

苯并氮杂芳环衍生物在治疗补体因子 B 介导的疾病中的用途

技术领域

5 本发明涉及式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，在制备治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途。

背景技术

补体系统稳态失衡与一系列肾脏疾病与溶血性疾病相关，包括非典型溶血性尿毒综合征 (aHUS)、抗中性粒细胞胞浆抗体介导性血管炎 (ANCA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) C3 肾小球病 (C3G)、IgA 肾病 (IgAN)、免疫复合物膜增生性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、膜性
10 肾病和慢性移植介导的肾小球病等。

原发性 IgA 肾病是最常见的原发性肾小球肾炎，我国是 IgA 肾病的高发国家，约占原发性肾小球疾病的 45%~50%，80%的 IgA 肾病患者为青壮年，绝大多数患者病情呈慢性进行性发展，约 30%~40%的 IgAN 在确诊后的 10~20 年内进入终末期肾病。IgAN 发病机制尚未完全阐明，目前认为与自身免疫、炎症激活、遗传和环境因素等机制共同作用相关。其病理特征为免疫球蛋白 A
15 (IgA) 在肾小球系膜区的沉积，伴或不伴有 C3 的沉积。C3 肾病 (C3 Glomerulopathy) 是近年来才开始认识的一类罕见且严重的肾脏疾病，约 60%的 C3G 在确诊后的 10 年内进入终末期肾病。C3G 病理特征为免疫荧光染色补体 C3 沿肾小球毛细血管袢沉积，不伴其他免疫球蛋白沉积；电镜观察见肾小球毛细血管袢内皮下和(或)系膜区电子致密物沉积的肾小球肾炎。原发性肾小球疾病的药物治疗主要为免疫抑制治疗和血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)。
20 全身性疾病导致的肾小球损害的肾脏病为继发性肾小球疾病，如狼疮性肾炎，系统性血管炎肾损害，糖尿病肾病等。狼疮性肾炎的治疗需根据临床及病理进行个体化治疗，药物治疗主要为激素、免疫抑制剂、ACEI/ARB 及生物大分子单抗等。总体来说，目前治疗手段较少，且只能部分延缓达终末期肾病的时间，无法满足目前的临床需求。

阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 是一种补体驱动性的溶血性贫血，由于造血干细胞的 X-染色体上磷脂酰肌醇聚糖-A (PIG-A) 基因突变，造成糖磷脂酰肌醇 (GPI) 合成障碍，而引起造血干细胞及其子代细胞 (红细胞、粒细胞、单核细胞、淋巴细胞) 表面缺失 GPI 锚定的蛋白，包括 CD55 和 CD59 分子。前者可抑制补体 C3 转化酶的形成，后者可阻止液相的补体 C9 转变成膜攻击复合物。红细胞膜缺失 CD55 和 CD59 引发血管内溶血。PNH 患者可以表现为溶血性贫血、易栓症以及骨髓衰竭等。PNH 是一种以慢性血管内溶血与骨髓衰竭为主要表现的罕见病，其发病率约为 1.3/100 万，
25 患病率约为 15.9/100 万。

非典型溶血性尿毒症(aHUS)是一种由补体失调引起的血栓性微血管病，以微血管病性溶血性贫血、血小板减少和终末器官(主要是肾脏)损害为主要特点；大多在婴儿期发病，儿童的年发病率为 3.3/10 万，在溶血性尿毒综合征儿童中，典型 HUS 的比例为 85%~90%，aHUS 为 5%~10%。

靶向终末补体的补体抑制剂是 PNH 与 aHUS 的首选治疗方法。2007 年，依库珠单抗 (Eculizumab，一种阻断 C5 末端补体的单克隆抗体) 改变了 PNH 与的 aHUS 自然病程。现在有几
35 种新的补体抑制剂可以抑制 C5 和 C5 上游的补体，但到目前为止，只有依库珠单抗和拉武珠单抗

(Ravulizumab)被美国食品和药物管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局批准用于治疗 PNH 与 aHUS。

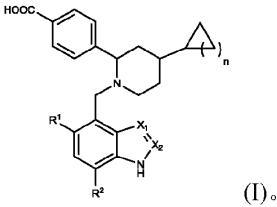
依库珠单抗和拉武珠单抗是目前唯一获得 FDA 批准的用于治疗 PNH 与 aHUS 的药物。血栓形成、严重贫血或 PNH 症状 (慢性疲劳、疼痛、呼吸困难) 是开始治疗的有力指征。终末补体抑制会增加奈瑟菌感染的风险; 因此, 所有患者在服用依库珠单抗都被建议接种奈瑟菌疫苗。即使接种疫苗, 感染奈瑟菌的风险也是健康对照组的 >1000 倍, 每年的绝对风险高达 0.5%。Gupta 等研究发现, 相较于未接受依库珠单抗治疗的女性, 首次妊娠相关 aHUS 患者接受依库珠单抗治疗的明显预后更佳。

依库珠单抗和拉武珠单抗在 PNH 自然病程中预防血管内溶血和预防血栓形成; 但是还有改进的余地。超过 50% 的 PNH 患者接受 C5 抑制剂治疗后出现轻度至中度 PNH 症状, 高达 20% 的患者仍需偶尔输血。持续性贫血的最常见原因是血管外溶血。新的补体抑制剂正在开发中, 用于治疗 PNH, 其中一些可能在未来一两年内获得 FDA 批准。Pegcetacoplan 是一种 C3 抑制剂, 皮下给药, 每周两次, 能够阻断血管内和血管外溶血。在 3 期临床试验中, 该药物正在与依库珠单抗进行头对头比较。丹尼科潘 (Danicopan) 是另一种很有前途的药物, 它通过抑制补体因子 D.51 来阻断补体的替代途径, 丹尼科潘口服给药, 提高血红蛋白水平, 并消除输血依赖性 PNH 患者输血的需要。

2023 年 12 月, FDA 批准了补体 B 因子小分子抑制剂 Iptacopan 用于 PNH 的治疗, 主要基于 Iptacopan 在治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿 (PNH) 的关键性 3 期临床达到两个主要终点 (血红蛋白水平: 较基线时提高 ≥ 2 g/dL 和 24 周后稳定在 12 g/dL 或以上的受试者比例)。另外在既往接受过补体抑制剂 (Complement inhibitor) 治疗但仍受贫血困扰的 PNH 成人患者中, Iptacopan 优于抗 C5 疗法 (Eculizumab 或长效 Ravulizumab), 为 PNH 患者提供了更加安全有效的治疗选择。因此, 开发新型补体 B 小分子抑制剂, 更好的控制血管内溶血和血管外溶血, 弥补了抗 C5 抗体的不足, 同时为 PNH 与 aHUS 患者提供了口服单药的选择, 有望解决补体受累相关疾病的未满足临床需求, 具有重大的临床价值与社会意义。

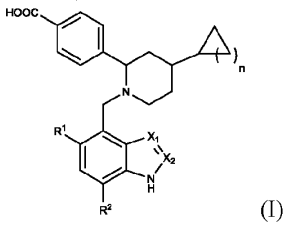
WO2023020566 中记载了一种式 (I) 化合物, 其具有良好的补体因子 B 抑制活性, 较高的体内 C3a 水平抑制率,

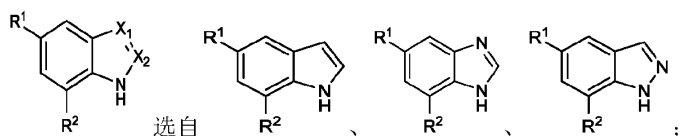
25



发明内容

本发明提供一种式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物, 在制备用于预防或治疗补体因子 B 介导的疾病或病症的药物中的用途,





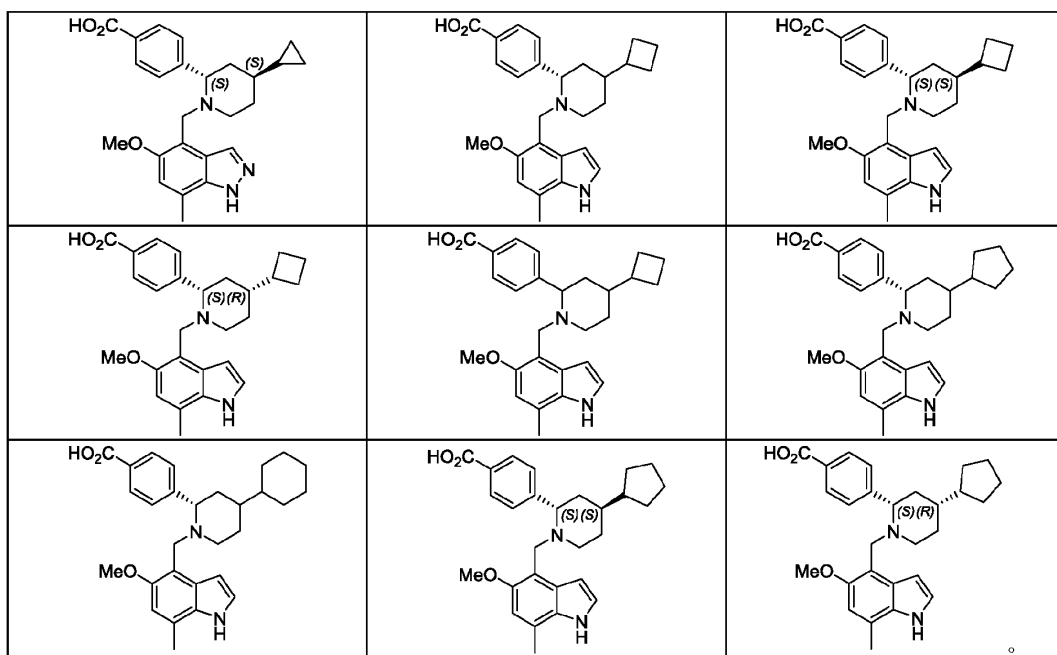
R^1 选自 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCD}_3$;

R^2 选自 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$;

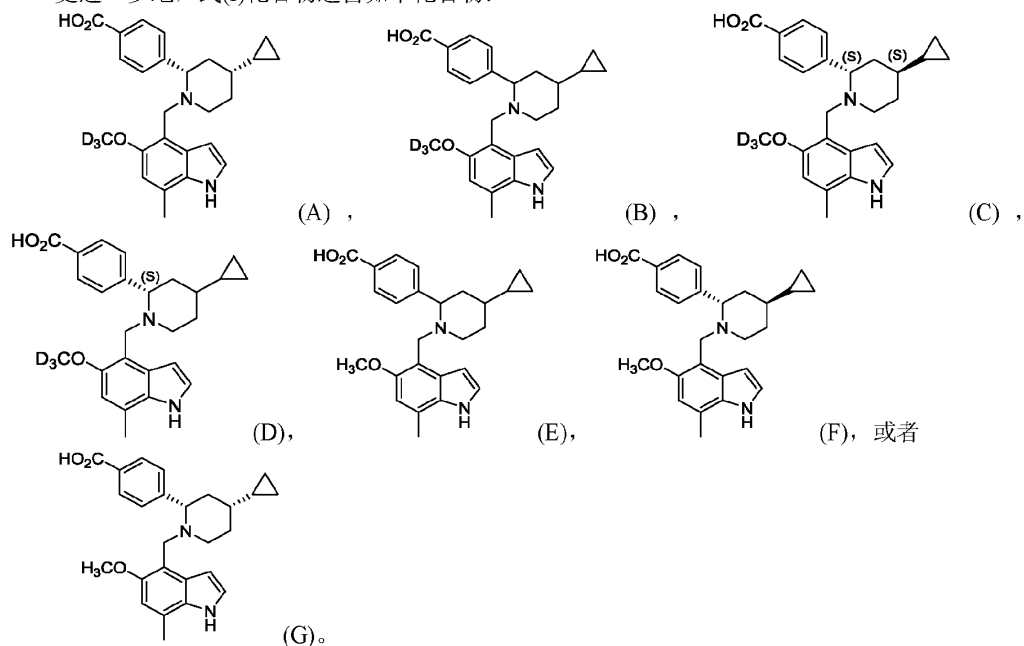
n 选自 1、2 或 3。

5 进一步地，通式(I)所述的化合物的结构选自表 S-1 所示结构之一：

表 S-1 化合物结构



更进一步地，式(I)化合物选自如下化合物：



5 在一些实施方案中，所述的用途，是对哺乳动物给予有效剂量的式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物。

进一步地，所述药学上可接受的盐选自盐酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、萘二磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、龙胆酸盐、丁二酸盐或氢溴酸盐。

10 本发明涉及补体因子 B 介导的疾病或病症选自下列中的至少一种：阵发性睡眠性血红蛋白尿症、原发性肾小球肾炎、膜性肾病、C3 肾小球肾炎、非典型溶血性尿毒症综合征。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，对哺乳动物给予有效剂量的式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，当以结构式(A)的化合物来计算量时，所述化合物的量为 1-2400mg/天。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，
5 以式(A)的化合物来计算量时，所述化合物的量为 1-2400mg/天、1-1000mg/天、1-900mg/天、1-800mg/天、1-700mg/天、1-600mg/天、1-500mg/天、1-400mg/天、1-300mg/天、1-200mg/天、1-100mg/天、10-1000mg/天、10-900mg/天、10-800mg/天、10-700mg/天、10-600mg/天、10-500mg/天、10-400mg/天、10-300mg/天、10-200mg/天、10-100mg/天、20-500mg/天、20-400mg/天、20-300mg/天、20-250mg/天、20-200mg/天、20-150mg/天、30-100mg/天、30-150mg/天、30-250mg/天、30-300mg/天、30-400mg/天、40-400mg/天、50-100mg/天、50-200mg/天、50-300mg/天、50-400mg/天、50-500mg/天、50-600mg/天。
10 天。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，以式(A)的化合物来计算量时，所述化合物的量为 0.5 mg/kg-20 mg/kg，口服给药。

15 本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，以式(A)的化合物来计算量时，所述化合物的量为 0.5-1mg/kg、2-4mg/kg、5-10mg/kg、11-20mg/kg、1-2mg/kg、4-8 mg/kg、8-16mg/kg，口服给药。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，以式(A)的化合物来计算量时，所述化合物的量为 20mg-800 mg/天，口服给药。
20 药。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，以式(A)的化合物来计算量时，所述化合物的量为 20mg-50mg/天、60mg-150mg/天、120mg-300mg/天、240mg-600mg/天、320mg-800mg/天、40mg-100mg/天、120mg-300mg/天、240mg-600mg/天、60mg-150mg/天、180mg-450mg/天、360mg-800mg/天，口服给药。
25 药。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的施用间隔选自每天一次、每天两次、每天三次、每周一次、每周两次、每周三次或每隔一天一次。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、注射、滴注、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、鼻喷、滴鼻、吸入、局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内，优选地，给药途径为口服、注射、鼻喷。
30 方法的一些实施方案中，式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、注射、滴注、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、鼻喷、滴鼻、吸入、局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内，优选地，给药途径为口服、注射、鼻喷。

本发明涉及预防或治疗补体因子 B 介导的疾病的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、静脉注射、静脉滴注、动脉注射、肌肉内注射、皮下注射、关节内注射、腹膜内注射、鞘内注射或滴鼻，优选地，给药途径为口服、注射、鼻喷。
35 方法的一些实施方案中，式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、静脉注射、静脉滴注、动脉注射、肌肉内注射、皮下注射、关节内注射、腹膜内注射、鞘内注射或滴鼻，优选地，给药途径为口服、注射、鼻喷。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义：

“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或其立体异构体、

溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶与其他组成成分的混合物，其中其它组分包含生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

5 “有效剂量”指引起组织、系统或受试者生理或医学反应的化合物的量，此量是所寻求的，包括在受治疗者身上施用时足以预防受治疗的疾患或病症的一种或几种症状发生或使其减轻至某种程度的化合物的量。

附图说明

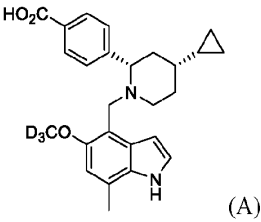
- 图 1 为本发明测试例 3 中化合物 A 对 PNH 患者血清介导的兔红细胞溶血率的影响。
- 10 图 2 为本发明测试例 4 中化合物 A 在被动海曼肾病模型中对大鼠尿蛋白肌酐比 UPCR 的影响。
- 图 3 为本发明测试例 4 中化合物 A 在被动海曼肾病模型中对大鼠血清 AP 沉积影响。
- 图 4 为本发明测试例 4 中化合物 A 在被动海曼肾病模型中对大鼠肾脏病理的影响。
- 图 5 为本发明测试例 5 中化合物 A 在 IgA 肾病模型中对大鼠尿蛋白肌酐比 UPCR 的影响。
- 图 6 为本发明测试例 5 中化合物 A 在 IgA 肾病模型中对大鼠血清 C5b-9 沉积的影响。
- 15 图 7 为本发明测试例 5 中化合物 A 在 IgA 肾病模型中对大鼠血清 IgA 水平的影响。
- 图 8 为本发明测试例 5 中化合物 A 在 IgA 肾病模型中对大鼠肾脏 C3 沉积的影响。

具体实施方式

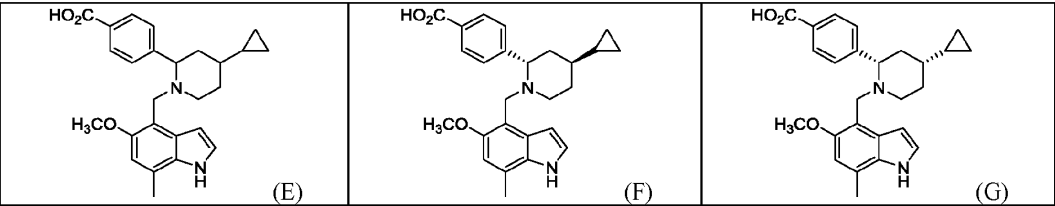
以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

合成实施例：

- 20 根据 WO2023020566 描述的方法制备以下化合物：
- 化合物 A：4-((2S, 4R)-4-环丙基-1-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸
- (CAS 号：2910876-03-6)



化合物 B	化合物 C	化合物 D
(B)	(C)	(D)
化合物 E	化合物 F	化合物 G



生物测试例

测试例 1:

化合物 A 在体外补体因子 B 酶活测试

1 μ M CVF 蛋白 (Quidel Corp,Cat#:A600)、1 μ M FB 蛋白 (Quidel Corp,Cat#:A408) 和 300 nM
5 FD 蛋白 (Quidel Corp,Cat#:A409) 在检测缓冲液 (pH = 7.4 PBS, 10 mM MgCl₂, 0.05% (m/v) CHAPS) 中室温孵育 3 小时以得到 CVFBb 复合体 (C3 转化酶)。用 Echo 555 将 25 nL 化
合物转移到反应板 (Greiner-784075) 中, 化合物最高浓度 600 μ M, 3 倍稀释 10 个浓度点, 双
复孔。生成的 CVFBb 复合体稀释到 1.67 nM, 向反应板中每孔加入 3 μ L, 与化合物室温孵育 1
小时。在检测缓冲液中将 C3 蛋白稀释到 2.5 μ M, 向反应板中每孔加入 2 μ L 开始酶学反应。
10 室温孵育 1 小时后, 加入磷酸酶抑制剂混合物终止酶学反应。用 ELISA 试剂盒 (HycultBiotech,
Cat#: HK354) 定量样品中 C3a。通过 GraphPad Prism 使用对数 (剂量) -抑制曲线拟合计算 IC₅₀,
以评估化合物对 FB 的酶学活性抑制作用。

结果如表 1 显示, 化合物 A 能剂量依赖地抑制人补体 FB 的酶学活性, IC₅₀ 为 19.57 nM, 表明
化合物 A 能够显著抑制补体 B 的酶学活性。

15 表 1

化合物	IC ₅₀ (nM)	IC ₉₀ (nM)
化合物 A	19.57	139.9

测试例 2:

化合物 A 在人血清 AP (Alternative pathway)沉积中的抑制活性检测

测试例 2: 由上海力泉医院采集健康志愿者全血 10 mL 至无抗凝剂的采血管, 在室温(20-25℃)
下, 让血液在血清管内凝血 30 分钟, 3000 rpm 离心血样 10 分钟, 将无血细胞血清转移到干净
20 的试管中, 血清直接使用 WIESLAB Complement system Alternative pathway 试剂盒 (WIESLAB,
Cat#:COMPL AP330 RUO) AP 稀释液 30 倍稀释。使用 DMSO 进行化合物稀释, 起始浓度为 5 μ M,
4 倍梯度稀释 8 个浓度; 另准备一块 96 孔样品板, 加入 150 μ L 血清到指定位置, 然后对应加入
1.5 μ L 化合物, 在 37℃下孵育 60 分钟。转移反应产物 100 μ L 至 WIESLAB Complement system
Alternative pathway 试剂盒检测孔检测 C5b-9 的产量, 以评估化合物对人血清旁路途径 AP 活性的抑
25 制作用。

结果如表 2 显示, 化合物 A 能剂量依赖地抑制人血清补体旁路途径 AP 的沉积, IC₅₀ 为 21.81 nM,
表明化合物 A 能够显著地抑制人血清中旁路途径的激活。

表 2

化合物名称	IC ₅₀ (nM)	IC ₉₀ (nM)	Max dose (nM)	Inh% @Max dose
化合物 A	21.81	51.61	5000	99.6

测试例 3:

化合物 A 对 PNH 患者血清溶血率抑制的药效研究

取 1 mL 6% 的兔红细胞（索莱宝，Cat: S9453）于 2 mL 的 EP 管中，9500 g 室温下离心 1 min，去除上清，加入 1 mL 的 EGTA-Mg²⁺-GVB 缓冲液（CompTech, Cat: CPT-B103），轻轻吹打混匀，使用细胞计数仪计数活细胞。取适量兔红细胞，用 EGTA-Mg²⁺-GVB 缓冲液将兔红细胞浓度调整为至 6 x 10⁷ 个/mL。使用生理盐水将待测药稀释，浓度为 1000 μM 和 60 μM。

然后向 96 孔板中分别加入以下组分：1) 受试物孔：88 μL EGTA-Mg²⁺-GVB 缓冲液、2 μL PNH 血清、10 μL 受试物稀释液。2) 背景孔：100 μL EGTA-Mg²⁺-GVB 缓冲液。3) 100%溶血孔：88 μL EGTA-Mg²⁺-GVB 缓冲液、2 μL PHN 血清、10 μL 生理盐水。混匀后 37℃、200 rpm 孵育 30 min。每个样品做 2 复孔。向孵育好的受试物与 PNH 患者血清混合液中加入 100 μL 浓度为 6 x 10⁷ 个/mL 的兔红细胞，将 96 孔板置于恒温孵育微孔板摇床上 200 rpm，37℃孵育 30 min。然后 1000 x g 室温离心 2 min。各孔取 100 μL 上清于新的 96 孔板中，使用酶标仪（Flexstation3，Molecular Devices）在 415 nm 处测量上清 OD 值。用下列公式来计算每个样品的溶血率：溶血率% = 100 x (OD_{受试物孔平均值} - OD_{背景孔平均值}) / (OD_{100%溶血孔平均值} - OD_{背景孔平均值})。

结果如图 1 所示，化合物 A 能剂量依赖地抑制 PNH 病人血清介导的红细胞溶血，IC₅₀ 为 12.71 μM，阳性对照（LNP023）抑制 PNH 介导的红细胞溶血的 IC₅₀ 为 44.84 μM，化合物 A 对补体介导的红细胞溶血的抑制作用优于阳性对照（LNP023）。

测试例 4:

化合物 A 对抗血清 Fx1A 诱导的大鼠被动型海曼肾病的药效作用

本实验考察了化合物 A 在 Fx1A 诱导的大鼠海曼肾病模型的保护作用。

Day-1，60 只雄性 SD 大鼠根据体重平均分为 6 组，每组 10 只。Day 0，除正常组（正常组给予空白血清），其它大鼠尾静脉缓慢推注 Anti-Rat Fx1A 血清，剂量 0.8 mL/100g，注射 4 小时后给予相应的化合物或溶媒，4 小时内观察大鼠是否有任何不适的迹象或对注射的反应。Day 0-Day 14：所有动物根据体重给予相应的化合物或溶媒，给药体积为 5 mL/kg，频次一天两次。Day 13，动物给药后进入代谢笼。Day 14，收集 24 小时尿液记录体积检测 TP（总蛋白）和尿肌酐。大鼠经过颈静脉采血后给药，给药后 1 小时再通过 CO₂ 安乐死，心脏采血，收集血清检测肌酐、尿素、AP 活性。使用预冷的 0.9 %生理盐水灌注肾脏，肾脏灌注完全后，收集双侧肾脏记录重量。左侧肾脏中间部分福尔马林固定并进行病理检测。

结果如图 2 所示，化合物 A 在 20、60、120 mg/kg 剂量降低 UPCR，表现出肾脏良好的保护作用；

如图 3 所示，化合物 A 在 20、60、120 mg/kg 剂量依赖地抑制大鼠血清中补体标志物 AP 的活性，表明化合物 A 通过抑制 AP 活性发挥肾脏保护的作用；

如图 4 所示，检测了化合物 A 在海曼肾病大鼠模型中对大鼠肾脏病理影响，结果显示化合物 A 在 20、60、120 mg/kg 剂量依赖地降低肾小管损伤、肾纤维化、肾间质的炎症与肾脏的整体评分。

测试例 5:

本实验考察了化合物 A 在 BSA 诱导的大鼠 IgA 肾炎模型的保护作用。

实验开始前，使用尿蛋白试纸预筛 95 只 Wistar 大鼠，去除异常值的动物，保留 55 只大鼠进行试验。随机挑出 5 只尿蛋白值无异常的动物作为 G1 正常组。然后开始对剩余的尿蛋白无异常的动物进行造模。所有造模大鼠在 Day 0 开始均接受 BSA 溶液的尾静脉注射，注射量为 0.5 mg/只，每周

三次，每次 1 mL，持续注射 5 - 7 周，尾静脉注射 BSA 后，根据生化分析仪测定的尿总蛋白的含量变化，对造模动物进行分组，造模大鼠共 5 组，每组 10 只，加正常组大鼠 5 只，共 55 只，分组后开始给药。Day 49，用大鼠代谢笼收集 24 小时尿液，记录总尿量，生化分析仪测定尿液中总蛋白浓度和肌酐浓度，根据体积计算 24h 尿蛋白总量与 UPCR；Day 54 实验终点，所有实验动物麻醉后腹主动脉采血，使用 ELISA 盒子测定 C5b-9 含量以及 IgA 含量。动物接受采血后，灌流生理盐水，收集右侧肾脏，进行肾脏病理检测，包括肾脏 C3 沉积测试。

结果如图 5 所示，在 Day 49，相比较模型组，化合物 A 在 20、60 mg/kg 能剂量依赖地降低大鼠的 UPCR，表现出肾脏良好的保护作用，优于同剂量阳性对照（LNP023）组。

如图 6 所示，在试验终点检测了血清补体标志物 C5b-9 水平，结果显示化合物 A 在 20、60 mg/kg 依赖地抑制大鼠血清 C5b-9 沉积，并随着给药时间的增加抑制程度增加，表明化合物 A 通过抑制整个补体通路的活性发挥肾脏保护的作用。

如图 7 所示，化合物 A 在 20、60 mg/kg 显著降低 IgA 肾炎模型血清标志物 IgA 的含量，优于同剂量阳性对照（LNP023）组。

如图 8 所示，化合物 A 在 60 mg/kg 剂量依赖地抑制了大鼠肾脏中 C3 的沉积，优于同剂量阳性对照（LNP023）组。

临床研究：

临床研究 1：评价化合物 A 片在阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者中的有效性和安全性的多中心、随机、开放 II 期临床研究

1. 研究总体设计

本研究为一项 II 期多中心、随机、开放试验，计划纳入约 45 例未接受过补体抑制剂治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者。符合入组条件的受试者，按照 1:1:1 的比例随机分配到化合物 A 片剂量组 A、剂量组 B 和剂量组 C 治疗。在所有受试者完成 12 周的研究治疗后，进行数据期中分析。在期中分析期间，已入组受试者继续接受所分配剂量组的研究治疗至 24 周。治疗观察期结束后，经研究者判定无治疗获益者需进入剂量递减期及安全性随访期，其余受试者在知情同意后进入一项独立的延长给药研究。

试验周期由筛选期（至多 8 周）、治疗观察期（24 周）、剂量递减期（1 周）、安全性随访期（3 周）组成。

筛选期：

受试者签署知情同意后，在 D-56~D-2 内完成筛选期访视检查及疫苗接种。既往未接种过脑膜炎球菌和肺炎链球菌疫苗的受试者，需在首次给药前至少 2 周完成疫苗接种。受试者需在首次给药前一天（D-1）再次进行相关实验室检查及评估。

治疗观察期：

经研究者评估符合所有入选标准，且不符合任一排除标准的受试者于 D1 随机。如化合物 A 片首次给药在接种疫苗后 2 周之前开始，受试者需接受抗生素预防治疗至接种疫苗后至少 2 周。

治疗观察期间，A 组受试者于 D1 开始接受化合物 A 片 75 mg BID 治疗 4 周，随后接受 125 mg BID 治疗 20 周；如 D15 的 LDH 水平较基线减少 <40%，上调剂量至 125 mg BID 治疗。B 组受试者于 D1 开始接受化合物 A 片 100mg BID 固定剂量治疗。C 组受试者于 D1 开始接受化合物 A 片 200 mg QD 固定剂量治疗。治疗观察期共 24 周。治疗期间，如出于安全或耐受性原因，在经研究者与申办者协商后，可以调整给药剂量(如：125 mg BID 剂量减少至 100 mg BID，100 mg BID 剂量减少至 75 mg

BID)。

延长给药研究：

受试者在 24 周治疗观察期结束后，如无安全耐受性问题，在受试者知情同意后，均进入一项单独的延长给药研究。参与延长给药研究的受试者需按照该研究方案规定继续用药。

5 **剂量递减期：**

受试者在 24 周治疗观察期结束后，经研究者判断，无治疗获益者则进入 1 周的剂量递减期，剂量递减至 50mg QD 给药 4 天，再递减至 25 mg QD 给药 3 天后停用。

安全性随访期：

10 受试者剂量递减期完成后进入 3 周的安全性随访期。末次访视完成方案规定的安全性指标采集和评估后出组。

2. 研究人群

2.1 入选标准

符合下列所有标准的受试者可入选本研究：

- (1) 筛选时年龄≥18 岁，性别不限；
- 15 (2) 筛选前 6 个月内经流式细胞术（粒细胞克隆大小>10%）确诊 PNH，可接受筛选期 V1 检测的流式细胞术结果；
- (3) 既往未接受过补体抑制剂治疗；
- (4) 筛选期 V1 和 V2 检测血 LDH>1.5 倍正常值上限（ULN）；
- (5) 实验室检测血红蛋白符合以下条件之一：（1）筛选期 V1 和 V2 血红蛋白（当地实验室）
- 20 <100g/L；（2）如果受试者在筛选期因 PNH 相关贫血接受红细胞输注治疗，需满足 V1 时血红蛋白（当地实验室）<100g/L；
- (6) 在首次给药前至少 2 周接种脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌疫苗，并符合方案的疫苗接种要求；如果研究药物治疗必须在接种疫苗后不满 2 周之前开始，则必须开始预防性抗生素治疗至疫苗接种后至少 2 周；
- 25 (7) 有生育能力的女性受试者，筛选期妊娠试验必须呈阴性，必须同意从签署知情同意书至研究药物最后一次给药后至少 30 天内不得尝试怀孕、不得捐赠卵子，且使用有效的避孕措施；有生育能力的男性受试者，必须同意从签署知情同意书至研究药物最后一次给药后至少 90 天内不得捐献精子，且与其女性伴侣使用有效的避孕措施；
- (8) 理解研究程序和方法，自愿参加本试验，并签署知情同意书者。

30 **2.2 排除标准**

符合以下任一标准的受试者不得入选本研究：

- (1) 筛选前 3 个月内参加过其他干预性临床试验，或者筛选时仍在某项临床研究的随访期内或试验药物的 5 个半衰期内（以较长者为准）；
- (2) 已知或怀疑遗传性或后天补体缺乏；
- 35 (3) 目前活跃的原发性或继发性免疫缺陷病史；
- (4) 脾切除术史；
- (5) 骨髓/造血干细胞或实体器官移植史（如心、肺、肾、肝）；
- (6) 筛选前 5 年内的恶性肿瘤病史（已经治愈的皮肤基底细胞癌或原位宫颈癌除外）；
- (7) 既往有荚膜细菌（如脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌等）或结核分枝杆菌复发性侵袭性感染史；

- (8) 首次服用研究药物前 2 周内, 存在或怀疑有全身活动性细菌、病毒或真菌感染史, 经研究者判断不适合参加研究者;
- (9) 筛选期 V1 或 V2 (当地实验室) 有骨髓衰竭的实验室证据者 (网织红细胞 $<100\times10^9/L$, 或血小板 $<30\times10^9/L$, 或中性粒细胞 $<0.5\times10^9/L$);
- 5 (10) 筛选期乙肝病毒表面抗原 (HBsAg)、丙肝病毒抗体 (HCV-Ab)、人类免疫缺陷病毒抗体 (HIV-Ab) 或梅毒螺旋体抗体 (TP-Ab) 阳性者;
- (11) 筛选前受试者正在接受下列药物治疗, 且该药物稳定剂量下治疗的时间:
- (a) 促红细胞生成素少于 8 周;
- (b) 免疫抑制剂 (包括但不限于环孢菌素、他克莫司、霉酚酸酯或霉酚酸、环磷酰胺、甲氨蝶
- 10 呤等) 少于 8 周;
- (c) 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 少于 8 周;
- (d) 全身性糖皮质激素少于 4 周;
- (e) 维生素 K 拮抗剂 (如华法林) 且国际标准化比值稳定少于 4 周;
- (f) 低分子量肝素或口服抗凝药 (如利伐沙班) 少于 4 周;
- 15 (g) 补铁剂、维生素 B12 和叶酸少于 4 周;
- (h) 雄激素少于 4 周。
- (12) 存在严重的合并疾病, 包括但不限于严重的肝功能损伤、严重的肾脏疾病 (如 $eGFR<30\text{mL/min/1.73m}^2$)、不稳定性心绞痛或其他血液系统 (如与 PNH 无关的慢性贫血) 病史, 并且经研究者判断不适合参加研究;
- 20 (13) 怀疑对研究药物中的任何成份或同类药物过敏者;
- (14) 妊娠期或哺乳期女性;
- (15) 存在可能干扰研究开展、额外增加受试者的风险, 或者经研究者评估不适宜参加研究的其他情况。

2.3 完成研究

- 25 受试者签署了知情同意后, 完成试验方案计划的末次访视或试验流程后, 视为该例受试者完成研究。最后一例受试者完成试验方案计划的末次访视或试验流程后, 视为整个研究结束。

3. 研究用药

3.1 试验用药品

- 化合物 A 片由四川海思科制药有限公司生产提供, 按照 WO2024175028A1 中记载的方法制备。
- 30 规格: 25mg 和 100 mg (均以 $C_{26}H_{27}D_3N_2O_3$ 计);
- 用药方法: 口服, 可空腹或餐后服药, 用药频率为 BID (在每天早上和晚上各服药一次) 或 QD (每天早上服药一次);
- 贮存条件: 常温, 密封保存。

3.2 研究用药方法

35 3.2.1 计划给药方法

- 所有合格受试者于首次给药当日 (D1) 发放试验用药品。研究者需告知受试者研究治疗期间用药要求及注意事项, 包括但不限于: 吞服药物不得咀嚼、按照方案规定每日服药次数以及片数、服药时间应尽量保持一致等。
- 研究治疗观察期不同治疗组给药方案及用药方法如下:

A 组：受试者于 D1 开始接受化合物 A 片 75 mg BID 治疗 4 周，随后接受 125 mg BID 治疗 20 周；如 D15 的 LDH 水平较基线减少<40%，上调剂量至 125 mg BID 治疗。

B 组：受试者于 D1 开始接受化合物 A 片 100 mg BID 固定剂量治疗 24 周。

C 组：受试者于 D1 开始接受化合物 A 片 200 mg QD 固定剂量治疗 24 周。

5 治疗观察期共 24 周。治疗期间，如出于安全或耐受性原因，在经研究者与申办者协商后，可以调整给药剂量(如：125 mg BID 剂量减少至 100 mg BID，100 mg BID 剂量减少至 75 mg BID)。

剂量递减期：

剂量递减至 50mg QD 给药 4 天，再递减至 25 mg QD 给药 3 天后停用。

3.2.2 延长给药治疗

10 受试者在 24 周治疗观察期结束后，如无安全耐受性问题，经研究者判断有治疗获益的受试者，在知情同意后，进入一项单独的延长给药研究。参与延长给药研究的受试者需按照该研究方案规定继续用药。

4. 临床试验流程

受试者应按研究者提前通知的访视时间前往研究中心进行访视，如果未满足以下任何一项要求，15 应重新安排访视：

- 受试者接受所有常规安排的临床访视时应为空腹状态（至少禁食 8 小时）；
- 受试者在研究访视前一天，禁高脂、高热量饮食；
- 受试者在研究访视前的 8 小时内，禁用烟酒、咖啡因。

本研究中，血红蛋白及网织红细胞（包括 V2、治疗观察期及提前退出访视）、游离血红蛋白、20 C3 片段沉积、PNH 克隆大小的血液样本需送中心实验室检测，用于有效性评估。考虑中心实验室的样本检测稳定性时限，所有访视的血常规+网织红细胞需同步送当地实验室检测。

5. 评价指标

5.1 有效性评估

5.1.1 主要终点

25 治疗 24 周后，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，血红蛋白(Hb)浓度相较于基线升高≥20g/L 的受试者比例。

5.1.2 次要终点

- 治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，Hb 水平≥120g/L 的受试者比例；
- 治疗 24 周乳酸脱氢酶（LDH）较基线减少≥60%或 LDH 低于正常上限的受试者比例；
- 30 • 治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，Hb、网织红细胞计数较基线的变化；
- 治疗 24 周 LDH、间接胆红素、游离血红蛋白较基线的变化；
- 第 4 周至 24 周治疗期间，未输注红细胞的受试者比例；
- 第 4 周至 24 周治疗期间，受试者平均每周输注红细胞单位数较给药前的变化；
- 治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，PNH 红细胞克隆大小较基线的变化；
- 35 • 治疗 24 周 PNH 红细胞上 C3 补体蛋白片段沉积较基线的变化。
- 治疗 24 周慢性病治疗功能评估-疲劳（FACIT-F）量表评分相较于基线的变化。

5.2 安全性评估

安全性指标包括：

- 不良事件的发生率及严重程度；

- 血栓栓塞事件的发生率；
- 实验室检查、心电图、生命体征及体格检查等。

5.3 药代/药效动力学评估

药代动力学指标包括：

- 5
- 血浆中化合物 A 的浓度；
 - 补体旁路途径(AP)活性、Bb 浓度及血浆 sC5b-9 浓度较基线的变化。

6. 不良事件

不良事件 (AE)：指该临床研究中受试者出现的所有不良医学事件。AE 可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但不一定与试验用药品有因果关系。因此 AE 可以是任何不利的、非预

10 期的症状体征、检查值或者疾病（新发生或原有疾病病情加重）。

受试者使用试验用药品后出现的所有不良事件定义为 TEAE。

AE 不包括：

- 参与该临床研究之前已存在的未加重的慢性病；
 - 进入该临床研究前的择期的医疗检查或外科手术；
 - 没有导致任何症状或体征的过量使用试验用药品或合并用药。
- 15

7. 指标分析

7.1 主要疗效指标分析

本研究主要终点为治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，血红蛋白（Hb）浓度相较于基线升高≥20g/L 的受试者比例；研究采用历史对照设计，针对主要终点是否显著高于历史对

20 照的目标值（15%）进行分析。

对于主要疗效终点，有以下统计学假设：

原假设：

$$\pi_T - \pi_0 \leq 0$$

备择假设：

25

$$\pi_T - \pi_0 > 0$$

其中 π_T 为治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，血红蛋白（Hb）浓度相较于基线升高≥20g/L 的受试者比例； π_0 为 0.15。计算治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，血红蛋白（Hb）浓度相较于基线升高≥20g/L 的受试者比例、95%置信区间及采用二项分布检验法以 15%为阈值计算对应 P 值。

30 基于 FAS 作为主要分析集，同时将 PPS 做敏感性分析。

其他敏感性分析方法详见 SAP。

7.2 次要疗效指标分析

一般基于 FAS 集进行统计分析。

- 治疗24周，在给药4周后未输注红细胞的受试者中，Hb水平达到≥120g/L的受试者比例；
- 35 采用主要疗效指标相似方法计算治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，Hb 水平达到≥120g/L 的受试者比例及其相应 95%置信区间。
- 治疗 24 周 LDH 较基线减少≥60%或 LDH 低于正常上限的受试者比例；
- 采用主要疗效指标相似方法按照组别计算治疗 24 周，LDH 较基线减少≥60%或 LDH 低于正常上限的受试者比例及其相应 95%置信区间。

• 治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，Hb、网织红细胞计数较基线的变化；
采用重复测量混合效应模型（MMRM）对基线后各分析访视的 Hb、网织红细胞计数较基线进行分析，模型以分析访视、治疗组别为固定效应，受试者为随机效应，Hb、网织红细胞计数的基线值为协变量，计算最小二乘均值（LSMean）、标准误（SE）及相应的 95% CI。模型建立采用非结
5 构化（UN）协方差结构，如果模型不收敛，会依次考虑 Toeplitz 矩阵（TOEP）、一阶自回归（AR(1)）或复合对称（CS）协方差结构，直至不收敛问题得到解决。并以周为横坐标，绘制基线及基线后各分析访视 Hb、网织红细胞计数较基线变化量的最小二乘均值的折线图。

• 治疗 24 周 LDH、间接胆红素、游离血红蛋白较基线的变化；
与 Hb、网织红细胞计数较基线的变化类似，采用重复测量混合效应模型（MMRM）按治疗组
10 别对 LDH、间接胆红素、游离血红蛋白较基线变化值进行分析并计算相应最小二乘均值及其 95% 置信区间。

• 第 4 周至 24 周治疗期间，未输注红细胞的受试者比例；
采用主要疗效指标相似方法，计算第 4 周至 24 周治疗期间，未输注红细胞的受试者比例及其
95%置信区间。

• 第 4 周至 24 周治疗期间，受试者平均每周输注红细胞单位数较给药前的变化；
与 Hb、网织红细胞计数较基线的变化类似，采用重复测量混合效应模型（MMRM）按组别
15 别对第 4 周至 24 周治疗期间平均每周输注红细胞单位数较给药前的变化值进行分析并计算相应最小二乘均值及其 95%置信区间。

• 治疗 24 周，在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，PNH 红细胞克隆大小较基线的变化；
与 Hb、网织红细胞计数较基线的变化类似，采用重复测量混合效应模型（MMRM）按组别
20 别对在给药 4 周后未输注红细胞的受试者中，PNH 红细胞克隆大小较基线的变化值进行分析并计算相应最小二乘均值及其 95%置信区间。

• 治疗 24 周 PNH 红细胞上 C3 补体蛋白片段沉积较基线的变化；
与 Hb、网织红细胞计数较基线的变化类似，采用重复测量混合效应模型（MMRM）对 PNH 红
25 细胞上 C3 补体蛋白片段沉积较基线的变化值进行分析并计算相应最小二乘均值及其 95%置信区间。

• 治疗 24 周慢性病治疗功能评估-疲劳（FACIT-F）量表评分相较于基线的变化。
与 Hb、网织红细胞计数较基线的变化类似，采用重复测量混合效应模型（MMRM）对慢性病
治疗功能评估-疲劳（FACIT-F）量表评分相较于基线的变化值进行分析并计算相应最小二乘均值及
其 95%置信区间。

30 **7.3 安全性分析**

如无特别说明，在 SS 中，对安全性数据采用描述性统计分析。

不良事件采用 MedDRA 27.0 及以上版本进行编码，依据首选术语（PT）、系统器官分类（SOC）
进行汇总，报告发生不良事件的受试者例数、例次和百分比，并按照与试验用药品的关系和严重程度
汇总不良事件并列表。对于与试验用药品相关的不良事件、导致暂停用药的不良事件、导致剂量
35 减少的不良事件、导致永久停药的不良事件、导致退出试验的不良事件、严重不良事件、死亡进行
单独汇总并列表。

按照组别对计划评价时间点血常规、尿常规、血生化和凝血功能等实验室检查、心电图检查、
生命体征的结果进行汇总，采用交叉表描述各指标用药后访视检查结果的临床判断相对于基线的变
化情况。按照受试者对所有检查结果和异常检查结果进行列表。

按照受试者对体格检查数据进行列表，并对异常结果进行汇总。

采用描述性统计，按照组别分别描述血栓栓塞事件的发生率情况并按照受试者对发生血栓数据进行列表。

7.4 药代/药效动力学分析

5 • 药代动力学分析

药代动力学浓度分析：PK 浓度数据根据方案中定义各个计划采样时间点按剂量组进行统计汇总和列表。同时绘制 V5 和 V8 各剂量组的平均药物浓度-时间曲线图（线性和半对数图）。V5 和 V8 受试者个体的 PK 浓度数据按照实际采样时间分剂量组绘制药物浓度-时间曲线图（线性和半对数图）。

10 **药代动力学参数分析：**采用非房室模型进行药代动力学参数进行计算。采用 Power 模型评价主要 PK 参数（AUC_{0-tau}、C_{max}）与剂量之间的线性关系。

• 药效动力学分析

根据方案中定义各个计划采样时间点按剂量组对 AP、Bb 及 sC5b-9 测量值及其较基线的变化进行统计汇总和列表，同时按剂量组绘制相对于基线变化率随时间变化的个体图和均值图。

15 8. 研究结论

研究结果表明，化合物 A 片对阵发性睡眠性血红蛋白尿症的治疗具有良好的有效性和安全性。

临床研究 2：评价化合物 A 片治疗原发性 IgA 肾病的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期临床试验

1. 研究目的和终点

20 表 6 研究目的和研究终点

目的	终点
主要研究目的	主要终点
评价化合物 A 片治疗原发性 IgA 肾病患者的有效性	治疗 12 周后 24h-UPCR 较基线的比值
次要研究目的	次要终点
评价化合物 A 片对原发性 IgA 肾病患者肾功能指标的影响	治疗 24 周后 24h-UPCR 较基线的比值；
	治疗期内各临床访视点 24h-UPCR 较基线的比值
	治疗期内各临床访视点 24h- UPE 较基线的比值
	治疗期内各临床访视点估算的肾小球滤过率较基线的变化值
	治疗期内各临床访视点血肌酐较基线的变化值
	治疗期内各临床访视点 FMV UPCR、UACR 较基线的比值
	治疗期内各临床访视点慢性病治疗功能评估-疲劳(FACIT-F)量表评分相较于基线的变化；

评价化合物 A 片对原发性 IgA 肾病患者的安 全性	研究期间的不良事件、生命体征、体格检查、 12-导联心电图、实验室检查等
评价化合物 A 片对原发性 IgA 肾病患者的药 代动力学和药效动力学特征	血浆中化合物 A 的药代动力学特征； 补体旁路途径（AP）活性、血浆 Bb 水平、血 浆和尿液中 sC5b-9 水平在各临床访视点较基 线的变化。

2. 总体设计

本研究为一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计的 II 期临床试验，计划共纳入 80 例原发性 IgA 肾病患者。本研究包括筛选期（最长 2 周）、导入期（至少 4 周）、12 周核心治疗期、12 周扩展治疗期和 4 周安全性随访期。

- 5

● 筛选期：
受试者签署知情同意后开始筛选，筛选期最长为 2 周，完成筛选期检查并经研究者评估符合导入期标准的受试者进入导入期。

● 导入期：
受试者进入导入期后需在首次给药 2 周之前完成脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌疫苗接种。
- 10

既往未经 RAS 阻滞剂优化治疗的受试者：受试者进入导入期后即开始进行 RAS 阻滞剂的优化治疗。该治疗方案由研究者根据临床实践而定（可参考附录 3）。达到最大推荐剂量或最大耐受剂量后需维持剂量稳定至少 4 周，RAS 阻滞剂优化治疗的时长不得少于 12 周。导入期结束时符合随机标准者可开始随机化。

既往已开始 RAS 阻滞剂优化治疗但未达到最大推荐剂量或最大耐受剂量的受试者：在进入导入期之前 RAS 阻滞剂未达到最大推荐剂量或最大耐受剂量的受试者（有可溯源的治疗方案），由研究者根据临床实践继续调整 RAS 阻滞剂剂量至最大推荐剂量或最大耐受剂量，然后维持当前剂量稳定 4 周，导入期结束时符合随机化标准的可开始随机化。

既往经 RAS 阻滞剂优化治疗已达最大推荐剂量或最大耐受剂量的受试者：受试者进入导入期后维持当前剂量稳定 4 周，导入期结束时符合随机化标准的可开始随机化。
- 20

● 核心治疗期：
符合随机标准的受试者按照 1:1:1:1 的比例随机分配至化合物 A 50mg BID、100mg BID、200mg QD 以及安慰剂组，每组 20 例受试者。

核心治疗期共计 12 周，研究期间每 4 周返回中心接受临床访视。末例入组受试者在完成 12 周临床访视后即进行数据清理、冻结和分析。

25

● 扩展治疗期：
扩展治疗期共计 12 周，治疗期间每 4 周返回中心接受临床访视。

● 安全随访期：
受试者在末次用药后 4 周返回中心完成安全性随访。完成方案规定的安全性指标采集和评估后出组。如有不良事件（AE）则按照方案第 7 章节规定进行随访。

30

3. 研究人群

入选合格的受试者是本研究达到预期目标的重要保证。每个受试者所有的医学或非医学情况均在其符合试验标准与否的考虑范围内。

导入期入选标准（符合以下所有标准方可进入导入期）

- 1) 在任何与研究相关的活动前,能够理解本研究的性质、目的、程序和要求,可能存在的风险,自愿参加本试验,并签署书面知情同意书;
- 2) 年龄 ≥ 18 周岁(以签署知情同意书时为准),男女不限;
- 3) 体重 $\geq 35\text{kg}$, BMI $< 35\text{kg/m}^2$;
- 5 4) 筛选前 5 年内经肾脏病理活检确诊为原发性 IgA 肾病,且无已知的继发性原因(包括但不限于过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等);
- 5) 筛选时 24h-UPE $\geq 0.75\text{g}/24\text{h}$,或 FMV UPCR $\geq 0.8\text{g/g}$;
- 6) 筛选时 eGFR $\geq 30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$;(根据 CKD-EPI2021 公式计算)
- 7) 筛选时实验室检查符合下列标准:
- 10 a) AST 和 ALT $\leq 3.0\times\text{ULN}$;总胆红素 $\leq 2.0\times\text{ULN}$;
- b) 血红蛋白 $\geq 90\text{g/L}$;
- c) 血小板 $\geq 80\times 10^9/\text{L}$;
- d) 女性受试者必须满足:
- a) 不具有生育能力,即经外科手术绝育(至少在筛选前 6 周进行了子宫切除术、双侧输卵管
- 15 切除术、双侧卵巢切除术)或已绝经(已绝经定义为已 12 个月无月经,无其他医学原因),或
- b) 如果为育龄女性,则必须在筛选时妊娠试验呈阴性。其必须同意从签署知情同意书至试验用药品最后一次给药后至少 30 天内不得尝试怀孕、不得捐赠卵子、且必须使用有效的避孕方法。
- 8) 男性受试者,如果未经外科手术绝育,则必须同意从签署知情同意书至研究药物最后一次给药后至少 90 天内不得捐献精子,如果与可能怀孕的女性伴侣发生性行为,除让女性伴侣使用有效的
- 20 的避孕方法外,还必须自愿使用避孕套。

随机化入选标准(符合以下所有标准方可进行随机化)

- 9) 随机前接受优化的 RAS 阻滞剂(ACEI 或 ARB)治疗 ≥ 12 周,且达到最大推荐剂量或最大耐受剂量后剂量稳定 ≥ 4 周;经研究者判断 RAS 阻滞剂不耐受的受试者可以入组;
- 10) 接受 SGLT2 抑制剂、内皮素受体拮抗剂或羟氯喹的受试者需在随机前稳定治疗 ≥ 12 周,且
- 25 预计在研究期间保持处方稳定;
- 11) 随机前 24h-UPE $\geq 0.75\text{g}/24\text{h}$;
- 12) 随机前 eGFR $\geq 30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$;(根据 CKD-EPI2021 公式计算)
- 13) 在化合物 A 片首次给药前至少 2 周内接种脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌疫苗;如果化合物 A 片治疗必须在接种疫苗后不满 2 周之前开始,则必须开始预防性抗生素治疗至疫苗接种后至少 2 周。

符合以下任一标准的受试者不得入选本研究:

- 1) 筛选前 3 个月内参加过任何药物或医疗器械的临床试验且预期有试验治疗的遗留效应者(由研究者判断),或筛选前仍在某项临床试验的随访期内或试验药物的 5 个半衰期内(以较长者为准);
- 2) 已知或疑似(由研究者判断)的免疫缺陷疾病或患有遗传性补体缺乏;
- 35 3) 经研究者评估,筛选时血压无法控制(如收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 或舒张压 $\geq 100\text{mmHg}$);
- 4) 经研究者评估,筛选时血糖无法控制(如空腹血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$);
- 5) 快速进展的肾小球肾炎(3 个月内 eGFR 下降超过 50%,或不足 50%但经研究者评估肾功能有快速下降风险者);肾脏病理提示 50%以上的肾小球有新月体(指大新月体,即新月体的体积占肾小囊 50% 以上)形成;小管萎缩-间质纤维化超过 50%;

- 6) 有骨髓/造血干细胞或实体器官移植史;
- 7) 既往 5 年内诊断为恶性肿瘤 (根治性切除的皮肤基底细胞癌甲状腺乳头癌、皮肤鳞状细胞癌或原位宫颈癌除外);
- 8) 既往有荚膜细菌 (如脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等) 感染史;
- 5 9) 曾经或当前诊断的活动性结核者、未治疗的潜伏期结核者;
- 10) 筛选前 6 个月内有任何显著慢性活动性或复发性感染病史或体征, 或筛选时有符合需要抗菌药、抗病毒药或抗真菌药治疗的显著慢性活动性或复发性感染的实验室证据;
- 11) 人体免疫缺陷病毒 (HIV) 感染 (已知的 HIV 病史或 HIV 抗体筛查阳性)、活动性梅毒感染; 活动性乙肝病毒感染 (乙肝表面抗原阳性且 HBV DNA $\geq$ 1 $\times$ ULN)、丙肝病毒感染 (HCV 抗体阳性且 HCV RNA $\geq$ 1 $\times$ ULN);
- 12) 给药前 12 周内曾接受系统性糖皮质激素治疗 (泼尼松或等效药物, 包括布地奈德肠溶胶囊)、免疫抑制剂/调节剂 (如霉酚酸类、环孢霉素、钙调磷酸酶抑制剂类等)、具有免疫抑制作用的中成药 (雷公藤类制剂、青藤类制剂等) 或经研究者评估可能需要在研究期间使用上述治疗者;
- 13) 给药前 4 周内曾接受醛固酮受体拮抗剂、肾素抑制剂、显著影响肌酐水平的药物 (如尿毒清颗粒、肾衰宁、贝特类降脂药、药用炭片等); 或经研究者评估可能需要在研究期间使用上述治疗者;
- 14) 给药前 6 个月内曾接受生物制剂治疗, 如 CD20 单抗、CD38 单抗等, 或细胞因子抑制剂; 或本研究试验药物之外的其他补体通路抑制剂;
- 15) 经研究者判断, 重大合并疾病, 包括但不限于晚期心脏疾病 (如纽约心脏协会 (NYHA) III 和 IV 级)、重度肺部疾病 (如重度肺动脉高压 (世界卫生组织 (WHO) III 和 IV 级)、或重度肝脏疾病;
- 16) 既往进行过可能显著影响药物吸收、分布、代谢和排泄的胃肠外科手术, 或有严重胃肠道疾病史, 或存在吞咽困难、反复呕吐症状导致进食、服药困难的受试者;
- 17) 对试验用药品中任何成份过敏者;
- 25 18) 筛选前 12 周内献血史或有严重的失血史 (血量 $\geq$ 400mL), 或在筛选前 12 周内接受过输血者;
- 19) 筛选前 12 周内严重外伤或重大手术史, 或计划在试验期间接受重大手术者;
- 20) 妊娠期或哺乳期的女性, 或计划在研究和随访期间怀孕的女性;
- 21) 任何经研究者判断可能影响患者参与研究的医疗状况、可能增加受试者安全性重要风险、依从性差, 以及其他经研究者判断不适合参与研究的情况。

4. 研究干预

根据现行《药物临床试验质量管理规范》中试验用药品的定义 (指用于临床试验的试验药物、对照药品), 本研究中的试验用药品包括: 化合物 A 片和安慰剂。

4.1 试验用药品的信息

- 35 **试验药物:** 化合物 A 片, 由四川海思科制药有限公司提供, 按照 WO2024175028A1 中记载的方法制备而得; 剂型: 片剂; 规格: 25mg 和 100mg; 贮藏条件: 密封保存; 有效期: 暂定 24 个月。
- 对照药品 (安慰剂):** 化合物 A 片模拟剂。与化合物 A 片完全一样的包装、给药方式、标签、外观、味道和气味等, 隐藏治疗药物的真实情况。所有模拟剂由四川海思科制药有限公司依照化合物 A 片规格及外观生产, 贮藏条件与研究药物化合物 A 片保持一致。

4.2 给药方案

剂量和给药：

筛选通过并符合随机化标准的受试者按 1:1:1:1 的比例随机分配至各试验药物组和安慰剂组，具体的给药方案如下所示：

- 5
- 每天早晚各 1 次，空腹或餐后均可，适量水送服，治疗时间按照下方章节要求。
- 本研究治疗期共计 24 周，包括 12 周核心治疗期和 12 周扩展治疗期。

表 7 给药方式

治疗组	治疗期		
	每次药量	每次用药方法	每日药量
化合物 A 50mg BID 剂量组	50 mg	化合物 A 片 25mg×2 片+100mg 模拟片×2 片	100 mg
		化合物 A 片 25mg×2 片+100mg 模拟片×2 片	
化合物 A 100mg BID 剂量组	100 mg	化合物 A 片 100mg×1 片+100mg 模拟片×1+25mg 模拟片×2 片	200 mg
		化合物 A 片 100mg×1 片+100mg 模拟片×1+25mg 模拟片×2 片	
化合物 A 200mg QD 剂量组	200mg	化合物 A 片 100mg×2 片+25mg 模拟片×2 片	200 mg
		100mg 模拟片×2 片+25mg 模拟片×2 片	
安慰剂组	-	100mg 模拟片×2 片+25mg 模拟片×2 片	-

5. 研究步骤

- 10
- 在进行任何研究程序前，受试者需要阅读并签署由伦理委员会批准的 ICF，并由研究者在受试者入组前确定其入选资格。详细研究流程和评估时间安排见试验流程表（表 8、9）。所有研究步骤均需在试验流程表（表 8、9）标注的时间窗内进行。以首次给药日期为第一天（D1）计算访视时间及时间窗。

研究流程包括筛选期、导入期、核心治疗期、扩展治疗期 and 安全性随访期。

研究结束

- 15
- 定义为最后一例受试者完成最后一次安全性随访。

6. 研究评价

应尽量保证方案所要求的检验和步骤按计划完成。当方案所要求的检测无法进行时，研究者需记录原因，陈述已做哪些纠正和预防措施来保证临床试验按照方案正常进行，并及时告知研究团队这类意外状况。

- 20
- 6.1 有效性评价

按照计划访视时间点，收集受试者 24h-UPCR，24h-UPE 及 FMV UPCR、UACR、eGFR、血肌酐等评估肾脏功能的实验室指标进行有效性评价。基线及给药期间访视所有上述指标送至中心实验室进行检测。

6.2 安全性评价

- 25
- 将通过生命体征、体格检查、12-导联 ECG、实验室检查、妊娠检查和合并治疗，以及收集的所有 AE（包括严重不良事件 SAE，监测事件）进行安全性监测。

不良事件

评价包括类型、严重程度、发生和结束时间，是否为严重不良事件、与试验用药品的相关性

转归等。在研究期间发生的 AE，包括筛选期体征和症状，将被记录在原始病历中。

6.3 药代动力学评价

于 D1 首次给药、V4、V5、V6、V8、V9 采集 PK 血样。详细采集时间见试验流程表（表 8、9）。PK 血样将送至生物分析实验室检测化合物 A 的血药浓度。

5 6.4 药效动力学评价

于 D1 首次给药、V3、V4、V5、V6、V8、V9 采集 PD 血样和/或尿样。详细采集时间见试验流程表（表 8、9）。PD 血样及尿样送至生物分析实验室检测。

7. 不良事件的定义

不良事件（AE）：是指受试者在临床研究中出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但不一定与试验用药品有因果关系。AE 包括但不限于：

- 1) 原有的（进入临床试验之前）医学状况/疾病的加重（包括症状、体征、实验室检查异常的加重）；
- 2) 新发生的任何 AE：新发生的任何不良医学状况（包括症状、体征、新诊断的疾病）；
- 3) 异常的具有临床意义的实验室检查结果。
- 15 4) 如果研究者认为明显异常的实验室检查值无临床意义，其原因需明确记录在原始文件中（如疾病的正常波动）。

8. 指标分析

8.1 有效性分析

8.1.1 主要估计目标的五个属性

- 20 • 治疗：在优化支持治疗基础上给予化合物 A 50mgBID、100mgBID、200mg QD 或安慰剂治疗；
- 人群：肾活检确诊为原发性 IgA 肾病、符合入选标准且不满足排除标准并接受随机化的患者；
- 变量：治疗 12 周后 24h-UPCR 较基线的比值；
- 25 • 伴发事件及处理策略：伴发事件包括提前退出治疗，治疗期基础治疗处方调整，以及治疗期接受禁用治疗，将基于疗法策略，所有伴发事件后收集的数据纳入统计分析；
- 群体层面汇总：组间最小二乘几何均值比。

8.1.2 主要有效性终点分析

研究主要估计目标的主分析将基于 FAS，采用重复测量混合效应模型（MMRM）估计各治疗组
30 治疗 12 周后 24h-UPCR 较基线比值的最小二乘均值及 95%CI，以及各试验组与安慰剂组之间的最小二乘几何均值比及 95%CI。MMRM 模型将纳入基线直至治疗期第 12 周所有计划访视的数据（经自然对数 log 转换），以随机分层因素、治疗组、访视以及访视-治疗组交叉项为固定效应，Log-基线 24h-UPCR 为协变量，受试者为随机效应。模型中采用非结构化（UN）协方差矩阵拟合受试者重复测量间的相关性（若模型不收敛，可按照顺序采用 TOEPH、ARH（1）或 CS 等协方差矩阵结构）；
35 采用约束性最大似然方法（REML）估计协方差矩阵参数；采用 Kenward-Roger 方法计算自由度。

同时针对主要估计目标探索剂量效应关系，基于单调剂量效应模型包括线性模型及 Emax 模型等进行分析。

8.1.3 次要终点分析

次要有效性指标分析将基于 FAS，针对次要有效性终点（治疗期其他临床访视点 24h-UPCR 较

基线的比值，治疗期各临床访视点 24h-UPE 较基线的比值，治疗期内各临床访视点 FMV UPCR、UACR 较基线的比值），经自然对数转换后，采用 MMRM 模型进行分析，纳入基线直至治疗期第 24 周所有计划访视的数据，以随机分层因素、治疗组、访视以及访视-治疗组交叉项为固定效应，Log-基线为协变量，受试者为随机效应。针对各治疗期内临床访视点估算的肾小球过滤率较基线的变化值，各治疗期内临床访视点血肌酐较基线的变化值，将采用 MMRM 模型，模型中将纳入随机分层因素、治疗组访视以及访视-治疗组交叉项为固定效应，Log-基线为协变量，受试者为随机效应。

8.2 安全性分析

安全性分析将基于安全性分析集，按照阶段和受试者实际接受的治疗组进行汇总和列表，包括但不限于受试者不良事件、实验室数据、生命体征数据、心电图数据等的统计描述和列表。

10 8.3 药代动力学分析

对 PK 参数的统计分析将基于 PK 参数分析数据集进行描述性汇总。采用非房室模型进行药代动力学参数的估算分析，主要药代动力学参数包括但不限于 AUC_{0-τ}、T_{max}、C_{max}、t_{1/2}、CL/F、V_d/F 等。

按照预定采血时间，对化合物 A 血药浓度进行统计学描述。该研究中的数据，将与其它化合物 A 临床试验数据合并，建立群体药代动力学模型，评估内部和外部协变量对化合物 A 药代动力学特性的影响。另外，将针对特定的药效和安全性终点，进行暴露水平-应答分析。上述群体药代动力学和暴露水平-应答分析的结果，写入单独报告中。

8.4 药效动力学分析

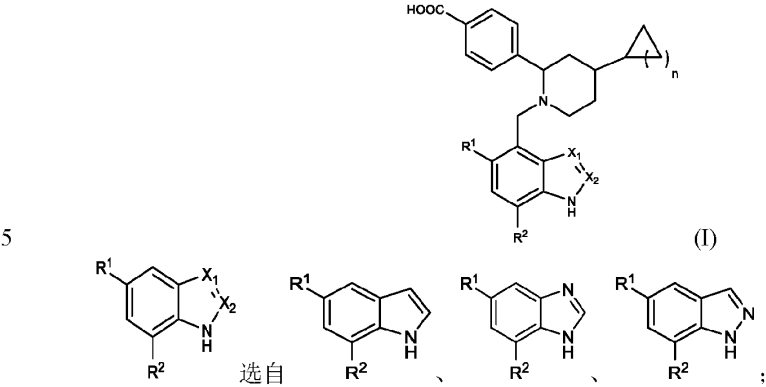
20 基于 PDS，对 AP 活性、血浆 Bb 片段水平、血浆及尿液中的 sC5b-9 水平较基线变化进行描述性汇总和列表。

9. 研究结论

随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期临床研究结果表明，化合物 A 片用于治疗原发性 IgA 肾病具有良好的有效性和安全性。

权利要求书

1. 式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，在制备用于预防或治疗补体因子 B 介导的疾病或病症的药物中的用途，其中，对哺乳动物给予有效剂量的式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，



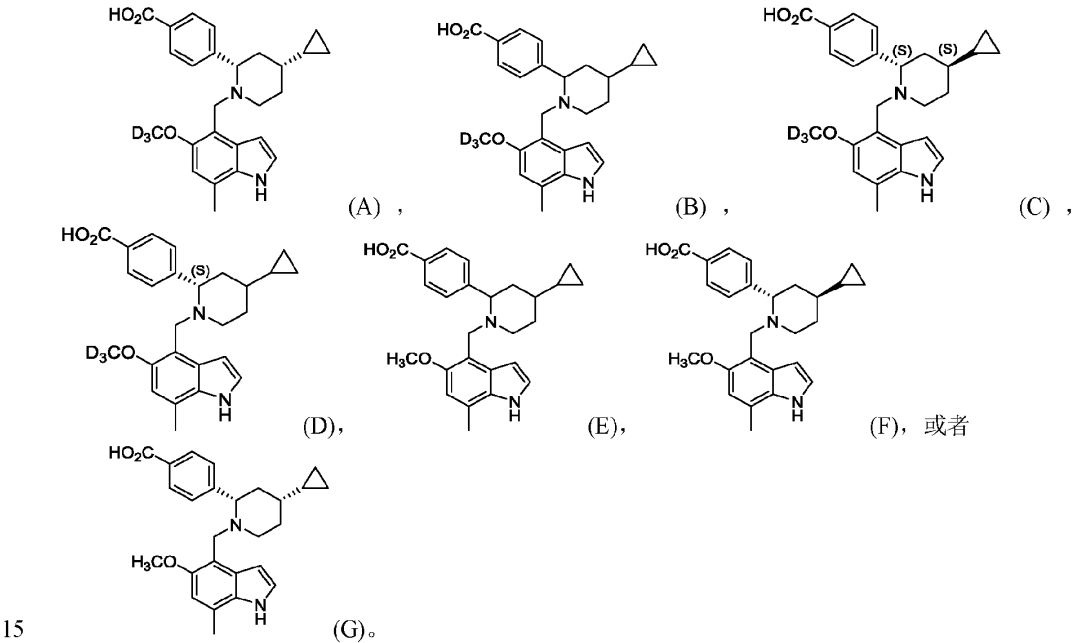
R¹ 选自 -OCH₃ 或 -OCD₃;

R² 选自 -CH₃ 或 -CD₃;

n 选自 1、2 或 3;

10 所述补体因子 B 介导的疾病或病症选自下列中的至少一种：阵发性睡眠性血红蛋白尿症、原发性肾小球肾炎、膜性肾病、C3 肾小球肾炎、非典型溶血性尿毒症综合征。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中，式(I)化合物选自如下结构：



3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中，对哺乳动物给予有效剂量的式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中,所述药学上可接受的盐选自盐酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、萘二磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、龙胆酸盐、丁二酸盐或氢溴酸盐。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中,有效剂量是以式(A)的游离碱计,所述有效剂量为1-2400mg/天。
6. 根据权利要求5所述的用途,其中,式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的施用间隔选自每天一次、每天两次、每天三次、每周一次、每周两次、每周三次或每隔一天一次。
7. 根据权利要求6所述的用途,其中,式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、注射、滴注、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、鼻喷、滴鼻、吸入、局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内,优选口服、注射、鼻喷。
8. 根据权利要求7所述的用途,其中,式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、静脉注射、静脉滴注、动脉注射、肌肉内注射、皮下注射、关节内注射、腹膜内注射、鞘内注射或滴鼻。
9. 一种治疗补体因子B介导的疾病或病症的方法,所述方法包括对哺乳动物给予有效剂量的权利要求1-4任意一项所述的式(I)或式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物,所述的有效剂量为1-2400mg/天,优选20mg-50mg/天、60mg-150mg/天、120mg-300mg/天、240mg-600mg/天、320mg-800mg/天、40mg-100mg/天、120mg-300mg/天、240mg-600mg/天、480mg-1200mg/天、640-1600mg/天,60mg-150mg/天、180mg-450mg/天、360mg-900mg/天、720mg-1800mg/天或96-2400mg/天;
- 所述补体因子B介导的疾病或病症选自下列中的至少一种:阵发性睡眠性血红蛋白尿症、原发性肾小球肾炎、膜性肾病、C3肾小球肾炎、非典型溶血尿毒综合征。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中,结构式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的施用间隔选自每天一次、每天两次、每天三次、每周一次、每周两次、每周三次或每隔一天一次。
11. 根据权利要求9或10所述的方法,其中,式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、注射、滴注、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、滴鼻、吸入、局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中,式(A)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自口服、静脉注射、静脉滴注、动脉注射、肌肉内注射、皮下注射、关节内注射、腹膜内注射、鞘内注射或滴鼻。