(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119587493 A
(43)申请公布日 2025.03.11

(21)申请号 202411683584.7

(22)申请日 2020.08.14

(30)优先权数据
62/899,637 2019.09.12 US
62/988,890 2020.03.12 US

(62)分案原申请数据
202080064060.3 2020.08.14

(71)申请人 阿奇维生命科学公司
地址 美国华盛顿州

(72)发明人 C·A·雅克布斯 D·F·蔡恩 A·科莱克

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 李勇 吕小羽

(51)Int.Cl.
*A61K 9/20*(2006.01)
*A61K 31/439*(2006.01)
*A61K 47/36*(2006.01)
*A61K 47/38*(2006.01)
*A61K 47/26*(2006.01)
*A61P 25/34*(2006.01)

权利要求书2页 说明书52页 附图34页

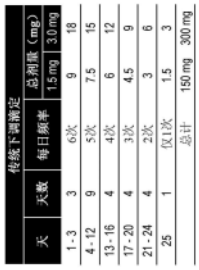
(54)发明名称

治疗和/或预防有需要的受试者的成瘾的包括野靛碱的组合物

(57)摘要

提供了治疗成瘾和/或依赖的方法、促进戒除各种成瘾,如吸烟和/或吸蒸气烟的方法以及促进减少各种成瘾,如吸烟和/或吸蒸气烟的方法、野靛碱作为成瘾戒除治疗的用途以及针对前述的剂量方案。

| 简化每日3次（TID） | | | |
|---|---|---|---|
| 天 | 天数 | 每日频率 | 总剂量（mg） |
| | | | 1.5 mg | 3.0 mg |
| 1-20 | 20 | 3次 | 4.5 | 9 |
| 21-24 | 4 | 2次 | 3 | 6 |
| 25 | 1 | 仅1次 | 1.5 | 3 |
| | | 总计 | 103.5 mg | 207 mg |



| 传统下调滴定 | | | |
|---|---|---|---|
| 天 | 天数 | 每日频率 | 总剂量（mg） |
| | | | 1.5 mg | 3.0 mg |
| 1-3 | 3 | 6次 | 9 | 18 |
| 4-12 | 9 | 5次 | 7.5 | 15 |
| 13-16 | 4 | 4次 | 6 | 12 |
| 17-20 | 4 | 3次 | 4.5 | 9 |
| 21-24 | 4 | 2次 | 3 | 6 |
| 25 | 1 | 仅1次 | 1.5 | 3 |
| | | 总计 | 150 mg | 300 mg |

CN 119587493 A

1.一种1.5mg的野靛碱的单位剂量,其用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述受试者有3次或更多次先前的戒烟尝试,其中所述1.5mg的野靛碱的单位剂量用于向所述受试者每日三次口服施用,持续至少3周。

2.一种3.0mg的野靛碱的单位剂量,其用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述受试者有3次或更多次先前的戒烟尝试,其中所述3.0mg的野靛碱的单位剂量用于向所述受试者每日三次口服施用,持续至少3周。

3.一种1.5mg的野靛碱的单位剂量,其用于预防有需要的受试者的吸烟和/或吸蒸气烟复吸,所述受试者有3次或更多次先前的戒烟尝试,其中所述1.5mg的野靛碱的单位剂量用于向所述受试者每日三次口服施用,持续至少3周。

4.一种3.0mg的野靛碱的单位剂量,其用于预防有需要的受试者的吸烟和/或吸蒸气烟复吸,所述受试者有3次或更多次先前的戒烟尝试,其中所述3.0mg的野靛碱的单位剂量用于向所述受试者每日三次口服施用,持续至少3周。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的单位剂量,其中所述受试者已吸烟至少约25年。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的单位剂量,其中所述受试者已吸烟至少约30年。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的单位剂量,其中所述受试者在10岁与19岁的年龄之间开始吸烟。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的单位剂量,其中所述受试者是先前已接受一种或多种吸烟戒除治疗的难治性患者。

9.根据权利要求8所述的单位剂量,其中所述一种或多种吸烟戒除治疗选自由以下组成的组:尼古丁替代疗法、施用伐尼克兰和施用安非他酮。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的单位剂量,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的单位剂量,其中所述受试者被提供行为支持。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的单位剂量或片剂,其中野靛碱被施用至少6周或至少12周。

13.一种包括1.5mg的野靛碱的片剂,其用于向受试者每日三次口服施用,持续至少3周,用于治疗尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述有需要的受试者有3次或更多次先前的戒烟尝试。

14.一种包括3.0mg的野靛碱的片剂,其用于向受试者每日三次口服施用,持续至少3周,用于治疗尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述有需要的受试者有3次或更多次先前的戒烟尝试。

15.根据权利要求13或14所述的片剂,其中所述受试者已吸烟至少约25年。

16.根据权利要求13-15中任一项所述的片剂,其中所述受试者已吸烟至少约30年。

17.根据权利要求13-16中任一项所述的片剂,其中所述受试者在10岁与19岁的年龄之间开始吸烟。

18.根据权利要求13-17中任一项所述的片剂,其中所述受试者是先前已接受一种或多

种吸烟戒除治疗的难治性患者。

19.根据权利要求18所述的片剂,其中所述吸烟戒除治疗选自由以下组成的组:尼古丁替代疗法、施用伐尼克兰和施用安非他酮。

20.根据权利要求13-19中任一项所述的片剂,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

21.根据权利要求13-20中任一项所述的片剂,其中所述受试者被提供行为支持。

22.根据权利要求13-21中任一项所述的单位剂量或片剂,其中野靛碱被施用至少6周或至少12周。

# 治疗和/或预防有需要的受试者的成瘾的包括野靛碱的组合物

[0001] 本案是本申请人于2020年8月14日提交的申请号为202080064060.3、题为“治疗和/或预防有需要的受试者的成瘾的包括野靛碱的组合物”的专利申请的分案申请,该母案的全部内容通过引用并入本分案。

[0002] 优先权要求

[0003] 本申请要求于2020年3月12日提交的美国临时申请第62/988,890号和于2019年9月12日提交的美国临时申请第62/899,637号的优先权,所述美国临时申请中的每一个的整个内容通过引用并入本文并作为依据。

## 背景技术

[0004] 尼古丁是一种成瘾性物质,其会在香烟抽吸过程期间被快速吸收。所述药物分布快速,并且被视为与中枢神经系统(CNS)中的神经元烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)相互作用。尼古丁成瘾至少部分地是由这种相互作用引起的。尽管许多吸烟者试图停止抽吸,但在没有药物支持治疗的情况下很少有人成功。

[0005] 烟草吸烟导致全世界每年约7百万人过早死亡。吸烟是高度成瘾性的,其中超过95%人在无辅助的情况下尝试戒除都无法持续6个月。据估计,一个人在他或她中年30岁以后每推迟一年停止吸烟,其就会丧失3个月的预期寿命。世界卫生组织(The World Health Organization)的《烟草控制框架公约(Framework Convention on Tobacco Control)》鉴定了用于促进吸烟戒除的基于证据的方法,所述方法包含大众媒体运动、增加烟草税以及帮助想要戒烟的吸烟者。

[0006] 目前在美国和西欧可用于帮助吸烟者戒烟的药物疗法包含尼古丁替代疗法(NRT)和两种不含尼古丁的药物:安非他酮(bupropion,葛兰素史克公司(Glaxo-SmithKline)的Zyban®)和伐尼克兰(varenicline,辉瑞公司(Pfizer)的Chantix®/Champix®)。NRT和安非他酮似乎具有大约相同的功效。伐尼克兰比单一NRT和安非他酮更有效,但是组合NRT在功效方面相当。

[0007] (-)-野靛碱(cytisine)(金雀花碱(cytisinicline);通常简称为野靛碱)是从金雀花金链花(Cytisus laburnum L.)(金链)的种子中分离出的基于植物的生物碱。本文提及野靛碱是指(-)-野靛碱、金雀花碱。

[0008] 野靛碱的作用机制帮助基础药理学家了解烟碱乙酰胆碱受体的各种亚型的复杂药理学。这些研究显示尼古丁和野靛碱两者都强烈且优先与α4β2受体结合,所述受体介导多巴胺在伏隔核(nucleus accumbens)的壳与其它地方释放。这种受体亚型与尼古丁依赖性的发展和维持有关,并且是以上提到的药物伐尼克兰的初级靶点。

[0009] 含有活性物质野靛碱的Tabex®已得到许可并由Sopharma公共有限公司(Sopharma PLC,保加利亚索菲亚(Sophia,Bulgaria))在中欧和东欧销售数十年。

[0010] 需要利用患者友好型方案进行尼古丁成瘾治疗,所述方案成本更低、更有效、安全概况得到提高和/或可以更成功地治疗使用已知治疗未能戒除尼古丁的个体。

## 发明内容

[0011] 在一个方面,本文提供了一种治疗受试者的尼古丁成瘾的方法,所述方法包括每天两次(“bid”或“BID”)或每天三次(“tid”或“TID”)以相等的剂量向有需要的受试者施用野靛碱。

[0012] 在另一方面,本文提供了一种治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、促进有需要的受试者戒除吸烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟的方法,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg或1.5mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱。

[0013] 在仍另一方面,本文提供了一种治疗受试者的尼古丁成瘾的方法,所述方法包括以1.5mg或3.0mg野靛碱的剂量每日三次向有需要的受试者施用野靛碱。

[0014] 在仍另一方面,本文提供了一种治疗受试者的尼古丁依赖的方法,所述方法包括每日三次以1.5mg或3.0mg野靛碱的剂量向有需要的受试者施用野靛碱。

[0015] 在仍又另一方面,本文提供了一种治疗受试者的尼古丁成瘾的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0016] 在又另一方面,本文提供了一种预防有需要的受试者吸烟复吸的方法,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以以下单位剂量提供的野靛碱:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或者(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0017] 在另外的方面,本文提供了一种预防有需要的受试者吸烟复吸的方法,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种吸烟戒除治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟(e-香烟)和吸蒸气烟(vaping)。

[0018] 在一个实施例中,所述每日三次施用中的每次施用分别发生在早晨、中午和晚上,或以大约4-5小时的间隔发生。在一个实施例中,所述施用发生持续至少约6周、至少约12周、至少约24周或无限期的时间段。在另一实施例中,所述施用发生持续至少约6周或至少约12周或无限期地重复6-12周。

[0019] 在一些实施例中,以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日一次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,以1.5mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,以1.5mg野靛碱的单位剂量每日六次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,以3.0mg野靛碱的单位剂量每日六次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0020] 在一些实施例中,以一个或多个单位剂量施用野靛碱。在一些实施例中,野靛碱的每个单位剂量(例如,片剂或胶囊)包括1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,野靛碱的每个单位剂量(例如,片剂或胶囊)包括1.5mg的野靛碱。在一些实施例中,野靛碱的单位剂量包括3.0mg的野靛碱。在一些实施例中,每个单位剂量是片剂,例如压缩型薄膜包衣的片剂。

[0021] 在一些实施例中,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者。在一些实施例中,所述受试者是用两种或更多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败

的难治性患者。在一些实施例中,所述尼古丁成瘾治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0022] 在一些实施例中,所述受试者在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟。在一些实施例中,所述受试者在施用野靛碱之前呼出的空气中一氧化碳(CO)浓度为约百万分之10(ppm)或更高。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0023] 在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在一些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:上呼吸道感染(URTI)、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0024] 在一些实施例中,所述方法进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0025] 本发明还包括以下项目:

[0026] 1.一种治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟的方法,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱(cytisine)的单位剂量提供的野靛碱。

[0027] 2.一种预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸的方法,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以以下单位剂量提供的野靛碱:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或者(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0028] 3.一种治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾和/或尼古丁依赖的方法,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0029] 4.一种预防有需要的受试者吸烟复吸和/或吸蒸气烟复吸的方法,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种吸烟戒除治疗选自由以下组成的组:尼古丁替代疗法、施用安非他酮(bupropion)、施用伐尼克兰(varenicline)、电子香烟和吸蒸气烟。

[0030] 5.根据项目3或项目4所述的方法,其中以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向所述受试者提供野靛碱或以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向所述受试者提供野靛碱。

[0031] 6.根据项目1和3到5中任一项所述的方法,其中所述野靛碱是以包括以下的单位剂量提供的:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0032] 7.根据项目1、2、5和6中任一项所述的方法,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0033] 8.根据项目3或项目7中任一项所述的方法,其中所述尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗选自尼古丁替代疗法、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0034] 9.根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用野靛碱之后未经历不良事件,所述不良事件选自由以下组成的不良事件的组:上呼吸道感染、梦境异常、恶心、

失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0035] 10.根据前述项目中任一项所述的方法,其中施用所述野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0036] 11.根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0037] 12.一种单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱的用途,其用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0038] 13.一种呈以下形式的单位剂量的野靛碱的用途:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,其用于预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0039] 14.一种野靛碱的用途,其用于治疗受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0040] 15.一种野靛碱的用途,其用于预防受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:尼古丁替代疗法、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0041] 16.一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以治疗所述受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进所述受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进所述受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟。

[0042] 17.一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以治疗所述受试者的尼古丁成瘾和/或尼古丁依赖,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0043] 18.一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以预防所述受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸。

[0044] 19.一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以预防所述受试者吸烟复吸,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:尼古丁替代疗法、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟。

[0045] 20.根据项目12、14和15中任一项所述的用途,其中以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱或以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0046] 21.根据项目14到20中任一项所述的用途,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0047] 22.根据项目12、13、16、18、20和21中任一项所述的用途,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0048] 23.根据项目12到14、16到18和20到22中任一项所述的用途,其中所述尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗选自尼古丁替代疗法、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0049] 24.根据项目12到23中任一项所述的用途,其中所述受试者在施用野靛碱之后未经历不良事件,所述不良事件选自由以下组成的不良事件的组:上呼吸道感染、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0050] 25.根据项目12到24中任一项所述的用途,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0051] 26.根据项目12到25中任一项所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0052] 27.根据项目12、13和20到26中任一项所述的用途,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg的野靛碱;或(b)单个片剂,所述单个片剂含有3.0mg的野靛碱。

## 附图说明

[0053] 图1是根据本技术的实例1的研究设计的给药方案的示意图。

[0054] 图2是根据本技术的实例1的研究设计的示意图。

[0055] 图3是依据根据本技术的实例1的研究设计的给药强度、时间表和持续时间的示意图。

[0056] 图4是根据本技术的显示根据实例1的研究的受试者群体分布的示意图。

[0057] 图5是根据本技术的描绘根据实例1的研究每个治疗组每天抽吸的香烟数量的代表性图。

[0058] 图6是根据本技术的描绘实例1的受试者群体中抽吸的香烟对呼出的CO减少的代表性图。

[0059] 图7是根据本技术的描绘在实例1的受试者群体中戒断4周之后的戒烟率与持续戒断期间(第5-8周)的戒烟率之间的比较的代表性图。

[0060] 图8是描绘在4周戒断之后与持续戒断期间(第5-8周)每天三次(TID)3.0mg与安慰剂之间的戒烟率之间的比较的代表性图。

[0061] 图9是根据本技术的描绘在筛选访视时、在第4周时以及在第8周时合并的安慰剂、TID1.5mg、TID 3.0mg、1.5mg商业给药滴定时间表(COM)和3.0mg COM的治疗组的所呼出的以百万分之份数为单位的CO水平的代表性绘图。

[0062] 图10是根据本技术的描绘在筛选访视时、在第4周时以及在第8周时合并的安慰剂、TID 1.5mg、TID 3.0mg、COM 1.5mg和COM 3.0mg的血清可替宁水平(serum cotinine level)的代表性绘图。

[0063] 图11A-11B是根据本技术的描绘在COM 0mg与TID 0mg之间以及TID 0mg与TID 3.0mg之间进行比较的预期抽吸的香烟的百分比(香烟评分)的组同质性之间比较的代表性

绘图。

[0064] 图12是根据本技术的用于将金雀花碱(野靛碱)与Chantix®进行比较的研究设计的示意图。

[0065] 图13是根据本技术描绘在4周和12周的治疗时3.0mg的金雀花碱与3.0mg的Chantix®之间的CO确认的戒烟率的代表性图。

[0066] 图14是根据本技术的将在4周、治疗结束和4周断开治疗时金雀花碱与Chantix®的优势比进行比较的代表性绘图。

[0067] 图15是根据本技术的将在4周、治疗结束和4周断开治疗时金雀花碱与当前产物的优势比进行比较的代表性绘图。

[0068] 图16是描绘根据本技术的3.0mg TID组与BMI分层器之间的交互的代表性绘图。

[0069] 图17是根据本技术的描绘使用香烟评分与基线平均香烟数量之间的直线关系组之间的平行性的评估的代表性绘图。

[0070] 图18是根据本技术的描绘野靛碱1.5mg TID与合并的安慰剂相比跨临床场所的香烟评分的效应改性剂分析(EMA)的代表性绘图。

[0071] 图19是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨临床场所的香烟评分的EMA的代表性绘图。

[0072] 图20是根据本技术的描绘野靛碱1.5mg COM与合并的安慰剂相比跨临床场所的香烟评分的EMA的代表性绘图。

[0073] 图21是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg COM与合并的安慰剂相比跨临床场所的香烟评分的EMA的代表性绘图。

[0074] 图22是根据本技术的描绘野靛碱1.5mg TID与合并的安慰剂相比跨临床场所的通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的EMA的代表性绘图。

[0075] 图23是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨临床场所的通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的EMA的代表性绘图。

[0076] 图24是根据本技术的描绘野靛碱1.5mg COM与合并的安慰剂相比跨临床场所的通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的EMA的代表性绘图。

[0077] 图25是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg COM与合并的安慰剂相比跨临床场所的通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的EMA的代表性绘图。

[0078] 图26是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨基线(种族、西班牙裔、性别、年龄(M)、年龄(T)、分层BMI、吸烟Hx Dur(y)(M)、吸烟Hx Dur(y)(T)、吸烟Hx Dur(y)(Q)、>2戒烟Hx、筛选平均香烟数/天(M))属性的香烟评分的EMA的代表性绘图。

[0079] 图27是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨基线属性(种族、西班牙裔、性别、年龄(M)、年龄(T)、分层BMI、吸烟Hx Dur(y)(M)、吸烟Hx Dur(y)(T)、吸烟Hx Dur(y)(Q)、>2戒烟Hx、筛选平均香烟数/天(M))的通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的EMA的代表性绘图。

[0080] 图28是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨先前的反吸烟干预(>2戒烟Tx、Chantix®Hx、Zyban®Hx、蒸气Hx、NRT Hx、Chantix®(最近)、Zyban®(最近)、蒸气(最近)和NRT(最近)的香烟评分的EMA的代表性绘图。

[0081] 图29是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨先前的反吸烟干预(>2戒烟Tx、Chantix®Hx、Zyban®Hx、蒸气Hx、NRT Hx、Chantix®(最近)、Zyban®(最近)、蒸气(最近)和NRT(最近)通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的EMA的代表性绘图。

[0082] 图30是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨基线实验室标志物(NMR、CO、可替宁)的香烟评分的EMA的代表性绘图。

[0083] 图31是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID与合并的安慰剂相比跨基线实验室标志物(NMR、CO、可替宁)通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的EMA的代表性绘图。

[0084] 图32是根据本技术的描绘野靛碱3.0mg TID组与合并的安慰剂组相比通过<10ppm的呼出的CO(Cess/W5-8/CO成功)确认的从第5周到第8周持续4周戒断的临界点分析的代表性绘图。

[0085] 图33是根据本技术的实例2的研究设计的示意图。

## 具体实施方式

[0086] 虽然本公开能够以各种形式体现,但是以下对若干实施例的描述是在理解将本公开视为是本发明的例示并且不旨在将本发明限制于所展示的具体实施例的情况下做出的。提供标题仅仅是为了方便起见,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。在任何标题下所展示的实施例均可以与在任何其它标题下所展示的实施例组合。

[0087] 除非另有明确说明,否则在本申请中指定的各种定量值中使用的数值均表示为近似值,就好像所述范围内的最小值和最大值都以词语“约”开头一样。应理解,尽管并不总是明确说明,但所有数字名称前面都有术语“约”。应当理解,使用这种范围格式是为了方便和简洁,并且应该灵活地理解为包含明确指定为范围限制的数值,而且还包含该范围内涵盖的所有单独的数值或子范围,就好像每个数值和子范围都被明确指定。例如,范围为约1到约200的比率应被理解为包含明确列举的约1与约200的限制,但也包含如约2、约3和约4等单独的比率以及如约10到约50、约20到约100等的子范围。还应理解,尽管并不总是明确地说明,但本文所描述的试剂仅仅是示例性的,并且其等效物在本领域中是已知的。

[0088] 如本文所用的术语“约”在提及如量或浓度等可测量值时,意在涵盖所指定量的20%、10%、5%、1%、0.5%或甚至0.1%的变化。

[0089] 同样,范围的公开旨在作为连续范围,包含所叙述的最小值与最大值之间的每个值,以及可以由这些值形成的任何范围。本文还公开了可以通过将公开的数值除以任何其它公开的数值而形成的任何和所有比率(以及任何此类比率的范围)。因此,本领域的技术人员将认识到,许多此类比率、范围和比率的范围可以由本文呈现的数值明确地推导出来,并且在所有情况下,此类比率、范围和比率的范围表示本公开的各个实施例。

[0090] 如本文所用,短语“统计显著性”是指来自通过测试或实验产生的数据的结果不太可能随机或偶然发生而相反可归因于特定原因。统计显著性是根据所计算的概率(p值)评

价的,其中p值是数据样品的平均值和标准偏差的函数,并且表示统计结果偶然或通过采样误差发生的概率。如果p值为0.05或更小,则结果被视为是统计显著的,这对应于95%的置信水平。

[0091] “包括(comprising)”或“包括(comprise)”旨在意味着组合物和方法包含所叙述的要素,但不排除其它要素。当用于定义组合物和方法时,“基本上由…组成(consisting essentially of)”应当意味着排除对于所述目的的组合具有任何实质意义的其它要素。因此,基本上由如本文所定义的要素组成的组合物将不排除不会实质影响所要求保护的发明的基本和新颖特性的其它材料或步骤。“由…组成(consisting of)”应当意味着排除超过痕量要素的其它成分和大量方法步骤。由这些过渡术语中的每一个限定的实施例处于本发明的范围内。

[0092] 如本文所用,短语“对照受试者”是指用作与测试受试者比较的基础的任何受试者。对照受试者包含但不限于未施用组合物、施用除测试组合物以外的组合物(例如,每天三次1.5mg的野靛碱或每天三次3.0mg的野靛碱)或施用安慰剂的任何受试者。

[0093] 与给定疾病或病症相关的术语“治疗”包含但不限于抑制疾病或病症,例如,阻止疾病或病症的发展;减轻疾病或病症,例如,引起疾病或病症的消退;或缓解由疾病或病症引起的病状或例如减轻或治疗疾病或病症的症状。与给定疾病或病症有关的术语“预防”意指:如果疾病发展没有发生,则预防疾病的发作;预防可能易患病症或疾病但尚未诊断为患有病症或疾病的受试者发生疾病或病症,和/或如果已经存在,则预防进一步的疾病/病症发展。

[0094] “吸蒸气烟”是指受试者吸入由装置产生的来自盒或室中承载的溶液的蒸气的行为。在一些实施例中,所述装置是电子的并且模拟吸烟。吸蒸气烟装置可以包含但不限于电源、雾化器和盒或室。在一些实施例中,吸蒸气烟是指消耗油液或吸蒸气烟活动,如从吸蒸气烟装置抽吸或另外消耗多股蒸气,用吸蒸气烟装置执行吸蒸气烟期或另外使用吸蒸气烟装置来摄取蒸气。在另一实施例中,吸蒸气烟是指消耗油液。在一替代性实施例中,吸蒸气烟是指消耗油液或从吸蒸气烟装置抽吸或另外消耗多股蒸气。在又另一实施例中,吸蒸气烟是指吸蒸气烟活动。在其它实施例中,吸蒸气烟是指从吸蒸气烟装置抽吸或另外消耗多股蒸气,用吸蒸气烟装置执行吸蒸气烟期或另外使用吸蒸气烟装置来摄取蒸气。在其它实施例中,吸蒸气烟是指从吸蒸气烟装置抽吸或另外消耗多股蒸气或另外使用吸蒸气烟装置来摄取蒸气。在仍另外的实施例中,吸蒸气烟是指使用吸蒸气烟装置来摄取蒸气。

[0095] 如本文所用,术语“吸蒸气烟减少(reduction in vaping)”、“减少吸蒸气烟(reduction in vaping)”和“减少吸蒸气烟(reduces vaping)”是指降低每小时、每天、每周、每月或每年吸蒸气烟的频率或量,如减少所消耗的油液的量,从吸蒸气烟装置中抽吸或另外消耗的蒸气的多股的数量或频率减少,用吸蒸气烟装置执行的吸蒸气烟期的数量或频率减少,或使用吸蒸气烟装置来摄取蒸气减少。

[0096] 如本文所用,术语“不良事件”(AE)是指在施用了组合物的受试者体内并且不一定与治疗有关的任何不利医学事件。因此,AE可以是与组合物的使用在时间上相关联的任何不利和非预期的征兆(包含异常的实验室发现)、症状或疾病,而无论其是否被视为与组合物有关。

[0097] 如本文所用,术语“不良药物反应”是指对所施用的组合物的任何不希望的和非预

期的应答。术语“对组合物的应答”是指归因至少具有合理的可能性(即,不能排除这种关系,并且所述关系被研究者判断为至少是可能的)(参见下面的定义)。

[0098] 术语“严重不良事件”(SAE)和“严重不良反应”(SAR)是指导致以下AE中的至少一个的AE:死亡、危及生命、需要住院或受试者的现有住院时间延长、导致持续或显著残疾或丧失能力、导致先天性异常或出生缺陷或者是需要医疗干预以预防前述结果中的任何结果的重要医疗事件。

[0099] 如本文所用,术语“疑似意外严重不良反应”(SUSAR)是严重、意外并且在事件与组合物之间存在归因的可能性至少合理的AE。重要的医疗事件是可能不会立即危及生命但可能危及受试者并可能需要干预以预防以上列出的严重后果之一的那些。这种事件的实例是在急诊室或家中对过敏性支气管痉挛或不会导致住院的血质不调或抽搐进行的强化治疗。术语“危及生命”是指受试者在事件发生时有死亡风险的事件;其不是指如果更严重的话假设可能导致死亡的事件。例如,在没有肝衰竭的证据的情况下消退的药物诱导的肝炎不会被视为危及生命,即使药物诱导的肝炎可能是致命的。住院患者住院或现有住院时间延长是指医院住院患者入院和/或医院停留时间延长是AE的治疗所必需的,或者是由于事件而发生的。其不涉及针对尚未显著恶化的预先存在的病状的治疗的预先计划的选择性医院入院或诊断程序。

[0100] 术语“经野靛碱治疗的组”、“积极组”、“治疗组”、“积极治疗组”和“研究组”贯穿本文可互换使用并且是指施用了包括野靛碱的组合物的受试者。

[0101] 缩写列表:ADR,不良药物梵反应;AE,不良事件;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天门冬氨酸氨基转移酶;BMI,体重指数;Cmax,最大观察到的血浆浓度;CrCl,肌酐清除率;CRF,病例报告表;DSM,数据安全监测;ECG,心电图;GCP,良好临床实践;ICH,国际协调会议;IMP,研究性医药产品(对于此方案,表示金雀花碱3.0mg薄膜褒义的片剂);MedDRA,监管活动医学词典;SAE,严重不良事件;SAR,严重不良反应;SmPC,产品特性总结;SOC,MedDRA系统器官类别;SUSAR,疑似意外严重不良反应;Tmax,达到最大观察浓度的时间;UADR,意外不良药物反应;UAE,意外不良事件;ULN,正常上限。

[0102] 组合物

[0103] 用于本公开的方法的组合物包括野靛碱或其药学上可接受的衍生物、缀合物或盐,或任何前述物质的混合物,这在本文中被统称为“野靛碱”。在本上下文中,术语“药学上可接受的”是指所讨论的物质不会对受试者产生不可接受的毒性或不会产生与组合物的其它组分的相互作用。野靛碱、(-)-野靛碱和金雀花碱可互换引用。

[0104] 任何合适的野靛碱药物组合物或调配物可以用于本文所述的方法中。在一些实施例中,野靛碱可以以片剂形式调配,例如被调配为用于口服施用的压缩薄膜包衣的片剂。

[0105] 根据本公开使用的组合物可以配制为一种或多种剂量单位。本文术语“剂量单位(dose unit)”和“剂量单位(dosage unit)”是指药物组合物的一部分,其含有适于单次施用以提供治疗效果的一定量的治疗剂。此类剂量单位可以每天施用一次到多次(即,1次到约10次、1次到约8次、1次到6次、1次到4次、1次到3次或1次到2次)或者以根据引发治疗应答的需要施用最可能多次。

[0106] 单位剂量可以包括单个片剂,如含有3.0mg的野靛碱的片剂,或者其可以包括一起含有单位剂量(例如3.0mg的野靛碱)的两个或更多个片剂。例如,3.0mg的单位剂量可以包

括两个片剂,每个片剂含有1.5mg的野靛碱,如两个Tabex®片剂。每个Tabex®片剂通常被调配为压缩薄膜包衣的片剂,其在单个片剂中含有1.5mg的野靛碱连同多种片剂成形赋形剂(硫酸钙、纤维素粉末、胶体二氧化硅、硬脂酸镁)并包衣有彩色薄膜包衣,所述彩色薄膜包衣包含聚乙烯醇、二氧化钛和氧化铁。作为另一实例,3.0mg的单位剂量可以包括三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,如与Tabex®片剂至少类似地调配的三个片剂。

[0107] 可替代地,野靛碱可以以用于口服施用并且可口服递送的胶囊或另一种载体的形式调配;或可以以用于鼻腔或局部施用的组合物的形式施用。本文术语"口服可递送"或"口服施用"包含将治疗剂或其组合物递送到受试者的任何形式,其中药剂或组合物被放置于受试者的口中,无论药剂或组合物是否被吞咽。因此,"口服施用"包含颊和舌下以及食道施用。

[0108] 片剂和其它剂型(以下均被称为"组合物")可以含有一种或多种赋形剂,如本领域中常见的那些。组合物中可以采用的赋形剂包含例如填充剂、崩解剂、保藏剂、润滑剂和润湿剂。

[0109] 可以使用的填充剂的实例包含乳糖(例如,无水或一水合物)、纤维素、淀粉(例如,玉米和/或小麦淀粉)、磷酸钙、硫酸钙和甘露醇。

[0110] 保藏剂防止调配物的细菌或真菌污染,并且包含各种抗细菌剂和抗真菌剂,如尼泊金(paraben)、氯丁醇、苯酚和山梨酸。

[0111] 合适的润滑剂包含硬脂酸和其盐。用于本公开的组合物的润滑剂的一个实例是硬脂酸镁。

[0112] 药物组合物可以进一步包括甜味剂、调味剂或着色剂。

[0113] 在一些实施例中,安慰剂是包括与测试组合物相同、基本上相同、相似或基本上相似的非活性(例如,野靛碱)组分的片剂。在这些实施例中,安慰剂包括与测试组合物至少相同、基本上相同、相似或基本上相似的赋形剂、填充剂、保藏剂、润滑剂、甜味剂、调味剂和/或着色剂,以及如纤维素等至少一种其它非活性成分。在一些实施例中,安慰剂片剂和测试组合物片剂具有相同或基本上相同的重量、大小、形状、颜色和/或包含在相同或基本上相同的包装中。

[0114] 本领域的技术人员将熟知除了以上具体提及的那些之外的合适的填充剂、保藏剂和润滑剂,以及合适的甜味剂、调味剂和着色剂以及其它添加剂。可用于本公开的方法的野靛碱的药物组合物可以包括包衣,例如薄膜包衣,并且可以根据本领域已知的任何方法进行包衣,例如,使用可力酮、紫胶、阿拉伯树胶、滑石、二氧化钛或糖。

[0115] 包括野靛碱的药物组合物可以通过任何合适的方法制备。例如,可以通过将野靛碱与如乳糖或山梨糖醇等一种或多种惰性载体混合并包装到明胶胶囊中来制备胶囊。可以通过已知的压制方法制备片剂。

[0116] 在一个实施例中,本公开的组合物在储存在保持在室温、冷藏(例如,约5℃到约-10℃)温度下的封闭容器中储存或冷冻约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月的时间段时,表现出初存在于其中的活性成分的至少约90%、至少约95%、至少约97.5%或至少约99%。

[0117] 方法

[0118] 本公开提供了治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖,所述治疗包括向

所述受试者施用有效量的野靛碱。在一些实施例中,治疗尼古丁成瘾或尼古丁依赖的方法包含预防有需要的受试者吸烟复吸和/或促进有需要的受试者戒除或减少吸烟。

[0119] 在一些实施例中,本公开提供了治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖的方法,所述包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。在一些实施例中,本公开涉及用于预防有需要的受试者吸烟复吸的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。在另一实施例中,本公开提供了促进有需要的受试者戒除吸烟的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。在一些实施例中,本公开提供了用于促进有需要的受试者减少吸烟的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的野靛碱。在一些实施例中,本公开提供了治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖的方法,其中所述尼古丁成瘾或尼古丁依赖呈香烟、无烟烟草、鼻烟、电子香烟(电子烟)、如使用吸蒸气烟装置的吸蒸气烟等蒸气烟和/或水烟的形式。在一些实施例中,吸蒸气烟装置包含包括尼古丁,例如,约1mg/ml尼古丁到约12mg/ml尼古丁或大于约13mg/ml尼古丁的液体。患有尼古丁成瘾或尼古丁依赖的任何患者都可以通过本文公开的方法进行治疗。

[0120] 在额外的实施例中,本公开提供了治疗和/或预防有需要的受试者成瘾或依赖的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。不受任何特定理论的束缚,认为野靛碱作为烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)的部分激动剂与多巴胺神经递质释放周期相互作用并且可用于治疗和/或预防有需要的受试者的多种成瘾或多种依赖。被视为通过施用野靛碱治疗和/或预防的成瘾和依赖的非限制性实例包含对可能涉及多巴胺神经递质释放周期的物质、化合物和/或行为成瘾和/或依赖。示例性物质、化合物和/或行为包含但不限于大麻二酚(CBD)、酒精和其它止痛药、饮食、性、苯二氮卓类、巴比妥类和吸入剂。在另外的实施例中,本公开提供了促进有需要的受试者戒除成瘾或依赖的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。在一些实施例中,本公开提供了用于促进受试者的成瘾和/或依赖减少的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的野靛碱。本文关于吸烟、吸蒸气烟和尼古丁描述的组合物和方法可以用于治疗、预防和/或减少有需要的受试者,如具有涉及多巴胺神经递质释放周期的成瘾或依赖的任何受试者,的成瘾或依赖。

[0121] 在另外的实施例中,治疗尼古丁成瘾或尼古丁依赖的方法包含预防有需要的受试者吸蒸气烟复吸和/或促进有需要的受试者戒除或减少吸蒸气烟。在一些实施例中,本公开涉及用于预防有需要的受试者吸蒸气烟复吸的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。在另一实施例中,本公开提供了促进有需要的受试者戒除吸蒸气烟的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。在一些实施例中,本公开提供了用于促进有需要的受试者减少吸蒸气烟的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的野靛碱。

[0122] 在一些实施例中,本文提供了一种治疗受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖的方法,所述方法包括每天两次(“bid”或“BID”)或每天三次(“tid”或“TID”)以相等的剂量向有需要的受试者施用野靛碱。在一个实施例中,所述每日两次施用中的每次施用分别发生在早晨和晚上。在另一实施例中,所述每日两次施用中的每次施用以大约10-12小时的间隔发生。在又另一实施例中,所述每日三次施用中的每次施用分别发生在早晨、中午和晚上。在另一实施例中,所述每日三次施用中的每次施用以大约4-5小时的间隔发生。在又另一实施例中,所述每日三次施用中的每次施用以大约4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10

小时或更多的间隔发生。在一个实施例中,所述施用发生持续至少约6周、至少约12周、至少约24周或无限期的时间段。在此实施例中,所述施用可以包含在施用期间几天或几周的任何时间段的BID或TID。例如,在这些实施例中,整个施用时间段可以是BID或TID。作为另一实例,在这些实施例中,所述施用的至少一部分可以是BID或TID,如至少约一天、至少约三天、至少约一周、至少约两周、至少约四周、至少约12周。作为又另一实例,在这些实施例中,BID或TID施用可以以任何次序发生,如第1天可以是BID或TID,第2天可以是BID或TID,第3天可以是BID或TID等等,持续施用时间段。

[0123] 在一些实施例中,所述施用独立于所述受试者是处于进食状态还是禁食状态而发射。例如,所述施用可以与食物同时发生、与食物并行发生、在受试者摄入食物之前的任何量的时间发生或在受试者摄入食物之后的任何量的时间发生。不旨在受限于任何特定理论,不认为食物(或进食状态或禁食状态)影响野靛碱的生物利用度,所述生物利用度可以通过野靛碱在受试者体内的整体身体吸收或整体生物利用度来确定。

[0124] 在一些实施例中,TID剂量是1mg、1.5mg、2mg、2.5mg或3.0mg的野靛碱。在一些实施例中,TID剂量为1mg,无论剂量是如何划分的。例如,每个TID剂量可以以两个0.5mg强度的片剂的形式每天施用3次或以单个1mg片剂的形式每天施用三次或以任何其它可能性施用。在一些实施例中,TID剂量为1.0mg,无论在剂量单位之间剂量是如何划分的。在一些实施例中,TID剂量为1.5mg,无论在剂量单位之间剂量是如何划分的。在一些实施例中,TID剂量为2mg,无论在剂量单位之间剂量是如何划分的。在又一个实施例中,TID剂量为2.5mg,无论在剂量单位之间剂量是如何划分的。在一些实施例中,TID剂量为3.0mg,无论在剂量单位之间剂量是如何划分的。

[0125] 在一些实施例中,所述受试者未经历与野靛碱治疗相关的不良事件。不良事件可以是轻度的(例如,对活动没有干扰)、中度的(对活动有一些干扰但不需要医疗干预或需要最少的医疗干预)或重度的(阻碍日常活动并需要医疗干预)。不良事件的非限制性实例包含上呼吸道感染(URTI)、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在其它实施例中,受试者经历与野靛碱治疗相关的两种或更少的不良事件,如受试者恶心、梦境异常、失眠、头痛和/或URTI的发生增加约0%到约10%,例如,约0%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%。在一些实施例中,与施用尼古丁替代疗法(NRT)、安非他酮、伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟和/或其组合的受试者相比,所述受试者未经历不良事件。

[0126] 在一些实施例中,所述受试者通过抽吸香烟、摄入无烟烟草和/或鼻烟、使用电子香烟(电子烟)和/或蒸气烟和/或每日使用水烟,如每天每单位消耗尼古丁,而经历尼古丁成瘾或尼古丁依赖。在一些实施例中,具有尼古丁成瘾或尼古丁依赖的受试者每天消耗约0到约100单位的尼古丁。例如,单个香烟可以是一个单位的尼古丁,并且具有尼古丁成瘾或尼古丁依赖的受试者抽吸约0支香烟每天到约100支香烟每天、约5支香烟每天到约75支香烟每天、约5支香烟每天到约50支香烟每天、约5支香烟每天到约25支香烟每天、约10支香烟每天到约50支香烟每天、约20支香烟每天到约50支香烟每天、约25支香烟每天到约75支香烟每天、约25支香烟每天到约50支香烟每天,例如,约0支香烟每天、约1支香烟每天、约2支香烟每天、约3支香烟每天、约4支香烟每天、约5支香烟每天、约6支香烟每天、约7支香烟每天、约8支香烟每天、约9支香烟每天、约10支香烟每天、约11支香烟每天、约12支香烟每天、约13支香烟每天、约14支香烟每天、约15支香烟每天、约16支香烟每天、约17支香烟每天、约

18支香烟每天、约19支香烟每天、约20支香烟每天、约25支香烟每天、约30支香烟每天、约35支香烟每天、约40支香烟每天、约45支香烟每天、约50支香烟每天、约55支香烟每天、约60支香烟每天、约65支香烟每天、约70支香烟每天、约75支香烟每天、约80支香烟每天、约85支香烟每天、约90支香烟每天或约100支香烟每天。在其它实例中,尼古丁的单位还包含摄入无烟烟草和/或鼻烟,使用电子香烟(电子烟)和/或蒸气烟(例如,吸蒸气烟)和/或每日使用水烟代替香烟或施用水烟与香烟的组合。

[0127] 在一些实施例中,野靛碱的施用减少了受试者每天摄入的尼古丁的单位的数量,如受试者每天抽吸的香烟的数量。在一些实施例中,与对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,在用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱治疗之后,本技术的方法将受试者抽吸的香烟的百分比降低了至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%。

[0128] 在一些实施例中,在用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱治疗之后,野靛碱的施用增加受试者的戒断。在这些实施例中,在野靛碱治疗之后相对于无野靛碱治疗达到的戒断,受试者的戒断增加了约5%到约30%,例如,约5%到约15%、约5%到约10%、约5%到约<10%、约10%到约25%、约15%到约20%、约20%到约30%或约25%到约<30%、约5%到约100%、约5%到约75%、约5%到约50%、约25%到约75%、约25%到约50%、约30%到约50%、约30%到约50%、约30%到约75%、约30%到约<100%或约30%到约100%,如至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%或至少约55%。在一些实施例中,戒断是一定时间段的戒断,如约2周戒断、约3周戒断、约4周戒断、约5周戒断、约6周戒断、约7周戒断、约8周戒断、约12周戒断、约16周戒断、约20周戒断、约24周戒断、约28周戒断或约32周戒断。在某些实施例中,戒断的时间段为约1天到约4周、约1周到约8周、约2周到约12周、约4周到约24周或约8周到约32周。

[0129] 在一些实施例中,在用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱治疗之后,野靛碱的施用增加受试者的戒烟率。在这些实施例中,在野靛碱治疗之后的第5周-第8周期间的4周戒断之后或持续戒断期间,受试者的戒烟率为约5%到约30%,例如,约5%到约15%、约5%到约10%、约5%到约<10%、约10%到约25%、约15%到约20%、约20%到约30%或约25%到约<30%、约5%到约100%、约5%到约75%、约5%到约50%、约25%到约75%、约25%到约50%、约30%到约50%、约30%到约50%、约30%到约75%、约30%到约<100%或约30%到约100%,如至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%或至少约55%。在一些实施例中,戒烟率是在一定时间段的戒断之后确定的,如约1天戒断、约3天戒断、约7天戒断、约10天戒断、约2周戒断、约3周戒断、约4周戒断、约5周戒断、约6周戒断、约7周戒断、约8周戒断、约9周戒断、约10周戒断、约11周戒断、约12周戒断、约16周戒断、约20周戒断、约24周戒断、约28周戒断或约32周戒断。在某些实施例中,戒断的时间段为约1天到约4周、约1周到约8周、约1周到约2周、约3周到约6周、约2周到约12周、约9周到约12周、约4周到约24周或约8周到约32周。

[0130] 在一些实施例中,在用野靛碱治疗之前,所述受试者呼出的CO水平为约0ppm到约50ppm,例如,约10ppm到约40ppm、约10ppm到约30ppm、约10ppm到约<20ppm、约20ppm到约30ppm、约20ppm到约40ppm、约20ppm到约<50ppm或约20ppm到约50ppm,例如,约0ppm、约

2ppm、约4ppm、约6ppm、约8ppm、约10ppm、约12ppm、约14ppm、约16ppm、约18ppm、约20ppm、约22ppm、约24ppm、约26ppm、约28ppm、约30ppm、约32ppm、约34ppm、约36ppm、约38ppm、约40ppm、约42ppm、约44ppm、约46ppm、约48ppm或约50ppm。在一些实施例中,与对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,施用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱或用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱治疗使受试者呼出的CO的水平降低至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%。在一些实施例中,在用野靛碱治疗之后,受试者呼出的CO水平为约0ppm到约30ppm,例如,约10ppm到约25ppm、约10ppm到约20ppm、约10ppm到约<20ppm、约5ppm到约15ppm、约5ppm到约10ppm、约1ppm到约<10ppm或约10ppm到约5ppm,例如约0ppm、约2ppm、约4ppm、约6ppm、约8ppm、约10ppm、约12ppm、约14ppm、约16ppm、约18ppm或约20ppm。

[0131] 在一些实施例中,在用野靛碱治疗之后,所述受试者的血清和/或血浆可替宁水平为约5ng/mL到约500ng/mL、约25ng/mL到约400ng/mL、约25ng/mL到约400ng/mL、约25ng/mL到约300ng/mL、约50ng/mL到约200ng/mL、约75ng/mL到约150ng/mL、约85ng/mL到约100ng/mL、约100ng/mL到约400ng/mL、约100ng/mL到约300ng/mL、约100ng/mL到约200ng/mL、约200ng/mL到约300ng/mL、约200ng/mL到约400ng/mL、约200ng/mL到约<500ng/mL、约200ng/mL到约500ng/mL,例如,约10ng/mL、约20ng/mL、约30ng/mL、约40ng/mL、约50ng/mL、约60ng/mL、约70ng/mL、约80ng/mL、约90ng/mL、约100ng/mL、约125ng/mL、约150ng/mL、约175ng/mL、约200ng/mL、约225ng/mL、约250ng/mL、约275ng/mL、约300ng/mL、约325ng/mL、约350ng/mL、约375ng/mL、约400ng/mL、约425ng/mL、约450ng/mL、约475ng/mL或约500ng/mL。在一些实施例中,与对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,施用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱或用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱治疗将受试者的血清和/或血浆可替宁水平降低了至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%。在一些实施例中,在用野靛碱治疗之后,所述受试者的血清和/或血浆可替宁水平为约0.1ng/mL到约20ng/mL、约0.1ng/mL到约15ng/mL、约0.5ng/mL到约10ng/mL、约1ng/mL到约10ng/mL、约0.5ng/mL到约5ng/mL或约0.5ng/mL到约1ng/mL,例如,约0.1ng/mL、约0.5ng/mL、约1ng/mL、约1.5ng/mL、约3ng/mL、约5ng/mL、约7ng/mL、约8ng/mL、约9ng/mL、约10ng/mL、约15ng/mL或约20ng/mL。

[0132] 在一些实施例中,施用野靛碱在用1.0mg TID、1.5mg TID或3.0mg TID的野靛碱治疗持续治疗4周之后、治疗8周之后和治疗结束后4周增加了受试者的优势比。在这些实施例中,与对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,受试者的优势比为约1.1到约20、约1.1到约15、约1.1到约10、约1.1到约5、约5到约10、约5到约15、约10到约15、约10到约<20、或约10到约20。

[0133] 在一些实施例中,在施用野靛碱之前和/或之后测量受试者的生命体征、血液学和化学水平以及ECG。在一些实施例中,受试者在施用野靛碱之后未表现出生命体征、血液学和化学水平以及ECG的临床显著变化。

[0134] 在一些实施例中,受试者是重度、中度或轻度尼古丁使用者,如使用尼古丁的吸烟者或吸蒸气烟者可以被分类为“重度吸烟者”或“重度吸蒸气烟者”、“中度吸烟者”或“中度吸蒸气烟者”或“轻度吸烟者”或“轻度吸蒸气烟者”。例如,如本文所提供的“重度吸烟者”是

指报告每天消费20支或更多支香烟的受试者。如本文所提供的“中度吸烟者”是指报告每天消费11-19支香烟的受试者。如本文所提供的“轻度吸烟者”是指报告每天消费1-10支香烟的受试者。作为另一实例,如本文所提供的“重度吸蒸气烟者”是指报告每天执行20次或更多次吸蒸气烟期、每天从吸蒸气烟装置消耗20股或更多股,或者另外报告每天20次或更多次使用吸蒸气烟装置的受试者。如本文所提供的“中度吸蒸气烟者”是指报告每天执行11-19次吸蒸气烟期、每天从吸蒸气烟装置消耗11-19股或者另外报告每天11-19次使用吸蒸气烟装置的受试者。如本文所提供的“轻度吸蒸气烟者”是指报告每天执行1-10次吸蒸气烟期、每天从吸蒸气烟装置消耗1-10股或者另外报告每天1-10次使用吸蒸气烟装置的受试者。在一些实施例中,野靛碱的施用降低了被鉴定为重度吸烟者或重度吸蒸气烟者的受试者的可替宁水平。在一些实施例中,野靛碱的施用降低了被鉴定为中度吸烟者或中度吸蒸气烟者的受试者的可替宁水平。在又另一实施例中,野靛碱的施用降低了被鉴定为轻度吸烟者或轻度吸蒸气烟者的受试者的可替宁水平。

[0135] 在一些实施例中,所述受试者在施用野靛碱之前已吸烟或吸蒸气烟至少约1年、至少约5年、至少约10年、至少约15年、至少约20年、至少约25年、至少约30年、至少约35年、至少约40年、至少约45年、至少约50年或更长。

[0136] 在一些实施例中,所述受试者在青少年时开始吸烟或吸蒸气烟。在一些实施例中,受试者在10岁与19岁的年龄之间开始抽吸香烟或吸蒸气烟。在一些实施例中,所述受试者在施用野靛碱之前在青少年时开始抽吸香烟或吸蒸气烟并且已抽吸香烟或吸蒸气烟至少约20年、至少约25年、至少约30年、至少约35年、至少约40年、至少约45年、至少约50年或更长。

[0137] 在一些实施例中,施用的长度为至多约26周。在某些实施例中,施用的长度为约6周到约12周,并且在一些实施例中,野靛碱如上所述施用约6周。

[0138] 与利用1.5mg野靛碱的单位剂量的商业25天滴定时间表相比,在根据例如图7所展示的本文公开的方法治疗的受试者中,持续戒断的吸烟者的百分比惊人地高。

[0139] 在一些实施例中,受试者是吸烟者,例如,每天抽吸约3支或更多支香烟的吸烟者。在一些实施例中,受试者是每天抽吸约5支或更多支或约10支或更多支香烟的吸烟者。在一些实施例中,受试者在施用野靛碱之前可测量到的呼出的CO浓度为约10ppm或更高。

[0140] 在一些实施例中,受试者是难治性患者。如本文所用,“难治性患者”或“难治性受试者”是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的受试者。在一些实施例中,尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗包含监管机构批准的治疗和吸烟戒除方法两者,如吸蒸气烟和行为支持。行为支持的非限制性实例包含可用于减少、预防或另外治疗焦虑、抑郁和/或断瘾症状的行为支持。在某些实施例中,行为支持包含咨询、日记、可穿戴装置、应用、基于网络的吸烟戒除计划、短信干预和其组合。在另外的实施例中,向非难治性患者,如对照患者(例如,基线、施用了安慰剂、施用了不包含金雀花碱的吸烟、吸蒸气烟或尼古丁戒除药物),提供行为支持。在一些实施例中,尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗包含FDA批准的一线吸烟戒除药物,如NRT、安非他酮和伐尼克兰。尼古丁替代疗法可以呈贴剂、树胶、锭剂、喷雾剂和吸入剂的形式。

[0141] 在一些实施例中,受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者。例如,所述受试者的两次或更多次治疗、三次或更多次治疗、四次或更

多次治疗、五次或更多次治疗、六次或更多次治疗、七次或更多次治疗、八次或更多次治疗、九次或更多次治疗或十次或更多次治疗失败。在一些实施例中,受试者是尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗失败的难治性患者,所述治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0142] 在一些实施例中,受试者在施用野靛碱前先前已尝试戒掉吸烟或吸蒸气烟至少1次、至少2次、至少3次、至少4次、至少5次、至少6次、至少7次、至少8次、至少9次、至少10次或更多。

[0143] 在一些实施例中,难治性受试者在施用野靛碱前先前已接受尼古丁成瘾和/或尼古丁依赖治疗至少约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周或约12周。

[0144] 在一个方面,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述野靛碱是以约1.0mg到约5.0mg的单位剂量提供的。在某些实施例中,野靛碱的单位剂量为约1.0mg。在某些实施例中,野靛碱的单位剂量为约1.5mg。在某些实施例中,野靛碱的单位剂量为约3.0mg。在一些实施例中,每日三次到六次向所述受试者施用单位剂量的野靛碱。在一些实施例中,每天三次向所述受试者施用单位剂量的野靛碱。在本文公开的方法的一些实施例中,单位剂量是每日三次施用约1.0mg、每日三次施用约1.5mg或每日三次施用约3.0mg,持续约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约4个月、约1年、约1.25年、约1.5年、约1.75年、约2年或超过约2年。在某些实施例中,施用单位剂量的野靛碱持续至多约2周、持续约2周到约6周、持续约3周到约6周或持续约9周到约12周。在一些实施例中,对于施用单位剂量的野靛碱持续至少约4周的受试者而言,复吸率比施用单位剂量的野靛碱持续至少约2周的受试者低。在其它实施例中,对于施用单位剂量的野靛碱持续至少约6周的受试者而言,复吸率比施用单位剂量的野靛碱持续至少约4周的受试者低。在另外的实施例中,对于施用单位剂量的野靛碱持续至少约8周的受试者而言,复吸率比施用单位剂量的野靛碱持续至少约4周的受试者低。在仍另外的实施例中,对于施用单位剂量的野靛碱持续至少约12周的受试者而言,复吸率比施用单位剂量的野靛碱持续至少约4周的受试者低。

[0145] 在一些实施例中,与施用商业1.5mg每单位剂量滴定时间表的受试者相比,向受试者施用野靛碱引起显著更好的尼古丁使用戒除率(吸烟戒除率或吸蒸气烟连续率)。在一些实施例中,每日三次施用单位剂量为3.0mg的野靛碱,持续6周(例如,前6周),随后施用安慰剂持续6周(例如,第二个六周)。在某些实施例中,在前6周的至少一部分期间、在第二个6周的至少一部分期间、在前6周的至少一部分之前、在第二个6周的至少一部分之后或在其组合期间向所述受试者提供行为支持。在一些实施例中,每日三次施用单位剂量为3.0mg的野靛碱,持续12周。在某些实施例中,在12周的至少一部分期间、12周之前、12周之后或其组合向所述受试者提供行为支持。此后,在一些实施例中,受试者表现出以下中的一种或多种:

[0146] (a)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,每天使用的尼古丁,如每天抽吸的香烟或每天抽吸蒸气烟,的单位减少;

[0147] (b)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,呼出的CO水平降低;

[0148] (c)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,受试者的血

清和/或血浆可替宁水平降低;

[0149] (d)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,戒烟率增加;

[0150] (e)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,不良事件未改变、未增加或减少;

[0151] (f)与施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,受试者的优势比增加;

[0152] (g)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,戒断增加;

[0153] (h)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,尼古丁渴望和/或烟草渴望减少;

[0154] (i)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,尼古丁断瘾症状的严重程度降低;

[0155] (j)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,焦虑的严重程度降低;和/或

[0156] (k)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,抑郁症的严重程度降低。

[0157] 在一个实施例中,本公开的方法包括在向受试者或受试者组给药之前测量以上(a)-(k)中所示的一种或多种标志物的基线水平。在另一实施例中,所述方法包括在确定(a)-(k)中所示的一种或多种标志物的基线水平之后,向受试者施用如本文公开的组合物,并且随后对所述一种或多种标志物进行另外的测量。在另一实施例中,在用本公开的组合物进行治疗时,受试者表现出以下中的一种或多种:

[0158] (a)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,每天使用的尼古丁,如每天抽吸的香烟或每天抽吸蒸气烟,的单位减少至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%或更多;

[0159] (b)与基线、对照或安慰剂水平相比呼出的CO水平降低约5%到约100%,例如与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%或更多;

[0160] (c)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,血清和/或血浆可替宁水平降低至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%或更多;

[0161] (d)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,戒烟率增加约5%到约100%、约5%到约75%、约5%到约50%、约25%到约75%、约25%到约50%、约30%到约50%、约30%到约75%、约30%到约<100%或约30%到约100%;

[0162] (e)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,不良事件未改变、未增加或减少约0%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%或更多;

[0163] (f)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,受试者的优势比增加约0%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%或更多;

[0164] (g)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比,戒断增加约

0％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％或更多；

[0165] (h)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比，烟草渴望减少约0％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％或更多；

[0166] (i)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比，尼古丁断瘾症状的严重程度降低约0％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％或更多；

[0167] (j)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比，焦虑的严重程度降低约0％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％或更多；和/或

[0168] (k)与已施用NRT的受试者、对照受试者、安慰剂对照和/或基线相比，抑郁症的严重程度降低约0％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％或更多。

[0169] 在一些实施例中，本公开的方法包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖，促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟，所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱。在某些实施例中，所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在一些实施例中，所述不良事件选自由以下组成的组：URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在某些实施例中，受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。在一些实施例中，施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中，所述单位剂量的野靛碱包括：(a)两个片剂，每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱；(b)单个片剂，所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱；或(c)三个片剂，每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中，受试者是用一种或多种尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在一些实施例中，所述尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。在一些实施例中，受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟或使用十支或更多支蒸气烟，(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高，或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中，所述方法进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0170] 在一些实施例中，本公开的方法包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖，促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟，所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱，其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在一些实施例中，所述不良事件选自由以下组成的组：URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0171] 在一些实施例中，本公开的方法包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖，促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟，所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱，其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。

[0172] 在一些实施例中,本公开的方法包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱,持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0173] 在一些实施例中,本公开的方法包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱,其中所述受试者用一种或多种尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在一些实施例中,所述尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0174] 在一些实施例中,本公开的方法包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天吸食十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0175] 在一些实施例中,本公开的方法包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱,以及向所述受试者提供行为支持。

[0176] 本公开的方法进一步包含治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。在一些实施例中,以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。在某些实施例中,以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0177] 本公开的方法进一步提供了预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸的方法,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以以下单位剂量提供的野靛碱:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或者(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,施用野靛碱

持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0178] 本公开的方法进一步包含预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸的方法,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种吸烟戒除治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,每日三次向所述受试者,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0179] 本公开还提供了药物,如包括单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱的药物,所述药物用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在某些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,受试者是用一种或多种尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述方法进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0180] 本公开还提供了药物,如包括单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱的药物,所述药物用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用,并且其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在某些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。

[0181] 本公开还提供了药物,如包括单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱的药物,所述药物用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,并且其中施用所述野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0182] 在一些实施例中,本公开进一步提供了一种药物,所述药物包括单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱,所药物用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,并且其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0183] 在一些实施例中,本公开进一步提供了一种药物,所述药物包括单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱,所述药物用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,并且其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天吸食十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0184] 本公开进一步提供了药物,如包括野靛碱的用于治疗受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖的药物,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。在一些实施例中,所述尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。在一些实施例中,以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。在某些实施例中,以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0185] 在一些实施例中,所述药物包括呈以下形式的单位剂量的野靛碱:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,所述药物用于预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸,并且其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。在某些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治

疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0186] 本公开进一步提供了药物,如包括野靛碱的用于预防受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸的药物,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟或吸蒸气烟,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0187] 在一些实施例中,本公开提供了单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱的用途,其用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在某些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,受试者是用一种或多种尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述用途进一步包含向所述受试者提供行为支持。

[0188] 本公开进一步提供了野靛碱的用途,其用于如治疗受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。在某些实施例中,所述尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。在一些实施例中,以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。在某些实施例中,以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。在某些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在

一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0189] 在一些实施例中,呈以下形式的单位剂量的野靛碱的用途包含预防有需要的受试者吸烟复吸:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0190] 在一些实施例中,野靛碱的用途,其用于预防受试者吸烟复吸,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟或吸蒸气烟,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在某些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0191] 本公开进一步提供了包括约1.0mg或1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以治疗受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在某些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,野靛碱的单位剂量包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,受试者是用一种或多种尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述尼古丁成瘾、尼古丁依赖或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述用途进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0192] 在一些实施例中,包括约1.0mg或1.5mg的野靛碱的片剂的用途是用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以治疗所述受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖,所述受

试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。在一些实施例中,以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。在某些实施例中,以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。在一些实施例中,所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。在一些实施例中,施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0193] 在一些实施例中,包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途是用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以预防所述受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸。在某些实施例中,施用所述野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。在某些实施例中,所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。在某些实施例中,所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0194] 在一些实施例中,包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途是用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以预防所述受试者吸烟复吸,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的受试者,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟或吸蒸气烟。在一些实施例中,受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。在一些实施例中,野靛碱的单位剂量包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。在一些实施例中,受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0195] 因此,在又另一方面,本文提供了一种治疗受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或尼古丁依赖治疗进行治疗失败的难治性患者。合适的单位剂量包含介于约1.0mg与约6mg之间的剂量,所述剂量可以每日三到六次施用,例如以约相等的间隔施用。例如,在一些实施例中,所述方法包括每日三次向难治性患者施用以3.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱。在本文公开的方法中可以使用任何合适的施用持续时间,例如,约26周、约12周或约6周。在一些实施例中,施用所述治疗持续约6周。

[0196] 在一些实施例中,本文公开的方法可以进一步包括向受试者,例如,难治性患者,

提供行为支持。行为支持可以包含咨询,所述咨询可以进一步包含但不限于以下主题:戒断、过去的戒烟经历、预期即将到来的尝试中的触发因素或挑战、酒精使用、与其它尼古丁使用者(例如,吸烟者、吸蒸气烟者)的接近度和与其它尼古丁使用者大约相同频率、识别危险情况和发展应对技能。

[0197] 在一些实施例中,本文公开的方法可以进一步包括向受试者提供一份或多份问卷调查。所述一份或多份问卷调查的非限制性实例包含电子烟依赖量表问卷调查、尼古丁依赖的Fagerström测试、吸烟自我功效问卷调查(SEQ-12)、吸烟冲动的简明问卷调查(QSU-简明)、明尼苏达尼古丁断瘾量表(Minnesota Nicotine Withdrawal Scale,MNWS)问卷调查、“自上次访视以来”的C-SSRS问卷调查和HADS问卷调查。在某些实施例中,可以在施用组合物期间、施用组合物之前或施用组合物之后的任何时间向受试者提供问卷调查。在一些实施例中,向受试者提供一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、15次、20次或30次所述一份或多份问卷调查。

[0198] 本文提及的所引用的专利、专利申请和科学文献在此通过引用以其整体并入,就好像每个单独的出版物、专利或专利申请被具体并单独地指示为通过引用并入一样。本文所引用的任何参考文献与本说明书的具体教导之间的任何冲突应以有利于后者的方式解决。同样,本领域理解的词或词组的定义与本说明书中具体教导的词或词组的定义之间的任何冲突应以有利于后者的方式解决。

[0199] 如从以上公开可以理解的,本发明具有各种应用。本发明通过以下实例进一步说明,这些实例仅是说明性的且并不旨在以任何方式限制本发明的定义和范围。

[0200] 实例1:野靛碱对治疗尼古丁成瘾的影响

[0201] 这是,在年龄≥18岁、每日抽吸10+支香烟且愿意设定随机分配后5-7天的戒烟日期的男性或女性成人中执行的六组、多中心、双盲、随机分配的、安慰剂对照的研究。本研究被设计为使用中欧和东欧批准的商业滴定时间表来评价1.5mg的野靛碱对安慰剂的有效性。所述研究还评价了1.5mg的简化TID给药时间表和3.0mg增加剂量(使用商业滴定(COM)和简化TID给药时间表)的有效性。所述研究的总体目标是获得功效和安全性终点的效应大小的估计值,所述估计值将用于为未来3期研究的设计提供信息。

[0202] 所述研究的给药方案在图1中示出。所述研究对剂量是双盲的,但对施用时间表不是,并且研究组如图2中所示。研究治疗是在随机分配之后第二天开始的,使得在戒烟日期之前启动研究治疗,如图3所示。

[0203] 此研究的初级功效终点是治疗期间香烟数量的减少百分比,其计算如下:

[0204] $$100-\left[\frac{N}{B\times D}\text{x}\,100\right]\%$$

[0205] 其中N=抽吸的香烟的总数量,B=基线时抽吸的香烟的数量,并且D=天数。

[0206] 次级功效终点是戒烟率(通过CO<10ppm确认),并且包含第4周(即治疗结束)的分析以及第5周到第8周的持续(4周)戒断(即,断开治疗)。

[0207] 受试者人口统计在图4中进行了汇总。受试者在治疗之前和之后抽吸的香烟在图5中示出。

[0208] 1.1结果

[0209] 表1总结了受试者的人口统计。总共,在研究中招收了254名年龄≥18岁的每日抽

吸≥10支香烟并且愿意设定随机分组后5到7天的戒烟日期的男性或女性成人。人口统计特性和基线特性总体上在时间表和治疗组两者上得到很好的平衡。

[0210] 表1:受试者人口统计

[0211]

| | 下调滴定 | | TID | | 安慰剂 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.5 mg (n=51) | 3.0 mg (n=50) | 1.5 mg (n=52) | 3.0 mg (n=50) | (n=51) | 全部 (n=254) |
| 性别 | | | | | | |
| 男性 | 23 (45%) | 30 (60%) | 23 (44%) | 25 (50%) | 20 (39%) | 121 (47%) |
| 女性 | 28 (55%) | 20 (40%) | 29 (56%) | 25 (50%) | 31 (61%) | 133 (53%) |
| 种族 | | | | | | |
| 白人 | 43 (84%) | 40 (80%) | 37 (71%) | 41 (82%) | 39 (76%) | 200 (80%) |
| 黑人 | 7 (14%) | 9 (18%) | 13 (25%) | 7 (14%) | 10 (20%) | 46 (18%) |
| 亚洲人 | 0 | 0 | 1 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 3 (1%) |
| 天平洋人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 原住民 | 0 | 1 (2%) | 1 (2%) | 0 | 0 | 3 (1%) |
| 其它 | 1 (2%) | 0 | 0 | 1 (2%) | 1 (2%) | 3 (1%) |
| 年龄 (平均年限) | 49.8 | 50.0 | 47.0 | 46.3 | 48.9 | 48.4 |
| 体重 (平均 kg) | 82.1 | 83.0 | 80.7 | 79.5 | 80.2 | 81.1 |
| BMI (平均 $kg/m^2$) | 27.6 | 27.8 | 27.9 | 27.1 | 27.9 | 27.7 |

[0212] 在研究人群中,53%为女性,并且47%为男性。研究人群中的79%为白人,18%为黑人,并且3%为其它种族。初级分析部分基于的吸烟日记依从性在所有治疗组中很高。研究药物依从性在所有治疗组中均>94%,其中对TID时间表的依从性略高(>98%)。平均治疗持续时间为23.4天,并且受试者中的96.6%接受了平均剂量的野靛碱。

[0213] 表2总结了所有治疗组中的受试者的吸烟史。总体而言,研究人群表示平均为48.4岁并且已经吸烟32年的高度成瘾的吸烟者,这意味着人群中的大多数人在其青少年时期已开始吸烟。另外,这些人平均有4.5次先前的戒烟尝试,其中最后一次戒烟尝试是在进入研究前大约3.7年,并且目前平均每天抽吸一包香烟。在先前的戒烟尝试中,受试者中的35%先前接受了伐尼克兰,受试者中的16%接受了安非他酮,并且受试者中的48%接受了NRT。

[0214] 表2:受试者吸烟史

[0215]

| | 下调滴定 | | TID | | 安慰剂 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.5 mg (n=51) | 3.0 mg (n=50) | 1.5 mg (n=52) | 3.0 mg (n=50) | (n=51) | 全部 (n=254) |
| 吸烟持续时间（平均年限） | 33.3 | 33.2 | 30.9 | 30.0 | 33.0 | 32.1 |
| 每日吸烟（香烟中位值） | 20 | 20 | 20 | 18 | 20 | 20 |
| 先前戒烟尝试（平均值） | 5.4 | 3.8 | 4.7 | 3.8 | 4.9 | 4.5 |
| 先前治疗 | | | | | | |
| Chantix® | 21（41%） | 13（26%） | 21（40%） | 18（36%） | 19（37%） | 92（36%） |
| Zyban® | 9（18%） | 3（6%） | 9（17%） | 7（14%） | 12（24%） | 40（16%） |
| NRT 树胶 | 20（39%） | 12（24%） | 20（38%） | 16（32%） | 24（47%） | 92（36%） |
| NRT 贴剂 | 23（45%） | 19（38%） | 27（52%） | 25（50%） | 28（55%） | 122（48%） |
| 电子烟/吸蒸气烟 | 15（29%） | 11（22%） | 19（36%） | 13（26%） | 18（35%） | 76（30%） |

[0216] 来自国际EAGLES试验的分析明显证明在年轻年龄时吸烟并且作为美国来源与戒烟的成功率较低相关联。美国吸烟者的较低成功率支持如下观点:美国的吸烟者可能已经在烟草流行中达到一定程度,使得尽管强大的文化压力不是如此,但继续吸烟的那些人仍具有使其更难以停止吸烟的特殊特性。

[0217] 总体而言,所有治疗组的研究药物依从性均较高,TID时间表(98.18%)优于商业时间表(94.90%)。更具体地,表3总结了所有治疗组的研究药物依从性。TID组的研究药物依从性范围为96.7%到99.5%,而COM组的研究药物依从性范围为94.2%到96.4%。

[0218] 表3:研究药物依从性

[0219]

| | 下调滴定时间表 | | | TID 时间表 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.5 mg N = 51 | 3.0 mg N = 50 | 安慰剂 N = 25 | 1.5 mg N = 52 | 3.0 mg N = 52 | 安慰剂 N = 26 |
| 治疗持续时间 平均天数（标准） | 23.8 (4.76) | 23.5 (4.49) | 23.9 (4.06) | 25.0 (0.14) | 24.9 (0.72) | 24.3 (3.53) |
| 错过的剂量百分比 平均值%（标准） | 5.1（18.1） | 5.8（15.8） | 3.6（13.7） | 0.5（1.2） | 2.4（7.7） | 3.3（13.6） |

[0220]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 依从性* | 94.9% | 94.2% | 96.4% | 99.5% | 97.6% | 96.7% |
| 100% | 33（64.7%） | 32（64.0%） | 20（88.0%） | 42（80.8%） | 37（74.0%） | 20（76.9%） |
| 90% - < 100% | 13（25.5%） | 12（24.0%） | 3（12.0%） | 10（19.2%） | 10（20.0%） | 5（19.2%） |
| 80% - < 90% | 3（5.9%） | 1（2.0%） | 3（5.9%） | 0 | 1（2.0%） | 0 |
| <80% | 2（3.9%） | 5（10.0%） | 2（3.9%） | 0 | 2（4.0%） | 1（3.8%） |

[0221] *定义为[(规定的剂量#-错过的剂量#)/规定的剂量#]X 100。

[0222] 所有治疗组抽吸的香烟的减少在图6中示出并且在表4中进行了汇总。来自初步分析的结果表明,两个COM组的预期抽吸的香烟的百分比(香烟评分)显著降低。当合并安慰剂组时,香烟评分在两个COM组-1.5mg TID组中显著降低,并且在3.0mg TID组中接近显著性。使用COM时间表用1.5mg或3.0mg的野靛碱治疗的受试者抽吸比预期对安慰剂少大约14%到16%的香烟。以TID时间表用1.5mg或3.0mg的野靛碱治疗的受试者抽吸比预期对安慰剂组

少大约9％到12％的香烟。

[0223] 表4:抽吸的香烟和CO的减少

[0224]

| | 抽吸的香烟减少 | p值 | CO减少 |
|---|---|---|---|
| 滴定 | | | |
| 1.5 | 80％ | 0.001 | 78％ |
| 3.0 | 78％ | 0.003 | 71％ |
| 安慰剂 | 62％ | | 40％ |
| TID | | | |
| 1.5 | 79％ | 0.009 | 71％ |
| 3.0 | 74％ | 0.052 | 80％ |
| 安慰剂 | 62％ | | 29％ |

[0225] 尽管TID时间表的减少不如COM时间表上看到的那些那么高,但应该注意,据报告TID时间表上的安慰剂组中的受试者抽吸的香烟的减少比COM时间表上的安慰剂组中的受试者在减少更多。TID安慰剂受试者抽吸的香烟仅为正常使将抽吸的香烟的三分之一(LS平均值:35.30％),而COM安慰剂受试者抽吸的香烟仅为一半(LS平均值:47.10％),这可能掩盖了野靛碱治疗对TID时间表的影响。

[0226] 在此研究期间还测量了呼出的CO水平,作为吸烟减少的客观生化标志物。所有治疗组中CO的减少在图6中示出,并且在表4中进行了汇总。在所有经野靛碱治疗的组中,CO的减少(55％到62％减少)与所报告的抽吸的香烟的减少一致(例如,范围为25％到32％,因为香烟评分表示香烟抽吸的75％到68％减少)。相反,在经安慰剂治疗的组中,所报告的抽吸的香烟的数量减少(例如,41％作为香烟评分,表示抽吸的香烟的59％减少)与仅29％的CO的对应减少不平行。观察到血浆可替宁水平的相似模式,其中野靛碱组中可替宁水平的降低比安慰剂组更大。

[0227] 这些客观标志物的变化表明,通常,经安慰剂治疗的受试者过度报告其抽吸的香烟减少。这还表明,用野靛碱治疗的受试者与用安慰剂治疗的受试者之间的香烟评分的实际差异大于实际观察到的那些。

[0228] TID时间表的组对安慰剂的戒烟率在图7和8中显示并在表5中进行了总结。第4周时初始戒烟率的结果表明,与安慰剂相比,TID时间表的两个组戒掉吸烟的成功几率都很高;3.0mg野靛碱组中的受试者戒掉吸烟的最佳成功几率为:OR:6.31(95％ CI:2.28,18.45)。TID时间表上的1.5mg野靛碱组的OR为5.81(95％ CI:2.12,16.87)。在COM时间表中,1.5和3.0mg的野靛碱组的OR分别为5.59(95％ CI:2.03,16.29)和5.38(95％ CI:1.95,15.72)。

[0229] 表5:戒烟率-金雀花碱对安慰剂

[0230]

| | 治疗结束<br>第 4 周 | | 持续戒断<br>第 5 周到第 8 周 | |
|---|---|---|---|---|
| **滴定** | 戒烟率 | p 值 | 戒烟率 | p 值 |
| 1.5 | 51% | < 0.001 | 22% | 0.09 |
| 3.0 | 50% | < 0.001 | 16% | 0.23 |
| 安慰剂 | 16% | | 8% | |
| **TID** | | | | |
| 1.5 | 52% | < 0.001 | 27% | 0.018 |
| **3.0** | **54%** | **< 0.001** | **30%** | **0.005** |
| 安慰剂 | 15% | | 8% | |

[0231] 参考图7和8以及表5,对于从第5周到第8周终点的延长戒断,相比,TID时间表的两个组戒断的成功几率比安慰剂高;3.0mg野靛碱组中的受试者从第5周到第8周戒断的成功几率最佳,其中OR为5.04(95% CI:1.42,22.32)。TID时间表上的1.5mg野靛碱组的OR为4.33(95% CI:1.21,19.30)。在COM时间表中,1.5mg的野靛碱和3.0mg组的OR分别为3.23(95% CI:0.86,14.85)和2.24(95% CI:0.55,10.82)。

[0232] 表6总结了3.0mg的野靛碱组对安慰剂的在第4周和第5周到第8周时呼出的CO水平和戒烟率的比较。

[0233] 表6:3mg TID与安慰剂的CO对戒烟率的减少

[0234]

| **特性** | **3.0 mg CYT (N = 50)** | **安慰剂 (N = 51)** | **P 值** |
|---|---|---|---|

[0235]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 呼出的 CO 的减少 | 80% | 38% | p = 0.003 |
| 第 4 周<br>戒断 | 54% | 16% | p < 0.001 |
| 持续戒断<br>(第 5 周-第 8 周) | 30% | 8% | p = 0.005 |

[0236] 与COM时间表上的对应组对安慰剂的受试者相比,TID时间表上的野靛碱组中的受试者在第6周、第7周和第8周时间点时吸烟戒断的几率更高,如通过每个时间点时的较高OR所展示的。

[0237] 1.2敏感性目标和一般方法

[0238] 对初级结果(香烟评分)和主要的次级戒断结果进行敏感性分析。主要的次级戒断结果是第4周时的初始戒烟率和通过指定为Cess/W5-8/CO成功的<10ppm的呼出的CO确认的从第5周到第8周持续4周的戒断。目的是评估从试验得到的发现的鲁棒性,并且执行可能证实观察到的结果或挑战试验结论的替代性分析。

[0239] 还对与客观生化评估相关的其它结果进行了分析。这些生化评估之间的关联在用作吸烟戒除和戒断的定义的一部分时特别重要,但由于缺乏评估主观性,因此也很重要。

[0240] 此报告中的这些敏感性分析集中于3.0mg的野靛碱TID组与合并的安慰剂(0mg的野靛碱)组的比较。一些分析将显示其它比较以供对比。

[0241] 修饰效应分析方法

[0242] 用于评估来自试验的结果的鲁棒性、一致性和意义的常用方法是执行效应改性剂

分析(EMA)。EMA的目标是评价针对基线属性的离散值估计的组效应不同的程度。例如,性别的EMA估计性别特定的组效应并评价这些估计值是否不同。如果要使用EMA评价的基线属性不是离散的,则通过基于外部标准指定截点或通过使用从合并的数据(中位值、三分位数或四分位数)计算的百分位数来使所述属性离散。例如,基线CO水平在低于或不低于10ppm时或使用合并的四分位数值划分。

[0243] EMA根据数据对统计模型进行拟合。EMA模型具有用于检测离散因子值之间的组效应差异的存在的交互项。当交互项实质改善了模型对没有交互项的模型的拟合时,检测到效应估计值的异质性。通过交互P值来测量由交互项对拟合的改进,其中小的P值,通常小于0.10,表示拟合的改进。

[0244] 存在两种类型的交互:定性和定量。定量交互存在于对于因子的所有离散值组效应估计值的方向相同时。定性交互存在于对于因子的值效应的方向混合时。

[0245] 此研究中执行的多个EMA的结果紧凑地显示为森林图,所述森林图显示了每个因子值的子集相关的频率(组之间的分布)、效应估计值和适用的置信区间。EMA森林图提供了关于图中包含的因子的整体效应估计值的稳定性的格式塔(gestalt)。完整的EMA森林图还显示了每个因素的对来自EMA模型的异质性的定量评估,例如交互P值。此外,因子的每个值的组效应估计值和置信区间都显示在森林图中。(此类森林图随后出现。)

[0246] 对合并对照组的正当性

[0247] 组间比较是每个积极组与合并的安慰剂组的成对比较。用于与合并的安慰剂进行比较的正当性是基于:

[0248] ●对于香烟评分的分层对照组间比较、第4周以及Cess/W5-8/CO成功结果,没有证据表明在P值分别为0.1197、0.9963和0.9996的情况下两个安慰剂组相对于初级或两个次级结果不同。

[0249] ●没有证据表明安慰剂组之间的随机分配相对于用作随后提出的EMA中的因子的任何基线属性,包含临床场所,不同。

[0250] 出于敏感性评估的目的,在益处为统计敏感性增加的情况下,安慰剂组差异的证据的此不存在被视为是合并的正当性。

[0251] 每日报告的平均香烟数的描述图

[0252] 以下呈现了在日记中报告的每个研究治疗日(随机分配后第1-25天)的香烟数量的平均值的纵向图。每个组和合并的安慰剂组以不同的颜色或虚线对实线显示。图5展示了,每天,受试者确实减少了其在通过所计划的戒烟间隔(第5天-第7天)戒烟的尝试中抽吸的香烟的每日数量,其中到第8天戒断。

[0253] 1.3生化验证分析

[0254] 以下是分别通过合并的安慰剂组和经野靛碱治疗的组的CO和可替宁的访视平均值和95%置信区间的两个纵向图。

[0255] 在研究期间在筛选、基线、研究治疗干预结束(第4周)以及每周到第8周时对CO水平(ppm)进行了评估(图9)。筛选和基线访视的CO平均值对于所有组大致相等。在第4周时,观察到在经野靛碱治疗的组中治疗的所有受试者的CO水平显著降低,无论时间表如何。在第4周到第8周的随访时间段期间(仅具有行为支持),合并的安慰剂组的CO平均值大致恒定,但是在某种程度上低于研究治疗干预开始前的平均值。对于所有随访访视,积极治疗组

的平均值保持明显低于合并的安慰剂组,但是平均值显示出略微向上的趋势。

[0256] 血清可替宁水平是探索性的,并且仅在筛选、第4周和第8周时进行评估。在统计分析之前,将报告的<10ng/mL的可替宁结果转换为0ng/mL。图10中的可替宁图显示出与针对CO观察到的相同的模式。经野靛碱治疗的组中的所有受试者在第4周时可替宁水平实质降低,并且到第8周时显示出略微向上的趋势。

[0257] 1.4香烟评分分析

[0258] 以及模型分层和协变量假设

[0259] 香烟评分的初级模型包含BMI分层(3级)的协变量和通过筛选日记报告的香烟的平均数量。来自初级模型的结果的结论的有效性取决于这些协变量中的每个协变量与组变量之间不存在交互。如果这些交互中的一个或两个交互在统计模型中是实质的,则所估计的组效应的量值将是BMI等级和/或通过筛选日记报告的香烟的平均数量的函数。

[0260] 执行了对初级终点的所计划的统计分析,并且作为这些分析的一部分,将野靛碱治疗组中的每个组与初级功效终点(香烟评分)的合并的安慰剂组进行了比较。这些分析是使用对具有治疗组和BMI(18.5到<25kg/$m^2$;25到<30kg/$m^2$;30到<35kg/$m^2$)的固定效应与基线香烟数的协变量的方差模型的分析执行的。所述分析使用了从受试者的实际BMI得出的BMI变量,并省略了一名受试者(104-144),因为受试者的BMI(39.9kg/$m^2$)大于最高BMI类别的上限(30到<35kg/$m^2$)。

[0261] 作为敏感性分析的一部分,对此分析执行了两个变化。这些变化是:

[0262] ●使用了从受试者的实际BMI得出的BMI变量,但包含所有随机分配的集合中的全部254名受试者的模型。此分析中使用的BMI类别为:18.5到<25kg/$m^2$;25到<30kg/$m^2$;30到<35kg/$m^2$以及≥35kg/$m^2$。

[0263] ●在随机分配时使用BMI分层变量的模型。此分析中将受试者104-144包含在随机分配时对受试者报告的BMI层内(30到<35kg/$m^2$)。因此,此分析将所有254名受试者包含在所有随机分配的集合中。此分析中使用的BMI类别为:18.5到<25kg/$m^2$;25到<30kg/$m^2$;以及30到<35kg/$m^2$。

[0264] 图11A-11B显示了每个组的同质性之间的比较(COM 0mg与TID 0mg,以及TID 0mg与TID 3.0之间)作为预期抽吸的香烟的百分比(香烟评分)的一个因子。

[0265] 图16和图17是针对3.0mg TID组与合并的安慰剂组相比BMI和基线平均香烟数量交互的额外评估。

[0266] 对于BMI,这种对与组的交互的存在的评估被评价为使用BMI作为因子的EMA,其中交互P的大小将提供此交互的存在的信息(图16)。BMI的EMA交互P值为0.1303,不够小到足以引起担忧,但基于层特异性效应大小估计值,与BMI较低的受试者相比,表现出高BMI患者的功效可能更高。

[0267] 通过香烟评分与基线平均香烟数量之间的直线关系的组之间的平行性来评估组与基线平均香烟数量(模型协变量)之间的交互的证据。如发散图(图17)中示出的此对平行性的评估的P值为0.2754,未提供平行性不存在的证据。

[0268] 替代性香烟评分分析

[0269] 初级结果是基于根据日记每天抽吸的香烟的数量。香烟评分使用研究治疗时计划的25天的日记数据。提出了针对3.0mg TID组与合并的安慰剂组的比较的与关于对香烟评

分的初级分析的变化相关的敏感性分析。香烟评分的替代性定义的特征在于在计划的第5天-第7天的戒烟时间段之后,即从第8天开始,而不是从第1天开始,记录在日记中的香烟数。

[0270] 另一种替代性分析基于对初级香烟评分和以上替代性香烟评分的重新分析,其中权重与根据日记条目估计的平均香烟数量的标准误差相关。对每个受试者使用的权重为1/(SE)$^2$,其中SE为平均估计值的标准误差,并且通常使用被称为逆方差加权的此类型的加权。这种加权赋予用较小SE进行估计的平均值更大的权重。然而,需要对此权重的定义进行小的修饰。在计算1/(SE)$^2$时,当SE=0时,具体地当所有日记条目值相等时,使用具体规则。在这些情况下,SE被计算为就像所记录的值中的一个且仅一个值大一。可以显示出,当对数据进行这种修饰时,SE=1/N,其中N是受试者每日(天)条目的数量。

[0271] 表7显示了用于针对3.0mg TID组与合并的安慰剂组的比较描述的四个分析的P值和效应估计值以及95%置信区间。当日记数据开始是在第8天而不是第1天时,效应估计值在某种程度上更有利(对于初级香烟评分,分别为-11.8对-9.5),因为排除了计划的戒烟日之前的吸烟数据。相比于初级香烟评分的未加权分析的0.0675,对于将加权应用于初级香烟评分的分析,效应估计值P值为0.0466。这是因为计划的戒烟日之前(第8天之前)的日记数据以及随后的戒烟导致更大的SE,由此降低了戒烟者的体重。这种权重的降低不适用于使用开始于第8天的日记数据的重新定义的香烟评分,并且因此,与从第1天开始的未加权的初级香烟评分相比,重新定义的香烟评分的加权效应大小明显更有利(分别为-15.0对-9.5)。

[0272] 表7:P值和效应估计值

[0273]

| 如所定义的加权分析 | 所分析的结果香烟评分的日记开始日 | P值(3.0 mg TID对合并的安慰剂) | 效应估计值(95%置信区间) |
|---|---|---|---|
| 否 | 干预开始(初级结果) | 0.0466 | -9.5(-18.8,-0.2) |
| | 戒烟日(干预开始之后的第8天) | 0.0326 | -11.8(-22.5,-1.0) |
| 是 | 干预开始 | 0.0675 | -11.8(-24.4,0.9) |

[0274]

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 戒烟日(干预开始之后的第8天) | 0.0006 | -15.0(-23.3,-6.7) |

[0275] 是否存在跨8个临床场所(受试者来源)的效应异质性的证据的分析是作为EMA进行的,其中交互P值提供了效应的异质性的量度。此分析是针对香烟评分初级结果变量和Cess/W5-8/CO成功进行的。对于香烟评分,EMA模型具有BMI分层的额外协变量和通过筛选日记报告的平均香烟数量。对于Cess/W5-8/CO成功,由于在对二元结果、组和临床场所的离散变量进行的交叉分类中的空单元格的可能性,未向EMA模型添加协变量。例如,存在特定临床场所不具有在一个或两个组中成功的受试者的情况。

[0276] 图18-25提供了主动野靛碱组与合并的安慰剂组的四个比较中的每个比较以及两个结果变量的EMA分析结果。从任何这些EMA中未发现由于临床场所引起的效应异质性的证据,也就是说,交互P值未小到足以引起对临床场所异质性的担忧。

[0277] 1.5金雀花碱和Chantix®的戒烟率的比较

[0278] 图12和表8显示了用于将金雀花碱(野靛碱)和Chantix®进行比较的研究设计。Chantix®的治疗持续时间(12周)比金雀花碱的治疗持续时间(25天)长大约3.5倍。

Chantix®的持续戒断时间点(在最后4周对治疗进行测量的12周)比金雀花碱的持续戒断时间点(在4周内在治疗结束之后测量为8周)长。表8包含关于用金雀花碱和Chantix®进行试验的额外细节。

[0279] 表8:用于将金雀花碱与**Chantix®**进行比较的研究细节

[0280]

| | **ORCA-1** | | **Chantix®** | |
|---|---|---|---|---|
| **受试者的数量** | 1.5 mg 滴定<br>3.0 mg 滴定<br>1.5 mg TID<br>3.0 mg TID<br>安慰剂 | 51<br>50<br>52<br>50<br>51 | EAGLES<br>Chantix®<br>安慰剂<br><br>ONCKEN<br>Chantix®<br>安慰剂 | 1005<br>1009<br><br><br>130<br>129 |
| **治疗的持续时间** | 25 天 | | 12 周 | |
| **频繁医生访视&<br>行为支持** | □ | | □ | |

[0281]

| **生化确认** | 呼气 CO | 呼气 CO |
|---|---|---|
| **戒烟率**<br>**4 周**<br>**治疗结束**<br>**8 周持续戒烟**<br>**(治疗之后 4 周)** | □<br>4 周<br>□ | □ (ONCKEN)<br>12 周 (EAGLES)<br>□ (EAGLES) |

[0282] 图13显示了在治疗4周和12周时,3.0mg的金雀花碱与3.0mg的Chantix®之间的CO确认的戒烟率。Chantix®数据是7天点流行率,而金雀花碱是1天点流行率。在第4周和第12周(Chantix®治疗结束)时,用3.0mg的金雀花碱治疗的受试者的CO确认的治疗结束戒烟率超过了用3.0mg的Chantix®治疗的受试者的戒除率。与Chantix®相比,金雀花碱的功效更大。

[0283] 图14和表9-11显示了在4周、治疗结束和4周断开治疗时金雀花碱与Chantix®的优势比。金雀花碱和Chantix®具有相似的优势比和功效。虽然两种治疗的95% CI重叠,但金雀花碱治疗的优势比一致地优于Chantix®。

[0284] 表9:在治疗结束时金雀花碱与**Chantix®**的优势比

[0285]

| | **金雀花碱** | **安慰剂** | **Chantix®** | **安慰剂** |
|---|---|---|---|---|
| **戒烟率** | 54.0% | 15.7% | 38.0% | 13.7% |
| **药物-安慰剂差** | 38.3% | | 24.3% | |
| **OR** | 6.3 | | 4.0 | |
| **下限 $CI_{95\%}$** | 2.47 | | 3.20 | |
| **上限 $CI_{95\%}$** | 16.11 | | 5.0 | |

[0286] 表10:在4周治疗时金雀花碱与**Chantix®**的优势比

[0287]

| | **金雀花碱** | **安慰剂** | **Chantix®** | **安慰剂** |
|---|---|---|---|---|
| **戒烟率** | 54.0% | 15.7% | 37.7% | 16.3% |
| **药物-安慰剂差** | 38.3% | | 21.4% | |
| **OR** | 6.3 | | 3.1 | |
| **下限 $CI_{95\%}$** | 2.47 | | 1.73 | |
| **上限 $CI_{95\%}$** | 16.11 | | 5.99 | |

[0288] 表11:在4周断开治疗时金雀花碱与**Chantix®**的优势比

[0289]

| | 金雀花碱 | 安慰剂 | Chantix® | 安慰剂 |
|---|---|---|---|---|
| **戒烟率** | 30.0% | 7.8% | 33.2% | 12.5% |
| **药物-安慰剂差** | 22.2% | | 20.7% | |
| **OR** | 5.0 | | 3.5 | |
| **下限 $CI_{95\%}$** | 1.54 | | 2.78 | |
| **上限 $CI_{95\%}$** | 16.50 | | 4.38 | |

[0290] 表12显示了2018年发布的将美国与非美国地区的戒烟率进行比较的最近EAGLES研究。此研究指出,与非美国地区相比,美国的戒烟率显著降低。用Chantix®治疗的受试者在24周时的22%的总体戒烟率对于美国患者而言为仅16%(N=1065)。戒烟率显著低于先前的用Chantix®进行的均基于美国的试验。EAGLES研究中的24周戒烟率低于关键性试验中的52周戒烟率。与初始吸烟较小年龄以及美国来源相关联的戒断的结果很差。

[0291] 表12:美国对非美国的戒烟率

[0292]

| | 伐尼克兰 | | 安慰剂 |
|---|---|---|---|
| **协变量** | CAR 第 9 周-第 24 周 % (95% CI) | 对安慰剂 OR (95% CI) | CAR 第 9 周-第 24 周 % (95% CI) |
| **区域** | | | |
| **美国** | 16.1 (14.0-18.4) | 2.66 (1.99-3.55) | 6.7 (5.3-8.4) |
| **非美国** | 27.9 (25.2-30.8) | 2.80 (2.20-3.55) | 12.2 (10.2-14.4) |

[0293] 图15显示了在4周、治疗结束和4周断开治疗时金雀花碱与现有产品相比的优势比。虽然治疗的94% CI略微地重叠,但金雀花碱治疗的优势比一致地优于NRT、Zyban®、Chantix®。

[0294] 1.6对基线属性和吸烟状态的分析

[0295] 基线患者属性的效应修饰分析

[0296] 针对香烟评分初级结果变量和Cess/W5-8/CO成功两者对一系列基线属性,包含年龄、种族、性别、吸烟持续时间和戒烟尝试次数进行了分析(图26和27)。仅呈现了野靛碱3.0mg TID组与合并的安慰剂组之间的比较。使用了用于分析临床场所的相同EMA模型。这些分析的森林图如下。(注意:在这些森林图中,因子标签末尾的(M)、(T)或(Q)表示合并的数据分是别按中位值、三分位数或四分位数划分的。Hx表示"历史"。)

[0297] 唯一值得注意的交互P值是通过香烟评分的四分位数("吸烟Hx Dur(y)(Q)")划分的吸烟史的持续时间,其中P=0.0800。由于其它吸烟史持续时间变量不具有显著的P值(P≥0.2566),这一发现被认为不重要。其它因子均未引起关于效应的异质性的担忧。

[0298] 反吸烟干预史的效应修饰分析

[0299] 针对香烟评分初级结果变量和Cess/W5-8/CO成功对先前的反吸烟干预因素进行了分析,将野靛碱3.0mg TID组与合并的安慰剂组进行了比较(图28和29)。所分析的因素包含:是否超过2次反吸烟干预尝试,以及是否曾经用Chantix®、Zyban®、吸蒸气烟或尼古丁替代疗法中的任何一种进行了治疗或最近用其进行了治疗。执行了用于分析临床场所使用的相同EMA模型。这些分析的森林图如下。

[0300] 唯一值得注意的交互P值是香烟评分的Chantix®("Chantix®Hx")的先前使用史,其中P=0.0508。然而,指示Chantix®作为最近干预("Chantix®最近")的因子变量的交互P值并不指示担忧(P=0.3179)。由于交互似乎是定量的,并且最近使用的发现不一致,因此

对Chantix®作为效应改性剂的担忧减少。

[0301] 与吸烟相关的基线实验室标志物的效应修饰分析

[0302] 针对香烟评分初级结果变量和Cess/W5-8/CO成功对基线实验室因素进行分析,将野靛碱3.0mg TID组与合并的安慰剂组进行了比较(图30和31)。这些因素包含尼古丁代谢率(NMR)、呼出的CO和血清可替宁,并通过中位值、三分位数和四分位数对这些因素进行了分析。执行了用于分析临床场所使用的相同EMA模型。这些分析的森林图遵循图30和图31。(注意:在这些森林图中,因子标签末尾的(M)、(T)或(Q)表示合并的数据分是别按中位值、三分位数或四分位数划分的。)

[0303] 对于香烟评分,仅基线可替宁的中位值和三分位数划分分别为0.0434和0.0652的交互P值符合表明效果修饰的标准。然而,持续戒断次级结果的交互P值对于中位值、三分位数和四分位数划分分别为0.2925、0.3738和0.9732,这显示了对基线可替宁水平无修饰。由于4周戒断被计划为未来3期研究的初级结果,因此对基线可替宁作为效应改性剂的担忧具有较少担忧。

[0304] 1.7吸烟戒除第5周-第8周的临界点分析

[0305] 对于野靛碱3.0mg TID组对合并的安慰剂组比较,对Cess/W5-8/CO成功执行了临界点分析,并且所述临界点分析在图32中示出。临界点分析的目标是评估对定义为由于评估数据不足而导致失败的病例的重新分配将影响结果的程度。临界点评价对失败分配到成功的所有可能反转的数据进行了重新分析,其中图展示了哪些重新分配满足统计标准。横轴表示可能的对照组重新分配的数量,并且纵轴表示可能的实验组重新分配的数量。对重新分配的每种组合进行重新分析以评估是否满足统计标准。左下点表示未进行重新分配的病例(即计划的分析)。重新分配满足统计标准的区域是图案化的,而重新分配不符合统计标准的区域是灰色的。

[0306] 有6个对照组病例和3个实验组病例符合重新分配的条件。从此图中最重要的发现是如果在实验组中存在0次到1次重新分配,则当在对照组中存在3次或更多次重新分配时不满足统计标准。类似地,如果在实验组中存在2次到3次重新分配,则当在对照组中存在5次或更多次重新分配时不满足统计标准。因此,持续戒断次级结果对重新分配是鲁棒的。

[0307] 总之,所有经野靛碱治疗的组在第4周时的初始戒烟率的结果显示,与合并的安慰剂(16%)相比,初始速率显著增加(50%到54%),并且OR的范围为5.38到6.31。从第5周到第8周(即断开治疗4周)的延长的戒断也表明,与合并的安慰剂的8%相比,经野靛碱治疗的组中的延长的戒烟率显著增加了16%到30%,并且OR的范围为3.23到5.04。总体而言,3.0mg TID组的初始和延长的戒烟率最高,分别为54%和30%,并且最大OR分别为6.31和5.04。

[0308] 安全分析

[0309] 总体而言,在两个时间表上的1.5mg的野靛碱或3.0mg的治疗组给药后无安全担忧,并且在研究期间未鉴定出新的或意外的AE。

[0310] 表13总结了治疗紧急不良事件(TEAE)。在所有治疗组中,大约一半的研究人群经历了TEAE。TID给药时间表的TEAE总体上略少。跨两个时间表中,任何治疗组中TEAE的发生率最高的SOC是感染和侵染、精神障碍和胃肠道病症。常见的TEAE是先前在其它研究或在研究者手册中报告的AE。在商业时间表上,所有TEAE的严重程度均为轻度或中度,并且在TID

时间表上除2次之外所有事件均为轻度或中度:一名受试者经历严重头部损伤,并且另一名受试者经历严重的流感情况。任一种事件均未被视为与研究药物有关。

[0311] 表13:研究人群中TEAE的汇总

[0312]

| | TID | | 下调滴定 | | 合并 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.5 mg (n=52) | 3.0 mg(n = 50) | 1.5 mg (n=51) | 3.0 mg (n=50) | 金雀花碱 (n=203) | 安慰剂 (n = 51) |
| 至少1个AE | 20 (39%) | 21 (42%) | 29 (57%) | 23 (46%) | 93 (46%) | 24 (47%) |
| URTI | 5 (10%) | 3 (6%) | 3 (6%) | 2 (4%) | 13 (6%) | 7 (14%) |
| 梦境异常 | 4 (8%) | 3 (6%) | 4 (8%) | 7 (14%) | 18 (9%) | 1 (2%) |
| 恶心 | 1 (2%) | 3 (6%) | 5 (10%) | 3 (6%) | 12 (6%) | 5 (10%) |

[0313]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 失眠 | 4 (8%) | 3 (6%) | 3 (6%) | 4 (8%) | 14 (7%) | 1 (2%) |
| 头痛 | 6 (12%) | 2 (4%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 10 (5%) | 2 (4%) |
| 疲劳 | 3 (6%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 2 (4%) | 7 (3%) | 2 (4%) |
| 便秘 | 1 (2%) | 3 (6%) | - | - | 4 (2%) | 1 (2%) |

[0314] *在任何治疗组中≥5%(3个受试者)

[0315] 在随时间推移的实验室参数或12导联ECG结果中不存在相关平均值变化或从基线偏移。生命体征测量结果中的潜在临床显著变化的总体发生率较低,其中最低发生率发生在TID时间表上。

[0316] 表14总结了金雀花碱与先前的2016研究中的Chantix®相比的TEAE。用金雀花碱、Chantix®或安慰剂治疗的研究人群中的少于30%经历了TEAE。与金雀花碱和安慰剂相比,用Chantix®治疗的受试者经历的TEAE的发生率最高。利用金雀花碱治疗的TEAE的发生率中的大多数仅略微地高于安慰剂。

[0317] 表14:金雀花碱与2016研究中的**Chantix®**相比的TEAE

[0318]

| | ORCA-1 | | 考科兰公司(Cochrane) |
|---|---|---|---|
| | 金雀花碱 (n=203) | 安慰剂 (n = 51) | Chantix® (n > 7000) |
| **严重AE** | 0 | 0 | 3.3% |
| **梦境异常** | 18 (9%) | 1 (2%) | 12.5% |
| **头痛** | 10 (5%) | 2 (4%) | 12.7% |
| **失眠** | 14 (7%) | 1 (2%) | 14.2% |
| **恶心** | 12 (6%) | 5 (10%) | 27.8% |

[0319] 总之,不存在严重或重度不良事件,并且总体不良事件的发生率较低。来自研究的结果进一步表明,生命体征、常规血液学和/或化学无显著临床变化,并且ECG无变化。总体而言,在此研究进行期间未观察到新的安全信号。

[0320] 结论

[0321] 来自研究的结果表明野靛碱益处发生在所有基线特性和属性上。具体而言,野靛碱益处跨在受试者人口统计、基线CO水平和每日吸食的香烟的数量发生以及基于吸烟史发生。就受试者人口统计而言,无论种族、性别、年龄和BMI如何,受试者人体中的益处一致。另外,就吸烟史而言,无论吸烟的持续时间、戒烟尝试和先前的吸烟戒除药物使用(例如,Chantix®、Zyban®、NRT、吸蒸气烟)史如何,受试者都从野靛碱的施用中表现出相同的益处。

[0322] 结果进一步表明,无论受试者代谢尼古丁的能力如何,受试者在施用野靛碱时都

表现出类似的益处。具体地,基于受试者的基线尼古丁代谢物比率未观察到治疗关系,并且对于快速和慢速尼古丁代谢者而言,野靛碱的益处相似。

[0323] 来自初步分析的结果表明,与合并的安慰剂相比,两种时间表中预期抽吸的烟草的百分比均降低。初始戒烟率终点的结果表明,TID时间表的两个野靛碱组的成功几率比安慰剂较高;3.0mg的野靛碱组中的受试者在第4周戒掉吸烟的成功几率最佳。

[0324] 对于从第5周到第8周终点的延长戒断,TID时间表的两个组的成功几率比安慰剂高;3.0mg的野靛碱组中的受试者从第5周到第8周戒断的成功几率最佳。所述研究表明,野靛碱是对具有有利的不良事件概况的吸烟戒除的有效辅助,并且3.0mg TID剂量总体上更有效,并且不良事件未增加。

[0325] 总体而言,在任一时间表上的1.5mg的野靛碱或3.0mg的组中给药之后均无安全担忧。

[0326] 实例2:用野靛碱持续治疗对吸烟戒除的影响

[0327] 此实例描述了3期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照的试验,所述试验被设计为评价野靛碱在成人吸烟者中的功效和安全性。本研究被设计为提高功效结果并确定继续治疗是否可以预防早期吸烟复吸。所述研究被设计为评价跨3个治疗组的治疗:安慰剂(A)、用野靛碱(例如,金雀花碱)治疗持续6周(B)以及用野靛碱治疗持续12周(C),如图33的示意图所示。受试者被随机分配到三个组A、B或C之一。在A组中,用安慰剂持续12周加上行为支持对受试者进行治疗。在B组中,用3.0mg金雀花碱TID持续6周对受试者进行治疗,随后用安慰剂持续6周加上行为支持进行治疗。在C组中,用3.0mg金雀花碱TID持续12周加上行为支持对受试者进行治疗。野靛碱治疗将在研究人群中持续6周或12周进行评估,其中初级功效终点为治疗时的4周连续戒断,并且所述野靛碱治疗将包含6个月随访时间段。

[0328] 2.1研究目标

[0329] 2.1.1共同初级功效目标

[0330] 所述研究的将基于两个比较,其中研究成功可以基于任一比较的成功,的共同初级功效目标将为以下:

[0331] ●评估随机分配到B组的受试者从随机分配后第3周到第6周戒断的概率是否比随机分配到A组的受试者高;以及

[0332] ●评估随机分配到C组的受试者从随机分配后第9周到第12周戒断的概率是否比随机分配到A组的受试者高。

[0333] 2.1.2次级功效目标

[0334] 如果对应的初级比较通过统计标准,则将执行对以下次级目标的分析。所述研究的次级功效目标将为以下:

[0335] ●评估随机分配到B组的受试者从随机分配后第6周到第24周持续戒断的概率是否比随机分配到A组的受试者高;以及

[0336] ●评估随机分配到C组的受试者从随机分配后第12周到第24周持续戒断的概率是否比随机分配到A组的受试者高。

[0337] 如果共同初级比较通过统计标准,则将执行对以下额外的次级目标的分析。所述研究的额外次级功效目标将为以下:

[0338] ●评估接受3.0mg金雀花碱持续6周的受试者从第6周到第24周复吸的风险的降低

并且随后从第6周到第12周(C组)继续3.0mg金雀花碱或从第6周到第12周切换为安慰剂(B组)。

[0339] 在第6周时未戒断的受试者将被视为已复吸。

[0340] 2.1.3其它目标

[0341] 此研究的其它目标将为以下:

[0342] ●在第2周到第12周时每周,然后在第16周、第20周和第24周关于7天点流行戒断率对组(B组对A组;C组对A组)进行比较;

[0343] ●在第2周到第12周时每隔一周,然后在第16周、第20周和第24周时,关于血清可替宁水平对组(B组对A组;C组对A组)进行比较;

[0344] ●在第2周到第12周时每周,然后在第16周、第20周和第24周时关于呼出的CO水平对组(B组对A组;C组对A组)进行比较;

[0345] ●在第2周到第12周的研究治疗以及第16周到第24周的研究随访期间,关于任何非香烟尼古丁产品,包含吸蒸气烟,的使用对组(B组对A组;C组对A组)进行比较;

[0346] ●评估随机分配到B组的受试者从第9周到第12周戒断的概率是否比随机分配到A组(安慰剂)的受试者高;

[0347] ●在从第3周到第6周实现戒断的受试者的子集中,评估随机分配到B组的受试者从随机分配后第3周到第24周持续戒断的概率是否比随机分配到A组的受试者高;

[0348] ●在从第9周到第12周实现戒断的受试者的子集中,评估随机分配到C组的受试者从随机分配后第9周到第24周持续戒断的概率是否比随机分配到A组的受试者高;

[0349] ●在从第3周到第6周实现戒断的受试者中,将到失败的时间与到第24周时维持组之间(B组对A组;C组对A组)的戒断的时间进行比较;

[0350] ●跨由初级结果和次级结果的人口统计和基线特性定义的各个子组,探索组之间的治功效果的量值;以及

[0351] ●探索受试者报告的结果(例如,焦虑、抑郁、断瘾症状和烟草渴望)与初级和次级结果之间的潜在关系。

[0352] 2.1.4安全目标

[0353] 所述研究的安全性目标将为以下:

[0354] ●评价3.0mg TID金雀花碱与安慰剂相比(例如,组B对组A以及组C对组A)的安全概况;

[0355] ●比较组B受试者对组C受试者关于研究第6周之后发生的不良事件的安全概况。

[0356] 2.2研究设计

[0357] 此研究的人群将是作为每日香烟吸烟者,打算戒掉吸烟,并愿意设定在治疗开始的5到7天内的戒烟日期的男性或女性成人。研究治疗将在随机分配之后第二天开始。

[0358] 受试者将满足纳入和排除标准中列出的所有要求。以相等的概率将总共大约750名受试者随机分配到三个组之一(组A,12周安慰剂:N=250;组B,6周金雀花碱,随后6周安慰剂:N=250;组C,12周金雀花碱:N=250)如图33所示。

[0359] 每个随机分配的受试者将使用TID给药时间表接受12周的治疗。吸烟戒除评估将在第2周(随机分配后第14±1天)开始,并且将在治疗时间段期间每周继续到通过在CO生化确认的情况下受试者对戒断的自我报告的第16、20和24周的随访时间段。

[0360] 所有受试者将在研究治疗时间段(第1周-第12周)期间并行接受吸烟戒除行为支持。将在随访时间段期间基于由受试者提出的议题、担忧和/或问题提供额外的行为支持。

[0361] 门诊访视时的安全评估将在第1周期的在第2天和第7天进行,并且然后在整个治疗时间段每周进行。实验室血液学和化学评估将在治疗时间段期间的第7天、第6周和第12周(治疗结束"EOT")时进行。将跟踪第12周时的任何正在进行的不良事件,直到解决或确定为慢性为止。研究结束被定义为对最后一个受试者的最后一次随访访视(直到第24周访视)。

[0362] 2.3治疗时间段

[0363] 治疗时间段将在随机分配之后第二天开始。研究治疗将是盲的,并且受试者将在一天期间三次服用一片研究片剂,间隔大约5小时。随机分配到A组的受试者将在每天每次给药时服用一片安慰剂片剂,持续12周。组B受试者将在前6周每天每次给药时服用一片金雀花碱片剂,然后在最后6周每天每次给药时服用一片安慰剂片剂。组C受试者在每天每次给药时将服用一片金雀花碱片剂,持续12周。

[0364] 2.4.纳入标准

[0365] 符合以下所有标准的受试者将有资格参与研究:

[0366] ●年龄≥18岁的男性或女性受试者。

[0367] ●目前每日香烟吸烟者(在完成7天筛选吸烟日记之后,平均每天至少吸10支香烟)和打算戒掉吸烟的吸烟者。

[0368] ●呼出的空气中CO≥10ppm。

[0369] ●在有或没有治疗支持的情况下至少一次先前尝试停止吸烟失败。

[0370] ●愿意在随机分配之后第二天启动研究治疗,并设定开始治疗的5到7天内的戒烟日期。

[0371] ●愿意积极参与在整个研究过程中提供的研究吸烟戒除行为支持。

[0372] ●能够充分理解研究要求,愿意参与,并遵守给药时间表。

[0373] ●签署知情同意书。

[0374] 2.5.排除标准

[0375] 如果以下任何标准适用,受试者将被排除在参与研究之外:

[0376] ●同一家庭中有超过1名研究参与者。

[0377] ●先前临床研究中的先前金雀花碱治疗或任何其它野靛碱使用。

[0378] ●已知对金雀花碱或任何赋形剂有超敏反应。

[0379] ●在金雀花碱的第一次给药之前28天内确定的阳性尿液滥用药物筛选。

[0380] ●随机分配的28天内具有临床上显著的异常血清化学或血液学值(即需要治疗或监测)。

[0381] ●在随机分配的28天内(即需要治疗或进一步评估),在最少处于仰卧位5分钟之后确定12导联ECG中存在临床上显著的异常。

[0382] ●BMI分类为过轻(<18.5kg/m2)或≥2级肥胖(≥35kg/m2)。

[0383] ●近期(3个月内)有急性心肌梗塞、不稳定性心绞痛、中风、脑血管事件或因充血性心力衰竭住院的历史。

[0384] ●目前高血压未得到控制(血压≥160/100mmHg)。

[0385] ●有精神分裂症或双相精神疾病的记录诊断;目前有精神病;有自杀念头/风险(对问题4或问题5OR回答“是”或对C-SSRS上的任何自杀行为问题回答“是”);或目前有中度到重度抑郁症的症状(HADS评分≥11)。

[0386] ●定义为肌酐清除率(CrCl)<60毫升/分钟(使用Cockroft-Gault方程估计)的肾损害。

[0387] ●被定义为丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)>正常上限(ULN)的2.0倍的肝损害。

[0388] ●怀孕或哺乳的妇女。

[0389] ●有生育孩子可能的不同意在研究治疗时间段期间使用可接受的生育控制方法的男性或女性受试者。

[0390] ●在随机分配前4周内参与了用研究药物进行的临床研究。

[0391] ●在研究期间随机分配或计划使用这些其它吸烟戒除药物之前的4周内利用其它吸烟戒除药物(安非他酮、伐尼克兰、去甲替林或任何尼古丁替代疗法[NRT])进行治疗。

[0392] ●在研究期间随机分配或计划使用前2周内使用非香烟和/或不可燃尼古丁产品(烟斗烟草、雪茄、鼻烟、无烟烟草、水烟、电子烟/吸蒸气烟)或吸蒸气烟。

[0393] ●研究者认为受试者不应参与或不能够满足研究要求的任何其它原因。

[0394] 2.6先前的药物和伴随药物

[0395] 所有受试者将继续接受任何现有的处方药物。将尽一切努力确保现有药物的方案在研究期间保持稳定。

[0396] 在研究者的判断下,如果在研究期间有临床表现,可以提供非研究药物(处方药或柜台买卖)的用途。任何新药物的全部细节将记录在受试者的病例报告表(CRF)中。

[0397] 试验期间服用的所有伴随药物以及任何变化(添加、删除、剂量变化)都将记录在CRF中。

[0398] 2.7治疗依从性

[0399] 治疗依从性将在84天(12周)治疗时间段期间通过审查剂量时间和药物可说明性来监测。受试者将具有将记录服用的片剂的数量和服用的时间的每日治疗日记。将指示受试者在每次门诊访视时携带其药物包(吸塑包),以便诊所工作人员可以核对治疗日记,从而记录服用的片剂的数量和错过的片剂的数量。另外,将实施任选的文本消息传递系统,所述系统将为每个受试者提供与给药的大致时间相对应的提醒文本。

[0400] 2.8研究程序

[0401] 在提供签署的知情同意书之后,将在28天的筛选时间段内针对纳入研究中来对所有受试者进行评估。将要求满足纳入标准的受试者提供必须在治疗开始后5-7天内的戒烟日期,并同意在随机分配之后的第二天启动研究治疗。将记录计划的戒烟和治疗开始日期两者以确认纳入。一旦确认了所有资格标准,就可以进行随机分配。研究第1天将被定义为治疗的第一天。受试者将在第2天、第7天、第14天、第21天、第28天、第35天、第42天、第49天、第56天、第63天、第70天、第77天和第86天完成门诊访视。随访访视将安排在第16周、第20周和第24周。

[0402] 2.8.1程序时间表

[0403] 表15提供了所需的研究评估的汇总。筛选评估将在从筛选评估的启动到随机分配

的28天间隔内进行。受试者将在随机分配之后第二天启动研究治疗，使得在戒烟日期前第1天，在第1天的5-7天内启动研究治疗。

[0404] 表15：治疗时间段期间的研究程序的时间表

[0405]

| 研究评估 | 筛选时间段（第 28 天到随机分配） | | 随机分配 | 治疗时间段 第 1 周–第 12 周（第 84 天）（第 7 天-第 86 天± 1 天） | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 | SV2[1] | 第 0 天 | D1[2] | D2 | W1（D7） | W2（D14） | W3（D21） | W4（D28） | W5（D35） | W6（D42） | W7（D49） | W8（D56） | W9（D63） | W10（D70） | W11（D77） | EOT[3]（D86） |
| 知情同意 | • | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 纳入/排除 | • | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 人口统计 | • | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 医学和精神病史 | • | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C-SSRS 问卷调查[4] | • | | | | | | | | | | • | | | | | | • |
| 体格检查 | [5] | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 吸烟史 | • | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 对所有女性的尿液妊娠测试[6] | • | | • | | | | | | • | | | | • | | | | • |
| 滥用药物筛选[7] | • | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 包含体重的生命体征 | [8] | | • | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 血液学和化学 | • | | | | | • | | | | | • | | | | | | • |

[1]在 SV2 访视时如果受试者可以承诺允许第二天开始治疗的戒烟日期，则可以进行随机分配。在此类情况下，将在 SV2 门诊访视时完成所有第 0 天（随机分配）程序。

[2]诊所将在第 1 天（治疗的第一天）结束时给每位受试者打电话，以确保受试者已根据给药时间表服用药物，回答任何问题，对不良事件进和任何伴随药物行评估，并确认第 2 天诊所预约。

[3]在第 86 天或受试者在第 12 周之前停止治疗时缩写的程序。治疗的最后一天将在第 84 天。为了确保受试者在评估之前完成了所有治疗，治疗访视结束将被安排在第 86 ± 1 天。

[4]自杀念头的筛选评估（问题 1-5）将在“过去 3 个月内”的时间背景下提问，并且自杀行为问题将在“一生中”的时间背景内提问，以全面评价当前自杀的想法或风险。在第 6 周和 EOT 时进行的评估将在“自上次评估”的时间背景下询问对于自杀念头/风险的所有问题。

[5]体格检查可以在 SV1 或 SV2 时执行。

[6]尿液妊娠测试试剂盒由中心实验室提供给现场。所有其它测试由中心实验室执行。SV1 和 D0 访视时测试结果必须为阴性以纳入到研究中。

[7]以包含至少苯丙胺、甲基苯丙胺、巴比妥类、苯二氮卓类、可卡因、摇头丸、鸦片和苯环利定的滥用药物。

[8]在对 BMI 计算进行筛选时包含身高。

[0406]

| 研究评估 | 筛选时间段（第 28 天到随机分配） | | 随机分配 | 治疗时间段<br>第 1 周–第 12 周（第 84 天）<br>（第 7 天-第 86 天± 1 天） | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 | SV2[1] | 第 0 天 | D1[2] | D2 | W1（D7） | W2（D14） | W3（D21） | W4（D28） | W5（D35） | W6（D42） | W7（D49） | W8（D56） | W9（D63） | W10（D70） | W11（D77） | EOT[3]（D86） |
| 12 导联 ECG | • | | | | | | | | | | • | | | | | | • |
| 伴随性药物 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 设定的戒烟日期和安排的治疗第 1 天 | | • | | | | | | | | | | | | | | | |
| 查看吸烟和治疗日记完成说明[9] | • | | • | • | | | | | | | | | | | | | |
| 评审吸烟日记[10] | • | • | | | | | | | | | | | | | | | |
| 审查治疗日记条目的完整性和依从性[11] | | | | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 不良事件报告 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 研究药物分配、可说明性和收集 | | | • | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 行为支持 | | [12] | • | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 尼古丁依赖的 Fagerström 测试 | | | • | | | | | | | | | | | | | | |
| 自我功效问卷调查 | | | • | | | | | | | | | | | | | | |
| QSU-简要问卷调查 | | | • | | • | • | • | • | • | • | • | | | | | | |
| MNWS | | | • | | | • | • | • | • | • | • | | | | | | |

[9]将使用两个不同的日记：筛选吸烟日记将捕获连续 7 天的每日香烟消费，以便可以获得平均值以评估纳入标准#2。研究中治疗日记将评估治疗依从性，并且将捕获每个研究药物剂的日期和时间。

[10]每日抽吸的香烟的数量将记录在由受试者在 SV1 与 SV2 之间完成的 7 天吸烟日记中。纳入到研究中将需要充分完成平均每天抽吸至少 10 支香烟的 7 天筛选日记。

[11]研究受试者将在每日日记条目中记下每次给药的日期和时间。场所将在门诊访视之前（通过在线访视）和期间审查这些内容，以确保受试者实时且准确地完成条目。

[12]设置戒烟日期和计划将被视为第一行为支持咨询期。

[0407]

| 研究评估 | 筛选时间段（第28天到随机分配） | | 随机分配 | 治疗时间段 第1周-第12周（第84天）（第7天-第86天±1天） | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 | SV2[1] | 第0天 | D1[2] | D2 | W1（D7） | W2（D14） | W3（D21） | W4（D28） | W5（D35） | W6（D42） | W7（D49） | W8（D56） | W9（D63） | W10（D70） | W11（D77） | EOT[3]（D86） |
| 问卷调查[13] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HADS问卷调查 | • | | | | | | | | | | • | | | | | | • |
| 吸烟戒除状态 | | | | | | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 呼出的CO | • | | • | | | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 任何非香烟尼古丁产品的用途[14] | | | | | | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 血清可替宁 | [15] | | | | | | • | | • | | • | | • | | • | | • |

[0408] 表16:随访时间段期间程序的时间表

[0409]

| 研究评估 | 随访时间段 第16周-第24周[16]（周访视±3天） | | |
|---|---|---|---|
| | 第16周 | 第20周 | 第24周 |
| 行为支持[17] | • | • | • |
| 不良事件报告 | • | • | • |
| 吸烟戒除状态 | • | • | • |
| 呼出的CO | • | • | • |
| 任何非香烟尼古丁产品的用途[18] | • | • | • |
| 血清可替宁 | • | • | |

[0410] 2.8.2受试者日记

[0411] 筛选时间段期间将收集7天吸烟日记,以捕获连续7天每日抽吸的香烟的数量。此数据将用于计算每天吸烟的平均数量,以支持纳入标准#2。

[13]将在第0天和第1周（第7天）向所述受试者施用用于评估断瘾的MNWS问卷调查。将仅针对自上次门诊访视以来报告未抽吸香烟的受试者施用随后的测量。
[14]尽管研究期间计划的用途是排除标准，但其记录了非香烟尼古丁产品，包含吸蒸气烟，的任何实际用途。
[15]将用SV#1时的其它实验室测试一起收集血清，以进行可替宁测试，并且将冷冻/储存另一个样品，以供仅在基线时进行可能的尼古丁代谢比率（NMR）测试。将销毁在筛选失败的受试者上收集的血清。
[16]无论第84天/第12周时的吸烟状态如何，所有受试者都将继续在第16周、第20周和第24周门诊访视时进行随访。
[17] 随访时间段期间的行为支持期将被缩短，并且仅基于受试者在第16周、第20周和第24周提出的议题、担忧和/或问题。
[18]记录非香烟尼古丁产品，包含吸蒸气烟，的任何实际用途。

[0412] 另外,将由每个受试者保存研究治疗日记,以记录治疗时间段期间研究药物施用的日期和时间。日记将被配置成特定部分,以支持受试者的以上报告。

[0413] 2.9功效标准

[0414] 此研究将遵循适用于先前和当前戒除辅助试验的一般标准,其中参与者具有明确的目标戒烟日期,并且与研究人员或诊所工作人员有面对面接触。戒断(在治疗的最后4周期间记录的4周戒断)和持续戒断(持续记录到随机分配后第24周)的终点分析将包含以下标准:

[0415] ●自每次临床评估的最后一次门诊访视以来的吸烟戒断的自我报告。

[0416] ●每次门诊访视时通过呼出的CO对戒断进行的生化验证。

[0417] ●将来自所有随机分配的吸烟者的数据纳入在分析中的“意向性治疗”方法的使用。

[0418] ●在第6周、第12周和第24周评估中吸烟状态未知或失去随访的受试者将被分类为戒烟失败。

[0419] ●仅在随访时间段期间(第12周到第24周)的吸烟戒断的自我报告将遵循罗素标准(Russell Standard)。

[0420] ●在收集到第24周的随访数据期间,对治疗分配持续是盲的。

[0421] 2.9.1安全评估

[0422] 在筛选(预先存在的)时开始、通过第1天电话联系、在第1周期间的第2天和第7天的门诊访视,然后在整个治疗期时间段每周(第2周到第12周/EOT)以及随访时间段期间每月对所有受试者的不良事件进行监测(参见表15和表16)。实验室(血液学和化学)评价将在第1周、第6周和第12周门诊访视时使用中心实验室执行。

[0423] 将通过考虑由受试者报告或引发的所有不良事件以及在血液学和血清化学测试中检测到的异常来评估安全性。在此评价中还将考虑其它预先存在的医疗状况的恶化以及伴随药物/治疗的任何变化。

[0424] 2.9.2实验室

[0425] 常规实验室评估

[0426] 如表15中鉴定的,将由中心实验室在筛选时和门诊访视时对每个受试者的常规实验室安全样品进行分析。关于参考范围之外的结果是否具有临床显著性的决定将由研究者做出,并且将相应地对报告进行注释。研究期间发生的临床显著的异常将记录在AE页面上。也将实验室参数的参考范围输入在数据库并归档在研究者场所文件中。

[0427] 血液学:血红蛋白、红细胞、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和血小板。

[0428] 化学:总蛋白、白蛋白、总胆红素、SGPT(ALT)、SGOT(AST)、碱性磷酸酶、葡萄糖、钠、钾、钙、肌酐和尿素。

[0429] 呼出的空气中CO

[0430] 将使用由临床场所提供和维护的校准仪器(例如Bedfont Micro+ Smokerlyzer®)获得呼出的CO。每个临床场所将进行所使用仪器的文件化和当前校准。在第2周、每周到第12周以及在第16周、第20周和第24周,将以百万分之份数(ppm)为单位报告CO值。

[0431] 血清可替宁水平

[0432] 在第2周、第4周、第6周、第8周、第10周、第12周、第16周、第20周和第24周收集血清样品以确定可替宁水平。基线可替宁测试将使用在随机分配的受试者的SV1访视时收集的冷冻血清。可替宁水平将在中心实验室确定。

[0433] 2.9.3生命体征

[0434] 将在就座位置中记录收缩血压/舒张血压、脉搏速率和口腔温度测量值。还将记录体重。将在筛选访视#1时记录身高,以计算BMI。

[0435] 2.9.4体格检查

[0436] 将由研究者执行体格检查。所述检查将包含总体一般外貌、头部、耳朵、眼睛、鼻

子、喉咙、颈部、皮肤、心血管系统、呼吸系统、胃肠系统、中枢神经系统、淋巴结和肌肉骨骼。如果需要,研究者可以在其自身的判断下检查其它身体系统。

[0437] 2.10受试者的初级结果

[0438] 每个受试者的初级功效结果(金雀花碱治疗的最后4周的生化验证的戒断)将是二元的:成功对失败。对于受试者,成功将被定义为在从第3周到第6周(B组)以及第9周到第12周(C组)的每次临床评估时报告的吸烟戒断(自上次门诊访视以来无香烟),其中在每次评估时进行生化验证。生化验证将由呼出气中的低于10ppm的一氧化碳浓度定义。也将对A组安慰剂受试者进行类似的时间框架和分析。

[0439] 2.11受试者的次级结果

[0440] 每个受试者的次级功效结果1和2(到第24周的持续生化验证的戒断)将是二元的:成功对失败。对于受试者,成功将被定义为在从第6周(B组)或第12周(C组)到第24周的每次临床评估时报告的自上次门诊访视以来的吸烟戒断,其中在每次评估时进行生化验证。生化验证将由呼出气中的低于10ppm的一氧化碳浓度定义。在第12周到第24周的随访吸烟戒除评估期间,吸烟戒断的自我报告将根据罗素标准。

[0441] 次级功效结果3将是关于在第24周时未复吸的成功。将评估每个受试者(在C组和B组两者中)的次级功效结果3(C组对B组中从第6周到第24周复吸的风险的降低)。在第6周时未戒断的受试者将被视为已复吸。

[0442] 2.12安全目标

[0443] 安全评估将包含报告的不良事件、实验室测试结果和生命体征。将总结安全分析集合(SAS)的安全变量,所述安全分析集合被定义为服用至少一个剂量的研究药物的所有随机分配的受试者。

[0444] 将使用MedDRA词典对不良事件进行编码。编码将包含系统器官类别(SOC)和优选术语(PT)。将列出所有AE的所有逐字描述和编码术语。本发明的各个实施例在下文中在段落272到391中阐述:

[0445] 一种治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟的方法,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以3.0mg、1.5mg或1.0mg野靛碱的单位剂量提供的野靛碱。

[0446] 根据段落272所述的方法,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0447] 根据段落272和273所述的方法,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0448] 根据段落272到274所述的方法,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。

[0449] 根据段落272到275所述的方法,其中所述野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0450] 根据段落272到276所述的方法,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0451] 根据段落272到277所述的方法,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0452] 根据段落272到278所述的方法,其中所述尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0453] 根据段落272到279所述的方法,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0454] 根据段落272到280所述的方法,其进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0455] 一种治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾和/或尼古丁依赖的方法,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0456] 根据段落到282所述的方法,其中所述尼古丁成瘾治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0457] 根据段落282和283所述的方法,其中以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0458] 根据段落282到284所述的方法,其中以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0459] 根据段落282到285所述的方法,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0460] 根据段落282到286所述的方法,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0461] 根据段落282到287所述的方法,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0462] 根据段落282到288所述的方法,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0463] 根据段落282到289所述的方法,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0464] 一种预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸的方法,所述方法包括每日三次向所述受试者施用以以下单位剂量提供的野靛碱:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或者(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0465] 根据段落291所述的方法,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0466] 根据段落291和292所述的方法,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0467] 根据段落291到293所述的方法,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0468] 根据段落291到294所述的方法,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0469] 根据段落291到295所述的方法,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进

行治疗失败的难治性患者。

[0470] 根据段落291到296所述的方法,其中所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0471] 一种预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸的方法,所述方法包括向所述受试者施用野靛碱,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种吸烟戒除治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟和吸蒸气烟。

[0472] 根据段落298所述的方法,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0473] 根据段落298和299所述的方法,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0474] 根据段落298到300所述的方法,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0475] 一种药物,其包括单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱,所述药物用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0476] 根据段落302所述的药物,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0477] 根据段落302和303所述的药物,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0478] 根据段落302到304所述的药物,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。

[0479] 根据段落302到305所述的药物,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0480] 根据段落302到306所述的药物,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0481] 根据段落302到307所述的药物,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0482] 根据段落302到308所述的药物,其中所述尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0483] 根据段落302到309所述的药物,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0484] 根据段落302到310所述的药物,其进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0485] 一种药物,其包括野靛碱,所述药物用于治疗受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖,

所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0486] 根据段落312所述的药物,其中所述尼古丁成瘾或依赖治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0487] 根据段落312和313所述的药物,其中以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0488] 根据段落312到314所述的药物,其中以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0489] 根据段落312到315所述的药物,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0490] 根据段落312到316所述的药物,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0491] 根据段落312到317所述的药物,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0492] 根据段落312到318所述的药物,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0493] 根据段落312到319所述的药物,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0494] 一种药物,其包括呈以下形式的单位剂量的野靛碱:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,所述药物用于预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸,并且其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0495] 根据段落321所述的药物,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0496] 根据段落321和322所述的药物,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0497] 根据段落321到323所述的药物,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0498] 根据段落321到324所述的药物,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0499] 根据段落321到325所述的药物,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0500] 根据段落321到326所述的药物,其中所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0501] 一种药物,其包括野靛碱,所述药物用于预防受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟和吸蒸气烟,其中所述药物用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0502] 根据段落328所述的药物,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0503] 根据段落328和329所述的药物,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0504] 根据段落328到330所述的药物,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0505] 一种单位剂量为3.0mg、1.5mg或1.0mg的野靛碱的用途,其用于治疗有需要的受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进有需要的受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进有需要的受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0506] 根据段落332所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0507] 根据段落332和333所述的用途,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0508] 根据段落332到334所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。

[0509] 根据段落332到335所述的用途,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0510] 根据段落332到336所述的用途,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0511] 根据段落332到337所述的用途,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0512] 根据段落332到338所述的用途,其中所述尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0513] 根据段落332到339所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0514] 根据段落332到340所述的用途,其进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0515] 一种野靛碱的用途,其用于治疗受试者的尼古丁成瘾或尼古丁依赖,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0516] 根据段落到342所述的用途,其中所述尼古丁成瘾治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0517] 根据段落342和343所述的用途,其中以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0518] 根据段落342到344所述的用途,其中以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需

要的受试者提供野靛碱。

[0519] 根据段落342到345所述的用途,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0520] 根据段落342到346所述的用途,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0521] 根据段落342到347所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0522] 根据段落342到348所述的用途,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0523] 根据段落342到349所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0524] 一种呈以下形式的单位剂量的野靛碱的用途:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,其用于预防有需要的受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0525] 根据段落351所述的用途,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0526] 根据段落351和352所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0527] 根据段落351到353所述的用途,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0528] 根据段落351到354所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0529] 根据段落351到355所述的用途,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0530] 根据段落351到356所述的用途,其中所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0531] 一种野靛碱的用途,其用于预防受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟和吸蒸气烟,其中所述野靛碱用于向所述受试者每日三次口服施用。

[0532] 根据段落358所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0533] 根据段落358和359所述的用途,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0534] 根据段落358到360所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0535] 一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以治疗所述受试者的尼古丁成瘾、尼古丁依赖,促进所述受试者戒除吸烟和/或吸蒸气烟,和/或促进所述受试者减少吸烟和/或吸蒸气烟。

[0536] 根据段落362所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0537] 根据段落362和363所述的用途,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0538] 根据段落362到364所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历恶心。

[0539] 根据段落362到365所述的用途,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0540] 根据段落362到366所述的用途,其中野靛碱的单位剂量包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱。

[0541] 根据段落362到367所述的用途,其中所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0542] 根据段落362到368所述的用途,其中所述尼古丁成瘾或吸烟戒除治疗选自NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0543] 根据段落362到369所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0544] 根据段落362到370所述的用途,其进一步包括向所述受试者提供行为支持。

[0545] 一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以治疗所述受试者的尼古丁成瘾和/或尼古丁依赖,所述受试者是用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的难治性患者。

[0546] 根据段落到372所述的用途,其中所述尼古丁成瘾治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟以及其组合。

[0547] 根据段落372和373所述的用途,其中以约1.0mg到约6.0mg野靛碱的单位剂量每日三次到六次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0548] 根据段落372到374所述的用途,其中以3.0mg野靛碱的单位剂量每日三次向有需要的受试者提供野靛碱。

[0549] 根据段落372到375所述的用途,其中所述单位剂量的野靛碱包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg的野靛碱;或(b)单个片剂,所述单个片剂含有3.0mg的野靛碱。

[0550] 根据段落372到376所述的用途,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0551] 根据段落372到377所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0552] 根据段落372到378所述的用途,其中所述不良事件选自由以下组成的组:URTI、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0553] 根据段落372到379所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0554] 一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以预防所述受试者吸烟和/或吸蒸气烟复吸。

[0555] 根据段落381所述的用途,其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0556] 根据段落381和382所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历不良事件。

[0557] 根据段落381到383所述的用途,其中所述不良事件选自由以下组成的组:上呼吸道感染(URTI)、梦境异常、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。

[0558] 根据段落381到384所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0559] 根据段落381到385所述的用途,其中所述受试者是用一种或多种吸烟戒除治疗进行治疗失败的难治性患者。

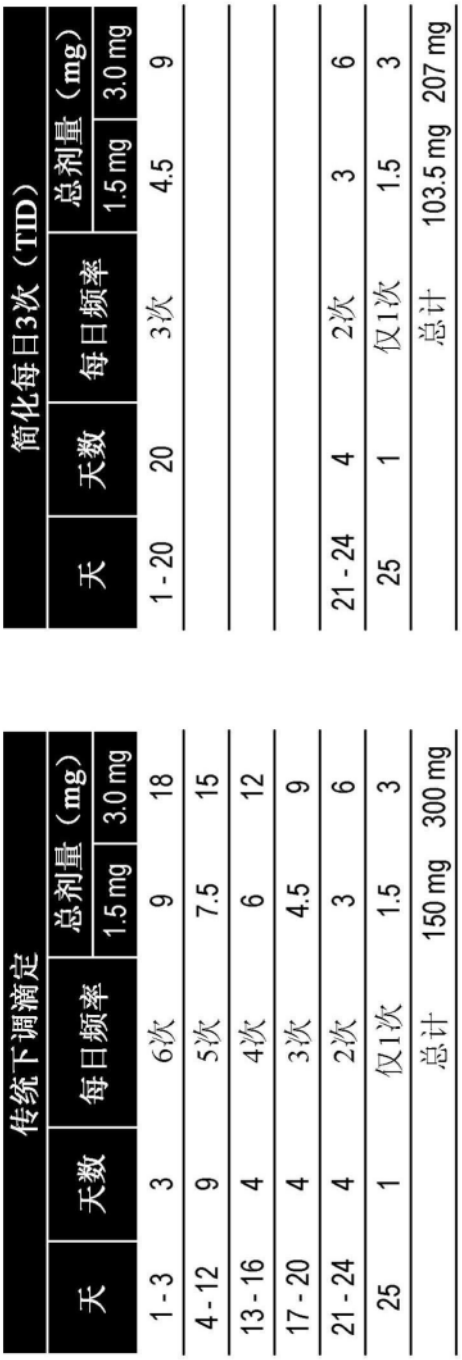
[0560] 根据段落381到386所述的用途,其中所述吸烟戒除治疗包括NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟、吸蒸气烟或其组合。

[0561] 一种包括约1.0mg或约1.5mg的野靛碱的片剂的用途,其用于向用一种或多种尼古丁成瘾治疗进行治疗失败的受试者每日三次口服施用约3.0mg的野靛碱以预防所述受试者吸烟复吸,所述一种或多种尼古丁成瘾治疗选自由以下组成的组:NRT、施用安非他酮、施用伐尼克兰、电子香烟或吸蒸气烟。

[0562] 根据段落388所述的用途,其中所述受试者(a)在施用野靛碱之前每天抽吸十支或更多支香烟,(b)在施用野靛碱之前呼出的空气中CO浓度为约10ppm或更高,或者(c)(a)与(b)的组合。

[0563] 根据段落388和389所述的用途,其中野靛碱的单位剂量包括:(a)两个片剂,每个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;(b)单个片剂,所述单个片剂含有1.5mg或3.0mg的野靛碱;或(c)三个片剂,每个片剂含有1.0mg的野靛碱,并且其中施用野靛碱持续约6周或持续约12周。

[0564] 根据段落388到390所述的用途,其中所述受试者在接受野靛碱治疗之后未经历选自由以下组成的组的不良事件:URTI、异常梦、恶心、失眠、头痛、疲劳和便秘。



| 简化每日3次（TID） | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 天 | 天数 | 每日频率 | 总剂量（mg） | |
| | | | 1.5 mg | 3.0 mg |
| 1 - 20 | 20 | 3次 | 4.5 | 9 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| 21 - 24 | 4 | 2次 | 3 | 6 |
| 25 | 1 | 仅1次 | 1.5 | 3 |
| | | 总计 | 103.5 mg | 207 mg |

| 传统下调滴定 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 天 | 天数 | 每日频率 | 总剂量（mg） | |
| | | | 1.5 mg | 3.0 mg |
| 1 - 3 | 3 | 6次 | 9 | 18 |
| 4 - 12 | 9 | 5次 | 7.5 | 15 |
| 13 - 16 | 4 | 4次 | 6 | 12 |
| 17 - 20 | 4 | 3次 | 4.5 | 9 |
| 21 - 24 | 4 | 2次 | 3 | 6 |
| 25 | 1 | 仅1次 | 1.5 | 3 |
| | | 总计 | 150 mg | 300 mg |

图1

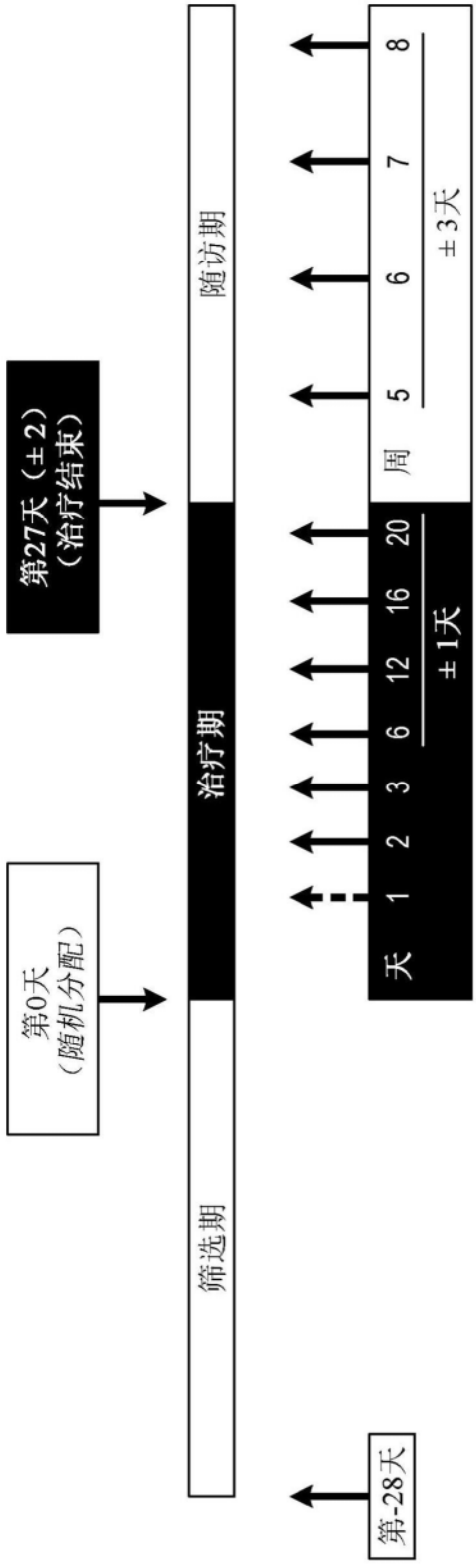



图2

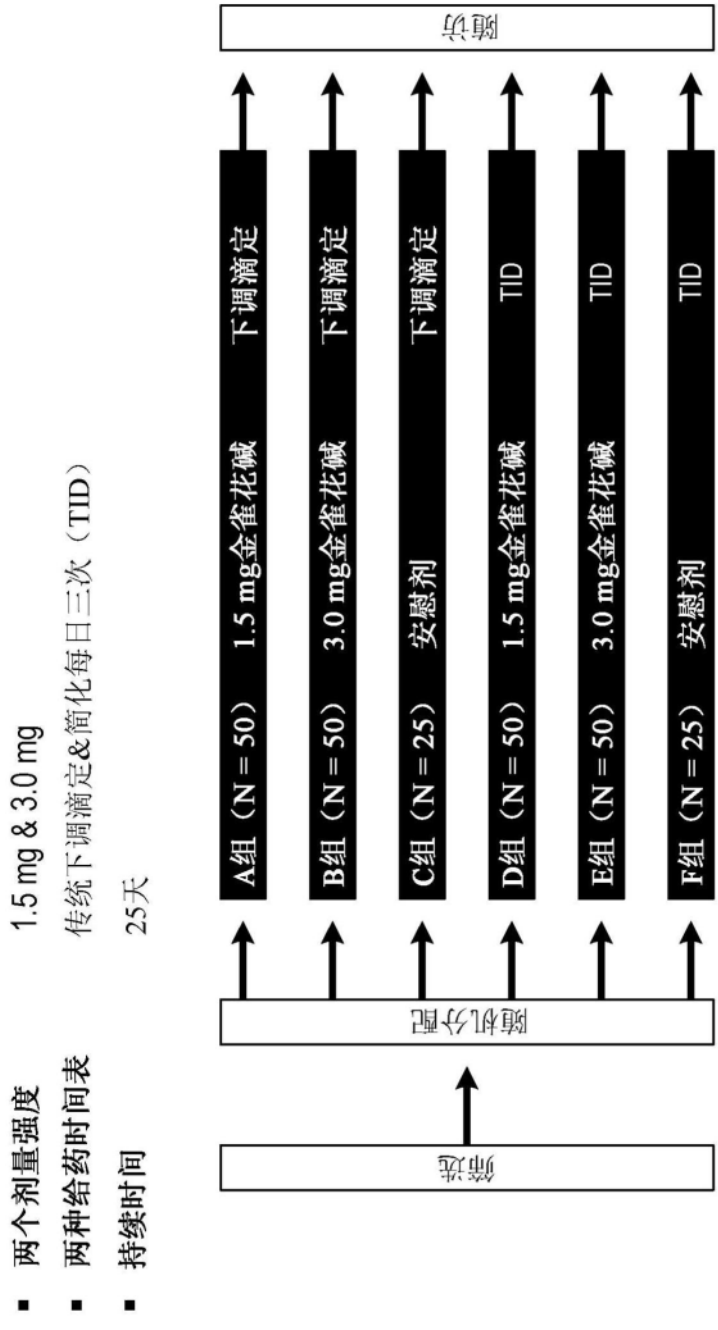

筛选
随机分配
A组（N = 50） 1.5 mg金雀花碱 下调滴定
B组（N = 50） 3.0 mg金雀花碱 下调滴定
C组（N = 25） 安慰剂 下调滴定
D组（N = 50） 1.5 mg金雀花碱 TID
E组（N = 50） 3.0 mg金雀花碱 TID
F组（N = 25） 安慰剂 TID
随访
两个剂量强度 1.5 mg & 3.0 mg
两种给药时间表 传统下调滴定&简化每日三次（TID）
持续时间 25天

图3

| | TID | | 下调滴定 | | 合并的安慰剂（n = 51） | 全部（n = 254） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.5 mg (n=52) | 3.0 mg (n=50) | 1.5 mg (n=51) | 3.0 mg (n=50) | | |
| 完成25天治疗 | 51 (98.1%) | 48 (96.0%) | 47 (92.2%) | 44 (88.0%) | 48 (94.1%) | 239 (94.1%) |
| 早期中断 | 1 (1.9%) | 1 (2.0%) | 4 (7.8%) | 6 (12%) | 3 (5.9%) | 15 (5.9%) |
| 原因 | | | | | | |
| 不良事件 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 5 |
| 受试者退出 | 0 | 0 | 3 | 5 | 0 | 8 |
| 无法随访 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 其它 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

图4

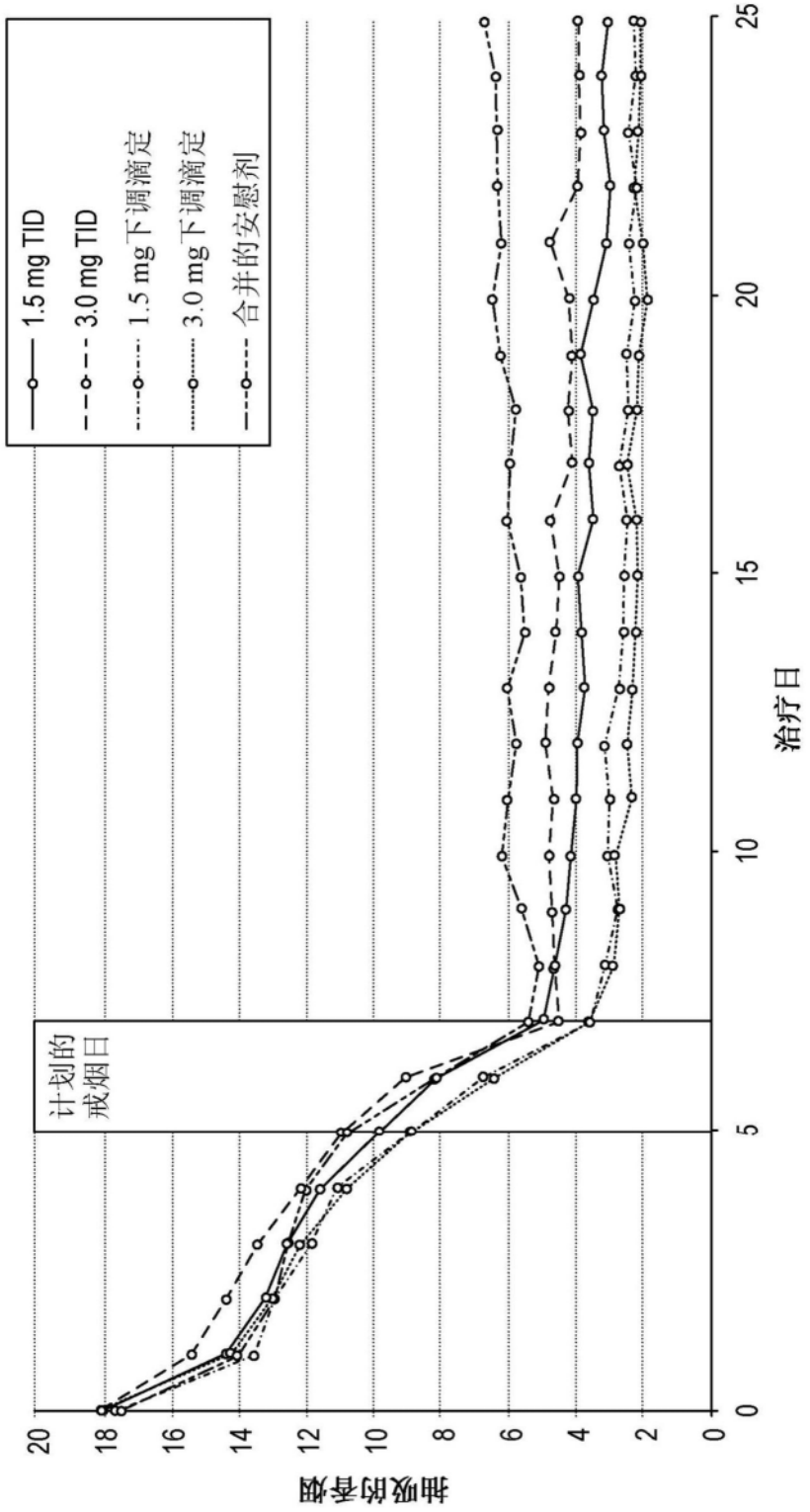

1.5 mg TID
3.0 mg TID
1.5 mg下调滴定
3.0 mg下调滴定
合并的安慰剂
计划的戒烟日
抽吸的香烟
治疗日
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
0
5
10
15
20
25

图5

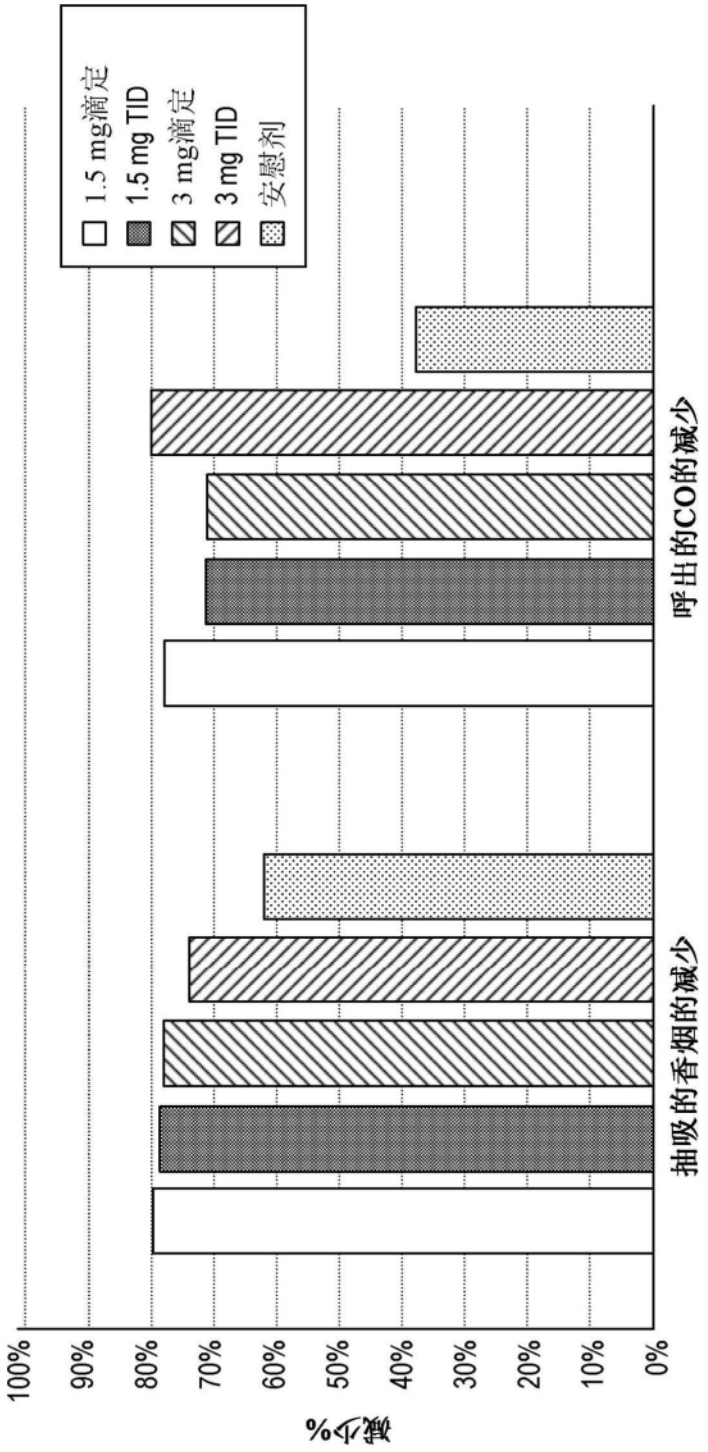

1.5 mg滴定
1.5 mg TID
3 mg滴定
3 mg TID
安慰剂
呼出的CO的减少
抽吸的香烟的减少
减少%
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%

图6

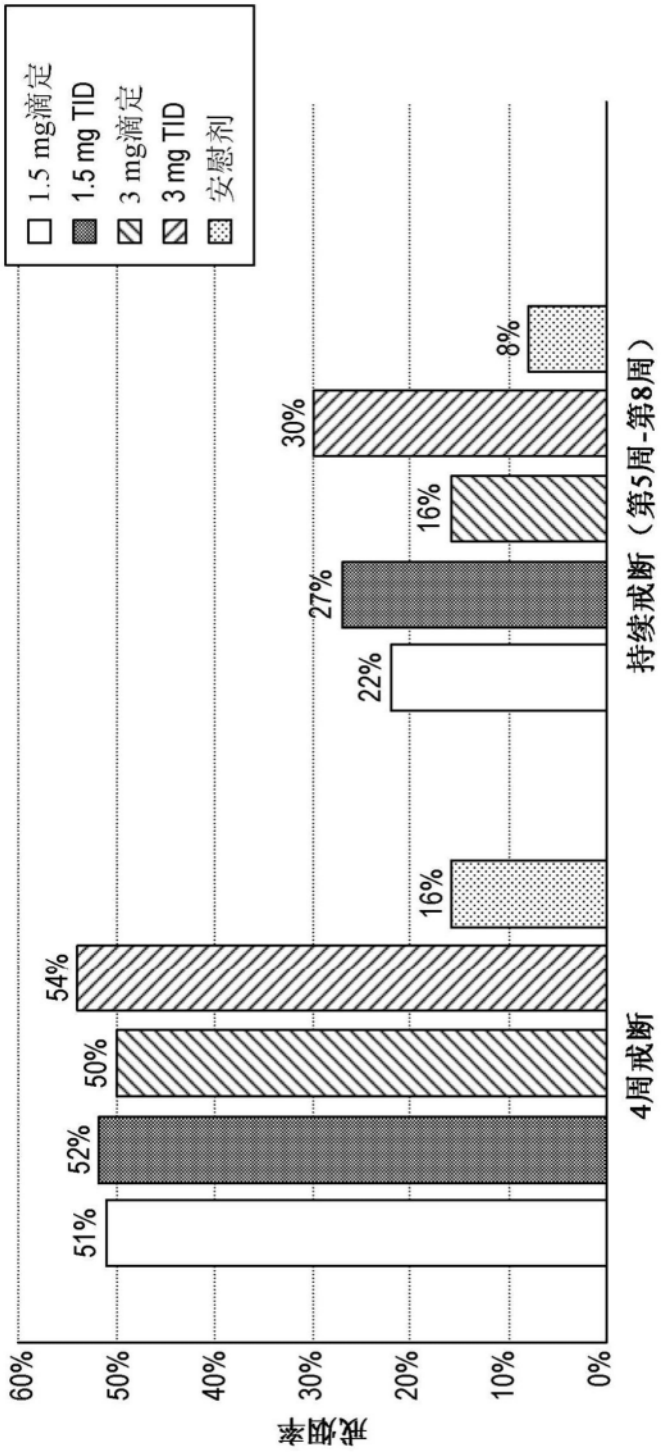

1.5 mg滴定
1.5 mg TID
3 mg滴定
3 mg TID
安慰剂
戒烟率
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
51%
52%
50%
54%
16%
22%
27%
16%
30%
8%
4周戒断
持续戒断（第5周-第8周）

图7

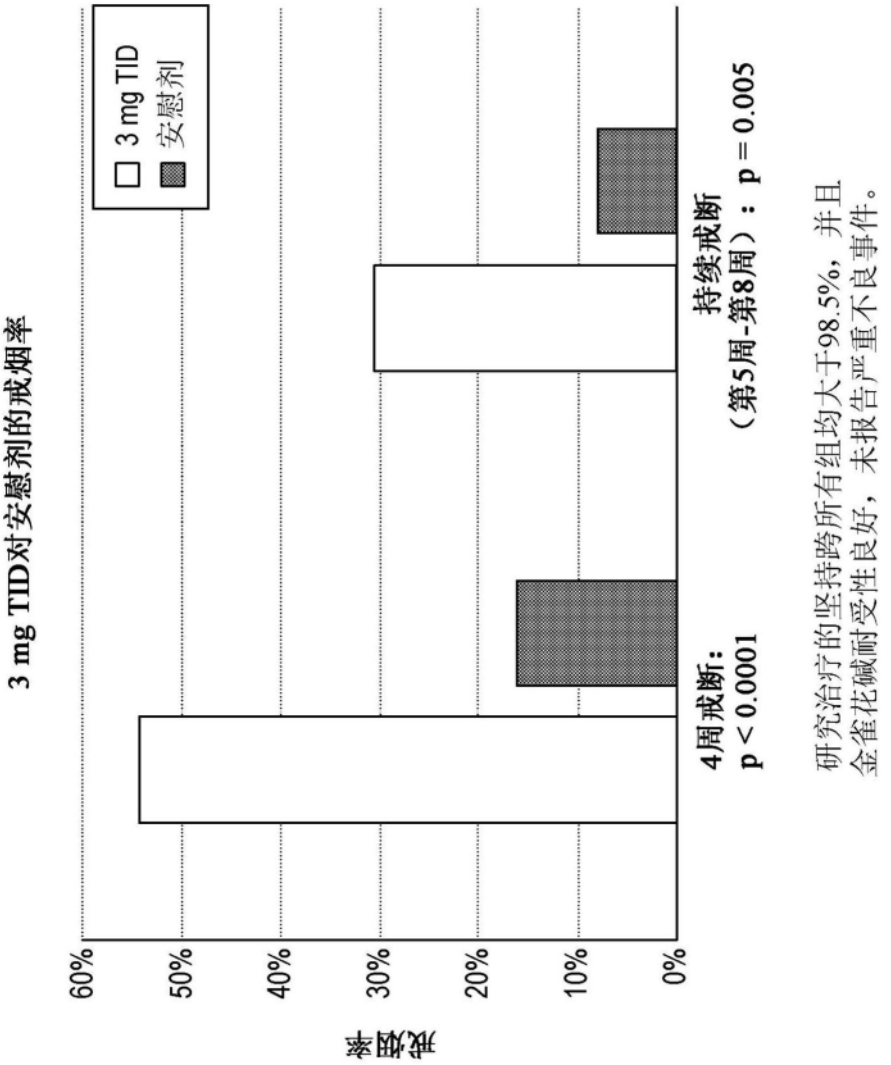

3 mg TID对安慰剂的戒烟率
3 mg TID
安慰剂
戒烟率
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
4周戒断：
p < 0.0001
持续戒断
（第5周-第8周）：p = 0.005
研究治疗的坚持跨所有组均大于98.5%，并且
金雀花碱耐受性良好，未报告严重不良事件。

图8

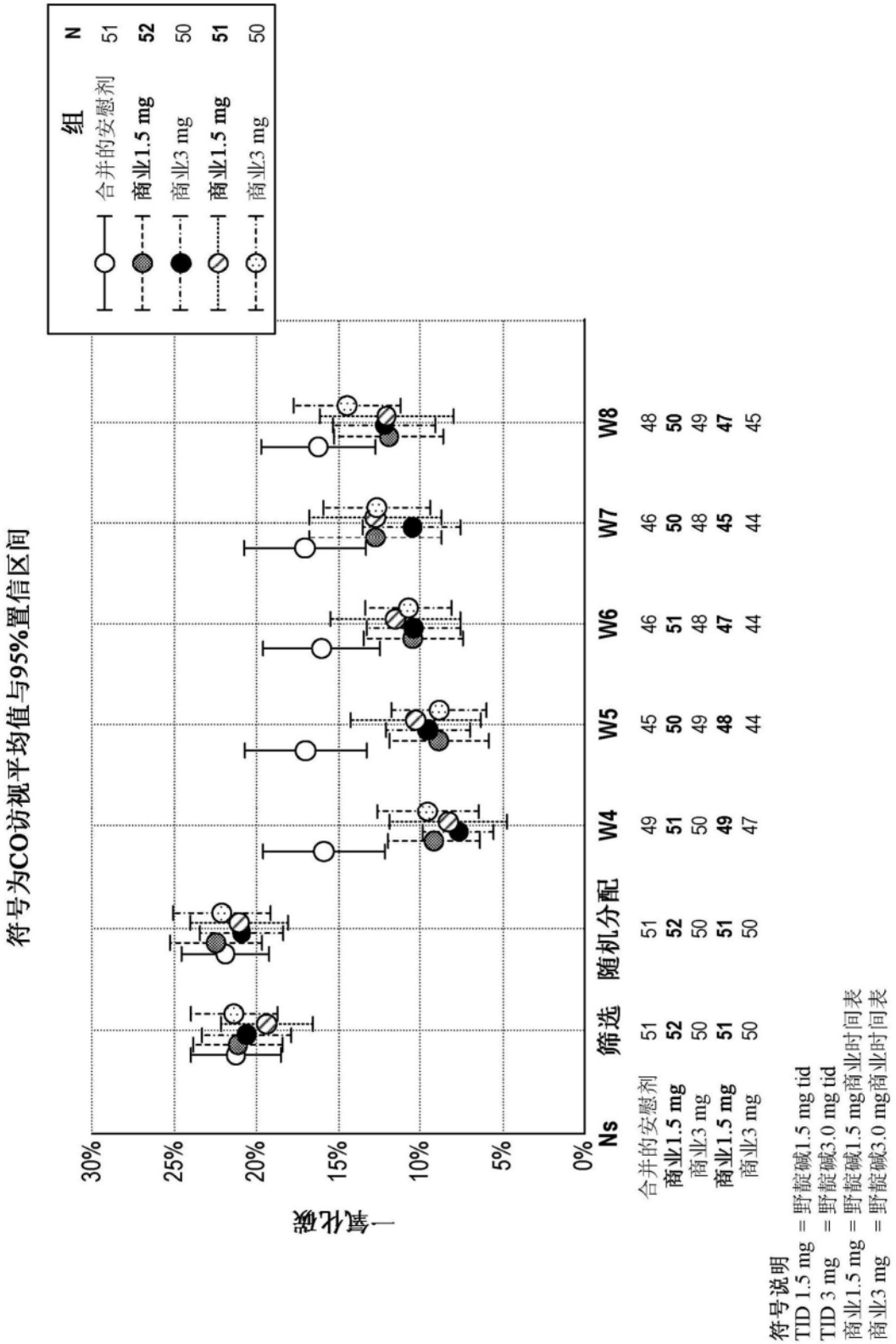

符号为CO访视平均值与95%置信区间
一氧化碳
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
组
N
合并的安慰剂 51
商业1.5 mg 52
商业3 mg 50
商业1.5 mg 51
商业3 mg 50
Ns 筛选 随机分配 W4 W5 W6 W7 W8
合并的安慰剂 51 51 49 45 46 46 48
商业1.5 mg 52 52 51 50 51 50 50
商业3 mg 50 50 50 49 48 48 49
商业1.5 mg 51 51 49 48 47 45 47
商业3 mg 50 50 47 44 44 44 45
符号说明
TID 1.5 mg = 野靛碱1.5 mg tid
TID 3 mg = 野靛碱3.0 mg tid
商业1.5 mg = 野靛碱1.5 mg商业时间表
商业3 mg = 野靛碱3.0 mg商业时间表

图9

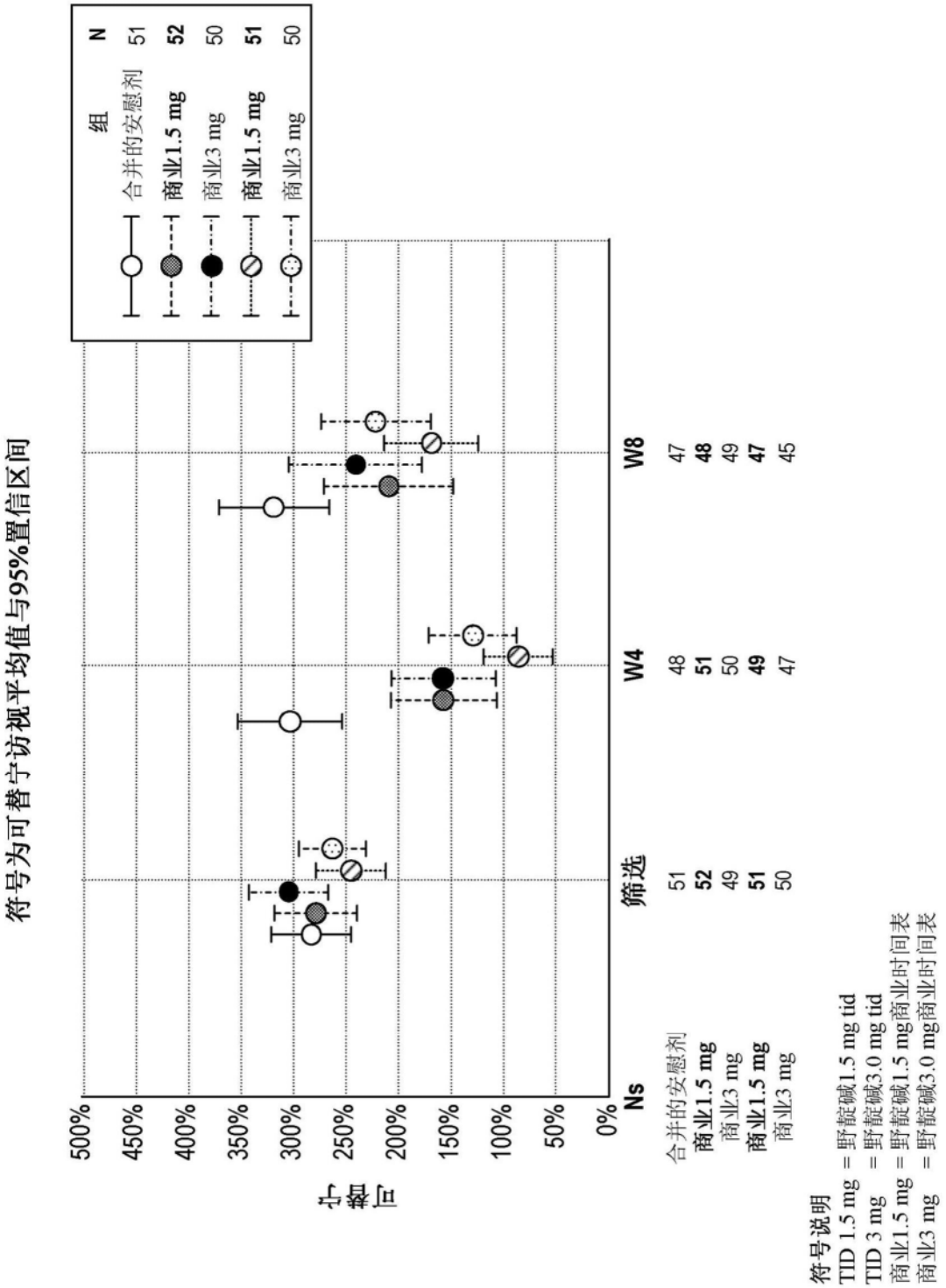

符号为可替宁访视平均值与95%置信区间
可替宁
500%
450%
400%
350%
300%
250%
200%
150%
100%
50%
0%
组 N
合并的安慰剂 51
商业1.5 mg 52
商业3 mg 50
商业1.5 mg 51
商业3 mg 50
Ns 筛选 W4 W8
合并的安慰剂 51 48 47
商业1.5 mg 52 51 48
商业3 mg 49 50 49
商业1.5 mg 51 49 47
商业3 mg 50 47 45
符号说明
TID 1.5 mg = 野靛碱1.5 mg tid
TID 3 mg = 野靛碱3.0 mg tid
商业1.5 mg = 野靛碱1.5 mg商业时间表
商业3 mg = 野靛碱3.0 mg商业时间表

图10

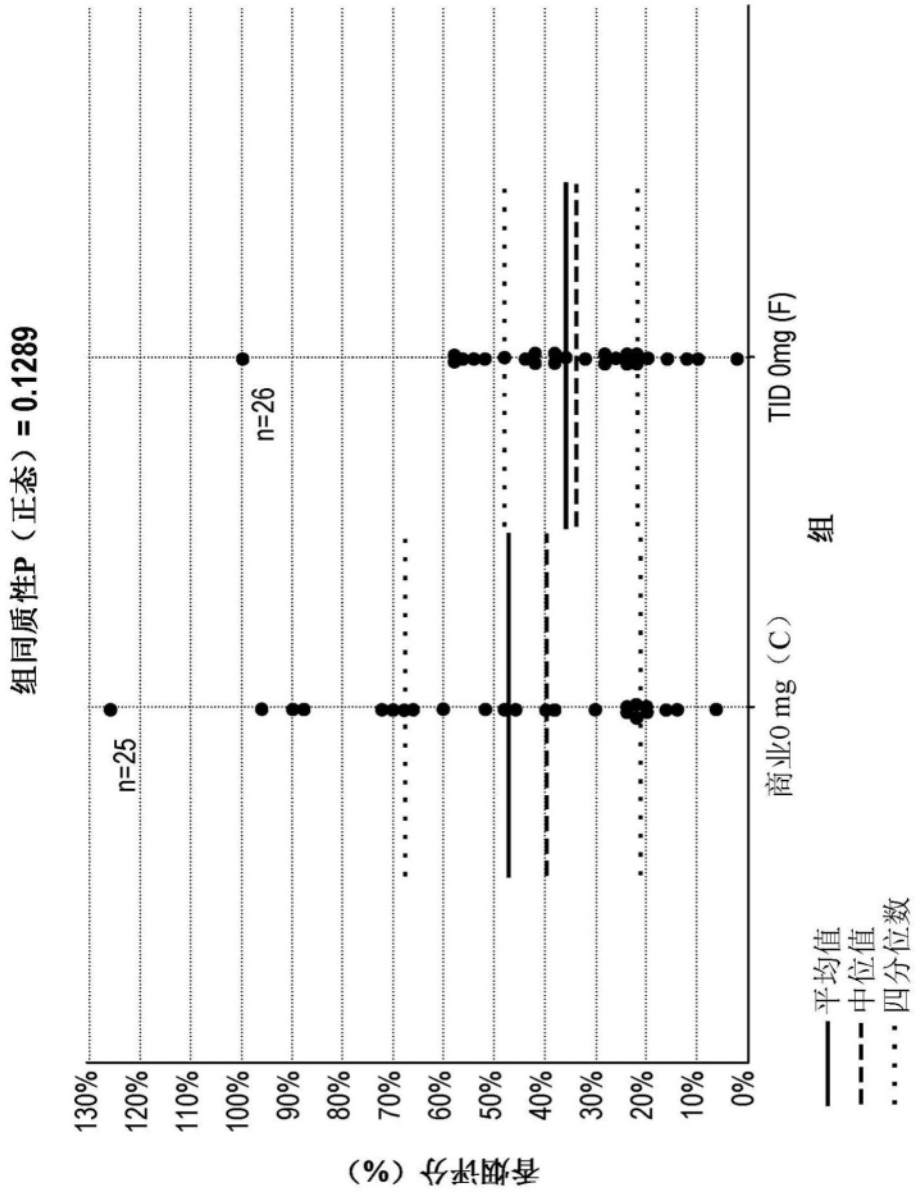

组同质性P（正态）= 0.1289
n=25
n=26
130%
120%
110%
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
香烟评分（%）
商业0 mg（C）
TID 0mg (F)
组
平均值
中位值
四分位数

图11A

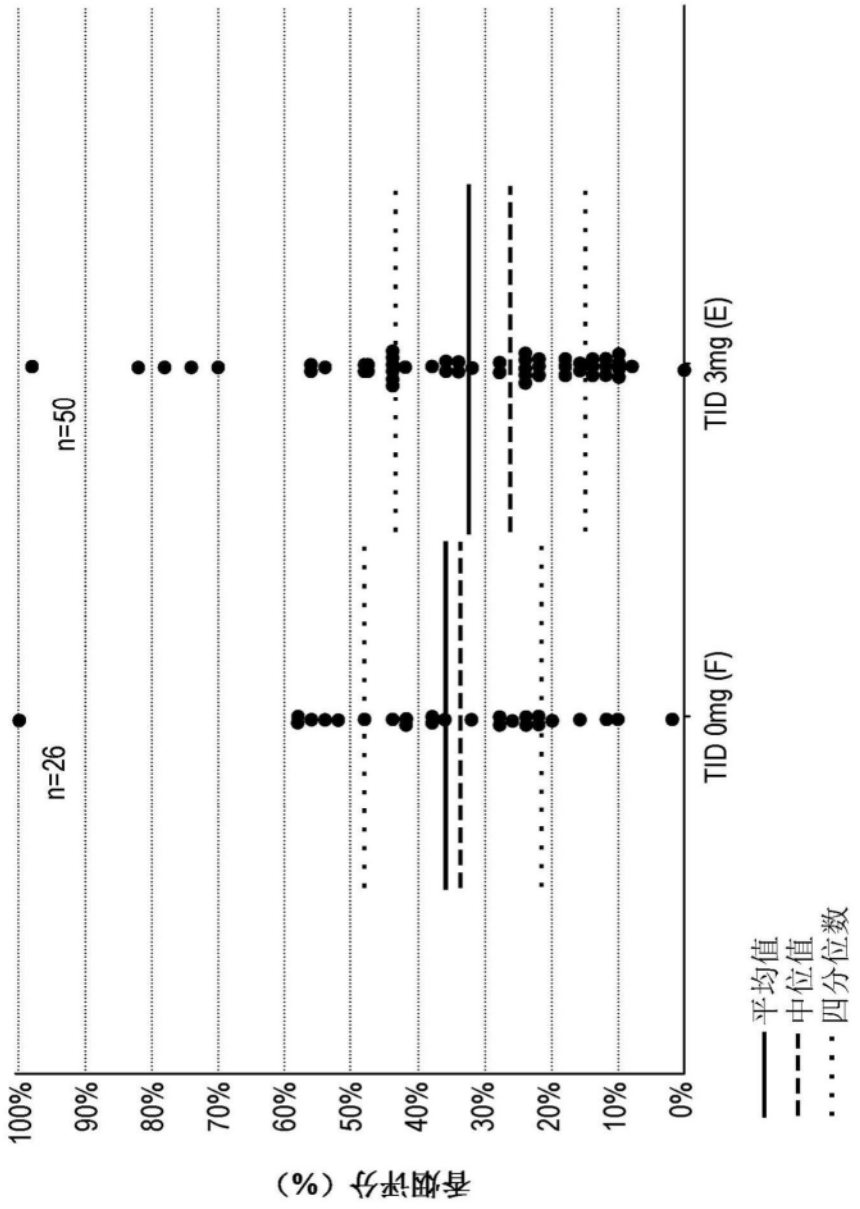

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
n=26
n=50
TID 0mg (F)
TID 3mg (E)
平均值
中位值
四分位数
香烟评分（%）

图11B

实现
生命科学
治疗持续时间
金雀花碱 25天
Chantix 12周
持续戒断时间点
金雀花碱 8周
（治疗结束后4周测量，断开药物）
Chantix 12周
（治疗时最后四周内测量，服用药物）
周 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
天 0 7 14 21 25 28 35 42 49 56 63 70 77 84
Chantix
治疗
宽限时间段8周
4周持续戒断
ORCA-1
治疗
宽限时间段25天
治疗后
4周持续戒断
X = CO确认的7天点流行戒断率（即，您今天或最近7天是否抽烟）
Y = CO确认的治疗结束点流行戒断率（即，您今天是否抽烟）

图12

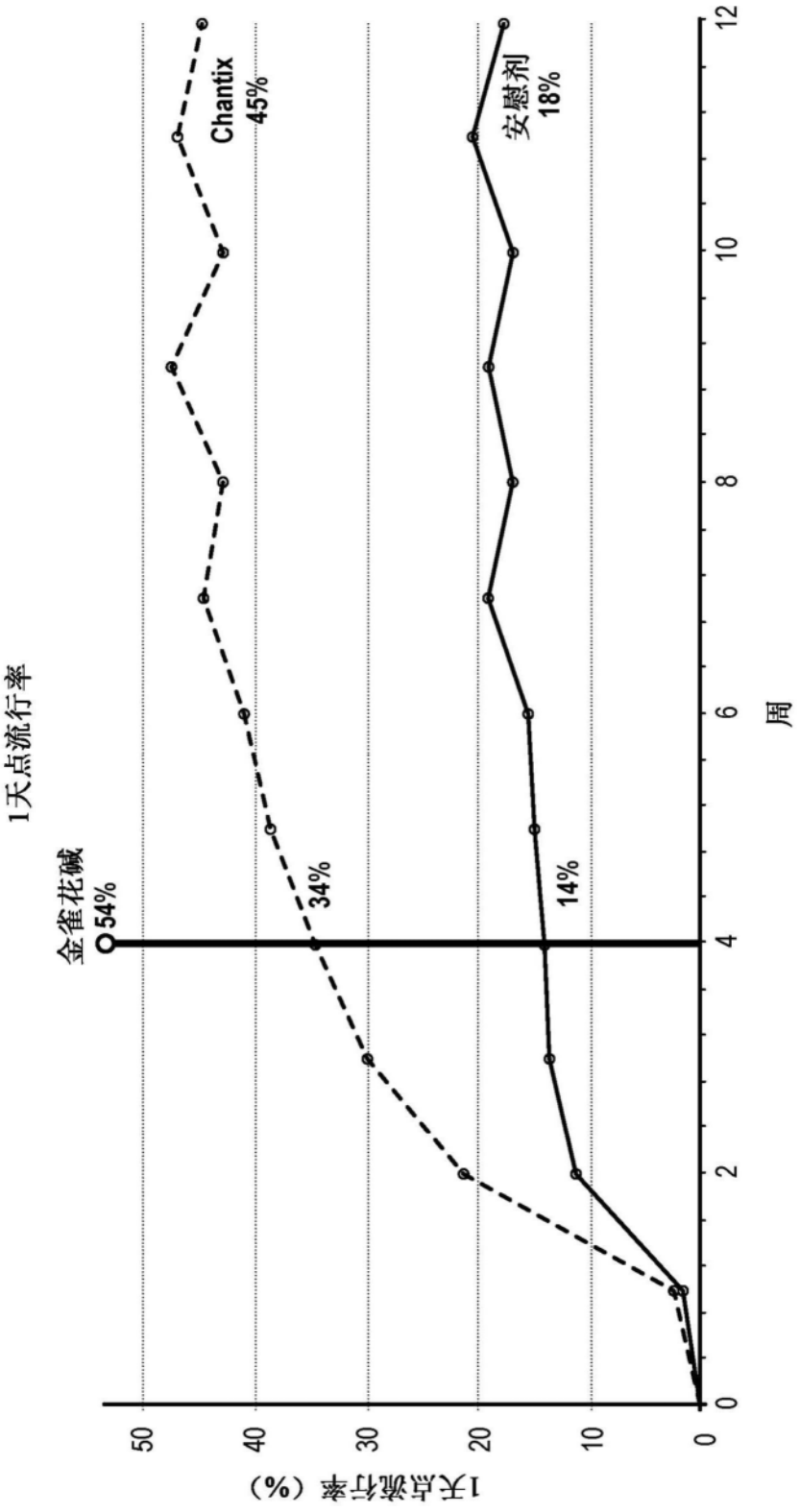

1天点流行率
金雀花碱
54%
Chantix
45%
34%
安慰剂
18%
14%
1天点流行率（%）
周
0
10
20
30
40
50
0
2
4
6
8
10
12

图13

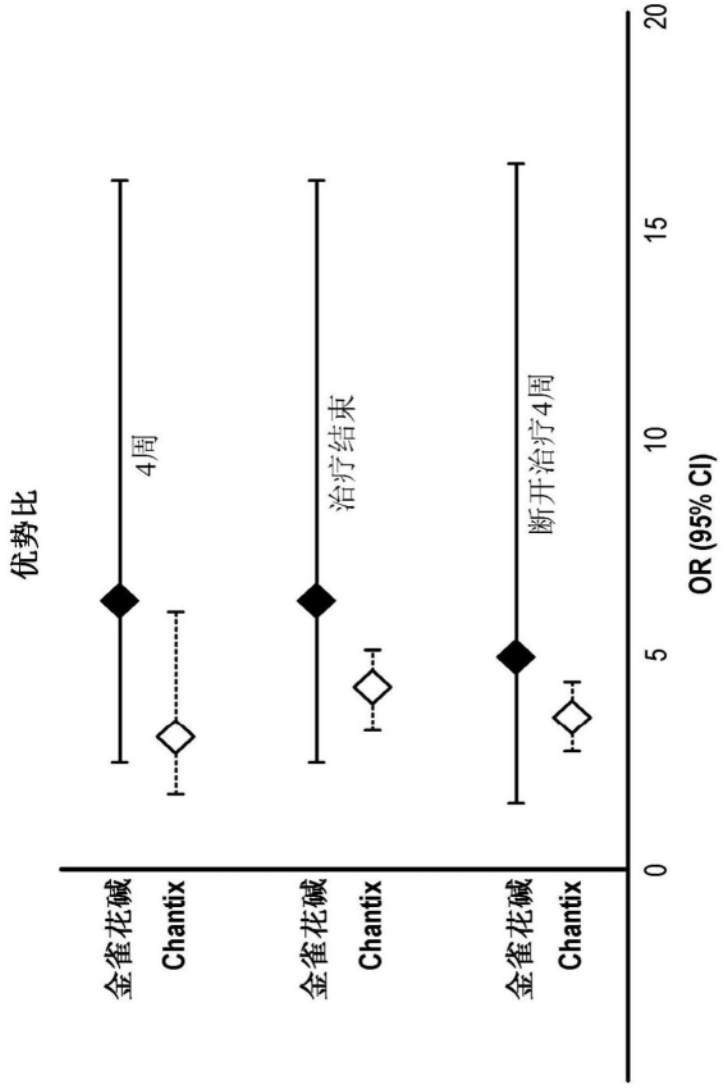

优势比
4周
治疗结束
断开治疗4周
金雀花碱
Chantix
金雀花碱
Chantix
金雀花碱
Chantix
0
5
10
15
20
OR (95% CI)

图14

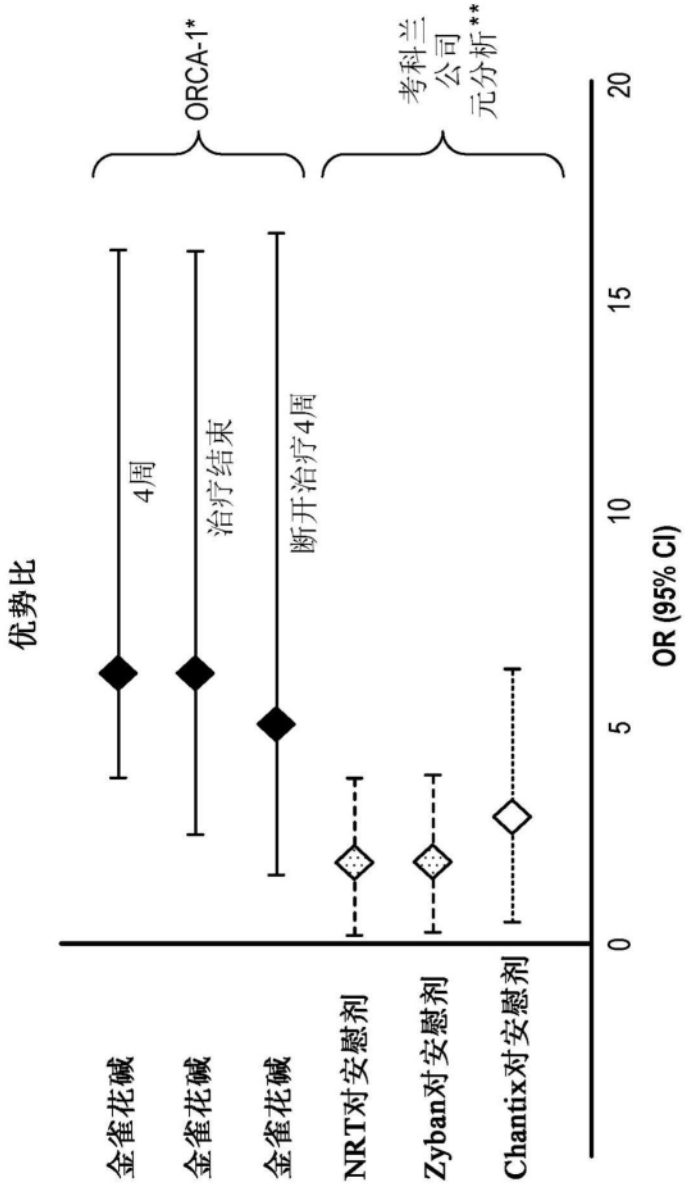

优势比
金雀花碱
金雀花碱
金雀花碱
NRT对安慰剂
Zyban对安慰剂
Chantix对安慰剂
4周
治疗结束
断开治疗4周
ORCA-1*
考科兰公司元分析**
0
5
10
15
20
OR (95% CI)

图15

**初级模型：对组与BMI分层器之间的交互的评价**

效应：组TID 3 mg减去合并的安慰剂之差

对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析

| 因子 | P交互 | 值 | N | 组比率 | 估计值（95% CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| **全部** | **NA** | **全部** | **101** | **(50:51)** | **-9:56(-18.93,-0.19)** |
| 分层BMI | 0.1303 | <25 | 32 | (16:16) | -1.34(-17.71,15.02) |
| | | (25,30) | 38 | (19:19) | -4.82(-19.96,10.32) |
| | | >=30 | 31 | (15:16) | -23.52(-40.15,-6.90) |




分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。协变量：筛选平均香烟数/天

焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图16

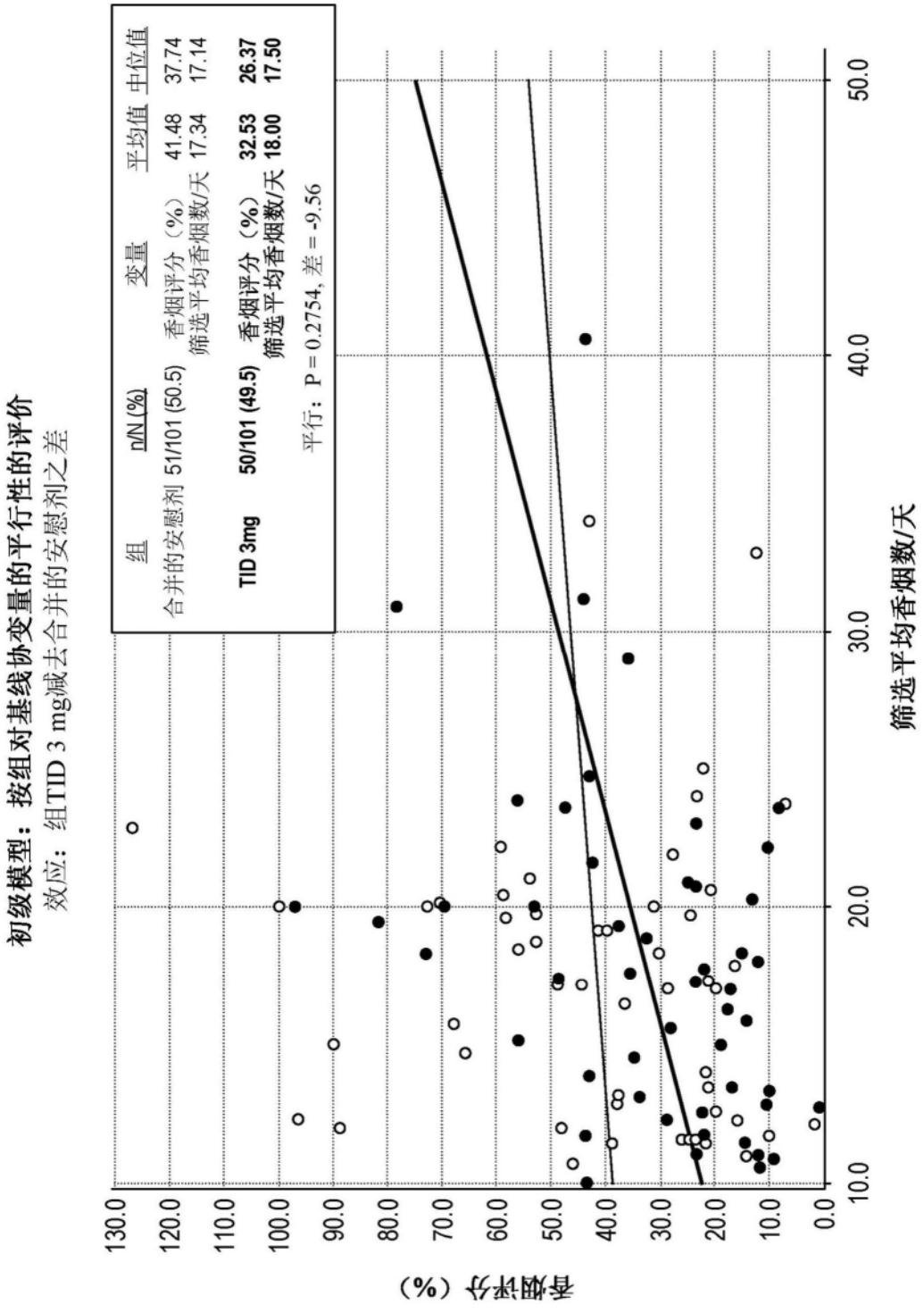

初级模型：按组对基线协变量的平行性的评价
效应：组TID 3 mg减去合并的安慰剂之差
组 n/N (%) 变量 平均值 中位值
合并的安慰剂 51/101 (50.5) 香烟评分（%） 41.48 37.74
筛选平均香烟数/天 17.34 17.14
TID 3mg 50/101 (49.5) 香烟评分（%） 32.53 26.37
筛选平均香烟数/天 18.00 17.50
平行：P = 0.2754, 差 = -9.56
香烟评分（%）
筛选平均香烟数/天
130.0
120.0
110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0

图17

组效应跨患者来源的同质性
按BMI分层的组TID 1.5 mg对合并的安慰剂
对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析
因子 P交互 值 N 组比率 估计值（95% CI）
全部 NA 全部 103 (52:51) -12:35(-22.08,-2.63)
场所 0.9336 101 16 (7:9) -4.64(-29.54,20.26)
102 11 (6:5) -20.98(-50.21,8.26)
103 10 (6:4) -4.87(-35.84,26.09)
104 11 (5:6) -28.37(-57.74,0.99)
105 14 (7:7) -10.06(-35.67,15.55)
106 19 (12:7) -19.26(-42.11,3.58)
107 17 (7:10) -11.20(-35.13,12.74)
108 5 (2:3) -18.85(-63.43,25.73)
-80.00 -60.00 -40.00 -20.00 0.00 20.00 40.00
所估计的差（95% CI）
分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。协变量：stbmii香烟平均数0
焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图18

**组效应跨患者来源的同质性**

按BMI分层的组TID 3 mg对合并的安慰剂

对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析

| 因子 | P交互 | 值 | N | 组比率 | 估计值（95% CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| **全部** | **NA** | **全部** | **101** | **(50:51)** | **-9:47(-18.79,-0.15)** |
| 场所 | 0.3422 | 101 | 12 | (3:9) | 8.71(-21.12,38.53) |
| | | 102 | 11 | (6:5) | -5.79(-32.54,20.97) |
| | | 103 | 10 | (6:4) | 8.30(-20.01,36.62) |
| | | 104 | 15 | (9:6) | -29.99(-53.52,-6.45) |
| | | 105 | 15 | (8:7) | -20.57(-43.34,2.20) |
| | | 106 | 14 | (7:7) | -24.26(-47.74,-0.79) |
| | | 107 | 15 | (5:10) | -8.27(-32.67,16.12) |
| | | 108 | 9 | (6:3) | -11.92(-43.47,19.64) |




分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。协变量：stbmii香烟平均数0

焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图19

组效应跨患者来源的同质性
按BMI分层的组商业1.5 mg对合并的安慰剂
对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析
因子 P交互 值 N 组比率 估计值（95% CI）
全部 NA 全部 102 (51:51) -14.74(-23.87,-5.60)
场所 0.9084 101 15 (6:9) -6.57(-30.68,17.53)
102 12 (7:5) -19.57(-46.52,7.38)
103 13 (9:4) -14.98(-42.61,12.65)
104 14 (8:6) -24.62(-49.61,0.38)
105 11 (4:7) -21.95(-50.59,6.68)
106 12 (5:7) -28.00(-55.04,-0.96)
107 16 (6:10) -15.04(-38.64,8.57)
108 9 (6:3) -2.18(-35.04,30.69)
-60.00 -40.00 -20.00 0.00 20.00 40.00
所估计的差（95% CI）
分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。协变量：stbmii香烟平均数0
焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图20

**组效应跨患者来源的同质性**

按BMI分层的组商业3 mg对合并的安慰剂

对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析

| 因子 | P交互 | 值 | N | 组比率 | 估计值（95% CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| **全部** | **NA** | **全部** | **101** | **(50:51)** | **-16.51(-25.46,-7.57)** |
| 场所 | 0.8066 | 101 | 17 | (8:9) | -7.06(-29.03,14.92) |
| | | 102 | 14 | (9:5) | -11.76(-37.27,13.75) |
| | | 103 | 10 | (6:4) | -31.59(-60.70,-2.47) |
| | | 104 | 10 | (4:6) | -20.90(-50.19,8.40) |
| | | 105 | 12 | (5:7) | -27.83(-54.30,-1.35) |
| | | 106 | 13 | (6:7) | -21.98(-47.04,3.09) |
| | | 107 | 17 | (7:10) | -8.38(-30.58,13.82) |
| | | 108 | 8 | (5:3) | -7.07(-40.34,26.21) |




分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。协变量：stbmii香烟平均数0

焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图21

组效应跨患者来源的同质性
组TID 1.5 mg对合并的安慰剂
分析变量：Cess/W5-8/CO成功，比较变量：组
因子 P交互 值 Arm Ns 组N 模型OR（95% CI）
NA NA NA (52:51) NA 4.33(1.30,14.45)
场所 0.9999 101 (7:9) (2:5/1:8) 3.20(0.22,46.91)
102 (6:5) (3:3/0:5) >100(<0.01,>100)
103 (6:4) (0:6/0:4) 1(<0.01,1)
104 (5:6) (1:4/1:5) 1.25(0.06,28.06)
105 (7:7) (2:5/0:7) >100(<0.01,>100)
106 (12:7) (5:7/0:7) >100(<0.01,>100)
107 (7:10) (1:6/1:9) 1.50(0.07,30.12)
108 (2:3) (0:2/1:2) <0.01(<0.01,<0.01)
0.01
0.10
1.00
10.00
100.00
OR (95% CI)
使用组、因子和组*因子交互的项的分析变量逻辑回归模型。

图22

组效应跨患者来源的同质性
组TID 3 mg对合并的安慰剂
分析变量：Cess/W5-8/CO成功，比较变量：组
因子 P交互 值 Arm Ns 组N 模型OR（95% CI）
NA NA NA (50:51) NA 5.04(1.51,16.74)
场所 0.9913 101 (3:9) (2:1/1:8) 16.00(0.64,>100)
102 (6:5) (1:5/0:5) >100(<0.01,>100)
103 (6:4) (1:5/0:4) >100(<0.01,>100)
104 (9:6) (3:6/1:5) 2.50(0.19,33.40)
105 (8:7) (1:7/0:7) >100(<0.01,>100)
106 (7:7) (2:5/0:7) >100(<0.01,>100)
107 (5:10) (2:3/1:9) 6.00(0.38,95.99)
108 (6:3) (3:3/1:2) 2.00(0.11,37.33)
0.01 0.10 1.00 10.00 100.00
OR (95% CI)
使用组、因子和组*因子交互的项的分析变量逻辑回归模型。

图23

组效应跨患者来源的同质性
组商业1.5 mg对合并的安慰剂
分析变量：Cess/W5-8/CO成功，比较变量：组
因子 P交互 值 组N OR Ns 模型OR（95% CI）
NA NA NA (51:51) NA 3.23(0.94,11.10)
场所 1.0000 101 (6:9) (1:5/1:8) 1.60(0.08,33.16)
102 (7:5) (1:6/0:5) >100(<0.01,>100)
103 (9:4) (2:7/0:4) >100(<0.01,>100)
104 (8:6) (0:8/1:5) <0.01(<0.01,<0.01)
105 (4:7) (2:2/0:7) >100(<0.01,>100)
106 (5:7) (2:3/0:7) >100(<0.01,>100)
107 (6:10) (1:5/1:9) 1.80(0.09,36.96)
108 (6:3) (2:4/1:2) 1.00(0.05,19.73)
使用组、因子和组*因子交互的项的分析变量逻辑回归模型。
0.01
0.10
1.00
10.00
100.00
OR (95% CI)

图24

组效应跨患者来源的同质性
组商业3 mg对合并的安慰剂
分析变量：Cess/W5-8/CO成功，比较变量：组
因子 P交互 值 组N OR Ns 模型OR（95% CI）
NA NA NA (50:51) NA 2.24(0.62,8.10)
场所 0.9941 101 (8:9) (1:7/1:8) 1.14(0.06,22.82)
102 (9:5) (0:9/0:5) 1(<0.01,1)
103 (6:4) (0:6/0:4) 1(<0.01,1)
104 (4:6) (0:4/1:5) <0.01(<0.01,<0.01)
105 (5:7) (2:3/0:7) >100(<0.01,>100)
106 (6:7) (0:6/0:7) 1(<0.01,1)
107 (7:10) (3:4/1:9) 6.75(0.51,89.81)
108 (5:3) (2:3/1:2) 1.33(0.06,27.79)
0.01 0.10 1.00 10.00 100.00
OR (95% CI)
使用组、因子和组*因子交互的项的分析变量逻辑回归模型。

图25

组效应跨基线属性的同质性
按BMI分层的组TID 3 mg对合并的安慰剂
对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析
因子 P交互 值 N 组比率 估计值（95% CI）
全部 NA 全部 101 (50:51) -9.47(-18.79,-0.15)
种族 0.8379 白人 80 (41:39) -10.20(-20.86,0.47)
黑人 17 (7:10) -3.21(-26.72,20.30)
其它 4 (2:2) -15.20(-63.85,33.45)
西班牙裔 0.2302 否 98 (49:49) -10.48(-19.98,-0.98)
是 3 (1:2) 25.53(-32.83,83.89)
性别 0.9806 F 56 (25:31) -9.53(-22.35,3.30)
M 45 (25:20) -9.29(-23.53,4.95)
年龄（M） 0.4684 <48.72 50 (26:24) -5.82(-19.46,7.81)
>=48.72 51 (24:27) -13.07(-26.73,0.59)
年龄（T） 0.8434 <39.63 33 (19:14) -13.49(-30.10,3.13)
[39.63,55.61] 34 (16:18) -6.78(-22.77,9.20)
>=55.61 34 (15:19) -11.05(-27.20,5.10)
分层BMI 0.1303 <25 32 (16:16) -1.34(-17.71,15.02)
[25,30] 38 (19:19) -4.82(-19.96,10.32)
>=30 31 (15:16) -23.52(-40.15,-6.90)
吸烟Hx Dur（y）（M） 0.3734 <30.0 50 (24:26) -4.86(-18.71,9.00)
>=30.0 51 (26:25) -14.00(-27.79,-0.21)
吸烟Hx Dur（y）（T） 0.5692 <24.0 29 (17:12) -15.51(-33.62,2.60)
[24.0,39.0] 36 (15:21) -3.26(-19.30,12.77)
>=39.0 36 (18:18) -12.02(-28.10,4.05)
吸烟Hx Dur（y）（Q） 0.0800 <22.0 25 (16:9) -21.49(-41.18,-1.81)
[22.0,30.0] 25 (8:17) -13.70(-6.91,34.31)
[30.0,43.0] 25 (15:10) -16.40(-37.06,4.25)
>=43.0 26 (11:15) -11.99(-30.53,6.56)
> 2戒烟Hx 0.5651 否 35 (16:19) -12.93(-28.86,3.00)
是 66 (34:32) -7.20(-18.80,4.39)
筛选平均香烟数/天（M） 0.2884 <17.29 49 (23:26) -14.80(-28.34,-1.27)
>=17.29 52 (27:25) -4.53(-17.67,8.62)
-90.00 -40.00 10.00 60.00 110.00
所估计的差（95% CI）
分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。协变量：stbmii香烟平均数0
焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图26

组效应跨基线属性的同质性
按BMI分层的组TID 3 mg对合并的安慰剂
分析变量：Cess/W5-8/CO成功，比较变量：组
因子 P交互 值 组N OR Ns 模型OR（95% CI）
NA NA NA (50:51) NA 5.04(1.51,16.74)
种族 0.9996 白人 (41:39) (14:27/3:36) 6.22(1.60,24.25)
黑人 (7:10) (0:7/1:9) <0.01(<0.01,<0.01)
其它 (2:2) (1:1/0:2) >100(<0.01,>100)
西班牙裔 0.9988 否 (49:49) (15:34/4:45) 4.96(1.49,16.55)
是 (1:2) (0:1/0:2) 1(<0.01,1)
性别 0.6994 F (25:31) (8:17/3:28) 4.39(1.00,19.21)
M (25:20) (7:18/1:19) 7.39(0.80,68.03)
年龄（M） 0.2618 <48.72 (26:24) (9:17/1:23) 12.18(1.37,>100)
>=48.72 (24:27) (6:18/3:24) 2.67(0.58,12.36)
年龄（T） 0.8327 <39.63 (19:14) (5:14/1:13) 4.64(0.46,46.55)
[39.63,55.61] (16:18) (6:10/0:18) >100(<0.01,>100)
>=55.61 (15:19) (4:11/3:16) 1.94(0.35,10.66)
分层BMI 0.9078 <25 (16:16) (4:12/1:15) 5.00(0.48,52.37)
[25,30] (19:19) (6:13/2:17) 3.92(0.66,23.22)
>=30 (15:16) (5:10/1:15) 7.50(0.74,76.38)
吸烟Hx Dur（y）（M） 0.2566 <30.0 (24:26) (8:16/1:25) 12.50(1.39,>100)
>=30.0 (26:25) (7:19/3:22) 2.70(0.60,12.16)
吸烟Hx Dur（y）（T） 0.8317 <24.0 (17:12) (5:12/1:11) 4.58(0.45,46.98)
[24.0,39.0] (15:21) (5:10/0:21) >100(<0.01,>100)
>=39.0 (18:18) (5:13/3:15) 1.92(0.38,9.85)
吸烟Hx Dur（y）（Q） 0.7072 <22.0 (16:9) (5:11/0:9) >100(<0.01,>100)
[22.0,30.0] (8:17) (3:5/1:16) 9.60(0.78,>100)
[30.0,43.0] (15:10) (4:11/0:10) >100(<0.01,>100)
>=43.0 (11:15) (3:8/3:12) 1.50(0.23,9.61)
> 2戒烟Hx 0.4588 否 (16:19) (4:12/2:17) 2.83(0.43,18.47)
是 (34:32) (11:23/2:30) 7.17(1.42,36.32)
筛选平均香烟数/天（M） 0.9542 <17.29 (23:26) (10:13/3:23) 5.90(1.35,25.83)
>=17.29 (27:25) (5:22/1:24) 5.45(0.57,51.84)
使用组、因子和组*因子交互的项的分析变量逻辑回归模型。
0.01
0.10
1.00
10.00
100.00
OR (95% CI)

图27

组效应跨先前的反吸烟干预的同质性
按BMI分层的组TID 3 mg对合并的安慰剂
对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析
因子 值 N 组比率 估计值（95% CI）
全部 全部 101 (50:51) -9.47(-18.79,-0.15)
> 2戒烟Hx 否 84 (45:39) -7.06(-17.33,3.21)
是 17 (5:12) -20.77(-46.03,4.48)
Chantix Hx 否 64 (32:32) -2.38(-14.02,9.26)
是 37 (18:19) -22.02(-37.52,-6.51)
Zyban Hx 否 82 (43:39) -6.90(-16.80,2.99)
是 19 (7:12) -10.28(-31.74,11.17)
Vape Hx 否 70 (37:33) -12.86(-24.10,-1.61)
是 31 (13:18) -1.35(-18.53,15.84)
NRT Hx 否 34 (19:15) -12.94(-29.43,3.56)
是 67 (31:36) -8.45(-20.10,3.20)
Chantix最近 否 80 (39:41) -7.19(-17.61,3.23)
是 21 (11:10) -16.76(-37.29,3.77)
Zyban最近 否 94 (45:49) -9.38(-18.88,0.11)
是 7 (5:2) -29.84(-69.03,9.35)
Vape最近 否 90 (43:47) -10.94(-20.88,-1.00)
是 11 (7:4) -0.06(-30.07,29.95)
NRT最近 否 62 (32:30) -8.66(-20.78,3.46)
是 39 (18:21) -11.44(-26.94,4.06)
P交互 NA 0.3206 0.0508 0.7770 0.2686 0.6645 0.4143 0.3179 0.4969 0.7831
-80.00 -60.00 -40.00 -20.00 0.00 20.00 40.00
所估计的差（95% CI）
分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。协变量：stbmii香烟平均数0
焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图28

组效应跨先前的反吸烟干预的同质性
组TID 3 mg对合并的安慰剂
分析变量：Cess/W5-8/CO成功，比较变量：组
因子 P交互 值 组N OR Ns 模型OR（95% CI）
全部 NA NA (50:51) NA 5:04(1.51,16.74)
> 2戒烟Hx 0.5732 否 (45:39) (13:32/2:37) 7.52(1.55,36.55)
是 (5:12) (2:3/2:10) 3.33(0.31,35.88)
Chantix Hx 0.9488 否 (32:32) (8:24/2:30) 5.00(0.95,26.31)
是 (18:19) (7:11/2:17) 5.41(0.92,31.66)
Zyban Hx 0.9118 否 (43:39) (13:30/3:36) 5.20(1.33,20.31)
是 (7:12) (2:5/1:11) 4.40(0.31,62.66)
Vape Hx 0.6279 否 (37:33) (11:26/2:31) 6.56(1.31,32.95)
是 (13:18) (4:9/2:16) 3.56(0.53,23.95)
NRT Hx 0.9733 否 (19:15) (6:13/0:15) >100(<0.01,>100)
是 (31:36) (9:22/4:32) 3.27(0.88,12.17)
Chantix最近 0.5863 否 (39:41) (10:29/2:39) 6.72(1.34,33.73)
是 (11:10) (5:6/2:8) 3.33(0.46,24.06)
Zyban最近 0.9799 否 (45:49) (14:31/4:45) 5.08(1.50,17.16)
是 (5:2) (1:4/0:2) >100(<0.01,>100)
Vape最近 0.9817 否 (43:47) (14:29/4:43) 5.19(1.53,17.62)
是 (7:4) (1:6/0:4) >100(<0.01,>100)
NRT最近 0.4264 否 (32:30) (11:21/2:28) 7.33(1.44,37.42)
是 (18:21) (4:14/2:19) 2.71(0.42,17.36)
0.01
0.10
1.00
10.00
100.00
OR (95% CI)
使用组、因子和组*因子交互的项的分析变量逻辑回归模型。

图29

组效应跨基线实验室标志物的同质性
按BMI分层的组TID 3 mg对合并的安慰剂
对由因子定义的子集的香烟评分（%）之差的分析
因子 P交互 值 N 组比率 估计值（95% CI）
全部 NA 全部 101 (50:51) -9.47(-18.79,-0.15)
基于NMR（M） 0.1201 <0.3529 49 (24:25) -2.96(-16.40,10.47)
>=0.3529 50 (24:26) -17.85(-31.04,-4.65)
基于NMR（T） 0.7352 <0.2984 32 (16:16) -5.16(-21.97,11.66)
[0.2984,0.4444] 34 (16:18) -14.17(-30.74,2.41)
>=0.4444 33 (16:17) -11.76(-28.32,4.81)
基于NMR（Q） 0.3761 <0.2832 24 (12:12) -7.07(-26.37,12.24)
[0.2832,0.3529] 25 (12:13) 1.53(-17.70,20.77)
[0.3529,0.4865] 25 (11:14) -21.50(-40.72,-2.28)
>=0.4865 25 (13:12) -13.87(-33.00,5.27)
基于一氧化碳（M） 0.2447 <20.0 47 (25:22) -4.08(-17.78,9.63)
>=20.0 54 (25:29) -15.20(-27.97,-2.43)
基于一氧化碳（T） 0.3011 <16.0 31 (16:15) -0.88(-18.02,16.25)
[16.0,24.0] 36 (19:17) -8.60(-24.38,7.18)
>=24.0 34 (15:19) -19.47(-35.91,-3.02)
基于一氧化碳（Q） 0.3368 <14.0 22 (11:11) 2.33(-17.15,21.81)
[14.0,20.0] 25 (14:11) -11.96(-30.37,6.46)
[20.0,26.0] 28 (14:14) -7.35(-24.61,9.91)
>=26.0 26 (11:15) -22.26(-40.50,-4.02)
基于可替宁（M） 0.0434 <268.0 50 (23:27) -19.40(-32.53,-6.28)
>=268.0 50 (26:24) 0.02(-13.21,13.25)
基于可替宁（T） 0.0652 <233.0 33 (14:19) -23.73(-40.37,-7.09)
[233.0,313.0] 33 (17:16) -10.75(-27.04,5.54)
>=313.0 34 (18:16) 4.28(-11.86,20.41)
基于可替宁（Q） 0.1957 <211.0 25 (8:17) -25.32(-45.74,-4.91)
[211.0,268.0] 25 (15:10) -14.34(-33.46,4.78)
[268.0,373.5] 25 (11:14) -4.08(-23.55,15.39)
>=373.5 25 (15:10) 3.88(-15.28,23.04
-60.00 -40.00 -20.00 0.00 20.00 40.00
所估计的差（95% CI）
分布：正态。模型：按组（组效应）、因子、组*因子和协变量的香烟评分（%）。
协变量：stbmii香烟平均数0
焦点效应跨由因子值定义的所有子组都是同质的。

图30

**次级二元结果效应改性剂分析**

未分层的组TID 3 mg（E）对合并的0 mg

分析变量：第5周-第8周Cess/W5-8/CO成功，比较变量：组

| 因子 | P交互 | 值 | 组N | OR Ns |
|---|---|---|---|---|
| NA | NA | NA | (50:51) | NA |
| **基于NMR（M）** | **0.2944** | **<0.3529** | **(24:25)** | **(4:20/2:23)** |
| | | **>=0.3529** | **(24:26)** | **(10:14/2:24)** |
| 基于NMR（T） | 0.3829 | <0.2984 | (16:16) | (1:15/1:15) |
| | | [0.2984,0.4444] | (16:18) | (7:9/1:17) |
| | | >=0.4444 | (16:17) | (6:10/2:15) |
| **基于NMR（Q）** | **0.6385** | **<0.2832** | **(12:12)** | **(1:11/1:11)** |
| | | **[0.2832,0.3529]** | **(12:13)** | **(3:9/1:12)** |
| | | **[0.3529,0.4865]** | **(11:14)** | **(5:6/1:13)** |
| | | **>=0.4865** | **(13:12)** | **(5:8/1:11)** |
| 基于一氧化碳（M） | 0.3371 | <20.0 | (25:22) | (8:17/3:19) |
| | | >=20.0 | (25:29) | (7:18/1:28) |
| **基于一氧化碳（T）** | **0.9223** | **<16.0** | **(16:15)** | **(6:10/3:12)** |
| | | **[16.0,24.0]** | **(19:17)** | **(4:15/1:16)** |
| | | **>=24.0** | **(15:19)** | **(5:10/0:19)** |
| 基于一氧化碳（Q） | 0.7627 | <14.0 | (11:11) | (3:8/3:8) |
| | | [14.0,20.0] | (14:11) | (5:9/0:11) |
| | | [20.0, 26.0] | (14:14) | (4:10/1:13) |
| | | >=26.0 | (11:15) | (3:8/0:15) |
| **基于可替宁（M）** | **0.2925** | **<268.0** | **(23:27)** | **(10:13/2:15)** |
| | | **>=268.0** | **(26:24)** | **(5:21/2:22)** |
| 基于可替宁（T） | 0.3738 | <233.0 | (14:19) | (6:8/2:17) |
| | | [233.0,313.0] | (17:16) | (7:10/0:16) |
| | | >=313.0 | (18:16) | (2:16/2:14) |
| **基于可替宁（Q）** | **0.9732** | **<211.0** | **(8:17)** | **(3:5/2:15)** |
| | | **[211.0,268.0]** | **(15:10)** | **(7:8/0:10)** |
| | | **[268.0, 373.5]** | **(11:14)** | **(3:8/2:12)** |
| | | **>=373.5** | **(15:10)** | **(2:13/0:10)** |
| 筛选平均香烟数/天（M） | 0.9542 | <17.29 | (23:26) | (10:13/3:23) |
| | | >=17.29 | (27:25) | (5:22/1:24) |
| **筛选平均香烟数/天（T）** | **0.9986** | **<14.00** | **(16:17)** | **(7:9/3:14)** |
| | | **[14.00,19.71]** | **(17:17)** | **(5:12/0:17)** |
| | | **>=19.71** | **(17:17)** | **(3:14/1:16)** |
| 筛选平均香烟数/天（Q） | 0.9965 | <12.86 | (11:14) | (4:7/3:11) |
| | | [12.86,17.29] | (12:12) | (6:6/0:12) |
| | | [17.29,20.14] | (13:13) | (2:11/0:13) |
| | | >=20.14 | (14:12) | (3:11/1:11) |




使用组、因子和组*因子交互的项的分析变量

逻辑回归模型。

图31

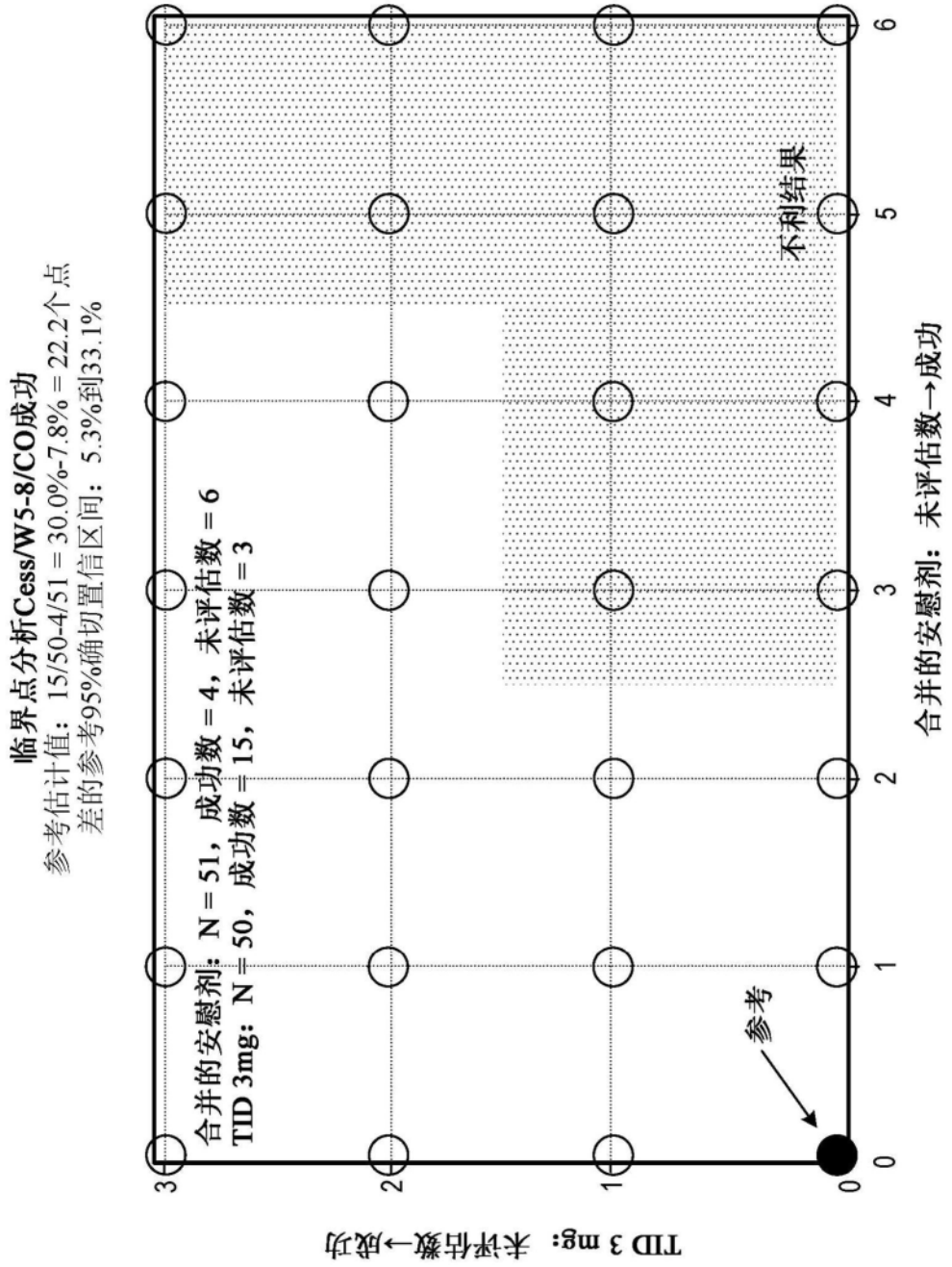

临界点分析Cess/W5-8/CO成功
参考估计值：15/50-4/51 = 30.0%-7.8% = 22.2个点
差的参考95%确切置信区间：5.3%到33.1%
合并的安慰剂：N = 51，成功数 = 4，未评估数 = 6
TID 3mg：N = 50，成功数 = 15，未评估数 = 3
不利结果
参考
TID 3 mg：未评估数→成功
合并的安慰剂：未评估数→成功
0
1
2
3
4
5
6

图32

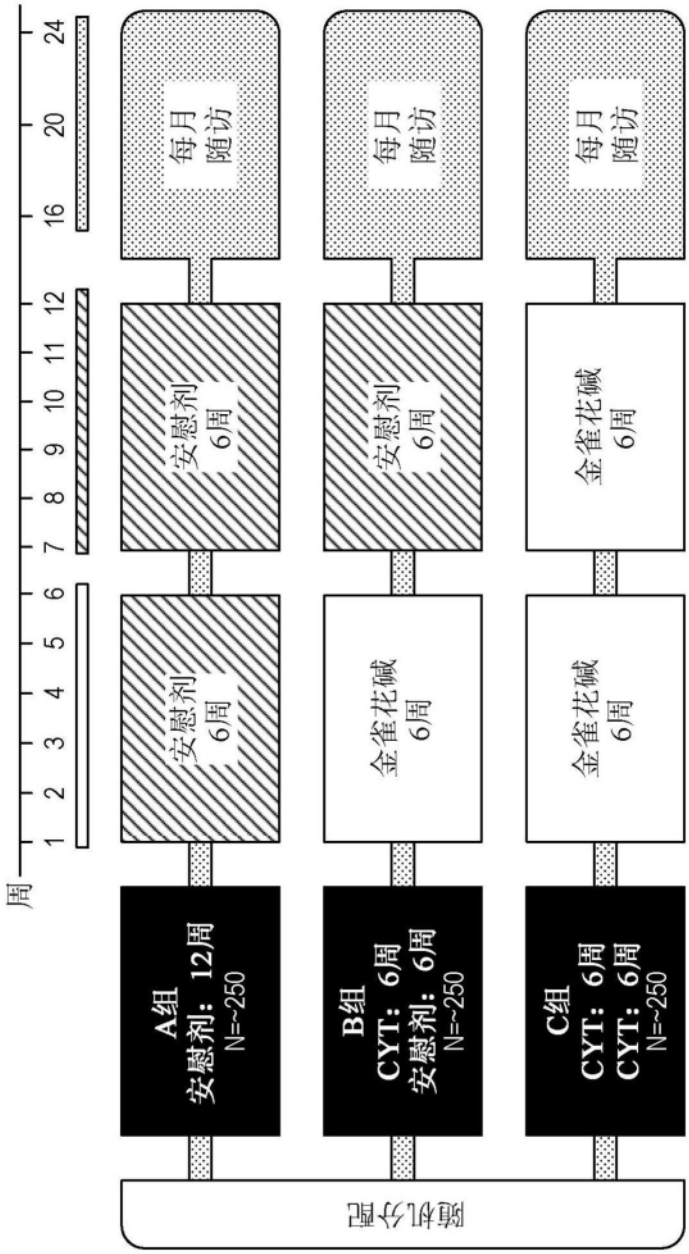

周
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 16 20 24
随机分配
A组
安慰剂：12周
N=~250
B组
CYT：6周
安慰剂：6周
N=~250
C组
CYT：6周
CYT：6周
N=~250
安慰剂
6周
金雀花碱
6周
每月
随访

图33