



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116196395 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 02

(21) 申请号 202310189946.6

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2017.11.10

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 47/28 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/26 (2006.01)

62/420,050 2016.11.10 US

A61K 45/06 (2006.01)

62/472,240 2017.03.16 US

A61P 9/10 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 3/06 (2006.01)

201780069271.4 2017.11.10

(71) 申请人 杰特有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

(72) 发明人 S·赖特 C·施尔勒 D·丹德瑞

A·吉尔 D·杜非

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 于巧玲

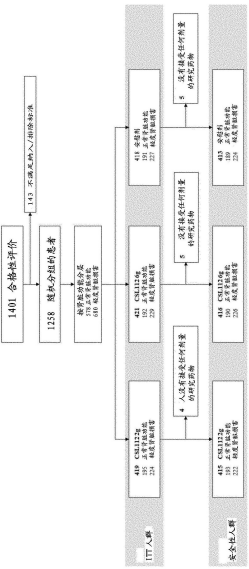
权利要求书1页 说明书71页 附图17页

(54) 发明名称

心肌梗塞的重构的高密度脂蛋白治疗

(57) 摘要

提供用于治疗急性心肌梗塞(MI)事件之后患者的重构的HDL制剂、包括其的治疗方法及其用途。重构的HDL制剂包括载脂蛋白、脂质、去垢剂和稳定剂比如蔗糖。反复输注rHDL治疗MI患者增强了胆固醇流出能力,并且不会产生肝脏和肾脏功能的显著改变。MI患者可以具有正常的肾脏功能或中度肾脏损害。



1. 重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 制剂在制备药物组合物中的用途, 所述重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 制剂, 其包括至少6g的载脂蛋白A-I (apoA-I)、脂质、稳定剂和任选的除垢剂, 其中所述制剂中的所述载脂蛋白和所述磷脂之间的比例为约1:20至约1:120 (mol:mol), 所述的药物组合物用于治疗在急性心肌梗塞 (MI) 事件后患有中度肾脏损害 (Mod RI) 的人患者以降低进一步的MI事件的可能性,

包括: 在急性MI事件的约七(7)天之内, 向所述患有Mod RI的患者给药重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 制剂,

接着, 向所述患者给药rHDL制剂总计至少约四(4)周,

由此降低所述患者的进一步的MI事件的可能性,

其中所述给药不导致所述患者的血清肌酐大于或等于基准值的约1.2-1.5倍, 并且不导致在rHDL治疗之后的肾小球滤过率 (eGFR) 落在治疗之前的eGFR的30mL/min/1.73m²之外。

2. 权利要求1的用途, 其中所述给药有效地使所述患者的总胆固醇流出能力 (CEC) 提高1.5倍至2.5倍。

3. 权利要求1的用途, 其中所述给药有效地使ABCA1-依赖性胆固醇流出能力提高约3倍至约5倍。

4. 根据权利要求1的用途, 其中在急性MI事件的五(5)天之内开始向人患者首次给药rHDL制剂。

5. 根据权利要求1的用途, 其中在急性MI事件之后不早于12小时首次给药rHDL制剂。

6. 根据权利要求1的用途, 其中所述rHDL制剂通过静脉内 (IV) 输注给药。

7. 根据权利要求6的用途, 其中输注速率为每小时约1-3g的载脂蛋白。

8. 根据权利要求1的用途, 其中所述给药不导致肝脏功能的显著改变为如所测量如下的一个或多个: (i) 丙氨酸转氨酶的活性 (ALT) 大于正常值上限 (ULN) 的3倍和 (ii) 总胆红素升高至少2×ULN。

9. 根据权利要求1的用途, 其中所述rHDL制剂包括至少6g的apoA-I、磷脂酰胆碱、稳定剂, 所述稳定剂包含所述制剂的约1.0%至小于6.0%w/w的蔗糖、以及水平选自 (i) 约0.5-1.5g/L和 (ii) 约0.010-0.030g/g apoA-I的一种或二者的胆酸钠, 其中所述apoA-I和所述磷脂酰胆碱之间的比例为约1:20至约1:120 (mol:mol)。

10. 根据权利要求1的用途, 其中另外包括给药一种或多种治疗剂, 其在人患者中帮助或促进治疗、预防急性心肌梗塞 (MI) 事件和/或MACE或降低其风险和/或提高胆固醇流出能力 (CEC), 其中所述一种或多种治疗剂选自: 一种或多种脂质-调节剂; 一种或多种胆固醇吸收抑制剂; 一种或多种抗凝剂; 一种或多种抗-高血压剂; 和一种或多种胆汁酸结合分子。

11. 根据权利要求1的用途, 其中在所述患者给药用于血管造影的造影剂之后, 首次给药所述rHDL制剂。

12. 根据权利要求11的用途, 其中在给药用于血管造影的造影剂之后不早于12小时首次给药所述rHDL制剂。

心肌梗塞的重构的高密度脂蛋白治疗

[0001] 本申请是中国专利申请号201780069271.4 (PCT/AU2017/051232), 申请日2017年11月10日, 发明名称为“心肌梗塞的重构的高密度脂蛋白治疗”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及急性心肌梗塞的治疗。更特别地, 本发明涉及特定的低毒性重构的高密度脂蛋白制剂用于治疗急性心肌梗塞的用途。还描述了这样的制剂的用途, 其用于治疗之前或最近没有经历急性心肌梗塞(MI)事件的患者, 以降低这样的患者中主要不良心血管事件(MACE)的风险。

背景技术

[0003] 尽管用于急性心肌梗塞(MI)的治疗策略得到了发展, 但是患者仍然处于复发性缺血性事件的高风险中, 特别是在所述事件之后紧接着的数周至数月¹。复发性事件最通常是由于另外的斑块破裂或侵蚀引起的, 并且与显著的发病率和致死率有关^{2,3}。虽然它们可能出现在指数MI血管的部位, 但是它们同样可能出现在冠状动脉树的任何不同部位²。尽管低水平的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是一种主要不良心血管事件(MACE)的危险⁴⁻¹², 但是仍然不清楚升高HDL是否将减少MACE, 因为几种升高HDL-C的疗法都与临床结果的改善无关¹³⁻¹⁷。这些研究可能受限于不能富集(enrich)高可变风险的患者、脱靶毒性(off target toxicity)或未能升高功能性HDL。胆固醇流出能力(CEC), 一种HDL功能的离体量度, 评价HDL从动脉粥样硬化斑块移除过量胆固醇转运至肝脏的能力。CEC是一种MACE的相关物, 其与HDL-C无关, 其可以更切实可行地通过鉴别药物疗法而非仅升高HDL的疗法来改善临床结果, 所述药物疗法在急性MI之后快速起作用来改善胆固醇流出, 由此降低斑块负荷和稳定易损斑块¹⁸⁻²⁰。重要地, 大多数的失败的HDL-C升高实验评价了长期药物疗法, 在心肌梗塞(MI)后的时间(当胆固醇流出显著受损时)没有立即启动治疗²¹⁻²³。

[0004] 发明简述

[0005] 本发明大体上涉及重构的HDL(rHDL)制剂治疗急性心肌梗塞(MI)事件后的患者的用途。在一个特定的形式中, 本发明提供反复输注rHDL治疗MI患者, 其增强了胆固醇流出能力, 并且不会产生肝脏和肾脏功能的显著改变。在一些实施方案中, MI患者具有正常的肾脏功能。在一些实施方案中, MI患者患有轻度肾脏损害。在一些实施方案中, MI患者患有中度肾脏损害。本发明还大体上涉及rHDL制剂用于降低患者中主要不良心血管事件(MACE)的风险的用途, 所述患者之前没有经历MI事件的患者或最近没有经历MI事件(即, 在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件)。在一个特定的实施方案中, 这样的患者患有中度肾脏损害。在一些实施方案中, 这样的患者患有轻度肾脏损害。在一些实施方案中, 这样的患者具有正常肾脏功能。可以反复输注rHDL治疗之前或最近没有经历MI事件的患者, 其可增强胆固醇流出能力, 并且在优选的实施方案中, 不会产生肝脏或肾脏功能的实质性改变。

[0006] 本发明的一个方面提供一种用于在急性心肌梗塞(MI)事件之后提高人患者的胆固醇流出能力(CEC)的方法, 包括下述步骤:

[0007] 在急性MI事件的约七(7)天之内,向患者给药包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的清洁剂的重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其中所述载脂蛋白和所述脂质之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol);和

[0008] 接着,向所述患者给药rHDL制剂,优选地给药至少约四(4)周;

[0009] 从而提高了人中的胆固醇流出能力(CEC),而不会引起肝脏和/或肾脏功能的实质性改变。

[0010] 合适地,在急性MI事件的约七(7)天之内的剂量为重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂的初始剂量。接着,向所述患者给药至少三(3)个其它剂量的rHDL制剂,总计至少四个剂量(包括初始剂量),优选地经过从初始剂量开始且包括初始剂量的至少约四(4)周。治疗期可以定义为从给药初始剂量的rHDL直到最终给药剂量之后一周的时间。

[0011] 本发明的一个相关的方面提供一种重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的去垢剂,其中载脂蛋白和脂质之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol),用于在急性心肌梗塞(MI)事件之后提高所述人患者的胆固醇流出能力(CEC),其中在急性MI事件的约七(7)天之内向人患者给药rHDL制剂,然后接着向人患者给药优选地至少约四(4)周。

[0012] 本发明的另一个方面提供一种用于治疗人患者的急性心肌梗塞(MI)事件的方法,包括下述步骤:

[0013] 在急性MI事件的约七(7)天之内,向患者给药重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的去垢剂,其中所述载脂蛋白和所述脂质之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol);和

[0014] 接着,向所述患者给药rHDL制剂,优选地给药至少约四(4)周;

[0015] 从而治疗所述患者的急性心肌梗塞(MI)事件,而不会引起所述患者的肝脏或肾脏功能的实质性改变。

[0016] 合适地,在急性MI事件的约七(7)天之内的剂量为重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂的初始剂量。接着,向所述患者给药至少三(3)个其它剂量的rHDL制剂,总计至少四个剂量(包括初始剂量),优选地经过从初始剂量开始且包括初始剂量的至少约四(4)周。治疗期可以定义为从给药初始剂量的rHDL直到最终给药剂量之后一周的时间。

[0017] 本发明的一个相关的方面提供一种重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的去垢剂,其中所述载脂蛋白和所述脂质之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol),用于治疗人患者的急性心肌梗塞(MI)事件,其中在急性MI事件的约七(7)天之内向人患者给药所述rHDL制剂,然后接着向所述患者给药优选地至少约四(4)周。

[0018] 本发明的另一个方面提供一种用于降低人患者的主要不良心脏事件(MACE)的风险的方法,所述人患者之前没有经历MI事件或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件,包括下述步骤:

[0019] 向所述患者给药重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的去垢剂,其中所述载脂蛋白和所述脂质之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol),

[0020] 从而降低了所述患者的MACE的风险,并且在一些实施方案中,不会引起所述患者

的肝脏或肾脏功能的实质性改变。

[0021] 本发明的一个相关的方面提供一种重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 制剂,其包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的去垢剂,其中所述载脂蛋白和所述脂质之间的比例为约1:20至约1:120 (mol:mol),用于降低人患者的MACE风险的方法,所述人患者之前没有经历MI事件或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件,并且在一些实施方案中不会引起所述患者的肝脏或肾脏功能的实质性改变。

[0022] 本发明的另一个方面提供一种用于提高人患者的CEC的方法,所述患者之前没有经历MI事件或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件,包括下述步骤:

[0023] 向所述患者给药重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 制剂,其包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的去垢剂,其中所述载脂蛋白和所述脂质之间的比例为约1:20至约1:120 (mol:mol),从而提高了该人中的胆固醇流出能力 (CEC),并且在一些实施方案中不会引起肝脏或肾脏功能的实质性改变。

[0024] 本发明的一个相关的方面提供一种重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 制剂,其包括载脂蛋白或其片段、脂质、稳定剂和任选的去垢剂,其中所述载脂蛋白和所述脂质之间的比例为约1:20至约1:120 (mol:mol),用于提高人患者的胆固醇流出能力 (CEC) 的方法,所述患者之前没有经历MI事件或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件,并且在一些实施方案中不会引起该人的肝脏或肾脏功能的实质性改变。

[0025] 在其中患者没有经历MI事件或在开始治疗之前的七天之内没有经历MI事件的实施方案中,患者可以具有正常的肾脏功能、中度肾脏损害,或者可以具有轻度肾脏损害。在特定的实施方案中,患者具有中度肾脏功能,如实施例2中的。

[0026] 优选地,本文描述的方法提高了人的胆固醇流出能力 (CEC)。

[0027] 在前述方面的一些实施方案中,总CEC的提高范围为1.5倍至2.5倍。

[0028] 在前述方面的一些实施方案中,ABCA1-依赖性CEC的提高范围为约3倍至约5倍。

[0029] 合适地,根据前述方面,当患者最近经历急性MI事件时,在急性MI事件的5天之内向该患者开始给药rHDL。在一些实施方案中,在急性MI事件之后不早于12小时或在给药用于血管造影的造影剂之后开始向人患者给药rHDL制剂。

[0030] 优选地,接着每周给药rHDL制剂,优选地接着给药至少四 (4) 周。

[0031] 当患者之前没有经历MI事件或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件时,可以在任何时候开始给药rHDL制剂,并且可以随后接着给药于合适的时间点比如在1、2、3或4周期间或更久。优选地,每周接着给药rHDL制剂,优选地接着给药四 (4) 周或更久。

[0032] 合适地,根据前述方面,静脉内 (IV) 输注rHDL制剂。

[0033] 合适地,载脂蛋白为Apo AI。优选地,rHDL制剂中Apo AI的量为至少2g或至少4g或至少6g。在一个特定的实施方案中,rHDL制剂中Apo AI的量为2g至8g。在一个实施方案中,rHDL制剂中Apo AI的量为6g。

[0034] 合适地,稳定剂为蔗糖。优选地,蔗糖在rHDL制剂中的存在浓度为约1.0%至小于6.0% w/w。

[0035] 在一个特定的实施方案中,提供一种用于在急性心肌梗塞 (MI) 事件之后提高人患者的胆固醇流出能力 (CEC) 的方法,包括下述步骤:在急性MI事件的约七 (7) 天之内,向所述患者给药重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 制剂,其包括至少6g的apoA-I、磷脂酰胆碱、稳定剂和

水平选自约0.5-1.5g/L和/或约0.010-0.030g/g apoA-I的胆酸钠、和约1.0%至小于6.0% w/w的蔗糖,其中所述apoA-I和所述磷脂酰胆碱之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol);接着向该人给药所述rHDL制剂至少四(4)周;从而提高所述人患者的胆固醇流出能力(CEC),而不会引起该人的肝脏和/或肾脏功能的实质性改变,其中肝脏功能的实质性改变为ALT大于正常值上限(ULN)的约2或3倍;或总胆红素增加ULN的至少1.5至2倍;并且肾脏功能的实质性改变为血清肌酐大于或等于基准值的约1.2-1.5倍和/或eGFR基本上小于90mL/min/m²(例如,基本上小于90mL/min/1.73m²)。例如,肾脏功能的实质性改变可以由eGFR基本上小于90mL/min/1.73m²表示。另外或者可选地,其中rHDL治疗之后的eGFR为在治疗之前的eGFR的30、20或10mL/min/1.73m²范围之内时,患者可以被认为不具有肾脏功能的实质性改变,如下更详细讨论的。

[0036] 在一个相关的特定实施方案中,提供一种重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包括至少6g的apoA-I、磷脂酰胆碱、稳定剂和水平选自约0.5-1.5g/L和/或约0.010-0.030g/g apoA-I的胆酸钠、和约1.0%至小于6.0%w/w的蔗糖,其中所述apoA-I和所述磷脂酰胆碱之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol),用于在急性MI事件的约七(7)天之内提高人患者的胆固醇流出能力(CEC),其中接着向人患者给药所述rHDL制剂至少约四(4)周,从而提高人患者的胆固醇流出能力(CEC),而不会引起该人的肝脏和/或肾脏功能的实质性改变;其中肝脏功能的实质性改变为ALT大于正常值上限(ULN)的约2或3倍;或总胆红素增加ULN的至少1.5至2倍;并且肾脏功能的实质性改变为血清肌酐大于或等于基准值的约1.2-1.5倍和/或eGFR基本上小于90mL/min/m²(例如,基本上小于90mL/min/1.73m²)。例如,肾脏功能的实质性改变可以由eGFR基本上小于90mL/min/1.73m²表示。另外或可选地,其中rHDL治疗之后的eGFR在治疗之前的eGFR的30、20或10mL/min/1.73m²的范围之内时,患者可以被认为不具有肾脏功能的实质性改变,如下更详细讨论的。

[0037] 在一个进一步的实施方案中,提供一种用于降低人患者的MACE的风险和/或提高人患者的CEC的方法,所述人患者之前没有经历MI事件或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件,包括步骤:向所述患者给药重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包括至少6g的apoA-I、磷脂酰胆碱、稳定剂和水平选自约0.5-1.5g/L和/或约0.010-0.030g/g apoA-I的胆酸钠、和约1.0%至小于6.0%w/w的蔗糖,其中所述apoA-I和所述磷脂酰胆碱之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol),从而降低了所述患者的MACE的风险和/或提高所述患者的CEC。在一些实施方案中,该降低所述患者的MACE的风险和/或提高所述患者的CEC不会引起该人的肝脏和/或肾脏功能的实质性改变。

[0038] 在一个相关的特定实施方案中,提供一种重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包括至少6g的apoA-I、磷脂酰胆碱、稳定剂和水平选自约0.5-1.5g/L和/或约0.010-0.030g/g apoA-I的胆酸钠、和约1.0%至小于6.0%w/w的蔗糖,其中所述apoA-I和所述磷脂酰胆碱之间的比例为约1:20至约1:120(mol:mol),用于降低人患者的MACE的风险和/或提高CEC的方法,所述患者之前没有经历MI事件或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件。在一些实施方案中,该降低所述患者的MACE的风险和/或提高所述患者的CEC不会引起该人的肝脏和/或肾脏功能的实质性改变。

[0039] 也应当理解,本文公开的方法可以包括给药一种或多种另外的治疗剂。同样,在如本文公开的特定方法中使用的如本文公开的重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂可以与一种

或多种另外的治疗剂一起使用。合适地,所述一种或多种另外的治疗剂可以帮助或促进治疗、预防人患者的急性心肌梗塞(MI)事件和/或MACE或降低其风险和/或提高胆固醇流出能力(CEC),但不限于此。

[0040] 其中如本文公开的重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂与一种或多种另外的治疗剂一起用于如本文所述的特定方法中,这可以描述为如本文所述的rHDL制剂与一种或多种另外的治疗剂(例如,一种或多种脂质-调节剂;一种或多种胆固醇吸收抑制剂;一种或多种抗凝剂;一种或多种抗-高血压剂;和一种或多种胆汁酸结合分子)组合用于那种方法中。这也可以称为一种或多种选自下述的治疗剂:一种或多种脂质-调节剂;一种或多种胆固醇吸收抑制剂;一种或多种抗凝剂;一种或多种抗-高血压剂;和一种或多种胆汁酸结合分子与如本文所述的rHDL制剂组合用于那种方法中。还提供在如本文所述的特定方法中作为组合制剂使用的如本文所述的rHDL制剂和一种或多种另外的治疗剂(例如,一种或多种脂质-调节剂;一种或多种胆固醇吸收抑制剂;一种或多种抗凝剂;一种或多种抗-高血压剂;和一种或多种胆汁酸结合分子)。组合制剂的试剂可以同时或连续使用。

[0041] 所述一种或多种另外的治疗剂可以包括:一种或多种脂质-调节剂;一种或多种胆固醇吸收抑制剂;一种或多种抗凝剂;一种或多种抗-高血压剂;和一种或多种胆汁酸结合分子。

[0042] 在本说明书中,除非另有说明,否则“包括(comprise)”,“包括(comprises)”和“包括(comprising)”是包括地而非排他性地使用,因此描述的整数或整数组可以包括一个或多个其它未描述的整数或整数组。

[0043] 也应当理解不定冠词“一个(a)”和“一种(an)”不应当作为单数或以其它方式排除多于一个或多个不定冠词所指代的单个对象。例如,“一种(a)”蛋白质包括一种(one)蛋白质、一种或多种(one or more)蛋白质或多种(a plurality of)蛋白质。

[0044] 如本文使用的,“最近没有经历MI事件”的人患者指在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件的患者。即,在第一次给药如本文所述的rHDL制剂时,自从患者经历MI事件已经八天以上。在一些实施方案中,这样的患者在下述时间之内没有经历MI事件:开始治疗之前的8、9或10天或更多天,比如2、3或4周,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月,或1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80或90年。另外或可选地,在一些实施方案中,这样的患者在上述所指的时间段之一中没有诊断出现过MI事件。

[0045] 如上所述,如本文使用的“肝脏功能的实质性改变”指ALT大于正常值上限(ULN)的约2或3倍,或总胆红素升高为ULN的至少1.5至2倍,且与短语“肝脏功能的显著改变”可互换地使用。

[0046] 如上所述,如本文使用的“肾脏功能的实质性改变”指血清肌酐大于或等于基准值的约1.2-1.5倍和/或eGFR基本上小于90mL/min/m²(例如,基本上小于90mL/min/1.73m²)。例如,肾脏功能的实质性改变可以由eGFR基本上小于90mL/min/1.73m²表示。另外或者可选地,其中rHDL治疗之后的eGFR在治疗之前的eGFR的30、20或10mL/min/1.73m²范围之内时,患者可以被认为不具有肾脏功能的实质性改变,如下更详细讨论的。如本文使用的“肾脏功能的实质性改变”与短语“肝脏功能的显著改变”可互换地使用。

[0047] 附图简述

[0048] 图1:流程图(Consort diagram)。

[0049] 图2:首次MACE的出现时间。CV死亡、非致命性MI、缺血性发作和不稳定性心绞痛住院的复合。第112天的虚线指研究访问的最终结束。

[0050] 图3:首次探索性MACE的出现时间。CV死亡、非致命性MI和中风的复合。第112天的虚线指研究探视的最终结束。

[0051] 图4:从随机分组直到死亡的天数。

[0052] 图5:在具有中度肾脏损害(Mod RI)或正常肾脏功能(NRF)的受试者中输注CSL112之后的ApoA-I分布。显示值为平均值(基准-校正的)与标准偏差。

[0053] 图6A-6B:在具有中度肾脏损害(Mod RI)或正常肾脏功能(NRF)的受试者中输注CSL112之后的胆固醇流出能力(CEC)和前- β 1-HDL水平。显示值为平均值(基准-校正的)与标准偏差。

[0054] 图7A-7B:提高CSL112的剂量对于在具有中度肾脏损害(Mod RI)或正常肾脏功能(NRF)的受试者中胆固醇流出能力(CEC)和前- β 1-HDL水平的影响。显示沿着回归线的单个数据点。

[0055] 图8:在具有中度肾损害(Mod RI)和正常肾脏功能(NRF)的受试者中输注CSL112之后未酯化的胆固醇(HDL-UC)向酯化的胆固醇(HDL-EC)的转化。显示值为对于6g CSL112的平均值(基准-校正的)与标准偏差。

[0056] 图9:受试者分配。如果受试者完成全部预定的研究访问直至且包括安全性随访期/访问8,则他们被认为完成了该研究。

[0057] 图10:按照肾脏功能、访问和治疗(安全人群),AEGIS-I和2001血清肌酐从基准值变化的集合方框图(中心实验室)。eGFR=估计肾小球滤过率。注意:每个方框的两端代表上四分位数和下四分位数,方框内的水平线标记中位数,而圆形(CSL112)和正方形(安慰剂)代表平均值。两个垂直的细须线(whiskers)分别从下四分位数和上四分位数延伸至最小和最大的非-离群值(non-outlier values)。离群值呈现为超出每个细须线的单独数据点。为了更好地确定趋势,Y-轴已经被截断,因此不能呈现极值。研究CSL112-2001第7次访问(Visit 7),第29天(最后一次输注之后7至10天)包括中止研究治疗或研究早期退出的受试者的数据。将具有重度肾脏损害($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)的受试者从集合分析排除。预定的研究天数[X]:AEGIS-I访问(Visit)/2001访问(Visit)-第2天:2a/3,第8天:3/4,第15天:4/5,第22天:5/6,第29天:6/7

[0058] 图11.按照血管造影和第一次给药之间的时间、肾脏功能、访问和治疗(安全人群),AEGIS-I和2001血清肌酐从基准值变化的集合方框图(中心实验室)。A:亚组:12-<24小时;B:亚组:24-<48小时;C:亚组: ≥ 48 小时。eGFR=估计肾小球滤过率。注意:每个方框的两端代表上四分位数和下四分位数,方框内的水平线标记中位数,而圆形(CSL112)和正方形(安慰剂)代表平均值。两个垂直的细须线(whiskers)分别从下四分位数和上四分位数延伸至最小和最大的非-离群值(non-outlier values)。离群值呈现为超出每个细须线的单独数据点。为了更好地确定趋势,Y-轴已经被截断,因此不能呈现极值。研究CSL112_2001第7次访问(Visit 7),第29天(最后一次输注之后7至10天)包括中止研究治疗或研究早期退出的受试者的数据。将具有重度肾脏损害($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)的受试者从集合分析排除。预定的研究天数[X]:AEGIS-I访问(Visit)/2001访问(Visit)-第2天:2a/3,第8天:3/4,第15天:4/5,第22天:5/6,第29天:6/7。

[0059] 图12.按照肾脏功能、访问和治疗(安全人群),AEGIS-I和2001eGFR从基准值变化(中心实验室)的集合方框图。eGFR=估计肾小球滤过率。注意:每个方框的两端代表上四分位数和下四分位数,方框内的水平线标记中位数,而圆形(CSL112)和正方形(安慰剂)代表平均值。两个垂直的细须线(whiskers)分别从下四分位数和上四分位数延伸至最小和最大的非-离群值(non-outlier values)。离群值呈现为超出每个细须线的单独数据点。研究CSL112_2001第7次访问(Visit 7),第29天(最后一次输注之后7至10天)包括中止研究治疗或研究早期退出的受试者的数据。将具有重度肾脏损害($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)的受试者从集合分析排除。预定的研究天数[X]:AEGIS-I访问(Visit)/2001访问(Visit)-第2天:2a/3,第8天:3/4,第15天:4/5,第22天:5/6,第29天:6/7。

[0060] 图13.在基线、第2、3和6次访问时,接受来自CSL112_2001的CSL112(6g)的患者群(实施例3)与接受来自AEGIS-I的CSL112的患者(实施例1)的总胆固醇流出能力CEC(%)。

[0061] 图14.在基线、第2、3和6次访问时,接受来自CSL112_2001的CSL112(6g)的患者群(实施例3)与接受来自AEGIS-I的CSL112的患者(实施例1)的胆固醇ABCA1非依赖性CEC流出能力(%)。

[0062] 图15.在基线、第2、3和6次访问时,接受来自CSL112_2001的CSL112(6g)的患者群(实施例3)与接受来自AEGIS-I的CSL112的患者(实施例1)的胆固醇ABCA1依赖性CEC流出能力(%)。

[0063] 详细说明

[0064] 在某些方面,本发明是建立在发现了给药重构的HDL(rHDL)制剂可用于治疗急性MI患者的基础上。更特别地,四(4)周输注rHDL制剂比如CSL112是有效的、良好耐受的且与肝脏或肾脏功能的任何显著的改变或其它安全性顾虑无关。在向患者给药之后,制剂比如CSL112增强了胆固醇流出(CEC)。对于具有正常肾脏功能和轻度肾脏损害的急性MI患者,已经显示出该作用(参见实施例1)。

[0065] 在某些方面,本发明涉及如下的发现:向具有中度肾脏损害(Mod RI)的患者给药重构的HDL(rHDL)制剂增强了胆固醇流出(CEC)。在给药rHDL制剂之后,在健康和中度肾脏损害的患者中观察到与实施例1中显示的那些结果对于CEC类似的作用。另外,对于具有中度肾脏损害(Mod RI)的患者,前- β 1-HDL的增加比具有正常肾脏功能的那些患者更大(参见实施例2)。这些结果是在开开始治疗之前七天之内没有经历MI事件的Mod RI受试者中获得的。因此。在一些方面,本发明涉及如下的发现:向之前没有经历MI事件或最近没有经历MI事件的患者给药重构的HDL(rHDL)制剂增强了胆固醇流出(CEC),从而可用于降低MACE的风险。这样的受试者可以具有中度肾脏损害、轻度肾脏损害或正常肾脏功能。在进一步的实施方案中,实施例3中呈现的数据显示向具有Mod RI的受试者给药rHDL的安全性和功效,这些患者代表具有显著未满足的医学需求的重要高风险亚型的MI患者。

[0066] 虽然不想受到任何理论的束缚,在Mod RI患者中获得结果的临床上显著性是双重的。首先,证实rHDL对于急性MI患者的CEC的作用可以在Mod RI患者中重现。另外,在不是急性MI患者的患者给药rHDL之后观察到CEC提高的事实支持了使用rHDL降低MACE风险,基于其提高CEC的能力。

[0067] 如本文公开的,在一些方面,本发明提供在急性MI事件之后人患者的治疗。MI典型地为冠心病(CHD)或包括下述的相关疾病、障碍或病症的结果:冠状动脉病、缺血性心脏病、

动脉粥样硬化、心绞痛、室性心律失常和/或心室纤颤。CHD是由于胆固醇在冠状动脉中逐渐累积导致的,其可导致心肌梗塞(MI),一种潜在致命性心肌破坏。

[0068] 急性冠状动脉综合征(ACS)指一系列从ST-段抬高性心肌梗塞(STEMI)的临床表现到非-ST-段抬高性心肌梗塞(NSTEMI)或不稳定性心绞痛(UA)中发现的表现。其几乎总是与动脉粥样硬化斑块的破裂或侵蚀和梗死相关动脉的部分或完全血栓形成有关。

[0069] 如本文通常使用的“主要不良心脏事件”或“MACE”包括心血管死亡、致命性或非致命性MI、UA、致命性或非致命性中风、需要血管重建手术、心力衰竭、复苏心脏停搏、和/或局部缺血的新客观证据,以及落入每个这些事件类型中之内的任何和所有的事件子类(例如,STEMI和NSTEMI,需要紧急住院的证实的UA)。在一些实施方案中,MACE为心血管死亡、致命性或非致命性MI、UA(包括需要紧急住院的UA)、致命性或非致命性中风、和/或与血管再形成有关的风险或危险。在一些实施方案中,MACE为心血管死亡、致命性或非致命性MI、和缺血性发作。在一些实施方案中,MACE为心血管死亡、致命性或非致命性MI例如MI。在一些实施方案中,用制剂比如rHDL治疗或预防冠心病(或降低冠心病的风险,或治疗处于MACE的风险中的患者,包括已患有急性MI的患者或未患有急性MI的患者,或在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件的患者)降低了MACE出现的可能性、延迟了MACE的出现和/或降低了MACE的严重程度。对于这些中的任一种,对MACE的作用可以指对于用通常的MACE的作用(例如,降低所有类型的MACE出现的可能性)、对于一种或多种特定类型的MACE的作用,例如降低死亡、非致命性MI、需要紧急住院的UA、非致命性中风、或需要与血管重建术或处于与其相关的风险、或其组合的可能性。

[0070] 根据本文所述的一些方面,rHDL制剂用于下述任一种用途:(i)降低最近经历MI(即,在开始治疗之前七天之内经历MI)的患者中其它MACE的风险,或(ii)降低之前没有经历MI事件的患者或在最近没有经历MI事件的患者(即,开始治疗之前七天之内没有经历MI事件的患者)的MACE的风险。在这些方面,降低MACE的风险可以指降低MACE出现的可能性、延迟MACE的出现和/或降低MACE的严重程度。这可以通过提高CEC发生;因此,在优选的实施方案中,降低MACE的风险(或其它MACE的风险)伴随有CEC提高,更优选地ABCA1-依赖性CEC提高。

[0071] 处于MACE的风险中的患者包括经历MI的患者,和患有冠心病或如上列出的相关疾病的患者。这样的患者特别地预期为本发明中的受试者。

[0072] 术语“心肌梗塞”(也称为“急性心肌梗塞”、“急性MI”或“AMI”)是本领域清楚理解的,与更通常使用术语“心脏病发作”是同义词。当血流停止流向心脏部分时出现急性MI,引起心脏肌肉损害。急性MI可以引起心力衰竭,一种心律不齐(包括严重类型)、心源性休克或心脏停搏。

[0073] 急性MI的主要原因是冠状动脉病,急性MI通常由于动脉粥样硬化斑块破裂导致的冠状动脉堵塞引起。危险因素包括高血压、吸烟、糖尿病、缺乏锻炼、肥胖、高血液胆固醇、饮食差和酒精摄入过度。

[0074] 急性MI通常由心电图(ECG,其可以测定急性MI是否是ST-段抬高性心肌梗塞(STEMI)或非-ST-段抬高性心肌梗塞(NSTEMI))、血液试验(例如,检测肌钙蛋白)和冠状动脉血管造影术来诊断。因此,急性MI患者可能经历STEMI或NSTEMI。用于测定急性MI的公认标准列出在例如Thygesen et al.³⁰中。

[0075] 不受理论的束缚,由于给药rHDL引起的CEC提高(如实施例中所示)被认为与胆固醇从动脉粥样硬化斑块流出有关,由此降低了MACE的可能性。

[0076] 如本文使用的“治疗”指至少部分地消除或改善疾病或病症的一种或多种已存在或之前鉴别的病理或症状的治疗性介入。在一些实施方案中,急性MI事件之后的治疗可以至少部分地或临时性预防或抑制或降低进一步的MI事件的可能性。

[0077] 应当理解治疗可以被认为即使当疾病或病症的一些症状出现或持续时已存在,并且不需要完全或绝对地消除、改善、预防或抑制所述疾病、病症或症状。

[0078] 如本文所述的任何参数的“降低(减少)”或“提高(增加)”典型地为任意量,但优选地为统计学显著量的,并且是相对于在不存在所提及的治疗下的那些参数而言。例如,MACE的风险降低(例如,MACE出现的可能性降低或MACE的严重性降低)是当与不存在本文所述治疗下MACE的风险(例如,MACE出现可能性或MACE的严重性)相比时MACE的风险降低。该减少或降低可以按照任意量(例如,5、10、15、20、25、50%或更大)。同样地,当风险降低表示为MACE的出现延迟时,该延迟是相对于在不存在本文所述治疗下MACE的时间安排而言,并且可以按照任意量(例如,延迟1、2、3、4、5或6个月或更久、或1、2、5或10年、或更久,例如1个月至10年),但优选地为统计学显著地延迟。

[0079] 在本发明的一些方面,在急性MI事件的7天之内治疗人患者。在其它方面,人患者没有经历MI事件,或者最近没有经历MI事件,即在开始治疗之前的七天之内没有经历MI事件(即,在开始治疗时,自从该患者经历MI事件已经长于七天)。如上讨论的,MI诊断是常规的。在一些实施方案中,人患者在开始治疗之前的8、9或10天或更久、或在开始治疗之前的2、3或4周或更久的时期之内,或在开始治疗之前的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更久的时期之内、或在开始治疗之前的1、2、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90年的时期之内,没有经历MI事件。可选地,人患者在发生于上述所指的时间段之一中没有诊断为MI事件。

[0080] 患者可以处于任何原因导致的MACE风险中,所述原因比如它们患有冠心病、缺血性心脏病、动脉粥样硬化、心绞痛、室性心律失常和/或心室纤颤,或者他们可以患有急性MI(包括,在最后7天中患有急性MI)。可选地或另外,患者可以具有一种或多种MACE的其它危险因素,例如他们可以:

[0081] • 年龄为45岁以上(例如,至少50、55、60、65、70、75、80或85);

[0082] • 吸烟;

[0083] • 具有高血压(140/90mmHg或更高);

[0084] • 具有高血液胆固醇或甘油三酯水平,例如高的低-密度脂蛋白(LDL)胆固醇(160至199mg/dL或4.1至4.9mmol/L的禁食LDL-胆固醇水平)或高甘油三酯水平;

[0085] • 患有糖尿病;

[0086] • 具有MI家族史;

[0087] • 体力不足(physically inactive);

[0088] • 肥胖(例如,BMI为30以上)。

[0089] 要治疗的人患者的其肾脏功能可以处于任何状态。优选的实例包括具有正常肾脏功能、轻度肾脏损害和中度肾脏损害的患者。肾脏损害是急性冠状动脉综合征的普遍共有病症,约30%的受试者患有3期慢性肾病。通常使用Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration Equation确定肾脏功能(参见,例如Levey,2009 Ann Intern Med May 5;150(9):604-612),得到与肾脏功能状态有关的估计肾小球滤过率(eGFR)值(参见,例如Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)CKD Work Group.KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.Kidney inter.,Suppl.2013;3:1-150)。肾小球滤过率(GFR)被认为是健康和疾病的肾脏功能的最好整体指数。正常肾脏功能(1期肾脏功能)通常定义为 $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 。具有轻度肾脏损害的患者(2期肾脏功能)具有 ≥ 60 至 $<90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的eGFR,且具有中度肾脏损害的患者具有 ≥ 30 至 $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的eGFR。具有中度肾脏损害的患者可以进一步区分为具有 ≥ 45 至 $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的eGFR的患者(3a期肾脏功能)和具有 ≥ 30 至 $<45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的eGFR的患者(3b期肾脏功能)。具有严重肾脏损害的患者具有 ≥ 15 至 $<30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的eGFR(4期肾脏功能),而具有 $< 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的eGFR的患者(5期肾脏功能)被认为处于肾衰竭中。

[0090] 如在别处描述的,在优选的实施方案中,rHDL治疗不会引起肾脏功能的实质性改变,但是具有肾脏损害(例如,在rHDL治疗开始之前轻度或中度肾脏损害)的患者可以根据本发明进行治疗。

[0091] 在一些实施方案中,在急性心肌事件的7天之内要治疗的人患者具有正常肾脏功能、轻度肾脏损害或中度肾脏损害。

[0092] 在一些实施方案中,之前没有经历MI事件或最近没有经历MI事件的患者(即,开始治疗之前七天之内没有经历MI事件)的人患者具有中度肾脏损害。在其它实施方案中,这样的患者具有轻度肾脏损害。在其它实施方案中,这样的患者具有正常肾脏功能。在特定实施方案中,治疗具有中度肾脏损害的患者,如在实施例2和实施例3中阐述的。

[0093] 在本发明的上下文之内,术语“重构的HDL(rHDL)制剂”指任何人工生产的脂蛋白制剂或组合物,其功能上类似于、相似于、相当于或模拟典型地血浆中存在的高密度脂蛋白(HDL)。rHDL制剂在其范围内包括在“HDL模拟物”和“合成HDL颗粒”。rHDL制剂合适地包括载脂蛋白、脂质、稳定剂和任选的去垢剂。rHDL制剂的特定实施方案为下文更详细地讨论的。一种rHDL制剂的特别优选的实施方案在本文中称为“CSL112”。参照国际公开W02012/000048、W02013/090978和W02014/066943,其提供CSL112制剂的特定实例。

[0094] 合适地,治疗前述方面的方法(例如,其中在急性心肌事件的约7天之内治疗患者)包括在急性MI事件的约七(7)天之内向人患者给药初始剂量的rHDL制剂。这可以包括在急性MI事件之后几小时(例如,4、6、12或18小时)、或在急性MI事件之后1、2、3、4、5、6或7天(或这些之间的任一个以小时计的时间)首次给药。优选地,治疗包括在急性MI事件的约五(5)天之内向人患者给药初始剂量的rHDL制剂。

[0095] 当患者在急性MI的7天之内没有治疗时(例如,因为患者没有患有MI,或者最近没有患有MI),则可以在任何合适的时间给药初始剂量。

[0096] 在一个特定的实施方案中,可以给人患者给药用于血管造影的造影剂。在这样的实施方案中,初始剂量的rHDL制剂的给药不早于给药造影剂之后的12小时。

[0097] 可以每周一次或多次接着向人患者给药相同或不同剂量的rHDL制剂,达约2、3、4、5、6、7、8、9或10周。在一个优选的形式中,每周一次接着向人患者给药相同剂量的rHDL制剂,达约4周。治疗期可以定义为从给药初始剂量的rHDL直到最终输注之后一周的时间。当

患者在急性MI的7天之内没有治疗时(例如,因为患者没有患有MI,或者最近没有患有MI),这可以继续例如直至或至少1、2、3、4、5、6个月或直至或至少1、2、3、4、5年。

[0098] 优选地,rHDL制剂是静脉内(IV)输注给药的。IV输注可以发生在约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5或4小时的期间内。在一个特定的实施方案中,IV输注发生在约2小时期间。在一些实施方案中,所述rHDL制剂中载脂蛋白比如Apo-AI的量可以为2g(称为“低剂量”或6g(称为“高剂量”)。因此,这些实施方案的优选的输注速率为每小时约1g至3g的Apo-AI。

[0099] 在一个优选的形式中,rHDL制剂是作为每周2小时静脉内输注给药的,连续4周。治疗期可以定义为从给药初始剂量的rHDL直到最终输注之后一周的时间。当患者在AMI的7天之内没有治疗时(例如,因为患者没有患有MI,或者最近没有患有MI),这可以继续例如直至或至少1、2、3、4、5、6个月或直至或至少1、2、3、4、5年。

[0100] 本发明的一个特征是前述方面的方法提高了人患者的胆固醇流出能力(CEC),例如在急性MI事件之后。胆固醇流出能力是一种评价HDL从动脉粥样硬化斑块移除过量胆固醇转运至肝脏的能力的HDL功能的离体量度。CEC是一种与HDL-C无关的MACE的相关物,但是提高或改善CEC的rHDL制剂可以从而减少斑块负荷和稳定易损斑块,其可以是比单独升高HDL更有价值的作用。

[0101] 合适地,CEC是总胆固醇流出能力,优选地测量为或表示为%/4hr。在一个实施方案中,CEC测量为至少约12的算术平均值。优选地,CEC包括ABCA1-依赖性胆固醇流出能力(优选地,测量为或表示为%/4hr),具有至少约5的算术平均值。可以在apoB-耗尽的血清样品中,使用J774巨噬细胞进行胆固醇流出测定,比如如在de le Llera-Moya et al.,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.2010;30-796-801中描述的。

[0102] 合适地,本文公开的方法提高了总胆固醇流出能力至少约1.5-倍,至多约2.5-倍。ABCA1-依赖性胆固醇流出能力的提高可以为至少约3倍且至多约5倍。该ABCA1-依赖性胆固醇流出能力的较大提高(也是与循环Apo-AI水平的提高相比较),表明CSL112不仅可以提高循环ApoA-I的量,而且也可以提高基于每个ApoA-I的ABCA1-依赖性流出。对于ABCA1-依赖性胆固醇流出能力,循环ApoA-I池的“比活性”可以计算为在输注结束时ABCA1-依赖性胆固醇流出能力/ApoA-I比例。例如,与安慰剂组(0.02)相比,对于2g剂量组(0.05),输注CSL112引起比例提高2.51-倍,且对于6g剂量组(0.035),比例提高1.78倍。ABCA1-依赖性流出能力的升高大于ApoA-I的升高。尽管不希望受到理论的束缚,据推测CSL112输注不仅增加了ApoA-I池的数量,而且增加了其功能性(functionality)。与安慰剂相比,使用2g和6g剂量的CSL112提高了ABCA1-依赖性胆固醇流出能力/ApoA-I的比例。

[0103] 合适地,提高CEC与人患者的肝脏或肾脏功能的实质性改变无关,或者不会导致其实质性改变。

[0104] 肝脏功能的指示物的非限制性实例包括丙氨酸转氨酶活性(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性和/或胆红素水平。这些指示物的测量是本领域熟知的(参见,例如Fischbach FT,Dunning MB III,eds.(2009).Manual of Laboratory and Diagnostic Tests,8th ed.Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins),并且通常在医学实验室中进行。用于测量这些指示物的试剂盒是市售可获得的。典型地,在给药rHDL制剂之后测量肝脏和/或肾脏功能。这可以与给药rHDL制剂之前的肝脏和/或肾脏功能相比较,例如用于确定是否出现功能的改变。避免肝脏和/或肾脏功能的实质性改变是有利的。优选地维持

在治疗之前观察的肝脏和/或肾脏功能的水平,例如优选地rHDL治疗不会引起肝脏和/或肾脏功能的任何改变。在一些实施方案中,可以改善肝脏和/或肾脏功能的水平(即,与不存在治疗相比产生更好的肝脏和/或肾脏功能的指示物),但是在任何情况下,优选地避免肝脏和/或肾脏功能的实质性降低。

[0105] 在一些实施方案中,所述方法可以进一步包括(i)在给药rHDL制剂之后,和任选地也(ii)在给药rHDL制剂之前,测量肝脏和/或肾脏功能的步骤。可以比较在给药rHDL制剂之前和之后肾脏和/或肝脏功能参数,以确定是否发生肝脏和/或肾脏功能的改变。在一些实施方案中,这样的方法进一步包括从人患者获得合适的样品(例如,血液、血清、血浆)的步骤。

[0106] 在一些实施方案中,肝脏功能的实质性改变为ALT大于正常值上限(ULN)的约2或3倍;或总胆红素增加ULN的至少1.5至2倍。因此,优选地,在rHDL治疗之前或在rHDL治疗之后,人患者不具有大于正常值上限(ULN)约2或3倍的ALT。进一步优选地,在rHDL治疗之前或在rHDL治疗之后,人患者不具有约1.5或2倍ULN的总胆红素。在一些优选的实施方案中,在治疗之前和之后,ALT保持基本上恒定(例如,保持在治疗之前值的10%或20%之内)。

[0107] 肾脏毒性可以由血清肌酐水平定义。在一些实施方案中,肾脏功能的实质性改变为血清肌酐大于或等于基准值的约1.2-1.5倍。因此,优选地,在rHDL治疗之前或在rHDL治疗之后,人患者不具有大于或等于基准值约1.2-1.5倍的血清肌酐值。在一些优选的实施方案中,在治疗之前和之后,血清肌酐值保持基本上恒定(例如,保持在治疗之前值的10%或20%之内)。

[0108] 另外或可选地,肾脏毒性可以定义为肾小球滤过率(eGFR)降低。人的正常肾小球滤过率(eGFR)为至少约90mL/min/m²(例如,至少约90mL/min/1.73m²)。这可以使用CKD-EPI方程式计算(参见,例如Levey,2009Ann Intern Med May 5;150(9):604-612)。eGFR和肾病之间的相关性是本领域确立且标准化的(参见,例如Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)CKD Work Group.KDIGO 2012Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.Kidney inter.,Suppl.2013;3:1-150)。因此,肾脏功能的实质性改变可测定为eGFR基本上小于90mL/min/m²(例如,基本上小于90mL/min/1.73m²)。轻度肾脏损害典型地与eGFR不小于约60mL/min/m²(例如,不小于约60mL/min/1.73m²)相关。

[0109] 如上所述,本发明与具有正常肾脏功能、轻度肾脏损害和中度肾脏损害的患者有关。因此,应当理解,在没有治疗引起的eGFR水平下,在rHDL治疗之前具有eGFR小于90mL/min/1.73m²的患者(例如,具有轻度或中度肾脏损害的患者)在rHDL治疗之后可以具有小于90mL/min/1.73m²的eGFR。因此,在此情况下,rHDL治疗不被视为引起如本文使用的仅基于eGFR小于90mL/min/1.73m²的“肾脏功能的改变”。因此,为了确定治疗是否引起肾脏功能的改变,了解治疗之前患者的肾脏功能可能是有用的。

[0110] 因此,例如,人患者当在rHDL治疗之前不具有基本上小于90mL/min/1.73m²的eGFR时,优选地所述患者在rHDL治疗之后不具有基本上小于90mL/min/1.73m²的eGFR。进一步,其中人患者在rHDL治疗之前不具有基本上小于60mL/min/1.73m²的eGFR,优选地所述患者在rHDL治疗之后不具有基本上小于60mL/min/1.73m²的eGFR。同样地,当人患者在rHDL治疗之前不具有基本上小于30mL/min/1.73m²的eGFR,优选地所述患者在rHDL治疗之后不具有

基本上小于30mL/min/1.73m²的eGFR。在优选的实施方案中,可选地所述rHDL治疗不会引起患者的肾脏状态改变,根据如在Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)CKD Work Group.KDIGO 2012Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.Kidney inter.,Suppl.2013;3:1-150和本文在别处提及的所使用的标准定义。

[0111] 假定上述提及的肾病模型将患者分成一些离散的种类,虽然eGFR值是连续的,但是它可以用于确定肾脏功能的实质性改变,基于(例如减少)与rHDL治疗之前的eGFR相比的rHDL治疗之后的eGFR变化10或20或30mL/min/1.73m²。举例来说,患者优选地在治疗之后具有在rHDL治疗之前eGFR的10、20或30mL/min/1.73m²范围内的eGFR。例如,其中在rHDL治疗之后eGFR在治疗之前eGFR的30、20或10mL/min/1.73m²之内时,患者被认为不具有肾脏功能的实质性改变。

[0112] 可选地,肾毒性可以定义为需要肾脏替代疗法。

[0113] 合适地,rHDL制剂包括载脂蛋白或其片段。所述载脂蛋白可以是任何载脂蛋白,其为天然存在的HDL或重构的高密度脂蛋白/rHDL的功能性生物活性成分。典型地,所述载脂蛋白是血浆衍生的或重组的载脂蛋白,比如ApoA-I、ApoA-II、ApoA-V、pro-ApoA-I或变体比如ApoA-I Milano。优选地,所述载脂蛋白是ApoA-I。更优选地,所述Apo A-I是重组衍生的,包括野生型序列或Milano序列,或者可选地其是从人血浆纯化的。所述载脂蛋白可以是载脂蛋白的生物活性片段。这样的片段可以是天然存在的、化学合成的或重组的。仅作为实例,ApoA-I的生物活性片优选具有至少50%、60%、70%、80%、90%或95%至100%或甚至大于100%的ApoA-I的卵磷脂-胆固醇乙酰基转移酶(LCAT)刺激活性。

[0114] 在一些普通的实施方案中,所述载脂蛋白的浓度为约5至约50mg/mL。这包括5、8、10、15、20、25、30、35、40、45和50mg/mL和这些数量之间的任何范围。所述载脂蛋白的浓度优选地为约25至45mg/mL。在特定的实施方案中,所述载脂蛋白为Apo A-I,优选地浓度为约25至45mg/mL。在其它实施方案中,所述载脂蛋白的浓度可以为约5至20mg/mL,例如约8至12mg/mL。在一些实施方案中,所述载脂蛋白为Apo A-I,其在rHDL制剂中的含量为约25至45mg/mL。在其它实施方案中,rHDL是在冷冻干燥之后重构的,因此在重构的rHDL制剂中Apo A-I的含量为约5至50mg/mL。在所述冻干的rHDL制剂重构之后Apo A-I的含量优选地为约25至45mg/mL的浓度。在特定的实施方案中,在所述冻干的rHDL制剂重构之后Apo A-I的含量为约30至40mg/mL。在一个实施方案中,在所述冻干的rHDL制剂重构之后Apo A-I的含量为约30mg/mL。

[0115] 通常,所述rHDL制剂的给药剂量范围可以为约1至约120mg/kg体重。优选地,剂量范围为约5至约80mg/kg,包括8mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、20mg/kg、30mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg和70mg/kg剂量。

[0116] 在可替代的实施方案中,rHDL制剂可以为“固定剂量”制剂的形式。合适地,固定剂量的载脂蛋白制剂为当向任意体重或一定体重范围内的任意体重的人患者给药时治疗有效的剂量。因此,所述rHDL制剂的剂量不是根据特定体重的人计算、确定或选择的,比如应当典型地用“体重调节的剂量给药”出现。

[0117] 相反,将固定剂量的载脂蛋白制剂确定为如下剂量:其当向任意体重或一定体重范围内的任意体重的人患者给药时将显示在暴露载脂蛋白制剂的载脂蛋白成分方面相对

减小的患者间变异性。所述相对减小的患者间变异性是与使用患者人群的体重调节的剂量给药观察到的或与之相关的患者间变异性相比的。

[0118] 可以在给药固定剂量的载脂蛋白制剂之后患者暴露于载脂蛋白的变化方面,表示或确定暴露的变异性。优选地,这种变异性是当向一定体重范围内的人患者给药固定剂量的载脂蛋白制剂之后出现的变异性,将其与向与固定剂量患者相同的体重范围内的人患者给药体重调节的剂量出现的变异性相比。在一些实施方案中,可以将载脂蛋白的暴露测定为平均暴露(例如平均值暴露或中位数暴露)、总体暴露(例如在暴露时间期限内整合的量)或最大暴露水平(例如C_{max})。通常,体重或体重范围为20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200kg或这些值之间的任意范围。优选地,体重或体重范围是20-200kg、20-60kg、40-160kg、50-80kg、60-140kg、70-80kg、80-120kg、100-180kg或120-200kg。

[0119] 合适地,所述变异性小于用体重调节的剂量给药发生的变异性的100%或优选地小于99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或小于90%、85%或80%。可变性可以由本领域已知的任意统计学表示方式计算并表示,包括表示为变异系数(例如%CV)、标准偏差、标准误差等,但不限于此。

[0120] 尽管对体重明显不同的患者给药固定剂量的载脂蛋白制剂,但是患者暴露于载脂蛋白令人惊奇地是均匀的。因此,提出了固定剂量的载脂蛋白制剂的治疗效果与体重调节的剂量相比基本上未受损害或降低。

[0121] 仅作为实例,已经显示,在对60-120kg体重范围的患者给药固定剂量的载脂蛋白制剂时,对载脂蛋白的总量暴露没有差异。进一步,在60-120kg体重范围内,载脂蛋白的C_{max}平均降低了16%。

[0122] 与之相比,对于使用相同载脂蛋白制剂的体重调节的给药方案而言,60kg至120kg的体重倍增需要载脂蛋白剂量倍增且增加了ApoA-I暴露。

[0123] 可以以任意合适的频率分多次剂量给药固定剂量的载脂蛋白制剂,包括每日、每周2次、每周、隔周或每月。可以通过本领域已知的任何给药途径给药固定剂量的载脂蛋白制剂,比如静脉内给药(例如在一定时间期限内作为快速浓注或通过连续输注,例如60、90、120或180分钟内)、通过肌内、腹膜内、动脉内(包括直接给药入冠状动脉)、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、口服、局部或吸入途径。典型地,通过胃肠外、比如通过静脉内输注或注射给药固定剂量的载脂蛋白制剂。

[0124] 优选的固定剂量包括0.1-15g、0.5-12g、1-10g、2-9g、3-8g、4-7g或5-6g的载脂蛋白。特别优选的固定剂量包括1-2g、3-4g、5-6g或6-7g的载脂蛋白。具体的固定剂量的非限制性实例包括0.25g、0.5g、1g、1.7g、2g、3.4g、4g、5.1g、6g、6.8g和8g的载脂蛋白。因此,固定剂量的rHDL制剂的小瓶优选地包括具有载脂蛋白含量为每小瓶0.25g、0.5g、1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、8或10g的冻干rHDL制剂。更优选地,载脂蛋白的含量为每小瓶2、4、6、8或10g。一个特别优选的小瓶包括6g以上的rHDL制剂。

[0125] 固定剂量的CSL112 rHDL制剂的非限制性实例可以在国际公布W02013/090978中找到。

[0126] 所述rHDL制剂中的脂质可以是任何脂质,其为天然存在的HDL或重构的高密度脂蛋白(rHDL)的功能性生物学活性成分。这样的脂质包括磷脂类、胆固醇、胆固醇酯类、脂肪

酸和/或甘油三酯类。优选地,所述脂质为至少一种带电荷的或不带电荷的磷脂或其混合物。

[0127] 在一个优选的实施方案中,根据本发明的rHDL制剂包括去垢剂和不带电荷的磷脂的组合。在一个可替代的优选的实施方案中,所述rHDL制剂包括带电荷的磷脂,并且根本不包括任何去垢剂。在一个进一步优选的实施方案中,所述rHDL制剂包括带电荷和不带电荷的脂质以及去垢剂。

[0128] 如本文使用的“不带电荷的磷脂”也称为中性磷脂,是在生理学pH下具有约零的净电荷的磷脂。不带电荷的磷脂可以是两性离子,虽然其它类型的净中性磷脂是已知的且可以使用。“带电荷的磷脂”是在生理学pH下具有净电荷的磷脂。带电荷的磷脂可以包括单一类型的带电荷的磷脂,或两种或多种不同的典型地类带电荷的 (like-charged) 磷脂的混合物。在一些实例中,带电荷的磷脂为带负电荷的糖磷脂类。

[0129] 所述rHDL制剂也可包括不同脂质的混合物,比如几种不带电荷的脂质的混合物或不带电荷的脂质和带电荷的磷脂的混合物。磷脂的实例包括磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酸、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、磷脂酰甘油(PG)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI) 和鞘磷脂(SM)或其天然或合成的衍生物。天然衍生物包括蛋磷脂酰胆碱、蛋磷脂酰甘油、大豆磷脂酰胆碱、氢化大豆磷脂酰胆碱、大豆磷脂酰甘油、脑磷脂酰丝氨酸、鞘脂类、脑鞘磷脂、蛋鞘磷脂、半乳糖脑苷脂、神经节苷脂、脑苷脂、脑磷脂、心磷脂和双十六烷基磷酸酯。合成的衍生物包括二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、二癸酰基磷脂酰胆碱(DDPC)、二芥酰基磷脂酰胆碱(dierucoylphosphatidylcholine) (DEPC)、二月桂酰基磷脂酰胆碱(DLPC)、棕榈酰基肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱(PMPC)、棕榈酰基硬脂酰基磷脂酰胆碱(PSPC)、二油酰基磷脂酰基乙醇胺(DOPE)、二月桂酰基磷脂酰甘油(DLPG)、二硬脂酰基磷脂酰甘油(DSPG)、二油酰基磷脂酰基甘油(DOPG)、棕榈酰基油酰基磷脂酰甘油(POPG)、二肉豆蔻酰基磷脂酸(DMPA)、二棕榈酰基磷脂酸(DPPA)、二硬脂酰基磷脂酸(DSPA)、二棕榈酰基磷脂酰基丝氨酸(DPPS)、二硬脂酰基磷脂酰基乙醇胺(DSPE)、二油酰基磷脂酰基乙醇胺(DOPE)、二油酰基磷脂酰基丝氨酸(DOPS)、二棕榈酰基鞘磷脂(DPSM)和二硬脂酰基鞘磷脂(DSSM)。

[0130] 磷脂也可以是任何上述磷脂的衍生物或类似物。最好的结果可以由磷脂酰胆碱得到。在另一个实施方案中,根据本发明的制剂中的脂质为鞘磷脂和带负电荷的磷脂,比如磷脂酰甘油(例如DPPG)。

[0131] rHDL制剂可以包括鞘磷脂和磷脂酰甘油(特别是DPPG)的混合物。在这些实施方案中,鞘磷脂和磷脂酰甘油可以以任何合适的比例存在,例如从90:10至99:1(w:w),典型地95:5至98:2,并且最典型地97:3。在其它实施方案中,rHDL制剂不包括鞘磷脂和磷脂酰甘油(特别是DPPG)的混合物。

[0132] 合适地,载脂蛋白:脂质的摩尔比典型地为约1:20至约1:120,优选地约1:20至约1:100,更优选地约1:20至约1:75(mol:mol),特别地1:45至1:65。该范围包括摩尔比比如约1:25、1:30、1:35、1:40、1:45、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:85、1:90、1:95和1:100。一种特别有利的载脂蛋白:脂质的比例为1:40至1:65(mol:mol)。这确保了根据本发明的rHDL制剂包括水平不会引起肝毒性的脂质。

[0133] 在其它实施方案中,载脂蛋白:脂质的摩尔比范围可以为约1:80至约1:120。例如,该比例可以为1:100至1:115,或1:105至1:110。在这些实施方案中,摩尔比可以为例如1:80

至1:90, 1:90至1:100或1:100至1:110。在可替代的实施方案中, 载脂蛋白:脂质的摩尔比不在范围约1:80至约1:120中。

[0134] 合适地, 所述rHDL制剂包括稳定剂。典型地, 稳定剂的存在浓度为约1.0%至约6.0%, 例如1.0、1.1、1.2或1.3%至5.5、5.6、5.7、5.8、5.9或6.0%, 优选地约1.0%至小于6.0%, 例如约1.0%至5.9% (rHDL制剂的w/w)。优选地, 约3.0%至小于6.0%, 例如约3.0%至5.9%, 优选地约4.0至5.9%, 优选地约4.0%至5.5%, 优选地4.3至5.3%, 优选地4.3至5.0%, 最优选地4.6至4.8% (w/w), 并且在所述制剂中, 载脂蛋白和脂质之间的比例优选地为约1:20至约1:75, 更优选地约1:45至约1:65 (mol:mol)。冻干稳定剂优选地为糖(例如, 二糖比如蔗糖)。

[0135] 该相对低量的稳定剂可以降低肾毒性的风险。其还特别适用于在急性冠状动脉综合征治疗(ACS)期间接受造影剂的肾脏患者, 因为这些试剂与稳定剂在肾脏中竞争清除。

[0136] 优选地, 稳定剂为“冻干稳定剂”, 其实一种在冷冻干燥期间稳定蛋白质的物质。优选的冻干稳定剂包括糖。例如, 二糖比如蔗糖是用于冻干稳定剂特别合适的糖。可以使用的其它二糖包括果糖、海藻糖、麦芽糖和乳糖。除了二糖之外, 可以使用三糖如棉子糖和麦芽三糖。较大低聚糖也可以是合适的, 例如麦芽五糖、麦芽六糖和麦芽七糖。可选地, 可以使用单糖如葡萄糖、甘露糖和半乳糖。这些单-、二-、三-和更大寡糖类可以单独或彼此组合使用。

[0137] 在其它实施方案中, 冻干稳定剂为糖醇、氨基酸、或糖和糖醇和/或氨基酸的混合物。

[0138] 一种特别的糖醇是甘露醇。可以使用的其它糖醇包括肌醇、木糖醇、半乳糖醇和山梨醇。多元醇如甘油也可以是合适的。

[0139] 可以使用蔗糖和甘露醇的混合物。所述糖和糖醇可以以任何合适的比例混合, 例如约1:1 (w:w) 至约3:1 (w:w), 特别是约2:1 (w:w)。特别地预期小于2:1的比例, 例如小于3:2。典型地, 所述比例大于1:5, 例如大于1:2 (w:w)。在一些实施方案中, 所述制剂包括小于4%的蔗糖和2%的甘露醇(rHDL制剂的w/w), 例如3%的蔗糖和2%的甘露醇。在一些实施方案中, 所述制剂包括4%的蔗糖和小于2%的甘露醇。在一些实施方案中, 所述制剂包括小于4%的蔗糖和小于2%的甘露醇, 例如约1.0%至3.9%的蔗糖和约1.0%至1.9% (w/w) 的甘露醇。

[0140] 可以用作冻干稳定剂的氨基酸包括脯氨酸、甘氨酸、丝氨酸、丙氨酸和赖氨酸。也可以使用修饰的氨基酸, 例如4-羟基脯氨酸、L-丝氨酸、谷氨酸钠、肌氨酸和 γ -氨基丁酸。脯氨酸是一种用作冻干稳定剂的特别合适的氨基酸。在一些实施方案中, 冻干稳定剂包括糖和氨基酸的混合物。例如, 可以使用蔗糖和脯氨酸的混合物。所述糖和氨基酸可以以任何合适的比例混合, 例如约1:1 (w:w) 至约3:1 (w:w), 特别是约2:1 (w:w)。特别地预期小于2:1的比例, 例如小于3:2 (w:w)。典型地, 所述比例大于1:5, 例如大于1:2 (w:w)。优选地, 氨基酸的存在浓度为约1.0至约2.5%, 例如1.0、1.2或1.3至2.0、2.1、2.2、2.3、2.4或2.5% (rHDL制剂的w/w)。在一些实施方案中, 所述制剂包括1.0%的蔗糖和2.2%的脯氨酸、或3.0%的蔗糖和1.5%的脯氨酸、或4%的蔗糖和1.2%的脯氨酸。氨基酸可以加入到糖中以维持等渗溶液。具有渗透压大于350mosmol/kg的溶液典型地是高渗的, 而小于250mosmol/kg的那些典型地是低渗的。具有渗透压250mosmol/kg至350mosmol/kg的溶液典型地是等渗的。

[0141] 通常调节载脂蛋白和冻干稳定剂之间的比例,以便所述比例为约1:1至约1:7(w:w)。更优选地,所述比例为约1:1至约1:3,特别是约1:1.1至约1:2。在特定的实施方案中,所述rHDL制剂因此具有1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9或1:2(w:w)的比例。然而,预期对于其中存在低量的蛋白质(例如<20mg/mL)的特定实施方案,载脂蛋白和冻干稳定剂之间的比例可以扩展至约1:7(w:w),例如约1:4.5(w:w)。

[0142] 参照国际公布W02014/066943,其提供了在CSL112 rHDL制剂的内容中冻干稳定剂的非限制性、特定实施例和讨论。

[0143] 在一些任选的实施方案中,rHDL制剂包括去垢剂。所述去垢剂可以是任何离子型(例如阳离子型、阴离子型、两性离子)去垢剂或非离子型去垢剂,包含胆汁酸及其盐,其适用于rHDL制剂。离子型去垢剂可以包括胆汁酸及其盐、聚山梨酯类(例如PS80)、3-[(3-胆固醇氨基丙基(cholamidopropyl))二甲基铵基]-1-丙烷-磺酸酯(CHAPS)、3-[(3-胆固醇氨基丙基)二甲基铵基]-2-羟基-1-丙磺酸酯(CHAPSO)、溴化鲸蜡基三甲铵、月桂酰肌氨酸、叔辛基苯基丙磺酸和4'-氨基-7-苯甲酰氨基-牛磺胆酸。

[0144] 胆汁酸典型地为具有24个碳的二羟基化的或三羟基化的类固醇,包括胆酸、脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸或熊去氧胆碱。优选地,所述去垢剂是胆汁盐,比如胆酸盐、脱氧胆酸盐、鹅去氧胆酸盐或乌索脱氧胆酸盐。一种特别优选的去垢剂是胆酸钠。所述去垢剂特别是胆酸钠的浓度优选地为0.3至1.5mg/mL。在本发明的一些实施方案中,所述rHDL制剂包括约0.015-0.030g/g载脂蛋白的胆酸盐水平。可以使用各种方法确定胆汁酸的浓度,所述方法包括比色分析法(例如,参见Lerch et.al.,1996,Vox Sang.71:155-164;Sharma,2012,Int.J.Pharm Biomed.3(2),28-34;& **Gallsäuren test kit and Gallsäuren-Stoppreagens** (Trinity Biotech))。在本发明的一些实施方案中,所述rHDL制剂包括0.5至1.5mg/mL的胆酸盐水平,如通过比色分析法测定的。

[0145] 在一个优选的实施方案中,本文公开的rHDL制剂具有的pH在范围6至8内,优选地在范围7至8内。甚至更优选地,pH在范围7.3至7.7中。

[0146] 在一个优选的实施方案中,所述rHDL制剂是冻干的。由于存在上文所述的冻干稳定剂(优选蔗糖)与载脂蛋白:脂质比的组合,冷冻干燥产生了具有长贮存期限的稳定的粉末。该粉末可以贮存、直接使用或呈粉末之后贮存,或在再水合形成重构的高密度脂蛋白制剂之后使用。

[0147] 本发明可以用于使用人血浆衍生的ApoA-I以大规模产量来制备rHDL。冻干产品可以用于制备用于批量制剂,或者可选地,混合的蛋白质/脂质溶液可以在冷冻干燥之前分配在较小容器(例如,单剂量单位)中,并且这样的较小单位可以呈无菌单位剂型使用。为了获得蛋白质-脂质复合物的溶液或悬浮液,即重构的高密度脂蛋白,可以重构所述冻干制剂。用水溶液将所述冻干粉末再水合至合适的体积。优选的水溶液为注射用水(WFI)、磷酸盐缓冲盐水或生理盐水溶液。可以搅拌该混合物以促进再水合。优选地,重构步骤是在室温下进行的。

[0148] 本领域技术人员熟知如何获得包括脂质和载脂蛋白的溶液,比如W0 2012/000048中描述的。

[0149] 本发明的冻干的rHDL制剂可以使用本领域已知的任何冻干方法形成,所述方法包括但不限于冷冻干燥,即将包括载脂蛋白/脂质的溶液冷冻,接着减压蒸发。

[0150] 提供的冻干的rHDL制剂可以基本上保留其原始稳定性特性至少2、4、6、8、10、12、18、24、36个月或更长。例如,将冻干的rHDL制剂贮存在2-8℃或25℃下,当贮存6个月或更久,则可以典型地基本上保留相同的分子大小分布,如通过HPLC-SEC测量的。当贮存在2-8℃和/或室温下时,特定实施方案的rHDL制剂的可以稳定至少6个月、12个月、18个月、24个月、36个月或甚至更久,并且适用于市售药物用途。

[0151] 也应当理解,本文公开的方法和/或rHDL制剂可以包括一种或多种另外的治疗剂。同样,在如本文公开的特定方法中使用的如本文公开的重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂可以与一种或多种另外的治疗剂一起使用。合适地,所述一种或多种另外的治疗剂可以帮助或促进治疗、预防人患者的急性心肌梗塞(MI)事件和/或MACE或降低其风险和/或提高胆固醇流出能力(CEC),但不限于此。

[0152] 所述一种或多种另外的治疗剂可以包括:一种或多种脂质-调节剂;一种或多种胆固醇吸收抑制剂;一种或多种抗凝剂;一种或多种抗-高血压剂;和一种或多种胆汁酸结合分子。

[0153] 脂质-调节剂可以降低或减少LDL和/或甘油三酯和/或提高HDL。非限制性实例包括:HMG-CoA还原酶抑制剂、贝特类(例如,非诺贝特、吉非贝齐)、前趋蛋白转化酶(proprotein convertase)枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)抑制剂和烟酸。

[0154] HMG-CoA还原酶抑制剂的非限制性实例包括“他汀类”,比如洛伐他汀、罗苏伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀和辛伐他汀,但不限于此。

[0155] 胆固醇吸收抑制剂的非限制性实例包括依泽替米贝,其可以单独给药或与比如上文描述的他汀类一起给药。

[0156] 抗凝剂的非限制性实例包括华法林、维生素K拮抗剂、肝素或其衍生物、因子Xa抑制剂和凝血酶抑制剂,但不限于此。

[0157] 抗-高血压剂的非限制性实例包括血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(例如,依那普利、ramipril、卡托普利等)、血管紧张素II受体拮抗剂(例如厄贝沙坦)、肾素抑制剂、肾上腺素能受体拮抗剂、钙离子通道阻滞药、血管扩张剂、苯二氮_革类和利尿剂(例如噻嗪),但不限于此。

[0158] 胆汁酸结合分子或“多价螯合剂”的非限制性实例包括消胆胺、考来替泊和考来维仑,但不限于此。

[0159] 可以参照现有公知的这些试剂的安全剂量方案容易地确定一种或多种另外的治疗剂的合适剂量,其可以容易地由本领域专业人员改变或调整。

[0160] 应当理解,一种或多种另外的治疗剂可以结合到本文公开的rHDL制剂中,并且可以基于本文公开的治疗方法或治疗用途分别给药。这可以包括在给药本文公开的rHDL制剂之前或之后给药,例如至少在给药rHDL制剂的24、18、12、6、3、2或1小时之内。

[0161] 因此,参照下述非限制性实例,本发明的特定实施方案可以容易地理解且产生实际效果。

实施例

[0162] 缩写

[0163] ACS: 急性冠状动脉综合征

- [0164] AE:不良事件
- [0165] AKI:急性肾脏损害
- [0166] AMI:急性心肌梗塞
- [0167] ApoA-I:载脂蛋白A-I
- [0168] AST:天冬氨酸氨基转移酶
- [0169] AUC:曲线下面积
- [0170] BARC:出血学术研究联合会
- [0171] CAD:冠状动脉病
- [0172] CEC:胆固醇流出能力
- [0173] CKD-EPI:慢性肾病流行病学合作
- [0174] CL:全身清除率
- [0175] C_{\max} :血浆最大浓度
- [0176] CV:心血管
- [0177] DSMB:数据安全监督委员会
- [0178] eGFR:估计肾小球滤过率
- [0179] HAV:甲型肝炎病毒
- [0180] HBV:乙型肝炎病毒
- [0181] HCV:丙型肝炎病毒
- [0182] HDL:高密度脂蛋白
- [0183] HIV:人免疫缺陷性病毒
- [0184] ITT:意向治疗
- [0185] LVEF:左心室射血分数
- [0186] MACE:主要不良心血管事件
- [0187] MI:心肌梗塞
- [0188] Mod RI:中度肾脏损害
- [0189] NAT:核酸试验
- [0190] NRF:正常肾脏功能
- [0191] NYHA:纽约心脏协会
- [0192] PC:磷脂酰胆碱
- [0193] PCI:经皮冠状动脉介入
- [0194] PK/PD:药代动力学/药效动力学
- [0195] RI:肾脏损害
- [0196] SAE:严重不良事件
- [0197] $t_{1/2}$:半衰期
- [0198] TEAE:处置突发的不良事件
- [0199] T_{\max} :达到血浆最大浓度的时间
- [0200] ULN:正常值上限
- [0201] V_{ss} :稳态分布体积
- [0202] 实施例1

[0203] CSL112是一种血浆衍生的ApoA-I, HDL的主要功能成分, 重构到具有磷脂酰胆碱的圆盘形脂蛋白, 并用蔗糖稳定²⁴。CSL112的初步研究证实血浆ApoA-I的显著剂量依赖性增加, 及总的和ABCA1-依赖性的胆固醇流出能力的剂量-依赖性增加²⁵⁻²⁷。一种有利的安全性方面已经在迄今为止的临床项目中包括患有稳定的动脉粥样硬化患者疾病的患者中得到证实, 尽管其还没有在具有急性MI的患者中得到表征²⁷。CSL112的原型制剂由于出现了肝脏酶的暂时性升高(推测其与磷脂酰胆碱赋形剂的含量有关)而中止研究^{28, 29}。已经采用高剂量的静脉内蔗糖描述了肾毒性的风险。因此, 我们在MI患者中输注该含较低磷脂酰胆碱和低蔗糖的CSL112制剂之后, 同时评价肝脏和肾脏功能。

[0204] 缺血性综合征I中Apo-I Event reductinG (AEGIS-I) 试验是一种多中心、随机、安慰剂-对照、剂量范围2b期临床试验, 在具有急性MI和正常肾脏功能或轻度肾脏损害的患者中, 给药两种剂量的CSL112 4周, 与安慰剂相比, 主要目标是评价安全性和耐受性, 并且次要和探索性目标包括首次出现MACE的时间, 以及药代动力学和药效动力学(临床试验控制号(ClinicalTrials.gov): NCT02108262)。

[0205] 方法

[0206] 研究监督(Study Oversight)

[0207] AEGIS-I是一种随机、双盲、安慰剂对照、剂量-范围的2b期试验, 由研究资助人(CSL Behring)和执行管理委员会成员之间合作设计。由PERFUSE Study Group使用SDTM数据集独立地进行统计分析。执行委员会起草全部手稿版本, 并且同意最终版本的内容。资助人具有审查和评论手稿的最终草案的机会, 但是没有主笔权利。研究设计根据Helsinki的1964声明及其随后的修正案, 且由合适的国家和机构管理机构 and 道德委员会批准。独立的数据和安全监测委员会(DSMB)监测试验, 并审查双盲数据。

[0208] 研究人群:

[0209] 纳入标准为至少18岁的男性和女性, 在过去7天之内的临床表现符合I型(自发性)MI, 并且具有正常肾脏功能或轻度肾脏损害。MI的标准是基于MI的第三个通用定义³⁰。正常肾脏功能定义为 $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 轻度肾脏损害定义为 $eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 和 $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 。

[0210] 主要排除标准包括目前的肝胆管癌病、基准的中度或重度慢性肾病、造影诱发的急性肾脏损害病史、或持续存在的血液动力学不稳定性的证据。对于纳入, 在进行血管造影且给药造影剂的受试者中, 需要在给予造影之后肾脏功能稳定至少12小时(即, 血清肌酐比造影前的值没有升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$)。研究由机构审查委员会批准, 并且提供的所有受试者都在纳入之前签署知情同意书。

[0211] 研究实验设计

[0212] 在纳入首次9名患者之后, 食品和药物管理局委托DSMB进行肾脏和肝脏安全性评估, 并且在DSMB批准之后, 开始纳入主要研究中。首先, 将合格患者按照肾脏功能(正常肾脏功能或轻度肾脏损害)分层, 然后按照1:1:1比例随机分配到三个治疗组之一中: 低剂量CSL112(2g ApoA-I/剂量)、高剂量CSL112(6g ApoA-I/剂量)或安慰剂。将研究药物以每周2小时静脉内输注给药, 共给药连续4周(在研究的第1、8、15和22天)。活性剂治疗周期定义为从给药第一剂量的研究药物(研究第1天)直到最后一次输注后一周(研究第29天)的时间。

[0213] 以预定间隔从筛选直到最后随访按常规评价患者。评价包括身体检查、血清肌酐、

总胆红素、碱性磷酸酶、ALT、AST、BUN、Cr、葡萄糖、代谢、心血管和脂质生物标记物、免疫原性标记物、及输注位点、出血和不良事件的评价。对于随机分组之后多达一年或直到最后一名随机分组的受试者完成研究第112天的访问的所有受试者，还监测主要不良心血管事件(MACE)的发生。

[0214] 在几个时间点，测定apoA-I的血浆浓度和离体胆固醇流出。另外，在63名患者中进行药代动力学/药效动力学(PK/PD)亚研究。将亚研究中包括的受试者同样按照肾脏功能分层，并且按照2:3:3比例分别随机分配到安慰剂、低剂量CSL112(2g apoA-I/剂量)或高剂量CSL112(6g apoA-I/剂量)。如之前描述的测定血浆调节来自培养的J774细胞的胆固醇流出的能力²⁶。这些分析同时测定总胆固醇流出能力以及可归因于ABCA1转运蛋白的流出。两种流出的测量都呈现为细胞胆固醇含量的百分比。之前已经公开了AEGIS-I试验设计的另外的细节³¹。

[0215] 共同主要(Co-primary)安全性终点

[0216] 共同主要安全性终点是肝毒性和肾毒性的比率。肝毒性定义为ALT>3x的正常值上限(ULN)或总胆红素>2x的ULN的发生，其为反复测量证实的。肾毒性定义为血清肌酐≥1.5x基准值(其被反复试验证实)或需要肾替代疗法的新发病。从基准(第一次输注之前)到活性剂治疗期结束(研究第29天)评价肝脏和肾脏安全性终点。共同主要安全性终点的所有测量都是基于中心实验室值。

[0217] 次要和探索性终点

[0218] 评价意向治疗(ITT)人群(包括没有接受研究药物的所有随机分组的患者)中次要和探索性功效终点，其包括首次出现MACE的时间，MACE定义为从随机分组直到最后一名治疗的受试者完成研究第112天的心血管死亡、非致死性MI、缺血性发作或不稳定性心绞痛住院的组合。所有MACE都由对于治疗分配(treatment assignment)盲目的独立临床事件委员会裁定。

[0219] 评价出血作为次要安全性终点，因为预期要用MI后双重抗-血小板疗法治疗大多数受试者。评价测量的和基准-校正的血浆apoA-I浓度、包括全部和ABCA1-依赖性胆固醇流出量度(离体)变化的CSL112的药效动力学特征、以及脂质、代谢性和心血管生物标记物的分析。之前已经描述了另外的预先指定终点³¹。

[0220] 统计分析

[0221] 使用SAS®版本9.4进行统计分析。评价安全性人群中的所有安全性终点，所述人群包括接受至少一部分剂量的研究药物的随机分组的受试者。在所述安全性人群中，根据他们接受的实际治疗和他们的真实肾脏分层(stratum)将受试者分类。评价ITT人群中的功效终点，所述ITT人群包括所有随机分组的受试者。在ITT人群中，根据他们随机分组的治疗和根据他们随机分组的肾脏功能层将受试者分类，不考虑实际的治疗或真实的肾脏功能分层。另外的人群，比如PK分析人群、PK/PD分析人群和生物标记物分析人群都为研究实验设计中预定的。

[0222] 使用Newcombe-Wilson评分方法计算共同主要安全性终点的发生率差异(CSL112减安慰剂)的双侧95%置信区间。规定用于测试共同主要终点的双侧95%置信区间的上限，与用于非劣效性(non-inferiority)评价的肝脏和肾脏终点规定的阈值进行比较。对于肝脏和肾脏各自终点，这给出了单侧2.5% I型误差，并且基于应用Bonferroni方法将整个I

型误差控制在5%。如果对于成对治疗组比较,在肝脏结果中95%置信区间的上限为 $\leq 4\%$ 且在肾脏结果中为 $\leq 5\%$,则非劣效性标准预先指定为符合发生率差异。比较三个组之间的出血发生率。

[0223] 尽管不能检测MACE中的差异,但是通过使用Cox比例风险模型计算治疗组之间的首次MACE的时间差异评价次要和探索性MACE结果,使用治疗分配和基本肾脏功能分层作为协变量。计算每个CSL112剂量vs.安慰剂(按照肾脏功能进行分层)的双侧时序检验(log rank test)p-值。预期没有MACE的正式假设检验。

[0224] 结果

[0225] 从2015年1月至2015年11月,将总计16个国家的1,258名患者随机分组,其中1244名(99.6%)接受至少一种剂量的研究药物,1147名(91.2%)接受所有4次输注。总计680名(54.1%)患者分层到正常肾脏功能层,578名(45.9%)分层到轻度肾脏损害层(图1)。对于指数事件,61.6%的患者经历STEMI,并且38.4%的患者经历NSTEMI。从指数事件到随机分组的平均持续时间为4天,同时每个治疗组的24至34名患者具有一年随访,随访的平均持续时间为7.5(IQR 5.8,9.7)个月。3个治疗组之间的基线特征很均衡(表1)。

[0226] 共同主要终点结果

[0227] 在活性剂治疗期间,肝脏损害的共同主要安全性终点,在安慰剂组中出现在0名(0.0%)患者中,在2g剂量组中出现在4/415名(1.0%)患者中($p=0.12$ vs安慰剂),在6g剂量组中出现在2/416名(0.5%)患者中($p=0.50$ vs安慰剂)。两种剂量与安慰剂比较没有显著不同,都在 $\leq 4\%$ 的预先指定的界限范围之内(表2)。在该试验中没有Hy's定律病例(即,ALT/AST和胆红素同时升高,而没有解释该组合的其他原因)。来自两个预先指定的灵敏度分析(包括具有基准胆红素升高的患者,并且所有升高的值都未考虑确认值)的结果与primary安全性分析的结果一致(表7)。

[0228] 肾脏损害的共同主要安全性终点,在安慰剂组中出现在1/413名(0.2%)患者中,在2g剂量组中出现在0/415名(0.0%)患者中($p=0.50$ vs安慰剂),和在6g剂量组中出现在3/416名(0.7%)患者中($p=0.62$ vs安慰剂)。两种剂量与安慰剂比较没有显著不同,都在 $\leq 5\%$ 的预先指定界限范围之内(表2)。另外的预先指定的探索性安全性分析和事后分析显示在表8和9中。

[0229] 次要和探索性终点结果

[0230] 通过12个月的随访,与安慰剂相比,使用CSL112疗法的MACE复合的次要终点(CV死亡、非致命性MI、缺血性发作和不稳定性心绞痛住院)类似(低剂量[2g](27/419,6.4%)vs.安慰剂(23/418,5.5%):危害比,1.18;95% CI,0.67至2.05; $p=0.72$)和高剂量[6g]:(24/421,5.7%,危害比,1.02;95% CI,0.57至1.80; $p=0.52$)(图2)。对于探索性MACE复合终点,在治疗组之间观察到类似风险,包括在心血管死亡、非致死性MI和中风的常规3期终点(图3)。至于第二MACE复合终点,在治疗组之间,大多数另外的探索性MACE终点类似。当比较CSL112 6g apoA-I($n=4,1.0\%$; $p=0.0477$)vs.安慰剂($n=0,0.0\%$)时,心血管相关死亡的数量存在差异,但是当比较CSL112 2g apoA-I($n=2,0.5\%$; $p=0.32$)与安慰剂时,看不到所述差异。然而,经历心血管相关死亡的患者数量低(表3)。类似地,当比较CSL112 6g apoA-I($n=4,1.0\%$; $p=0.2525$)与安慰剂($n=1,0.2\%$)和比较CSL112 2g apoA-I($n=5,1.2\%$; $p=0.1205$)与安慰剂时,观察到心力衰竭事件数量的差异。经历心力衰竭的患者数

量低(表3)。

[0231] 在3个组之间,所有等级的BARC出血的发生率低,并且是可比较的(表4)。各组中药物过敏性反应和输注位点反应是良好平衡的。总的来说,在所有组中,严重且危及生命的不良事件和导致药物中止的严重不良事件的发生率相对低,并且是可比较的(表10和11)。

[0232] 在三个治疗组中,apoA-I的基准血浆浓度、胆固醇流出能力以及脂质和心血管生物标记物类似(表5)。输注CSL112引起apoA-I和胆固醇流出能力剂量-依赖性升高(表6)。2g剂量升高了apoA-I 1.29倍和总胆固醇流出能力1.87倍,而6g剂量升高了apoA-I 2.06倍和总胆固醇流出能力2.45倍。与现有的发现一致,ABCA1-依赖性胆固醇流出能力的升高(2g剂量升高3.67倍,6g剂量升高4.30倍)基本上大于apoA-I或总胆固醇流出能力的升高,表明CSL112不仅可以提高循环apoA-I的量,而且也可以提高每个apoA-I基质上ABCA1-依赖性流出的活性²⁶。我们通过计算在输注结束时ABCA1-依赖性胆固醇流出能力/apoA-I比例评价循环apoA-I池对于ABCA1-依赖性胆固醇流出能力的“比活性”。与安慰剂组(0.02)相比,对于2g剂量组(0.05),输注CSL112引起比例提高2.51-倍,且对于6g剂量组(0.035),比例提高1.78倍²⁶。ABCA1-依赖性流出能力的升高大于apoA-I的升高。尽管该比例不是一种证实的量度,但是可以推测所述输注不仅升高了apoA-I池的数量,而且升高了apoA-I池的功能性。实际上,与安慰剂相比,使用两种剂量的CSL112升高了ABCA1-依赖性胆固醇流出能力/ApoA-I的比例(表9)。

[0233] 讨论

[0234] 以低剂量[2g]和高[6g]剂量输注CSL112(一种血浆-衍生的apoA-I),在急性MI的7天之内开始给予4周输注,与肝脏或肾脏功能的改变无关。这是向急性MI患者给药CSL112的第一次研究,并且第一次将其加入到急性MI护理标准中。在大规模3期结果试验开始之前,在急性MI情形中建立安全性和可行性很重要。来自AEGIS-I的结果表明与原型制剂相比目前的CSL112制剂没有证实肝脏安全性问题。进一步,在MI患者之间造影负载之后不久输注CSL112与肾脏毒性无关,证实了在血管造影之后不久向具有正常肾脏功能或轻度肾脏损害的MI患者给药CSL112的可行性。在具有中度肾脏损害的MI患者中的研究持续进行中。

[0235] 整体MACE事件的数量低($n=74$),如同完成一年随访的受试者数量(89/1258)。评价第二MACE终点的统计学功效极低,约8.4%(表13)。各组之间的MACE发生率通常是可比较的,但是与安慰剂相比,6g组的心血管死亡率更高(4vs 0死亡, $p=0.0477$)。对于32个功效比较的多样性,没有调节计算的p-值。不存在接近CSL112输注的死亡簇(表12和图4)。应当注意到不确定的死亡原因,包括如心血管死亡原因。单独的致死率差异与MACE发生率的整体相似度不一致。

[0236] 与安慰剂相比,CSL112也与胆固醇流出能力的量度提高有关。假定HDL功能而不是HDL浓度的提高可能对于稳定动脉粥样硬化斑块病变和减少CV事件更重要。在Dallas Heart研究中,与低胆固醇流出能力(一种与HDL浓度无关的association)相比,高胆固醇流出能力(一种有效的逆向胆固醇转运的标记物)与MACE风险降低67%有关¹⁸。迄今为止,虽然HDL-升高疗法实际上提高了HDL浓度,但是其必须具有对胆固醇流出适度作用或无作用,这是一种可以至少部分地解释为何过去HDL-升高疗法不能减少MACE结果的发现³²⁻³⁸。相反,在CSL112输注之后胆固醇流出能力立即显著地升高。特别地,在输注CSL112之后,ABCA1-依赖性流出(一种尤其与斑块中胆固醇-负载细胞有关的途径)升高超过3倍。值得注意的是,

ABCA1-依赖性流出能力的升高大于apoA-I的升高,因此表明输注不仅升高了apoA-I池的数量,而且升高了apoA-I池的功能性。实际上,与安慰剂相比,使用两种剂量的CSL112升高了ABCA1-依赖性胆固醇流出能力/ApoA-I的比例(表6)。现有的机制研究³⁹显示可比较的功能性变化,并且确定了CSL112通过重塑内源性HDL形成具有与ABCA1相互作用的高能力的较小、更多功能的HDL种类来升高ABCA1-依赖性流出。

[0237] CSL112引起的胆固醇流出的升高被证明是暂时性的,随着apoA-I的清除退回至基准²⁶。不清楚与在Dallas Heart Study中评价的胆固醇流出的持续或长期测量相比,在急性MI之后胆固醇流出能力的立即短暂性增强如何影响临床结果¹⁸。尽管在AEGIS-I中没有减少MACE事件,但是2b期研究设计作为安全性试验,不足以评价功效(表13)。与其它2期安全性研究一致,研究AEGIS-I中的主要不良心血管事件(MACE),用于评价事件的时间安排和频率和鉴别处于较高事件风险中的患者亚组,使得可以计划足够有力的3期研究以决定性评价功效。即使这些分析是探索性的,它们也是预先指定的,以便聚焦用于3期设计的分析。

[0238] 对于非劣效性分析,共同主要安全性终点没有预期的频繁,但是这些事件的频率极低表明没有临床相关的肝脏或肾脏安全性信号。尽管进行了一些脂质和脂蛋白分析,但是没有评价输注后的Lp(a)和apoE。

[0239] 这是2期安全性研究,其不足以评价功效且不知旨在寻求功效的监管批准。对于第二MACE终点,假定安慰剂事件的发生率为5.5%,则检测临床相关的风险降低15%的功效(power)为8.4%(表13)。类似于许多2期研究,该试验主要是负责评价安全性,以及评价MACE的频率和时间安排,并且用于鉴别处于事件风险中的患者,因此足够有力的关键性3期试验可以负责评价功效。

[0240] 总之,在急性MI的7天之内且接近造影剂给予时间开始4周输注低[2g]和高[6g]剂量的CSL112(一种重构的血浆-衍生的apoA-I)是可行的,与肝脏或肾脏功能的改变或其它显著安全性问题无关,并且与胆固醇流出能力的急剧增强有关。在足够有力的、多通道、随机3期实验中,进一步评价CSL112降低急性MI之后早期复发性心血管事件的临床功效是必要的。

[0241] 实施例2

[0242] 引言

[0243] 该实施例描述了在具有中度肾脏损害的患者中,CSL112的临床研究数据及其使胆固醇从巨噬细胞流出的能力。

[0244] 前述用CSL112的临床研究在健康受试者、具有稳定的动脉粥样硬化疾病的患者和具有正常肾脏功能(NRF)或轻度肾脏损害的急性MI患者中证实了有利的安全性、药代动力学(PK)和药效动力学反应^{26,27}。肾脏损害是急性冠状动脉综合征的普遍共有病症,约30%的受试者患有3期慢性肾病(CKD)。该研究的目的是评价在具有中度肾脏损害(Mod RI)的受试者中CSL112输注对于CEC和脂蛋白生物标记物的影响。

[0245] 逆向胆固醇转运

[0246] 在逆向胆固醇转运中,游离胆固醇(FC)经由ABCA1转运蛋白从细胞转运到前-β1HDL,所述ABCA1转运蛋白在动脉粥样硬化病变的斑块巨噬细胞上大量表达。然后,HDL颗粒中的FC被卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)酯化,形成更大的HDL颗粒(HDL3和HDL2)。FC也经由ABCG1和SR-B1转运蛋白被转运至HDL3。然后,酯化的HDL胆固醇被转运到肝脏,进行排

泄或再利用(reutilisation)。

[0247] 输注CSL112主要经由ABCA1转运蛋白增加了前- β 1-HDL的形成,其继而增加了CEC,并且最终提高了LCAT活性和FC的酯化。

[0248] 方法

[0249] 研究设计

[0250] 在具有Mod RI的成年人中,进行1期、双盲、单个递增剂量研究(NCT02427035)评价CSL112的PK、安全性和生物标记物。如果 $eGFR \geq 30$ 且 $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$,则肾脏损害分类为中度。将这与其 $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的NRF进行比较。

[0251] 总计32名受试者,包括16名具有NRF的受试者和16名具有Mod RI的受试者。按照肾脏功能将受试者随机分组为接受2g(每组 $n=6$)或6g(每组 $n=6$)的CSL112或安慰剂($n=4$ [每个CSL112剂量组 $n=2$])。

[0252] 该研究包括28天筛选期,接着是16天活性剂治疗期(active treatment period),该期间包括强制性留在室内,期间单个2小时静脉内(IV)输注给药CSL112,几次门诊访问,和76天的安全性随访期。

[0253] 生物标记物评价

[0254] 测量每个肾脏功能组中十三种不同的基准胆固醇流出和脂蛋白参数。通过免疫浊度测定法测量血浆apoA-I、载脂蛋白B(apoB)和高灵敏度C-反应蛋白(hsCRP)。在体外用放射性标记的胆固醇(不表达ABCA1或具有环AMP诱导的ABCA1表达)预载的巨噬细胞培养血清之后,测定总的和ABCA1-非依赖性的CEC(参见,例如de le Llera-Moya et al.,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.2010;30-796-801)。通过从总CEC减法ABCA1-非依赖性CEC计算ABCA1-依赖性CEC。使用夹心ELISA测量前- β 1-HDL,所述夹心ELISA使用在前- β 1-HDL内的apoA-I的构象-特异性抗体。通过标准酶法评价其它脂质参数。

[0255] 统计分析

[0256] 使用平行t-检验比较具有Mod RI和NRF的患者之间的基准胆固醇流出和脂蛋白参数。通过ANOVA比较肾脏功能组之间经CSL112剂量的生物标记物暴露。

[0257] 结果

[0258] 基线特征

[0259] 总计32名受试者($n=16$ NRF和 $n=16$ Mod RI)接受单一IV输注CSL112或安慰剂。将这些患者组中每个的基线特征显示在表14中。

[0260] 在基准水平下,与具有NRF的受试者相比,在Mod RI受试者中,全部和ABCA1-依赖性CEC分别高1.3倍和1.8倍,但是ABCA1-非依赖性CEC没有任何显著性差异。与该发现一致的是,与NRF组相比,在Mod RI组中基准前- β 1-HDL显著增加1.4倍。在基线时,肾脏功能组之间的所有其它脂质和脂蛋白水平和hsCRP类似(表15)。(Meier et al.,Life Sci 2015; 136:1-6,previously observed a higher CEC at lower eGFR in adult CKD patients ()).

[0261] 在基线时,肾脏功能组之间的所有其它脂质和脂蛋白水平和hsCRP类似(表15)。在任一个肾脏功能组中,输注CSL112不会显著地从基准水平改变致动脉粥样硬化(Proatherogenic)脂质apoB、非-HDL胆固醇或甘油三酯的水平。

[0262] 当CSL112输注时胆固醇流出和脂蛋白参数

[0263] 在输注CSL112之后,ApoA-I以剂量依赖性方式快速增加,在输注期结束时(2h)达峰值,并且在输注后72小时保持升高的基准水平以上。在每个CSL112剂量组之内,肾脏功能组之间的血浆ApoA-I浓度随时间推移类似(图5)。

[0264] 在输注CSL112之后,观察到全部的、ABCA1-依赖性和ABCA1-非依赖性CEC都快速剂量-依赖性增加。在肾脏功能组之间,CSL112输注对于全部和ABCA1-非依赖性CEC的影响类似。在两个肾脏功能组中,CSL112剂量-依赖性提高了前- β 1-HDL水平(图6A-B)。

[0265] 在两个肾脏功能组中,CSL112剂量-依赖性提高全部CEC、ABCA1-非依赖性CEC、ABCA1-依赖性CEC和前- β 1-HDL的水平。对于前- β 1-HDL而言,与具有NRF的受试者相比,具有Mod RI的受试者的该剂量-依赖性提高更大(图7A-B)。

[0266] 不受理论的束缚,该发现的可能解释是下调具有Mod RI的受试者中周围细胞上ABCA1的表达,由于降低了将前- β 1-HDL代谢为HDL3的能力,导致前- β 1-HDL增加。在该情况下,与具有NRF的受试者相比,在Mod RI受试者中,CSL112输注将导致前- β 1-HDL更强地增加。这与前- β 1-HDL的基准差异一致(表14)。

[0267] 在输注CSL112之后,HDL-未酯化的胆固醇水平(HDL-UC)存在暂时性剂量-依赖性提高,其在输注(2h)结束时达到峰值,然后降低(图8)。接着,HDL-酯化的胆固醇(HDL-EC)增加,在24小时达到峰值且超过HDL-UC的水平。在输注之后144小时,HDL-UC和HDL-EC的水平都持续高于基准水平。用2g剂量的CSL112看到了类似的发现。该发现与未酯化的胆固醇连续转化成HDL且被LCAT快速酯化一致。在该研究中没有直接测量LCAT活性,但是之前从输注CSL112的兔子血浆中观察到酯化的强增加。在各剂量组之内,CSL112对于两个肾脏功能组中HDL-UC和HDL-EC的水平具有类似的影响(图8)。

[0268] 在任一个肾脏功能组中,输注CSL112不会显著地从基准水平改变致动脉粥样硬化(Proatherogenic)脂质apoB、非-HDL胆固醇或甘油三酯的水平。

[0269] 结论

[0270] 在具有Mod RI和NRF的受试者中输注CSL112引起apoA-I和CEC的类似的立即、增强的、剂量依赖性升高。Mod RI受试者具有更大前- β 1-HDL升高($p=0.003$),其可反映将前- β 1-HDL代谢成HDL3的能力降低。由游离胆固醇与酯化胆固醇的比例的时间依赖性变化描绘的LCAT活性在Mod RI和NRF受试者中显得类似。在任一个组中都没有观察到apoB、非-HDL胆固醇或甘油三酯浓度从基准的变化与采用CSL112有关。

[0271] 该研究数据表明CSL112在具有Mod RI和NRF的受试者中类似地增加了逆向胆固醇转运的生物标记物。这表明CSL112可以提供一种在急性心肌梗塞之后具有和不具有Mod RI的患者中快速降低动脉粥样硬化负荷和降低复发性心血管事件风险的新疗法。

[0272] 在开始治疗之前七天之内没有经历MI事件的Mod RI受试者中得到了这些结果。

[0273] 实施例3

[0274] 引言

[0275] 在具有ACS和RI的患者中,短期和长期的预后都比具有正常肾脏功能的患者差,因为CV事件和致死的风险与估计肾小球滤过率(eGFR)成反比[Nabais et al,2008;Bhandari and Jain,2012]。由于具有中度RI的受试者占ACS人群的很大一部分[30% Gibson et al,2004;Fox et al,2010]),因此将该亚群包括在CSL112 3期项目中很重要。

[0276] 进行研究CSL112_2001,2期、多通道、双盲、随机、安慰剂-对照、平行组研究,以评

价在具有AMI和中度RI的受试者中多次剂量给药CSL112 6g的肾脏和其他安全性。

[0277] 研究设计

[0278] 研究CSL112_2001纳入在经历AMI的5至7天之内筛选的具有中度RI的受试者。纳入约81名受试者,并且随机分配为接受4周输注6g CSL112(~54名受试者)与安慰剂(~27名受试者),以评价肾脏及其它安全性参数。为了确保至少三分之一的研究人群具有慢性肾病(CKD)3b期范围中的eGFR (eGFR 30至<45mL/min/1.73m²),不超过三分之二的研究人群(即,54名受试者)具有CKD 3a期范围中的eGFR (45至<60mL/min/1.73m²)。如通过慢性肾病流行病学(CKD-EPI)方程[Levey et al,2009;Stevens et al,2010]计算的eGFR (30至<45mL/min/1.73m²或45至<60mL/min/1.73m²)和采用目前药物疗法的糖尿病的病史,将随机分组分层。追踪受试者约60天。

[0279] 研究目的和终点

[0280] 研究CSL112_2001的主要目的是评价具有中度RI和AMI的受试者中CSL112的肾脏安全性。共同主要终点是肾脏SAE和AKI事件的发生。发生率是基于具有受试者出现至少一次感兴趣的事件的数量。

[0281] • 肾脏SAE由Acute Renal Failure narrow Standard MedDRA Query (SMQ)中包括的药事管理的医学词典(Medical Dictionary of Regulatory Activities) (MedDRA)优先项(PT)或肾小管坏死、肾皮质坏死、肾坏死或肾乳头坏死的PT定义。

[0282] • 急性肾损害定义为在活性剂治疗期间,血清肌酐从基准绝对增加至 $\geq 0.3\text{mg/dL}$ ($26.5\mu\text{mol/L}$),其在所述升高的值之后不早于24小时由中心实验室反复测定时保持。如果没有获得重复值(例如,由于违反随访或违反协议的损失),则在活性剂治疗期间由基准升高至 $\geq 0.3\text{mg/dL}$ ($26.5\mu\text{mol/L}$)的单个血清肌酐值也满足AKI的定义。用于测定AKI的基准定义为在研究第1天输注前中心实验室血清肌酐水平。

[0283] 该研究的次要目标是:1)进一步表征具有中度RI和AMI的受试者中CSL112的安全性和耐受性,和2)表征具有中度RI和AMI的受试者中多次剂量给药之后CSL112的PK。

[0284] 这些目的的相应终点包括:

[0285] • TEAE和不良药物反应(ADR)或疑似ADR的发生

[0286] • 处置-突发出血事件的发生

[0287] • 在肾脏(血清肌酐,eGFR)和肝脏功能(丙氨酸转氨酶[ALT],总胆红素)试验中从基准的变化

[0288] • 临床实验室试验结果(血清生化、血液学和尿分析)、体检发现、体重、心电图(ECG)和生命体征的临床显著变化

[0289] • CSL112或apoA-I的抗体的出现

[0290] • 在基线和输注结束时apoA-I和PC的血浆浓度

[0291] • apoA-I和PC的蓄积比(R)

[0292] 该研究的探索性目的是:1)通过评价CSL112活性的胆固醇流出及其它脂质和CV生物标记物表征CSL112的药效动力学特征,和2)评价CSL112对于肾脏安全性生物标记物的作用。

[0293] 结果

[0294] 受试者分配

[0295] 提供的总计102名受试者签署知情同意书,并筛选纳入研究CSL112_2001中(图9)。在这些目的中,19名患者筛选为不合格,剩余83名(81.4%)合格受试者以有效与安慰剂的2:1随机分组为分别接受6g的CSL112(55名受试者,53.9%)或安慰剂(28名受试者,27.5%)。3名随机分组至CSL112的受试者没有接受处理。69名(83.1%)随机分组的受试者完成该研究,CSL112组中46名(83.6%)受试者完成研究,安慰剂组中23名(82.1%)受试者完成研究。

[0296] 14名(16.9%)受试者没有完成研究,CSL112和安慰剂组中分别为9/55(16.4%)和5/28(17.9%)。受试者没有完成研究的原因包括:AE(1.8% CSL112;0安慰剂)、死亡(3.6% CSL112;7.1%安慰剂)、试验偏差(1.8% CSL112;0安慰剂);受试者决定(9.1% CSL112;7.1%安慰剂),及其它(0 CSL112;3.6%安慰剂)。

[0297] 基线特征

[0298] 受试者的平均年龄为71.1岁,81.9%的受试者年龄至少65岁,平均BMI为29.5kg/m²。治疗组的年龄和性别是很均衡的(表16)。

[0299] 如由中心实验室测定的,筛选时受试者的平均eGFR为46.32mL/min/1.73m²。中值eGFR实验室值接近慢性肾病(CKD) 3a/3b期切点(即,45mL/min/1.73m²)。在随机分组时,基于本地实验室评价,47.0%和53.0%的受试者分别被分类为具有CKD 3b期(30至<45mL/min/1.73m²)或3a期(45至<60mL/min/1.73m²),中心实验室数据将39.8%的受试者分类为具有CKD 3b期和44.6%的受试者具有CKD3a期。中心实验室和本地实验室之间的试验变化可能有助于基于用于随机分组的中心实验室结果与本地实验室结果的比较对受试者重新分类。

[0300] 受试者接受阿司匹林(95.2%)、其它抗-血小板药物(91.6%)、他汀类(总计89.2%;59.0%高强度)、其它脂质调节剂(6.0%)、β-阻断剂(79.5%)、血管紧张素I转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂(74.7%)和口服抗-血栓药(26.5%)。

[0301] 总的来说,治疗组的人口统计学和基线特征是很均衡的。

[0302] 安全性分析

[0303] 研究药物暴露

[0304] 安全性人群中的所有80名(100%)受试者完成了至少一次研究药物输注;大多数受试者(81.3%)接受且完成3或4次研究药物输注。

[0305] 安全性人群中总计55/80名(68.8%)受试者完成所有4次输注。受试者没有完成全部4次输注的原因包括:AE(19.2% CSL112;14.3%安慰剂)、受试者决定(5.8% CSL112;10.7%安慰剂)、死亡(1.9%CSL112;3.6%安慰剂)、关键肾脏值(0 CSL112;3.6%安慰剂、医师决定(1.9% CSL112;0安慰剂)、及其它(1.9% CSL112;0安慰剂)。

[0306] 由于肾相关不良事件,4名受试者中止研究药物,CSL112 6g和安慰剂组中分别为3名(3.8%)和1名(3.4%)受试者。在CSL112 6g组中,所有事件都被研究者评价为不相关。2名受试者中的两例事件是不严重的,每名受试者接受3剂量的CSL112。在接受1剂量的CSL112之后,在研究第2天,第3名受试者具有中毒性肾病的SAE。在安慰剂组中,在研究第12天,1名受试者具有肾衰竭的SAE,且接受2剂量的安慰剂。该事件被研究者评价为与IP相关。CSL112组中的1名受试者由于“血肌酸酐升高”而具有输注skipped,安慰剂组中2名受试者有输注skipped,1名是由于“急性肾脏损害”,1名是由于不能评价作为不良事件的独立受试者剂量延迟和停止规则所定义的关键肾脏实验室值。

[0307] CSL112组中的两名受试者具有肝脏AEs (ALT升高,总胆红素升高;两者都是轻度的和暂时性的),其满足停止研究药物的试验标准;安慰剂组中没有受试者由于肝脏原因中止。

[0308] 直到首次输注研究药物的时间安排

[0309] 血管造影和首次输注研究药物之间经过的时间为65.2小时(2.7天),相对于安慰剂(71.79h[2.99天])治疗组,CSL112 6g(61.83h[2.57天])组经过的时间稍短。对于被分类为STEMI的具有它们的MI的受试者,血管造影和首次输注之间经过的平均时间为59.47小时(2.48天),相比而言,分类为NSTEMI的受试者为67.2小小时(2.8天)。在给予造影之后小于48小时之内,类似百分比的STEMI(40.0%)和NSTEMI(38.6%)受试者服用研究药物。低百分比(5/77,6.5%)的受试者在血管造影的12至<24小时接受首次输注(表17)。

[0310] 共同主要终点

[0311] 处置-突发肾脏SAE和AKI事件的总结提供在表18中。

[0312] 处置-突发肾脏SAE报告为在CSL112 6g治疗组中1/52名(1.9%)受试者,与之相比,在安慰剂组中4/28名(14.3%)受试者。基于初步分析,这些治疗组之间的发生率差异(95%置信区间)为-0.124(-0.296,-0.005)。具有肾脏SAE的所有受试者都经历1例事件,除了安慰剂组中的1名受试者经历2例事件。

[0313] 处置-突发AKI事件报告为在CSL112 6g治疗组中2/50名(4.0%)受试者,与之相比,在安慰剂组中4/28名(14.3%)受试者。根据初步分析,这些治疗组之间的发生率的差异(95%置信区间)为-0.103(-0.277,0.025)。没有受试者存在大于1例AKI事件。对于具有AKI事件的6名受试者,这些事件在研究完成时持续存在。在基于造影和血清肌酐测定之间的时间的两组受试者之内,与安慰剂组相比,CSL112组中观察到的AKI比例数字上较小(表18)。

[0314] 使用处置-突发肾脏SAE部分的独立裁定结果和处置-突发AKI部分的本地实验数据进行共同主要终点的灵敏度分析支持初步分析的结果。

[0315] 没有任何迹象表明在CKD 3a或3b期亚组之内的受试者中或在患有糖尿病的受试者中,CSL112组中的肾脏SAE或AKI事件的发生率相对于安慰剂更大。在这些亚组之内,在安慰剂组中观察到肾脏SAE和AKI事件的发生率较高(表19)。在CSL112组中,对于没有糖尿病史的受试者,AKI事件的发生率较高。

[0316] 裁定的肾脏严重事件

[0317] 研究者确定的肾脏严重事件由临床事件委员会裁定,在6例研究者报告的事件中,5件得到肯定性裁定:CSL112组中1/2,安慰剂中4/4。CSL112组中的一例事件由于实际上不重要而不计为事件。

[0318] 所有事件都归类为非-梗阻性的(即,不是由于肾脏或输尿管中物理阻塞比如肾结石引起的),对于CSL112组中的1例事件,事件的因果关系是可能的,而对于安慰剂组中的3例和2例事件,事件的因果关系分别是可能的或不可能的。在诊断时,所有事件都处于1期。对于CSL112组中单个肯定裁定的事件,在AKI事件开始的7天之内,发展为2期;对于安慰剂组,在该时间框架之内2例事件各自从期发展为2期(25%)和3期(25%)。

[0319] 不良事件

[0320] 除非另有说明,否则本节中描述的所有AE都指TEAE。

[0321] 整体概述

[0322] 本文讨论的TEAE的整体概述列在表20中。

[0323] 处置-突发不良事件

[0324] CSL112和安慰剂组中报告处置-突发AE (TEAE) 的受试者的百分比类似:CSL112 6g组中38名(73.1%)受试者,安慰剂组中20名(71.4%)受试者。与安慰剂相比,在CSL112组中具有较高比例的频繁($\geq 10\%$) TEAE的系统器官类型包括:心脏病症,Investigations、呼吸、胸廓和纵隔病症、胃肠病症、和神经系统病症。

[0325] 一般来说,CSL112(分别为17.3%、7.7%和3.8%)和安慰剂(分别为35.7%、3.6%和7.1%)组报告的严重3、4和5级CTCAE的TEAE的百分比类似。CSL112组中存在15/52(28.8%)名受试者经历3、4或5级TEAE,与之相比,安慰剂组中存在13/28(46.4%)名受试者。与CSL112组(2/52,3.8%)相比,5级事件以高频率出现在安慰剂组(2/28,7.1%)中。在单独CSL112组中出现的频繁($\geq 10\%$ 以上的受试者)TEAE包括血肌酸酐升高、心力衰竭和心房纤维性颤动。

[0326] 严重不良事件

[0327] 总计22/80(27.5%)名受试者经历严重的TEAE,在CSL112 6g组和安慰剂组中分别为12/52名[23.1%]和10/28名[35.7%](表21)。报告了在下述SOC中的严重TEAE:心脏病症(12.5%)、泌尿和肾脏病症(6.3%)、感染和传染(3.8%)、胃肠病症、全身紊乱和给药部位病症、损伤、中毒和手术并发症(procedural complications)、神经系统病症、及呼吸、胸廓和纵隔病症(各自2.5%)、血液和淋巴系统病症、耳朵和内耳(labyrinth)病症、眼病和血管病症(各自1.3%)。

[0328] CSL112组中2名以上受试者报告的严重TEAE按优先项包括心房纤维性颤动(3/52,5.8%)和心力衰竭(3/52,5.8%)。对于安慰剂组中的受试者,2名以上受试者报告的严重TEAE包括充血性心力衰竭(2/28,7.1%)和AKI(2/28,7.1%)。

[0329] 心力衰竭和感兴趣的所有肾脏事件

[0330] 更详细地评价的不良事件包括心力衰竭和所有肾脏事件。

[0331] 报告心力衰竭的处置-突发不良事件按优先项包括:心力衰竭、充血性心力衰竭和急性心力衰竭。与安慰剂(2/28,7.1%)组相比,CSL112(7/52,13.5%)组中具有心力衰竭TEAE的百分比较高。心力衰竭的处置-突发SAE在CSL112(4/52,7.6%)组和安慰剂(2/28,7.1%)组中以类似的频率出现。CSL112和安慰剂组各自中的一名受试者具有导致死亡的心力衰竭事件。

[0332] 处置-突发肾脏事件按优先项包括:肾衰竭、中毒性肾病、AKI、肾脏损害和血肌酸酐升高。这些事件在CSL112(17.3%)组和安慰剂(14.3%)组中受试者中以类似的比例出现。如之前所述(参见共同主要终点),与安慰剂组(14.3%)中相比,在CSL112组(1.9%)中的受试者中处置-突发肾脏SAE以较低比例存在。

[0333] 处置-突发出血事件

[0334] 处置-突发出血事件由研究者报告,并由临床事件委员会基于出血学术研究联合会(BARC)标准裁定。在每个处理组中观察到类似的出血事件的比例和严重性。在经历出血事件的受试者中,全部为3级以下的BARC。在CSL112 6g组中,总计3/52名(5.8%)受试者经历BARC3级类型出血,与之相比,在安慰剂组中为1/28名(3.6%)。任一治疗组中没有一名受试者经历BARC 4或5级类型事件。没有任何与出血事件相关的死亡,并且没有任何中枢神经

系统出血。

[0335] 不良药物反应或疑似不良药物反应

[0336] 基于FDA定义分类为ADR或疑似ADR的处置-突发AE¹在CSL112组(57.7%)中比安慰剂组(14.3%)中的频率更高。

[0337] CSL112组中大比例的TEAE分类为疑似ADR应归于将4-部分FDA定义应用于小样本量研究。根据第四个标准,如果积极治疗组中1名受试者和安慰剂组中没有受试者具有事件,则该事件将分类为疑似ADR。鉴于小样本量,没有充足的证据确定该研究中报告的所有TEAE都是ADR(即,与CSL112有因果关系)。

[0338] 临床实验室试验结果

[0339] 肾功能变化试验

[0340] 除了肾脏SAE阶段的临床事件委员会评价之外,对于满足肾病:改善AKI的总体结果定义的升高而言分析实验室值(KIDGO, 2012)。基于中心或局部血清肌酐值,CSL112或安慰剂组中没有受试者经历3期AKI事件(血清肌酐 $\geq 3 \times$ 基准值或 $\geq 4.0\text{mg/dL}$ [$353.6\mu\text{mol/L}$]) (表22)。两名受试者漏测了基线时的中心实验室血清肌酐值。大多数血清肌酐升高(67.3% CSL112 6g; 64.3% 安慰剂)在从基准提高到 >0 至 $<0.3\text{mg/dL}$ 的范围内。对于这些种类的绝对值各自从基准增加至 ≥ 0.3 至 $\leq 0.5\text{mg/dL}$ 的范围且血清肌酐从基准增加 $>0.5\text{mg/dL}$, CSL112 6g组中的受试者百分比与安慰剂组相比更低。CSL112组中的1名(1.9%)受试者和安慰剂组中的4名(14.3%)受试者的血清肌酐从基准增加至 ≥ 0.3 至 $\leq 0.5\text{mg/dL}$ 的范围内,保持 ≥ 24 小时。CSL112 6g中的1名(1.9%)受试者具有 $>0.5\text{mg/dL}$ 的血清肌酐水平,保持 ≥ 24 小时。没有受试者具有 ≥ 2 倍基准值的血清肌酐值。

[0341] 肝功能变化试验

[0342] 对于安慰剂组和CSL112 6g组,丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、及总胆红素和直接胆红素的基准平均值都类似。在输注CSL112之后,这些参数没有升高。

[0343] 在安慰剂组和CSL112 6g组中漏测ALT或总胆红素值的受试者的百分比很低。在访问期间,具有漏测ALT和总胆红素值的受试者的最大百分比为7.5%。

[0344] 在活性剂治疗期间,在CSL112 6g或安慰剂组中没有受试者具有大于 $2 \times \text{ULN}$ 的总胆红素和直接胆红素及大于 $3 \times \text{ULN}$ 的ALT或AST的同时升高(表22)。在活性剂治疗期间,不存在ALT升高 $>3 \times \text{ULN}$ 的受试者。1名(1.9%) CSL112组中的受试者在第3次访问时具有AST $>5 \times \text{ULN}$ 的单独增加,其在第4次访问时恢复(resolved)。在活性剂治疗期间,CSL112组中的3名(5.8%)受试者在第3次访问时具有总胆红素(或对于患有Gilbert's综合征的受试者,直接胆红素)升高 $>1.5 \times \text{ULN}$,在开始输注之后24至48小时第4次访问时其不再存在,与之相比,安慰剂组中没有受试者如此。

[0345] 其它血清生化

[0346] 注意到治疗组之间其它血清生化参数没有任何临床有意义的差异,并且整体上没有观察到任何临床有意义的趋势。

[0347] 血液学

[0348] 注意到治疗组之间血液学参数没有任何临床有意义的差异,并且整体上没有观察到任何临床有意义的趋势。

[0349] 在研究过程中,总计9/80名(11.3%)受试者的血红素从基准降低 $\geq 2\text{g/L}$,与安慰剂(2/28,7.1%)组相比,CSL112 6g(7/52,13.5%)中受试者的百分比较高。

[0350] 尿分析

[0351] 注意到治疗组之间尿分析参数没有任何临床有意义的差异,并且整体上没有观察到任何临床有意义的趋势。尿液中血红素和定性总蛋白从基准的变化在数量上很少,对于发生变化那些,其不超过1个种类。在首次输注CSL112之后24至48小时,随取尿液(spot urine)蛋白/尿液半胱氨酸蛋白酶抑制剂C/肌酐的比例显示平均值轻度的、暂时性升高,数据有大的变化性。

[0352] 实验室异常

[0353] 没有受试者的血红素、血清肌酐、eGFR、葡萄糖(血清或尿液)、ALT、AST、ALP或胆红素(直接、间接或总的)具有4级实验室异常。在两个治疗组的受试者中,都看到了eGFR(3.8% CSL112;7.4%安慰剂)和葡萄糖(13.5% CSL112;22.2%安慰剂)的3级实验室异常。在CSL112 6g组中存在AST的单个3级实验室异常(参见部分:肝功能变化试验)。

[0354] 免疫原性

[0355] 在基线时,所有受试者都具有倒数(reciprocal)抗体滴度,其被认为是阴性的(10或11)。在活性剂治疗期结束(第7次访问)时或当研究完成(第8次访问)时,CSL112 6g或安慰剂组中没有受试者的抗-CSL112或抗-apoA-I倒数抗体滴度具有从基准的变化。

[0356] 药代动力学分析

[0357] 相对于基准和安慰剂组,CSL112组的apoA-I和PC的平均血浆浓度都升高,在第一次输注(第2次访问)和第4次输注(第6次访问)时间点结束时观察到最高平均值。

[0358] 在第一次输注(第2次访问)和第4次输注(第6次访问)时间点结束时,对于每个肾脏功能亚组中CSL112-治疗的受试者观察到血浆浓度中apoA-I和PC的增加类似。

[0359] 在第一次和第四次输注之后,相对于安慰剂,CSL112 6g组中apoA-I和PC的平均基准-校正的最大观察血浆浓度(C_{\max})值均升高(表24)。相对于第一次输注,在第四次输注之后得到的apoA-I和PC的 C_{\max} 值的蓄积比分别为1.20(20%)和1.00(0%)。对于两种CSL112分析物,血浆蓄积低。

[0360] 与AEGIS-I患者群(实施例1)相比,在2001名患者中,在基线时总CEC高13%($P < 0.001$)。特别是,CSL112_2001的总CEC%为 9.8 ± 2.7 ($n=78$),对比而言,AEGIS-I的总CEC%为 8.7 ± 2.7 ($n=1204$)。类似地,与AEGIS-I患者相比,在2001名患者中,在基线时ABCA1依赖性CEC高35%($P < 0.001$)。CSL112_2001的ABCA1依赖性CEC%为 3.6 ± 2.0 ($n=78$),相比而言,AEGIS-I的ABCA1依赖性CEC%为 2.6 ± 1.8 ($n=1204$)。ABCA1非依赖性CEC没有看到任何差异,CSL112_2001的ABCA1非依赖性CEC%为 6.2 ± 1.7 ($n=78$),相比而言,AEGIS-I的为ABCA1非依赖性CEC%为 6.0 ± 1.5 ($n=1204$)。在CSL112_1001研究中,这些观察与具有中度RI对比正常肾脏功能的受试者中观察的CEC的模式一致(实施例2)。

[0361] 综合肾脏参数数据:AEGIS I和CSL112_2001

[0362] 本文提供AEGIS-I((研究CSLCT-HDL-12-77)和CSL112_2001研究的血清肌酐和eGFR从基准变化的综合数据分析。该数据分析的目的是确定对于具有不同程度肾脏损害的受试者的总体影响,和与CSL112输注时间安排相对于血管造影对所述受试者的肾脏功能有关的影响。AEGIS-I评价具有正常肾脏功能或轻度RI的MI受试者中的CSL112。研究CSL112_

2001评价具有中度RI的AMI受试者。这些数据的集合分析能够评价3期目标人群之间预期的肾脏功能谱。对于两种研究,纳入的受试者是年龄、性别、并发医学病症(例如糖尿病、高血压)和长期伴随药物(例如,双重抗-血小板疗法他汀类)的目标3期人群的代表。

[0363] 血清肌酐

[0364] 集合分析(图10)显示在活性剂治疗期间且直到最后一次输注后7至10天,用CSL112或安慰剂处理的具有 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的受试者以及具有 $\text{eGFR} 45\text{--}60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的受试者的平均血清肌酐水平从基准的变化很小。从研究第15天开始,观察到两个治疗组中具有 $\text{eGFR} 30\text{--}45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的受试者的平均血清肌酐水平从基准降低。观察到CSL112和安慰剂组中受试者的平均血清肌酐水平相对可比较的降低。

[0365] 在24-至<48-小时窗和 ≥ 48 -小时窗中,对于具有 eGFR 在范围30至<45 mL/min/1.73m^2 范围内的受试者,按照肾脏分层及血管造影和第一剂量给药之间的时间分析血清肌酐从基准值的变化(中心实验室)显示从基准降低(图11)。对于在24-至<48-小时窗中剂量给药的具有 eGFR 为45至<60 mL/min/1.73m^2 的受试者,大多数受试者肌酐的变化为从基准升高至低于0.3 mg/dL 。数据不足以得出在血管造影之后<24小时向受试者剂量给药的结论。

[0366] 估计肾小球滤过率

[0367] 集合分析(图12)显示在活性剂治疗期间且直到最后一次输注后7至10天,具有 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的受试者以及具有 $\text{eGFR} 45\text{--}60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的受试者的 eGFR 从基准的变化很小。对于具有 $\text{eGFR} 30\text{--}45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的受试者,从研究第15天开始,观察到CSL112-和安慰剂-治疗的受试者的 eGFR 从基准的平均变化为小幅升高。 eGFR 值的综合数据的汇总表提供在图10-12中。

[0368] 结果

[0369] 共同主要终点

[0370] 在治疗组之间,肾脏-相关的严重和不严重的不良事件的比例类似(表19)。通过中心或本地实验室分析,没有证据表明相对于安慰剂,CSL112处理的肌酐升高比率更高。大多数肌酐从基准的升高是轻度且暂时性的。

[0371] 不良事件的分析

[0372] 处置-突发AE在CSL112(73.1%)和安慰剂(71.4%)组的受试者中出现的百分比类似。治疗组之间在SOC内的时间没有任何显著的不平衡,基于急性MI和中度RI的患者人群预期最常见的AE。存在不常见的相关TEAE,CSL112组中4例(ALT升高、血液胆红素升高、输注部位肿胀和换气过度);安慰剂组中存在1例肾衰竭的SUSAR。在两个治疗组中,没有出现任何出血事件,并且观察到出血的速率和严重程度类似。在研究期间没有出现致命性出血或中枢神经系统出血。

[0373] 肝脏及其它实验室检查

[0374] 关于肝脏检查,没有受试者满足药物-诱导的肝脏损害的Hy's定律标准,因为对于任一个治疗组中受试者都没有观察到 $\text{ALT} > 3 \times \text{ULN}$ 和总胆红素 $> 2 \times \text{ULN}$ 的同时升高。在接受CSL112的小百分比(5.8%)的受试者中,在开始输注1次CSL112之后的24至48小时中,观察到患有吉尔伯特综合征的受试者的总胆红素或直接胆红素轻度的、暂时性升高。间接胆红素的这些暂时性增加在前已经在项目中看到了,既不认为是临床显著的,也与肝脏功能的改变没有相关性。

[0375] 关于其它实验室检查,在治疗组之间没有观察到血液或生化参数的任何临床有意义的差异。关于总尿蛋白没有任何安全性发现,或者在治疗组之间随取尿液(spot urine)蛋白/肌酐比没有临床有意义的变化或差异。观察到治疗组之间,血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C没有任何临床有意义的差异。没有检测到CSL112或apoA-I的任何抗体。

[0376] 药代动力学

[0377] 药代动力学评价证实在具有急性MI和中度RI的受试者中,用CSL112处理(第4次输注,与第一次输注进行比较)apoA-I或PC没有任何蓄积,证实了在该人群中使用CSL112 6g剂量的可接受性。用CSL112处理的具有CKD 3a期($eGFR=45- <60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)和3b($eGFR=30- <45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)的受试者中观察到apoA-I相对于基准的类似升高。

[0378] 研究证实,从药代动力学观点来看,6g剂量适于具有中度RI的急性MI患者。与AEGIS-I研究(实施例1)中相比,在CSL112_2001受试者中,CSL112 6g剂量将CEC提高至类似的范围。在输注时间点结束时,在两个研究中,CEC的相对增加类似(图13-15)。在CSL112_2001受试者中,ABCA1依赖性CEC升高更久,其与在CSL112-1001研究(实施例2)中接受CSL112的MRI患者中观察的一致。

[0379] 综合实验室分析

[0380] 来自研究AEGIS-I和CSL112_2001的综合实验室数据分析检验了血清肌酐和eGFR从基准的变化,并且显示当与具有轻度的RI或正常肾脏功能的受试者相比时,在具有中度RI的受试者亚组中,CSL112输注对于这些肾脏功能参数没有任何不利的影响。血清肌酐从基准的变化在肾脏功能组中类似,与给药首次剂量的CSL112相对于给予造影的时间无关。

[0381] 结论

[0382] 具有急性MI和中度RI的受试者CSL112_2001研究证实了在该人群中与安慰剂相比,给药4周输注CSL112 6g的肾脏安全性。总体安全性分布是有利的,没有鉴别相对于具有正常肾脏功能或轻度RI的受试者相比,保证特殊监测具有中度RI的受试者的新安全信号。

[0383] 在整个说明书中,目的是描述本发明的优选实施方案,而没有将本发明限于任一实施方案或特定的特征集合。在没有背离本发明下,可以对所述和所示的实施方案进行各种改变和修改。

[0384] 将本说明书中提及的每篇专利和科学文献,计算机程序和算法的全部内容通过援引并入。

[0385] 参考文献

[0386] 1.Fox KAA,Dabbous OH,Goldberg RJ,Pieper KS,Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A,Goodman SG,Flather MD,Anderson FA,Granger CB.Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome:Prospective multinational observational study(grace).BMJ.2006;333:1091-1091

[0387] 2.Stone GW, Maehara A,Lansky AJ,de Bruyne B,Cristea E,Mintz GS,Mehran R,McPherson J,Farhat N,Marso SP,Parise H,Templin B,White R,Zhang Z,Serruys PW,Investigators P.A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis.N Engl J Med.2011;364:226-235

[0388] 3.Shotan A,Blondheim DS,Gottlieb S,Kazatsker M,Frimerman A,Shochat M,

Garty M, Boyko V, Behar S, Meisel SR, Working Group on Intensive Cardiac C, Israel Heart S, Acute Coronary Syndrome Israeli Survey I. Comparison of outcome of recurrent versus first st-segment elevation myocardial infarction (from national israel surveys 1998 to 2006). The American journal of cardiology. 2011; 107:1730-1737

[0389] 4. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J. 1991; 121:293-298

[0390] 5. Wallis EJ, Ramsay LE, Ul Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, Yeo WW. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: Validation of a new sheffield table in the 1995 scottish health survey population. Bmj. 2000; 320:671-676

[0391] 6. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation. 1991; 83:356-362

[0392] 7. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The framingham study. Ann Intern Med. 1961; 55:33-50

[0393] 8. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (procam) study. Circulation. 2002; 105:310-315

[0394] 9. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Sega R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the cuore cohort study prediction equation. International journal of epidemiology. 2005; 34:413-421

[0395] 10. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The score project. Eur Heart J. 2003; 24:987-1003

[0396] 11. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: The assign score from the scottish heart health extended cohort (shhec). Heart. 2007; 93:172-176

[0397] 12. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of qrisk, a new cardiovascular disease risk score for the united kingdom: Prospective open cohort study. Bmj. 2007; 335:136

[0398] 13. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014; 371:203-212

[0399] 14. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda

M,Lopez-Sendon J,Mosca L,Tardif J-C,Waters DD,Shear CL,Revkin JH,Buhr KA,Fisher MR,Tall AR,Brewer B.Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events.New England Journal of Medicine.2007;357:2109-2122

[0400] 15.Boden WE,Probstfield JL,Anderson T,Chaitman BR,Desvignes-Nickens P,Koprowicz K,McBride R,Teo K,Weintraub W.Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy.N Engl J Med.2011;365:2255-2267

[0401] 16.Schwartz GG,Olsson AG,Abt M,Ballantyne CM,Barter PJ,Brumm J,Chaitman BR,Holme IM,Kallend D,Leiter LA,Leitersdorf E,McMurray JJ,Mundl H,Nicholls SJ,Shah PK,Tardif JC,Wright RS,dal OI.Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome.N Engl J Med.2012;367:2089-2099

[0402] 17.Tardif JC,Ballantyne CM,Barter P,Dasseux JL,Fayad ZA,Guertin MC,Kastelein JJ,Keyserling C,Klepp H,Koenig W,L'Allier PL,Lesperance J,Luscher TF,Paolini JF,Tawakol A,Waters DD.Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent cer-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes:A randomized trial.Eur Heart J.2014;35:3277-3286

[0403] 18.Rohatgi A,Khera A,Berry JD,Givens EG,Ayers CR,Wedin KE,Neeland IJ,Yuhanna IS,Rader DR,de Lemos JA,Shaul PW.Hdl cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events.N Engl J Med.2014;371:2383-2393

[0404] 19.Saleheen D,Scott R,Javad S,Zhao W,Rodrigues A,Picataggi A,Lukmanova D,Mucksavage ML,Luben R,Billheimer J,Kastelein JJ,Boekholdt SM,Khaw KT,Wareham N,Rader DJ.Association of hdl cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events:A prospective case-control s tudy.The lancet.Diabetes&endocrinology.2015;3:507-513

[0405] 20.Siddiqi HK,Kiss D,Rader D.Hdl-cholesterol and cardiovascular disease:Rethinking our approach.Current opinion in cardiology.2015;30:536-542

[0406] 21.Ray KK,Ditmarsch M,Kallend D,Niesor EJ,Suchankova G,Upmanyu R,Anzures-Cabrera J,Lehnert V,Pauly-Evers M,Holme I,Stasek J,van Hessen MW,Jones P,dal AI.The effect of cholesteryl ester transfer protein inhibition on lipids,lipoproteins,and markers of hdl function after an acute coronary syndrome:The dal-acute randomized trial.Eur Heart J.2014;35:1792-1800

[0407] 22.Bounafaa A,Berrougui H,Ikhlef S,Essamadi A,Nasser B,Bennis A,Yamoul N,Ghalim N,Khalil A.Alteration of hdl functionality and pon1 activities in acute coronary syndrome patients.Clin Biochem.2014;47:318-325

[0408] 23.Shao B,Tang C,Sinha A,Mayer PS,Davenport GD,Brot N,Oda MN,Zhao XQ,Heinecke JW.Humans with atherosclerosis have impaired abca1 cholesterol efflux and enhanced high-density lipoprotein oxidation by myeloperoxidase.Circ Res.2014;114:1733-1742

- [0409] 24. Diditchenko S, Gille A, Pragst I, Stadler D, Waelchli M, Hamilton R, Leis A, Wright SD. Novel formulation of a reconstituted high-density lipoprotein (csl112) dramatically enhances abcA1-dependent cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2202-2211
- [0410] 25. Easton R, Gille A, D'Andrea D, Davis R, Wright SD, Shear C. A multiple ascending dose study of csl112, an infused formulation of apoA-I. *Journal of clinical pharmacology*. 2014;54:301-310
- [0411] 26. Gille A, Easton R, D'Andrea D, Wright SD, Shear CL. Csl112 enhances biomarkers of reverse cholesterol transport after single and multiple infusions in healthy subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2106-2114
- [0412] 27. Tricoci P, D'Andrea DM, Gurbel PA, Yao Z, Cuchel M, Winston B, Schott R, Weiss R, Blazing MA, Cannon L, Bailey A, Angiolillo DJ, Gille A, Shear CL, Wright SD, Alexander JH. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein, csl112, in patients with atherosclerosis: Safety and pharmacokinetic results from a phase 2a randomized clinical trial. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:e002171
- [0413] 28. Herzog E, Pragst I, Waelchli M, Gille A, Schenk S, Mueller-Cohrs J, Diditchenko S, Zanoni P, Cuchel M, Seubert A, Rader DJ, Wright SD. Reconstituted high-density lipoprotein can elevate plasma alanine aminotransferase by transient depletion of hepatic cholesterol: Role of the phospholipid component. *J Appl Toxicol*. 2016;36:1038-1047
- [0414] 29. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lesperance J, Heinonen TM, Kouz S, Berry C, Bassar R, Lavoie MA, Guertin MC, Rodes-Cabau J, Effect of rHDL on A-S, Efficacy I. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1675-1682
- [0415] 30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand J-P, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon J-L, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1581-1598
- [0416] 31. Gibson CM, Korjian S, Tricoci P, Daaboul Y, Alexander JH, Steg PG, Lincoff AM, Kastelein JJP, Mehran R, D'Andrea D, Merkely B, Zarebinski M, Ophius TO, Harrington RA. Rationale and design of apo-I event reduction in ischemic

syndromes i(aegis-i):A phase 2b,randomized,安慰剂-controlled,dose-ranging trial to investigate the safety and tolerability of csl112,a reconstituted, infusible,human apoa-i,after acute myocardial infarction.American Heart Journal.2016;180:22-28

[0417] 32.Nicholls SJ.Accelerate:Evacetrapib does not reduce major cv events in high-risk patients.2016,<http://www.thecardiologyadvisor.com/acc-meeting-highlights/evacetrapib-did-not-reduce-cv-events-in-high-risk-patients/article/487228>

[0418] 33.Chapman MJ,Le Goff W,Guerin M,Kontush A.Cholesteryl ester transfer protein:At the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates,niacin,and cholesteryl ester transfer protein inhibitors.Eur Heart J.2010;31:149-164

[0419] 34.Investigators TA-H.Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy.New England Journal of Medicine.2011;365:2255-2267

[0420] 35.Bays HE,Shah A,Lin J,Sisk CM,Dong Q,Maccubbin D.Consistency of extended-release niacin/laropirant effects on lp(a),apob,non-hdl-c,apo a1, and apob/apoal ratio across patient subgroups.American journal of cardiovascular drugs:drugs,devices,and other interventions.2012;12:197-206

[0421] 36.Maccubbin D,Bays HE,Olsson AG,Elinoff V,Elis A,Mitchel Y,Sirah W, Betteridge A,Reyes R,Yu Q,Kuznetsova O,Sisk CM,Pasternak RC,Paolini JF.Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia.International journal of clinical practice.2008;62:1959-1970

[0422] 37.Fayad ZA,Mani V,Woodward M,Kallend D,Abt M,Burgess T,Fuster V, Ballantyne CM,Stein EA,Tardif JC,Rudd JH,Farkouh ME,Tawakol A.Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging(dal-plaque):A randomised clinical trial.Lancet.2011; 378:1547-1559

[0423] 38.Nicholls SJ,Ruotolo G,Brewer HB,Kane JP,Wang MD,Krueger KA,Adelman SJ,Nissen SE,Rader DJ.Cholesterol efflux capacity and pre-beta-1 hdl concentrations are increased in dyslipidemic patients treated with evacetrapib.Journal of the American College of Cardiology.2015;66:2201-2210

[0424] 39.Didichenko SA,Navdaev AV,Cukier AM,Gille A,Schuetz P,Spycher MO, Therond P,Chapman MJ,Kontush A,Wright SD.Enhanced hdl functionality in small hdl species produced upon remodeling of hdl by reconstituted hdl,csl112: Effects on cholesterol efflux,anti-inflammatory and antioxidative activity.Circ Res.2016;119:751-763

[0425] 40.Anderson WAD,Bethea WR.Renal lesions following administration of

hypertonic solutions of sucrose. Report of six Cases. JAMA. 1940; 114(20): 1983-7.

[0426] 41. Bhandari S, Jain P. Management of acute coronary syndrome in chronic kidney disease. J Assoc Physicians India. 2012; 60: 48-51.

[0427] 42. Epstein JS, Zoon KC. Important drug warning: Immune globulin intravenous (human) (IGIV) products. Neonatal Netw. 2000; 19(2): 60-2.

[0428] 43. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006; 333: 1091-4.

[0429] 44. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: A report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. Circulation. 2010; 121: 357-65.

[0430] 45. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. Eur Heart J. 2004; 25: 1998-2005.

[0431] 46. Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012; 2: 1.

[0432] 47. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150(9): 604-12.

[0433] 48. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011; 123: 2736-47.

[0434] 49. Nabais S, Rocha S, **João** C, et al. Prognostic impact of moderate renal dysfunction in acute coronary syndrome. Rev Port Cardiol. 2008; 27(3): 303-12.

[0435] 50. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003; 17(4): 241-51.

[0436] 51. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/minute/1.73 m². American Journal of Kidney Diseases. 2010; 56(3): 486-95.

[0437] 表1

[0438] 基线特征

[0439]

特征	CSL112 2g (N=419)	CSL112 6g (N=421)	安慰剂 (N=418)	3 方面 (3 way) p-值
年龄, 年-平均 \pm SD	57.7 \pm 10.1	59.2 \pm 9.9	58.1 \pm 10.6	0.08
男性-数量 (%)	337 (80.4%)	323 (76.7%)	341 (81.6%)	0.19
人种-数量 (%)				0.57
白色	404 (96.7%)	406 (96.7%)	409 (97.9%)	
黑色	9 (2.2%)	5 (1.2%)	4 (1.0%)	
亚洲人	1 (0.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	
其他	4 (1.0%)	5 (1.2%)	4 (1.0%)	
BMI, kg/m ² - 平均值 \pm SD	29.2 \pm 6.3	28.5 \pm 5.0	28.6 \pm 5.2	0.15
eGFR, ml/min - 平均值 \pm SD	86.1 \pm 16.1	86.6 \pm 14.9	87.4 \pm 15.7	0.49
肾脏功能-数量 (%)				0.70
正常肾脏功能	194 (46.4%)	183 (43.5%)	188 (45.0%)	
轻度肾脏损害	200 (47.9%)	219 (52.0%)	212 (50.7%)	
中度/重度肾脏损害	24 (5.7%)	19 (4.5%)	18 (4.3%)	
指数事件-数量 (%)				0.20
STEMI	250 (59.7%)	274 (65.1%)	251 (60.1%)	
NSTEMI	169 (40.3%)	147 (34.9%)	167 (40.0%)	
指数介入术-数量 (%)				0.55
PCI	386 (92.1%)	397 (94.3%)	390 (93.3%)	
CABG	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	
医学疗法	31 (7.4%)	24 (5.7%)	27 (6.5%)	

[0440]

特征	CSL112 2g (N=419)	CSL112 6g (N=421)	安慰剂 (N=418)	3 方面 (3 way) p-值
病史-数量 (%)				
之前的 MI	65 (15.5%)	58 (13.8%)	71 (17.0%)	0.44
稳定性心绞痛	65 (15.5%)	63 (15.0%)	58 (13.9%)	0.79
充血性心力衰竭	24 (5.7%)	11 (2.6%)	18 (4.3%)	0.08
外周性动脉疾病	15 (3.6%)	14 (3.3%)	25 (6.0%)	0.11
脑血管疾病	20 (4.8%)	21 (5.0%)	17 (4.1%)	0.80
高血压	269 (64.2%)	257 (61.1%)	240 (57.4%)	0.13
血脂异常	222 (53.0%)	220 (52.3%)	222 (53.1%)	0.96
需要治疗的糖尿病	104 (24.8%)	81 (19.2%)	95 (22.7%)	0.15
抽烟/烟草使用	299 (71.4%)	292 (69.4%)	312 (74.6%)	0.23
从血管造影到首次输注的时间安排- 数量 (%)				
12h 至 < 24h	9 (2.2%)	6 (1.5%)	9 (2.2%)	0.35
24h 至 < 48h	55 (13.5%)	76 (18.5%)	66 (16.2%)	
≥ 48h	344 (84.3%)	329 (80.1%)	332 (81.6%)	
从首次医学接触到首次输注的时间 安排, 小时-中值 (IQR)	103 (72.5- 133.3)	95.5 (65.3- 133.5)	98.5 (70.3- 135.5)	0.20
伴随药物 * -数量 (%)				
他汀类	391 (94.2%)	375 (90.1%)	387 (93.7%)	0.05
高强度或剂量	144 (34.7%)	132 (31.7%)	138 (33.4%)	0.66
低强度或剂量	247 (59.5%)	243 (58.4%)	249 (60.3%)	0.86
其它脂质降低剂 †	14 (3.4%)	11 (2.6%)	13 (3.2%)	0.82
ACE 抑制剂或 ARB	323 (77.8%)	325 (78.1%)	322 (78.0%)	0.99

[0441]

特征	CSL112 2g (N=419)	CSL112 6g (N=421)	安慰剂 (N=418)	3 方面 (3 way) p-值
β 阻断剂	333 (80.2%)	319 (76.7%)	321 (77.7%)	0.44
阿司匹林	406 (97.8%)	394 (94.7%)	400 (96.9%)	0.05
抗血小板剂	385 (92.8%)	395 (95.0%)	392 (94.9%)	0.31
抗凝血剂	34 (8.2%)	37 (8.9%)	42 (10.2%)	0.60

[0442] 由随机分组的患者计算基线特征。

[0443] 对于类别变量(categorical variables),使用卡方检验计算p值,对于参数连续变量,使用ANOVA检验和Kruskal-Wallis检验。

[0444] eGFR是使用Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation (2009) 计算的。总结的eGFR值为来源于中心实验室筛选时的血清肌酐值的值。当不能获得中心实验室值时,使用本地实验数据。

[0445] 对于从随机分组到首次输注的时间安排,进行多个成对比较:(6g v. 安慰剂=0.002) 和 (2g v. 安慰剂=0.1059) 和 (6g v. 2g=0.3462)。

[0446] †依泽替米贝或PCSK9抑制剂

[0447] ACE指血管紧张素转化激素,ARB指血管紧张素受体阻断剂,BMI指体重指数,CABG指冠状动脉旁路移植术,eGFR指估计肾小球滤过率,MI指心肌梗塞,NSTEMI指非-ST-段抬高性心肌梗塞,PCI指经皮冠状动脉介入,SD为标准偏差,和STEMI为ST-段抬高性心肌梗塞。

[0448] 表2

[0449] 共同主要安全性终点

[0450]

共同主要 安全性终点	n (%)	比率 (CSL11-安慰剂) 差	95% CI ^a	95% CI ^b 的上限	p-值 ^c
肝脏				≤ 4%	
CSL112 2g (N=415)	4 (1.0%)	1.0	(-0.1, 2.5)	Yes	0.12
CSL112 6g (N=416)	2 (0.5%)	0.5	(-0.5, 1.7)	Yes	0.50
安慰剂 (N=413)	0 (0.0%)				
肾脏				< 5%	
CSL112 2g (N=415)	0 (0.0%)	-0.2	(-1.4, 0.7)	Yes	0.50
CSL112 6g (N=416)	3 (0.7%)	0.5	(-0.7, 1.9)	Yes	0.62
安慰剂 (N=413)	1 (0.2%)				

[0451] CI=置信区间。

[0452] ^a使用Newcombe-Wilson评分方法计算受试者发生率差异的95%置信区间。[0453] ^b Yes指满足非劣效性标准。

[0454] ^c P值是使用Fisher精确检验计算的。

[0455] 双侧95%置信区间的上限指定用于检测共同主要终点,与用于非劣效性评价的肝脏和肾脏终点所指定的阈值进行比较。这得到了肝脏和肾脏各自终点的单侧2.5% I型误差,并且是基于应用Bonferroni方法将总的I型误差控制在5%。

[0456] 百分比是基于具有数据的受试者数量。

[0457] 感兴趣的肝脏终点定义为任何受试者的下述两个结果的记录之一:ALT>3x ULN, 总胆红素>2x ULN,其通过最初试验的至少24小时之后但在1周之内连续反复试验证实。

[0458] 肾脏事件定义为血清肌酐升高 ≥ 1.5 X基准值,其通过至少24小时之后但在1周之内反复试验证实,或需要肾脏替代治疗。

[0459] 表3

[0460] ITT人群中的MACE终点

[0461]

MACE 终点	2g (419)	6g (421)	安慰剂 (418)	HR (2g v. 安慰剂)	p-值 (2g v P)	HR (6g v. 安慰剂)	p-值 (6g v P)
复合2 终点	27 (6.4%)	24 (5.7%)	23 (5.5%)	1.18 (0.67, 2.05)	0.5733	1.02 (0.57, 1.80)	0.9717
复合1	16 (3.8%)	20 (4.8%)	17 (4.1%)	0.93 (0.47, 1.84)	0.8391	1.15 (0.60, 2.20)	0.6664
复合2	16 (3.8%)	20 (4.8%)	17 (4.1%)	0.93 (0.47, 1.85)	0.8393	1.15 (0.60, 2.20)	0.6660
复合3	18 (4.3%)	20 (4.8%)	18 (4.3%)	0.99 (0.51, 1.90)	0.9705	1.09 (0.57, 2.05)	0.7992
复合4	34 (8.1%)	29 (6.9%)	31 (7.4%)	1.10 (0.67, 1.78)	0.7107	0.91 (0.55, 1.51)	0.7008
CV 死亡	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0 (0.0%)	—	0.3146	—	0.0477
非致命性 MI	14 (3.3%)	13 (3.1%)	14 (3.3%)	0.99 (0.47, 2.09)	0.9828	0.91 (0.43, 1.93)	0.7944
缺血性发作	0 (0.0%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	—	0.1297	0.99 (0.20, 4.91)	0.9918
不稳定性心绞痛住院	13 (3.1%)	6 (1.4%)	7 (1.7%)	1.87 (0.75, 4.69)	0.1460	0.84 (0.28, 2.51)	0.7766
所有原因的死亡	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	4.95 (0.58, 42.37)	0.1253	3.94 (0.44, 35.21)	0.2526
非-CV 死亡	3 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2.92 (0.30, 28.09)	0.2341	—	0.5319
出血性中风	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	—	0.9914	—	0.2217
中风-不确定的	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	—	—	—
任何中风	0 (0.0%)	4 (1.0%)	3 (0.7%)	—	0.1597	1.32 (0.30, 5.90)	0.6515
心力衰竭	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	5.02 (0.59, 43.01)	0.1205	3.96 (0.44, 35.41)	0.2525
冠状动脉重建术	26 (6.2%)	17 (4.0%)	25 (6.0%)	1.05 (0.60, 1.81)	0.8669	0.66 (0.36, 1.22)	0.1934

[0462] 所有数字都是基于在ITT人群中首次MACE的时间分析。

[0463] 百分比是基于具有数据的受试者数量。

[0464] 所有事件都由CEC裁定。

[0465] 危害比是基于对于治疗组和肾脏功能的因子的风险模型比例。

[0466] 危害比<1有利于CSL112。

[0467] 分层对数秩(stratified log-rank) p-值<0.05指当与安慰剂相比时,CSL112组中首次MACE的时间显著不同。

[0468] MACE复合的次要终点包括CV死亡、非-致死性MI、缺血性发作和不稳定性心绞痛住

院。

[0469] 探索性MACE复合终点1包括CV死亡、非-致死性MI和缺血性发作。

[0470] 探索性MACE复合终点2包括CV死亡、非-致死性MI和任何中风。

[0471] 探索性MACE复合终点3包括非-致命性MI、所有原因的死亡和任何中风。

[0472] 探索性MACE复合终点4包括不稳定性心绞痛住院、所有原因的死亡、任何中风、心力衰竭和冠状动脉重建术。

[0473] 表4

[0474] 最不利出血事件安全性人群的BARC评价等级

[0475]

出血事件	CSL112 2g (415)	CSL112 6g (416)	安慰剂 (413)
0 型	377 (90.8%)	378 (90.9%)	362 (87.7%)
1 型	19 (4.6%)	17 (4.1%)	30 (7.3%)
2 型	16 (3.9%)	17 (4.1%)	15 (3.6%)
3 型	2 (0.5%)	3 (0.7%)	6 (1.5%)
3a 型	0	0	2
3b 型	2	3	3
3c 型	0	0	1
4 型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
5 型	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
5a 型	0	0	0
5b 型	1	1	0

[0476] 0型包括没有裁定的出血事件的受试者。

[0477] 如果患者具有多于一次出血,计数成最严重的出血。

[0478] 从随机分组对出血事件计数。

[0479] 表5

[0480] 基准脂质和心血管生物标记物

[0481]

生物标记物	CSL112 2g	CSL112 6g	安慰剂	p-值
血浆生物标记物				
ApoA-I mg/dL - 平均值 \pm SD	124.6 \pm 24.6	127.7 \pm 25.2	126.1 \pm 24.7	0.2155
磷脂酰胆碱 mg/dL - 平均值 \pm SD	185.9 \pm 36.6	190.1 \pm 39.2	187.3 \pm 37.7	0.2835
脂质生物标记物				
载脂蛋白 B mg/dL - 平均值 \pm SD	90.8 \pm 24.3	92.8 \pm 25.3	91.9 \pm 25.4	0.5308
总胆固醇 mg/dL - 平均值 \pm SD	164.7 \pm 39.3	169.3 \pm 41.0	166.5 \pm 41.6	0.2735
HDL 胆固醇 mg/dL - 平均值 \pm SD	40.2 \pm 11.0	41.6 \pm 10.7	40.8 \pm 11.0	0.1606
非-HDL 胆固醇 mg/dL - 平均值 \pm SD	124.2 \pm 38.9	127.6 \pm 40.4	125.8 \pm 40.9	0.4780
LDL 胆固醇 mg/dL - 平均值 \pm SD	92.1 \pm 35.0	94.7 \pm 34.9	92.1 \pm 34.4	0.4966
甘油三酯 mg/dL - 平均值 \pm SD	168.8 \pm 99.5	168.0 \pm 91.3	170.2 \pm 95.1	0.9450
胆固醇流出能力				
总流出 %/4h - 平均值 \pm SD	8.4 \pm 2.3	8.8 \pm 2.9	8.8 \pm 2.7	0.1299
ABCA1 流出	2.6 \pm 1.7	2.6 \pm 1.9	2.8 \pm 1.9	0.2097

[0482]

%/4h - 平均值 ± SD				
Non-ABCA1 流出 %/4h - 平均值 ± SD	5.9 ± 1.4	6.2 ± 1.6	6.0 ± 1.5	0.0305
总 EC/ApoA-I 比例 %/4h/mg/dL - 平均值 + SD	0.068 ± 0.017	0.069 ± 0.020	0.070 ± 0.021	0.3304
ABCA1 EC/ApoA-I 比例 %/4h/mg/dL - 平均值 + SD	0.021 ± 0.013	0.021 ± 0.014	0.022 ± 0.015	0.1401
心血管生物标记物				
肌钙蛋白 I ng/mL - 平均值 ± SD	53.9 ± 400.2	48.2 ± 187.9	67.8 ± 361.6	0.8618
纤维蛋白原 mg/dL - 平均值± SD	481.7 ± 122.0	482.2 ± 125.0	476.3 ± 125.6	0.7588
hsCRP mg/L - 平均值 ± SD	18.9 ± 28.9	18.7 ± 23.7	18.4 ± 27.5	0.9677
IL-6 pg/mL - 平均值± SD	9.2 ± 45.8	8.3 ± 21.5	7.4 ± 9.8	0.6754

[0483] 所有分析都是基于具有可用数据的患者。

[0484] CEC=胆固醇流出能力,CI=置信区间

[0485] ABCA1指ATP-结合盒A1,HDL指高密度脂蛋白,hsCRP指高灵敏度c-反应蛋白,IL-6指白细胞介素-6,LDL指低密度脂蛋白,NT-proBNP指脑钠肽的N-末端激素原,和SD指标准偏差。

[0486] ^a基于根据治疗组的ANOVA的治疗比较。

[0487] 表6

[0488] 在输注CSL112之后即时的胆固醇流出、HDL-胆固醇和apoA-I值

[0489]

参数	算术平均值 ± SD	升高倍数
总胆固醇流出能力 (%/4h)		
CSL112 2g (N = 394)	15.8 ± 3.8	1.87 [#]
CSL112 6g (N = 404)	20.8 ± 3.8	2.45 [#]
安慰剂 (N = 403)	8.3 ± 2.7	0.94 [#]
ABCA1-依赖性胆固醇流出能力 (%/4h)		
CSL112 2g (N = 394)	7.9 ± 2.6	3.67 [#]
CSL112 6g (N = 404)	8.9 ± 2.4	4.30 [#]
安慰剂 (N = 403)	2.4 ± 1.8	0.82 [#]
ApoA-I (mg/dl)		
CSL112 2g (N = 402)	161 ± 33.4	1.29 [#]
CSL112 6g (N = 406)	263 ± 58.2	2.06 [#]
安慰剂 (N = 405)	121 ± 25.7	0.96 [#]
HDL-胆固醇 mg/dL		
CSL112 2g (N = 404)	43.9 ± 11.8	1.09 [#]
CSL112 6g (N = 407)	52.5 ± 12.1	1.27 [#]
安慰剂 (N = 405)	39.3 ± 10.9	0.97 [#]

[0490] 所有分析都是基于具有可用数据的患者。

[0491] [#]与基准相比的升高倍数,计算为独立患者比的几何平均数。

[0492] 表7

[0493] 共同主要安全性终点的灵敏度分析

[0494]	共同主要 安全性终点	n (%)	比率 (CSL11 - 安慰 剂) 差	95% CI ^a	95% CI ^b 的上限	p-值 ^c
	肝脏-没有证实的结果				≤ 4%	
	CSL112 2g (N=415)	9 (2.2%)	-0.5	(-2.8, 1.7)	Yes	0.64
	CSL112 6g (N=416)	5 (1.2%)	-1.5	(-3.6, 0.5)	Yes	0.13
	安慰剂 (N=413)	11 (2.7%)				
	肾脏-没有证实的结果				< 5%	
	CSL112 2g (N=415)	4 (1.0%)	-0.5	(-2.3, 1.2)	Yes	0.55
	CSL112 6g (N=416)	7 (1.7%)	0.2	(-1.7, 2.1)	Yes	0.79
	安慰剂 (N=413)	6 (1.5%)				

[0495] CI=置信区间。

[0496] ^a使用Newcombe-Wilson评分方法计算受试者发生率差异的95%置信区间。

[0497] ^b Yes指满足非劣效性标准。

[0498] ^c*P值为当预期细胞计数<5时使用卡方检验或Fisher精确检验计算的。

[0499] *百分比是基于具有数据的受试者数量。

[0500] *对于该灵敏度分析,感兴趣的肝脏的终点定义为任何受试者的下述两个结果的记录之一:ALT>3x ULN,总胆红素>2x ULN,没有采用在最初试验的至少24小时之后但在1周之内连续反复试验进行证实。

[0501] *对于该灵敏度分析,肾脏事件定义为血清肌酐升高≥1.5X基准值或需要肾脏替代治疗,没有采用在最初试验的至少24小时之后但在1周之内连续反复试验进行证实。

[0502] 表8

[0503] 采用对于多次治疗比较的Bonferroni调整的共同主要安全性终点的事后比较灵敏度分析

[0504]

共同主要 安全性终点	n (%)	比率差异 (CSL11 - 安慰剂)	97.5% CI ^a	97.5% CI ^b 的上限	p-值 ^c
肝脏				≤ 4%	
CSL112 2g (N=415)	4 (1.0%)	1.0	(-0.4, 2.8)	Yes	0.12
CSL112 6g (N=416)	2 (0.5%)	0.5	(-0.8, 2.0)	Yes	0.50
安慰剂 (N=413)	0 (0.0%)				
肾脏				< 5%	
CSL112 2g (N=415)	0 (0.0%)	-0.2	(-1.7, 1.0)	Yes	0.50
CSL112 6g (N=416)	3 (0.7%)	0.5	(-1.0, 2.2)	Yes	0.62
安慰剂 (N=413)	1 (0.2%)				

[0505] CI=置信区间。

[0506] ^a规定用于测试共同主要终点的双侧95%置信区间的上限,与用于非劣效性(non-inferiority)评价的肝脏和肾脏终点规定的阈值进行比较。对于肝脏和肾脏各自终点,这给出了单侧2.5% I型误差,并且基于应用Bonferroni方法将整个I型误差控制在5%。多重性调整没有应用于每个共同主要终点内的两个成对治疗组比较。该表显示使用双侧97.5%置信区间的更保守评价,其进一步对治疗组比较应用事后比较Bonferroni调整,获得每个治疗组比较的单独单侧1.25% I型误差。

[0507] ^b Yes指满足非劣效性标准。[0508] ^c P值是使用Fisher精确检验计算的。

[0509] 百分比是基于具有数据的受试者数量。

[0510] 感兴趣的肝脏的终点定义为任何受试者的下述两个结果的记录之一:ALT>3x ULN,总胆红素>2x ULN,其通过在最初试验的至少24小时之后但在1周之内连续反复试验证实。

[0511] 肾脏事件定义为血清肌酐升高≥1.5X基准值,其通过在至少24小时之后但在1周之内反复试验证实,或需要肾脏替代治疗。

[0512] 表9

[0513] 在输注CSL112之后即时的胆固醇流出和apoA-I比例

[0514]

参数	算术平均值 \pm SD	升高倍数
总胆固醇流出能力/ApoA-I 比例 (%/4 hr/mg/dL)		
CSL112 2g (N = 394)	0.099 \pm 0.023	1.44 [@]
CSL112 6g (N = 404)	0.082 \pm 0.019	1.18 [@]
安慰剂 (N = 403)	0.069 \pm 0.019	-
ABCA1 总胆固醇流出能力/ApoA-I 比例 (%/4 hr/mg/dL)		
CSL112 2g (N = 394)	0.050 \pm 0.017	2.51 [@]
CSL112 6g (N = 404)	0.035 \pm 0.013	1.78 [@]
安慰剂 (N = 403)	0.020 \pm 0.014	-

[0515] 所有分析都是基于具有可用数据的患者。

[0516] @与安慰剂相比的升高倍数,计算为治疗算术平均数的比例。

[0517] 表10

[0518] 处置突发不良事件,安全性人群的事件频率

[0519]

不良事件(系统器官类型)	CSL112 2g (696)	CSL112 6g (620)	安慰剂 (639)
血液&淋巴	11 (1.6%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
心脏	74 (10.6%)	61 (9.8%)	61 (9.6%)
先天性的, 家族性的&遗传的	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
耳朵&内耳 (Labyrinth)	2 (0.3%)	7 (1.1%)	6 (0.9%)
内分泌腺	1 (0.1%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)
眼睛	3 (0.4%)	10 (1.6%)	6 (0.9%)
胃肠	61 (8.8%)	67 (10.8%)	68 (10.6%)
全身紊乱和给药部位病症	122 (17.5%)	92 (14.8%)	92 (14.4%)
肝胆管癌	7 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (0.9%)
免疫系统	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
感染&传染	61 (8.8%)	49 (7.9%)	42 (6.6%)
损伤、中毒&手术并发症	25 (3.6%)	30 (4.8%)	27 (4.2%)
Investigations	39 (5.6%)	54 (8.7%)	57 (8.9%)
代谢&营养	24 (3.5%)	10 (1.6%)	21 (3.3%)
肌骨骼组织&结缔组织	46 (6.6%)	42 (6.8%)	33 (5.2%)
良性、恶性&未明确的赘生物 (包含囊肿 &息肉)	0 (0.0%)	6 (1.0%)	7 (1.1%)
神经系统	66 (9.5%)	52 (8.4%)	53 (8.3%)
产品问题(product issues)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神病学	14 (2.0%)	9 (1.5%)	10 (1.6%)
肾脏&泌尿	16 (2.3%)	6 (1.0%)	15 (2.4%)
生殖系统&乳腺	5 (0.7%)	6 (1.0%)	4 (0.6%)

[0520]

呼吸的、胸廓的&纵隔的	63 (9.1%)	52 (8.4%)	58 (9.1%)
皮肤&皮下组织	17 (2.4)	24 (3.9%)	17 (2.7%)
血管	35 (5.0%)	37 (6.0%)	45 (7.0%)
其它			
与研究药物有关的不良事件 ?	44 (6.3%)	50 (8.1%)	34 (5.3%)
与研究方法有关的不良事件	27 (3.9%)	43 (6.9%)	15 (2.4%)
导致死亡的不良事件	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
导致永久停止研究药物的不良事件	11 (1.6%)	8 (1.3%)	9 (1.4%)
不良事件的严重程度 *			
1 级	409 (58.8%)	374 (60.3%)	388 (60.7%)
2 级	151 (21.7%)	165 (26.6%)	147 (23.0%)
3 级	114 (16.4%)	76 (12.3%)	92 (14.4%)
4 级	18 (2.6%)	3 (0.5%)	11 (1.7%)
5 级	4 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
严重不良事件	109 (15.7%)	77 (12.4%)	78 (12.2%)
严重相关不良事件	1 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)

[0521] N代表每个治疗组中的不良事件总数。

[0522] 表11

[0523] 处置突发不良事件,安全性人群患者的百分比

[0524]

不良事件(系统器官类型)	CSL112 2g (N=415)	CSL112 6g (N=416)	安慰剂 (N=413)
血液&淋巴	10 (2.4%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)
心脏	51 (12.3%)	48 (11.5%)	40 (9.7%)
先天性的, 家族性的&遗传的	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
耳朵&内耳	2 (0.5%)	7 (1.7%)	5 (1.2%)
内分泌腺	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)
眼睛	3 (0.7%)	6 (1.4%)	4 (1.0%)
胃肠	42 (10.1%)	42 (10.1%)	46 (11.1%)
全身紊乱和给药部位病症	84 (20.2%)	62 (14.9%)	62 (15.0%)
肝胆管癌	6 (1.5%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)
免疫系统	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
感染&传染	47 (11.3%)	39 (9.4%)	38 (9.2%)
损伤、中毒&手术并发症	18 (4.3%)	17 (4.1%)	24 (5.8%)
Investigations	31 (7.5%)	37 (8.9%)	41 (9.9%)
代谢&营养	19 (4.6%)	10 (2.4%)	18 (4.4%)
肌骨骼组织&结缔组织	35 (8.4%)	35 (8.4%)	24 (5.8%)
良性、恶性&未明确的赘生物 (包含囊肿&息肉)	0 (0.0%)	6 (1.4%)	7 (1.7%)
神经系统	47 (11.3%)	45 (10.8%)	30 (7.3%)
产品问题	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神病学	13 (3.1%)	8 (1.9%)	9 (2.2%)
肾脏&泌尿	16 (3.9%)	6 (1.4%)	14 (3.4%)
生殖系统&乳腺	4 (1.0%)	6 (1.4%)	4 (1.0%)
呼吸、胸廓&纵隔	43 (10.4%)	42 (10.1%)	42 (10.2%)

[0525]

皮肤&皮下组织	14 (3.4%)	22 (5.3%)	17 (4.1%)
血管	30 (7.2%)	32 (7.7%)	38 (9.2%)
其它			
研究-药物相关不良事件	33 (8.0%)	33 (7.9%)	26 (6.3%)
导致死亡的不良事件	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
导致永久停止研究药物的不良事件	11 (2.7%)	8 (1.9%)	9 (2.2%)
不良事件的严重程度 *			
1 级	73 (17.6%)	91 (21.9%)	88 (21.3%)
2 级	60 (14.5%)	69 (16.6%)	52 (12.6%)
3 级	69 (16.6%)	50 (12.0%)	56 (13.6%)
4 级	5 (1.2%)	2 (0.5%)	8 (1.9%)
5 级	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
严重不良事件	66 (15.9%)	53 (12.7%)	54 (13.1%)
严重相关不良事件	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)

[0526] N代表治疗组经历不良事件的患者的百分比。

[0527] *如果患者经历多于一种不良事件,对于不良事件的严重程度表示为最严重。

[0528] 表12

[0529] 研究周期的致命性后果的总结

[0530]

处理期	2g	6g	安慰剂
主要研究 (N=10)	5	4	1
活性剂治疗期 (SD 1-29)	1	2	0
安全随访期 (SD 30-112)	2	0	1
MACE 随访期 (SD 113-387)	2	2	0
安全性重要指数 (Safety Lead In) (N=1)	1	0	0
活性剂治疗期 (SD 1-29)	0	0	0
安全随访期 (SD 30-90)	1	0	0

[0531] 表13

[0532] 需要在0.05的双侧显著性水平下检测 $\geq 15\%$ 的风险降低的MACE终点的样本量和功效计算

[0533]

MACE 终点	安慰剂事件比例	90%功效需要的每组中数量	每组 420 名受试者的功效
复合 2° 终点	5.5%	14,907	8.4%
复合 1	4.1%	20,271	7.5%
复合 2	4.1%	20,271	7.5%
复合 3	4.3%	19,291	7.7%
复合 4	7.4%	10,874	9.8%
CV 死亡	0.0%	—	—
非致命性 MI	3.3%	25,379	7.0%
缺血性发作	0.7%	122,620	5.4%

[0534]

不稳定性心绞痛住院	1.7%	50,019	6.0%
所有原因的死亡	0.2%	431,171	5.1%
非-CV 死亡	0.2%	431,171	5.1%
出血性中风	0.0%	—	—
中风-不确定的	0.0%	—	—
任何中风	0.7%	122,620	5.4%
心力衰竭	0.2%	431,171	5.1%
冠状动脉重建术	6.0%	13,598	8.8%

[0535] 使用Pearson's 卡方检验,基于安慰剂组中观察的事件比例计算样本量和功效。

[0536] 为了功效计算,将治疗组和安慰剂组都标准化为420名患者。

[0537] 表14:基线特征

[0538]

	NRF n=16	Mod RI n=16
年龄, 岁	55 ± 7	69 ± 9
性别, n (%) 男性	11 (68.8)	11 (68.8)
体重, kg	78 ± 10.8	80.5 ± 16.6
BMI, kg/m ²	26.23 ± 2.89	27.88 ± 4.64
eGFR, mL/min/1.73m ²	100.5 ± 6.0	49.1 ± 7.7
BMI, 体重指数; 显示为平均值 ± 标准偏差		

[0539] 表15:肾脏功能组的基准胆固醇流出和脂蛋白参数

[0540]

	NRF n=16	Mod RI n=16	比较的 p-值
ApoA-I, mg/dL	141 ± 19.0	143 ± 21.3	0.8
总 CEC, 流出% /4h	9.03 ± 1.75	11.50 ± 2.49	0.003
ABCA1-非依赖性 CEC, 流出% /4h	7.02 ± 1.29	7.85 ± 1.56	0.1
ABCA1-依赖性 CEC, 流出% /4h	2.01 ± 1.22	3.65 ± 1.68	0.004
前-β1-HDL, μg/mL	16.1 ± 3.2	22.8 ± 9.8	0.01
胆固醇, mg/dL	191 ± 36	188 ± 34	0.8
HDL-胆固醇, mg/dL	52 ± 8	53 ± 12	0.7
HDL-未酯化胆固醇, mg/dL	15 ± 3	15 ± 3	1.0
HDL-酯化胆固醇, mg/dL	37 ± 6	38 ± 9	0.7
非-HDL-胆固醇, mg/dL	140 ± 37	136 ± 31	0.7
载脂蛋白 B, mg/dL	91 ± 24	89 ± 18	0.8
甘油三酯, mg/dL	132 ± 57	141 ± 63	0.7
C-反应蛋白, mg/L	1.7 ± 3.5	2.3 ± 3.9	0.6
显示为平均值 ± 标准偏差			

[0541]

表 16：研究人群特征

特征	CSL112 6 g (N=55)	安慰剂 (N=28)	总计 (N=83)
年龄 (岁)			
N	55	28	83
平均值 (SD)	70.6 (10.95)	71.9 (10.12)	71.1 (10.63)
中值	73.0	74.0	73.0
四分之一, 四分之三	65.0, 79.0	69.0, 78.0	66.0, 78.0
最小, 最大	36, 86	44, 89	36, 89
年龄组 (岁), n (%)			
≥ 18-< 65	11 (20.0)	4 (14.3)	15 (18.1)
≥ 65-< 75	20 (36.4)	11 (39.3)	31 (37.3)
≥ 75-< 85	22 (40.0)	12 (42.9)	34 (41.0)
≥ 85	2 (3.6)	1 (3.6)	3 (3.6)
性别 n (%)			
男性	37 (67.3)	18 (64.3)	55 (66.3)
女性	18 (32.7)	10 (35.7)	28 (33.7)
种族, n (%)			
西班牙裔或拉丁美洲人	0	2 (7.1)	2 (2.4)
不是西班牙裔或拉丁美洲人	53 (96.4)	26 (92.9)	79 (95.2)
未知	2 (3.6)	0	2 (2.4)
人种 n, (%)			
亚洲人	1 (1.8)	0	1 (1.2)
黑人或非裔美国人	2 (3.6)	0	2 (2.4)
白人	52 (94.5)	28 (100)	80 (96.4)
国家, n (%)			
德国	12 (21.8)	4 (14.3)	16 (19.3)
匈牙利	20 (36.4)	8 (28.6)	28 (33.7)
以色列	5 (9.1)	5 (17.9)	10 (12.0)
荷兰	8 (14.5)	2 (7.1)	10 (12.0)
美国	10 (18.2)	9 (32.1)	19 (22.9)
BMI (kg/m ²)			

[0542]

N	55	28	83
平均值 (SD)	30.0 (5.30)	28.5 (4.68)	29.5 (5.12)
中值	29.4	28.4	29.1
四分之一, 四分之三	26.5, 32.2	25.0, 31.1	25.9, 31.6
最小, 最大	19.8, 46.1	21.3, 43.1	19.8, 46.1
肾功能 (随机分组) ^a , n (%)			
eGFR 30-<45 mL/min/1.73 m ²	26 (47.3)	13 (46.4)	39 (47.0)
eGFR 45-<60 mL/min/1.73 m ²	29 (52.7)	15 (53.6)	44 (53.0)
肾功能 (中心实验室) ^b , n (%)			
eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	3 (5.5)	1 (3.6)	4 (4.8)
eGFR 30-<45 mL/min/1.73 m ²	18 (32.7)	15 (53.6)	33 (39.8)
eGFR 45-<60 mL/min/1.73 m ²	26 (47.3)	11 (39.3)	37 (44.6)
eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²	4 (7.3)	1 (3.6)	5 (6.0)
随机分组时的 eGFR (IRT) ^c , mL/min/1.73 m ²			
N	55	28	83
平均值 (SD)	46.15 (7.165)	46.41 (7.785)	46.24 (7.334)
中值	45.91	45.16	45.61
四分之一, 四分之三	40.71, 52.92	39.59, 53.36	40.33, 52.92
最小, 最大	30.2, 57.8	33.5, 59.2	30.2, 59.2
随机分组时的 eGFR (中央) ^d , mL/min/1.73 m ²			
N	51	28	79
平均值 (SD)	46.82 (9.697)	45.40 (9.988)	46.32 (9.761)
中值	48.99	42.50	45.44
四分之一, 四分之三	38.53, 55.10	37.71, 53.91	38.10, 55.10
最小, 最大	27.3, 64.4	29.8, 70.9	27.3, 70.9
需要任何抗-糖尿病药物的当前疗法的糖尿病 ^e , n (%)			
是	23 (41.8)	12 (42.9)	35 (42.2)
否	32 (58.2)	16 (57.1)	48 (57.8)
指数 MI 的类型 n (%)			
STEMI	16 (29.1)	6 (21.4)	22 (26.5)
NSTEMI	39 (70.9)	22 (78.6)	61 (73.5)

[0543]

BMI = 体重指数, eCRF = 电子病例报告格式, eGFR = 估计肾小球滤过率, IRT = 互动应答技术, ITT = 意向治疗, Max = 最大, MI = 心肌梗塞, Min = 最小, NSTEMI = 非 ST-段抬高性心肌梗塞, SD = 标准偏差, STEMI = ST-段抬高性心肌梗塞,
a 基于受试者的年龄、性别、人种和第 2 次访问(研究第 1 天)得到的血清肌酐值, 由 IRT 系统初始计算的 eGFR 将受试者归属的层。
b 基于使用慢性肾病流行病学合作的方程 (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration equation) 和在第 2 次访问(研究第 1 天)得到的中心实验室血清肌酐值计算的 eGFR 将受试者归属的层。
c 如在 IRT 系统内记录的 eGFR 值
d 使用慢性肾病流行病学合作的方程, 使用在第 2 次访问(研究第 1 天)来源于中心实验室的血清肌酐值, 计算总结的 eGFR 值。
e 如记录在 eCRF 上的糖尿病病史。
注意: 百分比是基于随机分组在每个治疗组之内的受试者数量。由出生日期和知情同意书的日期自动计算年龄。非实验室数据的基准定义为在第一个研究治疗剂量给药日期之前或当天的最近的输注前、非漏测值。

[0544]

表 17：直到首次输注的时间安排的总结 (ITT 人群)

时间安排特征	描述性统计	总计			STEMI			NSTEMI		
		CSL112	安慰剂	总计	CSL112	安慰剂	总计	CSL112	安慰剂	总计
		6g	(N=28)	(N=83)	6g	(N=28)	(N=83)	6g	(N=28)	(N=83)
		(N=55)			(N=55)			(N=55)		
指数 MI 和血管造影之间的时间 (h)										
	N	54	26	80	16	5	21	38	21	59
	平均值 (SD)	16.64	20.47	17.89	4.54	2.58	4.07	21.74	24.73	22.80
		(17.347)	(20.242)	(18.298)	(6.718)	(2.627)	(5.997)	(17.966)	(20.290)	(18.707)
血管造影和随机分组之间的时间 (h)										
	N	54	26	80	16	5	21	38	21	59
	平均值	57.95	70.36	61.98	53.81	63.58	56.14	59.69	71.98	64.07
	(SD)	(28.724)	(42.897)	(34.207)	(26.074)	(30.071)	(26.625)	(29.929)	(45.881)	(36.504)
血管造影和首次输注之间的时间 (h) *										
	N	51	26	77	15	5	20	36	21	57
	平均值 (SD)	61.83	71.79	65.20	57.70	64.78	59.47	63.55	73.46	67.20
		(28.187)	(42.621)	(33.804)	(25.561)	(29.772)	(26.037)	(29.383)	(45.587)	(36.125)
12-< 24	n (%)	3 (5.9)	2 (7.7)	5 (6.5)	1 (6.7)	0	1 (5.0)	2 (5.6)	2 (9.5)	4 (7.0)
24-< 48	n (%)	18 (35.3)	7 (26.9)	25 (32.5)	6 (40.0)	1 (20.0)	7 (35.0)	12 (33.3)	6 (28.6)	18 (31.6)

[0545]

时间安排特征	描述性统计	总计				STEMI				NSTEMI			
		CSL112	安慰剂	总计	CSL112	安慰剂	总计	CSL112	安慰剂	总计	CSL112	安慰剂	总计
		6g	(N=28)	(N=83)	6g	(N=28)	(N=83)	6g	(N=28)	(N=83)	6g	(N=28)	(N=83)
		(N=55)			(N=55)			(N=55)			(N=55)		
≥ 48	n (%)	30 (58.8)	17 (65.4)	47 (61.0)	8 (53.3)	4 (80.0)	12 (60.0)	22 (61.1)	13 (61.9)	35 (61.4)			
随机分组和首次输注之间的时间 (h)													
	N	52	28	80	15	6	21	37	22	59			
	平均值 (SD)	1.76	1.40	1.63	1.65	1.28	1.55	1.80	1.44	1.66			
		(0.841)	(0.717)	(0.813)	(0.727)	(0.625)	(0.705)	(0.888)	(0.750)	(0.851)			
指数 MI 和首次输注之间的时间 (h)													
	N	52	28	80	15	6	21	37	22	59			
	平均值 (SD)	78.75	90.00	82.69	62.23	66.00	63.31	85.44	96.55	89.58			
		(29.916)	(41.008)	(34.375)	(25.245)	(25.936)	(24.846)	(29.331)	(42.339)	(34.819)			
血管造影和本地实验室认为合格的时间 (h) *													
	N	54	26	80	16	5	21	38	21	59			
	平均值 (SD)	51.78	62.87	55.38	47.99	54.94	49.64	53.38	64.76	57.43			
		(28.516)	(42.894)	(33.987)	(27.115)	(30.684)	(27.366)	(29.290)	(45.739)	(36.040)			
12-< 24	n (%)	14 (25.9)	6 (23.1)	20 (25.0)	4 (25.0)	0	4 (19.0)	10 (26.3)	6 (28.6)	16 (27.1)			
24-< 48	n (%)	15 (27.8)	9 (34.6)	24 (30.0)	6 (37.5)	4 (80.0)	10 (47.6)	9 (23.7)	5 (23.8)	14 (23.7)			

[0546]

时间安排特征	总计				STEMI			NSTEMI		
	描述性统计	CSL112	安慰剂	总计	CSL112	安慰剂	总计	CSL112	安慰剂	总计
		6 g (N=55)	(N=28)	(N=83)	6 g (N=55)	(N=28)	(N=83)	6 g (N=55)	(N=28)	(N=83)
≥ 48	n (%)	25 (46.3)	11 (42.3)	36 (45.0)	6 (37.5)	1 (20.0)	7 (33.3)	19 (50.0)	10 (47.6)	29 (49.2)

ITT=意向治疗, MI=心肌梗塞, NSTEMI=非 ST-段抬高性心肌梗塞, SD=标准偏差, STEMI=ST-段抬高性心肌梗塞,

* 百分比是基于亲代种类之内的受试者数量。

[0547]

表 18：处置-突发肾脏严重不良事件和急性肾脏损害时间的共同主要终点的总结 (安全性人群)

共同主要终点		治疗组之间的比率差异		
		受试者数量, n	具有事件的受试者数量 n (%), n'	比率差异 95% CI*
治疗				
肾脏 SAE				
	CSL112 6 g (N=52)	52	1 (1.9) 1	-0.124 (-0.296, -0.005)
	安慰剂 (N=28)	28	4 (14.3) 5	NA NA
AKI 事件				
	CSL112 6 g (N=52)	50	2 (4.0) 2	-0.103 (-0.277, 0.025)
	安慰剂 (N=28)	28	4 (14.3) 4	NA NA

AKI=急性肾脏损害, CI=置信区间, NA=不适用, n (%) =计算经历事件的受试者的数量和百分比, n' =计算病例数量, SAE=严重不良事件
* 当出现至少 1 个事件时, 使用 Newcombe-Wilson 评分方法区间计算受试者发生率中差异的 95% CI, 或者相反, 每个治疗组中发生率具有精
确、单侧、上 97.5%置信区间。

[0548]

表 19：利用亚组的肾脏安全性终点的共同主要探索性总结 (安全性人群)

共同主要终点		肾脏的 SAE		AKI 事件	
亚组 ^a	处理	具有数据的受试者数量	具有事件的受试者数量 n (%) n'	具有数据的受试者数量	具有事件的受试者数量 n (%) n'
		n	n (%) n'	n	n (%) n'
eGFR <30 mL/min/1.73 m ²					
CSL112 6g (N=52)		3	0	3	0
安慰剂 (N=28)		1	0	1	0
eGFR 30-<45 mL/min/1.73 m ²					
CSL112 6g (N=52)		18	0	18	0
安慰剂 (N=28)		15	3 (20.0)	15	1 (6.7)
eGFR 45-<60 mL/min/1.73 m ²					
CSL112 6g (N=52)		25	1 (4.0)	25	2 (8.0)
安慰剂 (N=28)		11	1 (9.1)	11	2 (18.2)
eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²					
CSL112 6g (N=52)		4	0	4	0
安慰剂 (N=28)		1	0	1	1 (100)
具有需要用任何抗-糖尿病药物的当前疗法的 糖尿病病史					

[0549]

CSL112 6g (N=52)	22	0	22	0
安慰剂 (N=28)	12	3 (25.0)	12	4 (33.3)
不具有需要用任何抗-糖尿病药物的当前疗法的糖尿病病史				
CSL112 6g (N=52)	30	1 (3.3)	28	2 (7.1)
安慰剂 (N=28)	16	1 (6.3)	16	0

AKI=急性肾脏损害, CKD-EPI=慢性肾病流行病学合作, eGFR=估计肾小球滤过率, MedDRA=药事管理的医学词典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities), PT=优先项, SAE=严重不良事件, SMQ=标准 MedDRA 查询 .

百分比是基于具有数据的受试者数量。

n (%) 计算经历史事件的受试者的数量和百分比。n ' 计算病例数量。

' 肾脏功能是使用 CKD-EPI 方程, 基于如在中心实验室数据中记录的计算的 eGFR 测量。

注意: 使用基于具有数据的受试者数量的分母计算发生率。处置-突发定义为在首次输注开始时或在其之后出现。

[0550]

表 20：不良事件的总体的总结 (安全性人群)

	受试者的数量 (%)		
	CSL112 6g	安慰剂	总计
	(N=52)	(N=28)	(N=80)
具有任何 TEAE 的受试者	38 (73.1)	20 (71.4)	58 (72.5)
任何研究-治疗相关的 TEAE	4 (7.7)	1 (3.6)	5 (6.3)
具有任何严重的 TEAE 的受试者	12 (23.1)	10 (35.7)	22 (27.5)
任何研究-治疗相关的严重的 TEAE	0	1 (3.6)	1 (1.3)
任何致命性 TEAE*	2 (3.8)	2 (7.1)	4 (5.0)
任何研究-治疗相关的致命性 TEAE	0	0	0
具有 CTCAB ≥ 3 级的任何 TEAE	13 (25.0)	10 (35.7)	23 (28.8)
任何处置突发潜在性溶血事件	0	0	0
任何处置突发出血事件	7 (13.5)	5 (17.9)	12 (15.0)
任何疑似不良药物反应	30 (57.7)	4 (14.3)	34 (42.5)

CTCAE = 不良事件的常用术语标准， TEAE = 处置-突发不良事件

* 对于每个治疗组，由于未知原因 1 例死亡；由于心力衰竭 1 例死亡。

注意：百分比是基于每个治疗组的安全性人群中受试者的数量。

[0551]

表 21：处置-突发研究治疗-相关不良事件，按优先项 (安全性人群)

优先项	受试者的数量 (%)			总计 (N=80)
	CSL112 6g (N=52)	安慰剂 (N=28)		
具有任何研究治疗-相关 TEAE 的受试者	4 (7.7)	1 (3.6)		5 (6.3)
丙氨酸转氨酶升高	1 (1.9)	0		1 (1.3)
血液胆红素升高	1 (1.9)	0		1 (1.3)
换气过度	1 (1.9)	0		1 (1.3)
输注部位肿胀	1 (1.9)	0		1 (1.3)
肾衰竭	0	1 (3.6)		1 (1.3)

MedDRA=药事管理的医学词典，TEAE=处置突发不良事件。

注意：使用 MedDRA 版本 20.0 将不良事件编码为系统器官类型和优先项。受试者可以对多于一种优先项有贡献，但是仅仅在优先项内贡献一次。百分比是基于每个治疗组的安全性人群中受试者的数量。

[0552]

表 22：在活性剂治疗期间血清肌酐值异常(中心实验室)的总结(安全性人群)

	受试者的数量 (%)						
	中心实验室评价			本地实验室评价			
	CSL112 6g (N=52)	安慰剂 (N=28)	总计 (N=80)	CSL112 6g (N=52)	安慰剂 (N=28)	总计 (N=80)	
任何 3 期 AKI (中心实验室) *	n (%)	0	0	0	0	0	
血清肌酐升高 ≥ 3x 基准值	n (%)	0	0	0	0	0	
血清肌酐 ≥ 4.0 mg/dL (353.6 μmol/L)	n (%)	0	0	0	0	0	
从基准的绝对增加, 最差例 n (%)	≤ 基准值	9 (17.3)	3 (10.7)	12 (15.0)	14 (26.9)	5 (17.9)	19 (23.8)
	> 0 至< 0.3 mg/dL	35 (67.3)	18 (64.3)	53 (66.3)	30 (57.7)	13 (46.4)	43 (53.8)
	≥ 0.3 至≤ 0.5 mg/dL	4 (7.7)	4 (14.3)	8 (10.0)	5 (9.6)	6 (21.4)	11 (13.8)
例 n (%)	> 0.5 mg/dL	2 (3.8)	2 (7.1)	4 (5.0)	3 (5.8)	3 (10.7)	6 (7.5)
从基准的绝对增加, 持续 ≥ 24h, 最差例 n (%)	≥ 0.3 至≤ 0.5 mg/dL	1 (1.9)	4 (14.3)	5 (6.3)	2 (3.8)	3 (10.7)	5 (6.3)
	> 0.5 mg/dL	1 (1.9)	0	1 (1.3)	2 (3.8)	0	2 (2.5)
从基准的升高, 最差例 n (%)	≥ 1.5x 基准	1 (1.9)	1 (3.6)	2 (2.5)	2 (3.8)	2 (7.1)	4 (5.0)
	≥ 2x 基准	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.3)

[0554] 表23:在活性剂治疗期期间肝脏功能参数值异常(不考虑证实)(中心实验室)的总结(安全性人群)

[0553]	≥ 3x 基准	0	0	0	0	0	0
	≥ 4.0 mg/dL	0	0	0	0	0	0
	(353.6 μmol/L)						
	持续升高 ≥ 24h, 最差例 n (%)	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (1.9)	0	1 (1.3)
	≥ 2x 基准	0	0	0	0	0	0
	≥ 3x 基准	0	0	0	0	0	0
	≥ 4.0 mg/dL	0	0	0	0	0	0
	(353.6 μmol/L)						
	eGFR (中心)从基准降低≥25% ^a	5 (9.6)	4 (14.3)	9 (11.3)	NA	NA	NA
	eGFR (中心)从基准降低≥25% 保持在最后访问时(第8次访问) ^b	1 (1.9)	1 (3.6)	2 (2.5)	NA	NA	NA
[0554]	eGFR (中心) < 30 mL/min/1.73 m ² , 在最后访问时(第8次访问)	0	0	0	NA	NA	NA
	AKI=急性肾脏损害, eGFR=估计肾小球滤过率。						
	^a 定义为在活性剂治疗期期间血清肌酐升高 ≥ 3×基准值或血清肌酐 ≥ 4.0 mg/dL, 其由使用中心实验室数据反复评价证实。						
	^b 定义为在活性剂治疗期期间开始降低至少 25%。						
	注意: 活性剂治疗期从受试者首次输注的时间开始直到第7次访问结束。在不存在第7次访问评价的情况下, 活性剂治疗期结束为受试者最后一次给药研究药物的日期+ 10 天。基准评价指在首次输注研究产品开始的日期/时间之前进行的最后一次评价。						

实验室评价	受试者数 量, n	增加	受试者的数量 (%)		
			CSL112	安慰剂	总计
			6g (N=52)	(N=28)	(N=80)
活性剂治疗					
期, 最差例 ^a					
总胆红素或直 接胆红素 ^c	79	> 1.5x ULN	3 (5.8)	0	3 (3.8)
	79	> 2x ULN	0	0	0
总胆红素	79	> 1.5x ULN	4 (7.7)	1 (3.7)	5 (6.3)
	79	> 2x ULN	1 (1.9)	0	1 (1.3)
直接胆红素	79	> 1.5x ULN	2 (3.8)	0	2 (2.5)
	79	> 2x ULN	0	0	0
ALT ^b	79	> 3x ULN	0	0	0
	79	> 5x ULN	0	0	0
	79	> 10x ULN	0	0	0
	79	> 3x ULN	1 (1.9)	0	1 (1.3)
AST ^b	79	> 5x ULN	1 (1.9)	0	1 (1.3)
	79	> 10x ULN	0	0	0
	79	总胆红素或直接胆红 素 > 2x, ALT > 3x	0	0	0
同时升高 ^c	79	总胆红素或直接胆红 素 > 2x, AST > 3x	0	0	0
	79	总胆红素 > 2x, ALT > 3x	0	0	0
同时升高	79	总胆红素 > 2x,	0	0	0
	79	AST > 3x	0	0	0
同时升高	79	直接胆红素 > 2x,	0	0	0
	79	ALT > 3x	0	0	0
同时升高	79	直接胆红素 > 2x,	0	0	0
	79	AST > 3x	0	0	0

[0557] ALT=丙氨酸转氨酶,AST=天门冬氨酸氨基转移酶,ULN=正常值上限。

[0558] 百分比是基于具有数据的受试者数量。

[0559] 总结所有的升高,不考虑通过反复评价证实。

[0560] ^a总结了在所指定治疗组之内的所有受试者在活性剂治疗期期间单个最差值,包括未预定的评价。

[0561] ^b对于ULN范围的升高是性别特异性的。

[0562] ^c对于具有吉尔伯特氏综合征病史的受试者,使用直接胆红素值代替总胆红素值。

[0563] 注意:活性剂治疗期从受试者首次输注的时间开始直到第7次访问结束。在不存在第7次访问评价的情况下,活性剂治疗期结束为受试者最后一次给药研究药物的日期+10天。

[0564] 第7次访问(最后一次输注之后7至10天)包括中止研究治疗或研究早期退出(在第7次访问之前)的受试者的数据。

[0565] 表24:基准-校正的药代动力学参数的总结(PK人群)

[0566]

参数	治疗组	输注	n	平均	SD	中值	Q1, Q3	Min, Max
ApoA-I								
C _{max} (mg/dL)	CSL112 6g (N=52)	1	52	124.6	25.38	127.0	112.0, 142.5	49, 188
		4	38	141.5	41.11	147.5	127.0, 171.0	-14, 213
	安慰剂 (N=28)	1	28	-4.5	9.46	-2.0	-9.5, 1.5	-32, 9
		4	21	1.4	23.57	0.0	-12.0, 9.0	-43, 66
PC								
C _{max} (mg/dL)	CSL112 6g (N=52)	1	52	198.4	43.56	202.0	171.0, 229.0	80, 295
		4	38	200.0	71.78	217.5	157.0, 248.0	-34, 337
	安慰剂 (N=28)	1	28	-4.9	15.04	-7.0	-12.5, 4.5	-43, 26
		4	21	-13.2	27.96	-14.0	-33.0, -3.0	-66, 45

[0567] ApoA-I=载脂蛋白A-I, C_{max}=最大浓度, PC=磷脂酰胆碱, PK=药代动力学, Q1=四分之一, Q3=四分之三, SD=标准偏差。

[0568] 注意:基准-校正值计算为(访问值-基准值)。基准评价指在首次输注研究产品开始的日期/时间之前进行的最后一次评价。

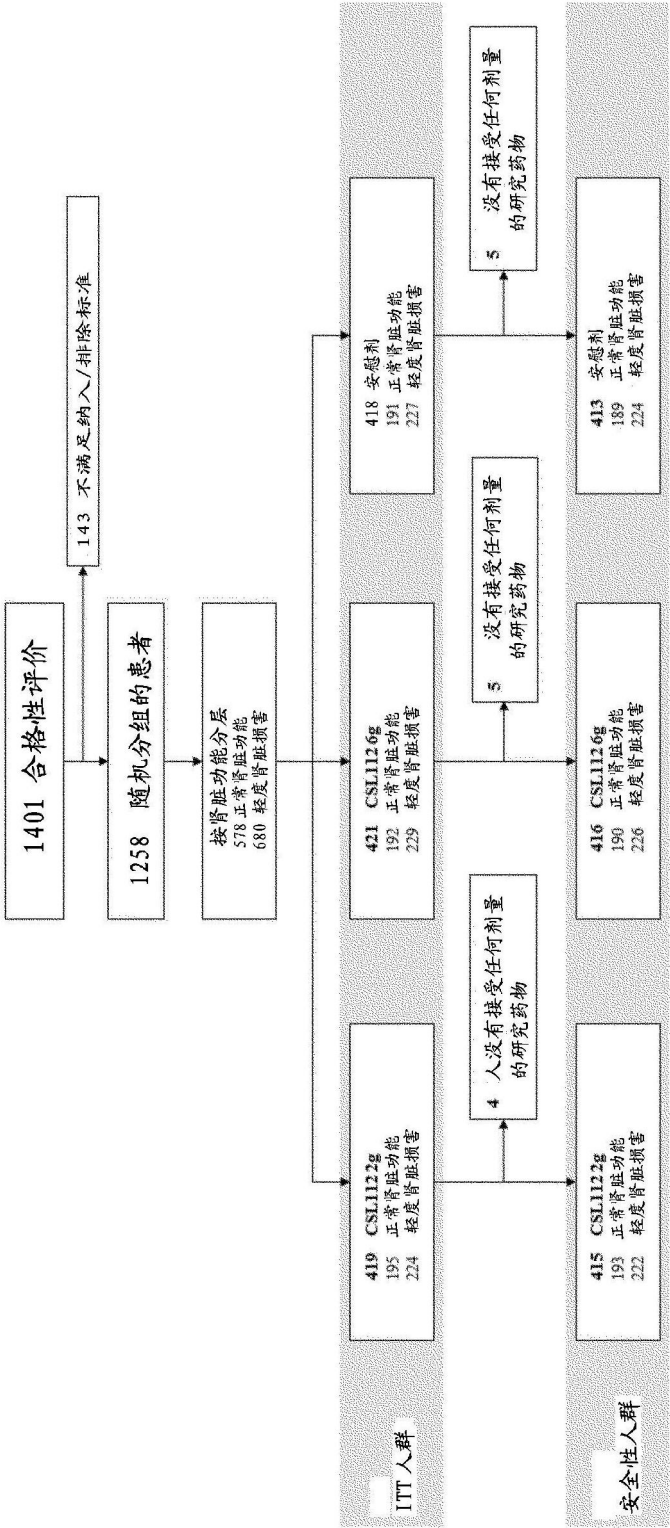


图1

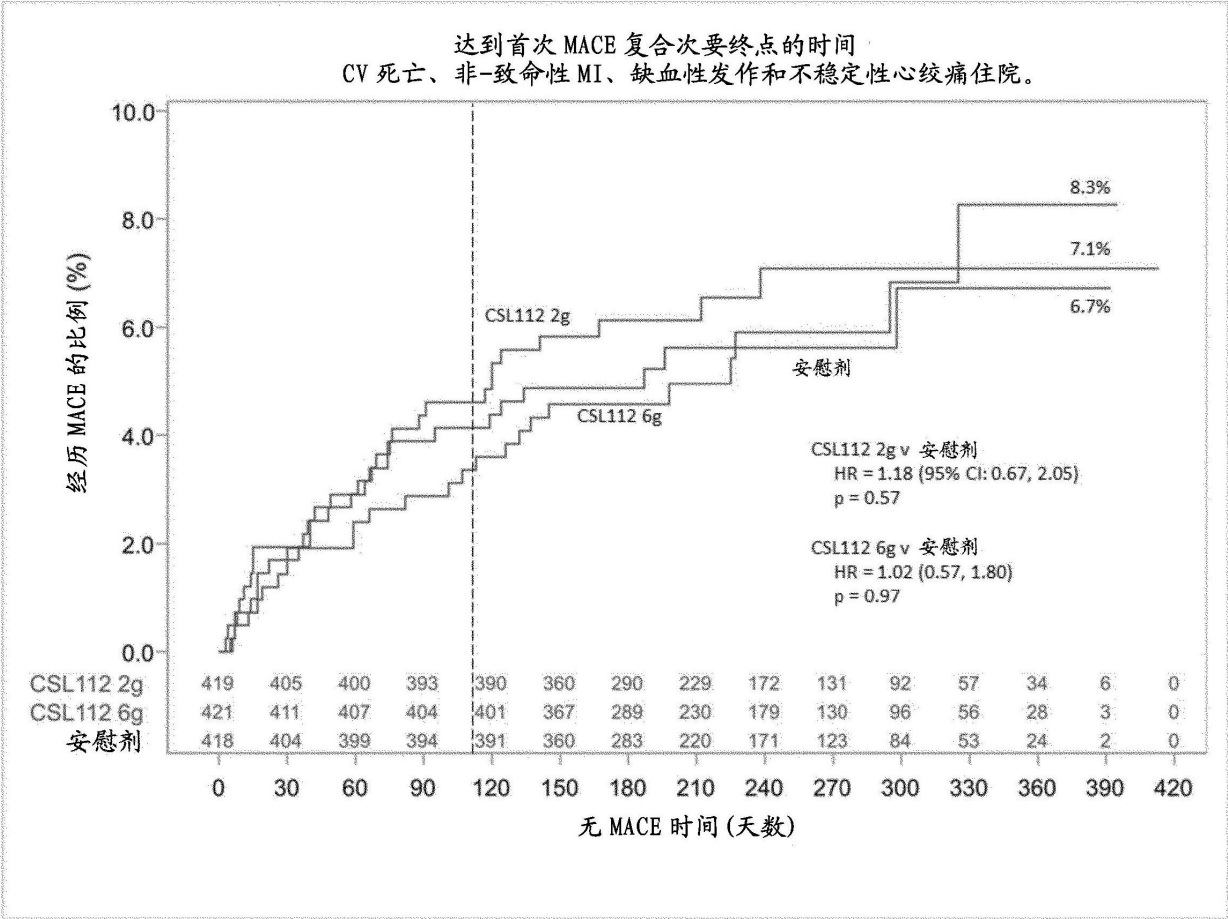


图2

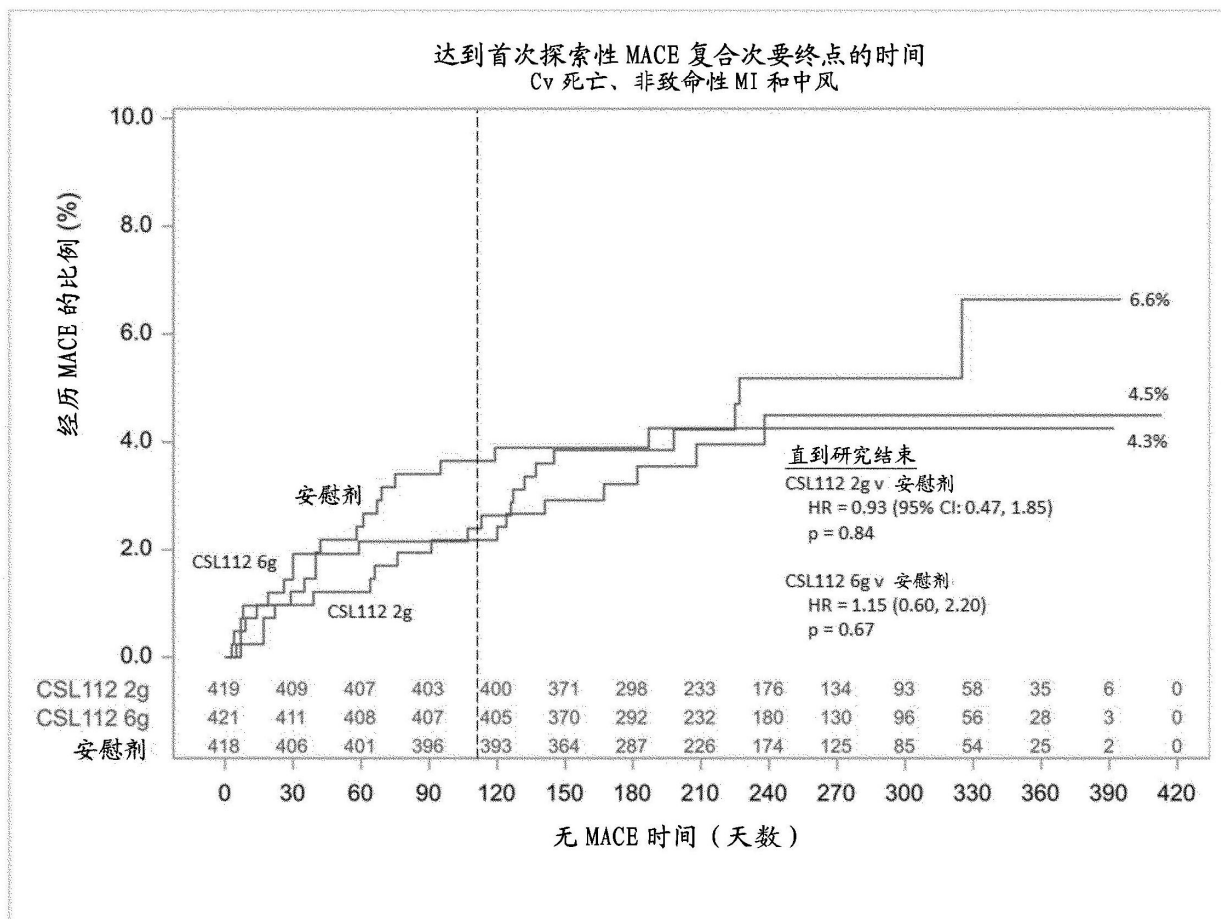


图3

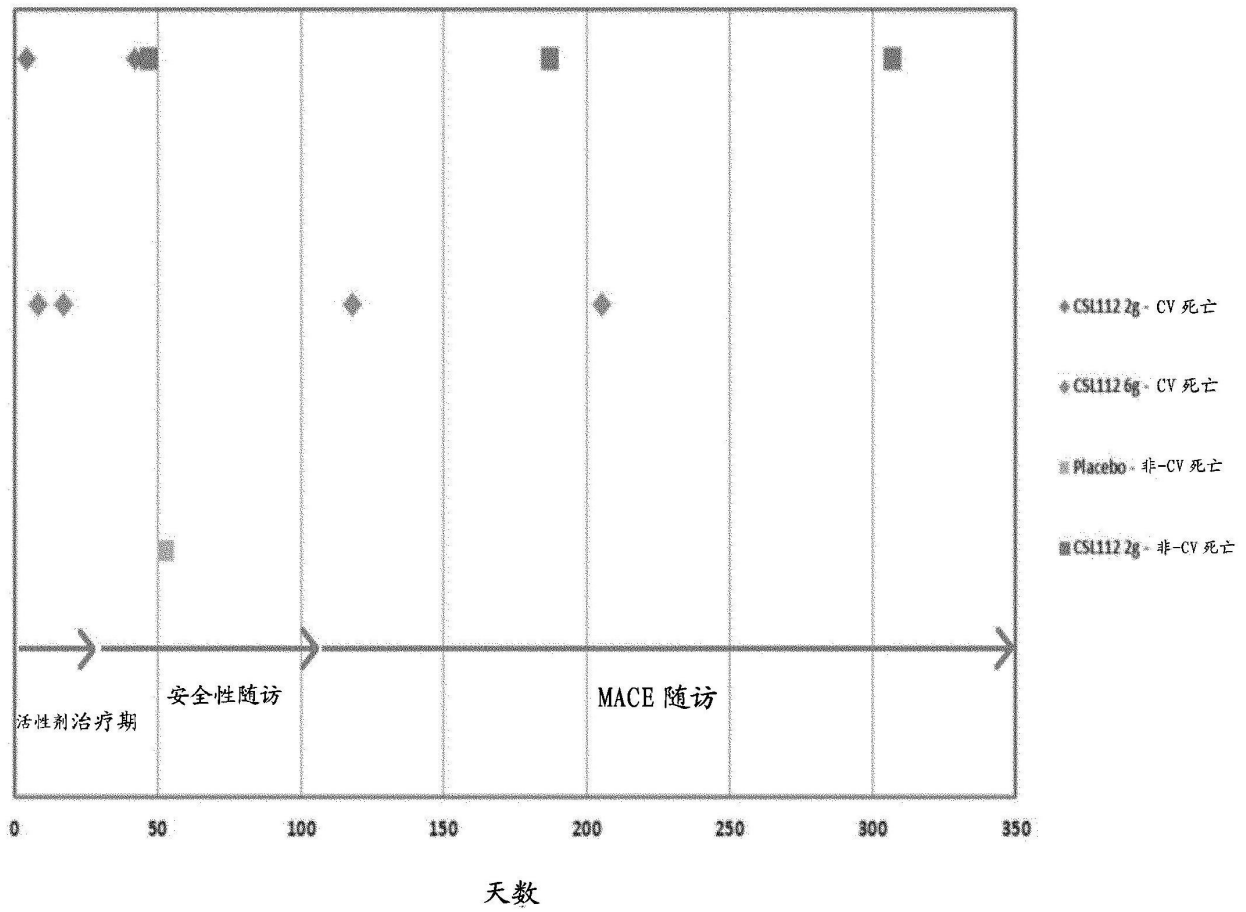


图4

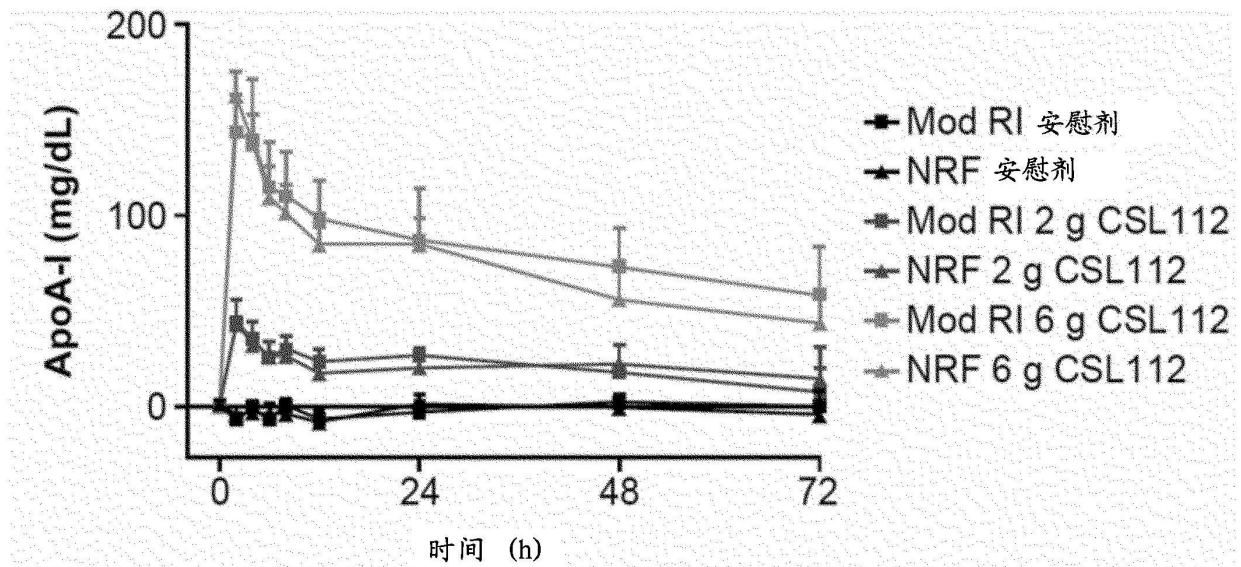


图5

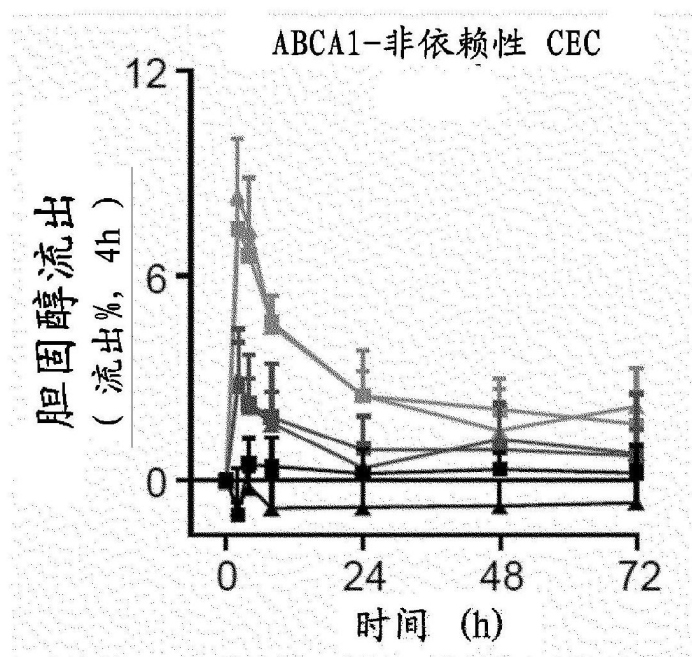
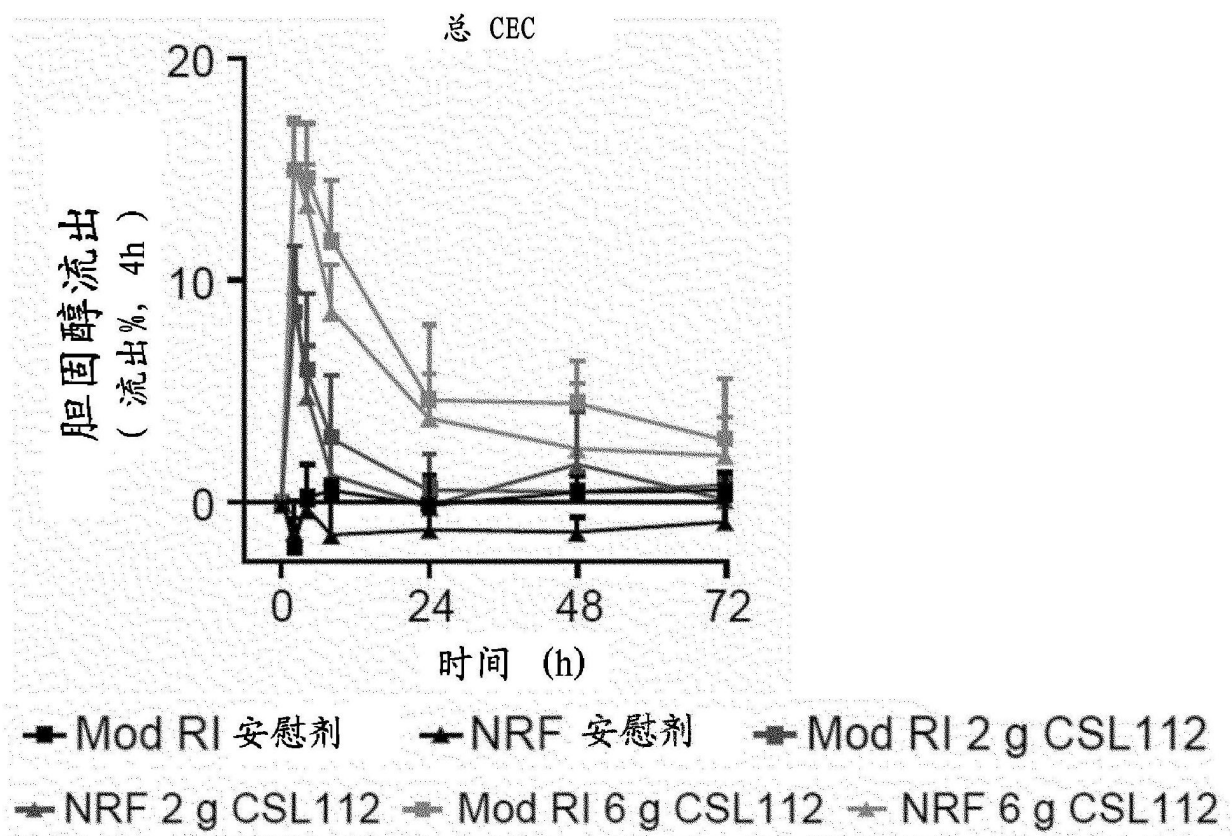


图6(A)

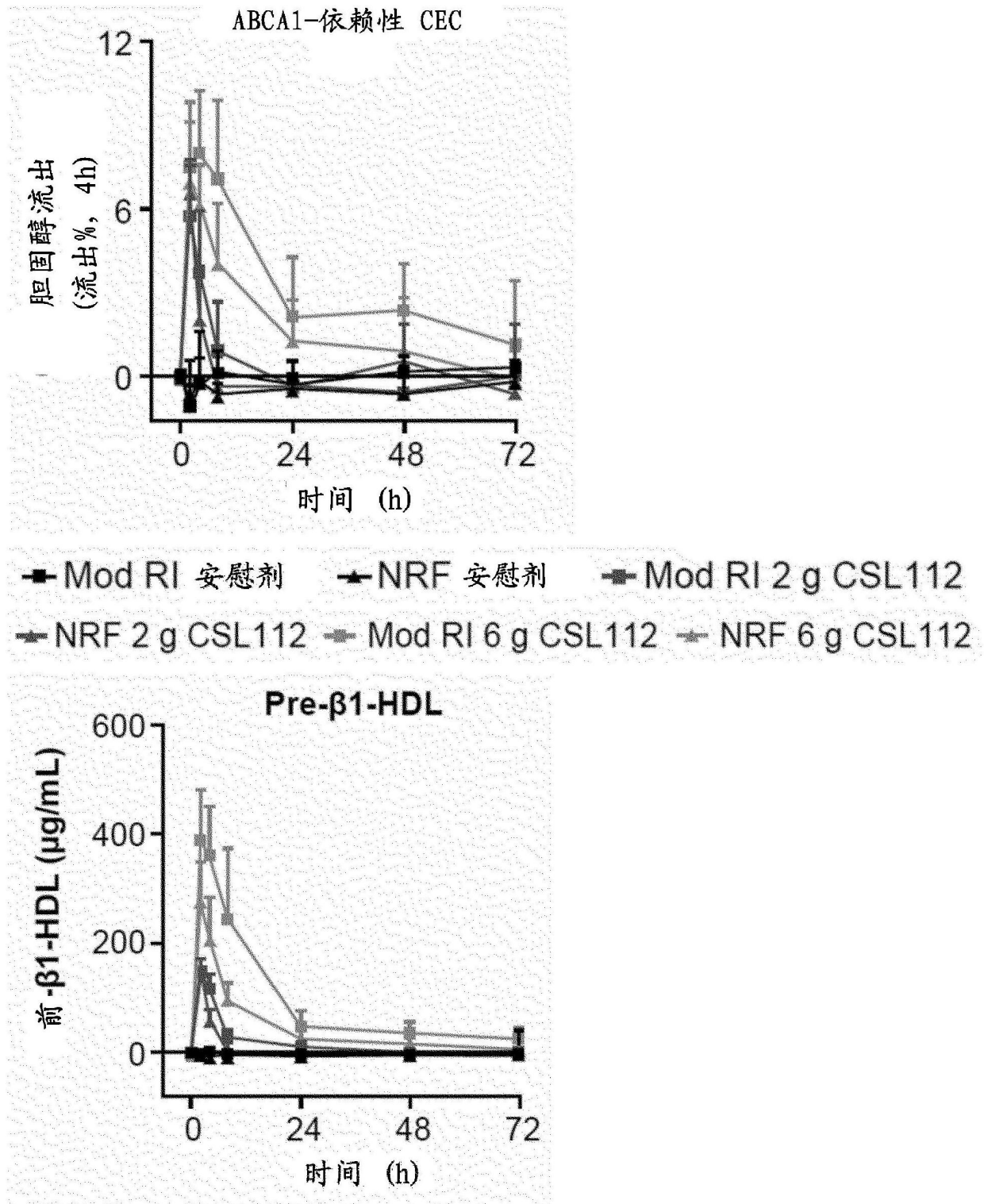


图6(B)

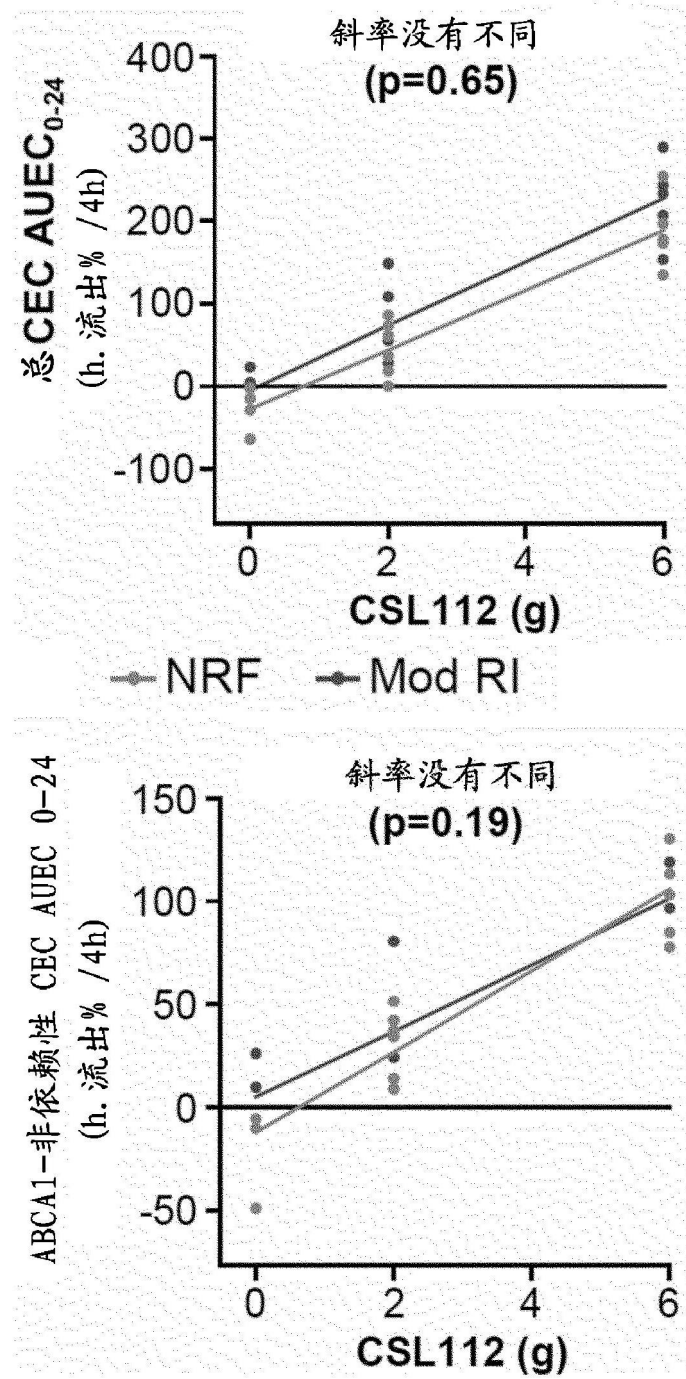


图7(A)

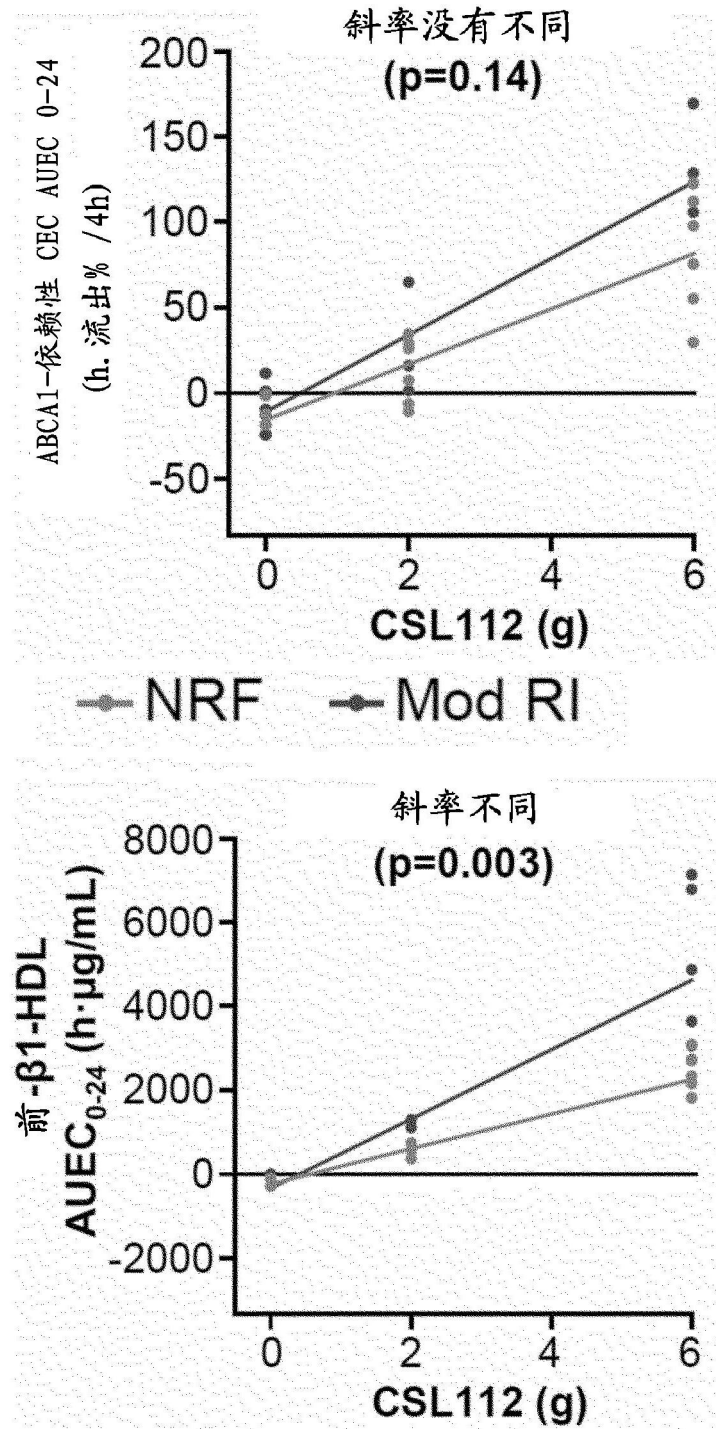


图7(B)

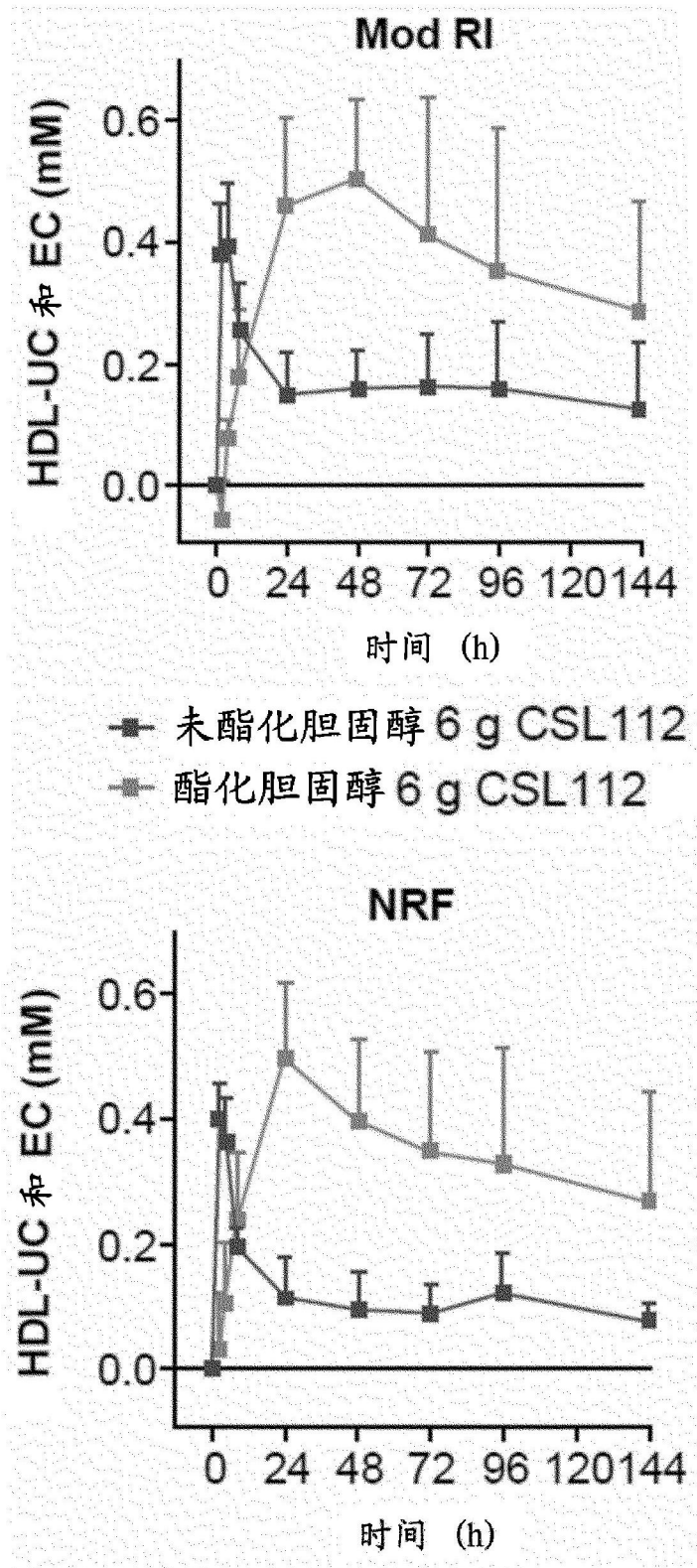


图8

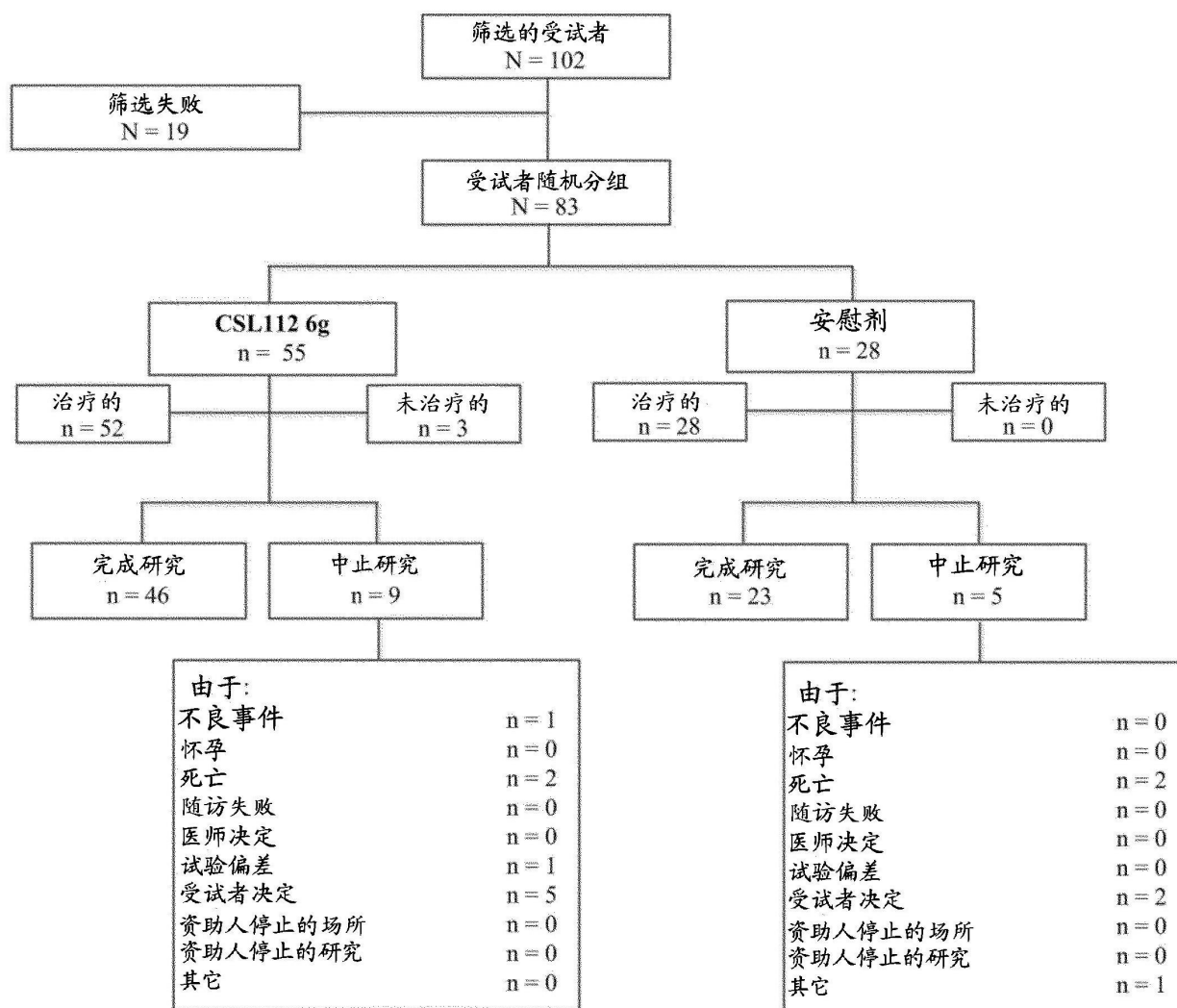


图9

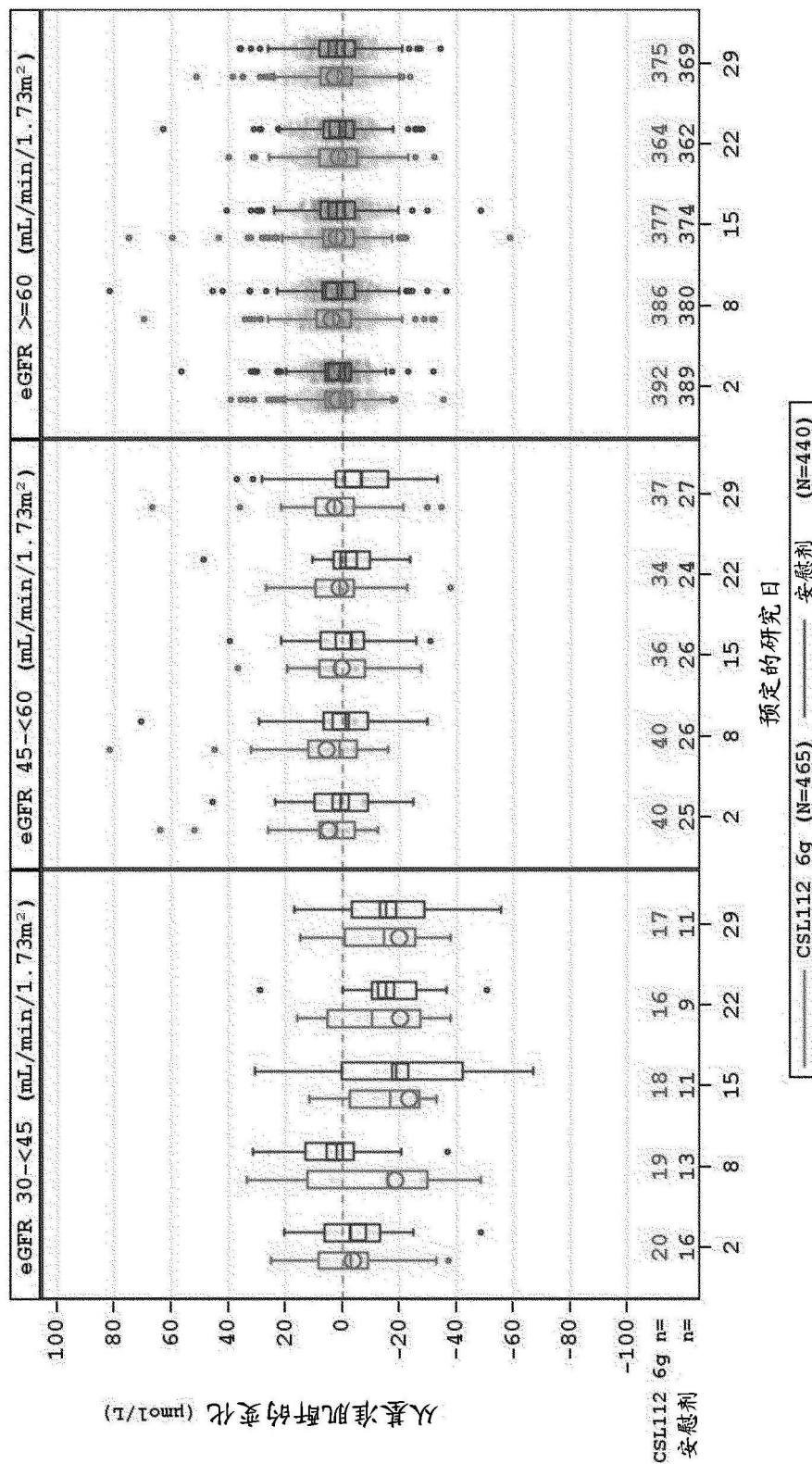


图10

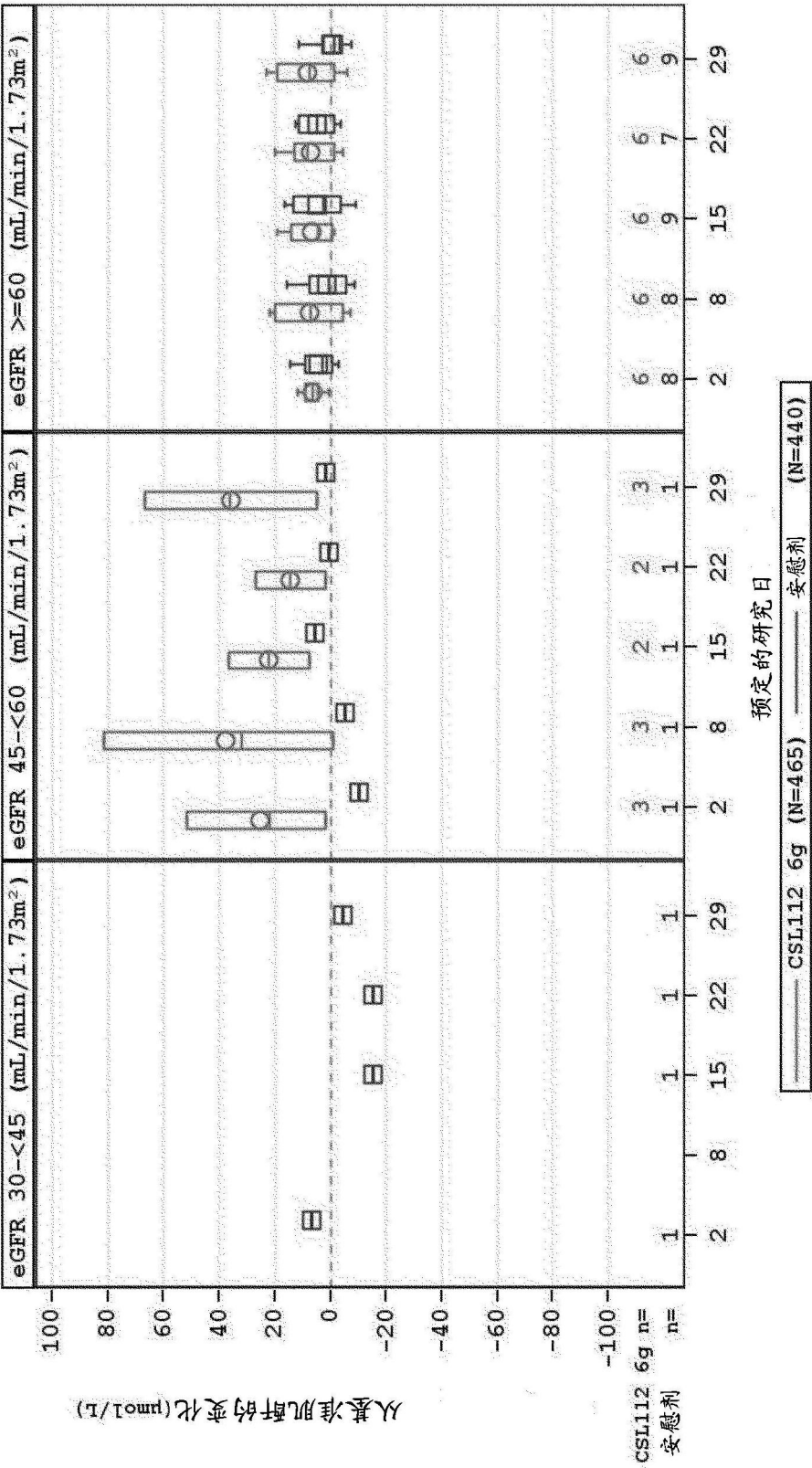


图11A

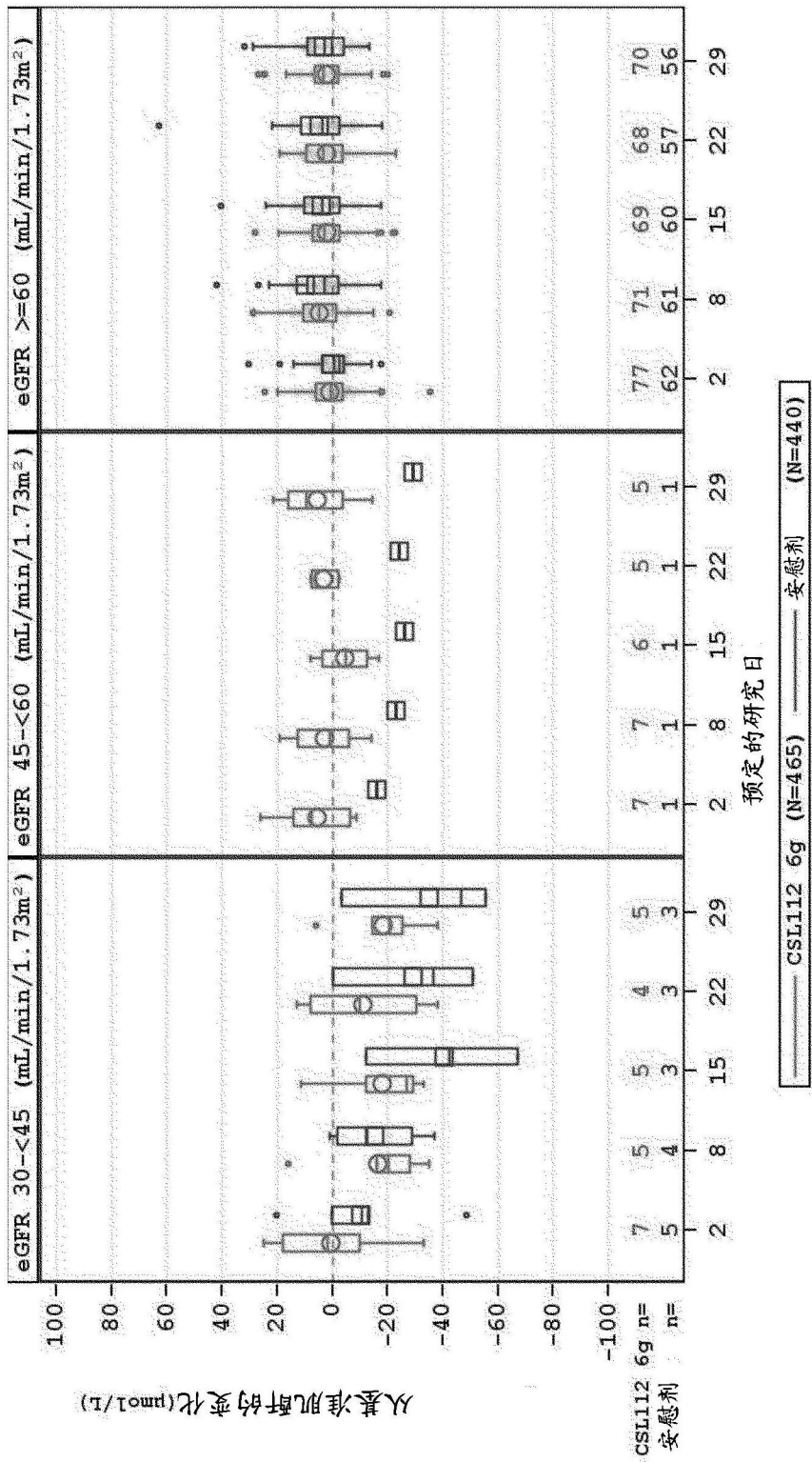


图11B

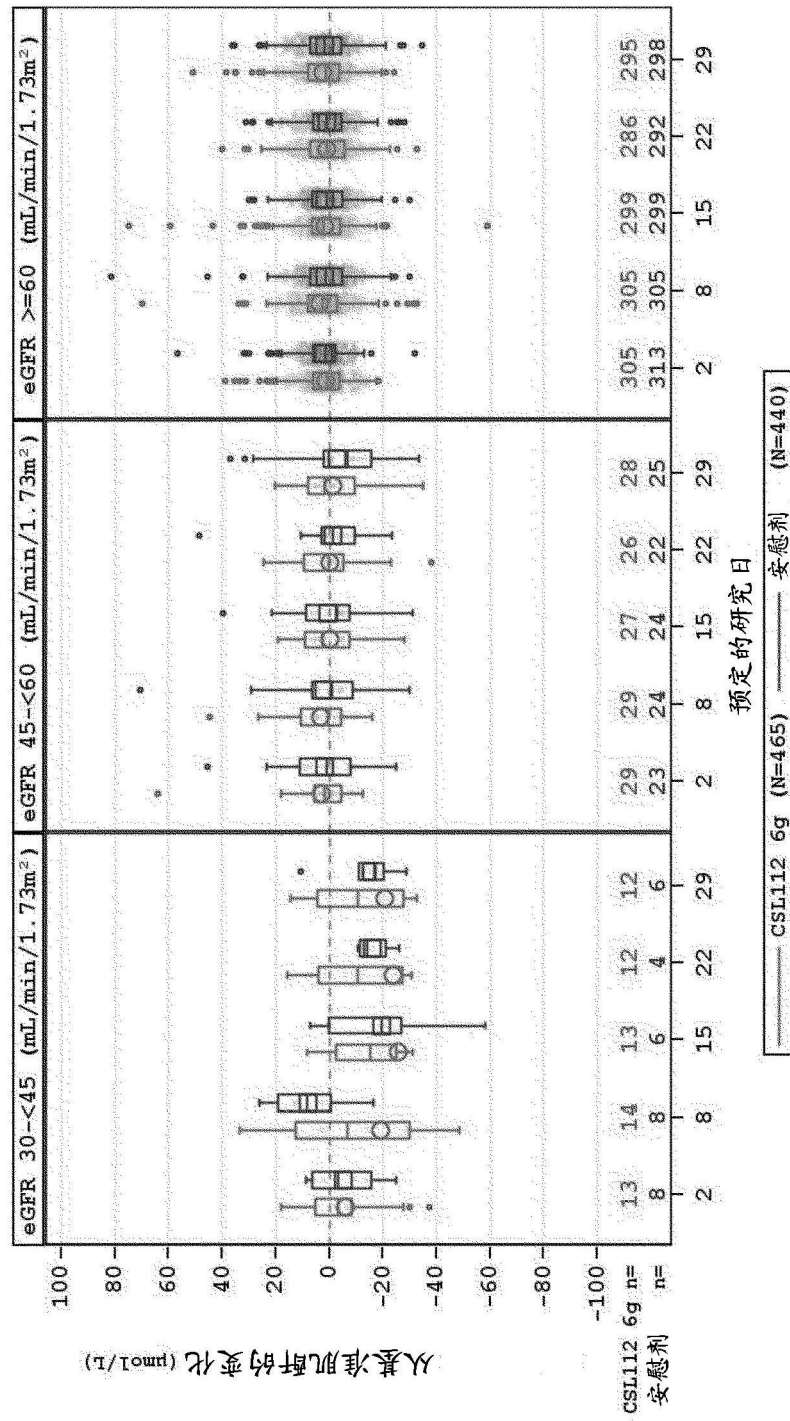


图11C

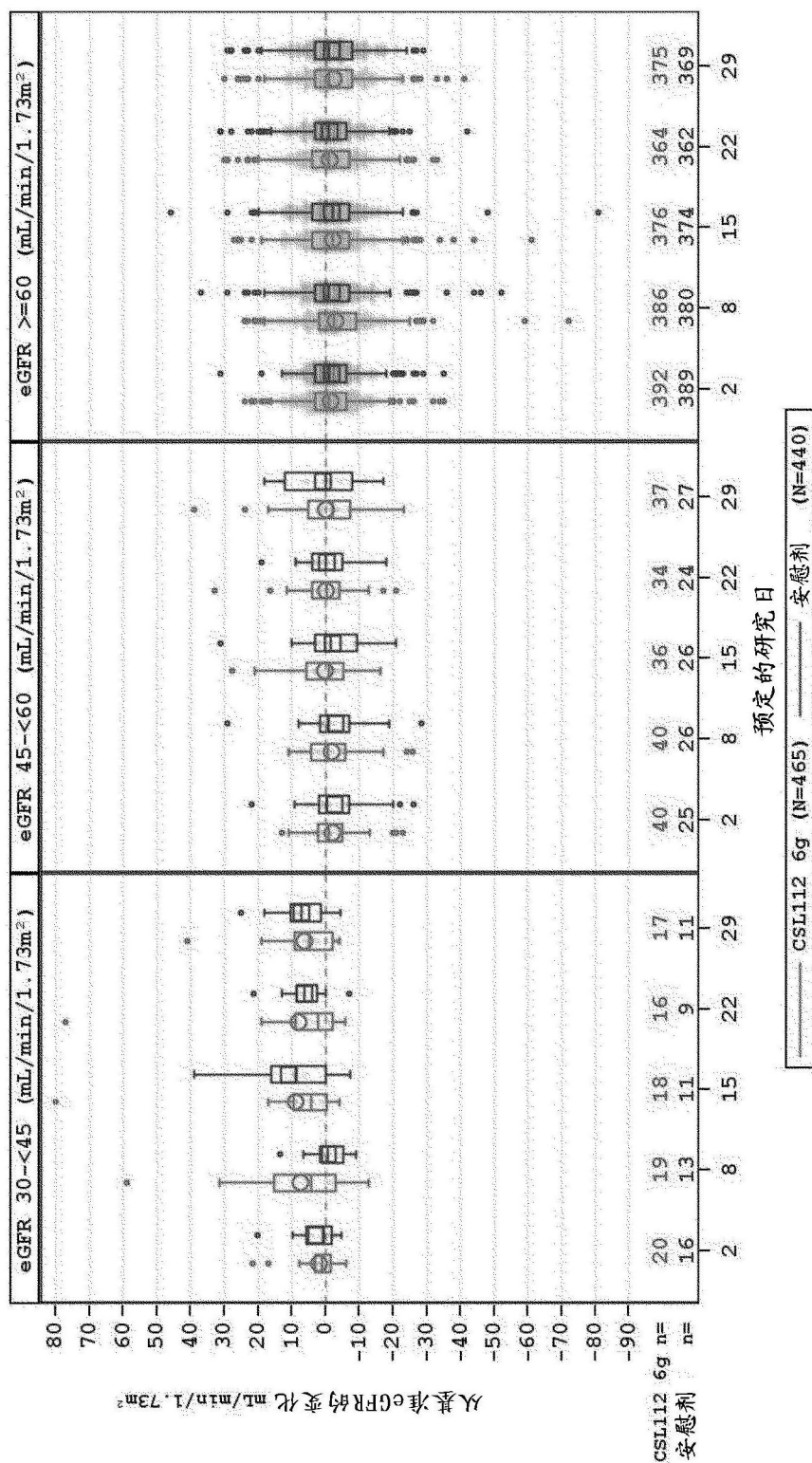


图12

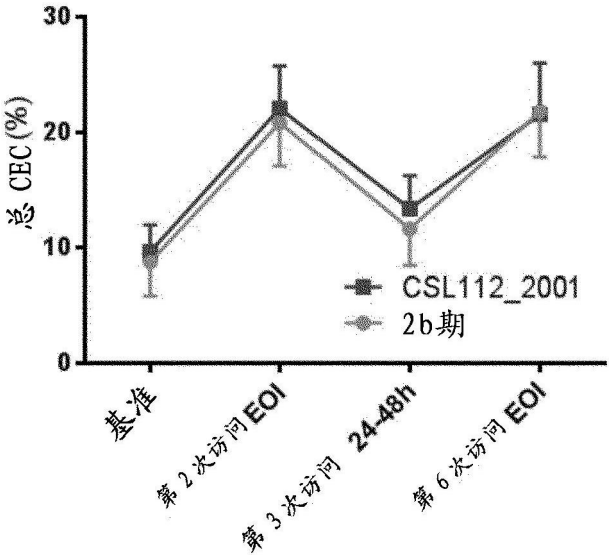


图13

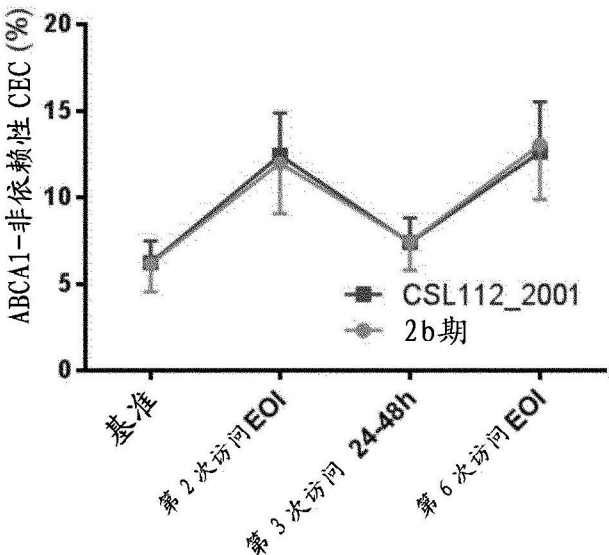


图14

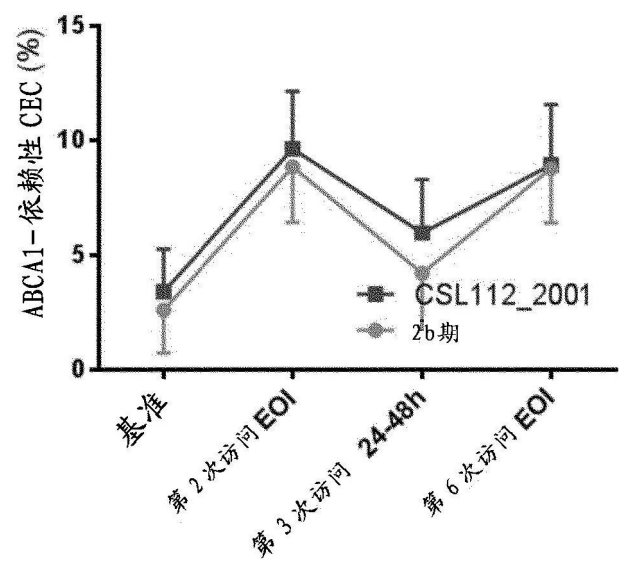


图15