(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117695287 A
(43)申请公布日 2024.03.15

(21)申请号 202311666478.3
(22)申请日 2018.06.06
(30)优先权数据
62/515,996 2017.06.06 US
62/635,146 2018.02.26 US
62/637,961 2018.03.02 US
(62)分案原申请数据
201880045540.8 2018.06.06
(71)申请人 住友制药(苏州)有限公司
地址 215126 江苏省苏州市自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区青丘街115号
(72)发明人 斯蒂芬·C·皮希泰利
保罗·马德
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞
(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书31页 附图2页

(54)发明名称

使用维贝隆以治疗膀胱过度活动症

(57)摘要

本申请涉及使用维贝隆以治疗膀胱过度活动症。本披露内容涉及一种治疗膀胱过度活动症的方法,该方法包括每天向有需要的受试者口服施用从约60mg至约90mg(例如,约75mg)的量的维贝隆。本披露内容还涉及一种用于口服施用的药物单位剂量组合物,该药物单位剂量组合物包含从约60mg至约90mg(例如,约75mg)的维贝隆。

CN 117695287 A

1.一种治疗膀胱过度活动症的方法,该方法包括每天向有需要的受试者口服施用从约60mg至约90mg的量的维贝隆。

2.如权利要求1所述的方法,其中维贝隆的量是约65mg至约85mg。

3.如权利要求1所述的方法,其中维贝隆的量是约70mg至约80mg。

4.如权利要求1所述的方法,其中维贝隆的量是约75mg。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中该受试者具有选自由以下组成的组的症状:急迫性尿失禁、尿急、尿频或其组合。

6.如权利要求5所述的方法,其中该受试者具有急迫性尿失禁、尿急和尿频的症状。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中该受试者是人。

8.如权利要求7所述的方法,其中该人是女性。

9.如权利要求7所述的方法,其中该人是男性。

10.如权利要求7至9中任一项所述的方法,其中该人超过65岁。

使用维贝隆以治疗膀胱过度活动症

[0001] 本申请是申请日为2018年06月06日,申请号为201880045540.8,发明名称为“使用维贝隆以治疗膀胱过度活动症”的申请的分案申请。

背景技术

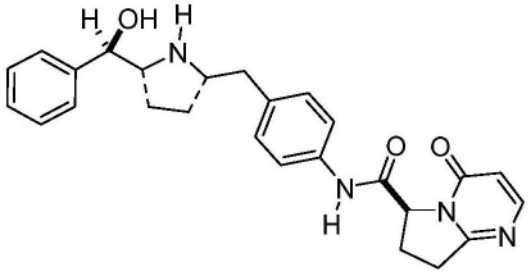
[0002] 膀胱过度活动症(OAB)是下尿路的一种慢性并且有时使人虚弱的病症。下尿路的功能是储存和定期释放尿液。这需要对涉及多种传入和传出神经通路的储存和排尿反射进行统筹,从而导致对中枢和周围神经效应器机制的调节,以及由此导致的对自主神经系统以及躯体运动通路的交感和副交感组成部分的协调调节。这些最近地调节膀胱(逼尿肌)和尿道平滑肌以及尿道括约肌横纹肌的收缩状态。

[0003] 从病理生理学角度来看,膀胱过度活动症与逼尿肌过度活动相关。OAB的特征在于尿急症状,伴有或不伴有急迫性尿失禁,通常与尿频和夜尿相关。据估计,在美国和欧洲超过18岁的男性和女性中OAB的患病率均在16%至17%。膀胱过度活动症最常被分类为特发性的,但是也可以继发于神经病症、膀胱出口梗阻和其他原因。

[0004] 目前,用于治疗OAB的主要的药物类别是抗毒蕈碱药。抗毒蕈碱药的临床应用受到适度的功效和较差的耐受性的限制,这是由于基于机制的副作用(包括口干、便秘和中枢神经系统不良反应(例如,认知损害)的可能性)所致。在临床试验和真实世界的环境中,托特罗定和奥昔布宁(两种常开处方的抗毒蕈碱药)均观察到高停用率。

[0005] β-3肾上腺素能受体(β_3-AR)激活是在正常和发病状态下放松逼尿肌的有效方法。支持β_3-AR在尿液储存中起重要作用的功能证据来自体内研究。β_3-AR激动剂已经展示出在缓解OAB症状方面的功效。迄今为止,只有一种β_3-AR激动剂米拉贝隆(安斯泰来药物全球开发总部(Astellas Pharma Global Development,Inc))在美国和日本已经获得了上市许可用于OAB的治疗。米拉贝隆激活膀胱逼尿肌肌肉中的β_3-AR,这导致肌肉松弛和膀胱容量增加。使用米拉贝隆观察到排尿频率、尿失禁和尿急发作减少以及每次排尿的平均排尿量增加。

[0006] 维贝隆(vibegron)(6S)-N-[4-[[(2S,5R)-5-[(R)-羟基(苯基)甲基]吡咯烷-2-基]甲基]苯基]-4-氧代-7,8-二氢-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺是一种有效的且具高度选择性的β-3肾上腺素能受体(β_3-AR)激动剂,其在基于细胞的体外测定中,展示出相对于β_2-AR和β_1-AR,对β_3-AR的激活的>9,000倍的选择性。参见Edmondson等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志]59:609-623(2016)。

[0007] 

[0008] 维贝隆作为β_3-AR激动剂披露于美国专利号8,399,480和8,247,415中。用于制备

维贝隆的合成方法披露于美国公开号US2017/0145014、US 2015/0087832、US2016/0176884和US2014/0242645中。所引用的所有出版物均通过引用以其整体并入本文。

附图说明

[0009] 图1描绘了如在特殊人群中估计的用100mg和75mg的维贝隆暴露的密度图的叠加。

[0010] 图2描绘了维贝隆的代谢物的化学结构。

发明内容

[0011] 本披露内容提供了一种治疗膀胱过度活动症的方法,该方法包括每天向有需要的受试者口服施用从60mg至90mg的量的维贝隆。

[0012] 本披露内容还提供了一种包含从60mg至90mg的维贝隆的药物单位剂量组合物,其中该单位剂量组合物适用于口服施用。

[0013] 本申请提供了如下内容:

[0014] 1).一种治疗膀胱过度活动症的方法,该方法包括每天向有需要的受试者口服施用从约60mg至约90mg的量的维贝隆。

[0015] 2).如项目1)所述的方法,其中维贝隆的量是约65mg至约85mg。

[0016] 3).如项目1)所述的方法,其中维贝隆的量是约70mg至约80mg。

[0017] 4).如项目1)所述的方法,其中维贝隆的量是约75mg。

[0018] 5).如项目1)至4)中任一项所述的方法,其中该受试者具有选自由以下组成的组的症状:急迫性尿失禁、尿急、尿频或其组合。

[0019] 6).如项目5)所述的方法,其中该受试者具有急迫性尿失禁、尿急和尿频的症状。

[0020] 7).如项目1)至6)中任一项所述的方法,其中该受试者是人。

[0021] 8).如项目7)所述的方法,其中该人是女性。

[0022] 9).如项目7)所述的方法,其中该人是男性。

[0023] 10).如项目7)至9)中任一项所述的方法,其中该人超过65岁。

[0024] 11).如项目1)至10)中任一项所述的方法,其中该受试者患有重度肾损害。

[0025] 12).如项目1)至10)中任一项所述的方法,其中该受试者患有中度肾损害。

[0026] 13).如项目1)至12)中任一项所述的方法,其中该受试者伴随接受CYP3A/P-糖蛋白抑制剂。

[0027] 14).如项目1)至13)中任一项所述的方法,其中每天一次施用维贝隆。

[0028] 15).如项目14)所述的方法,其中将维贝隆随餐一起施用。

[0029] 16).如项目14)所述的方法,其中不将维贝隆随餐一起施用。

[0030] 17).如项目1)至16)中任一项所述的方法,其中将维贝隆作为游离碱施用。

[0031] 18).如项目1)至16)中任一项所述的方法,其中将维贝隆作为其药学上可接受的盐施用。

[0032] 19).如项目1)至18)中任一项所述的方法,其中该受试者在治疗期间经历了收缩压相对于基线的平均最大变化,其中与服用安慰剂的受试者的变化相比,该平均最大变化小于1mm/Hg。

[0033] 20).如项目1)至18)中任一项所述的方法,其中该受试者在治疗期间经历了小于

8mm/Hg的收缩压相对于基线的平均最大变化。

[0034] 21).如项目1)至18)中任一项所述的方法,其中该受试者在治疗期间经历了舒张压相对于基线的平均最大变化,其中与服用安慰剂的受试者的变化相比,该平均最大变化小于1mm/Hg。

[0035] 22).如项目1)至18)中任一项所述的方法,其中该受试者在治疗期间经历了小于5mm/Hg的舒张压相对于基线的平均最大变化。

[0036] 23).如项目1)至18)中任一项所述的方法,其中该受试者在治疗期间经历了从约-1.5至约-2.5的每24小时平均排尿次数相对于基线的变化。

[0037] 24).如项目1)至18)中任一项所述的方法,其中该受试者在治疗之前具有平均每天≥1次的急迫性尿失禁(UUI)发作,并且该受试者在治疗期间经历了从约-1.3至约-2.5的UUI发作的平均次数相对于基线的变化。

[0038] 25).如项目19)至24)中任一项所述的方法,其中该治疗期选自由以下组成的组:2、4、6、8、10、12、14、16、18和20周。

[0039] 26).如项目1)至25)中任一项所述的方法,其中维贝隆具有约4周、3周或2周的起效时间。

[0040] 27).一种增加膀胱平滑肌松弛的方法,该方法包括每天向有需要的受试者口服施用从约60mg至约90mg的量的维贝隆。

[0041] 28).一种包含从约60mg至约90mg的维贝隆的药物单位剂量组合物,其中该单位剂量组合物适用于口服施用。

[0042] 29).如项目28)所述的药物单位剂量组合物,其中该单位剂量组合物包含从约65mg至约85mg的维贝隆。

[0043] 30).如项目28)所述的药物单位剂量组合物,其中该单位剂量组合物包含从约70mg至约80mg的维贝隆。

[0044] 31).如项目28)所述的药物单位剂量组合物,其中该单位剂量组合物包含约75mg的维贝隆。

具体实施方式

[0045] 为了使本披露内容可以更容易理解,首先定义某些术语。如本申请所用,除非如本文另外明确地提供,否则以下每个术语均应该具有下文阐述的含义。另外的定义贯穿本申请而阐述。

[0046] 在本说明书和所附权利要求书中,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”以及“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地指明。术语“一个/一种(a)”(或“一个/一种(an)”)以及术语“一个或多个/一种或多种(one or more)”和“至少一个/至少一种(at least one)”在本文中可以互换使用。在某些方面,术语“一个/一种(a)”或“一个/一种(an)”意指“单个/单种(single)”。在其他方面,术语“一个/一种(a)”或“一个/一种(an)”包括“两个或更多个/两种或更多种(two or more)”或“多个/多种(multiple)”。

[0047] 此外,在本文使用的情况下,“和/或”应当被视为具有或不具有彼此的两个指定特征或组分中的每一个的特定披露。因此,在本文如在诸如“A和/或B”等短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)以及“B”(单独)。类似地,如在诸如“A、B和/或

C”等短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0048] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语具有与本披露内容相关领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。

[0049] 如在整个说明书和权利要求书中结合数值使用的术语“约”表示本领域技术人员熟悉并且可接受的准确度区间。这样的准确度区间是±10%。

[0050] 术语“膀胱过度活动症”通常是指特征在于尿急、伴有或不伴有急迫性失禁、任选地与尿频和夜尿相关的临床综合征。

[0051] 如本文所用的术语“急迫性尿失禁(urgency urinary incontinence)”(UUI)意指伴随着强烈的突然排尿的需求的尿液的不自主排出,并且可以与“急迫性尿失禁(urge urinary incontinence)”或“急迫性失禁(urge incontinence)”互换使用。UUI区别于压力性尿失禁,压力性尿失禁是由于施力或体力活动(例如,体育活动)或打喷嚏或咳嗽导致的尿液的不自主排出。

[0052] 如本文所用的术语“损害”意指功能的急性或慢性降低。例如,肾损害是指肾脏无法维持其正常功能,使得废物和代谢物在血液中积累的医学病症。

[0053] 如本文所用的术语“尿急”意指难以延迟的突然强迫的排尿欲望。

[0054] 如本文所用的术语“尿频”是指频繁排空膀胱的需求。

[0055] 如本文所用的术语“游离碱”是指碱性化学化合物本身,而不是盐的形式。例如,维贝隆游离碱是指(6S)-N-[4-[[(2S,5R)-5-[(R)-羟基(苯基)甲基]吡咯烷-2-基]甲基]苯基]-4-氧代-7,8-二氢-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺。

[0056] 如本文所用的术语“湿性OAB”意指如通过尿频和尿急、伴有尿失禁所定义的膀胱过度活动症。

[0057] 如本文所用的术语“干性OAB”意指如通过尿频和尿急、不伴有尿失禁所定义的膀胱过度活动症。

[0058] 术语“药学上可接受的盐”意指化合物的安全有效地用于受试者并且具有所需生物活性的那些盐。

[0059] 碱性化合物的药学上可接受的盐可以是有机酸或无机酸的盐。在一些实施例中,这些有机酸和无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、马来酸、扁桃酸、琥珀酸和甲磺酸。通常参见,Journal of Pharmaceutical Science[药物科学杂志],66,2(1977),将其通过引用以其整体并入本文。

[0060] 如本文所用的术语“C_{max}”是指施用后药物的最大血药浓度。

[0061] 如本文所用的术语“T_{max}”是指施用药物后当达到最大血药浓度时的时间。

[0062] 如本文所用的术语“AUC”是指施用药物后的血药浓度与时间的图的曲线下面积。

[0063] 术语“稳态”意指到达系统的药物的量与离开系统的药物的量大致相同。因此,在“稳态”下,患者机体以与药物通过吸收进入血流对患者的系统变得可用的速率大致相同的速率消除该药物。

[0064] 术语“治疗期”意指向受试者施用药物期间的时间段。例如,治疗期可以是从约2周至约2年。在一些实施例中,治疗期可以是约2、约4、约6、约8、约10、约12、约14、约16、约18、约20、约24、约52、约76或约104周。可以通过在治疗期间测量某些参数并且计算相对于基线

的变化来评估药物的功效。功效参数包括但不限于排尿、急迫性尿失禁发作、完全性尿失禁发作和尿急发作。

[0065] 治疗方法

[0066] 本披露内容涉及一种治疗膀胱过度活动症的方法，该方法包括向有需要的受试者口服施用一定剂量的维贝隆，使得维持所需功效，同时最小化不希望的副作用。出乎意料的是，通过选择维贝隆的剂量，可以不成比例地降低与升高的C_{max}相关的副作用。

[0067] 本披露内容提供了一种治疗膀胱过度活动症的方法，该方法包括每天向有需要的受试者口服施用从50mg至100mg的量的维贝隆。

[0068] 本披露内容还提供了一种增加膀胱平滑肌松弛的方法，该方法包括每天向有需要的受试者口服施用从约50mg至约100mg的量的维贝隆。

[0069] 在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量是从约55mg至约100mg、从约60mg至约100mg、从约65mg至约100mg、从约70mg至约100mg、从约75mg至约100mg、从约80mg至约100mg、从约85mg至约100mg、从约90mg至约100mg或从约95mg至约100mg。

[0070] 在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量是从约50mg至约95mg、从约50mg至约90mg、从约50mg至约85mg、从约50mg至约80mg、从约50mg至约75mg、从约50mg至约70mg、从约50mg至约65mg、从约50mg至约60mg或从约50mg至约55mg。

[0071] 在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量是从约60mg至约90mg、从约65mg至约85mg或从约70mg至约80mg。在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量是从60mg至90mg、从65mg至85mg或从70mg至80mg。

[0072] 在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量是约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg或约95mg。在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量是约75mg。在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量是75mg。

[0073] 在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量不是约50mg。在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量不是约100mg。在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量不是50mg。在一些实施例中，每天施用的维贝隆的量不是100mg。

[0074] 在一些实施例中，该受试者具有急迫性尿失禁、尿急和尿频的症状。

[0075] 在一些实施例中，该受试者具有急迫性尿失禁(urgency urinary incontinence或urge urinary incontinence)、尿急、尿频和夜尿的一种或多种症状。

[0076] 在一些实施例中，该受试者是哺乳动物。在一些实施例中，该受试者是人或动物。在一些实施例中，该受试者是人。

[0077] 在一些实施例中，该受试者超过18岁。在一些实施例中，该受试者低于约18岁。在一些实施例中，该受试者在约6至约18岁、约6至约12岁或约12至约18岁之间。在一些实施例中，该受试者超过约20岁。在一些实施例中，该受试者超过约25岁。在一些实施例中，该受试者超过约30岁。在一些实施例中，该受试者超过约35岁。在一些实施例中，该受试者超过40岁。在一些实施例中，该受试者超过45岁。在一些实施例中，该受试者超过50岁。在一些实施例中，该受试者超过55岁。在一些实施例中，该受试者超过60岁。在一些实施例中，该受试者超过65岁。在一些实施例中，该受试者超过70岁。在一些实施例中，该受试者超过75岁。

[0078] 在一些实施例中，该方法包括将包含维贝隆的药物单位剂量组合物在向受试者施用之前碾碎。在一些实施例中，向该受试者口服施用包含维贝隆的碾碎的药物单位剂量。

[0079] 在一些实施例中,该受试者患有肾损害或有患上肾损害的风险。在一些实施例中,该受试者患有轻度肾损害、中度肾损害或重度肾损害。

[0080] 在一些实施例中,该受试者已经接受在先OAB疗法。在一些实施例中,该受试者尚未接受在先OAB疗法。

[0081] 在一些实施例中,该受试者患有肾损害并且每天施用约75mg的维贝隆。

[0082] 在一些实施例中,将维贝隆与第二药剂一起施用,该第二药剂包括例如本申请中所述的任何药剂。在一些实施例中,将维贝隆与第二药物伴随施用。在一些实施例中,将维贝隆与第二药剂顺序施用。在一些实施例中,将维贝隆在第二药剂之前和/或之后施用。下文所描述的实施例包括此类顺序施用。

[0083] 在一些实施例中,该受试者伴随接受、服用或以其他方式暴露于细胞色素P450抑制剂(如CYP3A抑制剂)以及作为以下CYP的底物的药物:CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6和3A4。

[0084] 在一些实施例中,该受试者伴随接受、服用或以其他方式暴露于P-糖蛋白抑制剂。

[0085] CYP3A/P-糖蛋白抑制剂包括但不限于胺碘酮、卡维地洛、克拉霉素、决奈达隆、伊曲康唑、拉帕替尼、洛匹那韦和利托那韦、普罗帕酮、奎尼丁、雷诺嗪、利托那韦、沙奎那韦和利托那韦、特拉匹韦、替拉那韦(tipranavir)和利托那韦、维拉帕米、姜黄素、环孢菌素A、艾曲波帕、阿扎那韦和利托那韦、克拉霉素、环孢菌素、红霉素、吉非贝齐、洛匹那韦和利托那韦、利福平(例如,单剂量)、西咪匹韦、对胺马尿酸(PAH)(b)、丙磺舒、特立氟胺、甲氰咪胍、度鲁特韦、艾沙康唑(isavuconazole)、雷诺嗪、甲氧苄啶和凡德他尼。

[0086] 在一些实施例中,该受试者伴随接受、服用或以其他方式暴露于毒蕈碱受体拮抗剂。

[0087] 毒蕈碱受体拮抗剂包括但不限于东莨菪碱、阿托品、安泰乐、异丙托铵、托品酰胺、哌仑西平、苯海拉明、多西拉敏、茶苯海明、双环胺、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、环喷托酯、甲硝阿托品、苯海索(trihexyphenidyl/benzhexol)、托特罗定、索利那新、达非那新、苯托品、美贝维林、丙环定和阿地溴铵。

[0088] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者伴随接受、服用或以其他方式暴露于毒蕈碱受体拮抗剂。

[0089] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者伴随接受、服用或以其他方式暴露于CYP3A抑制剂。

[0090] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者伴随接受、服用或以其他方式暴露于P-糖蛋白抑制剂。

[0091] 在一些实施例中,该受试者不伴随接受、服用或以其他方式暴露于β阻滞剂。

[0092] 在一些实施例中,该受试者不伴随接受、服用或以其他方式暴露于氨氯地平。

[0093] 在一些实施例中,将维贝隆随餐一起施用、在餐后60分钟内施用或在餐后2小时内施用。

[0094] 在一些实施例中,不随餐或在餐前施用维贝隆。在一些实施例中,在餐前超过两个小时施用维贝隆。在一些实施例中,无论该受试者是否进餐,均施用维贝隆。

[0095] 在一些实施例中,每天一次、每天两次或每天三次施用维贝隆。在一些实施例中,每天一次施用维贝隆。

[0096] 服用维贝隆的受试者的血压(BP)和心率(HR)相对于基线的变化与服用安慰剂的受试者无显著差异。在一些实施例中,该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了收缩压(SBP)相对于基线的平均最大变化,并且与服用安慰剂的变化相比,该平均最大变化小于2.0mm/Hg、小于1.9mm/Hg、小于1.8mm/Hg、小于1.7mm/Hg、小于1.6mm/Hg、小于1.5mm/Hg、小于1.4mm/Hg、小于1.3mm/Hg、小于1.2mm/Hg、小于1.1mm/Hg、小于1.0mm/Hg、小于0.9mm/Hg、小于0.8mm/Hg、小于0.7mm/Hg、小于0.6mm/Hg或小于0.5mm/Hg。

[0097] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于2mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0098] 在一些实施例中,该受试者超过65岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于2mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。在一些实施例中,该受试者超过65岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0099] 在一些实施例中,该受试者超过45岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于2mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。在一些实施例中,该受试者超过45岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0100] 在一些实施例中,该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了舒张压(DBP)相对于基线的平均最大变化,并且与服用安慰剂的变化相比,该平均最大变化小于2.0mm/Hg、小于1.9mm/Hg、小于1.8mm/Hg、小于1.7mm/Hg、小于1.6mm/Hg、小于1.5mm/Hg、小于1.4mm/Hg、小于1.3mm/Hg、小于1.2mm/Hg、小于1.1mm/Hg、小于1.0mm/Hg、小于0.9mm/Hg、小于0.8mm/Hg、小于0.7mm/Hg、小于0.6mm/Hg或小于0.5mm/Hg。

[0101] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于2mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。

[0102] 在一些实施例中,该受试者超过65岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于2mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。在一些实施例中,该受试者超过65岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。

[0103] 在一些实施例中,该受试者超过45岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于2mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。在一些实施例中,该受试者超过45岁,并且每

天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。

[0104] 在一些实施例中,该受试者超过45岁,每天向该受试者施用一次约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化并且在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0105] 在一些实施例中,该受试者超过65岁,每天向该受试者施用一次约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化并且在治疗期间(例如,8周或12周)经历了与服用安慰剂的受试者的变化相比小于1mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0106] 在一些实施例中,该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于10mm/Hg、小于9.5mm/Hg、小于9mm/Hg、小于8.5mm/Hg、小于8mm/Hg、小于7.5mm/Hg、小于7mm/Hg、小于6.5mm/Hg、小于6mm/Hg、小于5.5mm/Hg或小于5mm/Hg的收缩压(SBP)相对于基线的平均最大变化。

[0107] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于10mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0108] 在一些实施例中,该受试者超过65岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于10mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0109] 在一些实施例中,该受试者超过45岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于10mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0110] 在一些实施例中,该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于7mm/Hg、小于6.5mm/Hg、小于6mm/Hg、小于5.5mm/Hg、小于5mm/Hg、小于4.5mm/Hg、小于4mm/Hg、小于3.5mm/Hg、小于3mm/Hg、小于2.5mm/Hg或小于2mm/Hg的舒张压(DBP)相对于基线的平均最大变化。

[0111] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于7mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。

[0112] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了每24小时平均排尿次数相对于基线的变化,其中该变化大于服用安慰剂的受试者的变化。与安慰剂的差异是从约-0.4至约-1.5,例如约-0.4、-0.5、-0.6、-0.7、-0.8、-0.9、-1.0、-1.1、-1.2、-1.3、-1.4或-1.5、或任何两个前述值之间的范围。

[0113] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了从约-1.5至约-2.5(例如,约-1.5、-1.6、-1.7、-1.8、-1.9、-2.0、-2.1、-2.2、-2.3、-2.4或-2.5、或任何两个前述值之间的范围)的每24小时平均排尿次数相对于基线的变化。

[0114] 在一些实施例中,该受试者在治疗之前具有平均每天≥1次的急迫性尿失禁(UUI)发作,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了UUI发作的平均次数相对于基线的变化,其中该变化大于服用安慰剂的受试者的

变化。与安慰剂的差异是从约-0.2至约-1.5,例如约-0.2、-0.3、-0.4、-0.5、-0.6、-0.7、-0.8、-0.9、-1.0、-1.1、-1.2、-1.3、-1.4或-1.5、或任何两个前述值之间的范围。

[0115] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了从约-1.3至约-2.5(例如,约-1.3、-1.4、-1.5、-1.6、-1.7、-1.8、-1.9、-2.0、-2.1、-2.2、-2.3、-2.4或-2.5、或任何两个前述值之间的范围)的UUI发作的平均次数相对于基线的变化。

[0116] 在一些实施例中,每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者经历了每次排尿的排尿量(mL)的变化,其中该变化大于服用安慰剂的受试者的变化。与安慰剂的差异是从约20mL至约35mL,例如约20mL、21mL、22mL、23mL、24mL、25mL、26mL、27mL、28mL、29mL、30mL、31mL、32mL、33mL、34mL或30mL、或任何两个前述值之间的范围。

[0117] 在一些实施例中,该受试者在治疗之前具有平均每天≥1次的急迫性尿失禁(UUI)发作,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%或至少85%的每天UUI发作的平均次数的减少。

[0118] 在一些实施例中,该受试者在治疗之前具有平均每天≥1次的尿急发作,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了至少30%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或至少75%的每天尿急发作的平均次数的减少。

[0119] 在一些实施例中,该受试者超过65岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于7mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。

[0120] 在一些实施例中,该受试者超过45岁,并且每天向该受试者施用约75mg的维贝隆,并且该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于7mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化。

[0121] 在一些实施例中,该受试者超过45岁,每天向该受试者施用一次约75mg的维贝隆,该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于7mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化并且在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于10mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0122] 在一些实施例中,该受试者超过65岁,每天向该受试者施用一次约75mg的维贝隆,该受试者在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于7mm/Hg的DBP相对于基线的平均最大变化并且在治疗期间(例如,8周或12周)经历了小于10mm/Hg的SBP相对于基线的平均最大变化。

[0123] 在一些实施例中,维贝隆具有约4周的起效时间。在一些实施例中,维贝隆具有约3周的起效时间。在一些实施例中,维贝隆具有约2周的起效时间。如本文所用,“起效时间(onset of action)”是指施用后药物作用达到显著所花费的持续时间。

[0124] 药物单位剂量组合物

[0125] 本披露内容提供了包含本文所披露的一定剂量的维贝隆的药物单位剂量组合物,其中该单位剂量组合物适用于口服施用。口服剂型是本领域技术人员公认的,包括例如诸如液体配制品、片剂、胶囊剂和软胶囊剂等此类形式。在一些实施例中,这些单位剂量组合

物是固体剂型,如片剂和胶囊剂。在一些实施例中,这些单位剂量组合物是片剂。

[0126] 药学上可接受的赋形剂是公认为安全的赋形剂,如乳糖、微晶纤维素、淀粉、碳酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、胶体二氧化硅、甘露糖醇、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素。在一些实施例中,本文所披露的药物单位剂量组合物包含稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。通常参见,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第20版,Mack Publishing[麦克出版社],宾夕法尼亚州伊斯顿(2000),将其通过引用以其整体并入本文。

[0127] 在一个实施例中,本文所披露的药物单位剂量组合物包含甘露糖醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁。

[0128] 口服剂型可以通过标准药物制造技术制备。此类技术包括例如湿法制粒、湿磨、流化床干燥、干磨、润滑、压片和水膜包衣。

[0129] 在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含从约50mg至约100mg的维贝隆。

[0130] 在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含从约55mg至约100mg、从约60mg至约100mg、从约65mg至约100mg、从约70mg至约100mg、从约75mg至约100mg、从约80mg至约100mg、从约85mg至约100mg、从约90mg至约100mg或从约95mg至约100mg的维贝隆。

[0131] 在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含从约50mg至约95mg、从约50mg至约90mg、从约50mg至约85mg、从约50mg至约80mg、从约50mg至约75mg、从约50mg至约70mg、从约50mg至约65mg、从约50mg至约60mg或从约50mg至约55mg的维贝隆。

[0132] 在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含从约60mg至约90mg、从约65mg至约85mg或从约70mg至约80mg的维贝隆。在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含从60mg至90mg、从65mg至85mg或从70mg至80mg的维贝隆。

[0133] 在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg或约95mg的维贝隆。在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含约75mg的维贝隆。在一些实施例中,本披露内容的药物单位剂量组合物包含75mg的维贝隆。

[0134] 在一些实施例中,可以将本披露内容的药物单位剂量组合物碾碎。在一些实施例中,将本披露内容的药物单位剂量组合物在口服施用之前碾碎。

[0135] 体外测定

[0136] 在几种体外测试中测试了维贝隆,以确定其对人β_3-AR的激动剂效价、对其他人β-AR亚型的选择性以及对来自其他物种的β_3-AR的效价。

[0137] 在功能测定中测量了维贝隆活性,该测定测量稳定表达人β_3-AR的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中细胞腺苷酸环化酶活性的增加。测量了相对于经过验证的完全激动剂(异丙肾上腺素)的激活程度以及化合物EC_{50}。

[0138] 维贝隆是有效的且具选择性的β_3-AR激动剂,EC_{50}为1.1nM,并且相对于异丙肾上腺素的激活为84%。在40%人血清的存在下观察到很小的血清变化(EC_{50}=1.7nM,102%激活),这与此化合物的低血浆蛋白结合(在人体中49%未结合)一致。

[0139] 此外,通过在表达β_1-AR或β_2-AR的CHO细胞中进行测试确定了相对于β_1-和β_2-AR亚型,维贝隆对β_3-AR的选择性。相对于β_1-AR和β_2-AR,维贝隆对β_3-AR具有高度选择性,在基于细胞的体外功能测定中,展示出相对于β_1-AR或β_2-AR,对β_3-AR的激活的>9000倍的选择性。

[0140] 使用从表达重组β_1、β_2或β_3-AR的细胞制备的膜,在标准竞争结合测定中确定了维贝隆的IC_{50}。维贝隆在滤膜结合测定中对竞争非特异性β-AR放射性标记的拮抗剂^{125}I-CYP的β_3-AR IC_{50}=193nM(86ng/mL)。与维贝隆对人β_3-AR的有效的体外激动剂活性相比的结合亲和力的相对缺乏与该化合物竞争未偶联受体与偶联受体的相对能力有关,这两者都可以通过拮抗剂结合测定测量。此外,该化合物既不与β_1-AR结合,也不与β_2-AR结合,如在结合竞争测定中所证实的,从而确认该化合物既不是这些受体的激动剂也不是这些受体的拮抗剂。

[0141] 吸收、分布、代谢和排泄

[0142] 在健康志愿者中,在口服施用之后大约1至3小时,维贝隆达到最大血药浓度(C_{max})。平均C_{max}和AUC以大于与剂量成比例的方式增加达到400mg。每天一次给药维贝隆,在7天内达到稳态浓度。稳态AUC几何平均累积比率在青年男性受试者中是约2,并且在老年受试者(男性和女性)中是约2.8。在单剂量施用后,相对于在非日本青年男性受试者中的维贝隆暴露,在日本青年男性受试者中的维贝隆暴露适度增加(<2倍)。

[0143] 在健康的中年和老年女性中,与在禁食状态下的相同剂量相比,随食物一起施用150mg维贝隆的多次口服剂量导致第1天的平均AUC_{0-24}和C_{max}值是约42%和59%,并且第14天的平均AUC_{0-24}和C_{max}值是约20%和43%。

[0144] 在一项用于研究维贝隆在患有肝功能不全的患者中的药代动力学的两部分、开放标签、单剂量研究中,维贝隆的表观分布容积(Vd/F)是大约9120L。维贝隆与人血浆蛋白结合(大约49%)。

[0145] 通过多种途径(包括尿排泄、胆汁排泄和肝代谢)消除维贝隆。尽管CYP3A4是负责体外代谢的主要CYP,但是代谢似乎在维贝隆的消除方面仅起次要作用。在健康受试者的质量平衡研究中,大部分的回收剂量作为无变化的维贝隆被消除。在排泄物中放射活性的平均总回收率是79%,在粪便和尿液中回收的剂量分别是大约59%和20%。

[0146] 发现大部分维贝隆剂量作为无变化的母体药物被消除。在尿液和粪便中检测到7种次要代谢物,其中6种(M1、M3、M4、M6、M11和M17)是氧化代谢物(参见图2)。代谢物M7是维贝隆的O-葡糖苷酸缀合物。血浆中[^{14}C]维贝隆衍生的放射活性的浓度具有0.3μM的平均C_{max}和2.5h的T_{max}。血浆样品在2和4hr的放射活性谱表明,未变化的维贝隆分别占血浆放射活性的约78%和约73%,并且O-葡糖苷酸(M7)是主要的循环代谢物(占总循环药物相关材料的约12%-14%)。在人血浆中还检测到两种另外的次要氧化代谢物M4(4%-6%)和M17(6%-7%)。在晚于给药后4h的其他时间点,血浆样品中的放射活性太低而无法分析。由于无法从以后的时间点获得足够的数据来估计半衰期,因此无法估计血浆中循环代谢物的累积潜力。

[0147] 在青年和老年受试者中,维贝隆具有59-94小时的终末$t_{1/2}$。在稳态下,青年男性的平均肾清除率(CLR)在所有剂量水平下均在150至187mL/min的范围,而老年受试者(男性和女性)的CLR略低于127mL/min。在稳态下所排泄的剂量分数(fe_{0-24hr},ss)有随着剂量的增加而增加的趋势,反映出随着剂量的增加,生物利用度增加。fe_{0-24hr},ss在青年男性和老年人中相似,在青年男性中在100和150mg下是约14%,并且在老年受试者中在100mg下是约17%。日本青年受试者的平均fe_{0-24hr}和CL_R与在非日本受试者中观察到的相似。

[0148] 实例

[0149] 实例1

[0150] 维贝隆片剂配制品

[0151] 维贝隆片剂(50mg、75mg和100mg)的组成示于表1中。

[0152] 表1维贝隆片剂组成

[0153]

组分	功能	单位强度		
		50 mg	75 mg	100 mg
内芯片剂		mg/片	mg/片	mg/片
MK4618	活性物	50.00	75.00	100.0
甘露糖醇	稀释剂	20.75	31.125	41.50
微晶纤维素	稀释剂	20.75	31.125	41.50
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	3.000	4.500	6.000
羟丙基纤维素	粘合剂	4.500	6.75	9.000
硬脂酸镁	润滑剂	1.000	1.500	2.000
净化水[1]	溶剂	(35.00-45.00)	(52.5-67.5)	(70.00-90.00)
总内芯重量		**100.0**	**150.0**	**200.00**
膜包衣悬浮液				
净化水[1]	溶剂	(45.00)	(67.50)	(90.00)
欧巴代 II 绿(39K110004)	着色剂	5.000	7.500	10.00

[0154]

总计		**105.0**	**157.5**	**210.0**

[0155] 1-在处理过程中除去

[0156] 实例2

[0157] 药代动力学数据

[0158] 2.1单剂量药代动力学

[0159] 在两项双盲、随机化、安慰剂对照、单次上升口服剂量1期研究中检查了维贝隆的单剂量药代动力学。所有受试者均是健康成年人。结果的总结示于表2中。在范围从2至600mg的单次口服维贝隆剂量后,平均t_{max}出现在给药后0.8与3小时之间。在健康青年男性受试者中,对于从10至600mg的所有剂量,终末消除$t_{1/2}$平均43至75小时。全身暴露大于与剂量成比例达到600mg。

[0160] 相对于在非日本青年男性中的暴露,在日本青年男性中的维贝隆暴露适度增加。维贝隆AUC_{0-inf}的几何平均比率(GMR;日本人/非日本人)和对应的90%CI随着剂量的增加而降低,从在10mg下的1.75(1.38,2.23)降低到在300mg下的1.17(0.99,1.40)。维贝隆C_{max}的GMR(日本人/非日本人)和90% CI似乎不受剂量的影响并且在所有剂量下的合并值是1.75(1.35,2.26)。在日本受试者中的中值T_{max}值(1至3小时)和调和平均表观终末$t_{1/2}$估计值(58至71小时)与在非日本受试者中的那些相似。与非日本受试者相似,日本受试者中的AUC_{0-inf}和C_{max}似乎以大于与剂量成比例的方式增加达到300mg。

[0161] 50mg维贝隆在非日本老年男性和女性受试者中的单剂量药代动力学也示于表2中。相对于在青年男性中施用50mg维贝隆后的平均AUC_{0-inf}和C_{max}值,在老年男性和女性受试者中,在施用50mg维贝隆后的对应值分别高约70%和60%。T_{max}与在青年男性中观察到的相似(中值T_{max}=1.0hr),而老年人的表观终末$t_{1/2}$相对于青年人略长(调和平均$t_{1/2}$=92和

52hr)。老年女性中的维贝隆暴露略高于老年男性。

[0162] 表2选定的单剂量血浆维贝隆药代动力学参数的总结

[0163]

剂量（mg）[a]	N	AUC_{0-inf}（ng·h/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[b]（hr）	$t_{1/2}$[c]（hr）
2	3[d]	--[e]	0.80 ± 0.33	0.28 ± 0.02	3.0（1.0-3.0）[c]	--[e]
5	6	--[e]	8.31 ± 4.80	0.79 ± 0.30	1.0（0.5-6.0）	--[e]
10	6	70.7 ± 34.9	30.0 ± 12.6	4.76 ± 4.58	2.5（1.0-6.0）	43.2 ± 13.0
10（日本人）	6	98.7 ± 27.3	31.0 ± 9.33	3.34 ± 1.97	1.0（1.0-4.0）	57.6 ± 39.0
20	6	121 ± 48.9	40.0 ± 21.1	5.25 ± 4.25	0.8（0.5-6.0）	64.2 ± 12.6
50	6	551 ± 262	219 ± 123	31.7 ± 35.0	2.0（0.5-6.0）	52.0 ± 7.8
50（日本人）	6	885 ± 241	385 ± 136	62.2 ± 20.4	3.0（0.5-3.0）	64.4 ± 8.7
50（老年男性和女性）	12	951 ± 300	314 ± 119	50.2 ± 23.6	1.0（0.5-3.0）	92.1 ± 15.9
100	6	1890 ± 698	845 ± 401	142 ± 108	2.0（1.0-4.0）	72.8 ± 10.8
100（日本人）	6	1770 ± 418	920 ± 300	190 ± 123	2.5（0.5-4.0）	57.6 ± 12.0
150	6	2270 ± 911	1050 ± 551	195 ± 185	1.0（1.0-6.0）	60.5 ± 10.5
200	18	3630 ± 1110	1740 ± 748	274 ± 138	1.0（1.0-4.0）	75.3 ± 9.1
200（日本人）	6	5200 ± 791	3090 ± 569	516 ± 200	2.0（0.5-4.0）	58.4 ± 9.0
300	6	7380 ± 1410	4427 ± 996	618 ± 231	2.5（2.0-3.0）	63.4 ± 3.0
300（日本人）	6	6270 ± 1570	4050 ± 1240	733 ± 210	2.0（1.0-4.0）	59.7 ± 9.2
450	6	9157 ± 1850	5510 ± 1440	645 ± 165	3.0（0.5-6.0）	60.0 ± 9.4
600	5	15500 ± 3450	10900 ± 2770	1330 ± 529	3.0（2.0-6.0）	60.5 ± 5.2

[0164]

[0165] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0166] a.除非另外指示,否则在健康青年男性中给药

[0167] b.中值(最小值-最大值)

[0168] c.调和平均值±伪SD

[0169] d.6名受试者中只有3名在2mg剂量下具有超过定量限的任何浓度。C_{max}、T_{max}和AUC_{0-24}的概括统计仅基于来自这些受试者的数据。

[0170] e.取样持续时间对于2和5mg来说太短,妨碍准确确定表观终末$t_{1/2}$和AUC_{0-inf}

[0171] 2.2多剂量药代动力学

[0172] 在两项随机化、双盲、安慰剂对照、多次上升剂量1期研究中,在健康的非日本青年

男性受试者、中年男性和女性受试者以及老年男性和女性受试者中并且在健康的日本青年男性受试者以及老年男性和女性受试者中检查了维贝隆的多剂量药代动力学。非日本受试者接受7至28天的范围从25至400mg的多剂量,而日本受试者接受14天的50至200mg的多剂量。给药14天后的药代动力学结果总结于表3中。

[0173] 平均而言,无论年龄大小,与男性相比,女性往往具有高50%的暴露(AUC)。与青年男性相比,在老年受试者中在100mg维贝隆的QD剂量后的稳态AUC和C_{max}值分别高约1.7倍和1.3倍。

[0174] 在200mg剂量水平下,日本受试者的GM C_{max}和AUC累积比率为1.78和1.84。平均而言,日本青年男性受试者中的稳态暴露比非日本青年男性受试者中的那些高约30%;暴露的差异具有统计学意义。剂量的合并维贝隆AUC和C_{max}的GMR(日本人/非日本人)和对应的90% CI分别是1.27(1.09,1.48)和1.33(1.06,1.67)。

[0175] 平均而言,在日本老年男性和女性受试者中在第14天的稳态暴露比在非日本老年男性和女性受试者中的那些高35%;暴露的差异具有统计学意义。老年组的维贝隆AUC_{0-24}和Cmax的第14天GMR(日本人/非日本人)和对应的90%CI分别是1.35(1.09,1.68)和1.82(1.32,2.51)。

[0176] 表3选定的多剂量血浆维贝隆药代动力学参数的总结

[0177]

剂量（mg）[a]	N	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	$C_{谷}$（ng/mL）	T_{max}[b]（hr）	$t_{1/2}$[c]（hr）
25	6	164 ± 25.9	15.6 ± 6.93	5.07 ± 0.711	1.0（0.5-2.0）	94.0 ± 9.60
50	6	507 ± 176	41.5 ± 12.3	15.2 ± 5.07	2.5（0.5-6.0）	77.2 ± 8.9
50（日本人）	5	613 ± 296	56.9 ± 34.2	16.5 ± 6.05	3.0（0.5-3.0）	69.4 ± 6.6
100	6	1280 ± 529	169 ± 80.9	31.9 ± 11.5	1.0（0.5-4.0）	79.7 ± 11.5
100（日本人）	6	1710 ± 542	180 ± 111	41.0 ± 11.0	2.0（2.0-4.0）	56.8 ± 19.2
100（老年男性和女性）	12	2230 ± 671	224 ± 92.0	54.2 ± 15.3	1.0（0.5-6.0）	88.4 ± 10.7
100（老年日本人）	12	2920 ± 693	393 ± 165	57.3 ± 12.2	1.5（0.5-4.0）	75.1 ± 3.9
150	6	2285 ± 1140	305 ± 215	54.2 ± 16.6	1.5（0.5-4.0）	79.2 ± 9.2
150（中年男性）	9	2170 ± 452	293 ± 67.1	46.2 ± 8.50	1.0（0.5-3.0）	72.7 ± 16.1[d]
150（中年女性）	9	3180 ± 925	246 ± 139	62.7 ± 12.4	2.0（1.0-4.0）	83.1 ± 17.2
200	6	3200 ± 1120	313 ± 168	61.8 ± 12.4	2.0（1.0-3.0）	64.7 ± 6.5
200（日本人）	6	4370 ± 618	631 ± 154	62.2 ± 9.07	1.0（0.5-6.0）	59.5 ± 1.9
300	18	6980 ± 1040	733 ± 164	128 ± 23.6	2.0（2.0-3.0）	61.7 ± 7.3
400	6	10500 ± 2140	1400 ± 257	189 ± 54.7	1.5（1.0-3.0）	58.9 ± 5.9

[0178] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0179] a.除非另外指示,否则在健康青年男性中给药

[0180] b.中值(最小值-最大值)

[0181] c.调和平均值±伪SD

[0182] d.给药28天后确定的$t_{1/2}$

[0183] 2.3生物利用度和生物等效性

[0184] 使用维贝隆的胶囊剂配制品进行了五项1期研究,同时使用片剂配制品进行了七项1期研究和一项2b期研究。在18至45岁的健康男性受试者中进行的开放标签、随机化、2阶段、交叉PK研究比较了维贝隆的胶囊剂(1x 150mg胶囊剂)和片剂(3x 50mg片剂)配制品的单剂量药代动力学。

[0185] 如表4所示,片剂配制品提供了与胶囊剂配制品相当的暴露。两种配制品之间的T_{max}和表观终末$t_{1/2}$也相似。

[0186] 表4配制品对150mg维贝隆在健康男性受试者中的药代动力学的影响的总结

[0187]

药代动力学参数	几何最小二乘平均值（95% CI） 胶囊剂 [a]	片剂 [b]	GMR	90% CI
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·hr/mL）	2840（2512，3220）	2660（2350，3010）	0.94	（0.87，1.00）
C_{max}（ng/mL）	237（190，295）	213（172，264）	0.90	（0.75，1.08）

[0188] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0189] GMR＝片剂与胶囊剂的几何最小二乘平均比率

[0190] a.1x 150mg维贝隆胶囊剂

[0191] b.3x 50mg维贝隆片剂

[0192] 一项开放标签、单剂量、随机化、两阶段、两次治疗、两序列、交叉1期研究评估了具有稍微不同的组成的两种片剂的相对生物等效性:水性片剂(测试品)和非水性片剂(参照品)。

[0193] 表5配制品对50mg维贝隆在健康男性和女性受试者中的药代动力学的影响的总结

[0194]

药代动力学参数	几何最小二乘平均值（95% CI） 参照片剂 [a]	测试片剂 [b]	GMR（%）	90% CI
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·hr/mL）	671（529，853）	671（547，827）	100.2	（91.6，109.5）
C_{max}（ng/mL）	38.0（27.8，52.1）	41.0（30.0，56.1）	107.7	（87.4，132.7）

[0195] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0196] GMR＝3相片剂与2相片剂的几何最小二乘平均比率

[0197] a.非水性片剂(PMF1)

[0198] b.水性片剂(PMFII)

[0199] 2.4食物对口服吸收的影响

[0200] 在两项随机化、双盲、安慰剂对照、上升单剂量1期研究中评估了食物对维贝隆50mg在健康的非日本和日本青年男性中的单剂量药代动力学的影响,同时在一项随机化、双盲、安慰剂对照、多次上升剂量1期研究中评估了食物对维贝隆150mg在中年女性中的多剂量药代动力学的影响。药代动力学结果的总结列于表6中。

[0201] 与在禁食状态下的施用相比,在非日本青年男性中随高脂餐一起施用50mg维贝隆导致$AUC_{0\text{-}inf}$和C_{max}分别降低46％和67％,并且T_{max}延迟约1小时。向日本青年男性随标准日式早餐一起施用50mg维贝隆导致$AUC_{0\text{-}inf}$和C_{max}分别降低37％和52％,与在随高脂餐一起施用相同剂量的非日本男性受试者中的发现大致相似。

[0202] 在第14天,与在禁食状态下的相同剂量相比,在健康中年女性中随食物一起施用150mg维贝隆的多次口服剂量导致平均$AUC_{0\text{-}24hr}$和C_{max}分别降低20％和47％。在进食状态下稳态下的T_{max}与禁食状态相比有所延迟(6.0与2.0小时)。

[0203] 表6在进食和禁食状态下向健康的日本和非日本青年男性受试者以及向健康的非日本中年女性受试者施用单剂量和多剂量后,食物对维贝隆药代动力学参数的影响的总结

[0204]

在青年男性中的单剂量（mg）	N	药代动力学参数[a] AUC_{0-inf}（ng·h/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[b]（hr）
50（非日本人，进食）	6	316±127	90.7±22.9	7.6±2.27	3.0（2.0-6.0）
50（非日本人，禁食）	6	551±262	219±123	31.7±35.0	2.0（0.5-6.0）
50（日本人，进食）	6	605±222	226±112	36.2±33.3	1.5（0.5-3.0）
50（日本人，禁食）	5	885±241	385±136	62.2±20.4	3.0（0.5-3.0）

在非日本中年女性中的多剂量（mg）	N	药代动力学参数[a,c] AUC_{0-24}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	$C_{谷}$（ng/mL）	T_{max}[b]（hr）
150（进食）	6	2540±334	185±32.3	65.3±7.87	6.0（3.0-6.0）
150（禁食）	9	3180±925	346±139	62.7±12.4	2.0（1.0-4.0）

[0205] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0206] a.几何平均值(CV％)

[0207] b.中值(最小值-最大值)

[0208] c.在维贝隆给药第14天获得的PK参数

[0209] 2.5目标疾病人群中的药代动力学

[0210] 一项在患有OAB的患者中进行的随机化、双盲、安慰剂和活性物对照、平行组、两部分2b期研究仅测量了稀少的维贝隆谷浓度($C_{谷}$)；维贝隆50mg和100mg QD的平均(±SD)$C_{谷}$分别是27.4(±18.3)ng/mL和73.6(±65.5)ng/mL。在健康青年男性中，维贝隆50mg的平均(±SD)$C_{谷}$是15.2(±5.07)ng/mL。维贝隆100mg的平均(±SD)$C_{谷}$值在从健康青年男性中的31.9(±11.5)至在健康老年人中的54.2(±15.3)的范围。

[0211] 实例3

[0212] 特殊人群中的药代动力学

[0213] 3.1年龄的影响

[0214] 在青年(18至45岁)、中年(46至64岁)和老年(65至85岁)男性和女性中评估了维贝隆暴露。尽管当与青年男性相比时，中年男性中的暴露相似，但是与中年和青年受试者相比，老年人中的血药浓度更高。单次50mg剂量后，老年受试者中的维贝隆AUC_{0-inf}和C_{max}与青年受试者相比分别高70％和60％。在一项随机化、双盲、安慰剂对照、上升单剂量研究中，老年人中的92小时的消除$t_{1/2}$与青年受试者中的52小时相比更长。在一项随机化、双盲、安慰剂对照、多次上升剂量研究中，老年人中的稳态维贝隆AUC_{0-24h}和C_{max}值与青年男性相比分别高约1.7倍和约1.3倍。此外，稳态AUC几何平均累积比率在青年男性中是约2，并且在老年人中是约2.8。与非日本老年人相比，在日本老年人中，AUC_{0-24}和C_{max}分别增加了约35％和82％。

[0215] 3.2性别的影响

[0216] 在一项随机化、双盲、安慰剂对照、多次上升剂量研究中评估了性别对100或150mg剂量后稳态维贝隆暴露的影响。当与青年男性相比时，中年男性中的维贝隆血药浓度相似；

然而,与中年男性相比,中年女性中的暴露略高(中年女性中的稳态AUC高约1.5倍),这在比较老年女性中的暴露和老年男性中的那些时也观察到了。

[0217] 3.3肾损害的影响

[0218] 在一项开放标签、单剂量PK研究中,将单剂量维贝隆100mg在24名肾功能受损的患者(8名重度、8名中度和8名轻度)中的药代动力学与8名健康对照受试者进行比较。患有不同程度的肾损害的患者及其健康的匹配受试者之间的药代动力学参数以及统计学比较的总结示于表7中。

[0219] 与健康的匹配对照受试者相比,在患有轻度(eGFR≥60至<90mL/min/1.73m^2)、中度(eGFR≥30至<60mL/min/1.73m^2)和重度(eGFR<30mL/min/1.73m^{2}但不透析)肾损害的患者中的维贝隆AUC_{0-inf}分别高49%、106%和83%。与健康的匹配对照受试者相比,在轻度、中度和重度肾损害的患者中的维贝隆C_{max}分别高96%、68%和42%。总之,肾损害程度的增加与维贝隆AUC_{0-inf}的增加相关,而在C_{max}中没有观察到明显的趋势。肾功能下降与较低的清除率相关。使用线性回归建模清除率与肾功能之间的关系。基于回归的斜率,发现eGFR每增加1mL/min/1.73m^2,CL/F增加约0.8%。基于此线性关系,相对于健康受试者,预测轻度、中度和重度人群的CL/F比率分别是0.81、0.64和0.50。对应的AUC预测比率是1.24、1.57和2.00。对CL/F和肌酸酐清除率之间的关系进行建模获得相似的结果。随着肾损害程度的增加,肾清除率(CLR)和在48小时的采集间隔中尿液中排泄的剂量分数(fe[尿液]48hr)降低。与健康的匹配对照受试者相比,患有轻度、中度和重度肾损害的患者的CLR分别降低了39%、65%和82%。fe[尿液]48hr在轻度肾损害患者(8.5%)和健康的匹配对照受试者(7.9%)之间是相当的,并且在中度和重度肾损害患者中分别是5.5%和2.1%。

[0220] 表7在患有重度、中度和轻度肾损害的患者以及健康的匹配对照受试者中的维贝隆100mg药代动力学参数的总结

[0221]

药代动力学参数	N	几何最小二乘平均值（95% CI）			
		重度肾损害	中度肾损害	轻度肾损害	健康的匹配对照受试者
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·hr/mL）	8	2820（2200，3610）	3170（2500，4030）	2290（1800，2920）	1540（1180，2010）
C_{max}（ng/mL）	8	152（103，225）	180（123-262）	210（144，308）	107（70.8，162）
CL/F（L/hr）	8	35.5（27.68，45.53）	31.5（24.80，40.06）	43.6（34.23，55.61）	64.9（49.87，84.47）
T_{max}[a]（hr）	8	0.5（0.5-4.0）	1.3（0.5-3.0）	1.0（0.5-3.0）	1.5（0.5-4.0）
表观终末 $t_{1/2}$[b]（hr）	8	131（10.0）	108（21.0）	96.2（11.5）	98.8（13.9）
CL_R[b]（L/hr）	8	1.9（30.9）	3.6（34.5）	6.3（31.1）[c]	10.4（20.2）
fe[尿液]48hr[b]（%）	8	2.1（57.6）	5.5（53.2）	8.5（43.9）[c]	7.9（43.0）

比较	GMR（90% CI）		
	$AUC_{0\text{-}inf}$	C_{max}	CL/F
患有重度肾损害的患者/健康的匹配对照受试者	1.83（1.36，2.46）	1.42（0.89，2.27）	0.55（0.41，0.74）
患有中度肾损害的患者/健康的匹配对照受试者	2.06（1.55，2.74）	1.68（1.07，2.63）	0.49（0.36，0.65）
患有轻度肾损害的患者/健康的匹配对照受试者	1.49（1.11，2.00）	1.96（1.23，3.13）	0.67（0.50，0.90）

[0222] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0223] CI＝置信区间;GMR＝治疗人群之间的几何最小二乘平均比率

[0224] a.中值(最小值-最大值)

[0225] b.几何平均值(几何变异系数百分比)

[0226] c.N＝7

[0227] 3.4肝损害的影响

[0228] 在一项两部分、开放标签、单剂量1期研究中,在8名患有中度肝损害(Child-Pugh评分为7至9)的患者和8名年龄、性别和BMI匹配的健康受试者中评估了维贝隆100mg单剂量的药代动力学。维贝隆药代动力学参数的统计学比较示于表8中。中度肝受损患者和健康对照受试者的$AUC_{0\text{-}inf}$和C_{max} GMR(90％ CI)分别是1.27(0.96,1.67)和1.35(0.88,2.06),表明中度肝损害对维贝隆的暴露没有临床上重要的影响。

[0229] 表8在患有中度肝损害的患者和健康的匹配对照受试者中的维贝隆100mg药代动力学参数的总结

[0230]

药代动力学参数	N	几何最小二乘平均值（95% CI） 中度肝损害	健康的匹配对照受试者	GMR	90% CI
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·hr/mL）	8	1820（1440，2300）	1440（1140，1810）	1.27	（0.96，1.67）
C_{max}（ng/mL）	8	168（118，240）	125（87.6，178）	1.35	（0.88，2.06）
T_{max}[a]（hr）	8	1.0（0.5-3.0）	1.5（0.5-4.0）		
表观终末 $t_{1/2}$[b]（hr）	8	94.5（8.88%）	92.5（9.37%）		
CL/F[b]（L/hr）	8	56.0（31.2%）	68.3（36.0%）		
Vz/F[b]（L）	8	7640（33.3%）	9120（30.7%）		

[0231] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0232] CI＝置信区间;GMR＝治疗人群之间的几何最小二乘平均比率

[0233] a.中值(最小值-最大值)

[0234] b.几何平均值(几何变异系数百分比)

[0235] 3.5药物相互作用研究

[0236] 进行了四项评估维贝隆与6种化合物组合的药物相互作用研究。表9总结了酮康唑、地尔硫卓或托特罗定对维贝隆药代动力学的影响。表10总结了维贝隆对地高辛、乙炔雌二醇、左炔诺孕酮或托特罗定药代动力学的影响。

[0237] 评估了强CYP3A4/P-gp抑制剂酮康唑200mg和中CYP3A4/P-gp抑制剂地尔硫卓240mg的多剂量与维贝隆100mg的单剂量的组合。在200mg酮康唑多剂量的存在下,GM维贝隆$AUC_{0\text{-}inf}$和C_{max}分别增加了2.08倍和2.22倍。在240mg或180mg地尔硫卓多剂量的存在下,GM维贝隆$AUC_{0\text{-}inf}$和C_{max}分别增加了63％和68％。当单独给药维贝隆、与地尔硫卓一起给药或与酮康唑一起给药时,GM $t_{1/2}$分别是75、75.4和80.2小时。在酮康唑或地尔硫卓的存在下,维贝隆$t_{1/2}$缺乏这种增加表明相互作用主要发生在吸收阶段。然而,预期这些相互作用没有临床意义。托特罗定ER 4mg对维贝隆的药代动力学没有影响。

[0238] 评估了维贝隆的多剂量与p-gp底物地高辛的组合。当与维贝隆共施用时,地高辛的$AUC_{0\text{-}inf}$ GMR的90％ CI包含在80％-125％的生物等效性范围内,表明维贝隆不会影响地高辛的药代动力学到临床上显著的程度。乙炔雌二醇(EE)和左炔诺孕酮(LNG)(口服避孕药的两种常见组分)的药代动力学不会因维贝隆的多剂量而改变。EE的AUC和C_{max}的GMR(EE/LNG+维贝隆与仅EE/LNG)的90％ CI包含在0.8和1.25之内。尽管在维贝隆多剂量的存在下,LNG AUC和C_{max}增加了18％至21％,但是不认为这些增加具有临床意义。当维贝隆100mg或150mg与托特罗定ER 4mg共施用时,没有发生临床上有意义的药代动力学相互作用。

[0239] 表9在共施用药物(Conmed)的存在下维贝隆的药代动力学参数的变化

[0240]

Conmed	Conmed 剂量（mg）	维贝隆的剂量（mg）	n		几何平均值（95% CI）		维贝隆药代动力学参数的比率（有/无 conmed）；无影响 =1.00	
					仅维贝隆	Conmed + 维贝隆	GMR	（90% CI）
酮康唑	200 mg 每 12 小时	100 mg 单剂量	10	AUC	1370（788，2380）	2850（2100，3870）	2.08	（1.66，2.61）
				C_{max}	113（53.1，241）	251（167，379）	2.22	（1.50-3.28）
地尔硫卓 ER	240 mg QD	100 mg 单剂量	12	AUC	1330（1130，1570）	2170（1990，2480）	1.63	（1.44，1.85）
				C_{max}	99.8（73.8，135）	167（129-217）	1.68	（1.41，1.99）
托特罗定 ER	4 mg QD	100 mg QD	24	AUC	1662（1382，2000）	1791[a]（1533，2094）	1.08	（0.94，1.23）
				C_{max}	158（111，224）	163[a]（127，209）	1.03	（0.74，1.43）
		150 mg QD	23	AUC	2783（2409，3218）	3102[a]（2787，3463）	1.12	（0.98，1.27）
				C_{max}	269（210，344）	304[a]（260，357）	1.13	（0.90，1.42）

[0241] a.N＝12

[0242] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0243] 表10药物相互作用:在维贝隆的存在下共施用药物(Conmed)的药代动力学参数的变化

[0244]

Conmed	Conmed 剂量（mg）	维贝隆的剂量（mg）	n		Conmed 的几何平均值（95% CI）		Conmed 药代动力学参数的比率（有/无维贝隆）；无影响 =1.00	
					仅 Conmed	Conmed + 维贝隆	GMR	（90% CI）
地高辛	0.25 mg 单剂量	100 mg QD	18	AUC	16600（14600，19200）	1840[a]（16200，21000）	1.11	（1.03，1.19）
				C_{max}	1160（965，1400）	1410（1170，1700）	1.21	（1.09，1.35）
口服避孕药	0.03 mg EE 单剂量	100 mg QD	18	AUC	810（713，920）	838（734，958）	1.04	（1.00，1.07）
				C_{max}	71.9（62.3，82.9）	68.8（60.5，78.3）	0.96	（0.90，1.02）
	0.15 mg LNG 单剂量			AUC	31000（26800，35900）	37600（32300，43700）	1.21	（1.13，1.30）
				C_{max}	2070（1770，2420）	2440（2100，2840）	1.18	（1.09，1.27）
托特罗定 ER	4 mg QD	100 mg QD	12	AUC	28.37（15.03，53.56）	30.66（16.24，57.89）	1.08	（0.97，1.21）
				C_{max}	2.28（1.32，3.96）	2.57（1.48，4.45）	1.12	（1.00，1.26）
		150 mg QD		AUC	13.25[a]（7.39，23.76）	10.80（6.02，19.38）	1.23	（1.11，1.35）
				C_{max}	1.26[a]（0.66，2.39）	0.92（0.48，1.75）	1.37	（1.20，1.57）

[0245] GMR＝几何平均比率;CI＝置信区间;EE＝乙炔雌二醇;LNG＝左炔诺孕酮

[0246] 将浓度数据从摩尔换算为ng/mL(维贝隆的分子量＝444.5)

[0247] a.N＝17

[0248] b.N＝11

[0249] 3.6对QT间期延长的影响

[0250] 在一项单次口服剂量研究中评估了维贝隆对QTc间期的影响。52名健康受试者接受了400mg维贝隆的单剂量、维贝隆200mg的单剂量、莫西沙星400mg的单剂量和与维贝隆匹配的安慰剂的单剂量。

[0251] 在给药后1小时,维贝隆的400mg剂量导致与安慰剂相比,QTcF的4.60(2.71,6.48)

msec的最大LS平均差(90% CI)。在200mg单剂量后,在QTcF方面注意到相似的结果,其中在给药后1小时,与安慰剂相比的最大LS平均差(90% CI)是4.98(3.07,6.88)msec。所有平均差的90% CI的上限均落在10msec的目标以下。(表11)。观察到莫西沙星对QTcF有统计学上显著的影响。

[0252] 单次200mg剂量后获得的GM(CV%)C_{max}和$AUC_{0-23.5hr}$分别是366(50.4)ng/mL和2270(37.3)ng·h/mL。在一项双盲、随机化、安慰剂对照、交替(组A和组B)、多阶段、单次递增口服剂量1期研究中,维贝隆C_{max}是在接受100mg的多剂量的老年受试者中获得的值的1.63倍,而AUC相似。400mg的单剂量后获得的GM(CV%)C_{max}和$AUC_{0-23.5hr}$分别是1020(39.9)ng/mL和6450(34.0)ng·h/mL。这些C_{max}和$AUC_{0-23.5hr}$值分别是在接受维贝隆100mg的多剂量的老年受试者中获得的值的4.55倍和2.89倍。

[0253] 在200mg和400mg剂量水平下均获得目标PK暴露。在100mg的最高临床剂量下在老年女性受试者中获得的稳态C_{max}和AUC_{0-24hr}值分别是278ng/mL和2620ng·h/mL。

[0254] 表11相对于400mg维贝隆的剂量、200mg维贝隆的剂量和与维贝隆匹配的安慰剂的单剂量的施用,依据治疗和时间点的与安慰剂(维贝隆-安慰剂)的QTcF相对于基线的变化差异的统计学比较

[0255]

	400 mg 维贝隆的单剂量(msec)			200 mg 维贝隆的单剂量(msec)			与维贝隆匹配的安慰剂的单剂量(msec)		
小时	N	LS 平均值	95% CI	N	LS 平均值	95% CI	N	LS 平均值	95% CI
0.5 小时	52	2.37	(0.66, 4.07)	50	1.90	(0.16, 3.63)	50	-1.00	(-2.74, 0.73)
1 小时	52	4.49	(2.78, 6.19)	50	4.87	(3.13, 6.60)	50	-0.11	(-1.84, 1.63)
2 小时	52	0.73	(-0.97, 2.43)	50	2.06	(0.32, 3.79)	50	-0.08	(-1.81, 1.65)
3 小时	52	-0.30	(-2.00, 1.41)	50	1.14	(-0.59, 2.88)	50	0.74	(-0.99, 2.47)
4 小时	52	-2.53	(-4.23, -0.82)	50	-0.40	(-2.14, 1.33)	50	0.43	(-1.30, 2.17)
6 小时	52	-8.33	(-10.03, -6.62)	50	-6.89	(-8.63, -5.16)	50	-5.63	(-7.37, -3.90)
8 小时	52	-11.60	(-13.30, -9.89)	50	-9.59	(-11.33, -7.86)	50	-8.36	(-10.09, -6.62)
10 小时	52	-10.29	(-11.99, -8.58)	50	-8.82	(-10.56, -7.09)	50	-6.15	(-7.89, -4.42)
12 小时	52	-7.10	(-8.80, -5.39)	50	-6.82	(-8.56, -5.09)	50	-3.10	(-4.83, -1.37)
23.5 小时	52	-2.87	(-4.57, -1.17)	50	-2.15	(-3.88, -0.41)	50	-2.53	(-4.26, -0.79)

[0256]

	与和维贝隆的400 mg剂量匹配的安慰剂的单剂量的差异(msec)		与和维贝隆的200 剂量匹配的安慰剂的单剂量的差异(msec)	
小时	LS 平均差	90% CI[a]	LS 平均差	90% CI[a]
0.5 小时	3.37	(1.49, 5.25)	2.90	(1.00, 4.80)
1 小时	4.60	(2.71, 6.48)	4.98	(3.07, 6.88)
2 小时	0.81	(-1.07, 2.69)	2.14	(0.23, 4.04)
3 小时	-1.04	(-2.92, 0.85)	0.40	(-1.50, 2.30)
4 小时	-2.96	(-4.84, -1.08)	-0.83	(-2.73, 1.07)
6 小时	-2.70	(-4.58, -0.81)	-1.26	(-3.16, 0.64)
8 小时	-3.24	(-5.12, -1.36)	-1.24	(-3.14, 0.66)
10 小时	-4.14	(-6.02, -2.25)	-2.67	(-4.57, -0.77)
12 小时	-4.00	(-5.88, -2.11)	-3.72	(-5.63, -1.82)
23.5 小时	-0.34	(-2.22, 1.54)	0.38	(-1.52, 2.28)

[0257] 缩写:LS平均值,最小二乘平均值;CI,置信区间

[0258] 400mg维贝隆:400mg维贝隆的单剂量(8x 50mg片剂)。

[0259] 200mg维贝隆:200mg维贝隆的单剂量(4x 50mg片剂维贝隆+4x与维贝隆匹配的安慰剂片剂)

[0260] 安慰剂:与维贝隆匹配的安慰剂的单剂量(8x与维贝隆匹配的安慰剂片剂)。

[0261] 在基线时的QTcF结果(算术平均值):安慰剂=407.38,400mg维贝隆=407.64,

200mg维贝隆＝406.75,莫西沙星＝407.77

[0262] a.双侧90％置信区间等于单侧较高的95％置信区间。

[0263] 实例4

[0264] 临床功效数据

[0265] 完成了在患有OAB(分层为湿性OAB和干性OAB)的男性和女性中进行的一项维贝隆的随机化、双盲、安慰剂和活性物对照、平行组、两部分2b期研究。第1部分是评估维贝隆的安全性、耐受性和功效的剂量范围研究,以及维贝隆与托特罗定ER 4mg的伴随给药的概念研究验证。在第1部分中,以双盲的方式将大约980名受试者平等地随机分配到七个治疗组之一:维贝隆3mg、15mg、50mg或100mg,每天一次,持续8周;托特罗定ER 4mg,每天一次,持续8周;安慰剂,每天一次,持续8周;或维贝隆50mg与托特罗定ER 4mg一起持续4周,然后维贝隆50mg持续4周。第2部分旨在继续评估伴随给药的安全性和功效。在第2部分中,以2:2:2:1的比率以双盲的方式将408名受试者随机分配到四个治疗组之一:维贝隆100mg、托特罗定ER 4mg、维贝隆100mg与托特罗定ER 4mg或安慰剂,每天一次,持续4周。第1部分和第2部分中的受试者均可以选择加入1年的扩展期。要求参与者记排尿日记,记录每次强烈欲望、完全性尿失禁和急迫性失禁发作的发生。本文总结了第1部分和第2部分的功效数据。

[0266] 在排尿日记中,在基线时,受试者每个日记日的平均排尿次数必须≥8次。此外,在湿性OAB层中的受试者每个日记日的急迫性尿失禁发作的平均次数必须≥1次。在干性OAB层中的受试者每个日记日的尿急发作的平均次数必须≥3次并且急迫性尿失禁发作的平均次数必须<1次。对于所有受试者,急迫性尿失禁发作的总次数必须超过压力性尿失禁发作的总次数。

[0267] 此项研究的主要目的是评估用选定的维贝隆剂量(单独地或与托特罗定组合)治疗的安全性和耐受性,以及研究在第8周与安慰剂相比每天平均排尿次数的剂量相关降低。

[0268] 在第1部分中,在第8周,与安慰剂组相比,在维贝隆100mg和50mg治疗组中观察到每天平均排尿次数有统计学上显著的下降。针对包括急迫性尿失禁和完全性尿失禁(在患有湿性OAB的受试者中)和在所有受试者中的尿急发作的次要终点,在维贝隆100mg和50mg治疗组中还观察到了与安慰剂相比相对于基线的统计学上显著的下降。在维贝隆15、50和100mg治疗组中,针对每次排尿的排尿量的次要终点,还观察到与安慰剂相比相对于基线的统计学上显著的增加。(表12和13)。

[0269] 表12在第8周每次排尿的排尿量(ML)相对于基线的变化的分析

[0270]

	与安慰剂的差异		
	第 8 周		
治疗	N	LS 平均值的差异	p 值
维贝隆 3 mg	144	15.99	0.032
维贝隆 15 mg	131	28.23	< 0.001
维贝隆 50 mg	146	29.05	< 0.001
维贝隆 100 mg	148	23.36	0.002
托特罗定 ER 4 mg	133	30.77	< 0.001

[0271]

表 13 在第 8 周平均每天事件数相对于基线的变化的分析-约束下纵向数据分析（cLDA）模型 a（全分析集人群-第 1 部分基础研究）

		每天事件数					相对于基线的变化			与安慰剂的差异	
		基线			第 8 周		第 8 周			第 8 周	
							LS 平均值的				
事件	治疗	N	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	差异 b	p 值	
排尿	安慰剂	141	10.86	2.84	9.77	2.51	-1.09	2.17	n/a	n/a	
	维贝隆 3 mg	144	10.93	2.35	9.35	2.43	-1.56	1.97	-0.46	0.056	
	维贝隆 15 mg	132	11.32	3.48	9.53	2.85	-1.71	2.22	-0.45	0.064	
	维贝隆 50 mg	148	11.21	3.16	9.05	2.28	-1.87	1.78	-0.64	0.007	
	维贝隆 100 mg	148	11.15	2.32	9.02	2.59	-2.11	1.81	-0.91	<0.001	
	托特罗定 ER 4 mg	134	11.00	2.17	9.24	2.11	-1.73	2.02	-0.54	0.026	
急迫性尿失禁发作 c	安慰剂	118	3.11	2.68	1.71	2.50	-1.34	1.77	n/a	n/a	
	维贝隆 3 mg	113	2.70	1.94	1.21	1.68	-1.38	1.38	-0.28	0.167	
	维贝隆 15 mg	111	2.94	2.23	1.12	2.06	-1.81	1.60	-0.57	0.005	
	维贝隆 50 mg	121	2.81	2.06	0.86	1.16	-1.90	1.75	-0.72	<0.001	
	维贝隆 100 mg	122	2.96	2.42	0.84	1.74	-2.05	1.99	-0.71	<0.001	
	托特罗定 ER 4 mg	100	2.80	2.13	1.15	2.18	-1.67	1.55	-0.46	0.030	
完全性尿失禁发作 c	安慰剂	118	3.61	3.26	1.88	2.68	-1.68	2.01	n/a	n/a	
	维贝隆 3 mg	113	3.05	2.11	1.38	1.75	-1.56	1.55	-0.18	0.401	
	维贝隆 15 mg	111	3.32	2.44	1.31	2.26	-1.99	1.64	-0.48	0.029	
	维贝隆 50 mg	121	3.10	2.26	1.02	1.40	-2.02	1.82	-0.60	0.005	
	维贝隆 100 mg	122	3.43	2.83	1.12	2.08	-2.26	2.41	-0.58	0.007	
	托特罗定 ER 4 mg	100	3.08	2.39	1.32	2.38	-1.80	1.47	-0.34	0.140	
尿急发作	安慰剂	141	6.52	4.37	4.99	3.77	-1.57	3.28	n/a	n/a	
	维贝隆 3 mg	144	6.49	3.66	4.68	4.16	-1.69	2.65	-0.18	0.598	
	维贝隆 15 mg	132	6.93	4.69	4.42	4.40	-2.35	2.50	-0.67	0.052	
	维贝隆 50 mg	148	6.43	4.22	3.71	3.76	-2.36	2.35	-0.76	0.024	
	维贝隆 100 mg	148	7.34	4.14	4.22	4.36	-2.98	2.84	-1.24	<0.001	
	托特罗定 ER 4 mg	134	6.39	3.78	3.91	3.65	-2.52	2.73	-0.94	0.007	

a. 约束下纵向数据分析模型包括时间、区域和治疗时间相互作用的项。

b. 相比之下，负平均治疗差异支持以前的治疗。

c. 仅在漏性 OAB 受试者中。

[0272] 完成了一项旨在评估维贝隆在患有OAB的男性和女性中的安全性和功效的双盲、随机化、安慰剂对照、多中心、3期研究。完成安慰剂导入期后，将1,232名患者随机分配接受为期12周的盲法研究治疗，该盲法研究治疗包括：维贝隆50mg(N＝370)、维贝隆100mg(N＝369)、安慰剂(N＝369)或咪达那新(imidafenacin)0.2mg(比较剂;N＝117)。结果证实，每天一次维贝隆导致功效参数的统计学上显著的降低，这些功效参数包括：排尿、UUI发作、完全性尿失禁发作和尿急发作(表14)。

[0273] 表14在第12周平均每天事件数相对于基线的变化的分析-约束下纵向数据分析(cLDA)模型

[0274]

事件	50 mg 剂量	100mg 剂量
排尿	-0.86（-1.12，-0.60） p < 0.0001	-0.81（-1.07，-0.55） p < 0.0001
急迫性尿失禁发作	-0.27（-0.44，-0.10） p = 0.0015	-0.39（-0.55，-0.22） p < 0.0001
完全性尿失禁发作	-0.30（-0.49，-0.12） p = 0.0015	-0.43（-0.61，-0.24） p < 0.0001
尿急发作	-0.51（-0.76，-0.25） p = 0.0001	-0.67（-0.93，-0.42） p < 0.0001
排尿量（mL）	25.76（20.02，31.46） p < 0.0001	22.16（16.44，27.89） p < 0.0001

[0275] a.结果表示为最小二乘平均值安慰剂调整后的相对于基线的变化(95％置信区间[CI]),p值。

[0276] 实例5

[0277] 安全性数据

[0278] 5.1I期安全性数据

[0279] 收集了来自16项1期研究的安全性数据,这些研究包括15项已经完成的1期研究和1项提前终止的研究(此项研究由于与功效或安全性无关的原因而终止)。在1期项目中,共有466名受试者接受了至少一个剂量的维贝隆;238名受试者接受了范围从2至600mg的单剂量,并且238名受试者接受了范围从25至400mg的多剂量,持续长达28天。在整个1期项目中,维贝隆通常耐受良好。没有报告治疗引发的严重不良事件(SAE)或死亡,并且大多数不良事件(AE)是短暂的并且强度是轻度或中度的。

[0280] 在1期研究中,有单独出现体位性低血压(收缩压降低>20mmHg和/或舒张压降低>10mmHg),伴有或不伴有症状(例如,头昏目眩、头晕、晕厥前)。维贝隆100mg或150mg与托特罗定ER 4mg共施用后的体位性AE的发生率与单独施用维贝隆或托特罗定后的这些AE的发生率相似。在1期多剂量研究中的剂量达到100mg下,AE(如体位性头晕、头晕、晕厥前或晕厥)没有表现出明确的剂量-反应关系。然而,在100mg及以上的剂量下,体位性头晕似乎会增加,并且在维贝隆剂量>200mg下,AE“有症状的体位性低血压”的发生率往往会更高。当向接受美托洛尔(一种代表性的β-阻滞剂)或氨氯地平(一种代表性的血管扩张剂)的稳定方案的患有原发性高血压的患者共施用维贝隆100mg时,没有发生体位性AE。

[0281] 初步的1期安全性数据的评述表明,在实验室安全性参数(化学、血液学和尿液分析)或ECG参数(包括PR、QRS和QTc间期)方面没有临床上有意义的变化。已完成全面的QT研究,该研究发现对QTc或血压没有临床上有意义的影响。

[0282] 5.2II期安全性数据

[0283] 收集了来自已完成的单次2B期研究的2期安全性数据,在该项研究中933名受试者接受了至少一个剂量的维贝隆。在主要研究期间,受试者接受了范围从3至100mg的维贝隆剂量持续长达8周(单独地或与托特罗定组合)。在完成亲本研究(parent study)的那些中,在扩展研究期间,605名受试者接受了维贝隆50mg(单独地)或维贝隆100mg(单独地或与托特罗定4mg组合)的剂量持续长达52周。安慰剂组包括在主要研究中,并且接受托特罗定单一疗法的组也包括在主要研究和扩展期中。研究期间没有报告死亡。维贝隆通常耐受良好。与安慰剂相比,在治疗组之间在AE或药物相关AE的总发生率或严重程度方面没有观察到有意义的差异。

[0284] 在主要研究中,在1393名分配的受试者中有607名(43.6%)报告了不良事件。在维贝隆50mg和维贝隆100mg治疗组中具有一个或多个AE的受试者的比例与安慰剂相似(参见表14)。与安慰剂相比,在维贝隆15mg和维贝隆50mg+托特罗定4mg治疗组中,更高比例的受试者报告了一个或多个AE。最频繁报告的AE是口干、头痛、尿路感染(UTI)和鼻咽炎。与安慰剂或维贝隆单一疗法组相比,在接受托特罗定(单独地或与维贝隆一起)的组中口干的发生率更高。

[0285] 有221名受试者具有药物相关AE,并且报告的药物相关AE在维贝隆100mg治疗组中的发生率最低。具有药物相关AE的受试者的比例在维贝隆单一疗法组中与安慰剂相比相似,并且在伴随治疗组中与安慰剂或任一种单一疗法相比仅稍高。在所有治疗组中,由于药物相关AE而停药的受试者的比例很低并且相似。

[0286] 在8名受试者中总共报告了9个SAE,并且发生在各治疗组中(安慰剂2名;维贝隆3mg 1名;维贝隆50mg 1名;托特罗定4mg 3名;维贝隆50mg+托特罗定4mg 1名)。所报告的SAE是心房颤动、过敏反应、肺腺癌IV期、慢性阻碍性肺病、高血压、用药过量、足部骨折,并且在一名受试者中,在延长住院的泛内窥镜术后发生了胃食管反流病和头晕。未在1名以上的受试者中报告特定的AE术语。研究者认为所有的SAE均与研究药物无关。

[0287] 在52周的扩展期内,在治疗组中在不良事件或严重不良事件的总发生率方面没有观察到有意义的差异。

[0288] 845名受试者中有531名(62.8%)报告了不良事件。在所有治疗组中,具有一个或多个AE的受试者的比例相似。最频繁报告的不良事件是UTI、鼻咽炎、上呼吸道感染和口干。与其他治疗组相比,在托特罗定ER 4mg治疗组中口干的发生率更高。与单一疗法治疗组相比,在伴随治疗组中便秘的发生率更高。

[0289] 与维贝隆50mg和100mg治疗组相比,托特罗定ER 4mg和伴随剂量组的具有药物相关AE的受试者的比例略高。与其他治疗组相比,托特罗定ER 4mg的由于AE或药物相关AE而停药的受试者的比例更高。扩展期间共有41名受试者报告了46个SAE。与维贝隆100mg治疗组相比,在托特罗定ER 4mg和维贝隆50mg治疗组中报告了更高的总发生率。在托特罗定ER 4mg治疗组中报告了1个麻痹性肠梗阻的药物相关SAE;该受试者由于此AE而停药。

[0290] 下表15总结了在患有膀胱过度活动症的患者中进行的维贝隆2期项目中常见的不良事件。

[0291]

表 15 在 2 期研究（治疗的前 12 周）中在≥ 2%受试者中的不良事件

	安慰剂	维贝隆 3 mg	维贝隆 15 mg	维贝隆 50 mg	维贝隆 100 mg	托特罗定 ER 4 mg	维贝隆 100 mg + 托特罗定 ER 4 mg	维贝隆 50 mg +托特罗定 ER 4 mg/维贝隆 50 mg	总计
	N = 205	N = 144	N = 134	N = 148	N = 261	N = 257	N = 110	N = 134	N = 1,393
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≥1 个 AE	88 (42.9)	55 (38.2)	70 (52.2)	62 (41.9)	107 (41.0)	116 (45.1)	40 (36.4)	69 (51.5)	
严重 AE	2 (1.0)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	3 (1.2)	0	8 (0.7)	
药物相关 AE	30 (14.6)	21 (14.6)	23 (17.2)	23 (15.5)	31 (11.9)	42 (16.3)	21 (19.1)	30 (14.6)	
由于 AE 而停药	5 (2.4)	3 (2.1)	4 (3.0)	2 (1.4)	6 (2.3)	4 (1.6)	2 (1.8)	3 (2.2)	
由于药物相关 AE 而停药	3 (1.5)	2 (1.4)	4 (3.0)	0	3 (1.1)	0	1 (0.9)	2 (1.5)	
SOC/优选项									
眼部障碍									
干眼症	10 (4.9)	2 (1.4)	4 (3.0)	2 (1.4)	4 (1.5)	10 (3.9)	3 (2.7)	2 (1.5)	18 (1.3)
胃肠道障碍									
便秘	5 (2.4)	5 (3.5)	6 (4.5)	6 (4.1)	2 (0.8)	5 (1.9)	4 (3.6)	6 (4.5)	39 (2.8)
腹泻	5 (2.4)	4 (2.8)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (1.9)	9 (3.5)	1 (0.9)	6 (4.5)	33 (2.4)
口干	6 (2.9)	5 (3.5)	6 (4.5)	7 (4.7)	4 (1.5)	22 (8.6)	13 (11.8)	11 (8.2)	74 (5.3)
恶心	3 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.0)	3 (1.1)	6 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	21 (1.5)
广泛性障碍和施用部位病症									
疲劳	1 (0.5)	4 (2.8)	6 (4.5)	5 (3.4)	2 (0.8)	6 (2.3)	2 (1.8)	2 (1.5)	28 (2.0)
感染和侵染									
鼻咽炎	14 (6.8)	3 (2.1)	7 (5.2)	8 (5.4)	10 (3.8)	4 (1.6)	2 (1.8)	3 (2.2)	51 (3.7)
窦炎	2 (1.0)	0 0	2 (1.5)	1 (0.7)	0 0	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (3.0)	10 (0.7)
尿路感染	7 (3.4)	5 (3.5)	5 (3.7)	8 (5.4)	8 (3.1)	12 (4.7)	5 (4.5)	7 (5.2)	57 (4.1)
伤害、中毒和手术并发症									
偶然用药过量	2 (1.0)	3 (2.1)	6 (4.5)	4 (2.7)	11 (4.2)	6 (2.3)	1 (0.9)	2 (1.5)	35 (2.5)
调查									
丙氨酸转氨酶增加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.2)	4 (0.3)
天冬氨酸转氨酶增加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	4 (0.3)
肌肉骨骼和结缔组织障碍									
关节痛	2 (1.0)	0 0	2 (1.5)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	11 (0.8)
骨关节炎	1 (0.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.6)
肢体疼痛	0 0	2 (1.4)	0 0	2 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.7)	2 (1.5)	11 (0.8)
神经系统障碍									
头晕	5 (2.4)	1 (0.7)	6 (4.5)	3 (2.0)	7 (2.7)	5 (1.9)	3 (2.7)	1 (0.7)	31 (2.0)
头痛	9 (4.4)	3 (2.1)	6 (4.5)	6 (4.1)	12 (4.6)	9 (3.5)	7 (6.4)	6 (4.5)	58 (4.0)
肾脏和泌尿系统障碍									
排尿困难	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (2.7)	0 (0.0)	8 (0.6)

[0292] 用维贝隆单一疗法治疗的前12周期间观察到的严重不良事件包括肺腺癌IV期(n＝1)和慢性阻碍性肺病(n＝1)；在维贝隆-托特罗定组合组中报告了用药过量的SAE。在2期扩展研究期间，由2名或更多名接受单一疗法的受试者报告的SAE包括脑血管意外(n＝2)和骨关节炎(n＝2)。在维贝隆-托特罗定组合组中唯一报告的SAE是疏螺旋体感染。与心率或血压变化潜在相关的SAE(在治疗期间的任何时间)包括：再激发时没有复发的在8周的维贝隆后意识丧失(n＝1)以及在托特罗定单一疗法组中的心房颤动(n＝1)和头晕(n＝1)。在托

特罗定组中的伤害频率在数值上高于维贝隆组(2.1%,n=5对比0.9%,n=4)。由于SAE的发生率低并且缺乏模式,因此认为预期维贝隆没有严重事件。

[0293] 基于非临床数据和类似化合物的可用数据,可能与维贝隆治疗相关的潜在风险包括在伴随服用强P-gp诱导剂的患者中的体位性低血压和暴露增加(约2倍)。

[0294] 5.3心血管安全性

[0295] 已经在患有OAB的患者和健康志愿者中评估了维贝隆的心血管安全性。在一项扩展52周的随机化、安慰剂对照和活性比较剂(托特罗定)对照、2部分功效和安全性研究中,在6名(0.4%)受试者中发生了7个体位相关AE(其包括体位性头晕、晕厥前和体位性低血压的不良事件术语)。这些事件发生在安慰剂组(0.5%)、维贝隆15mg组(0.3%)和维贝隆50mg+托特罗定ER/维贝隆50mg治疗组(0.8%)中的各一名受试者中,以及在维贝隆100mg组中的3名受试者中(1.1%)。这些事件在整个研究中的随机时间发生,并且被研究者在严重程度上判断为轻度。没有事件导致停药。体位性症状的总发生率很低。

[0296] 各治疗组的BP和HR相对于基线的变化示于表16中。对于收缩压(SBP)和舒张压(DBP),在安慰剂和维贝隆之间,对于50mg和100mg在第1周的平均变化和在8周内的平均最大变化是相当的,差异<1mmHg。在安慰剂和维贝隆之间SBP和DBP的分类变化也相似,其中在一定百分比的维贝隆受试者中在100mg下略有增加,DBP相对于基线的变化>15mmHg(1.3%100mg对比0.5%安慰剂)。对于HR,剂量依赖性模式是不可检测的,因为在8周内的平均最大变化与安慰剂相当(<2bpm)。维贝隆的超过分类心率和血压阈值的受试者的百分比的细微差异与托特罗定组中的那些相似。

[0297] 表16依据剂量的维贝隆和托特罗定的相对于基线的生命体征变化

[0298]

相对于基线的 HR 变化							
治疗	n	平均值（95% CI）（第 1 周）	n	平均值（95% CI）最大值	≥ 5 mmHg n/N（%）	≥ 10 bpm n/N（%）	≥ 15 bpm n/N（%）
安慰剂	186	0.12（-1.04，1.28）	200	5.08（4.02，6.13）	17/188（9.0）	1/188（0.5）	0
3mg	141	0.36（-0.90，1.62）	143	5.57（4.25，6.90）	16/140（11.4）	5/140（3.6）	1/140（0.7）
15mg	126	0.35（-1.15，1.85）	134	6.56（5.20，7.92）	17/132（12.9）	4/132（3.0）	1/132（0.8）
50mg	140	0.29（-0.88，1.46）	146	5.49（4.28，6.69）	12/144（8.3）	4/144（2.8）	1/144（0.7）
100mg	237	0.35（-0.69，1.38）	257	6.12（5.10，7.15）	28/237（11.8）	7/237（3.0）	1/237（0.4）
托特罗定 4 mg	246	0.68（-0.31，1.67）	257	5.66（4.69，6.63）	29/242（12.0）	11/242（4.5）	4/242（1.7）
平均最大值是从第 1 周至第 8 周。 基于 3 次连续的基线后访视的计数。							
相对于基线的 SBP 变化							
治疗	n	平均值（95% CI）（第 1 周）	n	平均值（95% CI）最大值	≥ 5 mmHg n/N（%）	≥ 10 mmHg n/N（%）	≥ 15 mmHg n/N（%）
安慰剂	186	-0.21（-1.85，1.43）	200	7.84（6.27，9.40）	24/188（12.8）	10/188（5.3）	3/188（1.6）

3mg	141	-0.35（-2.34，1.65）	143	7.14（5.18，9.10）	21/140（15.0）	10/140（7.1）	4/140（2.9）
15mg	126	-0.34（-2.46，1.78）	134	8.93（7.18，10.67）	22/132（16.7）	9/132（6.8）	1/132（0.8）
50mg	140	-0.79（-2.65，1.08）	146	7.01（5.31，8.70）	24/144（16.7）	14/144（9.7）	3/144（2.1）
100mg	237	-0.77（-2.22，0.68）	257	6.51（5.09，7.93）	28/237（11.8）	10/237（4.2）	3/237（1.3）
托特罗定 4 mg	246	0.04（-1.36，1.43）	257	7.29（6.01，8.57）	41/242（16.9）	19/242（7.9）	7/242（2.9）

平均最大值是从第 1 周至第 8 周。
基于 3 次连续的基线后访视的计数。

[0299]

相对于基线的 DBP 变化

治疗	n	平均值（95% CI）（第 1 周）	n	平均值（95% CI）Max	≥5 mmHg n/N（%）	≥10 mmHg n/N（%）	≥15 mm n/N Hg（%）
安慰剂	186	0.11（-0.94，1.17）	200	4.89（3.89，5.89）	18/188（9.6）	6/188（3.2）	1/188（0.5）
3mg	141	-0.37（-1.69，0.95）	143	5.03（3.92，6.15）	14/140（10.0）	3/140（2.1）	1/140（0.7）
15mg	126	0.03（-1.52，1.59）	134	6.37（5.20，7.53）	15/132（11.4）	3/132（2.3）	1/132（0.8）
50mg	140	-0.70（-2.07，0.67）	146	4.19（3.10，5.29）	11/144（7.6）	5/144（3.5）	1/144（0.7）
100mg	237	-0.69（-1.72，0.34）	257	4.80（3.88，5.72）	31/237（13.1）	8/237（3.4）	3/237（1.3）
托特罗定 4 mg	246	-0.12（-1.10，0.86）	257	5.19（4.26，6.13）	30/242（12.4）	13/242（5.4）	3/242（1.2）

平均最大值是从第 1 周至第 8 周。
基于 3 次连续的基线后访视的计数。

[0300] 在几项1期研究中，在健康志愿者中，对心率和血压进行了更深入的评估。一项为了评估维贝隆在健康受试者中的安全性、耐受性和多剂量PK的6部分、双盲、随机化、安慰剂对照研究包括针对心率的特定分析。取决于群组，剂量范围从25至400mg，每天一次，持续7至28天。给药后4个小时内心率的移动平均值(MA4 HR)相对于基线的最大变化的最小二乘平均值和90％置信区间示于表17中。对心率的影响是剂量依赖性的，并且100mg剂量展示出了与安慰剂的差异<1bpm。

[0301] 表17在第14天维贝隆和安慰剂的最大MA4 HR和之间的差异

[0302]

组	剂量（mg）	N[a]	最大 MA4 HR[b]	与安慰剂的差异[c]
全部	安慰剂	14	3.07（0.26，5.88）	
A	25	5	1.47（-3.24，6.17）	-1.60（-7.09，3.88）
B	50	6	1.50（-2.79，5.79）	-1.57（-6.70，3.56）
C	100	6	3.28（-1.02，7.57）	0.21（-4.93，5.34）
D	150	6	3.17（-1.13，7.46）	0.10（-5.04，5.23）
G	200	5	5.67（0.96，10.37）	2.60（-2.89，8.08）
H	300	6	9.06（4.76，13.35）	5.98（0.85，11.12）
I	400	6	10.33（6.04，14.63）	7.26（2.13，12.39）

[0303] a.在A组和G组中各有一名受试者停药，并且在第14天无可用数据

[0304] b.最小二乘平均值和对应的90％置信区间

[0305] c.根据线性固定效应模型计算的最小二乘(活性物-安慰剂)的差异和对应的90％置信区间

[0306] 在全面的QT研究中，在200和400mg的单剂量后，还在健康志愿者中对心血管安全性进行了评估，其分别接近在100mg和200mg下维贝隆的稳态暴露。如表18所示，较低的剂量降低了对血压和RR间期的平均最大影响。使用多剂量维贝隆暴露的log-log回归分析(来自三项1期研究)，根据75mg剂量计算的平均值±标准差C_{max}和AUC分别是120±74.7ng/mL和1140±476ng·h/mL。这些估计值代表分别比200mg单剂量低大约3.3倍和2倍，并且分别比400mg单剂量低9.2倍和6倍的C_{max}和AUC。

[0307] 表18单剂量药代动力学参数以及RR间期和血压的平均安慰剂校正后的相对于基

线的变化

[0308]

剂量（mg）	平均值 ± SD C_{max}（ng/mL）	平均值 ± SD AUC（ng.h/mL）	RR 间期的最大平均安慰剂校正后的相对于基线的变化（90% CI）（msec）	收缩压的最大平均安慰剂校正后的相对于基线的变化（90% CI）（mmHg）	舒张压的最大平均安慰剂校正后的相对于基线的变化（90% CI）（mmHg）
维贝隆 400	1100 ± 436	6800 ± 2300	-162.45（-184.24，-140.65）	3.97（2.12，5.81）	3.99（2.62，5.36）
维贝隆 200	406 ± 180	2430 ± 974	-84.36（-106.37，-62.35）	2.20（0.34，4.06）	2.42（1.04，3.81）

[0309] 实例6

[0310] 剂量选择

[0311] 6.1剂量比较功效

[0312] 如表19所示，实例4中讨论的2期研究证实了对排尿的剂量依赖性影响。相反，没有观察到对急迫性失禁或完全性尿失禁的剂量依赖性影响。这些数据揭示了在50和100mg每天一次之间相对较浅的剂量-反应关系。由于维贝隆功效从50至100mg开始达到平衡，因此75mg捕获了100mg所达到的大部分功效。

[0313] 表19在2期研究中维贝隆50mg和100mg的功效

[0314]

参数	50mg-安慰剂	100mg-安慰剂	100mg-50mg
排尿[a]	-0.64	-0.91	-0.27
急迫性尿失禁[b]	-0.72	-0.71	0.01
完全性尿失禁[b]	-0.60	-0.58	0.02
尿急发作[b]	-0.76	-1.24	-0.48
排尿量[c](ml)	29.1	23.4	-5.69

[0315] 数据报告为LS平均值的差异

[0316] a在第8周平均排尿次数相对于基线的变化

[0317] b在第8周发作的平均次数相对于基线的变化

[0318] c在第8周在一个日记日内每次排尿的平均体积相对于基线的变化

[0319] 6.2减轻副作用

[0320] 维贝隆展示了暴露大于与剂量成比例的增加。出人意料的是，从50至100mg的剂量增加导致C_{max}增加大约3倍，PK参数被认为与心血管影响最密切相关。为了将75mg剂量的PK参数语境化，使用来自1期研究的数据创建了剂量-C_{max}和剂量-AUC模型。基于模拟，发现75mg的维贝隆剂量避免了使用100mg剂量观察到的暴露的大约29％，随后降低了100mg剂量所达到的暴露的上限。异常C_{max}值的这种减少降低了临床上相关的心血管影响的可能性。

[0321] 在1期多剂量研究中，在达到100mg的剂量下，不良事件(如体位性头晕、头晕、晕厥前、晕厥)没有表现出明确的剂量-反应关系。然而，在≥100mg的剂量下，体位性头晕似乎会增加，并且在维贝隆剂量大于150mg下，不良事件“有症状的体位性低血压”的发生率更高。通过将剂量从100mg降低至75mg，可以不成比例地降低这些剂量相关不良事件的风险，因为剂量降低25％导致C_{max}降低约40％的(75mg时的120ng/mL对比100mg时的206ng/mL)。不希望受到理论的束缚，生物利用度随剂量的增加而大于与剂量成比例的增加可能是由于肠道中可饱和的P-糖蛋白(P-gp)介导的外排。

[0322] 与100mg剂量相比，75mg剂量的更低暴露也不成比例的降低特殊人群中不良事件

的风险。与肾功能正常的受试者相比,患有中度肾损害的受试者的AUC平均增加是1.6倍,而接受有效的CYP3A/P-gp抑制剂的受试者的暴露高约2倍。假设75mg剂量的C_{max}增加2倍,则这些特殊人群达到维贝隆C_{max}大于使用100mg观察到的那些的可能性为15%(参见图1)。对于表现出比健康青年男性高大约50%-70%的C_{max}的老年人和女性来说,最小化走极端的受试者暴露非常重要。

[0323] 实例7

[0324] 75mg剂量的药代动力学数据

[0325] 完成了一项评估维贝隆与利福平的药物相互作用的药代动力学研究。所有受试者均是健康成年人。初步结果的总结示于表20中。受试者在第1天接受了维贝隆75mg的单剂量,在第10-23天接受了利福平600mg QD,并且在第17天接受了伴随利福平剂量的维贝隆75mg的单剂量。在健康男性和女性受试者中,维贝隆和利福平的施用耐受良好。研究期间没有报告严重的TEAE、SAE或死亡。20名受试者中有3名(15%)经历了与研究药物相关的AE,头痛2名和便秘1名,均为轻度。在生命体征、ECG或临床实验室评估方面没有观察到具有临床意义的变化或发现。

[0326] 表20.几何平均值(%CV):维贝隆的药代动力学参数

[0327]

	方案	
药代动力学参数	**仅维贝隆 (N=18)**	**维贝隆 + 利福平 (N=18)**
t_{max}[a] (h)	1.0 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 2.0)
C_{max} (ng/mL)	82.3 (43.2)	153.9 (47.1)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1160 (34.3)	1210 (30.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1310 (36.4)	1310 (31.5)
$t_{1/2}$ (h)	84.0 (15.0)	74.2 (25.2)

[0328]

CL/F (L/hr)	57.2 (39.7)	57.3 (30.1)
V/F (L)	6930 (48.6)	6140 (47.0)

[0329] a.中值(最小值,最大值)

[0330] 现在已经完全地描述了本发明,本领域普通技术人员应理解,可以在不影响本发明或其任何实施例的范围的情况下在条件、配制品和其他参数的宽的并且等效的范围内执行本发明。

[0331] 通过考虑本文所披露的本发明的说明书和实践,本发明的其他实施例对于本领域技术人员来说应是清楚的。意图是本说明书和实例仅被认为是示例性的,并且本发明的实际范围和精神由以下权利要求来指示。

[0332] 本文所引用的所有专利、专利申请以及其他出版物均通过引用以其整体完全地并入本文。

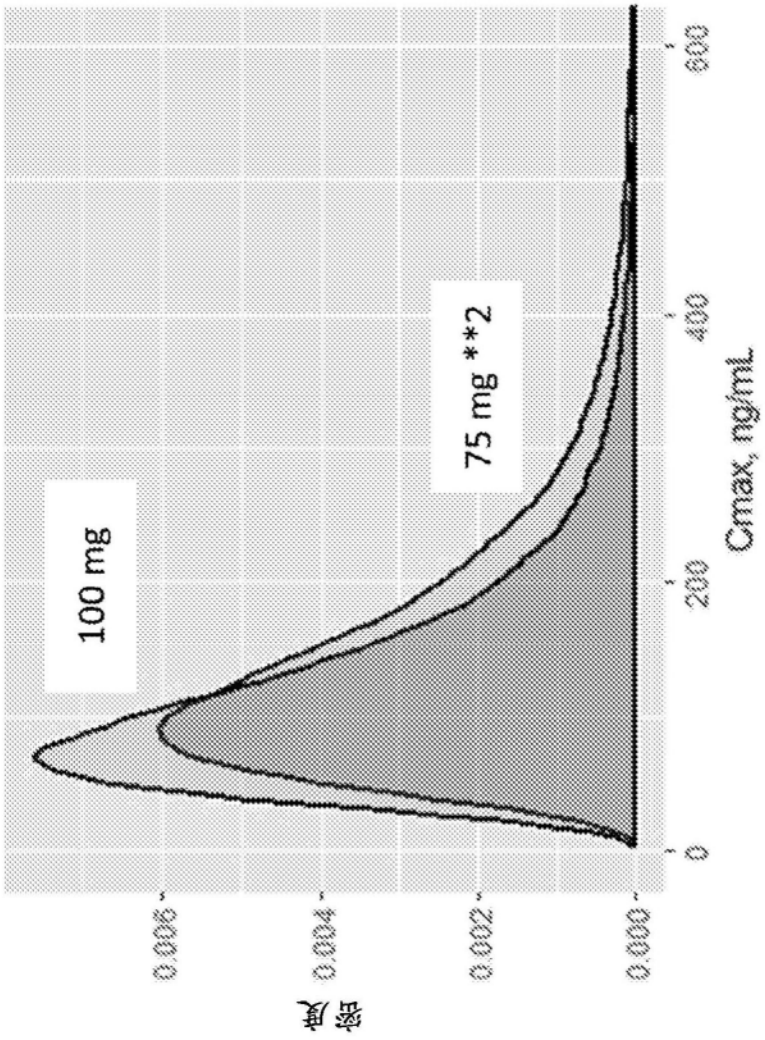


图1

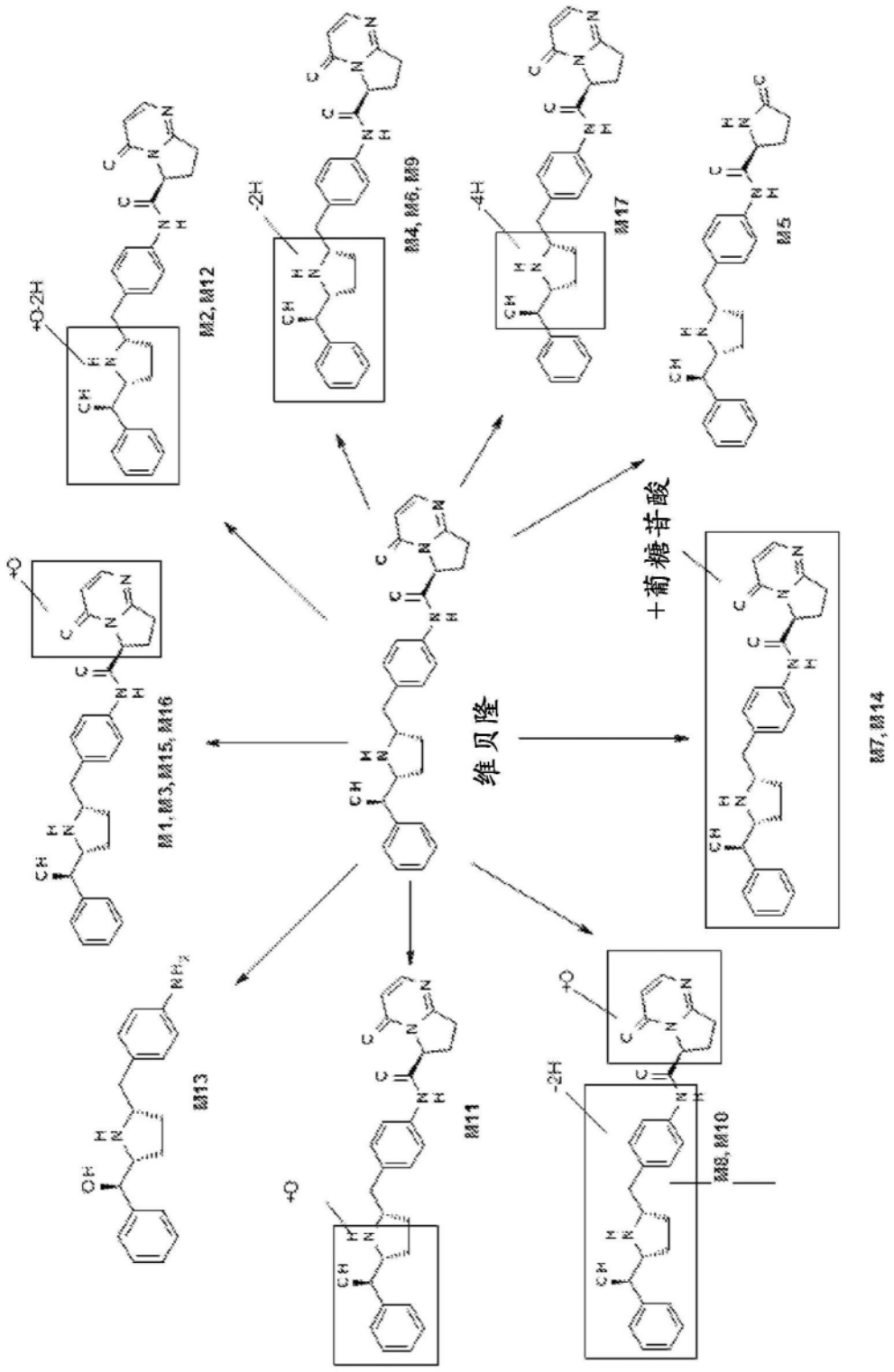


图2