



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115397431 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 25

(21) 申请号 202180029050.0

M·泽力克

(22) 申请日 2021.04.16

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

专利代理师 封新琴

63/011,874 2020.04.17 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/553 (2006.01)

2022.10.17

A61K 45/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 31/14 (2006.01)

PCT/US2021/027593 2021.04.16

A61K 31/573 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/7052 (2006.01)

WO2021/211919 EN 2021.10.21

(71) 申请人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·施奈德 J·卡米尼斯

P·弗洛里安 K·哈里斯

D·奥芬海姆 H·施陶丁格

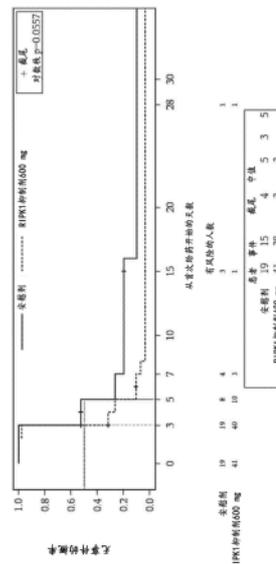
权利要求书3页 说明书101页 附图28页

(54) 发明名称

用于治疗涉及全身过度炎症反应的病症的 ECLITASERTIB

(57) 摘要

本公开文本涉及用于治疗患有涉及全身过度炎症反应的病症如细胞因子释放综合征 (CRS)、或全身炎症反应综合征 (SIRS)、脓毒症、器官损伤、或与感染性疾病相关的过度炎症状态的受试者的治疗性蛋白激酶抑制剂、特别是受体相互作用蛋白激酶1 (“RIPK1”) 抑制剂的领域。



1. 一种治疗有风险患上或患有细胞因子释放综合征 (CRS) 的受试者的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

2. 一种治疗处于过度炎症状态的受试者的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

3. 一种治疗有风险患上或患有全身炎症反应综合征 (SIRS) 的受试者的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

4. 一种减轻有风险患上或患有CRS或SIRS的受试者的炎症的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

5. 一种减轻有风险患上或患有CRS或SIRS的受试者的器官损伤的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

6. 一种减轻受试者的脓毒症相关炎症和器官损伤的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

7. 一种治疗患有流感样疾病的受试者的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

8. 一种减轻与冠状病毒感染有关的症状的方法, 其包括向有需要的受试者施用包含 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其中所述冠状病毒感染是通过COVID-19/2019-nCoV/SARS-CoV-2、SARS-CoV和/或MERS-CoV。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法, 其中所述RIPK1抑制剂是 (S) -5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中施用约5mg至约1000mg剂量的所述RIPK1抑制剂。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述剂量是400mg。
13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述剂量是600mg。
14. 根据权利要求11所述的方法,其中所述剂量是800mg。
15. 根据权利要求11所述的方法,其中所述剂量是1000mg。
16. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中每日施用所述RIPK1抑制剂。
17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中将所述RIPK1抑制剂与抗病毒疗法联合施用。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述抗病毒疗法选自瑞德西韦、羟氯喹、加利地韦、奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林、洛匹那韦、利托那韦、法匹拉韦、地瑞那韦或其组合。
19. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中将所述RIPK1抑制剂与皮质类固醇治疗联合施用。
20. 根据权利要求18所述的方法,其中所述皮质类固醇治疗选自地塞米松、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、可的松、氢化可的松、曲安奈德或ethamethasoneb或其组合。
21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中口服施用所述RIPK1抑制剂。
22. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中将所述RIPK1抑制剂经由胃饲管施用。
23. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述受试者的病症包括全身过度炎症反应。
24. 根据权利要求24所述的方法,其中所述全身过度炎症反应显示为CRP的增加、白细胞数量的减少、嗜中性粒细胞数量的变化、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率的降低和/或IL-6的增加。
25. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述受试者的病症指示先天免疫激活。
26. 根据权利要求25所述的方法,其中先天免疫激活显示为CRP的增加、嗜中性粒细胞数量的变化和/或IL-6的增加。
27. 一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于治疗有风险患上或患有细胞因子释放综合征(CRS)或炎症反应综合征(SIRS)的受试者。
28. 一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于治疗处于过度炎症状态的受试者。
29. 一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于减轻有风险患上或患有CRS或SIRS的受试者的炎症或器官损伤。
30. 一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮

杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于减轻受试者的脓毒症相关炎症或器官损伤。

31.一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于治疗患有流感样疾病的受试者。

## 用于治疗涉及全身过度炎症反应的病症的ECLITASERTIB

[0001] 本申请要求2020年4月17日提交的美国临时申请号63/011,874的优先权,将其内容出于所有目的通过引用并入本文。

### 背景技术和发明内容

[0002] 本公开文本涉及用于治疗涉及全身过度炎症反应的病症如细胞因子释放综合征(CRS)、或全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、器官损伤、或与感染性疾病(如冠状病毒感染)相关的过度炎症状态的蛋白激酶抑制剂、特别是受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)抑制剂化合物的领域。

[0003] RIPK1是炎症、凋亡和坏死性凋亡的关键调节子。RIPK1在调节由核因子活化B细胞 $\kappa$ 轻链增强子(NF- $\kappa$ B)介导的炎症反应方面具有重要作用。研究已经显示,它的激酶活性控制坏死性凋亡,一种程序性细胞死亡形式,其传统上被认为是被动且不受调节的,并且特征在于独特的形态。坏死性凋亡依赖于RIPK1和3的顺序激活,最终导致MLKL(混合谱系激酶结构域样假激酶)激活、易位到细胞膜和因膜破裂死亡。RIPK1也是促凋亡复合物的一部分,表明其在调节凋亡方面的活性。

[0004] RIPK1受制于错综复杂的调节机制,包括泛素化、去泛素化和磷酸化。这些调节事件共同决定了细胞将存活并激活炎症反应,还是通过凋亡或坏死性凋亡而死亡。RIPK1信号传导的失调可能导致过度的炎症或细胞死亡;相反,研究已经显示抑制RIPK1可以是涉及炎症或细胞死亡的疾病的有效疗法。

[0005] RIPK1激酶驱动的炎症和细胞死亡被认为是TNF $\alpha$ 诱导的全身炎症反应综合征(SIRS)的促成因素。Zelic M.等人(2018) *J. Clin Invest.* 128(5):2064-75。除了加重炎症信号传导之外,RIPK1激酶抑制也被认为抑制血管系统功能障碍和内皮/上皮细胞损伤,最终导致器官损伤。同上。因此,RIPK1抑制可以在改善或治疗SIRS、器官损伤和脓毒症相关炎症方面起作用。

[0006] 作为重大的公共健康威胁的COVID-19冠状病毒感染的最近出现还需要新颖的疗法来治疗或预防所述病症。

[0007] 因此,提供了以下实施方案。

[0008] 实施方案1是一种治疗有风险患上或患有细胞因子释放综合征(CRS)的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0009] 实施方案2是一种治疗处于过度炎症状态的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0010] 实施方案3是一种治疗有风险患上或患有全身炎症反应综合征(SIRS)的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、

互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0011] 实施方案4是一种减轻有风险患上或患有CRS或SIRS的受试者的炎症的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0012] 实施方案5是一种减轻有风险患上或患有CRS或SIRS的受试者的器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0013] 实施方案6是一种减轻受试者的脓毒症相关炎症和器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0014] 实施方案7是一种治疗患有流感样疾病的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0015] 实施方案8是一种减轻与冠状病毒感染有关的症状的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0016] 实施方案9是根据实施方案8所述的方法,其中所述冠状病毒感染是通过COVID-19/2019-nCoV/SARS-CoV-2、SARS-CoV和/或MERS-CoV。

[0017] 实施方案10是根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述RIPK1抑制剂是(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐。

[0018] 实施方案11是根据实施方案1-10中任一项所述的方法,其中施用约5mg至约1000mg剂量的所述RIPK1抑制剂。

[0019] 实施方案12是根据实施方案11所述的方法,其中所述剂量是400mg。

[0020] 实施方案13是根据实施方案11所述的方法,其中所述剂量是600mg。

[0021] 实施方案14是根据实施方案11所述的方法,其中所述剂量是800mg。

[0022] 实施方案15是根据实施方案11所述的方法,其中所述剂量是1000mg。

[0023] 实施方案16是根据实施方案1-15中任一项所述的方法,其中每日施用所述RIPK1抑制剂。

[0024] 实施方案17是根据实施方案1-16中任一项所述的方法,其中将所述RIPK1抑制剂与抗病毒疗法联合施用。

[0025] 实施方案18是根据实施方案17所述的方法,其中所述抗病毒疗法选自瑞德西韦、羟氯喹、加利地韦(galidesivir)、奥司他韦、帕拉米韦(paramivir)、扎那米韦、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林、洛匹那韦、利托那韦、法匹拉韦、地瑞那韦或其组合。

[0026] 实施方案19是根据实施方案1-16中任一项所述的方法,其中将所述RIPK1抑制剂与皮质类固醇治疗联合施用。

[0027] 实施方案20是根据实施方案18所述的方法,其中所述皮质类固醇治疗选自地塞米松、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、可的松、氢化可的松、曲安奈德或 ethamethasoneb 或其组合。

[0028] 实施方案21是根据实施方案1-20中任一项所述的方法,其中口服施用所述RIPK1抑制剂。

[0029] 实施方案22是根据实施方案1-20中任一项所述的方法,其中将所述RIPK1抑制剂经由胃饲管施用。

[0030] 实施方案23是根据实施方案1-22中任一项所述的方法,其中所述受试者的病症包括全身过度炎症反应。

[0031] 实施方案24是根据实施方案24所述的方法,其中所述全身过度炎症反应显示为CRP的增加、白细胞数量的减少、嗜中性粒细胞数量的变化、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率的降低和/或IL-6的增加。

[0032] 实施方案25是根据实施方案1-22中任一项所述的方法,其中所述受试者的病症指示先天免疫激活。

[0033] 实施方案26是根据实施方案25所述的方法,其中先天免疫激活显示为CRP的增加、嗜中性粒细胞数量的变化和/或IL-6的增加。

[0034] 实施方案27是一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于治疗有风险患上或患有细胞因子释放综合征(CRS)或炎症反应综合征(SIRS)的受试者。

[0035] 实施方案28是一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于治疗处于过度炎症状态的受试者。

[0036] 实施方案29是一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于减轻有风险患上或患有CRS或SIRS的受试者的炎症或器官损伤。

[0037] 实施方案30是一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于减轻受试者的脓毒症相关炎症或器官损伤。

[0038] 实施方案31是一种包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂,用于治疗患有流感样疾病的受试者。

## 附图说明

[0039] 图1示出了用示例性RIPK1抑制剂治疗患有冠状病毒感染的受试者的示例性总体治疗设计。

[0040] 图2示出了根据实施例2,在功效群体中,按治疗组给出的治疗期内,CRP自基线的相对变化的点估计值(几何平均值)与90%置信区间的汇总图。对数(CRP的相对变化)的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线对数CRP、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。通过求幂运算将所获得的点估计值反转换到原始比例(所显示的点估计值)。点估计值为低于1的值指示自基线降低。按照LOCF方法换上第3、5、7、15天的CRP自基线的相对变化的缺失值。当一天有几个值可用时,考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

[0041] 图3示出了根据实施例2,在功效群体中,CRP水平改善50%的时间的Kaplan-Meier曲线。相对于基线CRP水平降低50%被视为事件。不符合此标准的参与者的事件时间将在末次观察时间点进行截尾。对于在研究过程中死亡但未经过事件的患者,将所收集的末次观测值结转至任何患者的最长随访持续时间加1天。

[0042] 图4示出了根据实施例2,在功效群体中,CRP水平的原始值随时间变化的箱形图。对于本文提供的所有图中所示的箱形图,实心菱形对应于组算术平均值;箱内部的水平线表示组中值;箱的长度表示四分位距(第25个与第75个百分位数之间的距离);并且其他符号对应于参与者值。

[0043] 图5示出了根据实施例2,在功效群体中,氧合( $SpO_2$ )改善的时间的Kaplan-Meier曲线。连续两天或出院当天在未使用任何辅助供氧装置的情况下出现 $SpO_2 \geq 92\%$ 被视为事件。不符合此标准的参与者的事件时间将在末次观察时间点进行截尾。对于在研究过程中死亡但未经过事件的患者,将所收集的末次观测值结转至任何患者的最长随访持续时间加1天。

[0044] 图6示出了根据实施例2,在功效群体中,按治疗组给出的治疗期内, $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的绝对变化的点估计值与90%置信区间的汇总图。 $SpO_2/FiO_2$ 比率变化的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线值、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。点估计值为正值指示 $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的改善。按照LOCF方法换上缺失值。当一天有几个值可用时,考虑基于 $SpO_2/FiO_2$ 比率的当天最严格的测量值用于分析。

[0045] 图7示出了根据实施例2,在功效群体中, $SpO_2/FiO_2$ 比率原始值随时间变化的箱形图。

[0046] 图8示出了根据实施例2,在功效群体中,在治疗期内依据7分临床量表类别的参与者百分比的堆积条形图。1=死亡;2=住院,使用有创机械通气或ECMO;3=住院,使用无创通气或高流量供氧装置;4=住院,需要辅助供氧;5=住院,不需要辅助供氧-需要持续的医疗护理(COVID-19相关或其他);6=住院,不需要辅助供氧-不再需要持续的医疗护理;7=未住院。当一天有7分临床量表的几个值可用时,考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。按照LOCF方法换上7分临床量表的缺失值。对于在第15天之前出院的参与者,如果在出院后直至第15天没有7分临床量表的数据可用,则参与者被视为“7-未住院”。对于在第15天之前死亡的参与者,参与者在死亡后直至第15天被视为7分临床量表的“1-死亡”。在因康复

而出院的当天,7分临床量表的值默认被定义为“7-未住院”。

[0047] 图9示出了根据实施例2,在功效群体中,7分临床量表改善至少两分的时间的Kaplan-Meier曲线。在7分临床量表的类别中,自基线改善至少2分被视为事件。不符合此标准的参与者的事件时间将在末次观察时间点进行截尾。对于在研究过程中死亡但未经过事件的患者,将所收集的末次观测值结转至任何患者的最长随访持续时间加1天。在因康复而出院的当天,7分临床量表的值默认被定义为“7-未住院”。

[0048] 图10示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的趋化因子(C-X-C基序)配体10 (pg/mL)的箱形图。对于图10-13,基线被定义为D1给药前评估值;低于LLOQ的值被LLOQ/2替换;高于Q3+3IQR的异常值被Q3+3IQR填补;如果至少基线和基线后值可用,则缺失数据通过末次观测值结转法(LOCF)填补;并且在第15天(治疗期)之前未计划的和出院的访视根据其研究日重新分配给研究访视。

[0049] 图11示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的干扰素 $\gamma$  (pg/mL)的箱形图。

[0050] 图12示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的白细胞介素10 (pg/mL)的箱形图。

[0051] 图13示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的白细胞介素6原始值 (pg/mL)的箱形图。

[0052] 图14示出了根据实施例2,在功效群体中,D-二聚体的原始值随时间变化的箱形图。对于图14-19,基线被定义为施用首剂研究药物产品之前且与其最接近的最后一个可用且可评价的值。

[0053] 图15示出了根据实施例2,在功效群体中,白细胞的原始值随时间变化的箱形图。

[0054] 图16示出了根据实施例2,在功效群体中,铁蛋白的原始值随时间变化的箱形图。

[0055] 图17示出了根据实施例2,在功效群体中,淋巴细胞的原始值随时间变化的箱形图。

[0056] 图18示出了根据实施例2,在功效群体中,嗜中性粒细胞/淋巴细胞的原始值随时间变化的箱形图。

[0057] 图19示出了根据实施例2,在功效群体中,乳酸脱氢酶(LDH)的原始值随时间变化的箱形图。

[0058] 图20示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的嗜酸性粒细胞趋化因子-1 (pg/mL)的箱形图。对于图20-28,基线被定义为D1给药前评估值;低于LLOQ的值被LLOQ/2替换;高于Q3+3IQR的异常值被Q3+3IQR填补;如果至少基线和基线后值可用,则缺失数据通过末次观测值结转法(LOCF)填补;并且在第15天(治疗期)之前未计划的和出院的访视根据其研究日重新分配给研究访视。

[0059] 图21示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的趋化因子(C-C基序)配体17 (pg/mL)的箱形图。

[0060] 图22示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的白细胞介素8-细胞因子 (pg/mL)的箱形图。

[0061] 图23示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的巨噬细胞衍生趋化因子 (pg/mL)的箱形图。

[0062] 图24示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的单核细胞趋化蛋白1 (pg/mL)的箱形图。

[0063] 图25示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的肿瘤坏死因子 $\alpha$  (pg/mL)的箱形图。

[0064] 图26示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的巨噬细胞炎症蛋白1 $\beta$  (pg/mL)的箱形图。

[0065] 图27示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的趋化因子(C-C基序)配体13 (pg/mL)的箱形图。

[0066] 图28示出了根据实施例2,在安全性群体中,用LOCF填补得到的白细胞介素6与白细胞介素10的比率(比率)的箱形图。

### 具体实施方式

[0067] 本公开文本涉及用RIPK1抑制剂化合物治疗涉及全身过度炎症反应的病症,如细胞因子释放综合征(CRS)、全身炎症反应综合征(SIRS)、器官损伤、脓毒症和与感染性疾病(如冠状病毒感染)相关的过度炎症状态,例如作为救援疗法,以减弱由病毒感染和伴随的过度表达的过度的炎症反应引起的放大的免疫反应。不旨在受限于特定的机制,据信施用RIPK1抑制剂化合物可抑制或减少细胞死亡(坏死性凋亡),并且防止对周围细胞的进一步损伤,从而降低由例如感染性疾病(如冠状病毒感染)引起的炎症程度。

[0068] 现在将详细参考某些实施方案,其实施例在附图中说明。

[0069] 虽然本公开文本提供了某些说明的实施方案,但应理解,它们并不旨在将本发明限于那些实施方案。相反,本发明旨在覆盖可以包括在如由所附权利要求定义的本公开文本内的所有替代物、修改和等同物。

[0070] 本文使用的章节标题仅出于组织的目的,而不应被解释为以任何方式限制所希望的主题。在通过引用并入的任何文献与本说明书中定义的任何术语矛盾的情况下,以本说明书为准。虽然结合各个实施方案描述了本公开内容,但并不旨在使本公开内容限于此类实施方案。相反,如本领域技术人员应理解的,本传授内容涵盖各种替代物、修改和等同物。

#### I. 定义

[0071] 除非另外说明,否则在说明书和权利要求书中使用的以下术语是出于本公开文本的目的而定义并且具有以下含义:

[0072] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备通常是安全、无毒并且既不是生物学上也不是其他方面所不希望的药物组合物的载体或赋形剂,并且包括对于兽用以及人药物用途可接受的载体或赋形剂。如在说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的载体/赋形剂”包括一种和多于一种这样的赋形剂。

[0073] 疾病的“治疗(treating或treatment)”包括:

(1) 预防疾病,例如使可能暴露于疾病或易患疾病但尚未经历或显示出疾病症状的哺乳动物不出现疾病的临床症状;

(2) 抑制疾病,例如阻止或减少疾病或其临床症状的发展;或者

(3) 缓解疾病,例如引起疾病或其临床症状的消退。

[0074] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可以发生但不一定发生,并且所

述描述包括事件或情形发生的情况和它没有发生的情况。

[0075] “治疗有效量”意指当施用给哺乳动物用于治疗疾病时足以实现对疾病的这种治疗的RIPK1抑制剂化合物的量。“治疗有效量”将取决于化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0076] 如本文所用的术语“或其组合(or a combination thereof和or combinations thereof)”是指所述术语之前列出的术语的任何和所有排列和组合。例如,“A、B、C或其组合”旨在包括以下中的至少一项:A、B、C、AB、AC、BC或ABC,并且如果顺序在特定上下文中是重要的,则还有BA、CA、CB、ACB、CBA、BCA、BAC或CAB。继续此例子,明确包括的是含有一项(item或term)或多项的重复的组合,如BB、AAA、AAB、BBC、AAABCCCC、CBAAA、CABABB等。熟练技术人员应理解,除非另外从上下文中显而易见,否则典型地对任何组合中的项(item或term)的数量没有限制。

[0077] 除非上下文另外要求,否则“或”以包括性含义使用,即等同于“和/或”。

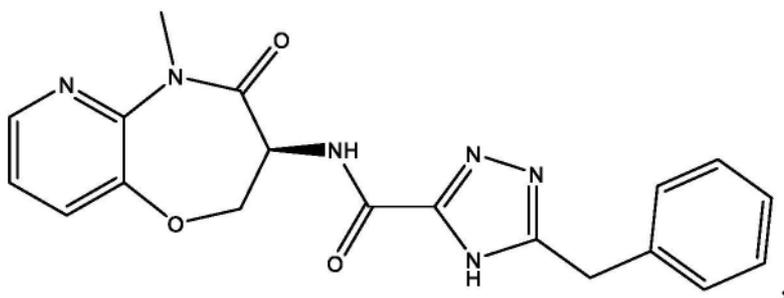
[0078] 如本文所用,“细胞因子释放综合征”、“细胞因子综合征”或CRS是指由免疫细胞向血液中大量快速释放细胞因子引起并且可能由多种因素(如感染、药物或免疫疗法)触发的全身炎症反应。细胞因子释放综合征的症状包括但不限于发热、恶心、头痛、皮疹、心跳急、低血压和呼吸困难。反应可能是严重的或危及生命的。

[0079] 如本文所用,“全身炎症反应综合征”或“SIRS”(也称为急性炎症综合征)是影响全身的炎症病症。SIRS是身体对感染性或非感染性攻击的反应。SIRS与全身炎症、器官功能障碍和器官衰竭有关,并且是细胞因子风暴的子集,在细胞因子风暴中各种细胞因子的调节异常。它也与脓毒症密切相关,在脓毒症中患者满足SIRS的标准并患有疑似或已证实的感染。SIRS的并发症可能包括急性肾脏损伤、休克和多器官功能障碍综合征。SIRS的原因可能包括微生物感染、疟疾、创伤、烧伤、胰腺炎、缺血、出血、手术并发症、肾上腺功能不全、肺栓塞、主动脉瘤、心脏压塞、过敏反应和药物过量。

[0080] 如本文所用,脓毒症是由感染触发的炎症免疫反应。这是一种威胁生命的病症,其在身体对感染做出反应时,对自身组织和器官造成损伤时存在。感染可能由细菌(最常见)、真菌、病毒和原生动物引起。脓毒症的症状可能包括发热、心率加快、低血压、呼吸频率加快和意识错乱。

[0081] “冠状病毒感染”意指冠状病毒(包括 $\alpha$ 和 $\beta$ 冠状病毒,包括2019-nCoV/SARS-CoV-2(也称为COVID-19)、SARS-CoV、HCoV和/或MERS-CoV)的感染。冠状病毒感染类型的非限制性例子包括COVID-19、SARS和MERS。

[0082] “RIPK1抑制剂”是指(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,具有以下结构:



和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物。

[0083] 应当注意,除非上下文另外清楚地指明,否则如在本说明书和所附权利要求书中使用的,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述”包括复数指示物。因此,例如,提及“一种缀合物”包括多种缀合物,并且提及“一个细胞”包括多个细胞,等等。

[0084] 数值范围包括定义所述范围的数字。考虑到有效数字和与测量相关的误差,应将测量值和可测量值理解为近似值。另外,使用“包含(comprise、comprises、comprising)”、“含有(contain、contains、containing)”、“包括(include、includes和including)”并非旨在是限制性的。应理解,前面的发明内容和具体实施方式都仅是示例性和解释性的,并不是对本传授内容的限制。

[0085] 除非在上述说明书中特别指出,否则本说明书中列举“包含”各种组分的实施方案也被设想为“由所列举的组分组成”或“基本上由所列举的组分组成”;本说明书中列举“由各种组分组成”的实施方案也被设想为“包含所列举的组分”或“基本上由所列举的组分组成”;并且本说明书中列举“基本上由各种组分组成”的实施方案也被设想为“由所列举的组分组成”或“包含所列举的组分”(这种可互换性不适用于在权利要求中使用这些术语)。

[0086] 在详细描述本传授内容之前,应理解本公开文本不限于具体的组合物或工艺步骤,因为这些可以变化。

## II. RIPK1抑制剂化合物

[0087] 在一些实施方案中,提供了治疗有风险患上或患有细胞因子释放综合征(CRS)的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。在一些实施方案中,CRS处于其早期阶段。在一些实施方案中,CRS处于或接近其峰值。

[0088] 在一些实施方案中,提供了治疗有风险患上或患有全身炎症反应综合征(SIRS)的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。在一些实施方案中,SIRS处于其早期阶段。在一些实施方案中,SIRS处于或接近其峰值。

[0089] 在一些实施方案中,提供了治疗处于过度炎症状态的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。在一些实施方案中,过度炎症状态显示为CRP的增加、白细胞数量的减少、嗜中性粒细胞数量的变化(血液嗜中性粒细胞增多或血液嗜中性粒细胞减少)、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率的降低和/或IL-6的增加。

[0090] 在一些实施方案中,提供了减轻有风险患上或患有CRS的受试者的炎症的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0091] 在一些实施方案中,提供了减轻有风险患上或患有SIRS的受试者的炎症的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并

[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0092] 在一些实施方案中,提供了减轻处于过度炎症状态的受试者(包括有风险患上或患有CRS的受试者)的器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0093] 在一些实施方案中,提供了减轻处于过度炎症状态的受试者(包括有风险患上或患有SIRS的受试者)的器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0094] 在一些实施方案中,提供了减轻受试者的脓毒症相关炎症和/或器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0095] 在一些实施方案中,提供了治疗患有流感样疾病的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。流感样疾病或症状的非限制性例子是发热、咳嗽、痰液产生、喘息、呼吸困难、鼻塞、流鼻涕、咽炎、耳炎、呕吐、腹泻、喉咙痛、寒战(颤抖)、疲倦(疲劳)、头痛和肌痛(肌肉疼痛)。

[0096] 在一个实施方案中,提供了治疗冠状病毒感染的方法,其包括向有需要的受试者施用RIPK1抑制剂,如(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,减轻与冠状病毒感染有关的症状的方法包括向有需要的受试者施用RIPK1抑制剂,如(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,受试者表现出细胞因子释放综合征(“CRS”,也称为“细胞因子风暴”)所特有的症状。

[0097] 在一个实施方案中,治疗被诊断具有CRS影响的受试者的方法包括施用RIPK1抑制剂,如(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,CRS处于其早期阶段。在一些实施方案中,CRS处于或接近其峰值。

[0098] 在一个实施方案中,受试者的病症指示功能障碍的免疫反应。在一个实施方案中,功能障碍的免疫反应是CRS。在另一个实施方案中,受试者的先天免疫激活显示为C反应蛋白(“CRP”)的增加、嗜中性粒细胞数量的减少和/或IL-6的增加。

[0099] 在一些实施方案中,受试者的病症包括全身过度炎症反应。在一些实施方案中,全身过度炎症反应显示为CRP的增加、白细胞的减少、嗜中性粒细胞数量的变化(血液嗜中性粒细胞增多或血液嗜中性粒细胞减少)、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率的降低和/或IL-6的

增加。

[0100] 在其他实施方案中,施用约5mg至约1000mg剂量的RIPK1抑制剂,例如5、15、20、50、60、100、150、200、300、400、600、800或1000mg。

[0101] 在一些实施方案中,施用约400mg至约1000mg剂量的RIPK1抑制剂,例如400、500、600、700、800、900或1000mg。在一些实施方案中,施用约400mg的剂量。在一些实施方案中,施用约500mg的剂量。在一些实施方案中,施用约600mg的剂量。在一些实施方案中,施用约800mg的剂量。在一些实施方案中,施用约1000mg的剂量。

[0102] 在一个实施方案中,将RIPK1抑制剂与抗病毒疗法(如瑞德西韦、羟氯喹、加利地韦、奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林、洛匹那韦、利托那韦、法匹拉韦、地瑞那韦或其组合)联合施用。

[0103] 在一些实施方案中,将RIPK1抑制剂与类固醇(如皮质类固醇)联合施用。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、可的松、氢化可的松、曲安奈德或ethamethasoneb、或其药学上可接受的盐。

[0104] RIPK1抑制剂可以根据例如美国专利号9,896,458中描述的方法和方案、特别是实施例42的内容来制备,将其通过引用并入本文。

[0105] 几项临床前研究已经证明,RIPK1/RIPK3激活在严重休克或脓毒症和炎症疾病的发病机制中起作用。重要的是,已经显示RIPK1激酶死亡(KD)和RIPK3敲除(KO)小鼠对由TNF $\alpha$ 诱导的致死性全身炎症反应综合征(SIRS)具有抗性。最近的临床数据表明,在脓毒症过程中坏死性凋亡激活起作用,同时血浆中RIPK3的上调与危重患者的死亡相关。然而,与RIPK1KD或RIPK3 KO小鼠相比,MLKL KO小鼠对TNF $\alpha$ 诱导的休克更敏感,这表明RIPK1激酶驱动的炎症和细胞死亡两者均是TNF $\alpha$ 诱导的SIRS的关键促成因素。在SIRS的急性小鼠模型中研究了RIPK1抑制剂。与已发表的数据类似,我们已经发现SIRS诱导是剂量依赖性阻断的,并且在最高剂量下完全消除。也有理由认为,血管通透性和内皮功能障碍导致SIRS/休克和致死。我们已经证明,在SIRS小鼠模型中,单独的TNF $\alpha$ 诱导休克,这是通过骨髓移植在非造血细胞中特异性地通过遗传性RIPK1激酶抑制来救援的。重要的是,非造血激酶无活性细胞对TNF $\alpha$ 诱导的血管通透性过高以及凝血和肝内皮细胞坏死性凋亡提供保护。这些数据表明,除了加重炎症信号传导之外,RIPK1激酶抑制还可以抑制血管系统功能障碍和内皮/上皮细胞损伤。RIPK1在驱动全身炎症方面的作用的另外的临床证据来自罕见的具有RIPK1突变的患者群体中的证据,所述突变阻断胱天蛋白酶介导的切割并导致这种激酶的超活化。这些患者具有周期性发热,同时在其PBMC中,细胞因子(包括IL-6)升高且pRIPK1水平升高。患者来源的细胞对RIPK1激酶抑制有反应,并且一些患者对抗IL-6疗法有反应。

[0106] 因此,在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减少SIRS的影响。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减轻与SIRS相关的炎症。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减轻与SIRS相关的器官损伤。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂缓解过度炎症状态。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂治疗或减轻脓毒症相关炎症或器官损伤。

[0107] 在“Pathogenic human coronavirus infections:causes and consequences of cytokine storm and immunopathology”中,Channappanavar和Perlam指出:“在先前的SARS-CoV爆发后的体外研究显示,SARS-CoV感染人树突状细胞诱导抗病毒细胞因子IFN- $\alpha$  $\beta$ 的低水平表达,促炎细胞因子TNF和IL-6的中度上调,以及炎症趋化因子CCL3(也称为MIP1

α)、CCL5、CCL2和CXCL10的显著上调。类似地，SARS-CoV感染的巨噬细胞显示出IFN和其他促炎细胞因子水平延迟但升高。SARS-CoV感染的呼吸道上皮细胞(AEC)也产生大量的CCL3、CCL5、CCL2和CXCL10。这些细胞因子和趋化因子的延迟但过度的产生被认为诱导对SARS-CoV感染的失调的先天免疫反应。与患有无并发症的SARS的个体相比，在患有严重疾病的SARS患者中发现了高血清水平的促炎细胞因子(IFN-γ、IL-1、IL-6、IL-12和TGFβ)和趋化因子(CCL2、CXCL10、CXCL9和IL-8)。相反，患有严重疾病的SARS患者具有非常低水平的抗炎细胞因子IL-10。除了促炎细胞因子和趋化因子之外，与健康对照或患有轻中度疾病的个体相比，患有致死性SARS的个体显示出IFN(IFN-α和IFN-γ)和IFN刺激基因(ISG)(CXCL10和CCL-2)水平升高。这些结果首次表明IFN和ISG在人的SARS的免疫发病机制中可能起作用。因此，从这些研究中看出，SARS-CoV感染的AEC、DC和巨噬细胞的失调和/或放大的细胞因子和趋化因子反应可能在SARS发病机制中起重要作用。”

[0108] 由于在干扰素受体刺激后，RIPK1激酶活性调节先天免疫细胞中细胞死亡的执行，并且已经显示RIPK1的抑制可降低巨噬细胞中的体外干扰素反应并减少例如CCL3(MIP1α)的产生，因此本发明的方法可以用于通过比IL-6途径抑制更广泛的机制来抑制由先天免疫系统引起的放大的抗病毒反应。

[0109] 在一些实施方案中，施用RIPK1抑制剂减少细胞因子释放综合征(“CRS”；也称为“细胞因子风暴”)的影响。因为与感染性疾病有关，CRS是响应于感染的过度或不受控制地释放促炎细胞因子。CRS的特征在于白细胞介素、干扰素、趋化因子、集落刺激因子(CSF)和肿瘤坏死因子(例如，IL-6、IFN-γ、MCP-1、IL-10和TNFα)的血浆浓度增加。

[0110] 在一些实施方案中，特征在于CRS的感染性疾病是冠状病毒(包括2019-nCoV/SARS-CoV-2、SARS-CoV和MERS-CoV)的感染。在一些实施方案中，受试者患有严重或危重疾病。在一些实施方案中，受试者患有多器官功能障碍。在一些实施方案中，受试者患有肺炎和发热。

[0111] 在一些实施方案中，CRS的特征在于选自白细胞介素、干扰素、趋化因子、CSF和TNFα的一种或多种细胞因子的血浆浓度增加。在一些实施方案中，白细胞介素选自IL-1α、IL-1β、IL-1RA、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10和IL-18。在一些实施方案中，干扰素选自IFN-α、IFN-β、IFN-γ、IFN-λ1、IFN-λ2和IFN-λ3。在一些实施方案中，趋化因子选自CXCR3配体CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CCL2(单核细胞趋化蛋白1[MCP-1])、CCL3、CCL4和CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子)。在一些实施方案中，CSF选自粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[0112] 在一些实施方案中，CRS的特征在于白细胞介素2、7和10、粒细胞集落刺激因子、干扰素-γ诱导蛋白10、单核细胞趋化蛋白1、巨噬细胞炎症蛋白1α和/或TNFα的血浆浓度增加。在一些实施方案中，CRS的特征在于血小板衍生生长因子(PDGF)的血浆浓度增加。在一些实施方案中，CRS的特征在于血管内皮生长因子(VEGF)的血浆浓度增加。在一些实施方案中，CRS的特征在于碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的血浆浓度增加。在一些实施方案中，有需要的受试者患有选自以下的一种或多种症状：肺炎、支气管炎、发热、咳嗽、排痰性咳嗽、流鼻涕、打喷嚏、呼吸困难(breathlessness)、在深呼吸过程中剧烈或刺痛的胸痛、寒战、哮喘加重、呼吸频率增加、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、RNA血症(在血流中可检测到RNA)、急性心脏损伤、休克、肌痛、疲劳、痰液产生、铁锈色痰、血痰、淋巴结肿胀、中耳感染、

关节痛、喘息、头痛、咯血、腹泻、呼吸困难 (dyspnea)、发红、肿胀或水肿、疼痛、功能丧失、器官功能障碍、多器官系统衰竭、急性肾脏损伤、意识错乱、营养不良、皮肤发青、脓毒症、低血压、高血压、体温过低、低氧血症、白细胞增多、白细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少、鼻塞、喉咙痛、不愿意喝水、抽搐、持续呕吐、极端体温、意识水平下降、腹痛和继发感染。

[0113] 在一些实施方案中,有需要的受试者患有肺部并发症,其特征在于胸部CT图像异常。在一些实施方案中,有需要的受试者在胸部CT图像中表现出磨玻璃影和亚节段实变区。在一些实施方案中,有需要的受试者在胸部CT图像中表现出多个小叶和亚节段实变区。在一些实施方案中,有需要的受试者在胸部CT图像中表现出磨玻璃影和亚节段实变区的双侧累及。在一些实施方案中,有需要的受试者在胸部CT图像中表现出多个小叶和亚节段实变区的双侧累及。

[0114] 在一些实施方案中,相对于健康受试者,有需要的受试者具有升高水平的天冬氨酸转氨酶。在一些实施方案中,相对于健康受试者,有需要的受试者具有升高水平的D-二聚体。在一些实施方案中,相对于健康受试者,有需要的受试者具有升高水平的超敏肌钙蛋白I (hs-cTnI)。在一些实施方案中,相对于健康受试者,有需要的受试者具有升高水平的降钙素原水平,例如大于0.5ng/mL的降钙素原水平。在一些实施方案中,相对于健康受试者,有需要的受试者具有升高的凝血酶原时间。

[0115] 在一些实施方案中,有需要的受试者是成人。成人是大于或等于18岁的人类受试者。在一些实施方案中,有需要的受试者大于或等于18岁且小于或等于59岁。在一些实施方案中,有需要的受试者为60岁或更大。

[0116] 在一些实施方案中,有需要的受试者小于18岁。

[0117] 在一些实施方案中,有需要的受试者大于或等于12岁。

[0119] 在一些实施方案中,有需要的受试者患有长期或预先存在的医学病症,例如但不限于心脏病、肺病、糖尿病、癌症和/或高血压。

[0120] 在一些实施方案中,有需要的受试者具有减弱的免疫系统。

[0121] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂治疗或改善以下的一种或多种症状:肺炎、支气管炎、发热、咳嗽、排痰性咳嗽、流鼻涕、打喷嚏、呼吸困难 (breathlessness)、在深呼吸过程中剧烈或刺痛的胸痛、寒战、哮喘加重、呼吸频率增加、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、RNA血症 (在血流中可检测到RNA)、急性心脏损伤、休克、肌痛、疲劳、痰液产生、铁锈色痰、血痰、淋巴结肿胀、中耳感染、关节痛、喘息、头痛、咯血、腹泻、呼吸困难 (dyspnea)、发红、肿胀或水肿、疼痛、功能丧失、器官功能障碍、多器官系统衰竭、急性肾脏损伤、意识错乱、营养不良、皮肤发青、脓毒症、低血压、高血压、体温过低、低氧血症、白细胞增多、白细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少、鼻塞、喉咙痛、不愿意喝水、抽搐、持续呕吐、极端体温、意识水平下降、腹痛和/或继发感染。

[0122] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低受试者中的天冬氨酸转氨酶水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低受试者中的D-二聚体水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低受试者中的超敏肌钙蛋白I (hs-cTnI) 水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低受试者中的降钙素原水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减少受试者的凝血酶原时间。

[0123] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减轻和/或消除特征在于胸部CT图像异常的

一种或多种肺部并发症。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低感染了特征在于CRS的感染性疾病的受试者的死亡率。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减少和/或消除受试者对机械通气、辅助供氧和/或住院的需要。

[0124] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减轻流感样疾病,如发热、咳嗽、痰液产生、喘息、呼吸困难、鼻塞、流鼻涕、咽炎、耳炎、呕吐、腹泻、喉咙痛、寒战(颤抖)、疲倦(疲劳)、头痛和肌痛(肌肉疼痛)。在一些实施方案中,流感样疾病是在至少24小时内出现高于或等于38°C的发热。在一些实施方案中,流感样疾病是在至少24小时内出现高于或等于38°C的发热以及以下中的至少一种:咳嗽、痰液产生、喘息、呼吸困难、鼻塞、流鼻涕、咽炎、耳炎、呕吐、腹泻、喉咙痛、寒战(颤抖)、疲倦(疲劳)、头痛和肌痛(肌肉疼痛)。

[0125] 在一些实施方案中,在约3天的治疗内,施用RIPK1抑制剂将CRP水平降低至少50%。

[0126] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低受试者中的选自IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF $\alpha$ 或IFN  $\gamma$ 的一种或多种细胞因子的血浆水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低选自IL-10、IL-6、IFN  $\gamma$  或趋化因子(C-X-C基序)配体10的一种或多种细胞因子的血浆水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低IL-10的血浆水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低IL-6的血浆水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低IL-8的血浆水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低IFN  $\gamma$  的血浆水平。

[0127] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减少白细胞的数量或降低嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率。在一些实施方案中,在7天的治疗内,施用RIPK1抑制剂减少白细胞的数量或降低嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减少白细胞的数量。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂降低嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率。

[0128] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂增加饱和氧量(SPO<sub>2</sub>)水平。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂在7天的治疗内增加50%的饱和氧量(SPO<sub>2</sub>)恢复率。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂增加SPO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率。在一些实施方案中,在治疗7天后,施用RIPK1抑制剂增加SPO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率。

[0129] 在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减少和/或消除对氧气支持的需要。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减少和/或消除对呼吸机的需要。在一些实施方案中,施用RIPK1抑制剂减轻和/或消除呼吸衰竭。

[0130] 在一些实施方案中,将RIPK1抑制剂作为单一疗法施用。在一些实施方案中,将一种或多种活性化合物与RIPK1抑制剂一起施用。在一些实施方案中,一种或多种活性化合物选自镇痛剂、减充血剂、祛痰剂、抗组胺剂、粘液促动剂和咳嗽遏制剂。所述一种或多种另外的治疗剂可以与RIPK1抑制剂同时或依次施用。

[0131] 在一些实施方案中,将一种或多种抗病毒疗法与RIPK1抑制剂一起施用。所述施用可以在化合物施用之前,与化合物施用同时,或者在化合物施用之后。在一些实施方案中,可以通过使用一种或多种抗病毒剂来施用一种或多种抗病毒疗法。在一些实施方案中,抗病毒剂选自瑞德西韦、羟氯喹、加利地韦、奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林、洛匹那韦、利托那韦、法匹拉韦、地瑞那韦或其组合。

[0132] 在一些实施方案中,先前通过施用一种或多种抗病毒剂向受试者施用了抗病毒疗法。在一些实施方案中,抗病毒剂选自瑞德西韦、羟氯喹、加利地韦、奥司他韦、帕拉米韦、扎

那米韦、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林、洛匹那韦、利托那韦、法匹拉韦、地瑞那韦或其组合。

[0133] 在一些实施方案中,将一种或多种类固醇(如皮质类固醇)与RIPK抑制剂一起施用。示例性皮质类固醇包括但不限于地塞米松、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、可的松、氢化可的松、曲安奈德或ethamethasoneb、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松。所述施用可以在化合物施用之前,与化合物施用同时,或者在化合物施用之后。在所公开的方法中使用的皮质类固醇可以根据本领域已知的方案(例如,美国FDA批准的方案)施用。

[0134] 在一些实施方案中,先前向受试者施用了一种或多种类固醇,如皮质类固醇。在一些实施方案中,所述一种或多种皮质类固醇选自地塞米松、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、可的松、氢化可的松、曲安奈德或ethamethasoneb、或其药学上可接受的盐。

[0135] 在一些实施方案中,受试者具有高IL-6水平和/或高CRP水平。

[0136] 本公开文本还提供了确定患有特征在于CRS的感染性疾病的受试者是否具有增加的有效治疗CRS或减轻与CRS相关的一种或多种症状的倾向的方法,其包括测量来自受试者的血清样品中的CRP浓度,其中如果血清样品具有高于正常上限的CRP浓度,则受试者具有增加的有效治疗CRS或减轻与CRS相关的一种或多种症状的倾向。

[0137] 在另一个方面,本公开文本提供了确定患有特征在于CRS的感染性疾病的受试者是否具有增加的有效治疗CRS或减轻与CRS相关的一种或多种症状的倾向的方法,其包括测量来自受试者的血清样品中的IL-6浓度,其中如果血清样品具有高于正常上限的IL-6浓度,则受试者具有增加的有效治疗CRS或减轻与CRS相关的一种或多种症状的倾向。

### III. 治疗方法

[0138] 本文提供了治疗有风险患上或患有CRS的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0139] 本文提供了治疗有风险患上或患有SIRS的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0140] 本文提供了治疗处于过度炎症状态的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0141] 本文提供了减轻有风险患上或患有CRS的受试者的炎症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0142] 本文提供了减轻有风险患上或患有SIRS的受试者的炎症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,

2-b] [1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0143] 本文提供了减轻处于过度炎症状态的受试者(包括有风险患上或患有CRS的受试者)的器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0144] 本文提供了减轻处于过度炎症状态的受试者(包括有风险患上或患有SIRS的受试者)的器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0145] 本文提供了减轻受试者的脓毒症相关炎症或器官损伤的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0146] 本文提供了治疗患有流感样疾病的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0147] 本文提供了减轻与冠状病毒感染有关的症状的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含(S)-5-苄基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂卓-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和/或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体混合物的RIPK1抑制剂。

[0148] 在一些实施方案中,治疗有效量是约5至约1000mg。在一些实施方案中,治疗有效量是约400mg至约1000mg。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物是人。

[0149] 在一些实施方案中,施用约5-10mg、10-15mg、15-20mg、20-25mg、25-30mg、30-35mg、35-40mg、40-45mg、45-50mg、50-55mg或55-60mg的剂量。在一些实施方案中,所述剂量是5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、100mg、200mg、300mg、400mg、600mg、800mg或1000mg。在一些实施方案中,所述剂量是5mg。在一些实施方案中,所述剂量是15mg。在一些实施方案中,施用约400mg至约1000mg的剂量。在一些实施方案中,所述剂量是400mg。在一些实施方案中,所述剂量是600mg。在一些实施方案中,所述剂量是800mg。在一些实施方案中,所述剂量是1000mg。

[0150] 在一些实施方案中,每日施用所述剂量。每日剂量可以作为单个剂量递送或分成多个部分。例如,在一些实施方案中,每天一次(例如,约每24小时)施用所述剂量。在一些实施方案中,每日两次施用所述剂量。在一些实施方案中,将所述剂量细分成两部分以每天两次(例如,约每12小时)施用。在一些实施方案中,将所述剂量细分成三部分以每天三次(例如,约每8小时)施用。在一些实施方案中,将所述剂量细分成四部分以待每天四次(例如,约

每6小时)施用。

[0151] 在一些实施方案中,口服施用所述剂量。在一些实施方案中,将所述剂量以片剂的形式施用。在一些实施方案中,将所述剂量以丸剂、胶囊、半固体、粉末、缓释配制品、溶液、悬浮液、酞剂、气雾剂或任何其他适当的组合物的形式施用。在受试者不能口服咽下所述剂量的情况下,可以使用胃饲管、鼻饲管或I.V.。在一些实施方案中,口服施用所述剂量。在一些实施方案中,将所述剂量经由胃饲管施用。

[0152] 施用频率的确定可以由本领域技术人员(如主治医师)根据对被治疗的病症、被治疗的受试者的年龄、被治疗的病症的严重程度、被治疗的受试者的一般健康状况等的考虑来进行。在一些实施方案中,以治疗SARS-CoV-2感染的治疗有效量施用RIPK1抑制剂。治疗有效量典型地取决于被治疗的受试者的体重、他或她的身体或健康状况、待治疗的病症的广泛性或被治疗的受试者的年龄、药物配制方法和/或施用方法(例如,施用时间和施用途径)。

[0153] 配制品的选择取决于各种因素,如药物施用方式(例如,对于口服施用,优选片剂、丸剂或胶囊形式的配制品)和药物物质的生物利用度。最近,基于生物利用度可以通过增加表面积(即,减小粒度)来增加的原理,已经开发了特别用于显示出较差生物利用度的药物的药物配制品。例如,美国专利号4,107,288描述了药物配制品,其颗粒的尺寸在10至1,000nm范围内,其中活性材料负载在大分子的交联基质上。美国专利号5,145,684描述了药物配制品的生产,其中在表面改性剂的存在下,将药物物质粉碎成纳米颗粒(平均粒度为400nm),然后分散在液体介质中,以得到表现出非常高生物利用度的药物配制品。在胃pH下分解的药物的生物利用度可以通过以十二指肠内释放药物的配制品施用此类药物来增加。

[0154] 所述组合物通常由RIPK1抑制剂和/或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂(如粘合剂、表面活性剂、稀释剂、缓冲剂、抗粘附剂、助流剂、亲水性或疏水性聚合物、阻滞剂、稳定剂(stabilizing agent或stabilizer)、崩解剂或超级崩解剂、抗氧化剂、消泡剂、填充剂、调味剂、着色剂、润滑剂、吸附剂、防腐剂、增塑剂或甜味剂或其混合物)的组合组成,所述赋形剂有助于将RIPK1抑制剂和/或其药学上可接受的盐加工成可以制药使用的制剂。任何熟知的技术和赋形剂均可以适当且如本领域所理解的使用,参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第二十一版,(Pharmaceutical Press,2005);Lieberman,H.A.,Lachman,L.和Schwartz,J.B.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms,第1-2卷Taylor&Francis 1990;和R.I.Mahato,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第二版(Taylor&Francis,2012)。

[0155] 在某些实施方案中,所述配制品可以包括一种或多种pH调节剂或缓冲剂,例如酸,如乙酸、硼酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、苹果酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷;以及缓冲液,如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠、氯化铵等。用作碱的此类缓冲液可以具有除了钠之外的其他反离子,例如钾、镁、钙、铵或其他反离子。以使组合物的pH维持在可接受范围内所需的量包括此类酸、碱和缓冲液。

[0156] 在某些实施方案中,所述配制品还可以以使组合物的克分子渗透压重量浓度在可接受范围内所需的量包括一种或多种盐。此类盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的

那些盐；合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0157] 在某些实施方案中，所述配制品还可以包括一种或多种消泡剂，以减少加工过程中可能导致含水分散体凝结、成品膜中出现气泡或通常损害加工的起泡沫。示例性消泡剂包括硅乳剂或脱水山梨醇倍半油酸酯。

[0158] 在某些实施方案中，所述配制品还可以包括一种或多种抗氧化剂，如非硫醇抗氧化剂，例如丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸或其衍生物和生育酚或其衍生物。在某些实施方案中，抗氧化剂在需要时增强化学稳定性。也可以添加其他试剂如柠檬酸或柠檬酸盐或EDTA来减缓氧化。

[0159] 在某些实施方案中，所述配制品还可以包括一种或多种防腐剂以抑制微生物活性。合适的防腐剂包括含汞物质，如硼酸苯汞(merfen)和硫柳汞；稳定的二氧化氯；以及季铵化合物，如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶鎓。

[0160] 在某些实施方案中，所述配制品还可以包括一种或多种粘合剂。粘合剂赋予粘性，并且包括例如海藻酸及其盐；纤维素衍生物，如羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如，Methocel<sup>®</sup>)、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如，Klucel<sup>®</sup>)、乙基纤维素(例如，Ethocel<sup>®</sup>)和微晶纤维素(例如，Avicel<sup>®</sup>)；微晶右旋糖；直链淀粉；硅酸镁铝；多糖酸；膨润土；明胶；聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物；交联聚维酮；聚维酮；淀粉；预糊化淀粉；黄耆胶；糊精；糖，如蔗糖(例如，Dipac<sup>®</sup>)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如，Xylitab<sup>®</sup>)和乳糖；天然或合成树胶，如阿拉伯胶、黄耆胶、isapol树皮的树胶粘液；聚乙烯吡咯烷酮(例如，Polyvidone<sup>®</sup> CL、Kollidon<sup>®</sup> CL、Polyplasdone<sup>®</sup> XL-10)；落叶松阿拉伯半乳聚糖；Veegum<sup>®</sup>；聚乙二醇；聚环氧乙烷；蜡；海藻酸钠等。

[0161] 在某些实施方案中，所述配制品还可以包括分散剂和/或粘度调节剂。分散剂和/或粘度调节剂包括通过液体介质或制粒方法或共混方法控制药物的扩散和均匀性的材料。在一些实施方案中，这些试剂也有助于包衣或溶蚀基质的有效性。示例性扩散促进剂/分散剂包括例如亲水性聚合物、电解质、Tween<sup>®</sup> 60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP；商业上称为Plasdone<sup>®</sup>)、以及基于碳水化合物的分散剂(例如像羟丙基纤维素(例如，HPC、H-PC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素(例如，HPMC K100、RPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯(HPMCAS)、非结晶纤维素)、聚环氧乙烷、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如，Pluronic F68<sup>®</sup>、F88<sup>®</sup>和F10<sup>®</sup>8，其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物)、和泊洛沙胺(例如，Tetronic908<sup>®</sup>，也称为Poloxamine908<sup>®</sup>，其是由环氧丙烷和环氧乙烷到乙二胺的顺序加成得到的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, 新泽西州帕西帕尼))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25、或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇(例如，聚乙二醇可以具有约300至约6000、或约3350至约4000、或约7000至5400的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨醇酯80、海藻酸钠、树胶(例如，黄耆胶和阿拉伯树胶)、瓜尔胶、黄原胶(xanthan)(包括黄原胶(xanthan gum))、糖、纤维素(例如，羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)、聚山梨醇酯80、海藻酸钠、

聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚维酮、卡波姆、聚乙烯醇(PVA)、海藻酸盐、壳聚糖及其组合。增塑剂如纤维素或三乙基纤维素也可以用作分散剂。特别可用于脂质体分散体和自乳化分散体的分散剂是二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自蛋的天然磷脂酰胆碱、来自蛋的天然磷脂酰甘油、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。通常,在粉末填充的明胶胶囊配制品中使用约10%至约70%的粘合剂水平。无论是直接压片、湿法制粒、辊压还是使用其他赋形剂(如填充剂,其本身可以作为适度的粘合剂),片剂配制品中的粘合剂使用水平各不相同。本领域熟练的配方师可以确定配制品的粘合剂水平,但是片剂配制品中高达90%、更典型地高达70%的粘合剂使用水平是常见的。

[0162] 在某些实施方案中,所述配制品还可以包括一种或多种稀释剂,所述稀释剂是指用于在递送之前稀释目标化合物的化学化合物。稀释剂也可以用于稳定化合物,因为它们可以提供更稳定的环境。溶解在缓冲溶液中的盐(其也可以提供pH控制或维持)在本领域中用作稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。在某些实施方案中,稀释剂增加组合物的体积以有助于压缩或产生足够的均匀共混物体积用于胶囊填充。此类化合物包括例如乳糖;淀粉;甘露醇;山梨醇;右旋糖;微晶纤维素,如Avicel<sup>®</sup>;磷酸氢钙;二水合磷酸二钙;磷酸三钙;磷酸钙;无水乳糖;喷雾干燥乳糖;预糊化淀粉;可压缩糖,如Di-Pac<sup>®</sup>(Amstar);羟丙基甲基纤维素;乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯;基于蔗糖的稀释剂;糖果糖;一水合硫酸二氢钙;二水合硫酸钙;三水合乳酸钙;葡萄糖结合剂;谷物水解固形物;直链淀粉;粉状纤维素;碳酸钙;甘氨酸;高岭土;甘露醇;氯化钠;肌醇;膨润土等。

[0163] 在某些实施方案中,所述配制品还可以包括一种或多种崩解剂,所述崩解剂包括剂型与胃肠液接触时的溶解和分散两者。崩解剂(disintegration agent或disintegrant)有助于物质的分解或崩解。崩解剂的例子包括淀粉,例如天然淀粉(如玉米淀粉或马铃薯淀粉)、预糊化淀粉(如National 1551)或淀粉羟乙酸钠(如Promogel<sup>®</sup>或Explotab<sup>®</sup>);纤维素,如木制品、甲基结晶纤维素(例如,Avicel<sup>®</sup>、Avicel<sup>®</sup>PH101、Avicel<sup>®</sup>PH 102、Avicel<sup>®</sup>PH105、Elceme<sup>®</sup>P100、Emcocel<sup>®</sup>、Vivacel<sup>®</sup>和Solka-Floc<sup>®</sup>)、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素(如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol<sup>®</sup>)、交联羧甲基纤维素或交联交联羧甲基纤维素);交联淀粉(如淀粉羟乙酸钠);交联聚合物,如交联聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐,如海藻酸或海藻酸的盐如海藻酸钠;粘土,如Veegum<sup>®</sup>HV(硅酸镁铝);树胶,如琼脂、瓜尔胶、槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶;淀粉羟乙酸钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂,如阳离子交换树脂;柑橘渣;十二烷基硫酸钠;十二烷基硫酸钠与淀粉的组合等。

[0164] 在某些实施方案中,所述配制品还可以包括溶蚀促进剂。溶蚀促进剂包括控制胃肠液中特定材料的溶蚀的材料。溶蚀促进剂通常是本领域普通技术人员已知的。示例性溶蚀促进剂包括例如亲水性聚合物、电解质、蛋白质、肽和氨基酸。

[0165] 在某些实施方案中,所述配制品还可以包括一种或多种填充剂,所述填充剂包括诸如乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预糊化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇等化合物。

[0166] 在某些实施方案中,所述配制品还可以包括一种或多种调味剂和/或甜味剂,例如阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸钾(acesulfame K)、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油浆果、黑醋栗、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油巧克力、肉桂、泡泡

糖、柑橘、柑橘宾治、柑橘奶油、棉花糖 (cotton candy)、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜蜜素、甜蜜素、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、果汁宾治、姜、甘草酸盐、甘草 (glycyrrhiza/licorice) 糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益寿糖、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵、麦芽酚、甘露醇、枫树、棉花糖 (marshmallow)、薄荷醇、薄荷奶油 (mint cream)、混合浆果、新橙皮苷 DC、纽甜、橙、梨、桃、薄荷 (peppermint)、薄荷奶油 (peppermint cream)、粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾 (acesulfame potassium)、甘露醇、索马甜 (talin)、木糖醇、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、索马甜 (thaumatin)、水果锦囊 (tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇或这些调味成分的任何组合, 例如茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷 (mint)、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷 (mint)、薄荷醇-桉树、橙-奶油、香草-薄荷 (mint) 及其混合物。

[0167] 在某些实施方案中, 所述配制品还可以包括一种或多种润滑剂和助流剂, 所述润滑剂和助流剂是防止、减少或抑制材料粘附或摩擦的化合物。示例性润滑剂包括硬脂酸、氢氧化钙、滑石、硬脂富马酸钠、烃 (如矿物油)、或氢化植物油 (如氢化大豆油)、高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐 (如铝、钙、镁、锌)、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石、蜡、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇 (例如, PEG4000) 或甲氧基聚乙二醇 (如 Carbowax<sup>®</sup>)、油酸钠、苯甲酸钠、山萘酸甘油酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠、胶体二氧化硅 (如 Syloid<sup>®</sup>、Cab-O-Sil<sup>®</sup>)、淀粉 (如玉米淀粉)、硅油、表面活性剂等。

[0168] 在某些实施方案中, 所述配制品还可以包括一种或多种增塑剂, 所述增塑剂是用于软化肠溶或延迟释放包衣以使其不易碎的化合物。合适的增塑剂包括聚乙二醇 (如 PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350 和 PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、三乙基纤维素和三醋精。在一些实施方案中, 增塑剂也可以起分散剂或湿润剂的作用。

[0169] 在某些实施方案中, 所述配制品还可以包括一种或多种增溶剂, 所述增溶剂包括诸如三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、维生素 E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精 (例如 Captisol<sup>®</sup>)、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇 200-600、四氢呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇单乙醚、丙二醇和异山梨醇二甲醚等化合物。在一个实施方案中, 增溶剂是维生素 E TPGS 和/或 Captisol<sup>®</sup> 或  $\beta$ -羟丙基环糊精。

[0170] 在某些实施方案中, 所述配制品还可以包括一种或多种助悬剂, 所述助悬剂包括诸如聚乙烯吡咯烷酮 (例如, 聚乙烯吡咯烷酮 K112、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25 或聚乙烯吡咯烷酮 K30)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、聚乙二醇 (例如, 聚乙二醇可以具有约 300 至约 6000、或约 3350 至约 4000、或约 7000 至约 5400 的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟甲基纤维素硬脂酸酯、聚山梨醇酯 80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、树胶 (例如, 黄蓍胶和阿拉伯树胶)、瓜尔胶、黄原胶 (xanthan) (包括黄原胶 (xanthan gum))、糖、纤维素 (例如, 羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素)、聚山梨醇酯 80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨醇单油酸酯、聚维酮等化合物。

[0171] 在某些实施方案中, 所述配制品还可以包括一种或多种表面活性剂, 所述表面活

性剂包括诸如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、Tween 20、60或80、三醋精、维生素E TPGS、脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物(例如, Pluronic® (BASF)) 等化合物。一些其他表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油(例如, 聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油)以及聚氧乙烷基醚和烷基苯基醚(例如辛基酚聚醚10、辛基酚聚醚40)。在一些实施方案中,可以包括表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。

[0172] 在某些实施方案中,所述配制品还可以包括一种或多种粘度增强剂,所述粘度增强剂包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇海藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。

[0173] 在某些实施方案中,所述配制品还可以包括一种或多种湿润剂,所述湿润剂包括诸如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、Tween 80、维生素E TPGS、铵盐等化合物。

[0174] 本文公开的药物制剂可以通过以下方式来获得:将一种或多种固体赋形剂(如载体、粘合剂、填充剂、助悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透增强剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合)与一种或多种本文所述的化合物混合,任选地研磨所得混合物,并且在添加合适的赋形剂(如果需要)后加工颗粒剂混合物以获得片剂。

[0175] 本文公开的药物制剂还包括由明胶制成的胶囊以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。胶囊也可以由聚合物(如羟丙甲纤维素)制成。胶囊可以含有活性成分与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂的混合物。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体(如脂肪油、液体石蜡、脂质、增溶剂或液体聚乙二醇)中。此外,可以添加稳定剂。用于口服施用的所有配制品的剂量均应当适用于这种施用。

[0176] 这些配制品可以通过常规药理学技术制造。常规药理学技术包括例如以下方法中的一种或组合:(1)干混,(2)直接压片,(3)碾磨,(4)干法或非水制粒,(5)湿法制粒,(6)熔融,或(7)挤出。参见例如,Lachman等人,The Theory and Practice of Industrial Pharmacy,第3版(1986)。其他方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如,wurster包衣)、切向包衣、顶部喷雾、制片、挤出、挤出/滚圆等。

[0177] 应当理解,在本文所述的固体剂型中使用的赋形剂之间有相当大的重叠。因此,以上列出的添加剂应当被认为仅仅是示例性的而非限制性的可以包括在本文所述的固体剂型中的赋形剂类型。这种赋形剂的类型和量可以由本领域技术人员根据所希望的具体特性容易地确定。

[0178] 在一些实施方案中,本文所述的固体剂型是肠溶包衣口服剂型,即作为如本文所述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶包衣来实现化合物在胃肠道的肠中的释放。“肠溶包衣”药物和/或片剂是指用在胃中保持完整但一旦到达肠(在一个实施方案中为小肠)就溶解并释放药物的物质包衣的药物和/或片剂。如本文所用,“肠溶包衣”是作为剂型或作为颗粒包裹治疗活性剂核心的材料,如一种或多种聚合物材料。典型地,在治疗活性剂从剂型

中释放之前,大量或全部肠溶包衣材料被溶解,从而实现治疗活性剂核心或颗粒在小肠和/或大肠中的延迟溶解。讨论了肠溶包衣,例如Loyd,V.Allen,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第二十一版,Pharmaceutical Press,2005;和P.J.Tarcha,Polymers for Controlled Drug Delivery,第3章,CRC Press,1991。用于将肠溶包衣应用于药物组合物的方法是本领域熟知的,并且包括例如美国专利公开号2006/0045822。

[0179] 肠溶包衣剂型可以是压缩或模制或挤出的片剂(包衣或未包衣),其含有RIPK1抑制剂和/或其药学上可接受的盐和/或其他赋形剂的颗粒剂、粉末、小丸、珠或颗粒,其本身是包衣或未包衣的,前提是至少片剂或RIPK1抑制剂是包衣的。肠溶包衣口服剂型也可以是胶囊(包衣或未包衣),其含有RIPK1抑制剂和/或其药学上可接受的盐和/或其他赋形剂的小丸、珠或颗粒剂,其本身是包衣或未包衣的,前提是它们中的至少一种是包衣的。最初用作肠溶包衣的包衣的一些例子是蜂蜡和单硬脂酸甘油酯;蜂蜡、虫胶和纤维素;和鲸蜡醇、乳香和虫胶以及虫胶和硬脂酸(美国专利号2,809,918);聚乙酸乙烯酯和乙基纤维素(美国专利号3,835,221)。最近,所使用的包衣是聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物(Eudragit L30D)(F.W.Goodhart等人,Pharm.Tech.,第64-71页,1984年4月);甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物(Eudragit S),或含有金属硬脂酸盐的聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物(Mehta等人的美国专利号4,728,512和4,794,001);乙酸纤维素琥珀酸酯和羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯。

[0180] 在本文所述的方法和组合物中,表现出pH依赖性溶解度曲线的任何阴离子聚合物均可以用作肠溶包衣,以实现向肠的递送。在一个实施方案中,递送可以是到小肠。在另一个实施方案中,递送可以是到十二指肠。在一些实施方案中,本文所述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其他实施方案中,聚合物及其相容混合物以及它们的一些特性包括但不限于:

[0181] 虫胶:也称为纯化紫胶,它是从昆虫的树脂分泌物获得的精制产品。这种包衣在pH >7的介质中溶解;

[0182] 丙烯酸聚合物:丙烯酸聚合物的性能(主要是它们在生物流体中的溶解度)可以根据取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的例子包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit系列L、S和RS(由Rohm Pharma制造,并且称为Evonik®)可溶解在有机溶剂、含水分散体或干粉中。Eudragit系列RL、NE和RS在胃肠道中不溶,但是可渗透,并且主要用于结肠靶向。Eudragit系列L、L-30D和S在胃中不溶且在肠中溶解,并且可以被选择和配制成在大于5.5或低至大于5或高至大于7的pH值下溶解;

[0183] 纤维素衍生物:合适的纤维素衍生物的例子是:乙基纤维素;纤维素的偏乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。所述性能可以根据取代的程度和类型而变化。乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)在pH>6时溶解。Aquateric(FMC)是水基系统,并且是喷雾干燥的CAP假胶乳,其颗粒<1 $\mu$ m。Aquateric中的其他组分可以包括pluronic、Tween和乙酰化单甘油酯。其他合适的纤维素衍生物包括:乙酸纤维素偏苯三酸酯(Eastman);甲基纤维素(Pharmacoat、Methocel);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCS);和乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS,例如AQOAT(Shin Etsu))。所述性能可以根据取代的程度和类型而变化。例如,HPMCP如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F等级是合适的。所述性能可以根据取代的程度和类型而变化。例如,合适等级的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯包括但不限于在pH 5下溶解的AS-LG(LF)、在pH5.5下溶解的AS-MG(MF)和在更高pH下溶解的AS-HG(HF)。这些聚合物作为颗粒剂或作为含水分散体的细粉提供;

[0184] 聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯 (PVAP) :PVAP在pH>5时溶解,并且它对水蒸气和胃液的渗透性差得多。关于上述聚合物及其pH依赖性溶解度的详细描述可见于Karl Thoma和Karoline Bechtold教授的标题为“肠溶包衣的硬明胶胶囊 (Enteric coated hard gelatin capsules)”的文章,网址为<http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>。在一些实施方案中,包衣可以并且通常确实含有增塑剂和可能的其他包衣赋形剂,如着色剂、滑石和/或硬脂酸镁,这些是本领域熟知的。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯 (Citroflex 2)、三醋精 (三乙酸甘油酯)、乙酰柠檬酸三乙酯 (Citroflex A2)、Carbowax 400 (聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。具体地,阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常含有按重量计10%-25%的增塑剂,尤其是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三醋精。采用常规的包衣技术 (如流化床或Wurster包衣机、或者喷雾包衣或锅包衣) 来施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型保持完整,直至到达肠道中所希望的局部递送部位。

[0185] 除了增塑剂之外,着色剂、表面活性剂、防粘剂、消泡剂、润滑剂 (例如,巴西棕榈蜡或PEG) 和其他添加剂可以添加到包衣中,以溶解或分散包衣材料,并且改善包衣性能和包衣产品。

[0186] 为了加速肠溶包衣的溶解,可以应用肠溶聚合物的半厚双层包衣 (例如,Eudragit L30 D-55),并且在10%柠檬酸的存在下,内肠溶包衣可以具有高达pH 6.0的缓冲液,随后是最后一层标准Eudragit L 30 D-55。Liu和Basit应用两层肠溶包衣 (每层的厚度为典型肠溶包衣的一半),与所应用的作为单层的无缓冲的类似包衣系统相比,能够加速肠溶包衣的溶解 (Liu,F.和Basit,A. *Journal of Controlled Release*.147 (2010) 242-245)。

[0187] 肠溶包衣的完整性可以通过例如微丸内药物的降解来测量。如USP中所述,可以首先在胃液中并且分别在肠液中在溶解测试中对肠溶包衣剂型或小丸进行测试,以确定其功能。

[0188] 含有所公开化合物的肠溶包衣片剂和胶囊配制品可以通过本领域熟知的方法制成。例如,含有本文公开的化合物的片剂可以使用侧通气包衣锅 (Freund Hi-Coater) 用含有Eudragit<sup>®</sup>、二乙基邻苯二甲酸酯、异丙醇、滑石和水的包衣溶液进行肠溶包衣。

[0189] 可替代地,包含可以掺入片剂或胶囊中的肠溶包衣小丸的多单位剂型可以如下制备。

[0190] 核心材料:单独肠溶包衣分层小丸的核心材料可以根据不同的原理构成。任选地与碱性物质或缓冲液混合的用活性剂 (即,RIPK1抑制剂和/或其药学上可接受的盐) 分层的种子可以用作进一步加工的核心材料。待用活性剂分层的种子可以是单独或以混合物形式包含不同氧化物、纤维素、有机聚合物和其他材料的水不溶性种子,或者是单独或以混合物形式包含不同无机盐、糖、蔗糖小丸 (non-pareil) 和其他材料的水溶性种子。此外,种子可以包含呈晶体、团块、压块等形式的活性剂。种子的尺寸对于本公开文本来说不至关重要的,但是可以在大约0.1与2mm之间变化。使用例如制粒或喷雾包衣分层设备通过粉末或溶液/悬浮液分层来生产用活性剂分层的种子。

[0191] 在将种子分层之前,可以将活性剂与其他组分混合。此类组分可以是单独或呈混合物形式的粘合剂、表面活性剂、填充剂、崩解剂、碱性添加剂或其他和/或药学上可接受的

成分。粘合剂是例如聚合物如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP), 或糖, 淀粉或具有内聚特性的其他药学上可接受的物质。合适的表面活性剂可见于下组: 药学上可接受的非离子或离子表面活性剂, 例如像十二烷基硫酸钠。

[0192] 可替代地, 可以将任选地与合适成分混合的活性剂配制成核心材料。所述核心材料可以利用常规加工设备通过挤出/滚圆、成球或压缩来生产。所配制的核心材料的尺寸在大约0.1与4mm之间, 例如在0.1与2mm之间。所制造的核心材料可以进一步用包含活性剂的另外的成分分层和/或用于进一步加工。

[0193] 将活性剂与药物成分混合, 以获得优选的处理和加工特性以及最终制剂中活性剂的合适浓度。可以使用诸如填充剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面活性剂和其他药学上可接受的添加剂等药物成分。

[0194] 可替代地, 前述核心材料可以通过使用喷雾干燥或喷雾凝结技术来制备。

[0195] 一个或多个肠溶包衣层: 在将所述一个或多个肠溶包衣层以单个小丸的形式施加到核心材料上之前, 可以任选地用一个或多个包含药物赋形剂的分离层覆盖小丸, 所述药物赋形剂任选地包括碱性化合物, 如pH缓冲化合物。这个/这些分离层将核心材料与作为一个或多个肠溶包衣层的外层分离。保护活性剂核心材料的这个/这些分离层应当是水溶性的或在水中快速崩解的。

[0196] 可以在合适的设备 (如包衣锅、包衣制粒机) 中或在使用水和/或有机溶剂用于包衣过程的流化床仪器中, 任选地通过包衣或分层程序将一个或多个分离层施加到核心材料。作为替代方案, 可以通过使用粉末包衣技术, 将所述一个或多个分离层施加到核心材料。用于分离层的材料是单独或以混合物形式使用的药学上可接受的化合物, 例如像糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、肠溶包衣聚合物的水溶性盐等。添加剂 (如增塑剂、着色剂、颜料、填充剂、抗粘着剂和抗静电剂, 例如像硬脂酸镁、二氧化钛、滑石和其他添加剂) 也可以包括在所述一个或多个分离层中。

[0197] 当任选的分离层被施加到核心材料时, 它可以构成可变的厚度。所述一个或多个分离层的最大厚度通常仅受加工条件的限制。分离层可以用作扩散屏障, 并且可以用作pH缓冲区。任选施加的所述一个或多个分离层对于本公开文本的实施方案不是至关重要的。然而, 所述一个或多个分离层可以改善活性物质的化学稳定性和/或新颖多单位片剂剂型的物理特性。

[0198] 可替代地, 分离层可以通过施加在核心材料上的肠溶包衣聚合物层与核心材料中的碱性反应化合物之间的反应原位形成。因此, 所形成的分离层包含在所述一种或多种肠溶包衣层聚合物与处于形成盐的位置中的碱性反应化合物之间形成的水溶性盐。

[0199] 通过使用合适的包衣技术, 将一个或多个肠溶包衣层施加到核心材料上或覆盖有一个或多个分离层的核心材料上。肠溶包衣层材料可以分散或溶解在水中或合适的有机溶剂中。作为肠溶包衣层聚合物, 可以单独或组合使用以下的一种或多种, 例如甲基丙烯酸共聚物、乙酸钠纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸钠羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、乙酸钠纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸钠纤维素偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、虫胶或者一种或多种其他合适的肠溶包衣聚合物的溶液或分散体。

[0200] 肠溶包衣层含有药学上可接受的增塑剂,以获得所希望的机械特性,如肠溶包衣层的柔韧性和硬度。此类增塑剂是例如但不限于三醋精、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、鲸蜡醇、聚乙二醇、聚山梨醇酯或其他增塑剂。

[0201] 关于所选择的一种或多种肠溶包衣层聚合物、所选择的一种或多种增塑剂和所述一种或多种聚合物的施加量,针对每种肠溶包衣层配方优化增塑剂的量,以这样的方式调节机械特性,即所述一个或多个肠溶包衣层的柔韧性和硬度,例如以维氏硬度为例,使得如果需要片剂,则在将小丸压缩成片剂的过程中,覆盖有一个或多个肠溶包衣层的小丸的耐酸性不会显著降低。按所述一种或多种肠溶包衣层聚合物的重量计,增塑剂的量通常高于5%,如15%-50%,进一步如20%-50%。添加剂(如分散剂、着色剂、颜料聚合物例如聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯)、抗粘着剂和消泡剂)也可以包括在所述一个或多个肠溶包衣层中。可以添加其他化合物来增加膜厚度并减少酸性胃液向酸敏感材料中的扩散。所施加的肠溶包衣的最大厚度通常仅受加工条件和所希望的溶解曲线的限制。

[0202] 外包衣层:覆盖有一个或多个肠溶包衣层的小丸可以任选地进一步覆盖有一个或多个外包衣层。所述一个或多个外包衣层应当是水溶性的或在水中快速崩解的。可以在合适的设备(如包衣锅、包衣制粒机)中或在使用水和/或有机溶剂用于包衣或分层过程的流化床仪器中,通过包衣或分层程序将所述一个或多个外包衣层施加到肠溶包衣分层小丸。用于外包衣层的材料选自单独或以混合物形式使用的药学上可接受的化合物,如糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。添加剂(如增塑剂、着色剂、颜料、填充剂、抗粘着剂和抗静电剂,例如硬脂酸镁、二氧化钛、滑石和其他添加剂)也可以包括在所述一个或多个外包衣层中。外包衣层可以进一步防止肠溶包衣分层小丸的潜在结块,它还可以保护肠溶包衣层在压制过程期间不破裂,并且增强制片过程。所施加的一个或多个外包衣层的最大厚度通常仅受加工条件和所希望的溶解曲线的限制。外包衣层也可以用作片剂膜包衣层。

[0203] 软明胶胶囊的肠溶包衣可以含有乳剂、油、微乳剂、自乳化体系、脂质、甘油三酯、聚乙二醇、表面活性剂、其他增溶剂等及其组合,以溶解活性剂。软明胶胶囊的柔韧性由残留的水和增塑剂维持。此外,对于明胶胶囊,明胶可以溶解在水中,使得喷雾必须以具有相对较低相对湿度的速率完成,如可以在流化床或Wurster中完成。此外,干燥应当在不去除残留水或增塑剂从而导致胶囊壳破裂的情况下完成。针对软明胶胶囊肠溶包衣进行优化的可商购获得的共混物,如Instamodell EPD(肠溶聚合物分散体),可购自Ideal Cures, Pvt.Ltd.(印度孟买)。在实验室规模上,可以通过以下方式制备肠溶包衣胶囊:a)在最低可能温度下在温和加热的肠溶包衣材料和增塑剂的烧瓶中旋转胶囊或将胶囊浸入温和加热的肠溶包衣材料和增塑剂的溶液中,或在b)实验室规模的喷雾器/流化床中,然后干燥。

[0204] 对于含水活性剂,可能尤其希望将药物掺入乳剂的水相中。这种“油包水”乳剂为药物提供了合适的生物物理环境,并且可以提供油-水界面,其可以保护药物免受可能降解药物的pH或酶的不利影响。另外,此类油包水配制品可以提供脂质层,其可以有利地与身体细胞中的脂质相互作用,并且可以增加配制品在细胞膜上的分配。这种分配可以增加此类配制品中的药物在循环中的吸收,因此可以增加药物的生物利用度。

[0205] 在一些实施方案中,油包水乳剂含有由中链或长链羧酸或其酯或醇、表面活性剂

(surfactant或surface-active agent)构成的油相,以及主要含有水和活性剂的水相。

[0206] 中链和长链羧酸是范围为 $C_8$ 至 $C_{22}$ 的那些羧酸,具有多达三个不饱和键(也有支化)。饱和直链酸的例子是正十二烷酸、正十四烷酸、正十六烷酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、褐煤酸和蜂花酸。不饱和单烯直链一元羧酸也是有用的。这些羧酸的例子是油酸、鳕油酸和芥酸。不饱和(多烯)直链一元羧酸也是有用的。这些羧酸的例子是亚油酸、蓖麻油酸、亚麻酸、花生四烯酸和二十二烷酸。有用的支链酸包括例如二乙酰酒石酸。不饱和烯链也可以被羟基化或乙氧基化,以防止氧化或改变表面特性。

[0207] 长链羧酸酯的例子包括但不限于来自下组的那些长链羧酸酯:单硬脂酸甘油酯;单棕榈酸甘油酯;单硬脂酸甘油酯和单棕榈酸甘油酯的混合物;单亚油酸甘油酯;单油酸甘油酯;单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯和单亚油酸甘油酯的混合物;单亚麻酸甘油酯;单鳕油酸甘油酯;单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、单亚麻酸甘油酯和单鳕油酸甘油酯的混合物;乙酰化甘油酯,如蒸馏的乙酰化单甘油酯;丙二醇单酯、蒸馏的单甘油酯、硬脂酰乳酰乳酸钠(sodium stearyl lactylate)和二氧化硅的混合物;d- $\alpha$ 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;单甘油酯和二甘油酯的混合物,如Atmul;硬脂酰乳酰乳酸钙;乙氧基化单甘油酯和二甘油酯;乳酸单甘油酯和二甘油酯;甘油和丙二醇的乳酰乳酸羧酸酯;长链羧酸的乳酰乳酸酯;长链羧酸的聚甘油酯;长链羧酸的丙二醇单酯和二酯;硬脂酰乳酰乳酸钠(sodium stearyl lactylate);脱水山梨醇单硬脂酸酯;脱水山梨醇单油酸酯;长链羧酸的其他脱水山梨醇酯;琥珀酰化单甘油酯;柠檬酸硬脂酰单甘油酯;硬脂酰庚酸酯;蜡的鲸蜡酯;硬脂酰辛酸酯; $C_8$ - $C_{30}$ 胆固醇/羊毛甾醇酯;以及蔗糖长链羧酸酯。自乳化长链羧酸酯的例子包括来自下组的那些自乳化长链羧酸酯:硬脂酸酯、棕榈酸酯、蓖麻油酸酯(ricinoleate)、油酸酯、山嵛酸酯、蓖麻油酸酯(ricinolenate)、肉豆蔻酸酯、月桂酸酯、辛酸酯和己酸酯。在一些实施方案中,油相可以包含2种或更多种长链羧酸或其酯或醇的组合。在一些实施方案中,可以使用中链表面活性剂,并且油相可以包含辛酸/癸酸甘油三酯和辛酸的 $C_8$ / $C_{10}$ 单甘油酯/双甘油酯的混合物、辛酸甘油酯或丙二醇单辛酸酯或其混合物。

[0208] 可以使用的醇以上述例示的羧酸的羟基形式以及硬脂醇为例。

[0209] 表面活性剂(surface active agent或surfactant)是长链分子,其可以在亲水/疏水(水/油)界面处积累,并且降低界面处的表面张力。因此,它们可以稳定乳剂。在一些实施方案中,表面活性剂可以包括:Tween<sup>®</sup>(聚氧乙烯山梨酸酯)家族的表面活性剂、Span<sup>®</sup>(脱水山梨醇长链羧酸酯)家族的表面活性剂、Pluronic<sup>®</sup>(环氧乙烷或环氧丙烷嵌段共聚物)家族的表面活性剂、Labrasol<sup>®</sup>、Labrafil<sup>®</sup>和Labrafac<sup>®</sup>(各自为聚乙二醇化甘油酯)家族的表面活性剂、油酸、硬脂酸、月桂酸或其他长链羧酸的脱水山梨醇酯、泊洛沙姆(聚乙二醇-聚丙二醇嵌段共聚物或Pluronic<sup>®</sup>)、其他脱水山梨醇或蔗糖长链羧酸酯、单甘油酯和二甘油酯、辛酸/癸酸甘油三酯的PEG衍生物及其混合物或上述两种或更多种的混合物。在一些实施方案中,表面活性剂相可以包含聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯(Tween80<sup>®</sup>)和脱水山梨醇单油酸酯(Span80<sup>®</sup>)的混合物。

[0210] 水相可以任选地包含悬浮在水中的活性剂和缓冲剂。

[0211] 在一些实施方案中,此类乳剂是粗乳剂、微乳剂和液晶乳剂。在其他实施方案中,这种乳剂可以任选地包含渗透增强剂。在其他实施方案中,可以使用喷雾干燥的分散体或微粒或纳米颗粒,其含有包封的微乳剂、粗乳剂或液晶。

[0212] 在一些实施方案中,本文所述的固体剂型是非肠溶延时释放剂型。如本文所用的术语“非肠溶延时释放”是指这样的递送,其使得药物的释放可以在肠道中某个通常可预测的位置处完成,所述位置比在没有延迟释放改变的情况下将完成的位置更远。在一些实施方案中,用于延迟释放的方法是在经设计的持续时间后变得可渗透、溶解、破裂和/或不再完整的包衣。延时释放剂型中的包衣可以具有固定的溶蚀时间,此后药物被释放(合适的包衣包括聚合物包衣,如HPMC、PEO等),或具有由一种或多种超级崩解剂或者一种或多种渗透剂或水引诱剂(如盐、亲水性聚合物(典型地为聚环氧乙烷或烷基纤维素)、盐(如氯化钠、氯化镁、乙酸钠、柠檬酸钠)、糖(如葡萄糖、乳糖或蔗糖)等构成的核心,所述水引诱剂通过半透膜或气体发生剂(如柠檬酸和碳酸氢钠),在有或没有酸(如柠檬酸或掺入剂型中的任何前述酸)的情况下,将水抽出。半透膜虽然对药物和渗透剂大多不可渗透,但对水是可渗透的,水以接近恒定的速率渗透进入剂型以增加压力,并且在溶胀压力超过某一阈值一段所希望的延迟时间后破裂。药物通过此膜的渗透性应当小于水的1/10,并且在一个实施方案中,小于水渗透性的1/100。可替代地,通过在所希望的延迟时间内浸出可萃取的水溶液,膜可以变成多孔的。

[0213] 渗透剂型已经描述于Theeuwes的美国专利号3,760,984中,并且渗透爆裂剂型描述于Baker的美国专利号3,952,741中。如果采用具有不同定时的不同装置,则这种渗透爆裂剂型可以提供单个释放脉冲或多个脉冲。渗透爆裂的时机可以通过选择聚合物和含有药物和渗透剂或引诱剂两者的核心周围的半透膜的厚度或面积来控制。随着剂型中的压力随着另外的渗透水而增加,膜伸长直至其断裂点,然后药物被释放。可替代地,通过在膜中具有更薄、更弱的区域,或者通过向包衣膜的区域添加更弱的材料,可以在膜中产生特定的破裂区域。可以用作半透膜的具有高水渗透性的一些优选聚合物是乙酸钠纤维素、乙酸钠纤维素丁酸酯、硝酸纤维素、交联聚乙烯醇、聚氨酯、尼龙6、尼龙6.6和芳族尼龙。乙酸钠纤维素是特别优选的聚合物。

[0214] 在另一个实施方案中,在肠溶包衣至少部分溶解后开始延迟释放药物的延时包衣由亲水性的可溶蚀的聚合物构成,所述聚合物在与水接触时随着时间的推移开始逐渐溶蚀。此类聚合物的例子包括纤维素聚合物及其衍生物,包括但不限于羟烷基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素;多糖及其衍生物;聚环氧乙烷,如聚环氧乙烷或聚乙二醇,特别是高分子量聚乙二醇;壳聚糖;聚(乙烯醇);黄原胶;马来酸酐共聚物;聚(乙烯基吡咯烷酮);淀粉和基于淀粉的聚合物;麦芽糊精;聚(2-乙基-2-噁唑啉);聚(乙烯亚胺);聚氨酯;水凝胶;交联聚丙烯酸;以及任何前述物质的组合或共混物。

[0215] 适用于形成可溶蚀包衣的一些优选的可溶蚀亲水性聚合物是聚(环氧乙烷)、羟丙基甲基纤维素以及聚(环氧乙烷)和羟丙基甲基纤维素的组合。聚(环氧乙烷)在本文中用于指未取代的环氧乙烷的线性聚合物。聚(环氧乙烷)聚合物的分子量可以在约 $10^5$ 道尔顿至约 $10^7$ 道尔顿的范围内。聚(环氧乙烷)聚合物的优选分子量范围为约 $2 \times 10^5$ 至 $2 \times 10^6$ 道尔顿,并且可从Dow Chemical Company(密歇根州米德兰市)可商购获得,称为SENTRYR POLYOX™

水溶性树脂,NF(国家药典)级。当使用较高分子量的聚环氧乙烷时,也包括促进这种包衣溶蚀或崩解的其他亲水剂,如盐或糖(如葡萄糖、蔗糖或乳糖)。

[0216] 延时剂型可以是机械丸剂(如Enterion<sup>®</sup>胶囊或pH敏感胶囊),其可以在预先编程的时间后或当其接收到可以传输的信号时或一旦它离开胃时释放药物。

[0217] 本公开文本的化合物在配制品中的量可以在本领域技术人员采用的完整范围内变化。典型地,基于总配制品的重量百分比(wt%),所述配制品将含有约0.01-99.99wt%的RIPK1抑制剂,余量为一种或多种合适的药物赋形剂。在一个实施方案中,所述化合物以约1-80wt%的水平存在。

[0218] 出于清楚和理解的目的,已经通过说明和示例的方式详细描述了前述公开文本。因此,应理解,上述描述旨在是说明性的而非限制性的。因此,本公开文本的范围不应当参考上述描述来确定,而是应当参考以下所附权利要求以及此类权利要求有机的等同物的完整范围来确定。

#### 实施例

[0219] 提供以下实施例以说明某些公开的实施方案,并且不应解释为以任何方式限制本公开文本的范围。

#### 实施例1-用RIPK1抑制剂治疗冠状病毒患者

[0220] RIPK1抑制剂理想地用作对SARS-CoV-2具有潜在有害免疫反应的患者的救援治疗。目标群体应当是表现出与对SARS-CoV-2的放大的免疫反应相关的体征和症状(包括临床状态(例如,氧气需求)、相对淋巴细胞减少、IL-6升高、细胞因子风暴的Hscore)的患者,即具有与过度炎症状态/SIRS路径一致的临床“表现(picture)”、潜在的细胞因子风暴即将来临的患者。目前的常规想法是不建议早期干预(无症状或仅轻度症状),因为RIPK1抑制可能干扰早期抗病毒反应所需的干扰素信号传导,并且可能干扰正常的宿主反应。

[0221] RIPK1抑制剂旨在治疗有SIRS风险的严重冠状病毒感染患者,SIRS是冠状病毒感染(如COVID-19感染)中最常见的死亡原因。尚不清楚RIPK1抑制具有抗病毒活性,但是预期它将通过预防SIRS或降低其严重程度来补充抗病毒疗法,SIRS是与冠状病毒感染相关的大部分死亡的原因。由于在疾病早期(病毒复制占主导地位的阶段),RIP激酶抑制可能会适得其反,因此,在一个实施方案中,一旦实验室评估和生物标记物提示强烈的先天免疫反应,则施用RIPK1抑制剂。基于作用机制,RIPK1抑制剂可能具有比IL-6受体阻断更广泛的抑制凋亡/坏死性凋亡、TNF- $\alpha$ 和干扰素途径的作用。治疗持续时间可能是可变的,并且计划持续直至炎症标记物减少且氧合改善。在一个实施方案中,向患者施用300mg BID剂量的RIPK1抑制剂,随后减少剂量(150mg)以最小化反弹效应的风险。RIPK1抑制剂的希望施途径是口服,例如以胶囊形式,但是对于需要机械通气的患者,可以依靠通过口鼻饲管施用。

[0222] 本文阐述了一项在人类患者中测试RIPK1抑制剂的研究。本研究是一项在有SIRS风险的严重冠状病毒感染患者中进行的为期60天(治疗28天)的随机化安慰剂对照平行组研究。在住院过程中,将每日对患者进行评估;出院的患者将在第60天亲自或通过电话联系随访。本研究的2期部分可以包括60名服用RIPK1抑制剂的患者和40名服用安慰剂的患者,3期可以包括120名服用RIPK1抑制剂的患者和60名服用安慰剂的患者(样本量近似;将由统计线函数确认)。本研究具有适应性设计,从而允许在完成2期部分后改变纳入/排除标准、终点和样本量重新估计。

[0223] 研究描述

[0224] 设计:适应性、随机化、安慰剂对照的60天研究,以评估300mg BID RIPK1抑制剂、随后是每日一次150mg对有SIRS风险的严重冠状病毒感染住院患者的功效和安全性。

[0225] 患者群体:

- 男性和女性,18至80岁
- 确诊感染2019-nCoV/SARS-CoV-2
- 严重疾病,伴有呼吸困难,需要氧气支持,肺炎的证据,无论是影像学还是听诊(可能允许基于2期结果招募危重患者)

- 住院或计划住院
- 相对淋巴细胞减少

[0226] 治疗:

[0227] RIPK1抑制剂300mg BID口服胶囊,随后是150mg BID或在常规护理基础上的匹配安慰剂。所述治疗可以在抗病毒疗法的基础上给予。在通气患者中,RIPK1抑制剂将通过胃饲管施用。

[0228] 治疗将在实验室和生物标记物变化指示先天免疫激活(如CRP增加、嗜中性粒细胞数量减少、IL-6增加、TBD确切参数)时开始。

[0229] 主要终点:

- 与安慰剂相比,CRP浓度相对于基线的变化

[0230] 次要终点

- 关键次要终点:在28天研究窗口内的无呼吸机且存活的天数
- 氧气支持结束的时间/血氧饱和度/ $FiO_2 >= 92\%$ 呼吸室内空气(在研究治疗开始时开始)
- 发热消退的时间- $\leq 36.6^\circ C$ (腋窝)或 $\leq 37.2^\circ C$ (口腔)、或 $\leq 37.8^\circ C$ (直肠或鼓室)

• 7分临床量表,每日评估(1.死亡;2.住院,使用有创机械通气或ECMO;3.住院,使用无创通气或高流量供氧装置;4.住院,需要辅助供氧;5.住院,不需要辅助供氧-需要持续的医疗护理(冠状病毒相关或其他);6.住院,不需要辅助供氧-不再需要持续的医疗护理;7.在30和60天期间内评估未住院

- 在ICU存活的天数
- 在医院存活的天数
- 其他器官衰竭和或脓毒症的发生率,符合ALI或ARDS标准的患者百分比
- 全因死亡

实施例2-研究用RIPK1抑制剂治疗冠状病毒感染患者的临床试验

[0231] 2019冠状病毒病(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的,一种蛋白包膜RNA病毒(1),与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)有关(2)。COVID-19表现为流感样症状(例如,发热、咳嗽、呼吸困难、恶心、呕吐、腹泻)和弥漫性肺炎的影像学特征(3,4,5,6),其中更严重病例的特征在于嗜中性粒细胞增多或嗜中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少、急性期反应物和炎症细胞因子升高(5)。超过25%的严重病例在住院第二周过程中出现急性呼吸窘迫(4)。由

冠状病毒感染诱导的急性危及生命的呼吸损伤被认为与细胞因子过度释放(也称为“细胞因子风暴”)相关(7,8)。

[0232] 患有SARS-CoV和MERS-CoV肺炎的患者病例系列表明,白细胞介素(IL)-6和其他促炎细胞因子的升高与临床和影像学严重程度相关(9,10),并且在SARS-CoV肺炎中,峰值病毒载量先于峰值IL-6浓度和随后的峰值影像学严重程度(11)。与死于甲型流感(H1N1)继发ARDS的患者尸检相比,死于COVID-19的患者尸检显示出肺血管内皮增生、血栓形成和血管生成(12)。目前,没有针对COVID-19的治疗剂展现出有意义的功效。

[0233] 受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(RIPK1)是一种细胞内蛋白,其可见于肿瘤坏死因子(TNF)家族受体、toll样受体(TLR)3和4以及干扰素受体的下游信号传导途径中。RIPK介导的细胞信号传导的两个主要功能是经由核因子- $\kappa$ B信号传导途径中促进细胞存活和炎症的重要支架特性以及参与在各种刺激后调节坏死性凋亡细胞死亡途径的激酶功能来实现的。

[0234] 已发表的数据表明,RIPK1激酶驱动的炎症和细胞死亡两者是TNF $\alpha$ 诱导的全身炎症反应综合征(SIRS)的关键促成因素(13,14,15,16)。此外,其他研究表明,除了加重炎症信号传导之外,RIPK1激酶抑制还可以抑制血管系统功能障碍和内皮/上皮细胞损伤(14,17)。由于RIPK1被认为是细胞死亡和炎症的主要调节子,因此假设选择性靶向其激酶活性可以缓和在COVID-19晚期重症病例中观察到的过度炎症状态的毁灭性后遗症。

[0235] RIPK1抑制剂是一种正在开发中的用于严重COVID-19和自身免疫性皮肤病的免疫调节救援治疗的高效、具选择性的口服RIPK1活性抑制剂。建议针对SIRS风险增加的严重和危重COVID-19患者。

[0236] 在健康志愿者中进行的首次人体(FIH)研究的临床数据证明,在剂量范围为10mg至800mg单次剂量和50mg至600mg每日重复剂量持续2周的情况下,RIPK1抑制剂是安全的且耐受性良好。长达29天且高达500mg/kg/天的非人灵长类动物毒理学研究也没有引起任何安全问题。

[0237] 本研究旨在评价RIPK1抑制剂与安慰剂相比对患有严重COVID-19的住院成人的安全性和免疫调节作用。从本研究中获得的知识可以为更大的后续试验提供重要信息,以证明RIPK1抑制在COVID-19中的临床显著效果。

[0238] 本研究的主要目标是:

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对患有严重COVID-19的住院成人患者如通过C反应蛋白(CRP)水平所测量的过度炎症状态的影响。

[0239] 本研究的次要目标如下:

[0240] 主要的次要目标是:

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对如通过CRP水平所测量的过度炎症状态的影响的起效时间

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对氧合状态的影响的起效时间

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对氧合状态的影响

[0241] 其他次要目标是:

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对辅助供氧需求的总持续时间的影响

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对所需呼吸机支持长度的影响

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对严重COVID-19的实验室标记物的影响
- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对死亡的影响
- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对溶栓疗法需求的影响
- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对血管加压药治疗需求的影响
- 本研究的次要安全性目标是直至研究结束,与对照组相比,评价RIPK1抑制剂的安全性

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对无高流量辅助供氧需求的总持续时间的影响。

[0242] 本研究的探索性目标是:

- 评价RIPK1抑制剂相对于对照组对严重COVID-19的探索性临床实验室标记物的影响
- 评价治疗组与对照组之间的分类结果的差异
- 评价治疗组与对照组之间的分类结果改善的时间
- 评价细胞因子谱和另外的生物标记物,所述生物标记物可能与和RIPK1抑制剂治疗相关的功效和安全性相关

- 评价RIPK1抑制剂与对照组相比对严重COVID-19参与者血浆中的可检测病毒载量的影响

- 评价患有严重COVID-19的参与者中RIPK1抑制剂的药代动力学(PK)暴露。

[0243] 本文提供了术语的缩写和定义列表:

AE:不良事件

AESI:特别关注的不良事件

ALT:丙氨酸转氨酶

BID:每天两次

BLOQ:低于定量限

COVID-19:2019冠状病毒病

CRP:C反应蛋白

CV:变异系数

CYP:细胞色素P450

ECG:心电图

eCRF:电子病历报告表

EOT:治疗结束

FIH:首次人体

FiO<sub>2</sub>:吸入氧分数

HLGT:高层群组术语

HLT:高层术语

IL:白细胞介素

IMP:研究药物产品

KM:Kaplan-Meier

LDH:乳酸脱氢酶

LOCF:末次观测值结转法  
LS:最小二乘方  
MedDRA:药事管理医学词典  
MERS-CoV:中东呼吸综合征相关冠状病毒  
MMRM:重复测量混合模型  
PCSA:潜在的临床显著异常  
PK:药代动力学  
PT:首选术语  
RBC:红细胞  
RFFD:无呼吸衰竭天数  
RIPK1:受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1  
RT-PCR:逆转录聚合酶链式反应  
SAE:严重不良事件  
SAP:统计分析计划  
SARS-CoV:严重急性呼吸综合征冠状病毒  
SARS-CoV-2:严重急性呼吸综合征冠状病毒2  
SD:标准偏差  
SEM:平均值的标准误差  
SIRS:全身炎症反应综合征  
SpO<sub>2</sub>:饱和氧  
TLR:toll样受体  
TNF:肿瘤坏死因子  
WBC:白细胞  
WOCBP:有生育潜能的妇女

## 1. 研究计划

### 1.1. 总体研究设计和计划的描述

[0244] 本研究是一项在因严重COVID-19而住院的成年参与者中进行的多国、多中心、双盲、2:1随机化(RIPK1抑制剂比安慰剂)的安慰剂对照研究。

[0245] 本研究包括3个时期:

- 最多4天的筛选期;
- 最多15天的治疗期(包括一个治疗结束[EOT]日);
- 最少13天的干预后观察期。

[0246] 大约72名参与者被确定为招募目标,以实现67名参与者被随机分配以接受RIPK1抑制剂或安慰剂以及当地标准护理,预期人数为60名可评价参与者(40+20)。随机化按地点分层。

### 1.2. 研究设计和对照组选择的讨论

[0247] 这项1b期研究被设计为一项小型安全性和机制验证研究,旨在在非常有针对性的患者群体中测试RIPK1抑制剂,以快速收集安全性和疾病特有的药效学和临床数据。所选择群体(患有严重COVID-19的住院患者)具有明显的免疫激活迹象,以测试RIPK1抑制将改善

有害炎症反应的假设。

[0248] 在缺乏已展现出功效的治疗的情况下,批准了安慰剂对照,以区分RIPK1抑制剂的安全性和耐受性与COVID-19感染的背景体征和症状,并且评价其影响CRP和其他疾病标记物的潜力。虽然不能证明功效,但临床评估可以证明氧气需求和/或插管需求的减少以及其他次要临床结局。

[0249] 本研究采用双盲法,以最小化研究者、参与者或主办者方面的潜在偏见,但是采用2:1的比率以确保在受益的情况下,分配给活性治疗的参与者人数增加。

[0250] 针对本研究所选择的600mg RIPK1抑制剂的每日剂量是基于临床前数据和两项FIH研究。FIH研究证明,在健康参与者中,单次口服剂量高达800mg和多次每日剂量高达600mg后,RIPK1抑制剂是安全的且耐受性良好。

[0251] 14天的治疗持续时间得到健康参与者的临床安全性、耐受性和目标参与度的支持。此外,在其他临床研究中,患有严重COVID-19的参与者通常到第15天出院。

[0252] 从本研究中获得的知识可以为更大的后续试验提供重要信息,以证明RIPK1抑制在患有COVID-19的患者中的临床显著效果。

[0253] 根据以下标准将参与者纳入本研究。

#### 1.2.1. 纳入标准

[0254] 只有适用所有以下标准,参与者才有资格被纳入本研究:

[0255] 年龄

- I 01. 在签署知情同意书时,参与者(男性和女性)必须 $\geq 18$ 岁且 $\leq 80$ 岁,包括端值。

[0256] 参与者的类型和疾病特征

- I 02. 住院(或计划住院的文件记载,如果参与者在急诊科),具有通过胸片、胸部计算机断层扫描或胸部听诊(啰音、爆裂音)诊断的COVID-19相关肺部疾病证据,并且患有如下定义的严重疾病:

参与者需要通过鼻插管、简易面罩或其他类似的氧气递送装置施用补氧(即,SARS-CoV-2感染后氧气需求增加)。参与者应当要求不超过40%的 $FiO_2$ 和不超过6L/min的流量。

- I 03. 在随机化前的3周内,通过RT-PCR或其他商业或公共卫生测定在任何标本中确认SARS-CoV-2感染,并且没有对当前临床状况的替代解释。

- I 04. 在随机化时,已经展现出与全身炎症一致的实验室体征:CRP $> 50$ mg/L。

- I 05. 愿意和/或能够遵守研究相关程序/评估。

[0257] 性别

- I 06. 男性和/或女性参与者,包括有生育潜能的妇女(WOCBP)。WOCBP在筛选时妊娠测试必须阴性(如当地法规所要求的高度敏感尿液或血清),并且应当同意在用RIPK1抑制剂治疗过程中和治疗终止后至少5天内使用可接受的避孕方法。有效避孕的区域定义将适用于每个国家。

- I 07. 能够提供经签署的知情同意书,包括遵守知情同意书(ICF)和本方案中列出的要求和限制。

#### 1.2.2. 排除标准

[0258] 如果适用任何以下标准,则参与者被排除在本研究之外:

[0259] 医学病症和既往/伴随疗法

- E 01. 在研究者看来,在48小时后不太可能存活,或超过48小时不太可能留在研究地点\*。\*注意:随机化时需要体外生命支持、血管加压药或肾替代疗法的参与者被排除在外。

- E 02. 随机化时要求使用有创或无创正压通气的参与者。

- E 03. 筛选时出现任何以下异常实验室值:ALT大于5 x ULN,血小板 $<50\ 000/\text{mm}^3$ ,血红蛋白 $<9\text{g/dL}$ 。

- E 04. 筛选时在免疫调节疗法(除了介入性药物之外)的研究期间的任何先前(在下文定义的时期内)或同时使用或计划接受,包括但不限于以下:

- 在随机化前过去30天的抗IL-6、抗IL-6R拮抗剂或Janus激酶抑制剂(JAKi)。

- 无证据表明随机化前30天B细胞恢复至基线水平的细胞耗竭剂(例如,抗CD20)。

- 基线14天内的阿那白滞素。

- 基线60天内的阿巴西普。

- 14-60天内的肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂(14天内的依那西普,60天内的英利昔单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗或阿达木单抗)。

- 基线6个月内的烷化剂,包括环磷酰胺(CYC)。

- 基线2周内的环孢菌素(CsA)、硫唑嘌呤(AZA)或霉酚酸酯(MMF)或甲氨蝶呤。

- 过去3个月内的静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或计划在研究期间接受。

- 恢复期血清。

- E 05. 筛选时针对非COVID-19相关病症以高于每天泼尼松10mg或等同量的剂量使用慢性全身皮质类固醇。

- E 06. 与结核(TB)和非结核分枝杆菌(NTM)感染有关的排除标准:

- 已知的活动性TB或NTM肺部感染或者未完全治疗的TB或NTM肺部感染史。

- 疑似或已知的肺外结核或NTM感染。

- E 07. 在筛选4周内患有疑似或已知的活动性全身细菌或真菌感染的参与者。

- E 08. 孕妇或哺乳期妇女。

- E 09. 根据研究者的判断,由于食道或GI疾病和/或其他原因,不能吞咽所需数量的胶囊。

- E 10. 当前肝病或慢性肝病史,或已知的肝脏或胆道异常(吉尔伯特综合征或无症状胆结石除外)

[0260] 先前/同时的临床研究经验

- E 11. 参与任何临床研究,包括任何双盲研究,在筛选访视前3个月内评价研究产品或疗法,并且研究产品半衰期少于5年。

[0261] 其他排除

- E 12. 在筛选期间撤回同意书的参与者(在签署知情同意后)。

- E 13. 在研究的研究者看来,身体检查或任何疾病史的可能会混淆研究结果或对参与者的安全构成不应有的风险的任何发现。

- E 14. 由于法规或法律秩序而被安置在机构中的个体;在法律上被制度化的囚

犯或参与者。

- E 15. 如研究者所判断的, 不适合参与的参与者, 无论原因是什么, 包括医疗或临床条件, 或者可能有不遵守研究程序的风险的参与者。

- E 16. 参与者是临床研究地点的员工或直接参与进行本研究的其他个体, 或这些个体的直系亲属。

- E 17. 在研究实施/过程期间可能引起伦理问题的任何特定情况。

- E 18. 在研究者看来, 对任何研究干预或其组成部分或药物或其他过敏反应的敏感性禁忌参与本研究。

### 1.3. 治疗

#### 1.3.1. 所施用的治疗

[0262] 本研究中施用的研究药物产品 (IMP) 是RIPK1抑制剂和匹配安慰剂。

[0263] 根据随机化列表将参与者分配到治疗。在禁食或进食条件下, 每天两次 (BID) 口服施用六粒RIPK1抑制剂50mg胶囊 (300mg) 或匹配安慰剂胶囊。对于在饲管就位的情况下插管的参与者, 通过饲管作为悬浮给予IMP。

[0264] 研究治疗在第1天至第14天给予。14天的治疗持续时间是基于临床前SIRS模型得到的快速起效而选择的; 此外, 在其他临床研究中, 患有严重COVID-19的参与者通常到第15天出院回家。还参见图1。

#### 1.3.2. 研究药物产品的身份

[0265] 主办者以包装在泡罩包装中的相同胶囊 (硬凝胶) 的形式提供了IMP。所使用的强度和批号如下:

- RIPK1抑制剂: 50mg
- 安慰剂

#### 1.3.3. 将参与者分配到治疗组的方法

[0266] 随机化参与者被定义为分配到随机化干预的参与者, 无论是否使用干预试剂盒。在本研究中, 参与者不能被随机化多于一次。

[0267] 根据纳入的时间顺序, 为符合所有纳入/排除标准的参与者分配参与者编号, 并且根据通过交互反应技术系统集中生成的参与者随机化列表 (按地点分层) 分配相应的治疗。

[0268] 以2:1 (RIPK1抑制剂比安慰剂) 比率将参与者随机化到治疗组。在研究流程图 (表1) 中汇总的研究访视时, 分配了对应于参与者治疗组的研究干预。

表1-研究流程图

研究期	筛选	治疗期			随访			
研究程序	筛选 <sup>a</sup>	干预		治疗结束或出院/提前中止直至第15天 (EOT)	随访电话 (如果在第15天之前出院)	治疗后随访	研究结束或出院/提前中止第16至28天 (EOS) <sup>c</sup>	随访电话 <sup>d</sup> (如果在第28天之前出院)
天	D-4至 D-1	D1	D2-14	D15 <sup>e</sup>		EOT +1至 D27	D28	D28

窗口 (天)								D28 ±3
<b>筛选/基线</b>								
合格性	X							
知情同意书	X							
人口统计学	X							
病史	X							
随机化	(X)b	Xb						
确认合格性		X						
<b>治疗</b>								
研究药物施用			D1-D14: 300 mg BID <sup>6,8</sup>					
登录到IRT	X	X		X			X	X
<b>评估</b>								
<b>临床评估</b>								
氧气递送和氧合 <sup>h</sup>	X	X	每日 (直至出院)	X		如果可以	X	
静息SpO <sub>2i</sub>	X	X <sup>m</sup>	每日 (直至出院)	X		如果可以	X	
临床状态评估 (包括7分顺序量表)	X	X	每日 (直至出院)	X	X	如果可以	X	X
生命状态 (和死亡原因)		X	每日 (直至出院)	X	X	如果可以	X	X
动脉血气结果 <sup>j</sup>		X	如果可以	如果可以		如果可以	如果可以	
生命体征 (包括体温、呼吸频率)	X <sup>n</sup>	X <sup>m</sup>	每日 (直至出院)	X		如果可以	X	
有针对性的身体检查 (包括肺部听诊、意识)	X	X	每日 (直至出院)	X		如果可以	X	

12导联心电图	X		根据临床 护理提供	X				
记录伴随疗法	X	X	每日（直至 出院）	X	X	<-X>	X	X
不良事件k	X	X	X	X	X	<-X>	X	X
<b>实验室测试</b>								
血液学l	X	Xm	根据临床 护理提供 最少D3、 D5、D7	X		如果可以	如果可以	
血液化学l	X	Xm	根据临床 护理提供 最少D3、 D5、D7	X		如果可以	如果可以	
WOCBP 的血 清或尿液妊娠 测试	X			如果可以			如果可以	
CRPl	X	Xm	根据临床 护理提供 最少D3、 D5、D7	X		如果可以	如果可以	
D-二聚体l	X	Xm	根据临床 护理提供 最少D3、 D5、D7	X		如果可以	如果可以	
LDHl		Xm	根据临床 护理提供	根据临床护理 提供		如果可以	如果可以	
铁蛋白l		Xm	根据临床 护理提供	根据临床护理 提供		如果可以	如果可以	
<b>PK/生物标记物</b>								
用于RIPK1抑		X	D3、D7、					

制剂PK分析的样品 <sub>o</sub>			D14					
用于细胞因子和趋化因子生物标记物分析的血液样品		<i>X<sub>m</sub></i>	D3、D5、D7	X				
用于 RT-PCR SARS-CoV-2 的血液 (任选的)		<i>X<sub>m</sub></i>	D3、D7	X				
用于遗传分析的血液样品 (任选的)		<i>X<sub>m</sub></i>		X				

EOT: 治疗结束, EOS: 研究结束, CRP: C反应蛋白, LDH: 乳酸脱氢酶, PK: 药代动力学, RT-PCR: 逆转录聚合酶链式反应, SARS-CoV-2: 严重急性呼吸综合征冠状病毒2, SpO<sub>2</sub>: 血氧饱和度, WOCBP: 有生育潜能的妇女。

a 筛选访视允许招募参与者; 随机化由CRP>50mg/L触发。

b 如果可行, 则在筛选后可以快速进行随机化; 然而, 在早晨开始给药 (中午12.00之前; 如果在下午进行随机化, 则在第二天早晨开始给药)。

c 对于完成了治疗期的参与者: 如果提前中止/出院发生在第16天至第27天之间或第28天 (以较早者为准), 则在提前中止/出院的当天进行EOS评估。

d 在第28天之前出院的参与者将接受随访电话 (在第28天±3天) (或更频繁, 如果必要/适用, 取决于现场管理), 以收集健康状况、安全性数据和再住院史 (如果适用)。

e 如果提前中止/出院发生在第1天至第15天之间, 则在提前中止/出院的当天进行EOT评估, 或者如果参与者仍在住院并继续本研究, 则在第15天进行EOT评估。

f 治疗剂量: 300mg PO BID直至并包括第14天。在参与者在第14天之前出院的情况下, 在出院前将中止治疗, 并且在出院当天进行EOT评估。

g 如果参与者在治疗期间被插管, 则可以经由饲管作为悬浮液给予治疗。

h 将记录递送装置和流量, 以计算FiO<sub>2</sub>或使用取自呼吸机的FiO<sub>2</sub>。

i 测试将在休息 (坐着或仰卧) 5分钟后和 (当适用时) 与氧气递送和通气数据同时测量。

j 所报告的结果记录在动脉血气结果电子病例报告表 (eCRF) 中。

k 所有AE都记录在CRF中。注意: 需要医疗或手术干预的任何异常体检结果都被记录为AE。

l ----

m 给药前评估。

n 仅在筛选时:包括身高和体重。

o 将在以下时间点收集用于RIPK1抑制剂PK分析的样品:第1天:首次早晨给药后2至5小时内的PK取样(约C<sub>max</sub>);第3天:刚好在早晨给药前或早晨给药前1h内的PK样品;第7天和第14天:刚好在早晨给药前或早晨给药1小时内的PK样品(C<sub>trough</sub>),以及如果可能,在早晨给药后2-5小时内的PK样品。如果在第14天之前出院:在末次给药前和出院前1小时内的PK样品。

#### 1.3.4. 盲法程序

[0269] 将RIPK1抑制剂50mg和匹配安慰剂以相同且视觉上不可区分的胶囊提供。泡罩和盒子都标记有治疗试剂盒编号。

[0270] 在将通过饲管施用干预的情况下,未盲化的合格现场人员将准备悬浮液,并且确保施用人员保持盲化。上述未盲化的现场人员除外,研究者和负责参与者的其他工作人员以及参与者将保持盲化。

[0271] 除非在方案中描述的情况下,否则研究者、研究地点和主办者的临床试验团队成员无法获取随机化(治疗)代码。

#### 1.3.5. 既往和伴随疗法

[0272] 在描述纳入前将不使用的药物的排除标准中描述了本研究中禁用的既往和伴随药物。

[0273] 除了禁用的免疫调节疗法之外,还应当避免同时使用细胞色素P450 (CYP) 酶CYP3A4和CYP1A的强诱导剂,因为它们有可能减少RIPK1抑制剂暴露。

#### 1.4. 功效/药效学、安全性和药代动力学评估

[0274] 表1给出了涉及研究程序的功效/PD、安全性和PK评估的概述。

[0275] 基于COVID-19感染的背景体征和症状的变化以及如通过CRP水平和其他疾病标记物所测量的过度炎症状态的变化,评价了RIPK1抑制剂相对于安慰剂组的效果。

[0276] 本研究中的临床评估包括临床实验室变量(CRP、严重COVID-19的实验室标记物[D-二聚体、血液学参数以及溶栓疗法和血管加压药治疗])、氧合变量(饱和氧[SpO<sub>2</sub>]、SpO<sub>2</sub>/吸入氧分数[FiO<sub>2</sub>]比率)和临床状态变量(7分临床量表)的评估。药效学评估包括外周生物标记物(促炎细胞因子和RIPK1 PD细胞因子/趋化因子)的测量以及SARS-CoV-2病毒载量的任选测量。

[0277] 在下面的小节中描述了评估的其他细节。

#### 1.5. 功效/药效学评估

##### 1.5.1. 功效/药效学测量和定时

[0278] 对于临床评估,与终点相关的变量是:

- 主要炎症标记物CRP
- 氧合饱和度和氧气递送(例如SpO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)
- 严重COVID-19的实验室标记物,包括D-二聚体、乳酸脱氢酶(LDH)、铁蛋白和血液学实验室标记物(白细胞计数、差别血液淋巴细胞、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率)
- 参与者的临床状态(7分顺序量表)
- 溶栓和血管加压药治疗

[0279] 生物标记物变量包括在患有SARS-CoV-2的参与者中升高的促炎细胞因子(如IL

4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF $\alpha$ 和IFN $\gamma$ )和RIPK1 PD细胞因子/趋化因子(如MIP1 $\alpha$ 和MIP1 $\beta$ )。

1.5.1.1. 主要临床评估变量

[0280] 主要临床评估终点是在第7天CRP水平自基线的相对变化。

1.5.1.2. 次要临床评估变量

[0281] 主要的次要临床评估终点包括：

- CRP水平自基线降低50%的时间
- 在48小时内或直至出院如通过呼吸室内空气的血氧饱和度 $\geq 92\%$ 所测量的氧合改善的时间

- 在第7天SP $O_2$ /Fi $O_2$ 比率自基线的变化

[0282] 其他次要临床评估终点包括：

- 直至第28天不需要氧气支持且存活(呼吸室内空气的血氧饱和度 $\geq 92\%$ )的天数

- 直至第28天无呼吸机且存活的天数

- 在第7天和EOT时炎症标记物(白细胞计数、差别血液淋巴细胞、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率、IL-6)和D-二聚体自基线的变化

- 直至第28天的死亡率

- 直至第28天接受溶栓治疗的参与者百分比

- 直至第28天接受血管加压药治疗的参与者百分比

- 直至第28天无呼吸衰竭且存活的天数(RFFD)

1.5.1.3. 探索性临床评估和生物标记物变量

[0283] 探索性临床评估终点包括：

- 在第7天和EOT时铁蛋白和LDH自基线的变化

- 在EOT时7分临床量表每个类别的参与者比例

- 在7分临床量表的类别中,改善2分的时间

- 在基线时以及在第3天、第5天、第7天和EOT时,血液中的定量SARS-COV-2病毒载量

[0284] 下文描述了7分临床量表：

1. 死亡

2. 住院,使用有创机械通气或ECMO

3. 住院,使用无创通气或高流量供氧装置

4. 住院,需要辅助供氧

5. 住院,不需要辅助供氧-需要持续的医疗护理(COVID-19相关或其他)

6. 住院,不需要辅助供氧-不再需要持续的医疗护理

7. 未住院

[0285] 探索性PD/生物标记物终点是直至EOT外周细胞因子和生物标记物水平自基线的变化。

1.5.1.4. 不良事件

[0286] 安全性评价是基于不良事件(AE),包括严重不良事件(SAE)和特别关注的不良事件(AESI)(即,妊娠、IMP的症状性用药过量、丙氨酸转氨酶[ALT]升高和贫血)以及导致治疗

中止的治疗中出现的不良事件 (TEAE)。

#### 1.5.1.5. 实验室安全性参数

[0287] 按照方案测量了标准临床实验室参数 (血液学、血液化学)。

#### 1.5.1.6. 其他安全性参数

[0288] 按照方案测量了身体检查,包括肺部听诊和意识评估、生命体征、心电图 (ECG) 参数。

#### 1.5.2. 药代动力学评估和定时

##### 1.5.2.1. 药代动力学变量

[0289] 通过描述性统计汇总了治疗两周内所选择时间点的RIPK1抑制剂浓度。通过贝叶斯分析计算了PK参数,如 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 和AUC;主要结果在第5.2节中给出。

##### 1.5.2.2. 测量的适当性

[0290] 在本研究中使用适于分析RIPK1抑制剂的安全性和PK变量的标准测量方法。

[0291] 对于感染SARS-CoV-2的患者,没有可用的已证实的治疗。本研究中选择的临床评估是基于疾病特有的机制的知识,以测试RIPK1抑制剂对全身炎症变化、特别是肺部炎症变化的影响。

[0292] 本研究中测量的促炎生物标记物变量包括已经观察到在患有SARS-CoV-2感染的患者中升高的促炎细胞因子 (如IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF $\alpha$ 和IFN  $\gamma$ ) 和RIPK1 PD细胞因子/趋化因子 (如MIP1 $\alpha$ 和MIP1 $\beta$ )。选择每种分析物,并且基于文献报告和内部研究对测定进行分析验证。

#### 1.6. 数据质量保证

[0293] 主办者为临床研究助理召开了研究者会议和培训课程以及单独的现场启动会议,以根据GCP对临床研究方案、病例报告表和研究程序达成共识。

[0294] 定期的现场监测确保了试验进行的质量。

[0295] 根据主办者程序,由主办者工作人员对所有研究者现场进行监测。

[0296] 临床试验数据的管理根据以下规则和程序进行。使用标准验证的电子数据采集计算机软件 (从研究开始到2020年10月10日的MedidataRAVE®版本2018.1.3、从2020年10月10日到数据库锁定的Medidata RAVE®版本2020.2.0) 进行数据输入、查证和验证。从数据源文件中直接从研究者现场进行数据输入,并且由授权的现场人员以电子方式签名。此外,数据库中的任何修改均使用审计跟踪进行追踪。

#### 1.7. 统计考虑

[0297] 以下章节描述了与本研究的主要目标和主要的次要目标有关的最终分析。

##### 1.7.1. 统计分析

###### 1.7.1.1. 功效/药效学终点分析

###### 1.7.1.1.1. 主要药效学/生物标记物终点分析

[0298] 对第7天CRP自基线的相对变化的初步分析是基于重复测量线性混合模型 (MMRM), 其对第3、5、7和15天自基线的对数相对变化进行了拟合。所述模型包括参与者特有的基线对数CRP、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用的固定效应,以及地点的随机效应。在治疗组内假设非结构化协方差模式,在参与者内进行对每次访视的重复测量。

[0299] 将SAR组和安慰剂组的CRP自基线的相对变化的最小二乘方 (LS) 平均值以及相应

的90% CI报告为几何平均值。对第7天LS平均值的差异(在对数标度上获得)及其置信区间进行求幂运算,以提供几何平均值比率的估计值和相应的90%置信区间。如果此比率 $\geq 1$ ,则报告对应于测试的单侧p值。

[0300] 报告了第3天、第5天、EOT时CRP自基线的相对变化和治疗组之间的差异的点估计值以及双侧90%置信区间。按治疗组给出了CRP自基线的相对变化的点估计值(+/-90% CI)的时间曲线图。

[0301] 按照末次观测值结转法(LOCF)换上初步分析中第3、5、7和15天CRP自基线的相对变化的缺失值,无论是发生在中止/出院/死亡之前还是之后。在无法确定LOCF的情况下,不填补缺失值。通过在不填补任何缺失值的情况下重复上述分析进行敏感性分析。

#### 1.7.1.1.2. 次要功效/药效学终点分析

[0302] 每个研究日,按治疗组用描述性统计汇总了功效参数(不填补和填补,在适用时)。在适用时,汇总了自基线的变化。

[0303] 视情况而定生成了个体值和治疗手段随研究日变化的曲线(或中值-四分位距,箱形图)。

[0304] 在适当的时候,生成了按治疗给出的散点图来探索所选择终点之间的关联。

##### 1.7.1.1.2.1. CRP改善的时间

[0305] 使用Kaplan-Meier (KM) 方法估计了CRP水平相对于基线降低50%的时间。CRP自基线 $< -50\%$ 的最早百分比变化被视为事件。未观察到这种降低的参与者的事件时间将在所收集的末次观察的时间点进行截尾。对于在研究过程中死亡但未经过事件的参与者,将所收集的末次观测值结转至任何参与者的最长随访持续时间加1天。由于未标识失访,因此也未对失访无事件的参与者应用最后一条审查规则进行敏感性分析。

[0306] 按治疗组提供了随时间的累积发生率和累积发生率曲线的汇总表。

[0307] 在第3、5、7、15和28天,报告了在没有应用审查规则的情况下经历事件的参与者人数和百分比。

[0308] 使用对数秩检验以探索性方式比较了治疗组。

##### 1.7.1.1.2.2. 氧合改善的时间

[0309] 使用Kaplan-Meier方法估计了在48小时内或直至出院如通过呼吸室内空气的血氧饱和度 $> 92\%$ 所测量的氧合改善的时间,并且使用对数秩检验以探索性方式比较了治疗组。

[0310] 连续两天(最早发生)或出院当天在未使用任何辅助供氧装置的情况下出现 $SpO_2 > 92\%$ 被视为事件。如果不符合这种标准,则在所收集的 $SpO_2$ 末次观察时间点对事件时间进行截尾。对于在研究过程中死亡但未经过事件的参与者,使用类似的LOCF方法,并且如第1.7.1.1.2.1节所述进行敏感性分析。

[0311] 在第3、5、7、15和28天,报告了在没有应用审查规则的情况下经历事件的参与者人数和百分比。

##### 1.7.1.1.2.3. $SpO_2/FiO_2$ 比率

[0312]  $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的变化的分析是基于MMRM模型,其对第2、3、4、5、6、7和15天的观察值进行了拟合。所述模型包括参与者特有的基线 $SpO_2/FiO_2$ 比率、相应访视、治疗组和访视-治疗组相互作用的固定效应,以及地点的随机效应。在治疗组内假设非结构化协方差

模式,在参与者内进行对每次访视的重复测量。

[0313] 提供了RIPK1抑制剂与安慰剂之间在第7天自基线的变化差异的LS平均值以及相应的90%置信区间。

[0314] 如上所述,报告了第2至7天和EOT时 $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的变化和治疗组之间的差异的点估计值以及双侧90%置信区间值。按治疗组给出了自基线的变化的点估计值(+/-90% CI)的时间曲线图。

[0315] 按照LOCF方法换上 $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的变化的缺失值,无论是否发生在中止/出院/死亡之前还是之后。在无法确定LOCF的情况下(例如,在第2天之前没有基线后值来替换缺失的第2天结果),不填补缺失值。通过在不填补任何缺失值的情况下重复上述分析进行敏感性分析。

#### 1.7.1.2. 安全性数据分析

[0316] 不良事件

[0317] AE报告的主要焦点是治疗中出现的不良事件(TEAE)。治疗中出现的不良事件是在基线时不存在或代表治疗中(on-treatment)期(进行治疗(treatment-emergent)期间预先存在的病症加重的AE,所述治疗期被定义为从首次施用IMP直至并包括末次给药研究药物的当天加上5天的时间。

[0318] 所有不良事件均使用药事管理医学词典(MedDRA)版本23.1编码为“首选术语(PT)”、“高层术语(HLT)”、“高层群组术语(HLGT)”以及相关的主要SOC。

[0319] 按治疗组计算了研究期间的死亡人数和累积发生率[%]:死亡人数除以参与者人数。按治疗组给出了死亡时间的Kaplan-Meier图。

[0320] 临床实验室评价、生命体征和心电图

[0321] 对于实验室参数(血液学、临床化学和尿液分析)、生命体征和ECG,按治疗组汇总了潜在的临床显著异常(PCSA)值、实际值和自基线变化的发生率。

[0322] 对于所有实验室、生命体征和ECG参数,按治疗组和计划测量时间在描述性统计中汇总了原始数据和自基线的变化,但AST、ALT和碱性磷酸酶除外:按治疗组通过图形给出了参与者的概况,并用颜色代码来标识地点,而不是在描述性统计中汇总数据。原因是血液样品由当地实验室处理,其正常范围不同。对于这些临床实验室参数的其余部分,合并数据是合理的,因为它们的标准程序,并且预期在正常范围内没有显著差异。

#### 1.7.1.3. 药代动力学数据分析

[0323] 由主办者的生物统计部门分析了对RIPK1抑制剂的血浆浓度的描述性统计。

[0324] 按算术平均值、几何平均值、标准偏差(SD)、平均值的标准误差(SEM)、变异系数(%) (CV)、最小值、中值、最大值和观察编号(按时间点)列出和汇总了RIPK1抑制剂的血浆浓度。当适用时,按途径(即,口服和口服灌胃)和时间点汇总了相关数据。

#### 1.7.1.4. 药代动力学/临床评估分析

[0325] 提供了以下临床评估数据的散点图:例如,CRP、 $SpO_2/FiO_2$ 与PK血浆浓度的关系(当相关时)。

### 2. 研究参与者

#### 2.1. 参与者的处置

[0326] 总共筛选了82名参与者,其中67名被随机化并治疗。筛选失败的原因主要是基于

纳入本研究/从本研究排除的标准(第1.2节)。

[0327] 在67名参与者(其中20名参与者接受了安慰剂,并且47名参与者接受了RIPK1抑制剂600mg)中,51名中止了研究治疗(安慰剂组中有14名,并且RIPK1抑制剂组中有37名)。67名参与者中有45名(67.2%)因COVID-19康复而提前中止了治疗,其中安慰剂组(20名参与者中有13名或65.0%参与者)与RIPK1抑制剂组(47名参与者中有32名或68.1%参与者)之间的比例类似(表3)。

表3-参与者处置

状态	安慰剂	RIPK1抑制剂600 mg
被随机化并治疗	20	47
未完成研究治疗期	14	37
参与者决定中止治疗	0	1
治疗中止的原因		
不良事件	1	1
疾病进展	0	2
康复	13	32
其他 <sup>a</sup>	0	1
未完成随访期	2	2
随访中止的原因		
不良事件	2	2

<sup>a</sup>“中止治疗的参与者列表”中提供了这些中止的逐字术语

所有被随机化并治疗的参与者均开始了随访期

## 2.2. 方案偏差

### 2.2.1. 潜在地影响功效分析的主要或关键偏差

[0328] 在一小部分参与者中报告了与主要临床评估终点有关的主要方案偏差,并且在两个治疗组之间是平衡的,没有明显的分布模式(表4)。

[0329] 总体而言,7名参与者接受了方案禁用的疗法,作为治疗COVID-19相关并发症的救援疗法。

[0330] 向安慰剂组的2名参与者和RIPK1抑制剂组的4名参与者给予了包括抗IL-6受体拮抗剂或用Janus激酶抑制剂的救援药物。

- 在研究第2天或之前接受救援药物的参与者被排除在功效群体之外。
- 在第2天访视后接受抗IL-6救援药物的参与者保留在功效群体中,并且在使用救援药物后进行的评估被排除在功效分析之外。

[0331] RIPK1抑制剂组的一名参与者在末次IMP施用之前接受了恢复期血浆来治疗COVID-19。根据所述方案,如果施用了救援疗法(包括恢复期血浆),则将立即中止IMP。已通知了偏差并与PI讨论,并且此参与者被从功效群体中移除。值得注意的是,此参与者报告了另一个与纳入/排除标准有关的主要方案偏差,在研究者看来,其在48小时后不太可能存

活,或超过48小时不太可能留在研究地点。

[0332] 一名参与者在随机化时不符合CRP水平的纳入标准,所述病例被认为是主要方案偏差,并且所述参与者随后被从功效群体中移除。

表4-潜在地影响功效分析的关键或主要偏差

	安慰剂 (N=21)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
潜在地影响功效分析的任何方案偏差	2 (9.5)	6 (12.8)
在随机化时,已经展现出与全身炎症一致的实验室体征: CRP > 50 mg/L。	0	1 (2.1)
在研究者看来,在48小时后不太可能存活,或超过48小时不太可能留在研究地点。参见方案注释	0	1 (2.1)
施用了方案禁用的疗法/药物/疫苗	2 (9.5)	5 (10.6)

注意:百分比是使用被随机化的参与者人数作为分母来计算的

#### 2.2.2.其他关键或主要方案偏差

[0333] 在表5中汇总了其他主要偏差。

[0334] 来自RIPK1抑制剂组的三名参与者因AE报告较晚而具有主要方案偏差。

[0335] 来自RIPK1抑制剂组的一名参与者报告了知情同意程序中的主要方案偏差。由于疏忽,理事代表为此在主要ICF上以理事代表和公正见证人的身份签字。

表5-其他关键或主要方案偏差

	安慰剂 (N=21)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
任何其他重要的方案偏差 <sup>a</sup>	0	4 (8.5)
未能在方案规定的时间窗口内向主办者报告AE/AESI/SAE/妊娠/用药过量	0	3 (6.4)
知情同意 (consent/Assent) 书是在同意过程或文件记载中出现不当行为时获得的	0	1 (2.1)

<sup>a</sup>重要的方案偏差,其不会潜在地影响功效分析或随机化/药物分配违规

注意:百分比是使用被随机化的参与者人数作为分母来计算的

[0336] 出于与AE有关的安全考量,研究者对RIPK1抑制剂组的1名参与者进行了断码。

#### 2.4.所分析的数据集

[0337] 表6提供了每个分析群体中包括的参与者人数。

[0338] 值得注意的是,68名随机化参与者中有1名由于自愿退出而未接受任何剂量的研

究治疗,并且未包括在分析群体中。

表6-分析群体

	安慰剂	RIPK1抑制剂600 mg	未被随机化	全部
招募群体	21	47	14	82
随机化群体	21	47	0	68
	安慰剂	RIPK1抑制剂600 mg	未被随机化	全部
安全性群体	20	47	0	67
功效群体	19	41	0	60
药代动力学群体	0	47	0	47

注意:功效、安全性和药代动力学群体参与者根据实际接受的治疗(如所治疗)列表。对于其他群体,参与者根据通过IVRS/IWRS分配的治疗组(如所随机化)列表。

## 2.5.人口统计学和其他基线特征

### 2.5.1.人口统计学

[0339] 在基线时的人口统计学和参与者特征在两个治疗组之间总体上是平衡的,但BMI  $\geq 40\text{kg}/\text{m}^2$ 的参与者(他们经受更高风险的急性呼吸窘迫综合征)百分比除外,在RIPK1抑制剂组中(n=8;17.0%)大于安慰剂组中(n=1;5.0%)。(表7)。

[0340] 总体而言,83.6%的参与者是白人,7.5%的参与者是黑人或非裔美国人,4.5%的参与者是未知的,并且3.0%的参与者是美洲印第安人或阿拉斯加土著人;其中59.7%为男性且40.3%为女性,年龄范围在26岁与80岁之间(平均值[SD]:57.8[12.0])。

表7-在基线时的人口统计学和参与者特征-安全性群体

	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)	全部 (N=67)
年龄(岁)			
人数	20	47	67
平均值(SD)	55.2(13.5)	58.9(11.3)	57.8(12.0)
中值	55.5	60.0	60.0
Min; Max	29; 75	26; 80	26; 80
性别[n(%) ]			
人数	20	47	67
男性	12(60.0)	28(59.6)	40(59.7)
女性	8(40.0)	19(40.4)	27(40.3)

	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)	全部 (N=67)
人种[n (%) ]			
人数	20	47	67
白人	16 (80.0)	40 (85.1)	56 (83.6)
黑人或非裔美国人	2 (10.0)	3 (6.4)	5 (7.5)
美洲印第安人或阿拉斯加土著人	1 (5.0)	1 (2.1)	2 (3.0)
未知	1 (5.0)	2 (4.3)	3 (4.5)
多重	0	1 (2.1)	1 (1.5)
美洲印第安人或阿拉斯加土著人/白人	0	1 (2.1)	1 (1.5)
族裔[n (%) ]			
人数	20	47	67
西班牙裔或拉丁裔	13 (65.0)	30 (63.8)	43 (64.2)
非西班牙裔或拉丁裔	6 (30.0)	14 (29.8)	20 (29.9)
未报告	1 (5.0)	1 (2.1)	2 (3.0)
未知	0	2 (4.3)	2 (3.0)
基线体重 (kg)			
人数	20	47	67
平均值 (SD)	88.9 (19.3)	89.1 (19.7)	89.1 (19.4)
中值	86.0	85.2	86.0
Min; Max	62 ; 148	55 ; 150	55 ; 150
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [n (%) ]			
人数	20	47	67
18.5 - < 25	2 (10.0)	6 (12.8)	8 (11.9)
25 - < 30	8 (40.0)	20 (42.6)	28 (41.8)
30 - < 40	9 (45.0)	13 (27.7)	22 (32.8)
≥ 40	1 (5.0)	8 (17.0)	9 (13.4)

BMI: 体重指数

### 2.5.2. 病史

[0341] 本研究特有的病史概况在治疗组之间是平衡的(表8)。

表8-病史-特定的病史-安全性群体

病史组n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)	全部 (N=67)
肥胖	10 (50.0)	22 (46.8)	32 (47.8)
糖尿病	4 (20.0)	17 (36.2)	21 (31.3)
呼吸障碍	4 (20.0)	8 (17.0)	12 (17.9)
肾病	1 (5.0)	7 (14.9)	8 (11.9)
心血管障碍	2 (10.0)	4 (8.5)	6 (9.0)
自身免疫性障碍	2 (10.0)	1 (2.1)	3 (4.5)

n(%) = 具有至少一段病史的参与者人数和百分比注意:一名参与者可以被计入几个类别,但是在一个给定的类别内被计入不超过一次。各组按整个治疗组中的递减频率进行排序心血管类别对应于具有心脏障碍系统器官分类(SOC)中的病史事件的任何参与者。糖尿病类别对应于报告1型或2型糖尿病病史的任何参与者。

肥胖类别对应于基线BMI  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 或报告肥胖病史的任何参与者。

肾类别对应于具有肾脏与泌尿系统障碍SOC中的病史事件的任何参与者。

呼吸系统类别对应于具有呼吸系统、胸与纵膈障碍SOC中的病史事件的任何参与者。自身免疫性障碍类别是基于从病史列表的盲法审查确定的自身免疫性障碍:即自身免疫性甲状腺炎、免疫性血小板减少症和类风湿性关节炎。

### 2.5.3. 在基线时的疾病特征

[0342] 参与者在基线时的疾病特征在治疗组之间总体上是平衡的(表9、表10)。

[0343] 平均基线CRP (mg/L) 值是113.9,并且各组之间的范围是10至425。安慰剂组和RIPK1抑制剂组的平均基线CRP (mg/L) 分别是133.5(中值=110.2)和105.6(中值=89.1)。虽然安慰剂组的基线CRP水平高于RIPK1抑制剂组,但在研究开始时,两个治疗组参与者的COVID-19严重程度总体上是可比的。

[0344] 自COVID-19确诊以来的平均天数是7.8天,并且各组之间的范围是1天至20天。自COVID-19住院以来的平均天数是2.9天,并且各组之间的范围是0天至13天。

[0345] 平均基线SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (比率) 值是296.0,并且各组之间的范围是120至457。

表9-在基线时的疾病特征-安全性群体

	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)	全部 (N=67)
自COVID-19确诊以来的天数			
人数	20	47	67
平均值 (SD)	7.7 (3.7)	7.8 (5.1)	7.8 (4.7)
中值	8.5	8.0	8.0
Min; Max	2 ; 14	1 ; 20	1 ; 20
自COVID-19住院以来的天数			
人数	20	47	67
平均值 (SD)	3.1 (2.8)	2.8 (1.5)	2.9 (2.0)
中值	3.0	2.0	2.0
Min; Max	0 ; 13	1 ; 7	0 ; 13
在基线时入住ICU			
人数	20	47	67
否	17 (85.0)	46 (97.9)	63 (94.0)
是	3 (15.0)	1 (2.1)	4 (6.0)
基线平均动脉压 (mmHg)			
人数	20	47	67
平均值 (SD)	93.5 (12.3)	93.0 (9.1)	93.2 (10.1)
中值	94.8	93.7	93.7
Min; Max	73 ; 112	75 ; 123	73 ; 123

	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)	全部 (N=67)
基线CRP (mg/L)			
人数	20	47	67
平均值 (SD)	133.5 (88.4)	105.6 (67.2)	113.9 (74.6)
中值	110.2	89.1	93.0
Min; Max	53 ; 425	10 ; 303	10 ; 425
基线SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (比率)			
人数	20	47	67
平均值 (SD)	294.1 (55.3)	296.8 (62.9)	296.0 (60.3)
中值	299.1	293.9	293.9
Min; Max	141 ; 380	120 ; 457	120 ; 457
在基线时的氧疗法			
人数	20	47	67
鼻插管	13 (65.0)	25 (53.2)	38 (56.7)
简易面罩	6 (30.0)	17 (36.2)	23 (34.3)
非呼吸器面罩	0	1 (2.1)	1 (1.5)
高流量鼻插管	1 (5.0)	1 (2.1)	2 (3.0)
无创通气	0	1 (2.1)	1 (1.5)
周围环境	0	2 (4.3)	2 (3.0)

ICU:重症监护室,SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:外周血氧饱和度/吸入氧分数,CRP:C反应蛋白注意:基线被定义为首次施用研究药物产品之前最后一个可用且可评价的值。

表10-在基线时的疾病特征-功效群体

	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂600 mg (N=41)	全部 (N=60)
自COVID-19确诊以来的天数			
人数	19	41	60
平均值 (SD)	7.7 (3.8)	8.0 (4.9)	7.9 (4.5)

	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂600 mg (N=41)	全部 (N=60)
中值	9.0	8.0	8.0
Min; Max	2 ; 14	1 ; 20	1 ; 20
自COVID-19住院以来的天数			
人数	19	41	60
平均值 (SD)	3.2 (2.9)	2.9 (1.6)	3.0 (2.1)
中值	3.0	2.0	2.0
Min; Max	0 ; 13	1 ; 7	0 ; 13
在基线时入住ICU			
人数	19	41	60
否	16 (84.2)	41 (100)	57 (95.0)
是	3 (15.8)	0	3 (5.0)
基线平均动脉压 (mmHg)			
人数	19	41	60
平均值 (SD)	93.8 (12.6)	93.4 (9.4)	93.5 (10.4)
中值	99.3	94.0	94.3
Min; Max	73 ; 112	75 ; 123	73 ; 123
基线CRP (mg/L)			
人数	19	41	60
平均值 (SD)	137.5 (88.9)	114.8 (66.2)	122.0 (74.1)
中值	111.4	93.0	99.4
Min; Max	53 ; 425	48 ; 303	48 ; 425
基线SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (比率)			
人数	19	41	60
平均值 (SD)	292.5 (56.3)	298.0 (58.0)	296.3 (57.1)

	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂600 mg (N=41)	全部 (N=60)
中值	287.9	306.3	300.1
Min; Max	141; 380	120; 457	120; 457
在基线时的氧疗法			
人数	19	41	60
鼻插管	13 (68.4)	23 (56.1)	36 (60.0)
简易面罩	5 (26.3)	14 (34.1)	19 (31.7)
非呼吸器面罩	0	1 (2.4)	1 (1.7)
高流量鼻插管	1 (5.3)	1 (2.4)	2 (3.3)
无创通气	0	1 (2.4)	1 (1.7)
周围环境	0	1 (2.4)	1 (1.7)

ICU:重症监护室, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:外周血氧饱和度/吸入氧分数, CRP:C反应蛋白

注意:基线被定义为首次施用研究药物产品之前最后一个可用且可评价的值。

#### 2.5.4. 既往和/或伴随药物

[0346] 既往药物

[0347] 对规定的主要类别既往药物的使用在治疗组之间在很大程度上是平衡的。根据药物名称,两个治疗组最常用的伴随药物是地塞米松和阿奇霉素,每组均有多于5名参与者服用这两种药物。在每个治疗组中,在大约65%的参与者(安慰剂组中为65.0%;RIPK1抑制剂组中为63.8%)中施用皮质类固醇作为标准护理(表11)。

表11-既往药物-特定的药物-安全性群体

药物组n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)	全部 (N=67)
ACEI/ARB	8 (40.0)	16 (34.0)	24 (35.8)
氯沙坦	3 (15.0)	5 (10.6)	8 (11.9)
依那普利	2 (10.0)	4 (8.5)	6 (9.0)
缬沙坦	2 (10.0)	1 (2.1)	3 (4.5)
卡托普利	0	2 (4.3)	2 (3.0)

药物组n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)	全部 (N=67)
马来酸依那普利	1 (5.0)	1 (2.1)	2 (3.0)
赖诺普利	0	2 (4.3)	2 (3.0)
氯沙坦钾	0	2 (4.3)	2 (3.0)
氢氯噻嗪; 氯沙坦	0	1 (2.1)	1 (1.5)
抗微生物剂	9 (45.0)	23 (48.9)	32 (47.8)
阿奇霉素	6 (30.0)	18 (38.3)	24 (35.8)
奥司他韦	1 (5.0)	3 (6.4)	4 (6.0)
克拉霉素	1 (5.0)	2 (4.3)	3 (4.5)
法匹拉韦	0	3 (6.4)	3 (4.5)
硫酸羟氯喹	1 (5.0)	2 (4.3)	3 (4.5)
磷酸奥司他韦	2 (10.0)	1 (2.1)	3 (4.5)
伊维菌素	0	2 (4.3)	2 (3.0)
类固醇治疗	13 (65.0)	30 (63.8)	43 (64.2)
地塞米松	13 (65.0)	29 (61.7)	42 (62.7)
泼尼松	0	4 (8.5)	4 (6.0)
甲基泼尼松龙	1 (5.0)	1 (2.1)	2 (3.0)

IMP:研究药物产品

n (%) = 服用至少一种既往药物的参与者人数和百分比既往药物是参与者在首次摄入IMP当天之前使用的那些药物。既往药物可以在首次施用IMP之前中止,或可以在治疗阶段过程中继续。

[0348] 伴随药物

[0349] 所有参与者在研究期间均使用了至少一种伴随药物。对所选择种类的伴随药物的使用在治疗组之间是平衡的,特别是在抗微生物剂和类固醇治疗中(表12)。

[0350] 安慰剂组中有2名(10.0%)参与者,并且RIPK1抑制剂组中有4名(8.5%)参与者,他们接受了IL-6阻滞剂托珠单抗作为伴随药物。

[0351] 表13提供了药物的相同子集的治疗后药物汇总。

表12-伴随药物-特定的药物-安全性群体

药物组n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)
ACEI/ARB	7 (35.0)	22 (46.8)
氯沙坦	2 (10.0)	10 (21.3)
依那普利	2 (10.0)	4 (8.5)
卡托普利	0	3 (6.4)
赖诺普利	1 (5.0)	2 (4.3)
氯沙坦钾	0	2 (4.3)
缬沙坦	2 (10.0)	2 (4.3)
马来酸依那普利	1 (5.0)	1 (2.1)
抗微生物剂	9 (45.0)	22 (46.8)
阿奇霉素	7 (35.0)	16 (34.0)
法匹拉韦	0	4 (8.5)
克拉霉素	1 (5.0)	2 (4.3)
硫酸羟氯喹	2 (10.0)	2 (4.3)
奥司他韦	1 (5.0)	0
磷酸奥司他韦	2 (10.0)	0
IL-6阻滞剂	2 (10.0)	4 (8.5)
托珠单抗	2 (10.0)	4 (8.5)
类固醇治疗	19 (95.0)	38 (80.9)
地塞米松	19 (95.0)	36 (76.6)
氢化可的松	2 (10.0)	1 (2.1)
甲基泼尼松龙	1 (5.0)	1 (2.1)
泼尼松	0	1 (2.1)

IMP:研究药物产品, TEAE:治疗中出现的不良事件

n (%) =服用至少一种伴随药物的参与者人数和百分比

药物组n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)
----------	------------	-----------------------

伴随药物是参与者在TEAE期(从首次摄入IMP直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天)间接受的任何治疗

表13-治疗后药物-特定的药物-安全性群体

药物组n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂600 mg (N=47)
ACEI/ARB	6 (30.0)	15 (31.9)
氯沙坦	2 (10.0)	6 (12.8)
依那普利	1 (5.0)	3 (6.4)
氯沙坦钾	0	2 (4.3)
缬沙坦	2 (10.0)	2 (4.3)
卡托普利	0	1 (2.1)
马来酸依那普利	1 (5.0)	1 (2.1)
赖诺普利	0	1 (2.1)
抗微生物剂	1 (5.0)	1 (2.1)
法匹拉韦	0	1 (2.1)
阿奇霉素	1 (5.0)	0
类固醇治疗	4 (20.0)	2 (4.3)
地塞米松	3 (15.0)	2 (4.3)
氢化可的松	0	1 (2.1)
泼尼松	0	1 (2.1)
甲基泼尼松龙	1 (5.0)	0

IMP:研究药物产品,TEAE:治疗中出现的不良事件

n(%) =服用至少一种治疗后药物的参与者人数和百分比

治疗后药物是参与者在TEAE期(从首次摄入IMP直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天)后服用的那些药物

### 3. 功效/药效学评价

#### 3.1. 主要药效学终点

##### 3.1.1. 初步分析

[0352] 在第7天CRP水平自基线的相对变化

[0353] 在第7天,RIPK1抑制剂组中观察到的CRP平均值(SD;n)从基线时的114.8mg/L(66.2;41)降低至24.2mg/L(30.6;20),并且安慰剂组中从基线时的137.5mg/L(88.9;19)降低至48.4mg/L(70.5;11)(表17)。值得注意的是,在第7天,安慰剂组中仅57.9%(19名参与者中的11名)的数据可用,并且RIPK1抑制剂组中甚至更少:48.8%(41名参与者中的20名)。这主要与参与者在第7天之前因COVID-19康复而出院有关。

[0354] 缺失的CRP值用LOCF方法填补。当填补缺失的CRP值时,在第7天观察到的CRP平均值(SD)在RIPK1抑制剂组中等于28.1mg/L(31.4),并且在安慰剂组中等于46.7mg/L(58.5)。与安慰剂组(0.490[0.657;0.188])相比,RIPK1抑制剂组(0.315[0.483;0.165])中CRP自基

线的相对变化的平均值 (SD; 中值) 在数值上更低。这证实了RIPK1抑制剂组自基线至第7天的CRP值降低大于安慰剂组, 如下文针对初步分析所述的。

[0355] 在初步的MMRM分析中, 在第7天, 相比于安慰剂, 在RIPK1抑制剂的情况下CRP自基线的经调整的相对变化的比率等于0.85 (90% CI: 0.49至1.45) (表14)。在第7天, 相比于安慰剂组, 在RIPK1抑制剂组中, 这种差异并未显示出CRP自基线的统计学上显著的更大降低 (p值: 0.302)。

[0356] 在第3、5、7和15天, 观察到RIPK1抑制剂组相比于安慰剂组的CRP自基线的更大降低 (表15)。相比于安慰剂组, RIPK1抑制剂组中的CRP降低趋势更快, 如在第3天、第5天、第7天和第15天CRP自基线的经调整的相对变化所反映的 (图2、表15、表16)。

[0357] 在第7天之前, 在填补和不填补缺失数据的情况下CRP值自基线的相对变化的治疗差异显示出很小的差异:

- 在第3天, 在填补和不填补缺失数据的情况下RIPK1抑制剂相比于安慰剂的比率 (%CI) 分别是0.91 (0.63至1.32) 和0.92 (0.63至1.33),
- 在第5天, 在填补和不填补缺失数据的情况下RIPK1抑制剂相比于安慰剂的比率 (%CI) 分别是0.70 (0.44至1.10) 和0.73 (0.42至1.25)。

[0358] 无论是否使用缺失数据的填补, 在第5天观察到RIPK1抑制剂组与安慰剂组之间的CRP水平的相对变化的最大差异, 其中RIPK1抑制剂组自基线的相对CRP变化的点估计值是0.42 (90% CI: 0.08至2.96), 并且安慰剂组是0.70 (90% CI: 0.11至4.60) (表15)。

表14-CRP-在第7天RIPK1抑制剂与安慰剂之间自基线的相对变化的治疗差异的点估计值与双侧90%置信区间和单侧p值-功效群体

参数	比较	点估计				
		值	90% CI	DF	t统计值	p值
CRP自基线的相对变化	在第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.85	(0.49至1.45)	53.8	-0.52	0.302

对数 (CRP的相对变化) 的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线对数CRP、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。通过求幂运算将所获得的点估计值反转换 (所显示的点估计值)。点估计值: 值低于1指示治疗组比安慰剂组自基线降低更大。

零假设: 安慰剂组中自基线的降低 (自基线的对数相对变化) 等于或大于治疗组; 如果p值低于0.05, 则拒绝零假设。

按照LOCF方法换上第3、5、7、15天的CRP自基线的相对变化的缺失值。当一天有几个值可用时, 考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

表15-CRP-自基线的相对变化的点估计值 (几何平均值) 与双侧90%置信区间-功效群体

参数	标签	点估计值	90% CI
CRP自基线的相对变化	在第03天的安慰剂	0.96	(0.15至6.21)
	在第05天的安慰剂	0.70	(0.11至4.60)
	在第07天的安慰剂	0.42	(0.06至2.77)
	在第15天的安慰剂	0.31	(0.05至2.12)
	在第03天的RIPK1抑制剂	0.87	(0.14至5.28)
	在第05天的RIPK1抑制剂	0.49	(0.08至2.96)
	在第07天的RIPK1抑制剂	0.35	(0.06至2.16)
	在第15天的RIPK1抑制剂	0.28	(0.05至1.75)

对数(CRP的相对变化)的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线对数CRP、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。通过求幂运算将所获得的点估计值反转换到原始比例(所显示的对数点估计值)。

点估计值:值低于1指示自基线降低。

按照LOCF方法换上第3、5、7、15天的CRP自基线的相对变化的缺失值。当一天有几个值可用时,考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

表16-CRP-显示为百分比变化的自基线的相对变化的点估计值(几何平均值)与双侧90%置信区间-功效群体

参数	标签	点估计值	90% CI
CRP自基线的百分比变化	在第03天的安慰剂	-4.44	(-85.30至521.37)
	在第05天的安慰剂	-30.20	(-89.41至359.84)
	在第07天的安慰剂	-58.41	(-93.77至177.42)
	在第15天的安慰剂	-68.93	(-95.44至111.66)
	在第03天的RIPK1抑制剂	-12.85	(-85.61至427.67)
	在第05天的RIPK1抑制剂	-51.43	(-92.03至195.92)
	在第07天的RIPK1抑制剂	-64.81	(-94.26至115.73)
	在第15天的RIPK1抑制剂	-71.76	(-95.44至74.89)

对数(CRP的相对变化)的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线对数CRP、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。百分比变化(所显示的对数点估计值)是从对数点估计值的反对数转换中减去1并乘以100获得的。

点估计值：负值指示自基线降低。

按照LOCF方法换上第3、5、7、15天的CRP自基线的相对变化的缺失值。当一天有几个值可用时，考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

### 3.1.2. 二次分析

[0359] 对主要终点的初步分析进行了特别敏感性分析，其中表现出意外PK数据的两名参与者被排除在分析群体之外。对于这两名在同一天被纳入同一地点的参与者（第一名被随机化到RIPK1抑制剂组，并且第二名被随机化到安慰剂组），怀疑存在治疗颠倒。然而，此敏感性分析的结果与初步分析一致。

### 3.2. 次要功效/药效学终点

#### 3.2.1. 主要的次要终点

##### 3.2.1.1. CRP水平自基线降低50%的时间

[0360] 图3提供了两个治疗组CRP改善50%的时间的Kaplan-Meier曲线。RIPK1抑制剂组CRP水平相对于基线降低50%的中值时间是3天，并且安慰剂组是5天。

[0361] 对于大多数参与者，CRP自基线降低50%发生在研究治疗期的早期。在RIPK1抑制剂组中，69.2%的参与者到第3天（即他们仍在住院期间）经历了此事件，而安慰剂组为48.4%。在安慰剂组中，大多数参与者（61.5%）到第5天实现了CRP自基线降低50%。这一趋势由原始CRP值（在不填补的情况下）证实，其中安慰剂在第3天和第5天自基线的平均相对变化分别是0.75和0.69，而RIPK1抑制剂分别是0.58和0.37（图4、表17）。

[0362] 在RIPK1抑制剂组中观察到CRP降低更快的趋势，其中KR曲线斜率分析的探索性p值（0.0557）证明，活性治疗组与安慰剂组之间的差异非常接近统计学显著性（图3）。

表17-CRP-CRP [mg/L] 汇总：原始值和自基线的相对变化-功效群体

	原始数据						自基线的相对变化					
	N	平均	SD	SEM	中值	Min Max	N	平均	SD	SEM	中值	Min Max
安慰剂												
基线	19	137.5	88.9	20.38	111.4	53 425						
第3天	19	81.4	73.6	16.88	59.8	4 280	19	0.754	1.036	0.2377	0.507	0.06 4.75
第5天	13	87.9	97.1	26.92	30.0	15 335	13	0.692	0.762	0.2113	0.198	0.06 2.24
第7天	11	48.4	70.5	21.25	19.4	2 244	11	0.420	0.625	0.1883	0.074	0.02 1.94
第15天	6	69.0	83.5	34.10	42.8	5 228	6	0.553	0.667	0.2724	0.427	0.02 1.81
RIPK1 抑制												
剂600 mg												
基线	41	114.8	66.2	10.34	93.0	48 303						
第3天	39	59.4	49.6	7.94	44.4	5 192	39	0.581	0.589	0.0942	0.384	0.07 3.01

第5天	31	37.7	36.8	6.62	24.2	4	138	31	0.368	0.511	0.091	80.195	0.04	2.65
第7天	20	24.2	30.6	6.85	14.0	3	118	20	0.289	0.537	0.120	101.119	0.02	2.48
第15天	8	29.2	59.9	21.179	9.6	1	177	8	0.380	0.872	0.308	20.092	0.01	2.53

注意:基线被定义为首次施用研究药物产品之前最后一个可用且可评价的值。

按照当地惯例,在当地实验室测试了样品。

3.2.1.2. 在48小时内或直至出院如通过呼吸室内空气的血氧饱和度 $\geq 92\%$ 所测量的氧合改善的时间

[0363] 在KM图中观察到在RIPK1抑制剂的情况下 $SpO_2$ 恢复增加更快的趋势,其中安慰剂组和活性治疗组的中值分别是7天和6天(图5)。然而,RIPK1抑制剂组与安慰剂组之间在氧合改善时间上没有统计学上显著的差异,KM曲线之间差异的探索性p值是0.185。

3.2.1.3. 在第7天 $SpO_2/FiO_2$ 比率(外周血氧饱和度/吸入氧分数)自基线的变化

[0364] 在第7天,相比于安慰剂组,在RIPK1抑制剂组中观察到 $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线变化的经调整的平均值的更大增加(即,改善),其中经调整的治疗差异为25.24(90%CI:-21.54至72.01)(表18)。在使用MMRM建模的所有访视(即,第2、3、4、5、6、15天)时,也观察到有利于RIPK1抑制剂组超过安慰剂组的类似改善,其中在第6天观察到的最大差异为28.71(90%CI:-15.14至72.56)(表19、表20、图6)。

[0365] 在观察到的数据中,安慰剂组和RIPK1抑制剂组的 $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的平均变化(SD;中值;n):在第2天为-2.5(58.1;3.0;19)相比于16.8(61.2;3.3;41);在第4天为25(117.1;24.1;16)相比于50.8(86.5;47.3;36);在第6天为23.7(132.2;45.6;12)相比于72.5(89.9;73.9;29);在第7天为41.2(149.9;99.6;12)相比于89.2(98.4;124.1;21);并且在特别是在第15天为36.1(190.6;2.7;6)相比于160.6(64.1;195.1;8)(表20)。作为参考,自基线增加 $\geq 20\%$ 被认为是有临床意义的(即,基于两个组计算的平均基线 $SpO_2/FiO_2$ 水平在300左右,基线后增加 $\geq 60$ )。

[0366] 当用LOCF法填补缺失的 $SpO_2/FiO_2$ 值时,安慰剂组与RIPK1抑制剂组之间 $SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的中值变化在第3天为8.3相比于29.0;在第4天为34.3相比于38.1;在第5天为34.3相比于70.8;在第6天为59.4相比于113.8;在第7天为119.2相比于115.3;在第8天为119.2相比于125.6;并且在第15天为129.6相比于135.1。这证实了相比于安慰剂组,RIPK1抑制剂组中的 $SpO_2/FiO_2$ 比率有更快改善的趋势。

表18- $SpO_2/FiO_2$ 比率-在第7天RIPK1抑制剂与安慰剂之间自基线的绝对变化的治疗差异的点估计值与双侧90%置信区间-功效群体

参数	标签	点估计值	90% CI
$SpO_2/FiO_2$ 比率自基线的变化	在第07天的安慰剂	116.97	(36.66至197.29)
	在第07天的RIPK1抑制剂	142.21	(65.78至218.63)
	在第07天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	25.24	(-21.54至72.01)

$SpO_2/FiO_2$ 比率变化的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线值、访视、治疗

组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。

点估计值：差值的正值指示治疗组中SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率自基线的改善大于安慰剂组。

按照LOCF方法换上缺失值。当一天有几个值可用时，考虑基于SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率的当天最严格的测量值用于分析。

表19-SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率-自基线的绝对变化的点估计值与双侧90%置信区间-功效群体

参数	标签	点估计值	90% CI
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 比率自基线在 第02天的安慰剂的变化	在第02天的安慰剂	49.91	(-24.29至124.12)
	在第03天的安慰剂	82.04	(5.68至158.39)
	在第04天的安慰剂	84.91	(5.95至163.87)
	在第05天的安慰剂	102.55	(23.28至181.82)
	在第06天的安慰剂	105.95	(26.73至185.18)
	在第07天的安慰剂	116.97	(36.66至197.29)
	在第15天的安慰剂	150.78	(71.65至229.90)
	在第02天的RIPK1抑制剂	72.02	(-1.53至145.56)
	在第03天的RIPK1抑制剂	97.90	(23.35至172.45)
	在第04天的RIPK1抑制剂	104.61	(28.83至180.39)
	在第05天的RIPK1抑制剂	121.79	(45.87至197.72)
	在第06天的RIPK1抑制剂	134.66	(58.76至210.57)
	在第07天的RIPK1抑制剂	142.21	(65.78至218.63)
	在第15天的RIPK1抑制剂	174.65	(98.79至250.51)

SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率变化的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线值、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。

点估计值：正值指示SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率自基线的改善。

按照LOCF方法换上缺失值。当一天有几个值可用时，考虑基于SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率的当天最严格的测量值用于分析。

表20-SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率-SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率汇总：原始值和自基线的变化-功效群体

	原始数据						自基线的变化						
	N	平均 值	SD	SEM	中值	Min Max	N	平均 值	SD	SEM	中值	Min Max	
安慰剂													
基线	19	292.5	56.3	12.92	287.9	141 380							
第2天	19	290.0	80.8	18.53	287.9	96 452	19	-2.5	58.1	13.33	3.0	-109 119	
第3天	19	322.1	108.4	24.86	320.0	95 462	19	29.6	84.3	19.35	8.3	-110 172	
第4天	16	308.5	130.6	32.65	273.8	93 457	16	25.0	117.1	29.27	24.1	-179 174	
第5天	14	314.2	130.3	34.84	295.9	90 462	14	40.8	127.5	34.08	3.7	-163 190	
第6天	12	295.8	136.9	39.52	315.3	86 462	12	23.7	132.2	38.17	45.6	-167 190	
第7天	12	313.3	156.0	45.03	358.3	88 462	12	41.2	149.9	43.27	99.6	-187 200	
第8天	11	309.7	158.7	47.86	368.0	91 457	11	37.1	144.9	43.69	119.2	-166 205	
第9天	10	322.4	161.4	51.05	387.9	91 457	10	53.6	147.2	46.55	127.8	-160 205	
第10天	9	306.3	169.7	56.55	373.1	91 462	9	43.3	154.0	51.32	124.0	-182 215	
第11天	7	279.7	168.0	63.50	326.7	80 467	7	23.4	169.1	63.93	-5.5	-173 239	
第12天	6	265.0	168.2	68.69	236.7	93 457	6	22.3	193.3	78.92	-55.1	-139 316	
第13天	6	273.1	179.9	73.44	261.4	96 457	6	30.3	197.1	80.46	-18.3	-160 307	

	原始数据						自基线的变化					
	N	平均 值	SD	SEM	中值	Min Max	N	平均 值	SD	SEM	中值	Min Max
第14天	6	299.7	160.9	65.68	320.5	116 457	6	57.0	184.1	75.16	52.2	-147 311
第15天	6	278.8	157.2	64.18	271.0	106 462	6	36.1	190.6	77.79	2.7	-173 307
RIPK1												
抑制剂												
600 mg												
基线	41	298.0	58.0	9.06	306.3	120 457						
第2天	41	314.8	80.5	12.57	290.9	160 452	41	16.8	61.2	9.55	3.3	-119 135
第3天	40	337.9	85.7	13.55	330.6	154 467	40	43.9	74.2	11.73	30.9	-103 188
第4天	36	340.4	98.9	16.49	355.5	93 462	36	50.8	86.5	14.41	47.3	-114 206
第5天	32	350.5	107.3	18.97	356.1	96 462	32	62.7	92.1	16.27	69.6	-133 198
第6天	29	358.7	111.3	20.67	384.0	86 467	29	72.5	89.9	16.70	73.9	-142 202
第7天	21	367.1	101.3	22.10	418.2	97 462	21	89.2	98.4	21.47	124.1	-123 206
第8天	18	371.5	107.6	25.37	433.3	91 476	18	99.2	106.6	25.12	131.4	-114 225
第9天	16	381.8	116.6	29.16	445.2	91 476	16	111.2	111.6	27.90	150.0	-119 225
第10天	13	386.7	112.1	31.09	447.6	90 462	13	119.8	107.0	29.67	133.8	-110 206
第11天	12	373.2	113.4	32.73	445.2	95 462	12	111.0	104.5	30.16	153.7	-105 204
第12天	12	401.0	113.2	32.68	452.4	92 462	12	138.8	111.7	32.25	190.3	-108 252
第13天	10	389.5	125.1	39.57	457.1	94 467	10	129.1	123.6	39.07	195.1	-106 257
第14天	8	414.8	79.5	28.12	454.8	253 462	8	139.4	96.7	34.20	192.7	-40 209
第15天	8	436.0	60.2	21.29	457.1	288 467	8	160.6	64.1	22.67	195.1	52 211

注意:基线被定义为首次施用研究药物产品之前最后一个可用且可评价的值。

3.2.1.4. 直至第28天,不需要氧气支持且存活(呼吸室内空气的血氧饱和度 $\geq$ 92%)的天数以及无呼吸机且存活的天数(VFD)和无呼吸衰竭且存活的天数(RFFD)

[0367] 在观察到的不需要氧气支持的平均(SD)天数方面,总体趋势有利于RIPK1抑制剂治疗组超过安慰剂组(安慰剂:18.0[10.2];RIPK1抑制剂600mg:20.5[7.7]),并且对于平均VFD(SD)(安慰剂:23.4[10.0];RIPK1抑制剂600mg:26.0[7.4])和平均RFFD(SD)(安慰剂:23.3[10.0];RIPK1抑制剂600mg:25.9[7.4])是类似的(表21)。当在分析中不考虑研究过程中死亡的4名参与者时,所述差异不太明显,但是仍有利于RIPK1抑制剂治疗组。

[0368] 所选择分析群体是在研究开始时不需要机械或高流量氧气通气的参与者。因此,在研究期间,VFD或RFFD的最大天数理论上为28天。基于平均值,在28天的研究期间,在2个治疗组之间有支持RIPK1抑制剂的3个VFD或RFFD的差异。作为参考,RFFD方面活性治疗与安

慰剂之间的2天差异可以被视为是临床上相关。

[0369] 对直至15天治疗期不需要氧气支持且存活的天数、VFD且存活的天数以及RFFD且存活的天数(理论最大天数为15天)进行了探索性分析。在不需要氧气支持的平均天数(SD)方面观察到1天的差异(安慰剂:7.8[5.3],RIPK1抑制剂600mg:8.8[4.6]),观察到支持RIPK1抑制剂组的VFD(安慰剂:12.4[5.3],RIPK1抑制剂600mg:13.9[4.0])和RFFD(安慰剂:12.8[5.4],RIPK1抑制剂600mg:13.9[4.0])。

表21-辅助供氧支持-按治疗组给出的直至第28天不需要氧气支持且存活的天数、无呼吸机且存活的天数以及无呼吸衰竭且存活的天数的汇总-功效群体

	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂600 mg (N=41)	全部 (N=60)
不需要氧气支持且存活的天数(天)			
人数	19	41	60
平均值(SD)	18.0(10.2)	20.5(7.7)	19.7(8.6)
中值	22.0	23.0	23.0
Q1; Q3	12.0; 25.0	20.0; 25.0	18.5; 25.0
Min; Max	0; 27	0; 28	0; 28
无呼吸机且存活的天数(天)			
人数	19	41	60
平均值(SD)	23.4(10.0)	26.0(7.4)	25.1(8.3)
中值	28.0	28.0	28.0
无呼吸衰竭且存活的天数(天)			
人数	19	41	60
平均值(SD)	23.3(10.0)	25.9(7.4)	25.1(8.3)
中值	28.0	28.0	28.0
Q1; Q3	27.0; 28.0	28.0; 28.0	28.0; 28.0
Min; Max	0; 28	0; 28	0; 28

不需要氧气支持且存活的一天被定义为呼吸室内空气的血氧饱和度 $\geq 92\%$ 的任

何日历日。

无呼吸机的一天被定义为不使用氧气疗法(如无创通气、有创机械通气或体外生命支持)的任何日历日。

呼吸衰竭被定义为对高流量鼻插管进行氧气疗法的任何使用,其中氧气流量 $\geq 30\text{L}/\text{min}$ 且 $\text{FiO}_2 \geq 50\%$ 或更严重,包括对机械通气的任何使用。

对于在28天内死亡的参与者,发生事件(即,停用氧气支持、停用呼吸机、无呼吸衰竭)的天数设置为0。

### 3.2.2. 另外的次要终点

3.2.2.1. 在第7天和治疗结束(EOT)时炎症标记物(白细胞计数、差别血液淋巴细胞、嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率)和D-二聚体自基线的变化

[0370] 在第7天和EOT时,分析了两个治疗组以及RIPK1抑制剂相比于安慰剂的治疗比较的严重COVID-19实验室标记物自基线的相对变化(表22、表23、表24)。还参见图14、15、16、17、18和19。

[0371] 对于以下各项在RIPK1抑制剂相比于安慰剂中,观察到自基线的相对变化的经调整的几何平均值在数值上更大的降低:仅第7天的白细胞(0.87;90%CI:0.73至1.03),第7天的嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率(0.65;90%CI:0.42至1.00)和EOT时的嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率(0.67;90%CI:0.44至1.02)(表22)。

[0372] 对于其他标记物,未观察到RIPK1抑制剂相比于安慰剂的差异。值得注意的是,高嗜中性粒细胞计数和显著的淋巴细胞减少(即,升高的嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率)与严重COVID-19疾病和患上快速进展的脓毒症的风险相关。

表22-严重COVID-19的实验室标记物-在第7天和EOT时RIPK1抑制剂与安慰剂之间自基线的相对变化的治疗差异的点估计值与双侧90%置信区间-功效群体

参数	比较	点估计值	90% CI
D-二聚体	在第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.88	(0.63至1.21)
	在EOT时RIPK1抑制剂相比于安慰剂	1.07	(0.73至1.58)
白细胞	在第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.87	(0.73至1.03)
	在EOT时RIPK1抑制剂相比于安慰剂	1.03	(0.86至1.23)
淋巴细胞	在第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	1.02	(0.75至1.38)
	在EOT时RIPK1抑制剂相比于安慰剂	1.03	(0.78至1.37)
嗜中性粒细胞/ 淋巴细胞 (比率)	在第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.65	(0.42至1.00)
	在EOT时RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.67	(0.44至1.02)
铁蛋白	在第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.96	(0.78至1.19)
	在EOT时RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.98	(0.77至1.24)
乳酸脱氢酶	在第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.80	(0.70至0.92)
	在EOT时RIPK1抑制剂相比于安慰剂	0.85	(0.75至0.97)

EOT:治疗结束或出院/提前中止直至第15天对数(标记物的相对变化)的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线对数标记物、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。通过求幂运算将所获得的点估计值反转换(所显示的点估计值)。

参数	比较	点估计值	90% CI
----	----	------	--------

点估计值:值低于1指示治疗组比安慰剂组自基线降低更大。

按照LOCF方法换上第3、5、7、15天的自基线的相对变化的缺失值。当一天有几个值可用时,考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

表23-严重COVID-19的实验室标记物-自基线的相对变化的点估计值(几何平均值)与双侧90%置信区间-功效群体

参数	标签	点估计值	90% CI
D-二聚体	在第03天的安慰剂	1.09	(0.89至1.34)
	在第05天的安慰剂	1.11	(0.88至1.41)
	在第07天的安慰剂	1.10	(0.84至1.45)
	在第15天的安慰剂	0.90	(0.65至1.25)
	在第03天的RIPK1抑制剂	1.00	(0.87至1.14)
	在第05天的RIPK1抑制剂	1.04	(0.89至1.22)
	在第07天的RIPK1抑制剂	0.96	(0.80至1.16)
	在第15天的RIPK1抑制剂	0.96	(0.77至1.20)
白细胞	在第03天的安慰剂	6.31	(4.07至9.80)
	在第05天的安慰剂	6.46	(4.17至9.99)
	在第07天的安慰剂	7.09	(4.56至11.01)
	在第15天的安慰剂	6.39	(4.11至9.95)
	在第03天的RIPK1抑制剂	6.10	(3.95至9.41)
	在第05天的RIPK1抑制剂	6.14	(3.98至9.46)
	在第07天的RIPK1抑制剂	6.15	(3.98至9.49)
	在第15天的RIPK1抑制剂	6.60	(4.27至10.20)
淋巴细胞	在第03天的安慰剂	1.19	(0.97至1.46)
	在第05天的安慰剂	1.35	(1.08至1.68)
	在第07天的安慰剂	1.49	(1.14至1.94)
	在第15天的安慰剂	1.58	(1.23至2.04)
	在第03天的RIPK1抑制剂	1.35	(1.12至1.62)

参数	标签	点估计值	90% CI
	在第05天的RIPK1抑制剂	1.43	(1.18至1.73)
	在第07天的RIPK1抑制剂	1.52	(1.22至1.89)
	在第15天的RIPK1抑制剂	1.63	(1.32至2.02)
嗜中性粒细胞/淋巴细胞 (比率)	在第03天的安慰剂	2.74	(1.60至4.67)
	在第05天的安慰剂	2.64	(1.58至4.43)
	在第07天的安慰剂	2.69	(1.57至4.59)
	在第15天的安慰剂	2.48	(1.46至4.21)
	在第03天的RIPK1抑制剂	2.01	(1.28至3.15)
	在第05天的RIPK1抑制剂	1.89	(1.22至2.95)
	在第07天的RIPK1抑制剂	1.74	(1.11至2.74)
	在第15天的RIPK1抑制剂	1.66	(1.05至2.60)
铁蛋白	在第03天的安慰剂	3.51	(1.84至6.66)
	在第05天的安慰剂	3.31	(1.73至6.36)
	在第07天的安慰剂	2.90	(1.51至5.58)
	在第15天的安慰剂	2.73	(1.41至5.27)
	在第03天的RIPK1抑制剂	3.43	(1.84至6.38)
	在第05天的RIPK1抑制剂	2.91	(1.55至5.46)
	在第07天的RIPK1抑制剂	2.80	(1.49至5.24)
	在第15天的RIPK1抑制剂	2.66	(1.42至5.01)
乳酸脱氢酶	在第03天的安慰剂	2.68	(1.15至6.25)
	在第05天的安慰剂	2.60	(1.11至6.09)
	在第07天的安慰剂	2.62	(1.12至6.13)
	在第15天的安慰剂	2.40	(1.02至5.61)
	在第03天的RIPK1抑制剂	2.42	(1.03至5.65)
	在第05天的RIPK1抑制剂	2.23	(0.95至5.21)

参数	标签	点估计值	90% CI
	在第07天的RIPK1抑制剂	2.10	(0.90至4.93)
	在第15天的RIPK1抑制剂	2.05	(0.87至4.79)

对数(标记物的相对变化)的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线对数标记物、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。通过求幂运算将所获得的点估计值反转换到原始比例(所显示的点估计值)。

按照LOCF方法换上第3、5、7、15天的自基线的相对变化的缺失值。当一天有几个值可用时,考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

表24-严重COVID-19的实验室标记物-显示为百分比变化的自基线的相对变化的点估计值(几何平均值)与双侧90%置信区间-功效群体

参数	标签	点估计值	90% CI
D-二聚体	在第03天的安慰剂	9.23	(-11.27至34.48)
	在第05天的安慰剂	10.99	(-12.34至40.53)
	在第07天的安慰剂	10.18	(-16.26至44.96)
	在第15天的安慰剂	-10.04	(-35.24至24.97)
	在第03天的RIPK1抑制剂	-0.31	(-13.10至14.35)
	在第05天的RIPK1抑制剂	4.10	(-11.38至22.28)
	在第07天的RIPK1抑制剂	-3.52	(-20.09至16.50)
	在第15天的RIPK1抑制剂	-3.71	(-23.05至20.49)
白细胞	在第03天的安慰剂	531.36	(306.78至879.93)
	在第05天的安慰剂	545.54	(317.02至899.27)
	在第07天的安慰剂	608.54	(355.89至1001.18)
	在第15天的安慰剂	539.03	(310.51至894.78)
	在第03天的RIPK1抑制剂	509.93	(295.21至841.31)
	在第05天的RIPK1抑制剂	513.77	(298.19至846.05)
	在第07天的RIPK1抑制剂	514.60	(297.99至849.11)
	在第15天的RIPK1抑制剂	560.21	(327.20至920.32)

参数	标签	点估计值	90% CI
淋巴细胞	在第03天的安慰剂	19.32	(-2.77至46.43)
	在第05天的安慰剂	34.85	(8.01至68.36)
	在第07天的安慰剂	48.76	(14.23至93.73)
	在第15天的安慰剂	58.25	(23.00至103.60)
	在第03天的RIPK1抑制剂	34.70	(12.13至61.82)
	在第05天的RIPK1抑制剂	42.51	(17.52至72.81)
	在第07天的RIPK1抑制剂	51.69	(21.99至88.63)
	在第15天的RIPK1抑制剂	63.48	(32.34至101.94)
嗜中性粒细胞/ 淋巴细胞 (比率)	在第03天的安慰剂	173.89	(60.46至367.49)
	在第05天的安慰剂	164.28	(57.54至343.33)
	在第07天的安慰剂	168.57	(57.10至359.12)
	在第15天的安慰剂	147.64	(45.62至321.14)
	在第03天的RIPK1抑制剂	100.80	(27.81至215.46)
	在第05天的RIPK1抑制剂	89.49	(21.85至194.67)
	在第07天的RIPK1抑制剂	74.47	(10.91至174.44)
	在第15天的RIPK1抑制剂	65.55	(5.47至159.85)
铁蛋白	在第03天的安慰剂	250.53	(84.45至566.17)
	在第05天的安慰剂	231.35	(72.51至536.44)
	在第07天的安慰剂	190.25	(51.10至457.54)
	在第15天的安慰剂	172.70	(41.04至427.29)
	在第03天的RIPK1抑制剂	242.68	(84.04至538.04)
	在第05天的RIPK1抑制剂	191.34	(55.46至445.97)
	在第07天的RIPK1抑制剂	179.61	(49.19至424.02)
	在第15天的RIPK1抑制剂	166.34	(41.67至400.71)

参数	标签	点估计值	90% CI
乳酸脱氢酶	在第03天的安慰剂	168.26	(15.05至525.50)
	在第05天的安慰剂	160.40	(11.42至508.61)
	在第07天的安慰剂	162.10	(12.02至513.27)
	在第15天的安慰剂	139.68	(2.47至460.65)
	在第03天的RIPK1抑制剂	141.68	(3.40至464.88)
	在第05天的RIPK1抑制剂	122.59	(-4.91至421.02)
	在第07天的RIPK1抑制剂	110.26	(-10.24至392.53)
	在第15天的RIPK1抑制剂	104.58	(-12.66至379.18)

对数(标记物的相对变化)的线性混合效应模型包括作为固定效应的基线对数标记物、访视、治疗组和访视-治疗组相互作用以及作为随机效应的地点。参与者内的重复测量用非结构化残差协方差矩阵建模。通过求幂运算将所获得的点估计值反转换到原始比例。百分比变化是从反对数转换中减去1并乘以100获得的。

点估计值(即,百分比变化):负值指示自基线降低。

按照LOCF方法换上第3、5、7、15天的CRP自基线的相对变化的缺失值。当一天有几个值可用时,考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

#### 3.2.2.2. 直至第28天接受溶栓和血管加压药治疗的参与者百分比

[0373] 直至第28天,接受抗血栓治疗的参与者人数(百分比)在RIPK1抑制剂组(n=20[48.8%])与安慰剂组(n=8[42.1%])之间类似。

[0374] 在RIPK1抑制剂治疗组(n=1[2.4%])中观察到接受血管加压药治疗的参与者人数低于安慰剂组(n=3[15.8%])。

表25-抗血栓药和血管加压药治疗-直至第28天接受治疗的参与者人数(%) - 功效群体

药物类别	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=41)
治疗原因		
抗血栓药	8 (42.1)	20 (48.8)
预防	8 (42.1)	18 (43.9)
不良事件	0	3 (7.3)
血管加压药	3 (15.8)	1 (2.4)

n(%) = 服用至少一种伴随药物的参与者人数和百分比药物的类别按SAR441322 600mg组中的递减频率进行排序在药物的每种类别内,治疗原因按SAR441322 600mg组中的递减频率进行排序注意:一名参与者可以被计入几个类别,但是在一个给定的类别内被计入不超过一次。用RIPK1抑制剂治疗的患者在访视时需要血管加压药治疗,因施用抗IL-6药物而被排除在功效分析之外,并且因此未在表中显示。

### 3.3. 探索性功效/药效学终点

#### 3.3.1. 在第7天和EOT时铁蛋白和乳酸脱氢酶 (LDH) 自基线的变化

[0375] 在第7天 (0.80;90%CI:0.70至0.92) 和EOT时 (0.85;90%CI:0.75至0.97), 观察到RIPK1抑制剂相比于安慰剂LDH自基线的相对变化在数值上更大的降低 (表22)。作为参考, LDH的高基线水平和增加与COVID-19疾病进展和不良结局相关。

[0376] 对于铁蛋白, 未观察到RIPK1抑制剂相比于安慰剂的差异 (表22)。

[0377] 图19和图16分别提供了LDH和铁蛋白的原始值随时间变化的箱形图。

#### 3.3.2. 7分临床量表的评估

##### 3.3.2.1. 在EOT时7分临床量表每个类别的参与者比例

[0378] 所有研究参与者在基线时的得分均为4 (住院, 需要辅助供氧)。在研究治疗期结束时或在提前研究中止时 (在EOT日/第15天之前), 在安慰剂组和RIPK1抑制剂组中, 分别有37%和15%的参与者的得分为5或更低 (5=住院, 不需要辅助供氧-需要持续的医疗护理至1=死亡); 并且63%和85%的参与者的得分为7 (未住院) (表26)。值得注意的是, 安慰剂组中的3名 (16%) 参与者和活性治疗组中的1名 (2%) 参与者的病症得分恶化降至2分 (住院, 使用有创机械通气或ECMO)。

[0379] 包括LOCF填补的治疗期间每个类别参与者百分比的7分量表堆积条形图直观地反映了15天治疗期间参与者病症的更快且更大的改善 (图8)。

表26-7分临床量表-在基线和EOT时每个类别的参与者人数 (%) - 功效群体

研究日	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=41)
7分临床量表[n (%)]		
基线		
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	19 (100)	41 (100)
5	0	0
6	0	0
7	0	0
EOT		
1	0	1 (2.4)
2	3 (15.8)	1 (2.4)
3	0	0
4	2 (10.5)	4 (9.8)
5	2 (10.5)	0
6	0	0
7	12 (63.2)	35 (85.4)

EOT:治疗结束或出院/提前中止直至第15天

1=死亡;2=住院,使用有创机械通气或ECMO;3=住院,使用无创通气或高流量供氧装置;4=住院,需要辅助供氧;5=住院,不需要辅助供氧-需要持续的医疗护理(COVID-19相关或其他);6=住院,不需要辅助供氧-不再需要持续的医疗护理;

7=未住院

注意:当一天有7分临床量表的几个值可用时,考虑最后一个可用且可评价的值用于分析。

在因康复而出院的当天,7分临床量表的值默认被定义为“7-未住院”。

3.3.2.2. 在7分临床量表的类别中,改善2分的时间

[0380] 如在KM图中观察到的7分量表类别中改善至少2分的中值时间对于安慰剂组是10天,并且在RIPK1抑制剂组中是8天(图9)。改善时间的差异不是统计学上显著的,得到KM曲线之间差异的探索性p值(0.377)的支持。

3.3.3. 直至EOT外周细胞因子和生物标记物水平自基线的变化

[0381] 分析了两个治疗组直至EOT(第15天)外周细胞因子和生物标记物自基线随时间的相对变化,并且到早在研究第3天,就在两个治疗组中观察到趋化因子(C-X-C基序)配体10

(图10)、干扰素 $\gamma$  (图11)、IL-10(图12)和IL-6(图13)的平均值的一些数值上重要的降低。图20、图21、图22、图23、图24、图25、图26、图27、图28提供了其他生物标记物的箱形图。

[0382] 在第7天,这些生物标记物自基线的降低是统计学上显著的,并且对于安慰剂和RIPK1抑制剂,用LOCF方法填补缺失数据(表27):

- 对于干扰素 $\gamma$ ,安慰剂组的倍数变化是0.43 ( $p < 0.0001$ ),并且RIPK1抑制剂组的倍数变化是0.44 ( $p < 0.0001$ ),

- 对于趋化因子(C-X-C基序)配体10,安慰剂组的倍数变化是0.37 ( $p < 0.0001$ ),并且RIPK1抑制剂组的倍数变化是0.26 ( $p < 0.0001$ ),

- 对于IL-10,安慰剂组的倍数变化是0.58 ( $p = 0.000159$ ),并且RIPK1抑制剂组的倍数变化是0.48 ( $p = 2.311e-12$ ),

- 对于IL-6,RIPK1抑制剂组的倍数变化是0.4 ( $p < 0.0001$ );值得注意的是,安慰剂组IL-6的倍数变化0.64 ( $p = 0.0886$ )不是统计学上显著的。

[0383] 此外,与安慰剂组相比,在RIPK1抑制剂组中观察到趋化因子(C-X-C基序)配体10、IL-10和IL-6在数值上更大的降低,其中相对变化的比率(RIPK1抑制剂相比于安慰剂)分别为0.7、0.82和0.63(表27)。然而,所述差异不是统计学上显著的。

[0384] 此外,尽管不是统计学上显著的,但观察到支持RIPK1抑制剂组超过安慰剂组的单核细胞趋化蛋白1的更大降低,RIPK1抑制剂与安慰剂之间的倍数变化比率是0.85。

表27-在第7天的药效学模型汇总-安全性群体

生物标记物	安慰剂	安慰剂	RIPK1抑	RIPK1抑制剂600 mg	RIPK1抑制剂600	RIPK1抑制剂
	倍数变化	P值/FDR	剂	P值/FDR	mg	600 mg
	(n)		600 mg		相比于安慰剂	相比于安慰剂
			倍数变化		倍数变化 (n)	P值/FDR
			(n)			
肿瘤坏死因子α (pg/mL)	0.87 (19)	0.154 / 0.2	0.85 (47)	0.0113 / 0.0146	0.98 (66)	0.86 / 0.942
趋化因子 (C-C基序) 配体13 (pg/mL)	1.15 (19)	0.0612 / 0.133	1.31 (41)	5.315e-07 / 1.152e-06	1.15 (60)	0.115 / 0.452
趋化因子 (C-C基序) 配体17 (pg/mL)	1.55 (19)	3.791e-05 / 0.000164	1.56 (41)	1.334e-08 / 4.337e-08	1 (60)	0.979 / 0.979
单核细胞趋化蛋白1 (pg/mL)	0.82 (19)	0.131 / 0.19	0.69 (41)	0.000137 / 0.000254	0.85 (60)	0.304 / 0.495
巨噬细胞衍生趋化因子 (pg/mL)	0.88 (19)	0.347 / 0.408	1.05 (41)	0.572 / 0.572	1.2 (60)	0.275 / 0.495
干扰素γ (pg/mL)	0.43 (19)	3.942e-07 / 2.562e-06	0.44 (47)	3.096e-12 / 1.342e-11	1.03 (66)	0.87 / 0.942
白细胞介素6和白细胞介素10的比率 (比率)	1.01 (19)	0.971 / 0.971	0.87 (47)	0.415 / 0.449	0.86 (66)	0.643 / 0.929
巨噬细胞炎症蛋白1β (pg/mL)	1.26 (19)	0.0108 / 0.0281	1.07 (41)	0.233 / 0.276	0.85 (60)	0.139 / 0.452
白细胞介素10 (pg/mL)	0.58 (19)	0.000159 / 0.000515	0.48 (47)	2.311e-12 / 1.342e-11	0.82 (66)	0.213 / 0.462
白细胞介素6 (pg/mL)	0.64 (19)	0.0886 / 0.144	0.4 (47)	4.891e-07 / 1.152e-06	0.63 (66)	0.129 / 0.452
白细胞介素8 - 细胞因子 (pg/mL)	0.88 (19)	0.377 / 0.408	0.71 (47)	0.000216 / 0.000351	0.8 (66)	0.181 / 0.462
嗜酸性粒细胞趋化因子-1 (pg/mL)	1.17 (20)	0.0888 / 0.144	1.21 (45)	0.00264 / 0.00381	1.03 (65)	0.766 / 0.942
趋化因子 (C-X-C基序) 配体10 (pg/mL)	0.37 (19)	2.206e-08 / 2.868e-07	0.26 (37)	2.765e-17 / 3.594e-16	0.7 (56)	0.066 / 0.452

注意:n=进行基线和第7天评估的患者人数。基线被定义为D1给药前评估值。

低于LLOQ的值被LLOQ/2替换。高于Q3+3 IQR的异常值被Q3+3IQR填补。如果至少基线和基线后值可用,则缺失数据通过末次观测值结转法 (LOCF) 填补。

在第15天 (治疗期) 之前未计划的和出院的访视根据其研究日重新分配给研究访视。

线性固定效应模型以治疗作为固定效应,并且以基线作为自基线的对数转换的绝对变化的协变量。

使用每个治疗组的对数最小二乘方平均值的指数和组间对数最小二乘方平均值差值的指数来计算倍数变化。

FDR=使用Benjamini-Hochberg程序调整的错误发现率p值。

3.3.4. 在基线时以及在第3天、第5天、第7天和EOT时,血液中的定量SARS-COV-2病毒载量

[0385] 表28提供了随时间变化的(在基线、第3天、第5天、第7天和EOT时)SARS-COV-2血浆病毒载量的定量测量汇总。随着时间的推移,观察到病毒载量降低和阴性SARS-COV-2测试数量增加的总体趋势。由于病毒载量值的高度可变性,无法解释治疗对病毒载量的影响。

表28- 血浆中的病毒载量-血液中SARS-COV-2病毒载量的原始值汇总- 功效群体

	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂600 mg (N=41)	全部 (N=60)
<b>第01天</b>			
人数	16	33	49
不确定的	1 (5.3)	1 (2.4)	2 (3.3)
未检测到SARS-COV2	4 (21.1)	11 (26.8)	15 (25.0)
< 1660 CP/ML SARS-COV2	4 (21.1)	14 (34.1)	18 (30.0)
阳性结果	7 (36.8)	7 (17.1)	14 (23.3)
<b>阳性结果 (拷贝/mL)</b>			
人数	7	7	14
平均值 (SD)	14677.0 (25730.0)	30217.6 (42992.8)	22447.3 (34981.0)
中值	4751.0	7560.0	6155.5
Q1; Q3	2043.0 ; 10367.0	1960.0 ; 78562.0	2043.0 ; 14455.0
Min; Max	2018 ; 72532	1759 ; 105034	1759 ; 105034
<b>第03天</b>			
人数	15	34	49
不确定的	2 (10.5)	2 (4.9)	4 (6.7)
未检测到SARS-COV2	4 (21.1)	16 (39.0)	20 (33.3)
< 1660 CP/ML SARS-COV2	4 (21.1)	12 (29.3)	16 (26.7)

	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂600 mg (N=41)	全部 (N=60)
阳性结果	5 (26.3)	4 (9.8)	9 (15.0)
阳性结果 (拷贝/mL)			
人数	5	4	9
平均值 (SD)	7560.4 (7482.7)	7505.0 (6425.8)	7535.8 (6593.9)
中值	3603.0	6332.5	3603.0
Q1; Q3	2434.0; 10316.0	2350.5; 12659.5	2434.0; 10316.0
Min; Max	1938; 19511	1784; 15571	1784; 19511
第07天			
人数	10	16	26
不确定的	0	2 (4.9)	2 (3.3)
未检测到SARS-COV2	6 (31.6)	12 (29.3)	18 (30.0)
< 1660 CP/ML SARS-COV2	1 (5.3)	1 (2.4)	2 (3.3)
阳性结果	3 (15.8)	1 (2.4)	4 (6.7)
阳性结果 (拷贝/mL)			
人数	3	1	4
平均值 (SD)	12937.3 (18742.0)	6240.0 (NC)	11263.0 (15664.9)
中值	2549.0	6240.0	4394.5
Q1; Q3	1690.0; 34573.0	6240.0; 6240.0	2119.5; 20406.5
Min; Max	1690; 34573	6240; 6240	1690; 34573
EOT			
人数	17	33	50
不确定的	0	1 (2.4)	1 (1.7)
未检测到SARS-COV2	13 (68.4)	28 (68.3)	41 (68.3)
< 1660 CP/ML SARS-COV2	3 (15.8)	4 (9.8)	7 (11.7)
阳性结果	1 (5.3)	0	1 (1.7)

	安慰剂 (N=19)	RIPK1抑制剂600 mg (N=41)	全部 (N=60)
阳性结果 (拷贝/mL)			
人数	1	0	1
平均值 (SD)	3609.0 (NC)	NC (NC)	3609.0 (NC)
中值	3609.0	NC	3609.0
Q1; Q3	3609.0 ; 3609.0	NC ; NC	3609.0 ; 3609.0
Min; Max	3609 ; 3609	NC ; NC	3609 ; 3609

注意:基线被定义为D1给药前评估值;CP/ML:拷贝/mL

由于“数量不足”或“完整性有问题”,一些样品没有得到实验室的分析。

### 3.4. 功效/药效学结论

[0386] 当将标准医院护理中添加的RIPK1抑制剂与安慰剂进行比较时,没有达到主要终点(在第7天CRP相对于基线的相对变化)。值得注意的是,在每个治疗组中,在大约65%的参与者中,将皮质类固醇(已知其可降低CRP水平)作为标准护理施用。尽管不是统计学上显著的,但在评估关键的次要和探索性临床终点时,观察到支持RIPK1抑制剂的一致的数值趋势。

[0387] 在第7天治疗组与安慰剂组之间CRP自基线的相对变化的主要终点没有统计学上显著的差异(p值:0.302)。然而,治疗组中CRP自基线的相对降低在数值上更大,如通过第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂自基线的相对变化的几何平均值的比率(等于0.85)(90%CI:0.49至1.45)所指示的。在KM图中观察到CRP更早降低的趋势,其中KM曲线之间差异的p值接近0.0557的统计学显著性。值得注意的是,在每个治疗组中,在大约65%的参与者中,将皮质类固醇(已知其可降低CRP水平)作为标准护理施用。

[0388] 在第7天,相比于安慰剂组,在RIPK1抑制剂组中观察到SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比率自基线的变化在数值上更大的增加(即,改善)。至于CRP,在KM图中观察到SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>更早增加的趋势。然而,RIPK1抑制剂组与安慰剂组之间没有统计学上显著的差异。

[0389] 在观察到的不需要氧气支持的平均天数、平均VFD和平均RFFD方面,总体趋势有利于RIPK1抑制剂治疗组超过安慰剂组。尽管不是统计学上显著的,但在评估关键终点时,始终观察到支持RIPK1抑制剂的数值趋势。

## 4. 安全性评价

### 4.1. 暴露程度

[0390] 安全性群体中的67名参与者各自接受了安慰剂或RIPK1抑制剂600mg的分配治疗(表29)。

[0391] 表29给出了按研究治疗暴露的持续时间和治疗组分组的参与者人数和百分比。安慰剂组中的6名(30.0%)参与者和RIPK1抑制剂组中的10名(21.3%)参与者接受了持续14天的研究治疗。

表29-暴露于研究药物产品-安全性群体

	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
按类别给出的研究治疗持续时间 <sup>a</sup> [n (%) ]		
2天	1 (5.0)	4 (8.5)
3天	2 (10.0)	2 (4.3)
4天	2 (10.0)	4 (8.5)
5天	1 (5.0)	4 (8.5)
6天	0	6 (12.8)
7天	1 (5.0)	5 (10.6)
8天	1 (5.0)	1 (2.1)
9天	1 (5.0)	3 (6.4)
10天	3 (15.0)	2 (4.3)
11天	1 (5.0)	1 (2.1)
12天	1 (5.0)	2 (4.3)
13天	0	3 (6.4)
14天	6 (30.0)	10 (21.3)

<sup>a</sup>持续时间 = (末次IMP施用日期 - 首次IMP施用日期 + 1) ; IMP: 研究药物产品  
n (%) = 具有相应暴露持续时间的参与者人数和 %  
注意: 分母是N, 每组内实际接受治疗的参与者人数。

#### 4.2. 不良事件

##### 4.2.1. 不良事件的简要汇总

[0392] 表30给出了TEAE的概述。

[0393] 本研究中有34名参与者报告了至少1例TEAE (安慰剂组20名参与者中有10名, 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有24名) (表30)。发生TEAE的参与者百分比在安慰剂组 (50.0%) 与活性治疗组 (51.1%) 之间是平衡的。

[0394] 有3名参与者报告了导致死亡的TEAE (安慰剂组中有2名参与者, 并且RIPK1抑制剂组中有1名参与者), 并且RIPK1抑制剂组中的1名参与者发生导致死亡的治疗后AE (表45), 参见第4.3.1节。本研究中有9名参与者报告了至少1例严重TEAE (安慰剂组20名参与者中有3名, 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有6名), 参见第4.3.2节。本研究中有5名参与者报告了至少1例导致永久研究治疗中止的TEAE (安慰剂组20名参与者中有1名, 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有4名), 参见第4.3.3节。本研究中有9名参与者报告了至少1例AESI (安慰剂组20名参与者中有3名, 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有6名), 参见第4.3.4节。本研究中有14名参与者报告了至少1例严重TEAE (安慰剂组20名参与者中有6名, 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有8名)。

表30-不良事件概况的概述: 治疗中出现的不良事件-安全性群体

n (%)	安慰剂	RIPK1抑制剂
	(N=20)	600 mg (N=47)
发生任何TEAE的参与者	10 (50.0)	24 (51.1)
发生严重TEAE的参与者	6 (30.0)	8 (17.0)
发生任何治疗中出现的SAE的参与者	3 (15.0)	6 (12.8)
发生任何导致死亡的TEAE的参与者	2 (10.0)	1 (2.1)
发生任何导致最终治疗中止的TEAE的参与者	1 (5.0)	4 (8.5)
发生任何特别关注的TEAE (AESI) 的参与者	3 (15.0)	6 (12.8)
发生任何与化合物有关的TEAE的参与者	3 (15.0)	1 (2.1)

TEAE: 治疗中出现的不良事件, SAE: 严重不良事件 N(%) = 发生至少一例TEAE的参与者人数和百分比。

注意: 最终治疗中止是所有研究药物的中止。当所有研究药物未同时中止时, 最终中止的原因是中止最后一种停用研究药物的原因。过早中止是中止至少一种研究药物, 并且至少一种研究药物继续。如果不良事件发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天, 则它被视为治疗中出现的不良事件。

#### 4.2.2. 不良事件分析

[0395] 表31提供了按主要SOC和PT给出的发生至少1例TEAE的参与者人数(%)。

[0396] 按主要SOC给出的最常报告的TEAE是胃肠障碍(安慰剂组20名参与者中有4名[20.0%], 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有6名[12.8%])以及全身性障碍与施用部位病症(安慰剂组20名参与者中有4名[20.0%], 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有6名[12.8%]) (表31)。

[0397] 按PT给出的最常报告的TEAE是病症恶化(安慰剂组20名参与者中有4名[20.0%], 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有4名[8.5%])和ALT升高(安慰剂组20名参与者中有2名[10.0%], 并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有6名[12.8%])。

[0398] 少数参与者报告了8例研究者认为与IMP相关的TEAE: 来自安慰剂组的20名参与者中有3名[15.0%]发生6例TEAE, 并且来自RIPK1抑制剂组的47名参与者中有1名[2.1%]发生2例TEAE (表30)。对于最常报告的PT水平的TEAE, 研究者认为安慰剂组中仅一例ALT升高的TEAE与IMP有关。

[0399] 研究过程中报告的大多数TEAE在RIPK1抑制剂组中为2级强度, 并且在安慰剂组中为3级强度。

表31-按主要SOC和PT给出的发生一例或多例TEAE的参与者人数(%) - 安全性群体

主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
任何分类	10 (50.0)	24 (51.1)
感染与侵袭	5 (25.0)	4 (8.5)
细菌感染	1 (5.0)	1 (2.1)
细菌性肺炎	0	1 (2.1)
伪膜性结肠炎	0	1 (2.1)
主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
假单胞菌感染	0	1 (2.1)
疖	1 (5.0)	0
肺炎	1 (5.0)	0
气管炎	1 (5.0)	0
气管支气管炎	1 (5.0)	0
血液与淋巴系统障碍	2 (10.0)	1 (2.1)
贫血	2 (10.0)	1 (2.1)
免疫系统障碍	0	1 (2.1)
药物过敏	0	1 (2.1)
代谢与营养障碍	1 (5.0)	3 (6.4)
脱水	0	1 (2.1)
高血糖	0	1 (2.1)
低血糖	0	1 (2.1)
低磷酸盐血症	0	1 (2.1)
代谢性酸中毒	1 (5.0)	0
精神障碍	0	1 (2.1)
焦虑性障碍	0	1 (2.1)
神经系统障碍	2 (10.0)	0
脑缺血	1 (5.0)	0
脑病	1 (5.0)	0
精神运动功能亢进	1 (5.0)	0
心脏障碍	2 (10.0)	0
心脏骤停	1 (5.0)	0

主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
阵发性心动过速	1 (5.0)	0
血管障碍	0	3 (6.4)
高血压	0	1 (2.1)
外周动脉血栓形成	0	1 (2.1)
四肢静脉血栓形成	0	1 (2.1)
呼吸系统、胸与纵膈障碍	3 (15.0)	4 (8.5)
呼吸困难	0	1 (2.1)
肺气肿	0	1 (2.1)
口咽疼痛	0	1 (2.1)
肺栓塞	0	1 (2.1)
呼吸障碍	0	1 (2.1)
非感染性支气管炎	1 (5.0)	0
胸腔积液	1 (5.0)	0
纵膈积气	2 (10.0)	0
气胸	1 (5.0)	0
呼吸衰竭	1 (5.0)	0
胃肠障碍	4 (20.0)	6 (12.8)
腹泻	1 (5.0)	4 (8.5)
便秘	0	1 (2.1)
肠胃气胀	0	1 (2.1)
恶心	1 (5.0)	1 (2.1)
消化不良	1 (5.0)	0
胃炎	1 (5.0)	0
胃食管括约肌功能不全	1 (5.0)	0
食管溃疡	1 (5.0)	0
食管炎	1 (5.0)	0

主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
气腹	1 (5.0)	0
呕吐	1 (5.0)	0
肝胆障碍	1 (5.0)	0
胆石病	1 (5.0)	0
皮肤与皮下组织障碍	2 (10.0)	0
皮下气肿	2 (10.0)	0
肌肉骨骼与结缔组织障碍	0	1 (2.1)
背痛	0	1 (2.1)
肾脏与泌尿系统障碍	2 (10.0)	0
肾囊肿	1 (5.0)	0
肾损害	1 (5.0)	0
生殖系统与乳房障碍	1 (5.0)	0
卵巢囊肿	1 (5.0)	0
全身性障碍与施用部位病症	4 (20.0)	6 (12.8)
病症恶化	4 (20.0)	4 (8.5)
胸部不适	0	1 (2.1)
疲劳	0	1 (2.1)
非心源性胸痛	0	1 (2.1)
发热	0	1 (2.1)
血管穿刺部位静脉炎	0	1 (2.1)
各类检查	4 (20.0)	6 (12.8)
丙氨酸转氨酶升高	2 (10.0)	6 (12.8)

主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
天冬氨酸转氨酶升高	0	1 (2.1)
血压升高	1 (5.0)	0
转氨酶升高	1 (5.0)	0
损伤、中毒与手术并发症	1 (5.0)	1 (2.1)
动脉损伤	0	1 (2.1)
操作性气胸	1 (5.0)	0

TEAE: 治疗中出现的不良事件, SOC: 系统器官分类, PT: 首选术语  
MedDRA 23.1

n (%) = 发生至少一例TEAE的参与者人数和百分比

注意: 表按SOC国际认可的顺序并按RIPK1抑制剂组中的递减PT频率进行排序如果不良事件发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天, 则它被视为治疗中出现的不良事件。

首选术语: 全身性障碍与施用部位病症的病症恶化对应于COVID-19恶化。

#### 4.2.2.1. 直至28天的死亡率

[0400] 总体而言, 在进行研究直至第28天过程中, 有4例 (5.9%) 因COVID-19并发症或COVID-19恶化而死亡。分别地, 安慰剂组在第18天和第20天报告了两例死亡病例 (10.0%), 并且RIPK1抑制剂组中的2名参与者在第11天和第15天报告了死亡病例 (4.3%) (表32)。

表32-死亡-死亡人数和累积发生率-安全性群体

治疗	研究日	有风险的参与者	死亡人数	累积发生率	置信限	
					下限	上限
安慰剂	0	20	0	0	.	.
	18	20	1	0.05	0	0.21
	20	19	1	0.1	0.02	0.28
	27	18	0	0.1	0.02	0.28
	28	16	0	0.1	0.02	0.28
	29	9	0	0.1	0.02	0.28

治疗	研究日	有风险的参与者	死亡人数	累积发生率	置信限	
					下限	上限
	30	3	0	0.1	0.02	0.28
	33	2	0	0.1	0.02	0.28
	52	1	0	0.1	0.02	0.28
RIPK1抑制剂 0 600 mg	47	47	0	0	.	.
	13	47	1	0.02	0	0.1
	15	46	1	0.04	0.01	0.13
	27	45	0	0.04	0.01	0.13
	28	41	0	0.04	0.01	0.13
	29	27	0	0.04	0.01	0.13
	30	11	0	0.04	0.01	0.13
	31	6	0	0.04	0.01	0.13
	33	3	0	0.04	0.01	0.13
	42	2	0	0.04	0.01	0.13
	60	1	0	0.04	0.01	0.13

#### 4.3. 死亡、严重不良事件和其他重要不良事件

##### 4.3.1. 死亡

[0401] 在研究过程中, 总共4名参与者死亡。所有这些参与者均发生了具有致命结局的TEAE (AE的开始日期是在治疗中, 并且所导致的死亡发生在治疗中或治疗结束后) (表31、表45) :

[0402] 在RIPK1抑制剂组中:

- 一名参与者在研究第11天因病症恶化 (恶化的COVID-19肺炎) 的SAE而死亡。
- 一名参与者在研究第15天因心脏骤停的治疗后AE而死亡。

[0403] 在安慰剂组中:

• 一名参与者在研究第20天因病症恶化 (恶化的COVID-19肺炎) 的治疗后AE而死亡。事件发生开始于进行治疗期间 (第5天)。

- 一名参与者在研究第18天因心脏骤停的SAE而死亡。

[0404] 研究者认为所有导致死亡的TEAE均与IMP无关。

##### 4.3.2. 严重不良事件

[0405] 总体而言, 在研究过程中报告了15例严重TEAE。所有SAE均被评估为与COVID-19相关的体征、症状和/或并发症相关。

[0406] 在安慰剂组中, 3名参与者报告了7例严重TEAE:

- 一名参与者报告2例 (细菌感染和呼吸衰竭),

- 一名参与者报告2例(2例病症恶化事件)，
- 一名参与者报告3例(2例心脏骤停事件和1例病症恶化事件)。

[0407] 在RIPK1抑制剂组中,6名参与者报告了8例严重TEAE:

- 一名参与者报告1例(细菌感染)，
- 一名参与者报告2例(细菌性肺炎和肺栓塞)，
- 一名参与者报告1例(外周动脉血栓形成)，
- 一名参与者报告1例(假单胞菌感染)，
- 一名参与者报告1例(病症恶化)，
- 一名参与者报告2例(2例病症恶化事件)。

[0408] 发生任何SAE的参与者百分比在安慰剂组(15.0%)与活性治疗组(12.8%)之间是平衡的(表33)。研究者认为治疗期间报告的所有SAE均与IMP无关。

表33-按主要SOC和PT给出的发生一例或多例TEAE (SAE) 的参与者人数(%) -安全性群体

主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
任何分类	3 (15.0)	6 (12.8)
感染与侵染	1 (5.0)	3 (6.4)
细菌感染	1 (5.0)	1 (2.1)
细菌性肺炎	0	1 (2.1)
假单胞菌感染	0	1 (2.1)
心脏障碍	1 (5.0)	0
心脏骤停	1 (5.0)	0
血管障碍	0	1 (2.1)
主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
外周动脉血栓形成	0	1 (2.1)
呼吸系统、胸与纵膈障碍	1 (5.0)	1 (2.1)
肺栓塞	0	1 (2.1)
呼吸衰竭	1 (5.0)	0
全身性障碍与施用部位病症	2 (10.0)	2 (4.3)
病症恶化	2 (10.0)	2 (4.3)

SOC:系统器官分类,PT:首选术语;MedDRA 23.1;n(%)=发生至少一例SAE的参与者人数和百分比。注意:表按SOC国际认可的顺序并按RIPK1抑制剂组中的递减PT频率进行排序。如果不良事件发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当

天加上5天,则它被视为治疗中出现的不良事件。

#### 4.3.3. 导致治疗中止的不良事件

[0409] 总体而言,在研究过程中,5名参与者报告了6例导致治疗中止的TEAE。

[0410] 在安慰剂组中,1名参与者报告了一例导致治疗中止的TEAE (丙氨酸转氨酶升高)。

[0411] 在RIPK1抑制剂组中,4名参与者报告了5例导致治疗中止的TEAE:一名参与者报告2例(动脉损伤和外周动脉血栓形成),一名参与者报告1例(假单胞菌感染),一名参与者报告1例(病症恶化),以及一名参与者报告1例(病症恶化)。

#### 4.3.4. 特别关注的不良事件

[0412] 表34提供了按AESI类别和PT汇总了发生治疗中出现的AESI的参与者人数的表。

[0413] 总体而言,在研究过程中报告了11例AESI。

[0414] 在安慰剂组中,3名参与者报告了5例AESI:一名参与者报告1例(ALT升高,与IMP有关,已恢复),一名参与者报告1例(ALT升高,已恢复),以及一名参与者报告3例(2例贫血事件,未恢复;和1例转氨酶升高事件,已恢复)。除了一名参与者报告的AESI之外,研究者认为所有这些AESI均与IMP无关。

[0415] 在RIPK1抑制剂组中,6名参与者报告了6例AESI:一名参与者报告1例(ALT升高,已恢复),一名参与者报告1例(ALT升高,已恢复),一名参与者报告1例(ALT升高,已恢复),一名参与者报告1例(ALT升高,已恢复),一名参与者报告1例(ALT升高,已恢复),以及一名参与者报告1例(ALT升高,已恢复)。研究者认为所有这些AESI均与IMP无关。

[0416] 在这些病例中,一名参与者的ALT升高导致治疗中止,并且这些病例中没有一例被视为SAE。

表34-按主要SOC和PT给出的发生一例或多例TEAE (AESI) 的参与者人数(%) -安全性群体

主要系统器官分类 首选术语n (%)	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
任何分类	3 (15.0)	6 (12.8)
血液与淋巴系统障碍	1 (5.0)	0
贫血	1 (5.0)	0
各类检查	3 (15.0)	6 (12.8)
丙氨酸转氨酶升高	2 (10.0)	6 (12.8)
转氨酶升高	1 (5.0)	0

AESI:特别关注的AE,SOC:系统器官分类,PT:首选术语

MedDRA 23.1;n(%) =发生至少一例AESI的参与者人数和百分比。注意:表按SOC国际认可的顺序并按RIPK1抑制剂组中的递减PT频率进行排序。如果不良事件发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天,则它被视为治疗中出现的不良事件。

#### 4.4. 临床实验室评价

##### 4.4.1. 白细胞

## 4.4.1.1. 随时间变化的实验室值

[0417] 没有观察到平均WBC参数(白细胞、淋巴细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞计数)随时间的临床显著变化。关于功效群体中作为与COVID-19有关的炎症标记物的WBC计数、差别血液淋巴细胞、嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率自基线的变化,参见第3.2.2.1节。

## 4.4.1.2. 个体参与者变化

[0418] 总体而言,在TEAE期间,在一小部分参与者中观察到血液学参数/白细胞的基线后PCSA,其中在两个治疗组之间观察到的差异很小。最常报告的PCSA在单核细胞中(表35)。

## 4.4.1.3. 个体临床相关异常

[0419] 没有参与者在治疗中时具有被视为TEAE的异常WBC参数。

表35-白细胞-根据基线状态在TEAE期间具有异常(PCSA)的参与者人数-安全性群体

实验室参数	安慰剂 (N=20)		RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)	
	Nor. Bas.	Abn. Bas.	Nor. Bas.	Abn. Bas.
PCSA标准n/N1				
白细胞计数				
< 3 * 10 <sup>9</sup> /L (非黑人); < 2 * 10 <sup>9</sup> /L (黑人)	0/12	0/8	1/37	0/10
≥ 16 * 10 <sup>9</sup> /L	1/12	2/8	2/37	1/10
嗜中性粒细胞				
< 1.5 * 10 <sup>9</sup> /L (非黑人); < 1 * 10 <sup>9</sup> /L (黑人)	0/11	0/3	2/21	0/8
淋巴细胞				
> 4 * 10 <sup>9</sup> /L	1/7	0/7	3/18	2/11
单核细胞				
> 0.7 * 10 <sup>9</sup> /L	5/8	1/6	12/19	6/10
嗜碱性粒细胞				
> 0.1 * 10 <sup>9</sup> /L	3/13	0/1	3/29	0/0
嗜酸性粒细胞				
> 0.5 * 10 <sup>9</sup> /L或> ULN (如果ULN ≥ 0.5 * 10 <sup>9</sup> /L)	0/10	0/4	1/20	0/9

TEAE: 治疗中出现的不良事件, PCSA: 潜在的临床显著异常 (2014-05-24版本v1.0)

LLN/ULN: 正常范围的下限/上限, Nor. Bas.: 正常基线, Abn. Bas.: 异常基线 (LLN/ULN或PCSA)

$n/N1$  = 至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数注意:如果PCSA发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天,则它被视为发生在TEAE期间。

对于嗜酸性粒细胞,值 $<LLN$  (或 $LLN$ 缺失) 被计为正常。

#### 4.4.2. 红细胞

##### 4.4.2.1. 随时间变化的实验室值

[0420] 在治疗中期间,两个治疗组之间的红细胞 (RBC) 参数随时间的推移没有差异。

##### 4.4.2.2. 个体参与者变化

[0421] 总体而言,在TEAE期间,在一小部分参与者中观察到血液学参数/RBC的基线后PCSA,其中在两个治疗组之间观察到的差异很小。最常报告的PCSA在血细胞比容中(表36)。

##### 4.4.2.3. 个体临床相关异常

[0422] 三名参与者(安慰剂组中有2名,RIPK1抑制剂组中有1名)报告了血红蛋白和血细胞比容参数中的PCSA,它们被视为贫血的TEAE(表31)。在安慰剂组的一名参与者中,三例贫血事件中的一例被报告为AESI。此参与者因COVID-19肺炎恶化而死亡。代谢参数中没有其他异常值被认为需要进一步描述。

表36-红细胞、血小板和凝血-根据基线状态在TEAE期间具有异常(PCSA)的参与者人数-安全性群体

实验室参数	安慰剂 (N=20)		RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)	
	Nor. Bas.	Abn. Bas.	Nor. Bas.	Abn. Bas.
<b>PCSA标准n/N1</b>				
<b>血红蛋白</b>				
$\leq 115$ g/L (男性) ; $\leq 95$ g/L (女性)	2/15	2/5	1/29	4/18
$\geq 185$ g/L (男性) ; $\geq 165$ g/L (女性)	0/15	0/5	0/29	0/18
自基线降低 $\geq 20$ g/L	3/20	na	4/47	na
<b>血细胞比容</b>				
$\leq 0.37$ v/v (男性) ; $\leq 0.32$ v/v (女性)	5/14	2/6	4/30	11/17
$\geq 0.55$ v/v (男性) ; $\geq 0.5$ v/v (女性)	0/14	0/6	0/30	0/17

实验室参数	安慰剂 (N=20)		RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)	
	Nor.	Abn.	Nor.	Abn.
PCSA标准n/N1	Bas.	Bas.	Bas.	Bas.
红细胞计数 (RBC)				
≥ 6 * 10 <sup>12</sup> /L	1/15	0/5	0/30	1/17
血小板计数				
< 100 * 10 <sup>9</sup> /L	0/16	0/4	0/36	1/11
≥ 700 * 10 <sup>9</sup> /L	0/16	1/4	0/36	1/11

TEAE: 治疗中出现的不良事件, PCSA: 潜在的临床显著异常

LLN/ULN: 正常范围的下限/上限, Nor. Bas.: 正常基线, Abn. Bas.: 异常基线 (LLN/ULN或PCSA), na: 不适用

n/N1 = 至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数  
注意: 如果PCSA发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天, 则它被视为发生在TEAE期间。

对于自基线的变化的血红蛋白标准, 基线值<LLN或>ULN (或LLN/ULN缺失) 被计入一个独特组 (即作为正常)。

#### 4.4.3. 电解质

##### 4.4.3.1. 随时间变化的实验室值

[0423] 未提供电解质的实验室值随时间变化的描述性统计。

##### 4.4.3.2. 个体参与者变化

[0424] 总体而言, 在TEAE期间, 在一小部分参与者中观察到电解质参数的基线后PCSA, 其中在两个治疗组之间观察到的差异很小 (表37)。

##### 4.4.3.3. 个体临床相关异常

[0425] 没有参与者在治疗中时具有被视为TEAE的异常电解质参数。

表37-电解质-根据基线状态在TEAE期间具有异常 (PCSA) 的参与者人数-安全性群体

安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
---------------	---------------------------

实验室参数	Nor.	Abn.	Nor.	Abn.
PCSA标准n/N1	Bas.	Bas.	Bas.	Bas.
钠				
≤ 129 mmol/L	1/17	1/3	1/39	0/8
≥ 160 mmol/L	0/17	0/3	0/39	0/8
钾				
< 3 mmol/L	0/18	0/2	0/40	0/7
≥ 5.5 mmol/L	2/18	1/2	4/40	1/7

TEAE: 治疗中出现的不良事件, PCSA: 潜在的临床显著异常

LLN/ULN: 正常范围的下限/上限, Nor. Bas.: 正常基线, Abn. Bas.: 异常基线 (LLN/ULN或PCSA)

n/N1 = 至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数  
注意: 如果PCSA发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天, 则它被视为发生在TEAE期间。

#### 4.4.4. 代谢功能

##### 4.4.4.1. 随时间变化的实验室值

[0426] 未提供代谢功能参数的实验室值随时间变化的描述性统计。

##### 4.4.4.2. 个体参与者变化

[0427] 总体而言, 在TEAE期间, 在一小部分参与者中观察到代谢参数的基线后PCSA, 其中在两个治疗组之间观察到的差异很小。在基线正常的参与者中, 最常报告的PCSA在葡萄糖值中(表38)。

##### 4.4.4.3. 个体临床相关异常

[0428] RIPK1抑制剂组中的一名参与者具有葡萄糖水平升高的PCSA(从异常基线开始), 它被视为高血糖症的TEAE。代谢参数中没有其他异常值被认为需要进一步描述。

表38-代谢-根据基线状态在TEAE期间具有异常(PCSA)的参与者人数-安全性群体

安慰剂	RIPK1抑制剂600 mg
(N=20)	(N=47)

实验室参数	Nor.	Abn.	Mis.	Nor.	Abn.	Mis.
PCSA标准n/N1	Bas.	Bas.	Bas.	Bas.	Bas.	Bas.
葡萄糖						
≤ 3.9 mmol/L和< LLN	0/8	1/10	0/1	1/10	1/33	0/3
≥ 11.1 mmol/L (未禁食) ; ≥ 7 mmol/L (禁食)	2/8	7/10	0/1	5/10	18/33	3/3
白蛋白						
≤ 25 g/L	1/10	2/9	1/1	0/18	0/28	0/0
C反应蛋白						
> 2 ULN或> 10 mg/L (如果未提供ULN)	0/0	19/20	0/0	0/1	42/46	0/0

TEAE: 治疗中出现的不良事件, PCSA: 潜在的临床显著异常 (2014-05-24版本v1.0)

LLN/ULN: 正常范围的下限/上限, Nor.Bas.: 正常基线, Abn.Bas.: 异常基线 (LLN/ULN或PCSA)

n/N1 = 至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数  
注意: 如果PCSA发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天, 则它被视为发生在TEAE期间。

#### 4.4.5. 肾功能

##### 4.4.5.1. 随时间变化的实验室值

[0429] 肾功能参数的描述性统计和汇总图显示在TEAE期间没有临床意义的变化。

##### 4.4.5.2. 个体参与者变化

[0430] 总体而言, 在TEAE期间, 观察到肾参数 (肌酐和肌酐清除率) 的少量基线后PCSA, 其中安慰剂组中的发生率略高。

##### 4.4.5.3. 个体临床相关异常

[0431] 安慰剂组中的一名参与者的肾功能参数异常, 它被报告为肾损害的TEAE。肾参数中没有其他异常值被认为需要进一步描述。

表39-肾功能-根据基线状态在TEAE期间具有异常 (PCSA) 的参与者人数-安全性群体

实验室参数	安慰剂 (N=20)		RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)	
	Nor.	Abn.	Nor.	Abn.
PCSA标准n/N1	Bas.	Bas.	Bas.	Bas.
肌酐				
≥ 150 μmol/L (成人)	1/18	0/1	0/39	1/8
自基线的变化≥ 30%	3/19	na	3/47	na
自基线的变化≥ 100%	1/19	na	0/47	na
肌酐清除率 (CG)				
< 15 mL/min (终末期肾病)	0/12	1/7	0/29	0/18
≥ 15 - < 30 mL/min (GFR严重降低)	0/12	0/7	0/29	0/18
≥ 30 - < 60 mL/min (GFR中度降低)	0/12	0/7	0/29	4/18
≥ 60 - < 90 mL/min (GFR轻度降低)	0/12	5/7	5/29	11/18

TEAE: 治疗中出现的不良事件, PCSA: 潜在的临床显著异常

LLN/ULN: 正常范围的下限/上限, Nor. Bas.: 正常基线, Abn. Bas.: 异常基线 (LLN/ULN或PCSA)

n/N1 = 至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数  
注意: 如果PCSA发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天, 则它被视为发生在TEAE期间。

对于自基线的变化%的肌酐标准, 基线值<LLN或>ULN (或LLN/ULN缺失) 被计入一个独特组 (即作为正常)。

#### 4.4.6. 肝脏参数

##### 4.4.6.1. 个体参与者变化

[0432] 总体而言, 在TEAE期间, 观察到肝功能参数的少量基线后PCSA (表40)。没有参与者报告肝功能的任何组合PCSA。最常报道的PCSA是ALT升高。

[0433] 16名参与者的ALT>3ULN (安慰剂组中有7名, 并且RIPK1抑制剂组中有9名)。3名参与者的ALT>5ULN (安慰剂组中有2名, 并且RIPK1抑制剂组中有1名)。安慰剂组中的一名参与者的ALT>10ULN。

[0434] 5名参与者具有AST>3ULN的PCSA (安慰剂组中有3名, 并且RIPK1抑制剂组中有2名)。3名参与者的AST>5ULN (安慰剂组中有2名, 并且RIPK1抑制剂组中有1名)。4名参与者的碱性磷酸酶>1.5ULN (安慰剂组中有2名, 并且RIPK1抑制剂组中有2名)。RIPK1抑制剂组中的一名参与者的总胆红素>1.5ULN。

##### 4.4.6.2. 个体临床相关异常

[0435] RIPK1抑制剂组中的6名参与者和安慰剂组中的3名参与者在治疗中时具有异常的ALT水平, 它们被视为ALT升高的AESI。

[0436] 安慰剂组中的一名参与者在治疗中时具有异常的ALT和AST水平, 它们被视为转氨

酶升高的AESI。RIPK1抑制剂组中的一名参与者具有异常的ALT和AST水平，它们被视为转氨酶升高的治疗后AESI。这两名参与者因COVID-19恶化而具有致命结局。

[0437] 其他信息提供于第4.3.4节中。

表40-肝功能-根据基线状态在TEAE期间具有异常(PCSA)的参与者人数-安全性群体

实验室参数	安慰剂 (N=20)			RIPK1抑制剂600 mg (N=47)		
	Nor. Bas.	Abn. Bas.	Mis. Bas.	Nor. Bas.	Abn. Bas.	Mis. Bas.
PCSA标准n/N1						
丙氨酸转氨酶 (ALT)						
> 3 ULN	2/11	5/9	0/0	2/27	7/20	0/0
> 5 ULN	2/11	0/9	0/0	1/27	0/20	0/0
> 10 ULN	1/11	0/9	0/0	0/27	0/20	0/0
> 20 ULN	0/11	0/9	0/0	0/27	0/20	0/0
天冬氨酸转氨酶 (AST)						
> 3 ULN	0/12	3/8	0/0	1/23	1/24	0/0
> 5 ULN	0/12	2/8	0/0	1/23	0/24	0/0
> 10 ULN	0/12	0/8	0/0	0/23	0/24	0/0
碱性磷酸酶						
> 1.5 ULN	0/15	2/4	0/1	2/46	0/0	0/0
总胆红素						
> 1.5 ULN	0/18	0/2	0/0	1/45	0/2	0/0
> 2 ULN	0/18	0/2	0/0	0/45	0/2	0/0
结合胆红素						
> 35%胆红素和胆红素 > 1.5 ULN	0/20	0/0	0/0	0/46	0/0	0/1

TEAE: 治疗中出现的不良事件, PCSA: 潜在的临床显著异常

LLN/ULN: 正常范围的下限/上限, Nor. Bas.: 正常基线, Abn. Bas.: 异常基线 (LLN/ULN或PCSA), Mis. Bas.: 缺失基线

n/N1 = 至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数  
注意: 如果PCSA发生在从首次给药研究干预开始时直至并包括末次给药研究干预的当天加上5天, 则它被视为发生在TEAE期间。

对于ALT、AST、ALP和总胆红素, 值 < LLN (或LLN缺失) 被计为正常。

#### 4.5. 生命体征、体检结果和其他安全性观察

## 4.5.1. 生命体征

## 4.5.1.1. 随时间变化的生命体征值

[0438] 在整个研究过程中,没有观察到生命体征参数(包括血压、体温、心率和呼吸频率)自基线的有临床意义的变化。

## 4.5.1.2. 个体参与者变化

[0439] 总体而言,在TEAE期间,具有生命体征的基线后PCSA的参与者人数很少,并且在两个治疗组中均是如此。最常观察到的PCSA是收缩压 $\leq 95$ mmHg且自基线的降低 $\geq 20$ mmHg,这在RIPK1抑制剂组的4名参与者和安慰剂组的3名参与者中有观察到(表41)。

表41-生命体征-在TEAE期间具有异常(PCSA)的参与者人数-安全性群体

生命体征参数 PCSA标准n/N1	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
舒张压		
$\leq 45$ mmHg且自基线的降低 $\geq 10$ mmHg	1/20	1/47
$\geq 110$ mmHg且自基线的增加 $\geq 10$ mmHg	0/20	0/47
心率		
$\leq 50$ 次心跳/min且自基线的降低 $\geq 20$ 次心跳/min	1/20	0/47
生命体征参数 PCSA标准n/N1	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
$\geq 120$ 次心跳/min且自基线的增加 $\geq 20$ 次心跳/min	3/20	1/47
收缩压		
$\leq 95$ mmHg且自基线的降低 $\geq 20$ mmHg	3/20	4/47
$\geq 160$ mmHg且自基线的增加 $\geq 20$ mmHg	1/20	4/47

PCSA:潜在的临床显著异常(2014-05-24版本v1.0)

n/N1=至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数

注意:如果PCSA发生在从首次给药研究药物直至并包括末次给药研究药物的当天加上5天,则它被视为发生在TEAE期间

## 4.5.1.3. 个体临床相关异常

[0440] 没有参与者在治疗中时具有被报告为不良事件的生命体征参数异常。

## 4.5.2. 心电图

## 4.5.2.1. 个体参与者变化

[0441] 最常报告的ECG PCSA包括:

- 在11名参与者中观察到心率 $>90$ 次心跳/min(安慰剂组中有5名,并且RIPK1抑制剂组中有6名)。

- 此外,7名参与者报告了心率 $>90$ 次心跳/min且自基线的增加 $\geq 20$ 次心跳/min(安慰剂组中有2名,并且RIPK1抑制剂组中有5名)。

- 在7名参与者中观察到QRS间期 $>110$ ms(安慰剂组中有1名,并且RIPK1抑制剂组

中有6名)。

- 在8名参与者中观察到QTc Bazett (QTcB) >450ms (安慰剂组中有3名,并且RIPK1抑制剂组中有5名)。

- 另外,4名参与者报告了QTc Bazett>480msec (安慰剂组中有1名,并且RIPK1抑制剂组中有3名),并且RIPK1抑制剂组中的3名参与者报告了QTc Bazett>500ms。

- QTc Bazett-在RIPK1抑制剂组的5名参与者中观察到自基线的变化>60ms。

[0442] 对于每种治疗,在3名或更少的参与者中观察到与ECG参数有关的所有其他PCSA。

[0443] 表46提供了QTcB/F>480ms和/或  $\Delta$  QTcB/F>60ms的参与者的ECG数据列表。

#### 4.5.2.2. 个体临床相关异常

[0444] 没有参与者在治疗中时具有被报告为不良事件的ECG参数异常。

表42-ECG-在TEAE期间具有异常(PCSA)的参与者人数-安全性群体

ECG参数 PCSA标准n/N1	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
<b>心率</b>		
< 50次心跳/min	0/19	1/44
< 50次心跳/min且自基线的降低 $\geq$ 20次心跳/min	0/19	0/44
< 40次心跳/min	0/19	0/44
> 90次心跳/min	5/19	6/44
> 90次心跳/min且自基线的增加 $\geq$ 20次心跳/min	2/19	5/44
> 100次心跳/min	3/19	3/44
> 100次心跳/min且自基线的增加 $\geq$ 20次心跳/min	2/19	3/44
> 120次心跳/min	1/19	1/44
> 120次心跳/min且自基线的增加 $\geq$ 20次心跳/min	1/19	1/44
<b>PR间期</b>		
> 200 ms	0/18	1/43
> 200 ms且自基线的增加 $\geq$ 25%	0/18	0/43
> 220 ms	0/18	1/43
> 220 ms且自基线的增加 $\geq$ 25%	0/18	0/43
> 240 ms	0/18	0/43
<b>QRS间期</b>		
> 110 ms	1/19	6/44
> 110 ms且自基线的增加 $\geq$ 25%	0/19	3/44

ECG参数 PCSA标准n/N1	安慰剂 (N=20)	RIPK1抑制剂 600 mg (N=47)
> 120 ms	0/19	3/44
> 120 ms且自基线的增加≥ 25%	0/19	2/44
QT间期		
> 500 ms	0/19	0/44
QTc Bazett		
> 450 ms	3/19	5/44
> 480 ms	1/19	3/44
> 500 ms	0/19	3/44
QTc Bazett - 自基线的变化		
自基线的增加]30-60] msec	0/18	2/39
自基线的增加> 60 msec	0/18	5/39
QTc Fridericia		
> 450 ms	0/13	1/29
> 480 ms	0/13	1/29
> 500 ms	0/13	0/29
QTc Fridericia - 自基线的变化		
自基线的增加]30-60] msec	0/12	2/25
自基线的增加> 60 msec	0/12	2/25

PCSA:潜在的临床显著异常(2014-05-24版本v1.0)

n/N1=至少符合一次标准的参与者人数/每组内评估了所述参数的参与者人数

注意:如果PCSA发生在从首次给药研究药物直至并包括末次给药研究药物的当天加上5天,则它被视为发生在TEAE期间

#### 4.6. 安全性结论

[0445] 总体而言,67名参与者中的34名(50.7%)在研究过程中经历了至少一例TEAE(安慰剂组20名参与者中有10名,并且RIPK1抑制剂组47名参与者中有24名)。发生任何TEAE的参与者百分比在安慰剂组(50.0%)与活性治疗组(51.1%)之间是平衡的。

[0446] 在进行研究直至第28天过程中,共有4例因COVID-19疾病恶化而死亡,其中安慰剂组中有2名参与者(10.0%),并且RIPK1抑制剂组中有2名参与者(4.3%)。

[0447] 安慰剂组20名参与者中有3名(15.0%)且RIPK1抑制剂组47名参与者中有6名(12.8%)报告了治疗中出现的SAE,研究者认为其与IMP无关。

[0448] 安慰剂组20名参与者中有1名(5.0%)且RIPK1抑制剂组47名参与者中有4名(8.5%)报告了导致永久研究治疗中止的治疗中出现的AE。

[0449] 安慰剂组20名参与者中有3名(15.0%)且RIPK1抑制剂组47名参与者中有6名(12.8%)报告了特别关注的不良事件。AESI和SAE被评估为与COVID-19相关的体征、症状和/或并发症相关。

[0450] 在RIPK1抑制剂组中,按PT给出的最常报告的TEAE是丙氨酸转氨酶升高,这主要是ALT的可逆升高,PI认为其与IMP无关。施用安慰剂和RIPK1抑制剂的患者之间在出现肝功能参数的任何PCSA方面也没有相关差异。

## 5. 药代动力学评价

### 5.1. 血浆浓度

[0451] 除了一名参与者(第1天的血浆浓度为1530ng/mL,并且第3天为2300ng/mL)之外,RIPK1抑制剂浓度在安慰剂中为低于定量限(BLOQ),对于经由饲管以悬浮液形式接受治疗的这名插管参与者,怀疑存在与另一名患者的治疗颠倒,所述另一名患者在随机化到verum组中的同一天被纳入同一地点但血浆浓度为BLOQ。在没有这两名受试者和一名参与者的情况下,对主要药效学终点进行了二次分析,所述参与者在第4天(出院当天)的血浆浓度为1460ng/mL,然而发现第1天和第3天的先前样品为BLOQ。还没有找到解释。

### 5.2. 药代动力学参数

[0452] 使用在其他1期研究中开发的POP群体PK模型(POH0757)通过贝叶斯分析评估了患有严重COVID-19的参与者的药代动力学参数。

[0453] 测定了46名参与者的PK参数(排除了一名参与者,因为所有血浆浓度均为BLOQ)。表43给出了治疗2周内RIPK1抑制剂血浆AUC<sub>0-12</sub>、C<sub>max</sub>和C<sub>trough</sub>的描述性统计汇总。

表43-平均(SD)RIPK1抑制剂AUC<sub>0-12h</sub>、C<sub>max</sub>和C<sub>trough</sub>

	<b>AUC<sub>0-12</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>C<sub>trough</sub></b> <b>(ng/mL)</b>
<b>第1天 (n=46)</b>	28224 (5180)	3681 (720)	1457 (442)
<b>第3天 (n=42)</b>	42214 (10949)	5169 (1056)	2025 (783)
<b>第7天 (n=26)</b>	43797 (11314)	5336 (1069)	2142 (838)
<b>第14天 (n=10)</b>	48352 (12683)	5634 (1234)	2524 (875)

[0454] 在患有严重COVID-19的参与者中,在施用RIPK1抑制剂300mg BID直至14天后,在第3天达到稳定状态。RIPK1抑制剂血浆暴露与在健康参与者中观察到的PK特征预测的血浆暴露类似。在46名参与者中,仅一名参与者通过饲管以悬浮液形式接受了RIPK1抑制剂,对于此参与者观察到的暴露参数在对于其他参与者观察到暴露参数的范围内。

[0455] 在男性与女性之间未观察到明显的暴露差异。观察到随着体重的增加暴露有减少的趋势(与≥85.6kg相比,<85.6kg的患者的AUC<sub>0-12h</sub>高14%)。

### 5.3. 药代动力学结论

[0456] 在患有严重COVID-19的参与者中,在施用RIPK1抑制剂300mg BID直至14天后,RIPK1抑制剂血浆暴露与在健康志愿者中观察到的PK特征预测的血浆暴露类似。在第3天达到稳定状态,其中平均(SD)值对于C<sub>trough</sub>为2025(783)ng/mL,对于C<sub>max</sub>为5169(1056)ng/mL,并且对于AUC<sub>0-12h</sub>为42214(10949)ng.h/mL。

## 6. 另外的数据

表44-不良事件概况的概述:治疗前出现的不良事件-安全性群体

n (%)	安慰剂	RIPK1抑制剂
	(N=20)	600 mg (N=47)
发生任何治疗前AE的参与者	0	2 (4.3)
发生严重治疗前AE的参与者	0	1 (2.1)
发生任何治疗前SAE的参与者	0	1 (2.1)
发生任何导致死亡的治疗前AE的参与者	0	0

AE:不良事件,SAE:严重不良事件

n (%)	安慰剂	RIPK1抑制剂
	(N=20)	600 mg (N=47)

n(%) = 发生至少一例治疗前AE的参与者人数和百分比

表45-不良事件概况的概述:治疗后出现的不良事件-安全性群体

n (%)	安慰剂	RIPK1抑制剂
	(N=20)	600 mg (N=47)
发生任何治疗后AE的参与者	2 (10.0)	6 (12.8)
发生严重治疗后AE的参与者	1 (5.0)	1 (2.1)
发生任何治疗后SAE的参与者	1 (5.0)	1 (2.1)
发生任何导致死亡的治疗后AE的参与者	1 (5.0)	1 (2.1)
发生任何与化合物有关的治疗后AE的参与者	0	0

AE:不良事件,SAE:严重不良事件

n(%) = 发生至少一例治疗后AE的参与者人数和百分比

注意:治疗后AE被定义为在治疗后期间出现或恶化或变得严重的AE

表46-QTcB/F>480ms和/或 $\Delta$ QTcB/F>60ms的参与者列表-安全性群体

访视	日期	时间	HR (bpm)		PR (ms)		QRS (ms)		QT (ms)		QTcB (ms)		QTcF (ms)	
			值	Δ	值	变化%	值	变化%	值	Δ	值	Δ	值	Δ
治疗组=安慰剂 - 参与者= (男性/47岁/170 cm/75.0 kg/26.0 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-07-27	14:25	96 B	0+	140 B	0.0	100 B	0.0	380 B	0	480 B	0	444 B	0
			+								+			
在第15天	2020-08-03	10:58	80	-16	180	28.6	110	10.0	360	-20	487	7	440	-4
之前出院											++			
治疗组=RIPK1抑制剂600 mg - 参与者= (男性/71岁/182 cm/98.0 kg/29.6 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-08-02	9:33	82 B	0	146 B	0.0	110 B	0.0	374 B	0	347 B	0	415 B	0
在第15天	2020-08-13	14:39	81	-1	164	12.3	95	-14	371	-3	431	84	410	-5
之前出院											++			
治疗组=RIPK1抑制剂600 mg - 参与者= (女性/60岁/164 cm/114.0 kg/42.4 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-07-17	20:00	58 B	0	180 B	0.0	100 B	0.0	390 B	0	383 B	0	385 B	0

访视	日期	时间	HR (bpm)		PR (ms)		QRS (ms)		QT (ms)		QTcB (ms)		QTcF (ms)	
			值	Δ	值	变化%	值	变化%	值	Δ	值	Δ	值	Δ
在第15天	2020-07-22	10:00	96+	38+	160	-11	80	-20	360	-30	455+	72	421	36+
之前出院														++
治疗组=RIPK1抑制剂600 mg - 参与者= (女性/64岁/155 cm/70.0 kg/29.1 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-09-15	10:51	101 B	0	120 B	0.0	160 B	0.0	360 B	0	467 B	0	420 B	0
			++	++			++				+			
在第15天	2020-09-17	10:00	76	-25	120	0.0	100	-38	460	100	517	50+	495	75
之前出院												++	++	++
治疗组=RIPK1抑制剂600 mg - 参与者= (男性/49岁/179 cm/84.0 kg/26.2 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-09-22	9:22	78 B	0	120 B	0.0	80 B	0.0	380 B	0	380 B	0	414 B	0
在第15天	2020-09-28	19:00	73	-5	120	0.0	84	5.0	380	0	449	69	380	-34
之前出院												++		
治疗组=RIPK1抑制剂600 mg - 参与者= (男性/60岁/176 cm/125.0 kg/40.4 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-09-02	19:46	83 B	0	160 B	0.0	84 B	0.0	348 B	0	409 B	0		
在第15天	2020-09-10	9:10	77	-6	160	0.0	80	-4.8	466	118	530	121		
之前出院												++	++	
治疗组=RIPK1抑制剂600 mg - 参与者= (女性/65岁/164 cm/120.0 kg/44.6 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-09-04	19:37	69 B	0	94 B	0.0	114 B	0.0	478 B	0	514 B	0		
							+				++			
第15天	2020-09-19	10:29	69	0	124	31.9	82	-28	482	4	518	4		
														++
治疗组=RIPK1抑制剂600 mg - 参与者= (男性/36岁/181 cm/87.2 kg/26.6 kg/m <sup>2</sup> /白人)														
基线	2020-08-19	12:42	68 B	0	150 B	0.0	80 B	0.0	340 B	0	362 B	0	354 B	0
在第15天	2020-08-27	8:42	86	18	150	0.0	100	25.0	370	30	443	81	417	63
之前出院												++	++	

PCSA:潜在的临床显著异常

B:基线, Δ:自基线(B)的变化,变化%:自基线(B)的百分比变化,r:复查值

-/-或+/:异常值达到PCSA的第1/2下限或第1/2上限

注意:基线被定义为筛选给药前评估值

注意:如果PCSA发生在从首次给药研究药物直至并包括末次给药研究药物的当天加上5天,则它被视为发生在TEAE期间

7. 讨论和总体结论

[0457] 与标准护理组合,与安慰剂相比,在67名患有严重COVID-19的参与者(安慰剂:20名;RIPK1抑制剂:47名)中,施用每日剂量的RIPK1抑制剂持续15天总体上是安全的且耐受性良好。在进行研究直至第28天过程中,有4例因COVID-19疾病恶化而死亡,其中安慰剂组中有2名参与者(10.0%),并且活性治疗组中有2名参与者(4.3%)。

[0458] 在第7天治疗组与安慰剂组之间CRP自基线的相对变化的主要终点没有统计学上显著的差异(p值:0.302)。然而,治疗组中CRP自基线的相对降低在数值上更大,如通过第7天RIPK1抑制剂相比于安慰剂自基线的相对变化的几何平均值的比率(等于0.85)[90%CI:0.49至1.45]所指示的。在KM图中观察到CRP更早降低的趋势-KM曲线之间差异的p值接近0.0557的统计学显著性。值得注意的是,在每个治疗组中,在大约65%的参与者中,将皮质类固醇(已知其可降低CRP水平)作为标准护理施用。与安慰剂组相比,在RIPK1抑制剂组中注意到临床终点改善更大的一致趋势,其中在治疗期间SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>增加更快且更大,并且SpO<sub>2</sub>、VFD、RFFD和7分临床量表得分得到改善。

[0459] 在患有严重COVID-19的参与者中,在施用RIPK1抑制剂300mg BID直至14天后,RIPK1抑制剂血浆暴露与在健康志愿者中观察到的PK特征预测的血浆暴露类似。在第3天达到稳定状态,其中平均(SD)值对于C<sub>trough</sub>为2025(783)ng/mL,对于C<sub>max</sub>为5169(1056)ng/mL,并且对于AUC<sub>0-12h</sub>为42214(10949)ng·h/mL。

## 8. 参考文献

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.

2. Lau SKP, Lau CCY, Chan KH, Li CPY, Chen H, Jin DY, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94(Pt12):2679-90.

3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.

4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.

6. Zhang Y, Li J, Zhan Y, Wu L, Yu X, Zhang W, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun*. 2004;72(8):4410-5.

7. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94.

8. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into

the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(1):16-32.

9. Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology (Carlton, Vic)* 2006;11:715-22.

10. Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, Kim EJ, Nam EY, et al. Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1717-25.

11. Wang WK, Chen SY, Liu IJ, Kao CL, Chen HL, Chiang BL, et al. Temporal relationship of viral load, ribavirin, interleukin (IL)-6, IL-8, and clinical progression in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):1071-5.

12. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2015432. Online ahead of print.

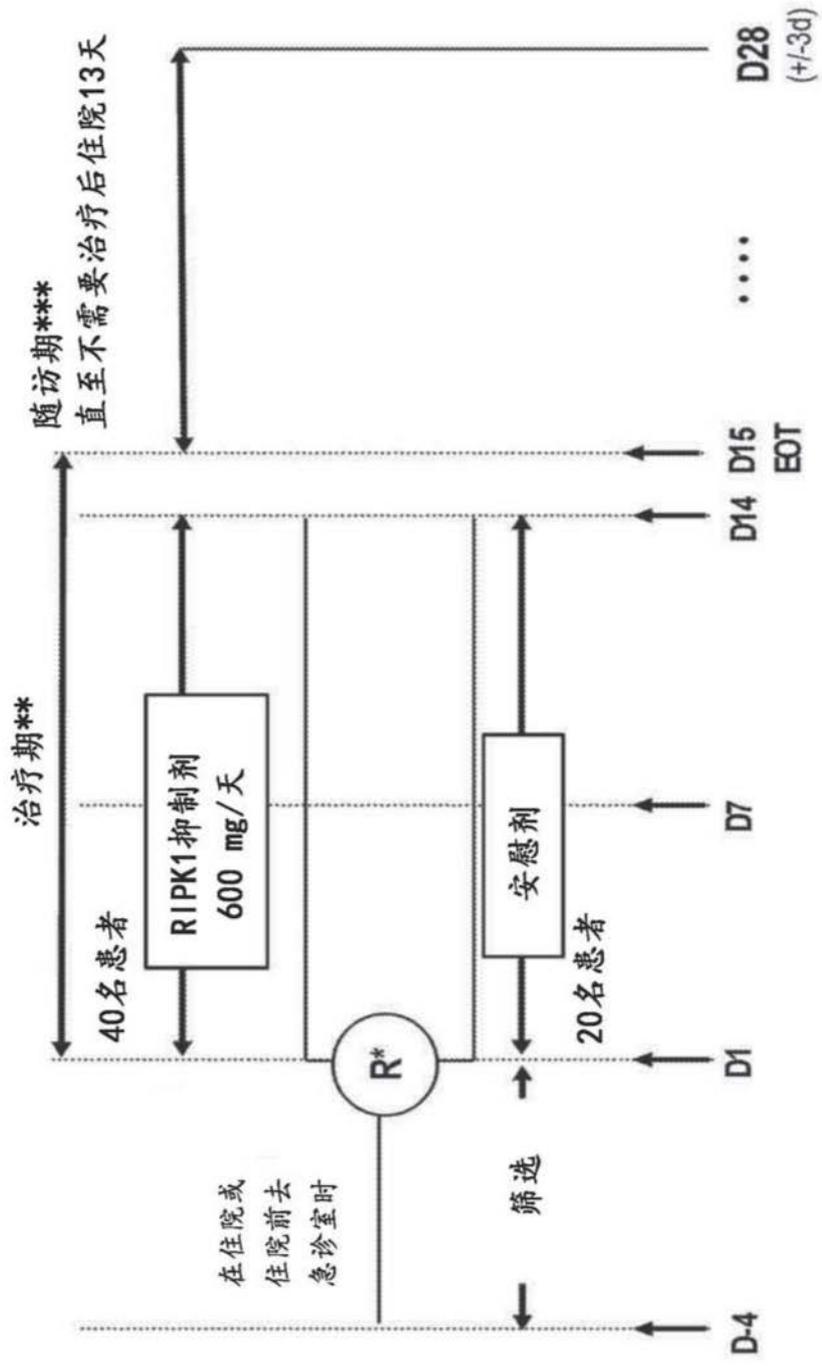
13. Zelic M, Roderick JE, O'Donnell JA, Lehman J, Lim SE, Janardhan HP, et al. RIPK1-dependent endothelial necroptosis underlies systemic inflammatory response syndrome. *J Clin Invest.* 2018;128(5):2064-75.

14. Takahashi N, Duprez L, Grootjans S, Cauwels A, Nerinckx W, DuHadaway JB, et al. Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. *Cell Death Dis.* 2012;3(11):e437.

15. Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, Vandendriessche B, Goossens V, Vanden Berghe T, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity.* 2011;35(6):908-18.

16. Newton K, Dugger DL, Maltzman A, Greve JM, Hedehus M, Martin-McNulty B, et al. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. *Cell Death Differ.* 2016;23(9):1565-76.

17. Delvaeye T, De Smet MAJ, Verwaerde S, Decrock E, Czekaaj A, Vandenbroucke RE, et al. Blocking connexin43 hemichannels protects mice against tumour necrosis factor-induced inflammatory shock. *Sci Rep.* 2019;9(1):16623.



\* 2 : 1 随机化  
 \*\* 包括EOT (D15) 和如果在第15天之前出院的电话  
 \*\*\* 包括如果在第28天之前出院的电话

图1

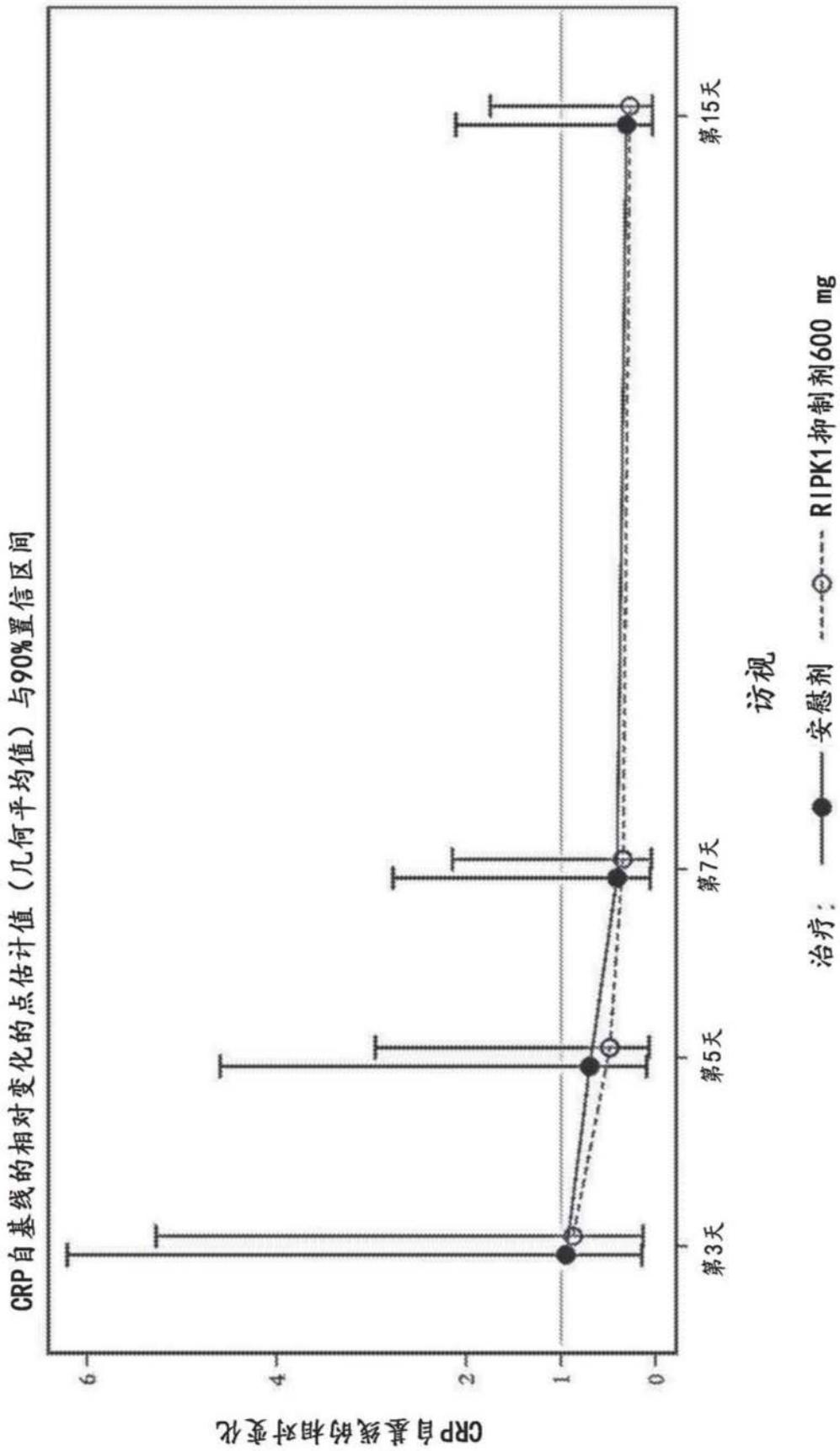


图2

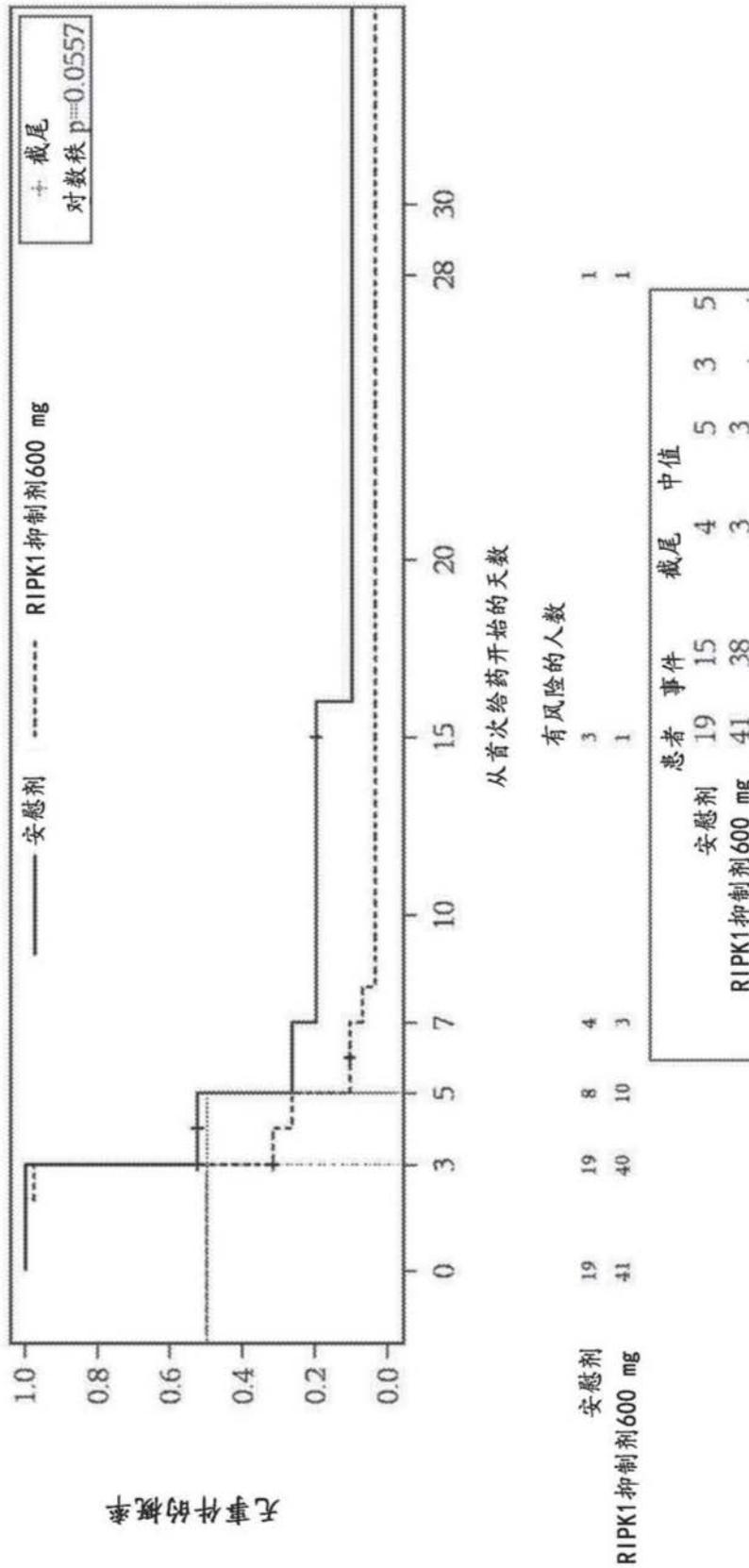


图3

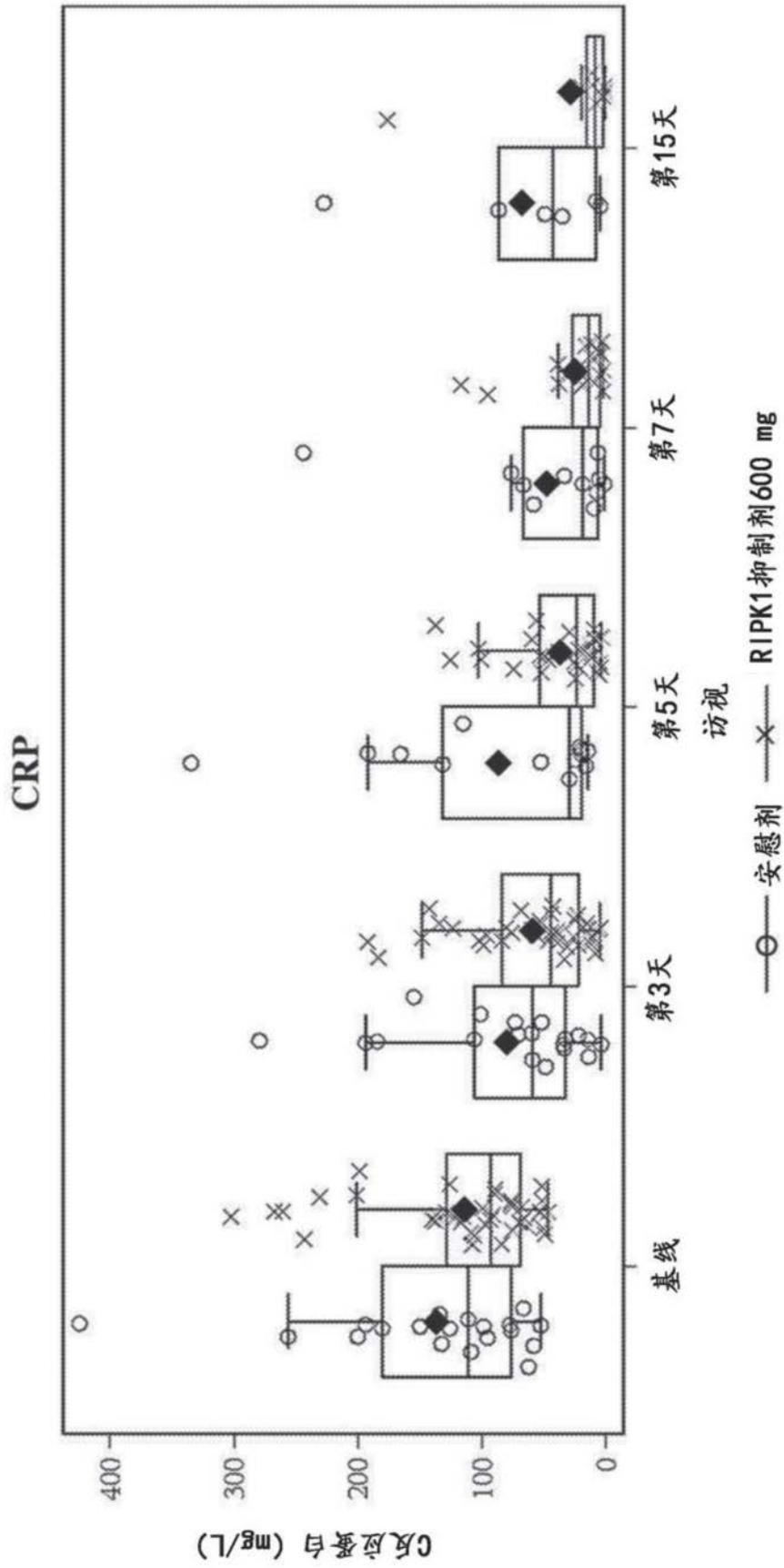


图4

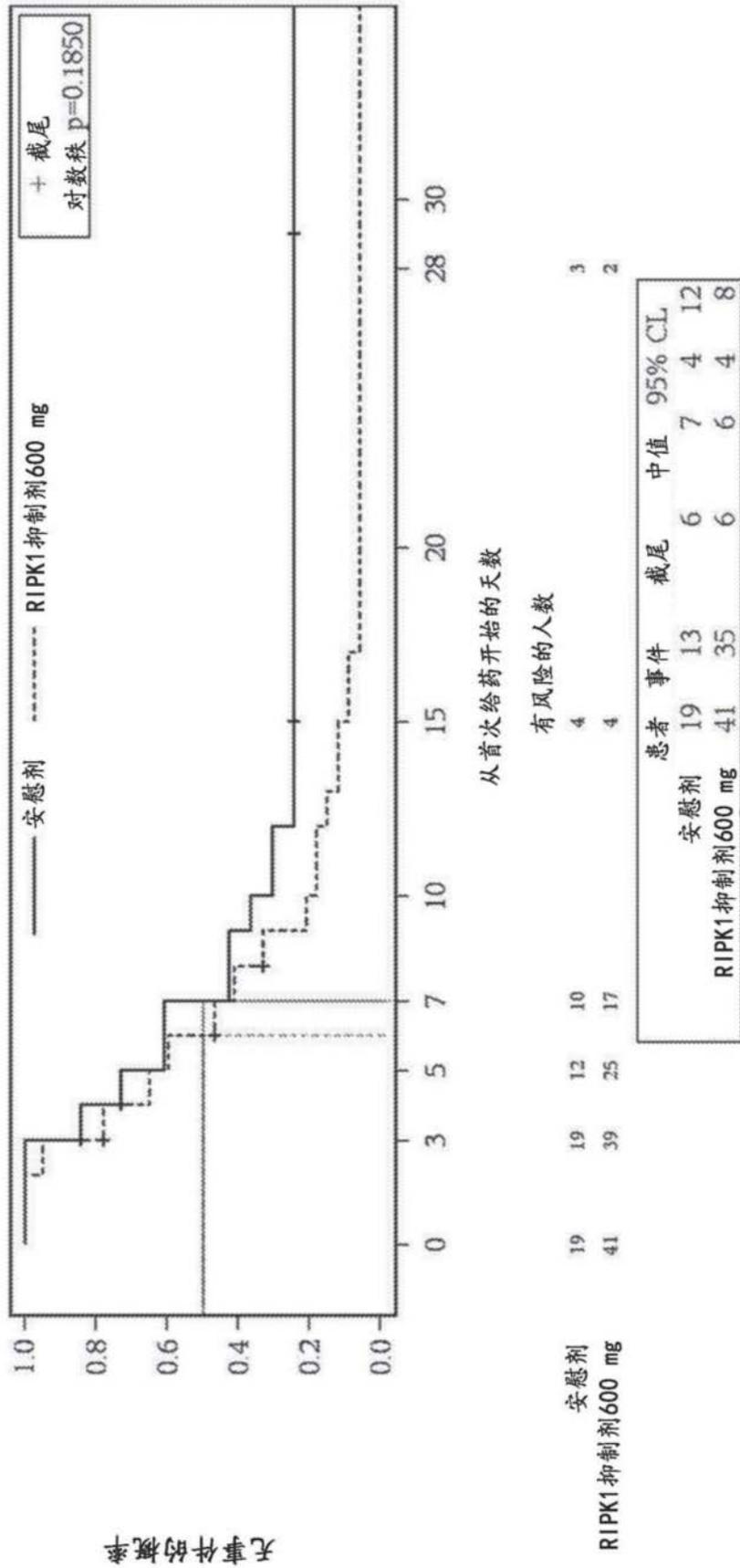


图5

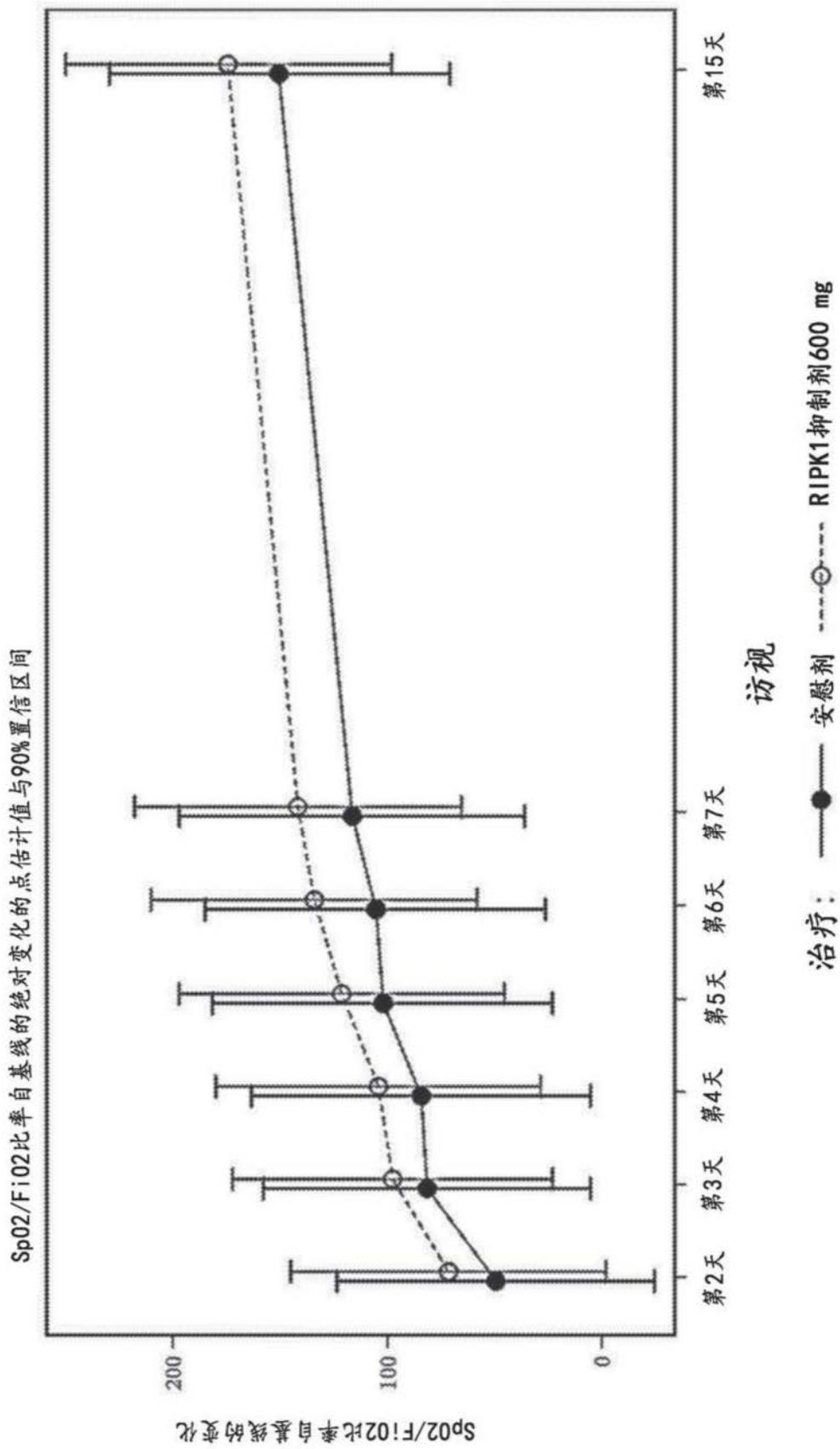


图6

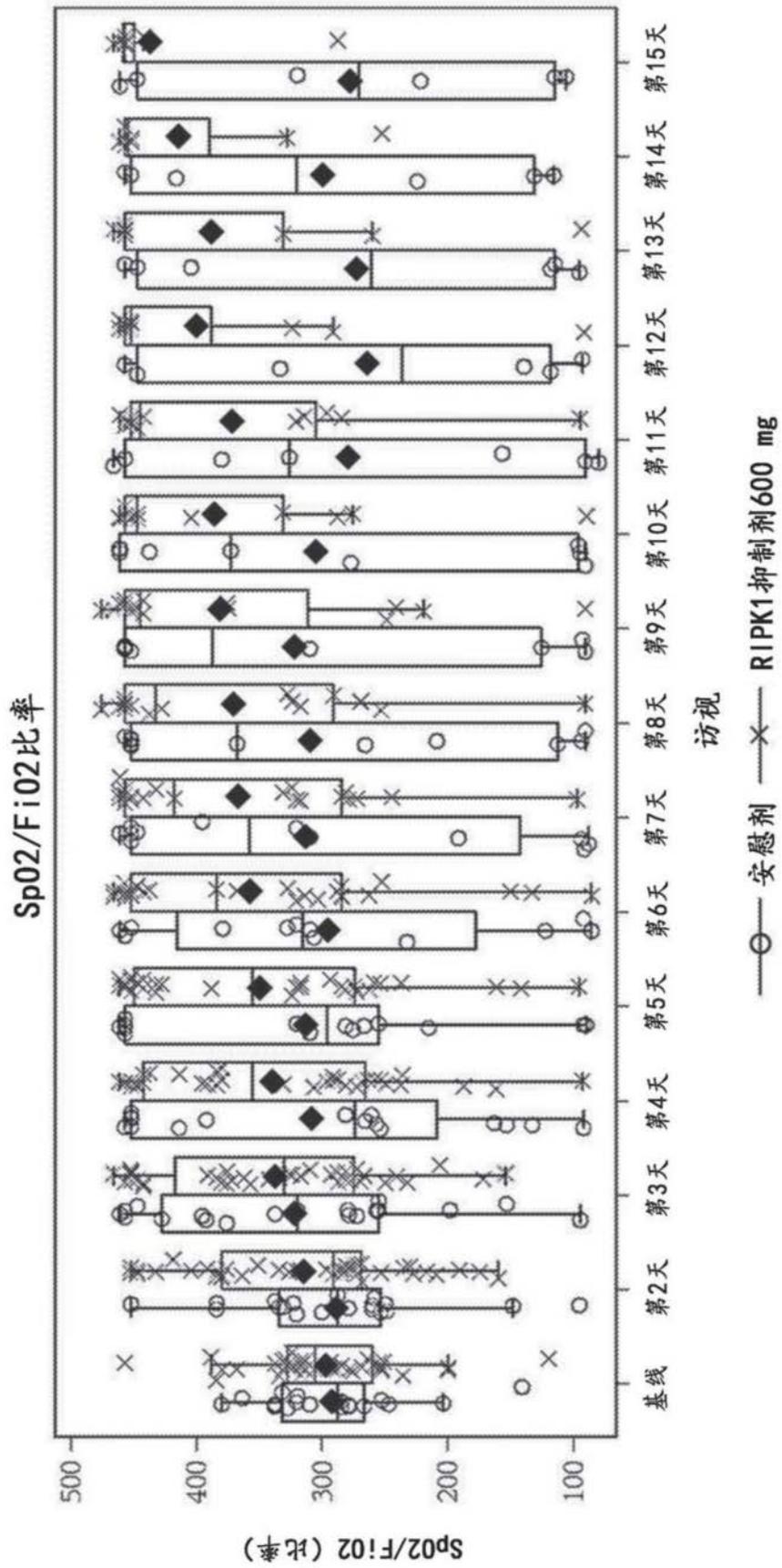


图7

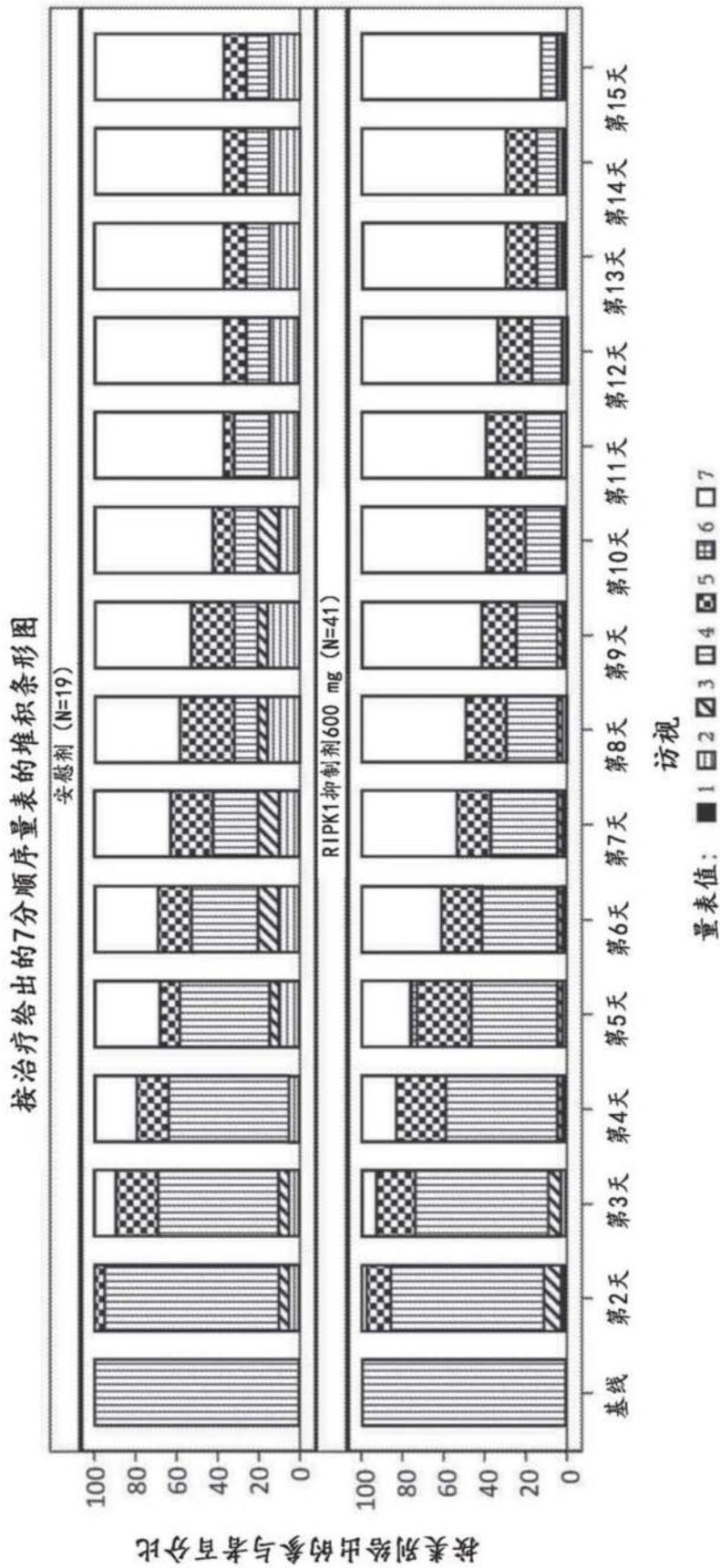


图8

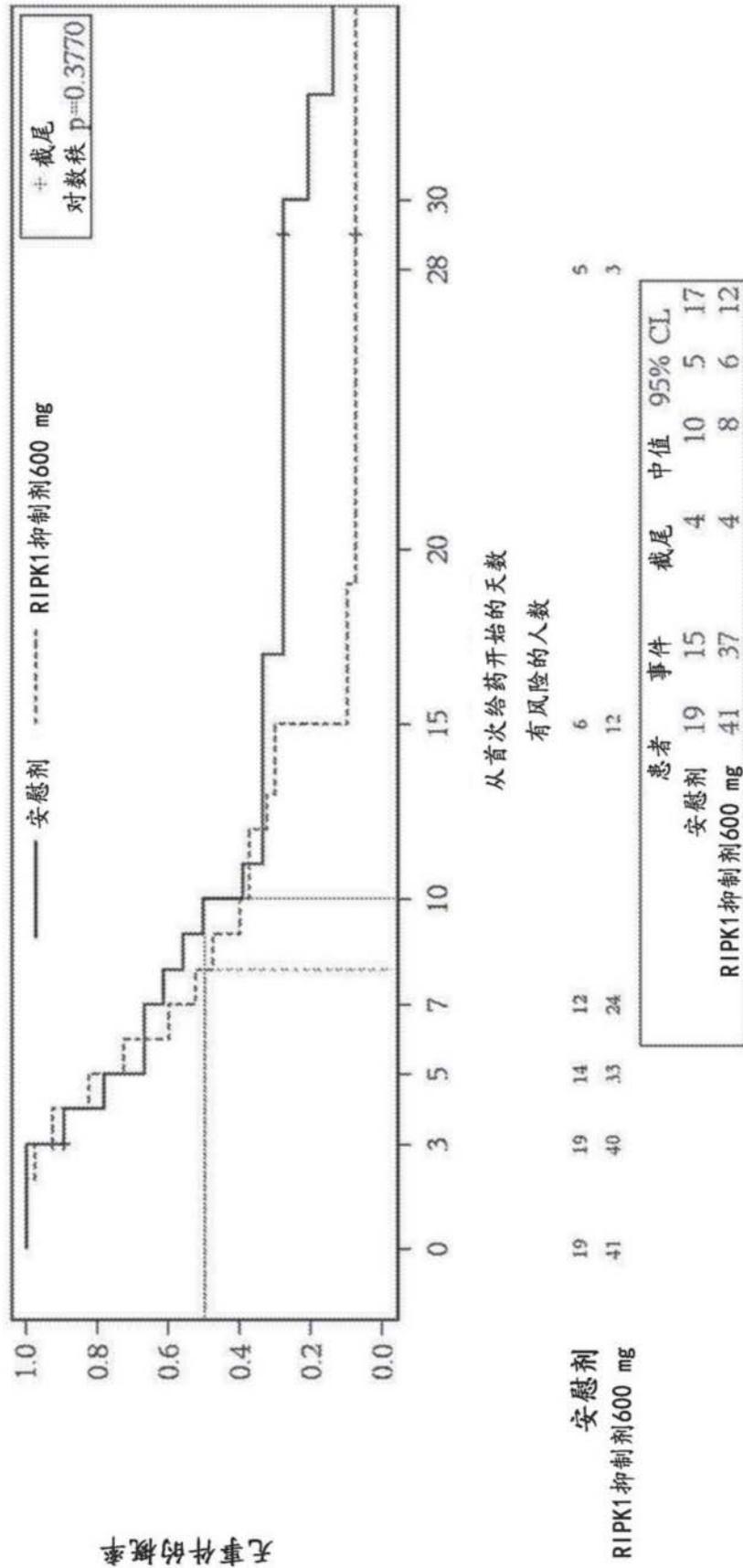


图9

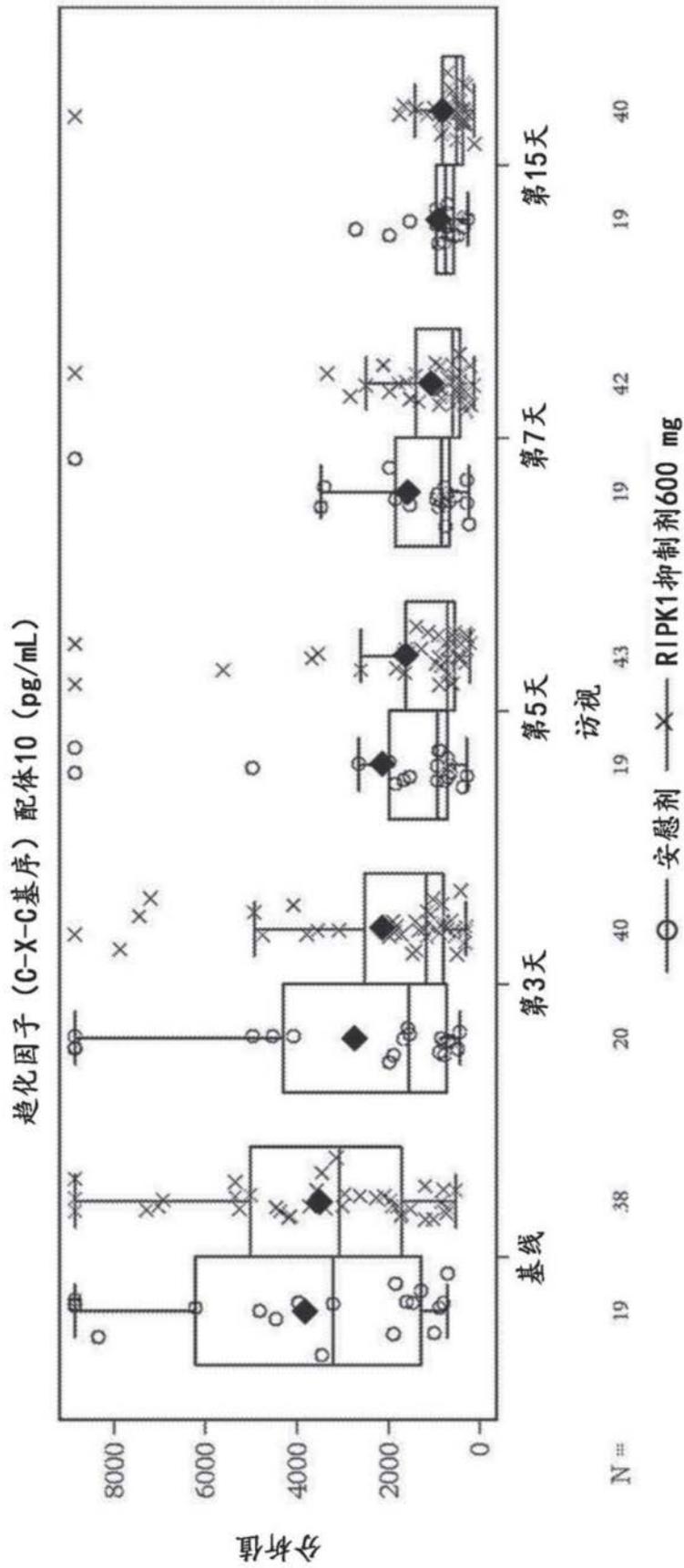


图10

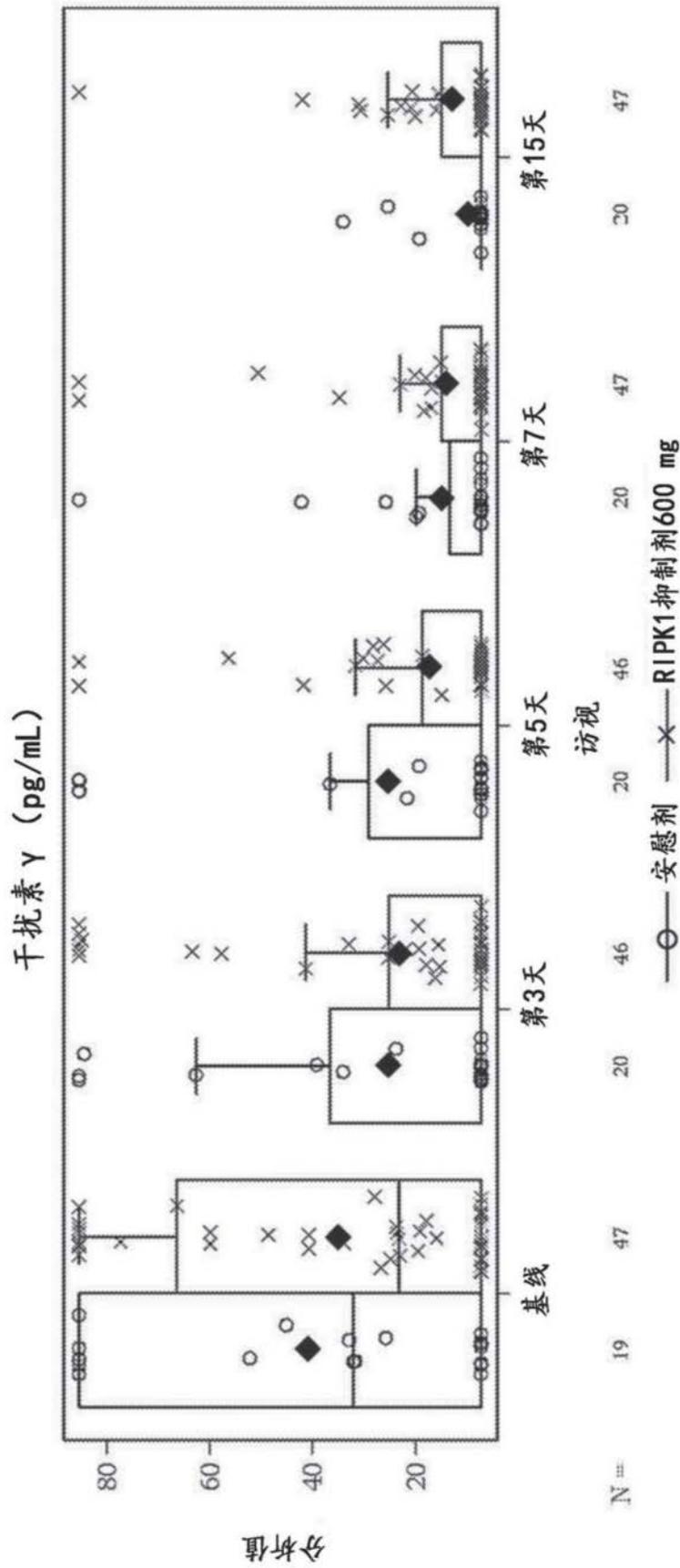


图11

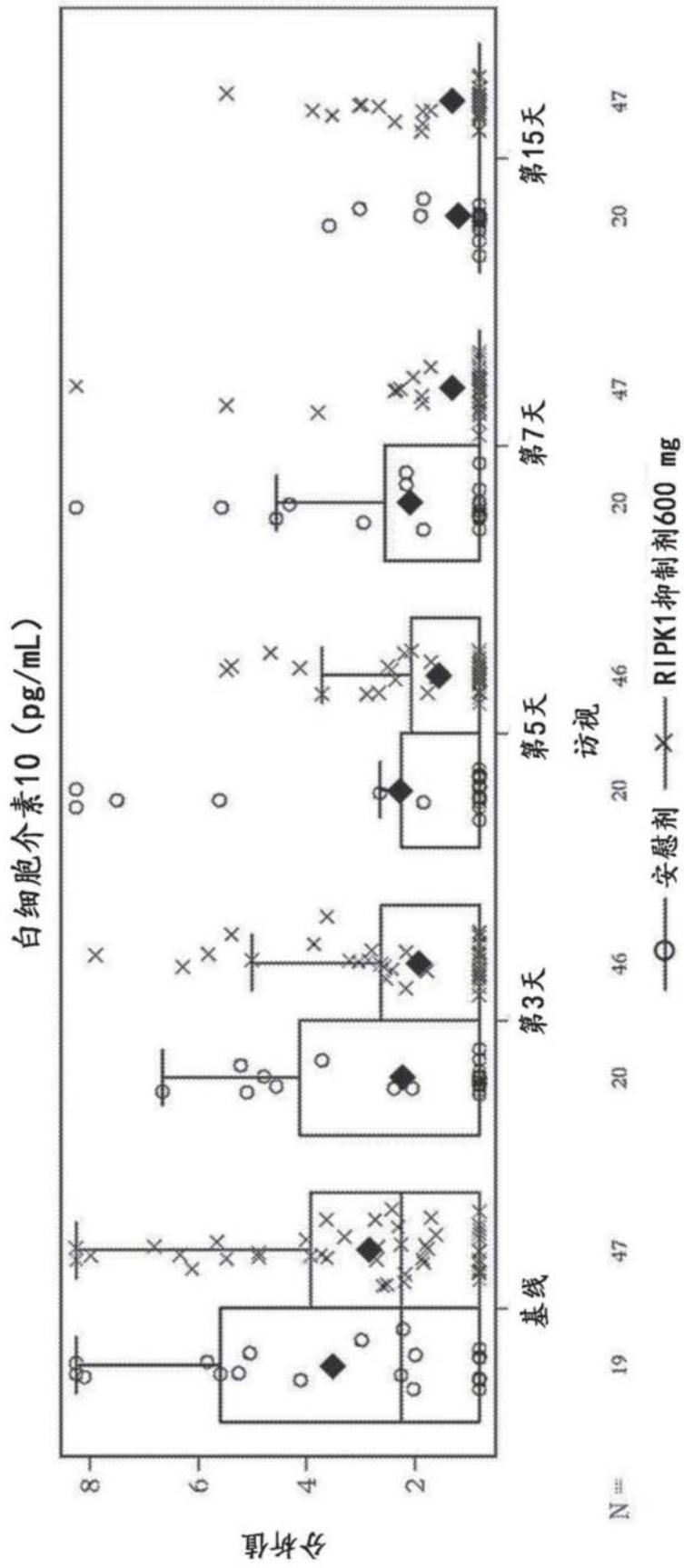


图12

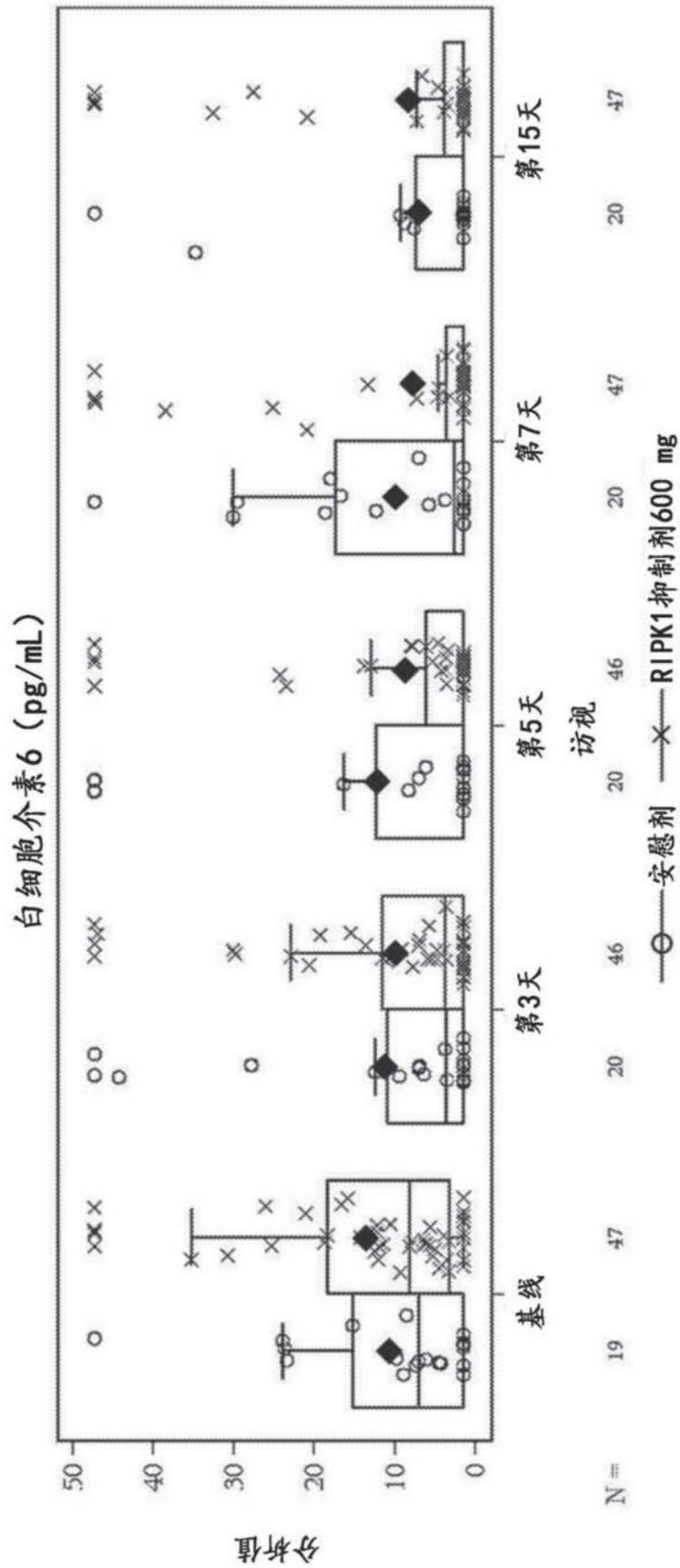


图13

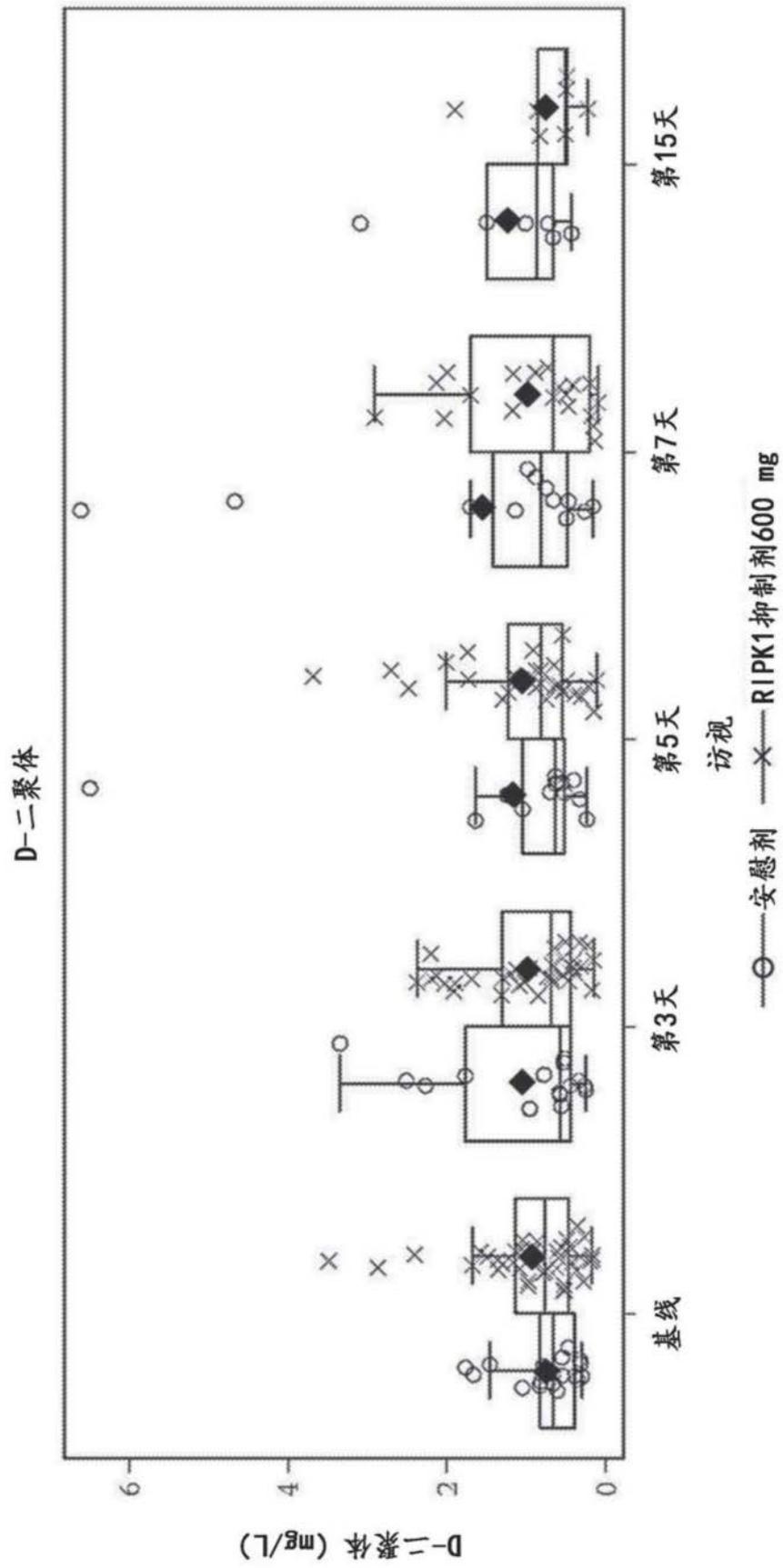


图14

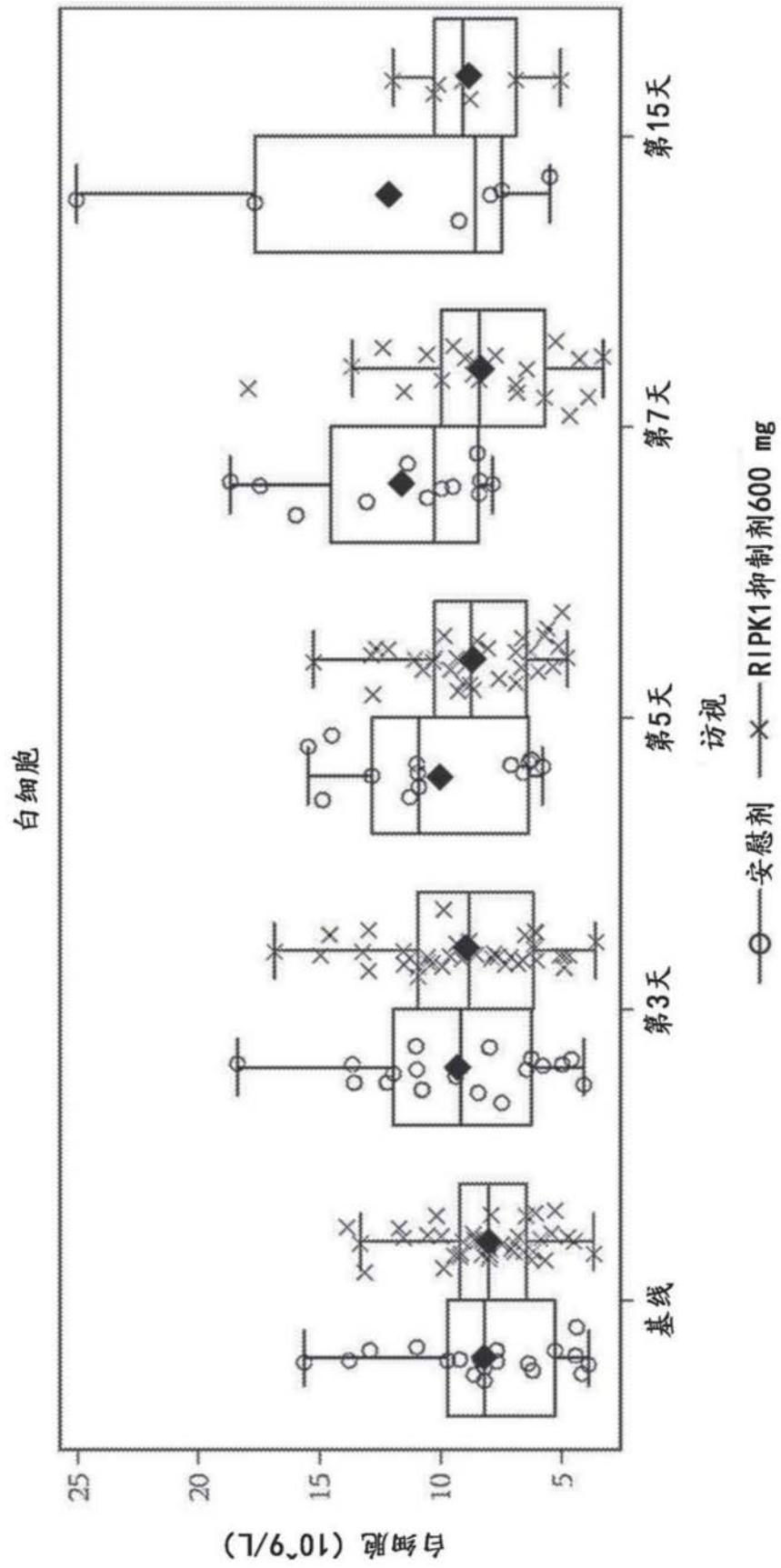


图15

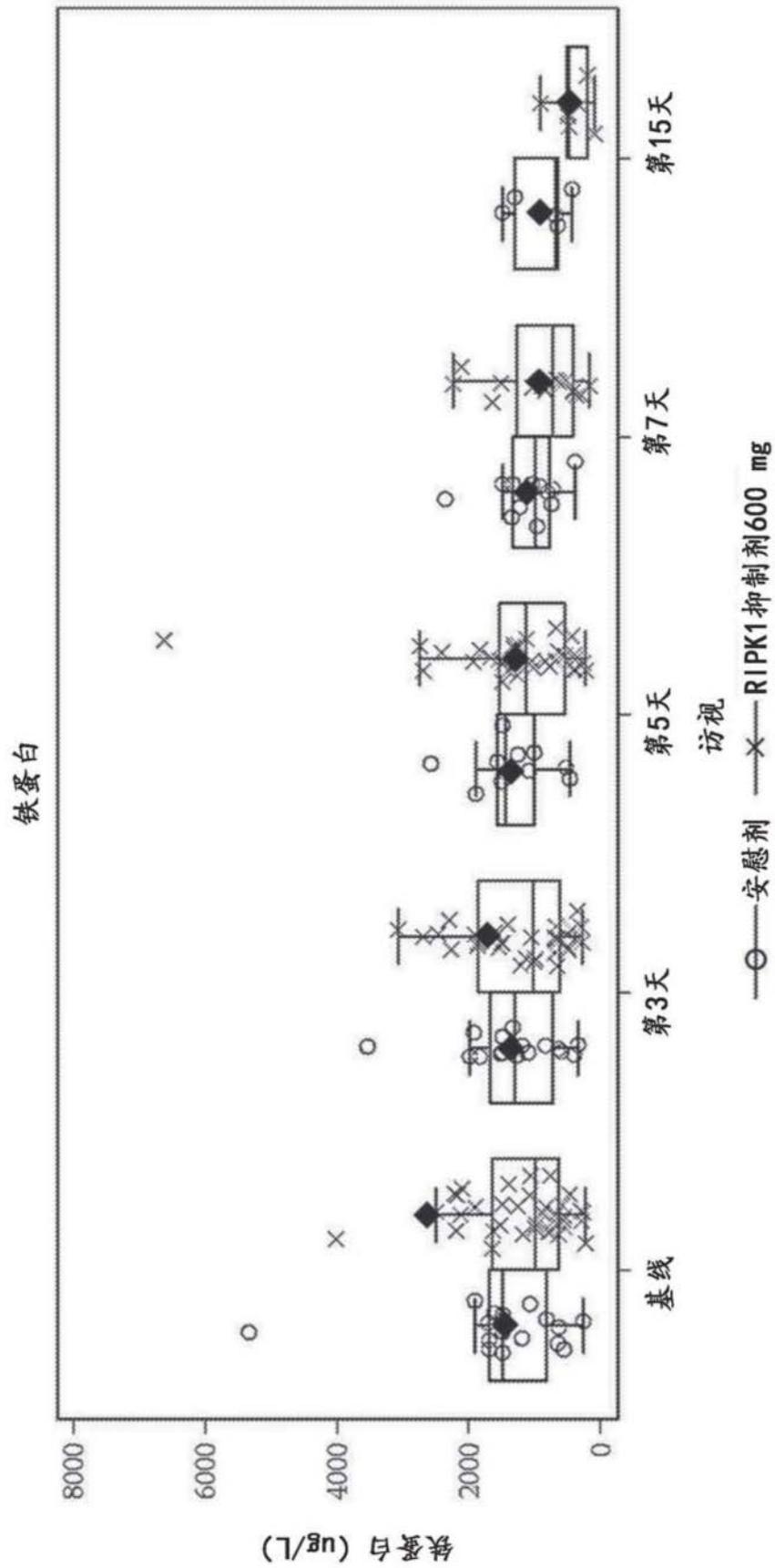


图16

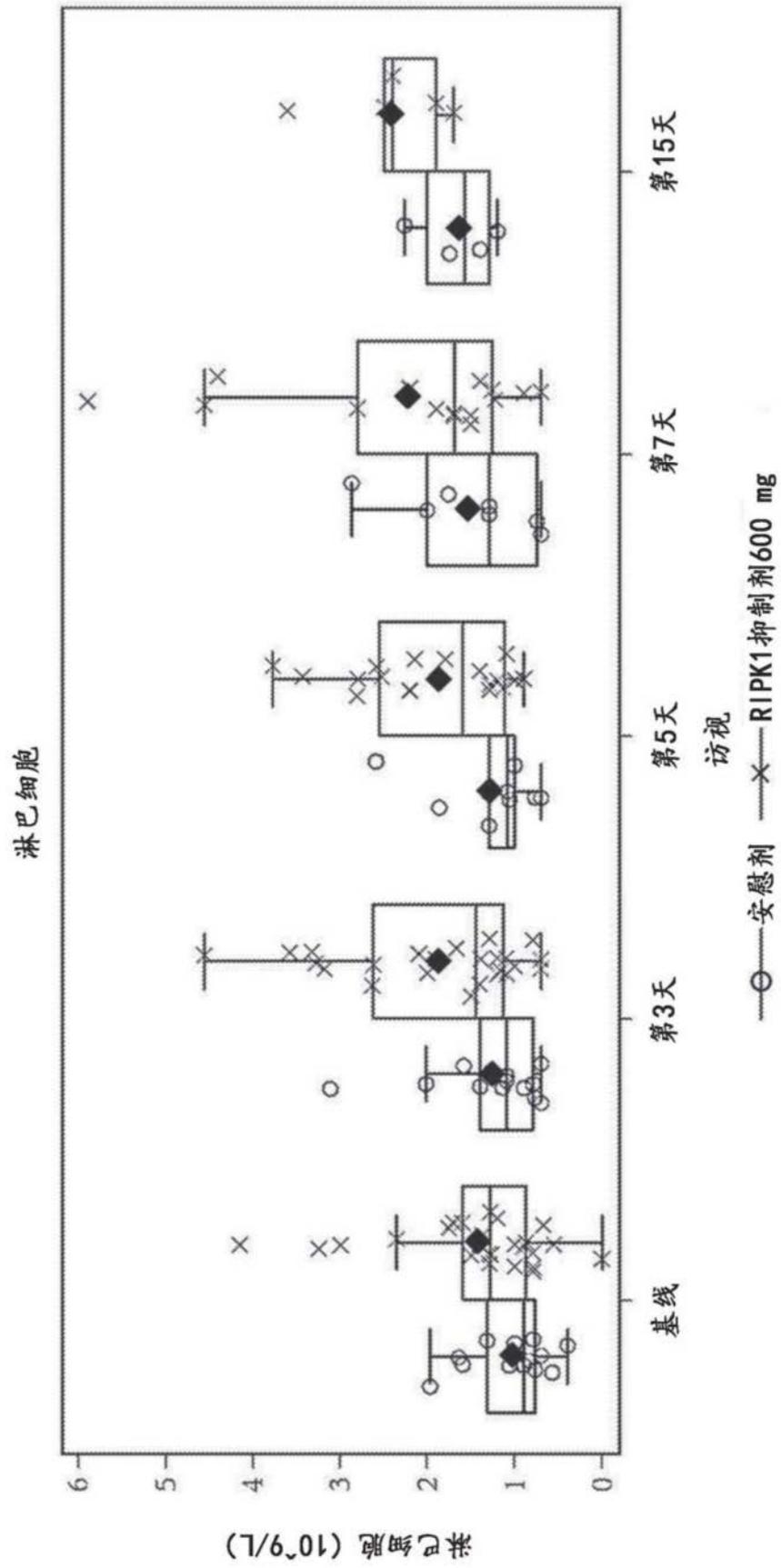


图17

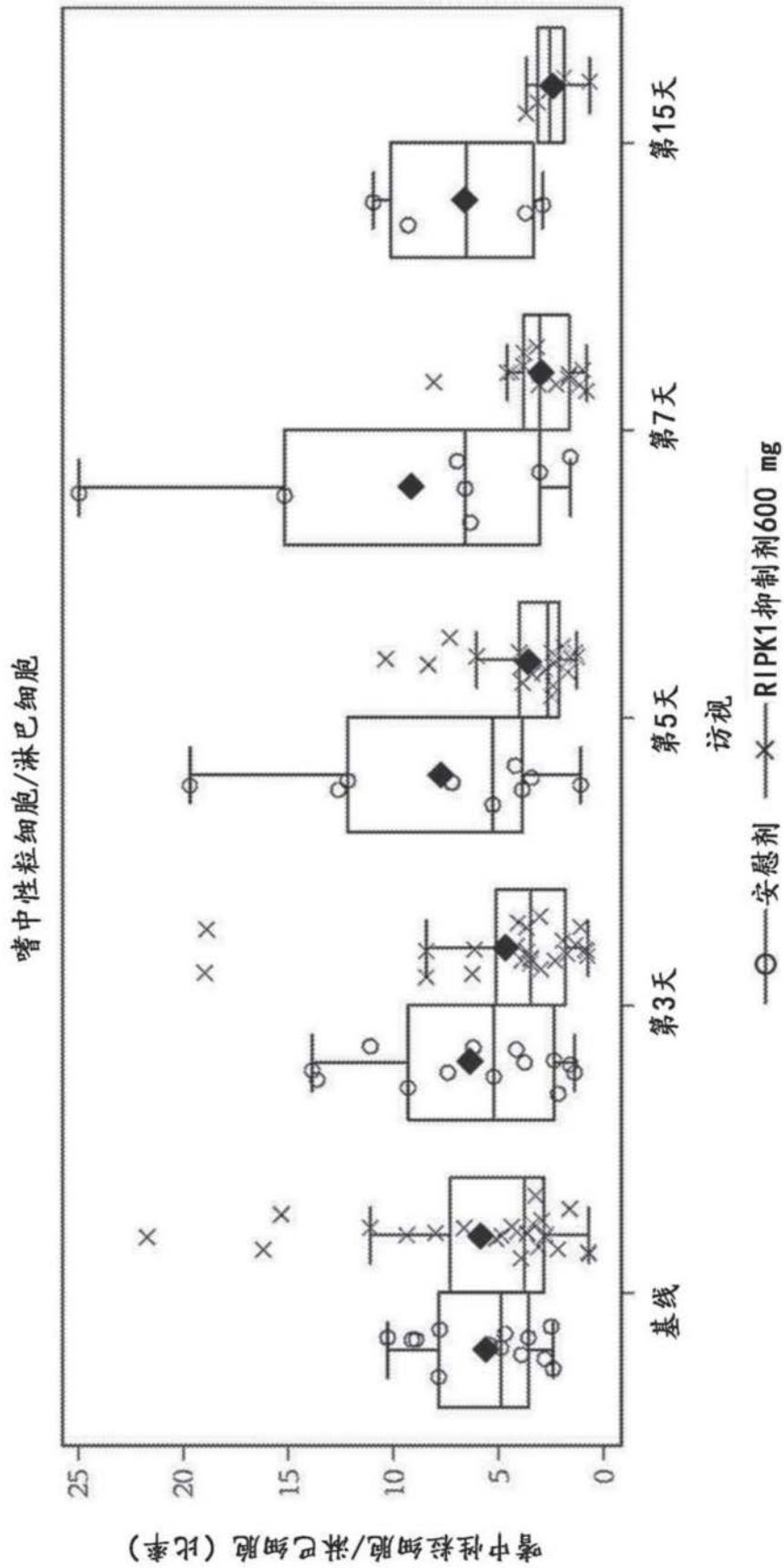


图18

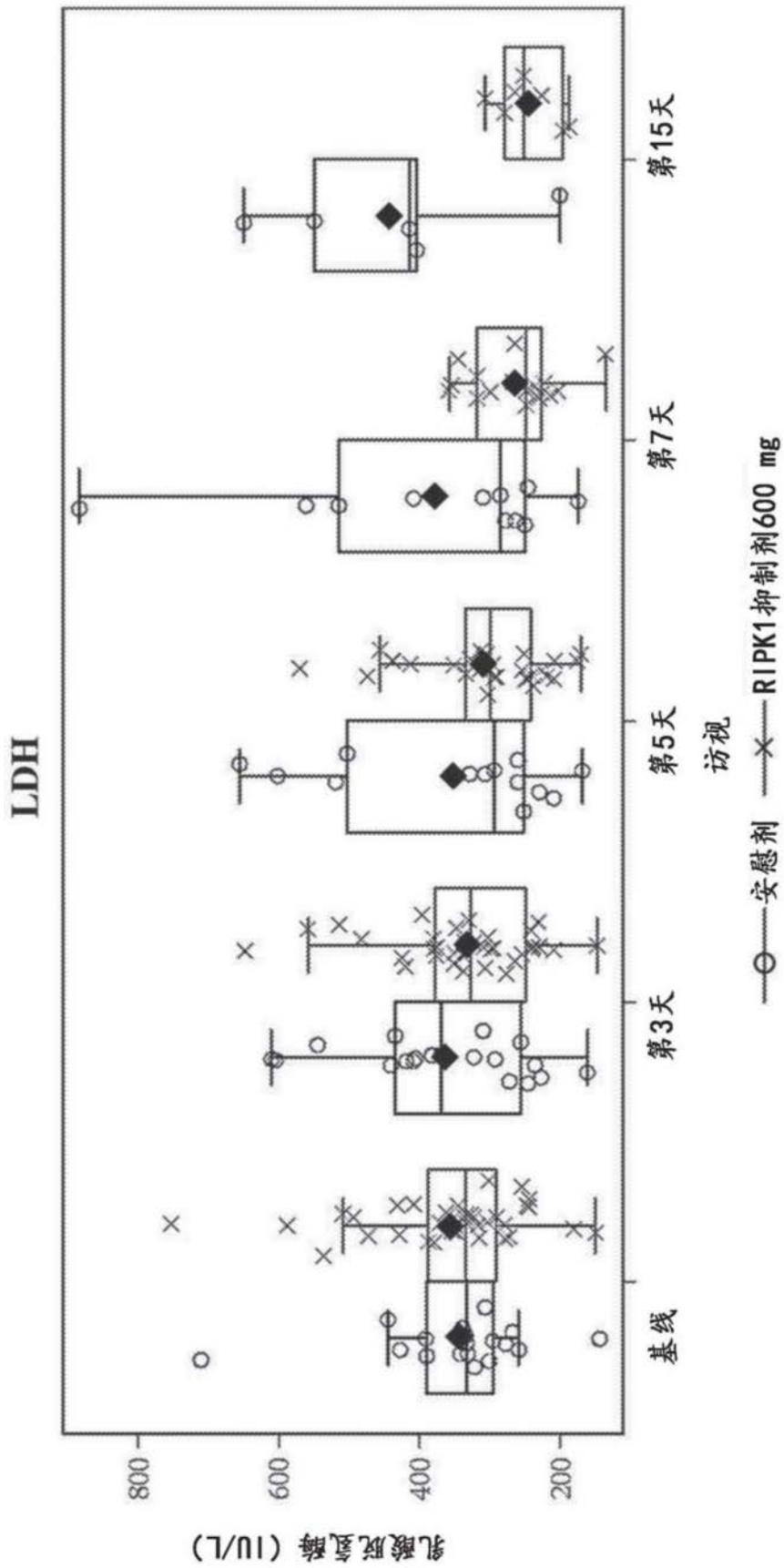


图19

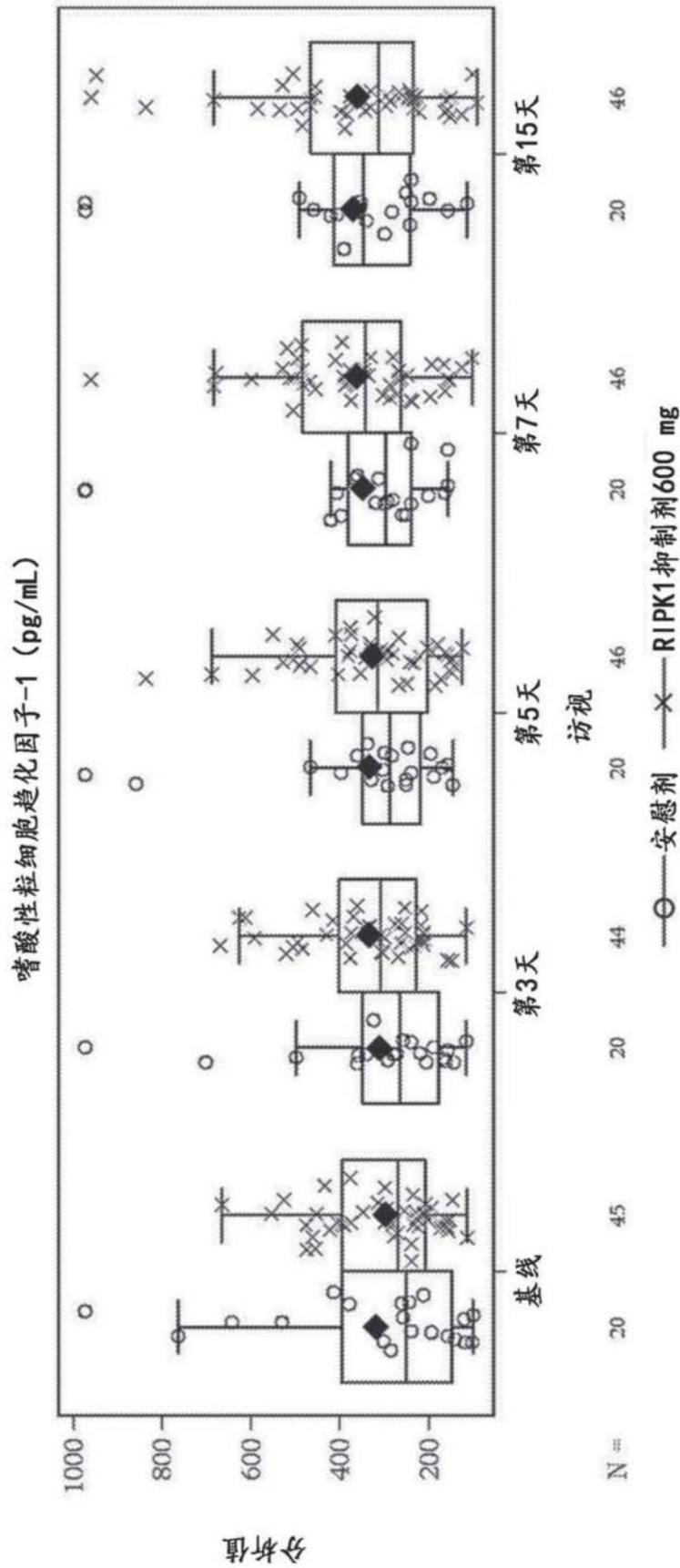


图20

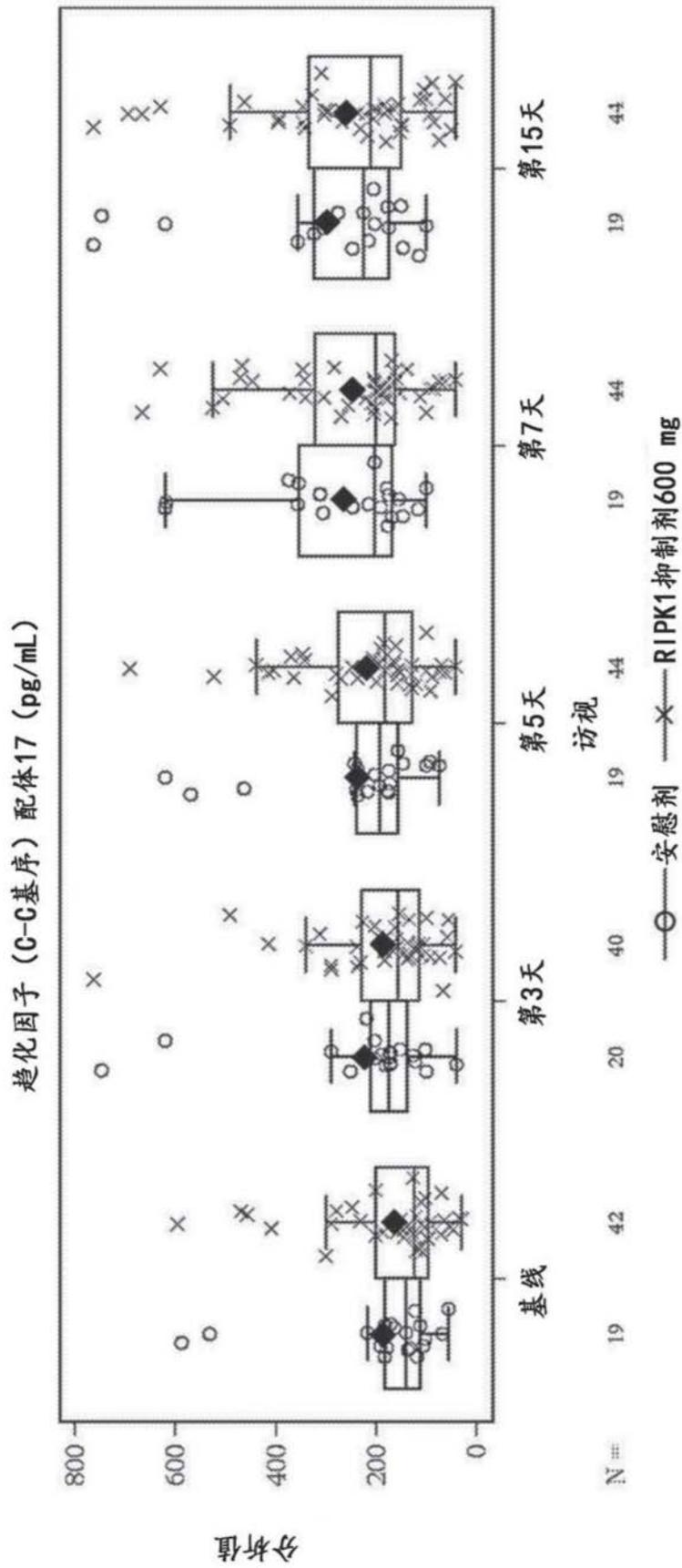


图21

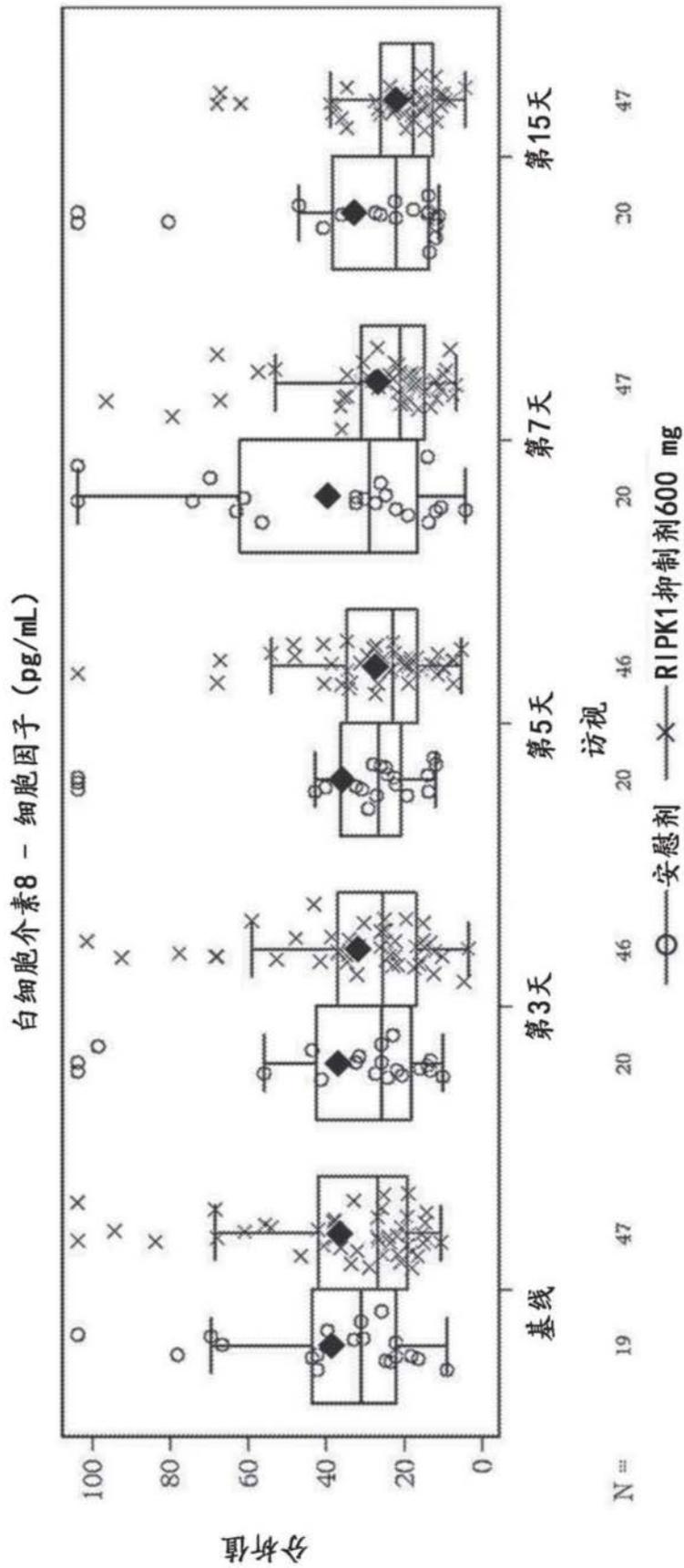


图22

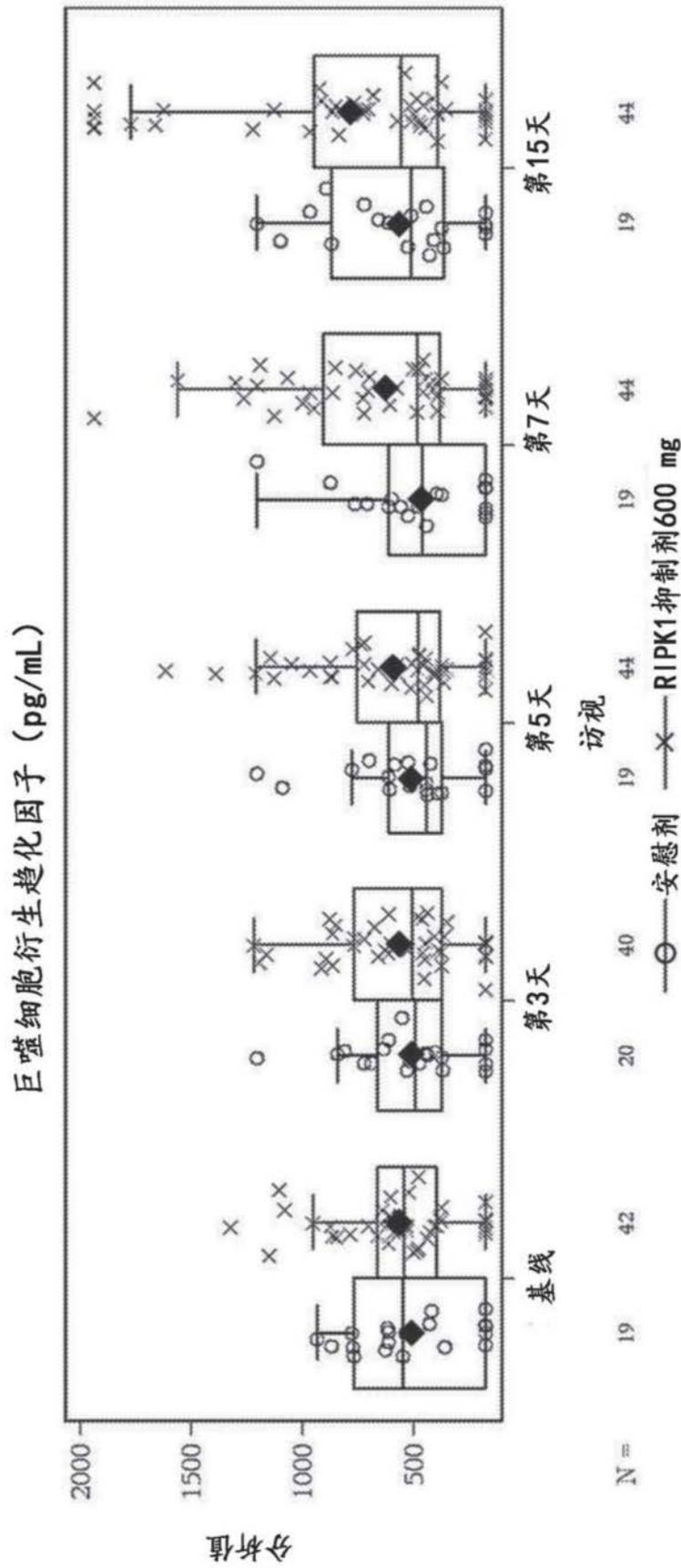


图23

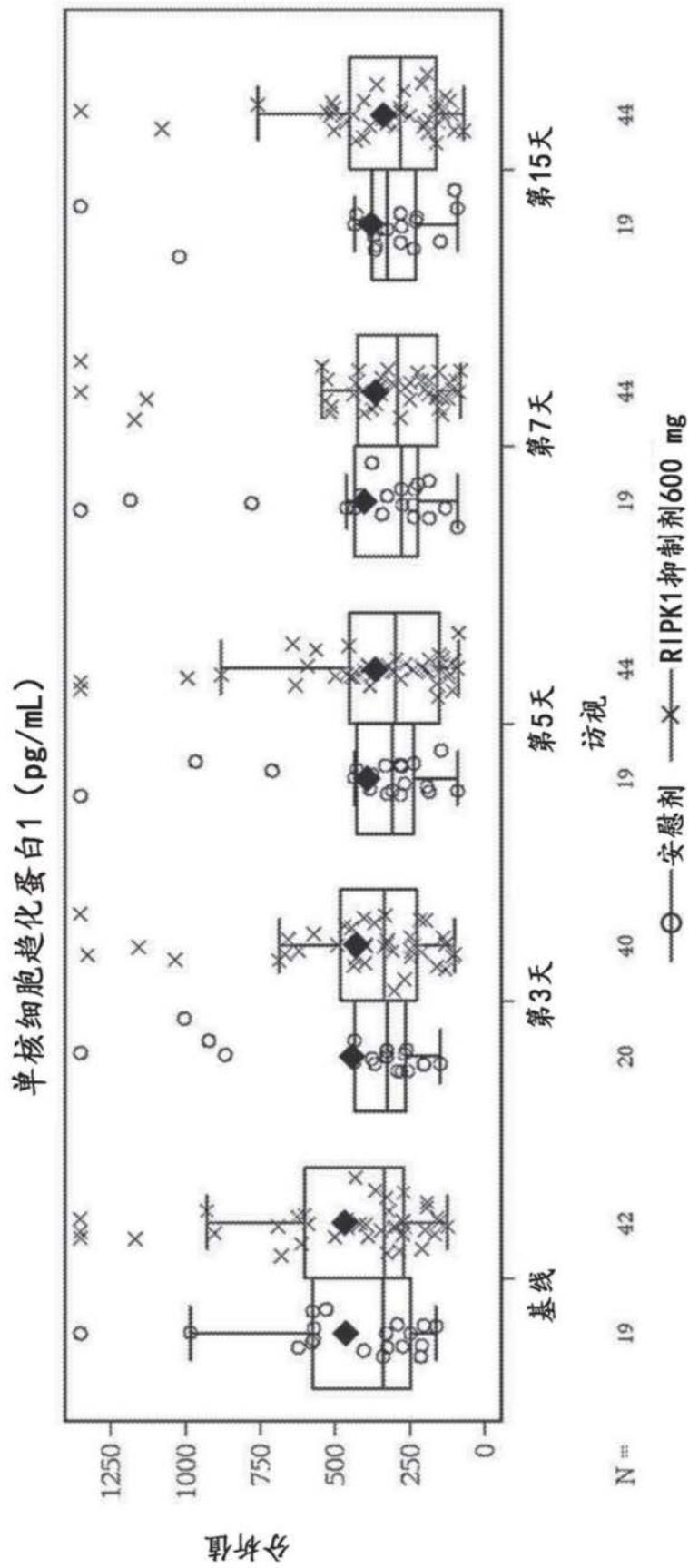


图24

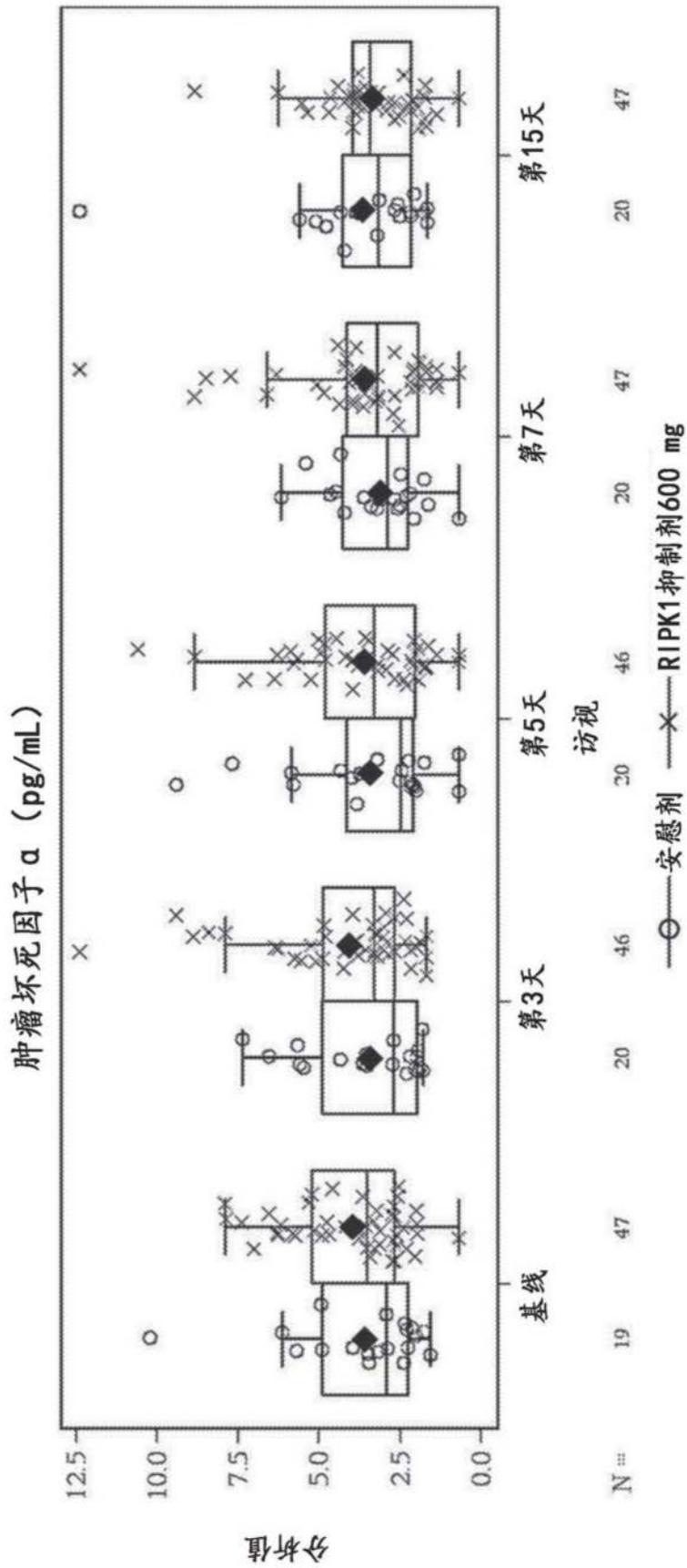


图25

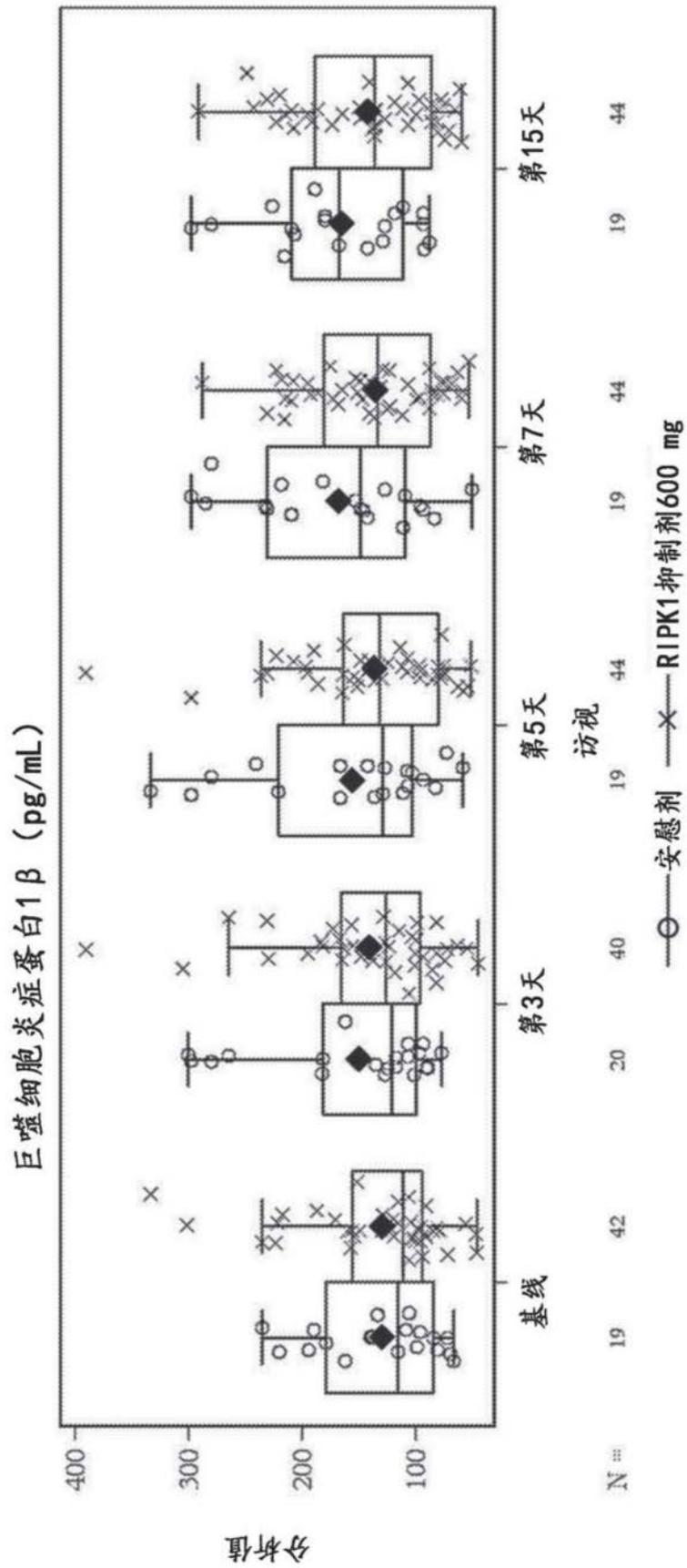


图26

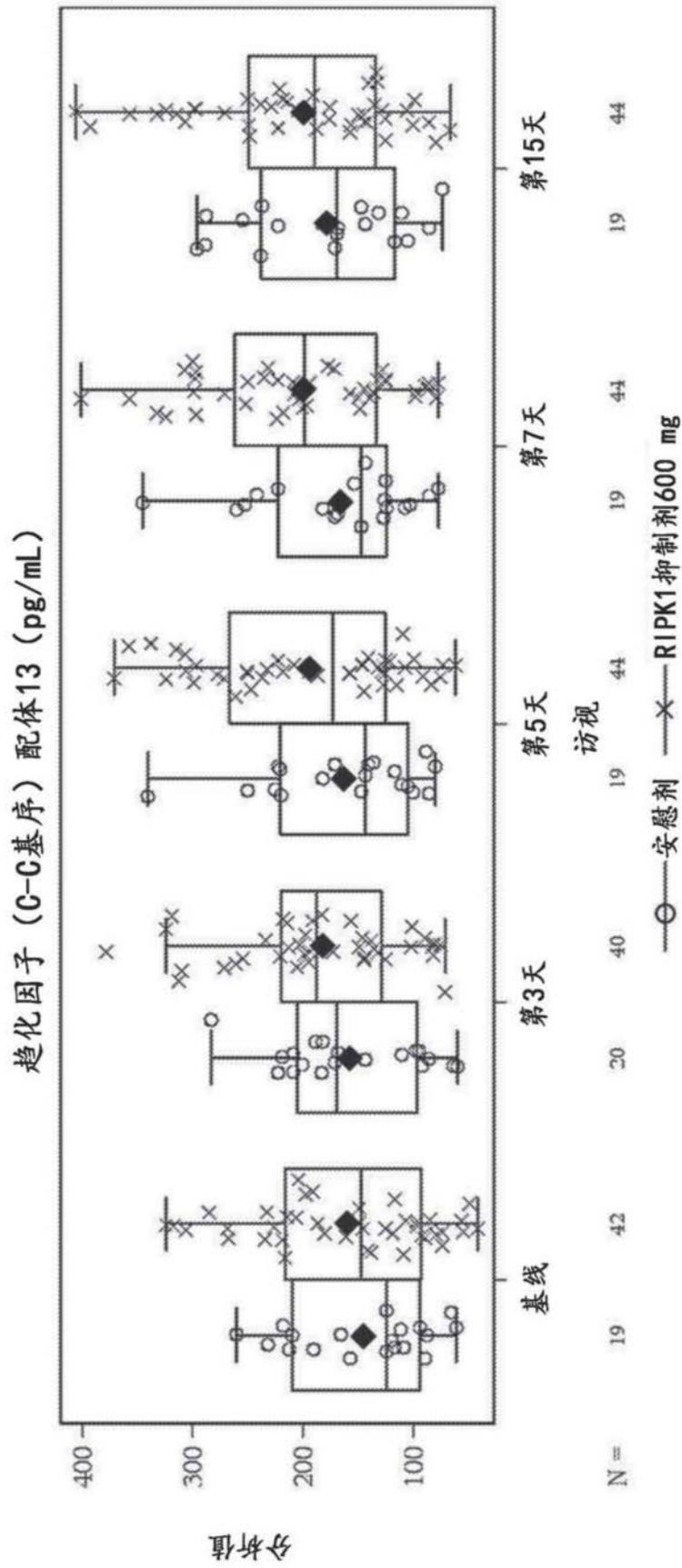


图27

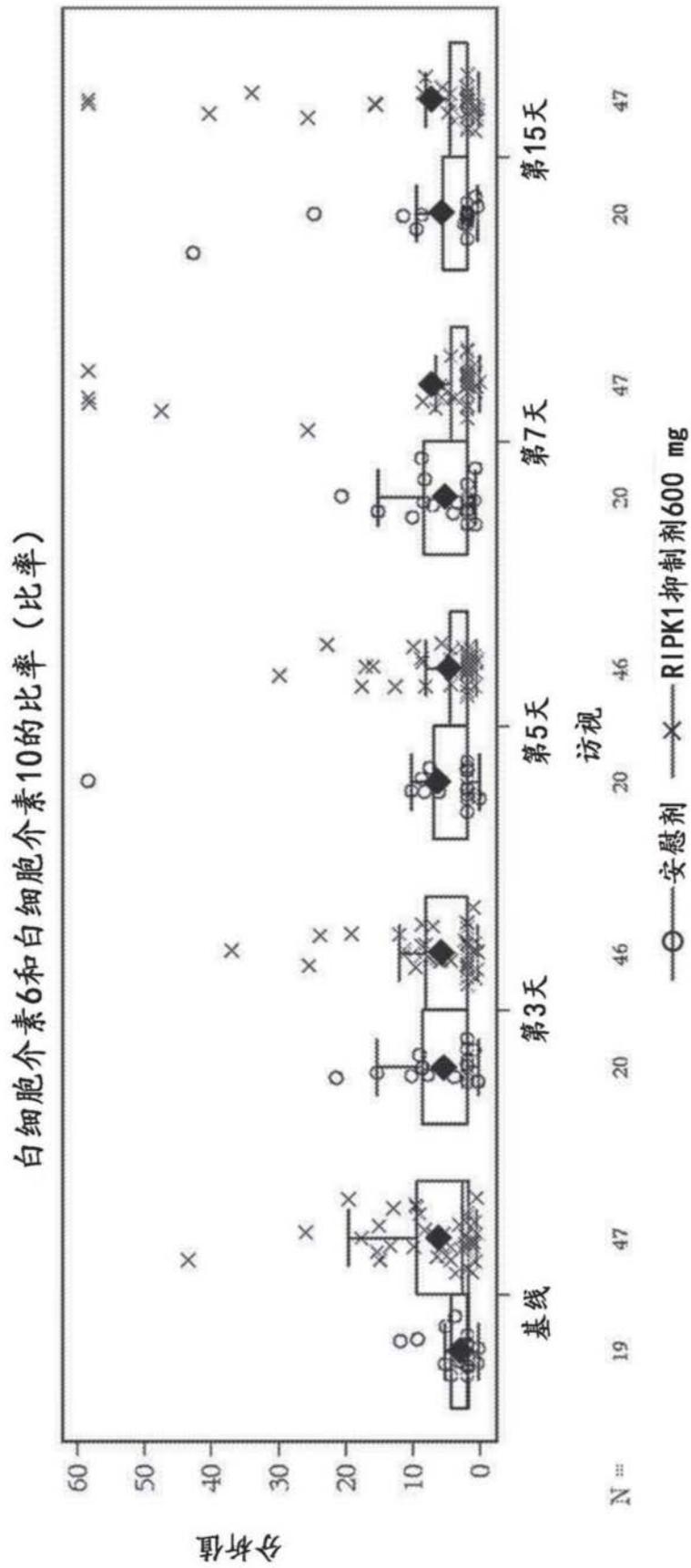


图28