



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201919624 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107130051

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 29 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4545(2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/06

美國

62/554,726

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：奧羅拉 希娜 AURORA, SHEENA (US)；強森 柯克 威利斯 JOHNSON, KIRK WILLIS (US)；克吉 約翰 亨利 KREGG, JOHN HENRY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

用於治療偏頭痛之拉米迪坦(LASMIDITAN)與 CGRP 拮抗劑之組合療法

COMBINATION THERAPY OF LASMIDITAN AND A CGRP ANTAGONIST FOR USE IN THE TREATMENT OF MIGRAINE

(57)摘要

本發明係關於拉米迪坦(lasmiditan)及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合，例如拉米迪坦及伽奈珠單抗(galcanezumab)之組合，且關於使用該等組合治療偏頭痛、特別是單獨拉米迪坦或 CGRP 拮抗劑療法無法適當控制之偏頭痛的方法，且更特定言之，關於治療抗療法偏頭痛，該抗療法偏頭痛在本文中定義為難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療的偏頭痛。

The present invention relates to combinations of lasmiditan and a calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist, for example the combination of lasmiditan and galcanezumab, and to methods of using the combinations for treatment of migraine, particularly migraine inadequately controlled by lasmiditan or a CGRP antagonist therapy alone, and more particularly, to treat therapy resistant migraine which is defined herein as migraine refractory to two or more prior monotherapy and/or dual therapy treatment regimens.

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療偏頭痛之拉米迪坦(LASMIDITAN)與CGRP拮抗劑之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY OF LASMIDITAN AND A CGRP
ANTAGONIST FOR USE IN THE TREATMENT OF MIGRAINE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於拉米迪坦(lasmiditan)及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合，例如伽奈珠單抗(galcanezumab)及拉米迪坦之組合，且關於使用該等組合治療偏頭痛、特別是單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制之偏頭痛的方法，且更特定言之，關於治療抗療法偏頭痛，該抗療法偏頭痛在本文中定義為難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療的偏頭痛。

【先前技術】

【0002】 全世界包括偏頭痛之原發性頭痛病症為最常見疾病及失能之主要原因之一。全世界偏頭痛影響超過14%的成人。偏頭痛之可獲得的治療選項具有不令人滿意的功效、耐受性及患者順適性之比率。在疾病研究之2013全球負擔(2013 Global Burden of Disease Study)中，偏頭痛占失能成歸因於神經病症之失能的所有年的超過一半(New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders, N. M. Schuster & A. M. Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016) 12, 635-650)。偏頭痛特徵通常在於1-3天重度頭痛之發作，與噁心、嘔吐、畏光及畏聲(無

之偏頭痛)相關，且在三分之一患者中，其特徵在於神經先兆症狀(有先兆之偏頭痛) (Goadsby, P.J.等人, New England Journal of Medicine 2002 ; 346: 257-270)。

【0003】 拉米迪坦，2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺(化合物I) 為選擇性的且為5-HT-1F受體激動劑，其正在發展以治療偏頭痛(參見例如Lasimiditan for the Treatment of Migraine, Capi, M.等人, Expert Opinion Investigational Drugs, (2017), 第26卷, 第2期, 227-234)。

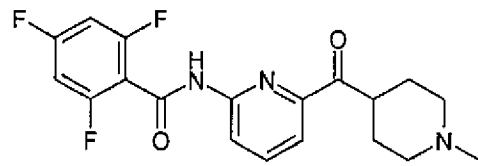
【0004】 降血鈣素基因相關肽(CGRP)為37-胺基酸肽，其主要發現於由背根及三叉神經節以及中樞神經系統產生之C及Ad感覺纖維中。CGRP為疼痛信號傳導神經肽及有效血管擴張劑，其自三叉神經感覺傳入及脊椎三叉神經細胞核釋放。CGRP在頭痛及偏頭痛中之作用已建立在此項技術中，且多個臨床研究當前評估抗CGRP抗體用於治療頭痛及偏頭痛之用途(參見例如 Dodick 等人 Lancet Neurology ; 13(9): 885-892 (2014))。

【0005】 本發明係關於拉米迪坦及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合，例如拉米迪坦及伽奈珠單抗之組合，且係關於將該等組合用於治療偏頭痛之方法。更特定言之，本發明係關於拉米迪坦及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合用於治療單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制之偏頭痛的用途。更特定言之，本發明係關於拉米迪坦及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合用於治療抗療法偏頭痛之用途，該抗療法偏頭痛在本文中定義為難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療的偏頭痛。

【0006】 因為可獲得的急性及預防性療法為低效的或不良耐受的，所以患有偏頭痛之患者之管理通常不令人滿意。急性偏頭痛發作治療已限於使用鎮痛劑、鎮痛劑與咖啡鹼、麥角胺及曲普坦(triptan)之組合。(對於該等藥劑之描述，參見例如，New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine, Diener, H.C.等人, (2015) Lancet Neurololgy, 14:1010-22)。拉米迪坦呈現一種用於藉由選擇性靶向5-HT_{1F}之急性偏頭痛療法的新穎方法。儘管許多患者將能夠藉由單獨用拉米迪坦或伽奈珠單抗治療來成功地管理偏頭痛發作，但患者之人群將未能單獨用此等藥劑中之任一種來成功地控制其偏頭痛發作。此等患者每月可有多天偏頭痛，其持續為顯著失能。此外，在本文中稱為抗療法偏頭痛患者之一些患者將未能成功地管理其偏頭痛發作且將罹患難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療之偏頭痛。如本文所定義，儘管有兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案，抗療法偏頭痛患者將為繼續忍受每月3天或更多天偏頭痛的患者。如本文所用，兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案意謂用單藥療法或雙重療法之先前不令人滿意的治療嘗試，諸如曲普坦、麥角胺、非類固醇消炎藥(NSAID)、非麻醉性鎮痛劑及咖啡鹼，單獨或以組合的兩種該等藥劑。抗療法患者仍未獲得實質性無復發偏頭痛，因此代表關鍵的未滿足的需求。此等抗療法偏頭痛患者不能自多種先前治療方案中獲得充分緩解，其證實其疾病特別難以治療，且在此人群中之功效表示出人意料且優良的結果。

【0007】 如本發明之組合中使用之拉米迪坦(COL 144，LY 573144，CAS註冊號439239-90-4)可在化學上描述為2,4,6-三氟-N-[6-(1-

甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺且可在結構上表示為化合物I：



(I)

【0008】 如本文所用，化合物I包括其醫藥學上可接受之鹽，包括但不限於2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺單鹽酸鹽及2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽。製備拉米迪坦及鹽及某些配製物及其劑型之方法為熟習此項技術者已知，且描述於WO 03/084949及WO 2011/123654中。

【0009】 如本發明之組合中使用之伽奈珠單抗(LY 2951742，CAS 註冊號1578199-75-3)可描述為靶向降血鈣素基因相關肽(CGRP)之單株抗體。伽奈珠單抗單藥療法針對偏頭痛及叢集性頭痛發展(參見例如，New players in the preventive treatment of migraine, Mitsikostas, Dimos D. ; Rapoport, Alan M., BMC Medicine (2015), 13, 279/1-279/7, 及 Translational pharmacodynamics of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody LY2951742 in a capsaicin-induced dermal blood flow model, Vermeersch, S., 等人 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2015), 354(3), 350-357)。製備伽奈珠單抗之方法為熟習此項技術者已知且描述於WO 2011/156324中。適用於本發明之組合且熟習此項技術者已知之其他CGRP拮抗劑包括普瑞珠單抗(eptinesumab) (ALD403)、費奈珠單抗(fremanezumab) (TEV-48125)、厄瑞努單抗(erenumab) (AMG334)、烏魯珠單抗(ubrogepant) (MK-1602)、MK-8031、奧賽格潘(olcegepant)或瑞米格潘(rimegepant) (BHV-3000；

BMS-927711) (參見例如, New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders, N. M. Schuster & A. M. Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016) 12, 635-650)。適用於本發明之組合且熟習此項技術者已知之CGRP拮抗劑包括靶向CGRP本身或其受體的小分子拮抗劑及單株抗體拮抗劑。熟習此項技術者已知製備其他CGRP拮抗劑之方法。

【0010】 需要有更多且不同的療法，其可證明在治療偏頭痛方面有效，尤其在治療單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制的偏頭痛方面有效，且亦非常需要治療抗療法偏頭痛，該抗療法偏頭痛在本文中定義為難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療的偏頭痛。

【發明內容】

【0011】 本文提供將拉米迪坦及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合，例如拉米迪坦及伽奈珠單抗之組合用於治療偏頭痛及抗療法偏頭痛之新穎方法。咸信，藉由對CGRP途徑與拉米迪坦之互補作用組合的組合作用，用於治療偏頭痛之拉米迪坦及伽奈珠單抗之組合將優於單獨的單藥療法，以減少谷氨酸信號傳遞。咸信此等藥理學特性之組合將導致在罹患抗療法偏頭痛之患者中治療偏頭痛的優良功效。

【0012】 因此，本發明提供與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑(例如伽奈珠單抗)同時、分開或依序組合用於治療患者之偏頭痛、尤其用於治療單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制的偏頭痛及用於治療抗療法偏頭痛的拉米迪坦。更特定言之，所治療偏頭痛患者一種罹患單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制的偏頭痛之患者。更特定言

之，所治療偏頭痛患者為罹患抗療法偏頭痛之患者，該等抗療法偏頭痛在本文中定義為難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療的偏頭痛。

【0013】 拉米迪坦及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合，例如拉米迪坦及伽奈珠單抗之組合及將該等組合用於治療偏頭痛、特定言之單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制的偏頭痛、且更特定言之用於治療抗療法偏頭痛之方法採用拉米迪坦及伽奈珠單抗之某些劑量及給藥方案，其描述於下文。

【0014】 本發明係關於包含一定量之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑的醫藥組合物之組合用途，其中對於經口投與，該組合物包含每劑50-400 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽，且對於經頰、舌下、經鼻/鼻內、經皮、皮下、可注射、靜脈內或肌肉內投與，該組合物包含每劑高達200 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽，進一步其中該組合物每天投與一次、兩次或三次。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中該組合物經口投與，且拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之量為每劑50 mg至400 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦之量為每劑50 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦之量為每劑100 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦之量為每劑200 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦之量為每劑400 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中該組合物經頰、舌下、經鼻/鼻內、經皮、皮下、可注射、靜脈內或肌肉內投與，且所投與的拉米迪坦或其醫藥學上可接受

之鹽之量為每劑高達200 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中所投與的拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之量為每劑20 mg至200 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中所投與的拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之量為每劑20至60 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中所投與的拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之量為每劑20至30 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中投與為靜脈內投與，且所投與的拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之量為每劑高達200 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之投與為經約20分鐘之時段靜脈內投與。

【0015】 本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中組合物包含拉米迪坦之半琥珀酸鹽。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中組合物包含拉米迪坦之半琥珀酸鹽，且所投與之量為每劑50 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中組合物包含拉米迪坦之半琥珀酸鹽，且所投與之量為每劑100 mg。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中組合物包含拉米迪坦之半琥珀酸鹽，且所投與之量為每劑200 mg。

【0016】 本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每天投與一次。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每天投與兩次。本發明係關於拉米迪坦之醫藥組合物之組合用途，其中拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每天投與三次。

【0017】 本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，

該方法包含向患者經口投與每劑50-400 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經口投與每劑50-400 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑，其中該組合物每天投與一次、兩次或三次。

【0018】 本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經口投與每劑50 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經口投與每劑50 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑，其中該組合物每天投與一次一次或兩次。

【0019】 本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經口投與每劑100 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經口投與每劑100 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑，其中該組合物每天投與一次一次或兩次。

【0020】 本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經口投與每劑200 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經口投與每劑200 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑，其中該組合物每天投與一次一次或兩次。

【0021】 本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經頰、舌下、經鼻/鼻內、經皮、皮下、可注射、靜脈內或肌肉內投與每劑50-400 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0022】 本發明係關於一種用於治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者經頰、舌下、經鼻/鼻內、經皮、皮下、可注射、靜脈內或肌肉內投與每劑50-400 mg之拉米迪坦或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑，其中該組合物每天投與一次、兩次或三次。

【0023】 本發明係關於一種用於組合治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與120 mg之劑量之伽奈珠單抗。本發明係關於一種用於組合治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與240 mg之劑量之伽奈珠單抗。本發明係關於一種用於組合治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與300 mg之劑量之伽奈珠單抗。本發明係關於一種用於組合治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與360 mg之劑量之伽奈珠單抗。較佳地，伽奈珠單抗之劑量以每週、每半月、每月或每季時間間隔投與。更佳地，伽奈珠單抗每月投與。本發明係關於一種用於組合治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與240 mg之初始載入劑量(*loading dose*)之伽奈珠單抗繼之以每月120 mg之維持劑量之伽奈珠單抗。本發明係關於一種治療患者之間歇性偏頭痛的組合方法，該組合方法包含投與120 mg之每月皮下劑量之伽奈珠單抗。如本文所用，投與伽奈珠單抗之組合治療藉由上文提供的方案。

【0024】 本發明之另一態樣係關於拉米迪坦與伽奈珠單抗組合作為藥劑、且尤其適用於治療人類之偏頭痛的藥劑之用途。

【0025】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法。

【0026】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法。

【0027】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合治療單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制的患者之偏頭痛的方法。

【0028】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療不充分地單獨受拉米迪坦或伽奈珠單抗療法控制的患者之偏頭痛的方法。

【0029】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合治療罹患抗療法偏頭痛的患者之偏頭痛的方法，其中患者之偏頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【0030】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療罹患抗療法偏頭痛的患者之偏頭痛的方法，其中患者之偏頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【0031】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗

係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【0032】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【0033】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【0034】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【0035】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【0036】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【0037】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈

珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以50 mg之劑量投與。

【0038】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以100 mg之劑量投與。

【0039】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之偏頭痛的方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以200 mg之劑量投與。

【0040】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛。

【0041】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛。

【0042】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，該頭痛單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制。

【0043】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，該頭痛不充分地單獨受拉米迪坦或伽奈珠單抗療法控制。

【0044】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合治療罹患抗療法頭痛的患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中患者之頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【0045】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療罹患抗療法頭痛的患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中患者之頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【0046】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月240 mg之初始載入劑量繼之以120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【0047】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投

與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【0048】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【0049】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【0050】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【0051】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【0052】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：

法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以50 mg之劑量投與。

【0053】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以100 mg之劑量投與。

【0054】 在另一實施例中，本發明提供一種將拉米迪坦用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合治療患者之選自由以下組成之群之頭痛的方法：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以200 mg之劑量投與。

【0055】 在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛之方法，該方法包含向需要該種治療之患者同時、分開或依序投與有效量之拉米迪坦以及有效量之降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑。

【0056】 在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛之方法，該方法包含向需要該種治療之患者同時、分開或依序投與有效量之拉米迪坦以及有效量之伽奈珠單抗。

【0057】 在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛之方法，該方法包含向需要該種治療之患者同時、分開或依序投與有效量之拉米迪坦以及有效量之降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑，其中患者之偏頭痛單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制。

【0058】 在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛之方法，該方法包含向需要該種治療之患者同時、分開或依序投與有效量之拉米迪坦以及有效量之伽奈珠單抗，其中患者之偏頭痛不充分地單獨受拉米迪坦或伽奈珠單抗療法控制。

【0059】 在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛之方法，該方法包含向需要該種治療之患者同時、分開或依序投與有效量之拉米迪坦以及有效量之降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑，其中患者罹患抗療法偏頭痛，其中患者之偏頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【0060】 在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛之方法，該方法包含向需要該種治療之患者同時、分開或依序投與有效量之拉米迪坦以及有效量之伽奈珠單抗，其中患者罹患抗療法偏頭痛，其中患者之偏頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。如下文所描述，前述治療方法表示「以上實施例中之一者」。

【0061】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【0062】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【0063】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【0064】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【0065】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【0066】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【0067】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以50 mg之劑量投與。

【0068】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以100 mg之劑量投與。

【0069】 在另一實施例中，本發明提供一種以上實施例中之任一者之方法，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以200 mg之劑量投與。

【0070】 偏頭痛之先前治療可能使大量患者無充分治療。舉例而言，由於次佳功效或耐受性問題，高達40%之偏頭痛發作、約30%之患者未能對特定曲普坦有反應(參見Dodick DW. Headache. 2005；45:156-162,及Tepper DE. Headache. 2013(53)577-578)。由於其血管收縮作用，此等藥品可對具有心血管風險因素及疾病之患者具有禁忌、警告及注意事

項(參見 Alwhaibi M, 等人 Pain Res Treat. 2016 ; 2016:8538101, 及 Gilmore B, Michael M. Am Fam Physician. 2011(83)271-280)。另外，先前療法通常受偏頭痛過度使用性頭痛之發病限制，其中患者可能受治療之數目限制，其可用於時間之特定窗口以避免偏頭痛過度使用性頭痛之發病(參見例如 Diener, H.C. 等人, Chronic Headache Due to Overuse of Analgesics and Anti-Migraine Agents. Dtsch Arztebl Int 2018 ; 115: 365-70)。因此，針對先前單藥療法或雙重療法偏頭痛治療，大部分患者回應於治療可能未能實現頭痛緩解及/或免於疼痛。此外，在本文中稱為抗療法偏頭痛患者之一些患者將未能成功地管理其偏頭痛發作且將罹患難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療之偏頭痛。如本文所定義，儘管有兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案，抗療法偏頭痛患者將為繼續忍受每月3天或更多天偏頭痛的患者。如本文所用，兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案意謂使用單藥療法或雙重療法的先前不令人滿意的治療嘗試，諸如曲普坦、麥角胺、非類固醇消炎藥(NSAID)、非麻醉性鎮痛劑、降壓藥、抗驚厥劑、抗抑鬱劑、血清素拮抗劑、金黴素毒素(onabotulinum toxin)及咖啡鹼，單獨或以組合的兩種該等藥劑。此外，患者之人群將未能成功地單獨使用伽奈珠單抗或拉米迪坦管理其偏頭痛發作。

【0071】 此等不充分地受控制的偏頭痛患者可有每月多天偏頭痛，其持續顯著失能。不令人滿意的治療嘗試為在療法之完整療程之後患者結束的嘗試，其症狀無法緩解至避免失能的程度。偏頭痛之失能量度已為熟習此項技術者所熟知，諸如偏頭痛失能評估，其中總評分 ≥ 11 可表示中度至重度頭痛相關之失能。在本發明之實施例中，熟習此項技術者已知之量

度的10或更小之偏頭痛失能評估或等效評估表示避免失能。較佳地，本發明之組合方法提供偏頭痛失能之緩解，以此方式患者報導對10或更小之偏頭痛失能評估的總評分。較佳地，在本發明之實施例中，熟習此項技術者已知之量度的偏頭痛失能評估或等效評估將展示無臨床上失能。

【0072】 較佳地，本發明之組合方法提供偏頭痛失能之緩解，以此方式在投與拉米迪坦後，偏頭痛患者無明顯臨床失能，其中患者不報導完全失能或需要臥床休息或日常活動之顯著干擾。更佳地，本發明之組合方法提供偏頭痛失能之緩解，以此方式在投與拉米迪坦後，偏頭痛患者無輕度干擾。更佳地，本發明之組合方法提供偏頭痛失能之緩解，以此方式在投與拉米迪坦後，偏頭痛患者並非完全失能。較佳地，藉由本文中所提供之組合方法治療之患者避免偏頭痛過度使用性頭痛之發病。

【0073】 症狀緩解，諸如頭痛疼痛緩解或患者最煩惱的症狀之緩解，可例如定義為根據本文中所提供之臨床研究方案的功效。較佳地，本發明之組合方法提供頭痛疼痛之緩解及/或患者最煩惱的症狀之緩解。如本文中所用之頭痛疼痛緩解由給藥後2小時自基線處的中度或重度降低至輕度或無的疼痛嚴重程度、或基線處的輕度降低至無的疼痛嚴重程度來評估。如本文所用之無頭痛疼痛為疼痛嚴重程度在所指示評估時間自基線處的輕度、中度或重度降低至無。最煩惱的症狀(MBS)由參與者在給藥前偏頭痛發作之發病時自噁心、畏聲及畏光的相關症狀中鑑定。如本文所用之大多數煩惱的無症狀指代在給藥後2小時無其偏頭痛相關之MBS的患者報告結果，MBS定義為存在之相關症狀且在給藥前鑑定為MBS。

【0074】 如本文所用，難治性偏頭痛包括但不限於難治性慢性偏頭痛及/或難治性間歇性偏頭痛。熟習此項技術者已知難治性偏頭痛患者之

辨識之方式。舉例而言，難治性慢性偏頭痛由熟習此項技術者辨識，如在針對由歐洲頭痛聯盟(the European Headache Federation，EHF)提供之此病況所提出的標準中所說明(參見國際頭痛協會之頭痛分類委員會(Headache Classification Committee of the International Headache Society，IHS)、頭痛病症之國際分類(The International Classification of Headache Disorders)，第3版)。EHF建議難治性慢性偏頭痛定義為無患者之藥品過度使用之ICHD-3 β 慢性偏頭痛，該等患者對用以充分劑量之至少三種預防性藥品治療，各藥品試驗至少3個月未能反應。所提出之標準可以簡要描述如下：A. ICHD-3 β 慢性偏頭痛，不過度使用藥品；B.各自使用至少3個月的充分劑量之預防性偏頭痛藥品；C.使用至少三種選自以下類別之藥物進行預防性藥品之禁忌或無效果： β 阻斷劑(普萘洛爾(Propranolol)高達每天240 mg，美托洛爾(Metoprolol)高達每天200 mg，阿替洛爾(Atenolol)高達每天100 mg，比索洛爾(Bisoprolol)高達每天10 mg)，抗驚厥劑(丙戊酸鹽高達每天1.5 g，托吡酯(Topiramate)高達每天200 mg)、三環化合物(阿曲坦鹼(Amytriptyline)高達每天150 mg)或其他(根據PREEMPT方案，氟桂利嗪(Flunarizine)高達每天10 mg，坎地沙坦(Candesartan)高達每天16 mg，阿紮那韋(OnabotulinumtoxinA) 155-195 U)及D.若有的話，多學科小組對精神病或其他共患病之充分治療。

【實施方式】

【0075】 咸信本發明之組合治療方法提供經改善之偏頭痛治療，包括在不充分地單獨受拉米迪坦或伽奈珠單抗療法控制的患者及/或罹患抗療法偏頭痛之患者中，其中患者之偏頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療，且進一步提供藥理學益處之特別有

利組合，包含快速(在投與拉米迪坦後特定言之在兩小時內、較佳在一小時內、且更佳在30分鐘內)、安全且有效減少及/或消除頭痛疼痛，且同時提供臨床上可耐受程度之不良作用，諸如眩暈、感覺異常及嗜睡。本發明之組合治療方法可部分地藉由用較低劑量之拉米迪坦，例如100 mg或50 mg使偏頭痛患者充分治療其偏頭痛發作、且更佳用每天的單次劑量如此做由此避免需要每天的第二劑量而提供此等益處。在此方面，本發明之組合治療方法提供具有明顯減少且/或更佳具有無明顯偏頭痛症狀及失能之偏頭痛患者。在另一方面，本發明之組合治療方法提供具有明顯減少且更佳具有無明顯偏頭痛症狀及失能一段持久時間段(例如在投與拉米迪坦後24小時、或較佳在投與拉米迪坦後48小時)之偏頭痛患者。

【0076】 如本文所用，「組合療法」或「以組合」包括投與拉米迪坦及CGRP拮抗劑作為意欲由此等治療劑之共同作用提供有益作用的特定治療方案之一部分。組合之有益作用包括但不限於由治療劑組合產生之藥物動力學及/或藥效動力學共同作用。以組合投與此等治療劑通常經所定義之時間段(視所選組合而定，通常為幾分鐘、幾小時、幾天或幾週)進行。組合療法意欲涵蓋以依序方式投與所指示治療劑，即，其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑。投與可例如藉由向個體投與具有各治療劑之固定比率之單一經口劑型或以各治療劑之多個、單一經口劑型或藉由投與拉米迪坦之經口劑型及伽奈珠單抗之可注射劑型來完成。依序或實質上同時投與各治療劑可藉由任何適當途徑實現，包括但不限於經口途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑，及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。舉例而言，所選組合中之第一治療劑可藉由肌肉內或靜脈內注射投與，而組合中之其他治療劑

可經口投與。可替代地，例如適用時，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。投與治療劑之順序嚴格而言並非關鍵的。

【0077】如本文所用，「一天一次」意謂拉米迪坦在24小時時段內投與一次，或在一日曆日內投與一次。如本文所用，「一天一次」意謂拉米迪坦在24小時時段內投與一次，或在一日曆日內投與一次以預防或治療偏頭痛發作。如本文所用，「一天一次」意謂拉米迪坦在24小時時段內投與一次，或在一日曆日內投與一次以治療偏頭痛發作，且該治療可連續進行兩天或更多天。

【0078】如本文所用，「每月」意謂伽奈珠單抗在30天時段內投與一次，或在一日曆月內投與一次。如本文所用，「每月」意謂伽奈珠單抗在30天時段內投與一次，或在一日曆月內投與一次，且在此時段內投與之時序可變化。較佳如本文所用，「每月」意謂伽奈珠單抗在30天時段內投與一次，或在一日曆月內投與一次，且在各月同一日曆天或附近投與以提供投與之常規時間間隔。

【0079】如本文所描述，拉米迪坦與CGRP拮抗劑(諸如伽奈珠單抗)組合投與以中止偏頭痛。在一個實施例中，為緩解急性偏頭痛投與拉米迪坦及CGRP拮抗劑兩者。在另一實施例中，為預防投與諸如伽奈珠單抗之CGRP拮抗劑且為緩解急性偏頭痛之突發性疼痛投與拉米迪坦。本發明亦提供一種治療與升高程度之CGRP相關之病況、較佳為頭痛及/或偏頭痛的方法，該方法包含向有需要患者投與治療有效量之拉米迪坦及CGRP拮抗劑(諸如本發明之伽奈珠單抗)之組合。本發明之一些實施例提供治療偏頭痛、間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛及/或間歇性叢集性頭痛之方法，該方法包含向有需要患者投與治療有效量之拉米迪坦及CGRP

拮抗劑(諸如伽奈珠單抗)之組合。

【0080】 在可藉由本發明之組合治療之病症(諸如偏頭痛、間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛及/或間歇性叢集性頭痛)藉由所建立及接受分類已知的彼等情況下，其分類可為見於各種來源。舉例而言，目前，精神病症診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)之第四版(DSM-IV™)(1994, 美國精神病協會(American Psychiatric Association), Washington, D.C.)提供用於鑑別多種本文中所描述之病症的診斷工具。此外，疾病之國際分類(International Classification of Diseases)第十修訂版(ICD-10)提供多種本文中所描述之病症的分類。熟習此項技術者將認識到存在關於本文中所描述之病症之替代性命名法、疾病分類及分類系統，包括如DSM-IV及ICD-10中所描述之彼等，且術語及分類系統隨醫藥科學發展而演進。偏頭痛患者可進一步診斷患有有或無先兆(1.1及1.2)之偏頭痛，如頭痛病症之國際頭痛協會(IHS)國際分類第3版(ICH3) β版(頭痛病症之國際分類，第3版(β版)，Cephalalgia 2013；33: 629-808)所定義。

【0081】 術語「醫藥」或「醫藥學上可接受」當在本文中用作形容詞時，意謂對接受者實質上無毒且實質上無害。藉由「醫藥組合物」，其進一步意謂載劑、溶劑、賦形劑及鹽必須與組合物(例如本發明之化合物)之活性成分相容。一般熟習此項技術者應理解，術語「醫藥調配物」及「醫藥組合物」通常可互換，且其出於本申請案之目的如此使用。

【0082】 另外，本發明之化合物，例如化合物之鹽可以水合或未水合(無水)形式存在。水合物之非限制性實例包括單水合物、二水合物等。當本發明之化合物為胺時，其性質上為鹼性的且因此與多種無機酸及有機

酸中之任一者反應以形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。術語「酸加成鹽」指代藉由使化合物與無機酸或有機酸反應製備之化合物之鹽。本發明之化合物用各種有機酸及無機酸形成醫藥學上可接受之酸加成鹽且包括通常用於醫藥化學的生理學上可接受之鹽。該等鹽亦為本發明之實施例。「醫藥學上可接受之(酸)加成鹽」由如此項技術中所熟知的醫藥學上可接受之酸形成。該等鹽包括 Berge, S.M, Bighley, L.D., 及 Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977) 中例示的醫藥學上可接受之鹽，其已為熟習此項技術者所熟知。

【0083】術語「有效量」意謂能夠活化5-HT-1F受體之拉米迪坦之量或能夠抑制CGRP作用之CGRP拮抗劑之量。在一較佳實施例中，「有效量」意謂能夠在用拉米迪坦治療頭痛後2小時使患者無疼痛之拉米迪坦之量及CGRP拮抗劑之量。

【0084】如本文所用，術語「治療(treating/treatment)」意謂治癒患者或個體之已經存在的疾病狀態或病況，例如偏頭痛或頭痛。治療亦可包括抑制，即遏制疾病狀態或病況之進一步發展，且緩解或減輕，即使疾病狀態或病況(例如偏頭痛)消退。如本文所用，術語「預防(preventing/prevention)」意謂完全或幾乎完全終止自患者或個體中出現之疾病狀態或病況，尤其當患者或個體易患該等疾病狀態或病況(例如偏頭痛)或處於感染疾病狀態或病況風險下時。

【0085】在整個說明中，當將組合物描述為具有、包含或包括特定組分時，預期組合物亦基本上由所述組分組成或由所述組分組成。類似地，當將方法或過程描述為具有、包括或包含特定製程步驟時，製程亦基本上由所述處理步驟組成或由所述處理步驟組成。此外，應瞭解，步驟次

序或用於執行某些動作之次序並不重要，只要本發明保持可操作即可。此外，可同時進行兩個或更多個步驟或動作。

【0086】 製備調配物之熟習此項技術者可易於視所選化合物之特定特徵、待治療之病症或病況、病症或病況之階段及其他相關情況而選擇適當形式及投藥模式(參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen,編者, 第22版, Pharmaceutical Press, 2012)。特定言之，本組合之組分可在適當時相同調配物中合併，或者其可單獨配製。

【0087】 在單獨調配物中，拉米迪坦通常與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或密封於可呈膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之該種載劑內。適當地單獨配製CGRP拮抗劑。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，配製物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含劑、藥囊、扁膠劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、凝膠、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑。適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。可配製本發明之化合物以在藉由採用此項技術中已知之程序向患者投與之後提供活性成分之快速、持久或延遲釋放。

【0088】

實例臨床研究

【0089】 以下臨床研究設計進一步說明本發明，但不應視為以任何方式限制本發明之範疇。以下提供拉米迪坦與伽奈珠單抗組合在治療偏頭痛中之研究之實例。熟習此項技術者應理解，類似研究可對已無法單獨用拉米迪坦或伽奈珠單抗成功地管理其偏頭痛發作的患者進行。熟習此項技術者應理解，類似研究可對在本文中稱為抗療法偏頭痛患者的患者進行，該等患者具有難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療之偏頭痛發作。熟習此項技術者可對罹患選自由以下組成之群之頭痛的患者進行類似研究：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，包括患有抗療法頭痛之患者。使用本文中所描述之方法及此項技術中已知之方法，熟習此項技術者可易於鑑別已無法單獨用拉米迪坦或伽奈珠單抗成功地管理其偏頭痛發作的患者及/或抗療法偏頭痛患者，其具有難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療之偏頭痛發作，其中如此鑑別之該等患者可為臨床研究之個體，諸如本文中所描述之彼等。

【0090】 進行該等臨床試驗之方法為熟習此項技術者已知，且藉由引用本文中所提供之公開的拉米迪坦及伽奈珠單抗臨床研究舉例說明。評估偏頭痛治療之方法包括患者報告結果(Patient Reported Outcomes, PRO)，諸如生活品質(Quality of Life, QOL)量度，包括例如：偏頭痛特定生活品質(Migraine-Specific Quality of Life)，2.1版(MSQ v2.1)、頭痛影響測試-6 (Headache Impact Test-6, HIT-6)、偏頭痛失能評估等級(Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS)、偏頭痛特定生活品質問卷(Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, MSQoL)。另外，ePRO日常日記可用於記錄頭痛及其他偏頭痛症狀。基於日記資料，

使用自動算法，天可分類為偏頭痛天(Migraine Headache Days, MHD) (包括可能的MHD)。可能的偏頭痛定義為有或無先兆且持續 ≥ 30 分鐘但缺少ICHD-3 β 標準中之偏頭痛特徵中之一者的頭痛。具有急性偏頭痛藥品用途之MHD之每月數量可經由ePRO日記獲得，且 PGI-S、MSQ及 MIDAS評估在對PGI-S及MSQ之每月訪問時在研究點且在使用平板裝置之情況下在MIDAS之第3個月及第6個月進行。根據治療階段期間每月偏頭痛天數(MHD)相對於基線之總體平均變化，基於ePRO或其他相關臨床資料，可配製研究設計以比較各組合投藥方案與安慰劑、或單獨的伽奈珠單抗治療、或單獨的拉米迪坦治療相比之功效。其他可能的結果量度可為在雙盲治療階段期間在每月MHD中具有自基線減少之患者之平均比例、在偏頭痛特定生活品質問卷2.1版(MSQ v2.1)之作用功能限制性(R-FR)域評分中自基線之平均變化、在嚴重程度之患者整體效果(PGI-S)等級(所選月之平均值)中自基線之平均變化及/或偏頭痛失能評估(MIDAS)總評分之結果量度。此等及其他偏頭痛治療評估已為熟習此項技術者所熟知。

【0091】

藉由靜脈內投與在諸如伽奈珠單抗之CGRP拮抗劑存在及不存在下用拉米迪坦急性偏頭痛治療

【0092】 為展示拉米迪坦及伽奈珠單抗之組合之功效，以下研究如以下所寫進行一次及一次，其中已向評估下之患者投與240 mg之初始載入劑量之伽奈珠單抗繼之以每月120 mg之維持劑量之伽奈珠單抗。研究之治療組可包括50 mg、100 mg或200 mg之單位劑量之拉米迪坦以用於經口投與。

【0093】 在多中心、安慰劑對照、雙盲、分組順序、適應性治療分

配、概念驗證及劑量結果研究中，在偏頭痛發作期間在醫院治療130個患者。在小群組中將患者分配至靜脈內劑量水平之拉米迪坦或安慰劑。起始劑量為2.5 mg。根據前述群組中發現的安全性及功效向上或向下調整後續劑量。主要結果量度為定義為在給藥後2小時自基線處之中度或重度頭痛至輕度或無頭痛之改善的頭痛反應。研究經設計以探究全部劑量反應關係但並未提供檢定力以自安慰劑區分單個劑量，亦未偵測其他偏頭痛症狀之作用差異。

【0094】 以2.5至45 mg之劑量，四十二個患者接受安慰劑且88個接收拉米迪坦。在治療後在臨床上觀測到患者4小時且使用日記卡以記錄症狀及不良事件高達24小時。當劑量滿足預定功效終止規則時，結束研究。相比於安慰劑組，以10、20、30及45 mg拉米迪坦劑量組治療之患者針對2 h頭痛反應進行評估。在2 h之患者整體效果及對急救藥品之需求之缺乏亦針對劑量的統計學上顯著之線性相關性進行評估。在2.5至45 mg之靜脈內拉米迪坦劑量下，與並行伽奈珠單抗治療組合之拉米迪坦之效果針對急性偏頭痛治療進行評估。

【0095】

方法

【0096】 研究可在多處且根據赫爾辛基宣言 (Declaration of Helsinki)及國際上所接受之優良臨床實驗規範(Good Clinical Practice)之標準進行。在開始之前，其需要由相關法規機構及非依賴性倫理學委員會審批。所有個體限制於提供書面知情同意書之彼等。

【0097】

研究設計

【0098】 研究使用具有分組順序適應性治療分配的前瞻性、隨機、雙盲、安慰劑對照設計(Olesen J等人, N Engl J Med 2004; 350: 1104-10; Hall DB等人, Contemporary Clinical Trials 2005; 26: 349-63)。在小群組中將患者分配至拉米迪坦之劑量水平，其中前20個群組由6個患者(4個接受拉米迪坦且2個接受安慰劑)組成，且後續群組由5個患者(4個接受拉米迪坦且1個接受安慰劑)組成。將第一群組分配至2.5 mg劑量水平。後續群組中所用劑量視先前群組之頭痛反應(在2小時中度或重度頭痛降低至輕度或無)而定：若4個經過活性治療之患者中之2個或更少已反應，則增加劑量，且若4個經過活性治療之患者中之3個或更多已反應，則減少劑量。選擇劑量調整規則以鑑別具有與經口曲普坦類似或更佳的功效之拉米迪坦之劑量。若任何群組中之2個或更多個經過活性治療之患者經歷重度非嚴重的不良事件，則將修改此劑量遞增或減少順序，在此情況下針對與反應率無關之下一群組，將減少劑量。藥物相關之嚴重不良事件之發生將導致隨機化的自動中止，直至安全審查。拉米迪坦之最低可容許劑量為1 mg且最高為60 mg。

【0099】 向上及向下劑量調整過程在以下標準已滿足時以有效劑量之選擇終止：已在此劑量下治療至少5區組患者，且對於至少4區組患者，決策規則需要劑量減少。可替代地，若已以最多劑量治療5個連續區組之患者，其中遞增規則每次需要劑量增加，則劑量選擇過程可在不選擇有效劑量之情況下終止。

【0100】

患者篩選及選擇

【0101】 最初在偏頭痛發作之外的門診訪問中篩選患者的合格性，

且在發病4小時內經邀請回至臨床用研究藥品治療新的、中度或重度偏頭痛發作。在返回至臨床時，重新確認該研究之合格性，且使患者隨機化。若患者在18至65歲之間，且有或沒有滿足IHS診斷標準1.1及1.2.1 (2004)之先兆之情況下具有至少1年的偏頭痛史，且偏頭痛在50歲之前發病，則患者適合於該研究(國際頭痛協會頭痛分類小組委員會(Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society). 頭痛病症之國際分類(第二版). Cephalalgia 2004; 24; Suppl1:1-160)。患者必須每月經歷1與8之間之偏頭痛發作，且不使用偏頭痛預防性藥品。患者處於良好的一般健康狀況且無血管疾病或高血壓之跡象。排除具有曲普坦之先前不耐受性之患者。排除懷孕或哺乳女性，亦排除不使用高度可靠形式之避孕的育齡女性。

【0102】

研究程序

【0103】 在患者返回至臨床時，由藥劑師或其他研究員自在線隨機化系統中獲得不依賴研究人員的稀釋研究藥物之說明書，且製備用於輸注的研究藥物。調查員及藥劑師關於活性或安慰劑均不知情，且僅藥劑師知曉稀釋度。所有患者接受60 ml靜脈內輸注20分鐘。在投與研究藥物之前及之後的功效及安全性資料立刻鍵入電子資料擷取系統中，從而允許使用頭痛反應來驅動後續群組之劑量分配。

【0104】 在完成基線評估之後，靜脈內輸注拉米迪坦或安慰劑20分鐘，且針對安全性及功效監測患者至少4小時。將資料並行地鍵入在線電子資料擷取系統中。患者4小時後自臨床出院，且使用日記卡繼續記錄偏頭痛症狀及不良事件直至24小時。

【0105】

症狀評估

【0106】 評估多個不同症狀。以四分等級量測頭痛之嚴重程度，其中0 =無疼痛，1 =輕度疼痛，2 =中度疼痛，3 =重度疼痛。相關症狀(噁心、嘔吐、畏光、畏聲)記錄為存在或不存在。以四分等級記載失能，其中0 =無失能，1 =輕度失能，2 =中度失能，3 =重度疼痛。以七分等級收集患者整體效果之資料，其中1 =非常好得多，2 =好得多，3 =稍微更佳，4 =無變化，5 =稍微更糟，6 =糟得多，7 =非常糟得多。

【0107】 主要功效量度為頭痛反應，定義為在開始輸注研究藥物後2小時，頭痛嚴重程度自基線處之中度或重度降低到輕度或無頭痛(HIS Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for Controlled Trials in Migraine:第二版, Cephalalgia 2000; 20: 765-786)。二級功效量度為：在開始研究藥物輸注之後10 min、20 min、40 min、60 min、90 min、180 min及240 min之頭痛反應的比率；在開始研究藥物之後10 min、20 min、40 min、60 min、90 min、120 min、180 min及240 min無頭痛(自基線處之中度或重度頭痛降低至無頭痛疼痛)之比率；持久反應之比率，定義為基線處之中度或重度頭痛，其在開始研究藥物之後2 h變為輕度或無頭痛且其在開始研究藥物之24 h內不復發(變為中度或重度)；無持久疼痛之比率，定義為基線處之中度或重度頭痛，其在開始研究藥物之後2 h變為無頭痛且其在開始研究藥物之24 h內不復發(變為輕度、中度或重度)；存在噁心、嘔吐、畏光及畏聲，及在整個研究過程中臨床失能之程度；使用在開始研究藥物之後2與24 h之間之急救藥品之患者的比例，及在開始研究藥物之後2 h的患者整體效果。

【0108】

統計方法

【0109】 選擇用有效劑量水平治療之至少20個患者及用安慰劑治療之至少10個患者的至多160個患者的目標樣品尺寸，以提供選擇用於進一步評估之劑量範圍的適當初始資料。當使用分組順序適應性治療分配設計分配劑量時，將一或多種劑量水平與安慰劑進行比較之假設測試的統計特性為未知的。因此，正式的統計測試不用於聲明該研究為「陽性」或「陰性」，且該研究不為統計顯著性提供檢定力。此外，樣品尺寸不為統計考慮因素提供檢定力。

【0110】 在研究結束時，藉由劑量水平概述頭痛反應率。Mantel-Haenszel測試用於測試劑量-反應關係。Fisher的精確測試用於比較所選劑量與安慰劑之頭痛反應率。在所有分析中，將各劑量水平(包括安慰劑)之結果在使用該劑量之所有區組中合併。接受任何研究藥品之所有患者包括於分析人群中。根據患者實際上接受之治療及劑量水平分析患者。

【0111】

功效

【0112】 針對趨勢，用Mantel-Haenszel測試在統計上評估反應率與劑量水平之間之線性關係。將在10 min至4 h的時間點獲得頭痛反應之各組患者的比例列表。將各組之主要二級功效參數列表，包括2 h之患者整體印象及高達24 h之急救藥品的使用。二級功效參數為：在2 hr無疼痛、持久疼痛反應、無持續疼痛、在2 hr之噁心、在2 hr之畏光、在2 hr之畏聲、在2 hr之無/輕度失能、使用急救藥品、2-24 hr，印象：在2 hr非常好得多/好得多。

【0113】 測試有或無並行伽奈珠單抗治療之拉米迪坦之急性抗偏頭痛功效。使用向上及向下劑量適應性研究設計以使患者暴露於研究藥物或安慰劑降至最低，同時仍快速且可靠地篩選在寬劑量範圍內之功效及耐受性。頭痛發病緩解可在開始20 min之靜脈內輸注後20至40 min顯而易見。

【0114】 臨床醫師可評估研究功效結果，以判定靜脈內投與拉米迪坦後報導失能之百分比、所報告之中度或重度失能之百分比、患者整體印象及報告給藥後2小時感覺「非常好得多」或「好得多」患者之百分比。臨床醫師亦可評估二級終點(畏光、畏聲及噁心)。

【0115】

雙盲隨機安慰劑對照平行分組劑量-在急性偏頭痛治療中在存在及不存在伽奈珠單抗下經口拉米迪坦之範圍研究

【0116】 為展示拉米迪坦及伽奈珠單抗之組合之功效，以下研究如以下所寫進行一次及一次，其中已向評估下之患者投與240 mg之初始載入劑量之伽奈珠單抗繼之以每月120 mg之維持劑量之伽奈珠單抗。

【0117】 進行研究以評估拉米迪坦之經口劑量之範圍的功效(在兩小時之頭痛反應)。二級目的為探究拉米迪坦之劑量水平範圍對偏頭痛特徵之時程及作用，包括：頭痛反應、患者無痛比例、頭痛復發、噁心、畏光、畏聲、嘔吐、失能、使用急救藥品及患者整體印象。該研究在不良事件、生理檢查、生命體徵、實驗室評價及ECG方面探究拉米迪坦之劑量範圍之安全性及耐受性。研究方案概述於下。

【0118】 此為在患有偏頭痛之個體中之前瞻性隨機、雙盲、安慰劑對照的劑量範圍研究。要求患者在家用研究藥品治療單次偏頭痛發作。各個體研究參與由以下組成：在5天內進行電話接觸以證實合格性之篩選訪

問、在高達8週的治療期間要求個體用經口拉米迪坦或安慰劑之四個劑量水平中之一者的單次劑量治療一次偏頭痛發作且在治療發作的14天內進行跟蹤訪問。

【0119】 在篩選之後，隨機指派個體以接受經口拉米迪坦(50、100、200或400 mg)或匹配安慰劑以用作新偏頭痛發作之首次治療。一旦完成所有篩選評價，就指示個體不治療發作，直至電話確認其合格性。一旦證實合格性，就要求個體在其發病的4小時內治療其下一次偏頭痛發作，其前提條件為在該時間頭痛的嚴重程度為至少中等的且不進行改善。個體在下一48小時內使用日記卡記錄其反應。要求個體不使用急救藥品直至服用研究藥品後至少2小時。一旦治療發作，個體接觸臨床以安排儘可能快地且在治療之14天內的跟蹤訪問。根據預定義之隨機化列表，將患者以1:1:1:1:1之比例分配給四個劑量水平中之一者之拉米迪坦或匹配安慰劑。至少340個患者用研究藥品治療一次發作。

【0120】

包括/排除之標準：

【0121】 包括：僅在滿足以下標準時才在研究中包括個體：

【0122】 有或無先兆之偏頭痛患者滿足IHS診斷標準1.1及1.2.1 (2004)；偏頭痛史至少1年；50歲前偏頭痛發病；每月1-8次偏頭痛發作史；18-65歲的男性或女性患者；育齡女性患者必須使用高度有效之避孕形式(例如組合經口避孕、IUD、脫癰、切除輸精管的伴侶)；能夠且願意給予書面知情同意書；能夠且願意完成偏頭痛日記卡，以記錄用研究藥品治療之發作的細節。

【0123】 排除：如果滿足以下標準中之任何一個，則將個體排除在

研究之外：對任何曲普坦之威脅生命或不耐受不良反應之病史；在篩選訪問前30天內及研究參與期間使用處方性偏頭痛預防性藥物(除了按設計使用伽奈珠單抗以外)；懷孕或哺乳女性；不使用高度有效避孕之育齡女性；冠狀動脈疾病、缺血性或出血性中風、癲癇或使患者處於癲癇風險增加之任何其他病況之病史或跡象；高血壓史(受控或不受控)；直立性低血壓史；在篩選時2次重複量測時，設定 BP >160 mmHg收縮或>90 mmHg舒張；目前血液動力學活性心血管藥物之使用；先前3年內之病史或目前濫用任何藥物、處方或違禁品或酒精之跡象；腎或肝明顯損傷；先前參與此臨床試驗；在先前30天參與實驗藥物或裝置之任何臨床試驗；任何醫學條件或實驗室測試，其在調查員之判斷下使得患者不適合於該研究；已知的B型或C型肝炎或HIV感染；作為資助人之雇員的個體；調查員之親戚或工作人員直接報告；已知對化合物I、其他5-HT_{1F}受體促效劑或對化合物藥物產品之任何賦形劑超敏的患者；在先前拉米迪坦研究中用研究藥品治療之患者(篩選但不排除在該方案下治療之患者)。

【0124】

用於評估之標準包括：

【0125】 功效/藥效動力學：頭痛嚴重程度(4分等級：無、輕度、中度、重度)；48小時內頭痛復發；存在或不存在噁心；畏聲、畏光、嘔吐；失能(4分等級：無、輕度、中度、重度)；2與48小時之間要求急救藥品(係或否)；患者整體印象(7分等級)；頭痛緩解時間及無疼痛時間。

【0126】

安全性：

【0127】 物理檢驗；不良事件(自發地報告)；生命體徵；12導聯心

電圖；臨床實驗室參數；統計分析。

【0128】

功效：

【0129】 此多中心、隨機、雙盲、平行組、安慰劑對照之臨床研究經設計以評估在存在及不存在並行伽奈珠單抗下經口拉米迪坦在急性偏頭痛治療中之功效及安全性。給藥後2小時頭痛緩解之個體的比例為主要功效參數。主要功效分析測試虛無假設，即針對趨勢使用Cochran-Armitage測試，相對於反應率呈正線性趨勢之對立假設，在五個研究臂中，給藥後2小時頭痛緩解之個體的比例相同。在改進的治療意願之人群中進行主要分析，該人群定義為用研究藥品治療發作之所有個體，使用5%顯著性水平之單側測試。在2小時未記錄頭痛嚴重程度或在該時間點之前使用急救藥品之患者排除在所設定分析之外。

【0130】 使用包括來自所有五個治療組之資料的邏輯回歸模型，額外的功效分析比較各活性劑量組與安慰劑組。額外的分析亦基於個體之每個方案組。

【0131】 假設在安慰劑臂中之反應率為40%，在最高活性劑量臂中之反應率為65%，估計樣品尺寸。假設治療組是等間隔的，且相鄰劑量組的對之間的反應勝率比相等，則使用Nam之方法(1987)估計所需樣品尺寸。基於1:1:1:1:1之隨機化，基於5%顯著性水平之單側測試，對於90%檢定力需要330個患者(每組66個)的總樣品尺寸。

【0132】 安全性：可概述不良事件，且治療組可呈現事件比率。根據自基線狀態之變化，由治療組概述實驗室資料。安全性人群可由接受至少一種劑量之研究藥物或安慰劑的所有隨機化患者組成。不良事件可由用

於法規活動之醫學字典(19.1版)來編碼。安全性參數可以計算為治療引發不良事件(TEAE)、嚴重不良事件(SAE)、死亡、因不良事件引起之中斷、中斷率、生命體徵、體重及免疫原性。

【0133】 基於治療階段期間每月偏頭痛天數(MHD)相對於基線的總體平均變化，基於ePRO或其他相關臨床資料，主要分析可以評估與安慰劑、或單獨的伽奈珠單抗、或單獨的拉米迪坦相比之各組合投藥方案之功效。其他結果量度可為在雙盲治療階段期間每月MHD自基線減少 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 及 100% 的患者之平均比例。可計算偏頭痛特定生活品質問卷2.1版(MSQ v2.1)之作用功能限制性(R-FR)域評分相對於基線之平均變化，作為研究之所選月的平均值。可計算雙盲治療階段期間MHD數量相對於基線的總平均變化。可計算嚴重程度(PGI-S)等級之患者整體嚴重效果(所選月的平均值)中相對於基線的平均變化。可在所選時間點(諸如研究結束)計算偏頭痛失能評估(MIDAS)總評分的結果量度。

【0134】 已進行且公開單獨地使用的拉米迪坦及伽奈珠單抗之單藥療法階段III研究。例如參見拉米迪坦，Phase 3 Studies (SAMURAI, SPARTAN) of Lasmiditan Compared to Placebo for Acute Treatment of Migraine (S50.008), Linda A. Wietecha, Bernice Kuca, Josephine Asafu-Adjei, Sheena K. Aurora, Neurology 2018年4月, 90 (15增刊) S50.008；當作者已報告在第一次給藥後2小時，明顯更大比例之患者($p < 0.001$)是無頭痛的(拉米迪坦200 mg：SAMURAI 32.2%、SPARTAN 38.8%；安慰劑：SAMURAI 15.3%、SPARTAN 21.3%)及無最煩惱的症狀(MBS) (拉米迪坦 200 mg：SAMURAI 40.7%、SPARTAN 48.7%；安慰劑：SAMURAI 29.5%、SPARTAN 33.5%)，其中相比於安慰劑，拉米迪坦

200 mg。對於兩個終點，與安慰劑相比，其他拉米迪坦劑量組(100 mg，50 mg)亦有顯著性。在第一次給藥後，最頻繁報道的具有血漿炎($\geq 2\%$ 且大於安慰劑)的 TEAE 為眩暈、感覺異常、嗜睡、疲勞、噁心及嗜睡，且大多數事件的嚴重程度為輕度至中度。自此分析中，作者總結出滿足主要及關鍵二級終點，且安全性結果在兩個階段3的研究中一致。且例如參見針對伽奈珠單抗，Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial, Vladimir Skljarevski, Manjit Matharu, Brian A Millen, Michael H Ossipov, Byung-Kun Kim及Jyun Yan Yang, Cephalalgia 0(0) 1-13, 2018，其中作者總結出每月平均偏頭痛天數分別由伽奈珠單抗120及240 mg減少4.3及4.2天，且由安慰劑減少2.3天。相對於安慰劑的組差異(95%順式)分別為2.0 (-2.6， -1.5)及1.9 (-2.4， -1.4)。對於所有關鍵二級終點，兩種劑量均優於安慰劑。注射部位疼痛為最常見治療引發不良事件，其在所有治療組中以類似比率報告。相對於安慰劑，兩種伽奈珠單抗劑量均具有顯著更多的注射部位反應及注射部位瘙癢，且240 mg組具有顯著更多的注射部位紅斑。自此分析中，作者總結出每月一次給予之伽奈珠單抗120或240 mg有效、安全且具有良好耐受性。

【0135】 咸信，藉由對CGRP途徑與拉米迪坦之互補作用組合的組合作用，用於治療偏頭痛的拉米迪坦及伽奈珠單抗之組合將優於單獨的單藥療法，特定言之在某些先前未成功治療的人群中，以減少谷氨酸信號傳遞。咸信此等藥理學特性之組合將導致在罹患抗療法偏頭痛之患者中治療偏頭痛的優良功效。儘管各藥劑，即單獨的拉米迪坦及伽奈珠單抗，已經

證實在治療偏頭痛方面的功效，但本發明提供一種治療患者之偏頭痛的方法，該方法包含向需要該種治療之患者同時、單獨或依次投與有效量之拉米迪坦以及有效量之伽奈珠單抗，本發明可為偏頭痛患者提供額外的潛在優點，且更特定言之當單獨用伽奈珠單抗或拉米迪坦治療時不單獨經歷充分偏頭痛治療功效的偏頭痛患者。因此，伽奈珠單抗及拉米迪坦之本組合用途所提供的用於治療不充分地單獨受拉米迪坦或伽奈珠單抗療法控制的患者及/或治療其疾病已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療的偏頭痛患者之潛在功效將代表在偏頭痛療法中重要的額外進展。較佳地，包含同時、分開或依序向需要該種治療之患者投與有效量之拉米迪坦以及有效量之伽奈珠單抗的治療患者之偏頭痛之當前所提供的組合方法可向此等不充分地治療之偏頭痛患者進一步提供功效，以此方式其可在用拉米迪坦治療後2小時、或更佳在用拉米迪坦治療後1小時無疼痛，且甚至更佳亦在用拉米迪坦治療後2小時將自其最煩惱的症狀經歷緩解。較佳地，如藉由熟習此項技術者熟知之方法(諸如MIDAS評估)或藉由眾所周知的生活品質量度評估，藉由本發明之組合治療之患者亦可潛在地經歷持久疼痛緩解，及/或更佳無偏頭痛疼痛，及/或無偏頭痛失能。較佳地，用本發明之組合治療之患者將經歷每月三天或更少天偏頭痛，且更佳為每月不超過一天偏頭痛。較佳地，如剛剛上文所描述，本發明之組合可以在治療選自由以下組成之群之頭痛中提供呈功效形式之額外潛在優點：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛。較佳地，本發明之組合療法將提供如本文所描述之經改善之偏頭痛治療，同時證明理想的臨床安全性及耐受性。



201919624

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療偏頭痛之拉米迪坦(LASMIDITAN)與CGRP拮抗劑之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY OF LASMIDITAN AND A CGRP
ANTAGONIST FOR USE IN THE TREATMENT OF MIGRAINE

【中文】

本發明係關於拉米迪坦(lasmiditan)及降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑之組合，例如拉米迪坦及伽奈珠單抗(galcanezumab)之組合，且關於使用該等組合治療偏頭痛、特別是單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制之偏頭痛的方法，且更特定言之，關於治療抗療法偏頭痛，該抗療法偏頭痛在本文中定義為難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療的偏頭痛。

【英文】

The present invention relates to combinations of lasmiditan and a calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist, for example the combination of lasmiditan and galcanezumab, and to methods of using the combinations for treatment of migraine, particularly migraine inadequately controlled by lasmiditan or a CGRP antagonist therapy alone, and more particularly, to treat therapy resistant migraine which is defined herein as migraine refractory to two or more prior monotherapy and/or dual therapy treatment regimens.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種拉米迪坦(lasmiditan)在製造用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合以治療患者之偏頭痛之藥劑中的用途。

【第2項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗(galcanezumab)同時、分開或依序組合以治療患者之偏頭痛之藥劑中的用途。

【第3項】

一種拉米迪坦在製造用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合以治療患者之單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制之偏頭痛的藥劑中之用途。

【第4項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之單獨拉米迪坦或伽奈珠單抗療法無法適當控制之偏頭痛的藥劑中之用途。

【第5項】

一種拉米迪坦在製造用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合以治療罹患抗療法偏頭痛之患者之偏頭痛的藥劑中之用途，其中該等患者之偏頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【第6項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療罹患抗療法偏頭痛之患者之偏頭痛的藥劑中之用途，其中該等患者之偏

頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【第7項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【第8項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【第9項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【第10項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【第11項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【第12項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【第13項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以50 mg之劑量投與。

【第14項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以100 mg之劑量投與。

【第15項】

如請求項2、4或6中任一項之用途，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以200 mg之劑量投與。

【第16項】

一種拉米迪坦在製造用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛。

【第17項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛。

【第18項】

一種拉米迪坦在製造用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合以治療患者之單獨拉米迪坦或CGRP拮抗劑療法無法適當控制之頭痛的藥劑中之用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛。

【第19項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之單獨拉米迪坦或伽奈珠單抗療法無法適當控制之頭痛的藥劑中之用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛。

【第20項】

一種拉米迪坦在製造用於與降血鈣素基因相關肽(CGRP)拮抗劑同時、分開或依序組合以治療罹患抗療法頭痛之患者之頭痛的藥劑中之用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中該等患者之頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【第21項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療罹患抗療法頭痛之患者之頭痛的藥劑中之用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中該等患者之頭痛已難以用兩種或兩種以上先前單藥療法及/或雙重療法治療方案治療。

【第22項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【第23項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑量投與。

【第24項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以240 mg之初始載入劑量繼之以每月120 mg之維持劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【第25項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以50 mg之劑量投與。

【第26項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以100 mg之劑

量投與。

【第27項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次或兩次以200 mg之劑量投與。

【第28項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以50 mg之劑量投與。

【第29項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以100 mg之劑量投與。

【第30項】

一種拉米迪坦在製造用於與伽奈珠單抗同時、分開或依序組合以治療患者之頭痛之藥劑中的用途，該頭痛係選自由以下組成之群：間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛或間歇性叢集性頭痛，其中伽奈珠單抗係以每月120 mg之劑量投與，且拉米迪坦係一天一次以200 mg之劑量投與。