(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120035440 A
(43)申请公布日 2025.05.23

(21)申请号 202380057828.8

(22)申请日 2023.08.04

(30)优先权数据
63/395,680 2022.08.05 US
63/374,410 2022.09.02 US
63/378,120 2022.10.03 US
63/384,594 2022.11.21 US
63/386,683 2022.12.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/029493 2023.08.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/030615 EN 2024.02.08

(71)申请人 新科药业公司
地址 美国特拉华州

(72)发明人 C·皮尔斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 王颖煜 彭昶

(51)Int.Cl.
A61K 31/4725(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书62页 附图30页

(54)发明名称

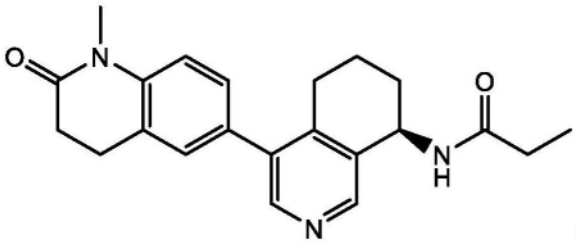
用醛固酮合酶抑制剂巴多司他治疗高血压的方法

(57)摘要

本公开提供了治疗有需要的受试者的高血压的方法,这些方法包括施用巴多司他。

CN 120035440 A

1.一种治疗需要治疗的人类的高血压的方法,所述方法包括在治疗期期间向所述人类施用1mg/天或2mg/天的(R)-化合物1:



(R)-化合物 1。

2.根据权利要求1所述的方法,其中与安慰剂相比,施用2mg/天的所述(R)-化合物1引起在12周治疗期时或之后所述人类的平均坐位收缩压(siSBP)与基线相比降低。

3.根据权利要求1所述的方法,其中与安慰剂相比,施用1mg/天的所述(R)-化合物1引起在12周治疗期时或之后所述人类的平均坐位收缩压(siSBP)与基线相比降低。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述人类在所述施用之前和在所述治疗期期间处于稳定的背景抗高血压方案。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中在所述治疗期期间将(R)-化合物1与两种抗高血压剂联合施用于所述人类。

6.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中在所述治疗期期间将(R)-化合物1与三种抗高血压剂联合施用于所述人类。

7.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中在所述治疗期期间将(R)-化合物1与至少三种抗高血压剂联合施用于所述人类。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述高血压是不受控制的高血压。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述稳定的背景抗高血压方案包括至少两种抗高血压药物。

10.根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述高血压是治疗抗性高血压。

11.根据权利要求10所述的方法,其中所述稳定的背景抗高血压方案包括至少三种抗高血压药物。

12.根据权利要求9或11所述的方法,其中一种抗高血压药物是利尿剂。

13.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述施用之前,所述人类具有≥45mL/min/1.73m^2的估计肾小球滤过率。

14.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述施用之前,所述人类具有≥140mmHg至<170mmHg的平均坐位收缩压(siSBP)。

15.根据权利要求14所述的方法,其中在所述施用之前,所述人类具有<145mmHg的siSBP。

16.根据权利要求14所述的方法,其中在所述施用之前,所述人类具有≥145mmHg的siSBP。

17.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述施用之前,所述人类具有≥3.5且<5.0mmol/L的血清钾水平。

18.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述施用之前,所述人类具有>3μg/dL的清晨皮质醇水平。

19.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂相比,所述施用引起在24周治疗期时或之后坐位收缩压(siSBP)与基线相比降低。

20.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂相比,所述施用引起在12周治疗期时或之后坐位舒张压(siDBP)与基线相比降低。

21.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂相比,所述施用引起在12周治疗期时或之后动态24小时平均舒张压(DBP)与基线相比降低。

22.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述施用引起在12周治疗期后坐位收缩压(siSBP)<130mmHg。

23.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂相比,所述施用引起在12周治疗期时或之后动态24小时平均收缩压(SBP)与基线相比降低。

24.根据前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法包括向所述人类施用1mg/天的(R)-化合物1。

25.根据权利要求24所述的方法,其中所述施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,所述人类的平均坐位收缩压降低约8mmHg。

26.根据权利要求24所述的方法,其中所述施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,所述人类的平均坐位收缩压降低超过8mmHg。

27.根据权利要求1至23中任一项所述的方法,所述方法包括向所述人类施用2mg/天的(R)-化合物1。

28.根据权利要求27所述的方法,其中所述施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,所述人类的平均坐位收缩压降低约11mmHg。

29.根据权利要求27所述的方法,其中所述施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,所述人类的平均坐位收缩压降低超过11mg Hg。

30.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中施用是口服。

31.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述(R)-化合物1以片剂形式施用。

32.根据权利要求31所述的方法,其中所述片剂包含1mg的(R)-化合物1。

33.根据权利要求31所述的方法,其中所述片剂包含2mg的(R)-化合物1。

34.根据权利要求31至33中任一项所述的方法,其中每天向所述人类施用一片片剂。

35.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述量的(R)-化合物1以单次剂量施用于所述人类。

36.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂相比,所述(R)-化合物1的施用在所述人类中不引起临床上显著的不良事件。

37.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂相比,所述施用不引起平均血清皮质醇水平的临床上显著降低。

38.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述人类为至少18岁。

39.一种用于在前述权利要求中任一项所述的方法中使用的(R)-化合物1。

用醛固酮合酶抑制剂巴多司他治疗高血压的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年8月5日提交的美国临时专利申请63/395,680号;2022年9月2日提交的美国临时专利申请63/374,410号;2022年10月3日提交的美国临时专利申请63/378,120号;2022年11月21日提交的美国临时专利申请63/384,594号;以及2022年12月9日提交的美国临时专利申请63/386,683号的优先权;其公开内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开提供了治疗高血压的化合物和方法。

背景技术

[0004] 高血压是造成比任何其他疾病失去生命或残疾生活的合并年限更长的原因。耐药性高血压患者代表特别高风险的高血压患者亚组,因为他们的血压对可获得的最有效的抗高血压药物的作用是难治的,使他们暴露于长期升高的血压对他们的心脏、脑部和肾脏的有害作用。在南加州凯撒医疗机构近500,000人的五年回顾性纵向队列研究中。

[0005] 当与患有非抗性高血压的患者相比时,抗性高血压患者显示具有明显增加的中风和晚期肾病的风险,分别为16%和32%,以及更高的心力衰竭、缺血性心脏病和死亡的风险。不仅这些病状与患者和他们的家人可能经历的一些最严重和随之发生的医学灾难相关,而且它们还占美国住院和医疗支出的很大一部分。

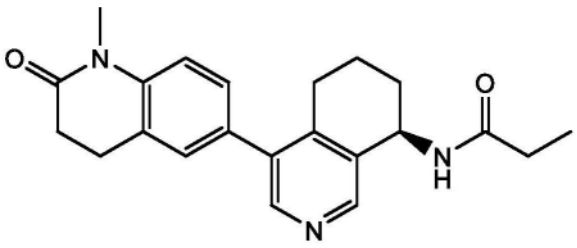
[0006] 不受控制的高血压是不受一种或多种抗高血压药物控制的高血压,并且与相同的不良医学后果相关,但是在那些患者中没有确定他们的血压将最终证明对三重或更多药物疗法有抗性。虽然医师和患者有许多治疗药物种类从中选择用于高血压的治疗,但是已经证明很少的药剂在抗性高血压(rHTN)群体中是有效的。

[0007] 患有uHTN或rHTN的个体患心血管疾病和肾脏疾病的风险大幅增加,因为未能达到血压目标使他们暴露于心脏、脑部和肾脏中血压长期升高的有害作用。

[0008] 以比以前更低的血压水平为目标的当前指导方针以及在美国数百万的rHTN和不受控制的高血压(uHTN)患者的存在意味着对新型抗高血压药物的大量未满足的医疗需求,这些新型抗高血压药物可以与现有的普通药物一起很好地起作用。

发明内容

[0009] 在某些实施方案中,本公开提供了治疗需要治疗的人类的高血压的方法,这些方法包括在治疗期期间向人类施用1mg/天或2mg/天的(R)-化合物1:

[0010]  (R)-化合物1。

附图说明

[0011] 图1描述了研究设计。

[0012] 图2描绘了SBP、mITT数据集中相对于基线的均值变化。

[0013] 图3A描述了平均血清醛固酮。

[0014] 图3B描述了24小时尿醛固酮。

[0015] 图3C描绘血浆肾素活性。

[0016] 图3D描绘了血清总皮质醇。

[0017] 图4A按性别描绘了巴多司他(baxdrostat)对醛固酮和肾素的治疗影响的汇总(血清醛固酮)。

[0018] 图4B按性别描绘了巴多司他对醛固酮和肾素的治疗影响的汇总(血浆肾素活性)。

[0019] 图5描绘了血清钾浓度、安全性群体。基线定义为随机分组时(第1天/访视4)的测量值。如果缺失,基线是在第一剂双盲试验药物之前的最后测量值。方框的下边界和上边界代表第一和第三四分位数,方框内的线代表中值,方框内的点代表平均值,须是在1.5×四分位数间距内观察到的最小和最大数据点,并且方框外的点代表在1.5×四分位数间距边界外观察到的数据点。

[0020] 图6描绘了血清钠浓度、安全性群体。基线定义为随机分组时(第1天/访视4)的测量值。如果缺失,基线是在第一剂双盲试验药物之前的最后测量值。方框的下边界和上边界代表第一和第三四分位数,方框内的线代表中值,方框内的点代表平均值,须是在1.5×四分位数间距内观察到的最小和最大数据点,并且方框外的点代表在1.5×四分位数间距边界外观察到的数据点。

[0021] 图7描绘了估计肾小球滤过率、安全性群体。基线定义为随机分组时(第1天/访视4)的测量值。如果缺失,基线是在第一剂双盲试验药物之前的最后测量值。方框的下边界和上边界代表第一和第三四分位数,方框内的线代表中值,方框内的点代表平均值,须是在1.5×四分位数间距内观察到的最小和最大数据点,并且方框外的点代表在1.5×四分位数间距边界外观察到的数据点。

[0022] 图8描绘了研究124中患者的盲SBP。

[0023] 图9描绘了研究123设计。

[0024] 图10A和图10B是柱状图,显示巴多司他引起患有抗性高血压的患者的收缩压(图10A)和舒张压(图10B)的剂量依赖性降低。数据是最小二乘(LS)均值变化±标准误差(SE)和安慰剂校正的变化±SE。基线定义为随机分组时的测量值。LS均值、SE和p值来自混合模型重复测量模型,以相对于基线的变化作为因变量,随机化治疗、访视和治疗访视相互作用作为固定分类效应;以及基线平均坐位收缩压和基线肾小球滤过率作为连续协变量。P值显示了显著的安慰剂校正的变化。

[0025] 图11A-图11C是线形图,显示巴多司他降低血清醛固酮(图11A)和增加血浆肾素活性(图11B),而不降低血清总皮质醇(图11C)。数据是与基线相比的LS平均值±SE。基线定义为随机分组时的测量值。LS均值、SE和p值来自协方差模型分析,以相对于基线的变化作为因变量,基线平均坐位SBP和基线肾小球滤过率作为连续协变量。巴多司他和安慰剂之间的统计学显著性,*p≤0.05;**p≤0.01;***p≤0.001;****p≤0.0001。

[0026] 图12A和图12B是血浆巴多司他浓度与时间的线形图。数据是平均值±标准偏差。

[0027] 图13是实施例9的中期结果的研究设计。

[0028] 图14是实施例9的研究的第1部分的患者处置的示意图。

[0029] 图15A是显示实施例9的第1部分第8周的收缩压(mmHg)变化的柱状图。图15B是显示非西班牙裔/拉丁裔患者的实施例9的第1部分第8周的收缩压(mmHg)变化的柱状图。在这些图中,*标称p值和SBP主要终点是对比安慰剂的血压变化。

[0030] 图16是显示所有意向治疗群体的坐位SBP随时间的均值变化的线形图。

[0031] 图17A是显示实施例9的完整患者群体的醛固酮变化的线形图。图17B是显示实施例9的西班牙裔患者群体的醛固酮变化的线形图。图17C是显示实施例9的非西班牙裔患者群体的醛固酮变化的线形图。

[0032] 图18A是显示实施例9的完整患者群体的血浆肾素活性变化的线形图。图17B是显示实施例9的西班牙裔患者群体的血浆肾素活性变化的线形图。图17C是显示实施例9的非西班牙裔患者群体的血浆肾素活性变化的线形图。

[0033] 图19是显示平均血清钾水平随时间推移变化的线形图。

[0034] 图20是显示血浆二甲双胍浓度与时间的线形图。在该图中,数据是平均值±标准偏差。

[0035] 图21A-图21B是血浆巴多司他PK参数与基线eGFR的点图。在这些图中,血浆巴多司他C_{max}(图21A)、AUC_{0-last}(图21B)、AUC_{0-inf}(图21C)和$t_{1/2}$(图21D)与基线eGFR。基线定义为在巴多司他给药前的最后测量值。基线eGFR值作为连续变量呈现。使用Graphpad Prism 7.03进行线性回归分析。

[0036] 图22是按肾功能组从0-168小时的血浆巴多司他-M浓度与时间血浆浓度(ng/mL)的线形图。在该图中,数据是平均值±标准偏差。

[0037] 图23是排泄到尿液中的巴多司他的累积量的线形图。在该图中,按肾功能组0-168小时的巴多司他累积浓度(μg)。数据是平均值±标准偏差。

[0038] 图24是队列1的研究设计。在该图中,n=该类别中参与者的数目。

[0039] 图25是队列2的研究设计。在该图中,n=该类别中参与者的数目。

具体实施方式

[0040] 通过参考以下描述,包括以下定义和实施例,可以更全面地理解本公开。本文在单独方面的上下文中描述的所公开的组合物和方法的某些特征也可以在单个方面中组合提供。另选地,为了简洁起见在单个方面的上下文中描述的所公开的组合物和方法的各种特征也可单独提供或以任何子组合提供。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所涉及的领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本说明书中使用的术语仅用于描述特定实施方案,而非旨在限制本公开。

[0041] 在本公开中,除非上下文清楚地另外指出,否则单数形式“一”、“一种(一个)”和“所述(该)”包括复数指示物,并且对特定数值的提及至少包括该特定值。

[0042] 当通过使用描述词“约”将值表示为近似值时,应理解该特定值形成另一个实施方案。通常,术语“约”的使用指示可以根据通过所公开的主题寻求获得的期望特性而变化的近似值,并且基于其功能在其使用的具体上下文中进行解释。本领域技术人员将能够按照常规对这进行解释。在一些情况下,用于特定值的有效数字的数目可以是确定词“约”的程

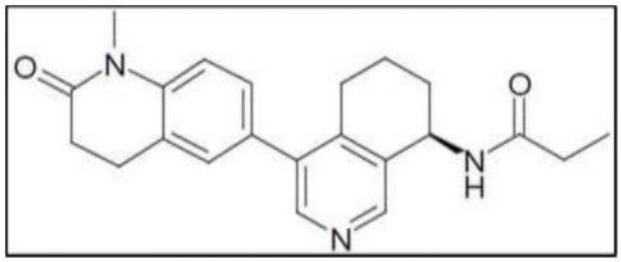
度的一种非限制性方法。在其他情况下,在一系列值中使用的等级可用于确定对于每个值的术语“约”可用的预期范围。当存在时,所有范围都是包括性的并且是可联合的。即,提及以范围陈述的值包括该范围内的每个值。

[0043] 当呈现列表时,除非另有说明,否则应理解该列表的每个单独要素和该列表的每个组合应作为单独的实施方案解释。例如,呈现为“A、B或C”的实施方案的列表应被解释为包括实施方案“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”或“A、B或C”。

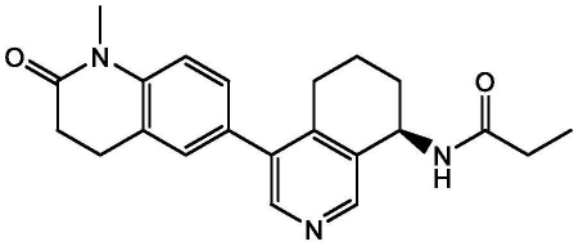
[0044] 应当理解,为了清楚起见本文在单独实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。即,除非明显不相容或被排除,否则将每个单独的实施方案视为可与任何其他实施方案组合,并且认为此类组合是另一个实施方案。相反,为了简洁起见在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或以任何子组合提供。还应注意到,权利要求可被撰写为排除任选要素。因此,该陈述旨在用作与权利要求要素的叙述相关的诸如“仅”等排他性术语的使用或“否定”限制的使用的前提基础。

[0045] 施用方法

[0046] 本公开涉及治疗需要治疗的人类的高血压的方法。这些方法包括在治疗期期间向人类施用(R)-化合物1。在其他实施方案中,本公开涉及在高血压的治疗中使用巴多司他即((+)-(R)-N-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺)降低血压的方法。

[0047]  巴多司他

[0048] 如本文所用的术语“巴多司他”和“(R)-化合物1”可互换并且是指具有以下结构的(R)-N-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺((R)-化合物1):

[0049]  (R)-化合物1

[0050] 本公开还考虑了(R)-化合物1的盐以及它们在本文所述的方法中的用途。在一些实施方案中,该盐是药学上可接受的。“药学上可接受的”是指在组成、配制、稳定性、患者接受性和生物利用度方面,从药理学/毒理学角度来看患者/人类可接受,以及从物理/化学角度来看制药业化学家可接受的特性和/或物质。

[0051] (R)-化合物1的药学上可接受的盐包括与药学上可接受的酸或碱,例如无机酸(例如,盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸和磷酸)和有机酸(即,己二酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、环己基氨基磺酸(环拉酸)、乙二磺酸、戊二酸或对甲苯磺酸)形成的

盐。药学上可接受的碱包括碱金属(例如,钠或钾)和碱土金属(例如,钙或镁),氢氧化物,以及有机碱(例如,烷基胺、芳基烷基胺和杂环胺)。

[0052] 术语“受试者”和“患者”可互换使用并且通常是指哺乳动物。在一些实施方案中,患者或受试者是人类。在其他实施方案中,患者或受试者是兽医或农场动物、家畜或宠物、或用于进行临床研究的动物。在一些实施方案中,受试者或患者为至少18岁,即成人。

[0053] 根据本公开,在与其他抗高血压剂联合的高血压的治疗中,巴多司他降低血压。巴多司他的预期群体是针对治疗抗性高血压(rHTN),定义为用≥3种抗高血压剂治疗不成功的高血压,以及针对不受控制的高血压(uHTN),定义为用1种或2种抗高血压剂治疗不成功的高血压。

[0054] 高血压被定义为收缩压(SBP)>130mmHg或舒张压(DBP)>80mmHg(表1)。治疗的目标是达到<130mmHg的SBP和80mmHg的DBP。

[0055]

表 1: 美国成人的血压类别

血压类别	定义
正常	SBP <120mmHg 和 DBP <80mmHg
升高	SBP 120-129mmHg 和 DBP <80mmHg
1 期高血压	SBP 130-139mmHg 和 DBP 80-89mmHg
2 期高血压	SBP ≥140mmHg 和 DBP ≥90mmHg
不受控制的高血压	继发于不良的坚持和/或不适当的治疗方案，血压仍然升高到目标以上。
抗性高血压	尽管并行使用 3 种不同种类的抗高血压剂，其中一种必须是利尿剂，血压仍然升高到目标以上。
受控制的抗性高血压	服用≥4 种抗高血压剂时血压达到目标值
缩写：DBP，舒张压；SBP，收缩压	

[0056] 高血压包括1期和2期高血压及高血压危象。在一些实施方案中,该患者/人类患有收缩压为约130mm Hg至约139mm Hg和/或舒张压为约80mm Hg至约89mm Hg的1期高血压。在其他实施方案中,该患者/人类患有收缩压为约140mm Hg或更高和/或舒张压为约90mm Hg或更高的2期高血压。在另外的实施方案中,该患者/人类患有血压测量值高于约180/120mm Hg的高血压危象。“高血压”还包括抗性高血压(rHTN)和不受控制的高血压(uHTN)。在一些实施方案中,该人类患有rHTN。在其他实施方案中,该人类患有uHTN。在其他实施方案中,该受试者患有慢性肾病。在另外的实施方案中,该受试者患有慢性肾病和rHTN。在还有其他实施方案中,在某些方面,该受试者患有慢性肾病和uHTN。

[0057] 在(R)-化合物1施用之前

[0058] 在某些实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,人类具有≥45mL/min/1.73m^{2}的估计肾小球滤过率(eGFR)。在某些方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有至少约45、约50、约55、约60、约65、约70、约75、约80、约85、约90或约95mL/min/1.73m^{2}的eGFR。在其他方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有约45至约95、约45至约90、约45至约85、约45至约80、约45至约75、约45至约70、约45至约65、约45至约60、约45至约55、约50至约90、约50至约85、约50至约80、约50至约75、约50至约70、约50至约65、约50至约60、约60至约90、约60至约85、约60至约80、约60至约75、约60至约70、约70至约90、约70至约85、约70至约80、约80至约90、或约85至约90的eGFR。

[0059] 在其他实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有≥130mmHg的平均坐位

收缩压(siSBP)。在某些方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有≥140mmHg的平均坐位收缩压(siSBP)。在其他方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有≥140mmHg至<170mmHg的平均坐位收缩压(siSBP)。在另外的方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有约140、约145、约150、约155、约160或约165mmHg的siSBP。在其他方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有约140至约165、约140至约160、约140至约155、约140至约150、约145至约165、约145至约160、约145至约155、约150至约165、约150至约160或约160至约165mmHg的siSBP。在另外的方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有<145mmHg的siSBP。在还有其他方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有≥145mmHg的siSBP。

[0060] 在另外的实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有≥3.5mmol/L且<5.0mmol/L的血清钾水平。在某些方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有约3.5、约3.75、约4、约4.25、约4.5、约4.75或约5的血清钾水平。在其他方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有约3.5至约5、约3.5至约3.75、约3.5至约4、约3.5至约3.75、约3.75至约5、约3.75至约4.75、约3.75至约4.5、约3.75至约4.25、约3.75至约4、约4至约5、约4至约4.75、约4至约4.5、约4至约4.25、约4.25至约5、约4.25至约4.75、约4.25至约4.5、约4.5至约5、约4.5至约4.75或约4.75至约5的血清钾水平。

[0061] 在其他实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有>3μg/dL的清晨皮质醇水平。在某些方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有具有大于约3、约4、约5、约7、约10、约12、约15、约17、约20、约22或约25μg/dL的清晨皮质醇水平。在其他方面,在施用(R)-化合物1之前,该人类具有约3至约25、约3至约22、约3至约20、约3至约17、约3至约15、约3至约12、约3至约10、约3至约7、约5至约25、约5至约22、约5至约20、约5至约17、约5至约15、约5至约12、约5至约10、约10至约25、约10至约22、约10至约20、约10至约17、约10至约15、约15至约25、约15至约22、约15至约20或约20至约25μg/dL的清晨皮质醇水平。

[0062] (R)-化合物1施用之后

[0063] 在治疗期向人类施用(R)-化合物。如本文所用的术语“治疗期”是指将(R)-化合物1施用给人类所花费的时间段。

[0064] 与安慰剂相比,在用(R)-化合物1治疗之后,在约12周的治疗时或之后,与基线相比,该人类的平均坐位收缩压(siSBP)降低。在一些实施方案中,施用引起在12周治疗期后坐位收缩压(siSBP)<130mmHg。在另外的实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,siSBP相对于基线降低至少约1mmHg、至少约2mmHg、至少约3mmHg、至少约4mmHg、至少约5mmHg、至少约6mmHg、至少约7mmHg、至少约8mmHg、至少约9mmHg、至少约10mmHg、至少约11mmHg、至少约12mmHg、至少约13mmHg、至少约14mmHg、至少约15mmHg、至少约16mmHg、至少约17mmHg、至少约18mmHg、至少约19mmHg、至少约20mmHg、至少约21mmHg、至少约22mmHg、至少约23mmHg、至少约24mmHg、至少约25mmHg、至少约26mmHg、至少约27mmHg、至少约28mmHg、至少约29mmHg或至少约30mmHg。在其他实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,siSBP相对于基线降低约1mmHg、约2mmHg、约3mmHg、约4mmHg、约5mmHg、约6mmHg、约7mmHg、约8mmHg、约9mmHg、约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg、约15mmHg、约16mmHg、约17mmHg、约18mmHg、约19mmHg、约20mmHg、约21mmHg、约22mmHg、约23mmHg、约24mmHg、约25mmHg、约26mmHg、约27mmHg、约28mmHg、约29mmHg或约30mmHg。在其他实施方案中,与安慰剂相比,施

用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,siSBP相对于基线降低约1mmHg至约30mmHg、约1mmHg至约25mmHg、约1mmHg至约20mmHg、约1mmHg至约15mmHg、约1mmHg至约10mmHg、约1mmHg至约5mmHg、约5mmHg至约30mmHg、约5mmHg至约25mmHg、约5mmHg至约20mmHg、约5mmHg至约15mmHg、约5mmHg至约10mmHg、约10mmHg至约30mmHg、约10mmHg至约25mmHg、约10mmHg至约20mmHg、约10mmHg至约15mmHg、约15mmHg至约30mmHg、约15mmHg至约25mmHg、约15mmHg至约20mmHg、约20mmHg至约30mmHg、约20mmHg至约25或约25mmHg至约30mmHg。在另外的实施方案中,与安慰剂相比,施用2mg/天的(R)-化合物1引起在12周治疗期时或之后该人类的平均坐位收缩压(siSBP)与基线相比降低。在其他实施方案中,与安慰剂相比,施用1mg/天的(R)-化合物1引起在12周治疗期时或之后该人类的平均坐位收缩压(siSBP)与基线相比降低。在另外的实施方案中,向该人类施用1mg/天的(R)-化合物1,并且施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,该人类的平均坐位收缩压降低约8mmHg。在还有其他实施方案中,向该人类施用1mg/天的(R)-化合物1,并且施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,该人类的平均坐位收缩压降低超过8mmHg。在再另外的实施方案中,向该人类施用2mg/天的(R)-化合物1,并且施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,该人类的平均坐位收缩压降低约11mmHg。在其他实施方案中,向该人类施用2mg/天的(R)-化合物1,并且施用引起在12周治疗期时或之后与基线相比,该人类的平均坐位收缩压降低超过11mg Hg。

[0065] 在用(R)-化合物1治疗之后,与安慰剂相比,施用引起在24周治疗期时或之后坐位收缩压(siSBP)与基线相比降低。在一些实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约24周的治疗时或之后,与基线相比,siSBP相对于基线降低至少约1mmHg、至少约2mmHg、至少约3mmHg、至少约4mmHg、至少约5mmHg、至少约6mmHg、至少约7mmHg、至少约8mmHg、至少约9mmHg、至少约10mmHg、至少约11mmHg、至少约12mmHg、至少约13mmHg、至少约14mmHg、至少约15mmHg、至少约16mmHg、至少约17mmHg、至少约18mmHg、至少约19mmHg、至少约20mmHg、至少约21mmHg、至少约22mmHg、至少约23mmHg、至少约24mmHg、至少约25mmHg、至少约26mmHg、至少约27mmHg、至少约28mmHg、至少约29mmHg或至少约30mmHg。在另外的实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约24周的治疗时或之后,与基线相比,siSBP相对于基线降低约1mmHg、约2mmHg、约3mmHg、约4mmHg、约5mmHg、约6mmHg、约7mmHg、约8mmHg、约9mmHg、约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg、约15mmHg、约16mmHg、约17mmHg、约18mmHg、约19mmHg、约20mmHg、约21mmHg、约22mmHg、约23mmHg、约24mmHg、约25mmHg、约26mmHg、约27mmHg、约28mmHg、约29mmHg或约30mmHg。在其他实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约24周的治疗时或之后,与基线相比,siSBP相对于基线降低约1mmHg至约30mmHg、约1mmHg至约25mmHg、约1mmHg至约20mmHg、约1mmHg至约15mmHg、约1mmHg至约10mmHg、约1mmHg至约5mmHg、约5mmHg至约30mmHg、约5mmHg至约25mmHg、约5mmHg至约20mmHg、约5mmHg至约15mmHg、约5mmHg至约10mmHg、约10mmHg至约30mmHg、约10mmHg至约25mmHg、约10mmHg至约20mmHg、约10mmHg至约15mmHg、约15mmHg至约30mmHg、约15mmHg至约25mmHg、约15mmHg至约20mmHg、约20mmHg至约30mmHg、约20mmHg至约25或约25mmHg至约30mmHg。

[0066] 与安慰剂相比,在用(R)-化合物1治疗之后,在约12周的治疗时或之后,与基线相比,该人类的坐位舒张压(siDBP)降低。在一些实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物

1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,siDBP相对于基线降低至少约1mmHg、至少约2mmHg、至少约3mmHg、至少约4mmHg、至少约5mmHg、至少约6mmHg、至少约7mmHg、至少约8mmHg、至少约9mmHg、至少约10mmHg、至少约11mmHg、至少约12mmHg、至少约13mmHg、至少约14mmHg、至少约15mmHg、至少约16mmHg、至少约17mmHg、至少约18mmHg、至少约19mmHg、至少约20mmHg、至少约21mmHg、至少约22mmHg、至少约23mmHg、至少约24mmHg、至少约25mmHg、至少约26mmHg、至少约27mmHg、至少约28mmHg、至少约29mmHg或至少约30mmHg。在其他实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,siDBP相对于基线降低约1mmHg、约2mmHg、约3mmHg、约4mmHg、约5mmHg、约6mmHg、约7mmHg、约8mmHg、约9mmHg、约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg、约15mmHg、约16mmHg、约17mmHg、约18mmHg、约19mmHg、约20mmHg、约21mmHg、约22mmHg、约23mmHg、约24mmHg、约25mmHg、约26mmHg、约27mmHg、约28mmHg、约29mmHg或约30mmHg。在其他实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,siDBP相对于基线降低约1mmHg至约30mmHg、约1mmHg至约25mmHg、约1mmHg至约20mmHg、约1mmHg至约15mmHg、约1mmHg至约10mmHg、约1mmHg至约5mmHg、约5mmHg至约30mmHg、约5mmHg至约25mmHg、约5mmHg至约20mmHg、约5mmHg至约15mmHg、约5mmHg至约10mmHg、约10mmHg至约30mmHg、约10mmHg至约25mmHg、约10mmHg至约20mmHg、约10mmHg至约15mmHg、约15mmHg至约30mmHg、约15mmHg至约25mmHg、约15mmHg至约20mmHg、约20mmHg至约30mmHg、约20mmHg至约25或约25mmHg至约330mmHg。

[0067] 与安慰剂相比,在用(R)-化合物1治疗之后,在约12周的治疗时或之后,与基线相比,该人类的动态24小时平均收缩压(SBP)降低。在其他实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,动态24小时平均SBP相对于基线降低约1mmHg、约2mmHg、约3mmHg、约4mmHg、约5mmHg、约6mmHg、约7mmHg、约8mmHg、约9mmHg、约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg、约15mmHg、约16mmHg、约17mmHg、约18mmHg、约19mmHg、约20mmHg、约21mmHg、约22mmHg、约23mmHg、约24mmHg、约25mmHg、约26mmHg、约27mmHg、约28mmHg、约29mmHg或约30mmHg。在另外的实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,动态24小时平均SBP相对于基线降低约1mmHg至约30mmHg、约1mmHg至约25mmHg、约1mmHg至约20mmHg、约1mmHg至约15mmHg、约1mmHg至约10mmHg、约1mmHg至约5mmHg、约5mmHg至约30mmHg、约5mmHg至约25mmHg、约5mmHg至约20mmHg、约5mmHg至约15mmHg、约5mmHg至约10mmHg、约10mmHg至约30mmHg、约10mmHg至约25mmHg、约10mmHg至约20mmHg、约10mmHg至约15mmHg、约15mmHg至约30mmHg、约15mmHg至约25mmHg、约15mmHg至约20mmHg、约20mmHg至约30mmHg、约20mmHg至约25或约25mmHg至约330mmHg。

[0068] 在一些实施方案中,与安慰剂相比,在约12周的治疗时或之后,与基线相比,该人类的动态24小时平均舒张压(DBP)降低。在另外的实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,动态24小时平均DBP相对于基线降低至少约1mmHg、至少约2mmHg、至少约3mmHg、至少约4mmHg、至少约5mmHg、至少约6mmHg、至少约7mmHg、至少约8mmHg、至少约9mmHg、至少约10mmHg、至少约11mmHg、至少约12mmHg、至少约13mmHg、至少约14mmHg、至少约15mmHg、至少约16mmHg、至少约17mmHg、至少约18mmHg、至少约19mmHg、至少约20mmHg、至少约21mmHg、至少约22mmHg、至少约23mmHg、至少约24mmHg、至

少约25mmHg、至少约26mmHg、至少约27mmHg、至少约28mmHg、至少约29mmHg或至少约30mmHg。在其它实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,动态24小时平均DBP相对于基线降低约1mmHg、约2mmHg、约3mmHg、约4mmHg、约5mmHg、约6mmHg、约7mmHg、约8mmHg、约9mmHg、约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg、约15mmHg、约16mmHg、约17mmHg、约18mmHg、约19mmHg、约20mmHg、约21mmHg、约22mmHg、约23mmHg、约24mmHg、约25mmHg、约26mmHg、约27mmHg、约28mmHg、约29mmHg或约30mmHg。在另外的实施方案中,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1引起在约12周的治疗时或之后,与基线相比,动态24小时平均DBP相对于基线降低约1mmHg至约30mmHg、约1mmHg至约25mmHg、约1mmHg至约20mmHg、约1mmHg至约15mmHg、约1mmHg至约10mmHg、约1mmHg至约5mmHg、约5mmHg至约30mmHg、约5mmHg至约25mmHg、约5mmHg至约20mmHg、约5mmHg至约15mmHg、约5mmHg至约10mmHg、约10mmHg至约30mmHg、约10mmHg至约25mmHg、约10mmHg至约20mmHg、约10mmHg至约15mmHg、约15mmHg至约30mmHg、约15mmHg至约25mmHg、约15mmHg至约20mmHg、约20mmHg至约30mmHg、约20mmHg至约25或约25mmHg至约330mmHg。

[0069] 在某些方面,与安慰剂相比,施用(R)-化合物1在该人类中不引起临床上显著的不良事件。在其他方面,与安慰剂相比,施用不引起平均血清皮质醇水平的临床上显著降低。

[0070] 在某些方面,提供了用于本文所述的任何方法的(R)-化合物1。

[0071] “治疗”或其变型是指消除或减小疾病或病症(诸如高血压)的至少一种物理参数。在一些实施方案中,该疾病或病症是高血压。在其他实施方案中,该疾病或病症是抗性高血压。在一些实施方案中,该疾病或病症是不受控制的高血压。

[0072] 药物组合物

[0073] 本公开还提供了包含(R)-化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,该药物组合物包含约0.1mg至10mg,例如0.5mg至10mg的(R)-化合物1和药学上可接受的赋形剂。在其他实施方案中,该药物组合物包含无水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅和硬脂酸镁。

[0074] 单独使用或在药物制剂中使用的(R)-化合物1的量也可以以量的方式表示。在一些实施方案中,该药物制剂含有约0.1mg至约10mg的(R)-化合物1,例如约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9mg、约9.5mg或约10mg的(R)-化合物1。在其他实施方案中,该药物制剂含有约0.5mg的(R)-化合物1。在另外的实施方案中,该药物制剂含有约1mg的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,该药物制剂含有约2mg的(R)-化合物1。在又另外的实施方案中,该药物制剂含有约3mg的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,该药物制剂含有约4mg的(R)-化合物1。在又另外的实施方案中,该药物制剂含有约5mg的(R)-化合物1。在其他实施方案中,该药物制剂含有约6mg的(R)-化合物1。在另外的实施方案中,该药物制剂含有约7mg的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,该药物制剂含有约8mg的(R)-化合物1。在又另外的实施方案中,该药物制剂含有约9mg的(R)-化合物1。在其他实施方案中,该药物制剂含有约10mg的(R)-化合物1。

[0075] (R)-化合物1或含有(R)-化合物1的药物组合物可以每小时、每天或每周施用。理想地,(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的药物组合物每天施用。在一些实施方案中,施用约

0.1mg/天至约30mg/天的(R)-化合物1。在一些实施方案中,向该人类施用约0.1mg/天至约5mg/天,例如约0.1mg/天、约0.2mg/天、约0.3mg/天、约0.4mg/天、约0.5mg/天、约0.6mg/天、约0.7mg/天、约0.8mg/天、约0.9mg/天、约1mg/天、约1.5mg/天、约2mg/天、约2.5mg/天、约3mg/天、约3.5mg/天、约4mg/天、约4.5mg/天、约5mg/天、约5.5mg/天、约6mg/天、约6.5mg/天、约7mg/天、约7.5mg/天或约8mg/天的(R)-化合物1。在其他实施方案中,向该人类施用约0.5mg/天的(R)-化合物1。在另外的实施方案中,向该人类施用约1mg/天的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,向该人类施用约2mg/天的(R)-化合物1。在又另外的实施方案中,向该人类施用约3mg/天的(R)-化合物1。在其他实施方案中,向该人类施用约4mg/天的(R)-化合物1。在另外的实施方案中,向该人类施用约5mg/天的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,向该人类施用约6mg/天的(R)-化合物1。在又另外的实施方案中,向该人类施用约7mg/天的(R)-化合物1。在其他实施方案中,向该人类施用约8mg/天的(R)-化合物1。在另外的实施方案中,向该人类施用约9mg/天的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,向该人类施用约10mg/天的(R)-化合物1。

[0076] (R)-化合物1可以单次剂量或分次剂量施用。在一些实施方案中,(R)-化合物1以单次剂量施用。在另外的实施方案中,(R)-化合物1以分次剂量施用。在还有其他实施方案中,施用一片片剂。在又另外的实施方案中,该片剂包含1mg的(R)-化合物1。在其他实施方案中,该片剂包含2mg的(R)-化合物1。本领域技术人员将能够基于需要的(R)-化合物1的剂量确定和使用片剂剂量的其他组合。

[0077] 施用途径

[0078] (R)-化合物1或含有其的药物制剂可以通过任何可接受的途径施用。在一些实施方案中,施用是口服、经皮、肠胃外或它们的组合。在另外的实施方案中,施用是口服的。在其他实施方案中,施用是经皮的。在又另外的实施方案中,施用是肠胃外的。

[0079] (R)-化合物1或含有(R)-化合物1的药物制剂可以配制成固体形式或液体形式施用。在一些实施方案中,将(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的药物制剂配制成片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体或它们的组合的形式。在其他实施方案中,将(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的药物制剂配制成片剂的形式。在另外的实施方案中,将(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的药物制剂被配制成囊片的形式。在其他实施方案中,将(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的药物制剂配制成胶囊的形式。在又另外的实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约0.5mg至约5mg,即约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg或约5mg的(R)-化合物1。在其他实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约0.5mg的(R)-化合物1。在另外的实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约1mg的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约2mg的(R)-化合物1。在又另外的实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约2mg的(R)-化合物1。在其他实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约3mg的(R)-化合物1。在另外的实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约4mg的(R)-化合物1。在还有其他实施方案中,每个片剂、囊片、胶囊、粉剂、软凝胶、混悬剂或液体剂量含有约5mg的(R)-化合物1。

[0080] 在某些方面,固体或液体形式含有患者/人类剂量的(R)-化合物1。在其他实施方案中,可能必须向患者/人类施用两剂或更多剂的固体或液体形式,即分次剂量,以便达到患者/人类的所需剂量。在一些实施方案中,含有(R)-化合物1的每天一次1mg片剂口服施用于人类。在其他实施方案中,含有(R)-化合物1的每天一次2mg片剂口服施用于人类。

[0081] 抗高血压方案

[0082] 在一些实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,该人类对一种或多种稳定的背景抗高血压方案没有反应。"稳定的背景抗高血压方案"包括降低患者/人类的血压的任何方案。该方案可包括进行一种或多种疗法,诸如日常活动或服用一种或多种抗高血压剂。在一些实施方案中,稳定的背景抗高血压方案是一种或多种日常活动。可用于治疗高血压或原发性醛固酮增多症的日常活动的示例包括但不限于健康饮食、降低盐的摄入、进行定期身体活动、维持健康体重、如果医师建议则减肥以及限制饮酒。在其他实施方案中,稳定的背景抗高血压方案是抗高血压剂。在另外的实施方案中,高血压是不受控制的高血压并且稳定的背景抗高血压方案包括至少两种抗高血压药物。在还有其他实施方案中,高血压是治疗抗性高血压并且稳定的背景抗高血压方案包括至少三种抗高血压药物。

[0083] 如本文所用的术语"抗高血压剂"是指降低患者//人类的血压的药物。在一些实施方案中,抗高血压剂是利尿剂、袢利尿剂、β-阻断剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂、钙通道阻断剂、α受体阻断剂、α-2受体激动剂、组合的α和β-阻断剂、中枢激动剂、外周肾上腺素能抑制剂、血管扩张剂(血管舒张药)或它们的组合。在一些实施方案中,抗高血压剂是利尿剂,诸如噻嗪类利尿剂、保钾利尿剂、袢利尿剂或组合利尿剂。噻嗪类利尿剂的示例包括氯噻酮(Hygroton)、氯噻嗪(Diuril)、氢氯噻嗪(Esidrix、Hydrodiuril、Microzide)、吲达帕胺(Lozol)或美托拉宗(Mykrox、Zaroxolyn)。保钾利尿剂的示例包括盐酸阿米洛利(Midamar)、螺甾内酯(AldactoneA)、依普利酮(Inspra)或氨苯蝶啶(Dyrenium)。袢利尿剂的示例包括呋塞米(Lasix)或布美他尼(Bumex)。组合利尿剂的示例包括盐酸阿米洛利+氢氯噻嗪(Moduretic)、螺甾内酯+氢氯噻嗪(Aldactazide)或氨苯蝶啶+氢氯噻嗪(Dyazide、Maxzide)。在其他实施方案中,抗高血压剂是β-阻断剂。β-阻断剂的示例包括醋丁洛尔(Sectral)、阿替洛尔(Tenormin)、倍他洛尔(Kerlone)、富马酸比索洛尔(Zebeta)、盐酸卡替洛尔(Cartrol)、酒石酸美托洛尔(Lopressor)、琥珀酸美托洛尔(Toprol-XL)、纳多洛尔(Corgard)、硫酸喷布洛尔(Levatol)、吲哚洛尔(Visken)、盐酸普萘洛尔(Inderal)、盐酸索他洛尔(Betapace)或马来酸噻吗洛尔(Blocadren)。在另外的实施方案中,抗高血压剂是组合的β-阻断剂/利尿剂。β-阻断剂/利尿剂组合的示例是氢氯噻嗪+比索洛尔(Ziac)。在其他实施方案中,抗高血压剂是ACE抑制剂。ACE抑制剂的示例包括盐酸贝那普利(Lotensin)、卡托普利(Catonon)、马来酸依那普利(Vasotec)、福辛普利钠(Monopril)、赖诺普利(Prinivel、Zestril)、莫昔普利(Univasc)、培哚普利(Aceon)、盐酸喹那普利(Accupril)、雷米普利(Altace)或群多普利(Mavik)。在又另外的实施方案中,抗高血压剂是血管紧张素II受体阻断剂。血管紧张素II受体阻断剂的示例包括坎地沙坦(Atacand)、甲磺酸依普罗沙坦(Teveten)、厄贝沙坦(Avapro)、氯沙坦钾(Cozaar)、替米沙坦(Micardis)或缬沙坦(Diovan)。在其他实施方案中,抗高血压剂是钙通道阻断剂。钙通道阻断剂的示例包括苯磺酸氨氯地平(Norvasc、Lotrel)、苄普地尔(Vasocor)、盐酸地尔硫卓(CardizemCD、Cardizem SR、Dilacor XR、Tiazac)、非洛地平(Plendil)、依拉地平(DynaCirc、DynaCirc CR)、尼卡地

平(Cardene SR)、硝苯地平(AdalatCC、Procardia XL)、尼索地平(Sular)或盐酸维拉帕米(Calan SR、CoveraHS、Isoptin SR、Verelan)。在另外的实施方案中,抗高血压剂是α阻断剂。α阻断剂的示例包括甲磺酸多沙唑嗪(Cardura)、盐酸哌唑嗪(Minipress)或盐酸特拉唑嗪(Hytrin)。在其他实施方案中,抗高血压剂是α-2受体激动剂。α-2受体激动剂的示例是甲基多巴。在再另外的实施方案中,抗高血压剂是组合的α和β-阻断剂。组合α和β-阻断剂的示例包括卡维地洛(Coreg)或盐酸拉贝洛尔(Normodyne、Trandate)。在其他实施方案中,抗高血压剂是中枢激动剂。中枢激动剂的示例包括α甲基多巴(Aldomet)、盐酸可乐定(Catapres)、醋酸胍那苄(Wytensin)或盐酸胍法辛(Tenex)。在另外的实施方案中,抗高血压剂是外周肾上腺素能抑制剂。外周肾上腺素能抑制剂的示例包括胍那决尔(Hylorel)、单硫酸胍乙啶(Ismelin)或利血平(Serpasil)。在另一个实施方案中,抗高血压剂是血管扩张剂,即血管舒张药。血管扩张剂的示例包括盐酸肼屈嗪(Apresoline)或米诺地尔(Loniten)。

[0084] 在一些实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,患者/人类的高血压对一种或多种稳定的背景抗高血压方案没有反应。在其他实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,患者/人类的高血压对两种稳定的背景抗高血压方案没有反应。在另外的实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,患者/人类的高血压对三种稳定的背景抗高血压方案没有反应。在其他实施方案中,在施用(R)-化合物1之前,患者/人类的高血压对三种或更多种稳定的背景抗高血压方案没有反应。

[0085] 抗高血压剂可以与(R)-化合物1联合施用于该人类。在一些实施方案中,在治疗期期间将(R)-化合物1与两种抗高血压剂联合施用于该人类。在其他实施方案中,在治疗期期间将(R)-化合物1与三种抗高血压剂联合施用于该人类。在另外的实施方案中,在治疗期期间将(R)-化合物1与至少三种抗高血压剂联合施用于该人类。在还有其他实施方案中,在治疗期期间将(R)-化合物1与两种抗高血压剂联合施用于该人类,其中一种抗高血压剂是利尿剂。在又另外的实施方案中,在治疗期期间将(R)-化合物1与三种抗高血压剂联合施用于该人类,其中一种抗高血压剂是利尿剂。在其他实施方案中,在治疗期期间将(R)-化合物1与至少三种抗高血压剂联合施用于该人类,其中一种抗高血压剂是利尿剂。

[0086] 目前FDA批准用于治疗高血压的药物种类是利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂、β-阻断剂、钙通道阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、α-肾上腺素能受体拮抗剂、中枢α-肾上腺素能受体激动剂和直接血管舒张药(表2)。推荐用于初始治疗的药物包括利尿剂、ACEI、ARB和钙通道阻断剂。

[0087]

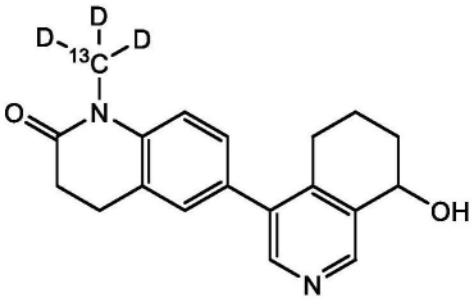
表 2：FDA 批准的治疗高血压的药物种类

药物种类	作用机制
噻嗪类利尿剂	抑制肾单位远曲小管中的内腔钠重吸收，从而促进尿钠排泄和利尿
血管紧张素转换酶抑制剂	抑制血管紧张素转化酶引起降低的血管紧张素 II、血管收缩和醛固酮分泌
血管紧张素受体阻断剂	选择性抑制血管紧张素 II 亚型 1 受体，从而防止血管紧张素的血管收缩作用。
β 阻断剂	选择性抑制 β-肾上腺素能受体降低心输出量，减少肾素释放，并调节交感神经系统。
钙通道阻断剂	抑制血管平滑肌中的电压门控钙通道引起外周血管舒张
盐皮质激素受体拮抗剂	抑制肾单位远曲小管末段和集合管中的盐皮质激素受体引起尿钠排泄和利尿
α-肾上腺素能受体拮抗剂	选择性抑制血管平滑肌中的外周 α_1-肾上腺素能受体产生降低的小动脉阻力和增加的静脉容量
中枢 α-肾上腺素能受体激动剂	刺激脑干中的 α_2-肾上腺素能受体，从而减少来自中枢神经系统的交感神经流出。
直接血管舒张药	直接松弛小动脉平滑肌

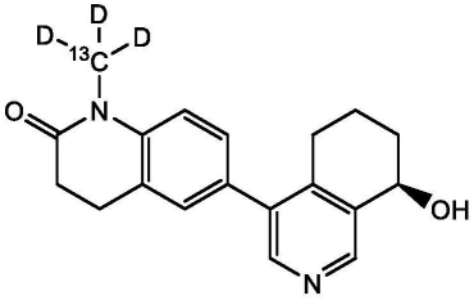
[0088] 方面

[0089] 方面1.一种基本上如本文所述的方法。

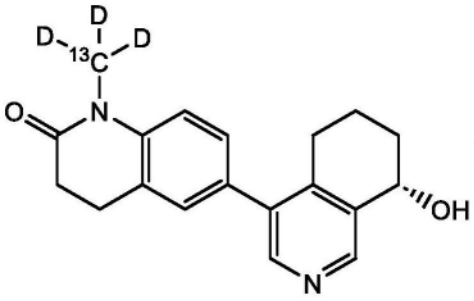
[0090] 方面2.一种化合物,所述化合物是：

[0091]  或其药学上可接受的盐。

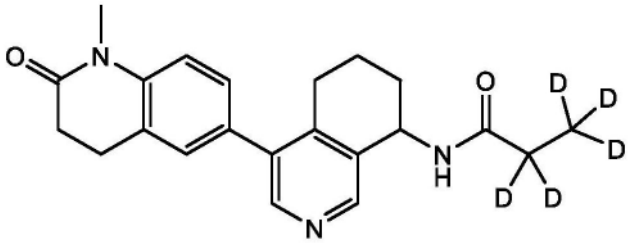
[0092] 方面3.一种化合物,所述化合物是：

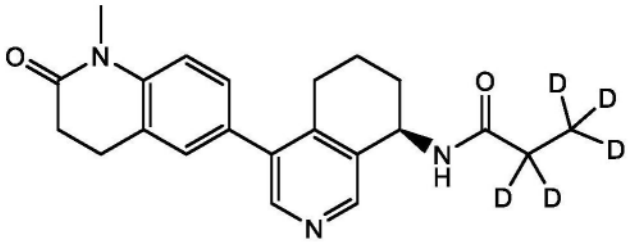
[0093]  或其药学上可接受的盐。

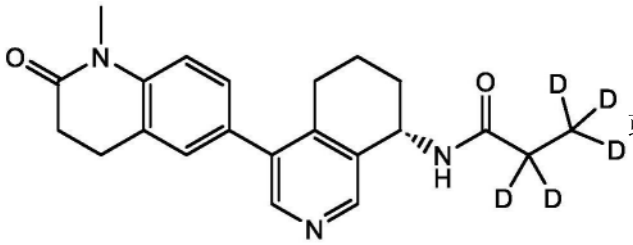
[0094] 方面4.一种化合物,所述化合物是：

[0095]  或其药学上可接受的盐。

[0096] 方面5.一种化合物,所述化合物是:

[0097]  或其药学上可接受的盐。方面6.一种化合物,所述化合物是:

[0098]  或其药学上可接受的盐方面7.一种化合物,所述化合物是:

[0099]  或其药学上可接受的盐。

[0100] 术语的缩写和定义

[0101]

缩写	定义
ABPM	动态血压监测
ACE	血管紧张素转化酶
ACEI 或 ACEi	血管紧张素转化酶抑制剂
AE	不良事件
$A_{e\,(0\text{-}72)}$	从给药后的时间 0 至 72 小时尿液中排泄的总量
AESI	特别关注不良事件
ALT	丙氨酸氨基转移酶/转氨酶
ANCOVA	协方差分析
AOBPM	自动化诊室血压测量
ARB	血管紧张素受体阻断剂
AST	天冬氨酸氨基转移酶/转氨酶
AUC	曲线下面积
$AUC_{0\text{-}24}$	从给药后的时间 0 至 24 小时的 AUC
$AUC_{0\text{-}inf}$	从时间 0 至无穷的 AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	直到最后可定量的血浆浓度的 AUC
$AUC_{\%extrap}$	外推的血浆浓度-时间曲线下面积的百分比
B	巴多司他
β-hCG	人绒毛膜促性腺激素
BMI	体质指数
BP	血压
CI	置信区间
CKD	慢性肾病
CL/F	表观血浆清除率
CLR 或 CL_R	肾清除率

[0102]

缩写	定义
cm	厘米
COVID-19	冠状病毒病 2019
CV	变异系数
CYP11B1	11-β 羟化酶
DAE	由于 AE 导致的 IP 的中断
DBP	舒张压
DBP	舒张压
DOT	直接观察疗法
e	事件
ECG	心电图
eGFR	估计肾小球滤过率
EOT	治疗结束
FAS	全分析集
FDA	食品和药物管理局
FU	随访
GLSM	几何最小二乘平均值
GM	几何平均值
GMR	几何均值比
h	小时
HbA1c	糖基化血红蛋白
HBV	乙型肝炎病毒
HF	心力衰竭
HTN	高血压
IMP	研究药品
IRT	交互式响应技术
kg	千克
K^+	钾
Ki	抑制常数
L	升
λ_z	终末消除速率常数
LC-MS/MS	液相色谱串联质谱法
LS	最小二乘
M	二甲双胍
m	仪表
MACE	主要不良心血管事件
MAD	多次递增剂量
MATE	多药外排转运蛋白
MedDRA	监管活动医学词典
mEq	毫当量
mITT	修改的治疗意向
mL	毫升
mmHg	毫米汞柱

[0103]

缩写	定义
mmol	毫摩尔
μg	微克
MMRM	重复测量的混合模型
MRA	盐皮质激素受体拮抗剂
NA	不可用
N/A	不适用
NIMP	非研究药品
NSAID	非甾体抗炎药
ng	纳克
nM	纳摩尔
PA	原发性醛固酮增多症
PD	药效学
PK	药代动力学
PRA	血浆肾素活性
QD	每天一次
R	随机分组
QD	每天（每天一次）
QTcF	使用 Fridericia 公式校正的 QT 间期
RAAS	肾素-血管紧张素-醛固酮系统
REML	受限最大似然估计
RTSM	随机分组和试验供应管理
RWD	随机抽取
rHTN	治疗抗性高血压
SAD	单次递增剂量
SAE	严重不良事件
SBP	收缩压
SD	标准偏差
SE	标准误差
siSBP	坐位 SBP
siDBP	坐位 DBP
SOC	护理标准
$t_{½}$	终末期消除半衰期
T2DM	2 型糖尿病
TBL	总胆红素
TEAE	治疗期出现的不良事件
Tmax	达到最大浓度的时间
UACR	尿白蛋白与肌酸酐的比率
ULN	正常值上限
uCi	微居里
uHTN	不受控制的高血压
V/F	分布体积（V/F）

[0104] 提供以下示例以说明本公开内描述的一些概念。虽然认为实施例提供了制剂、制备方法和用途的具体单独实施方案，但不应认为实施例限制本文所述的更一般的实施方案。在以下实施例中，已努力确保关于所用数字（例如，量、温度等）的准确性，但应考虑一些

实验误差和偏差。

[0105] 实施例1:单次递增剂量研究:巴多司他在健康男性志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学

[0106] 八十八名健康男性志愿者完成了巴多司他的首次人体研究。在试验的第1部分中,受试者接受范围为1mg至360mg的单次口服剂量的巴多司他以评价安全性、耐受性、PK和药效学(PD)。第2部分评价了单次3mg静脉剂量的巴多司他的PK。在禁食、低盐和正常盐饮食条件下,巴多司他以剂量依赖性方式显著降低醛固酮水平。巴多司他对经促肾上腺皮质激素激发的皮质醇水平没有有意义的影响,证明了醛固酮合酶抑制的选择性。在测试的整个剂量范围内,巴多司他的血浆水平以与剂量成比例的方式增加,平均半衰期为29小时,支持每天给药一次。没有死亡、严重不良事件或剂量限制性不良事件。副作用轻微,包括头痛、鼻咽炎和腹泻。

[0107] 实施例2:随机化、双盲研究:在健康受试者中多次递增剂量后巴多司他的安全性、药代动力学和药效学

[0108] 该随机化、双盲、安慰剂对照的1期研究评价了多个递增剂量的巴多司他在健康志愿者中的安全性、药代动力学和药效学。五十六名受试者随机分组以接受口服巴多司他(0.5mg、1.5mg、2.5mg或5.0mg)或安慰剂,每天一次,持续十天,并且在研究持续期间置于低盐饮食或正常盐饮食。具体而言,将受试者随机分组成5个队列,每天一次接受巴多司他或安慰剂,持续10天。将队列1和队列2置于低盐饮食以刺激醛固酮产生,并分别施用2.5mg或5.0mg口服巴多司他。队列1和队列2还经历肾上腺皮质激素(ACTH)激发以增加醛固酮和皮质醇水平,以评价巴多司他靶向醛固酮合酶的特异性。将队列3、队列4和队列5置于正常盐饮食并分别施用1.5mg、2.5mg或0.5mg口服巴多司他。在第1天和第10天在给药之前和之后收集血样用于测量血浆巴多司他浓度以表征单次剂量和稳态药代动力学。药效学测量包括血浆醛固酮、皮质醇和电解质。安全性评估包括体检、心电图、直立性生命体征和临床实验室评价。

[0109] 五十四名受试者完成该研究。没有死亡或严重不良事件,并且在接受巴多司他的受试者中所有治疗期出现的不良事件在严重程度上都是轻微的(例如,头痛、头晕以及姿势性头晕)。巴多司他被迅速吸收。巴多司他的血浆水平随着剂量递增而成比例地增加,在给药后4小时内观察到峰值浓度,并且平均半衰期为26小时至31小时,表明血浆巴多司他的浓度以明显的双相方式下降。与饮食无关,当巴多司他剂量≥1.5mg时,出现血浆醛固酮的剂量依赖性减少。血浆醛固酮持续降低,在第10天其水平降低大约51%-73%。巴多司他对血浆皮质醇没有有意义的影响,并引起血浆钠水平的轻微剂量依赖性降低和钾水平的增加,这与观察到的醛固酮减少一致。巴多司他是安全和良好耐受的,其半衰期支持每天给药一次。血浆醛固酮的剂量依赖性减少和对皮质醇没有影响证明了醛固酮合酶的选择性阻断。

[0110] 口服施用巴多司他在所有受试者中都是安全和良好耐受的,并且引起血浆巴多司他的剂量依赖性增加,其半衰期支持每天给药一次。血浆醛固酮的剂量依赖性降低和对皮质醇没有影响证明了醛固酮合酶的选择性阻断。

[0111] 实施例3:随机化、开放标签、交叉研究:巴多司他片剂制剂与口服溶液相比的相对生物利用度;评估在健康受试者中食物对巴多司他片剂制剂的影响

[0112] 将巴多司他片剂制剂的相对生物利用度与在SAD(实施例1)和MAD(实施例2)研究

中施用的巴多司他口服溶液进行比较。在十四名健康志愿者中每种制剂单次5mg剂量确定巴多司他的血浆水平是相等的,无论使用口服溶液还是片剂施用。该研究还评估了标准化高脂餐对巴多司他的PK的影响。高脂餐对巴多司他的血浆水平没有显著影响;对吸收速率存在很小影响,如达到最大浓度的时间(T_{max})从禁食状态下给药后大约3小时偏移为进食状态下给药后大约4小时所指示。

[0113] 实施例4:1期、开放标签、单次剂量、平行组研究:在具有不同程度肾功能的受试者中巴多司他的药代动力学

[0114] A.方法

[0115] (i)受试者

[0116] 如果受试者年龄在18岁至80岁之间,并且基于医学和精神病史、体检、ECG、生命体征(坐位和直立性)和常规实验室试验(血液化学、血液学、凝血和尿分析),处于稳定健康状况,则将这些受试者包括在本研究中。对于肾损伤的受试者,它们的肾状态必须在筛查前稳定至少3个月。此外,受试者必须已经是非吸烟者或吸烟<10支香烟/天,并且BMI≥18kg/m^2且≤40kg/m^2。

[0117] 如果受试者具有以下情况则被排除:

[0118] 1)长QT综合征的个人史或家族史、复杂室性心律失常,或家族猝死史,

[0119] 2)临床上显著的心律失常的个人史或当前临床上显著的心律失常,

[0120] 3)延长的QTcF(男性>450毫秒或女性>470毫秒),

[0121] 4)坐位收缩压(BP)>160mm Hg和/或舒张压BP>100mm Hg,或收缩压BP<90mm HG和/或舒张压BP<50mm Hg,

[0122] 5)静息心率高于100次/每分钟(bpm)或低于50bpm,

[0123] 6)体位性心动过速或直立性低血压(即,从坐姿站立时收缩BP下降≥20mmHg或舒张BP下降≥10mmHg),

[0124] 7)临床上显著的异常血清钾大于参考范围的ULN,

[0125] 8)临床上显著的异常血清钠低于参考范围的正常下限,

[0126] 9)天冬氨酸氨基转移酶或丙氨酸氨基转移酶值大于ULN的1.5倍,

[0127] 10)总胆红素大于ULN的2倍(除非由于吉尔伯特综合征(Gilbert'ssyndrome)引起)

[0128] 11)卟啉症、肌病或活动性肝病的病史

[0129] 12)目前用减肥药物治疗或既往减肥手术,或

[0130] 13)在研究药物给药之前28天内使用CYP3A4的强诱导剂(例如,阿帕他胺(apalutamide)、卡马西平(carbamazepine)、恩扎鲁胺(enzalutamide)、米托坦(mitotane)、苯妥英(phenytoin)、利福平(rifampin)、圣约翰草(St.John'swort))或在研究药物给药之前3个月内使用皮质类固醇。

[0131] (ii)研究设计

[0132] 根据用于设计和分析评估受损肾功能对PK的影响的研究的FDA指导来设计该1期、开放标签、单次剂量、平行组研究。将受试者招募到三个肾功能组中,这些肾功能组基于使用如下的慢性肾病流行病学协作方程计算的eGFR定义:

[0133] •对照(正常肾功能或轻度肾损伤:eGFR≥60mL/min)

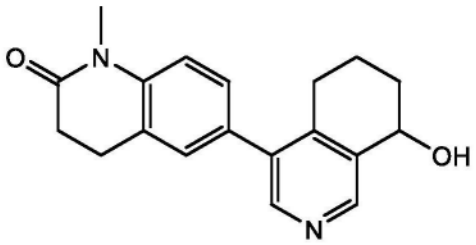
[0134] • 中度至重度肾损伤(eGFR为15mL/min至59mL/min)

[0135] • 肾衰竭(eGFR<15mL/min,包括进行透析的受试者)

[0136] 所有受试者以开放标签的方式接受单次10mg剂量的巴多司他。每个受试者具有长达28天的筛查期,随后进入临床场所(第-1天)并施用巴多司他(第1天)。所有受试者在巴多司他施用之前需要禁食最少10小时。然后他们在8:00AM(±2小时)以用大约240mL水施用两片5mg片剂的方式给药。给药后受试者继续禁食最少4小时。在给药前2小时内和巴多司他给药后2小时不容许其他药物治疗。进行透析的受试者在非透析日接受研究药物。用于PK分析的血液和尿液样品收集持续7天并且在临床出院后3±1天通过电话随访进行。

[0137] (iii)分析方法

[0138] 使用经过验证的LC-MS/MS方法分析血浆和尿液样品以测量巴多司他及其初级代谢产物(巴多司他-M)的浓度。如本文所用的"巴多司他-M"是指具有以下结构的化合物:

[0139] 

[0140] (iv)药代动力学分析

[0141] 在给药前和给药后收集血液和尿液样品以测量血浆和尿液巴多司他和巴多司他-M浓度,以表征巴多司他和巴多司他-M的最大观察血浆浓度(C_{max})、达到C_{max}的时间(T_{max})、AUC_{0-last}和AUC_{0-inf}。仅计算血浆巴多司他的$t_{1/2}$、CL/F和V/F。尿液PK参数包括在尿液中排泄的巴多司他和巴多司他-M的累积量(A_e)、巴多司他和巴多司他-M的肾清除率(CL_R)、以及对于巴多司他而言经肾脏排泄的剂量的分数(F_e)。

[0142] (v)安全性分析

[0143] 在整个研究中基于不良事件、体检、ECG、坐位和直立性生命体征、体重测量和临床实验室评价来评估安全性。

[0144] B.结果

[0145] (i)受试者

[0146] 基线人口统计状况和临床特征通常在肾功能组中很好地匹配,并呈现在表3中。

[0147]

表 3：基线人口统计状况和临床特征

人口统计特征	对照 eGFR ≥60mL/min （n=10）	中度至重度肾损伤 eGFR 15-59mL/min （n=11）	肾衰竭 eGFR <15mL/min （n=12）
年龄（岁），平均值（SD）	58.6（8.9）	71.5（5.5）	54.8（11.0）
人种，n（%）			
白色人种	5（50.0）	10（90.9）	5（41.7）
黑色人种或非裔美国人	5（50.0）	1（9.1）	7（58.3）
种族，n（%）			
西班牙裔或拉丁裔	0（0.0）	1（9.1）	2（16.7）
非西班牙裔或拉丁裔	10（100.0）	10（90.9）	10（83.3）
性别，n（%）			
女性	1（10.0）	4（36.4）	3（25.0）
男性	9（90.0）	7（63.6）	9（75.0）
身高（cm），平均值（SD）	175.6（5.1）	170.5（10.3）	173.6（8.2）
体重（kg），平均值（SD）	90.8（11.7）	93.0（15.4）	85.8（18.1）
BMI（kg/m^2），平均值（SD）	29.5（3.7）	32.0（4.8）	28.4（5.6）
体表面积（m^2），平均值（SD）	2.1（0.2）	2.1（0.2）	2.0（0.2）
eGFR（mL/min），平均值（SD）	91.9（22.2）	38.3（12.0）	16.2（14.6）

[0148] 受试者主要是白色人种(60.6%)男性(75.8%),平均年龄为62岁,平均BMI为30kg/m^2。所有受试者充分体现eGFR值的连续区。肾衰竭组中的所有受试者均进行血液透析。

[0149] (ii)药代动力学

[0150] 巴多司他的血浆PK参数呈现于表4中。

[0151]

表 4：巴多司他的血浆和尿液 PK 参数的汇总

PK 参数	对照 eGFR ≥60mL/min （n=10）	中度至重度肾损伤 eGFR 15-59mL/min （n=11）	肾衰竭 eGFR <15mL/min （n=12）
血浆			
C_{max}（ng/mL），平均值（SD）	108.02（25.5）	110.06（23.2）	96.05（26.8）
T_{max}（h），平均值（SD）	2.10（1.6）	1.82（1.0）	1.63（0.8）
$AUC_{0\text{-last}}$（h·ng/mL），平均值（SD）	3377.10（917.1）	4012.53（1192.5）	2567.48（1362.9）
$AUC_{0\text{-inf}}$（h·ng/mL），平均值（SD）	3530.92（1032.8）	4340.95（1486.6）	2661.74（1461.8）
$t_{1/2}$（h），平均值（SD）	35.63（12.1）	42.14（16.5）	29.70（10.5）

[0152]

CL/F（L/h），平均值（SD）	3.06（0.9）	2.60（1.0）	5.07（2.9）
Vz/F（L），平均值（SD）	146.41（31.4）	141.84（30.9）	200.34（134.8）
尿液			
F_e（%），平均值（CV%）	12.53（38.1）	11.81（26.0）	0.91（60.7）*

[0153] 巴多司他的吸收在肾功能组之间相似。它被快速吸收,所有组在给药1.5小时内观察到中值T_{max}(图12A和图12B)并且平均半衰期为30小时至42小时。中度至重度肾损伤与对照以及肾衰竭与对照的成对比较显示肾损伤对C_{max}、$AUC_{(0\text{-last})}$、$AUC_{(0\text{-inf})}$、半衰期、表观血浆清除率或肾清除率没有有意义的影响。为了了解所选PK参数与作为连续变量的eGFR之间的关系,我们分析了每个受试者的C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$和$AUC_{0\text{-inf}}$与基线eGFR的关系。没有强的线性关系或非线性关系的指示。参见图21A-图21D。

[0154] 中度至重度肾损伤和肾衰竭组的血浆巴多司他-M浓度-时间曲线定性地类似于对照组。参见图22。所有肾功能组在给药后大约22小时观察到巴多司他-M的T_{max}。

[0155] 尿液PK参数也呈现于表4中。对于对照组和中度至重度肾损伤组,尿液中大约12%的巴多司他恢复不变。正如所预期的,肾衰竭组中尿液产生不足导致这些受试者中巴多司他的最小限度肾排泄。参见图23。

[0156] (iii)安全性

[0157] 没有死亡并且仅发生一个轻度的药物相关的治疗期出现的不良事件(腹泻)(表5)。

[0158]

表5:治疗期出现的不良事件

不良事件,n(%)	对照 eGFR ≥60mL/min (n=10)	中度至重度肾损伤 eGFR 15-59mL/min (n=11)	肾衰竭 eGFR <15mL/min (n=12)	总计 (n=33)
具有任何TEAE的受试者	1(10.0)	0(0.0)	1(8.3)	2(6.1)
腹泻	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)
代谢性脑病*	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	1(3.0)
震颤*	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	1(3.0)

TEAE定义为在第一剂研究药物后发生的AE。
*被认为是重度的且与研究药物无关。

[0159] 肾衰竭组中的一名受试者经历两次震颤和代谢性脑病的TEAE,经确定与研究药物无关。代谢性脑病被认为是重度的并且继发于加巴喷丁(gabapentin)、扑米酮(primidone)和巴氯芬(baclofen)的伴随用药并且到研究第11天,代谢性脑病消退,并且认为患者恢复。在实验室值、生命体征、体检或ECG方面没有临床上有意义的变化(数据未示出)。

[0160] C.讨论

[0161] 已经证实较老的MR拮抗剂,螺甾内酯和依普利酮,诱导与CKD进展改善相关的生物标志物的变化,推测是由于它们的抗炎作用和抗纤维化作用;然而,使用这些药物治疗CKD的主要限制是高钾血症的高发病率。非奈利酮(finererone)是一种较新的非类固醇MR拮抗剂,最近被批准用于CKD患者以减缓CKD的进展,尽管高钾血症的发病率更高。然而,非奈利酮对血压的影响相当温和。在健康志愿者中巴多司他的1期研究结果指示该药物对具有正常肾功能的个体的血清钾具有最小限度的影响。因此,探索巴多司他在患有CKD的个体中作为抗高血压剂以及减缓肾病进展的潜在疗法的效用似乎是合理的。为了安全地进行此类研究,重要的是首先确定受损肾功能的存在是否会由于药物药代动力学倾向的改变而需要不同的巴多司他给药方案。

[0162] 该报告中呈现的结果指示肾损伤对所测量的任何PK参数都没有有意义的影响。血浆浓度-时间曲线和对巴多司他的全身暴露如基于在健康受试者中的既往研究所预期的那样。巴多司他的半衰期也与先前的研究相当。此外,跨eGFR连续区的PK参数没有趋势,并且巴多司他在具有不同程度的肾功能的患者中是安全且良好耐受的。

[0163] 肾病可改变药物清除率,导致暴露增加和潜在更大的药物作用或毒性。因此,对于肾功能受损的患者而言,通常必须调整剂量。来自我们单次递增剂量研究的先前观察结果指示巴多司他主要由肝脏代谢,这与肾功能不显著影响巴多司他的PK或安全特性的当前发现一致。

[0164] 由于该研究仅意在评价在肾损伤受试者中的PK,因此需要另外的长期研究来充分评价巴多司他在同样肾损伤的预期患者群体(例如,患有高血压、原发性醛固酮增多症或CKD的那些患者)中的安全性和功效。另外,该研究不包括肾衰竭组中未进行透析的受试者。

[0165] D.结论

[0166] 我们的结果证明,单次剂量的巴多司他在具有不同程度的肾功能的受试者(包括有肾衰竭的那些受试者)中是安全且良好耐受的,并且肾损伤不显著影响巴多司他的全身暴露或清除率。这些发现表明,即使在晚期肾病患者中,由于肾功能受损的患者的PK性质改变而导致的巴多司他的剂量调整似乎也不是必需的。

[0167] E.总结

[0168] 该1期开放标签研究评估了单次口服剂量的巴多司他在具有不同程度肾功能的受试者中的安全性和药代动力学(PK)。基于估计肾小球滤过率(eGFR),将三十三名受试者招募到肾功能组。各组为对照(eGFR≥60mL/min)、中度至重度肾损伤(eGFR 15至59mL/min)和肾衰竭(eGFR<15mL/min,包括进行透析的受试者)。对照受试者按照年龄、性别、人种、体质指数(BMI)和吸烟状况进行匹配。给予单次10mg巴多司他剂量,随后进行7天血液和尿液采样用于PK分析。基于不良事件、临床实验室评价、生命体征、ECG、体检和体重测量来评估安全性。

[0169] 三十二名受试者完成该研究。没有死亡,并且仅发生一个轻度的药物相关的不良事件(腹泻)。在实验室值、生命体征、体检或心电图(ECG)方面没有临床上有意义的变化。巴多司他的血浆浓度-时间曲线在所有组中定性相似。参见图12。中度至重度肾损伤组的尿液PK参数类似于对照(排泄12%);肾衰竭组中尿液产生不足导致预期可忽略的巴多司他排泄。

[0170] 单次剂量的巴多司他在所有受试者(包括肾衰竭的那些受试者)中耐受良好。肾损伤不显著影响巴多司他的全身暴露或清除率,表明由于这些患者中的PK差异的剂量调整是不必要的,即使在晚期肾病的情况下。

[0171] 实施例5:1期、开放标签、单次剂量、平行组研究:在具有不同程度肝功能的受试者中巴多司他的药代动力学

[0172] 方法

[0173] 对具有中度肝损伤的受试者(Child-Pugh B类,n=10)和健康对照(n=10)各自给予单次10mg口服剂量的巴多司他。受试者按照年龄、性别、体质指数、人种和吸烟状况进行匹配。收集连续的血液和尿液样品以测定给药后7天巴多司他的血浆浓度和尿液浓度。基于不良事件、临床实验室评价、生命体征、心电图和体检评估安全性。

[0174] 结果

[0175] 20名受试者全部完成该研究。没有死亡、严重的治疗期出现的不良事件(TEAE)或研究中断。正常肝功能组中一例中等严重程度的头痛TEAE被视为与巴多司他有关。在中度肝损伤组中发生一例高钾血症TEAE和一例低血糖症;两者均被视为与巴多司他无关。对于两组中的临床实验室评价、生命体征、心电图或体检,注意到巴多司他给药后没有临床上显著的变化。巴多司他的血浆(图12A和图12B)和尿液药代动力学参数在两个肝功能组之间是相似的,如表6中所示。

[0176]

表 6: 巴多司他药代动力学参数的汇总			
	正常肝功能（n=10）	中度肝损伤（n=10）	GLSM 的比率（90% CI）
C_{max}（ng/mL）	104（21.8）	119（19.3）	1.1（0.97，1.32）
T_{max}*（小时）	2.55（0.99）	2.15（1.11）	
AUC（0-inf）（小时·ng/mL）	3780（24.7）	3570（30.1）	0.95（0.73，1.23）
CL/F（L/小时）	2.64（24.7）	2.80（30.1）	
CL_R（L/小时）	0.361（57.6）	0.299（55.9）	
除非另有说明，否则结果是几何平均值（%变异系数）。*算术平均值（SD）。缩写：C_{max}，最大观察血浆浓度；T_{max}，达到最大观察血浆浓度的时间。			

[0177] 总之,基于Child-Pugh分类为中度受损(B类)受试者或健康对照受试者,将大约十名受试者招募到2个肝功能组的每个组中。选择在年龄、性别、人种、BMI和吸烟状况方面与受损受试者相当的对照受试者。在具有中度肝损伤的受试者中不必调整巴多司他剂量。

[0178] 实施例6:随机化、开放标签、两周期、交叉研究:在健康受试者中巴多司他对二甲双胍药代动力学的影响

[0179] 由于2型糖尿病(T2DM)和高血压的高合并症,许多患者将需要用常见T2DM药物二甲双胍和抗高血压药物进行伴随治疗。为了评价巴多司他和二甲双胍的潜在药物-药物相互作用,对27名健康志愿者单独给予1000mg二甲双胍或在10mg剂量的巴多司他后给予1000mg二甲双胍。在存在或不存在巴多司他的情况下,血浆二甲双胍的PK曲线的形状没有偏移或变化。巴多司他不显著影响二甲双胍的肾清除率。用任一种治疗都没有死亡、严重不良事件(SAE)、由于治疗期出现的不良事件(TEAE)而中断、或不良事件(AE)的显著增加。所有报告的TEAE在严重程度上都是轻度的;没有受试者经历中度或重度TEAE。最常见的TEAE是胃肠道病症。在体检、生命体征、ECG(包括无QT延长)或临床实验室结果方面没有观察到临床上有意义的变化。二甲双胍和巴多司他当共同施用时是安全且耐受良好的。

[0180] 实施例6A:评价在健康人类受试者中醛固酮合酶抑制剂巴多司他对二甲双胍药代动力学的影响的随机化、开放标签、交叉研究

[0181] A.受试者

[0182] 为了满足该研究的纳入标准,基于医学和精神病史、体检、ECG、生命体征和常规实验室试验(血清化学、血液学和尿分析),年龄在18岁至55岁之间的男性和女性必须身体健康。受试者的BMI≥18kg/m^2且≤30kg/m^2,具有定义为估计肾小球滤过率≥85mL/min/1.73m^2的适当肾功能,且近期未使用烟碱。

[0183] 如果受试者具有长QT综合征的个人史或家族史、复杂室性心律失常、临床上显著的心律失常的当前史或过去史、家族猝死史、延长的QTcF(>450毫秒)、坐位BP>140/90mm Hg或<90/50mm Hg、静息心率>100次/每分钟或<50次/每分钟、窦房结功能障碍、临床上显著的房室阻滞、体位性心动过速或直立性低血压,则他们被排除参与该研究。其他排除标准包括有意义地在正常限值之外的任何临床实验室值;临床上显著的或多种药物过敏史;任何既往发作乳酸性酸中毒;在第一剂研究药物之前14天内用造影剂进行放射学扫描;或HIV抗体、丙型肝炎病毒抗体、乙型肝炎表面抗原或SARS-CoV-2RNA的检查阳性。如果受试者报告任何最近违禁药物使用,则将他们排除;每周饮用超过14份酒精饮料;在第一剂研究药物之

前14天或5个半衰期的较长时间内以及在整个住院和出院期内使用任何处方药物,包括局部用药、草药/膳食补充剂、营养制品或非处方药(除了偶尔使用对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药以外)。

[0184] B.研究设计

[0185] 将该研究设计为1期、随机化、开放标签、2周期、交叉试验。每名受试者参加长达26天的筛查期,随后是2个住院治疗期和电话随访。对于2个住院治疗期,按1:1的比率将受试者随机分组到治疗顺序AB或顺序BA。治疗A是单次1000mg剂量的二甲双胍,治疗B是单次10mg剂量的巴多司他,接着是2小时后单次1000mg剂量的二甲双胍。

[0186] 在2个治疗的施用之间存在最少10天的洗除期(washout period)。用于PK分析的血液和尿液样品收集开始于每个周期给药之前并且在每个周期给药之后持续3天。在给药前2小时、1.5小时、1小时、0.5小时和0小时以及给药后0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时、24小时、36小时、48小时和72小时收集样品。在第二给药期中,受试者在离开诊所后3±1天接受电话随访。

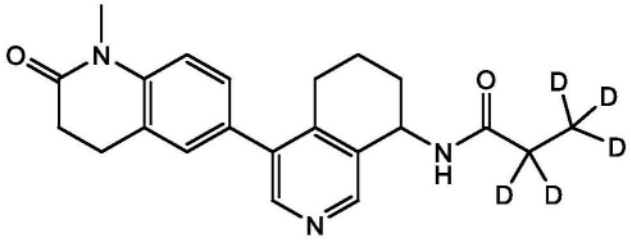
[0187] (i)生物分析方法

[0188] 使用经过验证的LC-MS/MS方法分析血浆和尿液样品以测量二甲双胍、巴多司他及其初级代谢产物即巴多司他-M的浓度。

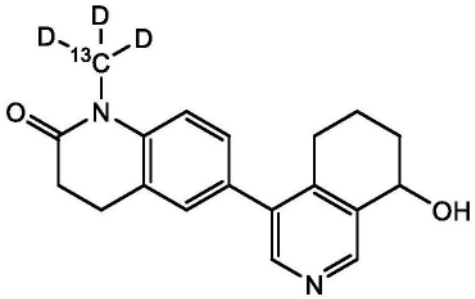
[0189] 血浆中二甲双胍的可定量范围为0.5ng/mL至500ng/mL,使用二甲双胍-d_6作为内标。通过用甲醇沉淀蛋白质来提取血浆样品,随后通过LC-MS/MS与正离子模式的电喷雾电离(ESI(+))和MRM进行分析。利用流动相梯度为15%至90%的反相色谱分离,并且总运行时间为大约5分钟。二甲双胍和内标的前体至产物的离子转变分别为130.1至71.1和135.4至77.0。类似地,尿液中二甲双胍的可定量范围为1.00ng/mL至500ng/mL(低范围)和2.00ng/mL至1250ng/mL(高范围),具有类似的提取和LC-MS/MS条件。二甲双胍在血浆和尿液中的日间精密度(%CV)值分别在5%和10%以内。

[0190] 分别使用巴多司他-d_5和巴多司他-M-d_3作为内标,血浆中巴多司他及其代谢产物巴多司他-M的可定量范围为0.05ng/mL至50ng/mL(低范围)和5.00ng/mL至2500ng/mL(高范围)。

[0191] 如本文所用的“巴多司他-d_5”是指具有以下结构的化合物:

[0192] 

[0193] 如本文所用的“巴多司他-M-d_3”是指具有以下结构的化合物:

[0194] 

[0195] 通过用甲醇沉淀蛋白质来提取血浆样品,随后通过LC-MS/MS与ESI(+)和MRM进行分析。利用流动相梯度为20%至90%的反相色谱分离,并且总运行时间为大约5分钟。巴多司他及其内标的前体至产物的转变分别为364.2至291.2和369.2至291.2。巴多司他-M及其内标的转变分别为309.2至291.2和313.2至295.2。血浆中巴多司他和巴多司他-M的日间精密度(%CV)值分别在3%和4%以内。

[0196] (ii)PK分析

[0197] 用SAS软件版本9.4(SAS Institute),使用非房室法计算PK参数。计算的二甲双胍、巴多司他和巴多司他-M的血浆PK参数包括最大观察血浆浓度(C_{max});T_{max};AUC_{0-24};AUC_{0-t};AUC_{0-inf};外推的AUC_{0-inf};λ_z;和$t_{1/2}$。仅评估巴多司他和巴多司他-M的血浆AUC_{0-72}。C_{max}、AUC_{0-inf}和AUC_{0-t}是统计学分析以检测巴多司他和二甲双胍之间的任何相互作用的3个血浆PK参数。尿液PK参数包括A_e、肾清除率(按照A_e/AUC计算)和经肾排泄的剂量分数。

[0198] (iii)安全性分析

[0199] 安全性评估包括监测AE、体检、ECG、直立性生命体征和临床实验室评价。

[0200] C.结果

[0201] (i)受试者

[0202] 基线人口统计状况和临床特征呈现于表7中。

[0203]

表 7: 基线人口统计状况和临床特征

人口统计特征	顺序 AB (n=14)	顺序 BA (n=13)
年龄，岁，平均值（SD）	33.0（6.2）	40.7（9.5）
人种，数量（%）		
白色人种	6（42.9）	9（69.2）

[0204]

黑色人种或非裔美国人	8（57.1）	4（30.8）
亚洲人	0（0）	0（0）
其他	0（0）	0（0）
种族，数量（%）		
西班牙裔或拉丁裔	1（7.1）	3（23.1）
非西班牙裔或拉丁裔	13（92.9）	10（76.9）
性别，数量（%）		
女性	6（42.9）	2（15.4）
男性	8（57.1）	11（84.6）
身高，cm，平均值（SD）	170.3（7.5）	174.7（10.3）
体重，kg，平均值（SD）	73.8（10.0）	78.8（10.2）
BMI，kg/m^2，平均值（SD）	25.4（2.5）	25.8（2.6）
在顺序AB中，受试者在他们第一次访视时接受单独的二甲双胍，随后在他们第二次访视时接受二甲双胍和巴多司他。顺序BA中的受试者在他们第一次访视时接受二甲双胍和巴多司他，随后在他们第二次访视时接受单独的二甲双胍。		

[0205] 将二十七名受试者随机分组到2个队列,以治疗顺序AB或BA接受研究药物。大多数研究参与者是白色人种(56%)男性(70%),他们不是西班牙裔或拉丁裔。平均年龄为37岁并且平均BMI为25.6kg/m^2。在两个治疗序列之间人口统计状况和基线特征通常在性别、人种和种族方面很好地匹配。

[0206] (ii)药代动力学

[0207] 当在当前研究中单独施用时,二甲双胍的PK特性与基于立即释放型二甲双胍的包装说明书所预期的一致。此外,当在一剂巴多司他后施用时,二甲双胍的血浆PK特性定性和定量地类似于单独的二甲双胍(图20)。

[0208] 在确认治疗顺序缺乏效果之后,汇总来自所有受试者的治疗A的PK数据,并且汇总来自所有受试者的治疗B的PK数据。表7中报告了在一剂单独的二甲双胍之后或在巴多司他存在下的一剂二甲双胍之后的血浆和尿液PK参数。在巴多司他存在下的二甲双胍与单独的二甲双胍相比,血浆C_{max}和AUC值的几何均值比的90% CI完全落在要求生物等效性的边界以内(80%-125%),证明不存在PK药物-药物相互作用。

[0209]

表7：在存在或不存在巴多司他的情况下二甲双胍的血浆和尿液PK参数

二甲双胍的PK参数（血浆或尿液）	治疗							
	N	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	N	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	N	GM LS比率（90%

[0210]

								CI），[b]%
C_{max}（ng/mL）（血浆）	26	1765.39（344.41）	1732.62（20.1）	27	1793.11（503.88）	1723.37（30.0）	26	98.84（91.3-107.0）
T_{max}（h）（血浆）	26	2.14（0.77）	2.00（40.0）	27	2.04（0.69）	1.92（36.7）	NA	NA
$t_{1/2}$（h）（血浆）	26	5.52（1.03）	5.44（18.2）	27	6.20（1.36）	6.07（20.9）	NA	NA
AUC_{0-24}（h•ng/mL）（血浆）	26	10,552.25（1769.98）	10,414.63（16.6）	27	10,388.94（2912.76）	10,014.18（28.1）	NA	NA
AUC_{0-t}（h•ng/mL）（血浆）	26	11,158.75（1810.54）	11,024.21（15.9）	27	11,043.59（2898.80）	10,688.87（26.5）	26	96.77（90.7-103.2）
AUC_{0-inf}（h•ng/mL）（血浆）	25	11,224.76（1849.81）	11,087.78（15.9）	26	11,319.24（2905.12）	10,965.41（26.3）	24	100.16（94.4-106.3）
CLR（L/小时）（尿液）	26	27.99（4.64）	27.62（16.8）	27	26.48（5.61）	25.77（25.9）	NA	NA
$A_{e\,(0-72)}$（μg）（尿液）	26	312,255.23（75,636.13）	304,520.62（22.6）	27	287,165.62（83,016.05）	275,459.85（30.5）	NA	NA

[a]几何 $CV\%=100(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$，其中 SD 是对数转换后的标准偏差。[b]在 80%至 125%边界以内的 90% CI 是声明巴多司他对二甲双胍 PK 参数没有影响的要求。缩写：C_{max}，最大观察血浆浓度；T_{max}，达到最大观察血浆浓度的时间。

[0211] 表8中呈现了单独的二甲双胍和在巴多司他存在下的二甲双胍的尿液PK参数，并且测量了在存在或不存在巴多司他的情况下施用二甲双胍后排泄的二甲双胍的A_e，并且结果证实二甲双胍的肾排泄不受巴多司他的显著影响。

[0212]

表 8：在存在或不存在巴多司他的情况下接受二甲双胍的受试者的尿液中排泄的无变化的二甲双胍的累积分数		
	排泄的无变化的二甲双胍的累积分数，值（%）	
	二甲双胍（n=26）	二甲双胍+巴多司他（n=27）
0-3 h	11.76（33.0）	10.47（36.6）
0-6 h	21.50（27.2）	19.06（32.4）
0-9 h	25.40（28.1）	23.11（33.8）
0-12 h	27.42（26.2）	25.07（32.5）
0-18 h	29.11（25.6）	26.52（31.3）
0-24 h	29.82（25.1）	27.21（30.6）
0-30 h	30.21（24.9）	27.62（30.3）
0-36 h	30.50（24.7）	27.87（30.0）
0-48 h	30.90（24.5）	28.25（29.4）

[0213]

0-72 h	31.23（24.2）	28.72（28.9）

[0214] 巴多司他及其初级代谢产物的PK参数(表9)与先前公开的数据相似，从而证明了研究的有效性。

[0215]

表 9：巴多司他及其初级代谢产物巴多司他-M 的血浆药代动力学参数

血浆 PK 参数	巴多司他			巴多司他-M		
	n	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	n	平均值（SD）	GM（CV%）[a]
C_{max}（ng/mL）	27	118.94（25.57）	116.508（20.6）	27	6.72（3.21）	6.159（42.1）
T_{max}（h）	27	1.68（0.77）	1.545（40.9）	27	15.74（9.86）	12.396（84.7）
λ_z（1/h）	20	0.033（0.0079）	0.032（23.4）	12	0.030（0.0043）	0.030（13.8）
AUC_{0-24}（h•ng/mL）	27	1663.02（303.45）	1637.461（18.0）	27	110.71（48.42）	103.013（37.7）
AUC_{0-72}（h•ng/mL）	27	2872.71（707.04）	2788.93（25.5）	27	263.52（111.57）	247.77（34.3）
AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	20	3025.04（811.35）	2916.93（28.8）	NA	NA	NA
$AUC_{\%extrap}$（h•ng/mL）	20	9.87（5.18）	8.36（71.0）	NA	NA	NA

[a]几何 $CV\%=100(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$，其中 SD 是对数转换数据的标准偏差。缩写：$C_{max}$，最大观察血浆浓度；$T_{max}$，达到最大观察血浆浓度的时间。

[0216] (iii)安全性

[0217] 没有死亡、严重AE或由于治疗期出现的不良事件(TEAE)而中断，并且当在存在或不存在巴多司他的情况下施用二甲双胍时，AE的发病率和严重程度是类似的(表10)。总的来说，7名受试者经历总共15个TEAE：5名(19.2%)受试者在单独施用二甲双胍后经历总共6个TEAE，6名(22.2%)受试者在二甲双胍和巴多司他给药后经历总共9个TEAE。这些受试者中有四名在两种治疗(单独的二甲双胍和一剂巴多司他后的二甲双胍)后经历TEAE。

[0218]

表 10：不良事件的汇总

不良事件，数量（%）	二甲双胍（n=26）数量（%）e	二甲双胍+巴多司他（n=27），数量（%）e
任何 TEAE	5（19.2）6	6（22.2）9

[0219]

任何巴多司他相关的 TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
任何二甲双胍相关的 TEAE	4（15.4）5	6（22.2）7
导致研究药物戒断的任何 TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
导致死亡的任何 TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
MedDRA 类的 TEAE		
胃肠道病症	4（15.4）	5（18.5）
腹泻	3（11.5）	4（14.8）
上腹疼痛	1（3.8）	1（3.7）
肠胃气胀	0（0.0）	1（3.7）
恶心	1（3.8）	0（0.0）
神经系统病症	0（0.0）	2（7.4）
姿势性头晕	0（0.0）	1（3.7）
晕厥前	0（0.0）	1（3.7）
一般性病症和施用部位病状	0（0.0）	1（3.7）
血管穿刺部位疼痛	0（0.0）	1（3.7）
损伤、中毒和手术并发症	1（3.8）	0（0.0）
一级烧伤	1（3.8）	0（0.0）
TEAE 被定义为在施用第一剂后开始的任何不良事件，而不管与研究药物的关系。		

[0220] 所有报告的TEAE都是轻度的;没有受试者经历中度或重度TEAE。最常见的TEAE是胃肠道病症。五名(18.5%)受试者报告腹泻,这是通常与二甲双胍治疗相关的AE:单独施用二甲双胍后的3名(11.5%)受试者,施用二甲双胍和巴多司他两者后的4名(14.8%)受试者,以及两种治疗后的2名受试者。在体检、生命体征、ECG(包括无QT延长)或临床实验室结果方面没有观察到临床上有意义的变化。

[0221] D.结论

[0222] 当前研究的结果证明,当共同施用于观察到主要为轻度胃肠道AE的健康受试者时,单次剂量的二甲双胍和巴多司他良好耐受,如用大剂量的二甲双胍所预期的一样。巴多司他不显著影响二甲双胍的血浆浓度或肾清除率。因此,接受二甲双胍和巴多司他的患有高血压的糖尿病患者不太可能由于PK相互作用而需要二甲双胍的剂量调整。

[0223] 实施例7:在健康男性受试者中单次口服剂量后[^{14}C]-巴多司他的吸收、代谢和排泄的1期开放标签研究

[0224] 八名男性受试者各自接受单次口服10mg(含有大约100uCi)剂量的巴多司他。收集血液、尿液和粪便样品以确定巴多司他的代谢和排泄途径。初步发现指示,放射性物质平均排泄率分别是尿和粪便中剂量的69.4%和15.3%。无变化的巴多司他是尿液和粪便中的主要组分,分别占该剂量的16.8%和6.1%。在血浆中,巴多司他是主要的循环种类,通过无限时间的AUC曲线(AUC_{0-inf})确定占总全身暴露的71%。平均血液:血浆浓度比指示放射性物质与血细胞的低缔合。

[0225] 实施例8:在抗性高血压患者中的研究

[0226] 该研究是随机化、双盲、安慰剂对照试验,以评价巴多司他在rHTN患者中的功效和安全性。rHTN患者被定义为处于≥3种抗高血压剂的稳定方案中,其中一种抗高血压剂是利尿剂,平均坐位血压(BP)≥130/80mmHg。主要目的是证明在治疗12周后,至少一个剂量强度的巴多司他在坐位SBP相对于基线的均值变化方面优于安慰剂。次要目的是评价每种所选剂量强度的巴多司他与安慰剂相比,平均坐位DBP相对于基线的变化,以及评价每种剂量强

度的巴多司他与安慰剂相比在12周治疗后达到坐位BP反应<130/80mmHg的患者的百分比。保持≥3种抗高血压剂(包括非保钾利尿剂)的稳定方案至少两周的患者,平均坐位BP≥130/80mmHg,符合参与研究的条件,并且以平均分布的方式随机分配至4个治疗组中的1个治疗组(0.5mg、1mg、2mg的巴多司他方案或安慰剂每天一次)。该研究计划招募348名患者。

[0227] 主要终点是平均诊室SBP从基线到12周的经安慰剂调整的变化。次要终点包括坐位诊室DBP从基线到第12周的经安慰剂调整的变化,以及在rHTN治疗12周之后,与安慰剂相比,用每种所选剂量强度的巴多司他达到坐位BP反应<130/80mmHg的患者的百分比。

[0228] 通过协方差混合模型分析生成主要治疗影响和次要终点的点估计,该协方差混合模型分析包括作为固定效应的反应者状态。主要功效分析是基于修改的治疗意向(mITT)群体比较每个剂量强度的巴多司他和安慰剂之间平均坐位SBP从基线到第85天的变化。将使用重复测量的混合模型(MMRM)分析平均坐位SBP相对于基线的变化。该分析包括治疗、访视和治疗-访视相互作用的固定效应,以及基线平均坐位SBP和基线肾小球滤过率的协变量。受限最大似然估计(REML)方法与非结构化协方差矩阵一起使用。

[0229] 通过比较不良事件的频率、类型、分布和严重程度,通过分析临床化学、血液学和尿分析测试的结果,通过比较经历从基线到第12周从正常值到异常值(低或高)的变化的参与者的数目的偏移表,以及通过详细评价围绕严重不良事件和导致治疗中断的事件的情况来评价安全性。

[0230] 结果

[0231] 总共779名候选者同意参与研究,275名符合条件并随机分配到四个治疗组之一(0.5mg、1mg、2mg巴多司他或安慰剂每天一次),248名患者完成该研究(图1)。27名中断患者中有15名由于失访(n=8)或撤除同意(n=7)而退出,其中大多数发生在冠状病毒疾病2019(COVID-19)大流行情形可能干扰患者保持时。当研究完成一半时,在安慰剂组、1mg剂量组和2mg剂量组的每个组中存在因失访的单次中断,并且在最低剂量0.5mg组中有3名患者失访。在研究的后半部分这种中断率不是剂量依赖性的。在研究的前半部分,COVID-19大流行可能影响中断率。

[0232] 一名患者由于椎间盘退行性变的不良事件而中断研究参与(n=1),以及一名患者经历了3个高血糖症、低钠血症和高钾血症的SAE,导致退出研究。(表11)。

[0233]

表 11: 早期中断的原因

	安慰剂 (N=69)	0.5mg 巴多司他 (N=69)	1mg 巴多司他 (N=70)	2mg 巴多司他 (N=67)	总计 (N=275)
完成研究 (%)	67 (97.1)	65 (94.2)	60 (85.7)	56 (83.6)	248 (90.2)
提前退出研究 (%)	2 (2.9)	4 (5.8)	10 (14.3)	11 (16.4)	27 (9.8)
失访	1 (1.4)	3 (4.3)	1 (1.4)	3 (4.5)	8 (2.9)
受试者退出	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	4 (6.0)	7 (2.5)
医师决策	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (4.5)	6 (2.2)
不良事件	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (0.7)
协议偏差	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (0.7)
其他	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)

[0234] 在4个研究臂中患者的人口统计状况和基线特征是良好平衡的(表12)。大多数参与者年龄较大、超重或肥胖,并且具有正常肾功能或轻度受损的肾功能。除一名患者外,所有患者都在服用至少3种抗高血压药物,包括利尿剂。此外,他们中超过90%服用过RAAS类抗高血压剂(表13)。总的来说,该群体代表典型rHTN患者。

[0235]

表 12: 研究 121 名患者的人口统计状况和基线特征

特征 类别/统计	安慰剂 (N=69)	0.5mg 巴多司他 (N=69)	1mg 巴多司他 (N=70)	2mg 巴多司他 (N=67)	总计 (N=275)
年龄(岁)					
平均值	63.8	61.5	62.7	61.2	62.3
SD	10.78	10.28	10.14	10.77	10.48
年龄组,n(%)					
<65 岁	32(46.4)	39(56.5)	39(55.7)	41(61.2)	151(54.9)
≥65 岁	37(53.6)	30(43.5)	31(44.3)	26(38.8)	124(45.1)
性别,n(%)					
男性	42(60.9)	36(52.2)	37(52.9)	38(56.7)	153(55.6)
女性	27(39.1)	33(47.8)	33(47.1)	29(43.3)	122(44.4)
人种,n(%)					
白色人种	51(73.9)	45(65.2)	48(68.6)	47(70.1)	191(69.5)
黑色人种或非裔美国人	16(23.2)	22(31.9)	20(28.6)	19(28.4)	77(28.0)
亚洲人	2(2.9)	1(1.4)	2(2.9)	1(1.5)	6(2.2)
其他	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
种族,n(%)					
西班牙裔或拉丁裔	30(43.5)	33(47.8)	23(32.9)	32(47.8)	118(42.9)
非西班牙裔或拉丁裔	39(56.5)	36(52.2)	47(67.1)	35(52.2)	157(57.1)
体质指数(kg/m^2)					
平均值	32.1	33.2	31.9	33.3	32.6
SD	5.26	5.26	5.21	5.05	5.21
坐位 SBP(mmHg)					
平均值	148.9	147.6	147.7	147.3	147.9
SD	12.38	12.49	13.05	11.82	12.40
肾小球滤过率($mL/min/1.73m^2$)					
平均值	85.5	81.0	83.2	85.2	83.7
SD	17.46	20.41	20.58	19.42	19.49

[0236]

表 13: 所使用的背景抗高血压药物

[0237]

特征 类别/ 统计	安慰剂 （N=69）	0.5mg 巴多司他 （N=69）	1mg 巴多司他 （N=70）	2mg 巴多司他 （N=67）	总计 （N=275）
背景利尿剂					
是	69 （100.0）	69（100.0）	70（100.0）	67（100.0）	275（100.0）
否	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
背景β阻断剂					
是	47（68.1）	44（63.8）	41（58.6）	35（52.2）	167（60.7）
否	22（31.9）	25（36.2）	29（41.4）	32（47.8）	108（39.3）
背景钙通道阻断剂					
是	47（68.1）	44（63.8）	49（70.0）	47（70.1）	187（68.0）
否	22（31.9）	25（36.2）	21（30.0）	20（29.9）	88（32.0）
作用于RAAS的背景药剂					
是	63（91.3）	64（92.8）	65（92.9）	64（95.5）	256（93.1）
否	6（8.7）	5（7.2）	5（7.1）	3（4.5）	19（6.9）
背景一般抗高血压药					
是	9（13.0）	8（11.6）	11（15.7）	8（11.9）	36（13.1）
否	60（87.0）	61（88.4）	59（84.3）	59（88.1）	239（86.9）

[0238] 功效

[0239] 研究结果证明,1mg和2mg的巴多司他有效降低rHTN患者的SBP。与降低9.4mmHg的安慰剂反应相比,用2mg的巴多司他治疗引起SBP降低20.3mmHg,产生11.0mmHg的经过模型调整、安慰剂校正的下降(95％置信区间[CI]-16.4mmHg,-5.5mmHg)(p值＝0.0001),因此否决了零假设并且确定了2mg巴多司他的有效性。按照计划的分级顺序测试下一剂1mg的巴多司他。1mg剂量也产生8.1mmHg的显著的安慰剂调整的SBP下降(p值＝0.003)。0.5mg剂量的治疗影响略大于安慰剂的治疗影响,但该差异并未达到统计学显著性。也观察到DBP的改善。治疗12周后,与安慰剂组降低9.2mmHg相比,2mg、1mg和0.5mg剂量组的DBP分别降低14.3mmHg、11.8mmHg和8.6mmHg(表14)。

[0240]

表14：巴多司他治疗对血压的影响

特征 类别/统计	安慰剂 （N=69）	0.5mg 巴多司他 （N=69）	1mg 巴多司他 （N=70）	2mg 巴多司他 （N=67）
收缩压（mmHg）				

[0241]

基线平均值	148.9	147.6	148.3	147.3
标准偏差	12.38	12.49	12.17	11.82
LS 均值变化（SE）	-9.4 （1.88）	-12.1 （1.91）	-17.5 （1.95）	-20.3 （2.05）
LS 平均差（SE）		-2.7 （2.68）	-8.1 （2.72）	-11.0 （2.78）
95% CI		（-8.0, 2.6）	（-13.5, -2.8）	（-16.4, -5.5）
p 值		*0.3110*	*0.0030*	*0.0001*
舒张压（mmHg）				
基线平均值	88.2	87.6	87.7	88.2
标准偏差	6.13	7.71	5.97	7.13
LS 均值变化（SE）	-9.2 （1.22）	-8.6 （1.23）	-11.8 （1.26）	-14.3 （1.31）
LS 平均差（SE）		0.5 （1.74）	-2.7 （1.75）	-5.2 （1.79）
95% CI		（-2.9, 4.0）	（-6.1, 0.8）	（-8.7, -1.6）
p 值		*0.7536*	*0.1298*	*0.0042*

基线定义为随机分组时（第 1 天/访视 4）的测量值。如果缺失，基线是在第一剂双盲试验药物之前的最后测量值。使用 EPI-CKD 制剂评估肾小球滤过率。
LS 均值、CI 和 *p* 值来自 MMRM 模型，以相对于基线的变化作为因变量，随机化治疗、访视和治疗访视相互作用作为固定分类效应；以及基线平均坐位收缩压和基线肾小球滤过率作为连续协变量。受限最大似然估计（REML）方法与非结构化协方差矩阵和用于自由度的 Kenward-Roger 近似值一起使用。

[0242] 如图2所示,SBP在治疗开始后迅速降低,并且在整个12周的治疗中持续降低。

[0243] 使用意向治疗(ITT)或符合方案的分析集进行前瞻性计划的灵敏度分析,并且显示在2mg组中相对于基线几乎相同的经过模型调整和安慰剂校正的变化,分别为-11mmHg(95% CI-16.4mmHg至-5.5mmHg)或-11.1mmHg(95%CI-16.8mmHg至-5.4mmHg)。这些结果支持主要终点分析。

[0244] 为了进一步阐明对具有不同基线特征的患者的治疗影响,使用相同的初级分析模型来按压组比较每个剂量强度的巴多司他和安慰剂之间平均坐位SBP从基线到第85天的变化。针对性别、人种、基线SBP(<145mmHg或≥145mmHg)、基线肾小球滤过率(GFR)(<60mL/min/1.73m^{2}或≥60mL/min/1.73m^2)、基线血清醛固酮浓度(<6ng/dL或≥6ng/dL)和背景抗高血压药物的使用进行亚组分析。以巴多司他给药的患者如果是男性、白色人种、非西班牙裔或拉丁裔,具有更高的eGFR和≥145mmHg的基线SBP值,则他们经历更大的SBP降低(表15A和表15B)。基线血浆醛固酮高于或低于6ng/dL的患者的血压反应显示出类似的血压降低。这可以反映在研究访视期间单次血浆醛固酮测量的广泛可变性。在分配至活性组的患者中24小时尿液收集物中的总醛固酮展示出治疗相关的大幅减少。

[0245] 亚组之间治疗影响的大幅差异似乎是由安慰剂臂中SBP的大量降低所驱动的。例如,分派至安慰剂组的女性参与者显示出15.3mmHg的SBP降低;安慰组臂中的西班牙裔/拉丁裔参与者显示11.3mmHg的SBP降低。与不是女性和拉丁裔的受试者中降低7.1mmHg(N=55)相比,随机分配安慰剂的女性西班牙裔受试者(N=14)的SBP降低18.1mmHg。即使通常在临床试验中观察到安慰剂效果,-18.1mmHg的均值变化也相当不寻常(表15A和表15B)。

[0246]

表 15A：性别和种族的亚组分析

特征 类别/统计*	安慰剂 （N=69）	0.5mg 巴多司他 （N=69）	1mg 巴多司他 （N=70）	2mg 巴多司他 （N=67）
性别				
男性，n	42	36	37	38
LS 均值变化（SE）	-5.7 （2.39）	-13.7 （2.59）	-17.4 （2.76）	-22.4 （2.73）
LS 平均差（SE）		-8.0 （3.53）	-11.7 （3.66）	-16.4 （3.63）
95% CI		（-14.9, -1.1）	（-18.9, -4.5）	（-23.8, -9.5）
p 值		*0.0241*	*0.0016*	*<0.0001*
女性，n	27	33	33	29
LS 均值变化（SE）	-15.3 （3.04）	-10.2 （2.77）	-17.8 （2.74）	-18.2 （3.01）
LS 平均差（SE）		5.1（4.12）	-2.5（4.09）	-2.9（4.27）
95% CI		（-3.0, 13.2）	（-10.5, 5.6）	（-11.3, 5.5）
p 值		*0.2129*	*0.5437*	*0.4995*
种族				
西班牙裔/拉丁裔，n	30	33	23	32
LS 均值变化（SE）	-11.3 （2.85）	-13.3 （2.72）	-16.7 （3.43）	-21.8 （2.95）
LS 平均差（SE）	-	-1.9（3.94）	-5.4（4.46）	-10.5（4.10）
p 值		*0.6234*	*0.2286*	*0.0109*
非西班牙裔/拉丁裔，n	39	36	47	35
LS 均值变化（SE）	-7.8 （2.57）	-10.9 （2.72）	-17.9 （2.41）	-19.2 （2.86）

[0247]

LS 平均差（SE）		-3.1 （3.75）	-10.0 （3.52）	-11.4 （3.84）
p 值		*0.4141*	*0.0047*	*0.0033*
性别和种族				
西班牙裔/拉丁裔女性，n	14	13	11	19
LS 均值变化（SE）	-18.1 （4.12）	-15.9 （4.27）	-11.5 （4.80）	-19.4 （3.59）
LS 平均差（SE）	-	2.2（5.93）	6.6（6.33）	-1.3（5.46）
p 值	-	*0.7117*	*0.2953*	*0.8078*
其他，n	55	56	58	48
LS 均值变化（SE）	-7.1 （2.11）	-11.1 （2.11）	-18.7 （2.13）	-20.9 （2.45）
LS 平均差（SE）	-	-4.0（2.99）	-11.6（3.00）	-13.8（3.24）
p 值	-	*0.1779*	*0.0001*	*<0.0001*
*对于亚组分析，呈现出标称 *p* 值。				

[0248]

表 15B: 亚组中的巴多司他治疗影响

性别	统计	安慰剂	0.5mg 巴多司他	1mg 巴多司他	2mg 巴多司他
男性	N	42	35	29	29
	LSM（SE）	-5.7（2.37）	-13.7（2.59）	-17.4（2.76）	-22.1（2.76）
	LSM 差（SE）	-	-8.0（3.51）	-11.7（3.64）	-16.4（3.64）
	95% CI	-	（-14.9, -1.1）	（-18.8, -4.5）	（-23.6, -9.2）
	P 值	-	0.0229	0.0015	<0.0001
女性	N	25	30	31	25
	LSM（SE）	-15.3（3.03）	-10.2（2.77）	-17.8（2.73）	-18.2（3.00）
	LSM 差（SE）	-	5.1（4.11）	-2.5（4.08）	-2.9（4.27）
	95% CI	-	（-3.0, 13.2）	（-10.5, 5.6）	（-11.3, 5.5）
	P 值	-	0.2126	0.5439	0.5000

[0249] 药效学评估

[0250] 收集血液和尿液样品用于测定与巴多司他的醛固酮阻抑机理相关的药效学参数。醛固酮、在24小时尿液收集中排泄的醛固酮、血浆肾素活性(PRA)和血清皮质醇的血清浓度按剂量和研究日汇总,如图3A-图3D所示。药效学结果证明与巴多司他治疗相关的血清醛固酮浓度降低(图3A)、24小时尿液样品中醛固酮排泄的降低(图3B)、PRA的增加(图3C)而不显著影响总皮质醇浓度(图3D)。这些结果表明,用巴多司他治疗引起血清醛固酮平均降低50％至60％,显著降低尿醛固酮排泄并且使PRA增加几倍,而总血清皮质醇没有降低。这些激素数据提供了强有力的生物化学证据,支持巴多司他抑制醛固酮合成对血压水平产生显著影响而不降低血清皮质醇水平的机理。

[0251] 由于在男性和女性患者中观察到治疗对SBP的影响有显著差异,所以通过比较血清醛固酮浓度和PRA来检查响应于巴多司他治疗的潜在差异。图4A和图4B显示对醛固酮的阻抑和肾素活性的增强在男性和女性患者之间是同等的,表明外在因素可能促成女性群体,特别是西班牙裔种族群体中异常高的安慰剂反应。

[0252] 治疗期出现的AE和SAE

[0253] 每天一次施用巴多司他12周是良好耐受的。274名患者中有120名(43.8％)经历总共232个TEAE(表16)。与0.5mg(34.8％)或安慰剂(40.6％)组相比,1mg(52.2％)和2mg(47.8％)剂量组中更高百分比的患者经历TEAE。在任何治疗组中5％或更多患者经历的最频繁发生的TEAE是泌尿道感染、高钾血症、头晕、头痛和疲劳。大多数TEAE在严重程度上是轻度的(62.5％)并且被研究者认为与研究药物不相关(89.2％)。

[0254]

表 16: 安全性群体中不良事件的概述

	安慰剂（N=69）	0.5mg 巴多司他（N=69）	1mg 巴多司他（N=70）	2mg 巴多司他（N=67）	总计（N=275）
	n（%）e				
任何治疗期出现的 AE（TEAE）	28（40.6）50	24（34.8）38	36（52.2）77	32（47.8）67	120（43.8）232
任何研究药物相关的 TEAE	1（1.4）1	7（10.1）7	9（13.0）14	3（4.5）3	20（7.3）25
任何特别关注 TEAE	0（0.0）0	1（1.4）1	5（7.2）6	2（3.0）3	8（2.9）10
任何严重 AE（SAE）	2（2.9）3	0（0.0）0	2（2.9）3	6（9.0）12	10（3.6）18
任何严重 TEAE（TESAE）	2（2.9）3	0（0.0）0	2（2.9）3	6（9.0）12	10（3.6）18

[0255]

导致研究药物中断的任何 TEAE	0（0.0）0	2（2.9）2	4（5.8）5	2（3.0）5	8（2.9）12
导致研究中断的任何 TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0	1（1.4）1	1（1.5）3	2（0.7）4
导致死亡的任何 AE	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0

[0256] 表17中示出在2mg或1mg组中与安慰剂组相比以2％或更高的比率更频繁发生的TEAE。这些事件可能与血压下降(例如,头晕、晕厥、心悸)或研究药物的作用机理(即,高钾血症、低钠血症、肾损伤)有关。尽管在巴多司他1mg或2mg组中有更多患者经历泌尿道感染和COVID-19,但未鉴定出因果关系。

表 17：在高剂量组中 TEAE 更频繁地发生

	安慰剂（N=69）	0.5mg 巴多司他（N=69）	1mg 巴多司他（N=70）	2mg 巴多司他（N=67）
	n（%）e			
任何治疗期出现的 AE（TEAE）	28（40.6）50	24（34.8）38	36（52.2）77	32（47.8）67
感染和侵扰				
泌尿道感染	3（4.3）3	3（4.3）3	7（10.1）9	7（10.4）7
COVID-19	1（1.4）1	1（1.4）1	1（1.4）1	3（4.5）3
神经系统病症				
头晕	0（0.0）0	3（4.3）3	3（4.3）3	2（3.0）3
头痛	2（2.9）2	1（1.4）1	5（7.2）5	0（0.0）0
晕厥	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
代谢和营养失调				
高钾血症	1（1.4）1	2（2.9）2	5（7.2）5	3（4.5）3
低钠血症	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.3）3	1（1.5）1
一般性病症和施用部位病状				
疲劳	1（1.4）2	0（0.0）0	4（5.8）4	0（0.0）0
疼痛	0（0.0）0	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0
胃肠道病症				
恶心	1（1.4）1	0（0.0）0	2（2.9）2	1（1.5）1
腹痛	0（0.0）0	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0
肌肉骨骼和结缔组织病症				
关节痛	0（0.0）0	1（1.4）1	1（1.4）1	2（3.0）3
肌肉痉挛	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
损伤、中毒和手术并发症				
跌倒	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0	1（1.5）1
肌肉劳损	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
肾和泌尿病症				
肾损伤	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.3）5	1（1.5）1
心脏病				
心悸	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.5）3
缩写：e，事件数量。				

[0257] [0258]

[0259] 10名患者经历了18个治疗期出现的严重不良事件(TESAE)(表18)。在该研究中没有死亡,并且所有SAE被研究者评估为与巴多司他无关。2mg剂量组中一名怀疑患有尿脓毒症的72岁白色人种男性受试者在该研究的第15天经历急性肾损伤、泌尿道感染、脱水、高血糖症、高钾血症和低钠血症的6个SAE。这些事件被评估为与巴多司他无关,并且患者由于这些代谢紊乱而退出参与该研究。有3名各自经历2个SAE的患者:1mg剂量组中一名患有肾盂肾炎和肾石病的患者,2mg剂量组中一名患有呼吸衰竭和蜂窝织炎的患者,以及第三名接受安慰剂的患有肾盂肾炎和肺炎的患者。单个患者经历了所有其他SAE。

表 18：治疗期出现的严重不良事件

	安慰剂（N=69）	0.5mg 巴多司他（N=69）	1mg 巴多司他（N=70）	2mg 巴多司他（N=67）	总计（N=275）
受试者数量（事件数量）	2（3）	0（0）	2（3）	6（12）	10（18）
一般性病症和施用部位病状	1（1）	0			1（1）
[0260] 非心源性胸痛	1（1）				1（1）
感染和侵扰	1（2）	0	1（1）	2（2）	4（5）
蜂窝织炎				1（1）	1（1）
肺炎	1（1）				1（1）
肾盂肾炎	1（1）		1（1）		2（2）
泌尿道感染				1（1）	1（1）
代谢和营养失调	0	0		1（4）	1（4）
脱水				1（1）	1（1）
高血糖症				1（1）	1（1）
高钾血症				1（1）	1（1）
低钠血症				1（1）	1（1）
肌肉骨骼和结缔组织病症		0	1（1）	1（1）	2（2）
关节痛				1（1）	1（1）
椎间盘退行性变			1（1）		1（1）
神经系统病症		0		2（2）	2（2）
[0261] 头晕				1（1）	1（1）
晕厥				1（1）	1（1）
肾和泌尿病症		0	1（1）	1（1）	2（2）
急性肾损伤				1（1）	1（1）
肾石病			1（1）		1（1）
呼吸、胸部和纵隔病症		0		2（2）	2（2）
急性呼吸衰竭				1（1）	1（1）
呼吸衰竭				1（1）	1（1）

[0262] 特别关注不良事件(AESI)

[0263] 在该研究中,特别关注不良事件(AESI)是需要临床干预的低血压、低钠水平或升高的钾水平的事件。在8名患者的治疗臂间分布有总共10个AESI:安慰剂臂(0)、0.5mg臂(1)、1mg臂(5)和2mg臂(2)。在高钾血症或低钠血症的情况下,在该方案中要求密切随访,并且在认识到实验室异常时由研究团队向研究人员做出饮食或水合干预的建议。

[0264] 在1mg巴多司他剂量组中的患者中发生唯一的低血压AESI,该患者中断研究药物,引起低血压消退。有三个低钠血症或低钠的AESI。一名患者处于2mg剂量组中,怀疑患有尿脓毒症(如上所述),经历了急性肾损伤、泌尿道感染、脱水、高血糖症、高钾血症和低钠血症的6个SAE,并且由于不良事件而中断该研究。另一名随机分组到1mg巴多司他组的患者具有与试验药物相关的中等严重程度的低钠血症AESI,并且他们的研究药物和利尿剂被永久中断。将它们回收。最后第三名接受1mg巴多司他的患者在最低点注意到129mEq/L的低钠血症;中止研究药物,然后重新开始。他们的AESI是中等严重程度、研究药物相关的,并且消

退。

[0265] 在高钾血症的6个AESI中,上面讨论了2个。无一与ECG变化或住院治疗相关。所有患有高钾血症的患者接受已知与高钾血症相关的其他药物(例如,β阻断剂或ACEI),并且没有患者特别因高钾血症而中断该研究。

[0266] 血清电解质

[0267] 醛固酮通过增加肾对钠和水的吸收同时促进钾的排泄而在高血压的发病机理中起直接作用。因此,醛固酮合成抑制剂有可能引起高钾血症或低钠血症的电解质异常。而且,醛固酮抑制剂预期的SBP降低将减少通过肾中的入球小动脉的血流,导致eGFR测定值的明显下降。在整个研究中,通过测量血清电解质和eGFR来密切监测肾脏生理学中的这些潜在扰动。

[0268] 血清钾从基线到治疗结束的总体变化在安慰剂组中平均值(标准偏差)为-0.08(0.429)mEq/L,并且在巴多司他组中它在0.5mg剂量组中上升0.19(0.474)mEq/L,在1mg剂量组中上升0.36(0.481)mEq/L并且在2mg剂量组中上升0.29(0.380)mEq/L(图5)。

[0269] 在2个最高剂量组中有3名患者患有中度高钾血症(钾>6.0mEq/L),总比率为2.2%。途径-2研究中螺甾内酯的比率为2.1%。高钾血症通常表现出孤值,在饮食建议后消退并且无需修改研究药物给药。

[0270] 低钾血症是进入研究所需的用利尿剂的疗法的已知并发症。低钾血症定义为轻度(钾3.5mEq/L至3.1mEq/L)、中度(钾3.0mEq/L至2.5mEq/L)和重度(低于2.5mEq/L)。在安慰剂组中有两名患者患有中度低钾血症;在任何巴多司他剂量组中都没有病例。在任何巴多司他治疗的患者中都不存在中度低钾血症表明巴多司他的使用可以提供对潜在的噻嗪类利尿剂诱导的低钾血症的保护。

[0271] 类似地,巴多司他治疗与血清钠浓度的轻微降低相关。钠从基线到治疗结束的下降范围在0.5mg剂量组中的平均值(SD)为-1.2(2.73)mEq/L,在1mg剂量组中为-1.1(3.03)mEq/L,到在2mg剂量组中为-2.4(2.94)mEq/L,这没有引起显著的临床关注(图6)。十名患者发展出定义为血清钠<130mEq/L的轻度低钠血症,其中安慰剂组中1名,0.5mg巴多司他组中1名,1mg巴多司他组中7名和2mg组中1名。四名患者在早期中断该研究,包括安慰剂组中的一名患者在内。在研究过程中,研究人员认识到钠也容易用流动管理建议校正,并且在试验的中点之后没有发生因低血清钠中断。

[0272] 在研究期间,巴多司他治疗与似乎与巴多司他用量有关的平均eGFR变化的轻微剂量依赖性降低相关(图7)。临床结果揭示,在1mg巴多司他剂量组中有3个肾损伤AE,在2mg剂量组中有1个并且在0.5mg剂量组中没有病例。所有患者都恢复。总的来说,图中所见的eGFR的适度下降与用所有种类的RAAS抑制剂,特别是醛固酮拮抗剂诸如螺甾内酯观察到的肾血液动力学效应一致,肾血液动力学效应在中断时完全可逆。巴多司他剂量与血清钙、血清磷或血清磷水平之间没有明显关系。

[0273] 安全特性概述

[0274] 研究121证明0.5mg、1mg和2mg剂量的巴多司他是安全和良好耐受的。在该研究中没有死亡。大多数TEAE是轻微的,并且超过89%被认为与研究药物无关。在10名患者的18个SAE中,只有两名患者由于SAE而中断,并且研究人员认为所有SAE均与研究药物无关。

[0275] 最初,在较高剂量的巴多司他组中有几例由于失访或患者决定而中断研究,而在

安慰剂组中则没有,但是治疗组间的这种不平衡在研究后期消退,表明中断与巴多司他无关并且更可能是由于外部因素。

[0276] 在电解质和肾功能方面,基于巴多司他的作用机理预期高钾血症和低钠血症的比率。巴多司他治疗与平均eGFR的降低相关,该降低是鉴于醛固酮抑制剂的经验和巴多司他的作用机理所预期的。

[0277] 结论

[0278] 研究121的结果证明,1mg和2mg剂量的巴多司他在降低rHTN患者的SBP方面是有效的。在2mg和1mg剂量组中治疗12周后分别为-11.0(2.78)mmHg和-8.1(2.7)mmHg的安慰剂校正的变化(标准误差),在这个难以治疗的群体中是统计学显著的和在临床上有意义的。与安慰剂组相比,用2mg巴多司他治疗使DBP显著降低5.2mmHg。

[0279] 来自121研究的数据证明巴多司他能够降低抗性高血压群体中的醛固酮水平,引起1mg/d和2mg/d剂量下SBP大幅降低,具有良好的总体安全性和耐受性。该研究进一步证明,巴多司他治疗没有降低它们的平均血清皮质醇水平,并且在试验期间没有报告肾上腺功能不全的病例。由于CYP11B1(负责皮质醇合成的酶)的非选择性抑制已成为先前努力开发用于治疗高血压的醛固酮合酶抑制剂的主要障碍,所以这些结果支持药物开发。

[0280] 实施例9:在不受控制的高血压患者中的研究

[0281] 研究124是在接受背景抗高血压剂的uHTN患者中进行的双盲、安慰剂对照、寻找剂量范围的多中心研究,背景抗高血压剂是ACEI或ARB、ACEI/ARB加噻嗪类利尿剂、或ACEI/ARB加钙通道阻断剂。该研究由两部分组成;第1部分由8周治疗期组成,其中患者等比分配至4个剂量组之一,与安慰剂相比测试0.5mg、1mg和2mg巴多司他的效果。患者每天一次施用双盲巴多司他片剂,同时他们继续服用背景抗高血压药物。双盲治疗8周后,除非患者被分配到2mg组并且SBP保持≥130mmHg,否则患者进入研究的第2部分。在该研究的第2部分中,所有患者停止背景抗高血压药物给药,并且作为单一疗法仅服用巴多司他2mg剂量4周。

[0282] 患者人口统计状况和基线特征示于表19-表21中。

[0283]

表 19: 患者人口统计状况		
	平均值	SD
年龄（岁）	60.2	10.96
	n	%
<65 岁	155	62.2
≥65 岁	94	37.8
性别		
男性	132	53.0
女性	117	47.0
人种		
白色人种	181	72.7
黑色人种	60	24.1
亚洲人	6	2.4
其他	2	0.8
种族		
西班牙裔或拉丁裔	133	53.4
非西班牙裔或拉丁裔	116	46.6

[0284]

表 20: 背景疗法		
	n	%
背景 ACEi/ARB	104	41.8
背景 ACEi/ARB 和钙通道阻断剂	57	22.9
背景 ACEi/ARB 和噻嗪类利尿剂	81	32.5
背景钙通道阻断剂	3	1.2
背景噻嗪类利尿剂	4	1.6

[0285]

表 21: 基线特征		
	平均值	SD
体质指数（kg/m^2）	32.2	5.09
坐位 SBP（mmHg）	146.9	8.71
肾小球滤过率（$mL/min/1.73m^2$）	88.3	18.42

[0286] 关键目的通常包括(i)巴多司他在uHTN患者中是否起作用,(ii)产生稳健的BP降低的剂量,以及(ii)是否存在比其他患者更好响应的患者亚组,并且如果存在,则(a)反应是否由背景血压药物影响来定义?(b)醛固酮或肾素水平是否预测反应?以及(c)人口统计状况或人种/种族特征是否对响应有贡献?

[0287] 该试验主要目的是证明在这些患者中治疗8周后(研究第1部分),至少一个剂量强度的巴多司他在平均坐位SBP相对于基线的变化方面优于安慰剂。

[0288] 次要目的是评价与安慰剂相比在治疗8周(第1部分)后,每种所选剂量强度的巴多司他的平均坐位DBP相对于基线的变化,与安慰剂相比在治疗8周(第1部分)后,每种所选剂量强度的巴多司他的24小时尿液醛固酮和血清醛固酮水平相对于基线的变化,与安慰剂相比在8周后,每种所选剂量强度的巴多司他达到平均坐位SBP<130mmHg的患者(“反应者”)的百分比;以及与安慰剂相比在治疗8周后,巴多司他的24小时尿液肾素和血清肾素水平相对

于基线的变化。在第12周完成第2部分研究或被认为在第1部分结束时退出的患者可以符合进入单独的开放标签扩展研究的条件(研究130)。第2部分是试验的探索期,设计用于评价在该高血压群体中用2mg巴多司他的4周单一疗法的效果,但是第2部分周期的主要目标是将患者过渡到可能在高血压群体中使用的最高剂量的巴多司他的长期开放标签安全性扩展研究。

[0289] 第1部分和第2部分的安全性目的是评价生命体征、站立位血压、心率、体检、ECG、体重和临床实验室评估,包括标准安全化学组、血液学、凝血和尿分析。

[0290] 关键纳入标准包括患者处于抗高血压剂的稳定方案中至少8周;并且坐位BP≥140mmHg。关键排除标准包括坐位SBP≥180mmHg和估计肾小球滤过率(eGFR)<30mL/min/1.73m^2。

[0291] A.初始结果

[0292] 本研究总共招募249名患者,91名完成了12周的评估,16名提前退出了他们的研究参与。提前退出的原因包括撤除同意(n=7)、失访(n=1)、高血压(n=1)、需要违禁药物(n=1)、不能满足参与第2部分的标准(n=3)、不能满足资格标准(n=1)和不良事件(n=2)。九十名患者同意继续进行开放标签扩展研究130。

[0293] 在患者处于多达两种抗高血压剂的稳定方案的同时,平均血压(3次诊室血压测量的平均值)在基线时为147mmHg。合计的盲SBP,包括来自安慰剂组和活性巴多司他组的数据,显示在第1部分治疗期期间的8周内SBP从147mmHg的基线逐渐下降到第8周的128mmHg(图8)。SBP降低18mmHg与研究121中观察到的大约16mmHg的合计变化相似。有趣的是,在研究的第2部分中当患者停止他们的背景抗高血压药物给药时,当巴多司他是唯一服用的研究药物时,平均血压没有大幅增加。

[0294] B.中期结果

[0295] (i)第1部分

[0296] 迄今为止,将249名患者随机分组,227名完成8周的评估,201名完成12周的评估,175名完成12周的评估和2周的随访期。参见图13和图14。退出的原因示于表22中。

[0297]

表 22: 患者退出

试验退出	安慰剂	巴多司他			总计
		0.5mg	1mg	2mg	
完成试验(%)	60 (93.8)	55 (87.3)	58 (93.5)	54 (90.0)	227 (91.2)
提前退出试验(%)	4 (6.3)	8 (12.7)	4 (6.5)	6 (10.0)	22 (8.8)
失访	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)
患者退出	3 (4.7)	3 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.7)	12 (4.8)
医师决策	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
不良事件	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (0.8)
其他(需要违禁 Conmed)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.4)
*ITT: 治疗意向; **mITT: 修改的治疗意向					

[0298] 主要功效终点结果示于表23中。

[0299]

表 23：SBP 相对于基线的变化的汇总和分析：MMRM mITT 群体				
访视 统计	安慰剂 （N=64）	0.5mg 巴多司他 （N=63）	1mg 巴多司他 （N=62）	2mg 巴多司他 （N=60）

[0300]

第 8 周				
n	61	57	58	55
平均值	130.5	129.1	130.8	126.6
标准偏差	11.04	10.76	13.81	13.87
中值	128.0	127.0	128.0	125.0
最小值	103	107	102	97
最大值	155	151	192	167
从基线到第 8 周的变化				
n' [1]	61	57	58	55
平均值	-17.8	-17.0	-16.6	-19.3
标准偏差	12.39	10.95	14.77	13.57
中值	-17.0	-17.0	-16.0	-18.0
最小值	-51	-42	-54	-49
最大值	3	6	38	14
---------- MMRM [2] ----------				
LS 平均值（SE）	-16.6 （1.58）	-17.0（1.63）	-16.0（1.62）	-19.8（1.67）
LS 平均差（SE）		-0.5（2.21）	0.6（2.20）	-3.2（2.23）
LS 平均差的 95% CI		（-4.8, 3.9）	（-3.8, 4.9）	（-7.6, 1.2）
p 值		0.8303	0.7915	0.1530

[0301] 在该表中,CI＝置信区间,DBP＝舒张压,LS＝最小二乘,SBP＝收缩压,SE＝标准误差。LS均值、CI和p值来自MMRM模型,以相对于基线的变化作为因变量,随机化治疗、访视和治疗访视相互作用作为固定分类效应;以及基线值、人种(非洲裔美国人与非非洲裔美国人)和背景抗高血压方案类型的协变量。受限最大似然估计(REML)方法将与非结构化协方差矩阵和用于自由度的Kenward-Roger近似值一起使用。

[0302] 基于治疗周的SBP相对于基线的LS均值变化示于表24中。

[0303]

表 24：SBP（mm Hg）相对于基线的 LS 均值变化（SE）				
剂量组	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
安慰剂	-7.3（1.58）	-10.3（1.56）	-9.5（1.82）	-16.6（1.58）
0.5mg	-10.3（1.61）	-14.2（1.61）	-13.5（1.88）	-17（1.63）
1mg	-7.7（1.6）	-9.7（1.59）	-13.5（1.88）	-16（1.62）
2mg	-8.8（1.65）	-13.6（1.65）	-15.7（1.93）	-19.8（1.67）

[0304] 数据还显示安慰剂臂中的患者随机化后的SBP有大大降低;特别是在第6周至第8周之间。参见图16。尽管未达到主要终点(图14),但在非西班牙裔/拉丁裔群体中SBP大幅下降。参见图15。

[0305] 西班牙裔/拉丁裔患者亚组

[0306] 在解盲后,确认安慰剂患者没有接受活性药物。还注意到,对于2mg剂量(n＝57),

基于PK确定19/35名西班牙裔患者和1名非西班牙裔患者不遵医嘱(non-adherent)。对于1mg剂量(n＝57),基于PK确定7/28名西班牙裔患者和两名非西班牙裔患者不遵医嘱。表25A和表25B示出了亚组分析。

[0307]

表 25A: 随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总;
西班牙裔/拉丁裔的所有意向治疗群体

访视	安慰剂 (N=31)			0.5mg (N=37)		
	n	LSMEANS	(S.E) [1]	n	LSMEANS	(S.E) [1]
第 2 周	30	-6.3	(2.25)	37	-6.9	(1.98)
第 4 周	31	-10.5	(2.27)	36	-13.0	(2.04)
第 6 周	31	-9.2	(2.64)	36	-13.3	(2.42)
第 8 周	29	-18.2	(2.25)	33	-17.1	(2.03)
第 6 周与安慰剂相比 (差异 (95% CI) p 值)				-4.1 (-10.84, 2.69) 0.235		
第 8 周与安慰剂相比 (差异 (95% CI) p 值)				-1.1 (-4.54, 6.66) 0.709		

[0308]

表 25B: 随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总;
西班牙裔/拉丁裔的所有意向治疗群体

访视	1mg (N=31)			2mg (N=31)		
	n	LSMEANS	(S.E) [1]	n	LSMEANS	(S.E) [1]
第 2 周	28	-7.3	(2.22)	35	-5.0	(2.05)
第 4 周	27	-8.1	(2.30)	35	-10.1	(2.11)
第 6 周	26	-10.6	(2.76)	35	-11.8	(2.46)
第 8 周	26	-14.1	(2.26)	35	-16.3	(2.03)
第 6 周与安慰剂相比 (差异 (95% CI) p 值)	-1.4 (-8.71, 5.92) 0.707			-2.5 (-9.31, 4.24) 0.460		
第 8 周与安慰剂相比 (差异 (95% CI) p 值)	4.0 (-2.00, 10.06) 0.188			1.9 (-3.69, 7.44) 0.506		

[0309] 结果还证实缺乏西班牙裔女性反应。参见表26A-表26B和表27A-表27B。

[0310]

表 26A: 随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总;
西班牙裔/拉丁裔女性患者的 mITT 群体

访视	安慰剂 (N=10)			0.5mg (N=22)		
	n	LSMEANS	(S.E) [1]	n	LSMEANS	(S.E) [1]
第 2 周	9	-6.7	(4.37)	22	-6.2	(2.75)
第 4 周	10	-8.3	(4.25)	21	-13.4	(2.84)
第 6 周	10	-6.4	(5.05)	21	-11.3	(3.50)
第 8 周	9	-19.1	(4.53)	20	-16.1	(2.99)
第 6 周与安慰剂相比 (差异 (95% CI) p 值)				-4.9 (-16.80, 6.97) 0.412		
第 8 周与安慰剂相比 (差异 (95% CI) p 值)				3.0 (-7.45, 13.46) 0.567		

[0311]

表 26B：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；西班牙裔/拉丁裔女性患者的 mITT 群体

访视	1mg（N=14）			2mg（N=19）		
	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	14	-7.8	（3.41）	19	-6.0	（2.98）
第 4 周	13	-10.3	（3.58）	19	-7.1	（3.09）
第 6 周	12	-12.6	（4.52）	19	-8.0	（3.67）
第 8 周	12	-12.7	（3.86）	19	-12.6	（3.15）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	-6.2（-19.55, 7.07）0.353			-1.5（-13.53, 10.44）0.797		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	6.4（-5.38, 18.10）0.283			6.5（-4.02, 16.98）0.221		

[0312]

表 27A：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；非西班牙裔女性患者的 mITT 群体

访视	安慰剂（N=15）			0.5mg（N=11）		
	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	15	-7.7	（3.98）	11	-12.5	（4.72）
第 4 周	15	-10.7	（3.79）	10	-12.2	（4.65）
第 6 周	15	-10.3	（3.90）	10	-11.8	（4.82）

[0313]

第 8 周	15	-13.0	（2.97）	10	-16.7	（3.69）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-1.5（-13.92, 10.84）0.803		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-3.7（-13.14, 5.67）0.425		

[0314]

表 27B：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；非西班牙裔女性患者的 mITT 群体

访视	1mg（N=11）			2mg（N=9）		
	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	11	-11.8	（4.69）	9	-15.6	（5.33）
第 4 周	11	-13.5	（4.47）	9	-23.8	（5.08）
第 6 周	11	-20.3	（4.60）	8	-26.1	（5.42）
第 8 周	11	-23.8	（3.52）	9	-32.8	（4.15）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	-10.0（-22.06, 2.15）0.104			-15.8（-29.06, -2.47）0.021		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	-10.8（-20.05, -1.63）0.022			-19.8（-29.87, -9.73）<.001		

[0315] 西班牙裔男性反应不如非西班牙裔男性反应稳健。参见表28A-表28B和表29A-表29B。

[0316]

表 28A：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；西班牙裔男性患者的 mITT 群体

	安慰剂（N=21）			0.5mg（N=15）		
访视	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	21	-6.7	（2.78）	15	-8.3	（3.09）
第 4 周	21	-12.2	（2.69）	15	-12.6	（2.99）
第 6 周	21	-11.3	（2.92）	15	-16.0	（3.28）
第 8 周	20	-18.7	（2.41）	13	-18.6	（2.76）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-4.7（-12.73, 3.30）0.244		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				0.1（-6.20, 6.41）0.974		

[0317]

表 28B：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；西班牙裔男性患者的 mITT 群体

	1mg（N=14）			2mg（N=16）		
访视	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	14	-7.0	（3.18）	16	-5.1	（3.15）
第 4 周	14	-6.4	（3.07）	16	-14.6	（3.05）
第 6 周	14	-9.2	（3.37）	16	-17.5	（3.32）
第 8 周	14	-15.8	（2.67）	16	-21.9	（2.70）

[0318]

第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	2.1（-6.16, 10.29）0.618	-6.2（-14.14, 1.67）0.120
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	2.9（-3.41, 9.25）0.359	-3.2（-9.28, 2.87）0.296

[0319]

表 29A：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；非西班牙裔男性患者的 mITT 群体

	安慰剂（N=16）			0.5mg（N=12）		
访视	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	16	-8.9	（2.71）	12	-19.9	（3.28）
第 4 周	16	-10.0	（2.66）	11	-20.5	（3.33）
第 6 周	16	-9.9	（3.45）	11	-16.3	（4.24）
第 8 周	16	-14.9	（3.37）	12	-17.2	（3.93）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-6.4（-17.23, 4.48）0.244		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-2.2（-12.46, 8.04）0.688		

[0320]

表 29B：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；非西班牙裔男性患者的 mITT 群体						
	1mg（N=22）			2mg（N=13）		
访视	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	22	-6.8	（2.42）	13	-16.2	（3.16）
第 4 周	22	-10.3	（2.38）	12	-17.4	（3.19）
第 6 周	21	-14.2	（3.12）	11	-21.5	（4.21）
第 8 周	21	-14.7	（3.03）	10	-22.3	（4.35）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	-4.3（-13.56, 5.00）0.359			-11.6（-22.42, -0.83）0.35		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	0.2（-8.82, 9.26）0.961			-7.4（-18.32, 3.53）0.180		

[0321] 进一步分析结果以确定药物在遵医嘱的西班牙裔患者中的有效性。参见表30。

[0322]

表 30：西班牙裔顺应性患者的 mITT 群体						
	安慰剂（N=62）			2mg（N=16）		
访视	n	LSMEANS	（S.E.）[1]	n	LSMEANS	（S.E.）[1]
第 2 周	61	-7.2	（1.64）	16	-4.6	（3.15）
第 4 周	62	-10.2	（1.55）	16	-13.9	（2.98）
第 6 周	62	-9.5	（1.87）	16	-15.4	（3.64）
第 8 周	60	-16.2	（1.56）	16	-22.8	（2.97）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-6.0（-13.91, 2.00）0.141		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-6.6（-13.07, -0.13）0.046		

[0323] 结果显示，巴多司他(2mg)在遵医嘱的西班牙裔/拉丁裔中有效，但功效反应基本上较低。

[0324] 黑色人种/非洲裔美国人亚组

[0325] 还分析了黑色人种/非洲裔美国人亚组并且发现2mg的巴多司他有效。

[0326] 参见表31A和表31B。

[0327]

表 31A：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；黑色人种患者的顺应性 mITT 群体						
	安慰剂（N=14）			0.5mg（N=11）		
访视	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	14	-7.4	（3.53）	11	-9.0	（3.98）
第 4 周	14	-10.8	（3.31）	10	-11.6	（3.90）
第 6 周	14	-10.3	（3.90）	10	-13.0	（4.64）
第 8 周	14	-14.2	（3.30）	9	-17.2	（4.03）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-2.6（-14.94, 9.64）0.665		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）				-3.0（-13.58, 7.49）0.562		

[0328]

表 31B：随时间推移相对于基线的基于模型的最小二乘均值变化的汇总；黑色人种患者的顺应性 mITT 群体						
	1mg（N=13）			安慰剂（N=8）		
访视	n	LSMEANS	（S.E）[1]	n	LSMEANS	（S.E）[1]
第 2 周	13	-8.9	（3.69）	8	-7.7	（4.79）
第 4 周	13	-11.8	（3.47）	8	-18.3	（4.51）

[0329]

第 6 周	13	-13.5	（4.08）	7	-20.6	（5.53）
第 8 周	13	-17.4	（3.47）	7	-27.6	（4.71）
第 6 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	-3.1（-14.59, 8.31）0.582			-10.3（-24.04, 3.43）0.137		
第 8 周与安慰剂相比（差异（95% CI）p 值）	-3.2（-12.88, 6.52）0.511			-13.4（-25.04, -1.69）0.026		

[0330] 按种族的醛固酮变化

[0331] 分析了种族对醛固酮变化的影响。基线值示于表32中。也参见图17。

[0332]

表 32：基线值				
		巴多司他的量（mg）		
醛固酮，ng/dL	安慰剂	0.5	1	2
总计	6.5（5.4）	6.8（4.4）	7.0（6.8）	6.9（5.6）
西班牙裔	7（6.3）	7.9（4.6）	8.4（8.4）	7.6（5.9）
非西班牙裔	6.1（4.3）	5.1（3.4）	5.7（4.6）	6.9（5.6）

[0333] 按种族的血浆肾素活性

[0334] 分析了种族对血浆肾素活性(PRA)的影响。基线值示于表33中。也参见图18。

[0335]

表 33：基线值				
		巴多司他的量（mg）		
PRA，μg/L/h	安慰剂	0.5	1	2
总计	5.5（8.7）	8.0（13.6）	4.4（6.0）	5.6（9.5）
西班牙裔	5.3（8.4）	9（15.5）	4.4（6.1）	5.8（10.6）
非西班牙裔	5.2（8.8）	6.4（9.8）	4.2（6）	5.1（7.7）

[0336] 安全性结果

[0337] 安全性结果显示巴多司他提供了引人注目的安全特性。有两个治疗期出现的SAE(2名患者)，两者都不被认为与巴多司他有关。81岁男性在其最后一剂巴多司他后30天诊断出COVID-19后死于不相关的急性呼吸衰竭SAE。参见表34。

[0338]

表 34：严重不良事件和治疗期出现的不良事件

	安慰剂 n=64			0.5mg 巴多司他 n=63			1mg 巴多司他 n=62			2mg 巴多司他 n=60			总计 n=249		
	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e
SAE	0.0	0	0	0.0	0	0	1.6	1	1	1.7	1	1	0.8	2	2
TEAE	21.9	14	26	28.6	18	30	30.6	19	42	23.3	14	27	26.1	65	115
药物相关	6.3	4	4	6.3	4	6	9.7	6	10	10.0	6	8	8.0	20	28
AESI	1.6	1	1	1.6	1	1	1.6	1	1	6.7	4	4	2.8	7	7
导致给药中断	1.6	1	1	1.6	1	1	3.2	2	2	3.3	2	2	2.4	6	6
导致研究中断	1.6	1	1	1.6	1	1	0.0	0	0	1.7	1	1	1.2	3	3
导致死亡	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	1.7	1	1	0.4	1	1

TEAE-治疗期出现的不良事件；AESI-特别关注不良事件；SAE-严重不良事件；n-受试者数量；e-事件数量；

[0339] 在巴多司他接受者中也没有导致研究中断的高钾血症实例，并且没有脱靶副作用。

[0340] 还发现高钾血症的比率低并且是孤立的。在2mg剂量下存在0.1mEq/L的平均钾总体适度增加。参见表35-表36和图19。

[0341]

表 35：第 8 周时血清钾相对于基线的均值变化

		巴多司他的量（mg）		
	安慰剂	0.5	1	2
血清钾 mmol/L，（SD）	0.08（0.45）	-0.07（0.37）	0.26（0.47）	0.12（0.48）

[0342]

表 36：血清钾水平

		巴多司他的量（mg）		
	安慰剂 n=64	0.5 n=63	1 n=62	2 n=60
#值≥6.0	1	0	1	2

[0343]

#值≥6.0 的患者	1	0	1	2
%患者	1.6%	0.0%	1.6%	3.3%

[0344] 接受巴多司他的三个患者(接受巴多司他的患者的约1.6％)经历适度升高的钾>6mEq/L的孤立实例。该中度高钾血症的比率与1.6％的PBO比率相同;并且与2.1％的先前结果相比有利。在2mg剂量组中0.1mEq/L的平均钾上升与在早期观察的2mg组中观察到的小幅钾上升一致。在服用巴多司他的患者中没有记录到>6.2mEq/L的钾升高,并且没有患者在具有中等高钾血症的情况下完成试验。在活性巴多司他组中的患者中没有高钾血症实例导致试验中断。

[0345] (ii)第2部分结果

[0346] 第2部分显示巴多司他(2mg)在进入第2部分的213名患者中是安全和良好耐受的。完成第1部分的十四名患者没有进入第2部分-其中12名基于BP<130mmHg不合格。

[0347] 在第2部分中,背景抗高血压疗法在第1部分后中断,并且患者再服用2mg巴多司他四周。当在撤除背景药物后四周开始和结束之间进行比较并且仅服用2mg巴多司他时,SBP保持稳定。在第2部分中的213名患者中存在两个K+>/=6.0mEq/L的中等高钾血症病例;两名患者已经在第2部分开始时停止利尿剂并且在2周内发展出短暂的中等高钾血症。

[0348] 安全特性

[0349] 假定所有第2部分患者都服用2mg巴多司他。第2部分的结果强调2mg剂量的巴多司他提供了引人注目的安全特性。参见表37。

[0350]

表 37

	安慰剂至 2mg n=64			0.5mg 至 2mg n=63			1mg 至 2mg n=62			2mg n=60			总计 n=249		
	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e
SAE	3.3	2	2	0.0	0	0	1.8	1	2	0	0	0	1.4	3	4
TEAE	21.7	13	24	16.7	9	15	21.1	12	26	16.7	7	9	19.2	41	74
药物相关	5.0	3	5	5.6	3	4	8.8	5	6	0	0	0	5.2	11	15
AESI	1.7	1	2	0	0	0	1.8	1	1	2.4	1	1	1.4	3	4
导致给药中断	0	0	0	0	0	0	3.5	2	3	0	0	0	0.9	2	3
导致研究中断	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0
导致死亡	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0
TEAE-治疗期出现的不良事件; AESI-特别关注不良事件; SAE-严重不良事件; n-受试者数量; e-事件数量;															

[0351] 治疗期出现的SAE:4个事件/3名患者,其中没有一个被认为与巴多司他有关。在巴多司他接受者中也没有导致研究中断的高钾血症实例。也没有脱靶副作用。

[0352] C.结果总结

[0353] 概括地说,由于西班牙裔拉丁裔队列的差异性反应,没有满足一线功效主要终点。西班牙裔/拉丁裔队列占研究群体的>50%。然而,预先指定的非西班牙裔分析能够挽救该研究/数据。

[0354] 在其他亚组中,结果是有前景的,包括黑色人种/非洲裔美国患者和非西班牙裔女性。

[0355] 总体安全性数据是良好的并且高钾血症率低。

[0356] 实施例10:在不受控制的高血压和慢性肾病患者中的研究

[0357] 研究123是随机化、双盲、安慰剂对照、多中心、平行组、剂量范围研究,以评价用于治疗患有uHTN和CKD的患者的巴多司他。该研究的主要目的是评价在第26周时与安慰剂相比巴多司他对SBP的治疗影响。次要目的是通过高剂量或低剂量策略评价与安慰剂相比巴多司他对SBP的影响,确定达到SBP<130mmHg的患者的百分比,评价尿白蛋白与肌酸酐比率(UACR)相对于基线的变化,评价每种剂量策略的DBP相对于基线的变化,以及评价治疗26周后eGFR相对于基线的变化。安全性目的是评价生命体征、站立位BP和心率、体检、心电图、体重测量和临床实验室评价,包括标准安全化学组、血液学、凝血和尿分析。在计划美国的70个临床场所招募大约300名患者。

[0358] 在该研究中要招收患有uHTN和轻度至重度CKD的男性和女性成年患者。患有uHTN的患者被定义为服用稳定剂量的抗高血压药物ACEI/ARB并且如果是糖尿病患者则具有≥140mmHg或≥130mmHg的坐位诊室SBP的患者。患有轻度至重度CKD的患者被定义为基于在筛

查期间连续几天清晨收集的第一次尿液的3次测量中的至少2次测量具有25至75mL/min/1.73m^{2}的eGFR(基于CKD-EPI方程式)和UACR≥200mg/g(≥22.6mg/mmol)。服用MRA的患者必须同意停止MRA给药以符合开始2周导入期(run-in period)的条件,在导入期患者将每天服用一次单盲安慰剂片剂,同时继续背景抗高血压药物。将保持符合条件的患者随机分组到安慰剂、低剂量策略和高剂量策略的三个治疗臂之一,并开始26周的治疗期。

[0359] 为分配到低剂量策略臂的患者提供巴多司他0.5mg,每天给药一次。如果基于在第1周抽取的样品的实验室测试,患者没有经历高钾血症、低钠血症或肾功能的显著下降,并且如果在第3周平均坐位SBP≥130mmHg,则可以在第3周将剂量上调滴定至1mg。如果基于第5周抽取的样品的实验室测试,患者经历高钾血症、低钠血症或肾功能下降,则可在随机分组后6周将剂量下调滴度。6周后不容许进一步剂量滴定。研究设计示于图9中。

[0360] 实施例11

[0361] A.研究设计

[0362] (i)总体设计

[0363] 这是III期、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照、平行组研究,以评价1mg或2mg巴多司他对比安慰剂(每天一次(QD)口服施用)在大约720名年龄≥18岁的患有HTN的参与者中的安全性、耐受性和对SBP降低的影响,尽管在基线时有2种抗高血压药物的稳定方案,其中一种抗高血压药物是利尿剂(uHTN);或在基线时≥3种抗高血压药物,其中一种抗高血压药物是利尿剂(rHTN)。

[0364] 同意的参与者将在4周内进行筛查,随后将进入用安慰剂的2周单盲导入期。此后,参与者将顺序地分布在2个队列(队列1和队列2)中并且以1:1:1的比率随机分组以在12周双盲期期间每天一次接受以下3种治疗中的1种治疗:

[0365] • 2mg巴多司他

[0366] • 1mg巴多司他

[0367] • 安慰剂

[0368] 随机分组将按基线时的HTN(uHTN、rHTN)和基线时的siSBP(<145mmHg,≥145mmHg)分层。

[0369] 在两个队列的参与者完成12周双盲期后:

[0370] • 完成用2mg巴多司他治疗的参与者将以1:0的比率随机分组,以在12周开放标签期期间每天一次接受2mg巴多司他。

[0371] • 完成用1mg巴多司他治疗的参与者将以4:1的比率随机分组,以在12周开放标签期(从第12周至第24周)期间每天一次接受2mg巴多司他或接受标准护理。标准护理期对于队列1中的参与者将持续40周(从第12周至第52周),并且对于队列2中的参与者将持续12周(从第12周至第24周)。

[0372] • 接受安慰剂的参与者将以1:4的比率随机分组,以在12周开放标签期(从第12周至第24周)期间每天一次接受2mg巴多司他或接受标准护理。

[0373] 参与者完成2mg巴多司他的12周开放标签期之后:

[0374] • 队列1中的参与者(完成用2mg巴多司他治疗)将以2:1的比率第三次随机分组,以继续接受每天一次2mg巴多司他或接受每天一次安慰剂持续8周双盲RWD期。随机分组将按基线HTN(uHTN、rHTN)和按在RWD随机分组时的siSBP(<130mmHg,

[0375] ≥130mmHg)分层。完成RWD期的参与者然后将进入开放标签期,其中他们将接受每天一次2mg巴多司他持续20周,随后是2周安全随访期。

[0376] • 队列2中的参与者将开始2周安全随访期。

[0377] 两个队列的研究图呈现于图24和图25中。如果在研究期间的任何时间,参与者报告K^+水平>5.5mEq/L,则该实验室分析应在72小时内重复。计划在全球进行该研究。

[0378] (ii)筛查

[0379] 所有同意参与本研究的参与者将在4周内进行筛查,然后开始导入期。

[0380] (iii)安慰剂单盲导入期

[0381] 完成筛查访视程序的符合条件的参与者将进入2周单盲导入期并且除了任何现有的背景抗高血压药物之外还接受安慰剂。

[0382] 该周期的目的是降低基线后的安慰剂效应并确保参与者具有稳定的背景抗高血压药物。

[0383] (iv)双盲安慰剂对照治疗期

[0384] 满足研究纳入标准的大约720名参与者将顺序地分布在2个队列中(队列1中大约450名参与者,队列2中大约270名)。每个队列中的参与者将以1:1:1的比率随机分组以每天一次接受以下3种研究治疗之一:2mg巴多司他、1mg巴多司他或安慰剂。参与者将接受该治疗12周(从第0周至第12周)。

[0385] 在此期间,参与者应保持其背景抗高血压药物的方案和剂量。在此期间不应改变背景抗高血压药物的剂量,除非参与者经历SBP<100mmHg和低血压症状。

[0386] (v)开放标签的治疗期

[0387] 队列1和队列2中以每天一次2mg巴多司他完成12周双盲治疗期的所有参与者将在开放标签期开始时以1:0的比率随机分组,以继续接受每天一次2mg巴多司他12周(从第12周至第24周)。

[0388] 队列1和队列2中在12周双盲期期间接受每天一次1mg巴多司他或每天一次安慰剂的参与者将分别以4:1或1:4的比率随机分组以接受2mg巴多司他或标准护理。

[0389] (vi)巴多司他

[0390] 在第12周随机分组至2mg巴多司他的所有参与者,除任何现有的背景抗高血压药物以外,将以开放标签方式接受2mg巴多司他12周(从第12周至第24周),其将在该开放标签期期间经历改变(除了添加不容许的MRA和保钾利尿剂外)。

[0391] 队列1中的大约300名参与者和队列2中的180名参与者在此期间将接受2mg巴多司他。

[0392] 患有高钾血症的参与者还将遵循按照治疗中断标准的指示并且将遵循当地标准护理。

[0393] (vii)标准护理

[0394] 队列1中的大约150名参与者和队列2中的90名参与者将以开放标签的方式随机分组以接受标准护理。队列1中的参与者将接受这种治疗40周(从第12周至第52周;参见图24),并且队列2中的参与者将接受这种治疗12周(从第12周至第24周;图25)。在完成该标准护理治疗期后,并且在完成整体研究之前,参与者将进入2周安全随访期。

[0395] (viii)随机化撤除双盲期-仅队列1中的参与者

[0396] 队列1中以2mg巴多司他完成12周开放标签治疗期的所有参与者将在第24周以2:1比率再次随机分组以继续接受每天一次2mg巴多司他或接受每天一次安慰剂持续8周双盲撤除期(从第24周至第32周),并且按基线HTN(uHTN、rHTN)和按RWD随机分组时的SBP(≤130mmHg,>130mmHg)分层。将大约200名参与者随机分组至2mg巴多司他并且将100名参与者随机分组至安慰剂。

[0397] 在此期间,参与者应保持相同的背景抗高血压药物方案和在此期间开始时他们所接受的剂量。不应改变背景抗高血压药物的剂量,除非参与者经历SBP<100mmHg和低血压症状。

[0398] 在此期间禁止盐皮质激素受体拮抗剂和保钾利尿剂。

[0399] (ix)队列1中的第二开放标签期

[0400] 队列1中完成8周RWD双盲期的参与者将进入该20周开放标签期(第32周至第52周)以除了任何现有的背景抗高血压药物外还接受每天一次2mg巴多司他。在此期间,可改变参与者的背景疗法,但不允许MRA或保钾利尿剂。

[0401] (x)安全随访

[0402] 在完成整个研究之前,所有研究参与者将完成2周安全随访期。队列1中的参与者将在完成20周开放标签期或40周标准护理期后进入该最后研究期,并且队列2中的参与者将在完成12周开放标签期后进入该周期。

[0403] (xi)研究结束定义

[0404] 为了临床试验透明度的目的,在FDA和EU监管要求下研究结束的定义不同:

[0405] • 欧盟要求将研究完成定义为对任何方案相关活动的最后一位受试者的最后一次访视。

[0406] • 食品和药物管理局要求定义两个完成日期:

[0407] -初步完成日期-最后参与者受检查或接受干预以便最后收集主要结局测量的数据的日期,无论临床研究是根据预先指定的方案结束还是被终止。在具有不同完成日期的多于一个主要结局测量的临床研究的情况下,该术语是指对于所有主要结局完成数据收集的日期。

[0408] -研究完成日期-最后参与者受检查或接受干预以便最后收集主要和次要结局测量和AE的数据的日期(例如,最后一名参与者最后一次访视),无论临床研究是根据预先指定的方案结束还是被终止。

[0409] 如果参与者已经完成了研究的所有阶段,包括最后一次访视或最后计划程序,则认为他/她已经完成该研究。研究结束被定义为研究中最后一名参与者最后一次访视的日期或全球研究中最后一名参与者的最后计划程序的日期。

[0410] B.研究群体

[0411] (i)纳入标准

[0412] 仅当以下标准全部适用时,参与者才符合纳入该研究的条件:

[0413] 年龄

[0414] 1.在签署知情同意书时,男性或女性参与者必须≥18岁。

[0415] 参与者类型和疾病特征

[0416] 2.AOBPM的平均siSBP在筛查时≥140mmHg且<170mmHg。

[0417] 3.满足以下2个标准中的至少1个标准:

[0418] (a)uHTN亚群的参与者:在筛查前至少4周,具有最大耐受剂量的来自不同治疗种类的2种抗高血压药物(至少一种应该是利尿剂)的稳定方案。用于治疗其他病状(即,偏头痛、HF、冠状动脉疾病)的β阻断剂不应被算作抗高血压药物。

[0419] (b)rHTN亚群的参与者:在筛查前至少4周,具有最大耐受剂量的来自不同治疗种类的≥3种抗高血压药物(至少一种应该是利尿剂)的稳定方案。用于治疗其他病状(即,偏头痛、

[0420] HF、冠状动脉疾病)的β阻断剂不应被算作抗高血压药物。

[0421] 4.通过在访视2期间进行DOT证明了对处方抗高血压药物的良好依从性。

[0422] 5.在筛查时估计肾小球滤过率≥45mL/min/1.73m^2

[0423] 6.筛查时血清钾(K^+)水平≥3.5mmol/L且<5.0mmol/L。

[0424] 7.清晨皮质醇水平(在08:00am±2小时测量)>3μg/dL。

[0425] (ii)随机分组标准

[0426] 这些随机分组标准仅适用于研究的初始随机化。仅当以下标准全部适用时,参与者才符合随机分组到治疗组的条件:

[0427] 1.在基线(导入期结束)时照管诊室AOBPM的平均siSBP≥135mmHg。

[0428] 2.基于随机分组清晨的药丸计数,在导入期期间对安慰剂具有80%至120%的依从性。

[0429] 3.在随机分组前至少4周,对于uHTN亚群的参与者,由2种抗高血压药物(至少一种应当是利尿剂)组成的背景治疗方案和剂量没有变化,或者对于rHTN亚群的参与者,由≥3种抗高血压药物(至少一种应当是利尿剂)组成的背景治疗方案和剂量没有变化。用于治疗其他病状(即,偏头痛、HF、冠状动脉疾病)的β阻断剂不应被算作抗高血压药物。

[0430] 4.通过在访视2期间进行DOT证明了对处方抗高血压药物的良好依从性。

[0431] (iii)排除标准

[0432] 如果以下标准中的任一项适用,则从研究中排除参与者:

[0433] 医学状况

[0434] 1.随机分组时照管诊室AOBPM的平均siSBP [1]≥170mmHg。

[0435] 2.随机分组时照管诊室AOBPM的平均坐位DBP [2]≥110mmHg。

[1] siSBP应该在处于坐姿(坐在椅子上,双脚平放地面,背部有支撑)>5分钟后获得。

[2] siDBP应该在处于坐姿(坐在椅子上,双脚平放地面,背部有支撑)>5分钟后获得。

[0436] 3.当前或既往用血管紧张素受体阻断剂和ACEI(两者同时服用)进行治疗(在筛查前4周内)。

[0437] 4.筛查时血清钠水平<135mmol/L。

[0438] 5.具有以下已知的高血压的次要原因:肾动脉狭窄、不受控制的或未经治疗的甲状腺机能亢进、不受控制的或未经治疗的甲状腺功能减退、嗜铬细胞瘤、库欣综合征(Cushing's syndrome)、主动脉缩窄。

[0439] 6.筛查时纽约心脏协会功能性HF IV类。

[0440] 7.在筛查前6个月内有卒中、急性冠状动脉综合征、高血压性脑病或HF住院治疗的

病史。

[0441] 8.计划经皮冠脉介入/冠状动脉旁路移植术或在筛查前6个月内进行了经皮冠脉介入/冠状动脉旁路移植术。

[0442]

[0443] 9.已知的当前严重左室流出梗阻,诸如梗阻性肥厚型心肌病和/或严重主动脉瓣病。

[0444] 10.左束支传导阻滞和任何需要治疗的心律失常。

[0445] 11.持续性房颤。

[0446] 12.已知的严重肝损伤,基于证实有记录的病史的记录定义为Child-

[0447] Pugh C类。

[0448] 13.筛查时HbA1c>10.0%(86mmol/mol)的不受控制的糖尿病。

[0449] 14.基线QTcF>470毫秒。

[0450] 15.长QT综合征家族史。

[0451] 16.处于休息位时心率<45次/分钟或>110次/分钟。

[0452] 17.怀疑患有严重心脏肥大的参与者。

[0453] 18.妊娠或母乳喂养的参与者。

[0454] 19.诊断出肾上腺功能不全的参与者。

[0455] 20.与COVID-19感染相关的以下任一项:

[0456] (a)在筛查之前的最后4周内或在随机分组时怀疑或证实COVID-19感染。

[0457] (b)在筛查前最后12周内因COVID-19住院治疗。

[0458] 既往/伴随疗法

[0459] 21.在筛查之前的4周内使用任何MRA、抗心律失常药物或保钾利尿剂的既往医学治疗。

[0460] 22.在筛查之前的2个月内用钾结合剂治疗。

[0461] 23.预计会接受或正在接受任何排除性药物,诸如细胞色素P450

[0462] (CYP)3A的强诱导剂,NSAID、MRA的长期(每周服用超过

[0463] 3次,持续超过3个月)使用和/或全身类固醇的长期使用。

[0464] 24.如果可能的话,应当避免延长QT的药物,并且如果存在没有QT倾向的其他替代方案,则应当优选这些药物。

[0465] 25.当前或既往在筛查之前的6个月内用细胞毒性疗法治疗。

[0466] 26.不禁止用K^+补充剂治疗,但应在整个试验中连续评估和监测。

[0467] 既往/并行临床研究经验

[0468] 27.已知对巴多司他或同类药物或其任何赋形剂有超敏反应。

[0469] 28.参与另一临床研究,在该研究中随机分组之前的3个月内施用了研究产品。

[0470] 其他

[0471] 29.参与者轮班(即,包括在不同日子的不同时间的工作时间的轮换)。

[0472] 参与者可以在有或没有食物的情况下进行研究干预。

[0473] C.研究干预和伴随疗法

[0474] (i)施用的研究干预

[0475] 在该研究中要施用和调查的研究治疗描述于表38中。

[0476]

表 38: 研究干预

治疗名称	2mg巴多司他治疗	1mg巴多司他治疗	安慰剂治疗
干预名称	巴多司他	巴多司他	安慰剂
类型	药物	药物	药物
剂型	片剂	片剂	片剂
单位剂量强度	每片 2mg	每片 1mg	N/A
剂量水平	每天一次 2mg 巴多司他	每天一次 1mg 巴多司他	每天一次安慰剂
施用途径	口服	口服	口服
方案	每天一片，优选在清晨。	每天一片，优选在清晨。	每天一片，优选在清晨。
包装和标签	在装有 IMP 片剂的泡罩包装中提供研究干预。每个泡罩包装将根据需要按照国家要求贴标签。	在装有 IMP 片剂的泡罩包装中提供研究干预。每个泡罩包装将根据需要按照国家要求贴标签。	在装有 IMP 片剂的泡罩包装中提供研究干预。每个泡罩包装将根据需要按照国家要求贴标签。
对于所有研究治疗，所有片剂的外部标签和外观将是相同的，以便保持盲状态。			

[0477] (ii)背景抗高血压药物

[0478] 当参与者被招募在该研究时他们所接受的以及在他们被随机分组到研究治疗之后将继续接受的背景抗高血压药物的稳定方案。除了使用MRA和保钾利尿剂之外,在开放标签期期间可以改变背景抗高血压药物。

[0479] (iii)标准护理治疗

[0480] 随机分组进入该研究周期的参与者所接受的标准护理治疗)。标准护理治疗可以在标准护理期期间改变。分配至研究干预

[0481] 满足所有资格标准的所有参与者将被顺序地分配在两个队列(队列1和队列2)中,并且将使用自动化IRT/RTSM系统集中分配到随机化研究干预中,该系统将参与者分派到3个不同治疗组中的1个治疗组中。在将使用IRT/RTSM系统进行的研究期间将存在总共3个随机分组阶段(参见图24):

[0482] • 在导入期后进行第一次随机分组,以分派大约720名参与者(队列1中450名和队列2中270名)接受2mg巴多司他QD、1mg巴多司他QD或安慰剂QD,使用1:1:1的比率。随机分组将按基线HTN

[0483] (uHTN、rHTN)和基线siSBP(<145mmHg,≥145mmHg)分层。

[0484] • 第二次随机分组将在初始12周双盲期后进行。大约480名参与者(队列1中300名和队列2中180名)将随机分组至2mg巴多司他,并且240名参与者(队列1中150名和队列2中90名)将随机分组至标准护理。随机分组如下:

[0485] -在治疗的前12周期间接受2mg巴多司他的参与者将以1:0比率随机分组以继续接受2mg巴多司他QD。

[0486] -在治疗的前12周期间接受1mg巴多司他或安慰剂的参与者将分别以4:1或1:4的比率随机分组,以接受2mg巴多司他QD或标准护理。

[0487] • 仅队列1中的参与者:在参与者以2mg巴多司他QD完成12周开放标签期后(队列1中大约300个参与者),参与者将以2:1的比率第三次随机分组,以继续接受2mg巴多司他QD或接受安慰剂QD。这些参与者将按基线HTN(uHTN、rHTN)和按在RWD随机分组时的siSBP(≤130mmHg,>130mmHg)分层。大约200名参与者将随机分组至2mg巴多司他QD且100名参与者将随机分组至安慰剂QD。

[0488] 随机分组将在固定大小的平衡区组中进行。随机分组代码将由计算机生成并加载到IxRS数据库中。

[0489] 所有随机分组将使用IRT/RTSM系统直接进行。不重复利用随机分组代码。

[0490] 将监测每个HTN亚群(uHTN/rHTN)中随机分组的参与者的数量以确保最少大约40%参与者被招募在uHTN亚群或rHTN亚群中。如果达到预定限值,可以限制随机分组(即,不再有参与者可以随机分组在特定亚群中),以避免代表人数过多(over-representation)或代表人数不足(under-representation)。

[0491] (iv)剂量修改

[0492] 在该研究中不容许修改研究药品剂量。

[0493] (v)禁止的伴随药物

[0494] 在该研究期间禁止下面列出的药物和补充剂,除非在标准护理治疗组中。

[0495] • 在研究期间不允许同时使用血管紧张素受体阻断剂和ACEI。参与者应服用稳定剂量的任一药物种类;必须密切监测药物剂量或种类的任何变化。

[0496] • 保钾利尿剂(例如,阿米洛利、氨苯蝶啶)和直接肾素抑制剂(例如,阿利克仑(Aliskiren))。

[0497] • 钾结合剂(在筛查时被禁止,但在研究期间可开始作为校正动作)

[0498] • 他克莫司、钙调神经磷酸酶抑制剂和环孢菌素。容许局部/吸入型免疫抑制剂。

[0499] • 盐皮质激素受体拮抗剂或醛固酮拮抗剂(例如,依普利酮(eplerenone)、非奈利酮(finerenone)、螺甾内酯)。

[0500] • 任何剂量的全身皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙、地塞米松

[0501] [允许局部和吸入型类固醇])。

[0502] • 不禁止用K^+补充剂治疗,但应在整个试验中连续评估和监测。

[0503] • 慢性NSAID的使用。容许偶尔使用NSAID,然而在这些时间保证更密切的监测。

[0504] • 强CYP3A4诱导剂(例如,阿帕他胺、阿伐麦布(avasimibe)、卡马西平、恩扎鲁胺、鲁玛卡托(lumacaftor)、米托坦、苯妥英、利福平、利福喷汀、圣约翰草)。

[0505] (vi)血压测量

[0506] 坐位血压测量

[0507] 将使用标准化自动BP机并使用以下标准化程序记录坐位BP测量值:

[0508] • 参与者在评估AOBPM前30分钟不应锻炼、吸烟或食用含咖啡因的饮料或食物。

[0509] • 在访视时,当研究干预在现场施用时,将在给药前评估BP。

[0510] • 血压测量值应当在ECG记录之前获得。

[0511] • 对于通过AOBPM测量BP,推荐以下附加标准化程序:

[0512] ○参与者应在检查室静坐至少5分钟,背部有支撑,脚平放在地板上并且测量臂有支撑,使得血压计袖带的中点处于心脏水平。

[0513] ○将为每个临床场所提供指定的AOBPM设备,并且必须用于所有与研究相关的测量。

[0514] ○应当使用适当尺寸的袖带,使膀胱位于肱动脉中央。

[0515] ○应当记录用于测量的袖带尺寸和手臂。

[0516] ○筛查时具有较高平均BP值的手臂应用于筛查和随后的BP测量。

[0517] ○所有BP测量应当在获得筛查测量当天的大致相同时间获得。

[0518] ○应当在每次临床现场访视时使用相同的手臂和AOBPM设备获得三次坐位BP测量(每次间隔大约1分钟)。平均坐位BP定义为在任何单次临床现场访视时总共3次测量中最后2次坐位BP测量的平均值。

[0519] ○如果最后2次SBP测量之差>20mmHg,则应当进行额外读数(多达6次额外测量;按照3个坐位BP读数各测量两次进行)。如果这2次附加的三重测量的最后2个SBP测量之差仍然>20mmHg,则将使用最后两次测量的平均值。

[0520] ○就在确定了坐位BP之后,仅在指定的访视时测量直立性BP。

[0521] 直立性血压测量

[0522] 直立性BP测量包括站立位BP并且将使用AOBPM测量。推荐以下标准化程序:

[0523] • 在已经确定siSBP之后,将要求参与者站立并且在大约1分钟之后,将根据需要获得单次站立位BP测量。

[0524] • 参与者在评估AOBPM前30分钟不应锻炼、吸烟或食用含咖啡因的饮料或食物。

[0525] • 在访视时,当研究干预在现场施用时,将在给药前评估BP。

[0526] • 血压测量值应当在ECG记录之前获得。

[0527] • 对于通过AOBPM测量BP,推荐以下附加标准化程序:

[0528] ○将为每个临床场所提供指定的AOBPM设备,并且必须用于所有与研究相关的测量。

[0529] ○应当使用适当尺寸的袖带,使膀胱位于肱动脉中央。

[0530] ○应当记录用于测量的袖带尺寸和手臂。

[0531] ○筛查时具有较高平均BP值的手臂应用于筛查和随后的BP测量。

[0532] ○所有BP测量应当在获得筛查测量当天的大致相同时间获得。

[0533] (vi)药代动力学

[0534] 将收集给药前的血样用于测量巴多司他的血浆浓度。所有PK样品将在给药前收集;因此,应当提醒参与者在他们就诊当天不要在家服用他们的研究药物,因为这些天他们将在诊所接受研究药物。

[0535] 对于因高钾血症而中断研究产品的参与者,应在EoT访视时收集PK样品。

[0536] 可在研究期间基于最新可用数据改变取样的时间(例如,以获得更接近峰或谷基质浓度时间的数据)以确保适当监测。

[0537] 血浆样品将用于分析巴多司他的PK。收集的用于分析血浆中的巴多司他浓度的样品也可用于评价与研究期间或研究之后出现的关注相关的安全性或功效方面。

[0538] (viii)药效学

[0539] • Olink®

[0540] C.目的/终点

[0541]

表 39：目的和终点	
主要	
评估 2mg 巴多司他与安慰剂对第 12 周坐位 SBP 的影响。	在第 12 周时坐位 SBP 相对于基线的变化。
评估 1mg 巴多司他与安慰剂对第 12 周坐位 SBP 的影响。	在第 12 周时坐位 SBP 相对于基线的变化。
安全性	
评估巴多司他与安慰剂在长达 52 周内的安全和耐受性。	不良事件、SAE 和 DAE。
	生命体征（BP、脉搏率）。
	安全性研究和实验室测试（ECG、临床化学、血液学）。
	AESI（高钾血症、低钠血症和低血压）。
	治疗期出现的 MACE，定义为心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性中风。

[0542]

	治疗期出现的 MACE-plus，定义为心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性中风以及因心力衰竭住院治疗。
次要	
在随机化撤除后 8 周，评估 2mg 巴多司他与安慰剂对坐位 SBP 的影响。	在第 32 周时坐位 SBP 相对于 RWD 基线（第 24 周）的变化。
评估 2mg 巴多司他与安慰剂在 rHTN 亚群中对第 12 周坐位 SBP 的影响。	在第 12 周时坐位 SBP 相对于基线的变化。
评估 2mg 巴多司他与安慰剂对第 12 周坐位 DBP 的影响。	在第 12 周时坐位 DBP 相对于基线的变化。
评估 2mg 巴多司他与安慰剂对第 12 周达到坐位 SBP<130mmHg 的影响。	第 12 周达到坐位 SBP<130mmHg。
评估 1mg 巴多司他与安慰剂在 rHTN 亚群中对第 12 周坐位 SBP 的影响。	在第 12 周时坐位 SBP 相对于基线的变化。
评估 1mg 巴多司他与安慰剂对第 12 周坐位 DBP 的影响。	在第 12 周时坐位 DBP 相对于基线的变化。
评估 1mg 巴多司他与安慰剂对第 12 周达到坐位 SBP<130mmHg 的影响。	第 12 周达到坐位 SBP<130mmHg。
评估用 2mg 巴多司他与安慰剂治疗对第 12 周动态 24 小时平均 SBP 的影响。	如通过 ABPM 测量的第 12 周平均动态 24 小时 SBP 相对于基线的变化。
评估用 1mg 巴多司他与安慰剂治疗对第 12 周动态 24 小时平均 SBP 的影响。	如通过 ABPM 测量的第 12 周平均动态 24 小时 SBP 相对于基线的变化。
探索性	
在随机化撤除后 4 周，评估用 2mg 巴多司他与安慰剂治疗对坐位 SBP 的影响。	在第 28 周时坐位 SBP 相对于 RWD 基线（第 24 周）的变化。
评估用 2mg 巴多司他和 1mg 巴多司他与安慰剂治疗对第 12 周动态 24 小时 BP 的影响。	如通过 ABPM 测量的第 12 周动态夜间平均 SBP 相对于基线的变化。
	如通过 ABPM 测量的第 12 周动态日间平均 SBP 相对于基线的变化。
	如通过 ABPM 测量的第 12 周达到动态 24 小时平均 SBP<130mmHg。
	如通过 ABPM 测量的第 12 周动态 24 小时平均 DBP 相对于基线的变化。
评价巴多司他的药代动力学。	巴多司他的血浆浓度。

[0543] D.主要被估量

[0544] 主要被估量通过以下属性描述：

[0545] • 群体：患有uHTN或rHTN的参与者，如纳入和排除标准所定义的。通过使用FAS来实现。

[0546] • 终点：在第12周时siSBP相对于基线的变化。

[0547] • 治疗条件：2mg巴多司他QD和稳定的背景抗高血压药物方案，或1mg巴多司他QD和稳定的背景抗高血压药物方案。

[0548] • 伴发事件：治疗中断的伴发事件将经由治疗政策策略来处理，即无论是否治疗中断都要确定治疗影响。补救疗法的伴发事件将经由假定策略来处理，即如果补救疗法没有开始，则确定治疗影响。

[0549] • 群体-级别总结：在长达52周的周期内，巴多司他(分别为2mg或1mg)与安慰剂之

间相对于基线的均值变化差。

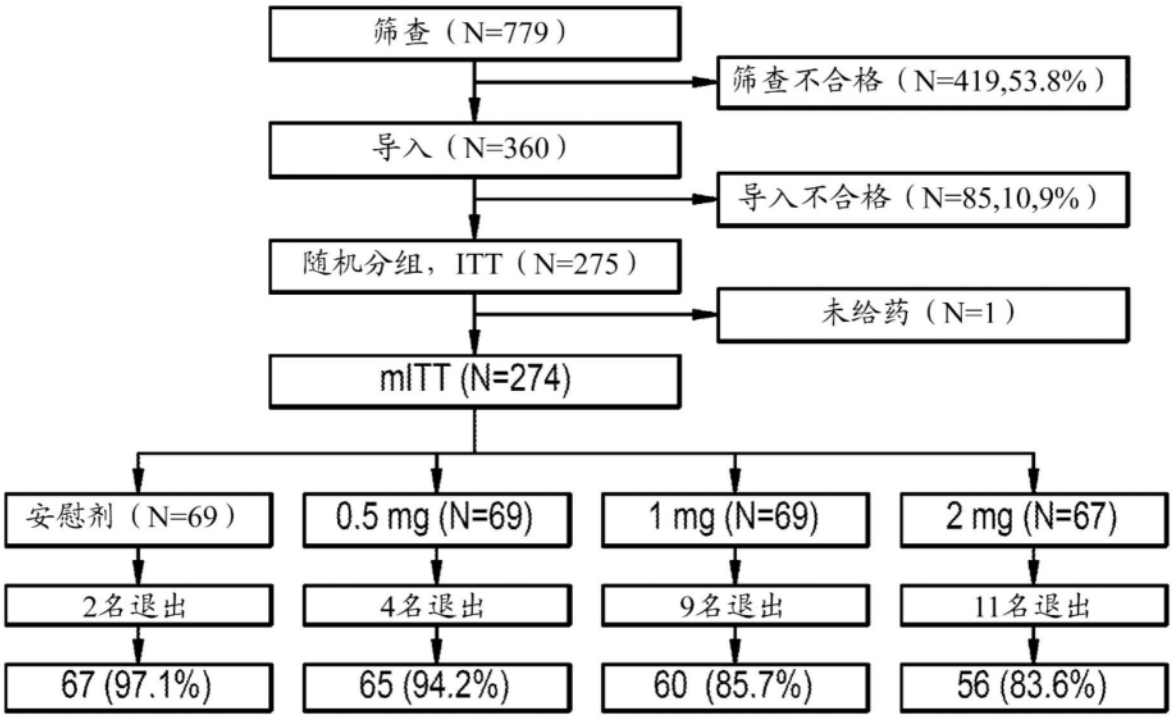

筛查（N=779）
筛查不合格（N=419,53.8%）
导入（N=360）
导入不合格（N=85,10,9%）
随机分组，ITT（N=275）
未给药（N=1）
mITT (N=274)
安慰剂（N=69）
0.5 mg (N=69)
1 mg (N=69)
2 mg (N=67)
2名退出
4名退出
9名退出
11名退出
67 (97.1%)
65 (94.2%)
60 (85.7%)
56 (83.6%)

图1

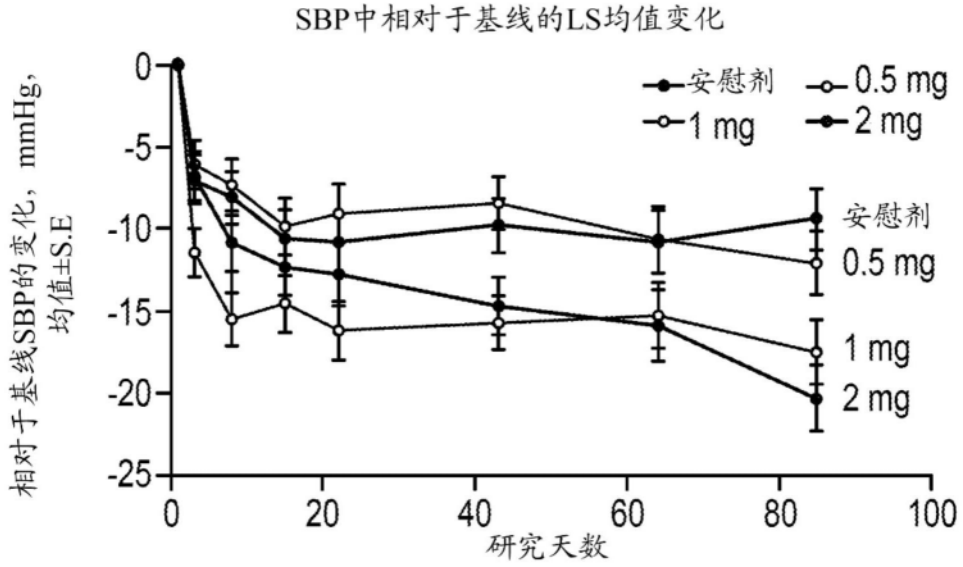

SBP中相对于基线的LS均值变化
相对于基线SBP的变化，mmHg，均值±S.E
研究天数
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
20
40
60
80
100

图2

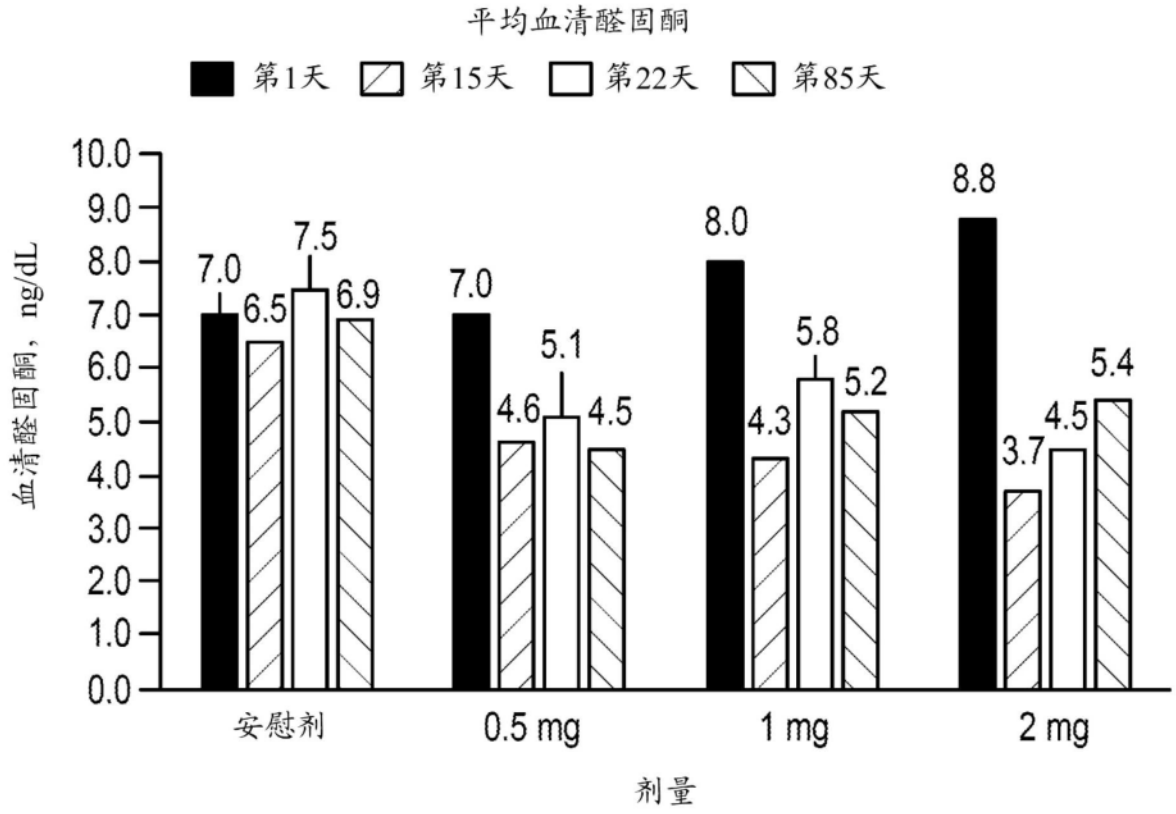
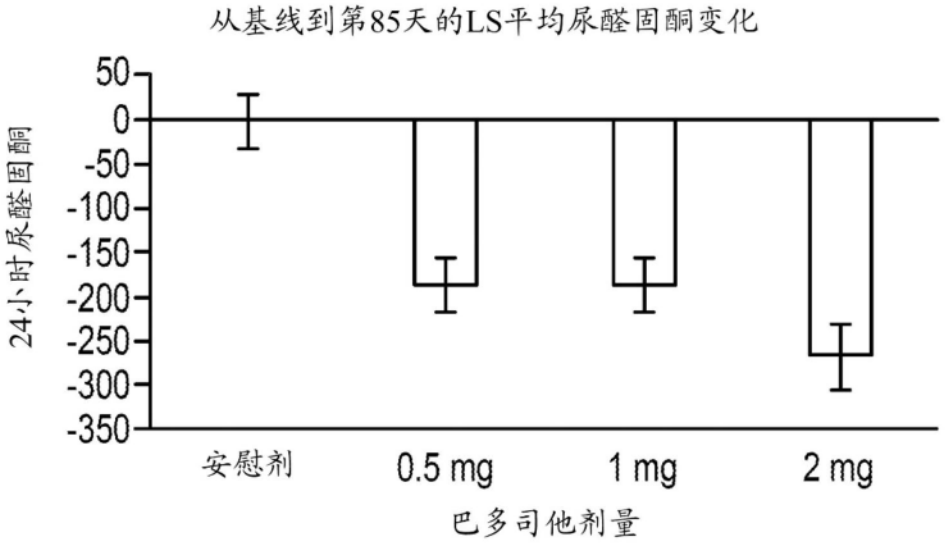

平均血清醛固酮
第1天
第15天
第22天
第85天
血清醛固酮，ng/dL
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
7.0
6.5
7.5
6.9
7.0
4.6
5.1
4.5
8.0
4.3
5.8
5.2
8.8
3.7
4.5
5.4
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg
剂量

图3A



	安慰剂	0.5 mg	1 mg	2 mg
24小时尿醛固酮（ng/g）*	(N = 64)	(N = 54)	(N = 41)	(N = 41)
LSM (SE)	-1.7 (30.5)	-188 (33.3)	-191 (38.2)	-268 (38.2)
LSM差（SE）		-186.4 (45.3)	-189.1 (48.8)	-265.8 (49.0)
95% CI		(-276, -97)	(-285, -93.0)	(-362, -169)
p值		<0.0001	0.0001	<0.0001

*24小时尿液样品中的醛固酮（ng/g）以尿肌酸酐归一化

图3B

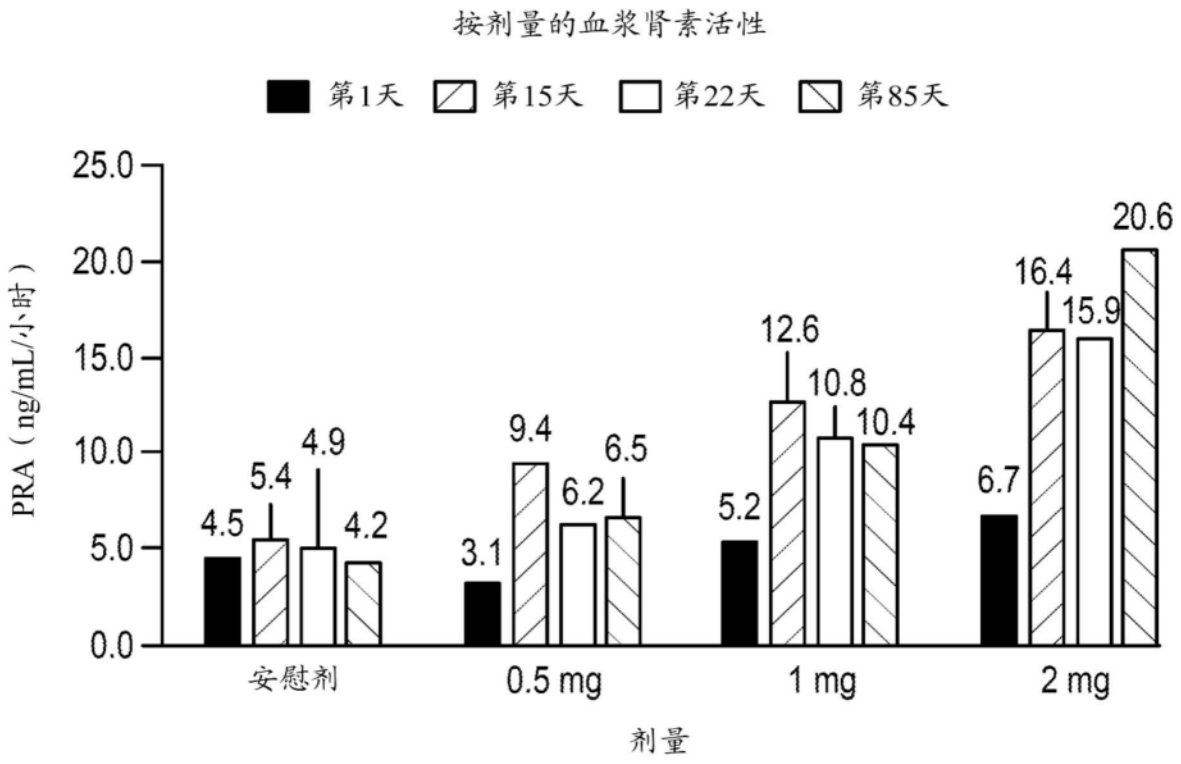

按剂量的血浆肾素活性
第1天
第15天
第22天
第85天
PRA（ng/mL/小时）
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
4.5
5.4
4.9
4.2
3.1
9.4
6.2
6.5
5.2
12.6
10.8
10.4
6.7
16.4
15.9
20.6
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg
剂量

图3C

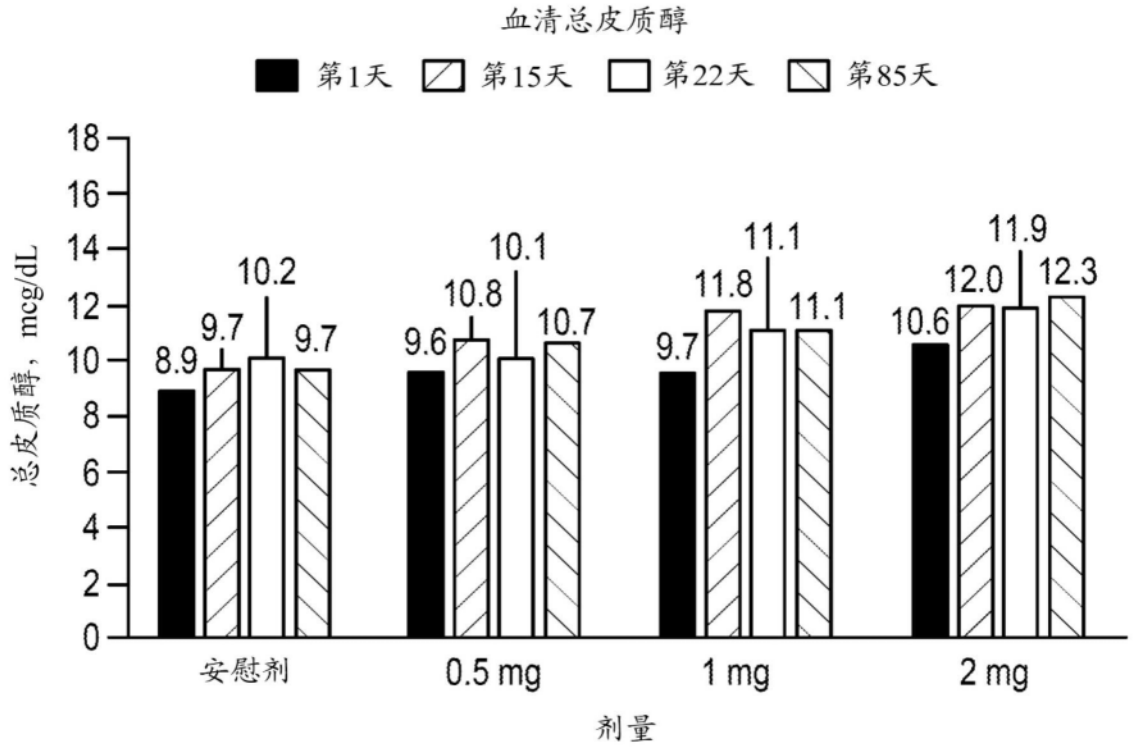
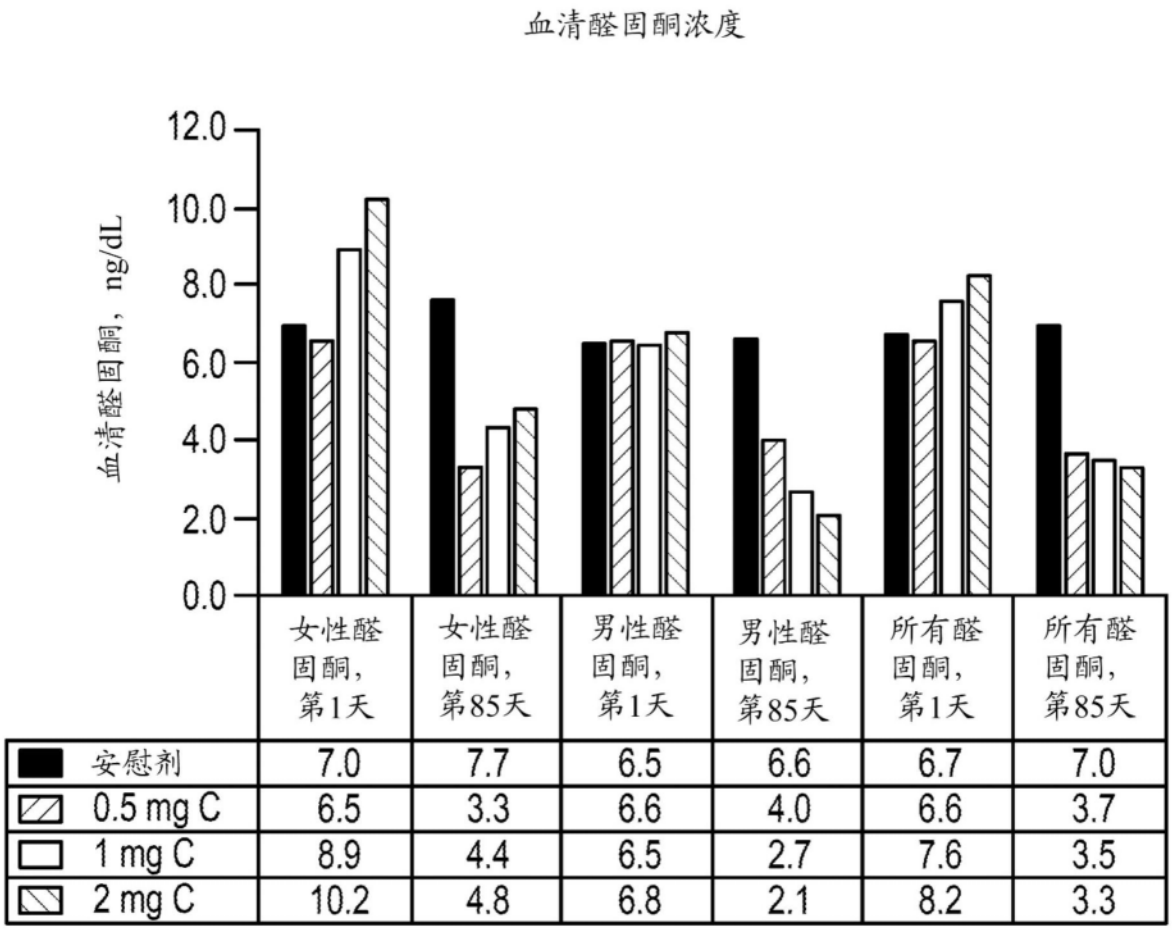
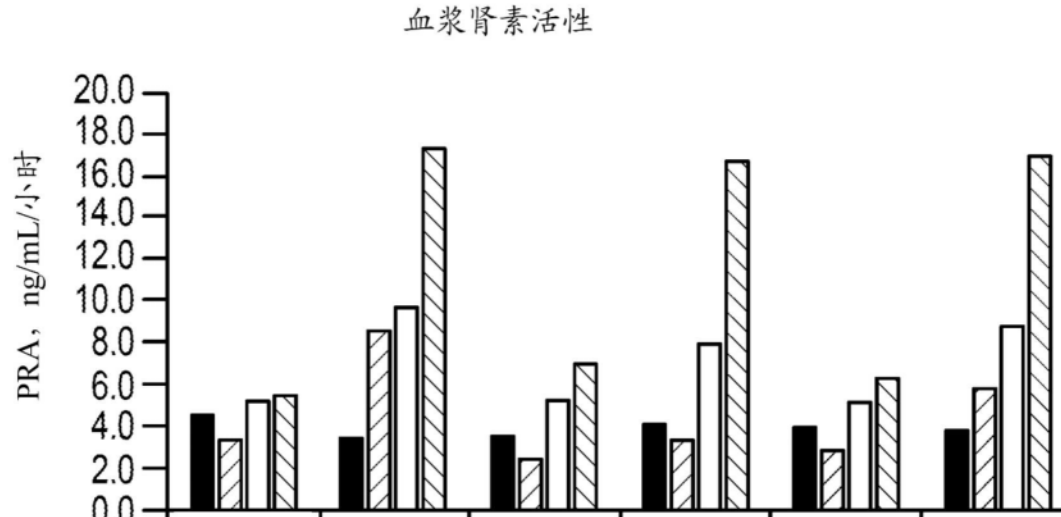

血清总皮质醇
第1天
第15天
第22天
第85天
总皮质醇，mcg/dL
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
8.9
9.7
10.2
9.7
9.6
10.8
10.1
10.7
9.7
11.8
11.1
11.1
10.6
12.0
11.9
12.3
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg
剂量

图3D



	女性醛固酮，第1天	女性醛固酮，第85天	男性醛固酮，第1天	男性醛固酮，第85天	所有醛固酮，第1天	所有醛固酮，第85天
安慰剂	7.0	7.7	6.5	6.6	6.7	7.0
0.5 mg C	6.5	3.3	6.6	4.0	6.6	3.7
1 mg C	8.9	4.4	6.5	2.7	7.6	3.5
2 mg C	10.2	4.8	6.8	2.1	8.2	3.3

图4A



	女性肾素，第1天	女性肾素，第85天	男性肾素，第1天	男性肾素，第85天	所有肾素，第1天	所有肾素，第85天
安慰剂	4.5	3.5	3.4	4.1	3.9	3.8
0.5 mg C	3.4	8.5	2.4	3.4	2.8	5.8
1 mg C	5.1	9.7	5.2	7.9	5.2	8.7
2 mg C	5.4	17.3	7.0	16.6	6.3	16.9

图4B

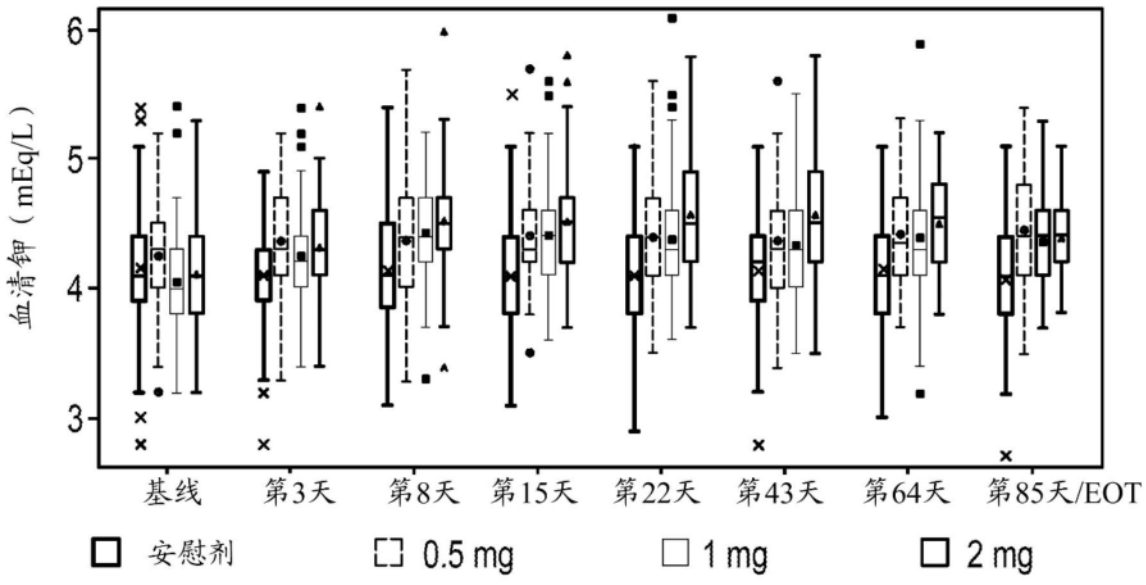


图5

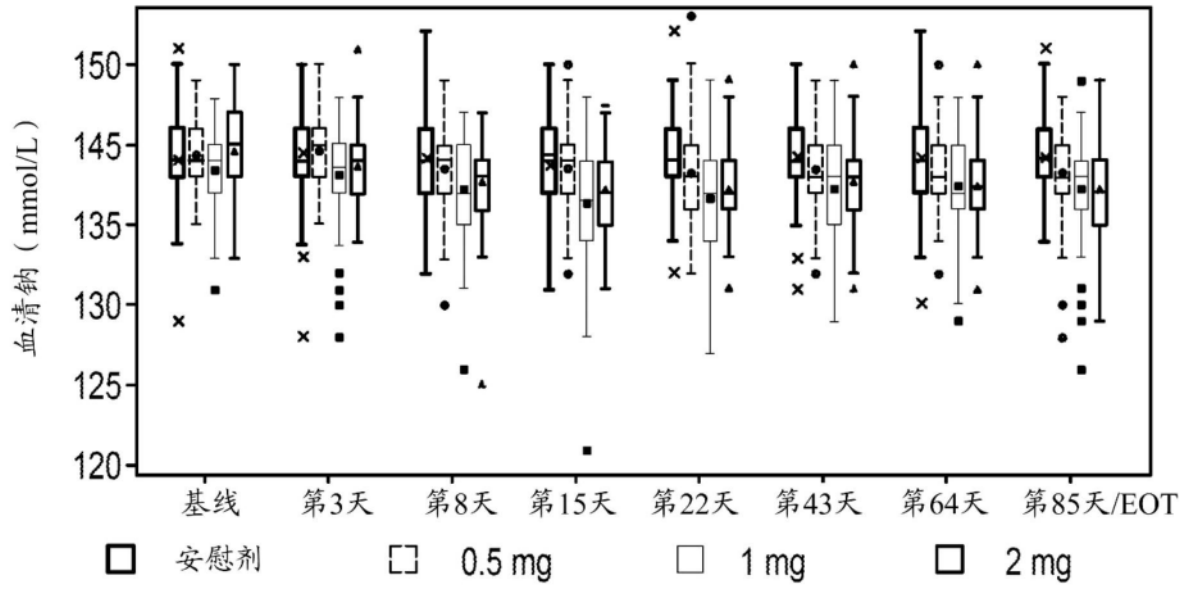

血清钠（mmol/L）
150
145
135
130
125
120
基线
第3天
第8天
第15天
第22天
第43天
第64天
第85天/EOT
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图6

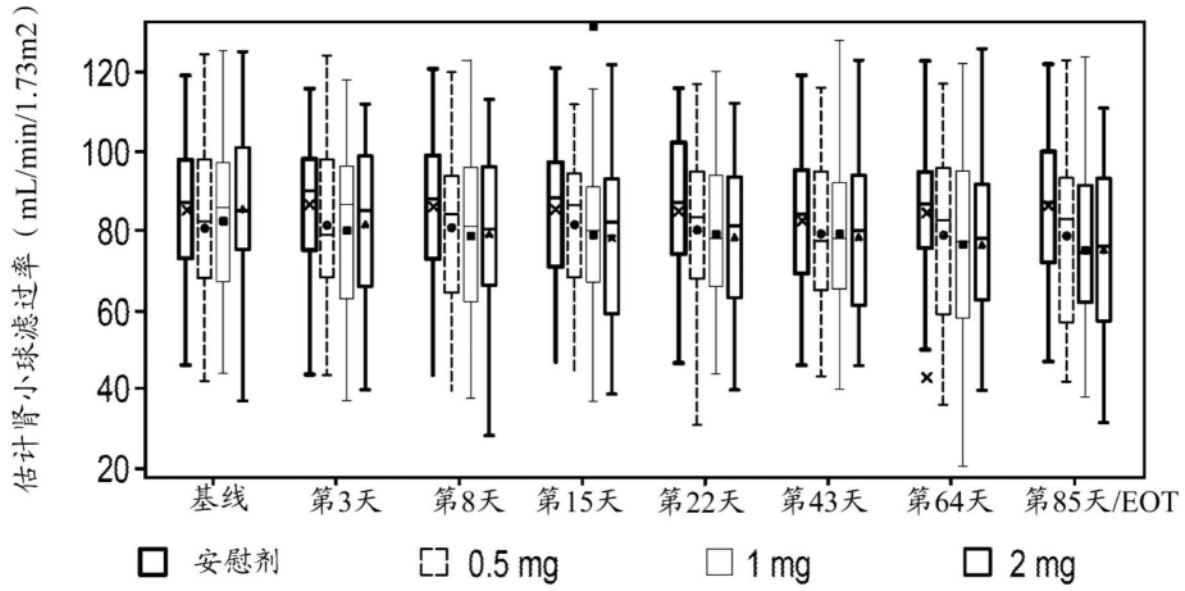
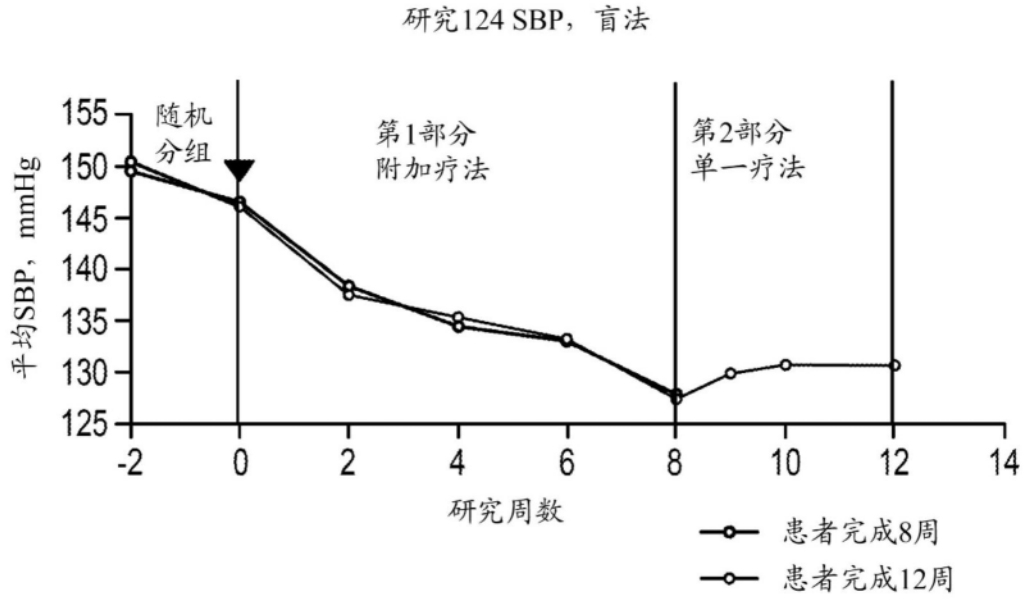

估计肾小球滤过率（mL/min/1.73m2）
120
100
80
60
40
20
基线
第3天
第8天
第15天
第22天
第43天
第64天
第85天/EOT
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图7



研究周数	-2	0	2	4	6	8	9	10	12	相对于基线的Δ
N	241	242	225	209	182	148	133	122	98	
平均SBP，mmHg										
患者完成8周	149	147	138	134	133	128				-18.7
患者完成12周	150	146	137	135	133	127	130	131	131	-15.4

图8

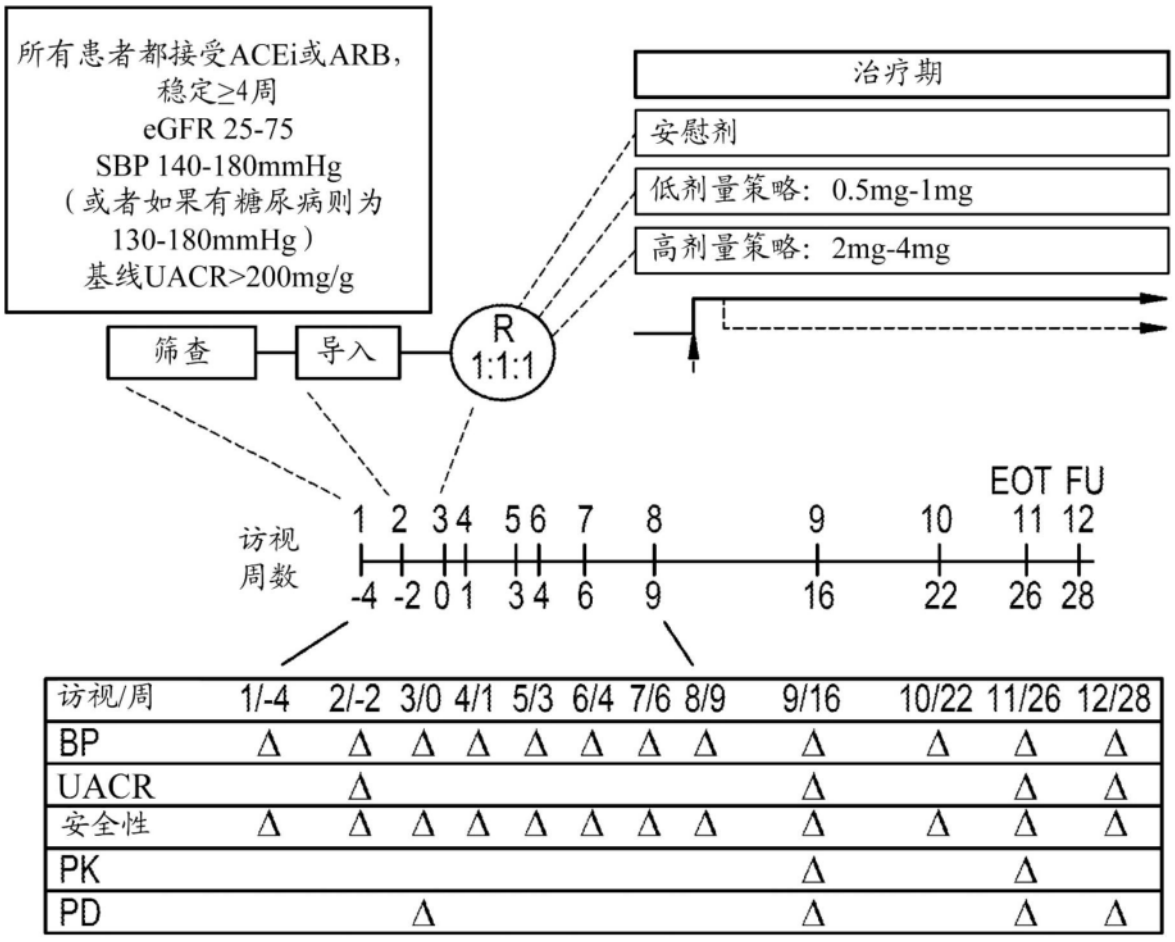

所有患者都接受ACEi或ARB，
稳定≥4周
eGFR 25-75
SBP 140-180mmHg
（或者如果有糖尿病则为
130-180mmHg）
基线UACR>200mg/g
治疗期
安慰剂
低剂量策略：0.5mg-1mg
高剂量策略：2mg-4mg
筛查
导入
R
1:1:1
EOT FU
访视
周数
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
-4 -2 0 1 3 4 6 9 16 22 26 28
访视/周 1/-4 2/-2 3/0 4/1 5/3 6/4 7/6 8/9 9/16 10/22 11/26 12/28
BP Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ
UACR Δ Δ Δ Δ
安全性 Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ
PK Δ Δ
PD Δ Δ Δ Δ

图9

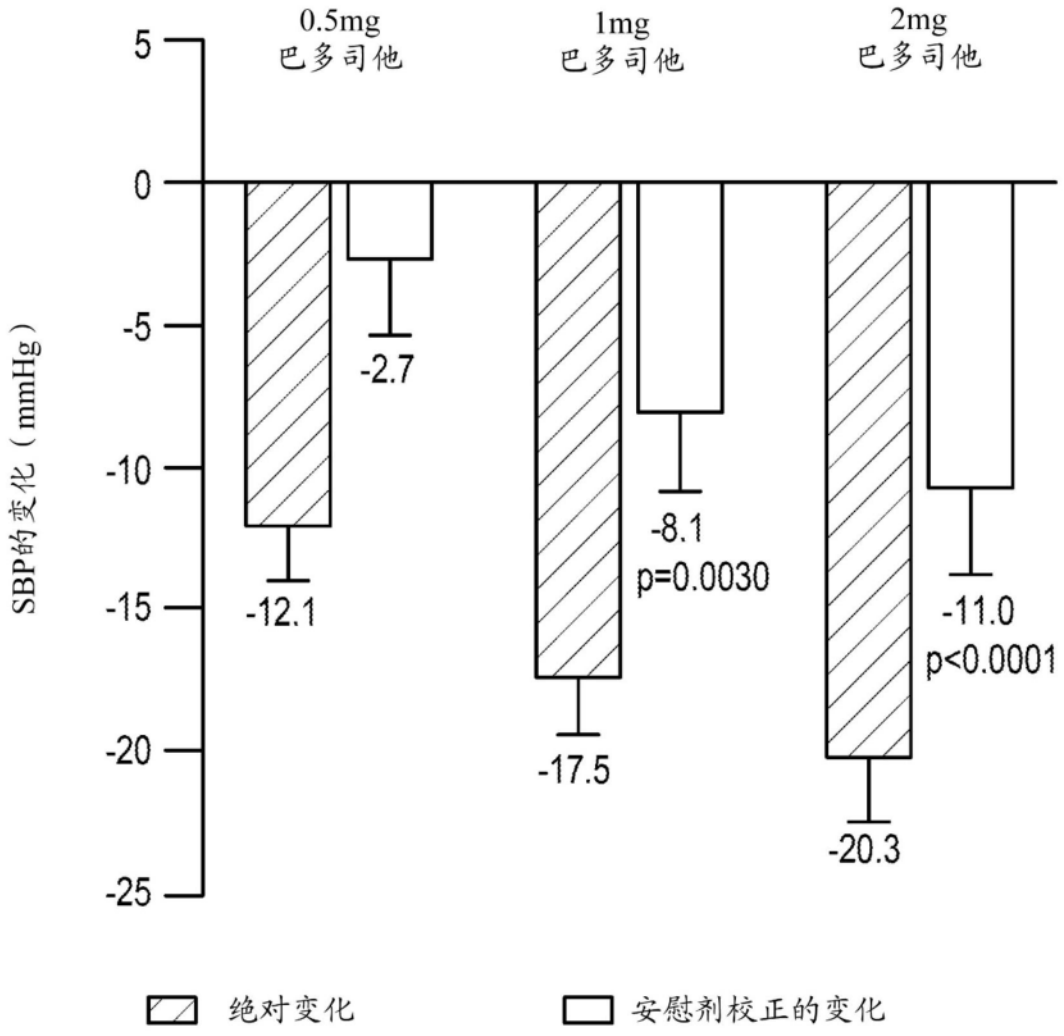

0.5mg
巴多司他
1mg
巴多司他
2mg
巴多司他
SBP的变化（mmHg）
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-12.1
-2.7
-17.5
-8.1
p=0.0030
-20.3
-11.0
p<0.0001
绝对变化
安慰剂校正的变化

图10A

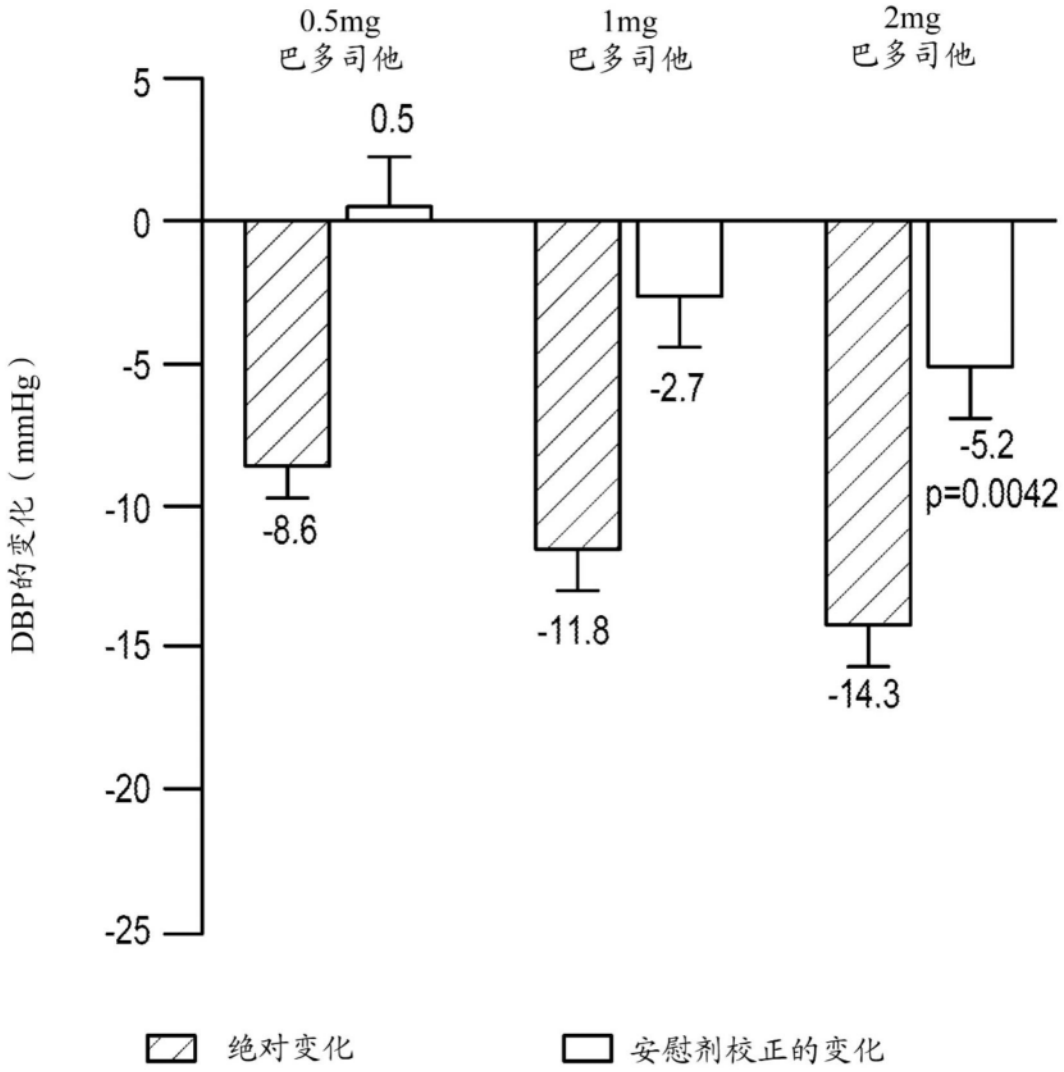

0.5mg
巴多司他
1mg
巴多司他
2mg
巴多司他
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
DBP的变化（mmHg）
0.5
-8.6
-2.7
-11.8
-5.2
p=0.0042
-14.3
绝对变化
安慰剂校正的变化

图10B

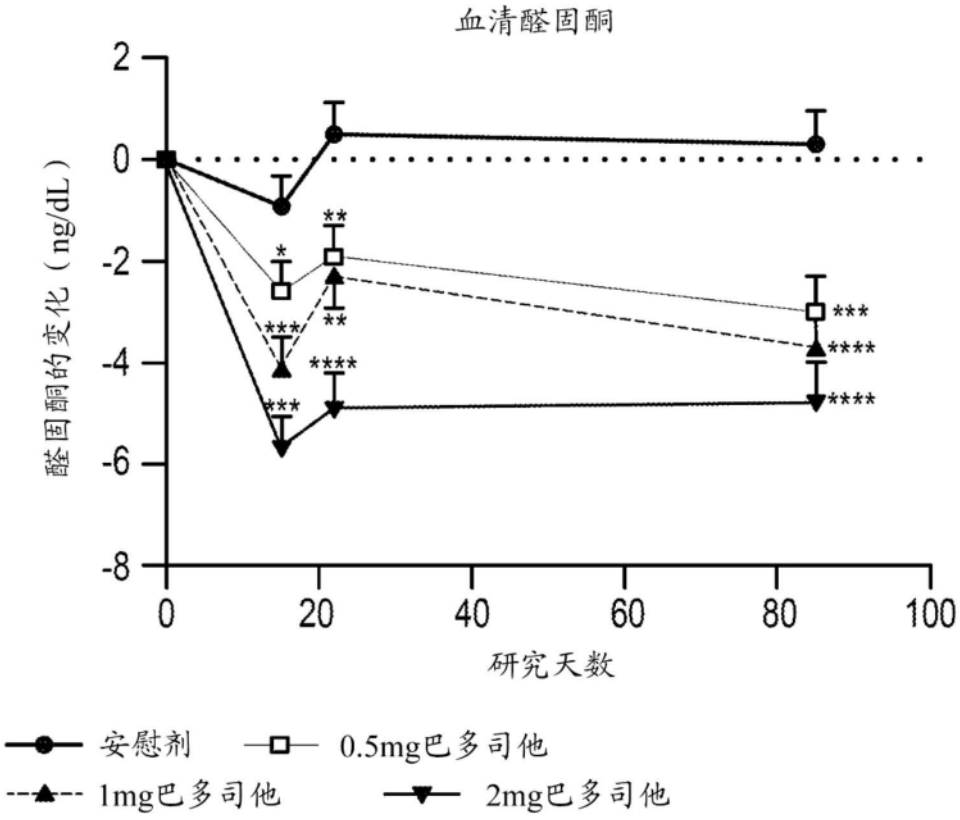

血清醛固酮
2
0
-2
-4
-6
-8
醛固酮的变化（ng/dL）
0
20
40
60
80
100
研究天数
*
**
***
****
安慰剂
0.5mg巴多司他
1mg巴多司他
2mg巴多司他

图11A

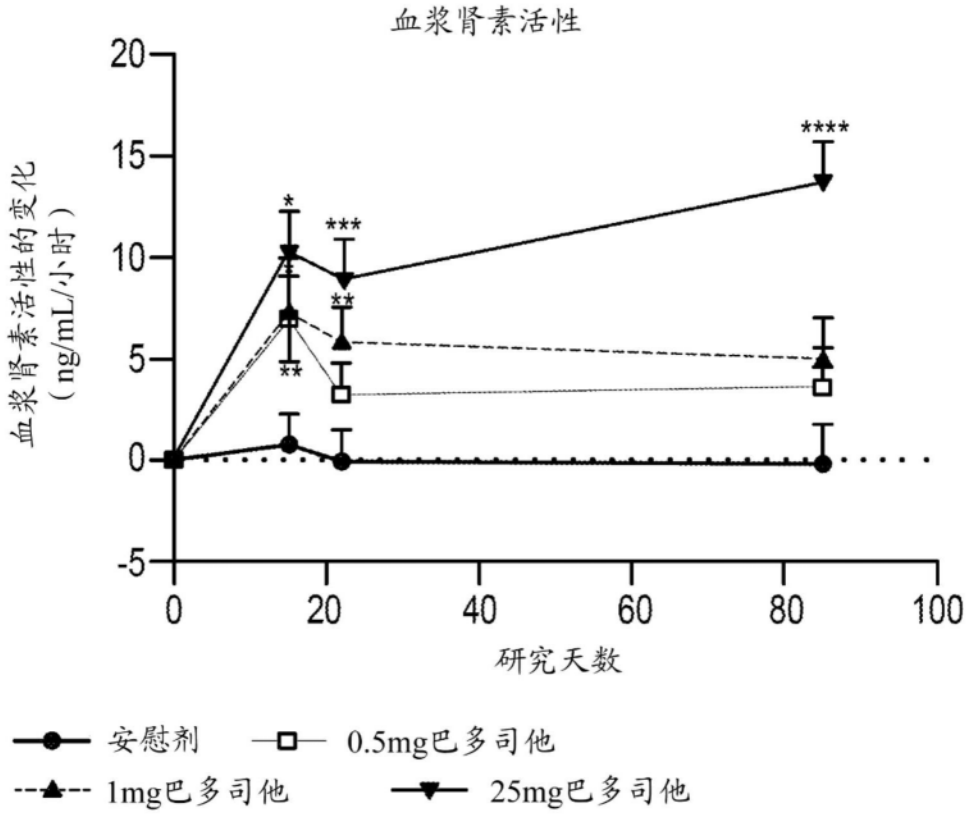

血浆肾素活性
血浆肾素活性的变化
（ng/mL/小时）
20
15
10
5
0
-5
0
20
40
60
80
100
研究天数
*
***
**
**
****
安慰剂
0.5mg巴多司他
1mg巴多司他
25mg巴多司他

图11B

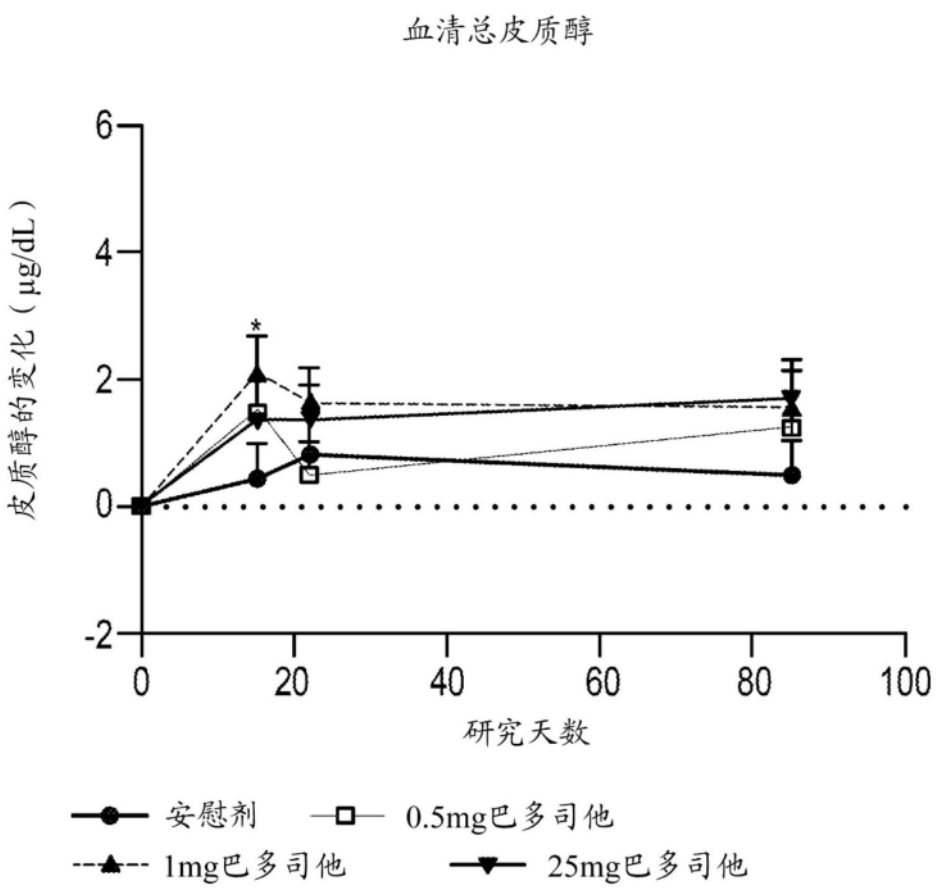

血清总皮质醇
皮质醇的变化（μg/dL）
6
4
2
0
-2
*
0
20
40
60
80
100
研究天数
安慰剂
0.5mg巴多司他
1mg巴多司他
25mg巴多司他

图11C

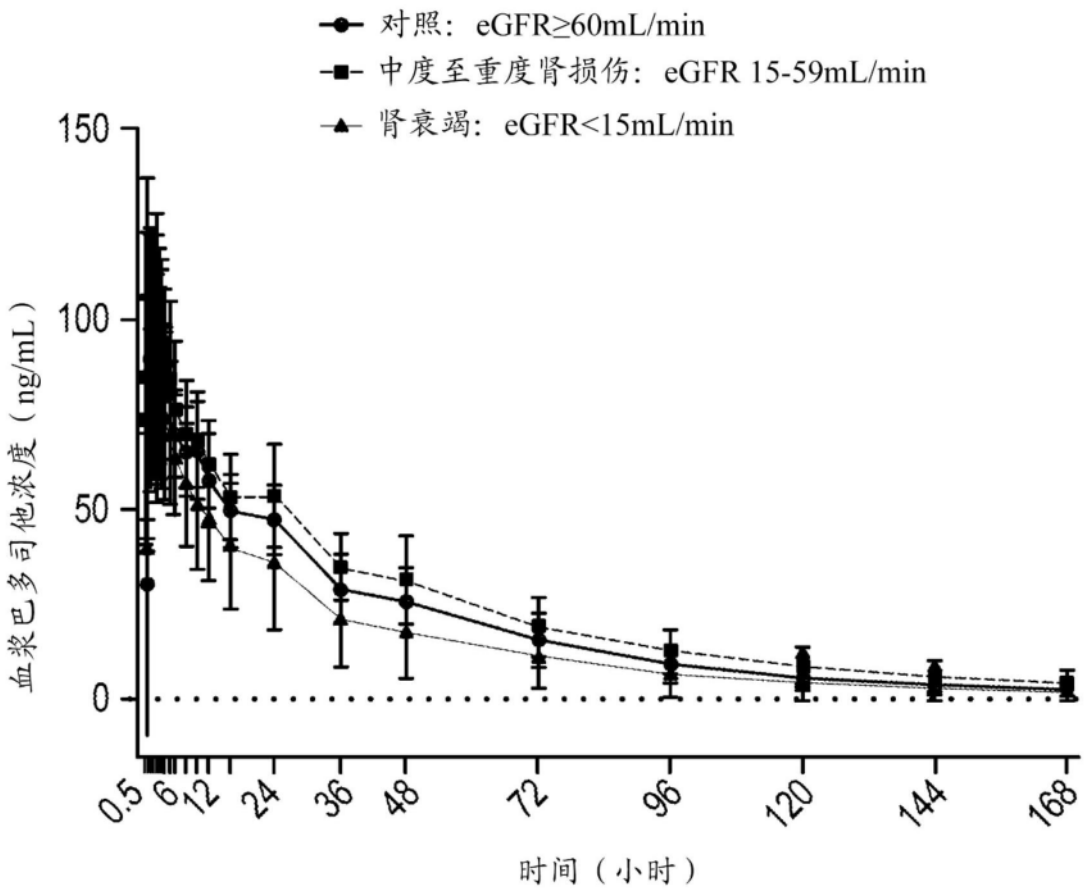

对照：eGFR≥60mL/min
中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
肾衰竭：eGFR<15mL/min
血浆巴多司他浓度（ng/mL）
150
100
50
0
0.5
6
12
24
36
48
72
96
120
144
168
时间（小时）

图12A

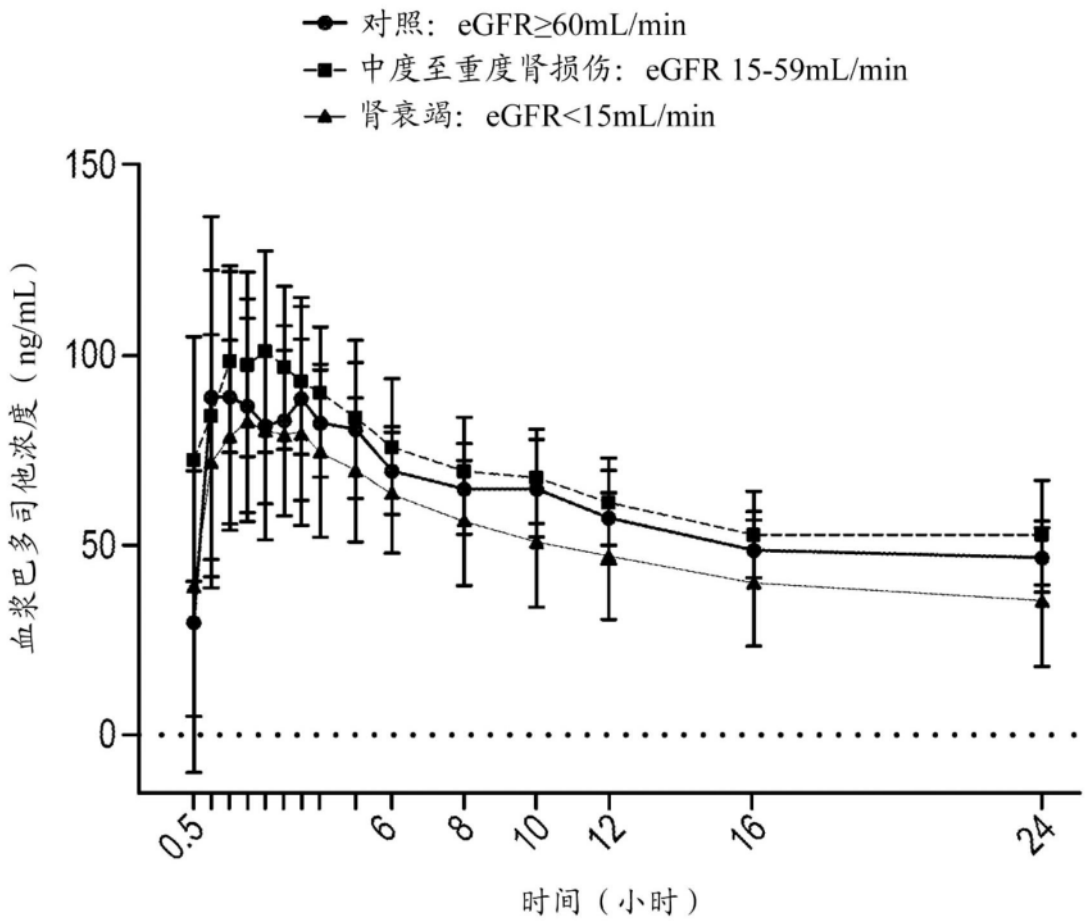

对照：eGFR≥60mL/min
中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
肾衰竭：eGFR<15mL/min
血浆巴多司他浓度（ng/mL）
150
100
50
0
0.5
6
8
10
12
16
24
时间（小时）

图12B

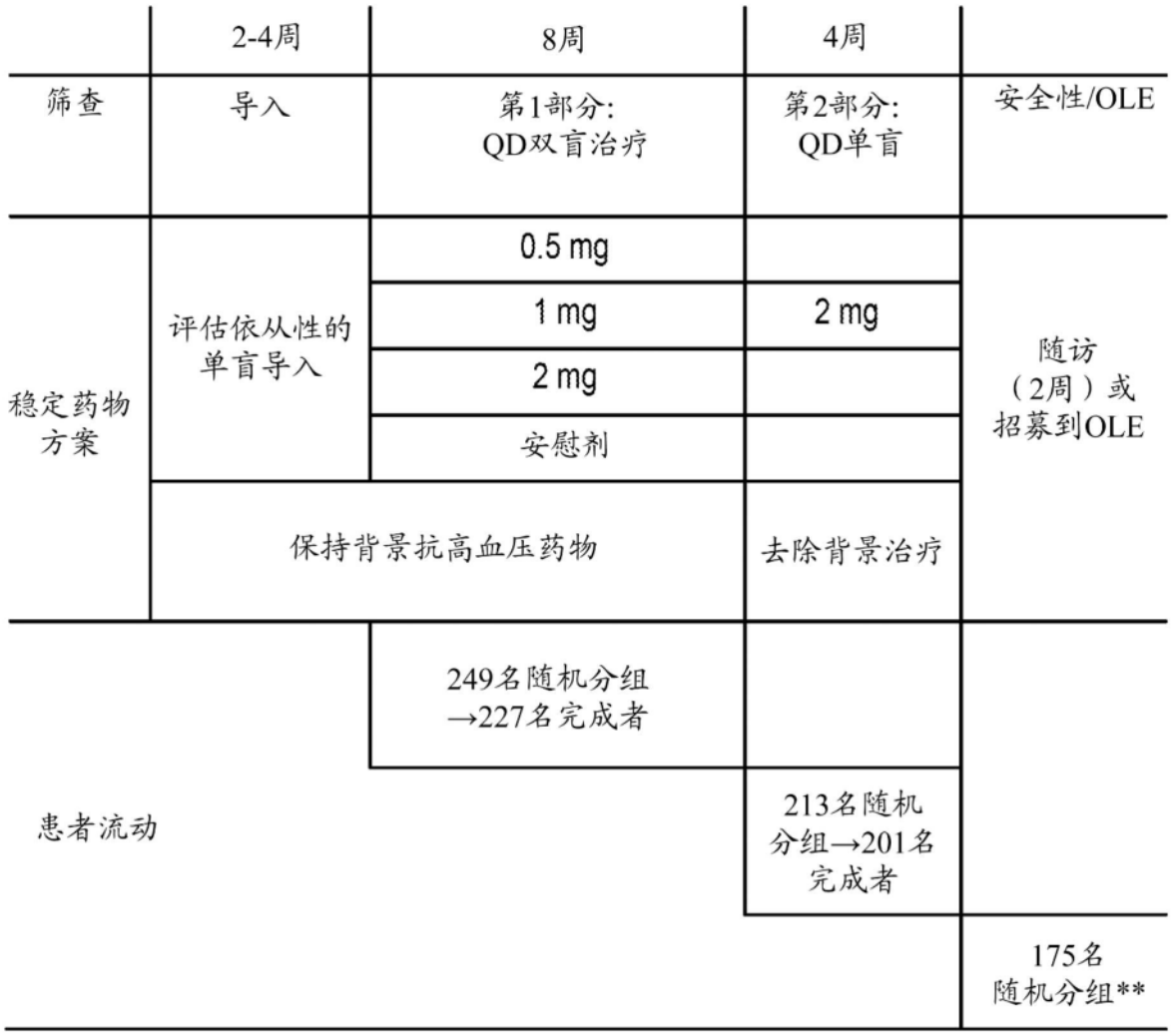

2-4周
8周
4周
筛查
导入
第1部分:
QD双盲治疗
第2部分:
QD单盲
安全性/OLE
稳定药物
方案
评估依从性的
单盲导入
0.5 mg
1 mg
2 mg
安慰剂
2 mg
随访
（2周）或
招募到OLE
保持背景抗高血压药物
去除背景治疗
患者流动
249名随机分组
→227名完成者
213名随机
分组→201名
完成者
175名
随机分组**

图13

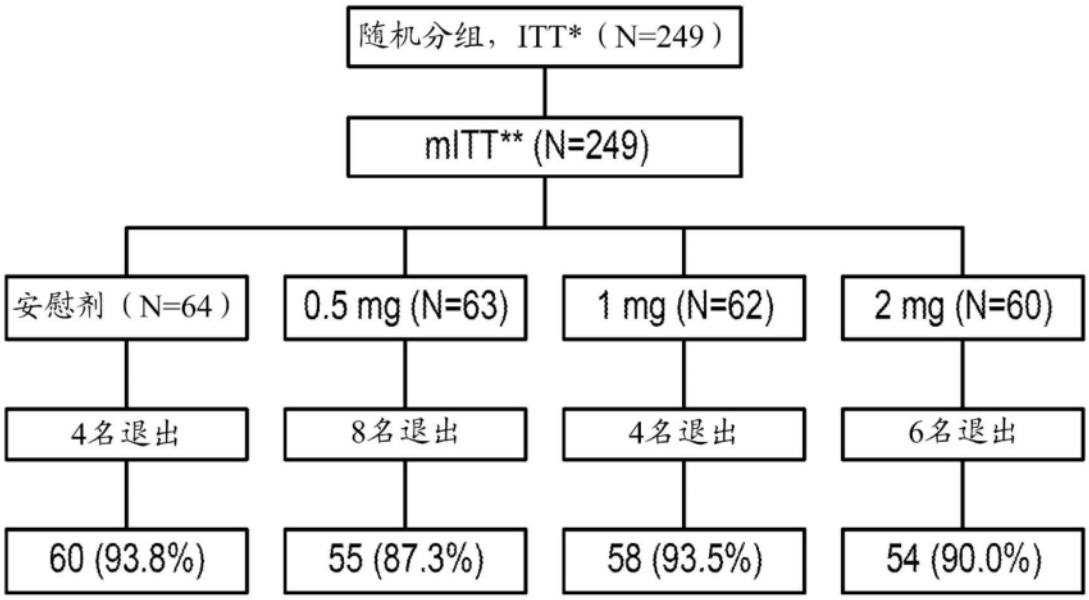

随机分组，ITT*（N=249）
mITT** (N=249)
安慰剂（N=64）
0.5 mg (N=63)
1 mg (N=62)
2 mg (N=60)
4名退出
8名退出
4名退出
6名退出
60 (93.8%)
55 (87.3%)
58 (93.5%)
54 (90.0%)

图14

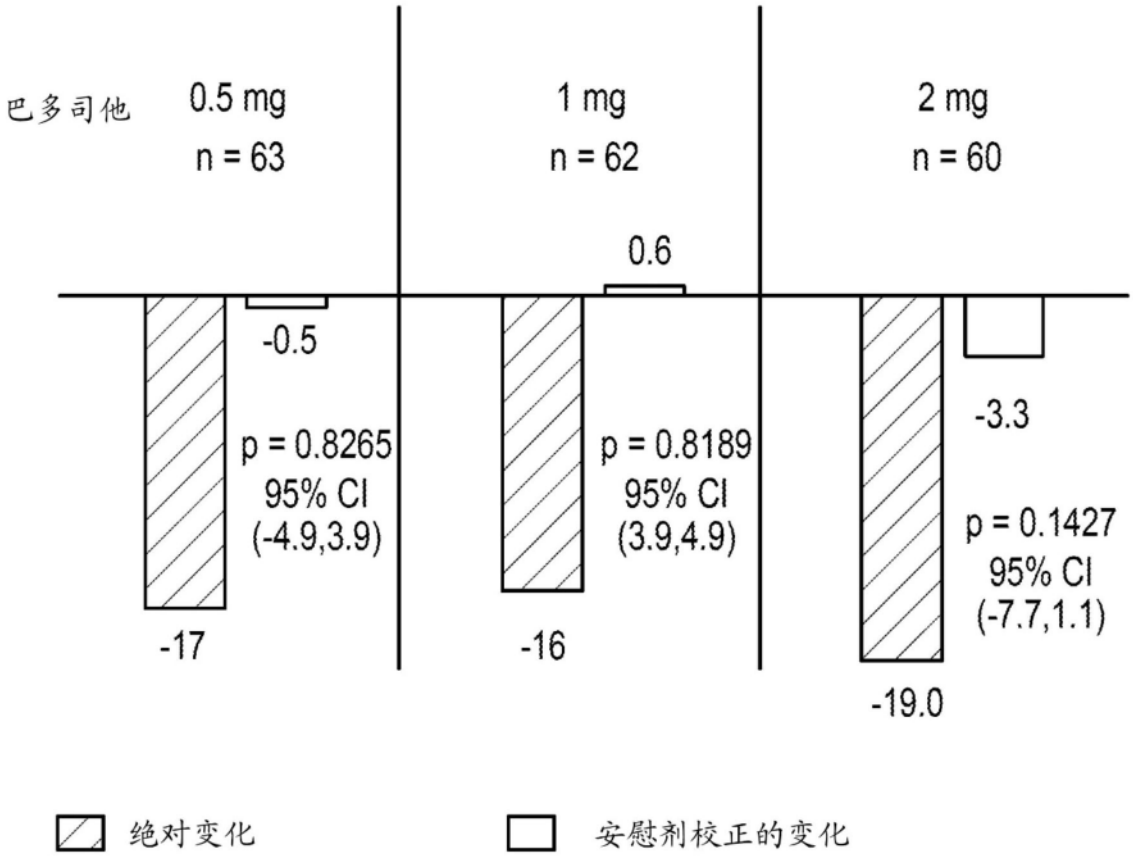

巴多司他
0.5 mg
n = 63
1 mg
n = 62
2 mg
n = 60
0.6
-0.5
-3.3
p = 0.8265
95% CI
(-4.9,3.9)
p = 0.8189
95% CI
(3.9,4.9)
p = 0.1427
95% CI
(-7.7,1.1)
-17
-16
-19.0
绝对变化
安慰剂校正的变化

图15A

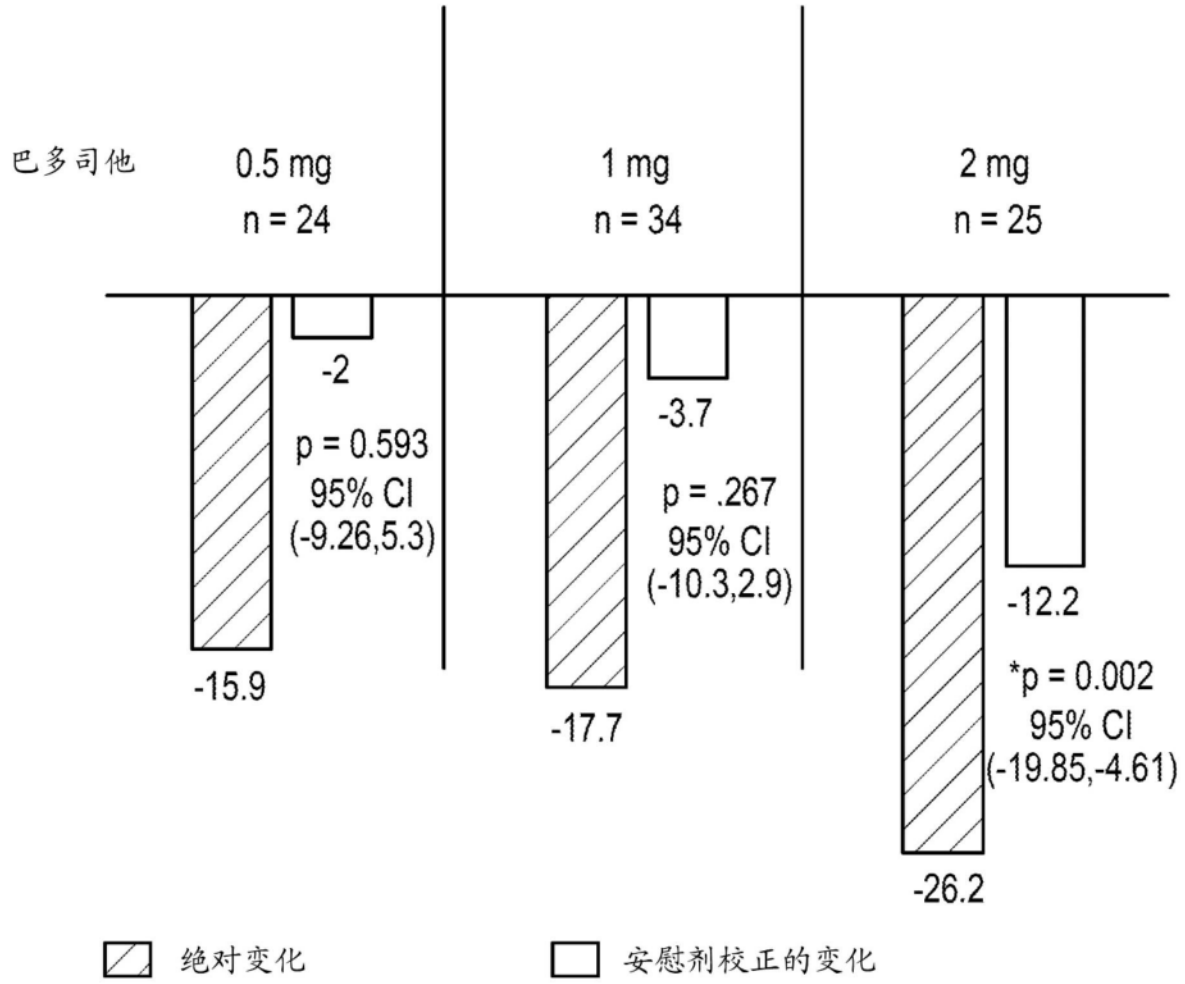

巴多司他
0.5 mg
n = 24
1 mg
n = 34
2 mg
n = 25
-2
p = 0.593
95% CI
(-9.26,5.3)
-3.7
p = .267
95% CI
(-10.3,2.9)
-12.2
*p = 0.002
95% CI
(-19.85,-4.61)
-15.9
-17.7
-26.2
绝对变化
安慰剂校正的变化

图15B

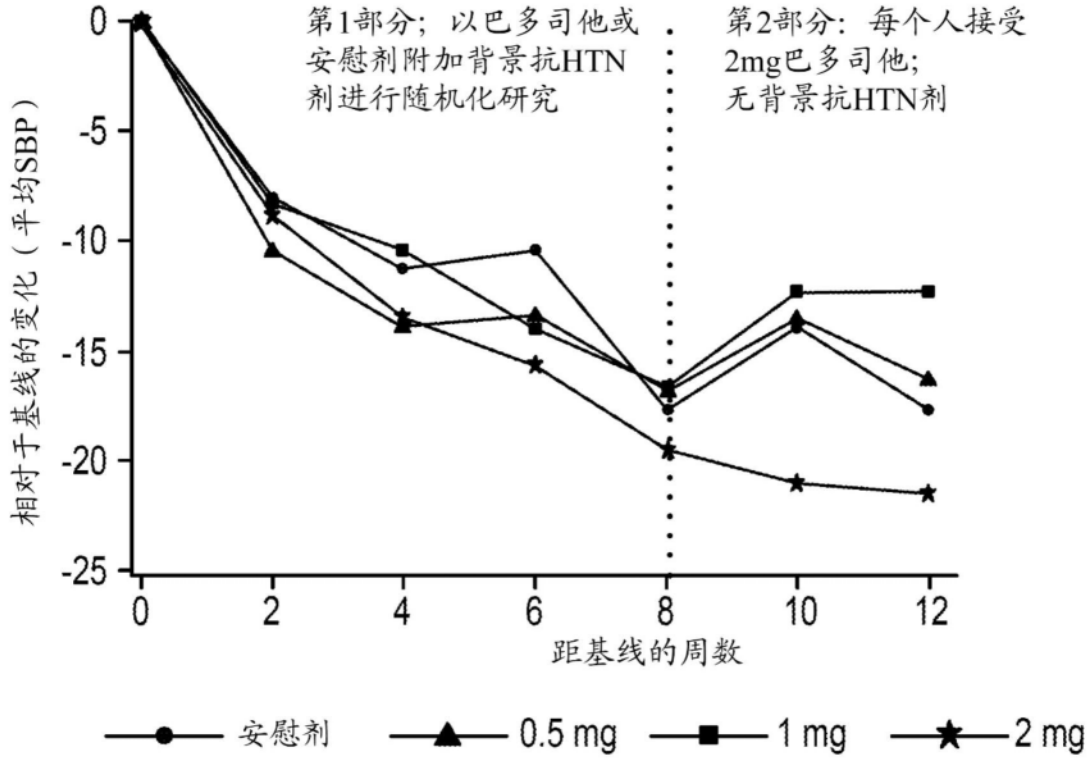

第1部分；以巴多司他或安慰剂附加背景抗HTN剂进行随机化研究
第2部分：每个人接受2mg巴多司他；无背景抗HTN剂
相对于基线的变化（平均SBP）
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
2
4
6
8
10
12
距基线的周数
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图16

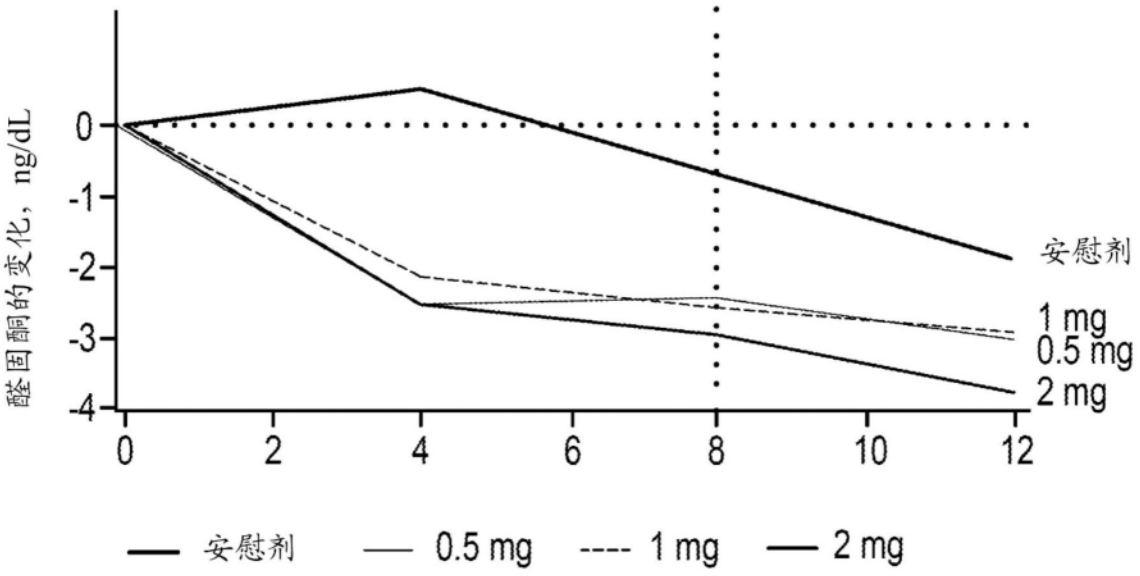

醛固酮的变化，ng/dL
0
-1
-2
-3
-4
0
2
4
6
8
10
12
安慰剂
1 mg
0.5 mg
2 mg
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图17A

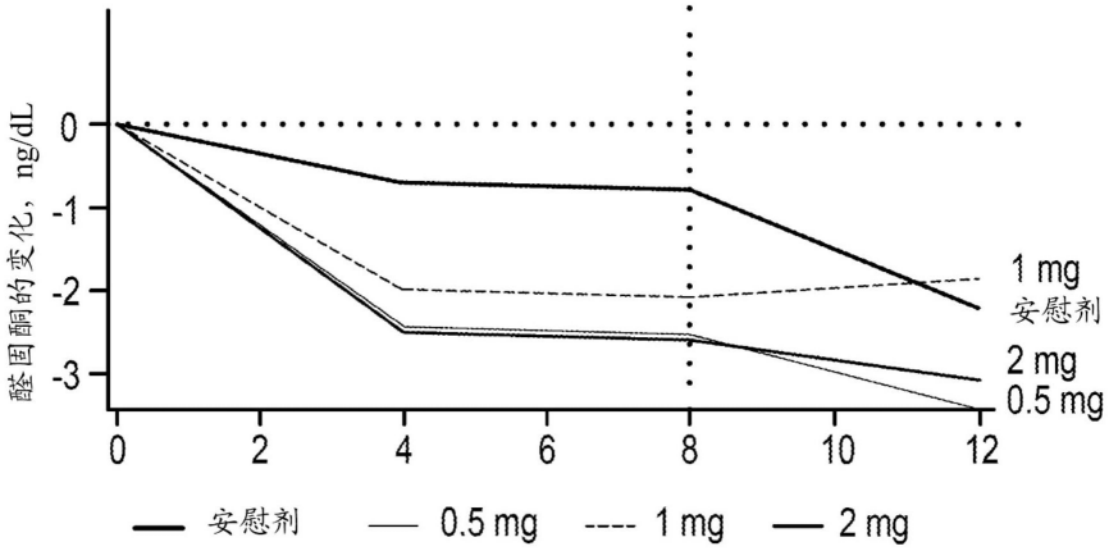

醛固酮的变化，ng/dL
0
-1
-2
-3
0
2
4
6
8
10
12
1 mg
安慰剂
2 mg
0.5 mg
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图17B

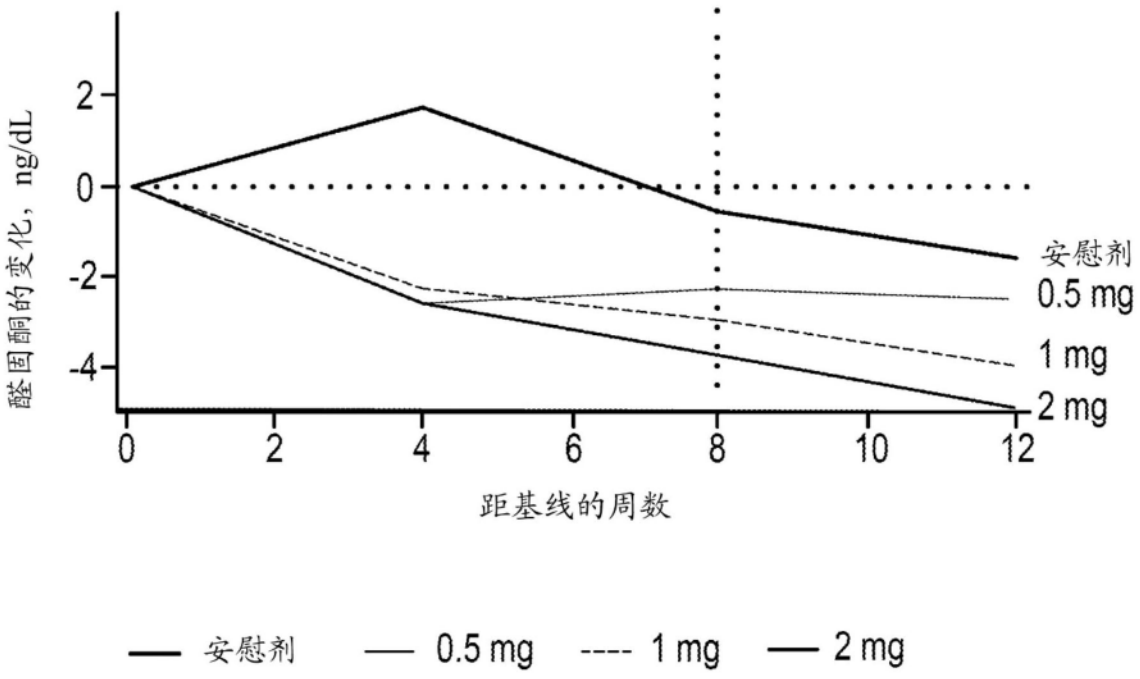

醛固酮的变化，ng/dL
2
0
-2
-4
0
2
4
6
8
10
12
距基线的周数
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图17C

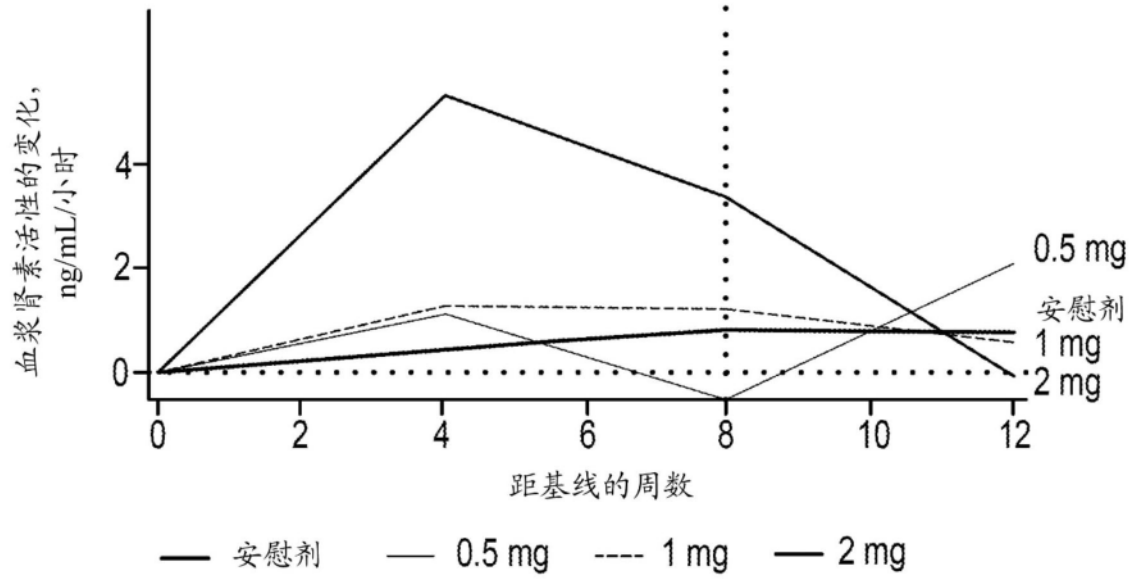

血浆肾素活性的变化，
ng/mL/小时
4
2
0
0
2
4
6
8
10
12
距基线的周数
0.5 mg
安慰剂
1 mg
2 mg
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图18A

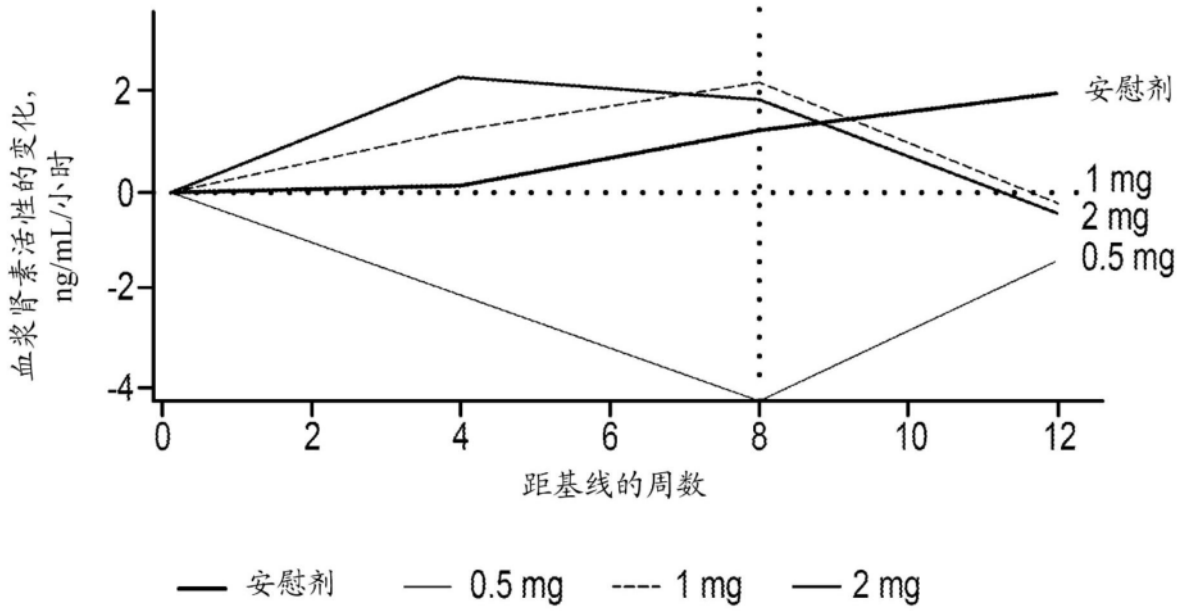

血浆肾素活性的变化，
ng/mL/小时
2
0
-2
-4
0
2
4
6
8
10
12
距基线的周数
安慰剂
1 mg
2 mg
0.5 mg
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图18B

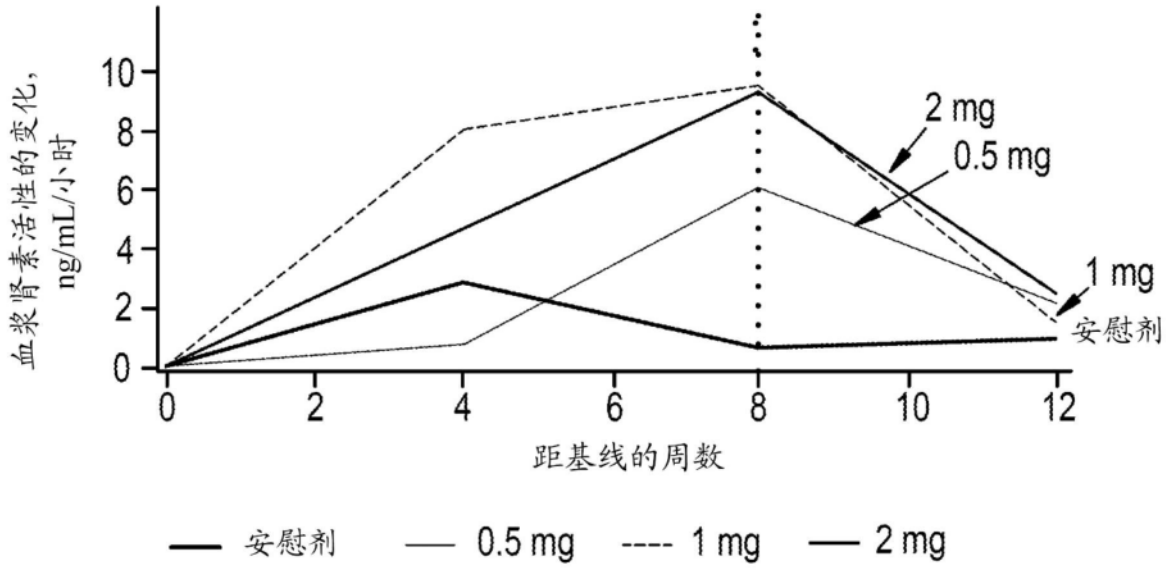

血浆肾素活性的变化，
ng/mL/小时
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
12
距基线的周数
2 mg
0.5 mg
1 mg
安慰剂
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图18C

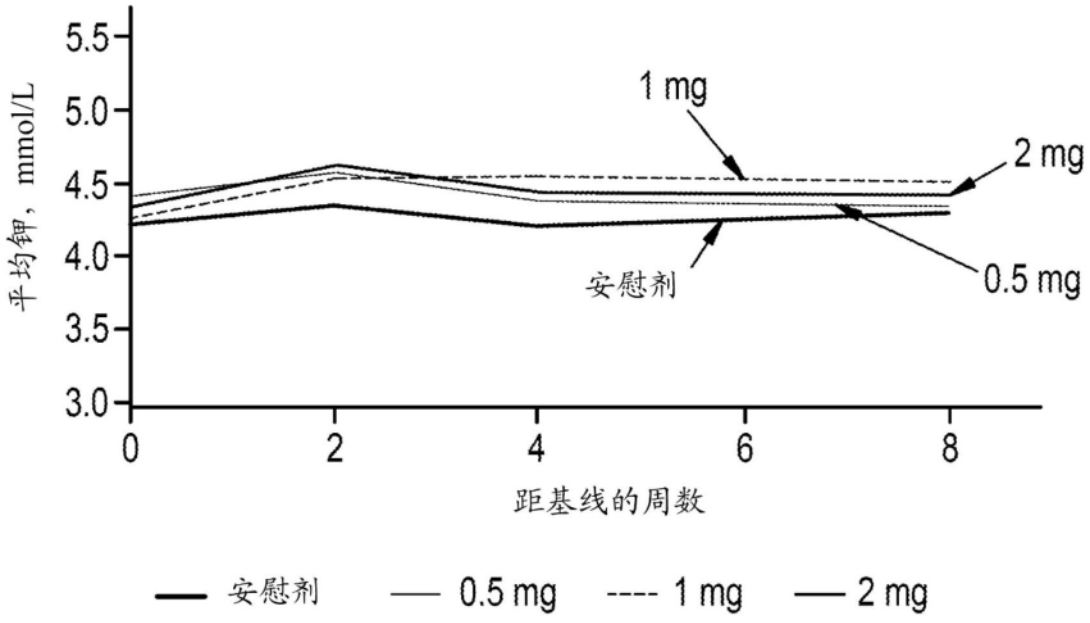

平均钾，mmol/L
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
0
2
4
6
8
距基线的周数
1 mg
2 mg
安慰剂
0.5 mg
安慰剂
0.5 mg
1 mg
2 mg

图19

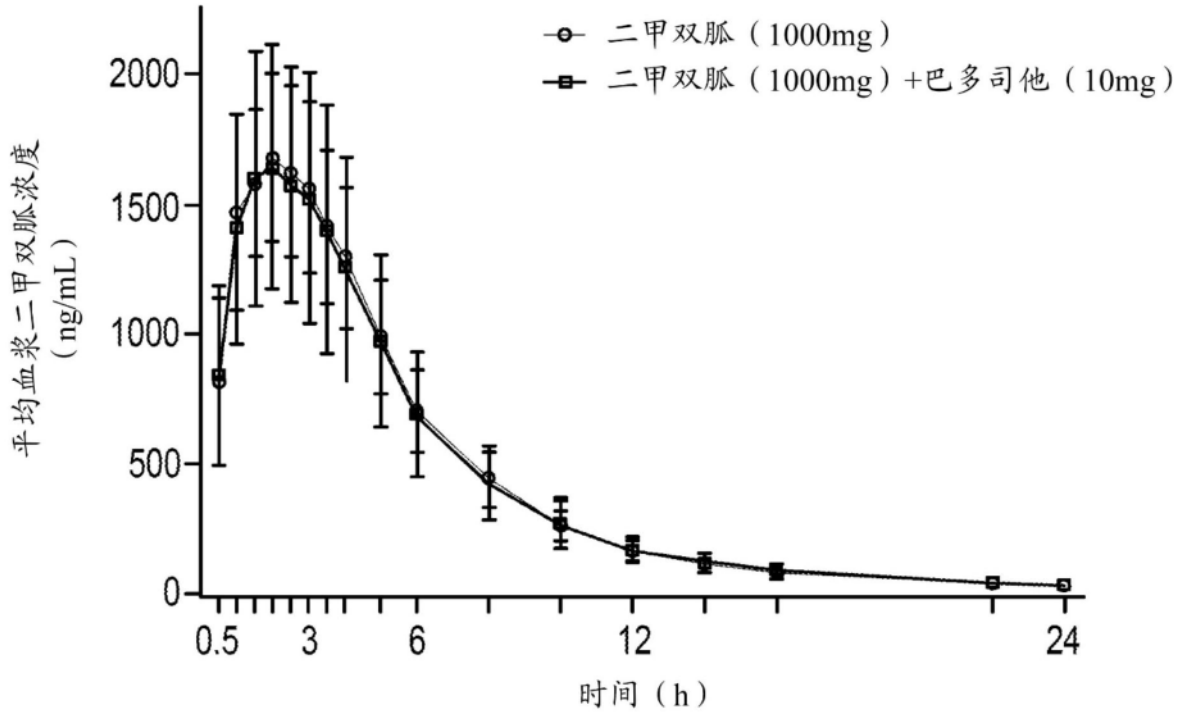

二甲双胍（1000mg）
二甲双胍（1000mg）+巴多司他（10mg）
平均血浆二甲双胍浓度（ng/mL）
2000
1500
1000
500
0
0.5
3
6
12
24
时间（h）

图20

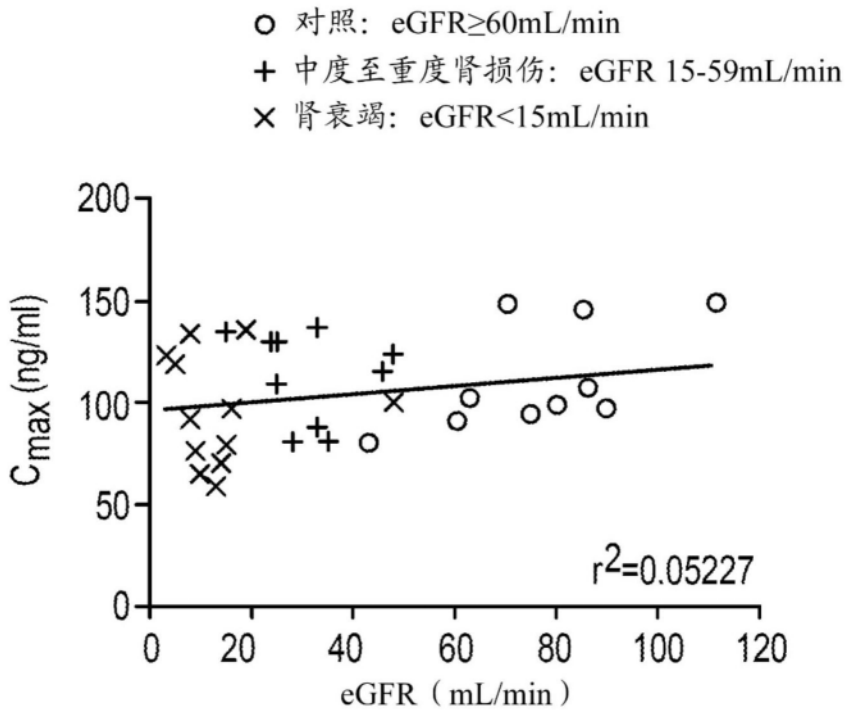

对照：eGFR≥60mL/min
中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
肾衰竭：eGFR<15mL/min
Cmax (ng/ml)
200
150
100
50
0
r2=0.05227
0
20
40
60
80
100
120
eGFR（mL/min）

图21A

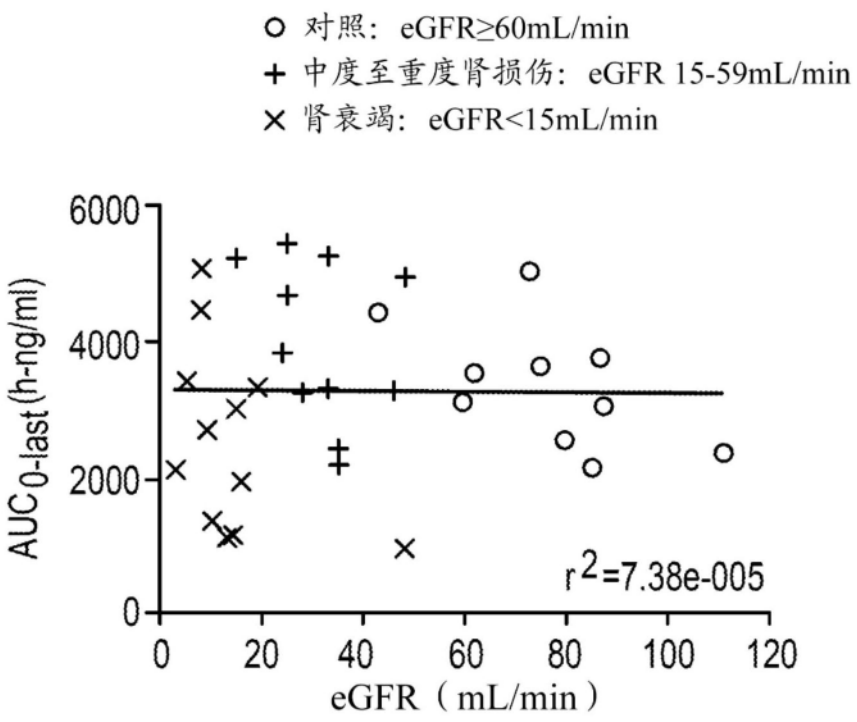

○ 对照：eGFR≥60mL/min
+ 中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
× 肾衰竭：eGFR<15mL/min
AUC0-last (h-ng/ml)
6000
4000
2000
0
0
20
40
60
80
100
120
eGFR（mL/min）
r2=7.38e-005

图21B

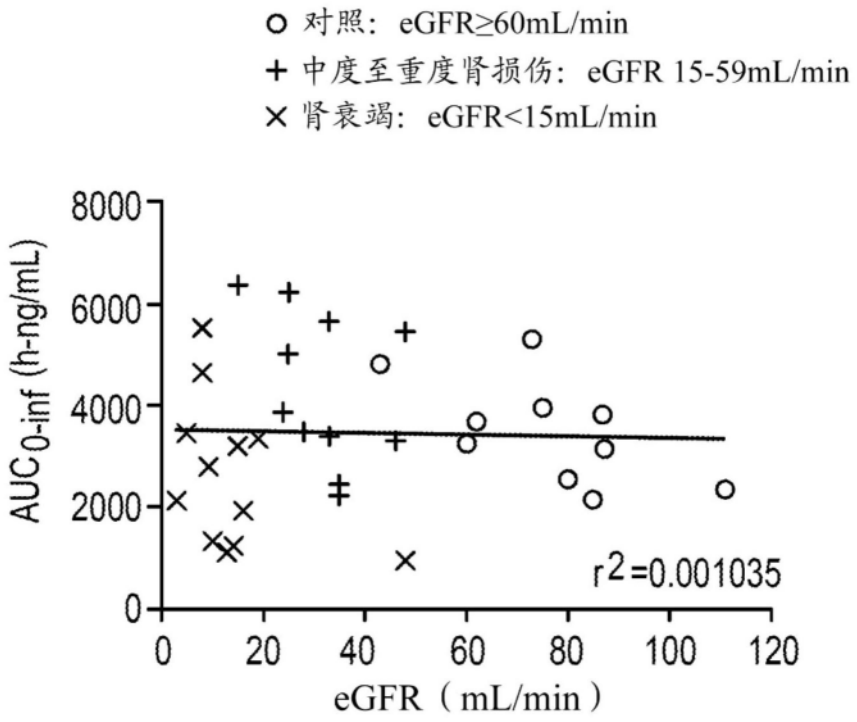

○ 对照：eGFR≥60mL/min
+ 中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
× 肾衰竭：eGFR<15mL/min
AUC0-inf (h-ng/mL)
8000
6000
4000
2000
0
0
20
40
60
80
100
120
eGFR（mL/min）
r2=0.001035

图21C

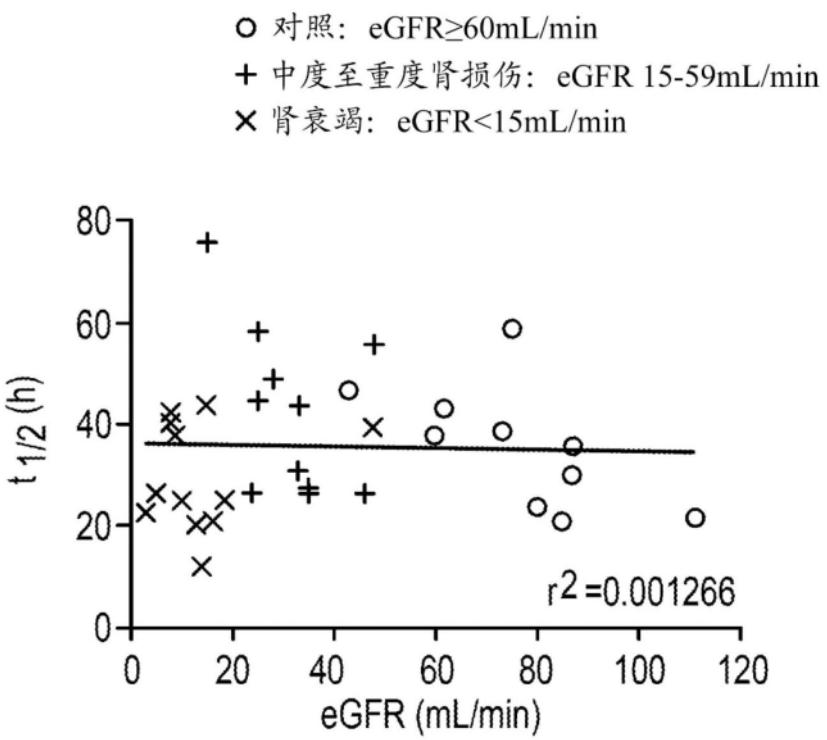

○ 对照：eGFR≥60mL/min
+ 中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
× 肾衰竭：eGFR<15mL/min
80
60
40
20
0
t 1/2 (h)
r2 =0.001266
0
20
40
60
80
100
120
eGFR (mL/min)

图21D

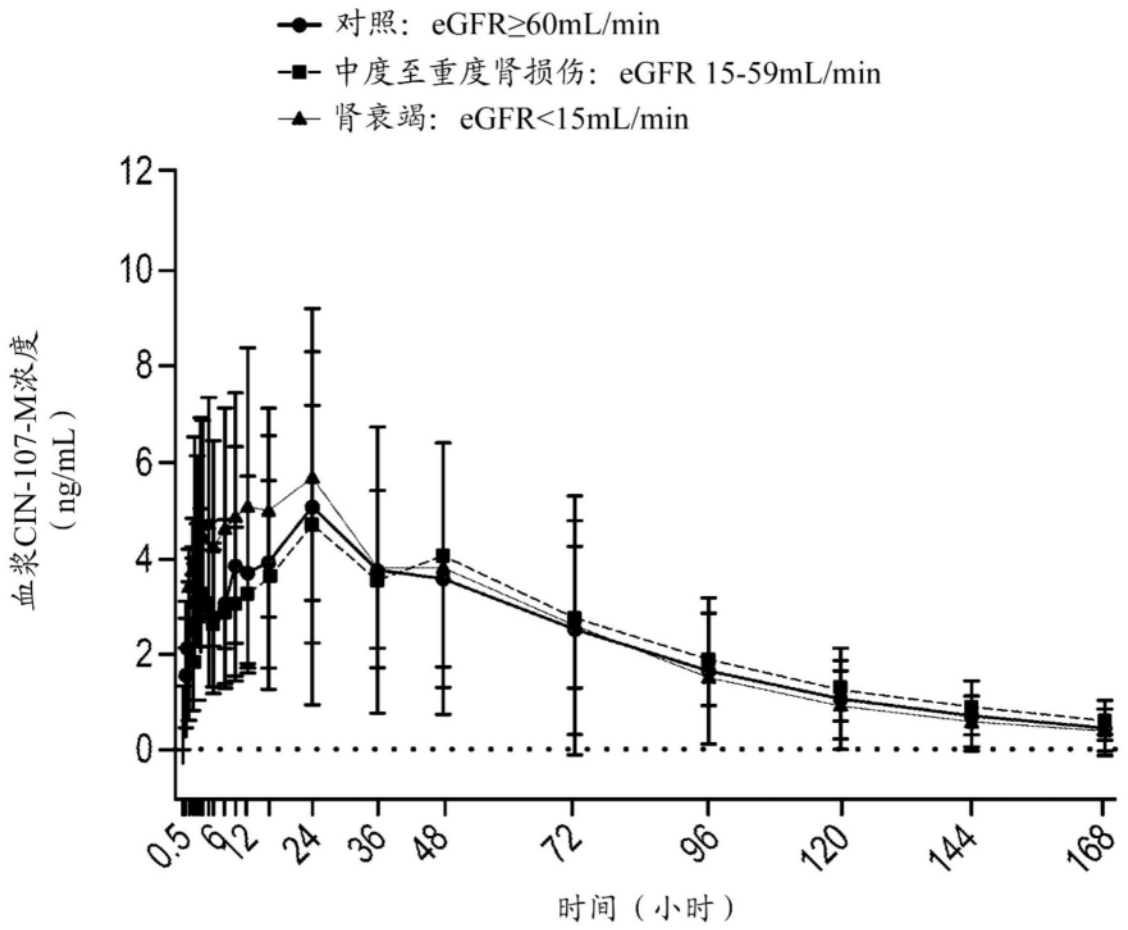

对照：eGFR≥60mL/min
中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
肾衰竭：eGFR<15mL/min
血浆CIN-107-M浓度（ng/mL）
12
10
8
6
4
2
0
0.5
6
12
24
36
48
72
96
120
144
168
时间（小时）

图22

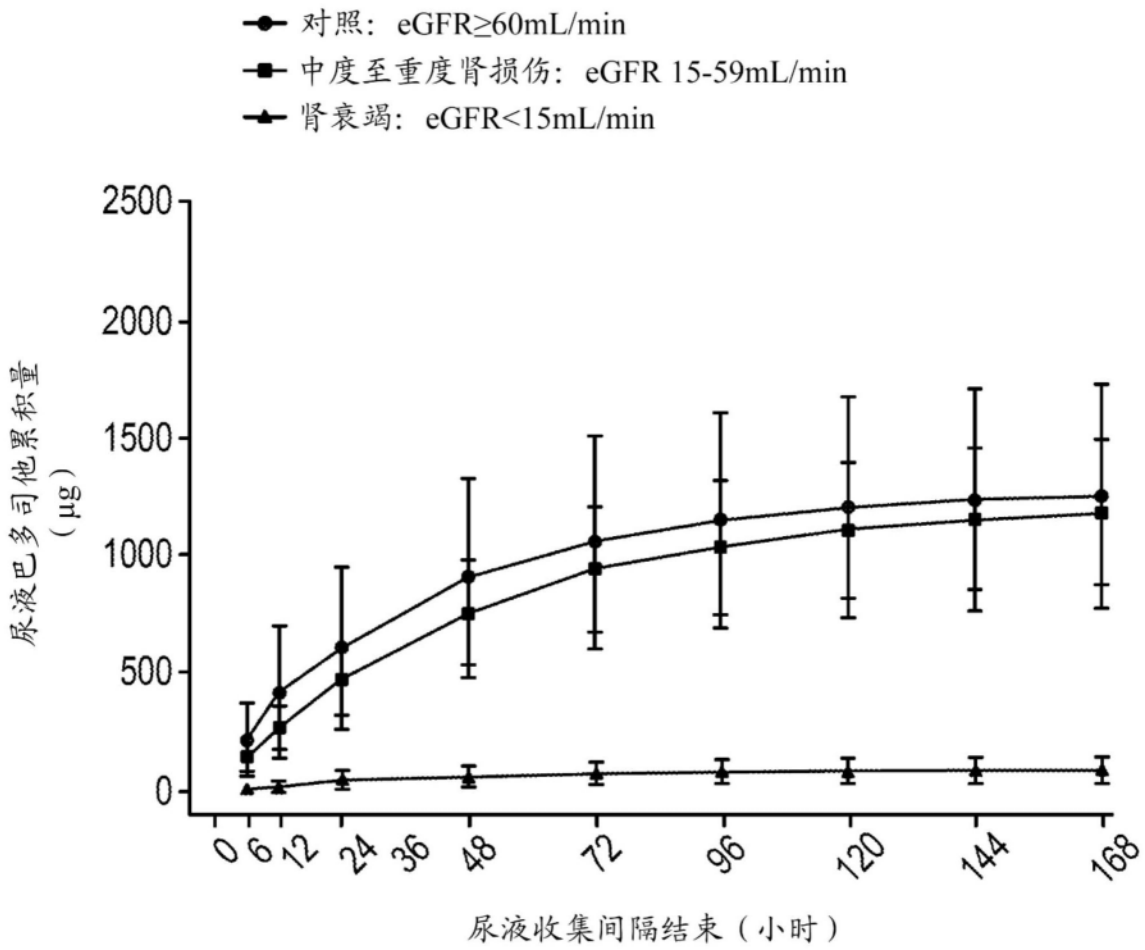

对照：eGFR≥60mL/min
中度至重度肾损伤：eGFR 15-59mL/min
肾衰竭：eGFR<15mL/min
尿液巴多司他累积量（μg）
2500
2000
1500
1000
500
0
0 6 12 24 36 48 72 96 120 144 168
尿液收集间隔结束（小时）

图23

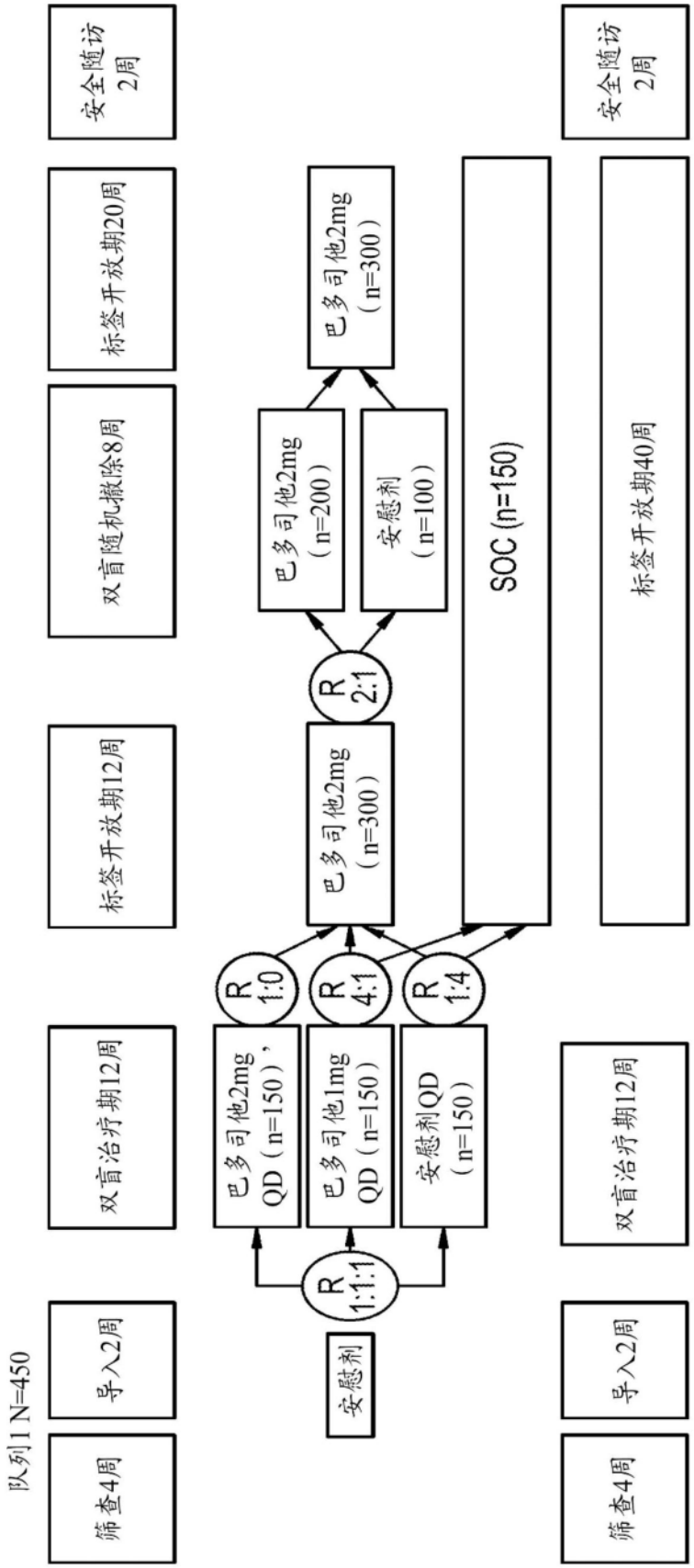

队列1 N=450
筛查4周
导入2周
双盲治疗期12周
标签开放期12周
双盲随机撤除8周
标签开放期20周
安全随访
2周
安慰剂
R
1:1:1
巴多司他2mg
QD（n=150），
巴多司他1mg
QD（n=150）
安慰剂QD
（n=150）
R
1:0
R
4:1
R
1:4
巴多司他2mg
（n=300）
R
2:1
巴多司他2mg
（n=200）
安慰剂
（n=100）
巴多司他2mg
（n=300）
SOC (n=150)
筛查4周
导入2周
双盲治疗期12周
标签开放期40周
安全随访
2周

图24

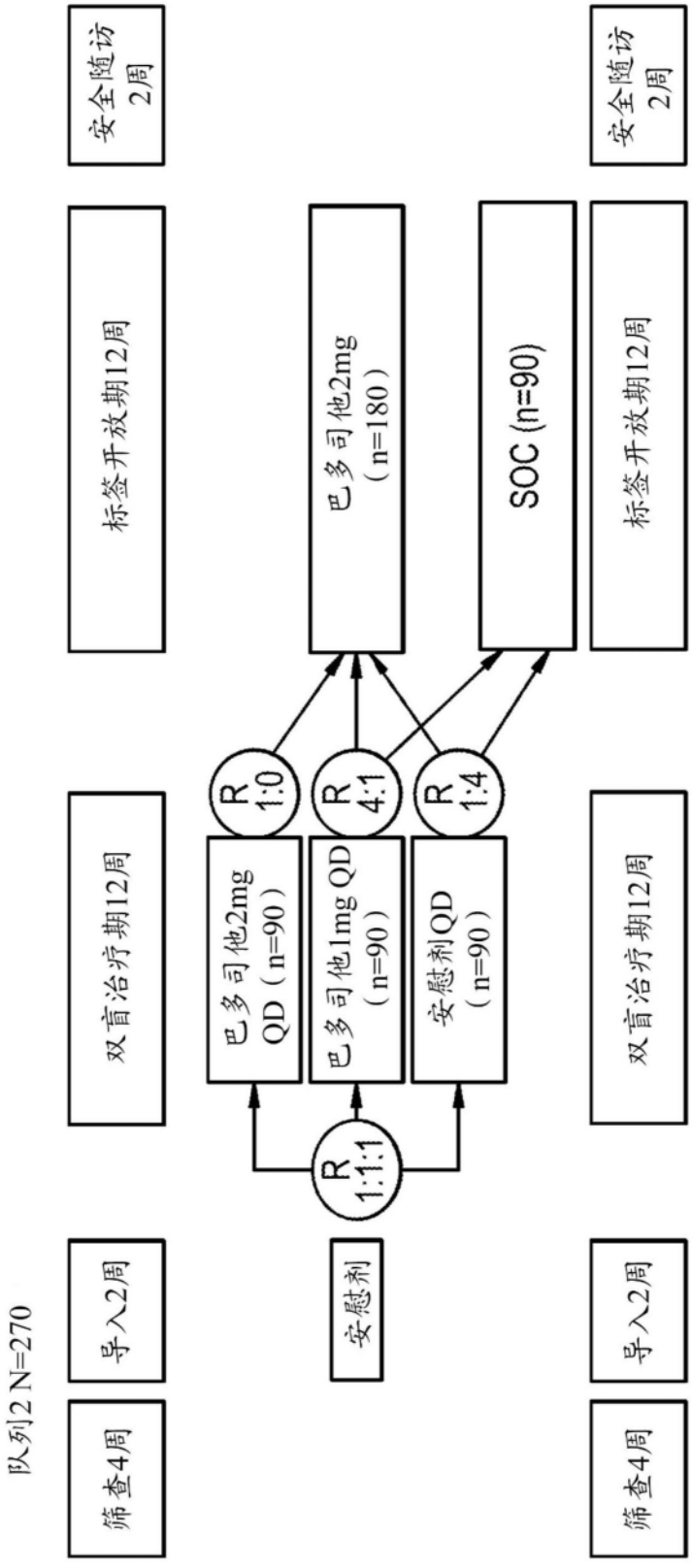

队列2 N=270
筛查4周
导入2周
双盲治疗期12周
标签开放期12周
安全随访2周
安慰剂
R 1:1:1
巴多司他2mg QD（n=90）
巴多司他1mg QD（n=90）
安慰剂QD（n=90）
R 1:0
R 4:1
R 1:4
巴多司他2mg（n=180）
SOC (n=90)
筛查4周
导入2周
双盲治疗期12周
标签开放期12周
安全随访2周

图25