(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117042770 A
(43)申请公布日 2023.11.10

(21)申请号 202280015230.8
(22)申请日 2022.02.18
(30)优先权数据
PCT/NL2021/050109 2021.02.18 NL
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/NL2022/050083 2022.02.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/177428 EN 2022.08.25
(71)申请人 新阿姆斯特丹制药私人有限公司
地址 荷兰纳尔登
(72)发明人 约翰尼斯·雅各布·彼得·卡斯特林
马克·迪特马施
迈克尔·哈维·戴维森
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张福誉 吴晓静
(51)Int.Cl.
A61K 31/397(2006.01)

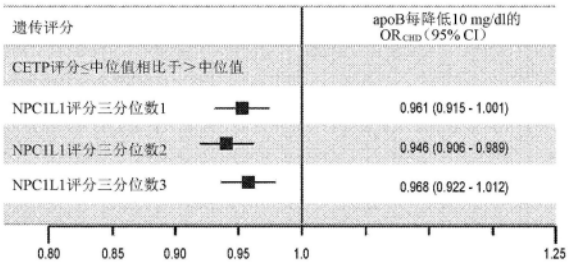
权利要求书3页 说明书21页 附图2页

(54)发明名称

用于患有高脂血症或混合性血脂异常的他汀类不耐受患者的奥比塞曲匹与依折麦布的组合治疗

(57)摘要

本发明涉及药物组合物和治疗组合，其包含奥比塞曲匹和依折麦布，所述药物组合物和治疗组合可用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常的对象或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象，并且其中所述对象对他汀类部分或完全不耐受。



CN 117042770 A

1.药物组合物,其包含奥比塞曲匹和依折麦布或者其可药用盐或溶剂合物以及可药用载体,所述药物组合物用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常的对象或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象,并且其中所述对象对他汀类部分或完全不耐受。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其用于降低心血管事件的风险。

3.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中所述对象患有轻度血脂异常。

4.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中将1至10mg/天的奥比塞曲匹和5至20mg/天的依折麦布施用于有此需要的对象,优选地将5mg/天的奥比塞曲匹和10mg/天的依折麦布或者10mg/天的奥比塞曲匹和10mg/天的依折麦布施用于所述对象。

5.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中所述组合物降低所述对象的血液中载脂蛋白B(ApoB)的浓度。

6.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中所述组合物降低所述对象的血液中LDL-C的浓度。

7.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中所述组合物与奥比塞曲匹单一治疗相比不减弱奥比塞曲匹的LDL-C降低作用。

8.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中与依折麦布组合施用的奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的相同剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

9.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中与10mg依折麦布组合施用的5mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的5mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

10.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中与10mg依折麦布组合施用的10mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的10mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

11.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中所述组合物被配制为经口自由剂量组合或经口固定剂量组合,优选经口固定剂量组合。

12.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中所述经口固定剂量组合是固体剂型,例如胶囊剂或片剂。

13.根据前述权利要求中任一项所述应用的药物组合物,其中所述组合物是包含1至10mg奥比塞曲匹和5至20mg依折麦布的经口固定剂量组合,优选地所述组合物包含5mg奥比塞曲匹和10mg依折麦布或者10mg奥比塞曲匹和10mg依折麦布。

14.治疗组合,所述治疗组合包含奥比塞曲匹和依折麦布或者其可药用盐或溶剂合物,所述治疗组合用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常的对象或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象,并且其中所述对象对他汀类部分或完全不耐受。

15.根据前述权利要求所述的治疗组合,其用于降低心血管事件的风险。

16.根据前述权利要求所述应用的治疗组合,其中所述对象患有轻度血脂异常。

17.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中将1至10mg/天的奥比塞曲匹和5至20mg/天的依折麦布施用于有此需要的对象,优选地将5mg/天的奥比塞曲匹和10mg/天的依折麦布或者10mg/天的奥比塞曲匹和1 0mg/天的依折麦布施用于所述对象。

18.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中所述组合降低所述对象的血液中载脂蛋白B(ApoB)的浓度。

19.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中所述组合与奥比塞曲匹单一治疗相比不减弱奥比塞曲匹的LDL-C降低作用。

20.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中与依折麦布组合施用的奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的相同剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

21.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中与10mg依折麦布组合施用的5mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的5mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

22.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中与10mg依折麦布组合施用的10mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的10mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

23.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中所述组合为经口自由剂量组合或经口固定剂量组合。

24.根据前述权利要求中任一项所述应用的治疗组合,其中所述组合包含含有1至10mg奥比塞曲匹的第一单位剂型和含有5至20mg依折麦布的第二单位剂型,优选地所述第一单位剂型包含5mg奥比塞曲匹并且所述第二单位剂型包含10mg依折麦布,或者所述第一单位剂型包含10mg奥比塞曲匹并且所述第二单位剂型包含10mg依折麦布。

25.根据前述权利要求中任一项所述的治疗组合,其中所述组合包含含有所述单位剂型的包装,优选地所述单位剂型为片剂或胶囊剂的形式。

26.治疗患有高脂血症或混合性血脂异常或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的部分或完全不耐受他汀类的对象的方法,所述方法包括向有此需要的所述对象施用有效剂量的根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物或治疗组合。

27.根据前述权利要求所述的方法,其中所述方法降低心血管事件的风险。

28.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物或治疗组合在制备用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的部分或完全不耐受他汀类的对象的药物中的用途。

29.根据前述权利要求所述的用途,其中所述用途降低心血管事件的风险。

30.药物组合物或治疗组合,其包含CETP抑制剂和依折麦布,所述CETP抑制剂优选奥比塞曲匹,所述药物组合物或治疗组合用于治疗患有心血管疾病或具有提高的心血管疾病风险的部分或完全不耐受他汀类的对象。

31.根据前述权利要求所述应用的药物组合物或治疗组合,其用于降低心血管事件的风险。

32.根据权利要求27或28所述应用的药物组合物或治疗组合,其用于降低所述对象的血液中载脂蛋白B(ApoB)的浓度。

33.根据权利要求27至29所述应用的药物组合物或治疗组合,其中与依折麦布组合施用的奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的相同剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

34.根据权利要求27至29所述应用的药物组合物或治疗组合,其中所述组合与奥比塞曲匹单一治疗相比不减弱奥比塞曲匹的LDL-C降低作用。

用于患有高脂血症或混合性血脂异常的他汀类不耐受患者的奥比塞曲匹与依折麦布的组合治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物和治疗组合,其包含奥比塞曲匹(obicetrapib)和依折麦布(ezetimibe),所述药物组合物和治疗组合用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的部分或完全不耐受他汀类(statins)的对象。

背景技术

[0002] 尽管治疗上有进展,但心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)在全世界是死亡的主要原因,导致每年多于1700万人死亡。多年来已知异常胆固醇水平与提高的心血管疾病(CVD)(例如心肌病、动脉粥样硬化和心肌梗死)风险有关。特别是,观察到表现出高水平的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)胆固醇和极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein,VLDL)胆固醇与低水平的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)胆固醇组合的个体处于最高的发生心血管疾病的风险之中。

[0003] 发现3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)(HMG-CoA还原酶)抑制剂(更通常称为他汀类(statin))能够通过降低胆固醇产生和加快来自血流的胆固醇的细胞摄取来降低患者血液中LDL胆固醇的水平。使用他汀类来对抗高胆固醇水平(也称为高胆固醇血症)被证明是成功的,因为LDL胆固醇水平被降低到了观察到发生心血管疾病的风险较低的程度。

[0004] 然而,有许多与他汀类的使用有关的安全问题。例如,他汀类可导致提高的肝酶和肌病、横纹肌溶解(其可导致急性肾衰竭)以及不明原因的肌肉疼痛和虚弱。这些表现和其他不良事件(adverse event,AE)可导致他汀类治疗的中断或低剂量他汀类的使用,这较少与副作用相关。这通常称为他汀类不耐受(或他汀类毒性)并且可在相当百分比的患者中发生,剥夺了这样的患者全部的他汀类心脏保护益处。另外,他汀类治疗的中断可提高急性心血管事件的风险。

[0005] 另一类具有抗高血脂作用的化合物是所谓的胆固醇吸收抑制剂(cholesterol absorption inhibitor,CAI)。CAI能够通过阻断胶束胆固醇的摄取来防止从小肠摄取胆固醇,其降低胆固醇酯并入到乳糜微粒和乳糜微粒残粒(remnant)中。CAI由此降低循环回到肝的胆固醇的量,进而提高肝LDL受体的活性并提高LDL胆固醇颗粒从血流中的清除。

[0006] CAI的一个已知实例是依折麦布,以前称为Schering-Plough的化合物“Sch-58235”,并且尤其是以Ezetrol和Zetia(Merck Sharp&Dohme/Merck)的品牌名称销售。依折麦布的IUPAC名称是(3R,4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-(4-羟苯基)氮杂环丁烷-2-酮。

[0007] 依折麦布经常作为单一治疗施用或与数个他汀类中的一种一起以附加组合治疗方法施用。依折麦布通过与肠上皮细胞刷状边界膜处的由Niemann-Pick C1样1基因编码的蛋白结合来选择性抑制饮食胆固醇和胆汁胆固醇吸收。通常地,依折麦布剂型是包含10mg

依折麦布的片剂,其用于经口施用。依折麦布作为单一治疗已表明适度降低患者中的LDL-C水平,即在患有高胆固醇血症的患者中与安慰剂相比降低小于20%。

[0008] 另一种方法是抑制胆固醇酯转移蛋白(Cholesteryl Ester Transfer Protein,CETP)。CETP是主要由肝和脂肪组织分泌的血浆蛋白。CETP介导胆固醇酯从HDL转移至包含载脂蛋白B(apolipoprotein B,ApoB)的颗粒(主要是LDL和VLDL)来交换甘油三酯(triglyceride,TG),从而降低HDL中的胆固醇含量,有利于(V)LDL中的胆固醇含量。因此,CETP抑制已被假设为保留HDL-C中的胆固醇酯并降低导致动脉粥样硬化的ApoB部分的胆固醇含量。

[0009] 尽管有证据支持CETP抑制在降低心血管发病率方面的潜力,但CETP抑制剂的临床开发并不简单。第一种进展到III期临床试验的化合物是托塞曲匹(torcetrapib),其剂量为60mg。托彻普显示出使HDL-C提高了72%,并使LDL-C降低了25%,但随后由于安全性问题(包括心血管事件和死亡的意外增加)退出了开发。

[0010] 尽管没有完全了解那些事件的机制,但有越来越多的证据表明它们可由于托彻普的脱靶效应(例如血压提高)、电解质的变化(钠和碳酸氢盐提高以及钾降低)以及醛固酮提高(与盐皮质激素活性一致)所致。

[0011] 随后,另一种CETP抑制剂,达塞曲匹(dalcetrapib),进入了临床试验。达塞曲匹显示为弱抑制剂,其使HDL-C提高了30%至40%,并且对LDL-C浓度的作用极小。

[0012] 另外两种CETP抑制剂,安塞曲匹(anacetrapib)(Merck Sharp&Dohme Corp.的MK-0859)和依塞曲匹(evacetrapib),也在III期临床试验中进行了测试。依塞曲匹未能通过无效中期分析,但安塞曲匹在30,000名患者的REVEAL试验中显示出其通过降低LDL胆固醇减少了重大心血管事件(major cardiovascular event,MACE)。然而,这两种化合物的开发已被终止。

[0013] 这使得奥比塞曲匹(也称为TA-8995)成为目前正在全面开发的唯一CETP抑制剂。在II期试验中(TULIP;Hoving et al.,2015)发现作为单一治疗施用的10mg和5mg奥比塞曲匹都能够降低LDL胆固醇浓度。还发现与20mg阿托伐他汀(atorvastatin)组合,总的LDL胆固醇浓度降低甚至更高。此外,在单一治疗和与他汀类组合的两种情况下HDL胆固醇浓度都大幅提高。

[0014] 然而,并非所有患者都良好耐受他汀类。因此,仍然存在对于用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象并降低心血管事件风险的方便、安全和有效的药剂或药剂组合的持续需求。

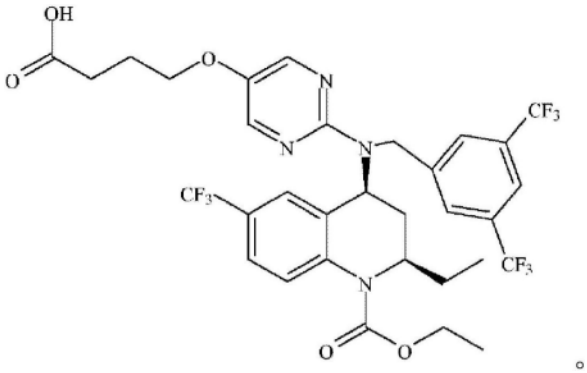
[0015] 发明概述

[0016] 本发明的第一方面涉及药物组合物,所述药物组合物包含奥比塞曲匹和依折麦布或者其可药用盐或溶剂合物以及可药用载体,所述药物组合物用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常的对象或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象,并且其中所述对象对他汀类部分或完全不耐受。

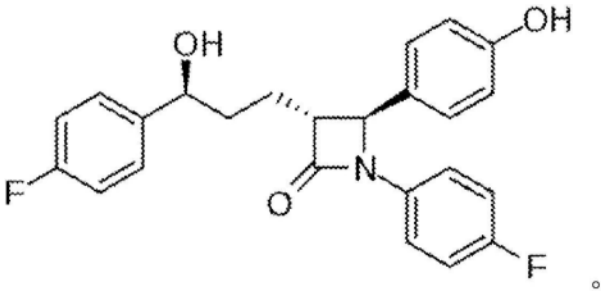
[0017] 本发明的第二方面涉及治疗组合,所述治疗组合包含奥比塞曲匹和依折麦布或者其可药用盐或溶剂合物,所述治疗组合用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常的对象或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象,并且其中所述对象对他汀类部分或完全不耐受。

[0018] 出人意料地发现,使用所述组合物和组合,可降低LDL-C和ApoB二者的浓度。甚至更出人意料地发现,使用所述奥比塞曲匹和依折麦布的组合,ApoB浓度可比基于一般用CETP抑制剂和他汀类的组合(并且特别是奥比塞曲匹与他汀类组合)的先前经验所预期的ApoB浓度大幅降低得更多。这使得本发明与部分或完全不耐受他汀类的患者特别相关。

[0019] 奥比塞曲匹,也称为"TA-8995",具有以下化学结构:

[0020] 

[0021] 依折麦布,也称为"Sch-58235",具有以下化学结构:

[0022] 

[0023] 在本发明中,奥比塞曲匹和依折麦布二者也可以以不同的盐形式和溶剂合物使用。它们也可被配制为前药。

[0024] 定义

[0025] 如本文中所用的术语"载脂蛋白"具有其常规含义并且是指与脂质结合以形成脂蛋白的蛋白质。

[0026] 如本文中所用的术语"载脂蛋白B"(ApoB)具有其常规含义并且是指由ApoB基因编码的蛋白质。

[0027] 如本文中所用的术语"药物组合物"具有其常规含义并且是指可药用的组合物。

[0028] 如本文中所用的术语"可药用"具有其常规含义并且是指这样的化合物、物质、组合物和/或剂型,其在合理医学判断范围内适合于与哺乳动物(尤其人)的组织接触而没有过度的毒性、刺激、变应性应答和其他问题并发症,并且与合理的收益/风险比相称。

[0029] 如本文中所用的术语"载体"具有其常规含义并且是指与药物活性成分一起施用的可药用稀释剂、辅料、赋形剂或载剂。

[0030] 如本文中所用的术语"赋形剂"具有其常规含义并且是指通常用于药物技术以用于制备颗粒、固体或液体经口剂量制剂的可药用成分。

[0031] 如本文中所用的术语"盐"具有其常规含义并且包括药物活性化合物的酸加成盐和碱盐。

[0032] 如本文中所用的术语"溶剂合物"具有其常规含义并且是指通过溶剂化形成的化合物,例如溶剂分子与溶质分子或离子的组合。公知的溶剂分子包括水、醇、腈以及极性有

机溶剂。

[0033] 如本文中所用的术语“对象”指患有某种疾病或病症或者处于某种疾病或病症风险之中的人。本文中“对象”和“患者”可互换使用。

[0034] 术语“提高的风险”具有其常规含义并且是指对象(优选人)中的这样的情况,其中男性或女性个体具有高于2.6mmol/l(100.54mg/dL)的LDL胆固醇水平,使得他们与具有更低水平的那些相比暴露于提高的心血管事件风险之中。

[0035] 如本文中所用的术语“治疗”具有其常规含义并且是指治愈性、缓解性和预防性治疗。

[0036] 如本文中所用的术语“心血管疾病”具有其常规含义并且包括动脉硬化、周围血管疾病、心绞痛、缺血、心脏缺血、卒中、心肌梗死、再灌注损伤、血管成形术后再狭窄、高血压、脑梗死和脑卒的临床表现。

[0037] 如本文中所用的术语“心血管事件”具有其常规含义并且是指心肌梗死、冠状动脉再血管化、卒中或冠状动脉死亡的发生(Ference,2017)。

[0038] 如本文中所用的术语“高胆固醇血症”具有其常规含义并且是指血液中存在高水平胆固醇的病症。

[0039] 如本文中所用的术语“高脂血症”具有其常规含义并且是指血液中存在大量脂质的病症。

[0040] 如本文中所用的术语“混合性血脂异常”具有其常规含义并且是指其中血液中LDL胆固醇和甘油三酯水平升高伴随低水平的HDL胆固醇的病症。

[0041] 如本文中所用的术语“他汀类不耐受”具有其常规含义并且是指对象由于在他汀类治疗期间开始或提高的并且在他汀类中断时消退或改善的不良安全性作用而不能耐受两种或更多种他汀类(一种是低剂量的),在这方面还参考了在贝派地酸(bempedoic acid)(Esperion)III期试验中由FDA批准的相似定义。

[0042] 如本文中所用的术语“胆固醇吸收抑制剂”(CAI)具有其常规含义并且是指用于通过阻断胆固醇的肠和胆道吸收来降低LDL-C的化合物。已知的胆固醇吸收抑制剂是依折麦布。

[0043] 如本文中所用的术语“HMG-CoA还原酶抑制剂”具有其常规含义并且与术语“他汀类”可互换使用并且是指用于通过抑制酶HMG-CoA还原酶来降低LDL-C的化合物。公知的HMG-CoA还原酶抑制剂是阿托伐他汀、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)和匹伐他汀(pitavastatin)。

[0044] 如本文中所用的术语“胆固醇酯转移蛋白抑制剂”(cholesteryl ester transfer protein inhibitor,CETP inhibitor)具有其常规含义并且是指抑制哺乳动物中CETP受体的一类化合物。已知的CETP抑制剂是奥比塞曲匹。

[0045] 术语“单位剂型”具有其常规含义并且是指这样的剂型,其能够有效施用于对象(优选人),并且其可容易地处理和包装,保持为包含治疗剂(即奥比塞曲匹)或治疗剂组合(例如奥比塞曲匹和依折麦布)的物理和化学上稳定的单位剂量。

[0046] 如本文中所用的术语“固定剂量组合”具有其常规含义并且是指存在于单一剂量单位(例如片剂或胶囊剂)中并原样施用的两种或更多种药物或活性成分的限定剂量的组

合。

[0047] 如本文中所用的术语“自由剂量组合”具有其常规含义并且是指同时但以两种不同的剂量单位施用的两种药物或活性成分的组合。

[0048] 发明详述

[0049] 本发明的第一方面涉及药物组合物,所述药物组合物包含奥比塞曲匹和依折麦布或者其可药用盐或溶剂合物以及可药用载体,所述药物组合物用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常的对象或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象,并且其中所述对象对他汀类部分或完全不耐受。

[0050] 本发明的第二方面涉及治疗组合,所述治疗组合包含奥比塞曲匹和依折麦布或者其可药用盐或溶剂合物,所述治疗组合用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常的对象或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的对象,并且其中所述对象对他汀类部分或完全不耐受。

[0051] 出人意料地发现所述患者中LDL浓度的降低大幅低于基于用CETP抑制剂和他汀类的组合的先前经验所预期的。事实上,出人意料地发现奥比塞曲匹与依折麦布的组合使用在用所述组合治疗的患者中具有强烈的协同作用。这使得本发明与部分或完全不耐受他汀类的患者特别相关。

[0052] 本发明人已发现,依折麦布的使用不减弱奥比塞曲匹的LDL-C降低效力,其保持与使用奥比塞曲匹单一治疗相同。换句话说,与依折麦布组合施用的奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低保持与作为单一治疗施用的相同剂量奥比塞曲匹引起的LDL-C降低相似。

[0053] 鉴于CETP抑制对心血管事件风险的因果效应是由LDL-C水平的浓度变化决定的事实(Ference et al.,2017),该改善的LDL-C降低效力是重要的。

[0054] 孟德尔随机化分析(未发表)揭示当CETP抑制剂与NPC1L1抑制剂(例如依折麦布)组合时,先前观察到的CETP抑制剂和HMGCR抑制剂相互作用(即当与HMGCR抑制剂组合时CETP抑制作用减弱)没有发生。从该分析中进一步明确当与依折麦布组合使用时CETP抑制剂(并且特别是奥比塞曲匹)的LDL-C降低效力一般不受影响(即减弱)。该分析的结果在以下实验部分中提供。

[0055] 此外,这些结果显示出通过在所述患者中使用奥比塞曲匹和依折麦布的组合,奥比塞曲匹的LDL-C降低效力没有减弱并且这样的使用将导致LDL-C降低更多。鉴于CETP抑制对心血管事件风险的因果效应是由LDL-C的浓度变化决定的事实,还显示出用根据本发明的药物组合物和治疗组合降低了心血管事件的风险。

[0056] 因此,根据本发明的药物组合物和治疗组合优选地用于在患有高脂血症或混合性血脂异常或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的患者中降低心血管事件的风险。

[0057] 根据本发明的药物组合物和治疗组合也可用于治疗轻度血脂异常。

[0058] 此外,优选地通过所述药物组合物或治疗组合将1至10mg/天的奥比塞曲匹和5至20mg/天的依折麦布施用于有此需要的对象。更优选地,将约5mg/天的奥比塞曲匹和约10mg/天的依折麦布或者约10mg/天的奥比塞曲匹和约10mg/天的依折麦布施用于所述对象。

[0059] 根据本发明的药物组合物和治疗组合可因此用于降低所述对象的血液中的LDL-C

浓度。如在Ference et al.,2017中描述的,正是这样的LDL-C降低作用降低了心血管事件的风险。

[0060] 当施用组合依折麦布和奥比塞曲匹时所述对象的血液中的LDL-C浓度与安慰剂相比优选地为约50％低,并且与依折麦布单一治疗相比为约40％。

[0061] 换句话说,使用根据本发明的药物组合物或治疗组合,使得可以将与依折麦布组合施用的奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低保持与作为单一治疗施用的相同剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似,即,使用本发明的组合,奥比塞曲匹的CETP抑制作用没有减弱。

[0062] 更具体地,与10mg依折麦布组合施用的5mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低保持与作为单一治疗施用的5mg日剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。此外,当施用10mg/天的奥比塞曲匹和10mg/天的依折麦布的组合剂量并与1 0mg奥比塞曲匹单一治疗相比时,观察到相似的相对LDL-C降低作用。

[0063] 根据本发明的药物组合物和治疗组合优选地经口施用于有此需要的对象。经口施用可包括吞咽,使得药物活性化合物进入消化道。可开发促进经口施用的特定药物制剂,如下所述。

[0064] 根据本发明的药物组合物优选地被配制为经口自由剂量组合或经口固定剂量组合,更优选经口固定剂量组合。不同的药物活性成分可作为颗粒存在于所述组合中。优选地,药物组合物是经口固定剂量组合,这样的组合对患者来说非常方便并且避免施用正确量的这些化合物的问题。

[0065] 可在本发明背景下使用的固体经口剂型除片剂和胶囊剂之外还包括囊片剂、锭剂、丸剂、迷你片剂、丸粒剂(pellet)、珠剂和颗粒剂。可用于本发明的药物制剂的液体经口剂型包括但不限于饮剂(drink)、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、饮料和乳剂。

[0066] 经口固定剂量组合或经口自由剂量组合优选地被配制为固体剂型,例如片剂或胶囊剂。一般而言,认为施用这些种类的制剂对患者来说是最方便的。

[0067] 在一个优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物或治疗组合是包含约1至约10mg奥比塞曲匹和约5至约20mg依折麦布的经口固定剂量组合,更优选地所述组合物或组合包含约5mg奥比塞曲匹和约10mg依折麦布或者约10mg/天的奥比塞曲匹和约10mg/天的依折麦布。

[0068] 除奥比塞曲匹和依折麦布之外,其可药用盐也可用于根据本发明的药物组合物或治疗组合。奥比塞曲匹和依折麦布的可药用盐包括其酸加成盐和碱盐,例如优选钙、钾或钠盐。关于合适的盐的综述,参考Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use”(Wiley-VCH,Weinheim,Germany,2002)。

[0069] 奥比塞曲匹或依折麦布的可药用盐可通过将这样的化合物的溶液与所期望的酸或碱(视情况而定)混合在一起来容易地制备。盐可从溶液中沉淀并通过过滤来收集或可通过蒸发溶剂来回收。

[0070] 本发明还涉及在本发明的药物组合物或治疗组合中使用奥比塞曲匹的可药用溶剂合物或前药和/或依折麦布的可药用溶剂合物或前药。

[0071] 在本发明的一个实施方案中,根据本发明的组合物或组合还包含多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA),优选ω-3多不饱和脂肪酸,更优选选自以下的

PUFA:二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid,EPA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid,DHA)、二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid,DPA)或其组合。优选地,PUFA以其游离酸形式存在于根据本发明的药物组合物或组合中。

[0072] PUFA,特别是ω-3 PUFA,对富含甘油三酯的脂蛋白、残粒胆固醇和小而密LDL具有特定的能力,而CETP抑制剂对富含甘油三酯的脂蛋白和残粒胆固醇没有或几乎没有作用。因此,在药物组合物中组合奥比塞曲匹、依折麦布和PUFA使得这样的组合物特别适合于治疗患有心血管疾病或具有提高的心血管疾病风险的对象。

[0073] 在这方面还注意到,由于获得临床相关作用所需的奥比塞曲匹和依折麦布的量相对较低,根据本发明的组合物的经口制剂可包含相对高的量的PUFA(例如每个胶囊剂)。

[0074] 根据本发明的药物组合物和治疗组合除奥比塞曲匹和依折麦布之外还包含可药用载体和赋形剂。赋形剂的类别的实例包括但不限于黏合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、填充剂和稀释剂。本领域普通技术人员可通过常规实验并且没有任何不适当的负担地针对颗粒剂和/或固体经口剂型的特定期望性质来选择前面提到的赋形剂中的一种或更多种。所用的每种赋形剂的量可在本领域中的常规范围内变化。通过引用在此全部并入的以下参考文献公开了用于配制经口剂型的技术和赋形剂。参见“The Handbook of Pharmaceutical Excipients”,第4版,Rowe et al.,Eds.,American Pharmaceuticals Association (2003);和“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,第20版,Gennaro,Ed.,Lippincott Williams&Wilkins(2000)。

[0075] 本发明的另一方面涉及治疗患有高脂血症或混合性血脂异常或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的部分或完全不耐受他汀类的对象的方法,所述方法包括向有此需要的所述对象施用有效剂量的根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物或治疗组合。

[0076] 如下文更详细说明的,所述方法可用于降低心血管事件的风险。

[0077] 本发明的另一方面涉及药物组合物或治疗组合制备用于治疗患有高脂血症或混合性血脂异常或者具有提高的高脂血症或混合性血脂异常风险的部分或完全不耐受他汀类的对象的药物。

[0078] 本发明的最后方面涉及包含CETP抑制剂和依折麦布的药物组合物或治疗组合,所述药物组合物或治疗组合用于治疗患有心血管疾病或具有提高的心血管疾病风险的部分或完全不耐受他汀类的对象。特别地用于降低心血管事件的风险。此外,用所述组合物或组合可降低所述对象的血液中的LDL-C浓度。此外,在另一个实施方案中,与依折麦布组合施用的奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低与作为单一治疗施用的相同剂量奥比塞曲匹引起的相对LDL-C降低相似。

[0079] 通过以下非限制性实施例进一步举例说明本发明。

实施例

[0080] 实施例1:

[0081] 对470.471名参与者进行了孟德尔随机化分析,个体水平数据来自UK Biobank和dbGAP。在这些参与者中,44.321人遭受重大心血管事件(CHD死亡、MI、卒中或冠状动脉血运重建)。分析之后发现CETP抑制与降低的重大心血管事件风险是因果关联的。进一步发现,

当CETP抑制添加至HMGCR抑制时发生了实质性的作用减弱(即减少了ApoB/LDL-C降低)。然而,出人意料地发现,当添加至NPC1L1时没有发生相似的CETP作用减弱(即通过NPC1L1抑制使CETP分层)。因此,与基于他汀类抑制HMGCR的预期不同,背景依折麦布的使用不导致CETP对降低ApoB/LDL-C以及由此降低心血管事件的作用的减弱。这使得所述组合非常适合于降低他汀类不耐受患者的ApoB/LDL-C浓度。

[0082] 分析结果如下所示,其中三分位数1表示HMGCR或NPC1LI的最低抑制程度并且三分位数3表示所述受体的最高抑制程度。从这些结果可明确的是,发生越多的HMGCR抑制,CETP对APO-B/LDL-C的抑制作用变得越小。值得注意的是,提高的NPC1L1抑制不导致更小的CETP对APO-B/LDL-C的抑制作用。

[0083] 实施例2a:

[0084] 安慰剂对照、双盲、随机化2期研究,其用于评价与依折麦布组合的奥比塞曲匹对患有轻度血脂异常和潜在他汀类不耐受的参与者的作用(方案)

[0085] 研究目的

[0086] 主要目的

[0087] 本研究的主要目的是评价与依折麦布组合的奥比塞曲匹相比于安慰剂在第57天对低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)的作用。

[0088] 次要目的

[0089] 本研究的次要目的包括以下:

[0090] • 评价奥比塞曲匹单一治疗相比于安慰剂在第57天对LDL-C的作用;

[0091] • 评价与依折麦布组合的奥比塞曲匹相比于安慰剂在第57天对载脂蛋白B(ApoB)的作用;

[0092] • 评价奥比塞曲匹单一治疗相比于安慰剂在第57天对ApoB的作用;

[0093] • 评价与依折麦布组合的奥比塞曲匹相比于依折麦布单一治疗在第57天对LDL-C的作用;

[0094] • 评价奥比塞曲匹单一治疗相比于依折麦布单一治疗在第57天对LDL-C的作用;

[0095] • 评价依折麦布单一治疗相比于安慰剂在第57天对LDL-C的作用;以及

[0096] • 评价与依折麦布组合的奥比塞曲匹相比于依折麦布单一治疗在第57天对ApoB的作用。

[0097] • 评价所述治疗对根据FDA定义(也用于贝派地酸(Esperion)III期试验)确定的部分或完全不耐受他汀类的患者的作用。

[0098] 探究性目的

[0099] 本研究的探究性目的包括以下:

[0100] o评价依折麦布单一治疗相比于安慰剂在第57天对ApoB的作用;

[0101] o评价单独的奥比塞曲匹、单独的依折麦布以及与依折麦布组合的奥比塞曲匹在第57天对非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol,非HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low-density lipoprotein cholesterol,VLDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、以及甘油三酯(TG)、载脂蛋白E(apolipoprotein E,ApoE)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL)-ApoE(有和无载脂蛋白C3[ApoC3])的作用;

[0102] o评价单独的奥比塞曲匹、单独的依折麦布以及与依折麦布组合的奥比塞曲匹在第57天对达到预限定LDL-C目标的参与者比例的作用;

[0103] o评估单独的奥比塞曲匹、单独的依折麦布以及与依折麦布组合的奥比塞曲匹在第57天、第12周和第16周在稳定状态下的平均波谷血浆水平;

[0104] o评价单独的奥比塞曲匹、单独的依折麦布以及与依折麦布组合的奥比塞曲匹在第57天、第12周和第16周对胆固醇酯转移蛋白(CETP)质量的作用;以及

[0105] o评价通过临床实验室值和不良事件(AE)发生率评估的单独的奥比塞曲匹、单独的依折麦布以及与依折麦布组合的奥比塞曲匹的安全性和耐受性谱。

[0106] 研究群体

[0107] 本研究的群体包括年龄为18至75岁(包括端值)的男性和女性,其体重指数＜40kg/m2并且患有轻度血脂异常(定义为空腹LDL-C水平＞2.5mmol/L且＜4.5mmol/L并且TG水平＜4.5mmol/L)。

[0108] 样本量确定

[0109] 至少100名可评价的参与者(即每个治疗组25名参与者)的样本量将提供＞90％把握度(power)以在双侧显著性水平为0.05下检查组合治疗组相比于安慰剂组在第57天30％的LDL-C降低差异(SD15％)。

[0110] 确定本研究的样本量是为了给上述的主要效力终点和次要效力终点的分析提供足够的把握度(80％)。该样本量也将贡献足够的参与者暴露和安全性数据。

[0111] 根据参与者的筛选访视(访视1)LDL-C值(＜3.5mmol/L或≥3.5mmol/L)将他们分层。

[0112] 纳入标准

[0113] 符合所有以下标准的参与者将有资格参与研究:

[0114] 1.了解研究过程,愿意遵守研究计划和饮食,并且在筛选操作之前通过给予书面知情同意书同意参与研究;

[0115] 2.年龄为18至75岁(包括端值)的男性和女性;

[0116] o女性如果满足所有3项以下标准则可被纳入:

[0117] •她们没有妊娠;

[0118] •她们不是在母乳喂养;并且

[0119] •她们不打算在研究期间妊娠;

[0120] o有生育潜力的女性在筛选访视时必须具有阴性尿妊娠测试。注:女性如果满足研究者记录的以下标准之一,则不被视为有生育潜力:

[0121] •她们在签署ICF之前至少1个周期已进行了子宫切除术或输卵管结扎术;或

[0122] •她们处于绝经后,其对于年龄≥55岁的女性定义为自其末次月经期起≥1年,或对于年龄＜55岁的女性定义为自其末次月经期起≥1年并且卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)水平在绝经范围内;

[0123] •有生育潜力的女性必须同意从筛选访视到最后访视之后90天使用有效的避免妊娠方法。伴侣有生育潜力的男性必须同意从筛选访视到最后访视之后90天使用有效的避免妊娠方法。有效的避免妊娠方法是持续且正确使用的佩尔指数(Pearl index)＜1的避孕方法(包括植入型避孕药、注射型避孕药、经口避孕药、经皮避孕药、宫内装置、含杀精剂的

子宫帽、含杀精剂的男用或女用避孕套、或宫颈帽),或不育的性伴侣;

[0124] 3.空腹LDL-C水平＞2.5mmol/L且＜4.5mmol/L,并且TG水平＜4.5mmol/L(访视1);并且

[0125] 4.愿意在整个研究中保持稳定的饮食和身体活动水平。

[0126] 排除标准

[0127] 满足任何以下标准的参与者将从研究的参与中排除:

[0128] 1.体重指数≥40kg/m2;

[0129] 2.在筛选访视之前30天内参与另一项涉及研究药物或上市药物的临床研究;

[0130] 3.目前正在接受任何脂质改变治疗;

[0131] 4.筛选访视时在12导联ECG上显示出缺血性冠状动脉疾病的任何证据或具有动脉粥样硬化CVD的任何临床表现;

[0132] 5.1型或2型糖尿病的诊断;或者如果先前没有诊断出糖尿病,但筛选访视时糖化血红蛋白(HbA1c)≥6.5%;

[0133] 6.未控制的高血压,即,坐位收缩压＞160mmHg和/或坐位舒张压＞90mmHg。允许进行一次重新测试,此时如果重新测试结果不再是排除性的,则参与者可被随机分配;

[0134] 7.活动性肌肉疾病或持续性肌酸激酶浓度＞3×正常上限(upper limit of normal,ULN)。一周之后允许进行一次重新测试以验证结果,此时如果重新测试结果不再是排除性的,则参与者可被随机分配;

[0135] 8.尖端扭转型室性心动过速史;

[0136] 9.使用慢性肾病流行病学协作方程(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation)计算的估算肾小球滤过率＜60mL/分钟;

[0137] 10.由如以下的任何实验室异常证明的肝功能异常:γ-谷氨酰转移酶、丙氨酸转氨酶、或天冬氨酸转氨酶＞2×ULN,或者总胆红素＞1.5×ULN;

[0138] 11.贫血,其定义为对于男性血红蛋白浓度＜11g/dL和对于女性血红蛋白浓度＜9g/dL;

[0139] 12.过去5年内恶性病史,非黑素瘤皮肤癌除外;

[0140] 13.研究者认为会妨碍参与研究的任何其他临床上显著的非心脏疾病或病症的证据;或

[0141] 14.已知依折麦布或CETP抑制剂变态反应或不耐受。

[0142] 退出标准

[0143] 本临床研究的参与可出于任何以下原因而中断:

[0144] •参与者出于任何原因撤回同意书或要求中断研究;

[0145] •发生使参与者暴露于重大风险和/或不允许参与者遵守方案要求的任何医学状况或情况;

[0146] •任何严重不良事件(serious adverse event,SAE)、临床上显著的AE、严重实验室异常、并发疾病、或向研究者表明继续参与不符合参与者最大利益的其他医学状况;

[0147] •妊娠;

[0148] •要求禁止伴随药物;

[0149] •参与者未能遵守方案要求或研究相关操作;或者

[0150] • 发起者或监管机构终止研究。

[0151] 如果参与者由于以上标准或任何其他原因而提前退出研究,则研究人员应尽一切努力完成为提前终止访视(Early Termination Visit)安排的全部评估小组。参与者退出的原因必须记录在电子病例报告表(electronic case report form,eCRF)中。

[0152] 在参与者失去随访的情况下,必须尝试联系参与者至少3次并且记录在参与者的医疗记录中。

[0153] 退出的参与者将不被替代。

[0154] 剂型和施用途径

[0155] 本研究中使用的研究药物如下:

[0156] • 5mg奥比塞曲匹片剂;

[0157] • 10mg依折麦布片剂,封装(over-encapsulated)到胶囊中;

[0158] • 用于奥比塞曲匹的安慰剂片剂;以及

[0159] • 用于依折麦布的安慰剂胶囊剂。

[0160] 所有产品均按照现行欧盟良好生产规范(European Union Good Manufacturing Practice)制备。

[0161] 奥比塞曲匹片剂为圆形、白色膜包衣片剂,并且无识别标记,其包含5mg的奥比塞曲匹钙药物物质。片剂芯中存在的赋形剂是微晶纤维素、甘露醇、淀粉乙醇酸钠、胶体二氧化硅和硬脂酸镁。将市售薄膜包衣配方(Opadry II white,ex Colorcon)应用于芯。

[0162] 用于奥比塞曲匹的安慰剂片剂是匹配的圆形、白色膜包衣片剂,并且无识别标记。片剂芯中存在的赋形剂是微晶纤维素、甘露醇、淀粉乙醇酸钠、胶体二氧化硅和硬脂酸镁。将市售薄膜包衣配方(Opadry II white,ex Colorcon)应用于芯。

[0163] 依折麦布胶囊剂是填入胶囊壳中的10mg依折麦布片剂,每个胶囊1片。每个胶囊还包含片剂常见的赋形剂物质,作为填料以防止片剂在胶囊壳中有响声。与依折麦布胶囊剂匹配的安慰剂胶囊剂是仅填充有赋形剂填料物质的相同胶囊壳(无片剂)。

[0164] 奥比塞曲匹和安慰剂片剂以及依折麦布和安慰剂胶囊剂将被包装成箔泡罩并组装成泡罩卡,为每个治疗组提供2种研究药物。泡罩卡将清楚地标记以指示每天使用哪个泡罩。泡罩卡将被组装成药盒,并且每个药盒将为1个月的给药提供足够的供应。保质期将基于个体产品的稳定性进行指定并且不会超过放入的依折麦布片剂的有效期。药盒应在低于25℃下保存。

[0165] 在研究期间,参与者将被随机分配以接受以上列出的两种研究药物。两种指定的研究药物将由参与者在第1天至第57天经口且每天一次来施用。

[0166] 给药依据

[0167] 在先前对健康对象和患者进行的奥比塞曲匹多剂量临床研究中,观察到在5mg奥比塞曲匹剂量的情况下接近最大作用。在该剂量水平下,CETP活性和浓度有效降低,并且HDL-C水平升高而LDL-C水平降低。根据产品特性总结(Summary of Product Characteristics),依折麦布的建议日剂量为10mg。因此,本研究将在患有轻度血脂异常的参与者中在TLC饮食之后使用剂量为5mg的与或不与10mg依折麦布一起施用的奥比塞曲匹。

[0168] 施用方案

[0169] 研究药物将由参与者在第1天至第57天经口且每天一次来施用。研究药物应在每

天早上大致相同的时间与食物一起施用。在预定访视的当天,研究药物应在所有空腹血液血样之后与食物一起施用。如果参与者在某一天忘记服用研究药物,他们应正常服用下一剂量并且不应服用双倍剂量来弥补忘记的剂量。

[0170] 研究设计

[0171] 本研究是评价奥比塞曲匹和依折麦布组合治疗在患有轻度血脂异常的参与者中的效力、安全性和耐受性的安慰剂对照、双盲、随机化2期研究。

[0172] 参与者、研究者、临床研究机构(Clinical Research Organization)、以及发起者将对从第一参与者的第1天(访视2)到最后参与者的PK访视(访视6)的所有脂质结果不知情,以保护对治疗分配的设盲。

[0173] 筛选期

[0174] 筛选访视(访视1)时,参与者将被要求在进行任何研究相关操作之前签署知情同意书(informed consent form,ICF)。签署ICF之后,将对参与者的研究资格进行评估。参与者还将接受关于治疗性生活方式改变(Therapeutic Lifestyle Change,TLC)饮食的咨询并且将接受如何遵循这种饮食的指导。TLC饮食改编自美国国立卫生研究院(United States National Institutes of Health)治疗性生活方式改变[TLC]饮食并且在下表1中示出。参与者将被要求在筛选访视时开始所述饮食。

[0175] 表1

[0176]

组分	建议
饱和脂肪	＜7%的总卡路里
总脂肪	25%至35%的总卡路里
膳食胆固醇	＜200mg/天
钠	＜2400mg/天
总卡路里	调整总卡路里摄入以保持期望的体重和/或防止体重增加

[0177] 如果参与者在除第-1天以外的某天被筛选出,那么参与者将在第-1天返回现场进行药代动力学(pharmacokinetic,PK)和CETP质量评估。

[0178] 治疗期

[0179] 筛选访视之后最多2周,参与者将在第1天(访视2)返回现场进行随机分配并且开始治疗。约100名有资格的参与者(每个治疗组25名参与者)将以1:1:1:1比率随机分配至以下治疗组中的1个:

[0180] • 组合治疗:5mg奥比塞曲匹+10mg依折麦布;

[0181] • 奥比塞曲匹单一治疗:5mg奥比塞曲匹+安慰剂依折麦布;

[0182] • 依折麦布单一治疗:安慰剂奥比塞曲匹+10mg依折麦布;或

[0183] • 安慰剂:安慰剂奥比塞曲匹+安慰剂依折麦布。

[0184] 在12周的治疗期期间,指定的研究药物将由参与者在第1天至第57天经口且每天一次来施用。参与者将每4周返回现场进行效力、安全性、药代动力学(PK)和CETP质量评估。参与者、研究者、临床研究机构、以及发起者将对从第一参与者的第1天(访视2)到最后参与者的PK访视(访视6)的所有脂质结果不知情,以保护对治疗分配的设盲。

[0185] 随访期

[0186] 参与者将在治疗期结束之后约4周返回现场进行安全性随访访视(访视6)以进行

安全性、PK和CETP质量评估。

[0187] 药代动力学期

[0188] 参与者将在治疗期结束之后约8周返回现场进行PK访视(访视7)以进行PK和CETP质量评估。

[0189] 终点

[0190] 效力变量

[0191] 主要效力终点是组合治疗组与安慰剂组相比从第1天至第57天LDL-C的百分比变化。

[0192] 次要效力终点包括以下(按层次顺序):

[0193] • 奥比塞曲匹单一治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;

[0194] • 组合治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天ApoB的百分比变化;

[0195] • 奥比塞曲匹单一治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天ApoB的百分比变化;

[0196] • 组合治疗组相比于依折麦布单一治疗组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;

[0197] • 奥比塞曲匹单一治疗组相比于依折麦布单一治疗组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;

[0198] • 依折麦布单一治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;以及

[0199] • 组合治疗组相比于依折麦布单一治疗组从第1天至第57天ApoB的百分比变化。

[0200] 探究性效力终点包括以下:

[0201] • 依折麦布单一治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天ApoB的百分比变化;

[0202] • 多个治疗组从第1天至第57天非HDL-C、VLDL-C、HDL-C、TG、ApoE和HDL-ApoE(有和无ApoC3)的百分比变化的成对比较;

[0203] • 多个治疗组中在第57天达到LDL-C＜2.6mmol/L(＜100mg/dL)、LDL-C＜1.8mmol/L(＜70mg/dL)和LDL-C＜1.3mmol/L(＜50mg/dL)的参与者比例的成对比较;

[0204] • 多个治疗组从第1天至第57天、从第1天至第12周和从第1天至第16周奥比塞曲匹的平均波谷血浆水平变化的成对比较;以及

[0205] • 多个治疗组从第1天至第57天、从第1天至第12周和从第1天至第16周CETP质量变化的成对比较。

[0206] 安全性变量

[0207] 单独的奥比塞曲匹、单独的依折麦布以及与依折麦布组合的奥比塞曲匹的安全性和耐受性谱将通过临床实验室值和(S)AE的发生率来评估。

[0208] 统计分析

[0209] 分析群体

[0210] 意向治疗(Intent-to-Treat,ITT)群体将包括随机化进入研究的所有参与者。治疗分类将基于随机化治疗。

[0211] 改良ITT(Modified ITT,mITT)群体将包括ITT群体中接受至少1剂任何研究药物并且具有LDL-C评估基线值的所有参与者。在参与者接受当前研究设计之外的限制性脂质改变治疗之后获得的任何效力测量都将从mITT分析中去除。治疗分类将基于随机化治疗。mITT群体将用于所有效力终点的主要分析。

[0212] 符合方案(Per-Protocol,PP)群体将包括mITT群体中具有用于LDL-C评估的基线值、具有用于LDL-C评估的第85天值并且没有经历潜在影响主要效力终点的重大方案偏差的所有参与者。PP群体以及排除原因将在研究揭盲之前最终确定。

[0213] PK群体将包括mITT群体中收集了足够血液样品以用于有效估计PK参数的所有参与者。

[0214] 安全性群体将包括接受至少1剂任何研究药物的所有参与者。治疗分类将基于实际接受的治疗。安全性群体将是用于安全性分析的主要群体。

[0215] 统计方法

[0216] 所有研究收集的数据将使用描述性统计、图表和/或原始数据列表按治疗组进行总结。连续变量的描述性统计将包括参与者数目(n)、平均值、标准偏差(standard deviation,SD)、中位值、最小值和最大值。分类变量的分析将包括频率和百分比。

[0217] 效力分析

[0218] mITT群体将是用于效力分析的主要群体。效力还将使用ITT群体和PP群体作为支持性分析进行分析。

[0219] 主要效力分析

[0220] 使用重复测量的混合模型(mixed model for repeated measure,MMRM)方法进行。该分析将包括治疗、访视和治疗-访视相互作用的固定效应以及基线值协变量。约束最大似然(Restricted Maximum Likelihood)估计方法将与非结构化协方差矩阵一起使用。将提供每个治疗组的最小二乘平均值、标准误差和双侧95％置信区间以用于组合治疗、奥比塞曲匹单一治疗和依折麦布单一治疗与安慰剂的成对比较,以及用于组合治疗与奥比塞曲匹单一治疗的成对比较。治疗比较将使用双侧检验在$\alpha=0.05$的显著性水平下进行。

[0221] 将使用多重插补方法对缺失数据进行插补。结果将使用Rubin方法进行组合。模型和插补的全部细节将在统计分析计划(Statistical Analysis Plan,SAP)中提供。

[0222] 次要和探究性效力分析

[0223] 类似的MMRM模型将用于分析与相对于基线的百分比变化相对应的次要和探究性效力终点。对于二元效力终点,将用治疗组和基线LDL-C的模型协变量进行逻辑回归分析。

[0224] 为了保持总体I型错误率,次要效力终点将根据预先指定的层次顺序在0.05显著性水平下顺序测试。在测试探究性效力终点时不对多重性进行调整。在适用时将提供标称p值。还将提供按治疗组的描述性和图形总结。任何另外的敏感性和/或补充分析将在SAP中定义。

[0225] 安全性分析

[0226] 安全性群体将是用于安全性分析的主要群体。将对所有安全性终点进行描述性总结。将不对安全性终点应用统计推断。

[0227] AE将按主要系统器官类别和优选术语进行分类,如使用监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA)类别名称所编码的。将提供AE总结,包括经历AE的参与者的数目和百分比。

[0228] 将对实验室值进行描述性总结,包括按治疗组和总体的相对于基线的变化。另外,将提供移位表(shift table)以描述基线后访视时使用正常范围类别(低、正常和高)的实验室参数值的变化。

[0229] 药代动力学分析

[0230] 将用基于PK群体的描述性统计对血浆奥比塞曲匹浓度进行总结。将进行与奥比塞曲匹暴露的任何关系的探究(在适当的情况下)。

[0231] 实施例2b:

[0232] 安慰剂对照、双盲、随机化2期研究,其用于评价与依折麦布组合的奥比塞曲匹对患有轻度血脂异常和潜在他汀类不耐受的参与者的作用(分析、结果&结论)

[0233] 参与者、治疗和分析

[0234] 治疗持续时间:

[0235] 8周。注:44名参与者根据临床研究方案(Clinical Study Protocol)第3.0版完成了研究并且接受了12周的治疗。

[0236] 参与者数目:

[0237] 计划:100名参与者

[0238] 筛选:234名参与者

[0239] 随机化:112名参与者(1名参与者被错误地随机化)

[0240] 完成治疗:103名参与者

[0241] 中断研究:14名参与者

[0242] 中断治疗:8名参与者

[0243] 诊断和主要纳入标准:

[0244] BMI＜40kg/m2、空腹LDL-C水平＞2.5mmol/L(＞100mg/dL)且＜4.5mmol/L(＜175mg/dL)并且TG水平＜4.5mmol/L(＜400mg/dL)的年龄为18至70岁(包括端值)的男性和女性有资格参与本研究。参与者如果目前正在接受任何脂质改变治疗、筛选访视时在12导联心电图(electrocardiogram,ECG)上显示出缺血性冠状动脉疾病的任何证据或具有动脉粥样硬化性心血管疾病的任何临床表现、具有1型或2型糖尿病的诊断或者如果先前没有诊断出糖尿病但筛选访视时糖化血红蛋白≥6.5%、或者具有未控制的高血压(即,坐位收缩压＞160mmHg和/或坐位舒张压＞90mmHg(取一式三份测量的平均值)),则他们被排除在研究之外。

[0245] 研究产品和比较物信息:

[0246] 研究药物由5mg奥比塞曲匹片剂或匹配的安慰剂片剂以及经封装的10mg依折麦布片剂或匹配的安慰剂胶囊剂组成。所有产品按照国际协调委员会(International Council for Harmonisation,ICH)现行良好生产规范(Good Manufacturing Practice)制备。

[0247] 统计方法:

[0248] 分析群体:

[0249] 意向治疗(ITT)群体包括随机化进入研究的所有参与者。治疗分类是基于随机化治疗的。

[0250] 改良ITT(mITT)群体包括ITT群体中接受至少一剂任何研究药物并且具有LDL-C评估基线值的所有参与者。在参与者接受当前研究设计之外的限制性脂质改变治疗(研究期间禁止除研究性研究药物以外的任何脂质改变治疗)之后获得的任何效力测量都从mITT分析中去除。治疗分类是基于随机化治疗的。mITT群体用于所有效力终点的主要分析。

[0251] 符合方案(PP)群体包括mITT群体中具有用于LDL-C评估的基线值、具有用于LDL-C

评估的第57天值并且没有经历潜在影响主要效力终点的重大临床研究方案偏差的所有参与者。重大临床研究方案偏差在试验主文件内的方案偏差计划中进行了定义以与ICH指南一致。PP群体中成员的确定在研究揭盲之前进行。PP群体是用于分析主要效力终点的次要群体。

[0252] 安全性群体包括接受至少1剂任何研究药物的所有参与者。治疗分类是基于实际接受的治疗的。安全性群体是用于安全性分析的主要群体。

[0253] PK群体包括mITT群体中收集了足够血液样品以用于有效估计PK参数的所有参与者。

[0254] 每个分析群体中参与者的计数和百分比基于所有随机化参与者按治疗和总体进行了总结。还总结了被排除在PP群体之外的原因。

[0255] 效力分析

[0256] mITT群体是用于效力分析的主要群体。效力还使用了ITT群体和PP群体作为用于选择终点的支持性分析进行分析。

[0257] 使用以下两种方法收集LDL-C水平：

[0258] 1.在每次预定访视时,使用Friedewald公式计算LDL-C水平;以及

[0259] 2.另外,在基线(第1天)时和8周治疗期结束(第57天)时,通过制备超速离心(preparative ultracentrifugation,PUC)测量所有参与者的LDL-C。

[0260] 主要效力终点;主要分析

[0261] 从第1天至第57天LDL-C的百分比变化的主要效力分析是使用重复测量的混合模型(MMRM)方法进行的。该分析包括治疗、访视和治疗-访视相互作用的固定效应以及作为连续协变量的基线值协变量。随机化仅按LDL-C值类别(＜3.5mmol/L[＜135mg/dL]或≥3.5mmol/L[≥135mg/dL])进行分层以确保LDL-C在所有治疗组中的分布相似;然而,MMRM模型包括作为连续协变量的LDL-C值的原始量表。约束最大似然估计方法与非结构化协方差矩阵一起使用。提供了每个治疗组的最小二乘(least square,LS)平均值、标准误差和双侧95％置信区间(confidence interval,CI)以用于组合治疗、奥比塞曲匹单一治疗和依折麦布单一治疗与安慰剂的成对比较,以及用于组合治疗及奥比塞曲匹单一治疗与依折麦布单一治疗的成对比较。治疗比较使用双侧检验在$\alpha=0.05$的显著性水平下进行。

[0262] MMRM方法包括从基线至第29、57和85天LDL-C百分比变化的所有可用评估。该模型假定数据是随机缺失的。如果缺失任何数据,则该模型使用来自其他时间点的所有信息以估计给定时间点的平均治疗差异。没有对主要效力终点分析的缺失数据进行插补。

[0263] 主要效力终点;敏感性分析

[0264] 对主要效力终点进行了敏感性分析。在第一分析中,使用基于对照的模式插补模型(假定数据不是随机缺失)来对缺失数据进行插补。进行多重插补使得仅使用安慰剂组的观察结果以推导出缺失LDL-C值的插补模型。第29、57和85天的缺失数据使用多重插补方法分2步进行插补。最初,对原始数据集中的非单调缺失值插补了25个数据集。在第二步中,对剩余的单调缺失值进行插补。研究完成之后,如果具有不完整数据的情况的百分比大于最初预期,则增加最终分析的插补数量。

[0265] 插补模型的变量由从基线至第29、57和85天的LDL-C值组成。对于每个插补数据集,使用MMRM模型分析从基线至第57天的百分比变化。将来自这25项分析的结果组合以使

用参数估计值和相关标准误差来构建治疗估计值。类似地,经调整的治疗平均值(组合治疗-安慰剂)的差异用相关标准误差和95％CI呈现。选择随机选择的种子数以用于分析并且保留。

[0266] 在第二敏感性分析中,使用协方差分析(Analysis of Covariance,ANCOVA)模型以及治疗组的固定效应和作为连续协变量的基线LDL-C值,通过Friedewald公式来分析组合治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化。提供了每个治疗组的LS平均值、标准误差和双侧95％CI以用于组合治疗、奥比塞曲匹单一治疗和依折麦布单一治疗与安慰剂的成对比较。治疗比较使用双侧检验在α＝0.05的显著性水平下进行。没有对该敏感性分析的缺失数据进行插补。

[0267] 在第三敏感性分析中使用PUC(也称为β定量)来评估从第1天至第57天的LDL-C百分比变化以测量LDL-C水平。使用类似于第二敏感性分析中描述的模型的ANCOVA通过PUC分析组合治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天的LDL-C百分比变化。没有对该敏感性分析的缺失数据进行插补。

[0268] 在第四敏感性分析中,使用如上所述的类似ANCOVA模型来评估通过PUC测量的从基线至第57天的LDL-C百分比变化。在该分析中,第57天的缺失数据使用末次观测值回转(last observation carried backward,LOCB)方法进行插补,其中在该分析中使用第57天之后通过PUC测量的下一可用LDL-C测量值。先前的TULIP试验(NCT01970215)观察到在第8和12周时LDL-C百分比变化的相似值,为本研究中的LOCB方法提供了依据。

[0269] 次要效力终点

[0270] 开发了类似的MMRM模型以检查从第1天至第57天的LDL-C(用于除了指定用于主要效力终点分析之外的其他成对治疗组比较,使用Friedewald公式)或ApoB的百分比变化。为了保持总体1型错误率,次要效力终点根据预先指定的层次顺序在0.05显著性水平下顺序进行测试。这适用于以下分析:

[0271] • 奥比塞曲匹单一治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;

[0272] • 组合治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天ApoB的百分比变化;

[0273] • 奥比塞曲匹单一治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天ApoB的百分比变化;

[0274] • 组合治疗组相比于依折麦布单一治疗组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;

[0275] • 奥比塞曲匹单一治疗组相比于依折麦布单一治疗组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;

[0276] • 依折麦布单一治疗组相比于安慰剂组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化;以及

[0277] • 组合治疗组相比于依折麦布单一治疗组从第1天至第57天ApoB的百分比变化。

[0278] 探究性效力终点

[0279] 类似的MMRM模型用于探究性效力终点。通过具有治疗组协变量和基线变量的二元变量逻辑回归模型来检查第57天达到LDL-C＜2.6mmol/L(＜100mg/dL)、LDL-C＜1.8mmol/L(＜70mg/dL)和LDL-C＜1.3mmol/L(＜50mg/dL)的参与者比例。

[0280] 在测试探究性效力终点时不对多重性进行调整。适用时提供标称p值。

[0281] 安全性分析:

[0282] 安全性群体是用于安全性分析的主要群体。对所有安全性终点进行了描述性总

结。不对安全性终点应用统计推断。

[0283] AE将按主要系统器官类别(system organ class,SOC)和优选术语(preferred term,PT)进行分类,如使用监管活动医学词典(第23.0版)类别名称所编码的。提供了AE的总结,包括经历AE的参与者的计数和百分比。

[0284] 提供了治疗中出现的不良事件(treatment-emergent adverse event,TEAE)的概述,包括参与者的计数和百分比(以及事件计数)。

[0285] 呈现了专门针对TEAE、治疗中出现的严重不良事件(treatment-emergent serious adverse event,TESAE)以及导致研究药物中断的TEAE的列表。

[0286] 对于临床实验室测试,对实验室值进行描述性总结,包括按治疗和总体的相对于基线的变化。另外,提供了移位表以描述基线后访视时使用正常范围类别(低、正常和高)的实验室参数值的变化。

[0287] 对于生命体征,在每次治疗访视时用描述性统计对值和相对于基线的变化进行总结。

[0288] 提供了12导联ECG数据的总结统计以得到连续结果(PR、QRS、心率、RR、QT、QTc和QTcF)以及按治疗和总体的整体解释。

[0289] 效力结果

[0290] 本研究是评价奥比塞曲匹和依折麦布组合治疗在患有轻度血脂异常的参与者中的效力、安全性和耐受性的安慰剂对照、双盲、随机化2期研究。主要效力终点是奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组相比于安慰剂组从第1天至第57天LDL-C的百分比变化。

[0291] 在第57天,通过Friedewald公式,LDL-C平均值对于奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组是71.3mg/dL,对于奥比塞曲匹5mg组是87.0mg/dL,对于依折麦布10mg组是109.1mg/dL,以及对于安慰剂组是136.2mg/dL。通过Friedewald公式,从基线至第57天LDL-C的平均百分比变化对于奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组是-45.63%,对于奥比塞曲匹5mg组是-31.88%,对于依折麦布10mg组是-12.69%,以及对于安慰剂组是-0.17%。在这方面,参考表2和图3。

[0292] PUC和Martin/Hopkins计算的第57天的LDL-C值与Friedewald公式值相似。

[0293] 在第57天,奥比塞曲匹5mg组和奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组二者相比于安慰剂在ApoB和非HDL-C相对于基线的百分比变化方面表现出显著降低。在这方面,参考表3。

[0294] 在第57天,奥比塞曲匹5mg组和奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组二者相比于安慰剂在HDL-C和ApoE相对于基线的百分比变化方面表现出显著提高。

[0295] 通过Friedewald公式,在第57天达到LDL-C＜70mg/dL的参与者数目在奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组中是13名(48.1%)参与者,在奥比塞曲匹5mg组中是7名(25.0%)参与者,在依折麦布10mg组中是1名(3.6%)参与者,以及在安慰剂组中是0名(0.0%)参与者。通过Friedewald公式,在第57天达到LDL-C＜100mg/dL的参与者数目在奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组中是21名(77.8%)参与者,在奥比塞曲匹5mg组中是16名(57.1%)参与者,在依折麦布10mg组中是8名(28.6%)参与者,以及在安慰剂组中是2名(7.1%)参与者。

[0296] 总之,本研究达到了其主要效力目的。与安慰剂和依折麦布10mg单一治疗二者相比,奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg的组合显著降低了LDL-C、非HDL-C和ApoB;提高了HDL-C和ApoE;并且提高了实现LDL-C低于100mg/dL和70mg/dL的临床相关阈值的参与者的比例。

[0297] 安全性结果

[0298] 使安慰剂组、依折麦布10mg和奥比塞曲匹5mg治疗组中的大部分参与者暴露于研究药物8至＜12周。

[0299] 总体而言,27名(24.3%)参与者经历了至少1次TEAE:在奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组中为9名(33.3%)参与者,在奥比塞曲匹5mg组中为4名(14.3%)参与者,在依折麦布10mg组中为8名(28.6%)参与者,以及在安慰剂组中为6名(21.4%)参与者。

[0300] 大部分TEAE的严重程度为轻度或中度。总的来说,9名(8.1%)参与者经历了最大严重程度为中度的TEAE:在奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组中为2名(7.4%)参与者,在奥比塞曲匹5mg组中为1名(3.6%)参与者,在依折麦布10mg组中为4名(14.3%)参与者,以及在安慰剂组中为2名(7.1%)参与者。在依折麦布10mg组中有一名(0.9%)参与者(参与者106-010)经历了多发性骨折的严重TEAE。

[0301] TEAE最常见的SOC是胃肠道病症(9名[8.1%]参与者)、感染和侵染(6名[5.4%]参与者)以及神经系统病症(6名[5.4%]参与者)。所有参与者中最常见经历的PT是腹泻和头痛(各4名[3.6%]参与者)。

[0302] 总体而言,11名(9.9%)参与者经历了至少1次与研究药物相关的TEAE:在奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组中为3名(11.1%)参与者,在奥比塞曲匹5mg组中为1名(3.6%)参与者,在依折麦布10mg组中为3名(10.7%)参与者,以及安慰剂组中为4名(14.3%)参与者。研究药物相关的TEAE中最常见的SOC是胃肠道病症(7名[6.3%]参与者)。

[0303] 总的来说,有4名(3.6%)参与者经历了至少1次导致研究药物中断的TEAE:在奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg组中为2名(7.4%)参与者,以及在依折麦布10mg组和安慰剂组中为各1名(3.6%)参与者。共两名(1.8%)参与者经历了TESAE,均在依折麦布10mg组。

[0304] 本研究中没有死亡。

[0305] 在依折麦布10mg组中有两名参与者经历了严重不良事件(SAE)。参与者004-003经历了评级为中度并且与研究药物无关的通气过度的SAE。参与者106-010经历了评级为重度并且与研究药物无关的多发性骨折的SAE。这两名参与者均已从这些SAE中恢复。

[0306] 没有临床上显著的化学、血液学或尿分析参数。

[0307] 总体上,没有观察到生命体征、身体检查或ECG有临床意义的变化。没有显示出在治疗组之间血压平均值差异的任何显著提高或趋势。

[0308] 与先前的研究一致,用奥比塞曲匹5mg的治疗,作为单一治疗和与依折麦布10mg组合二者,总体上是安全性的且耐受性良好的。

[0309] 结论

[0310] 这是用于评价与依折麦布组合的奥比塞曲匹在患有轻度血脂异常的参与者中的作用的安慰剂对照、双盲、随机化2期研究。

[0311] 主要结果如下:

[0312] • 奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg的组合治疗显著降低了LDL-C、非HDL-C和ApoB,并且提高了HDL-C和ApoE;

[0313] • 奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg的组合治疗相比于安慰剂和依折麦布10mg单一治疗二者显著提高了实现LDL-C低于100mg/dL和70mg/dL的临床相关阈值的参与者的比例;

[0314] • 奥比塞曲匹5mg+依折麦布10mg的组合治疗相比于奥比塞曲匹5mg单一治疗显著

降低了LDL-C、非HDL-C和ApoB;

[0315] • 在该群体中PUC和Martin/Hopkins计算的第57天的LDL-C值与Friedewald公式值相似;

[0316] • 奥比塞曲匹的PK谱与先前结果一致并且显示在长期每天给药之后到8周时奥比塞曲匹几乎完全消除;并且

[0317] • 研究药物耐受性良好,没有与奥比塞曲匹治疗有关的任何安全性信号的证据。

[0318] 总之,用5mg单独的或与10mg依折麦布组合的奥比塞曲匹进行的治疗耐受性良好并且使得患有轻度血脂异常参与者的脂质谱显著改善,并向更少致动脉粥样硬化的脂质谱转变。

[0319] 表2.通过Friedewald公式的LDL-C(mg/dL)的总结-mITT群体

[0320]

访视 统计	安慰剂 (N=28)	依折麦布 10 mg (N=28)	奥比塞曲匹 5 mg (N=28)	奥比塞曲匹 5 mg + 依折麦布 10 mg (N=27)
基线				
n	28	28	28	27
平均值（SD）	136.8 (19.86)	128.0 (22.33)	127.5 (20.87)	132.2 (27.48)
中位值	137.5	129.0	126.0	131.0
第57天				
n	27	25	25	24
平均值（SD）	136.2 (25.88)	109.1 (21.15)	87.0 (28.61)	71.3 (27.44)
中位值	138.0	109.0	87.0	65.5
从基线至第57天的百分比变化（%）				
n'	27	25	25	24
平均值（SD）	-0.17 (12.682)	-12.69 (21.316)	-31.88 (18.860)	-45.63 (21.677)
中位值	-1.40	-14.80	-34.40	-51.95
从基线至第57天的变化				
n'	27	25	25	24
平均值（SD）	-0.3 (17.34)	-18.0 (26.01)	-39.5 (21.54)	-62.5 (34.46)
中位值	-2.0	-19.0	-41.0	-60.5

基线定义为第一剂研究药物之前的最后测量值。
n'=在基线和特定的预定访视二者时测量的参与者数目。
LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇; mITT = 改良意向治疗; SD = 标准偏差.

[0321] 表3.ApoB(mg/dL)的总结-mITT群体

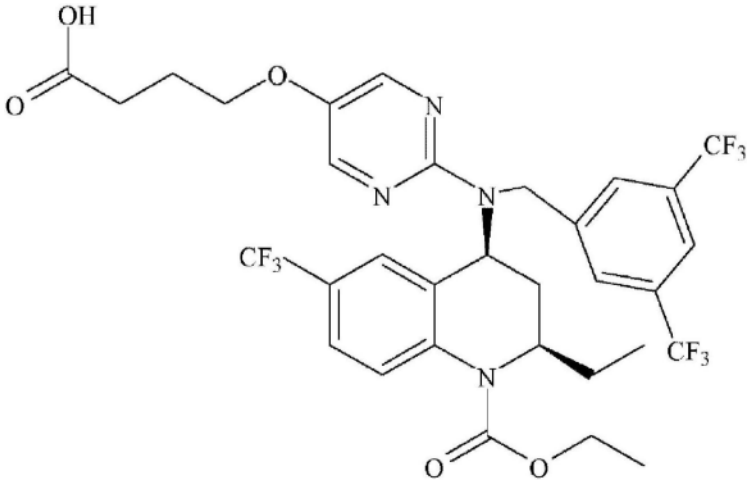
[0322]

访视 统计	安慰剂 (N=28)	依折麦布 10 mg (N=28)	奥比塞曲匹 5 mg (N=28)	奥比塞曲匹 5 mg + 依折麦布 10 mg (N=27)
基线				
n	28	28	28	27
平均值（SD）	108.0 (14.92)	104.4 (14.57)	101.0 (15.12)	106.1 (19.83)
中位值	105.5	103.0	102.0	105.0
第57天				
n	27	25	26	24
平均值（SD）	106.9 (19.42)	94.8 (17.67)	78.3 (16.19)	71.5 (14.87)
中位值	107.0	94.0	75.0	73.0
从基线至第57天的百分比变化（%）				
n'	27	25	26	24
平均值（SD）	-1.17 (11.692)	-8.78 (14.445)	-22.15 (13.356)	-31.62 (15.521)
中位值	-0.90	-8.90	-23.50	-34.75
从基线至第57天的变化				
n'	27	25	26	24
平均值（SD）	-1.3 (12.90)	-9.5 (15.76)	-22.6 (13.63)	-34.8 (19.06)
中位值	-1.0	-8.0	-24.0	-34.0

基线定义为第一剂研究药物之前的最后测量值。
n'=在基线和特定的预定访视二者时测量的参与者数目。
ApoB = 载脂蛋白B; mITT = 改良意向治疗; SD = 标准偏差.

[0323] 方案1

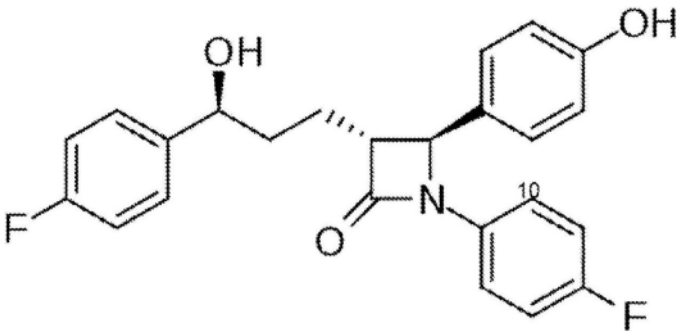
[0324] 奥比塞曲匹的化学名称和化学式

[0325] 

[0326] {4-[(2-{[3,5-双(三氟甲基)苄基][(2R,4S)-1-(乙氧羰基)-2-乙基-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基]氨基}嘧啶-5-基)氧基]丁酸}。

[0327] 方案2

[0328] 依折麦布的化学名称和化学式

[0329] 

[0330] (3R,4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-(4-羟苯基)氮杂环丁烷-2-酮。

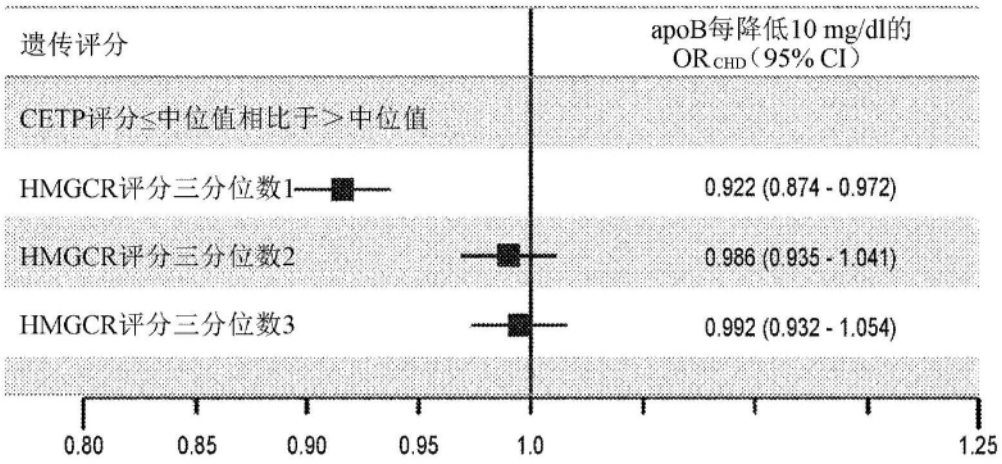

遗传评分
apoB每降低10 mg/dl的
ORCHD（95% CI）
CETP评分≤中位值相比于＞中位值
HMGCR评分三分位数1
0.922 (0.874 - 0.972)
HMGCR评分三分位数2
0.986 (0.935 - 1.041)
HMGCR评分三分位数3
0.992 (0.932 - 1.054)
0.80
0.85
0.90
0.95
1.0
1.25

图1

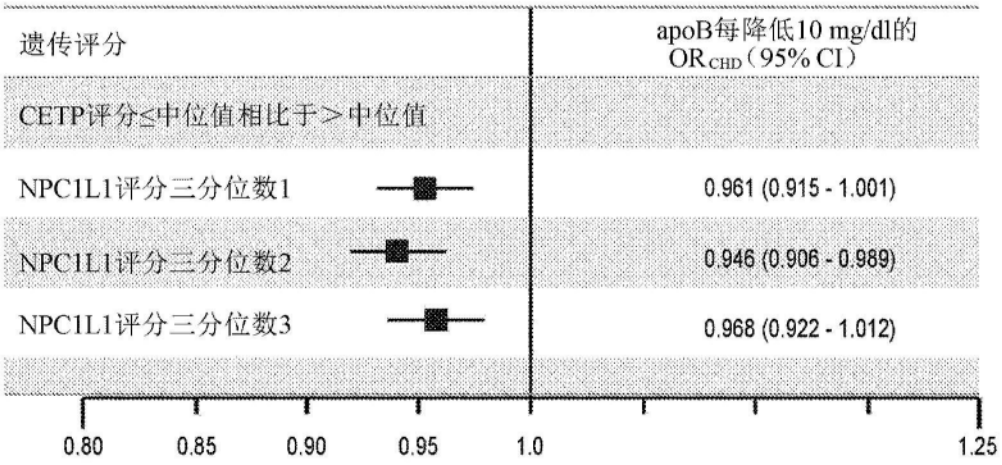

遗传评分
apoB每降低10 mg/dl的
ORCHD（95% CI）
CETP评分≤中位值相比于＞中位值
NPC1L1评分三分位数1
0.961 (0.915 - 1.001)
NPC1L1评分三分位数2
0.946 (0.906 - 0.989)
NPC1L1评分三分位数3
0.968 (0.922 - 1.012)
0.80
0.85
0.90
0.95
1.0
1.25

图2

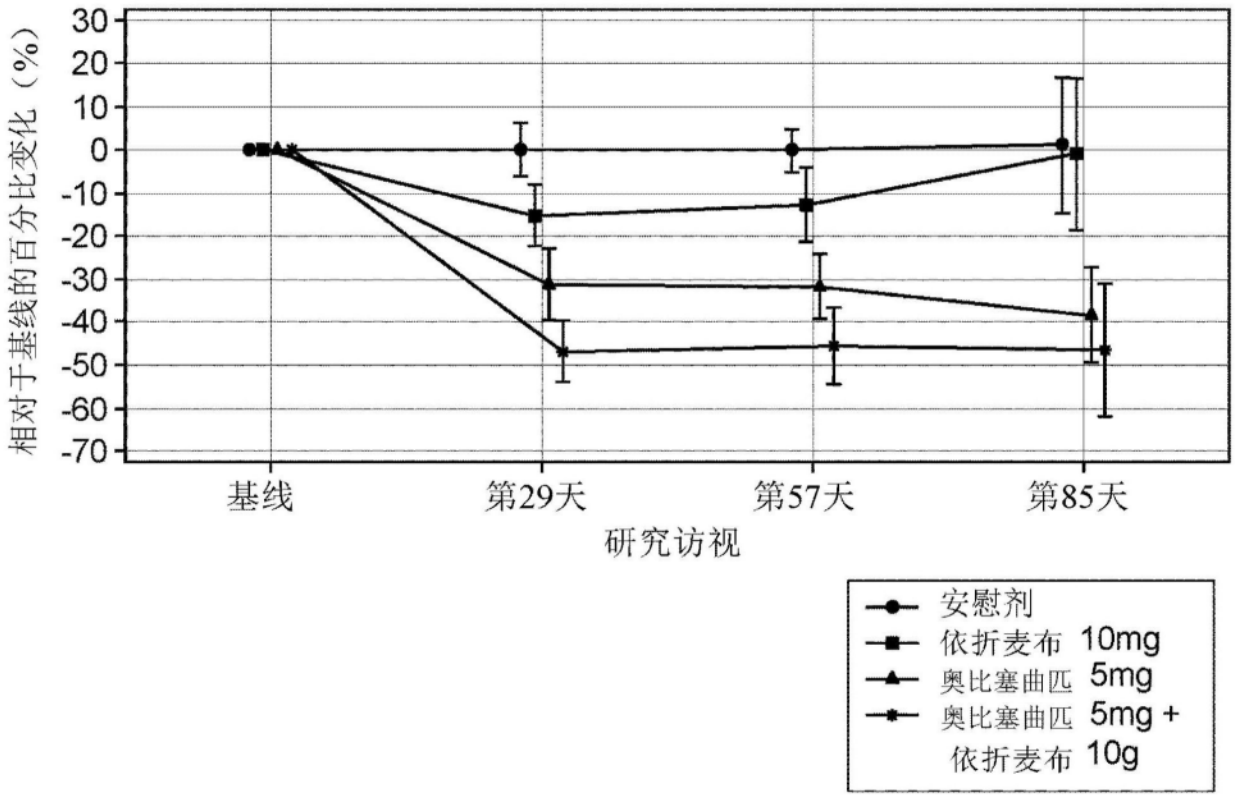

相对于基线的百分比变化（%）
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
基线
第29天
第57天
第85天
研究访视
安慰剂
依折麦布 10mg
奥比塞曲匹 5mg
奥比塞曲匹 5mg +
依折麦布 10g

图3