



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116327897 A

(43) 申请公布日 2023.06.27

(21) 申请号 202310320736.6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2017.03.03

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/10 (2017.01)

16158739.9 2016.03.04 EP

A61P 9/00 (2006.01)

16173917.2 2016.06.10 EP

A61P 9/10 (2006.01)

16001329.8 2016.06.13 EP

A61P 3/10 (2006.01)

15/401651 2017.01.09 US

A61P 13/12 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201780015266.5 2017.03.03

(71) 申请人 诺和诺德股份有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 S.拉斯姆森 K.卡维斯特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 初明明 林毅斌

权利要求书1页 说明书33页 附图7页

(54) 发明名称

用于心血管病况的利拉鲁肽

(57) 摘要

本发明涉及用于医药的GLP-1受体激动剂利拉鲁肽。

1. 药物组合物在制备用于减少受试者心血管主要不良事件 (MACE) 的药物中的用途, 其中所述药物组合物包含治疗有效量的利拉鲁肽, 所述受试者患有2型糖尿病和心血管疾病, 并且其中所述MACE选自心血管死亡、非致命性心肌梗死和非致命性中风。
2. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述受试者正在接受心血管药物的施用。
3. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述受试者为人。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述受试者至少为50岁, 例如至少为60岁。
5. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述受试者的BMI超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ , 如BMI至少为 $30.4\text{kg}/\text{m}^2$ 。
6. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述受试者的HbA1c超过8.3%, 如HbA1c为至少8.4%或至少9.0%。
7. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述受试者具有中度肾损害。
8. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述利拉鲁肽以0.6mg、1.2mg或1.8mg的量存在。
9. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂, 例如所述药学上可接受的赋形剂选自缓冲体系、防腐剂、张度剂、螯合剂、稳定剂和表面活性剂。
10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述药物组合物包含约1-20mg/ml利拉鲁肽、约2-15mM磷酸盐缓冲液、约2-25mg/ml丙二醇、约1-18mg/ml苯酚, 并且pH在7.5至9.0的范围内。
11. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述药物组合物包含约6mg/ml利拉鲁肽、约1.42mg/ml二水合磷酸二钠、约14.0mg/ml丙二醇、约5.5mg/ml苯酚, 且pH为约8.15。
12. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述药物组合物包含6mg/ml利拉鲁肽、1.42mg/ml二水合磷酸二钠、14.0mg/ml丙二醇、5.5mg/ml苯酚, 且pH值为8.15。
13. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述药物组合物为使用笔式注射器注射的溶液, 所述笔式注射器例如为3ml一次性笔式注射器。
14. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述药物组合物由皮下注射施用。
15. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述药物组合物为每日一次施用。

## 用于心血管病况的利拉鲁肽

[0001] 本发明涉及用于至少患有糖尿病的受试者中的心血管病况的GLP-1受体激动剂利拉鲁肽。

### 背景技术

[0002] 糖尿病是一种以高血糖症为特征的代谢紊乱,伴有心血管和其他严重的健康相关后果的高风险。即使在控制了其他心血管风险因素后,糖尿病患者死于心血管原因的可能性也比没有糖尿病史的人高出2至3倍。他们也有极高的风险发生最终导致过早死亡的严重微血管并发症:肾病和肾功能衰竭、视网膜疾病和失明、自主神经和周围神经病变,以及其他与血管系统相关的状况:高血压、下肢截肢、认知下降和勃起功能障碍。

[0003] 大多数糖尿病患者患有2型糖尿病,其特征在于胰岛素抗性和最终受损的胰岛素分泌。最佳血糖控制是2型糖尿病患者的治疗目标,这是因为长期并发症的风险随着血糖控制不良而增加。尽管有几种口服抗糖尿病药物和胰岛素可以使用,但有很大比例的2型糖尿病患者没有达到所建议的目标水平。随着2型糖尿病的发病率和患病率的日益增加,对具有改善的功效、安全性和便利性的替代治疗的医疗需求尚未得到满足。

### 发明内容

[0004] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的利拉鲁肽,其中所述受试者具有(i)一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病,和/或(ii)一种或多种选自微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压、左心室肥大、左心室收缩功能障碍、左心室舒张功能障碍和踝/肱指数<0.9的血管疾病危险因素;其中所述方法延迟或减少心血管主要不良事件(MACE)的发生。

### 附图说明

[0005] 图1示出了在施用利拉鲁肽或其安慰剂后,到选自CV死亡、非致命性MI和非致命性中风的到第一次MACE的时间。

[0006] 图2示出了在施用利拉鲁肽或其安慰剂后,到CV死亡的时间。

[0007] 图3示出了在施用利拉鲁肽或其安慰剂后,到第一次非致命性MI的时间。

[0008] 图4示出了在施用利拉鲁肽或其安慰剂后,到第一次非致命性中风的时间。

[0009] 图5示出了在施用利拉鲁肽或其安慰剂后,到第一次因不稳定型心绞痛而入院治疗的时间。

[0010] 图6示出了在施用利拉鲁肽或其安慰剂后,到第一次冠状动脉血运重建的时间。

[0011] 图7示出了在施用利拉鲁肽或其安慰剂后,到第一次因心力衰竭而入院治疗的时间。

[0012] 图1-7示出了在随机化后的不同时间点处于相关事件危险中的受试者人数,并且是时间-事件的Kaplan-Meier图。

**[0013] 描述**

[0014] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的利拉鲁肽,其中所述受试者具有(i)一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病,和/或(ii)一种或多种选自微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压、左心室肥大、左心室收缩功能障碍、左心室舒张功能障碍和踝/肱指数 $<0.9$ 的血管疾病危险因素;其中所述方法减少或延迟心血管主要不良事件(MACE)。

[0015] 如本文所用的术语“MACE”是指心血管主要不良事件。在一些实施方案中,MACE为选自心血管(CV)死亡、非致命性MI、非致命性中风、冠状动脉血运重建、因不稳定型心绞痛而入院治疗和因慢性心力衰竭而入院治疗的事件。在一些实施方案中,MACE为CV死亡。在一些实施方案中,MACE为非致命性MI。如本文所用的术语“非致命性MI”是指非致命性心肌梗死。在一些实施方案中,MACE为选自CV死亡、非致命性MI和非致命性中风的事件。在一些实施方案中,MACE为非致命性中风。在一些实施方案中,MACE为冠状动脉血运重建。在一些实施方案中,MACE为因不稳定型心绞痛而入院治疗。在一些实施方案中,MACE为因慢性心力衰竭而入院治疗。

[0016] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的利拉鲁肽,其中所述受试者具有血管疾病和/或一种或多种血管疾病危险因素。在一些实施方案中,所述血管疾病选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭。在一些实施方案中,所述受试者患有(i)选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病。在一些实施方案中,所述受试者具有(ii)一种或多种选自微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压、左心室肥大、左心室收缩功能障碍、左心室舒张功能障碍和踝/肱指数 $<0.9$ 的血管疾病危险因素。在一些实施方案中,在开始施用利拉鲁肽之前存在所述血管疾病和/或所述一种或多种血管疾病危险因素。

[0017] 在一些实施方案中,所述方法减少或延迟心血管主要不良事件(MACE)。在一些实施方案中,所述方法降低了所述受试者发生心血管主要不良事件(MACE)的风险。在一些实施方案中,所述方法降低了所述受试者发生其第一次MACE的风险。如本文所用的术语“第一次MACE”是指受试者在开始施用利拉鲁肽后的首次MACE事件。

[0018] 在一些实施方案中,所述一种或多种血管疾病危险因素选自:a)微量白蛋白尿或蛋白尿;b)高血压和/或ECG或成像显示的左心室肥大;c)成像显示的左心室收缩或舒张功能障碍;和d)踝/肱指数 $<0.9$ 。在一些实施方案中,该血管疾病危险因素为微量白蛋白尿。在一些实施方案中,该血管疾病危险因素为蛋白尿。在一些实施方案中,该血管疾病危险因素为高血压和左心室肥大。在一些实施方案中,该血管疾病危险因素为左心室收缩功能障碍。在一些实施方案中,该血管疾病危险因素为左心室舒张功能障碍。在一些实施方案中,该血管疾病危险因素为踝/肱指数 $<0.9$ 。

[0019] 在一些实施方案中,MACE选自CV死亡、非致命性MI、非致命性中风、冠状动脉血运重建、因心力衰竭而入院治疗和因不稳定型心绞痛而入院治疗。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE减少或延迟至少1%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE减少或延迟约1%至约3%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE减少约2.4%。在一些实施方案中,与

安慰剂相比,第一次MACE减少或延迟至少1%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,第一次MACE减少或延迟约1%至约3%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,第一次MACE减少约2.4%。

[0020] 在一些实施方案中,MACE选自CV死亡、非致命性MI、非致命性中风、冠状动脉血运重建和因心力衰竭而入院治疗。在一些实施方案中,MACE选自CV死亡、非致命性MI和非致命性中风。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE减少或延迟至少10%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE减少或延迟约10%至约15%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE减少或延迟约13%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE具有约0.87的危险比(hazard ratio)。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE具有0.87的危险比,其95%CI为(0.78;0.97)。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述受试者发生MACE的风险降低至少10%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述受试者发生MACE的风险降低约10%至约15%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述受试者发生MACE的风险降低约13%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,发生MACE的受试者具有约0.87的危险比。在一些实施方案中,与安慰剂相比,发生MACE的受试者具有0.87的危险比,其95%CI为(0.78;0.97)。在一些实施方案中,与安慰剂相比,发生其第一次MACE的受试者减少或延迟至少10%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,MACE减少或延迟约10%至约15%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,第一次MACE减少或延迟约13%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,发生其第一次MACE的受试者具有约0.87的危险比。在一些实施方案中,与安慰剂相比,发生其第一次MACE的受试者具有0.87的危险比,其95%CI为(0.78;0.97)。

[0021] 在一些实施方案中,所述MACE为CV死亡。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述CV死亡减少至少10%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约10%至约35%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约15%至约30%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约22%。

[0022] 在一些实施方案中,所述MACE为非致命性MI。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟至少8%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约8%至约20%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约10%至约15%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约12%。

[0023] 在一些实施方案中,所述MACE为非致命性中风。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟至少7%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约8%至约20%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约9%至约15%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约11%。

[0024] 在一些实施方案中,所述MACE为冠状动脉血运重建。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述冠状动脉血运重建减少或延迟至少5%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述冠状动脉血运重建减少或延迟约5%至约20%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述冠状动脉血运重建减少或延迟约7%至约15%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述冠状动脉血运重建减少或延迟约9%。

[0025] 在一些实施方案中,所述MACE为因心力衰竭而入院治疗。在一些实施方案中,与安

慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟至少5%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约8%至约20%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约13%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟至少10%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约10%至约35%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约15%至约30%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约23%。

[0026] 在一些实施方案中,所述MACE为因不稳定型心绞痛而入院治疗。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因不稳定型心绞痛而入院治疗减少或延迟至少1%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因不稳定型心绞痛而入院治疗减少或延迟约1%至约5%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述因不稳定型心绞痛而入院治疗减少或延迟约2%。

[0027] 在一些实施方案中,所述MACE为a) CV死亡,并且其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约10%至约35%; b) 非致命性MI,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约8%至约20%; c) 非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约8%至约20%; 和/或d) 因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约5%至约20%。在一些实施方案中,所述MACE为a) CV死亡,并且其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约10%至约35%; b) 非致命性MI,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约8%至约20%; c) 非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约8%至约20%; 和/或d) 因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约10%至约35%。在一些实施方案中,所述MACE为CV死亡,并且其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约10%至约35%。在一些实施方案中,所述MACE为非致命性MI,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约8%至约20%。在一些实施方案中,所述MACE为非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约8%至约20%。在一些实施方案中,所述MACE为因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约5%至约20%。在一些实施方案中,所述MACE为因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约10%至约35%。在一些实施方案中,MACE为a) CV死亡,并且其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约22%; b) 非致命性MI,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约12%; c) 非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约11%; 和/或d) 因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约13%。在一些实施方案中,MACE为a) CV死亡,并且其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约22%; b) 非致命性MI,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约12%; c) 非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约11%; 和/或d) 因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约23%。

[0028] 在一些实施方案中,所述方法进一步降低所述受试者的死亡风险,其中所述死亡的原因为任何原因。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述受试者的死亡风险降低至少10%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述受试者的死亡风险降低约10%至约20%。在一些实施方案中,与安慰剂相比,所述受试者的死亡风险降低约15%。

[0029] 在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽a)至少15个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡);b)至少6个月(并且任选地最长达54个月),并且其中所述方法减少或延迟非致命性心肌梗死(MI);c)至少40个月,并且其中所述方法减少或延迟非致命性中风;d)至少32个月(并且任选地最长达56个月),并且其中所述方法减少需要冠状动脉血运重建的需求或风险;和/或至少17个月(并且任选地最长达54个月),并且其中所述方法减少或延迟因心力衰竭而入院治疗。

[0030] 在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少15个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少12个月,或至少18个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少6个月(并且任选地最长达54个月),并且其中所述方法减少或延迟非致命性心肌梗死(MI)。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少5个月或7个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少40个月,并且其中所述方法减少或延迟非致命性中风。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少36个月或40个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少32个月(并且任选地最长达56个月),并且所述方法减少需要冠状动脉血运重建的需求或风险。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少30个月或35个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少17个月(并且任选地最长达54个月),并且其中所述方法减少或延迟因心力衰竭而入院治疗。

[0031] 在一些实施方案中,利拉鲁肽的施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽至少15个月或20个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。在一些实施方案中,所述受试者不到60岁。在一些实施方案中,所述受试者在欧洲或亚洲居住。在一些实施方案中,所述受试者为亚洲种族本源。在一些实施方案中,所述受试者的BMI超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的BMI至少为 $30.4\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的HbA1c超过8.3%。在一些实施方案中,所述受试者的HbA1c至少为8.4%。在一些实施方案中,所述受试者的HbA1c至少为9.0%。在一些实施方案中,所述受试者在开始施用利拉鲁肽之前不超过11年的时间内被诊断出患有2型糖尿病。在一些实施方案中,所述受试者至少为50岁,并患有CV疾病。在一些实施方案中,所述受试者至少为60岁,并患有CV疾病。在一些实施方案中,所述受试者未患有慢性心力衰竭。在一些实施方案中,所述受试者接受由一种口服抗糖尿病药物(OAD)组成的伴随药物。在一些实施方案中,所述受试者以前没有接受过抗糖尿病治疗。在一些实施方案中,所述受试者没有接受另外的抗糖尿病治疗。在一些实施方案中,所述受试者具有中度和/或严重的肾损害。在一些实施方案中,所述受试者具有中度肾损害。在一些实施方案中,所述受试者的eGFR小于 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,如小于 $40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 或小于 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,其中所述eGFR可以根据MDRD确定。在一些实施方案中,所述受试者的eGFR在 $30-59\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的范围内,其中所述eGFR可以根据MDRD确定。在一些实施方案中,所述受试者的eGFR在大于40至小于 $50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的范围内,其中所述eGFR可以根据MDRD确定。

[0032] 在一些实施方案中,术语“心血管死亡”或“CV死亡”在本文中可互换使用,用以描述死亡,其中死亡原因选自心血管疾病或未知。在一些实施方案中,CV死亡选自由心血管原因导致的死亡和没有明确记录的非血管原因的死亡。由心血管原因导致的死亡可包括心脏猝死、因急性心肌梗死导致的死亡、因心力衰竭导致的死亡和因中风导致的死亡。

[0033] 在一些实施方案中,术语“心血管死亡”或“CV死亡”在本文中可互换使用,用以描述死亡,其中死亡原因选自心血管疾病,其在本文中也被称为“不包括原因不明的死亡的CV死亡”。

[0034] 在一些实施方案中,非致命性MI是与心肌缺血相一致的心肌坏死,而没有受试者死亡。在一些实施方案中,MI是基于ESC(欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology))/ACCF(美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation))/AHA(美国心脏协会(American Heart Association))/WHF(世界心脏联盟(World Heart Federation))特别工作组所建议的重新定义而进行诊断的,如在Thygesen K等人,“Universal Definition of Myocardial Infarction.”J Am Coll Cardiol 2007年11月27日;50(22):2173-95中所述。

[0035] 在一些实施方案中,冠状动脉血运重建是心脏中血液循环的恢复,如通过解除被阻塞或被破坏的血管的封阻或通过手术植入替代物来实现。

[0036] 在一些实施方案中,因不稳定型心绞痛(UAP)而入院治疗是由提示急性冠脉综合征的缺血性症状引起的意外入院治疗,并且心脏生物标志物没有升高,包括肌钙蛋白没有升高,并且心脏生物标志物对于心肌坏死为阴性。肌钙蛋白的升高可以是高于参考值上限第99百分位数至少1个值,例如,确定为心肌肌钙蛋白I或心肌肌钙蛋白T。肌钙蛋白的升高可以是心肌肌钙蛋白I(cTnI)(例如,通过ADVIA Centaur XP免疫分析仪上的TnI-Ultra试验所确定的,两者均来自Siemens Healthcare Diagnostics)超过0.04ng/mL。在一些实施方案中,当STEMI或NSTEMI存在(STEMI的标准:在12导联ECG上2个或更多连续导联中存在新的ST段抬高;NSTEMI的标准:在12导联ECG上2个或更多连续导联中不存在ST段抬高;其中所述ECG显示出急性心肌缺血的表现,并且可涉及1)ST抬高,在两个连续导联中J点处的新ST段抬高,其具有以下截止点:在导联V2-V3中,男性 $\geq 0.2\text{mV}$ ,女性 $\geq 0.15\text{mV}$ ,和/或在其他导联中 $\geq 0.1\text{mV}$ ;和/或2)ST压低和T波改变,在两个连续导联中新的水平或向下倾斜ST压低 $\geq 0.05\text{mV}$ ;和/或在两个连续导联中T反转 $\geq 0.1\text{mV}$ ,其主要为R波或R/S比 $> 1$ )时,UAP不存在。急性冠脉综合征可涉及至少一种选自下组的标准:ECG上新的或恶化的ST或T波改变,其中所述ECG改变满足至少一个以下的急性心肌缺血标准(在不存在左心室肥大和左束支传导阻滞的情况下):ST抬高;在两个连续导联中的J点处有新的瞬时(已知 $< 20$ 分钟)ST抬高,其具有以下截止点:在导联V2-V3中,男性 $\geq 0.2\text{mV}$ ,女性 $\geq 0.15\text{mV}$ ,和/或在其他导联中 $\geq 0.1\text{mV}$ ;ST压低和T波改变,在两个连续导联中新的水平或向下倾斜ST压低 $\geq 0.05\text{mV}$ ;和/或在两个连续导联中T反转 $\geq 0.1\text{mV}$ ,其主要为R波或R/S比 $> 1$ ;在采用心脏成像的应激试验中证实有缺血;在不采用心脏成像的应激试验中证实有缺血,血管造影证实在心外膜冠状动脉中有 $\geq 70\%$ 病变和/或血栓或者抗心绞痛治疗开始/剂量增加;以及血管造影证实在心外膜冠状动脉中有 $\geq 70\%$ 病变和/或血栓。

[0037] 在一些实施方案中,非致命性中风是没有受试者死亡的中风,其中中风包括短暂性缺血发作、缺血性中风和出血性中风。在一些实施方案中,短暂性缺血发作(TIA)被定义

为由局灶性脑、脊髓或视网膜缺血引起的神经机能障碍的短暂发作,而没有急性梗死。在一些实施方案中,缺血性中风被定义为由中枢神经系统组织梗死(其由损害中枢神经系统灌注(并非由于出血)的血栓或栓塞引起,并通过成像得到记录)引起的局灶性脑、脊髓或视网膜功能障碍的急性发作;此外,从尸检获得的缺血性中风的证据也可证实该诊断,和/或经腰椎穿刺的发现可支持该诊断。在一些实施方案中,出血性中风被定义为由非创伤性脑实质内、脑室内或蛛网膜下腔出血所引起的局灶性或全局性脑、脊髓或视网膜功能障碍的急性发作,并且在成像(例如CT或MRI扫描)中记录有脑出血,即,脑实质内出血、伴随渗透至脑室的脑实质内出血、脑室内出血或蛛网膜下腔出血;不包括硬膜下和硬膜外出血;此外,从尸检获得的出血性中风的证据也可证实该诊断,和/或经腰椎穿刺的发现可支持该诊断。

[0038] 在一些实施方案中,因心力衰竭而入院治疗是被定义为入住住院病房或访问急诊室的入院治疗,其导致至少12小时的停留,其中存在至少一种下列心力衰竭的临床表现:新发或恶化的呼吸困难、新发或恶化的端坐呼吸、新发或恶化的阵发性夜间呼吸困难、新发或恶化的水肿、新发或恶化的肺基底部湿啰音、新发或恶化的颈静脉膨胀、新发或恶化的第三心音或奔马律,或恶化的心力衰竭的放射学证据。因心力衰竭而入院治疗还可涉及(i)附加的和/或增加的治疗,包括a)开始静脉内利尿剂、强心剂或血管扩张剂治疗;b)如果已处于治疗中,则静脉内治疗剂量增加;c)开始机械或外科干预(机械循环支持);d)心脏移植或心室起搏来改善心脏功能,或者使用特别针对心力衰竭治疗的超滤法、血液滤过或透析;和/或(ii)与充血性心力衰竭一致的生物标志物结果(例如脑钠肽)将支持这种诊断。

[0039] 在一些实施方案中,本发明的方法减少事件的发生。在一些实施方案中,当在本文中与本发明方法结合使用时,“减少或延迟”是指“降低风险”。

[0040] 受试者和亚群

[0041] 将要根据本发明施用利拉鲁肽的受试者可以是人,例如成人。

[0042] 根据本发明的方法接受利拉鲁肽施用的受试者可能患有2型糖尿病,并且具有(i)一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭的血管疾病,和/或(ii)一种或多种血管疾病危险因素。在一些实施方案中,所述受试者患有2型糖尿病和心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭。所述受试者可以患有2型糖尿病和心血管疾病。所述受试者可以患有2型糖尿病和脑血管疾病。所述受试者可以患有2型糖尿病和外周血管疾病。所述受试者可以患有2型糖尿病和慢性肾功能衰竭。所述受试者可以患有2型糖尿病和慢性心力衰竭。在一些实施方案中,所述受试者具有2型糖尿病和一种或多种血管疾病危险因素。这些血管疾病可被称为伴随的,即,受试者在患有2型糖尿病的同时存在一种或多种血管疾病。

[0043] 在一些实施方案中,所述受试者至少为50岁,如至少60岁。

[0044] 在一些实施方案中,所述受试者例如在接受利拉鲁肽施用之前具有至少7.0%的HbA<sub>1c</sub>。在一些实施方案中,所述受试者例如在接受利拉鲁肽施用之前具有大于8.3%的HbA<sub>1c</sub>。在一些实施方案中,所述受试者例如在接受利拉鲁肽施用之前具有至少8.4%的HbA<sub>1c</sub>。在一些实施方案中,所述受试者例如在接受利拉鲁肽施用之前具有至少9.0%的HbA<sub>1c</sub>。可根据本领域已知的方法确定HbA<sub>1c</sub>,例如,根据糖尿病控制和并发症试验(Diabetes Control and Complications Trial,DCCT)所定义的方法确定的百分比,参见New Engl J Med 1993;329:977-986。

[0045] 在一些实施方案中,所述受试者除利拉鲁肽之外未使用过抗糖尿病药物,或用一种或多种口服抗糖尿病药物(OAD)治疗,或单独地或与OAD联合地用人NPH胰岛素或长效胰岛素类似物或预混胰岛素治疗。所述受试者可以是未使用过抗糖尿病药物的。所述受试者可以用一种或多种口服抗糖尿病药物(OAD)治疗的。所述受试者可以是单独地或与OAD联合地用人NPH胰岛素或长效胰岛素类似物或预混胰岛素治疗的。在一些实施方案中,所述OAD可选自磺酰脲类、胰岛素促分泌素、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂及其组合。在一些实施方案中,所述OAD为磺酰脲(例如,格列美脲、格列吡嗪、格列本脲)。在一些实施方案中,所述OAD为胰岛素促分泌素(例如双胍类,如二甲双胍,或氯茴苯酸类,如那格列奈)。在一些实施方案中,所述OAD为噻唑烷二酮类(例如吡咯列酮、罗格列酮)。在一些实施方案中,所述OAD为 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖)。在一些实施方案中,所述OAD为钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂(例如达格列净、卡格列净(canagliflozin)、恩格列净(empagliflozin))。在一些实施方案中,所述OAD为二肽基肽酶-4抑制剂(例如西格列汀)。在一些实施方案中,所述OAD不是二肽基肽酶-4抑制剂。

[0046] 在一些实施方案中,所述受试者(i)至少为50岁,并患有心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭,或(ii)至少为60岁,并具有一种或多种血管疾病危险因素。在一些实施方案中,所述受试者至少为60岁,并患有心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭。在一些实施方案中,所述受试者至少为60岁,并患有心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭。

[0047] 在一些实施方案中,所述受试者a) (i)至少为50岁,并患有的一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭的血管疾病,或(ii)至少为60岁,并具有血管疾病危险因素;b)例如在接受利拉鲁肽施用之前具有至少7.0%的HbA<sub>1c</sub>;并且c)是未使用过抗糖尿病药物的,或用一种或多种口服抗糖尿病药物(OAD)治疗,或单独地或与OAD联合地用人NPH胰岛素或长效胰岛素类似物或预混胰岛素治疗。

[0048] 在一些实施方案中,所述受试者具有肾损害。在一些实施方案中,所述受试者具有中度肾损害(即,eGFR 30-59,根据MDRD)。在一些实施方案中,所述受试者具有严重肾损害(即,eGFR<30,根据MDRD)。在一些实施方案中,所述受试者具有肾损害,其中估算的肾小球滤过率(eGFR)<60,例如<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>(根据肾病饮食改良(MDRD))。在一些实施方案中,所述受试者具有<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>的eGFR(根据MDRD)。在一些实施方案中,所述受试者具有<50mL/min/1.73m<sup>2</sup>的eGFR(根据MDRD)。在一些实施方案中,所述受试者具有<40mL/min/1.73m<sup>2</sup>的eGFR(根据MDRD)。在一些实施方案中,所述受试者具有<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>的eGFR(根据MDRD)。在一些实施方案中,所述受试者具有 $\geq 10$ mL/min/1.73m<sup>2</sup>的eGFR(根据MDRD)。在一些实施方案中,估算的肾小球滤过率(eGFR)是基于血清肌酐浓度通过肾病饮食改良(MDRD)或慢性肾病流行病学合作(CKD-EPI)方程式计算的,这两个方程式均涉及关于受试者的年龄、性别和种族的变量。通过MDRD确定的eGFR可被称为eGFR-MDRD。通过CKD-EPI确定的eGFR可被称为eGFR-CKD-EPI。eGFR-MDRD方程式可以如式V所定义:eGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 175 × (S<sub>cr</sub>)<sup>-1.154</sup> × (年龄)<sup>-0.203</sup> × (0.742,如果是女性) × (1.212,如果是非洲裔美国人) [V]。CKD-EPI方程式可以如式VI中所定义:eGFR = 141 × min<sup>a</sup> × max<sup>-1.209</sup> × 0.993<sup>年龄</sup> ×

(1.018,如果是女性) × (1.159,如果是黑人) [VI],其中“min”表示 $S_{cr}/\kappa$ 的最小值或1,“max”表示 $S_{cr}/\kappa$ 的最大值或1, $S_{cr}$ 是血清肌酐(mg/dL), $\kappa$ 为0.7(女性)和0.9(男性),并且 $\alpha$ 为-0.329(女性)或-0.411(男性)。

[0049] 在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自心肌梗死、中风、短暂性缺血发作(TIA)、冠状动脉血运重建、颈动脉血运重建、外周动脉血运重建、冠状动脉狭窄>50%、颈动脉狭窄>50%、下肢动脉狭窄>50%、症状性冠心病史(例如,通过阳性运动应激试验或任何心脏成像记录到的)、不稳定型心绞痛(例如伴随ECG(心电图)改变)、无症状性心肌缺血(例如,通过阳性核成像试验或运动试验或多巴酚丁胺负荷超声心动图记录到的)、NYHA II-III级慢性心力衰竭,和中度-严重慢性肾功能衰竭(例如在临床上已经达到对应于肾小球滤过率 $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (根据肾病饮食改良(MDRD))或 $<60\text{mL}/\text{min}$ (根据Cockcroft-Gault公式)的阶段)。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自心肌梗死、中风、短暂性缺血发作(TIA)、冠状动脉血运重建、颈动脉血运重建、外周动脉血运重建,其中该事件发生于开始施用利拉鲁肽之前。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭可选自:a)心肌梗死;b)中风或既往短暂性缺血发作(TIA);c)冠状动脉血运重建、颈动脉血运重建或外周动脉血运重建;d)血管造影术或其他冠状动脉、颈动脉或下肢动脉成像显示的>50%狭窄;e)通过阳性运动应激试验或任何心脏成像记录到的症状性冠心病史,或伴随ECG(心电图)改变的不稳定型心绞痛;f)通过阳性核成像试验或运动试验或多巴酚丁胺负荷超声心动图记录到的无症状性心肌缺血;g)NYHA II-III级慢性心力衰竭;和h)慢性肾功能衰竭,其在临床上已经达到对应于肾小球滤过率 $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (根据肾病饮食改良(MDRD))或 $<60\text{mL}/\text{min}$ (根据Cockcroft-Gault公式)的阶段。在一些实施方案中,所述受试者经历:a)心肌梗死;b)中风或短暂性缺血发作(TIA);或c)冠状动脉、颈动脉或外周动脉血运重建,作为施用利拉鲁肽之前的既往事件。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自既往心肌梗死、既往中风和既往短暂性缺血发作(TIA)。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自既往冠状动脉血运重建、既往颈动脉血运重建和既往外周动脉血运重建。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自冠状动脉狭窄>50%、颈动脉狭窄>50%和下肢动脉狭窄>50%。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自症状性冠心病史(例如,通过阳性运动应激试验或任何心脏成像记录到的)和不稳定型心绞痛(例如,伴随ECG(心电图)改变)。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自无症状性心肌缺血(例如,通过阳性核成像试验或运动试验或多巴酚丁胺负荷超声心动图记录到的)。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自NYHA II-III级慢性心力衰竭。在一些实施方案中,所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自中度-严重慢性肾功能衰竭(例如,其在临床上已经达到对应于肾小球滤过率 $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (根据肾病饮食改良(MDRD))或 $<60\text{mL}/\text{min}$ (根据Cockcroft-Gault公式)的阶段)。在一些实施方案中,如本文所用的“既往”是指在施用

利拉鲁肽之前。

[0050] 或者可以通过“Cockcroft-Gault公式”确定肾小球滤过率,如式III所定义的:CrCl (mL/min) = (N × [140 - 年龄(岁)] × 体重\*(kg)) / 血清肌酸酐(μM) [III],其中CrCl是Cockcroft和Gault肌酸酐清除率,其中N为1.23(男性)和1.04(女性),并且其中如果实际体重大于120%理想体重(IBW),则体重是在式IIIa中定义的理想体重(IBW):IBW(kg) = (超过5英尺的英寸数 × 2.3) + M[IIIa],其中M为50(男性)和45.5(女性)。

[0051] 心力衰竭以不同的严重性程度存在。心力衰竭的最常用分类体系为纽约心脏协会功能分类(也被称为“NYHA”)。根据身体活动期间的限制程度,NYHA将受试者分为I-IV这四个级别(表A)之一,并且任选地基于客观评估将其分为另外的亚组A-D,关于进一步的细节,请参见纽约心脏协会标准委员会(Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels.第9版,Boston,Mass:Little,Brown&Co; 1994:253-256)。在一些实施方案中,所述受试者患有NYHA I-III级,如I级、II级或III级心力衰竭。

[0052] 表A:NYHA I-IV级标准

NYHA 级别	受试者的功能能力
I	受试者患有心脏病但没有造成身体活动受限。普通的身体活动不会引起过度疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。
II	受试者患有心脏病而导致身体活动轻微受限。他们在休息时舒适。普通的身体活动导致疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。
III	受试者患有心脏病而导致身体活动明显受限。他们在休息时舒适。低于普通强度的活动会导致疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。
IV	受试者患有心脏病而导致进行任何身体活动时都有不适感。即使在休息时也可能出现心力衰竭或心绞痛综合征的症状。如果进行任何身体活动,则不适感增加。

[0054] 所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭”可以是心肌梗死。所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭”可以是中风或既往短暂性缺血发作(TIA)。所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭”可以是冠状动脉、颈动脉或外周动脉血运重建。所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭”可以是血管造影术或其他冠状动脉、颈动脉或下肢动脉成像显示的>50%狭窄。所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭”可以是阳性运动应激试验或任何心脏成像记录到的症状性冠心病史,或伴随ECG改变的不稳定型心绞痛。所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭”可以通过阳性核成像试验或运动试验或多巴酚丁胺负荷超声心动图记录到的无症状性心肌缺血。所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性

心力衰竭”可以是NYHA II-III级慢性心力衰竭。所述“心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭”可以是慢性肾功能衰竭,其在临床上已经达到对应于肾小球滤过率 $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (根据肾病饮食改良(MDRD))或 $<60\text{mL}/\text{min}$ (根据Cockcroft-Gault公式)的阶段。

[0055] 在一些实施方案中,所述受试者的BMI至少为 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。BMI(身体质量指数)是基于身高和体重的身体脂肪的量度。计算公式为 $\text{BMI} = (\text{以千克计的体重}) / (\text{以米计的身高})^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的BMI在 $30\text{--}50\text{kg}/\text{m}^2$ 的范围内。在一些实施方案中,所述受试者的BMI至少为 $33\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的BMI至少为 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的BMI至少为 $37\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的BMI至少为 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的BMI最高达 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,所述受试者的BMI最高达 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0056] 在一些实施方案中,本文所用的术语受试者的“住所”是指所述受试者的地址在管辖区的当局注册的所述管辖区,例如欧洲或亚洲。

[0057] 在一些实施方案中,所述受试者未患1型糖尿病。在一些实施方案中,所述受试者在开始根据本发明施用利拉鲁肽之前没有接受GLP-1受体激动剂(艾塞那肽或其他)或普兰林肽或任何二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂的施用。在一些实施方案中,所述受试者没有接受除选自人中性鱼精蛋白(neutral protamine hagedorn,NPH)胰岛素、长效胰岛素类似物或预混胰岛素的胰岛素以外的胰岛素的施用。在一些实施方案中,与间发的疾病相关,所述受试者接受除选自人NPH胰岛素、长效胰岛素类似物或预混胰岛素的胰岛素以外的胰岛素的短期施用。在过去3个月内的血糖控制的急性失代偿,其需要立即强化治疗以预防糖尿病的急性并发症(例如,糖尿病酮症酸中毒)。在一些实施方案中,所述受试者在过去14天内没有急性冠状动脉或脑血管事件。在一些实施方案中,所述受试者没有接受连续性肾脏替代疗法。在一些实施方案中,所述受试者未患末期肝病。在一些实施方案中,所述受试者未患NYHA IV级慢性心力衰竭。在一些实施方案中,所述受试者未进行先前的实体器官移植或正在等待实体器官移植。在一些实施方案中,所述受试者没有2型多发性内分泌瘤病(MEN2)或家族性甲状腺髓样癌(FMTC)的家族史或个人病史。在一些实施方案中,所述受试者没有非家族性甲状腺髓样癌的个人病史。在一些实施方案中,所述受试者在过去5年中没有需要化疗、手术、放疗或姑息疗法的恶性肿瘤。在一些实施方案中,所述受试者曾经用局部5-氟尿嘧啶(5FU)治疗皮肤上皮内鳞状细胞癌(Bowen病),以及患有基底细胞皮肤癌的受试者。

[0058] 利拉鲁肽

[0059] 利拉鲁肽为GLP-1受体激动剂Arg34,Lys26-(N-ε-(γ-L-谷氨酰基(N-α-十六碳酰基)))-GLP-1(7-37)。可以如WO 98/08871的实施例37中所述制备利拉鲁肽。

[0060] 药物组合物

[0061] 利拉鲁肽可以以药物组合物的形式施用。所述药物组合物可包含浓度为 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 至 $100\text{mg}/\text{ml}$ 的利拉鲁肽。在一些实施方案中,所述药物组合物包含 $0.01\text{--}50\text{mg}$ 或 $0.01\text{--}20\text{mg}$ 或 $0.01\text{--}10\text{mg}/\text{ml}$ 利拉鲁肽。在一些实施方案中,所述药物组合物包含 $1\text{--}20\text{mg}/\text{ml}$ 利拉鲁肽。

[0062] 本文所述的药物组合物可进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如选自缓冲体系、防腐剂、张度剂、螯合剂、稳定剂和表面活性剂的赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,如选自缓冲液、等渗剂和防腐剂

的一种或多种赋形剂。药物活性成分与各种赋形剂的配制是本领域已知的,参见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (例如第19版(1995)和任何后续版本)。术语“赋形剂”宽泛地指除活性治疗成分例如利拉鲁肽之外的任何组分。所述赋形剂可以是惰性物质、非活性物质和/或非药物活性物质。

[0063] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含磷酸盐缓冲液,如磷酸钠缓冲液,例如磷酸二钠。在一些实施方案中,所述药物组合物包含等渗剂,如丙二醇。在一些实施方案中,所述药物组合物包含防腐剂,如苯酚。

[0064] 所述药物组合物可以是溶液或悬浮液的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物为水性组合物,如水溶液或水悬浮液。术语“水性组合物”被定义为包含至少50%w/w的水的组合物。同样,术语“水溶液”被定义为包含至少50%w/w的水的溶液,而术语“水性悬浮液”被定义为包含至少50%w/w的水的悬浮液。水性组合物可包含至少50%w/w的水,或至少60%、70%、80%或甚至至少90%w/w的水。在一些实施方案中,所述药物组合物的pH在7.5-9.0的范围内。

[0065] 在一些实施方案中,利拉鲁肽以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含约1-20mg/ml利拉鲁肽、约2-15mM磷酸盐缓冲液、约2-25mg/ml丙二醇、约1-18mg/ml苯酚,且pH在7.5-9.0的范围内。在一些实施方案中,利拉鲁肽以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含约6mg/ml利拉鲁肽、约1.42mg/ml二水合磷酸二钠、约14.0mg/ml丙二醇、约5.5mg/ml苯酚,且具有约8.15的pH。在一些实施方案中,利拉鲁肽以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含6mg/ml利拉鲁肽、1.42mg/ml二水合磷酸二钠、14.0mg/ml丙二醇、5.5mg/ml苯酚,且具有8.15的pH。

[0066] 施用方案

[0067] 可以以治疗有效量,如治疗2型糖尿病的治疗有效量施用利拉鲁肽。利拉鲁肽的治疗有效量可由医师评估。利拉鲁肽的剂量可以在0.1至10mg的范围内。

[0068] 利拉鲁肽可以每日施用一次。在一些实施方案中,利拉鲁肽在一天中的任意时间每日施用一次。在一些实施方案中,利拉鲁肽的日剂量在0.4至4.0mg的范围内,例如在0.4至2.0mg的范围内。在一些实施方案中,利拉鲁肽的日剂量选自0.6、1.2和1.8mg。在一些实施方案中,利拉鲁肽的日剂量为3.0mg。

[0069] 在一些实施方案中,本文针对利拉鲁肽所用的术语“长期治疗”是指以一定的量和频率施用以提供治疗效果。在一些实施方案中,本文针对利拉鲁肽所用的术语“长期治疗”是指每日一次施用0.4-4.0mg,例如0.6、1.2或1.8mg利拉鲁肽。

[0070] 利拉鲁肽可以经由肠胃外给药例如皮下注射来施用。利拉鲁肽可以使用笔式注射器如3ml一次性笔式注射器来施用。

[0071] 除非另有说明,否则本文的范围包括其端点。在一些实施方案中,术语“一种”意指“一种或多种”。在一些实施方案中,除非在说明书中另有指明,否则以单数形式呈现的术语还包括复数的情况。在本文中,术语“约”表示所提及的值 $\pm 10\%$ ,并且包括该值。

[0072] 本发明的非限制性实施方案

[0073] 本发明的非限制性实施方案包括:

[0074] 1. 治疗2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的利拉鲁肽,其中所述受试者具有(i)一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾

功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病,和/或(ii)一种或多种选自微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压、左心室肥大、左心室收缩功能障碍、左心室舒张功能障碍和踝/肱指数 $<0.9$ 的血管疾病危险因素;其中所述方法减少或延迟心血管主要不良事件(MACE)的发生。

[0075] 2. 治疗2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的利拉鲁肽,其中所述受试者具有(i)一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病,和/或(ii)一种或多种选自微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压、左心室肥大、左心室收缩功能障碍、左心室舒张功能障碍和踝/肱指数 $<0.9$ 的血管疾病的危险因素;其中所述方法降低所述受试者发生心血管主要不良事件(MACE)的风险。

[0076] 3. 治疗2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的利拉鲁肽,其中所述受试者具有(i)一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病,和/或(ii)一种或多种选自下组的血管疾病危险因素:a)微量白蛋白尿或蛋白尿;b)高血压和/或通过ECG或成像显示的左心室肥大;c)通过成像显示的左心室收缩功能障碍或左心室舒张功能障碍;和d)踝/肱指数 $<0.9$ ;其中所述方法降低所述受试者发生心血管主要不良事件(MACE)的风险。

[0077] 4. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者患有(i)选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病。

[0078] 5. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者具有(ii)一种或多种选自微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压、左心室肥大、左心室收缩功能障碍、左心室舒张功能障碍和踝/肱指数 $<0.9$ 的血管疾病危险因素。

[0079] 6. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者具有(ii)一种或多种选自下组的血管疾病危险因素:a)微量白蛋白尿或蛋白尿;b)高血压和/或通过ECG或成像显示的左心室肥大;c)通过成像显示的左心室收缩功能障碍或左心室舒张功能障碍;和d)踝/肱指数 $<0.9$ 。

[0080] 7. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述血管疾病和/或所述一种或多种血管疾病危险因素在开始施用利拉鲁肽之前就已存在。

[0081] 8. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE选自CV死亡、非致命性MI、非致命性中风、冠状动脉血运重建、因心力衰竭而入院治疗和因不稳定型心绞痛而入院治疗。

[0082] 9. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE减少或延迟至少1%。

[0083] 10. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE减少或延迟约1%至约3%。

[0084] 11. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE减少约2.4%。

[0085] 12. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,第一次MACE减少或延迟至少1%。

[0086] 13. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,第一次MACE减少或延迟约1%至约3%。

[0087] 14. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,第一次MACE减少约2.4%。

- [0088] 15. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE选自CV死亡、非致命性MI、非致命性中风、冠状动脉血运重建和因心力衰竭而入院治疗。
- [0089] 16. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE选自CV死亡、非致命性MI和非致命性中风。
- [0090] 17. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE减少或延迟至少10%。
- [0091] 18. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE减少或延迟约10%至约15%。
- [0092] 19. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE减少或延迟约13%。
- [0093] 20. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE的危险比约为0.87。
- [0094] 21. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE的危险比为0.87,95%CI为(0.78;0.97)。
- [0095] 22. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述受试者发生MACE的风险降低至少10%。
- [0096] 23. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述受试者发生MACE的风险降低约10%至约15%。
- [0097] 24. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述受试者发生MACE的风险降低约13%。
- [0098] 25. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,发生MACE的受试者的危险比为约0.87。
- [0099] 26. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,发生MACE的受试者的危险比为0.87,95%CI为(0.78;0.97)。
- [0100] 27. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述受试者发生其第一次MACE减少或延迟至少10%。
- [0101] 28. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述MACE减少或延迟约10%至约15%。
- [0102] 29. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述第一次MACE减少或延迟约13%。
- [0103] 30. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,发生其第一次MACE的受试者的危险比为约0.87。
- [0104] 31. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,发生其第一次MACE的受试者的危险比为0.87,95%CI为(0.78;0.97)。
- [0105] 32. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE为CV死亡。
- [0106] 33. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少至少10%。
- [0107] 34. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约10%至约35%。

- [0108] 35. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述CV死亡减少或延迟约15%至约30%。
- [0109] 36. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述CV死亡减少或延迟约22%。
- [0110] 37. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为非致命性MI。
- [0111] 38. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性MI减少或延迟至少8%。
- [0112] 39. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性MI减少或延迟约8%至约20%。
- [0113] 40. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性MI减少或延迟约10%至约15%。
- [0114] 41. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性MI减少或延迟约12%。
- [0115] 42. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为非致命性中风。
- [0116] 43. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性中风减少或延迟至少7%。
- [0117] 44. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性中风减少或延迟约8%至约20%。
- [0118] 45. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性中风减少或延迟约9%至约15%。
- [0119] 46. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述非致命性中风减少或延迟约11%。
- [0120] 47. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为冠状动脉血运重建。
- [0121] 48. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述冠状动脉血运重建减少或延迟至少5%。
- [0122] 49. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述冠状动脉血运重建减少或延迟约5%至约20%。
- [0123] 50. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述冠状动脉血运重建减少或延迟约7%至约15%。
- [0124] 51. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述冠状动脉血运重建减少或延迟约9%。
- [0125] 52. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为因心力衰竭而入院治疗。
- [0126] 53. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟至少5%。
- [0127] 54. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约8%至约20%。
- [0128] 55. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约13%。
- [0129] 56. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入

院治疗减少或延迟至少10%。

[0130] 57. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约10%至约35%。

[0131] 58. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约15%至约30%。

[0132] 59. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约23%。

[0133] 60. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为因不稳定型心绞痛而入院治疗。

[0134] 61. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因不稳定型心绞痛而入院治疗减少或延迟至少1%。

[0135] 62. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因不稳定型心绞痛而入院治疗减少或延迟约1%至约5%。

[0136] 63. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述因不稳定型心绞痛而入院治疗减少或延迟约2%。

[0137] 64. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为

[0138] a. CV死亡, 并且其中与安慰剂相比, 所述CV死亡减少或延迟约10%至约35%;

[0139] b. 非致命性MI, 并且其中与安慰剂相比, 所述非致命性MI减少或延迟约8%至约20%;

[0140] c. 非致命性中风, 并且其中与安慰剂相比, 所述非致命性中风减少或延迟约8%至约20%; 和/或

[0141] d. 因心力衰竭而入院治疗, 并且其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约10%至约35%。

[0142] 65. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为

[0143] a. CV死亡, 并且其中与安慰剂相比, 所述CV死亡减少或延迟约22%;

[0144] b. 非致命性MI, 并且其中与安慰剂相比, 所述非致命性MI减少或延迟约12%;

[0145] c. 非致命性中风, 并且其中与安慰剂相比, 所述非致命性中风减少或延迟约11%;

和/或

[0146] d. 因心力衰竭而入院治疗, 并且其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约13%。

[0147] 66. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述MACE为

[0148] a. CV死亡, 并且其中与安慰剂相比, 所述CV死亡减少或延迟约22%;

[0149] b. 非致命性MI, 并且其中与安慰剂相比, 所述非致命性MI减少或延迟约12%;

[0150] c. 非致命性中风, 并且其中与安慰剂相比, 所述非致命性中风减少或延迟约11%;

和/或

[0151] d. 因心力衰竭而入院治疗, 并且其中与安慰剂相比, 所述因心力衰竭而入院治疗减少或延迟约23%。

[0152] 67. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述方法进一步降低所述受试者死亡的风险, 其中所述死亡的原因为任意原因。

[0153] 68. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述受试者的死亡风险降低至少10%。

[0154] 69. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述受试者的死亡风险降低约10%至约20%。

[0155] 70. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中与安慰剂相比, 所述受试者的死亡风险降低约15%。

[0156] 71. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽:

[0157] a. 至少15个月, 并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡);

[0158] b. 至少6个月(并且任选地最长达54个月), 并且其中所述方法减少或延迟非致命性心肌梗死(MI);

[0159] c. 至少40个月, 并且其中所述方法减少或延迟非致命性中风;

[0160] d. 至少32个月(并且任选地最长达56个月), 并且其中所述方法降低需要冠状动脉血运重建的风险; 和/或

[0161] e. 至少17个月(并且任选地最长达54个月), 并且其中所述方法减少或延迟因心力衰竭而入院治疗。

[0162] 72. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少15个月, 并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。

[0163] 73. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少12个月, 或至少18个月, 并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。

[0164] 74. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少6个月(并且任选地最长达54个月), 并且其中所述方法减少或延迟非致命性心肌梗死(MI)。

[0165] 75. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少5个月或7个月, 并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。

[0166] 76. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少40个月, 并且其中所述方法减少或延迟非致命性中风。

[0167] 77. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少36个月或40个月, 并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。

[0168] 78. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少32个月(并且任选地最长达56个月), 并且其中所述方法降低需要冠状动脉血运重建的风险。

[0169] 79. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少30个月或35个月, 并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。

[0170] 80. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中施用利拉鲁肽至少17个月(并且任选地最长达54个月), 并且其中所述方法减少或延迟因心力衰竭而入院治疗。

[0171] 81. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗, 其中

施用利拉鲁肽至少15个月或20个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡)。

[0172] 82.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者不到60岁。

[0173] 83.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者在欧洲或亚洲居住。

[0174] 84.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者为亚洲种族本源。

[0175] 85.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的BMI超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0176] 86.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的BMI至少为 $30.4\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0177] 87.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的HbA1c超过8.3%。

[0178] 88.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的HbA1c至少为8.4%。

[0179] 89.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的HbA1c至少为9.0%。

[0180] 90.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者在根据本文所述方法开始施用利拉鲁肽之前不超过11年的时间内患有2型糖尿病。

[0181] 91.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者至少为50岁并患有CV疾病。

[0182] 92.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者至少为60岁并患有CV疾病。

[0183] 93.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者未患有慢性心力衰竭。

[0184] 94.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者接受由一种口服抗糖尿病药物(OAD)组成的伴随药物。

[0185] 95.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者先前没有接受过抗糖尿病治疗。

[0186] 96.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者没有接受另外的抗糖尿病治疗。

[0187] 97.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者具有中度和/或严重肾损害。

[0188] 98.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者具有中度肾损害。

[0189] 99.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的eGFR小于 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,如小于 $40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 或小于 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,其中所述eGFR可根据MDRD确定。

[0190] 100.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的eGFR在 $30$ 至 $59\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的范围内,其中所述eGFR可根据MDRD确定。

[0191] 101.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的eGFR在大于 $40$ 至小于 $50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的范围内,其中所述eGFR可根据MDRD确定。

[0192] 102.根据前述权利要求中任一项的方法,其中每日一次施用利拉鲁肽。

[0193] 103.根据前述权利要求中任一项的方法,其中以每日 $0.4$ - $2.0\text{mg}$ 范围内的量,如每日 $0.6$ 、 $1.2$ 或 $1.8\text{mg}$ ,每日一次施用利拉鲁肽。

[0194] 104.根据前述权利要求中任一项的方法,其中利拉鲁肽以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含约 $1$ - $20\text{mg}/\text{ml}$ 利拉鲁肽、约 $2$ - $15\text{mM}$ 磷酸盐缓冲液、约 $2$ - $25\text{mg}/\text{ml}$ 丙二醇、约 $1$ - $18\text{mg}/\text{ml}$ 苯酚,并且pH在 $7.5$ 至 $9.0$ 的范围内。

[0195] 105.根据前述权利要求中任一项的方法,其中利拉鲁肽以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含约 $6\text{mg}/\text{ml}$ 利拉鲁肽、约 $1.42\text{mg}/\text{ml}$ 二水合磷酸二钠、约 $14.0\text{mg}/\text{ml}$ 丙二

醇、约5.5mg苯酚,且pH为约8.15。。

[0196] 106.根据前述权利要求中任一项的方法,其中利拉鲁肽以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含6mg/ml利拉鲁肽、1.42mg/ml二水合磷酸二钠、14.0mg/ml丙二醇、5.5mg/ml苯酚,且pH值为8.15。

[0197] 107.治疗2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的利拉鲁肽,其中所述受试者具有

[0198] (i)一种或多种选自心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和慢性心力衰竭的血管疾病,和/或

[0199] (ii)一种或多种选自微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压、左心室肥大、左心室收缩功能障碍、左心室舒张功能障碍和踝/肱指数<0.9的血管疾病危险因素;

[0200] 其中所述方法延迟或减少心血管主要不良事件(MACE)。

[0201] 108.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者至少为60岁,如至少为60岁,并且患有心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭。

[0202] 109.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE选自CV死亡、非致命性MI、非致命性中风、冠状动脉血运重建、因心力衰竭而入院治疗和因不稳定型心绞痛而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,MACE减少或延迟约1%至约3%,如与安慰剂相比,减少约2.4%。

[0203] 110.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE选自CV死亡、非致命性MI和非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述MACE减少约10%至约15%,如与安慰剂相比,减少约13%。

[0204] 111.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述血管疾病和/或所述一种或多种血管疾病危险因素在开始施用利拉鲁肽之前就已存在。

[0205] 112.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭选自既往心肌梗死、既往中风、既往短暂性缺血发作(TIA)、既往冠状动脉血运重建、既往颈动脉血运重建、既往外周动脉血运重建、冠状动脉狭窄>50%、颈动脉狭窄>50%、下肢动脉狭窄>50%、症状性冠心病史(例如,通过阳性运动应激试验或任何心脏成像记录到的)、不稳定型心绞痛(例如伴随ECG(心电图)改变)、无症状性心肌缺血(例如,通过阳性核成像试验或运动试验或多巴酚丁胺负荷超声心动图记录到的)、NYHA II-III级慢性心力衰竭和中度-严重慢性肾功能衰竭(例如,在临床上已经达到对应于肾小球滤过率<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>(根据肾病饮食改良(MDRD))或<60mL/min(根据Cockcroft-Gault公式)的阶段)。

[0206] 113.根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE为:

[0207] a.CV死亡,并且其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约10%至约35%;

[0208] b.非致命性MI,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约8%至约20%;

[0209] c.非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约8%至约20%;和/或

[0210] d.因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗

减少或延迟约10%至约35%。

[0211] 114. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述MACE为:

[0212] e. CV死亡,且其中与安慰剂相比,所述CV死亡减少或延迟约22%;

[0213] f. 非致命性MI,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性MI减少或延迟约12%;

[0214] g. 非致命性中风,并且其中与安慰剂相比,所述非致命性中风减少或延迟约11%;

和/或

[0215] h. 因心力衰竭而入院治疗,并且其中与安慰剂相比,所述因心力衰竭而入院治疗减少约13%。

[0216] 115. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的BMI超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ ,如BMI为至少 $30.4\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0217] 116. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者的HbA<sub>1c</sub>超过8.3%,如HbA<sub>1c</sub>为至少8.4%或至少9.0%。

[0218] 117. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者具有中度肾损害。

[0219] 118. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者

[0220] (i) 接受由一种口服抗糖尿病药物组成的伴随药物;

[0221] (ii) 以前没有接受过抗糖尿病治疗;和/或

[0222] (iii) 没有接受另外的抗糖尿病治疗。

[0223] 119. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述利拉鲁肽施用为长期治疗,其中施用利拉鲁肽

[0224] (i) 至少15个月,并且其中所述方法减少或延迟心血管死亡(CV死亡);

[0225] (ii) 至少6个月(并且任选地最长达54个月),并且其中所述方法减少或延迟非致命性心肌梗死(MI);

[0226] (iii) 至少40个月,并且其中所述方法减少或延迟非致命性中风;

[0227] (iv) 至少32个月(并且任选地最长达56个月),并且其中所述方法降低需要冠状动脉血运重建的风险;和/或

[0228] (v) 至少17个月(并且任选地最长达54个月),并且其中所述方法减少或延迟因心力衰竭而入院治疗。

[0229] 120. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中以每日0.4-4.0mg范围内的量,如每日0.6、1.2或1.8mg,每日一次施用利拉鲁肽。

[0230] 121. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中利拉鲁肽以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含约1-20mg/ml利拉鲁肽、约2-15mM磷酸盐缓冲液、约2-25mg/ml丙二醇、约1-18mg/ml苯酚,并且pH在7.5至9.0的范围内。

## 实施例

[0231] 缩写列表

[0232] MACE: 心血管主要不良事件

[0233] HbA<sub>1c</sub>: 糖基化血红蛋白

[0234] GLP-1: 胰高血糖素样肽-1

[0235] BMI: 身体质量指数

[0236] N:受试者人数

[0237] CV:心血管的OAD:口服抗糖尿病药物

[0238] TIA:短暂性缺血发作

[0239] CI:置信区间

[0240] CKD-EPI:慢性肾脏病流行病学合作

[0241] MDRD:肾病饮食改良

[0242] MI:心肌梗死

[0243] UAP:不稳定型心绞痛

[0244] 临床试验:材料与方法

[0245] 进行了一项涉及9340名人类受试者的长期、多中心、国际性、随机双盲、以安慰剂为对照的试验,针对每名受试者至少治疗3.5年,最长5年;并且该试验关注处于心血管事件高风险下的患有2型糖尿病的成人受试者中的心血管事件发生率,包括已患有心血管疾病的此类受试者。该试验的主要目的是确定利拉鲁肽治疗相比于安慰剂对2型糖尿病患者中的心血管事件的长期效果。次要目的是针对临床上重要的事件或其他替代参数,评估利拉鲁肽治疗相比于安慰剂在处于心血管事件高风险下的2型糖尿病成人患者中的疗效和安全性。在整个试验期间收集并评估所有试验端点。受试者入选和排除标准如表2中所述。随机化的受试者在基线时的受试者特征、心血管风险概况、肾功能、心血管药物使用和抗糖尿病治疗方案如表3a-e中所示。试验的总持续时间被计划为18个月的招募期,以及随后从最后一名受试者被随机化起42个月的治疗期。该试验开始于采用安慰剂的为期两周的开放标签预处理期(run-in period),随后受试者以1:1的方式随机接受利拉鲁肽或安慰剂作为其医护标准(SOC)治疗的添加疗法(add-on)。受试者的SOC治疗如表4中所示。随机化后,在整个试验期间,采用利拉鲁肽或安慰剂的治疗为双盲的。受试者开始于0.6mg利拉鲁肽或安慰剂。本文所用的术语“安慰剂”是指除了不包含利拉鲁肽以外与利拉鲁肽制剂相同的制剂,并且以等同利拉鲁肽剂量所使用的体积施用该安慰剂。一周后将利拉鲁肽或安慰剂的剂量递增至1.2mg,随后在一周后将剂量递增至1.8mg。剂量递增后,95%的受试者接受1.8mg的利拉鲁肽或安慰剂,5%的受试者接受1.2mg的利拉鲁肽或安慰剂,而5%的受试者接受0.6mg的利拉鲁肽或安慰剂。考虑到受试者对该试验产品(即,利拉鲁肽或安慰剂)的耐受性,如果需要可以延长剂量增加的时间。如果受试者对试验产品的耐受性有需要,则可以在试验中的任何时间减少剂量。除受试者以1.8mg利拉鲁肽或安慰剂的最大剂量进行的标准治疗之外,受试者每日一次通过皮下施用接受利拉鲁肽或安慰剂。该皮下注射在腹部、大腿或上臂进行。该制剂以包含利拉鲁肽或安慰剂的水溶液的形式施用,均使用3ml一次性笔式注射器。该笔式注射器对于利拉鲁肽和安慰剂施用是相同的。该水溶液含有6.0mg/ml利拉鲁肽、1.42mg/ml二水合磷酸二钠、14.0mg/ml丙二醇、5.5mg/ml苯酚,并且pH为8.15。利拉鲁肽可以如W0 98/08871中所述制备。

[0246] 本文中的术语“基线”(例如用作“基线特征”或“基线心血管风险概况”的一部分)可以指在受试者随机化时结合就诊而确定的某参数的水平(例如HbA1c的水平)。在一些实施方案中,术语基线是指在开始施用利拉鲁肽之前的参数,例如受试者中某一事件的历史。

[0247] 该试验的结果可以在此呈现为经历事件的受试者的数目或分数。或者,该试验的结果可以与Cox比例风险模型中估计的危险比一起呈现,该Cox比例风险模型是用于估计事

件发生前时间的标准统计模型。本文所用的术语“危险比”（也称为“HR”）意为在施用利拉鲁肽时与施用安慰剂时相比经历事件的瞬时风险比，利拉鲁肽和安慰剂是本试验中的两种处理。针对HR的95%置信区间(CI)的上限小于1.00意味着对于感兴趣的事件，所估计的利拉鲁肽与安慰剂之间的治疗比在统计学上显著支持利拉鲁肽，其显著性水平为5%。5%的显著性水平是临床试验中研究显著性的标准水平。例如，对于到第一次CV死亡的时间，HR值为0.78且95%CI为(0.66;0.94)意味着与安慰剂相比，利拉鲁肽导致在任何给定时间点经历CV死亡的风险据估计降低22%，并且这种风险降低具有统计学显著性，这是因为0.94小于1.00。

[0248] 在死亡的情况下登记“心血管死亡”（也称为“CV死亡”），其中死亡原因选自心血管疾病或未知。

[0249] 表2:受试者入选和排除标准(具有资格的受试者应符合所有入选标准;对于将被排除的受试者,其满足一个或多个排除标准;然而有150名患者不符合至少一项入选或排除标准)

[0250]

入选标准	排除标准
<ul style="list-style-type: none"> <li>患有2型糖尿病的女性或男性</li> <li>筛查时年龄<math>\geq 50</math>岁,并伴有心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、慢性肾功能衰竭和/或慢性心力衰竭,其选自: a) 既往心肌梗死; b) 既往中风或既往短暂性缺血发作(TIA); c) 既往冠状动脉、颈动脉或外周动脉血运重建; d) 血管造影术或其他冠状动脉、颈动脉或下肢动脉成像显示的<math>&gt;50\%</math>狭窄; e) 通过阳性运动应激试验或任意心脏成像记录到的症状性冠心病史,或伴随ECG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1型糖尿病</li> <li>在筛查(试验开始)前3个月内使用GLP-1受体激动剂(艾塞那肽、利拉鲁肽或其他)或普兰林肽或任何二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂</li> <li>在筛查前3个月内使用除人中性鱼精蛋白(NPH)胰岛素或长效胰岛素类似物或预混胰岛素以外的胰岛素。由研究者自行决定,允许在此期间短期</li> </ul>

[0251]

<p>(心电图)改变的不稳定型心绞痛; f) 通过阳性核成像试验或运动试验或多巴酚丁胺负荷超声心动图记录到的无症状性心肌缺血; g) NYHA II-III级慢性心力衰竭; 和h) 慢性肾功能衰竭, 其在临床上已经达到对应于肾小球滤过率<math>&lt; 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math> (根据肾病饮食改良 (MDRD)) 或<math>&lt; 60 \text{ mL/min}</math> (根据Cockcroft-Gault公式)的阶段; 其中“既往”是指在开始施用利拉鲁肽之前; <b>或者</b>, 筛查时年龄<math>\geq 60</math>岁, 并且有其他指定的血管疾病危险因素, 其选自: a) 微量白蛋白尿或蛋白尿; b) 高血压和/或通过ECG或成像显示的左心室肥大; c) 通过成像显示的左心室收缩功能障碍或左心室舒张功能障碍; 和d) 踝/肱指数<math>&lt; 0.9</math>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 筛查时<math>\text{HbA}_{1c} \geq 7.0\%</math></li> <li>• 未使用过抗糖尿病药物, 或用一种或多种口服抗糖尿病药物 (OAD) 治疗, 或单独地或与OAD联合地用人NPH胰岛素或长效胰岛素类似物或预混胰岛素治疗</li> </ul>	<p>使用与间发疾病有关的其他胰岛素</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 在过去3个月内的血糖控制的急性失代偿, 其需要立即强化治疗以预防糖尿病的急性并发症 (例如, 糖尿病酮症酸中毒)</li> <li>• 在过去14天内的急性冠状动脉或脑血管事件</li> <li>• 当前进行连续性肾脏替代疗法</li> <li>• 末期肝病</li> <li>• NYHA IV级慢性心力衰竭</li> <li>• 先前的实体器官移植或正在等待实体器官移植</li> <li>• 2型多发性内分泌瘤病 (MEN2) 或家族性甲状腺髓样癌 (FMTC) 的家族史或个人病史</li> <li>• 非家族性甲状腺髓样癌的个人病史</li> <li>• 在过去5年中有需要化疗、手术、放疗或姑息疗法的恶性肿瘤。用局部5-氟尿嘧啶 (5FU) 治疗皮肤上皮内鳞状细胞癌 (Bowen病) 的受试者和患有基底细胞皮肤癌的受试者被允许进入本试验</li> </ul>
---	--

[0252]

表3a: 基线特征

[0253]

	利拉鲁肽	安慰剂
受试者人数	4668	4672
男性, N (%)	3011 (64.5)	2992 (64.0)
年龄, 岁	64.2	64.4

糖尿病持续时间,年	12.8	12.9
HbA <sub>1c</sub> ,%	8.7	8.7
BMI,kg/m <sup>2</sup>	32.5	32.5
体重,kg	91.9	91.6
收缩压,mmHg	135.9	135.9
舒张压,mmHg	77.2	77.0
心力衰竭*,N(%)	832(17.8)	821(17.6)

[0254] 全分析集;除非另有说明,否则数据为平均值。\*:心力衰竭包括NYHA I、II和III级。%:受试者的比例。BMI:身体质量指数。HbA<sub>1c</sub>:糖基化血红蛋白。NYHA:纽约心脏协会。

[0255] 表3b:基线时的心血管风险概况

	利拉鲁肽		安慰剂	
	N	%	N	%
<b>受试者人数</b>	<b>4668</b>		<b>4672</b>	
<b>年龄≥ 50 岁, 且确定有 CV 疾病</b>	<b>3815</b>	<b>81.7</b>	<b>3749</b>	<b>80.2</b>
既往心肌梗死	1464	31.4	1400	30.0
既往中风或既往 TIA	730	15.6	777	16.6
既往动脉血运重建	1766	37.8	1719	36.8
血管造影术显示>50%狭窄	1188	25.4	1191	25.5
记录到的症状性冠状动脉心脏病史	412	8.8	406	8.7
记录到的无症状性心肌缺血	1241	26.6	1231	26.3
NYHA II 或 III 级慢性心力衰竭	653	14.0	652	14.0
慢性肾功能衰竭	1185	25.4	1122	24.0

<b>年龄≥ 60 岁, 且有 CV 疾病危险因素</b>	<b>853</b>	<b>18.3</b>	<b>923</b>	<b>19.8</b>
微量白蛋白尿或蛋白尿	504	10.8	560	12.0
高血压或左心室肥大	249	5.3	253	5.4
左心室收缩或舒张功能障碍	204	4.4	191	4.1
踝/肱指数< 0.9	126	2.7	134	2.9

[0258] 全分析集;\*慢性肾功能衰竭被定义为在临床上已经达到对应于eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>(根据MDRD)或<60mL/min(根据Cockcroft-Gault公式)的阶段,由研究者酌情报告。%:受试者的比例。eGFR:估算的肾小球滤过率。MDRD:肾病饮食改良。N:受试者人数。NYHA:纽约心脏协会。TIA:短暂性缺血发作。

[0259] 表3c:基线时的肾功能

	利拉鲁肽		安慰剂	
	N	%	N	%
<b>受试者人数</b>	<b>4668</b>	<b>100.0</b>	<b>4672</b>	<b>100.0</b>
[0260] 肾功能正常 (eGFR $\geq$ 90)	1620	34.7	1655	35.4
轻度肾损害 (eGFR 60–89)	1932	41.4	1975	42.3
中度肾损害 (eGFR 30–59)	999	21.4	935	20.0
重度肾损害 (eGFR $<$ 30)	117	2.5	107	2.3

[0261] 全分析集。eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 按照MDRD公式。%:受试者的比例。eGFR:估算的肾小球滤过率;MDRD:肾病饮食改良。N:受试者人数。

[0262] 表3d:基线时的心血管药物使用

	利拉鲁肽		安慰剂	
	N	%	N	%
<b>受试者人数</b>	<b>4668</b>		<b>4672</b>	
<b>抗高血压治疗</b>	<b>4322</b>	<b>92.6</b>	<b>4299</b>	<b>92.0</b>
β受体阻滞剂	2649	56.7	2524	54.0
钙通道阻滞剂	1531	32.8	1477	31.6
ACE抑制剂和ARB	3898	83.5	3833	82.0
其他	468	10.0	452	9.7
<b>利尿剂</b>	<b>1950</b>	<b>41.8</b>	<b>1949</b>	<b>41.7</b>
髓祥利尿剂	823	17.6	833	17.8
其他	1405	30.1	1392	29.8
<b>降脂药</b>	<b>3554</b>	<b>76.1</b>	<b>3511</b>	<b>75.1</b>
他汀类药物	3395	72.7	3334	71.4
其他	655	14.0	676	14.5
<b>血小板聚集抑制剂</b>	<b>3203</b>	<b>68.6</b>	<b>3119</b>	<b>66.8</b>
乙酰水杨酸	2975	63.7	2899	62.1
其他	718	15.4	743	15.9
<b>其他抗血栓药物</b>	<b>309</b>	<b>6.6</b>	<b>314</b>	<b>6.7</b>

[0265] 全分析集。83名受试者缺少开始用药的日期,他们被假定为在基线时处于治疗中(on treatment)。%:受试者的比例。ACE:血管紧张素转换酶。ARB:血管紧张素受体阻断剂。N:受试者人数。

[0266] 表3e:基线时的抗糖尿病治疗方案

	利拉鲁肽		安慰剂	
	N	%	N	%
<b>受试者人数</b>	<b>4668</b>		<b>4672</b>	
<b>未使用过胰岛素</b>	<b>2633</b>	<b>56.4</b>	<b>2548</b>	<b>54.5</b>
[0267] 未处于治疗中*	196	4.2	170	3.6
仅服用 OAD	2437	52.2	2378	50.9
<b>胰岛素治疗</b>	<b>2035</b>	<b>43.6</b>	<b>2124</b>	<b>45.5</b>
仅使用胰岛素	361	7.7	376	8.0
胰岛素+ OAD	1674	35.9	1748	37.4

[0268] 全分析集。\*：包括未使用胰岛素/OAD的受试者和没有药物治疗的受试者。%：受试者的比例。N：受试者人数。OAD：口服抗糖尿病药物。

[0269] 表4：本试验中受试者的医护标准指南

参数	医护标准指南
血糖	HbA1c ≤ 7.0% (根据患者进行个体化)。如果 > 7.0%，则在 3 个月后再次测量 HbA1c。如果 HbA1c 仍然 > 7.0%，则在适当时强化治疗以达到目标。
疗法	在本试验的大多数国家中，生活方式改变和二甲双胍被认为是基础疗法
强化	添加疗法：根据当地标签，噻唑烷二酮类、磺酰脲类、α-葡糖苷酶抑制剂（不允许二肽基肽酶-4 抑制剂和其他基于肠降血糖素的疗法）。胰岛素治疗应基于当地实践，包括基础、基础/大剂量 (bolus)、预混和餐时大剂量 (SIT)。
[0270] 血压	目标：130/80 mm Hg。
抗高血压疗法	一线：ACE 抑制剂或 ARB。基于患者的个人需求：Ca <sup>2+</sup> -阻滞剂、利尿剂、其他。
脂质目标和疗法	LDL < 100 mg/dL (先前有心血管事件的患者中 < 70 mg/dL)。向所有患者推荐他汀类药物。二线疗法由研究者自行决定。
抗血小板疗法	阿司匹林或氯吡格雷（如果无法忍受阿司匹林）用于具有既往心血管事件 (MI、脑血管意外或血运重建) 的患者。

[0271] 结果:利拉鲁肽的心血管效果

[0272] 表5-11和图1-7中示出了该试验的心血管结果。

[0273] 表5:选自心血管死亡、非致命性MI和非致命性中风及其组合的第一次MACE

	危险比 (95% CI)	利拉鲁肽		安慰剂	
		N	%	N	%
[0274] 受试者人数 (FAS)		4668		4672	
第一次 MACE *	0.87 (0.78; 0.97) [对于优效性, p = 0.006]	607	13.0	692	14.8
CV 死亡		180		225	
非致命性 MI		275		304	
非致命性中风		152		163	

[0275] 对HR的单侧检验。针对治疗调整Cox比例风险模型。分析包括在随机化日期与随访日期之间具有所定义的第一次MACE的受试者；没有发生事件的受试者在最后一次联系(电话或访视)时被删失(censored)；在随机化之前发生的事件不用于定义第一次事件。\*：在该表中，MACE选自心血管死亡、非致命性中风和非致命性MI。全分析集(FAS)。%：受试者的比例。

[0276] 表6：选自心血管死亡、非致命性中风、非致命性心肌梗死、因不稳定型心绞痛而入院治疗、冠状动脉血运重建和因心力衰竭而入院治疗及其组合的第一次MACE

	危险比 (95% CI)	利拉鲁肽		安慰剂	
		N	%	N	%
[0277] 受试者人数 (FAS)		4668	100	4672	100
第一次 MACE*	0.88 (0.81; 0.96)	947	20.3	1061	22.7
<b>第一次 MACE*的组成</b>					
心血管死亡		141		182	
非致命性中风		238		257	
[0278] 非致命性 MI		140		152	
因 UAP 而入院治疗		104		96	
冠状动脉血运重建		162		190	
因心力衰竭而入院治疗		162		184	

[0279] 对HR的单侧检验。针对治疗调整Cox比例风险模型。分析包括在随机化日期与随访日期之间发生所定义的第一次MACE的受试者；没有发生事件的受试者在最后一次联系(电话或访视)时被删失；在随机化之前发生的事件不用于定义第一次事件。\*：在该表中，MACE选自心血管死亡、非致命性中风、非致命性MI、因UAP而入院治疗、冠状动脉血运重建和因心力衰竭而入院治疗。全分析集(FAS)。%：受试者的比例。

[0280] 表7：选自心血管死亡、非致命性中风、非致命性心肌梗死、因不稳定型心绞痛而入院治疗、冠状动脉血运重建和因心力衰竭而入院治疗的MACE以及在该组的每个列出的成员

中到第一次事件的时间

	危险比 (95% CI)	利拉鲁肽		安慰剂	
		N	%	N	%
<b>受试者人数 (FAS)</b>		4668	100	4672	100
<b>第一次 MACE*</b>	0.88 (0.81; 0.96)	947	20.3	1061	22.7
<b>总 MACE 的个体组成*</b>					
[0281] 心血管死亡	0.78 (0.66; 0.94)	218	4.7	276	5.9
非致命性中风	0.89 (0.72; 1.11)	159	3.4	177	3.8
非致命性 MI	0.88 (0.75; 1.03)	281	6.0	317	6.8
因 UAP 而入院治疗	0.98 (0.76; 1.26)	122	2.6	124	2.7
冠状动脉血运重建	0.91 (0.80; 1.04)	405	8.7	441	9.4
因心力衰竭而入院治疗	0.87 (0.73; 1.05)	218	4.7	248	5.3

[0282] 全分析集(FAS)。针对治疗调整Cox比例风险模型。\*：在该表中，MACE选自心血管死亡、非致命性中风、非致命性MI、因UAP而入院治疗、冠状动脉血运重建和因心力衰竭而入院治疗。%：受试者的比例。N：受试者人数。

[0283] 表8：到选自心血管死亡、非致命性MI和非致命性中风及其亚组的第一次MACE的时间

[0284]

因素	N	%	危险比 (95% CI)
<b>第一次 MACE*</b>	9340	13.9	0.87 (0.78; 0.97)
<b>性别</b>			
女性	3337	11.7	0.88 (0.72; 1.08)
男性	6003	15.1	0.86 (0.76; 0.98)
<b>年龄</b>			
成人 (< 60 岁)	2321	13.2	0.78 (0.62; 0.97)
老年 (≥ 60 岁)	7019	14.1	0.90 (0.80; 1.02)
<b>地区</b>			
欧洲	3631	13.3	0.82 (0.69**; 0.98)
北美	2847	15.0	1.01 (0.84; 1.22)
亚洲	711	8.6	0.62 (0.37; 1.04)
世界其他地区	2151	15.2	0.83 (0.67**; 1.03)
<b>人种</b>			
白人	7238	14.3	0.91 (0.80; 1.02)
黑人或非裔美国人	777	13.6	0.87 (0.59; 1.27)
亚洲人	936	10.3	0.70 (0.46; 1.04)
其他	389	16.2	0.61 (0.37; 1.00)
<b>种族</b>			
西班牙裔或拉丁裔	1134	13.6	0.74 (0.54; 1.02)
非西班牙裔或拉丁裔	8206	14.0	0.89 (0.79; 1.00)
<b>BMI</b>			
≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	3574	14.0	0.96 (0.81; 1.15)
> 30 kg/m <sup>2</sup>	5757	13.8	0.82 (0.71; 0.94)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>			

	≤ 8.3%	4768	13.0	0.90 (0.77; 1.05)
	> 8.3%	4571	14.9	0.84 (0.72; 0.98)
	<b>糖尿病持续时间</b>			
	≤ 11 年	4429	13.1	0.82 (0.70; 0.97)
	> 11 年	4892	14.6	0.91 (0.78; 1.05)
	<b>心血管风险</b>			
	年龄 ≥ 50 岁, 且已确认 CV 疾病	7564	15.3	0.83 (0.74; 0.96) ***
	年龄 ≥ 60 岁, 且有 CV 疾病危险因素	1776	7.9	1.18 (0.84; 1.64) ****
	<b>慢性心力衰竭</b>			
	是	1305	17.7	0.94 (0.72; 1.21)
	否	8035	13.3	0.86 (0.76; 0.96)
	<b>抗糖尿病治疗*</b>			
[0285]	1 OAD	1820	12.3	0.75 (0.58; 0.98)
	> 1 OAD	2995	12.9	0.96 (0.79; 1.17)
	胰岛素, 且 ≥ 1 OAD	3419	14.1	0.88 (0.74; 1.06)
	胰岛素, 无 OAD	739	21.1	0.87 (0.63; 1.19)
	无	367	14.2	0.72 (0.42; 1.24)
	<b>eGFR-MDRD</b>			
	eGFR < 60	1883	17.7	0.80 (0.64; 0.99)
	eGFR ≥ 60	7262	12.7	0.90 (0.79; 1.02)
	<b>eGFR-MDRD</b>			
	eGFR < 30	188	23.9	0.68 (0.37; 1.24)
	eGFR ≥ 30	9145	13.7	0.88 (0.79; 0.98)
	<b>eGFR-CKD-EPI</b>			
	eGFR < 60	1719	18.9	0.75 (0.60; 0.93)
	eGFR ≥ 60	7422	12.5	0.90 (0.80; 1.03)
	<b>eGFR-CKD-EPI</b>			
[0286]	eGFR < 30	192	22.4	0.85 (0.46; 1.55)
	eGFR ≥ 30	9141	13.7	0.87 (0.78; 0.97)

[0287] 针对治疗调整Cox比例风险模型。多重检验不予调整。\*:在该表中,MACE选自心血

管死亡、非致命性中风和非致命性MI。%：在随机化日期与随访日期之间发生所定义的第一次MACE的受试者的比例。N：受试者人数。\*\*：95%CI的下端点的更新结果为0.68。\*\*\*：更新结果为0.85(0.74;0.97)。\*\*\*\*：更新结果为1.19(0.85;1.67)。

[0288] 表9：到选自心血管死亡、非致命性MI和非致命性中风及其其他亚组的第一次MACE的时间

因素	危险比 (95% CI)
<b>第一次 MACE*</b>	0.87 (0.78; 0.97)
<b>基线时的受试者概况</b>	
已确诊为血管疾病且年龄≥ 60 岁的受试者	0.85 (0.75; 0.98)
具有血管疾病危险因素且年龄≥ 60 岁的受试者	1.18 (0.84; 1.64)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	
< 9.0%	0.89 (0.78; 1.03)
≥ 9.0%	0.83 (0.69; 0.98)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	
< 8.4%	0.90 (0.77; 1.05)
≥ 8.4%	0.84 (0.72; 0.98)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	
< 10.8%	0.87 (0.77; 0.98)
≥ 10.8%	0.85 (0.63; 1.13)
<b>eGFR-MDRD</b>	
eGFR < 30	0.86 (0.49; 1.50)
eGFR ≥ 30 至 ≤ 59	0.69 (0.55; 0.86)
eGFR > 59	0.94 (0.82; 1.06)

[0289]

	<b>eGFR-MDRD</b>	
	eGFR < 40	0.68 (0.48; 0.96) **
	eGFR ≥ 40 至 < 50	0.87 (0.62; 1.23) ***
	eGFR ≥ 50	0.89 (0.78; 1.00) ****
[0290]	<b>BMI</b>	
	< 30.4 kg/m <sup>2</sup>	0.95 (0.80; 1.13)
	≥ 30.4 kg/m <sup>2</sup>	0.82 (0.71; 0.94)
	<b>BMI</b>	
	< 33.0 kg/m <sup>2</sup>	0.88 (0.76; 1.01)
	≥ 33.0 kg/m <sup>2</sup>	0.86 (0.72; 1.02)

[0291] 针对治疗调整Cox比例风险模型。多重检验不予调整。\*：在该表中，MACE选自心血管死亡、非致命性中风和非致命性MI。\*\*：更新结果为0.64 (0.45; 0.92)。\*\*\*：更新结果为0.87 (0.61; 1.25)。\*\*\*\*：更新结果为0.89 (0.79; 1.01)。

[0292] 表10：到全部原因的死亡、CV死亡和非CV死亡的时间

	危险比 (95% CI)	利拉鲁肽		安慰剂	
		N	%	N	%
[0293] 受试者人数		4668	100.0	4672	100.0
全部原因的死亡	0.85 (0.74; 0.97)	379	8.1	445	9.5
CV死亡	0.78 (0.66; 0.94)	218	4.7	276	5.9
非CV死亡	0.95 (0.76; 1.17)	161	3.5	169	3.6

[0294] 全分析集。到全部原因的死亡、CV死亡和非CV死亡的时间。针对治疗调整Cox比例风险模型。分析包括在随机化日期与随访日期之间的事件。没有发生事件的受试者在最后一次联系(电话或访视)时被删失。%：受试者的比例。N：受试者人数。

[0295] 表11：到CV死亡的时间，不包括未知原因的死亡(即，只包括在临床上证明由CV原因引起的死亡)

[0296]		危险比 (95% CI)
	CV死亡, 不包括未知原因的死亡	0.75 (0.61; 0.93)

[0297] 全分析集。到CV死亡的时间，不包括未知原因的死亡。针对治疗调整Cox比例风险模型。分析包括在随机化日期与随访日期之间的事件。没有发生事件的受试者在最后一次联系(电话或访视)时被删失。

[0298] 虽然本文中已阐明并描述了本发明的某些特征，但本领域普通技术人员现在将会想到许多修改、替换、变化和等同方案。因此，应当理解，所附权利要求书旨在涵盖所有这些落入本发明真实范围内的修改和变化。

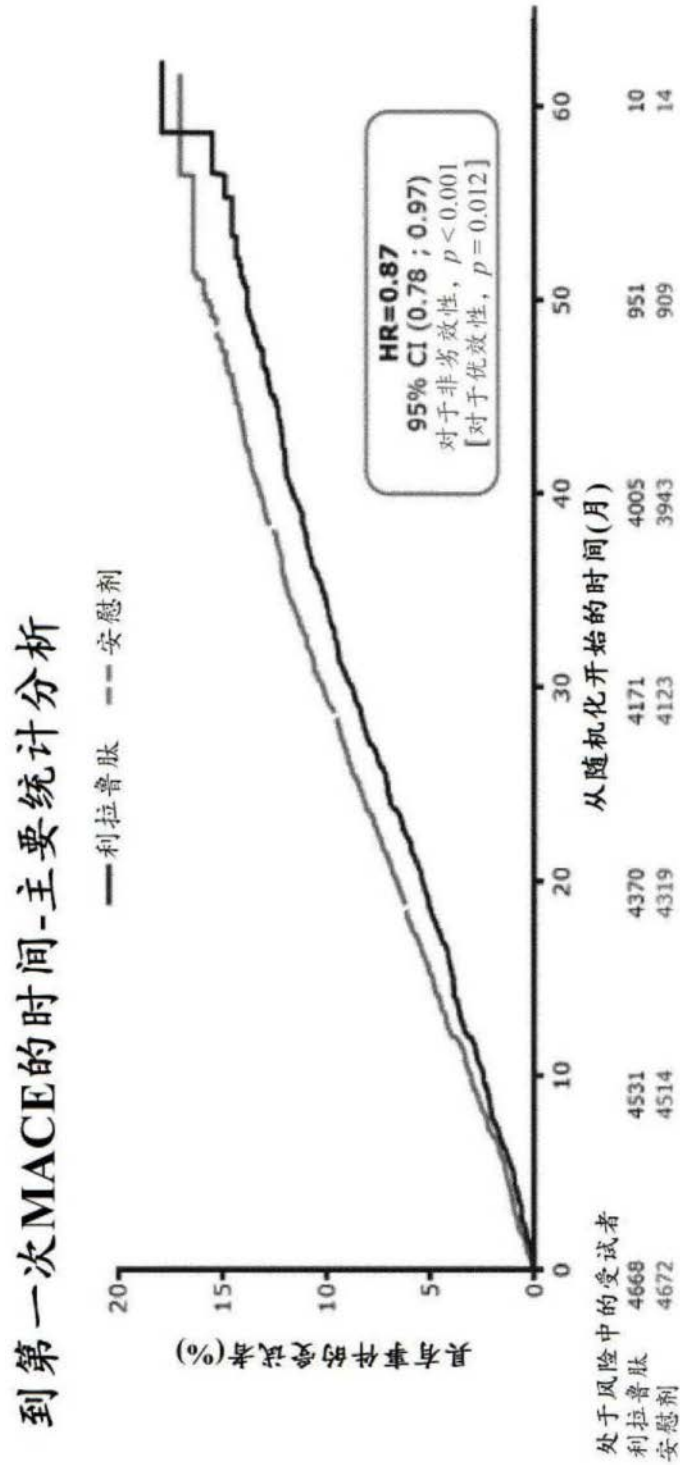


图1

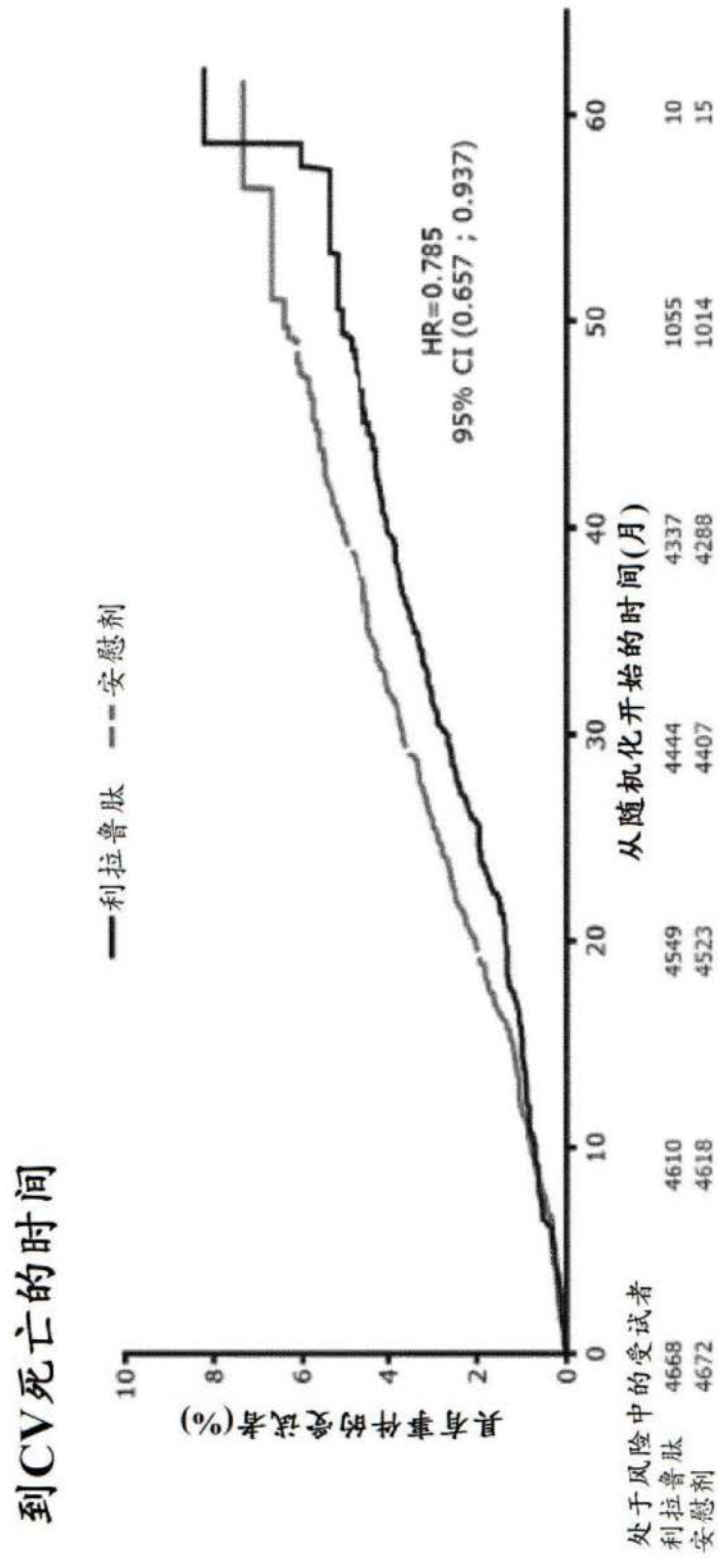


图2

### 到非致命性MI的时间

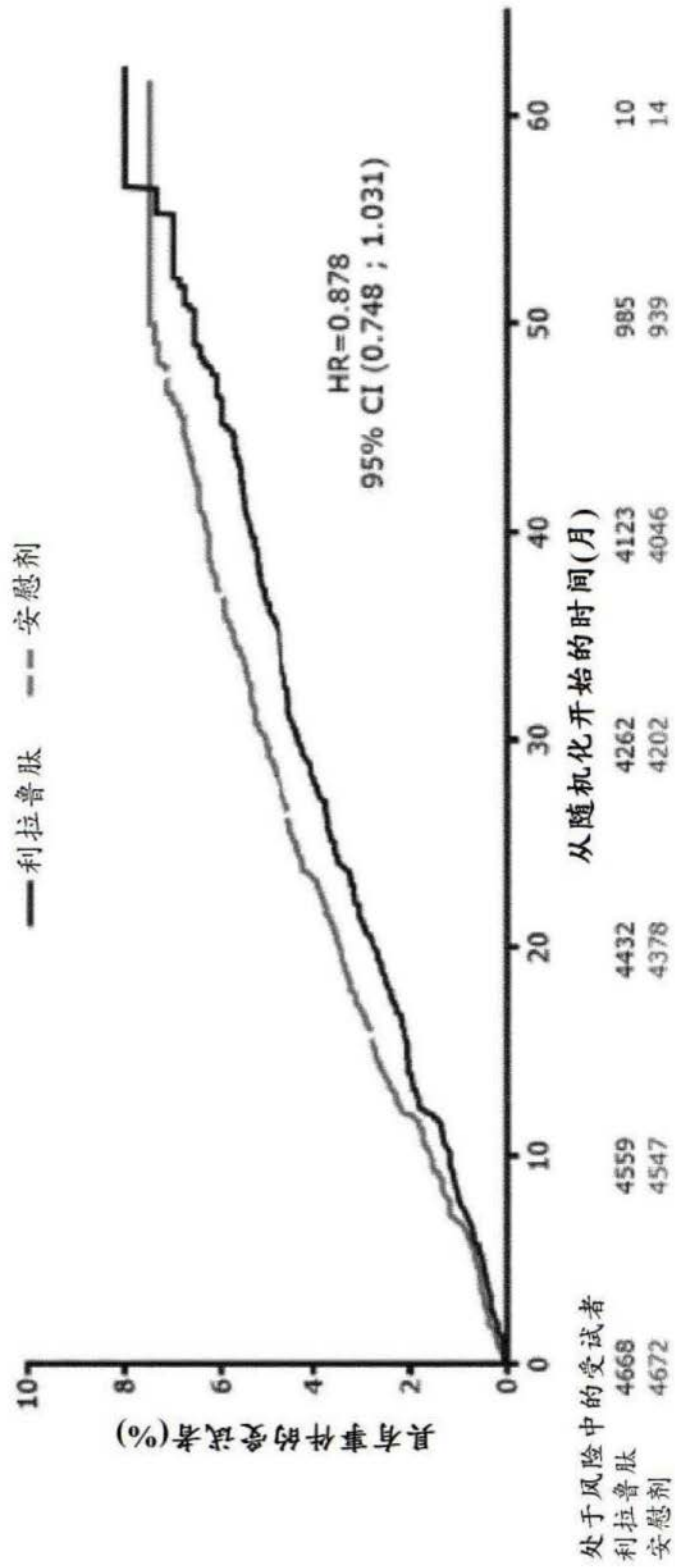


图3

### 到非致命性中风的时间

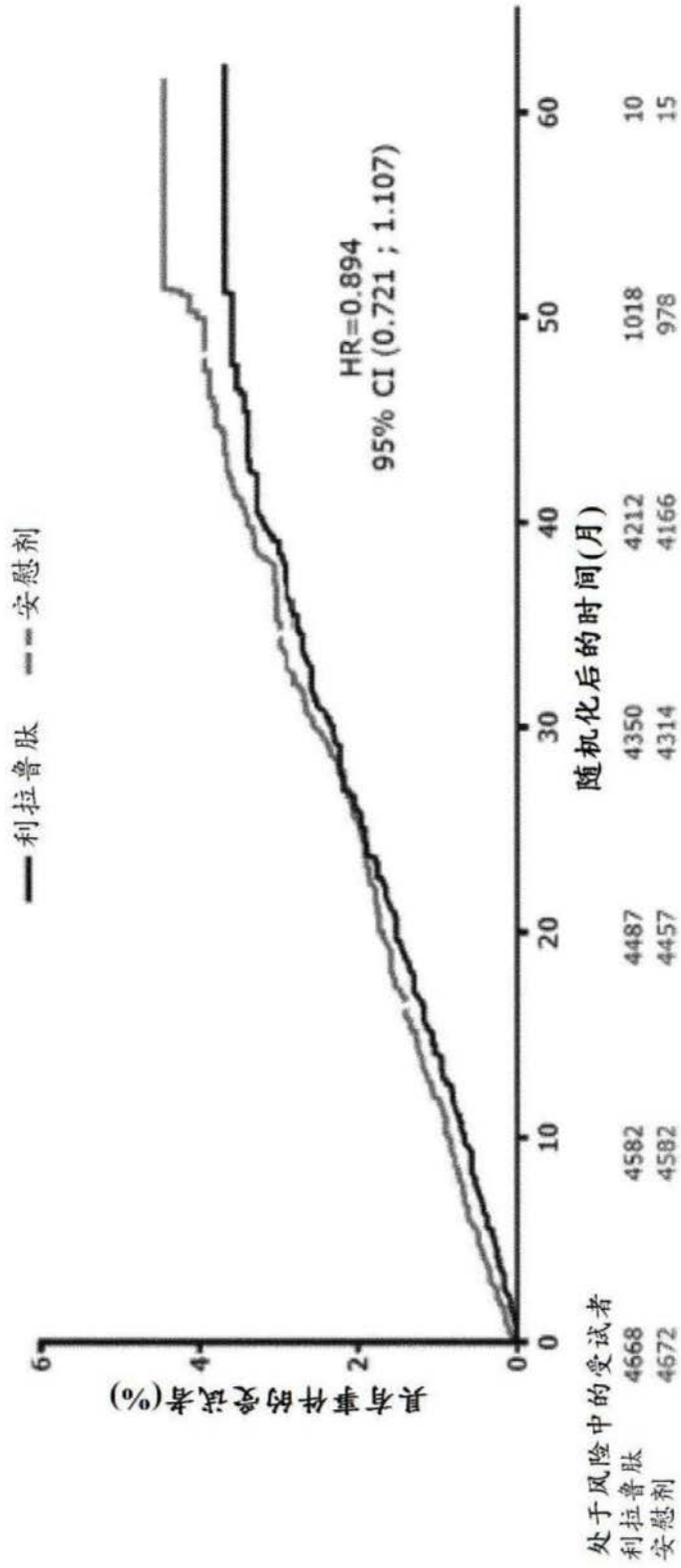


图4

### 到第一次不稳定型心绞痛导致入院治疗的时间

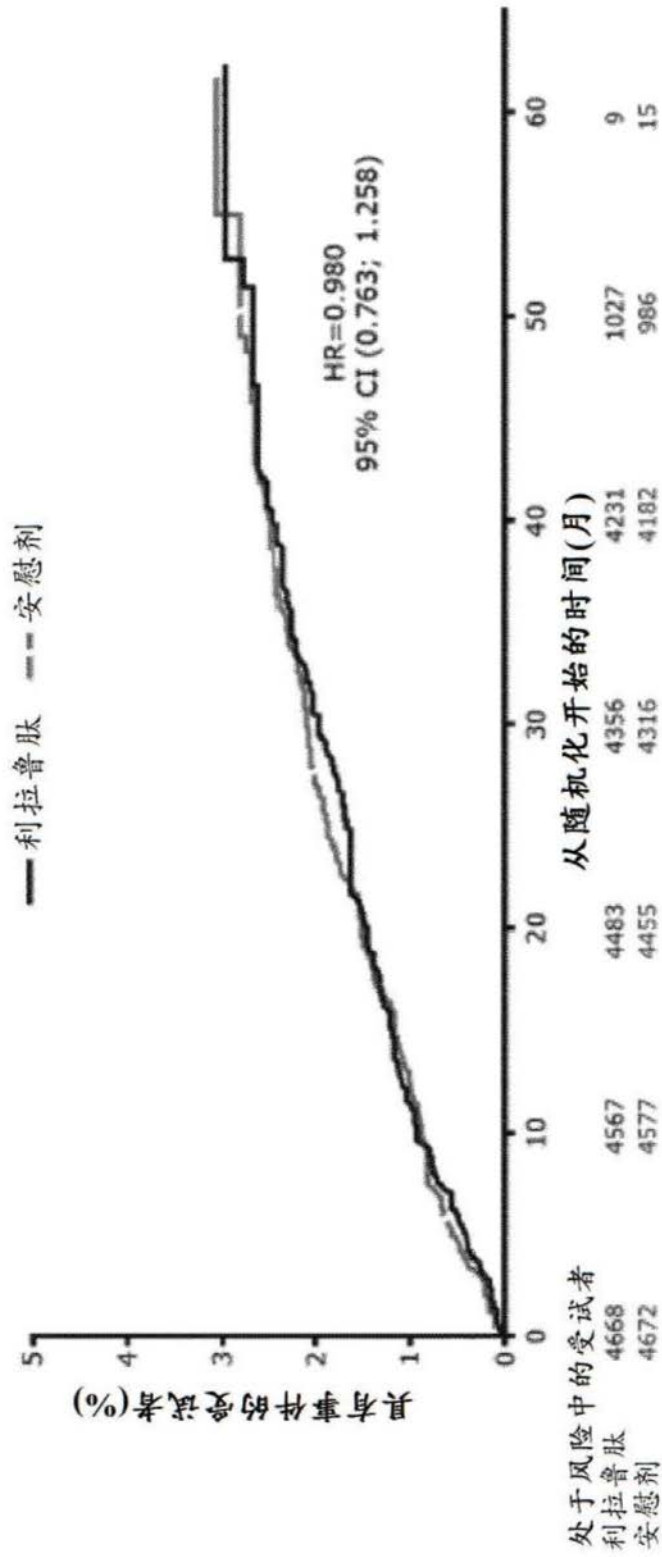


图5

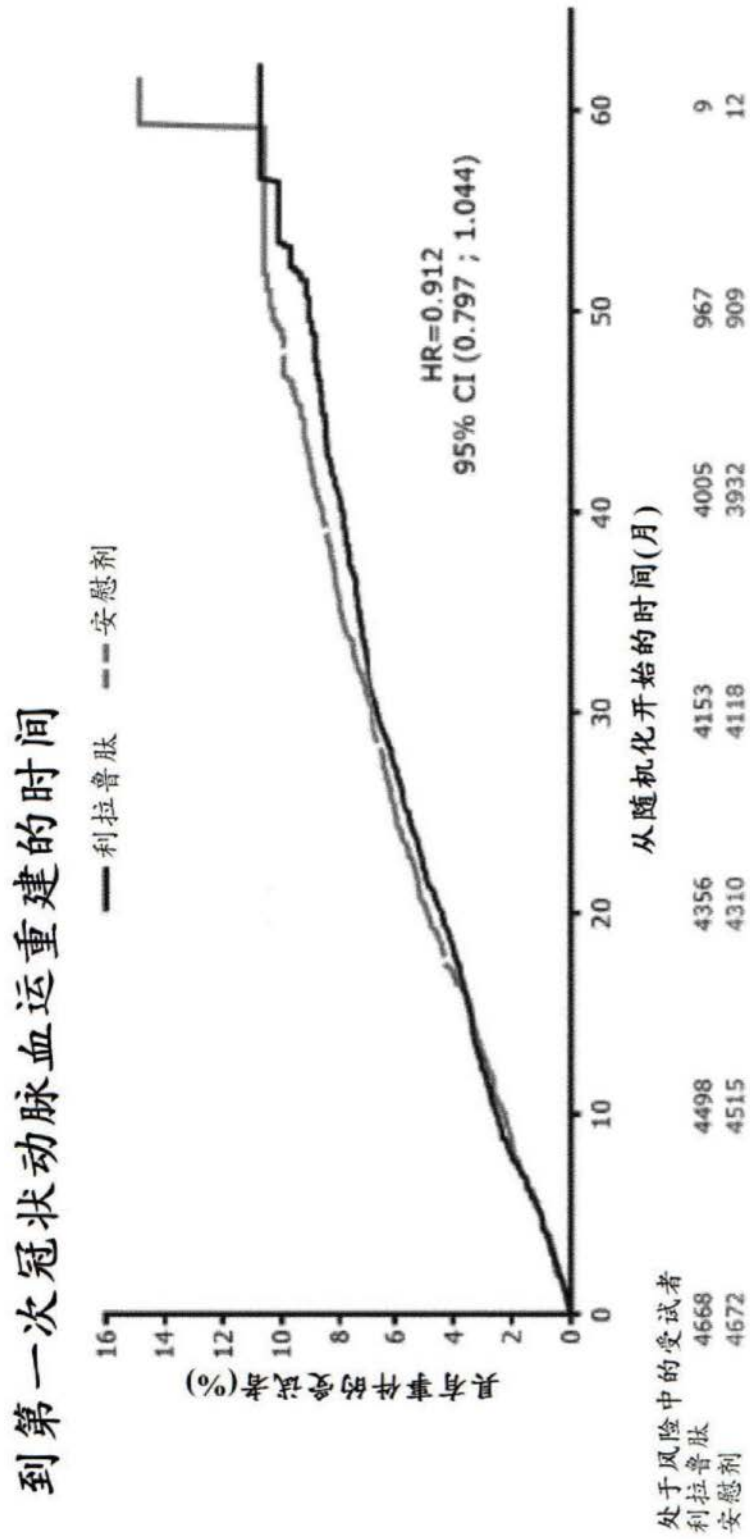


图6

### 到第一次因心力衰竭而入院治疗的时间

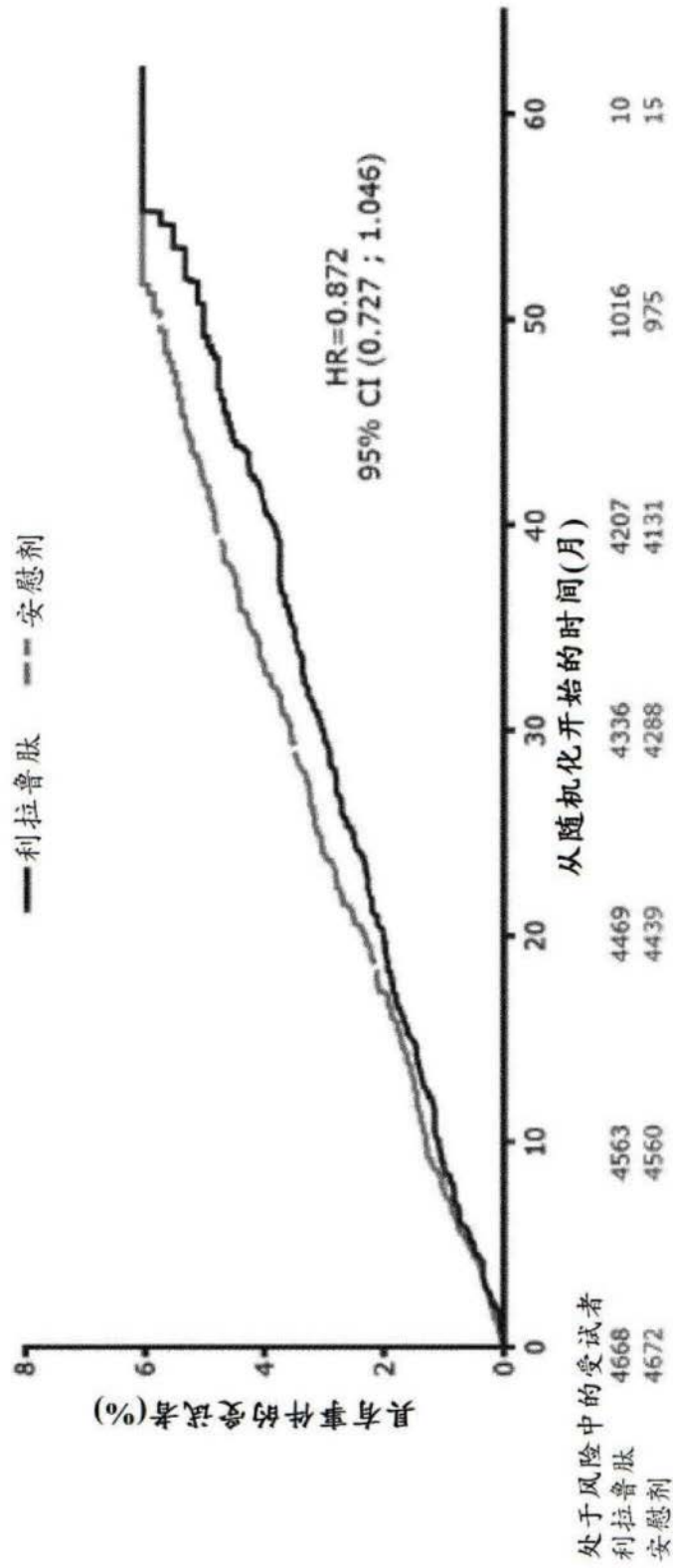


图7