



(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 202214241 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：110121782

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 15 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/454 (2006.01)*

*A61P9/04 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/15 美國

63/039,438

2020/06/22 美國

63/042,512

(71)申請人：美商邁奧卡迪亞公司 (美國) MYOKARDIA, INC. (US)

美國

(72)發明人：譚比 珍 佛科斯 TAMBY, JEAN-FRANCOIS (US)；愛德柏格 傑 M

EDELBERG, JAY M. (US)；庫里歐 格雷戈里 霍華德 塔克爾 KURIO,

GREGORY HOWARD TAKEO (US)；凱莉 辛西婭 莉莉 KELLY, CYNTHIA

LYLY (US)；楊 春 YANG, CHUN (US)；亨茲 馬克思 派崔克 HENZE,

MARCUS PATRICK (US)；迪歐 里歐 卡羅斯 L DEL RIO, CARLOS L.

(ES)；安德森 羅伯特 李 ANDERSON, ROBERT LEE (US)；蘇曼達 馬里烏斯

P SUMANDEA, MARIUS P. (US)；甘吉 吉騰德拉 GANJU, JITENDRA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：8 共 88 頁

(54)名稱

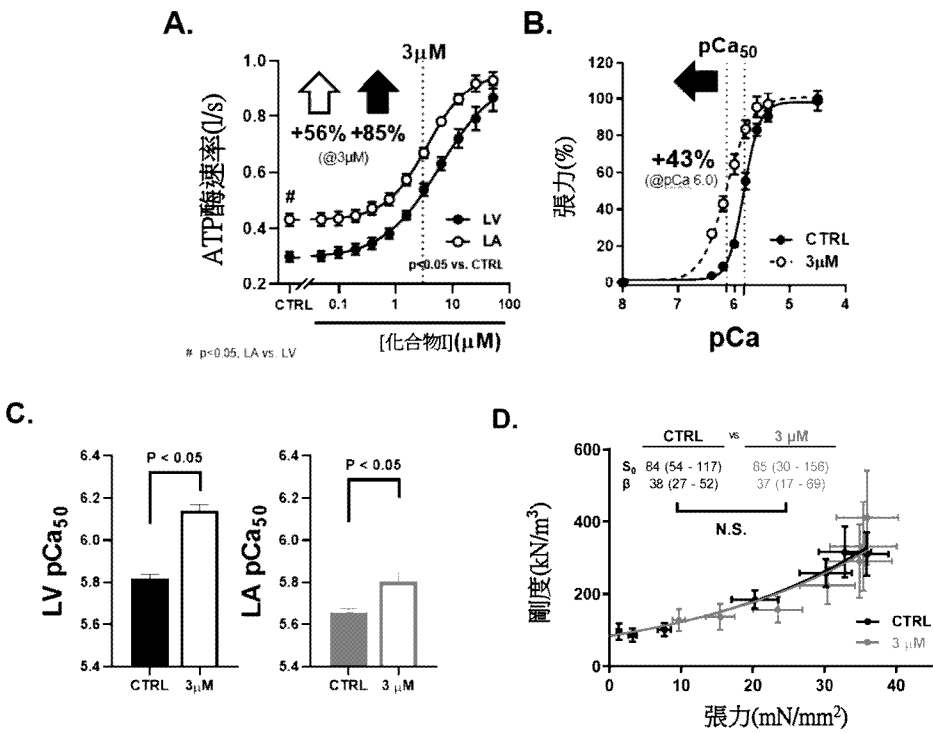
心房功能障礙之治療

(57)摘要

本文提供用於治療患者(諸如展現具有降低之射血分數之心臟衰竭的患者)之 AF 之方法、用途及組合物。

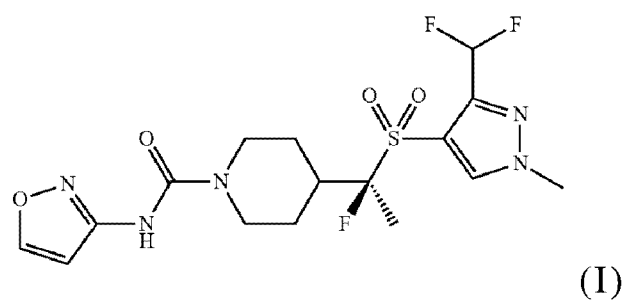
Provided herein are methods, uses, and compositions for treating AF in a patient, such as a patient exhibiting heart failure with reduced ejection fraction.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

心房功能障礙之治療

### 【英文發明名稱】

TREATMENT OF ATRIAL DYSFUNCTION

### 【技術領域】

### 【先前技術】

【0001】 心房震顫(AF)係最常見類型之心律不整，影響全球超過3700萬人。隨著全球人口老齡化，AF之盛行率預期會增加。患有AF的患者處在增加之中風、認知能力下降及心血管事件及死亡率風險中。AF與潛在疾患(諸如高血壓、冠心病、風濕性心臟病、心臟衰竭、肥胖、糖尿病及慢性腎病)相關。症狀包括但不限於心悸、心搏過速、呼吸短促、虛弱、眩暈、疲勞、胸痛及意識模糊。

【0002】 AF定義為室上性頻脈心律不整，且心房激動不協調導致心房收縮無效，且可由心房之結構及/或電異常引起。心電圖特徵包括不規則R-R區間(當存在AV傳導時)、沒有明顯重複P波及不規則心房活動。隨時間的推移，發作之頻率及持續時間通常會增加，且對藥物之反應變小。一般有四種類型之AF (January等人，*JACC* (2014) 64(21):2246-80；Kirchhof等人，*Eur Heart J.* (2016) 37:2893-2962)。陣發性AF (亦稱作間歇性或自終止性AF)在發作七天內自發地或藉由干預終止。持續性AF係持續超過七天之連續AF；可能需要藥理學或電心搏復原以恢復竇性節律。長期持續性AF係持續超過12個月之連續AF，且可能對藥物或心搏復原無反應。永久性(慢性)AF係持續性AF，其中患者及醫生共同決定停止

進一步嘗試恢復及/或維持竇性節律。

【0003】 AF影響左心房功能及幾何形狀，且反之亦然。隨時間的推移，AF可導致降低之左心房(LA)功能(例如LA排空分數(LAEF))、以及心房重塑(例如纖維化及/或可能變得不可逆的LA體積增加)。此外，受損之LA功能(例如LAEF)與新發心房震顫(Hirose等人，*Eur Heart J.* (2012) 13(3):243-50)以及矯正程序(諸如燒灼)後AF之復發相關。LA擴大與電心搏復原後AF復發強烈相關。自LAEF、指數化最大LA體積及左心室流出道速度時間積分計算得的受損之LA功能指數(LAFI)與不良心房重塑相關，且甚至在左心房大小正常時會增加發展出發生AF及/或心血管疾病風險(Sardana等人，*J Am Soc Echocardiogr.* (2017) 30(9):904-12)。觀測性研究中顯示LA參數係心血管結果之強大獨立預測因子，包括AF (Von Jeinsen等人，*J Am Soc Echocardiograph.*(2019) 33(1):72-81；Schaaf等人，*Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2017) 18:46-53)。

【0004】 AF常合併心臟衰竭。超過一半的心臟衰竭患者中發生AF，而超過三分之一的AF患者中發生心臟衰竭。心臟衰竭(HF)係一種臨床症候群，其中患者的心臟無法對身體提供足夠的血流供應以滿足身體的代謝需要。對於一些患有HF的患者，心臟難以泵出足夠的血液來支持身體的其他器官。其他患者之心肌本身可能會變硬或硬化，此阻斷或減少流至心臟之血液。彼等兩種病症導致身體血液循環不足及肺充血。HF可影響心臟之右側或左側，或同時影響兩側。其可為急性(短期)或慢性(持續)病症。當流體積聚於身體之各個部位中時，HF可稱為充血性HF。症狀包括但不限於過度疲勞、突然體重增加、食慾不振、持續咳嗽、不規則脈搏、胸部不適、心絞痛、心悸、水腫(例如肺、手臂、腿、踝、臉、手或

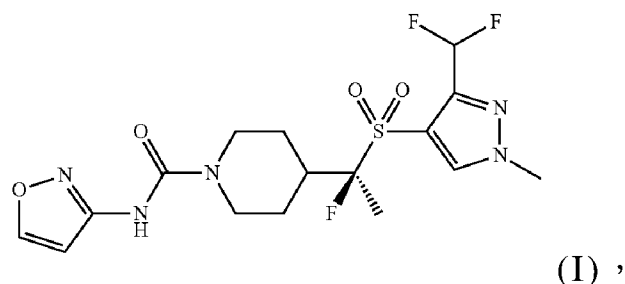
腹部之腫脹)、呼吸短促(呼吸困難)、突出的頸部靜脈及降低之運動耐力或能力。AF及HF可相互引起及加劇，導致共病患者之預後顯著更差及死亡率增加。

【0005】目前的AF療法包括心率及節律控制策略及矯正程序，諸如手術(例如燒灼)及竇性節律恢復心搏復原。然而，受損之LA功能及幾何形狀在矯正治療後造成AF復發；目前沒有療法直接解決降低之心房功能及心房擴大。此外，患有併發性AF及HF的患者罹患明顯更差的預後。尚無有效療法來治療共病AF及HF。在許多情況下，在患有合併HF及AF的患者中，顯示單獨對AF或單獨對HF有效的治療具有不良效力(例如 $\beta$ 阻斷劑)及/或不良安全性及耐受性概況(例如I類抗心律不整藥物) (Kotecha等人，*Eur Heart J* (2015) 36:3250-7)。

【0006】因此，對於用於改良患有AF的患者之心房功能之新穎安全、具有良好耐受性、有效療法仍存在很高醫學需求，特別是當與收縮功能障礙(諸如降低之左心室射血分數(例如HFrEF))配對時。

#### 【發明內容】

【0007】本發明提供一種治療有需要患者之心房功能障礙之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)



或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該患者展現心房震顫。

第3頁(發明說明書)

【0008】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要患者(例如展現心房功能障礙的患者、展現心房震顫的患者等)之心房心肌病之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要患者(例如展現心房功能障礙的患者、展現心房震顫的患者等)之心房頻脈心律不整之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。

【0010】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要患者之心房震顫之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。

【0011】 在一個態樣中，本發明提供一種降低有需要患者之心房震顫復發之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。在一些實施例中，患者中心房震顫復發減少10%或更多(例如20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更多)。

【0012】 在一個態樣中，本發明提供一種減少有需要患者之心房震顫負荷之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。在一些實施例中，患者中心房震顫負荷減少10%或更多(例如20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更多)。

【0013】 在一個態樣中，本發明提供一種減少有需要患者之心房震顫發作之持續時間之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。在一些實施例中，患者中發作之持續時間減少10%或更多(例如20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更多)。

【0014】 在一個態樣中，本發明提供一種減少有需要患者在監測期期間之心房震顫發作次數之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。在一些實施例中，患者中心房震顫發作次數減少10%或更多(例如

20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更多)。

【0015】 在一個態樣中，本發明提供一種維持有需要患者之竇性節律之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之化合物I。在一些實施例中，在投與步驟之前，該患者患有持續心房頻脈心律不整12個月或更少(例如9、6或3個月或更少)。在一些實施例中，心房頻脈心律不整係心房震顫。

【0016】 在一個態樣中，本發明提供一種恢復展現心房頻脈心律不整的患者之竇性節律之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I與心搏復原(例如電心搏復原)之組合。在一些實施例中，心房頻脈心律不整係心房震顫。

【0017】 在一個態樣中，本發明提供一種預防展現心房震顫的患者之心搏過速誘發之心肌病之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I。在一些實施例中，該心搏過速誘發之心肌病為心臟衰竭(例如具有降低之射血分數之心臟衰竭(HFrEF))。

【0018】 在本方法之一些實施例中，患者具有左心房擴大。在一些實施例中，本方法包括選擇患有左心房擴大之患者以用化合物I治療。

【0019】 本發明中亦提供包含化合物I及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物；用於本文描述的治療方法中之任何一者中之化合物I及醫藥組合物；及一種化合物I於製造用於本文描述的治療方法中之任何者中之藥物之用途。

【0020】 在隨後的實施方式中當可明瞭本發明之其他特徵、目標及優點。然而，應明瞭，實施方式雖然指示本發明之實施例及態樣但僅以說明而非限制之方式給出。熟習此項技術者自實施方式當可明瞭本發明範疇

內的各種變化及修改。

【圖式簡單說明】

【0021】 圖1係顯示化合物I於LV及LA豬肌原纖維中離體ATP轉換(ATP酶)速率之效應之一組圖。化合物I增加LV及LA豬肌原纖維中之ATP轉換(ATP酶)速率(小圖A)，增加纖維中之Ca<sup>2+</sup>敏感性(小圖B及C；小圖B：LV張力/pCa曲線)同時保持剛度(小圖D)。小圖A至D：平均值 ± SEM。CTRL，對照；LA，左心房；LV，左心室；pCa，Ca<sup>2+</sup>敏感性。

【0022】 圖2係顯示化合物I於患有誘發性HF的狗中體內SET及左心房功能及幾何形狀之效應之一對圖。化合物I延長SET，增加收縮期LV功能及心搏排血量之指數(小圖A)，同時減小LA之尺寸且改良LA之性能(小圖B)。小圖A及B：平均值 ± SEM。5HR，治療後5小時；LA，左心房；LAEF，左心房排空分數；LAFI，左心房功能指數；LV，左心室；LVFS，左心室縮短分數；LVSF，左心室心搏排血量；PRE，給藥前(亦即基線)；SET，收縮期射血時間。

【0023】 圖3係顯示關於在米格魯犬(beagle dog)中在脫氥腎上腺素存在下，化合物I於AF誘發率及LA大小及功能之效應之實驗之設計之示意圖。AFIB：心房震顫。NSR：正常竇性節律。PE：脫氥腎上腺素。

【0024】 圖4係顯示在已經歷如實例3中所述的AF誘發率方案的狗中，化合物I於收縮壓(SBP)、左心房最小體積(LA Vol<sub>min</sub>)、左心房射血分數(LA EF)及心房震顫持續時間(AF<sub>duration</sub>)之效應之一組圖。CPD I：化合物I。PACE：短陣快速起搏(pace burst)。PE：脫氥腎上腺素。PRE：預處理。

【0025】 圖5係顯示關於在米格魯犬中在脫氥腎上腺素存在下，多

巴酚丁胺(dobutamine)於AF誘發率及LA大小及功能之效應之實驗之設計之示意圖。AFIB：心房震顫。NSR：正常竇性節律。PE：脫糞腎上腺素。

【0026】圖6係一組圖，從左到右顯示化合物I及多巴酚丁胺之間之左心室射血分數變化( $\Delta EF$ )之比較、及已經歷如實例3中所述的AF誘發率方案的狗中多巴酚丁胺於左心房最小體積(LA Vol<sub>min</sub>)、左心房排空分數(LA EF)及心房震顫持續時間(AF<sub>duration</sub>)之效應。CPD I：化合物I。DOB：多巴酚丁胺。PE：脫糞腎上腺素。PRE：預處理。

【0027】圖7A及7B為顯示用化合物I治療HFrEF之臨床試驗設計之示意圖。BID，每天兩次；MAD，多遞增劑量；SAD，單一遞增劑量；SRC，安全審查委員會。

【0028】圖8係顯示藉由化合物I血漿濃度之自基線之LAFI變化之圖。所顯示的線係來自非參數LOESS（局部估計散點圖平滑(locally estimated scatterplot smoothing))方法。

#### 【實施方式】

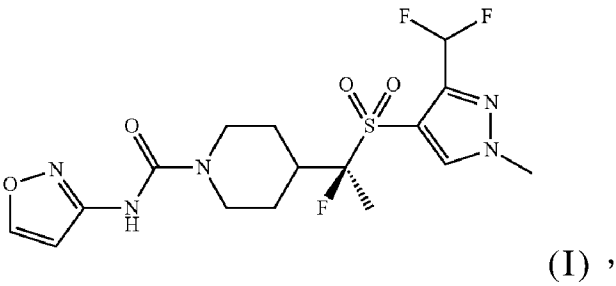
#### 相關申請案之交叉參考

【0029】本申請案主張2020年6月15日申請之美國臨時專利申請案63/039,438及2020年6月22日申請之美國臨時專利申請案63/042,512之優先權。彼等優先權申請案之揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。

【0030】本發明提供與治療患有心房功能障礙(例如AF)的患者(包括患有共病心房功能障礙及收縮功能障礙(心臟收縮功能受損；例如降低之左心室射血分數，諸如HFrEF)的患者)有關之方法、用途及組合物。

#### 醫藥組合物

【0031】 用於本療法中之醫藥組合物包含化合物I作為活性藥物成分(API)。化合物I係指化合物(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，其具有以下化學結構式(I)：



或其醫藥上可接受之鹽。化合物I係肌球蛋白調節劑，其增加心臟肌動蛋白與肌球蛋白之間的橫橋形成(以磷酸鹽釋放來衡量)。橫橋形成及脫離係每個心臟收縮循環之關鍵步驟。化合物I可逆地結合至肌球蛋白，增加可用於參與化學機械循環之強結合狀態之肌球蛋白/肌動蛋白橫橋之數量且藉此增加收縮。然而，化合物I不抑制橫橋脫離(以ADP釋放來衡量)且因此不影響收縮循環之任何其他狀態，亦不影響鈣恆定。化合物I部分地藉由改良(例如增加)心房心肌細胞之收縮力(亦即心房收縮力)而無不利地影響心血管功能之其他重要屬性來改良心房功能。

【0032】 本文使用的醫藥組合物可以口服劑型(例如液體、懸浮液、乳液、膠囊或錠劑)提供。在一些實施例中，化合物I顆粒經壓製成各含5、25、50、75、100、125、150、175或200 mg化合物I之錠劑。在一些實施例中，化合物I顆粒可懸浮在適宜液體(諸如水、懸浮媒劑及/或用於口服之矯味糖漿)中。

【0033】 錠劑或口服懸浮液中之化合物I API固體可具有例如1至100、1至50或15至50  $\mu\text{m}$ 直徑(例如1至5、5至10、1至10、10至20或15至25  $\mu\text{m}$ 直徑)之平均粒度。在一些實施例中，化合物I具有不大於30、25、

20、15、10或5  $\mu\text{m}$ 直徑之平均粒度。在一些實施例中，對於D50之粒度分佈(PSD) (亦即50%的顆粒具有15至25  $\mu\text{m}$ 直徑之粒度)，化合物I API固體具有15至25  $\mu\text{m}$ 直徑之平均粒度。在某些實施例中，化合物I具有10  $\mu\text{m}$ 或更小直徑，例如不大於(NMT) 10  $\mu\text{m}$ 之D50之平均粒度。在某些實施例中，化合物I具有5  $\mu\text{m}$ 或更小直徑，例如D50 NMT 5  $\mu\text{m}$ 之平均粒度。粒度之分析係通常使用適合於測定初級粒子之粒度之PSD方法來進行。可使用超聲減少聚結物。用於測量粒度之PSD技術本身不應導致初級粒徑之改變。在本發明之一些實例中，PSD技術係用Malvern Mastersizer 2000在有及沒有超聲波下進行。

【0034】除了化合物I API之外，本發明之醫藥組合物亦可包含醫藥上可接受之賦形劑。例如，本文使用的錠劑可包含增積劑、稀釋劑、黏結劑、滑動劑、潤滑劑及崩解劑。在一些實施例中，化合物I錠劑包含微晶纖維素、單水合乳糖、羥丙甲纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂中之一者或多者。可對錠劑進行塗覆以使其更易於攝入。

### 患者群體

【0035】本發明之療法可用於治療展現心房功能障礙的患者。例如，患者可展現心房震顫。異常心房收縮力、體積、功能及/或心房心病可造成心房功能障礙。

【0036】本文的患者可為例如18歲或以上。

【0037】在20至30%的患有AF的患者中發現左心室功能障礙。在一些情況下，患者展現心房功能障礙(例如心房震顫)及收縮功能障礙(亦稱為心室收縮功能障礙)。收縮功能障礙可為例如降低之左心室射血分數(例如HFrEF)。患者可能已接受或可能尚未接受對心房功能障礙及/或收縮功

能障礙之先前治療。心臟泵出的血液體積一般由以下決定：(a)心肌之收縮(亦即心臟擠壓之程度或其收縮功能)及(b)心臟腔室之填充(亦即心臟鬆弛且填充血液之程度或其舒張功能)。射血分數用於評估心臟之泵功能；其代表每搏自左心室(主要泵送腔室)泵出的血液百分比。正常或保留射血分數大於或等於50%。若心臟之收縮功能受損使得心臟證實射血分數顯著降低(亦即射血分數<50%)，則此病症稱為具有降低之射血分數之心臟衰竭(HFrEF)。射血分數為 $\leq 40\%$ 之HFrEF為經典HFrEF，而射血分數為41至49%之HFrEF經計算為中等射血分數之心臟衰竭(HFmrEF)，根據2013 American College of Cardiology Foundation / American Heart Association guidelines (Yancy等人，*Circulation* (2013) 128:e240-327)及2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure (Hollenberg等人，*J Am Coll Cardiol* (2019) 74:1966–2011)。在某些實施例中，患者展現心房功能障礙(例如心房震顫)及舒張功能障礙。在一些情況下，患者展現心房功能障礙(例如心房震顫)、收縮功能障礙及舒張功能障礙。

**【0038】** 所治療的心房功能障礙包括但不限於心房心肌病(例如左心房肌病)及心房心律不整(例如心房頻脈心律不整)，諸如AF或心房撲動。心房功能障礙(例如房性頻脈心律不整)可為急性或慢性的。在某些實施例中，在本發明療法之前，患者可能已繼續持續心房功能障礙(例如心房頻脈心律不整，諸如AF)例如不超過10年、9年、8年、7年、6年、5年、4年、3年、2年、12個月、9個月、6個月、3個月、1個月、2週或1週之持續時間。

【0039】 在一些實施例中，患者患有AF，其可為臨床表現的或可為亞臨床的(無症狀的)。在AF病例係由心臟瓣膜疾患引起之情況中，其稱為瓣膜性AF。無確診心臟瓣膜疾患的AF稱為非瓣膜性AF。例如，在一些實施例中，非瓣膜性AF係不存在風濕性二尖瓣狹窄、機械或生物人工心臟瓣膜或二尖瓣修復之AF。就時序及持續時間而言，所治療的AF可為例如陣發性、持續性或長期持續性。在一些情況下，AF係持續性但不是長期持續性AF；亦即，其已持續12個月或更短時間。在某些實施例中，患者具有1至70%、2至70%、3至70%、1至99%、2至99%等之AF負荷。除非另有說明，否則AF負荷係指個體患有的AF的量。在一些實施例中，AF負荷可量化為其中患者在監測期期間處於AF中之時間百分比。在一些實施例中，AF負荷可量化為患者的最長AF發作之持續時間、或在監測期期間AF發作之次數。

【0040】 在一些實施例中，患者另外患有選自以下之一或多種病症：睡眠呼吸中止、高血壓、高血脂症、甲狀腺機能亢進、肥胖、糖尿病、葡萄糖耐受不良、飲酒(alc<sup>h</sup>ol use)、吸煙(tobacco use)、既往心肌梗塞、慢性阻塞性肺病、心臟衰竭、冠心病、風濕性心臟病、瓣膜性心臟病、非瓣膜性心臟病、左心室肥厚、左心室舒張功能障礙及腎病。

【0041】 在一些實施例中，患者具有AF之遺傳傾向，諸如遺傳性心肌病或離子通道病變(channelopathy)。

【0042】 在一些實施例中，患者患有術後AF，亦即在緊接手術(例如心臟手術)之後的時期內的新發AF。

【0043】 在一些實施例中，患者具有具有心房導線之植入式裝置(例如起搏器、ICD、CRT)或植入式環路記錄器(ILR)。

【0044】 在一些實施例中，患者具有1、2a、2b、3或4之改良歐洲心律協會(Modified European Heart Rhythm Association；EHRA)症狀分數，如下表1中所定義。

表1. 改良之EHRA症狀量表

| 改良之EHRA分數 | 患者症狀 | 描述                             |
|-----------|------|--------------------------------|
| 1         | 無    | AF不會引起任何症狀                     |
| 2a        | 輕度   | 正常日常活動不受與AF有關的症狀的影響            |
| 2b        | 中度   | 正常日常活動不受與AF有關的症狀的影響，但患者受到症狀的困擾 |
| 3         | 重度   | 正常日常活動受到與AF有關的症狀的影響            |
| 4         | 失能   | 停止正常日常活動                       |

【0045】 在一些實施例中，患者已經或正在用抗凝劑、心率控制劑或節律控制劑進行治療；或已經歷物理干預，諸如燒灼(例如導管燒灼、手術燒灼等)或心搏復原(例如電心搏復原或藥物心搏復原)；或其任何組合；但繼續展現AF症狀。此類症狀可包括例如心悸、心搏過速、疲勞、眩暈、虛弱、胸部不適、運動能力降低、排尿增加、呼吸短促、心絞痛、先兆暈厥(presyncope)、暈厥、睡眠困難、意識模糊及社會心理困擾(psychosocial distress)或本文描述的任何AF症狀。

【0046】 在某些實施例中，本發明之療法係用於治療患有心房功能障礙(諸如AF，例如陣發性或持續性AF)的患者，其中該患者患有以下中之任何一者或組合：

- 具有心房導線之植入式裝置(起搏器、ICD、CRT)或植入式環路記錄器(ILR)，其中該裝置/ILR可具有遠端資料傳輸能力；
- 記錄的AF負荷在2%與70%之間(例如超過≥2個連續週)；
- AF之臨床診斷(基於心電圖證據)，而不是由於短暫病症(例如手術後等)；及

- 6個月內持續性AF至少一次發作(基於醫學記錄或12導聯ECG、或Holter或貼劑上AF發作>10分鐘、或先前的電心搏復原)且沒有長期持續性或永久性AF之證據。

在一些實施例中，患者不具有以下中之任何一者或組合：

a)篩查時的AF負荷<2%或>70%；

b)具有可逆病因之AF(例如甲狀腺疾病、酒精、肺栓塞、術後早期、急性心包膜炎、創傷等)；

c)經肺血管擴張劑(例如內皮素受體拮抗劑、PDE5抑制劑等)治療之肺動脈高血壓；

d)已知離子通道病變(例如長QT症候群、布魯格達氏症候群(Brugada syndrome)、CPVT等)；

e)長期持續性或永久性心房震顫；

f)治療開始前確診心房震顫超過10年；

g) LA直徑>60 mm；

h)治療開始前<6個月內的導管燒灼，或治療期間計劃或可能的導管燒灼；

i) 在治療開始前<1個月引入新穎抗心律不整療法，或在治療期間計劃引入新穎抗心律不整療法；

j) 在治療開始前<1個月進行的電心搏復原；

k) NYHA IV類之心臟衰竭；

l) 症狀性低壓，或收縮壓<90 mmHg，或舒張壓>95 mmHg；

m) 嚴重主動脈瓣疾病或二尖瓣狹窄、治療期間計劃或預期之二尖瓣夾或二尖瓣修復、肥厚性或浸潤性心肌病、活動性心肌炎、縮窄性心包膜

炎或具有臨床意義的先天性心臟病；

n)治療開始前 $\leq 90$ 天內的顯著心血管事件，其中心血管事件視需要係急性冠狀動脈症候群或中風；

o)在治療開始前 $\leq 90$ 天內的心血管干預，其中該心血管干預視需要係CABG、PCI或瓣膜修復；

p)在治療開始前 $\leq 45$ 天內之裝置植入，其中該裝置視需要係起搏器或CRT；

q)在治療開始前 $\leq 90$ 天內因心臟衰竭住院或用IV強心劑治療；

r)末期心臟衰竭；或

s)預期壽命 $< 6$ 個月。

**【0047】** 在患者除了本文描述的心房功能障礙類型(例如AF)之外亦展現收縮功能障礙之情況下，收縮功能障礙可為心室功能障礙，例如左心室功能障礙。收縮功能障礙可為例如選自由以下組成之群之症候群或疾患：降低之左心室射血分數(LVEF)、心臟衰竭(例如具有降低之射血分數之心臟衰竭(HFrEF)、具有保留射血分數之心臟衰竭(HFpEF)、充血性心臟衰竭、或舒張期心臟衰竭(具有減少之收縮期儲量))、心肌病(例如缺血性心肌病、擴張型心肌病、肥厚型心肌病(例如晚期肥厚型心肌病)、梗塞後心肌病、病毒性心肌病、中毒性心肌病(視需要係蒽環黴素抗癌療法後)、代謝性心肌病(視需要係心肌病聯合酵素替代療法)、浸潤性心肌病(視需要係澱粉樣變性)、及糖尿病性心肌病)、心源性休克、心臟手術(例如由於旁路心血管手術所致之心室功能障礙)後獲益於強心劑支持之病症、心肌炎(例如病毒性心肌炎)、動脈粥樣硬化、繼發性醛固酮增多症、心肌梗塞、瓣膜疾病(例如二尖瓣閉鎖不全或主動脈瓣狹窄)、全身性高血

壓、肺高血壓或肺動脈高血壓、有害血管重塑、肺水腫及呼吸衰竭。

【0048】 患者可經歷左心室、右心室或雙心室之收縮期心臟衰竭。在一些實施例中，患者患有右心室心臟衰竭。在一些實施例中，患者患有肺高血壓(亦即肺動脈高血壓)。

【0049】 收縮期心臟衰竭之特徵可為降低之射血分數，諸如降低之左心室射血分數(例如小於約50%、45%、40%或35%，包括15至35%、15至40% (例如15至39%)、15至49%、20至40%、20至45%、20至49%、40至49%及41至49%之LVEF)及/或增加之心室舒張末期壓力及體積。

【0050】 在一些實施例中，患者具有 HFrEF (亦即射血分數 <50%)。射血分數 $\leq$ 40%之心臟衰竭係典型 HFrEF，而射血分數為41至49%之心臟衰竭被歸類為具有中等射血分數之心臟衰竭(HFmrEF)。患者可具有小於50%，例如小於45%、40%、35%、30%、25%、20%或15%之降低之左心室射血分數(LVEF)。在某些實施例中，患者具有 LVEF  $\leq$  45% (例如20至45%)、 $\leq$  40% (例如15至40%、25至40%、15至39%、或25至39%)、或 $\leq$  35% (例如15至35%)。HFrEF可為缺血性或非缺血性起源，且可為慢性或急性的。

【0051】 在一些實施例中，患者具有穩定HF，例如穩定HFrEF。如本文所用，對於疾病「穩定」的患者係指患有該疾病且未經歷可能導致住院或緊急就診之症狀惡化的患者。例如，患有穩定HF的患者可具有受損之收縮功能，但使用可用療法可控制或穩定功能障礙之症狀。

【0052】 在一些實施例中，患者具有穩定HFrEF (例如中等嚴重度之穩定、慢性HFrEF)，如以下中之一者或二者所定義：(i)小於50%之LVEF；及(ii)與當前指南一致的用於治療心臟衰竭之慢性藥物，此可包括

β阻斷劑、ACE抑制劑、ARB及ARNI中之至少一者。

【0053】 在一些實施例中，患者患有具有正常左心室射血分數(例如大於或等於50%且小於60%)之陣發性或持續性AF。在某些實施例中，患者患有AF(例如陣發性或持續性)及具有保留射血分數(例如大於或等於50%且小於60%)之心臟衰竭。在某些實施例中，患者患有AF(例如陣發性或持續性)及正常左心室射血分數而無心臟衰竭。

【0054】 在一些實施例中，本發明療法可用於治療展現擴張型心肌病(DCM)(例如特發性DCM或遺傳性DCM)的患者。在某些實施例中，患者具有擴張之左心室或右心室，射血分數小於50%(例如 $\leq 40\%$ )，且無已知冠狀動脈疾病。DCM可為遺傳性DCM，其中該患者在已知會引起DCM的肌節收縮或結構蛋白中具有至少一個基因突變(參見，例如Hershberger等人，*Nat Rev Cardiol.* (2013) 10(9):531-47及Rosenbaum等人，*Nat Rev Cardiol.* (2020) 17(5):286-97)，諸如肌球蛋白重鏈、巨型肌聯蛋白(titin)或肌鈣蛋白T。在一些實施例中，該基因突變係在選自以下之基因中：*ABCC9*、*ACTC1*、*ACTN2*、*ANKRD1*、*BAG3*、*CRYAB*、*CSRP3*、*DES*、*DMD*、*DSG2*、*EYA4*、*GATAD1*、*LAMA4*、*LDB3*、*LMNA*、*MYBPC3*、*MYH6*、*MYH7*、*MYPN*、*PLN*、*PSEN1*、*PSEN2*、*RBM20*、*SCN5A*、*SGCD*、*TAZ*、*TCAP*、*TMPO*、*TNNC1*、*TNNI3*、*TNNT2*、*TPM1*、*TTN*、*VCL*或其任何組合。例如，基因突變係在選自*ACTC1*、*DES*、*MYH6*、*MYH7*、*TNNC1*、*TNNI3*、*TNNT2*、*TTN*或其任何組合之基因中。在特定實施例中，基因突變係在*MYH7*基因或*TTN*基因中。

【0055】 在一些實施例中，經本文描述的療法治療的患者已用或正在用Entresto®及/或奧美卡替(omecamtiv)治療但繼續展現收縮期心臟衰

竭症狀。在一些實施例中，患者已用或正在用ACE抑制劑或ARB或ARNI聯合β阻斷劑及視需要醛固酮拮抗劑治療(其中此等藥劑可例如選自彼等本文描述者)，但繼續展現收縮期心臟衰竭症狀。

【0056】 在一些實施例中，用本文描述的療法治療的患者患有紐約心臟協會(New York Heart Association；NYHA) I、II、III或IV類心臟衰竭，如下表2中所定義。在某些實施例中，患者患有NYHA II至IV類心臟衰竭。

表2. 紐約心臟協會(NYHA)心臟衰竭類別

| 類別  | 患者症狀                                          |
|-----|-----------------------------------------------|
| I   | 體力活動沒有限制。尋常體力活動不會引起過度疲勞、心悸、呼吸困難(呼吸短促)。        |
| II  | 體力活動輕微受限。休息時很舒服。尋常體力活動會導致疲勞、心悸、呼吸困難(呼吸短促)。    |
| III | 體力活動明顯受限。休息時很舒服。少於尋常活動會導致疲勞、心悸或呼吸困難。          |
| IV  | 無法在沒有不適下進行任何體力活動。休息時心臟衰竭之症狀。若進行任何體力活動，則不適會增加。 |

【0057】 本發明療法可用於治療患有AF的具有或沒有收縮功能障礙(例如降低之左心室射血分數)之患者。在某些實施例中，本發明療法可用於治療患有AF且降低之左心室射血分數為<50%(例如HFrEF)之患者。例如，該等療法可用於維持患有AF且降低之左心室射血分數為<50% (例如HFrEF)的患者之竇性節律(例如正常竇性節律)，及/或可用於減少患有AF且降低之左心室射血分數為<50% (例如HFrEF)之患者之心房震顫復發。在特定實施例中，患者患有陣發性或持續性AF。在一些情況下，該等療法可用於維持患有AF (例如陣發性或持續性AF)的患者之竇性節律(例如正常竇性節律)，及/或可用於降低患有AF(例如陣發性或持續性AF)的患者之心房震顫復發。

【0058】 在一些實施例中，本發明療法可用於治療患有心房功能障

第 17 頁(發明說明書)

礙(例如AF)視需要與降低之左心室射血分數(例如HFrEF)組合的患者，其展現二尖瓣閉鎖不全。在一些實施例中，二尖瓣閉鎖不全係慢性的。在一些實施例中，二尖瓣閉鎖不全係急性的。

【0059】 在某些實施例中，本發明療法係用於治療患有心房功能障礙(諸如AF，例如陣發性或持續性AF)及收縮功能障礙(例如降低之左心室射血分數，諸如HFrEF)之患者，其中該患者具有以下中之任何一者或組合：

- 記錄在過去的12個月內及以下至少30天後降低之LVEF < 50%

- 1)因可能降低EF之事件(例如急性冠狀動脈症候群/心肌梗塞、敗血症等)住院；

- 2)可能增加EF之干預(例如心臟再同步療法、冠狀動脈血管重建)；

或

- 3)HF之有史以來第一次呈現；

- LVEF  $\leq$  40%之HFrEF，其中該患者係用 $\beta$ 阻斷劑、血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)及血管收縮素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)中之任何一者或組合治療；

- 治療開始時NT-proBNP  $\geq$  150 pg/mL，或若患者具有高BMI或為黑人(Black)，則 $\geq$  100 pg/mL；

- 具有心房導線之植入式裝置(起搏器、ICD、CRT)，或植入式環路記錄器(ILR)，其中該裝置/ILR可具有遠端資料傳輸能力；

- 記錄的AF負荷在2%與70%之間(例如超過 $\geq$  2個連續週)；及

- AF之臨床診斷(基於心電圖證據)，而不是由於短暫病症(例如手術後等)，及

- 6個月內持續性AF至少一次發作(基於醫學記錄或12導聯ECG、或Holter或貼劑上AF發作>10分鐘、或先前的電心搏復原)且沒有長期持續性或永久性AF之證據。

在一些實施例中，患者不具有以下中之任何一者或組合：

a) AF負荷<2%或>70%；

b) 具有可逆病因之AF(例如甲狀腺疾病、酒精、肺栓塞、術後早期、急性心包膜炎、創傷等)；

c) 經肺血管擴張劑(例如內皮素受體拮抗劑、PDE5抑制劑等)治療之肺動脈高血壓；

d) 已知離子通道病變(例如長QT症候群、布魯格達氏症候群、CPVT等)；

e) 長期持續性或永久性心房震顫；

f) 治療開始前確診AF超過10年；

g) LA直徑>60 mm；

h) 治療開始前<6個月內的導管燒灼，或治療期間計劃或可能的導管燒灼；

i) 在治療開始前<1個月引入新穎抗心律不整療法，或在治療期間計劃引入新穎抗心律不整療法；

j) 在治療開始前<1個月進行的電心搏復原；

k) NYHA IV類之心臟衰竭；

l) 症狀性低壓，或收縮壓<90 mmHg，或舒張壓>95 mmHg；

m) 嚴重主動脈瓣疾病或二尖瓣狹窄、治療期間計劃或預期之二尖瓣夾或二尖瓣修復、肥厚性或浸潤性心肌病、活動性心肌炎、縮窄性心包膜

炎或具有臨床意義的先天性心臟病；

n)治療開始前 $\leq 90$ 天內的顯著心血管事件，其中心血管事件視需要係急性冠狀動脈症候群或中風；

o)在治療開始前 $\leq 90$ 天內的心血管干預，其中該心血管干預視需要係CABG、PCI或瓣膜修復；

p)在治療開始前 $\leq 45$ 天內之裝置植入，其中該裝置視需要係起搏器或CRT；

q)在治療開始前 $\leq 90$ 天內因心臟衰竭住院或用IV強心劑治療；

r)末期心臟衰竭；或

s)預期壽命 $< 6$ 個月。

**【0060】** 在一些實施例中，藉由本文描述的療法治療的患者(例如患有如本文所述的心房功能障礙及/或收縮功能障礙的患者)具有左心房擴大(LAE)。在某些實施例中，若是下列，則左心房被視為擴大：

- 男性患者中左心房直徑(LAD)為 $> 4.1$  cm或女性患者中 $> 3.9$  cm；
- $LA_{min}Vi$ 為 $> 19$  mL/m<sup>2</sup>；
- $LA_{max}Vi$ 為 $> 41$  mL/m<sup>2</sup>；
- LAEF為 $\leq 45\%$ ；或
- 以上之任何組合。

例如，患者可具有4.1至6.0 cm (男性)或3.9至6.0 cm (女性)之LAD。在一些實施例中，患者可具有4.1至5.5 cm (男性)或3.9至5.5 cm (女性)之LAD。在某些實施例中，患者可具有相對輕度左心房擴大(例如4.1至4.6 cm (男性)或3.9至4.2 (女性))。在某些實施例中，患者可具有相對中度左心房擴大(例如4.7至5.1 cm (男性)或4.3至4.6 cm (女性))。在某些實施例

中，患者可具有相對重度左心房擴大(例如 $\geq 5.2$  cm (男性)或 $\geq 4.7$  cm (女性))。在一些實施例中，本治療方法包括選擇患有LAE的患者以用化合物I治療之步驟；該選擇可基於例如心臟超音波圖。

**【0061】** 本文描述的療法可包括選擇患有如本文所述的心房功能障礙類型(例如AF)的患者之步驟。在一些實施例中，患者經進一步選擇為患有如本文所述的收縮功能障礙類型(例如降低之左心室射血分數，諸如HFrEF)。

**【0062】** 在一些實施例中，藉由本文描述的療法治療的患者先前已用或正在用例如針對該(等)病症之照護標準治療心房功能障礙及/或收縮功能障礙，且尚未顯示利用該治療之足夠的改良。

**【0063】** 在一些實施例中，藉由本文描述的療法治療的患者先前已用本文描述的治療劑或干預治療AF。在某些實施例中，患者已經歷燒灼(例如導管燒灼)或心搏復原(例如電心搏復原)，且因此係在燒灼後或在心搏復原後。

## 治療方案

**【0064】** 本文描述的化合物I療法可治療患者之心房功能障礙(例如AF)。在某些實施例中，患者亦可患有收縮功能障礙，諸如降低之左心室射血分數(例如HFrEF)。患者可接受本發明療法至少一個月、至少六個月、至少十二個月、至少一年或更長時間，或直至患者不再需要治療之時間。

**【0065】** 在本療法之一些實施例中，化合物I係以10至700 mg (例如50至150 mg)之總每日口服量投與。例如，化合物I可以10、25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、

525、550、600或700 mg之總每日口服量投與。作為另一個實例，化合物I可以50、100或150 mg之總每日口服量投與。在一個實施例中，化合物I係以10至175 mg BID (每天兩次) (例如10、25、30、35、37.5、40、45、50、55、60、62.5、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170或175 mg)經口投與。例如，化合物I可以10至75 mg (例如10 mg、25 mg、50 mg或75 mg) BID經口投與。在另一個實施例中，化合物I係以25至350 mg QD (每天一次) (例如25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345或350 mg)經口投與。例如，化合物I可以50至150 mg (例如50 mg、100 mg或150 mg) QD經口投與。BID劑量之間的時間間隔在可能之情況下係例如間隔約10至12小時(例如早上及晚上)。

**【0066】** 如本文所用，化合物I或包含化合物I之醫藥組合物(「化合物I藥物」)之投與包括患者自己的自我投與(例如患者之口服攝入)。

**【0067】** 在一些實施例中，患者在有或沒有食物下經口消耗負荷劑量之化合物I，接著係在此後的約10至12小時在有或沒有食物下之維持劑量(例如以上描述的劑量)，且然後繼續其在有或沒有食物下之每日推薦維持劑量方案(例如對於BID給藥方案，早上及晚上)。負荷劑量可為例如QD給藥方案之維持劑量的1.5倍或BID給藥方案的2倍。在一些實施例中，負

荷劑量為50至250 mg化合物I，例如用於25至75 mg BID或50至150 mg QD之維持給藥。

**【0068】** 在一些實施例中，食物可促進患者對化合物I之吸收。在一些實施例中，食物之脂肪含量高；亦即，食物之超過50%的熱量源自脂肪)。在一些實施例中，在化合物I與食物(例如高脂肪食物)之情況下，化合物I API之平均粒度超過15  $\mu\text{m}$ 直徑及QD劑量大於約200 mg。在一些實施例中，患者在進食狀態下服用(例如進食約兩小時內、進食約一個半小時內或進食約一小時內)藥物時所需的化合物I之總每日劑量可低於患者在非進食狀態下服用藥物時所需的總每日劑量。「進食約X小時內」意指攝入食物開始之前或結束之後約X小時。

**【0069】** 在某些實施例中，化合物I錠劑或膠囊係由患者在進食下或在進食約兩小時內(例如在進食約一個半小時內或在進食約一小時內)經口服用。在一些實施例中，患者每天一次隨餐經口服用藥物。在一些實施例中，患者每天兩次隨餐服用藥物。例如，患者可在早餐及晚餐時服用藥物。在一些實施例中，若需要，則藥物可與一杯飲料(諸如水或牛奶(例如全乳))一起服用。

**【0070】** 在一些實施例中，藥物中之化合物I API係經微米化且具有10  $\mu\text{m}$ 或更小直徑(D50不超過(NMT) 10  $\mu\text{m}$ )或5  $\mu\text{m}$ 或更小直徑(D50 NMT 5  $\mu\text{m}$ )之平均粒度。在某些實施例中，當藥物中之化合物I顆粒具有D50 NMT 5或10  $\mu\text{m}$ 時，患者可每天兩次(例如每10至12小時、或早上及晚上)在有或沒有食物下服用藥物。

**【0071】** 用於特定患者的劑量可基於患者的病症及/或患者的獨特PK概況進行調整。目前的研究指示，所測試的藥物劑量及暴露係安全且

耐受性良好。在一些實施例中，化合物I可以導致1000至8000 ng/mL (例如1000至2000 ng/mL、1500至3000 ng/mL、2000至3000 ng/mL、3000至4000 ng/mL、3000至4500 ng/mL、3500至5000 ng/mL、4000至5000 ng/mL、5000至6000 ng/mL、6000至7000 ng/mL或7000至8000 ng/mL) 之血漿濃度之劑量投與患者。在一些實施例中，化合物I可以導致<2000、2000至3500或 $\geq 3500$  ng/mL (例如2000至3500 ng/mL) 之血漿濃度之劑量投與患者。在一些實施例中，化合物I可以導致大於1500、2000、2250、2500、2750、3000、3500、4000、5000、6000或7000 ng/mL之血漿化合物I濃度之量投與患者。在一些實施例中，化合物I標靶血漿濃度係在1000至4000 ng/mL之間。在某些實施例中，化合物I標靶血漿濃度係在1500至3500 ng/mL之間。在特定實施例中，化合物I標靶血漿濃度係在2000至3500 ng/mL之間。化合物I血漿濃度可藉由此項技術中已知的任何方法，諸如例如高效液相層析(HPLC)、液相層析-質譜(LC-MS，諸如高效LC-MS)、氣相層析(GC)或其任何組合來測定。

**【0072】** 在一些實施例中，本文描述的療法包括監測患者之不良事件，諸如頭痛、嗜睡、胸部不適、心搏過緩、心臟傳導阻滯、竇性心搏過速、室性心搏過速、心悸、心律不整、NT-proBNP含量增加、肌鈣蛋白含量增加及心臟缺血。若發生嚴重不良事件，則患者可針對不良事件進行治療，及/或可停止用化合物I治療。

### 組合療法

**【0073】** 本發明提供化合物I單一療法及組合療法。在組合治療中，將本發明之化合物I方案與用於患者展現的一或多種心臟病症之另外療法方案(例如指南指導之藥物療法(GDMT)，亦稱為照護標準(SOC)療法)或

可用於治療相關疾病或疾患之其他療法組合使用。該另外治療劑可藉由某一途徑且以通常用於該藥劑之量或以減少之量投與，且可與化合物I同時、依序或並行投與。

【0074】 在一些實施例中，化合物I係在SOC之外投與以治療心房功能障礙之病症，諸如心房震顫；收縮功能障礙之病症，諸如收縮期心臟衰竭及/或降低之左心室射血分數；或二者。

【0075】 在某些實施例中，除了化合物I藥物之外，對展現心房功能障礙(例如心房震顫)的患者給予用於治療心房功能障礙之另一治療劑。在一些實施例中，治療劑係抗血栓形成劑(例如抗凝劑，諸如NOAC)、心率控制劑、抗心律不整劑(例如Ia、Ic或III類抗心律不整劑)、藥理學心搏復原劑、RAAS抑制劑等。在一些實施例中，將化合物I藥物投與已進行或計劃進行非藥理學干預(諸如電心搏復原、左心房封堵術(例如使用Watchman裝置)或切除術、房室結燒灼(例如利用永久心室起搏)、導管燒灼、手術燒灼(例如Maze程序)、混合導管及手術燒灼、肺靜脈燒灼或永久起搏器)的患者。亦考慮上述藥劑及干預之任何組合。

【0076】 在一些實施例中，化合物I藥物係代替抗心律不整劑投與患者。患者可已進行抗心律不整劑之先前治療，然後改用化合物I藥物，或患者可用化合物I藥物治療而沒有抗心律不整劑之先前治療。

【0077】 在一些實施例中，除化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)的患者亦利用燒灼(例如導管燒灼、手術燒灼等)進行治療。在某些情況下，患者在燒灼後(例如導管燒灼後)用化合物I藥物進行治療。

【0078】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)的患者亦用抗凝劑(例如NOAC)與心率控制劑(例如 $\beta$ 阻斷劑、

長葉毛地黃苷(digoxin)及/或胺碘酮)組合進行治療。

【0079】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)的患者用心搏復原(例如電心搏復原)進行治療。在某些情況下，患者在心搏復原後(例如電心搏復原後)用化合物I藥療進行治療。

【0080】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)的患者用心搏復原(例如電心搏復原)與抗心律不整藥物(例如胺碘酮、索他洛爾(sotalol)或多非利特(dofetilide))組合進行治療。

【0081】 在一些實施例中，患有心房功能障礙(例如AF)的患者用燒灼(例如導管燒灼、手術燒灼等)及抗心律不整藥物進行治療。

【0082】 在某些實施例中，除了化合物I藥物及視需要用於治療如本文所述的心房功能障礙之治療劑之外，對除了心房功能障礙(例如AF)之外亦展現收縮功能障礙(例如降低之左心室射血分數，諸如HFrEF)的患者給予用於治療收縮功能障礙之另一治療劑。在一些實施例中，該治療劑係β阻斷劑、血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑、血管收縮素受體拮抗劑(例如血管收縮素II受體阻斷劑)、血管收縮素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI) (例如沙庫比曲(sacubitril)/纈沙坦(valsartan))、礦物皮質素受體拮抗劑(例如醛固酮拮抗劑)、降膽固醇藥物(例如他汀(statin))、I<sub>f</sub>通道抑制劑(例如伊伐布雷定(ivabradine))、中性內肽酶抑制劑(NEPi)、正性強心劑、鉀或鎂、9型前蛋白轉化酶枯草菌蛋白酶加工酶(proprotein convertase subtilisin kexin-type 9; PCSK9)抑制劑、血管擴張劑、利尿劑(例如環路利尿劑，諸如呋塞米(furosemide))、RAAS抑制劑、可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)活化劑或調節劑(例如伐西瓜特(vericiguat))、SGLT2抑制劑(例如達格列淨(dapagliflozin))、抗心律不整藥物、抗凝劑、抗血栓劑、抗血小板

劑或其任何組合。在特定實施例中，除了化合物I藥物之外，患者亦用ARNI、 $\beta$ 阻斷劑及/或MRA進行治療。在某些實施例中，ARNI、 $\beta$ 阻斷劑及/或MRA係以任何組合方式選自彼等本文描述者。在特定實施例中，除了化合物I藥療之外，患者亦用ACE抑制劑及/或ARB及/或ARNI聯合 $\beta$ 阻斷劑及視需要醛固酮拮抗劑進行治療。在某些實施例中，ACE抑制劑、ARB、ARNI、 $\beta$ 阻斷劑及/或醛固酮拮抗劑係以任何組合方式選自彼等本文描述者。

【0083】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，例如HFrEF)的患者亦用導管燒灼進行治療。

【0084】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者亦用抗凝劑(例如NOAC)與心率控制劑(例如 $\beta$ 阻斷劑、長葉毛地黃苷及/或胺碘酮)組合進行治療。

【0085】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者亦用電心搏復原與抗心律不整藥物(例如胺碘酮、索他洛爾或多非利特)組合進行治療。

【0086】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者亦用心搏復原、抗凝劑、利尿劑、心率控制劑、RAAS拮抗劑及節律控制劑進行治療。

【0087】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障

礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者亦用抗凝劑；利尿劑；及血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)及/或礦物皮質素受體拮抗劑進行治療。

【0088】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者亦用ARNI(諸如沙庫比曲/纈沙坦(Entresto®))或鈉-葡萄糖共轉運體2抑制劑(SGLT2i)(諸如恩格列淨(empagliflozin) (例如Jardiance®)、達格列淨(例如Farxiga®)、坎格列淨(canagliflozin) (例如Invokana®)或索格列淨(sotagliflozin))進行治療。

【0089】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者亦用ARNI、 $\beta$ 阻斷劑及/或MRA進行治療。

【0090】 在一些實施例中，除了化合物I藥物之外，患有心房功能障礙(例如AF)及收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者亦用ACE抑制劑及/或ARB及/或ARNI結合 $\beta$ 阻斷劑及視需要醛固酮拮抗劑進行治療。

【0091】 在一些實施例中，患有收縮功能障礙(例如降低之LVEF，諸如HFrEF)的患者用ACE抑制劑或ARB與化合物I藥療組合進行治療以預防新發AF。

【0092】 在一些實施例中，化合物I係除SOC之外投與患有心房功能障礙(例如AF)的患者以治療HFrEF與AF組合；例如SOC，根據CANTREAT算法(Kotecha等人，*Eur Heart J.* (2015) 36:3250-7)。算法涉及心搏復原、抗凝(例如利用維生素K拮抗劑(諸如華法林(warfarin))或

NOAC)、體液平衡之標準化(例如利用利尿劑)、標靶初始心率<110 bpm (例如利用 $\beta$ 阻斷劑或長葉毛地黃苷)、腎素-血管收縮素-醛固酮系統調節(例如利用ACE抑制劑、ARB及/或礦物皮質素受體拮抗劑)、節律控制之早期考慮(例如使用抗心律不整劑, 諸如胺碘酮及/或多非利特、心搏復原及/或導管燒灼)、晚期心臟衰竭療法(例如再同步療法)及其他CV疾病(諸如缺血及高血壓)之治療。

**【0093】** 適宜血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑可包括例如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及群多普利(trandolapril)。

**【0094】** 適宜抗心律不整藥物(節律控制劑)可包括例如胺碘酮、決奈達隆(dronedarone)、普羅帕酮(propafenone)、氟卡尼(flecainide)、多非利特、伊布利特(ibutilide)、奎尼丁(quinidine)、普魯卡因胺(procainamide)、丙吡胺(disopyramide)及索他洛爾。在一些實施例中, 抗心律不整藥物屬於Ia、Ic或III類。

**【0095】** 適宜抗凝劑可包括例如華法林、阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)、依度沙班(edoxaban)及達比加群(dabigatran)。在一些實施例中, 抗凝劑係口服抗凝劑(OAC); 在某些實施例中, OAC可與維生素K拮抗劑一起投與。在一些實施例中, 抗凝劑係非維生素K口服抗凝劑(NOAC)。在一些實施例中, 抗凝劑係維生素K拮抗劑(例如華法林、醋硝香豆素(acenocoumarol)、苯丙香豆素(phenprocoumon)等)。

**【0096】** 適宜ARB可包括例如A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、坎地沙坦

(candesartan)、坎地沙坦西來替昔酯(candesartan cilexetil)、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、依利沙坦(elisartan)、EMD-66397、EMD-73495、依普羅沙坦(eprosartan)、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、厄貝沙坦(irbesartan)、異替林(isoteoline)、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、氯沙坦(losartan)、LR-B/057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、奧美沙坦(olmesartan)、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、乙酸沙拉新(saralasin acetate)、S-8307、S-8308、SC-52458、賽瑞沙坦(saprisartan)、沙拉新(saralasin)、薩美新(sarmesin)、SL-91.0102、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、巹沙坦、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731及唑拉沙坦(zolasartan)。

**【0097】** 適宜礦物皮質素受體拮抗劑包括例如醛固酮抑制劑，諸如保鉀利尿劑(potassium-sparing diuretics)。實例包括例如依普利酮(eplerenone)、螺內酯及坎利酮(canrenone)。

**【0098】** 適宜藥理學心搏復原劑包括例如氟卡尼(flecainide)、多非

利特、普羅帕酮、胺碘酮、伊布利特、維納卡蘭(vernakalant)等。

【0099】適宜正性強心劑包括例如長葉毛地黃苷、匹莫苯(pimobendan)、β腎上腺素能受體促效劑(諸如多巴酚丁胺)、磷酸二酯酶(PDE)-3抑制劑(諸如米力農(milrinone))及鈣敏化劑(諸如左西孟旦(levosimendan))。

【0100】適宜心率控制劑包括例如β阻斷劑、非二氫吡啶鈣通道阻斷劑(例如維拉帕米(verapamil)、地爾硫卓(diltiazem))、長葉毛地黃苷、毛地黃毒苷(digitoxin)、毛地黃(digitalis)及胺碘酮。適宜β阻斷劑包括例如比索洛爾(bisoprolol)、卡維地洛(carvedilol)、卡維地洛CR、阿替洛爾(atenolol)、艾司洛爾(esmolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、普萘洛爾(propranolol)、納多洛爾(nadolol)、酒石酸美托洛爾(metoprolol tartrate)及延長釋放型琥珀酸美托洛爾(美托洛爾CR/XL)。

【0101】適宜血管擴張劑包括例如磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑、平滑肌肌球蛋白調節劑、硝酸異山梨酯(isosorbide dinitrate)及聯胺肼(hydralazine)。就心房功能障礙而言，可使用鈣通道阻斷劑。

【0102】在一些實施例中，化合物I係與生活方式改變(諸如減少酒精或咖啡因攝入、戒菸、限制興奮劑、達成或維持健康體重、體力活動、治療睡眠呼吸中止及/或控制高血壓及/或血糖值或其任何組合)組合投與。

【0103】若發生任何不良效應，則患者可針對該不良效應進行治療。例如，因化合物I治療而經歷頭痛的患者可用鎮痛劑(諸如布洛芬(ibuprofen)及乙醯胺酚)進行治療。

## 治療後果

【0104】 本發明療法治療及/或改善心房功能障礙。在一些實施例中，療法亦治療及/或改善收縮功能障礙。如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係指治療或改善與功能障礙有關之病理、損傷、病症或症狀之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如減量；緩解；消除症狀；使患者更容易耐受病理、損傷、病症或症狀；減少病理、損傷、病症或症狀之頻率或持續時間；或在一些情況下，延遲或預防病理、損傷、病症或症狀之發作。治療或改善可基於任何客觀或主觀參數，包括例如身體檢查的結果。例如，心房功能障礙(例如AF)之治療涵蓋但不限於以下中之任何一者或組合：改良心房肌細胞收縮力，改良心房收縮力，改良心房心肌病，改良心房心律不整(例如頻脈心律不整)，減少AF復發，減少AF負荷，預防發生AF，維持竇性節律(例如在心搏復原之後)，恢復竇性節律(例如與心搏復原組合)，減少左心房體積(例如最小或最大體積)，增加左心房排空分數，增加左心房功能指數，及減輕或預防心房功能障礙之症狀。心房功能障礙(例如AF)之症狀可包括例如心悸、心搏過速、疲勞、眩暈、虛弱、胸部不適、降低之運動能力、增加之排尿、呼吸短促、心絞痛、先兆暈厥、暈厥、睡眠困難、意識模糊及社會心理困擾。收縮功能障礙之治療包括但不限於改良患者之心臟功能及減輕或預防收縮期心臟衰竭之症狀(尤其是在運動期間，包括步行或爬樓梯)中之任何一者或組合。收縮期心臟衰竭之症狀可包括例如呼吸困難(例如端坐呼吸(orthopnea)、陣發性夜間呼吸困難)、咳嗽、心臟性哮喘、喘鳴、低壓、眩暈、意識模糊、休息時肢端發涼、肺充血、慢性靜脈充血、踝腫脹、周邊水腫或全身水腫、夜尿症、腹水、肝腫大、黃疸、凝血病、疲勞、運動不耐受、頸靜脈擴張、肺囉音、周邊水腫、肺血管重新分佈、間質水腫、

胸膜積水及體液滯留。

【0105】 在一些實施例中，本發明療法減少患者(例如來自本文描述的群體之患者)之AF負荷及/或AF復發。AF負荷及/或AF復發可減少10%或更多。在一些實施例中，AF負荷及/或AF復發減少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或95%或更多、或100%。在一些實施例中，患者在監測期期間花費在AF中的時間百分比減小5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或95%或更多、或100%。在一些實施例中，療法將患者的最長AF發作之持續時間或監測期期間AF發作之次數減少例如5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或95%或更多、或100%。在一些實施例中，監測期可為約幾分鐘(例如10分鐘、20分鐘、30分鐘、40分鐘、50分鐘或更多；10分鐘至59分鐘)、幾小時(例如1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、12小時、18小時或更多；1小時至24小時)、幾天(例如1天、2天、3天、4天、5天、或6天或更多)、幾週(例如1週、2週、4週、8週、12週、16週、20週、24週、32週、40週或更多)或幾年。例如，監測期可為24小時、1週、2週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、1年或更多。

【0106】 在一些實施例中，本發明療法維持患者(例如來自本文描述的群體之患者)之竇性節律(例如正常竇性節律)。在某些實施例中，患者已用或將用心搏復原(例如電心搏復原)進行治療。在一些實施例中，本發明療法與心搏復原(例如電心搏復原)組合恢復患者之竇性節律(例如正常

竇性節律)。在一些實施例中，竇性節律維持至少一天、兩天、三天、四天、五天、六天或七天；至少一週、兩週、三週或四週；至少一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、九個月或十二個月；至少1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年；或更長；或直至患者不再需要治療的該時間。

【0107】 在一些實施例中，本發明療法降低患者之心肌梗塞、室性心律不整、心臟衰竭、慢性腎病、末期腎病、心源性猝死或全因死亡風險或延遲其發生。

【0108】 在一些實施例中，本發明療法改良患者的生活品質，如藉由6個月步行測試(6-MWT)、堪薩斯城心肌病問卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire；KCCQ)、心房震顫對生活品質之影響(Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life；AFEQT)測量及/或Mayo AF特定症狀詳細目錄(MAFSI)測定。

【0109】 在一些實施例中，本發明療法可預防或延遲展現心房震顫的患者之心搏過速誘發之心肌病。在某些實施例中，心搏過速誘發之心肌病係心臟衰竭(例如HFrEF)。

【0110】 在一些實施例中，本發明療法可預防或延遲患者之發生AF(AF之初始發生)。另外或替代地，治療可預防或延遲患者之AF復發。在某些實施例中，患者患有收縮功能障礙，諸如慢性心臟衰竭(例如HFrEF，持續三個月或更長)。在某些實施例中，患者患有左心房擴大。在一些情況下，患者患有收縮功能障礙及左心房擴大。

【0111】 在一些實施例中，本發明療法預防或延遲患者之AF進展。例如，療法可預防或延遲患者的自陣發性AF至持續性AF，或自陣發性或

持續性AF至長期持續性或永久性AF之進展。在某些實施例中，患者患有收縮功能障礙，諸如慢性心臟衰竭(例如HFrEF，持續三個月或更長)。在某些實施例中，患者患有左心房擴大。在一些情況下，患者患有收縮功能障礙及左心房擴大。

【0112】 可用於測量患者之心房功能之藥效動力學(PD)參數顯示於下表3中。此等PD參數慣常由臨床醫生使用且可藉由標準經胸心臟超音波圖測量。

表3. 經胸心臟超音波圖(TTE)參數

| 縮寫                   | 參數        |
|----------------------|-----------|
| LAEF                 | 左心房排空分數   |
| LA <sub>max</sub> Vi | 左心房最大體積指數 |
| LA <sub>min</sub> Vi | 左心房最小體積指數 |
| LAFI                 | 左心房功能指數   |

【0113】 在一些實施例中，本發明療法：

-使患者之LAEF增加5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多；

-使患者之LA<sub>min</sub> Vi減少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多；

-使患者之LA<sub>max</sub> Vi減少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多；及/或

-使患者之LAFI增加5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多。

在某些實施例中，患者可在療法之前已患有左心房擴大。

【0114】 對於本文描述的患者群體，本療法可降低心血管死亡風險、及/或住院/緊急照護就診之風險、頻率或持續時間。住院及緊急照護就診可針對如本文所述的心房功能障礙、如本文所述的收縮功能障礙或二

者。在一些實施例中，「降低」事件之「風險」意指使事件發生的時間增加至少10%(例如至少15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多)。風險可為相對風險或絕對風險。在一些實施例中，本療法使住院及緊急照護就診之頻率降低至少10%(例如至少15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%)。在一些實施例中，本療法使住院持續時間減少至少10%(例如至少15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%)。

**【0115】** 本療法之優點包括以下特徵：治療

(i)具有對鬆弛(例如收縮期射血時間不超過適度增加且對舒張功能無明顯效應)、鈣恆定或肌鈣蛋白含量(例如肌鈣蛋白不超過輕度升高)之最小影響；

(ii) 不損及ADP釋放；

(iii) 不改變心臟相位分佈；

(iv) 對SET之效應不超過中等效應；

(v) 不會引起藥物相關心臟缺血(例如如藉由臨床症狀、ECG、心臟生物標記(諸如肌鈣蛋白)、肌酸激酶-肌肉/腦(CK-MB)、心臟成像及冠狀動脈造影測定)；

(vi) 不會引起藥物相關房性或室性心律不整；

(vii) 不會引起藥物誘發性肝損傷，如藉由丙胺酸轉胺酶或天冬胺酸轉胺酶、膽紅素測量；及

(viii) 不會導致患者的尿液、血清、血液、收縮壓、舒張壓、脈搏、體溫、血氧飽和度或心電圖(ECG)讀數之異常。

**製品及套組**

【0116】 本發明亦提供製品，例如套組，其包含一或多個劑量之化合物I藥物、及患者使用說明(例如用於根據本文描述的方法來治療)。就組合療法而言，製品亦可包含一種另外治療劑。化合物I錠劑或膠囊可經泡殼包裝且然後梳理，生產，例如每個泡殼卡對應5至20個錠劑；各錠劑或膠囊可包含5、25、50、75或100 mg之化合物I，且此種泡殼卡可或可不另外包括負荷劑量錠劑或膠囊。本發明亦包括用於製造該等製品之方法。

【0117】 除非本文另外定義，否則結合本發明使用的科學及技術術語應具有熟習此項技術者通常所理解的含義。下文描述示例性方法及材料，儘管類似或等效於彼等本文描述者之方法及材料亦可用於本發明之實踐或測試中。若發生衝突，則以本說明書(包括定義)為準。一般而言，結合本文所述的心臟病學、醫學、藥物及醫藥化學及細胞生物學使用的命名法及本文所述的心臟病學、醫學、藥物及醫藥化學及細胞生物學技術係彼等熟知且此項技術中常用者。酶促反應及純化技術係根據製造商的說明書進行，如此項技術中通常所達成或如本文所述。此外，除非上下文另有要求，否則單數術語應包括複數而複數術語應包括單數。在本說明書及實施例中，詞語「具有(have)」及「包含(comprise)」或變化形式諸如「具有(has)」、「具有(having)」、「包含(comprises)」或「包含(comprising)」應被理解為意指包括規定整數或整數組但不排除任何其他整數或整數組。亦應注意的是，術語「或」一般以其意義(包括「及/或」)來使用，除非上下文另有明確規定。如本文所用，術語「約」在特定用法之上下文中係指自規定數值加上或減去10%、5%或1%之數值範圍。此外，本文提供的標題僅為方便起見且並不解釋所主張實施例之範疇或含義。

【0118】 本文提及的所有公開案及其他參考文獻係以全文引用之方式併入。儘管本文引用許多文件，但該引用並不構成承認此等文件中之任何者構成此項技術中常見的一般知識之一部分。

【0119】 為了可更好地理解本發明，提出以下實例。此等實例僅用於說明的之目的且不應被解釋為以任何方式限制本發明之範疇。

## 實例

### 實例1：化合物I於左心房功能之效應之離體生化研究

【0120】 本實例描述化合物I於左心房功能之效應之非臨床研究。

#### 材料及方法

##### *ATP轉換率研究*

【0121】 使用自尤卡坦小型豬(Yucatan mini-pig)心臟製備的左心房(LA)及左心室(LV)肌原纖維以及來自心臟(重組人類)、骨骼(兔腰肌)及平滑(雞肫)肌肉之亞片段-1 (S1)肌球蛋白來評估化合物I選擇性增加心肌ATP轉換率之能力。收穫豬心臟，且新鮮切除左心房/心室，解剖，在液氮中冷凍且在 -80 °C 下儲存。如 Kawa 等人，*J Biol Chem.* (2017) 292 (40:16571-7)中所述製備肌原纖維及S1肌球蛋白。心房(n = 4個心臟，各2個重複)及心室(n = 3個心臟，各2個重複)肌原纖維均以1.0 mg/mL之恆定濃度 (Ca<sup>2+</sup>敏感性[pCa] 6.0)進行檢定。用恆定濃度之肌動蛋白(14 μM)檢定兔骨骼(0.2 μM，n = 8)、雞肫(0.5 μM，n = 10)及重組人類心臟(0.5 μM，n = 10) S1肌球蛋白。

【0122】 使用利用丙酮酸激酶及乳酸脫氫酶之偶聯酵素系統進行不同濃度之化合物I (0至50 μM，含在2% DMSO中)之穩態ATP酶測量。該酵素系統將ADP之形成與NADH之氧化偶聯，NADH氧化導致在340 nm

處之吸光度改變。所有實驗中使用的緩衝系統為12 mM PIPES、2 mM  $\text{MgCl}_2$ 及1 mM二硫蘇糖醇(DTT)，pH 6.8 (PM12緩衝液)。所有測量均在25°C下使用板式讀取器(SpectraMax；Molecular Devices，LLC，CA，USA)進行以監測吸光度隨時間的變化；將數據標準化至每秒標度，如Green等人，*Science* (2016) 351(6273):617-21中所述。數據在文本中表示為平均值(標準偏差[SD])或在圖式中表示為平均值  $\pm$  平均值標準誤差(SEM)；使用四參數擬合模型(GraphPad Prism，GraphPad Software Inc.，CA，USA)來計算得半數最大有效濃度( $\text{EC}_{50}$ )值(及95%置信區間[CI])。

### 心肌力產生研究

【0123】 使用自三種不同尤卡坦小型豬心臟製備的LA ( $n = 6$ )及LV ( $n = 6$ )去皮肌肉纖維來評估化合物I在給定 $\text{Ca}_{2+}$ 濃度下增加心肌力產生之能力。簡言之，如前面所述，收穫3個心臟，沖洗且在冷心臟麻痺溶液(Custodiol® HTK；Essential Pharmaceuticals，LLC，NC，USA)中運送。收到後，在4°C下在高鬆弛溶液(100 mM BES、10 mM EGTA、6.57 mM  $\text{MgCl}_2$ 、10 mM磷酸肌酸、6.22 mM ATP、41.89 mM Kprop、2.5  $\mu\text{M}$ 胃蛋白酶抑制素(pepstatin)、1  $\mu\text{M}$ 亮抑酶肽(leupeptin)、50  $\mu\text{M}$  PMSF、5 mM  $\text{NaN}_3$ ，pH 7.0)中解剖LV (乳頭狀)及LA肌肉纖維。將纖維束切割且去皮(在含有1% Triton X-100之高鬆弛溶液中)，安裝鋁箔t形夾，且安裝於機械設備(Aurora Scientific Inc.，ON, Canada)上。肌節長度設定為2.0  $\mu\text{m}$ 。在遞增濃度之 $\text{Ca}^{2+}$  (pCa 8.0至4.5，經調整以維持180 mM離子強度)下測量穩態等長張力及剛度(經由250 ms之3%拉伸)兩次，首先在不存在(對照，1% DMSO)下且然後在存在化合物I (3  $\mu\text{M}$ ，1%

DMSO)下。在所有情況下，張力值經標準化以控制最大等長張力(在pCa 4.5下)。主動及被動剛度分別藉由測量對短暫3%拉伸之張力反應之早期( $\text{Ca}^{2+}$ 依賴)及晚期階段之斜率來計算。數據在文本中表示為平均值(SD)或在圖式中表示為平均值  $\pm$  SEM；使用四參數擬合模型(GraphPad Prism，GraphPad Software Inc.，CA，USA)計算 $\text{EC}_{50}$ 值(及95% CI)。

## 結果

【0124】 化合物I增加LV及LA肌原纖維/肌肉纖維中之ATP酶活性及鈣敏感性。

【0125】 化合物I與兩個心室中之肌節活性(ATP酶轉換率)(半數最大活性濃度 $[\text{AC}_{50}]$ ：6.0  $\mu\text{M}$ ；95%置信區間[CI]：3.7至27.5)及心房( $\text{AC}_{50}$ ：3.6  $\mu\text{M}$ ；95% CI：2.7至5.0)肌原纖維之劑量依賴性增加相關，在50  $\mu\text{M}$ 下分別達成3.0倍( $\pm$  0.3)及2.3倍( $\pm$  0.3)之增加( $\pm$ 標準偏差[SD]) (圖1，小圖A)。化合物I活化心臟(人類) S1肌球蛋白(在3  $\mu\text{M}$ 下ATP酶速率增加1.4倍[9])，但不會活化骨骼肌或平滑肌同功異型物(數據未顯示)。在去皮纖維中，化合物I (在3  $\mu\text{M}$ 下)將張力-p $\text{Ca}^{2+}$ 關係向左移位(亦即亦即在給定 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度下產生較大張力)，增加兩種心室纖維之 $\text{Ca}^{2+}$ 敏感性(p $\text{Ca}_{50}$ ， $[\pm$  SD]  $p < 0.05$ ，相對治療前值) (自5.8  $[\pm 0.04]$ 至6.1  $[\pm 0.07]$ ，圖1，小圖B及C)及心房纖維(自5.7  $[\pm 0.05]$ 至5.8  $[\pm 0.10]$ ，圖1，小圖C)，而不改變被動剛度(圖1，小圖D)或最大力產生能力(數據未顯示)。

【0126】 總而言之，在3  $\mu\text{M}$ 下之化合物I使LA中ATP酶增加56%且使LV豬肌原纖維中增加85%；使鈣敏感性向左移位，在pCa 6.0下使LV張力增加43%；且顯著增加LV及LA豬肌原纖維二者中之鈣敏感性。此等數據顯示化合物I增加LA及LV二者中之ATP酶活性及鈣敏感性而導致增加之

收縮力。

## 實例2：化合物I於左心房功能之效應之體內功能研究

【0127】 本實例評估化合物I在慢性LV功能障礙/重塑存在下體內改良心肌性能之能力。

### 材料及方法

【0128】 七隻雄性米格魯犬(beagle dog)經歷改良之連續冠狀動脈微栓塞術方案以產生慢性LV功能障礙及HF (Geist等人, *J Pharmacol Toxicol Methods* (2019) 99:106595), 如藉由LV重塑及LV射血分數(LVEF)之增加二者測定。一子組動物(n = 5)亦手術植入無線電遙測發射器 (radio-telemetry transmitter) (TL11M3-D70-PCTP ; Data Sciences Int., MN, USA)以提供全身動脈血液及LV壓力。所採用的微栓塞術及儀器技術先前已得到驗證(Hartman等人, *JACC Basic Transl Sci.* (2018) 3(5):625-38)。

【0129】 藉由在清醒、輕度鎮靜之動物中(布托啡諾0.25至0.5 mg/kg靜脈內)在給藥前(亦即基線)以及在治療後5小時之心臟超音波圖來檢查化合物I (在2至3 mg/kg口服錠劑; n = 14)於LV/LA功能及幾何形狀以及全身/心室血流動力學之效應。

【0130】 在此等實驗中, 在收縮末期/舒張末期在短軸(乳頭水平)及/或心尖/胸骨旁長軸視圖處獲得LV尺寸、LA尺寸(LAd)及主動脈尺寸(Aod)以及LV體積估計值(Simpson法及Teichholz法)之2D及2D導引之M模式心臟超音波圖(CX50; Philips Medical System, MA, USA)記錄。自此等測量值, 計算LV心搏排血量(LVSV)、心臟輸出(CO)、LV縮短分數(LVFS)、LV縮短分數面積及LVEF以及LAd/Aod比率。測量LV流出道

(LVOT)血液速度(經由多普勒(Doppler))且計算LVOT速度-時間積分(LVOT-VTI)。此外，使用雙平面法測量最大(收縮末期， $LA_{max}$ )及最小(舒張末期， $LA_{min}$ ) LA體積；計算LA排空分數( $LAEF = 100 \times [LA_{max} - LA_{min}] / LA_{max}$ )及LA功能指數( $LAFI = [LAEF \times LVOT-VTI] / LA_{max}$ 指數)(Thomas等人，*Eur J Echocardiogr* (2008) 9(3):356-362)。舒張期跨二尖瓣峰值流動速度(E及A)、二尖瓣環組織速度(e'、s'及a')及其在早期填充期間之比率(E/e')經記錄/用作舒張性能之指標。在所有情況下，心房及心室指數體積係藉由對估計的體表面積標準化( $0.101 \times [\text{體重，以kg計}] \times \%$ )計算，而報告的數據係藉由將至少三個心臟循環平均而得出。最後，以數字方式採集(1000 Hz)血液動力學訊號且利用數據採集/分析系統(IOX；EMKA Technologies)連續記錄。自LV壓力訊號得出心率(HR)及收縮末期及舒張末期壓力以及壓力上升及下降之峰值速率(分別為 $dP/dt_{max}$ 及 $dP/dt_{min}$ )、收縮力指數( $dP/dt/P$ ，在 $dP/dt_{max}$ 下)及心肌鬆弛之時間常數( $\tau_{1/2}$ ，自 $dP/dt_{min}$ 衰減50%的時間)。收縮壓、舒張壓及平均全身血壓以及脈壓均自主動脈壓訊號得出。血液動力學數據報告為至少1分鐘(穩態)之平均值。體內數據在文本中表示為平均值(SD)或在圖式中表示為平均值 $\pm$  SEM；經由雙尾配對 $t$ 檢驗以0.05之先驗顯著水準設定(GraphPad Prism，GraphPad Software Inc.，CA，USA)來評估治療前及治療後值之間的平均差異。

## 結果

【0131】 在患有微栓塞術誘發之心臟衰竭的狗中，化合物I之急性治療改良LVEF [ $\pm$  SD] (41 [5]%至51 [6]%;  $p < 0.05$ )、LVFS (19.6 [2.7]%至25.6 [3.6]%;  $p < 0.05$ )及峰值LV整體末梢應變(LVGCS: -13.5 [4.4]%)

至-17.3 [4.4]%； $p < 0.05$ )，導致LVSV (33.0 [5.9] mL相對43.6 [10.7] mL； $p < 0.05$ ) (圖2，小圖A)及心臟輸出(表4)二者增加。另外，化合物I延長SET (178 [24] ms相對201 [29] ms； $p < 0.05$ ) (圖2，小圖A)，但於LV舒張末期尺寸、導出的心室填充指數或LV填充壓力具有可忽略不計之效應(表4)。在經儀器化以用於全身/LV血流動力學(經由遙測)的狗之一個子組中，化合物I對全身壓力( $\pm$  Sd)，諸如收縮壓(110 [10]相對119 [10] mmHg)或LV舒張末期壓力(18 [2]至16 [4] mmHg)沒有效應，儘管心率略有降低(108 [45]至99 [50] bpm； $p < 0.05$ )。

【0132】 化合物I亦減少LA體積，特別是在舒張末期(LA最小體積指數[LA<sub>min</sub>Vi]：21.2 [8.3] mL/m<sup>2</sup>相對17.9 [9.0] mL/m<sup>2</sup>； $p < 0.05$ )，改良LA排空分數(LAEF：20.4 [4.4]%相對31.1 [6.9]%； $p < 0.05$ )及LA功能指數(Thomas等人，*Eur J Echocardiogr* (2008) 9(3):356–62) (LAFI：7.7 [3.3]%相對15.2 [6.5]%； $p < 0.05$ ) (圖2，小圖B及表4)。

表4.急性化合物I (2至3 mg/kg經口)投與在患有誘發性心臟衰竭的狗  
中之心臟及血液動力學效應

| 參數，平均值( $\pm$ SD) | 基線                 | 化合物I                                 |
|-------------------|--------------------|--------------------------------------|
| LV收縮功能之測量         |                    |                                      |
| LVSV，mL           | 33.0 ( $\pm$ 5.9)  | <b>43.6 (<math>\pm</math> 10.7)*</b> |
| CO，L/min          | 3.4 ( $\pm$ 0.9)   | <b>4.1 (<math>\pm</math> 1.6)*</b>   |
| LVEF，%            | 41 ( $\pm$ 5)      | <b>51 (<math>\pm</math> 6)*</b>      |
| LVFS，%            | 19.6 ( $\pm$ 2.7)  | <b>25.6 (<math>\pm</math> 3.6)*</b>  |
| SET，ms            | 178 ( $\pm$ 24)    | <b>200 (<math>\pm</math> 30)*</b>    |
| LVGCS，%           | -13.5 ( $\pm$ 4.4) | <b>-17.3 (<math>\pm</math> 4.4)*</b> |
| LV尺寸及體積           |                    |                                      |
| LVEDD，cm          | 4.3 ( $\pm$ 0.2)   | 4.3 ( $\pm$ 0.3)                     |
| LVESD，cm          | 3.4 ( $\pm$ 0.2)   | <b>3.2 (<math>\pm</math> 0.2)*</b>   |
| 鬆弛/舒張功能           |                    |                                      |
| e'，cm/s           | 7.4 ( $\pm$ 1.0)   | 7.3 ( $\pm$ 1.1)                     |
| E/e'，n/u          | 9.7 ( $\pm$ 1.9)   | 10.2 ( $\pm$ 1.2)                    |
| E，cm/s            | 71 ( $\pm$ 12)     | 74 ( $\pm$ 40)                       |
| A，cm/s            | 41 ( $\pm$ 6)      | 46 ( $\pm$ 8)                        |

|                                            |              |                      |
|--------------------------------------------|--------------|----------------------|
| E/A                                        | 1.6 (± 0.2)  | 1.6 (± 0.3)          |
| LVEDP , mmHg                               | 18 (± 2)     | 16 (± 4)             |
| a' , cm/s                                  | 4.0 (± 1.2)  | <b>5.4 (± 1.3)*</b>  |
| 左心房體積及功能                                   |              |                      |
| LAEF , %                                   | 20.4 (± 4.4) | <b>31.1 (± 6.9)*</b> |
| LA <sub>max</sub> 體積指數 , mL/m <sup>2</sup> | 26.7 (± 9.7) | <b>25.1 (± 9.7)*</b> |
| LA <sub>min</sub> 體積指數 , mL/m <sup>2</sup> | 21.2 (± 8.3) | <b>17.9 (± 9.0)*</b> |
| LAFI                                       | 7.7 (± 3.3)  | <b>15.2 (± 6.5)*</b> |
| 生命體徵(仰臥)                                   |              |                      |
| HR , bpm                                   | 108 (± 45)   | <b>99 (± 50)*</b>    |
| SBP , mmHg                                 | 110 (± 10)   | 119 (± 10)           |
| DBP , mmHg                                 | 66 (± 10)    | 72 (± 13)            |

數據係平均值(± SD)。

A，自二尖瓣流入多普勒之晚期峰值波速；a'，舒張期晚期峰值二尖瓣環速度；bpm，每分鐘搏動；CO，心臟輸出(估計)；DBP，舒張壓；E，分別來自舒張期跨二尖瓣多普勒流之早期峰值波速；e'分別為舒張期晚期峰值二尖瓣環速度；HF，心臟衰竭；HR，心率；LAEF，左心房排空分數；LAFI，左心房功能指數；LA<sub>max</sub>及LA<sub>min</sub>，分別為指數式左心房最大(收縮末期)及最小(舒張末期)體積；LVEDD及LVESD，分別為左心室舒張末期及收縮末期直徑；LVEDP，左心室舒張末期壓力；LVEF，左心室射血分數；LVFS，左心室縮短分數；LVGCS，左心室整體末梢應變；LVSV，左心室心搏排血量；SBP，收縮壓；SD，標準偏差；SET，收縮期射血時間。

\**p* < 0.05。

**實例3：化合物I於心房震顫誘發率之效應之體內功能研究**

【0133】 本實例評估化合物I於左心房功能及大小之效應，且研究其改變心房震顫基質之潛在影響。

**材料及方法**

【0134】 在機內具有脫羥腎上腺素(PE)的米格魯犬中藉由心臟超音

波圖(ECHO)及心電圖(ECG)檢查化合物I於AF誘發率及LA尺寸及功能之效應，且與單獨PE之效應進行比較。實驗設計顯示於圖3中。

【0135】 米格魯犬( $n = 8$ )在異氟醚麻醉下進行急性研究。一子組動物( $n = 3$ )具有慢性誘發之左心室功能障礙( $EF < 40\%$ )。將動物分配至媒劑或化合物I。進行麻醉程序，且將經皮導引器(在嚴格無菌條件下)置於頸靜脈中以將導管插入至右心房或冠狀竇中。一旦儀器化且穩定，立刻進行第一次麻醉之ECHO，且抽取血液以進行分析。

【0136】 在第一次ECHO及抽取血液之後，一旦已達成穩定基線，立刻進行AF誘發率方案，由五至十x 10秒33 Hz短陣快速脈衝組成。每次脈衝後，記錄AF持續的秒數。AF係藉由(1)存在不規則快速心室反應，(2)不存在P波，及(3)存在低頻不規則振盪(f波)來識別。若AF在短於10分鐘後自發轉化為竇性節律，則傳遞下一脈衝。一旦返回規則竇性節律，每10秒短陣快速與前一次AF的持續時間大致相同的時間。若不存在AF，則在前一個短陣快速起搏完成後，每個短陣快速間隔約~10至30秒。若AF持續超過20分鐘，則停止誘發率方案且記錄AF之持續時間。若在任何時間，在動物由於自麻醉恢復之前AF沒有自發轉化，則可嘗試醫療轉化。若在33 Hz下之五至十x 10秒短陣快速脈衝沒有產生一致AF，則右心房可在不同頻率(~10-33 Hz)下進行刺激且持續更長持續時間(~10秒至15分鐘)。

【0137】 隨後，以固定速率投與PE (0.5至20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )。在動物中，脫羥腎上腺素(PE)誘發升高之全身/左心室壓力(例如SBP： $38 \pm 7\%$ 、 $88.6 \pm 2.7$ 至 $122.4 \pm 6.9$  mmHg， $P < 0.05$ )，增加左心房尺寸(例如 $LA_{\text{min}}$ ： $+28 \pm 3\%$ 、 $22.9 \pm 2.0$ 至 $29.3 \pm 2.5$  mL/ $\text{m}^2$ ， $P < 0.05$ )且建立用於

經由短暫(10秒)右心房短陣快速起搏發作誘發AF之基質。

【0138】 5至15分鐘(或足夠穩定狀態時間)後，進行第二次麻醉ECHO。完成後，進行AF誘發率方案(如上所述)。記錄AF之所有觀測結果(如經由ECG記錄可視化)，包括AF持續之持續時間。然後關閉PE且允許PE介導之血流動力學效應恢復(亦即清除)。一旦重新建立竇性節律(若AF持續超過30分鐘，則使用心搏復原)，則進行第三次麻醉ECHO。接下來，經由適宜靜脈投與IV化合物I或媒劑。治療由推注及IV輸注組成(經滴定以匹配LV收縮末期壓力或峰值LVP，就像單獨投與PE且靶向完全相同的劑量時)。輸注10分鐘後，進行第四次麻醉ECHO。接下來，與化合物I或媒劑組合開始PE輸注(使用與上述相同的固定速率)。在觀測到穩定血流動力學後(~10分鐘)，抽取血液用於分析，且進行最終ECHO及AF誘發率方案。在完成成功AF誘發率方案且返回至正常竇性節律後，允許動物恢復。

結果

【0139】 急性化合物I投與(0.3至0.4 mg/kg IV推注，其中0.3/0.4 mg/kg/hr IV輸注)延長收縮期射血時間(SET： $+10 \pm 3\%$ ， $P < 0.05$ )，增加增加左心室心搏排血量(SV： $16 \pm 5\%$ ， $P < 0.05$ )及縮短分數(FS： $13 \pm 3\%$ ， $P < 0.05$ )；全身壓力在化合物I下得以保持(SBP： $135.7 \pm 6.2$  mmHg)。然而，化合物I減少左心房大小(LA Vol<sub>min</sub>)，增加心房排空分數(LA EF)且降低AF誘發率(例如AF持續時間) (圖4)。總而言之，與對照條件相比，化合物I顯著減弱AF誘發率同時減小左心房大小。

實例4：多巴酚丁胺於左心房功能及心房震顫誘發率之效應之體內功能研究

【0140】 本實例評估強心劑多巴酚丁胺於左心房功能及大小以及心房震顫誘發率之效應。

### 材料及方法

【0141】 在機內具有脫糞腎上腺素(PE)的米格魯犬中藉由心臟超音波圖(ECHO)及心電圖(ECG)檢查多巴酚丁胺於AF誘發率及LA尺寸及功能之效應，且與單獨PE之效應進行比較。根據描述於實例3中之方案(顯示於圖5中之實驗設計)評估米格魯犬(未患左心室功能障礙)之左心房功能及大小及心房震顫誘發率，允許將多巴酚丁胺之效應與化合物I之效應進行比較，如實例3中所顯示。

### 結果

【0142】 多巴酚丁胺係透過不同於化合物I之作用機制之作用機制增加LV收縮力之強心劑。將多巴酚丁胺投與(1至10  $\mu\text{g/kg/hr}$ 輸注)之效應與描述於實例3中之化合物I之效應進行比較。兩種藥劑均顯示增加LV收縮力( $\Delta\text{EF}$ ；圖6，最左側小圖)。然而，不同於化合物I，多巴酚丁胺並沒有減少AF持續時間，且實際上增加AF持續時間(圖6，最右側小圖)。此等結果證實化合物I減少AF持續時間之能力係歸因於其獨特機制，而不是增加LV收縮力之一般結果。

**實例5：化合物I於患有穩定HFrEF的患者之左心房尺寸及功能之效應之隨機化、雙盲、安慰劑對照、兩部分、適應性設計研究**

【0143】 本實例描述欲在患有具有降低之射血分數之穩定心臟衰竭(HFrEF)的非臥床患者中確定單一及多遞增口服劑量之化合物I於左心房尺寸及功能之效應之研究。關鍵合格標準包括缺血性或非缺血性來源之穩定HFrEF，用指南指導之醫學療法(篩查期間之EF初始要求為20至45%，且

在後來修正改變為15至35%)進行治療。排除患有活動性缺血或嚴重或瓣膜性心臟病的個體。

## 材料及方法

### 研究設計

【0144】 本兩部分研究之第1部分評估化合物I之單一遞增劑量(SAD)，及第2部分評估化合物I之多遞增劑量(MAD) (圖7A及7B)。

【0145】 該臨床試驗入選年齡為18至80歲的具有基於心臟超音波圖的LV射血分數(LVEF)為45%或更低(隨後修改為 $\leq 35\%$ )之穩定慢性心臟衰竭臨床診斷的患者，用指南指導之醫學療法治療，且具有高品質心臟超音波圖影像。若患者具有腎損害(估計腎小球濾過率 $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )，若患者之篩查cTnI升高(在中心實驗室使用Abbott Architect檢定測量的值 $> 0.15 \text{ ng/mL}$ ，上限為 $0.03 \text{ ng/mL}$ 的正常值)，若患者已在過去90天內因心臟衰竭入院或患有急性冠狀動脈症候群或干預，或患有未矯正的嚴重瓣膜疾病，則排除患者。亦排除具有目前或近期AF的患者。詳細納入及排除標準如下所示。

### 納入標準

1. 篩查就診時年齡為18至80歲的男性或女性
2. BMI 18至 $40 \text{ kg/m}^2$  (含)
3. 平均靜息HR 50至95個搏動/分鐘(bpm) (含)之竇性節律或穩定心房起搏(若在第1天，給藥前HR測量為 $\geq 95 \text{ bpm}$ 則患者將不符合給藥條件。HR係相隔1分鐘進行的三次測量之平均值。單次測量不會使患者不合格)
4. 具有中度嚴重度之穩定、慢性HFrEF，如藉由以下所有定義

- 對於測試新的(更高的)每日劑量之多劑量試驗之各定群中的前三名患者：篩查期間記錄的LVEF 25至35%(經ECHO中心實驗室證實)
- 對於多劑量試驗定群中的其他患者(及單一遞增劑量試驗中的所有患者)：篩查期間記錄的LVEF 15至35% (經ECHO中心實驗室證實)
- LVEF必須在初始篩查ECHO後至少7天進行第二次篩查ECHO進行確認。二者的結果均必須符合納入標準且必須在給藥前自核心實驗室接收。若由於SRC審查而延長篩查窗口，應努力確保第二次ECHO接近計劃的隨機化時間
- 與當前指南一致的用於治療心臟衰竭之慢性藥物，其已以穩定劑量給予≥ 2週，在研究期間沒有修改計劃。此包括用以下中之至少一者治療，除非不能耐受或禁忌：β阻斷劑、血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑/血管收縮素受體阻斷劑(ARB)/血管收縮素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)

排除標準

1. 心臟超音波圖聲窗不足
2. 任何以下ECG異常：(a) QTcF >480毫秒(Fridericia校正不能歸因於起搏或延長之QRS持續時間，三次重複篩查ECG之平均值)或(b)沒有起搏器的患者中之II型或更高型二度房室傳導阻滯
3. 對化合物I或化合物I調配物之任何組分之過敏性
4. 活性感染，如臨床指示及如研究者所測定
5. 篩查前5年內任何類型之惡性腫瘤病史，但篩查前超過2年發生的以下手術切除的癌症除外：原位宮頸癌、非黑色素瘤性皮膚癌、原位導管癌及非轉移性前列腺癌
6. 篩查人類免疫缺陷病毒(HIV)、C型肝炎病毒(HCV)或B型肝炎病

毒(HBV)感染時血清學測試呈陽性

7. 肝損害(定義為丙胺酸轉胺酶(ALT)/天冬胺酸轉胺酶(AST) > 3倍ULN及/或總膽紅素(TBL) > 2倍ULN)

8. 嚴重腎功能不全(定義為當前估計腎小球濾過率[eGFR] < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，藉由簡化腎臟疾病飲食修正方程[sMDRD])

9. 血清鉀 < 3.5 或 > 5.5 mEq/L

10. 研究人員及醫學監測員認為具有臨床意義的任何持續超出範圍之安全實驗室參數(化學、血液學、尿液分析)

11. 任何其他臨床上顯著疾患、病症或疾病(包括藥物濫用)之病史或證據，其在研究者看來會對患者安全構成風險或干擾研究評估、程序或完成，或導致過早退出研究

12. 參與臨床試驗，其中患者在篩查前30天內接受任何研究藥物(或目前正在使用研究裝置)，或至少5倍於各自的消除半衰期(以較長者為準)

13. 以前參與化合物I之臨床試驗，僅除了參與或在本試驗的一部分中篩查失敗的患者可參與另一部分，亦即患者可參加第1部分(單一遞增劑量試驗)接著是第2部分(多劑量試驗)或第2部分(多劑量試驗)接著是第1部分(單一遞增劑量試驗)，有以下注意事項

- 若患者具有持續性AE，已患有SAE或已達到任何停止標準，則研究人員應在患者入選後續定群之前聯繫申辦者

- 在多劑量試驗給藥結束後在單一遞增劑量試驗給藥之前，或在單一遞增劑量試驗給藥結束時在多劑量試驗給藥之前，患者必須具有至少1週的清除

- 若多劑量試驗篩查發生在第一次單一遞增劑量試驗給藥的12週

內，或若單一遞增劑量試驗篩查發生在第一次多劑量試驗給藥的12週內，則患者不需要重新篩查。研究人員應驗證患者臨床穩定且在此期間未發生排除；若已超過> 12週或若存在臨床不穩定，則應重新篩查患者

14. 篩查時，症狀性低壓、或收縮壓(systolic BP) > 170 mmHg或< 90 mmHg，或舒張壓(diastolic BP) > 95 mmHg，或HR < 50 bpm。HR及BP將係相隔至少1分鐘進行的三次測量之平均值

15. 目前心絞痛

16. 最近(< 90天)急性冠狀動脈症候群

17. 前3個月內進行冠狀動脈血管重建(經皮冠狀動脈干預[PCI]或冠狀動脈旁路移植[CABG])

18. 最近(< 90天)因心臟衰竭住院、使用慢性IV強心劑療法或其他心血管事件(例如腦血管意外)

19. 未矯正的嚴重瓣膜疾病

20. 篩查時肌鈣蛋白I升高(> 0.15 ng/mL)，基於中心實驗室評估。注意：中心實驗室肌鈣蛋白I檢定ULN為0.03 ng/mL

21. 存在會妨礙研究ECG或心臟超音波圖評估之不合格心律，包括：(a)當前AF，(b)最近(< 2週)持續性AF或(c)頻繁過早室性收縮。注意：若在研究前至少2個月開始，且在研究期間沒有改變CRT或PM設置的計劃，則具有活性心臟再同步療法(CRT)或起搏器(PM)的患者符合條件

22. 預期壽命< 6個月

### **第1部分(SAD定群)**

【0146】在單一遞增劑量試驗中，在兩個連續定群(1及2)中的12名患者中以交叉方式評估單一空腹劑量之化合物I 175至550 mg或安慰劑，

單一劑量之間的時間間隔範圍為3天(隨後修改為5天)至14 天。在定群1中，入選八名患者且在三個時期A至C期間全部接受安慰劑及化合物I 175 mg及350 mg (以隨機順序且以盲蔽方式)。六名患者選擇繼續進入第四可選開放標示期D。在開放標示期中投與的化合物I劑量包括：350 mg ( $n = 1$ )；450 mg (分為兩次投與； $n = 1$ )；525 mg ( $n = 2$ )；及550 mg (分為兩次投與； $n = 2$ )。在定群2中，入選四名患者，且全部以隨機順序接受安慰劑及化合物I 400 mg及500 mg (兩個活性400 mg及500 mg劑量均分為兩次投與)。

【0147】 對於各治療期，在第1天早上進行給藥前評估，接著投與單一劑量。患者在第1天(直至晚上)以及在第2天經歷連續藥物動力學(PK)、藥效動力學(PD [經胸心臟超音波圖或TTE])、ECG及安全實驗室評估。患者在第3天早上出院且在第4天返回診所進行最終PK評估及不良事件(AE)評估。完成所有治療期後，在現場完成7天隨訪。

## 第2部分(MAD定群)

【0148】 此係患有心臟衰竭的穩定患者之隨機化、平行組、DB、安慰劑對照、適應性設計、連續遞增(口服)多劑量研究。入選四名MAD定群(A、B、C、D) (圖7B)。SRC審查各定群之結果且確定後續定群之劑量及確認初始樣品尺寸。另外，各定群中的前3名患者具有LVEF  $\geq 25\%$ ；SRC審查此等患者之初步安全性數據且決定是否對LVEF  $< 25\%$ 的患者開放定群入選。

【0149】 在定群A中，禁食2小時後投與化合物I 75 mg每天兩次(BID)或匹配的安慰劑，且在接下來的2小時不允許進食。在定群B、C及D中，患者分別接受化合物I 50、75及100 mg BID，與食物一起(表5)。

表5. 多劑量試驗給藥定群

|              | 劑量         | 用化合物I治療的患者數* |
|--------------|------------|--------------|
| 定群A (n = 8)  | 75 mg BID  | 6            |
| 定群B (n = 12) | 50 mg BID  | 9            |
| 定群C (n = 12) | 75 mg BID  | 9            |
| 定群D (n = 8)  | 100 mg BID | 6            |

【0150】 患者進入臨床研究單位11天且經歷3個連續研究期：(1)2天(第1天至第2天)的初始單盲安慰劑磨合期；(2)隨機化(1:3)雙盲治療期，其中患者接受7天安慰劑或化合物I，每天兩次經口投與(自第3天直至第9天)；(3)患者在D11出院的隨訪期及在第16天進行的最後一次隨訪門診。在11天隔離期間，患者處於連續監護之下。偶爾地，植入ICD的患者不會被隔離但仍會受到密切監測，經常返回臨床研究單位且每次接受雙盲治療均由健康照護專業人員監護。

【0151】 患者每天兩次(每12小時)進行給藥。給藥可與排定的給藥時間相差± 2小時，只要給藥間隔至少10小時且不超過14小時即可。每天兩次給藥之例外係在第9天(隨機化DB研究藥物治療的最後一個劑量)。在第9天，投與單一早上劑量。

【0152】 在各給藥事件之前，審查前幾天的所有可用安全數據(對於非隔離患者，若使用家庭健康護士，護士及現場處於每天溝通狀態以確保安全)。DB治療之給藥發生在每天約相同時間。

【0153】 化合物I以經泡殼包裝且梳理的口服錠劑提供。提供安慰劑錠劑且安慰劑錠劑以匹配形式呈現。所有臨床試驗材料均由Sanofi，Inc (Montpellier，France)製造、包裝、貼標籤及分銷。各泡殼卡含有25 mg錠劑、100 mg錠劑或安慰劑錠劑。沒有使用混合強度泡殼卡。各泡殼卡均按照當地法規要求進行標記且以允許當地非盲藥劑師在雙盲治療期期間

準備各劑量之方式進行標記。除了非盲藥劑師外，其他現場研究人員對治療分配仍不知情。

【0154】 在研究期間，進行多項評估，包括：連續TTE評估(11至14次TTE/患者，在第1天、第2天、第3天、第4天、第7天、第9天、第10天及第11天)；PK採樣(收集PK樣品的同時，每次獲取隨機化後心臟超音波圖)；ECG (在第2天、第3天、第4天、第7天、第9天、第10天、第11天及第16天)；肌鈣蛋白(同時收集每次隨機化後ECG)；及安全實驗室評估。隔離患者經歷連續遙測。所用患者在基線(第1天至第2天)時且在雙盲治療結束(第7天至第9天)時進行Holter監測。每天收集生命體徵。

【0155】 除了中央評估外，現場進行即時安全監測及患者管理之12導聯ECG、TTE、安全實驗室結果及肌鈣蛋白之局部評估。在PD於TTE之效應被認為過度(基於局部TTE)之情況下，醫師經方案指示實施立即劑量調整(亦即投與較低劑量)；諸如與基線(第3天，給藥前)相比兩個連續TTE之收縮期射血時間延長> 75毫秒或單個TTE之收縮期射血時間延長> 110毫秒，或兩個連續TTE之兩個收縮力參數相對增加> 50%。在藥物相關冠狀動脈缺血、藥物相關疑似意外嚴重不良反應、生命體徵或心律不整之肝損傷或臨床顯著且持續之變化或使用Fridericia方法之HR矯正QT間期(QTcF) > 500毫秒(不能歸因於起搏或QRS持續時間延長)之情況下，亦停止給藥。

### 研究治療

【0156】 在第1部分(SAD)中，研究患者接受單獨遞增劑量之化合物I (2至3個劑量)及單一劑量之匹配安慰劑。在第2部分(MAD)中，研究患者接受單盲安慰劑BID 1天及2天且然後接受DB治療(安慰劑或化合物I) 7

天(3天至9天)。在定群A、B、C及D中，在第9天，患者在早上接受單一劑量之安慰劑或化合物I以進行連續PK/PD評估，而在3天至8天，此等定群中的患者接受安慰劑或化合物I BID。

【0157】 化合物I藥物物質描述於以上實例1中且以5、25或100 mg錠劑提供。安慰劑錠劑以匹配錠劑提供。錠劑經泡殼包裝且然後進行梳理。各泡殼卡僅含有5 mg、僅25 mg、僅100 mg或僅含有安慰劑。泡殼卡包裝成「套組盒」。

### **研究藥物、投與及時間表**

【0158】 研究藥物由化合物I 5 mg錠劑、25 mg錠劑、100 mg錠劑或匹配安慰劑錠劑組成。在第1部分(SAD)中，在過夜禁食(至少6小時)後投與化合物或安慰劑，而在第2部分(MAD)中，在禁食2小時(定群A)或與食物一起(定群B、C及D)後投與化合物I。該劑量用最少240 mL水攝入，但根據需要攝入更多水。整個劑量在長達15分鐘的時間內投與。用於確定未來評估之劑量時間係服用最後一個錠劑的時間。在第2部分(MAD)之定群中，使用BID方案。

【0159】 在第1部分 (SAD)中，患者禁食過夜(約6小時)至給藥後4小時。除給藥時消耗的水外，可在給藥前約1小時及給藥後約1小時攝入水。若劑量分開，則個體在第一半劑量前禁食6小時。在第一半劑量後2小時可攝入清淡、低脂零食且繼續禁食至第二半劑量後2小時。

【0160】 在第2部分 (MAD)中，定群A患者在給藥前2小時及給藥後2小時禁食。例如，若早上給藥在8 AM進行，則患者可在6 AM吃點心且在10 AM吃豐盛早餐。若下午給藥在8 PM進行，則患者可在6 PM吃晚飯且在10 PM吃點心。此等時間可根據當地時間安排偏好進行調整，但劑量

間隔至少10.5小時。定群B、C及D患者每劑量攝入食物。

### **過度藥理作用及藥物過量(Overdose)之管理**

【0161】 基於非臨床藥理學特性，化合物I之過度效應可導致心肌缺血。效應之持續時間將遵循化合物I之PK概況，在健康志願者中具有4至6小時之 $T_{max}$ 及約15小時之半衰期，但在接受化合物I作為定群I之一部分的患者中半衰期略長(20至25小時)。臨床體徵及症狀(可包括胸痛、頭暈、出汗及ECG變化)應會在一短時間期內開始消退。可能繼發於心臟缺血之體徵及/或症狀的任何患者立即由醫師評估心臟缺血之可能性且適當地獲得另外ECG及連續肌鈣蛋白作為評估之一部分。

【0162】 若存在心臟缺血之證據，則患者適當地接受缺血之標準療法，包括補充氧及硝酸鹽。需要謹慎投與增加HR之藥劑，因為化合物I可延長SET，此將導致舒張持續時間縮短從而導致舒張期心室填充減少。此外，過度藥理效應可增加心肌需氧量，因此應謹慎投與可進一步增加心肌需氧量的藥劑。

【0163】 接受比計劃更大劑量的患者會得到適當支持，諸如以上在存在過度藥理效應之情況下所述。

### **合併療法**

【0164】 在本研究期間，患者繼續以與往常相同的劑量及接近相同的時間攝入其用於治療其充血性心臟衰竭及其他醫學病症之藥物，以便儘可能佳地維持整個研究中相似的前負荷及後負荷條件以最小化用於評估化合物I之效應之混雜因素。特定言之，若患者用利尿劑進行治療，則利尿劑相對於DB治療之投與時間在整個研究中保持相似。收集利尿劑(若適用)之投與時間。若患者不隔離，則指導患者維持每天投與藥物之恆定時

間，包括利尿劑(若適用)，且記錄投與時間。

【0165】 研究者審查所有處方藥物及非處方藥物。與醫學監視員討論有關入選或藥物之問題。可在整個研究中以穩定劑量服用非處方藥物(由研究人員決定)，且用量不超過標籤所指示。記錄所有合併療法(處方或非處方)。在篩查前至少30天或5個半衰期(以較長者為準)停止其他研究性療法。

【0166】 若患者具有需要治療的AE(包括攝入乙醯胺酚或布洛芬)，則記錄藥物；包括投與時間(開始/停止)、日期、劑量及適應症。

研究結果

【0167】 在50 mg BID下，化合物I達成在2000至<3500 ng/mL的範圍內之穩態濃度。化合物I顯著降低LA<sub>min</sub>Vi (在中等及高濃度下分別為-2.1 mL/m<sup>2</sup> [p < 0.01]及-2.4 mL/m<sup>2</sup> [p < 0.01])，增加LAEF (在中等及高濃度下分別為+3.3% [p < 0.05]及3.6% [p < 0.05])，及改良LAFI (在中等及高濃度下分別為+6.1 [p < 0.01]及+5.8 [p < 0.01]) (表6及圖8)。

表6. 多劑量試驗—根據化合物I血漿濃度範圍之心臟超音波圖變數自基線之變化(安慰劑矯正)

|                                           |                             | 化合物I血漿濃度組之平均變化(SE) <sup>b,c</sup> |                                 |                             |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|                                           | 基線 <sup>a</sup><br>(n = 40) | < 2000<br>ng/mL<br>(n = 30)       | 2000至<3500<br>ng/ML<br>(n = 26) | ≥ 3500<br>ng/mL<br>(n = 13) |
| 左心房體積及功能                                  |                             |                                   |                                 |                             |
| LAEF (%)                                  | 41 (8)                      | 2.1 (1.2)                         | <b>3.3* (1.3)</b>               | <b>3.6* (1.6)</b>           |
| LA <sub>max</sub> Vi (mL/m <sup>2</sup> ) | 28 (9)                      | -1.2 (0.6)                        | -1.1 (0.7)                      | -1.3 (0.8)                  |
| LA <sub>min</sub> Vi (mL/m <sup>2</sup> ) | 17 (7)                      | <b>-1.8** (0.6)</b>               | <b>-2.1** (0.6)</b>             | <b>-2.4** (0.7)</b>         |
| LAFI                                      | 26 (13)                     | 2.6 (1.5)                         | <b>6.1** (1.6)</b>              | <b>5.8** (2.0)</b>          |
| MR噴射面積/LA面積比<br>率(%)                      | 8.7<br>(10.5)               | 0.3 (1.2)                         | -0.6 (1.3)                      | <b>-4.2* (1.6)</b>          |

A，自二尖瓣流入多普勒之晚期峰值波速；bpm，每分鐘搏動數；

DBP，舒張壓；e'，舒張早期峰值房室瓣環速度；E，自二尖瓣流入多普勒之早期峰值波速；IVRT，等容鬆弛時間；LA，左心房；LAEF，左心房排空分數；LAFI，左心房功能指數；LA<sub>max</sub>Vi，左心房最大體積指數；LA<sub>min</sub>Vi，左心房最小體積指數；LS，最小二乘法；LV，左心室；LVEDD，左心室舒張末期直徑；LVEDVi，左心室舒張末期體積指數；LVEF，左心室射血分數；LVESD，左心室收縮末期直徑；LVESVi，左心室收縮末期體積指數；LVFS，左心室縮短分數；LVGCS，左心室整體末梢應變；LVGLS，左心室整體縱向應變；LSVS，左心室心搏排量；MR，二尖瓣閉鎖不全；SBP，收縮壓；SD，標準偏差；SE，標準誤差；SET，收縮期射血時間；TTE，經胸心臟超音波圖。

對於分析，所有評估均包括在對應於評估同時達到的化合物I濃度之列中。因此，4名患者僅貢獻於較低(<2,000 ng/mL)化合物I濃度組，13名患者貢獻於較低及中等(2,000至<3500 ng/mL)化合物I濃度組，及13名患者貢獻於所有三個化合物I濃度組。

<sup>a</sup>所有經化合物I治療之患者(不包括接受安慰劑的患者)之基線測量之絕對算術平均值及SD。

<sup>b</sup>自基線之TTE參數變化在各血漿濃度組(< 2000 ng/mL、2000至<3500及≥3500 ng/mL)與安慰劑(濃度 = 0)之間之LS平均差(SE)。

<sup>c</sup>LS平均差之SE = LS平均差之SE。

\*  $p < 0.05$ 。

\*\* $p < 0.01$ 。

### 小結

**【0168】** 在患有HFrEF的患者(平均年齡60歲，女性25%，缺血性心

臟病48%，平均LV射血分數32%)中，當與安慰劑比較時，化合物I (血漿濃度 $\geq 2000$  ng/mL)降低LA最小體積指數(高達 $-2.4$  mL/m<sup>2</sup>， $p < 0.01$ )且增加LA功能指數(高達 $6.1$ ， $p < 0.01$ )。此等結果與LA收縮力之直接活化之臨床前發現一致(參見實例1及2)。

【0169】 心肌肌球蛋白活化劑增強肌原纖維ATP酶活性，導致心肌收縮力及收縮期持續時間(亦即SET)均Ca<sup>2+</sup>依賴性增加(Teerlink，*Heart Fail Rev.* (2009) 14(4):289-98)，所有特徵為化合物I所共有且現得到臨床前及臨床觀測的支持。然而，化合物I亦係心臟肌動球蛋白之選擇性且直接之活化劑，其不會阻礙心室心肌之最大力產生(Kampourakis等人，*J Physiol* (2018) 596(1):31-46；Nagy等人，*Br J Pharmacol.*(2015) 172(18):4506-18；Woody等人，*Nat Commun.* (2018) 9(1):3838)。此外，化合物I直接增加LA纖維中之力產生，已知由內在較弱( $\alpha$ )肌球蛋白馬達組成(Aksel等人，*Cell Rep.* (2015) 11(6):910-20)，進一步強調其保持/增強肌球蛋白的內在動力產生(動力衝程)之能力。

【0170】 此等研究證實化合物I改良患有HFrEF的患者之心房尺寸/功能。

**實例6：慢性化合物I治療於具有降低之LVEF及陣發性或持續性AF的患者中之臨床效力及安全性之隨機化、雙盲、平行組研究**

【0171】 本實例描述旨在確定長期化合物I治療於具有降低之LVEF ( $< 50\%$ )及陣發性或持續性AF的患者中之臨床效力及安全性的研究之設計。

【0172】 本研究之主要效力目標將包括評估化合物I於LV及LA體積及功能之效應，藉由TTE測量，以及評估化合物I於AF負荷之臨床效力，

經由植入式裝置或ILR連續測量。

【0173】 本研究之主要安全目標將包括評估長期化合物I治療之臨床安全性及耐受性。

【0174】 本研究之次要目標將包括：

- 評估化合物I於其他TTE參數(例如SET、舒張功能)之效應；
- 評估化合物I於生物標記(例如NT-proBNP、高敏肌鈣蛋白)之效應；
- 評估化合物I於AF復發之臨床效力；
- 評估化合物I於NYHA之臨床效力；
- 評估化合物I於患者報告結果(例如KCCQ、AFEQT)之臨床效力；
- 評估長期治療後化合物I之PK；及
- 評估化合物I之PK-PD效應。

【0175】 本研究之探索性目標將包括：

- 評估化合物I於AF負荷之臨床效力，經由Zio貼劑(所有患者)測量；
- 評估化合物I於存活天數及出院天數之臨床效力；
- 評估化合物I於結果(例如CV死亡、CV住院、緊急HF或AF就診)之臨床效力；
- 評估化合物I於基於6分鐘步行試驗(6MWT)之臨床效力；及
- 評估化合物I於活動水準之效應(例如加速度測定法)。

## 研究設計

【0176】 將入選兩個定群(定群1及定群2)。計劃入選最多總共約200名個體；然而，可入選另外定群。在200名患者中，100名將具有植入式裝置或ILR (定群1)及100名將在定群2中。個體患者之預期研究持續時

間為長達8個月，包括約2至6週進行篩查，約6個月(24週)進行治療，及4週進行隨訪。

【0177】 各定群將涵蓋各25名患者的四個平行組，接受安慰劑、25 mg BID之化合物I、50 mg BID之化合物I、或75 m BID之化合物I。

### 納入標準

【0178】 本研究將在符合以下標準的患者中進行：

1. 篩查就診時年齡為18至85歲的男性或女性
2. 基於在過去12個月內進行的最近TTE或篩查echo，記錄的降低之LVEF (< 50%)。

- 最近符合條件的LVEF不得在AF發作期間進行，且若適宜，則必須在下列中任何者後至少30天進行：

- 1) 因可能降低EF之事件(例如急性冠狀動脈症候群/心肌梗塞、敗血症)住院；

- 2) 可能增加EF之干預(例如心臟再同步療法、冠狀動脈血管重建)；  
或

- 3) HF之有史以來第一次呈現

- 若診斷為LVEF  $\leq 40\%$ 之HFrEF，則患者應用GDMT (亦即照護標準) (包括下列中之至少一者)進行治療，除非不能耐受或禁忌： $\beta$ 阻斷劑、血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)及血管收縮素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)。此類療法應在隨機分組前以穩定劑量給予 $\geq 3$ 週，且在本研究期間不打算修改。

4. 篩查時NT-proBNP  $\geq 150$  pg/mL (或若為高BMI或黑人患者，則 $\geq 100$  pg/mL)

### 5. 心房震顫(AF)之診斷定義如下：

- 對於定群1（植入式裝置/ILR及陣發性AF），患者必須滿足所有以下標準：

- 可連續測量AF負荷，亦即患者在篩查時具有具有心房導線之植入式裝置(起搏器、ICD、CRT)、或植入式環路記錄器(ILR)或在篩查期期間願意植入ILR；及

- 篩查時之AF負荷(基於篩查時之裝置詢問)範圍為2至70%。對於願意植入ILR的患者，合格的AF負荷將基於在篩查期間進行的2w Zio貼劑。只有在認為患者符合條件後才應植入ILR。

注意：篩查時之裝置/ILR詢問應涵蓋連續 $\geq 2$ 週

- 對於定群2（無植入式裝置/ILR、陣發性或持續性AF），患者必須滿足所有以下標準：

- 無法連續測量AF負荷，及

- 患者已具有AF之臨床診斷(基於心電圖證據)，而不是由於短暫病症(例如手術後等)，及

- 患者已具有篩查前6個月內持續性AF至少一次發作(基於醫學記錄或12導聯ECG、或Holter或貼劑上AF發作>10分鐘、或先前ECV)且沒有長期持續性或永久性AF之證據。

### 6. 僅針對定群1患者：

- 具有心房導線之植入式裝置/ILR必須具有遠程數據傳輸能力

- 患者願意且能夠在家中傳輸裝置數據。

### **排除標準**

**【0179】** 本研究將排除滿足以下標準中之任何者的患者：

### 與AF有關：

- 考慮患者為定群1（亦即具有植入式裝置或ILR，或願意接受ILR）  
且在篩查時具有AF負荷<2%或>70%

- AF具有可逆病因(甲狀腺疾病、酒精、肺栓塞、術後早期、急性心包膜炎、創傷等)

- 具有經肺血管擴張劑(內皮素受體拮抗劑、PDE5抑制劑等)治療之肺動脈高血壓的患者

- 已知離子通道病變(例如長QT症候群、布魯格達氏症候群或CPVT)

- 篩查前診斷為AF超過10年

- 長期持續性或永久性AF之證據

- 篩查期間需要ECV或改變抗心律不整療法之AF發作(注意：允許一次重新篩查)

- 隨機化時之AF(12導聯ECG)

注意：在恢復至竇性節律後，患者可在幾天後隨機分組

- LA直徑(基於最近TTE) > 60 mm

- 最近(篩查前<6個月)或計劃或可能在本研究期間進行導管燒灼

- 最近(篩查前<1個月)或計劃在本研究期間引入新穎抗心律不整療法—無意改變抗心律不整藥物方案

- 篩查前<1個月或篩查期間進行的電心搏復原(ECV)

- (可選)患者無法在家中及使用及記錄6導聯ECG。

### 與HF相關：

- 心臟超音波圖聲窗不足

- 篩查時的IV類NYHA

- 篩查時，症狀性低壓或收縮壓(BP)  $<90$  mmHg，或舒張壓 $>95$  mmHg

- 嚴重主動脈瓣疾病或二尖瓣狹窄、本研究期間計劃或預期之二尖瓣夾或二尖瓣修復、肥厚性或浸潤性心肌病(例如澱粉樣變性)、活動性心肌炎、縮窄性心包膜炎或具有臨床意義的先天性心臟病

- 最近(篩查前 $\leq 90$ 天)顯著心血管事件(例如急性冠狀動脈症候群、中風等)

- 最近(篩查前 $\leq 90$ 天)或計劃進行心血管干預(包括但不限於：CABG、PCI、瓣膜修復)

- 最近(篩查前 $\leq 45$ 天)或計劃植入裝置，篩查期間之ILR植入(例如起搏器、CRT)除外

- 最近( $\leq 90$ 天)因心臟衰竭住院或用IV強心劑治療

- 末期HF定義為需要左心室輔助裝置、主動脈內氣球泵(IABP)或任何類型之機械支持或等待心臟移植。

#### 其他排除：

- 對式I或式I調配物之任何組分之過敏性

- 臨床指示的活性感染，如研究者所測定

- 篩查前5年內任何類型之惡性腫瘤病史，但篩查前超過2年發生的以下手術切除的癌症除外：原位宮頸癌、非黑色素瘤性皮膚癌、原位導管癌及非轉移性前列腺癌

- 實驗室參數：

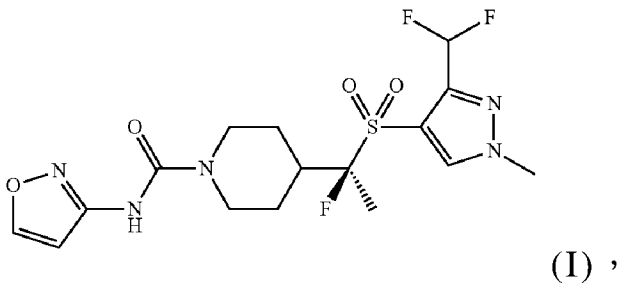
- 嚴重腎功能不全(定義為當前估計腎小球濾過率[eGFR]  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>，藉由簡化腎臟疾病飲食修正方程[sMDRD])。

- 隨機分組前最近測定的血清鉀 $<3.5$ 或 $>5.5$  mEq/L (允許1次重複實驗室)
- 隨機分組前最近測定的AST或ALT  $> 3 \times \text{ULN}$ 或總膽紅素 $> 2 \times \text{ULN}$  (允許1次重複實驗室)
- 研究人員及醫學監測員認為具有臨床意義的任何持續(2個或更多個)超出範圍之安全實驗室參數(化學、血液學)。
- 任何其他臨床上顯著疾患、病症或疾病(包括藥物濫用)之病史或證據，其在研究者或醫師看來會對個體安全構成風險或干擾研究評估、程序、完成，或導致過早退出研究
- 預期壽命 $<6$ 個月。
- 參與臨床試驗，其中個體在篩查前30天內接受任何研究藥物(或目前正在使用研究裝置)，或至少5倍於各自的消除半衰期(以較長者為準)。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

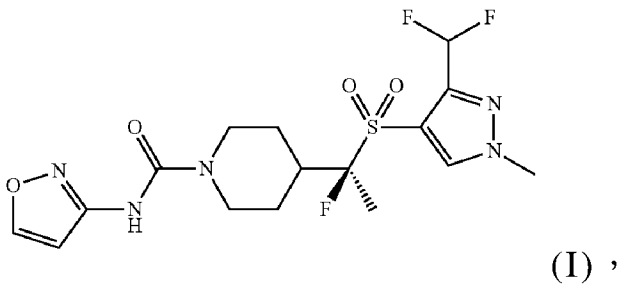
一種治療有需要患者之心房功能障礙之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)



或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該患者展現心房震顫。

【請求項2】

一種治療有需要患者之心房心肌病之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)

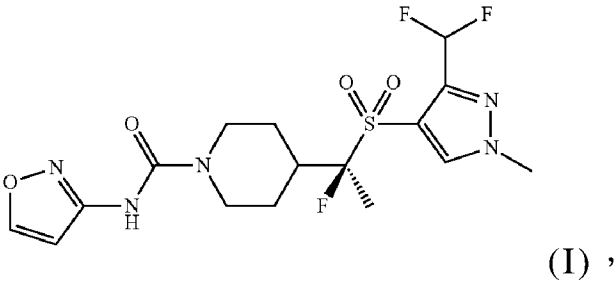


或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該患者展現心房震顫。

【請求項3】

一種治療有需要患者之心房頻脈心律不整之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-

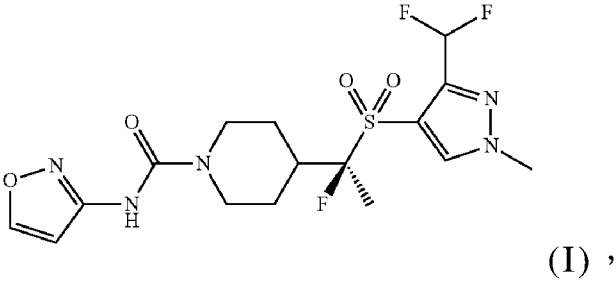
甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)



或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該患者展現心房震顫。

**【請求項4】**

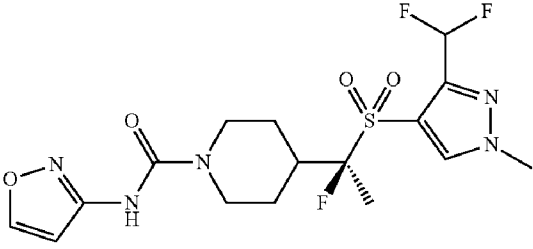
一種治療有需要患者之心房震顫之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)



或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項5】**

一種減少有需要患者之心房震顫復發之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)

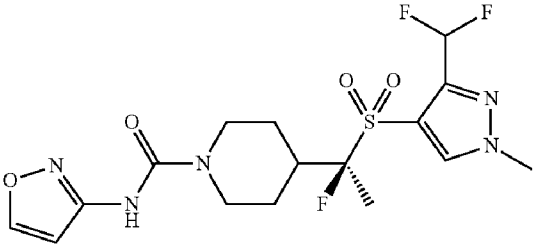


(I) ,

或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中心房震顫復發係減少10%或更多。

【請求項6】

一種減少有需要患者之心房震顫負荷之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)

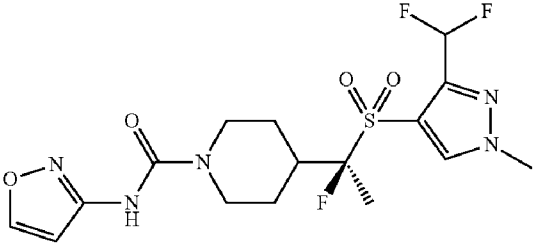


(I) ,

或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中心房震顫負荷係減少10%或更多。

【請求項7】

一種減少有需要患者之心房震顫發作之持續時間之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)

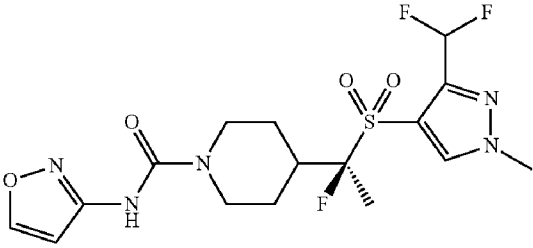


(I) ,

或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該發作之持續時間係減少10%或更多。

【請求項8】

一種減少監測期期間有需要患者之心房震顫發作次數之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)

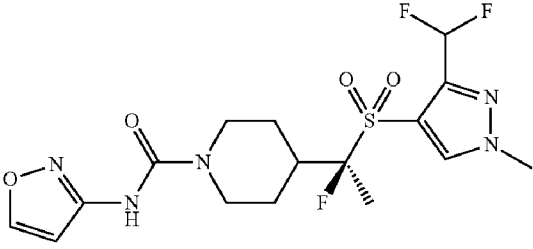


(I) ,

或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該心房震顫發作次數係減少10%或更多。

【請求項9】

一種維持有需要患者之竇性節律之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)

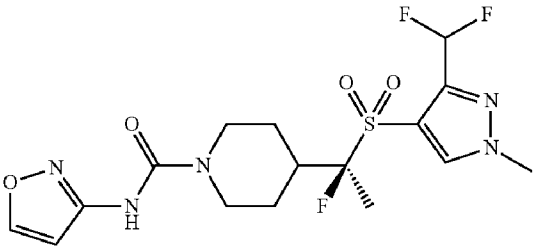


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該患者在投與步驟之前已持續心房頻脈心律不整12個月或更少，進一步視需要地，其中該心房頻脈心律不整係心房震顫。

【請求項10】

一種恢復展現心房頻脈心律不整的患者之竇性節律之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I與心搏復原之組合，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該心搏復原係電心搏復原且進一步視需要地，其中該心房頻脈心律不整係心房震顫。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該患者亦展現收縮功能障礙。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該收縮功能障礙係選自由以下組成之群之症狀或疾患：心臟衰竭、心肌病、心源性休克、心臟手術後獲益於強心劑支持之病症、心肌炎、動脈粥樣硬化、繼發性醛固酮增多症、心肌梗塞、

瓣膜疾病、全身性高血壓、肺高血壓或肺動脈高血壓、有害血管重塑、肺水腫及呼吸衰竭；及視需要其中

該心臟衰竭係選自具有降低之射血分數之心臟衰竭(HFrEF)、具有保留射血分數之心臟衰竭(HFpEF)、充血性心臟衰竭及舒張期心臟衰竭(具有減少之收縮期儲量)，

該心肌病係選自缺血性心肌病、擴張型心肌病、心房肌病、左心房肌病、晚期肥厚型心肌病、梗塞後心肌病、病毒性心肌病、中毒性心肌病(視需要係蒽環黴素抗癌療法後)、代謝性心肌病(視需要係心肌病聯合酵素替代療法)、浸潤性心肌病(視需要係澱粉樣變性)及糖尿病性心肌病，

該心臟手術後獲益於強心劑支持之病症係由於旁路心血管手術所致之心室功能障礙，

該心肌炎係病毒性心肌炎，及/或

該瓣膜疾病係二尖瓣閉鎖不全或主動脈瓣狹窄。

# 【請求項13】

如請求項11之方法，其中該收縮功能障礙係降低之左心室射血分數(LVEF)。

# 【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該患者亦展現舒張功能障礙。

# 【請求項15】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該患者患有心臟衰竭且診斷為NYHA II至IV類中之任何一者。

# 【請求項16】

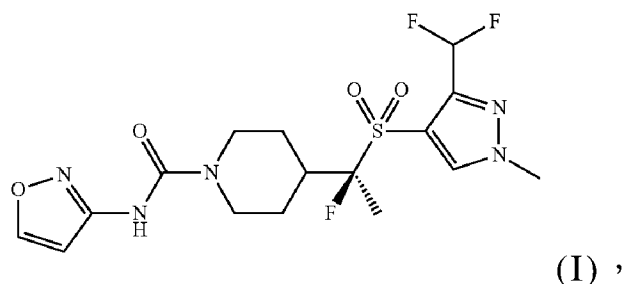
如請求項1至15中任一項之方法，其中該患者患有HFrEF。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該患者展現心房震顫；及該治療有效量之化合物I減輕HFrEF之一或多種症狀，維持竇性節律，減少心房震顫復發，及/或預防該患者之心房震顫發生。

【請求項18】

一種預防展現心房震顫的患者之心搏過速誘發之心肌病之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之化合物I，其中化合物I為(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-1-氟乙基)-N-(異噁唑-3-基)哌啶-1-甲醯胺，具有結構式(I)



或其醫藥上可接受之鹽，視需要其中該心搏過速誘發之心肌病係心臟衰竭，視需要係具有降低之射血分數之心臟衰竭(HFrEF)。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該患者在該投與步驟之前已持續頻脈心律不整或心房震顫12個月或更少的持續時間。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該心房震顫係陣發性或持續性，視需要其中該心房震顫係持續性且已持續12個月或更少。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該患者具有2至70%之心房震顫負荷。

**【請求項22】**

如請求項1至21中任一項之方法，其中該患者患有手術後AF。

**【請求項23】**

如請求項16至22中任一項之方法，其中該患者具有小於50%之左心室射血分數(LVEF)，視需要其中該患者具有49%或更低、45%或更低、40%或更低、39%或更低、35%或更低、30%或更低、15至35%、15至40%、15至49%、15至50%、20至45%、35至49%、35至50%、40至49%、41至49%、40至50%、或41至50%之LVEF。

**【請求項24】**

如請求項1至15及18至22中任一項之方法，其中該患者具有小於60%之左心室射血分數(LVEF)。

**【請求項25】**

如請求項24之方法，其中該患者患有HFpEF。

**【請求項26】**

如請求項1至25中任一項之方法，其中該患者具有左心房擴大。

**【請求項27】**

如請求項1至26中任一項之方法，其中該患者患有心房肌病。

**【請求項28】**

如請求項27之方法，其中該心房肌病係左心房肌病。

**【請求項29】**

如請求項1至28中任一項之方法，其中該患者先前已經燒灼或心搏復原進行治療。

**【請求項30】**

如請求項29之方法，其中該燒灼係導管燒灼。

【請求項31】

如請求項29之方法，其中該心搏復原係電心搏復原。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該患者不具有以下中之任何一者或組合：

- a) AF負荷<2%或>70%；
- b)具有可逆病因之AF；
- c)經肺血管擴張劑治療之肺動脈高血壓，其中該等血管擴張劑視需要係內皮素受體拮抗劑或PDE5抑制劑；
- d)已知離子通道病變，其中該離子通道病變視需要係長QT症候群、布魯格達氏症候群(Brugada syndrome)或CPVT；
- e)治療開始前確診AF超過10年；
- f)長期持續性或永久性心房震顫；
- g) LA直徑>60 mm；
- h)治療開始前<6個月內的導管燒灼，或治療期間計劃或可能的導管燒灼；
- i)在治療開始前<1個月引入新穎抗心律不整療法，或在治療期間計劃引入新穎抗心律不整療法；
- j)在治療開始前<1個月進行的電心搏復原；
- k) NYHA IV類之心臟衰竭；
- l)症狀性低壓，或收縮壓<90 mmHg，或舒張壓>95 mmHg；
- m)嚴重主動脈瓣疾病或二尖瓣狹窄、治療期間計劃或預期之二尖瓣

修復、肥厚性或浸潤性心肌病、活動性心肌炎、縮窄性心包膜炎或具有臨床意義的先天性心臟病；

n)治療開始前 $\leq 90$ 天內的顯著心血管事件，其中該心血管事件視需要係急性冠狀動脈症候群或中風；

o)在治療開始前 $\leq 90$ 天內的心血管干預，其中該心血管干預視需要係CABG、PCI或瓣膜修復；

p)在治療開始前 $\leq 45$ 天內之裝置植入，其中該裝置視需要係起搏器或CRT；

q)在治療開始前 $\leq 90$ 天內因心臟衰竭住院或用IV強心劑治療；

r)末期心臟衰竭；或

s)預期壽命 $< 6$ 個月。

**【請求項33】**

如請求項1至32中任一項之方法，其中該患者係以10至350 mg之總每日劑量投與化合物I。

**【請求項34】**

如請求項1至32中任一項之方法，其中該患者係以10至175 mg BID、25至325 mg QD、或25至350 mg QD投與化合物I。

**【請求項35】**

如請求項1至32中任一項之方法，其中該患者係以10至75 mg BID，視需要以10、25、50或75 mg BID投與化合物I。

**【請求項36】**

如請求項1至35中任一項之方法，其中該化合物I係經口投與該患者。

**【請求項37】**

如請求項1至36中任一項之方法，其中化合物I係以導致該患者中1000至8000 ng/mL之化合物I血漿濃度之劑量投與，視需要其中該劑量導致該患者中<2000 ng/mL、2000至3500 ng/mL、或>3500 ng/mL之化合物I血漿濃度。

**【請求項38】**

如請求項1至37中任一項之方法，其中化合物I係由患者與食物一起或在進食後約兩小時內、約一小時內或約30分鐘內攝入。

**【請求項39】**

如請求項1至38中任一項之方法，其中化合物I係以平均粒度大於15  $\mu\text{m}$ 直徑、小於10  $\mu\text{m}$ 直徑、15  $\mu\text{m}$ 至25  $\mu\text{m}$ 直徑、1  $\mu\text{m}$ 至10  $\mu\text{m}$ 直徑、或1  $\mu\text{m}$ 至5  $\mu\text{m}$ 直徑之固體形式提供。

**【請求項40】**

如請求項1至39中任一項之方法，其中該患者在該投與步驟之前或之後已經歷電心搏復原，視需要其中該電心搏復原係在該投與步驟之前或之後不超過24小時進行。

**【請求項41】**

如請求項1至40中任一項之方法，該方法進一步包括對患者投與用於改良該患者之心血管病症之另外藥物，視需要其中該另外藥物係 $\beta$ 阻斷劑、抗凝劑、維生素K拮抗劑、鈣通道阻斷劑、利尿劑、血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)、礦物皮質素受體拮抗劑、血管收縮素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)、SGLT2抑制劑、sGC活化劑或調節劑、抗心律不整藥物或其任何組合。

**【請求項42】**

如請求項1至40中任一項之方法，該方法進一步包括對該患者投與抗凝劑及抗心律不整劑。

**【請求項43】**

如請求項1至40中任一項之方法，該方法進一步包括對該患者投與抗凝劑及心率控制劑，視需要其中該心率控制劑係 $\beta$ 阻斷劑、長葉毛地黃苷(digoxin)或胺碘酮。

**【請求項44】**

如請求項1至40中任一項之方法，該方法進一步包括對該患者投與抗凝劑；利尿劑；及血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)及/或礦物皮質素受體拮抗劑。

**【請求項45】**

如請求項1至44中任一項之方法，其中該方法導致以下中之任何一者或組合：

- a)降低因心房功能障礙、收縮功能障礙或二者而進行緊急門診患者干預之風險；
- b)改良之生活品質，經由6-MWT或KCCQ衡量；
- c)改良運動能力；
- d)患者的NYHA分類之改良；
- e)延遲臨床惡化；
- f)降低心血管相關症狀之嚴重度；
- g)增加之左心房射血分數(LAEF)；
- h)減少之左心房體積(LA<sub>min</sub>VI)；及

i) 改良之左心房功能指數(LAFI)。

**【請求項46】**

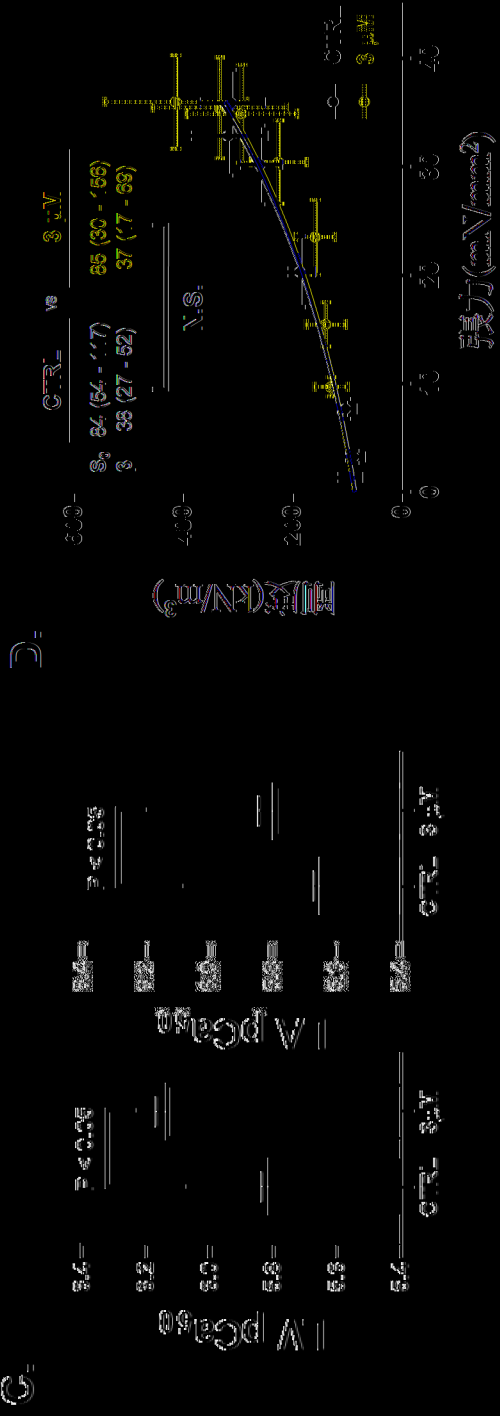
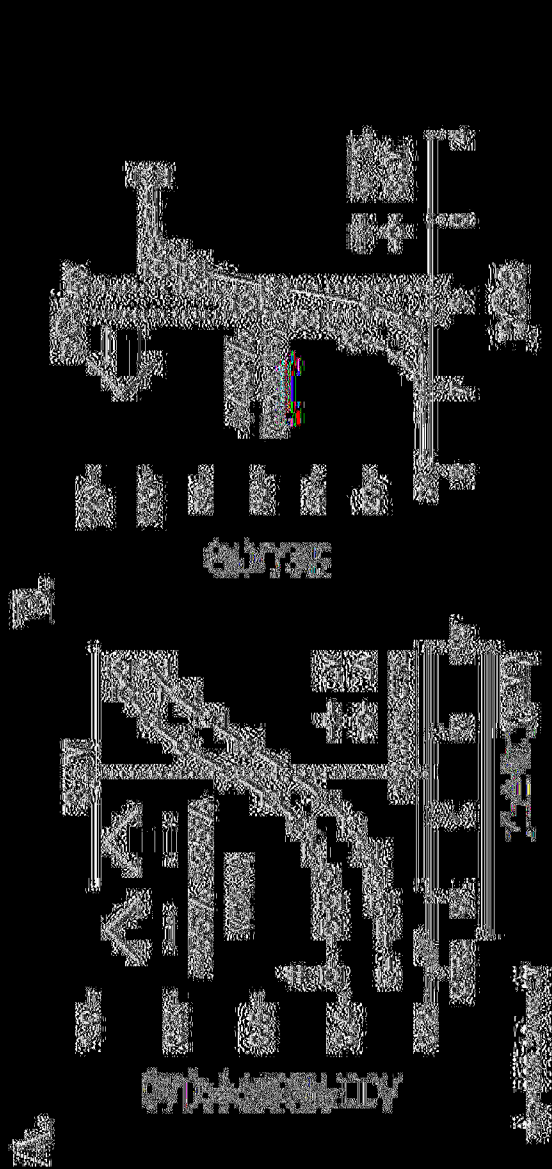
如請求項1至45中任一項之方法，其中該方法導致降低心血管死亡或住院。

**【請求項47】**

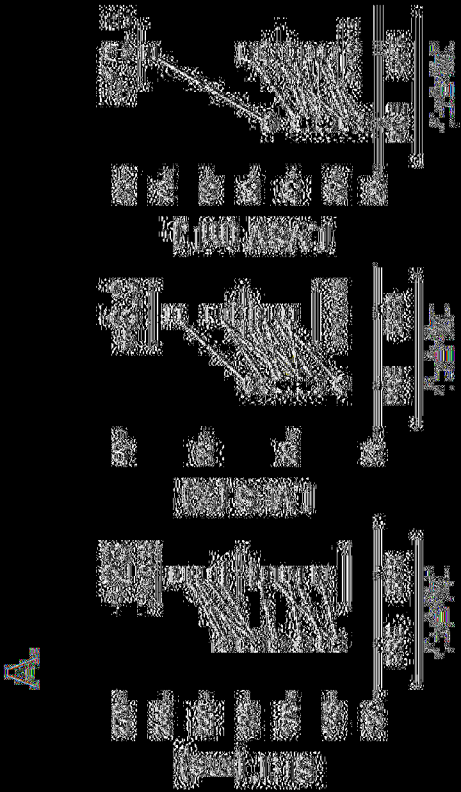
一種化合物I或包含化合物I及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其用於如請求項1至46中任一項之方法中。

**【請求項48】**

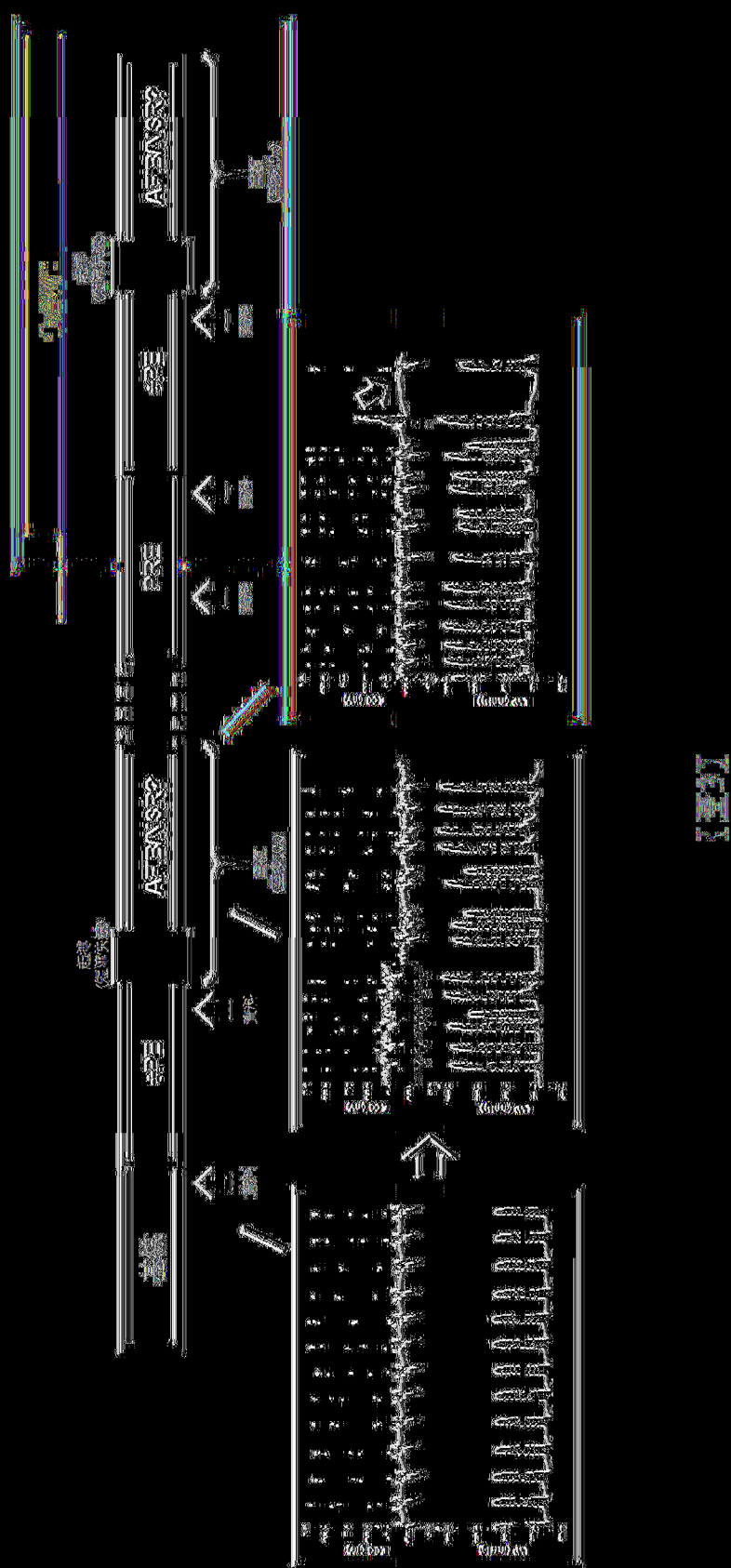
一種化合物I，其用於製造用於以如請求項1至46中任一項之方法治療患者之藥物。



(發明圖式)



(圖2)



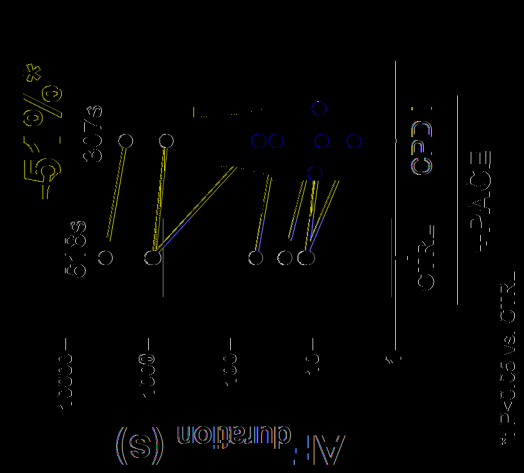
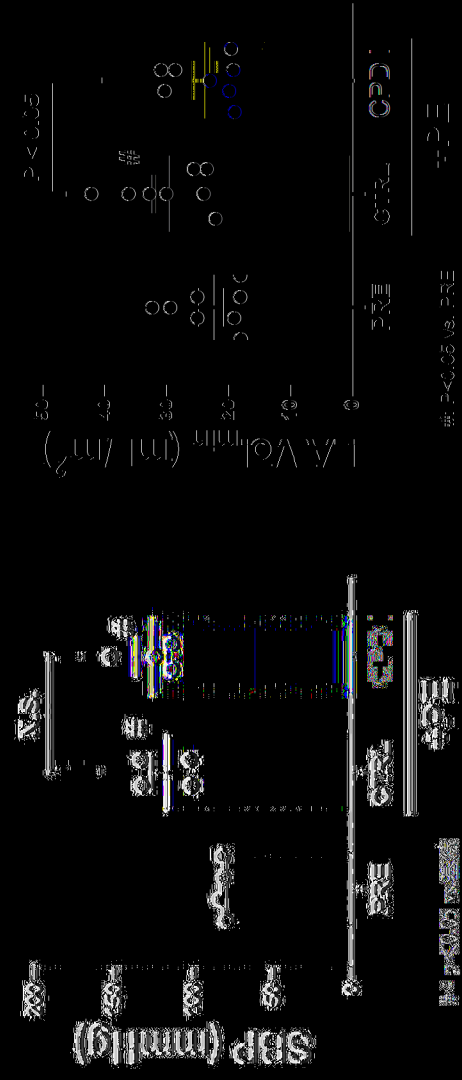
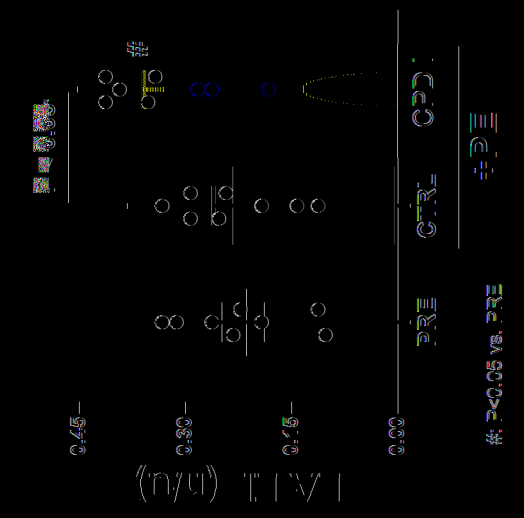
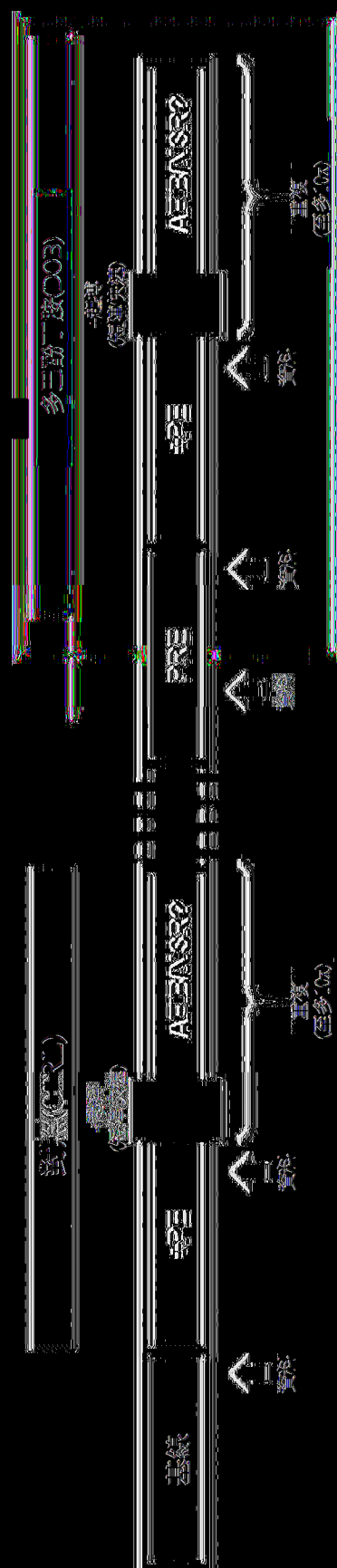
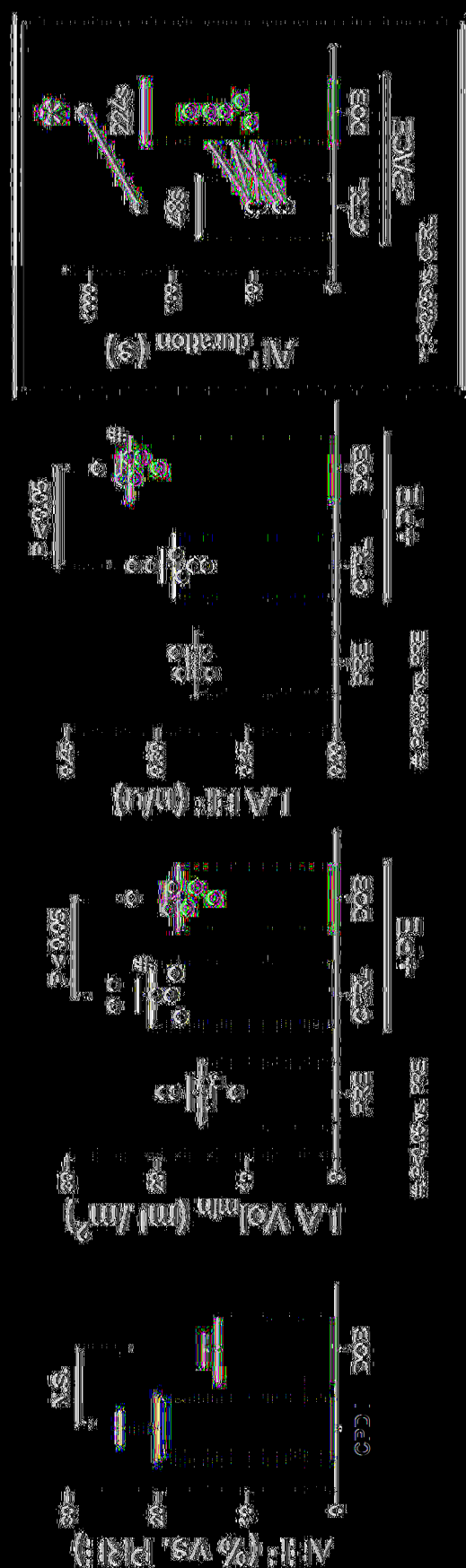
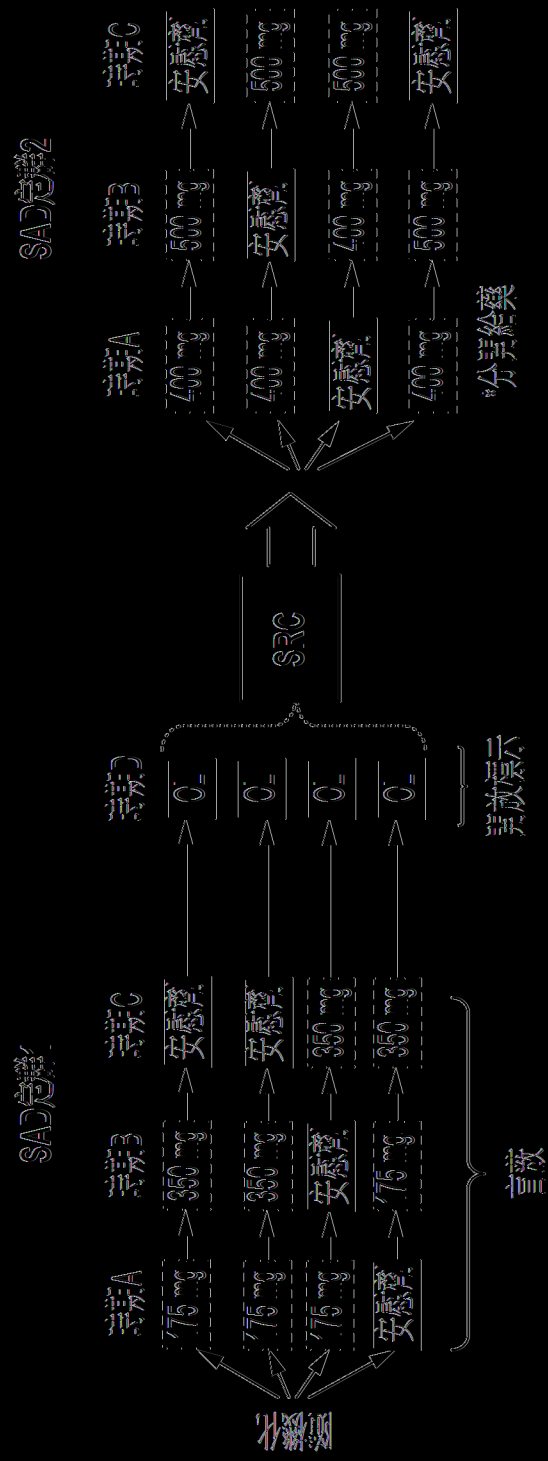


Figure 7









[圖 7A]



