202430161

(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 202430161 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：112129640　(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 07 日

(51)Int. Cl.：*A61K31/435 (2006.01)*　*A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/13 (2006.01)　*A61P9/12 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/08/05　美國　63/395,680
2022/09/02　美國　63/374,410
2022/10/03　美國　63/378,120
2022/11/21　美國　63/384,594
2022/12/09　美國　63/386,683

(71)申請人：美商辛克爾製藥股份有限公司 (美國) CINCOR PHARMA, INC.　(US)
美國

(72)發明人：皮爾斯　凱瑟琳 PEARCE, CATHERINE (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：39 項　圖式數：25　共 135 頁

(54)名稱

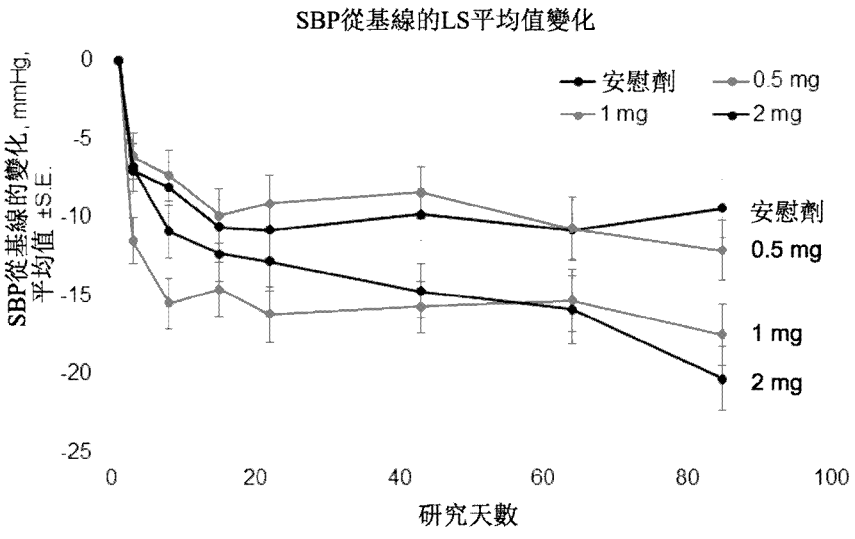
醛固酮合酶抑制劑之使用方法

(57)摘要

本揭露提供了在有需要的受試者中治療高血壓之方法，該等方法包括投與巴德羅他。

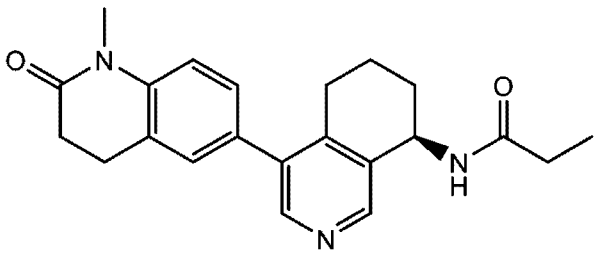
The disclosure provides methods of treating hypertension in a subject in need thereof, comprising administering baxdrostat.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：



(R)-化合物1

【發明摘要】

【中文發明名稱】　醛固酮合酶抑制劑之使用方法

【英文發明名稱】　METHODS OF USING ALDOSTERONE SYNTHASE INHIBITORS

【中文】

本揭露提供了在有需要的受試者中治療高血壓之方法，該等方法包括投與巴德羅他。

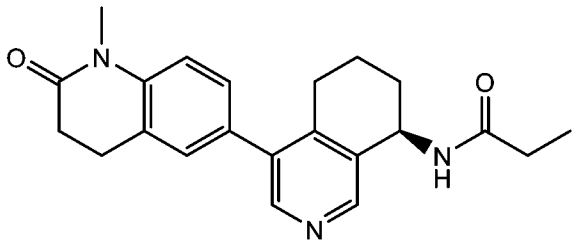
【英文】

The disclosure provides methods of treating hypertension in a subject in need thereof, comprising administering baxdrostat.

【指定代表圖】　圖2

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(R)-化合物1

【發明說明書】

【中文發明名稱】　醛固酮合酶抑制劑之使用方法

【英文發明名稱】　METHODS OF USING ALDOSTERONE SYNTHASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本揭露提供了治療高血壓的化合物和方法。

【先前技術】

【0002】高血壓導致的總減壽年數或傷殘損失年數比任何其他疾病都要長。抵抗性高血壓患者代表了高血壓患者中的特別高風險的亞組，因為其血壓對可用的最強效抗高血壓藥物的作用而言具有難治性，從而使他們暴露於長期血壓升高對其心臟、腦和腎臟的有害影響中。對幾乎500,000名加利福尼亞南部的凱撒健康計畫醫療集團（Kaiser Permanente）的患者進行了為期五年的回顧性縱向群組研究。

【0003】與非抵抗性高血壓患者相比，抵抗性高血壓患者顯示出中風和終末期腎臟疾病的風險顯著增加，分別為16%和32%，並且心臟衰竭、缺血性心臟病和死亡的風險也更高。該等病症不僅與患者及其家人可能經歷的一些最嚴重和重大的醫學災難有關，而且還占美國住院和醫療支出的很大一部分。

【0004】不受控高血壓係一種或多種抗高血壓藥物無法控制的高血壓，並且與相同的不良醫學後果相關，儘管尚未在那些患者中確定他們的血壓將證明最終對三重或更多藥物療法具有抵抗性。雖然醫師和患者可選擇的用於治療高

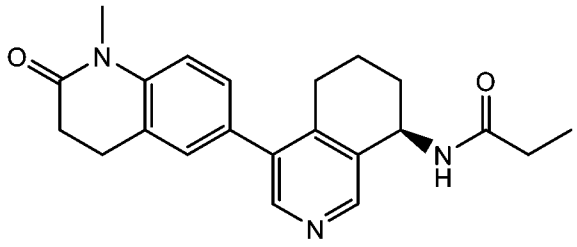
血壓的治療性藥物類別有多種，但已證明很少有藥劑對抵抗性高血壓（rHTN）群體有效。

【0005】 患有uHTN或rHTN的個體患心血管疾病和腎臟疾病的風險大幅增加，因為未能達到血壓目標會使他們暴露於長期血壓升高對心臟、腦和腎臟的有害影響中。

【0006】 當前的指南將血壓水平設得比以往更低，並且美國存在數百萬rHTN和不受控高血壓（uHTN）患者，這表明對能夠與現有仿製藥物良好配合的新型抗高血壓藥物存在大量未滿足的醫學需求。

【發明內容】

【0007】 在某些實施方式中，本揭露提供了在需要治療的人中治療高血壓之方法，該等方法包括在治療期期間向該人投與1 mg/天或2 mg/天的(R)-化合物1：



(R)-化合物1。

【圖式簡單說明】

【0008】 [圖1]描繪了研究設計。

【0009】 [圖2]描繪了mITT數據集中SBP平均值從基線之變化。

【0010】 [圖3A]描繪了平均血清醛固酮。

【0011】 [圖3B]描繪了24小時之尿醛固酮。

【0012】 [圖3C]描繪了血漿腎素活性。

【0013】 [圖3D]描繪了血清總皮質醇。

【0014】 [圖4A]描繪了巴德羅他（baxdrostat）按性別對醛固酮和腎素的治療影響的總結（血清醛固酮）。

【0015】 [圖4B]描繪了巴德羅他按性別對醛固酮和腎素的治療影響之總結（血漿腎素活性）。

【0016】 [圖5]描繪了安全性群體之血清鉀濃度。基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）之測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。箱的下邊界和上邊界代表第一和第三四分位數，箱內的線代表中位數，箱內的點代表平均值，須線係觀察到的1.5 x 四分位間距內的最小和最大數據點，並且箱外的點代表觀察到的1.5 x 四分位間距邊界之外的數據點。

【0017】 [圖6]描繪了安全性群體之血清鈉濃度。基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）之測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。箱的下邊界和上邊界代表第一和第三四分位數，箱內的線代表中位數，箱內的點代表平均值，須線係觀察到的1.5 x 四分位間距內的最小和最大數據點，並且箱外的點代表觀察到的1.5 x 四分位間距邊界之外的數據點。

【0018】 [圖7]描繪了安全性群體之估計腎小球濾過率。基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）的測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。箱的下邊界和上邊界代表第一和第三四分位數，箱內的線代表中位數，箱內的點代表平均值，須線係觀察到的1.5 x 四分位間距內的最小和最大數據點，並且箱外的點代表觀察到的1.5 x 四分位間距邊界之外的數據點。

【0019】 [圖8]描繪了研究124中患者之設盲SBP。

【0020】 [圖9]描繪了研究123的設計。

【0021】 [圖10A和圖10B]係顯示巴德羅他引起抵抗性高血壓患者的收縮壓（圖10A）和舒張壓（圖10B）劑量依賴性降低之橫條圖。數據為最小二乘（LS）平均值變化 ± 標準誤差（SE）和安慰劑校正的變化 ± SE。基線被定義為隨機分配時之測量值。LS平均值、SE和p-值來自混合模型重複測量模型，其中從基線的變化作為因變數，隨機治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用作為固定分類效應；並且基線平均坐姿收縮壓和基線腎小球濾過率作為連續協變數。示出了顯著安慰劑校正的變化的P值。

【0022】 [圖11A-11C]係顯示巴德羅他降低血清（圖11A）醛固酮並增加血漿腎素活性（圖11B）而不降低血清總皮質醇（圖11C）之線形圖。數據為與基線相比的LS平均值±SE。基線被定義為隨機分配時的測量值。LS平均值、SE和p-值來自協方差模型分析，其中從基線的變化作為因變數，基線平均坐姿SBP和基線腎小球濾過率作為連續協變數。巴德羅他與安慰劑之間的統計顯著性，*$p \leq 0.05$；**$p \leq 0.01$；***$p \leq 0.001$；****$p \leq 0.0001$。

【0023】 [圖12A和圖12B]係血漿巴德羅他濃度相比於時間之線形圖。數據為平均值 ± 標準差。

【0024】 [圖13]係針對實例9的中期結果之研究設計。

【0025】 [圖14]係針對實例9的研究的第1部分的患者處置之示意圖。

【0026】 [圖15A]係顯示實例9的第1部分第8週的收縮壓（mmHg）變化之橫條圖。圖15B係顯示實例9的第1部分第8週的非西班牙裔/拉丁裔患者的收縮壓（mmHg）變化之橫條圖。在該等圖中，*標稱p值和SBP主要終點係相比於安慰劑情況下血壓的變化。

【0027】 [圖16]係顯示所有意向性治療群體的坐姿SBP隨時間的平均值變化之線形圖。

【0028】 [圖17A]係顯示實例9的完整患者群體的醛固酮變化之線形圖。圖17B係顯示實例9的西班牙裔患者群體的醛固酮變化之線形圖。圖17C係顯示實例9的非西班牙裔患者群體的醛固酮變化之線形圖。

【0029】 [圖18A]係顯示實例9的完整患者群體的血漿腎素活性變化之線形圖。圖17B係顯示實例9的西班牙裔患者群體的血漿腎素活性變化之線形圖。圖17C係顯示實例9的非西班牙裔患者群體的血漿腎素活性變化之線形圖。

【0030】 [圖19]係顯示平均血清鉀水平隨時間變化之線形圖。

【0031】 [圖20]係顯示血漿二甲雙胍濃度相比於時間之線形圖。在此圖中，數據為平均值 ± 標準差。

【0032】 [圖21A-21B]係血漿巴德羅他PK參數相比於基線eGFR之點圖。在該等圖中，血漿巴德羅他C_{max}（圖21A）、$AUC_{0\text{-}last}$（圖21B）、$AUC_{0\text{-}inf}$（圖21C）和$t_{1/2}$（圖21D）相比於基線eGFR。基線被定義為巴德羅他給藥前的最後一次測量值。基線eGFR值以連續變數呈現。使用Graphpad Prism 7.03進行線性回歸分析。

【0033】 [圖22]係腎功能組0-168小時的血漿巴德羅他-M濃度相比於時間的血漿濃度（ng/mL）之線形圖。在此圖中，數據為平均值 ± 標準差。

【0034】 [圖23]係排泄到尿中的巴德羅他累積量之線形圖。在此圖中，為腎功能組0-168小時之巴德羅他累積濃度（μg）。數據為平均值 ± 標準差。

【0035】 [圖24]係群組1之研究設計。在此圖中，n = 該類別中的參與者數量。

【0036】 [圖25]係群組2之研究設計。在此圖中，n = 該類別中的參與者數量。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0037】本申請要求以下文獻的優先權：於2022年8月5日提交的美國臨時專利申請案號63/395,680；於2022年9月2日提交的美國臨時專利申請案號63/374,410；於2022年10月3日提交的美國臨時專利申請案號63/378,120；於2022年11月21日提交的美國臨時專利申請案號63/384,594；以及於2022年12月9日提交的美國臨時專利申請案號63/386,683；將該等文獻的揭露藉由引用併入本文。

【0038】本揭露可以藉由參考以下描述（包括以下定義和實例）更充分地理解。本文在單獨方面的上下文中描述的所揭露的組成物和方法的某些特徵也可以在單個方面中組合提供。可替代地，為了簡潔起見而描述於單個方面的上下文中的所揭露的組成物和方法的不同特徵還可以分開地或以任何亞組合形式提供。除非另外定義，否則本文所用的所有技術和科學術語均具有與本揭露所關於領域的普通技術人員通常所理解的相同的含義。說明書中使用的術語僅用於描述特定實施方式，並不旨在限制本揭露。

【0039】在本揭露中，除非上下文另外明確指明，否則單數形式「一個/一種（a/an）」和「該（the）」包括複數個指示物，並且對特定數值的提及至少包括該特定值。

【0040】當藉由使用描述符「約」將值表示為近似值時，應當理解，該特定值形成了另一實施方式。通常，術語「約」的使用指示可根據試圖藉由所揭露的主題獲得的所希望特性而變化的近似值，並應基於其功能在使用該術語的特定上下文中進行解釋。熟悉該項技術者能夠按常規對此進行解釋。在一些情況下，用於特定值的有效數字的數量可以是確定詞語「約」的程度的一種非限制性方法。在其他情況下，在一系列值中使用的等級可用於確定對針對每個值的術語

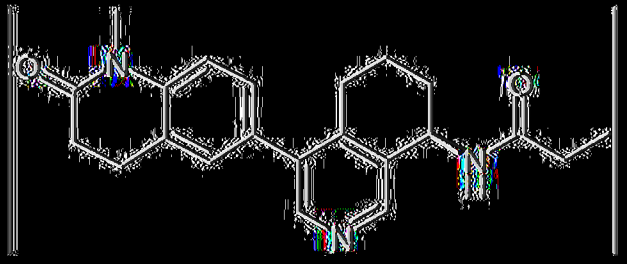
「約」的可用的預期範圍。在存在的情況下，所有範圍均包括端值在內並且是可組合的。即，對範圍中陳述的值的提及包括該範圍內的每個值。

[0041] 當呈現列表時，除非另有說明，否則應當理解，該列表的每個單獨要素以及該清單的每個組合應解釋為單獨的實施方式。例如，呈現為「A、B、或C」的實施方式的列表應解釋為包括實施方式「A」、「B」、「C」、「A或B」、「A或C」、「B或C」、或「A、B、或C」。

[0042] 應認識到，為了清晰起見，在單獨實施方式的上下文中，本文描述的本發明之某些特徵也可以被組合地提供在單個實施方式中。即，除非明顯不相容或被排除，否則認為每個單獨的實施方式可與任何其他的一個或多個實施方式組合，並且認為這樣的組合係另一實施方式。相反，為了簡潔起見而在單個實施方式的上下文中描述的本發明之各種特徵也可以分開或以任何次組合形式提供。還應注意，可以起草請求項以排除視需要的要素。因此，此陳述旨在作為使用與請求項要素的敘述有關的排他性術語如「僅」等或使用「否定的」限定的前提基礎。

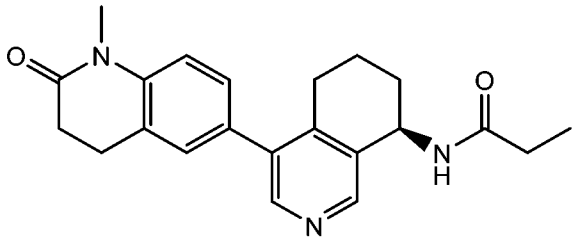
投與方法

[0043] 本揭露關於在需要治療的人中治療高血壓之方法。該等方法包括在治療期內向該人投與(R)-化合物1。在其他實施方式中，本揭露關於在高血壓的治療中使用巴德羅他（(+)-(R)-N-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)內醯胺）來降低血壓之方法。



巴德羅他

【0044】 如本文所用，術語「巴德羅他」和「(R)-化合物1」係可互換的，並且是指(R)-N-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)丙醯胺（(R)-化合物1），其具有以下結構：



(R)-化合物1

【0045】 本揭露還考慮了(R)-化合物1的鹽，以及它們在本文所述之方法中的用途。在一些實施方式中，鹽係藥學上可接受的。「藥學上可接受的」係指對於患者/人而言，從藥理學/毒理學角度來看，性質和/或物質係可接受的，以及對製造藥物化學家而言，從物理/化學角度來看，性質和/或物質在組成物、配製物、穩定性、患者接受性和生體可用率方面係可接受的。

【0046】 (R)-化合物1的藥學上可接受的鹽包括與藥學上可接受的酸或鹼形成的鹽，該酸或鹼例如無機酸和有機酸，該無機酸例如鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸和磷酸，該有機酸即、己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、抗壞血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、環己基胺基磺酸（環拉酸）、乙二磺酸、戊二酸或對甲苯磺酸。藥學上可接受的鹼包括鹼金屬（例如鈉或鉀）和鹼土金屬（例如鈣或鎂）、氫氧化物和有機鹼（例如烷基胺、芳基烷基胺和雜環胺）。

【0047】 術語「受試者」和「患者」可互換使用並且典型地是指哺乳動物。在一些實施方式中，患者或受試者係人。在其他實施方式中，患者或受試者係獸醫動物或農場動物、家養動物或寵物、或用於進行臨床研究的動物。在一些實施方式中，受試者或患者至少為18歲，即成年人。

【0048】 根據本揭露，在高血壓的治療中，巴德羅他與其他抗高血壓藥劑組合來降低血壓。巴德羅他的意向群體係用於治療抵抗性高血壓（rHTN）（定義為用≥3種抗高血壓藥劑治療失敗的高血壓）以及不受控高血壓（uHTN）（定義為用1或2種抗高血壓藥劑治療失敗的高血壓）。

【0049】 高血壓被定義為收縮壓（SBP）> 130 mmHg或舒張壓（DBP）>80 mmHg（表1）。治療的目標係達到SBP < 130 mmHg並且DBP為80 mmHg。

[表1]：美國成人血壓類別

血壓類別	定義
正常	SBP < 120 mmHg並且DBP < 80 mmHg
升高	SBP 120-129 mmHg並且DBP < 80 mmHg
1期高血壓	SBP 130-139 mmHg並且DBP 80-89 mmHg
2期高血壓	SBP ≥ 140 mmHg並且DBP ≥ 90 mmHg
不受控高血壓	由於依從性差和/或治療方案不充分導致血壓仍然高於目標值
抵抗性高血壓	儘管並行使用3種不同類別的抗高血壓藥劑（其中之一必須是利尿劑），血壓仍高於目標值
受控抵抗性高血壓	使用≥ 4種抗高血壓藥劑後血壓達到目標值
縮寫：DBP，舒張壓；SBP，收縮壓	

【0050】 高血壓包括1期高血壓和2期高血壓以及高血壓危象。在一些實施方式中，患者/人患有1期高血壓，其中收縮壓為約130至約139 mm Hg和/或舒張壓為約80至約89 mm Hg。在其他實施方式中，患者/人患有2期高血壓，其中收縮壓為約140 mm Hg或更高和/或舒張壓為約90 mm Hg或更高。在另外的實施方式中，患者/人患有高血壓危象，其中血壓測量值高於約180/120 mm Hg。「高血壓」

還包括抵抗性高血壓（rHTN）和不受控高血壓（uHTN）。在一些實施方式中，人患有rHTN。在其他實施方式中，人患有uHTN。在其他實施方式中，受試者患有慢性腎臟疾病。在另外的實施方式中，受試者患有慢性腎臟疾病和rHTN。在又其他實施方式中，在某些方面，受試者患有慢性腎臟疾病和uHTN。

(R)-化合物1投與之前

【0051】在某些實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的估計腎小球濾過率（eGFR）為≥ 45 mL/min/1.73 m^2。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的eGFR為至少約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90或約95 mL/min/1.73 m^2。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的eGFR為約45至約95、約45至約90、約45至約85、約45至約80、約45至約75、約45至約70、約45至約65、約45至約60、約45至約55、約50至約90、約50至約85、約50至約80、約50至約75、約50至約70、約50至約65、約50至約60、約60至約90、約60至約85、約60至約80、約60至約75、約60至約70、約70至約90、約70至約85、約70至約80、約80至約90或約85至約90。

【0052】在其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的平均坐姿收縮壓（siSBP）為≥ 130 mmHg。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的平均坐姿收縮壓（siSBP）為≥ 140 mmHg。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的平均坐姿收縮壓（siSBP）為≥ 140 mmHg至< 170 mmHg。在另外的方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為約140、約145、約150、約155、約160或約165 mmHg。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為約140至約165、約140至約160、約140至約155、約140至約150、約145至約165、約145至約160、約145至約155、約150至約165、約150至約160或約160至約165 mmHg。在另外的方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為< 145 mmHg。在又其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為≥ 145 mmHg。

【0053】在另外的實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的血清鉀水平為≥ 3.5且< 5.0 mmol/L。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的血清鉀水平為約3.5、約3.75、約4、約4.25、約4.5、約4.75或約5。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的血清鉀水平為約3.5至約5、約3.5至約3.75、約3.5至約4、約3.5至約3.75、約3.75至約5、約3.75至約4.75、約3.75至約4.5、約3.75至約4.25、約3.75至約4、約4至約5、約4至約4.75、約4至約4.5、約4至約4.25、約4.25至約5、約4.25至約4.75、約4.25至約4.5、約4.5至約5、約4.5至約4.75或約4.75至約5。

【0054】在又其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的早晨皮質醇水平> 3 μg/dL。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的早晨皮質醇水平大於約3、約4、約5、約7、約10、約12、約15、約17、約20、約22或約25 μg/dL。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的早晨皮質醇水平為約3至約25、約3至約22、約3至約20、約3至約17、約3至約15、約3至約12、約3至約10、約3至約7、約5至約25、約5至約22、約5至約20、約5至約17、約5至約15、約5至約12、約5至約10、約10至約25、約10至約22、約10至約20、約10至約17、約10至約15、約15至約25、約15至約22、約15至約20或約20至約25 μg/dL。

(R)-化合物1投與之後

【0055】在治療期內向人投與(R)-化合物。如本文所用，術語「治療期」係指向人投與(R)-化合物1所花費的時間段。

【0056】在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後與基線相比的人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。在一些實施方式中，12週治療期之後，該投與導致坐姿收縮壓（siSBP）為< 130 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、

至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至少約29或至少約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約30 mmHg。在另外的實施方式中，在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，2 mg/天的(R)-化合物1的投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。在其他實施方式中，在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，1 mg/天的(R)-化合物1的投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。在另外的實施方式中，向人投與1 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低約8 mmHg。在仍其他實施方式中，向人投與1 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低超過8 mmHg。在又另外的實施方式中，向人投與2 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低約11 mmHg。在其他實施方式中，向人投與2 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低超過11 mmHg。

【0057】與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後，在24週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的坐姿收縮壓（siSBP）降低。在一些實施方式中，在治療約24週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至少約29或至少約30 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約24週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約24週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約30 mmHg。

【0058】在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後與基線相比的人的坐姿舒張壓（siDBP）降低。在一些實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siDBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至

少約29或至少約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siDBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siDBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約330 mmHg。

【0059】 在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後與基線相比的人的動態24小時平均收縮壓（SBP）降低。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均SBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均SBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約330 mmHg。

【0060】 在一些實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，與基線相比的人的動態24小時平均舒張壓（DBP）降低。在另外的實施方式中，在

治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均DBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至少約29或至少約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均DBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均DBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約330 mmHg。

【0061】在某些方面，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與不會在人中導致臨床上顯著的不良事件。在其他方面，與安慰劑相比，投與不會導致平均血清皮質醇水平在臨床上顯著降低。

【0062】在某些方面，提供了用於在本文所述之任何方法中使用的(R)-化合物1。

【0063】「治療」或其變體係指消除或降低疾病或障礙（例如，高血壓）的至少一項物理參數。在一些實施方式中，疾病或障礙係高血壓。在其他實施方

式中，疾病或障礙係抵抗性高血壓。在一些實施方式中，疾病或障礙係不受控高血壓。

藥物組成物

【0064】本揭露還提供了包含(R)-化合物1和一種或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物。在一些實施方式中，藥物組成物含有約0.1至10 mg，例如0.5至10 mg的(R)-化合物1和藥學上可接受的賦形劑。在其他實施方式中，藥物組成物包含無水乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、膠體二氧化矽和硬脂酸鎂。

【0065】單獨或在藥物配製物中使用的(R)-化合物1的量也可以用量表示。在一些實施方式中，藥物配製物含有約0.1至約10 mg的(R)-化合物1，例如約0.1 mg、約0.2 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約5.5 mg、約6 mg、約6.5 mg、約7 mg、約7.5 mg、約8 mg、約8.5 mg、約9 mg、約9.5 mg或約10 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，藥物配製物含有約0.5 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，藥物配製物含有約1 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，藥物配製物含有約2 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，藥物配製物含有約3 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，藥物配製物含有約4 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，藥物配製物含有約5 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，藥物配製物含有約6 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，藥物配製物含有約7 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，藥物配製物含有約8 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，藥物配製物含有約9 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，藥物配製物含有約10 mg的(R)-化合物1。

【0066】(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物組成物可以每小時、每天或每週投與。期望地是，每天投與(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物組成物。在一些實施方式中，投與約0.1至約30 mg/天的(R)-化合物1。在一些實施方式中，向人投與約0.1至約5 mg/天的(R)-化合物1，例如約0.1 mg/天、約0.2 mg/天、約0.3 mg/天、約0.4 mg/天、約0.5 mg/天、約0.6 mg/天、約0.7 mg/天、約0.8 mg/天、約0.9 mg/天、約1 mg/天、約1.5 mg/天、約2 mg/天、約2.5 mg/天、約3 mg/天、約3.5 mg/天、約4 mg/天、約4.5 mg/天、約5 mg/天、約5.5 mg/天、約6 mg/天、約6.5 mg/天、約7 mg/天、約7.5 mg/天或約8 mg/天。在其他實施方式中，向人投與約0.5 mg/天的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，向人投與約1 mg/天的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，向人投與約2 mg/天的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，向人投與約3 mg/天的(R)-化合物1。在其他實施方式中，向人投與約4 mg/天的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，向人投與約5 mg/天的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，向人投與約6 mg/天的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，向人投與約7 mg/天的(R)-化合物1。在其他實施方式中，向人投與約8 mg/天的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，向人投與約9 mg/天的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，向人投與約10 mg/天的(R)-化合物1。

【0067】(R)-化合物1可以以單次劑量或分次劑量（divided doses）投與。在一些實施方式中，(R)-化合物1以單次劑量投與。在另外的實施方式中，(R)-化合物1以分次劑量投與。在又其他實施方式中，投與一片片劑。在仍另外的實施方式中，片劑包含1 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，片劑包含2 mg的(R)-化合物1。熟悉該項技術者能夠基於所需的(R)-化合物1的劑量來確定和使用片劑劑量的其他組合。

投與途徑

【0068】(R)-化合物1或含有其的藥物配製物可以藉由任何可接受的途徑投與。在一些實施方式中，投與係口服、經皮、腸胃外、或其組合投與。在另外的實施方式中，投與係口服投與。在其他實施方式中，投與係經皮投與。在仍另外的實施方式中，投與係腸胃外投與。

【0069】(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物可以配製用於以固體或液體形式投與。在一些實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體、或其組合的形式。在其他實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為片劑的形式。在另外的實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為囊片的形式。在又其他實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為膠囊的形式。在仍另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約0.5至約5 mg，即約0.5 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg或約5 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約0.5 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約1 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約2 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約2 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約3 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約4 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約5 mg的(R)-化合物1。

【0070】在某些方面，固體或液體形式含有患者/人劑量的(R)-化合物1。在其他實施方式中，可能需要向患者/人投與兩個或更多個劑量的固體或液體形式（即分次劑量），以達到該患者/人所需的劑量。在一些實施方式中，每天一次向人口服投與含有(R)-化合物1的1 mg片劑。在其他實施方式中，每天一次向人口服投與含有(R)-化合物1的2 mg片劑。

抗高血壓方案

【0071】在一些實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人對一種或多種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。「穩定背景抗高血壓方案」包括任何降低患者/人的血壓的方案。該方案可以包括進行一種或多種療法，例如日常活動或服用一種或多種抗高血壓藥劑。在一些實施方式中，穩定背景抗高血壓方案係一種或多種日常活動。可用於治療高血壓或原發性醛固酮增多症的日常活動的實例包括但不限於健康飲食、降低鹽攝入量、定期進行體力活動、維持健康體重、在醫師建議下減肥以及限制飲酒量。在其他實施方式中，穩定背景抗高血壓方案係抗高血壓藥劑。在另外的實施方式中，高血壓係不受控高血壓，並且穩定背景抗高血壓方案包含至少兩種抗高血壓藥物。在仍其他實施方式中，高血壓係治療抵抗性高血壓，並且穩定背景抗高血壓方案包含至少三種抗高血壓藥物。

【0072】如本文所用，術語「抗高血壓藥劑」係指降低患者/人的血壓的藥物。在一些實施方式中，抗高血壓藥劑係利尿劑、袢利尿劑（loop diuretic）、β-阻滯劑、ACE抑制劑、血管張力素II受體阻滯劑、鈣通道阻滯劑、α阻滯劑、α-2受體促效劑、組合的α和β-阻滯劑、中樞促效劑、外周腎上腺素能抑制劑、血管擴張劑（血管舒張劑）、或其組合。在一些實施方式中，抗高血壓藥劑係利尿劑，例如噻類利尿劑、保鉀利尿劑、袢利尿劑或組合利尿劑。噻類利尿劑的實例包括氯噻酮（Hygroton）、氯噻（Diuril）、氫氯噻（Esidrix、Hydrodiuril、Microzide）、吲達帕胺（Lozol）或美托拉宗（Mykrox、Zaroxolyn）。保鉀利尿劑的實例包括

鹽酸阿米洛利（Midamar）、螺內酯（Aldactone）、依普利酮（Inspra）或胺苯喋啶（Dyrenium）。袢利尿劑的實例包括呋塞米（Lasix）或布美他尼（Bumex）。組合利尿劑的實例包括鹽酸阿米洛利+氫氯噻（Moduretic）、螺內酯+氫氯噻（Aldactazide）或胺苯喋啶+氫氯噻（Dyazide、Maxzide）。在其他實施方式中，抗高血壓藥劑係β-阻滯劑。β-阻滯劑的實例包括醋丁洛爾（Sectral）、阿替洛爾（Tenormin）、倍他洛爾（Kerlone）、富馬酸比索洛爾（Zebeta）、鹽酸卡替洛爾（Cartrol）、酒石酸美托洛爾（Lopressor）、琥珀酸美托洛爾（Toprol-XL）、納多洛爾（Corgard）、硫酸噴布洛爾（Levatol）、吲哚洛爾（Visken）、鹽酸普萘洛爾（Inderal）、鹽酸索他洛爾（Betapace）或馬來酸噻嗎洛爾（Blocadren）。在另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係組合β-阻滯劑/利尿劑。β-阻滯劑/利尿劑組合的實例係氫氯噻+比索洛爾（Ziac）。在又其他實施方式中，抗高血壓藥劑係ACE抑制劑。ACE抑制劑的實例包括鹽酸貝那普利（Lotensin）、卡托普利（Capoten）、馬來酸依那普利（Vasotec）、福辛普利鈉（Monopril）、賴諾普利（Prinivel、Zestril）、莫昔普利（Univasc）、培哚普利（Aceon）、鹽酸喹那普利（Accupril）、雷米普利（Altace）或群多普利（Mavik）。在仍另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係血管張力素II受體阻滯劑。血管張力素II受體阻滯劑的實例包括坎地沙坦（Atacand）、甲磺酸依普沙坦（Teveten）、厄貝沙坦（Avapro）、氯沙坦鉀（Cozaar）、替米沙坦（Micardis）或纈沙坦（Diovan）。在其他實施方式中，抗高血壓藥劑係鈣通道阻滯劑。鈣通道阻滯劑的實例包括苯磺酸胺氯地平（Norvasc、Lotrel）、苯普地爾（Vasocor）、鹽酸地爾硫卓（Cardizem CD、Cardizem SR、Dilacor XR、Tiazac）、非洛地平（Plendil）、依拉地平（DynaCirc、DynaCirc CR）、尼卡地平（Cardene SR）、硝苯地平（Adalat CC、Procardia XL）、尼索地平（Sular）或鹽酸維拉帕米（Calan SR、Covera HS、Isoptin SR、Verelan）。在另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係α阻滯劑。α阻滯劑的實例包括甲磺酸多沙

唑啉（Cardura）、鹽酸哌唑啉（Minipress）或鹽酸特拉唑啉（Hytrin）。在仍其他實施方式中，抗高血壓藥劑係α-2受體促效劑。α-2受體促效劑的實例係甲基多巴。在又另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係組合的α和β-阻滯劑。組合的α和β-阻滯劑的實例包括卡維地洛（Coreg）或鹽酸拉貝洛爾（Normodyne，Trandate）。在其他實施方式中，抗高血壓藥劑係中樞促效劑。中樞促效劑的實例包括α甲基多巴（Aldomet）、鹽酸可樂定（Catapres）、乙酸胍那苄（Wytensin）或鹽酸胍法辛（Tenex）。在另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係外周腎上腺素能抑制劑。外周腎上腺素能抑制劑的實例包括胍那決爾（Hylorel）、單硫酸胍乙啶（Ismelin）或利血平（Serpasil）。在又其他實施方式中，抗高血壓藥劑係血管擴張劑，即血管舒張劑。血管擴張劑的實例包括鹽酸肼苯嗒（Apresoline）或米諾地爾（Loniten）。

【0073】在一些實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對一種或多種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。在其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對兩種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。在另外的實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對三種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。在其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對三種或更多種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。

【0074】可以向人投與抗高血壓藥劑與(R)-化合物1的組合。在一些實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與兩種抗高血壓藥劑的組合。在其他實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與三種抗高血壓藥劑的組合。在另外的實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與至少三種抗高血壓藥劑的組合。在又其他實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與兩種抗高血壓藥劑的組合，其中一種抗高血壓藥劑係利尿劑。在仍另外的實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與三種抗高血壓藥劑的組合，其中一種

抗高血壓藥劑係利尿劑。在其他實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與至少三種抗高血壓藥劑的組合，其中一種抗高血壓藥劑係利尿劑。

【0075】 目前FDA批准的用於治療高血壓的藥物類別係利尿劑、腎素-血管張力素-醛固酮系統（RAAS）抑制劑、β-阻滯劑、鈣通道阻滯劑、鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）、α-腎上腺素能受體拮抗劑、中樞α-腎上腺素能受體促效劑和直接血管舒張劑（表2）。推薦用於初始治療的藥物包括利尿劑、ACEI、ARB和鈣通道阻滯劑。

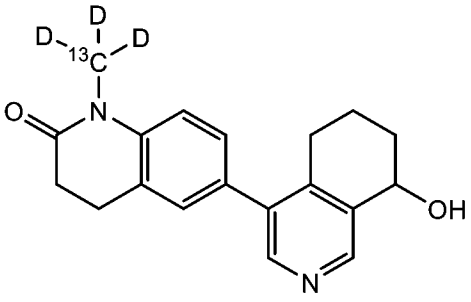
[表2]：FDA批准的治療高血壓的藥物類別

藥物類別	作用機制
噻類利尿劑	抑制腎單位遠曲小管中管腔鈉重吸收，從而促進尿鈉排泄和利尿
血管張力素轉換酶抑制劑	抑制血管張力素轉換酶，導致血管張力素II、血管收縮和醛固酮分泌減少
血管張力素受體阻滯劑	選擇性抑制血管張力素II亞型1受體，從而阻止血管張力素的血管收縮作用
β阻滯劑	選擇性抑制β-腎上腺素能受體，降低心輸出量，減少腎素釋放，並調節交感神經系統
鈣通道阻滯劑	抑制血管平滑肌中的電壓閘控鈣通道，從而導致外周血管舒張
鹽皮質激素受體拮抗劑	抑制腎單位晚期遠端小管和集合管中的鹽皮質激素受體，從而引起尿鈉排泄和利尿
α-腎上腺素能受體拮抗劑	選擇性抑制血管平滑肌中外周α1-腎上腺素能受體，從而導致小動脈阻力降低和靜脈容量增加
中樞α-腎上腺素能受體促效劑	刺激腦幹中的α2-腎上腺素能受體，從而減少中樞神經系統的交感神經流出
直接血管舒張劑	直接放鬆小動脈平滑肌

方面

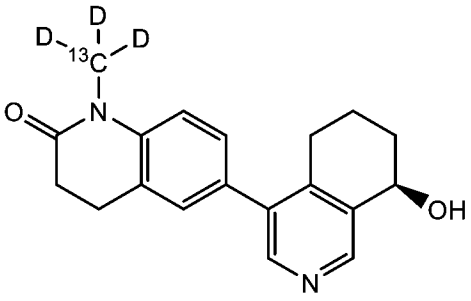
【0076】 方面1.一種基本上如本文所述之方法。

【0077】 方面2.一種化合物，即：



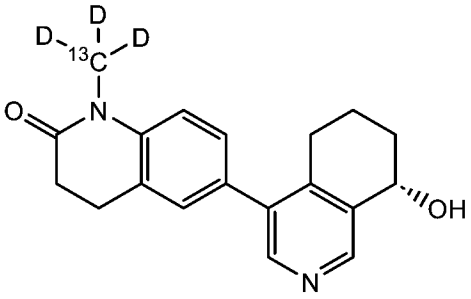
或其藥學上可接受的鹽。

【0078】方面3.一種化合物，即：



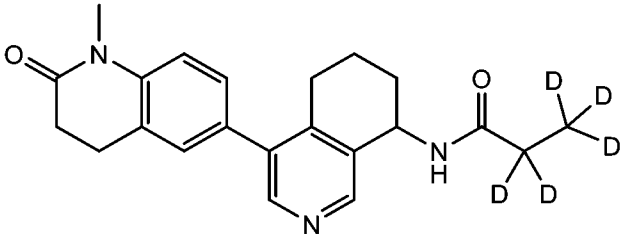
或其藥學上可接受的鹽。

【0079】方面4.一種化合物，即：



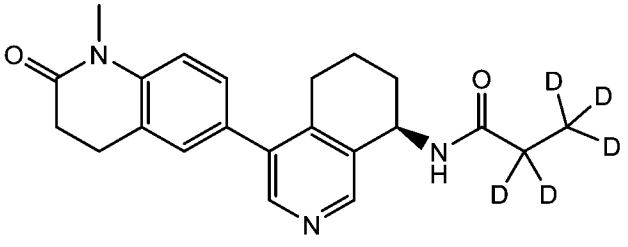
或其藥學上可接受的鹽。

【0080】方面5.一種化合物，即：



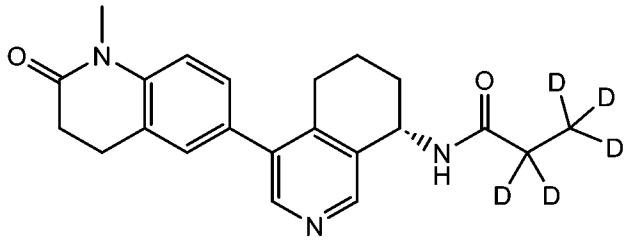
或其藥學上可接受的鹽。

【0081】方面6.一種化合物，即：



或其藥學上可接受的鹽。

【0082】方面7.一種化合物，即：



或其藥學上可接受的鹽。

縮寫和術語定義

縮寫	定義
ABPM	動態血壓監測
ACE	血管張力素轉換酶
ACEI或ACEi	血管張力素轉換酶抑制劑
AE	不良事件
$Ae_{(0-72)}$	給藥後0至72小時排泄到尿中的總量
AESI	特別關注的不良事件
ALT	丙胺酸胺基轉移酶/轉胺酶
ANCOVA	協方差分析
AOBPM	自動化診室血壓測量
ARB	血管張力素受體阻滯劑
AST	天冬胺酸胺基轉移酶/轉胺酶
AUC	曲線下面積
AUC_{0-24}	給藥後0至24小時的AUC
AUC_{0-inf}	從時間從0到無窮大的AUC
AUC_{0-t}	直到最後可定量血漿濃度的AUC
$AUC_{\%extrap}$	外推的血漿濃度-時間曲線下面積百分比
B	巴德羅他
β-hCG	人絨毛膜促性腺激素

縮寫	定義
BMI	體重指數
BP	血壓
CI	置信區間
CKD	慢性腎臟疾病
CL/F	表觀血漿清除率
CLR或CL_R	腎清除率
cm	釐米
COVID-19	2019年冠狀病毒病
CV	變異係數
CYP11B1	11-β羥化酶
DAE	因AE而中止IP
DBP	舒張壓
DBP	舒張壓
DOT	直接觀察療法
e	事件
ECG	心電圖
eGFR	估計腎小球濾過率
EOT	治療結束
FAS	完整分析集
FDA	食品和藥物管理局
FU	跟蹤
GLSM	幾何最小二乘平均值

縮寫	定義
GM	幾何平均值
GMR	幾何平均值比
h	小時
HbA1c	糖化血紅蛋白
HBV	B型肝炎病毒
HF	心臟衰竭
HTN	高血壓
IMP	研究性醫學產品
IRT	交互回應技術
kg	千克
K^+	鉀
Ki	抑制常數
L	升
λ_z	末端消除速率常數
LC-MS/MS	液相層析法串聯質譜法
LS	最小二乘
M	二甲雙胍
m	米
MACE	重大不良心血管事件
MAD	多次遞增劑量
MATE	多藥物外排轉運子
MedDRA	監管活動醫學詞典

縮寫	定義
mEq	毫當量
mITT	改良意向性治療
mL	毫升
mmHg	毫米汞柱
mmol	毫莫耳
μg	微克
MMRM	重複測量的混合模型
MRA	鹽皮質激素受體拮抗劑
NA	不可獲得
N/A	不適用
NIMP	非研究性醫學產品
NSAID	非類固醇抗炎藥
ng	納克
nM	納莫耳
PA	原發性醛固酮增多症
PD	藥效學
PK	藥物動力學
PRA	血漿腎素活性
QD	每天一次（Once daily）
R	隨機分配
QD	每天一次（Quaque die）（一次/天）
QTcF	使用Fridericia公式校正的QT間隔

縮寫	定義
RAAS	腎素-血管張力素-醛固酮系統
REML	受限最大似然估計
RTSM	隨機分配和試驗供應管理
RWD	隨機退出
rHTN	治療抵抗性高血壓
SAD	單次遞增劑量
SAE	嚴重不良事件
SBP	收縮壓
SD	標準差
SE	標準誤差
siSBP	坐姿SBP
siDBP	坐姿DBP
SOC	標準護理
$t_{½}$	終末相消除半衰期
T2DM	2型糖尿病
TBL	總膽紅素
TEAE	治療出現的不良事件
Tmax	達到最大濃度的時間
UACR	尿白蛋白與肌酐比率
ULN	正常上限
uCi	微居裡
uHTN	不受控高血壓

縮寫	定義
V/F	分佈體積（V/F）

【0083】 提供以下實例來說明本揭露內描述的一些概念。雖然實例被認為提供了配製物、製備方法和用途的特定單獨實施方式，但實例不應被認為限制本文所述之更一般的實施方式。在以下實例中，已經努力確保關於所使用的數字（例如，量、溫度等）的準確性，但是應該考慮一些實驗誤差和偏差。

實例1：單次遞增劑量研究：巴德羅他在健康男性志願者中的安全性、耐受性、藥物動力學和藥效學

【0084】 88名健康男性志願者完成了巴德羅他的首次人體研究。在試驗的第1部分中，受試者接受單次口服劑量的巴德羅他，劑量範圍為1至360 mg，以評估安全性、耐受性、PK和藥效學（PD）。第2部分評估了單次3 mg靜脈內劑量的巴德羅他的PK。在禁食、低鹽和正常鹽飲食條件下，巴德羅他以劑量依賴性方式顯著降低醛固酮水平。巴德羅他對促腎上腺皮質激素激發後的皮質醇水平沒有有意義的影響，這表明對醛固酮合酶抑制具有選擇性。在整個測試劑量範圍內，巴德羅他的血漿水平以與劑量成比例的方式增加，其中平均半衰期為29小時，支持每天一次給藥。沒有死亡、嚴重不良事件或劑量限制性不良事件。副作用係輕度的，並且其包括頭痛、鼻咽炎和腹瀉。

實例2：隨機分配、雙盲研究：巴德羅他多次遞增劑量後在健康受試者中的安全性、藥物動力學和藥效學

【0085】 這項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的1期研究在健康志願者中評估了多次遞增劑量的巴德羅他的安全性、藥物動力學和藥效學。56名受試者隨機分配接受口服巴德羅他（0.5、1.5、2.5或5.0 mg）或安慰劑，每天一次，持續十天，並在研究期間採用低鹽或正常鹽飲食。特別地，受試者被隨機分配為5個群組以接受巴德羅他或安慰劑，每天一次，持續10天。群組1和群組2採用低鹽飲食以刺

激醛固酮產生，並分別口服投與2.5或5.0 mg巴德羅他。群組1和群組2還經歷了促腎上腺皮質激素（ACTH）激發以增加醛固酮和皮質醇水平，以評估巴德羅他對於靶向醛固酮合酶的特異性。群組3、群組4和群組5採用正常鹽飲食，並分別口服投與1.5、2.5或0.5 mg巴德羅他。在第1天和第10天給藥之前和之後收集血液樣本，用於測量血漿巴德羅他濃度，以表徵單次劑量和穩態藥物動力學。藥效學測量包括血漿醛固酮、皮質醇和電解質。安全性評估包括體檢、心電圖、直立性生命癥象和臨床實驗室評估。

【0086】 54名受試者完成了研究。沒有死亡或嚴重不良事件，並且接受巴德羅他的受試者中所有治療出現的不良事件的嚴重程度皆為輕度（例如頭痛、頭暈和體位性頭暈）。巴德羅他被快速吸收。巴德羅他的血漿水平隨著劑量的遞增成比例增加，其中給藥後4小時內觀察到峰濃度，平均半衰期為26至31小時，這表明血漿巴德羅他濃度以明顯的雙相方式下降。無論飲食如何，當巴德羅他的劑量 ≥ 1.5 mg時，血漿醛固酮會出現劑量依賴性降低。血漿醛固酮持續降低，其中第10天減少了約51%-73%。巴德羅他對血漿皮質醇沒有有意義的影響，並導致血漿鈉水平輕度劑量依賴性降低和鉀水平升高，與觀察到的醛固酮降低一致。巴德羅他安全且耐受性良好，而且半衰期支持每天一次給藥。血漿醛固酮的劑量依賴性降低以及對皮質醇沒有影響證明了對醛固酮合酶的選擇性阻斷。

【0087】 口服投與巴德羅他在所有受試者中均是安全且良好耐受的，並導致血漿巴德羅他劑量依賴性增加，而且半衰期支持每天一次給藥。血漿醛固酮的劑量依賴性降低和對皮質醇沒有影響證明了對醛固酮合酶的選擇性阻斷。

實例3：隨機分配、開放標籤、交叉研究：與口服溶液相比，巴德羅他的片劑配製物的相對生體可用率；在健康受試者中評估食物對巴德羅他的片劑配製物的影響

【0088】將巴德羅他的片劑配製物的相對生體可用率與SAD（實例1）和MAD（實例2）研究中投與的巴德羅他的口服溶液進行比較。在14名健康志願者中，單次5 mg劑量的每種配製物確認了無論使用口服溶液還是片劑進行投與，巴德羅他的血漿水平皆為相同的。這項研究還評估了標準化高脂肪膳食對巴德羅他的PK的影響。高脂肪膳食對巴德羅他的血漿水平沒有顯著影響；達到最大濃度的時間（T_{max}）從空腹狀態下給藥後約3小時轉變至進食狀態下給藥後約4小時，表明對吸收速率有小的影響。

實例4：1期、開放標籤、單次劑量、平行組研究：巴德羅他在不同程度腎功能受試者中的藥物動力學

【0089】A. 方法

【0090】(i) 受試者

【0091】如果受試者年齡在18歲與80歲之間，並且根據醫療史和精神病史、體檢、ECG、生命癥象（坐姿和直立性）和常規實驗室測試（血液化學、血液學、凝血和尿分析）處於穩定的健康狀態，則將該等受試者納入研究中。對於腎功能受損的受試者，其腎臟狀態必須在篩選前最少3個月保持穩定。另外，受試者必須一直不吸煙或吸煙< 10支/天，並且BMI ≥ 18且≤ 40 kg/m^2。

【0092】如果受試者有以下情況則被排除：

1) 長QT綜合症、複雜室性心律不整的個人或家族史，或猝死家族史，

2) 心律不整個人病史或當前有臨床上顯著的心律不整，

3) QTcF延長（男性 > 450 msec，或者女性 > 470 msec），

4) 坐姿收縮壓（BP）> 160 mm Hg和/或舒張BP > 100 mm Hg，或收縮BP < 90 mm HG和/或舒張BP < 50 mm Hg，

5) 靜息心率高於100次/分鐘（bpm）或低於50 bpm，

6) 體位性心動過速或直立性低血壓（即從坐位站起時收縮BP下降≥ 20 mmHg或舒張BP下降≥ 10 mmHg），

7) 臨床上顯著的血清鉀大於參考範圍的ULN的異常，

8) 臨床上顯著的血清鈉低於參考範圍的正常下限的異常，

9) 天冬胺酸胺基轉移酶或丙胺酸胺基轉移酶值大於ULN的1.5倍，

10) 總膽紅素大於ULN的2倍（除非因捷倍耳氏症候群造成），

11) 卟啉症、肌病或活動性肝病病史，

12) 目前正在接受減肥藥物治療或之前進行過減肥手術，或者

13) 在研究藥物給藥前28天內使用CYP3A4強誘導劑（例如，阿帕他胺、卡馬西平、恩雜魯胺、米托坦、苯妥英、利福平、聖約翰草（St. John's wort））或在研究藥物給藥前3個月內使用皮質類固醇。

【0093】 (ii) 研究設計

【0094】 這項1期、開放標籤、單次劑量、平行組研究係根據用於設計和分析評估腎功能受損對PK影響的研究的FDA指南設計的。受試者被納入根據使用慢性腎臟疾病流行病學協作方程計算的eGFR定義的三個腎功能組，如下所示：

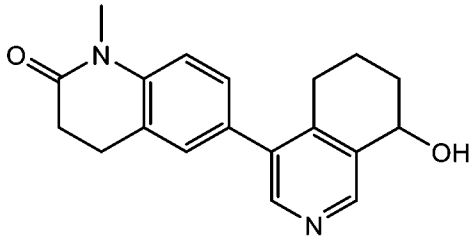
- 對照（腎功能正常或輕度腎受損：eGFR ≥ 60 mL/min）
- 中度至重度腎受損（eGFR為15至59 mL/min）
- 腎衰竭（eGFR < 15 mL/min，包括透析受試者）

【0095】 所有受試者均以開放標籤方式接受單次10 mg劑量的巴德羅他。每個受試者的篩選期長達28天，然後進入臨床現場（第-1天）和投與巴德羅他（第1天）。要求所有受試者在投與巴德羅他之前禁食最少10小時。然後在上午8:00（± 2小時）向他們給藥，將兩片5 mg片劑與約240 mL水一起投與。受試者在給藥後繼續禁食最少4小時。在巴德羅他給藥前2小時內和巴德羅他給藥後2小時內

不允許服用其他藥物。透析受試者在非透析日接受研究藥物。用於PK分析的血液和尿樣本採集持續7天，並在出院後3 ± 1天藉由跟蹤電話繼續進行。

【0096】 (iii) 分析方法

【0097】 使用經驗證的LC-MS/MS方法分析血漿和尿樣本以測量巴德羅他及其主要代謝物（巴德羅他-M）的濃度。如本文所用，「巴德羅他-M」係指具有以下結構的化合物：



【0098】 (iv) 藥物動力學分析

[表3]：基線人口統計學和臨床特徵			
人口統計學特徵	**對照 eGFR ≥ 60 mL/min（n = 10）**	**中度至重度腎受損 eGFR 15-59 mL/min（n = 11）**	**腎衰竭 eGFR < 15 mL/min（n = 12）**
年齡（歲），平均值（SD）	58.6（8.9）	71.5（5.5）	54.8（11.0）
種族，n（%）			
白種人	5（50.0）	10（90.9）	5（41.7）
黑種人或非裔美國人	5（50.0）	1（9.1）	7（58.3）
族群，n（%）			
西班牙裔或拉丁裔	0（0.0）	1（9.1）	2（16.7）
非西班牙裔或拉丁裔	10（100.0）	10（90.9）	10（83.3）
性別，n（%）			
女性	1（10.0）	4（36.4）	3（25.0）
男性	9（90.0）	7（63.6）	9（75.0）
身高（cm），平均值（SD）	175.6（5.1）	170.5（10.3）	173.6（8.2）
體重（kg），平均值（SD）	90.8（11.7）	93.0（15.4）	85.8（18.1）
BMI（kg/m^2），平均值（SD）	29.5（3.7）	32.0（4.8）	28.4（5.6）
體表面積（m^2），平均值（SD）	2.1（0.2）	2.1（0.2）	2.0（0.2）
eGFR（mL/min），平均值（SD）	91.9（22.2）	38.3（12.0）	16.2（14.6）

【0099】在給藥之前和之後收集血液和尿樣本，用於測量血漿和尿巴德羅他濃度和巴德羅他-M濃度，以表徵巴德羅他和巴德羅他-M的最大觀察血漿濃度（C_{max}）、達到C_{max}的時間（T_{max}）、$AUC_{0\text{-}last}$和$AUC_{0\text{-}inf}$。僅計算血漿巴德羅他的$t_{1/2}$、CL/F和V/F。尿PK參數包括排泄到尿中的巴德羅他和巴德羅他-M的累積量（A_e）、巴德羅他和巴德羅他-M的腎清除率（CL_R）以及巴德羅他經腎排泄的劑量分數（F_e）。

【0100】 (v) 安全性分析

【0101】 在整個研究過程中，根據不良事件、體檢、ECG、坐姿和直立性生命癥象、體重測量和臨床實驗室評估對安全性進行評估

【0102】 B.結果

【0103】 (i) 受試者

【0104】 腎功能組中的基線人口統計學和臨床特徵總體上匹配良好，並呈現於表3中。

【0105】 受試者主要是白種人（60.6%）男性（75.8%），平均年齡為62歲，並且平均BMI為30 kg/m^2。所有受試者均很好地代表了eGFR值的連續體。腎衰竭組的所有受試者均接受血液透析。

【0106】 (ii) 藥物動力學

【0107】 巴德羅他的血漿PK參數呈現於表4中。

[表4]：巴德羅他的血漿和尿PK參數的總結

PK參數	**對照 eGFR ≥ 60 mL/min （n = 10）**	**中度至重度腎受損 eGFR 15-59 mL/min （n = 11）**	**腎衰竭 eGFR < 15 mL/min （n = 12）**
血漿			
C_{max}（ng/mL），平均值（SD）	108.02（25.5）	110.06（23.2）	96.05（26.8）
T_{max}（h），平均值（SD）	2.10（1.6）	1.82（1.0）	1.63（0.8）
$AUC_{0\text{-}last}$（h·ng/mL），平均值（SD）	3377.10（917.1）	4012.53（1192.5）	2567.48（1362.9）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h·ng/mL），平均值（SD）	3530.92（1032.8）	4340.95（1486.6）	2661.74（1461.8）
$t_{1/2}$（h），平均值（SD）	35.63（12.1）	42.14（16.5）	29.70（10.5）

CL/F（L/h），平均值（SD）	3.06（0.9）	2.60（1.0）	5.07（2.9）
Vz/F（L），平均值（SD）	146.41（31.4）	141.84（30.9）	200.34（134.8）
尿			
F_e（%），平均值（CV%）	12.53（38.1）	11.81（26.0）	0.91（60.7）*

【0108】 腎功能組之間巴德羅他的吸收相似。巴德羅他被快速吸收，其中對於所有組，給藥1.5小時內觀察到中位T_{max}（圖12A和圖12B），並且平均半衰期範圍為從30至42小時。中度至重度腎受損相比於對照以及腎衰竭相比於對照的成對比較表明，腎受損對C_{max}、$AUC_{(0\text{-}last)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、半衰期、表觀血漿清除率或腎清除率沒有有意義的影響。為了瞭解所選PK參數與作為連續變數的eGFR之間的關係，我們分析了每位受試者的C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$和$AUC_{0\text{-}inf}$相比於基線eGFR。沒有跡象表明存在強的線性或非線性關係。參見圖21A-21D。

【0109】 中度至重度腎受損組和腎衰竭組的血漿巴德羅他-M濃度-時間曲線與對照組在定性上相似。參見圖22。所有腎功能組在給藥後約22小時觀察到巴德羅他-M的T_{max}。

【0110】 尿PK參數也呈現於表4中。對於對照組和中度至重度腎受損組，大約12%的巴德羅他在尿中以原形回收。如預期的那樣，腎衰竭組的尿產生不足導致該等受試者中巴德羅他的腎排泄最少。參見圖23。

【0111】 (iii) 安全性

【0112】 沒有死亡，並且僅發生一次輕度的藥物相關的治療出現的不良事件（腹瀉）（表5）。

[表5]：治療出現的不良事件				
不良事件，n（%）	**對照 eGFR ≥ 60 mL/min（n = 10）**	**中度至重度腎受損 eGFR 15-59 mL/min（n = 11）**	**腎衰竭 eGFR < 15 mL/min（n = 12）**	**總計（n = 33）**

具有任何TEAE的受試者	1（10.0）	0（0.0）	1（8.3）	2（6.1）
腹瀉	1（10.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.0）
代謝性腦病*	0（0.0）	0（0.0）	1（8.3）	1（3.0）
震顫*	0（0.0）	0（0.0）	1（8.3）	1（3.0）
TEAE被定義為研究藥物第一劑量後發生的AE。 *被認為係重度且與研究藥物無關。				

【0113】腎衰竭組中的一名受試者經歷了震顫和代謝性腦病的兩次TEAE，其被確定為與研究藥物無關。代謝性腦病被認為係重度，且繼發於加巴噴丁、撲米酮和巴氯芬的伴隨用藥，並且到研究的第11天，代謝性腦病消退，且患者被認為已恢復。實驗室值、生命癥象、體檢或ECG沒有出現臨床上有意義的變化（數據未顯示）。

【0114】C. 討論

【0115】舊的MR拮抗劑（螺內酯和依普利酮）已被證明誘導與CKD進展的改善相關的生物標誌物的變化，這可能是由於它們的抗炎和抗纖維化作用；然而，使用該等藥物治療CKD的主要限制係高鉀血症的發生率高。非奈利酮係較新的非類固醇MR拮抗劑，最近被批准用於CKD患者以減緩CKD的進展，儘管高鉀血症的發生率較高。然而，非奈利酮對血壓的影響相當有限。巴德羅他在健康志願者中的1期研究結果表明，該藥物對腎功能正常個體的血清鉀影響極小。因此，探索巴德羅他在CKD個體中同時作為抗高血壓藥劑以及用於減緩腎疾病進展的潛在療法的效用似乎係有必要的。為了安全地進行這樣的研究，重要的是首先確定腎功能受損的存在是否會因藥物的藥物動力學處置改變而需要不同的巴德羅他給藥方案。

【0116】該報告中呈現的結果表明，腎受損對任何測量的PK參數均沒有有意義的影響。血漿濃度-時間曲線和對巴德羅他的全身暴露與基於之前對健康受試者的研究的預期一致。巴德羅他的半衰期也與先前的研究相當。此外，整個eGFR連續體的PK參數沒有趨勢，並且巴德羅他在不同程度腎功能的患者中是安全的且耐受性良好。

【0117】腎疾病可以改變藥物清除率，從而導致暴露增加和潛在更大的藥物作用或毒性。因此，對於腎臟功能受損的患者通常需要調整劑量。我們先前的單次遞增劑量研究的觀察結果表明，巴德羅他主要由肝臟代謝，這與目前的發現一致，即腎功能不會顯著影響巴德羅他的PK或安全性特徵。

【0118】由於本研究僅旨在評估腎受損受試者的PK，因此需要進行另外的長期研究來全面評估巴德羅他在同樣也是腎受損的意向患者群體（例如患有高血壓、原發性醛固酮增多症或CKD的那些）中的安全性和功效。另外，這項研究不包括未接受透析的腎衰竭組受試者。

【0119】D. 結論

【0120】我們的結果證明，單次劑量的巴德羅他在不同程度腎功能的受試者（包括腎衰竭受試者）中是安全的且耐受性良好，並且腎受損不會顯著影響巴德羅他的全身暴露或清除。該等發現表明，即使在終末期腎疾病患者中，也似乎沒有必要因腎功能受損患者的PK特性改變而調整巴德羅他的劑量。

【0121】E. 總結

【0122】這項1期開放標籤研究評估了單次口服劑量的巴德羅他在不同程度腎功能受試者中的安全性和藥物動力學（PK）。根據估計腎小球濾過率（eGFR）將33名受試者納入腎功能組。該等組為對照（eGFR ≥ 60 mL/min）、中度至重度腎受損（eGFR為15至59 mL/min）和腎衰竭（eGFR < 15 mL/min，包括透析受試者）。對照受試者按年齡、性別、種族、體重指數（BMI）和吸煙狀況進行匹配。

給予單次10 mg劑量的巴德羅他，然後進行7天的血液和尿採樣以進行PK分析。根據不良事件、臨床實驗室評估、生命癥象、ECG、體檢和體重測量來評估安全性。

【0123】 32名受試者完成了研究。沒有死亡，並且僅發生一次輕度的藥物相關的不良事件（腹瀉）。實驗室值、生命癥象、體檢或心電圖（ECG）沒有出現有臨床上有意義的變化。所有組中巴德羅他的血漿濃度-時間曲線在定性上相似。參見圖12。中度至重度腎受損組的尿PK參數與對照相似（12%排泄）；腎衰竭組尿產生不足，導致預期可忽略不計的巴德羅他排泄。

【0124】 單次劑量的巴德羅他在所有受試者（包括腎衰竭受試者）中均耐受性良好。腎受損沒有顯著影響巴德羅他的全身暴露或清除，這表明即使在晚期腎臟疾病的情況下，也沒有必要因該等患者的PK差異而調整劑量。

實例5：1期、開放標籤、單次劑量、平行組研究：巴德羅他在不同程度肝功能受試者中的藥物動力學

【0125】 方法

【0126】 給予中度肝受損受試者（Child-Pugh B類，n = 10）和健康對照（n = 10）每人單次10 mg口服劑量的巴德羅他。受試者按年齡、性別、體重指數、種族和吸煙狀況進行匹配。收集連續血液和尿樣本以確定給藥後7天巴德羅他的血漿和尿濃度。根據不良事件、臨床實驗室評估、生命癥象、心電圖和體檢來評估安全性。

【0127】 結果

【0128】 所有20名受試者均完成了研究。沒有死亡、嚴重的治療出現的不良事件（TEAE）或研究中止。正常肝功能組中發生的1次中度嚴重性頭痛的TEAE被認為與巴德羅他有關。中度肝受損組中發生了1次高鉀血症的TEAE和1次低血糖；兩者均被認為與巴德羅他無關。兩組的臨床實驗室評估、生命癥象、心電圖

或體檢均未表現出巴德羅他給藥後的臨床上顯著的變化。如表6所示，兩個肝功能組之間巴德羅他的血漿（圖12A和圖12B）和尿藥物動力學參數相似。

[表6]：巴德羅他藥物動力學參數總結

	正常肝功能（n = 10）	中度肝受損（n = 10）	GLSM的比率（90% CI）
C_{max}（ng/mL）	104（21.8）	119（19.3）	1.1（0.97，1.32）
T_{max}*（hr）	2.55（0.99）	2.15（1.11）	
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（hr·ng/mL）	3780（24.7）	3570（30.1）	0.95（0.73，1.23）
CL/F（L/hr）	2.64（24.7）	2.80（30.1）	
CL_R（L/hr）	0.361（57.6）	0.299（55.9）	

除非另有說明，否則結果均為幾何平均值（變異係數%）。*算術平均值（SD）。縮寫：C_{max}；最大觀察血漿濃度；T_{max}，達到最大觀察血漿濃度的時間。

【0129】總之，基於Child-Pugh分類，將大約10名受試者納入到2個肝功能組中的每一個中，作為中度受損受試者（B類）或健康對照受試者。選擇在年齡、性別、種族、BMI和吸煙狀況方面與受損受試者相當的對照受試者。在中度肝受損的受試者中無需調整巴德羅他的劑量。

實例6：隨機分配、開放標籤、兩期、交叉研究：巴德羅他在健康受試者中對二甲雙胍藥物動力學的影響

【0130】由於2型糖尿病（T2DM）和高血壓的共病率很高，許多患者需要用常見的T2DM藥物二甲雙胍和抗高血壓藥物進行伴隨治療。為了評估巴德羅他和二甲雙胍潛在的藥物間相互作用，給予27名健康志願者單獨的1000 mg二甲雙胍或在10 mg劑量的巴德羅他後給予1000 mg二甲雙胍。在存在或不存在巴德羅他的情況下，血漿二甲雙胍的PK曲線形狀沒有移動或變化。巴德羅他沒有顯著影響二甲雙胍的腎清除率。兩種治療均未造成死亡、嚴重不良事件（SAE）、因治療出現的不良事件（TEAE）導致的中止、或不良事件（AE）的顯著增加。所有報告的TEAE的嚴重程度均為輕度；沒有受試者經歷中度或重度TEAE。最常

見的TEAE係胃腸道障礙。在體檢、生命癥象、ECG（包括無QT延長）或臨床實驗室結果中未觀察到臨床上有意義的變化。二甲雙胍和巴德羅他共投與時係安全的且耐受性良好。

實例6A：評估醛固酮合酶抑制劑巴德羅他在健康人受試者中對二甲雙胍藥物動力學的影響的隨機分配、開放標籤、交叉研究

【0131】 A. 受試者

【0132】 為了滿足本研究的納入標準，年齡在18歲至55歲之間的男性和女性必須根據醫療史和精神病史、體檢、ECG、生命癥象和常規實驗室測試（血清化學、血液學和尿分析）係健康良好的。受試者的BMI ≥ 18且≤ 30 kg/m^2，腎功能充足（定義為估計腎小球濾過率≥ 85 mL/min/1.73 m^2），且近期未使用尼古丁。

【0133】 如果受試者有以下情況則排除參與本研究：長QT綜合症、複雜室性心律不整的個人或家族史，當前或既往有臨床上顯著的心律不整史，猝死家族史，QTcF延長（> 450 msec），坐姿BP > 140/90或< 90/50 mm Hg，靜息心率> 100或< 50次/分鐘，竇房結功能障礙，臨床上顯著的心臟傳導阻滯，體位性心動過速或直立性低血壓。其他排除標準包括任何有意義的超出正常限的臨床實驗室值；臨床上顯著的藥物過敏史或多種藥物過敏史；任何既往乳酸性酸中毒發作；在研究藥物第一劑量之前14天內利用造影劑進行放射學掃描；或HIV抗體、C型肝炎病毒抗體、B型肝炎表面抗原或SARS-CoV-2 RNA測試呈陽性。如果受試者有以下情況則被排除在外：其報告最近使用了任何非法藥物；每週飲用超過14次酒精飲料；在研究藥物第一劑量前14天或5個半衰期（以較長者為准）內以及整個住院和出院期內使用過任何處方藥，包括外用藥、草藥/膳食補充劑、營養保健品或非處方藥（偶爾使用對乙醯胺基酚或非類固醇抗炎藥除外）。

【0134】 B. 研究設計

【0135】 本研究被設計為1期、隨機分配、開放標籤、2階段交叉試驗。每個受試者都參加了長達26天的篩選期，隨後是2個住院治療期和電話跟蹤。受試者以1 : 1的比率隨機分配至治療順序AB或順序BA，進行2個住院治療期。治療A係單次1000 mg劑量的二甲雙胍，以及治療B係單次10 mg劑量的巴德羅他，隨後是2小時後的單次1000 mg劑量的二甲雙胍。

【0136】 投與2種治療之間有最少10天的清除期。在每個階段的給藥前開始進行用於PK分析的血液和尿樣本採集，並在每個階段的給藥後繼續採集3天。給藥前2、1.5、1、0.5和0小時以及給藥後0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、14、16、22、24、36、48和72小時收集樣本。受試者在第二個給藥期出院後3 ± 1天接到跟蹤電話。

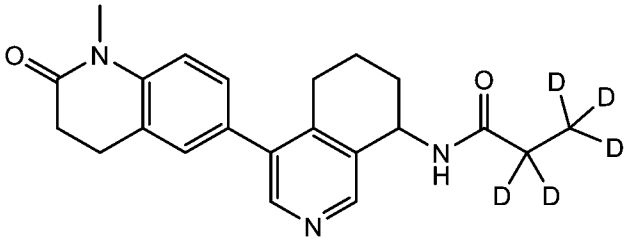
【0137】 (i) 生物分析方法

【0138】 使用經驗證的LC-MS/MS方法分析血漿和尿樣本，以測量二甲雙胍、巴德羅他及其主要代謝物巴德羅他-M的濃度。

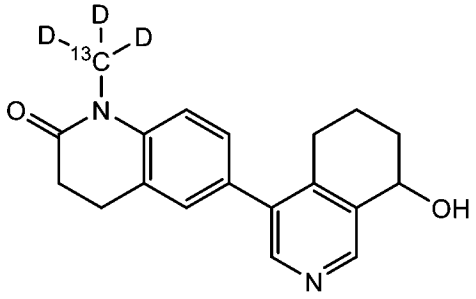
【0139】 使用二甲雙胍-d_6作為內標，血漿中二甲雙胍的可定量範圍為0.5至500 ng/mL。藉由用甲醇進行蛋白質沈澱來提取血漿樣本，隨後藉由LC-MS/MS利用正模電灑電離（ESI(+)）和MRM進行分析。採用流動相梯度為15%至90%的反相層析分離，並且總執行時間為約5分鐘。二甲雙胍和內標的先質到產物離子的轉變分別為130.1至71.1和135.4至77.0。類似地，在相似的提取和LC-MS/MS條件下，尿中二甲雙胍的可定量範圍為1.00至500 ng/mL（低範圍）和2.00至1250 ng/mL（高範圍）。血漿和尿中二甲雙胍的日間精密度（%CV）值分別在5%和10%以內。

【0140】 分別使用巴德羅他-d_5和巴德羅他-M-d_3作為內標，血漿中巴德羅他及其代謝物巴德羅他-M的可定量範圍為0.05至50 ng/mL（低範圍）和5.00至2500 ng/mL（高範圍）。

【0141】如本文所用，「巴德羅他-d_5」係指具有以下結構的化合物：



【0142】如本文所用，「巴德羅他-M-d_3」係指具有以下結構的化合物：



【0143】藉由用甲醇進行蛋白質沈澱來提取血漿樣本，隨後藉由LC-MS/MS利用ESI(+)和MRM進行分析。採用流動相梯度為20%至90%的反相層析分離，並且總執行時間為約5分鐘。巴德羅他及其內標的先質到產物的轉變分別為364.2至291.2和369.2至291.2。巴德羅他-M及其內標的轉變分別為309.2至291.2和313.2至295.2。血漿中巴德羅他和巴德羅他-M的日間精密度（%CV）值分別在3%和4%以內。

【0144】(ii) PK分析

【0145】使用非隔室方法利用SAS軟體9.4版（SAS研究所（SAS Institute））計算PK參數。計算的二甲雙胍、巴德羅他和巴德羅他-M的血漿PK參數包括最大觀察血漿濃度（C_{max}）；T_{max}；AUC_{0-24}；AUC_{0-t}；AUC_{0-inf}；外推的AUC_{0-inf}；λ_z；和$t_{1/2}$。僅評估巴德羅他和巴德羅他-M的血漿AUC_{0-72}。C_{max}、AUC_{0-inf}和AUC_{0-t}係進行統計分析以檢測巴德羅他與二甲雙胍之間的任何相互作用的3個血漿PK參數。尿PK參數包括A_e、腎清除率（計算為A_e/AUC）和經腎排泄的劑量分數。

【0146】(iii) 安全性分析

【0147】 安全性評估包括監測AE、體檢、ECG、直立性生命癥象和臨床實驗室評估。

【0148】 C. 結果

【0149】 (i) 受試者

【0150】 基線人口統計學和臨床特徵呈現於表7中。

[表7]：基線人口統計學和臨床特徵

人口統計學特徵	**順序AB（n = 14）**	**順序BA（n = 13）**
年齡，歲，平均值（SD）	33.0（6.2）	40.7（9.5）
種族，數量（%）		
白種人	6（42.9）	9（69.2）
黑種人或非裔美國人	8（57.1）	4（30.8）
亞洲人	0（0）	0（0）
其他	0（0）	0（0）
族群，數量（%）		
西班牙裔或拉丁裔	1（7.1）	3（23.1）
非西班牙裔或拉丁裔	13（92.9）	10（76.9）
性別，數量（%）		
女性	6（42.9）	2（15.4）
男性	8（57.1）	11（84.6）
身高，cm，平均值（SD）	170.3（7.5）	174.7（10.3）
體重，kg，平均值（SD）	73.8（10.0）	78.8（10.2）
BMI，kg/m^2，平均值（SD）	25.4（2.5）	25.8（2.6）
在順序AB中，受試者在其第一次訪視時接受單獨的二甲雙胍，隨後在其第二次訪視時接受二甲雙胍和巴德羅他。在順序BA中，受試者在其第一次訪視時接受二甲雙胍和巴德羅他，隨後在其第二次訪視時接受單獨的二甲雙胍。		

【0151】 將27名受試者隨機分配成2個群組，其以治療順序AB或BA接受研究藥物。大多數研究參與者係非西班牙裔或非拉丁裔的白種人（56%）男性（70%）。平均年齡為37歲，並且平均BMI為25.6 kg/m^2。兩種治療順序之間的人口統計學和基線特徵在性別、種族和族群方面通常匹配良好。

【0152】 (ii) 藥物動力學

【0153】在本研究中當單獨投與二甲雙胍時，二甲雙胍的PK特徵與根據速釋二甲雙胍包裝說明書所預期的PK特徵一致。此外，當在巴德羅他劑量後投與時，二甲雙胍的血漿PK特徵在定性和定量上均與單獨的二甲雙胍相似（圖20）。

【0154】在確認治療順序沒有影響後，總結了所有受試者的治療A的PK數據，並總結了所有受試者的治療B的PK數據。表7中報告了單獨的二甲雙胍劑量後或在巴德羅他存在下的血漿和尿PK參數。在巴德羅他存在下的二甲雙胍相比於單獨的二甲雙胍，血漿C_{max}和AUC值的幾何平均值比的90% CI完全落在聲稱生物等效性的範圍內（80%-125%），這證明了不存在PK藥物間相互作用。

[表7]：存在或不存在巴德羅他情況下二甲雙胍的血漿和尿PK參數

二甲雙胍的PK參數（血漿或尿）	治療							
	N	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	N	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	N	GM LS比率（90% CI），[b] %
C_{max}（ng/mL）（血漿）	26	1765.39（344.41）	1732.62（20.1）	27	1793.11（503.88）	1723.37（30.0）	26	98.84（91.3-107.0）
T_{max}（h）（血漿）	26	2.14（0.77）	2.00（40.0）	27	2.04（0.69）	1.92（36.7）	NA	NA
$t_{1/2}$（h）（血漿）	26	5.52（1.03）	5.44（18.2）	27	6.20（1.36）	6.07（20.9）	NA	NA
AUC_{0-24}（h•ng/mL）（血漿）	26	10,552.25（1769.98）	10,414.63（16.6）	27	10,388.94（2912.76）	10,014.18（28.1）	NA	NA
AUC_{0-t}（h•ng/mL）（血漿）	26	11,158.75（1810.54）	11,024.21（15.9）	27	11,043.59（2898.80）	10,688.87（26.5）	26	96.77（90.7-103.2）

AUC_{0-inf}（h•ng/mL）（血漿）	25	11,224.76（1849.81）	11,087.78（15.9）	26	11,319.24（2905.12）	10,965.41（26.3）	24	100.16（94.4-106.3）
CLR（L/hr）（尿）	26	27.99（4.64）	27.62（16.8）	27	26.48（5.61）	25.77（25.9）	NA	NA
$A_{e\ (0-72)}$（μg）（尿）	26	312,255.23（75,636.13）	304,520.62（22.6）	27	287,165.62（83,016.05）	275,459.85（30.5）	NA	NA
[a] 幾何CV% = $100(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$，其中SD係對數轉換數據的標準差。[b] 80%至125%範圍內的90% CI係聲稱巴德羅他對二甲雙胍PK參數沒有影響的要求。縮寫：C_{max}，最大觀察血漿濃度；T_{max}，達到最大觀察血漿濃度的時間。								

【0155】單獨的二甲雙胍和在巴德羅他存在下的二甲雙胍的尿PK參數呈現於表8中，並且測量了在存在或不存在巴德羅他的情況下投與二甲雙胍之後排泄的二甲雙胍的Ae，並且結果證實了巴德羅他對二甲雙胍的腎排泄沒有顯著影響。

[表8]：在存在或不存在巴德羅他的情況下接受二甲雙胍的受試者排泄到尿中的原形二甲雙胍的累積分數

	排泄的原形二甲雙胍的累積分數，值（%）	
	二甲雙胍（n = 26）	二甲雙胍 + 巴德羅他（n = 27）
0-3 h	11.76（33.0）	10.47（36.6）
0-6 h	21.50（27.2）	19.06（32.4）
0-9 h	25.40（28.1）	23.11（33.8）
0-12 h	27.42（26.2）	25.07（32.5）
0-18 h	29.11（25.6）	26.52（31.3）
0-24 h	29.82（25.1）	27.21（30.6）
0-30 h	30.21（24.9）	27.62（30.3）
0-36 h	30.50（24.7）	27.87（30.0）
0-48 h	30.90（24.5）	28.25（29.4）
0-72 h	31.23（24.2）	28.72（28.9）

【0156】巴德羅他及其主要代謝物的PK參數（表9）與先前公佈的數據相似，從而證明了研究有效性。

[表9]：巴德羅他及其主要代謝物巴德羅他-M的血漿藥物動力學參數						
血漿PK參數	**巴德羅他**			**巴德羅他-M**		
	n	**平均值（SD）**	**GM（CV%）[a]**	**n**	**平均值（SD）**	**GM（CV%）[a]**
C_{max}（ng/mL）	27	118.94（25.57）	116.508（20.6）	27	6.72（3.21）	6.159（42.1）
T_{max}（h）	27	1.68（0.77）	1.545（40.9）	27	15.74（9.86）	12.396（84.7）
λ_z（1/h）	20	0.033（0.0079）	0.032（23.4）	12	0.030（0.0043）	0.030（13.8）
AUC_{0-24}（h•ng/mL）	27	1663.02（303.45）	1637.461（18.0）	27	110.71（48.42）	103.013（37.7）
AUC_{0-72}（h•ng/mL）	27	2872.71（707.04）	2788.93（25.5）	27	263.52（111.57）	247.77（34.3）
AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	20	3025.04（811.35）	2916.93（28.8）	NA	NA	NA
$AUC_{\%extrap}$（h•ng/mL）	20	9.87（5.18）	8.36（71.0）	NA	NA	NA
[a] 幾何CV% = $100(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$，其中SD係對數轉換數據的標準差。縮寫：C_{max}，最大觀察血漿濃度；T_{max}，達到最大觀察血漿濃度的時間。						

【0157】(iii) 安全性

【0158】沒有死亡、嚴重AE或因治療出現的不良事件（TEAE）導致的中止，並且在存在或不存在巴德羅他的情況下投與二甲雙胍時AE的發生率和嚴重程度相似（表10）。總體而言，7名受試者總共經歷了15次TEAE：5名（19.2%）受試者在投與單獨的二甲雙胍後經歷了總共6次TEAE，6名（22.2%）受試者在給藥二甲雙胍和巴德羅他後經歷了總共9次TEAE。該等受試者中的4名受試者在兩種治療（單獨的二甲雙胍以及巴德羅他劑量後的二甲雙胍）後經歷了TEAE。

[表10]：不良事件的總結		
不良事件，數量（%）	**二甲雙胍（n = 26）數量（%）e**	**二甲雙胍 + 巴德羅他（n = 27），數量（%）e**
任何TEAE	5（19.2）6	6（22.2）9

任何巴德羅他相關的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
任何二甲雙胍相關的TEAE	4（15.4）5	6（22.2）7
任何導致研究藥物撤回的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
任何導致死亡的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
MedDRA類別的TEAE		
胃腸道障礙	4（15.4）	5（18.5）
腹瀉	3（11.5）	4（14.8）
上腹痛	1（3.8）	1（3.7）
腸胃氣脹	0（0.0）	1（3.7）
噁心	1（3.8）	0（0.0）
神經系統障礙	0（0.0）	2（7.4）
體位性頭暈	0（0.0）	1（3.7）
先兆暈厥	0（0.0）	1（3.7）
一般障礙和投與部位病症	0（0.0）	1（3.7）
血管穿刺部位疼痛	0（0.0）	1（3.7）
損傷、中毒和手術併發症	1（3.8）	0（0.0）
一級燒傷	1（3.8）	0（0.0）
TEAE被定義為在投與第一劑量後開始的任何不良事件，無論與研究藥物的關係如何。		

【0159】所有報告的TEAE皆為輕度的；沒有受試者經歷中度或重度TEAE。最常見的TEAE係胃腸道障礙。5名（18.5%）受試者報告了腹瀉，這係一種通常與二甲雙胍治療相關的AE：3名（11.5%）受試者係在投與單獨的二甲雙胍之後，4名（14.8%）受試者係在同時給藥二甲雙胍和巴德羅他之後，並且2名受試者係在接受兩種治療之後。在體檢、生命癥象、ECG（包括無QT延長）或臨床實驗室結果中未觀察到臨床上有意義的變化。

【0160】D. 結論

【0161】目前的研究結果表明，當向健康受試者共同投與時，單次劑量的二甲雙胍和巴德羅他的耐受性良好，其中觀察到的大多數係輕度胃腸道AE，正

如利用大劑量二甲雙胍所預期的那樣。巴德羅他沒有顯著影響二甲雙胍的血漿濃度或腎清除率。因此，接受二甲雙胍和巴德羅他的患高血壓的糖尿病患者不太可能因PK相互作用而需要調整二甲雙胍的劑量。

實例7：[^{14}C]-巴德羅他在健康男性受試者中在單次口服劑量後的吸收、代謝和排泄的1期開放標籤研究

【0162】 8名男性受試者每人接受單次口服10 mg（含有約100 uCi）劑量的巴德羅他。收集血液、尿和糞便樣本以確定巴德羅他的代謝和排泄途徑。初步發現表明，尿和糞便中放射性的平均排泄量分別為劑量的69.4%和15.3%。原形巴德羅他係尿和糞便中的主要組分，分別占劑量的16.8%和6.1%。在血漿中，巴德羅他係主要的循環種類，根據無限時間的AUC曲線（$AUC_{0\text{-}inf}$），占總全身暴露的71%。平均血液 : 血漿濃度比率表明放射性與血細胞的關聯性低。

實例8：抵抗性高血壓患者的研究

【0163】 本研究係一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照研究以評估巴德羅他在rHTN患者中的功效和安全性。rHTN患者被定義為正在接受≥ 3種抗高血壓藥劑（該等藥劑中的一種係利尿劑）的穩定方案，其中平均坐姿血壓（BP）≥ 130/80 mmHg。主要目標係證明在治療12週後，巴德羅他的至少一個劑量強度在坐姿SBP從基線的平均值變化方面優於安慰劑。次要目標係評估與安慰劑相比，巴德羅他每種選定劑量強度下平均坐姿DBP從基線的變化，以及評估與安慰劑相比，用巴德羅他每種劑量強度治療12週後達到坐姿BP反應 < 130/80 mmHg的患者百分比。持續接受≥ 3種抗高血壓藥劑（包括非保鉀利尿劑）的穩定方案至少兩週、平均坐姿BP≥ 130/80 mmHg的患者有資格參與該研究，並以等量分配被隨機分配到4個治療組（0.5 mg、1 mg、2 mg的巴德羅他方案或安慰劑，每天一次）中的1個。本研究計畫納入348名患者。

【0164】 主要終點係平均診室SBP從基線到第12週的安慰劑校正的變化。次要終點包括坐姿診室DBP從基線到第12週的安慰劑校正的變化，以及與安慰劑相比，用巴德羅他的每個選定劑量強度治療rHTN 12週後達到坐姿BP反應 < 130/80 mmHg的患者百分比。

【0165】 主要治療效果和次要終點的點估計係藉由協方差的混合模型分析生成的，其中包括反應者狀態作為固定效應。主要功效分析旨在基於改良意向性治療（mITT）群體，比較每個劑量強度的巴德羅他與安慰劑之間的平均坐姿SBP從基線到第85天的變化。將使用重複測量混合模型（MMRM）模型分析平均坐姿SBP從基線的變化。分析包括治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用的固定效應，以及基線平均坐姿SBP和基線腎小球濾過率的協變數。受限最大似然估計（REML）方法與非結構化協方差矩陣一起使用。

【0166】 藉由比較不良事件的頻率、類型、分佈和嚴重程度，藉由分析臨床化學、血液學和尿分析測試的結果，藉由變動表比較從基線到第12週經歷從正常值到異常值（低或高）變化的參與者數量，並藉由詳細評估與嚴重不良事件和導致治療中止的事件相關的情況來評估安全性。

【0167】 **結果**

【0168】 共有779名候選人同意參與研究，並且275名符合資格並被隨機分配到四個治療組（0.5 mg、1 mg、2 mg巴德羅他或安慰劑，每天一次）之一，並且248名患者完成了研究（圖1）。27名中止患者中，有15名因失去跟蹤（n = 8）或撤回同意（n = 7）而退出，其中大多數發生在2019新型冠狀病毒病（COVID-19）大流行可能干擾患者保留的情況下。當研究完成一半時，安慰劑組、1 mg和2 mg劑量組中的每一組都有一例因失去跟蹤而中止，並且最低劑量0.5 mg組有3名患者失去跟蹤。研究後半部分中該中止率不是劑量依賴性的。COVID-19大流行可能影響了研究前半部分的中止率。

【0169】1名患者因椎間盤退變（n＝1）不良事件而中止參與研究，並且1名患者經歷了3次SAE（高血糖、低鈉血症和高鉀血症）導致退出研究。（表11）。

[表11]：提前中止的原因

	安慰劑（N＝69）	**0.5 mg巴德羅他（N＝69）**	**1 mg巴德羅他（N＝70）**	**2 mg巴德羅他（N＝67）**	**總計（N＝275）**
完成研究（%）	67（97.1）	65（94.2）	60（85.7）	56（83.6）	248（90.2）
提前退出研究（%）	2（2.9）	4（5.8）	10（14.3）	11（16.4）	27（9.8）
失去跟蹤	1（1.4）	3（4.3）	1（1.4）	3（4.5）	8（2.9）
受試者退出	0（0.0）	0（0.0）	3（4.3）	4（6.0）	7（2.5）
醫師決定	0（0.0）	1（1.4）	2（2.9）	3（4.5）	6（2.2）
不良事件	0（0.0）	0（0.0）	1（1.4）	1（1.5）	2（0.7）
方案偏差	0（0.0）	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	2（0.7）
其他	1（1.4）	0（0.0）	1（1.4）	0（0.0）	2（0.7）

【0170】4個研究臂中患者的人口統計學和基線特徵係良好平衡的（表12）。大多數參與者年齡較大、超重或肥胖，並且腎功能正常或輕度受損。除1名患者外，所有患者都服用至少3種抗高血壓藥物，包括利尿劑。另外，該等患者中超過90%服用了RAAS類的抗高血壓藥劑（表13）。總體而言，群體代表了典型的rHTN患者。

[表12]：研究121患者的人口統計學和基線特徵

特徵 類別/統計學	**安慰劑（N＝69）**	**0.5 mg巴德羅他（N＝69）**	**1 mg巴德羅他（N＝70）**	**2 mg巴德羅他（N＝67）**	**總計（N＝275）**
年齡（歲）					
平均值	63.8	61.5	62.7	61.2	62.3
SD	10.78	10.28	10.14	10.77	10.48
年齡組，n（%）					
＜65歲	32（46.4）	39（56.5）	39（55.7）	41（61.2）	151（54.9）

≥65歲	37（53.6）	30（43.5）	31（44.3）	26（38.8）	124（45.1）
性別，n（%）					
男性	42（60.9）	36（52.2）	37（52.9）	38（56.7）	153（55.6）
女性	27（39.1）	33（47.8）	33（47.1）	29（43.3）	122（44.4）
種族，n（%）					
白種人	51（73.9）	45（65.2）	48（68.6）	47（70.1）	191（69.5）
黑種人或非裔美國人	16（23.2）	22（31.9）	20（28.6）	19（28.4）	77（28.0）
亞洲人	2（2.9）	1（1.4）	2（2.9）	1（1.5）	6（2.2）
其他	0（0.0）	1（1.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.4）
族群，n（%）					
西班牙裔或拉丁裔	30（43.5）	33（47.8）	23（32.9）	32（47.8）	118（42.9）
非西班牙裔或拉丁裔	39（56.5）	36（52.2）	47（67.1）	35（52.2）	157（57.1）
體重指數（kg/m^2）					
平均值	32.1	33.2	31.9	33.3	32.6
SD	5.26	5.26	5.21	5.05	5.21
坐姿SBP（mmHg）					
平均值	148.9	147.6	147.7	147.3	147.9
SD	12.38	12.49	13.05	11.82	12.40
腎小球濾過率（$mL/min/1.73\ m^2$）					
平均值	85.5	81.0	83.2	85.2	83.7
SD	17.46	20.41	20.58	19.42	19.49

[表13]：使用的背景抗高血壓藥物

特徵 類別/統計學	**安慰劑（N = 69）**	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**	**總計（N = 275）**
背景利尿劑					
是	69（100.0）	69（100.0）	70（100.0）	67（100.0）	275（100.0）

否	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
背景β阻滯劑					
是	47（68.1）	44（63.8）	41（58.6）	35（52.2）	167（60.7）
否	22（31.9）	25（36.2）	29（41.4）	32（47.8）	108（39.3）
背景鈣通道阻滯劑					
是	47（68.1）	44（63.8）	49（70.0）	47（70.1）	187（68.0）
否	22（31.9）	25（36.2）	21（30.0）	20（29.9）	88（32.0）
作用於RAAS的背景藥劑					
是	63（91.3）	64（92.8）	65（92.9）	64（95.5）	256（93.1）
否	6（8.7）	5（7.2）	5（7.1）	3（4.5）	19（6.9）
背景常規抗高血壓劑					
是	9（13.0）	8（11.6）	11（15.7）	8（11.9）	36（13.1）
否	60（87.0）	61（88.4）	59（84.3）	59（88.1）	239（86.9）

【0171】 **功效**

【0172】 研究結果表明，1 mg和2 mg的巴德羅他有效降低rHTN患者的SBP。與安慰劑降低9.4 mmHg的反應相比，用2 mg巴德羅他治療使SBP降低20.3 mmHg，這使得模型調整的安慰劑校正的降低為11.0 mmHg（95%置信區間[CI] -16.4 mmHg，-5.5 mmHg）（*p*值 = 0.0001），因此拒絕了無效假設，並確立了巴德羅他2 mg的有效性。按照計畫的分層順序測試了下一個劑量（1 mg）的巴德羅他。1 mg劑量還使得安慰劑校正的SBP顯著下降8.1 mmHg（*p*值 = 0.003）。0.5 mg劑量的治療效果略高於安慰劑的治療效果，但這種差異並未達到統計學顯著性。還觀察到DBP的改善。治療12週後，與安慰劑組的9.2 mmHg降低相比，2 mg、1 mg和0.5 mg劑量組的DBP分別降低了14.3 mmHg、11.8 mmHg和8.6 mmHg（表14）。

[表14]：巴德羅他治療對血壓的影響				
特徵 類別/統計學	**安慰劑 （N = 69）**	**0.5 mg巴德羅他 （N = 69）**	**1 mg巴德羅他 （N = 70）**	**2 mg巴德羅他 （N = 67）**
收縮壓（mmHg）				
基線平均值	148.9	147.6	148.3	147.3
標準差	12.38	12.49	12.17	11.82
LS平均值變化（SE）	-9.4（1.88）	-12.1（1.91）	-17.5（1.95）	-20.3（2.05）
LS平均值差異（SE）		-2.7（2.68）	-8.1（2.72）	-11.0（2.78）
95% CI		（-8.0，2.6）	（-13.5，-2.8）	（-16.4，-5.5）
*p*值		*0.3110*	*0.0030*	*0.0001*
舒張壓（mmHg）				
基線平均值	88.2	87.6	87.7	88.2
標準差	6.13	7.71	5.97	7.13
LS平均值變化（SE）	-9.2（1.22）	-8.6（1.23）	-11.8（1.26）	-14.3（1.31）
LS平均值差異（SE）		0.5（1.74）	-2.7（1.75）	-5.2（1.79）
95% CI		（-2.9，4.0）	（-6.1，0.8）	（-8.7，-1.6）
*p*值		*0.7536*	*0.1298*	*0.0042*
基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）的測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。使用EPI-CKD公式估計腎小球濾過率。 LS平均值、CI和*p*值來自MMRM模型，其中從基線的變化作為因變數，隨機分配的治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用作為固定分類效應；並且基線平均坐姿收縮壓和基線腎小球濾過率作為連續協變數。受限最大似然估計（REML）方法與非結構化協方差矩陣和用於自由度的Kenward-Roger近似法一起使用。				

【0173】 SBP在治療開始後迅速下降，並在整個12週的治療內持續下降，如圖2所示。

【0174】 使用意向性治療（ITT）或符合方案分析集進行前瞻性計畫敏感性分析，並且該等分析顯示與基線相比，2 mg組的模型調整的和安慰劑校正的變化

幾乎相同，分別為-11 mmHg（95% CI -16.4 mmHg至-5.5 mmHg）或-11.1 mmHg（95% CI -16.8 mmHg至-5.4 mmHg）。該等結果支持主要終點分析。

【0175】為了進一步闡明對具有不同基線特徵的患者的治療效果，使用相同的主要分析模型來按亞組比較每個劑量強度的巴德羅他與安慰劑之間的平均坐姿SBP從基線到第85天的變化。針對性別、種族、基線SBP（< 145 mmHg或≥ 145 mmHg）、基線腎小球濾過率（GFR）（< 60 mL/min/1.73 m^2或≥ 60 mL/min/1.73 m^2）、基線血清醛固酮濃度（< 6 ng/dL或≥ 6 ng/dL）和背景抗高血壓藥物的使用進行亞組分析。如果接受巴德羅他給藥的患者係男性、白種人、非西班牙裔或拉丁裔、eGFR較高且基線SBP值≥ 145 mmHg，則該等患者經歷了SBP更大程度的降低（表15A和表15B）。基線血漿醛固酮高於或低於6 ng/dL的患者的血壓反應顯示出類似的血壓降低。這可能反映了研究訪視期間單次血漿醛固酮測量值的廣泛變異性。24小時尿收集中的總醛固酮顯示出在分配到活性組的患者中的大幅治療相關的減少。

【0176】亞組之間治療效果的實質性差異似乎係由安慰劑臂中SBP的大幅減少驅動的。例如，分配到安慰劑臂的女性參與者顯示出SBP降低了15.3 mmHg；安慰劑臂中的西班牙裔/拉丁裔參與者顯示出SBP降低了11.3 mmHg。相比於非女性和西班牙裔受試者中SBP降低了7.1 mmHg（N = 55），隨機分配到安慰劑的女性西班牙裔受試者（N = 14）的SBP降低了18.1 mmHg。儘管安慰劑效應在臨床試驗中經常觀察到，但-18.1 mmHg的平均值變化相當不尋常（表15A和表15B）。

[表15A]：性別和族群的亞組分析

特徵 類別/統計學*	**安慰劑（N = 69）**	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**
性別				
男性，n	42	36	37	38
LS平均值變化（SE）	-5.7（2.39）	-13.7（2.59）	-17.4（2.76）	-22.4（2.73）

LS平均值差異（SE）		-8.0（3.53）	-11.7（3.66）	-16.4（3.63）
95% CI		（-14.9，-1.1）	（-18.9，-4.5）	（-23.8，-9.5）
*p*值		*0.0241*	*0.0016*	*< 0.0001*
女性，n	27	33	33	29
LS平均值變化（SE）	-15.3（3.04）	-10.2（2.77）	-17.8（2.74）	-18.2（3.01）
LS平均值差異（SE）		5.1（4.12）	-2.5（4.09）	-2.9（4.27）
95% CI		（-3.0，13.2）	（-10.5，5.6）	（-11.3，5.5）
*p*值		*0.2129*	*0.5437*	*0.4995*
族群				
西班牙裔/拉丁裔，n	30	33	23	32
LS平均值變化（SE）	-11.3（2.85）	-13.3（2.72）	-16.7（3.43）	-21.8（2.95）
LS平均值差異（SE）	-	-1.9（3.94）	-5.4（4.46）	-10.5（4.10）
*p*值		*0.6234*	*0.2286*	*0.0109*
非西班牙裔/拉丁裔，n	39	36	47	35
LS平均值變化（SE）	-7.8（2.57）	-10.9（2.72）	-17.9（2.41）	-19.2（2.86）
LS平均值差異（SE）		-3.1（3.75）	-10.0（3.52）	-11.4（3.84）
*p*值		*0.4141*	*0.0047*	*0.0033*
性別與族群				
西班牙裔/拉丁裔女性，n	14	13	11	19
LS平均值變化（SE）	-18.1（4.12）	-15.9（4.27）	-11.5（4.80）	-19.4（3.59）
LS平均值差異（SE）	-	2.2（5.93）	6.6（6.33）	-1.3（5.46）
*p*值	-	*0.7117*	*0.2953*	*0.8078*
其他，n	55	56	58	48

LS平均值變化（SE）	-7.1（2.11）	-11.1（2.11）	-18.7（2.13）	-20.9（2.45）
LS平均值差異（SE）	-	-4.0（2.99）	-11.6（3.00）	-13.8（3.24）
*p*值	-	*0.1779*	*0.0001*	*< 0.0001*
*對於亞組分析，呈現了標稱*p*值。				

[表15B]：巴德羅他在亞組中的治療效果					
性別	**統計資訊**	**安慰劑**	**0.5 mg 巴德羅他**	**1 mg 巴德羅他**	**2 mg 巴德羅他**
男性	N	42	35	29	29
	LSM（SE）	-5.7（2.37）	-13.7（2.59）	-17.4（2.76）	-22.1（2.76）
	LSM差異（SE）	-	-8.0（3.51）	-11.7（3.64）	-16.4（3.64）
	95% CI	-	（-14.9，-1.1）	（-18.8，-4.5）	（-23.6，-9.2）
	*P*值	-	0.0229	0.0015	< 0.0001
女性	N	25	30	31	25
	LSM（SE）	-15.3（3.03）	-10.2（2.77）	-17.8（2.73）	-18.2（3.00）
	LSM差異（SE）	-	5.1（4.11）	-2.5（4.08）	-2.9（4.27）
	95% CI	-	（-3.0，13.2）	（-10.5，5.6）	（-11.3，5.5）
	*P*值	-	0.2126	0.5439	0.5000

【0177】藥效學評估

【0178】收集血液和尿樣本用於確定與巴德羅他抑制醛固酮機制相關的藥效學參數。按劑量和按研究日總結了醛固酮的血清濃度、24小時尿收集中排泄的醛固酮、血漿腎素活性（PRA）和血清皮質醇，如圖3A-3D中所示。藥效學結果證明了巴德羅他治療相關的血清醛固酮濃度降低（圖3A）、24小時尿樣本中醛固酮排泄減少（圖3B）、PRA增加（圖3C）而未顯著影響總皮質醇濃度（圖

3D）。該等數據表明，用巴德羅他治療導致血清醛固酮平均減少50%至60%，尿醛固酮排泄顯著減少以及PRA增加數倍，然而總血清皮質醇未減少。該等激素數據提供了強有力的生化證據來支持巴德羅他抑制醛固酮合成對血壓水平產生顯著影響而不降低血清皮質醇水平的機制。

【0179】 由於觀察到對SBP的治療效果在男性和女性患者中存在實質性差異，因此藉由比較血清醛固酮濃度和PRA來檢查對巴德羅他治療的反應的潛在差異。圖4A和圖4B顯示，醛固酮抑制和腎素活性增強在男性與女性患者之間係相當的，這表明外在因素可能導致女性群體（特別是西班牙裔族群的那些）中安慰劑反應高得不尋常。

【0180】 治療出現的AE和SAE

【0181】 對每天一次投與巴德羅他持續12週具有良好耐受性。274名患者中有120名（43.8%）共經歷了232次TEAE（表16）。與0.5 mg（34.8%）或安慰劑（40.6%）組相比，1 mg（52.2%）和2 mg（47.8%）劑量組中更高比例的患者經歷了TEAE。在任何治療組中，5%或更多患者最常經歷的TEAE係尿路感染、高鉀血症、頭暈、頭痛和疲勞。大多數TEAE的嚴重程度為輕度（62.5%），並且研究人員認為與研究藥物不相關（89.2%）。

[表16]：安全性群體中不良事件概述

	安慰劑（N = 69）	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**	**總計（N = 275）**
	n（%） e				
任何治療出現的AE（TEAE）	28（40.6）50	24（34.8）38	36（52.2）77	32（47.8）67	120（43.8）232
任何研究藥物相關的TEAE	1（1.4）1	7（10.1）7	9（13.0）14	3（4.5）3	20（7.3）25
任何特別關注的TEAE	0（0.0）0	1（1.4）1	5（7.2）6	2（3.0）3	8（2.9）10

任何嚴重AE（SAE）	2（2.9）3	0（0.0）0	2（2.9）3	6（9.0）12	10（3.6）18
任何嚴重TEAE（TESAE）	2（2.9）3	0（0.0）0	2（2.9）3	6（9.0）12	10（3.6）18
任何導致研究藥物中止的TEAE	0（0.0）0	2（2.9）2	4（5.8）5	2（3.0）5	8（2.9）12
任何導致研究中止的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0	1（1.4）1	1（1.5）3	2（0.7）4
任何導致死亡的AE	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0

【0182】表17中示出了與安慰劑組相比，2 mg或1 mg組更頻繁地發生TEAE，發生率高2%或更多。該等事件可能與血壓下降（例如頭暈、暈厥、心悸）或研究藥物的作用機制（即高鉀血症、低鈉血症、腎受損）有關。儘管在巴德羅他1 mg或2 mg組中有更多患者經歷了尿路感染和COVID-19，但沒有鑒定出因果關係。

[表17]：在高劑量組中更頻繁地發生TEAE

	安慰劑（N = 69）	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**
	n（%） e			
任何治療出現的AE（TEAE）	28（40.6）50	24（34.8）38	36（52.2）77	32（47.8）67
感染和侵染				
尿路感染	3（4.3）3	3（4.3）3	7（10.1）9	7（10.4）7
COVID-19	1（1.4）1	1（1.4）1	1（1.4）1	3（4.5）3
神經系統障礙				
頭暈	0（0.0）0	3（4.3）3	3（4.3）3	2（3.0）3
頭痛	2（2.9）2	1（1.4）1	5（7.2）5	0（0.0）0
昏厥	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
代謝和營養障礙				
高鉀血症	1（1.4）1	2（2.9）2	5（7.2）5	3（4.5）3
低鈉血症	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.3）3	1（1.5）1
一般障礙和投與部位病症				

疲勞	1（1.4）2	0（0.0）0	4（5.8）4	0（0.0）0
疼痛	0（0.0）0	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0
胃腸道障礙				
噁心	1（1.4）1	0（0.0）0	2（2.9）2	1（1.5）1
腹痛	0（0.0）0	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0
肌肉骨骼和結締組織障礙				
關節痛	0（0.0）0	1（1.4）1	1（1.4）1	2（3.0）3
肌肉痙攣	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
損傷、中毒和手術併發症				
跌倒	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0	1（1.5）1
肌肉拉傷	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
腎和泌尿障礙				
腎受損	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.3）5	1（1.5）1
心臟障礙				
心悸	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.5）3
縮寫：e，事件數量。				

【0183】 10名患者經歷了18次治療出現的嚴重不良事件(TESAE)(表18)。研究中沒有死亡，並且研究人員評估了所有SAE均與巴德羅他不相關。在研究的第15天，2 mg劑量組中的一名72歲疑似患有尿膿毒症的白種人男性受試者經歷了6次SAE，即急性腎損傷、尿路感染、脫水、高血糖、高鉀血症和低鈉血症。該等事件被評估為與巴德羅他不相關，但由於該等代謝紊亂，該患者退出參與本研究。有3名患者各經歷了2次SAE：1 mg劑量組中的一名患者經歷了腎盂腎炎和腎結石，2 mg劑量組中的一名患者經歷了呼吸衰竭和蜂窩織炎，以及第三名接受安慰劑的患者經歷了腎盂腎炎和肺炎。所有其他SAE均由一名患者經歷。

[表18]：治療出現的嚴重不良事件

	安慰劑（N = 69）	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**	**總計（N = 275）**
受試者數量（事件數量）	2（3）	0（0）	2（3）	6（12）	10（18）
一般障礙和投與部位病症	1（1）	0			1（1）
非心源性胸痛	1（1）				1（1）

感染和侵染	1（2）	0	1（1）	2（2）	4（5）
蜂窩織炎				1（1）	1（1）
肺炎	1（1）				1（1）
腎盂腎炎	1（1）		1（1）		2（2）
尿路感染				1（1）	1（1）
代謝和營養障礙	0	0		1（4）	1（4）
脫水				1（1）	1（1）
高血糖症				1（1）	1（1）
高鉀血症				1（1）	1（1）
低鈉血症				1（1）	1（1）
肌肉骨骼和結締組織障礙		0	1（1）	1（1）	2（2）
關節痛				1（1）	1（1）
椎間盤退變			1（1）		1（1）
神經系統障礙		0		2（2）	2（2）
頭暈				1（1）	1（1）
昏厥				1（1）	1（1）
腎和泌尿障礙		0	1（1）	1（1）	2（2）
急性腎損傷				1（1）	1（1）
腎結石			1（1）		1（1）
呼吸的、胸的和縱隔的障礙		0		2（2）	2（2）
急性呼吸衰竭				1（1）	1（1）
呼吸衰竭				1（1）	1（1）

【0184】特別關注的不良事件（AESI）

【0185】在本研究中，特別關注的不良事件（AESI）係需要臨床干預的低血壓、低鈉水平或高鉀水平事件。共有10次AESI分佈在治療臂中的8名患者中：安慰劑（0）、0.5 mg（1）、1 mg臂（5）和2 mg臂（2）。在高鉀血症或低鈉血症的情況下，方案中強制要求進行密切跟蹤，並且在識別出實驗室異常後，研究小組向研究人員提出飲食或水合干預措施的建議。

【0186】唯一的低血壓AESI發生在1 mg巴德羅他劑量組的一名患者中，該患者中止研究藥物後低血壓得到消退。有3次AESI，為低鈉血症或低鈉。2 mg劑量組中的一名患者疑似患有尿膿毒症（如上所述），該患者經歷了6次SAE，即

急性腎損傷、尿路感染、脫水、高血糖、高鉀血症和低鈉血症，並因不良事件而中止了研究。另一名隨機分配到1 mg巴德羅他組的患者發生了與研究藥物相關的嚴重程度為中度的低鈉血症AESI，並且他們的研究藥物和利尿劑被永久中止。他們恢復了。最後一名（第三名）接受1 mg巴德羅他的患者出現了最低點處為129 mEq/L的低鈉血症；研究藥物被中斷然後又恢復。他們的AESI嚴重程度為中度，與研究藥物相關，並且已得到解決。

【0187】 在6次高鉀血症AESI中，上文討論了其中的2次。均與ECG變化或住院無關。所有高鉀血症患者均服用已知與高鉀血症相關的其他藥物（例如，β阻滯劑或ACEI），並且沒有患者特別地因高鉀血症而中止研究。

【0188】 **血清電解質**

【0189】 醛固酮經由增加鈉和水的腎吸收同時促進鉀的排泄而在高血壓的發病機制中發揮直接作用。因此，醛固酮合成抑制劑有可能引起高鉀血症或低鈉血症的電解質異常。此外，利用醛固酮抑制劑預期的SBP降低將減少通過腎臟中傳入小動脈的血流量，從而導致測定的eGFR明顯下降。在整個研究中，經由測量血清電解質和eGFR密切監測腎臟生理學中的該等潛在擾動。

【0190】 安慰劑組中血清鉀從基線到治療結束的總體變化的平均值（標準差）為-0.08（0.429）mEq/L，而在巴德羅他組中，其在0.5 mg劑量組中升高了0.19（0.474）mEq/L、在1 mg劑量組中升高了0.36（0.481）mEq/L、以及在2 mg劑量組中升高了0.29 mEq/L（0.380）（圖5）。

【0191】 2個最高劑量組中有3名患者出現中度高鉀血症（鉀 > 6.0 mEq/L），總體發生率為2.2%。對於途徑-2研究中的螺內酯，發生率為2.1%。高鉀血症典型地代表孤立值，其在飲食建議後得到消退，並且無需修改研究藥物的給藥。

【0192】 低鉀血症係使用利尿劑的療法的已知併發症，其係進入研究所必需的。低鉀血症被定義為輕度（鉀3.5至3.1 mEq/L）、中度（鉀3.0至2.5 mEq/L）

和重度（低於2.5 mEq/L）。安慰劑組有兩名患者出現中度低鉀血症；任何巴德羅他劑量組均沒有病例。任何經巴德羅他治療的患者均不存在中度低鉀血症，這表明使用巴德羅他可以預防潛在的噻類利尿劑誘導的低鉀血症。

【0193】類似地，巴德羅他治療與血清鈉濃度輕微降低相關。鈉從基線到治療結束的下降範圍的平均值（SD）在0.5 mg劑量組中為-1.2（2.73）mEq/L、在1 mg劑量組中為-1.1（3.03）mEq/L、在2 mg劑量組中為-2.4 mEq/L（2.94），這沒有引起顯著的臨床問題（圖6）。10名患者出現輕度低鈉血症（定義為血清鈉 < 130 mEq/L），其中安慰劑組1名，0.5 mg巴德羅他組1名，1 mg巴德羅他組7名，以及2 mg組1名。4名患者提前中止了研究，包括安慰劑組的1名患者。在研究過程中，研究人員認識到，使用液體管理建議也可以容易地糾正鈉，並且在試驗的中點後沒有出現因低血清鈉而中止的情況。

【0194】在研究期間，巴德羅他治療與平均eGFR變化的輕度劑量依賴性下降相關，該變化似乎與巴德羅他劑量相關（圖7）。臨床結果揭示了1 mg巴德羅他劑量組有3次腎受損AE，2 mg劑量組有1次，並且0.5 mg劑量組沒有病例。所有患者均恢復了。總體而言，圖中所見的eGFR適度下降與利用所有類別RAAS抑制劑（特別是醛固酮拮抗劑，例如螺內酯）情況下所觀察到的腎血流動力學效應一致，其在中止後完全可逆。巴德羅他劑量與血清鈣、血清磷或血清亞磷水平之間沒有明顯關係。

【0195】安全性特徵總結

【0196】研究121證明0.5 mg、1 mg和2 mg劑量的巴德羅他係安全的且耐受性良好。研究中沒有死亡。大多數TEAE係輕度的，並且超過89%的TEAE被認為與研究藥物不相關。在10名患者的18次SAE中，僅有2名患者因SAE而中止，並且研究人員認為所有SAE均與研究藥物不相關。

【0197】 最初，在較高劑量巴德羅他組中，有幾次因失去跟蹤或患者決定而研究中止，而安慰劑組則沒有，但治療組之間的這種不平衡在研究後期得到了解決，這表明中止與巴德羅他不相關，而更有可能是由於外部因素。

【0198】 在電解質和腎功能方面，根據巴德羅他的作用機制，高鉀血症和低鈉血症的發生率係預期的。考慮到使用醛固酮抑制劑的經驗和巴德羅他的作用機制，巴德羅他治療與預期的平均eGFR降低相關。

【0199】 **結論**

【0200】 研究121的結果證明1 mg和2 mg劑量的巴德羅他有效降低rHTN患者的SBP。治療12週後，2 mg和1 mg劑量組的安慰劑校正的變化（標準誤差）分別為-11.0（2.78）mmHg和-8.1（2.7）mmHg，該等變化在此難以治療群體中具有統計學顯著性和臨床意義。與安慰劑組相比，2 mg巴德羅他治療使DBP顯著降低了5.2 mmHg。

【0201】 121研究的數據表明巴德羅他能夠降低抵抗性高血壓群體的醛固酮水平，從而使得1 mg/d和2 mg/d劑量下的SBP大幅降低，且總體安全性和耐受性良好。研究進一步證明巴德羅他治療並未降低他們的平均血清皮質醇水平，並且試驗期間沒有報告腎上腺功能不全的病例。由於對CYP11B1（負責皮質醇合成的酶）的非選擇性抑制一直係先前開發用於治療高血壓的醛固酮合酶抑制劑的主要障礙，因此該等結果支持藥物開發。

實例9：不受控高血壓患者的研究

【0202】 研究124係在uHTN患者中進行的雙盲、安慰劑對照、劑量範圍發現、多中心研究，該等患者接受一種或多種背景抗高血壓藥劑，該等抗高血壓藥劑為ACEI或ARB、ACEI/ARB加噻類利尿劑、或ACEI/ARB加鈣通道阻滯劑。該研究由兩個部分組成；第1部分由8週的治療期組成，其中患者以等比率被分配到4個劑量組之一，測試0.5 mg、1 mg和2 mg巴德羅他與安慰劑相比的效果。向患

者每天一次投與雙盲巴德羅他片劑，同時他們繼續服用背景抗高血壓藥物。在8週的雙盲治療後，患者將進入研究的第2部分，除非患者被分配到2 mg組並且SBP保持≥ 130 mmHg。在研究的第2部分中，所有患者均停止用背景抗高血壓藥物給藥，並且僅服用2 mg劑量的巴德羅他作為單一療法，持續4週。

【0203】 表19-21中示出了患者人口統計學和基線特徵。

[表19]：患者人口統計學

	平均值	**SD**
年齡（歲）	60.2	10.96
	n	%
< 65歲	155	62.2
≥ 65歲	94	37.8
性別		
男性	132	53.0
女性	117	47.0
種族		
白種人	181	72.7
黑種人	60	24.1
亞洲人	6	2.4
其他	2	0.8
族群		
西班牙裔或拉丁裔	133	53.4
非西班牙裔或拉丁裔	116	46.6

[表20]：背景療法

	n	**%**
背景ACEi/ARB	104	41.8
背景ACEi/ARB和鈣通道阻滯劑	57	22.9
背景ACEi/ARB和噻類利尿劑	81	32.5
背景鈣通道阻滯劑	3	1.2
背景噻類利尿劑	4	1.6

[表21]：基線特徵		
	平均值	SD
體重指數（kg/m^2）	32.2	5.09
坐姿SBP（mmHg）	146.9	8.71
腎小球濾過率（$mL/min/1.73\ m^2$）	88.3	18.42

【0204】關鍵目標通常包括 (i) 巴德羅他對uHTN患者是否有效，(ii) 什麼劑量產生穩健的BP降低，以及 (ii) 是否存在比其他患者反應更好的患者亞組，並且如果有的話，(a) 背景BP藥物所定義的反應是否產生影響？(b) 醛固酮或腎素水平是否預測了反應？以及 (c) 人口統計學或種族/族群特徵是否有助於反應？

【0205】該試驗的主要目標係證明該等患者治療8週後，巴德羅他的至少一個劑量強度在平均坐姿SBP從基線的變化方面優於安慰劑（研究的第1部分）。

【0206】次要目標係評估治療8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他的每個所選劑量強度情況下平均坐姿DBP從基線的變化（第1部分）；治療8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他的每個所選劑量強度情況下24小時尿醛固酮和血清醛固酮水平從基線的變化（第1部分）；8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他的每個所選劑量強度情況下達到平均坐姿SBP < 130 mmHg的患者（「反應者」）的百分比；以及治療8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他情況下24小時尿腎素和血清腎素水平從基線的變化。已完成第2部分研究至第12週的患者或在第1部分結束時被視為退出的患者可能有資格進入單獨的開放標籤擴展研究（研究130）。第2部分係試驗的探索期，旨在評估4週的2 mg巴德羅他單一療法在此高血壓群體中的效果，但第2部分階段的主要目標係使患者過渡到在高血壓群體中進行的可能使用的最高劑量的巴德羅他的長期開放標籤安全性擴展研究。

【0207】第1部分和第2部分兩者的安全性目標皆為評估生命癥象、站立血壓、心率、體檢、ECG、體重和臨床實驗室評估，包括標準安全性化學檢查（chemistry panel）、血液學、凝血和尿分析。

【0208】 關鍵納入標準包括患者接受穩定的抗高血壓藥劑方案至少8週；以及坐姿BP ≥ 140 mmHg。關鍵排除標準包括坐姿SBP ≥ 180 mmHg以及估計腎小球濾過率（eGFR）< 30 mL/min/1.73 m^2。

【0209】 A. 初始結果

【0210】 共有249名患者納入到該研究，91名患者已完成12週的評估，並且16名患者提前退出了研究參與。提前退出的原因包括撤回同意（n = 7）、失去跟蹤（n = 1）、高血壓（n = 1）、需要禁用藥物（n = 1）、不符合參與第2部分的標準（n = 3）、不符合資格標準（n = 1）和不良事件（n = 2）。90名患者同意繼續進行開放標籤擴展研究130。

【0211】 當患者接受多達兩種抗高血壓藥劑的穩定方案時，基線處平均血壓（3次診室血壓測量值的平均值）為147 mmHg。總體設盲SBP（包括來自安慰劑組和活性巴德羅他組的數據）在第1部分治療期期間的8週內表現出SBP從基線147 mmHg逐漸下降至第8週時的128 mmHg（圖8）。SBP降低18 mmHg與研究121中觀察到的約16 mmHg的總體變化相似。有趣的是，當巴德羅他係唯一服用的研究藥物而患者停止給藥其背景抗高血壓藥物時，研究的第2部分的平均血壓並沒有大幅增加。

【0212】 B. 中期結果

【0213】 (i) 第1部分

【0214】 迄今為止，249名患者被隨機分配，227名患者完成了8週的評估，201名患者完成了12週的評估，並且175名患者完成了12週的評估和2週的跟蹤期。參見圖13和圖14。表22中示出了退出的原因。

[表22]：患者退出

試驗退出	安慰劑	巴德羅他			總計
		0.5 mg	1 mg	2 mg	
完成試驗（%）	60（93.8）	55（87.3）	58（93.5）	54（90.0）	227（91.2）

提前退出試驗（%）	4（6.3）	8（12.7）	4（6.5）	6（10.0）	22（8.8）
失去跟蹤	1（1.6）	1（1.6）	2（3.2）	0（0.0）	4（1.6）
患者退出	3（4.7）	3（4.8）	2（3.2）	4（6.7）	12（4.8）
醫師決定	0（0.0）	3（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	3（1.2）
不良事件	0（0.0）	1（1.6）	0（0.0）	1（1.7）	2（0.8）
其他（需要禁用的Conmed）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.7）	1（0.4）
*ITT：意向性治療；**mITT：改良意向性治療					

【0215】表23中示出了主要功效終點的結果。

[表23]：SBP從基線的變化的總結和分析：MMRM mITT群體				
訪視 統計資訊	安慰劑（N = 64）	0.5 mg巴德羅他（N = 63）	1 mg巴德羅他（N = 62）	2 mg巴德羅他（N = 60）
第8週				
n	61	57	58	55
平均值	130.5	129.1	130.8	126.6
標準差	11.04	10.76	13.81	13.87
中位數	128.0	127.0	128.0	125.0
最小	103	107	102	97
最大	155	151	192	167
從基線到第8週的變化				
n’ [1]	61	57	58	55
平均值	-17.8	-17.0	-16.6	-19.3
標準差	12.39	10.95	14.77	13.57
中位數	-17.0	-17.0	-16.0	-18.0
最小	-51	-42	-54	-49
最大	3	6	38	14
----------MMRM [2]----------				
LS平均值（SE）	-16.6（1.58）	-17.0（1.63）	-16.0（1.62）	-19.8（1.67）
LS平均值差異（SE）		-0.5（2.21）	0.6（2.20）	-3.2（2.23）
LS平均值差異的95% CI		（-4.8，3.9）	（-3.8，4.9）	（-7.6，1.2）
p-值		0.8303	0.7915	0.1530

在此表中，CI = 置信區間，DBP = 舒張壓，LS = 最小二乘，SBP = 收縮壓，SE = 標準誤差。LS平均值、CI和p-值來自MMRM模型，其中從基線的變化作為因變數，隨機分配的治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用作為固定分類效應；並且基線值、種族（非裔美國人相比於非非裔美國人）以及背景抗高血壓方案的類型作為協變數。受限最大似然估計（REML）方法將與非結構化協方差矩陣和用於自由度的Kenward-Roger近似法一起使用。

【0216】 SBP從基線的LS平均值變化基於治療週，如表24中所示。

[表24]：SBP（mm Hg）從基線的LS平均值變化（SE）

劑量組	第2週	第4週	第6週	第8週
安慰劑	-7.3（1.58）	-10.3（1.56）	-9.5（1.82）	-16.6（1.58）
0.5 mg	-10.3（1.61）	-14.2（1.61）	-13.5（1.88）	-17（1.63）
1 mg	-7.7（1.6）	-9.7（1.59）	-13.5（1.88）	-16（1.62）
2 mg	-8.8（1.65）	-13.6（1.65）	-15.7（1.93）	-19.8（1.67）

【0217】 數據還顯示出安慰劑臂中的患者在隨機分配後SBP大幅降低；特別是在第6週與第8週之間。參見圖16。雖然沒有達到主要終點（圖14），但非西班牙裔/拉丁裔群體的SBP出現實質性下降。參見圖15。

【0218】 *西班牙裔/拉丁裔患者亞組*

【0219】 揭盲後，確認了安慰劑患者未接受活性藥物。還注意到，對於兩個mg劑量（n = 57），根據PK確定19/35西班牙裔患者和1名非西班牙裔患者不具有依從性。對於一個mg劑量（n = 57），根據PK確定7/28西班牙裔患者和2名非西班牙裔患者不具有依從性。表25A和表25B示出了亞組分析。

[表25A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；針對西班牙裔或拉丁裔的所有意向性治療群體

訪視	安慰劑（N = 31）			0.5 mg（N = 37）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]

第2週	30	-6.3	（2.25）	37	-6.9	（1.98）
第4週	31	-10.5	（2.27）	36	-13.0	（2.04）
第6週	31	-9.2	（2.64）	36	-13.3	（2.42）
第8週	29	-18.2	（2.25）	33	-17.1	（2.03）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-4.1（-10.84，2.69）0.235		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-1.1（-4.54，6.66）0.709		

[表25B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；針對西班牙裔或拉丁裔的所有意向性治療群體

訪視	1 mg（N = 31）			2 mg（N = 31）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	28	-7.3	（2.22）	35	-5.0	（2.05）
第4週	27	-8.1	（2.30）	35	-10.1	（2.11）
第6週	26	-10.6	（2.76）	35	-11.8	（2.46）
第8週	26	-14.1	（2.26）	35	-16.3	（2.03）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-1.4（-8.71，5.92）0.707			-2.5（-9.31，4.24）0.460		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	4.0（-2.00，10.06）0.188			1.9（-3.69，7.44）0.506		

【0220】結果還證實了西班牙裔女性沒有反應。參見表26A-26B和表27A-27B。

[表26A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性西班牙裔/拉丁裔患者的mITT群體

訪視	安慰劑（N = 10）			0.5 mg（N = 22）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	9	-6.7	（4.37）	22	-6.2	（2.75）
第4週	10	-8.3	（4.25）	21	-13.4	（2.84）

第6週	10	-6.4	（5.05）	21	-11.3	（3.50）
第8週	9	-19.1	（4.53）	20	-16.1	（2.99）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-4.9（-16.80，6.97）0.412		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				3.0（-7.45，13.46）0.567		

[表26B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性西班牙裔/拉丁裔患者的mITT群體

訪視	1 mg（N = 14）			2 mg（N = 19）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	14	-7.8	（3.41）	19	-6.0	（2.98）
第4週	13	-10.3	（3.58）	19	-7.1	（3.09）
第6週	12	-12.6	（4.52）	19	-8.0	（3.67）
第8週	12	-12.7	（3.86）	19	-12.6	（3.15）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-6.2（-19.55，7.07）0.353			-1.5（-13.53，10.44）0.797		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	6.4（-5.38，18.10）0.283			**6.5（-4.02，16.98）0.221**		

[表27A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性非西班牙裔女性患者的mITT群體

訪視	安慰劑（N = 15）			0.5 mg（N = 11）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	15	-7.7	（3.98）	11	-12.5	（4.72）
第4週	15	-10.7	（3.79）	10	-12.2	（4.65）
第6週	15	-10.3	（3.90）	10	-11.8	（4.82）
第8週	15	-13.0	（2.97）	10	-16.7	（3.69）

第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-1.5（-13.92，10.84）0.803
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-3.7（-13.14，5.67）0.425

[表27B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性非西班牙裔女性患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 11）			2 mg（N = 9）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	11	-11.8	（4.69）	9	-15.6	（5.33）
第4週	11	-13.5	（4.47）	9	-23.8	（5.08）
第6週	11	-20.3	（4.60）	8	-26.1	（5.42）
第8週	11	-23.8	（3.52）	9	-32.8	（4.15）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-10.0（-22.06，2.15）0.104			**-15.8（-29.06，-2.47）0.021**		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-10.8（-20.05，-1.63）0.022			-19.8（-29.87，-9.73）<.001		

【0221】西班牙裔男性的反應不如非西班牙裔男性的反應穩健。參見表28A-28B和表29A-29B。

[表28A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	安慰劑（N = 21）			0.5 mg（N = 15）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	21	-6.7	（2.78）	15	-8.3	（3.09）
第4週	21	-12.2	（2.69）	15	-12.6	（2.99）
第6週	21	-11.3	（2.92）	15	-16.0	（3.28）
第8週	20	-18.7	（2.41）	13	-18.6	（2.76）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-4.7（-12.73，3.30）0.244		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				0.1（-6.20，6.41）0.974		

[表28B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 14）			2 mg（N = 16）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	14	-7.0	（3.18）	16	-5.1	（3.15）
第4週	14	-6.4	（3.07）	16	-14.6	（3.05）
第6週	14	-9.2	（3.37）	16	-17.5	（3.32）
第8週	14	-15.8	（2.67）	16	-21.9	（2.70）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	2.1（-6.16，10.29）0.618			-6.2（-14.14，1.67）0.120		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	2.9（-3.41，9.25）0.359			**-3.2（-9.28，2.87）0.296**		

[表29A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；非西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	安慰劑（N = 16）			0.5 mg（N = 12）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	16	-8.9	（2.71）	12	-19.9	（3.28）
第4週	16	-10.0	（2.66）	11	-20.5	（3.33）
第6週	16	-9.9	（3.45）	11	-16.3	（4.24）
第8週	16	-14.9	（3.37）	12	-17.2	（3.93）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-6.4（-17.23，4.48）0.244		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-2.2（-12.46，8.04）0.688		

[表29B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；非西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 22）			2 mg（N = 13）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]

第2週	22	-6.8	（2.42）	13	-16.2	（3.16）
第4週	22	-10.3	（2.38）	12	-17.4	（3.19）
第6週	21	-14.2	（3.12）	11	-21.5	（4.21）
第8週	21	-14.7	（3.03）	10	-22.3	（4.35）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-4.3（-13.56，5.00）0.359			-11.6（-22.42，-0.83）0.35		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	0.2（-8.82，9.26）0.961			**-7.4（-18.32，3.53）0.180**		

【0222】進一步分析結果以確定在具有依從性的西班牙裔患者中的藥物有效性。參見表30。

[表30]：具有順應性的西班牙裔患者的mITT群體

	安慰劑（N = 62）			2 mg（N = 16）		
訪視	n	LS平均值	(S.E.)[1]	n	LS平均值	(S.E.)[1]
第2週	61	-7.2	（1.64）	16	-4.6	（3.15）
第4週	62	-10.2	（1.55）	16	-13.9	（2.98）
第6週	62	-9.5	（1.87）	16	-15.4	（3.64）
第8週	60	-16.2	（1.56）	16	-22.8	（2.97）
第6週時的化合物w 安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-6.0（-13.91，2.00）0.141		
第8週時的化合物w 安慰劑（差異（95% CI）p-值）				**-6.6（-13.07，-0.13）0.046**		

【0223】結果表明巴德羅他（2 mg）對依從的西班牙裔/拉丁裔有效，但功效反應基本上較低。

【0224】*黑種人/非裔美國人亞組*

【0225】還分析了黑種人/非裔美國人亞組，並且發現2 mg的巴德羅他係有效的。參見表31A和表31B。

[表31A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；具有順應性的黑種人患者的mITT群體

訪視	安慰劑（N = 14）	0.5 mg（N = 11）

	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	14	-7.4	（3.53）	11	-9.0	（3.98）
第4週	14	-10.8	（3.31）	10	-11.6	（3.90）
第6週	14	-10.3	（3.90）	10	-13.0	（4.64）
第8週	14	-14.2	（3.30）	9	-17.2	（4.03）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-2.6（-14.94，9.64）0.665		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-3.0（-13.58，7.49）0.562		

[表31B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；具有順應性的黑種人患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 13）			安慰劑（N = 8）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	13	-8.9	（3.69）	8	-7.7	（4.79）
第4週	13	-11.8	（3.47）	8	-18.3	（4.51）
第6週	13	-13.5	（4.08）	7	-20.6	（5.53）
第8週	13	-17.4	（3.47）	7	-27.6	（4.71）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-3.1（-14.59，8.31）0.582			-10.3（-24.04，3.43）0.137		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-3.2（-12.88，6.52）0.511			-13.4（-25.04，-1.69）0.026		

【0226】 *按族群的醛固酮變化*

【0227】 分析族群對醛固酮變化的影響。基線值示出於表32中。還參見圖17。

[表32]：基線值				
		巴德羅他的量（mg）		
醛固酮，ng/dL	**安慰劑**	**0.5**	**1**	**2**
總計	6.5（5.4）	6.8（4.4）	7.0（6.8）	6.9（5.6）
西班牙裔	7（6.3）	7.9（4.6）	8.4（8.4）	7.6（5.9）
非西班牙裔	6.1（4.3）	5.1（3.4）	5.7（4.6）	6.9（5.6）

【0228】 *按族群的血漿腎素活性*

【0229】 分析族群對血漿腎素活性（PRA）的影響。基線值示出於表33中。還參見圖18。

[表33]：基線值				
		巴德羅他的量（mg）		
PRA，μg/L/h	**安慰劑**	**0.5**	**1**	**2**
總計	5.5（8.7）	8.0（13.6）	4.4（6.0）	5.6（9.5）
西班牙裔	5.3（8.4）	9（15.5）	4.4（6.1）	5.8（10.6）
非西班牙裔	5.2（8.8）	6.4（9.8）	4.2（6）	5.1（7.7）

【0230】 *安全性結果*

【0231】 安全性結果表明巴德羅他提供了令人信服的安全性特徵。有2次治療出現的SAE（2名患者），並且均被認為與巴德羅他不相關。一名81歲男性死於不相關的SAE，即在最後劑量的巴德羅他後30天被診斷為COVID-19，隨後急性呼吸衰竭。參見表34。

[表34]：嚴重不良事件和治療出現的不良事件															
	安慰劑 n = 64			**0.5 mg巴德羅他 n = 63**			**1 mg巴德羅他 n = 62**			**2 mg巴德羅他 n = 60**			**總計 n = 249**		
	%	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**
SAE	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**1.6**	**1**	**1**	**1.7**	**1**	**1**	**0.8**	**2**	**2**
TEAE	21.9	14	26	28.6	18	30	30.6	19	42	23.3	14	27	26.1	65	115
藥物相關	6.3	4	4	6.3	4	6	9.7	6	10	10.0	6	8	8.0	20	28
AESI	1.6	1	1	1.6	1	1	1.6	1	1	6.7	4	4	2.8	7	7
導致給藥中止	1.6	1	1	1.6	1	1	3.2	2	2	3.3	2	2	2.4	6	6
導致研究中止	1.6	1	1	1.6	1	1	0.0	0	0	1.7	1	1	1.2	3	3
導致死亡	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	1.7	1	1	0.4	1	1
TEAE - 治療出現的不良事件；AESI = 特別關注的不良事件；SAE - 嚴重不良事件；n = 受試者數量；e - 事件數量															

【0232】在巴德羅他接受者中也沒有導致研究中止的高鉀血症的情況且沒有脫靶副作用。

【0233】還發現高鉀血症的發生率低且孤立。在2 mg劑量下，平均鉀總體上適度增加0.1 mEq/L。參見表35-36和圖19。

[表35]：第8週時血清鉀從基線的平均值變化				
		巴德羅他的量（mg）		
	安慰劑	**0.5**	**1**	**2**
血清鉀 mmol/L，（SD）	0.08（0.45）	-0.07（0.37）	0.26（0.47）	0.12（0.48）

[表36]：血清鉀水平				
		巴德羅他的量（mg）		
	安慰劑 n = 64	**0.5 n = 63**	**1 n = 62**	**2 n = 60**
# 值≥ 6.0	**1**	0	**1**	**2**
# 值≥ 6.0的患者	1	0	**1**	**2**
患者%	1.6%	0.0%	1.6%	3.3%

【0234】接受巴德羅他的3名患者（接受巴德羅他的患者中的約1.6%）經歷了中度升高的鉀 > 6 mEq/L的孤立情況。該中度高鉀血症的發生率與1.6%的PBO率相同；並且與先前2.1%的結果相比，更為有利。2 mg劑量組中平均鉀升高為0.1 mEq/L，這與早前觀察到的2 mg組中觀察到的小幅鉀升高一致。在服用巴德羅他的患者中，沒有記錄到鉀升高> 6.2 mEq/L，並且完成試驗的患者中沒有人出現中度高鉀血症。活性巴德羅他組患者中沒有出現高鉀血症導致試驗中止的情況。

【0235】(ii) 第2部分的結果

【0236】第2部分表明巴德羅他（2 mg）在進入第2部分的213名患者中是安全的且耐受性良好。完成第1部分的14名患者沒有進入第2部分-其中12名患者根據BP < 130 mmHg而不符合資格。

【0237】 在第2部分中，背景抗高血壓療法在第1部分之後中止，並且患者再服用2 mg巴德羅他4週。在開始撤回背景藥物並且僅服用2 mg巴德羅他時至之後的四週結束時，SBP保持穩定。第2部分的213名患者中，有2例K+ >/= 6.0 mEq/L的中度高鉀血症；2名患者在第2部分開始時均停用利尿劑，並在2週內出現短暫性中度高鉀血症。

【0238】 *安全性特徵*

【0239】 所有第2部分的患者均被推定服用2 mg巴德羅他。第2部分的結果強化了2 mg劑量的巴德羅他提供了令人信服的安全性特徵。參見表37。

[表37]

	安慰劑至2 mg n = 64			**0.5 mg至2 mg n = 63**			**1 mg至2 mg n = 62**			**2 mg n = 60**			**總計 n = 249**		
	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e
SAE	**3.3**	**2**	**2**	**0.0**	**0**	**0**	**1.8**	**1**	**2**	**0**	**0**	**0**	**1.4**	**3**	**4**
TEAE	21.7	13	24	16.7	9	15	21.1	12	26	16.7	7	9	19.2	41	74
藥物相關	5.0	3	5	5.6	3	4	8.8	5	6	0	0	0	5.2	11	15
AESI	1.7	1	2	0	0	0	1.8	1	1	2.4	1	1	1.4	3	4
導致給藥中止	0	0	0	0	0	0	3.5	2	3	0	0	0	0.9	2	3
導致研究中止	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0
導致死亡	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0

TEAE - 治療出現的不良事件；AESI = 特別關注的不良事件；SAE - 嚴重不良事件；n = 受試者數量；e - 事件數量

【0240】 治療出現的SAE：4次事件/3名患者，均被認為與巴德羅他不相關。巴德羅他接受者中沒有出現高鉀血症導致研究中止的情況。也沒有脫靶副作用。

【0241】 C. 結果總結

【0242】總之，由於西班牙裔/拉丁裔群組的反應不同，未達到頂線（top-line）功效主要終點。西班牙裔/拉丁裔群組代表了研究群體的> 50%。然而，預先指定的非西班牙裔分析導致能夠挽救研究/數據。

【0243】在其他亞組(包括黑種人/非裔美國人患者和非西班牙裔女性)中，結果令人鼓舞。

【0244】總體安全性數據良好，並且高鉀血症發生率低。

實例10：在不受控高血壓和慢性腎臟疾病患者中的研究

【0245】研究123係隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心、平行組、劑量範圍研究，以評估巴德羅他用於uHTN和CKD患者的治療。研究的主要目標係評估第26週時巴德羅他與安慰劑相比對SBP的治療效果。次要目標係藉由高或低劑量策略評估巴德羅他與安慰劑相比對SBP的影響，以確定達到SBP < 130 mmHg的患者的百分比，評估尿白蛋白與肌酐比率（UACR）從基線的變化，評估每種給藥策略下DBP從基線的變化，以及評估治療26週後eGFR從基線的變化。安全性目標係評估生命癥象、站立BP和心率、體檢、心電圖、體重測量和臨床實驗室評估（包括標準安全性化學檢查、血液學、凝血和尿分析）。計畫在美國70個臨床現場納入約300名患者。

【0246】研究將招募患有uHTN和輕度至重度CKD的男性和女性成年患者。患有uHTN的患者被定義為服用穩定劑量的抗高血壓藥物ACEI/ARB且坐姿診室SBP ≥ 140 mmHg或≥ 130 mmHg（如果患有糖尿病）的患者。患有輕度至重度CKD的患者被定義為根據篩選期期間連續數天早晨收集的第一次尿，在3次測量中的至少2次測量中，eGFR（基於CKD-EPI方程）為25至75 mL/min/1.73 m^2且UACR ≥ 200 mg/g（≥ 22.6 mg/mmol）。服用MRA的患者必須同意停止給藥MRA才有資格開始2週的導入期，在該導入期中，患者每天一次服用單盲安慰劑片劑，

同時繼續服用背景抗高血壓藥物。仍然符合資格的患者將被隨機分配至安慰劑、低劑量策略和高劑量策略這三個治療臂之一，並開始26週的治療期。

【0247】 向分配到低劑量策略臂的患者提供0.5 mg巴德羅他，每天一次給藥。如果根據第1週時抽取的樣本的實驗室測試，患者沒有經歷高鉀血症、低鈉血症或腎功能顯著下降，以及如果第3週時平均坐姿SBP ≥ 130 mmHg，則可在第3週時將劑量水平上調至1 mg。如果根據第5週時抽取的樣本的實驗室測試，患者經歷高鉀血症、低鈉血症或腎功能下降，則可在隨機分配後6週時將劑量下調。6週後不允許進一步調整劑量。研究設計在圖9中示出。

實例11

【0248】 A. 研究設計

【0249】 (i) 總體設計

【0250】 這係III期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行組研究，以評估1 mg或2 mg巴德羅他相比於安慰劑（QD口服投與）在約720名年齡 ≥ 18歲的患有HTN的參與者中的安全性、耐受性和對SBP降低的作用，儘管在基線時接受2種抗高血壓藥劑的穩定方案，其中一種係利尿劑（uHTN）；或在基線時接受≥ 3種抗高血壓藥劑，其中一種係利尿劑（rHTN）。

【0251】 同意的參與者將在4週內接受篩選，並且隨後將進入2週的安慰劑單盲導入期。此後，參與者將按順序分佈在2個群組（群組1和群組2）中，並以1 : 1 : 1的比率隨機分配以在12週的雙盲期期間QD接受以下3種治療中的1種：

- 2 mg巴德羅他
- 1 mg巴德羅他
- 安慰劑

【0252】 隨機分配將按基線時的HTN（uHTN、rHTN）和基線時的siSBP（< 145 mmHg、≥ 145 mmHg）進行分層。

【0253】 兩個群組中的參與者完成12週的雙盲期後：

• 完成2 mg巴德羅他治療的參與者將以1：0的比率隨機分配以在12週的開放標籤期期間接受2 mg巴德羅他QD。

• 完成1 mg巴德羅他治療的參與者將以4：1的比率隨機分配以在12週的開放標籤期（從第12週到第24週）期間接受2 mg巴德羅他QD，或接受標準護理。群組1參與者的標準護理期將持續40週（從第12週到第52週），並且群組2參與者的標準護理期將持續12週（從第12週到第24週）。

• 接受安慰劑的參與者將以1：4的比率隨機分配以在12週的開放標籤期（從第12週到第24週）期間接受2 mg巴德羅他QD，或接受標準護理。

【0254】 參與者完成2 mg巴德羅他的12週開放標籤期後：

• 群組1的參與者（完成巴德羅他2 mg治療的參與者）將按2：1的比率第三次隨機分配以繼續接受2 mg巴德羅他QD或接受安慰劑QD，進行8週的雙盲RWD期。隨機分配將按基線HTN（uHTN、rHTN）和RWD隨機分配時的siSBP（< 130 mmHg、≥ 130 mmHg）進行分層。然後，完成RWD期的參與者將進入開放標籤期，其中，該等參與者將接受2 mg巴德羅他QD持續20週，隨後是2週的安全性跟蹤期。

• 群組2的參與者將開始2週的安全性跟蹤期。

【0255】 圖24和圖25中呈現了兩個群組的研究圖。如果在研究期間的任何時間參與者報告K^+水平 > 5.5 mEq/L，則應在72小時內重複該實驗室分析。該研究計畫在全球範圍內進行。

【0256】 (ii) 篩選

【0257】 所有同意參與研究的參與者都將在導入期開始前，在4週內接受篩選。

【0258】 (iii) 安慰劑單盲導入期

【0259】 完成篩選訪視程序的有資格的參與者將進入2週的單盲導入期，並且除任何現有的背景抗高血壓藥物之外還接受安慰劑。

【0260】 該期的目標係減少基線後的安慰劑效應，並確保參與者接受穩定背景抗高血壓藥物。

【0261】 (iv) 雙盲安慰劑對照治療期

【0262】 大約720名符合研究納入標準的參與者將按順序分佈在2個群組（群組1中約450名參與者，群組2中約270名參與者）中。每個群組中的參與者將以1 : 1 : 1的比率隨機分配以QD接受以下3種研究治療之一：2 mg巴德羅他、1 mg巴德羅他或安慰劑。參與者將接受該治療持續12週（從第0週到第12週）。

【0263】 在該期期間，參與者應保持其背景抗高血壓藥物方案和劑量。在該期期間，不應改變背景抗高血壓藥物的劑量，除非參與者經歷了SBP < 100 mmHg並伴有低血壓症狀。

【0264】 (v) 開放標籤治療期

【0265】 群組1和群組2中完成12週的2 mg巴德羅他QD雙盲治療期的所有參與者將在開放標籤期開始時以1 : 0的比率隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD持續12週（從第12週到第24週）。

【0266】 群組1和群組2中在12週的雙盲期期間接受1 mg巴德羅他QD或安慰劑QD的參與者將分別以4：1或1：4的比率隨機分配以接受2 mg巴德羅他或標準護理。

【0267】 (vi) 巴德羅他

【0268】 所有在第12週時隨機分配至2 mg巴德羅他的參與者除了接受任何現有的背景抗高血壓藥物之外，還將以開放標籤方式接受2 mg巴德羅他持續12週（從第12週到第24週），該背景抗高血壓藥物在該開放標籤期期間可能會發生變化（除了添加MRA和保鉀利尿劑之外，該等藥物係不允許的）。

【0269】 在該期期間，群組1中約300名參與者和群組2中約180名參與者將接受2 mg巴德羅他。

【0270】 高鉀血症參與者還將遵循根據治療中止標準的說明，並將遵循當地的護理標準。

【0271】 (vii) 標準護理

【0272】 群組1中約150名參與者和群組2中約90名參與者將被隨機分配以開放標籤方式接受標準護理。群組1中的參與者將接受這種治療持續40週（從第12週到第52週；參見圖24），以及群組2中的參與者將接受這種治療持續12週（從第12週到第24週；圖25）。完成該標準護理治療期後，並在完成整個研究之前，參與者將進入2週的安全性跟蹤期。

【0273】 (viii) 隨機分配退出雙盲期 - 僅群組1的參與者

【0274】 群組1中已完成12週的2 mg巴德羅他開放標籤治療期的所有參與者將在第24週時再次以2：1的比率隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD或接受安慰劑QD持續8週的雙盲退出期（從第24週到第32週），並按RWD隨機分配時的基線HTN（uHTN、rHTN）和SBP（≤130 mmHg、> 130 mmHg）進行分層。大約200名參與者將被隨機分配到2 mg巴德羅他，以及100名參與者將被隨機分配到安慰劑。

【0275】 在該期期間，參與者應保持與他們在該期開始時接受的相同的背景抗高血壓藥物方案和劑量。背景抗高血壓藥物的劑量不應改變，除非參與者經歷了SBP < 100 mmHg並伴有低血壓症狀。

【0276】 在該期期間禁用鹽皮質激素受體拮抗劑和保鉀利尿劑。

【0277】 (ix) 群組1中進行的第二開放標籤期

【0278】 群組1中完成8週的RWD雙盲期的參與者將進入此20週的開放標籤期（第32週至第52週），以除了接受任何現有的背景抗高血壓藥物外，還接受

2 mg巴德羅他QD。在該期期間，參與者的背景療法可以改變，但不允許使用MRA或保鉀利尿劑。

【0279】 (x) 安全性跟蹤

【0280】 所有研究參與者將在完成整個研究之前完成2週的安全性跟蹤期。群組1的參與者將在完成20週的開放標籤期或40週的標準護理期後進入該最後的研究期，以及群組2的參與者將在完成12週的開放標籤期後進入該期。

【0281】 (xi) 研究結束的定義

【0282】 出於臨床試驗透明性的目的，根據FDA和EU監管要求，對研究結束的定義有所不同：

- 歐盟要求將研究完成定義為對於任何方案相關活動的最後的受試者的最後訪視。
- 美國食品和藥物管理局的要求定義了兩個完成日期：

- 主要完成日期 - 出於最終收集主要結果指標的數據的目的，最後的參與者接受檢查或接受干預的日期，無論臨床研究是否根據預先指定的方案得出結論或係終止。對於具有不止一個主要結果指標且完成日期不同的臨床研究，該術語係指完成所有主要結果的數據收集的日期。

- 研究完成日期 - 出於最終收集主要和次要結果指標和AE的數據的目的，最後的參與者接受檢查或接受干預的日期（例如，最後的參與者的最後訪視），無論臨床研究是否根據預先指定的方案得出結論或係終止。

【0283】 如果參與者已完成研究的所有階段，包括最後的訪視或最後的預定程序，則認為該參與者已完成研究。研究結束被定義為研究中最後的參與者的最後的訪視的日期或全球性研究中最後的參與者的最後預定程序的日期。

【0284】 B. 研究群體

【0285】 (i) 納入標準

【0286】 只有以下所有標準都適用時，參與者才有資格被納入研究：

【0287】 **年齡**

【0288】 1. 在簽署知情同意書時，男性或女性參與者必須≥ 18歲。

【0289】 **參與者的類型和疾病特徵**

【0290】 2. 篩選時，根據AOBPM的平均siSBP ≥ 140 mmHg且< 170 mmHg。

【0291】 3. 滿足以下2項標準中的至少1項：

【0292】 (a) uHTN亞群的參與者：在篩選前持續至少4週，以最大耐受劑量接受來自不同治療類別的2種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）的穩定方案。用於治療其他病症（即偏頭痛、HF、冠狀動脈疾病）的β阻滯劑不應算作抗高血壓藥物。

【0293】 (b) rHTN亞群的參與者：在篩選前持續至少4週，以最大耐受劑量接受來自不同治療類別的≥ 3種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）的穩定方案。用於治療其他病症（即偏頭痛、HF、冠狀動脈疾病）的β阻滯劑離子不應算作抗高血壓藥物。

【0294】 4. 藉由在第2次訪視期間進行DOT而證明對處方的抗高血壓藥物具有良好依從性。

【0295】 5. 篩選時，估計腎小球濾過率≥ 45 mL/min/1.73 m^2

【0296】 6. 篩選時，血清鉀（K^+）水平≥ 3.5且< 5.0 mmol/L。

【0297】 7. 早晨皮質醇水平（在上午08:00 ± 2小時測量）> 3 μg/dL。

【0298】 (ii) 隨機分配標準

【0299】 該等隨機分配標準僅適用於研究的初始隨機分配。只有以下所有標準都適用時，參與者才有資格被隨機分配到治療組：

【0300】 1. 基線（導入期結束）時，根據就診診室AOBPM的平均siSBP ≥ 135 mmHg。

【0301】 2. 根據隨機分配當天早晨的藥丸計數，在導入期期間對安慰劑的依從率為80%至120%。

【0302】 3. 隨機分配前持續至少4週，背景療法方案和劑量沒有變化，對於uHTN亞群中的參與者，該背景療法方案由2種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）構成，或者對於rHTN亞群中的參與者，該背景療法方案由≥3種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）構成。用於治療其他病症（即偏頭痛、HF、冠狀動脈疾病）的β阻滯劑不應算作抗高血壓藥物。

【0303】 4. 藉由在第2次訪視期間進行DOT而證明對處方的抗高血壓藥物具有良好依從性。

【0304】 (iii) 排除標準

【0305】 如果以下標準中的任一項適用，則將參與者從研究中排除：

【0306】 **醫療狀況**

【0307】 1. 隨機分配時，根據就診診室AOBPM的平均siSBP[1] ≥ 170 mmHg。

【0308】 2. 隨機分配時，根據就診診室AOBPM的平均坐姿DBP[2] ≥ 110 mmHg。

【0309】 3. 目前正接受或既往（篩選前4週內）接受過血管張力素受體阻滯劑和ACEI（兩者同時服用）治療。

【0310】 4. 篩選時血清鈉水平 < 135 mmol/L。

【0311】 5. 有以下已知的繼發性高血壓病因：腎動脈狹窄、不受控或未經治療的甲狀腺功能亢進症、不受控或未經治療的甲狀腺功能減退症、嗜鉻細胞瘤、庫欣綜合症、主動脈縮窄。

[1] 應處於坐位（坐在椅子上，腳放在地板上，背部被支撐）> 5 min 後測量 siSBP。
[2] 應處於坐位（坐在椅子上，腳放在地板上，背部被支撐）> 5 min 後測量 siDBP。

【0312】 6. 篩選時，紐約心臟協會（New York Heart Association）功能性HF IV級。

【0313】 7. 篩選前6個月內有中風、急性冠狀動脈綜合症、高血壓性腦病或因HF住院的病史。

【0314】 8. 計畫進行經皮冠狀動脈介入術/冠狀動脈旁路移植術，或篩選前6個月內進行了經皮冠狀動脈介入術/冠狀動脈旁路移植術。

【0315】 9. 已知目前患有重度左心室流出道梗阻，例如梗阻性肥厚型心肌病和/或重度主動脈瓣膜病。

【0316】 10. 左束支傳導阻滯和任何需要治療的心律不整。

【0317】 11. 持續性心房顫動。

【0318】 12. 根據確認有記錄病史的記錄，已知有重度肝受損，定義為Child-Pugh C類。

【0319】 13. 篩選時，患有不受控糖尿病，其中HbA1c > 10.0%（86 mmol/mol）。

【0320】 14. 基線QTcF > 470 msec。

【0321】 15. 長QT綜合症家族史。

【0322】 16. 靜息位置心率 < 45次/min或> 110次/min。

【0323】 17. 懷疑患有重度心肌肥厚的參與者。

【0324】 18. 懷孕或哺乳的參與者。

【0325】 19. 診斷為腎上腺功能不全的參與者。

【0326】 20. 以下與COVID-19感染相關的情況中的任一種：

【0327】 (a) 在篩選前最後4週內或在隨機分配時疑似或確認COVID-19感染。

【0328】 (b) 篩選前最後12週內因COVID-19而住院。

【0329】 **既往/伴隨療法**

【0330】 21. 篩選前4週內，既往使用任何MRA、抗心律不整藥物或保鉀利尿劑進行醫學治療。

【0331】 22. 篩選前2個月內用鉀結合劑進行治療。

【0332】 23. 預期將接受或正在接受任何排除藥物，例如細胞色素P450（CYP）3A強誘導劑、長期（每週服用超過3次，持續超過3個月）使用NSAID、MRA和/或長期使用全身性類固醇。

【0333】 24. 如果可能，應避免使用延長QT的藥物，並且如果有其他不影響QT的可替代藥物，則應較佳的是該等藥物。

【0334】 25. 當前正接受細胞毒性療法治療，或篩選前6個月內既往接受過細胞毒性療法治療。

【0335】 26. 不禁止用K^+補充劑進行治療，但應在整個試驗中對其進行持續評估和監測。

【0336】 **既往/並行臨床研究經驗**

【0337】 27. 已知對巴德羅他或相同類別的藥物或其任何賦形劑具有超敏反應。

【0338】 28. 在本研究隨機分配前3個月內參與另一項利用所投與的研究性產品進行的臨床研究。

【0339】 **其他**

【0340】 29. 參與者輪班工作（即包括在不同日期的不同時間的工作時間的輪班）。

【0341】 參與者可以隨或不隨食物一起接受研究干預。

【0342】 C. 研究干預和伴隨療法

【0343】 (i) 投與的研究干預

【0344】 表38描述了本研究中要投與和研究的研究治療。

[表38]：研究干預			
治療名稱	**2 mg巴德羅他治療**	**1 mg巴德羅他治療**	**安慰劑治療**
干預名稱	巴德羅他	巴德羅他	安慰劑
類型	藥物	藥物	藥物
劑量配製物	片劑	片劑	片劑
單位劑量強度	每片2 mg	每片1 mg	N/A
劑量水平	每天一次2 mg巴德羅他	每天一次1 mg巴德羅他	每天一次安慰劑
投與途徑	口服	口服	口服
方案	每天一片片劑，較佳的是在早晨服用	每天一片片劑，較佳的是在早晨服用	每天一片片劑，較佳的是在早晨服用
包裝和加標籤	研究干預將提供在含有IMP片劑的泡罩包裝中。每個泡罩包裝將按照國家要求加上標籤	研究干預將提供在含有IMP片劑的泡罩包裝中。每個泡罩包裝將按照國家要求加上標籤	研究干預將提供在含有IMP片劑的泡罩包裝中。每個泡罩包裝將按照國家要求加上標籤
對於所有研究治療，所有片劑的外部標籤和外觀都將相同以保持盲法。			

【0345】 (ii) 背景抗高血壓藥物

【0346】 參與者在納入本研究時接受的以及該等參與者在隨機分配至研究治療後將繼續接受的背景抗高血壓藥物的穩定方案。在開放標籤期期間可以改變背景抗高血壓藥物，除了MRA和保鉀利尿劑的使用外。

【0347】 (iii) 標準護理治療

【0348】 隨機分配到該研究期的參與者接受的標準護理治療。標準護理期期間可以改變標準護理治療。研究干預的分配

【0349】 所有符合全部資格標準的參與者將按順序分佈到兩個群組（群組1和群組2）中，並將使用自動化IRT/RTSM系統集中分配到隨機分配的研究干預，該系統將參與者分配到3個不同治療組中的1個。研究期間總共將有3個隨機分配階段，而隨機分配將使用IRT/RTSM系統進行（參見圖24）：

• 導入期後將進行第一次隨機分配，以使用1 : 1 : 1的比率將約720名參與者（群組1中的450名和群組2中的270名）分配為接受2 mg巴德羅他QD、1 mg巴德羅他QD或安慰劑QD。隨機分配將按基線HTN（uHTN、rHTN）和基線siSBP（< 145 mmHg、≥ 145 mmHg）進行分層。

• 第二次隨機分配將在初始的12週雙盲期後進行。大約480名參與者（群組1中300名和群組2中180名）將被隨機分配至2 mg巴德羅他，並且240名參與者（群組1中150名和群組2中90名）將被隨機分配至標準護理。隨機分配如下：

- 在治療的前12週期間接受2 mg巴德羅他的參與者將以1 : 0的比率隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD。

- 在治療的前12週期間接受1 mg巴德羅他或安慰劑的參與者將分別以4 : 1或1 : 4的比率隨機分配，以接受2 mg巴德羅他QD或標準護理。

• 僅群組1的參與者：參與者完成2 mg巴德羅他QD的12週開放標籤期（群組1中約300名參與者）後，參與者將按2 : 1的比率進行第三次隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD或接受安慰劑QD。該等參與者將按基線HTN（uHTN、rHTN）和RWD隨機分配時的siSBP（≤ 130 mmHg、> 130 mmHg）進行分層。大約200名參與者將被隨機分配到2 mg巴德羅他QD，以及100名參與者將被隨機分配到安慰劑QD。

【0350】 隨機分配將在固定大小的平衡區組中進行。隨機分配代碼將由電腦生成並載入到IxRS數據庫中。

【0351】 所有隨機分配將直接使用IRT/RTSM系統進行。不得重複使用隨機分配代碼。

【0352】 將監測每個HTN亞群（uHTN/rHTN）中隨機分配的參與者數量，以確保最少有約40%的參與者被納入uHTN亞群或rHTN亞群。如果達到預定限，

隨機分配可能會受到限制（即，在特定亞群體中不能再隨機分配更多參與者），以避免過度代表或代表不足。

【0353】 (iv) 劑量調整

【0354】 本研究不允許研究性醫學產品的劑量調整。

【0355】 (v) 禁用的伴隨藥物

【0356】 除標準護理治療組外，本研究期間禁止使用下文列出的藥物和補充劑。

- 研究期間不允許同時使用血管張力素受體阻滯劑和ACEI。參與者應服用穩定劑量的以上兩個藥物類別之一；必須密切監測藥物劑量或類別的任何變化。
- 保鉀利尿劑（例如阿米洛利、胺苯喋啶）和直接腎素抑制劑（例如阿利吉侖）。
- 鉀結合劑(篩選時禁用,但可以在研究期間作為糾正措施開始使用)。
- 他克莫司、鈣調磷酸酶抑制劑和環孢素。允許局部/吸入性免疫抑制劑。
- 鹽皮質激素受體拮抗劑或醛固酮拮抗劑（例如，依普利酮、非奈利酮、螺內酯）。
- 任何劑量的全身性皮質類固醇（例如，潑尼松、潑尼松龍、地塞米松[允許局部和吸入性類固醇]）。
- 不禁止用K^+補充劑進行治療，但應在整個試驗中對其進行持續評估和監測。
- 長期使用NSAID。允許偶爾使用NSAID，但在偶爾使用時有必要進行更密切的監測。

• 強CYP3A4誘導劑（例如，阿帕他胺、阿伐麥布、卡馬西平、恩雜魯胺、魯瑪卡托（lumacaftor）、米托坦、苯妥英、利福平、利福噴汀、聖約翰草）。

【0357】 (vi) 血壓測量值

【0358】 *坐姿血壓測量值*

【0359】 將使用標準化自動化BP器械並使用以下標準化程序記錄坐姿BP測量值：

• 在AOBPM評估之前30分鐘，參與者不應運動、吸煙或食用含咖啡因的飲料或食物。

• 訪視時，在現場投與研究干預時，將在給藥前評估BP。

• 應在ECG記錄之前獲得血壓測量值。

• 對於藉由AOBPM測量BP，建議採用以下另外的標準化程序：

○ 參與者應在檢查室坐下至少5分鐘，背部獲得支撐，雙腳平放在地板上，並且測量臂獲得支撐，使壓力計袖帶的中點位於心臟水平。

○ 將向每個臨床現場提供指定的AOBPM設備，並且必須將其用於所有與研究相關的測量。

○ 應使用尺寸適當的袖帶，使氣囊位於臂動脈上方正中。

○ 應記錄用於測量的袖帶尺寸和手臂。

○ 應使用篩選時平均BP值較高的手臂用於篩選和隨後的BP測量。

○ 所有BP測量值應在獲得篩選測量值的當天大致同一時間獲得。

○ 在每次臨床現場訪視時，應使用相同的臂和AOBPM設備獲得3次坐姿BP測量值（每次間隔約1分鐘）。平均坐姿BP被定義為在任何單次臨床現場訪視時總共3次測量中最後2次坐姿BP測量值的平均值。

○ 如果最後2次SBP測量值之間的差異> 20 mmHg，則應進行另外的讀數（最多6次另外的測量；按3個坐姿BP讀數測量兩次來進行）。如果這2次

另外的三重測量的最後2個SBP測量值之間的差異仍然> 20 mmHg，則將使用最後兩個測量值的平均值。

○ 確定坐姿BP後，緊接著將測量直立性BP（僅在指定的訪視時）。

【0360】 *直立性血壓測量*

【0361】 直立性BP測量包括站立BP，並將使用AOBPM進行測量。建議採用以下標準化程序：

• 已確定siSBP後，將要求參與者站立，並在大約1分鐘後根據需要獲得單次站立BP測量值。

• 在AOBPM評估之前30分鐘，參與者不應運動、吸煙或食用含咖啡因的飲料或食物。

• 訪視時，在現場投與研究干預時，將在給藥前評估BP。

• 應在ECG記錄之前獲得血壓測量值。

• 對於藉由AOBPM測量BP，建議採用以下另外的標準化程序：

○ 將向每個臨床現場提供指定的AOBPM設備，並且必須將其用於所有與研究相關的測量。

○ 應使用尺寸適當的袖帶，使氣囊位於臂動脈上方正中。

○ 應記錄用於測量的袖帶尺寸和手臂。

○ 應使用篩選時平均BP值較高的手臂用於篩選和隨後的BP測量。

○ 所有BP測量值應在獲得篩選測量值的當天大致同一時間獲得。

【0362】 (vi) 藥物動力學

【0363】 將收集給藥前的血液樣本用於測量巴德羅他的血漿濃度。將在給藥前收集所有PK樣本；因此，應提醒參與者不要在臨床訪視當天在家中服用研究藥物，因為他們將在該等日子在臨床接受研究藥物。

【0364】 對於因高鉀血症而中止使用研究性產品的參與者，應在EoT訪視時收集PK樣本。

【0365】 在研究期間，可以根據新的可用數據改變採樣時間（例如，以獲得更接近峰值或穀基質濃度時間的數據），以確保適當的監測。

【0366】 血漿樣本將用於分析巴德羅他的PK。用於分析血漿中巴德羅他的濃度而收集的樣本也可用於評估與研究期間或之後出現的問題相關的安全性或功效方面。

【0367】 (viii) 藥效學

【0368】

- Olink®

【0369】 C. 目標/終點

[表39]：目標和終點	
主要	
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
安全性	
評估巴德羅他相比於安慰劑在長達52週內的安全性和耐受性。	不良事件，SAE和DAE。
	生命癥象（BP、脈率）。
	安全性檢查和實驗室測試（ECG、臨床化學、血液學）。
	AESI（高鉀血症、低鈉血症和低血壓）。
	治療出現的MACE，其被定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞和非致命性中風。
	治療出現的MACE-加，其被定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞、和非致命性中風以及因心臟衰竭住院。
次要	

評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在隨機退出後8週對坐姿SBP的影響。	第32週坐姿SBP從RWD基線（第24週）的變化。
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對rHTN亞群的坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿DBP的影響。	第12週坐姿DBP從基線的變化。
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對達到坐姿SBP < 130 mmHg的影響。	第12週達到坐姿SBP < 130 mmHg。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對rHTN亞群的坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿DBP的影響。	第12週坐姿DBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對達到坐姿SBP < 130 mmHg的影響。	第12週達到坐姿SBP < 130 mmHg。
評估2 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在第12週對動態24小時平均SBP的影響。	如藉由ABPM測量的在第12週平均動態24小時SBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在第12週對動態24小時平均SBP的影響。	如藉由ABPM測量的在第12週平均動態24小時SBP從基線的變化。
探索性	
評估2 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在隨機分配退出後4週對坐姿SBP的影響。	第28週坐姿SBP從RWD基線（第24週）的變化。
評估2 mg巴德羅他和1 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在第12週對動態24小時BP的影響。	如藉由ABPM測量的在第12週動態夜間平均SBP從基線的變化。
	如藉由ABPM測量的在第12週動態日間平均SBP從基線的變化。
	如藉由ABPM測量的在第12週達到動態24小時平均SBP < 130 mmHg。
	如藉由ABPM測量的在第12週動態24小時平均DBP從基線的變化。
評估巴德羅他的藥物動力學。	巴德羅他的血漿濃度。

【0370】 D. 主要估計量

【0371】 主要估計量由以下屬性描述：

• 群體：如藉由納入和排除標準定義的，患有uHTN或rHTN的參與者。藉由使用FAS來實施。

• 終點：第12週時siSBP從基線的變化。

• 治療條件：2 mg巴德羅他QD和背景抗高血壓藥物的穩定方案或1 mg巴德羅他QD和背景抗高血壓藥物的穩定方案。

• 併發事件：治療中止的併發事件將經由治療原則策略來處理，即無論是否中止治療，都要確定治療效果。挽救療法的併發事件將經由假設策略來處理，即如果不啟動挽救療法的情況下確定治療效果。

• 群體水平的總結：巴德羅他（分別為2 mg或1 mg）相比於安慰劑，在長達52週的時間段內的平均值從基線的變化的差異。

【符號說明】

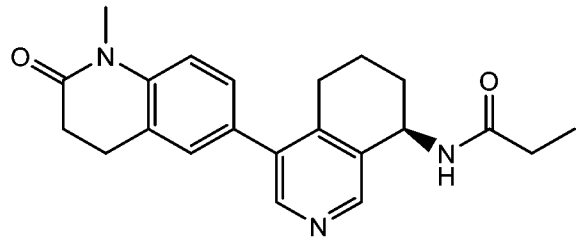
【0372】 無

【生物材料寄存】

【0373】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種在需要治療的人中治療高血壓之方法，該方法包括在治療期期間向該人投與1 mg/天或2 mg/天的(R)-化合物1：



(R)-化合物1。

【請求項2】如請求項1所述之方法，其中在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，2 mg/天的該(R)-化合物1的投與導致與基線相比的該人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。

【請求項3】如請求項1所述之方法，其中在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，1 mg/天的該(R)-化合物1的投與導致與基線相比的該人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。

【請求項4】如請求項1-3中任一項所述之方法，其中在該投與前和該治療期期間，該人接受穩定背景抗高血壓方案。

【請求項5】如請求項1-4中任一項所述之方法，其中在該治療期期間，向該人投與(R)-化合物1與兩種抗高血壓藥劑的組合。

【請求項6】如請求項1-4中任一項所述之方法，其中在該治療期期間，向該人投與(R)-化合物1與三種抗高血壓藥劑的組合。

【請求項7】如請求項1-4中任一項所述之方法，其中在該治療期期間，向該人投與(R)-化合物1與至少三種抗高血壓藥劑的組合。

【請求項8】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該高血壓係不受控高血壓。

【請求項9】如請求項8所述之方法，其中該穩定背景抗高血壓方案包括至少兩種抗高血壓藥物。

【請求項10】 如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該高血壓係治療抵抗性高血壓。

【請求項11】如請求項10所述之方法，其中該穩定背景抗高血壓方案包括至少三種抗高血壓藥物。

【請求項12】如請求項9或11所述之方法，其中一種抗高血壓藥物係利尿劑。

【請求項13】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在該投與前，該人的估計腎小球濾過率≥ 45 mL/min/1.73 m^2。

【請求項14】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在該投與前，該人的平均坐姿收縮壓（siSBP）為≥ 140 mmHg至< 170 mmHg。

【請求項15】如請求項14所述之方法，其中在該投與前，該人的siSBP < 145 mmHg。

【請求項16】如請求項14所述之方法，其中在該投與前，該人的siSBP ≥ 145 mmHg。

【請求項17】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在該投與前，該人的血清鉀水平≥ 3.5且< 5.0 mmol/L。

【請求項18】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在該投與前，該人的早晨皮質醇水平> 3 μg/dL。

【請求項19】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在24週治療期時或之後，與安慰劑相比，該投與導致與基線相比的坐姿收縮壓（siSBP）降低。

【請求項20】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，該投與導致與基線相比的坐姿舒張壓（siDBP）下降。

【請求項21】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，該投與導致與基線相比的動態24小時平均舒張壓（DBP）下降。

【請求項22】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在12週治療期之後，該投與導致坐姿收縮壓（siSBP）< 130 mmHg。

【請求項23】如前述請求項中任一項所述之方法，其中在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，該投與導致與基線相比的動態24小時平均收縮壓（SBP）下降。

【請求項24】 如前述請求項中任一項所述之方法，該方法包括向該人投與1 mg/天的(R)-化合物1。

【請求項25】如請求項24所述之方法，其中在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的該人的平均坐姿收縮壓降低約8 mmHg。

【請求項26】如請求項24所述之方法，其中在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的該人的平均坐姿收縮壓降低超過8 mmHg。

【請求項27】 如請求項1-23中任一項所述之方法，該方法包括向該人投與2 mg/天的(R)-化合物1。

【請求項28】如請求項27所述之方法，其中在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的該人的平均坐姿收縮壓降低約11 mmHg。

【請求項29】如請求項27所述之方法，其中在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的該人的平均坐姿收縮壓降低超過11 mmHg。

【請求項30】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中投與係口服投與。

【請求項31】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該(R)-化合物1以片劑投與。

【請求項32】如請求項31所述之方法，其中該片劑包含1 mg的(R)-化合物1。

【請求項33】如請求項31所述之方法，其中該片劑包含2 mg的(R)-化合物1。

【請求項34】 如請求項31-33中任一項所述之方法，其中每天向該人投與一片片劑。

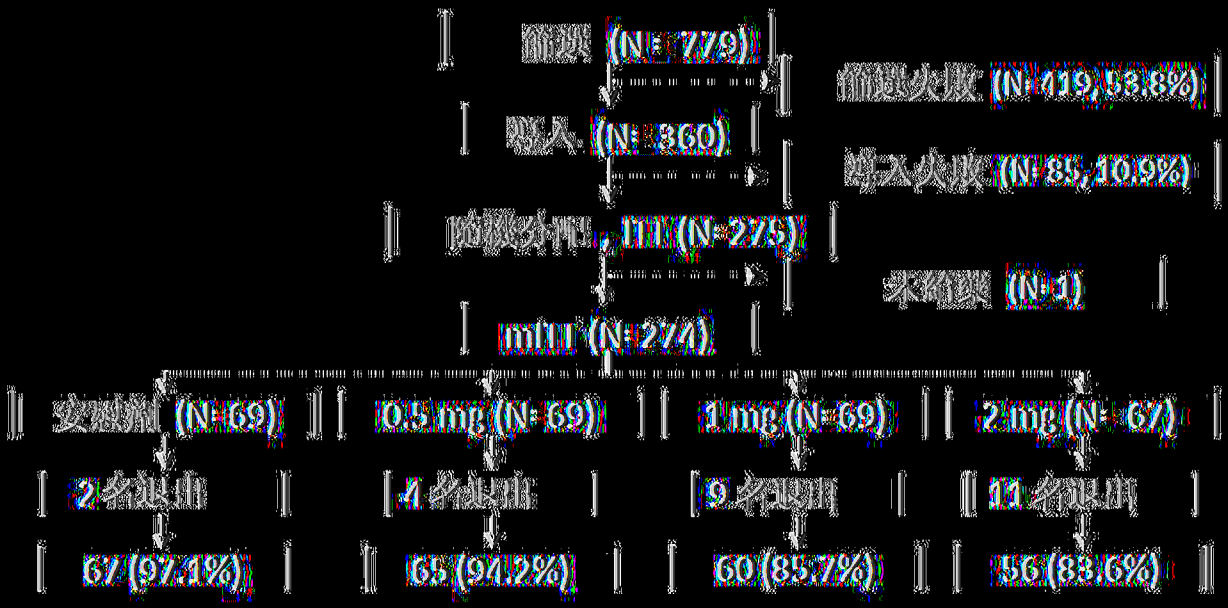
【請求項35】如前述請求項中任一項所述之方法，其中以單次劑量向該人投與該(R)-化合物1的量。

【請求項36】如前述請求項中任一項所述之方法，其中與安慰劑相比，在該人中投與該(R)-化合物1不會導致臨床上顯著的不良事件。

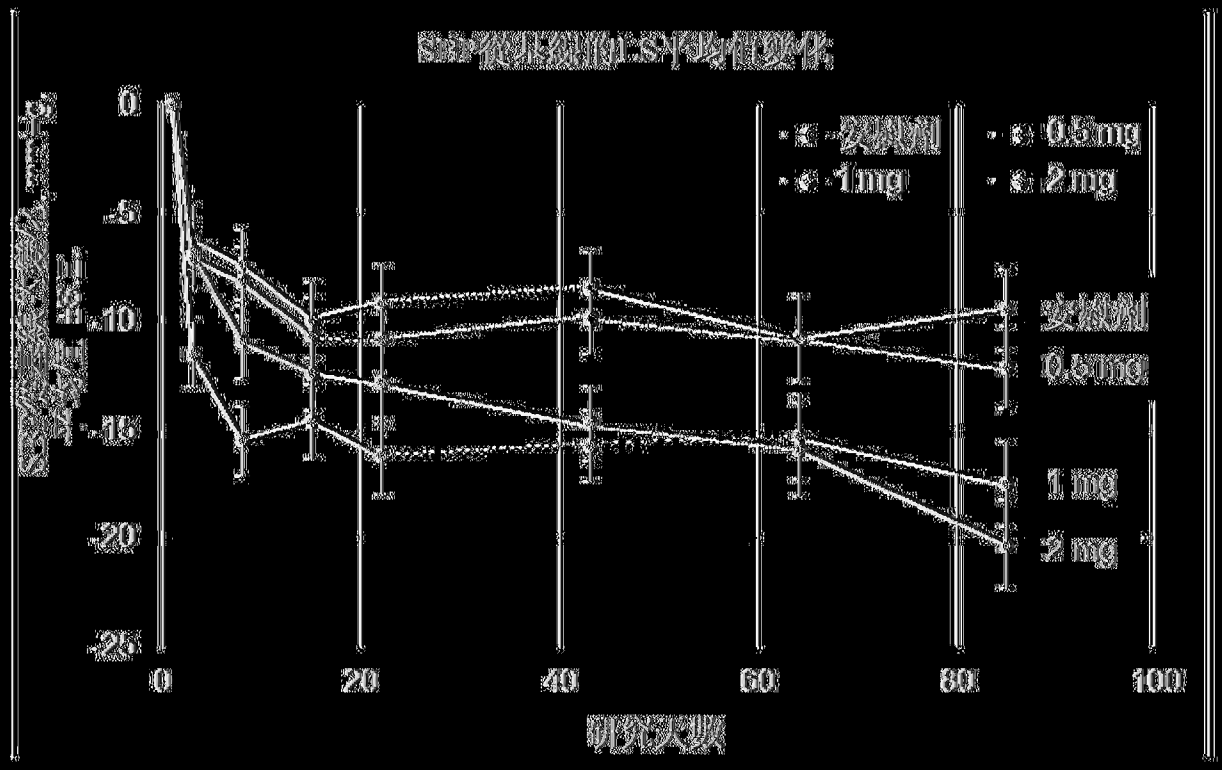
【請求項37】如前述請求項中任一項所述之方法，其中與安慰劑相比，該投與不會導致平均血清皮質醇水平在臨床上顯著降低。

【請求項38】 如前述請求項中任一項所述之方法，其中該人至少18歲。

【請求項39】 一種(R)-化合物1，該(R)-化合物1用於在如前述請求項中任一項所述之方法中使用。


篩選 (N= 779)
篩選失敗 (N= 419, 53.8%)
隨入 (N= 360)
隨入失敗 (N= 85, 10.9%)
隨機分配, ITT (N= 275)
未符條件 (N= 1)
mITT (N= 274)
安慰劑 (N= 69)
0.5 mg (N= 69)
1 mg (N= 69)
2 mg (N= 67)
2 名退出
4 名退出
9 名退出
11 名退出
67 (97.1%)
65 (94.2%)
60 (85.7%)
56 (83.6%)

[(圖1)]


SBP 從基線的 LS 平均值變化
安慰劑
0.5mg
1mg
2mg
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
20
40
60
80
100
研究天數

[(圖2)]

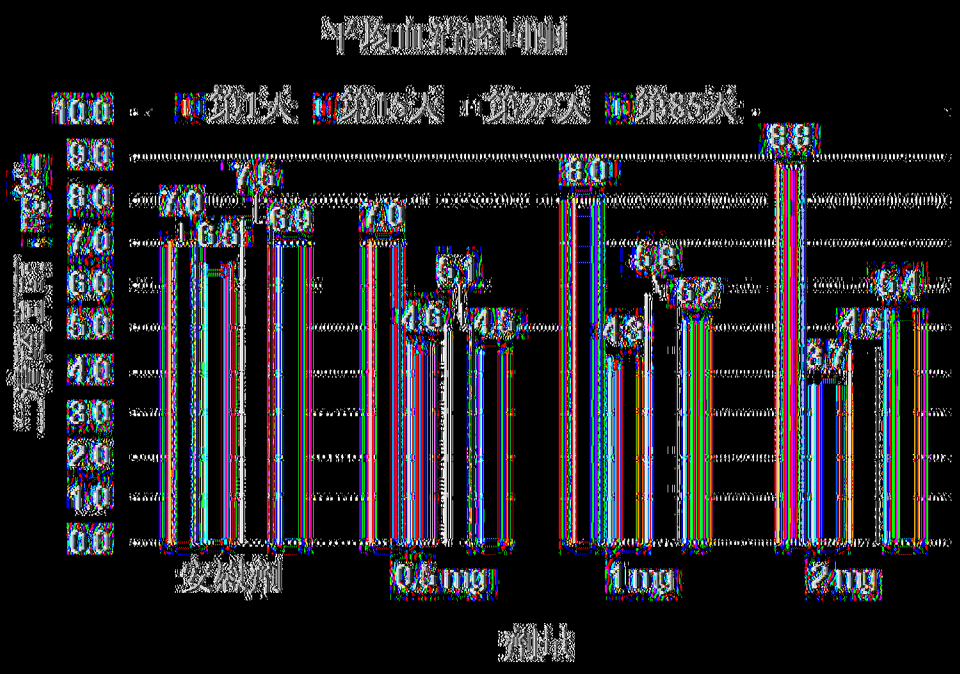
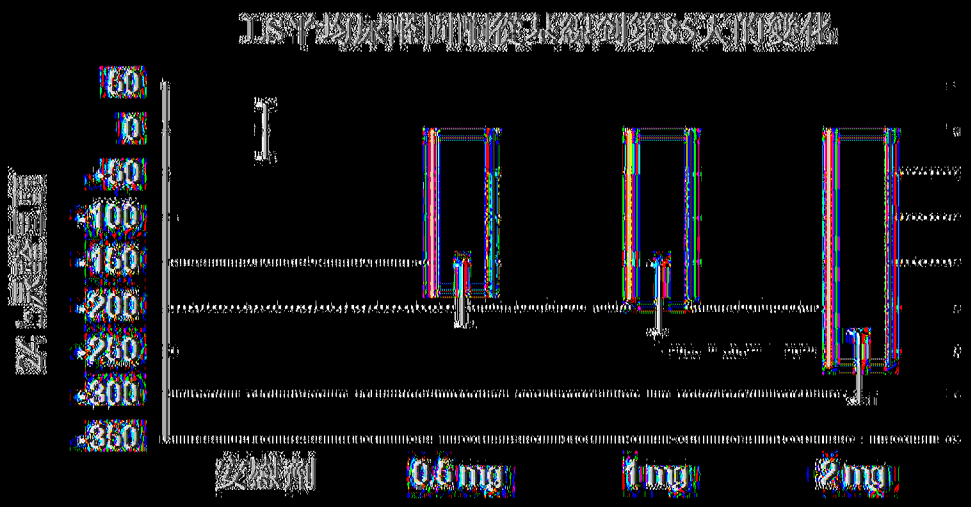

平均血管舒張時間
第1天
第14天
第72天
第85天
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
7.6
7.0
6.5
6.9
7.0
5.1
4.6
4.5
8.0
6.8
5.2
4.3
8.8
5.4
4.5
3.7
安慰劑
0.5 mg
1 mg
2 mg
劑量

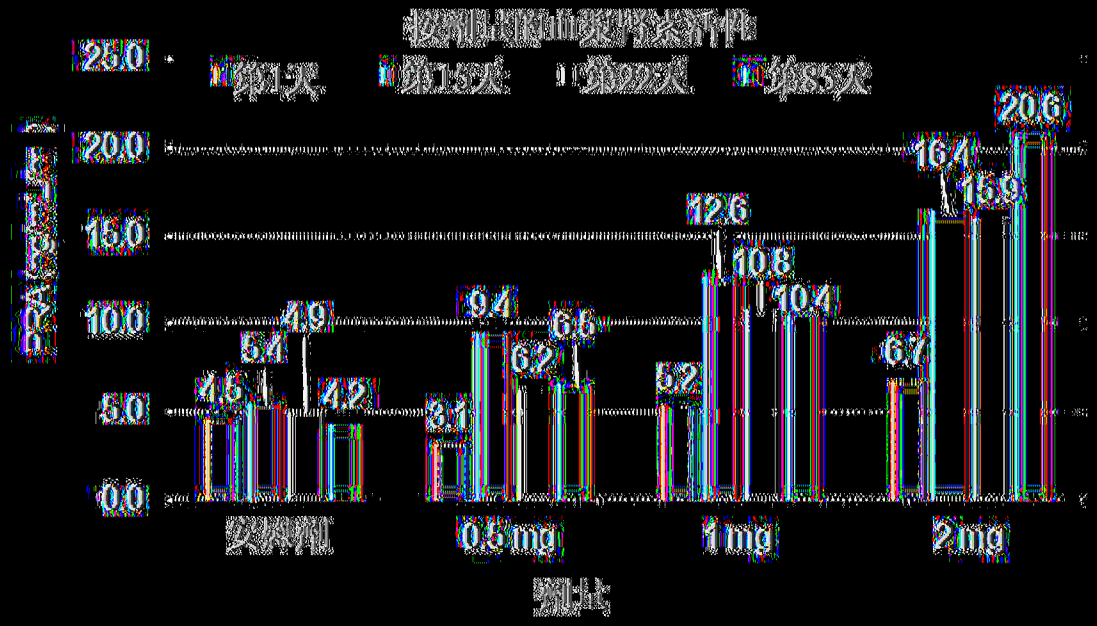
圖3A



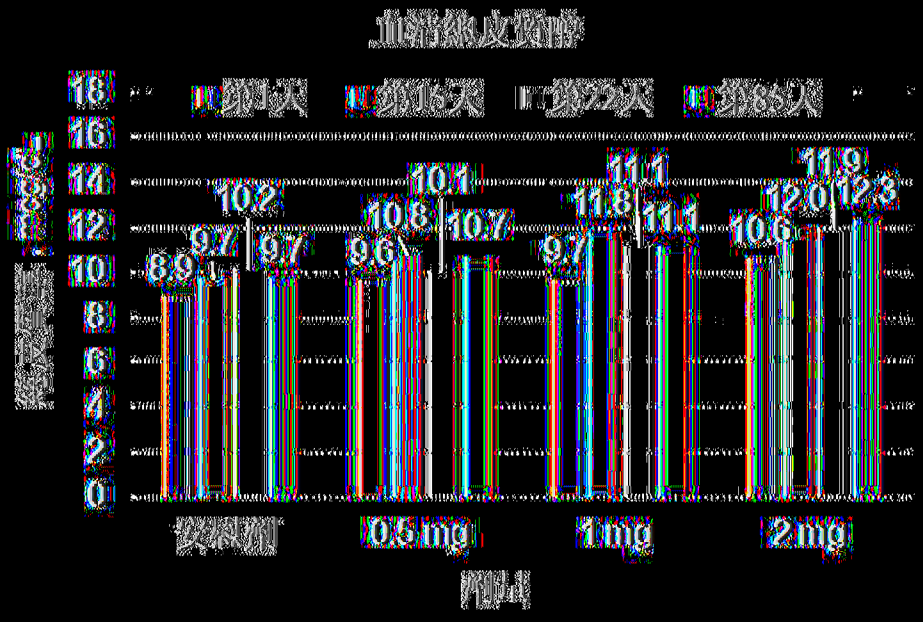
四組經治療組比				
安慰劑		0.6 mg	1 mg	2 mg
24小時尿酸濃度 (mg/g)		(N = 64)	(N = 64)	(N = 41)	(N = 41)
LSM (SE)		-147 (30.5)	-188 (33.3)	-191 (38.2)	-268 (38.2)
LSM差異 (SE)			-186.4 (45.3)	-189.1 (48.8)	-266.8 (49.0)
95% CI			(-276, -97)	(-285, -93.0)	(-362, -169)
p 值			<0.0001	0.0004	<0.0001

*自收集前後之24小時尿液樣本中的尿酸濃度 (ug/g) 變化

|圖3B|


收縮壓與血液學評估
第1天
第15天
第22天
第85天
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
4.6
5.4
4.9
4.2
3.1
9.4
6.6
6.2
5.2
12.6
10.8
10.4
6.7
16.4
15.9
20.6
安慰劑
0.5 mg
1 mg
2 mg
劑量

[(圖3C)]


血清線皮質醇
第1天
第15天
第22天
第85天
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
8.9
9.7
10.2
9.7
9.6
10.8
10.1
10.7
9.7
11.3
11.1
11.4
10.6
12.0
11.9
12.3
安慰劑
0.5 mg
1 mg
2 mg
劑量

[(圖3D)]

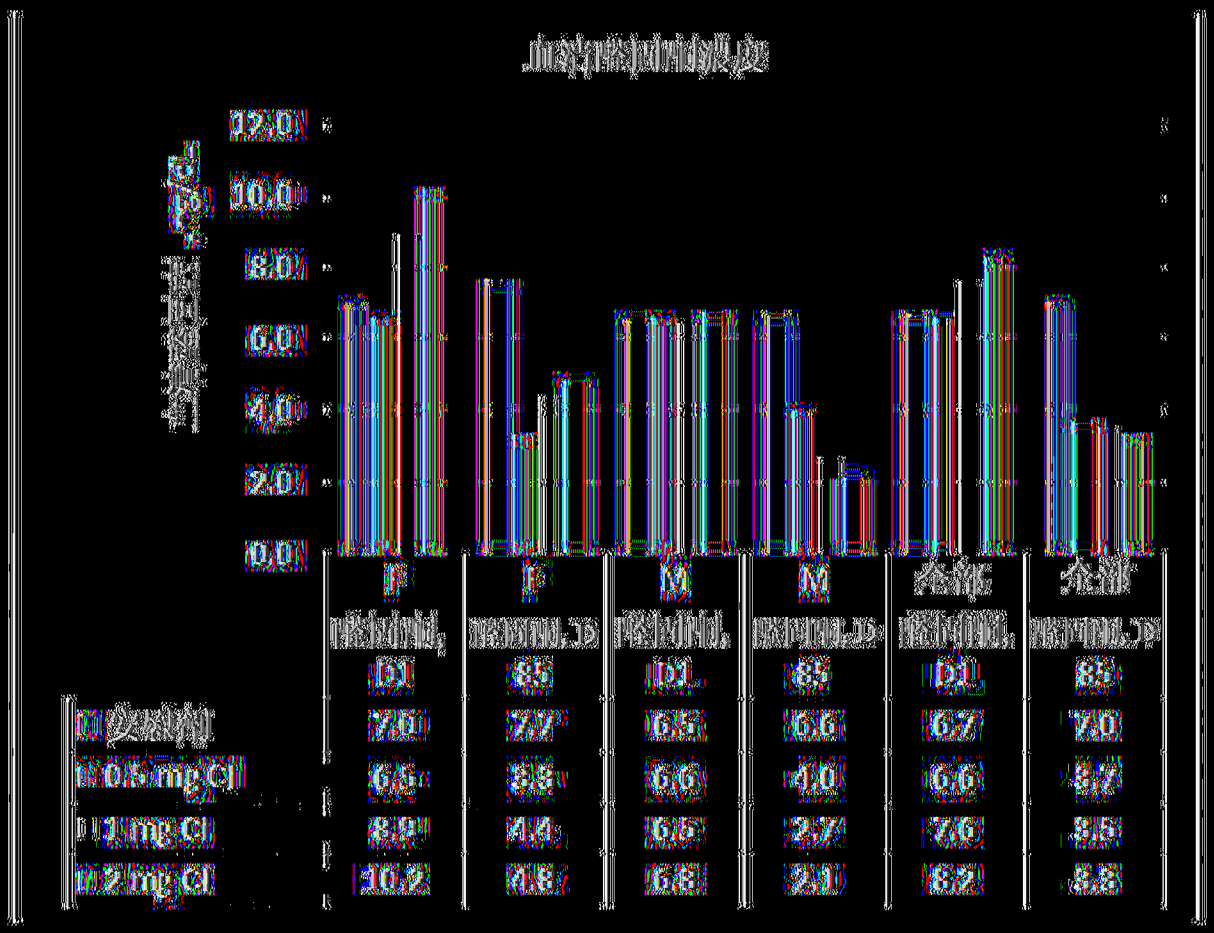
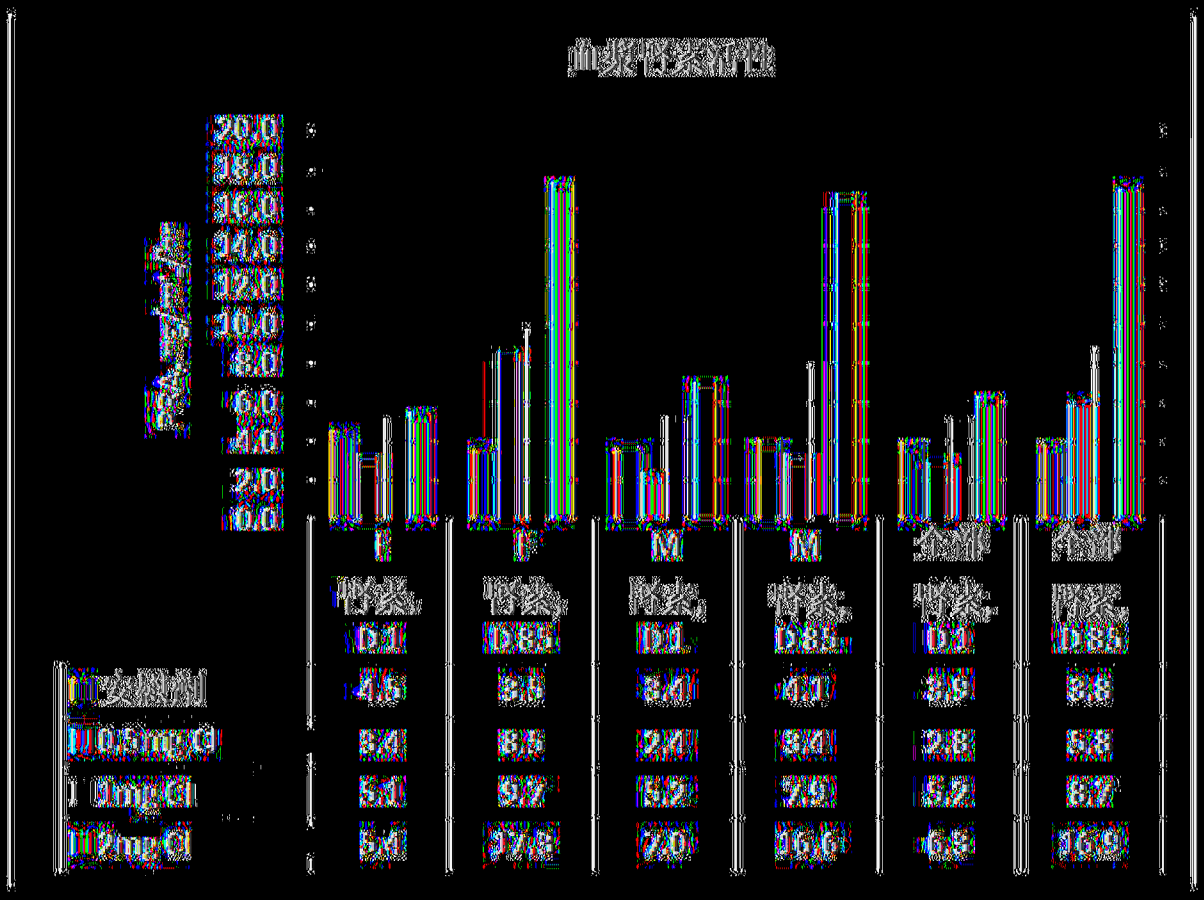

血管阻塞時間測定
血管阻塞時間(分鐘)
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
F
M
合併
全部
對照組
0.5 mg/Cl
1 mg/Cl
2 mg/Cl
6.5
7.0
6.6
8.8
10.2
6.5
7.7
8.8
4.4
4.8
6.5
6.6
6.8
4.0
2.7
2.1
6.6
6.7
7.6
8.2
8.5
7.0
8.7
8.5
8.8

圖4A


血漿藥濃曲線
血漿藥濃(μg/mL)
20.0
18.0
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
I
M
腎衰,
腎衰,
腎衰,
腎衰,
腎衰,
腎衰,
D1
D85
D1
D85
D1
D85
4.5
8.5
3.4
4.1
3.9
6.8
5.4
8.5
2.4
3.4
2.8
5.8
5.1
9.7
5.2
7.9
5.2
8.7
5.4
17.8
7.0
16.6
6.8
16.9

(共4B)

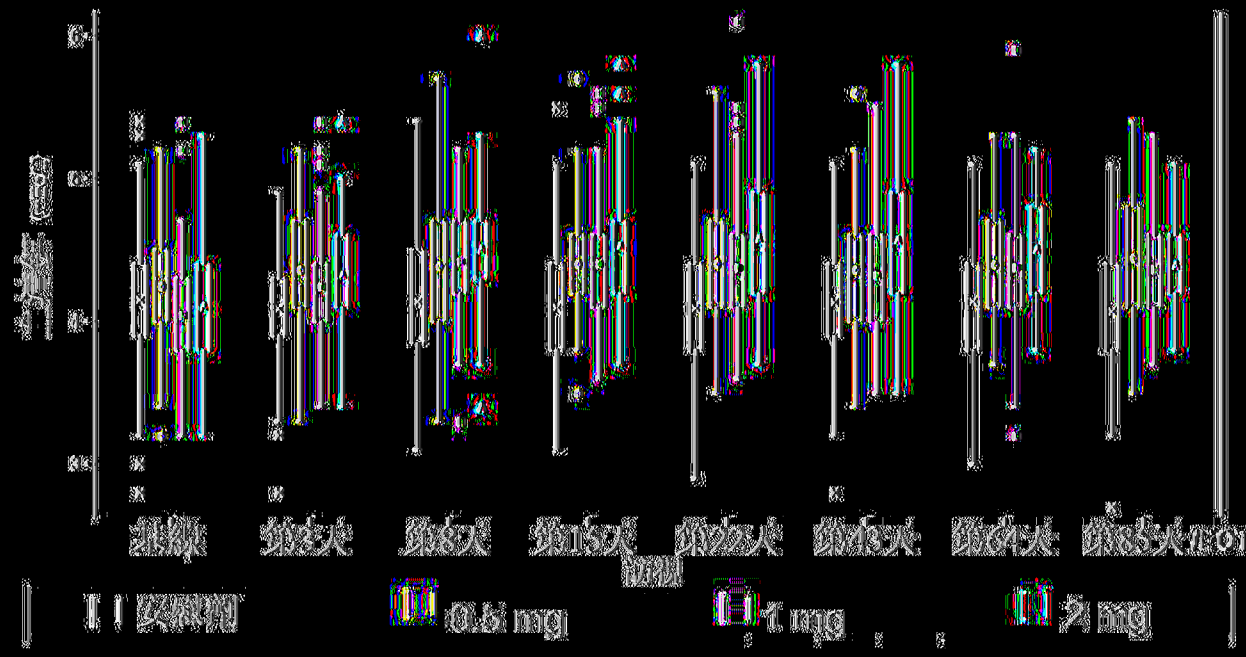


圖5

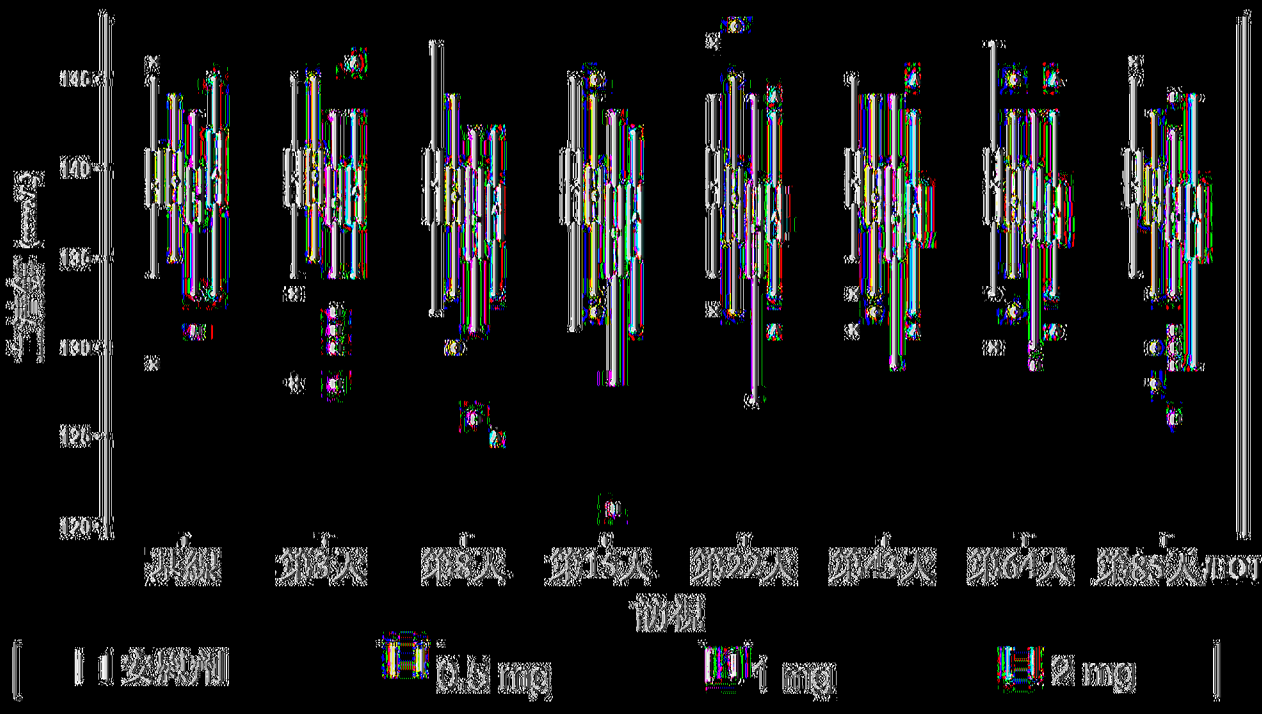
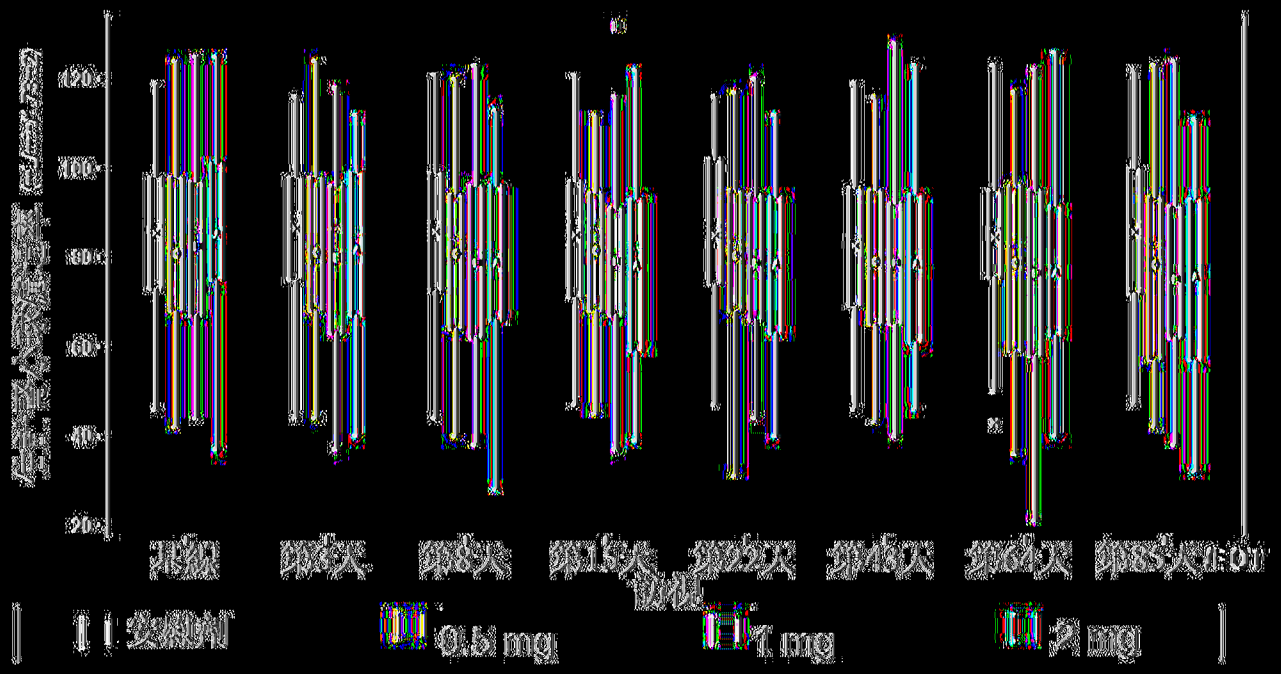
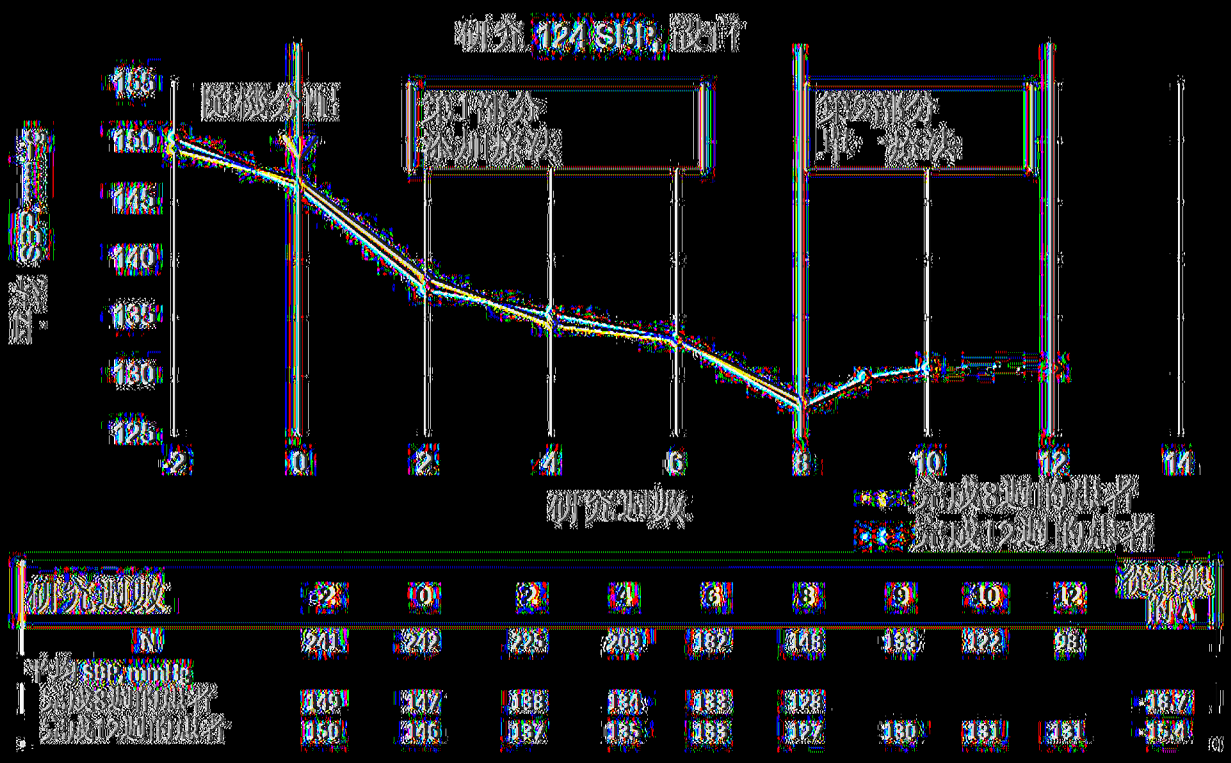


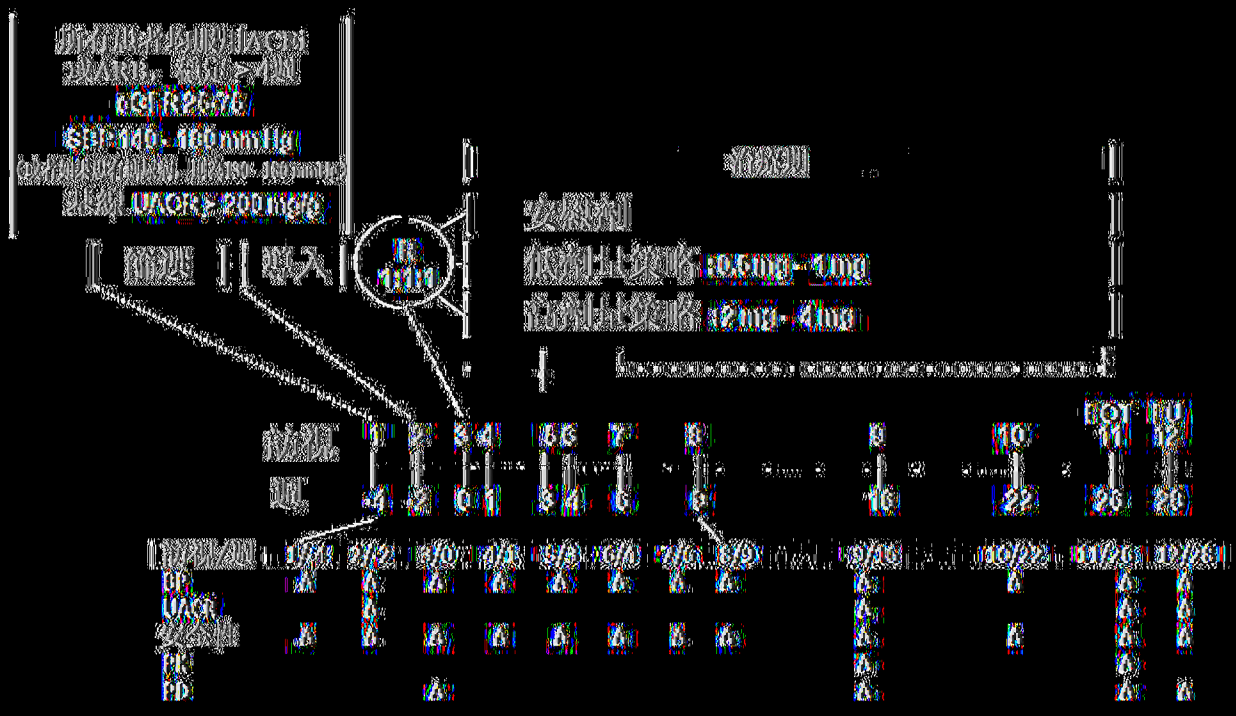
圖6


420
360
300
240
180
120
60
0
基線
第4天
第8天
第15天
第22天
第43天
第64天
第85天
時間
安慰劑
0.5 mg
1 mg
2 mg

圖(圖7)



圖(圖8)



|(圖9)|

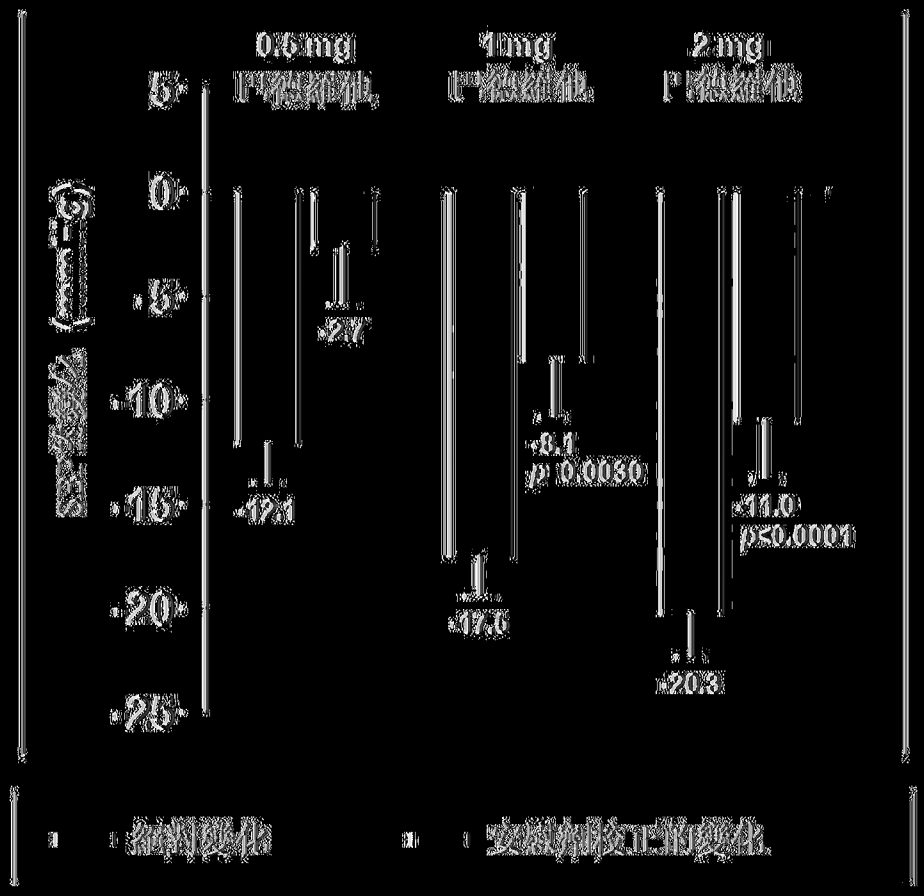

0.6 mg
1 mg
2 mg
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-12.1
-2.7
-17.0
-8.1
p=0.0030
-20.3
-11.0
p<0.0001
安慰劑
試驗藥物

圖10A

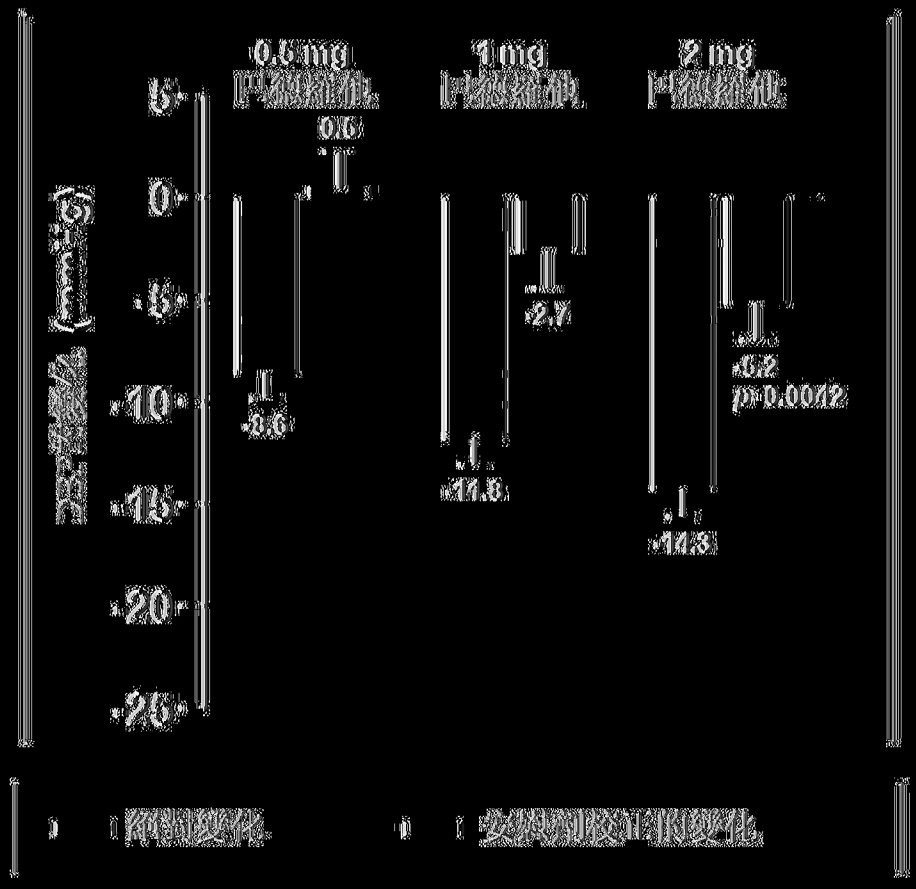

0.6 mg
1 mg
2 mg
0
-5
-10
-15
-20
-25
-8.6
-11.8
-2.7
-10.3
-5.2
p=0.0042
網織紅素
安慰劑校正後變化

圖10B

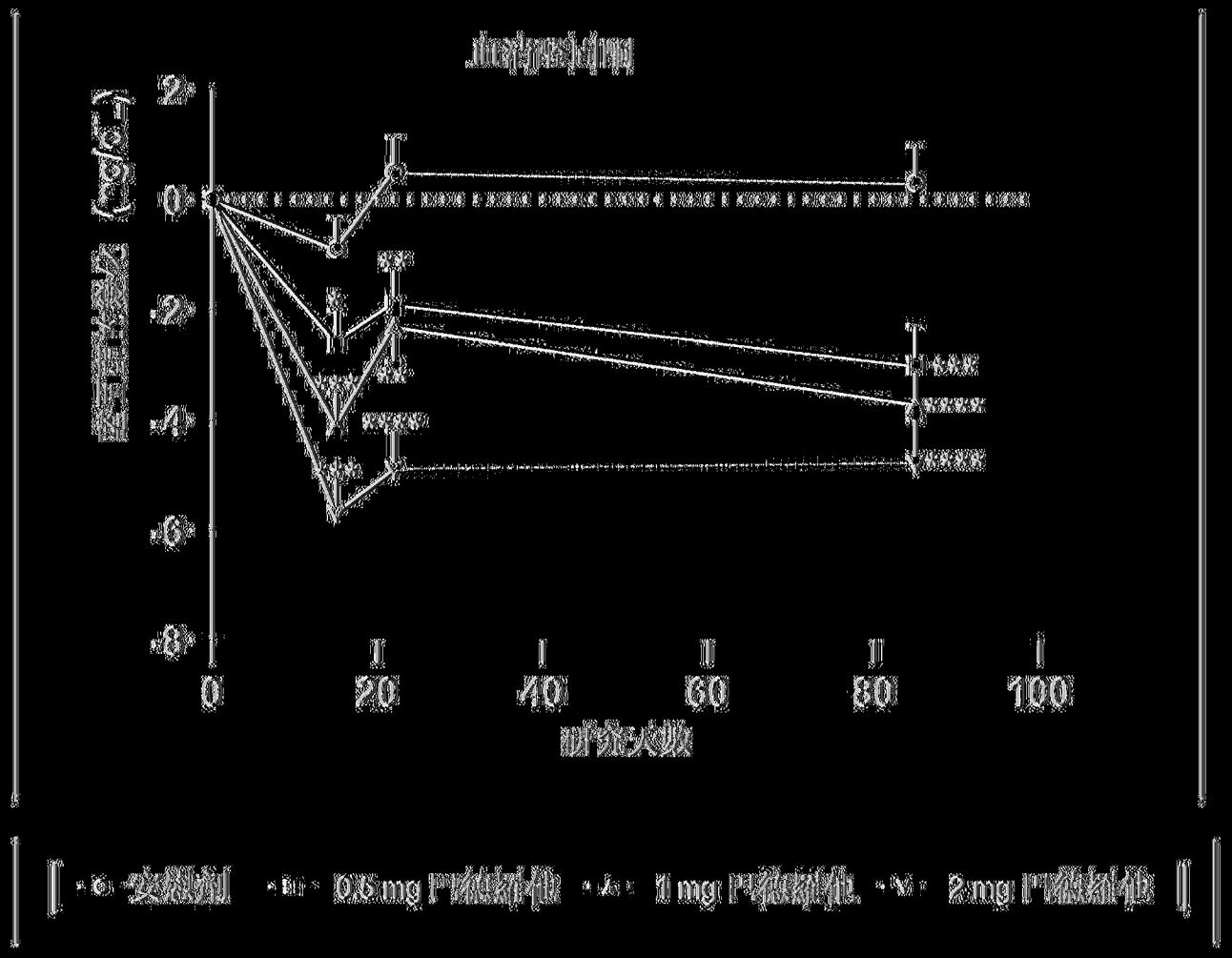
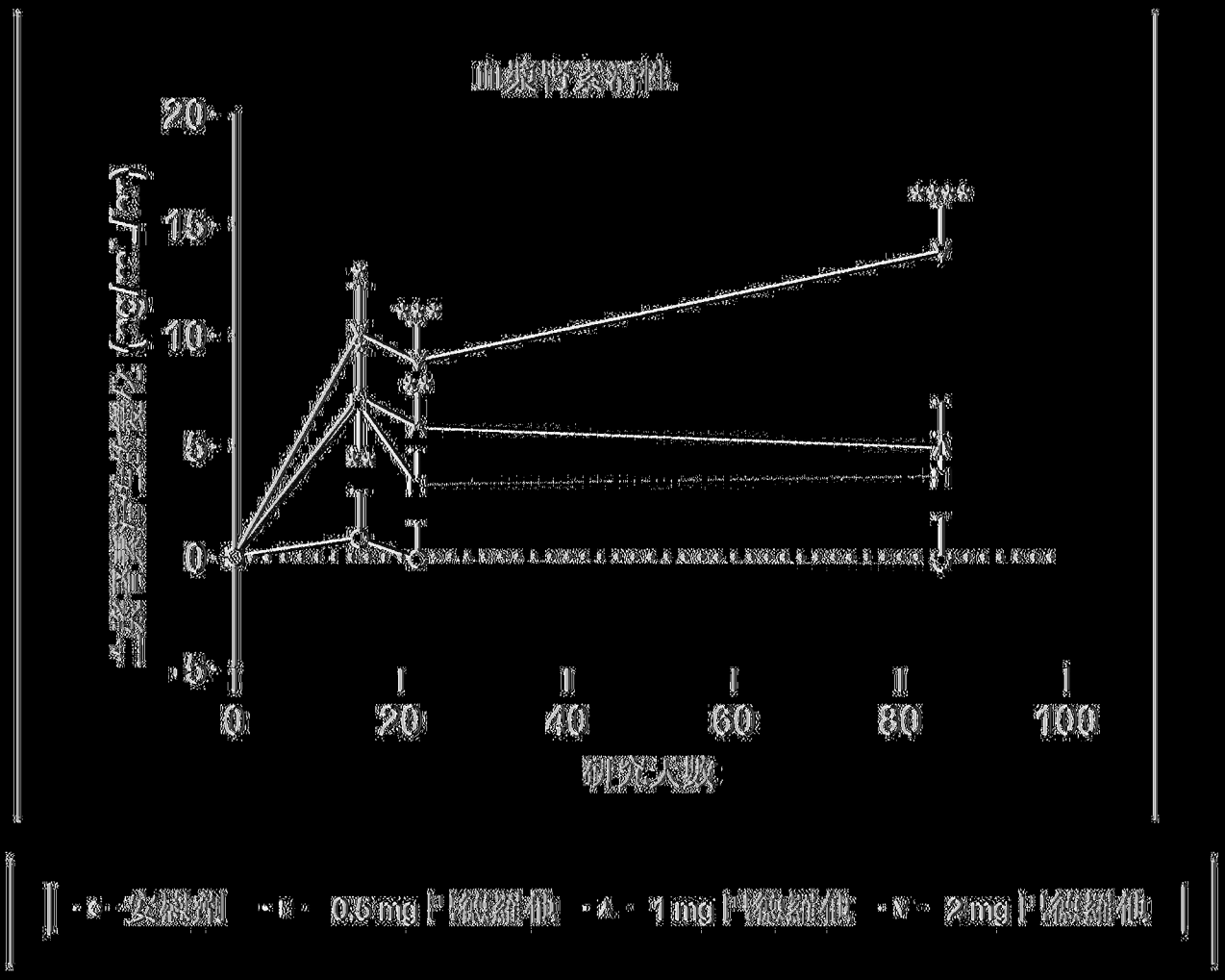

血清張力
2
0
-2
-4
-6
-8
0
20
40
60
80
100
時間(天數)
◆ 安慰劑
■ 0.5 mg PT886組件
▲ 1 mg PT886組件
▼ 2mg PT886組件

圖11A


血液中藥物濃度
20
15
10
5
0
-5
0
20
40
60
80
100
時間-天數
安慰劑
0.6 mg 緩釋錠
1 mg 緩釋錠
2 mg 緩釋錠

[圖11B]

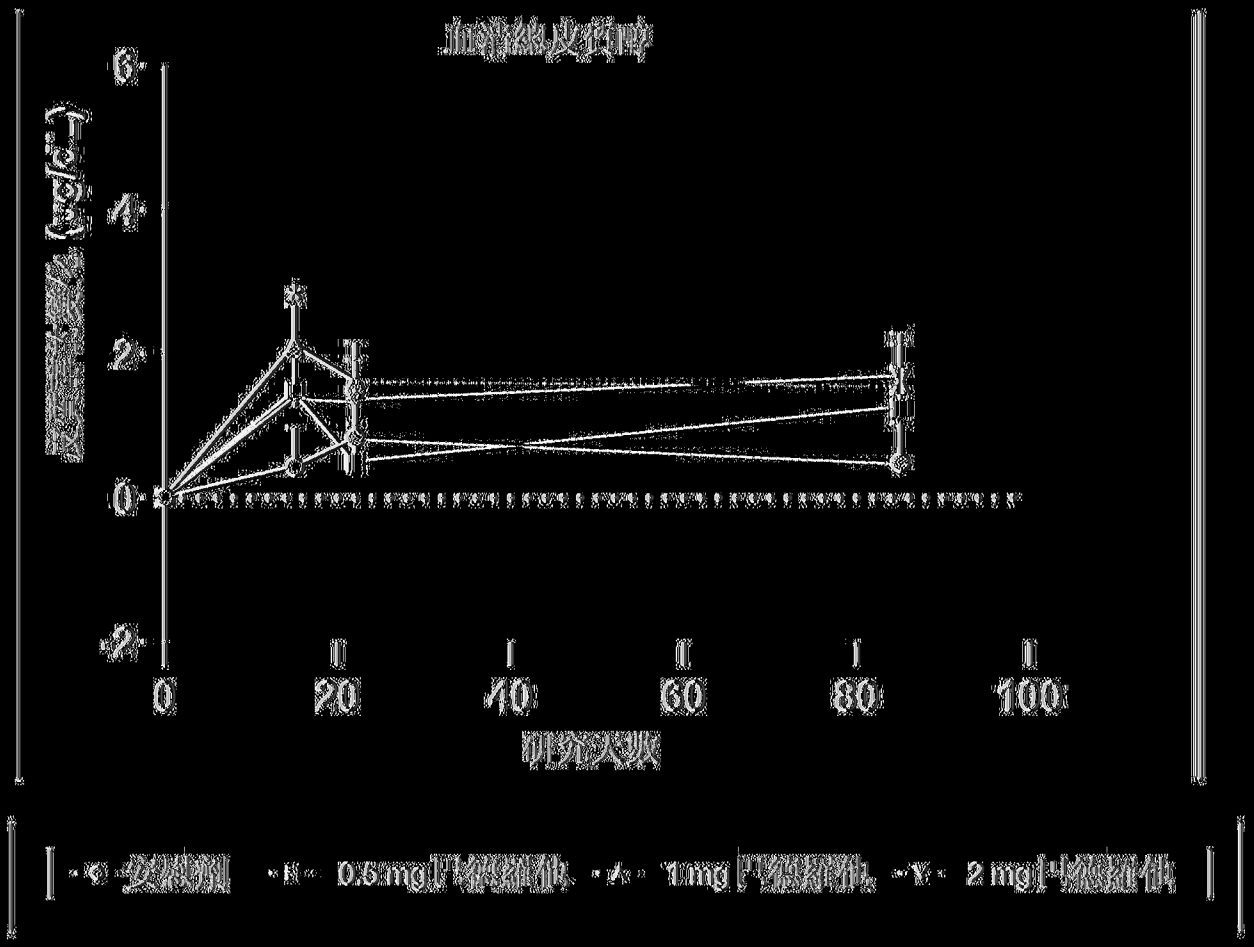
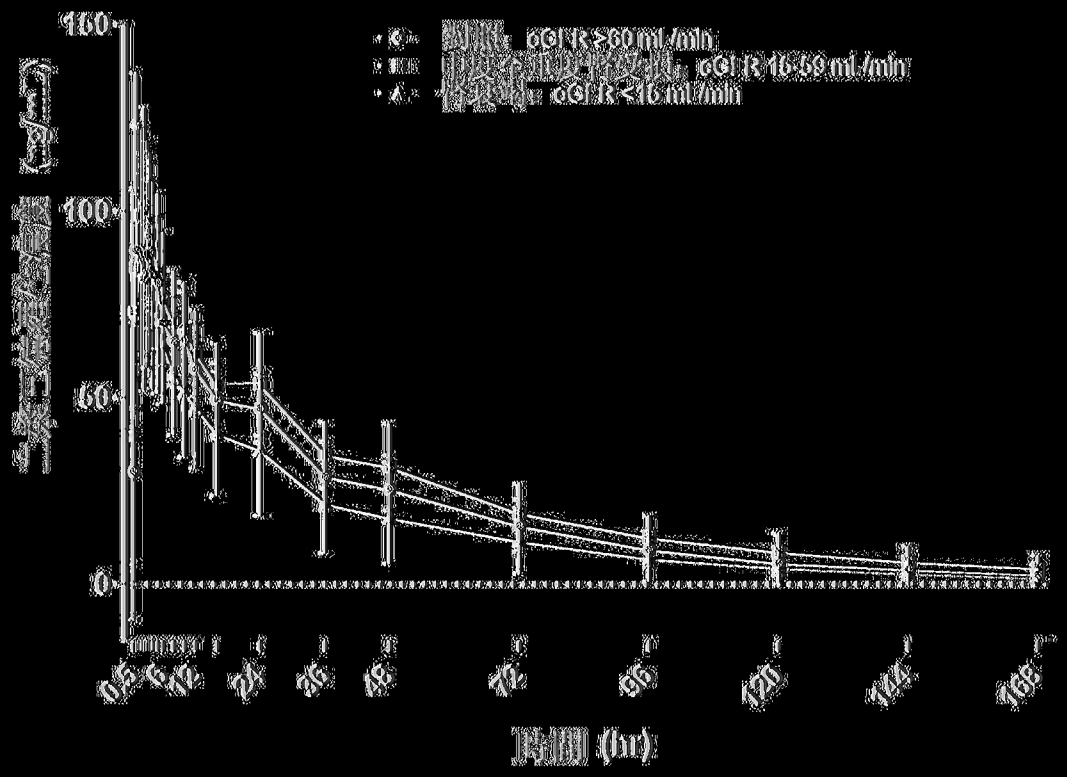

血管緊張素II
6
4
2
0
-2
0
20
40
60
80
100
研究天數
◆ 安慰劑
■ 0.5 mg 化合物 A
▲ 1 mg 化合物 A
▼ 2 mg 化合物 A

圖11C



[圖12A]

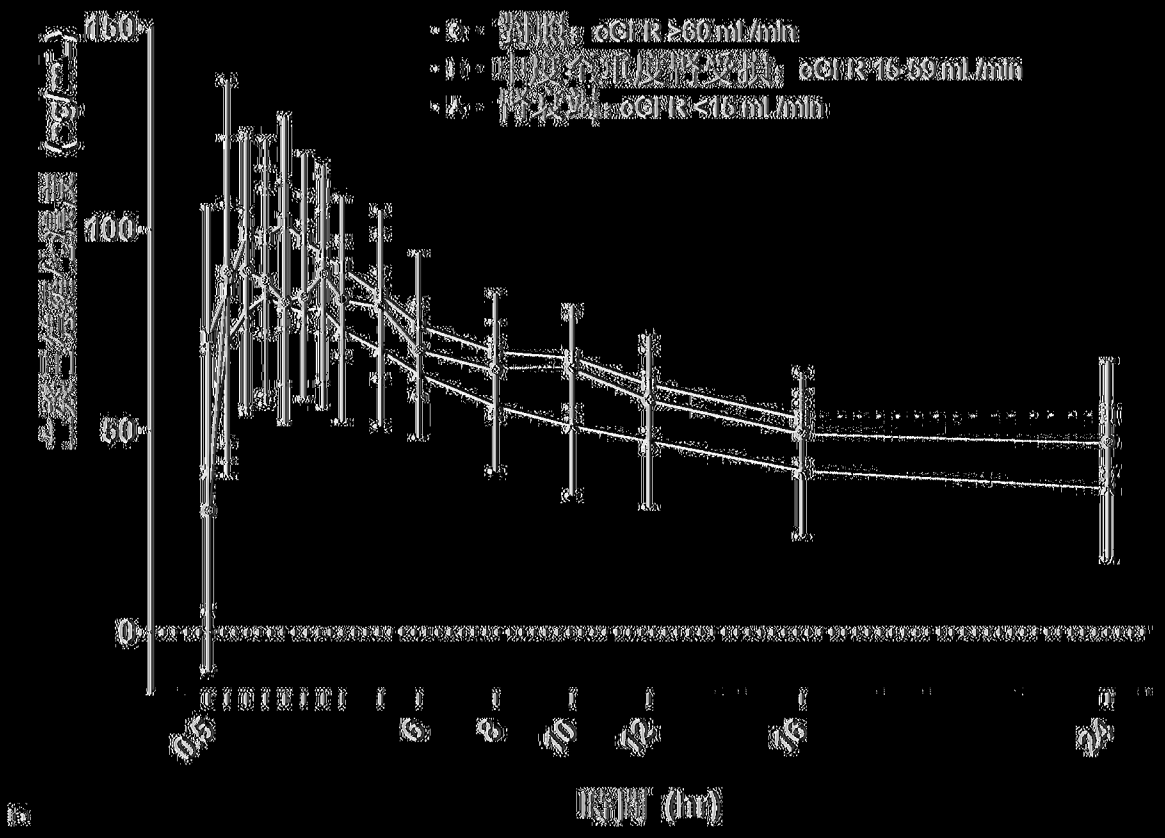
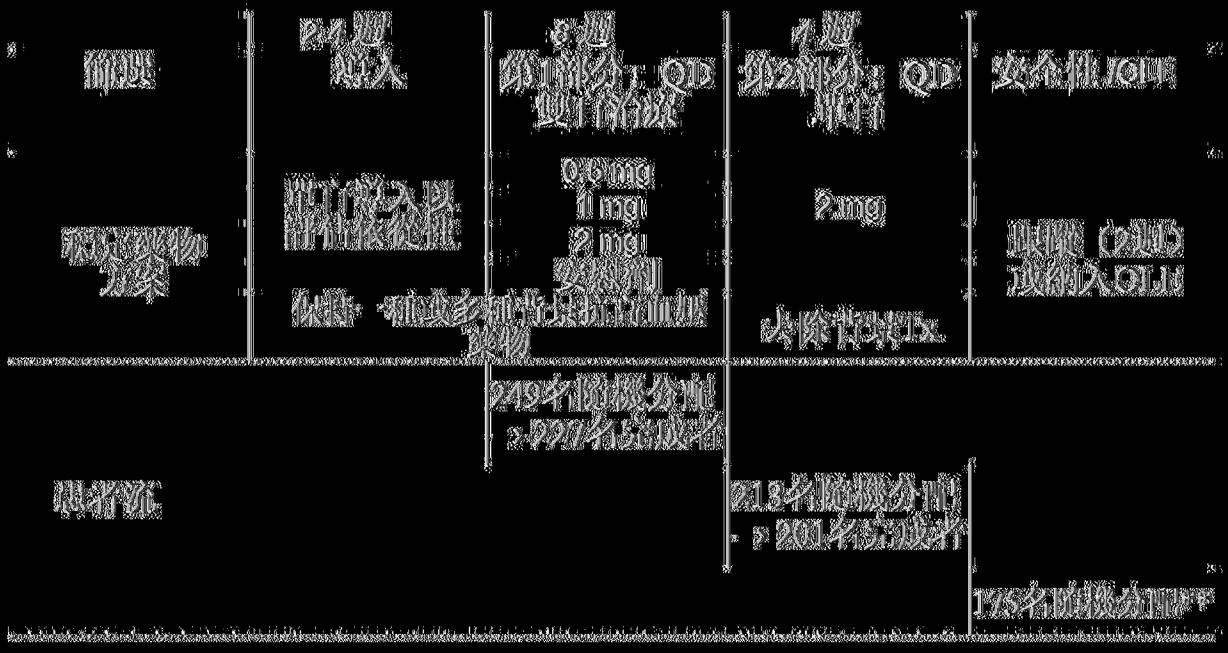


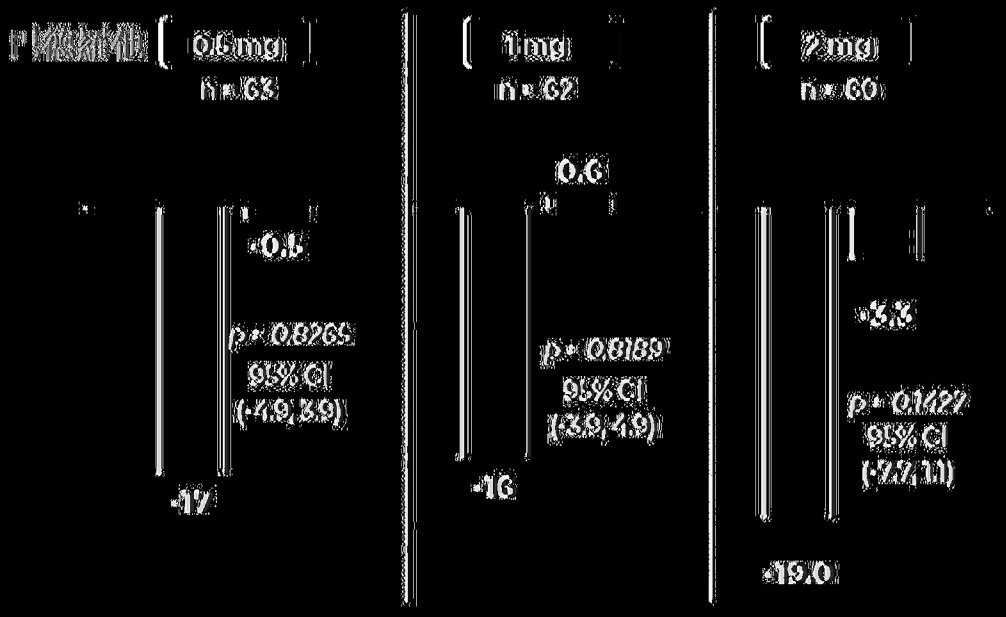
圖12B


篩選
第1週
第1部分：QD
雙盲治療
第2週
第2部分：QD
雙盲治療
安全性追蹤
口服投藥
0.5 mg
1 mg
2 mg
安慰劑
2 mg
單劑量（空腹）
或餵食OLM
249名隨機分配
：227名完成者
218名隨機分配
：201名完成者
175名隨機分配

|(圖13)|


隨機分配，ITT（N = 249）
mITT（N = 249）
安慰劑（N = 64）
0.5 mg（N = 63）
1 mg（N = 62）
2 mg（N = 60）
4 名退出
6 名退出
4 名退出
6 名退出
60（93.8%）
56（87.3%）
58（93.5%）
54（90.0%）

圖 14


0.5mg
n = 63
1mg
n = 62
2mg
n = 60
-17
-0.8
p = 0.8265
95% CI
(-4.9, 3.9)
-16
0.6
p = 0.9189
95% CI
(-3.9, 4.9)
-19.0
-3.3
p = 0.1427
95% CI
(-7.7, 1.1)

[圖15A]

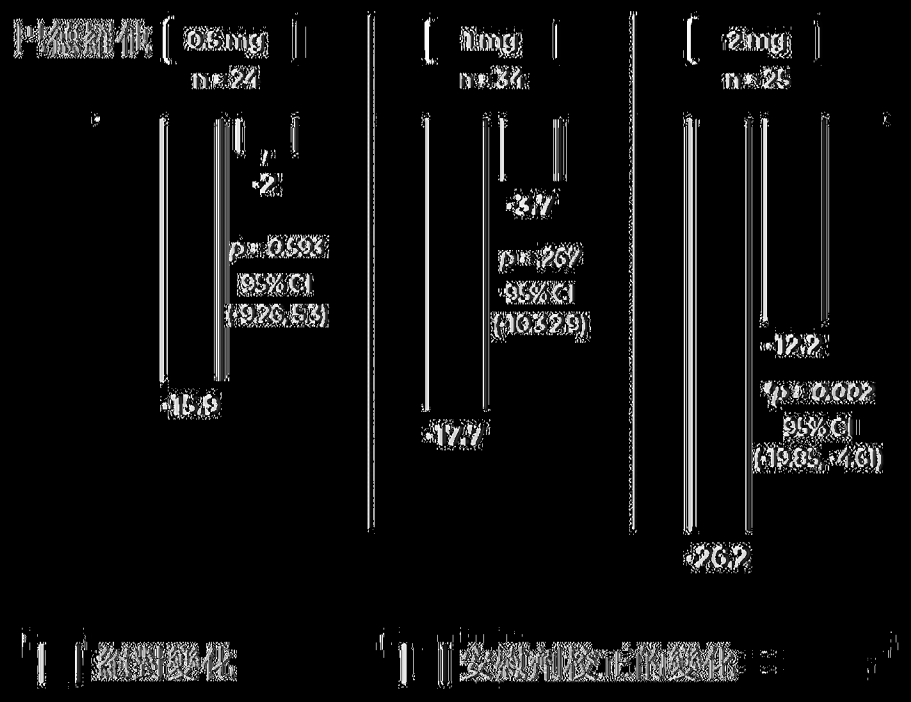
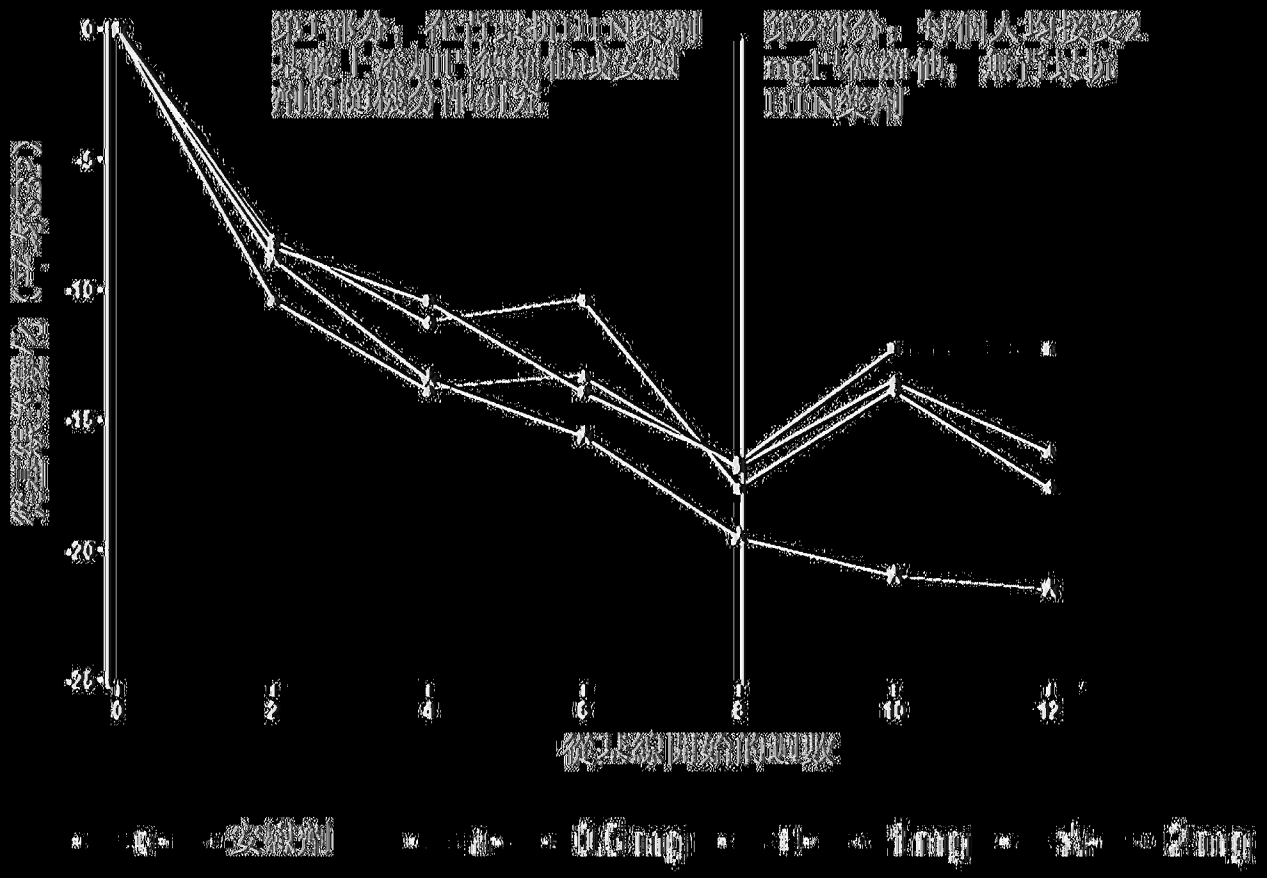

0.5mg
n = 24
1mg
n = 32
2mg
n = 25
-2
p = 0.592
95% CI
(-9.26, 5.3)
-15.9
-3.7
p = .267
95% CI
(-10.3, 2.9)
-17.7
-12.2
p = 0.002
95% CI
(-19.85, -4.61)
-26.2

圖15B


第1部分：在開放標記劑量遞增部分中，安慰劑和各劑量的隨機分配順序
第2部分：單個大型皮下劑量的開放標記劑
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
2
4
6
8
10
12
安慰劑
0.6mg
1mg
2mg

[圖16]

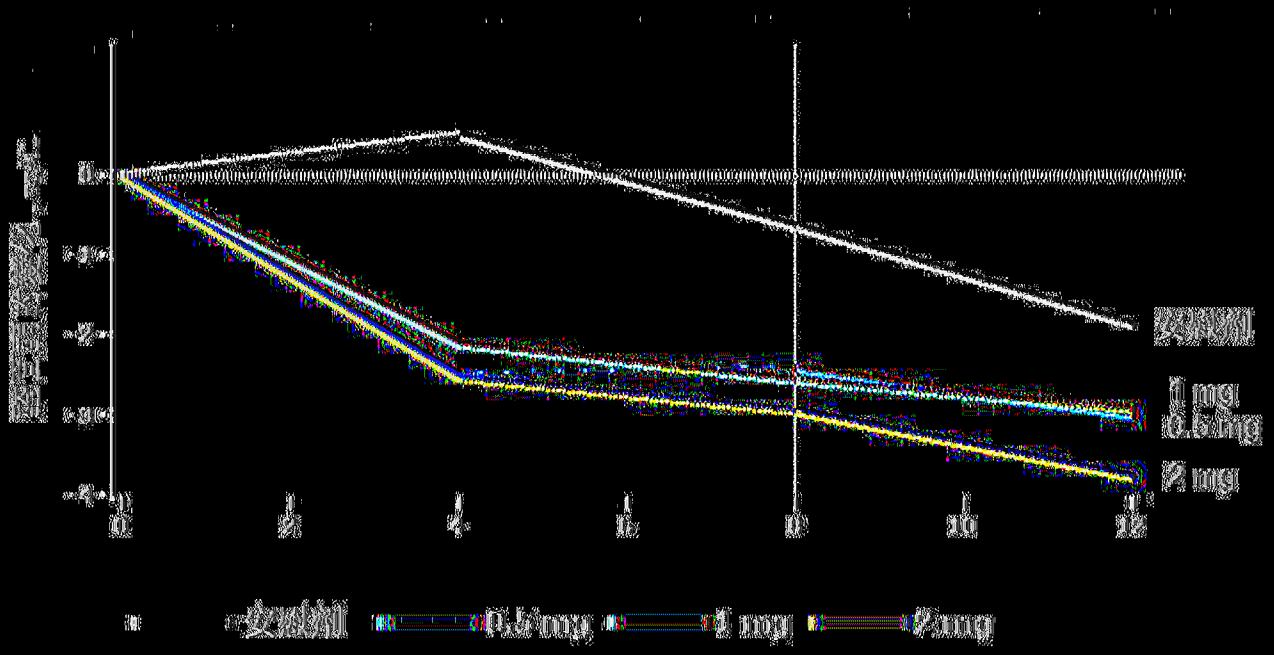


圖17A

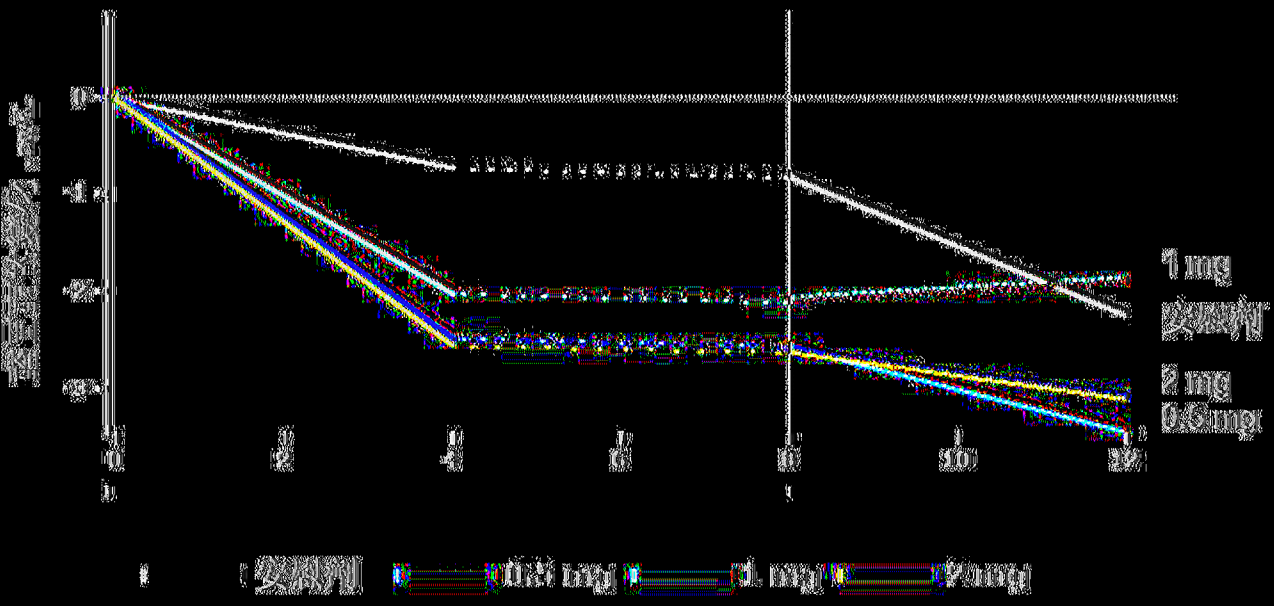


圖17B

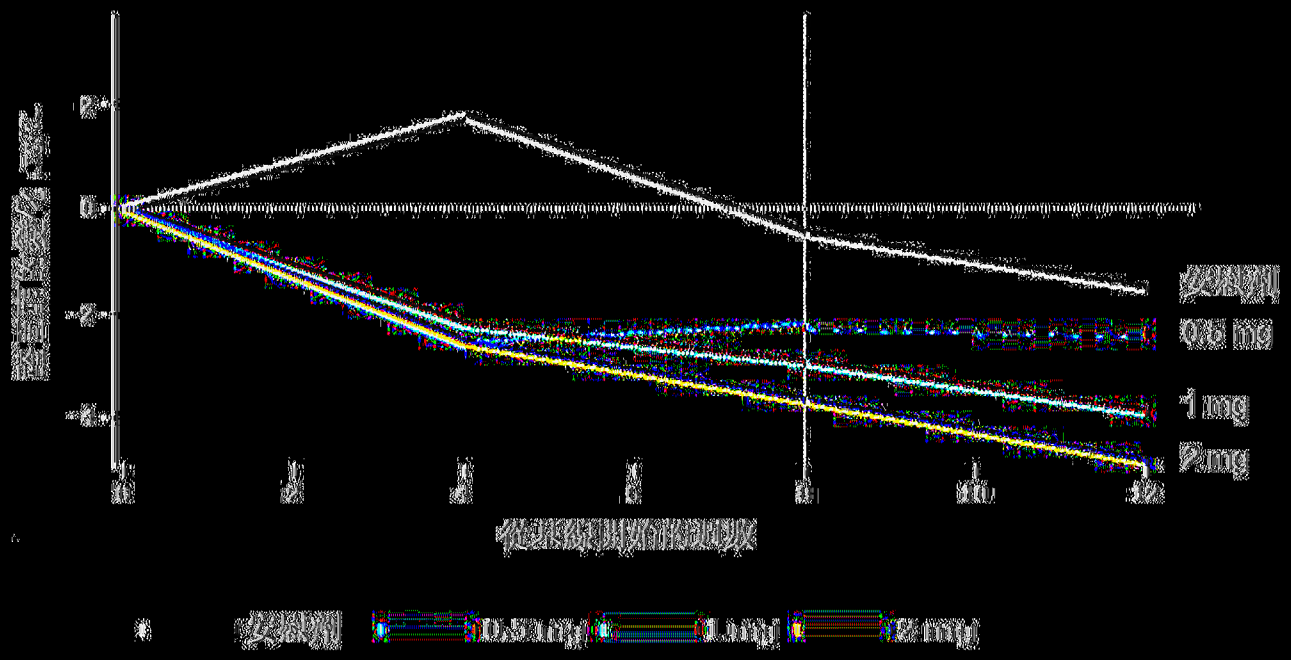


圖17C

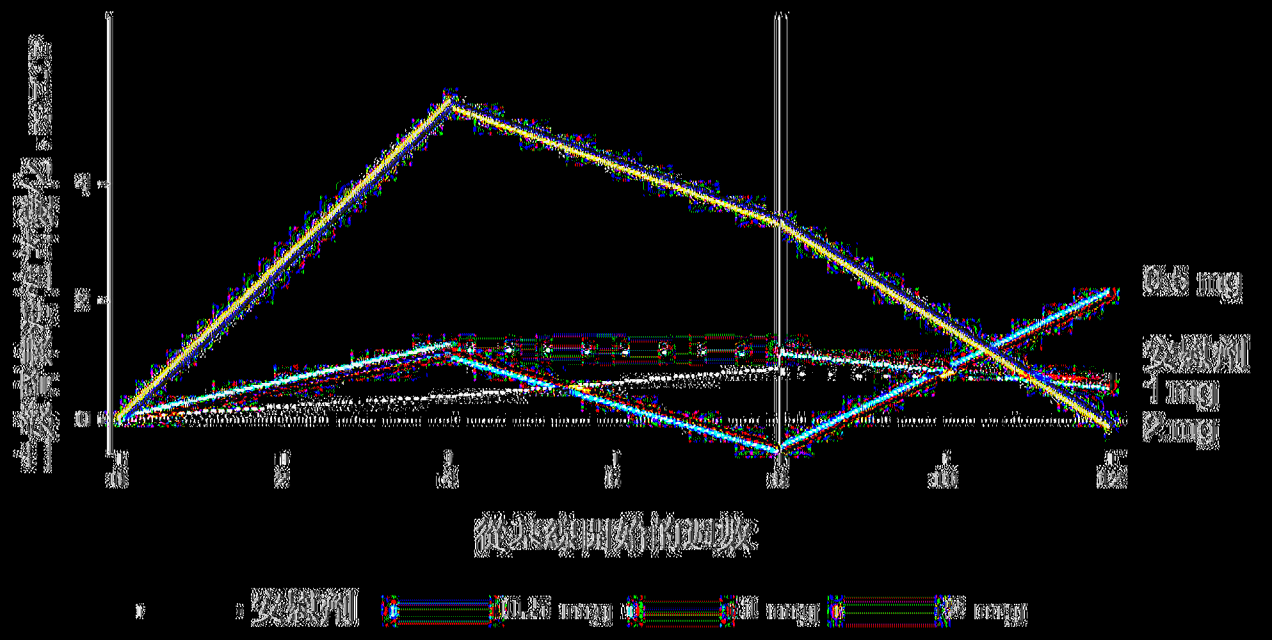


圖18A

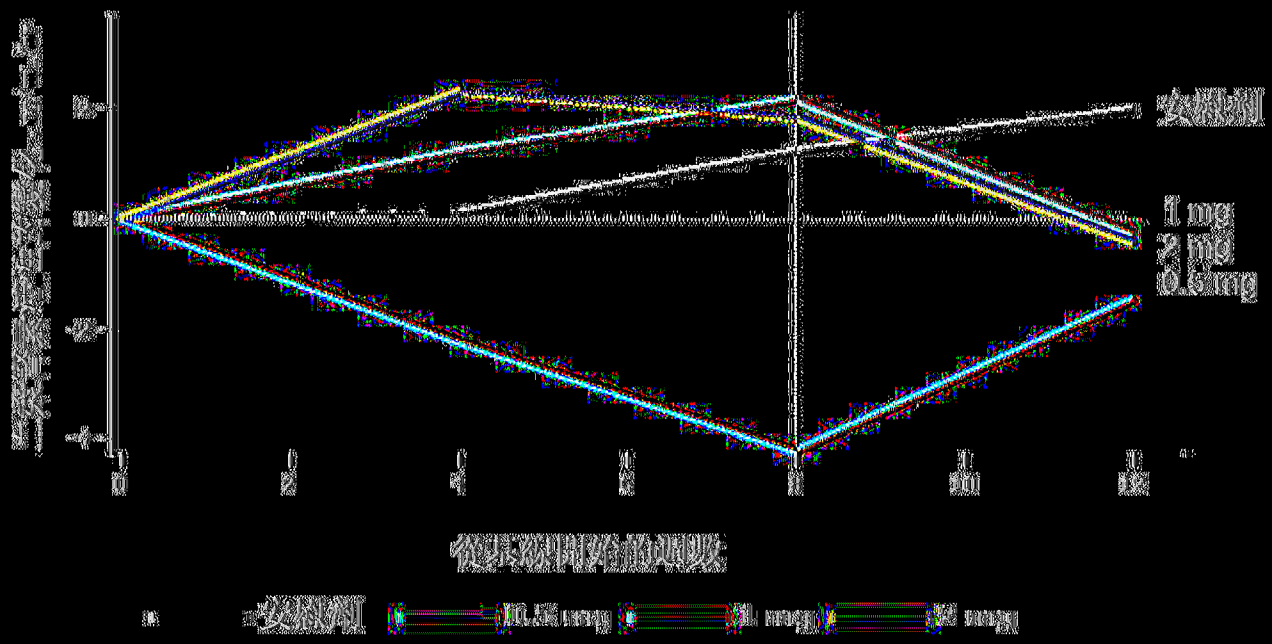
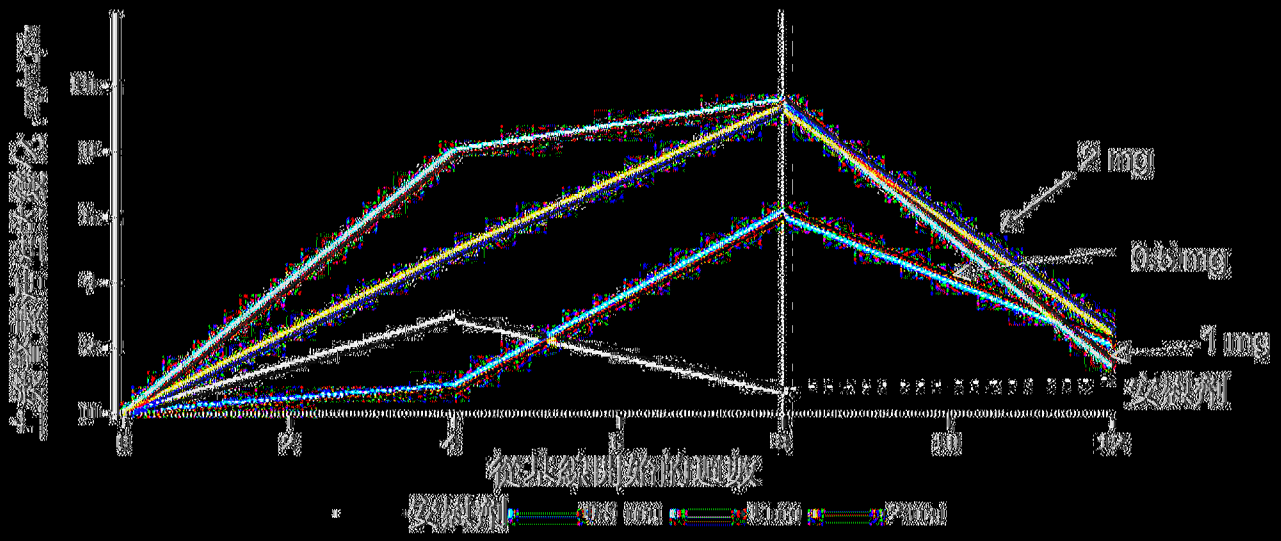
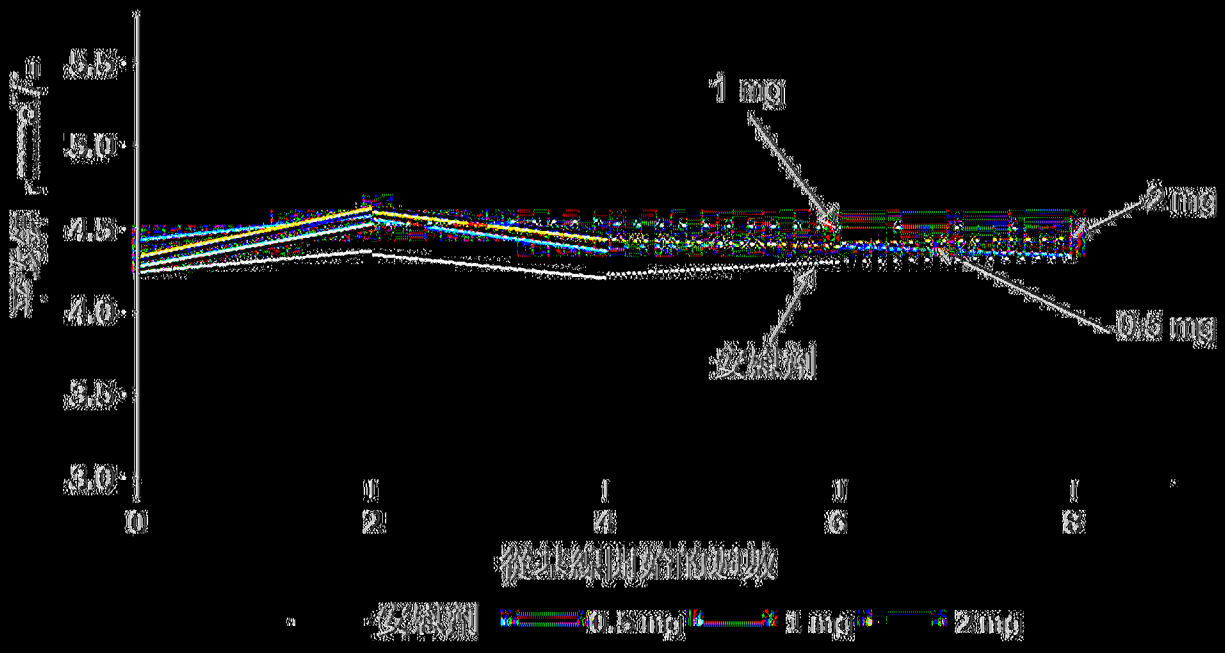


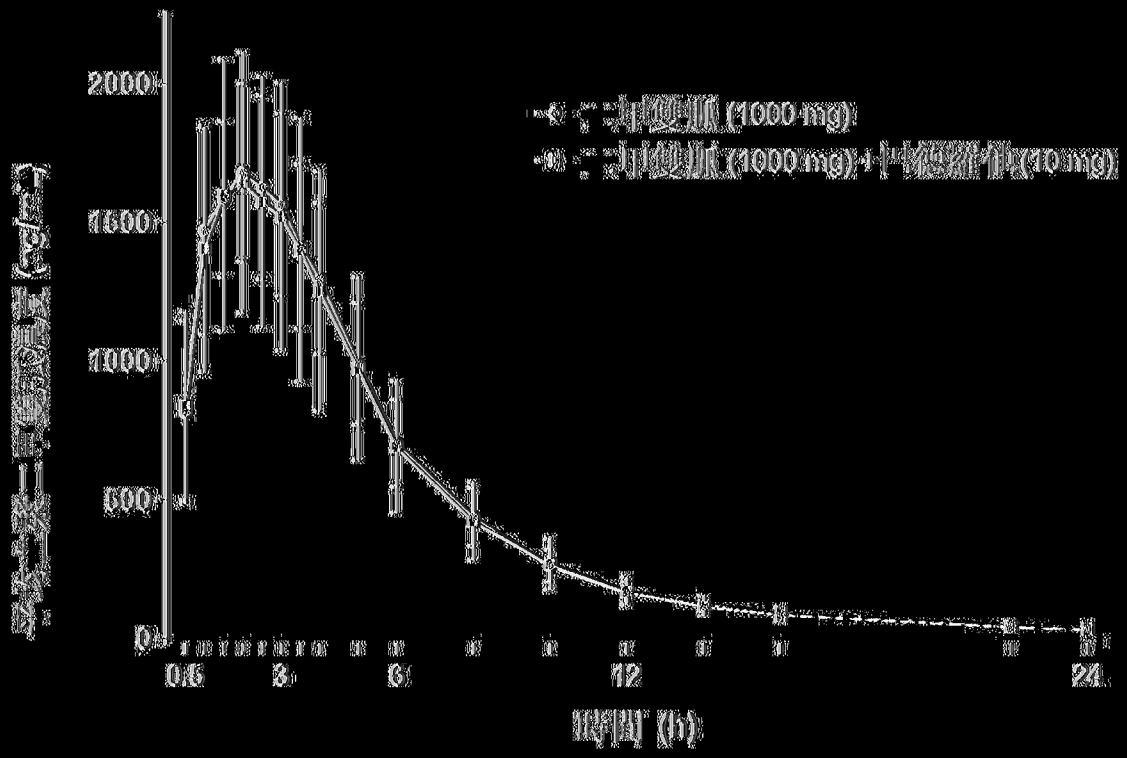
圖18B


2 mg
0.5 mg
1 mg
安慰劑
從基線開始的時間變化
安慰劑
0.5 mg
1 mg
2 mg

|(圖18C)|


1 mg
2 mg
0.5 mg
安慰劑
從基線開始的時間變化
安慰劑
0.5 mg
1 mg
2 mg

|(圖19)|



[圖20]

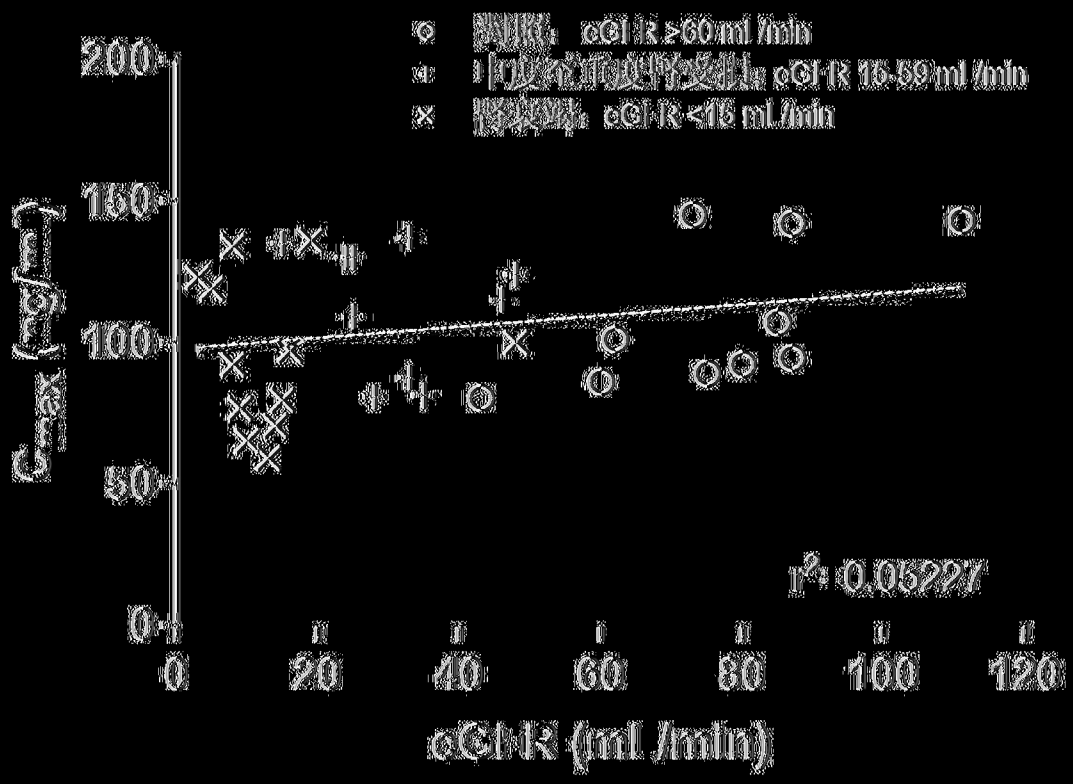
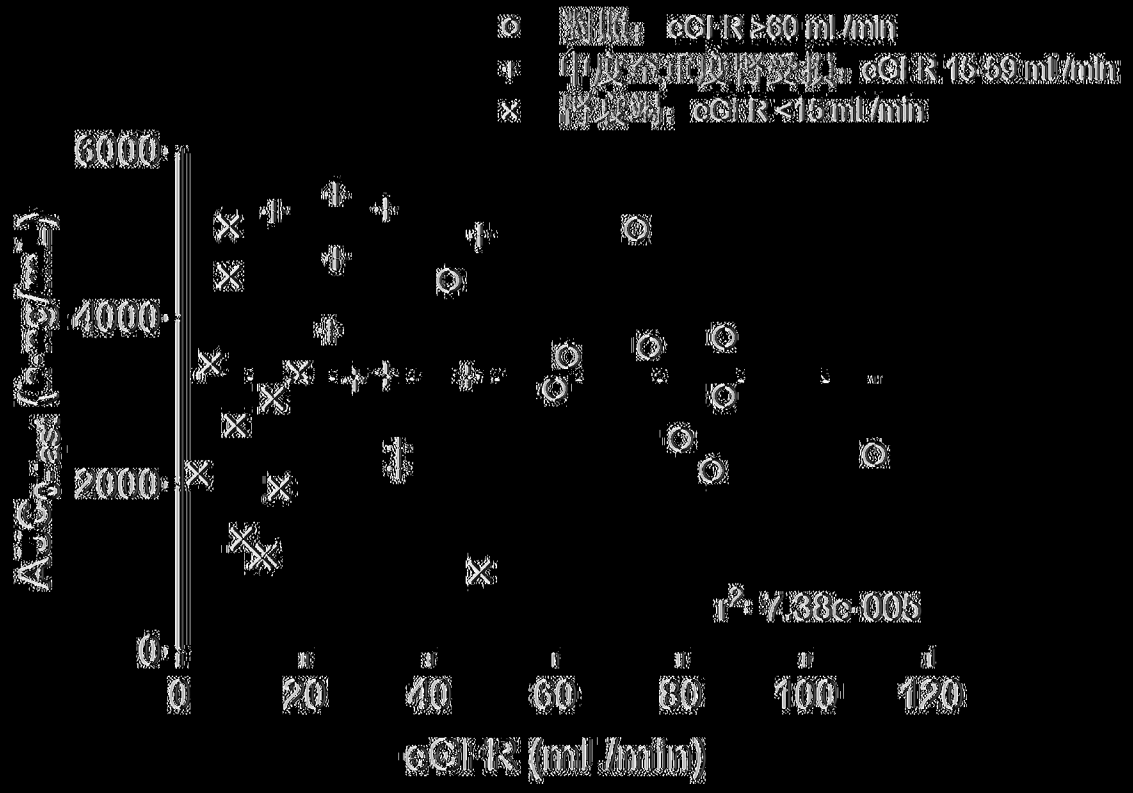

腎功能：eGFR ≥60 ml /min/1.73m²
腎功能不全：eGFR 15-59 ml /min/1.73m²
腎衰竭：eGFR <15 ml /min/1.73m²
200
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
120
eGFR (ml /min)
R² = 0.05227

圖2.1A


eGFR ≥60 ml/min
eGFR 15-59 ml/min
eGFR <15 ml/min
6000
4000
2000
0
0
20
40
60
80
100
120
eGFR (ml/min)
r² = 7.38e-005

|(圖2.1B)|

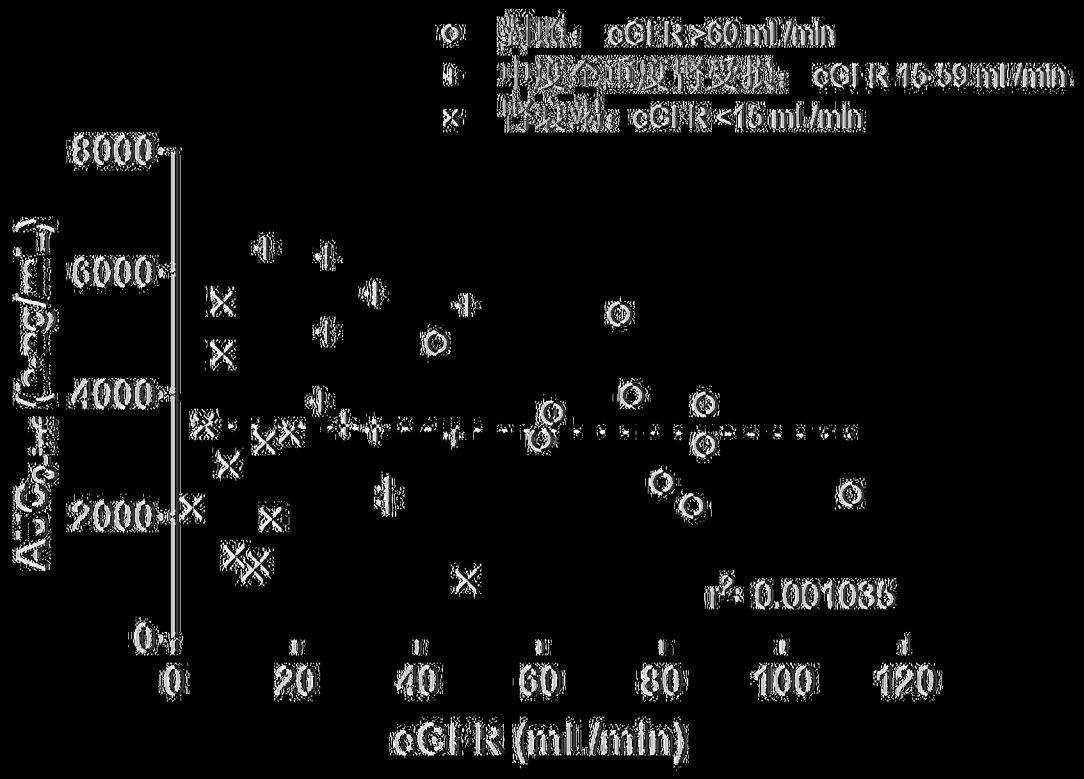
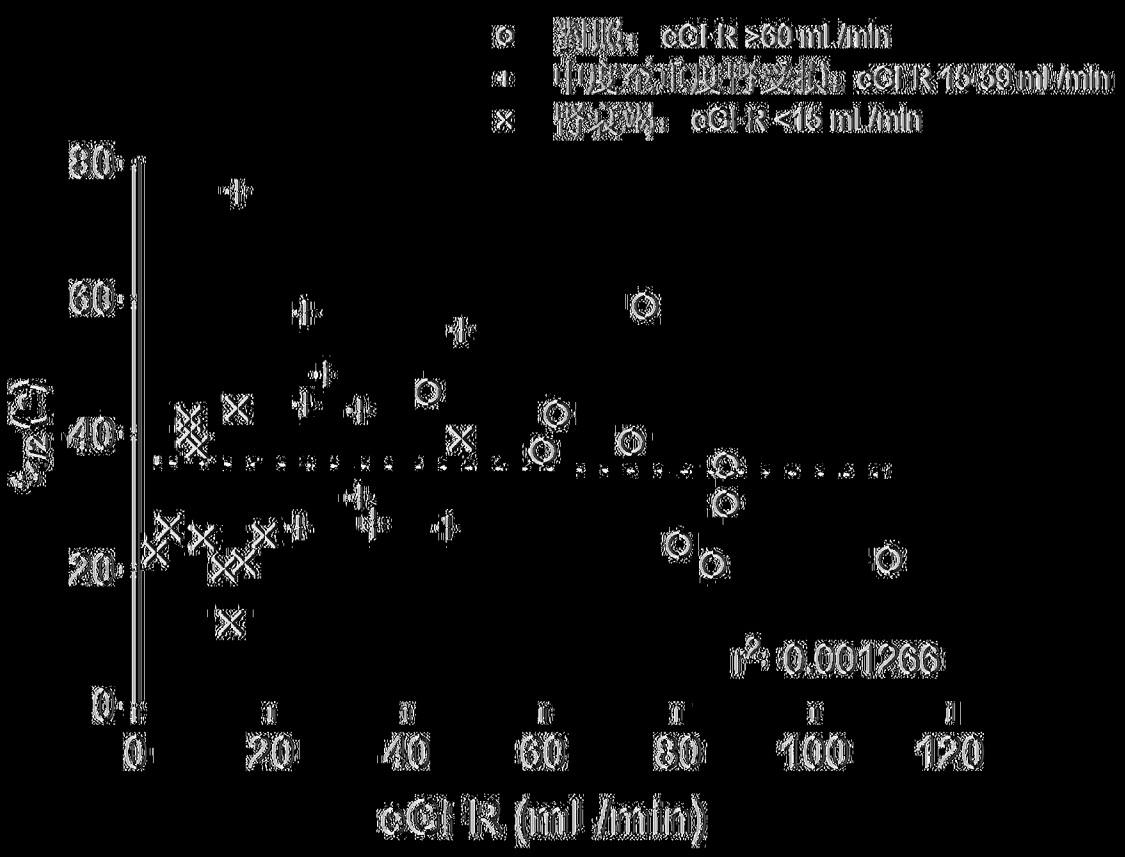
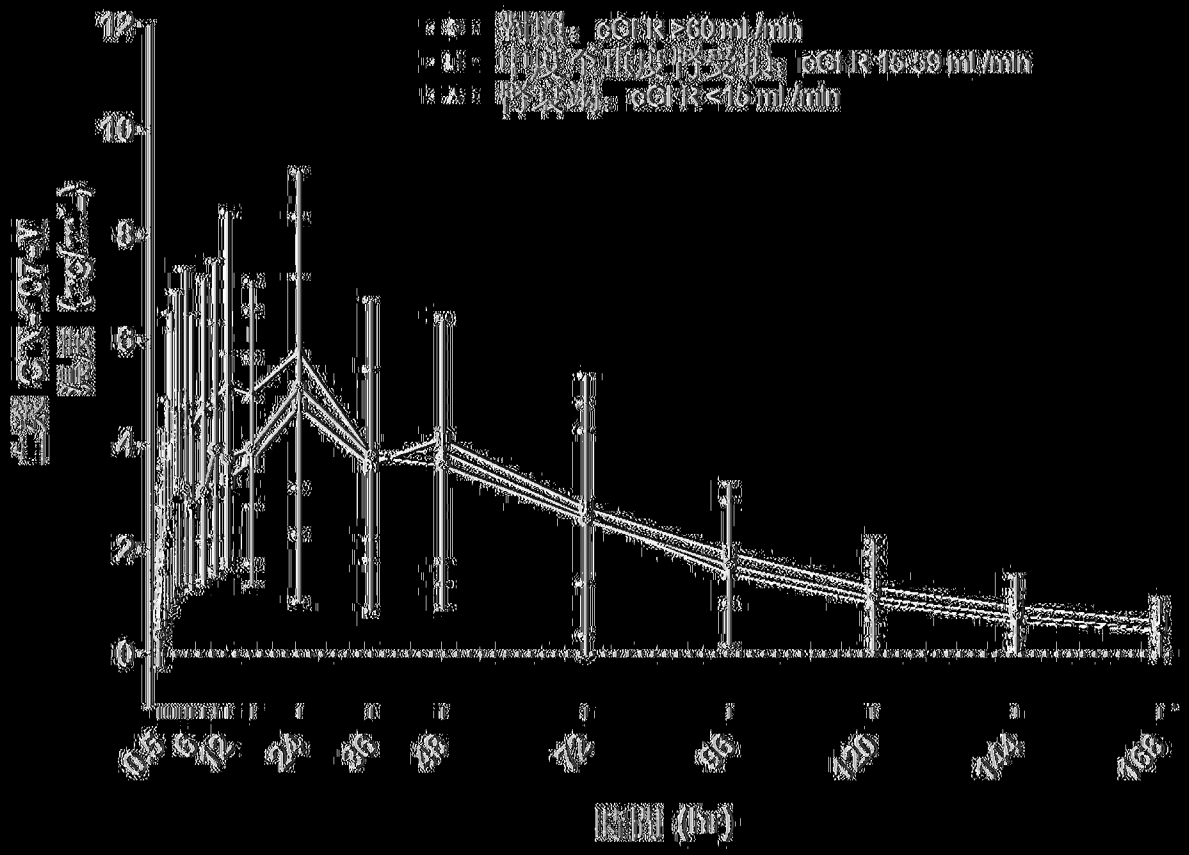

eGFR >60 mL/min
eGFR 16-59 mL/min
eGFR <16 mL/min
8000
6000
4000
2000
0
0
20
40
60
80
100
120
eGFR (mL/min)
r² 0.001035

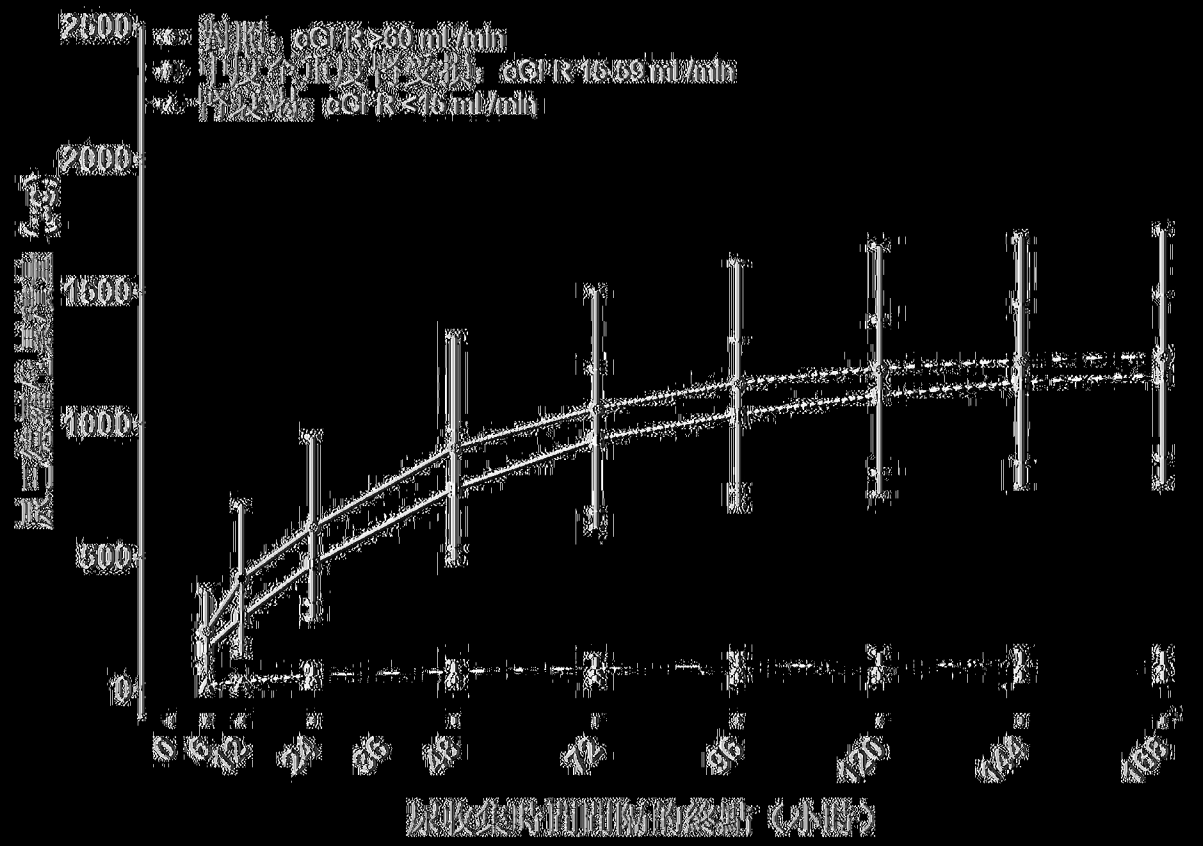
圖21C


○ 對照組，eGFR ≥60 mL/min
△ 中度至重度腎功能受損組，eGFR 16-59 mL/min
× 腎衰竭，eGFR <16 mL/min
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
eGFR (ml /min)
R^2: 0.001266

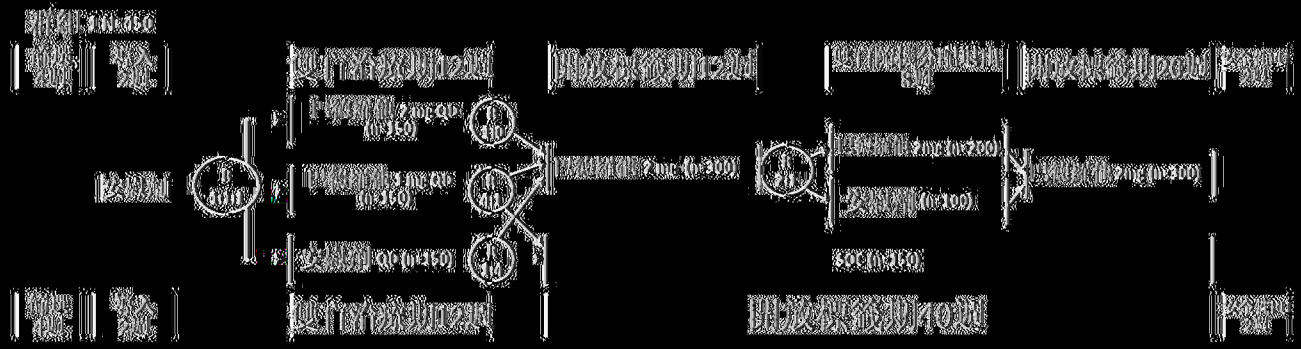
|(圖2.1.D)|



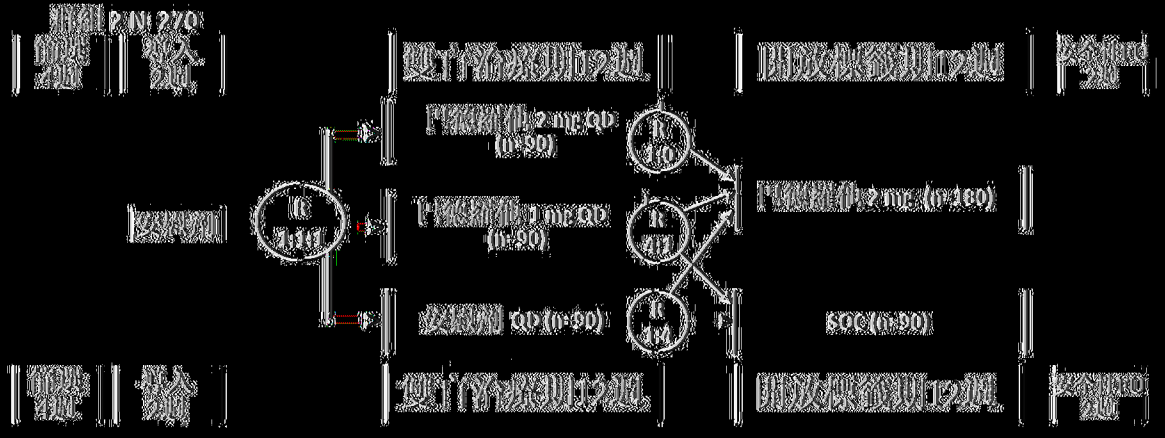
圖(圖22.)


2600
2000
1600
1000
600
0
eGFR>60 ml/min
eGFR 16-59 ml/min
eGFR<16ml/min

[圖23]



[圖24]


開始
P(N)
270
結束
雙向資料匯流排
開放漏極輸出入埠
P1.2/TXD
(0~90)
P1.3/INT1
(0~90)
P1.4/SPICLK
(0~90)
P1.5/RST/SPISOMI
(0~180)
SOC(0~90)
開始
結束
雙向資料匯流排
開放漏極輸出入埠

圖(圖25)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 醛固酮合酶抑制劑之使用方法

【英文發明名稱】 METHODS OF USING ALDOSTERONE SYNTHASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本揭露提供了治療高血壓的化合物和方法。

【先前技術】

【0002】 高血壓導致的總減壽年數或傷殘損失年數比任何其他疾病都要長。抵抗性高血壓患者代表了高血壓患者中的特別高風險的亞組，因為其血壓對可用的最強效抗高血壓藥物的作用而言具有難治性，從而使他們暴露於長期血壓升高對其心臟、腦和腎臟的有害影響中。對幾乎500,000名加利福尼亞南部的凱撒健康計畫醫療集團（Kaiser Permanente）的患者進行了為期五年的回顧性縱向群組研究。

【0003】 與非抵抗性高血壓患者相比，抵抗性高血壓患者顯示出中風和終末期腎臟疾病的風險顯著增加，分別為16%和32%，並且心臟衰竭、缺血性心臟病和死亡的風險也更高。該等病症不僅與患者及其家人可能經歷的一些最嚴重和重大的醫學災難有關，而且還占美國住院和醫療支出的很大一部分。

【0004】 不受控高血壓係一種或多種抗高血壓藥物無法控制的高血壓，並且與相同的不良醫學後果相關，儘管尚未在那些患者中確定他們的血壓將證明最終對三重或更多藥物療法具有抵抗性。雖然醫師和患者可選擇的用於治療高

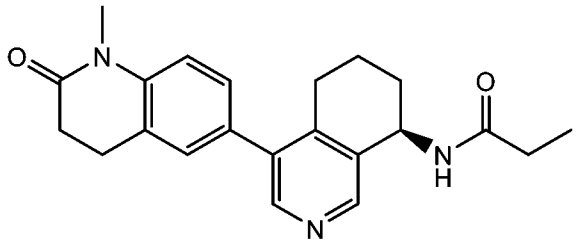
血壓的治療性藥物類別有多種，但已證明很少有藥劑對抵抗性高血壓（rHTN）群體有效。

【0005】 患有uHTN或rHTN的個體患心血管疾病和腎臟疾病的風險大幅增加，因為未能達到血壓目標會使他們暴露於長期血壓升高對心臟、腦和腎臟的有害影響中。

【0006】 當前的指南將血壓水平設得比以往更低，並且美國存在數百萬rHTN和不受控高血壓（uHTN）患者，這表明對能夠與現有仿製藥物良好配合的新型抗高血壓藥物存在大量未滿足的醫學需求。

【發明內容】

【0007】 在某些實施方式中，本揭露提供了在需要治療的人中治療高血壓之方法，該等方法包括在治療期期間向該人投與1 mg/天或2 mg/天的(R)-化合物1：



(R)-化合物1。

【圖式簡單說明】

【0008】 [圖1]描繪了研究設計。

【0009】 [圖2]描繪了mITT數據集中SBP平均值從基線之變化。

【0010】 [圖3A]描繪了平均血清醛固酮。

【0011】 [圖3B]描繪了24小時之尿醛固酮。

【0012】 [圖3C]描繪了血漿腎素活性。

【0013】 [圖3D]描繪了血清總皮質醇。

【0014】 [圖4A]描繪了巴德羅他（baxdrostat）按性別對醛固酮和腎素的治療影響的總結（血清醛固酮）。

【0015】 [圖4B]描繪了巴德羅他按性別對醛固酮和腎素的治療影響之總結（血漿腎素活性）。

【0016】 [圖5]描繪了安全性群體之血清鉀濃度。基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）之測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。箱的下邊界和上邊界代表第一和第三四分位數，箱內的線代表中位數，箱內的點代表平均值，須線係觀察到的1.5 x 四分位間距內的最小和最大數據點，並且箱外的點代表觀察到的1.5 x 四分位間距邊界之外的數據點。

【0017】 [圖6]描繪了安全性群體之血清鈉濃度。基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）之測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。箱的下邊界和上邊界代表第一和第三四分位數，箱內的線代表中位數，箱內的點代表平均值，須線係觀察到的1.5 x 四分位間距內的最小和最大數據點，並且箱外的點代表觀察到的1.5 x 四分位間距邊界之外的數據點。

【0018】 [圖7]描繪了安全性群體之估計腎小球濾過率。基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）的測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。箱的下邊界和上邊界代表第一和第三四分位數，箱內的線代表中位數，箱內的點代表平均值，須線係觀察到的1.5 x 四分位間距內的最小和最大數據點，並且箱外的點代表觀察到的1.5 x 四分位間距邊界之外的數據點。

【0019】 [圖8]描繪了研究124中患者之設盲SBP。

【0020】 [圖9]描繪了研究123的設計。

【0021】 [圖10A和圖10B]係顯示巴德羅他引起抵抗性高血壓患者的收縮壓（圖10A）和舒張壓（圖10B）劑量依賴性降低之橫條圖。數據為最小二乘（LS）平均值變化 ± 標準誤差（SE）和安慰劑校正的變化 ± SE。基線被定義為隨機分配時之測量值。LS平均值、SE和p-值來自混合模型重複測量模型，其中從基線的變化作為因變數，隨機治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用作為固定分類效應；並且基線平均坐姿收縮壓和基線腎小球濾過率作為連續協變數。示出了顯著安慰劑校正的變化的P值。

【0022】 [圖11A-11C]係顯示巴德羅他降低血清（圖11A）醛固酮並增加血漿腎素活性（圖11B）而不降低血清總皮質醇（圖11C）之線形圖。數據為與基線相比的LS平均值±SE。基線被定義為隨機分配時的測量值。LS平均值、SE和p-值來自協方差模型分析，其中從基線的變化作為因變數，基線平均坐姿SBP和基線腎小球濾過率作為連續協變數。巴德羅他與安慰劑之間的統計顯著性，*$p \leq 0.05$；**$p \leq 0.01$；***$p \leq 0.001$；****$p \leq 0.0001$。

【0023】 [圖12A和圖12B]係血漿巴德羅他濃度相比於時間之線形圖。數據為平均值 ± 標準差。

【0024】 [圖13]係針對實例9的中期結果之研究設計。

【0025】 [圖14]係針對實例9的研究的第1部分的患者處置之示意圖。

【0026】 [圖15A]係顯示實例9的第1部分第8週的收縮壓（mmHg）變化之橫條圖。圖15B係顯示實例9的第1部分第8週的非西班牙裔/拉丁裔患者的收縮壓（mmHg）變化之橫條圖。在該等圖中，*標稱p值和SBP主要終點係相比於安慰劑情況下血壓的變化。

【0027】 [圖16]係顯示所有意向性治療群體的坐姿SBP隨時間的平均值變化之線形圖。

【0028】 [圖17A]係顯示實例9的完整患者群體的醛固酮變化之線形圖。圖17B係顯示實例9的西班牙裔患者群體的醛固酮變化之線形圖。圖17C係顯示實例9的非西班牙裔患者群體的醛固酮變化之線形圖。

【0029】 [圖18A]係顯示實例9的完整患者群體的血漿腎素活性變化之線形圖。圖18B係顯示實例9的西班牙裔患者群體的血漿腎素活性變化之線形圖。圖18C係顯示實例9的非西班牙裔患者群體的血漿腎素活性變化之線形圖。

【0030】 [圖19]係顯示平均血清鉀水平隨時間變化之線形圖。

【0031】 [圖20]係顯示血漿二甲雙胍濃度相比於時間之線形圖。在此圖中，數據為平均值 ± 標準差。

【0032】 [圖21A-21B]係血漿巴德羅他PK參數相比於基線eGFR之點圖。在該等圖中，血漿巴德羅他C_{max}（圖21A）、$AUC_{0\text{-}last}$（圖21B）、$AUC_{0\text{-}inf}$（圖21C）和$t_{1/2}$（圖21D）相比於基線eGFR。基線被定義為巴德羅他給藥前的最後一次測量值。基線eGFR值以連續變數呈現。使用Graphpad Prism 7.03進行線性回歸分析。

【0033】 [圖22]係腎功能組0-168小時的血漿巴德羅他-M濃度相比於時間的血漿濃度（ng/mL）之線形圖。在此圖中，數據為平均值 ± 標準差。

【0034】 [圖23]係排泄到尿中的巴德羅他累積量之線形圖。在此圖中，為腎功能組0-168小時之巴德羅他累積濃度（μg）。數據為平均值 ± 標準差。

【0035】 [圖24]係群組1之研究設計。在此圖中，n = 該類別中的參與者數量。

【0036】 [圖25]係群組2之研究設計。在此圖中，n = 該類別中的參與者數量。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0037】 本申請要求以下文獻的優先權：於2022年8月5日提交的美國臨時專利申請案號63/395,680；於2022年9月2日提交的美國臨時專利申請案號63/374,410；於2022年10月3日提交的美國臨時專利申請案號63/378,120；於2022年11月21日提交的美國臨時專利申請案號63/384,594；以及於2022年12月9日提交的美國臨時專利申請案號63/386,683；將該等文獻的揭露藉由引用併入本文。

【0038】 本揭露可以藉由參考以下描述（包括以下定義和實例）更充分地理解。本文在單獨方面的上下文中描述的所揭露的組成物和方法的某些特徵也可以在單個方面中組合提供。可替代地，為了簡潔起見而描述於單個方面的上下文中的所揭露的組成物和方法的不同特徵還可以分開地或以任何亞組合形式提供。除非另外定義，否則本文所用的所有技術和科學術語均具有與本揭露所關於領域的普通技術人員通常所理解的相同的含義。說明書中使用的術語僅用於描述特定實施方式，並不旨在限制本揭露。

【0039】 在本揭露中，除非上下文另外明確指明，否則單數形式「一個/一種（a/an）」和「該（the）」包括複數個指示物，並且對特定數值的提及至少包括該特定值。

【0040】 當藉由使用描述符「約」將值表示為近似值時，應當理解，該特定值形成了另一實施方式。通常，術語「約」的使用指示可根據試圖藉由所揭露的主題獲得的所希望特性而變化的近似值，並應基於其功能在使用該術語的特定上下文中進行解釋。熟悉該項技術者能夠按常規對此進行解釋。在一些情況下，用於特定值的有效數字的數量可以是確定詞語「約」的程度的一種非限制性方法。在其他情況下，在一系列值中使用的等級可用於確定對針對每個值的術語

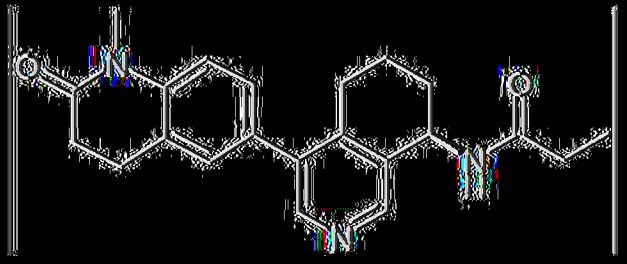
「約」的可用的預期範圍。在存在的情況下，所有範圍均包括端值在內並且是可組合的。即，對範圍中陳述的值的提及包括該範圍內的每個值。

[0041] 當呈現列表時，除非另有說明，否則應當理解，該列表的每個單獨要素以及該清單的每個組合應解釋為單獨的實施方式。例如，呈現為「A、B、或C」的實施方式的列表應解釋為包括實施方式「A」、「B」、「C」、「A或B」、「A或C」、「B或C」、或「A、B、或C」。

[0042] 應認識到，為了清晰起見，在單獨實施方式的上下文中，本文描述的本發明之某些特徵也可以被組合地提供在單個實施方式中。即，除非明顯不相容或被排除，否則認為每個單獨的實施方式可與任何其他的一個或多個實施方式組合，並且認為這樣的組合係另一實施方式。相反，為了簡潔起見而在單個實施方式的上下文中描述的本發明之各種特徵也可以分開或以任何次組合形式提供。還應注意，可以起草請求項以排除視需要的要素。因此，此陳述旨在作為使用與請求項要素的敘述有關的排他性術語如「僅」等或使用「否定型」限定的前提基礎。

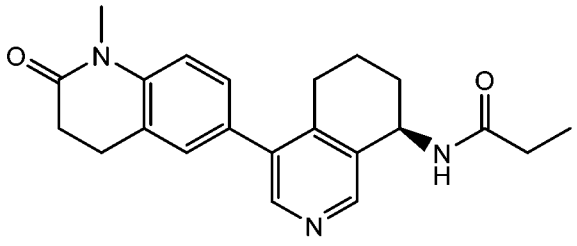
投與方法

[0043] 本揭露關於在需要治療的人中治療高血壓之方法。該等方法包括在治療期內向該人投與(R)-化合物1。在其他實施方式中，本揭露關於在高血壓的治療中使用巴德羅他（(+)-(R)-N-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)內醯胺）來降低血壓之方法。



巴德羅他

【0044】 如本文所用，術語「巴德羅他」和「(R)-化合物1」係可互換的，並且是指(R)-N-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)丙醯胺（(R)-化合物1），其具有以下結構：



(R)-化合物1

【0045】 本揭露還考慮了(R)-化合物1的鹽，以及它們在本文所述之方法中的用途。在一些實施方式中，鹽係藥學上可接受的。「藥學上可接受的」係指對於患者/人而言，從藥理學/毒理學角度來看，性質和/或物質係可接受的，以及對製造藥物化學家而言，從物理/化學角度來看，性質和/或物質在組成物、配製物、穩定性、患者接受性和生體可用率方面係可接受的。

【0046】 (R)-化合物1的藥學上可接受的鹽包括與藥學上可接受的酸或鹼形成的鹽，該酸或鹼例如無機酸和有機酸，該無機酸例如鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸和磷酸，該有機酸即、己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、抗壞血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、環己基胺基磺酸（環拉酸）、乙二磺酸、戊二酸或對甲苯磺酸。藥學上可接受的鹼包括鹼金屬（例如鈉或鉀）和鹼土金屬（例如鈣或鎂）、氫氧化物和有機鹼（例如烷基胺、芳基烷基胺和雜環胺）。

【0047】 術語「受試者」和「患者」可互換使用並且典型地是指哺乳動物。在一些實施方式中，患者或受試者係人。在其他實施方式中，患者或受試者係獸醫動物或農場動物、家養動物或寵物、或用於進行臨床研究的動物。在一些實施方式中，受試者或患者至少為18歲，即成年人。

【0048】根據本揭露，在高血壓的治療中，巴德羅他與其他抗高血壓藥劑組合來降低血壓。巴德羅他的意向群體係用於治療抵抗性高血壓（rHTN）（定義為用≥3種抗高血壓藥劑治療失敗的高血壓）以及不受控高血壓（uHTN）（定義為用1或2種抗高血壓藥劑治療失敗的高血壓）。

【0049】高血壓被定義為收縮壓（SBP）> 130 mmHg或舒張壓（DBP）>80 mmHg（表1）。治療的目標係達到SBP < 130 mmHg並且DBP為80 mmHg。

[表1]：美國成人血壓類別

血壓類別	定義
正常	SBP < 120 mmHg並且DBP < 80 mmHg
升高	SBP 120-129 mmHg並且DBP < 80 mmHg
1期高血壓	SBP 130-139 mmHg並且DBP 80-89 mmHg
2期高血壓	SBP ≥ 140 mmHg並且DBP ≥ 90 mmHg
不受控高血壓	由於依從性差和/或治療方案不充分導致血壓仍然高於目標值
抵抗性高血壓	儘管並行使用3種不同類別的抗高血壓藥劑（其中之一必須是利尿劑），血壓仍高於目標值
受控抵抗性高血壓	使用≥ 4種抗高血壓藥劑後血壓達到目標值
縮寫：DBP，舒張壓；SBP，收縮壓	

【0050】高血壓包括1期高血壓和2期高血壓以及高血壓危象。在一些實施方式中，患者/人患有1期高血壓，其中收縮壓為約130至約139 mm Hg和/或舒張壓為約80至約89 mm Hg。在其他實施方式中，患者/人患有2期高血壓，其中收縮壓為約140 mm Hg或更高和/或舒張壓為約90 mm Hg或更高。在另外的實施方式中，患者/人患有高血壓危象，其中血壓測量值高於約180/120 mm Hg。「高血壓」

還包括抵抗性高血壓（rHTN）和不受控高血壓（uHTN）。在一些實施方式中，人患有rHTN。在其他實施方式中，人患有uHTN。在其他實施方式中，受試者患有慢性腎臟疾病。在另外的實施方式中，受試者患有慢性腎臟疾病和rHTN。在又其他實施方式中，在某些方面，受試者患有慢性腎臟疾病和uHTN。

(R)-化合物1投與之前

【0051】 在某些實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的估計腎小球濾過率（eGFR）為≥ 45 mL/min/1.73 m^2。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的eGFR為至少約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90或約95 mL/min/1.73 m^2。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的eGFR為約45至約95、約45至約90、約45至約85、約45至約80、約45至約75、約45至約70、約45至約65、約45至約60、約45至約55、約50至約90、約50至約85、約50至約80、約50至約75、約50至約70、約50至約65、約50至約60、約60至約90、約60至約85、約60至約80、約60至約75、約60至約70、約70至約90、約70至約85、約70至約80、約80至約90或約85至約90。

【0052】 在其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的平均坐姿收縮壓（siSBP）為≥ 130 mmHg。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的平均坐姿收縮壓（siSBP）為≥ 140 mmHg。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的平均坐姿收縮壓（siSBP）為≥ 140 mmHg至< 170 mmHg。在另外的方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為約140、約145、約150、約155、約160或約165 mmHg。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為約140至約165、約140至約160、約140至約155、約140至約150、約145至約165、約145至約160、約145至約155、約150至約165、約150至約160或約160至約165 mmHg。在另外的方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為< 145 mmHg。在又其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的siSBP為≥ 145 mmHg。

【0053】在另外的實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的血清鉀水平為≥ 3.5且< 5.0 mmol/L。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的血清鉀水平為約3.5、約3.75、約4、約4.25、約4.5、約4.75或約5。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的血清鉀水平為約3.5至約5、約3.5至約3.75、約3.5至約4、約3.5至約3.75、約3.75至約5、約3.75至約4.75、約3.75至約4.5、約3.75至約4.25、約3.75至約4、約4至約5、約4至約4.75、約4至約4.5、約4至約4.25、約4.25至約5、約4.25至約4.75、約4.25至約4.5、約4.5至約5、約4.5至約4.75或約4.75至約5。

【0054】在又其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人的早晨皮質醇水平> 3 μg/dL。在某些方面，在投與(R)-化合物1之前，人的早晨皮質醇水平大於約3、約4、約5、約7、約10、約12、約15、約17、約20、約22或約25 μg/dL。在其他方面，在投與(R)-化合物1之前，人的早晨皮質醇水平為約3至約25、約3至約22、約3至約20、約3至約17、約3至約15、約3至約12、約3至約10、約3至約7、約5至約25、約5至約22、約5至約20、約5至約17、約5至約15、約5至約12、約5至約10、約10至約25、約10至約22、約10至約20、約10至約17、約10至約15、約15至約25、約15至約22、約15至約20或約20至約25 μg/dL。

(R)-化合物1投與之後

【0055】在治療期內向人投與(R)-化合物。如本文所用，術語「治療期」係指向人投與(R)-化合物1所花費的時間段。

【0056】在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後與基線相比的人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。在一些實施方式中，12週治療期之後，該投與導致坐姿收縮壓（siSBP）為< 130 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、

至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至少約29或至少約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約30 mmHg。在另外的實施方式中，在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，2 mg/天的(R)-化合物1的投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。在其他實施方式中，在12週治療期時或之後，與安慰劑相比，1 mg/天的(R)-化合物1的投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓（siSBP）降低。在另外的實施方式中，向人投與1 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低約8 mmHg。在仍其他實施方式中，向人投與1 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低超過8 mmHg。在又另外的實施方式中，向人投與2 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低約11 mmHg。在其他實施方式中，向人投與2 mg/天的(R)-化合物1，並且在12週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的人的平均坐姿收縮壓降低超過11 mmHg。

【0057】與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後，在24週治療期時或之後，該投與導致與基線相比的坐姿收縮壓（siSBP）降低。在一些實施方式中，在治療約24週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至少約29或至少約30 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約24週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約24週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siSBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約30 mmHg。

【0058】在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後與基線相比的人的坐姿舒張壓（siDBP）降低。在一些實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siDBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至

少約29或至少約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siDBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的siDBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約330 mmHg。

【0059】 在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，在用(R)-化合物1治療後與基線相比的人的動態24小時平均收縮壓（SBP）降低。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均SBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均SBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約330 mmHg。

【0060】 在一些實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，與基線相比的人的動態24小時平均舒張壓（DBP）降低。在另外的實施方式中，在

治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均DBP從基線降低了至少約1、至少約2、至少約3、至少約4、至少約5、至少約6、至少約7、至少約8、至少約9、至少約10、至少約11、至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至少約29或至少約30 mmHg。在其他實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均DBP從基線降低了約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29或約30 mmHg。在另外的實施方式中，在治療約12週時或之後，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與導致與基線相比的動態24小時平均DBP從基線降低了約1至約30、約1至約25、約1至約20、約1至約15、約1至約10、約1至約5、約5至約30、約5至約25、約5至約20、約5至約15、約5至約10、約10至約30、約10至約25、約10至約20、約10至約15、約15至約30、約15至約25、約15至約20、約20至約30、約20至約25或約25至約330 mmHg。

【0061】 在某些方面，與安慰劑相比，(R)-化合物1的投與不會在人中導致臨床上顯著的不良事件。在其他方面，與安慰劑相比，投與不會導致平均血清皮質醇水平在臨床上顯著降低。

【0062】 在某些方面，提供了用於在本文所述之任何方法中使用的(R)-化合物1。

【0063】 「治療」或其變體係指消除或降低疾病或障礙（例如，高血壓）的至少一項物理參數。在一些實施方式中，疾病或障礙係高血壓。在其他實施方

式中，疾病或障礙係抵抗性高血壓。在一些實施方式中，疾病或障礙係不受控高血壓。

藥物組成物

【0064】本揭露還提供了包含(R)-化合物1和一種或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物。在一些實施方式中，藥物組成物含有約0.1至10 mg，例如0.5至10 mg的(R)-化合物1和藥學上可接受的賦形劑。在其他實施方式中，藥物組成物包含無水乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、膠體二氧化矽和硬脂酸鎂。

【0065】單獨或在藥物配製物中使用的(R)-化合物1的量也可以用量表示。在一些實施方式中，藥物配製物含有約0.1至約10 mg的(R)-化合物1，例如約0.1 mg、約0.2 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約5.5 mg、約6 mg、約6.5 mg、約7 mg、約7.5 mg、約8 mg、約8.5 mg、約9 mg、約9.5 mg或約10 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，藥物配製物含有約0.5 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，藥物配製物含有約1 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，藥物配製物含有約2 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，藥物配製物含有約3 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，藥物配製物含有約4 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，藥物配製物含有約5 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，藥物配製物含有約6 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，藥物配製物含有約7 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，藥物配製物含有約8 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，藥物配製物含有約9 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，藥物配製物含有約10 mg的(R)-化合物1。

【0066】(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物組成物可以每小時、每天或每週投與。期望地是，每天投與(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物組成物。在一些實施方式中，投與約0.1至約30 mg/天的(R)-化合物1。在一些實施方式中，向人投與約0.1至約5 mg/天的(R)-化合物1，例如約0.1 mg/天、約0.2 mg/天、約0.3 mg/天、約0.4 mg/天、約0.5 mg/天、約0.6 mg/天、約0.7 mg/天、約0.8 mg/天、約0.9 mg/天、約1 mg/天、約1.5 mg/天、約2 mg/天、約2.5 mg/天、約3 mg/天、約3.5 mg/天、約4 mg/天、約4.5 mg/天、約5 mg/天、約5.5 mg/天、約6 mg/天、約6.5 mg/天、約7 mg/天、約7.5 mg/天或約8 mg/天。在其他實施方式中，向人投與約0.5 mg/天的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，向人投與約1 mg/天的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，向人投與約2 mg/天的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，向人投與約3 mg/天的(R)-化合物1。在其他實施方式中，向人投與約4 mg/天的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，向人投與約5 mg/天的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，向人投與約6 mg/天的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，向人投與約7 mg/天的(R)-化合物1。在其他實施方式中，向人投與約8 mg/天的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，向人投與約9 mg/天的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，向人投與約10 mg/天的(R)-化合物1。

【0067】(R)-化合物1可以以單次劑量或分次劑量（divided doses）投與。在一些實施方式中，(R)-化合物1以單次劑量投與。在另外的實施方式中，(R)-化合物1以分次劑量投與。在又其他實施方式中，投與一片片劑。在仍另外的實施方式中，片劑包含1 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，片劑包含2 mg的(R)-化合物1。熟悉該項技術者能夠基於所需的(R)-化合物1的劑量來確定和使用片劑劑量的其他組合。

投與途徑

【0068】(R)-化合物1或含有其的藥物配製物可以藉由任何可接受的途徑投與。在一些實施方式中，投與係口服、經皮、腸胃外、或其組合投與。在另外的實施方式中，投與係口服投與。在其他實施方式中，投與係經皮投與。在仍另外的實施方式中，投與係腸胃外投與。

【0069】(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物可以配製用於以固體或液體形式投與。在一些實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體、或其組合的形式。在其他實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為片劑的形式。在另外的實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為囊片的形式。在又其他實施方式中，(R)-化合物1或含有(R)-化合物1的藥物配製物被配製為膠囊的形式。在仍另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約0.5至約5 mg，即約0.5 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg或約5 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約0.5 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約1 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約2 mg的(R)-化合物1。在仍另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約2 mg的(R)-化合物1。在其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約3 mg的(R)-化合物1。在另外的實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約4 mg的(R)-化合物1。在又其他實施方式中，每個片劑、囊片、膠囊、粉末、軟膠囊、懸浮液或液體劑量含有約5 mg的(R)-化合物1。

【0070】在某些方面，固體或液體形式含有患者/人劑量的(R)-化合物1。在其他實施方式中，可能需要向患者/人投與兩個或更多個劑量的固體或液體形式（即分次劑量），以達到該患者/人所需的劑量。在一些實施方式中，每天一次向人口服投與含有(R)-化合物1的1 mg片劑。在其他實施方式中，每天一次向人口服投與含有(R)-化合物1的2 mg片劑。

抗高血壓方案

【0071】在一些實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，人對一種或多種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。「穩定背景抗高血壓方案」包括任何降低患者/人的血壓的方案。該方案可以包括進行一種或多種療法，例如日常活動或服用一種或多種抗高血壓藥劑。在一些實施方式中，穩定背景抗高血壓方案係一種或多種日常活動。可用於治療高血壓或原發性醛固酮增多症的日常活動的實例包括但不限於健康飲食、降低鹽攝入量、定期進行體力活動、維持健康體重、在醫師建議下減肥以及限制飲酒量。在其他實施方式中，穩定背景抗高血壓方案係抗高血壓藥劑。在另外的實施方式中，高血壓係不受控高血壓，並且穩定背景抗高血壓方案包含至少兩種抗高血壓藥物。在仍其他實施方式中，高血壓係治療抵抗性高血壓，並且穩定背景抗高血壓方案包含至少三種抗高血壓藥物。

【0072】如本文所用，術語「抗高血壓藥劑」係指降低患者/人的血壓的藥物。在一些實施方式中，抗高血壓藥劑係利尿劑、袢利尿劑（loop diuretic）、β-阻滯劑、ACE抑制劑、血管張力素II受體阻滯劑、鈣通道阻滯劑、α阻滯劑、α-2受體促效劑、組合的α和β-阻滯劑、中樞促效劑、外周腎上腺素能抑制劑、血管擴張劑（血管舒張劑）、或其組合。在一些實施方式中，抗高血壓藥劑係利尿劑，例如噻類利尿劑、保鉀利尿劑、袢利尿劑或組合利尿劑。噻類利尿劑的實例包括氯噻酮（Hygroton）、氯噻（Diuril）、氫氯噻（Esidrix、Hydrodiuril、Microzide）、吲達帕胺（Lozol）或美托拉宗（Mykrox、Zaroxolyn）。保鉀利尿劑的實例包括

鹽酸阿米洛利（Midamar）、螺內酯（Aldactone）、依普利酮（Inspra）或胺苯喋啶（Dyrenium）。袢利尿劑的實例包括呋塞米（Lasix）或布美他尼（Bumex）。組合利尿劑的實例包括鹽酸阿米洛利+氫氯噻（Moduretic）、螺內酯+氫氯噻（Aldactazide）或胺苯喋啶+氫氯噻（Dyazide、Maxzide）。在其他實施方式中，抗高血壓藥劑係β-阻滯劑。β-阻滯劑的實例包括醋丁洛爾（Sectral）、阿替洛爾（Tenormin）、倍他洛爾（Kerlone）、富馬酸比索洛爾（Zebeta）、鹽酸卡替洛爾（Cartrol）、酒石酸美托洛爾（Lopressor）、琥珀酸美托洛爾（Toprol-XL）、納多洛爾（Corgard）、硫酸噴布洛爾（Levatol）、吲哚洛爾（Visken）、鹽酸普萘洛爾（Inderal）、鹽酸索他洛爾（Betapace）或馬來酸噻嗎洛爾（Blocadren）。在另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係組合β-阻滯劑/利尿劑。β-阻滯劑/利尿劑組合的實例係氫氯噻+比索洛爾（Ziac）。在又其他實施方式中，抗高血壓藥劑係ACE抑制劑。ACE抑制劑的實例包括鹽酸貝那普利（Lotensin）、卡托普利（Capoten）、馬來酸依那普利（Vasotec）、福辛普利鈉（Monopril）、賴諾普利（Prinivel、Zestril）、莫昔普利（Univasc）、培哚普利（Aceon）、鹽酸喹那普利（Accupril）、雷米普利（Altace）或群多普利（Mavik）。在仍另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係血管張力素II受體阻滯劑。血管張力素II受體阻滯劑的實例包括坎地沙坦（Atacand）、甲磺酸依普沙坦（Teveten）、厄貝沙坦（Avapro）、氯沙坦鉀（Cozaar）、替米沙坦（Micardis）或纈沙坦（Diovan）。在其他實施方式中，抗高血壓藥劑係鈣通道阻滯劑。鈣通道阻滯劑的實例包括苯磺酸胺氯地平（Norvasc、Lotrel）、苯普地爾（Vasocor）、鹽酸地爾硫卓（Cardizem CD、Cardizem SR、Dilacor XR、Tiazac）、非洛地平（Plendil）、依拉地平（DynaCirc、DynaCirc CR）、尼卡地平（Cardene SR）、硝苯地平（Adalat CC、Procardia XL）、尼索地平（Sular）或鹽酸維拉帕米（Calan SR、Covera HS、Isoptin SR、Verelan）。在另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係α阻滯劑。α阻滯劑的實例包括甲磺酸多沙

唑啉（Cardura）、鹽酸哌唑啉（Minipress）或鹽酸特拉唑啉（Hytrin）。在仍其他實施方式中，抗高血壓藥劑係α-2受體促效劑。α-2受體促效劑的實例係甲基多巴。在又另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係組合的α和β-阻滯劑。組合的α和β-阻滯劑的實例包括卡維地洛（Coreg）或鹽酸拉貝洛爾（Normodyne，Trandate）。在其他實施方式中，抗高血壓藥劑係中樞促效劑。中樞促效劑的實例包括α甲基多巴（Aldomet）、鹽酸可樂定（Catapres）、乙酸胍那苄（Wytensin）或鹽酸胍法辛（Tenex）。在另外的實施方式中，抗高血壓藥劑係外周腎上腺素能抑制劑。外周腎上腺素能抑制劑的實例包括胍那決爾（Hylorel）、單硫酸胍乙啶（Ismelin）或利血平（Serpasil）。在又其他實施方式中，抗高血壓藥劑係血管擴張劑，即血管舒張劑。血管擴張劑的實例包括鹽酸肼苯嗒（Apresoline）或米諾地爾（Loniten）。

【0073】在一些實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對一種或多種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。在其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對兩種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。在另外的實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對三種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。在其他實施方式中，在投與(R)-化合物1之前，患者/人的高血壓對三種或更多種穩定背景抗高血壓方案沒有反應。

【0074】可以向人投與抗高血壓藥劑與(R)-化合物1的組合。在一些實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與兩種抗高血壓藥劑的組合。在其他實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與三種抗高血壓藥劑的組合。在另外的實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與至少三種抗高血壓藥劑的組合。在又其他實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與兩種抗高血壓藥劑的組合，其中一種抗高血壓藥劑係利尿劑。在仍另外的實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與三種抗高血壓藥劑的組合，其中一種

抗高血壓藥劑係利尿劑。在其他實施方式中，在治療期期間向人投與(R)-化合物1與至少三種抗高血壓藥劑的組合，其中一種抗高血壓藥劑係利尿劑。

【0075】 目前FDA批准的用於治療高血壓的藥物類別係利尿劑、腎素-血管張力素-醛固酮系統（RAAS）抑制劑、β-阻滯劑、鈣通道阻滯劑、鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）、α-腎上腺素能受體拮抗劑、中樞α-腎上腺素能受體促效劑和直接血管舒張劑（表2）。推薦用於初始治療的藥物包括利尿劑、ACEI、ARB和鈣通道阻滯劑。

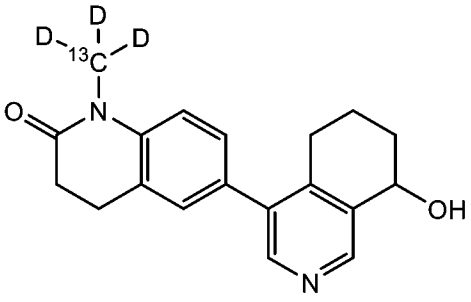
[表2]：FDA批准的治療高血壓的藥物類別

藥物類別	作用機制
噻類利尿劑	抑制腎單位遠曲小管中管腔鈉重吸收，從而促進尿鈉排泄和利尿
血管張力素轉換酶抑制劑	抑制血管張力素轉換酶，導致血管張力素II、血管收縮和醛固酮分泌減少
血管張力素受體阻滯劑	選擇性抑制血管張力素II亞型1受體，從而阻止血管張力素的血管收縮作用
β阻滯劑	選擇性抑制β-腎上腺素能受體，降低心輸出量，減少腎素釋放，並調節交感神經系統
鈣通道阻滯劑	抑制血管平滑肌中的電壓閘控鈣通道，從而導致外周血管舒張
鹽皮質激素受體拮抗劑	抑制腎單位晚期遠端小管和集合管中的鹽皮質激素受體，從而引起尿鈉排泄和利尿
α-腎上腺素能受體拮抗劑	選擇性抑制血管平滑肌中外周α1-腎上腺素能受體，從而導致小動脈阻力降低和靜脈容量增加
中樞α-腎上腺素能受體促效劑	刺激腦幹中的α2-腎上腺素能受體，從而減少中樞神經系統的交感神經流出
直接血管舒張劑	直接放鬆小動脈平滑肌

方面

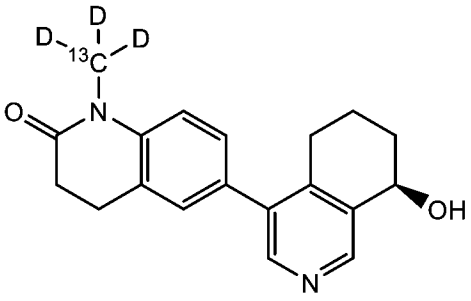
【0076】 方面1.一種基本上如本文所述之方法。

【0077】 方面2.一種化合物，即：



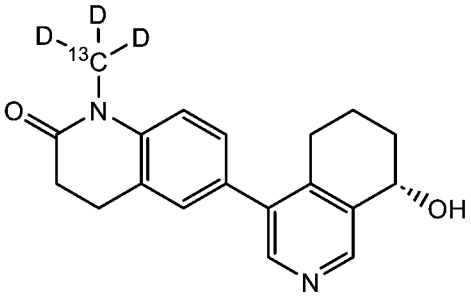
或其藥學上可接受的鹽。

【0078】方面3.一種化合物，即：



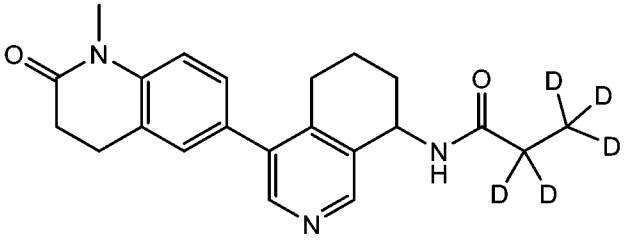
或其藥學上可接受的鹽。

【0079】方面4.一種化合物，即：



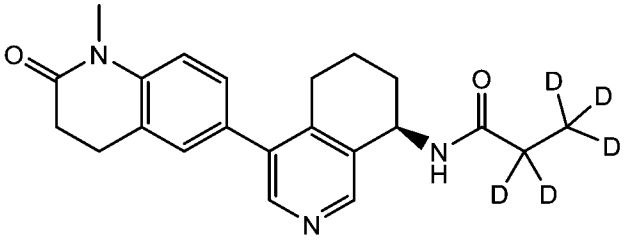
或其藥學上可接受的鹽。

【0080】方面5.一種化合物，即：



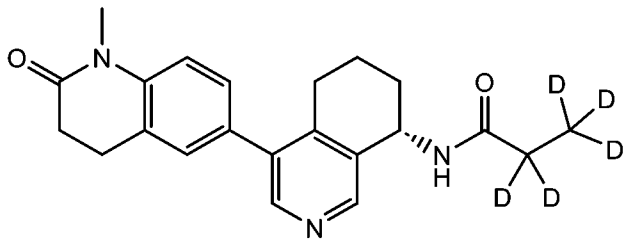
或其藥學上可接受的鹽。

【0081】方面6.一種化合物，即：



或其藥學上可接受的鹽。

【0082】方面7.一種化合物，即：



或其藥學上可接受的鹽。

縮寫和術語定義

縮寫	定義
ABPM	動態血壓監測
ACE	血管張力素轉換酶
ACEI或ACEi	血管張力素轉換酶抑制劑
AE	不良事件
$Ae_{(0-72)}$	給藥後0至72小時排泄到尿中的總量
AESI	特別關注的不良事件
ALT	丙胺酸胺基轉移酶/轉胺酶
ANCOVA	協方差分析
AOBPM	自動化診室血壓測量
ARB	血管張力素受體阻滯劑
AST	天冬胺酸胺基轉移酶/轉胺酶
AUC	曲線下面積
AUC_{0-24}	給藥後0至24小時的AUC
AUC_{0-inf}	從時間從0到無窮大的AUC
AUC_{0-t}	直到最後可定量血漿濃度的AUC
$AUC_{\%extrap}$	外推的血漿濃度-時間曲線下面積百分比
B	巴德羅他
β-hCG	人絨毛膜促性腺激素

縮寫	定義
BMI	體重指數
BP	血壓
CI	置信區間
CKD	慢性腎臟疾病
CL/F	表觀血漿清除率
CLR或CL_R	腎清除率
cm	釐米
COVID-19	2019年冠狀病毒病
CV	變異係數
CYP11B1	11-β羥化酶
DAE	因AE而中止IP
DBP	舒張壓
DBP	舒張壓
DOT	直接觀察療法
e	事件
ECG	心電圖
eGFR	估計腎小球濾過率
EOT	治療結束
FAS	完整分析集
FDA	食品和藥物管理局
FU	跟蹤
GLSM	幾何最小二乘平均值

縮寫	定義
GM	幾何平均值
GMR	幾何平均值比
h	小時
HbA1c	糖化血紅蛋白
HBV	B型肝炎病毒
HF	心臟衰竭
HTN	高血壓
IMP	研究性醫學產品
IRT	交互回應技術
kg	千克
K^+	鉀
Ki	抑制常數
L	升
λ_z	末端消除速率常數
LC-MS/MS	液相層析法串聯質譜法
LS	最小二乘
M	二甲雙胍
m	米
MACE	重大不良心血管事件
MAD	多次遞增劑量
MATE	多藥物外排轉運子
MedDRA	監管活動醫學詞典

縮寫	定義
mEq	毫當量
mITT	改良意向性治療
mL	毫升
mmHg	毫米汞柱
mmol	毫莫耳
μg	微克
MMRM	重複測量的混合模型
MRA	鹽皮質激素受體拮抗劑
NA	不可獲得
N/A	不適用
NIMP	非研究性醫學產品
NSAID	非類固醇抗炎藥
ng	納克
nM	納莫耳
PA	原發性醛固酮增多症
PD	藥效學
PK	藥物動力學
PRA	血漿腎素活性
QD	每天一次（Once daily）
R	隨機分配
QD	每天一次（Quaque die）（一次/天）
QTcF	使用Fridericia公式校正的QT間隔

縮寫	定義
RAAS	腎素-血管張力素-醛固酮系統
REML	受限最大似然估計
RTSM	隨機分配和試驗供應管理
RWD	隨機退出
rHTN	治療抵抗性高血壓
SAD	單次遞增劑量
SAE	嚴重不良事件
SBP	收縮壓
SD	標準差
SE	標準誤差
siSBP	坐姿SBP
siDBP	坐姿DBP
SOC	標準護理
$t_{½}$	終末相消除半衰期
T2DM	2型糖尿病
TBL	總膽紅素
TEAE	治療出現的不良事件
Tmax	達到最大濃度的時間
UACR	尿白蛋白與肌酐比率
ULN	正常上限
uCi	微居裡
uHTN	不受控高血壓

縮寫	定義
V/F	分佈體積（V/F）

【0083】 提供以下實例來說明本揭露內描述的一些概念。雖然實例被認為提供了配製物、製備方法和用途的特定單獨實施方式，但實例不應被認為限制本文所述之更一般的實施方式。在以下實例中，已經努力確保關於所使用的數字（例如，量、溫度等）的準確性，但是應該考慮一些實驗誤差和偏差。

實例1：單次遞增劑量研究：巴德羅他在健康男性志願者中的安全性、耐受性、藥物動力學和藥效學

【0084】 88名健康男性志願者完成了巴德羅他的首次人體研究。在試驗的第1部分中，受試者接受單次口服劑量的巴德羅他，劑量範圍為1至360 mg，以評估安全性、耐受性、PK和藥效學（PD）。第2部分評估了單次3 mg靜脈內劑量的巴德羅他的PK。在禁食、低鹽和正常鹽飲食條件下，巴德羅他以劑量依賴性方式顯著降低醛固酮水平。巴德羅他對促腎上腺皮質激素激發後的皮質醇水平沒有有意義的影響，這表明對醛固酮合酶抑制具有選擇性。在整個測試劑量範圍內，巴德羅他的血漿水平以與劑量成比例的方式增加，其中平均半衰期為29小時，支持每天一次給藥。沒有死亡、嚴重不良事件或劑量限制性不良事件。副作用係輕度的，並且其包括頭痛、鼻咽炎和腹瀉。

實例2：隨機分配、雙盲研究：巴德羅他多次遞增劑量後在健康受試者中的安全性、藥物動力學和藥效學

【0085】 這項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的1期研究在健康志願者中評估了多次遞增劑量的巴德羅他的安全性、藥物動力學和藥效學。56名受試者隨機分配接受口服巴德羅他（0.5、1.5、2.5或5.0 mg）或安慰劑，每天一次，持續十天，並在研究期間採用低鹽或正常鹽飲食。特別地，受試者被隨機分配為5個群組以接受巴德羅他或安慰劑，每天一次，持續10天。群組1和群組2採用低鹽飲食以刺

激醛固酮產生，並分別口服投與2.5或5.0 mg巴德羅他。群組1和群組2還經歷了促腎上腺皮質激素（ACTH）激發以增加醛固酮和皮質醇水平，以評估巴德羅他對於靶向醛固酮合酶的特異性。群組3、群組4和群組5採用正常鹽飲食，並分別口服投與1.5、2.5或0.5 mg巴德羅他。在第1天和第10天給藥之前和之後收集血液樣本，用於測量血漿巴德羅他濃度，以表徵單次劑量和穩態藥物動力學。藥效學測量包括血漿醛固酮、皮質醇和電解質。安全性評估包括體檢、心電圖、直立性生命癥象和臨床實驗室評估。

【0086】 54名受試者完成了研究。沒有死亡或嚴重不良事件，並且接受巴德羅他的受試者中所有治療出現的不良事件的嚴重程度皆為輕度（例如頭痛、頭暈和體位性頭暈）。巴德羅他被快速吸收。巴德羅他的血漿水平隨著劑量的遞增成比例增加，其中給藥後4小時內觀察到峰濃度，平均半衰期為26至31小時，這表明血漿巴德羅他濃度以明顯的雙相方式下降。無論飲食如何，當巴德羅他的劑量 ≥ 1.5 mg時，血漿醛固酮會出現劑量依賴性降低。血漿醛固酮持續降低，其中第10天減少了約51%-73%。巴德羅他對血漿皮質醇沒有有意義的影響，並導致血漿鈉水平輕度劑量依賴性降低和鉀水平升高，與觀察到的醛固酮降低一致。巴德羅他安全且耐受性良好，而且半衰期支持每天一次給藥。血漿醛固酮的劑量依賴性降低以及對皮質醇沒有影響證明了對醛固酮合酶的選擇性阻斷。

【0087】 口服投與巴德羅他在所有受試者中均是安全且良好耐受的，並導致血漿巴德羅他劑量依賴性增加，而且半衰期支持每天一次給藥。血漿醛固酮的劑量依賴性降低和對皮質醇沒有影響證明了對醛固酮合酶的選擇性阻斷。

實例3：隨機分配、開放標籤、交叉研究：與口服溶液相比，巴德羅他的片劑配製物的相對生體可用率；在健康受試者中評估食物對巴德羅他的片劑配製物的影響

【0088】將巴德羅他的片劑配製物的相對生體可用率與SAD（實例1）和MAD（實例2）研究中投與的巴德羅他的口服溶液進行比較。在14名健康志願者中，單次5 mg劑量的每種配製物確認了無論使用口服溶液還是片劑進行投與，巴德羅他的血漿水平皆為相同的。這項研究還評估了標準化高脂肪膳食對巴德羅他的PK的影響。高脂肪膳食對巴德羅他的血漿水平沒有顯著影響；達到最大濃度的時間（T_{max}）從空腹狀態下給藥後約3小時轉變至進食狀態下給藥後約4小時，表明對吸收速率有小的影響。

實例4：1期、開放標籤、單次劑量、平行組研究：巴德羅他在不同程度腎功能受試者中的藥物動力學

【0089】A. 方法

【0090】(i) 受試者

【0091】如果受試者年齡在18歲與80歲之間，並且根據醫療史和精神病史、體檢、ECG、生命癥象（坐姿和直立性）和常規實驗室測試（血液化學、血液學、凝血和尿分析）處於穩定的健康狀態，則將該等受試者納入研究中。對於腎功能受損的受試者，其腎臟狀態必須在篩選前最少3個月保持穩定。另外，受試者必須一直不吸煙或吸煙< 10支/天，並且BMI ≥ 18且≤ 40 kg/m^2。

【0092】如果受試者有以下情況則被排除：

1) 長QT綜合症、複雜室性心律不整的個人或家族史，或猝死家族史，

2) 心律不整個人病史或當前有臨床上顯著的心律不整，

3) QTcF延長（男性 > 450 msec，或者女性 > 470 msec），

4) 坐姿收縮壓（BP）> 160 mm Hg和/或舒張BP > 100 mm Hg，或收縮BP < 90 mm HG和/或舒張BP < 50 mm Hg，

5) 靜息心率高於100次/分鐘（bpm）或低於50 bpm，

6) 體位性心動過速或直立性低血壓（即從坐位站起時收縮BP下降≥ 20 mmHg或舒張BP下降≥ 10 mmHg），

7) 臨床上顯著的血清鉀大於參考範圍的ULN的異常，

8) 臨床上顯著的血清鈉低於參考範圍的正常下限的異常，

9) 天冬胺酸胺基轉移酶或丙胺酸胺基轉移酶值大於ULN的1.5倍，

10) 總膽紅素大於ULN的2倍（除非因捷倍耳氏症候群造成），

11) 卟啉症、肌病或活動性肝病病史，

12) 目前正在接受減肥藥物治療或之前進行過減肥手術，或者

13) 在研究藥物給藥前28天內使用CYP3A4強誘導劑（例如，阿帕他胺、卡馬西平、恩雜魯胺、米托坦、苯妥英、利福平、聖約翰草（St. John's wort））或在研究藥物給藥前3個月內使用皮質類固醇。

【0093】 (ii) 研究設計

【0094】 這項1期、開放標籤、單次劑量、平行組研究係根據用於設計和分析評估腎功能受損對PK影響的研究的FDA指南設計的。受試者被納入根據使用慢性腎臟疾病流行病學協作方程計算的eGFR定義的三個腎功能組，如下所示：

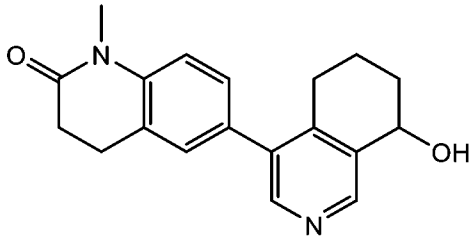
- 對照（腎功能正常或輕度腎受損：eGFR ≥ 60 mL/min）
- 中度至重度腎受損（eGFR為15至59 mL/min）
- 腎衰竭（eGFR < 15 mL/min，包括透析受試者）

【0095】 所有受試者均以開放標籤方式接受單次10 mg劑量的巴德羅他。每個受試者的篩選期長達28天，然後進入臨床現場（第-1天）和投與巴德羅他（第1天）。要求所有受試者在投與巴德羅他之前禁食最少10小時。然後在上午8:00（± 2小時）向他們給藥，將兩片5 mg片劑與約240 mL水一起投與。受試者在給藥後繼續禁食最少4小時。在巴德羅他給藥前2小時內和巴德羅他給藥後2小時內

不允許服用其他藥物。透析受試者在非透析日接受研究藥物。用於PK分析的血液和尿樣本採集持續7天，並在出院後3 ± 1天藉由跟蹤電話繼續進行。

【0096】(iii) 分析方法

【0097】使用經驗證的LC-MS/MS方法分析血漿和尿樣本以測量巴德羅他及其主要代謝物（巴德羅他-M）的濃度。如本文所用，「巴德羅他-M」係指具有以下結構的化合物：



【0098】(iv) 藥物動力學分析

[表3]：基線人口統計學和臨床特徵			
人口統計學特徵	**對照 eGFR ≥ 60 mL/min （n = 10）**	**中度至重度腎受損 eGFR 15-59 mL/min （n = 11）**	**腎衰竭 eGFR < 15 mL/min （n = 12）**
年齡（歲），平均值（SD）	58.6（8.9）	71.5（5.5）	54.8（11.0）
種族，n（%）			
白種人	5（50.0）	10（90.9）	5（41.7）
黑種人或非裔美國人	5（50.0）	1（9.1）	7（58.3）
族群，n（%）			
西班牙裔或拉丁裔	0（0.0）	1（9.1）	2（16.7）
非西班牙裔或拉丁裔	10（100.0）	10（90.9）	10（83.3）
性別，n（%）			
女性	1（10.0）	4（36.4）	3（25.0）
男性	9（90.0）	7（63.6）	9（75.0）
身高（cm），平均值（SD）	175.6（5.1）	170.5（10.3）	173.6（8.2）
體重（kg），平均值（SD）	90.8（11.7）	93.0（15.4）	85.8（18.1）
BMI（kg/m^2），平均值（SD）	29.5（3.7）	32.0（4.8）	28.4（5.6）
體表面積（m^2），平均值（SD）	2.1（0.2）	2.1（0.2）	2.0（0.2）
eGFR（mL/min），平均值（SD）	91.9（22.2）	38.3（12.0）	16.2（14.6）

【0099】在給藥之前和之後收集血液和尿樣本，用於測量血漿和尿巴德羅他濃度和巴德羅他-M濃度，以表徵巴德羅他和巴德羅他-M的最大觀察血漿濃度（C_{max}）、達到C_{max}的時間（T_{max}）、$AUC_{0\text{-}last}$和$AUC_{0\text{-}inf}$。僅計算血漿巴德羅他的$t_{1/2}$、CL/F和V/F。尿PK參數包括排泄到尿中的巴德羅他和巴德羅他-M的累積量（A_e）、巴德羅他和巴德羅他-M的腎清除率（CL_R）以及巴德羅他經腎排泄的劑量分數（F_e）。

【0100】 (v) 安全性分析

【0101】 在整個研究過程中，根據不良事件、體檢、ECG、坐姿和直立性生命癥象、體重測量和臨床實驗室評估對安全性進行評估

【0102】 B.結果

【0103】 (i) 受試者

【0104】 腎功能組中的基線人口統計學和臨床特徵總體上匹配良好，並呈現於表3中。

【0105】 受試者主要是白種人（60.6%）男性（75.8%），平均年齡為62歲，並且平均BMI為30 kg/m^2。所有受試者均很好地代表了eGFR值的連續體。腎衰竭組的所有受試者均接受血液透析。

【0106】 (ii) 藥物動力學

【0107】 巴德羅他的血漿PK參數呈現於表4中。

[表4]：巴德羅他的血漿和尿PK參數的總結

PK參數	**對照 eGFR ≥ 60 mL/min （n = 10）**	**中度至重度腎受損 eGFR 15-59 mL/min （n = 11）**	**腎衰竭 eGFR < 15 mL/min （n = 12）**
血漿			
C_{max}（ng/mL），平均值（SD）	108.02（25.5）	110.06（23.2）	96.05（26.8）
T_{max}（h），平均值（SD）	2.10（1.6）	1.82（1.0）	1.63（0.8）
$AUC_{0\text{-}last}$（h·ng/mL），平均值（SD）	3377.10（917.1）	4012.53（1192.5）	2567.48（1362.9）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h·ng/mL），平均值（SD）	3530.92（1032.8）	4340.95（1486.6）	2661.74（1461.8）
$t_{1/2}$（h），平均值（SD）	35.63（12.1）	42.14（16.5）	29.70（10.5）

CL/F（L/h），平均值（SD）	3.06（0.9）	2.60（1.0）	5.07（2.9）
Vz/F（L），平均值（SD）	146.41（31.4）	141.84（30.9）	200.34（134.8）
尿			
F_e（%），平均值（CV%）	12.53（38.1）	11.81（26.0）	0.91（60.7）*

【0108】 腎功能組之間巴德羅他的吸收相似。巴德羅他被快速吸收，其中對於所有組，給藥1.5小時內觀察到中位T_{max}（圖12A和圖12B），並且平均半衰期範圍為從30至42小時。中度至重度腎受損相比於對照以及腎衰竭相比於對照的成對比較表明，腎受損對C_{max}、$AUC_{(0\text{-}last)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、半衰期、表觀血漿清除率或腎清除率沒有有意義的影響。為了瞭解所選PK參數與作為連續變數的eGFR之間的關係，我們分析了每位受試者的C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$和$AUC_{0\text{-}inf}$相比於基線eGFR。沒有跡象表明存在強的線性或非線性關係。參見圖21A-21D。

【0109】 中度至重度腎受損組和腎衰竭組的血漿巴德羅他-M濃度-時間曲線與對照組在定性上相似。參見圖22。所有腎功能組在給藥後約22小時觀察到巴德羅他-M的T_{max}。

【0110】 尿PK參數也呈現於表4中。對於對照組和中度至重度腎受損組，大約12%的巴德羅他在尿中以原形回收。如預期的那樣，腎衰竭組的尿產生不足導致該等受試者中巴德羅他的腎排泄最少。參見圖23。

【0111】 (iii) 安全性

【0112】 沒有死亡，並且僅發生一次輕度的藥物相關的治療出現的不良事件（腹瀉）（表5）。

[表5]：治療出現的不良事件				
不良事件，n（%）	**對照 eGFR ≥ 60 mL/min（n = 10）**	**中度至重度腎受損 eGFR 15-59 mL/min（n = 11）**	**腎衰竭 eGFR < 15 mL/min（n = 12）**	**總計（n = 33）**

具有任何TEAE的受試者	1（10.0）	0（0.0）	1（8.3）	2（6.1）
腹瀉	1（10.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.0）
代謝性腦病*	0（0.0）	0（0.0）	1（8.3）	1（3.0）
震顫*	0（0.0）	0（0.0）	1（8.3）	1（3.0）
TEAE被定義為研究藥物第一劑量後發生的AE。 *被認為係重度且與研究藥物無關。				

【0113】腎衰竭組中的一名受試者經歷了震顫和代謝性腦病的兩次TEAE，其被確定為與研究藥物無關。代謝性腦病被認為係重度，且繼發於加巴噴丁、撲米酮和巴氯芬的伴隨用藥，並且到研究的第11天，代謝性腦病消退，且患者被認為已恢復。實驗室值、生命癥象、體檢或ECG沒有出現臨床上有意義的變化（數據未顯示）。

【0114】C. 討論

【0115】舊的MR拮抗劑（螺內酯和依普利酮）已被證明誘導與CKD進展的改善相關的生物標誌物的變化，這可能是由於它們的抗炎和抗纖維化作用；然而，使用該等藥物治療CKD的主要限制係高鉀血症的發生率高。非奈利酮係較新的非類固醇MR拮抗劑，最近被批准用於CKD患者以減緩CKD的進展，儘管高鉀血症的發生率較高。然而，非奈利酮對血壓的影響相當有限。巴德羅他在健康志願者中的1期研究結果表明，該藥物對腎功能正常個體的血清鉀影響極小。因此，探索巴德羅他在CKD個體中同時作為抗高血壓藥劑以及用於減緩腎疾病進展的潛在療法的效用似乎係有必要的。為了安全地進行這樣的研究，重要的是首先確定腎功能受損的存在是否會因藥物的藥物動力學處置改變而需要不同的巴德羅他給藥方案。

【0116】該報告中呈現的結果表明，腎受損對任何測量的PK參數均沒有有意義的影響。血漿濃度-時間曲線和對巴德羅他的全身暴露與基於之前對健康受試者的研究的預期一致。巴德羅他的半衰期也與先前的研究相當。此外，整個eGFR連續體的PK參數沒有趨勢，並且巴德羅他在不同程度腎功能的患者中是安全的且耐受性良好。

【0117】腎疾病可以改變藥物清除率，從而導致暴露增加和潛在更大的藥物作用或毒性。因此，對於腎臟功能受損的患者通常需要調整劑量。我們先前的單次遞增劑量研究的觀察結果表明，巴德羅他主要由肝臟代謝，這與目前的發現一致，即腎功能不會顯著影響巴德羅他的PK或安全性特徵。

【0118】由於本研究僅旨在評估腎受損受試者的PK，因此需要進行另外的長期研究來全面評估巴德羅他在同樣也是腎受損的意向患者群體（例如患有高血壓、原發性醛固酮增多症或CKD的那些）中的安全性和功效。另外，這項研究不包括未接受透析的腎衰竭組受試者。

【0119】D. 結論

【0120】我們的結果證明，單次劑量的巴德羅他在不同程度腎功能的受試者（包括腎衰竭受試者）中是安全的且耐受性良好，並且腎受損不會顯著影響巴德羅他的全身暴露或清除。該等發現表明，即使在終末期腎疾病患者中，也似乎沒有必要因腎功能受損患者的PK特性改變而調整巴德羅他的劑量。

【0121】E. 總結

【0122】這項1期開放標籤研究評估了單次口服劑量的巴德羅他在不同程度腎功能受試者中的安全性和藥物動力學（PK）。根據估計腎小球濾過率（eGFR）將33名受試者納入腎功能組。該等組為對照（eGFR ≥ 60 mL/min）、中度至重度腎受損（eGFR為15至59 mL/min）和腎衰竭（eGFR < 15 mL/min，包括透析受試者）。對照受試者按年齡、性別、種族、體重指數（BMI）和吸煙狀況進行匹配。

給予單次10 mg劑量的巴德羅他，然後進行7天的血液和尿採樣以進行PK分析。根據不良事件、臨床實驗室評估、生命癥象、ECG、體檢和體重測量來評估安全性。

【0123】 32名受試者完成了研究。沒有死亡，並且僅發生一次輕度的藥物相關的不良事件（腹瀉）。實驗室值、生命癥象、體檢或心電圖（ECG）沒有出現有臨床上有意義的變化。所有組中巴德羅他的血漿濃度-時間曲線在定性上相似。參見圖12。中度至重度腎受損組的尿PK參數與對照相似（12%排泄）；腎衰竭組尿產生不足，導致預期可忽略不計的巴德羅他排泄。

【0124】 單次劑量的巴德羅他在所有受試者（包括腎衰竭受試者）中均耐受性良好。腎受損沒有顯著影響巴德羅他的全身暴露或清除，這表明即使在晚期腎臟疾病的情況下，也沒有必要因該等患者的PK差異而調整劑量。

實例5：1期、開放標籤、單次劑量、平行組研究：巴德羅他在不同程度肝功能受試者中的藥物動力學

【0125】 方法

【0126】 給予中度肝受損受試者（Child-Pugh B類，n = 10）和健康對照（n = 10）每人單次10 mg口服劑量的巴德羅他。受試者按年齡、性別、體重指數、種族和吸煙狀況進行匹配。收集連續血液和尿樣本以確定給藥後7天巴德羅他的血漿和尿濃度。根據不良事件、臨床實驗室評估、生命癥象、心電圖和體檢來評估安全性。

【0127】 結果

【0128】 所有20名受試者均完成了研究。沒有死亡、嚴重的治療出現的不良事件（TEAE）或研究中止。正常肝功能組中發生的1次中度嚴重性頭痛的TEAE被認為與巴德羅他有關。中度肝受損組中發生了1次高鉀血症的TEAE和1次低血糖；兩者均被認為與巴德羅他無關。兩組的臨床實驗室評估、生命癥象、心電圖

或體檢均未表現出巴德羅他給藥後的臨床上顯著的變化。如表6所示，兩個肝功能組之間巴德羅他的血漿（圖12A和圖12B）和尿藥物動力學參數相似。

[表6]：巴德羅他藥物動力學參數總結

	正常肝功能（n = 10）	中度肝受損（n = 10）	GLSM的比率（90% CI）
C_{max}（ng/mL）	104（21.8）	119（19.3）	1.1（0.97，1.32）
T_{max}*（hr）	2.55（0.99）	2.15（1.11）	
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（hr·ng/mL）	3780（24.7）	3570（30.1）	0.95（0.73，1.23）
CL/F（L/hr）	2.64（24.7）	2.80（30.1）	
CL_R（L/hr）	0.361（57.6）	0.299（55.9）	

除非另有說明，否則結果均為幾何平均值（變異係數%）。*算術平均值（SD）。縮寫：C_{max}；最大觀察血漿濃度；T_{max}，達到最大觀察血漿濃度的時間。

【0129】總之，基於Child-Pugh分類，將大約10名受試者納入到2個肝功能組中的每一個中，作為中度受損受試者（B類）或健康對照受試者。選擇在年齡、性別、種族、BMI和吸煙狀況方面與受損受試者相當的對照受試者。在中度肝受損的受試者中無需調整巴德羅他的劑量。

實例6：隨機分配、開放標籤、兩期、交叉研究：巴德羅他在健康受試者中對二甲雙胍藥物動力學的影響

【0130】由於2型糖尿病（T2DM）和高血壓的共病率很高，許多患者需要用常見的T2DM藥物二甲雙胍和抗高血壓藥物進行伴隨治療。為了評估巴德羅他和二甲雙胍潛在的藥物間相互作用，給予27名健康志願者單獨的1000 mg二甲雙胍或在10 mg劑量的巴德羅他後給予1000 mg二甲雙胍。在存在或不存在巴德羅他的情況下，血漿二甲雙胍的PK曲線形狀沒有移動或變化。巴德羅他沒有顯著影響二甲雙胍的腎清除率。兩種治療均未造成死亡、嚴重不良事件（SAE）、因治療出現的不良事件（TEAE）導致的中止、或不良事件（AE）的顯著增加。所有報告的TEAE的嚴重程度均為輕度；沒有受試者經歷中度或重度TEAE。最常

見的TEAE係胃腸道障礙。在體檢、生命癥象、ECG（包括無QT延長）或臨床實驗室結果中未觀察到臨床上有意義的變化。二甲雙胍和巴德羅他共投與時係安全的且耐受性良好。

實例6A：評估醛固酮合酶抑制劑巴德羅他在健康人受試者中對二甲雙胍藥物動力學的影響的隨機分配、開放標籤、交叉研究

【0131】 A. 受試者

【0132】 為了滿足本研究的納入標準，年齡在18歲至55歲之間的男性和女性必須根據醫療史和精神病史、體檢、ECG、生命癥象和常規實驗室測試（血清化學、血液學和尿分析）係健康良好的。受試者的BMI ≥ 18且≤ 30 kg/m^2，腎功能充足（定義為估計腎小球濾過率≥ 85 mL/min/1.73 m^2），且近期未使用尼古丁。

【0133】 如果受試者有以下情況則排除參與本研究：長QT綜合症、複雜室性心律不整的個人或家族史，當前或既往有臨床上顯著的心律不整史，猝死家族史，QTcF延長（> 450 msec），坐姿BP > 140/90或< 90/50 mm Hg，靜息心率> 100或< 50次/分鐘，竇房結功能障礙，臨床上顯著的心臟傳導阻滯，體位性心動過速或直立性低血壓。其他排除標準包括任何有意義的超出正常限的臨床實驗室值；臨床上顯著的藥物過敏史或多種藥物過敏史；任何既往乳酸性酸中毒發作；在研究藥物第一劑量之前14天內利用造影劑進行放射學掃描；或HIV抗體、C型肝炎病毒抗體、B型肝炎表面抗原或SARS-CoV-2 RNA測試呈陽性。如果受試者有以下情況則被排除在外：其報告最近使用了任何非法藥物；每週飲用超過14次酒精飲料；在研究藥物第一劑量前14天或5個半衰期（以較長者為准）內以及整個住院和出院期內使用過任何處方藥，包括外用藥、草藥/膳食補充劑、營養保健品或非處方藥（偶爾使用對乙醯胺基酚或非類固醇抗炎藥除外）。

【0134】 B. 研究設計

【0135】 本研究被設計為1期、隨機分配、開放標籤、2階段交叉試驗。每個受試者都參加了長達26天的篩選期，隨後是2個住院治療期和電話跟蹤。受試者以1 : 1的比率隨機分配至治療順序AB或順序BA，進行2個住院治療期。治療A係單次1000 mg劑量的二甲雙胍，以及治療B係單次10 mg劑量的巴德羅他，隨後是2小時後的單次1000 mg劑量的二甲雙胍。

【0136】 投與2種治療之間有最少10天的清除期。在每個階段的給藥前開始進行用於PK分析的血液和尿樣本採集，並在每個階段的給藥後繼續採集3天。給藥前2、1.5、1、0.5和0小時以及給藥後0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、14、16、22、24、36、48和72小時收集樣本。受試者在第二個給藥期出院後3 ± 1天接到跟蹤電話。

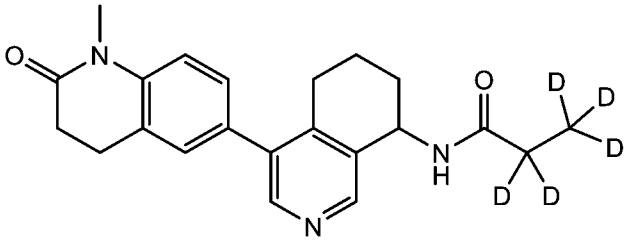
【0137】 (i) 生物分析方法

【0138】 使用經驗證的LC-MS/MS方法分析血漿和尿樣本，以測量二甲雙胍、巴德羅他及其主要代謝物巴德羅他-M的濃度。

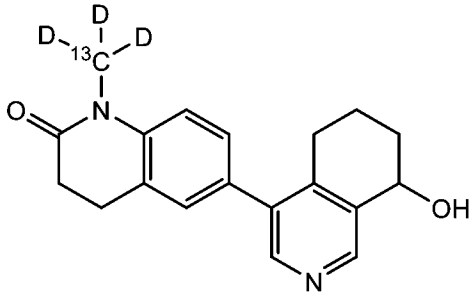
【0139】 使用二甲雙胍-d_6作為內標，血漿中二甲雙胍的可定量範圍為0.5至500 ng/mL。藉由用甲醇進行蛋白質沈澱來提取血漿樣本，隨後藉由LC-MS/MS利用正模電灑電離（ESI(+)）和MRM進行分析。採用流動相梯度為15%至90%的反相層析分離，並且總執行時間為約5分鐘。二甲雙胍和內標的先質到產物離子的轉變分別為130.1至71.1和135.4至77.0。類似地，在相似的提取和LC-MS/MS條件下，尿中二甲雙胍的可定量範圍為1.00至500 ng/mL（低範圍）和2.00至1250 ng/mL（高範圍）。血漿和尿中二甲雙胍的日間精密度（%CV）值分別在5%和10%以內。

【0140】 分別使用巴德羅他-d_5和巴德羅他-M-d_3作為內標，血漿中巴德羅他及其代謝物巴德羅他-M的可定量範圍為0.05至50 ng/mL（低範圍）和5.00至2500 ng/mL（高範圍）。

【0141】如本文所用，「巴德羅他-d_5」係指具有以下結構的化合物：



【0142】如本文所用，「巴德羅他-M-d_3」係指具有以下結構的化合物：



【0143】藉由用甲醇進行蛋白質沈澱來提取血漿樣本，隨後藉由LC-MS/MS利用ESI(+)和MRM進行分析。採用流動相梯度為20%至90%的反相層析分離，並且總執行時間為約5分鐘。巴德羅他及其內標的先質到產物的轉變分別為364.2至291.2和369.2至291.2。巴德羅他-M及其內標的轉變分別為309.2至291.2和313.2至295.2。血漿中巴德羅他和巴德羅他-M的日間精密度（%CV）值分別在3%和4%以內。

【0144】(ii) PK分析

【0145】使用非隔室方法利用SAS軟體9.4版（SAS研究所（SAS Institute））計算PK參數。計算的二甲雙胍、巴德羅他和巴德羅他-M的血漿PK參數包括最大觀察血漿濃度（C_{max}）；T_{max}；AUC_{0-24}；AUC_{0-t}；AUC_{0-inf}；外推的AUC_{0-inf}；λ_z；和$t_{1/2}$。僅評估巴德羅他和巴德羅他-M的血漿AUC_{0-72}。C_{max}、AUC_{0-inf}和AUC_{0-t}係進行統計分析以檢測巴德羅他與二甲雙胍之間的任何相互作用的3個血漿PK參數。尿PK參數包括A_e、腎清除率（計算為A_e/AUC）和經腎排泄的劑量分數。

【0146】(iii) 安全性分析

【0147】安全性評估包括監測AE、體檢、ECG、直立性生命癥象和臨床實驗室評估。

【0148】C. 結果

【0149】(i) 受試者

【0150】基線人口統計學和臨床特徵呈現於表7中。

[表7]：基線人口統計學和臨床特徵

人口統計學特徵	**順序AB（n = 14）**	**順序BA（n = 13）**
年齡，歲，平均值（SD）	33.0（6.2）	40.7（9.5）
種族，數量（%）		
白種人	6（42.9）	9（69.2）
黑種人或非裔美國人	8（57.1）	4（30.8）
亞洲人	0（0）	0（0）
其他	0（0）	0（0）
族群，數量（%）		
西班牙裔或拉丁裔	1（7.1）	3（23.1）
非西班牙裔或拉丁裔	13（92.9）	10（76.9）
性別，數量（%）		
女性	6（42.9）	2（15.4）
男性	8（57.1）	11（84.6）
身高，cm，平均值（SD）	170.3（7.5）	174.7（10.3）
體重，kg，平均值（SD）	73.8（10.0）	78.8（10.2）
BMI，kg/m^2，平均值（SD）	25.4（2.5）	25.8（2.6）
在順序AB中，受試者在其第一次訪視時接受單獨的二甲雙胍，隨後在其第二次訪視時接受二甲雙胍和巴德羅他。在順序BA中，受試者在其第一次訪視時接受二甲雙胍和巴德羅他，隨後在其第二次訪視時接受單獨的二甲雙胍。		

【0151】將27名受試者隨機分配成2個群組，其以治療順序AB或BA接受研究藥物。大多數研究參與者係非西班牙裔或非拉丁裔的白種人（56%）男性（70%）。平均年齡為37歲，並且平均BMI為25.6 kg/m^2。兩種治療順序之間的人口統計學和基線特徵在性別、種族和族群方面通常匹配良好。

【0152】(ii) 藥物動力學

【0153】在本研究中當單獨投與二甲雙胍時，二甲雙胍的PK特徵與根據速釋二甲雙胍包裝說明書所預期的PK特徵一致。此外，當在巴德羅他劑量後投與時，二甲雙胍的血漿PK特徵在定性和定量上均與單獨的二甲雙胍相似（圖20）。

【0154】在確認治療順序沒有影響後，總結了所有受試者的治療A的PK數據，並總結了所有受試者的治療B的PK數據。表7中報告了單獨的二甲雙胍劑量後或在巴德羅他存在下的血漿和尿PK參數。在巴德羅他存在下的二甲雙胍相比於單獨的二甲雙胍，血漿C_{max}和AUC值的幾何平均值比的90% CI完全落在聲稱生物等效性的範圍內（80%-125%），這證明了不存在PK藥物間相互作用。

[表7]：存在或不存在巴德羅他情況下二甲雙胍的血漿和尿PK參數

二甲雙胍的PK參數（血漿或尿）	治療							
	N	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	N	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	N	GM LS比率（90% CI），[b] %
C_{max}（ng/mL）（血漿）	26	1765.39（344.41）	1732.62（20.1）	27	1793.11（503.88）	1723.37（30.0）	26	98.84（91.3-107.0）
T_{max}（h）（血漿）	26	2.14（0.77）	2.00（40.0）	27	2.04（0.69）	1.92（36.7）	NA	NA
$t_{1/2}$（h）（血漿）	26	5.52（1.03）	5.44（18.2）	27	6.20（1.36）	6.07（20.9）	NA	NA
AUC_{0-24}（h•ng/mL）（血漿）	26	10,552.25（1769.98）	10,414.63（16.6）	27	10,388.94（2912.76）	10,014.18（28.1）	NA	NA
AUC_{0-t}（h•ng/mL）（血漿）	26	11,158.75（1810.54）	11,024.21（15.9）	27	11,043.59（2898.80）	10,688.87（26.5）	26	96.77（90.7-103.2）

AUC_{0-inf}（h•ng/mL）（血漿）	25	11,224.76（1849.81）	11,087.78（15.9）	26	11,319.24（2905.12）	10,965.41（26.3）	24	100.16（94.4-106.3）
CLR（L/hr）（尿）	26	27.99（4.64）	27.62（16.8）	27	26.48（5.61）	25.77（25.9）	NA	NA
$A_{e\ (0-72)}$（μg）（尿）	26	312,255.23（75,636.13）	304,520.62（22.6）	27	287,165.62（83,016.05）	275,459.85（30.5）	NA	NA
[a] 幾何CV% = $100(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$，其中SD係對數轉換數據的標準差。[b] 80%至125%範圍內的90% CI係聲稱巴德羅他對二甲雙胍PK參數沒有影響的要求。縮寫：C_{max}，最大觀察血漿濃度；T_{max}，達到最大觀察血漿濃度的時間。								

【0155】單獨的二甲雙胍和在巴德羅他存在下的二甲雙胍的尿PK參數呈現於表8中，並且測量了在存在或不存在巴德羅他的情況下投與二甲雙胍之後排泄的二甲雙胍的Ae，並且結果證實了巴德羅他對二甲雙胍的腎排泄沒有顯著影響。

[表8]：在存在或不存在巴德羅他的情況下接受二甲雙胍的受試者排泄到尿中的原形二甲雙胍的累積分數

	排泄的原形二甲雙胍的累積分數，值（%）	
	二甲雙胍（n = 26）	二甲雙胍 + 巴德羅他（n = 27）
0-3 h	11.76（33.0）	10.47（36.6）
0-6 h	21.50（27.2）	19.06（32.4）
0-9 h	25.40（28.1）	23.11（33.8）
0-12 h	27.42（26.2）	25.07（32.5）
0-18 h	29.11（25.6）	26.52（31.3）
0-24 h	29.82（25.1）	27.21（30.6）
0-30 h	30.21（24.9）	27.62（30.3）
0-36 h	30.50（24.7）	27.87（30.0）
0-48 h	30.90（24.5）	28.25（29.4）
0-72 h	31.23（24.2）	28.72（28.9）

【0156】巴德羅他及其主要代謝物的PK參數（表9）與先前公佈的數據相似，從而證明了研究有效性。

[表9]：巴德羅他及其主要代謝物巴德羅他-M的血漿藥物動力學參數						
血漿PK參數	巴德羅他			巴德羅他-M		
	n	平均值（SD）	GM（CV%）[a]	n	平均值（SD）	GM（CV%）[a]
C_{max}（ng/mL）	27	118.94（25.57）	116.508（20.6）	27	6.72（3.21）	6.159（42.1）
T_{max}（h）	27	1.68（0.77）	1.545（40.9）	27	15.74（9.86）	12.396（84.7）
λ_z（1/h）	20	0.033（0.0079）	0.032（23.4）	12	0.030（0.0043）	0.030（13.8）
AUC_{0-24}（h•ng/mL）	27	1663.02（303.45）	1637.461（18.0）	27	110.71（48.42）	103.013（37.7）
AUC_{0-72}（h•ng/mL）	27	2872.71（707.04）	2788.93（25.5）	27	263.52（111.57）	247.77（34.3）
AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	20	3025.04（811.35）	2916.93（28.8）	NA	NA	NA
$AUC_{\%extrap}$（h•ng/mL）	20	9.87（5.18）	8.36（71.0）	NA	NA	NA
[a] 幾何CV% = $100(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$，其中SD係對數轉換數據的標準差。縮寫：C_{max}，最大觀察血漿濃度；T_{max}，達到最大觀察血漿濃度的時間。						

【0157】(iii) 安全性

【0158】沒有死亡、嚴重AE或因治療出現的不良事件（TEAE）導致的中止，並且在存在或不存在巴德羅他的情況下投與二甲雙胍時AE的發生率和嚴重程度相似（表10）。總體而言，7名受試者總共經歷了15次TEAE：5名（19.2%）受試者在投與單獨的二甲雙胍後經歷了總共6次TEAE，6名（22.2%）受試者在給藥二甲雙胍和巴德羅他後經歷了總共9次TEAE。該等受試者中的4名受試者在兩種治療（單獨的二甲雙胍以及巴德羅他劑量後的二甲雙胍）後經歷了TEAE。

[表10]：不良事件的總結		
不良事件，數量（%）	二甲雙胍（n = 26）數量（%） e	二甲雙胍 + 巴德羅他（n = 27），數量（%） e
任何TEAE	5（19.2）6	6（22.2）9

任何巴德羅他相關的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
任何二甲雙胍相關的TEAE	4（15.4）5	6（22.2）7
任何導致研究藥物撤回的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
任何導致死亡的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0
MedDRA類別的TEAE		
胃腸道障礙	4（15.4）	5（18.5）
腹瀉	3（11.5）	4（14.8）
上腹痛	1（3.8）	1（3.7）
腸胃氣脹	0（0.0）	1（3.7）
噁心	1（3.8）	0（0.0）
神經系統障礙	0（0.0）	2（7.4）
體位性頭暈	0（0.0）	1（3.7）
先兆暈厥	0（0.0）	1（3.7）
一般障礙和投與部位病症	0（0.0）	1（3.7）
血管穿刺部位疼痛	0（0.0）	1（3.7）
損傷、中毒和手術併發症	1（3.8）	0（0.0）
一級燒傷	1（3.8）	0（0.0）
TEAE被定義為在投與第一劑量後開始的任何不良事件，無論與研究藥物的關係如何。		

【0159】所有報告的TEAE皆為輕度的；沒有受試者經歷中度或重度TEAE。最常見的TEAE係胃腸道障礙。5名（18.5%）受試者報告了腹瀉，這係一種通常與二甲雙胍治療相關的AE：3名（11.5%）受試者係在投與單獨的二甲雙胍之後，4名（14.8%）受試者係在同時給藥二甲雙胍和巴德羅他之後，並且2名受試者係在接受兩種治療之後。在體檢、生命癥象、ECG（包括無QT延長）或臨床實驗室結果中未觀察到臨床上有意義的變化。

【0160】D. 結論

【0161】目前的研究結果表明，當向健康受試者共同投與時，單次劑量的二甲雙胍和巴德羅他的耐受性良好，其中觀察到的大多數係輕度胃腸道AE，正

如利用大劑量二甲雙胍所預期的那樣。巴德羅他沒有顯著影響二甲雙胍的血漿濃度或腎清除率。因此，接受二甲雙胍和巴德羅他的患高血壓的糖尿病患者不太可能因PK相互作用而需要調整二甲雙胍的劑量。

實例7：[^{14}C]-巴德羅他在健康男性受試者中在單次口服劑量後的吸收、代謝和排泄的1期開放標籤研究

【0162】 8名男性受試者每人接受單次口服10 mg（含有約100 uCi）劑量的巴德羅他。收集血液、尿和糞便樣本以確定巴德羅他的代謝和排泄途徑。初步發現表明，尿和糞便中放射性的平均排泄量分別為劑量的69.4%和15.3%。原形巴德羅他係尿和糞便中的主要組分，分別占劑量的16.8%和6.1%。在血漿中，巴德羅他係主要的循環種類，根據無限時間的AUC曲線（$AUC_{0\text{-}inf}$），占總全身暴露的71%。平均血液：血漿濃度比率表明放射性與血細胞的關聯性低。

實例8：抵抗性高血壓患者的研究

【0163】 本研究係一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照研究以評估巴德羅他在rHTN患者中的功效和安全性。rHTN患者被定義為正在接受≥ 3種抗高血壓藥劑（該等藥劑中的一種係利尿劑）的穩定方案，其中平均坐姿血壓（BP）≥ 130/80 mmHg。主要目標係證明在治療12週後，巴德羅他的至少一個劑量強度在坐姿SBP從基線的平均值變化方面優於安慰劑。次要目標係評估與安慰劑相比，巴德羅他每種選定劑量強度下平均坐姿DBP從基線的變化，以及評估與安慰劑相比，用巴德羅他每種劑量強度治療12週後達到坐姿BP反應 < 130/80 mmHg的患者百分比。持續接受≥ 3種抗高血壓藥劑（包括非保鉀利尿劑）的穩定方案至少兩週、平均坐姿BP≥ 130/80 mmHg的患者有資格參與該研究，並以等量分配被隨機分配到4個治療組（0.5 mg、1 mg、2 mg的巴德羅他方案或安慰劑，每天一次）中的1個。本研究計畫納入348名患者。

【0164】 主要終點係平均診室SBP從基線到第12週的安慰劑校正的變化。次要終點包括坐姿診室DBP從基線到第12週的安慰劑校正的變化，以及與安慰劑相比，用巴德羅他的每個選定劑量強度治療rHTN 12週後達到坐姿BP反應 < 130/80 mmHg的患者百分比。

【0165】 主要治療效果和次要終點的點估計係藉由協方差的混合模型分析生成的，其中包括反應者狀態作為固定效應。主要功效分析旨在基於改良意向性治療（mITT）群體，比較每個劑量強度的巴德羅他與安慰劑之間的平均坐姿SBP從基線到第85天的變化。將使用重複測量混合模型（MMRM）模型分析平均坐姿SBP從基線的變化。分析包括治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用的固定效應，以及基線平均坐姿SBP和基線腎小球濾過率的協變數。受限最大似然估計（REML）方法與非結構化協方差矩陣一起使用。

【0166】 藉由比較不良事件的頻率、類型、分佈和嚴重程度，藉由分析臨床化學、血液學和尿分析測試的結果，藉由變動表比較從基線到第12週經歷從正常值到異常值（低或高）變化的參與者數量，並藉由詳細評估與嚴重不良事件和導致治療中止的事件相關的情況來評估安全性。

【0167】 **結果**

【0168】 共有779名候選人同意參與研究，並且275名符合資格並被隨機分配到四個治療組（0.5 mg、1 mg、2 mg巴德羅他或安慰劑，每天一次）之一，並且248名患者完成了研究（圖1）。27名中止患者中，有15名因失去跟蹤（n = 8）或撤回同意（n = 7）而退出，其中大多數發生在2019新型冠狀病毒病（COVID-19）大流行可能干擾患者保留的情況下。當研究完成一半時，安慰劑組、1 mg和2 mg劑量組中的每一組都有一例因失去跟蹤而中止，並且最低劑量0.5 mg組有3名患者失去跟蹤。研究後半部分中該中止率不是劑量依賴性的。COVID-19大流行可能影響了研究前半部分的中止率。

【0169】1名患者因椎間盤退變（n＝1）不良事件而中止參與研究，並且1名患者經歷了3次SAE（高血糖、低鈉血症和高鉀血症）導致退出研究。（表11）。

[表11]：提前中止的原因

	安慰劑（N＝69）	**0.5 mg巴德羅他（N＝69）**	**1 mg巴德羅他（N＝70）**	**2 mg巴德羅他（N＝67）**	**總計（N＝275）**
完成研究（%）	67（97.1）	65（94.2）	60（85.7）	56（83.6）	248（90.2）
提前退出研究（%）	2（2.9）	4（5.8）	10（14.3）	11（16.4）	27（9.8）
失去跟蹤	1（1.4）	3（4.3）	1（1.4）	3（4.5）	8（2.9）
受試者退出	0（0.0）	0（0.0）	3（4.3）	4（6.0）	7（2.5）
醫師決定	0（0.0）	1（1.4）	2（2.9）	3（4.5）	6（2.2）
不良事件	0（0.0）	0（0.0）	1（1.4）	1（1.5）	2（0.7）
方案偏差	0（0.0）	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	2（0.7）
其他	1（1.4）	0（0.0）	1（1.4）	0（0.0）	2（0.7）

【0170】4個研究臂中患者的人口統計學和基線特徵係良好平衡的（表12）。大多數參與者年齡較大、超重或肥胖，並且腎功能正常或輕度受損。除1名患者外，所有患者都服用至少3種抗高血壓藥物，包括利尿劑。另外，該等患者中超過90%服用了RAAS類的抗高血壓藥劑（表13）。總體而言，群體代表了典型的rHTN患者。

[表12]：研究121患者的人口統計學和基線特徵

特徵 類別/統計學	**安慰劑（N＝69）**	**0.5 mg巴德羅他（N＝69）**	**1 mg巴德羅他（N＝70）**	**2 mg巴德羅他（N＝67）**	**總計（N＝275）**
年齡（歲）					
平均值	63.8	61.5	62.7	61.2	62.3
SD	10.78	10.28	10.14	10.77	10.48
年齡組，n（%）					
＜65歲	32（46.4）	39（56.5）	39（55.7）	41（61.2）	151（54.9）

≥65歲	37（53.6）	30（43.5）	31（44.3）	26（38.8）	124（45.1）
性別，n（%）					
男性	42（60.9）	36（52.2）	37（52.9）	38（56.7）	153（55.6）
女性	27（39.1）	33（47.8）	33（47.1）	29（43.3）	122（44.4）
種族，n（%）					
白種人	51（73.9）	45（65.2）	48（68.6）	47（70.1）	191（69.5）
黑種人或非裔美國人	16（23.2）	22（31.9）	20（28.6）	19（28.4）	77（28.0）
亞洲人	2（2.9）	1（1.4）	2（2.9）	1（1.5）	6（2.2）
其他	0（0.0）	1（1.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.4）
族群，n（%）					
西班牙裔或拉丁裔	30（43.5）	33（47.8）	23（32.9）	32（47.8）	118（42.9）
非西班牙裔或拉丁裔	39（56.5）	36（52.2）	47（67.1）	35（52.2）	157（57.1）
體重指數（kg/m^2）					
平均值	32.1	33.2	31.9	33.3	32.6
SD	5.26	5.26	5.21	5.05	5.21
坐姿SBP（mmHg）					
平均值	148.9	147.6	147.7	147.3	147.9
SD	12.38	12.49	13.05	11.82	12.40
腎小球濾過率（$mL/min/1.73\ m^2$）					
平均值	85.5	81.0	83.2	85.2	83.7
SD	17.46	20.41	20.58	19.42	19.49

[表13]：使用的背景抗高血壓藥物

特徵 類別/統計學	**安慰劑（N = 69）**	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**	**總計（N = 275）**
背景利尿劑					
是	69（100.0）	69（100.0）	70（100.0）	67（100.0）	275（100.0）

否	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
背景β阻滯劑					
是	47（68.1）	44（63.8）	41（58.6）	35（52.2）	167（60.7）
否	22（31.9）	25（36.2）	29（41.4）	32（47.8）	108（39.3）
背景鈣通道阻滯劑					
是	47（68.1）	44（63.8）	49（70.0）	47（70.1）	187（68.0）
否	22（31.9）	25（36.2）	21（30.0）	20（29.9）	88（32.0）
作用於RAAS的背景藥劑					
是	63（91.3）	64（92.8）	65（92.9）	64（95.5）	256（93.1）
否	6（8.7）	5（7.2）	5（7.1）	3（4.5）	19（6.9）
背景常規抗高血壓劑					
是	9（13.0）	8（11.6）	11（15.7）	8（11.9）	36（13.1）
否	60（87.0）	61（88.4）	59（84.3）	59（88.1）	239（86.9）

【0171】 功效

【0172】 研究結果表明，1 mg和2 mg的巴德羅他有效降低rHTN患者的SBP。與安慰劑降低9.4 mmHg的反應相比，用2 mg巴德羅他治療使SBP降低20.3 mmHg，這使得模型調整的安慰劑校正的降低為11.0 mmHg（95%置信區間[CI] -16.4 mmHg，-5.5 mmHg）（*p*值 = 0.0001），因此拒絕了無效假設，並確立了巴德羅他2 mg的有效性。按照計畫的分層順序測試了下一個劑量（1 mg）的巴德羅他。1 mg劑量還使得安慰劑校正的SBP顯著下降8.1 mmHg（*p*值 = 0.003）。0.5 mg劑量的治療效果略高於安慰劑的治療效果，但這種差異並未達到統計學顯著性。還觀察到DBP的改善。治療12週後，與安慰劑組的9.2 mmHg降低相比，2 mg、1 mg和0.5 mg劑量組的DBP分別降低了14.3 mmHg、11.8 mmHg和8.6 mmHg（表14）。

[表14]：巴德羅他治療對血壓的影響				
特徵 類別/統計學	**安慰劑 （N = 69）**	**0.5 mg巴德羅他 （N = 69）**	**1 mg巴德羅他 （N = 70）**	**2 mg巴德羅他 （N = 67）**
收縮壓（mmHg）				
基線平均值	148.9	147.6	148.3	147.3
標準差	12.38	12.49	12.17	11.82
LS平均值變化（SE）	-9.4（1.88）	-12.1（1.91）	-17.5（1.95）	-20.3（2.05）
LS平均值差異（SE）		-2.7（2.68）	-8.1（2.72）	-11.0（2.78）
95% CI		（-8.0，2.6）	（-13.5，-2.8）	（-16.4，-5.5）
*p*值		*0.3110*	*0.0030*	*0.0001*
舒張壓（mmHg）				
基線平均值	88.2	87.6	87.7	88.2
標準差	6.13	7.71	5.97	7.13
LS平均值變化（SE）	-9.2（1.22）	-8.6（1.23）	-11.8（1.26）	-14.3（1.31）
LS平均值差異（SE）		0.5（1.74）	-2.7（1.75）	-5.2（1.79）
95% CI		（-2.9，4.0）	（-6.1，0.8）	（-8.7，-1.6）
*p*值		*0.7536*	*0.1298*	*0.0042*
基線被定義為隨機分配時（第1天/第4次訪視）的測量值。如果沒有，則基線係雙盲研究藥物第一劑量之前的最後一次測量值。使用EPI-CKD公式估計腎小球濾過率。 LS平均值、CI和*p*值來自MMRM模型，其中從基線的變化作為因變數，隨機分配的治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用作為固定分類效應；並且基線平均坐姿收縮壓和基線腎小球濾過率作為連續協變數。受限最大似然估計（REML）方法與非結構化協方差矩陣和用於自由度的Kenward-Roger近似法一起使用。				

【0173】 SBP在治療開始後迅速下降，並在整個12週的治療內持續下降，如圖2所示。

【0174】 使用意向性治療（ITT）或符合方案分析集進行前瞻性計畫敏感性分析，並且該等分析顯示與基線相比，2 mg組的模型調整的和安慰劑校正的變化

幾乎相同，分別為-11 mmHg（95% CI -16.4 mmHg至-5.5 mmHg）或-11.1 mmHg（95% CI -16.8 mmHg至-5.4 mmHg）。該等結果支持主要終點分析。

【0175】為了進一步闡明對具有不同基線特徵的患者的治療效果，使用相同的主要分析模型來按亞組比較每個劑量強度的巴德羅他與安慰劑之間的平均坐姿SBP從基線到第85天的變化。針對性別、種族、基線SBP（< 145 mmHg或≥ 145 mmHg）、基線腎小球濾過率（GFR）（< 60 mL/min/1.73 m^2或≥ 60 mL/min/1.73 m^2）、基線血清醛固酮濃度（< 6 ng/dL或≥ 6 ng/dL）和背景抗高血壓藥物的使用進行亞組分析。如果接受巴德羅他給藥的患者係男性、白種人、非西班牙裔或拉丁裔、eGFR較高且基線SBP值≥ 145 mmHg，則該等患者經歷了SBP更大程度的降低（表15A和表15B）。基線血漿醛固酮高於或低於6 ng/dL的患者的血壓反應顯示出類似的血壓降低。這可能反映了研究訪視期間單次血漿醛固酮測量值的廣泛變異性。24小時尿收集中的總醛固酮顯示出在分配到活性組的患者中的大幅治療相關的減少。

【0176】亞組之間治療效果的實質性差異似乎係由安慰劑臂中SBP的大幅減少驅動的。例如，分配到安慰劑臂的女性參與者顯示出SBP降低了15.3 mmHg；安慰劑臂中的西班牙裔/拉丁裔參與者顯示出SBP降低了11.3 mmHg。相比於非女性和西班牙裔受試者中SBP降低了7.1 mmHg（N = 55），隨機分配到安慰劑的女性西班牙裔受試者（N = 14）的SBP降低了18.1 mmHg。儘管安慰劑效應在臨床試驗中經常觀察到，但-18.1 mmHg的平均值變化相當不尋常（表15A和表15B）。

[表15A]：性別和族群的亞組分析

特徵 類別/統計學*	**安慰劑（N = 69）**	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**
性別				
男性，n	42	36	37	38
LS平均值變化（SE）	-5.7（2.39）	-13.7（2.59）	-17.4（2.76）	-22.4（2.73）

LS平均值差異（SE）		-8.0（3.53）	-11.7（3.66）	-16.4（3.63）
95% CI		（-14.9，-1.1）	（-18.9，-4.5）	（-23.8，-9.5）
*p*值		*0.0241*	*0.0016*	*< 0.0001*
女性，n	27	33	33	29
LS平均值變化（SE）	-15.3（3.04）	-10.2（2.77）	-17.8（2.74）	-18.2（3.01）
LS平均值差異（SE）		5.1（4.12）	-2.5（4.09）	-2.9（4.27）
95% CI		（-3.0，13.2）	（-10.5，5.6）	（-11.3，5.5）
*p*值		*0.2129*	*0.5437*	*0.4995*
族群				
西班牙裔/拉丁裔，n	30	33	23	32
LS平均值變化（SE）	-11.3（2.85）	-13.3（2.72）	-16.7（3.43）	-21.8（2.95）
LS平均值差異（SE）	-	-1.9（3.94）	-5.4（4.46）	-10.5（4.10）
*p*值		*0.6234*	*0.2286*	*0.0109*
非西班牙裔/拉丁裔，n	39	36	47	35
LS平均值變化（SE）	-7.8（2.57）	-10.9（2.72）	-17.9（2.41）	-19.2（2.86）
LS平均值差異（SE）		-3.1（3.75）	-10.0（3.52）	-11.4（3.84）
*p*值		*0.4141*	*0.0047*	*0.0033*
性別與族群				
西班牙裔/拉丁裔女性，n	14	13	11	19
LS平均值變化（SE）	-18.1（4.12）	-15.9（4.27）	-11.5（4.80）	-19.4（3.59）
LS平均值差異（SE）	-	2.2（5.93）	6.6（6.33）	-1.3（5.46）
*p*值	-	*0.7117*	*0.2953*	*0.8078*
其他，n	55	56	58	48

LS平均值變化（SE）	-7.1（2.11）	-11.1（2.11）	-18.7（2.13）	-20.9（2.45）
LS平均值差異（SE）	-	-4.0（2.99）	-11.6（3.00）	-13.8（3.24）
*p*值	-	*0.1779*	*0.0001*	*< 0.0001*
*對於亞組分析，呈現了標稱*p*值。				

[表15B]：巴德羅他在亞組中的治療效果					
性別	**統計資訊**	**安慰劑**	**0.5 mg 巴德羅他**	**1 mg 巴德羅他**	**2 mg 巴德羅他**
男性	N	42	35	29	29
	LSM（SE）	-5.7（2.37）	-13.7（2.59）	-17.4（2.76）	-22.1（2.76）
	LSM差異（SE）	-	-8.0（3.51）	-11.7（3.64）	-16.4（3.64）
	95% CI	-	（-14.9，-1.1）	（-18.8，-4.5）	（-23.6，-9.2）
	*P*值	-	0.0229	0.0015	< 0.0001
女性	N	25	30	31	25
	LSM（SE）	-15.3（3.03）	-10.2（2.77）	-17.8（2.73）	-18.2（3.00）
	LSM差異（SE）	-	5.1（4.11）	-2.5（4.08）	-2.9（4.27）
	95% CI	-	（-3.0，13.2）	（-10.5，5.6）	（-11.3，5.5）
	*P*值	-	0.2126	0.5439	0.5000

【0177】 **藥效學評估**

【0178】 收集血液和尿樣本用於確定與巴德羅他抑制醛固酮機制相關的藥效學參數。按劑量和按研究日總結了醛固酮的血清濃度、24小時尿收集中排泄的醛固酮、血漿腎素活性（PRA）和血清皮質醇，如圖3A-3D中所示。藥效學結果證明了巴德羅他治療相關的血清醛固酮濃度降低（圖3A）、24小時尿樣本中醛固酮排泄減少（圖3B）、PRA增加（圖3C）而未顯著影響總皮質醇濃度（圖

3D）。該等數據表明，用巴德羅他治療導致血清醛固酮平均減少50%至60%，尿醛固酮排泄顯著減少以及PRA增加數倍，然而總血清皮質醇未減少。該等激素數據提供了強有力的生化證據來支持巴德羅他抑制醛固酮合成對血壓水平產生顯著影響而不降低血清皮質醇水平的機制。

【0179】 由於觀察到對SBP的治療效果在男性和女性患者中存在實質性差異，因此藉由比較血清醛固酮濃度和PRA來檢查對巴德羅他治療的反應的潛在差異。圖4A和圖4B顯示，醛固酮抑制和腎素活性增強在男性與女性患者之間係相當的，這表明外在因素可能導致女性群體（特別是西班牙裔族群的那些）中安慰劑反應高得不尋常。

【0180】 **治療出現的AE和SAE**

【0181】 對每天一次投與巴德羅他持續12週具有良好耐受性。274名患者中有120名（43.8%）共經歷了232次TEAE（表16）。與0.5 mg（34.8%）或安慰劑（40.6%）組相比，1 mg（52.2%）和2 mg（47.8%）劑量組中更高比例的患者經歷了TEAE。在任何治療組中，5%或更多患者最常經歷的TEAE係尿路感染、高鉀血症、頭暈、頭痛和疲勞。大多數TEAE的嚴重程度為輕度（62.5%），並且研究人員認為與研究藥物不相關（89.2%）。

[表16]：安全性群體中不良事件概述

	安慰劑（N = 69）	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**	**總計（N = 275）**
	n（%） e				
任何治療出現的AE（TEAE）	28（40.6）50	24（34.8）38	36（52.2）77	32（47.8）67	120（43.8）232
任何研究藥物相關的TEAE	1（1.4）1	7（10.1）7	9（13.0）14	3（4.5）3	20（7.3）25
任何特別關注的TEAE	0（0.0）0	1（1.4）1	5（7.2）6	2（3.0）3	8（2.9）10

任何嚴重AE（SAE）	2（2.9）3	0（0.0）0	2（2.9）3	6（9.0）12	10（3.6）18
任何嚴重TEAE（TESAE）	2（2.9）3	0（0.0）0	2（2.9）3	6（9.0）12	10（3.6）18
任何導致研究藥物中止的TEAE	0（0.0）0	2（2.9）2	4（5.8）5	2（3.0）5	8（2.9）12
任何導致研究中止的TEAE	0（0.0）0	0（0.0）0	1（1.4）1	1（1.5）3	2（0.7）4
任何導致死亡的AE	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0

【0182】表17中示出了與安慰劑組相比，2 mg或1 mg組更頻繁地發生TEAE，發生率高2%或更多。該等事件可能與血壓下降（例如頭暈、暈厥、心悸）或研究藥物的作用機制（即高鉀血症、低鈉血症、腎受損）有關。儘管在巴德羅他1 mg或2 mg組中有更多患者經歷了尿路感染和COVID-19，但沒有鑒定出因果關係。

[表17]：在高劑量組中更頻繁地發生TEAE

	安慰劑（N = 69）	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**
	n（%） e			
任何治療出現的AE（TEAE）	28（40.6）50	24（34.8）38	36（52.2）77	32（47.8）67
感染和侵染				
尿路感染	3（4.3）3	3（4.3）3	7（10.1）9	7（10.4）7
COVID-19	1（1.4）1	1（1.4）1	1（1.4）1	3（4.5）3
神經系統障礙				
頭暈	0（0.0）0	3（4.3）3	3（4.3）3	2（3.0）3
頭痛	2（2.9）2	1（1.4）1	5（7.2）5	0（0.0）0
昏厥	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
代謝和營養障礙				
高鉀血症	1（1.4）1	2（2.9）2	5（7.2）5	3（4.5）3
低鈉血症	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.3）3	1（1.5）1
一般障礙和投與部位病症				

疲勞	1（1.4）2	0（0.0）0	4（5.8）4	0（0.0）0
疼痛	0（0.0）0	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0
胃腸道障礙				
噁心	1（1.4）1	0（0.0）0	2（2.9）2	1（1.5）1
腹痛	0（0.0）0	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0
肌肉骨骼和結締組織障礙				
關節痛	0（0.0）0	1（1.4）1	1（1.4）1	2（3.0）3
肌肉痙攣	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
損傷、中毒和手術併發症				
跌倒	0（0.0）0	2（2.9）2	0（0.0）0	1（1.5）1
肌肉拉傷	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	2（3.0）2
腎和泌尿障礙				
腎受損	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.3）5	1（1.5）1
心臟障礙				
心悸	0（0.0）0	0（0.0）0	0（0.0）0	3（4.5）3
縮寫：e，事件數量。				

【0183】 10名患者經歷了18次治療出現的嚴重不良事件（TESAE）（表18）。研究中沒有死亡，並且研究人員評估了所有SAE均與巴德羅他不相關。在研究的第15天，2 mg劑量組中的一名72歲疑似患有尿膿毒症的白種人男性受試者經歷了6次SAE，即急性腎損傷、尿路感染、脫水、高血糖、高鉀血症和低鈉血症。該等事件被評估為與巴德羅他不相關，但由於該等代謝紊亂，該患者退出參與本研究。有3名患者各經歷了2次SAE：1 mg劑量組中的一名患者經歷了腎盂腎炎和腎結石，2 mg劑量組中的一名患者經歷了呼吸衰竭和蜂窩織炎，以及第三名接受安慰劑的患者經歷了腎盂腎炎和肺炎。所有其他SAE均由一名患者經歷。

[表18]：治療出現的嚴重不良事件

	安慰劑（N = 69）	**0.5 mg巴德羅他（N = 69）**	**1 mg巴德羅他（N = 70）**	**2 mg巴德羅他（N = 67）**	**總計（N = 275）**
受試者數量（事件數量）	2（3）	0（0）	2（3）	6（12）	10（18）
一般障礙和投與部位病症	1（1）	0			1（1）
非心源性胸痛	1（1）				1（1）

感染和侵染	1（2）	0	1（1）	2（2）	4（5）
蜂窩織炎				1（1）	1（1）
肺炎	1（1）				1（1）
腎盂腎炎	1（1）		1（1）		2（2）
尿路感染				1（1）	1（1）
代謝和營養障礙	0	0		1（4）	1（4）
脫水				1（1）	1（1）
高血糖症				1（1）	1（1）
高鉀血症				1（1）	1（1）
低鈉血症				1（1）	1（1）
肌肉骨骼和結締組織障礙		0	1（1）	1（1）	2（2）
關節痛				1（1）	1（1）
椎間盤退變			1（1）		1（1）
神經系統障礙		0		2（2）	2（2）
頭暈				1（1）	1（1）
昏厥				1（1）	1（1）
腎和泌尿障礙		0	1（1）	1（1）	2（2）
急性腎損傷				1（1）	1（1）
腎結石			1（1）		1（1）
呼吸的、胸的和縱隔的障礙		0		2（2）	2（2）
急性呼吸衰竭				1（1）	1（1）
呼吸衰竭				1（1）	1（1）

【0184】特別關注的不良事件（AESI）

【0185】在本研究中，特別關注的不良事件（AESI）係需要臨床干預的低血壓、低鈉水平或高鉀水平事件。共有10次AESI分佈在治療臂中的8名患者中：安慰劑（0）、0.5 mg（1）、1 mg臂（5）和2 mg臂（2）。在高鉀血症或低鈉血症的情況下，方案中強制要求進行密切跟蹤，並且在識別出實驗室異常後，研究小組向研究人員提出飲食或水合干預措施的建議。

【0186】唯一的低血壓AESI發生在1 mg巴德羅他劑量組的一名患者中，該患者中止研究藥物後低血壓得到消退。有3次AESI，為低鈉血症或低鈉。2 mg劑量組中的一名患者疑似患有尿膿毒症（如上所述），該患者經歷了6次SAE，即

急性腎損傷、尿路感染、脫水、高血糖、高鉀血症和低鈉血症，並因不良事件而中止了研究。另一名隨機分配到1 mg巴德羅他組的患者發生了與研究藥物相關的嚴重程度為中度的低鈉血症AESI，並且他們的研究藥物和利尿劑被永久中止。他們恢復了。最後一名（第三名）接受1 mg巴德羅他的患者出現了最低點處為129 mEq/L的低鈉血症；研究藥物被中斷然後又恢復。他們的AESI嚴重程度為中度，與研究藥物相關，並且已得到解決。

【0187】 在6次高鉀血症AESI中，上文討論了其中的2次。均與ECG變化或住院無關。所有高鉀血症患者均服用已知與高鉀血症相關的其他藥物（例如，β阻滯劑或ACEI），並且沒有患者特別地因高鉀血症而中止研究。

【0188】 **血清電解質**

【0189】 醛固酮經由增加鈉和水的腎吸收同時促進鉀的排泄而在高血壓的發病機制中發揮直接作用。因此，醛固酮合成抑制劑有可能引起高鉀血症或低鈉血症的電解質異常。此外，利用醛固酮抑制劑預期的SBP降低將減少通過腎臟中傳入小動脈的血流量，從而導致測定的eGFR明顯下降。在整個研究中，經由測量血清電解質和eGFR密切監測腎臟生理學中的該等潛在擾動。

【0190】 安慰劑組中血清鉀從基線到治療結束的總體變化的平均值（標準差）為-0.08（0.429）mEq/L，而在巴德羅他組中，其在0.5 mg劑量組中升高了0.19（0.474）mEq/L、在1 mg劑量組中升高了0.36（0.481）mEq/L、以及在2 mg劑量組中升高了0.29 mEq/L（0.380）（圖5）。

【0191】 2個最高劑量組中有3名患者出現中度高鉀血症（鉀 > 6.0 mEq/L），總體發生率為2.2%。對於途徑-2研究中的螺內酯，發生率為2.1%。高鉀血症典型地代表孤立值，其在飲食建議後得到消退，並且無需修改研究藥物的給藥。

【0192】 低鉀血症係使用利尿劑的療法的已知併發症，其係進入研究所必需的。低鉀血症被定義為輕度（鉀3.5至3.1 mEq/L）、中度（鉀3.0至2.5 mEq/L）

和重度（低於2.5 mEq/L）。安慰劑組有兩名患者出現中度低鉀血症；任何巴德羅他劑量組均沒有病例。任何經巴德羅他治療的患者均不存在中度低鉀血症，這表明使用巴德羅他可以預防潛在的噻類利尿劑誘導的低鉀血症。

【0193】類似地，巴德羅他治療與血清鈉濃度輕微降低相關。鈉從基線到治療結束的下降範圍的平均值（SD）在0.5 mg劑量組中為-1.2（2.73）mEq/L、在1 mg劑量組中為-1.1（3.03）mEq/L、在2 mg劑量組中為-2.4 mEq/L（2.94），這沒有引起顯著的臨床問題（圖6）。10名患者出現輕度低鈉血症（定義為血清鈉 < 130 mEq/L），其中安慰劑組1名，0.5 mg巴德羅他組1名，1 mg巴德羅他組7名，以及2 mg組1名。4名患者提前中止了研究，包括安慰劑組的1名患者。在研究過程中，研究人員認識到，使用液體管理建議也可以容易地糾正鈉，並且在試驗的中點後沒有出現因低血清鈉而中止的情況。

【0194】在研究期間，巴德羅他治療與平均eGFR變化的輕度劑量依賴性下降相關，該變化似乎與巴德羅他劑量相關（圖7）。臨床結果揭示了1 mg巴德羅他劑量組有3次腎受損AE，2 mg劑量組有1次，並且0.5 mg劑量組沒有病例。所有患者均恢復了。總體而言，圖中所見的eGFR適度下降與利用所有類別RAAS抑制劑（特別是醛固酮拮抗劑，例如螺內酯）情況下所觀察到的腎血流動力學效應一致，其在中止後完全可逆。巴德羅他劑量與血清鈣、血清磷或血清亞磷水平之間沒有明顯關係。

【0195】**安全性特徵總結**

【0196】研究121證明0.5 mg、1 mg和2 mg劑量的巴德羅他係安全的且耐受性良好。研究中沒有死亡。大多數TEAE係輕度的，並且超過89%的TEAE被認為與研究藥物不相關。在10名患者的18次SAE中，僅有2名患者因SAE而中止，並且研究人員認為所有SAE均與研究藥物不相關。

【0197】 最初，在較高劑量巴德羅他組中，有幾次因失去跟蹤或患者決定而研究中止，而安慰劑組則沒有，但治療組之間的這種不平衡在研究後期得到了解決，這表明中止與巴德羅他不相關，而更有可能是由於外部因素。

【0198】 在電解質和腎功能方面，根據巴德羅他的作用機制，高鉀血症和低鈉血症的發生率係預期的。考慮到使用醛固酮抑制劑的經驗和巴德羅他的作用機制，巴德羅他治療與預期的平均eGFR降低相關。

【0199】 **結論**

【0200】 研究121的結果證明1 mg和2 mg劑量的巴德羅他有效降低rHTN患者的SBP。治療12週後，2 mg和1 mg劑量組的安慰劑校正的變化（標準誤差）分別為-11.0（2.78）mmHg和-8.1（2.7）mmHg，該等變化在此難以治療群體中具有統計學顯著性和臨床意義。與安慰劑組相比，2 mg巴德羅他治療使DBP顯著降低了5.2 mmHg。

【0201】 121研究的數據表明巴德羅他能夠降低抵抗性高血壓群體的醛固酮水平，從而使得1 mg/d和2 mg/d劑量下的SBP大幅降低，且總體安全性和耐受性良好。研究進一步證明巴德羅他治療並未降低他們的平均血清皮質醇水平，並且試驗期間沒有報告腎上腺功能不全的病例。由於對CYP11B1（負責皮質醇合成的酶）的非選擇性抑制一直係先前開發用於治療高血壓的醛固酮合酶抑制劑的主要障礙，因此該等結果支持藥物開發。

實例9：不受控高血壓患者的研究

【0202】 研究124係在uHTN患者中進行的雙盲、安慰劑對照、劑量範圍發現、多中心研究，該等患者接受一種或多種背景抗高血壓藥劑，該等抗高血壓藥劑為ACEI或ARB、ACEI/ARB加噻類利尿劑、或ACEI/ARB加鈣通道阻滯劑。該研究由兩個部分組成；第1部分由8週的治療期組成，其中患者以等比率被分配到4個劑量組之一，測試0.5 mg、1 mg和2 mg巴德羅他與安慰劑相比的效果。向患

者每天一次投與雙盲巴德羅他片劑，同時他們繼續服用背景抗高血壓藥物。在8週的雙盲治療後，患者將進入研究的第2部分，除非患者被分配到2 mg組並且SBP保持≥ 130 mmHg。在研究的第2部分中，所有患者均停止用背景抗高血壓藥物給藥，並且僅服用2 mg劑量的巴德羅他作為單一療法，持續4週。

【0203】 表19-21中示出了患者人口統計學和基線特徵。

[表19]：患者人口統計學

	平均值	**SD**
年齡（歲）	60.2	10.96
	n	%
< 65歲	155	62.2
≥ 65歲	94	37.8
性別		
男性	132	53.0
女性	117	47.0
種族		
白種人	181	72.7
黑種人	60	24.1
亞洲人	6	2.4
其他	2	0.8
族群		
西班牙裔或拉丁裔	133	53.4
非西班牙裔或拉丁裔	116	46.6

[表20]：背景療法

	n	**%**
背景ACEi/ARB	104	41.8
背景ACEi/ARB和鈣通道阻滯劑	57	22.9
背景ACEi/ARB和噻類利尿劑	81	32.5
背景鈣通道阻滯劑	3	1.2
背景噻類利尿劑	4	1.6

[表21]：基線特徵		
	平均值	SD
體重指數（kg/m^2）	32.2	5.09
坐姿SBP（mmHg）	146.9	8.71
腎小球濾過率（$mL/min/1.73\ m^2$）	88.3	18.42

【0204】關鍵目標通常包括 (i) 巴德羅他對uHTN患者是否有效，(ii) 什麼劑量產生穩健的BP降低，以及 (ii) 是否存在比其他患者反應更好的患者亞組，並且如果有的話，(a) 背景BP藥物所定義的反應是否產生影響？(b) 醛固酮或腎素水平是否預測了反應？以及 (c) 人口統計學或種族/族群特徵是否有助於反應？

【0205】該試驗的主要目標係證明該等患者治療8週後，巴德羅他的至少一個劑量強度在平均坐姿SBP從基線的變化方面優於安慰劑（研究的第1部分）。

【0206】次要目標係評估治療8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他的每個所選劑量強度情況下平均坐姿DBP從基線的變化（第1部分）；治療8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他的每個所選劑量強度情況下24小時尿醛固酮和血清醛固酮水平從基線的變化（第1部分）；8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他的每個所選劑量強度情況下達到平均坐姿SBP < 130 mmHg的患者（「反應者」）的百分比；以及治療8週後，與安慰劑相比，利用巴德羅他情況下24小時尿腎素和血清腎素水平從基線的變化。已完成第2部分研究至第12週的患者或在第1部分結束時被視為退出的患者可能有資格進入單獨的開放標籤擴展研究（研究130）。第2部分係試驗的探索期，旨在評估4週的2 mg巴德羅他單一療法在此高血壓群體中的效果，但第2部分階段的主要目標係使患者過渡到在高血壓群體中進行的可能使用的最高劑量的巴德羅他的長期開放標籤安全性擴展研究。

【0207】第1部分和第2部分兩者的安全性目標皆為評估生命癥象、站立血壓、心率、體檢、ECG、體重和臨床實驗室評估，包括標準安全性化學檢查（chemistry panel）、血液學、凝血和尿分析。

【0208】關鍵納入標準包括患者接受穩定的抗高血壓藥劑方案至少8週；以及坐姿BP ≥ 140 mmHg。關鍵排除標準包括坐姿SBP ≥ 180 mmHg以及估計腎小球濾過率（eGFR）< 30 mL/min/1.73 m^2。

【0209】A. 初始結果

【0210】共有249名患者納入到該研究，91名患者已完成12週的評估，並且16名患者提前退出了研究參與。提前退出的原因包括撤回同意（n = 7）、失去跟蹤（n = 1）、高血壓（n = 1）、需要禁用藥物（n = 1）、不符合參與第2部分的標準（n = 3）、不符合資格標準（n = 1）和不良事件（n = 2）。90名患者同意繼續進行開放標籤擴展研究130。

【0211】當患者接受多達兩種抗高血壓藥劑的穩定方案時，基線處平均血壓（3次診室血壓測量值的平均值）為147 mmHg。總體設盲SBP（包括來自安慰劑組和活性巴德羅他組的數據）在第1部分治療期期間的8週內表現出SBP從基線147 mmHg逐漸下降至第8週時的128 mmHg（圖8）。SBP降低18 mmHg與研究121中觀察到的約16 mmHg的總體變化相似。有趣的是，當巴德羅他係唯一服用的研究藥物而患者停止給藥其背景抗高血壓藥物時，研究的第2部分的平均血壓並沒有大幅增加。

【0212】B. 中期結果

【0213】(i) 第1部分

【0214】迄今為止，249名患者被隨機分配，227名患者完成了8週的評估，201名患者完成了12週的評估，並且175名患者完成了12週的評估和2週的跟蹤期。參見圖13和圖14。表22中示出了退出的原因。

[表22]：患者退出

試驗退出	安慰劑	巴德羅他			總計
		0.5 mg	1 mg	2 mg	
完成試驗（%）	60（93.8）	55（87.3）	58（93.5）	54（90.0）	227（91.2）

提前退出試驗（%）	4（6.3）	8（12.7）	4（6.5）	6（10.0）	22（8.8）
失去跟蹤	1（1.6）	1（1.6）	2（3.2）	0（0.0）	4（1.6）
患者退出	3（4.7）	3（4.8）	2（3.2）	4（6.7）	12（4.8）
醫師決定	0（0.0）	3（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	3（1.2）
不良事件	0（0.0）	1（1.6）	0（0.0）	1（1.7）	2（0.8）
其他（需要禁用的Conmed）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.7）	1（0.4）
*ITT：意向性治療；**mITT：改良意向性治療					

【0215】表23中示出了主要功效終點的結果。

[表23]：SBP從基線的變化的總結和分析：MMRM mITT群體

訪視 統計資訊	安慰劑（N = 64）	0.5 mg巴德羅他（N = 63）	1 mg巴德羅他（N = 62）	2 mg巴德羅他（N = 60）
第8週				
n	61	57	58	55
平均值	130.5	129.1	130.8	126.6
標準差	11.04	10.76	13.81	13.87
中位數	128.0	127.0	128.0	125.0
最小	103	107	102	97
最大	155	151	192	167
從基線到第8週的變化				
n' [1]	61	57	58	55
平均值	-17.8	-17.0	-16.6	-19.3
標準差	12.39	10.95	14.77	13.57
中位數	-17.0	-17.0	-16.0	-18.0
最小	-51	-42	-54	-49
最大	3	6	38	14
----------MMRM [2]----------				
LS平均值（SE）	-16.6（1.58）	-17.0（1.63）	-16.0（1.62）	-19.8（1.67）
LS平均值差異（SE）		-0.5（2.21）	0.6（2.20）	-3.2（2.23）
LS平均值差異的95% CI		（-4.8，3.9）	（-3.8，4.9）	（-7.6，1.2）
p-值		0.8303	0.7915	0.1530

在此表中，CI = 置信區間，DBP = 舒張壓，LS = 最小二乘，SBP = 收縮壓，SE = 標準誤差。LS平均值、CI和p-值來自MMRM模型，其中從基線的變化作為因變數，隨機分配的治療、訪視和邊治療邊訪視相互作用作為固定分類效應；並且基線值、種族（非裔美國人相比於非非裔美國人）以及背景抗高血壓方案的類型作為協變數。受限最大似然估計（REML）方法將與非結構化協方差矩陣和用於自由度的Kenward-Roger近似法一起使用。

【0216】 SBP從基線的LS平均值變化基於治療週，如表24中所示。

[表24]：SBP（mm Hg）從基線的LS平均值變化（SE）

劑量組	第2週	第4週	第6週	第8週
安慰劑	-7.3（1.58）	-10.3（1.56）	-9.5（1.82）	-16.6（1.58）
0.5 mg	-10.3（1.61）	-14.2（1.61）	-13.5（1.88）	-17（1.63）
1 mg	-7.7（1.6）	-9.7（1.59）	-13.5（1.88）	-16（1.62）
2 mg	-8.8（1.65）	-13.6（1.65）	-15.7（1.93）	-19.8（1.67）

【0217】 數據還顯示出安慰劑臂中的患者在隨機分配後SBP大幅降低；特別是在第6週與第8週之間。參見圖16。雖然沒有達到主要終點（圖14），但非西班牙裔/拉丁裔群體的SBP出現實質性下降。參見圖15。

【0218】 *西班牙裔/拉丁裔患者亞組*

【0219】 揭盲後，確認了安慰劑患者未接受活性藥物。還注意到，對於兩個mg劑量（n = 57），根據PK確定19/35西班牙裔患者和1名非西班牙裔患者不具有依從性。對於一個mg劑量（n = 57），根據PK確定7/28西班牙裔患者和2名非西班牙裔患者不具有依從性。表25A和表25B示出了亞組分析。

[表25A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；針對西班牙裔或拉丁裔的所有意向性治療群體

訪視	安慰劑（N = 31）			0.5 mg（N = 37）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]

第2週	30	-6.3	（2.25）	37	-6.9	（1.98）
第4週	31	-10.5	（2.27）	36	-13.0	（2.04）
第6週	31	-9.2	（2.64）	36	-13.3	（2.42）
第8週	29	-18.2	（2.25）	33	-17.1	（2.03）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-4.1（-10.84，2.69）0.235		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-1.1（-4.54，6.66）0.709		

[表25B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；針對西班牙裔或拉丁裔的所有意向性治療群體

訪視	1 mg（N = 31）			2 mg（N = 31）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	28	-7.3	（2.22）	35	-5.0	（2.05）
第4週	27	-8.1	（2.30）	35	-10.1	（2.11）
第6週	26	-10.6	（2.76）	35	-11.8	（2.46）
第8週	26	-14.1	（2.26）	35	-16.3	（2.03）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-1.4（-8.71，5.92）0.707			-2.5（-9.31，4.24）0.460		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	4.0（-2.00，10.06）0.188			1.9（-3.69，7.44）0.506		

【0220】結果還證實了西班牙裔女性沒有反應。參見表26A-26B和表27A-27B。

[表26A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性西班牙裔/拉丁裔患者的mITT群體

訪視	安慰劑（N = 10）			0.5 mg（N = 22）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	9	-6.7	（4.37）	22	-6.2	（2.75）
第4週	10	-8.3	（4.25）	21	-13.4	（2.84）

第6週	10	-6.4	（5.05）	21	-11.3	（3.50）
第8週	9	-19.1	（4.53）	20	-16.1	（2.99）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-4.9（-16.80，6.97）0.412		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				3.0（-7.45，13.46）0.567		

[表26B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性西班牙裔/拉丁裔患者的mITT群體

訪視	1 mg（N = 14）			2 mg（N = 19）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	14	-7.8	（3.41）	19	-6.0	（2.98）
第4週	13	-10.3	（3.58）	19	-7.1	（3.09）
第6週	12	-12.6	（4.52）	19	-8.0	（3.67）
第8週	12	-12.7	（3.86）	19	-12.6	（3.15）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-6.2（-19.55，7.07）0.353			-1.5（-13.53，10.44）0.797		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	6.4（-5.38，18.10）0.283			**6.5（-4.02，16.98）0.221**		

[表27A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性非西班牙裔女性患者的mITT群體

訪視	安慰劑（N = 15）			0.5 mg（N = 11）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	15	-7.7	（3.98）	11	-12.5	（4.72）
第4週	15	-10.7	（3.79）	10	-12.2	（4.65）
第6週	15	-10.3	（3.90）	10	-11.8	（4.82）
第8週	15	-13.0	（2.97）	10	-16.7	（3.69）

第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-1.5（-13.92，10.84）0.803
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-3.7（-13.14，5.67）0.425

[表27B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；女性非西班牙裔女性患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 11）			2 mg（N = 9）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	11	-11.8	（4.69）	9	-15.6	（5.33）
第4週	11	-13.5	（4.47）	9	-23.8	（5.08）
第6週	11	-20.3	（4.60）	8	-26.1	（5.42）
第8週	11	-23.8	（3.52）	9	-32.8	（4.15）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-10.0（-22.06，2.15）0.104			**-15.8（-29.06，-2.47）0.021**		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-10.8（-20.05，-1.63）0.022			-19.8（-29.87，-9.73）<.001		

【0221】西班牙裔男性的反應不如非西班牙裔男性的反應穩健。參見表28A-28B和表29A-29B。

[表28A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	安慰劑（N = 21）			0.5 mg（N = 15）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	21	-6.7	（2.78）	15	-8.3	（3.09）
第4週	21	-12.2	（2.69）	15	-12.6	（2.99）
第6週	21	-11.3	（2.92）	15	-16.0	（3.28）
第8週	20	-18.7	（2.41）	13	-18.6	（2.76）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-4.7（-12.73，3.30）0.244		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				0.1（-6.20，6.41）0.974		

[表28B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 14）			2 mg（N = 16）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	14	-7.0	（3.18）	16	-5.1	（3.15）
第4週	14	-6.4	（3.07）	16	-14.6	（3.05）
第6週	14	-9.2	（3.37）	16	-17.5	（3.32）
第8週	14	-15.8	（2.67）	16	-21.9	（2.70）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	2.1（-6.16，10.29）0.618			-6.2（-14.14，1.67）0.120		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	2.9（-3.41，9.25）0.359			**-3.2（-9.28，2.87）0.296**		

[表29A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；非西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	安慰劑（N = 16）			0.5 mg（N = 12）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	16	-8.9	（2.71）	12	-19.9	（3.28）
第4週	16	-10.0	（2.66）	11	-20.5	（3.33）
第6週	16	-9.9	（3.45）	11	-16.3	（4.24）
第8週	16	-14.9	（3.37）	12	-17.2	（3.93）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-6.4（-17.23，4.48）0.244		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-2.2（-12.46，8.04）0.688		

[表29B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；非西班牙裔男性患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 22）			2 mg（N = 13）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]

第2週	22	-6.8	（2.42）	13	-16.2	（3.16）
第4週	22	-10.3	（2.38）	12	-17.4	（3.19）
第6週	21	-14.2	（3.12）	11	-21.5	（4.21）
第8週	21	-14.7	（3.03）	10	-22.3	（4.35）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-4.3（-13.56，5.00）0.359			-11.6（-22.42，-0.83）0.35		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	0.2（-8.82，9.26）0.961			**-7.4（-18.32，3.53）0.180**		

【0222】進一步分析結果以確定在具有依從性的西班牙裔患者中的藥物有效性。參見表30。

[表30]：具有順應性的西班牙裔患者的mITT群體

	安慰劑（N = 62）			2 mg（N = 16）		
訪視	n	LS平均值	(S.E.)[1]	n	LS平均值	(S.E.)[1]
第2週	61	-7.2	（1.64）	16	-4.6	（3.15）
第4週	62	-10.2	（1.55）	16	-13.9	（2.98）
第6週	62	-9.5	（1.87）	16	-15.4	（3.64）
第8週	60	-16.2	（1.56）	16	-22.8	（2.97）
第6週時的化合物w 安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-6.0（-13.91，2.00）0.141		
第8週時的化合物w 安慰劑（差異（95% CI）p-值）				**-6.6（-13.07，-0.13）0.046**		

【0223】結果表明巴德羅他（2 mg）對依從的西班牙裔/拉丁裔有效，但功效反應基本上較低。

【0224】*黑種人/非裔美國人亞組*

【0225】還分析了黑種人/非裔美國人亞組，並且發現2 mg的巴德羅他係有效的。參見表31A和表31B。

[表31A]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；具有順應性的黑種人患者的mITT群體

訪視	安慰劑（N = 14）	0.5 mg（N = 11）

	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	14	-7.4	（3.53）	11	-9.0	（3.98）
第4週	14	-10.8	（3.31）	10	-11.6	（3.90）
第6週	14	-10.3	（3.90）	10	-13.0	（4.64）
第8週	14	-14.2	（3.30）	9	-17.2	（4.03）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-2.6（-14.94，9.64）0.665		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）				-3.0（-13.58，7.49）0.562		

[表31B]：基於模型的最小二乘平均值隨時間從基線的變化的總結；具有順應性的黑種人患者的mITT群體						
訪視	1 mg（N = 13）			安慰劑（N = 8）		
	n	LS平均值	(S.E)[1]	n	LS平均值	(S.E)[1]
第2週	13	-8.9	（3.69）	8	-7.7	（4.79）
第4週	13	-11.8	（3.47）	8	-18.3	（4.51）
第6週	13	-13.5	（4.08）	7	-20.6	（5.53）
第8週	13	-17.4	（3.47）	7	-27.6	（4.71）
第6週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-3.1（-14.59，8.31）0.582			-10.3（-24.04，3.43）0.137		
第8週時的化合物w/安慰劑（差異（95% CI）p-值）	-3.2（-12.88，6.52）0.511			-13.4（-25.04，-1.69）0.026		

【0226】 *按族群的醛固酮變化*

【0227】 分析族群對醛固酮變化的影響。基線值示出於表32中。還參見圖17。

[表32]：基線值				
		巴德羅他的量（mg）		
醛固酮，ng/dL	**安慰劑**	**0.5**	**1**	**2**
總計	6.5（5.4）	6.8（4.4）	7.0（6.8）	6.9（5.6）
西班牙裔	7（6.3）	7.9（4.6）	8.4（8.4）	7.6（5.9）
非西班牙裔	6.1（4.3）	5.1（3.4）	5.7（4.6）	6.9（5.6）

【0228】 *按族群的血漿腎素活性*

【0229】 分析族群對血漿腎素活性（PRA）的影響。基線值示出於表33中。還參見圖18。

[表33]：基線值				
		巴德羅他的量（mg）		
PRA，μg/L/h	**安慰劑**	**0.5**	**1**	**2**
總計	5.5（8.7）	8.0（13.6）	4.4（6.0）	5.6（9.5）
西班牙裔	5.3（8.4）	9（15.5）	4.4（6.1）	5.8（10.6）
非西班牙裔	5.2（8.8）	6.4（9.8）	4.2（6）	5.1（7.7）

【0230】 *安全性結果*

【0231】 安全性結果表明巴德羅他提供了令人信服的安全性特徵。有2次治療出現的SAE（2名患者），並且均被認為與巴德羅他不相關。一名81歲男性死於不相關的SAE，即在最後劑量的巴德羅他後30天被診斷為COVID-19，隨後急性呼吸衰竭。參見表34。

[表34]：嚴重不良事件和治療出現的不良事件															
	安慰劑 n = 64			**0.5 mg巴德羅他 n = 63**			**1 mg巴德羅他 n = 62**			**2 mg巴德羅他 n = 60**			**總計 n = 249**		
	%	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**	**%**	**n**	**e**
SAE	**0.0**	**0**	**0**	**0.0**	**0**	**0**	**1.6**	**1**	**1**	**1.7**	**1**	**1**	**0.8**	**2**	**2**
TEAE	21.9	14	26	28.6	18	30	30.6	19	42	23.3	14	27	26.1	65	115
藥物相關	6.3	4	4	6.3	4	6	9.7	6	10	10.0	6	8	8.0	20	28
AESI	1.6	1	1	1.6	1	1	1.6	1	1	6.7	4	4	2.8	7	7
導致給藥中止	1.6	1	1	1.6	1	1	3.2	2	2	3.3	2	2	2.4	6	6
導致研究中止	1.6	1	1	1.6	1	1	0.0	0	0	1.7	1	1	1.2	3	3
導致死亡	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	1.7	1	1	0.4	1	1
TEAE - 治療出現的不良事件；AESI = 特別關注的不良事件；SAE - 嚴重不良事件；n = 受試者數量；e - 事件數量															

【0232】在巴德羅他接受者中也沒有導致研究中止的高鉀血症的情況且沒有脫靶副作用。

【0233】還發現高鉀血症的發生率低且孤立。在2 mg劑量下，平均鉀總體上適度增加0.1 mEq/L。參見表35-36和圖19。

[表35]：第8週時血清鉀從基線的平均值變化				
		巴德羅他的量（mg）		
	安慰劑	0.5	1	2
血清鉀 mmol/L，（SD）	0.08（0.45）	-0.07（0.37）	0.26（0.47）	0.12（0.48）

[表36]：血清鉀水平				
		巴德羅他的量（mg）		
	安慰劑 n = 64	0.5 n = 63	1 n = 62	2 n = 60
# 值≥ 6.0	1	0	1	2
# 值≥ 6.0的患者	1	0	1	2
患者%	1.6%	0.0%	1.6%	3.3%

【0234】接受巴德羅他的3名患者（接受巴德羅他的患者中的約1.6%）經歷了中度升高的鉀 > 6 mEq/L的孤立情況。該中度高鉀血症的發生率與1.6%的PBO率相同；並且與先前2.1%的結果相比，更為有利。2 mg劑量組中平均鉀升高為0.1 mEq/L，這與早前觀察到的2 mg組中觀察到的小幅鉀升高一致。在服用巴德羅他的患者中，沒有記錄到鉀升高> 6.2 mEq/L，並且完成試驗的患者中沒有人出現中度高鉀血症。活性巴德羅他組患者中沒有出現高鉀血症導致試驗中止的情況。

【0235】(ii) 第2部分的結果

【0236】第2部分表明巴德羅他（2 mg）在進入第2部分的213名患者中是安全的且耐受性良好。完成第1部分的14名患者沒有進入第2部分-其中12名患者根據BP < 130 mmHg而不符合資格。

【0237】 在第2部分中，背景抗高血壓療法在第1部分之後中止，並且患者再服用2 mg巴德羅他4週。在開始撤回背景藥物並且僅服用2 mg巴德羅他時至之後的四週結束時，SBP保持穩定。第2部分的213名患者中，有2例K+ >/= 6.0 mEq/L的中度高鉀血症；2名患者在第2部分開始時均停用利尿劑，並在2週內出現短暫性中度高鉀血症。

【0238】 *安全性特徵*

【0239】 所有第2部分的患者均被推定服用2 mg巴德羅他。第2部分的結果強化了2 mg劑量的巴德羅他提供了令人信服的安全性特徵。參見表37。

[表37]

	安慰劑至2 mg n = 64			**0.5 mg至2 mg n = 63**			**1 mg至2 mg n = 62**			**2 mg n = 60**			**總計 n = 249**		
	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e	%	n	e
SAE	**3.3**	**2**	**2**	**0.0**	**0**	**0**	**1.8**	**1**	**2**	**0**	**0**	**0**	**1.4**	**3**	**4**
TEAE	21.7	13	24	16.7	9	15	21.1	12	26	16.7	7	9	19.2	41	74
藥物相關	5.0	3	5	5.6	3	4	8.8	5	6	0	0	0	5.2	11	15
AESI	1.7	1	2	0	0	0	1.8	1	1	2.4	1	1	1.4	3	4
導致給藥中止	0	0	0	0	0	0	3.5	2	3	0	0	0	0.9	2	3
導致研究中止	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0
導致死亡	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0

TEAE - 治療出現的不良事件；AESI = 特別關注的不良事件；SAE - 嚴重不良事件；n = 受試者數量；e - 事件數量

【0240】 治療出現的SAE：4次事件/3名患者，均被認為與巴德羅他不相關。巴德羅他接受者中沒有出現高鉀血症導致研究中止的情況。也沒有脫靶副作用。

【0241】 C. 結果總結

【0242】總之，由於西班牙裔/拉丁裔群組的反應不同，未達到頂線（top-line）功效主要終點。西班牙裔/拉丁裔群組代表了研究群體的> 50%。然而，預先指定的非西班牙裔分析導致能夠挽救研究/數據。

【0243】在其他亞組(包括黑種人/非裔美國人患者和非西班牙裔女性)中，結果令人鼓舞。

【0244】總體安全性數據良好，並且高鉀血症發生率低。

實例10：在不受控高血壓和慢性腎臟疾病患者中的研究

【0245】研究123係隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心、平行組、劑量範圍研究，以評估巴德羅他用於uHTN和CKD患者的治療。研究的主要目標係評估第26週時巴德羅他與安慰劑相比對SBP的治療效果。次要目標係藉由高或低劑量策略評估巴德羅他與安慰劑相比對SBP的影響，以確定達到SBP < 130 mmHg的患者的百分比，評估尿白蛋白與肌酐比率（UACR）從基線的變化，評估每種給藥策略下DBP從基線的變化，以及評估治療26週後eGFR從基線的變化。安全性目標係評估生命癥象、站立BP和心率、體檢、心電圖、體重測量和臨床實驗室評估（包括標準安全性化學檢查、血液學、凝血和尿分析）。計畫在美國70個臨床現場納入約300名患者。

【0246】研究將招募患有uHTN和輕度至重度CKD的男性和女性成年患者。患有uHTN的患者被定義為服用穩定劑量的抗高血壓藥物ACEI/ARB且坐姿診室SBP ≥ 140 mmHg或≥ 130 mmHg（如果患有糖尿病）的患者。患有輕度至重度CKD的患者被定義為根據篩選期期間連續數天早晨收集的第一次尿，在3次測量中的至少2次測量中，eGFR（基於CKD-EPI方程）為25至75 mL/min/1.73 m^2且UACR ≥ 200 mg/g（≥ 22.6 mg/mmol）。服用MRA的患者必須同意停止給藥MRA才有資格開始2週的導入期，在該導入期中，患者每天一次服用單盲安慰劑片劑，

同時繼續服用背景抗高血壓藥物。仍然符合資格的患者將被隨機分配至安慰劑、低劑量策略和高劑量策略這三個治療臂之一，並開始26週的治療期。

【0247】 向分配到低劑量策略臂的患者提供0.5 mg巴德羅他，每天一次給藥。如果根據第1週時抽取的樣本的實驗室測試，患者沒有經歷高鉀血症、低鈉血症或腎功能顯著下降，以及如果第3週時平均坐姿SBP ≥ 130 mmHg，則可在第3週時將劑量水平上調至1 mg。如果根據第5週時抽取的樣本的實驗室測試，患者經歷高鉀血症、低鈉血症或腎功能下降，則可在隨機分配後6週時將劑量下調。6週後不允許進一步調整劑量。研究設計在圖9中示出。

實例11

【0248】 A. 研究設計

【0249】 (i) 總體設計

【0250】 這係III期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行組研究，以評估1 mg或2 mg巴德羅他相比於安慰劑（QD口服投與）在約720名年齡 ≥ 18歲的患有HTN的參與者中的安全性、耐受性和對SBP降低的作用，儘管在基線時接受2種抗高血壓藥劑的穩定方案，其中一種係利尿劑（uHTN）；或在基線時接受≥ 3種抗高血壓藥劑，其中一種係利尿劑（rHTN）。

【0251】 同意的參與者將在4週內接受篩選，並且隨後將進入2週的安慰劑單盲導入期。此後，參與者將按順序分佈在2個群組（群組1和群組2）中，並以1 : 1 : 1的比率隨機分配以在12週的雙盲期期間QD接受以下3種治療中的1種：

- 2 mg巴德羅他
- 1 mg巴德羅他
- 安慰劑

【0252】 隨機分配將按基線時的HTN（uHTN、rHTN）和基線時的siSBP（< 145 mmHg、≥ 145 mmHg）進行分層。

【0253】 兩個群組中的參與者完成12週的雙盲期後：

• 完成2 mg巴德羅他治療的參與者將以1：0的比率隨機分配以在12週的開放標籤期期間接受2 mg巴德羅他QD。

• 完成1 mg巴德羅他治療的參與者將以4：1的比率隨機分配以在12週的開放標籤期（從第12週到第24週）期間接受2 mg巴德羅他QD，或接受標準護理。群組1參與者的標準護理期將持續40週（從第12週到第52週），並且群組2參與者的標準護理期將持續12週（從第12週到第24週）。

• 接受安慰劑的參與者將以1：4的比率隨機分配以在12週的開放標籤期（從第12週到第24週）期間接受2 mg巴德羅他QD，或接受標準護理。

【0254】 參與者完成2 mg巴德羅他的12週開放標籤期後：

• 群組1的參與者（完成巴德羅他2 mg治療的參與者）將按2：1的比率第三次隨機分配以繼續接受2 mg巴德羅他QD或接受安慰劑QD，進行8週的雙盲RWD期。隨機分配將按基線HTN（uHTN、rHTN）和RWD隨機分配時的siSBP（< 130 mmHg、≥ 130 mmHg）進行分層。然後，完成RWD期的參與者將進入開放標籤期，其中，該等參與者將接受2 mg巴德羅他QD持續20週，隨後是2週的安全性跟蹤期。

• 群組2的參與者將開始2週的安全性跟蹤期。

【0255】 圖24和圖25中呈現了兩個群組的研究圖。如果在研究期間的任何時間參與者報告K^+水平 > 5.5 mEq/L，則應在72小時內重複該實驗室分析。該研究計畫在全球範圍內進行。

【0256】 (ii) 篩選

【0257】 所有同意參與研究的參與者都將在導入期開始前，在4週內接受篩選。

【0258】 (iii) 安慰劑單盲導入期

【0259】 完成篩選訪視程序的有資格的參與者將進入2週的單盲導入期，並且除任何現有的背景抗高血壓藥物之外還接受安慰劑。

【0260】 該期的目標係減少基線後的安慰劑效應，並確保參與者接受穩定背景抗高血壓藥物。

【0261】 (iv) 雙盲安慰劑對照治療期

【0262】 大約720名符合研究納入標準的參與者將按順序分佈在2個群組（群組1中約450名參與者，群組2中約270名參與者）中。每個群組中的參與者將以1 : 1 : 1的比率隨機分配以QD接受以下3種研究治療之一：2 mg巴德羅他、1 mg巴德羅他或安慰劑。參與者將接受該治療持續12週（從第0週到第12週）。

【0263】 在該期期間，參與者應保持其背景抗高血壓藥物方案和劑量。在該期期間，不應改變背景抗高血壓藥物的劑量，除非參與者經歷了SBP < 100 mmHg並伴有低血壓症狀。

【0264】 (v) 開放標籤治療期

【0265】 群組1和群組2中完成12週的2 mg巴德羅他QD雙盲治療期的所有參與者將在開放標籤期開始時以1 : 0的比率隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD持續12週（從第12週到第24週）。

【0266】 群組1和群組2中在12週的雙盲期期間接受1 mg巴德羅他QD或安慰劑QD的參與者將分別以4：1或1：4的比率隨機分配以接受2 mg巴德羅他或標準護理。

【0267】 (vi) 巴德羅他

【0268】 所有在第12週時隨機分配至2 mg巴德羅他的參與者除了接受任何現有的背景抗高血壓藥物之外，還將以開放標籤方式接受2 mg巴德羅他持續12週（從第12週到第24週），該背景抗高血壓藥物在該開放標籤期期間可能會發生變化（除了添加MRA和保鉀利尿劑之外，該等藥物係不允許的）。

【0269】 在該期期間，群組1中約300名參與者和群組2中約180名參與者將接受2 mg巴德羅他。

【0270】 高鉀血症參與者還將遵循根據治療中止標準的說明，並將遵循當地的護理標準。

【0271】 (vii) 標準護理

【0272】 群組1中約150名參與者和群組2中約90名參與者將被隨機分配以開放標籤方式接受標準護理。群組1中的參與者將接受這種治療持續40週（從第12週到第52週；參見圖24），以及群組2中的參與者將接受這種治療持續12週（從第12週到第24週；圖25）。完成該標準護理治療期後，並在完成整個研究之前，參與者將進入2週的安全性跟蹤期。

【0273】 (viii) 隨機分配退出雙盲期 - 僅群組1的參與者

【0274】 群組1中已完成12週的2 mg巴德羅他開放標籤治療期的所有參與者將在第24週時再次以2：1的比率隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD或接受安慰劑QD持續8週的雙盲退出期（從第24週到第32週），並按RWD隨機分配時的基線HTN（uHTN、rHTN）和SBP（≤130 mmHg、> 130 mmHg）進行分層。大約200名參與者將被隨機分配到2 mg巴德羅他，以及100名參與者將被隨機分配到安慰劑。

【0275】 在該期期間，參與者應保持與他們在該期開始時接受的相同的背景抗高血壓藥物方案和劑量。背景抗高血壓藥物的劑量不應改變，除非參與者經歷了SBP < 100 mmHg並伴有低血壓症狀。

【0276】 在該期期間禁用鹽皮質激素受體拮抗劑和保鉀利尿劑。

【0277】 (ix) 群組1中進行的第二開放標籤期

【0278】 群組1中完成8週的RWD雙盲期的參與者將進入此20週的開放標籤期（第32週至第52週），以除了接受任何現有的背景抗高血壓藥物外，還接受

2 mg巴德羅他QD。在該期期間，參與者的背景療法可以改變，但不允許使用MRA或保鉀利尿劑。

【0279】 (x) 安全性跟蹤

【0280】 所有研究參與者將在完成整個研究之前完成2週的安全性跟蹤期。群組1的參與者將在完成20週的開放標籤期或40週的標準護理期後進入該最後的研究期，以及群組2的參與者將在完成12週的開放標籤期後進入該期。

【0281】 (xi) 研究結束的定義

【0282】 出於臨床試驗透明性的目的，根據FDA和EU監管要求，對研究結束的定義有所不同：

- 歐盟要求將研究完成定義為對於任何方案相關活動的最後的受試者的最後訪視。
- 美國食品和藥物管理局的要求定義了兩個完成日期：

- 主要完成日期 - 出於最終收集主要結果指標的數據的目的，最後的參與者接受檢查或接受干預的日期，無論臨床研究是否根據預先指定的方案得出結論或係終止。對於具有不止一個主要結果指標且完成日期不同的臨床研究，該術語係指完成所有主要結果的數據收集的日期。

- 研究完成日期 - 出於最終收集主要和次要結果指標和AE的數據的目的，最後的參與者接受檢查或接受干預的日期（例如，最後的參與者的最後訪視），無論臨床研究是否根據預先指定的方案得出結論或係終止。

【0283】 如果參與者已完成研究的所有階段，包括最後的訪視或最後的預定程序，則認為該參與者已完成研究。研究結束被定義為研究中最後的參與者的最後的訪視的日期或全球性研究中最後的參與者的最後預定程序的日期。

【0284】 B. 研究群體

【0285】 (i) 納入標準

【0286】 只有以下所有標準都適用時，參與者才有資格被納入研究：

【0287】 **年齡**

【0288】 1. 在簽署知情同意書時，男性或女性參與者必須≥ 18歲。

【0289】 **參與者的類型和疾病特徵**

【0290】 2. 篩選時，根據AOBPM的平均siSBP ≥ 140 mmHg且< 170 mmHg。

【0291】 3. 滿足以下2項標準中的至少1項：

【0292】 (a) uHTN亞群的參與者：在篩選前持續至少4週，以最大耐受劑量接受來自不同治療類別的2種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）的穩定方案。用於治療其他病症（即偏頭痛、HF、冠狀動脈疾病）的β阻滯劑不應算作抗高血壓藥物。

【0293】 (b) rHTN亞群的參與者：在篩選前持續至少4週，以最大耐受劑量接受來自不同治療類別的≥ 3種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）的穩定方案。用於治療其他病症（即偏頭痛、HF、冠狀動脈疾病）的β阻滯劑離子不應算作抗高血壓藥物。

【0294】 4. 藉由在第2次訪視期間進行DOT而證明對處方的抗高血壓藥物具有良好依從性。

【0295】 5. 篩選時，估計腎小球濾過率≥ 45 mL/min/1.73 m^2

【0296】 6. 篩選時，血清鉀（K^+）水平≥ 3.5且< 5.0 mmol/L。

【0297】 7. 早晨皮質醇水平（在上午08:00 ± 2小時測量）> 3 μg/dL。

【0298】 (ii) 隨機分配標準

【0299】 該等隨機分配標準僅適用於研究的初始隨機分配。只有以下所有標準都適用時，參與者才有資格被隨機分配到治療組：

【0300】 1. 基線（導入期結束）時，根據就診診室AOBPM的平均siSBP ≥ 135 mmHg。

【0301】 2. 根據隨機分配當天早晨的藥丸計數，在導入期期間對安慰劑的依從率為80%至120%。

【0302】 3. 隨機分配前持續至少4週，背景療法方案和劑量沒有變化，對於uHTN亞群中的參與者，該背景療法方案由2種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）構成，或者對於rHTN亞群中的參與者，該背景療法方案由≥3種抗高血壓藥物（至少一種應為利尿劑）構成。用於治療其他病症（即偏頭痛、HF、冠狀動脈疾病）的β阻滯劑不應算作抗高血壓藥物。

【0303】 4. 藉由在第2次訪視期間進行DOT而證明對處方的抗高血壓藥物具有良好依從性。

【0304】 (iii) 排除標準

【0305】 如果以下標準中的任一項適用，則將參與者從研究中排除：

【0306】 **醫療狀況**

【0307】 1. 隨機分配時，根據就診診室AOBPM的平均siSBP[1] ≥ 170 mmHg。

【0308】 2. 隨機分配時，根據就診診室AOBPM的平均坐姿DBP[2] ≥ 110 mmHg。

【0309】 3. 目前正接受或既往（篩選前4週內）接受過血管張力素受體阻滯劑和ACEI（兩者同時服用）治療。

【0310】 4. 篩選時血清鈉水平 < 135 mmol/L。

【0311】 5. 有以下已知的繼發性高血壓病因：腎動脈狹窄、不受控或未經治療的甲狀腺功能亢進症、不受控或未經治療的甲狀腺功能減退症、嗜鉻細胞瘤、庫欣綜合症、主動脈縮窄。

[1] 應處於坐位（坐在椅子上，腳放在地板上，背部被支撐）> 5 min 後測量 siSBP。
[2] 應處於坐位（坐在椅子上，腳放在地板上，背部被支撐）> 5 min 後測量 siDBP。

【0312】 6. 篩選時，紐約心臟協會（New York Heart Association）功能性HF IV級。

【0313】 7. 篩選前6個月內有中風、急性冠狀動脈綜合症、高血壓性腦病或因HF住院的病史。

【0314】 8. 計畫進行經皮冠狀動脈介入術/冠狀動脈旁路移植術，或篩選前6個月內進行了經皮冠狀動脈介入術/冠狀動脈旁路移植術。

【0315】 9. 已知目前患有重度左心室流出道梗阻，例如梗阻性肥厚型心肌病和/或重度主動脈瓣膜病。

【0316】 10. 左束支傳導阻滯和任何需要治療的心律不整。

【0317】 11. 持續性心房顫動。

【0318】 12. 根據確認有記錄病史的記錄，已知有重度肝受損，定義為Child-Pugh C類。

【0319】 13. 篩選時，患有不受控糖尿病，其中HbA1c > 10.0%（86 mmol/mol）。

【0320】 14. 基線QTcF > 470 msec。

【0321】 15. 長QT綜合症家族史。

【0322】 16. 靜息位置心率 < 45次/min或> 110次/min。

【0323】 17. 懷疑患有重度心肌肥厚的參與者。

【0324】 18. 懷孕或哺乳的參與者。

【0325】 19. 診斷為腎上腺功能不全的參與者。

【0326】 20. 以下與COVID-19感染相關的情況中的任一種：

【0327】 (a) 在篩選前最後4週內或在隨機分配時疑似或確認COVID-19感染。

【0328】 (b) 篩選前最後12週內因COVID-19而住院。

【0329】 **既往/伴隨療法**

【0330】 21. 篩選前4週內，既往使用任何MRA、抗心律不整藥物或保鉀利尿劑進行醫學治療。

【0331】 22. 篩選前2個月內用鉀結合劑進行治療。

【0332】 23. 預期將接受或正在接受任何排除藥物，例如細胞色素P450（CYP）3A強誘導劑、長期（每週服用超過3次，持續超過3個月）使用NSAID、MRA和/或長期使用全身性類固醇。

【0333】 24. 如果可能，應避免使用延長QT的藥物，並且如果有其他不影響QT的可替代藥物，則應較佳的是該等藥物。

【0334】 25. 當前正接受細胞毒性療法治療，或篩選前6個月內既往接受過細胞毒性療法治療。

【0335】 26. 不禁止用K^+補充劑進行治療，但應在整個試驗中對其進行持續評估和監測。

【0336】 **既往/並行臨床研究經驗**

【0337】 27. 已知對巴德羅他或相同類別的藥物或其任何賦形劑具有超敏反應。

【0338】 28. 在本研究隨機分配前3個月內參與另一項利用所投與的研究性產品進行的臨床研究。

【0339】 **其他**

【0340】 29. 參與者輪班工作（即包括在不同日期的不同時間的工作時間的輪班）。

【0341】 參與者可以隨或不隨食物一起接受研究干預。

【0342】 C. 研究干預和伴隨療法

【0343】 (i) 投與的研究干預

【0344】 表38描述了本研究中要投與和研究的研究治療。

[表38]：研究干預			
治療名稱	**2 mg巴德羅他治療**	**1 mg巴德羅他治療**	**安慰劑治療**
干預名稱	巴德羅他	巴德羅他	安慰劑
類型	藥物	藥物	藥物
劑量配製物	片劑	片劑	片劑
單位劑量強度	每片2 mg	每片1 mg	N/A
劑量水平	每天一次2 mg巴德羅他	每天一次1 mg巴德羅他	每天一次安慰劑
投與途徑	口服	口服	口服
方案	每天一片片劑，較佳的是在早晨服用	每天一片片劑，較佳的是在早晨服用	每天一片片劑，較佳的是在早晨服用
包裝和加標籤	研究干預將提供在含有IMP片劑的泡罩包裝中。每個泡罩包裝將按照國家要求加上標籤	研究干預將提供在含有IMP片劑的泡罩包裝中。每個泡罩包裝將按照國家要求加上標籤	研究干預將提供在含有IMP片劑的泡罩包裝中。每個泡罩包裝將按照國家要求加上標籤
對於所有研究治療，所有片劑的外部標籤和外觀都將相同以保持盲法。			

【0345】 (ii) 背景抗高血壓藥物

【0346】 參與者在納入本研究時接受的以及該等參與者在隨機分配至研究治療後將繼續接受的背景抗高血壓藥物的穩定方案。在開放標籤期期間可以改變背景抗高血壓藥物，除了MRA和保鉀利尿劑的使用外。

【0347】 (iii) 標準護理治療

【0348】 隨機分配到該研究期的參與者接受的標準護理治療。標準護理期期間可以改變標準護理治療。研究干預的分配

【0349】 所有符合全部資格標準的參與者將按順序分佈到兩個群組（群組1和群組2）中，並將使用自動化IRT/RTSM系統集中分配到隨機分配的研究干預，該系統將參與者分配到3個不同治療組中的1個。研究期間總共將有3個隨機分配階段，而隨機分配將使用IRT/RTSM系統進行（參見圖24）：

• 導入期後將進行第一次隨機分配，以使用1 : 1 : 1的比率將約720名參與者（群組1中的450名和群組2中的270名）分配為接受2 mg巴德羅他QD、1 mg巴德羅他QD或安慰劑QD。隨機分配將按基線HTN（uHTN、rHTN）和基線siSBP（< 145 mmHg、≥ 145 mmHg）進行分層。

• 第二次隨機分配將在初始的12週雙盲期後進行。大約480名參與者（群組1中300名和群組2中180名）將被隨機分配至2 mg巴德羅他，並且240名參與者（群組1中150名和群組2中90名）將被隨機分配至標準護理。隨機分配如下：

- 在治療的前12週期間接受2 mg巴德羅他的參與者將以1 : 0的比率隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD。

- 在治療的前12週期間接受1 mg巴德羅他或安慰劑的參與者將分別以4 : 1或1 : 4的比率隨機分配，以接受2 mg巴德羅他QD或標準護理。

• 僅群組1的參與者：參與者完成2 mg巴德羅他QD的12週開放標籤期（群組1中約300名參與者）後，參與者將按2 : 1的比率進行第三次隨機分配，以繼續接受2 mg巴德羅他QD或接受安慰劑QD。該等參與者將按基線HTN（uHTN、rHTN）和RWD隨機分配時的siSBP（≤ 130 mmHg、> 130 mmHg）進行分層。大約200名參與者將被隨機分配到2 mg巴德羅他QD，以及100名參與者將被隨機分配到安慰劑QD。

【0350】 隨機分配將在固定大小的平衡區組中進行。隨機分配代碼將由電腦生成並載入到IxRS數據庫中。

【0351】 所有隨機分配將直接使用IRT/RTSM系統進行。不得重複使用隨機分配代碼。

【0352】 將監測每個HTN亞群（uHTN/rHTN）中隨機分配的參與者數量，以確保最少有約40%的參與者被納入uHTN亞群或rHTN亞群。如果達到預定限，

隨機分配可能會受到限制（即，在特定亞群體中不能再隨機分配更多參與者），以避免過度代表或代表不足。

【0353】 (iv) 劑量調整

【0354】 本研究不允許研究性醫學產品的劑量調整。

【0355】 (v) 禁用的伴隨藥物

【0356】 除標準護理治療組外，本研究期間禁止使用下文列出的藥物和補充劑。

- 研究期間不允許同時使用血管張力素受體阻滯劑和ACEI。參與者應服用穩定劑量的以上兩個藥物類別之一；必須密切監測藥物劑量或類別的任何變化。
- 保鉀利尿劑（例如阿米洛利、胺苯喋啶）和直接腎素抑制劑（例如阿利吉侖）。
- 鉀結合劑(篩選時禁用,但可以在研究期間作為糾正措施開始使用)。
- 他克莫司、鈣調磷酸酶抑制劑和環孢素。允許局部/吸入性免疫抑制劑。
- 鹽皮質激素受體拮抗劑或醛固酮拮抗劑（例如，依普利酮、非奈利酮、螺內酯）。
- 任何劑量的全身性皮質類固醇（例如，潑尼松、潑尼松龍、地塞米松[允許局部和吸入性類固醇]）。
- 不禁止用K^+補充劑進行治療，但應在整個試驗中對其進行持續評估和監測。
- 長期使用NSAID。允許偶爾使用NSAID，但在偶爾使用時有必要進行更密切的監測。

• 強CYP3A4誘導劑（例如，阿帕他胺、阿伐麥布、卡馬西平、恩雜魯胺、魯瑪卡托（lumacaftor）、米托坦、苯妥英、利福平、利福噴汀、聖約翰草）。

【0357】 (vi) 血壓測量值

【0358】 *坐姿血壓測量值*

【0359】 將使用標準化自動化BP器械並使用以下標準化程序記錄坐姿BP測量值：

• 在AOBPM評估之前30分鐘，參與者不應運動、吸煙或食用含咖啡因的飲料或食物。

• 訪視時，在現場投與研究干預時，將在給藥前評估BP。

• 應在ECG記錄之前獲得血壓測量值。

• 對於藉由AOBPM測量BP，建議採用以下另外的標準化程序：

○ 參與者應在檢查室坐下至少5分鐘，背部獲得支撐，雙腳平放在地板上，並且測量臂獲得支撐，使壓力計袖帶的中點位於心臟水平。

○ 將向每個臨床現場提供指定的AOBPM設備，並且必須將其用於所有與研究相關的測量。

○ 應使用尺寸適當的袖帶，使氣囊位於臂動脈上方正中。

○ 應記錄用於測量的袖帶尺寸和手臂。

○ 應使用篩選時平均BP值較高的手臂用於篩選和隨後的BP測量。

○ 所有BP測量值應在獲得篩選測量值的當天大致同一時間獲得。

○ 在每次臨床現場訪視時，應使用相同的臂和AOBPM設備獲得3次坐姿BP測量值（每次間隔約1分鐘）。平均坐姿BP被定義為在任何單次臨床現場訪視時總共3次測量中最後2次坐姿BP測量值的平均值。

○ 如果最後2次SBP測量值之間的差異> 20 mmHg，則應進行另外的讀數（最多6次另外的測量；按3個坐姿BP讀數測量兩次來進行）。如果這2次

另外的三重測量的最後2個SBP測量值之間的差異仍然> 20 mmHg，則將使用最後兩個測量值的平均值。

○ 確定坐姿BP後，緊接著將測量直立性BP（僅在指定的訪視時）。

【0360】 *直立性血壓測量*

【0361】 直立性BP測量包括站立BP，並將使用AOBPM進行測量。建議採用以下標準化程序：

• 已確定siSBP後，將要求參與者站立，並在大約1分鐘後根據需要獲得單次站立BP測量值。

• 在AOBPM評估之前30分鐘，參與者不應運動、吸煙或食用含咖啡因的飲料或食物。

• 訪視時，在現場投與研究干預時，將在給藥前評估BP。

• 應在ECG記錄之前獲得血壓測量值。

• 對於藉由AOBPM測量BP，建議採用以下另外的標準化程序：

○ 將向每個臨床現場提供指定的AOBPM設備，並且必須將其用於所有與研究相關的測量。

○ 應使用尺寸適當的袖帶，使氣囊位於臂動脈上方正中。

○ 應記錄用於測量的袖帶尺寸和手臂。

○ 應使用篩選時平均BP值較高的手臂用於篩選和隨後的BP測量。

○ 所有BP測量值應在獲得篩選測量值的當天大致同一時間獲得。

【0362】 (vi) 藥物動力學

【0363】 將收集給藥前的血液樣本用於測量巴德羅他的血漿濃度。將在給藥前收集所有PK樣本；因此，應提醒參與者不要在臨床訪視當天在家中服用研究藥物，因為他們將在該等日子在臨床接受研究藥物。

【0364】 對於因高鉀血症而中止使用研究性產品的參與者，應在EoT訪視時收集PK樣本。

【0365】 在研究期間，可以根據新的可用數據改變採樣時間（例如，以獲得更接近峰值或穀基質濃度時間的數據），以確保適當的監測。

【0366】 血漿樣本將用於分析巴德羅他的PK。用於分析血漿中巴德羅他的濃度而收集的樣本也可用於評估與研究期間或之後出現的問題相關的安全性或功效方面。

【0367】 (viii) 藥效學

【0368】

- Olink®

【0369】 C. 目標/終點

[表39]：目標和終點	
主要	
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
安全性	
評估巴德羅他相比於安慰劑在長達52週內的安全性和耐受性。	不良事件，SAE和DAE。
	生命癥象（BP、脈率）。
	安全性檢查和實驗室測試（ECG、臨床化學、血液學）。
	AESI（高鉀血症、低鈉血症和低血壓）。
	治療出現的MACE，其被定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞和非致命性中風。
	治療出現的MACE-加，其被定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞、和非致命性中風以及因心臟衰竭住院。
次要	

評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在隨機退出後8週對坐姿SBP的影響。	第32週坐姿SBP從RWD基線（第24週）的變化。
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對rHTN亞群的坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿DBP的影響。	第12週坐姿DBP從基線的變化。
評估2 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對達到坐姿SBP < 130 mmHg的影響。	第12週達到坐姿SBP < 130 mmHg。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對rHTN亞群的坐姿SBP的影響。	第12週坐姿SBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對坐姿DBP的影響。	第12週坐姿DBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他相比於安慰劑在第12週對達到坐姿SBP < 130 mmHg的影響。	第12週達到坐姿SBP < 130 mmHg。
評估2 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在第12週對動態24小時平均SBP的影響。	如藉由ABPM測量的在第12週平均動態24小時SBP從基線的變化。
評估1 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在第12週對動態24小時平均SBP的影響。	如藉由ABPM測量的在第12週平均動態24小時SBP從基線的變化。
探索性	
評估2 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在隨機分配退出後4週對坐姿SBP的影響。	第28週坐姿SBP從RWD基線（第24週）的變化。
評估2 mg巴德羅他和1 mg巴德羅他治療相比於安慰劑治療在第12週對動態24小時BP的影響。	如藉由ABPM測量的在第12週動態夜間平均SBP從基線的變化。
	如藉由ABPM測量的在第12週動態日間平均SBP從基線的變化。
	如藉由ABPM測量的在第12週達到動態24小時平均SBP < 130 mmHg。
	如藉由ABPM測量的在第12週動態24小時平均DBP從基線的變化。
評估巴德羅他的藥物動力學。	巴德羅他的血漿濃度。

【0370】 D. 主要估計量

【0371】 主要估計量由以下屬性描述：

• 群體：如藉由納入和排除標準定義的，患有uHTN或rHTN的參與者。藉由使用FAS來實施。

• 終點：第12週時siSBP從基線的變化。

• 治療條件：2 mg巴德羅他QD和背景抗高血壓藥物的穩定方案或1 mg巴德羅他QD和背景抗高血壓藥物的穩定方案。

• 併發事件：治療中止的併發事件將經由治療原則策略來處理，即無論是否中止治療，都要確定治療效果。挽救療法的併發事件將經由假設策略來處理，即如果不啟動挽救療法的情況下確定治療效果。

• 群體水平的總結：巴德羅他（分別為2 mg或1 mg）相比於安慰劑，在長達52週的時間段內的平均值從基線的變化的差異。

【符號說明】

【0372】 無

【生物材料寄存】

【0373】 無