

海博麦布片
(CXHS1900003-04)
申请上市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2022年5月

目录

一、基本信息	4
(一) 申请人信息	4
(二) 药品的信息	4
(三) 审评经过	6
(四) 其他	7
二、核查检验及合规评价情况	7
(一) 研制和生产现场检查情况	7
(二) 样品检验情况	8
(三) 药物临床试验数据核查	8
三、综合审评意见	8
(一) 适应症/功能主治	8
(二) 药学评价	10
(三) 药理毒理评价	10
(四) 临床药理学评价	16
(五) 有效性评价	17
(六) 安全性评价	26
(七) 风险分析与控制	32
(八) 获益与风险评估	33
(九) 说明书审核	33
四、处理意见	34
(一) 技术结论	34

(二) 上市后要求	34
(三) 上市后风险控制	34

批准日期：2021 年 06 月 25 日

批准文号：国药准字 H20210030;

国药准字 H20210031

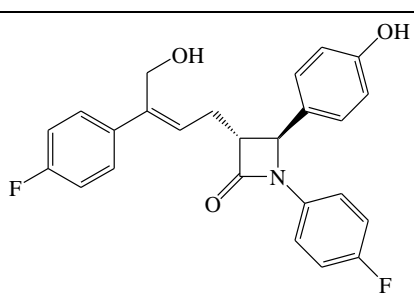
海博麦布片（CXHS1900003-04）申请上市 技术审评报告

一、基本信息

(一) 申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	浙江海正药业股份有限公司	浙江省台州市椒江区外沙路 46 号
生产企业	浙江海正药业股份有限公司	浙江省台州市椒江区外沙路 46 号

(二) 药品的信息

通用名	海博麦布片
英文名	Hybutimibe Tablets
化学名	1-(4-氟苯基)-3(R)-[3-(4-氟苯基)-4-羟基丁基-2(Z)-烯]-4(S)-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁烷酮
化学结构	

分子式/分子量	分子式: C ₂₅ H ₂₁ F ₂ NO ₃ ; 分子量: 421.44
结构特征	<input checked="" type="checkbox"/> 新化学实体 <input type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等 <input type="checkbox"/> 不适用 <input type="checkbox"/> 其他:
剂型及规格	片剂; 规格: 10mg、20mg
适应症等	<input checked="" type="checkbox"/> 适应症 <input type="checkbox"/> 功能主治 <input type="checkbox"/> 接种人群 本品作为饮食控制以外的辅助治疗, 可单独或与 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (他汀类) 联合用于治疗原发性 (杂合子家族性或非家族性) 高胆固醇血症, 可降低总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 B (Apo B) 水平。
用法用量	口服; 本品单独服用推荐剂量为每次 10mg 或 20mg, 每天一次; 与他汀类联合应用, 每次 10mg 或 20mg。空腹或与食物同时服用。详见说明书。
受理的注册分类	1
完成的临床试验内容	境内 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input checked="" type="checkbox"/> II 期 <input checked="" type="checkbox"/> III 期 境外 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input checked="" type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 其他:
临床试验的合规	临床试验批件号: 2012L02130 (规格 1mg 片)

性	<p>剂)、2012L02116(规格 5mg 片剂); 2014L00798 (规格 5mg 片剂)、2014L00799(规格 10mg 片 剂); 2016L05412(规格 10mg 片剂); 2016L05413 (规格 20mg 片剂)。</p> <p>临床试验通知书编号: 伦理审查批件: <input checked="" type="checkbox"/>有 <input type="checkbox"/> 无</p> <p>知情同意书: <input checked="" type="checkbox"/>有 <input type="checkbox"/>无</p>
附条件批准	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
优先审评审批	<p><input checked="" type="checkbox"/>是 <input type="checkbox"/>否</p> <p><input type="checkbox"/> (一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕 见病等疾病的创新药和改良型新药;</p> <p><input type="checkbox"/> (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂 量和规格;</p> <p><input type="checkbox"/> (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗;</p> <p><input type="checkbox"/> (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品;</p> <p><input type="checkbox"/> (五) 符合附条件批准的药品;</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批 的情况。</p>
申报情况	<input checked="" type="checkbox"/> 首次申请上市 <input type="checkbox"/> 增加新适应症

(三) 审评经过

受理日期: 2019 年 1 月 9 日

召开会议情况:

序号	会议名称	会议时间
1	海泽麦布申报沟通交流会	2018年5月17日
2	主动沟通交流会	2019年10月24日

补充资料情况：经审评，于2019年11月22日发出补充资料通知，2020年12月24日收到补充资料。

(四) 其他

经国家药典委员会核定（药典化函[2021]188号，2021-06-03上传至中心系统），本品通用名称为海博麦布片，英文名称为 Hybutimibe Tablets。

本品（研发代号 HS-25）为浙江海正药业股份有限公司自主研发的创新药，系依折麦布的结构类似物，申报临床试验及申报生产时的制剂名称均为海泽麦布片，故在本审评报告中，有关临床试验等部分中的产品名称仍使用“海泽麦布片”。

二、核查检验及合规评价情况

(一) 研制和生产现场检查情况

国家药品监督管理局审核查验中心联合浙江省药品监督管理局对本品（规格：10mg、20mg）进行了药品注册研制现场核查和动态生产现场检查，综合评定结论为通过。

(二) 样品检验情况

中国食品药品检定研究院采用拟定标准对生产现场检查抽样的 2 批样品（10mg 批号：72102201；20mg 批号：72102202）进行样品检验，样品检验结果符合拟定质量标准。

(三) 药物临床试验数据核查

国家药品监督管理局审核查验中心组织对本品临床试验进行了现场核查，未发现真实性问题。

三、综合审评意见

(一) 适应症/功能主治

1、适应症背景情况

原发性高胆固醇血症是指非其他疾病引起，可能是因遗传缺陷或后天饮食习惯、生活方式，以及其他自然环境因素所致的高胆固醇血症。引起原发性高胆固醇血症的主要因素有：遗传因素、膳食因素、体重、饮酒、精神压力等。血清总胆固醇升高可引起动脉粥样硬化的发生，而动脉粥样硬化又是心脑血管发病的重要危险因素。2012 年全国调查结果显示，高胆固醇血症的患病率为 4.9%。人群血清胆固醇水平的升高将导致 2010 年-2030 年期间我国心血管病事件约增加 920 万。提示有效控制高胆固醇血症对预防心脑血管疾病的发生具有重要意义。

2、目前治疗学现状

结合《中国成人血脂异常预防指南（2016 年修订版）》中内容，高胆固醇血症治疗方面主要包括改善生活方式、药物干预和其他手段。

改善生活方式包括控制体重、身体活动、戒烟、限制饮酒。降胆固醇药物的主要作用机制是抑制肝细胞内胆固醇的合成，加速 LDL 分解代谢或减少肠道内胆固醇的吸收，包括他汀类、胆固醇吸收抑制剂、普罗布考、胆酸螯合剂及其他调脂药（脂必泰、多廿烷醇）等。具体情况参见表 1，不同种类调脂药降脂效果总结参见表 2。新型调脂药包括微粒体 TG 转移蛋白抑制剂洛美他派、载脂蛋白 B100 合成抑制剂米泊美生、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型（PCSK9）抑制剂。其他治疗还包括脂蛋白血浆置换、肝移植和其他手术治疗。

表 1. 不同调脂药的 代表药物、疗效特点和不良反应总结

类别	已经上市药物/代表药物	疗效特点	主要不良反应
他汀类: 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 抑制胆固醇的合成, 同时升高肝脏 LDLR 的基因转录, 上调 LDLR 表达, 促进 LDL 的清除。	洛伐他汀, 辛伐他汀, 普伐他汀, 阿托伐他汀, 氟伐他汀, 瑞舒伐他汀、匹伐他汀	降低血清 LDL-C 为主	肝转氨酶升高、肌肉毒性包括肌痛、肌炎、横纹肌溶解
贝特类: 即苯氧芳酸类, 激活过氧化酶增生体活化受体 α (PPAR α), 去除血中富含 TG 的脂蛋白	非诺贝特、苯扎贝特、吉非罗齐	降低血清 TG 为主, 升高 HDL-C 大约 5-10 %	有恶心、胃痛、腹胀、腹泻、胆结石等胃肠反应, 偶有一过性肝酶升高, 肝损害
烟酸类: 属 B 族维生素, 可能与抑制脂肪组织中的脂解和减少肝脏中 VLDL 合成和分泌有关。	烟酸、烟酸维 E 酯、烟酸肌醇酯、阿昔莫司	降低 TG、升高 HDL-C 约 20-30 %	耐受性差。皮肤红斑、潮热、皮肤瘙痒、头痛、乏力等
树脂类: 胆酸螯合剂, 为碱性阴离子交换树脂, 增加胆固醇的转化	考来烯胺、考来替泊	降低血清 LDL-C 为主	不良反应多, 主要为胃肠道反应, 包括恶心、腹胀、便秘、腹泻、肠梗阻等。
胆固醇吸收抑制剂: 抑制食物和胆汁中的胆固醇在小肠刷状缘的吸收	依折麦布	降低血清 LDL-C 为主	头痛和恶心
多不饱和脂肪酸类: 多不饱和脂肪酸与 TC 结合为酯, 促进随胆汁排出	多烯康	降低 TC 为主	胃肠道不良反应。多烯类易氧化变质成为致动脉粥样硬

			化的物质。具有抗血小板聚集作用，增加出血风险。
--	--	--	-------------------------

表 2. 降脂药物对血脂指标的影响 (%)

降血脂药物类别	降低 TC (%)	降低 LDL-C (%)	降低 TG (%)	升高 HDL-C (%)
他汀类	20-30	25-40	15-20	5-10
贝特类	—	10-25	50	10-15
胆酸螯合剂	20-25	15-35	—	14
烟酸类	—	15-35	50	10-25

3、本品潜在优势

本品作用机制与已上市的依折麦布相同，作用于肠道和肝细胞表面的尼曼匹克 C1 类 1(Niemann-Pick C1-like1, NPC1L1)蛋白受体，选择性地抑制胆固醇的吸收，从而降低小肠中的胆固醇向肝脏中的转运，使得肝脏胆固醇贮量降低，增加血液中胆固醇的清除。这种独特的作用机制恰可与 HMG-CoA 还原酶抑制剂的作用互补，联合使用与任何一种单药治疗相比，能更有效改善血清中的 TC、LDL-C、ApoB、甘油三酯 (TG) 及高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 水平。本品可以为调脂领域提供一种新的治疗药物选择。

(二) 药学评价

(略)

(三) 药理毒理评价

药理学：高胆固醇症肥胖猕猴经口给药 30 天，恢复 14 天结果显示，本品和依折麦布给药组动物 TCHO 和 LDL-C 均降低，其中给药 15

天和 30 天与同等剂量的依折麦布作用强度相当，恢复 7 天、14 天降幅低于依折麦布。雄性金黄地鼠高脂饮食后经口给药 1 周，结果显示，本品剂量依赖性降低总胆固醇水平；降低低密度脂蛋白胆固醇水平，但量效关系不明显，未见对甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇的明显影响。与同等剂量的依折麦布相比，本品给药组总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的幅度较低。依折麦布和本品高剂量（2.5mg/kg）组均可降低 TC 和 LDL-C 值，相同剂量作用强度基本相当，未见对 TG 和 HDL-C 的明显影响。高胆固醇血症的金黄地鼠经口给予葡萄糖醛酸合物 1 周，结果显示，依折麦布-葡萄糖醛酸合物和海泽麦布-葡萄糖醛酸合物对血浆 LDL 值的降低作用强度基本相当，依折麦布-葡萄糖醛酸合物对 TC 值的降低幅度较大。

药代动力学：

吸收：体外 Caco-2 细胞试验结果显示本品具有中等跨膜通透性，而葡萄糖醛酸合物低跨膜通透性。本品经口给药存在明显的首过效应，经葡萄糖醛酸化代谢为大量的葡萄糖醛酸合物 M1 入血，活性代谢物的暴露量明显高于原形药。

分布：大鼠经口给药，本品及其活性代谢物 M1 在胃肠道系统中的浓度均明显高于其它组织。未见明显性别差异。本品在人、犬、猴及大鼠血浆蛋白结合率较高，接近或高于 95%。活性代谢物 M1 在人、猴血浆蛋白结合率较高（90-95%）。

代谢：大鼠、犬、猴及人体外肝细胞试验，以及大鼠血浆、胆汁、尿粪、犬血浆和尿、猴血浆和尿的体内代谢试验均为主要代谢产物 M1。

仅在大鼠，犬，猴及人体外肝细胞试验少量发现 M2/M3/M4/M5，提示大鼠、犬、猴与人体内代谢产物基本一致。

排泄：原形药在大鼠体内的胆汁清除率为 0.849 L/hr/kg，绝大多数原形和活性代谢产物 M1 均在 24hr 内自胆汁排出，原形药和活性代谢产物 M1 在胆汁中平均排泄量分别为给药量的 0.31%和 38.88%，提示肠肝循环。

大鼠单次经口给予 [14C] 标记的海泽麦布 5mg/kg，T_{max} 为 0.306 h，C_{max} 为 1178 ng Eq./mL，AUC_{0-24h} 为 1996h·ng Eq./mL，t_{1/2} 为 12.0 h，MRT 为 7.32 h。绝对生物利用度为 36.22%。多数组织的放射性强度在药后 15min 达峰（除胰腺、脾脏、体脂和肠道），与血浆总放射性浓度的达峰时间相似。总放射性主要分布于胃肠道系统和肝脏，在胸腺、肾脏、胰腺中的分布浓度与血浆相当，其他依次为全血、膀胱、心脏、肺脏、生殖腺、脾脏、体脂和肌肉，脑分布浓度低于定量下限。尿液和粪便总放射性回收率为 95.38%，主要通过胆汁（占给药量约 86.22%）从粪便排出，占给药量的 94.16%；微量从尿液排出，仅占给药量的 0.96%。

对人原代肝细胞色素 P450 1A2、2B6 和 3A4 酶的诱导作用：本品浓度达 40 μM 未见对 CYP1A2，CYP2B6 和 CYP3A4 酶活性及 mRNA 表达的明显诱导。

毒理学：麻醉 Beagle 犬单次经口给予本品达 300mg/kg，未见对动物心血管和呼吸系统功能的明显影响，未见对血压和心电图指标的明显影响。小鼠单次经口给予本品达 300mg/kg，药后 4h 内未见对小

鼠胃肠运动功能的明显影响。大鼠单次经口给予本品达 300 mg/kg, 药后 4h、24h 未见对动物自主活动和一般行为的明显影响。大鼠单次经口给予本品达 300 mg/kg, 未见对肾功能指标的明显影响。以上试验的 NOAEL \geq 300 mg/kg。

大鼠单次经口给予本品, 未见与药物相关的明显毒性, 最大耐受剂量 (MTD) \geq 最高给药剂量 2000mg/kg。大鼠重复 5 天经口给予本品 1000mg/kg/d, 未见与药物相关的明显毒性反应及重要脏器明显异常。食蟹猴分别单次经口给予本品 500 和 1000mg/kg 或连续 5 天经口给予本品 500mg/kg, 未见与给药相关的明显毒性。

大鼠重复经口给予本品 4 周和恢复期 4 周, 未见与给药相关的明显毒性, 未见明显毒性靶器官/组织, NOAEL 相当于高剂量 500mg/kg/天。毒代动力学结果显示, D1 天和 D28 天本品及主要代谢物的暴露量里呈非线性剂量依赖性增加, 连续给药 28 天未见原形药及代谢产物的明显蓄积。未见明显性别差异。本品在血浆主要以代谢物 M1 的形式存在, 代谢物占给药剂量的比例超过 99%。

大鼠经口重复给予本品 125、250 和 500 mg/kg/天, 连续给药 13 周, 未见明显与给药相关的毒性反应, NOAEL 为 500 mg/kg/天, 根据临床拟用剂量 20mg 推算, 安全倍数约为 250 倍。对应的第 91 天时主要代谢物 M1 的 AUC_{0-24hr} 和 C_{max} 分别为 36924.92 ng·h/mL 和 3190.18 ng/mL。食蟹猴经口给予本品 30、100 和 300 mg/kg/天, 连续给药 26 周, 未见与给药相关的明显毒性, NOAEL 为 300 mg/kg/天,

根据临床拟用剂量 20mg 推算，安全倍数约为 300 倍。末次给药后 M1 的 AUC_{0-24hr} 和 C_{max} 分别为 8860.33 ng·h/mL 和 1249.24 ng/mL。

食蟹猴经口给予本品连续给药 4 周和恢复期 4 周，未见明显与给药相关的毒性反应，未见明显毒性靶器官/组织，NOAE 相当于高剂量 500mg/kg/天。毒代动力学结果显示，给药 D1 天和 D28 天本品及主要代谢物暴露量呈非线性剂量依赖性增加。连续给药 28 天可见本品存在明显蓄积，低剂量组为 D1 天时的 3-4 倍，高剂量组为 7-8 倍。而代谢物未见明显蓄积。本品给药后在血浆主要以代谢物存在，代谢物占原药的比例超过 86%。

大鼠 26 周经口给药 150、450、750mg/kg，各给药组均有 1 只或 2 只动物死亡，可见弓背姿势、活动减少、应激反应降低或全身手感温度低。其它给药相关病变包括一过性红细胞压积轻微降低，平均红细胞血红蛋白浓度或平均红细胞容积轻微增加，个别动物出现轻度至中度骨髓造血细胞减少。猴 52 周经口给药 100、300、700mg/kg，未见给药相关的病变，未见不良反应水平（NOAEL）为 700mg/kg/day。

本品 Ames 试验、小鼠骨髓试验和中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验结果均为阴性。杂质 HS-25-719 的细菌回复突变试验为阳性，可能有潜在致突变性，建议按基因毒性杂质进行限量控制。HS-25-570、HS-25-364、HS-25-I、HS-25-271、HS-25-882 的 Ames 试验为阴性。HS-25-570（纯度为 95.9%）CHL 染色体畸变试验、小鼠淋巴瘤细胞 L5178Ytk⁺/⁻基因突变试验和小鼠微核试验结果为阴性。

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验：未见本品对大鼠生育力、早期胚胎发育的明显影响。对母体动物和胚胎发育的 NOAEL \geq 500mg/kg。胚胎-胎仔发育毒性试验：大鼠器官发生期给药，母体的临床症状未见给药相关的明显异常，未见体重及体重增长、摄食量的明显异常，未见对黄体数、着床数、着床率的明显异常。未见对胚胎-胎仔活胎率、着床前丢失率与着床后丢失率、雄性与雌性胎仔体重、性别比、外观、骨骼、骨化程度、内脏的明显影响。对母体与子代生长发育的 NOAEL 均为 500mg/kg。加强的围产期生殖毒性试验：兔从胚胎着床至硬腭闭合经口给药 14 天，对妊娠兔和胚胎-胎仔发育的 NOAEL 为 500 mg/kg/d。妊娠大鼠从妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天，F0 雌性动物一般状态、生殖力未见异常，F1 子代动物一般状态、生长发育、性成熟（动情周期、生殖参数等）及神经行为评估均未见异常。认为 NOAEL 为 500mg/kg/天。

大鼠经口给药 50、150、500mg/kg，可见死于慢性肾病的雄性动物轻微增加；雄性动物肠系膜淋巴结血管肿瘤（血管瘤和/或血管肉瘤）发病率增加，低高剂量组可见统计学差异，低剂量时暴露量为临床最大用量时暴露量的 6 倍。rasH2 小鼠连续 6 个月经口给药 150、500、1500mg/kg/d，可见动物的肾小管嗜碱性改变的发生率升高，NOAEL 为 500 mg/kg/天，未见给药相关致癌性。

联合用药：本品联合辛伐他汀对原发性高胆固醇肥胖症恒河猴进行给药，连续给药 30 天，恢复期 14 天，掺食法给药。结果：本品和辛伐他汀联用，与相同剂量依折麦布和辛伐他汀联用的药效相似，可

降低 TC、LDL 和 TG 水平，降低强度高于单方组；降低 LDL 的起效时间短于单方组；本品 0.3mg/kg 与 0.6mg/kg 辛伐他汀联用 4 周，未见对 HDL、GLU、体重的明显影响。药代动力学研究显示，辛伐他汀/辛伐他汀酸、依折麦布/依折麦布主要代谢物、辛伐他汀和海泽麦布及其代谢物首次与末次给药的 C_{max} 和 AUC 均未见明显差异，但末次给药后依折麦布代谢物的 AUC 较首次给药相比有显著增加。

与阿托伐他汀联合给药的食蟹猴 13 周重复给药毒性试验显示，所有动物未见死亡、濒死。主要可见的与给药相关的变化是阿托伐他汀单用组，及 HS-25/阿托伐他汀联用组动物均可见肝脏枯否细胞内有细微色素颗粒（轻微至轻度）。其他观察指标未见有受试物相关的异常改变。停药 4 周，上述变化可恢复。HS-25/阿托伐他汀联合给药的 NOAEL 为 6mg/kg/4.8mg/kg。阿托伐他汀及其代谢物 2-OH、4-OH 的暴露量未见受 HS-25 的影响。

本品原料药中杂质 HS-25-719 的 Ames 试验结果为阳性，建议按基因毒性杂质进行限量控制。

（四）临床药理学评价

本品共完成 10 项 I 期临床研究，2 项在美国完成，8 项在中国完成；共开展 2 项 II 期研究，1 项在美国完成，1 项在中国完成。

海泽麦布（HS-25）口服后迅速吸收，并广泛结合成具药理活性的酚化葡萄糖苷酸（海泽麦布-葡萄糖苷酸）。海泽麦布-葡萄糖苷酸结合物在服药后 1.5 小时内达到平均血浆峰浓度，而海泽麦布则在 2~5 小时出现平均血浆峰浓度。从海泽麦布的原形药物血药浓度时

间曲线可见大部分受试者呈现多峰现象，提示存在肠肝循环。原形药物海泽麦布的剂量线性关系不能完全确定，且药动学存在一定性别差异。海泽麦布 10mg 同高脂食物一起服用不影响其口服生物利用度。本品可以与食物一起或分开服用。

海泽麦布在体内代谢途径包括葡萄糖醛酸结合、单氧化、硫酸结合等，主要在小肠和肝脏与葡萄糖苷酸结合（II相反应），转化为具药理活性的酚化葡萄糖苷酸（M1），酚羟基葡萄糖醛酸结合产物（M1）是主要代谢物。六例男性健康志愿者在空腹状态下单次口服 20 mg/100 μ Ci 的 [14C] 海泽麦布混悬液后，海泽麦布主要通过粪便排出，占给药量的 76.90%，部分从尿液排出，仅占给药量的 16.39%。

12 名老年组健康受试者单次及多次口服 20 mg 海泽麦布片后，其血浆中海泽麦布及海泽麦布 M1 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 等药代动力学参数均高于年轻组受试者。与单药相比，受试者合用 10mg 海泽麦布片及 20mg 阿托伐他汀钙片后，海泽麦布及其代谢物海泽麦布 M1 暴露量增加，海泽麦布 C_{max} 的几何均值比为 164.39%（90%CI: 138.44%，195.19%）。阿托伐他汀钙及代谢物的暴露量变化不明显。

建议上市后完善肝肾功能异常患者药代动力学研究、药物相互作用研究。

（五）有效性评价

1. 关键临床试验设计及数据

共通过 2 项 II 期及 3 项 III 期多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验对海泽麦布对高胆固醇血症（不包括纯合子高胆固醇血症）不合并或合并 ASCVD 及其等危症受试者的有效性进行了评价。其中 4 项研究对海泽麦布治疗原发性高胆固醇血症进行了评价，包括：1 项 4 周单药治疗研究（II 期美国），1 项 8 周单药治疗研究（II 期中国），2 项试验 52 周治疗研究（III 期单药和 III 期联合）。另外 1 项 III 期加载研究对海泽麦布治疗高胆固醇血症合并 ASCVD 及其等危症进行了评价。

II 期临床研究

中国 II 期临床研究，采用多中心、随机、双盲双模拟、安慰剂以及阳性对照、多剂量、平行组设计，试验周期 12 周，包括 4 周膳食导入期和 8 周双盲治疗期。以安慰剂和依折麦布为对照，初步评价海泽麦布治疗原发性高胆固醇血症安全性、有效性。研究结果：FAS 集 242 例，安慰剂组 48 例、依折麦布组 45 例、海泽麦布（5mg 组 50 例、10mg 组 48 例、20mg 组 51 例）；治疗 8 周后 LDL-C 较基线变化率分别为 -1.69%、-20.01%、-10.84%、-17.06%、-17.04%；non-HDL-C 较基线变化率分别为 1.80%、-15.39%、-5.91%、-12.45%、-11.84%；TC 较基线变化率分别为 -0.14%、-14.05%、-6.74%、-11.35%、-11.40%、Apo B 较基线变化率分别为 -2.78%、-14.05%、-7.39%、-12.13%、-12.28%。结论：海泽麦布 5~20mg/日治疗原发性高胆固醇血症，可显著降低 LDL-C、TC、non-HDL-C、Apo B 水平，起效快且效果维持稳定。海泽麦布 20mg 组疗效与依折麦布近似。

美国 II 期临床研究，采用随机、安慰剂对照、双盲设计，经过 3 周导入期，双盲治疗 4 周，4 周后停止治疗并随访到第 8 周。该试验以原发性高胆固醇血症成人患者为试验对象，探索 HS-25(5, 10, 20 或 30 mg) 降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的疗效。研究结果：入组 158 例，安慰剂组 32 例、海泽麦布 (5mg 组 32 例、10mg 组 31 例、20mg 组 32 例、30mg 组 31 例)；治疗 4 周后 LDL-C 较基线变化率分别为 3.3%、-9.95%、-8.25%、-14.75%、-11.56%；non-HDL-C 较基线变化率分别为 7.9%、-16.0%、-9.4%、-15.8%、-16.6%；TC 较基线变化率分别为 4.5%、-9.0%、-6.9%、-11.3%、-10.3%；Apo B 较基线变化率分别为 4.0%、-1.8%、-4.2%、-8.4%、-8.4%。结论：海泽麦布 5~30mg/日单药治疗原发性高胆固醇血症，治疗后 1 周显著降低 LDL-C，non-HDL-C，TC 和 Apo B 水平，高剂量 (20、30mg) 组较低剂量组 (5、10mg) 降幅更明显。

III 期临床研究

III 期单药临床试验，旨在评价海泽麦布单药治疗原发性高胆固醇血症的有效性和安全性。研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计，试验周期包括至少 4 周的膳食导入期和 12 周的治疗评价期。经 12 周治疗评价期后，受试者自愿进入长期安全性评价期，均给予海泽麦布片，开放性观察 40 周。研究结果：FAS 集 373 例，海泽麦布组 248 例，安慰剂组 125 例，分别给予海泽麦布 20mg 和安慰剂，试验组和安慰剂组治疗 12 周后直接 LDL-C 较基线的变化率的修正均数分别为 -9.92% 和 3.72%，试验组和安慰剂组的修正均数差及 95% CI

为-13.64% (-16.74, -10.54%)，试验组和安慰剂组的修正均数差双侧 95% CI 上限小于 0，优效性结论成立。治疗 12 周后，试验组和安慰剂组 TC 较基线变化率分别为-7.92%、2.18%，试验组和安慰剂组 Apo B 较基线变化率分别为-12.06%、0.51%。治疗后 52 周，试验组和安慰剂组 LDL-C 较基线变化率分别为-16.50%、-15.97%；non-HDL-C 较基线变化率分别为-16.12%、-16.23%；TC 较基线变化率分别为-11.68%、-10.63%；Apo B 较基线变化率分别为-14.73%、-13.65%。II 期（中国和美国）和 III 期单药不同分析方法 12 周 LDL-C 较基线变化率比较见表 3。结论：本研究结果表明，海泽麦布治疗原发性高胆固醇血症，可降低 LDL-C、TC、non-HDL-C、Apo B 水平，2 周起效，起效快且效果平稳。

III 期加载研究，旨在评价海泽麦布联合阿托伐他汀治疗合并动脉粥样硬化性心血管疾病及等危症的高胆固醇血症患者的有效性和安全性。研究采用随机、双盲双模拟、多中心设计，试验周期包括至少 6 周的筛选期，12 周的双盲治疗期。研究结果：FAS 集 253 例，海泽麦布 20mg+阿托伐他汀 10mg 组 128 例，阿托伐他汀 20mg 组 125 例；对主要疗效指标进行单因素方差分析，治疗 12 周后 LDL-C 较基线变化率分别为-16.39%、-6.75%，两组间较基线变化率差值为-9.64%；亚组分析，剔除跨试验数据后 FAS 集，LDL-C 较基线变化率分别为-17.70%、-7.84%，组间较基线变化率差值为-9.85%；计算法分别为-18.98%、-7.98%，两组间较基线变化率差值为-11.00%；以基线 LDL-C 为协变量进行协方差分析分别为-16.33%、-6.82%，两组间较基线变

化率差值为-9.51%; non-HDL-C 较基线变化率分别为:-15.30%、-7.36%, 两组间较基线变化率差值为-7.94%; TC 较基线变化率分别为:-11.18%、-5.66%, 两组间较基线变化率差值为-5.52%; Apo B 较基线变化率分别为:-11.05%、-6.46%, 两组间较基线变化率差值为-4.59% (见表3)。结论: 本研究表明, 海泽麦布联合阿托伐他汀钙 10mg 治疗合并动脉粥样硬化性心血管疾病及其等危症的高胆固醇血症有效。

III期联合研究, 旨在评价海泽麦布联合阿托伐他汀钙治疗原发性高胆固醇血症的有效性和安全性。研究采用多中心、随机、双盲双模拟试验设计, 试验周期包括至少 4 周的膳食控制, 12 周的双盲治疗期。经 12 周治疗评价期后, 受试者自愿进入长期安全性评价期, 均给予海泽麦布片, 开放性观察 40 周。研究结果: FAS 集 715 例, 阿托伐他汀 10mg 组 116 例, 海泽麦布 20mg 组 122 例, 海泽麦布 20mg+阿托伐他汀 10mg 组 118 例, 海泽麦布 10mg 组 114 例, 海泽麦布片 10mg+阿托伐他汀钙片 10mg 组 123 例, 安慰剂组 122 例; 对主要疗效指标和次要疗效指标进行单因素方差分析, 治疗 12 周后 LDL-C 较基线变化率分别为-30.70%、-15.19%、-40.11%、-11.89%、-38.76%、-2.55%; HDL-C 较基线变化率分别为 2.23%、0.74%、3.09%、-0.49%、3.63%、-0.66%; non-HDL-C 较基线变化率分别为:-31.22%、-16.20%、-40.42%、-12.92%、-39.21%、-3.08%; TC 较基线变化率分别为:-24.68%、-12.88%、-31.51%、-10.55%、-30.75%、-2.74%; TG 较基线变化率为:-7.66%、-3.91%、-22.11%、0.69%、-21.49%、10.64%; Apo B 较基线变化率分别为:-28.48%、-13.45%、-35.45%、-10.45%、-

34.45%、-4.39%；Apo A I 较基线变化率分别为：3.20%；2.07%、2.88%、2.68%、3.06%、3.56%（见表4）。结论：本研究表明海泽麦布联合阿托伐他汀钙治疗高胆固醇血症能有效降低 LDL-C、non-HDL-C、TC、TG、Apo B 的水平。

表 3.各期试验不同分析方法 12 周 LDL-C 较基线变化率比较（II 期和 III 期单药、加载）

分析阶段	分析方法	数据集	样本量 (试验组:对照组)	试验组	对照组	组间差 值%	
				(HS-25 20mg) %	(安慰剂) %		
II 期美国	直接法	FAS	32: 32	-15	3	-18	
II 期中国	直接法	FAS	51: 48	-17	-2	-15	
II 期中国	计算法	FAS	221: 106	-12	4	-16	
		PPS	195: 99	-13	4	-17	
	剔跨实验室	FAS	189: 93	-12	3	-15	
	III 期单药	直接法	单因素方差	FAS	248: 125	-10	4
			PPS	195: 99	-11	5	-16
III 期单药	直接法	协方差(LDL-C)	FAS	248: 125	-10	4	-14
			PPS	195: 99	-11	4	-15
分析阶段	分析方法	数据集	样本量 (试验组:对照组)	试验组	对照组	组间差 值%	
				(HS-25 20mg +atorv 10mg) %	(atorv 20mg)%		
III 期中国	计算法	FAS	117: 112	-19	-8	-11	
		PPS	97: 95	-20	-10	-10	
III 期中国	直接法	剔跨实验室	FAS	119: 117	-18	-8	-10
		单因素方差	FAS	128: 125	-16	-7	-10
			PPS	97: 95	-17	-9	-8

协方差(LDL-C)	FAS	128: 125	-16	-7	-10
	PPS	97: 95	-17	-9	-8

表 4. 各期试验不同分析方法 12 周 LDL-C 较基线变化率比较 (2-III期联合)

分析方法	数据集	安慰剂 (%)	atorv	HS-25	HS-25	HS25 10mg+	HS25 20mg+
			10mg(%)	10mg(%)	20mg(%)	atorv 10mg(%)	atorv 10mg(%)
计算法	样本量	120	115	114	121	121	118
	FAS	-2	-31	-12	-15	-39	-40
III期联合 直接法	样本量	122	116	114	122	123	118
	单因素 FAS	-3	-31	-12	-15	-39	-40
	方差 样本量	91	85	92	102	94	92
	PPS	-3	-32	-13	-15	-43	-45

注: atorv: 阿托伐他汀。

2. 临床与统计评价

III期单药临床试验主要疗效指标:

FAS 集中, 试验组和对照组治疗后第 12 周直接 LDL-C 较基线的变化率的修正均数分别为-9.92%和 3.72%, 试验组和对照组的修正均数差及 95% CI 为-13.64% (-16.74, -10.54%), 试验组和对照组的修正均数差双侧 95% CI 上限小于 0, 优效性结论成立。PPS 集结论与 FAS 集一致。

审评将随机入组后用药情况不明的 12 例受试者剔除 (编号分别为 9、75、110、113、140、160、191、208、220、255、340、523) 对主要终点进行敏感性分析; 审评使用 MMRM 模型对主要终点进行敏感性分析, 模型拟合的术语包括治疗、时间点 (第 2 周, 第 4 周, 第

8 周和第 12 周)，治疗分组-时间点交互作用，基线 LDL-C 值、基线与时点交互作用；审评采用协方差分析（ANCOVA）模型对主要终点进行敏感性分析，反应变量为用药 12 周直接 LDL-C 相对基线的变化率，协变量为直接 LDL-C 基线、年龄、基线 BMI；审评使用 LOCF 填补对照组缺失数据，使用 BOCF 填补试验组缺失数据，采用协方差分析模型对主要终点进行敏感性分析，协变量为直接 LDL-C 基线；该试验于 2016 年 4 月 12 日开始入组，10 月 8 日中心实验室搬迁，检测仪器更换，审评采用协方差分析模型对主要终点进行敏感性分析，协变量为直接 LDL-C 基线，对搬迁前后结果进行亚组分析。全部敏感性分析结果均显示，试验组和对照组的修正均数差双侧 95% CI 上限均小于 0，优效性结论成立。PPS 集结论与 FAS 集一致。

审评针对年龄、性别、基线 LDL-C 水平因素进行亚组分析。FAS 集中，所有亚组中试验组和对照组治疗后第 12 周直接 LDL-C 较基线的变化率的修正均数差双侧 95% CI 上限均小于 0，与总人群趋势一致。

III 期加载临床试验主要疗效指标：

FAS 集中，试验组和对照组治疗后第 12 周直接 LDL-C 较基线的变化率的修正均数分别为-16.33%和-6.82%，试验组和对照组的修正均数差及 95% CI 为-9.51（-13.30, -5.72）%，试验组和对照组的修正均数差双侧 95% CI 上限小于 0，优效性结论成立。PPS 集结论与 FAS 集一致。

审评将随机入组后用药情况不明的 5 例受试者剔除(编号分别为 213、343、482、514、539)对主要终点进行敏感性分析;审评使用 MMRM 模型对主要终点进行敏感性分析,模型拟合的术语包括治疗、时间点(第 2 周,第 4 周,第 8 周和第 12 周),治疗分组-时间点交互作用,基线 LDL-C 值、基线与时点交互作用;审评采用协方差分析(ANCOVA)模型对主要终点进行敏感性分析,反应变量为用药 12 周直接 LDL-C 相对基线的变化率,协变量为直接 LDL-C 基线、年龄、性别、基线 BMI;审评使用 LOCF 填补对照组缺失数据,使用 BOCF 填补试验组缺失数据,采用协方差分析模型对主要终点进行敏感性分析,协变量为直接 LDL-C 基线;该试验于 2016 年 6 月 7 日开始入组,10 月 8 日中心实验室搬迁,检测仪器更换,审评采用协方差分析模型对主要终点进行敏感性分析,协变量为直接 LDL-C 基线,对搬迁前后结果进行亚组分析。全部敏感性分析结果均显示,试验组和对照组的修正均数差双侧 95% CI 上限均小于 0,优效性结论成立。PPS 集结论与 FAS 集一致。

审评针对年龄、性别、基线 LDL-C 水平因素进行亚组分析。FAS 集中,所有亚组中试验组和对照组治疗后第 12 周直接 LDL-C 较基线的变化率的修正均数差双侧 95% CI 上限均小于 0,与总人群趋势一致。

综上所述,审评认为治疗 12 周后海泽麦布组受试者 LDL-C 测定值较基线的降幅高于安慰剂组的结论较为稳健,且治疗 12 周后海泽

麦布联合阿托伐他汀组受试者 LDL-C 测定值较基线的降幅高于阿托伐他汀组的结论较为稳健。

申请人首轮审评时未递交 III 期联合临床试验的数据库，补充资料时仅递交了 III 期联合临床试验 LCL-C、HDL-C 等血脂指标的中心实验室检测原始数据。由于未提供试验数据库，统计专业审评未对 III 期联合临床试验数据进行复核。

（六）安全性评价

1. 安全性数据

汇总本品已完成的 I-III 期临床试验数据，安全性数据集总共有 1955 例受试者（I 期研究 SS 集人数 237 例，II、III 期 SS 集人数之和 1718 例）。总安全性数据库中，健康受试者 237 例（已全部完成的 I 期研究），原发性高胆固醇血症受试者 1466 例，高胆固醇血症合并 ASCVD 及其等危症（糖尿病、冠心病、脑卒中）患者 252 例（III 期加入）。目前已完成的 II-III 期临床研究中，所有入组的受试者中共有 1174 名接受任何剂量的 HS-25 暴露，1090 例服用 HS-25 至少 4 周，963 例服用 HS-25 至少 8 周，815 例服用 HS-25 至少 12 周，601 例服用 HS-25 达 52 周。

死亡：发生 1 例死亡事件。海泽麦布 20mg+阿托伐他汀 10mg 组（326 号），受试者因肝酶升高导致 SAE，最后确诊为重度结肠癌肝转移，与研究药物可能无关。

严重不良事件：已完成的 I 期临床试验于健康人群进行，无严重不良事件。II 期及 III 期临床试验严重不良事件试验组发生率为 2.0-

3.1%。分别为 II 期美国试验的自杀想法 (3.1%) (SAE, 与研究药物无关, 既往酒精及药物滥用史及抗抑郁药物史); II 期中国的心房扑动 (阵发性) (2.0%) (严重程度为中度, 与研究药物可能无关)。III 期单药 12 周治疗评价期海泽麦布 20mg 组 SAE 发生 6 例, SAE 发生率为 2.48%, 40 周长评期严重不良事件共发生 8 例 (8 例次), 发生率为 2.65%。III 期联合 12 周治疗评价期 SAE 发生 7 例 (8 例次), 发生率为 0.99%。III 期联合 40 周长评期 SAE 共发生 42 例 (47 例次) 发生率为 8.33 %, 对于高胆固醇血症合并 ASCVD 风险因素患者, 海泽麦布 20mg + 阿托伐他汀 10mg 组发生严重不良事件 7 例 (8 例次), 发生率为 5.51%; 阿托伐他汀 20mg 组发生严重不良事件 9 例 (9 例次), 发生率为 7.20%。上述 SAE 均与药物无关。

导致中止的不良事件: 在健康人群中进行的中、美国 I 期研究中, 无导致中止试验的 AE 发生。海泽麦布单独应用治疗高胆固醇血症患者的研究 (中、美 II 期和 III 期单药试验) 中, 导致中止试验的不良事件发生率为海泽麦布各剂量组 0~6% vs 安慰剂组 3.1~4.17%。海泽麦布联合阿托伐他汀治疗高胆固醇血症合并 ASCVD 及等危症患者的研究中, 导致中止试验的不良事件发生率为海泽麦布 20mg+阿托伐他汀 10mg 组 3.94% vs 阿托伐他汀 20mg 组 8.0%。共计发生 66 例次, 接受海泽麦布给药的受试者发生 53 次 SAE。未见明显剂量趋势。共计发生 36 例次与药物相关的停药事件, 包括肝功异常, 头晕, 头痛, ALT/AST 升高, 湿疹, 肝酶升高 (GGT 和 ALT 升高), 困倦、尿潜血

阳性、血糖升高，皮疹，肢体不适，皮肤瘙痒，肢体疼痛，肌酸激酶升高，磷酸肌酸激酶升高，胃部不适。以上均为轻中度。

常见不良事件：III期单药治疗期试验组与对照组（安慰剂）AE总发生率相当（45.87% vs 43.70%）。III期单药长评期较治疗期总AE发生率升高15.06%。长评期较治疗期中、重度不良事件未见明显增加。三类研究中海泽麦布组较安慰剂组发生率多的常见不良事件为：上呼吸道感染、尿路感染、鼻咽炎、咳嗽、头痛、头晕、牙疼、腹痛、腹部不适、肝酶升高、血肌磷酸激酶升高、关节痛、肢体疼痛等。

III期单药试验治疗12周不良事件发生率，海泽麦布20mg组为45.87%，安慰剂组为43.70%；III期加载试验不良事件发生率，海泽麦布20mg+阿托伐他汀10mg组为51.18%，阿托伐他汀20mg组为61.60%。因此，海泽麦布单独应用与安慰剂不良事件发生率相似，海泽麦布联合阿托伐他汀应用的不良事件发生率较阿托伐他汀剂量翻倍略低，而较单独应用略高，需待上市后进一步验证。不良事件发生率与海泽麦布给药剂量递增关系不明显。III期单药、加载试验治疗2、4、8、12周两组受试者不良事件、不良反应的发生例数无显著性差异。除对年龄、性别、BMI进行分层外，还对合并疾病（冠心病、脑卒中、糖尿病）进行分层，结果表明试验组未见分层间不良事件的发生有明显差异趋势。由于美国及中国人种及基线血脂水平、BMI的不同，导致安全性结果的差异。中国II期各组别不良事件发生率为：安慰剂（25%）、5mg（38%）、10mg（33.33%）、20mg（27.45%）、依折麦布10mg（31.11%）。美国II期各组别不良事件发生率为：安慰剂（28.1%）、5mg（37.5%）、

10mg (38.7%)、20mg (46.9%)、30mg (41.9%)。两者在海泽麦布 20mg 组不良事件发生率差异较大,提示亚裔较白种人可能对海泽麦布耐受性具有更好的趋势。

肝肾功能和肌酶相关不良事件:

接受海泽麦布片的受试者共发生 45 例次肝酶升高事件,经判断有 24 例与药物可能相关。现有临床研究中肝酶升高 $> 3 \times \text{ULN}$ 共 27 例 (29 例次)。886 例海泽麦布单药短期治疗 (≤ 12 周)者,转氨酶升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 1 例 (0.13%), 302 例海泽麦布单药长期治疗 (40 周 +52 周) 转氨酶升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 2 例 (0.66%)。在海泽麦布与阿托伐他汀联合应用研究 (III 期加载试验) 中,联合应用海泽麦布与阿托伐他汀以及单独应用阿托伐他汀的患者均未发生转氨酶升高 (\geq 正常值上限 3 倍)。

在临床研究中,海泽麦布组未发生肌病和横纹肌溶解,发生的肌痛,严重程度多为轻度。接受海泽麦布片的受试者发生 35 例次肌酶升高事件,22 例次与研究药物有关。单独应用本药治疗 12 周有 2 例 CK 的升高 \geq 正常值上限 10 倍 (0.23%), 与剧烈运动有关,继续治疗 40 周期间 CK 升高 \geq 正常值上限 10 倍的发生率为 0.33%; 中国 II 期未见,美国 II 期有 1 例 (与运动有关,与试验药物无关); 与阿托伐他汀联合应用未造成 CK 的升高 (\geq 正常值上限 10 倍)。他汀相关性肌病定义为 $\text{CK} \geq 10 \times \text{ULN}$, 同时伴肌痛等症状。III 期单药、加载和联合中未出现符合定义者。在联合治疗试验中,治疗期,海泽麦布 20mg 组 249 号受试者服药 12 周查肌酸激酶 $\geq 10 \times \text{ULN}$ (访视前参加足球运

动)，停药 1 周后复查，恢复至基线水平，与研究药物可能有关，长期安全性评价期，海泽麦布 20mg 联用组 1 例受试者出现 CK 升高 $\geq 10 \times \text{ULN}$ 的 AE，受试者药物号 1338（海泽麦布 20mg+阿托伐他汀 10mg 组），于 V4（用药 12 周，2018 年 6 月 5 日）查 CPK 为 273U/L（0-170.9U/L），AE 为肌酸激酶升高，V5（用药 18 周，2018 年 7 月 13 日）查 CPK 为 2566U/L $> 10 \times \text{ULN}$ ，未采取治疗措施，未停药试验药物，7 月 20 日复查 CK 为 205U/L，异常无临床意义，AE 恢复无后遗症。研究者判断相关性 AE 与试验药物可能无关，严重程度为中度。

接受本品单药短期、长期治疗期间均无受试者发生肌酐升高，安慰剂的发生率为 0.46%。加入治疗研究中海博麦布 20mg+阿托伐他汀 10mg 组发生肌酐升高 4 例(3.15%)，阿托伐他汀 20mg 组 1 例(0.8%)。联合用药研究治疗期仅 1 例海泽麦布 20mg 组发生肌酐轻度升高，长评期海泽麦布 10mg 单用组和联用组各有 1 例。

按年龄、性别分层：III 期单药试验组肝酶升高 AE ≥ 65 岁者 1 例，余 6 例均 < 65 岁；肌酶升高无 ≥ 65 岁者，8 例均 < 65 岁；III 期加载试验组肝酶升高 ≥ 65 岁者 1 例，余 5 例均 < 65 岁；肌酶升高 ≥ 65 岁者 4 例，1 例 < 65 岁；综合 2 项 III 期研究，并未发现 65 岁以上者肝酶、肌酶特征性 AE 发生率升高。单药 III 期试验组肝酶升高 AE 男性 4 例（4.88%）、女性 3 例（1.81%）；肌酶升高 AE 男性 6 例（7.32%）、女性 2 例（1.2%）；加载 III 期试验组肝酶升高 AE 男性 3 例（3.8%）、女性 3 例（6.12%）；肌酶升高男性 3 例（3.8%）、女性 2 例（4.08%）；

综合 2 项 III 期研究，并未发现肝酶、肌酶特征性 AE 女性发生率明显高于男性。

心电图、眼科不良事件：III 期单药、III 期加载和 III 期联合试验中，单药用药后 12 周、联合他汀用药 12 周心电图各项指标（心率、PR、QRS、QT、QTc）较基线的变化，试验组与对照组组内变化均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），两组组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。III 期长评期 1 例 516 号受试者服用海泽麦布 20 mg 至 24 周访视时，ECG 提示窦性心律伴频发室性早搏，与试验药物有相关性，38 周访视时 ECG 恢复正常，并完成长评期试验；其他各例均与试验药物无关。III 期临床试验未见眼科事件和 QTc 间期延长的不良事件。

老年人：老年组 AE 发生率远大于年轻组（58.3% vs. 8.3%），主要为皮肤及皮下组织类疾病 33.3%（瘙痒症 25%、皮疹 8.3%）和胃肠系统疾病（齿龈出血、齿龈疼痛各 8.3%），感染及侵染类疾病（咽炎 8.3%）。两组均无肝酶、肌酶升高 AE。综合考虑，老年组 AE 升高考虑与年龄大、免疫力下降、皮肤、齿龈本身疾病有关，暴露量与风险无关。>75 岁患者，暂未进行临床研究。

孕妇、哺乳或可能怀孕的女性：临床研究中，有 1 例原发性高胆固醇血症患者服用药物过程中意外怀孕的报道。该患者在服用药物 20 mg 治疗 10 周后确认怀孕并停药（孕期服用药物时间约为 5 周），孕 39 周 5 天自然分娩，新生儿初评 10 分，体重 3 kg，其他各项检查均正常，随访至 9 个月发育正常。

药物过量或滥用、依赖性和反跳现象: 临床研究(美国 II 期)中, 31 名原发性高胆固醇患者连续 4 周服用海泽麦布 30mg, 30mg 组与其他组相比, 不良反应、不良事件发生率未见显著增加, 程度未见加重, 耐受性良好。海泽麦布为胆固醇吸收抑制剂, 为长期用药, 对精神、神经系统无兴奋或抑制作用, 无药物依赖性。海泽麦布作用于小肠粘膜上皮细胞 NCP1L1 蛋白, 该药物与受体的结合为可逆性, 临床试验(美国 II 期)表明用药 4 周后停药, 继续观察 4 周, 撤药后不良事件、不良反应逐渐恢复, 无反跳。

2. 临床与统计评价

基于本品临床试验数据, 审评认为, 本品的常见不良反应与已上市同类药依折麦布片相似, 未发现非预期的严重不良反应, 安全性可以接受。

(七) 风险分析与控制

本品已完成多项临床试验, 临床试验结果显示, 本品的主要不良反应有肝酶异常, 头晕, 头痛, 湿疹, 困倦、尿潜血阳性、血糖升高, 皮疹, 肢体不适, 皮肤瘙痒, 肢体疼痛, 磷酸肌酸激酶升高, 胃部不适等。不论长期还是短期用药试验中, 转氨酶、肌酶升高的发生率均小于 1%, 未见肌酐水平升高。

在本品说明书中已包含本品不良反应的有关信息。严格按照说明书用药、向患者告知服用本品期间可能出现的不良反应、定期进行相关实验室指标的监测及随访等, 可以保障患者用药安全。

(八) 获益与风险评估

获益：（1）III期单药试验中，相对于安慰剂，海泽麦布（20mg/日）单药治疗高胆固醇血症 12 周后 LDL-C 下降 15%（计算法 16%）。（2）III期加载试验中，海泽麦布（20mg/日）与他汀类联用治疗高胆固醇血症合并 ASCVD 及其等危症 12 周后，可在他汀基础上再降 LDL-C 18%（计算法 19%）。（3）III期联合试验中，海泽麦布（10mg/日）、海泽麦布（20mg/日）治疗高胆固醇血症 12 周后 LDL-C 分别较基线水平下降 11.89%、15.19%，海泽麦布片 10mg+阿托伐他汀钙片 10mg 组、海泽麦布片 20mg+阿托伐他汀钙片 10mg 组 12 周后 LDL-C 较基线水平下降 38.76%、40.11%。

风险：头晕，头痛，湿疹，肝酶升高，困倦、尿潜血阳性、血糖升高，皮疹，肢体不适，皮肤瘙痒，肢体疼痛，肌酸激酶升高，磷酸肌酸激酶升高，胃部不适。

综上，海泽麦布单药或联合他汀类药物用于降脂治疗的临床疗效较好，临床获益大于风险。

(九) 说明书审核

申请人按照局令 24 号及《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》的有关规定，参照本品已有研究数据、已上市同类药物依折麦布片说明书，起草了本品的药品说明书样稿，提供了本品说明书样稿和说明书起草说明，对本品说明书中适应症、用法用量等内容的撰写依据进行阐述。

审评过程中，基于本品临床试验研究数据，参考已上市同类药依折麦布片说明书，对本品说明书中各项内容进行了独立审核修订。

四、处理意见

(一) 技术结论

经获益-风险评估，现有研究和数据支持本品上市，适应症：本品作为饮食控制以外的辅助治疗，可单独或与 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类）联合用于治疗原发性（杂合子家族性或非家族性）高胆固醇血症，可降低总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白 B（Apo B）水平。

(二) 上市后要求

建议进行本品在肝、肾功能损害患者中的药代动力学研究，进行本品与临床常用联合使用药物的药物相互作用研究。

(三) 上市后风险控制

无。