隻動物之平均值。

來源：研究PK001。

【0355】

4.3.3毒物動力學

4.3.3.1 大鼠

4.3.3.1.1 雌性大鼠中之劑量範圍發現研究

在探索性7天劑量範圍發現毒理學研究中經由經口胃管灌食以10、100或500 mg/kg/天之劑量投與雌性大鼠(研究06-2515；章節4.4.3.1.1)。在雌性大鼠中，於CX-8998中之暴露在10至500 mg/kg/天之範圍內不與劑量成比例(表5)。

表5：7天經口劑量範圍發現毒理學研究中雌性大鼠中之CX-8998的關鍵毒物動力學參數

參數[a]	CX-8998劑量[b]		
	10 mg/kg/天	100 mg/kg/天	500 mg/kg/天
AUC_{24} (μM•hr)	20.7 (7.2)	94.6 (27.3)	219(98)
C_{max} (μM)	5.20 (1.95)	14.7 (8.0)	24.0 (9.7)
T_{max} (hr)	3.4 (1.3)	3.6 (0.9)	4.8 (1.8)

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 值表示為平均值(SD)。

[b] CX-8998經由經口胃管灌食投與7天

來源：研究06-2515。

【0356】

4.3.3.1.2 雄性及雌性大鼠中之4週經口毒性研究

在4週毒理學研究中經由經口胃管灌食向雄性及雌性大鼠投與30、300或2000 mg/kg/天之CX-8998 (研究06-1088；章節4.4.3.1.2)。雌性大鼠中之暴露比雄性大鼠中大(表6)。在雄性或雌性大鼠中，在30至2000 mg/kg/天CX-8998之劑量範圍內未觀察到呈劑量比例。

表6：4週經口毒理學研究中雄性及雌性大鼠中CX-8998之關鍵毒物動力學參數

參數[a]	性別	CX-8998劑量[b]		
		30 mg/kg/天	300 mg/kg/天	2000 mg/kg/天
AUC_{24} (μM•hr)	雄性	35.1 (1.69)	333 (39.1)	467 (65.1)
	雌性	43.6 (2.82)	438 (5.83)	610 (70.9)
C_{max} (μM)	雄性	13.2 (1.55)	26.1 (2.50)	28.9 (2.21)
	雌性	21.6 (3.71)	28.3 (5.16)	33.5 (1.79)
T_{max} (hr)	雄性	0.5	2.0	2.0
	雌性	0.5	8.0	8.0

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 值表示為平均值(SD)或中值(T_{max})；值代表第28天之數據。

[b] CX-8998經由經口胃管灌食投與28天。

來源：研究06-1088。

【0357】

4.3.3.1.3 雄性及雌性大鼠中之90天經口毒性研究

在90天毒理學研究中經由經口胃管灌食向雄性及雌性大鼠投與5、15、100或300 mg/kg/天之CX-8998 (研究20131957；章節4.4.3.1.4)。雌性大鼠中之暴露比雄性大鼠中大(表7)。

表7：90天經口毒理學研究中雄性及雌性大鼠中CX-8998之關鍵毒物動力學參數

參數[a]	性別	CX-8998劑量[b]			
		5 mg/kg/天	15 mg/kg/天	100 mg/kg/天	300 mg/kg/天
AUC_{24} (μM•hr)	雄性	3.85	12.1	170	261
	雌性	5.41	26.6	554	566
C_{max} (μM)	雄性	1.41	5.41	29.1	22.5
	雌性	2.90	6.40	41.0	52.9
T_{max} (hr)	雄性	1	1	2	1
	雌性	1	1	2	1
t½ (hr)	雄性	NC	2.87	3.72	5.68
	雌性	1.60	NC	9.25	5.28

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；NC = 未計算；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間；t½ = 終末半衰期。

[a] 值表示為平均值或中值(T_{max})；值代表第90天之數據。

[b] CX-8998經由經口胃管灌食投與90天。

來源：研究20131957。

在所有劑量值中，雄性大鼠在第1天之CX-8998及其代謝物之平均AUC值始終高於第45或90天之各別值。相反，在第90天，除300 mg/kg/天之最高劑量外，在所有劑量值下，雌性大鼠中CX-8998及代謝物之含量最高。

M01、M02、M03及M04皆係大鼠中之重要CX-8998代謝物，相對於CX-8898之血漿暴露，觀察到之血漿暴露為10%或大於10% (表8)。兩個性別在第90天之血漿AUC值自最高至最低為CX-8998、之後為M02、之後為M01、之後為M03、之後為M04。

表8： 90天經口毒理學研究中雄性及雌性大鼠中於CX-8998代謝物M01、M02、M03及M04中之暴露的匯總

劑量 (mg/kg)	性別	AUC_{24} (μM•hr)[a]				AUC_{24}之比率[b]			
		M01	M02	M03	M04	M01/CX-8998	M02/CX-8998	M03/CX-8998	M04/CX-8998
5	雄性	4.33	12.0	23.9	1.32	1.1	3.1	6.2	0.34
	雌性	5.02	16.7	9.85	3.19	0.93	3.1	1.8	0.59
15	雄性	11.3	26.1	34.9	2.47	0.93	2.3	2.9	0.20
	雌性	20.3	54.8	19.7	8.04	0.76	2.1	0.74	0.30
100	雄性	85.9	186	181	15.5	0.51	1.1	1.1	0.09
	雌性	231	567	159	61.9	0.42	1.0	0.29	0.11
300	雄性	125	258	213	19.4	0.48	0.99	0.82	0.07
	雌性	234	511	169	55.3	0.41	0.90	0.30	0.10

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積。

[a] 值表示為平均值且代表第90天之數據。

[b] 自表7中每一性別之CX-8998 AUC_{24}值計算的比率。

來源：研究20131957。

【0358】

4.3.3.2 狗

4.3.3.2.1 Beagle犬中之劑量範圍發現研究

在10天之探索性劑量範圍發現毒理學研究中，向1隻雄性及1隻雌性Beagle犬投與3、30及300 mg/kg之遞增經口劑量之CX-8998(研究06-1055；章節4.4.3.2.1)。每個劑量投與3天，各劑量之間無清除期。雌性狗中之暴露通常大於雄性狗(表9)。在雄性或雌性狗中，暴露在3至300 mg/kg/天之範圍內不與劑量成比例。

表9：10天經口毒理學研究中雄性及雌性狗中CX-8998之關鍵毒物動力學參數

參數	性別[a]	CX-8998劑量[b]		
		3 mg/kg/天(第3天)	30 mg/kg/天(第6天)	300 mg/kg/天(第9天)
AUC_{24} (μM•hr)	雄性	62.5	707.7	1808
	雌性	52.3	932.7	2078
C_{max} (μM)	雄性	8.4	73.5	253
	雌性	5.9	58.5	158
T_{max} (hr)	雄性	1.0	2.0	4.0
	雌性	1.0	4.0	4.0

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] N = 每一性別為1個。

[b] 經由經口胃管灌食各自投與3、30及300 mg/kg之遞增經口劑量之

CX-8998，持續3天。報告之值係每一劑量值投與之最後一天(即，對於3、30及300 mg/kg劑量分別為第3天、第6天及第9天)之值。

來源：研究06-1055。

【0359】

4.3.3.2.2 Beagle犬中之4週經口毒理學研究

在4週毒理學研究中經由經口胃管灌食向雄性及雌性Beagle犬投與2、20或800 mg/kg/天之CX-8998(研究06-1087；章節4.4.3.2.2)。在雄性或雌性狗中，在第1天或第28天在2至800 mg/kg/天CX-8998之劑量範圍內未觀察到劑量比例。

表10：4週經口毒理學研究中雄性及雌性狗中CX-8998之關鍵毒物動力學參數

參數[a]	性別	CX-8998劑量[b]					
		2 mg/kg/天		20 mg/kg/天		800 mg/kg/天	
		第1天	第28天	第1天	第28天	第1天	第28天
AUC_{24} (μM•hr)	雄性	48.2 (16.7)	50.4 (4.22)	425 (41.8)	350 (31.7)	1910 (208)	747 (236)
	雌性	40.8 (8.81)	42.7 (7.06)	510 (62.5)	372 (66.5)	1650 (373)	890 (ID)
C_{max} (μM)	雄性	13.4 (8.09)	7.12 (0.94)	49.4 (11.0)	38.0 (3.99)	91.6 (10.1)	43.6 (8.52)
	雌性	5.98 (0.429)	6.42 (0.913)	49.7 (1.00)	39.8 (2.25)	105 (19.3)	59.1 (ID)
T_{max} (hr)	雄性	1.0 (0.5)	0.67 (0.17)	1.0 (0.0)	1.2 (0.44)	6.7 (1.3)	2.8 (1.2)
	雌性	0.5 (0.0)	0.83 (0.17)	1.3 (0.33)	1.3 (0.33)	12 (6.1)	2.6 (ID)

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；

C_{max} = 最大血漿藥物濃度；ID = 數據不足；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 值表示為平均值(SEM)。

[b] CX-8998經由經口胃管灌食投與28天。

來源：研究06-1087。

4.3.3.2.3 Beagle犬中之90天經口毒理學研究

在90天毒理學研究中經由經口胃管灌食向雄性及雌性狗投與10、30或300/100 mg/kg/天之CX-8998 (研究20131958；章節4.4.3.2.3)。第90天之C_{max}及AUC之平均值通常隨劑量增加而增加，在最高劑量值下，在雄性狗中比在雌性狗中觀察到更大暴露(表11)。

表11：90天經口毒理學研究中雄性及雌性狗中CX-8998之關鍵毒物動力學參數

參數[a]	性別	CX-8998劑量[b]		
		10 mg/kg/天	30 mg/kg/天	100/300 mg/kg/天
AUC_{24} (μM•hr)	雄性	191	335	1570
	雌性	163	363	520
C_{max} (μM)	雄性	24.8	39.4	206
	雌性	23.6	43.4	59.5
T_{max} (hr)	雄性	1.50	1.17	5.33
	雌性	1.50	1.67	1.33

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 值表示為平均值或中值(T_{max})；值代表第90天之數據。

[b] CX-8998經由經口胃管灌食投與90天。

來源：研究20131958。

CX-8998及代謝物(M01、M02、M03及M04)之AUC_{24}值在各研究天中在10及30 mg/kg/天下在雄性與雌性Beagle犬之間始終相當(表12)。然而，於100 mg/kg/天劑量值下，CX-8998及代謝物(M01、M02、M03及M04)在第90天之AUC_{24}值在雄性Beagle犬中比在雌性Beagle犬高3至5倍。

表12：90天經口毒理學研究中雄性及雌性狗中CX-8998代謝物M01、M02、M03及M04之關鍵毒物動力學參數

劑量 (mg/kg)	性別	AUC_{24} (μM•hr)[a]				AUC_{24}之比率[b]			
		M01	M02	M03	M04	M01/CX-8998	M02/CX-8998	M03/CX-8998	M04/CX-8998
10	雄性	54.9	149	10.5	3.37	0.29	0.78	0.055	0.018
	雌性	38.6	103	8.4	2.19	0.24	0.63	0.051	0.013
30	雄性	121	213	12.3	2.25	0.36	0.64	0.037	0.007
	雌性	103	209	15.4	3.75	0.28	0.58	0.042	0.010
300/100	雄性	1770	1800	79.6	33.9	1.13	1.15	0.051	0.022
	雌性	431	339	17.2	8.10	0.83	0.65	0.033	0.016

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積。

[a] 值表示為平均值且代表第90天之數據。

[b] 自表11中每一性別之CX-8998 AUC_{24}值計算之比率。

來源：研究20131958。

【0360】

4.3.4 分布

穩態下之平均分布體積(Vd_{ss})在大鼠(1.3 L/kg)、狗(0.8 L/kg)及猴(0.9 L/kg)類似(研究PK001)。

CX-8998顯示在大鼠、狗、猴及人類血漿中分別約99.2%、99.7%、98.8%及99.6%之活體外血漿蛋白質結合及分別0.6:0.7之血液對血漿分配

比(研究PK003)。M01代謝物顯示在大鼠、狗、猴及人類血漿中分別99.6%、99.7%、99.6%及>99.9%之活體外血漿蛋白質結合。M02代謝物之蛋白質結合少得多，在大鼠、狗、猴及人類血漿中分別顯示71%、82%、83%及86%之值。值得注意的是，CX-8998 (包括代謝物M01及M02)在人類血漿中之血漿蛋白結合要比在大鼠血漿中高。CX-8998顯示極少至不顯示活體外(大鼠及人類)及活體內(大鼠)之不可逆蛋白質結合。

CX-8998容易分布至大鼠之腦及狗之腦及腦脊液(CSF)。在雄性大鼠中執行探索性研究，以確定在經口投與25 mg/kg於1%甲基纖維素中及於90% PEG 400中之CX-8998後2小時，CX-8998及其代謝物之腦滲透(研究PK001)。CX-8998在腦中之暴露約為在血漿中之暴露之50%(表13)。M01代謝物之峰值血漿濃度與母體之峰值血漿濃度相當，而M02/M04代謝物之峰值血漿濃度較低，且M03代謝物之峰值血漿濃度高於母體之峰值血漿濃度。M01及M02/04代謝物之腦對血漿比率比CX-8998稍低，而M03代謝物之腦對血漿比率比CX-8998低約50倍。

表13：在經口投與25 mg/kg之CX-8998後2小時雄性大鼠中CX-8998及代謝物之血漿及腦濃度

化合物	媒劑	濃度(μM)[a]		腦:血漿比率
		血漿	腦	
CX-8998	1%甲基纖維素	6.3	3.1	0.49
	90% PEG 400	3.3	1.8	0.54
M01	1%甲基纖維素	6.9	1.9	0.27
	90% PEG 400	5.5	1.5	0.27
M02/M04[b]	1%甲基纖維素	2.1	0.6	0.29
	90% PEG 400	1.1	0.4	0.36
M03	1%甲基纖維素	10.1	0.1	0.01
	90% PEG 400	12.2	0.1	0.01

PEG = 聚乙二醇。

[a] N = 每組2隻大鼠；值表示量測結果之平均值。

[b] 一起層析量化M02及M04。

來源：研究PK001附錄。

在探索性劑量範圍發現毒性研究中，向1隻雄性及1隻雌性Beagle犬投與3、30及300 mg/kg之遞增經口劑量之CX-8998(研究06-1055)。每個劑量投與3天，各劑量之間無清除期。在第10天投與最後之300 mg/kg劑量後約24小時，將動物處死，收集腦及CSF樣品，並測定CX-8998、M01及M02/M04之濃度。於CX-8998、M01及M02/M04中之中樞神經系統(CNS)暴露在雌性狗中通常比在雄性狗中大(表14)。CX-8998之腦對血漿比率在雄性狗與雌性狗之間相當；然而，代謝物之比率却有所不同，雌性狗之比率高於雄性狗。CX-8998及M01之CSF對血漿比率通常與其在狗血漿中之低游離分數(0.3%)一致。M02之CSF對血漿比率在兩隻狗之間變化更大，但總體上比CX-8998或M01更大，且與此代謝物在狗血漿中之更大游離分數(18%)一致。

表14：經口投與300 mg/kg CX-8998後24小時雄性及雌性Beagle犬中CX-8998及其代謝物之腦及腦脊髓液濃度(血漿比率)

組織濃度(μM)	CX-8998[a]		M01[a]		M02/M04[a,b]	
	雄性(N=1)	雌性(N=1)	雄性(N=1)	雌性(N=1)	雄性(N=1	雌性(N=1)
腦-額皮質	0.337(0.039)	3.20 (0.056)	0.190(0.012)	0.696(0.059)	0.36 (0.015)	2.26 (0.086)
腦- 丘腦	0.29 (0.034)	3.37 (0.059)	0.208(0.013)	0.772(0.066)	0.402(0.016)	2.52 (0.096)
CSF	0.144(0.017)	0.602(0.011)	0.149(0.009)	0.112(0.010)	1.055(0.043)	5.47 (0.208)

CSF = 腦脊髓液。

[a] 括號中之值係腦或CSF對血漿之濃度比率。

[b] 一起層析量化M02及M04。

來源：研究PK001附錄。

【0361】

4.3.5 代謝

CX-8998之代謝已在來自大鼠、狗、猴及人類組織之彙集之肝微粒體製劑以及新鮮分離或低溫保存之肝細胞中以及利用CYP酶(包括CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4及CYP3A5)進行活體外評估(研究PK003)。CX-8998之代謝主要由CYP3A及CYP2C酶家族介導，以形成4種主要產物(M01、M02、M03及M04)。代謝主要經由異丙基部分上之羥基化從而產生三級醇(M02)、一級醇醇(M04)，以及異丙基部分之脂肪族去氫化(M01)。2種醇(M02及M04)之進一步氧化導致形成其各別二氧化代謝物，以及M04之羧酸衍生物(命名為M03)。在大鼠肝微粒體中，M02及M04之形成廣泛(M02 > M04)；然而，自來自狗、猴或人類組織之製劑中，M04(以及隨後之M03)之形成並不明顯。在人類、猴及狗肝細胞製劑中檢測到氧化代謝物之葡萄糖醛酸苷結合物。

CX-8998在大鼠及狗中廣泛地活體內代謝，且使用驗證之5合1生物分析可以顯著含量檢測到所有4種代謝物。在1期臨床研究中，已在人類中以顯著含量量測到M01及M02二者。研究CX-8998-CLN2-001 (T-CALM；章節5.4.2.1)中自患有自發性震顫之患者收集之藥物動力學樣品的初步未核定數據確認該等發現且展現，M03及M04之含量在人類中不顯著。與其

各別預期人類臨床自由暴露相比，CX-8998之所有4種代謝物在非臨床毒理學物種中由寬暴露界限涵蓋。

在測試之重組CYP中，CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、CYP2C19及CYP2D6有效地催化M01及M02之形成。然而，CYP3A5、CYP2C19及CYP2D6在人類肝微粒體中之豐度(2%-5%)較對於主要貢獻者CYP3A4(約30%)及CYP2C9 (約20%)較低。M01及M02二者對於CYP2C9反應皆顯示較低K_M *值(約3 μM)，表明在低受質濃度下CYP2C9之貢獻比CYP3A4更顯著；與M02相比，M01之此觀察結果更為明顯(研究PK003)。CYP3A家族之貢獻藉由抗人類CYP3A抗體對M01及M02之反應之顯著抑制(在1 μM CX-8998下>80%)進一步得以證實。抗人類CYP3A及CYP2C抗體之組合幾乎完全抑制代謝(在10 μM CX-8998下>90%)。因此，CYP3A4及CYP2C9係負責人類中CX-8998之氧化代謝的主要酶。

* K_M (米氏常數(Michaelis constant))係反應速率為半數最大值之受質濃度。

CX-8998及M01在利用人類、猴及大鼠P-醣蛋白之雙向運輸分析中未顯示作為受質或抑制劑之任何活性，而M02在大鼠及猴分析中顯示增加之流出量(研究PK003)。CX-8998並非抗乳癌蛋白質(BCRP)分析之受質，但CX-8998及M01二者在高濃度(30 μM)下均抑制57%之運輸。在濃度高達30 μM時，M02不會抑制BCRP介導之運輸。儘管此研究並不排除將M01及M02作為BCRP之受質，但此系統中該等代謝物之運輸最可能受限(研究2266N-1703)。

【0362】

4.3.6 排泄

CX-8998在血漿及恒河猴中之血漿清除率相對較高(分別為29 mL/min/kg及16 mL/min/kg；表3)，但在狗中較低(1.5 mL/min/kg)，其中相應地半衰期相對於狗(7.3小時)在大鼠及猴(分別為0.8小時及1.3小時)中較短。

在將經^{14}C標記之CX-8998 (20 mg/kg)經口投與大鼠後，在大鼠尿液及膽汁樣品中回收到大部分放射性(分別為43%及46%)，其中約5%之放射性留在糞便中(研究PK003)。小於1%之總劑量作為未改變之藥物排泄於糞便中，表明廣泛代謝。72小時後標記之回收率幾乎完全(約96%)，表明良好經口吸收。所有排泄物中之放射性迅速下降，其中大多數(>85%之總回收放射性)之劑量在第一天即排泄出。經口投與後，大鼠血漿中之主要循環組分包括M01、M02、M03及M04，其中該等代謝物之其他代謝產物代表次要組分。M02之二氧化代謝物主要經由尿排泄而清除，而M03及其相應葡萄糖醛酸苷作為膽汁及尿液中之主要組分排泄出。

【0363】

4.3.7 藥物代謝動力學藥物相互作用

CX-8998主要藉由CYP酶CYP3A4及CYP2C在人類肝微粒體中代謝，以形成4種主要產物M01、M02、M03及M04。CX-8998、M01及M02並非人類肝微粒體中CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6之強效抑制劑(IC_{50} > 20 μM)(Merck非臨床報告PK003及2266N-1702)。CX-8998、M01及M02對CYP3A4或CYP2B6之時間依賴性抑制並不顯著。CX-8998及代謝物M01及M02顯示誘導CYP3A4 mRNA或活性之低潛能，其中在原代人類肝細胞中於10 μM下為對照效應之≤10%。一致地，CX-8998、M01及M02對人類孕烷X受體(PXR)之活化分

別適中，其中在10 μM下為對照效應之≤34%。此外，CX-8998、M01及M02並未顯著活化大鼠及猴PXR(於10 μM下分別為對照之4%-6%及6%-22%)。因此，CX-8998顯示誘導人類CYP3A4之低潛能。CYP2B6 mRNA之產生係由人類肝細胞中30 μM之CX-8998 (在3個供體中為3.8至8.6倍)誘導；M01及M02亦係輕度至中度誘導物(研究2266N-1701)。

【0364】

4.4 毒理學

4.4.1 利用CX-8998執行之毒理學研究

CX-8998之毒理學已在一系列非臨床研究中得以表徵，該等研究包括在大鼠及狗中持續時間高達90天之關鍵重複劑量毒理學研究以及活體外及活體內遺傳毒理學研究。在大鼠中28天關鍵雌性生育力研究以及大鼠及兔中初步胚胎-胎兒發育研究中獲得關於生殖及發育毒理學之資訊。表15中匯總CX-8998之重複劑量毒理學研究。

表15：CX-8998之非臨床重複劑量研究

物種	研究類型	順從性	設計	發現	來源
	7天探索性毒性	非GLP	0、10、100或500 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食7天	NOEL，500 mg/kg/天。未觀察到指示劑量限制性毒性之發現。	06-2515
	具有FOB之4週毒性	GLP	0、30、300或2000 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食4週	NOAEL，30 mg/kg。在雌性生殖器官中觀察到可逆變化，指示動情間期延長；亦觀察到非有利FOB變化。	06-1088
Sprague-Dawley大鼠	4週研究性雌性組織學	GLP	0、10或1000 mg/kg/天QD達4週，藉由經口胃管灌食，8週恢復	NOEL，對於雌性生殖器官變化為10 mg/kg/天。在1000 mg/kg/天下變化可逆，	07-0034
	90天毒性，4週恢復	GLP	0、5、15、100或300 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食	NOAEL，在兩個性別中300 mg/kg/天。	20131957(經稽核結果)
	雌性生育力研究	GLP	0、10、30、100或1000 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食	NOEL，對於雌性大鼠生育力參數為>1000 mg/kg/天。NOEL，對於一般毒性參數為100 mg/kg/天。	08-7370
	探索性經口發育性毒理學	非GLP	在GD 6至GD 20，0、10、30、100、300或1000 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食	在>30 mg/kg/天下觀察到母源毒性且在1000 mg/kg/天下過量。在>100 mg/kg/天下觀察到發育性毒性。	07-7175

物種	研究類型	順從性	設計	發現	來源
	骨髓中之微核誘導	GLP	0、30、300或2000 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食4週	在研究06-1088中收集之骨髓中在高達2000 mg/kg/天下為陰性	06-8923
Beagle犬	10天, 探索性劑量-範圍發現 毒理學	非GLP	0、3、30及300 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食；遞增劑量持續3天，無清除期	在任何劑量下皆未觀察到與治療有關之發現。	06-1055
	4週 毒性	GLP	0、20或800 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食4週	NOEL。20 mg/kg/天。在800 mg/kg/天下觀察到劑量限制性毒性(死亡率，身體體徵)	06-1087
	90天毒性，4週恢復	GLP	0、10、30或300/100 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食90天	NOAEL，在兩個性別中30 mg/kg/天。在300 mg/kg/天下觀察到過量體重損失及差的狀況；在第43天劑量減少至100 mg/kg/天且之後改善。	20131958(經稽核結果)
Dutch Belted兔	探索性母源及發育性毒性	非GLP	在GD 7至GD 20為0、30、100、300或1000 mg/kg/天，藉由經口胃管灌食。	在>30 mg/kg/天下觀察到母源毒性且在1000 mg/kg/天下過量。在30、100或300 mg/kg/天下未觀察到發育性毒性之證據。	07-7185

FOB = 功能觀察組合；GD = 妊娠天；GLP = 良好實驗室實踐；NOAEL = 無觀察到之不良效應水準；NOEL = 無觀察到之效應水準；QD = 每日一次。

【0365】

4.4.2單一劑量研究

4.4.2.1　狗

1隻雄性及1隻雌性狗中之單一劑量(800 mg/kg，藉由經口胃管灌食)探索性毒物動力學研究(研究06-1092)未顯示死亡率或治療有關之體徵；然而，雄性狗在投藥後1小時內經歷嘔吐。於CX-8998中之暴露(AUC_{24})在雌性狗中比在雄性狗中高(3341 μM•hr對1325 μM•hr)。CX-8998之T_{max}在雄性狗中發生之時間比在雌性狗中發生之時間晚(24小時對8小時)，但此可能由在投藥後立即發作嘔吐影響。兩隻狗之M01及M02之T_{max}為8小時；雌性狗中M03之T_{max}為8小時且在雄性狗中為24小時。

【0366】

4.4.2.2　兔

在未懷孕之Dutch Belted兔中實施探索性單一劑量毒物動力學研究(研究08-7027)。將10隻雌性兔分配為3組，每組3隻動物，且以劑量遞增方案投與3、30、100、300或1000 mg/kg之單一劑量之CX-8998。所有兔皆存活直至研究終止而無臨床體徵。對於3、30、100、300及1000 mg/kg劑量，平均CX-8998暴露量(AUC_{24})分別為0.75、6.65、13.4、74.0及119 μM•h。平均C_{max}值分別為0.18、1.0、1.45、3.87及6.47 μM。

【0367】

4.4.3重複劑量研究

4.4.3.1　大鼠

4.4.3.1.1　雌性大鼠中之劑量範圍發現研究

在7天探索性劑量範圍發現研究(研究06-2515)中，經由經口胃管灌食

向雌性大鼠投與10、100或500 mg/kg/天。在死亡率、身體體徵、食物消耗、體重、血清生物化學(第8天)、器官重量、肉眼可見或組織形態學檢查中未觀察到與治療有關之發現。在高達500 mg/kg /天之劑量下，未觀察到指示劑量限制性毒性之治療有關之發現。

【0368】

4.4.3.1.2 雄性及雌性大鼠中之4週經口毒理學研究

在4週毒理學研究(研究06-1088)中，經由經口胃管灌食向雄性及雌性大鼠投與0 (媒劑)、30、300或2000 mg/kg/天之CX-8998。亦在第1天使用測試之FOB在雌性大鼠中評估神經行為功能。

在所有劑量下均觀察到與治療有關之發現，且包括在≥30 mg/kg/天之劑量下尿池之數量及脚張開度增加、體溫及直立次數降低及出現異常步態，以及在300及2000 mg/kg/天劑量值下熱板潛伏期增加、低張症、異常接近反應及姿勢、異常呼吸音且缺乏耳廓反應。基於低發病率、最小嚴重程度及此劑量下之反應類型，FOB (包括尿池之數量及脚張開度增加、體溫及直立次數降低以及異常步態)之LOEL為30 mg/kg/天(對於雌性大鼠，血漿AUC_{24}/C_{max}值為43 μM•hr/21 μM)。

研究期間之所有其他臨死前發現僅在高劑量(2000 mg/kg/天)下才能觀察到，且包括死亡率、身體體徵(主要可聽見之呼吸音但呼吸加重、腹部脹大、活動減少及摸起來發涼、體重損失(間歇)/平均體重增加減少(雄性)、食物消耗減少以及血液學、血清生物化學及尿液分析發現異常。僅在高劑量下才能觀察到肉眼可見的死後發現(肝大小增加及前列腺及精囊大小減小)。雌性中在所有劑量下及雄性中在中劑量及高劑量下器官重量皆發生變化，且構成卵巢(所有劑量)、前列腺(300及2000 mg/kg/天)及垂

體(兩個性別，300及2000 mg/kg/天)重量減小，以及肝(兩個性別皆為2000 mg/kg/天)及甲狀腺(雄性為2000 mg/kg/天)重量增加。

雌性中在所有劑量下及雄性中在中劑量及高劑量下觀察到組織學發現；該等發現包括腎小管上皮變性(兩個性別皆為2000 mg/kg/天)、肝及甲狀腺肥大(雄性為300 mg/kg/天且兩個性別為2000 mg/kg/天)、鼻及鼻咽發炎(兩個性別為2000 mg/kg/天)、胃細胞浸潤及潰瘍(雄性或雌性為2000 mg/kg/天)、前列腺低分泌(300及2000 mg/kg/天)、精囊低分泌(2000 mg/kg/天)及子宮大小變小、陰道上皮變薄及卵巢黃體減少(雌性中所有劑量)。針對泌乳素激素對對照及2000 mg/kg/天劑量組中雌性大鼠之垂體進行染色(免疫組織化學)，而在2000 mg/kg/天組中之雌性中染色減少。

高劑量組中動物之死亡原因係由於鼻咽發炎(由於投藥調配物之pH及投藥期間之反流)。在2000 mg/kg/天劑量值(合併性別之雌性大鼠的血漿AUC_{24}/C_{max}值，546 μM•hr/30.2 μM)下存在劑量限制性毒性的明顯證據，如由死亡率、顯著的身體體徵及鼻咽中明顯發炎之組織學變化、以及腎中上皮小管變性所證明。

在測試之最低劑量(30 mg/kg/天；雄性之血漿AUC_{24}/C_{max}值，35 μM•hr/13 μM)下血漿暴露下雄性大鼠中之發現限於FOB效應，該等效應可逆且可在診療所中進行監測；在此暴露下在雄性中未觀察到肉眼可見的病理學、器官重量或組織學發現。雄性之NOAEL為30 mg/kg/天且雌性之NOAEL為<30 mg/kg/天(基於卵巢重量及黃體減小，在隨後之研究中顯示為可逆)。兩個性別中之NOEL皆為<30 mg/kg/天。

【0369】

4.4.3.1.3 雌性大鼠中之4週經口毒理學研究，8週恢復期

在雌性大鼠中實施具有8週恢復期之4週經口毒理學研究以確定於10 mg/kg/天下對於雌性生殖器官毒性是否存在NOEL；於1000 mg/kg/天下雌性生殖器官毒性之潛在可逆性；及CX-8998及其2種代謝物(M01及M02)之毒物動力學特性(研究07-0034)。經由經口胃管灌食向大鼠投與0(媒劑)、10或1000 mg/kg/天之CX-8998，持續4週。

所有大鼠存活至排定的終止。僅在1000 mg/kg/天之劑量下發現與治療有關之臨死前發現，且包括身體體徵(主要可聽見之呼吸音及流涎但呼吸加重、喘息、尿液染色、活動減少、皮膚碰撞減少、摸起來發涼及外觀邋遢)、體重增加減少(相對於併行之對照組減少約10%)及食物消耗。在恢復階段期間，所有與治療相關之臨死前發現皆消退，指示可逆性。

死後發現限於1000 mg/kg/天劑量組。在臨時驗屍時，在100 mg/kg/天劑量值下分別在6及9隻大鼠中存在以下肉眼可見的發現：較低之卵巢及子宮大小；較低之器官重量(相對於併行對照組，卵巢重量相對於腦重量減少38%；相對於併行對照組，垂體重量相對於腦重量減少40%)；及組織形態學發現(在8隻大鼠中卵巢黃體較少且有時較小及子宮大小較小；及在7隻大鼠中特徵在於黏膜上皮厚度變薄之陰道的黏膜厚度減小，有時黏液化)。在最終(恢復)驗屍時，在此劑量值下在生殖器官中無肉眼可見的或組織形態學發現，展現在該等組織中恢復，且垂體重量存在恢復之趨勢(最終驗屍時相對於併行對照組，垂體重量相對於腦重量僅減少14%)。

可歸因於CX-8998之死後變化及雌性生殖組織變化(卵巢、子宮及陰道)之NOEL為10 mg/kg/天。在8週恢復期內展現1000 mg/kg/天劑量值下雌性生殖組織變化之可逆性。對於CX-8998、M01及M02，NOEL (10

mg/kg/天)下之平均AUC_{24}值分別為13.1、8.11及31.7 μM•h分別，且對於CX-8998、M01及M02，NOEL下之平均C_{max}值分別為5.91、2.66及5.40 μM。在NOEL下對於大鼠中之生殖效應，與在禁食條件下每日兩次(BID) 8 mg劑量下之估計人類穩態暴露相比，CX-8998、M01及M02之安全界限為2倍或更大。在模擬「進食」投藥條件(其中C_{max}降低45%)下，對於10 mg BID劑量下之CX-8998 (母體藥物)存在2倍或更大之安全界限。

【0370】

4.4.3.1.4 雄性及雌性大鼠中之90天經口毒理學研究，具有30天恢復期

在雄性及雌性大鼠中實施90天經口毒理學研究，恢復期為30天(對於主要研究，每一性別n=10；對於恢復期，每一性別n=5)，以確定CX-8998及4種代謝物(M01、M02、M03及M04)之毒性及毒物動力學(參見章節4.3.3.1.3)(研究20131957)。藉由經口胃管灌食向大鼠投與0 (媒劑)、5、15、100或300 mg/kg/天之CX-8998，持續至少90天。評估以下各項：臨床體徵、體重、體重增加、食物消耗、眼科、臨床病理學參數(血液學、凝血、臨床化學及尿液分析)、毒物動力學參數、肉眼可見的驗屍發現、器官重量及組織病理學檢查。

在該研究中未觀察到與檢品有關之死亡率。在雄性及雌性動物中自第1天至第9天在≥100 mg/kg/天下注意到與CX-8998有關之瞬時活性降低。在雄性中在300 mg/kg/天下注意到與CX-8998有關之體重增加減少，並導致第90天之絕對平均體重比對照低4%。亦注意到與相關食物消耗減少高達19%。在給藥期結束(第90天)時，相對於對照，在300 mg/kg/天劑量組之雄性中，注意到CX-8998有關之血清甘油三酯含量減少46%；較低之血

清甘油三酯含量與觀察到之食物消耗減少相關。截至30天無劑量期結束，注意到體重增加、食物消耗及血清甘油三酯含量恢復。該等變化不被認為係不利的。在此研究期間，眼科檢查、血液學參數、凝血參數或尿液分析數據無與CX-8998有關之變化。無與CX-8998有關之肉眼可見的觀察、絕對或相對器官重量變化或在主要或恢復終止時觀察到之顯微發現。

總之，雄性及雌性大鼠在高達300 mg/kg/天之劑量下充分耐受藉由每日一次經口胃管灌食投與CX-8998達最少90天。未觀察到與CX-8998有關之死亡率或任何全身性毒性之證據，且未鑑別靶器官。在研究之第1至9天期間而非在第9天之後，在100及300 mg/kg/天下在動物中活動暫時性減少明顯。在投藥期結束時，300 mg/kg/天劑量組中之雄性中觀察到體重增加(4%)及食物消耗(19%)之非不利減少，其伴隨血清甘油三酯含量減少(46%)，但在30天恢復期後注意到該等效應逆轉。該等效應沒有伴隨肉眼可見的病理學或組織學變化，且未被認為係不利的。基於該等結果，雄性及雌性大鼠中之NOAEL經測定為300 mg/kg/天。在300 mg/kg/天下，在第90天，雄性及雌性大鼠中之平均CX-8998 C_{max}分別為22500 nM及52900 nM，且在第90天，雄性及雌性大鼠中之平均CX-8998 AUC_{24}分別為261000 nM•hr及566000 nM•hr。

【0371】

4.4.3.2 狗

4.4.3.2.1 Beagle犬中之劑量範圍發現研究

在10天之探索性劑量範圍發現毒理學研究中，向1隻雄性及1隻雌性Beagle犬投與3、30及300 mg/kg之遞增經口劑量之CX-8998(研究06-1055)。每一劑量投與3天，各劑量之間無清除期。在第10天投與最後之

300 mg/kg劑量後約24小時，將動物處死，並測定血漿、腦(額葉皮革及丘腦)及CSF中CX-8998、M01及M02/M04之濃度。在任何劑量下皆未觀察到與治療有關之發現。CX-8998及M02/M04(在生物分析性分析中共溶析)之濃度在血漿中比在額葉皮革、丘腦或CSF中大(示於表14中)。

【0372】

4.4.3.2.2 Beagle犬中之4週經口毒理學研究

在4週毒理學研究中經由經口胃管灌食向雄性及雌性Beagle犬投與0(媒劑)、2、20或800 mg/kg/天之CX-8998 (研究 06-1087)。

僅在800 mg/kg/天劑量值下觀察到與治療有關之發現，且包括1隻雌性死亡(由於體重損失/身體症狀而較早被處死)及身體症狀(例如，嘔吐、不穩定之步態、發抖、活動減少、流涎、耳朵摸起來發涼)。觀察到平均體重損失，以及血清生物化學及血液學參數之微小變化，該等變化被認為是繼發於身體體徵、壓力及/或體重損失。亦觀察到器官重量差異(較高之肝重量及較低之睪丸及前列腺重量)及組織學發現(肝中肝細胞之嗜酸性球細胞質體、精管上皮變性及睪丸中精子生成較少以及前列腺不成熟)。透射電子顯微鏡揭示，肝細胞中之嗜酸性球體與光滑內質網一致(表明酶誘導)。睪丸/前列腺之發現與800 mg/kg/天劑量組中雄性之體重損失引起的延遲發育一致。

基於死亡率、與神經系統效應一致之身體體徵以及嘔吐繼之以體重減輕，在800 mg/kg/天下(合併性別之平均AUC_{24}/C_{max}值，804 μM•hr/49.8 μM)存在明顯劑量限制性毒性。該研究之NOEL為20 mg/kg/天(合併性別之平均AUC_{24}/C_{max}值，361 μM•hr/38.9 μM)。與大鼠中NOEL下之血漿暴露相比，狗中NOEL下之血漿暴露(AUC_{24})代表在臨床預計之彼等內CX-

8998、M01及M02之更寬的安全界限(分別為30、6及23倍)(即，大鼠係更敏感之物種)。毒物動力學評估揭示，在整個研究過程中在800 mg/kg/天劑量下對代謝之誘導效應(CX-8998濃度降低及M01濃度增加)，與肝顯微發現一致。

【0373】

4.4.3.2.3 Beagle犬中之90天經口毒理學研究，具有30天恢復期

在雄性及雌性Beagle犬中實施90天經口毒理學研究，恢復期為30天(對於主要研究，每一性別n=4；對於恢復期，每一性別n=2)，以確定CX-8998及4種代謝物(M01、M02、M03及M04)之毒性及毒物動力學(參見章節4.3.3.2.3)(研究20131958)。藉由經口胃管灌食向狗投與0 (媒劑)、10、30或300/100 mg/kg/天之CX-8998，持續至少90天。評估以下參數：臨床體徵、體重、體重增加、食物消耗、眼科、心電圖、臨床病理學參數(血液學、凝血、臨床化學及尿液分析)、毒物動力學參數、肉眼可見的驗屍發現、器官重量及組織病理學檢查。

在研究中未觀察到與檢品有關之死亡率；所有動物皆存活至排定的安樂死。與檢品有關之臨床體徵由以下組成：在第1天在雄性中在≥10 mg/kg/天下、在第1天在雌性中在≥30 mg/kg/天下及在第2天在雌性中在300 mg/kg/天下震顫(即，發抖)；在第1天在雄性及雌性中在30 mg/kg/天下及在第1至40天在雄性及雌性中在300 mg/kg/天下活動減少；在第1天在雄性及雌性中在30及300 mg/kg/天下喘息；自第8天至64天在雄性中在10 mg/kg/天下、自第8至15天在雌性中在10 mg/kg/天下及自第1至91天在兩性中在30及300/100 mg/kg/天下流涎；及自大約第21天開始在雄性及雌性中在300 mg/kg/天下外觀瘦弱。

自第1至29天在雄性及雌性中在300 mg/kg/天下發生與檢品有關之體重損失及/或體重增加減少，導致絕對體重比對照中低高達13%及7%。體重變化與研究之第一週期間之平均食物消耗顯著減少(比對照低高達23%)以及個體動物之食慾降低有關，且隨後與外觀瘦弱及身體狀況下降有關，其需要在300 mg/kg/天劑量組中之許多動物中補充飼料。自第43天開始，整個組之CX-8998之劑量自300 mg/kg/天減少至100 mg/kg/天。在300/100 mg/kg/天劑量組之雄性及雌性中，在剩餘投藥階段及/或恢復期期間劑量減少後，注意到體重恢復。

第91天之血液學參數中與檢品有關之變化由以下組成：紅細胞質量(紅血球、血紅素及血容比)及紅細胞分布寬度值在300/100 mg/kg/天劑量組中之雄性中比在對照中低分別28%及11%。一般而言，該等值超出正規化及實際歷史對照範圍，且在30天恢復期後仍保持不變。臨床化學參數之與檢品有關之變化被認為是非不利的，此乃因其通常具有較小幅值且處於或接近正規化歷史對照範圍。除300/100 mg/kg/天劑量組中之雄性中之血清甘油三酯及白蛋白及300/100 mg/kg/天劑量組中之雌性中之血清鉀之外，注意到所有參數皆完全恢復。凝血參數無與檢品有關之變化。

眼科檢查、心電圖、尿液分析數據或肉眼可見的病理學發現皆無與檢品有關之變化。

在300/100 mg/kg/天下在兩性中注意到與檢品有關之較高平均絕對及相對肝重量，其在微觀上與最小之肝細胞肥大相關。肝變化被認為是適應性及非不利的。在30天無藥物時段後，注意到完全恢復。

總之，狗在高達30 mg/kg/天之劑量下充分耐受藉由每日一次經口胃管灌食投與CX-8998達最少90天。未觀察到死亡率。投與300 mg/kg/天之

CX-8998導致體重損失及/或體重增加減少，其與食物消耗減少及外觀瘦弱/身體情況下降有關，其在大多數動物中需要補充飼料。隨後在第43天開始將劑量值減少至100 mg/kg/天，且在其餘研究期間體重、食物消耗及身體狀況得以改善。在300/100 mg/kg/天下注意到適應性及非不利的最小肝細胞肥大，且其與較高之平均絕對及相對肝重量相關。基於該等結果，雄性及雌性狗中CX-8998之NOAEL為30 mg/kg/天。在30 mg/kg/天下，在第90天，雄性及雌性狗中之平均CX-8998 C_{max}分別為39400 nM及43400 nM，且在第90天，雄性及雌性狗中之平均AUC_{24}分別為335000 nM•hr及363000 nM•hr。

【0374】

4.4.4 基因毒性(誘變性)

在執行用以檢測誘變性、DNA鏈斷裂在高達20 pM之劑量下陰性鹼性溶析分析)、染色體改變(在高達130 μM之劑量下陰性)或骨髓中之微核誘導(在高達2000 mg/kg之經口劑量下陰性) (研究06-8055、06-8056、06-8684及06-8923)的分析中，CX-8998既無誘變性(在高達6000 μg/板之劑量下陰性Ames分析)亦無遺傳毒性。

【0375】

4.4.5 生殖毒性

確定之胚胎毒性/畸形學(區段II)研究及出生前/出生後發育(區段III)研究尚未完成。

【0376】

4.4.5.1 對生育力之效應

在同居之前、在同居期間及至第7妊娠日(GD)、在每日經口投與0 (媒

劑)、10、30、100或1000 mg/kg/天之CX-8998 (每個劑量組20至28隻Crl:CD [Spague-Dawley]大鼠)達28天後評估CX-8998對父系(F0)雌性大鼠之生育力的效應(研究07-7370)。在100 mg/kg/天組中在第28天評估CX-8998、M01及M02之毒物動力學特性。在GD 15至GD 17將所有存活動物安樂死；檢查子宮內容物之胚胎/胎兒存活率，且對黃體進行計數。

1000 mg/kg/天組中之6隻雌性由於與檢品有關之體徵及體重損失而被安樂死。在1000 mg/kg/天劑量組中觀察到許多與檢品有關之身體體徵；亦觀察到在交配前及妊娠期間平均母源體重增加與檢品有關地減少、及在交配及妊娠期間平均食物消耗減少。無與檢品有關之生殖毒性的證據。

基於該等發現，大鼠雌性生育力參數之NOEL >1000 mg/kg/天。一般毒性參數之NOEL為100 mg/kg/天

【0377】

4.4.5.2 對早期胚胎-胎兒發育之效應

4.4.5.2.1 大鼠

在大鼠中執行探索性經口毒理學研究，以評估CX-8998之潛在發育毒性，並協助確定之發育毒理學研究中之劑量選擇(研究07-7175)。在GD 6至GD 20經由經口胃管灌食向大鼠投與0 (媒劑)、10、30、100、300或1000 mg/kg/天之CX-8998(每個劑量組10個)。

1000 mg/kg/天劑量組由於過量母源毒性而在GD 13至16終止。在30、100及300 mg/kg/天劑量組中觀察到與治療有關之平均母源體重增加及平均食物消耗之減少。在100及300 mg/kg/天劑量組中觀察到與治療有關之活的胎兒體重下降；在10或30 mg/kg/天劑量組中未觀察到發育毒性。

基於該等發現，在≥30 mg/kg/天之劑量下觀察到母源毒性，且在1000 mg/kg/天之劑量下認為母體毒性是過量的(導致此劑量組之早期終止)。在≥100 mg/kg/天之劑量下觀察到發育毒性(活的胎兒體重下降)。

【0378】

4.4.5.2.2 兔

在兔中執行探索性經口毒理學研究，以評估CX-8998之母源及發育毒性，並協助確定之發育毒性研究中之劑量選擇(研究07-7185)。在GD 7至GD 20經由經口胃管灌食向兔投與0(媒劑)、30、100、300或1000 mg/kg/天之CX-8998 (每個劑量組10個)。將所有存活動物安樂死，且檢查子宮內容物。

發現1000 mg/kg/天劑量組中之一隻動物在GD 11死亡，且1000 mg/kg/天劑量組中之其餘動物由於過多之體重損失及母源毒性在GD 10及GD 11被安樂死。在30及100 mg/kg/天劑量組中自GD 7降至GD 9，觀察到平均母源體重輕微治療有關地下降。在高達300 mg/kg/天之任何劑量值下皆無發育毒性之證據。

基於該等發現，在≥30 mg/kg/天之劑量下觀察到母源毒性，且在1000 mg/kg/天之劑量下認為母體毒性是過量的(導致此劑量組之早期終止)。在30、100或300 mg/kg/天之劑量下未觀察到發育毒性之證據。

【0379】

4.4.6致癌性

尚未執行致癌性研究。

【0380】

4.5 安全性之非臨床評估

毒理學研究中對CX-8998之反應可以合理地分為(1)明顯的毒性、(2)行為效應及(3)激素效應。對於該3個類別，應單獨考慮對人類風險之評估。

【0381】

4.5.1明顯的毒性

CX-8998在大鼠及狗中之非臨床毒理學研究中顯示有利的安全性概況。在非臨床物種中為預期無臨床暴露之>80倍之暴露下出現呈死亡/瀕死形式之直接毒性。大鼠中之瀕死歸因於與投藥調配物之pH及投藥期間之返流有關之鼻咽發炎，此在人類中將不期望發生。在致死劑量下，大鼠中亦出現不良腎及胃病灶。狗中之死亡率與不良臨床體徵相關。該等效應之NOAEL劑量係預期無臨床暴露之至少39倍(大鼠)及約20倍(狗)。

【0382】

4.5.2神經行為效應

動物中與CX-8998治療相關之神經行為變化(FOB效應及臨床體徵)可能與預期之藥理學有關。此屬性係基於以下事實：CX-8998係CNS活性化合物，且該等效應在藥理學活性劑量下出現且在次藥理學活性劑量下不出現。該等效應係可監控的且對臨床發展提出有限風險。

【0383】

4.5.3激素效應

在28天研究中在大鼠中觀察到CX-8998有關之對激素反應器官之效應，但在90天研究中未觀察到。在28天研究中，在所有劑量(30、300及200 mg/kg/天)下觀察到指示延長動情間期II之狀態的雌性生殖器官變化。在8週休藥期後，該等變化完全可逆。在暴露量大於預期臨床自由AUC之

100倍時，效應具有低發生率及嚴重程度，且未轉化為對大鼠之生育力或生殖之效應。相比之下，在隨後之90天研究中在高達300 mg/kg/天之劑量下，雌性大鼠中之激素反應組織中無變化，儘管對生殖器官進行了詳細階段性組織學分析。

28天研究中之激素破壞之機制尚未知，且亦不清楚為什麼在2項研究中觀察到反應差異。可能使動物適應治療之持續時間不斷增加的治療(在28天內6-7個發情週期對90天內18-25個發情週期)。或者，注意到，經口投藥調配物之pH在28天研究中很低，導致在高劑量下重度足以導致死亡之鼻咽發炎及胃潰瘍。因此，可能會發生繼發於疼痛及痛苦之壓力，其引起對激素調節之間接效應(Whirledge, 2010年)。在90天研究中，pH升高至更可耐受之水準，且此可防止壓力及繼發性激素反應。

大鼠中激素反應組織之變化可能反映變化之激素狀態/激素破壞，且因此不可能代表該等靶器官之直接毒性。另外，在雌性生育力研究中在高達1000 mg/kg/天之CX-8998之劑量下，交配、生育力或墊料(litter)參數均無變化，在該研究中，在同居之前、同居期間以及至GD 7投與CX-8998達28天。另外，在臨床試驗中已投與CX-8998之個體中尚未報告與激素破壞有關之不良事件。

在大鼠及兔中之經口探索性發育毒性研究中，並未發現在臨床上可用於人類之劑量將阻止有生育潛力之女性入選臨床試驗。然而，尚未完成確定之胚胎毒性/畸形學(區段II)研究及出生前/出生後發育性(區段III)研究，因此應採取適當之預防措施，以避免在臨床試驗期間懷孕。

【0384】

4.5.4 安全界限

CX-8998及其代謝物M01及M02之安全界限值係自游離(未結合) CX-8998、M01及M02之NOAEL劑量(分別300 mg/kg/天及30 mg /kg/天)下大鼠及狗中90天重複劑量毒理學研究中之暴露、基於穩態下10 mg BID投藥之估計人類游離血漿濃度(C_{ss})及AUC_{24}值來計算。另外，亦計算活性組分(CX-8998、M01及M02)、總活性部分(TAM)之暴露之功效正規化總和的安全界限。

在90天毒理學研究中，CX-8998及代謝物展現舒適之安全界限。對於AUC_{24}，跨分析物及物種計算之安全界限通常在大鼠中>25倍且在狗中≥16倍，且對於C_{max}，通常在大鼠中>50倍且在狗中≥23倍。雄性大鼠中之界限一般低於雌性大鼠，而狗中兩性之間之界限類似。

對於CX-8998、M01及M02，游離AUC_{24}之計算安全界限(雌性/雄性)在大鼠中分別為81-/37-、>49-/>26-及129-/65倍，且在狗中分別為19-/18-、>16-/>19及33倍(表16)。對於CX-8998、M01及M02，游離C_{max}之計算安全界限在大鼠中分別為184-/78-、>81-/>51-及216-/117倍，且在狗中分別為57-/51-、>23-/>29及59倍。游離AUC_{24} TAM之計算安全界限在雌性及雄性大鼠中分別為114-及57倍，且在雌性及雄性狗中為29倍。游離C_{max} TAM之計算安全界限在雌性及雄性大鼠中分別為193-及101倍且在雌性及雄性狗中分別為54-及53倍。

總之，利用CX-8998注意到之非臨床毒性根據研究方案及當地法規指南，不禁止執行臨床試驗。

表16：基於AUC_{24}及C_{max}之人類中之安全性界限

分析物	在以下之第90天游離[c]血漿 AUC_{24} (nM•hr)：				10 mg BID劑量之人類血漿推演穩態AUC_{24} (nM•hr)	在以下之AUC_{24}之第90天游離[c]界限：			
	大鼠90天毒理學之NOAEL[a]		狗90天毒理學之NOAEL[b]			大鼠90天毒理學之NOAEL[a]		狗90天毒理學之NOAEL[b]	
	雌性	雄性	雌性	雄性		雌性	雄性	雌性	雄性
CX-8998	4528	2088	1089	1005	56	81	37	19	18
M01	<936	<500	<309	<363	<19	>49	>26	>16	>19
M02	148,190	74,820	37,620	38,340	1152	129	65	33	33
TAM[e]	37,117	18,585	9474	9626	327	114	57	29	29
分析物	在以下之第90天游離[c]血漿 C_{max} (nM)：				10 mg BID劑量之人類游離[d]血漿突出穩態 C_{max} (nM) (進食)	在以下之C_{max}之第90天游離[c]界限：			
	大鼠90天毒理學之NOAEL[a]		狗90天毒理學之NOAEL[b]			大鼠90天毒理學之NOAEL[a]		狗90天毒理學之NOAEL[b]	
	雌性	雄性	雌性	雄性		雌性	雄性	雌性	雄性
CX-8998	423	180	130	118	2.3	184	78	57	51
M01	<65	<40	<19	<23	<0.8	>81	>51	>23	>29
M02	10,382	5597	2826	2808	48	216	117	59	59
TAM[e]	2,705	1,419	753	744	14	193	101	54	53

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；BID = 每日兩次；

C_{max} = 最大血漿藥物濃度；NOAEL =無觀察到之效應水準；TAM = 總活性部分。

[a] 大鼠中90天重複劑量毒理學研究之NOAEL = 300 mg/kg/天。

[b] 狗中90天重複劑量毒理學研究之NOAEL = 30 mg/kg/天。

[c] 在大鼠中，CX-8998、M01及M02之游離分數分別為0.8%、0.4%及29%；在狗中，CX-8998、M01及M02之游離分數分別為0.3%、0.3%及18%。

[d] 在人類中，CX-8998、M01及M02之游離分數分別為0.4%、<0.1%及14%。

[e] TAM係自CX-8998、M01及M02之功效正規化游離暴露計算

來源：計算之安全界限、90天毒理學備Memo，2018年6月26日。

【0385】

5 人類中之功效

5.1 利用CX-8998執行之臨床研究的清單

已在健康男性及女性個體中4個1期研究中以及在患有精神分裂症之急性精神病性患者中1個2A期研究中研究CX-8998(以前稱為MK-8998，Merck and Company, Inc)。該等試驗係隨機化、雙盲、安慰劑對照研究，其探索1至24 mg之單一劑量之CX-8998(正常健康個體)、2至18 mg之多個劑量每日一次持續7天(正常健康個體)及8 mg BID持續28天(患有精神分裂症之患者)。已在診療所中完成患有自發性震顫之成人中CX-8998之4週隨機化、雙盲、安慰劑對照、劑量滴定研究，且患有伴有失神型癲癇發作之癲癇症候群之青少年及年輕成人中CX-8998之4週多中心、開放標籤、劑量滴定研究正在進行中。計劃患有PDT之患者中之開放標籤數位子研究(以評估數位評估工具在PDT客觀量測中之效用)及患有PDT之患者中CX-8998之4週多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、劑量滴定研究。表17提供臨床研究之設計特徵。

表17：CX-8998之臨床研究

研究數量	期及群體	設計(終點)	CX-8998及對照之劑量
完成之研究			
PN001			
部分I	1期 24名年齡為20-40歲之健康男性個體	隨機化、雙盲、安慰劑對照、5時段、單一、升高劑量(安全性及PK)	**組A**：1 mg (禁食；除非指明進食，否則所有劑量皆係禁食投與)、1 mg (進食)、8 mg、12 mg及12 mg (晚上[a]) CX-8998 (N=6)；安慰劑(N=2) **組B**：3 mg、4 mg (晚上[a])、8 mg (晚上[a])、12 mg及16 mg (晚上[a]) CX-8998 (N=6)；安慰劑(N=2) **組C**：16 mg (晚上a)、 20 mg (晚上[a])及24 mg (晚上[a]) CX-8998 (N=6)；安慰劑(N=2)
部分II	1期 12名年齡為22-39歲之健康男性個體	隨機化、雙盲、安慰劑對照、3時段交叉(安全性及EEG)	5及18 mg CX-8998及安慰劑
PN002			
部分I	1期 9名年齡為55-75歲之健康中年及老年男性個體[b]	隨機化、雙盲、安慰劑對照、5時段、單一、升高劑量(安全性及PK)	2、4、8、12及18 mg CX-8998 (N=7)或安慰劑(N=2)

研究數量	期及群體	設計(終點)	CX-8998及對照之劑量
完成之研究			
部分II	1期 40名年齡為18-45歲之健康男性個體	隨機化、雙盲、安慰劑對照、多個、升高劑量(安全性、PK及PD)	組A：2 mg/d CX-8998 (N=6)或安慰劑(N=2) x 7 d 組B：4 mg/d CX-8998 (N=6)或安慰劑(N=2) x 7 d 組C：8 mg/d CX-8998 (N=6)或安慰劑(N=2) x 7 d 組D：12 mg/d CX-8998 (N=6)或安慰劑(N=2) x 7 d 組E：18 mg/d CX-8998 (N=6)或安慰劑(N=2) x 7 d
PN003	1期 28名年齡為40-66歲之健康男性個體	多中心、2部分、適應性設計、隨機化、雙盲、安慰劑對照、單一劑量、交叉(PK及多道睡眠描記術)	部分I時段1：12 mg CX-8998 部分I時段2： 12 mg CX-8998或安慰劑 部分I時段3：安慰劑或12 mg CX-8998 部分II：4 mg、8 mg CX-8998或安慰劑
PN005	1期 9名年齡為57-75歲之健康中年及老年女性個體	隨機化、雙盲、安慰劑對照、單一劑量(安全性及PK)	8 mg CX-8998 (N=7)或安慰劑(N=2)
PN004	2A期 216名年齡為20-55隨且患有急性精神病之成人	4週、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑及活性對照、平行組(安全性及PANSS)	在第1-7天CX-8998 6 mg BID，然後在第8-28天8 mg BID (N=86) 在第1-7天奧氮平(Olanzapine) 5 mg BID，然後在第8-28天早晨5 mg及晚上10 mg (N=47) 安慰劑(N=83)

研究數量	期及群體	設計(終點)	CX-8998及對照之劑量
完成之研究			
進行中之研究			
CX-8998-CLN2-001 (T-CALM)	2期 高達106名(計劃)年齡為18-75歲且患有自發性震顫之成人	多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、劑量滴定(安全性、效能[TETRAS]及PK)	在第1週中CX-8998 4 mg BID、在第2週中8 mg BID及在第3及4週中10 mg BID或安慰劑
CX-8998-CLN2-002 (T-波)	2A期 高達15名(計劃)年齡為16-55歲且患有伴有失神型癲癇發作之全身性癲癇症候群的青少年及年輕成人	多中心、開放標籤、劑量滴定(安全性、可行動EEG參數、SERDAS及PK)[c]	在第1及2天CX-8998 2 mg BID、在第3-8天4 mg BID、在第9-14天6 mg BID、在第15-20天8 mg BID、在第21-26天10 mg BID及然後在第27天早晨10 mg
計劃之研究			
CX-8998-CLN2-001、開放標籤數位子研究 編號2	2期 高達12名(計劃)患有PDT之成人	用以評估3個數位評估工具之效用的開放標籤研究：MDS-UPRDS、iMotor應用程序及連續可佩戴震顫監測器件	在第1週中CX-8998 4 mg BID、在第2週中8 mg BID及在第3及4週中10 mg BID
CX-8998-CLN2-003 (T-CALM-PDT)	2期 高達60名(計劃)年齡為18-75歲且患有PDT之成人	多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、劑量滴定(安全性、效能[MDS-UPRDS]及PK)	在第1週中CX-8998 4 mg BID、在第2週中8 mg BID及在第3及4週中10 mg BID或安慰劑

BID = 每日兩次；EEG = 腦波圖；MDS-UPRDS = 運動障礙協會贊

助之統一帕金森氏病等級量表修訂版；PANSS = 陽性及陰性症候群量表；PD = 藥效學；PDT = 帕金森氏病震顫；PK = 藥物動力學；SERDAS = 癲癇發作有關之失能評估量表；TETRAS = 自發性震顫評定評估量表。

[a] 在晚上飯後4小時服用該劑量。

[b] 計劃該研究以包括8名個體；隨機化第九個個體以替代時段1後中斷研究之個體。

【0386】

5.2 藥物動力學及藥物代謝

5.2.1 單一劑量藥物動力學

5.2.1.1 CX-8998之關鍵單一劑量藥物動力學參數

在4個1期研究(PN001、PN002/部分I、PN003及PN005)中評估CX-8998之單一劑量藥物動力學。藉由表18中之研究匯總CX-8998之平均(SD)藥物動力學參數。

表18：CX-8998之平均(SD)單一劑量藥物動力學參數(研究PN001、PN002、PN003及PN005)

研究編號	研究群體(個體數量)	CX-8998劑量(mg)[a]	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)[b]	AUC_{inf} (μM• hr)	t½ (hr)[c]
PN001/部分I	年齡為20-40歲之健康男性個體(N=24)	1	104 (19)	0.8	765(120)	11.4 (5.8)
		1 (進食)	56 (5)	4.0	725(104)	10.2 (3.3)
		3	316 (98)	1.0	2734 (2645)	11.5 (5.0)
		8	580(122)	1.0	4829 (867)	9.7 (3.5)
		12	687(242)	1.0	6861(1780)	10.1 (3.6)
		4 (晚上)	295 (152)	1.0	3543 (1896)	13.2 (4.0)
		8 (晚上)	522 (129)	1.0	6370(3598)	11.6 (5.5)
		12 (晚上)	577 (180)	2.0	7030 (2235)	10.5 (4.0)
		16 (晚上)	873 (294)	1.0	11655(1529)	12.8 (5.7)
		20 (晚上)	966 (214)	2.0	14088(3519)	13.0 (3.2)
		24 (晚上	1370 (257)	1.0	14662(2841)	11.7 (1.1)

研究編號	研究群體(個體數量)	CX-8998劑量(mg)[a]	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)[b]	AUC_{inf} (μM• hr)	t½ (hr)[c]
PN001/部分II	年齡為22-39歲之健康男性個體(N=12)	5	429 (69)	1.0	4070 (581)	13.5 (4.6)
		18	1180 (352)	1.0	14700(3190)	13.3 (4.9)
PN002/部分I	年齡為55-75歲之健康男性個體(N=9)	2	198 (46)	0.5	2017 (755)	20.8 (10.4)
		4	374 (58)	0.5	4227 (1604)	20.6 (7.8)
		8	708 (189)	0.5	8388(3169)	21.8 (6.1)
		12	877 (66)	1.0	10709(4730)	18.8 (8.0)
		18	1334 (325)	0.5	18479(6619)	22.6 (12.9)
PN003	年齡為40-66歲之健康男性個體(N=28)	12 (晚上)	527 (173)	2.0	9750(3529)	14.4 (3.7)
PN005	年齡為57-70歲之健康女性個體(N=7)	8	582 (170)	0.5	9420 (2080)	30.3 (10.5)

AUC_{inf} = 自時間零至無限大之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；t½ = 終末半衰期；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 除非另外指示，否則劑量係在過夜禁食後之早晨投與。

[b] 中值。

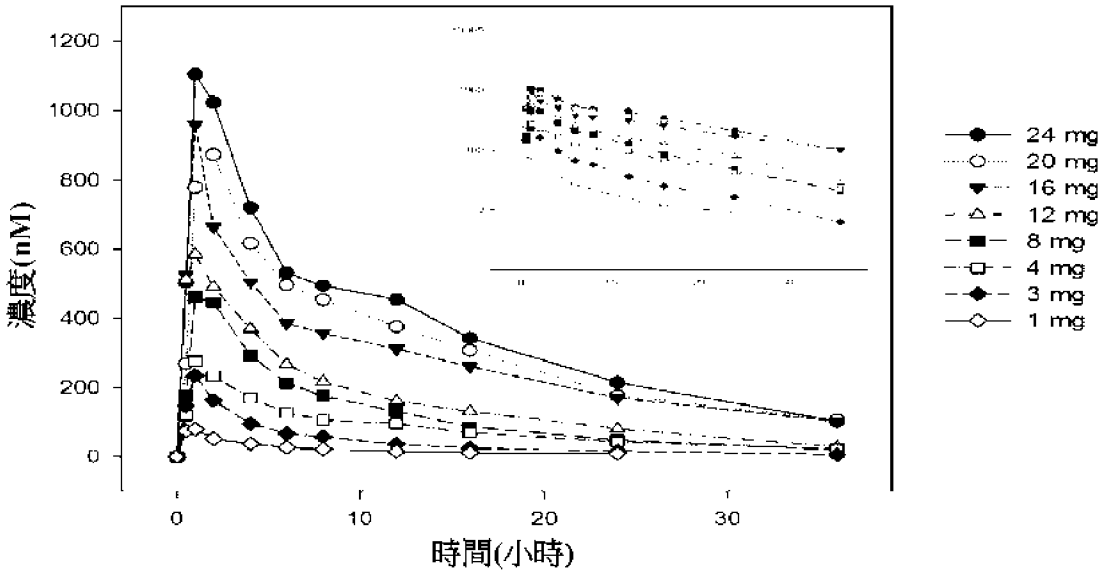
[c] 調和平均值及假標準偏差。

【0387】

5.2.1.2 CX-8998之單一劑量藥物動力學特性

CX-8998在1至24 mg之劑量範圍內之單一劑量藥物動力學的特徵在於快速吸收及雙相消除(圖7)。

圖7：在禁食條件下1至24 mg之單一經口劑量之CX-8998後健康男性個體中CX-8998之平均血漿濃度(研究PN001/部分I)



在禁食條件下，CX-8998之C_{max}出現在投藥後0.8至2小時之中值(研究PN001/部分I；表18)。1、3、4、8、12、16、20及24 mg CX-8998之單一劑量投與導致CX-8998之暴露程度(C_{max}及自時間零至無限大之之血漿濃度-時間曲線下面積[AUC_{inf}])近似成比例增加。

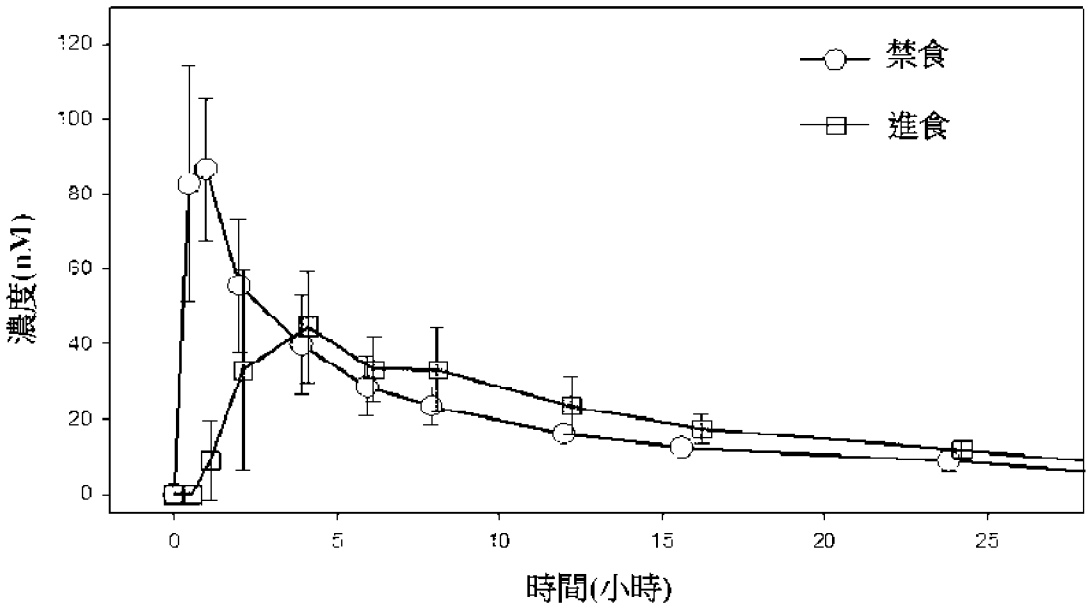
在健康年輕男性個體(年齡為20至40歲；研究PN001)中，CX-8998之平均終末半衰期(t½)範圍為9.7至13.5小時，但在中年及老年健康男性個體(年齡為55至75歲；研究PN002)中則延長，平均t½範圍為18.8至22.6小時；且中年及老年健康女性個體(年齡55至75歲；研究PN005)中延長，平均t½範圍為30.3小時。

【0388】

5.2.1.3　食物效應

1 mg劑量之CX-8998與高脂膳食一起投與導致經口吸收顯著延遲(研究PN001/部分I；圖8)，其表現為平均C_{max}明顯降低(進食為56 nM對禁食為104 nM)及中值T_{max}延遲0.8小時(禁食)至4.0小時(進食)(表18)。

圖8：在禁食及進食條件下1mg之單一經口劑量之CX-8998後健康男性個體中CX-8998之平均血漿濃度(研究PN001/部分I)



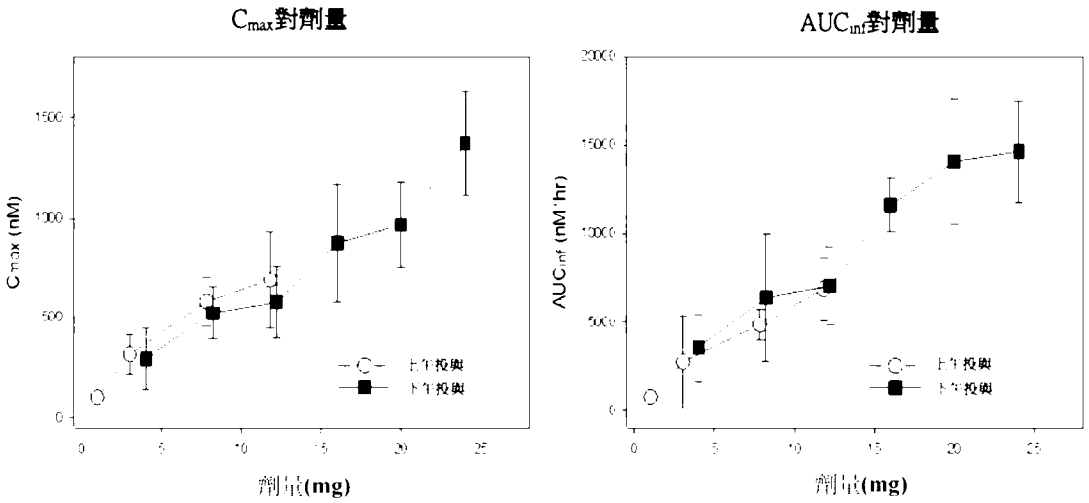
進食/禁食條件之幾何平均值比率及幾何平均值比率之值範圍對於C_{max}為0.55 (0.40-0.76)且對於AUC_{inf}為0.95 (0.77-1.35)。與禁食狀態相比，CX-8998與食物一起投與導致C_{max}降低45%，而未顯著降低CX-8998之AUC。該等結果指示，CX-8998可以與食物一起服用以降低C_{max}，目的係在不犧牲CX-8998之生物利用度之情況下改良其早期暴露耐受性。

【0389】

5.2.1.4 劑量比例性

在禁食條件下，1至24 mg之單一經口劑量之CX-8998導致CX-8998之平均暴露程度(C_{max}及AUC_{inf})近似成比例增加，無論CX-8998係在早晨或晚上投與(研究PN001/部分I；圖9)。總之，CX-8998之單一劑量藥物動力學在1至24 mg之劑量範圍內呈線性。

圖9：在禁食條件下早晨或晚上投與CX-8998後針對劑量之CX-8998 C_{max}及AUC_{inf}之平均值(±SD)(研究PN001/部分I)



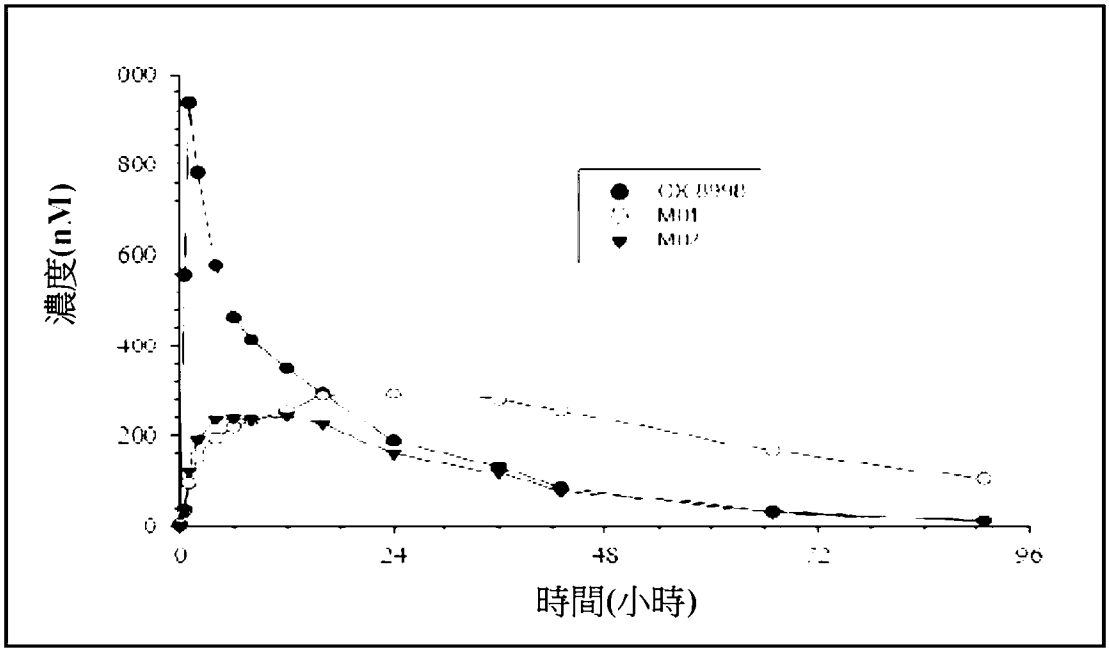
AUC_{inf} = 自時間零至無限大之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度。

【0390】

5.2.1.5　使用探索性分析之代謝物特性

使用探索性分析對1至24 mg範圍內之單一經口劑量(研究PN001/部分I)後CX-8998之2種代謝物(M01及M02)的血漿濃度進行量化。與CX-8998所觀察到之比例關係一致，12、16及24 mg CX-8998之單一劑量投與導致M01及M02之平均AUC_{inf}逐步增加。在16 mg晚上劑量之CX-8998後M01及M02相對於CX-8998之單一劑量血漿濃度曲線示於圖10中。

圖10：在單一經口16 mg晚上劑量CX-8998 (研究PN001/部分I)後CX-898及代謝物(M01及M02)之平均血漿濃度曲線



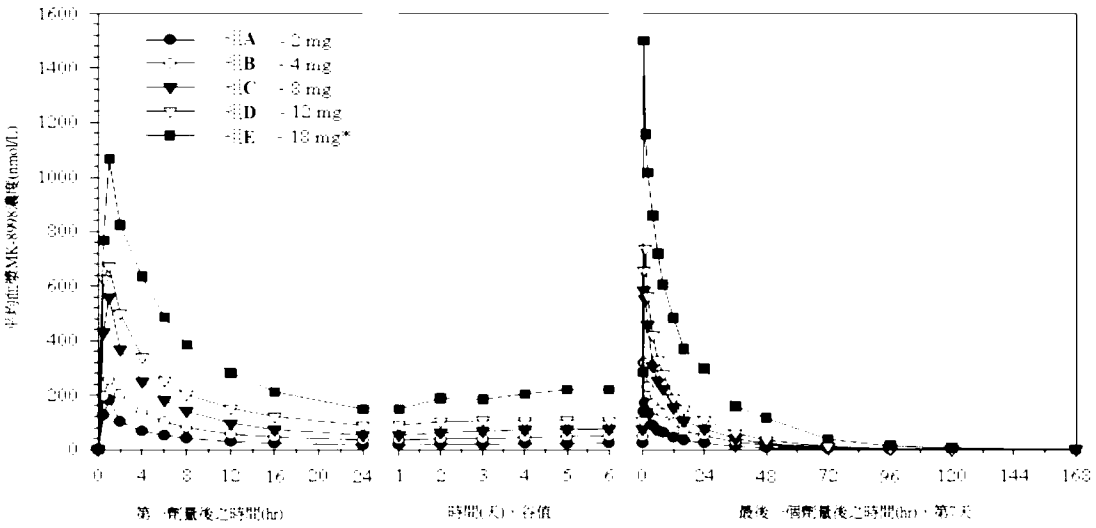
M01及M02之該等結果與隨後研究中使用更確定之代謝物分析之代謝物發現一致(參見章節5.2.3)。

【0391】

5.2.2 多劑量藥物動力學

CX-8998之單一劑量及多劑量藥物動力學的特徵在於在每日一次投用2、4、8、12及18 mg CX-8998後快速吸收及雙相消除(研究PN002/部分II；圖11)。在開始投用所有劑量值後之2至3天之內似乎達到穩態谷濃度。

圖11：在健康男性個體中每日一次投用CX-8998 (2、4、8、12及18 mg)後CX-8998之平均血漿濃度(研究PN002/部分II)



*由於4名個體過早中斷研究，第8天之18 mg劑量，N = 2；對於第1天及第7天之所有其他劑量以及第1天之18 mg劑量，N = 6。

隨著劑量增加，在第1天及第7天CX-8998之暴露程度(C_{max}及AUC)近似成比例增加(表19)。平均穩態C_{max}範圍為每日一次投與2 mg後之215 nM至每日一次投與18 mg後之1498 nM。AUC_{24}之累積比率指示截至第7天CX-8998有24%至36%之適度累積。在第7天最後一個劑量之CX-8998後之平均t½範圍為11.0至13.5小時，此與健康年輕男性個體中t½之單一劑量估計值(9.7-13.5小時)一致。

表19：在向健康男性個體每日一次投與CX-8998後第1天及第7天之平均(SD) CX-8998藥物動力學參數(研究PN002/部分II)

時間點	CX-8998劑量(mg)	個體數量	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)[a]	AUC_{24} (μM•hr)	t½ (hr)[b]	累積比率(第7天/第1天)[c]
第1天	2	6	201 (47)	0.75	1022 (201)		
	4	6	283(67)	1.0	1928 (463)		
	8	6	575 (130)	1.0	3467 (693)		
	12	6	798 (167)	1.0	5004 (1107)		
	18	6	1138 (211)	1.0	8692 (1917)		

時間點	CX-8998劑量(mg)	個體數量	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)[a]	AUC_{24} (μM•hr)	t½ (hr)[b]	累積比率(第7天/第1天)[c]
第7天	2	6	215 (54)	1.0	1354 (275)	13.3 (5.0)	1.31
	4	6	376 (105)	0.75	2739 (1115)	13.5 (3.8)	1.36
	8	6	665(156)	0.75	4679 (1495)	11.0 (3.0)	1.31
	12	6	895 (271)	1.0	6101(602)	13.5 (3.0)	1.24
	18	2	1498 (104)	0.5	13447(3555)	11.1 (3.8)	1.33

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；t½ = 終末半衰期；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 中值。

[b] 調和平均值及假標準偏差。

[c] 第7天/第1天AUC_{24}之幾何平均值比率。

基於暴露程度(即C_{max}及AUC)與劑量之間之比例關係以及各劑量之間t½及累積比率之值之一致性，CX-8998之多劑量藥物動力學似乎在2至18 mg/天之劑量範圍內呈線性。

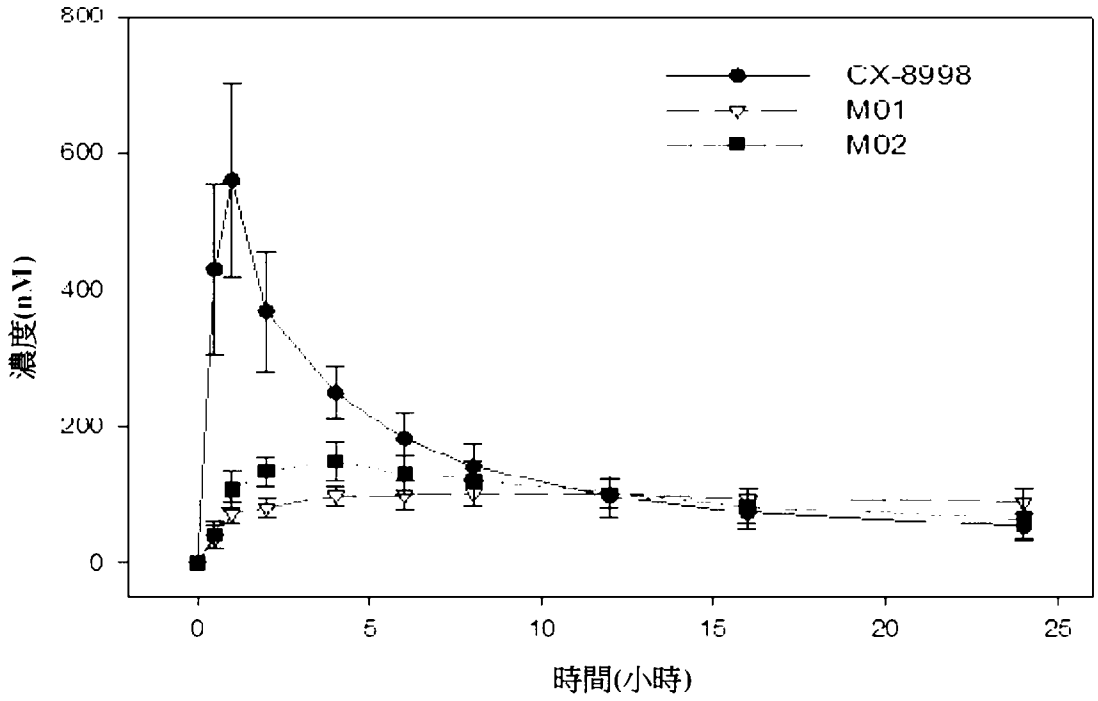
【0392】

5.2.3 代謝

人類肝微粒體之活體外研究已顯示，CX-8998經歷廣泛CYP代謝，主要由異丙基部分之脂肪族去氫化以形成M01代謝物或藉由異丙基部分上之

羥基化以形成M02代謝物(章節4.3.5)。CX-8998之代謝係由CYP3A及CYP2C酶介導。然而，顯示CX-8998既非主要CYP同種型之抑制劑(在人類微粒體中之IC_{50}> 25 nM)，亦非CYP3A4代謝之誘導物，如在人類原代肝細胞培養物中所確定。同樣，CX-8998並非人類P-醣蛋白之受質。使用確定之(經驗證)分析對研究PN002、PN003及PN005中獲得之樣品之M01及M02的血漿濃度進行量化。研究PN002/部分II中第一8 mg劑量之CX-8998後CX-8998、M01及M02之血漿濃度曲線示於圖12中。

圖12：在第1天第一8 mg劑量之CX-8998後CX-8998及代謝物(M01及M02)之平均(SD)濃度(研究PN002/部分II)



研究PN002/部分II中投與第一8 mg劑量之CX-8998後M01及M02之血漿濃度曲線(圖12)似乎與每一分析物之單一劑量血漿濃度曲線一致，如自研究PN001/部分I (圖10)中之探索性代謝物分析所獲得，其中CX-8998之吸收及消除相對於M01及M02之形成及消除之較緩慢速率更快速。

M01及M02之穩態C_{max}值低於CX-8998，M01之平均C_{max}比率範圍為

0.36至0.57且M02為0.26至0.33(表20)。然而，M01之總體暴露程度高於M02及CX-8998之總體暴露程度，此乃因M01之平均t½ (19.0-25.8小時)比M02 (12.2-15.4小時)及CX-8998 (11.0-13.5小時)更長。

表20：在第7天在每日一次投與CX-8998達7天後CX-8998代謝物(M01及M02)之平均(SD)藥物動力學參數(研究PN002/部分II)

CX-8998劑量 (mg)	C_{max} (nM)	C_{max}比率[a]	AUC_{24} (μM•hr)	AUC比率[a]	t½[b] (hr)
代謝物M01					
2	76 (18)	0.36	1522 (401)	1.12	25.8 (8.3)
4	136 (105	0.36	2827 (909)	1.05	21.6 (7.2)
8	254 (63)	0.38	4962 (1415)	1.07	19.3 (5.1)
12	374 (96)	0.42	7135 (1541)	1.15	22.6 (4.2)
18	865 (250)	0.57	18284 (6595)	1.34	19.0 (7.4)
代謝物M02					
2	54 (6)	0.26	930 (31)	0.70	15.0 (4.2)
4	106 (27)	0.28	1861(606)	0.69	15.4 (4.5)
8	219 (50)	0.33	3542 (1139)	0.76	12.2 (4.0)
12	287 (52)	0.33	4549 (655)	0.74	14.5 (2.8)
18	481 (63)	0.32	7966 (307)	0.60	12.8 (3.2)

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；t½= 終末半衰期。

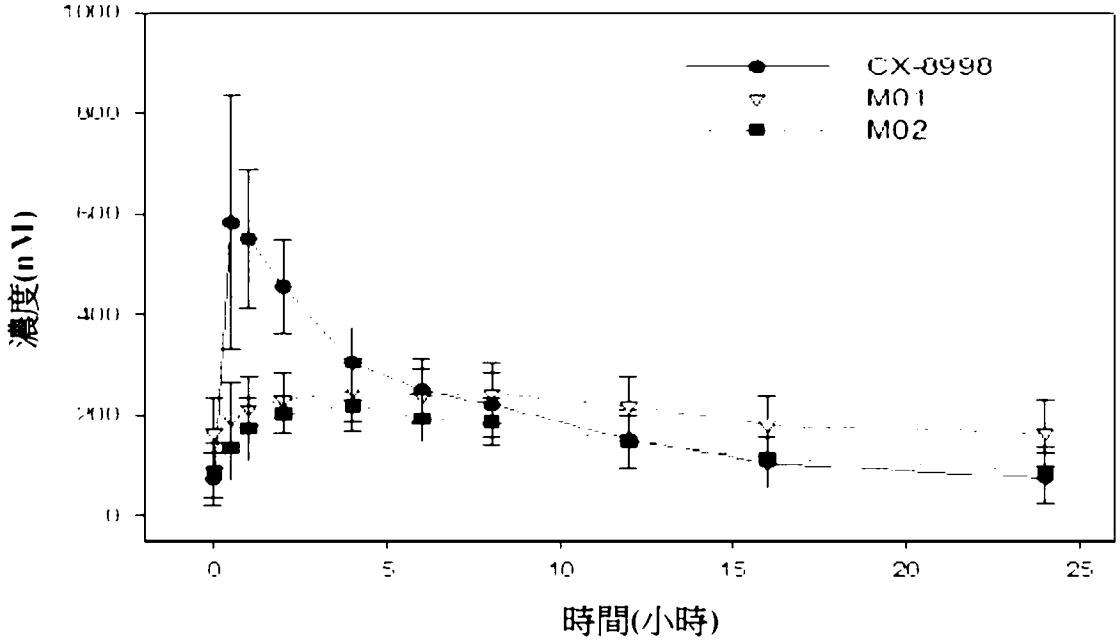
[a] 代謝物對母體(CX-8998)之幾何平均值比率。

[b] 調和平均值及假標準偏差。

在第7天之24小時投藥間隔中，相對於CX-8998，M01及M02之血漿濃度曲線保持相對平坦(圖13)。在投與最後一個劑量之CX-8998後12、16及24小時，M01之平均血漿濃度高於CX-8998，此乃因CX-8998更快消

除。在投與最後一個劑量之CX-8998後12、16及24小時，M02之平均血漿濃度與CX-8998相當，此表明M02之t½比其消除速率更依賴於其形成速率(即翻轉動力學)。

圖13：在第7天在每日一次投與8 mg之CX-8998達7天後CX-8998及代謝物(M01及M02)之平均(SD)濃度(研究PN002/部分II)



基於CX-8998、M01及M02之功效及游離分數以及代謝物對母體之最大C_{max}比率(表20)，CX-8998對M01之相對功效將為1.00至0.27，且CX-8998對M02之相對功效將為1.00至2.98。

使用CX-8998及非臨床物種中觀察到之所有4種代謝物(M01、M02、M03及M04)的經驗證之5合1方法的來自進行中之研究CX-8998-CLN2-001 (T-CALM；章節5.4.2.1)之初步未核定生物分析數據，確認I期研究之發現，且展現M03及M04暴露在人類中並不顯著。

【0393】

5.2.4 特殊群體中之藥物動力學

5.2.4.1 年齡及體重

CX-8998之平均C_{max}及AUC_{inf}值在中年及老年男性個體中比在年輕男性個體中分別高28%及50%，且在中年及老年女性個體中分別高6%及68%(表21)。類似地，M01及M02暴露在中年及老年男性及女性個體中比在年輕男性個體中高約1.5-至2倍(即50%-100%)。然而，應注意，使用探索性分析以測定年輕男性個體中M01及M02之濃度(研究PN001)，而使用確定之(經驗證)分析以測定中年及老年個體中M01及M02之濃度(研究PN002/部分I及PN005)。

表21：藉由年齡組之單一8 mg劑量之CX-8998後CX-8998及代謝物(M01及M02)的平均藥物動力學參數(研究PN001/部分I、PN002/部分I及PN005)

分析物	參數	研究PN001/部分I	研究PN002/部分I	研究PN005
		年輕男性個體(N=12)[a]	中間及老年男性個體(N=6)[b]	中年及老年女性個體(N=7)[c]
CX-8998	C_{max} (nM)	551 (123)	708 (189)	582 (170)
	T_{max} (hr)	1.0	0.5	0.5
	AUC_{inf} (μM•hr)	5600 (2622)	8390 (3169)	9420 (2080)
	t½ (hr)	10.6 (4.9)	21.8 (6.1)	30.3 (10.5)
M01	C_{max} (nM)	141 (48.0)[d]	101 (23.9)	88.6 (15.3)
	T_{max} (hr)	12	24	48
	AUC_{inf} (μM•hr)	7405 (2293)[a]	11200 (5360)	11000 (2140)
	t½ (hr)	18.6 (19.2)	34.9 (12.4)	49.8 (16.3)
M02	C_{max} (nM)	131 (47.3)[d]	113 (11.2)	115 (35.9)
	T_{max} (hr)	4.0	4.0	4.0
	AUC_{inf} (μM•hr)	3288 (1028)[d]	6120 (2040)	5430 (1140)
	t½ (hr)	10.7 (3.8)	24.1 (8.5)	30.1 (13.4)

AUC_{inf} = 自時間零至無限大之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿藥物濃度；t½ = 終末半衰期；T_{max} = 最大血漿藥物濃度之時間。

[a] 平均值± SD年齡：27.3 ± 6.4歲。

[b] 平均值± SD年齡：65.8 ± 8.1歲。

[c] 平均值± SD年齡：64.9 ± 5.6歲。

[d] 基於研究PN001/部分I中12 mg劑量之CX-8998之代謝物數據的探索性分析將M01及M02之C_{max}及AUC_{inf}值劑量正規化至8 mg。

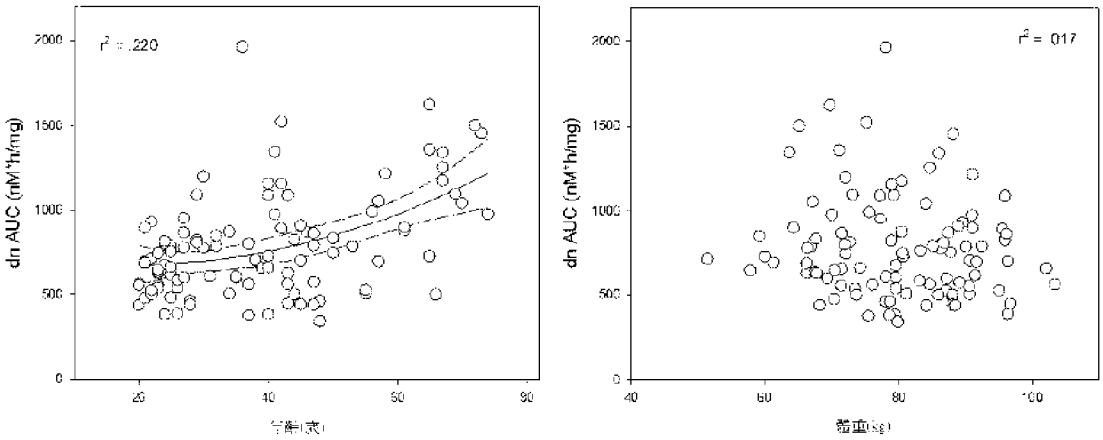
來源：CX-8998模擬Memo，2018年6月26日。

對完成之4個1期研究(PN001、PN002、PN003及PN005)之數據實施元分析，以檢查年齡及體重對CX-8998暴露之影響。鑒於CX-8998劑量與AUC之間之比例關係，使用104名個體(34名研究PN001中投與1、3、4、8、12、16、20或24 mg CX-8998之個體、35名來自研究PN002之投與2、4、8、12或18 mg CX-8998之個體、28名來自研究PN003之投與12 mg CX-8998之個體及7名來自研究PN005之投與8mg CX-8998之個體)的共同表示為劑量正規化總體暴露(dn-AUC)的AUC_{inf}(或在投藥間隔內之血漿濃度-時間曲線下之面積[AUC_{τ}]，在適用之情況下)之劑量正規化值。

此分析之結果(圖14)顯示，年齡大約解釋與使用二階多項式之CX-8998之dn-AUC相關之藥物動力學可變性的22% (r^2=0.220)，其中中年及老年男性及女性個體展示比年輕男性個體高之CX-8998暴露程度。體重與dn-AUC之間未觀察到明確關係，無論所測試之模型如何，體重解釋CX-8998之藥物動力學可變性之小於2% (r^2 = 0.017)。

圖14：CX-8998之dn-AUC與年齡及體重之間之關係(研究PN001、PN002、PN003及PN005之彙集數據)

年齡對dn-AUC **體重對dn-AUC**



dn-AUC = 劑量正規化血漿濃度-時間曲線下面積。

各組闡釋年齡與dn-AUC關係(r2=0.220)以及對於體重與dn-AUC之間測試之線性關係(r2=0.017)中所示的二階多項式之回歸線及95%信賴區間(Y(x) = 0.177*X2-6.520*X+731，其中X =年齡(歲))

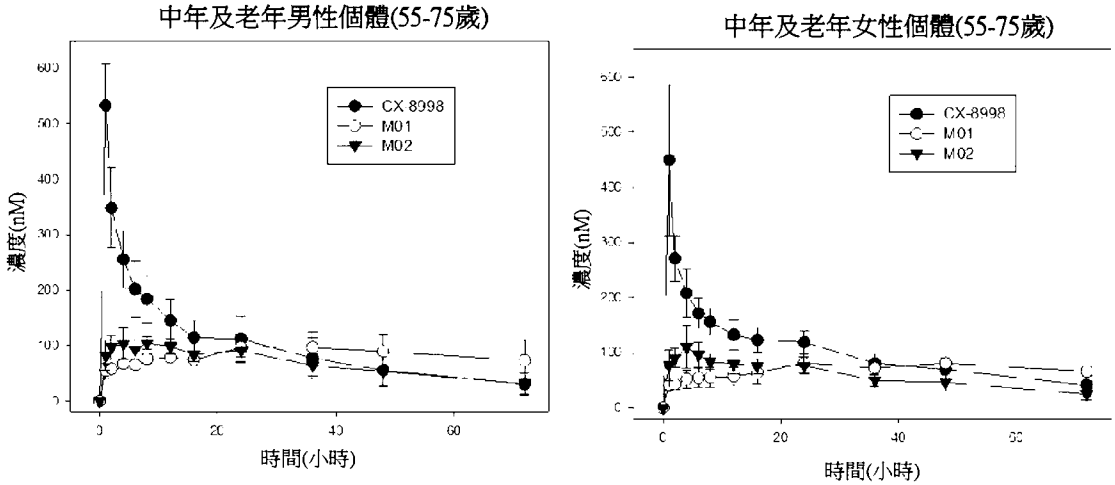
此元分析之結果指示，CX-8998之總體暴露程度在中年及老年個體中高於年輕個體，而與CX-8998之劑量無關，但體重並非CX-8998之藥物動力學可變性的顯著貢獻因素。

【0394】

5.2.4.2 性別

藉由比較中年及老年男性個體(研究PN002/部分I)與中年及老年女性個體(研究PN005)之間在投與8 mg劑量之CX-8998後CX-8998及其代謝物(M01及M02)的血漿濃度來檢查性別對CX-8998之藥物動力學的效應。CX-8998、M01及M02之血漿濃度曲線在中年及老年男性及女性個體中類似，如圖15中所示。

圖15：在單一8 mg劑量之CX-8998後中年及老年男性(研究PN002/部分I)及中年及老年女性(研究PN005)個體中CX-8998及代謝物(M01及M02)之平均(SD)濃度



CX-8998、M01及M02之最大暴露(C_{max})在中年及老年女性個體中比在中年及老年男性個體中分別低18%、低12%及高2%（表21）。CX-8998、M01及M02之總體暴露(AUC_{inf})在中年及老年女性個體中比在中年及老年男性個體中分別高12%、低2%及低11%。鑒於健康中年及老年男性及女性個體之間之比較血漿濃度曲線及藥物動力學參數，CX-8998、M01或M02之藥物動力學似乎無任何臨床上重要的性別差異。

【0395】

5.2.4.3　腎或肝損害

尚未對具有顯著腎或肝損害之個體執行CX-8998之研究。在具有腎病(肌酸酐清除率 <39 mL/min)或肝病(血清丙胺酸轉胺酶[ALT]或天冬胺酸轉胺酶[AST]含量>2 x 正常值上限[ULN])之歷史之個體中應小心使用CX-8998。

【0396】

5.2.5藥物相互作用

尚未利用CX-8998實施臨床藥物-藥物相互作用研究。

CX-8998主要由CYP酶CYP3A4及CYP2C9代謝。CX-8998不抑制人類肝微粒體中之CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP1A2、

CYP2C19或CYP2B6 (產生半數最大抑制之濃度[IC_{50}]，>20-25 μM)，且在10 μM之濃度下並非CYP3A4或CYP2B6之時間依賴性抑制劑。CX-8998不誘導CYP3A4，但係CYP2B6之弱誘導物。

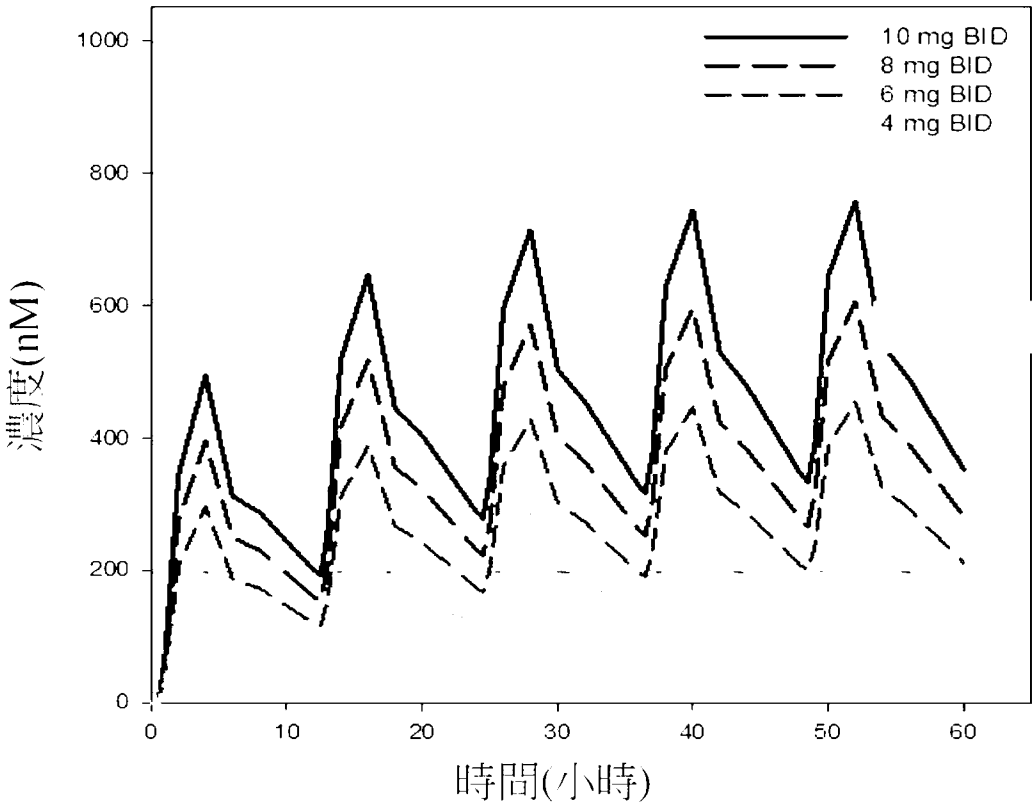
CX-8998並非P-醣蛋白或BCRP之受質，且不顯著抑制地高辛(digoxin)之運輸。

【0397】

5.2.6 CX-8998之模擬藥物動力學曲線

實施使用健康年輕男性個體(研究PN001/部分I)中在進食條件下1 mg之單一劑量之CX-8998的數據之非參數疊加的建模及模擬，以針對在進食條件下服用之CX-8998之BID劑量的臨床有關範圍預測CX-8998的暴露程度。模擬係基於以下假定：於較高劑量下可維持藥物動力學線性(如研究PN001/部分I；圖7中所示)，且利用1 mg劑量觀察到之食物效應(即，鈍化C_{max}而不影響AUC；表18)在較高劑量下將一致。對於4、6、8及10 mg BID劑量之CX-8998，自第一劑量至穩態之模擬預測，每一劑量之CX-8998的C_{max}將落入200至800 nM之潛在「靶暴露範圍」內(圖16)。

圖16：在進食條件下每日兩次投用後CX-8998對穩態之模擬藥物動力學曲線



基於進食條件下1 mg劑量之CX-8998之模擬CX-8998藥物動力學曲線。4、6、8及10 mg每日兩次(BID)模擬劑量之AUC值對應於研究PN001/部分I中每日一次(QD)劑量之觀察之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)值。

來源：CX-8998模擬Memo，2018年6月26日。

CX-89988、M01及M02之穩態藥物動力學暴露參數(C_{ss}及AUC_{24})的估計值係源自年輕健康男性個體(研究PN001/部分I)、老年健康男性個體(研究PN002/部分I)及老年健康女性個體(PN005)中之單一劑量數據。如自10 mg BID劑量之CX-8998預測之年輕男性個體、中年及老年男性個體及中年及老年女性個體中之CX-8998、M01及M02之平均、最小及最大C_{ss}值示於表22中；平均、最小及最大AUC_{24}值示於表23中。

表22：在禁食條件下每日兩次投與10 mg CX-8998後CX-8998、M01及M02之估計平均(最小，最大)穩態濃度

群體	N	年齡(平均值 ± SD)	C_{ss} (nM)[a]		
			CX-8998	M01	M02
年輕男性	12	27.3 ± 6.4歲	583 [382,1367]	771 [352,1105]	343 [225,543]
中年及老年男性	6	65.8 ± 8.1歲	874 [480,1285]	1167 505,1995]	683 [345,870]
中年及老年女性	7	64.9 ± 5.6歲	981 [604,1252]	1146 [858,1551]	566 [383,722]

AUC_{inf} = 自時間零至無限大之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{ss} = 穩態下之濃度。

[a] C_{ss}係源自劑量正規化AUC_{inf} (表21中)。C_{ss} = 1.25 x AUC_{inf} ÷ τ，其中投藥間隔(τ)等於12小時且10 mg/8 mg = 1.25。

來源：CX-8998模擬Memo，2018年6月26日。

表23：在禁食條件下每日兩次投與10 mg CX-8998後CX-8998、M01及M02之估計平均(最小，最大)穩態AUC_{24}

群體	N	年齡(平均值 ± SD)	AUC24 (nM*hr)[a]		
			CX-8998	M01	M02
年輕男性	12	27.3 ± 6.4歲	13992 [9168,32808]	18504 [8448,26520]	8232 [14496,30048]
中年及老年男性	6	65.8 ± 8.1歲	20976 [11520,30840]	28008 [12120,47880]	15312 [8280,20880]
中年及老年女性	7	64.9 ± 5.6歲	23544 [14496,30048]	27504 [20592,37224]	13584 [9192,17328]

AUC_{24} = 自時間零至投藥後24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；AUC_{inf} = 自時間零至無限大之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{ss} = 穩態下之濃度。

[a] 穩態AUC_{24}係源自劑量正規化AUC_{inf} (表21中)，劑量為每24小時20

mg。AUC_{24} = 1.25 x AUC_{inf} * 2，其中投藥間隔係每24小時兩次且10 mg/8 mg = 1.25。

來源：CX-8998模擬Memo，2018年6月26日。

【0398】

5.3 1期研究

5.3.1 研究PN001 (健康男性個體中之兩部分研究)

5.3.1.1 研究PN001/部分I

5.3.1.1.1 研究設計

研究PN001/部分I係24名年齡為20至40歲之健康男性個體中CX-8998之安全性、耐受性及藥物動力學的隨機化、雙盲、安慰劑對照、5時段、單一、升高劑量研究。各自8名個體之兩個交替組(組A及組B)在5個治療期中在禁食狀態下投與單一、升高劑量之1、3、4、8、12及16 mg之CX-8998 (每個劑量值6個個體)或安慰劑(每個劑量值2個個體)。組A中之個體亦與高脂早餐一起接受1 mg CX-8998或安慰劑。8名個體之額外組(C組)在3個治療期內接受單一、升高劑量之16、20及24 mg之CX-8998或安慰劑，其中在每一治療期中相同6名個體接受CX-8998且相同2名個體接受安慰劑。CX-8998或安慰劑係在一些治療期中之過夜禁食後於早晨服用及在一些時段中之晚餐後禁食最少4小時後於晚上(就寢前)服用。藉由不良事件、生命徵象及反覆臨床及實驗室評估貫穿始終監測安全性。

【0399】

5.3.1.1.2 治療後出現的不良事件

高達16 mg之單一劑量通常耐受良好。在≥3 mg之劑量下，觀察到與神經系統有關之不良事件(例如，嗜眠、放鬆、情緒變化、集中力差、視

覺變化、感覺異常)。由於集中力差、頭痛、情緒變化、焦慮症、不寧及晚上投藥後之生動夢境，20及24 mg之劑量耐受性較差。所有不良事件皆係輕度或中度及重度且短暫的。表24中匯總2個或更多個個體中報告之不良事件。

表24：單一劑量之CX-8998後兩個或更多個個體中報告之治療後出現的不良事件(研究PN001/部分I)

MedDRA系統器官分類/首選術語	安慰劑 (N=16)	CX-8998劑量 1 mg (N=6)	1 mg (N=6)[a]	3 mg (N=6)	4 mg (N=6)	8 mg (N=6)	8 mg (N=6)[b]	12 mg (N=12)	12 mg (N=6)[b]	16 mg (N=12)[b]	20 mg (N=6)[b]	24 mg (N=6)[b]	任何劑量 (N=22)[c]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
至少1個不良事件	**6 (37.5)**	**2 (33.3)**	**0**	**3 (50.0)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**5 (83.3)**	**9 (75.0)**	**4 (66.7)**	**9 (75.0)**	**6 (100)**	**6 (100)**	**19 (86.4)**
神經系統病症	**4 (25.0)**	**2 (33.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**	**5 (41.7)**	**3 (50.0)**	**8 (66.7)**	**6 (100)**	**6 (100)**	**16 (72.7)**
頭痛	2 (12.5)	2 (33.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (16.7)	1 (16.7)	4 (33.3)	5 (83.3)	6(100)	10(45.5)
集中力受損	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	3 (50.0)	3(50.0)	7 (31.8)
嗜眠	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (8.3)	2 (33.3)	3(50.0)	7 (31.8)
嗜睡	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (8.3)	2 (33,3)	1(16.7)	3 (13.6)

MedDRA系統器官分類/首選術語	安慰劑 (N=16)	CX-8998劑量 1 mg (N=6)	1 mg (N=6)[a]	3 mg (N=6)	4 mg (N=6)	8 mg (N=6)	8 mg (N=6)[b]	12 mg (N=12)	12 mg (N=6)[b]	16 mg (N=12)[b]	20 mg (N=6)[b]	24 mg (N=6)[b]	任何劑量 (N=22)[c]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感覺混亂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	2 (33.3)	0	3 (13.6)
異常身體感覺	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (9.1)
眩暈	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1(16.7)	2 (9.1)
感覺異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (8.3)	1 (16.7)	1(16.7)	2 (9.1)
精神病學病症	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**4**	**4 (33.3)**	**2**	**8 (66.7)**	**5 (83.3)**	**4(66.7)**	**15(68.2)**
生動夢境	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2	8 (66.7)	2 (33.3)	2(33.3)	11(50.0)
欣快情緒	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2	2 (16.7)	0	3 (25.0)	3 (50.0)	1(16.7)	8 (36.4)

MedDRA系統器官分類/首選術語	安慰劑 (N=16)	CX-8998劑量 1 mg (N=6)	1 mg (N=6)[a]	3 mg (N=6)	4 mg (N=6)	8 mg (N=6)	8 mg (N=6)[b]	12 mg (N=12)	12 mg (N=6)[b]	16 mg (N=12)[b]	20 mg (N=6)[b]	24 mg (N=6)[b]	任何劑量 (N=22)[c]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歡欣心境	0	0	0	0	0	0	2	1 (8.3)	0	3 (25.0)	1 (16.7)	0	6 (27.3)
思緒奔湧	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	1(16.7)	4 (18.2)
淡漠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (9.1)
失眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1(16.7)	2 (9.1)
全身性病症及投與位點病況	**2 (12.5)**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**	**7 (58.3)**	**0**	**7 (58.3)**	**4 (66.7)**	**3(50.0)**	**15(68.2)**
放鬆	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	4 (33.3)	0	2 (16.7)	4 (66.7)	0	9 (40.9)
知覺異常	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	1(16.7)	4 (18.2)
疲勞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (9.1)

MedDRA系統器官分類/首選術語	安慰劑 (N=16)	CX-8998劑量 1 mg (N=6)	1 mg (N=6)[a]	3 mg (N=6)	4 mg (N=6)	8 mg (N=6)	8 mg (N=6)[b]	12 mg (N=12)	12 mg (N=6)[b]	16 mg (N=12)[b]	20 mg (N=6)[b]	24 mg (N=6)[b]	任何劑量 (N=22)[c]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
漂浮感覺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1(16.7)	2 (9.1)
宿醉效應	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (9.1)
易怒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
眼病症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (8.3)**	**3 (50.0)**	**1 (8.3)**	**1 (16.7)**	**2(33.3)**	**9 (40.9)**
視覺模糊	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (8.3)	1 (16.7)	1(16.7)	4 (18.2)
視覺障礙	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (8.3)	3 (50.0)	0	0	0	4 (18.2)
胃腸道病症	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**3 (25.0)**	**1 (16.7)**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**4 (18.2)**
口腔感覺異常	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (9.1)

MedDRA系統器官分類/首選術語	**安慰劑 (N=16)**	**CX-8998劑量**											
		1 mg (N=6)	**1 mg (N=6)[a]**	**3 mg (N=6)**	**4 mg (N=6)**	**8 mg (N=6)**	**8 mg (N=6)[b]**	**12 mg (N=12)**	**12 mg (N=6)[b]**	**16 mg (N=12)[b]**	**20 mg (N=6)[b]**	**24 mg (N=6)[b]**	**任何劑量 (N=22)[c]**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
舌感覺異常	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (9.1)
損傷、中毒及程式性併發症	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**0**	**2 (9.1)**
中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (9.1)

MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

[a] CX-8998係在高脂早餐後投與。所有其他劑量係在禁食狀態下投與。

[b] CX-8998係在晚餐後4小時投與。所有其他劑量係在早晨投與。

[c] 「任何劑量」欄係基於接受任何劑量之CX-8998之個體數量。任何治療組中經歷同一事件一次以上之個體僅對該事件計數一次。

在接受CX-8998之個體中未報告嚴重不良事件。一名安慰劑治療之個體經歷嚴重不良事件(扁桃體周膿腫)。該個體入院接受經口及靜脈內抗生素治療且由於該事件而中斷研究。

【0400】

5.3.1.1.3 其他安全性評估

如藉由床旁肺活量測量法所評估，在生命徵象、安全性實驗室評估、ECG參數或1秒內用力呼氣量(FEV_1)中未觀察到臨床上重要之趨勢。

【0401】

5.3.1.1.4 結論

在此研究中，健康男性個體對高達16 mg之單一經口劑量耐受良好。由於集中力差、頭痛、情緒變化、焦慮症、不寧及因晚上投藥而夢境生動，20及24 mg之劑量耐受性較差。

【0402】

5.3.1.2 研究PN001/部分II

5.3.1.2.1 研究設計

研究PN001/部分II係12名年齡在22至39歲之睡醒健康男性個體中單一劑量之CX-8998對量化EEG參數之效應的隨機化、雙盲、安慰劑對照、3時段交叉研究。將個體隨機化為3種治療之順序：安慰劑、5 mg CX-8998及18 mg CX-8998。每個治療期與前一治療期相隔大約2週清除期，且所有治療皆係在過夜禁食後之早晨投與。在每一治療期內，在投藥前及投藥後之選定時間點持續高達24小時記錄腦波圖。亦實施認知及主觀評估，包括Karolinska嗜睡量表及Bond-Lader

視覺類比量表。

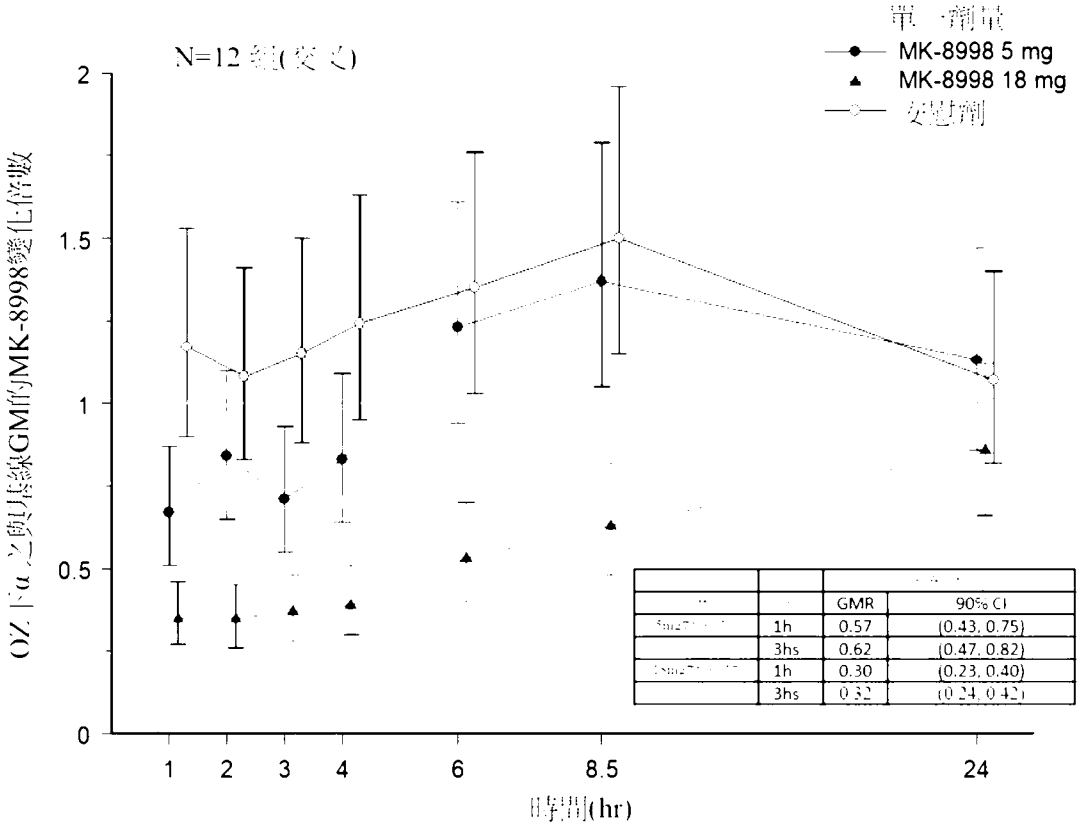
【0403】

5.3.1.2.2 藥效學數據

在安靜睡醒期間，健康成人之腦後部區域中觀察到α節律。其起源於丘腦中且由Cav3通道活性驅動(Schreckenberger, 2004)。激動、睡醒之個體可能不會展示α律動。

睡醒之EEG之分析揭示，α頻帶中之EEG功率密度譜具有統計學顯著之劑量依賴性變化(圖17)。在18 mg劑量之整個24小時投藥後評估期間，在閉眼姿勢期間通常觀察到α功率降低，且跨越電極位點通常一致。

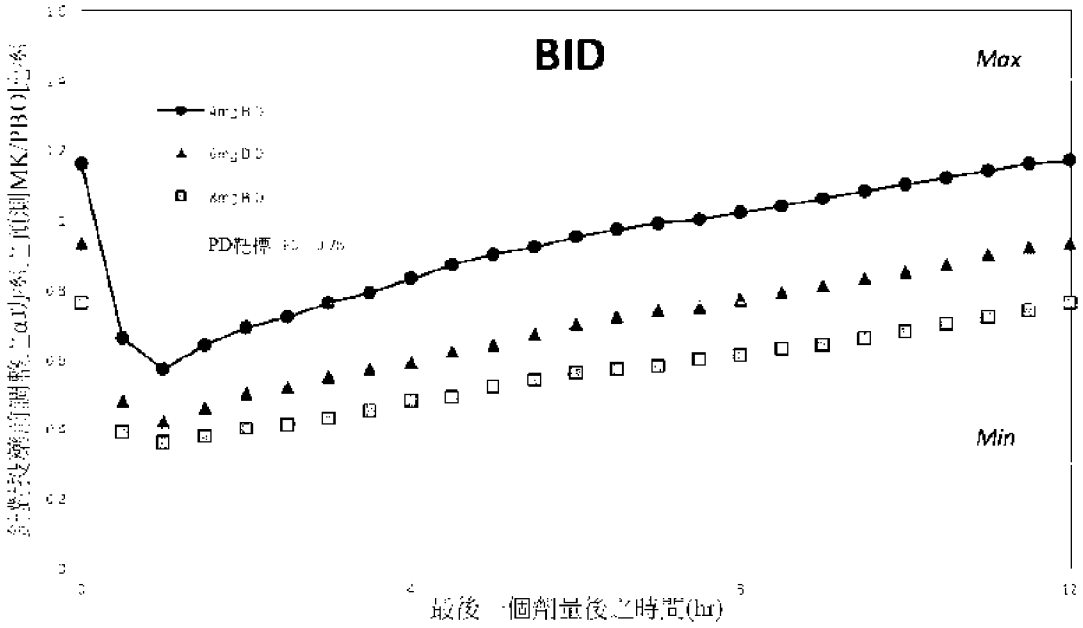
圖17：α帶(電極部位Oz、眼閉合狀態)之睡醒的EEG絕對功率分析(研究PN001/部分II)



CI = 信賴區間；EEG - 腦波圖；GM = 幾何平均值；MK-8998 = CX-8998；Pb = 安慰劑。

劑量反應分析(圖18)表明，在血漿CX-8998濃度大於200至300 nM (4 mg BID)時，α功率以劑量及濃度依賴性方式降低約25%或更大。

圖18：EEG α功率之藥物動力學/藥效學分析(研究PN001/部分II)



BID = 每日兩次；EEG = 腦波圖；MK = CX-8998；PBO = 安慰劑；PD = 藥效學。

除了EEG藥效學效應外，在5及18 mg劑量之CX-8998後，在Bond及Lader視覺類比量表、Karolinska嗜睡量表及認知藥物研究鎮靜組合(其包括反應時間測試及數字警覺測試)中觀察到與嗜睡增加一致之劑量依賴性趨勢。臨床量表中觀察到之α節律及趨勢之劑量依賴性減少與Cav3通道(靶標)接合一致，且作用CX-8998之重要生物活性之證據。

【0404】

5.3.1.2.3 安全性數據

5.3.1.2.3.1 治療後出現的不良事件

通常對5及18 mg之單一劑量之CX-8998耐受良好，其中神經系統、精神病學及全身性病症為最常報告之事件。表25中匯總2個或更多個個體中報告之不良事件。

表25：單一劑量之CX-8998後兩個或更多個個體中報告之治療後出現的不良事件(研究PN001/部分II)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=12)	CX-8998劑量[b]	
		5 mg (N=12)	18 mg (N=12)
	n (%)	n (%)	n (%)
至少1個不良事件	**5 (41.7)**	**8 (66.7)**	**11 (91.7)**
神經系統病症	**3 (25.0)**	**4 (33.3)**	**8 (66.7)**
嗜眠	2 (16.7)	3 (25.0)	3 (25.0)
頭痛	0	1 (8.3)	3 (25.0)
眩暈	0	1 (8.3)	3 (25.0)
間歇性頭痛	0	0	2 (16.7)
精神病學病症	**1 (8.3)**	**4 (33.3)**	**6 (50.0)**
欣快情緒	0	1 (8.3)	3 (25.0)
睡眠障礙	0	1 (8.3)	2 (16.7)
生動夢境	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)
全身性病症及投與位點病況	**0**	**4 (33.)**	**5 (41.7)**
放鬆感覺	0	1 (8.3%)	3 (25.0)
漂浮感覺	0	1 (8.)	1 (8.3)
胃腸道病症	**0**	**2 (16.7)**	**1 (8.3)**
噁心	0	2 (16.7)	1 (8.3)

MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

[a] 經歷同一事件一次以上之個體僅對該事件計數一次。

[b]研究藥物係在禁食條件下於早晨投與。

所有不良事件之強度均為輕度或中度。未報告嚴重不良事件。

【0405】

5.3.1.2.3.2　其他安全性評估

在生命徵象、安全性實驗室評估或ECG參數中未觀察到臨床上重要之趨勢

【0406】

5.3.1.2.4　結論

在此研究中，健康男性個體對5及18 mg之單一劑量耐受良好。睡醒之EEG展現，在200至800 nM之CX-8998濃度下，α帶之絕對功率以劑量依賴性方式降低25%或更大。

【0407】

5.3.2 研究PN002 (健康男性個體中之兩部分研究)

5.3.2.1研究PN002/部分I

5.3.2.1.1 研究設計

研究PN002/部分I係9名健康中年及老年男性(年齡為55-75歲)中CX-8998之隨機化、雙盲、安慰劑對照、5時段、升高、單一劑量研究。*在時段1至5中過夜禁食後，個體隨機化接受2、4、8、12及18 mg之單一經口劑量之CX-8998或匹配安慰劑，以最低劑量開始且進行至最高劑量。在每一時段內，根據電腦生成之隨機化時間表分配利用CX-8998 (N=6)或安慰劑(N=2)治療之分配。在時段1中之2 mg劑

量投與後，治療期與清除期間隔最少1週，且在隨後之治療期之後間隔最少2週清除期。在整個研究中藉由不良事件、臨床實驗室測試、生命徵象、ECG及ECG遙測術監測臨床安全性。

【0408】

5.3.2.1.2 安全性數據

5.3.2.1.2.1 治療後出現的不良事件

通常對高達18 mg之單一劑量之CX-8998耐受良好。最常報告之不良事件係放鬆、頭部模糊、頭痛、頭昏目眩、眩暈及情緒改變，所有皆係短暫的且嚴重程度通常為輕度或中度。表26中匯總2個或更多個個體中報告之不良事件。

* 該研究計劃包括8個個體。第九名個體隨機化替代在時段1後中斷之個體(由投與2 mg劑量後QTc間隔延長，研究者認為其與研究藥物無關)。

表26：單一劑量之CX-8998後兩個或更多個中年或老年男性個體中報告之治療後出現的不良事件(研究PN002/部分I)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=8)	CS-8998劑量					
		2 mg N=7	4 mg N=6	8 mg N=6	12 mg N=6	18 mg N=6	任何劑量 N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
至少1個不良事件	**5 (62.5)**	**5 (71.4)**	**5 (83.3)**	**6 (100)**	**5 (83.3)**	**6 (100.0)**	**9 (100.0)**
全身性病症及投與位點病況	**1 (12.5)**	**2 (28.6)**	**4 (66.7)**	**4 (66.7)**	**4 (66.7)**	**6 (100.0)**	**8 (88.9)**
放鬆感覺	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (55.6)
頭部模糊	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (33.3)
疲倦	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (33.3)
酒醉感	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (22.2)
熱感	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (22.2)
溫感	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (22.2)
漂浮感覺	0	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (22.2)
神經系統病症	**2 (25.0)**	**2 (28.6)**	**5 (83.3)**	**6 (100.0)**	**4 (66.7)**	**6 (100.0)**	**8 (88.8)**
頭痛	0	2 (28.6)	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (77.8)
頭昏目眩	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	4 (44.4)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=8)	CS-8998劑量					
		2 mg N=7	4 mg N=6	8 mg N=6	12 mg N=6	18 mg N=6	任何劑量 N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眩暈	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (33.3)
站立時眩暈	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (22.2)
手指感覺異常	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (22.2)
胃腸道病症	**0**	**1 (14.3)**	**1 (16.7)**	**4 (66.7)**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**	**6 (66.7)**
口腔乾燥	0	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	4 (44.4)
眼病症	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**4 (44.4)**
視覺模糊	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (33.3)
視覺障礙	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (33.3)
呼吸道、胸廓及縱膈病症	**0**	**1 (14.3)**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**4 (44.4)**
呼吸困難	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (22.2)
咽乾	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (22.2)
鼻充血	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (22.2)

MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

[a] 經歷同一事件一次以上之個體僅對該事件計數一次。

未報告嚴重不良事件。

【0409】

5.3.2.1.2.2 其他安全性評估

在臨床實驗室、生命徵象、ECG或ECG遙測術中未觀察到劑量依賴性效應。

【0410】

5.3.2.1.3 結論

此研究中之中年及老年男性個體(年齡為55-75歲)通常對2至18 mg範圍內之單一劑量之CX-8998耐受良好。甚至在18 mg之最高單一劑量下亦未觀察到劑量限制性毒性。

【0411】

5.3.2.2 研究PN002/部分II

5.3.2.2.1 研究設計

研究PN002/部分II係40名健康男性個體(年齡為18-45歲)中多劑量之CX-8998之安全性及藥物動力學的隨機化、雙盲、安慰劑對照、升高、多劑量研究。個體隨機化為5個多劑量治療組中之1個，且在組A、B、C、D或E中在過夜禁食後分別接受2、4、8、12或18 mg之劑量之CX-8998或安慰劑，每日一次，持續7天。在每一治療組內，6名個體隨機化為CX-8998，且2名個體隨機化為安慰劑。在整個研究中藉由不良事件、臨床實驗室測試、生命徵象、ECG及ECG遙測術監測臨床安全性。

【0412】

5.3.2.2.2 安全性數據

5.3.2.2.2.1 治療後出現的不良事件

通常對高達12 mg且每日一次持續7天之多個劑量耐受良好。最常見之與藥物有關之不良事件為頭痛、頭昏目眩、疲倦、感到高興或愉悅、感到情緒激動、嗜眠症、放鬆、異常或生動夢境或白日夢以及感覺異常/感覺遲鈍症。在18 mg/天之劑量下，情緒或知覺障礙之不良事件更為頻繁且强烈，且暴露於該劑量之6名個體中有4名因不良事件而過早中斷治療。表27中匯總至少2個個體中報告之不良事件。

表27：單一劑量之CX-8998後兩個或更多個個體中報告之治療後出現的不良事件(研究PN002/部分II)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=10)	CX-8998					
		組A 2 mg/d (N=6)	組B 4 mg/d (N=6)	組C 8 mg/d (N=6)	組D 12 mg/d (N=6)	組E 18 mg/d (N=6)	任何劑量 (N = 30)
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	N (%)
至少1個不良事件	**9 (90.0)**	**4 (66.7)**	**5 (83.3)**	**6 (100)**	**6 (100)**	**6 (100)**	**27 (90.0)**
全身性病症及投與位點病況	**6 (60.0)**	**3 (50.0)**	**5 (83.3)**	**6 (100)**	**6 (100)**	**5 (83.3)**	**25 (83.3)**
疲倦	4 (40.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	13 (43.3)
放鬆感覺	1 (10.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	7 (23.3)
施加位點紅斑	1 (10.0)	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (13.3)
漂浮感覺	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	3 (10.0)
頭部模糊	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (10.0)
昏昏沉沉	1 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (10.0)
施加位點搔癢症	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (6.7)
酒醉感	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)
壓力感	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (6.7)
神經系統病症	**7 (70.0)**	**1 (16.7)**	**5 (83.3)**	**6 (100)**	**2 (33.3)**	**6 (100)**	**20 (66.7)**
頭痛	5 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	14 (46.7)
頭昏目眩	4 (40.0)	0	4 (66.7)	4 (66.7)	0	1 (16.7)	9 (30.0)
嗜眠	1 (10.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	5 (15.7)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=10)	CX-8998					
		組A 2 mg/d (N=6)	組B 4 mg/d (N=6)	組C 8 mg/d (N=6)	組D 12 mg/d (N=6)	組E 18 mg/d (N=6)	任何劑量 (N = 30)
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	N (%)
眩暈	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (10.0)
過動	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (10.0)
間歇性頭痛	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (10.0)
嗜睡	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (10.0)
嗜眠症	1 (10.0)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	3 (10.0)
異常身體感覺	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)
四肢異常感覺	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)
頭重	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.7)
全身性感覺異常	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.7)
鎮靜	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (6.7)
暈厥	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.7)	2 (6.7)
味覺變化	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.7)
麻刺感	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
精神病學病症	**3 (30.0)**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**	**2 (33.3)**	**6 (100)**	**15 (50.0)**
欣快情緒	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	4 (13.3)
生動夢境	2 (20.0)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	4 (13.3)
白日夢	1 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (10.0)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=10)	CX-8998					
		組A 2 mg/d (N=6)	組B 4 mg/d (N=6)	組C 8 mg/d (N=6)	組D 12 mg/d (N=6)	組E 18 mg/d (N=6)	任何劑量 (N = 30)
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	N (%)
發怒	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)
定向障礙	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (6.7)
幻覺	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)
警覺狀態增加	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
情緒改變	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (6.7)
情緒變化	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (6.7)
偏執狂	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)
睡眠困難	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.7)
睡眠障礙	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (6.7)
時間定向障礙	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (6.7)
胃腸道病症	**1 (10.0)**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**	**1 (16.7)**	**4 (66.7)**	**11 (36.7)**
噁心	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	5 (16.7)
嘔吐	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (10.0)
消化不良	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (6.7)
口腔感覺遲鈍	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)
肌肉骨胳及結締組織病症	**1 (10.0)**	**2 (33.3)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**4 (66.7)**	**8 (26.7)**
背痛	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.7)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=10)	CX-8998					
		組A 2 mg/d (N=6)	組B 4 mg/d (N=6)	組C 8 mg/d (N=6)	組D 12 mg/d (N=6)	組E 18 mg/d (N=6)	任何劑量 (N = 30)
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	N (%)
沉重感覺	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.7)
眼病症	**1 (10.0)**	**0**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**6 (20.0)**
視覺障礙	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	4 (13.3)
皮膚及皮下組織病症	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**	**6 (20.0)**
冷濕皮膚	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.7)
呼吸道、胸廓及縱膈病症	**4 (40.0)**	**1 (16.7)**	**0**	**3 (50.0)**	**0**	**1 (16.7)**	**5 (16.7)**
咽喉痛	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (10.0)
鼻塞	1 (10.0)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)

MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

[a] 經歷同一事件一次以上之個體僅對該事件計數一次。

在投與計劃之7個每日劑量之18 mg CX-8998之第一個後，一名個體經歷嚴重不良事件(情緒波動)且中斷治療。在接受少於計劃之7個每日劑量之18 mg CX-8998後，另外3名個體由於不良事件亦過早中斷治療。該4個個體之敘述顯示如下：

個體0001-1020 (情緒波動)係44歲之健康白人男性，在接受單一18 mg劑量之CX-8998後，其報告多個與神經系統有關之不良事件，包括感覺昏昏沉沉、手腳感覺濕冷、醉酒感、腿不寧、全身發抖及感覺不開心(情緒化)及感覺電脈衝穿過身體。隨著日子進行報告其他不良事件，包括情緒波動、感覺恐懼、間歇地大笑、動手困難、感覺虛弱、味覺增强、指尖失去精細感覺、皮膚位準(整個身體)一些感覺缺失及靈魂出竅感(out of body feeling)。所有不良事件之嚴重程度均為輕度或中度。大部分事件在投藥後數分鐘至一小時開始，且所有皆在投藥後第3天消退。個體經歷之不良事件闡述為「情緒波動」，並導致投藥中斷。情緒波動之事件被歸類為嚴重不良事件，此乃因其導致臨床研究部門中之住院監測延長。

個體0001-1021 (攻擊)係25歲健康白人男性，在接受7個計劃之18 mg劑量之CX-8998的第六個後，其報告感覺有攻擊性。另外，其報告對另一個體感覺憤怒、感覺頭暈/醉酒、白日夢强烈、發抖/顫抖及出汗。所有不良事件之嚴重程度均為輕度，且所有皆被認為可能與研究藥物有關。未投與最後一個劑量之CX-8998。研究藥物中斷後所有不良事件皆消退。

個體0001-1114(情緒障礙)係28歲之健康白人男性，其在計劃之7天治療中有6天接受18 mg CX-8998。個體經歷了與神經系統有關之嚴重程度逐漸增加之事件，包括頭昏目眩、亢奮、疲倦、頭痛、難以跟隨思維、思想及情感脆弱、感覺乏味及肌肉無力。所有不良事件之嚴重程度均為輕度

或中度，且皆被認為可能與研究藥物有關。未投與最後一個劑量之CX-8998。研究藥物中斷後所有不良事件皆消退。

個體0001-1115 (暈厥)係25歲健康白人男性，在接受7個計劃劑量之18 mg CX-8998中之第一個後約2小時，其經歷暈厥發作，伴有噁心及嘔吐。血氧飽和度及血清葡萄糖含量在正常限值內，但事件發生時個體之血壓較低(76/43 mmHg，脈搏率為59 bpm)。遙測術監測未顯示心臟節律異常或臨床重要心動過緩之證據。該事件由研究者判斷為嚴重程度為中度，且可能與研究藥物有關。由於持續之噁心以及虛弱及嗜睡之感覺，該個體中斷研究。

在7個計劃劑量之2 mg CX-8998中之第一個後約2小時站立時，另一名個體感到噁心且暈倒。暈倒後1分鐘，其血壓為131/64 mmHg，脈搏率為50 bpm，血氧飽和度為97%，且其血清葡萄糖含量在正常限值內。當時個體未進行遙測。研究者認為該事件為血管迷走神經反應(嚴重程度為中度)且評估該事件與研究藥物無關。個體繼續研究並完成計劃之7天治療。

【0413】

5.3.2.2.2.2 其他安全性評估

在生命徵象、安全性實驗室或ECG參數中未觀察到臨床上重要之趨勢。

【0414】

5.3.2.2.3 結論

在此研究中，健康男性個體對7天每日一次之2、4、8及12 mg之多個經口劑量耐受良好。每日一次18 mg之多個劑量耐受較差，其中在完成7

天治療期之前，6名個體中有4名由於不良事件而中斷治療。基於該等結果，每日一次投與7天時，CX-8998之最大耐受劑量為12 mg。

【0415】

5.3.3 研究PN003 (健康男性個體中之兩部分研究)

5.3.3.1.1 研究設計

研究PN-003係28名年齡為40至80歲之健康男性個體中CX-8998對多睡眠圖(PSG)終點(包括慢波活動及快速眼動睡眠)之效應的多中心、2部分、適應性設計、隨機化、雙盲、安慰劑對照、單一劑量、交叉研究。

在研究之部分I /時段1中，個體接受12 mg CX-8998之開放標籤治療，而無PSG記錄。在部分I /時段2及3中，根據隨機化、雙盲、2時段、交叉設計，個體在一個時段中接受單一經口12 mg劑量之CX-8998，且在另一時段中接受安慰劑，以比較CX-8998及安慰劑對PSG終點之效應。與治療期隔開至少2週之清除期。CX-8998或安慰劑係在每一個體之正常就寢時間(由睡眠日記確定)之前30分鐘及晚飯結束後4小時服用。在每一個體之習慣就寢時間開始記錄PSG，並持續8小時。除了PSG記錄外，次日亦利用睡眠品質之主觀量測(Leeds睡眠評估問卷)及嗜睡(Karolinska嗜睡量表)以及認知及運動任務對個體進行評估，以評估次日早晨之殘餘影響。

在24名個體完成研究部分I後，對主要終點(睡眠的前三分之一中之慢波活動)實施期中分析(章節5.3.3.1.2)。該研究經適應性設計，以允許在期中分析後重新估計樣本大小。根據期中分析之結果，若達到效能準則(慢波活動增加，$p<0.05$)或無效準則($p>0.25$)，則可停止研究。若任一標準皆不符合，則指明重新估計樣本大小，並有能力入選高達24個其他個體。

藥效學終點符合無效準則(即，睡眠週期的前三分之一中之慢波活動未增加，而是實際上平均減少30%)；因此，未入選其他個體。

所有28名入選個體皆完成研究之部分I，且至少2週之清除期後，在研究之部分II中重新隨機化以接受單一劑量之CX-8998(4或8 mg)或安慰劑。CX-8998或安慰劑係在每一個體之正常就寢時間之前30分鐘及晚飯結束後4小時服用。作為研究之部分I，在每一個體之習慣就寢時間開始PSG記錄，並持續8小時，且次日利用睡眠品質之主觀量測(Leeds睡眠評估問卷)及嗜睡(Karolinska嗜睡量表)以及認知及運動任務對個體進行評估，以評估次日早晨之殘餘影響。

【0416】

5.3.3.1.2 藥效學數據

單一12 mg劑量之CX-8998在夜晚的前三分之一明顯降低慢波活動，其中相對於安慰劑，慢波活動降低約30%(表28)。

表28：在睡眠期的前三分之一期間慢波活動($\mu V^2/Hz$)之觀察匯總統計學(研究PN003)

治療	個體之數量	原始值		幾何平均值		幾何平均值比率	
		平均值	SD	平均值	95%CI	平均值	90% CI
安慰劑	24	43.21	37.68	37.68	(29.58, 48.01)	0.70	(0.62, 0.79)
CX-8998 12 mg	24	30.51	14.23	26.36	(20.69, 33.59)		

CI = 信賴區間。

治療間P值= 0.9999(無治療差異之虛無假設對CX-8998>安慰劑之單側對立的測試)。

所觀察到之自基線之變化倍數之幾何平均值比率(CX-8998 12 mg/安

慰劑)為0.70，信賴區間為90% (0.62，0.79)，且相應p值為0.9999 (無治療差異之虛無假設對CX-8998>安慰劑之單側對立的測試)。

【0417】

5.3.3.1.3 安全性數據

5.3.3.1.3.1 治療後出現的不良事件

在此研究中，通常對高達12 mg之單一劑量之CX-8998耐受良好。所有報告之不良經歷皆係暫時性的且通常為輕度強度。表29匯總在投與CX-8998 (部分I及II)之後在至少2個個體中報告之不良事件。

表29：在單一劑量之CX-8998後兩個或更多個個體中報告之治療後出現的不良事件(研究PN003/部分I及部分II)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 (N=30)[b]	CX-8998劑量			
		4 mg (N=12)[b]	8 mg (N=9)[b]	12 mg (N=54)[b]	任何劑量 (N=75)[b]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
至少1個不良事件	**11 (36.7)**	**4 (33.3)**	**2 (22.2)**	**27 (50.0)**	**33 (44.0)**
精神病學病症	**1 (3.3)**	**3 (25.0)**	**0**	**14 (25.9)**	**17 (22.7)**
視力幻覺	0	2 (16.7)	0	2 (3.7)	4 (5.3)
生動夢境	1 (3.3)	0	0	4 (7.4)	4 (5.3)
定向障礙	0	0	0	3 (5.6)	3 (4.0)
失眠	0	1 (8.3)	0	2 (3.7)	3 (4.0)
神經系統病症	**2 (6.7)**	**2 (16.7)**	**1 (11.1)**	**12 (22.2)**	**15 (20.0)**
頭痛	1 (3.3)	1 (8.3)	0	8(14.8)	9 (12.0)
嗜眠症	0	1 (8.3)	1 (11.1)	4 (7.4)	6 (8.0)
胃腸道病症	**4 (13.4)**	**1 (8.3)**	**1 (11.1)**	**5 (9.3)**	**7 (9.3)**
口腔乾燥	2 (6.7)	0	0	2 (3.7)	2 (2.7)
噁心	0	1 (8.3)	0	1 (19)	2 (2.7)

MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

[a] 表中僅包括2個或更多暴露於CX-8998之個體中報告之事件。

[b] N =研究藥物之暴露數量，而非個體之數量。每一欄中之個體被視為個體觀察結果。在暴露期間經歷同一事件一次以上之個體僅計數一次；然而，若個體在多次暴露中經歷同一事件，則針對每次暴露對該事件進行計數。

視覺及/或聽覺障礙或幻覺(在4或12 mg之單一晚上劑量之CX-8998後報告)通常闡述為看到幾何形狀、顏色、光、運動及/或聽到例如來自電話或電子音樂之音調。視力障礙往往隨著睜眼而停止，並隨著閉眼而重現，且通常不會干擾個體。研究治療係在個體正常就寢時間之前30分鐘投與，且視覺及/或聽覺障礙或幻覺通常在投藥後大約30分鐘發作(通常接近T_{max})，且在幾分鐘內或在夜間消退。

未報告嚴重不良事件，且無一個體因不良事件而中斷治療。四個個體未完成所有4個治療期，原因如下：時段1後撤回同意(1個個體)、時段2後由於已滿足入選目標而由發起人退出(1個個體)、時段3後由於已滿足研究目標退出(1個個體)及在投與12 mg劑量後嘔吐導致於研究藥物中之暴露較低而退出(1個個體)。

【0418】

5.3.3.1.3.2 其他安全性評估

未觀察到安全性實驗室參數或生命徵象之臨床顯著趨勢。8 mg劑量下9次暴露之一(暴露之11.1%)及12 mg劑量下54次暴露中之3次(暴露之5.6%)導致QTc間隔自基線增加≥30且≤60 msec。未發生自基線≥60 msec之變化，且沒有個體之QTc間隔≥500 msec。

【0419】

5.3.3.1.4 結論

對4、8及12 mg之單一劑量之CX-8998耐受良好。最常見之不良事件係頭痛、生動夢境以及視覺及/或聽覺障礙或幻覺(通常闡述為看到幾何形狀、顏色、光及/或運動以及聽到如來自電話或電子音樂之音調)。單一12 mg劑量之CX-8998後，觀察到慢波活動減少30%、延遲睡眠發作並減少睡眠維持。未滿足投與CX-8998後慢波活動會增加之假設。利用單一12 mg劑量之CX-8998觀察到之模式與對睡眠發作及維持之有益效應不一致。

【0420】

5.3.4研究PN005 (健康女性個體中之單一劑量研究)

5.3.4.1.1 研究設計

研究PN005係9名中年及老年女性個體(年齡為55-75歲)中CX-8998之安全性、耐受性及藥物動力學的隨機化、雙盲、安慰劑對照、單一劑量研究。個體在過夜禁食後隨機化接受單一經口8 mg劑量之CX-8998(N=7)或安慰劑(N=2)。在整個研究中藉由不良事件、臨床實驗室測試、生命徵象、ECG及ECG遙測術監測臨床安全性。

【0421】

5.3.4.1.2 安全性數據

5.3.4.1.2.1 治療後出現的不良事件

在此研究中，健康中年及老年女性通常對單一8 mg劑量之CX-8998耐受良好。與精神病學有關之事件(包括輕度大笑(2個個體)、神經質(1個個體)、思緒奔湧(1個個體)及煩惱(1個個體))係投與CX-8998後最常報告之不良事件。表30中匯總研究期間報告之不良事件。

表30：中年及老年女性個體中單一劑量之CX-8998後報告之治療後出現的不良事件(研究PN005)

MedDRA系統器官分類/首選術語[a]	安慰劑 |(N=2)	CX-8998 8 mg (N=7)
	n (%)	n (%)
至少1個不良事件	**0**	**6 (85.7)**
精神病學病症	**0**	**4 (57.1)**
不當開懷大笑	0	2 (28.6)
神經質	0	1 (14.3)
思緒奔湧	0	1 (14.3)
胃腸道病症	**0**	**3 (42.9)**
口腔乾燥	0	1 (14.3)
口腔感覺遲鈍	0	1 (14.3)
噁心	0	1 (14.3)
嘔吐	0	1 (14.3)
眼病症	**0**	**1 (14.3)**
視覺模糊	0	1 (14.3)
全身性病症及投與位點病況	**0**	**1 (14.3)**
易怒	0	1 (14.3)
感染及侵擾	**0**	**1 (14.3)**
帶狀疱疹	0	1 (14.3)
調查	**0**	**1 (14.3)**
丙胺酸轉胺酶增加	0	1 (14.3)
血管病症	**0**	**1 (14.3)**
熱潮紅	0	1 (14.3)

MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

[a] 經歷同一事件一次以上之個體僅對該事件計數一次。

未報告嚴重不良事件。

【0422】

5.3.4.1.2.2　其他安全性評估

在生命徵象、安全性實驗室或ECG參數中未觀察到臨床上重要之趨勢。

一名個體在與投與CX-8998後1及4天時血清ALT升高(自基線時之28 IU/L至投藥後1天之41 IU/L、至投藥後4天之59 IU/L；參考範圍為6-40 IU/L)，研究者評估為可能與研究藥物有關。每次評估時血清AST、鹼性磷酸酶及膽紅素之值均在正常限值內，且截至投藥後第2週，個體之血清ALT值已恢復至正常限值內。

【0423】

5.3.4.1.3 結論

在此研究中，中年及老年女性(年齡為55-75歲)對單一量8 mg劑量之CX-8998耐受良好。

【0424】

5.4　2期研究

5.4.1研究PN004 (患有精神分裂症之急性精神病性患者)

5.4.1.1.1 研究設計

研究PN004係用以評估患有精神分裂症之急性精神病性患者中CX-8998之安全性及效能的2A期、4週、多中心、隨機化、雙盲(內部盲化)、安慰劑及活性劑對照、平行組研究。個體完成安慰劑引入期且然後以2:2:1比率隨機化接受：

• 在第1至7天與食物一起口服CX-8998 BID 6 mg，且然後在第8至28天口服8 mg CX-8998 BID (N=86)，根據研究者之判斷、基於個體之耐

受性，在第9天或之後將劑量降低至6 mg BID，

- 在第1至28天安慰劑BID (N=83)，或
- 在第1至7天奧氮平5 mg BID且然後在第8至28天之早晨5 mg且在晚上10 mg(N=47)。

主要效能終點係第4週時正性與負性症狀候群量表(PANSS)總評分自基線之平均變化；次要效能終點包括第4週時PANSS總評分中之反應者率及第4週時臨床整體印象-疾病量表之嚴重程度自基線之變化。藉由不良事件、實驗室評估、ECG、Holter監測、生命徵象、Simpson-Angus量表、Barnes靜坐不能等級量表、異常不隨意運動量表及哥倫比亞自殺嚴重程度等級量表(C-SSRS)監測安全性。

【0425】

5.4.1.1.2 效能數據

未觀察到CX-8998或活性比較劑奧氮平與安慰劑之間對第4週時PANSS總評分自基線之平均變化之主要效能終點或對任何次要終點的影響在統計學上之顯著差異。

【0426】

5.4.1.1.3 安全性數據

5.4.1.1.3.1 治療後出現的不良事件

精神病學、神經系統及與腸道有關之不良事件係在投與CX-8998後最常報告之事件；然而，在CX-8998治療組中僅報告失眠之頻率≥5。表31中匯總研究期間至少2個個體中報告之不良事件。

表31：患有精神分裂症之兩個或更多個個體中報告之治療後出現的不良事件(研究PN004)

MedDRA首選術語[a]	治療組		
	CX-8998 (N=86)	**奧氮平 (N=47)**	**安慰劑 (N=83)**
至少1個不良事件	**41 (47.7)**	**23 (48.9)**	**33 (39.8)**
失眠	13 (15.1)	5 (10.6)	7 (8.4)
精神分裂症	3 (3.5)	1 (2.1)	1 (1.2)
焦慮症	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性咽炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眩暈	2 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.3)	3 (6.4)	3 (3.6)
鼻咽炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
竇性心動過速	2 (2.3)	3 (6.4)	1 (1.2)
嗜眠症	2 (2.3)	3 (6.4)	1 (1.2)

MedDRA = 藥事管理的標準醫學術語集。

[a] 經歷同一事件一次以上之個體僅對該事件計數一次。

86名個體中有4名(4.7%)報告了眩暈及暈眩。對該等個體之Holter監測之審查未揭示任何數據可證實臨床上顯著之節律異常或心動過緩，此可能為眩暈及暈眩之原因。眩暈及暈眩在所有4個個體中皆消退並且不需要投與併行療法。個體並未因該等事件而中斷用CX-8998之治療。

在CX-8998治療之個體中，未報告嚴重不良事件。CX-8998治療之個體中有9名(10.5%)由於不良事件而中斷治療，與之相比，安慰劑治療之個體中有1名(1.2%)；然而，CX-8998治療組中9個中斷中之4個係由於精神分裂症惡化。以下提供由於不良事件而中斷治療之CX-8998治療之個體的敘述：

個體0006-00007 (全身性虛弱)係CX-8998治療組中55歲之白人男性，其在22歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有4次精神病住院。個體係以前吸煙者，但無物質濫用之歷史。在2009年12月11日服用第一劑量之CX-8998(6 mg)。自2009年12月18日開始，個體報告全身性虛弱，且中斷了用研究藥物之治療。不良事件於2009年12月21日消退。研究者評估不良事件之強度為中度且與研究藥物有關。對於此個體未報告其他不良事件。

個體0013-00002 (全身性強直陣攣性癲癇發作)係CX-8998治療組中33歲之白人男性，其在13歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有5次精神病住院。該個體無煙草使用或物質濫用之歷史。在2009年6月02日服用第一劑量之研究藥物(6 mg)。個體於2009年6月11日具有全身性強直陣攣性癲癇發作之不良事件，其於同日消退。中斷研究藥物。研究者將不良事件之強度歸為嚴重，且與研究藥物有關。該個體於2009年6月07日亦具有失眠之不良事件(強度為中度且與研究藥物無關)。

個體0014-00007(右束支傳導阻斷)係22歲之白人男性，其在15歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有3次精神病住院。個體係目前吸煙者，但無物質濫用之歷史。在篩選拜訪(第-9天)時，其ECG顯示「V1中之rSr」及QRS持續時間為103 msec。在第-3天安慰劑準備期投用之前，其ECG顯示竇性心動過速(心率95 bpm；QRS持續時間104 msec)及室內傳導缺陷(機器解釋)。在2009年10月19日服用第一劑量之CX-8998 (6 mg)。個體於2009年10月22日具有右束支傳導阻斷之不良事件，QRS持續時間為144 msec。在2009年10月23日中斷研究藥物。2009年10月26日之ECG顯示不良事件消退，QRS持續時間為88 msec。研究者將不良事件之強度歸為輕

度且與研究藥物有關。對於此個體未報告其他不良事件。

個體0017-00005 (心電圖QTc間隔延長)係CX-8998治療組中49歲之白人女性，其在40歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有7次精神病住院。該個體無煙草使用或物質濫用之歷史。在篩選(第-8天)時，利用導程V5量測QT間隔(由於導程錯位)，並記錄以下值：QTcF間隔為420 msec；QTcB間隔422 msec；且心率為62 bpm。在投藥前一天(第-1天)，其ECG顯示QTcF間隔為452 msec，QTcB間隔為439 msec，且心率為51 bpm。在2009年7月16日投與第一劑量之CX-8998 (6 mg)後，ECG顯示QTcF間隔為458 msec，QTcB間隔為441 msec，且心率為48 bpm，其與第-1天之量測結果相當。此報導為QTcF延長(輕度，與研究藥物有關)及竇性心動過緩(輕度，與研究藥物有關)之不良事件。第4天之ECG顯示QTcF間隔為454 msec，QTcB間隔為448 msec，且心率為55 bpm。第6天之另一ECG顯示，個體之QTc間隔延長，QTcF間隔為483 msec，QTcB間隔為477 msec，且心率為56 bpm。延長之QTc間隔報告為不良事件(中度，與研究藥物有關)，且中斷研究藥物。此不良事件於2009年7月23日消退(QTcF間隔為440 msec；QTcB間隔為432 msec；且心率為54 bpm)。個體亦經歷以下不良事件：在2009年7月16日QTcF延長(輕度，於2009年7月21日消退，與研究藥物有關)；在2009年7月16日竇性心動過緩(輕度，於2009年7月20日消退，與研究藥物有關)；在2009年7月22日靜脈穿刺部位血腫(輕度，消退，與研究藥物無關)；在2009年7月22日紅血球計數減少(輕度，於2009年7月28日消退，與研究藥物有關)；在2009年7月22日血紅素減少(輕度，於2009年7月28日消退，與研究藥物有關)；及在2009年7月22日血容比減小(輕度，於2009年7月28日消退，與研究藥物有關)。

個體0017-0008 (精神分裂症)係CX-8998治療組中43歲之白人女性，其在24歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有10次精神病住院。該個體無煙草使用或物質濫用之歷史。在2009年9月24日服用第一劑量之研究藥物(6 mg)。個體於2009年10月15日具有精神分裂症之不良事件(研究者術語：惡化之精神分裂症)，其在2009年10月20日消退。在2009年10月06日中斷研究藥物。研究者將不良事件之強度歸為中度且與研究藥物有關。個體在2009年10月01日亦具有(惡化)精神分裂症之不良事件(輕度，於2009年10月04日消退，與研究藥物有關)。

個體0019-00008 (精神分裂症)係CX-8998治療組中43歲之白人男性，其在26歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有12次精神病住院。個體係目前吸煙者，但無物質濫用之歷史。在2009年9月22日服用第一劑量之研究藥物(6 mg)。個體於2009年9月30日具有精神分裂症之不良事件(研究者術語：惡化之精神分裂症)，其於2009年10月12日消退。該個體中斷研究。研究者將不良事件之強度歸類為中度且與研究藥物無關。該個體於2009年9月22日亦具有失眠之不良事件(輕度，於2009年10月14日消退，與研究藥物無關)。

個體0019-00009 (精神分裂症)係CX-8998治療組中41歲之白人女性，其在24歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有6次精神病住院。該個體無煙草使用或物質濫用之歷史。在2009年10月01日服用第一劑量之研究藥物(6 mg)。個體於2009年10月19日具有精神分裂症之不良事件(研究者術語：惡化之精神分裂症)，其於2009年10月31日消退。該個體中斷研究。研究者將不良事件之強度歸類為中度且與研究藥物無關。該個體於2009年9月25日亦具有失眠之不良事件(輕度，於2009年10月25日消退，

與研究藥物無關)。

個體0020-00002 (心理運動興奮性)係CX-8998治療組中23歲之白人男性，其在19歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有5次精神病住院。個體係目前吸煙者，但無物質濫用之歷史。於2009年10月01日服用第一劑量之研究藥物(6 mg)。個體於2009年10月25日具有心理運動興奮性之不良事件，其於2009年12月24日消退。該個體中斷研究。研究者將不良事件之強度歸類為中度且與研究藥物無關。對於此個體未報告其他不良事件。

個體0021-00006 (精神分裂症)係CX-8998治療組中43歲之白人男性，其在22歲時被診斷出患有精神分裂症且先前有10次精神病住院。該個體無煙草使用或物質濫用之歷史。在2009年10月27日服用第一劑量之研究藥物(6 mg)。個體在2009年11月20日具有急性精神分裂症發作之不良事件，其在2009年12月24日消退。該個體中斷研究。研究者將不良事件之強度歸為輕度且與研究藥物有關。對於此個體未報告其他不良事件。

【0427】

5.4.1.1.3.2 其他安全性評估

在生命徵象、安全性實驗室或ECG參數中未觀察到臨床上重要之趨勢。

【0428】

5.4.1.1.4 結論

在根據遞增投藥方案(6 mg BID持續7天，增加至8 mg BID持續21天)以8 mg BID之劑量投與時，參與此研究之患有精神分裂症之急性精神病個體對CX-8998耐受良好。精神病學及神經系統有關之事件最常報告，但

在≥5% CX-8998治療之個體中僅報告失眠。該研究之結果未提供證據表明CX-8998提供了精神分裂症之改善，如藉由第4週時之PANSS總評分之變化的主要終點或任何次要效能終點來量測。

【0429】

5.4.2 進行中之研究

5.4.2.1 研究CX-8998-CLN2-001 (T-CALM；患有自發性震顫之患者)

研究CX-8998-CLN2-001係2期、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、劑量滴定研究，以評估劑量高達10 mg BID之CX-8998減少與自發性震顫相關之震顫之嚴重程度(如藉由自發性震顫評定評估量表[TETRAS]及Kinesia ONE加速度量測法所評估)的效能及安全性。該研究包括長達4週之篩選期；4週雙盲、劑量滴定治療期；最後一個劑量之研究藥物後1週之隨訪期；以及1週後撥打隨訪電話。高達106名個體以1:1比率隨機化接受CX-8998或安慰劑。隨機化為CX-8998之個體在第1週內接受4 mg CX-8998 BID (8 mg/天)，在第2週內接受8 mg CX-8998 BID (16 mg/天)，以及在第3及4週內接受10 mg CX-8998 BID (20 mg/天)；隨機化為安慰劑之個體接受相應數量之安慰劑膠囊。安全性評估包括不良事件、實驗室評估、生命徵象、ECG、C-SSRS及艾普沃斯嗜睡量表。截止到本文件之日期(2018年6月27日)，該研究已在95名個體隨機化之診療所中完成。

【0430】

5.4.2.2研究CX-8998-CLN2-002 (T-WAVE；患有伴有失神型癲癇發作之全身性癲癇症候群的患者)

研究CX-8998-CLN2-002係進行中之2A期、多中心、開放標籤、劑

量滴定研究，以評估患有伴有失神型癲癇發作之全身性癲癇症候群之青少年及年輕成人年(年齡為16-55歲)中劑量高達10 mg BID之CX-8998的安全性、耐受性及效能。該研究包括長達4週之篩選期；4週雙盲、劑量滴定治療期；最後一個劑量之研究藥物後1週之隨訪期。將入選高達15名個體。個體將在第1及2天接受2 mg CX-8998 BID且在第3至8天接受4 mg CX-8998 BID，在第9至14天接受6 mg CX-8998 BID，在第15至20天接受8 mg CX-8998 BID，在第21至26天接受10 mg CX-8998，且然後在第27天之早晨接受10 mg CX-8998。安全性評估包括不良事件、實驗室評估、生命徵象及ECG。

【0431】

5.4.3 計劃之研究

5.4.3.1 研究CX-8998-CLN2-001、開放標籤數位子研究編號2

研究CX-8998-CLN2-001、開放標籤數位子研究編號2係主要T-CALM自發性震顫研究之組分(CX-8998-CLN2-001；章節5.4.2.1)。該研究經設計以使用如在主要T-CALM自發性震顫研究中所使用之評估時間表評估數位評估工具在PDT之客觀量測中之效用。將對三種數位工具進行評估：1)運動障礙協會贊助之統一帕金森氏病等級量表修訂版(MDS-UPRDS)，2) iMotor應用程序，以及3)連續可佩戴震顫監測器件(可選評估係基於器件之可用性)。該研究之目的係在開始研究CX-8998-CLN2-003(章節5.4.3.2)之前，鑑別最適當之PDT特異性數位監測生物標記。具體而言，此研究將藉由探索以下方面來啓動數位藥物研發工具(dDDT)評估之過程：

•臨床量測與生物統計監測工具參數之間之相關性，

•生物統計監測工具變量之間之相關性，以及

•不同生物統計監測工具檢測治療效應之能力。

將招募約12名患有PDT之個體進行數位子研究。個體將在第1週內接受4 mg CX-8998 BID (8 mg/天)，在第2週內接受8 mg CX-8998 BID(16 mg/天)，且在第3及4週內接受10 mg CX-8998 BID (20 mg/天)。

【0432】

5.4.3.2 研究CX-8998-CLN2-003 (T-CALM-PDT；患有帕金森氏病震顫之患者)

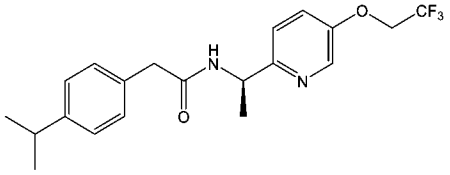
研究CX-8998-CLN2-003係計劃之2期、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、劑量滴定研究，以評估高達10 mg BID之劑量之CX-8998用以降低PDT之嚴重程度(如藉由MDS-UPRDS、TETRAS及Kinesia ONE加速度量測法所評估)的效能及安全性。該研究包括長達4週之篩選期；4週雙盲、劑量滴定、治療期；最後一個劑量之研究藥物後1週之隨訪期；以及3週後撥打隨訪電話。高達60名個體將隨機化接受CX-8998或安慰劑。隨機化為CX-8998之個體將在第1週內接受4 mg CX-8998 BID (8 mg/天)，在第2週內接受8 mg CX-8998 BID (16 mg/天)，以及在第3及4週內接受10 mg CX-8998 BID (20 mg/天)；隨機化為安慰劑之個體將接受相應數量之安慰劑膠囊。安全性評估包括不良事件、實驗室評估、生命徵象、ECG、C-SSRS及艾普沃斯嗜睡量表。

修正日期:113年10月23日

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含Cav3拮抗劑之經口劑型，其中該Cav3拮抗劑為CX-8998



或其醫藥上可接受之鹽，

其中該經口劑型包含：包含該Cav3拮抗劑及乳糖單水合物之複數個粒子之控制釋放組分及包含該Cav3拮抗劑及乳糖單水合物之立即釋放組分；

其中該控制釋放組分中包含該Cav3拮抗劑之該複數個粒子包括含有pH敏感性腸溶聚合物之包衣；

其中該經口劑型在每日一次投與至人類時，有效地維持該Cav3拮抗劑之最大血漿濃度(C_{max})除以投與後24小時之該Cav3拮抗劑之平均血漿濃度($\frac{C_{max}}{\text{24小時時之血漿濃度}}$)為約1.0至約4.0。

【第2項】

如請求項1之經口劑型，其中在投與該經口劑型之前，該人類已禁食至少4小時。

【第3項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至該人類時，有效地維持該Cav3拮抗劑之血漿濃度至少約15小時，該血漿濃度高於該Cav3拮抗劑之最小有效濃度(MEC)，其中該最小有效濃度為約200 nM。

【第4項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至該人

類時，有效地維持該Cav3拮抗劑之血漿濃度高於該Cav3拮抗劑之最小有效濃度(MEC)至少約18小時，其中該最小有效濃度為約200 nM。

【第5項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至該人類時，有效地維持該Cav3拮抗劑之血漿濃度高於該Cav3拮抗劑之最小有效濃度(MEC)至少約24小時，其中該最小有效濃度為約200 nM。

【第6項】

如請求項3之經口劑型，其中該Cav3拮抗劑之該血漿濃度為穩態下之血漿濃度。

【第7項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至該人類時可有效地維持該Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少約12小時。

【第8項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至該人類時可有效地維持該Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少約15小時。

【第9項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至該人類時可有效地維持該Cav3拮抗劑之平均血漿濃度為約400 nM至約1000 nM達至少約18小時。

【第10項】

如請求項7之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至該人類時可

在小於約60分鐘內達到該Cav3拮抗劑之該平均血漿濃度。

【第11項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該Cav3拮抗劑之該最大血漿濃度(C_{max})為小於約1800 nM。

【第12項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該Cav3拮抗劑之該最大血漿濃度(C_{max})為約900 nM至約1800 nM。

【第13項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該Cav3拮抗劑之該最大血漿濃度(C_{max})為約1200 nM至約1800 nM。

【第14項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該經口劑型在每日一次投與至人類時，有效地維持該Cav3拮抗劑之該最大血漿濃度(C_{max})除以投與後24小時之該Cav3拮抗劑之該平均血漿濃度($\frac{C_{max}}{\text{24小時時之血漿濃度}}$)為約1.0至約3.0。

【第15項】

如請求項1或2之經口劑型，其中該Cav3拮抗劑為鹽酸鹽。

【第16項】

一種如請求項1至15中任一項之經口劑型之用途，其係用以製備用於治療患有運動障礙之患者的藥物。

【第17項】

如請求項16之用途，其中該運動障礙為自發性震顫、癲癇及/或帕金森氏病(Parkinson's disease)。

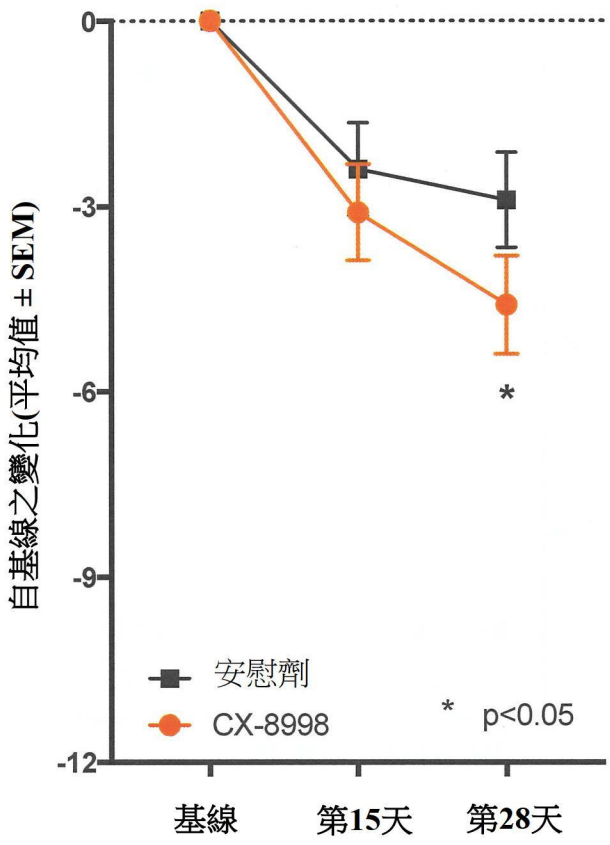
【第18項】

如請求項16之用途，其中該運動障礙為自發性震顫。

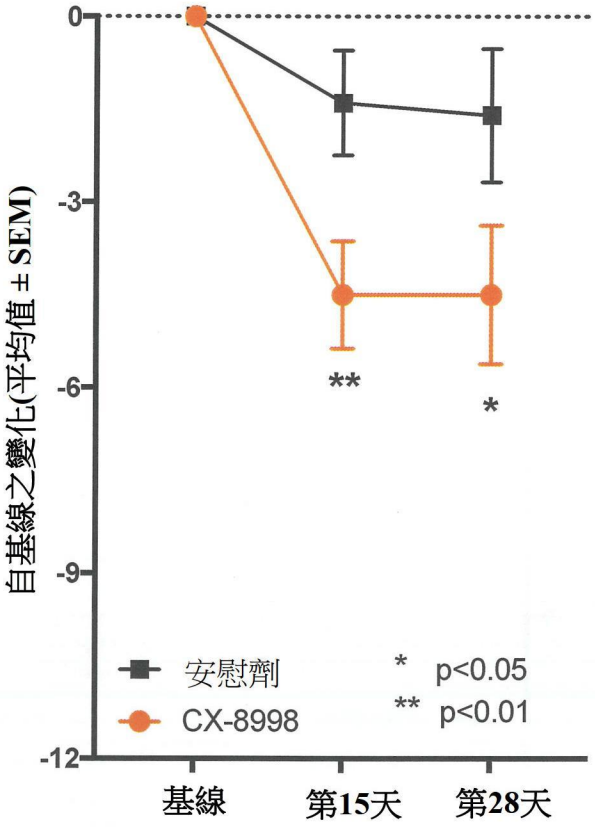
【第19項】

如請求項16至18中任一項之用途，其中該經口劑型係於早晨或睡醒後約4小時內投與至該患者。

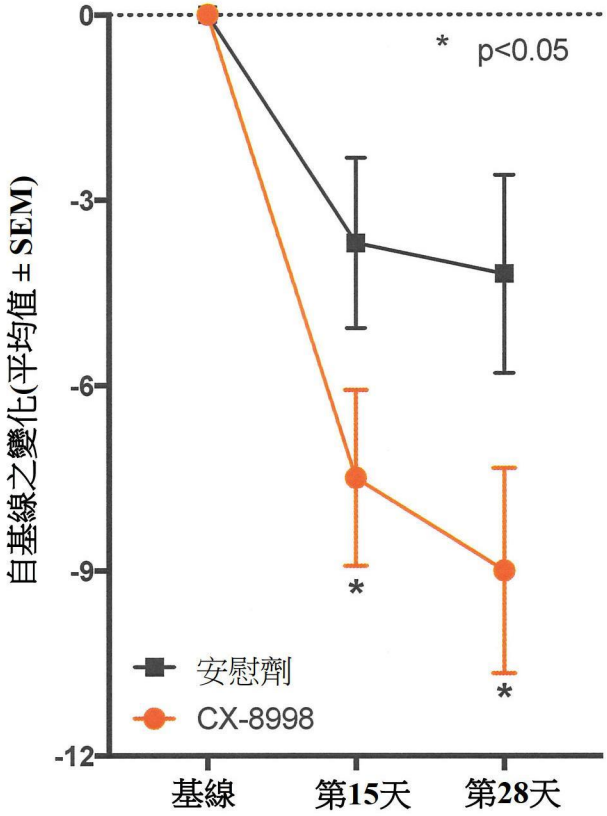
【發明圖式】



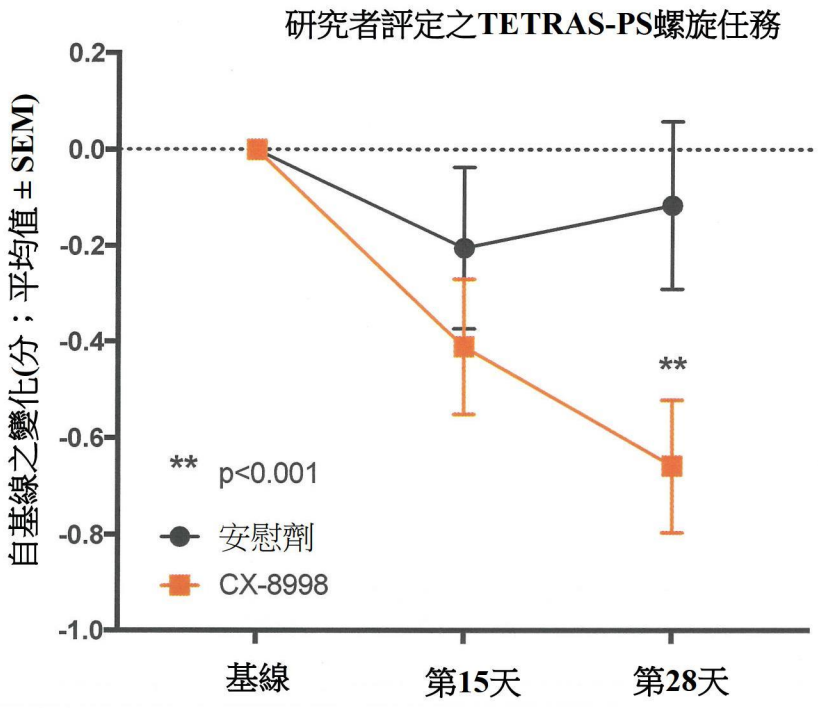
【圖1】



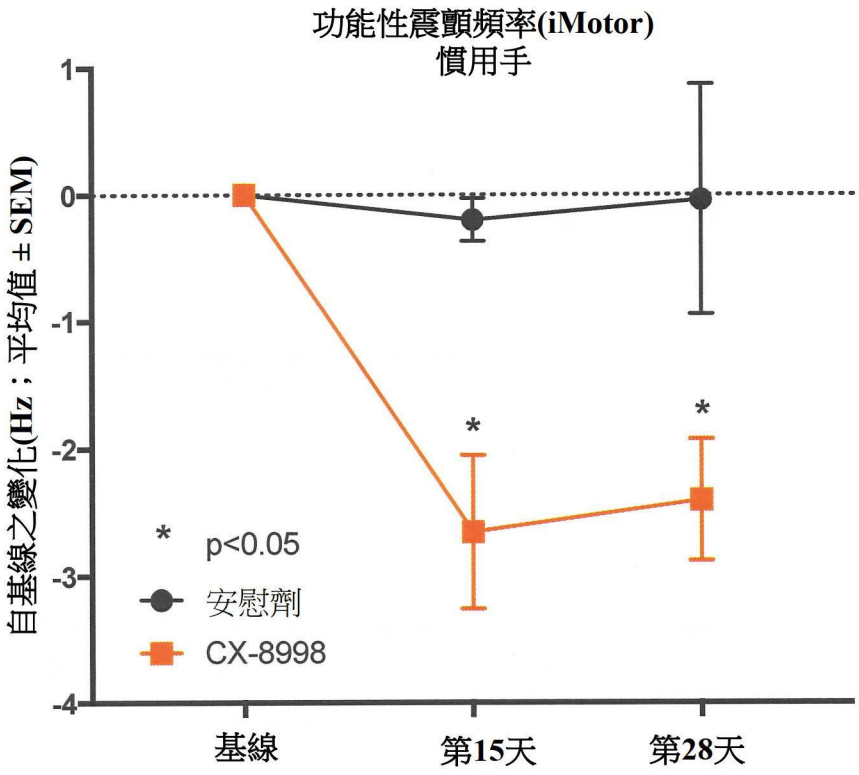
【圖2】



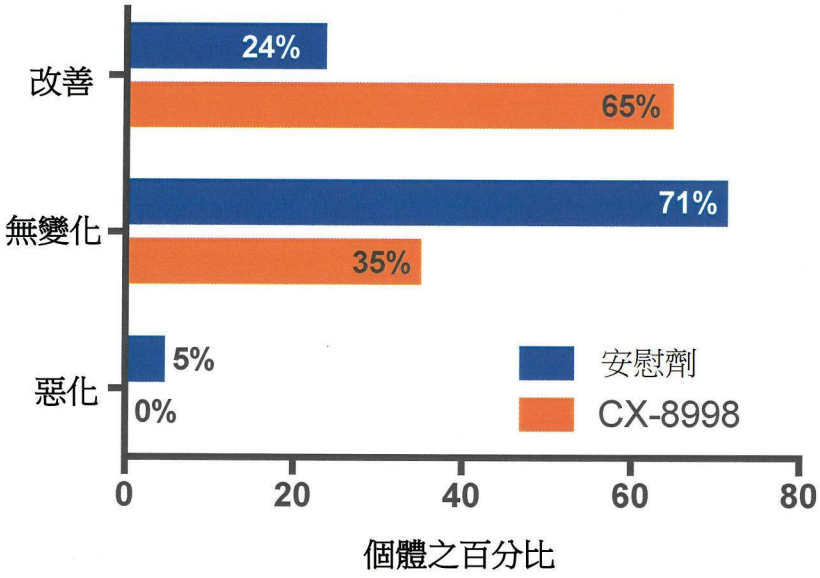
【圖3】


研究者評定之TETRAS-PS螺旋任務
自基線之變化(分；平均值 ± SEM)
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
**
**
p<0.001
安慰劑
CX-8998
基線
第15天
第28天

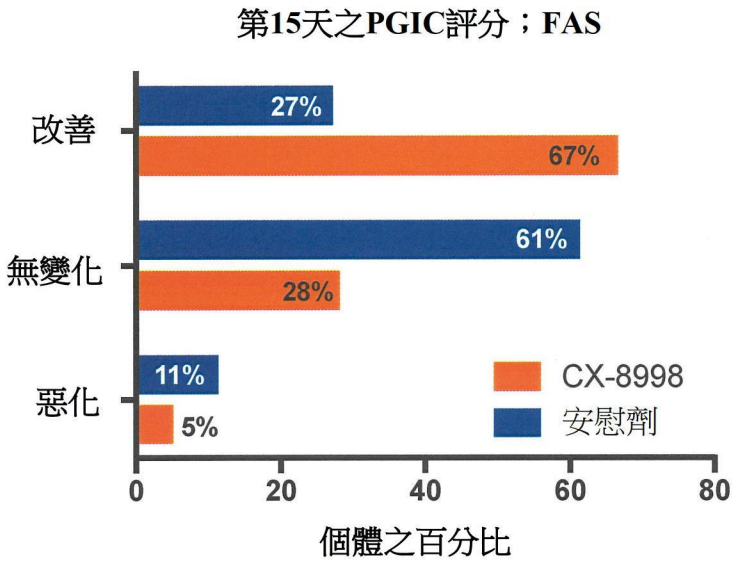
【圖4】

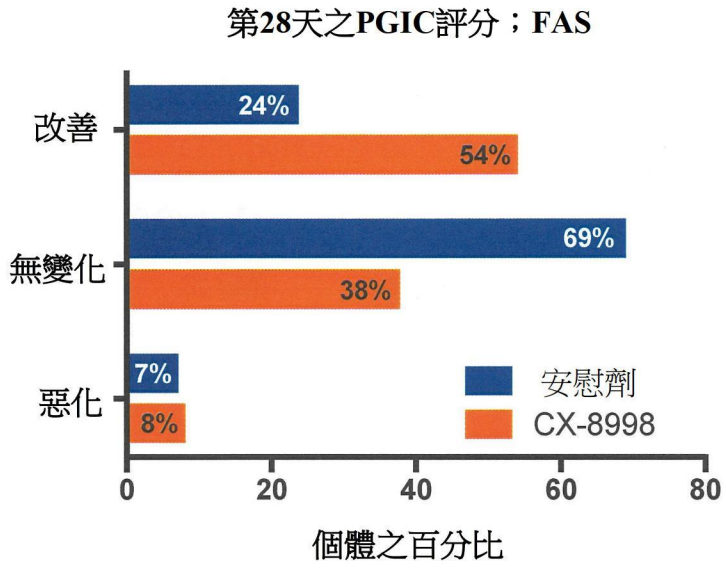

功能性震顫頻率(iMotor)
慣用手
自基線之變化(Hz；平均值 ± SEM)
1
0
-1
-2
-3
-4
*
*
* p<0.05
安慰劑
CX-8998
基線
第15天
第28天

【圖5】

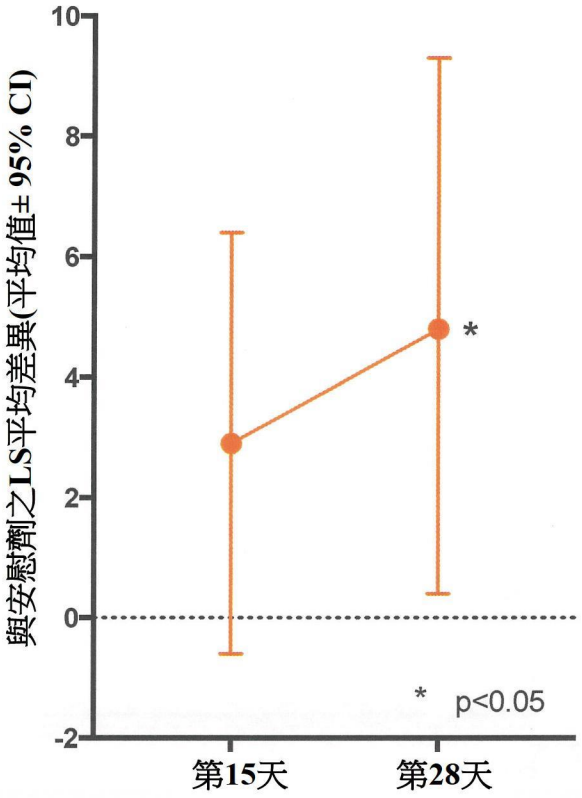


【圖6】

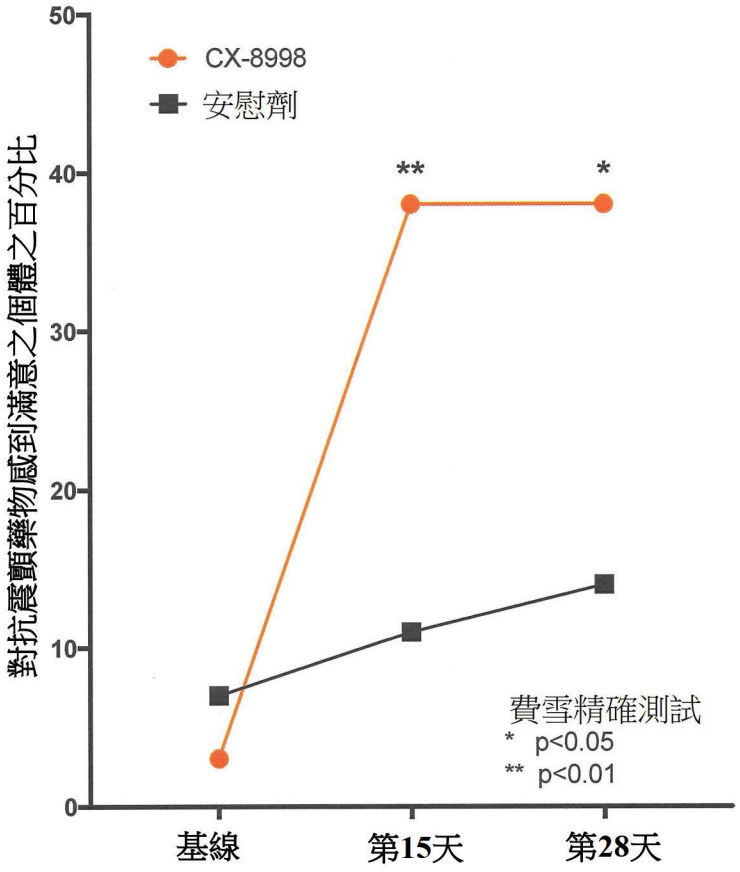

第15天之PGIC評分；FAS
改善
無變化
惡化
27%
67%
61%
28%
11%
5%
CX-8998
安慰劑
0
20
40
60
80
個體之百分比


第28天之PGIC評分；FAS
改善
無變化
惡化
24%
54%
69%
38%
7%
8%
安慰劑
CX-8998
0
20
40
60
80
個體之百分比

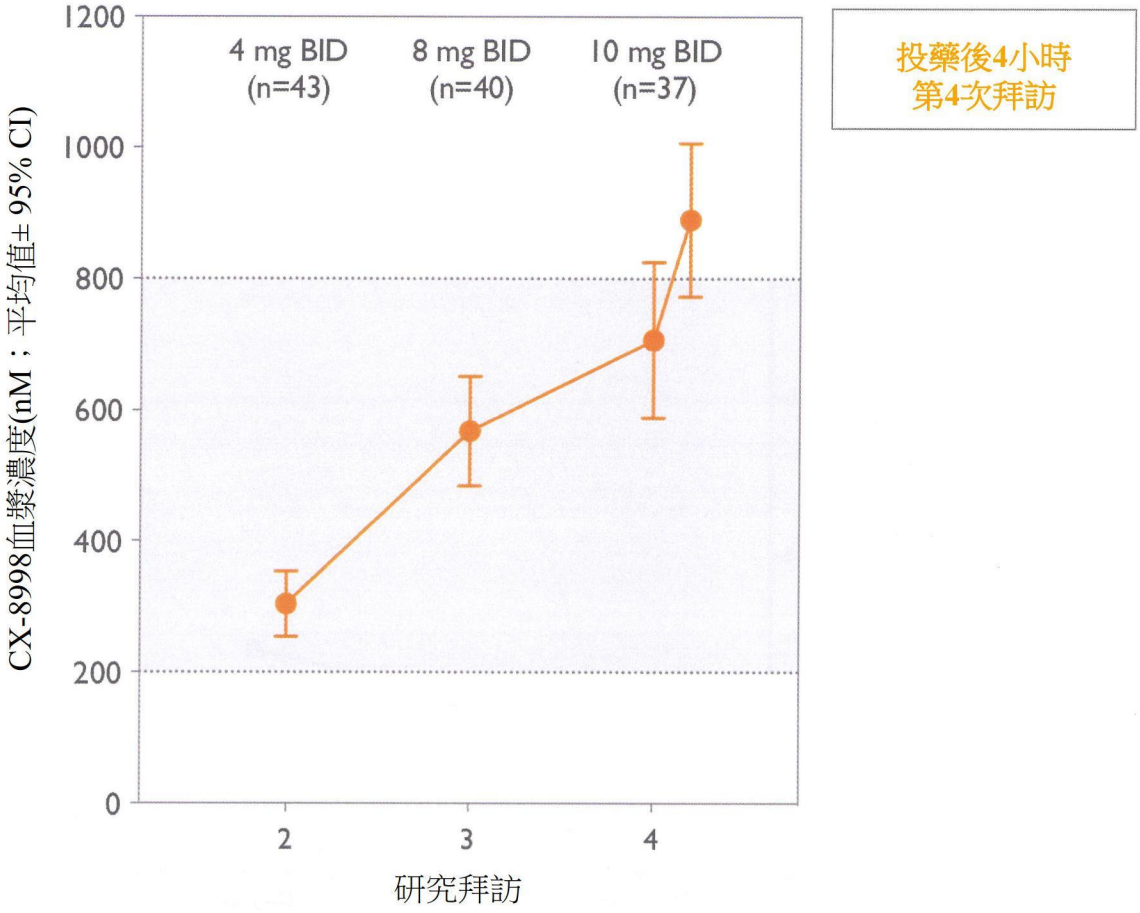
【圖7】



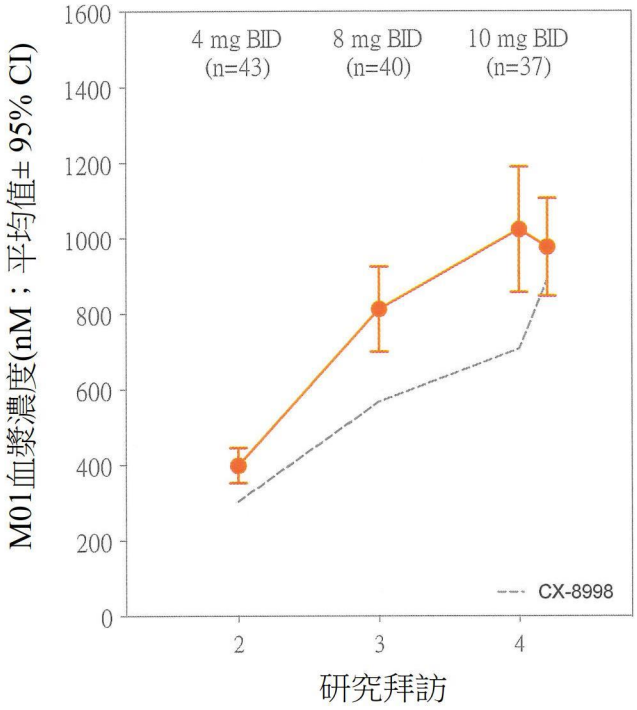
【圖8】


50
40
30
20
10
0
對抗震顫藥物感到滿意之個體之百分比
CX-8998
安慰劑
**
*
費雪精確測試
* p<0.05
** p<0.01
基線
第15天
第28天

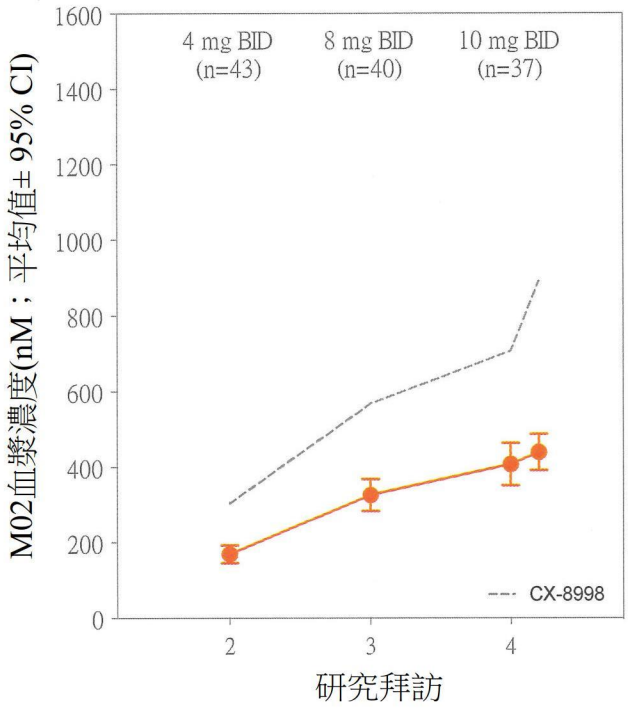
【圖9】


1200
1000
800
600
400
200
0
4 mg BID
(n=43)
8 mg BID
(n=40)
10 mg BID
(n=37)
投藥後4小時
第4次拜訪
CX-8998血漿濃度(nM；平均值± 95% CI)
2
3
4
研究拜訪

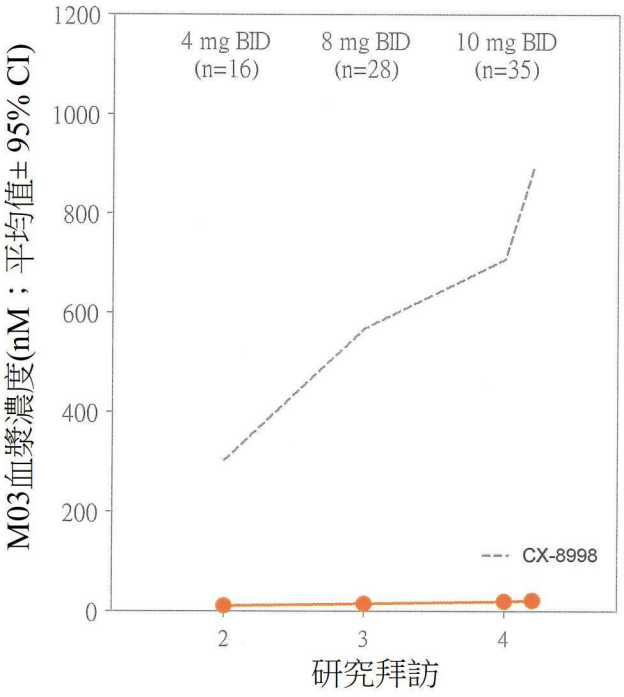
【圖10】


M01血漿濃度(nM；平均值± 95% CI)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
4 mg BID
(n=43)
8 mg BID
(n=40)
10 mg BID
(n=37)
CX-8998
2
3
4
研究拜訪

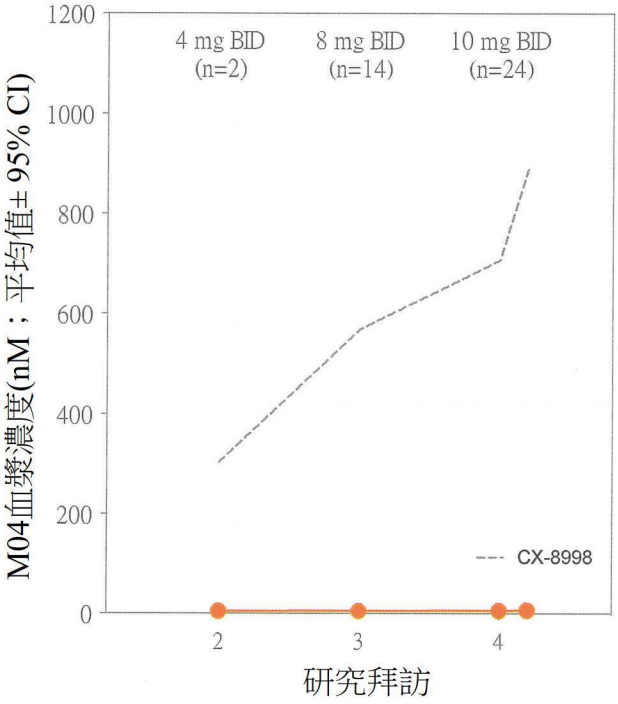
【圖11A】


M02血漿濃度(nM；平均值± 95% CI)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
4 mg BID
(n=43)
8 mg BID
(n=40)
10 mg BID
(n=37)
CX-8998
2
3
4
研究拜訪

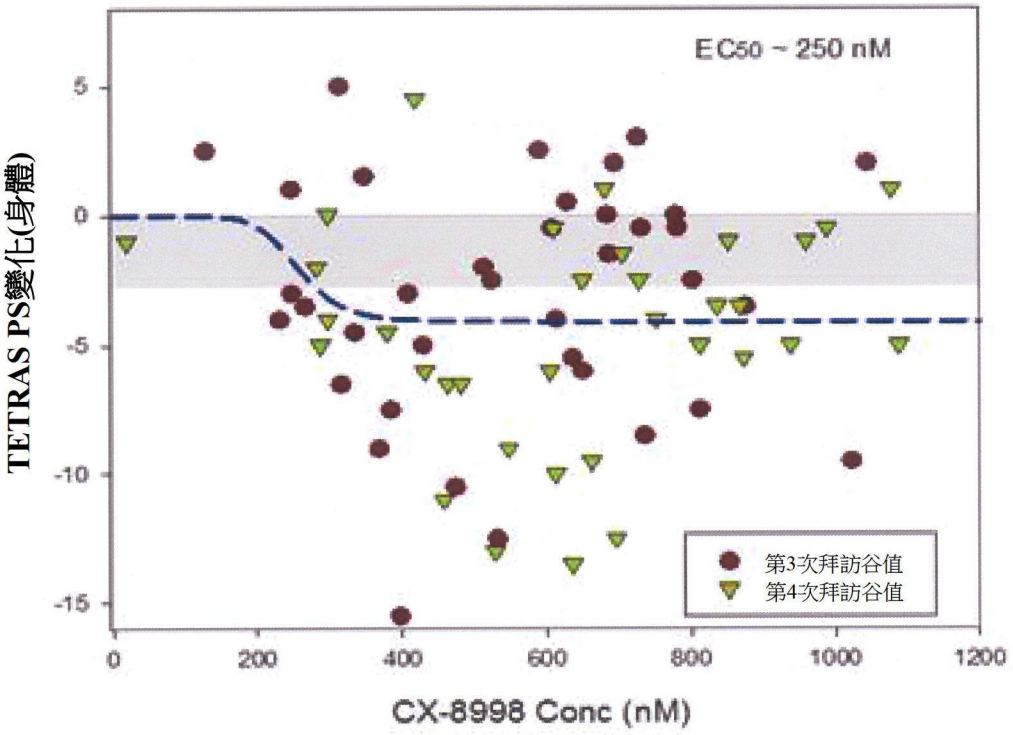
【圖11B】


1200
1000
800
600
400
200
0
4 mg BID
(n=16)
8 mg BID
(n=28)
10 mg BID
(n=35)
CX-8998
2
3
4
M03血漿濃度(nM；平均值± 95% CI)
研究拜訪

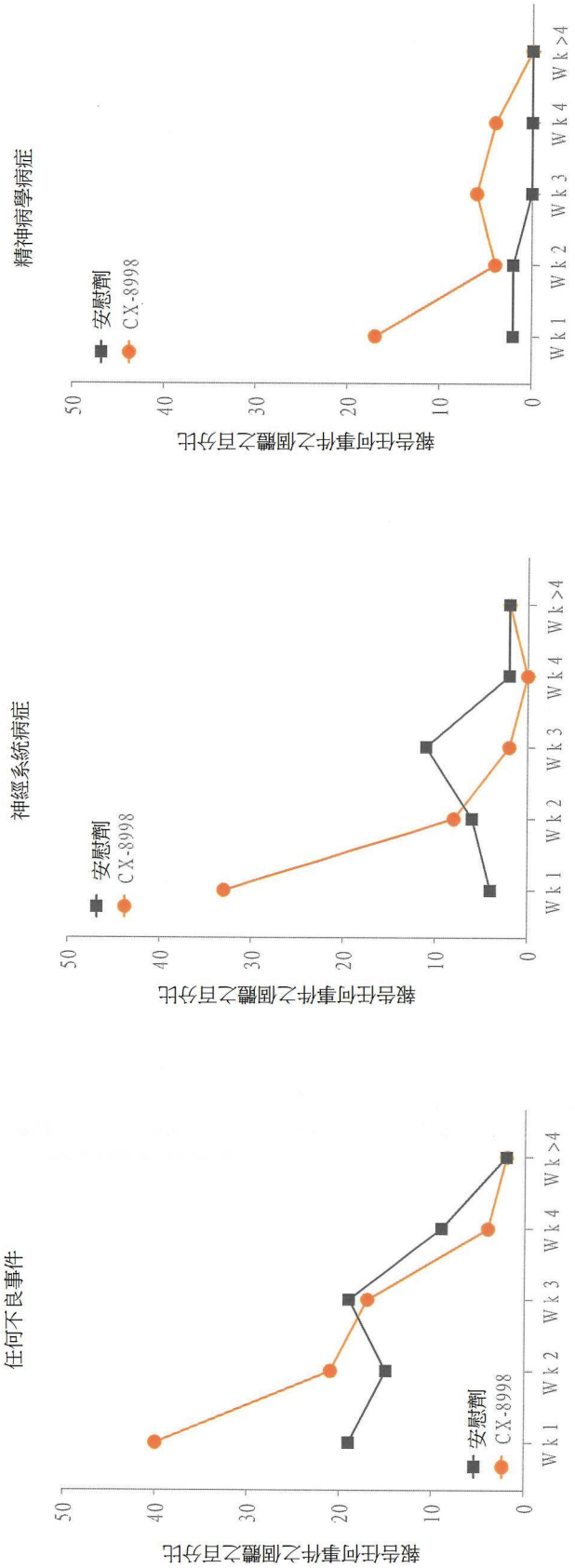
【圖11C】


1200
1000
800
600
400
200
0
4 mg BID
(n=2)
8 mg BID
(n=14)
10 mg BID
(n=24)
CX-8998
2
3
4
M04血漿濃度(nM；平均值± 95% CI)
研究拜訪

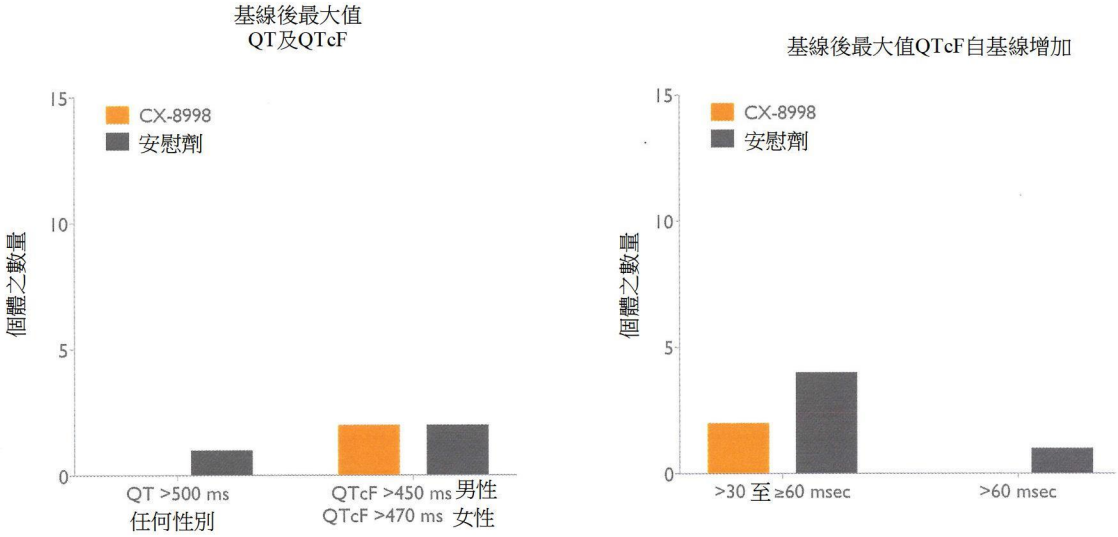
【圖11D】


EC50 ~ 250 nM
TETRAS PS變化(身體)
5
0
-5
-10
-15
0
200
400
600
800
1000
1200
CX-8998 Conc (nM)
第3次拜訪谷值
第4次拜訪谷值

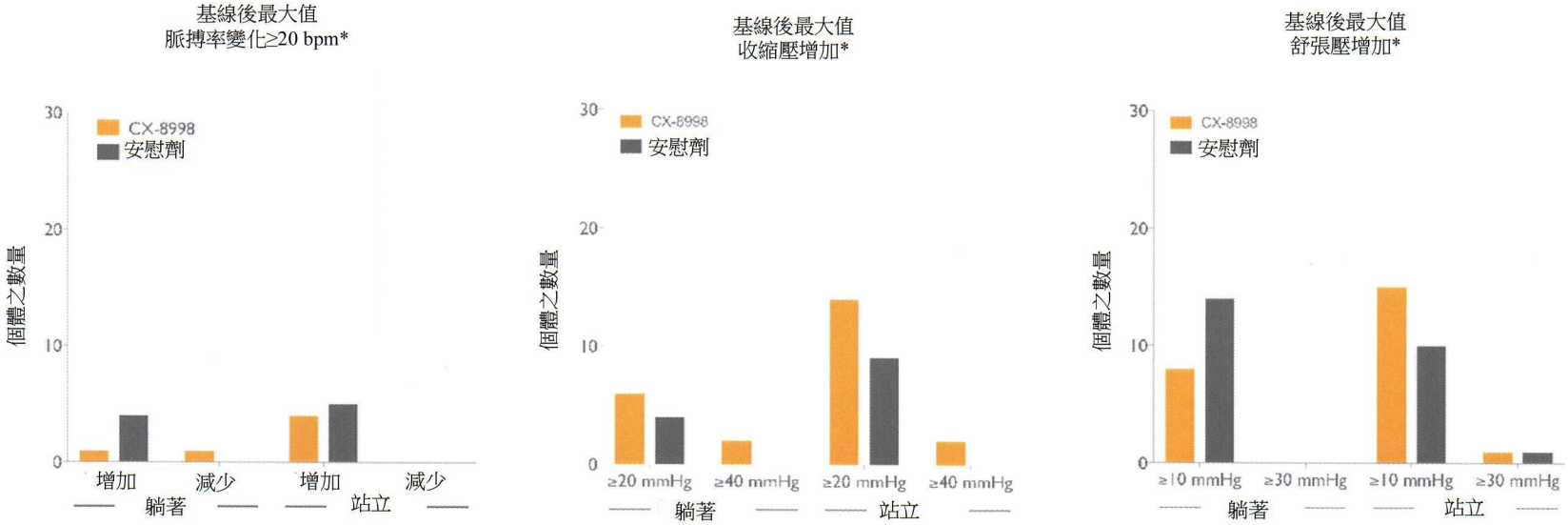
【圖12】


任何不良事件
神經系統病症
精神病學病症
報告任何事件之個體之百分比
0
10
20
30
40
50
安慰劑
CX-8998
Wk 1
Wk 2
Wk 3
Wk 4
Wk >4

【圖13】


基線後最大值
QT及QTcF
CX-8998
安慰劑
個體之數量
15
10
5
0
QT >500 ms
任何性別
QTcF >450 ms 男性
QTcF >470 ms 女性
基線後最大值QTcF自基線增加
CX-8998
安慰劑
個體之數量
15
10
5
0
>30 至 ≥60 msec
>60 msec

【圖14】



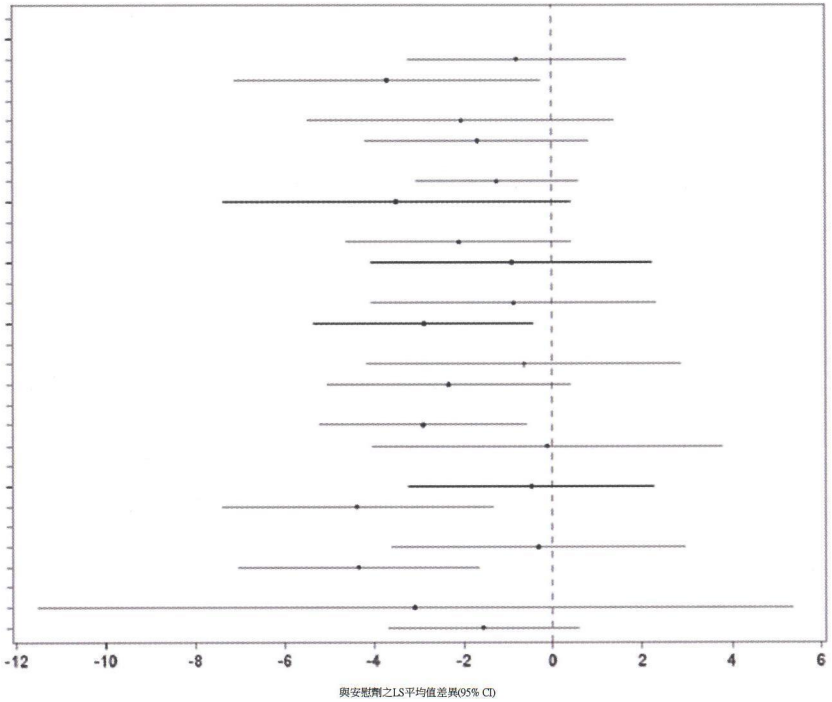
*無基線後最大值脈搏率變化≥40 bpm之個體

*無個體顯示基線後最大值收縮血壓減少≥20 mmHg

一個個體顯示基線後最大值≥ 10 mmHg且
無個體顯示舒張血壓減少≥ 30 mmHg

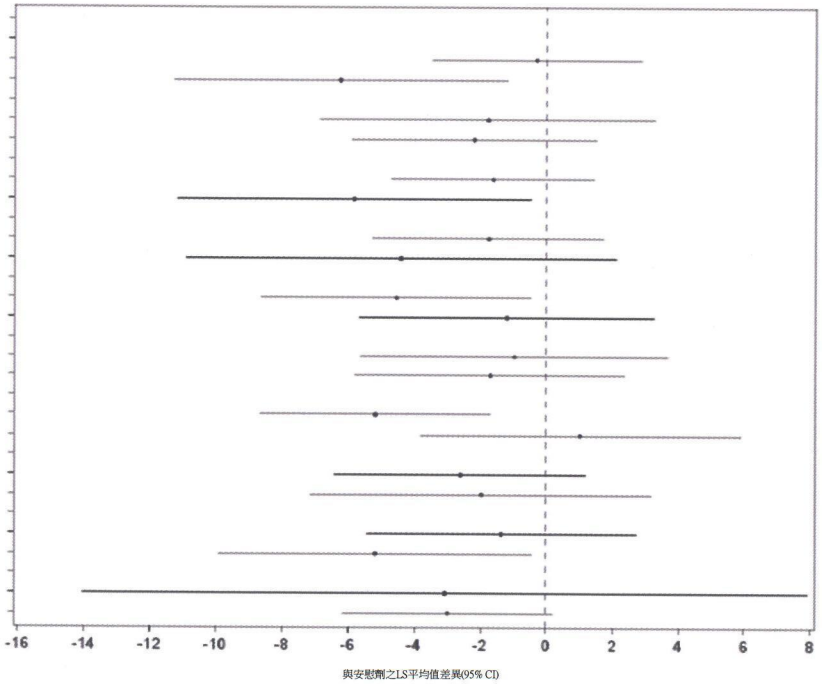
【圖15】

	N	平均值 LS平均值	Diff	(95% CI)
性別				
男性	41	-3.8	-0.8	(-3.2, 1.7)
女性	38	-3.2	-3.7	(-7.1, -0.3)
年齡				
<=65	37	-4.2	-2.0	(-5.5, 1.4)
>65	42	-2.9	-1.7	(-4.2, 0.8)
基線TETRAS表現嚴重程度				
<=中值	44	-3.0	-1.2	(-3.1, 0.6)
>中值	35	-4.2	-3.5	(-7.4, 0.4)
基線震顫不對稱性				
不存在	62	-3.8	-2.1	(-4.6, 0.4)
存在	17	-2.6	-0.9	(-4.1, 2.2)
姿勢性震顫:運動性震顫比率-TETRAS表現				
<=中值	42	-4.1	-0.9	(-4.1, 2.3)
>中值	37	-2.9	-2.9	(-5.3, -0.4)
姿勢性震顫:運動性震顫比率-Kinesia ONE				
<=中值	36	-5.2	-0.6	(-4.2, 2.9)
>中值	33	-1.9	-2.3	(-5.1, 0.4)
靜止性震顫				
<=中值	35	-3.8	-2.9	(-5.2, -0.6)
>中值	34	-3.4	-0.1	(-4.0, 3.8)
在第1天同時服用自發性震顫藥物				
是	52	-3.6	-0.5	(-3.2, 2.3)
否	27	-3.4	-4.4	(-7.4, -1.3)
β阻斷劑				
是	44	-3.7	-0.3	(-3.6, 3.0)
否	35	-3.3	-4.3	(-7.0, -1.7)
在篩選時使用撲米酮				
是	9	-4.6	-3.1	(-11.6, 5.3)
否	70	-3.4	-1.6	(-3.7, 0.6)



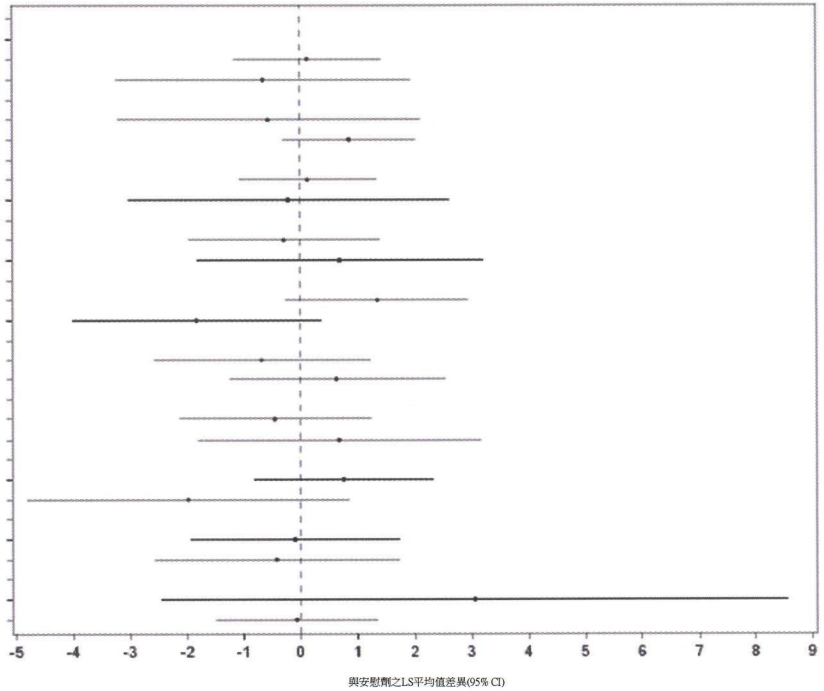
【圖16】

	N	平均值	LS平均值	Diff	(95% CI)
性別					
男性	41	-2.7		-0.3	(-3.5, 2.9)
女性	38	-2.6		-6.3	(-11.3, -1.2)
年齡					
<=65	37	-3.3		-1.8	(-6.9, 3.3)
>65	42	-2.1		-2.2	(-5.9, 1.5)
基線TETRAS表現嚴重程度					
<=中值	44	-0.9		-1.6	(-4.7, 1.4)
>中值	35	-4.8		-5.8	(-11.2, -0.5)
基線震顫不對稱性					
不存在	62	-3.4		-1.8	(-5.3, 1.7)
存在	17	0.2		-4.4	(-10.9, 2.1)
姿勢性震顫:運動性震顫比率-TETRAS表現					
<=中值	42	-3.3		-4.6	(-8.6, -0.5)
>中值	37	-1.9		-1.2	(-5.7, 3.2)
姿勢性震顫:運動性震顫比率-Kinesia ONE					
<=中值	36	-3.7		-1.0	(-5.6, 3.7)
>中值	33	-1.3		-1.7	(-5.8, 2.4)
靜止性震顫					
<=中值	35	-1.9		-5.2	(-8.7, -1.7)
>中值	34	-3.2		1.0	(-3.9, 5.9)
在第1天同時服用自發性震顫藥物					
是	52	-2.5		-2.6	(-6.4, 1.2)
否	27	-2.9		-2.0	(-7.2, 3.2)
β阻斷劑					
是	44	-2.0		-1.4	(-5.5, 2.7)
否	35	-3.5		-5.2	(-9.9, -0.5)
在篩選時使用撲米酮					
是	9	0.4		-3.1	(-14.1, 7.9)
否	70	-3.0		-3.0	(-6.2, 0.2)

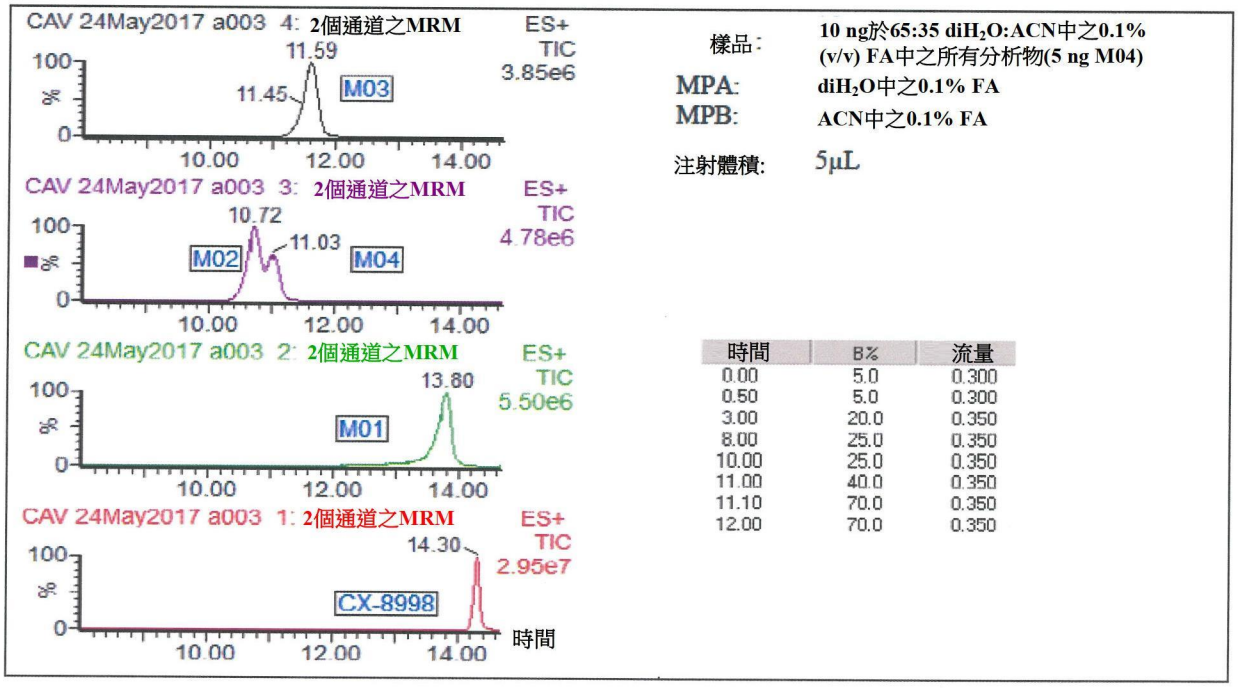


【圖17】

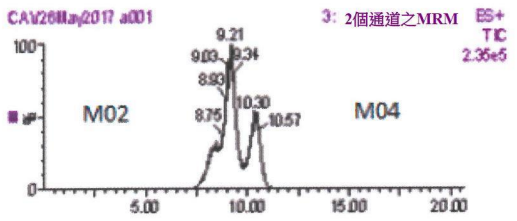
	N	平均值	LS平均值	Diff	(95% CI)
性別					
男性	41	-1.3		0.1	(-1.2, 1.4)
女性	37	-1.9		-0.7	(-3.2, 1.9)
年齡					
<=65	37	-1.7		-0.6	(-3.2, 2.1)
>65	41	-1.5		0.9	(-0.3, 2.0)
基線TETRAS表現嚴重程度					
<=中值	43	-0.6		0.1	(-1.1, 1.3)
>中值	35	-2.8		-0.2	(-3.0, 2.6)
基線震顫不對稱性					
不存在	61	-1.8		-0.3	(-2.0, 1.4)
存在	17	-0.9		0.7	(-1.8, 3.2)
姿勢性震顫:運動性震顫比率-TETRAS表現					
<=中值	42	-1.9		1.4	(-0.2, 3.0)
>中值	36	-1.2		-1.8	(-4.0, 0.4)
姿勢性震顫:運動性震顫比率-Kinesia ONE					
<=中值	35	-1.8		-0.7	(-2.6, 1.2)
>中值	34	-1.0		0.6	(-1.3, 2.5)
靜止性震顫					
<=中值	34	-0.9		-0.4	(-2.1, 1.2)
>中值	35	-1.9		0.7	(-1.8, 3.2)
在第1天同時服用自發性震顫藥物					
是	52	-1.5		0.8	(-0.8, 2.3)
否	26	-1.7		-2.0	(-4.8, 0.9)
β阻斷劑					
是	42	-1.7		-0.1	(-1.9, 1.7)
否	36	-1.5		-0.4	(-2.6, 1.7)
在篩選時使用撲米酮					
是	8	-0.5		3.1	(-2.5, 8.6)
否	70	-1.7		-0.1	(-1.5, 1.3)



【圖18】


CAV 24May2017 a003 4: 2個通道之MRM
ES+
TIC
3.85e6
11.59
11.45
M03
CAV 24May2017 a003 3: 2個通道之MRM
ES+
TIC
4.78e6
10.72
11.03
M02
M04
CAV 24May2017 a003 2: 2個通道之MRM
ES+
TIC
5.50e6
13.80
M01
CAV 24May2017 a003 1: 2個通道之MRM
ES+
TIC
2.95e7
14.30
CX-8998
100
%
0
10.00
12.00
14.00
時間
樣品:
10 ng於65:35 diH2O:ACN中之0.1% (v/v) FA中之所有分析物(5 ng M04)
MPA:
diH2O中之0.1% FA
MPB:
ACN中之0.1% FA
注射體積:
5μL
時間 B% 流量
0.00 5.0 0.300
0.50 5.0 0.300
3.00 20.0 0.350
8.00 25.0 0.350
10.00 25.0 0.350
11.00 40.0 0.350
11.10 70.0 0.350
12.00 70.0 0.350

【圖19】



樣品: 10 ng於65:35 diH$_2$O:ACN中之0.1% (v/v) FA中之所有分析物(5 ng M04)

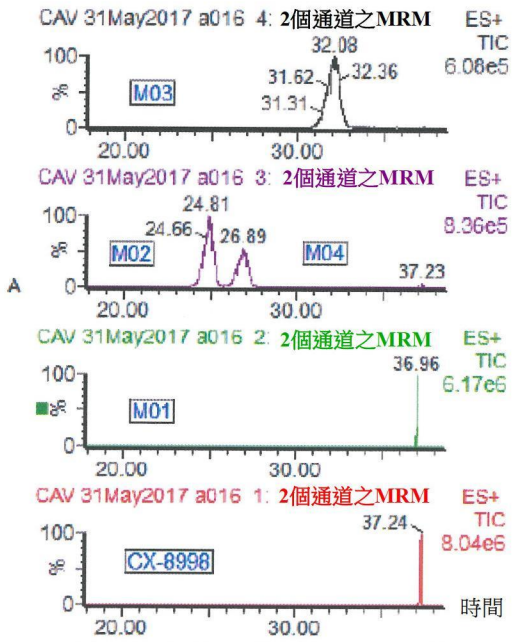
MPA: diH$_2$O中之20 mM乙酸銨中之0.1% FA

MPB: 甲醇中之20 mM乙酸銨中之0.1% FA

注射體積: 5μL

時間	B%	流量
0.00	40.0	0.400
0.10	40.0	0.400
6.00	40.0	0.400
34.90	40.0	0.400
35.00	95.0	0.400
37.00	95.0	0.400
37.01	40.0	0.400

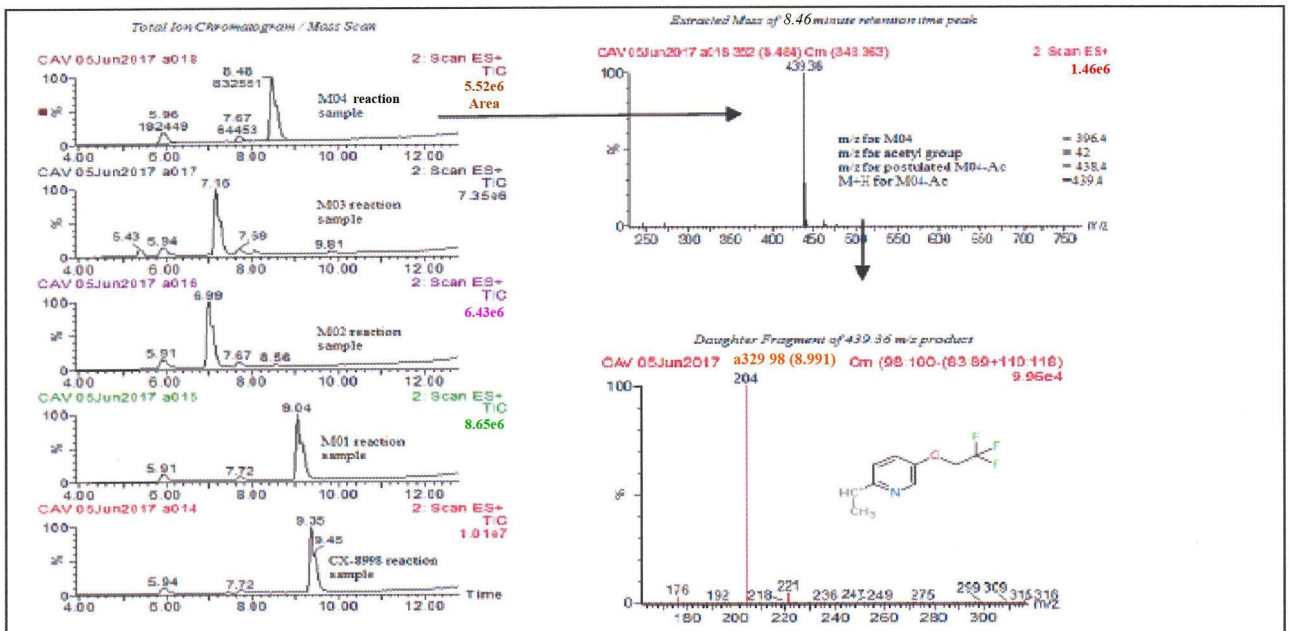
【圖20】



樣品:	血漿中之5 ng所有分析物
血漿體積:	0.2 mL
提取體積:	1 mL MTBE
重構溶劑: solvent:	85:15 diH_2O:ACN中之 0.1% (v/v) FA
MPA:	diH_2O中之0.1% FA
MPB:	ACN中之0.1% FA
注射體積:	5μL

時間	B%	流量
0.00	5.0	0.200
0.10	5.0	0.200
0.11	20.0	0.200
28.00	20.0	0.200
28.10	47.5	0.200
37.00	70.0	0.200
37.10	95.0	0.200
40.01	95.0	0.300

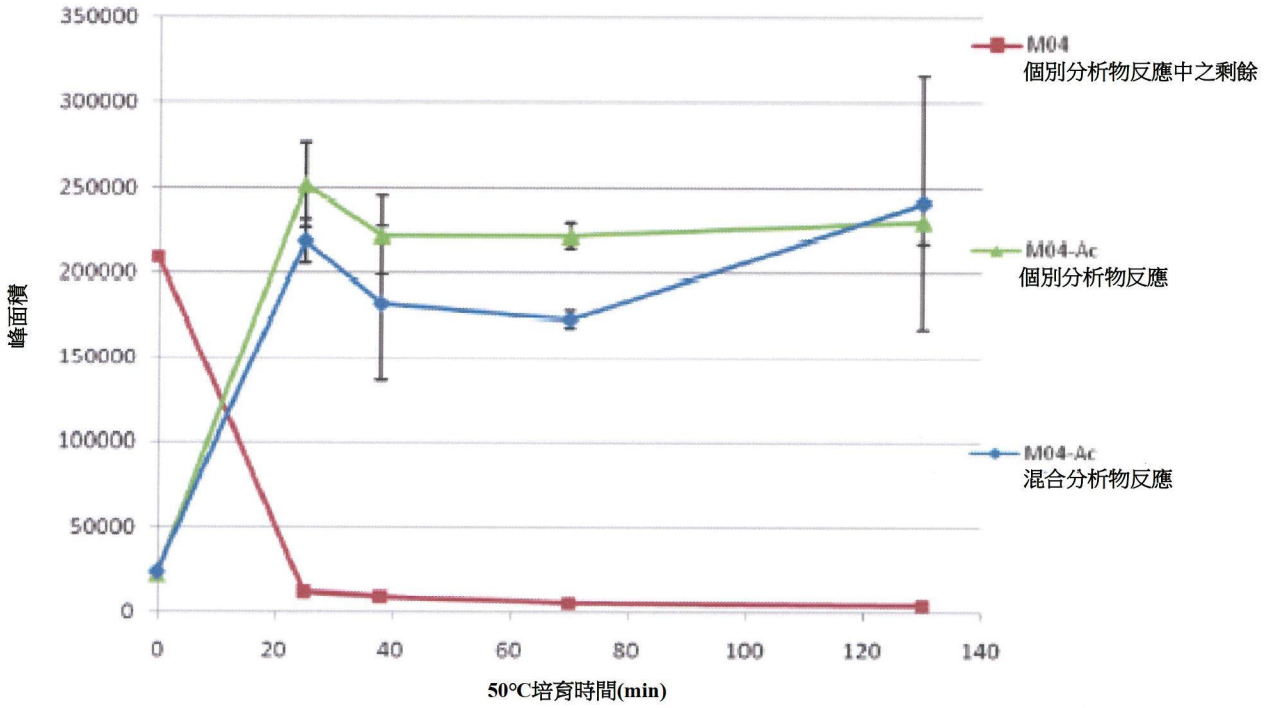
【圖21】



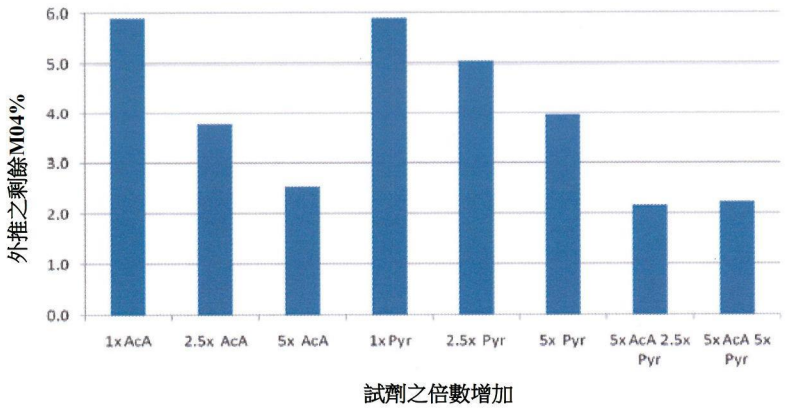
樣品:	0.2 μg所有分析物(獨立樣品)
試劑及溶劑:	吡啶中之乙酸酐
重構體積:	35:65 diH_2O:ACN中之0.1% (v/v) FA
MPA:	diH_2O中之0.1% FA
MPB:	ACN中之0.1% FA
注射體積:	2μL
管柱：	Phenomenex Kinetex PFP 管柱 (30x2.0mm, 3μm)

時間	B%	流量
0.00	40.0	0.400
0.10	40.0	0.400
6.00	40.0	0.400
34.90	40.0	0.400
35.00	95.0	0.400
37.00	95.0	0.400
37.01	40.0	0.400

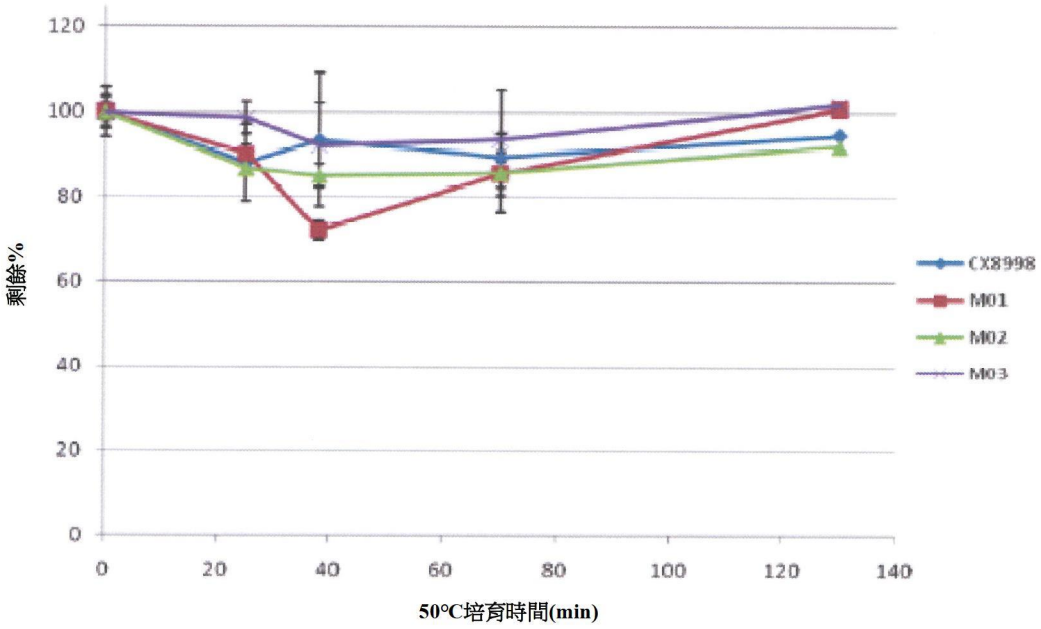
【圖22】


350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
峰面積
0
20
40
60
80
100
120
140
50°C培育時間(min)
M04
個別分析物反應中之剩餘
M04-Ac
個別分析物反應
M04-Ac
混合分析物反應

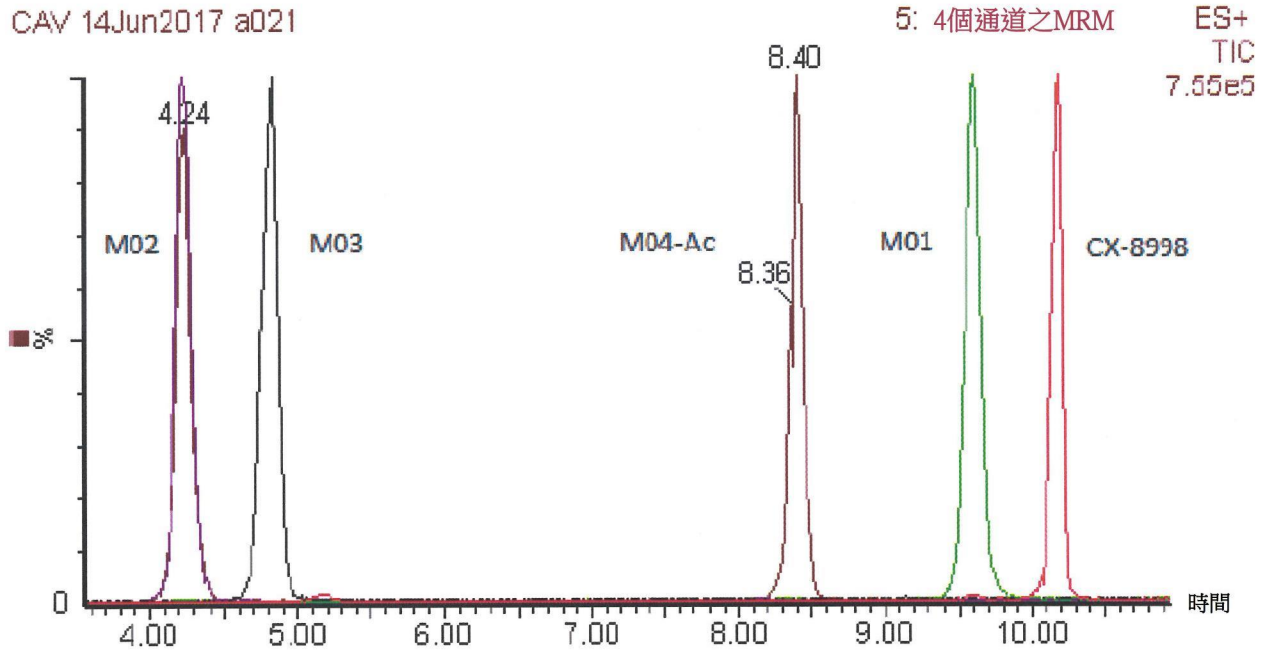
【圖23】


6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
外推之剩餘M04%
1x AcA
2.5x AcA
5x AcA
1x Pyr
2.5x Pyr
5x Pyr
5x AcA 2.5x Pyr
5x AcA 5x Pyr
試劑之倍數增加

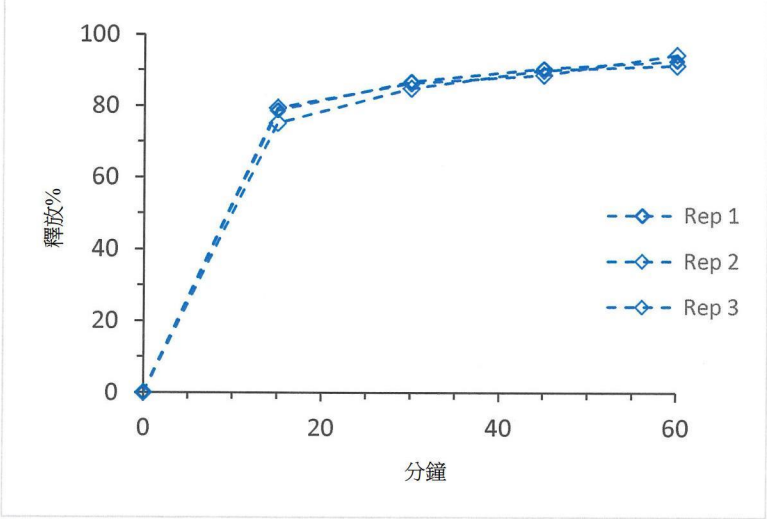
【圖24】


120
100
80
60
40
20
0
剩餘%
0
20
40
60
80
100
120
140
50°C培育時間(min)
CX8998
M01
M02
M03

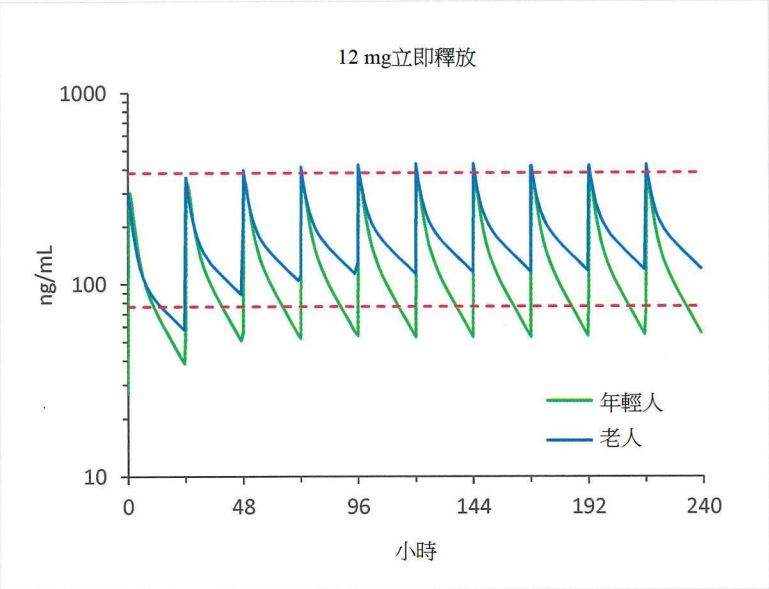
【圖25】

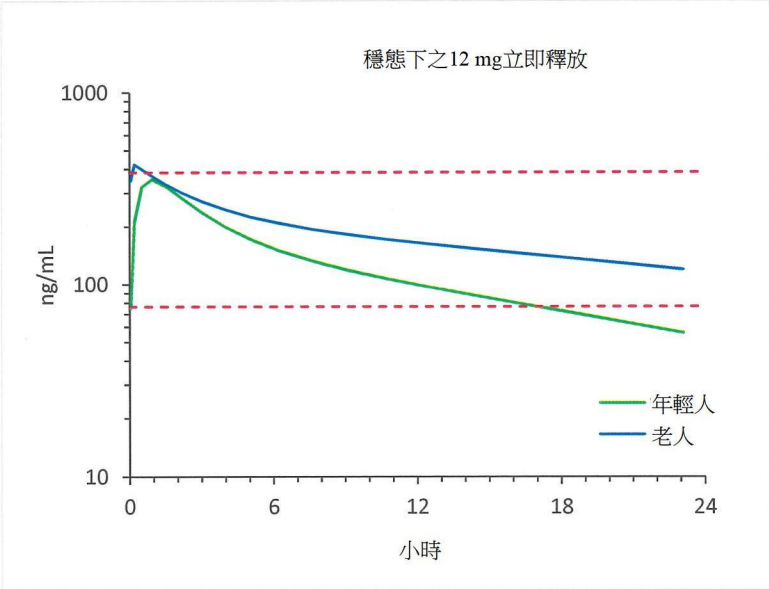

CAV 14Jun2017 a021
5: 4個通道之MRM
ES+
TIC
7.55e5
8.40
4.24
M02
M03
M04-Ac
8.36
M01
CX-8998
%
0
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
時間

【圖26】



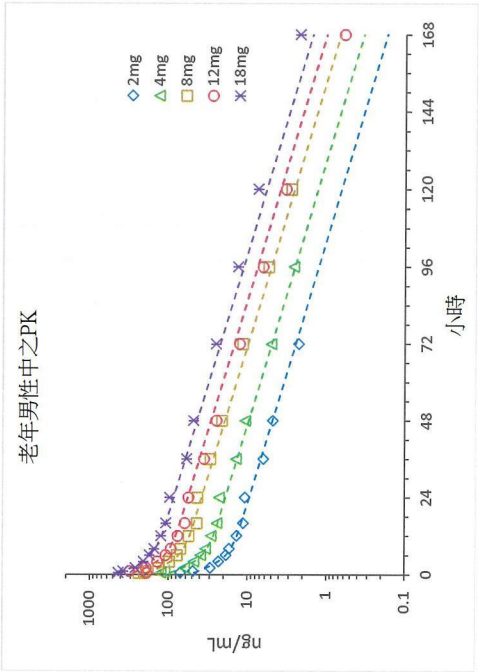
【圖27】


12 mg立即釋放
1000
100
10
ng/mL
0
48
96
144
192
240
小時
年輕人
老人

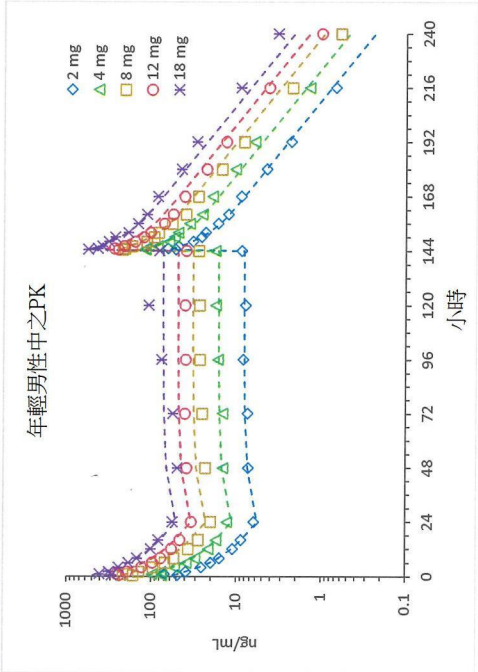

穩態下之12 mg立即釋放
1000
100
10
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
年輕人
老人

【圖28】

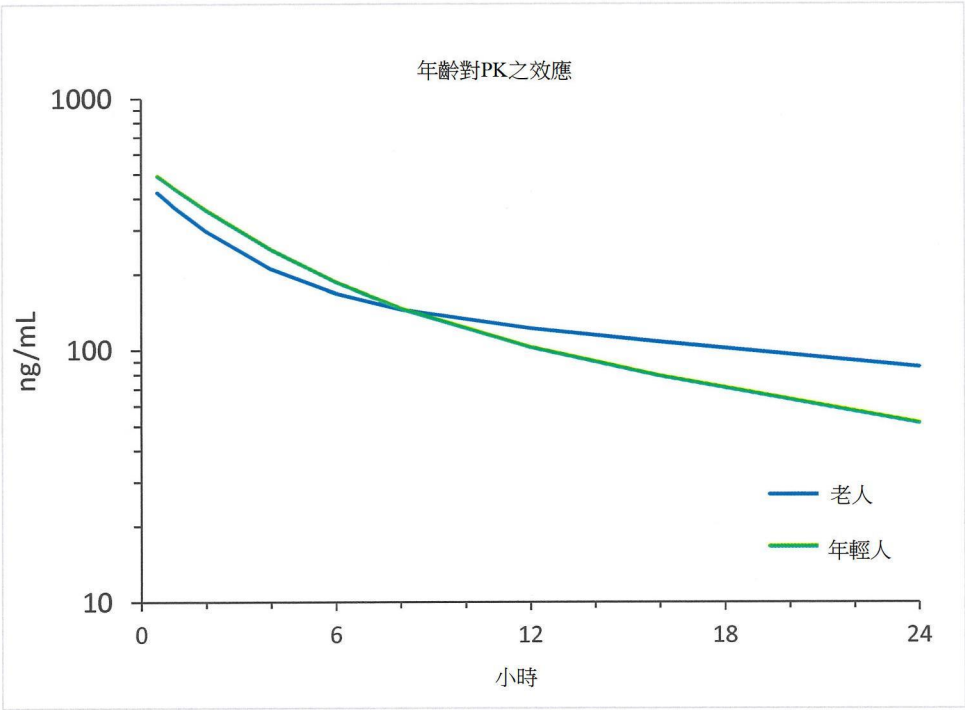
老年男性，單一劑量



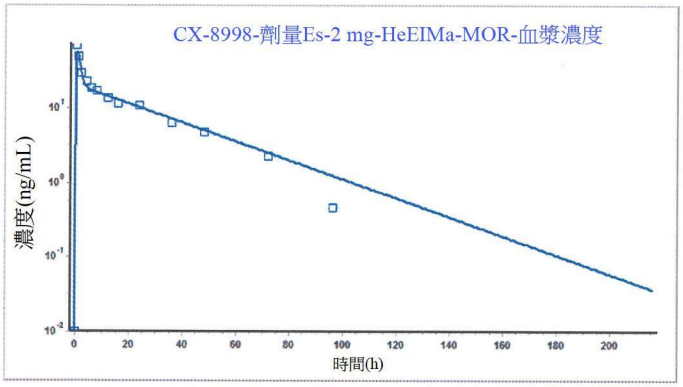
年輕男性，7個日劑量

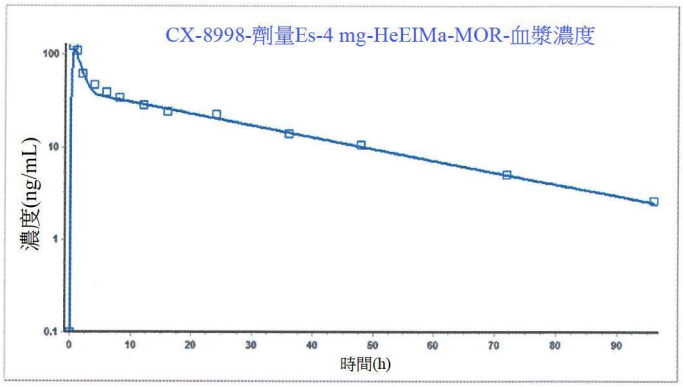


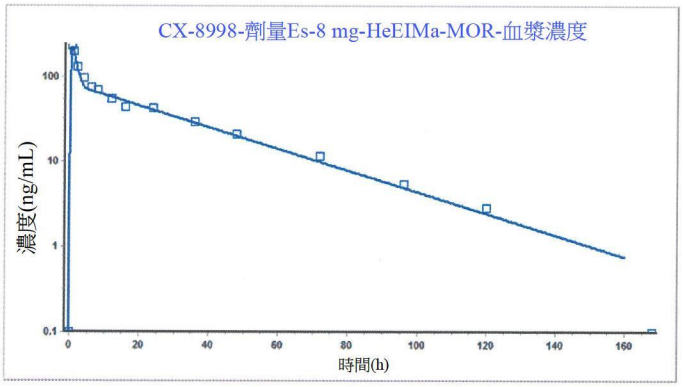
【圖29】

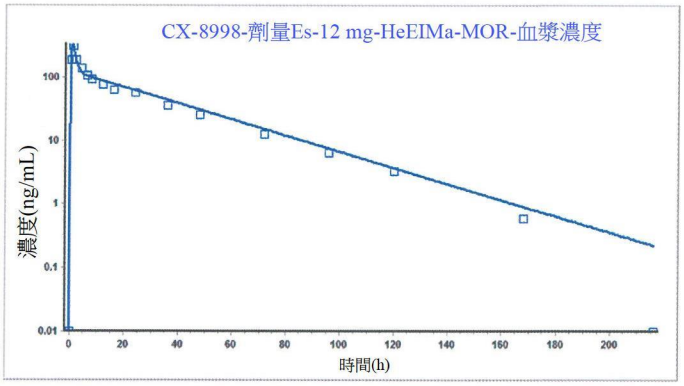


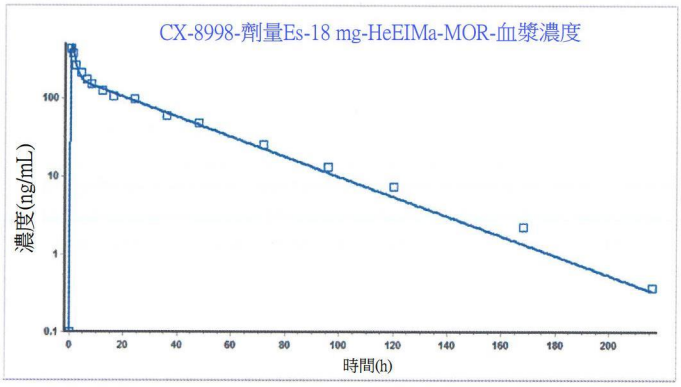
【圖30】


CX-8998-劑量Es-2 mg-HeEIMa-MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

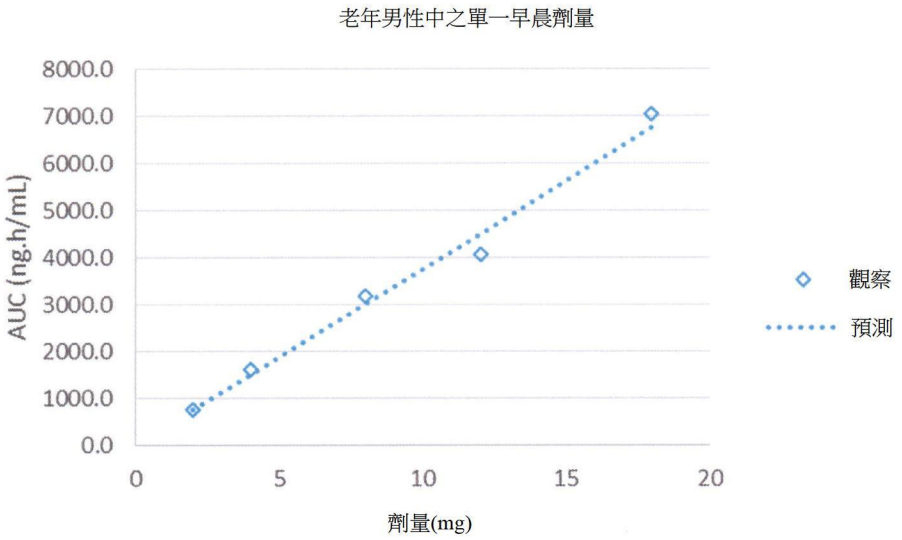

CX-8998-劑量Es-4 mg-HeEIMa-MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

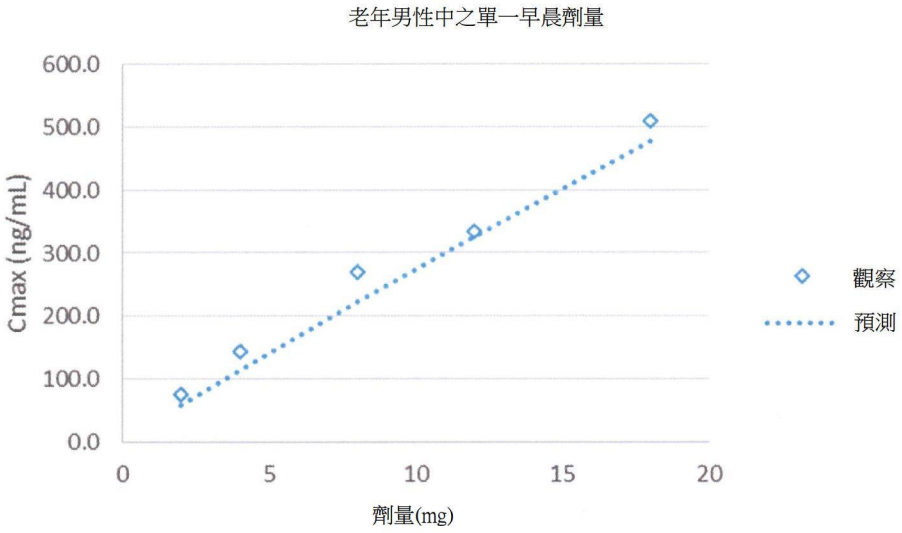

CX-8998-劑量Es-8 mg-HeEIMa-MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)


CX-8998-劑量Es-12 mg-HeEIMa-MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

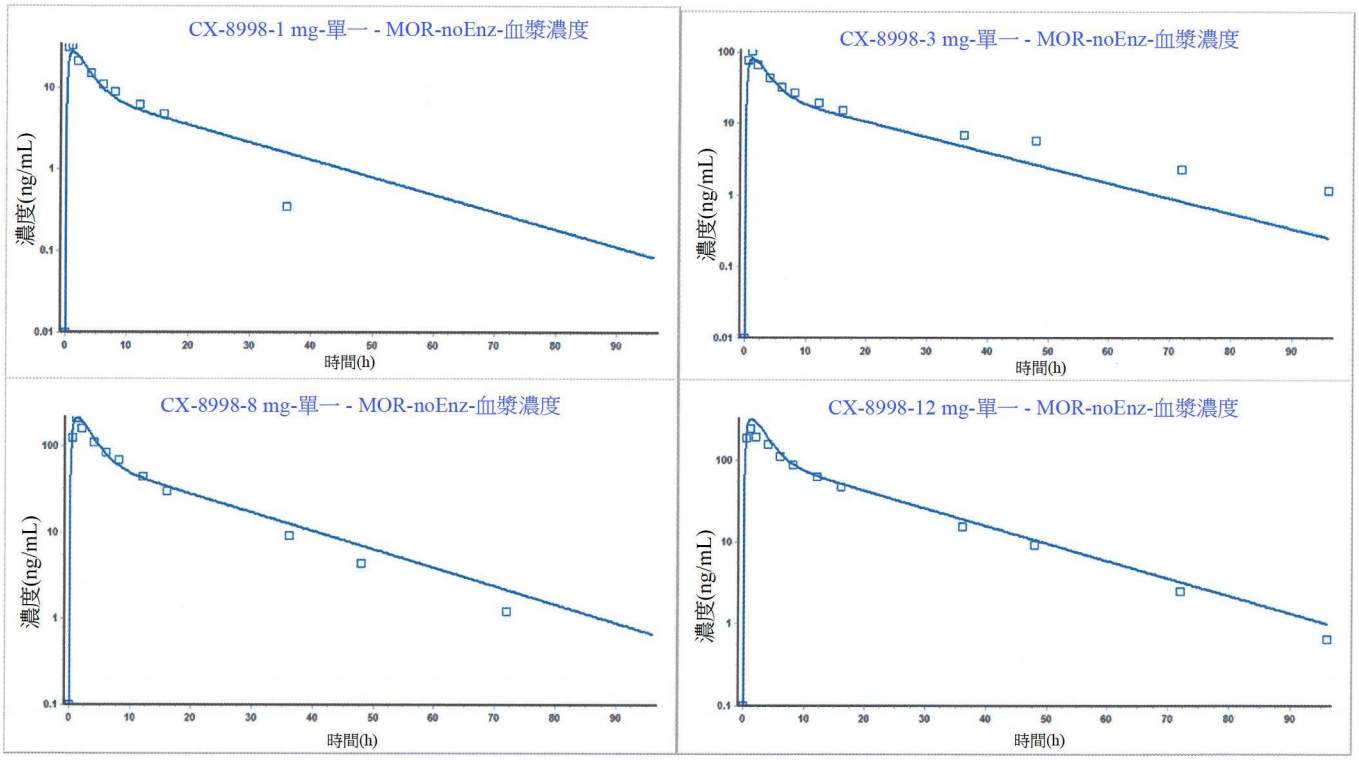

CX-8998-劑量Es-18 mg-HeEIMa-MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

【圖31】

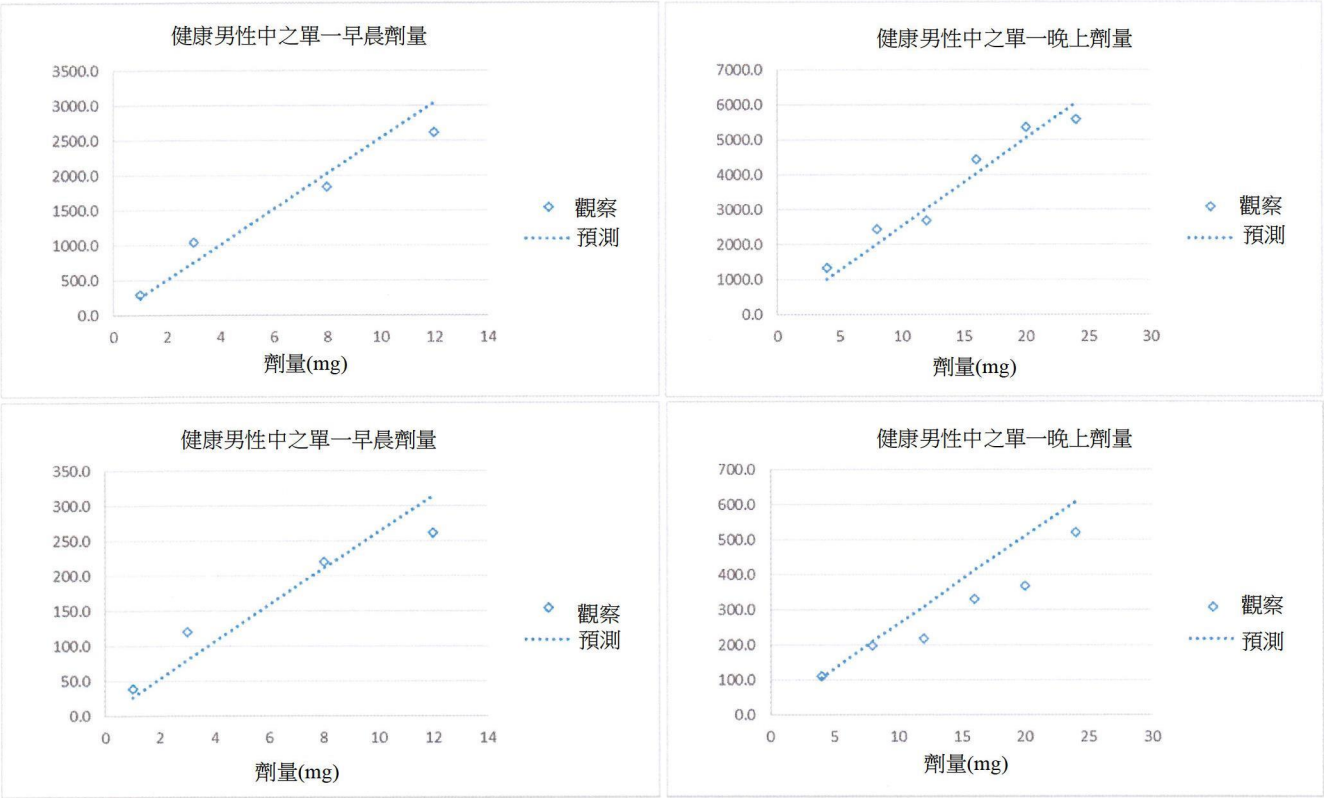

老年男性中之單一早晨劑量
8000.0
7000.0
6000.0
5000.0
4000.0
3000.0
2000.0
1000.0
0.0
AUC (ng.h/mL)
0
5
10
15
20
劑量(mg)
觀察
預測


老年男性中之單一早晨劑量
600.0
500.0
400.0
300.0
200.0
100.0
0.0
Cmax (ng/mL)
0
5
10
15
20
劑量(mg)
觀察
預測

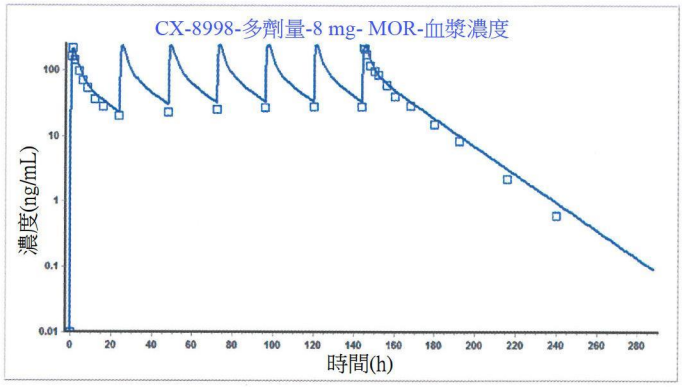
【圖32】

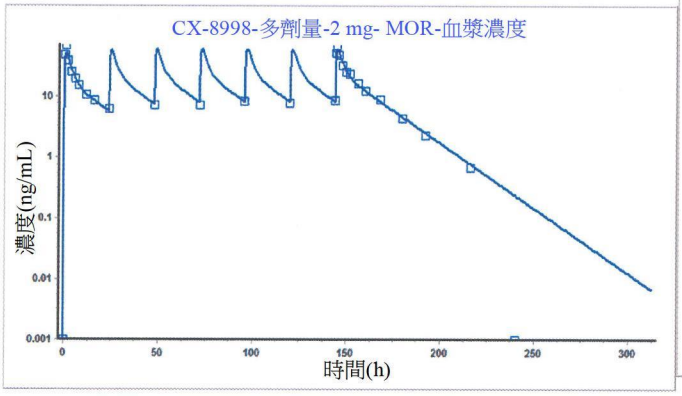

CX-8998-1 mg-單一 - MOR-noEnz-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)
CX-8998-3 mg-單一 - MOR-noEnz-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)
CX-8998-8 mg-單一 - MOR-noEnz-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)
CX-8998-12 mg-單一 - MOR-noEnz-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

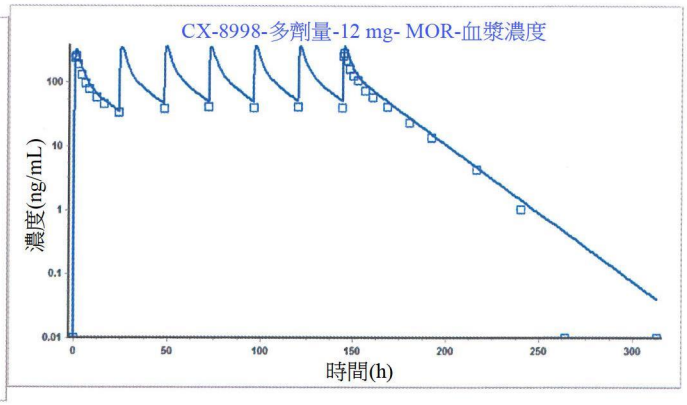
【圖33】

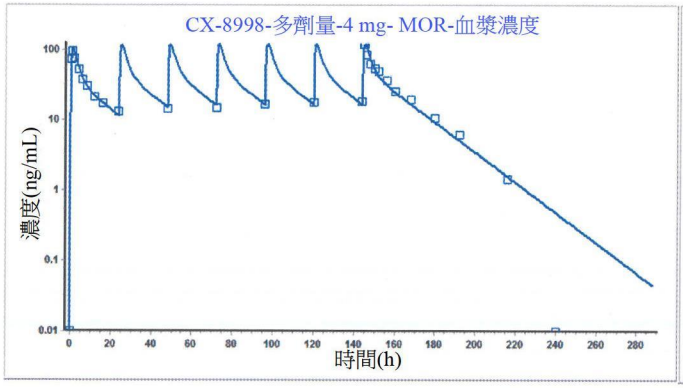

健康男性中之單一早晨劑量
3500.0
3000.0
2500.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
0.0
0 2 4 6 8 10 12 14
劑量(mg)
觀察
預測
健康男性中之單一晚上劑量
7000.0
6000.0
5000.0
4000.0
3000.0
2000.0
1000.0
0.0
0 5 10 15 20 25 30
劑量(mg)
觀察
預測
健康男性中之單一早晨劑量
350.0
300.0
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
0 2 4 6 8 10 12 14
劑量(mg)
觀察
預測
健康男性中之單一晚上劑量
700.0
600.0
500.0
400.0
300.0
200.0
100.0
0.0
0 5 10 15 20 25 30
劑量(mg)
觀察
預測

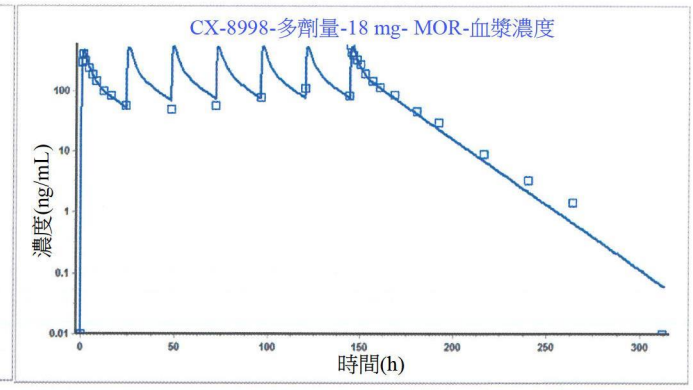
【圖34】


CX-8998-多劑量-8 mg- MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

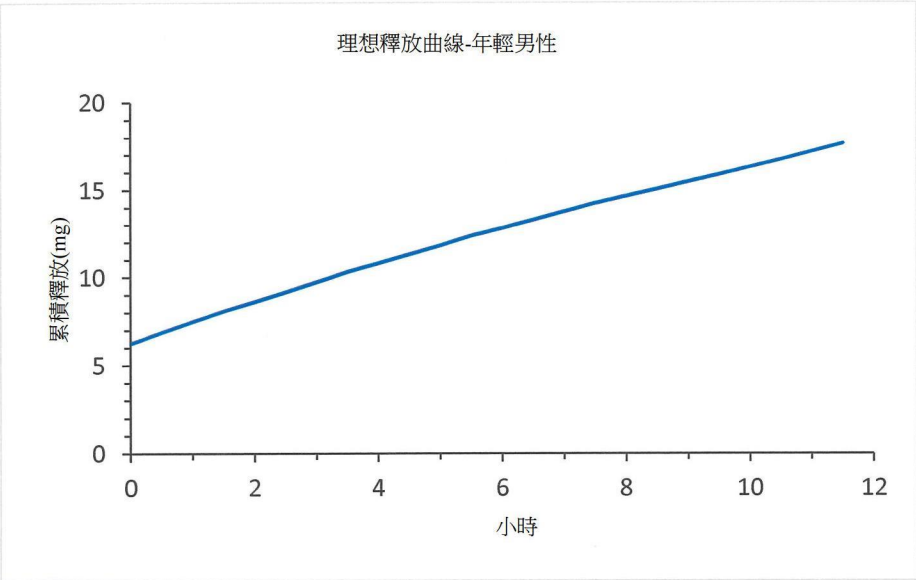

CX-8998-多劑量-2 mg- MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

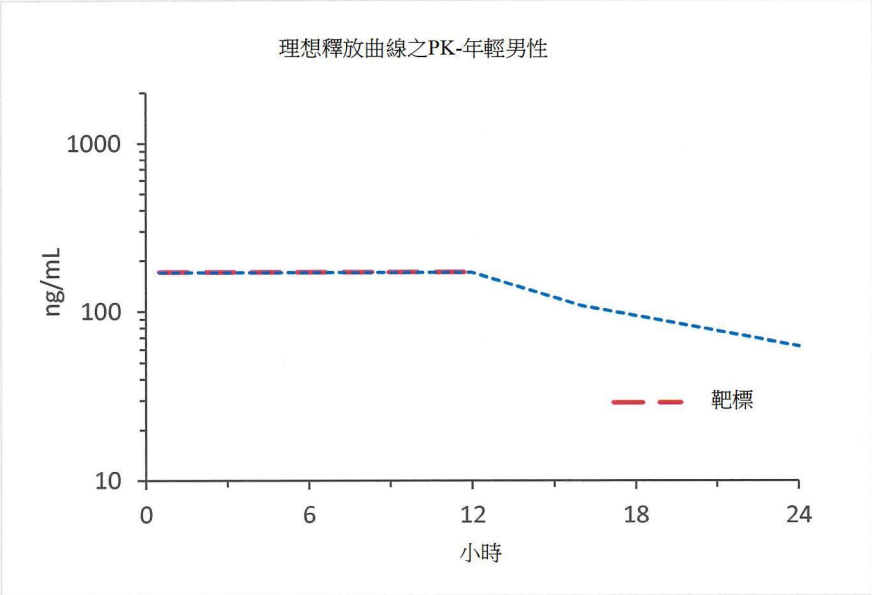

CX-8998-多劑量-12 mg- MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)


CX-8998-多劑量-4 mg- MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

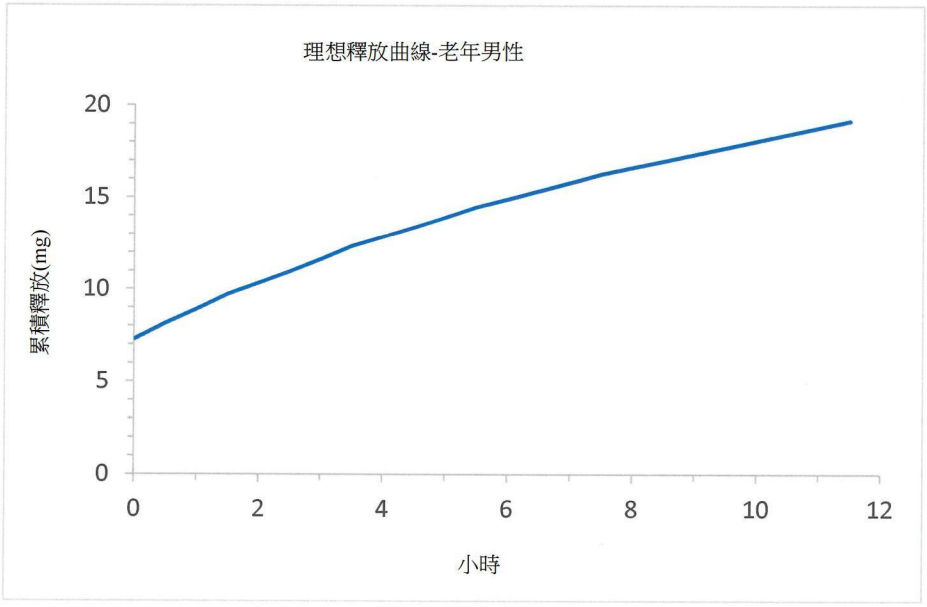

CX-8998-多劑量-18 mg- MOR-血漿濃度
濃度(ng/mL)
時間(h)

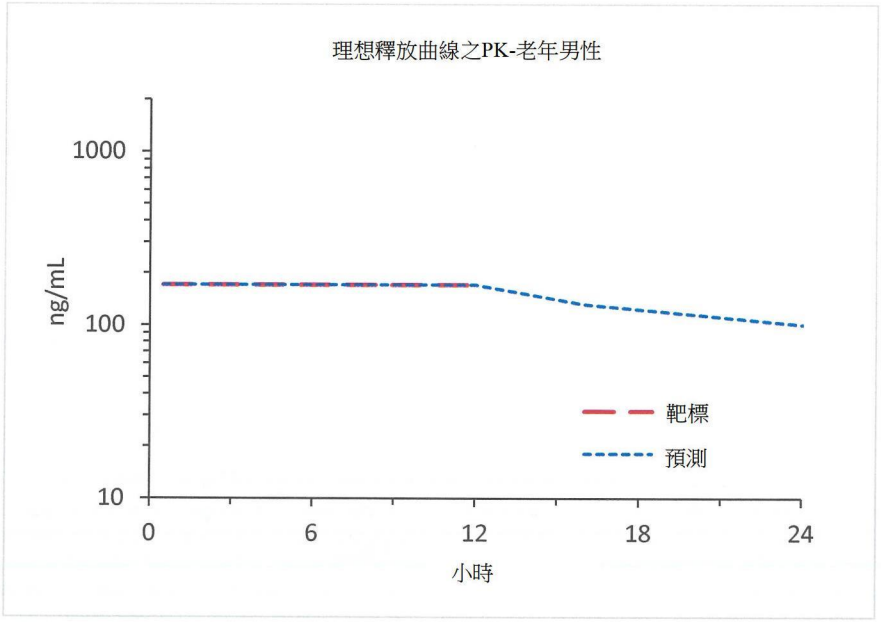
【圖35】


理想釋放曲線-年輕男性
累積釋放(mg)
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
小時

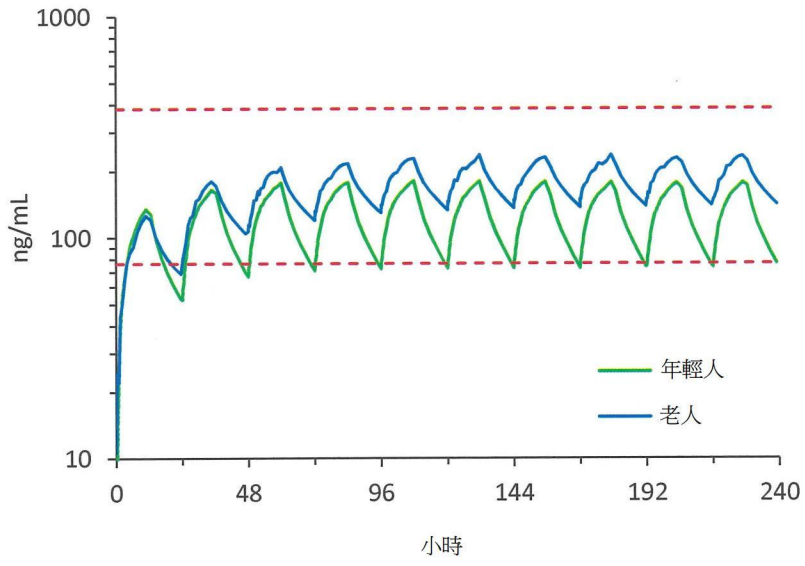

理想釋放曲線之PK-年輕男性
ng/mL
1000
100
10
0
6
12
18
24
小時
靶標

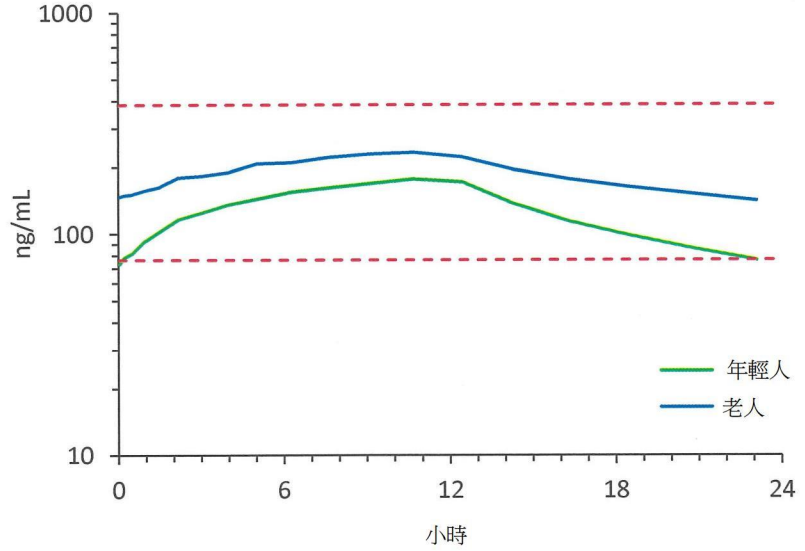
【圖36】


理想釋放曲線-老年男性
累積釋放(mg)
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
小時

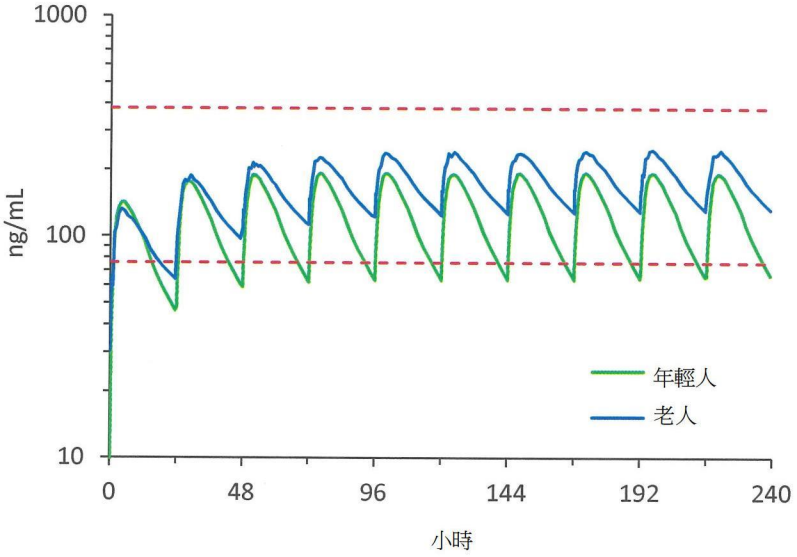

理想釋放曲線之PK-老年男性
ng/mL
1000
100
10
0
6
12
18
24
小時
靶標
預測

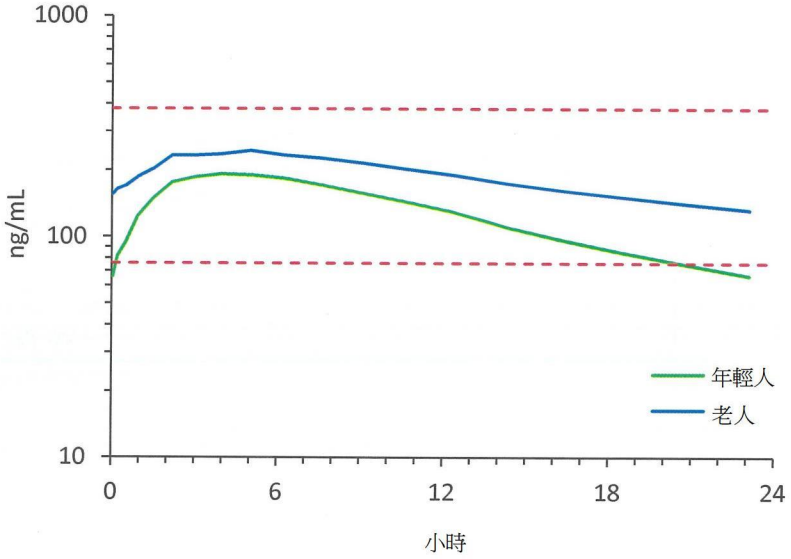
【圖37】


1000
100
10
ng/mL
0
48
96
144
192
240
小時
年輕人
老人

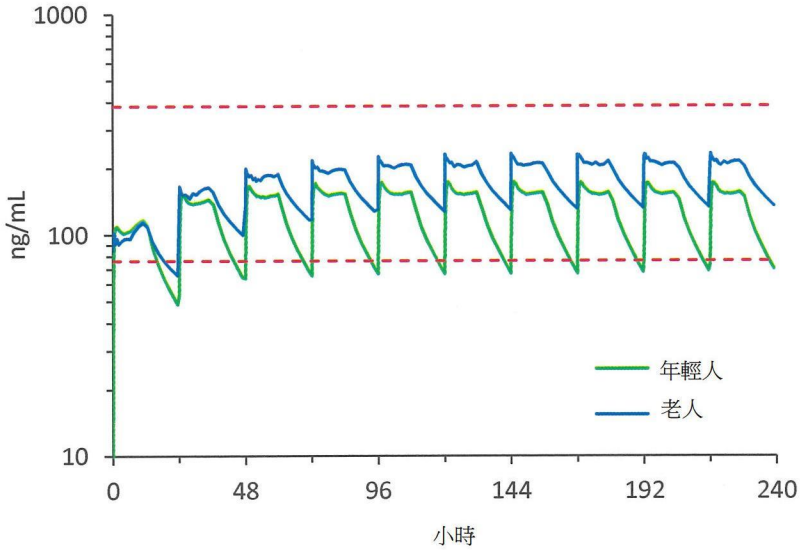

1000
100
10
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
年輕人
老人

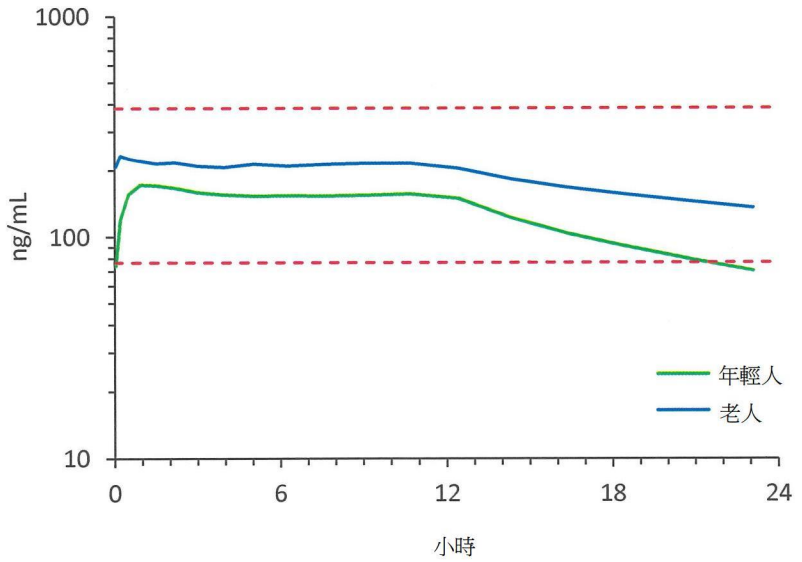
【圖38】


1000
100
10
ng/mL
0
48
96
144
192
240
小時
年輕人
老人

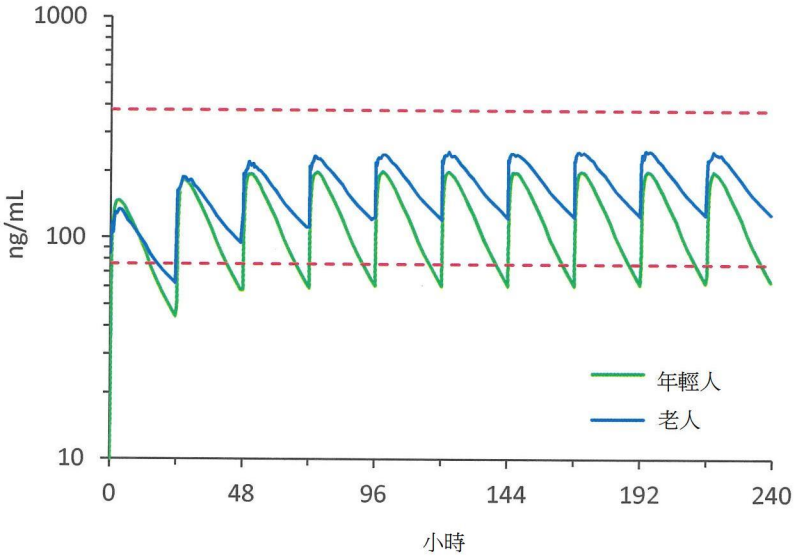

1000
100
10
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
年輕人
老人

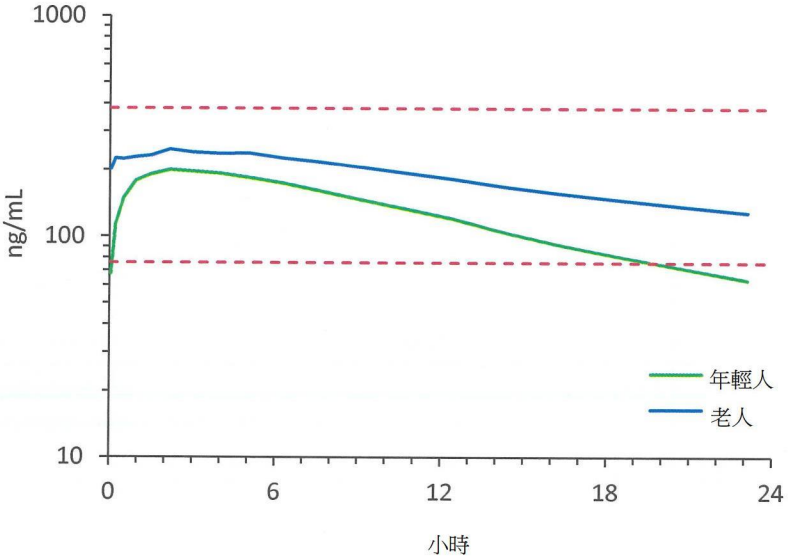
【圖39】


1000
100
10
ng/mL
0
48
96
144
192
240
小時
年輕人
老人

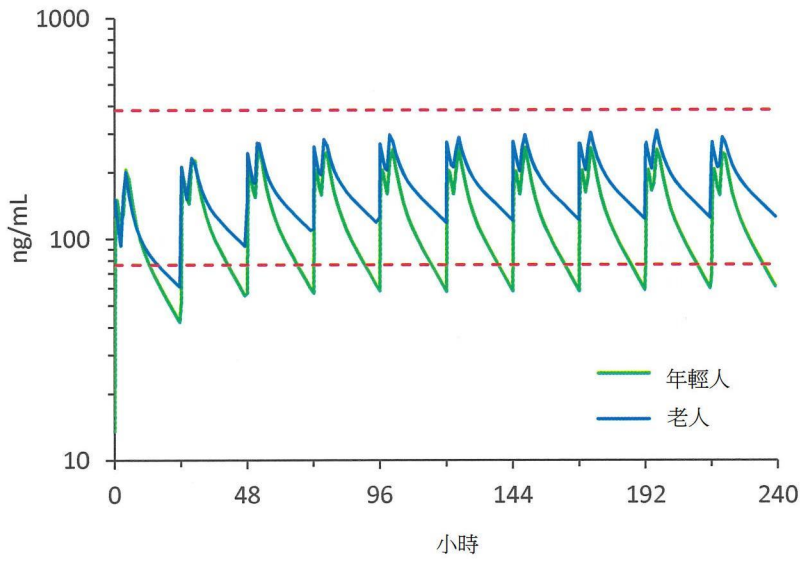

1000
100
10
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
年輕人
老人

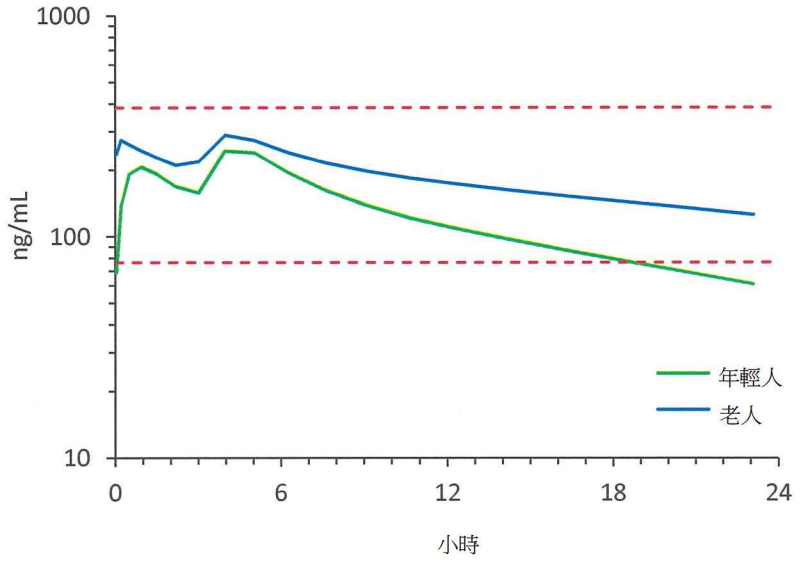
【圖40】


1000
100
10
ng/mL
0
48
96
144
192
240
小時
年輕人
老人

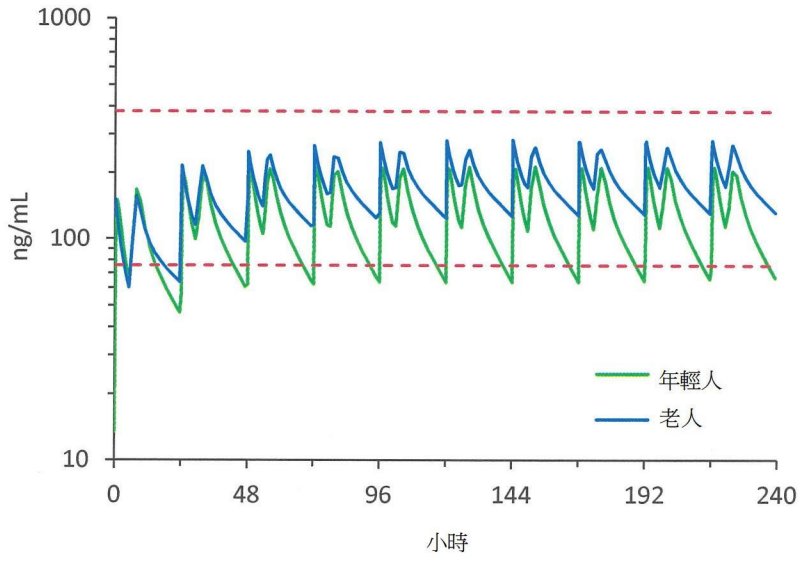

1000
100
10
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
年輕人
老人

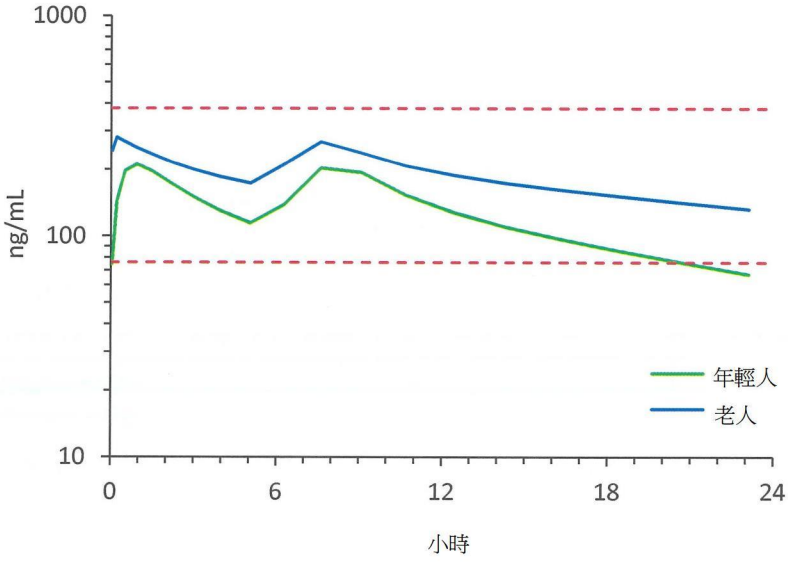
【圖41】


1000
100
10
ng/mL
0
48
96
144
192
240
小時
年輕人
老人


1000
100
10
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
年輕人
老人

【圖42】

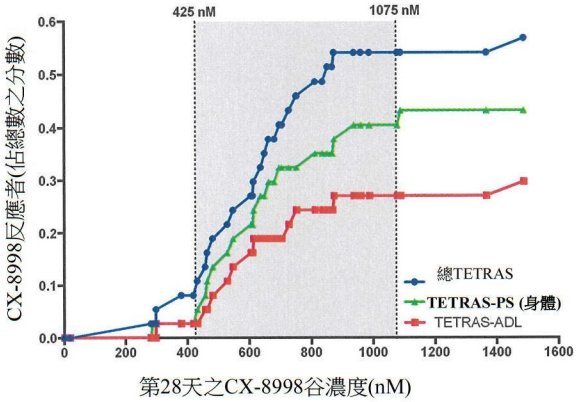

1000
100
10
ng/mL
0
48
96
144
192
240
小時
年輕人
老人

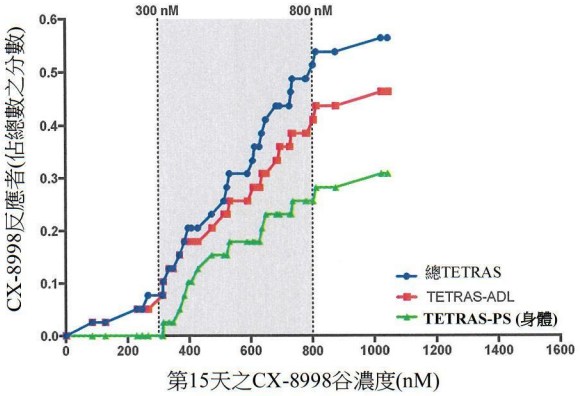

1000
100
10
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
年輕人
老人

【圖43】

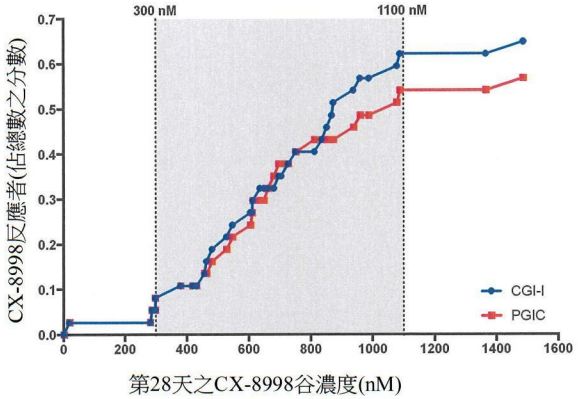
TETRAS　　整體印象

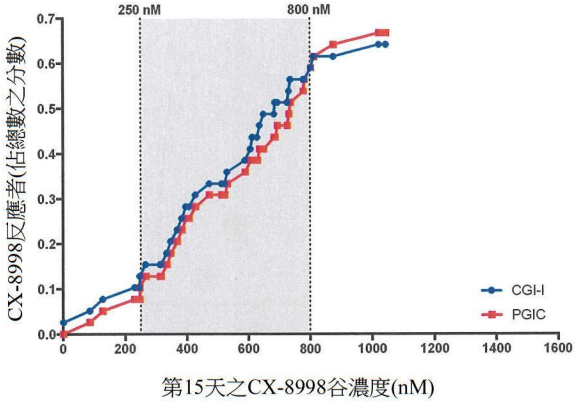
第15天



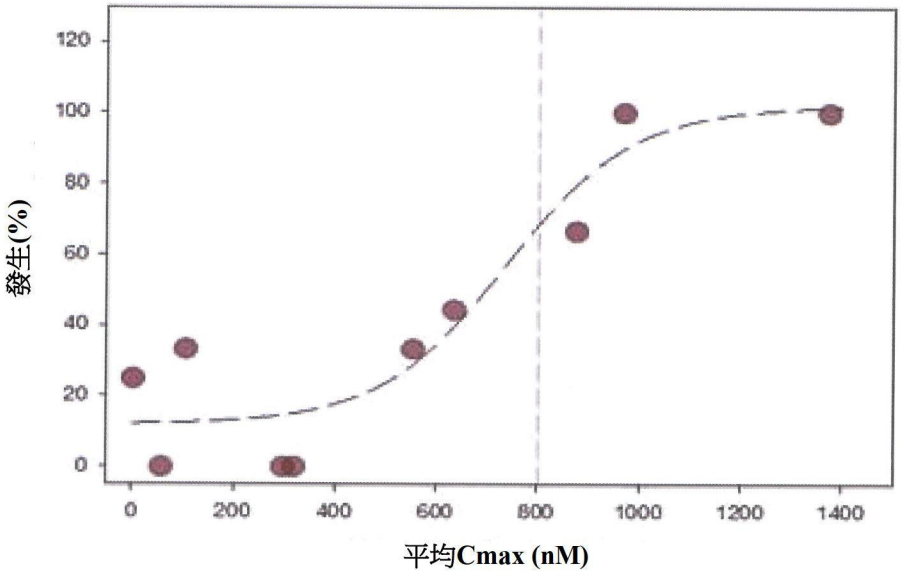


第28天

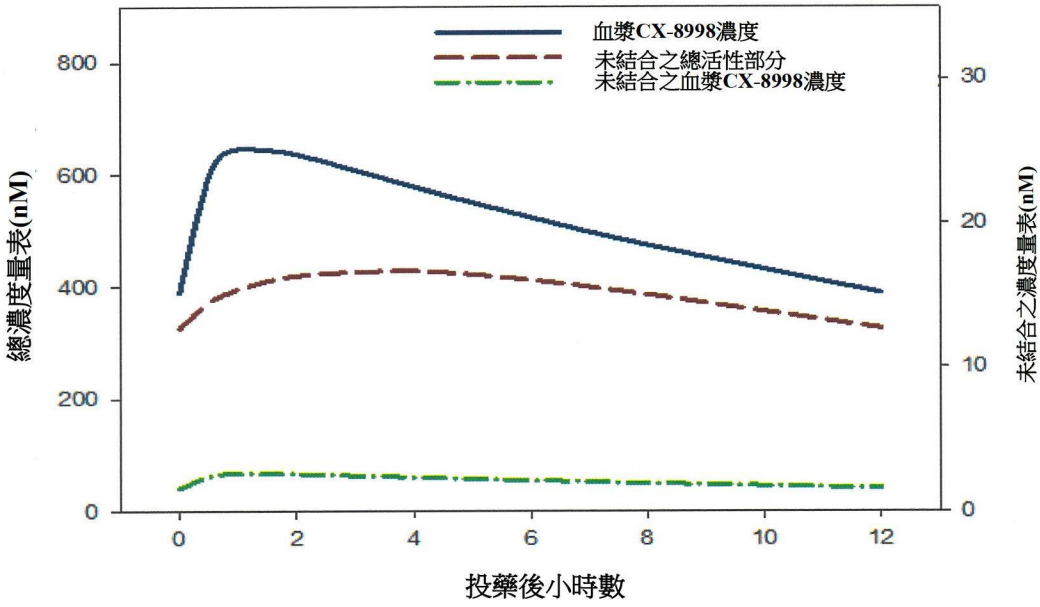




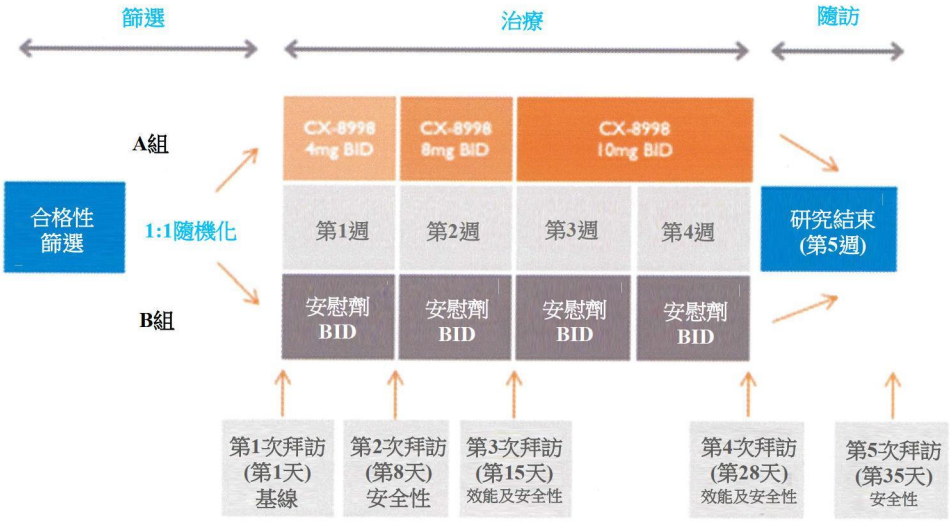
【圖44】


120
100
80
60
40
20
0
發生(%)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
平均Cmax (nM)

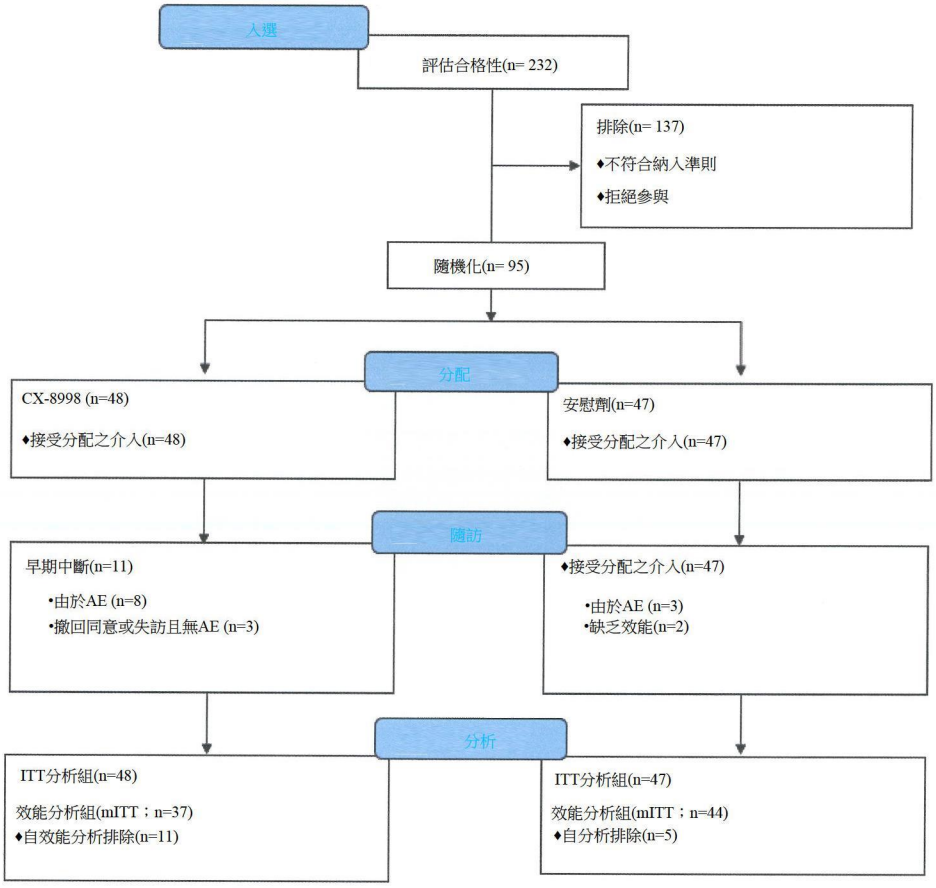
【圖45】


血漿CX-8998濃度
未結合之總活性部分
未結合之血漿CX-8998濃度
總濃度量表(nM)
未結合之濃度量表(nM)
投藥後小時數
0
200
400
600
800
0
10
20
30
0
2
4
6
8
10
12

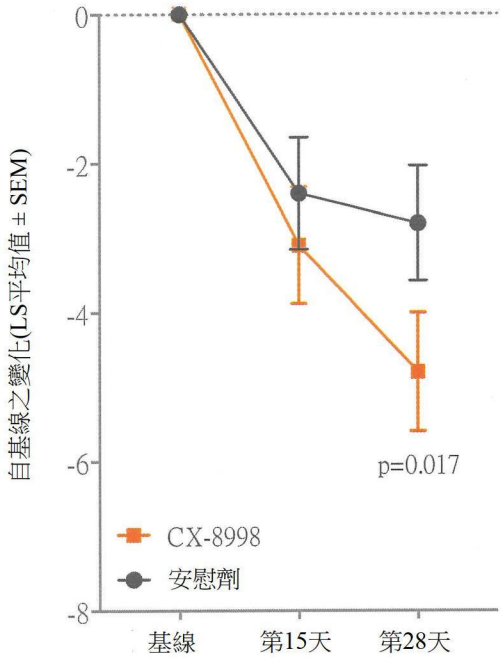
【圖46】


篩選
治療
隨訪
A組
B組
合格性篩選
1:1隨機化
CX-8998 4mg BID
CX-8998 8mg BID
CX-8998 10mg BID
第1週
第2週
第3週
第4週
安慰劑 BID
安慰劑 BID
安慰劑 BID
安慰劑 BID
研究結束 (第5週)
第1次拜訪 (第1天) 基線
第2次拜訪 (第8天) 安全性
第3次拜訪 (第15天) 效能及安全性
第4次拜訪 (第28天) 效能及安全性
第5次拜訪 (第35天) 安全性

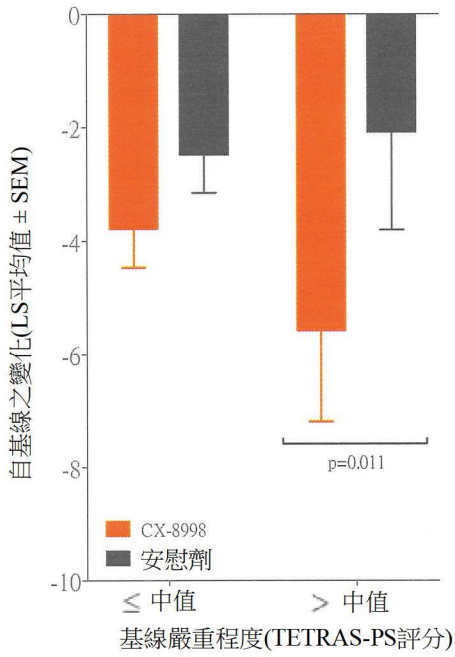
【圖47A】


入選
評估合格性(n= 232)
排除(n= 137)
♦不符合納入準則
♦拒絕參與
隨機化(n= 95)
分配
CX-8998 (n=48)
♦接受分配之介入(n=48)
安慰劑(n=47)
♦接受分配之介入(n=47)
隨訪
早期中斷(n=11)
•由於AE (n=8)
•撤回同意或失訪且無AE (n=3)
♦接受分配之介入(n=47)
•由於AE (n=3)
•缺乏效能(n=2)
分析
ITT分析組(n=48)
效能分析組(mITT；n=37)
♦自效能分析排除(n=11)
ITT分析組(n=47)
效能分析組(mITT；n=44)
♦自分析排除(n=5)

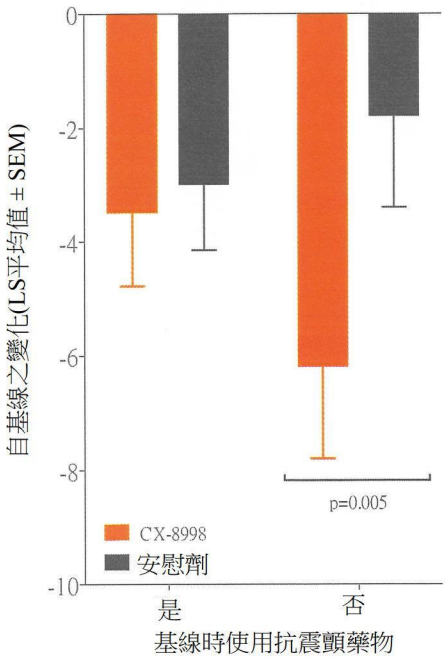
【圖47B】



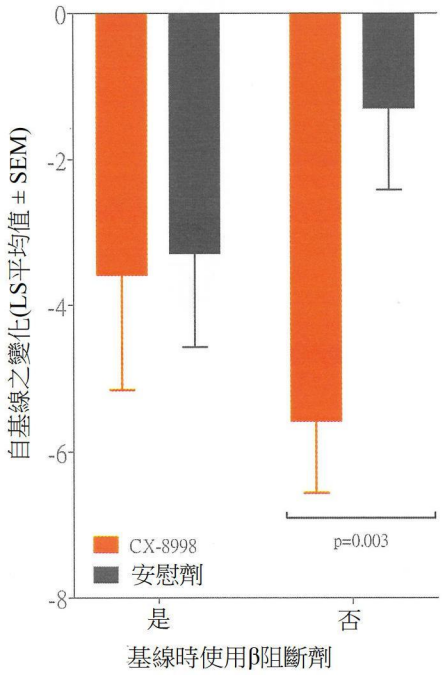
【圖48A】



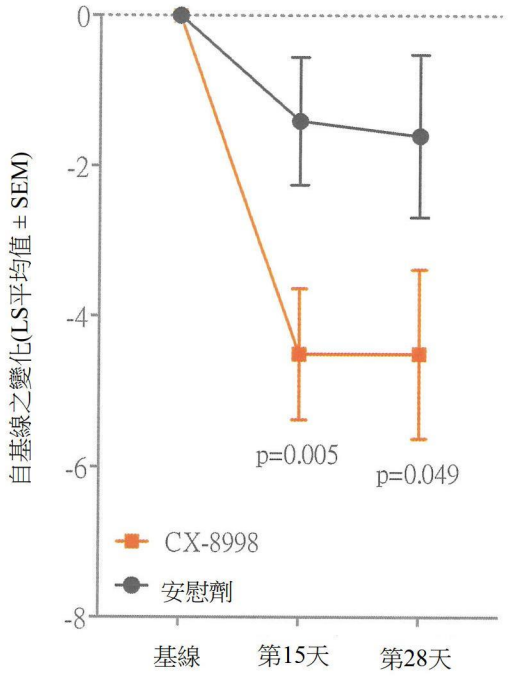
【圖48B】



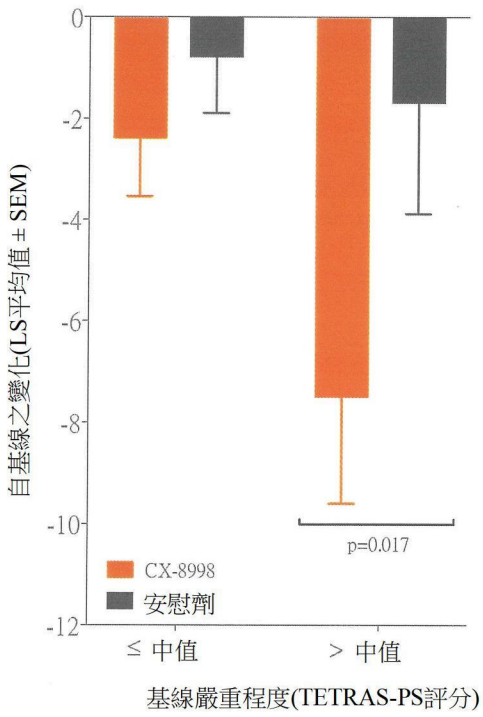
【圖48C】



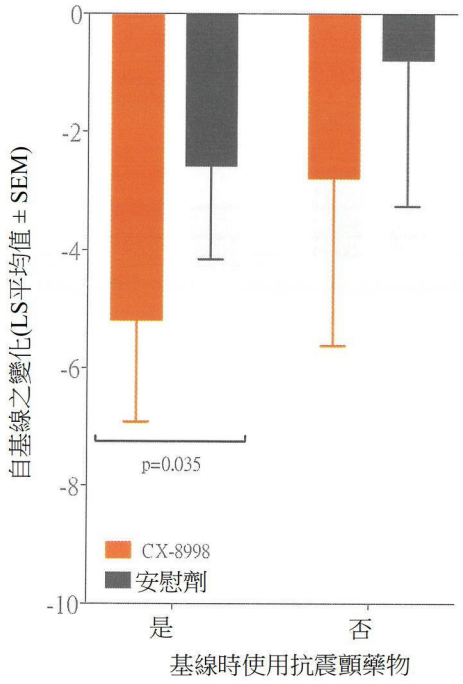
【圖48D】



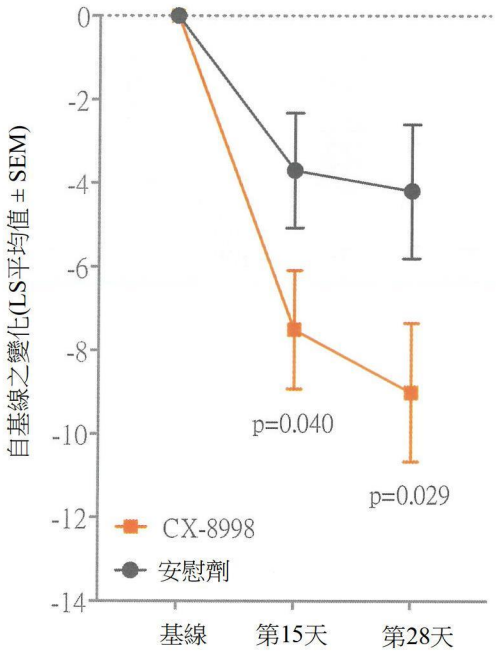
【圖49A】



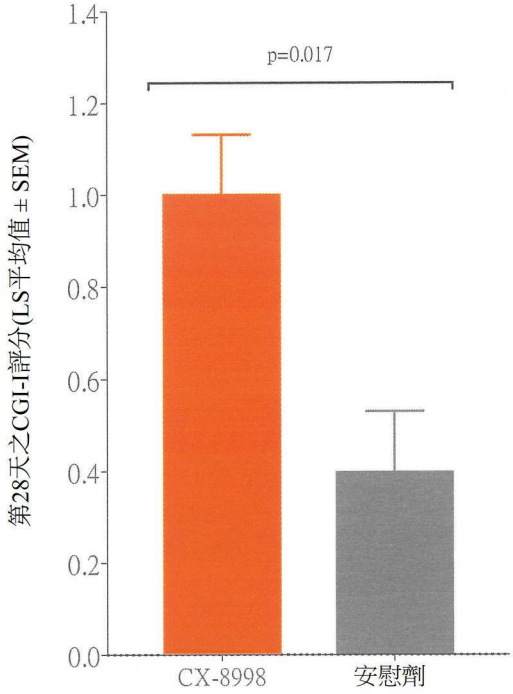
【圖49B】



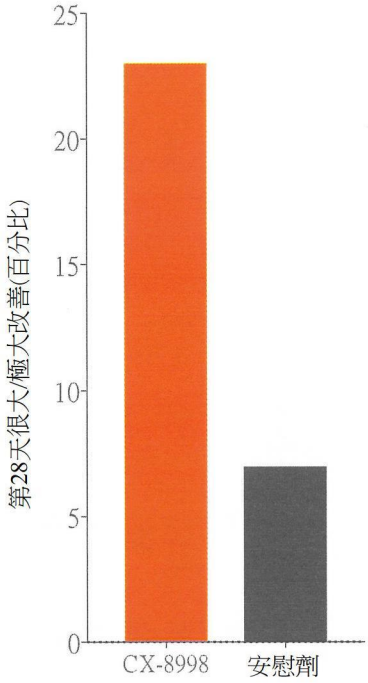
【圖49C】



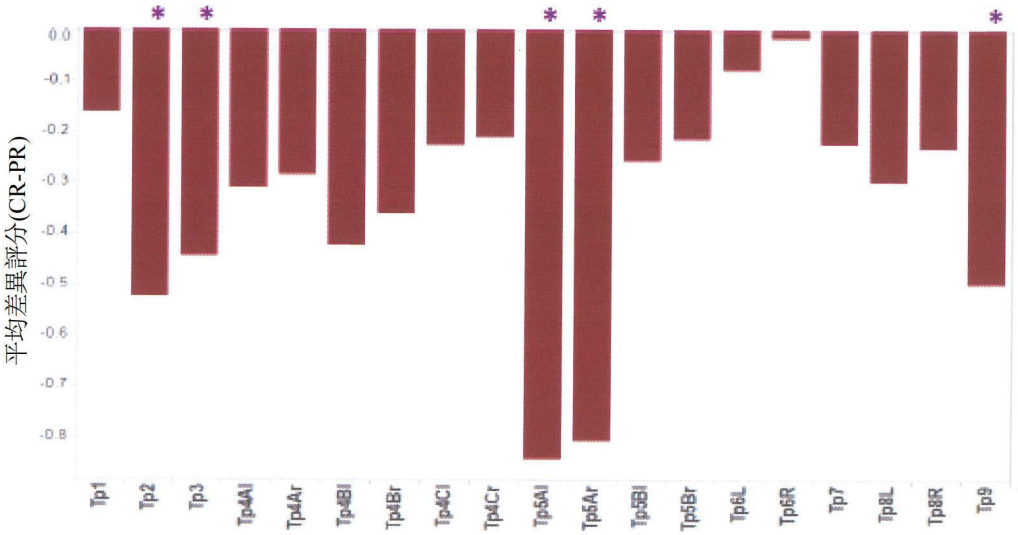
【圖49D】

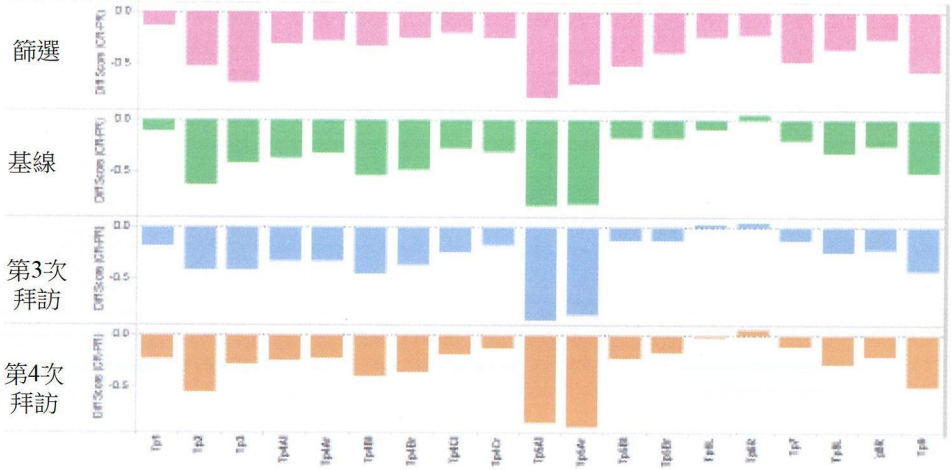

1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
p=0.017
第28天之CGI-I評分(LS平均值 ± SEM)
CX-8998
安慰劑

【圖50A】

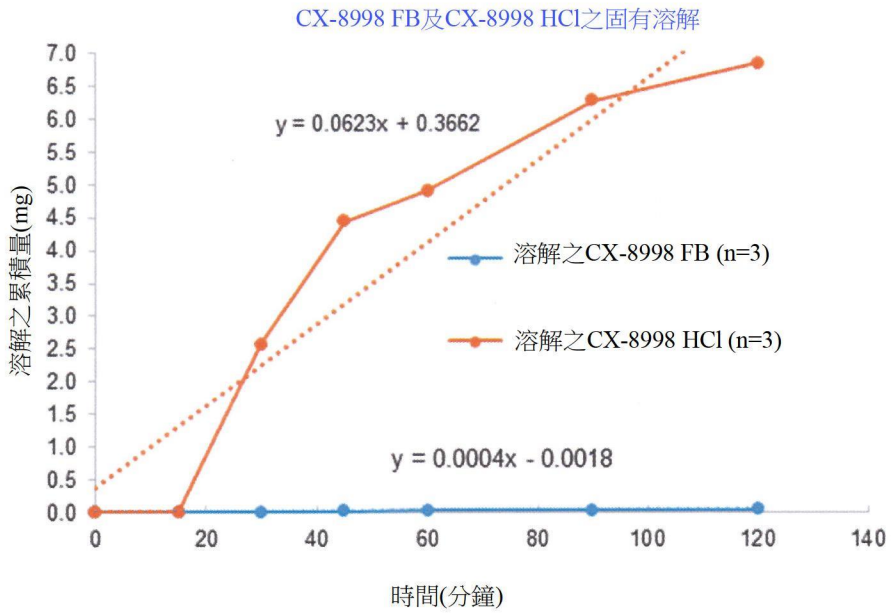

25
20
15
10
5
0
第28天很大/極大改善(百分比)
CX-8998
安慰劑

【圖50B】

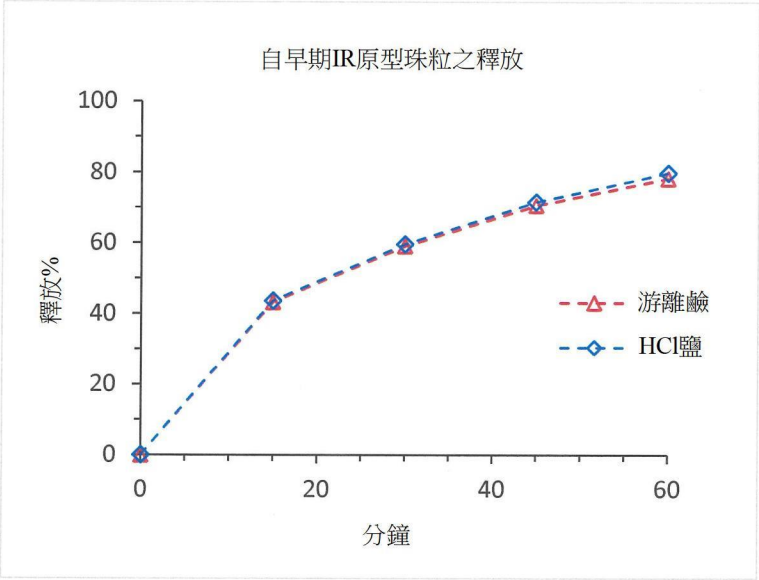

平均差異評分(CR-PR)
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
-0.6
-0.7
-0.8
*
Tp1
Tp2
Tp3
Tp4Al
Tp4Ar
Tp4Bl
Tp4Br
Tp4Cl
Tp4Cr
Tp5Al
Tp5Ar
Tp5Bl
Tp5Br
Tp6L
Tp6R
Tp7
Tp8L
Tp8R
Tp9


篩選
基線
第3次拜訪
第4次拜訪

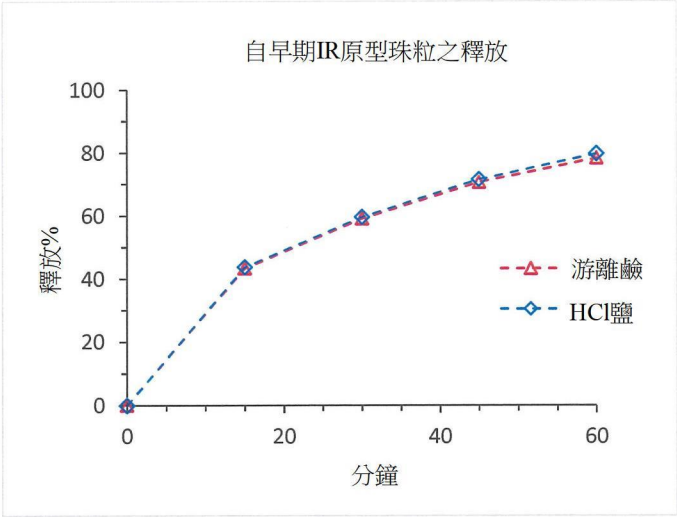
【圖51】


CX-8998 FB及CX-8998 HCl之固有溶解
溶解之累積量(mg)
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
20
40
60
80
100
120
140
時間(分鐘)
y = 0.0623x + 0.3662
y = 0.0004x - 0.0018
溶解之CX-8998 FB (n=3)
溶解之CX-8998 HCl (n=3)

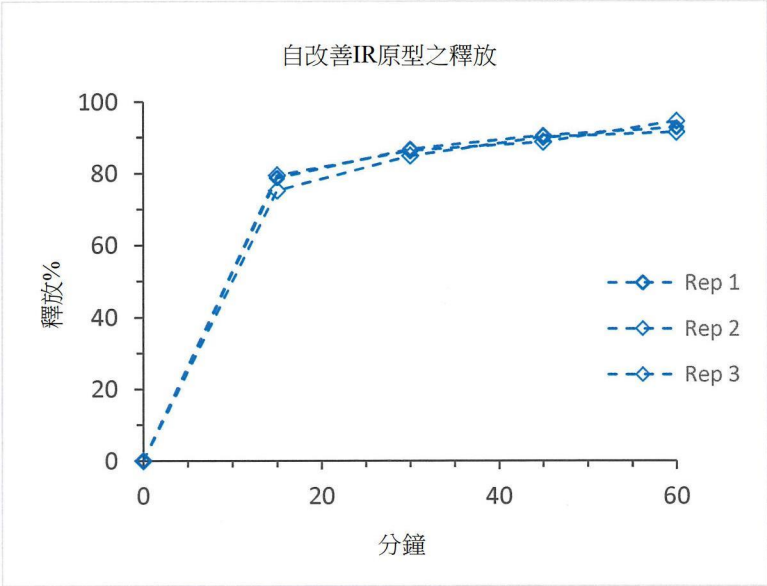
【圖52】



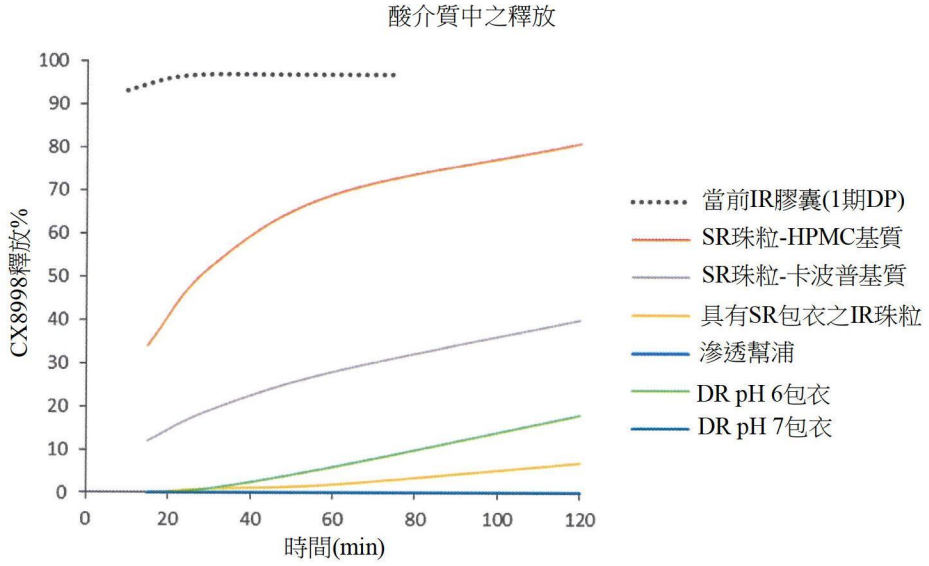
【圖53】


自早期IR原型珠粒之釋放
100
80
60
40
20
0
釋放%
0
20
40
60
分鐘
游離鹼
HCl鹽

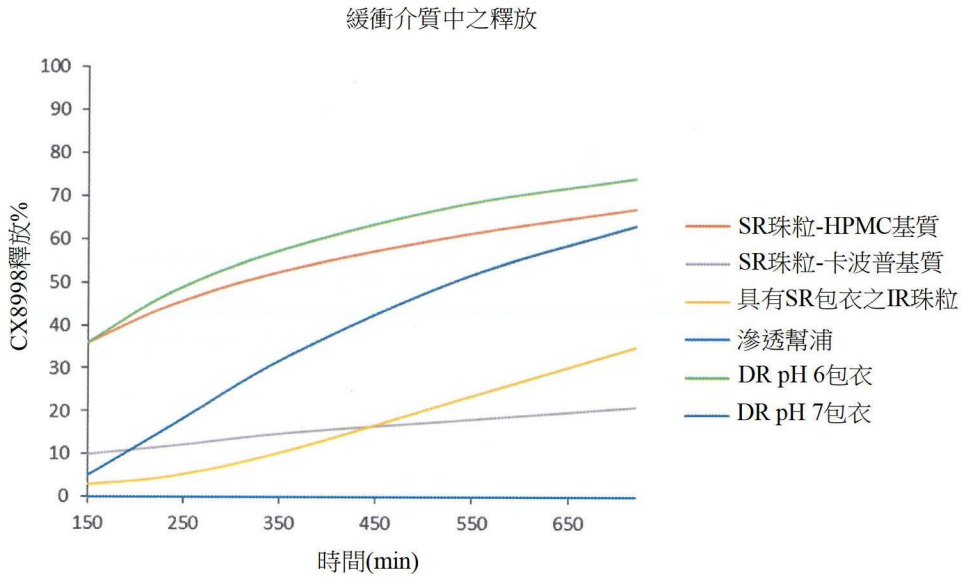
【圖54A】


自改善IR原型之釋放
100
80
60
40
20
0
釋放%
0
20
40
60
分鐘
Rep 1
Rep 2
Rep 3

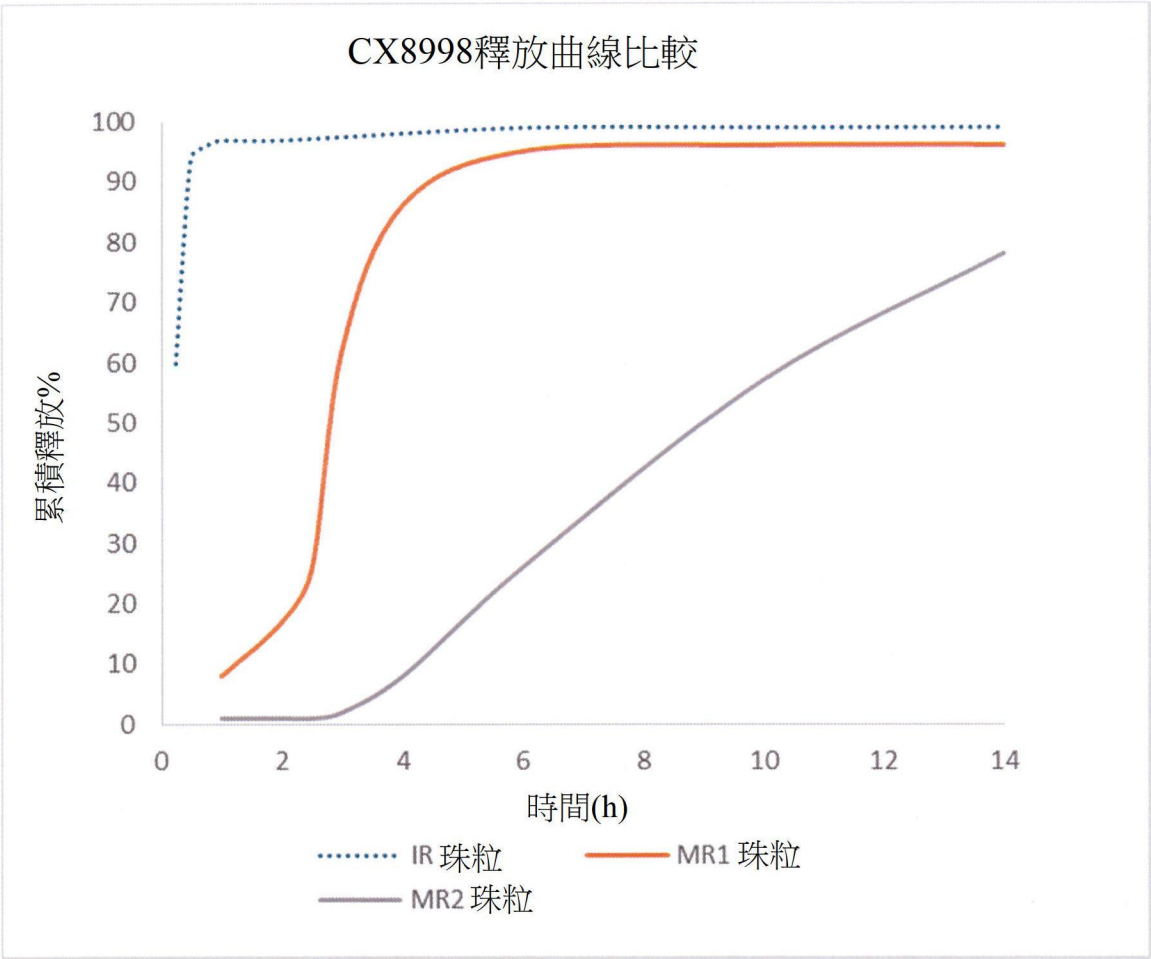
【圖54B】


酸介質中之釋放
CX8998釋放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
120
時間(min)
當前IR膠囊(1期DP)
SR珠粒-HPMC基質
SR珠粒-卡波普基質
具有SR包衣之IR珠粒
滲透幫浦
DR pH 6包衣
DR pH 7包衣

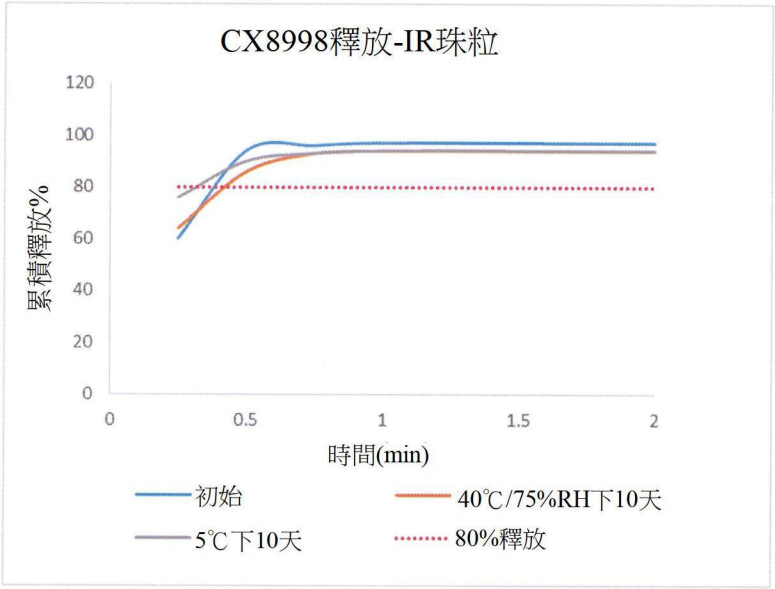
【圖55A】


緩衝介質中之釋放
CX8998釋放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
150
250
350
450
550
650
時間(min)
SR珠粒-HPMC基質
SR珠粒-卡波普基質
具有SR包衣之IR珠粒
滲透幫浦
DR pH 6包衣
DR pH 7包衣

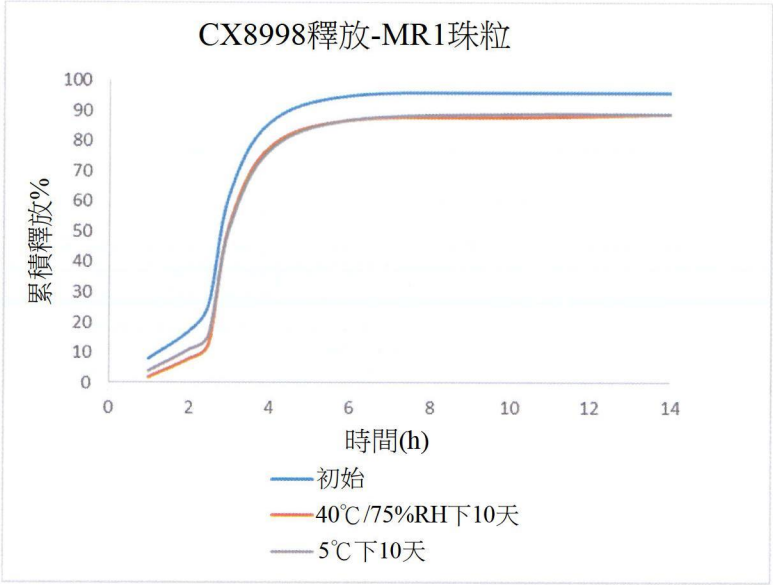
【圖55B】


CX8998釋放曲線比較
累積釋放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
時間(h)
IR 珠粒
MR1 珠粒
MR2 珠粒

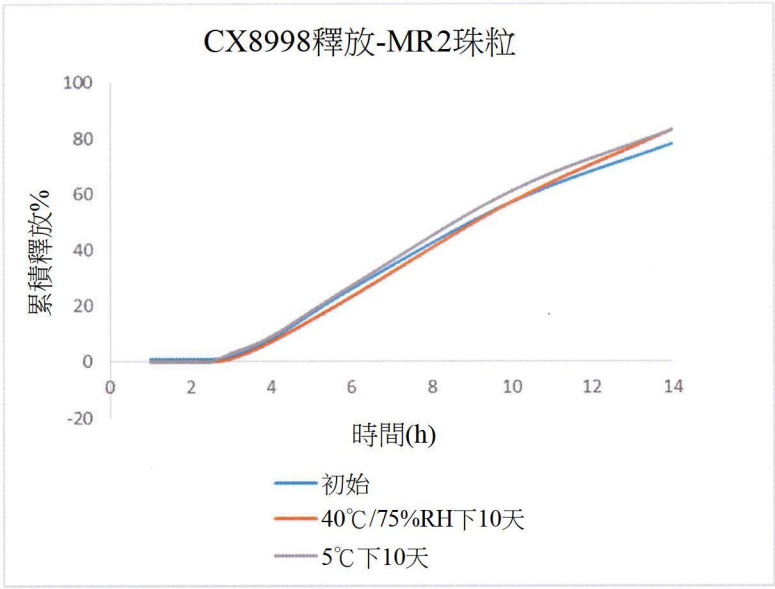
【圖56】


CX8998釋放-IR珠粒
累積釋放%
120
100
80
60
40
20
0
0
0.5
1
1.5
2
時間(min)
初始
40℃/75%RH下10天
5℃下10天
80%釋放

【圖57A】

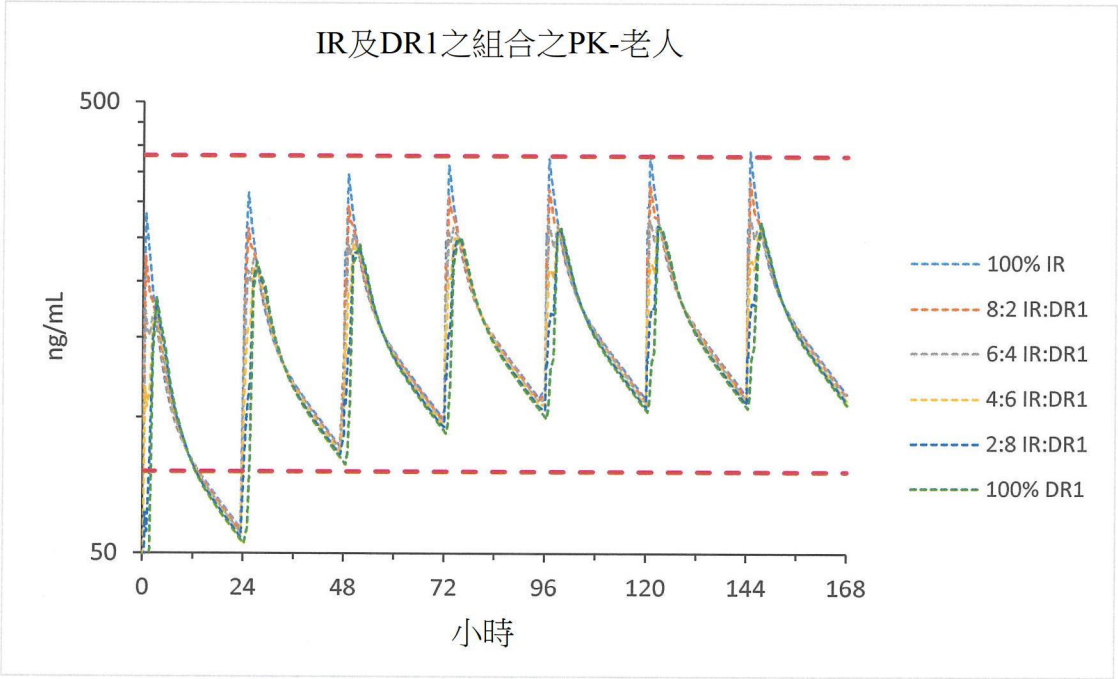

CX8998釋放-MR1珠粒
累積釋放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
時間(h)
初始
40℃/75%RH下10天
5℃下10天

【圖57B】

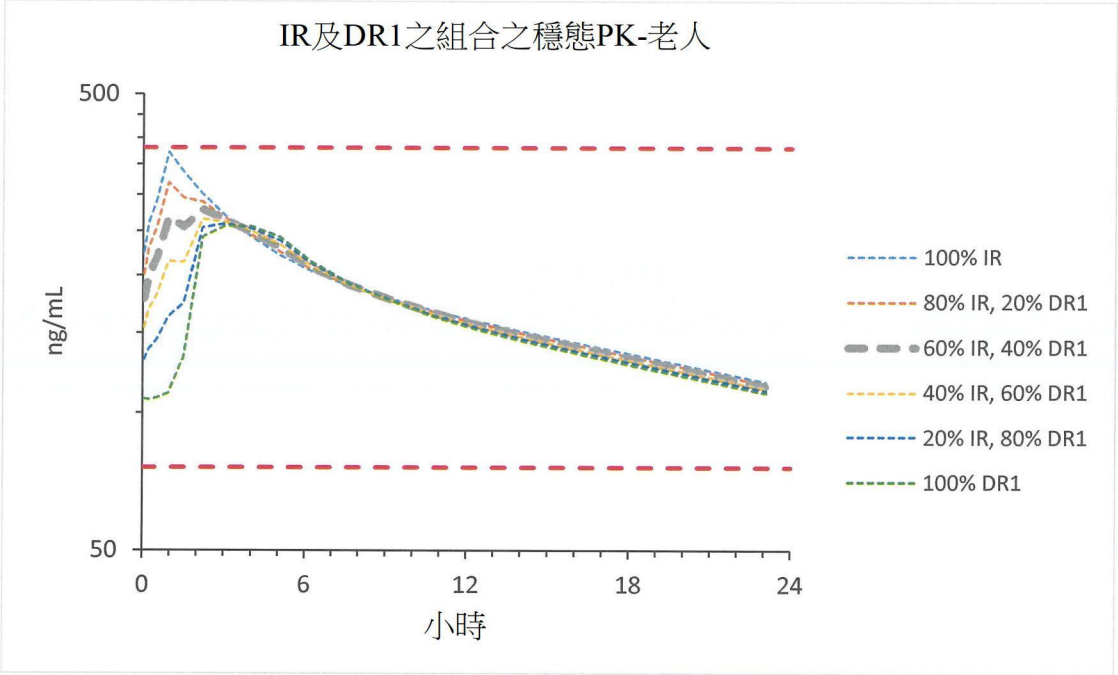

CX8998釋放-MR2珠粒
100
80
60
40
20
0
-20
累積釋放%
0
2
4
6
8
10
12
14
時間(h)
初始
40℃/75%RH下10天
5℃下10天

【圖57C】

7天時程(12 mg QD)

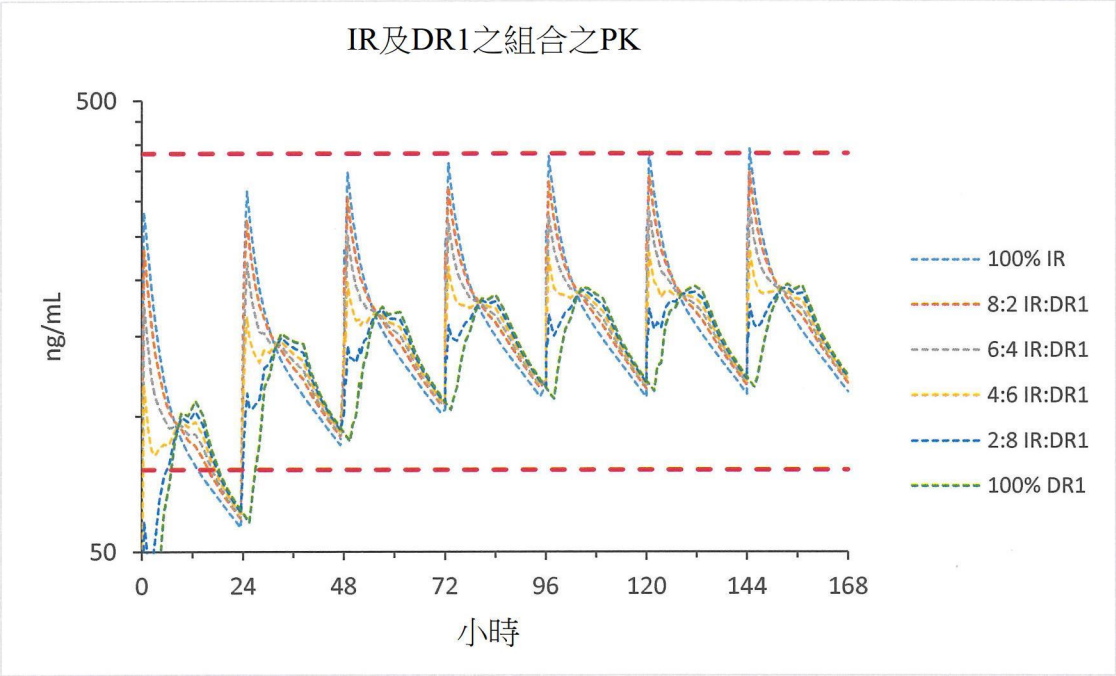


穩態下

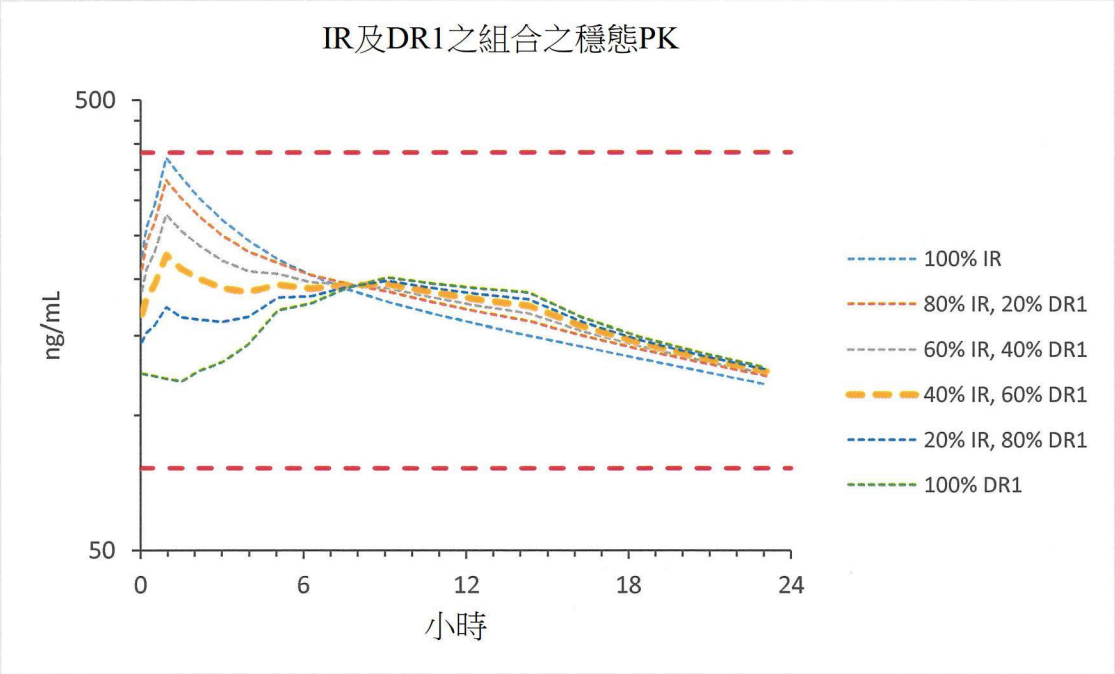


【圖58】

7天時程(12 mg QD)

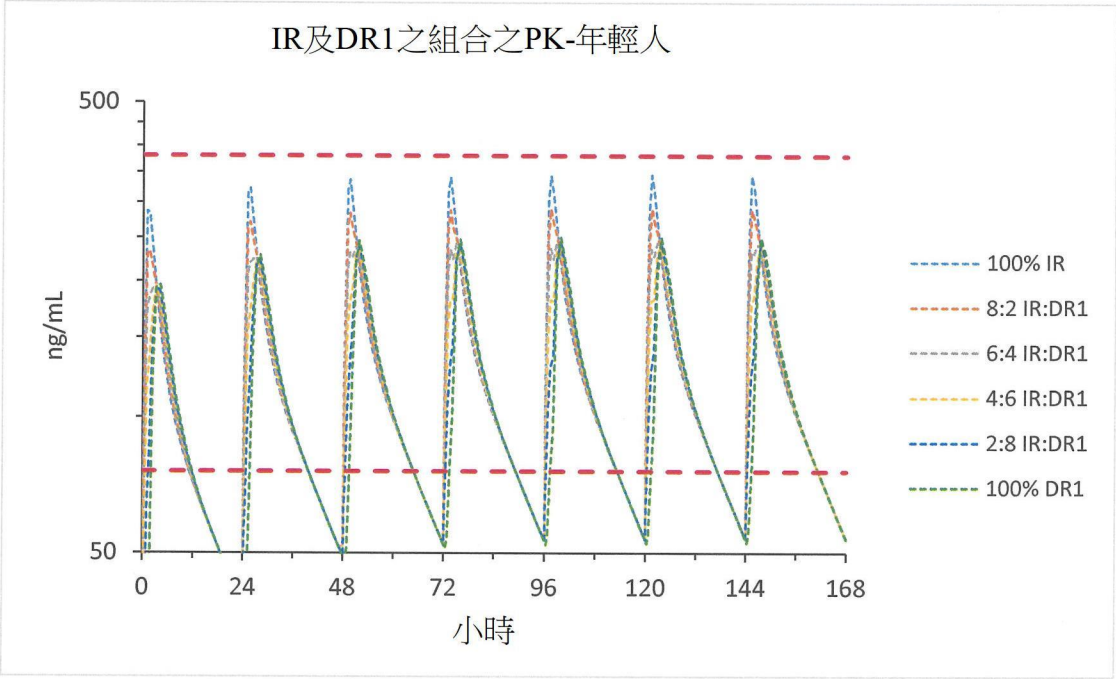


穩態下

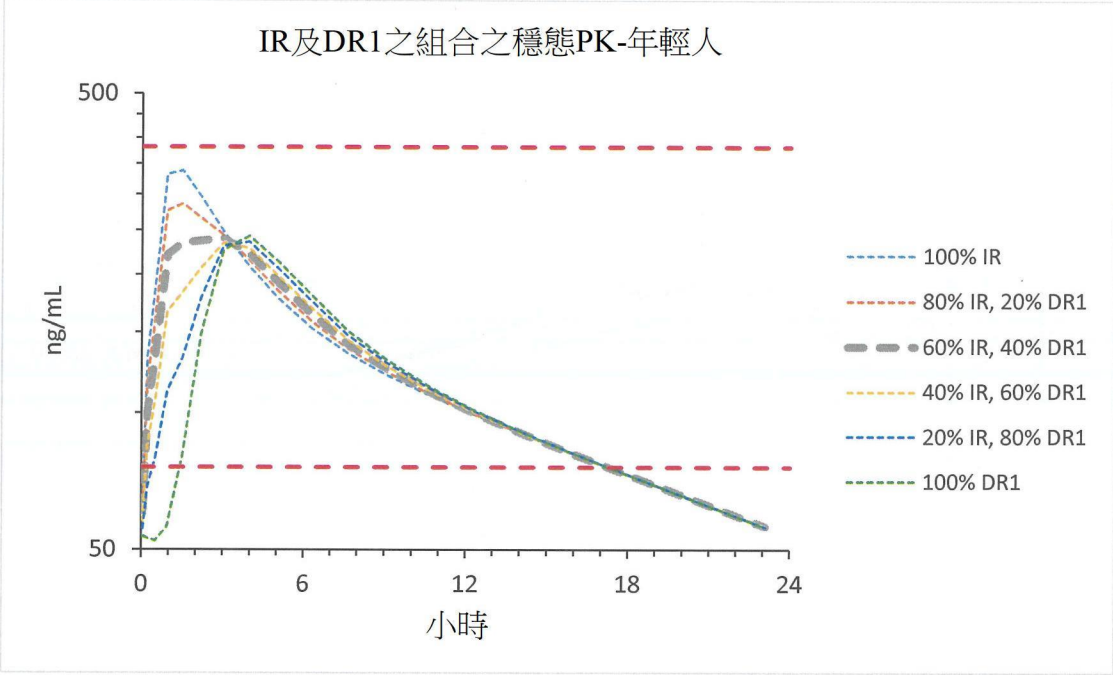


【圖59】

7天時程(12 mg QD)

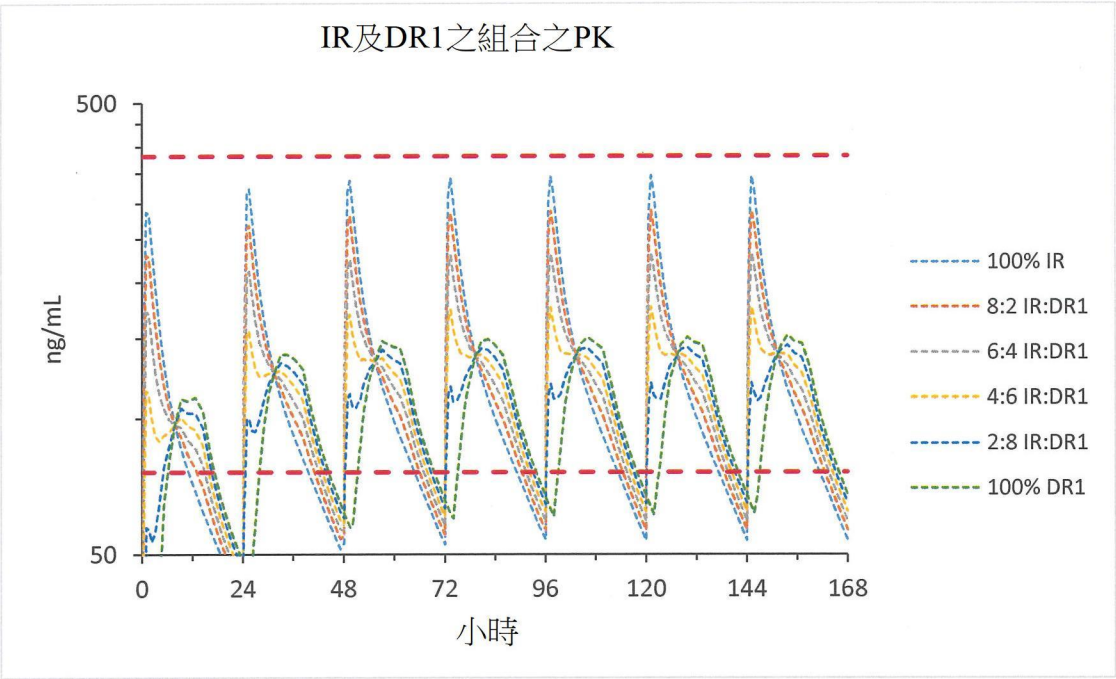


穩態下

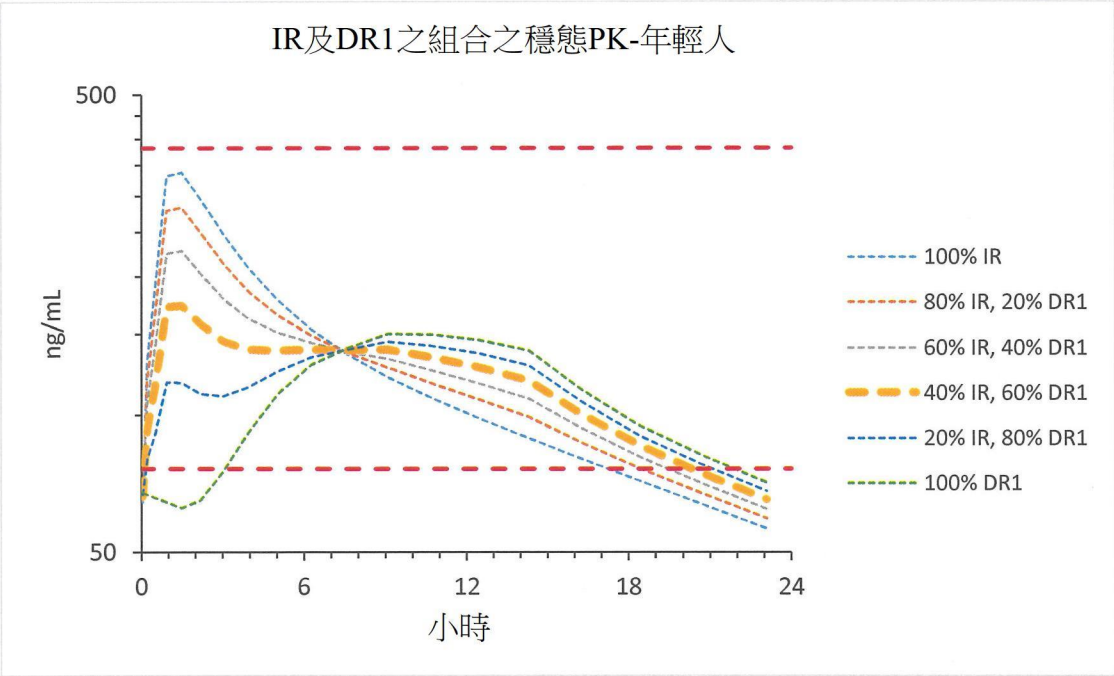


【圖60】

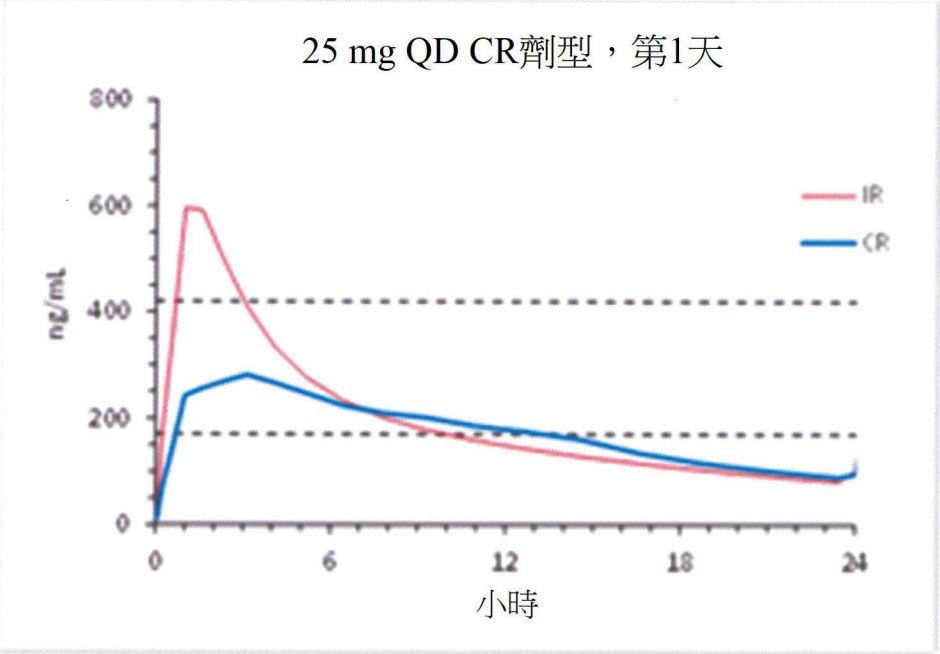
7天時程(12 mg QD)

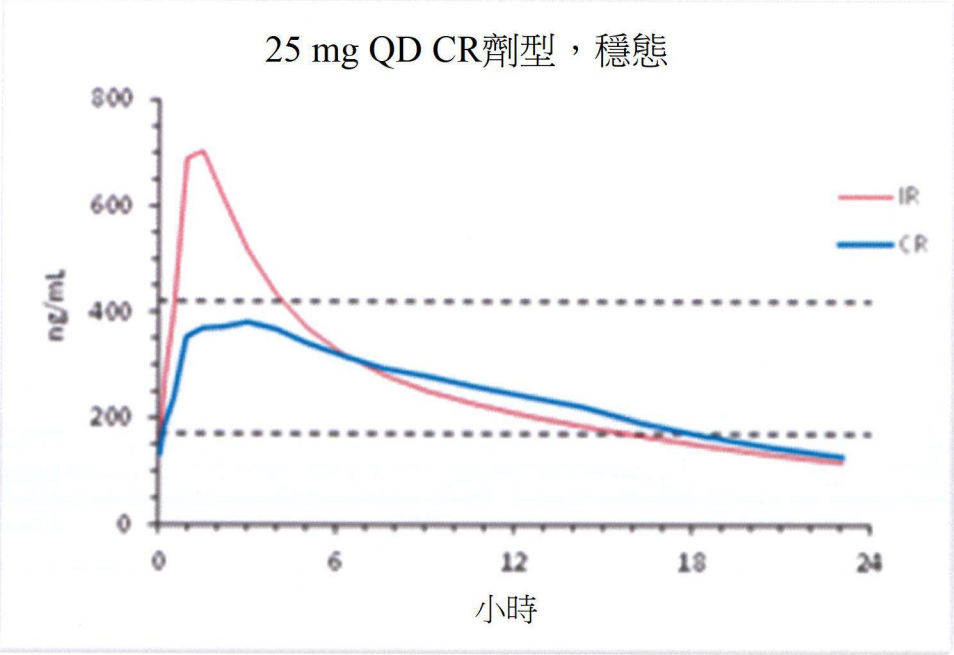


穩態下

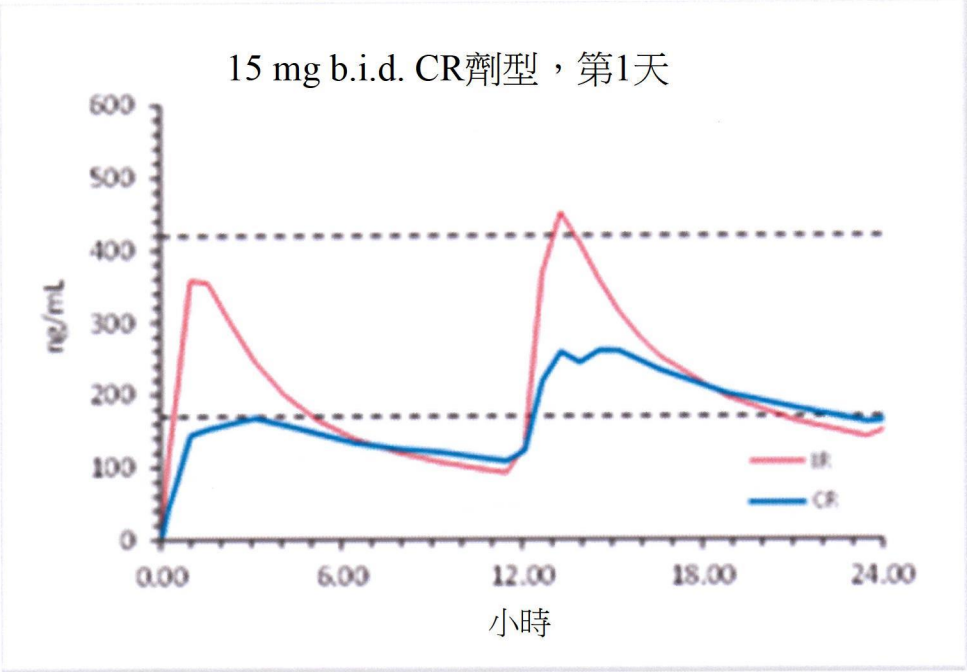


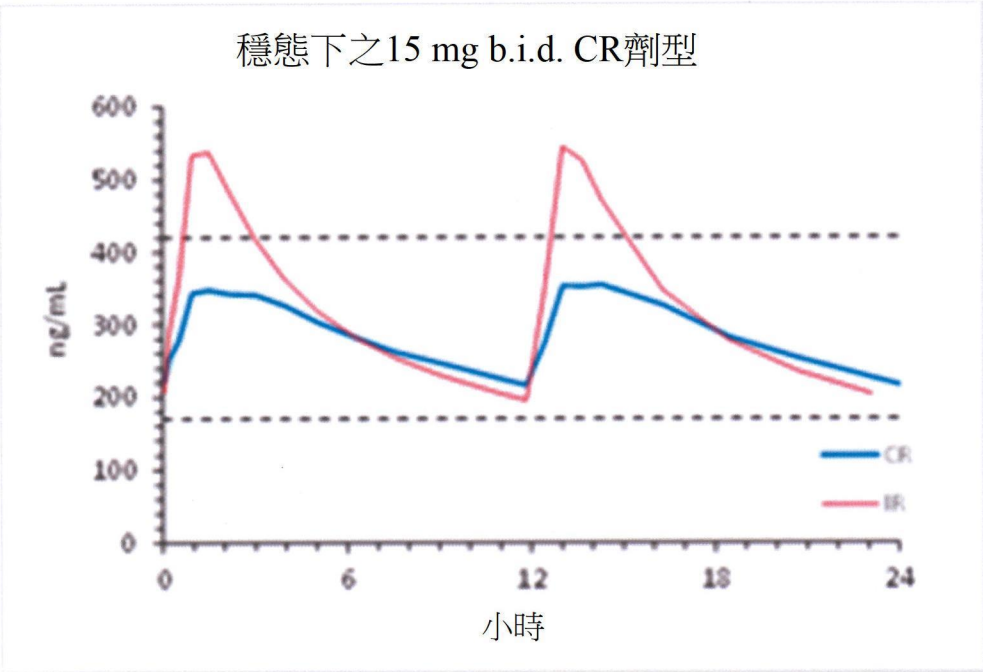
【圖61】


25 mg QD CR劑型，第1天
800
600
400
200
0
ng/mL
IR
CR
0
6
12
18
24
小時

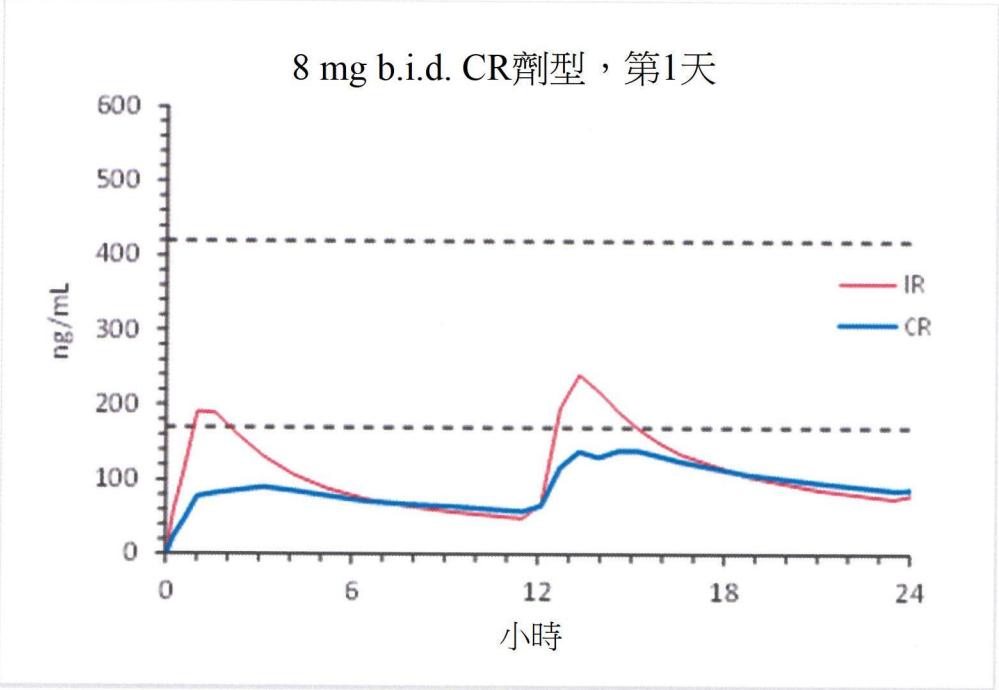

25 mg QD CR劑型，穩態
800
600
400
200
0
ng/mL
IR
CR
0
6
12
18
24
小時

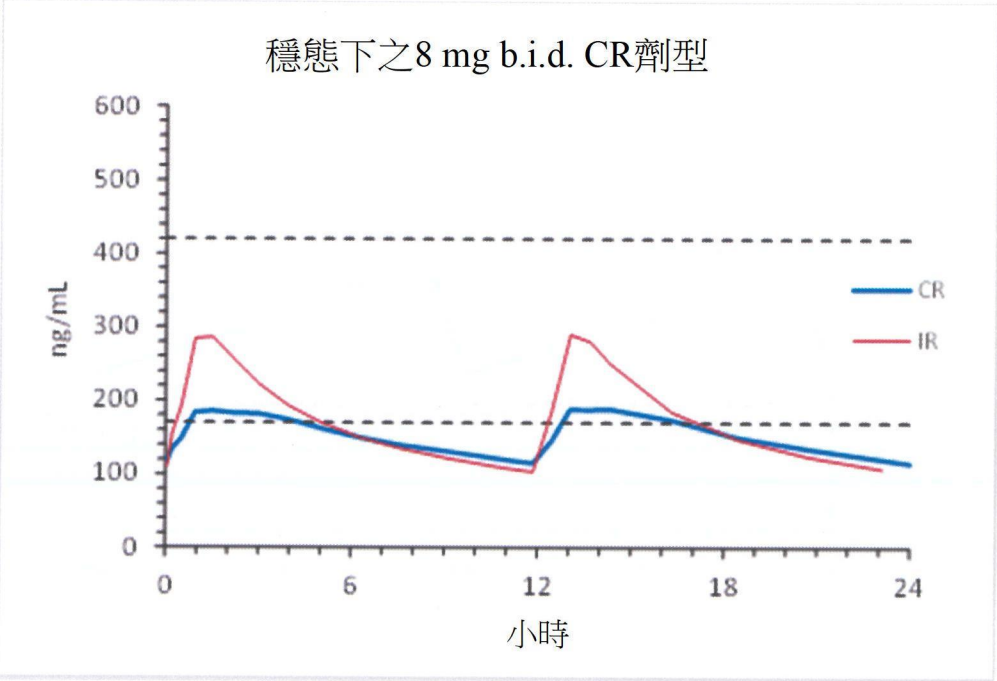
【圖62A】


15 mg b.i.d. CR劑型，第1天
600
500
400
300
200
100
0
ng/mL
0.00
6.00
12.00
18.00
24.00
小時
IR
CR


穩態下之15 mg b.i.d. CR劑型
600
500
400
300
200
100
0
ng/mL
0
6
12
18
24
小時
CR
IR

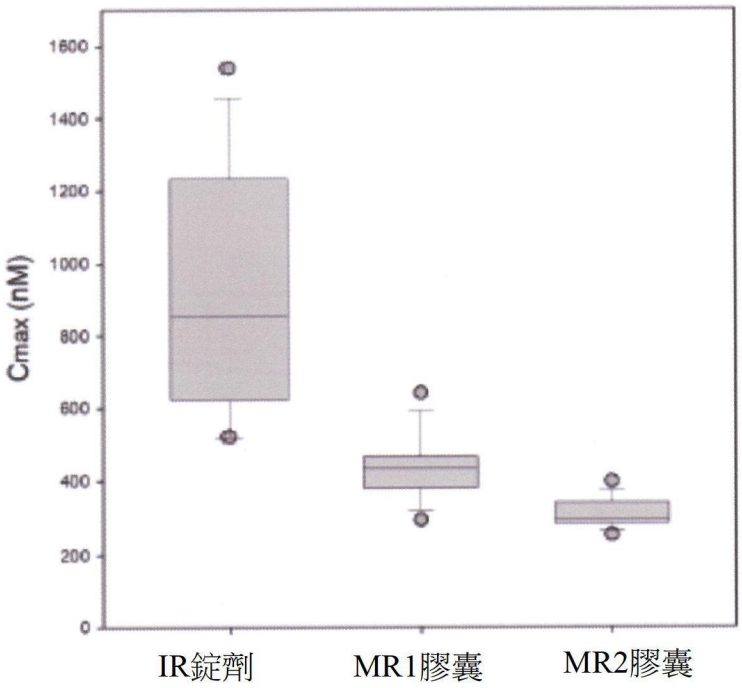
【圖62B】


8 mg b.i.d. CR劑型，第1天
600
500
400
300
200
100
0
ng/mL
IR
CR
0
6
12
18
24
小時


穩態下之8 mg b.i.d. CR劑型
600
500
400
300
200
100
0
ng/mL
CR
IR
0
6
12
18
24
小時

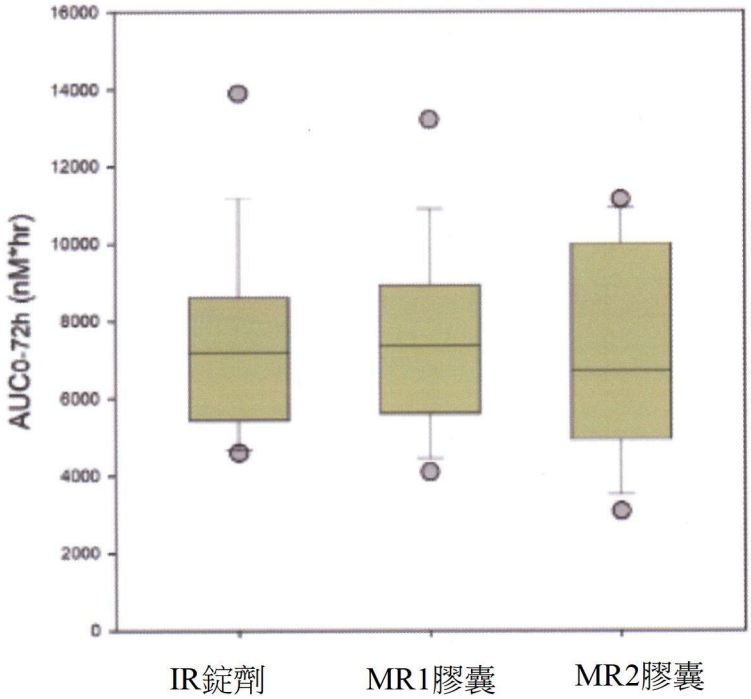
【圖62C】

C_{max}分布

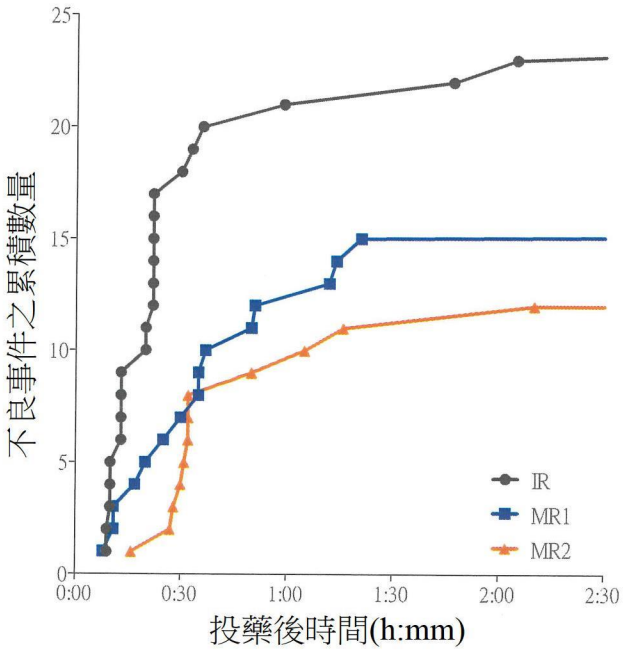


【圖63A】

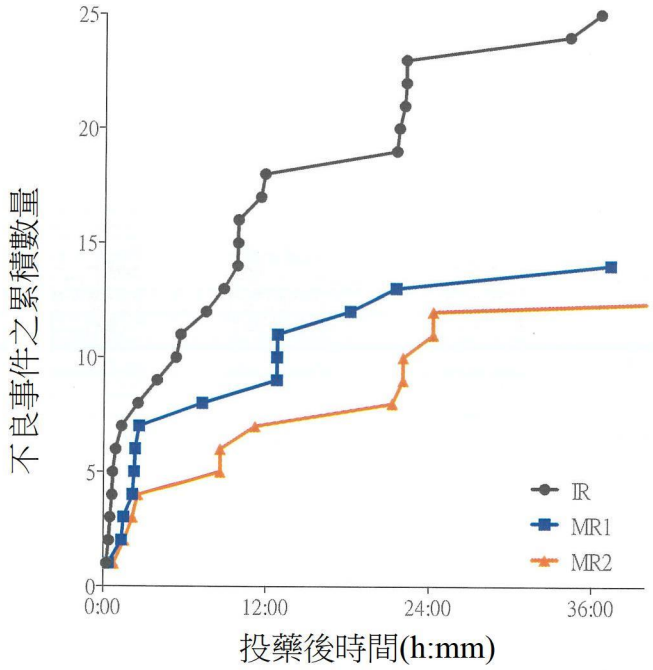
AUC_{0-72h}分布



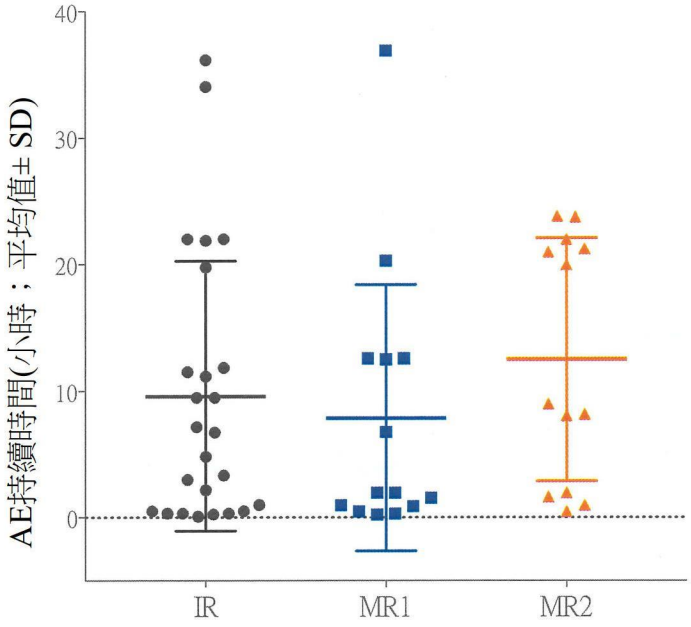
【圖63B】


25
20
15
10
5
0
不良事件之累積數量
0:00
0:30
1:00
1:30
2:00
2:30
投藥後時間(h:mm)
IR
MR1
MR2

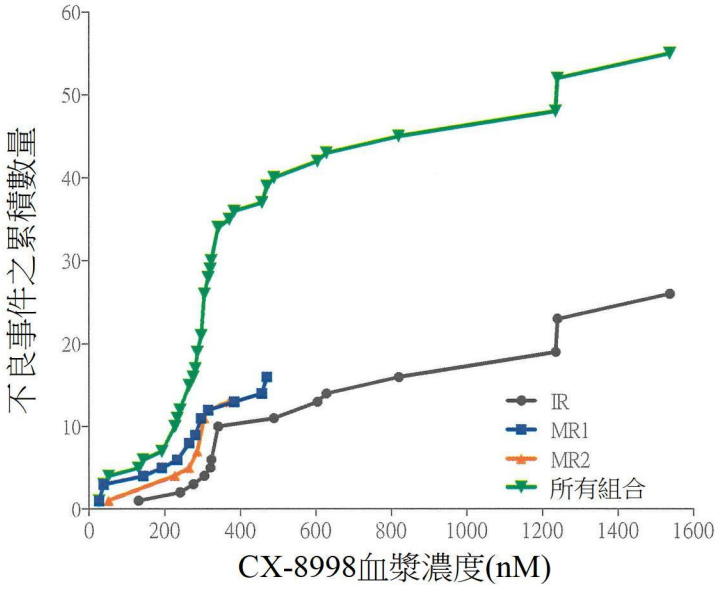
【圖64A】


25
20
15
10
5
0
不良事件之累積數量
0:00
12:00
24:00
36:00
投藥後時間(h:mm)
IR
MR1
MR2

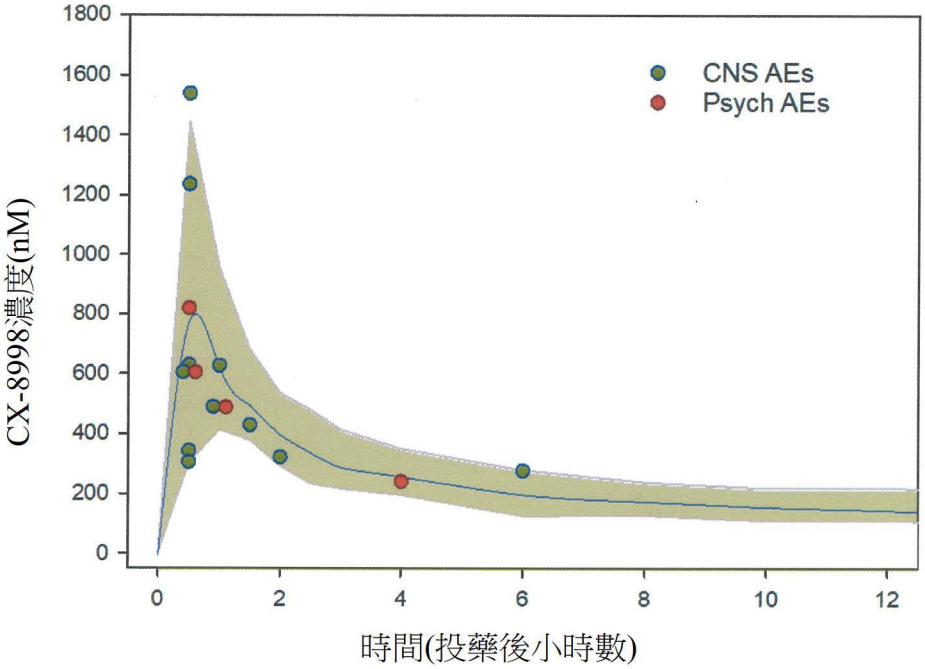
【圖64B】


AE持續時間(小時；平均值± SD)
40
30
20
10
0
IR
MR1
MR2

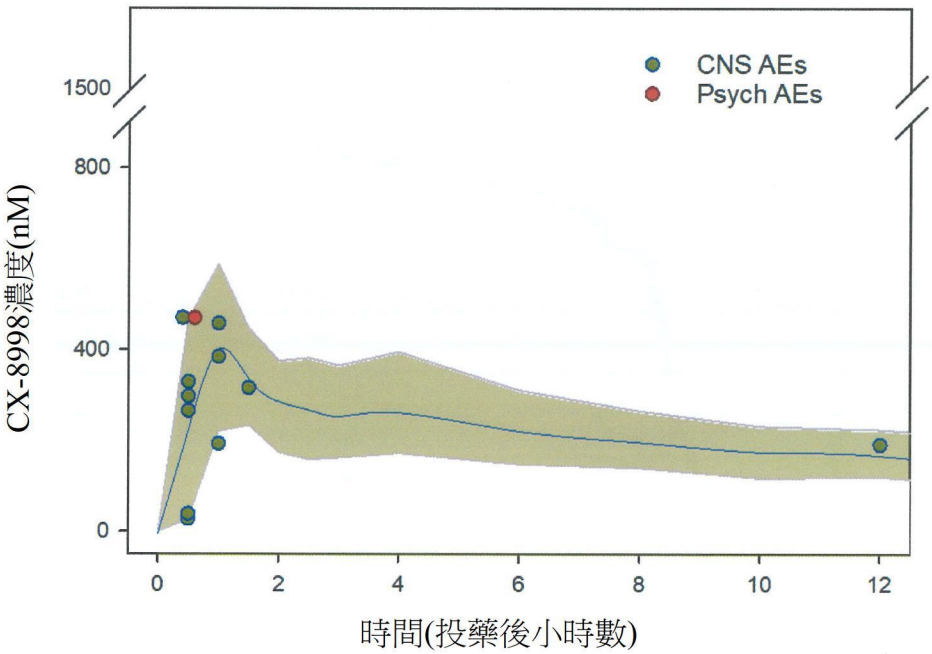
【圖64C】


不良事件之累積數量
60
50
40
30
20
10
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
CX-8998血漿濃度(nM)
IR
MR1
MR2
所有組合

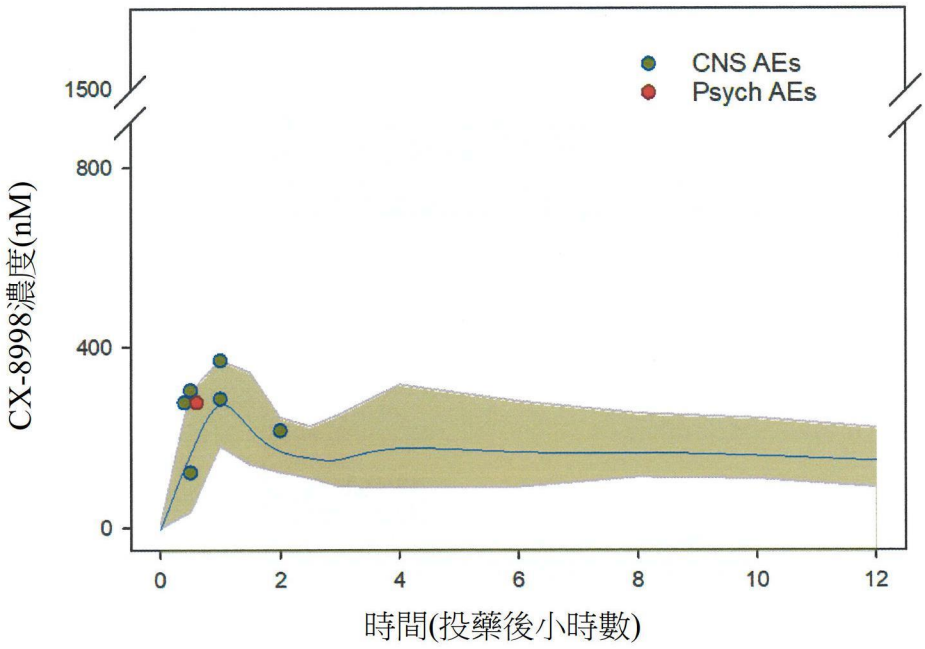
【圖64D】


CNS AEs
Psych AEs
CX-8998濃度(nM)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
2
4
6
8
10
12
時間(投藥後小時數)

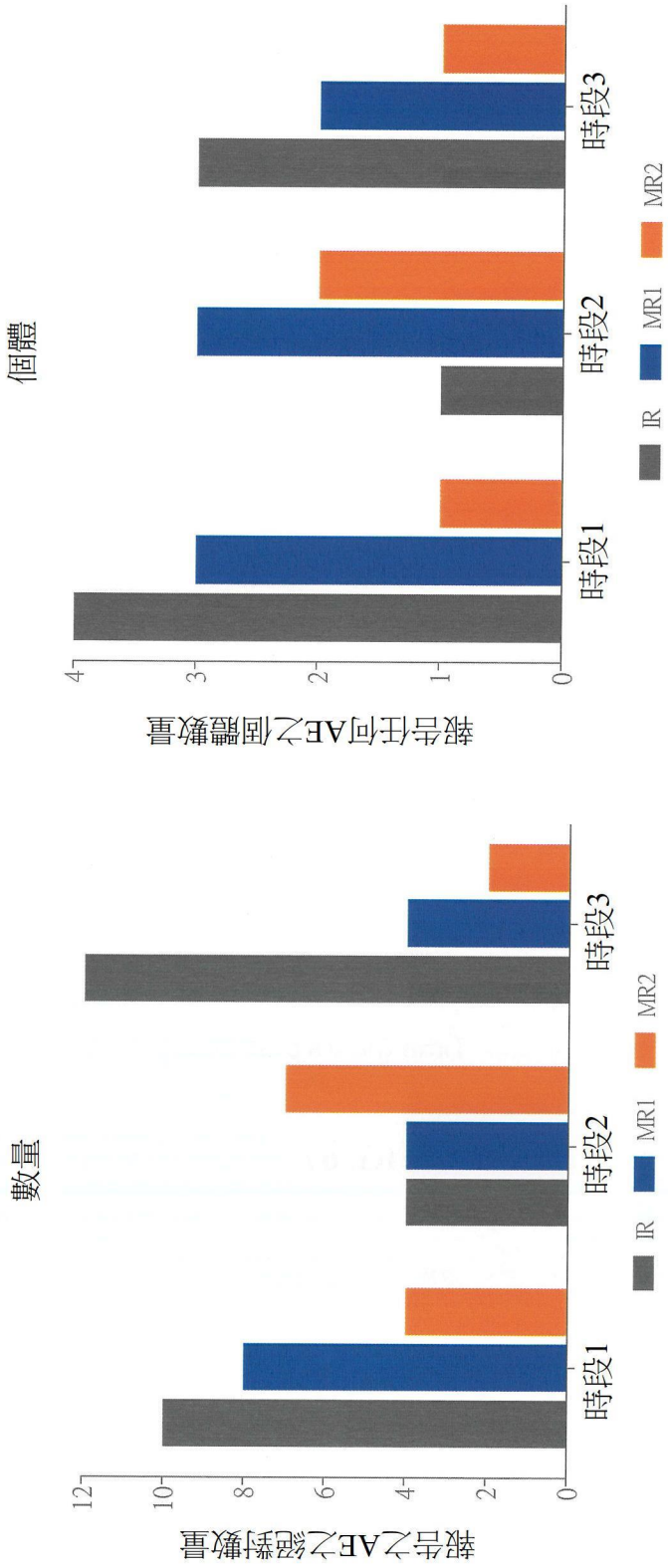
【圖65】


CNS AEs
Psych AEs
CX-8998濃度(nM)
1500
800
400
0
0
2
4
6
8
10
12
時間(投藥後小時數)

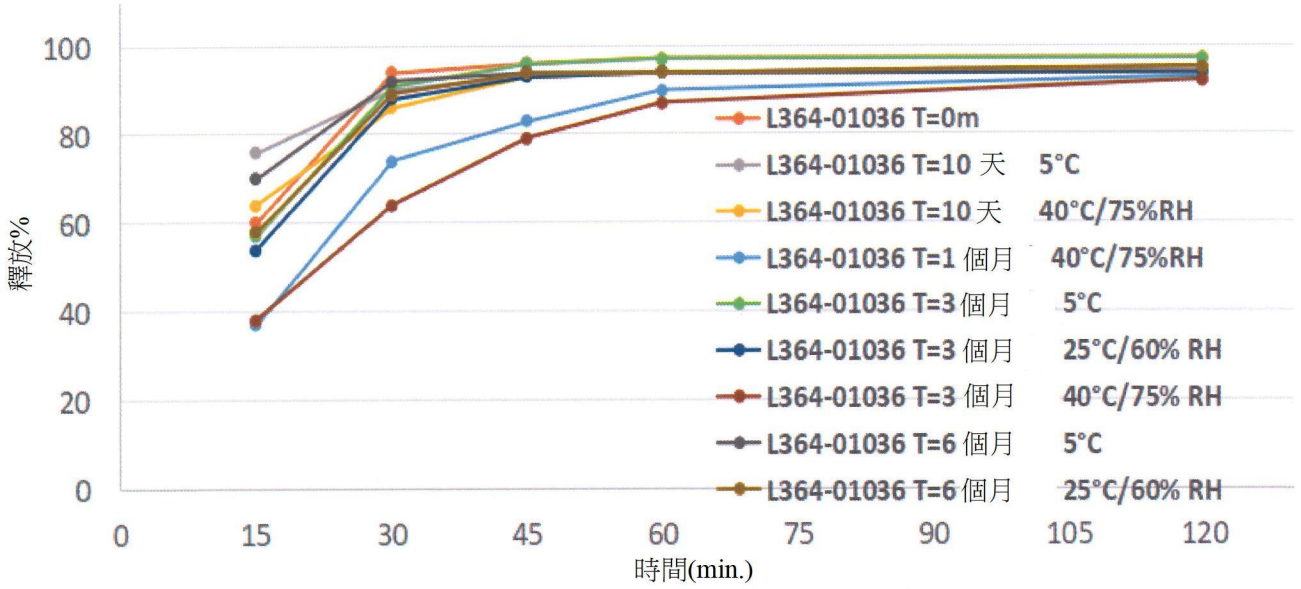
【圖66】


CNS AEs
Psych AEs
1500
800
400
0
CX-8998濃度(nM)
0
2
4
6
8
10
12
時間(投藥後小時數)

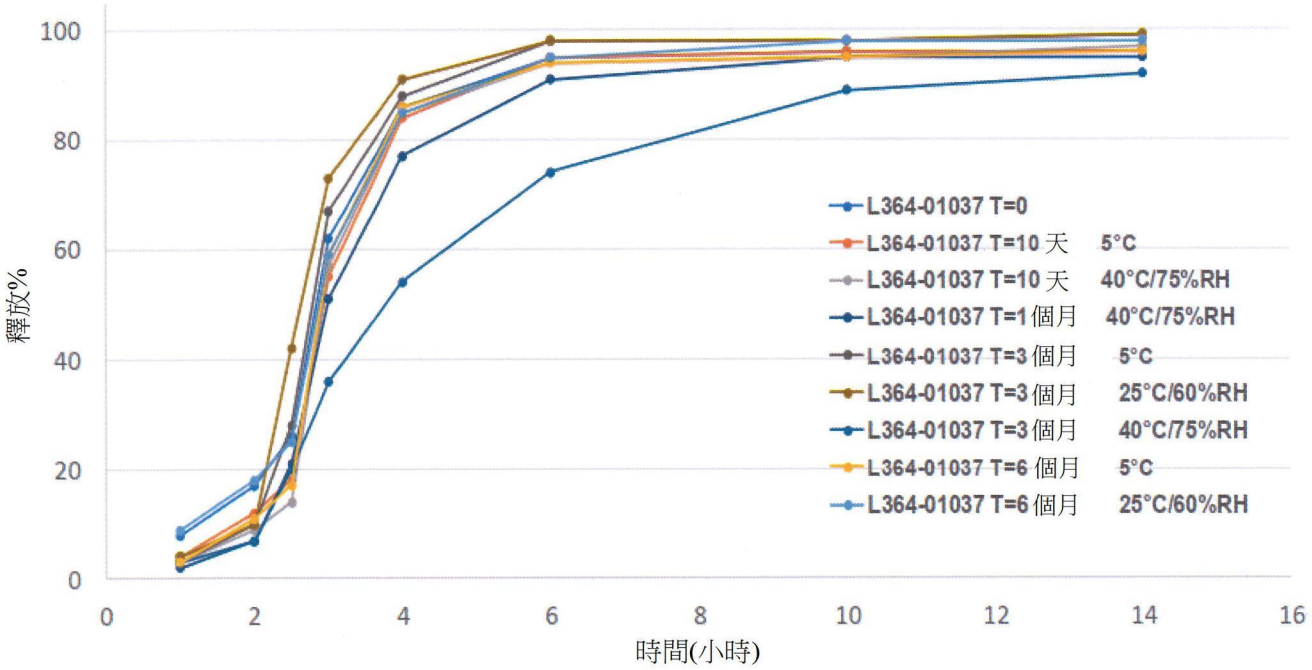
【圖67】


報告之AE之絕對數量
數量
0
2
4
6
8
10
12
時段1
時段2
時段3
IR
MR1
MR2
報告任何AE之個體數量
個體
0
1
2
3
4
時段1
時段2
時段3
IR
MR1
MR2

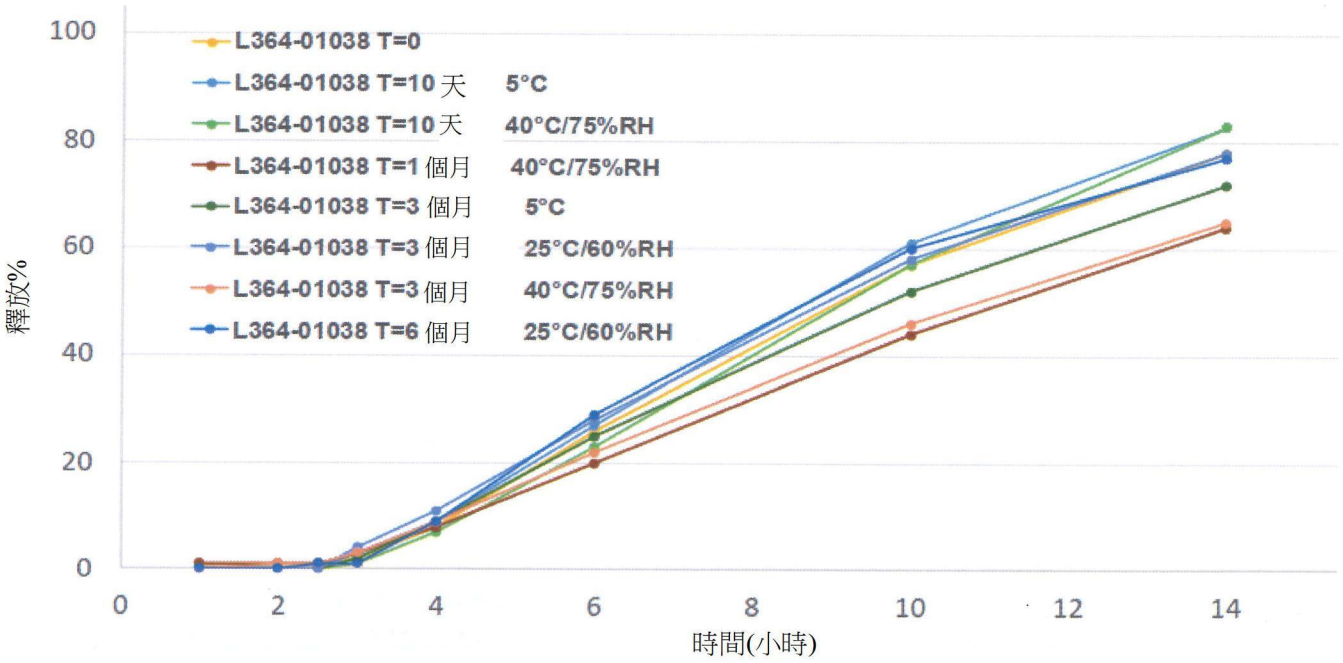
【圖68】


100
80
60
40
20
0
釋放%
0
15
30
45
60
75
90
105
120
時間(min.)
L364-01036 T=0m
L364-01036 T=10 天 5°C
L364-01036 T=10 天 40°C/75%RH
L364-01036 T=1 個月 40°C/75%RH
L364-01036 T=3 個月 5°C
L364-01036 T=3 個月 25°C/60% RH
L364-01036 T=3 個月 40°C/75% RH
L364-01036 T=6 個月 5°C
L364-01036 T=6 個月 25°C/60% RH

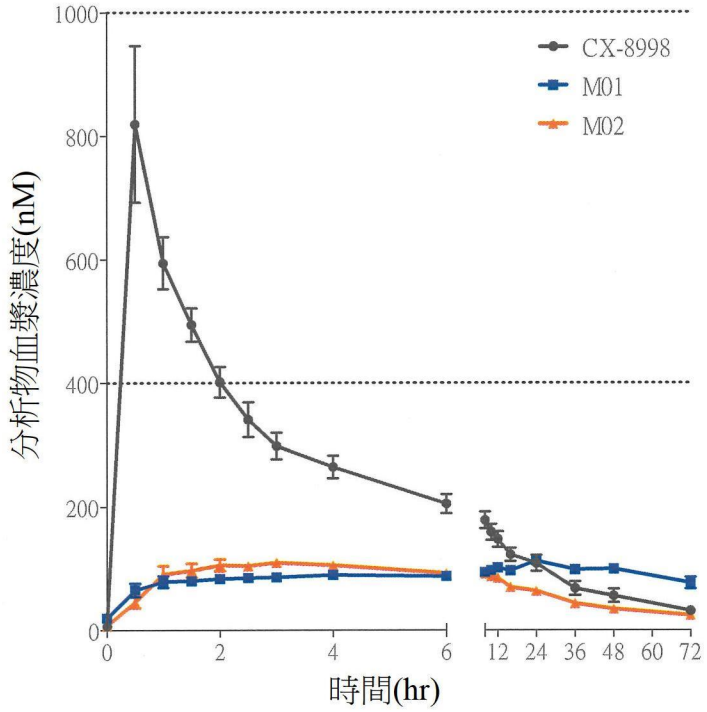
【圖69】


100
80
60
40
20
0
釋放%
0
2
4
6
8
10
12
14
16
時間(小時)
L364-01037 T=0
L364-01037 T=10 天 5°C
L364-01037 T=10 天 40°C/75%RH
L364-01037 T=1 個月 40°C/75%RH
L364-01037 T=3 個月 5°C
L364-01037 T=3 個月 25°C/60%RH
L364-01037 T=3 個月 40°C/75%RH
L364-01037 T=6 個月 5°C
L364-01037 T=6 個月 25°C/60%RH

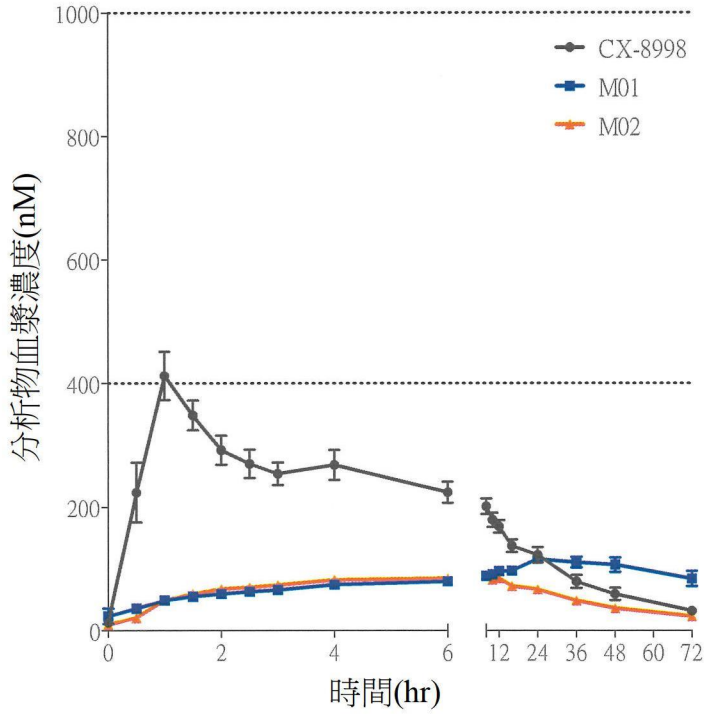
【圖70】


100
80
60
40
20
0
釋放%
0
2
4
6
8
10
12
14
時間(小時)
L364-01038 T=0
L364-01038 T=10 天 5°C
L364-01038 T=10 天 40°C/75%RH
L364-01038 T=1 個月 40°C/75%RH
L364-01038 T=3 個月 5°C
L364-01038 T=3 個月 25°C/60%RH
L364-01038 T=3 個月 40°C/75%RH
L364-01038 T=6 個月 25°C/60%RH

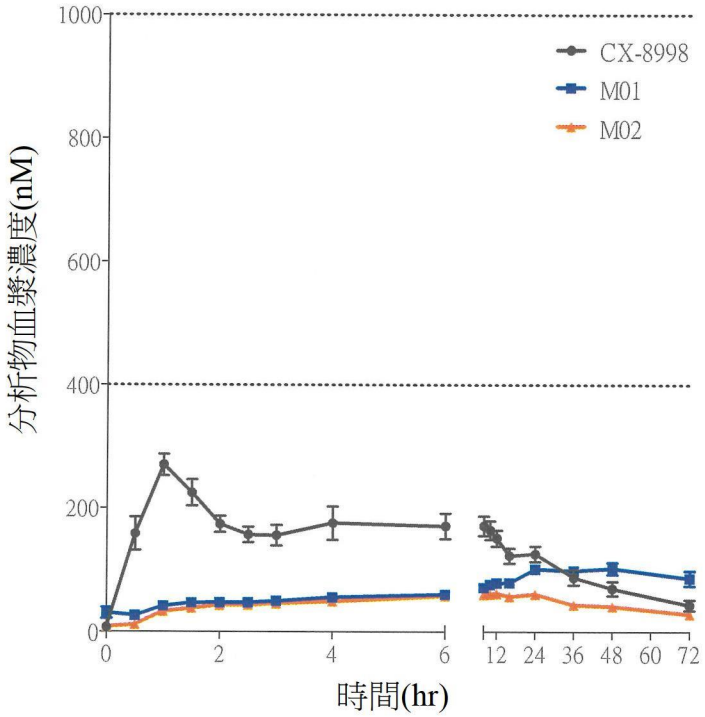
【圖71】


1000
800
600
400
200
0
分析物血漿濃度(nM)
CX-8998
M01
M02
0
2
4
6
12
24
36
48
60
72
時間(hr)

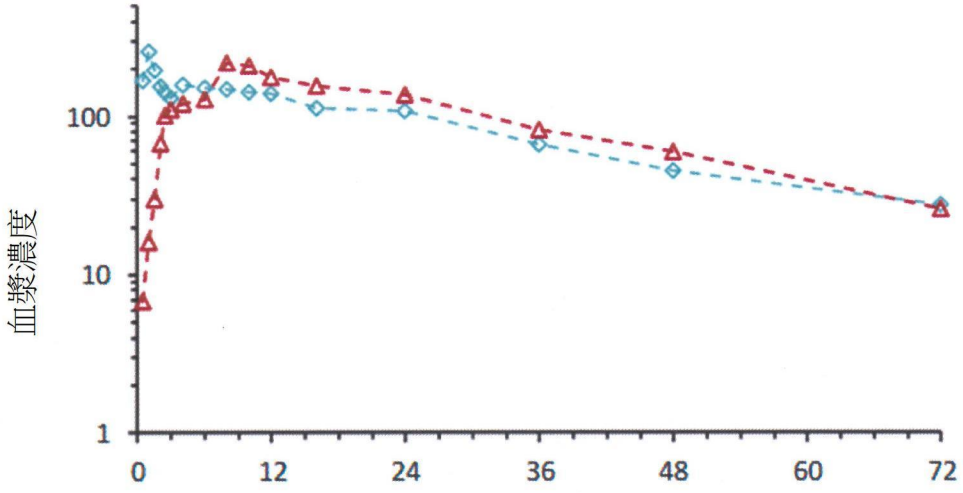
【圖72A】


1000
800
600
400
200
0
分析物血漿濃度(nM)
CX-8998
M01
M02
0
2
4
6
12
24
36
48
60
72
時間(hr)

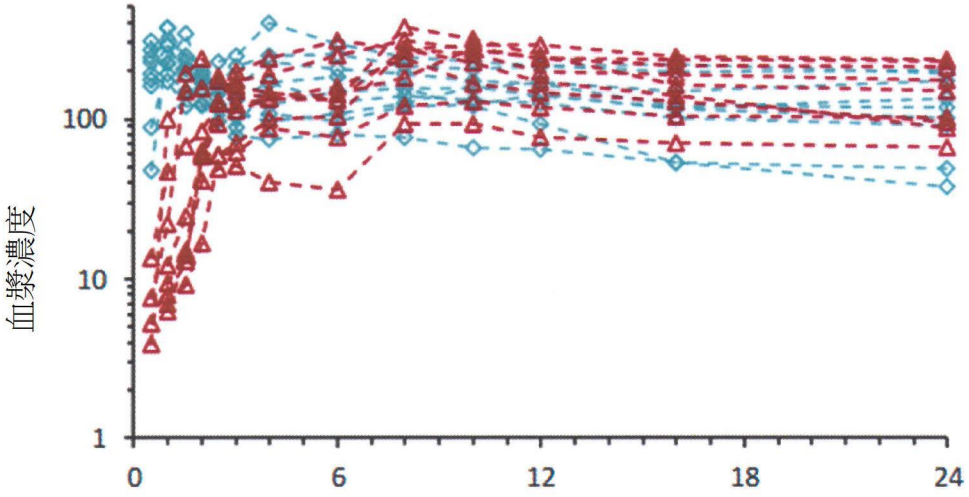
【圖72B】


1000
800
600
400
200
0
分析物血漿濃度(nM)
CX-8998
M01
M02
0
2
4
6
12
24
36
48
60
72
時間(hr)

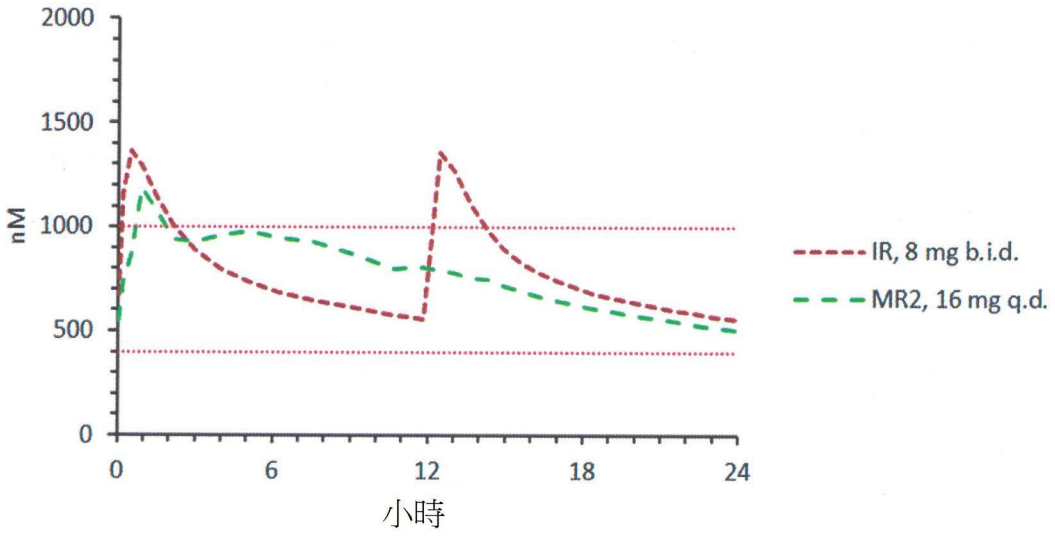
【圖72C】



【圖73A】



【圖73B】



【圖74】