



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I835735 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：107119774

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/7048(2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/06/12 美國

62/518,547

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. (BE)
比利時(72)發明人：羅森塔爾 諾曼 ROSENTHAL, NORMAN R. (US) ; 威斯 道格拉斯 WAYS,
DOUGLAS K. (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

網路文獻 Anonymous, "CANVAS-CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS)" clinicaltrials.gov, , 2009 1215

網路文獻 NIKI KATSIKI ET AL, "Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i): Their Role in Cardiometabolic Risk Management", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, NL, (20170512), vol. 23, no. 10, pages 1522-1532

網路文獻 GHOSH RAKTIM KUMAR ET AL, "Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies", INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, (20160310), vol. 212, pages 29-36

網路文獻 ROSENTHAL N ET AL, "Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus", ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, US, (20150825) vol. 1358, no. 1, pages 28 - 43

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：4 共 64 頁

(54)名稱

減少或預防第 II 型糖尿病患者心血管事件之方法

(57)摘要

本發明係關於用於減少、預防、或減慢心血管風險因素及/或心血管疾病之進展之方法，其包含投予坎格列淨。

The present invention is directed to methods for reducing, preventing or slowing the progression of cardiovascular risk factors and / or cardiovascular disease, comprising administration of canagliflozin.

指定代表圖：

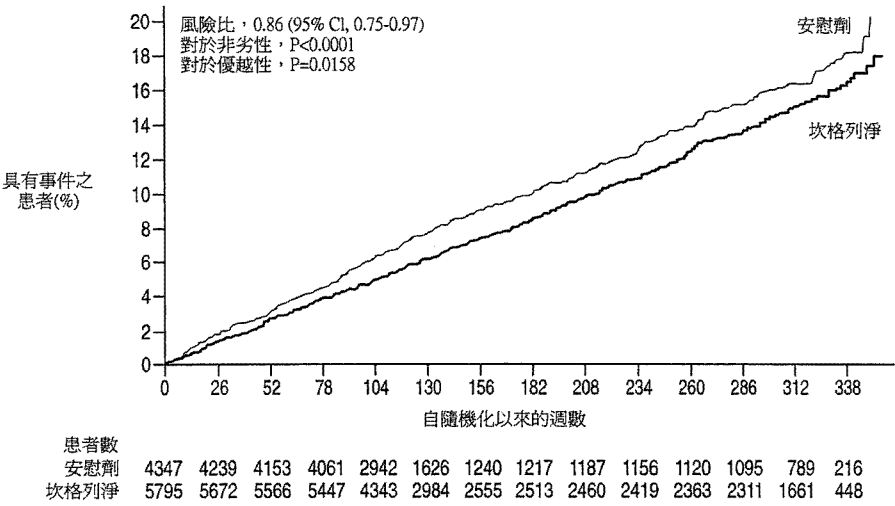


圖4a

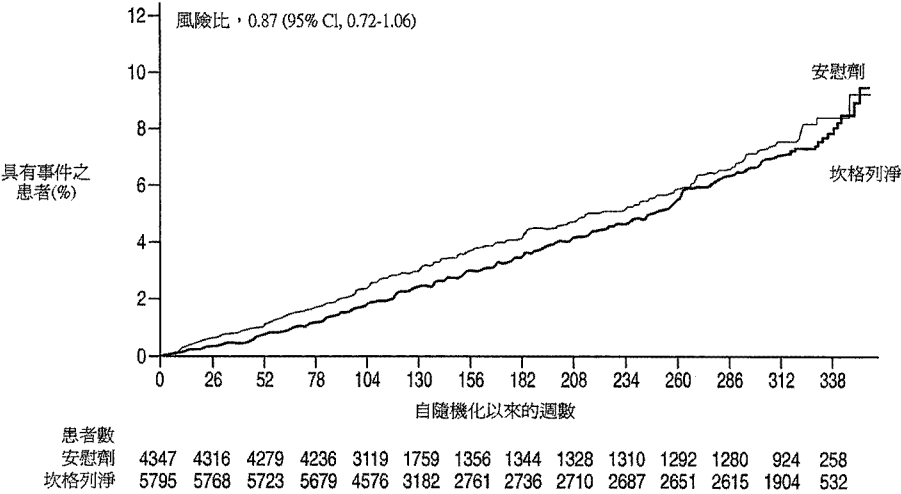


圖4b

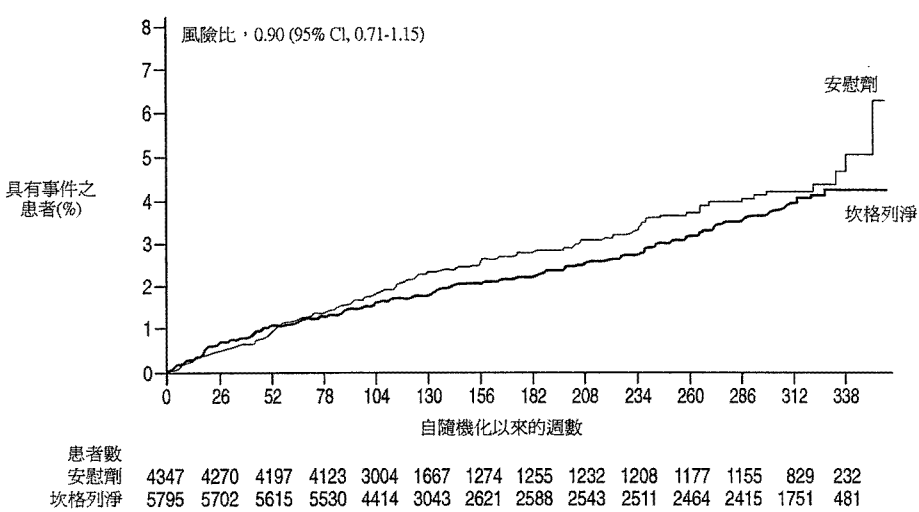


圖4c

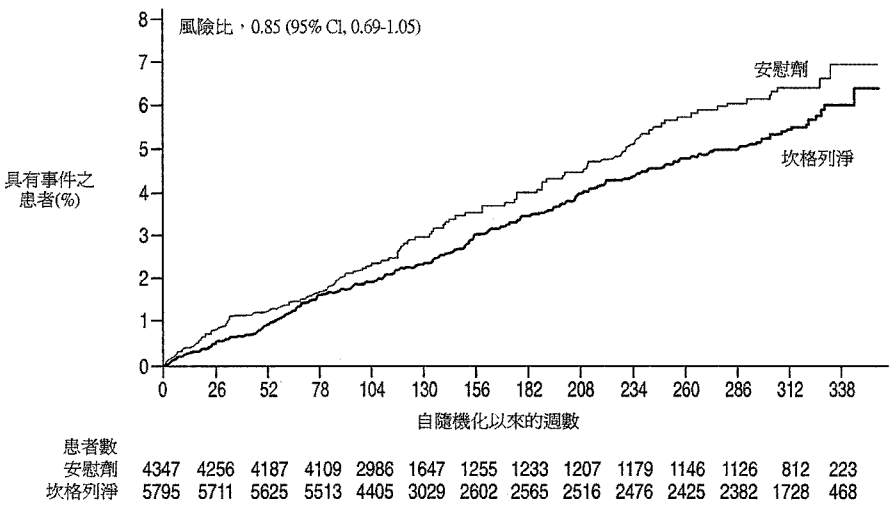


圖4d

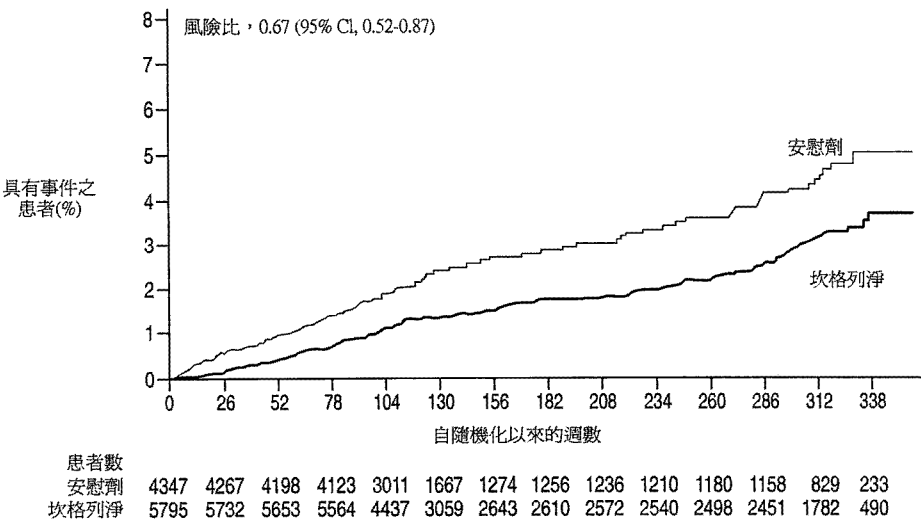


圖4e

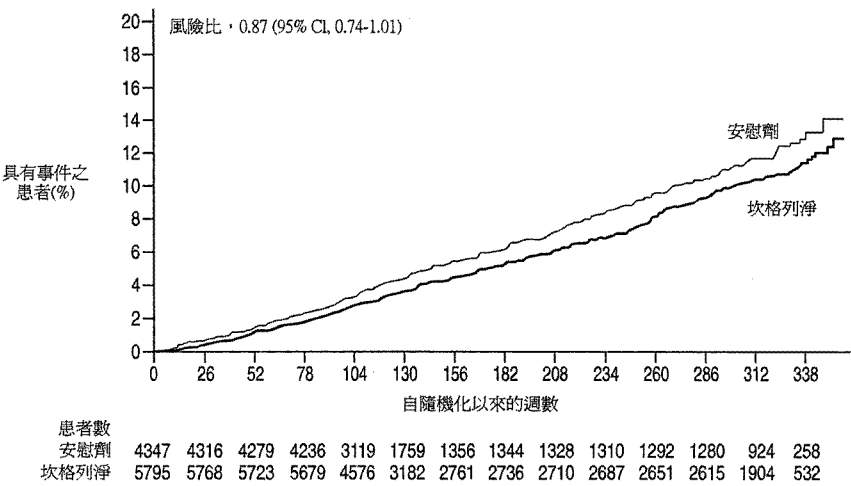


圖4f

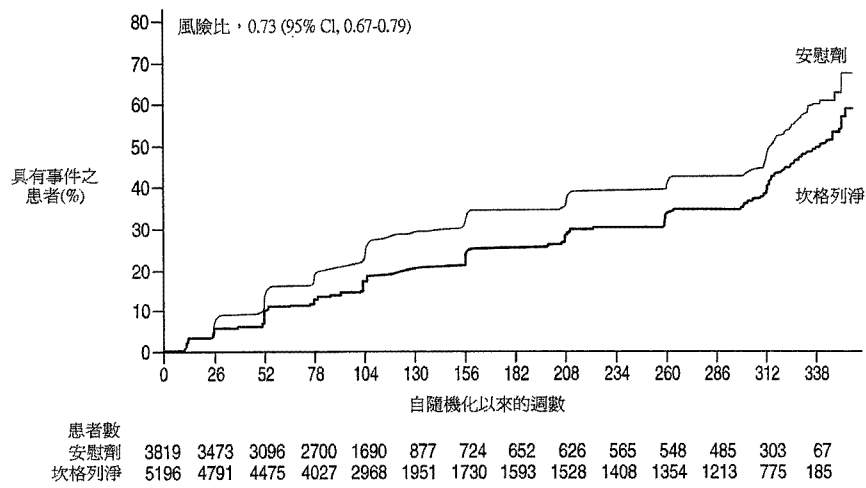


圖4g

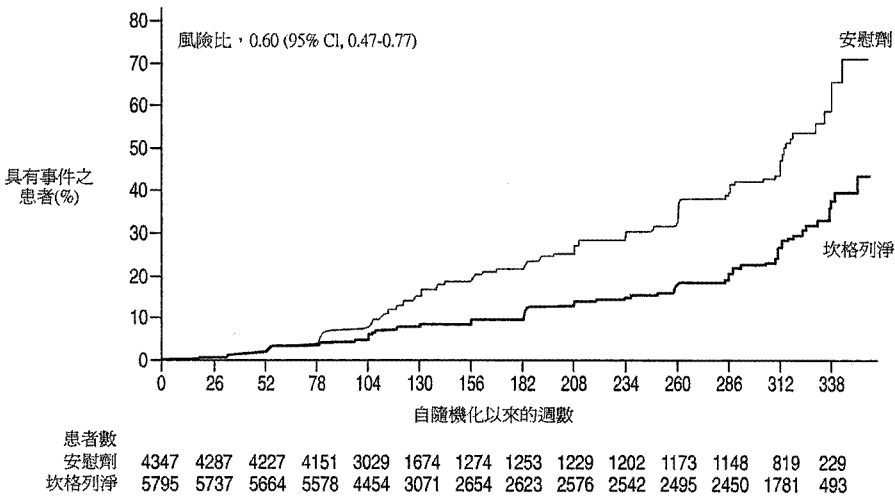
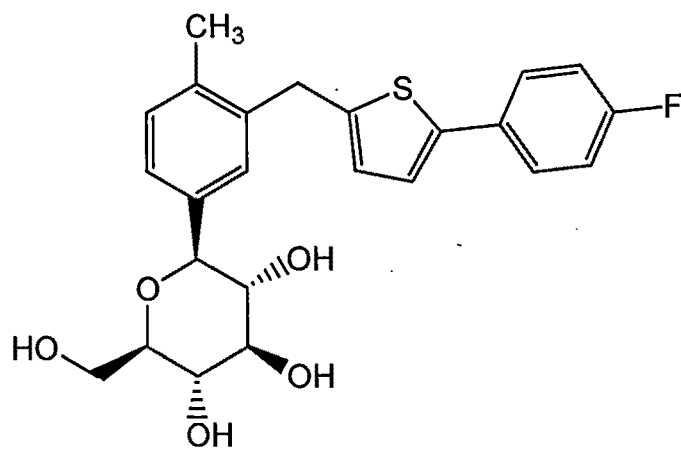


圖4h

特徵化學式：



(I-X)

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

減少或預防第Ⅱ型糖尿病患者中心血管事件之方法

METHODS FOR REDUCING OR PREVENTING
CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE II
DIABETES MELLITUS

【中文】

本發明係關於用於減少、預防、或減慢心血管風險因素及/或心血管疾病之進展之方法，其包含投予坎格列淨。

【英文】

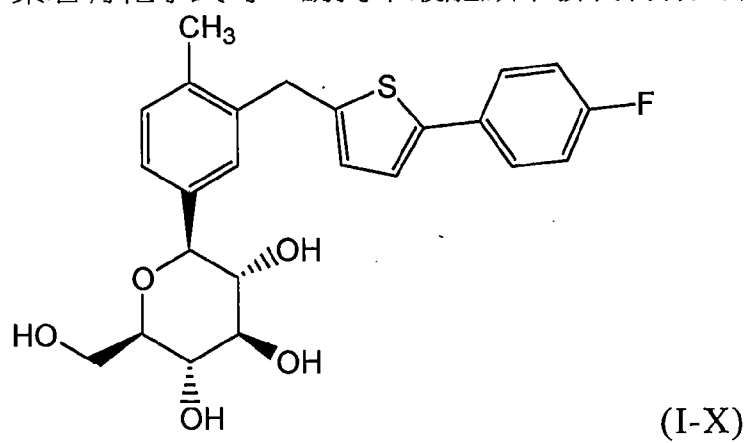
The present invention is directed to methods for reducing, preventing or slowing the progression of cardiovascular risk factors and / or cardiovascular disease, comprising administration of canagliflozin.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 4a 至圖 4h

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

減少或預防第 II 型糖尿病患者中心血管事件之方法

METHODS FOR REDUCING OR PREVENTING

CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE II

DIABETES MELLITUS

【相關申請案之交互參照】

【0001】 本申請案主張美國臨時專利申請案第 62/518,547 號 (2017 年 6 月 12 日提出申請) 之優先權，其揭露係以全文引用方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於用於減少、預防、或減慢心血管風險因素及/或心血管疾病之進展之方法，其包含投予坎格列淨(canagliflozin)。

【先前技術】

【0003】 心血管疾病(CVD)係一類涉及心臟或血管之疾病。

【0004】 有許多涉及血管之心血管疾病。其等稱為血管疾病且包括：冠狀動脈疾病（其亦稱為冠狀心臟病及缺血性心臟病，且包括但不限於絞痛症、心肌梗塞等）、周邊動脈疾病（向胳膊及腿供血之血管之疾病）、腦血管疾病（向腦供血之血管之疾病，其包括中風或缺血）、腎動脈狹窄、主動脈瘤。

【0005】 亦有許多涉及心臟之心血管疾病，其包括：心肌病（心肌之疾病）、高血壓性心臟病（繼發於高血壓(high blood pressure)或高血壓症(hypertension)之心臟病）、心臟衰竭（由心臟不能向組織供應足以滿足其等代謝需要之血液所致之臨床症候群）、肺源性心臟病（伴以呼吸系統參與之右側心臟衰竭）、心律不整（心律異常）、炎

性心臟病、心內膜炎（心臟內層（心內膜）之炎症，其最通常涉及心瓣膜）、炎性心肥大、心肌炎（心肌（心臟之肌肉部分）之炎症）、瓣膜性心臟病、先天性心臟病（出生時便存在之心臟結構畸形）、風濕性心臟病（由風濕熱所致之心臟肌肉及瓣膜損傷）。

【0006】 潛在的機制視疾病而不同，且心臟病有許多風險因素：年齡、性別、使用煙草、身體活動不足(physical inactivity)、過量飲酒(excessive alcohol consumption)、不健康飲食、肥胖、心血管疾病之遺傳傾向及家族病史、升高之血壓（高血壓症）、升高之血糖（包括第 II 型糖尿病）、升高之血膽固醇（高脂血症）、心理社會因素、貧困及低教育程度、及空氣污染。儘管各風險因素之個別貢獻在不同社群或族群之間有所不同，但是此等風險因素之總體貢獻非常一致。一些此等風險因素諸如年齡、性別、或家族病史/遺傳傾向是不可變的；然而，許多重要的心血管風險因素可藉由生活方式變化、社會變化、藥物治療（例如預防高血壓症、高脂血症、及糖尿病）改變。

【0007】 冠狀動脈疾病、中風、及周邊動脈疾病涉及動脈粥樣硬化，其繼而可由高血壓、吸煙、糖尿病、缺乏運動、肥胖、高血膽固醇、不良飲食、及過量飲酒、等等導致。高血壓導致 13% CVD 死亡，而煙草導致 9% CVD 死亡，糖尿病導致 6% CVD 死亡，缺乏運動導致 6% CVD 死亡，且肥胖導致 5% CVD 死亡。

【0008】 現有的心血管疾病或先前的心血管事件（諸如心臟病發作或中風）是未來心血管事件之最強預測因子。年齡、性別、吸煙、血壓、血脂、及糖尿病是未知患有心血管疾病之患者未來心血管疾病之重要預測因子。此等量度及有時其他量度可組合成綜合風險分數以估計個體未來的心血管疾病風險。存在許多風險分數，但是其等各別指標備受爭論。其他診斷測試及生物標記物仍處於評估中，但是目前其等缺乏明確的證據來支持其等常規使用。其等包括家族病史、冠狀動脈鈣化分數、高敏感性 C-反應性蛋白(hs-CRP)、踝肱血壓指數(ankle-brachial pressure index)、脂蛋白子類及粒子濃度、脂蛋白(a)、脂蛋白元 A-I 及 B、纖維蛋白原、白血球計數、升半胱胺酸、N 端前

B 型利尿鈉肽(NT-proBNP)、及腎功能之標記物。高血磷亦與增加的風險息息相關。

【0009】 據估計，90%的 CVD 是可預防的。預防動脈粥樣硬化涉及透過以下來改善風險因素：健康飲食、運動、避免吸煙、及限制酒精攝入。治療風險因素（諸如高血壓、血脂、及糖尿病）亦是有益的。在其他方面健康的人中使用阿司匹靈之效果之益處尚不明確。

【0010】 心血管疾病是全球死亡之首要原因。除非洲之外，世界所有地區均如此。總體來說，其等在 1990 年導致 1230 萬人死亡(25.8%)，直至 2015 年導致 1790 萬人死亡(32.1%)。冠狀動脈疾病及中風佔男性 CVD 死亡之 80%且佔女性 CVD 死亡之 75%。大多數心血管疾病影響較年長的成年人。在美國，11%的在 20 歲與 40 歲之間的人患有 CVD，而 37%的在 40 歲與 60 歲之間的人患有 CVD，71%在 60 歲與 80 歲之間的人患有 CVD，且 85%的超過 80 歲的人患有 CVD。

【0011】 對於具有第 II 型糖尿病及伴發或共生的心血管疾病或心血管疾病風險之患者而言，仍需要額外的安全且有效的治療。

【發明內容】

【0012】 本發明係關於用於減少或預防一或多個心血管事件之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的坎格列淨；

其中該有需要之患者係經診斷具有第 II 型糖尿病之患者；且其中該患者進一步表現出一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病之症狀，或者經診斷具有一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0013】 本發明係關於用於減少或預防一或多個 MACE（主要不良心臟事件）之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的坎格列淨；

其中該有需要之患者係經診斷具有第 II 型糖尿病之患者；且其中該患者進一步表現出一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管

疾病之症狀，或者經診斷具有一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0014】 本發明進一步關於一種治療處於增加之主要不良心血管事件(MACE)風險之患者之方法，其包含：選擇處於增加之 MACE 風險之患者進行治療；及向該患者投予治療有效量的坎格列淨；其中該處於增加之 MACE 風險之患者經進一步診斷具有第 II 型糖尿病；且其中該治療有效量的坎格列淨足以減少該增加之 MACE 風險。

【0015】 本發明進一步關於用於減少或預防一或多個心血管事件之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的坎格列淨；

其中該有需要之患者係經診斷具有第 II 型糖尿病之患者；且其中該患者進一步表現出一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病之症狀，或者經診斷具有一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0016】 且其中（欲減少或預防之）該心血管事件係選自由以下所組成之群組：心血管住院、非致命心肌梗塞、非致命缺血或中風、及心血管死亡率（包括但不限於心臟性猝死）。

【0017】 本發明進一步關於用於減少或預防一或多個心血管事件之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的坎格列淨；

其中該有需要之患者係經診斷具有第 II 型糖尿病之患者；其中該患者經進一步診斷具有微量白蛋白尿（ $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 且 $\leq 300 \text{ mg/g}$ ）或巨量白蛋白尿（ $ACR > 300 \text{ mg/g}$ ）；且其中該患者進一步表現出一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病之症狀，或者經診斷具有一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病；

且其中（欲減少或預防之）該心血管事件係選自由以下所組成之群組：心血管住院、非致命心肌梗塞、非致命缺血或中風、及心血管死亡率（包括但不限於心臟性猝死）。

【圖式簡單說明】

【0018】

圖 1 繪示詳述用於評估心血管結果之預先指定之假設測試計劃之流程圖。

圖 2 繪示坎格列淨對以下之作用：a)糖化血紅素、b)體重、c)心縮血壓、及 d)心舒血壓。

圖 3 繪示坎格列淨對心血管、腎、住院、及死亡結果之效果。

圖 4a)至圖 4h)繪示坎格列淨對心血管及腎結果之作用，更特定言之，4a)心血管死亡、非致命中風、或非致命心肌梗塞，4b)心血管死亡，4c)非致命中風、4d)非致命心肌梗塞、4e)心臟衰竭住院、4f)全因死亡率、4g)白蛋白尿之進展、及 4h)腎複合情況。

【實施方式】

【0019】 本發明係關於用於減少或預防一或多個心血管事件之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的坎格列淨，如本文更詳細所述。

【0020】 在某些實施例中，本發明係關於用於減少或預防心血管事件（心血管住院、非致命心肌梗塞、非致命缺血性事件或中風、或心血管死亡率）之方法。在某些實施例中，本發明係關於用於減少或預防一或多個 MACE（主要不良心臟事件）之方法。

【0021】 在某些實施例中，本發明係關於用於減少或預防由心血管症狀或事件所致之住院。在某些實施例中，本發明係關於用於預防患者之至少約 2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、或 30%的心血管住院，該等患者經診斷具有第 II 型糖尿病及一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0022】 在某些實施例中，本發明係關於用於減少或預防非致命心肌梗塞之方法。在某些實施例中，本發明係關於用於預防患者之至少約 2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、或 30%的非致命心肌梗塞，該等患者經診斷具有第 II 型糖尿病及一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0023】 在某些實施例中，本發明係關於用於減少或預防非致命缺血性事件或中風之方法。在某些實施例中，本發明係關於用於預防患者之至少約 2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、或 30%的非致命缺血性事件或中風，該等患者經診斷具有第 II 型糖尿病及一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0024】 在某一實施例中，本發明係關於用於減少或預防心血管死亡率之方法。在某些實施例中，本發明係關於用於預防患者之至少約 2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、或 30%的心血管死亡率，該等患者經診斷具有第 II 型糖尿病及一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0025】 在某些實施例中，本發明係關於一種用於治療具有第 II 型糖尿病之患者之安全且有效的方法，其包含向該患者投予治療有效量的坎格列淨。

【0026】 在某些實施例中，本發明係關於一種降低患者之心血管住院、心血管事件、或心血管死亡率之風險之方法，其包含向該患者投予治療有效量的坎格列淨；

其中該患者經診斷具有第 II 型糖尿病；且其中該患者經進一步診斷具有一或多個選自由以下所組成之群組之**心血管風險因素**或表現出其症狀：高血壓症或高血壓（例如，升高之心縮血壓、升高之心舒血壓、或大於 140/90 mm Hg 較佳大於約 145/95 mm Hg 之血壓）、升高之膽固醇（高脂血症）、升高之 LDL、降低之 HDL 水準、升高之三酸甘油酯、肥胖（如藉由例如大於 30 之 BMI 所界定，較佳的是，大於 40 之 BMI 界定病態型肥胖）、心血管疾病（例如，先前心肌梗塞、絞痛症、心臟衰竭、中風）、微量白蛋白尿（如例如藉由 $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 且 $\leq 300 \text{ mg/g}$ 所界定）、巨量白蛋白尿（如藉由例如 $ACR > 300 \text{ mg/g}$ 所界定）、周邊血管疾病（例如，頸動脈狹窄、股動脈狹窄、當前或曾經吸煙、心血管疾病之家族病史、及男性。

【0027】 在某些實施例中，本發明係關於用於預防或減少具有心臟衰竭（包括 I 類至 IV 類，較佳 II 類至 IV 類，更佳 III 類或 IV 類）之患者之心血管事件之方法，其中**心臟衰竭**係藉由以下之一或多者指示：

- a) 充血性心臟衰竭之病史或當前症狀；
- b) 在最小活動之情況下之心臟衰竭之症狀；
- c) 患者因心臟衰竭而住院；
- d) 患者因 NYHA IV 類心臟衰竭而住院；
- e) 患者因 NYHA III 類心臟衰竭而住院；
- f) 患者因 NYHA II 類心臟衰竭而住院；
- g) 患者因 NYHA I 類心臟衰竭而住院；或
- h) 患者之因心臟衰竭之住院，其中最近代償機能減退需要住院或靜脈內療法以供心臟衰竭之治療。

【0028】 在某些實施例中，本發明係關於用於預防或減少具有充血性心臟衰竭之患者之心血管事件之方法，其中該**充血性心臟衰竭**為：

- a) 在穩定血液動力學狀況下之充血性心臟衰竭；
- b) 在穩定血液動力學狀況下之藉由低於 0.35 之減少的左心室射出率所界定之充血性心臟衰竭；
- c) 在穩定血液動力學狀況下之界定為 NYHA I 類之充血性心臟衰竭；
- d) 在穩定血液動力學狀況下之界定為 NYHA II 類之充血性心臟衰竭；
- e) 在穩定血液動力學狀況下之界定為 NYHA III 類之充血性心臟衰竭；或
- f) 在穩定血液動力學狀況下之界定為 NYHA IV 類之充血性心臟衰竭。

【0029】 在某些實施例中，本發明係關於用於預防或減少經診斷具有第 II 型糖尿病及伴發或共生的充血性心臟衰竭（包括例如，

NYHA IV 類、NYHA III 類、NYHA II 類、及 NYHA I 類) 之患者之心血管事件之方法。

【0030】 在某些實施例中，本發明係關於用於預防或減少具有在不穩定血液動力學狀況下之心臟衰竭之患者之心血管事件之方法，其中在不穩定血液動力學狀況下之心臟衰竭可藉由以下之任一者界定：

- a) 休息時或在最小活動之情況下之心臟衰竭之惡化症狀；
- b) 休息時之充血性心臟衰竭之病史或當前症狀；
- c) 在最後一個月內，即在開始治療或因心臟衰竭之住院之前的一個月，在最小活動之情況下之心臟衰竭之症狀；
- d) NYHA IV 類；
- e) NYHA III 類；
- f) NYHA II 類；
- g) NYHA I 類；或
- h) 需要住院或靜脈內療法以供心臟衰竭之治療之最近代償機能減退。

【0031】 在某些實施例中，本發明係關於有利地調節（或改善）一或多個預測主要不良心血管事件之診斷指標之方法。有大量此類診斷指標，其等包括例如血壓、跑步機測試(treadmill testing)、肌鈣蛋白測試、體液容積(fluid volume)、心輸出量、射出率、心肌病、心肥大、ECG 異常、外部氧依賴性(external oxygen dependence)、利尿劑需要、針對心功能不全之住院、不穩定斑塊、絞痛症、心律不整、Q-T 間隔、升高之三酸甘油酯、升高之 LDL、或低 HDL；及類似者。在某些實施例中，相對於在相同水準的 MACE 風險下預測患者（但該患者未接受根據本文所提供之方法藉由投予坎格列淨之治療）之主要不良心血管事件之診斷指標，這種預測患者之主要不良心血管事件之診斷指標的有利調節可為約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、或 90%之調節。

【0032】 在某些實施例中，本發明之方法產生患者之針對特定心血管事件或結果，例如，心血管死亡、非致命心肌梗塞、中風、致命

中風、非致命中風、非致命 HUSA（由不穩定絞痛症所致之住院）、冠狀血管重建手術(coronary revascularization procedure)、及/或全因死亡率之**風險比(HR)**（根據工業標準比較治療組之風險對安慰劑組之風險），其在約 1.0 至約 0.50 之範圍內，或其中之任何量或範圍，較佳在約 0.90 至約 0.60 之範圍內，更佳在約 0.90 至約 0.75 之範圍內，更佳在約 0.85 至約 0.65 之範圍內，例如小於約 1.0、0.99、0.98、0.97、0.96、0.95、0.94、0.93、0.92、0.91、0.90、0.89、0.88、0.87、0.86、0.85、0.84、0.83、0.82、0.81、0.80、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70、0.69、0.68、0.67、0.66、0.65、0.64、0.63、0.62、0.61、0.60、0.59、0.58、0.57、0.56、0.55、0.54、0.53、0.52、0.51、或 0.50，或由前述值之任意兩者所界定之任何範圍。

【0033】 在某些實施例中，在停止投予坎格列淨之後，本發明之方法所提供之一或多種改善（例如一或多個 MACE 之風險減少、不良心血管事件之預測嚴重性之減少、不良心血管事件之預測死亡率之降低、患者之心血管疾病之進展之降低、患者之預測預期壽命之增加、或直至下一次發生不良心血管事件之預測時間段之增加、患者之心血管介入之有效性之增加、或預測主要不良心血管事件之診斷指標之有利調節）可延續一段時間。在某些實施例中，此時間段係（或係至少）約 1、2、3、4、5、或 6 個月，或 0.5、1、2、3、4、或 5 年，或在 1 至 6 個月之間、1 個月至 1 年之間、4 個月至 2 年之間、或 6 個月至 5 年之間。

【0034】 在本發明之某些實施例中，在停止投予坎格列淨之後，相較於對照群體在經治療患者群體中，例如在接受坎格列淨之患者與接受安慰劑之患者之間，觀察到本發明之方法所提供之一或多種改善（例如一或多個 MACE 之風險減少、不良心血管事件之預測嚴重性之減少、不良心血管事件之預測死亡率之降低、患者之心血管疾病之進展之降低、患者之預測預期壽命之增加、或直至下一次發生不良心血管事件之預測時間段之增加、患者之心血管介入之有效性之增加、或

預測主要不良心血管事件之診斷指標之有利調節)。在某些實施例中，可在兩種患者群體之間觀察到改善、或在少至約 24 週（在例如 MACE 結果中）內，較佳在少至約 6 至 12 週內可在兩種患者群體之間觀察到改善。

【0035】 在本發明之某些實施例中，有其需要之患者係經診斷具有第 II 型糖尿病之患者；且進一步表現出一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病之症狀，或者經診斷具有一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0036】 在本發明之某些實施例中，經診斷具有第 II 型糖尿病之患者具有在 $\geq 7.0\%$ 且 $\leq 10.5\%$ 之範圍內之測量 HbA1c。

【0037】 在本發明之某些實施例中，該患者超過 30 歲且具有至少非致命心肌梗塞、非致命中風之病史，或具有症狀性動脈粥樣硬化血管疾病之病史。在本發明之某些實施例中，該患者超過 50 歲且表現出或呈現出具有二或更多個血管疾病風險因素（包括但不限於升高之尿液白蛋白：肌酸酐比率）。

【0038】 在本發明之某些實施例中，該一或多個心血管風險因素獨立地選自由以下所組成之群組：高血壓（例如，升高之心縮血壓、升高之心舒血壓、或大於約 145/95 mm Hg 之血壓）、升高之膽固醇（高脂血症）、升高之 LDL、降低之 HDL 水準、升高之三酸甘油酯、肥胖（如藉由例如大於 30 之 BMI 所界定，較佳的是，大於 40 之 BMI 界定病態型肥胖）、心血管疾病（例如，先前心肌梗塞、絞痛症、心臟衰竭、中風）、微量白蛋白尿（如例如藉由 $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 且 $\leq 300 \text{ mg/g}$ 所界定）、巨量白蛋白尿（如藉由例如 $ACR > 300 \text{ mg/g}$ 所界定）、周邊血管疾病（例如，頸動脈狹窄、股動脈狹窄、或當前或曾經吸煙、心血管疾病之家族病史、或男性）。

【0039】 在本發明之某些實施例中，該患者具有大於約 30 mls/min/1.73 m^2 、較佳大於約 60 mls/min/1.73 m^2 之測量 eGFR。在本發明之某些實施例中，該患者具有小於約 90 mls/min/1.73 m^2 且大於約 60 mls/min/1.73 m^2 之測量 eGFR。

【0040】 在本發明之某些實施例中，心血管疾病係選自由以下所組成之群組：心臟衰竭（包括但不限於充血性心臟衰竭）、心律不整、心房震顫、心室震顫、頻脈心律不整(tachyarrhythmia)（非係竇性心搏過速）、絞痛症（包括但不限於不穩定絞痛症）、及高血壓症。

【0041】 在本發明之某些實施例中，該患者具有一或多個冠狀動脈繞道或支架之病史。在本發明之某些實施例中，該患者具有一或多個靜脈栓塞(venous thromboembolic)事件或肺栓塞之病史。在本發明之某些實施例中，該患者具有一或多個非致命中風之病史。在本發明之某些實施例中，該患者具有一或多個非致命心肌梗塞之病史。

【0042】 在本發明之某些實施例中，該患者具有 ≥ 30 mg/g 且 ≤ 300 mg/g 之測量 ACR（即，患者經診斷具有微量白蛋白尿）。在本發明之某些實施例中，該患者具有 > 300 mg/g 之測量 ACR（即，患者經診斷具有巨量白蛋白尿）。

【0043】 在本發明之某些實施例中，有其需要之患者係經診斷具有第 II 型糖尿病之患者；經進一步診斷具有微量白蛋白尿（ $ACR \geq 30$ mg/g 且 ≤ 300 mg/g）或巨量白蛋白尿($ACR > 300$ mg/g)；且進一步表現出一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病之症狀，或者經診斷具有一或多個伴發或共生的心血管風險因素或心血管疾病。

【0044】 在本發明之某些實施例中，該患者患有第 II 型糖尿病且在治療時進一步具有以下特性之一或多者：a)存在心血管疾病或心血管疾病之高可能性；b)充血性心臟衰竭；c)心血管疾病之家族病史；d)當前吸煙者；e)遺傳上易患心血管疾病；f)患有或已患有心律不整；g)患有或已患有心房震顫、心室震顫、或頻脈心律不整；h)未患有竇性心搏過速；i)患有不穩定絞痛症；j)患有高血壓症；k)已患有中風或處於增加之中風風險；l)患有動脈瘤；及/或 m)具有升高之三酸甘油酯、升高之 LDL、及/或低 HDL。

【0045】 在本發明之某些實施例中，該患者具有心血管疾病之確診或心血管疾病之高可能性之任一者，且另外該患者具有以下之至少一者：a)記錄之心肌梗塞之病史；b)冠狀血管重建之病史；c)頸動脈或

周邊血管重建之病史；d)絞痛症伴缺血性變化；e)漸進運動測試之 ECG 變化；f)陽性心臟影像研究；g) <0.9 之踝肱指數；及/或 h) $>50\%$ 之冠狀動脈、頸動脈、或下肢動脈狹窄。

【0046】 在本發明之某些實施例中，該患者已有以下之一或多者：(a)心肌梗塞；(b)心絞痛之病史；(c)腦血管疾病之病史；(d)中風之病史；(e)除竇性心搏過速之外之心搏過速之病史；或(f)計劃之減重手術、心臟手術、或冠狀血管成形術。

【0047】 在某些實施例中，本文所述之方法減少主要不良心血管事件(MACE)之風險。

【0048】 在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係心血管死亡、非致命心肌梗塞、心律不整、或非致命中風。在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係心血管死亡。在本發明之某些實施例中，心血管死亡係由致命心肌梗塞及/或中風所致。在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係非致命中風。在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係非致命心肌梗塞。

【0049】 在本發明之某些實施例中，該等方法減少不良心血管事件之預測嚴重性。在本發明之某些實施例中，該等方法減小不良心血管事件之預測死亡率。在本發明之某些實施例中，該等方法增加對象之預測預期壽命。在本發明之某些實施例中，該等方法增加在不良心血管事件之間的預測時間段。在本發明之某些實施例中，該等方法增加對象之心血管介入之有效性。在本發明之某些實施例中，該等方法有利地調節預測主要不良心血管事件之診斷指標。在本發明之某些實施例中，該等方法減小心血管疾病之進展。

【0050】 在本發明之某些實施例中，不良結果係一或多個選自由以下所組成之群組之事件：MACE（包括 CV 死亡、非致命 MI、中風、致命中風、非致命中風）、非致命 HUSA（由不穩定絞痛症所致之住院）、冠狀血管重建手術、及/或全因死亡率。

【0051】 在本發明之某些實施例中，該等方法增加直至首次發生一或多個選自由以下所組成之群組之事件的時間：MACE（包括 CV

死亡、非致命 MI、中風、致命中風、非致命中風）、非致命 HUSA（由不穩定絞痛症所致之住院）、冠狀血管重建手術、及/或全因死亡率。

【0052】 在某些實施例中，本發明之方法減少不良心血管事件之預測嚴重性，或減少不良心血管事件之預測死亡率，或減少心血管疾病之進展。

【0053】 在某些實施例中，本發明之方法增加對象之預測預期壽命、在不良心血管事件之間的預測時間段、或對象之心血管介入之有效性。

【0054】 在本發明之某些實施例中，該等方法減少以下之至少一者：對象之一或多個主要不良心血管事件(MACE)之風險；不良心血管事件之預測嚴重性；不良心血管事件之預測死亡率；及其組合，其中相對於在相同水準的 MACE 風險、不良心血管事件之預測嚴重性、或不良心血管事件之預測死亡率下之患者（但該患者未接受藉由投予坎格列淨之治療），減少風險、預測嚴重性、或預測死亡率係減少至少或至少約 2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或 50%。

【0055】 在本發明之某些實施例中，該等方法有效減小患者之心血管疾病之進展，其中相對於在相同水準的心血管疾病進展下之患者（但是該患者未接受藉由投予坎格列淨之治療），減小心血管疾病之進展係減小心血管疾病之進展之至少或至少約 2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或 50%。

【0056】 在本發明之某些實施例中，該等方法有效增加患者之預測預期壽命，或增加直至下一次發生不良心血管事件之預測時間段，其中相對於在相同水準的 MACE 風險下之患者（但該患者未接受藉由投予坎格列淨之治療），該增加係至少或至少約 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、14 個月、16 個月、18 個月、20 個月、或 24 個月。

【0057】 在本發明之某些實施例中，該等方法增加患者之心血管介入之有效性，其中相對於在相同水準的 MACE 風險下之患者（該患者接受相同的心血管介入，但未接受藉由投予坎格列淨之治療）之心血管介入之預期有效性，該增加係至少或至少約 2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或 50%。

【0058】 在本發明之某些實施例中，該等方法有利地調節預測主要不良心血管事件之診斷指標，其中相對於在相同水準的 MACE 風險之患者（但該患者未接受藉由投予坎格列淨之治療）之預測主要不良心血管事件之診斷指標，該有利調節係至少或至少約至少或至少約 2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或 50%。

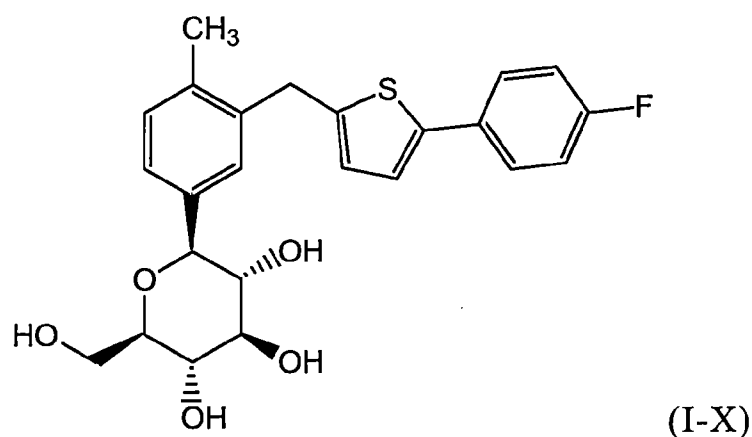
【0059】 坎格列淨可於任何組成物中且根據所屬技術領域中建立之任何劑量方案來投予，不管何時需要如本文所述之治療或預防。

【0060】 所欲投予之（坎格列淨之）最佳劑量可由所屬技術領域中具有通常知識者輕易判定，並且將隨例如投予模式、製劑強度、及病況進程而變化。此外，與接受治療之特定患者相關的因素，包括患者年齡、體重、飲食及投予時間，將導致需要調整劑量。

【0061】 在某些實施例中，本發明係關於用於治療或預防心血管事件之方法，其中坎格列淨係以在約 25 mg 至約 500 mg 之範圍內之劑量投予，該劑量較佳選自由以下所組成之群組：約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 300 mg、及約 500 mg。

定義

【0062】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「坎格列淨 (canagliflozin)」應意指式(I-X)化合物



或式(I-X)化合物之結晶半水合物形式。

【0063】 式(I-X)化合物展現對諸如例如 SGLT2 之鈉離子依賴性葡萄糖運輸蛋白(sodium-dependent glucose transporter)的抑制活性；且可根據 Nomura, S.等人之美國專利公開案 US 2005/0233988 A1 (2005 年 10 月 20 日公開)所揭示之程序製備，該案以引用方式併入本文中。

【0064】 如本文中所使用，用語「坎格列淨」應進一步包括立體異構物、或各自純的或實質上純的異構物之混合物。此外，用語「坎格列淨」應包括分子內鹽、其水合物、溶劑合物、或多形體。

【0065】 在一實施例中，用語「坎格列淨」應意指式(I-X)化合物之結晶半水合物形式，如 WO 2008/069327 中所述，其揭露以全文引用方式併入本文中。

【0066】 除非另有說明，本文中所使用之用語「治療(treating/treatment)」及類似用語應包括對於個體或患者（較佳為哺乳動物，更佳為人）的管理及照護，以達到防治疾病、病況或病症的目的，且包括投予本發明之化合物以預防症狀及併發症的發生、減輕症狀或併發症、或消除疾病、病況、或病症。

【0067】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「延遲...之進展(delaying the progression of)」及「減慢...之進展(slowing the progression of)」應包括(a)延遲或減慢疾病、病況、或病症之一或多個症狀或併發症之發展；(b)延遲或減慢疾病、病況、或病症之一或多

個新的/額外症狀或併發症之發展；及/或(c)延遲或減慢疾病、病況、或病症進展成該疾病、病況、或病症之隨後階段或更嚴重的形式。

【0068】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「預防(preventing)」、「預防(prevention)」及類似用語應包括(a)減少一或多個症狀之頻率；(b)減少一或多個症狀之嚴重性；(c)延遲或避免額外症狀之發展；及/或(d)延遲或避免病症或病況之發展。

【0069】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解，其中，本發明係關於預防方法，有其需要之對象（即有預防需要之對象或患者）應包括任何經歷或展現至少一個所欲預防之病症、疾病、或病況之症狀之對象或患者（較佳為哺乳動物，更佳為人類）。再者，有其需要之對象或患者可另外地係未展現所欲預防之病症、疾病、或病況之任何症狀，但被醫師、臨床醫師、或其他醫學專業人員認為有發展該病症、疾病、或病況之風險之對象或患者（較佳為哺乳動物，更佳為人類）。例如，對象或患者可能因為其醫學病史，包括但不限於家族病史、易罹病素質(pre-disposition)、共存（並存）的病症或病況、遺傳檢定、及類似者，而被認為具有發展病症、疾病、或病況之風險（因此需要預防或預防性治療）。

【0070】 如本文中所使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」意指能在組織系統、動物、或人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應由研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求，且包括減輕欲治療的疾病或病症之症狀。

【0071】 用語「血糖正常(euglycemia)」界定為其中對象具有在正常範圍內（大於 70 mg/dL (3.89 mmol/L)且小於 100 mg/dL (5.6 mmol/L)）之空腹血糖濃度、及小於 140 mg/dl 之 2 h 餐後葡萄糖濃度之狀況。

【0072】 用語「高血糖症(hyperglycemia)」界定為其中對象具有高於正常範圍（大於 100 mg/dL (5.6 mmol/L)）之空腹血糖濃度之狀況。

【0073】 用語「低血糖症(hypoglycemia)」界定為其中對象具有低於正常範圍（具體而言低於 70 mg/dL (3.89 mmol/L)）之血糖濃度之狀況。

【0074】 用語「餐後高血糖症(postprandial hyperglycemia)」界定為其中對象具有大於 200 mg/dL (11.11 mmol/L)之 2 小時餐後血糖或血清葡萄糖濃度之狀況。

【0075】 用語「空腹血糖值不良(impaired fasting blood glucose)」或「IFG」界定為其中對象具有在 100 至 125 mg/dl（即 5.6 至 6.9 mmol/l）之範圍內的空腹血糖濃度或空腹血清葡萄糖濃度之狀況。具有「空腹葡萄糖值正常(normal fasting glucose)」之對象具有小於 100 mg/dl，即 5.6 mmol/l 之空腹葡萄糖濃度。

【0076】 用語「葡萄糖耐受不良(impaired glucose tolerance)」或「IGT」界定為其中對象具有大於 140 mg/dl (7.78 mmol/L)且小於 200 mg/dL (11.11 mmol/L)之 2 小時餐後血糖或血清葡萄糖濃度之狀況。異常葡萄糖耐受，即 2 小時餐後血糖或血清葡萄糖濃度可測量為在禁食之後服用 75 g 葡萄糖之後 2 小時每 dL 血漿之血糖量（單位係 mg）。具有「葡萄糖耐受正常(normal glucose tolerance)」之對象具有小於 140 mg/dl (7.78 mmol/L)之 2 小時餐後血糖或血清葡萄糖濃度。

【0077】 用語「高胰島素血症(hyperinsulinemia)」界定為其中患有胰島素抗性之對象（具有或不具有血糖正常）具有之空腹或餐後血清或血漿胰島素濃度升高高於未患有胰島素抗性之正常的瘦個體（其具有之腰臀比<1.0（對於男性）或<0.8（對於女性））所具有者之狀況。

【0078】 用語「胰島素抗性(insulin resistance)」界定為其中需要超過葡萄糖負荷之正常反應的循環胰島素量以維持血糖正常狀態之狀態（Ford E S 等人，*JAMA*. (2002) 287:356-9）。判定胰島素抗性之方法係血糖正常-高胰島素血症箝制測試。胰島素對葡萄糖之比率係在經合併之胰島素-葡萄糖輸注技術之範疇內判定。經查，若葡萄糖吸收低於所調查之背景族群（WHO 界定）之第 25 百分位數，則係胰島

素抗性。與箝制測試相比較不費力的是所謂的極小模型，其中在靜脈內葡萄糖耐受測試期間，血液中之胰島素及葡萄糖濃度係在固定的時間間隔下測量，且從這些濃度計算胰島素抗性。利用此方法，區分肝及周邊胰島素抗性係不可能的。

【0079】通常，在每日臨床實踐中使用其他參數評估胰島素抗性。較佳的是，例如，因為三酸甘油酯量增加與胰島素抗性之存在顯著相關，所以使用患者之三酸甘油酯濃度。

【0080】具有發展 IGT 或 IFG 或第二型糖尿病之傾向性之患者係患有高胰島素血症（伴有血糖正常）之患者且藉由界定係胰島素抗性患者。患有胰島素抗性之典型患者通常係過重或肥胖的。若可偵測出胰島素抗性，則其係存在糖尿病前期之特別有力的指示。因此，可能是，為了維持葡萄糖穩態(glucose homeostasis)，患者需要多達健康人的 2 至 3 倍的胰島素，在沒有這麼多胰島素之情況下，會導致任何臨床症狀。

【0081】用語「**糖尿病前期(pre-diabetes)**」係其中個體易患第 2 型糖尿病之發展之狀況。糖尿病前期擴大葡萄糖耐受不良之界定，以包括具有在高正常範圍 100 mg/dL 內之空腹血糖（J. B. Meigs 等人，Diabetes 2003;52:1475-1484）並患有空腹高胰島素血症（升高的血漿胰島素濃度）之個體。鑑別糖尿病前期為嚴重的健康威脅之科學及醫學基礎呈現於美國糖尿病協會(American Diabetes Association)及糖尿病消化及腎臟疾病國家研究院(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)聯合發表的標題為「The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes」之立場聲明(Diabetes Care 2002; 25:742-749)。可能患有胰島素抗性之個體係具有以下屬性中之兩或更多者之個體：1)過重或肥胖，2)高血壓，3)高脂血症，4)一或多個一等親親屬具有 IGT 或 IFG 或第二型糖尿病之診斷。

【0082】用語「**第 2 型糖尿病(Type 2 diabetes)**」及「**第 II 型糖尿病(Type II diabetes mellitus)**」界定為其中當在至少兩個獨立的情況下測量時，對象具有大於 125 mg/dL (6.94 mmol/L)之空腹（即，無卡

路里攝取 8 小時) 血糖或血清葡萄糖濃度之狀況。測量血糖值係例行醫學分析之標準程序。第二型糖尿病亦界定為其中對象具有等於或大於 6.5% 之 HbA1c、在口服葡萄糖耐受性測試期間(OGTT)等於或大於 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 之兩小時血漿葡萄糖、或連同高血糖症或高血糖危機之經典症狀一起等於或大於 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 之隨機葡萄糖濃度之狀況。在不存在明確高血糖症(unequivocal hyperglycaemia)之情況下，在利用大多數診斷測試時，診斷糖尿病之測試結果應重複以排除實驗室誤差。HbA1c 之評估應使用美國國家糖化血色素標準化計畫(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)認證的且標準化的或可追溯糖尿病控制與併發症試驗(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)參考檢定之方法進行。若執行 OGTT，則糖尿病患者之血糖量在空腹時服用 75 g 葡萄糖之後 2 小時將超過 200 mg 葡萄糖每 dL (11.1 mmol/l) 血漿。在葡萄糖耐受測試中，在空腹至少 8 小時之後、一般在 10 至 12 小時之後，向測試患者口服投予 75 g 葡萄糖，且在服用葡萄糖之前以及複用之後 1 及 2 小時立即記錄血糖量。在健康對象中，服用葡萄糖之前的血糖量應介於 60 與 110 mg 每 dL 血漿之間，服用葡萄糖之後 1 小時的血糖量應小於 200 mg 每 dL，且 2 小時之後的血糖量應小於 140 mg 每 dL。若 2 小時之後，該值係介於 140 與 200 mg 之間，則其被視為異常葡萄糖耐受。

【0083】 用語「**晚期第二型糖尿病(late stage Type 2 diabetes mellitus)**」包括具有以下之患者：糖尿病之持續時間長、繼發性藥物失效、胰島素治療之適應症、及可能進展成微血管併發症及大血管併發症例如糖尿病腎病變、或冠狀心臟病(CHD)。

【0084】 用語「**HbA1c**」係指血紅素 B 鏈之非酶醣化之產物。其判定係所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的。在監測糖尿病之治療中，HbA1c 值係非常重要的。因為其產生基本上取決於血糖量及紅血球之壽命，在「**血糖記憶體(blood sugar memory)**」之意義上，HbA1c 反映出先前 4 至 6 週之平均血糖量。HbA1c 值藉由密集糖尿病

治療始終受良好調節（即樣品中總血紅素之 $<6.5\%$ ）之糖尿病患者得到顯著更好的保護免遭糖尿病微血管病變。例如，美弗明(metformin)自身達成大約 1.0 至 1.5%的糖尿病之 HbA1c 值之平均改良。HbA1c 值之這種減少在所有糖尿病中不足以達成 $<6.5\%$ 且較佳 $<6\%$ HbA1c 之所欲的目標範圍。

【0085】 用語「代謝症候群(metabolic syndrome)」、「X 症候群(syndrome X)」(當用於代謝病症之情況下時)、及「代謝不良症候群(dysmetabolic syndrome)」係指一種與主要特徵（其係胰島素抗性）複合之症候群（Laaksonen D E 等人，*Am J Epidemiol* 2002; 156:1070-7）。根據 ATP III/NCEP 準則(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) 285:2486-2497)，當存在以下風險因子中之三或更多者時，進行代謝症候群之診斷：

1. 腹部肥胖，界定為男性腰圍大於約 40 吋或 102 cm，且女性腰圍大於約 35 吋或 94 cm；
2. 三酸甘油酯等於或大於約 150 mg/dL；
3. 男性之 HDL-膽固醇小於約 40 mg/dL，且女性之 HDL-膽固醇小於約 50 mg/dL；
4. 血壓等於或大於約 130/85 mm Hg（SBP 等於或大於約 130 或 DBP 等於或大於約 85）；
5. 空腹血糖等於或大於約 100 mg/dL。

【0086】 意欲經診斷具有代謝症候群或 X 症候群之患者包括在本發明之方法內。

【0087】 用語人類患者之「身體質量指數(body mass index)」或「BMI」界定為體重（單位係公斤）除以高度（單位係米）之平方，使得 BMI 具有單位 kg/m^2 。用語「過重(overweight)」界定為其中歐洲血統(Europid origin)的成年個體具有等於或大於 25 kg/m^2 且小於 30

kg/m² 之 BMI 之狀況。在亞洲血統的對象中，用語「過重」界定為其中成年個體具有等於或大於 23 kg/m² 且小於 25 kg/m² 之 BMI 之狀況。用語「過重」及「肥胖前期(pre-obese)」可互換地使用。

【0088】 用語「**肥胖(obesity)**」界定為其中歐洲血統的成年個體具有等於或大於 30 kg/m² 之 BMI 之狀況。根據 WHO 界定，用語肥胖可分類如下：用語「**第一類肥胖(class I obesity)**」係其中 BMI 等於或大於 30 kg/m² 但低於 35 kg/m² 之狀況；用語「**第二類肥胖(class II obesity)**」係其中 BMI 等於或大於 35 kg/m² 但低於 40 kg/m² 之狀況；用語「**第三類肥胖(class III obesity)**」係其中 BMI 等於或大於 40 kg/m² 之狀況。在亞洲血統的對象中，用語「肥胖」界定為其中成年個體具有等於或大於 25 kg/m² 之 BMI 之狀況。亞洲人之肥胖可進一步分類如下：用語「**第一類肥胖**」係其中 BMI 等於或大於 25 kg/m² 但低於 30 kg/m² 之狀況；用語「**第二類肥胖**」係其中 BMI 等於或大於 30 kg/m² 之狀況。

【0089】 用語「**內臟型肥胖(visceral obesity)**」界定為其中經測量男性之腰臀比大於或等於 1.0 且女性之腰臀比大於或等於 0.8 之狀況。其界定胰島素抗性之風險及糖尿病前期之發展。用語「**腹部肥胖(abdominal obesity)**」通常界定為其中男性腰圍>40 吋或 102 cm，且女性腰圍>35 吋或 94 cm 之狀況（對於族群之正常範圍，參見例如「Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). *Circulation* 2009;120:1640-1645」）。

【0090】 用語「**病態型肥胖(morbid obesity)**」在本文界定為其中歐洲血統之個體具有 BMI >40 或具有 BMI >35 及諸如糖尿病或高血壓症之共生的狀況（參見世界衛生組織。Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894: i-xii, 1-253）。

【0091】 根據通常所用之界定，若心縮血壓(SBP)超過 140 mm Hg 之值且心舒血壓(DBP)超過 90 mm Hg 之值，則診斷係高血壓。若

患者罹有顯性糖尿病，則目前推薦的是，心縮血壓降低至低於 130 mm Hg 之量且心舒血壓降低至低於 80 mm Hg。

【0092】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「**心血管風險因素**(cardiovascular risk factor)」包括但不限於高血壓症或高血壓（例如，升高之心縮血壓、升高之心舒血壓、或大於約 145/95 mm Hg 之血壓）、升高之膽固醇（高脂血症）、升高之 LDL、降低之 HDL 水準、升高之三酸甘油酯、肥胖（如藉由例如大於 30 之 BMI 所界定，大於 40 之 BMI 界定病態型肥胖）、心血管疾病（包括但不限於先前心肌梗塞、絞痛症、心臟衰竭、中風）、微量白蛋白尿（如例如藉由 $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 且 $\leq 300 \text{ mg/g}$ 所界定）、巨量白蛋白尿（如藉由例如 $ACR > 300 \text{ mg/g}$ 所界定）、周邊血管疾病（包括但不限於頸動脈狹窄、股動脈狹窄、及類似疾病）、潛在的結構性心臟病、心房震顫、心搏過速、冠狀動脈疾病、非風濕性心瓣膜病、缺血性原因之擴張型心肌病、心房震顫或撲動之摘除（包括但不限於導管摘除或心肌內膜摘除）、除心房震顫或撲動之外之室上性心搏過速、心瓣膜手術之病史、非缺血性擴張型心肌病、肥大性心肌病、風濕性瓣膜病、持續之心室性心搏過速、先天性心臟病、摘除（包括但不限於導管摘除，對於除心房震顫或撲動之外之心搏過速而言）、心室震顫、至少一個心臟裝置（包括但不限於心臟刺激器、植入式心臟去顫器（「ICD」）、及類似裝置）、當前或過去吸煙史、及男性。

【0093】 在某些實施例中，**心血管風險因素**包括高血壓症或高血壓（例如，升高之心縮血壓、升高之心舒血壓、或大於約 145/95 mm Hg 之血壓）、升高之膽固醇（高脂血症）、升高之 LDL、降低之 HDL 水準、升高之三酸甘油酯、肥胖（如藉由例如大於 30 之 BMI 所界定，較佳的是，大於 40 之 BMI 界定病態型肥胖）、心血管疾病（包括但不限於先前心肌梗塞、絞痛症、心臟衰竭、中風）、微量白蛋白尿（如例如藉由 $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 且 $\leq 300 \text{ mg/g}$ 所界定）、及巨量白蛋白尿（如藉由例如 $ACR > 300 \text{ mg/g}$ 所界定）。

【0094】 在某些實施例中，該一或多個心血管風險因素係選自在完成本文所詳述之 CANVAS 或 CANVAS-R 臨床試驗之患者群體中所鑒別者。

【0095】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「減少心血管風險(reducing cardiovascular risk)」應包括減少心血管疾病之症狀或標誌、停止或減慢心血管疾病之進展、及/或停止、減慢與心血管疾病相關聯之任何一或多個風險因素之進展或控制該任何一或多個風險因素。

【0096】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「心血管疾病(cardiovascular disease)」應包括但不限於非致命心肌梗塞之病史、非致命中風（缺血）之病史、周邊動脈病、高血壓性心臟病、缺血性心臟病、冠狀血管疾病、周邊血管疾病、腦血管疾病、心律不整（除竇性心搏過速之外）、心肌病、絞痛症（包括但不限於不穩定絞痛症）、心臟衰竭（包括但不限於需要住院之心臟衰竭、充血性心臟衰竭、及類似心臟衰竭）、及冠狀瓣膜病。

【0097】 在本發明之某些實施例中，該一或多個心血管疾病係選自在完成本文所詳述之 CANVAS 或 CANVAS-R 臨床試驗之患者群體中所鑒別者。

【0098】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「主要不良心血管事件(「MACE」) (major adverse cardiovascular event)」應包括三個主要測量：非致命心肌梗塞(「MI」)、非致命中風、及心血管死亡。所屬技術領域中具有通常知識者應認識到，此等主要不良心血管事件代表嚴重缺血性事件且係心血管結果試驗中廣泛使用之終點。

【0099】 在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係心血管死亡。在本發明之某些實施例中，心血管死亡包含由致命心肌梗塞、及/或致命中風所致之死亡。

【0100】 在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係非致命中風。在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係非致命心肌梗塞。在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件係心

律不整。在本發明之某些實施例中，該主要不良心血管事件進一步包含自不穩定絞痛症至心肌梗塞或死亡之進展。

【0101】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「**心血管事件(cardiovascular event)**」應包括但不限於心血管住院、非致命心肌梗塞、非致命缺血或中風、及心血管死亡率。

【0102】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「**減少心血管事件之風險(reducing the risk of a cardiovascular event)**」應包括以下之一或多者：減少非致命心肌梗塞之風險；減少非致命缺血性事件或中風之風險；減少由於一或多個心臟症狀或事件而住院之風險；或減少心血管死亡率之風險。

【0103】 用語「**心血管住院(cardiovascular hospitalization)**」意指由以下病理之至少一者所致之住院（Hohnloser 等人, *Journal of cardiovascular electrophysiology*, January 2008, vol. 19, No. 1, pages 69-73）：

動脈粥樣硬化；心肌梗塞或不穩定心絞痛；穩定心絞痛或非典型胸痛；暈厥；暫時性缺血性事件或腦中風（除顱內出血之外）；心房震顫及其他室上性節律病症；非致命心跳停止；心室心律不整；心血管手術（除心臟移植之外）；心臟移植；植入心臟刺激器（心律調節器）、植入式心臟去顫器（「ICD」）、或另一心臟裝置；經皮冠狀動脈、腦血管、或周邊介入；動脈血壓之變化（低血壓症、高血壓症，除暈厥之外）；心血管感染；主要流血/出血（需要二或更多個血細胞團塊或任何顱內出血）；肺栓塞或深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis)；充血性心臟衰竭之惡化包括急性肺水腫；或由於心臟病因之呼吸困難。預防心血管住院應進一步包括預防針對暫時性缺血性事件、心血管缺血、或腦中風之住院。

【0104】 在本發明之方法中，預防心血管住院可理解為預防針對上文提及之病理之任何一或多者之心血管住院。

【0105】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「**死亡率(mortality)**」或「**死亡(death)**」等效且包括由於任何病因之死亡率，不管是心血管病因、還是非心血管病因、或是未知病因。

【0106】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「**心血管死亡率(cardiovascular mortality)**」包括由於任何心血管病因之死亡率（除由於非心血管病因之死亡之外的任何死亡），包括由於例如以下之死亡率：

- a) 主動脈剝離/動脈瘤；
- b) 心包填塞；
- c) 心因性休克；
- d) 充血性心臟衰竭；
- e) 在心血管透皮介入性手術或心血管手術介入期間的死亡；
- f) 心肌梗塞或不穩定絞痛症（包括心肌梗塞之併發症，除心律不整之外）；
- g) 肺或周邊栓塞；
- h) 中風（缺血）；
- i) 心臟性猝死（例如，無人目睹之死亡或記錄之心搏停止）；
- j) 心室心律不整，其再分為多型性心室心搏過速(torsades de pointes)、心室期外收縮、心室震顫、心室心搏過速（非持續性及持續性心室心搏過速）、或其他心室心律不整；及
- k) 未知病因。

【0107】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「**猝死(sudden death)**」通常係指出現新症狀之後一小時或少於一小時內出現之死亡或在無警示之情況下之非預期死亡。

【0108】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「**冠狀疾病(coronary disease)**」或「**冠狀心臟病(coronary heart disease)**」係指：

- a) 冠狀動脈疾病：急性心肌梗塞之記錄病史、及/或顯著的(~70%)冠狀動脈狹窄、及/或血管重建手術（經皮穿腔冠狀動脈血管成形術、冠狀動脈之支架植入、冠狀動脈繞道移

植等)之病史、及/或陽性運動測試、及/或心臟灌注之陽性核掃描；及

- b) 缺血性擴張型心肌病：繼發於冠狀動脈疾病之臨床顯著的左心室擴張。

【0109】 所屬技術領域中具有通常知識者應認識到，「預防心血管住院及/或死亡率(prevention of cardiovascular hospitalization and/or mortality)」導致心血管住院及或死亡率之減少或導致心血管住院及或死亡率之需要之減少。

【0110】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「結構性心臟病(structural heart disease)」應包括冠狀心臟病、及/或缺血性擴張型心肌病、及/或非缺血性擴張型心肌病、及/或風濕性瓣膜性心臟病、及/或非風濕性瓣膜性心臟病、及/或肥大性心肌病、及/或 LVEF<45%、及/或充血性心臟衰竭之病史，其中充血性心臟衰竭可例如界定為 NYHA（美國紐約心臟協會）III 類或藉由低於 0.35 之減少之左心室射出率界定。

【0111】 除非另有說明，否則如本文中所使用，用語「腎病症(renal disorder)」應意指與腎功能及/或腎高濾過相關或影響腎功能及/或腎高濾過之任何病症。腎病症包括但不限於升高之尿白蛋白水準、升高之血清白蛋白/肌酸酐比率、微量白蛋白尿、巨量白蛋白尿、高濾過性腎損傷、糖尿病性腎病變（包括但不限於高濾過性糖尿病性腎病變）、腎高濾過、腎絲球高濾過、腎異體移植高濾過、代償性高濾過、高濾過性慢性腎病、高濾過性急性腎衰竭、及肥胖。

【0112】 根據美國國家腎臟基金會(NKF)腎病預後質量倡議(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)，即糖尿病性腎病之篩選及診斷之指導，在白蛋白-肌酸酐比率(ACR)在 30 mg/g 與 300 mg/g 之間的對象（患者）中診斷出微量白蛋白尿；且在白蛋白-肌酸酐比率(ration) (ACR)大於 300 mg/g 的對象（患者）中診斷出巨量白蛋白尿。

【0113】 用語「高濾過(hyperfiltration)」界定為腎絲球濾過率之升高。在一個態樣中，高濾過界定為如使用本文在下文所述之方法所測量，等於或大於約 125 mL/min/1.73 m²，尤其等於或大於約 140 mL/min/1.73 m² 之全腎濾過率。高濾過亦可界定為與在調整性別、年齡、體重、高度、及使用 ACE 抑制劑或 ARB 之後，研究群體中大於約第 90 或約第 95 百分位數之絕對 GFR 相關 (Melsom 等人，Diabetes Care 2011; DOI: 10.2337/dc11-0235)。

【0114】用語「腎絲球濾過率(GFR) (glomerular filtration rate)」界定為每單位時間自腎(renal, kidney)絲球毛細管濾過至鮑氏囊中之流體之體積。其指示總體腎功能。腎絲球濾過率(GFR)可藉由測量在血液中具有穩定水準且被自由過濾而不由腎重吸收或分泌的任何化學物質來計算。因此，所測量之比率係尿液中源自可計算體積的血液之物質之量。GFR 一般以每時間體積之單位記錄，例如，每分鐘毫升，且可使用下式：

$$GFR = \frac{(\text{尿濃度} \times \text{尿體積})}{\text{血漿濃度}}$$

【0115】 可藉由將菊糖注射至血漿中來判定 GFR。因為在腎絲球濾過之後，菊糖既不被腎重吸收也不由腎分泌，所以其排泄率與整個腎絲球濾過網膜(filter)之水及溶質之濾過率成正比。正常值係：GFR = 90-125 mL/min/1.73 m²，具體而言，GFR = 100-125 mL/min/1.73 m²。判定 GFR 之其他原理涉及測量 51Cr-EDTA、[125I] 碘肽酸鹽(iothalamate)、或碘六醇(iohexyl)。

【0116】 「估計腎絲球濾過率(eGFR) (estimated glomerular filtration rate)」界定為基於例如慢性腎病流行病學協同合作(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)方程式、克羅夫特-高爾特(Cockcroft-Gault)公式、或腎病飲食修改(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD)公式 (其等全部係所屬技術領域中已知的) 在自血清肌酸酐值篩選時衍生。具有正常腎功能之對象界定為等

於或大於 90 ml/min 之 eGFR。具有輕度腎功能損害之對象界定為等於或大於 60 且小於 90 ml/min 之 eGFR)。具有中度損害之對象界定為等於或大於 30 且小於 60 ml/min 之 eGFR)。具有重度損害之對象界定為等於或大於 15 且小於 30 ml/min 之 eGFR。

【0117】 用語「高濾過性腎損傷(renal hyperfiltrative injury)」界定為主要由腎高濾過所致之腎傷害之表現，其經常係至進一步腎損傷之事件鏈之早期環節，其確認高濾過經常與腎損傷之發病機制中之其他慢性腎病風險因素一致而起作用。

【0118】 為提供更簡明敘述，本文中給定的一些量化表示未使用用語「約(about)」來修飾。應理解到，不論是否明確地使用用語「約(about)」，本文中每個給定之數量係指實際給定數值，亦指基於該領域中之通常知識可合理推論之該給定數值的近似值，包括該給定數值在實驗及/或測量條件下所得之近似值。再者，為提供更簡明敘述，本文中的一些定量表現係記述為從約量 X 至約量 Y 的範圍。應當理解的是，當記述一個範圍時，該範圍不限於所述的上限和下限，而是包括從約量 X 至約量 Y 的全部範圍、或其中的任何量或範圍。

【0119】 坎格列淨作為活性成分之醫藥組成物可根據習知醫藥調合(compounding)技術，藉由將該(等)化合物與醫藥載劑密切混合來製備。載劑根據所欲之投予路徑(如口服、腸胃外)可有各種不同形式。因此，針對液體口服製劑諸如懸浮液、酏劑、及溶液，合適的載劑及添加劑包括水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑、及類似者；針對固體口服製劑諸如粉劑、膠囊、及錠劑，合適的載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、及類似者。固體口服製劑亦可以物質如糖塗佈，或是經腸溶衣塗佈以調節吸收的主要位置。針對腸胃外投予，載劑通常將由無菌水及其他可加入以增加溶解度或保存性的成分所組成。可注射懸浮液或溶液也可利用水性載劑以及適當的添加劑製備。

【0120】 為了製備此類醫藥組成物，作為活性成分之坎格列淨係根據習知醫藥調合技術與醫藥載劑密切混合，該載劑可為各種不同形

式，取決於所欲之投予製劑形式，例如口服或腸胃外（諸如肌肉內）。在製備口服劑型的組成物時，可採用任何常用的醫藥介質。因此，針對液體口服製劑諸如例如懸浮液、酏劑、及溶液，合適的載劑及添加劑包括水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑、及類似者；針對固體口服製劑諸如例如粉劑、膠囊、囊片(caplet)、軟膠囊(gelcap)、及錠劑，合適的載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、及類似者。由於錠劑及膠囊易於投予，因此彼等為最有利的口服劑量單位形式，其中顯然採用固體醫藥載劑。若有需要，錠劑可藉由標準技術以糖塗佈或經腸溶衣塗佈。針對腸胃外投予，載劑通常將包含無菌水，然而亦可包括其他為了例如增進溶解度或保存目的之成分。亦可製備注射型懸浮液，其中可採用適當液體載劑、懸浮劑、及類似者。在本文中之醫藥組成物之每劑量單位（例如錠劑、膠囊、粉劑、注射液、茶匙量(teaspoonful)、及類似者）將含有遞送如上所述之有效劑量所需之活性成分的量。本文醫藥組成物將含有（每單位劑量單位，例如錠劑、膠囊、粉劑、注射劑、栓劑、茶匙、及類似者）約 25 mg 至約 500 mg 坎格列淨或其中任何量或範圍，較佳選自由以下所組成之群組：約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、及約 300 mg 的坎格列淨。然而劑量可視患者需求、待治療之病況的嚴重性、及所採用之化合物而異。可採用每日投予或週期後(post-periodic)投劑的使用方式。

【0121】 較佳的是，該等醫藥組成物均係單位劑型，諸如錠劑、丸劑、膠囊、粉劑、顆粒、無菌腸胃外溶液或懸浮液、計量氣溶膠或液體噴霧劑、滴劑、安瓿、自動注射器裝置或栓劑；用於口服、腸胃外、鼻內、舌下、或直腸投予，或用於吸入或吹入投予。為了製備諸如錠劑之固體組成物，主要活性成分（例如坎格列淨）係與醫藥載劑例如習知製錠成分(tableting ingredient)諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、或膠(gum)，以及其他醫藥稀釋劑（例如水）混合，以形成固體預調配(preformulation)組成物，其含有本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽的均質混合物。在

某些實施例中，可將兩種活性成分一起調配，例如於雙層錠劑配方中。當提到這些預調配組成物為均質時，意指活性成分係平均分散於組成物中，使得該組成物易於次分為相等有效劑型諸如錠劑、丸劑、及膠囊。此固體預調配組成物而後細分成上文所述之類型之單位劑型，其含有約 25 mg 至約 500 mg 的坎格列淨或其中任何量或範圍。該組成物之錠劑或丸劑可經塗覆或以其他方式混摻以提供具有長效作用效益之劑量形式。例如，錠劑或丸劑可包含內劑量及外劑量組分，後者為包覆前者之套膜(envelope)形式。

【0122】 可併入本發明之組成物以用於經口投予或藉由注射投予的液體形式，包括水性溶液、經適當調味的糖漿、水性或油性懸浮液、以及經調味且帶有諸如棉籽油、芝麻油、椰子油、或花生油的食用油之乳劑，以及酞劑與類似的醫藥媒劑。用於水性懸浮液的合適分散劑或懸浮劑包括合成及天然膠，諸如黃耆膠(tragacanth)、阿拉伯膠(acacia)、藻酸鹽、葡聚糖(dextran)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(polyvinyl-pyrrolidone)、或明膠。

【0123】 本文所述之方法亦可使用包含坎格列淨及醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物來實施。載劑包括必須且為惰性的醫藥賦形劑，包括但不限於黏合劑、懸浮劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑、防腐劑、染料、及塗層。適合口服施予的組成物包括固體形式，如丸劑、片劑、膜衣錠、膠囊（各包括立即釋放、定時釋放、與持續釋放之製劑）、顆粒與粉劑，以及液體形式，如溶液、糖漿、酞劑、乳劑、及懸浮液。可用於腸胃外投予之形式包括無菌溶液、乳劑、及懸浮液。

【0124】 有利的是，坎格列淨可以單一每日劑量投予，或每日總劑量可以每日二次、三次、或四次的分次劑量投予。

【0125】 例如，用於以錠劑或膠囊之形式口服投予時，活性藥物組分（例如坎格列淨）可與口服、無毒性的醫藥上可接受之惰性載劑諸如乙醇、甘油、水、及類似者組合。再者，當需要或必要時，亦可將合適的黏合劑；潤滑劑、崩解劑、及著色劑併入該混合物中。合適的黏合劑包括但不限於澱粉、明膠、天然糖諸如葡萄糖或 β -乳糖、玉

米甜味劑、天然及合成膠諸如阿拉伯膠(acacia)、黃耆膠(tragacanth)、或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、及類似者。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土(bentonite)、三仙膠(xanthan gum)、及類似者。

【0126】 液體形式係於經適當調味之懸浮劑或分散劑諸如合成及天然膠中，例如黃耆膠(tragacanth)、阿拉伯膠(acacia)、甲基纖維素、及類似者。用於腸胃外投予時，無菌懸浮液及溶液是理想的。當所欲為靜脈投予時，採用通常含有合適防腐劑之等滲製劑。

【0127】 為了製備本發明之醫藥組成物，作為活性成分之坎格列淨可根據習知醫藥調合技術與醫藥載劑密切混合，該載劑可為各種不同形式，取決於所欲之投予製劑形式（例如口服或腸胃外）。合適的醫藥上可接受之載劑係所屬技術領域所熟知。有關一些這類醫藥上可接受之載劑的描述可見於美國藥學會(American Pharmaceutical Association)和英國藥學會(Pharmaceutical Society of Great Britain)所出版的 The Handbook of Pharmaceutical Excipients，其揭露以引用方式併入本文中。

【0128】 調配醫藥組成物之方法已描述於眾多出版物中，諸如 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3，由 Lieberman 等人編輯；Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2，由 Avis 等人編輯；及 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2，由 Lieberman 等人編輯；由 Marcel Dekker, Inc.出版，其等揭露以引用方式併入本文中。

【0129】 下列實例係提出用以協助了解本發明，並非意圖且不應理解為以任何方式限制後述請求項所載發明。

【0130】 依據下文詳述之臨床研究，在某些情況下（例如在主要終點中），預防「心血管事件或心血管死亡率」組成稱為複合標準或組合終點者。

實例 1

CANVAS 及 CANVAS-R 臨床試驗

【0131】 完成兩個臨床試驗以評估坎格列淨之心血管安全性及功效，以及如何利用任何潛在的益處來平衡已知的風險。該等試驗（即 CANVAS 及 CANVAS-R）之完整規程（該等規程各自以整體併入本文）可見於 www.clinicaltrials.gov（更特定言之在以下永久網址：分別為

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629?term=canvas&rank=1> 及 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989754?term=canvas-r&rank=1>）。

參與者

【0132】 參與者係具有第 2 型糖尿病（糖化血紅素 $\geq 7.0\%$ 及 $\leq 10.5\%$ ）之男性及女性，30 歲或年齡更大者具有症狀性動脈粥樣硬化心血管疾病之病史，或 50 歲或年齡更大者具有以下心血管疾病風險因素之二或更多者：糖尿病持續時間 ≥ 10 年、當服用一或多種抗高血壓藥時心縮血壓 >140 mmHg、當前吸煙者、微量白蛋白尿或巨量白蛋白尿、或高密度脂蛋白(HDL)膽固醇 <1 mmol/L。需要參與者具有 >30 ml/min/1.73 m² 之進入時估計腎絲球濾過率及以下表 1 中所列舉之標準。

表 1：專利參與之入選及排除標準

入選標準	
CANVAS	CANVAS-R
男性或女性在篩選時具有糖化血紅素水準$\geq 7.0\%$至$\leq 10.5\%$之第 2 型糖尿病之診斷且係(1)當前未進行抗高血糖藥(AHA)療法或(2)正進行 AHA 單一療法或與以任何批准類別的藥劑之組合療法：例如，磺醯脲(sulfonylurea)、二甲雙胍(metformin)、過氧化體增殖物活化受體 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ)促效劑、α-葡萄糖苷酶抑制劑、升糖素類似肽-1 (GLP-1)類似物、二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制劑、或胰島素。	相同
基於以下任一者界定之心血管(CV)疾病之病史或高風險： -年齡≥ 30 歲伴記錄之症狀性動脈粥樣硬化 CV 病：包括中風；心肌梗塞(MI)；因不穩定絞痛症之住院；冠狀動脈繞道移植；經皮冠狀介入（有或無支架置入）；周邊血管重建（動脈血管成形術或手術）；症狀性伴記錄之血液動力學顯著的頸動脈或周邊血管疾病；或繼發於血管疾病之截肢 -年齡≥ 50 歲伴篩選訪視時判定之以下風險因素之二或更多者：10 年或更長時間之第 2 型糖尿病之持續時間、篩選訪視時心縮血壓>140 mmHg（3 次讀取之平均值）（對象正進行至少一個降低血壓之治療）、當前每日吸煙、記錄之微量白蛋白尿或巨量白蛋白尿、或<1 mmol/l (<39 mg/dl)之記錄之高密度脂蛋白(HDL)膽固醇。	相同

女性必須是： -停經後，界定為>45 歲伴閉經至少 18 個月、或 >45 歲伴閉經至少 6 個月且少於 18 個月且血清 卵泡刺激素(FSH)水準>40 IU/ml，或 -手術絕育（已進行子宮切除術或雙側卵巢切除 術、輸卵管結紮）或以其他方式不能懷孕，或 -異性活躍且實行高效的節育方法，包括激素處 方口服避孕藥、避孕注射、避孕貼、子宮內避孕 器(intrauterine device)、雙重障壁法(double- barrier method)（例如，保險套、避孕膜 (diaphragm)、或宮頸帽(cervical cap)與殺精泡 沫、乳劑、或凝膠）、或男性伴侶絕育（符合當 地關於參與臨床試驗之對象使用節育方法之規 定）達其等參與研究之持續時間，或 -非異性活躍。 注意：篩選時非異性活躍之對象必須同意，在其 等參與研究期間，若其等變成異性活躍，則利用 高效的節育方法。	相同
具有生育能力之女性必須在篩選及基線（給藥 前，第 1 天）時具有陰性尿液 β -人類絨毛促性腺 激素(β -hCG)懷孕測試。	相同
願意並能夠遵守本規程中指定之禁止事項及限 制。	相同
對象必須已簽署知情同意文件，指示其等瞭解研 究的目的及研究所需的程序，並願意參與研究。	
為了參與此研究之可選的藥物基因體學組分 (component)，對象必須已簽署藥物基因體學研 究之知情同意書，指示願意參與研究之藥物基因 體學組分（在當地規定允許時）。拒絕同意此組 分不將對象自臨床研究之參與排除。	N/A
在 2 週導入(run-in)期期間，對象必須在第 1 天 接受 $\geq 80\%$ 的其等單盲安慰劑膠囊，以符合隨機 化。	相同
排除標準	
CANVAS	CANVAS-R
糖尿病性酮酸症、第 1 型糖尿病、胰臟或 β 細胞 移植、或繼發於胰腺炎或胰臟切除術之糖尿病之 病史。	相同
在篩選方式之前且在整個篩選/導入期中進行 AHA 但不進行穩定方案（即，藥劑及劑量）達 至少 8 週。注意：穩定劑量的胰島素界定為胰島 素方案中無變化（即，胰島素之（一或多個）類 型）且胰島素之總每日劑量之變化 $\leq 15\%$ （在 1 週內取平均以考慮到每日變異性）。	N/A

在基線/第 1 天，現場禁食指尖針刺(fingerstick)葡萄糖>270 mg/dl (>15 mmol/l) •對於正服用磺醯脲藥劑或正服用胰島素之患者：在基線/第 1 天，現場禁食指尖針刺葡萄糖<110 mg/dl (<6 mmol/l) 注意：根據研究者之裁量，基於最近自我監測血糖(self-monitored blood glucose, SMBG)之評估，滿足此等指尖針刺葡萄糖排除標準之任一者之對象可繼續單盲安慰劑，且若重複禁食指尖針刺值不再滿足排除標準，則在 14 天內返回至研究場所且可經隨機化。指尖針刺葡萄糖>270 mg/dl (>15 mmol/l)之對象可調整其等 AHA 方案，且在穩定方案中再篩選一次達至少 8 週。	不包括
篩選前 6 個月內一或多個重度血糖過低之病史。 注意：重度血糖過低界定為需要另一人幫助的事件。	相同
遺傳性葡萄糖-半乳糖吸收不良或原發性腎性糖尿之病史。	相同
進行中、不當地控制之甲狀腺病症。注意：甲狀腺激素替代療法之對象必須在第 1 天之前進行達至少 6 週的穩定劑量。	相同
需要以免疫抑制療法治療之腎病、或透析或腎移植之病史。注意：具有經治療之兒童期腎病之病史（無後遺症）之對象可參與。	相同
在篩選之前 3 個月內有 MI、不穩定絞痛症、血管重建手術、或腦血管意外，或計劃之血管重建手術，或美國紐約心臟協會(NYHA) IV 類心臟病。	相同
在 12 導程心電圖(ECG)上之發現需要緊急的診斷評估或介入（例如，新的臨床上重要的心律不整或傳導障礙）。	在篩選之前 3 個月內之已知 ECG 發現需要緊急的診斷評估或介入（例如，新的臨床上重要的心律不整或傳導障礙）。
B 型肝炎表面抗原或 C 型肝炎抗體陽性之病史（除非與記錄之持續穩定/正常範圍天冬胺酸轉胺酶[AST]及丙胺酸轉胺酶[ALT]水準相關），或其他臨床活性肝病。	相同
任何減重手術之歷史或計劃之減重手術。	相同
篩選時估計腎絲球濾過率(eGFR) <30 ml/min/1.73 m ² （由中心實驗室提供） •對於接受二甲雙胍之對象：篩選時，男性之血清肌酸酐≥1.4 mg/dl (124 μmol/l)或女性之血清肌酸酐≥1.3 mg/dl (115 μmol/l)；基於研究場所國家之標籤，不禁止使用二甲雙胍（包括 eGFR）	篩選訪視時，eGFR <30 ml/min/1.73 m ² 。

篩選時，ALT 水準>2.0 倍的正常值上限(ULN)或總膽紅素>1.5 倍的 ULN，除非研究者認為且發起者之醫療人員同意，該等發現與吉伯特氏病(Gilbert's disease)一致。	相同
篩選前 5 年內惡性腫瘤之病史（例外：鱗狀及基底細胞皮膚癌、及子宮頸原位癌、或研究者（與發起者之醫療監視器一致）認為在最小復發風險之情況下治癒的惡性腫瘤）。	相同
人類免疫缺乏病毒(HIV)抗體陽性之病史。	相同
對象患有當前臨床上重要的血液病症（例如，症狀性貧血、增生性骨髓症、血小板減少症）。	相同
研究者評估對象之預期壽命少於 1 年，或研究者認為可得到不符合對象之最佳利益或可妨礙、限制、或混淆規程指定之安全性或功效評估的任何病況。	相同
在篩選訪視之 3 個月內之重大手術（即，需要全身麻醉）或在對象之預期研究參與期間計劃之任何手術（除了小手術；即，在局部麻醉下的門診手術）	相同
研究者認為會危害對象之良好狀態或妨礙對象滿足或完成研究需要的任何病況	相同
N/A	之前或當前參與另一坎格列淨研究。
當前使用其他鈉-葡萄糖共同輸送器 2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制劑。	當前或之前使用 SGLT2 抑制劑。
已知之過敏、過敏症、或對坎格列淨或其賦形劑不耐受。	相同
當前使用皮質類固醇藥物或免疫抑制劑，或可能需要以皮質類固醇藥物（達多於 2 週之持續時間）或免疫抑制劑治療。注意：使用吸入、鼻內、關節內、或局部皮質類固醇或以治療性替代劑量之皮質類固醇的對象可參與。	相同
在第 1 天/基線之前 3 個月接受活性研究藥物（包括疫苗）或使用研究醫學裝置，或在前次研究中接受至少一個劑量的坎格列淨。	相同
在篩選之前 3 年藥物或酗酒之歷史。	相同
在研究期間懷孕、或正在母乳哺育、或計劃懷孕或母乳哺育。	相同
研究者或研究中心之雇員（其等在研究者或研究中心之知道下直接參與提出之研究或其他研究），以及雇員或研究者之家庭成員。	相同

研究規程概述

【0133】 所有潛在參與者完成 2 週單盲安慰劑導入期。透過即時反饋系統(interactive web response system)使用電腦生成之隨機化排程集中進行隨機化，該隨機化排程係藉由研究發起者使用隨機分派之區塊來準備。CANVAS 之參與者以 1:1:1 比率隨機分配於坎格列淨 300 mg、坎格列淨 100 mg、或匹配安慰劑，且 CANVAS-R 之參與者以 1:1 比率隨機分配於坎格列淨或匹配安慰劑，該等藥劑係以每日 100 mg 之初始劑量投予，自第 13 週可選地進行 300 mg 之劑量增加(up-titration)。隱瞞參與者及所有研究工作人員於個別治療分配，直至研究完成。血糖管理(glycemic management)及其他風險因素控制之其他背景療法之使用係根據符合當地指導（包括腎素-血管收縮素系統(Renin Angiotensin System, RAS)阻斷）所製定之最佳做法。

【0134】 隨機化後，面對面追蹤經排程在第一年進行 3 次訪視，且其後以 6 個月間隔進行訪視，改變之處在於在面對面評估之間進行電話追蹤。每次追蹤均包括關於主要及次要結果事件以及嚴重不良事件之詢問。尿液白蛋白:肌酸酐比率係在 CANVAS-R 中每 26 週，且在 CANVAS 中在第 12 週、然後每年進行測量。在兩個試驗中至少每 26 週進行以腎絲球濾過率之估計(eGFR)的血清肌酸酐測量。在可能情況下，過早停止研究治療之個體繼續排程之追蹤，盡最大努力在跨越 2016 年 11 月至 2017 年 2 月的最終追蹤窗期間獲得所有個體之全部結果資料。

結果

【0135】 主要結果為心血管死亡率、非致命心肌梗塞、或非致命中風之複合情況。次要結果為總死亡率；心血管死亡率；白蛋白尿之進展；及心血管死亡率及因心臟衰竭之住院之複合情況(composite)。白蛋白尿等級之進展界定為白蛋白尿之增加多於 30%，以及正常白蛋白尿轉變至微量白蛋白尿或巨量白蛋白尿，或微量白蛋白尿轉變至巨量白蛋白尿。在針對所有的逐次測試不顯著的事件中，則將評估之剩餘結果排程作為整合資料集中之探索性變數。

【0136】 預先指定用於評估之探索性心血管結果係非致命心肌梗塞、非致命中風、及因心臟衰竭之住院，且關鍵的預先指定之探索性腎終點係白蛋白尿之消退（使用與針對等級進展所界定之標準相當的標準）及腎複合情況，該腎複合情況包含持續達至少兩次連續測量的減少 40%之 eGFR、需要腎替代療法（透析或移植）、或腎死亡（鑒定為以腎近因之死亡）。亦預先指定總住院之評估。

【0137】 由終點審查委員會(Endpoint Adjudication Committees)認可所有主要心血管事件、腎結果、及死亡，加上所選擇之安全性結果。評估心血管風險之中間標記物及對抗高血糖藥物之需要，以幫助理解觀察到之對心血管及腎結果之效果。安全性之分析係使用最後一個版本的 *MedDRA* 辭典所編纂之不良事件。就骨折而言，主要預先指定之分析係針對低創傷性骨折事件，但是亦進行所有骨折之次要分析。總體評估截肢，但是亦報導踝上方及下方之病例數。

【0138】 臨床試驗中所應用之死亡標準（包括 MACE 標準）之心血管、腎、及病因係如臨床試驗規程中所詳細概述，其可在 www.clinicaltrials.gov 獲得，該等規程整體併入本文。

統計分析

【0139】 主要假設測試係使用全整合資料集及意圖治療方法針對所有坎格列淨對安慰劑以 1.3 臨界值(margin)之主要結果之風險比(HR)之非劣性。若相較於安慰劑，HR 之 95%信賴區間(CI)之上限小於 1.3，則說明心血管安全性，若上限亦小於 1.0，則說明優越性。假設測試經排程以主要安全性假設及針對滿足優越性之各後續測試為條件逐次進行，如圖 1 中之流程圖所示且基於以下表 2 中所列舉之值。

表 2：預先指定之逐次假設測試計劃之風險比、95% CI、及 P 值

	坎格列淨 每 1000 患者年	安慰劑 每 1000 患者年	風險比 (95%信賴區間)	P 值
基於 CANVAS 及 CANVAS-R 之整合資料庫				
主要結果	26.93	31.48	0.86 (0.75-0.97)	<0.0001* 0.0158 [†]
基於 CANVAS 及 CANVAS-R 之整合資料庫，但移除所有研究時間及在 2012 年 11 月 20 日之前累計之死亡率事件				
全因死亡率	19.05	20.12	0.90 (0.76-1.07)	0.2452
心血管死亡	12.82	12.74	0.96 (0.77-1.18)	NA
基於 CANVAS-R				
白蛋白：肌酸酐比率進展	99.80	153.01	0.64 (0.57-0.73)	NA
心血管死亡或因心臟衰竭之住院	15.85	21.91	0.72 (0.55-0.94)	NA
心血管死亡	10.06	11.60	0.86 (0.61-1.22)	NA

*非劣性 P 值。[†]優越性 P 值。NA=因為之前 P>0.05 而不適用

【0140】 除正式假設測試之外，還基於包含所有隨機化參與者之全整合資料集預先指定心血管結果、腎結果、死亡、及住院之探索性分析之補集。對於所有坎格列淨組對安慰劑之組合，藉由使用 Cox 迴歸模型估計風險比、95% CI、及 P 值，其中藉由試驗及之前的心血管疾病之病史進行分層。

【0141】 僅在假設被證實時報導功效之 P 值。藉由多重插補法針對缺失資料使用插補法進行主要結果之補充分析。除第一個非顯著結果之外，未進行序列中其他結果之假設測試。對於所有後續及探索性結果，報導限於 HR 估計及標稱 95% CI。計算每 1000 患者年追蹤之年度化發生率，且評估結果之超額益處或風險以發現益處或傷害之建議。白蛋白尿之分析係基於在至少一個情況下有進展或消退的個體，其中對具有持續進展或消退的個體進行敏感性分析。除非另外指明，否則治療期分析（基於在研究藥物時或研究藥物停止 30 天內經歷安全性結果的患者）係用於安全性評估之主要方法。例外係針對骨折、截肢、惡性腫瘤、及糖尿病性酮酸症結果，其中分析包括所有給藥患者

在任何時間點的所有事件。使用混合模型評估坎格列淨對連續結果之效果，該等混合模型利用所有觀察到之縱向資料且隨機地假定缺失。對於所有結果分析，測試兩個起作用之試驗中治療效果之均質性。

結果概述

【0142】 有 10,142 個試驗參與者（4330 個 CANVAS 參與者及 5812 個 CANVAS-R 參與者）。10,142 個參與者中有 9734 個參與者 (96.0%) 完成研究（即，係在最終追蹤窗期間評估安全性及功效結果的活參與者或在此之前已死亡）。確認 10,142 個參與者中 10,100 個參與者 (99.6%) 之生命狀態。追蹤平均值（中位數）係 188.2 (126.1) 週，其與 CANVAS-R (108.0 週) 相比，隨機化組中患者追蹤平均值相當，但 CANVAS 中追蹤平均值較大 (295.9 週)。有 29.2% 個體分配坎格列淨，且 29.9% 個體分配安慰劑，該等個體過早地停止隨機化治療。

【0143】 參與者之平均年齡係 63.3 歲，35.8% 係女性，平均糖尿病持續時間係 13.5 年，平均 eGFR 係 76.5 ml/min/1.73 m²，且平均 UACR 係 13.0 mg/mmol。在基線時，有 22.6% 參與者具有微量白蛋白尿，7.5% 參與者具有巨量白蛋白尿，且 65.6% 參與者具有動脈粥樣硬化心血管疾病之病史。77% 的 CANVAS-R 參與者至最後一次研究訪視時為止劑量增加至 300 mg 劑量。患者經針對糖血症及心血管風險之管理的其他療法良好治療。坎格列淨組之基線特性與安慰劑組相比係平衡的且在 CANVAS 及 CANVAS-R 中係直接相當的，如以下表 3 中所示。

表 3：活性組對安慰劑組中之基線特性

	坎格列淨 (n = 5795)	安慰劑 (n = 4347)	總計 (N = 10142)*
年齡，歲，平均值(SD)	63.2 (8.3)	63.4 (8.2)	63.3 (8.3)
女性，n (%)	2036 (35.1)	1597 (36.7)	3633 (35.8)
種族，n (%)			
白人	4508 (77.8)	3436 (79.0)	7944 (78.3)
亞洲人	777 (13.4)	507 (11.7)	1284 (12.7)
黑人或非裔美國人	176 (3.0)	160 (3.7)	336 (3.3)
其他 [†]	334 (5.8)	244 (5.6)	578 (5.7)
當前吸煙者，n (%)	1020 (17.6)	786 (18.1)	1806 (17.8)
高血壓症之病史，n (%)	5188 (89.5)	3937 (90.6)	9125 (90.0)
心臟衰竭之病史，n (%)	803 (13.9)	658 (15.1)	1461 (14.4)
糖尿病持續時間，年，平均值(SD)	13.5 (7.7)	13.7 (7.8)	13.5 (7.8)
藥物療法，n (%)			
胰島素	2890 (49.9)	2205 (50.7)	5095 (50.2)
磺醯脲	2528 (43.6)	1833 (42.2)	4361 (43.0)
二甲雙胍	4447 (76.7)	3378 (77.7)	7825 (77.2)
GLP-1 受體促效劑	222 (3.8)	185 (4.3)	407 (4.0)
DPP-4 抑制劑	697 (12.0)	564 (13.0)	1261 (12.4)
斯他汀	4329 (74.7)	3270 (75.2)	7599 (74.9)
抗血栓劑	4233 (73.0)	3233 (74.4)	7466 (73.6)
RAAS 抑制劑	4645 (80.2)	3471 (79.8)	8116 (80.0)
β 阻斷劑	3039 (52.4)	2382 (54.8)	5421 (53.5)
利尿劑	2536 (43.8)	1954 (45.0)	4490 (44.3)
微血管疾病病史，n (%)			
視網膜病變	1203 (20.8)	926 (21.3)	2129 (21.0)
腎病變	994 (17.2)	780 (17.9)	1774 (17.5)
神經病變	1787 (30.8)	1323 (30.4)	3110 (30.7)
動脈粥樣硬化血管疾病病史，n (%) [‡]			
冠狀	3019 (52.1)	2261 (52.0)	5280 (52.1)
腦血管	1113 (19.2)	844 (19.4)	1957 (19.3)
周邊	1176 (20.3)	937 (21.6)	2113 (20.8)
任何	3976 (68.6)	3050 (70.2)	7026 (69.3)
CV 病病史，n (%) [§]	3756 (64.8)	2900 (66.7)	6656 (65.6)
截肢之病史，n (%)	136 (2.3)	102 (2.3)	238 (2.3)
身體質量指數，kg/m ² ，平均值(SD)	31.9 (5.9)	32.0 (6.0)	32.0 (5.9)
心縮 BP，mmHg，平均值(SD)	136.4 (15.8)	136.9 (15.8)	136.6 (15.8)
心舒 BP，mmHg，平均值(SD)	77.6 (9.6)	77.8 (9.7)	77.7 (9.7)
糖化血紅素，%，平均值(SD)	8.2 (0.9)	8.2 (0.9)	8.2 (0.9)
總膽固醇，mmol/l，平均值(SD)	4.4 (1.1)	4.4 (1.2)	4.4 (1.2)
三酸甘油酯，mmol/l，平均值(SD)	2.0 (1.3)	2.0 (1.5)	2.0 (1.4)
HDL 膽固醇，mmol/l，平均值(SD)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)

LDL 膽固醇，mmol/l，平均值(SD)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)
LDL/HDL 膽固醇比率，平均值(SD)	2.0 (0.9)	2.0 (0.9)	2.0 (0.9)
eGFR，ml/min/1.73 m ² ，平均值(SD)	76.7 (20.3)	76.2 (20.8)	76.5 (20.5)
白蛋白：肌酸酐比率，mg/mmol，平均值(SD)	12.3 (49.0)	14.0 (51.0)	13.0 (49.9)
正常白蛋白尿，n (%)	4012 (69.9)	2995 (69.8)	7007 (69.8)
微量白蛋白尿，n (%)	1322 (23.0)	944 (22.0)	2266 (22.6)
巨量白蛋白尿，n (%)**	406 (7.1)	354 (8.3)	760 (7.6)

SD，標準偏差；GLP-1，升糖素類似肽-1；DPP-4，二肽基肽酶-4；RAAS，腎素-血管收縮素-醛固酮系統；BP，血壓；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；eGFR，估計腎絲球濾過率。

*一個參與者在 2 個不同位置經隨機化，且僅第一隨機化包括在 ITT 分析集中。

†包括美洲印地安人或阿拉斯加原住民、夏威夷原住民或其他太平洋島民、多個種族、其他種族、及未知種族。

‡一些參與者具有≥1 個動脈粥樣硬化疾病類型。

§如規程中所界定。

^{||}eGFR 類別之值係基於坎格列淨之 N 為 5794、安慰劑之 N 為 4346、及總群體之 N 為 10140 來計算。

[¶]白蛋白尿類別之值係基於坎格列淨之 N 為 5740、安慰劑之 N 為 4293、及總群體之 N 為 10033 來計算。

心血管風險之中間標記物

【0144】 在合併之 CANVAS 及 CANVAS-R 臨床試驗(n=10,142) 中坎格列淨對糖化血紅素、體重、心縮血壓、及心舒血壓之作用顯示於圖 2a)至圖 2d)中。

【0145】 對於坎格列淨與安慰劑相比，糖化血紅素中之平均偏差係-0.58% (95% CI -0.61 至-0.56%)，體重中之平均差係-1.60 kg (95% CI -1.70 至-1.51 kg)，且心縮血壓中之平均差係-3.93 mmHg (95% CI -4.30 至-3.56 mmHg)，所有均係 P<0.001。在坎格列淨組中在追蹤期間使用其他抗高血糖藥物比安慰劑組低 9.3% (95%CI -11.0%至-7.6%)。

心血管結果、死亡、及住院

【0146】 坎格列淨組中發生與安慰劑組相比顯著更少的主要結果事件（心血管死亡率、非致命心肌梗塞、或非致命中風之複合情況）（26.9 對 31.5/1000 患者年，HR（風險比）0.86，95% CI 0.75 至 0.97；對於非劣性， $P < 0.0001$ ；對於優越性， $P = 0.0158$ ）。當進行缺失事件之插補法時，對主要結果之效果係相同的（HR 0.85，95% CI 0.75 至 0.97）。除藉由基線使用或不使用利尿劑所界定之子集之外，在大範圍的預先指定之亞組中存在廣泛一致的效果（對於均質性， $P = 0.0001$ ）。測試序列中未說明第一次要結果之優越性（全因死亡率， $P = 0.245$ ）且停止假設測試。對於全因死亡率，致死次要結果之標稱效果估計係 HR 0.87（95% CI 0.74 至 1.01），且對於心血管死亡係 HR 0.87（95% CI 0.72 至 1.06）。沒有證據顯示在 CANVAS 與 CANVAS-R 試驗之間對於主要、致死、或探索性心血管結果之效果之差異。坎格列淨對安慰劑對於心血管結果之效果顯示於圖 3、圖 4a)至圖 4h)（隨時間而變動）中且於以下表 4 中。

表 4：對心血管結果之效果

	坎格列淨 n/N	安慰劑 n/N	風險比 (95%信賴區間)	P 值 [†]
心血管死亡率、非致命心肌梗塞、或非致命中風				
CANVAS	425/2888	233/1442	0.88 (0.75-1.03)	
CANVAS-R	160/2907	193/2905	0.82 (0.66-1.01)	
CANVAS 程式	585/5795	426/4347	0.86 (0.75-0.97)	0.5980
總死亡率				
CANVAS	301/2888	175/1442	0.84 (0.70-1.01)	
CANVAS-R	99/2907	106/2905	0.92 (0.70-1.21)	
CANVAS 程式	400/5795	281/4347	0.87 (0.74-1.01)	0.5675
心血管死亡率				
CANVAS	207/2888	115/1442	0.88 (0.70-1.10)	
CANVAS-R	61/2907	70/2905	0.86 (0.61-1.22)	
CANVAS 程式	268/5795	185/4347	0.87 (0.72-1.06)	0.9387
心血管死亡率或因心臟衰竭之住院				
CANVAS	269/2888	158/1442	0.82 (0.67-0.99)	
CANVAS-R	95/2907	130/2905	0.72 (0.55-0.94)	
CANVAS 程式	364/5795	288/4347	0.78 (0.67-0.91)	0.4584
非致命心肌梗塞				

CANVAS	152/2888	86/1442	0.85 (0.65-1.11)	
CANVAS-R	63/2907	73/2905	0.85 (0.61-1.19)	
CANVAS 程式	215/5795	159/4347	0.85 (0.69-1.05)	0.9777
非致命中風				
CANVAS	106/2888	53/1442	0.97 (0.70-1.35)	
CANVAS-R	52/2907	63/2905	0.82 (0.57-1.18)	
CANVAS 程式	158/5795	116/4347	0.90 (0.71-1.15)	0.4978
因心臟衰竭之住院				
CANVAS	85/2888	53/1442	0.77 (0.55-1.08)	
CANVAS-R	38/2907	67/2905	0.56 (0.38-0.83)	
CANVAS 程式	123/5795	120/4347	0.67 (0.52-0.87)	0.2359

†均質性 CANVAS 及 CANVAS-R 之 P 值。

腎結果

【0147】 隨機化至坎格列淨之參與者中發生白蛋白尿之進展與隨機化至安慰劑之參與者相比發生率較低（89.4 對 128.7/1000 患者年），其對應於 0.73 的 HR（95%CI 0.67 至 0.79），其中在 CANVAS-R（HR 0.64，95% CI 0.57 至 0.73）中之效果比在 CANVAS（HR 0.80，95% CI 0.72 至 0.90）中大（P 均質性=0.02）。隨機化至坎格列淨之參與者中發生持續減少 40%的 eGFR、末期腎病、或腎死亡的複合結果，與隨機化至安慰劑組之參與者相比發生率較低（5.5 對 9.0/1000 患者年），其對應於 HR 0.60（95% CI 0.47 至 0.77）。坎格列淨對安慰劑對於腎結果之效果係如以下表 5 中所顯示。

表 5：對腎結果之效果

	坎格列淨 n/N	安慰劑 n/N	風險比 (95%信賴區間)	P 值†
白蛋白尿之進展				
CANVAS	895/2655	479/1301	0.80 (0.72-0.90)	
CANVAS-R	446/2541	635/2518	0.64 (0.57-0.73)	
CANVAS 程式	1341/5196	1114/3819	0.73 (0.67-0.79)	0.0184 0.8750§
白蛋白尿之消退				
CANVAS	434/786	162/400	1.56 (1.30-1.87)	
CANVAS-R	451/893	283/857	1.80 (1.55-2.09)	
CANVAS 程式	885/1679	445/1257	1.70 (1.51-1.91)	0.4587

減少 40%之 eGFR、* RRT、或腎死亡**				
CANVAS	91/2888	78/1442	0.56 (0.41-0.75)	
CANVAS-R	33/2907	47/2905	0.71 (0.45-1.11)	
CANVAS 程式	124/5795	125/4347	0.60 (0.47-0.77)	0.3868
減少 40%之 eGFR、* RRT、腎死亡**、或巨量白蛋白尿				
CANVAS	292/2888	214/1442	0.64 (0.54-0.76)	
CANVAS-R	112/2907	229/2905	0.48 (0.38-0.60)	
CANVAS 程式	404/5795	443/4347	0.57 (0.50-0.66)	0.0500
減少 40%之 eGFR、* RRT、腎或 CV 死亡**				
CANVAS	286/2888	186/1442	0.74 (0.62-0.89)	
CANVAS-R	93/2907	114/2905	0.82 (0.62-1.08)	
CANVAS 程式	379/5795	300/4347	0.77 (0.66-0.89)	0.5503

*-減少 40%之 eGFR 及加倍之肌酸酐需要是持續的，其界定為在至少 2 次相隔 30 天的連續測量時均存在

**-RRT-由於末期腎病而需要腎替代療法，末期腎病界定為需要透析或移植達至少 30 天，且由專家委員會進行審查。腎死亡界定為死亡，其中近因是如終點審查委員會所界定之腎。僅有 3 例腎死亡，全部在安慰劑組中。

藉由加倍血清肌酸酐代替減少 40%之 eGFR 的結果沒有實質上的不同。

†均質性 CANVAS 及 CANVAS-R 之 P 值。

§蓋爾-西蒙(Gail-Simon) P 值。

【0148】 雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，但應理解本發明之實際運用涵蓋所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇內。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療有效量的坎格列淨於製造減少有需要之患者中一或多個主要不良心臟事件(MACE)發生率之每日一次投予之藥物之用途，各MACE係選自非致命心肌梗塞、非致命中風、以及心血管死亡率所構成之群組，其中該藥物包括約100 mg至約300 mg之坎格列淨，

其中該有需要之患者係經診斷具有第II型糖尿病之患者；且其中該患者進一步具有或曾具有選自微血管疾病及動脈粥樣硬化血管疾病所構成之群組之心血管疾病史；

其中該微血管疾病係選自視網膜病變、腎病變、及神經病變所構成之群組；

其中該動脈粥樣硬化血管疾病係選自冠狀動脈疾病、腦血管疾病、周邊血管疾病、截肢、微量白蛋白尿、巨量白蛋白尿、及其組合所構成之群組；以及

其中相對於安慰劑，該坎格列淨減少該一或多個MACE，如95%信賴區間(CI)中約0.75至約0.97範圍值的風險比(HR)所測量。

【請求項2】如請求項1所述之用途，其中該經診斷具有第II型糖尿病之患者具有在 $\geq 7.0\%$ 且 $\leq 10.5\%$ 之範圍內之測量HbA1c。

【請求項3】如請求項1所述之用途，其中該坎格列淨係以每次投予約100 mg的量投予。

【請求項4】如請求項1所述之用途，其中該坎格列淨係以每次投予約300 mg的量投予。

【請求項5】如請求項1所述之用途，其中該藥物進一步包括用於管理高血糖症和/或伴發或共生的心血管風險因子之一或多種其他療法。

【請求項6】 如請求項5所述之用途，其中該一或多種其他療法係選自抗高血糖藥(AHA)、胰島素、磺醯脲、二甲雙胍、升糖素類似肽-1 (GLP-1)類似物、二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制劑、過氧化體增植物活化受體 γ (PPAR γ)促效劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、斯他汀、抗血栓劑、腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)抑制劑、 β 阻斷劑、及利尿劑所構成之群組。

【請求項7】 如請求項5所述之用途，其中該一或多種其他療法係選自磺醯脲、二甲雙胍、及胰島素所構成之群組。

【請求項8】 一種治療有效量的坎格列淨於製造之每日一次投予之藥物之用途，該藥物係用於治療經診斷為第二型糖尿病之患者且該患者進一步具有或曾具有選自微血管疾病和動脈粥樣硬化血管疾病所構成之群組之心血管疾病史；其中該微血管疾病係選自視網膜病變、腎病變、及神經病變所構成之群組；其中該動脈粥樣硬化血管疾病係選自冠狀動脈疾病、腦血管疾病、周邊血管疾病、截肢、微量白蛋白尿、巨量白蛋白尿、及其組合所構成之群組；

其中該藥物包括約100 mg至約300 mg之坎格列淨；以及

其中，相對於安慰劑，如95%信賴區間(CI)中約0.75至約0.97範圍值的風險比(HR)所測量，該坎格列淨減少患者中一或多個主要不良心臟事件(MACE)發生率；以及該一或多個MACE係選自非致命心肌梗塞、非致命中風、以及心血管死亡率所構成之群組。

【請求項9】 如請求項8所述之用途，其中該坎格列淨係以每次投予約100 mg的量投予。

【請求項10】 如請求項8所述之用途，其中該坎格列淨係以每次投予約300 mg的量投予。

【請求項11】 如請求項8所述之用途，其中該藥物另包括選自磺醯脲、二甲雙胍、及胰島素所構成之群組之一或多種其他療法。

圖式

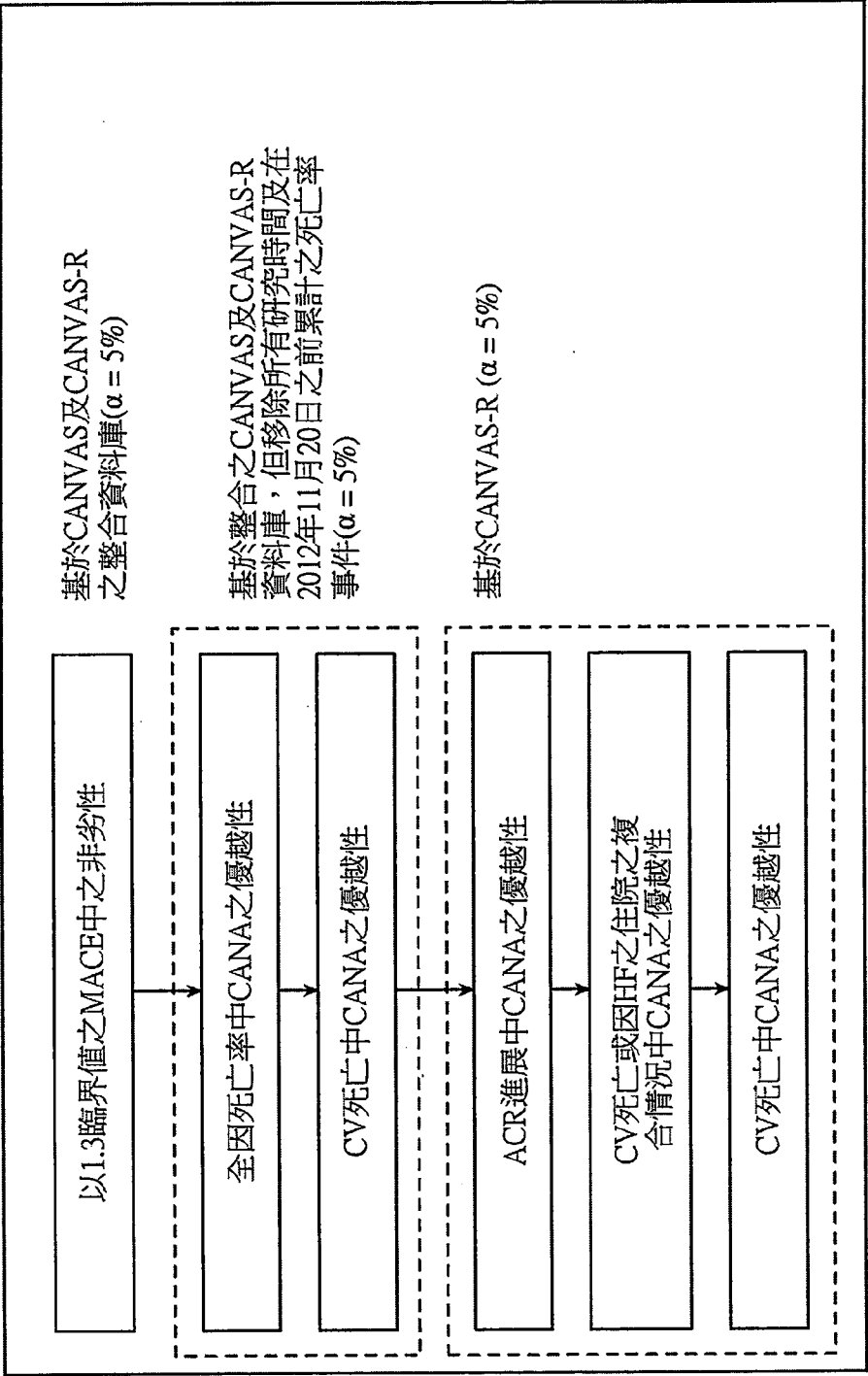


圖1

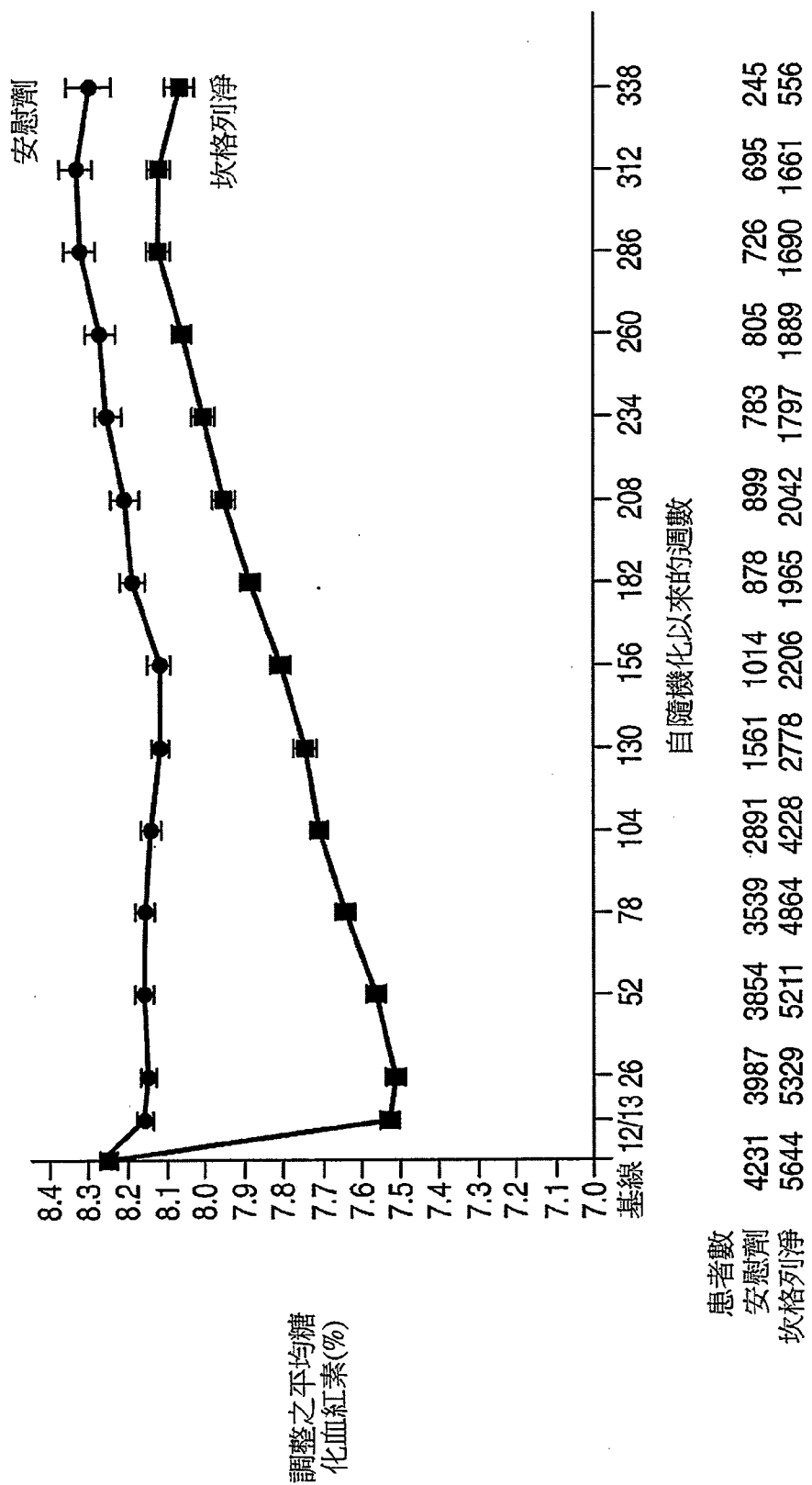


圖2a

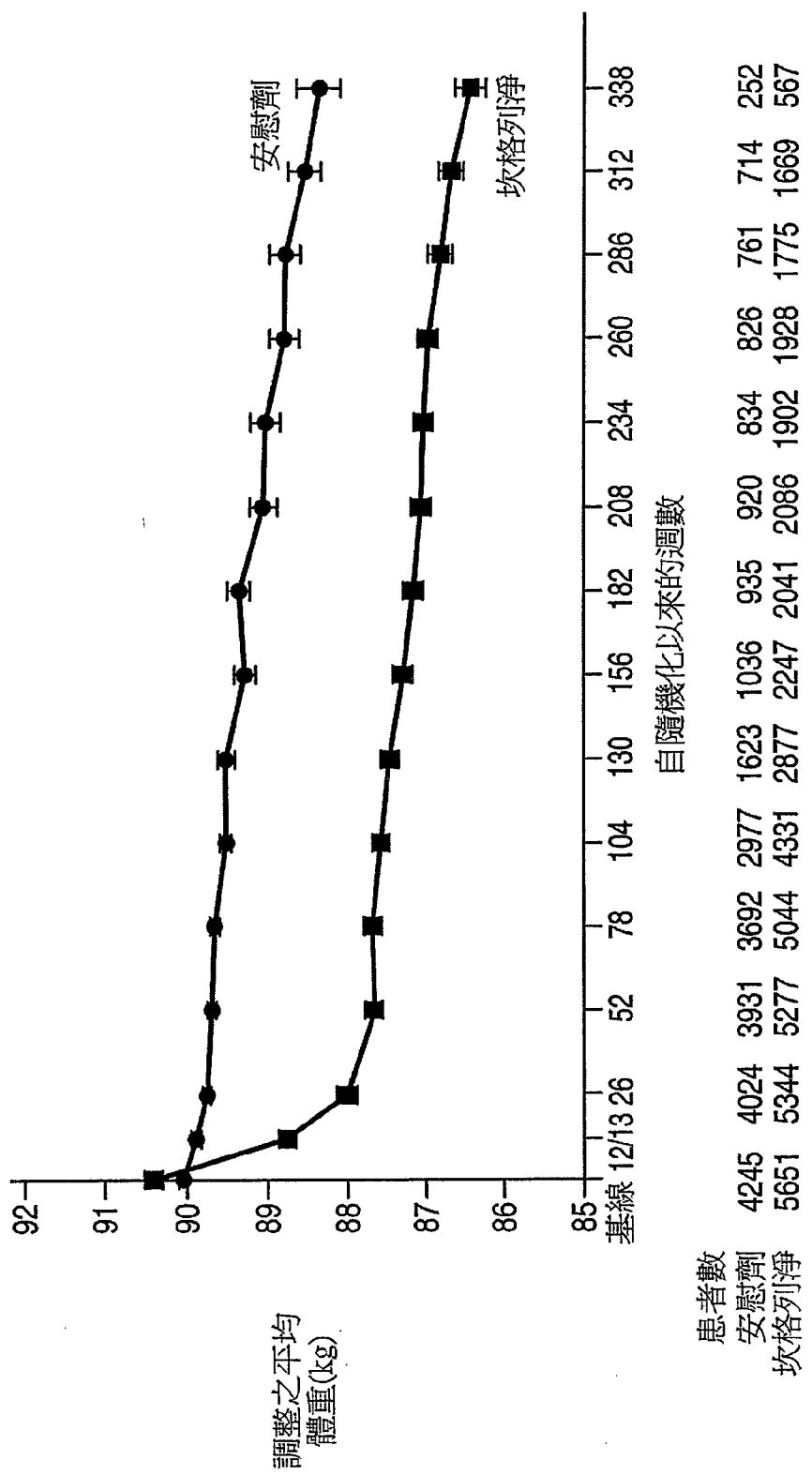


圖2b

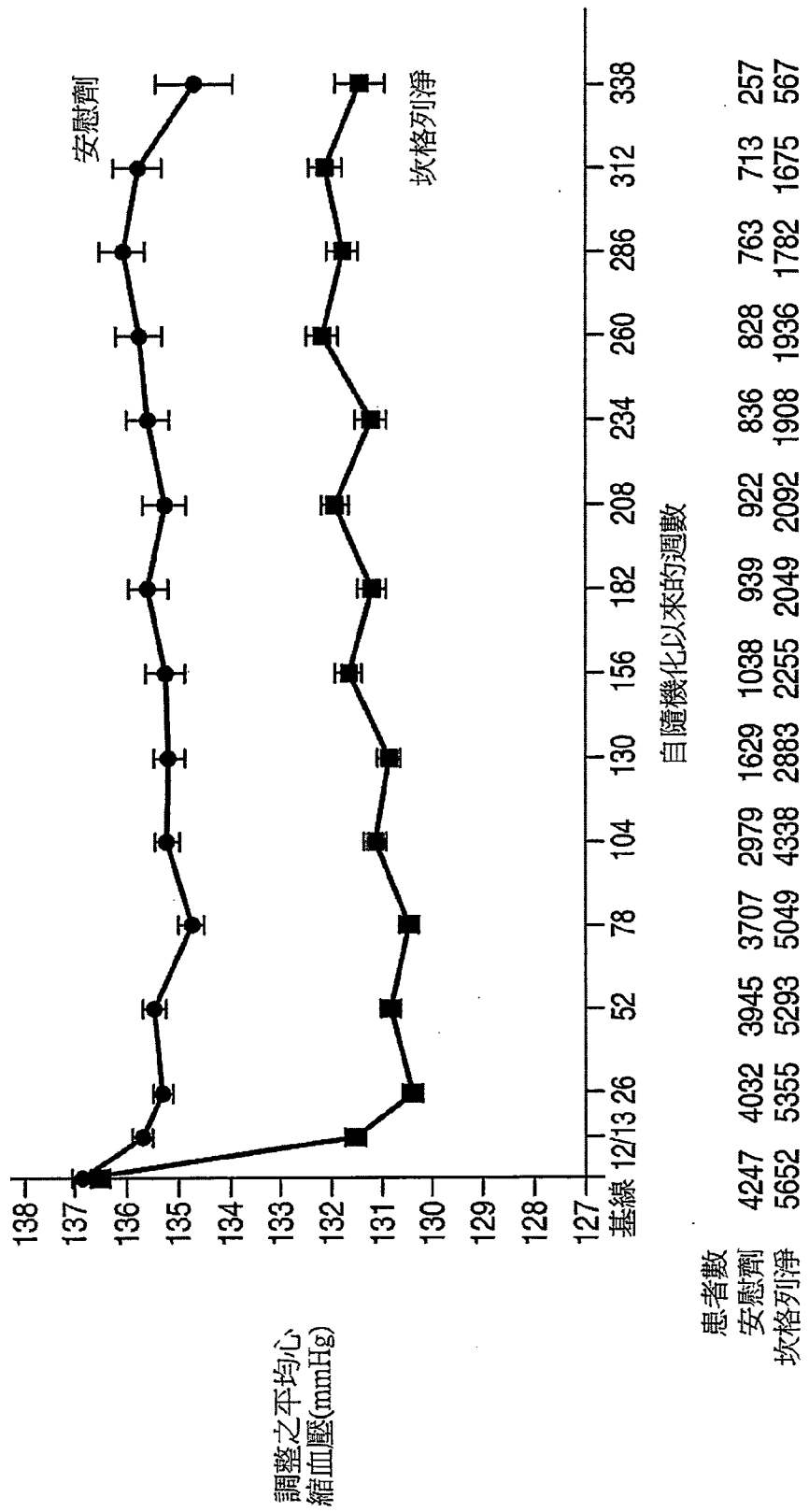


圖2c

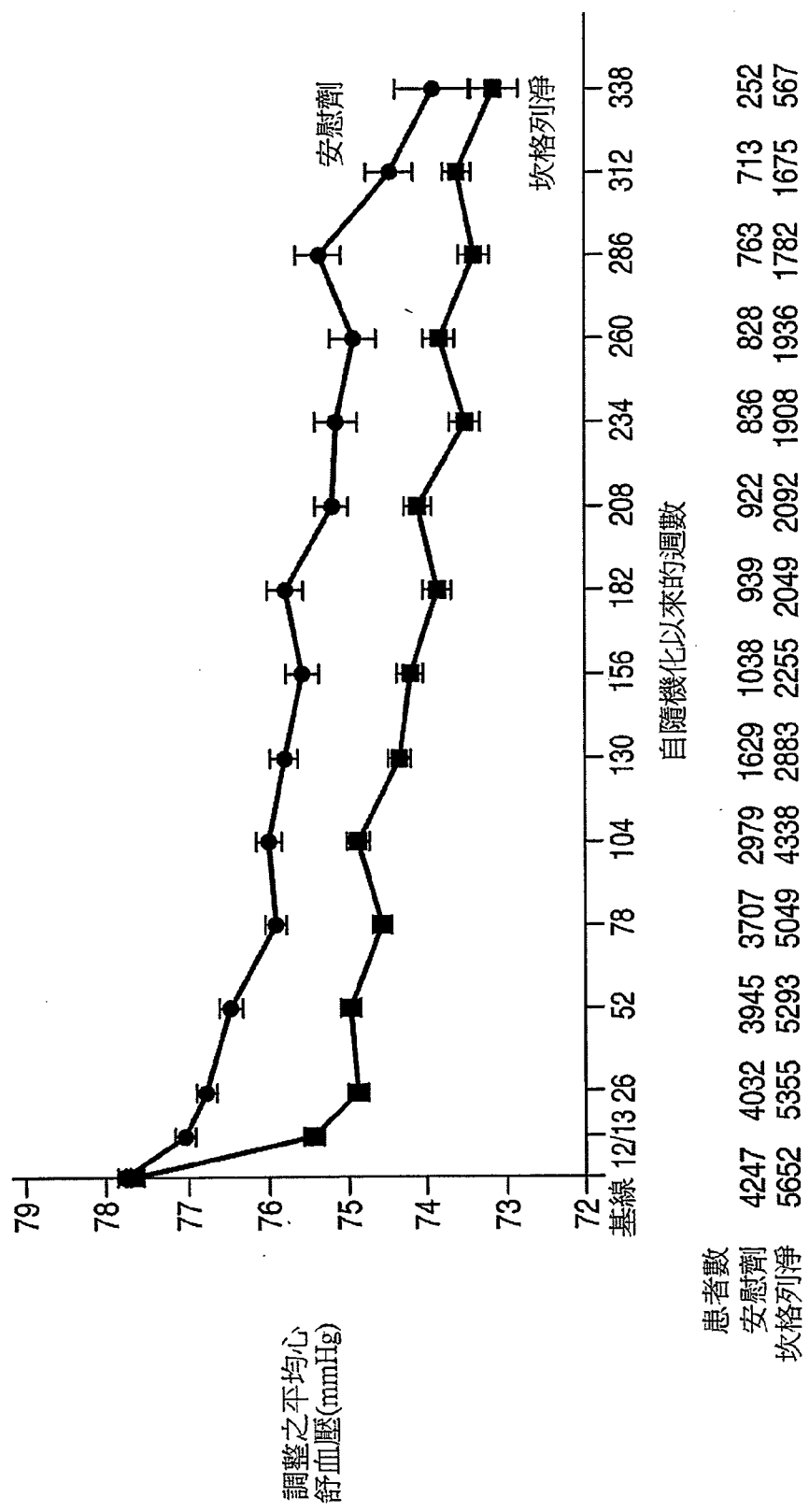
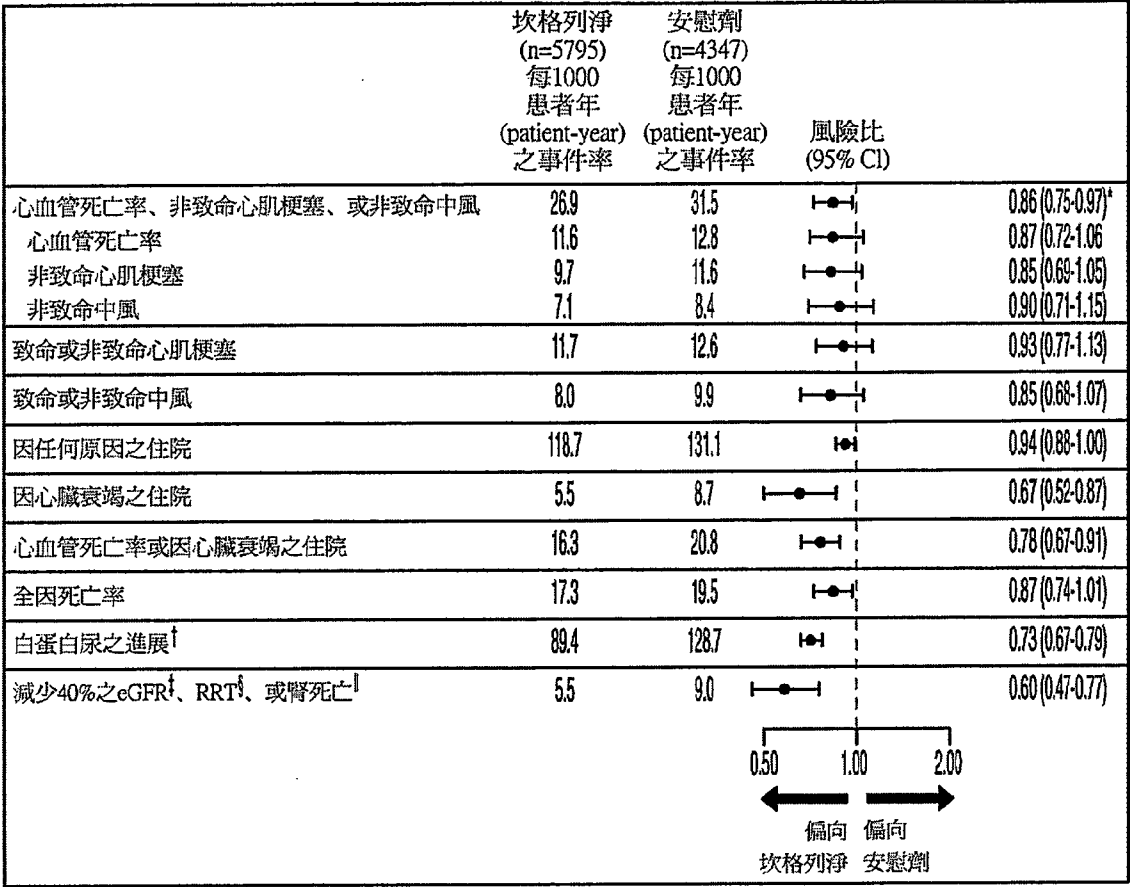


圖2d



藉由使用Cox迴歸模型估計風險比及95% CI，並藉由試驗及之前的心血管疾病之病史對於合併之所有坎格列淨組對安慰劑進行分層。

對於優越性， $P<0.001$ ；對於優越性， $P=0.0158$
在基線時具有正常白蛋白尿或微量白蛋白尿的9273個參與者中。

[†]減少40%之eGFR需要持續的，其在至少2次相隔30天的連續測量時界定為存在。

[§]RRT-由於末期腎病而需要腎替代療法，末期腎病界定為需要透析或移植達至少30天，且由專家委員會進行調整。

^{||}腎死亡界定為死亡，其中近因是如終點審查委員會所界定之腎。僅有3例腎死亡，全部在安慰劑組中。

RRT=需要腎替代療法（末期腎病），eGFR=估計腎絲球濾過率

圖3

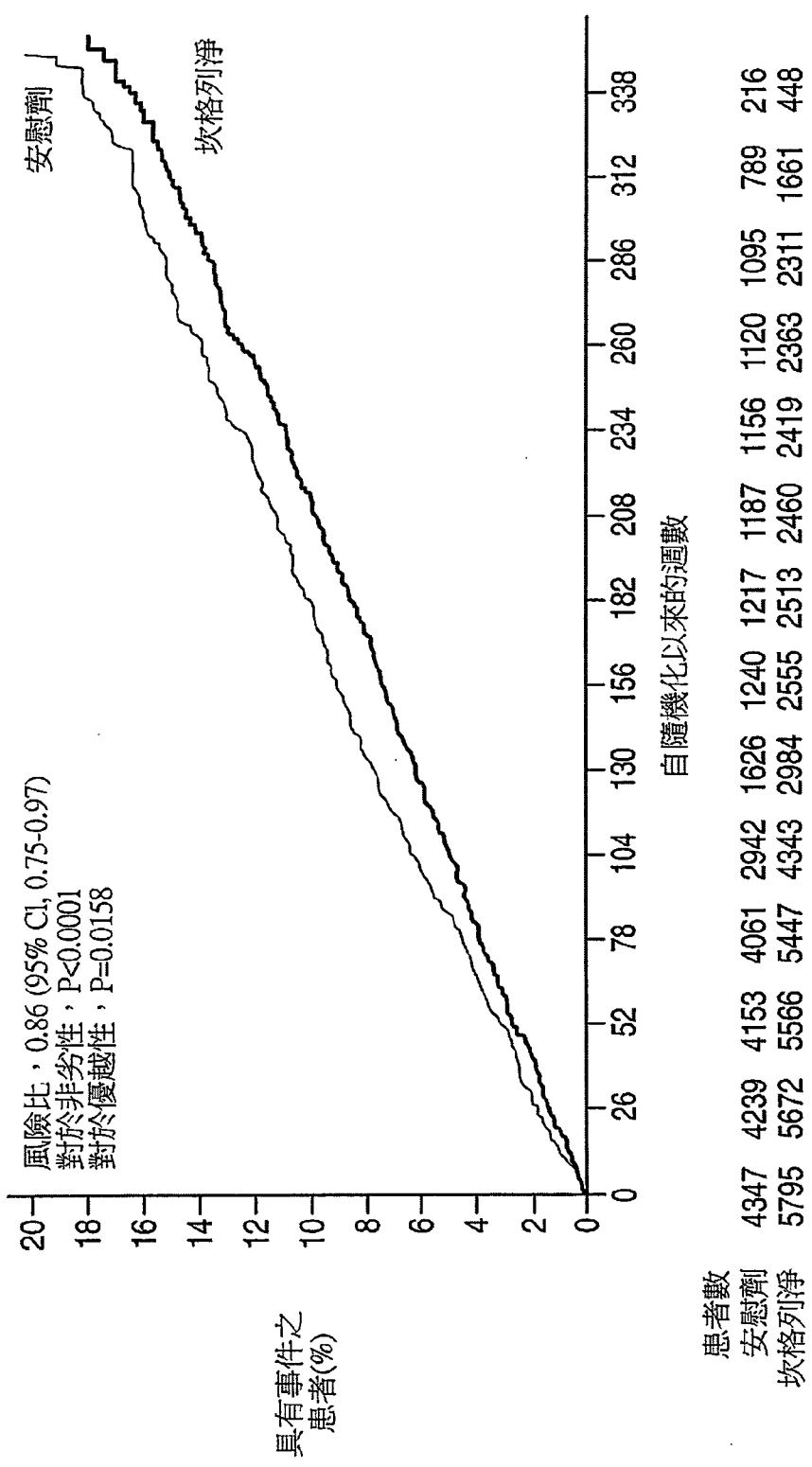


圖4a

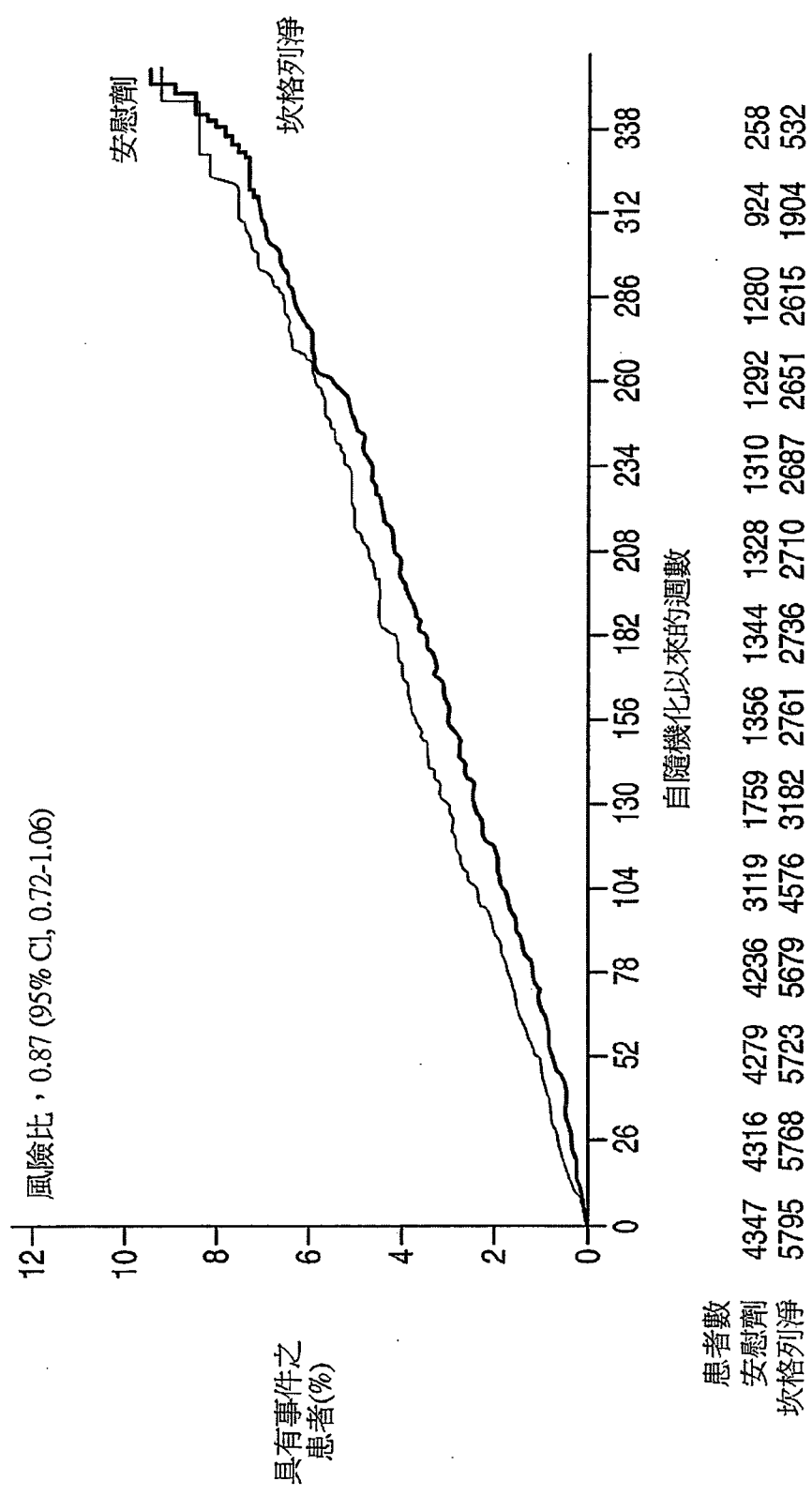


圖4b

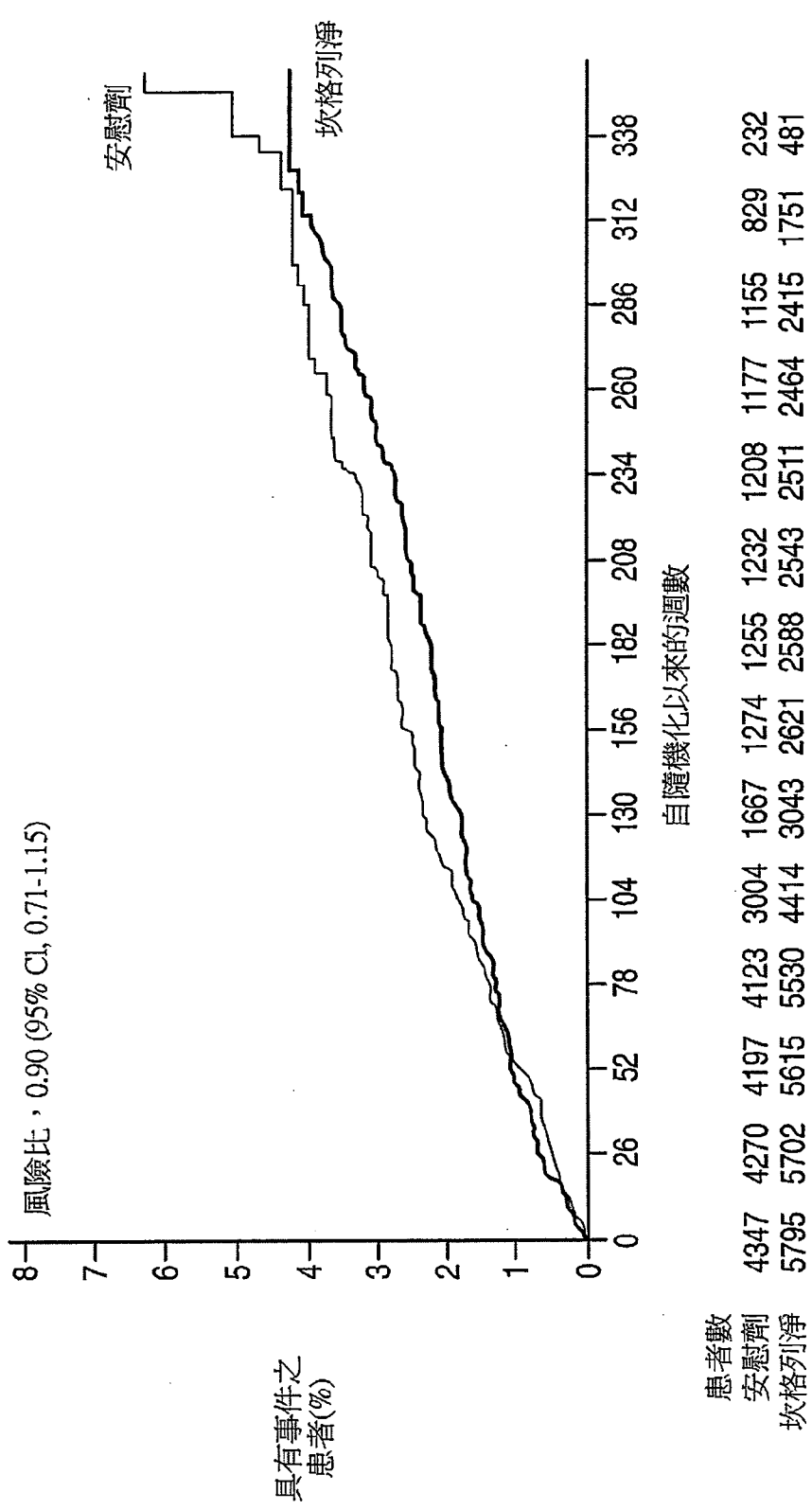


圖4c

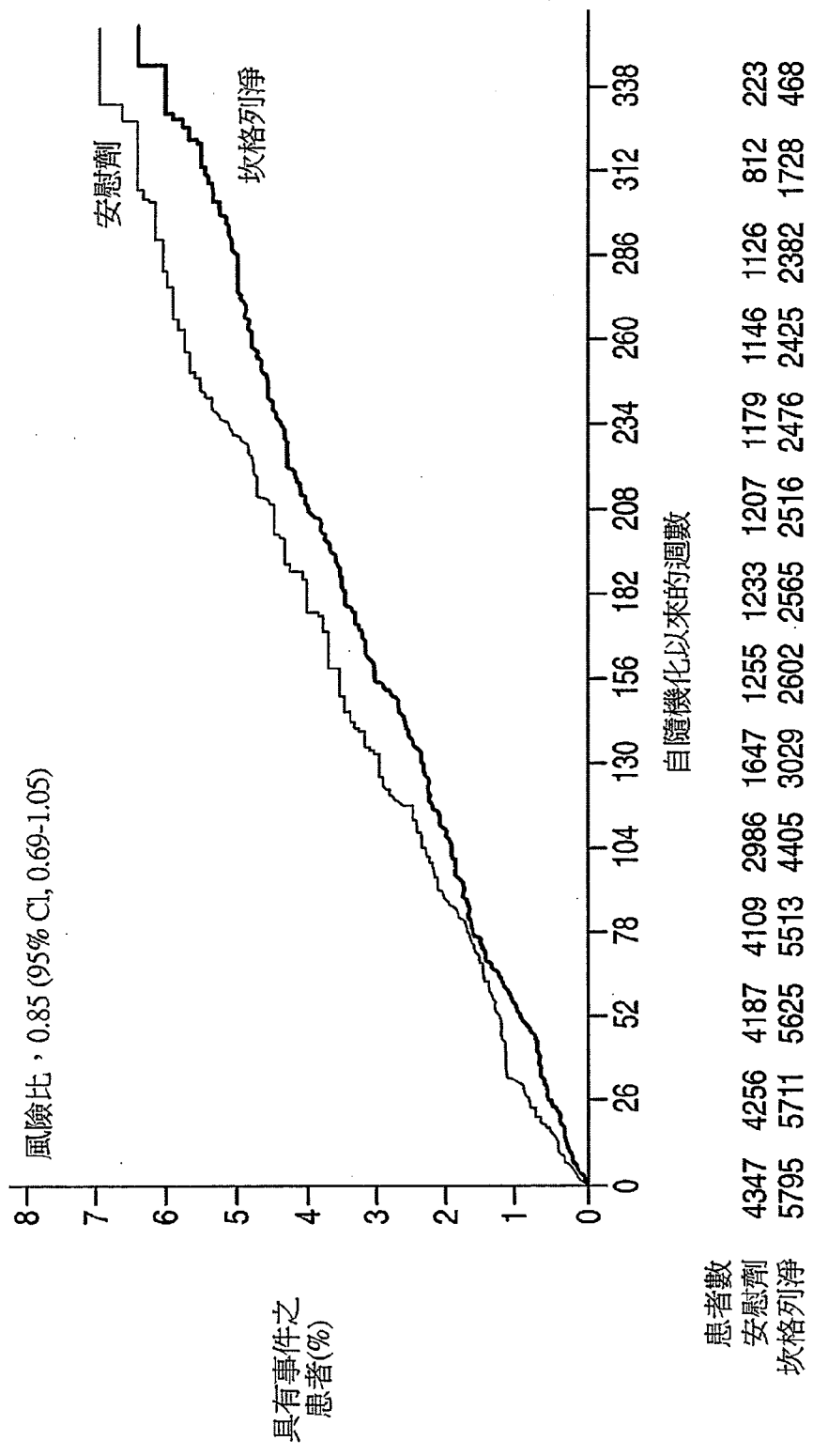


圖4d

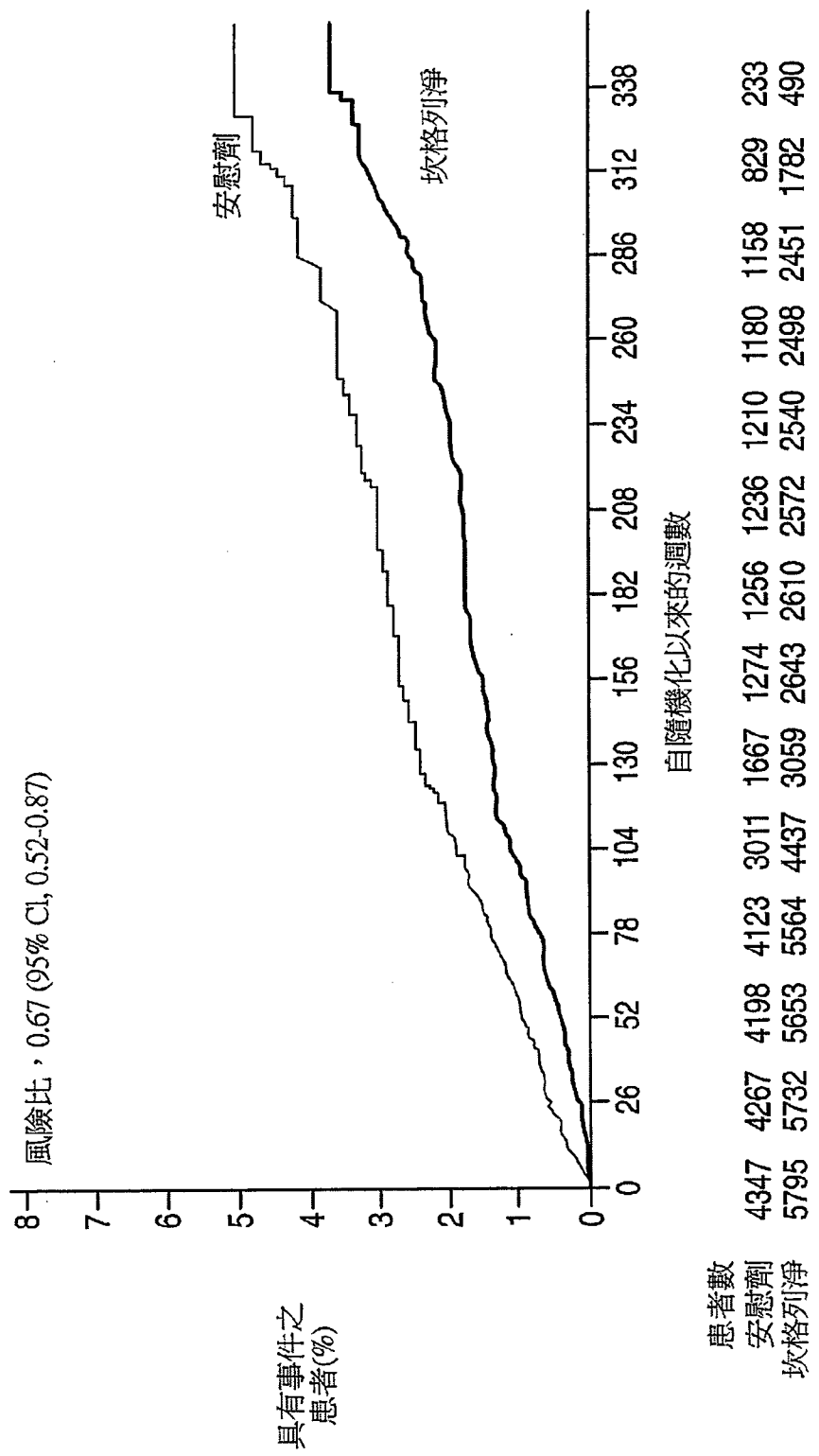


圖4c

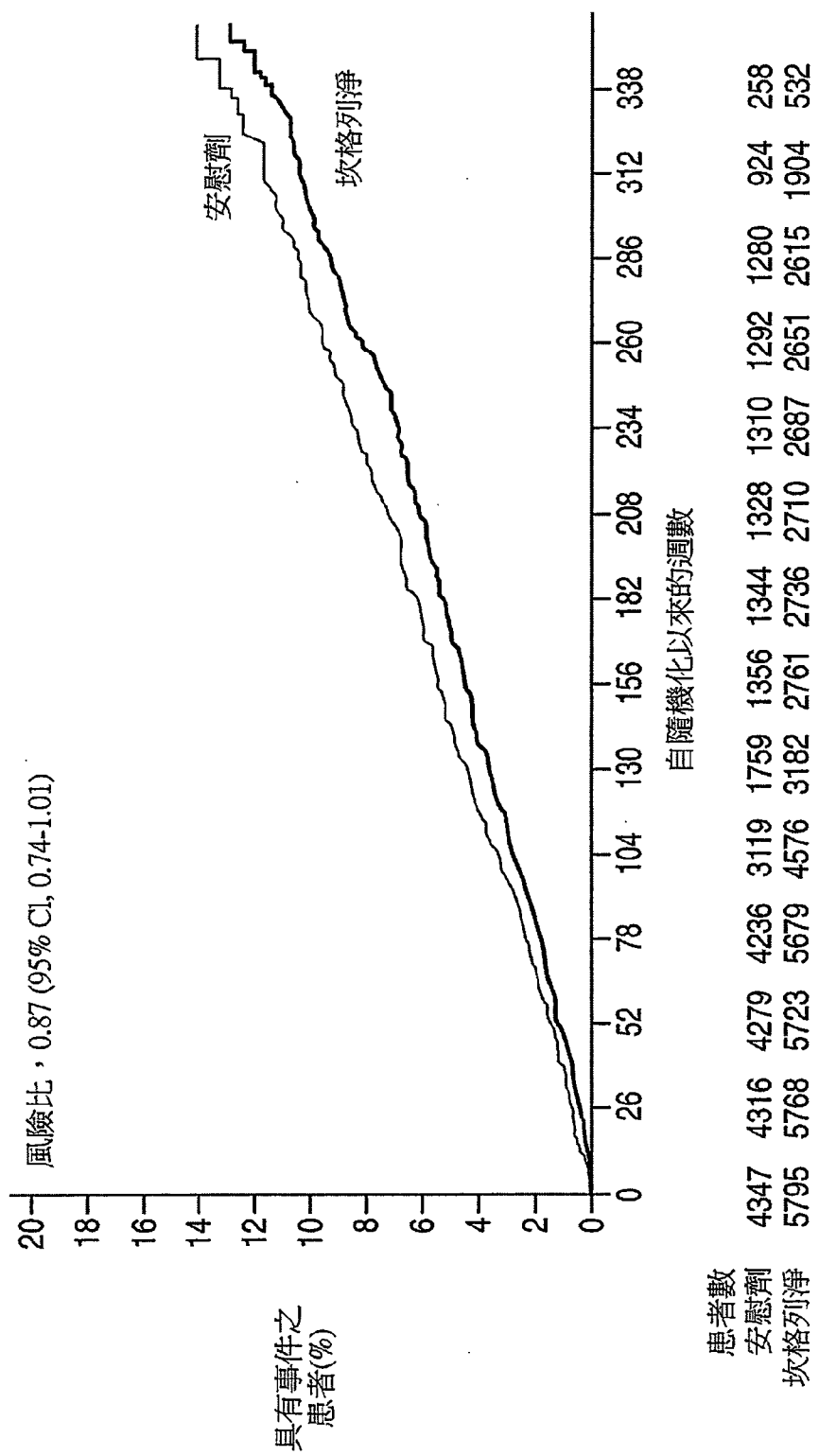


圖4f

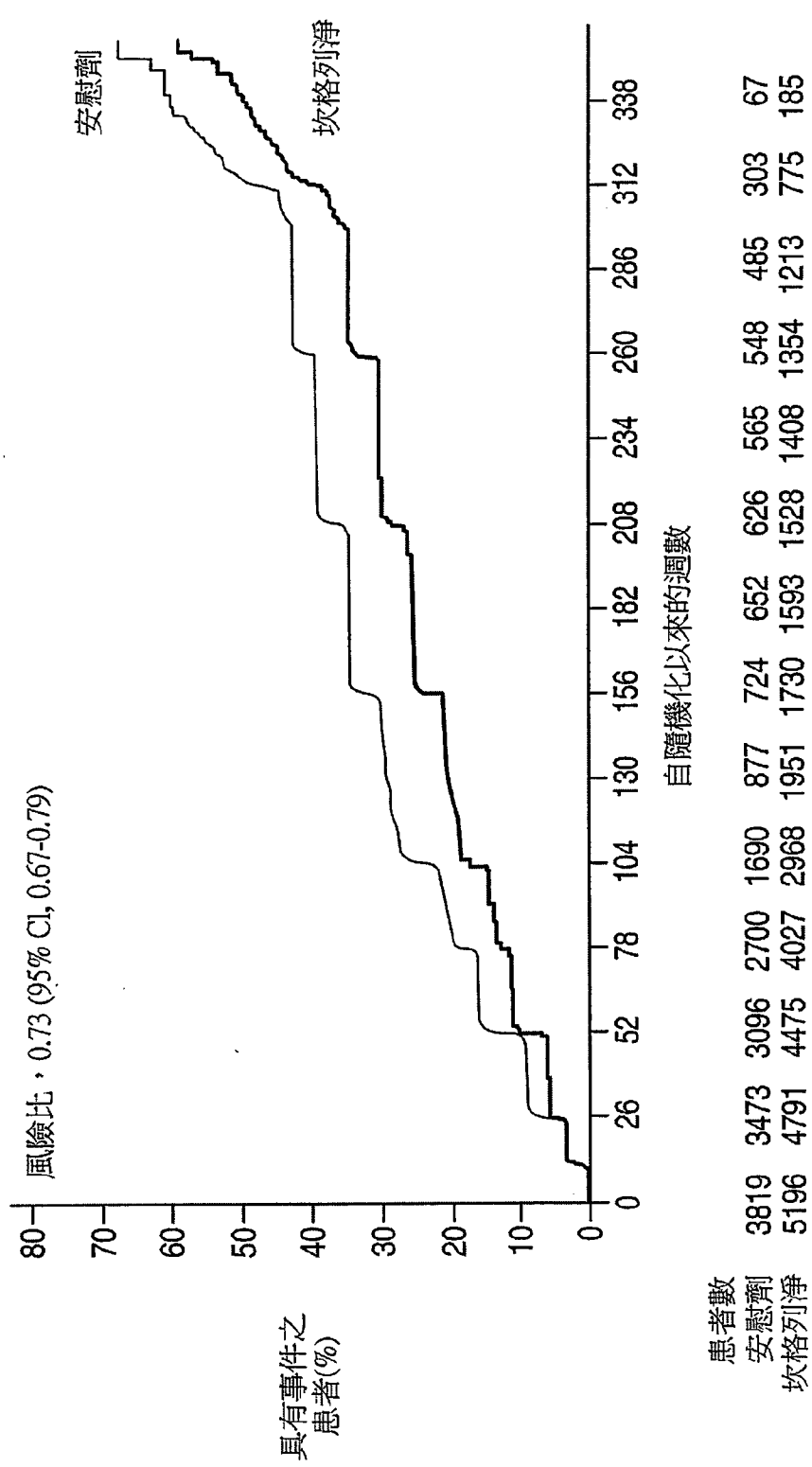


圖4g

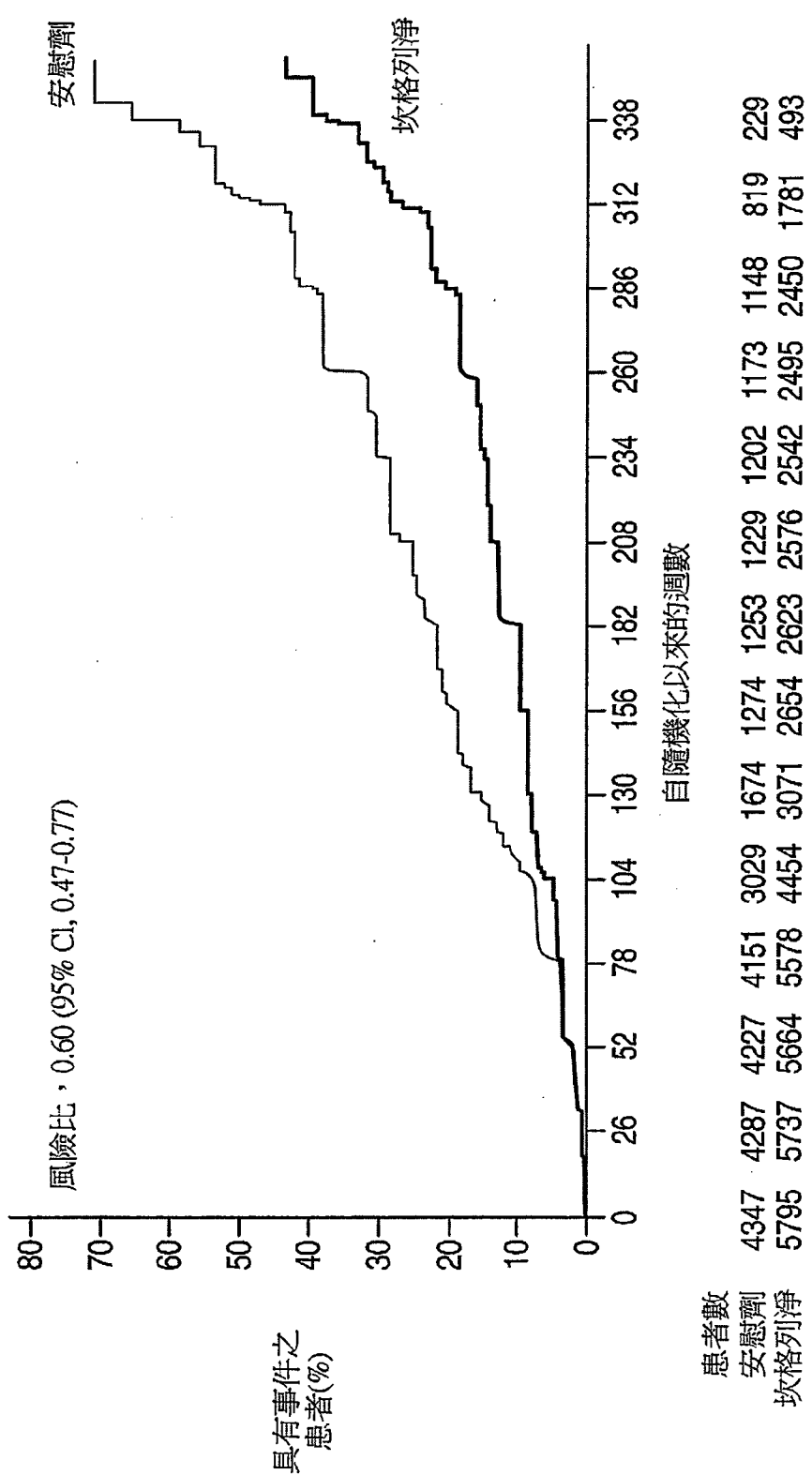


圖4h