



(21) 申請案號：111123396 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 23 日
(51) Int. Cl. : *A61K38/26 (2006.01)* *A61P19/06 (2006.01)*
(30) 優先權：2021/06/25 中國大陸 202110711050.0
(71) 申請人：大陸商信達生物製藥(蘇州)有限公司(中國大陸) INNOVENT BIOLOGICS (SUZHOU)
CO., LTD. (CN)
中國大陸
(72) 發明人：安培 (CN)；鄧煥 (CN)
(74) 代理人：劉法正；尹重君
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：3 共 37 頁

(54) 名稱

Mazdutide 的應用

(57) 摘要

本發明公開了一種 mazdutide 的應用。一種如式(I)所示的化合物在製備降低患者尿酸位準藥物中的應用；式(I)如本發明所示。本發明的 mazdutide 具有顯著的降尿酸的效果。

指定代表圖：

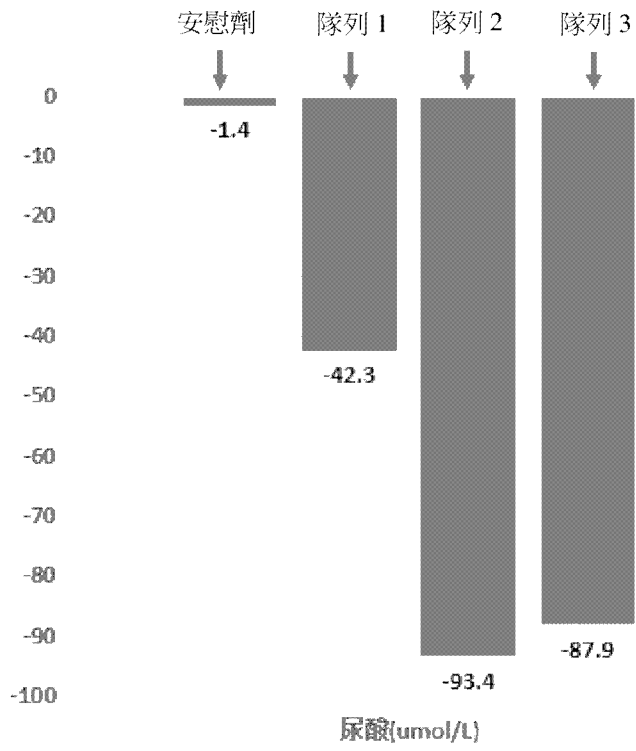
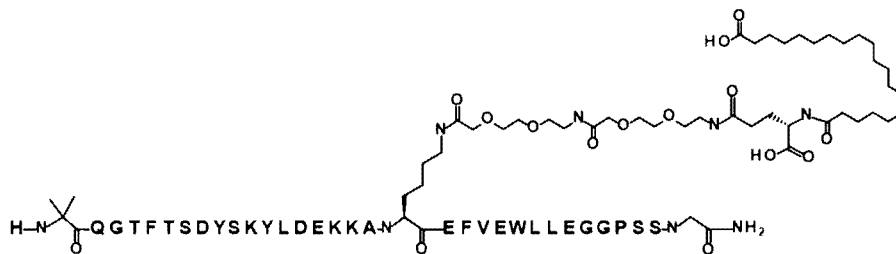


圖 2

特徵化學式：



式(I)

【發明摘要】

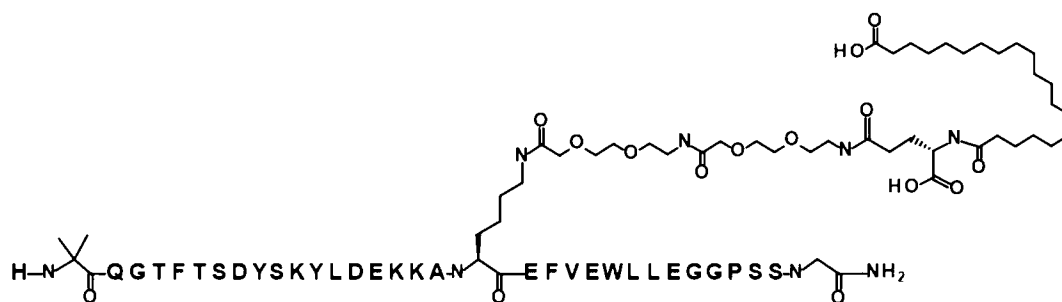
【中文發明名稱】 mazdutide的應用

【中文】

本發明公開了一種mazdutide的應用。一種如式(I)所示的化合物在製備降低患者尿酸位準藥物中的應用；式(I)如本發明所示。本發明的mazdutide具有顯著的降尿酸的效果。

【指定代表圖】 圖2

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 mazdutide的應用

【技術領域】

【0001】 本申請主張2021年6月25日提交的名稱為“OXM3的應用”的中國專利申請202110711050.0的優先權，該申請包括附錄在內的全部內容作為參考併入本申請。

【0002】 本發明屬於醫藥領域，更具體地，本發明屬於降尿酸的領域，本發明涉及一種mazdutide的應用。

【先前技術】

【0003】 尿酸高是人體內有一種叫做嘌呤的物質因代謝發生失調，致使血液中尿酸增多而引起的一種代謝性疾病，體內尿酸每日的生成量和排泄量大約是相等，生成量方面，三分之一是由食物而來，三分之二是體內自行合成，排泄途徑則是三分之一由腸道排出，三分之二從腎臟排泄。上述各種途徑只要有任何一方面出問題，就會造成尿酸升高。

【0004】 尿酸高和肥胖、糖尿病具有一定的關係。肥胖屬於一種代謝失調的狀態，同時會使機體伴有高胰島素血症和胰島素抵抗，導致人體內循環的脂肪細胞因子位準升高；2型糖尿病是一種以血糖代謝失調為主的疾病，其特點是由胰島素抵抗、進行性胰島β

細胞功能下降導致的慢性血糖升高。兩者都與胰島素代謝有關而胰島素對葡萄糖以及脂肪的代謝作用又被許多脂肪細胞影響，進一步加強胰島素抵抗，最後導致尿酸的生成增加和腎小管對尿酸的重吸收增加，導致尿酸升高。除了肥胖和糖尿病以外，尿酸高還會引起其他的併發症，比如尿毒症、動脈粥樣硬化、高血壓等。尿酸過高，也會引發其他疾病，比如高尿酸血症、痛風。高尿酸血症(《中國高尿酸血症與痛風診療指南(2019)》指出，無論男性還是女性，非同日2次血尿酸位準超過 $420\mu\text{mol/L}$ ，稱之為高尿酸血症)和痛風是慢性腎病、高血壓、心腦血管疾病及糖尿病等疾病的獨立危險因素，是過早死亡的獨立預測因子(參考Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options [J]. BMC Med, 2017, 15(1):123)。

GLP-1R/GCGR雙促效劑

【0005】 類升糖素胜肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)是腸道分泌的一種胜肽類激素，具有多種旨在降低血糖和減輕體重的機制，包括葡萄糖依賴性胰島素分泌增加、抑制升糖素分泌、延緩胃排空以及抑制中樞食欲的作用。

【0006】 升糖素(Glucagon)是一種由胰島 α 細胞分泌的激素，由一條長度為29個胺基酸的單鏈多肽組成。升糖素透過特異性結合

肝臟和肝腎上的標的細胞表面的升糖素受體(GCGR)，活化細胞內的腺苷酸環化酶(adenylatecyclase)，提高細胞內的cAMP位準，發揮生理效應。升糖素是一種促進分解代謝的激素，短期注射升糖素能促進糖原分解和糖質新生作用，使血糖升高。但是研究發現注射升糖素長期活化GCGR能夠降低食欲，刺激脂肪酸分解，顯著提高脂肪組織的能量消耗(參考Campbell JE, Drucker DJ. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11(6):329-338)。

【0007】 內源性調酸素Oxyntomodulin(OXM)是營養攝入後由人腸道L細胞分泌的胜肽類激素。OXM是類升糖素胜肽-1受體(GLP-1R)和升糖素受體(GCGR)的雙重促效劑，結合了GLP-1R促效劑的厭食和降糖作用以及GCGR介導的能量消耗增加作用(參考Pocai A. *Unraveling Oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother.* *J Endocrinol.* 2012;15:335-346; Day JW, Ottaway N, Patterson JT, et al. *A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents.* *Nat Chem Biol.* 2009;5:749-757.)，可能比GLP-1R促效劑更有效地治療肥胖和降低血糖。同時在人體內注射OXM可顯著降低體重和食欲，並增加能量消耗。研究發現，GLP-1R剔除小鼠(GLP-1R^{-/-})緩慢輸注OXM後體重有下降，但與野生型(WT)小鼠相比下降幅度較小。這表明OXM的減肥作用需要同時活化GLP1R和GCGR兩種受體

(Kosinski JR, Huber J, Carrington PE, et al. The glucagon receptor is involved in mediating the body weight-lowering effects of oxyntomodulin. *Obesity*. 2012;20:1566-1571.)。來自齧齒動物的臨床前數據表明，與 GLP-1R 促效劑相比，GLP-1R/GCGR 促效劑能更有效地減輕體重。同樣，Lao 等報導，他們的雙重 GLP-1R/GCGR 促效劑在飲食誘導的肥胖恆河猴中顯示出更高的減肥效果(參考 Lao J, Hansen BC, DiMarchi R, et al. Effect of GLP1R/GCGR dual agonist in monkeys. *Diabetes*. 2013;62(suppl 1):A257; Ralf Elvert, Andreas W. Herling. Running on mixed fuel-dual agonistic approach of GLP-1 and GCG receptors leads to beneficial impact on body weight and blood glucose control: A comparative study between mice and non-human primate. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1836–1851.)。在 OXM 治療後的動物試驗中，中樞神經系統中 GCGR 的活化可能改善其全身葡萄糖代謝(參考 Mighiu PI, Yue JT, Filippi BM & Lam TK 2012 Hypothalamic glucagon signaling regulates glucose production. *Diabetes* 61 (Suppl 1) A55. Nauck MA 2012 The design of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14 (Suppl 2) 4–12.)。OXM 的降糖效果可能主要透過降低體重，促進胰島素分泌，以及活化中樞神經系統 GCGR 而抑制肝葡萄糖生成，從而起到降糖效果。

【0008】 這些數據表明，OXM具有成為耐受良好的抗肥胖藥和降糖藥物的潛力，但是關於OXM對於尿酸位準的影響目前還沒有相關研究，雖然目前市場上也存在一些降尿酸藥物，例如黃嘌呤氧化酶抑制劑(XOI)和促尿酸排泄藥物。其中，別嘌醇、非布司他和苯溴馬隆在中國屬於一線用藥。在美國，僅別嘌醇為一線用藥。然而，目前的降尿酸藥物都存在療效或安全性問題，如別嘌醇的嚴重超敏反應率、非布司他的心血管風險、苯溴馬隆的副作用、血尿酸達標率不高等問題。因此，目前用於痛風治療的降尿酸藥物不能滿足臨床需求。所以目前急需一種安全性和耐受性強、且降尿酸效果明顯的降尿酸製劑，尤其在肥胖病人或糖尿病人中降低尿酸。

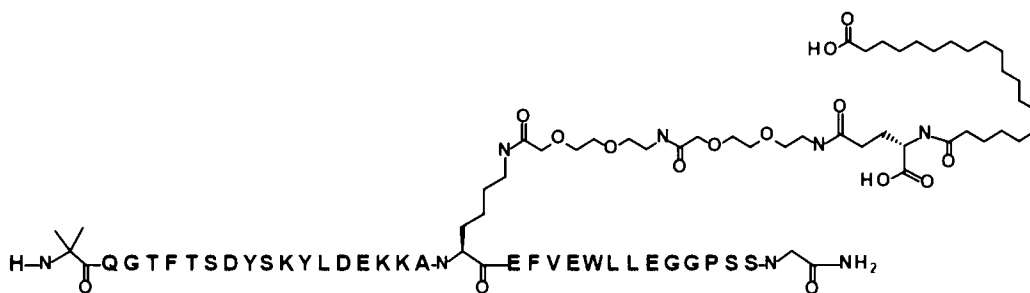
【發明內容】

【0009】 為了解決現有技術中存在的缺少安全性和耐受性強、且降尿酸效果明顯的降尿酸製劑等問題，本發明提供一種mazdutide的應用，該mazdutide具有顯著的降尿酸的作用。

【0010】 本研究的mazdutide是一種OXM類似物mazdutide。mazdutide是一種與哺乳動物調酸素oxyntomodulin(OXM)類似的長效合成胜肽，其利用脂肪醯基側鏈延長作用時間，允許每週給藥一次。當外源給藥時，OXM可以提高葡萄糖耐受性並導致體重減輕 (Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. Mol Metab. 2013;3(3):241-251.)。在人類中，

這種激素被認為透過活化類升糖素胜肽-1受體(GLP-1R)和升糖素受體(GCGR)來發揮其生物學效應(參考Tan TM, Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. Diabetes.2013;62(4):1131-1138.)。作為 OXM 類似物，mazdutide的作用被認為是透過GLP-1R和GCGR的結合和活化介導的。

【0011】 本發明提供一種如式(I)所示的化合物(mazdutide)或其藥用鹽類在製備降低患者尿酸位準的藥物中的應用；



式(I)。

【0012】 所述化合物或其藥用鹽類較佳地為所述藥物的唯一活性成分或有效成分之一。

【0013】 所述藥物較佳地還包含羥甲基氨基甲烷和甘露醇，更佳地還包含蔗糖或丙二醇。

【0014】 進一步地，在使用所述化合物之前，患者血清中的尿酸位準優選大於 $280\mu\text{mol/L}$ 。

【0015】 或者，所述患者患有痛風、高尿酸血症、尿毒症、動脈粥樣硬化、高血壓、脂肪肝、糖尿病、肥胖症、或超重伴有併發症。

【0016】 在特定情況下，患者不僅血清中的尿酸位準大於 $280\mu\text{mol/L}$ ，同時還患有以上病症。

【0017】 在特定實施方案中，所述尿酸位準大於 $420\mu\text{mol/L}$ 。

【0018】 本發明還提供一種降低患者尿酸位準的方法，其包括：向患者施用如式(I)所示的化合物或如上所定義的藥物。

【0019】 本發明還提供一種治療痛風的方法，其包括：向患者施用如式(I)所示的化合物或如上所定義的藥物。

【0020】 關於以上所述藥物的施用劑量，所述藥物以 $1.0\sim 10\text{mg}$ 的劑量每週給藥一次；優選地，所述藥物以約 1.0mg 、 1.5mg 、 2.0mg 、 2.5mg 、 3.0mg 、 4.0mg 、 4.5mg 、 5mg 、 6mg 、 7.5mg 、 9mg 或 10mg 的劑量每週給藥一次；

【0021】 在一個實施方案中，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約 1.0mg 和約 2.0mg ；其中維持劑量選自約 3.0mg ；

【0022】 在一個實施方案中，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個

維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約1.5mg和約3.0mg；其中維持劑量選自約4.5mg；

【0023】 在一個實施方案中，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約2.0mg和約4.0mg；其中維持劑量選自約6.0mg。

【0024】 本發明的另一方面，提供一種用於降低患者尿酸位準的藥物組成物，其包含如式(I)所示的化合物或其藥用鹽類，以及至少一種藥學上可接受的載體。

【0025】 前期研究顯示mazdutide在健康人群中的單多次劑量調升試驗具有較好的安全性和耐受性，同時發現在肥胖病人和糖尿病患者中有降尿酸作用。

【0026】 已完成健康人單次給藥研究(I8P-MC-OXAA)：單中心、雙盲、安慰劑隨機對照SAD研究(調升劑量為0.03mg、0.1mg、0.3mg、1.0mg、2.5mg、5.0mg)，主要評估mazdutide在健康受試者中的安全性、耐受性、PK/PD。結果顯示：劑量調升至2.5mg受試者均可以耐受，但調升至5mg時6例受試者均出現胃腸相關AE(主要為噁心、嘔吐)，因此2.5mg可作為單次給藥最大耐受劑量(MTD)。

【0027】 如本文所用，“遞增劑量”是指比患者所需的最高有效劑量更小的劑量。

【0028】 如本文所用，“維持劑量”是指作為患者所需的最高有效劑量的劑量。

【0029】 如本文所用，“藥用鹽類”是技術人員熟知的。在一個實施方案中藥用鹽類是三氟乙酸鹽。

【0030】 如本文所用，“患者”指需要治療病狀或病症的哺乳動物。在一個實施方案中，患者是患有將從mazdutide治療獲益的疾病或病狀的人。

【0031】 如本文所用，當與數字相連時，術語“約”可以表示例如 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.5\%$ 。

【0032】 本文所用的胺基酸的指代是技術人員熟知的，如：Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M)、Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q)、Asp(D)、Glu(E)、Lys(K)、Arg(R)、His(H)。

【0033】 超重或肥胖患者的研究初步結果顯示：mazdutide可降低患者的尿酸位準(詳見圖2)。2型糖尿病患者的研究初步結果顯示：mazdutide也可降低該人群患者的尿酸位準(詳見表6和圖3)。

【0034】 本發明的積極進步效果在於：

Mazdutide具有顯著的降尿酸的作用，可將高尿酸患者體內尿酸位準降低 $80\mu\text{mol/L}$ 以上。

【圖式簡單說明】

【0035】 圖1為研究試驗設計圖。

【0036】 圖2為超重/肥胖人群中給藥後尿酸相對於基線的變化值。

【0037】 圖3為糖尿病人群中給藥後尿酸相對於基線的變化值。

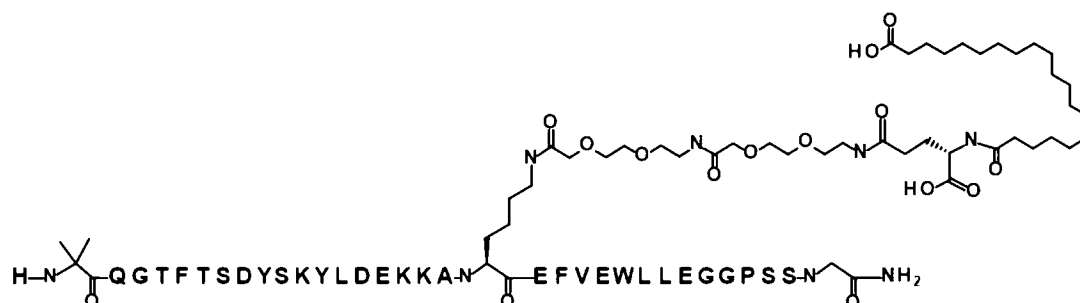
【實施方式】

具體實施方式

【0038】 下面透過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未註明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

實施例1 研究藥物與患者

【0039】 Mazdutide的結構如式(I)



式(I)

【0040】 其序列如SEQIDNO: 1所示，具體序列為：

His-Xaa-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly；，其中Xaa為Aib(2-胺基異丁酸)；20位的Lys透過用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ Glu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H綴合於Lys側鏈的 ϵ -胺基從而被化學修飾，且C端Gly的羧基被醯胺化為C端一級醯胺。

1.1 研究藥物的物理和化學特徵如表1所示：

表1

分子量：	4560.32 道爾頓
性狀：	白色至類白色粉末
pI：	5.2
穩定性：	原料藥在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 條件下穩定。
溶解度：	在pH8.0的20mM三羥甲基胺基甲烷和150mM氯化鈉溶液中，mazdutide的溶解度 $\geq 10\text{mg/mL}$

1.2 研究藥物規格及生產商

【0041】 Mazdutide製劑為注射用mazdutide，由2mg mazdutide和無活性成分三羥甲基胺基甲烷、甘露醇和蔗糖組成。用無菌注射用水回溶西林瓶內容物，得到mazdutide的澄清溶液。或由mazdutide和無活性成分三羥甲基胺基甲烷、甘露醇和丙二醇組成，製備方法見PCT/CN2022/089742。

【0042】 安慰劑是mazdutide模擬劑，安慰劑由無活性成分三羥甲基胺基甲烷、甘露醇和蔗糖組成。用無菌注射用水回溶西林瓶內容物，得到無活性成分的澄清溶液。

【0043】 本研究使用製劑規格為2mg/瓶，安慰劑規格與製劑相匹配。

【0044】 度拉糖肽(Dulaglutide)：規格1.5mg/支，生產企業：Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co.KG。

1.3 儲存

【0045】 製劑和安慰劑應在冷藏條件(2°C至8°C)下儲存。

1.4 給藥方式

【0046】 mazdutide和安慰劑均為皮下注射給藥，每週一次。每次給藥需由研究護士完成配製並注射，研究藥物配製和使用詳見藥物使用說明。

1.5 入選標準

【0047】 一、肥胖或超重受試者符合以下所有標準，方可入選本研究：

【0048】 1. 年齡18~75周歲（包含兩端），男性或女性；

【0049】 2. 肥胖者：BMI \geq 28.0 kg/m²；或超重者：24 \leq BMI $<$ 28.0 kg/m²並伴有以下至少一種表現： i. 食欲旺盛，餐前饑餓難忍，每餐進食量較多； ii. 合併糖尿病前期(空腹血糖受損和/或糖耐受性異常)、高血壓、血脂異常(參考標準詳見附錄4)、脂肪肝(篩選前6個月內)中的一種或幾種； iii. 合併負重關節疼痛； iv. 肥胖引起呼吸困難或有阻塞性睡眠呼吸暫停症候群；

3. 篩選時經單純飲食運動控制至少12周，體重變化小於5%

【0050】 體重變化百分比= $|(篩選時體重-篩選前12周體重)/篩選時體重|*100\%$

【0051】 4. 能夠理解本研究的程序和方法，願意嚴格遵守臨床試驗方案完成本試驗，並自願簽署知情同意書。

【0052】 二、糖尿病受試者符合以下標準，方可入選本研究：

【0053】 1. 根據1999年WHO標準確診2型糖尿病至少6個月。

【0054】 2. 簽署知情同意書時，18歲 \leq 年齡 \leq 75歲的男性或女性。

【0055】 3. 篩選前2個月內使用生活方式干預或穩定劑量二甲雙胍($\geq 1000\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受劑量)治療血糖仍控制不佳2型糖尿病患者。

【0056】 4. 篩選時當地實驗室檢測 $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$ 。

【0057】 5. 體重指數 $20 \leq \text{BMI} \leq 35\text{kg}/\text{m}^2$ ($\text{BMI} = \text{體重}(\text{kg})/\text{身高}(\text{m})^2$)。

【0058】 6. 研究期間可以穩定維持原有的飲食運動生活方式。

【0059】 7. 受試者自願簽署知情同意書，並同意嚴格按本方案要求執行。

1.6 排除標準

【0060】 一、肥胖或超重受試者若符合以下任一標準，則將從本研究中剔除：

【0061】 1. 研究者懷疑受試者可能對研究藥物或成分過敏或存在過敏體質的患者；

【0062】 2. 篩選前使用以下任何一種藥物或治療：

1) 既往使用過 GLP-1 受體 (GLP-1R) 促效劑或 GLP-1R/GCGR 促效劑；

2) 篩選前3個月內使用過對體重有影響的藥物，包括：全身性的類固醇激素用藥(靜脈、口服或關節內給藥)、二甲雙胍、SGLT2 抑制劑、噻唑烷二酮類(TZD)、三環類抗抑鬱藥、精神疾病用藥或鎮靜類藥物(如丙咪嗪、阿米替林、米氮平、帕羅西汀、苯乙肼、氯丙嗪、硫利達嗪、氯氮平、奧氮平、丙戊酸、丙戊酸衍生物、鋰鹽)等；

3) 篩選前3個月內使用過影響體重的中草藥或保健品。

4) 篩選前3個月內使用過或目前正在使用減肥藥物，如：鹽酸西布曲明、奧利司他、苯丁胺、苯丙醇胺、氯苯咪叻啉、芬特明、安非拉酮、氯卡色林、芬特明/托吡酯合劑、納曲酮/安非他酮合劑等；

5) 篩選前3個月內參加過其他臨床試驗(已接受試驗藥物治療)；

【0063】 3. 篩選前有以下任何一種疾病的病史或證據：

- 1) WHO1999標準診斷為糖尿病患者；
- 2) 篩選時空腹靜脈血糖 $\geq 7.0\text{ mmol/L}$ 或75g口服葡萄糖耐受性試驗(OGTT)糖負荷後兩小時靜脈血糖 $\geq 11.1\text{ mmol/L}$ (篩選時空腹血糖在 $6.1\text{--}7.0\text{ mmol/L}$ 受試者需採集OGTT糖負荷後兩小時靜脈血糖以確認)；
- 3) 既往或篩選時存在視網膜病變的患者；
- 4) 繼發疾病或藥物導致肥胖，包括：皮質醇激素升高(例如：庫欣症候群)、垂體和下丘腦損傷導致的肥胖、減肥藥物減量/停用導致的肥胖等；
- 5) 既往有進行過減肥手術或篩選前1年內進行過針灸減肥等；
- 6) 既往有過抑鬱症病史；或既往有嚴重的精神疾病史，例如：精神分裂症，雙相情感障礙等；
- 7) 經至少4周降壓藥物治療後篩選時仍未穩定控制的高血壓，定義為：收縮壓 $> 140\text{ mmHg}$ 和/或舒張壓 $> 100\text{ mmHg}$ ；
- 8) 篩選時收縮壓 $< 90\text{ mmHg}$ 和/或舒張壓 $< 50\text{ mmHg}$ ；
- 9) 篩選時存在惡性腫瘤病史(已治癒的皮膚基底細胞癌和子宮頸原位癌除外)；

- 10) 篩選時存在心臟相關疾病(如心絞痛、心肌梗塞、心肌病、急慢性心力衰竭等)；
- 11) 篩選前6個月內發生出血性或缺血性腦中風或短暫性腦缺血發作；
- 12) 篩選時有甲狀腺C細胞癌史、MEN(多發性內分泌腺瘤病)2A或2B症候群病史或相關家族史；
- 13) 篩選時有急慢性胰腺炎病史，膽囊病史，胰腺損傷史；
- 14) 篩選時有可能影響胃腸動力的慢性胃腸疾病、全身性疾病，或篩選前3個月內使用可能改變胃腸動力、食欲或吸收的藥物；
- 15) 存在肢體畸形或殘缺，無法準確確定身高、體重等指標；
- 16) 篩選前1個月內有大中型手術、嚴重外傷、嚴重感染，研究者判斷不適合參加本研究者；
- 17) 既往有自殺傾向或自殺行為；
- 18) 試驗期間有預期手術，但研究者判斷對受試者安全和試驗結果無影響的門診手術除外；
- 19) 在篩選時人免疫缺陷病毒(HIV)抗體或B肝表面抗原(HBsAg)或C型肝炎(HCV)抗體或梅毒抗體陽性的受試者；
- 20) 篩選前1個月內有酒精濫用病史。平均每週酒精攝入男性超過21個單位，女性超過14個單位，或用藥日前24小時及整個研究

期間不願意停止飲酒(1單位=360ml啤酒，或150ml紅酒，或45ml蒸餾酒/白酒)；

21) 篩選時濫用藥品和毒品的尿液篩查檢測陽性；

【0064】 4.有任何一項實驗室檢查指標符合下列標準(篩選時如有明確複測理由可在一周內複測，研究者需做好複測理由的記錄)：

1) 篩選時血清降鈣素 $\geq 15\text{ ng/L}$ ；

2) 篩選時丙胺酸轉胺酶 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ 和/或天門冬胺酸轉胺酶 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ 和/或總膽紅素 $\geq 1.0 \times \text{ULN}$ 和/或鹼性磷酸酶 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ ；

3) 篩選時 $\text{eGFR} < 60\text{ mL/min/1.73m}^2$ ，應用CKD-EPI公式估算(見下表2)：CKD-EPI公式估算： $\text{eGFR} = a \times [(\text{血肌酐}(\mu\text{mol/L})/b)]^c \times (0.993)^{\text{年齡}}$ ：

表2

性別	a 值	b 值	c 值	
			血清肌酐 $\leq 0.7\text{ mg/dl}$	血清肌酐 $\geq 0.7\text{ mg/dl}$
女性	144	0.7	-0.329	-1.209
男性	141	0.9	-0.411	-1.209

4) 篩選時甲狀腺功能(FT3、FT4或TSH)異常；

5) 篩選時空腹三酸甘油酯 $\geq 5.64\text{ mmol/L}$ (500mg/dl)；

6) 篩選時血澱粉酶或脂肪酶 $> 2.0 \times \text{ULN}$ ；

7) 篩選時凝血酶原時間的國際標準化比值((INR)大於正常值範圍上限；

【0065】 5. 篩選時12導聯心電圖顯示心率 < 50 次/分或 > 90 次/分；

【0066】 6. 篩選時具有臨床意義的12導聯心電圖(EGCs)異常：未安裝心臟起搏器的情況下出現的II度或III度房室傳導阻滯、長QT症候群或 $QTcF > 450ms$ (QTc Fridericia公式計算公式： $QTcF = QT / (RR^{0.33})$)、PR間期 $< 120ms$ 或PR間期 $> 220ms$ 、QRS $> 120ms$ 、左或右束支傳導阻滯、預激症候群或需治療的嚴重的心律失常；

【0067】 7. 妊娠或哺乳期女性，具有生育能力的男性或女性不願意在整個研究期間避孕；

【0068】 8. 篩選前3個月內捐血量和/或失血量 $\geq 400mL$ 或進行過骨髓捐獻，或存在血紅蛋白病、溶血性貧血、鐮狀細胞性貧血、或血紅蛋白 $< 110g/L$ (男性)或 $< 100g/L$ (女性)；

【0069】 9. 研者認為受試者具有任何可能影響本研究的療效或安全性評價的其他因素存在，不適合參加本研究。

【0070】 二、糖尿病受試者若符合以下任一標準，則將從本研究中剔除：

【0071】 1. 1型糖尿病、特殊類型糖尿病或妊娠期糖尿病。

【0072】 2. 篩選前6個月發生過酮症酸中毒或乳酸酸中毒。

【0073】 3. 篩選前6個月內有重度低血糖發作病史，定義為出現神經低血糖症狀且需要他人協助治療才能恢復，或既往完全不知道低血糖或對低血糖症狀認知不足。研究者認為患者無法溝通並理解低血糖症狀及適當治療的也應排除該研究。

【0074】 4. 篩選前6個月內發生過急性心肌梗塞，不穩定性心絞痛，冠狀動脈旁路移植術，經皮冠脈介入術(診斷性血管造影除外)，短暫性腦缺血發作(TIA)，腦血管意外，急慢性心力衰竭。

【0075】 5. 篩選時研究者認為增加受試者風險或可能引起心電圖數據分析混淆(QT)的異常12導聯心電圖(如： $QTcF > 450ms$ ， PR 間期 $< 120ms$ ，或 PR 間期 $> 220ms$ ，II度和III度房室傳導阻滯，心室傳導延遲即 $QRS > 120ms$ ，右束支傳導阻滯，左束支傳導阻滯，預激症候群)；或正在服任何可能影響心臟QT間期的藥物(如抗心律失常藥物IA類及III類，西沙比利，大環內酯類抗生素及精神類藥物(吩噻嗪類(甲巯噻嗪、氯丙噻嗪、米索噻嗪)、丁酰苯類(氟哌利多、氟哌啶醇)及洛哌丁胺)。

【0076】 6. 既往曾診斷為長QT間期症候群。

【0077】 7. 篩選時未穩定控制的血壓，收縮壓 $> 140mmHg$ 或 $< 90mmHg$ ，舒張壓 $> 90mmHg$ 或 $< 50mmHg$ 。

【0078】 8. 篩選時心率 $< 50 bpm$ 或 $> 90 bpm$ 。

【0079】 9. 篩選前5年內存在活動性或未治療的惡性腫瘤，或處於臨床惡性腫瘤緩解期(皮膚基底細胞癌和鱗狀細胞癌、子宮頸原位癌、甲狀腺乳頭狀癌術後無復發的患者除外)。

【0080】 10. 既往有急性或慢性胰腺炎病史，或篩選時血清脂肪酶/澱粉酶高於正常值上限2倍，或空腹三酸甘油酯 $> 5.65\text{mmol/L}(500\text{mg/dl})$ 。若患者在進行脂質調節治療，必須篩選前藥物劑量穩定30天。

【0081】 11. 篩選時存在臨床症狀的肝臟疾病，急慢性肝炎，或篩選時轉氨酶(ALT和AST)和鹼性磷酸酶(ALP) > 2 倍正常值上限，總膽紅素高於正常值上限。

【0082】 12. 篩選時降鈣素 $\geq 15\text{ng/L}$ 。

【0083】 13. 篩選時腎小球濾過率eGFR $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$ ，應用改良MDRD公式估算： $e\text{GFR}=175\times[(\text{血肌酐}(\mu\text{mol/L})/88.4)]^{-1.234}\times[\text{年齡(歲)}]^{-0.179}\times 0.79(\text{女})\text{或}\times 1(\text{男})$ 。

【0084】 14. 既往或篩選時存在精神疾病，研究者認為不適合參加本研究。

【0085】 15. 診斷為胃輕癱或任何形式的肥胖外科手術，或研究者認為有臨床意義的胃排空異常。

【0086】 16. 已知的規律性藥物濫用病史。

- 【0087】 17. HIV病毒感染和/或篩選時HIV抗體陽性，梅毒抗體陽性。
- 【0088】 18. 有B肝病史和/或篩選時B肝表面抗原陽性，或C型肝炎(HCV)抗體陽性。
- 【0089】 19. 既往有Gilbert症候群。
- 【0090】 20. 篩選時INR大於正常值上限。
- 【0091】 21. 有甲狀腺髓樣C細胞癌史、MEN(多發性內分泌腫瘤)2A或2B症候群病史，或相關家族史。
- 【0092】 22. 既往明確診斷為自主神經病變，表現為：尿滯留，休息性心搏過速，直立性低血壓，糖尿病性腹瀉。
- 【0093】 23. 篩選前3個月內存在明顯體重變化，變化百分比(>5%)。
- 【0094】 24. 篩選前3個月內捐血量 ≥ 400 mL或失血過多或進行過骨髓移植，或存在血紅蛋白病，溶血性貧血，鎌狀細胞性貧血，或血紅蛋白 < 110 g/L(男性)或 < 100 g/L(女性)。
- 【0095】 25. 研究者認為會增加患者風險的經臨床評估和/或TSH異常證實的甲亢或甲減。
- 【0096】 26. 篩選前2個月內使用過除二甲雙胍以外的降糖藥物。

【0097】 27. 篩選前3個月使用或試驗期間計劃使用降低體重的藥物，如利拉魯肽，奧利司他，鹽酸西布曲明，苯丙醇胺，氯苯咪叻啉，苯丁胺，鹽酸氯卡色林，芬特明，芬特明/托吡酯，安非拉酮，納曲酮/安非他酮。

【0098】 28. 篩選前1年內長期使用糖皮質激素(累計或連續使用>2周)，或篩選前4周內使用過糖皮質激素(外用、眼內、鼻內、關節內、吸入給藥除外)。

【0099】 29. 篩選時正在使用中樞神經興奮劑(例如：鹽酸哌醋甲酯)含咖啡因的飲料除外。

【0100】 30. 已知對試驗藥物或成分過敏。

【0101】 31. 篩選前3個月內參與任何藥物或醫療器械的臨床試驗(定義為進入隨機用藥階段)。

【0102】 32. 除已經絕育或者停經的，具有懷孕潛質的女性受試者，如果不願意告知其性伴侶其參加該項臨床研究，並在研究期間不採取有效避孕措施的。男性受試者，不願意告知其女性性伴侶其參與該項臨床研究，並在研究期間不採取有效避孕措施的。

【0103】 33. 妊娠期或者哺乳期，或者計劃在研究期間懷孕或者哺乳的受試者。

【0104】 34. 研究者認為可能對本研究的療效和安全性數據解釋產生干擾的任何有顯著臨床意義的實驗室異常值。

【0105】 35. 研究者認為受試者具有任何可能影響本研究的受試者配合、療效或安全性評價的其他因素存在，例如：存在精神疾病。

【0106】 36. 平均每週酒精攝入男性超過21個單位，女性超過14個單位，或用藥日前24小時及整個研究期間不願意停止飲酒(1單位=360ml啤酒，或150ml紅酒，或45ml蒸餾酒/白酒)。

實施例2 總體研究設計

一、針對肥胖或超重

【0107】 本研究計劃入組36例經飲食運動控制至少12周體重變化小於5%的超重或肥胖患者。雙盲治療期研究分成三個隊列，分別為隊列1(n=12)、隊列2(n=12)、隊列3(n=12)，每個隊列受試者按2：1比例隨機分成mazdutide治療組(n=8)、安慰劑組(n=4)。隊列1、隊列2和隊列3中mazdutide或安慰劑的皮下注射給藥方案分別描述如下(如圖1所示)：

【0108】 **隊列1**：受試者起始劑量為1.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好*，則上調劑量至2.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如耐受性良好*，則繼續上調劑量至3.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加1mg的調升速度至目標劑量)。

【0109】 隊列2：受試者起始劑量為1.5 mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好*，則上調劑量至3.0 mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如耐受性良好*，則繼續上調劑量至4.5 mg，每週給藥1次，並連續給藥4周(以每4周增加1.5 mg的調升速度至目標劑量)。

【0110】 如果隊列2中受試者在3.0 mg或4.5 mg出現不耐受情況需按表3中標準進行給藥劑量的調整。

表3.調升過程劑量及其調整參照表

周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列1 (N=12)	mazdutide/ Placebo	1.0mgQW				2.0mgQW				3.0mgQW							
周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列2 (N=12)	mazdutide/ Placebo	1.5mgQW				3mgQW				4.5mgQW							
周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列2 (backup1)*	mazdutide/ Placebo	1.5mgQW				3 mg	0 mg	2.25 mg	2.25 mg	3mgQW							
周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列2 (backup2)#	mazdutide/ Placebo	1.5mgQW				3mgQW				4.5 mg	0 mg	3.75 mg	3.75 mg				
周		-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
隊列3 (N=12) &	mazdutide/ Placebo					2.0mgQW				4.0mgQW				6.0mg			

備註：

- * 如隊列2組受試者在調升過程中無法耐受3 mg，則需按隊列2(backup1)中停藥1周後下調至2.25 mg，後續劑量調升按隊列2(backup1)進行；
- # 如隊列2組受試者在調升過程中無法耐受4.5 mg，則需按隊列2(backup2)中停藥1周後下調至3.75 mg，並維持該劑量直至試驗結束；
- & 隊列3組受試者需在隊列2受試者完成1.5 mg 4周耐受試驗後才開始給藥，如隊列2受試者無法耐受1.5 mg，則隊列3受試者不再探索2.0 mg及更高劑量。

【0111】 隊列3：受試者需在隊列2受試者完成1.5 mg給藥4周且耐受性良好後才能開始給藥，如隊列2受試者無法耐受1.5 mg，則隊列3受試者不再探索2.0 mg及更高劑量。該隊列受試者起始劑量為

2.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好*，則上調劑量至4.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如耐受性良好*，則繼續上調劑量至6.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加2mg的調升速度至目標劑量)。

二、針對糖尿病

【0112】 本研究計劃入組42例2型糖尿病的患者，並經過至少2個月生活方式干預或穩定劑量二甲雙胍(≥ 1000 mg/日或最大耐受劑量)治療後糖化血紅蛋白控制仍不達標者。本研究分成三個隊列，分別為隊列1(n=14)、隊列2(n=14)、隊列3(n=14)，每個隊列按8:4:2比例隨機分成mazdutide治療組(n=8)、安慰劑組(n=4)和Dulaglutide 1.5mg治療組(n=2)。隊列1、隊列2和隊列3中活性對照藥Dulaglutide給藥方法均為1.5mg QW，持續給藥12周，mazdutide和安慰劑的給藥方案分別描述如下：

【0113】 *隊列1*：受試者起始劑量為1.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好，則上調至2.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周後，再次觀察受試者耐受情況，如耐受良好，則繼續上調至3.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加1mg的調升速度至目標劑量)。

【0114】 *隊列2*：受試者起始劑量為1.5mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好，則上調至3.0mg，每週給藥1

次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如受試者3.0mg耐受性較差，達到耐受標準，則該受試者需按隊列2(backup 1)進行下一劑量探索；如耐受良好，則繼續上調至4.5mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，如受試者4.5mg耐受性較差，達到耐受標準，則該受試者需按隊列2(backup 2)進行下一劑量探索。(以每4周增加1.5mg的調升速度至目標劑量)。

【0115】 隊列2(backup 1)：如受試者3.0mg劑量無法耐受，則停藥1周並下調至2.25mg，並連續給藥2周後，再次觀察受試者耐受情況，如耐受良好，則繼續上調至3.0mg，並連續給藥4周。

【0116】 隊列2(backup 2)：如受試者4.5mg劑量無法耐受，則停藥1周並下調至3.75mg，並連續給藥2周直至試驗結束。

【0117】 隊列3：受試者需在隊列2受試者完成1.5mg 4周耐受試驗後才開始，如隊列2受試者無法耐受1.5mg，則隊列3受試者不再探索2.0mg及更高劑量。該隊列受試者起始劑量為2.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好，則上調至4.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周後，再次觀察受試者耐受情況，如耐受良好，則繼續上調至6.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加2mg的調升速度至目標劑量)。

實施例3 安全性研究評估

【0118】 針對肥胖或超重患者：截止2021年3月15日，共入組36例，納入分析36例。本研究患者整體安全性和耐受性良好，未發生SAE，未發生劑量終止相關AE，無低血糖事件，無重度不良事件，無急性胰腺炎發生，無受試者因不良事件中止給藥或退出研究，無注射部位反應，僅有隊列1組2例受試者出現過輕度蕁麻疹。胃腸道不良反應是最常見的不良反應(15/24例，62.5%)，其中發生率最高的為食欲減退(29.2%)、腹瀉(25%)、噁心916.7%)。胃腸道反應發生比例高於安慰劑，這與該藥物作用機制相符。此外，mazdutide試驗組較安慰劑組平均心率有所增加，但未發現嚴重心臟疾病相關不良事件。

【0119】 針對糖尿病患者：截止2021年4月26日，共入組42例，納入分析42例。本研究受試者總體安全性和耐受性良好，未出現導致劑量調升終止的不良事件，無急性胰腺炎、重度低血糖、過敏反應或注射部位不良反應。

實施例4 基於臨床安全性研究確定的mazdutide的降低尿酸的作用

【0120】 1. 針對肥胖受試者：截止2021年3月15日，共入組36例，納入分析36例。表4為給藥前各組的尿酸位準，即基線值。

表4

	隊列1 1mg-2mg-3mg (N=8)	隊列2 1.5mg-3mg-4.5mg (N=8)	隊列3 2mg-4mg-6mg (N=7)	安慰劑 (N=12)
基線				
尿酸(μmol/L)	375.4(144.20)	412.4(84.43)	416.5(107.79)	349.4(72.26)

 均值 (標準差)

【0121】 圖 2 為給藥後各組相對於給藥前(基線)的變化值均值，透過圖 2 可以看出，給藥後，隊列 1、2、3 都有明顯的尿酸位準的降低，且顯著優於安慰劑組。

【0122】 2. 針對糖尿病受試者：截止 2021 年 4 月 26 日，共入組 42 例，納入分析 36 例。表 5 為給藥前各組的尿酸位準，即基線值。

表 5

基線	隊列 1 (N=7)	隊列 2 (N=5)	隊列 3 (N=8)	安慰劑 (N=10)	度拉糖肽 (N=6)
尿酸($\mu\text{mol/L}$) 均值 (標準差)	315.57 (77.214)	295.80 (117.393)	281.13 (79.316)	287.40 (53.800)	301.33 (58.909)

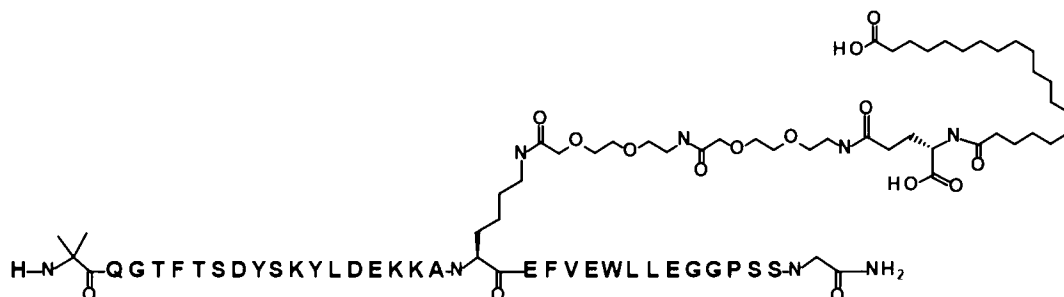
【0123】 表 6 為給藥後第 85 天各組相對於給藥前(基線)的變化值均值，由表 6 和圖 3 可以得出，隊列 1、2、3 同樣有明顯尿酸位準低於安慰劑組和度拉糖肽對照組，其中隊列 1 和 3 降低最為顯著。

表 6

基線	隊列 1 (N=7)	隊列 2 (N=5)	隊列 3 (N=8)	安慰劑 (N=10)	度拉糖肽 (N=6)
尿酸($\mu\text{mol/L}$) 變化值均值 (標準差)	-38.14 (36.957)	0.52 (69.226)	-32.50 (40.981)	9.40 (48.021)	16.67 (30.533)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種如式(I)所示的化合物或其藥用鹽類在製備降低患者尿酸位準藥物中的應用；



式(I)。

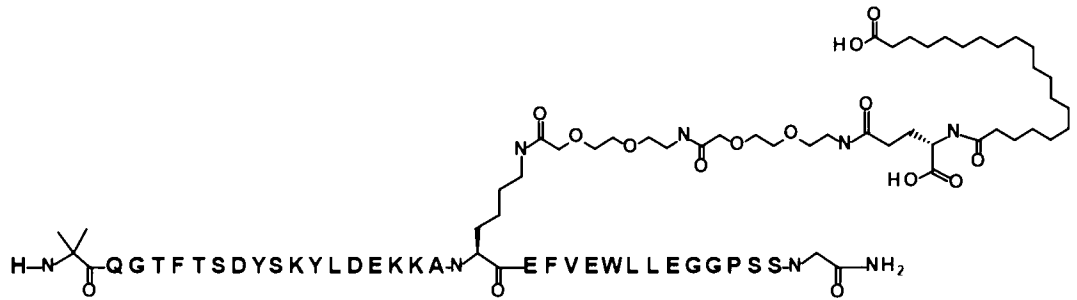
【請求項2】 如請求項1所述的應用，其特徵在於，所述化合物或其藥用鹽類為所述藥物的唯一活性成分或有效成分之一。

【請求項3】 如請求項1或2所述的應用，其特徵在於，所述藥物還包含羥甲基胺基甲烷和甘露醇，優選地還包含蔗糖或丙二醇。

【請求項4】 如請求項1-3任一項所述的應用，其特徵在於，所述尿酸位準大於280 $\mu\text{mol/L}$ ，或/且所述患者患有痛風、高尿酸血症、尿毒症、動脈粥樣硬化、高血壓、脂肪肝、糖尿病、肥胖症、或超重伴有併發症，所述尿酸位準為降低前患者血清中的尿酸位準。

【請求項5】 如請求項4所述的應用，所述尿酸位準大於420 $\mu\text{mol/L}$ 。

【請求項6】 一種降低患者尿酸位準的方法，包括對患者給予有效量的如式(I)所示的化合物或其藥用鹽類；



式(I)。

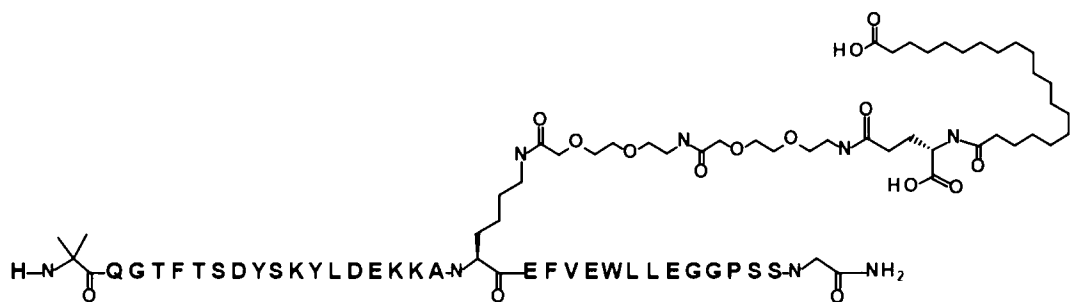
- 【請求項7】** 如請求項6所述的方法，其特徵在於，所述化合物或其藥用鹽類為所述藥物的唯一活性成分或有效成分之一。
- 【請求項8】** 如請求項6或7所述的方法，其特徵在於，所述藥物還包含羥甲基胺基甲烷和甘露醇，優選地還包含蔗糖或丙二醇。
- 【請求項9】** 如請求項6-8任一項所述的方法，其特徵在於，所述尿酸位準大於 $280\mu\text{mol/L}$ ，或/且所述患者患有痛風、高尿酸血症、尿毒症、動脈粥樣硬化、高血壓、脂肪肝、糖尿病、肥胖症、或超重伴有併發症，所述尿酸位準為降低前患者血清中的尿酸位準。
- 【請求項10】** 如請求項9所述的方法，所述尿酸位準大於 $420\mu\text{mol/L}$ 。
- 【請求項11】** 如請求項6-8任一項所述的方法，其特徵在於，所述藥物以 $1.0\sim 10\text{mg}$ 的劑量每週給藥一次；優選地，所述藥物以約 1.0mg 、 1.5mg 、 2.0mg 、 2.5mg 、 3.0mg 、 4.0mg 、 4.5mg 、 5mg 、 6mg 、 7.5mg 、 9mg 或 10mg 的劑量每週給藥一次；

更優選地，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約1.0mg和約2.0mg；其中維持劑量選自約3.0mg；或

所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約1.5mg和約3.0mg；其中維持劑量選自約4.5mg；或

所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約2.0mg和約4.0mg；其中維持劑量選自約6.0mg。

【請求項12】 一種用於降低患者尿酸位準的藥物組成物，其包含如式(I)所示的化合物或其藥用鹽類，以及至少一種藥學上可接受的載體；



式(I)。

【請求項13】 如請求項12所述的藥物組成物，其特徵在於，所述化合物或其藥用鹽類為所述藥物的唯一活性成分或有效成分之一。

【請求項14】 如請求項12或13所述的藥物組成物，其特徵在於，所述藥物還包含羥甲基胺基甲烷、甘露醇，優選地還包含蔗糖或丙二醇。

【請求項15】 如請求項12-14任一項所述的藥物組成物，其特徵在於，所述尿酸位準大於 $280\mu\text{mol/L}$ ，或/且所述患者患有痛風、高尿酸血症、尿毒症、動脈粥樣硬化、高血壓、脂肪肝、糖尿病、肥胖症、或超重伴有併發症，所述尿酸位準為降低前患者血清中的尿酸位準。

【請求項16】 如請求項15所述的藥物組成物，所述尿酸位準大於 $420\mu\text{mol/L}$ 。

【請求項17】 如請求項12-14任一項所述的藥物組成物，其特徵在於，所述藥物以 $1.0\sim 10\text{mg}$ 的劑量每週給藥一次；優選地，所述藥物以約 1.0mg 、 1.5mg 、 2.0mg 、 2.5mg 、 3.0mg 、 4.0mg 、 4.5mg 、 5mg 、 6mg 、 7.5mg 、 9mg 或 10mg 的劑量每週給藥一次；

更優選地，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約 1.0mg 和約 2.0mg ；其中維持劑量選自約 3.0mg ；或

所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約 1.5mg 和約 3.0mg ；其中維持劑量選自約 4.5mg ；或

所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約2.0mg和約4.0mg；其中維持劑量選自約6.0mg。

(發明圖式)

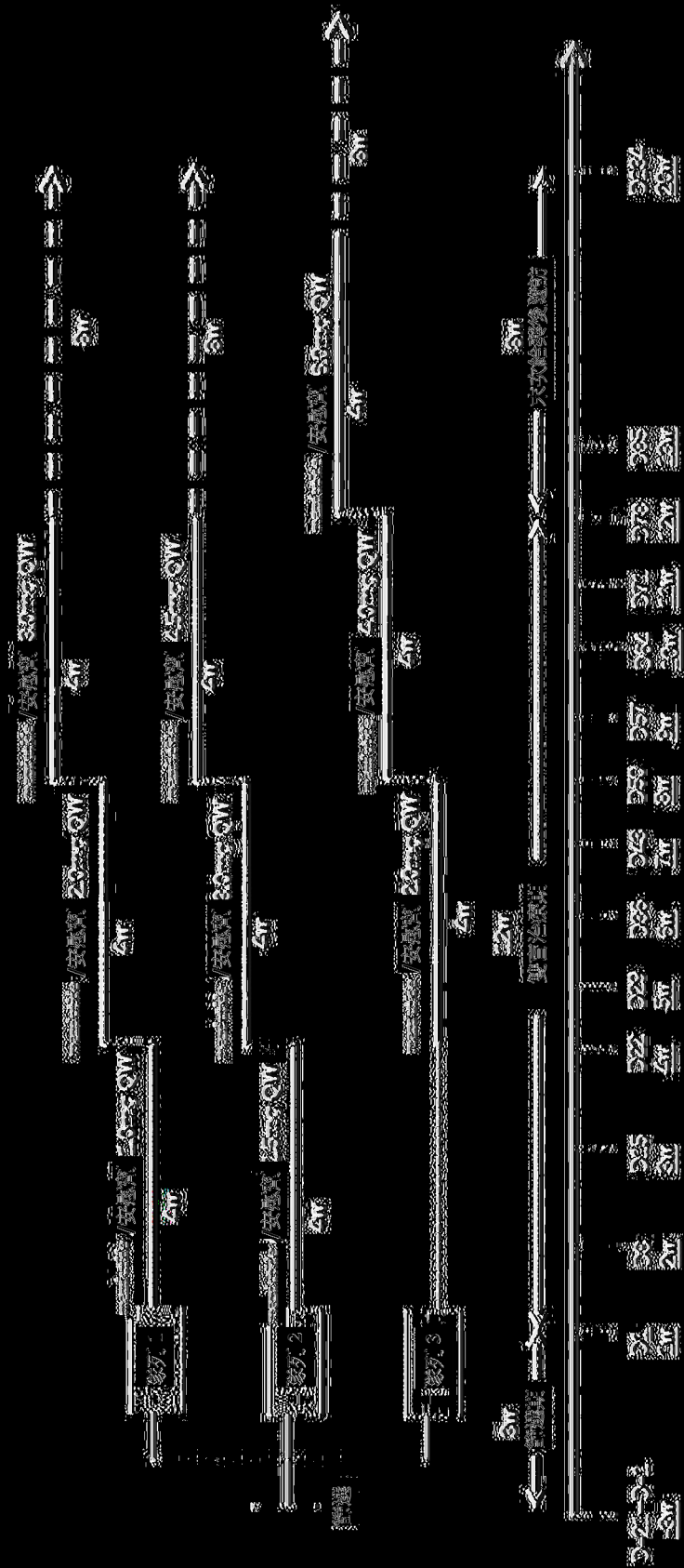


圖 1

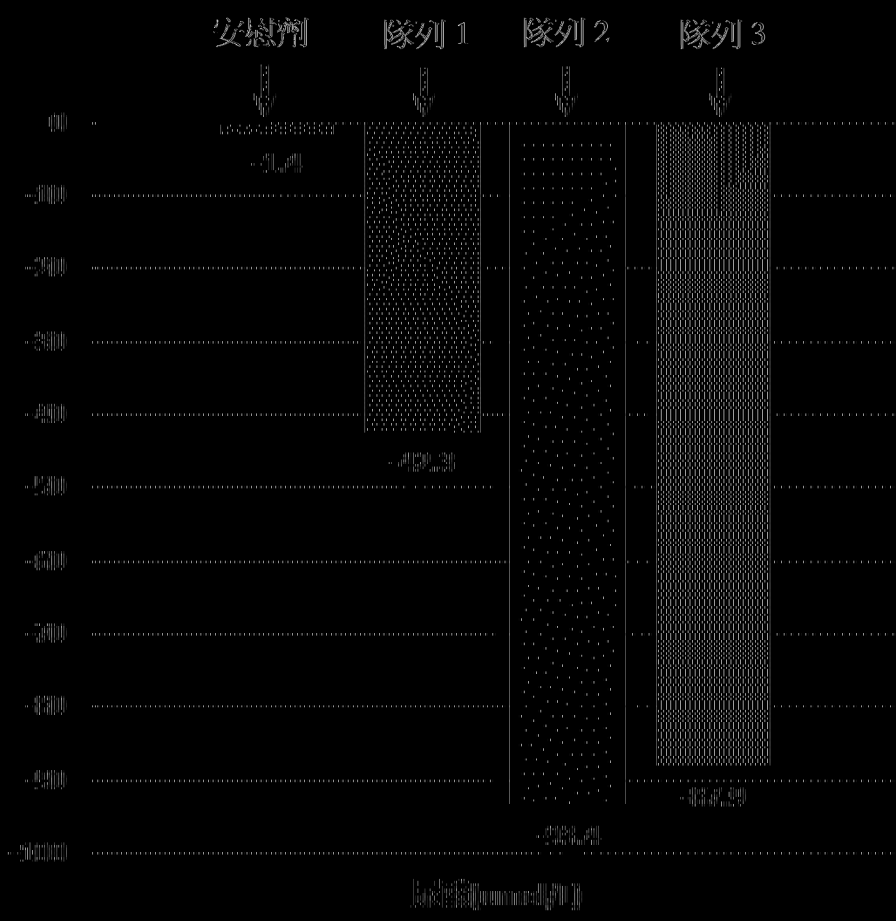


圖 2

【發明說明書】

【中文發明名稱】 mazdutide的應用

【技術領域】

【0001】 本申請主張2021年6月25日提交的名稱為“OXM3的應用”的中國專利申請202110711050.0的優先權，該申請包括附錄在內的全部內容作為參考併入本申請。

【0002】 本發明屬於醫藥領域，更具體地，本發明屬於降尿酸的領域，本發明涉及一種mazdutide的應用。

【先前技術】

【0003】 尿酸高是人體內有一種叫做嘌呤的物質因代謝發生失調，致使血液中尿酸增多而引起的一種代謝性疾病，體內尿酸每日的生成量和排泄量大約是相等，生成量方面，三分之一是由食物而來，三分之二是體內自行合成，排泄途徑則是三分之一由腸道排出，三分之二從腎臟排泄。上述各種途徑只要有任何一方面出問題，就會造成尿酸升高。

【0004】 尿酸高和肥胖、糖尿病具有一定的關係。肥胖屬於一種代謝失調的狀態，同時會使機體伴有高胰島素血症和胰島素抵抗，導致人體內循環的脂肪細胞因子位準升高；2型糖尿病是一種以血糖代謝失調為主的疾病，其特點是由胰島素抵抗、進行性胰島β

細胞功能下降導致的慢性血糖升高。兩者都與胰島素代謝有關而胰島素對葡萄糖以及脂肪的代謝作用又被許多脂肪細胞影響，進一步加強胰島素抵抗，最後導致尿酸的生成增加和腎小管對尿酸的重吸收增加，導致尿酸升高。除了肥胖和糖尿病以外，尿酸高還會引起其他的併發症，比如尿毒症、動脈粥樣硬化、高血壓等。尿酸過高，也會引發其他疾病，比如高尿酸血症、痛風。高尿酸血症(《中國高尿酸血症與痛風診療指南(2019)》指出，無論男性還是女性，非同日2次血尿酸位準超過 $420\mu\text{mol/L}$ ，稱之為高尿酸血症)和痛風是慢性腎病、高血壓、心腦血管疾病及糖尿病等疾病的獨立危險因素，是過早死亡的獨立預測因子(參考Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options [J]. BMC Med, 2017, 15(1):123)。

GLP-1R/GCGR雙促效劑

【0005】 類升糖素胜肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)是腸道分泌的一種胜肽類激素，具有多種旨在降低血糖和減輕體重的機制，包括葡萄糖依賴性胰島素分泌增加、抑制升糖素分泌、延緩胃排空以及抑制中樞食欲的作用。

【0006】 升糖素(Glucagon)是一種由胰島 α 細胞分泌的激素，由一條長度為29個胺基酸的單鏈多肽組成。升糖素透過特異性結合

肝臟和肝腎上的標的細胞表面的升糖素受體(GCGR)，活化細胞內的腺苷酸環化酶(adenylatecyclase)，提高細胞內的cAMP位準，發揮生理效應。升糖素是一種促進分解代謝的激素，短期注射升糖素能促進糖原分解和糖質新生作用，使血糖升高。但是研究發現注射升糖素長期活化GCGR能夠降低食欲，刺激脂肪酸分解，顯著提高脂肪組織的能量消耗(參考Campbell JE, Drucker DJ. Nature Reviews Endocrinology, 2015, 11(6):329-338)。

【0007】 內源性調酸素Oxyntomodulin(OXM)是營養攝入後由人腸道L細胞分泌的胜肽類激素。OXM是類升糖素胜肽-1受體(GLP-1R)和升糖素受體(GCGR)的雙重促效劑，結合了GLP-1R促效劑的厭食和降糖作用以及GCGR介導的能量消耗增加作用(參考Pocai A. Unraveling Oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother. J Endocrinol. 2012;15:335-346; Day JW, Ottaway N, Patterson JT, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. Nat Chem Biol. 2009;5:749-757.)，可能比GLP-1R促效劑更有效地治療肥胖和降低血糖。同時在人體內注射OXM可顯著降低體重和食欲，並增加能量消耗。研究發現，GLP-1R剔除小鼠(GLP-1R^{-/-})緩慢輸注OXM後體重有下降，但與野生型(WT)小鼠相比下降幅度較小。這表明OXM的減肥作用需要同時活化GLP1R和GCGR兩種受體

(Kosinski JR, Huber J, Carrington PE, et al. The glucagon receptor is involved in mediating the body weight-lowering effects of oxyntomodulin. *Obesity*. 2012;20:1566-1571.)。來自齧齒動物的臨床前數據表明，與 GLP-1R 促效劑相比，GLP-1R/GCGR 促效劑能更有效地減輕體重。同樣，Lao 等報導，他們的雙重 GLP-1R/GCGR 促效劑在飲食誘導的肥胖恆河猴中顯示出更高的減肥效果(參考 Lao J, Hansen BC, DiMarchi R, et al. Effect of GLP1R/GCGR dual agonist in monkeys. *Diabetes*. 2013;62(suppl 1):A257; Ralf Elvert, Andreas W. Herling. Running on mixed fuel-dual agonistic approach of GLP-1 and GCG receptors leads to beneficial impact on body weight and blood glucose control: A comparative study between mice and non-human primate. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1836-1851.)。在 OXM 治療後的動物試驗中，中樞神經系統中 GCGR 的活化可能改善其全身葡萄糖代謝(參考 Mighiu PI, Yue JT, Filippi BM & Lam TK 2012 Hypothalamic glucagon signaling regulates glucose production. *Diabetes* 61 (Suppl 1) A55. Nauck MA 2012 The design of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14 (Suppl 2) 4-12.)。OXM 的降糖效果可能主要透過降低體重，促進胰島素分泌，以及活化中樞神經系統 GCGR 而抑制肝葡萄糖生成，從而起到降糖效果。

【0008】 這些數據表明，OXM具有成為耐受良好的抗肥胖藥和降糖藥物的潛力，但是關於OXM對於尿酸位準的影響目前還沒有相關研究，雖然目前市場上也存在一些降尿酸藥物，例如黃嘌呤氧化酶抑制劑(XOI)和促尿酸排泄藥物。其中，別嘌醇、非布司他和苯溴馬隆在中國屬於一線用藥。在美國，僅別嘌醇為一線用藥。然而，目前的降尿酸藥物都存在療效或安全性問題，如別嘌醇的嚴重超敏反應率、非布司他的心血管風險、苯溴馬隆的副作用、血尿酸達標率不高等問題。因此，目前用於痛風治療的降尿酸藥物不能滿足臨床需求。所以目前急需一種安全性和耐受性強、且降尿酸效果明顯的降尿酸製劑，尤其在肥胖病人或糖尿病人中降低尿酸。

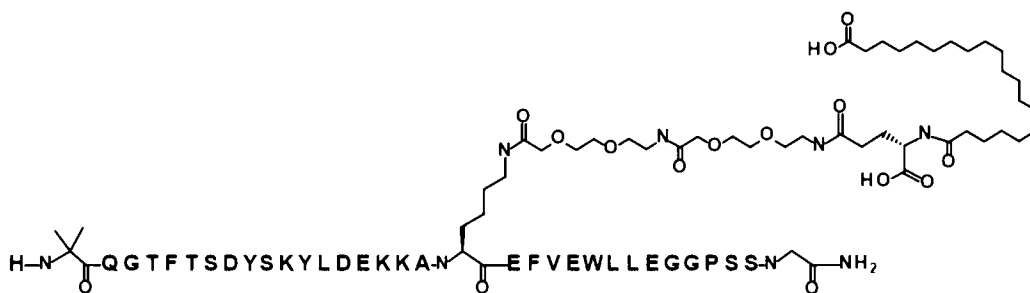
【發明內容】

【0009】 為了解決現有技術中存在的缺少安全性和耐受性強、且降尿酸效果明顯的降尿酸製劑等問題，本發明提供一種mazdutide的應用，該mazdutide具有顯著的降尿酸的作用。

【0010】 本研究的mazdutide是一種OXM類似物mazdutide。mazdutide是一種與哺乳動物調酸素oxyntomodulin(OXM)類似的長效合成胜肽，其利用脂肪醯基側鏈延長作用時間，允許每週給藥一次。當外源給藥時，OXM可以提高葡萄糖耐受性並導致體重減輕 (Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. Mol Metab. 2013;3(3):241-251.)。在人類中，

這種激素被認為透過活化類升糖素胜肽-1受體(GLP-1R)和升糖素受體(GCGR)來發揮其生物學效應(參考 Tan TM, Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. Diabetes.2013;62(4):1131-1138.)。作為 OXM 類似物，mazdutide的作用被認為是透過GLP-1R和GCGR的結合和活化介導的。

【0011】 本發明提供一種如式(I)所示的化合物(mazdutide)或其藥用鹽類在製備降低患者尿酸位準的藥物中的應用；



式(I)。

【0012】 所述化合物或其藥用鹽類較佳地為所述藥物的唯一活性成分或有效成分之一。

【0013】 所述藥物較佳地還包含羥甲基氨基甲烷和甘露醇，更佳地還包含蔗糖或丙二醇。

【0014】 進一步地，在使用所述化合物之前，患者血清中的尿酸位準優選大於280 $\mu\text{mol/L}$ 。

【0015】 或者，所述患者患有痛風、高尿酸血症、尿毒症、動脈粥樣硬化、高血壓、脂肪肝、糖尿病、肥胖症、或超重伴有併發症。

【0016】 在特定情況下，患者不僅血清中的尿酸位準大於 $280\mu\text{mol/L}$ ，同時還患有以上病症。

【0017】 在特定實施方案中，所述尿酸位準大於 $420\mu\text{mol/L}$ 。

【0018】 本發明還提供一種降低患者尿酸位準的方法，其包括：向患者施用如式(I)所示的化合物或如上所定義的藥物。

【0019】 本發明還提供一種治療痛風的方法，其包括：向患者施用如式(I)所示的化合物或如上所定義的藥物。

【0020】 關於以上所述藥物的施用劑量，所述藥物以 $1.0\sim 10\text{mg}$ 的劑量每週給藥一次；優選地，所述藥物以約 1.0mg 、 1.5mg 、 2.0mg 、 2.5mg 、 3.0mg 、 4.0mg 、 4.5mg 、 5mg 、 6mg 、 7.5mg 、 9mg 或 10mg 的劑量每週給藥一次；

【0021】 在一個實施方案中，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約 1.0mg 和約 2.0mg ；其中維持劑量選自約 3.0mg ；

【0022】 在一個實施方案中，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個

維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約1.5mg和約3.0mg；其中維持劑量選自約4.5mg；

【0023】 在一個實施方案中，所述藥物約每週一次施用至少一個遞增劑量最短約四周並且在遞增劑量後約每週一次施用至少一個維持劑量最短約四周；其中遞增劑量選自約2.0mg和約4.0mg；其中維持劑量選自約6.0mg。

【0024】 本發明的另一方面，提供一種用於降低患者尿酸位準的藥物組成物，其包含如式(I)所示的化合物或其藥用鹽類，以及至少一種藥學上可接受的載體。

【0025】 前期研究顯示mazdutide在健康人群中的單多次劑量調升試驗具有較好的安全性和耐受性，同時發現在肥胖病人和糖尿病患者中有降尿酸作用。

【0026】 已完成健康人單次給藥研究(I8P-MC-OXAA)：單中心、雙盲、安慰劑隨機對照SAD研究(調升劑量為0.03mg、0.1mg、0.3mg、1.0mg、2.5mg、5.0mg)，主要評估mazdutide在健康受試者中的安全性、耐受性、PK/PD。結果顯示：劑量調升至2.5mg受試者均可以耐受，但調升至5mg時6例受試者均出現胃腸相關AE(主要為噁心、嘔吐)，因此2.5mg可作為單次給藥最大耐受劑量(MTD)。

【0027】 如本文所用，“遞增劑量”是指比患者所需的最高有效劑量更小的劑量。

【0028】 如本文所用，“維持劑量”是指作為患者所需的最高有效劑量的劑量。

【0029】 如本文所用，“藥用鹽類”是技術人員熟知的。在一個實施方案中藥用鹽類是三氟乙酸鹽。

【0030】 如本文所用，“患者”指需要治療病狀或病症的哺乳動物。在一個實施方案中，患者是患有將從mazdutide治療獲益的疾病或病狀的人。

【0031】 如本文所用，當與數字相連時，術語“約”可以表示例如 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.5\%$ 。

【0032】 本文所用的胺基酸的指代是技術人員熟知的，如：Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M)、Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q)、Asp(D)、Glu(E)、Lys(K)、Arg(R)、His(H)。

【0033】 超重或肥胖患者的研究初步結果顯示：mazdutide可降低患者的尿酸位準(詳見圖2)。2型糖尿病患者的研究初步結果顯示：mazdutide也可降低該人群患者的尿酸位準(詳見表6和圖3)。

【0034】 本發明的積極進步效果在於：

Mazdutide具有顯著的降尿酸的作用，可將高尿酸患者體內尿酸位準降低 $80\mu\text{mol/L}$ 以上。

【圖式簡單說明】

【0035】 圖1為研究試驗設計圖。

【0036】 圖2為超重/肥胖人群中給藥後尿酸相對於基線的變化值。

【0037】 圖3為糖尿病人群中給藥後尿酸相對於基線的變化值。

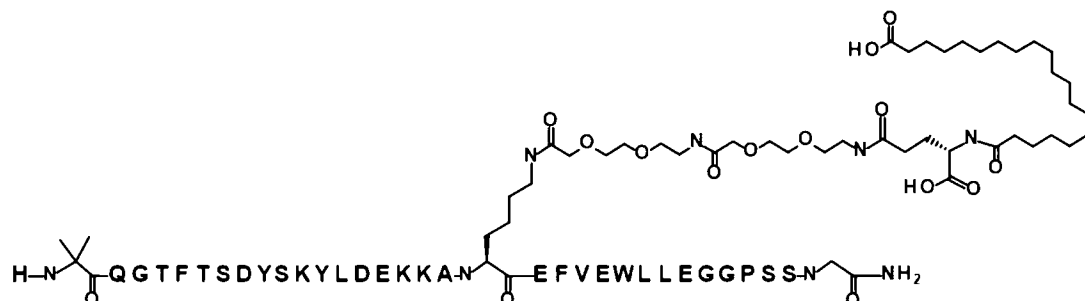
【實施方式】

具體實施方式

【0038】 下面透過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未註明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

實施例1 研究藥物與患者

【0039】 Mazdutide的結構如式(I)



式(I)

【0040】 其序列如SEQIDNO: 1所示，具體序列為：

His-Xaa-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly；，其中Xaa為Aib(2-胺基異丁酸)；20位的Lys透過用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ Glu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H綴合於Lys側鏈的 ϵ -胺基從而被化學修飾，且C端Gly的羧基被醯胺化為C端一級醯胺。

1.1 研究藥物的物理和化學特徵如表1所示：

表1

分子量：	4560.32 道爾頓
性狀：	白色至類白色粉末
pI：	5.2
穩定性：	原料藥在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 條件下穩定。
溶解度：	在 pH8.0 的 20mM 三羥甲基胺基甲烷和 150mM 氯化鈉溶液中，mazdutide 的溶解度 $\geq 10\text{mg/mL}$

1.2 研究藥物規格及生產商

【0041】 Mazdutide 製劑為注射用 mazdutide，由 2mg mazdutide 和無活性成分三羥甲基胺基甲烷、甘露醇和蔗糖組成。用無菌注射用水回溶西林瓶內容物，得到 mazdutide 的澄清溶液。或由 mazdutide 和無活性成分三羥甲基胺基甲烷、甘露醇和丙二醇組成，製備方法見 PCT/CN2022/089742。

【0042】 安慰劑是 mazdutide 模擬劑，安慰劑由無活性成分三羥甲基胺基甲烷、甘露醇和蔗糖組成。用無菌注射用水回溶西林瓶內容物，得到無活性成分的澄清溶液。

【0043】 本研究使用製劑規格為2mg/瓶，安慰劑規格與製劑相匹配。

【0044】 度拉糖肽(Dulaglutide)：規格1.5mg/支，生產企業：Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co.KG。

1.3 儲存

【0045】 製劑和安慰劑應在冷藏條件(2°C至8°C)下儲存。

1.4 給藥方式

【0046】 mazdutide和安慰劑均為皮下注射給藥，每週一次。每次給藥需由研究護士完成配製並注射，研究藥物配製和使用詳見藥物使用說明。

1.5 入選標準

【0047】 一、肥胖或超重受試者符合以下所有標準，方可入選本研究：

【0048】 1. 年齡18~75周歲（包含兩端），男性或女性；

【0049】 2. 肥胖者： $BMI \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ ；或超重者： $24 \leq BMI < 28.0 \text{ kg/m}^2$ 並伴有以下至少一種表現：i. 食欲旺盛，餐前饑餓難忍，每餐進食量較多；ii. 合併糖尿病前期(空腹血糖受損和/或糖耐受性異常)、高血壓、血脂異常(參考標準詳見附錄4)、脂肪肝(篩選前6個月內)中的一種或幾種；iii. 合併負重關節疼痛；iv. 肥胖引起呼吸困難或有阻塞性睡眠呼吸暫停症候群；

3. 篩選時經單純飲食運動控制至少12周，體重變化小於5%

【0050】 體重變化百分比= $|(篩選時體重-篩選前12周體重)/篩選時體重|*100\%$

【0051】 4. 能夠理解本研究的程序和方法，願意嚴格遵守臨床試驗方案完成本試驗，並自願簽署知情同意書。

【0052】 二、糖尿病受試者符合以下標準，方可入選本研究：

【0053】 1. 根據1999年WHO標準確診2型糖尿病至少6個月。

【0054】 2. 簽署知情同意書時，18歲 \leq 年齡 \leq 75歲的男性或女性。

【0055】 3. 篩選前2個月內使用生活方式干預或穩定劑量二甲雙胍($\geq 1000\text{mg}/\text{日}$ 或最大耐受劑量)治療血糖仍控制不佳2型糖尿病患者。

【0056】 4. 篩選時當地實驗室檢測 $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$ 。

【0057】 5. 體重指數 $20 \leq \text{BMI} \leq 35\text{kg}/\text{m}^2$ ($\text{BMI} = \text{體重}(\text{kg})/\text{身高}(\text{m})^2$)。

【0058】 6. 研究期間可以穩定維持原有的飲食運動生活方式。

【0059】 7. 受試者自願簽署知情同意書，並同意嚴格按本方案要求執行。

1.6 排除標準

【0060】 一、肥胖或超重受試者若符合以下任一標準，則將從本研究中剔除：

【0061】 1.研究者懷疑受試者可能對研究藥物或成分過敏或存在過敏體質的患者；

【0062】 2.篩選前使用以下任何一種藥物或治療：

1) 既往使用過 GLP-1 受體 (GLP-1R) 促效劑或 GLP-1R/GCGR 促效劑；

2) 篩選前3個月內使用過對體重有影響的藥物，包括：全身性的類固醇激素用藥(靜脈、口服或關節內給藥)、二甲雙胍、SGLT2 抑制劑、噻唑烷二酮類(TZD)、三環類抗抑鬱藥、精神疾病用藥或鎮靜類藥物(如丙咪嗪、阿米替林、米氮平、帕羅西汀、苯乙肼、氯丙嗪、硫利達嗪、氯氮平、奧氮平、丙戊酸、丙戊酸衍生物、鋰鹽)等；

3) 篩選前3個月內使用過影響體重的中草藥或保健品。

4) 篩選前3個月內使用過或目前正在使用減肥藥物，如：鹽酸西布曲明、奧利司他、苯丁胺、苯丙醇胺、氯苯咪叻啉、芬特明、安非拉酮、氯卡色林、芬特明/托吡酯合劑、納曲酮/安非他酮合劑等；

5) 篩選前3個月內參加過其他臨床試驗(已接受試驗藥物治療)；

【0063】 3. 篩選前有以下任何一種疾病的病史或證據：

- 1) WHO1999標準診斷為糖尿病患者；
- 2) 篩選時空腹靜脈血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 或75g口服葡萄糖耐受性試驗(OGTT)糖負荷後兩小時靜脈血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (篩選時空腹血糖在 $6.1\text{-}7.0\text{mmol/L}$ 受試者需採集OGTT糖負荷後兩小時靜脈血糖以確認)；
- 3) 既往或篩選時存在視網膜病變的患者；
- 4) 繼發疾病或藥物導致肥胖，包括：皮質醇激素升高(例如：庫欣症候群)、垂體和下丘腦損傷導致的肥胖、減肥藥物減量/停用導致的肥胖等；
- 5) 既往有進行過減肥手術或篩選前1年內進行過針灸減肥等；
- 6) 既往有過抑鬱症病史；或既往有嚴重的精神疾病史，例如：精神分裂症，雙相情感障礙等；
- 7) 經至少4周降壓藥物治療後篩選時仍未穩定控制的高血壓，定義為：收縮壓 $> 140\text{mmHg}$ 和/或舒張壓 $> 100\text{mmHg}$ ；
- 8) 篩選時收縮壓 $< 90\text{mmHg}$ 和/或舒張壓 $< 50\text{mmHg}$ ；
- 9) 篩選時存在惡性腫瘤病史(已治癒的皮膚基底細胞癌和子宮頸原位癌除外)；

- 10) 篩選時存在心臟相關疾病(如心絞痛、心肌梗塞、心肌病、急慢性心力衰竭等)；
- 11) 篩選前6個月內發生出血性或缺血性腦中風或短暫性腦缺血發作；
- 12) 篩選時有甲狀腺C細胞癌史、MEN(多發性內分泌腺瘤病)2A或2B症候群病史或相關家族史；
- 13) 篩選時有急慢性胰腺炎病史，膽囊病史，胰腺損傷史；
- 14) 篩選時有可能影響胃腸動力的慢性胃腸疾病、全身性疾病，或篩選前3個月內使用可能改變胃腸動力、食欲或吸收的藥物；
- 15) 存在肢體畸形或殘缺，無法準確確定身高、體重等指標；
- 16) 篩選前1個月內有大中型手術、嚴重外傷、嚴重感染，研究者判斷不適合參加本研究者；
- 17) 既往有自殺傾向或自殺行為；
- 18) 試驗期間有預期手術，但研究者判斷對受試者安全和試驗結果無影響的門診手術除外；
- 19) 在篩選時人免疫缺陷病毒(HIV)抗體或B肝表面抗原(HBsAg)或C型肝炎(HCV)抗體或梅毒抗體陽性的受試者；
- 20) 篩選前1個月內有酒精濫用病史。平均每週酒精攝入男性超過21個單位，女性超過14個單位，或用藥日前24小時及整個研究

期間不願意停止飲酒(1單位=360ml啤酒，或150ml紅酒，或45ml蒸餾酒/白酒)；

21) 篩選時濫用藥品和毒品的尿液篩查檢測陽性；

【0064】 4.有任何一項實驗室檢查指標符合下列標準(篩選時如有明確複測理由可在一周內複測，研究者需做好複測理由的記錄)：

1) 篩選時血清降鈣素 $\geq 15\text{ ng/L}$ ；

2) 篩選時丙胺酸轉胺酶 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ 和/或天門冬胺酸轉胺酶 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ 和/或總膽紅素 $\geq 1.0 \times \text{ULN}$ 和/或鹼性磷酸酶 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ ；

3) 篩選時 $\text{eGFR} < 60\text{ mL/min/1.73m}^2$ ，應用CKD-EPI公式估算(見下表2)：CKD-EPI公式估算： $\text{eGFR} = a \times [(\text{血肌酐}(\mu\text{mol/L})/b)]^c \times (0.993)^{\text{年齡}}$ ：

表2

性別	a 值	b 值	c 值	
			血清肌酐 $\leq 0.7\text{ mg/dl}$	血清肌酐 $\geq 0.7\text{ mg/dl}$
女性	144	0.7	-0.329	-1.209
男性	141	0.9	-0.411	-1.209

4) 篩選時甲狀腺功能(FT3、FT4或TSH)異常；

5) 篩選時空腹三酸甘油酯 $\geq 5.64\text{ mmol/L}$ (500mg/dl)；

6) 篩選時血澱粉酶或脂肪酶 $> 2.0 \times \text{ULN}$ ；

7) 篩選時凝血酶原時間的國際標準化比值(INR)大於正常值範圍上限；

【0065】 5.篩選時12導聯心電圖顯示心率 < 50 次/分或 > 90 次/分；

【0066】 6.篩選時具有臨床意義的12導聯心電圖(ECGs)異常：未安裝心臟起搏器的情況下出現的II度或III度房室傳導阻滯、長QT症候群或 $QTcF > 450ms$ (QTc Fridericia公式計算公式： $QTcF = QT/(RR^{0.33})$)、PR間期 $< 120ms$ 或PR間期 $> 220ms$ 、QRS $> 120ms$ 、左或右束支傳導阻滯、預激症候群或需治療的嚴重的心律失常；

【0067】 7.妊娠或哺乳期女性，具有生育能力的男性或女性不願意在整個研究期間避孕；

【0068】 8.篩選前3個月內捐血量和/或失血量 $\geq 400mL$ 或進行過骨髓捐獻，或存在血紅蛋白病、溶血性貧血、鐮狀細胞性貧血、或血紅蛋白 $< 110g/L$ (男性)或 $< 100g/L$ (女性)；

【0069】 9.研者認為受試者具有任何可能影響本研究的療效或安全性評價的其他因素存在，不適合參加本研究。

【0070】 二、糖尿病受試者若符合以下任一標準，則將從本研究中剔除：

【0071】 1. 1型糖尿病、特殊類型糖尿病或妊娠期糖尿病。

【0072】 2. 篩選前6個月發生過酮症酸中毒或乳酸酸中毒。

【0073】 3. 篩選前6個月內有重度低血糖發作病史，定義為出現神經低血糖症狀且需要他人協助治療才能恢復，或既往完全不知道低血糖或對低血糖症狀認知不足。研究者認為患者無法溝通並理解低血糖症狀及適當治療的也應排除該研究。

【0074】 4. 篩選前6個月內發生過急性心肌梗塞，不穩定性心絞痛，冠狀動脈旁路移植術，經皮冠脈介入術(診斷性血管造影除外)，短暫性腦缺血發作(TIA)，腦血管意外，急慢性心力衰竭。

【0075】 5. 篩選時研究者認為增加受試者風險或可能引起心電圖數據分析混淆(QT)的異常12導聯心電圖(如： $QTcF > 450ms$ ， PR 間期 $< 120ms$ ，或 PR 間期 $> 220ms$ ，II度和III度房室傳導阻滯，心室傳導延遲即 $QRS > 120ms$ ，右束支傳導阻滯，左束支傳導阻滯，預激症候群)；或正在服任何可能影響心臟QT間期的藥物(如抗心律失常藥物IA類及III類，西沙比利，大環內酯類抗生素及精神類藥物(吩噻嗪類(甲巯噻嗪、氯丙噻嗪、米索噻嗪)、丁酰苯類(氟哌利多、氟哌啶醇)及洛哌丁胺)。

【0076】 6. 既往曾診斷為長QT間期症候群。

【0077】 7. 篩選時未穩定控制的血壓，收縮壓 $> 140mmHg$ 或 $< 90mmHg$ ，舒張壓 $> 90mmHg$ 或 $< 50mmHg$ 。

【0078】 8. 篩選時心率 $< 50 bpm$ 或 $> 90 bpm$ 。

【0079】 9. 篩選前5年內存在活動性或未治療的惡性腫瘤，或處於臨床惡性腫瘤緩解期(皮膚基底細胞癌和鱗狀細胞癌、子宮頸原位癌、甲狀腺乳頭狀癌術後無復發的患者除外)。

【0080】 10. 既往有急性或慢性胰腺炎病史，或篩選時血清脂肪酶/澱粉酶高於正常值上限2倍，或空腹三酸甘油酯 $> 5.65\text{mmol/L}(500\text{mg/dl})$ 。若患者在進行脂質調節治療，必須篩選前藥物劑量穩定30天。

【0081】 11. 篩選時存在臨床症狀的肝臟疾病，急慢性肝炎，或篩選時轉氨酶(ALT和AST)和鹼性磷酸酶(ALP) > 2 倍正常值上限，總膽紅素高於正常值上限。

【0082】 12. 篩選時降鈣素 $\geq 15\text{ng/L}$ 。

【0083】 13. 篩選時腎小球濾過率 $\text{eGFR} < 60\text{mL/min/1.73m}^2$ ，應用改良MDRD公式估算： $\text{eGFR} = 175 \times [(\text{血肌酐}(\mu\text{mol/L})/88.4)]^{-1.234} \times [\text{年齡(歲)}]^{-0.179} \times 0.79$ (女)或 $\times 1$ (男)。

【0084】 14. 既往或篩選時存在精神疾病，研究者認為不適合參加本研究。

【0085】 15. 診斷為胃輕癱或任何形式的肥胖外科手術，或研究者認為有臨床意義的胃排空異常。

【0086】 16. 已知的規律性藥物濫用病史。

- 【0087】 17. HIV病毒感染和/或篩選時HIV抗體陽性，梅毒抗體陽性。
- 【0088】 18. 有B肝病史和/或篩選時B肝表面抗原陽性，或C型肝炎(HCV)抗體陽性。
- 【0089】 19. 既往有Gilbert症候群。
- 【0090】 20. 篩選時INR大於正常值上限。
- 【0091】 21. 有甲狀腺髓樣C細胞癌史、MEN(多發性內分泌腫瘤)2A或2B症候群病史，或相關家族史。
- 【0092】 22. 既往明確診斷為自主神經病變，表現為：尿滯留，休息性心搏過速，直立性低血壓，糖尿病性腹瀉。
- 【0093】 23. 篩選前3個月內存在明顯體重變化，變化百分比(>5%)。
- 【0094】 24. 篩選前3個月內捐血量 ≥ 400 mL或失血過多或進行過骨髓移植，或存在血紅蛋白病，溶血性貧血，鎌狀細胞性貧血，或血紅蛋白 < 110 g/L(男性)或 < 100 g/L(女性)。
- 【0095】 25. 研究者認為會增加患者風險的經臨床評估和/或TSH異常證實的甲亢或甲減。
- 【0096】 26. 篩選前2個月內使用過除二甲雙胍以外的降糖藥物。

【0097】 27. 篩選前3個月使用或試驗期間計劃使用降低體重的藥物，如利拉魯肽，奧利司他，鹽酸西布曲明，苯丙醇胺，氯苯咪叻啉，苯丁胺，鹽酸氯卡色林，芬特明，芬特明/托吡酯，安非拉酮，納曲酮/安非他酮。

【0098】 28. 篩選前1年內長期使用糖皮質激素(累計或連續使用>2周)，或篩選前4周內使用過糖皮質激素(外用、眼內、鼻內、關節內、吸入給藥除外)。

【0099】 29. 篩選時正在使用中樞神經興奮劑(例如：鹽酸哌醋甲酯)含咖啡因的飲料除外。

【0100】 30. 已知對試驗藥物或成分過敏。

【0101】 31. 篩選前3個月內參與任何藥物或醫療器械的臨床試驗(定義為進入隨機用藥階段)。

【0102】 32. 除已經絕育或者停經的，具有懷孕潛質的女性受試者，如果不願意告知其性伴侶其參加該項臨床研究，並在研究期間不採取有效避孕措施的。男性受試者，不願意告知其女性性伴侶其參與該項臨床研究，並在研究期間不採取有效避孕措施的。

【0103】 33. 妊娠期或者哺乳期，或者計劃在研究期間懷孕或者哺乳的受試者。

【0104】 34. 研究者認為可能對本研究的療效和安全性數據解釋產生干擾的任何有顯著臨床意義的實驗室異常值。

【0105】 35. 研究者認為受試者具有任何可能影響本研究的受試者配合、療效或安全性評價的其他因素存在，例如：存在精神疾病。

【0106】 36. 平均每週酒精攝入男性超過21個單位，女性超過14個單位，或用藥日前24小時及整個研究期間不願意停止飲酒(1單位=360ml啤酒，或150ml紅酒，或45ml蒸餾酒/白酒)。

實施例2 總體研究設計

一、針對肥胖或超重

【0107】 本研究計劃入組36例經飲食運動控制至少12周體重變化小於5%的超重或肥胖患者。雙盲治療期研究分成三個隊列，分別為隊列1(n=12)、隊列2(n=12)、隊列3(n=12)，每個隊列受試者按2：1比例隨機分成mazdutide治療組(n=8)、安慰劑組(n=4)。隊列1、隊列2和隊列3中mazdutide或安慰劑的皮下注射給藥方案分別描述如下(如圖1所示)：

【0108】 **隊列1**：受試者起始劑量為1.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好*，則上調劑量至2.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如耐受性良好*，則繼續上調劑量至3.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加1mg的調升速度至目標劑量)。

【0109】 隊列2：受試者起始劑量為1.5 mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好*，則上調劑量至3.0 mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如耐受性良好*，則繼續上調劑量至4.5 mg，每週給藥1次，並連續給藥4周(以每4周增加1.5 mg的調升速度至目標劑量)。

【0110】 如果隊列2中受試者在3.0 mg或4.5 mg出現不耐受情況需按表3中標準進行給藥劑量的調整。

表3.調升過程劑量及其調整參照表

周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列1 (N=12)	mazdutide/ Placebo	1.0mgQW				2.0mgQW				3.0mgQW							
周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列2 (N=12)	mazdutide/ Placebo	1.5mgQW				3mgQW				4.5mgQW							
周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列2 (backup1)*	mazdutide/ Placebo	1.5mgQW				3 mg	0 mg	2.25 mg	2.25 mg	3mgQW							
周		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
隊列2 (backup2)#	mazdutide/ Placebo	1.5mgQW				3mgQW				4.5 mg	0 mg	3.75 mg	3.75 mg				
周		-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
隊列3 (N=12) &	mazdutide/ Placebo					2.0mgQW				4.0mgQW				6.0mg			

備註：

- * 如隊列2組受試者在調升過程中無法耐受3 mg，則需按隊列2(backup1)中停藥1周後下調至2.25 mg，後續劑量調升按隊列2(backup1)進行；
- # 如隊列2組受試者在調升過程中無法耐受4.5 mg，則需按隊列2(backup2)中停藥1周後下調至3.75 mg，並維持該劑量直至試驗結束；
- & 隊列3組受試者需在隊列2受試者完成1.5 mg 4周耐受試驗後才開始給藥，如隊列2受試者無法耐受1.5 mg，則隊列3受試者不再探索2.0 mg及更高劑量。

【0111】 隊列3：受試者需在隊列2受試者完成1.5 mg給藥4周且耐受性良好後才能開始給藥，如隊列2受試者無法耐受1.5 mg，則隊列3受試者不再探索2.0 mg及更高劑量。該隊列受試者起始劑量為

2.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好*，則上調劑量至4.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如耐受性良好*，則繼續上調劑量至6.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加2mg的調升速度至目標劑量)。

二、針對糖尿病

【0112】 本研究計劃入組42例2型糖尿病的患者，並經過至少2個月生活方式干預或穩定劑量二甲雙胍(≥ 1000 mg/日或最大耐受劑量)治療後糖化血紅蛋白控制仍不達標者。本研究分成三個隊列，分別為隊列1(n=14)、隊列2(n=14)、隊列3(n=14)，每個隊列按8:4:2比例隨機分成 mazdutide 治療組(n=8)、安慰劑組(n=4)和 Dulaglutide 1.5mg 治療組(n=2)。隊列1、隊列2和隊列3中活性對照藥 Dulaglutide 給藥方法均為 1.5mg QW，持續給藥12周，mazdutide 和安慰劑的給藥方案分別描述如下：

【0113】 *隊列1*：受試者起始劑量為1.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好，則上調至2.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周後，再次觀察受試者耐受情況，如耐受良好，則繼續上調至3.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加1mg的調升速度至目標劑量)。

【0114】 *隊列2*：受試者起始劑量為1.5mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好，則上調至3.0mg，每週給藥1

次，並連續給藥4周，再次觀察受試者耐受情況，如受試者3.0mg耐受性較差，達到耐受標準，則該受試者需按隊列2(backup 1)進行下一劑量探索；如耐受良好，則繼續上調至4.5mg，每週給藥1次，並連續給藥4周，如受試者4.5mg耐受性較差，達到耐受標準，則該受試者需按隊列2(backup 2)進行下一劑量探索。(以每4周增加1.5mg的調升速度至目標劑量)。

【0115】 隊列2(backup 1)：如受試者3.0mg劑量無法耐受，則停藥1周並下調至2.25mg，並連續給藥2周後，再次觀察受試者耐受情況，如耐受良好，則繼續上調至3.0mg，並連續給藥4周。

【0116】 隊列2(backup 2)：如受試者4.5mg劑量無法耐受，則停藥1周並下調至3.75mg，並連續給藥2周直至試驗結束。

【0117】 隊列3：受試者需在隊列2受試者完成1.5mg 4周耐受試驗後才開始，如隊列2受試者無法耐受1.5mg，則隊列3受試者不再探索2.0mg及更高劑量。該隊列受試者起始劑量為2.0mg，每週給藥1次，連續給藥4周後，如受試者耐受性良好，則上調至4.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周後，再次觀察受試者耐受情況，如耐受良好，則繼續上調至6.0mg，每週給藥1次，並連續給藥4周。(以每4周增加2mg的調升速度至目標劑量)。

實施例3 安全性研究評估

【0118】 針對肥胖或超重患者：截止2021年3月15日，共入組36例，納入分析36例。本研究患者整體安全性和耐受性良好，未發生SAE，未發生劑量終止相關AE，無低血糖事件，無重度不良事件，無急性胰腺炎發生，無受試者因不良事件中止給藥或退出研究，無注射部位反應，僅有隊列1組2例受試者出現過輕度蕁麻疹。胃腸道不良反應是最常見的不良反應(15/24例，62.5%)，其中發生率最高的為食欲減退(29.2%)、腹瀉(25%)、噁心(16.7%)。胃腸道反應發生比例高於安慰劑，這與該藥物作用機制相符。此外，mazdutide試驗組較安慰劑組平均心率有所增加，但未發現嚴重心臟疾病相關不良事件。

【0119】 針對糖尿病患者：截止2021年4月26日，共入組42例，納入分析42例。本研究受試者總體安全性和耐受性良好，未出現導致劑量調升終止的不良事件，無急性胰腺炎、重度低血糖、過敏反應或注射部位不良反應。

實施例4 基於臨床安全性研究確定的mazdutide的降低尿酸的作用

【0120】 1. 針對肥胖受試者：截止2021年3月15日，共入組36例，納入分析36例。表4為給藥前各組的尿酸位準，即基線值。

表4

	隊列1 1mg-2mg-3mg (N=8)	隊列2 1.5mg-3mg-4.5mg (N=8)	隊列3 2mg-4mg-6mg (N=7)	安慰劑 (N=12)
基線				
尿酸(μmol/L)	375.4(144.20)	412.4(84.43)	416.5(107.79)	349.4(72.26)

 均值 (標準差)

【0121】 圖 2 為給藥後各組相對於給藥前(基線)的變化值均值，透過圖 2 可以看出，給藥後，隊列 1、2、3 都有明顯的尿酸位準的降低，且顯著優於安慰劑組。

【0122】 2. 針對糖尿病受試者：截止 2021 年 4 月 26 日，共入組 42 例，納入分析 36 例。表 5 為給藥前各組的尿酸位準，即基線值。

表 5

基線	隊列 1 (N=7)	隊列 2 (N=5)	隊列 3 (N=8)	安慰劑 (N=10)	度拉糖肽 (N=6)
尿酸($\mu\text{mol/L}$) 均值 (標準差)	315.57 (77.214)	295.80 (117.393)	281.13 (79.316)	287.40 (53.800)	301.33 (58.909)

【0123】 表 6 為給藥後第 85 天各組相對於給藥前(基線)的變化值均值，由表 6 和圖 3 可以得出，隊列 1、2、3 同樣有明顯尿酸位準低於安慰劑組和度拉糖肽對照組，其中隊列 1 和 3 降低最為顯著。

表 6

基線	隊列 1 (N=7)	隊列 2 (N=5)	隊列 3 (N=8)	安慰劑 (N=10)	度拉糖肽 (N=6)
尿酸($\mu\text{mol/L}$) 變化值均值 (標準差)	-38.14 (36.957)	0.52 (69.226)	-32.50 (40.981)	9.40 (48.021)	16.67 (30.533)