



(21)申請案號：114103408 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 06 日  
 (51)Int. Cl. : *A61K38/26 (2006.01)* *A61P25/28 (2006.01)*  
 (30)優先權：2019/11/06 歐洲專利局 19207501.8  
 2020/07/20 歐洲專利局 20186623.3  
 (71)申請人：丹麥商諾佛 儂迪克股份有限公司(丹麥) NOVO NORDISK A/S (DK)  
 丹麥  
 (72)發明人：弗里德里西 莎拉 FRIEDRICH, SARAH (DE)；漢森 夏洛特 克利斯汀 蒂姆  
 HANSEN, CHARLOTTE CHRISTINE THIM (DK)；庫努森 洛特 比耶爾  
 KNUDSEN, LOTTE BJERRE (DK)；賽徹爾 安娜 SECHER, ANNA (DK)  
 (74)代理人：閻啓泰；林景郁  
 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：10 共 59 頁

## (54)名稱

用於失智症之 GLP-1 受體促效劑

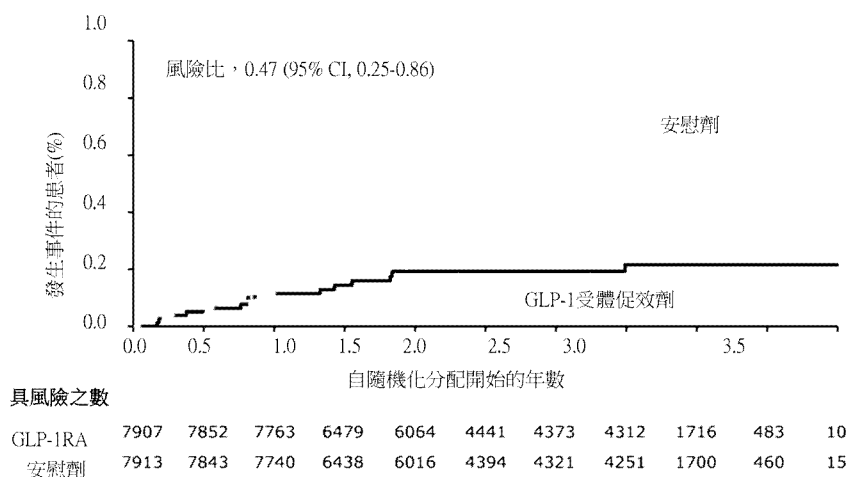
## (57)摘要

本發明相關於一種用於改善失智症的所有形式和階段的藥物療法，涉及向患有代謝症候群的個體投與 (i) GLP-1 受體促效劑或 (ii) 司馬魯肽(semaglutide)。

The present invention relates to improved medical therapies for all forms and stages of dementia involving administration of (i) GLP-1 receptor agonists to subjects with metabolic syndrome or (ii) semaglutide.

指定代表圖：

圖1在匯集的RCT中使用GLP-1受體促效劑vs.安慰劑之發展失智症的時間



【圖1】

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於失智症之GLP-1受體促效劑

【英文發明名稱】 GLP-1 receptor agonists in dementia

### 【中文】

本發明相關於一種用於改善失智症的所有形式和階段的藥物療法，涉及向患有代謝症候群的個體投與(i) GLP-1受體促效劑或(ii) 司馬魯肽(semaglutide)。

### 【英文】

The present invention relates to improved medical therapies for all forms and stages of dementia involving administration of (i) GLP-1 receptor agonists to subjects with metabolic syndrome or (ii) semaglutide.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於失智症之GLP-1受體促效劑

【英文發明名稱】 GLP-1 receptor agonists in dementia

### 【技術領域】

【0001】 本發明相關於用於治療失智症的所有形式和階段之GLP-1受體促效劑。

### 【先前技術】

【0002】 目前尚無有效的治療選擇來積極預防或減緩失智症的進展，並且在過去20年中，尚未核准任何新的藥物療法來治療失智症。根據世界衛生組織的數據，全世界約有五千萬人患有失智症，到2050年，這數字預計將增為三倍，而阿茲海默症是失智症的最常見形式，可能佔60%至70%的病例。迄今為止，大量研究尚未能發現任何可預防、延緩或改變失智症病程的藥物治療，包括最近針對降低澱粉樣蛋白- $\beta$ (amyloid- $\beta$ )的產生或提高其清除率的不成功試驗。因此，目前需要針對失智症患者的改善藥物療法。確定GLP-1受體促效劑是否對人類失智症有影響，是一個重要的懸而未決的問題。

### 【發明內容】

【0003】 本發明相關於用於失智症的改善藥物療法，其涉及投與GLP-1受體促效劑。

【0004】 在一些實施例中，本發明相關於用於治療失智症的方法，其中該方法包含投與GLP-1受體促效劑至有此需要的個體，該個體患有代謝症候群，且該GLP-1受體促效劑包含GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)，其任擇地包含一或多個取

代、刪去、添加及/或修飾。

【0005】 在一些實施例中，本發明相關於用於治療失智症的方法，其中該方法包含投與司馬魯肽(semaglutide)至有需要的個體中。

#### 【圖式簡單說明】

【0006】 [圖1]顯示在匯集的RCT中，GLP-1受體促效劑與安慰劑達到失智症的時間；在匯集的RCT中，15位患者隨機分配接受GLP-1受體促效劑(0.66每1000位患者-歲)，32位患者隨機分配接受安慰劑(1.41每1000位患者-歲)發展出失智症。GLP-1RA = GLP-1受體促效劑。

【0007】 [圖2]顯示全國性群組中，GLP-1受體促效劑和其他第二線糖尿病療法的暴露期間每增加1年的失智症風險比。針對每種治療方法的暴露導入Cox正比風險回歸模型。估計值指出暴露期間增加1年的風險比。該模式針對中風、心肌梗塞、高血壓、教育程度和糖尿病期間進行調整。通過匹配將性別、年齡和日曆日期納入。

【0008】 [圖3]顯示全國性群組的子群中，GLP-1受體促效劑的暴露期間每增加1年的失智症風險比。針對各子群中的GLP-1暴露導入Cox正比風險回歸模型。估計值指出暴露期間增加1年的風險比。該模式針對中風、心肌梗塞、高血壓、教育程度和糖尿病期間進行調整。通過匹配將性別、年齡和日曆日期納入。

【0009】 [圖4]顯示全國性群組中使用的研究設計。\*首次第二線糖尿病治療=首次接受不包括二甲雙胍(metformin)的糖尿病治療、符合=符合糖尿病患者群組、病例日期=失智症的診斷日期，每例均與對照組的十例無失智症進行匹配，病例日期前5年的暴露窗口，其用於評估糖尿病治療的累積期間。

【0010】 [圖5A]顯示GLP-1受體促效劑和其他第二線糖尿病療法的暴露期間每增加1年的失智症風險比。全國性群組中的治療排除病例日期前的最近兩

年。針對每種治療方法的暴露導入Cox正比風險回歸模型。估計值指出暴露期間增加1年的風險比。該模式針對中風、心肌梗塞、高血壓、教育程度和糖尿病期間進行調整。通過匹配將性別、年齡和日曆日期納入。

**【0011】** [圖5B]顯示GLP-1受體促效劑和其他第二線糖尿病療法的暴露期間每增加1年的失智症風險比，在國家性組別的治療中，其中糖尿病持續時間被定義為“自首次以二甲雙胍(Metformin)或第二線糖尿病治療治療以來的時間”。針對每種治療方法的暴露導入Cox正比風險回歸模型。估計值指出暴露期間增加1年的風險比。該模式針對中風、心肌梗塞、高血壓、教育程度和糖尿病期間進行調整。通過匹配將性別、年齡和日曆日期納入。

**【0012】** [圖6A]顯示在全國性群組中，診斷為失智症前3、5和10年評估之GLP-1受體促效劑的暴露期間每增加1年的失智症風險比。\*初級分析。針對GLP-1受體促效劑的暴露導入Cox正比風險回歸模型，並在失智症之前的3年、5年和10年暴露窗口進行評估。估計值指出暴露期間增加1年的風險比。該模式針對中風、心肌梗塞、高血壓、教育程度和糖尿病期間進行調整。通過匹配將性別、年齡和日曆日期納入。

**【0013】** [圖6B]顯示通過匹配將性別、年齡和日曆日期進行調整後的全國群組中，GLP-1受體促效劑的暴露期間每增加1年的失智症風險比。針對GLP-1受體促效劑的暴露導入Cox正比風險回歸模型。估計值指出暴露期間增加1年的風險比。該模式通過匹配調整了性別，年齡和日曆日期。

**【0014】** [圖6C]顯示全國性群組中，GLP-1受體促效劑的暴露期間每增加1年之死亡競爭風險的風險比。針對GLP-1受體促效劑的暴露導入Cox正比風險回歸模型。估計值指出暴露期間增加1年的風險比。該模式針對中風、心肌梗塞、高血壓、教育程度和糖尿病期間進行調整。通過匹配將性別、年齡和日曆日期納入。

【0015】 [圖7]顯示與載劑相較，投與司馬魯肽(semaglutide)的SAMP8小鼠中對Y-迷宮輪替行為的影響。

【0016】 [圖8和9]顯示在投與司馬魯肽(semaglutide)之後，與載劑相較，SAMP8小鼠中長期記憶的改善，以步入被動迴避測試測量，並呈現步入延遲期(圖8)和逃出延遲期(圖9)。

【0017】 [圖10]顯示在脂多醣(LPS)誘導的神經炎(一種嚙齒類動物之阿茲海默症非遺傳性模型)中，司馬魯肽(semaglutide)對於海馬迴中的小膠質細胞發炎標記物Iba1的作用。

#### 【實施方式】

【0018】 本發明人驚訝地發現，投與胰高血糖素樣肽1(GLP-1)受體促效劑，可降低患有代謝症候群的個體之失智症風險。此外，發明人驚訝地發現司馬魯肽(semaglutide)可改善動物模型中的失智症。

【0019】 在一些實施例中，本發明相關於一種用於治療失智症的方法，其中該方法包含投予GLP-1受體促效劑至有此需要的個體，且該個體患有代謝症候群。在一些實施例中，本發明相關於一種治療失智症的方法，其中該方法包括投與GLP-1受體促效劑至有此需要的人類個體中，且該個體患有選自於由糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組之一或多種症狀。在一些實施例中，本發明相關於一種用於治療失智症的方法，其中該方法包含投予司馬魯肽(semaglutide)至有此需要之個體中。

【0020】 在一些實施例中，本發明相關於一種用於降低發展失智症風險的方法，其中該方法包含投予GLP-1受體促效劑至有此需要的個體，且該個體患有代謝症候群。在一些實施例中，本發明相關於一種降低發生失智症風險的方法，其中該方法包括投與GLP-1受體促效劑至有此需要的人類個體中，且該個體患有

選自於由糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組之一或多種症狀。在一些實施例中，本發明相對於一種用於降低發展失智症風險的方法，其中該方法包含投予司馬魯肽(semaglutide)至有此需要之個體中。

**【0021】** 失智症存在有不同的嚴重程度。在一些實施例中，本文所用的術語“失智症”是指失智症疾病連續狀態的所有形式和階段。在一些實施例中，失智症選自ICD-11中定義的症狀群組：因阿茲海默症引起的失智症；因早發性阿茲海默症引起的失智症；體染色體顯性遺傳之阿茲海默症失智症，**早老素1(presenilin 1)**突變；體染色體顯性遺傳之阿茲海默症失智症，**早老素2(presenilin 2)**突變；體染色體顯性遺傳之阿茲海默症失智症，**澱粉樣前驅蛋白**突變；因晚發性阿茲海默症引起的失智症；阿茲海默症失智症，**混合型**，伴有腦血管疾病；阿茲海默症失智症，**混合型**，伴有其他非血管性病因而；非健忘性阿茲海默症失智症亞型；非健忘性阿茲海默症失智症，**少詞型變異**；非健忘性阿茲海默症，具有原發性進行性失語症的**少詞型變異**；非健忘性阿茲海默症失智症，**視覺空間變異**；非健忘性阿茲海默症，具有後皮質萎縮的**視覺空間變異**；非健忘性阿茲海默症失智症，**額葉變異**；伴有精神病的阿茲海默症失智症；伴有憂鬱症的阿茲海默症失智症；因腦血管疾病引起的失智症；**血管型失智症出血性亞型**；**血管型失智症缺血性亞型**；**多發性梗塞失智症**；**單一關鍵性腦梗塞失智症**；因皮層下血管性腦病引起的失智症；因缺氧性腦病引起的失智症；因基因原因引起的失智症；因中樞神經系統血管炎引起的失智症；因高血壓腦病引起的失智症；因腦內高血壓出血引起的失智症；因腦澱粉樣血管病引起的失智症；因路易體病(Lewy body disease)引起的失智症；**額顳失智症**；**額顳失智症，行為變異**；**額顳失智症，語言變異**；**額顳失智症，不流利或語法錯誤**；**額顳失智症，語義變異**；**額顳失智症，少詞型變異**；**額顳失智症，伴運動神經元疾病**；**額顳失智症，伴家族性內涵體肌病，伴佩吉特氏骨病(Paget's disease of bone)**；因基因突變引起的**額顳失智症**；因C9orf72突變引

起的額顱失智症；因MAPT突變引起的額顱失智症；因VCP突變引起的額顱失智症；因GRN突變引起的額顱失智症；因CHMP2B突變引起的額顱失智症；因FUS突變引起的額顱失智症；因TARDBP突變引起的額顱失智症；因其他或新的突變引起的額顱失智症；因包括藥物在內的精神活性物質引起的失智症；因酒精引起的失智症；因使用鎮靜劑、催眠藥或抗焦慮藥引起的失智症；致幻後知覺障礙；因使用揮發性吸入劑引起的失智症；放射線照射後失智症；因一氧化碳中毒引起的失智症；因藥物中毒引起的失智症；因錳毒性引起的失智症或帕金森綜合症；因歸類於其他疾病引起的失智症；因某些特定的中樞神經系統退化疾病引起的失智症；因帕金森氏症(Parkinson disease)引起的失智症；因亨丁頓氏症(Huntington disease)引起的失智症；因皮質基底層退化引起的失智症；因進行性核上性麻痺引起的失智症；因神經元絲內涵體疾病引起的失智症；因進行性皮質下神經膠質增生引起的失智症；因多重系統萎縮引起的失智症；因脊髓小腦共濟失調引起的失智症；因神經退化性病變，伴有腦鐵堆積而引起的失智症；因腦白質失養症引起的失智症；因關島帕金森氏症-失智症複合症引起的失智症；因某些特定的傳染病引起的失智症；因人類免疫缺陷病毒引起的失智症；因神經梅毒引起的失智症；因匍疹性腦炎引起的失智症；因錐蟲病引起的失智症；因神經囊蟲病引起的失智症；因萊姆病(Lyme disease)而引起的失智症；因惠氏病(Whipple disease)引起的失智症；因進行性多灶性白質腦病引起的失智症；某些特定的原發性退化性失智症；神經原纖維纏結型失智症；家族性多系統性tau蛋白病；嗜銀粒病；因某些特定的中樞神經系統疾病引起的失智症；因多發性硬化症引起的失智症；因普昂蛋白(prion)引起的失智症；因突發型庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)引起的失智症；因變異型庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)引起的失智症；因家族性庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)引起的失智症；因醫原性庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)引起的失智症；因突發型致命失眠引起的失智症；因

致命性家族性失眠引起的失智症；因吉斯曼-史特斯勤-先克(Gerstmann-Staussler-Sheinker)症候群引起的失智症；因庫魯症(Kuru)引起的失智症；因急性脫髓鞘性腦脊髓炎引起的失智症；因亞急性硬化性全腦炎引起的失智症；因橋本腦病(Hashimoto's encephalopathy)引起的失智症；因副腫瘤性腦炎引起的失智症；因自體免疫性腦炎引起的失智症；因原發性中樞神經系統腫瘤引起的失智症；因轉移性腦瘤引起的失智症；因癲癇引起的失智症；因常壓性腦積水引起的失智症；因涉及大腦的代謝異常引起的失智症；因頭部受傷引起的失智症；因慢性硬膜下血腫引起的失智症；因阻塞性腦積水引起的失智症；因接觸重金屬和其他毒素引起的失智症；因營養不良引起的失智症；因硫胺素缺乏引起的失智症；因維生素B12缺乏引起的失智症；因葉酸缺乏引起的失智症；因維生素E缺乏引起的失智症；因鐵缺乏引起的失智症；因其他營養缺乏引起的失智症；因癩皮病引起的失智症；因代謝異常引起的失智症；因高鈣血症引起的失智症；因獲得性甲狀腺功能減退而引起的失智症；因威爾遜氏病(Wilson disease)引起的失智症；因透析引起的失智症；因肝功能衰竭引起的失智症；因腎功能衰竭引起的失智症；因染色體異常引起的失智症；因唐氏症(Down syndrome)引起的失智症；因脆性X染色體症候群引起的失智症；因風濕病引起的失智症；因結節性多發性動脈炎引起的失智症；因系統性紅斑狼瘡引起的失智症；因畢塞氏症(Behcet disease)引起的失智症；因某些特定原因引起的失智症；失智症的行為或心理障礙；失智症中的精神病症狀；失智症中的情緒症狀；失智症中的焦慮症狀；失智症中的冷漠；失智症中的躁動或攻擊性；失智症中的解除抑制作用；失智症中的遊走行為；末期失智症；退化性失智症；早老型精神病性精神障礙；偏執失智症；早老型失智症，非其他特別原因；老年失智症；以及年紀大失智症。在一些實施例中，失智症選自於由輕度認知障礙、阿茲海默症、混合型失智症、血管失智症、具路易氏體(Lewy bodies)之失智症、額顳失智症、早老型失智症和老年失智症組成之群組。在一些

實施例中，失智症是輕度認知障礙的阿茲海默症型或輕度失智症。在一些實施例中，該失智症是輕度認知障礙，例如阿茲海默症型的輕度認知障礙。在一些實施例中，該失智症是阿茲海默症，例如臨床前的阿茲海默症、阿茲海默症的輕度認知障礙、早發性家族性阿茲海默症或前驅性阿茲海默症。在一些實施例中，失智症是阿茲海默症型的輕度認知障礙。在一些實施例中，該失智症是混合型失智症。在一些實施例中，該失智症是血管型失智症。在一些實施例中，該失智症是路易體(Lewy bodies)失智症。在一些實施例中，該失智症是額顳失智症。在一些實施例中，該失智症是早老型失智症。在一些實施例中，該失智症是老年性失智症。

**【0022】** 在一些實施例中，本文所用的術語“治療”涵蓋預防、延遲、降低發展風險、改善或治癒性治療所提及的醫學症狀。治療可以是對症治療或疾病改善治療。在一些實施例中，本文所用的術語治療是指預防所提及的醫學症狀。在一些實施例中，本文所用的術語治療是指所提及的醫學症狀的延遲(例如延遲發作)。在一些實施例中，本文所用的術語治療是指降低發生所提及的醫學症狀的風險。在一些實施例中，本文所用的術語治療是指改善所提及的醫學症狀。在一些實施例中，本文所用的術語治療是指治癒性治療所提及的醫學症狀。

## 子群

**【0023】** 本發明待投與GLP-1受體促效劑的個體可為人類，例如成年人類(也稱為成人)。在一些實施例中，該個體患有代謝症候群。如本文所用，術語“代謝症候群”是指選自於糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組的一或多種症狀。在一些實施例中，“代謝症候群”是指選自於選自於糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組的至少二種症狀。在一些實施例中，“代謝症候群”是指選自於糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血

壓組成群組的至少三種症狀。在一些實施例中，該個體患有糖尿病前期。在一些實施例中，該個體患有糖尿病。在一些實施例中，該糖尿病是第2型糖尿病。在一些實施例中，該個體患有肥胖症。在一些實施例中，該個體患有心血管疾病。在一些實施例中，該個體患有肥胖症。在一些實施例中，肥胖是指BMI至少25 kg/m<sup>2</sup>，如至少27 kg/m<sup>2</sup> 或至少 30 kg/m<sup>2</sup>。在一些實施例中，該個體患有高血壓。在一些實施例中，心血管疾病包括以下一或多者：冠狀動脈疾病(例如心絞痛和心肌梗塞)、中風、心臟衰竭、高血壓性心臟病、風濕性心臟病、心肌病、異常心律、先天性心臟病、瓣膜性心臟病、心臟病、主動脈瘤、周邊動脈疾病、血栓性疾病和靜脈血栓形成。在一些實施例中，該個體先前已投與胰島素。

### GLP-1受體促效劑

【0024】 如本文所用，術語“GLP-1受體促效劑”是指完全或部分活化人類GLP-1受體的化合物。在一些實施例中，用於本發明的GLP-1受體促效劑是醯化的GLP-1受體促效劑。關於GLP-1受體促效劑使用的術語“醯化的”是指共價性連接至少一包含親脂性片段的取代基，例如脂肪酸或脂肪二酸，的GLP-1受體促效劑。在一些實施例中，該取代基包含脂肪酸或脂肪二酸。在一些實施例中，術語GLP-1受體促效劑以及本文所述的特定GLP-1受體促效劑也涵蓋其鹽類形式。

【0025】 因此，GLP-1受體促效劑應展現“GLP-1活性”，這是指該化合物(即GLP-1受體促效劑)與GLP-1受體結合並啟動信號傳遞路徑，而導致促胰島素作用或其他本領域已知的生理作用的能力。在一些實施例中，該“GLP-1受體促效劑”結合至GLP-1受體，例如具親和常數 ( $K_D$ )或活化該受體，具效力 ( $EC_{50}$ ) 低於1  $\mu$ M，如低於100 nM，如藉由本領域已知的方法(請參見例如WO 98/08871)所測量，並具有促胰島素活性，其中促胰島素活性可以本領域普通技術人員已知的體內或體外測定法測量。例如，該GLP-1受體促效劑可投與血糖升高的動物(例

如，使用靜脈葡萄糖耐受性試驗(IVGTT)獲得的動物)。本領域技術人員將能夠確定合適的葡萄糖劑量以及合適的血液採樣方案(例如，根據用於IVGTT的動物種類)，並隨時間測量血漿胰島素濃度。合適的測定法已描述於例如WO2015/155151中。

**【0026】** 術語“最大有效濃度的一半”(EC<sub>50</sub>)通常是指藉由參考劑量反應曲線會引發在基線和最大值之間一半反應之濃度。EC<sub>50</sub>用於作為化合物效價的測量值，代表觀察到其最大作用的50%時之濃度。由於此述為包含一取代基的GLP-1受體促效劑之白蛋白結合作用，因此該測定法是否有包括人類血清白蛋白是相當重要的。

**【0027】** GLP-1受體促效劑的體外效力可以如WO2015/155151之範例29(無人類血清白蛋白(HSA))中所述測定，並測定EC<sub>50</sub>。EC<sub>50</sub>值越低，效力越好。在一些實施例中，所測定的效力(EC<sub>50</sub>)(無HSA)為5-1000 pM，例如10-750 pM、10-500 pM或10-200 pM。在一些實施例中，EC<sub>50</sub>(無HSA)為至多500 pM，例如至多300 pM，例如至多200 pM。在一些實施例中，EC<sub>50</sub>(無HSA)與人GLP-1(7-37)相當。在一些實施例中，EC<sub>50</sub>(無HSA)為至多50 pM。在進一步此類實施例中，EC<sub>50</sub>為至多40 pM，例如至多30 pM，例如至多20 pM，例如至多10 pM。在一些實施例中，EC<sub>50</sub>約10 pM。

**【0028】** 同樣地，或可替代地，GLP-1受體促效劑與白蛋白之結合可使用WO2015/155151之範例29(包括HSA)中所述的體外效力測定法測量。在血清白蛋白存在的情況下，體外效力EC<sub>50</sub>值的增加，反映了對血清白蛋白的親和力。在一些實施例中，效力(EC<sub>50</sub>)(具有1% HSA)為5-1000 pM，例如100-750 pM、200-500 pM或100-400 pM。在一些實施例中，EC<sub>50</sub>(具有1% HSA)為至多750 pM，例如至多500 pM，例如至多400 pM，例如至多300或例如至多250 pM。

**【0029】** 如果需要，有關已知GLP-1受體促效劑的倍數變化可以EC<sub>50</sub>(測

試化合物)/EC50(已知化合物)計算，如果該比例為如0.5-1.5或0.8-1.2，則該效力被認為是等效的。在一些實施例中，該效價EC50(不含HSA)等效於利拉魯肽(liraglutide)的效價。在一些實施例中，該效價EC50(不含HSA)等效於司馬魯肽(semaglutide)的效價。在一些實施例中，效力EC 50(具有1% HSA)等效於利拉魯肽(liraglutide)的效力。在一些實施例中，該效力EC50(具有1% HSA)等效於司馬魯肽(semaglutide)的效力。

**【0030】** 在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑包含一或多種取代、刪去、添加及/或修飾。在一些實施例中，該修飾為共價性連接的取代基。在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑包含一胜肽，其為人類GLP-1(GLP-1(7-37))或其變體。人類GLP-1，在本文中也稱為“GLP-1(7-37)”，具有序列HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID No: 1)。在一些實施例中，術語“變體”是指包含一或多個胺基酸取代、刪去、添加及/或修飾的化合物。此類胺基酸殘基的添加或刪去可發生在胜肽的N-端及/或胜肽的C-端。在一些實施例中，簡單的命名法用於描述GLP-1受體促效劑，例如[Aib8] GLP-1(7-37)係指GLP-1(7-37)受體促效劑，其中天然存在位置8的Ala已被Aib取代。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多12個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多10個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多9個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多8個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多7個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No:

1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多6個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多5個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多4個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多3個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。在一些實施例中，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較，GLP-1受體促效劑包含最多2個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。除非另有說明，否則GLP-1僅包括L-胺基酸。

**【0031】** 在一些實施例中，GLP-1受體促效劑具有GLP-1(7-37)與完整長度之GLP-1(7-37)至少60%、65%、70%、80%或90%的序列一致性。作為確定兩種化合物之間序列一致性的方法的一個範例，將兩個胜肽[Aib8] GLP-1(7-37)和GLP-1(7-37)進行比對。[Aib8]GLP-1(7-37)相對於GLP-1(7-37)的序列一致性，係由比對的相同殘基數減去不同殘基數，再除以GLP-1(7-37)之總殘基數。因此，在此範例中，該序列一致性為(31-1)/31。

**【0032】** 在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的C-末端是醯胺。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑是GLP-1(7-37)或GLP-1(7-36)醯胺。

**【0033】** 為了延長GLP-1受體促效劑的作用，較佳GLP-1受體促效劑具有延長的半衰期。半衰期可藉由本領域已知的方法在合適的模型中測定，例如WO2012/140117中所述的雄性Sprague Dawley大鼠或小型豬。大鼠的半衰期可如其範例39中所述測定，且小型豬的半衰期可如範例37中所述測定。

**【0034】** 在一些實施例中，本發明的GLP-1受體促效劑在大鼠中具有超過2小時的半衰期。在一些實施例中，本發明的GLP-1受體促效劑在大鼠中的半衰期在4小時以上，例如6小時以上、例如8小時以上、例如10小時以上、例如12小

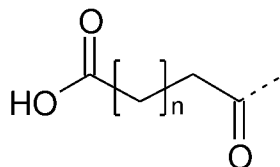
時以上、例如15小時以上。

【0035】 在一些實施例中，本發明的GLP-1受體促效劑在小型豬中具有24小時以上的半衰期。在一些實施例中，本發明的GLP-1受體促效劑在小型豬中具有30小時以上的半衰期，例如36小時以上、例如42小時以上、例如48小時以上、例如54小時以上或例如60小時以上。

【0036】 在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑具有分子量至多12000，例如至多7500 Da，例如至多5000 Da。在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑的莫耳質量為至多10000 g/mol，例如至多8000 g/mol，例如至多6000 g/mol。

【0037】 在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑包含一或兩個取代基，其共價性連接於該胜肽，且其中該取代基包含一親脂片段。在一些實施例中，該取代基包含脂肪酸或脂肪二酸。在一些實施例中，該取代基包含C16、C18或C20脂肪酸。在一些實施例中，該取代基包含C16、C18或C20脂肪二酸。

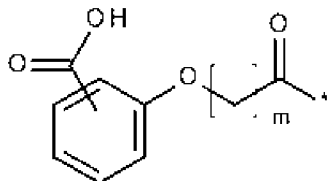
【0038】 在一些實施例中，該取代基包含式(X)



(X)，其中n為至少13，例如n為13、14、15、16、17、18

或19。在一些實施例中，該取代基包含式(X)，其中n在13至19的範圍內，例如在13至17的範圍內。在一些實施例中，該取代基包含式(X)，其中n為13、15或17。在一些實施例中，該取代基包含式(X)，其中n為13。在一些實施例中，該取代基包含式(X)，其中n為15。在一些實施例中，該取代基包含式(X)，其中n為17。在一些實施例中，該取代基包含式(XIa)

$\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-*$  (XIa)，其中m為6-14範圍內的整數。在一些實施例中，該取代基包含式(XIb)



(XIb),其中羧基係位於(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)基團之2、3或4位置,且

其中m為8-11範圍內的整數。在一些實施例中,該取代基包含式(XIa)或式(XIb),其中m在6至14的範圍內,例如在8至11的範圍內。在一些實施例中,該取代基包含式(XIa)或式(XIb),其中m為8、10或12。在一些實施例中,該取代基包含式(XIa)或式(XIb),其中m為9。在一些實施例中,該取代基包含式(XIa)或式(XIb),其中m為11。

**【0039】** 在一些實施例中,該取代基包含一連接子(也稱為間隔基),位於該取代基中最接近該取代基和GLP-1受體促效劑的胜肽之間的連接點的位置上。在一些實施例中,該取代基包含一連接子,位於該取代基中最接近該取代基和GLP-1受體促效劑中的胜肽之間的連接點的位置上。在一些實施例中,該取代基包含一或多個8-胺基-3,6-二氧雜辛酸(OEG),例如兩個OEG。該一或多個OEG可為一連接子。

**【0040】** 在一些實施例中,該取代基為[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基]-4-(17-羧基十七烷醯基胺基)丁醯基胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯基胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯基]。在一些實施例中,該取代基為[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯基胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯基]。在一些實施例中,該取代基為[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反-4-[(19-羧基壬二醯基胺基)甲基]環己羧基}胺基)丁醯基胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯基胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯基]。在一些實施例中,該取代基為{2-[2-(2-{2-[2-(2-{((S)-4-羧基)-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸醯基胺基]丁醯基胺基}-乙氧基)乙氧基]乙醯基胺基}乙氧基]乙氧基]乙醯基}。在一些實施例中,該取代基為{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸醯基胺基]丁醯基胺基}乙氧基)乙氧基[乙醯基胺基}乙氧基]乙氧基]-乙醯基}。在一些實施例中,該取代基為[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-



乙氧基]乙醯基]- [Aib8,Glu22,Arg26,Lys27, Glu30,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-胜肽基-Glu-Gly。在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑是度拉魯肽(dulaglutide)或阿比魯肽(albiglutide)。

**【0042】** 在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑為藥學上可接受的鹽類、醯胺或酯類形式。在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑包含一或多種藥學上可接受的相對離子。

### 醫藥組成物

**【0043】** GLP-1受體促效劑可以醫藥組成物的形式投與。該醫藥組合物可以是液體或固體形式。

### 非經腸胃投與

**【0044】** 該醫藥組成物可包含GLP-1受體促效劑，濃度為0.1 mg/ml至100 mg/ml。在一些實施例中，該醫藥組成物包含0.01-50 mg/ml，或0.01-20 mg/ml或0.01-10 mg/ml的GLP-1受體促效劑。在一些實施例中，該醫藥組成物包含0.1-20 mg/ml的GLP-1受體促效劑。

**【0045】** 本文所述的醫藥組成物可進一步包含一或多種藥學上可接受的賦形劑，例如選自於由緩衝系統、防腐劑、等張劑、螯合劑、穩定劑和界面活性劑組成之群組。在一些實施例中，該醫藥組成物包含一或多種藥學上可接受的賦形劑，諸如一或多種選自以下所組成之群的賦形劑：緩衝液、等張劑及防腐劑。具有各種賦形劑的藥物活性成分的配方在本領域中已知，請參見例如雷明頓：《藥學科學與實施》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy) (例如，第19版(1995年)以及任何更新版本)。術語“賦形劑”廣義上是指除了活性治療成分以外的任何成分，例如，GLP-1受體促效劑。該賦形劑可以是惰性物質、非活性物

質及/或非藥物活性物質。

**【0046】** 在一些實施例中，該醫藥組成物具pH值範圍在7.0-10.0內，例如7.0至9.5，或7.2至9.5。在一些實施例中，該醫藥組成物具pH值範圍在7.0-8.5內，例如7.0至7.8，或7.8至8.2。在一些實施例中，該醫藥組成物的pH值為7.4。在一些實施例中，該醫藥組成物的pH值為8.15。在一些實施例中，該醫藥組成物包含磷酸鹽緩衝液，例如磷酸鈉緩衝液，例如磷酸二鈉緩衝液。在一些實施例中，該醫藥組成物包含等張劑，例如丙二醇。在一些實施例中，該醫藥組成物包含防腐劑，例如苯酚。

**【0047】** 該醫藥組成物可以是溶液或懸浮液形式。在一些實施例中，該醫藥組成物是水性組成物，例如水溶液或水性懸浮液。術語“水性組成物”定義為包含至少50% w/w的水的組成物。類似地，術語“水溶液”定義為包含至少50% w/w水的溶液，術語“水性懸浮液”定義為包含至少50% w/w水的懸浮液。該水性組成物可包含至少50% w/w的水，或至少60%、70%、80%或甚至至少90% w/w的水。

**【0048】** 在一些實施例中，GLP-1受體促效劑是以醫藥組成物的形式投與，其包含約0.1-20 mg/ml的GLP-1受體促效劑、約2-15 mM磷酸鹽緩衝液、約2-25 mg/ml丙二醇，且pH值在7.0-9.0之間。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑是以醫藥組成物的形式投與，其包含約0.1-20 mg/ml的GLP-1受體促效劑、約2-15 mM磷酸鹽緩衝液、約2-25 mg/ml丙二醇、約1-18 mg/ml苯酚，且pH值在7.0-9.0範圍內。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑(例如司馬魯肽(semaglutide))以醫藥組成物的形式投與，其包含約1.34 mg/ml GLP-1受體促效劑(例如司馬魯肽(semaglutide))、約1.42 mg/ml磷酸二鈉二水合物、約14.0 mg/ml丙二醇、約5.5 mg/ml苯酚，並具pH值約7.4。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑(例如司馬魯肽(semaglutide))以醫藥組成物的形式投與，其包含1.34 mg/ml GLP-1受體促效劑、1.42 mg/ml二水合磷酸氫二鈉、14.0 mg/ml丙二醇、5.5 mg/ml苯酚，並具pH值為

7.4。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑(例如利拉魯肽(liraglutide))以醫藥組成物的形式投與，其包含GLP-1受體促效劑(例如3-8 mg/ml)、磷酸氫二鈉二水合物、丙二醇、苯酚，並具pH值約為8.0-8.3。在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑(例如利拉魯肽(liraglutide))以醫藥組成物的形式投與，其包含GLP-1受體促效劑(例如約6.0 mg/ml)、磷酸氫二鈉二水合物、丙二醇、苯酚，且pH值約為8.15。

## 口服投與

**【0049】** 固體組成物可為適用於口服途徑投與的固體組合物，如本文所述。在一些實施例中，該固體組成物包含至少一種藥學上可接受的賦形劑。如本文所用，術語“賦形劑”廣泛地指除了活性治療成分或活性藥物成分(API)以外的任何成分。該賦形劑可以是藥物惰性物質、惰性物質及/或治療或藥學上無活性物質。該賦形劑可用於多種目的，例如，可用於多種用途，例如作為載體、載劑、填充物、黏合劑、潤滑劑、流動劑、崩解劑、流動控制劑、結晶抑制劑、增溶劑、穩定劑、著色劑、調味劑、界面活性劑、乳化劑或其組合及/或改善投與，及/或治療活性物質或藥物活性成分的吸收。所使用之每一賦形劑的量可在本領域習知範圍內變化。可用於配製口服劑型之技術及賦形劑描述於英國皇家醫藥學會之出版部門，美國醫藥協會及醫藥出版社，Sheskey等人編著《Handbook of Pharmaceutical Excipients》第8版(2017); 及醫藥出版社，Remington及Allen編著《Remington: the Science and Practice of Pharmacy》第22版(2013)中。在一些實施例中，賦形劑可選自黏合劑，例如聚乙烯基吡咯烷酮(聚維酮)等；填充劑，例如纖維素粉末、微晶纖維素、纖維素衍生物，如羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素、磷酸氫鈣、玉米澱粉、預糊化澱粉等；潤滑劑及/或流動劑，例如硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、甘油三山嶺酸酯等；流動控制劑，例如膠體二氧化矽、滑石粉等；結晶抑制劑，例如普維酮等；增溶

劑，例如泊洛沙姆(Pluronic)、聚維酮等；著色劑，包括染料及顏料，例如氧化鐵紅或黃、二氧化鈦、滑石粉等；pH值控制劑，例如檸檬酸、酒石酸、富馬酸、檸檬酸鈉、磷酸氫鈣、磷酸氫二鈉等；界面活性劑及乳化劑，例如泊洛沙姆(Pluronic)、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚乙氧基化及氫化蓖麻油等；以及該等賦形劑及/或佐劑之兩者或更多者的混合物。

**【0050】** 該固體組成物可包含黏合劑，例如聚維酮；澱粉；纖維素及其衍生物，例如微晶纖維素，例如購自FMC (Philadelphia, PA)的Avicel PH、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、購自Dow Chemical Corp. (Midland, MI)的羥丙基甲基纖維素METHOCEL；蔗糖；葡萄糖；玉米糖漿；多醣；和明膠。該黏合劑可選自乾式黏合劑及/或濕式顆粒化黏合劑所組成之群組。合適的乾式黏合劑為例如纖維素粉末和微晶纖維素，例如Avicel PH 102和Avicel PH200。在一些實施例中，該固體組成物包含Avicel，例如Avicel PH 102。用於濕式顆粒化或乾式顆粒化的合適黏合劑為玉米澱粉、聚乙炔基吡咯烷酮(聚維酮)、乙炔基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(共聚維酮)，和纖維素衍生物，例如羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素和羥基-丙基甲基纖維素。在一些實施例中，該固體組成物包含聚維酮。

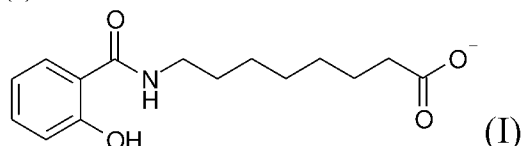
**【0051】** 在一些實施例中，該固體組成物包含填充劑，其可以選自乳糖、甘露糖醇、赤蘚糖醇、蔗糖、山梨糖醇、磷酸鈣例如磷酸氫鈣、微晶纖維素、粉狀纖維素、糖粉、可壓縮糖、葡萄糖結合劑、糊精和右旋糖。在一些實施例中，該固體組成物包含微晶纖維素，例如Avicel PH 102或Avicel PH 200。

**【0052】** 在一些實施例中，該固體組成物包含潤滑劑及/或流動劑。在一些實施例中，該組成物包括潤滑劑及/或流動劑，例如滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、甘油山嶺酸酯、甘油二山嶺酸酯、嶺基聚氧基-8甘油酯、聚環氧乙烷聚合物、月桂基硫酸鈉、十二烷基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸、氫化植物油、二氧化矽及/或聚乙二醇等。在一些實施例中，該固體組成

物包含硬脂酸鎂或甘油二山嶺酸酯(例如Compritol® 888 ATO產品)。

【0053】 在一些實施例中，該固體組成物包含崩解劑，例如澱粉羥乙酸鈉、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、羥乙酸澱粉鈉、交聚維酮(crospovidon)、交聯羧甲基纖維素(croscarmellose)、羧甲基纖維素鈉或乾燥玉米澱粉。該固體組成物可包含一或多種界面活性劑，例如界面活性劑、至少一種界面活性劑或兩種不同的界面活性劑。術語「界面活性劑」係指任何包括水可溶(親水性)部分及脂肪可溶(親脂性)部分之分子或離子。界面活性劑可例如選自由以下組成之群組：陰離子型界面活性劑、陽離子型界面活性劑、非離子型界面活性劑及/或兩性離子型界面活性劑。

【0054】 該固體組成物可進一步包含傳輸劑或吸收促效劑，對於本發明而言，其為能夠增加GLP-1受體促效劑的口服暴露的賦形劑。該傳輸劑可為N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類(在本文中也稱為NAC的鹽類)，其包含陰離子N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鹽。N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸根的結構式如式(I)所示。



【0055】 在一些實施例中，N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類包含一個單價陽離子、兩個單價陽離子或一個二價陽離子。在一些實施例中，該N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類選自於由N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鈉鹽、鉀鹽及/或鈣鹽組成之群組。在一些實施例中，N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類選自於鈉鹽、鉀鹽及/或銨鹽組成之群組。在一些實施例中，N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類是鈉鹽或鉀鹽。N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鹽可使用例如WO96/030036、WO00/046182、WO01/092206或WO2008/028859所述的方法製備。N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鹽可為結晶型及/或非晶形。在

一些實施例中，該傳輸劑包括N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的無水物、單水合物、二水合物、三水合物、溶劑合物或三分之一水合物以及其組合。在一些實施例中，該傳輸劑為如WO2007/121318中所述之N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽類。在一些實施例中，該傳輸劑為N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鈉（在本文中稱作「SNAC」），亦稱為8-(柳醯基胺基)辛酸鈉。

**【0056】** 在一些實施例中，用於本發明的組成物為固體組成物形式，例如用於口服投與的錠劑。

**【0057】** 在一些實施例中，該固體組成物包含GLP-1受體促效劑，其含量範圍為0.1-50 mg，例如0.5-40 mg或1-30 mg。在一些實施例中，該固體組成物包含GLP-1受體促效劑，其含量範圍為2-20 mg，例如3-18 mg或5-15 mg。在一些實施例中，該固體組成物包含GLP-1受體促效劑，其量為約3 mg，例如約7 mg或約14 mg。

**【0058】** 在一些實施例中，該固體組成物(例如錠劑)的至少30%(w/w)是N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類。在一些實施例中，該固體組成物(例如錠劑)的至少50%(w/w)是N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類。在一些實施例中，每劑量單位組成物的N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鹽的含量範圍為0.20-.5 mmol、0.25-1.0 mmol、0.30-0.75 mmol，或例如0.45-0.65 mmol。在一些實施例中，組合物中SNAC的含量範圍為75-600 mg。在一些實施例中，組合物中SNAC的含量範圍為每劑量單位75-400 mg，例如80-350 mg，例如約100至約300 mg。

**【0059】** 在一些實施例中，該固體組成物包含潤滑劑，例如硬脂酸鎂。在一些實施例中，該固體組成物的單位劑量包含：0.1-50 mg GLP-1受體促效劑、25-600 mg N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)的鹽類(例如 NAC(SNAC)的鈉鹽)和0-25 mg的潤滑劑。

## 投藥方案

【0060】 GLP-1受體促效劑可以治療有效量投與，例如治療第2型糖尿病的治療有效量。GLP-1受體促效劑的治療有效量可以由醫生評估。GLP-1受體促效劑的劑量可以在0.01至50 mg的範圍內，例如1-30 mg或3-20 mg。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑係於一天中的任一時間點投與。

GLP-1受體促效劑(如司馬魯肽(semaglutide))可以每週一次或更頻繁地(如每天一次)投與。

【0061】 在一些實施例中，GLP-1受體促效劑係以每週0.05-30 mg，例如每週0.5或1.0 mg的量投與，任選地每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑以每周至少0.1 mg，例如每周至少0.5 mg或每周至少1 mg的量投與，任選地每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的投與量為每週不超過25 mg，例如每週不超過20 mg或每週不超過15 mg，任選地每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的投與量為每週不超過10 mg，例如每週不超過6 mg或每週不超過3 mg，任選地每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑每週一次以0.5或1.0 mg的量投與。

【0062】 在一些實施例中，本發明的方法降低了死亡風險。

【0063】 在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的投與為一種慢性治療，其中司馬魯肽(semaglutide)投與至少12個月，例如至少16個月或至少18個月。

## 非經腸胃投與

【0064】 GLP-1受體促效劑可以非經腸胃投與方式投與，例如皮下注射。GLP-1受體促效劑可使用筆式注射器(例如3 ml一次性筆式注射器)投與。

【0065】 在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的劑量在0.1至5.0 mg的範圍內，例如在0.1至3.0 mg的範圍內。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的日劑量

選自於由0.5和1.0 mg組成之群組。

## 口服投與

**【0066】** GLP-1受體促效劑可口服投與，例如以錠劑、腸衣錠劑、小藥囊或膠囊如硬或軟明膠膠囊的形式，且所有這些組成物被認為是固體口服劑型。口服投與可以是每日一次。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的劑量範圍為1至30 mg，例如2至20 mg或3至15 mg。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑的劑量為3、7或14 mg。該組成物可以是劑量單位的形式，例如錠劑。在一些實施例中，該單位劑量的重量範圍為50 mg至1000 mg，例如在50-750 mg的範圍內，或例如大約100-500 mg。在一些實施例中，劑量單位的重量在75 mg至350 mg的範圍內，例如在50-300 mg或100-400 mg的範圍內。用於口服的錠劑可包含30% (w/w)的N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類，例如N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸(SNAC)的鈉鹽。在一些實施例中，可在壓製成錠劑之前將該組成物顆粒化。該組成物可包含顆粒部分及/或顆粒外部分，其中顆粒部分已經被顆粒化且顆粒外部分已經在顆粒化之後加入。該GLP-1受體促效劑可包含在顆粒部分或顆粒外部分中。在一些實施例中，該顆粒外部分包含GLP-1受體促效劑。在一實施例中，該顆粒外部分可進一步包含潤滑劑及/或流動劑。在一實施例中，該顆粒部分可包含潤滑劑及/或流動劑。在一實施例中，該顆粒部分和顆粒外部分包含潤滑劑及/或流動劑。

**【0067】** 在一些實施例中，該GLP-1受體促效劑是本發明投與的唯一藥物活性成分。在一些實施例中，本發明將GLP-1受體促效劑與一或多種其他藥物活性成分組合。在一些實施例中，將GLP-1受體促效劑與一種或多種其他藥物活性成分組合，所述藥物活性成分選自利伐斯的明(rivastigmin)、美金剛(memantine)（例如鹽酸鹽美金剛）、多奈哌齊(donepezil)和加蘭他敏(galantamine)所組成

的群組。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑是與利伐斯的明組合。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑是與美金剛，例如鹽酸鹽美金剛組合。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑是與多奈哌齊組合。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑是與加蘭他敏組合。

**【0068】** 於一些實施例中，關於本發明參考GLP-1受體促效劑使用的術語「慢性治療」在本文是指以可提供治療效果的量和頻率投與。在一些實施例中，如本文所用，關於GLP-1受體促效劑的術語「慢性治療」是指每週一次投與0.1-3.0 mg，例如0.5或1.0 mg的GLP-1受體促效劑(例如司馬魯肽(semaglutide))。在一些實施例中，如本文所用，關於GLP-1受體促效劑的術語「慢性治療」是指每天一次投與0.05-0.3 mg，例如0.05、0.1、0.2或0.3 mg的GLP-1受體促效劑。在一些實施例中，如本文所用，關於GLP-1受體促效劑的術語「慢性治療」是指每天一次施用0.1-6mg，例如0.5-4 mg的GLP-1受體促效劑(例如利拉魯肽(liraglutide))。如本文所用，術語「慢性治療」可指按照開立的劑量方案(例如每週一次投與)長時間(例如至少2年或至少5年)投與，其中可錯過10%(例如最高5%)的劑量；只要錯過不超過10個連續劑量即可。

**【0069】** 除非另有指明，本文的範圍係包含其終點。於一些實施例中，術語「一」係指「一或多個」。於一些實施例中，除非在說明書中另有指明，以單數形式表示的術語亦包含複數的情況。本文中之術語「約」係指所指之數值的 $\pm 10\%$ ，且包含該數值。

## 本發明之非限制性實施例

**【0070】** 本發明之非限制性實施例包括：

1. 一種治療失智症的方法，其中該方法包含投與GLP-1受體促效劑至有此需要的個體，且該個體患有代謝症候群。

2. 一種用於治療失智症的方法，其中該方法包括將司馬魯肽(semaglutide)投與至有此需要的個體。
3. 一種減少發展失智症風險的方法，其中該方法包含投與GLP-1受體促效劑至有此需要的人類個體，且該個體患有選自於由糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組之一或多種症狀。
4. 一種減少發展失智症風險的方法，其中該方法包含投與GLP-1受體促效劑至有此需要的個體，且該個體患有代謝症候群。
5. 一種減少發展失智症風險的方法，其中該方法包含投與GLP-1受體促效劑至有此需要的個體，且該個體患有選自於由糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組之一或多種症狀。
6. 一種用於減少發展失智症風險的方法，其中該方法包括將司馬魯肽(semaglutide)投與至有此需要的個體。
7. 如前述實施例中任一項的方法，其中該治療為降低發展失智症的風險。
8. 如前述實施例中任一項的方法，其中該代謝症候群為選自於由糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組之一或多種症狀。
9. 如前述實施例中任一項的方法，其中該個體患有糖尿病前期。
10. 如前述實施例中任一項的方法，其中該個體患有糖尿病。
11. 如前述實施例中任一項的方法，其中該個體患有心血管疾病。
12. 如前述實施例中任一項的方法，其中該個體患有肥胖症。
13. 如前述實施例中任一項的方法，其中該個體患有高血壓。
14. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑包含GLP-1(7-37)(SEQ ID No: 1)，其任選地包含一個或多個取代，缺失，添加及/或或修飾。
15. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑包含最多12個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸，與GLP-1(7-37)(SEQ ID No:

1)相較。

16. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑包含最多10個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較。

17. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑包含最多8個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較。

18. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑包含最多6個已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸，與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較。

19. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑包含一或多個取代基。

20. 如前述實施例中任一項的方法，其中該取代基包含一連接子，例如一或多個OEG。

21. 如前述實施例中任一項的方法，其中該連接子在該取代基中位於接近於該取代基與該GLP-1受體促效劑的胜肽之間的連接點的位置。

22. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑具有EC50(無HSA)至多500 pM。

23. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑不超過12 kDa。

24. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑選自於由利拉魯肽(liraglutide)、司馬魯肽(semaglutide)、化合物A和化合物B組成之群組。

25. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為利拉魯肽(liraglutide)。

26. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為司馬魯肽

(semaglutide)。

27. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為化合物A。

28. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為化合物B。

29. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為度拉魯肽(dulaglutide)。

30. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為阿比魯肽(albiglutide)。

31. 如前述實施例中任一項的方法，其中該個體為人類。

32. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症為失智症疾病連續過程的所有形式和所有階段。

33. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症為輕度認知障礙。

34. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症為阿茲海默症(Alzheimer's disease)。

35. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症選自於由臨床前阿茲海默症、阿茲海默型輕度認知障礙、早發性家族性阿茲海默症和前驅性阿茲海默症組成之群組。

36. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症是臨床前阿茲海默症。

37. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症是阿茲海默型的輕度認知障礙。

38. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症為早發性家族性阿茲海默症。

39. 如前述實施例中任一項的方法，其中該失智症為前驅性阿茲海默症。

40. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為投與該個體的唯一藥物活性成分。

41. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為皮下投與。
42. 如前一實施例的方法，其中該GLP-1受體促效劑以溶液或懸浮液形式的組成物投與。
43. 如前一實施例的方法，其中該組成物包含至少90%的水。
44. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為司馬魯肽 (semaglutide)，係經皮下施用，且為包含至少90%水且pH值在7.0-9.0範圍內的溶液形式。
45. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑為口服投與。
46. 如前述實施例的方法，其中該GLP-1受體促效劑以錠劑形式投與。
47. 如前一實施例的方法，其中該錠劑的至少30% (w/w)為N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類。
48. 如前一實施例的方法，其中該錠劑的至少50% (w/w)為N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類。
49. 如前一實施例的方法，其中該N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸的鹽類為SNAC。
50. 如前述實施例中任一項的方法，其中該個體先前已投與胰島素。
51. 如前述實施例中任一項的方法，其中該方法降低該個體的死亡風險。
52. 如前述實施例中任一項的方法，其中該GLP-1受體促效劑的投與為一種慢性治療，其中司馬魯肽(semaglutide)投與至少12個月，例如至少16個月或至少18個月。

## 範例

### 範例1 -代謝症候群患者的失智症風險降低

## 方法

【0071】 在具有長期治療暴露的數據源中評估暴露於GLP-1受體促效劑並隨後診斷出失智症的情況，包括三項匯總的雙盲隨機對照試驗(RCT)和全國範圍內的糖尿病患者群組。目的是研究使用GLP-1受體促效劑是否可降低糖尿病患者的失智症發作。

## 試驗和登錄

【0072】 採用三角交叉法將研究設計和數據源與潛在偏差的不同關鍵來源整合在一起，以獲得更可靠的答案。首先，從三個具有GLP-1受體促效劑的大型RCT中收集數據；利拉魯肽(liraglutide)(LEADER；9,340例患者)、皮下投與司馬魯肽(semaglutide) (SUSTAIN-6；3,297例患者)和口服投與司馬魯肽(semaglutide) (PIONEER 6；3,183例患者)。這三項試驗均為多中心、雙盲、安慰劑對照的心血管結果試驗。具有高風險或罹患心血管疾病的第2型糖尿病患者，以1:1比例隨機分配，除了接受標準治療外，亦接受安慰劑或利拉魯肽(liraglutide) (LEADER)或司馬魯肽(semaglutide)(SUSTAIN-6；PIONEER 6)。在這些試驗中，如前所述，由研究者自行決定調整或增加糖尿病的治療方法(不包括GLP-1受體促效劑、二肽基肽酶4抑制劑(DPP4抑制劑)和普蘭林肽(pramlintide))。在LEADER組中測試的配方是包含利拉魯肽(liraglutide)、磷酸二鈉二水合物、丙二醇和苯酚的水性組成物，pH值為8.15。在SUSTAIN-6中測試的配方是水性組成物，其包含司馬魯肽(semaglutide)、磷酸二鈉二水合物、丙烯和苯酚，pH值為7.4。在PIONEER組中測試的配方是包含司馬魯肽(semaglutide)和SNAC的錠劑。

之後，我們使用丹麥國家處方登錄(其保存自1995年1月1日以來丹麥所有已領取處方的資訊)(表S1)，以辨識出全國範圍內接受糖尿病治療的患者。我們辨識出在1995年1月1日至2017年12月31日期間接受第二線糖尿病治療的首次處方的

每一人(表S2)。

**【0073】** 失智症發作的追蹤始於2009年1月1日(圖4)，因為那時GLP-1受體促效劑在丹麥被視為已知且可獲得的糖尿病治療方法。為了正確辨識出第二線糖尿病治療首次處方的患者，我們排除在1995年1月1日至1995年6月30日之間有處方的患者。此外，在追蹤開始之前已患有失智症或50歲之前發展出失智症的患者被排除在外。

**【0074】** 對於主要分析，我們納入了接受過第二線糖尿病治療至少5年的患者。

#### *暴露於GLP-1受體促效劑*

**【0075】** 補充表S4中列出3個RCT的預定義治療期間。在全國群組中，辨識出所有已分配的GLP-1受體促效劑處方(表S2)，並且在整個追蹤期間內更新GLP-1受體促效劑暴露累積的年限。如果患者已領取至少一種GLP-1受體促效劑的處方，則視為已暴露。暴露期間根據6個月的間隔時間累積，其中已領取至少1個處方。

#### *暴露於其他糖尿病治療*

**【0076】** 在全國群組中，對“其他第二線糖尿病治療”進行評估，以測試GLP-1受體促效劑對於預防失智症的潛在影響是否特異於GLP-1受體促效劑的治療。我們辨識出在追蹤期間可作為GLP-1受體促效劑的替代治療選擇的其他第二線糖尿病治療方法，即胰島素、磺醯脲類、DPP4抑制劑、阿卡波糖(acarbose)和美格替尼(meglitinides)(表S2)。暴露期間根據6個月的間隔時間累積，其中已領取至少1個處方。未評估使用二甲雙胍(metformin)的單一治療，因為這被認為是糖尿病的第一線治療，因此不能與GLP-1受體促效劑治療選項相提並論。

## 失智症

【0077】 在RCT中，規範用標準化醫學詞典(MedDRA，版本21.1)係用於辨識與失智症相關的不良事件，使用失智症的窄範圍搜索詞(表S3)。在全國範圍群組中，失智症的定義為如同《國家病患登錄》中對失智症的診斷，或在《國家處方登錄》中批准的失智症特異性治療首次處方(膽鹼酯酶抑制劑和美金剛(memantine))(表S1和S2列出ICD10和ATC代碼)。

## 統計分析

【0078】 對於匯集的RCT，使用Cox回歸進行了意向性治療分析，其中以治療分配作為唯一的解釋性變量，以確定使用GLP-1受體促效劑相對於安慰劑發生失智症的風險比。我們報導了隨機分配至GLP-1受體促效劑與安慰劑的患者失智症的風險比。使用Aalen-Johansen估計量計算以死亡為競爭風險的失智症的發生率。

【0079】 在全國範圍群組中，我們採用巢式病例-對照研究設計，其中每個患者在病例日期(診斷為失智症的日期)在年齡、性別和日曆日期均與10名無失智症的對照組相匹配。在患病日期之前的5年暴露窗口中，通過Cox回歸，針對GLP-1受體促效劑累積暴露的差異對於發展為失智症的影響建立模型(圖4)，並以每增加1年的GLP-1受體促效劑暴露期間的風險比報導，與對照組相較。報告的持續時間每增加1年風險比就會增加。模型經由匹配進行年齡、性別和日曆日期的調整，以及關於糖尿病持續時間(自任一第二線糖尿病治療首次處方以來的年數)、中風、心肌梗塞、高血壓、慢性腎病和教育程度資訊(表S1和S2)，自暴露視窗開始起。類似的Cox回歸模型用於其他第二線糖尿病治療的每一者。此外，在不同子群中研究暴露於GLP-1受體促效劑的失智症的風險比，包括性別、年齡、

胰島素暴露和心血管狀況，其中心血管疾病被定義為先前中風或心肌梗塞。在全國範圍群組中，進行預先指定的敏感性分析，以確定下列因素的影響：1)反向因果關係，即忽略病例日期前兩年的暴露；2)糖尿病持續時間定義為“自二甲雙胍(metformin)首次治療或第二線糖尿病治療以來的時間；3)縮短和延長曝露窗口(分別為3年和10年)；4)僅通過匹配年齡、性別和日曆日期進行調整，以及5)死亡的競爭性風險。統計顯著性位準設定為5%。

## 結果

### 研究族群

**【0080】** 在匯集的RCT中，總共有15,820名高風險或患有心血管疾病的患者被隨機分配至GLP-1受體促效劑或安慰劑中。基線特徵列於表1中。

**【0081】** 全國範圍群組中，自第二線糖尿病治療開始以來至少有5年的120,054名患者中，在2009年至2017年的追蹤期間，有4849名發展為失智症。表2列出病例和對照患者的特徵。利拉魯肽(Liraglutide)佔所有GLP-1受體促效劑處方的95%。

### 匯集RCTs中的失智症

**【0082】** 在匯集的RCT中，在追蹤期間中位數為3.61年時，隨機分配至GLP-1受體促效劑的15位患者和隨機分配至安慰劑的32位患者發展出失智症(表S4)。

**【0083】** 與隨機分配至安慰劑的患者相較，隨機分配至GLP-1受體促效劑的患者發展出失智症的風險較低(風險比0.47；95%信賴區間(CI)為0.25至0.86)(圖1和表S5)。在治療12個月後，GLP-1受體促效劑的助益作用變為顯著(圖1)。

### 全國群組中之失智症

【0084】 全國組追蹤時間的中位數為7.4年。在全國群組中的巢式分析是專門設計的，旨在藉由使用第二線糖尿病療法至少5年來驗證長期效果。結果為，隨著GLP-1受體促效劑暴露時間的增加，失智症的風險降低(圖2)。並未發現暴露於其他第二線糖尿病治療與風險比降低有關(圖2)。依照性別、年齡、胰島素的共同暴露和心血管疾病狀態分層的各子群中，暴露於GLP-1受體促效劑引起的失智症風險比的降低情況相似(圖3)。

【0085】 藉由排除導致診斷為失智症的兩年暴露，結果並未改變(圖5A)，並且將糖尿病持續期間評估為“自二甲雙胍(Liraglutide)或第二線糖尿病治療的首次治療以來”，儘管發現與DDP4抑制劑的結合對於預防失智症具有保護作用(圖5B)。此外，當暴露於GLP-1受體促效劑時，在診斷為失智症之前3年和10年內評估失智症維持未改變之結果(圖6A)。經由匹配僅針對年齡、性別和日曆日期進行調整，亦產生相同的結果(圖6B)。最後，作為競爭性風險的死亡分析，評估先前未診斷出失智症的死亡風險比，結果顯示，暴露於GLP-1受體促效劑會降低死亡的風險比(圖6C)。

【0086】 結論為，發現以GLP-1受體促效劑進行治療，與糖尿病患者的失智症風險降低相關。

表1：匯集RCT中的基線特徵

特徵	GLP-1 受體促效劑 (N = 7,907)	安慰劑 (N = 7,913)
雄性 - 數目 (%)	5108 (64.6)	5073 (64.1)
年齡 - 數目 (%)	64.6 (7.2)	64.8 (7.3)
<70	5942 (75.2)	5850 (73.9)
70-80	1764 (22.3)	1864 (23.6)
80-90	198 (2.5)	198 (2.5)
>90	3 (0.4)	1 (0.01)
糖尿病期間-平均值 (±SD)	13.5 (8.2)	13.5 (8.2)
中風 - 數目 (%)	1229 (15.5)	1299 (16.4)
心肌梗塞 - 數目 (%)	2554 (32.3)	2531 (32.0)
高血壓- 數目 (%)*	5804 (91.9)	5766 (91.2)
慢性腎病 - 數目 (%)†	189 (2.4)	173 (2.2)

\*未包括在PIONEER 6 試驗中。†慢性腎病係定義為GFR < 30。

表2：全國群組中病例和對照組患者的特徵

特徵	病例 (N = 4,849)	對照組 (N = 48,506)
雄性 - 數目(%)	2299 (47.4)	22998 (47.4)
年齡-數 (%)		
<70	1278 (26.4)	12784 (26.4)
70-80	2268 (46.8)	22688 (46.8)
80-90	1260 (26.0)	12612 (26.0)
>90	43 (0.9)	422 (0.9)
糖尿病期間-平均值(±SD)* †	6.6 (4.1)	6.4 (4.1)
GLP-1 受體促效劑-數目 (%)		
0 年	4575 (94.3)	44594 (91.9)
1-2 年	59 (1.2)	623 (1.3)
2-3 年	35 (0.7)	586 (1.2)
3-4 年	35 (0.7)	483 (1.0)
4-5 年	74 (1.5)	1076 (2.2)
中風 - 數目(%)	760 (15.7)	5628 (11.6)
心肌梗塞 - 數目 (%)	527 (10.9)	5241 (10.8)
高血壓 - 數目 (%)*	3252 (67.1)	31961 (65.9)
慢性腎病 - 數目(%)†	233 (4.8)	2287 (4.7)
教育程度 - 數目 (%)‡		
基礎	2490 (51.4)	23920 (49.3)
中等	1508 (31.1)	14971 (30.9)
高等	427 (8.8)	4681 (9.7)

\*自第二線糖尿病治療開始的時間。†在5年暴露視窗一開始。‡在接受GLP-1受體促效劑的患者中。凱在病例組有424位 (8.7%) 和對照組有 4934位 (10.2%) 之教育程度未知。

表S1。數據來源。

數據來源	登錄/資料庫/ 臨床試驗資訊	變數
<b>匯集的 RCT</b>		
LEADER 組	臨床試驗政府編號， NCT01179048。 多中心、雙盲、 安慰劑-對照組試驗導入 32 個國家的 410 處	利拉魯肽(Liraglutide) vs. 安慰劑
SUSTAIN-6	臨床試驗政府編號，NCT01720446。 多中心、雙盲、 安慰劑-對照組試驗導入 20 個國家的 230 處	皮下司馬魯肽(semaglutide) vs. 安慰劑
PIONEER 6	臨床試驗政府編號，NCT02692716 多中心、雙盲、 安慰劑-對照組試驗導入 21 個國家的 214 處	口服司馬魯肽(semaglutide) vs. 安慰劑
<b>國家群組</b>	丹麥 國家病患登錄	診斷為： 失智症、高血壓、心肌梗塞、中風 和慢性腎臟疾病
	丹麥藥品統計登錄	用於治療： 失智症、糖尿病和高血壓
	丹麥死因登錄	生命狀況、死亡原因
	族群教育登錄	教育程度

表S2。全國群組之糖尿病治療、失智症和合併症的定義概述。

症狀/ 治療	ATC 碼和 ICD 碼
<b>糖尿病治療</b>	
(ATC 碼)	
二甲雙胍(Metformin)	A10BA02
GLP-1 受體促效劑	A10BJ
胰島素	A10A
阿卡波糖(Acarbose)	A10BF
DPP4 抑制劑	A10BH
磺脲類	A10BB
美格替尼(Meglitinides)	A10BX
TZD*	A10BG
SGLT-2i*	A10BK
<b>失智症**</b>	
(ATC 碼)	
多奈哌齊(Donepezil)	N06DA02
利伐斯的明(Rivastigmine)	N06DA03
加蘭他敏(Galantamine)	N06DA04
美金剛(Memantine)	N06DX01
(ICD 碼)	DF00, DG30, DF01, DF023, DF028, DF03
<b>合併症</b>	
(ICD 碼)	
高血壓	ICD-10: DI10-DI13, DI15 ATC: C02-C03, C07, C09
心肌梗塞	ICD-8: 410 ICD-10: DI21, DI22
中風	ICD-8: 433-438 ICD-10: DI63, DI64, DG458, DG459
慢性腎臟疾病	ICD-8: 25002, 40039, 59009, 59320, 75310-75311, 75319 ICD-10: DN158-DN159, DQ612-DQ613, DQ615, DG619, DE102, DE112, DE132, DE142, DI120, DN160, DN162-DN164, DN168, DM300, DM313, DM319, DM321B

\*這些產物在與GLP-1受體促效劑相同的日曆期間內無法獲得，因此不被視為GLP-1受體促效劑的替代治療選擇。\*由於登錄可獲得性，2017年的最後6個月，失智症僅由失智症治療定義。

表S3. 失智症 (窄範圍) 標準化 MedDRA Queries (SMQs)搜尋 術語\* 施加於匯集RCT的事

後分析。

名稱	範圍
臨床失智症評定量表評分異常	窄
皮質基底退化	窄
庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)	窄
失智症	窄
阿茲海默症型失智症	窄
阿茲海默症型失智症，無併發症	窄
阿茲海默症型失智症，伴譫語	窄
阿茲海默症型失智症，伴妄想	窄
阿茲海默症型失智症，伴憂鬱	窄
具路易氏體之失智症	窄
早發性家族性阿茲海默症	窄
額顳失智症	窄
海馬回硬化	窄
柯薩科夫症候群(Korsakoff's syndrome)	窄
最低精神狀態檢查異常	窄
混合型失智症	窄
早老型失智症	窄
普昂蛋白病	窄
進行性核上性麻痺	窄
抹臉症(Scatolia)	窄
老年失智症	窄
變異型庫賈氏症(Variant Creutzfeldt-Jakob disease)	窄
血管型失智症	窄

\*21.1版

表S4. 全國群組中預先指定的敏感性分析

敏感性分析
1) 反向因果關係，忽略病例日期前兩年的暴露
2) 糖尿病持續時間定義為“自二甲雙胍或第二線糖尿病治療首次治療以來的時間
3) 縮短和延長曝露窗口（分別為 3 年和 10 年）
4) 僅通過匹配年齡，性別和日曆日期進行調整
5) 死亡競爭風險

表S5. 包括RCT的每一者之追蹤的中位數和失智症率。

RCT	治療組	追蹤 期中 位數	失智症 SMQ GLP-1 受體促 效劑		失智症 SMQ 安慰劑	
			事件 數	比率	事件 數	比率
<b>LEADER*</b> EX2211-3748	利拉魯肽(Liraglutide) vs. 安慰劑	3.8 年	12	0.69	25	1.45
<b>SUSTAIN-6†</b> NN9535-3744	司馬魯肽(Semaglutide)(s.c) vs. 安慰劑	2.1 年	3	0.88	5	1.47
<b>PIONEER 6‡</b> NN9924-4221	司馬魯肽(Semaglutide)(口服) vs. 安慰劑	1.3 年	0		2	0.96

\* 在LEADER組中，最低計劃追蹤時間為42個月，最多接受60個月的指定處方，隨後進行30天的追蹤。  
† 在SUSTAIN-6組中，計劃的觀察期為109週，由104週的指定處方和隨後的5週追蹤組成。  
‡ 在PIONEER 6組中，不需要預定義的最低治療持續時間，但需要繼續進行追蹤，直到122例主要結果發生。

表S6. 失智症亞型匯集的RCT中失智症的風險比。

診斷	GLP-1 受體促效劑 患者數	安慰劑 患者數	失智症的風險比(95% CI)
失智症	6	15	
阿茲海默症型失智症	5	7	
具路易氏體的失智症	0	2	
混合型失智症	2	2	
老年失智症	1	3	
血管型失智症	1	3	
總計	15 (0.19%)	32 (0.40%)	0.47 (0.25-0.86)

## 範例2-司馬魯肽(semaglutide)可預防遺傳性快速老化促進8(SAMP8)小鼠的認知下降

【0087】 近親遺傳性快速老化促進小鼠8(SAMP8)模型是一種非轉基因小鼠品系，其表現出與偶發性阿茲海默症(非由確定的基因原因驅動)相關的表型，

第39頁，共 45 頁(發明說明書)

包括可測量的認知能力下降。SAMP8小鼠展現出加速的衰老，因此亦可模擬與年齡有關的代謝併發症，顯示出氧化壓力和發炎的標誌物增加。認知缺陷可在出現明顯的神經病理學之前(例如大腦中澱粉樣斑塊的堆積)，在此模型中測量，因而此小鼠模型可用於評估藥物在預防認知能力下降方面的作用，並可模擬人類疾病的早期階段。

**【0088】** 於此，SAMP8小鼠被用來鑑定司馬魯肽(semaglutide)治療對於記憶缺陷和認知能力下降的影響。通常使用兩種行為測試來評估嚙齒動物的認知缺陷，以測試其對短期記憶(Y-迷宮測試)和長期記憶(步入被動迴避測試)的影響。Y-迷宮是短期記憶的測試，藉由測量自發性輪替來評估空間工作記憶和探索行為，此為進入迷宮的新臂部而非返回先前臂部的頻率(描述於方法中)。步入被動迴避測試係測量關聯性長期記憶，藉由評估厭惡刺激與特定內容(描述於方法中)之間的關聯的學習狀況來測定。隨著年齡的增長，SAMP8小鼠在兩種測試中均具有可測量的缺陷。

## 方法

**【0089】** 使用SAMP8小鼠進行以下治療組實驗：SAMP8載劑治療(n=24)和SAMP8司馬魯肽(semaglutide) (30 nmol/kg)治療(n=11)。在六周大時開始治療。每天一次皮下傳輸治療，在投藥的第一天，司馬魯肽(semaglutide)的初始滴定期間為3 nmol/kg，在投藥的第二天為10 nmol/kg，此後以30 nmol/kg進行。

**【0090】** 在Y迷宮中的測試分別在8週齡和16週齡、分別在治療開始後約15和71天進行。Y迷宮由灰色聚氯乙烯組成，其中三個臂底部為長40公分、高13公分、寬3公分，頂部為10公分寬，以相等的角度會聚。將每隻小鼠放在一臂的末端，並允許其在八分鐘的時間內自由通過迷宮。監視包括可能返回同一臂的一系列臂部進入狀態，且輪替定義為在連續情況下進入所有三臂。因此，最大輪替

次數是臂部進入總數減去2，且輪替百分比計算為(實際輪替/最大輪替) $\times$  100。

**【0091】** 被動迴避表現的步入係於18週齡時進行。測試係於包含二格箱(15 $\times$ 20 $\times$ 15公分高)的設備中進行，其中一個隔間具白色聚氯乙烯壁並照光，另一個隔間則為黑暗之黑色聚氯乙烯壁和網格地板。有一個下墜式閘門分離該隔間。在實驗期間，位於設備上方40公分處的60 W燈照亮白色隔間。可使用震動產生擾頻器(Lafayette Instruments, Lafayette, USA)將散亂的腳底震盪(0.3 mA，持續3秒)傳送至網格地板。首先進行一次訓練課程，最初閘門的門關閉，然後將每隻小鼠放入白色隔間中。5秒鐘後，門升起。當小鼠進入暗室並將所有四個爪子放在網格地板上時，門會關閉，且腳底震盪釋放3秒鐘，使暗室與一次腳底震盪相關聯。訓練後24小時進行滯留測試。將每隻小鼠再次置於白色隔間中，並在5秒鐘後將門升起。步入延遲記錄至多300秒，定義為在滯留測試期間，小鼠進入暗室所花費的時間。逃出延遲如記錄的那樣，定義為在施加腳底震盪後，在滯留測試中逃離暗室的時間。

## 結果

**【0092】** 圖7中的數據說明，與預期的相較，以載體治療的SAMP8小鼠在16週(平均值 $\pm$ SEM：42.8% $\pm$ 2.1%)與8週(平均值 $\pm$  SEM: 69.1% $\pm$  1.3%)相較，在Y迷宮中的輪替行為百分比顯著降低( $p < 0.0001$ ，2-向ANOVA，Sidak多重比較檢驗)。與以載劑處理的SAMP8對照組(平均 $\pm$  SEM: 42.8% $\pm$  2.1%)相較，經司馬魯肽(Semaglutide)治療的16週齡SAMP8小鼠的輪替行為(平均值 $\pm$ SEM：79.1% $\pm$ 1.6%)有顯著改善( $p < 0.0001$ ，2-向ANOVA，Sidak多重比較檢驗)。這些數據顯示，司馬魯肽(Semaglutide)在Y迷宮測試中對於SAMP8小鼠的短期記憶功能具有正向作用。

**【0093】** 如步入被動迴避測試所示，司馬魯肽(Semaglutide)亦改善SAMP8

小鼠的長期記憶(圖8-9)。經司馬魯肽(Semaglutide)處理的SAMP8小鼠在滯留階段進入暗室的步入延遲期顯著增加，這與先前腳底震盪有關(圖8；SAMP8載劑處理組的平均值 $\pm$ SEM：109.8秒 $\pm$ 5.8秒；SAMP8司馬魯肽(Semaglutide)-處理組平均值 $\pm$ SEM：260.5秒 $\pm$ 14.5秒， $p < 0.0001$ ，Mann-Whitney測試)。經司馬魯肽(Semaglutide)處理的SAMP8小鼠從暗室中逃出的延遲期也顯著降低(圖9；經SAMP8載劑處理組的平均值 $\pm$ SEM：88.8秒 $\pm$ 4.6秒；經SAMP8司馬魯肽(Semaglutide)處理組的平均值 $\pm$ SEM：19.0秒 $\pm$ 3.0秒， $p = 0.01$ ，未配對的t檢驗)。

**【0094】** 司馬魯肽(Semaglutide)治療不會導致體重差異(16週齡；SAMP8載劑處理組的平均值 $\pm$ SEM：31.0克 $\pm$ 0.43克或148.0% $\pm$ 4.6%體重變化，與基線相較；SAMP8司馬魯肽(Semaglutide)處理組的平均值 $\pm$ SEM：29.2克 $\pm$ 0.7克或145.4% $\pm$ 4.2%體重變化，與基線相較)或血糖差異(SAMP8載劑處理組的平均值 $\pm$ SEM：137.1 mg/dL  $\pm$  5.6 mg/dL；SAMP8司馬魯肽(Semaglutide)處理組的平均值 $\pm$ SEM：133.1 mg/dL  $\pm$  2.2 mg/dL)。

## 結論

**【0095】** 慢性司馬魯肽(Semaglutide)治療可預防SAMP8小鼠的認知能力下降。司馬魯肽(Semaglutide)可阻止Y迷宮中輪替行為的下降，顯示與載劑處理過的SAMP8對照組相較，短期和空間記憶獲得改善。在步入被動迴避測試中，司馬魯肽(Semaglutide)亦延長步入延遲期並縮短逃出延遲期，這是長期記憶表現和關聯性學習的正向指標。此外，這些對認知參數的正向影響似乎是司馬魯肽(Semaglutide)的新穎作用，其不受血糖或體重變化的驅動。實施例2出人意料地顯示，在同一動物模型中，司馬魯肽的效果比利拉魯肽展示的效果更好。

## 範例3-司馬魯肽(Semaglutide)可減輕脂多醣(LPS)發炎小鼠模型中的腦部發炎

## (神經發炎)

【0096】 神經發炎是包含失智症和阿茲海默症的病理學的一部分，其中人腦成像研究突出顯示阿茲海默症中發炎標記(例如18 kDa轉運蛋白)的增加，人類遺傳關聯研究強調與阿茲海默症相關的基因為發炎途徑的一部分。發炎亦與人類代謝性疾病(肥胖、第2型糖尿病、心血管疾病)相關，因此可能影響代謝性疾病患者的認知能力下降和失智症的進展。

【0097】 LPS誘導的神經發炎係使用作為嚙齒動物的阿茲海默症非遺傳模型。LPS為來自革蘭氏陰性細菌的內毒素，可提供持續的發炎刺激，活化大腦免疫細胞(神經免疫細胞)。小膠質細胞是由LPS活化的大腦免疫細胞類型，神經發炎的程度上可藉由小膠質細胞-特異性標記物離子化鈣結合銜接分子1(Iba1)測得的腦組織中的小膠質細胞面積來評估。

【0098】 於此，LPS誘導的小鼠神經炎被用於評估司馬魯肽(Semaglutide)對於減輕海馬迴中大腦發炎的影響，海馬迴是參與記憶和學習的大腦區域，其在阿茲海默症中呈惡化狀態。

### 方法

【0099】 此實驗是使用8-10週齡的C57BL/6小鼠進行。從研究的第1天到第28天，以司馬魯肽(semaglutide)(30 nmol/kg，每天皮下投與一次)或賦形劑治療小鼠。為了誘導發炎，在研究的第15至17天投與LPS(1.0 mg/kg，每天腹膜投與一次)三天，對照組動物接受載劑。在第15天，LPS投與一小時後，通過測量血漿腫瘤壞死因子 $\alpha$ 位準來驗證發炎細胞因子的誘導情況。在第19天(LPS治療後第2天)或第28天(LPS治療後第11天)犧牲動物，以測量神經發炎標記。所有治療組的n = 8-12。

【0100】 犧牲後立即收集全腦，以進行神經發炎標記的免疫組織化學(IHC)分析。將大腦浸入10%中性福馬林緩衝液中浸泡約48小時，然後轉移至70%

乙醇中，並保存在4°C下，直到進行石蠟包埋。將代表背側海馬迴的延喙尾軸的連續切片切成4 μm，並收集在Superfrost plus載玻片上。將石蠟包埋的切片在二甲苯中脫蠟，並在一系列梯度乙醇中再水合化。Iba1的IHC使用Iba1一級抗體(Abcam, Cat. Ab178845)進行。在抗原回收並阻斷內源性過氧化物酶活性後，將玻片與一級抗體一起靜置。使用連接子二級抗體偵測該一級抗體，然後使用聚合HRP-連接子抗體偶聯物進行放大。之後，將該一級抗體以發色團DAB顯影，並在蘇木精(hematoxylin)中進行複染。

對Iba1信號進行定量評估，以測量組織切片海馬迴中的小膠質細胞面積。該評估是使用附有VIS(Visiopharm, Denmark)軟體的兩步驟流程進行。首先，取得低倍率(1x 物鏡)下組織的粗略偵測和感興趣區域(ROI)的輪廓。其次，在ROI內部以更高的放大倍率(10倍物鏡)偵測IHC-陽性染色。IHC-陽性染色的定量估計值係以總組織面積的面積分數(AF)計算，其中：

$$AF_{\text{IHC-陽性信號}} = \frac{\text{面積}_{\text{IHC-陽性信號}}}{\text{面積}_{\text{IHC-陽性信號}} + \text{面積}_{\text{組織}}}$$

## 結果

**【0101】** 投予LPS後，司馬魯肽(semaglutide)可降低海馬迴中的小膠質細胞發炎標誌物Iba1。圖10的結果顯示，與接受載劑/載劑的對照組相較，接受LPS+載劑的小鼠中，LPS在第19天顯著增加了海馬迴Iba1面積( $p < 0.001$ ，Dunnett's測試單一因素線性模型；第19天載劑/載劑組的平均值±SEM：8.98%±0.34%、第19天LPS +載劑組的平均值±SEM：14.25%±0.54%)，說明LPS誘導了神經發炎。在第28天，雖然LPS +載劑處理組的小鼠繼續具有明顯更高的海馬迴Iba1面積(與載劑/載劑對照組相較， $p < 0.05$ ，Dunnett's測試單一因素線性模型；第28天載劑/載

劑組平均值 $\pm$ SEM：9.77% $\pm$  0.54%，第28天LPS +載劑組平均值 $\pm$ SEM：12.17% $\pm$ 0.88%)，司馬魯肽(semaglutide)處理可顯著降低LPS +司馬魯肽(semaglutide)處理組的小鼠的Iba1面積( $p < 0.01$  vs LPS +載劑處理組的小鼠，Dunnett's 測試單一因素線性模型；第28天LPS +載劑組平均值 $\pm$ SEM：12.17% $\pm$ 0.88%，第28天LPS +司馬魯肽(semaglutide)平均值 $\pm$ SEM：8.53% $\pm$ 0.49%)。

【0102】 在第28天，使用LPS+載劑(平均值 $\pm$ SEM：23.83g $\pm$ 0.33g)處理的小鼠，與使用LPS +司馬魯肽(semaglutide) (平均值 $\pm$ SEM：22.98g $\pm$ 0.70g)處理的小鼠的體重沒有顯著差異。

### 結論

【0103】 在LPS誘導的神經發炎模型中，司馬魯肽(semaglutide)可降低神經發炎，在海馬迴和小膠質細胞(Iba1)的面積測定二者中皆是。以司馬魯肽(semaglutide)處理可減輕神經發炎，說明這可能是司馬魯肽(semaglutide)作用的新機制，可能會對認知產生影響。

【0104】 儘管已在本文中說明及描述本發明之某些特徵，但本領域中具有通常知識者現將想到多種修改、取代、變化及等效物。因此，應瞭解所附申請專利範圍係意欲涵蓋落入本發明之真正精神的所有如此修飾及改變。

### 【符號說明】

【0105】 無

## 【序列表】

<110> 丹麥商諾佛·儂迪克股份有限公司 (Novo Nordisk A/S)

<120> 用於失智症之GLP-1受體促效劑

<150> EP19207501.8

<151> 2019-11-06

<150> EP20186623.3

<151> 2020-07-20

<160> 1

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> 人類

<400> 1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1                    5                                    10    15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
                  20    25    30

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用於治療失智症的方法，其中該方法包含投與GLP-1受體促效劑司馬魯肽(semaglutide)至有此需要的個體。

【請求項2】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該治療為降低發展失智症的風險。

【請求項3】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該失智症為失智症的所有形式和所有階段。

【請求項4】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該失智症為輕度認知障礙或阿茲海默症(Alzheimer's disease)。

【請求項5】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該失智症選自於由臨床前阿茲海默症、阿茲海默症型輕度認知障礙、早發性家族性阿茲海默症和前驅性阿茲海默症組成之群組。

【請求項6】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該GLP-1受體促效劑為投與該個體的唯一藥物活性成分。

【請求項7】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該GLP-1受體促效劑係以皮下投與，如以溶液或懸浮液形式；以及，可選地，以包含至少90%的水且pH值範圍在7.0-9.0內的溶液形式投與。

【請求項8】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該GLP-1受體促效劑係以口服投與，例如以錠劑形式。

【請求項9】如前一請求項所述的方法，其中該GLP-1受體促效劑以包含至少30% (w/w)之N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鹽，例如SNAC，的錠劑形式投與。

【請求項10】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該GLP-1受體促效劑的投與為一種慢性治療，其中司馬魯肽(semaglutide)係投與至少12個月，例如至

少16個月或至少18個月。

【請求項11】一種治療失智症的方法，其中該方法包含投與GLP-1受體促效劑至有此需要的人類個體，該個體患有代謝症候群，以及該GLP-1受體促效劑包含GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)，其任擇地包含一或多個取代、刪去、添加及/或修飾。

【請求項12】如前述請求項所述的方法，其中該代謝症候群為選自於由糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病、肥胖和高血壓組成群組之一或多種症狀。

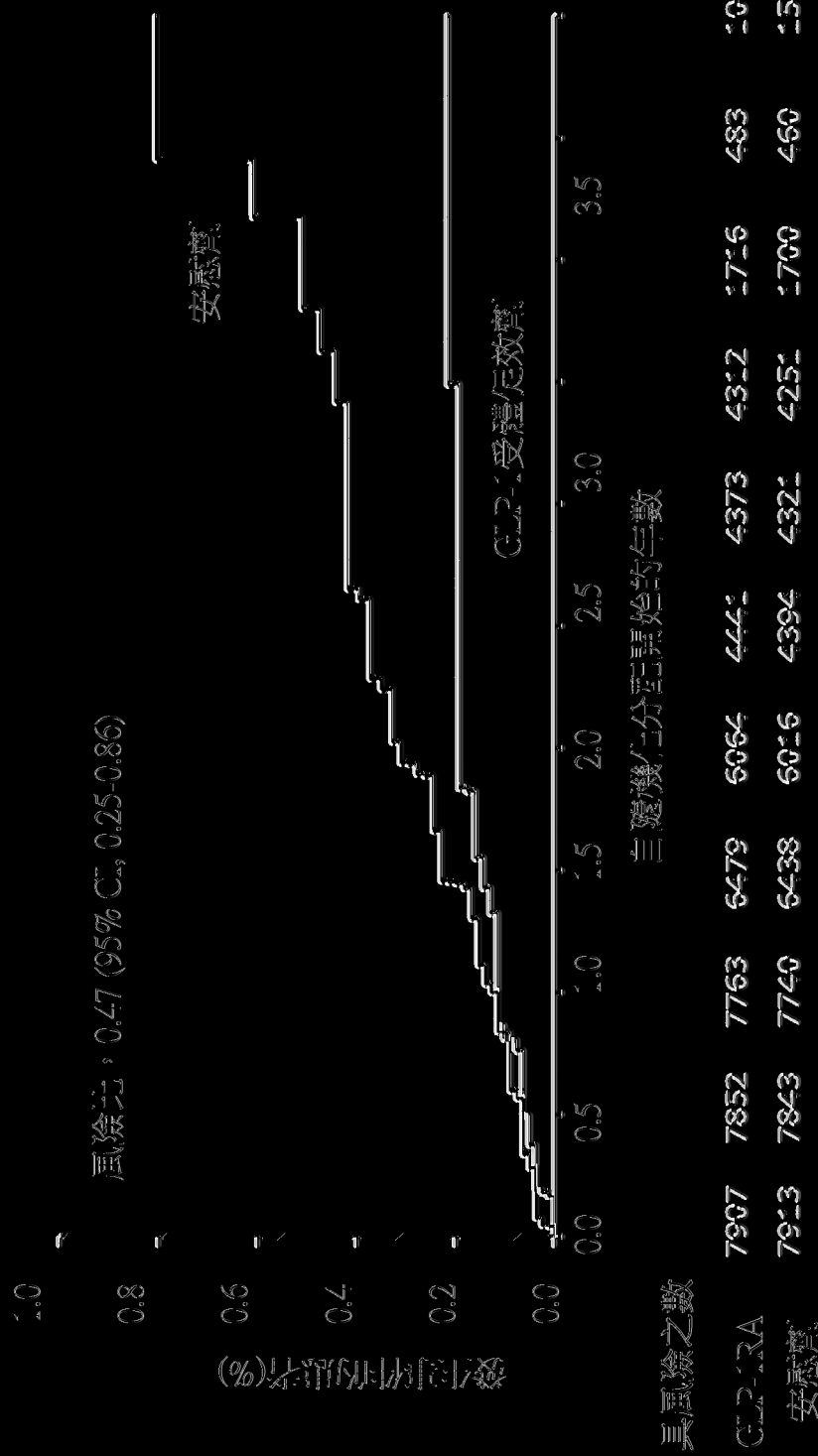
【請求項13】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該GLP-1受體促效劑包含最多10個與GLP-1(7-37) (SEQ ID No: 1)相較已經如取代、刪去、插入及/或修飾而改變的胺基酸。

【請求項14】如前述請求項中任一項所述的方法，其中該GLP-1受體促效劑為利拉魯肽(liraglutide)或司馬魯肽(semaglutide)。

【請求項15】如請求項11至14中任一項所述的方法，其中所述方法是如請求項1至10中任一項所述的方法所定義者。

(發明圖式)

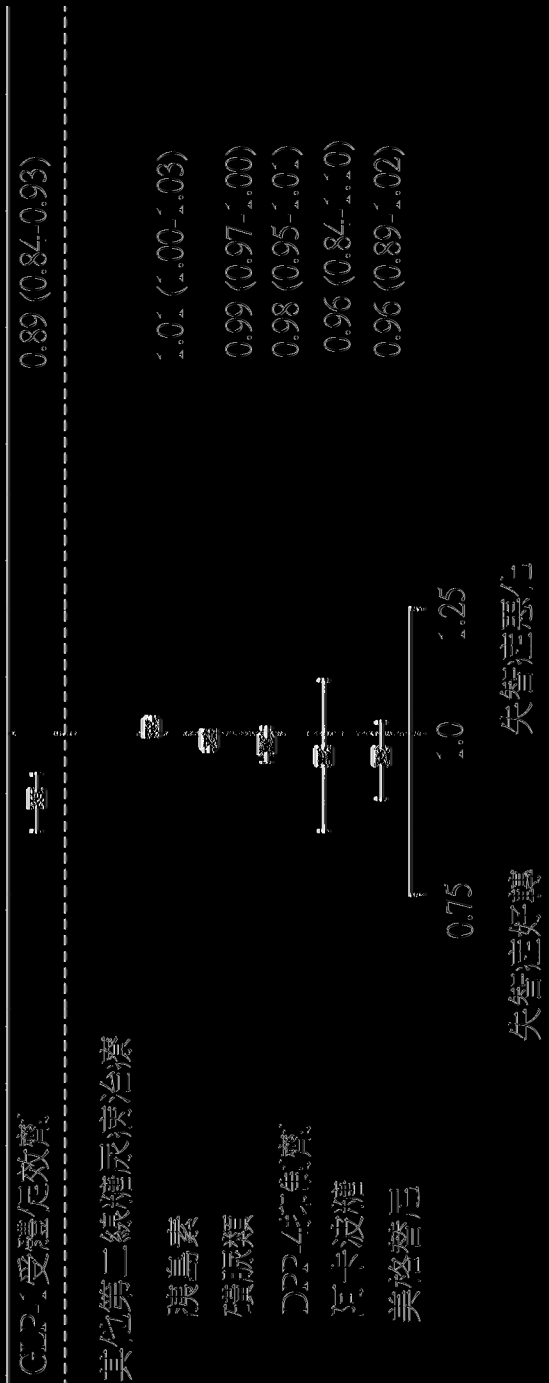
圖 1 左圖集約 ROC 中使用 GLP-1 受體是效實 vs. 安感實之發展失管這的說要



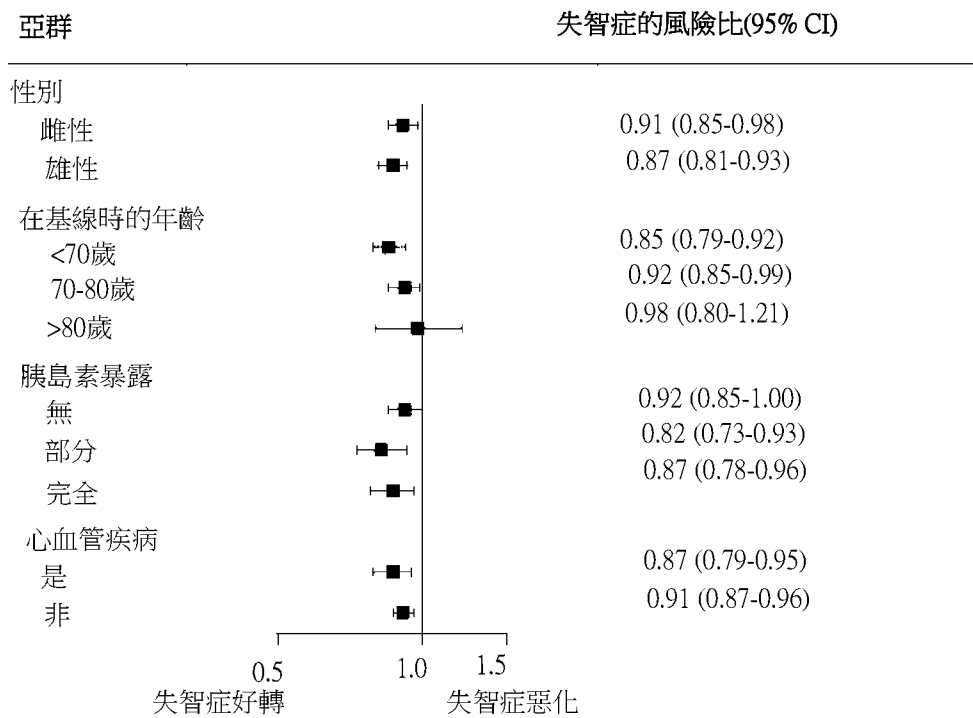
【圖 1】

失管造之風險比(95% CI)

治療

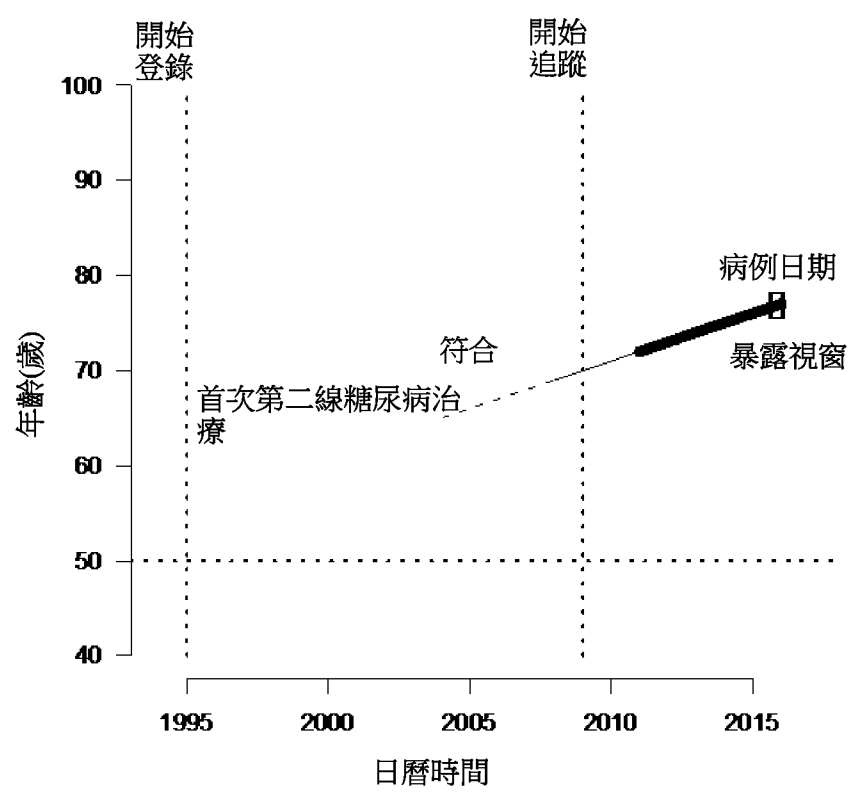


[圖2]

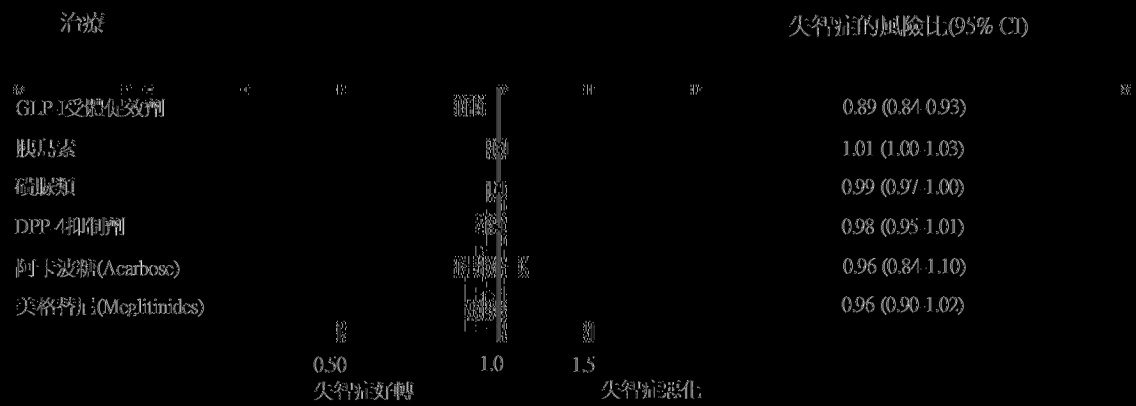


【圖3】

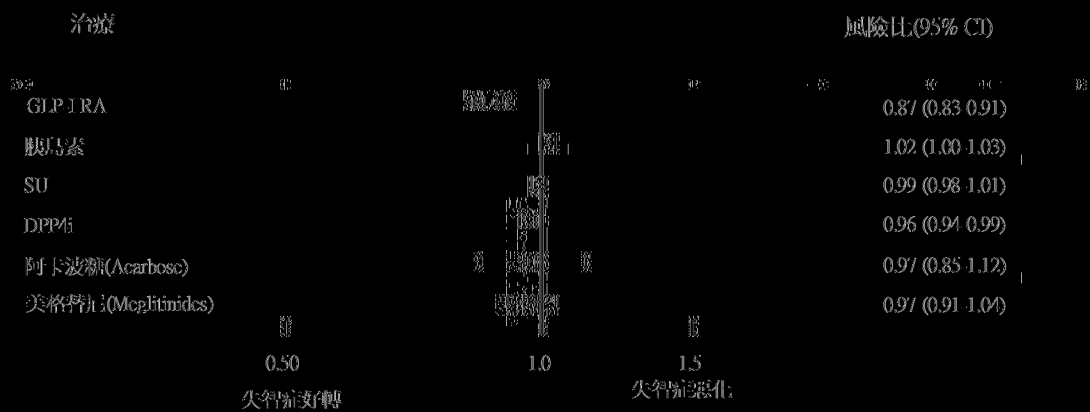
b) 丹麥群組



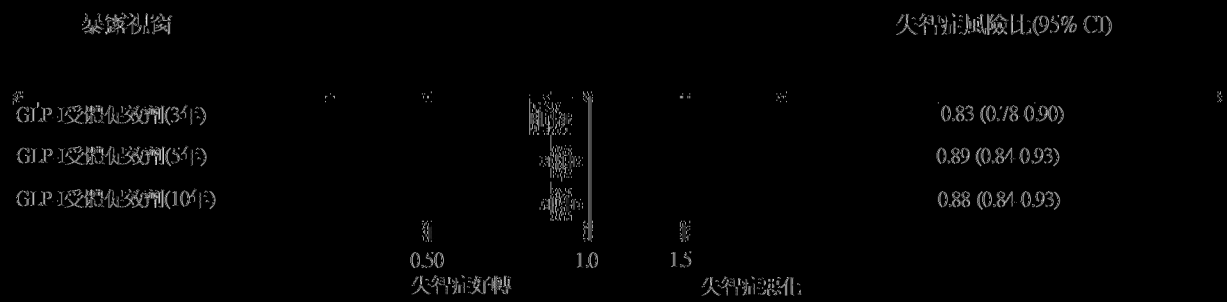
【圖4】



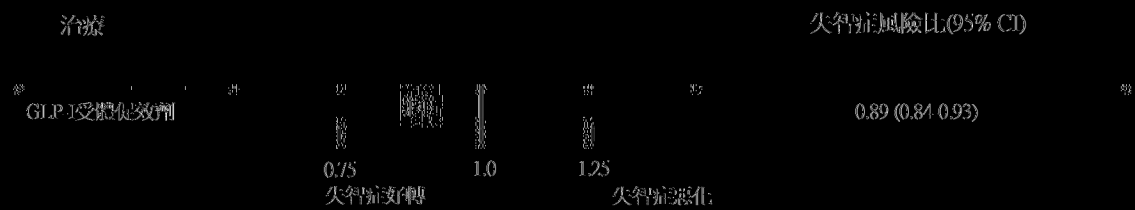
(圖5A)



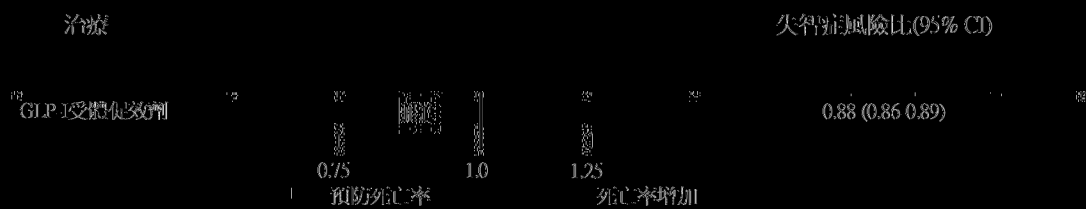
(圖5B)



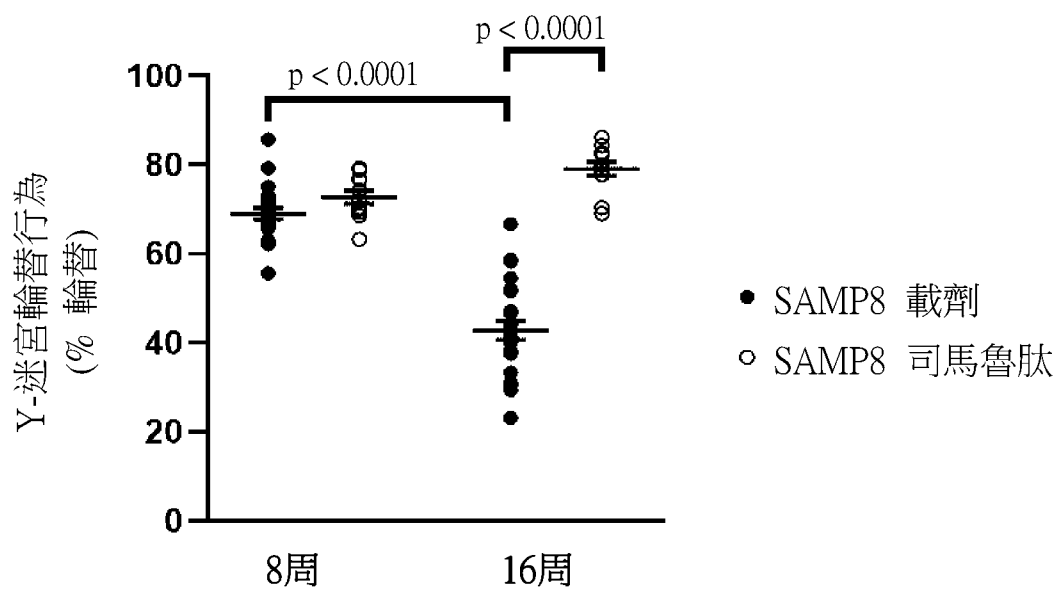
|(同)6A|



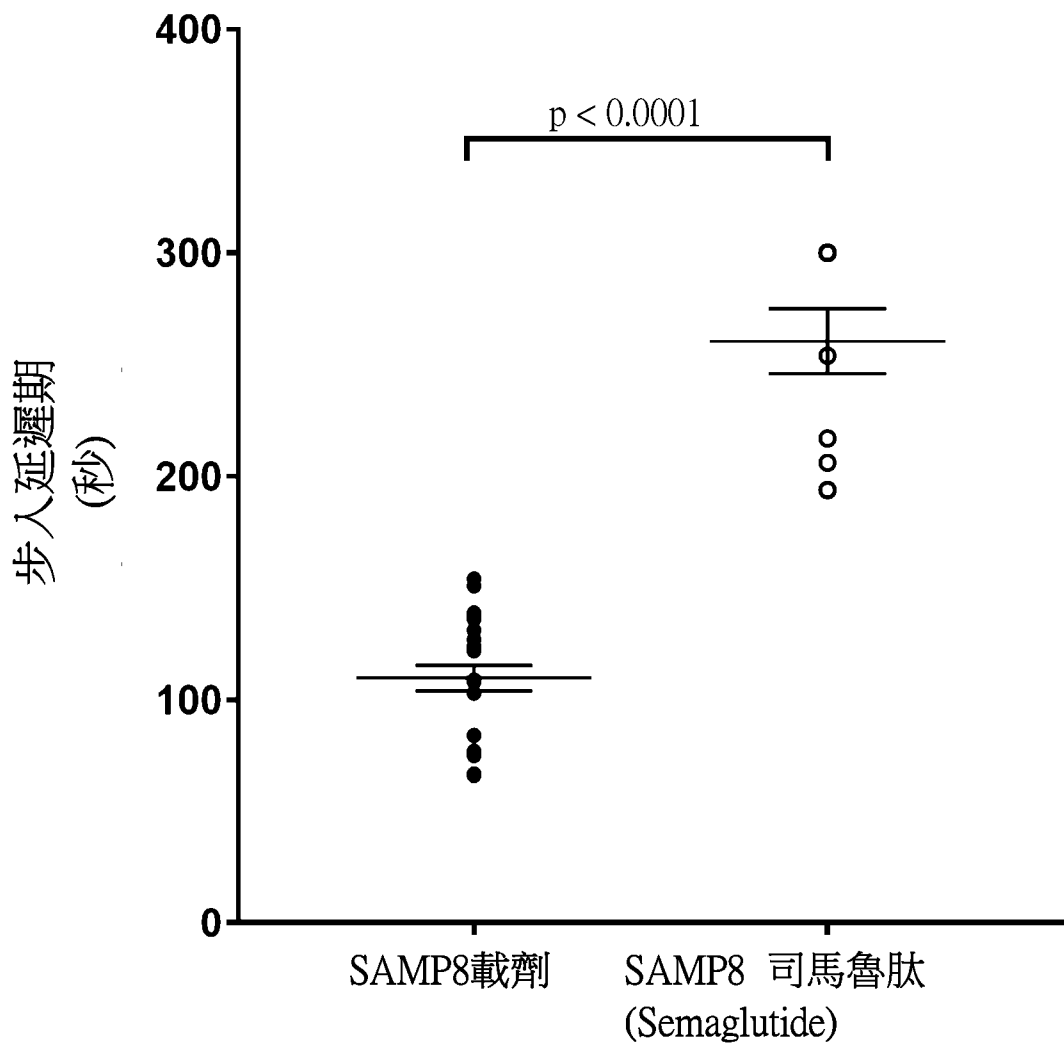
|(同)6B|



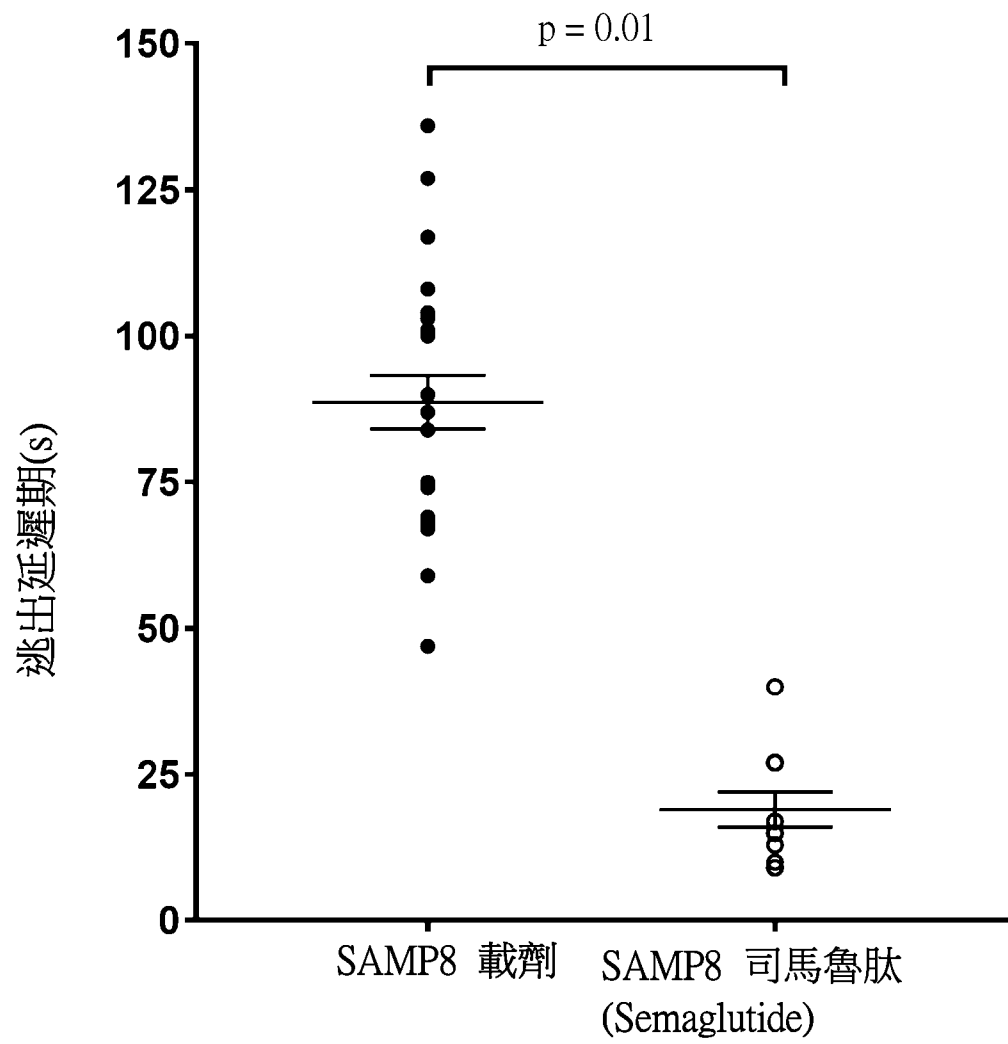
|(同)6C|



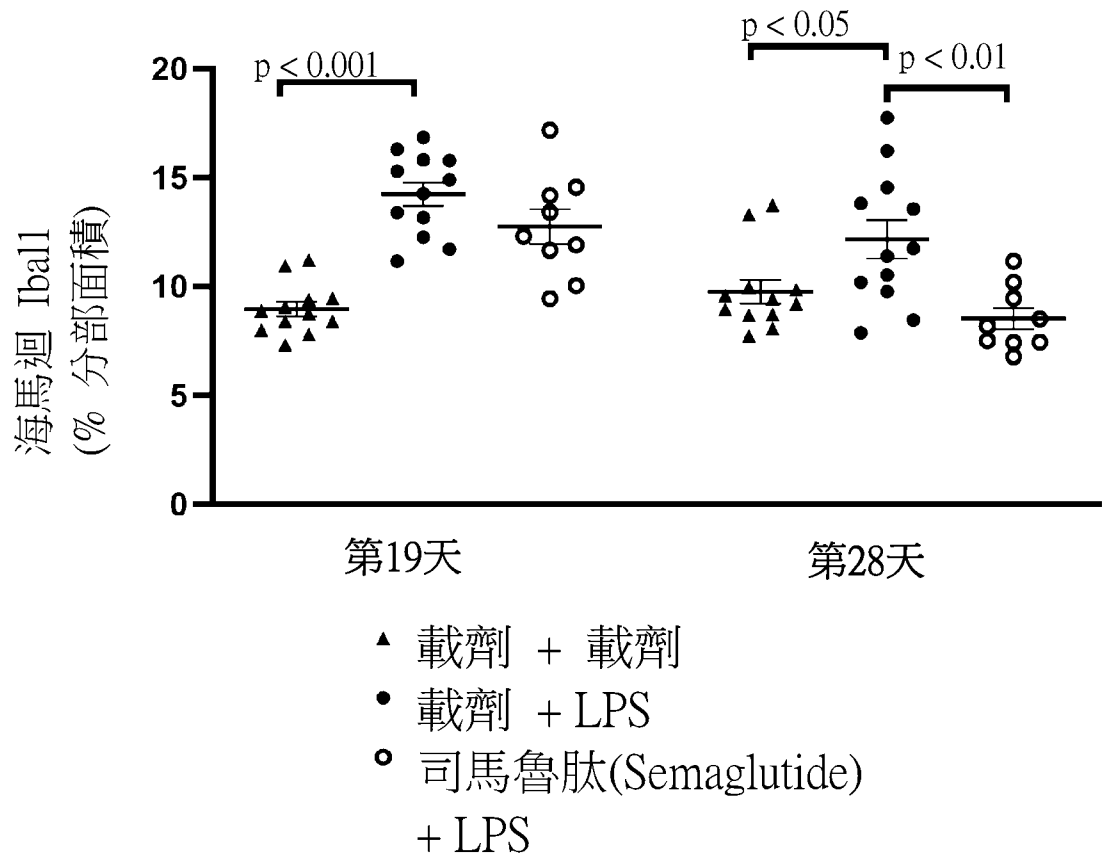
【圖7】



【圖8】



【圖9】



【圖10】