202339758

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202339758 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：112102537 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 19 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/53 (2006.01)* *A61P9/12 (2006.01)*

(30)優先權：2022/01/19 美國 63/300,967

2022/08/23 美國 63/400,301

(71)申請人：美商礦物質醫療股份有限公司 (美國) MINERALYS THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
日商田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)
日本

(72)發明人：羅德曼 大衛 RODMAN, DAVID (US)；斯玲斯比 布萊恩 泰勒 SLINGSBY, BRIAN TAYLOR (US)；康格爾頓 喬恩 CONGLETON, JON (US)；清水秀俊 SHIMIZU, HIDETOSHI (JP)；大田吉安 OTA, YOSHIYASU (JP)；織橋窗里 ORIHASHI, MADORI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：81 項 圖式數：31 共 131 頁

(54)名稱

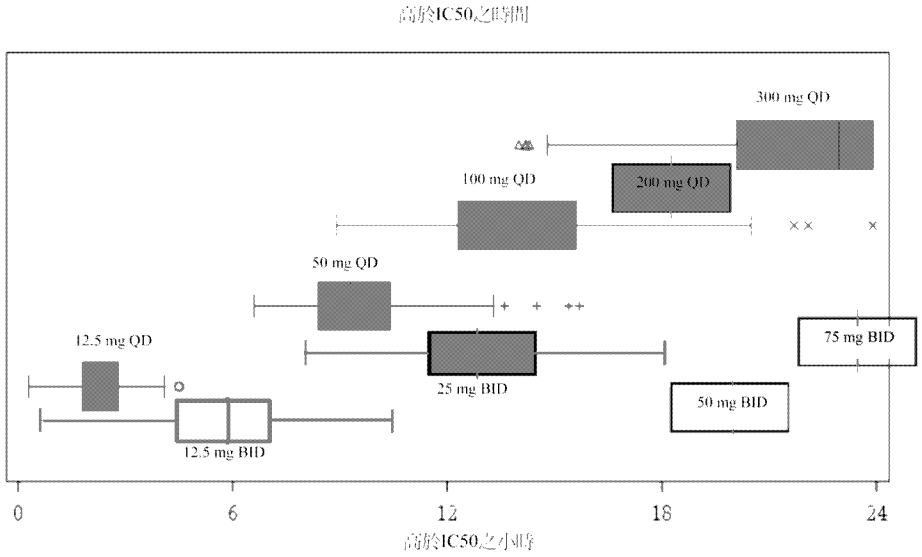
藉由週期性遏制醛固酮合酶治療高血壓之方法

(57)摘要

本發明提供治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續 24 小時時段之 40-60% 抑制 CYP 11β2 β 羥化酶活性 50%或更多之量向該個體投與 CYP 11β2 β 羥化酶抑制劑一次或兩次，藉此治療該高血壓個體之高血壓。

This invention provides method of treating hypertension in a hypertensive subject, the method comprising administering to the subject a CYP 11β2 beta hydroxylase inhibitor once or twice per day in an amount sufficient to inhibit 50% or more of CYP 11β2 beta hydroxylase's activity for 40-60% of a 24-hour period to thereby treat hypertension in the hypertensive subject.

指定代表圖：


高於IC50之時間
300 mg QD
100 mg QD
200 mg QD
50 mg QD
12.5 mg QD
75 mg BID
25 mg BID
50 mg BID
12.5 mg BID
0
6
12
18
24
高於IC50之小時

【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

藉由週期性遏制醛固酮合酶治療高血壓之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING HYPERTENSION BY PERIODIC SUPPRESSION OF ALDOSTERONE SYNTHASE

【中文】

本發明提供治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次，藉此治療該高血壓個體之高血壓。

【英文】

This invention provides method of treating hypertension in a hypertensive subject, the method comprising administering to the subject a CYP 11β2 beta hydroxylase inhibitor once or twice per day in an amount sufficient to inhibit 50% or more of CYP 11β2 beta hydroxylase's activity for 40-60% of a 24-hour period to thereby treat hypertension in the hypertensive subject.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

藉由週期性遏制醛固酮合酶治療高血壓之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING HYPERTENSION BY PERIODIC SUPPRESSION OF ALDOSTERONE SYNTHASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藉由抑制醛固酮合酶（CYP 11β2 β羥化酶）治療高血壓之方法。

【先前技術】

【0002】 醛固酮為人類中藉由醛固酮合酶(CYP 11β2 β羥化酶)在腎上腺皮質之球狀區中產生的主要礦物性皮質激素。醛固酮為腎素-血管收縮素-醛固酮系統（RAAS）之關鍵組分，主要充當電解質及流體恆定之調控因子。

【0003】 諸如螺內酯及依普利酮（eplerenone）之礦物性皮質激素受體阻斷劑（礦物性皮質激素受體拮抗劑，MRA）阻止醛固酮與礦物性皮質激素受體結合。若干臨床研究已證明其在治療高血壓方面之益處。鑒於醛固酮在RAAS中之作用，醛固酮合酶之抑制代表礦物性皮質激素受體阻斷劑治療高血壓之可能替代方案。然而，先前研究表明，醛固酮之一些作用可獨立於礦物性皮質激素受體/經典類固醇受體複合物調節之刺激而出現（Grossmann, C.及Gekle, M., 2009；Good, D. W., 2007；Mihailidou, A. S.及Funder, J. W., 2005）。此外，礦物性皮質激素受體對醛固酮無選擇性，而對糖皮質激素皮質醇及皮質酮具有類似親和力。

【0004】 再者，血漿醛固酮（PA）含量遵循晝夜節律，其中PA通常在上午站立時達到峰值，且隨後在整個白天逐漸下降（Williams, G. H. 1972）。整個白天不同PA含量在何種程度上影響高血壓個體中之血壓係未知的，且一天中之部分時間醛固酮合成之抑制是否可有效降低高血壓個體中之血壓係未知的。為有效治療高血壓，需要以適當量及在適當時間抑制醛固酮合酶之方法。

【發明內容】

【0005】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次，藉此治療該高血壓個體之高血壓。

【0006】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低50-90%之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【0007】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續1小時至16小時、較佳持續3小時至8小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。

【0008】 本發明亦提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續至少八週之時段使該高血壓個體之動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態收縮血壓降低至少10 mmHg之量向該高血壓個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一

次或兩次。

【0009】 本發明亦提供一種降低高血壓個體在睡眠期間之收縮血壓的方法，該方法包含每天以足以降低高血壓個體在睡眠期間之收縮血壓的量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【圖式簡單說明】

【0010】 **圖1**：基於來自SAD研究之PKPD模型化估算化合物A HBr之各種劑量高於IC50之時間。

【0011】 **圖2**：第4週收縮血壓相對於基線之平均變化。

【0012】 **圖3**：100 mg QD及25 mg BID隊列中相對於基線之個別收縮血壓變化。中間值由各圖左側及右側之黑色水平條指示。

【0013】 **圖4**：第4週收縮血壓相對於基線之變化的盒圖。

【0014】 **圖5**：安慰劑、25 mg BID及100 mg QD隊列中隨時間推移中值血清鉀之比較。

【0015】 **圖6**：安慰劑及100 mg QD隊列中血清K^+值之所有可利用資料的圖。

【0016】 **圖7**：100 mg隊列中自動化診室量測之血壓（AOBP）、血清K+及估算腎小球濾過率（eGFR）方面的個別反應。中間值由各圖左側及右側之黑色水平條指示。

【0017】 **圖8**：按劑量組之單次遞增劑量投與之藥物動力學概況（平均值±SE）。SE=標準誤差。

【0018】 **圖9**：按劑量組及天數之多次遞增劑量投與之藥物動力學概況（平均值±SE，時間係相對於最後一次劑量）。SE=標準誤差。

【0019】 **圖10**：按劑量組之單次遞增劑量投與之醛固酮時間概況。

第-1天為給藥之前的一天，反映正常晝夜節律。第1天為給藥日，展示血漿醛固酮之遏制（平均值±SE）。SE=標準誤差。

【0020】 **圖11**：按劑量組之多次遞增劑量投與之醛固酮時間概況。第-1天為開始給藥之前的一天，反映正常晝夜節律。第7天為給藥最後一天，展示血漿醛固酮之遏制（平均值±SE）。SE=標準誤差。

【0021】 **圖12**：第7天按劑量組多次遞增劑量投與之醛固酮相對於基線之變化百分比的時間概況。（平均值±SE）。SE=標準誤差。

【0022】 **圖13**：按劑量組單次遞增劑量投與之醛固酮相對於基線之變化百分比的時間概況。

【0023】 **圖14**：在第1部分單次遞增劑量中醛固酮遏制及恢復之個別藥物動力學及時程。

【0024】 **圖15**：第1部分單次遞增劑量中化合物A對醛固酮及皮質醇之作用。第1部分單次遞增劑量中醛固酮AUC_{0-24}。AUC_{0-24}，0至24小時之曲線下面積；AUC_{0-72}，0至72小時之曲線下面積。

【0025】 **圖16**：第1部分單次遞增劑量中化合物A對醛固酮及皮質醇之作用。第1部分單次遞增劑量中皮質醇AUC_{0-72}。AUC_{0-24}，0至24小時之曲線下面積；AUC_{0-72}，0至72小時之曲線下面積。

【0026】 **圖17**：第2部分多次遞增劑量中化合物A對血漿腎素活性之作用。

【0027】 **圖18**：第2部分多次遞增劑量中化合物A對11-DOC之作用。

【0028】 **圖19**：化合物A對腎鈉及鉀處理之作用。尿液Na^+及$log10(Na^+/K^+)$比率。

【0029】 **圖20**：化合物A對腎鈉及鉀處理之作用。血清K^+。

【0030】 **圖21**：化合物A HBr研究方案。ABPM=動態血壓監測；BP=血壓；BID=每天兩次；EOT=治療結束；FU=隨訪；PRA=血漿腎素活性；QD=每天一次。[a] = 若篩選結果可用，則進行納入/排除評估。若基於篩選結果個體不符合條件，則其不繼續第4次問診。若篩選結果不可用，則個體進行第4次問診。若篩選結果在第4次問診時不可用，則個體應參加第5次問診以確定最終合格性。若基於篩選結果符合條件，則ABPM評定在第5次問診時開始。[b] = ABPM程序在隨機化之前約24小時在家中開始（研究第1天）。或者，允許挑選地點以在研究第0天（第5次問診）時安排診室問診以開始ABPM程序。ABPM程序之訓練在診室問診時或經由電話進行。

【0031】 **圖22**：展示第8週收縮血壓之AOBP變化的瀑布圖。該圖展示安慰劑、50 mg QD及100 mg QD組之全分析及安全集（FAS）分析及100 mg組之符合方案（PP）分析的瀑布圖。亦展示各組的模型化平均值及符合方案之觀測平均值。

【0032】 **圖23**：展示第8週收縮血壓之AOBP變化的瀑布圖。該圖展示使用所有進行第8週量測之個體的12.5 mg QD、12.5 mg BID及25 mg BID之FAS分析的瀑布圖。亦展示各組的模型化平均值及符合方案之觀測平均值。

【0033】 **圖24**：展示收縮血壓相對於基線之平均變化的條形圖。該圖提供最終分析，包括全分析集（FAS，接受至少一次劑量之化合物A HBr之所有可評估個體）及符合方案（PP，僅第8週問診時接受≥75%研究藥物者）。第2部分資料展示最後一次問診第5週-第6週之中期平均值。

【0034】 **圖25**：QD給藥方案之第8週平均觀測自動化診室血壓相對於基線之變化的圖，展示對化合物A HBr之劑量反應。BID符合方案隊列展示在圖最右側。

【0035】 **圖26**：展示50 mg QD、100 mg QD、12.5 mg BID及25 mg BID彙集隊列、彙集隊列之最低反應四分位數、彙集隊列之最高反應四分位數及安慰劑的第8週收縮血壓相對於基線之變化的圖。

【0036】 **圖27**：展示安慰劑及自第1部分及第2部分彙集之100 mg QD組之收縮血壓變化的瀑布圖。第2部分資料來自中期快照，所有個體隨機分組且最後一次問診第5週-第6週求平均值，第2週最少。

【0037】 **圖28**：展示不同給藥隊列中估算腎小球濾過率（eGFR）之變化的圖。

【0038】 **圖29**：展示動態24小時血壓監測之一實例的圖。該圖展示相對於基線的接受化合物A HBr 100 mg QD之個體的24小時動態血壓（收縮），展示平均24小時血壓降低及正常夜間降低（nocturnal dipping）模式之恢復。

【0039】 **圖30**：展示使用ABPM全分析集量測的第8週收縮血壓相對於基線之變化的圖。

【0040】 **圖31**：展示第8週相對於基線之24小時平均及整夜平均ABPM變化的瀑布圖。100 mg QD劑量水平提供優良24小時血壓降低。100 mg QD劑量水平之整夜血壓降低似乎優於25 mg BID。

【實施方式】

【0041】 貫穿本申請案參考各種公開案，包括圓括號中所參考的公開案。本申請案中所提及之所有公開案之揭示內容在此以全文引用之方式

併入本申請案中，以便提供本發明所關於之技術及可與本發明一起使用之此項技術中之特徵的額外描述。

治療高血壓之方法

【0042】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次，藉此治療該高血壓個體之高血壓。

【0043】 在本發明之實施例中，持續24小時時段之10小時至14小時之間抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【0044】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低50-90%之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【0045】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低60-80%。

【0046】 在本發明之實施例中，在劑量投與之後16小時與24小時之間的時段期間該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮恢復至該個體之用藥前血清醛固酮含量或更大。

【0047】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續1小時至16小時、較佳持續3小時至8小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。

【0048】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含以足以達成以下之量每天向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次：

（a） 持續1小時至16小時、較佳持續3小時至8小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多；

（b） 持續1小時至13小時、較佳持續2小時至6小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性60%或更多；

（c） 持續1小時至9小時、較佳持續2小時至5小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性70%或更多；

（d） 持續1小時至6小時、較佳持續1小時至3小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性80%或更多；及/或

（e） 持續0小時至3小時、較佳持續0小時至1小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性90%或更多；

藉此治療該高血壓個體之高血壓。

【0049】 本發明提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含以足以達成以下之量每天向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次：

（a） 持續1小時至20小時、較佳持續4小時至11小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多；

（b） 持續1小時至17小時、較佳持續3小時至9小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性60%或更多；

（c） 持續1小時至15小時、較佳持續2.5小時至7小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性70%或更多；

（d） 持續1小時至10小時、較佳持續2小時至5小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性80%或更多；及/或

（e） 持續1小時至5小時、較佳持續0.5小時至2.5小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性90%或更多；

藉此治療該高血壓個體之高血壓。

【0050】 在本發明之實施例中，該高血壓個體正服用或已服用選自以下之高血壓藥物：利尿劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑或其兩者或多於兩者之組合。

【0051】 在本發明之實施例中，該高血壓個體正服用或已服用該等高血壓藥物中之至少兩者。

【0052】 在本發明之實施例中，每天向個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。

【0053】 在本發明之實施例中，在上午投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之量。

【0054】 在本發明之實施例中，每天在上午投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之量一次。

【0055】 在本發明之實施例中，每天向個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑兩次。

【0056】 在本發明之實施例中，CYP 11β2 β羥化酶抑制劑：

（a） 每天投與一次持續至少一週；

（b） 每天投與一次持續至少兩週；

（c） 每天投與一次持續至少四週；或

（d） 每天投與一次持續至少八週。

【0057】 在本發明之實施例中，相對於CYP 11 β1 β羥化酶活性之抑制，CYP 11β2 β羥化酶抑制劑選擇性抑制CYP 11β2 β羥化酶活性，較佳地其中CYP 11 β1 β羥化酶之抑制常數（Ki）除以CYP 11 β2 β羥化酶之Ki大於100。

【0058】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質酮（11-DOC）含量超過600 pmol/L之量，較佳地低於引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量超過400 pmol/L之量。

【0059】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起11-DOC在該個體中積聚超過0.1 ng/ml之量。

【0060】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以不引起該個體之腎上腺皮質激素合成臨床上有意義之上調的量投與該高血壓個體。

【0061】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之投與係以達成以下之量向該高血壓受試者投與：

（a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量臨床上有意義之降低；

（b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量臨床上有意義之增加；及/或

【0062】 在本發明之實施例中，不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血

清及/或血漿11-去氧皮質醇含量臨床上有意義之增加。

【0063】 在實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

（a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過10%；

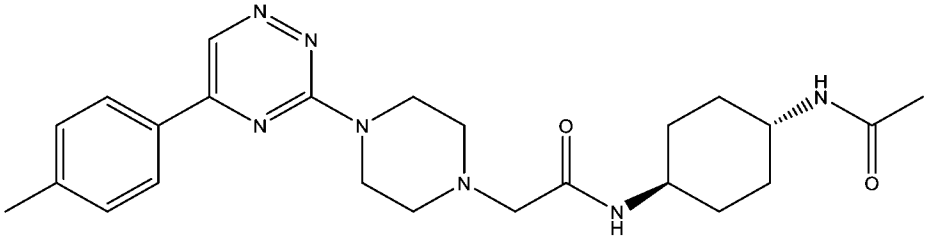
（b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過10%；及/或

（c） 不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量增加超過10%。

【0064】 在本發明之實施例中，CYP 11β2 β羥化酶抑制劑為美國專利第10,029,993號中所述之化合物，該專利之揭示內容以引用的方式併入本文中。在實施例中，CYP11β2 β羥化酶抑制劑為美國專利第10,329,263號中所述之化合物，該專利之揭示內容以引用的方式併入本文中。在實施例中，CYP11β2 β羥化酶抑制劑為1,2,4-三咔化合物或其醫藥學上可接受

之鹽。

【0065】 在實施例中，CYP11β2 β羥化酶抑制劑為式（A）化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



（A）。

【0066】 在實施例中，CYP11β2 β羥化酶抑制劑為式（A）化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0067】 在實施例中，CYP11β2 β羥化酶抑制劑為式(A)化合物之單氫溴酸鹽，亦即化合物A HBr。

【0068】 在實施例中，CYP11β2 β羥化酶抑制劑為式（A）化合物之游離鹼形式。

【0069】 在實施例中：

（a） 5 mg與100 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

（b） 10 mg與50 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

（c） 5 mg與100 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

（d） 10 mg與50 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次。

【0070】 在實施例中：

（a） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相

隔12小時；

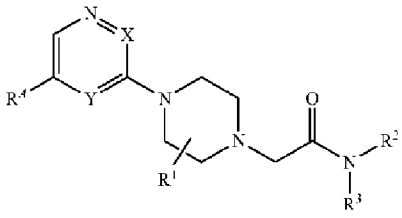
（b） 25 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

（c） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；

（d） 50 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

（e） 100 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次。

【0071】 在實施例中，CYP11β2 β羥化酶抑制劑為式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)。

1） 其中X及Y表示以下（i）至（iii）中之任一者：

（i）X為N，且Y為CH或C-RY，

（ii）X為CH，且Y為N，或

（iii）X為CH，且Y為CH；

2） R^Y表示烷基；

3） R^A表示可取代之環烷基、可取代之環烯基、可取代之芳基或可部分氫化且可取代之6員至10員單環或雙環雜芳基；

4） R^1表示氫原子或烷基；

5） R^2表示可取代之烷基、可取代之環烷基、可取代之脂族雜環基或可部分氫化且可取代之雜芳基；且

6） R^3表示氫原子或烷基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0072】 在本發明之實施例中：

（a） 該個體之診室量測之收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化

酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮血壓降低；及/或

（b） 該個體之24小時動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮血壓降低。

【0073】 在本發明之實施例中：

（a） 該個體之診室量測之收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮血壓降低至少10 mmHg；及/或

（b） 該個體之動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮血壓降低至少10 mmHg。

【0074】 在本發明之實施例中：

（a） 該個體之診室量測之舒張血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之舒張血壓降低；

（b） 該個體之診室量測之收縮及舒張血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮及舒張血壓降低；

（c） 該個體之動態收縮及舒張血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮及舒張血壓降低；及/或

（d） 該個體之收縮血壓降至小於130 mmHg及/或該個體之舒張血壓降至小於80 mmHg。

【0075】 在本發明之實施例中：

（a） 各自分別相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮及舒張血壓，該個體之動態收縮血壓降低至少10 mmHg，且該個體之動態舒張血壓降低至少5 mmHg；

（b） 各自分別相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮及舒張血壓，該個體之診室量測之收縮血壓降低至少10

mmHg，且該個體之診室量測之舒張血壓降低至少5 mmHg；及/或

（c） 該個體之收縮血壓降至小於130 mmHg及/或該個體之舒張血壓降至小於80 mmHg。

【0076】 在本發明之實施例中，高血壓個體在睡眠期間之收縮血壓降低。

【0077】 在本發明之實施例中，該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓：

（a） 相對於該高血壓個體之平均日間收縮血壓降低至少10%、10%與40%之間、10%與30%之間或10%與20%之間；

（b） 相對於接受該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前其在睡眠期間之平均收縮血壓降低至少8 mmHg、至少10 mmHg、8 mmHg與55 mmHg之間、10 mmHg與45 mmHg之間或10 mmHg與25 mmHg之間。

【0078】

【0079】 在本發明之實施例中，CYP 11β2 β羥化酶活性抑制之持續時間足以維持該高血壓個體中鈉及容量不足之狀態；

【0080】 在本發明之實施例中，該方法在該高血壓個體中不產生持續狀態之高鉀血症或輕度非陰離子間隙代謝性酸中毒；及/或

【0081】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑實質上不在該高血壓個體中積聚，較佳地其中該高血壓個體中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之實質積聚的缺乏允許該高血壓個體之醛固酮含量在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之24-48小時內，更佳地在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之16-24小時內恢復至用藥前基線。

【0082】 在本發明之實施例中，該高血壓個體之鉀含量一般維持在

臨床上正常之範圍內，較佳地其中該高血壓個體之鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之鉀含量略微升高，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量升高0.35 mmol/L或更少，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持低於5.5 mmol/L之含量，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持在3.5 mEq/l至5.1 mEq/l之間。

【0083】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

（a） 遏制該個體中之醛固酮產生；

（b） 增加該個體中之血清及/或血漿鉀含量；及/或

（c） 增加該個體中之血漿腎素活性（PRA）。

【0084】 在本發明之實施例中，

（a） 該個體中之血清及/或血漿醛固酮AUC-24相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之醛固酮含量降低至少25%；

（b） 該個體中之血清及/或血漿鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之血清及/或血漿鉀含量降低增加至少0.2 mMol/L；及/或

（c） 該個體中之PRA相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之PRA增加至少5 ng/ml。

【0085】 在本發明之實施例中，該高血壓個體之醛固酮含量遵循實質上正常之晝夜節律。

【0086】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0087】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於0.6

ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0088】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於4 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0089】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於3 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0090】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於2 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0091】 在本發明之實施例中，藉由免疫分析量測，該高血壓個體具有大於或等於6 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

【0092】 在本發明之實施例中，藉由LC-MS量測，該高血壓個體具有大於或等於1 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

【0093】 在本發明之一較佳實施例中，藉由免疫分析量測，該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性及大於或等於6 ng/dL之血漿醛固酮濃度。在本發明之一較佳實施例中，藉由LC-MS量測，該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性及大於或等於1 ng/dL之血漿醛固酮濃度。在另一較佳實施例中，此高血壓個體正服用或已服用選自以下之高血壓藥物：利尿劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑或其兩者或多於兩者之組合。

【0094】 本發明亦提供一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以使該高血壓個體之動態收縮血壓相對於投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態收縮血壓降低至少10 mmHg之量向該高血壓個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【0095】 在實施例中，該方法使該高血壓個體之動態收縮血壓相對

於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態收縮血壓持續至少八週之時段降低至少10 mmHg。

【0096】 本發明亦提供一種降低高血壓個體在睡眠期間之收縮血壓的方法，該方法包含每天以足以降低高血壓個體在睡眠期間之收縮血壓的量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【0097】 在本發明之實施例中，該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓：

（a） 相對於該高血壓個體之平均日間收縮血壓降低至少10%、10%與40%之間、10%與30%之間或10%與20%之間；

（b） 相對於接受該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前其在睡眠期間之平均收縮血壓降低至少8 mmHg、至少10 mmHg、8 mmHg與55 mmHg之間、10 mmHg與45 mmHg之間或10 mmHg與25 mmHg之間。

【0098】 在本發明之實施例中，該高血壓個體正服用或已服用選自以下之高血壓藥物：利尿劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑或其兩者或多於兩者之組合。在本發明之實施例中，該高血壓個體正服用或已服用該等高血壓藥物中之至少兩者。

【0099】 在本發明之實施例中，持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【0100】 在本發明之實施例中，持續24小時時段之10小時至14小時之間抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【0101】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低50-90%。

【0102】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低60-80%。

【0103】 在本發明之實施例中，在劑量投與之後16小時與24小時之間的時段期間該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮恢復至該個體之用藥前血清醛固酮含量或更大。

【0104】 在本發明之實施例中，持續24小時時段之1小時至16小時或較佳地3小時至8小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【0105】 在本發明之實施例中，每天向個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。在本發明之實施例中，在上午投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑。在本發明之實施例中，每天向個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑兩次。

【0106】 在本發明之實施例中，CYP 11β2 β羥化酶抑制劑：

（a） 每天投與一次持續至少一週；

（b） 每天投與一次持續至少兩週；

（c） 每天投與一次持續至少四週；或

（d） 每天投與一次持續至少八週。

【0107】 在本發明之實施例中，該高血壓個體之動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態收縮血壓持續至少八週之時段降低10-55 mmHg、10-50 mmHg、10-45 mmHg、10-40 mmHg、10-35 mmHg、10-30 mmHg、10-25 mmHg、10-20 mmHg或10-15 mmHg。在本發明之實施例中，該高血壓個體之動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態舒張血壓持

續至少八週之時段降低5-25 mmHg、5-20 mmHg或5-15 mmHg。

【0108】 在本發明之實施例中，CYP 11β2 β羥化酶活性抑制之持續時間足以維持該高血壓個體中鈉及容量不足之狀態。

【0109】 在本發明之實施例中，該方法在該高血壓個體中不產生持續狀態之高鉀血症或輕度非陰離子間隙代謝性酸中毒。

【0110】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑實質上不在該高血壓個體中積聚，較佳地其中該高血壓個體中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之實質積聚的缺乏允許該高血壓個體之醛固酮含量在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之24-48小時內，更佳地在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之16-24小時內恢復至用藥前基線。

【0111】 在本發明之實施例中，該高血壓個體之鉀含量一般維持在臨床上正常之範圍內，較佳地其中該高血壓個體之鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之鉀含量略微升高，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量升高0.35 mmol/L或更少，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持低於5.5 mmol/L之含量，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持在3.5 mEq/l至5.1 mEq/l之間。

【0112】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

（a） 該個體中之醛固酮產生；

（b） 增加該個體中之血清及/或血漿鉀含量；及/或

（c） 增加該個體中之血漿腎素活性（PRA）。

【0113】 在本發明之實施例中：

（a） 該個體中之血清及/或血漿醛固酮AUC-24相對於投與該CYP

11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之醛固酮含量降低至少25%；

（b） 該個體中之血清及/或血漿鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之血清及/或血漿鉀含量降低增加至少0.2 mMol/L；及/或

（c） 該個體中之PRA相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之PRA增加至少5 ng/ml。

【0114】 在本發明之實施例中，該高血壓個體之醛固酮含量遵循實質上正常之晝夜節律。

【0115】 在本發明之實施例中，相對於CYP 11 β1 β羥化酶活性之抑制，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑選擇性抑制CYP 11β2 β羥化酶活性，較佳地其中CYP 11 β1 β羥化酶之抑制常數(Ki)除以CYP 11 β2 β羥化酶之Ki大於100。

【0116】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質酮（11-DOC）含量超過600 pmol/L之量，較佳地低於引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量超過400 pmol/L之量。

【0117】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起11-DOC在該個體中積聚超過0.1 ng/ml之量。

【0118】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以不引起該個體之腎上腺皮質激素合成臨床上有意義之上調的量投與該高血壓個體。

【0119】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

（a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量臨床上有意義之降低；

（b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量臨床上有意義之增加；及/或

（c） 不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量臨床上有意義之增加。

【0120】 在本發明之實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

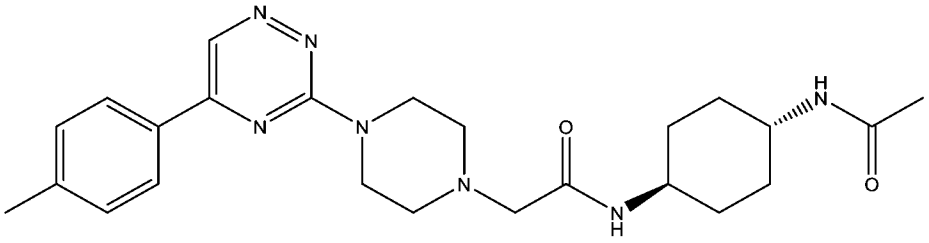
（a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過10%；

（b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過10%；及/或

（c） 不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇

含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量增加超過10%。

【0121】 在實施例中，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑為式（A）化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



（A）。

【0122】 在實施例中，該化合物呈該式（A）化合物之HBr鹽的形式。

【0123】 在實施例中：

（a） 5 mg與100 mg之間的CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

（b） 10 mg與50 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

（c） 5 mg與100 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

（d） 10 mg與50 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次。

【0124】 在實施例中：

（a） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

（b） 25 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔

12小時；

（c） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；

（d） 50 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

（e） 100 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次。

【0125】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0126】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於0.6 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0127】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於4 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0128】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於3 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0129】 在本發明之實施例中，該高血壓個體具有小於或等於2 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【0130】 在本發明之實施例中，藉由免疫分析量測，該高血壓個體具有大於或等於6 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

【0131】 在本發明之實施例中，藉由LC-MS量測，該高血壓個體具有大於或等於1 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

【0132】 在本發明之實施例中，該高血壓個體患有繼發性高血壓，較佳為原發性醛固酮症。在本發明之其他實施例中，該高血壓個體不患有原發性醛固酮症，較佳地其中該高血壓個體患有原發性高血壓。

【0133】 在本發明之一較佳實施例中，藉由免疫分析量測，該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性及大於或等於6 ng/dL之

血漿醛固酮濃度。在本發明之一較佳實施例中，藉由LC-MS量測，該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性及大於或等於1 ng/dL之血漿醛固酮濃度。在另一較佳實施例中，此高血壓個體正服用或已服用選自以下之高血壓藥物：利尿劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑或其兩者或多於兩者之組合。

【0134】 或者，在實施例中，其中該高血壓個體未正在服用選自以下之高血壓藥物：利尿劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑，在一個實施例中，該高血壓個體具有小於或等於0.6 ng/mL/h之血漿腎素活性且藉由免疫分析量測，具有大於或等於6 ng/dL之血漿醛固酮濃度，或藉由LC-MS量測，大於或等於1 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

組合物

【0135】 本發明亦提供用於本文所述之任一方法中之醫藥組合物。

定義

【0136】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及/或科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。儘管與本文中所描述之方法及材料類似或等效的方法及材料可用於本發明之實施例的實踐或測試中，但下文描述例示性方法及/或材料。在有衝突之情況下，將以專利說明書（包括定義）為準。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為必定限制性的。

【0137】 在論述中，除非另外說明，否則修飾本發明之實施例的一或多個特徵之條件或關係特性的形容詞（諸如「實質上」及「約」）應理解為意謂條件或特性限定在其意欲之應用的實施例之操作可接受之公差內。在實施例中，約意謂在使用此項技術中一般可接受之量測之標準差

內。在實施例中，約意謂延伸至規定值之+/- 10%之範圍。在實施例中，約包括規定值。除非另外指示，否則說明書及申請專利範圍中之詞語「或」被認為是包括性的「或」而不是排他性的或，並且指示其所結合之項中之至少一者。

【0138】應理解，如上文及本文其他地方所使用的術語「一（a/an）」係指所列舉組分中之「一或多個」。一般熟習此項技術者將清楚，除非另外具體說明，否則單數之使用包括複數。因此，術語「一（a/an）」及「至少一個（種）」在本申請案中可互換使用。

【0139】除非另外指示，否則出於更好地理解本發明教示內容之目的且不以任何方式限制教示內容之範疇，說明書及申請專利範圍中所使用之表示數量、百分比或比例的所有數字及其他數值應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所闡述之數值參數為近似值，可視設法獲得之所需特性而變化。至少，應根據所報告之有效數位之數字且藉由應用一般捨入技術理解各數值參數。

【0140】在本申請之說明書及申請專利範圍中，動詞「包含」、「包括」及「具有」中之各者及其同源詞均用於表示動詞之一或多個賓語不一定為動詞之一或多個主語之組分、要素或部分的完整清單。如本文所用之其他術語旨在由其在此項技術中熟知之含義來定義。

【0141】「高血壓（Hypertension）」亦稱為高血壓（high blood pressure），係指血壓高於正常血壓。2017年，美國心臟病學會（American College of Cardiology）及美國心臟協會（American Heart Association）公開高血壓管理指南且定義高血壓為等於或高於130 mmHg

收縮血壓、80 mmHg舒張血壓之血壓。第1階段高血壓定義為130-139 mmHg收縮血壓、80-89 mmHg舒張血壓之血壓，而第2階段高血壓定義為大於140 mmHg收縮血壓、90 mmHg舒張血壓之血壓。如本文所用，除非相反指示，否則「高血壓」包括高血壓之第1階段及第2階段。在一實施例中，高血壓個體患有1期高血壓。在另一實施例中，高血壓個體患有2期高血壓。高血壓包括多因素且不具有一種獨特病因之高血壓（原發性高血壓）及具有直接病因之高血壓（繼發性高血壓）。如本文所用，除非相反指示，否則「高血壓」包括原發性及繼發性高血壓。在實施例中，高血壓個體患有原發性高血壓。在其他實施例中，高血壓個體患有繼發性高血壓。原發性醛固酮症（高醛固酮症）（繼發性高血壓之最常見形式）為腎上腺產生過多醛固酮時發生之病狀。在高血壓個體患有繼發性高血壓之實施例中，個體患有原發性醛固酮症。

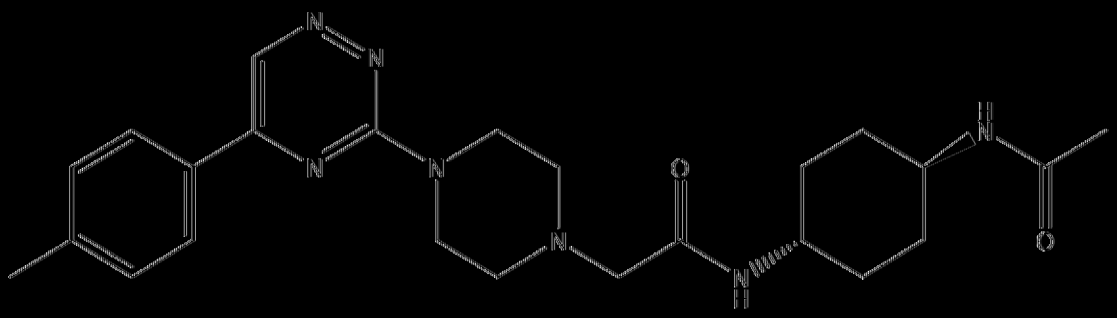
【0142】「CYP11β2」、「Cyp11B2」或「CYP11β2 β羥化酶」為人類中由CYP11B2基因編碼之細胞色素P450酶，其催化一系列反應，使11-去氧皮質固酮（亦即，醛固酮前驅物）形成醛固酮。因此，其在此項技術中稱作「醛固酮合酶」。Cyp11B2主要在腎上腺皮質球層中表現且血漿醛固酮之含量由腎上腺中存在之Cyp11B2之酶活性調控。醛固酮在諸如心血管、腎臟、脂肪及腦之其他組織中表現。

【0143】「CYP11β1」、「Cyp11B1」或「CYP11β1 β羥化酶」為人類中由CYP11B1基因編碼之細胞色素P450酶，其參與腎上腺皮質類固醇之生物合成。其在此項技術中稱作「類固醇11β-羥化酶」。

【0144】「抑制劑」係指當與對照，諸如不存在化合物或已知無活性之化合物相比時降低活性的化合物（例如本文所述之化合物）。抑制劑

可為小分子抑制劑、抗體抑制劑、蛋白質抑制劑、生物分子抑制劑、天然配位體及其類似物。「抑制劑」可呈例如本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽形式。

[0145] 如本文所用，「化合物A」係指由式（A）表示之經二取代之1,2,4-三唑化合物：



3-[4-[[反式-4-(乙醯胺基)環己基]胺基]哌啶-1-基]-5-(對甲苯基)-1,2,4-三唑

（A）。

[0146] 「化合物A HBr」係指化合物A之氫溴酸鹽（HBr）。本發明之「化合物A HBr」及「化合物」的重量及/或濃度係指呈HBr鹽之游離鹼（亦即，化合物A）的重量且並非HBr鹽之重量。

[0147] 化合物A及其醫藥學上可接受之鹽可藉由例如美國專利第10,029,993號及歐洲公開案第3549935號中（其揭示內容以全文引用的方式併入本文中）描述之方法製得。

[0148] 如本文所用（及此項技術中充分理解）之「治療（Treating）」或「治療（treatment）」亦廣泛地包括用於獲得個體病狀之有益或所需結果（包括臨床結果）的任何方法。有益或所需臨床結果可包括（但不限於）一或多個症狀或病狀之緩解或改善、疾病之程度減弱、疾病之狀態穩定（亦即，不惡化）、疾病傳播或擴散之預防、疾病進度之延遲或減緩、疾病病況之改善或緩和、疾病復發之減輕以及緩解（無論局部或整體且無論可偵測或不可偵測）。換言之，如本文所用之「治療」包

括疾病之任何治癒、改善或預防。治療可預防疾病發生；抑制疾病擴散；緩解疾病之症狀，完全或部分移除疾病之潛在病因，縮短疾病之持續時間或進行此等事物之組合。

【0149】如本文所用，「治療（Treating）」及「處理（treatment）」包括預防性治療。治療方法包括向個體投與治療有效量之活性劑。投與步驟可為單次投與或可包括一系列投與。治療期之長度視多種因素而定，諸如病狀之嚴重程度、患者年齡、活性劑濃度、用於治療之組合物之活性或其組合。亦應瞭解，用於治療或預防之藥劑的有效劑量可隨著特定治療或預防方案之時程而增加或減少。可使劑量發生改變，且該改變藉由此項技術中已知之標準診斷分析而變得顯而易見。在實施例中，可能需要長期投與。舉例而言，以足以治療患者之量及持續時間向個體投與組合物。在實施例中，治療並非預防性治療。

【0150】「利尿劑」係指增加尿液產生，從而增加自身體消除之水及鹽之量的高血壓藥物。利尿劑可為碳酸酐酶抑制劑、環利尿劑、保鉀利尿劑、噻哄（thiazide）利尿劑或此項技術中已知之任何其他利尿劑。示例性碳酸酐酶抑制劑包括乙醯偶氮胺、布林佐胺（brinzolamide）、多佐胺（dorzolamide）、二氯苯磺胺（dichlorphenamide）、依索唑胺（ethoxaolamide）、唑尼胺（zoniamide）、依地蘇蘭（indisulam）及醋甲唑胺（methazolamide）。示例性環利尿劑包括布瑪特尼（bumatenide）、依他尼酸（ethacrynic acid）、托拉塞米（torsemide）及呋喃苯胺酸。示例性保鉀利尿劑包括依普利酮（epelerenone）、胺苯喋啶（triamterene）、螺內酯及胺氯吡脒（amiloride）。示例性噻哄利尿劑包括吲達帕胺（indapamide）、氫氯噻哄（hydrochlorothiazide）、

氯噻酮（chlorthalidone）、美托拉宗（metolazone）、甲氯噻哄（methyclothiazide）、氯噻哄（chlorothiazide）、甲氯噻哄（methylclothiazide）、美托拉宗、苄氟甲噻哄（bendroflumethiazide）、多噻哄（polythiazide）及氫氟噻哄（hydroflumethiazide）。其他利尿劑包括帕馬溴（pamabrom）及甘露糖醇。

【0151】「血管收縮素轉化酶抑制劑」「ACE抑制劑」係指阻斷血管收縮素I轉化成血管收縮素II，藉此擴張血管及降低血壓之高血壓藥物。示例性ACE抑制劑包括貝那普利（benazepril）、佐芬普利（zofenopril）、培哚普利（perindopril）、群多普利（trandolapril）、卡托普利（captopril）、依那普利（enalapril）、賴諾普利（lisinopril）及雷米普利（ramipril）。

【0152】「血管收縮素受體阻斷劑」「血管收縮素II抑制劑」係指阻斷血管收縮素II之受體結合，藉此擴張血管及降低血壓之高血壓藥物。示例性血管收縮素受體阻斷劑包括依普羅沙坦（eprosartan）、奧美沙坦（olmesartan）、纈沙坦（valsartan）、坎地沙坦（candesartan）、氯沙坦（losartan）、替米沙坦（telmisartan）、依貝沙坦（irbesartan）、纈沙坦及阿齊沙坦奧美沙坦酯（azilsartan medoxomil）。

【0153】「鈣通道阻斷劑」係指可阻斷鈣經由鈣通道進入心臟細胞及動脈，藉此降低血壓之高血壓藥物。鈣通道阻斷劑可為二氫吡啶鈣通道阻斷劑、苯基烷基胺鈣通道阻斷劑、苯并噻氮呼鈣通道阻斷劑、非選擇性鈣通道阻斷劑或此項技術中已知之任何其他鈣通道阻斷劑。二氫吡啶鈣離子通道阻斷劑包括胺氯地平（amoldipine）、阿雷地平（aranidipine）、

阿折地平（azelnidipine）、巴尼地平（barnidipine）、貝尼地平（benidipine）、西尼地平（cilnidine）、氯維地平（clevidipine）、依福地平（efonidipine）、非洛地平（felodipine）、伊拉地平（isradipine）、拉西地平（lacidipine）、樂卡地平（lercanidipine）、馬尼地平（manidipine）、尼卡地平（nicardipine）、硝苯地平（nifedipine）、尼伐地平（nilvadipine）、尼莫地平（nimodipine）、尼索地平（nisoldipine）、尼群地平（nitrendipine）及普拉地平（pranidipine）。苯基烷基胺鈣離子通道阻斷劑包括芬地林（fendiline）、加洛帕米（gallipamil）及維拉帕米（verapamil）。苯并噻氮呼鈣離子通道阻斷劑包括地爾硫卓（diltiazem）。非選擇性鈣離子通道阻斷劑包括米貝地爾（mibefradil）、苄普地爾（bepridil）、氟桂利嗪（flunarizine）、氟斯必靈（fluspirilene）及芬地林（fendiline）。其他鈣離子通道阻斷劑包括加巴噴丁（gabapentin）、普瑞巴林（pregabalin）及齊考諾肽（ziconotide）。

【0154】醛固酮含量之「正常晝夜節律」遵循晝夜模式，其中最低點在深夜且峰值在清晨喚起前。在一個實施例中，高血壓個體之醛固酮含量遵循實質上正常之晝夜節律。在此類實施例之一個實例中，當在醒來後每天在上午給與一次時，本發明之CYP 11β2 β羥化酶抑制劑遏制喚醒小時期間異常升高之醛固酮產生。傍晚醛固酮產生之遏制開始衰退且血清醛固酮正常增加，至黎明恢復至正常，因為其在正常情形下。正常個體及患有原發性醛固酮症之個體中醛固酮的晝夜節律描述於Kem, David C等人,「Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism.」*The Journal of clinical investigation* 52.9

(1973): 2272-2277，其內容以引用的方式明確地併入本文中。

【0155】 本發明提供降低高血壓個體「在期睡眠間」之收縮血壓的方法。在此情形下，「在睡眠期間」係指在高血壓個體之正常睡眠/喚醒週期的睡眠時段。換言之，「在睡眠期間」係指高血壓個體發展大約七至九小時睡眠（通常在夜晚），每天在其大約15至17小時清醒之間出現一次，且不指在個體正常睡眠/喚醒週期（亦即，打盹）之睡眠期之外可能出現的任何短睡眠週期。非高血壓個體之血壓在睡眠期間通常降低，其中相對於清醒期間，睡眠期間血壓值降低大約10%至15%。相比之下，高血壓個體可能在睡眠期間經歷血壓較小降低或可能根本不經歷血壓之任何降低。因此，本發明之方法幫助高血壓個體恢復在睡眠期間正常非高血壓受試者所經歷之血壓降低。

【0156】 個體之「用藥前」血清醛固酮「含量」係指在一天相同時間，在缺乏用CYP 11β2 β羥化酶抑制劑治療下個體之血清醛固酮含量。如上文所論述，醛固酮含量遵循晝夜模式，其中最低點在深夜且峰值在清晨喚起前。因此，在CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之劑量使個體之血清醛固酮含量相對於其「用藥前含量」降低某一百分比的實施例中，血清醛固酮之降低係相對於在一天相同時間在缺乏投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑下相同個體之血清醛固酮含量量測。例如，當投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑時個體在11 AM之血清醛固酮含量將相對於在CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之任何投與之前相同個體在11 AM之血清醛固酮含量量測。

通則

【0157】 針對前述實施例，考慮本文揭示之各實施例適用於其他所揭示之實施例中的各者。

【0158】 如本文所用，所有標題僅出於組織且不意欲以任何方式限制本揭示內容。任何個別章節之內容可同樣適用於所有章節。本文所揭示之各種要素之所有組合在本發明之範疇內。

【0159】 一般熟習此項技術者在研究以下實例之後將顯而易知本發明之其他目的、優點及新穎特徵，此等實例並不意欲為限制性的。另外，如上文所描繪且如下文申請專利範圍章節中所主張的本發明之各種實施例及態樣中之各者均在以下實例中找到實驗支持。

【0160】 應瞭解，為清楚起見而在單獨實施例之上下文中描述的本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中。相反，為簡潔起見在單一實施例之情形下描述的本發明之各種特徵亦可單獨地或以任何適合子組合來提供，或提供為適合於本發明之任何其他所描述實施例。在各種實施例之情形下描述的某些特徵並不視為彼等實施例之必需特徵，除非實施例在無彼等要素之情況下不起作用。

【0161】 下文提供實例以促進對本發明之更完整理解。以下實例說明進行及實踐本發明之示例性模式。然而，本發明之範疇不限於此等實例中所揭示之特定實施例，該等實例僅出於說明之目的。

實例

實例1

【0162】 進行隨機、雙盲、安慰劑對照研究，其中116名患者隨機分組且87名接受化合物A HBr。

【0163】 用以下測試劑量進行單次遞增劑量（SAD）研究：

（a） 5 mg

（b） 10 mg

（c） 20 mg

（d） 50 mg

（e） 100 mg

（f） 200 mg

（g） 400 mg

（h） 800 mg。

【0164】 各給藥量下化合物A HBr對CYP 11β2 β羥化酶之抑制IC50及高於IC50之時間基於SAD研究之資料的PKPD模型化來估計。外推在二期概念驗證研究中所建議之給藥下估計之高於IC50之小時數及高於IC50之24小時時段之比例且展示於下表及**圖1**中。

表1

化合物A HBr	**醛固酮**	
隊列	**高於IC50之小時**	**24小時%**
12.5 mg QD	2	8
50 mg QD	9	38
100 mg QD	13.5	56
12.5 mg BID	6	25
25 mg BID	12.5	52

【0165】 高於IC50之時間與SAD研究中醛固酮遏制之持續時間密切相關。

【0166】 在多次遞增劑量（MAD）研究中，在40 mg、120 mg及360 mg QD劑量下觀測到極少藥物積聚。

實例2

研究設計

【0167】 對化合物A HBr在患有高血壓之個體上之安全性及功效進行雙盲、隨機、安慰劑對照試驗。

【0168】 高血壓個體隨機分配至以下六個實驗組中之一者：

（a） 安慰劑組：每日上午經口投與尺寸、顏色及形狀與研究藥物匹配之安慰劑錠劑一次；

（b） 12.5 mg BID：每日上午及晚上經口投與一個含有12.5 mg化合物A HBr之錠劑一次，相隔12小時；

（c） 25 mg BID：每日上午及晚上經口投與一個含有25 mg化合物A HBr之錠劑一次，相隔12小時；

（d） 12.5 mg QD：每日上午經口投與一個含有12.5 mg化合物A HBr之錠劑一次；

（e） 50 mg QD：每日上午經口投與兩個含有25 mg化合物A HBr之錠劑一次；及

（f） 100 mg QD：每日上午經口投與一個含有100 mg 化合物A HBr之錠劑一次。

納入標準

【0169】 研究中之個體符合以下納入標準：

（a） 男性及非懷孕、非哺乳期女性個體≥18歲；

（b） 已獲得書面知情同意健康保險流通與責任法案授權及用於此研究之當地患者隱私所需文件；

（c） SBP≥130 mm Hg之自動化診室血壓（AOBP）；

（d） 背景抗高血壓治療≥2種藥物；

（e） PRA ≤ 1.0 ng/mL；

（f） 血清醛固酮≥ 1 ng/dL；及

（g） 上午血清皮質醇在正常範圍內。若基線血清皮質醇< 18 mcg/dL，則在基線投與基線Cortrosyn刺激測試。

排除標準

【0170】 亦基於以下排除標準排除預期個體：

（a） 伴隨使用上皮鈉離子通道抑制劑或礦物性皮質激素受體拮抗劑；

（b） 患有低鉀血症之個體；

（c） 患有高鉀血症之個體；

（d） 血清皮質醇< 3 mcg/dL之個體；

（e） 血清鈉< 135 mEq/L之個體；

（f） 估算腎小球濾過率< 60 mL/min/1.73m2之個體；

（g） 患有1型或不受控制（血紅蛋白A1c ≥ 9%）2型糖尿病之個體；

（h） 身體質量指數> 40 kg/m2之個體；

（i） 具有不穩定絞痛症之個體；

（j） SBP ≥ 175 mm Hg或DBP ≥ 100 mm Hg之個體；

（k） 自坐至站立位置SBP下降≥ 20 mm Hg或DBP下降≥ 10 mm Hg之個體；

（l） 在研究者看來，疑似不遵從抗高血壓治療之個體；

（m） 在研究者看來，患有任何嚴重醫療疾病或症狀之個體；

（n） 在研究者看來，患有任何急性或慢性醫學或精神病狀之個體；

（o） 用以下藥物中之任一者進行治療的個體：

（i） 局部類皮質素；

（ii） 擬交感神經解充血劑；

（iii） 茶鹼；

（iv） 磷酸二酯酶5型抑制劑；

（v） NSAID；

（vi） 肌肉內類固醇；

（vii） 雌激素；

（viii） 細胞色素；

（ix） 強CYP3A及CYP3A4誘導劑；

（p） 對化合物A HBr或任一賦形劑具有已知過敏性之個體；及

（q） 作為夜班工人個體。

結果

第4週收縮血壓相對於基線之變化

【0171】 在治療第4週，化合物A HBr之單一日劑量展示具有在50 mg QD下發現之活性的劑量反應，進一步增加在100 mg QD下。安慰劑顯示小的非顯著減少。每天以25 mg BID給藥兩次與100 mg QD一樣有效。參見**圖2**。

【0172】 在第4週收縮血壓相對於基線之隊列內變化的彙總表展示於下表中：

藉由AOBP量測之所有值mmHg	**N**	**基線**		**第4週**		**變化（第4週對比基線）**		**第4週對比基線隊列內（p值）**
隊列		**平均值（SEM）**	**中值**	**平均值（SEM）**	**中值**	**平均值（SEM）**	**中值**	
安慰劑	12	145.5（2.2）	145.25	141.5（3.7）	143.5	-4.0（3.3）	-6.75	0.248
12.5mg QD	10	146.8（2.5）	147.75	138.9（5.3）	139	-7.9（5.1）	-2.25	0.161
50mg QD	12	142.4（2.5）	139.25	132.1（3.1）	133	-10.3（3.6）	-8.75	0.017
100mg QD	10	145.1（3.2）	143.25	126.1（4.4）	124	-19.0（4.3）	-20.25	0.002

12.5mg BID	10	143.2（3.6）	141.75	138（4.8）	133	-5.3（4.1）	-4.5	0.228
25mg BID	11	147.6（2.5）	147.5	132.1（4.9）	132	-15.5（3.9）	-20.0	0.003

【0173】 **圖3**中展示100 mg QD及25 mg BID隊列中相對於基線之個別收縮血壓變化。此等隊列具有高反應率及一致益處量值。

【0174】 **圖4**提供第4週收縮血壓相對於基線之變化的盒圖。100 mg QD及25 mg BID劑量水平兩者均產生收縮血壓降低，其顯著大於安慰劑組中所見之收縮血壓降低。在研究結束時，使用混合效應模型完成正式隊列間比較。下表概述結果：

劑量隊列	**平均值（SEM）**	**P值（對比安慰劑）**
12.5mg QD	3.85（6.1）	0.537
50mg QD	6.3（4.9）	0.213
100mg QD	15（5.4）	0.012
12.5mg BID	1.2（5.2）	0.813
25mg BID	11.5（5.1）	0.034
*在比較各劑量隊列與安慰劑之5%水平、2樣品、2尾t檢驗下顯著，未對多重性進行校正		

對血清K^+之作用

【0175】 在100 mg QD隊列中，觀測到中值血清鉀（K^+）0.2 mMol/L之中值增加。參見**圖5**。100 mg QD隊列中無個體具有與K^+升高相關之劑量保持或劑量減少。在整個試驗中，大部分升高血清K^+值為孤立事件。**圖6**中提供展示安慰劑及100 mg QD隊列中血清K^+值之所有可利用資料的圖。

100 mg隊列中之個別反應

【0176】 **圖7**展示100 mg隊列中自動化診室量測之血壓（AOBP）、血清K^+及估算腎小球濾過率（eGFR）方面的所有個別反應。

【0177】 BP之降低與血清K^+之正中目標之適當增加及eGFR之減少

相關。血清K^+與eGFR之變化均可監測，且在保持化合物A HBr、劑量調整或中斷之情況下，為可逆的。

論述

【0178】 實例2中描述之雙盲、隨機、安慰劑對照試驗證實在所有測試給藥方案中每天投與100 mg劑量一次及每天投與25 mg劑量之化合物A HBr兩次對收縮血壓具有最大作用。參見**圖2**。基於來自如實例1中概述之SAD研究之資料的PKPD模型化，確定此等給藥方案平均提供每24小時時段約12.5至13.5小時之高於IC50（抑制CYP 11β2 β羥化酶之抑制）之時間。

【0179】 不意欲限於特定理論，本發明人假設持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多（亦即每天約10-14小時）的方法可用於安全且有效地治療高血壓個體之高血壓。實例2中描述之結果證實，此量之CYP 11β2 β羥化酶活性抑制可降低高血壓個體中之收縮血壓，不引起血清鉀之不良增加或需要停止治療之其他不良反應。

【0180】 此外，100 mg QD給藥方案在降低高血壓個體之血壓方面的有效性為資訊性的。在實例2之100 mg QD隊列中，在上午每天投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。在約13.5小時之平均高於IC50之時間（參見實例1）下，100 mg QD給藥方案之結果證實，抑制CYP 11β2 β羥化酶大約半天有效降低高血壓個體之血壓。此外，來自25 mg BID給藥方案之結果證實，暴露於超過醛固酮產生IC50之CYP 11β2 β羥化酶抑制劑大約12小時有效降低血壓，無論此藉由每天一次或每天兩次給藥來達成。

【0181】 因此，本文所述之研究證實，藉由每天以持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量投與CYP 11β2 β羥

化酶抑制劑一次或兩次，可有效降低高血壓個體之血壓。

實例3

方法

活體外研究

hCYP11B2及hCYP11B1抑制之分析

【0182】藉由針對hCYP11B1確定11-去氧皮質醇酶促轉化成皮質醇之轉化率及針對hCYP11B2確定11-DOC酶促轉化成醛固酮之轉化率來評估化合物A對人類CYP11B1（hCYP11B1）及人類CYP11B2（hCYP11B2）酶活性之抑制作用。作為hCYP11B1與hCYP11B2之強力抑制劑之奧卓司他（Osilodrostat）用作陽性對照。以穩定表現hCYP11B2之V79細胞之粒線體斷片作為酶源，基於醛固酮自受質11-DOC之產生速率（pg/μg蛋白質/h）計算化合物A（游離鹼）及奧卓司他對hCYP11B2之抑制常數。類似地，以穩定表現hCYP11B1之V79細胞之粒線體斷片作為酶源，基於皮質醇自受質11-去氧皮質醇之產生速率（pmol/mg蛋白質/h）計算化合物A及奧卓司他對hCYP11B1之抑制常數。

泛受體篩選

【0183】在受體結合及酶抑制研究中針對46個目標篩選濃度為10 μmol/L之化合物A以確定化合物A是否與任何偏離目標之酶或受體相互作用。

對hERG電流之作用

【0184】使用全細胞膜片鉗法，在穩定表現hERG通道之人類胚胎腎（HEK293）細胞中評估化合物A對人類ether-à-go-go相關基因

（hERG）電流之作用。將細胞用濃度為1、3、10及30 μmol/L之化合物A、0.1 μmol/L陽性對照（E-4031）或媒劑（0.3 v/v%二甲亞碸）處理10分鐘。

對腎上腺類固醇生成之抑制作用

【0185】 在人類腎上腺皮質NCI-H295R細胞培養物中評估多種濃度之化合物A及胺魯米特（aminoglutethimide）（陽性對照）。藉由在培育3天之後量測培養基中之12種類固醇激素來確定化合物A對腎上腺類固醇生成之作用。量測以下類固醇：孕烯醇酮、11-去氧皮質醇、17α-羥基孕烯醇酮、11-DOC、去氫表雄固酮、皮質酮、孕酮、皮質醇、17α-羥基孕酮、醛固酮、雄固烯二酮及睪固酮。

活體內動物研究

【0186】 所有研究（除經ACTH處理之食蟹獼猴模型及經氟烷麻醉之犬中之心血管系統研究外）均在國際實驗動物照護評估和認可協會（Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care，AAALAC）認可之合同研究組織進行。確定性研究遵照良好實驗室操作（GLP）規定在經AAALAC認可之合約研究實驗室進行。

經氟烷麻醉之犬中之心血管系統

【0187】 用經氟烷麻醉之犬評估化合物A對心血管系統之作用。將0、0.3、1及3 mg/kg劑量之呈游離鹼形式之化合物A以0.1 mL/kg/min按遞增次序漸增靜脈內輸注至相同3隻雄性犬，持續10分鐘，其中開始輸注之間的時間間隔為30分鐘。評估心率、收縮、舒張及平均血壓、心輸出量、總周圍阻力、左心室舒張期末壓、左心室壓力之最大上升衝程速度及心電圖參數（PR間期、QRS持續時間、QT間期及QTcV）。

遙測猴中之心血管系統

【0188】 用有意識之遙測食蟹獼猴評估化合物A對心血管系統之作用。以拉丁方設計向四隻雄性猴經口投與0、10、30或100 mg/kg單次劑量之呈游離鹼形式之化合物A，給藥之間有7天時間間隔。在各次給藥後長達24小時評估血壓、心率及心電圖參數（PR間期、QRS持續時間、QT間期及QTcB）。

鈉不足之食蟹獼猴模型

【0189】 進行具有繼發性高醛固酮症之鈉不足之食蟹獼猴模型以評估化合物A對血漿醛固酮濃度（PAC）之作用。該模型使用低鈉飲食及3劑5 mg/kg呋喃苯胺酸。將兩隻動物各分配至由媒劑組及5個化合物A（游離鹼）組組成之6個組（0.3、1、3、10及30 mg/kg）。進行六個交叉，使得每隻動物分配給各組。每3週一次誘發高醛固酮症。PAC藉由放射免疫分析確定且在化合物A投與之後24小時期間量測。

經ACTH處理之食蟹獼猴模型

【0190】 進行經促腎上腺皮質激素（ACTH）處理之食蟹獼猴模型以評估化合物A對血漿皮質醇濃度（PCC）之作用。投與比降低PAC所需（經口0.3 mg/kg）高100倍之劑量的呈游離鹼形式之化合物A，接著立即投與ACTH（50 μg/kg皮下）。亦在動物中評估PAC。PAC及PCC藉由放射免疫分析確定且在化合物A投與之後24小時期間量測。

毒理學研究

【0191】 在若干毒理學研究中評估化合物A之毒理學概況，該等研究包括在史泊格多利大鼠（Sprague Dawley rat）及食蟹獼猴中之13週重複劑量口服研究、一連串標準基因毒性研究、大鼠及兔中之初步胚胎-胎

兒發育研究及活體外及活體內光毒性研究。基於指示此等動物將具有類似於人類代謝之代謝的藥理學及代謝資料，選擇大鼠及猴進行一般毒理學研究。根據GLP規定進行研究。

【0192】 史泊格多利大鼠中13週毒理學研究中之劑量為0、50、150、450（雌性）及600（雄性）mg/kg/d。在食蟹獼猴（雌性及雄性）中，劑量為0、10、30及100 mg/kg/d。在毒理學研究中蘇木精及伊紅染色切片（大約5 μm之標稱厚度）由所有動物之福馬林固定之石蠟包埋器官/組織製備。

臨床研究

【0193】 進行4部分之1期隨機、雙盲、安慰劑對照、首次用於人體之研究以確定健康參與者中單次遞增劑量（SAD；第1部分）及多次遞增劑量（MAD；第2部分）之化合物A HBr的安全性、耐受性、PK及PD。研究亦評估對單次劑量之化合物A HBr之PK是否存在性別（第3部分）及年齡相關（第4部分）之作用。該研究經當地獨立倫理委員會、BEBO基金會（Assen, Netherlands）及中央人類個體研究委員會（The Hague, Netherlands）批准；且根據赫爾辛基宣言（the Declaration of Helsinki）之規定進行。在進行任何方案相關程序之前自各研究參與者獲得書面知情同意書。

【0194】 在第1部分中，在各8名參與者之8個隊列中，向18歲至55歲（包括18歲及55歲）之64名健康白人男性投與化合物A HBr或安慰劑。在各隊列中，6名參與者隨機分組以接受單次劑量之化合物A HBr，且2名參與者隨機分組以接受匹配安慰劑。所有隊列包括2名哨兵參與者，其中1名接受化合物A HBr且1名接受匹配安慰劑。在哨兵參與者之後超過24小

時，對剩餘6名參與者進行給藥，其中5名接受化合物A HBr且1名接受安慰劑。給藥隊列為5、10、20、50、100、200、400及800 mg。劑量以每個隊列遞增次序投與，其中連續劑量水平之間最少10天時間間隔。參與者在空腹狀態接受單次劑量之化合物A HBr或安慰劑。

【0195】 在第2部分中，在各12名參與者之3個隊列中，向19歲至54歲（包括19歲及54歲）之總共36名健康白人男性投與化合物A HBr或安慰劑。在各隊列中，9名參與者隨機分組以接受多次劑量之化合物A HBr，且3名參與者隨機分組以接受匹配安慰劑。參與者在第1天至第7天在進食狀態下接受每日劑量。劑量以每個隊列遞增次序投與。進展至下一劑量水平及劑量選擇係基於來自第1部分及第2部分中之前面劑量隊列的可利用資料（安全性、耐受性及PD資料[最終劑量劑後至多48小時]及來自前面劑量隊列中最少10名參與者（化合物A HBr n ≥7]）的可利用PK資料[最終劑量後至多24小時]）。第2部分之化合物A HBr的最終劑量水平為40、120及360 mg。在第-2天及第6天進行ACTH攻擊測試以評估化合物A HBr對醛固酮合成之選擇性。在第-2天及第6天在ACTH劑量前及ACTH劑量後30分鐘及60分鐘，量測醛固酮及11-去氧皮質醇之血漿濃度及皮質醇及11-DOC之血清濃度。

【0196】 研究之第3部分評估對化合物A HBr之安全性、耐受性及PK的性別相關作用。在20歲至35歲（包括20歲及35歲）之8名健康白人女性之1個隊列中，6名參與者隨機分組接受單次100 mg劑量之化合物A HBr，且2名參與者隨機分組接收匹配安慰劑。在空腹狀態投與化合物A HBr或安慰劑。結果與隊列中與第1部分中相同之劑量下之結果比較。

【0197】 研究之第4部分評估對化合物A HBr之安全性、耐受性及

PK的性別相關作用。在68歲至80歲之8名健康白人男性之1個隊列中，6名參與者隨機分組接受單次100 mg劑量之化合物A HBr，且2名參與者隨機分組接收匹配安慰劑。在空腹狀態投與化合物A HBr或安慰劑。結果與隊列中與第1部分中相同之劑量下之結果比較。

統計、藥物動力學及藥效學分析

【0198】 概述及/或列出安全性量測（不良事件[AE]、安全性實驗室、生命徵象及心電圖、體檢）。

藥物動力學

【0199】 血漿PK參數藉由非隔室分析使用WinNonlin®（6.3版）得到。使用功率模型，第1部分為$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-最後}$及C_{max}（SAD）且第2部分為$AUC_{0-最後}$、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-\tau}$及C_{max}（MAD），評估劑量比例性。在參數進行對數變換之後，使用線性模型（$\ln(Y)=\alpha+\beta\times\ln(X)$，其中Y為藥物動力學參數且X為劑量）擬合功率模型。若斜率（β）之95%信賴區間（CI）包括值1，則推斷劑量比例性。

【0200】 使用$AUC_{0-最終}$、$AUC_{0-\infty}$及C_{max}探索任何性別及年齡相關之作用（分別為第3部分及第4部分）。使用線性模型分析經對數變換之AUC及C_{max}，性別或年齡作為固定效應。對最小平方平均值（LSM）之差異及對應90% CI進行反向變換以獲得女性對比男性及≥65歲對比<65歲參與者之幾何平均值比率及其CI之估計值。若90% CI不包括1，則判斷結果為統計學上顯著的。

藥效學

【0201】 在該研究之所有部分中量測醛固酮、11-去氧皮質醇及ACTH之血漿濃度；腎素活性；腎素濃度；及皮質醇及11-DOC之血清濃

度。每個收集時間間隔列出分泌之醛固酮、皮質醇、鈉及鉀之量及泌尿$\log_{10}$ (10 × Na^+/K^+)比率。

【0202】PD參數藉由非隔室分析使用WinNonlin®Professional（6.3版）得到。在可能的情況下，確定血漿醛固酮及血清皮質醇之AUC_{0-24}。

【0203】使用線性模型，以劑量組（各化合物A HBr劑量及彙集之安慰劑）作為固定效應與對應第1天給藥前作為共變數，分析血漿醛固酮及血清皮質醇在第1天24小時經對數變換之相對於基線之變化（第1天，給藥前）及22小時經對數變換之相對於基線之變化（其中基線為第-1天，22小時）。各化合物A HBr劑量相較於安慰劑之間的LSM差異自模型在90% CI下獲得，且隨後經反向變換（取冪）以獲得經調整之幾何平均值的比率及90% CI之估計值。使用線性混合模型，以劑量組（各化合物A HBr劑量及彙集之安慰劑）作為固定效應，第-1天對應時間匹配值作為共變數及非結構化共變異數，分析血漿醛固酮及血清皮質醇在給藥後0至24小時經對數變換之相對於基線之變化（時間匹配），作為重複量度。第1天給藥前時間點用作第-1天24小時時間點。各化合物A HBr劑量相較於安慰劑之間的LSM差異連同90% CI自模型獲得，且隨後經反向變換以獲得經調整之幾何平均值的比率及90% CI之估計值。使用線性模型分析所計算之AUC參數。所關注之經對數變換之參數為因變數，以劑量組（各化合物A HBr劑量及彙集之安慰劑）作為固定效應且第-1天經對數變換之AUC_{0-24}作為共變數。計算各化合物A HBr劑量相較於安慰劑之間的LSM差異及90% CI，且隨後經反向變換以獲得經調整之幾何平均值的比率及90% CI之估計值。

分析方法

【0204】 在臨床試驗開始之前，使用固相萃取及高效液相層析與質譜偵測測定人類血漿（乙二胺四乙酸二鉀[K2-EDTA]）及人類尿液中之化合物A之分析方法在0.1000 ng/mL（定量下限）至100.0 ng/mL之濃度範圍內獲得成功驗證。使用超高效液相層析與串聯質譜偵測測定人類乙二胺四乙酸（EDTA）血漿樣品中之11-DOC之定量分析方法在0.0400 ng/mL（定量下限）至32.2 ng/mL之濃度範圍內獲得成功驗證。對於所有其他分析物，使用經驗證之定量量測方法。

結果

活體外hCYP11B2及hCYP11B1抑制

【0205】 化合物A之藥理學概況之評估證實，化合物A分別以1.27 nmol/L及475 nmol/L之抑制常數值抑制hCYP11B2及hCYP11B1。相比之下，參考化合物奧卓司他分別以0.151 nmol/L及0.546 nmol/L之抑制常數值抑制hCYP11B2及hCYP11B1。化合物A展示與奧卓司他相比對hCYP11B2之選擇性高得多（表2）。此等結果表明化合物A以比CYP11B1高374倍之選擇性抑制CYP11B2。

表2：hCYP11B2及hCYP11B1抑制

抑制常數值（Ki）	測試藥物	
CYP450	**化合物A**	**奧卓司他**
hCYP11B2	1.27 nmol/L[a]	0.151 nmol/L
hCYP11B1	475 nmol/L	0.546 nmol/L
hCYP，人類細胞色素P450。 [a]游離鹼。		

臨床前藥理學篩選

【0206】 濃度為10 μmol/L之化合物A實質上不抑制46種主要分子目標受體或酶中之任一者的活性。化合物A對此等偏離目標受體或酶中任一

者之半數最大抑制濃度（IC50）>10 μmol/L，其指示偏離目標藥理學作用之風險低。

【0207】 在30 μmol/L下化合物A抑制hERG電流27%，指示hERG IC50>30 μmol/L。在經氟烷麻醉之犬中，在非GLP條件下靜脈內輸注至多3 mg/kg呈游離鹼形式之化合物A之後，未注意到對心血管系統之作用。在遙測猴中，在至多100 mg/kg呈游離鹼形式之化合物A之單次經口劑量後，對包括血壓、心率或心電圖之心臟血管參數無影響。在猴之13週毒性研究中，在至多100 mg/kg/d之劑量下對心電圖值不存在化合物A相關之作用。此等研究表明化合物A之不良心血管作用，尤其心肌電生理學之風險程度低。

對腎上腺類固醇生成之抑制作用

【0208】 在人類腎上腺皮質NCI-H295R細胞培養物中，化合物A對腎上腺類固醇生成之作用藉由3天培育之後量測12種類固醇激素來測定。對腎上腺類固醇生成之作用在醛固酮產生上最為明顯。化合物A濃度≥0.11 μmol/L引起醛固酮分泌減少>50%；在濃度≥1 μmol/L下亦觀測到皮質酮類似減少（>50%）。在最高濃度（3 μmol/L）下孕烯醇酮、孕酮、17α-羥基孕酮、11-DOC、皮質酮及皮質醇之減少不引起減少≥50%。對腎上腺類固醇生成之所有作用係基於機制，且未觀測到非特異性抑制作用。

13週毒理學研究中之腎上腺組織病理學

【0209】 在大鼠中之13週、長期、每天一次給藥毒理學研究中，150 mg/kg/d劑量下之組織病理學發現包括腎上腺中的束狀帶細胞之空泡形成及束狀帶細胞之肥大，與化合物A之預期藥理學作用一致。未觀測到不良作用之水平（NOAEL）為50 mg/kg/d。

【0210】在猴中之13週長期每天一次給藥毒理學研究中，注意到對醛固酮前驅體及醛固酮之劑量相關作用，對皮質醇無作用。在所有劑量水平下觀測到腎上腺皮質中之束狀帶細胞之肥大及PAC降低。在所有化合物A處理組中注意到腎上腺皮質腎小球肥大且在4週恢復期之後在一隻動物中在100 mg/kg/d下注意到最低限度。在經化合物A處理之動物（100 mg/kg/d）及一個雌性中在30 mg/kg/d下觀測到束狀帶中之最低細胞死亡，4週恢復期之後未觀測到。雄性動物之NOAEL為30 mg/kg/d且雌性動物之NOAEL為10 mg/kg/d。

動物研究中之藥理學作用

【0211】在鈉不足之猴模型中化合物A之單次經口投與顯著減少PAC。然而，在ACTH負載之猴中在比抑制PAC產生之劑量大100倍的劑量下化合物A之單次經口投與不影響PCC。此等結果表明化合物A以比CYP11B1高100倍之選擇性抑制CYP11B2。

臨床研究

【0212】篩選總共245名參與者，其中116名隨機分組。第1、3及4部分中隨機分組之所有參與者根據方案完成研究。第2部分之隊列3中的一名參與者在第2天由於竇性心動過速之AE而被撤回且在第1天接受僅一個劑量之360 mg化合物A HBr。

安全性及耐受性

【0213】在研究期間未出現嚴重AE。在用化合物A HBr（87中之41 [47%]）及經安慰劑處理之參與者（29中之18 [62%]）之間，TEAE之總發生率相當。所有隊列中，相較於1名（3.4%）安慰劑參與者，9名（10.3%）經化合物A HBr治療之參與者報導眩暈（輕度強度）。在化合

物A HBr之單次或多次劑量水平內未鑑別到TEAE頻率之其他趨勢。

藥物動力學

【0214】在5至800 mg化合物A HBr之劑量範圍內，AUC斜率之95% CI包括單位，指示根據$AUC_{0-最後}$及$AUC_{0-\infty}$之全身暴露的劑量比例增加。相比之下，在5至800 mg範圍內C_{max}斜率之估計值（95% CI）為1.104（1.043-1.164）且觀測到C_{max}略微大於劑量比例增加（**圖8**；表3）。中值T_{max}值在1與1.5小時之間且平均$t_{1/2}$值在7.92與10.54小時範圍內。

【0215】在每天一次投與40至360 mg範圍內之口服化合物A HBr劑量7天之後，第1天及第7天在所測試之多個劑量範圍內根據AUC及C_{max}之全身暴露似乎以略微超過劑量比例方式增加（**圖9**；表4）。對於第1天之AUC及C_{max}，斜率之估計值在1.136至1.146範圍內（95% CI，1.011-1.281），且對於第7天AUC0-τ，斜率之估計值為1.147（95% CI，1.060-1.234）。至大約第5天實現穩態，且與第1天相比較，在多次給藥後觀測到化合物A HBr之極輕微積聚，其中在整個劑量範圍內平均積聚率值在1.15至1.19範圍內。與單次劑量投與一致，第7天$t_{1/2}$為大約10小時。在單次100 mg劑量之化合物A HBr之後，女性參與者中根據C_{max}及AUC之暴露分別比男性參與者高25%及19%，但基於90% CI，差異在統計學上不顯著。相較於年齡<65歲之男性，C_{max}及AUC在年齡≥65歲之男性中分別降低約14%及12%。基於90% CI，對化合物A HBr之PK的性別及年齡相關之作用在統計學上不顯著。

表3：單次遞增劑量組之藥物動力學，平均值（SD）

劑量組	AUC_{0-inf}，ng×h/mL	C_{max}，ng/mL	T 1/2，h	T_{max}，h
5 mg	231（25）	37（7）	8（1）	1.5（1 - 3）
10 mg	451（46）	76（20）	8（1）	1.25（1 - 1 .5）

20 mg	768（182）	141（76）	10（2）	1.5（1 - 3）
50 mg	2155（258）	573（206）	9（2）	1（0.5 - 3）
100 mg	5366（493）	1211（248）	10（1）	1.5（1 - 3）
200 mg	10645（3486）	2848（1015）	10（4）	1.25（1 - 3）
400 mg	17257（2907）	4455（862）	10（2）	1.25（0.5 - 3）
800 mg	29331（3623）	7708（1617）	11（2）	1.5（0.5 - 4）
$AUC_{0\text{-}inf}$，0至inf之曲線下面積；C_{max}，最大濃度；T_{max}，達至最大濃度之時間，中位值及範圍。				

表4：多次遞增劑量組之藥物動力學，平均值（SD）

劑量組	天數	$AUC_{0\text{-}24}$，ng×h/mL	C_{max}，ng/mL	T 1/2，h	T_{max}，h
40 mg	1	1574（282）	252（64）	5（1）	3（0.5 - 5）
40 mg	7	1795（312）	365（46）	9（2）	1.5（0.5 - 5）
120 mg	1	4876（1024）	887（291）	4（1）	3（0.5 - 8）
120 mg	7	5816（1315）	1039（343）	12（2）	2.5（1 - 4）
360 mg	1	19335（3111）	3220（1171）	4（1）	3（2 - 5）
360 mg	7	21825（3955）	3812（1282）	9（2）	2（1 - 3）
$AUC_{0\text{-}t}$，0至24之曲線下面積；C_{max}，最大濃度；T_{max}, 達至最大濃度之時間，中位值及範圍。					

藥效學

【0216】在給藥後4小時及8小時，相較於基線，化合物A HBr之所有單次劑量水平均展示PAC明顯減少（**圖10**）。在較低劑量水平（化合物A HBr 5-50 mg）下，PAC在給藥後24小時內恢復至接近基線之值。在較高劑量水平（化合物A HBr 100至800 mg）下，PAC減少持續直至給藥後24小時。在給藥後24小時，與安慰劑相比，在100及200 mg之劑量下化合物A HBr之單次劑量使PAC減少至大約-40%，且在400及800 mg之劑量下減少至大約-70%。在100-800 mg化合物A HBr之劑量下PAC減少統計學上顯著的。PAC顯示給藥後4小時及8小時最大程度降低（幾何平均值比率[90% CI]：對於超過彙集之安慰劑的400-mg劑量，分別0.20 [0.15-0.26]及0.15 [0.11-0.21]）。在10至800 mg範圍內之單次劑量之化合物A HBr尤其以劑量依賴性方式降低PAC之$AUC_{0\text{-}24}$，其中相較於安慰劑，統計學上顯著減低在-36%至-77%範圍內（表5及表6）。單次100 mg劑量之化合物

A HBr及多次120 mg劑量之化合物A HBr允許基線醛固酮含量至16小時恢復（**圖10至圖12**）。

【0217】 在第3部分及第4部分中，在男性及女性參與者中以及在年齡<65歲及年齡≥65歲之參與者中，單次100 mg劑量之化合物A HBr之後24小時PAC及血清皮質醇濃度相對於基線之變化類似。

【0218】 SAD之醛固酮相對於基線之變化百分比的時間概況展示對於20 mg或更低之劑量，恢復至基線（圖13）。SAD組中個別PK與醛固酮遏制及恢復之時程之間的關係證實明顯的PK-PD關係（**圖14**）。化合物A HBr對醛固酮之遏制作用為劑量相關的且在SAD中證實對皮質醇無劑量相關作用（**圖15**及**圖16**）。

【0219】 自MAD中化合物A HBr對增加之血漿腎素活性及11-DOC的作用及自研究之SAD及MAD部分中化合物A HBr對腎鈉及鉀處理的作用表明尿液鈉及尿液Na+/K+比率增加以及對增加之血漿K+的些許影響（**圖17**、**圖18**、**圖19**及**圖20**）。醛固酮AUC展示於**表5**及**表6**中。

【0220】 在七次每天一次劑量之後24小時內，在360 mg化合物A HBr之劑量下觀測到相較於安慰劑大約-50%的基於PAC之AUC0-24的90% CI的統計學上顯著之減少。對於所有測試劑量水平，在第7天給藥後2至12小時之間，PAC以明顯劑量依賴性方式降低。尤其在較低多個劑量水平（40及120 mg）下，PAC降低不如單次劑量之化合物A HBr之後所觀測到的PAC降低明顯。與安慰劑相比，僅360 mg劑量之PAC在第2天至第5天24小時降低，在第6天及第7天未觀測到變化。自第7天最後一次劑量後24小時起，在所有多個劑量水平之化合物A HBr下觀測到與安慰劑相比在70%至160%範圍內的PAC明顯反彈。此等增加持續至少直至第10天，最後一次劑量後3天。在多次給與化合物A HBr期間，未觀測到血清皮質

醇濃度及血漿11-去氧皮質醇濃度相對於基線之相關變化。

【0221】 在所有多個劑量水平下，相較於安慰劑，化合物A HBr在第6天完全減弱ACTH刺激之醛固酮反應，而對皮質醇反應無作用。在360 mg化合物A HBr下，第6天之ACTH刺激顯示11-DOC及11-去氧皮質醇濃度相較於安慰劑增加的趨勢。此等結果證實，化合物A係CYP11B2之強力且高選擇性抑制劑，其在不影響健康志願者中之血清皮質醇濃度的情況下降低PAC。

【0222】 此外，相較於安慰劑，在所有劑量水平下化合物A之每天一次投與似乎增加血清11-DOC、血漿腎素活性及鉀濃度。一旦停止給藥，此等作用便逐漸消失。此外，在所有多個劑量水平下尿液log10 (10 × Na^+/K^+)比率最初在第1天均增加，但比率在第7天給藥期結束時在下一個取樣時間點返回至基線水平。自第7天至第9天，亦觀測到尿液log10 (10 × Na^+/K^+)比率明顯降低，此表明鈉/鉀比率之反彈效應。

表5：單次遞增劑量組之醛固酮AUC_{0-24}，第1天，平均值（SD）

劑量組	**AUC_{0-24}，ng×h/dL**
安慰劑	1543（657）
5 mg	1436（531）
10 mg	1075（418）
20 mg	911（286）
50 mg	731（247）
100 mg	562（279）
200 mg	587（115）
400 mg	403（122）
800 mg	347（108）
AUC_{0-24}，0至24小時之曲線下面積	

表6：多次遞增劑量組之醛固酮AUC_{0-24}，第7天，平均值（SD）

劑量組	**天數**	**AUC_{0-24}，ng×h/dL**
Placebo	7	1499（573）
40 mg	7	1343（702）
120 mg	7	1013（312）
360 mg	7	771（440）

AUC_{0-24}，0至24小時之曲線下面積

論述

【0223】腎素-血管收縮素-醛固酮系統（RAAS）在血管內容量、血壓及血清鉀濃度之控制中起主要作用。Yin, L.等人（2012）；Nehme, A.等人（2019）。通常，在RAAS系統中短及長負回饋環路維持恆定。Chong, C.等人（2017）。低血管內容量增加腎中前腎素之表現，引起腎素介導之血管收縮素原至血管收縮素-1（Ang-1）之轉化、血管收縮素轉化酶（ACE）下Ang-1至血管收縮素-2（Ang-2）之轉化及Ang-2與腎上腺皮質中之1型血管收縮素受體的結合增加，刺激醛固酮之產生。Laragh, J.H.及Sealey J.E. (2011)；Nehme, A.等人（2019）。增加之醛固酮隨後結合於礦物性皮質激素受體（MR），最終增加遠側腎單位中之鈉再吸收。Yin, L.等人（2012）；Atlas, S.A.（2007）；Brown, J.M.等人（2020）。此鈉再吸收增加血管內容量，因此減少前腎素產生，關閉長負回饋環路且確保穩定。Yin, L.等人（2012）。腎上腺中之短回饋環路起互補作用，使得腎上腺中增加之醛固酮與MR局部結合且緩和醛固酮之進一步產生。Chong, C.等人（2017）。

【0224】由於RAAS系統在維持容量及血壓之控制方面的重要性，已探索該路徑中之各步驟作為治療高血壓之治療目標。人類中使用之最早治療劑為螺內酯，MR之一種類固醇抑制劑，但其用途因不良（尤其雌激素）作用而受阻。Brown, J.M.等人（2020）；Williams, B.等人（2015）。最近，亦已研發出經改良之非類固醇MR抑制劑。自20世紀末期以來，已使用多種ACE抑制劑及血管收縮素受體阻斷劑（ARB）。Laragh, J.H.及Sealey J.E.（2011）；Atlas, S.A.（2007）。最近，腎素抑制劑已添加至治療設備中，從而提供對該路徑之上游組分之廣泛靶向。

Laragh, J.H.及Sealey J.E.（2011）；Atlas, S.A.（2007）。不幸地，此等方法中之各者具有顯著限制，且仍存在未滿足之高醫學需求。Atlas, S.A.（2007）。

【0225】 一種此類限制為與MR拮抗劑相關之高鉀血症，尤其慢性腎病（CKD）中。另外，皮質醇結合於MR，且MR與降解皮質醇之酶共定位。在CKD中，此活性低且皮質醇刺激MR。阻斷醛固酮及皮質醇兩者在CKD中之作用可引起高鉀血症。Pfizer（2020）。因為醛固酮合酶抑制劑（ASI）不干擾皮質類固醇與MR之結合，故其可充當MR之弱促效劑，在腎功能受損之患者中不太會引起高鉀血症。有害的器官重塑（諸如血管平滑肌細胞肥大、心血管纖維化及腎臟之間質纖維化）至少部分地經由醛固酮之非MR依賴性作用由醛固酮介導。

【0226】 預期預防血管收縮素II產生或作用將阻止醛固酮分泌，但情況並非普遍。左心室功能障礙（RESOLVD）中之試驗顯示用ACE抑制劑及ARB遏制RAAS不遏制長期醛固酮分泌。此現象已描述為『醛固酮逃逸』。使該情況進一步變複雜的是對作為難治性高血壓之潛在病因的經典高醛固酮症及與肥胖相關之不當醛固酮產生的認識漸增。Brown, J.M.等人（2020）；Calhoun, D.A.等人（2002）；Calhoun, D.A.（2016）。總體而言，難治性高血壓之總體發病率經估計為10.3%，但在CKD患者、腎移植接受者及老年人中發病率較高（分別為22.9%、56.0%及12.3%）。Noubiap J.J.等人（2018）。鹽敏感性高血壓通常與肥胖及非裔美國人血統相關，但未堅定地確立此等關聯之機制。Calhoun, D.A.等人（2002）；Calhoun, D.A.（2016）。此等多樣化個體一般不視為與經典高醛固酮群體係同等的且可能較佳視為在系統生物學中具有後天性異常，

干擾控制醛固酮產生之正常回饋環路。

【0227】 原發性醛固酮症（PA）係引起高血壓及心血管疾病之不可遏制的腎素非依賴性醛固酮產生的症候群。其可在>20%抗性高血壓患者中發生，且為繼發性高血壓之最普遍病因。Brown, J.M.等人（2020）；Calhoun, D.A.（2016）；Parasiliti-Caprino, M.等人（2020）；Pfizer（2020）；Strauch, B.等人（2003）。PA通常由腎上腺腺瘤或單側或雙側腎上腺增生（BAH）引起；在罕見情況下，其可能由腎上腺癌或家族性高醛固酮症之遺傳性病狀引起。單側腺瘤可以手術方式治癒，而MR拮抗劑為針對不可手術切除之病因選擇的治療。與原發性（或特發性）高血壓相比，PA引起更多終末器官損傷且與過度心血管發病相關，包括心臟衰竭、中風、非致命性心肌梗塞及心房微顫。Byrd, J.B.（2015）；Monticone, S.等人（2017）。生物化學上，PA由高醛固酮-腎素比定義且藉由氟可體松（fludrocortisone）遏制測試、卡托普利攻擊測試（captopril challenge test）或鹽水裝載測試來證實。Calhoun, D.A.等人（2002）；Strauch, B.等人（2003）。

【0228】 PATHWAY-2試驗提供支持醛固酮抑制作為治療抗性高血壓之可行方法的證據。Williams, B.等人（2015）。具有最低血漿腎素活性之個體（指示針對腎素產生之醛固酮介導之負回饋）在用螺內酯治療時展示血壓顯著降低。此與在具有正常至高血漿腎素之個體中所見的相對適中血壓降低形成對比，且未藉由α-阻斷劑或β-阻斷劑達成。Williams, B.等人（2015）。在該相對較小的試驗中，每天一次25至50 mg螺內酯展示可接受之安全概況。然而，MR阻斷劑尤其在伴隨心臟衰竭或CKD之個體中及在用包括腎素-血管收縮素系統路徑阻斷劑之複雜藥物方案治療之個

體中引起臨床上有意義且偶爾危及生命的高鉀血症大約10%之發生率。Kem, David C.等人「Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism.」*The Journal of clinical investigation* 52.9（1973）: 2272-2277。

【0229】Kovesdy, C.P.（2017）；Young, W.F.（2007）。MR阻斷劑亦具有干擾腎上腺中之短回饋（旁分泌）環路之額外特性，導致醛固酮產生之實質性增加，該醛固酮產生可經由血管平滑肌細胞中之非基因體路徑傳導信號且潛在地驅動不良心血管結果。Yin, L.等人（2012）；Brown, J.M.等人（2020）。奧卓司他為迄今為止完成中期臨床研發之唯一ASI。在患有高醛固酮症之個體中，奧卓司他使血壓適度降低，因相較於皮質醇對醛固酮合成之選擇性不足。此引起活性中間物11-去氧皮質酮（11-DOC）積聚，其可能置換醛固酮作為主要MR促效劑，因此降低潛在益處。Schumacher, C.D.等人（2013）。基於該發現，終止研發，且直至近來，尚未開發具有足夠選擇性及另外有利之藥物動力學及安全概況的其他ASI。然而，由於此持久未滿足之醫學需求，仍然高度關注研發用於治療高血壓之ASI及相關心血管併發症減少。

【0230】醛固酮合酶（CYP11B2）係一種粒線體細胞色素P450（CYP）酶，其在3個連續步驟中將11-DOC轉化為醛固酮：11-DOC轉化為皮質酮，皮質酮轉化為11-羥基-皮質酮，11-羥基-皮質酮轉化為醛固酮。Yin, L.等人（2012）。CYP11B1（糖皮質激素生物合成中之關鍵酶）與CYP11B2具有高同源性（>93%）。相比於CYP11B1對CYP11B2之高選擇性係成功ASI之基本特徵。Hartmann, R.等人（2003）。可能重要的係恢復系統穩態之關鍵態樣的能力，包括在每天期間不完全醛固酮合

酶抑制之時段允許11-DOC之代謝及清除及降低混雜高鉀血症之可能性。已證實適合於人類用途之經改良及更具選擇性之CYP11B2抑制劑的研發具有挑戰性，其中僅2種藥物最近到達臨床階段測試。此報導中描述之此等藥物之一，化合物A，為新穎合成的經口投與之非肽小分子，其為CYP11B2之高選擇性抑制劑。在健康人類志願者中，化合物A證實在寬劑量範圍內抑制腎小管醛固酮信號傳導，而不遏制基礎或刺激之皮質醇產生的最佳化藥物動力學（PK）及藥效學（PD）證據。基於此等發現，化合物A已發展至在患有高血壓且有自主醛固酮過度產生之證據之個體中的新穎靶向II期試驗。試驗關於化合物A在患有不受控制之高血壓（靶向HTN）之患者中的安全性及功效。ClinicalTrials.gov標識符：NCT05001945。

化合物A

【0231】化合物A為hCYP11B2之強力抑制劑且在計劃臨床劑量下對hCYP11B1具有最小程度之抑制（分別為1.27 nmol/L對比475 nmol/L）。相比於hCYP11B1化合物A對hCYP11B2之大約374倍選擇性比參考化合物奧卓司他下所觀測到之3.6倍選擇性大得多。在動物研究中，化合物A之游離鹼之單次經口投與在鈉不足之猴模型中顯著降低PAC，而PCC在負載ACTH之猴中不受影響，證明在活體內化合物A對CYP11B2之高效及選擇性抑制。來自毒理學研究之發現被認為與其藥理學活性相關。

【0232】SAD及MAD部分中化合物A之投與在空腹條件下在至多800 mg之單次劑量下且在健康男性中之攝食條件下每天一次給藥達360 mg下良好耐受。健康女性及年齡>65歲之男性對化合物A良好耐受。參與

者之性別及年齡對化合物A之PK無顯著影響。

【0233】 相較於安慰劑，在投與單次劑量之化合物A之後觀測到PAC AUC_{0-24}之統計學上顯著降低。給藥後2至至少12小時觀測到降低且以劑量依賴性方式持續直至給藥後24小時。單次100至200 mg劑量下PAC（AUC_{0-24}）降低至多40%且單次400至800 mg劑量下降低至多70%。與醛固酮顯著減少形成對比，在任何測試劑量下，未觀測到對血清皮質醇有意義之作用。在研究之MAD部分（部分2）中，在基線及回應於ACTH刺激兩方面亦看見化合物A對血清皮質醇含量之作用的缺乏。男性參與者與女性參與者之間以及≥65歲男性與<65歲男性之間的PAC變化類似。

【0234】 化合物A對腎鈉排出之作用的量測提供醛固酮對腎小管功能之作用，且因此對減少血管內容量且改善容量依賴性全身性高血壓的潛能的直接量測。在研究之SAD部分中，≥10 mg之化合物A劑量引起尿液 $\log_{10}$ (10 × Na^+/K^+)比率增加，證實觀測到之醛固酮減少至少在醛固酮產生之初始遏制期間具有預期的功能作用。PAC之量測展示對醛固酮遏制之持續時間的劑量依賴性作用。在研究之MAD部分中，40、120及360 mg之化合物A劑量展示維持最大PAC遏制大約12小時。

【0235】 雖然泌尿電解質量測證實在所有測試劑量下尿鈉排泄快速開始，但該量測並未解決鈉不足之持續時間及穩定性。實際上可能的是，若醛固酮之遏制過於短暫，則在晚些時候可能存在補償性鈉滯留，伴隨尿鉀增多且對血管內容量及血壓無持續作用。然而，對血清鉀之量測且在較小程度上對血清鈉之量測有助於解決此問題。在化合物A治療開始2天內，所有3個劑量隊列（第2部分）中之血清鉀上升大約0.5 mmol/L且在整個治療7天之剩餘部分中保持升高。在停止化合物A治療後，血清鉀含量

快速下降至治療前基線。若醛固酮遏制之持續時間不足以維持腎小管作用，則預期將不維持升高之血清鉀（及血清鈉之適度減少），尤其在較低劑量隊列中。此提供強PD證據表明醛固酮產生遏制之持續時間足以維持鈉及容量不足之狀態。

【0236】 醛固酮分泌存在典型晝夜模式，導致PAC中之尖峰在醒來前小時開始，隨後隨著一天進展而逐漸下降。因此，預期甚至在睡眠期間不存在或不完全遏制下日間醛固酮產生之遏制亦對包括電解質及容量穩態之下游生物效應具有顯著且持久的作用。單次100 mg劑量之化合物A及多次120 mg劑量之化合物A藉由16小時恢復基線醛固酮含量（**圖10**至**圖12**）。此為重要的，因為醛固酮之完全遏制可產生持續狀態之高鉀血症及輕度非陰離子間隙代謝性酸中毒。Szylman, P.等人（1976）；Harris, A.N.等人（2018）。

【0237】 已知高鉀血症為使用MR拮抗劑螺內酯之一個問題，該MR拮抗劑螺內酯具有一組複雜的活性代謝物，其中一些具有超過24小時之半衰期。螺內酯引起多達10%之高鉀血症風險且儘管為極有效之抗高血壓劑，但相對使用頻率低。預期每天一次化合物A給藥而無實質性積聚為安全性之重要決定因素。在出現高鉀血症之情況下，停止化合物A給藥應使得高鉀血症快速消退。

【0238】 奧卓司他之限制因素之一為11-DOC過度積聚。因為11-DOC本身為MR促效劑，所以其積聚可對抗醛固酮合成抑制之潛在益處。在研究之MAD部分中，觀測到化合物A增加11-DOC之血清含量。然而，在每天一次40 mg及120 mg隊列中積聚相對不顯著且不超過正常範圍。相比之下，360 mg每日劑量隊列展示11-DOC增加顯著得多，達到預期有問

題之程度。鑒於對腎電解質調節之最大PD作用具有相對較扁平之劑量反應，在每日40 mg時接近最大值，11-DOC積聚資料表明用於治療高血壓之劑量選擇應避免更高劑量水平且集中於每日至多120 mg之劑量。

【0239】 總體而言，此系列藥理學研究之結果指示化合物A為hCYP11B2之選擇性抑制劑且不引起中樞神經系統、呼吸道系統或心血管系統中之任何AE。

視角

【0240】 已證實適合於人類用途之經改良及更具選擇性之CYP11B2抑制劑的研發具有挑戰性。新的高選擇性hCYP11B2抑制劑化合物A之臨床前及臨床開發已展示在非人類靈長類動物及健康人類參與者中之有利安全概況。在健康人類參與者中，化合物A證實在寬劑量範圍內抑制腎小管醛固酮信號傳導，而不遏制基礎或刺激之皮質醇產生的最佳化PK及PD證據。基於此等發現，化合物A已發展至在患有高血壓且有自主醛固酮過度產生之證據之個體中的新穎靶向2期試驗。Monticone, S.等人（2017）。

病理生理學新穎性及相關性：

【0241】 化合物A為新穎CYP 11β2 β羥化酶抑制劑，其

（a） 相比於CYP 11β1 β羥化酶對CYP 11β2 β羥化酶具有選擇性

（b） 產生醛固酮臨床上有意義之降低

（c） 在每天給藥下在約16小時恢復基線醛固酮含量。

【0242】 患有經典高醛固酮症及具有與肥胖相關之不當醛固酮產生的患者中之PAC降低係解決難治性高血壓之重要組分。PAC之完全遏制之主要風險為高鉀血症，其可藉由化合物A之每天給藥之PK/PD概況來避免。

實例4

【0243】 進行隨機分組、雙盲、安慰劑對照、劑量變化之多中心研究以評估經口投與之化合物A HBr對血壓之作用，以治療年齡≥18歲之男性及女性個體的高血壓。

研究設計

【0244】 該研究由兩個部分組成。對於研究之第1部分的招收，基於上午量測，個體之血漿腎素活性（PRA）值必須≤ 1 ng/mL/h。若基於上午量測，PRA之值>1 ng/mL/h，則個體可符合條件，進入研究之第2部分。

【0245】 對於第1部分，將163名招收之≥18歲個體隨機分為6個同等治療組（1:1:1:1:1:1）至12.5 mg BID、25 mg BID、12.5 mg QD、50 mg QD、100 mg QD或安慰劑中。在審查中期臨床資料之後，由於血壓缺乏一致的有意義之降低，停止2個最低劑量水平（12.5 mg QD及12.5 mg BID）進行未來隨機化，但在該時間點隨機分組之患者保留在研究中至完成。因此，在審查中期臨床資料之後，個體隨機分為4個同等治療組（1:1:1:1）至25 mg BID、50 mg QD、100 mg QD或安慰劑。

【0246】 對於第2部分，36名登記之≥18歲個體隨機分組（5:1）至100 mg QD化合物A HBr或安慰劑中，使得化合物A HBr治療組由大約30名個體組成且安慰劑治療組將由大約6名個體組成。

【0247】 自研究第1天開始，根據指定給藥方案向個體經口投與指定研究藥物（化合物A HBr或安慰劑），持續8週。第1部分中之所有個體（不管給藥組如何）均接受BID給藥以保持盲法之完整性；對於所有QD給藥組，活性藥物以上午劑量投與。在研究第1週、第2週、第3週、第4

週、第5週、第6週、第7週及第8週（±2天）結束時個體返回研究機構或由臨床研究者或經批准之家庭健康照護專業人士看到，進行方案界定之功效及安全性評估及程序、不良事件（AE）之評估及確認對研究藥物使用之順應性。個體亦在最後一次劑量之研究藥物後大約3天在家完成電話問診及血壓（BP）檢查。個體參加至多14次完全臨床問診，包括篩選前問診、篩選/開始安慰劑導入問診、安慰劑導入期間第二次問診、開始ABPM程序之臨床問診、隨機問診、在雙盲治療期間8次每週問診及預定在最後一次研究治療之後4週的研究結束問診以進行最終功效及安全性評估。

【0248】 研究設計之示意圖展示於**圖21**中。

自動化診室血壓（AOBP）程序

【0249】 使用自動化示波血壓計裝置在診室量測個體在以坐姿靜止大約5分鐘之後的收縮及舒張血壓。

24小時動態血壓監測（ABPM）程序

【0250】 動態血壓監測用動態血壓監測裝置實現，該裝置由附接至小的記錄裝置之穿戴在個體臂上之血壓袖帶組成，該小的記錄裝置通常附接至個體之皮帶或腰帶。

【0251】 ABPM裝置穿戴24小時。在整個該時段中，裝置在個體常規日常活動期間及其睡眠時以規則時間間隔記錄個體血壓。ABPM因此提供個體血壓在24小時時段內之完整記錄。

【0252】 在基線及研究第7週時在診所中量測24小時ABPM。若出於任何原因，ABPM程序被視為在研究第7週結束時失效，則其可能在研究第8週時重複且因此不進行歸因，與使用急救藥物無關。另外，亦在第2

部分中研究第4週結束時收集ABPM。若進行重複測試，則其取代該問診之原始測試結果。

【0253】 基於ABPM量測之特定衍生變數包括平均24小時、平均日間及平均夜間SBP、DBP及心率。

【0254】 將使用ANCOVA，使用治療組之項及基線平均24小時值作為共變數，分析基於ABPM之24小時平均SBP（及DBP）自基線至第7週之變化。

【0255】 夜間降低定義為

100% × (平均日間SBP - 平均夜間SBP)/ 平均日間SBP

【0256】 其表示為百分比且藉由治療組及問診使用描述性統計概述。另外，在降低者類別（Bloomfield及Park, 2015）中之各者中具有夜間降低之個體的數目及百分比藉由治療組及問診呈現。類別為：

（a） < 10%

（b） 10-20%，包括10%及20%

（c） > 20%

合格標準

納入標準

【0257】 使用符合以下納入標準之個體進行研究：

（a） 男性及非懷孕、非哺乳期女性個體≥18歲。

（b） 收縮血壓（SBP）≥130 mm Hg之自動化診室血壓（AOBP）

（c） 背景抗高血壓治療≥2種藥物

（d） 血清皮質醇 ≥ 18 mcg/dL

排除標準

【0258】 若個體符合以下排除標準任一者，則將其排除在研究外：

（a） 伴隨使用上皮鈉離子通道抑制劑或礦物性皮質激素受體拮抗劑

（b） 患有低鉀血症之個體

（c） 患有高鉀血症之個體

（d） 血清皮質醇< 3 mcg/dL之個體

（e） 血清鈉< 135 mEq/L之個體

（f） 估算腎小球濾過率< 60 mL/min/1.73m2之個體

（g） 患有1型或不受控制（血紅蛋白A1c ≥ 9%）2型糖尿病之個體

（h） 身體質量指數> 40 kg/m2之個體

（i） 具有不穩定絞痛症之個體

（j） 第1部分SBP ≥ 175 mm Hg或舒張血壓（DBP） ≥ 100 mm Hg或第2部分篩選前、篩選/開始安慰劑導入或隨機分組SBP ≥ 160 mm Hg或DBP ≥ 100 mm Hg之個體

（k） 自坐至站立位置SBP下降≥ 20 mm Hg或DBP下降≥ 10 mm Hg之個體

（l） 在研究者看來，疑似不遵從抗高血壓治療之個體

（m） 在研究者看來，患有任何嚴重醫療疾病或症狀之個體

（n） 在研究者看來，患有任何急性或慢性醫學或精神病狀之個體

（o） 用以下藥物中之任一者進行治療的個體：

（i） 局部類皮質素

（ii） 擬交感神經解充血劑

（iii） 茶鹼

（iv） 磷酸二酯酶5型抑制劑

（v） NSAID

（vi） 肌肉內類固醇

（vii） 雌激素

（viii） 細胞色素

（ix） 強CYP3A及CYP3A4誘導劑

（p） 對化合物A HBr或任一賦形劑具有已知過敏性之個體

（q） 作為夜班工人個體。

臂及介入

【0259】 該研究含有以下臂及對應介入：

表7

臂	介入*
安慰劑比較劑：安慰劑（第I部分） 每天一次或兩次口服之安慰劑錠劑。	其他：安慰劑（第I部分） 每天一次或兩次口服之安慰劑錠劑。
實驗：劑量1（第I部分） 每天一次口服之化合物A HBr錠劑。	藥物：化合物A HBr（第I部分） 每天一次口服之含有12.5 mg化合物A HBr之錠劑。
實驗：劑量2（第I部分） 每天兩次口服之化合物A HBr錠劑。	藥物：化合物A HBr（第I部分） 每天兩次口服之含有12.5 mg化合物A HBr之錠劑。
實驗：劑量3（第I部分） 每天兩次口服之化合物A HBr錠劑。	藥物：化合物A HBr（第I部分） 每天兩次口服之含有25 mg化合物A HBr之錠劑。
實驗：劑量4（第I部分） 每天一次口服之化合物A HBr錠劑。	藥物：化合物A HBr（第I部分） 每天一次含有50 mg化合物A HBr之錠劑。
實驗：劑量5（第I部分） 每天一次口服之化合物A HBr錠劑。	藥物：化合物A HBr（第I部分） 每天一次含有100 mg化合物A HBr之錠劑。
安慰劑比較劑：安慰劑（第II部分） 每天一次口服之安慰劑錠劑。	其他：安慰劑（第II部分） 每天一次口服之安慰劑錠劑。
實驗：劑量（第II部分） 每天一次口服之化合物A HBr錠劑。	藥物：化合物A HBr（第II部分） 每天一次口服之含有100 mg化合物A HBr之錠劑。

研究終點

主要終點

【0260】 主要終點為自基線至研究第8週結束診室量測（在以坐姿靜止大約5分鐘之後使用自動化示波血壓計裝置進行5個自動量測中最後2個量測的平均值）之收縮血壓（SBP）的變化。

次要終點

【0261】 此研究之次要終點為：

（a） 自基線至研究第7週結束之24小時動態血壓監測（ABPM）參數（收縮及舒張）的變化。

（b） 自基線至研究第1週、第2週、第3週、第4週、第5週、第6週及第7週結束的診室量測之SBP之變化。

（c） 自基線至研究第1週、第2週、第3週、第4週、第5週、第6週、第7週及第8週結束的診室量測之舒張血壓（DBP）之變化。

（d） 至研究第8週結束時實現診室量測之BP≤130/80 mm Hg之個體比例。

藥效學終點

【0262】 此研究之藥效學終點為：

（a） 自基線至研究第4週結束及至訪診結束（亦即第1部分研究第12週結束及第2部分研究第10週結束）血漿11-去氧皮質醇及PRA之變化。

（b） 自基線至研究第4週結束及至訪診結束血清醛固酮、皮質醇及11-去氧皮質酮濃度之變化。

藥物動力學終點

【0263】 此研究之藥物動力學終點為PK參數，包括血漿濃度相對於

時間曲線下面積（AUC）、最大血漿濃度（Cmax）、達到最大濃度之時間（Tmax）及半衰期（$t_{1/2}$），將針對隨機分組（基線）及研究第1週、第4週及第8週以描述方式概述。

安全終點

【0264】 此研究之安全性終點為：

（a） 所有自發報導不良事件（AE）之發生率及嚴重程度

（b） 生命徵象（站立SBP、站立DBP、體溫、心率及呼吸速率）變化

（c） 心電圖參數（包括心臟間期：PR、QRS、QT及使用弗里德里恰氏公式（Fridericia's formula）校正之QT間期）之變化

（d） 臨床實驗室評估（血液學、化學、凝血及尿分析）之變化

（e） 自研究第8週（治療期結束）至訪診結束（亦即，第1部分之研究第12週結束及第2部分之研究第10週結束）診室量測之SBP變化。

分析方法

【0265】 在此研究中定義以下分析集：

全分析集（Full Analysis Set，FAS）

【0266】 FAS包括已接受至少1次劑量之隨機化研究治療（MLS-101或安慰劑）的所有隨機化個體。FAS將為主要功效分析集。在對FAS進行之分析中，除非另外說明，否則將根據隨機化研究治療組分析個體。

符合方案集（PPS或PP）

【0267】 符合方案集包括FAS中已完成研究第8週問診，而無可能影響用於主要功效評估之資料之有效性的任何重大方案違規之所有個體。在基於PPS之分析中，將根據隨機化研究治療組分析個體。自PPS排除個

體之所有標準將基於在對該研究揭盲之前對資料進行盲法檢查來進行。

【0268】 若符合以下標準任一者，則可自符合方案分析集排除個體：

（a） 不符合納入/排除標準

（b） 使用禁用藥物。除非個體符合自PPS排除之其他標準，否則將不自PPS排除使用急救藥物之個體

（c） 不順應研究藥物

（d） 研究第8週問診時窗口外功效評估

【0269】 亦應用自符合方案分析集排除之替代標準以適應在進行研究期間發生之未預見之事件。

【0270】 符合方案分析集之分析將出於支持性目的且限於主要終點（亦即，「產物被估計量」）。

安全性分析集（SAF）

【0271】 安全性分析集包括接受至少一次劑量之研究治療（MLS-101或安慰劑）的所有招收個體。在對安全性分析集進行之分析中，個體將根據所接受之實際治療進行分析。

PK/PD分析集（PKPD）

【0272】 PK/PD分析集包括SAF中具有足夠資料可供用於藥物動力學及藥效學量測之分析的所有個體。在基於PKPD之分析中，個體將根據所接受之實際治療進行分析。

基線之定義

【0273】 基線定義為在雙盲治療期第一次投與研究性藥品（IMP）之前最後可獲得的所關注參數之觀測值。

【0274】 對於在篩選及基線問診時存在重複評估的AOBP量測及任何其他臨床或實驗室變數，基線定義為雙盲治療期第一次投與IMP之前的最後兩個非遺漏值之平均值。

【0275】 相對於基線之變化計算為：基線後結果-基線結果。

【0276】 相對於基線之變化百分比計算為：(相對於基線之變化/基線結果)×100%。

結果概述

【0277】 在QD劑量範圍內存在劑量-反應關係，其中50 mg及100 mg QD之劑量引起-11至-13 mmHg之AOBP量測收縮BP之平均降低（第1部分100 mg隊列之符合方案的安慰劑校正分析=-10.3 mmHg，第1部分與第2部分組合之全分析集（中期） =-9.9 mmHg，N=58活性）。

【0278】 每天一次給藥與每天兩次給藥一樣有效，且兩個BID隊列中之結果未比50 mg及100 mg QD隊列中之彼等結果更佳。

【0279】 在50 mg QD、100 mg QD、12.5 mg BID及25 mg BID隊列（N=103）之彙集分析中，25%個體展示BPsys > -25mmHg之變化，且41%展示BPsys> - 15mmHg之變化。

【0280】 使用自動化診室血壓（AOBP），第1部分中之個體與來自第2部分之可利用結果之間的治療反應差異極小，表明PRA似乎不為反應之強決定因素（血清及尿液醛固酮亦為非資訊性的）。

【0281】 24小時動態血壓量測展示在100 mg QD隊列中收縮BP隔夜降低-11.5 +/- 2.9mmHg，伴隨夜間「BP降低」相關增加，與上午給藥後持續夜間益處一致。

【0282】 彙集（第1部分及第2部分）100 mg QD安全集（n=60）顯

示良好安全性及耐受性，對血清皮質醇無作用，幾乎沒有輕度或中度高鉀血症事件，且無重度高鉀血症事件。

自動化診室血壓結果

【0283】使用所有具有第8週量測之個體進行全分析及安全集（FAS）分析。亦使用所有至第八週問診完成治療之個體進行符合方案（PP）分析。**圖22**中提供展示來自安慰劑、50 mg QD及100 mg QD組之FAS分析及100 mg組之PP分析的第8週AOBP收縮血壓變化的瀑布圖。**圖23**中提供展示來自12.5 mg QD、12.5 mg BID及25 mg BID組之FAS分析的第8週AOBP收縮血壓變化的瀑布圖。亦展示各組的模型化平均值及符合方案之觀測平均值。

【0284】**圖24**中展示收縮血壓相對於基線之平均變化。該圖提供最終分析，包括全分析集（FAS，接受至少一次劑量之化合物A HBr之所有可評估個體）及符合方案（PP，僅第8週問診時接受≥75%研究藥物者）。第2部分資料展示最後一次問診第5週-第6週之中期平均值。

【0285】基於在QD方案中收縮AOBP相對於基線之變化的分析觀測到化合物A HBr劑量反應。**圖25**展示QD給藥方案第8週觀測到之平均自動化診室血壓相對於基線之變化。BID符合方案隊列展示在此圖最右側。

【0286】進行分析，其中彙集50 mg QD、100 mg QD、12.5 mg BID及25 mg BID隊列第8週收縮血壓相對於基線之變化，且接著基於收縮血壓反應程度分成四分位數。**圖26**為展示彙集隊列、最低反應四分位數、最高反應四分位數及安慰劑第8週收縮血壓相對於基線之變化的圖。25%個體之收縮血壓實現> -23mmHg下降，其中平均降低-33.4 +1.5 mmgHg。41%個體之收縮血壓實現≥ 15 mmHg下降。

【0287】 **圖27**為展示安慰劑及自第1部分及第2部分彙集之100 mg QD組之收縮血壓變化的瀑布圖。第2部分資料來自中期快照，所有個體隨機分組且最後一次問診第5週-第6週求平均值，第2週最少。

影響血壓變化之因素的分析

【0288】 進行分析以鑑定影響高血壓個體中血壓降低程度之因素且概述於下表中。

表8

與安慰劑之差異（* p<0.05）		**12.5mg QD**	**50mg QD**	**100mg QD**	**12.5mg BID**	**25mg BID**
性別（N）	男性（N）	-2.3（11）	-8.3（13）	-12.4（12）	-13.8（8）	-9.5（11）
	女性（N）	-0.2（12）	-11.3（15）	-5.1（18）	-3.79（14）	-5.18（19）
年齡（N）	<65（N）	-0.3（10）	-10.2（13）	-15.7（8）	-5.4（6）	-8.5（13）
	65-79（N）	1.1（10）	-8.8（13）	-1.6（18）	-1.5（13）	-2.4（15）
種族（N）	黑人（N）	6.75（11）	-6.9（8）	-7.0（15）	5.57（7）	-10.1（7）
	其他（N）	-7.5（12）	-12.1（20）	-9.2（15）	-14.7（15）	-7.2（23）
基線BP_{sys}	低三分位數	-10.7	-8.3	-11.8	3.8	-8.8
	中間三分位數	9.3	-11.9	-11.8	-9.7	-4.0
	高三分位數	-3.6	-20.6*	-9.7	-9.7	-5.6
背景高血壓療法	2種藥物（N）**	1.8（14）	-3.7（20）	-7.5（14）	-1.2（7）	1.4（14）
	3+種藥物（N）	-6.0（9）	-19.1*（8）	-9.6（16）	-12.2*（15）	-15.8*（16）

【0289】 使用模型化方式之最小平方分析使用所有可用資訊確定所有值。**2與3+背景之間的作用差異歸因於安慰劑反應不平衡。

動態血壓（ABPM）結果

【0290】 **圖29**中提供展示動態24小時血壓監測之一實例的圖。該圖展示相對於基線的接受化合物A HBr 100 mg QD之單一個體的24小時動態血壓（收縮），展示平均24小時血壓降低及正常夜間降低模式之恢復。

【0291】 **圖30**中提供展示使用ABPM全分析集量測的第8週收縮血壓相對於基線之變化的圖。**圖31**中提供展示第8週相對於基線之24小時平均及整夜平均ABPM變化的瀑布圖。100 mg QD劑量水平提供優良24小時血壓降低。100 mg QD劑量水平之整夜血壓降低似乎優於25 mg BID。

【0292】 如下文概述表中所示，在100 mg QD隊列中觀測到所有度量值的最一致益處。

表9

第8週BP mmHg之變化，全分析集							
平均值（sem）		安慰劑	12.5mg QD	50mg QD	100mg QD	12.5mg BID	25mg BID
AOBP	N	30	22	28	30	22	30
	BP_{sys}	-4.3（2.6）	-5.7（3.1）	-13.9（2.6）	-12.2（2.7）	-11.3（3.1）	-11.0（2.6）
	BP_{dias}	-1.3（1.8）	-6.1（1.8）	-8.1（1.7）	-4.76（1.5）	-6.1（1.8）	-3.83（2.1）
ABPM	N	30	23	28	30	16	30
ABPM（24小時）	BP_{sys}	-0.6（1.9）	-5.2（3.4）	-1.8（3.0）	-8.9（2.2）	-5.7（3.2）	-8.7（2.9）
	BP_{dias}	-1.4（1.0）	-2.3（1.7）	-3.0（1.6）	-5.9（1.5）	-5.4（2.2）	-6.1（1.8）
	$BP_{平均值}$	-1.0（1.4）	-3.7（2.6）	-2.4（2.2）	-7.4（1.8）	-5.5（2.7）	-7.4（2.3）
ABPM（夜晚）	BP_{sys}	-3.3（2.3）	-5.4（4.2）	2.4（4.2）	-11.5（2.5）	-7.5（4.0）	-6.0（2.8）
降低（%）	<10%	63	64	78	46	69	79
	10-20%	37	36	21	46	31	17
	>20%	0	0	0	8	0	4

【0293】 夜間降低定義為100%×(24小時動態日間SBP-24小時動態監測夜間SBP)/24小時動態監測夜間

安全性

【0294】 在試驗中未觀測到與研究藥物相關之嚴重不良事件（SAE）。下表10中提供需要停藥或劑量減少之不良事件，展示第1部分之發生率對比第2部分之發生率。

表10

		總 安慰劑	總 活性	第1部分 所有活性	第1部分 100mg QD	第2部分 100mg QD	100mg QD 彙集
	N	35	190	159	29	31	60
研究藥物停用	低血壓	0	3 （1.6%）	2 （1.2%）	1 （3.4%）	1 （2.8%）	2 （3.3%）
	低鈉血症	0	1 （0.5%）	0	0	1 （3.4%）	1 （1.7%）
	高鉀血症	0	6 （3.2%）	6 （3.8%）	2 （6.9%）	0	2 （3.3%）
	其他可能相關	0	1 （0.5%）	1 （0.6%）	1 （3.4%）	0	1 （1.7%）
	其他不相關	0	12 （6.3%）	11 （6.9%）	3 （6.0%）	1 （2.8%）	4 （6.7%）
劑量滴定	高鉀血症	0	7 （4.1%）	6 （3.8%）	1 （3.4%）	1 （3.2%）	2 （3.3%）
	低鈉血症	0	1 （0.5%）	0	0	1 （3.2%）	1 （1.7%）
	其他可能相關	0	0	0	0	0	0
	其他不相關	1 （1.4%）	1 （0.5%）	1 （0.6%）	0	0	0

血清鉀

【0295】 下表中展示組平均血清鉀（K+）之變化。

表11

	第1部分	第2部分	彙集
平均值（mMol/L）	+0.50	+0.23	+0.35
SD	0.96	0.51	0.75
N	26*	31	57
SEM	0.19	0.09	0.10

【0296】 下表中展示在治療期間具有高於正常範圍之經驗證或多次增加之血清鉀的100 mg QD隊列中之個體數目。

表12

血清K+	5.2-5.5mMol/L	5.6-6.0mMol/L	6.1-6.5mMol/L	>6.5mMol/L
第1部分	5（18.5%）	3（10.7%）	0	1*
第2部分	1（4%）	0	0	0
彙集	6（10.3%）	3（5.2%）	0	0

【0297】 *量測為在停用研究藥物下未經重複量測驗證之孤立事件

（方案偏離）。

估算腎小球濾過率（eGFR）之變化

【0298】觀測到eGFR之劑量依賴性及可逆降低。此現象已報導有ACE/ARB及最近因腎小球內壓力降低所致之SGLT2抑制且感覺到減弱高血壓腎病變之進展。**圖28**中提供展示不同給藥隊列中估算腎小球濾過率（eGFR）之變化的圖。

參考資料

【0299】 Atlas, S.A. (2007). The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.

【0300】 Brown, J.M. et al. (2020). The unrecognized prevalence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2020;173:10-20.

【0301】 Byrd, J.B. (2015). Aldosterone synthase promoter polymorphism and cardiovascular phenotypes in a large, multiethnic population-based study. *J Investig Med*. 2015;63:862-6.

【0302】 Calhoun, D.A. (2016). Refractory and resistant hypertension: antihypertensive treatment failure versus treatment resistance. *Korean Circ J*. 2016;46:593-600.

【0303】 Calhoun, D.A. et al. (2002). Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892-6.

【0304】 Chong, C. et al. (2017). Regulation of Aldosterone Secretion by Mineralocorticoid Receptor-Mediated Signaling. *Endocrinol*. 2017;232(3):525-534. doi:10.1530/JOE-16-0452.

【0305】 Good, D. W. (2007). Nongenomic actions of aldosterone on the renal tubule. Hypertension, 49(4), 728-739.

【0306】 Grossmann, C., & Gekle, M. (2009). New aspects of rapid aldosterone signaling. Molecular and cellular endocrinology, 308(1-2), 53-62.

【0307】 Harris, A.N. et al. (2018). Mechanism of hyperkalemia-induced metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(5):1411-1425.

【0308】 Hartmann, R. et al. (2003). Discovery of selective CYP11B2 (aldosterone synthase) inhibitors for the therapy of congestive heart failure and myocardial fibrosis. *Eur J Med Chem.* 2003;38:363-366.

【0309】 Kem, David C., et al. "Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism." *The Journal of clinical investigation* 52.9 (1973): 2272-2277.

【0310】 Kovesdy, C.P. (2017). Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:41-7. doi:10.1007/s11154-016-9384-x.

【0311】 Laragh, J.H. & Sealey J.E. (2011). The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. Am J Hypertens. 2011;24(11):1164-80. doi: 10.1038/ajh.2011.171. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21938070.

【0312】 Mihailidou, A. S., & Funder, J. W. (2005). Nongenomic effects of mineralocorticoid receptor activation in the cardiovascular system. Steroids, 70(5-7), 347-351.

【0313】 Monticone, S. et al. (2017). Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1811-20.

【0314】 Nehme, A. et al. (2019). An Update on the Tissue Renin

Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):14. doi: 10.3390/jcdd6020014. PMID: 30934934; PMCID: PMC6617132.

【0315】 Noubiap J.J. et al. (2018). Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart.* 2018;105(2).

【0316】 Parasiliti-Caprino, M. et al. (2020). Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens.* 2020;38:1841-8.

【0317】 Pfizer (2020). INSPRA prescribing information. 2020. Available at www.pfizer.com

【0318】 Schumacher, C.D. et al. (2013). Aldosterone synthase inhibition for the treatment of hypertension and the derived mechanistic requirements for a new therapeutic strategy. *J Hypertens*. 2013;31:2085-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363570c.

【0319】 Strauch, B. et al. (2003). Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 2003;17:349-52.

【0320】 Szylman, P. et al. (1976). Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N ENgl J Med.* 1976;294(7):361-365.

【0321】 Trial on the Safety and Efficacy of Compound A in

Patients with Uncontrolled Hypertension (Target-HTN). ClinicalTrials.gov identifier: NCT05001945. [updated 2021 Dec 17; cited: 2021 20 Dec 2021] Available at: clinicaltrials.gov

【0322】 Williams, B. et al. (2015). Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-68.

【0323】 Williams, G. H. (1972). Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man: I. Response to posture, acute and chronic volume depletion, and sodium loading. *The Journal of clinical investigation*, 51(7), 1731-1742.

【0324】 Yin, L. et al. (2012). 3-pyridyl substituted aliphatic cycles as CYP11B2 inhibitors: aromaticity abolishment of the core significantly increased selectivity over CYP1A2. *PLoS One*. 2012;7:e48048.

【0325】 Young, W.F. (2007). Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:607-18.

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次，藉此治療該高血壓個體之高血壓。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中持續24小時時段之10小時至14小時之間抑制該CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【請求項3】

一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低50-90%之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低60-80%。

【請求項5】

如請求項3之方法，其中在劑量投與之後16小時與24小時之間的時段期間該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮恢復至該個體之用藥前血清醛固酮含量或更大。

【請求項6】

一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以持續1小時至16小時、較佳持續3小時至8小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多之量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該高血壓個體正服用或已服用選自以下之高血壓藥物：利尿劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑或其兩者或多於兩者之組合。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中該高血壓個體正服用或已服用該等高血壓藥物中之至少兩者。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中每天向該個體投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中在上午投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之量。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之方法，其中每天向該個體投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑兩次。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之量：

a） 每天投與一次持續至少一週；

b） 每天投與一次持續至少兩週；

c） 每天投與一次持續至少四週；或

d） 每天投與一次持續至少八週。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中相對於CYP 11 β1 β羥化酶活性之抑制，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑選擇性抑制CYP 11β2 β羥化酶活性，較佳地其中CYP 11 β1 β羥化酶之抑制常數（Ki）除以CYP 11 β2 β羥化酶之Ki大於100。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質酮（11-DOC）含量超過600 pmol/L之量，較佳地低於引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量超過400 pmol/L之量。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起11-DOC在該個體中積聚超過0.1 ng/ml之量。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以不引起該個體之腎上腺皮質激素合成臨床上有意義之上調的量投與該高血壓個體。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之

投與係以達成以下之量投與該高血壓個體：

a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量臨床上有意義之降低；

b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量臨床上有意義之增加；及/或

c） 不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量臨床上有意義之增加。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

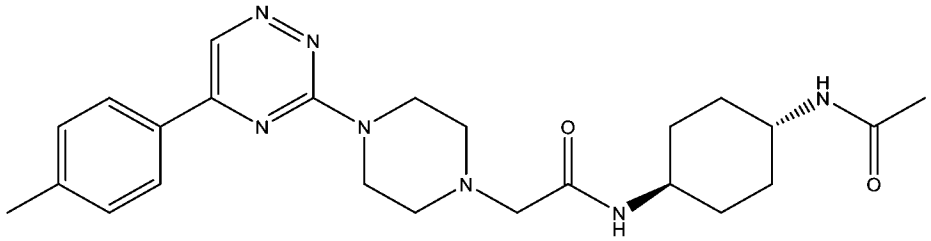
a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過10%；

b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過10%；及/或

c） 不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量增加超過10%。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑為式（A）化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



（A）。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中該化合物呈該式（A）化合物之HBr鹽的形式。

【請求項21】

如請求項19至20中任一項之方法，其中：

a） 5 mg與100 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

b） 10 mg與50 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

c） 5 mg與100 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

d） 10 mg與50 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投

與一次。

【請求項22】

如請求項19至20中任一項之方法，其中：

a） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

b） 25 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

c） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；

d） 50 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

e） 100 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之方法，其中：

a） 該個體之診室量測之收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮血壓降低；及/或

b） 該個體之24小時動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮血壓降低。

【請求項24】

如請求項1至23之方法，其中：

a） 該個體之診室量測之收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮血壓降低至少10 mmHg；及/或

b） 該個體之動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮血壓降低至少10 mmHg。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之方法，其中：

a） 該個體之診室量測之舒張血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之舒張血壓降低；

b） 該個體之診室量測之收縮及舒張血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮及舒張血壓降低；

c） 該個體之動態收縮及舒張血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮及舒張血壓降低；及/或

d） 該個體之收縮血壓降至小於130 mmHg及/或該個體之舒張血壓降至小於80 mmHg。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中：

a） 各自分別相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之動態收縮及舒張血壓，該個體之動態收縮血壓降低至少10 mmHg，且該個體之動態舒張血壓降低至少5 mmHg；

b） 各自分別相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之診室量測之收縮及舒張血壓，該個體之診室量測之收縮血壓降低至少10 mmHg，且該個體之診室量測之舒張血壓降低至少5 mmHg；及/或

c） 該個體之收縮血壓降至小於130 mmHg及/或該個體之舒張血壓降至小於80 mmHg。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該高血壓個體在睡眠期間之平

均收縮血壓（a）相對於接受該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓，及/或（b）相對於該高血壓個體之平均日間收縮血壓降低。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之方法，其中該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓：

a） 相對於該高血壓個體之平均日間收縮血壓降低至少10%、10%與40%之間、10%與30%之間或10%與20%之間；

b） 相對於接受該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓降低至少8 mmHg、至少10 mmHg、8 mmHg與55 mmHg之間、10 mmHg與45 mmHg之間或10 mmHg與25 mmHg之間。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之方法，其中：

a） CYP 11β2 β羥化酶活性抑制之持續時間足以維持該高血壓個體中鈉及容量不足之狀態；

b） 該方法在該高血壓個體中不產生持續狀態之高鉀血症或輕度非陰離子間隙代謝性酸中毒；及/或

c） 該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑實質上不在該高血壓個體中積聚，較佳地其中該高血壓個體中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之實質積聚的缺乏允許該高血壓個體之醛固酮含量在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之24-48小時內，更佳地在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之16-24小時內恢復至用藥前基線。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該高血壓個體之鉀含量一般維持在臨床上正常之範圍內，較佳地其中該高血壓個體之鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之鉀含量略微升高，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量升高0.35 mmol/L或更少，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持低於5.5 mmol/L之含量，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持在3.5 mEq/l至5.1 mEq/l之間。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

a） 遏制該個體中之醛固酮產生；

b） 增加該個體中之血清及/或血漿鉀含量；及/或

c） 增加該個體中之血漿腎素活性（PRA）。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中：

a） 該個體中之血清及/或血漿醛固酮AUC-24相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之醛固酮含量降低至少25%；

b） 該個體中之血清及/或血漿鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之血清及/或血漿鉀含量降低增加至少0.2 mMol/L；及/或

c） 該個體中之PRA相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之PRA增加至少5 ng/ml。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之方法，其中該高血壓個體之醛固酮含量遵循實質上正常之晝夜節律。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於0.6 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項36】

如請求項1至33中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於4 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於3 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於2 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之方法，其中藉由免疫分析量測，該高血壓個體具有大於或等於6 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

【請求項40】

如請求項1至38中任一項之方法，其中藉由LC-MS量測，該高血壓個體具有大於或等於1 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

【請求項41】

一種治療高血壓個體之高血壓的方法，該方法包含每天以足以使該高血壓個體之動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態收縮血壓降低至少10 mmHg之量向該高血壓個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【請求項42】

一種降低高血壓個體在睡眠期間之收縮血壓的方法，該方法包含每天以足以使該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓（a）相對於接受該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓及/或（b）相對於該高血壓個體之平均日間收縮血壓降低的量向該個體投與CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次或兩次。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中該高血壓個體在睡眠期間之平均收縮血壓：

a） 相對於該高血壓個體之平均日間收縮血壓降低至少10%、10%與40%之間、10%與30%之間或10%與20%之間；

b） 相對於接受該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前其在睡眠期間之平均收縮血壓降低至少8 mmHg、至少10 mmHg、8 mmHg與55 mmHg之間、10 mmHg與45 mmHg之間或10 mmHg與25 mmHg之間。

【請求項44】

如請求項41至43中任一項之方法，其中該高血壓個體正服用或已服用選自以下之高血壓藥物：利尿劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷

劑、鈣通道阻斷劑或其兩者或多於兩者之組合。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該高血壓個體正服用或已服用該等高血壓藥物中之至少兩者。

【請求項46】

如請求項41至45中任一項之方法，其中持續24小時時段之40-60%抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【請求項47】

如請求項41至46中任一項之方法，其中持續24小時時段之10小時至14小時之間抑制該CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【請求項48】

如請求項41至47中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低50-90%。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮含量相對於該個體之用藥前血清醛固酮含量持續不低於八小時且不超過16小時之時段降低60-80%。

【請求項50】

如請求項41至49中任一項之方法，其中在劑量投與之後16小時與24小時之間的時段期間該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑使該個體之血清醛固酮恢復至該個體之用藥前血清醛固酮含量或更大。

【請求項51】

如請求項41至45中任一項之方法，其中持續24小時時段之1小時至16小時或較佳地3小時至8小時抑制CYP 11β2 β羥化酶活性50%或更多。

【請求項52】

如請求項41至51中任一項之方法，其中每天向該個體投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一次。

【請求項53】

如請求項41至52中任一項之方法，其中在上午投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑。

【請求項54】

如請求項41至46中任一項之方法，其中每天向該個體投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑兩次。

【請求項55】

如請求項41至54中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑：

a） 每天投與一次持續至少一週；

b） 每天投與一次持續至少兩週；

c） 每天投與一次持續至少四週；或

d） 每天投與一次持續至少八週。

【請求項56】

如請求項41至55中任一項之方法，其中該高血壓個體之動態收縮血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態收縮血壓持續至少八週之時段降低10-55 mmHg、10-50 mmHg、10-45 mmHg、10-40 mmHg、10-35 mmHg、10-30 mmHg、10-25 mmHg、10-

20 mmHg或10-15 mmHg。

【請求項57】

如請求項41至56中任一項之方法，其中該高血壓個體之動態舒張血壓相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之動態舒張血壓持續至少八週之時段降低5-25 mmHg、5-20 mmHg或5-15 mmHg。

【請求項58】

如請求項41至57中任一項之方法，其中：

a） CYP 11β2 β羥化酶活性抑制之持續時間足以維持該高血壓個體中鈉及容量不足之狀態；

b） 該方法在該高血壓個體中不產生持續狀態之高鉀血症或輕度非陰離子間隙代謝性酸中毒；及/或

c） 該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑實質上不在該高血壓個體中積聚，較佳地其中該高血壓個體中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之實質積聚的缺乏允許該高血壓個體之醛固酮含量在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之24-48小時內，更佳地在投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之16-24小時內恢復至用藥前基線。

【請求項59】

如請求項41至58中任一項之方法，其中該高血壓個體之鉀含量一般維持在臨床上正常之範圍內，較佳地其中該高血壓個體之鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該高血壓個體之鉀含量略微升高，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量升高0.35 mmol/L或更少，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持低於5.5 mmol/L之含量，更佳地其中該高血壓個體之鉀含量維持在3.5 mEq/l至5.1 mEq/l之間。

【請求項60】

如請求項41至59中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

a） 遏制該個體中之醛固酮產生；

b） 增加該個體中之血清及/或血漿鉀含量；及/或

c） 增加該個體中之血漿腎素活性（PRA）。

【請求項61】

如請求項60之方法，其中：

a） 該個體中之血清及/或血漿醛固酮AUC-24相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之醛固酮含量降低至少25%；

b） 該個體中之血清及/或血漿鉀含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之血清及/或血漿鉀含量降低增加至少0.2 mMol/L；及/或

c） 該個體中之PRA相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體中之PRA增加至少5 ng/ml。

【請求項62】

如請求項41至61中任一項之方法，其中該高血壓個體之醛固酮含量遵循實質上正常之晝夜節律。

【請求項63】

如請求項41至62中任一項之方法，其中相對於CYP 11β1 β羥化酶活性之抑制，該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑選擇性抑制CYP 11β2 β羥化酶活性，較佳地其中CYP 11β1 β羥化酶之抑制常數(Ki)除以CYP 11β2 β羥化酶之Ki大於100。

【請求項64】

如請求項41至63中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質酮（11-DOC）含量超過600 pmol/L之量，較佳地低於引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量超過400 pmol/L之量。

【請求項65】

如請求項41至64中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑向該高血壓個體投與之量低於引起11-DOC在該個體中積聚超過0.1 ng/ml之量。

【請求項66】

如請求項41至65中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以不引起該個體之腎上腺皮質激素合成臨床上有意義之上調的量投與該高血壓個體。

【請求項67】

如請求項41至66中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量臨床上有意義之降低；

b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量臨床上有意義之增加；及/或

c） 不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投

與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量臨床上有意義之增加。

【請求項68】

如請求項41至67中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑以達成以下之量投與該高血壓個體：

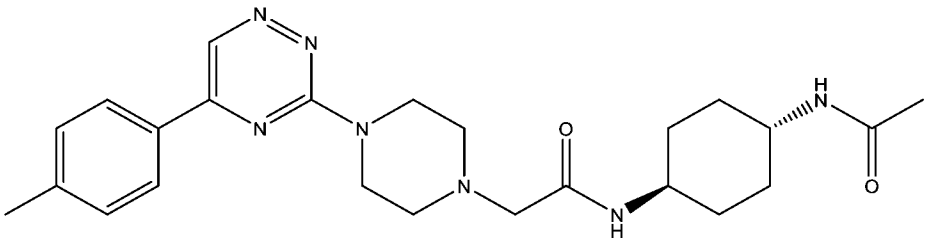
a） 不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿皮質醇含量降低超過10%；

b） 不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-DOC含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-DOC含量增加超過10%；及/或

c） 不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量增加超過20%，較佳地不引起該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量相對於投與該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑之前該個體之血清及/或血漿11-去氧皮質醇含量增加超過10%。

【請求項69】

如請求項41至68中任一項之方法，其中該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑為式（A）化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



（A）。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中該化合物呈該式（A）化合物之HBr鹽的形式。

【請求項71】

如請求項69至70中任一項之方法，其中：

a） 5 mg與100 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

b） 10 mg與50 mg之間的CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

c） 5 mg與100 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

d） 10 mg與50 mg之間的該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次。

【請求項72】

如請求項69至70中任一項之方法，其中：

a） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

b） 25 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與兩次，相隔12小時；

c） 12.5 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；

d） 50 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次；或

e） 100 mg該CYP 11β2 β羥化酶抑制劑一天經口投與一次。

【請求項73】

如請求項41至72中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於1 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項74】

如請求項41至73中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於0.6 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項75】

如請求項41至72中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於4 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項76】

如請求項41至75中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於3 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項77】

如請求項41至76中任一項之方法，其中該高血壓個體具有小於或等於2 ng/mL/h之血漿腎素活性。

【請求項78】

如請求項41至77中任一項之方法，其中藉由免疫分析量測，該高血壓個體具有大於或等於6 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

【請求項79】

如請求項41至77中任一項之方法，其中藉由LC-MS量測，該高血壓個體具有大於或等於1 ng/dL之血漿醛固酮濃度。

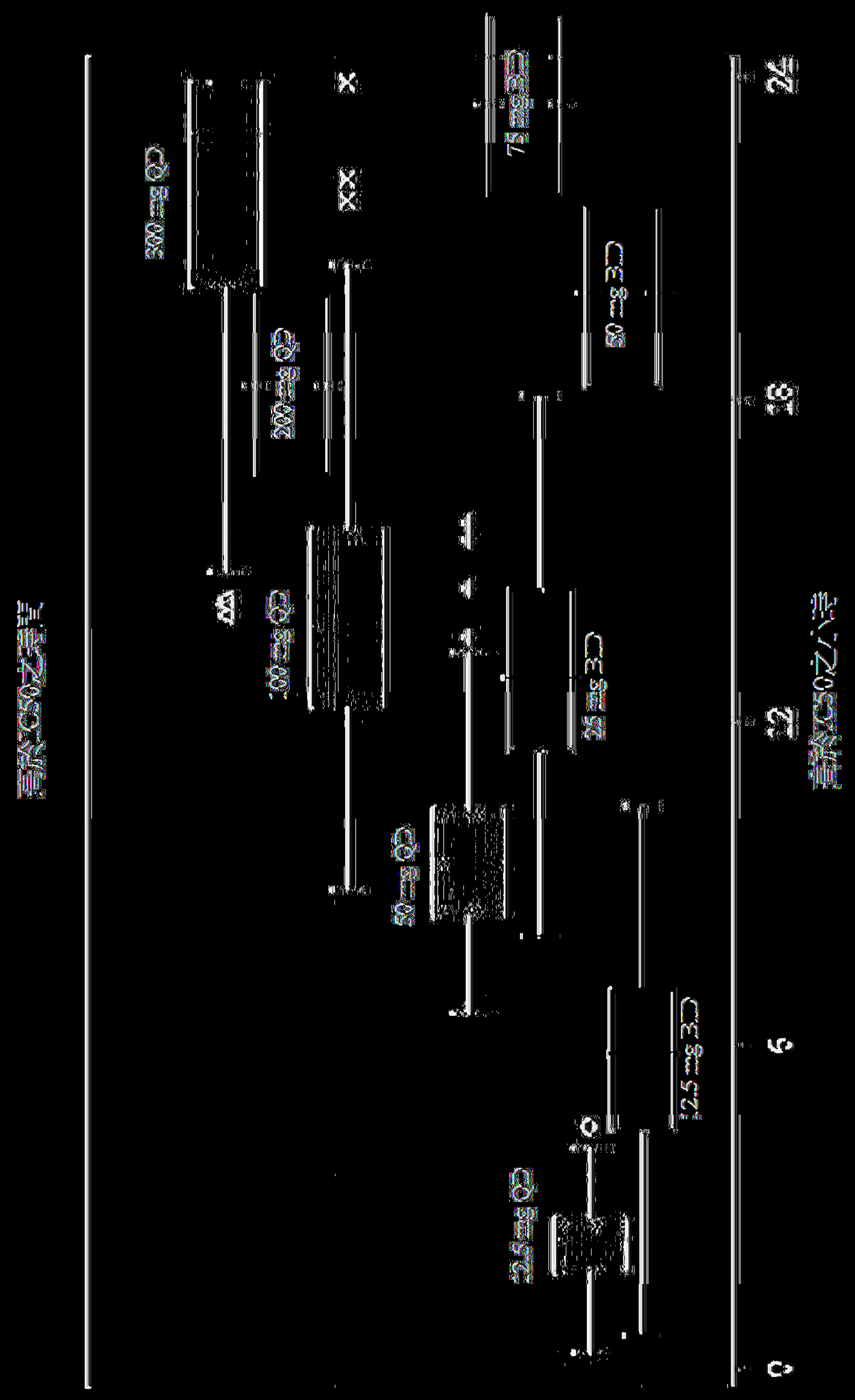
【請求項80】

如請求項1至79中任一項之方法，其中該高血壓個體患有繼發性高血壓，較佳地原發性醛固酮症。

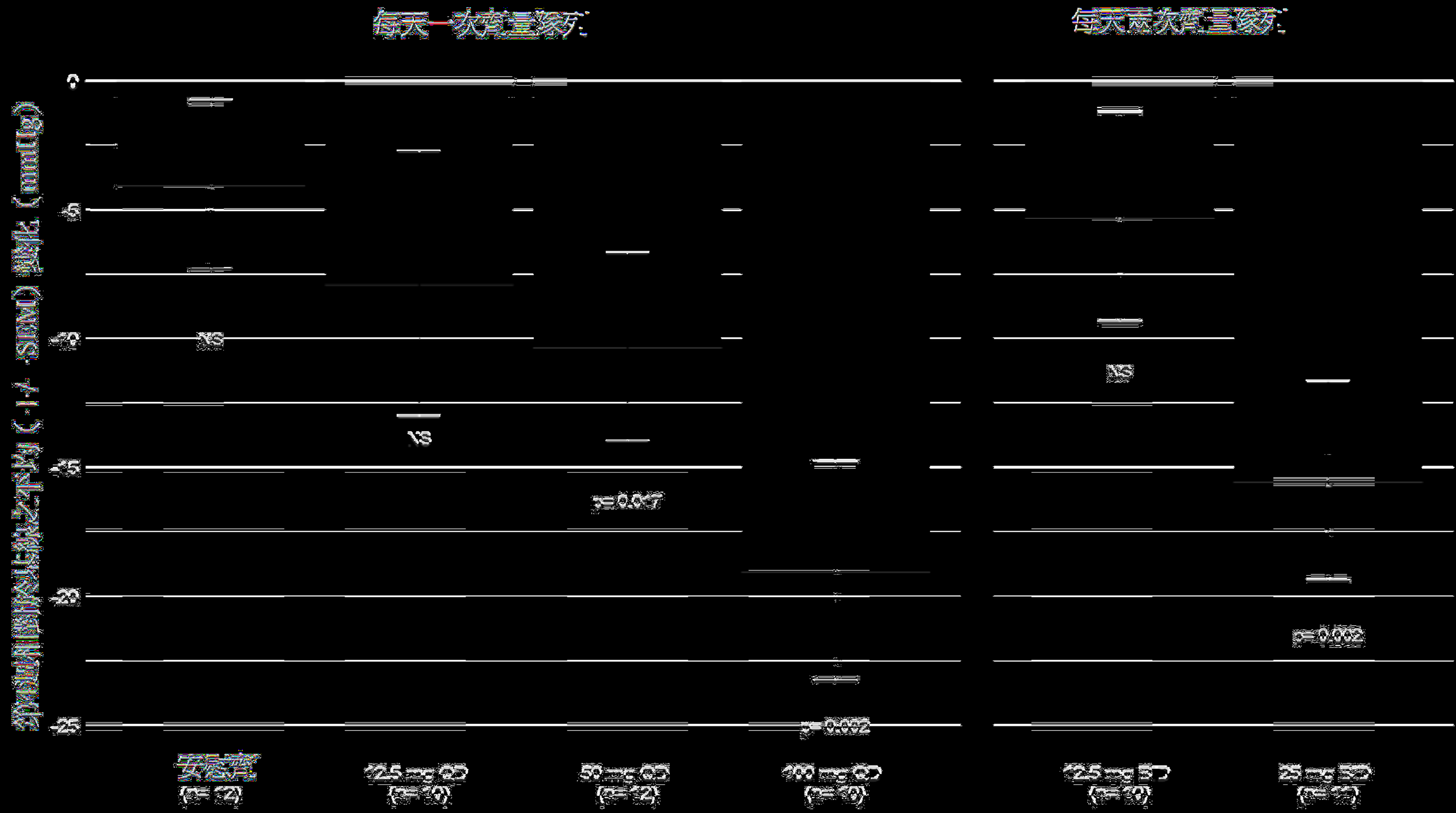
【請求項81】

如請求項1至79中任一項之方法，其中該高血壓個體不患有原發性醛固酮症，較佳地其中該高血壓個體患有原發性高血壓。

【發明圖式】



【圖1】


每天一次劑量療方:
每天兩次劑量療方:
0
-5
-10
-15
-20
-25
NS
NS
p=0.017
p=0.002
NS
p=0.002
安慰劑
(n=12)
12.5 mg QD
(n=10)
50 mg QD
(n=12)
100 mg QD
(n=10)
12.5 mg BID
(n=10)
25 mg BID
(n=12)

【圖2】

第5圖

nM S-101 血漿濃度(ng/ml)
3000
2000
1000
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
時間(小時)
實施例
比較例
實施例
比較例
實施例
比較例
實施例
比較例

圖 6

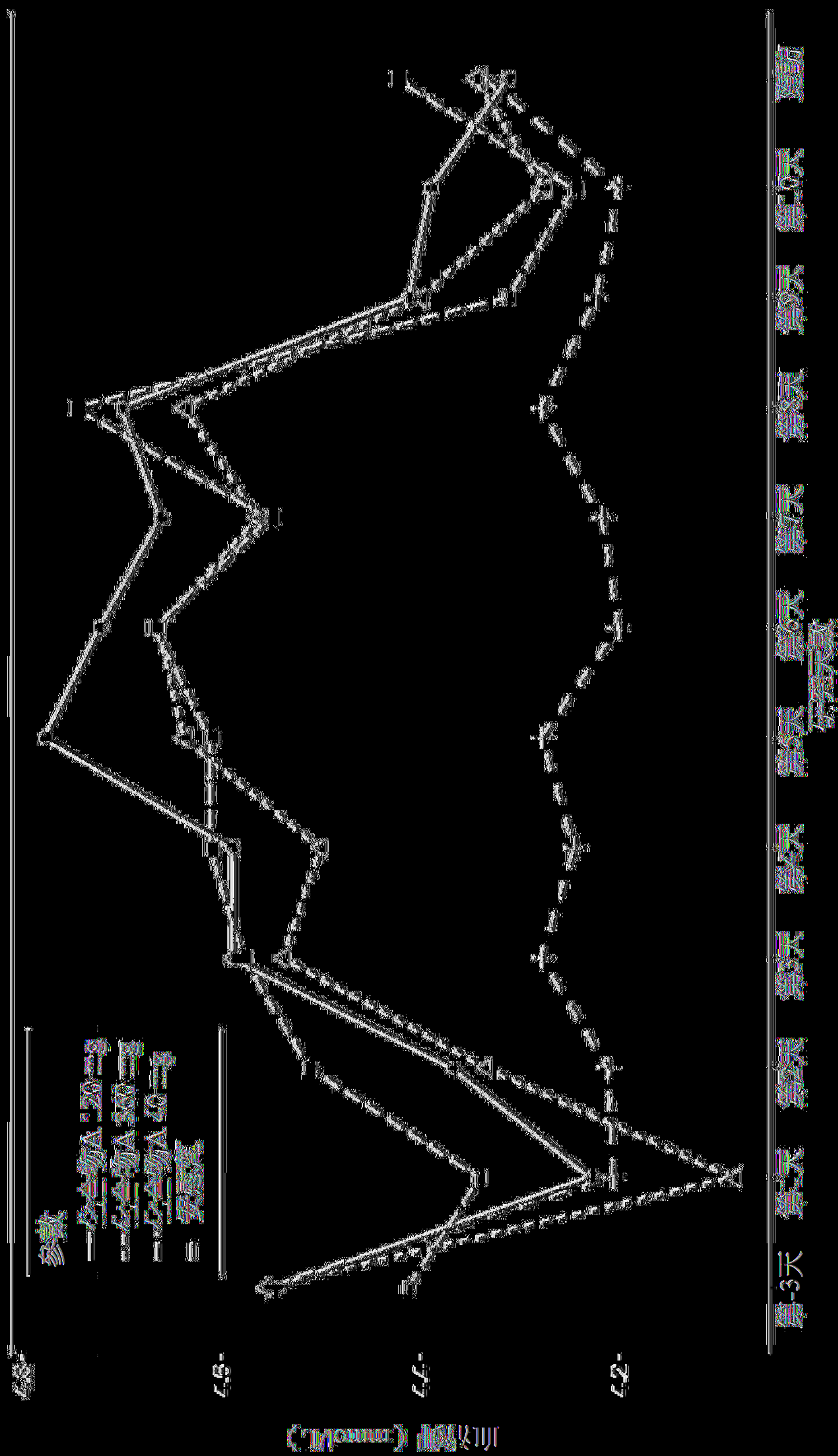

圖1
時間(小時)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
100%
80%
60%
40%
20%
0%
相對於起始濃度之殘留百分比(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

AUC 降解時間 (ng*h/ml)
2000
-2000
安慰劑
ドンペリドン 5 mg
ドンペリドン -5 mg
ドンペリドン 20 mg
ドンペリドン 50 mg
ドンペリドン 100 mg
ドンペリドン 200 mg
ドンペリドン 300 mg
ドンペリドン 400 mg

第 15 圖

AUC(血漿濃度-時間曲線下面積)
250
200
150
100
50
0
實施例
E1全劑量A
5 mg/kg
E1全劑量A
10 mg/kg
E1全劑量A
20 mg/kg
E1全劑量A
50 mg/kg
E1全劑量A
100 mg/kg
E1全劑量A
200 mg/kg
E1全劑量A
400 mg/kg
E1全劑量A
800 mg/kg

Fluoride (mg/ml)



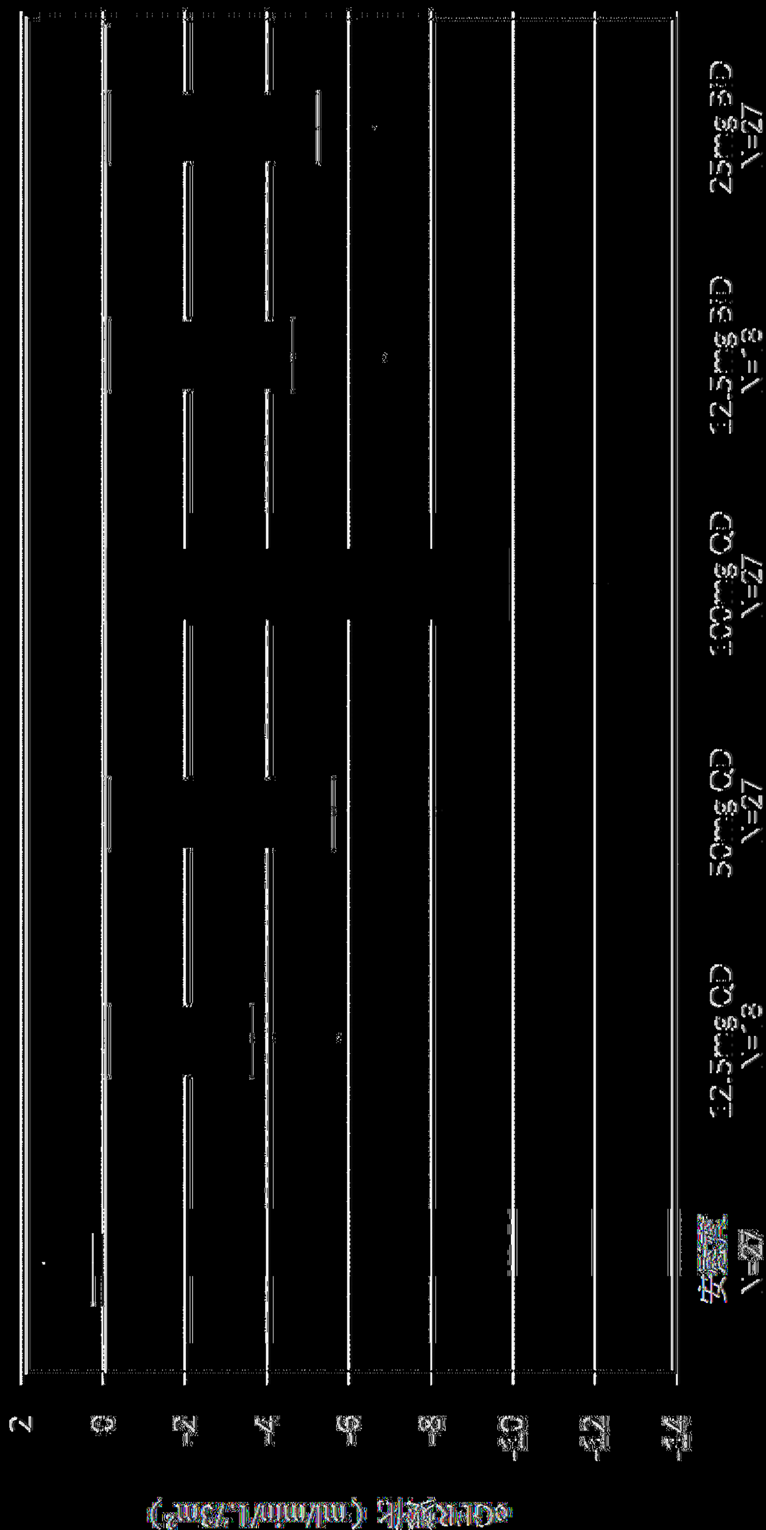
【圖20】

圖2-7

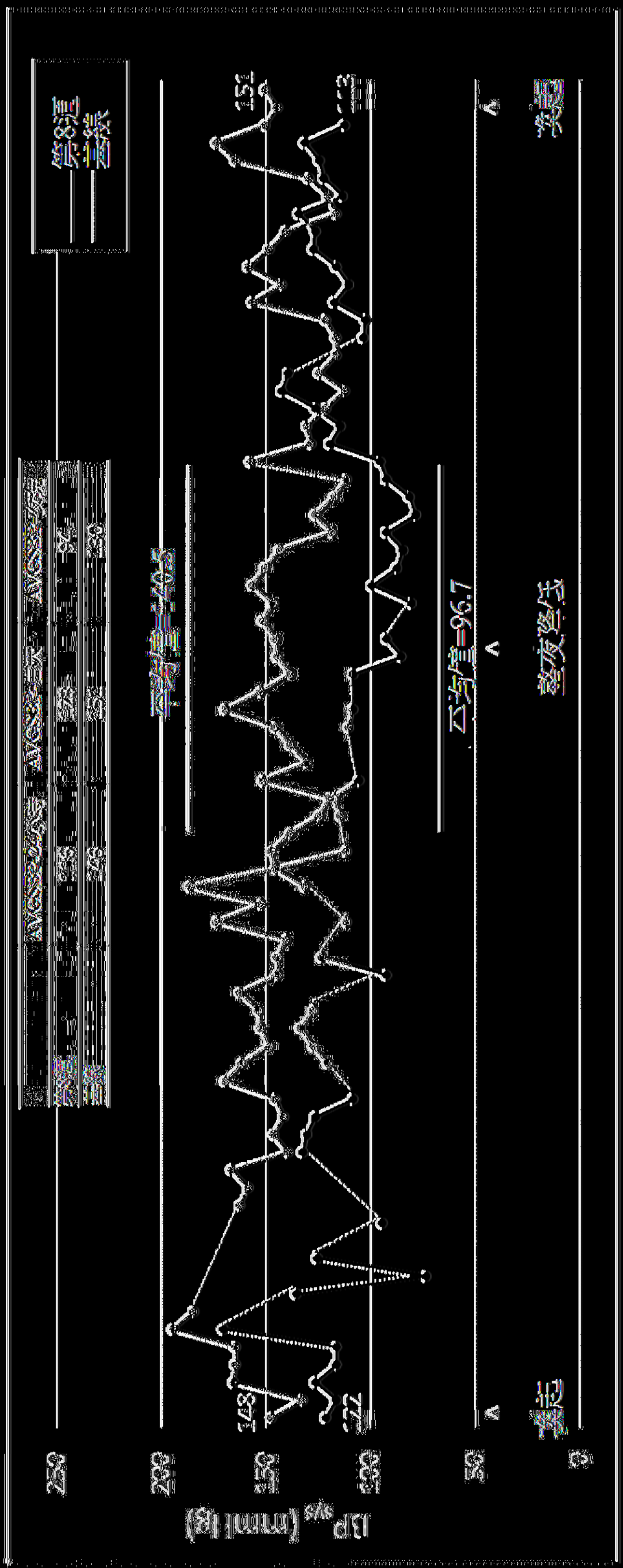
(25)

(第26)

圖1


eGFR變化 (ml/min/1.73m²)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
安慰劑 N=27
12.5mg QD N=18
50mg QD N=27
100mg QD N=27
12.5mg BID N=18
25mg BID N=27

【圖28】


AVGSBP-24小時
AVGSBP-白天
AVGSBP-夜晚
第8週
135
123
94
基線
146
152
130
第8週
基線
平均值=140.5
平均值=96.7
250
200
150
100
50
0
BP_{sys} (mmHg)
148
122
151
113
起床
整夜降低
就寢

（圖29）

實施例
比較例
V=27
V=28
V=25
V=23
V=27
25mm≦SD
22.5mm≦SD
20mm≦SD
17.5mm≦SD
15mm≦SD
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

【圖30】