

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-536009

(P2023-536009A)

(43)公表日 令和5年8月23日(2023.8.23)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	31/351 (2006.01)	A 6 1 K	31/351	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/381		
A 6 1 K	31/382 (2006.01)	A 6 1 K	31/382		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全67頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-523830(P2021-523830)	(71)出願人	391008951		
(86)(22)出願日	令和3年4月1日(2021.4.1)		アストラゼネカ・アクチエボラーク		
(85)翻訳文提出日	令和3年4月30日(2021.4.30)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/058727		O L A G		
(87)国際公開番号	WO2022/022865		スウェーデン国エスエー ー 1 5 1 8 5		
(87)国際公開日	令和4年2月3日(2022.2.3)		セーデルティエ		
(31)優先権主張番号	63/057,139	(74)代理人	100106518		
(32)優先日	令和2年7月27日(2020.7.27)		弁理士 松谷 道子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100156144		
(31)優先権主張番号	63/070,869		弁理士 落合 康		
(32)優先日	令和2年8月27日(2020.8.27)	(72)発明者	ラングキルデ, アンナ マリア		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		スウェーデン、エスエー ー 1 5 1 8 5		
(31)優先権主張番号	63/082,524		セーデルティエ、アストラゼネカ・アク チエボラーク		
		F ターム (参考)	4C076 AA36 BB01 CC17 CC21		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ダパグリフロジンによる慢性腎疾患の処置方法

(57)【要約】

本開示は、ダパグリフロジンなどのSGLT2阻害剤による、2型糖尿病を有する及び有しない慢性腎疾患（CKD）を有する患者を処置する方法を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の慢性腎疾患（CKD）及び／又はそれに関連する少なくとも１つの疾患、障害、又は状態を処置する方法であって、有効量のナトリウム－グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記患者が、 $25\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上且つ $75\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以下の eGFR を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者が、2 型糖尿病を有する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記患者が、2 型糖尿病を有しない、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記方法が、CKD を処置する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

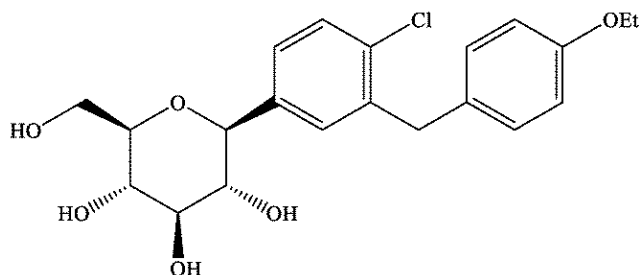
前記 SGLT2 阻害剤が、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ソタグリフロジン、イブラグリフロジン、エルツグリフロジン、トホグリフロジン、及びビルセオグリフロジン、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグから選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記 SGLT2 阻害剤がダパグリフロジンであり、以下の構造を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【化 1】



30

【請求項 8】

前記ダパグリフロジンが、薬学的に許容される溶媒和物、混合溶媒和物、又は複合体の形態である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ダパグリフロジンが、非結晶性固体の形態である、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

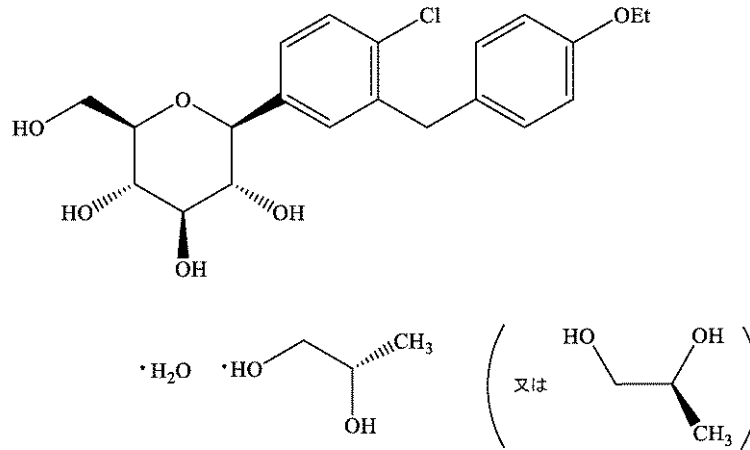
前記ダパグリフロジンが、結晶性固体の形態である、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記ダパグリフロジンが、（S）－プロピレングリコール（（S）－PG）溶媒和物の形態であり、以下の構造を有する、請求項 7 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【化 2】



10

【請求項 1 2】

前記ダパグリフロジンが、経口投与に適した形態である、請求項 7 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記ダパグリフロジンが、錠剤の形態である、請求項 1 2 に記載の方法。

20

【請求項 1 4】

前記ダパグリフロジンが、約 2.5 mg / 日、5 mg / 日、又は 10 mg / 日の投与量で投与される、請求項 7 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記ダパグリフロジンが、約 10 mg / 日の投与量で投与される、請求項 7 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記ダパグリフロジンが、1 日 1 回投与される、請求項 7 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記ダパグリフロジンが、少なくとも 1 つの他の治療剤と組み合わせて投与される、請求項 7 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 8】

前記少なくとも 1 つの他の治療剤が、抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高脂血症剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗高血圧剤、抗血小板剤、抗血栓剤、ミネラルコルチコイドアンタゴニスト、利尿剤、及び抗凝固剤から選択される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記少なくとも 1 つの他の治療剤が、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE 阻害剤）である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 ACE 阻害剤が、カプトプリル、エナラプリル、及びリシノプリルから選択される、請求項 1 9 に記載の方法。

40

【請求項 2 1】

前記少なくとも 1 つの他の治療剤が、アンジオテンシン受容体遮断剤（ARB）である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 ARB が、バルサルタン、ロサルタン、及びイルベサルタンから選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記少なくとも 1 つの他の治療剤が、ダパグリフロジンの前、後、又は同時に投与され

50

る、請求項 17～22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記患者が、以下の条件：

- (a) 前記患者は、常染色体優性若しくは常染色体劣性の多発性嚢胞腎疾患、ループス腎炎、又は ANCA 関連血管炎を有しない；
 - (b) 前記患者は、処置前の 6 ヶ月以内に、原発性又は続発性の腎疾患に対する細胞傷害性療法、免疫抑制療法、又はその他の免疫療法を受けていない；
 - (c) 前記患者は、臓器移植の病歴を有しない；
 - (d) 前記患者は、SGLT2 阻害薬に不耐性を有しない；
 - (e) 前記患者は、1 型糖尿病 (T1D) を有しない；
 - (f) 前記患者は、処置時にニューヨーク心臓病学会 (New York Heart Association、NYHA) クラスⅤうつ血性心不全を有しない；
 - (g) 前記患者は、処置前 12 週間以内に、心筋梗塞 (MI)、不安定狭心症、脳卒中、又は一過性脳虚血性発作 (TIA) を有しない；
 - (h) 前記患者は、処置前 12 週間以内に、冠状動脈血管再生術 (経皮的冠動脈インターベンション [PCI] 又は冠状動脈バイパス移植 [CABG]) 又は弁の修復／交換を受けておらず、これらの手順のいずれかを受けることを計画していない；
 - (i) 前記患者は、腎臓及び心血管 (CV) の疾患領域外において、平均余命が 2 年未満であるいかなる状態も有しない；
 - (j) 前記患者は、処置時に処置を要する活動性の悪性腫瘍を有しない；
 - (k) 前記患者は、処置時に肝機能障害 (アスパラギン酸トランスアミナーゼ [AST] が正常上限 [ULN] の 3 倍超、アラニントランスアミナーゼ [ALT] が正常上限 [ULN] の 3 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超) を有しない；
 - (l) 前記患者は、エボラ、ラッサ熱ウイルス、A 型、B 型、C 型、D 型、又は E 型肝炎ウイルス、及び 1 型若しくは 2 型 HIV から選択される血液感染症を有しない；且つ／又は
 - (m) 前記患者は、(1) 化学的又は外科的に不妊化されていなかったか、又は医学的に許容された避妊方法を使用する意思がない、(2) 妊娠検査が陽性であった、又は (3) 授乳中である、妊娠の可能性のある女性でない、
- のうちの少なくとも 1 つを満たす、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

【請求項 25】

前記患者が、請求項 23 の条件 (a)～(m) のそれぞれを満たす、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記患者が、CKD 及びアルブミン尿を有する、請求項 1～25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記患者が、200mg/g 以上且つ 5000mg/g 以下の尿中アルブミンクレアチニン比 [UACR] を有する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

CKD を有する患者において、eGFR の 50% 以上の持続的低下、末期腎疾患 (ESRD) への到達、CV 死、又は腎死という複合エンドポイントの発生率を低減する、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 29】

CKD 及びアルブミン尿を有する患者において、現在のバックグラウンド療法に追加された場合に、eGFR の 50% 以上の持続的低下、ESRD への到達、CV 死、又は腎死という主要複合エンドポイントの発生率を低減する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記患者において、糸球体内圧、高血圧、タンパク尿、及び／又は体液／ナトリウムの過負荷を減少させる、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 3 1】

前記患者の収縮期血圧（B P）をベースラインから低減する、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

プラセボと比較して、前記患者の収縮期 B P をベースラインからさらに低減する、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記患者の収縮期 B P が、3 0（± 7）日目、1 2 0（± 7）日目、2 4 0（± 7）日目、3 6 0 日（± 7）日目、4 8 0（± 1 4）日目、及び／又は 6 0 0（± 1 4）日目に測定される、請求項 3 1 又は 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

前記患者の体重をベースラインから低減する、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

プラセボと比較して、前記患者の体重をベースラインからさらに低減する、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記患者の体重が、3 0（± 7）日目、1 2 0（± 7）日目、2 4 0（± 7）日目、3 6 0 日（± 7）日目、4 8 0（± 1 4）日目、及び／又は 6 0 0（± 1 4）日目に測定される、請求項 3 4 又は 3 5 に記載の方法。

20

【請求項 3 7】

前記患者のアルブミン尿レベルをベースラインから低下させる、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

プラセボと比較して、前記患者のアルブミン尿レベルをベースラインからさらに低下させる、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記患者のアルブミン尿レベルが、3 0（± 7）日目、1 2 0（± 7）日目、2 4 0（± 7）日目、3 6 0 日（± 7）日目、4 8 0（± 1 4）日目、及び／又は 6 0 0（± 1 4）日目に測定される、請求項 3 7 又は 3 8 に記載の方法。

30

【請求項 4 0】

前記患者の e G F R をベースラインから低減しない、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

プラセボと比較して、前記患者の e G F R を、より小幅にベースラインから低減する、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記患者の e G F R が、3 0（± 7）日目、1 2 0（± 7）日目、2 4 0（± 7）日目、3 6 0 日（± 7）日目、4 8 0（± 1 4）日目、及び／又は 6 0 0（± 1 4）日目に測定される、請求項 4 0 又は 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 4 3】

前記患者が、約 6 . 0 ～ 約 6 . 9 % の範囲内の H b A 1 c を有する、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記患者が、約 5 . 7 ～ 約 6 . 5 % の範囲内の H b A 1 c を有する、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

プラセボと比較して、患者における C V 死の第 1 の発生までの時間を低減する、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

50

前記C V死の第1の発生までの時間が、30(±7)日目、120(±7)日目、240(±7)日目、360日(±7)日目、480(±14)日目、及び／又は600(±14)日目に測定される、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

プラセボと比較して、患者における腎死の第1の発生までの時間を低減する、請求項1～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

前記腎死の第1の発生までの時間が、30(±7)日目、120(±7)日目、240(±7)日目、360日(±7)日目、480(±14)日目、及び／又は600(±14)日目に測定される、請求項47に記載の方法。

10

【請求項49】

プラセボと比較して、患者における心不全による入院の第1の発生までの時間を低減する、請求項1～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記心不全による入院の第1の発生までの時間が、30(±7)日目、120(±7)日目、240(±7)日目、360日(±7)日目、480(±14)日目、及び／又は600(±14)日目に測定される、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

プラセボと比較して、患者の心不全による入院及び／又はC V死の総数を低減する、請求項1～50のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項52】

プラセボと比較して、ベースラインからの前記患者のNYHAクラスを維持又は改善する、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

前記患者のNYHAクラスが、30(±7)日目、120(±7)日目、240(±7)日目、360日(±7)日目、480(±14)日目、及び／又は600(±14)日目に測定される、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

プラセボと比較して、EQ-5D-5L質問票によって評価された前記患者の健康状態を改善する、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項55】

前記EQ-5D-5L質問票によって評価された前記患者の健康状態が、30(±7)日目、120(±7)日目、240(±7)日目、360日(±7)日目、480(±14)日目、及び／又は600(±14)日目に測定される、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

プラセボと比較して、KDQOL36質問票によって評価された前記患者の健康状態を改善する、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記KDQOL36質問票によって評価された前記患者の健康状態が、30(±7)日目、120(±7)日目、240(±7)日目、360日(±7)日目、480(±14)日目、及び／又は600(±14)日目に測定される、請求項56に記載の方法。

40

【請求項58】

標準治療に加えて、前記SGLT2阻害剤を投与することを含む、請求項1～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

前記標準治療が、併存疾患を制御するための処置、及び／又はC V死及び心不全事象の複合を減少させるための処置を含む、請求項58に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

慢性腎疾患（CKD）は、世界の成人人口のおよそ10%に影響する。（非特許文献1）CKDの最も一般的な原因は、糖尿病、高血圧、及び慢性糸球体腎炎である。現行のCKDの処置には、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE-I）及びアンジオテンシンII受容体遮断剤（ARB）の投与、脂質及び血圧の制御、並びに糖尿病患者を有する患者における厳格なグルコース制御が含まれる。

【背景技術】

【0002】

ナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）は、グルコースを血液に再吸収する役割を担うナトリウム依存性腎タンパク質である。SGLT2阻害剤は、腎GTT2タンパク質を阻害することにより、2型糖尿病（T2D）を有する患者の血糖値を下げるために使用されるグルコース低下剤のクラスである。したがって、SGLT2阻害剤は、インスリン分泌とは無関係に、低血糖のリスクを低く抑えて血糖コントロールを改善し、血圧、体重、及び尿酸値の低下をもたらす。（非特許文献2）SGLT2阻害剤は、腎臓でのブドウ糖の再吸収を減少させ、それにより、尿中ブドウ糖排出を増加させる。（同上）

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Eckardt, K-U et al., Lancet 382 (9887): 158-169, 2013.

【非特許文献2】Inzucchi et al., Diabetes & Vascular Dis Res. 12 (2): 90-100, 2015.

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、ナトリウムグルコース共輸送体2型（SGLT2）阻害剤、例えば、ダパグリフロジンを使用して、2型糖尿病（T2D）を有する及び有しない患者における慢性腎疾患（CKD）を処置するための化合物、組成物、及び方法に関する。

【0005】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジンは、同じ又は異なる組成物中で、同時に又は異なる時間に、標準治療のCKD剤（例えば、ACE-I及び／又はARBなど）と共に投与される。

30

【0006】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジンは、同じ又は異なる組成物中で、同時に又は異なる時間に、少なくとも1つの他の治療剤（例えば、抗糖尿病剤）と共に投与される。

【0007】

以下の説明では、様々な実施形態の完全な理解を提供するために、特定の詳細が示されている。しかしながら、当業者は、開示された実施形態がこれらの詳細なしで実施され得ることを理解するであろう。これら及び他の実施形態は、以下の詳細な説明及び添付の図面を参照することで明らかになるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】研究手順の概要を示す概略図であり、ここで、SED = 研究終了日、E = 登録、SCV = 研究終了訪問、R = 無作為化である。

【図2】DAPA CKD第3相臨床試験の全体的な最終登録詳細の要約表である。

【図3】人口統計群別のDAPA CKD第3相臨床試験の最終登録詳細の要約表である。

【図4】ベースライン時の病状別のDAPA CKD第3相臨床試験の最終登録詳細の要約表である。

【図5】ベースライン時の併用薬別のDAPA CKD第3相臨床試験の最終登録詳細の要約表である。

50

【図6】DAPA CKD第3相臨床試験の50%以上の持続的なeGFRの低下、ESRD、及び腎死若しくは心血管（「CV」）死に対するダパグリフロジンの効果の要約である。この表は、50%以上の持続的なeGFRの低下、ESRD、及び腎死又はCV死の複合である主要複合エンドポイント、並びにその各構成要素（a＝裁定）を示す。

【図7】カプランマイヤー法を使用して推定された50%以上の持続的なeGFRの低下、ESRD、及び腎死又はCV死という主要エンドポイントの発生率を示すグラフであり、ハザード比及び95%信頼区間は、Cox回帰モデルを使用して推定された。

【図8】DAPA CKD第3相臨床試験（T2DMの状態、UACRの状態、eGFRの状態、収縮期血圧の状態）の、事前指定されたサブグループによる主要な複合結果を示す。

【図9】DAPA CKD第3相臨床試験（年齢、性別、人種、地理的地域）の、事前指定されたサブグループによる主要な複合結果を示す。

【図10】CV死を有しない腎臓の複合事象を低減することに優れたダパグリフロジン、HFによる入院及びCV死を低減することに優れたダパグリフロジン、並びに何らかの原因による全体的な死を低減することに優れたダパグリフロジン（プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）を示す副次的エンドポイントを含む、DAPA CKD第3相臨床試験の主要エンドポイント及び副次的エンドポイントを要約する。

【図11】DAPA CKD第3相臨床試験のHFによる入院及びCV死を低減することに優れたダパグリフロジンという副次的エンドポイント、並びにその各構成要素（プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）を要約する。

【図12】カプランマイヤー法を使用して推定された、HFによる入院及びCV死に対するダパグリフロジンの早期処置効果という副次的エンドポイントの発生率を示すグラフであり、ハザード比及び95%信頼区間は、Cox回帰モデルを使用して推定された。

【図13】糖尿病を有する及び有しない患者の事前指定された主要複合結果及び副次的複合結果に対するダパグリフロジンの効果を示す。

【図14】カプランマイヤー法を使用して推定された、全原因死に対するダパグリフロジンの効果を示すグラフであり、ハザード比及び95%信頼区間は、Cox回帰モデルを使用して推定された。

【図15】カプランマイヤー法を使用して推定された、慢性透析、腎移植、又は腎死に対するダパグリフロジンのエンドポイントに対するダパグリフロジンの効果を示すグラフであり、ハザード比及び95%信頼区間は、Cox回帰モデルを使用して推定された。

【図16】ダパグリフロジンが、HFによる第1、第2、又は第3の入院までの時間を低減することに優れている（プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）ことを示す、DAPA CKD第3相臨床試験の探索的エンドポイントを要約する（*再発事象の分析の比率、**1、2、又は3以上のHF入院患者の数）。

【図17】腎疾患の基礎原因（糖尿病性腎症、虚血性／高血圧性腎症、糸球体腎炎、及び未知の病因）によって分類した、DAPA CKD第3相臨床試験の主要エンドポイント（持続的な50%以上のeGFRの低下、ESKD、又は腎死若しくは心血管死の複合）（プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）を要約する。

【図18】腎疾患の基礎原因（糖尿病性腎症、虚血性／高血圧性腎症、糸球体腎炎、及び未知の病因）によって分類した、DAPA CKD第3相臨床試験の副次的腎臓エンドポイント（持続的な50%以上のeGFRの低下、ESKD、又は腎死の複合）（プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）を要約する。

【図19】腎疾患の基礎原因（糖尿病性腎症、虚血性／高血圧性腎症、糸球体腎炎、及び未知の病因）によって分類した、DAPA CKD第3相臨床試験の副次的エンドポイント

10

20

30

40

50

ト（心血管死又は心不全による入院）（プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）を要約する。

【図20】腎疾患の基礎原因（糖尿病性腎症、虚血性／高血圧性腎症、糸球体腎炎、及び未知の病因）によって分類した、DAPA CKD第3相臨床試験の副次的エンドポイント（全原因死）（プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）を要約する。

【図21】プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較した、IgA腎症を有する患者における、DAPA CKD第3相臨床試験の主要エンドポイント（持続的な50%以上のeGFRの低下、ESKD、又は腎死若しくは心血管死の複合）を要約する。

【図22】プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較した、DAPA CKD第3相臨床試験の、基礎となる心血管疾患を有する又は有しない患者によって分類した主要エンドポイント（持続的な50%以上のeGFRの低下、ESKD、又は腎死若しくは心血管死の複合）及び副次的エンドポイント（副次的腎臓エンドポイント（持続的な50%以上のeGFRの低下、ESKD、又は腎死）、副次的エンドポイント（心血管死又は心不全による入院）、及び全原因死）を要約する。

【図23】プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較した、DAPA CKD第3相臨床試験の、基礎となる心血管疾患を有する又は有しない患者によって分類した事前指定及び事後の探索的結果を要約する。

【図24】プラセボ群又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較した、IgA腎症を有する患者における、DAPA CKD第3相臨床試験の主要エンドポイント及び副次的エンドポイントを要約する。

【図25】前に診断されていない糖尿病、即ちHbA1c $\geq$ 6.5%によるDAPA HF第3相臨床試験における、プラセボ患者に対する、無作為化後の連続した2回の研究訪問で測定された新規発症T2D（HbA1c $\geq$ 6.5%）又は治験責任医師により報告された新規T2Dの発生率を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本開示は、有効量のSGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジンを、それを必要とする患者に投与することによる、2型糖尿病（T2D）を有する又は有しないものを含む慢性腎疾患、及び／又はCKDに関連する少なくとも1つの疾患、障害、又は状態を有する患者を処置する方法を対象とする。本開示はまた、虚血、高血圧、慢性糸球体腎炎、又はIgA腎症に関連するCKDを有する患者を処置する方法を提供する。

【0010】

いくつかの実施形態では、本開示は、2型糖尿病（T2D）を有しない患者においてCKDを処置する方法を含み、患者のCKDを処置するのに有効な量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、虚血又は高血圧に関連するCKDを処置する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、慢性糸球体腎炎に関連するCKDを処置する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、IgA腎症（バーガー病としても知られる）に関連するCKDを処置する。他の実施形態では、本開示は、T2Dを有する患者においてCKDを処置する方法を含み、患者のCKDを処置するのに有効な量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む。

【0011】

有効量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む、それを必要とする患者において、CKD、心血管（CV）死、又は腎死の進行を予防する又は遅延させる方法も開示される。いくつかの実施形態では、本開示は、患者のCKD、CV死、又は腎死の進行を予防する又は遅延させるのに有効な量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む、T2Dを有しない患者における、CKD、CV死、又は腎死の進行を予防する又は遅延させる方法を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、患者のCKD、CV死、又は腎死の

進行を予防する又は遅延させるのに有効な量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む、T2Dを有しない患者における、虚血、高血圧、慢性糸球体腎炎、又は IgA 腎症に関連する CKD、CV 死、又は腎死の進行を予防する又は遅延させる方法を含む。他の実施形態では、本開示は、患者の CKD、CV 死、又は腎死の進行を予防する又は遅延させるのに有効な量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む、T2Dを有する患者における、CKD、CV 死、又は腎死の進行を予防する又は遅延させる方法を含む。

【0012】

CKDを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、末期腎疾患（ESRD）への到達、CV死、又は腎死という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む方法も開示される。いくつかの実施形態では、本開示は、CKDを有し、且つT2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、ESRDへの到達、CV死、又は腎死という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。他の実施形態では、本開示は、CKD及びT2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、ESRDへの到達、CV死、又は腎死という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下という個別エンドポイントの発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者において、末期腎疾患（ESRD）への到達という個別エンドポイントの発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者において、CV死という個別エンドポイントの発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者において、腎死という個別エンドポイントの発生率を低減する。上記のいくつかの実施形態では、処置群（即ち、有効量の SGLT2 阻害剤で処置された少なくとも1人の患者）におけるエンドポイントの発生率は、プラセボと比較して低減される。上記のいくつかの実施形態では、処置群におけるエンドポイントの発生率は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける（即ち、有効量の SGLT2 阻害剤で処置されない）投与レジメンと比較して低減される。

【0013】

いくつかの実施形態では、本開示は、CKDを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、末期腎疾患（ESRD）への到達、又は腎死という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、CKDを有し、且つT2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、ESRDへの到達、又は腎死という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。他の実施形態では、本開示は、CKDを有し、且つT2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、ESRDへの到達、又は腎死という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。上記のいくつかの実施形態では、処置群（即ち、有効量の SGLT2 阻害剤で処置された少なくとも1人の患者）のCKDを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、末期腎疾患（ESRD）への到達、又は腎死という複合エンドポイントの発生率は、プラセボと比較して低減される。上記のいくつかの実施形態では、処置群のCKDを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、末期腎疾患（ESRD）への到達、又は腎死という複合エンドポイントの発生率は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける（即ち、有効量の SGLT2 阻害剤で処置されない）投与レジメンと比較して低減される。

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示は、CKDを有する患者において、CV死又は心不全（HF）による入院という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量の SGLT2 阻害剤を患者に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態で

は、本開示は、CKDを有し、且つT2Dを有しない患者において、CV死又は心不全による入院という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。他の実施形態では、本開示は、CKD及びT2Dを有する患者において、CV死又は心不全による入院という複合エンドポイントの発生率を低減する方法であって、有効量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者において、心不全による入院の発生率を低減する。上記のいくつかの実施形態では、処置群（即ち、有効量のSGLT2阻害剤で処置された少なくとも1人の患者）におけるCV死又は心不全による入院という複合エンドポイントの発生率は、プラセボと比較して低減される。上記のいくつかの実施形態では、処置群におけるCV死又は心不全による入院という複合エンドポイントの発生率は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける（即ち、有効量のSGLT2阻害剤で処置されない）投与レジメンと比較して低減される。

10

【0015】

CKDを有する患者において、死亡の発生率を低減する方法であって、有効量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む方法が開示される。いくつかの実施形態では、本開示は、CKDを有し、且つT2Dを有しない患者において、死亡の発生率を低減する方法であって、有効量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。他の実施形態では、本開示は、CKD及びT2Dを有する患者において、死亡の発生率を低減する方法であって、有効量のSGLT2阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。上記のいくつかの実施形態では、処置群（即ち、有効量のSGLT2阻害剤で処置された少なくとも1人の患者）における死亡の発生率は、プラセボと比較して低減される。上記のいくつかの実施形態では、処置群における死亡の発生率は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける（即ち、有効量のSGLT2阻害剤で処置されない）投与レジメンと比較して低減される。

20

【0016】

いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有するCKD患者において、糖化ヘモグロビン（HbA1c）のレベルをベースラインから減少させる。

【0017】

いくつかの実施形態では、方法は、糖尿病を有しないCKD患者において、T2Dの新規診断の発生率を低減する。

30

【0018】

いくつかの実施形態では、患者が $25\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 以上且つ $75\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 以下のeGFRを有する場合、患者はCKDを有すると認定される。いくつかの実施形態では、患者はCKD及びアルブミン尿を有する。いくつかの実施形態では、患者が $200\text{ mg} / \text{g}$ 以上且つ $5000\text{ mg} / \text{g}$ 以下のUACRを有する場合、患者はアルブミン尿を有すると認定される。

【0019】

いくつかの実施形態では、方法は、CKD患者において、糸球体内圧、高血圧、タンパク尿、及び／又は体液／ナトリウムの過負荷を減少させる。いくつかの実施形態では、方法は、患者の収縮期血圧（BP）をベースラインから低減する。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、患者の収縮期BPをベースラインから大幅に低減する。いくつかの実施形態では、患者の収縮期BPは、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

40

【0020】

いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者においてプラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、血清クレアチニン倍増の事象数を低減する。

【0021】

50

いくつかの実施形態では、方法は、血清カリウムのレベルが 6.0 mmol/L を超える、CKDを有する患者における高カリウム血症の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、血清カリウムレベルが 5.5 mmol/L を超える、CKDを有する患者における高カリウム血症の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、血清カリウムレベルが 3.5 mmol/L 未満である、CKDを有する患者における低カリウム血症の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、血清カリウムレベルが 3.0 mmol/L 未満である、CKDを有する患者における低カリウム血症の発生率を低減する。

【0022】

いくつかの実施形態では、方法は、患者の体重をベースラインから低減する。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、患者の体重をベースラインから大幅に低減する。いくつかの実施形態では、患者の体重は、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、方法は、患者のアルブミン尿レベルをベースラインから低下させる。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、患者のアルブミン尿レベルをベースラインから大幅に低下させる。いくつかの実施形態では、患者のアルブミン尿レベルは、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

20

【0024】

いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者においてプラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、腎機能の持続的低下の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者のeGFRをベースラインから低減しない。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、eGFRをベースラインから小幅に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者においてプラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、ベースラインからのeGFRの30%以上の低下の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、CKDを有する患者においてプラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、ベースラインからのeGFRの40%以上の低下の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、患者のeGFRは、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

30

【0025】

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、患者におけるCV死の第1の発生までの時間を低減する。いくつかの実施形態では、CV死の第1の発生までの時間は、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

40

【0026】

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、患者における腎死の第1の発生までの時間を低減する。いくつかの実施形態では、腎死の第1の発生までの時間は、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

【0027】

50

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、心不全による患者の入院の第1の発生までの時間を低減する。いくつかの実施形態では、心不全による入院の第1の発生までの時間は、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

【0028】

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、心不全による患者の入院及び／又はCV死の総数を低減する。

【0029】

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、CKD4（eGFR<30mL／分／1.73m²）へ到達するCKD患者の発生率を低減する。

【0030】

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、CKDを有する患者における致死性心筋梗塞の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、CKDを有する患者における非致死性心筋梗塞の発生率を低減する。

【0031】

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、CKDを有する患者における虚血性脳卒中の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、CKDを有する患者における出血性脳卒中の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、CKDを有する患者における致死性脳卒中の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、CKDを有する患者における非致死性脳卒中の発生率を低減する。

【0032】

いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、悪化したNYHAクラスを有する患者の割合をベースラインから低減する。いくつかの実施形態では、方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受けている患者と比較して）、患者のNYHAクラスをベースラインから維持又は改善する。いくつかの実施形態では、患者のNYHAクラスは、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

【0033】

いくつかの実施形態では、この方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療CKD剤のみを受けている患者と比較して）、EQ-5D-5L質問票によって評価された患者の健康状態を改善する。いくつかの実施形態では、EQ-5D-5L質問票によって評価された患者の健康状態は、30（±7）日目、120（±7）日目、240（±7）日目、360日（±7）日目、480（±14）日目、及び／又は600（±14）日目に測定される。

【0034】

いくつかの実施形態では、この方法は、プラセボと比較して（又は少なくとも1つの標準治療CKD剤のみを受けている患者と比較して）、KDQOL-36質問票によって評価された患者の健康状態を改善する。いくつかの実施形態では、KDQOL-36質問票によ

10

20

30

40

50

って評価された患者の健康状態は、30 (±7) 日目、120 (±7) 日目、240 (±7) 日目、360日 (±7) 日目、480 (±14) 日目、及び／又は600 (±14) 日目に測定される。

【0035】

前糖尿病である（即ち、5.7%以上且つ6.5%未満の糖化ヘモグロビンを有する）患者におけるT2Dの発生又は発症を予防又は遅延させる方法も、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、患者は、CKDを有する前糖尿病である。他の実施形態では、患者は、HFを有する前糖尿病である。いくつかの他の実施形態では、患者は、HFrEFを有する前糖尿病である。いくつかの実施形態では、患者は、他の併存疾患（例えば、CKD、HFなど）を伴わない前糖尿病である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、プラセボと比較して、T2Dの発生率又は発症を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、標準治療のHF又はCKD剤を摂取している患者と比較して、T2Dの発生率又は発症を低減する。いくつかの実施形態では、T2Dの発生率又は発症の低減は、6.5%以上の糖化ヘモグロビン測定値の第1の報告までの時間によって測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、プラセボと比較して、T2Dの発生率又は発症を低減することにつき、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、標準治療のHF又はCKD剤と比較して、T2Dの発生率又は発症を低減することにつき、1未満のハザード比をもたらす。

10

20

【0036】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.61のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.51～0.72のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

30

40

【0037】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤

50

のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.64のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.52～0.79のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

20

30

40

50

【0038】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.50のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有しない患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.35～0.72のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

【0039】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.54のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.37~0.77のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g 以下のUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

【0040】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.62のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、 1000mg/g を超えるUACRを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第

1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.50～0.76のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、1000mg/gを超えるUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、1000mg/gを超えるUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、1000mg/gを超えるUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、1000mg/gを超えるUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、1000mg/gを超えるUACRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、1000mg/gを超えるUACRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

【0041】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.63のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.51～0.78のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、45mL/分/1.73m²未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

20

30

40

【0042】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、45mL/分/1.73m²

50

以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.49のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.34~0.69のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、 $45\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

20

30

40

50

【0043】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下までの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下までの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下までの時間に対し、およそ0.53のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、eGFRの50%以上の持続的低下までの時間に対する、およそ0.42~0.67のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下の絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下の名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメ

ンと比較して、患者において、e G F Rの50%以上の持続的低下の数値的低減をもたらす。

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、ESRDまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、ESRDまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、ESRDの時間に対し、およそ0.64のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、ESRDまでの時間に対する、およそ0.50~0.82のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、ESRDの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、ESRDの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、ESRDの数値的低減をもたらす。

10

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死までの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死までの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死までの時間に対し、およそ0.81のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、CV死までの時間に対する、およそ0.58~1.12のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死の絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死の名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死の数値的低減をもたらす。

20

30

【0046】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、e G F Rの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、e G F Rの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、e G F Rの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.56のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、e G F Rの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.45

40

50

～0.68のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.57のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.45～0.73のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

20

30

【0048】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.51のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有しない患者

40

50

における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.34～0.75のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

【0049】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、30未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、30未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、30未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.73のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、30未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、30未満のeGFRを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.53～1.02のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、30未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、30未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、30未満のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30未満のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

20

30

40

【0050】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、30以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、30以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもた

50

らす。いくつかの実施形態では、方法は、30以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.58のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、30以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、30以上のeGFRを有する患者における、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.47~0.71のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、30以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、30以上のeGFRを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、30以上のeGFRを有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及び腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

20

30

40

50

【0051】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.71のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.55~0.92のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

【0052】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、CV死及び心不全による入院で

ある第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.70のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有する患者における、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.53～0.92のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

20

30

40

50

【0053】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.79のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有しない患者における、CV死及び心不全による入院である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.40～1.55のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、CV死及び心不全による入院という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

【0054】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、およそ0.69のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、全ての原因による死亡までの時間に対する、およそ0.53～0.88のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が

少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、全ての原因による死亡の絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、全ての原因による死亡の名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、全ての原因による死亡の数値的低減をもたらす。

【0055】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、およそ0.74のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有する患者における、全ての原因による死亡までの時間に対する、およそ0.56～0.98のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、全ての原因による死亡の絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、全ての原因による死亡の名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有する患者において、全ての原因による死亡の数値的低減をもたらす。

【0056】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、全ての原因による死亡までの時間に対し、およそ0.52のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、T2Dを有しない患者における、全ての原因による死亡までの時間に対する、およそ0.29～0.93のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、全ての原因による死亡の絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、全ての原因による死亡の名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、T2Dを有しない患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、T2Dを有しない患者において、全ての原因による死亡の数値的低減をもたらす。

【0057】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準

治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、慢性透析、腎移植、又は腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、慢性透析、腎移植、又は腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、慢性透析、腎移植、又は腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ0.66のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、慢性透析、腎移植、又は腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ0.49～0.90のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、慢性透析、腎移植、又は腎死という複合エンドポイントの絶対リスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、慢性透析、腎移植、又は腎死という複合エンドポイントの名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、慢性透析、腎移植、又は腎死という複合エンドポイント事象の数値的低減をもたらす。

10

20

【0058】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、HFによる第1の入院までの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、HFによる第1の入院までの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、HFによる第1の入院までの時間に対し、およそ0.51のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較した、患者における、HFによる第1の入院までの時間に対する、およそ0.34～0.76のハザード比につき、95%の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、HFによる第1の入院までの時間のリスクを数値的に低減する。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、HFによる第1の入院までの時間の名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、患者において、HFによる第1の入院までの時間のリスクの数値的低減をもたらす。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、IgA腎症を有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、IgA腎症を有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、1未満のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、IgA腎症を有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、IgA腎症を有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の複合エンドポイントまでの時間に対し、統計学的に名目上1未満のハザード比をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、IgA腎症を有する患者が少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを受ける投与レジメンと比較して、IgA腎症を有する患者において、eGFRの50%以上の持続的低下、又はESRD及びCV死若しくは腎死である第1の

40

50

複合エンドポイントまでの時間に対し、およそ 0.29 のハザード比をもたらす。いくつかの方法では、方法は、I g A 腎症を有する患者が少なくとも 1 つの標準治療の C K D 剤のみを受ける投与レジメンと比較した、I g A 腎症を有する患者における、e G F R の 50 % 以上の持続的低下、又は E S R D 及び C V 死若しくは腎死である第 1 の複合エンドポイントまでの時間に対する、およそ 0.12 ~ 0.73 のハザード比につき、95 % の信頼区間をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、I g A 腎症を有する患者が少なくとも 1 つの標準治療の C K D 剤のみを受ける投与レジメンと比較して、I g A 腎症を有する患者において、e G F R の 50 % 以上の持続的低下、又は E S R D 及び C V 死若しくは腎死である第 1 の複合エンドポイントまでの時間の名目上有意なリスク低減をもたらす。いくつかの実施形態では、方法は、I g A 腎症を有する患者が少なくとも 1 つの標準治療の C K D 剤のみを受ける投与レジメンと比較して、I g A 腎症を有する患者において、e G F R の 50 % 以上の持続的低下、又は E S R D 及び C V 死若しくは腎死である第 1 の複合エンドポイントまでの時間のリスクの数値的低減をもたらす。

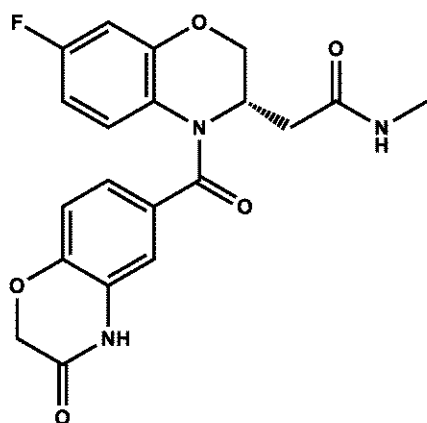
10

【0060】

国際公開第 2016 / 001631 号パンフレットに開示され、以下の構造を有する、A Z D 9977、2 - { (3 S) - 7 - フルオロ - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) カルボニル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル } - N - メチルアセトアミドも、本明細書に開示される。

20

【化 1】



30

【0061】

いくつかの実施形態では、有効量の A Z D 9977 又はその薬学的に許容される塩；及び有効量の S G L T 2 阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、C K D を処置する方法が開示される。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

40

【0062】

いくつかの実施形態では、患者の C K D の処置における使用のための A Z D 9977 又はその薬学的に許容される塩が開示され、ここで、前記処置は、前記患者への A Z D 9977 及び S G L T 2 阻害剤の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0063】

いくつかの実施形態では、患者の C K D の処置における使用のための S G L T 2 阻害剤

50

が開示され、ここで、前記処置は、SGLT2阻害剤及びAZD9977又はそれらの薬学的に許容される塩の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0064】

いくつかの実施形態では、有効量のAZD9977又はその薬学的に許容される塩；及び有効量のSGLT2阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、CKDを有する患者の腎不全及び／又は腎死及び／又はCV死の進行速度を低減する方法が開示される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。少なくとも1つの実施形態では、腎不全は、例えば、eGFR又はESRDの40%以上の低下として定義され得る。いくつかの実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、15～89ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有し得る。他の実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、15～59ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有し得る。いくつかの実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、高カリウム血症のリスクが高い（即ち、T2Dを有する、及び／又は15～59ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有する）可能性がある。

【0065】

いくつかの実施形態では、CKDを有する患者の腎不全及び／又は腎死及び／又はCV死の進行速度の低減における使用のためのAZD9977又はその薬学的に許容される塩が開示され、ここで、前記処置は、前記患者へのAZD9977及びSGLT2阻害剤の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。少なくとも1つの実施形態では、腎不全は、例えば、eGFR又はESRDの40%以上の低下として定義され得る。いくつかの実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、15～89ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有し得る。他の実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、15～59ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有し得る。いくつかの実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、高カリウム血症のリスクが高い（即ち、T2Dを有する、及び／又は15～59ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有する）可能性がある。

【0066】

いくつかの実施形態では、CKDを有する患者の腎不全及び／又は腎死及び／又はCV死の進行速度の低減における使用のためのSGLT2阻害剤が開示され、ここで、前記処置は、SGLT2阻害剤及びAZD9977又はそれらの薬学的に許容される塩の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。少なくとも1つの実施形態では、腎不全は、例えば、eGFR又はESRDの40%以上の低下として定義され得る。いくつかの実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、15～89ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有し得る。他の実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、15～59ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有し得る。いくつかの実施形態では、CKDを有する患者は、例えば、高カリウム血症のリスクが高い（即ち、T2Dを有する、及び／又は15～59ml/分/1.73m²の範囲のeGFRを有する）可能性がある。

【0067】

いくつかの実施形態では、有効量のAZD9977又はその薬学的に許容される塩；及び有効量のSGLT2阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、CKDを有する患者の高カリウム血症のリスクを低減する方法が開示される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0068】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、患者における、CKDを有する患者の高カリウム血症のリスクの低減のためのAZD9977又はその薬学的に許容される塩が開示され、ここで、前記処置は、前記患者へのAZD9977及びSGLT阻害剤の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0069】

いくつかの実施形態では、患者における、CKDを有する患者の高カリウム血症のリスクの低減のためのSGLT2阻害剤が開示され、ここで、前記処置は、SGLT2阻害剤及びAZD9977又はそれらの薬学的に許容される塩の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、有効量のAZD9977又はその薬学的に許容される塩；及び有効量のSGLT2阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、HFrfEF及びCKDを処置する方法が開示される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0071】

いくつかの実施形態では、患者のHFrfEF及びCKDの処置における使用のためのAZD9977又はその薬学的に許容される塩が開示され、ここで、前記処置は、前記患者へのAZD9977及びSGLT阻害剤の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、患者のHFrfEF及びCKDの処置における使用のためのSGLT2阻害剤が開示され、ここで、前記処置は、SGLT2阻害剤及びAZD9977又はそれらの薬学的に許容される塩の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

30

【0073】

いくつかの実施形態では、有効量のAZD9977又はその薬学的に許容される塩；及び有効量のSGLT2阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、HFpEF及びCKDを処置する方法が開示される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0074】

いくつかの実施形態では、患者のHFpEF及びCKDの処置における使用のためのAZD9977又はその薬学的に許容される塩が開示され、ここで、前記処置は、前記患者へのAZD9977及びSGLT阻害剤の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、患者のHFpEF及びCKDの処置における使用のためのSGLT2阻害剤が開示され、ここで、前記処置は、SGLT2阻害剤及びAZD9977又はそれらの薬学的に許容される塩の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0076】

50

いくつかの実施形態では、有効量の A Z D 9 9 7 7 又はその薬学的に許容される塩；及び有効量の S G L T 2 阻害剤を、それを必要とする、55%未満の L V E F 及び約 30 ~ 60 ml / 分 / 1.73 m² の範囲の e G F R を有する患者に投与することを含む、H F 及び C K D を処置する方法が開示される。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0077】

いくつかの実施形態では、55%未満の L V E F 及び約 30 ~ 60 ml / 分 / 1.73 m² の範囲の e G F R を有する患者の H F 及び C K D の処置における使用のための A Z D 9 9 7 7 又はその薬学的に許容される塩が開示され、ここで、前記処置は、前記患者への A Z D 9 9 7 7 及び S G L T 2 阻害剤の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0078】

いくつかの実施形態では、55%未満の L V E F 及び約 30 ~ 60 ml / 分 / 1.73 m² の範囲の e G F R を有する患者における、H F 及び C K D の処置における使用のための S G L T 2 阻害剤が開示され、ここで、前記処置は、S G L T 2 阻害剤及び A Z D 9 9 7 7 又はそれらの薬学的に許容される塩の、別個の、連続的な、又は同時の投与を含む。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0079】

上記の実施形態のいずれかでは、S G L T 2 阻害剤は、例えば、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグであってもよい。少なくとも1つの実施形態では、S G L T 2 阻害剤は、10 mg で1日1回経口投与される、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。上記の実施形態のいずれかでは、A Z D 9 9 7 7 又はその薬学的に許容される塩は、1日1回経口で15 ~ 150 mg の範囲の量、例えば、1日1回経口で100 mg ~ 150 mg の量で患者に投与され得る。上記の実施形態のいずれかでは、A Z D 9 9 7 7 又はその薬学的に許容される塩は、1日2回経口で15 ~ 150 mg の範囲の量、例えば、1日2回60 mg などの量で患者に投与され得る。上記の実施形態のいずれかでは、A Z D 9 9 7 7 又はその薬学的に許容される塩は、週に1回経口で15 ~ 150 mg の範囲の量で投与され得る。

【0080】

上記の実施形態のいずれかにおいて、患者は、40%以下、例えば35%、30%、又は25%以下など、少なくとも1つの実施形態では少なくとも20%の、左心室駆出率（L V E F）を有する。いくつかの実施形態では、患者は、40%以上、例えば45%、50%、又は55%以上、少なくとも1つの実施形態では55%未満の、L V E F を有する。いくつかの実施形態では、患者は、投与前に、60 ml / 分 / 1.73 m² 以下、例えば、50 ml / 分 / 1.73 m²、45 ml / 分 / 1.73 m²、40 ml / 分 / 1.73 m²、又は35 ml / 分 / 1.73 m² 以下の e G F R を有する。いくつかの実施形態では、患者は、投与前に、30 ml / 分 / 1.73 m² 以上、例えば、35 ml / 分 / 1.73 m²、40 ml / 分 / 1.73 m²、45 ml / 分 / 1.73 m²、又は50 ml / 分 / 1.73 m² 以上の e G F R を有する。いくつかの実施形態では、患者は T 2 D を有する。いくつかの実施形態では、患者は T 2 D を有しない。いくつかの実施形態では、高カリウム血症は、5.5 mmol / L を超えるカリウムレベルを意味すると理解される。いくつかの実施形態では、高カリウム血症は、軽度（5.5 mmol / L を超える血清カリウムレベル）又は中等度／重度（6.0 mmol / L を超える血清カリウムレベル）であり得る。

【0081】

いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤は、米国特許第 6, 515, 177 号明細

10

20

30

40

50

書、国際公開第2003/099836号パンフレット、米国特許出願公開第2006/0194809号明細書、米国特許出願公開第2006/0063722A1号明細書、国際公開第2002/083066号パンフレット、米国特許出願公開第2003/0064935号明細書、米国特許第6,774,112号明細書、米国特許出願公開第2005/0209166号明細書、米国特許出願公開第2006/0074031号明細書、米国特許出願公開第2006/0035841号明細書、米国特許出願公開第2006/0009400号明細書、米国特許出願公開第2006/0025349号明細書、米国特許出願公開第2006/0122126号明細書、米国特許出願公開第2006/0019948号明細書、米国特許出願公開第2006/0194809号明細書、米国特許第6,908,905号明細書、米国特許第6,815,428号明細書、米国特許第6,555,519号明細書、米国特許第6,683,056号明細書、欧州特許出願公開第598359A1号明細書、日本特許第035988号公報、米国特許第5,731,292号明細書、欧州特許出願公開第0850948A1号明細書、米国特許第6,048,842号明細書、特開平09-188625A号公報、特開平09-124685A号公報、特開平09-124684号公報、欧州特許出願公開第773226A1号明細書、米国特許第5,767,094号明細書、特開平08-027006A号公報、欧州特許出願公開第684254A1号明細書、特開平10-245391号公報(Dainippon)、米国特許出願公開第2005/0233982号明細書(Boehringer Ingelheim Corp.)、米国特許出願公開第2005/0119192号明細書(キッセイ薬品工業株式会社)、国際公開第2006/035796号パンフレット(キッセイ薬品工業株式会社)、特開2006-117651号公報(大正製薬株式会社)、特開2004-4359630号公報(山之内製薬株式会社)、国際公開第2006/080421号パンフレット(中外製薬株式会社)、米国特許出願公開第2005/0233988号明細書(田辺製薬株式会社)、国際公開第2005/012321号パンフレット(田辺製薬株式会社)、米国特許第7,015,201号明細書(味の素株式会社)、国際公開第2006/058597号パンフレット(Merck Patent GmbH)、国際公開第2006/011469号パンフレット(中外製薬株式会社)、米国特許出願公開第2003/0195235号明細書(Johnson & Johnson)、及び国際公開第2006/037537号パンフレット(Boehringer Ingelheim)に開示されるものから選択される。

10

20

30

【0082】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、Tsujihara, K. et al., Chem. Pharm. Bull., 44:1174-1180 (1996); Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46:22-33 (1998); Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46:1545-1555 (1998); and Oku, A. et al., Diabetes, 48:1794-1800 (1999)に開示されるものから選択される。

【0083】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン(FARXIGA(登録商標))、カナグリフロジン(INVOKANA(登録商標))、エンパグリフロジン(JARDIANCE(登録商標))、エルツグリフロジン(STEGLATRO(登録商標))、ソタグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、又はルセオグリフロジン、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグであり得る。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤は、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第6,414,126号明細書及び同第6,515,117号明細書に記載されるものなどの、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグである。

【0085】

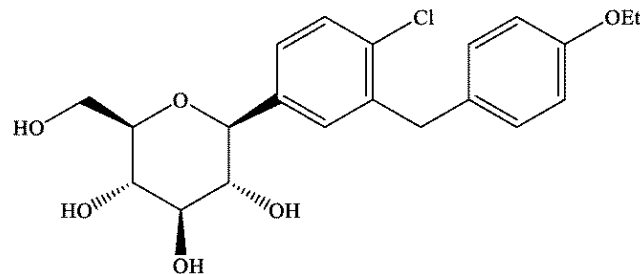
50

ダパグリフロジン（Forxiga（商標）／Farxiga（商標））は、SGLT2の選択性及び可逆性の高い阻害剤である。ダパグリフロジンの作用機序は、腎臓による直接且つインスリン非依存性のグルコース排出をもたらし、2型糖尿病（T2D）患者の血糖値を低減する。さらに、ダパグリフロジンは、軽度の利尿作用及びナトリウム利尿作用を有する。尿中の関連するカロリーを伴うグルコースの持続的な喪失は、主に内臓脂肪組織及び皮下脂肪組織の両方を含む脂肪量の減少の結果として、総体重の一貫して維持された減少をもたらす。さらに、ダパグリフロジンは、CKDの進行に関する2つの予後リスク因子であるBP及びアルブミン尿を低減することも示されている。

【0086】

ダパグリフロジンの化学構造は、次のとおりである：

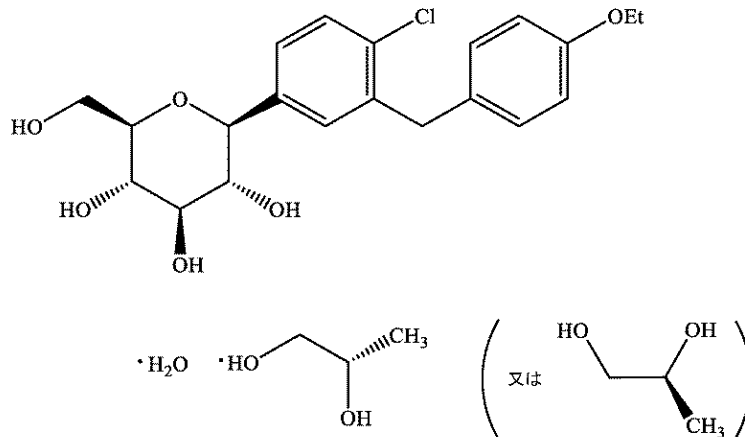
【化2】



【0087】

いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンは、非結晶性固体の形態である。いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンは、結晶性固体の形態である。いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンは、（S）-プロピレングリコール（（S）-PG）溶媒和物の形態であり、これは、以下の構造を有する。

【化3】



【0088】

結晶性S-PG溶媒和物を含む、ダパグリフロジンの（S）-PG溶媒和物を調製するための方法は、米国特許第7,919,598号明細書に提供される。

【0089】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジンは、標準治療剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、標準治療は、併存疾患を制御するための処置、及び／又はCV死及び心不全事象の複合を減少させるための処置を含む。いくつかの実施形態では、標準治療剤は、CKDを処置するために使用される、SGLT2阻害剤以外の1つ以上の医薬又は医薬クラスを含む。

【0090】

本明細書に記載されるような標準治療のCKD剤は、SGLT2阻害剤の投与前及び／又は投与中に使用され得る。いくつかの実施形態では、標準治療CKD剤及びSGLT2阻害剤は、同時に又は異なる時間に共に投与される。

【0091】

例示的な標準治療のCKD剤には、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE-I又はACE阻害剤）及びアンジオテンシン受容体遮断剤（ARB）が含まれる。標準治療のCKD剤及びその投与量は、CKDを有する患者を診察及び処置する医師によく知られている。ACE阻害剤の代表的な例には、カプトプリル、エナラプリル、及びリシノプリルが含まれる。ARBの代表的な例には、バルサルタン、ロサルタン、及びイルベサルタンが含まれる。

10

【0092】

例示的な標準治療のHF剤には、少なくとも1つの標準治療のHF剤、例えば、HF、例えばHF rEFを処置するために使用される、SGLT2阻害剤以外の少なくとも2つ又は少なくとも3つ又はそれを超える医薬又は医薬クラスが含まれる。本明細書に記載されるような標準治療のHF剤は、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジンの投与前及び／又は投与中に使用され得る。標準治療のHF剤及びその投与量は、HF rEFを有する患者を診察及び処置する心臓専門医及び他の医師によく知られている。例示的な標準治療HF剤には、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤；アンジオテンシン受容体遮断剤（ARB）；ベータ遮断剤；ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト（MRA）のようなミネラルコルチコイド受容体剤、及びネプリライシン阻害剤が含まれる。

20

【0093】

「標準治療のHF剤」と見なされ得る他の薬剤には、利尿剤、及びループ利尿剤（例えば、フロセミド、ブメタニド、及びトルセミド）、ジゴキシン、心ポンプ薬、選択的洞結節阻害剤、イバブラジン（洞房（SA）結節モジュレーター）、アルドステロンアンタゴニスト、血管拡張剤、カルシウムチャネル遮断剤（患者が収縮期心不全を有しない場合）、ヒドララジン／硝酸イソソルビド、又は診療ガイドライン内の他のHF薬が含まれる。Yancy C. W. et al., "ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America, J Am Coll Cardiol. 70 (6): 776-803 (2017)を参照のこと。

30

【0094】

有効量のSGLT2阻害剤を、単独で、又は少なくとも1つの他の治療剤と組み合わせ、それを必要とする患者に投与することを含む方法が、本明細書でさらに開示される。いくつかの実施形態では、他の治療剤は、同じ又は異なる医薬組成物中で、同時に又は異なる時間に、SGLT2阻害剤と共に投与される。

40

【0095】

いくつかの実施形態では、他の治療剤は、抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高脂血症剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗高血圧剤、抗血小板剤、抗血栓剤、ミネラルコルチコイドアンタゴニスト、利尿剤、及び／又は抗凝固剤である。例えば、少なくとも1つの実施形態では、他の治療剤は、ビグアニド及び／又はDPP4阻害剤などの抗糖尿病剤である。例示的なビグアニドは、メトホルミン又はその薬学的に許容される塩である。例示的なDPP4阻害剤には、サクサグリブチン、リナグリブチン、シタグリブチン、及びそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0096】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病薬は、ビグアニドから選択される。いくつかの実施

50

形態では、ビグアニドは、メトホルミン又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミンHClである。いくつかの実施形態では、ビグアニドはフェンホルミンである。

【0097】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、スルホニル尿素及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素は、グリブリド、グリメピリド、グリピジド、グリクラジド、及びクロルプロパミドから選択される。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素はグリブリドである。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素はグリピジドである。

【0098】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、グルコシダーゼ阻害剤及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、グルコシダーゼ阻害剤は、アカルボース及びミグリトールから選択される。

【0099】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、PPAR γ アゴニストから選択される。いくつかの実施形態では、PPAR γ アゴニストは、チアゾリジンジオンから選択される。いくつかの実施形態では、チアゾリジンジオンは、トログリタゾン（例えば、Warner-LambertのREZULIN（登録商標）、米国特許第4,572,912号明細書に開示される）、ロシグリタゾン（例えば、SKB製など）、ピオグリタゾン（例えば、武田薬品製など）、三菱のMCC-555（米国特許第5,594,016号明細書に開示される）、Glaxo-WellcomeのGL-262570、エングリタゾン（例えば、ファイザー製CP-68722）、ダルグリタゾン（例えば、ファイザー製CP-86325）、イサグリタゾン（例えば、MIT/J&J製）、JTT-501（JPN T/P&U）、L-895645（Merck）、R-119702（三共/WL）、N,N-2344（Dr. Reddy/NN）、又はYM-440（山之内）から選択される。

【0100】

いくつかの実施形態では、チアゾリジンジオンは、ピオグリタゾン及びロシグリタゾンから選択される。いくつかの実施形態では、チアゾリジンジオンは、ピオグリタゾンである。いくつかの実施形態では、チアゾリジンジオンは、ロシグリタゾンである。

【0101】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、PPAR α/γ 二重アゴニスト及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、PPAR α/γ 二重アゴニストは、AR-HO39242（Astra/Zeneca）、GW-409544（Glaxo-Wellcome）、KRP297（Kyorin Merck）、Murakami et al., “A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Cofactor for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR α) and PPAR γ . Effect on PPAR α Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats”, Diabetes, 47:1841-1847 (1998)に開示されるもの、及び米国特許第6,414,002号明細書に開示されるものから選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、aP2阻害剤及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、aP2阻害剤は、米国特許第6,548,529号明細書に開示されるものから選択される。

【0103】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、DPP4阻害剤及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、DPP4阻害剤は、米国特許第6,395

10

20

30

40

50

、767号明細書、国際公開第99/38501号パンフレット、国際公開第99/46272号パンフレット、国際公開第99/67279号パンフレット（PROBIODRUG）、国際公開第99/67278号パンフレット（PROBIODRUG）、国際公開第99/61431号パンフレット（PROBIODRUG）に開示されるもの、NVP-DPP728A（1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン）（Novartis）、Hughes et al., Biochemistry, 38(36):11597-11603(1999)に開示されるもの、TSL-225（トリプトフィル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸（Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540(1998)に開示される）、2-シアノピロリジド、及び4-シアノピロリジド（Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6(22):1163-1166及び2745-2748(1996)に開示される）から選択される。

10

【0104】

いくつかの実施形態では、DPP4阻害剤は、サクサグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、及びシタグリブチンから選択される。いくつかの実施形態では、DPP4阻害剤は、サクサグリブチン及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、DPP4阻害剤は、サクサグリブチンである。いくつかの実施形態では、DPP4阻害剤は、サクサグリブチンHClである。

【0105】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、メグリチニド及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、メグリチニドは、レパグリニド、ナテグリニド（Novartis）、及びKAD1229（Pf/Kissei）から選択される。いくつかの実施形態では、メグリチニドはレパグリニドである。

20

【0106】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、グルコキナーゼ活性化剤、DGAT-1阻害剤、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、グルコキナーゼ活性化因子は、国際公開第2008/005964号パンフレットに開示されるものから選択される。いくつかの実施形態では、DGAT-1阻害剤は、米国特許出願公開第2008/0090876A1号明細書に開示されるものから選択される。

30

【0107】

いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤は、インスリン、GLP-1受容体アゴニスト、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、抗糖尿病剤はインスリンである。

【0108】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の治療剤は、抗肥満剤及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、抗肥満剤は、ベータ3アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（及びドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータモジュレーター、MCH-1受容体アンタゴニスト、5-HT_{2c}受容体のアゴニスト、食欲抑制剤、ニューロペプチドY（NPY）アンタゴニスト、レプチン類似体、MC4受容体アゴニスト、及びカンナビノイド受容体のアンタゴニストから選択される。

40

【0109】

いくつかの実施形態では、ベータ3アドレナリンアゴニストは、AJ9677（武田/大日本）、SB-418790、L750355（Merck）、CP331648（Pfizer）、米国特許第5,541,204号明細書、同第5,770,615号明細書、同第5,491,134号明細書、同第5,776,983号明細書及び同第5,488,064号明細書に開示されるものなどの他の公知のベータ3アゴニストから選択される。いくつかの実施形態では、ベータ3アドレナリンアゴニストは、AJ9677、L750355、及びCP331648から選択される。

50

【0110】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の治療剤は、抗高脂血症剤及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、高脂血症剤は、HMG CoAレダクターゼ阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、HMG CoAレダクターゼ阻害剤は、米国特許第3,983,140号明細書に開示されるメバスタチン及び関連化合物、米国特許第4,231,938号明細書に開示されるロバスタチン（メビノリン）及び関連化合物、米国特許第4,346,227号明細書に開示されるものなどのプラバスタチン及び関連化合物、米国特許第4,448,784号明細書及び第4,450,171号明細書に開示されるシンバスタチン及び関連化合物、並びに米国特許第5,753,675号明細書に開示されるロスバスタチン及び関連スタチン化合物から選択される。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の治療剤は、抗高血圧剤及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、抗高血圧剤は、ベータアドレナリン遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤（L型及び／又はT型、利尿剤、レニン阻害剤、ACE阻害剤、AT-1受容体アンタゴニスト、米国特許第5,612,359号明細書及び第6,043,265号明細書に開示されているものなどのET受容体アンタゴニスト、国際公開第00/01389号パンフレットに開示されているものなどの二重ET/AIIアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、及び硝酸塩から選択される。

20

【0112】

いくつかの実施形態では、抗高血圧剤は、ビソプロロール、カルベジロール、コハク酸メタプロロール、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、ミベフラジル、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン、アミロライド、スピロノラクトン、トルセミド、インダパミド、メトラゾン、トリアムテレン、エプレレノン、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、トランドラプリル、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、シタクスセンタン、アトルセンタン、オマパトリラト、ゲモパトリラト、ヒドララジン、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、及びニトロプルシドから選択される。

30

【0113】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の治療剤は、抗血小板剤及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、抗血小板剤は、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、及びアスピリンから選択される。

【0114】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の治療剤は、抗血栓剤、抗凝固剤、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、抗血栓剤及び／又は抗凝固剤は、トロンビン阻害剤、血小板凝集阻害剤、PAI-1阻害剤、 α -2-抗プラスミンの阻害剤、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、プロスタサイクリン模倣物、及びホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤から選択される。

40

【0115】

いくつかの実施形態では、抗血栓剤及び／又は抗凝固剤は、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル（Eli Lilly）、XR-330、T-686、抗 α -2-抗プラスミン抗体、イフェトロバン、ジピリダモール、シロスタゾール、アスピリン、イフェトロバン、ピコタミド、及びケタンセリンから選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジンは、同じ又は

50

異なる組成物中で、同時に又は異なる時間に、少なくとも1つの他の治療剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の治療剤は、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジンの前、後、又は同時に投与される。

【0117】

いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンは、例えば、別の抗糖尿病薬などの、別の治療剤との固定用量の組み合わせ医薬組成物として処方される。ダパグリフロジン／メトホルミン徐放性（XIGDUO（登録商標））及びダパグリフロジン／サクサグリブチン（QTERN（登録商標））及びダパグリフロジン／サクサグリブチン／メトホルミン（QTERNMET（登録商標））は、ダパグリフロジンを含む組み合わせ医薬組成物の例である。

10

【0118】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの他の治療剤との組み合わせの重量比は、約0.01：1～約300：1の範囲内である。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの他の治療剤との組み合わせの重量比は、約0.1：1～約200：1の範囲内である。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの他の治療剤との組み合わせの重量比は、約0.2：1～約100：1の範囲内である。

20

【0119】

いくつかの実施形態では、処置される患者は、以下の条件のうちの少なくとも1つを満たす：

- (a) 患者は、常染色体優性若しくは常染色体劣性の多発性嚢胞腎疾患、ループス腎炎、又はANCA関連血管炎を有しない；
- (b) 患者は、SGLT2阻害剤による処置前の6ヶ月以内に、原発性又は続発性の腎疾患に対する細胞傷害性療法、免疫抑制療法、又はその他の免疫療法を受けていなかった；
- (c) 患者は、臓器移植の病歴を有しない；
- (d) 患者は、SGLT2阻害剤に不耐性を有しない；
- (e) 患者は1型糖尿病（T1D）を有しない；
- (f) 患者は、処置時にニューヨーク心臓病学会（New York Heart Association、NYHA）クラスⅣうっ血性心不全を有しない；
- (g) 患者は、SGLT2阻害剤による処置前12週間以内に、心筋梗塞（MI）、不安定狭心症、脳卒中、又は一過性脳虚血性発作（TIA）を有していなかった；
- (h) 患者は、処置前12週間以内に、冠状動脈血管再生術（経皮的冠動脈インターベンション〔PCI〕又は冠状動脈バイパス移植〔CABG〕）又は弁の修復／交換を受けておらず、これらの手順のいずれかを受けることを計画していなかった；
- (i) 患者は、腎臓及びCVの疾患領域外において、平均余命が2年未満であるいかなる状態も有しない；
- (j) 患者は、処置時に処置を要する活動性の悪性腫瘍を有しない；
- (k) 患者は、処置時に肝機能障害（アスパラギン酸トランスアミナーゼ〔AST〕が正常上限〔ULN〕の3倍超、アラニントランスアミナーゼ〔ALT〕が正常上限〔ULN〕の3倍超、又は総ビリルビンがULNの2倍超）を有しない；
- (l) 患者は、エボラ、ラッサ熱ウイルス、A型、B型、C型、D型、又はE型肝炎ウイルス、及び1型若しくは2型HIVから選択される既知の血液感染症を有しない；且つ／又は

30

40

- (m) 患者は、(1) 化学的又は外科的に不妊化されていなかったか、又は医学的に許容された避妊方法を使用する意思がない、(2) 妊娠検査が陽性であった、又は(3) 授乳中である、妊娠の可能性のある女性でない。

【0120】

50

いくつかの実施形態では、患者は、上記の条件（a）～（m）の1つ以上を満たす場合に選択される。いくつかの実施形態では、患者は、上記の条件（a）～（m）のそれぞれを満たす場合に選択される。

【0121】

いくつかの実施形態では、患者は、約6.0～約6.9%の範囲内のHbA1cを有する。いくつかの実施形態では、患者は、約5.7～約6.5%の範囲内のHbA1cを有する。

【0122】

CKD及び／又はそれに関連する疾患、障害、及び／又は状態を、処置及び／又は予防することにおける本開示の化合物の有効性は、関連技術の当業者によって容易に決定することができる。適切な投与レジメンを決定及び調整すること（例えば、用量あたりの化合物の量及び／又は投与数及び投与頻度を調整すること）もまた、関連技術の当業者によって容易に実施することができる。身体検査、臨床症状の評価及びモニタリング、並びに本明細書に記載の分析試験及び方法の実施を含む、診断方法の1つ又は任意の組み合わせは、患者の健康状態のモニタリングのために使用され得る。

【0123】

有効量又は治療有効量は、単回用量として、又は一連の用量の一部として患者に投与された場合に、少なくとも1つの治療効果を生み出すのに有効である、本開示の少なくとも1つのそのような化合物を含む、本開示の少なくとも1つの化合物又は医薬組成物の量を指す。用量は、患者のボディマス、体重、及び／又は血液量に依存し得る。患者は、一般に、処置又は予防されている疾患、障害、及び／又は状態に適したアッセイを使用して、治療効果についてモニタリングされ得る。患者に投与される化合物のレベルは、生体液中、例えば、血液、血液画分（例えば、血清）、及び／又は尿中、及び／又は患者からの他の生物学的サンプル中の化合物（又は化合物の代謝産物）のレベルを決定することによって、モニタリングすることができる。治療レジメンの過程で化合物のレベルを測定するために、化合物又はその代謝産物を検出するために当技術分野で実施されている任意の方法が使用され得る。

【0124】

本明細書に記載の化合物の用量は、患者の状態、即ち、疾患の病期、疾患によって引き起こされる症状の重症度、一般的な健康状態、並びに年齢、性別、及び体重、並びに当業者にとって明らかな他の要因に依存し得る。

【0125】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約1～約500mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約2～約400mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約0.5～約200mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約1～約50mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約1～約20mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、及びそのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約2.5～約20mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、及びそのプロ

10

20

30

40

50

ドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約2.5～約10mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、そのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約10mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、そのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約5mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤、例えばダパグリフロジン、そのプロドラッグから選択される少なくとも1つの化合物は、約2.5mg／日のダパグリフロジンに相当する用量で投与される。

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、混合溶媒和物、複合体、若しくはプロドラッグなどのSGLT2阻害剤を、2.5mg／日、5.0mg／日、又は10mg／日の用量で患者に経口投与することを含む。少なくとも1つの実施形態では、ダパグリフロジンの用量は10mg／日である。

【0127】

「処置すること」又は「処置」又は「処置する」という用語は、診断された病的疾患、障害、又は状態を、治癒、減速、症状を軽減、及び／又は進行を停止させる治療手段を指す。処置は、状態の完全な治癒をもたらす必要はなく、処置されている状態の部分的な阻害又は軽減は、この用語に含まれる。

【0128】

本明細書で使用される「約」という用語は、所与の値又は範囲の20％以内、例えば10％以内、さらには例えば5％以内を指す。

【0129】

「又は」という用語は、本明細書において、文脈が明らかに他のことを示さない限り、「及び／又は」という用語を意味するために使用され、これと互換可能に使用される。

【0130】

本明細書で使用される「他の治療剤」という用語は、本開示のSGLT2阻害剤又はそのプロドラッグ以外の治療剤を指す。

【0131】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、例えば、生理学的条件下で、又は加溶媒分解によって、ダパグリフロジンに変換され得るエステル及び炭酸塩を含む。したがって、プロドラッグという用語には、薬学的に許容されるダパグリフロジンの代謝前駆体が含まれる。プロドラッグという用語はまた、そのようなプロドラッグが患者に投与されたときにインビボでダパグリフロジンを放出する、共有結合された担体を含む。プロドラッグの非限定的な例には、1つ以上のダパグリフロジンのヒドロキシルと、アセテート、ピバレート、メチルカーボネート、ベンゾエートなどを生成するための当業者に公知の手順を使用するアルキル、アルコキシ、又はアリール置換アシル化剤とを反応させることによって形成されるエステル及び炭酸塩が含まれる。様々な形態のプロドラッグが当技術分野で公知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例については、(1) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985) 及び Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder, et al. 編 (Academic Press, 1985) ; (2) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及びH. Bundgaard編, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard p. 113-191 (1991) ; (3) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992) ; (4) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ;

10

20

30

40

50

並びに (5) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984) を参照のこと。

【0132】

本明細書で使用される「末期腎疾患 (ESRD) への到達」という用語は、(i) 持続的な $15 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満の eGFR を有すること、(ii) 慢性透析処置を受けていること、又は (iii) 腎移植を受けていることを指す。ESRD は、「末期腎疾患」(ESKD) とも称され、本明細書では互換的に使用され得る。

【0133】

以下の実施例は、本開示の例示的な実施形態を提供する。当業者は、本開示の精神又は範囲を変更することなく実施され得る多数の修正及び変形を認識するであろう。そのような修正及び変形は、本開示の範囲内に包含される。提供される実施例は、決して本開示を制限するものではない。

【実施例】

【0134】

実施例 1：慢性腎疾患を有する患者における腎臓結果及び心血管死亡率に対するダパグリフロジンの効果を評価する研究 (DAPA CKD)

研究デザイン

これは国際的、多施設、事象駆動型、無作為化、二重盲検、並行群間のプラセボ対照試験であり、慢性腎疾患 (CKD) 又は心血管 (CV) 死／腎死の進行を予防するために、標準治療に加えて 1 日 1 回投与されるダパグリフロジン 10 mg のプラセボに対する効果を評価した。この研究は、図 1 に示される設計に従った。

【0135】

研究訪問及び評価のスケジュールは、以下の表 1 に示される。

【0136】

10

20

30

40

50

【表 1】

作業	登録	無作為化	施設訪問					早期処置 中止訪問	研究終了 訪問
訪問番号	1	2	3	4	5	6	7, 8, 9 etc.	PTDV	SCV
日	-14 (±7)	0	14 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	360 (±14 及び 4ヶ月ごと)		SEDから 6週間以内
インフォームドコンセント フォーム(ICF)に署名する	X								
包含/除外基準	X	X							
IxRSの登録	X								
IxRSの無作為化		X							
人口統計	X								
病歴/手術歴	X								
バイタルサイン (BP、脈拍及び体重)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X								
地域研究所の 評価 ^a	X ^a								
中央研究所の 評価 ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X
スポットUACR、 中央研究所サンプリング	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X							
バイオマーカー研究用 サンプル(該当する場合) ^c		X					X ^c		
遺伝子研究用サンプル (該当する場合) ^d		X							

10

20

30

40

50

【表 2】

PKサンプリング(投与前)							X ^d		
潜在的エンドポイント、SAE、DAE等、対象のAE ^e	X ^a	X	X	X	X	X	X	X	X
KDQOL™36質問票		X					X ^f	X	X
EQ-5D-5L質問票		X			X	X	X ^f	X	X
一般的な身体検査		X						X	X
対象を絞った身体検査			X	X	X	X	X		
心電図(ECG)		X							
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X
IPの調剤(1xRSでのキット検証を含む)/収集		X			X	X	X	X	X
IPコンプライアンスリマインダー		X	X	X	X	X	X		

- ^a eGFR及び/又はアルブミン尿の適格性(地域の通例による)を評価するための地域研究所の評価は任意選択によるものであった。
- ^b 中央研究所の評価は、アルカリホスファターゼ(ALP)、ALT、AST、ビリルビン、血中尿素窒素(BUN)、クレアチニン(eGFR評価を含む)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン(Hb)、HbA1c、リン酸、カリウム、及びナトリウムを含んでいた
- ^c 将来のバイオマーカー及び/又は遺伝子研究のための血液及び尿サンプルは任意選択によるものであった。バイオマーカーサンプルは訪問2及び7で収集され、遺伝子サンプルは訪問2で収集された。PKサンプルは訪問7で収集された。
- ^d SAEは、インフォームドコンセントの時から研究全体を通して、患者の最後の訪問及びそれまでに収集された。研究エンドポイント、DAE、用量減少及び一時的中断につながるAE、並びにその他の対象のAEは、無作為化から研究全体を通して、患者の最後の訪問及びそれまでに収集された。
- ^e PRO質問票は、訪問7まで指定どおりに記入され、その後は12ヶ月ごと、並びにPTDV及び研究終了訪問(SCV)において記入された。

【0138】

患者報告結果 (PRO) : PROは、患者によって直接報告される全ての結果及び症状を指す包括的な用語である。この研究では、以下のPROが投与された。KDQOL (商標) - 36及びEQ-5D-5L (添付書類B及び添付書類Cを参照)。患者は、表1に指定されているように、訪問時にEQ-5D-5L及びKDQOL (商標) - 36に記入するように求められた。

【0139】

腎疾患クオリティ・オブ・ライフ-36 (KDQOL (商標) - 36) : KDQOL (商標) - 36は、KDQOLの省略形であり、CKDを有する患者の健康関連のクオリティ・オブ・ライフを評価するための一般的な要素及び疾患特異的な要素を組み合わせた自己報告式の質問票である (添付書類Bを参照)。

【0140】

EuroQol 5次元5レベル質問票 (EQ-5D-5L) : EQ-5D-5Lは、ユーティリティスコアとも称される健康状態の標準化された測定値を導出するために使用される、自己報告式の質問票である。EQ-5D-5Lユーティリティスコアは、診療報酬当局によって広く受け入れられており、健康経済評価をサポートするために使用される (添付書類Cを参照)。

【0141】

患者集団 :

この研究のために選択された研究集団には、腎機能障害を有する幅広い患者集団が含まれていた。対象集団は、2型糖尿病 (T2D) を有する又は有しない、アルブミン尿 (200 mg / g 以上且つ 5000 mg / g 以下の尿中アルブミンクレアチニン比 [UACR] として定義される) を伴うCKD (25 mL / 分 / 1.73 m² 以上且つ 75 mL / 分

／ 1.73 m² 以下の eGFR として定義される)を有していた。ただし、既知の多発性嚢胞腎疾患、フレアを伴う糸球体腎炎(ループス又は抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎)又は進行中の活動性腎炎症を有する患者は除外された。

【0142】

この研究で無作為化された T2D を有する患者は、その T2D 処置を継続した。患者は、その糖尿病医療提供者の裁量で、抗糖尿病処置の調整を受ける適格があった。

【0143】

非盲検 SGLT2 阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、エルツグリフロジン、トホグリフロジン、及びルセオグリフロジンとの併用処置(即ち、治験薬(「IP」)との併用処置)、並びにこれらの薬剤を含有する固定用量の組み合わせは禁止された。

【0144】

DAPA CKD 第3相臨床試験の最終的な患者登録データを図2～5に示す。

【0145】

研究に含まれた患者は、以下の基準を満たしていた：

- ・同意時に18才以上の女性又は男性。
- ・訪問1で25 mL / 分 / 1.73 m² 以上且つ75 mL / 分 / 1.73 m² 以下の eGFR (CKD-EPI式)
- ・訪問1の3ヶ月以上前にアルブミン尿が増加し、訪問1でUACRが200 mg / g 以上且つ5000 mg / g 以下であるというエビデンス。
- ・安定であり、患者の最大耐量表示の1日用量について、医学的に禁忌でない場合、訪問1の前に少なくとも4週間ACE-I又はARBによる処置。

【0146】

以下の除外基準のいずれかが満たされた場合、患者は研究から除外された：

- ・常染色体優性若しくは常染色体劣性の多発性嚢胞腎疾患、ループス腎炎、又はANCA関連血管炎。
- ・登録前の6ヶ月以内に、原発性又は続発性の腎疾患に対する細胞傷害性療法、免疫抑制療法、又はその他の免疫療法を受けた。
- ・臓器移植の病歴。
- ・登録前8週間以内にSGLT2阻害剤による処置を受けたか、又はSGLT2阻害剤の以前の不耐性。
- ・1型糖尿病(T1D)。
- ・登録時のニューヨーク心臓病学会(New York Heart Association、NYHA)クラスIVうっ血性心不全(添付書類A)。
- ・登録前12週間以内のMI、不安定狭心症、脳卒中、又は一過性脳虚血性発作(TIA)。
- ・登録前12週間以内の冠状動脈血管再生術(経皮的冠動脈インターベンション[PCI]又は冠状動脈バイパス移植[CABG])若しくは弁の修復／交換、又は無作為化後にこれらの手順のいずれかを受けることを計画していた。
- ・腎臓及びCVの疾患領域外における、限定されないが悪性腫瘍などの、余命が2年未満である状態。
- ・訪問1の時の処置を要する活動性の悪性腫瘍(正常に処置され基底細胞又は処置された扁平上皮癌を除く)。
- ・肝機能障害(登録時にアスパラギン酸トランスアミナーゼ[AST]が正常上限[ULN]の3倍超、アラニントランスアミナーゼ[ALT]が正常上限[ULN]の3倍超、又は総ビリルビンがULNの2倍超)。既知のジルベール症候群を有する患者におけるビリルビン単独の増加は、除外の理由ではなかった。
- ・エボラ、ラッサ熱ウイルス、A型、B型、C型、D型、又はE型肝炎ウイルス、及び／又は1型若しくは2型HIVなどの既知の血液感染症。
- ・インフォームドコンセントに署名した時から研究全体を通して、及びその後4週間、医

10

20

30

40

50

学的に許容された避妊方法を使用する意思のなかった、妊娠の可能性がある女性（即ち、化学的又は外科的に不妊化されていなかった、又は閉経後でなかった女性）、又は登録時又は無作為化時に妊娠検査が陽性であった女性、又は授乳中の女性。

- ・研究の計画及び／又は実施への関与。
- ・本研究における先の無作為化。
- ・登録前の最終月の間の治験薬による別の臨床試験への参加。
- ・治験責任医師の意見で、患者が治験薬、手順、及び／又はフォローアップを理解及び／又は遵守できないこと、又は治験責任医師の意見で、患者が研究を完了できなくなった可能性のある何らかの状態。患者報告結果（PRO）評価を完了できなかった患者は、引き続き研究に参加することができた。

10

【0147】

主要評価項目及び理論的根拠：

この研究の主要評価項目は、 $25\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 以上且つ $75\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 以下のeGFRを有し、アルブミン尿（UACRが $200\text{ mg} / \text{g}$ 以上且つ $5000\text{ mg} / \text{g}$ 以下）である患者において、現在のバックグラウンド療法に追加された場合に、eGFRの50%以上の持続的低下、ESRDへの到達、CV死、又は腎死という主要複合エンドポイントの発生率を低減することにおいて、ダパグリフロジンがプラセボよりも優れているかどうかを判断することであった。

【0148】

eGFR低下に関連するエンドポイント：eGFRベースラインは、訪問1及び訪問2からの平均中央検査値として定義された。

20

【0149】

主要評価項目は、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン案に概説されている要件に基づいていた。このガイドライン案には、eGFRの50%以上の持続的低下、末期腎疾患（ESRD）、及び腎死（透析が行われていない場合のESRDによる死亡）という複合エンドポイントが許容可能な評価項目であることが記述されている（EMA 2016）。このエンドポイントは、これまでの多くの結果研究でも使用されている。

【0150】

研究対象集団におけるCV死亡率は高く、CV死のリスクは、ESRDを発症するリスクと相関しているため、CV死亡率は複合エンドポイントの構成要素として追加された。

30

【0151】

有効性分析の目的で、死亡は、CVと非CV、及び腎臓の主要原因（透析が行われていない場合のESRDによる死亡）に細分類された。

【0152】

副次的評価項目及び理論的根拠：

副次的評価項目は、（1）ダパグリフロジンが、プラセボと比較して、腎機能の悪化という複合エンドポイントの発生率の低減をもたらすかどうかを判断すること；（2）ダパグリフロジンが、プラセボと比較して、CV死又は心不全による入院という複合エンドポイントの発生率の低減をもたらすかどうかを判断すること；及び（3）ダパグリフロジンが、プラセボと比較して、全原因死（即ち、何らかの／全ての原因による死亡）の発生率の低減をもたらすかどうかを判断することを含んでいた。

40

【0153】

心不全は、CKDを有する患者において特に好発するため、副次的エンドポイントとして評価された。全原因死は、非CV（感染症（例えば、敗血症）及び悪性腫瘍を含む）、及びCV、死亡率、ひいては全死亡率に対するダパグリフロジンの効果を評価するための副次的エンドポイントとして評価された。

【0154】

さらなる結果には、ダパグリフロジンが、プラセボと比較して、慢性透析、腎移植、又は腎死の複合エンドポイントの発生率の低下をもたらすかどうかを判断することが含まれていた。

50

【0155】

処置期間：

この研究は事象駆動型であり、40ヶ月続いた。圧倒的な有効性のため、研究は早期に中止された（計画された事象の60%）。

【0156】

治験薬（IP）、投与量、及び投与モード：

患者は、ダパグリフロジン10mg又はプラセボのいずれかに1：1で無作為化された。10mg用量に加えて、臨床的に必要であれば、5mg用量のダパグリフロジンを研究に使用することができた。ただし、用量が5mgに減少された場合、治験責任医師の意見で、患者の状態が安定するとすぐに、用量はダパグリフロジン10mg又は対応するプラセボまで再び戻された。

10

【0157】

統計的方法：

研究の主要な目的は、主要複合エンドポイントの発生率を低下させる（即ち、少なくとも1つの標準治療のCKD剤のみを投与された患者と比較して）上で、プラセボに対するダパグリフロジンの優位性を判断することであった。

【0158】

処置を研究するために無作為化された全ての患者は、そのプロトコルのアドヒアランスと研究への継続的な参加に関係なく、最大の解析対象集団（FAS）に含まれていた。主要な変数は、主要複合エンドポイントに含まれる最初の事象までの時間であった。主要分析は、FASを使用した治療意図（ITT）の原則に基づいていた。主要複合エンドポイントの分析では、ダパグリフロジンとプラセボを、無作為化分類因子（T2D、UACR）で分類し、eGFRを調整した、Cox比例ハザードモデルと処置群の因子を使用して比較した。

20

【0159】

Haybittle-Petrolルールを使用して、事前決定された数の主要エンドポイントの75%が確認されたときに、中間分析が実施された。中間分析では、プラセボに対するダパグリフロジンの優位性を評価した。

【0160】

主要エンドポイント及び副次的エンドポイントの事前指定された階層順を含む閉検定手順が使用された。探索的エンドポイントに多重度制御は配置されなかった

30

【0161】

安全性評価

重篤な有害事象（SAE）の定義：SAEは、以下の基準の1つ以上を満たす、任意の研究フェーズ（つまり、導入、処置、ウォッシュアウト、及びフォローアップ）中に発生するAEとして定義された。

- ・致死
- ・直ちに生命を脅かす
- ・入院又は既存の入院の延長を要する
- ・持続的若しくは重大な障害／不能、又は正常な生活機能を行う能力の実質的な失調をもたらす
- ・先天性異常又は出生時欠損である
- ・患者を危険にさらし得るか、又は上記の結果の1つを防ぐために医療介入を必要とし得る、重要な医療事象である

40

【0162】

研究結果

主要エンドポイント測定の最終結果を図6～10及び図13に示す。主要目的は満たされ、ダパグリフロジンによる処置は、50%以上の持続的なeGFRの低下、ESRD、及び腎死又はCV死の複合の臨床的に有意義且つ統計的に有意な減少をもたらした。全成分が観察された処置効果に貢献した。糖尿病の状態、UACR、及びeGFRを含む、全

50

ての患者サブグループにわたって一貫した処置効果（図 8）。年齢、性別、人種、地理的地域を含む、全ての患者サブグループにわたって一貫した処置効果（図 9）。

【0163】

副次的エンドポイントの最終結果を図 10～13 に示す。腎臓のみの副次的エンドポイント（eGFR の 50% 以上の持続的低下、ESRD 及び腎死の複合）に対する有意な処置効果は、陽性の腎処置効果を確認する（図 10）。CV 死亡及び HF による入院の複合副次的エンドポイントの統計的に有意な減少を図 11～12 に示す。両成分が処置効果に貢献した。ダバグリフロジンは、何らかの原因による死亡を低減するという点でプラセボよりも優れていた（図 13～14）。

【0164】

eGFR の 50% 以上の持続的低下、ESRD、及び CV 又は腎死（主要エンドポイント）が、ダバグリフロジン群の 197 人の患者（9.2%）及びプラセボ群の 312 人の患者（14.5%）で発生した（ハザード比、0.61；95% 信頼区間 [CI]、0.51～0.72； $P < 0.0001$ （図 6）。主要エンドポイント及び副次的エンドポイントのそれぞれのその他の特定のデータポイントを図 6～13 に示す。

【0165】

慢性透析、腎移植又は腎死という複合のエンドポイントの統計的に有意な減少が図 15 に示される。

【0166】

主要エンドポイント及び副次的エンドポイントは、腎疾患の基礎原因（糖尿病性腎症、虚血性／高血圧性腎症、糸球体腎炎、及び未知の病因）を有する患者別に分類されるか（図 17～20）、又は基礎となる心血管疾患を有する患者別に分類された（図 22）。さらに事前指定された及び事後の探索的結果も、基礎となる心血管疾患を有する患者によって分類した（図 23）。主要エンドポイント（図 21）及び副次的エンドポイント（図 24）はまた、基礎となる IgA 腎症を有する患者で評価された。

【0167】

安全性の結果を以下の表 2 に示す（AE＝有害事象）。ダバグリフロジン群では、死亡、SAE（重篤な有害事象）及び DAE（有害事象による中止）がより少なかった。用量中断につながる AE は、処置群間で偏りがなかった。用量減少につながる AE は少数であったが、ダバグリフロジン群ではより一般的であった。全体として、ダバグリフロジン群で SAE を報告した患者はより少なかった。SAE を有する患者数は、一般的に SOC 全体の処置群間で偏りがなかった。

【0168】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2 安全性の結果

	対象の数(%)	
	ダバグリフロジン 10mg (N=2149)	プラセボ (N=2149)
結果=死亡を伴う何らかの AE	106 (4.9)	159 (7.4)
何らかの SAE(結果=死亡を伴う事象を含む)	633 (29.5)	729 (33.9)
IP の中止につながる何らかの AE	118 (5.5)	123 (5.7)
投与中断につながる何らかの AE	272 (12.7)	268 (12.5)
用量減少につながる何らかの AE	39 (1.8)	31 (1.4)
明確な、又は可能性のある、何らかの糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.1)
何らかの主要な低血糖事象	14 (0.7)	28 (1.3)
何らかの体液量減少の症状の事象	120 (5.6)	84 (3.9)
何らかの骨折*	85 (4.0)	69 (3.2)
何らかの腎 AE	144 (6.7)	169 (7.9)
何らかの切断*	35 (1.6)	39 (1.8)
何らかの SAE を有する対象	594 (27.6)	674 (31.4)
感染症及び寄生	171 (8.0)	180 (8.4)
心障害	128 (6.0)	182 (8.5)
腎臓及び泌尿器障害	107 (5.0)	143 (6.7)
神経系障害	82 (3.8)	82 (3.8)
胃腸障害	58 (2.7)	49 (2.3)
傷害、中毒及び処置合併症	56 (2.6)	52 (2.4)
良性、悪性及び特定不能の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	55 (2.6)	61 (2.8)
血管障害	49 (2.3)	54 (2.5)

【0169】

10

20

30

40

50

【表 4】

代謝及び栄養障害	44 (2.0)	75 (3.5)
呼吸器、胸腔及び縦隔障害	35 (1.6)	51 (2.4)
一般的な障害及び投与部位の状態	25 (1.2)	31 (1.4)
筋骨格系及び結合組織障害	23 (1.1)	27 (1.3)

*骨折及び切断の AE は、処置中及び処置外の患者について提示される。他の全ての安全性変数は、処置期間中に提示される

10

【0170】

全体的な安全性プロファイルは、T2DMを有する患者と糖尿病を有しない患者で全体的に一貫していた（以下の表3）。糖尿病を有しない患者では、糖尿病性ケトアシドーシス又は深刻な低血糖は報告されていない。一般に、T2DMを有する患者は、処置に関わらず、糖尿病を有しない患者と比較して、全ての分類でより多くのAEを報告した。

【0171】

【表 5】

表3 T2DMを有する患者及びT2DMを有しない患者の安全性の結果

AE 分類	T2DM 対象の数(%)		糖尿病なし 対象の数(%)	
	ダバグリフロジン 10mg (N=1453)	プラセボ (N=1450)	ダバグリフロジン 10mg (N=696)	プラセボ (N=699)
結果=死亡を伴う何らかの AE*	89 (6.1)	126 (8.7)	17 (2.4)	33 (4.7)
何らかの SAE(結果=死亡を伴う事象を含む)*	483 (33.2)	562 (38.8)	150 (21.6)	167 (23.9)
IP の中止につながる何らかの AE	82 (5.6)	94 (6.5)	36 (5.2)	29 (4.1)
投与中断につながる何らかの AE	212 (14.6)	217 (15.0)	60 (8.6)	51 (7.3)
用量減少につながる何らかの AE	26 (1.8)	19 (1.3)	13 (1.9)	12 (1.7)
明確な、又は可能性のある、何らかの糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.1)	0	0
何らかの主要な低血糖事象	14 (1.0)	28 (1.9)	0	0
何らかの体液量減少の症状の事象	86 (5.9)	65 (4.5)	34 (4.9)	19 (2.7)
何らかの骨折*	65 (4.5)	51 (3.5)	20 (2.9)	18 (2.6)
何らかの腎 AE	113 (7.8)	131 (9.0)	31 (4.5)	38 (5.4)
何らかの切断*	35 (2.4)	38 (2.6)	0	1 (0.1)

*死亡及び骨折及び切断の結果を有する AE 又は SAE は、処置中及び処置外の患者について提示される。他の全ての安全性変数は、処置期間中に提示される

20

30

40

【0172】

50

前糖尿病患者におけるT2Dの発生率

CKD及び前糖尿病（ベースラインで5.7%以上且つ6.5%未満のHbA1c）を有し、DAPA-CKD試験に登録された糖尿病の病歴を過去に有しない1,398人の患者のサブグループを、1日1回のダパグリフロジン10mg又はプラセボに無作為化した。新規診断されたT2Dの発症（6.5%以上のHbA1cが確認された）は、定期的なHbA1c検査、及びCox比例ハザードモデルによって評価された処置群間の比較によって決定された。

【0173】

フォローアップ期間中央値の2.4年間にわたり、T2Dは、プラセボ群で33/701（4.7%）、ダパグリフロジン群で21/697（3.0%）に発症し、これは、2.4/100人年及び1.5/100人年の事象率に対応していた。ダパグリフロジンは、T2Dの発生率を38%減少させた（ハザード比[HR][95%CI]0.62[0.36, 1.08]）。年齢、血糖状態、血圧、推定糸球体濾過量、アルブミン尿、人種及び地域を含む、最も重要な事前指定のサブグループに基づくT2D予防に対するダパグリフロジンの効果に不均一性はなかったが、効果は女性でより顕著であった（p交互作用0.03）。T2Dを発症した参加者の90%以上が、ベースラインで前糖尿病を有していた（HbA1c $\geq$ 5.7%~6.4%）。

10

【0174】

DAPA-HF試験（駆出率の低下を伴う心不全）では、ベースラインで登録された2605人の非T2D患者（全患者の約55%）のうち、157人が試験でT2Dを発症し、そのうち150人（95.5%）が前糖尿病（HbA1c $\geq$ 5.7%~6.4%）であった（より制限的な6.0~6.4%の基準を使用して136[86.6%]）。偶発的T2Dを有する患者は、非糖尿病のままであった患者よりも、高い平均ベースラインA1c（6.2 $\pm$ 0.3対5.7 $\pm$ 0.4%；p<0.001）、高いBMI（28.5 $\pm$ 5.9対27.1 $\pm$ 5.7kg/m²；p=0.003）、及び低いeGFR（61.5 $\pm$ 17.4対68.2 $\pm$ 19.3ml/分/1.73m²；p<0.001）を有していた。ダパグリフロジンは新規発症糖尿病を32%低減した：プラセボ93/1307（7.1%）対ダパグリフロジン64/1298（4.9%）；HR0.68（95%CI、0.50~0.94；p=0.019）（Cox.）（図25）

20

【0175】

DAPA-CKD及びDAPA-HFのメタ解析は、ダパグリフロジンが研究間での不均一性なしに（p交互作用0.78）、新規発症糖尿病を低減したことを示した（HR0.67[0.51~0.87]；p=0.003）。

30

【0176】

40

50

【表 6】

添付書類A

ニューヨーク心臓病学会(NYHA)機能分類

NYHA機能分類:

クラス	患者の症状
I	身体活動の制限なし。通常の身体活動は過度の倦怠感、動悸、呼吸困難(息切れ)を引き起こさない
II	身体活動のわずかな制限。 安静時に快適。通常の身体活動が倦怠感、動悸、呼吸困難(息切れ)を生じる。
III	身体活動の著しい制限。 安静時に快適。通常よりも軽度の活動が倦怠感、動悸、又は呼吸困難を引き起こす。
IV	不快感なく身体活動を続けることができない。 安静時に心不全の症状。何らかの身体活動を行うと不快感が増す。

10

20

30

【0 1 7 7】

40

50

【表 7】

添付書類B
患者報告結果(PRO)質問票:腎疾患クオリティ・オブ・ライフ-36(KDQOL™-36)

あなたの健康

この調査には、あなたの健康と生活に関する様々な質問が含まれています。以下の問題のそれぞれについて、あなたがどのように感じているかを教えてください。

1. 一般的に、あなたの健康状態は次のとおりであると言えます。[あなたの回答を最もよく表す1つのボックスに☒を記入してください。]

10

極めて良い	とても良い	良い	普通	悪い
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

以下の項目は、普通の目に行う可能性のある活動に関するものです。あなたは全、これらの活動において、あなたの健康に制限されていますか?もしそうなら、どの程度ですか?
 [各行のボックスに☒を記入してください。]

はい、 沢山制限 されています	はい、 少し制限 されています	いいえ、 全く制限 されていません
-----------------------	-----------------------	-------------------------

2. テーブルの移動、掃除機がけ、ボウリング、
又はゴルフなどの中程度の活動

☐1 ☐2 ☐3

20

3. 数階分の階段を上がる

☐1 ☐2 ☐3

【0 1 7 8】

30

40

50

【表 8】

過去4週間の間に、あなたの身体的健康の結果として、仕事又はその他の日常的な活動で次のいずれかのような問題が発生しましたか?

	はい	いいえ
4. あなたが望むよりも達成できなかった	☐ 1	☐ 2
5. 仕事又はその他の活動の種類が限られていた	☐ 1	☐ 2

10

過去4週間の間に、あなたの何らかの感情的な問題(落ち込んだり不安になったりするなど)の結果として、仕事又はその他の日常的な活動で次のいずれかのような問題が発生しましたか?

	はい	いいえ
6. あなたが望むよりも達成できなかった	☐ 1	☐ 2
7. いつものように注意深く仕事又はその他の活動ができなかった	☐ 1	☐ 2

20

8. 過去4週間の間に、痛みはあなたの通常の仕事(家の外での仕事及び家事の両方を含む)をどの程度妨げましたか?

全くない	少し	中程度	かなり	極度に
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

【 0 1 7 9 】

30

40

50

【表 9】

これらの質問は、あなたの気分、そして過去4週間の間にあなたがどうであったかについてです。
各質問で今までの気分にもっと近いものを1つ回答してください。

過去4週間のどのくらいの時間...

	いつも	ほとんどの時間	かなりの時間	時々	少しの時間	全くない
9. あなたは落ち着いていて平穏でしたか?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
10. あなたには沢山のエネルギーがありましたか?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
11. あなたは意気消沈して憂鬱を感じましたか?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

10

12. 過去4週間の間に、どのくらいの時間、あなたの身体的健康又は感情的な問題があなたの社会的活動(友人、親戚等の訪問など)を妨げましたか?

20

いつも	ほとんどの時間	時々	少しの時間	全くない
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

【 0 1 8 0 】

30

40

50

【表 10】

あなたの腎疾患

次の各文は、どの程度正しい又は誤っていますか?

	全く その通り ▼	ほとんど その通り ▼	わからない ▼	ほとんど 誤り ▼	全く誤り ▼
13. 私の腎疾患は私の人生を妨げすぎている	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
14. 私は腎疾患に対処するために時間を費やしすぎている	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
15. 私は腎疾患に対処することにいらだちを感じる	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
16. 私は家族の負担になっていると感じる	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

過去4週間の間に、次のそれぞれはどの程度気になりましたか?

	全く気にならなかった ▼	やや気になった ▼	中程度に気になった ▼	とても気になった ▼	極度に気になった ▼
17. 筋肉痛?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
18. 胸痛?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
19. 痙攣?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
20. 皮膚のかゆみ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
21. 乾燥肌?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
22. 息切れ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
23. 失神又はめまい?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
24. 食欲不振?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
25. 疲労又は消耗?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
26. 手又は足のしびれ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
27. 吐き気又は胃のむかつき?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
28 ^a . (血液透析患者のみ) 挿入部位の問題?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
28 ^b . (腹膜透析患者のみ) カテーテル部位の問題?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

【0181】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

腎疾患が日常生活に及ぼす影響

腎疾患が日常生活に及ぼす影響が気になる人もいれば、気にならない人もいます。
次の各分野で腎疾患はどのくらい気になりますか？

	全く気に ならない	やや 気になった	中程度に 気になった	とても 気になった	極度に 気になった
29. 水分制限？	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
30. 食事制限？	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
31. 家周りの 作業能力？	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
32. 旅行能力？	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
33. 医師及び 他の医療 スタッフへの依存	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
34. 腎疾患による ストレス又は不安？	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
35. 性生活？	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
36. 容貌？	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

10

20

【0 1 8 2】

30

40

50

【表 1 2】

添付書類C

患者報告結果(PRO)質問票:Euroqol 5次元5レベル質問票(Eq-5d-5l)

各見出しの下、今日の健康状態を最もよく表すボックス1つにチェックマークを付けてください。

可動性

歩き回るのに問題はない

☐

10

歩き回るのに少し問題がある

☐

歩き回るのに中程度の問題がある

☐

歩き回るのに重度の問題がある

☐

歩けない

☐**セルフケア**

洗体又は着替えに問題はない

☐

洗体又は着替えに少し問題がある

☐

洗体又は着替えに中程度の問題がある

☐

洗体又は着替えに重度の問題がある

☐

自分で洗体又は着替えができない

☐

20

通常の活動(例えば、仕事、勉強、家事、家族又は余暇活動)

通常の活動に問題はない

☐

通常の活動に少し問題がある

☐

通常の活動に中程度の問題がある

☐

通常の活動に重度の問題がある

☐

通常の活動ができない

☐**痛み/不快感**

痛み又は不快感はない

☐

少し痛み又は不快感がある

☐

中程度の痛み又は不快感がある

☐

重度の痛み又は不快感がある

☐

極度の痛み又は不快感がある

☐

30

不安/落ち込み

不安又は落ち込みはない

☐

少し不安又は落ち込みがある

☐

中程度の不安又は落ち込みがある

☐

重度の不安又は落ち込みがある

☐

極度の不安又は落ち込みがある

☐

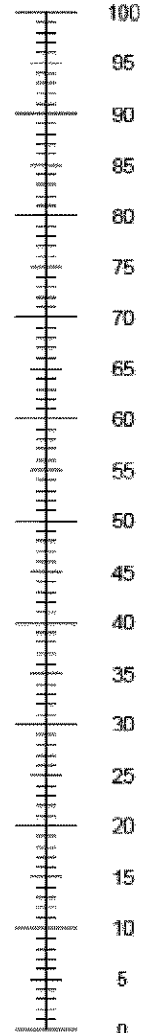
40

【0 1 8 3】

【表 1 3】

- 今日のあなたの健康状態がどれほど良いか悪いかを教えてください。
- このスケールには0～100の番号が付けられています。
- 100はあなたが想像し得る最高の健康を意味します。
0はあなたが想像し得る最悪の健康を意味します。
- スケールにXをマークして、今日の健康状態を示してください。
- スケールでマークした数字をボックスに記入してください。

今日のあなたの健康=

あなたが想像し得る
最高の健康あなたが想像し得る
最悪の健康

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

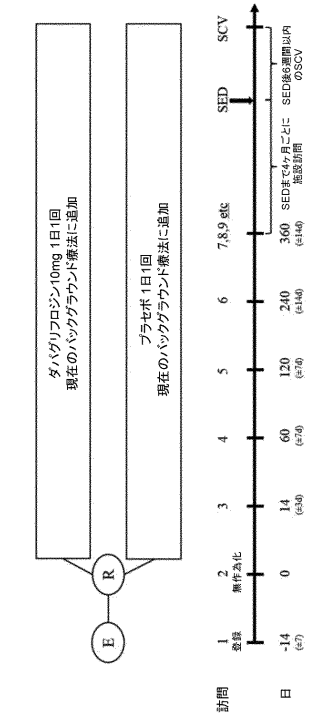


図 1

【図 2】

	患者数(%)		
	ダバグリフロジン10mg	プラセボ	合計
無作為化された患者	2152	2152	4304
JPで中止した患者	274 (12.7)	309 (14.4)	583 (13.5)
患者の決定	142 (6.6)	160 (7.4)	302 (7.0)
有害事象	118 (5.5)	123 (5.7)	241 (5.6)
研究を中止した対象	10 (0.5)	5 (0.2)	15 (0.3)
同意の撤回	8 (0.4)	3 (0.1)	11 (0.3)
フォローアップ不能	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
研究終了時の生命状態			
死亡	107 (5.0)	159 (7.4)	266 (6.2)
生存	2043 (94.9)	1990 (92.5)	4033 (93.7)
不明	2 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)

図 2

【図 3】

	ダバグリフロジン10mg (N=2152)	プラセボ (N=2152)	合計 (N=4304)
年齢(才)	61.8	61.9	61.8
性別(n%)			
女性	709 (32.9)	716 (33.3)	1425 (33.1)
白人	1124 (52.2)	1186 (54.2)	2290 (53.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	104 (4.8)	87 (4.0)	191 (4.4)
アジア人	749 (34.8)	718 (33.4)	1467 (34.1)
ハワイ又は他の太平洋諸島民	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
アメリカン・インディアン又はアラスカ先住民	62 (2.9)	74 (3.4)	136 (3.2)
その他	112 (5.2)	106 (4.9)	218 (5.1)

図 3

【図 4】

	ダバグリフロジン10mg (N=2152)	プラセボ (N=2152)	合計 (N=4304)
糖尿病の状態(n%)			
T2DM	1455 (67.6)	1451 (67.4)	2906 (67.5)
糖尿病なし	697 (32.4)	701 (32.6)	1398 (32.5)
eGFR(mL/分/1.73m ²)			
平均値	43.2	43.0	43.1
UACR (mg/g)			
中央値	964.8	933.8	949.3
CKDの最も可能性の高い病因(n%)			
糖尿病性腎症	1271 (59.1)	1239 (57.6)	2510 (58.3)
虚血性高血圧	324 (15.1)	363 (16.9)	687 (16.0)
慢性糸球体腎炎	343 (15.9)	352 (16.4)	695 (16.1)
IgA腎症	137 (6.4)	133 (6.2)	270 (6.3)

図 4

【図 5】

	患者数(%)		
	ダバグリフロン10mg (N=2152)	プラミド (N=2152)	合計 (N=4304)
ACEⅨはARB	2094 (97.3)	2080 (96.7)	4174 (97.0)
ACE-I	673 (31.3)	681 (31.6)	1354 (31.5)
ARB	1444 (67.1)	1426 (66.3)	2870 (66.7)
抗血栓剤	1022 (47.5)	1020 (47.4)	2042 (47.4)
脂質低下剤	1495 (69.5)	1493 (69.4)	2988 (69.4)
利尿剤	928 (43.1)	954 (44.3)	1882 (43.7)

5 ☒

【図 6】

ダハクシメシメ10mg N=2112	ダハクシメシメ10mg N=2112			ダハクシメシメ10mg N=2112		
	患者数 151(%)	患者数 92(%)	患者数 68(%)	患者数 312(14.5)	患者数 101(4.8)	患者数 64(3.0)
0%以上のeGFR低下、ESRD、及び腎死又はCV死の報告	197 (9.2)	4.6	7.5	0.61		0.31, 0.72
eGFRの50%以上の低下	112 (5.2)	2.6	4.8	0.53		0.42, 0.67
ESRD	109 (5.1)	2.5	4.8	0.64		0.50, 0.82
eGFR<45ml/min/1.73m ²	84 (3.9)	1.9	3.8	0.67		0.51, 0.88
腎臓病による死亡	120 (5.7)	2.8	5.1	0.66		0.53, 0.80
腎臓病による入院	3 (0.1)	0.1	0.2			0.48, 0.59
腎臓病による入院	2 (-0.1)	0.0	0.1			
腎死、CV死、	65 (3.0)	1.4	3.7	0.81		0.58, 1.12
						0.20, 0.9

9图

【図 7】

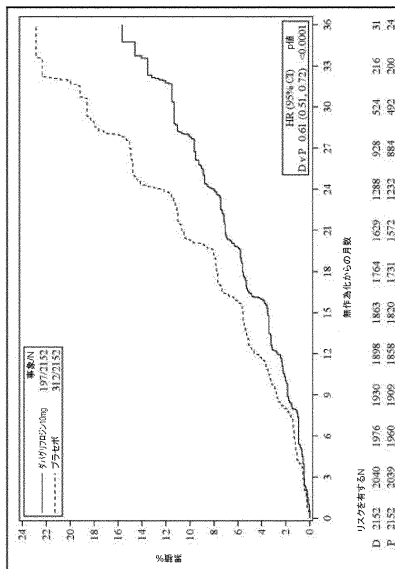
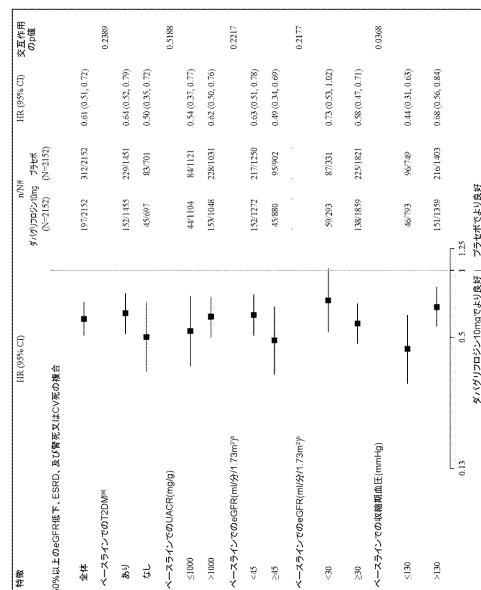


图 7

【圖 8】



8 ☒

【図 9】

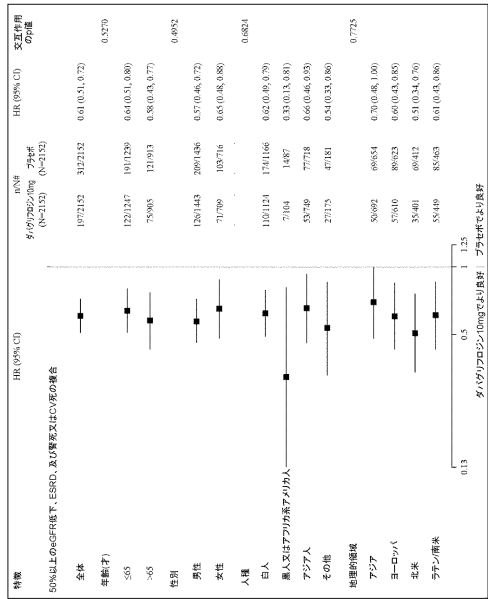


図 9

【図 10】

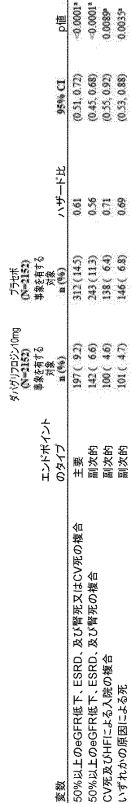


図 10

【図 11】



図 11

【図 12】

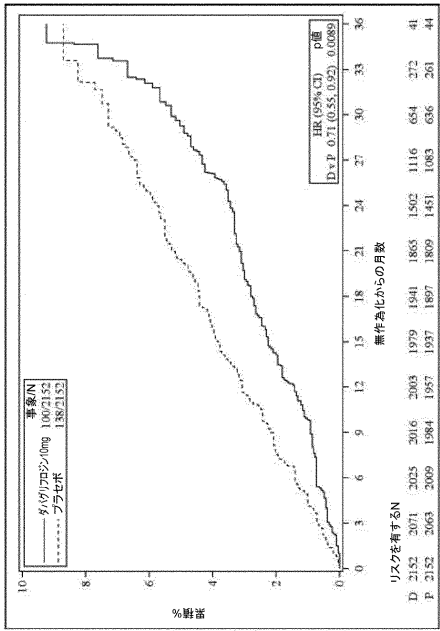


図 12

【図 1 3】

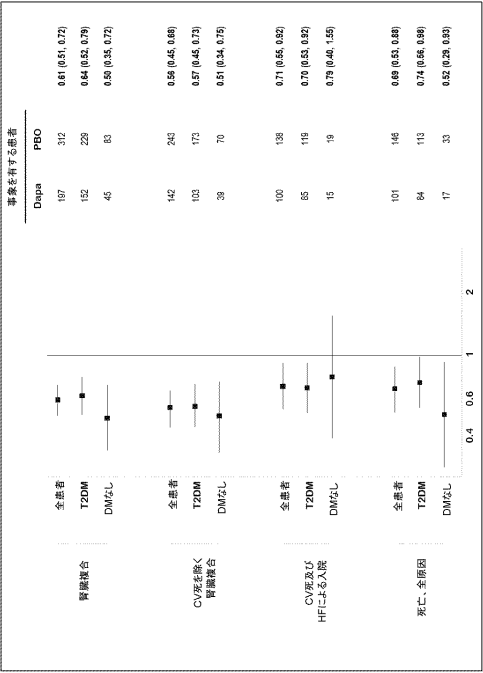


図 13

【図 1 4】

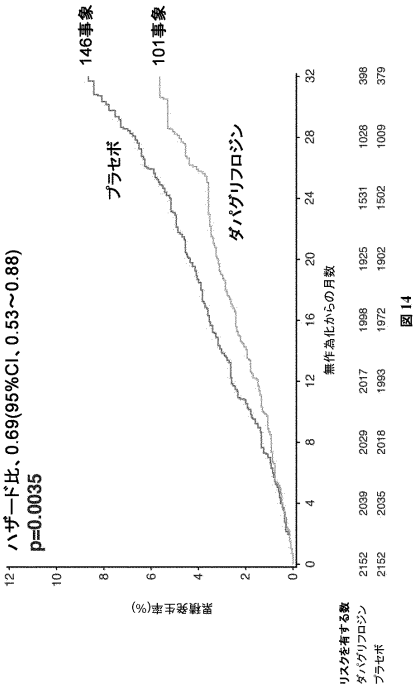


図 14

【図 1 5】

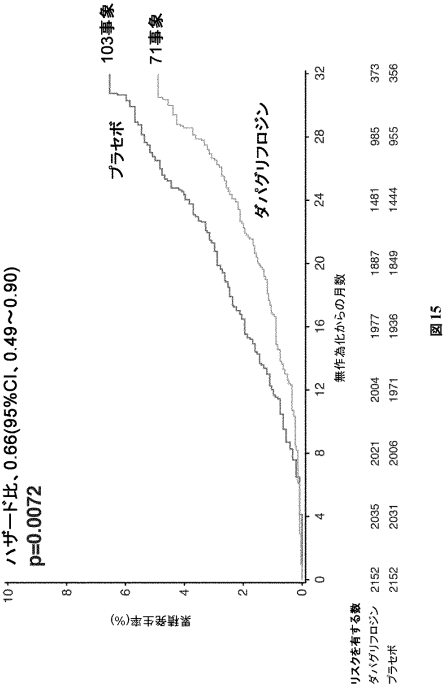


図 15

【図 1 6】

	ダバグリプロジン (N=2152)	プラセボ (N=2152)	HR/RR* (95%CI)	P値
事前指定された探索的エンドポイント				
第1の心不全入院までの時間	37 (1.7%)	71 (3.3%)	0.51 (0.34, 0.76)	0.0007
事後探索的エンドポイント				
1回の心不全による入院	30	55	0.45*	
2回の心不全による入院	5	12	(0.24, 0.87)	
3回以上の心不全による入院	2	4		

図 16

【図 17】

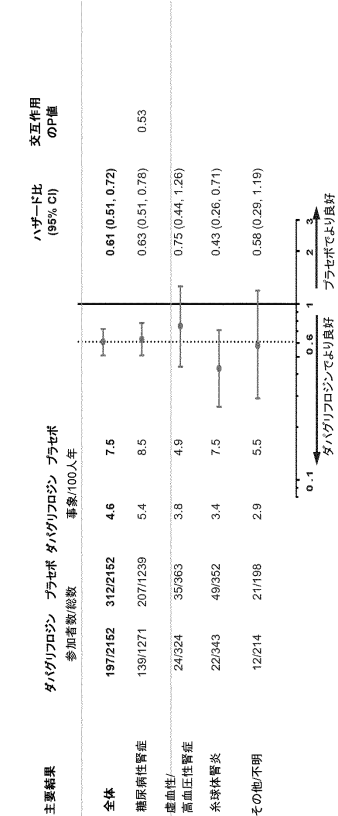


図 17

【図 18】

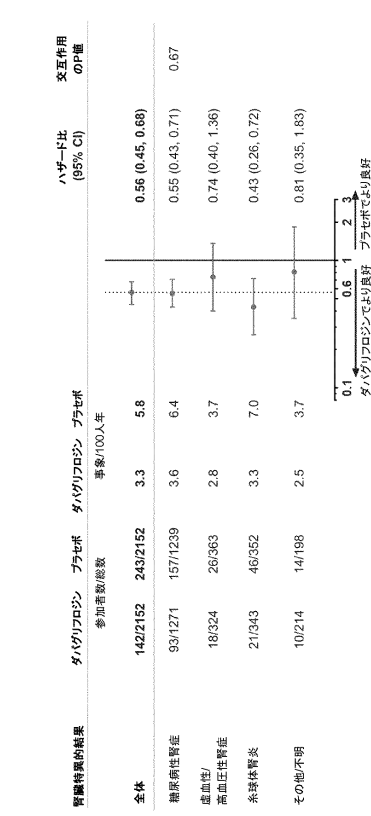


図 18

【図 19】

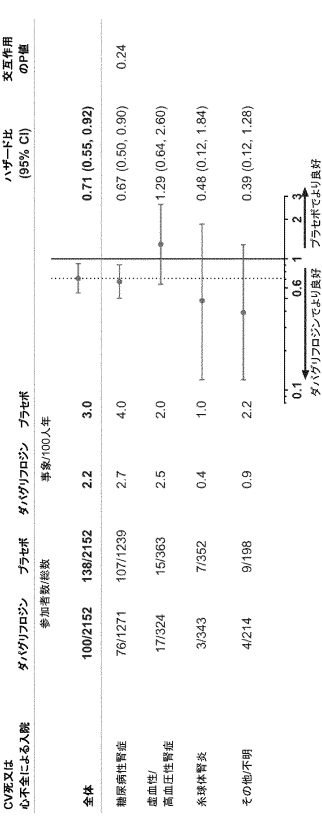


図 19

【図 20】

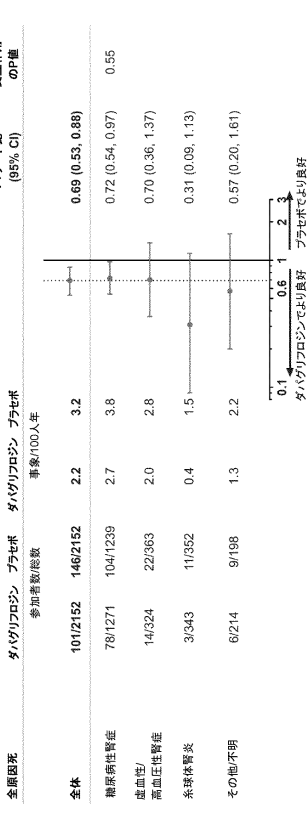


図 20

10

20

30

40

50

【図 2 1】

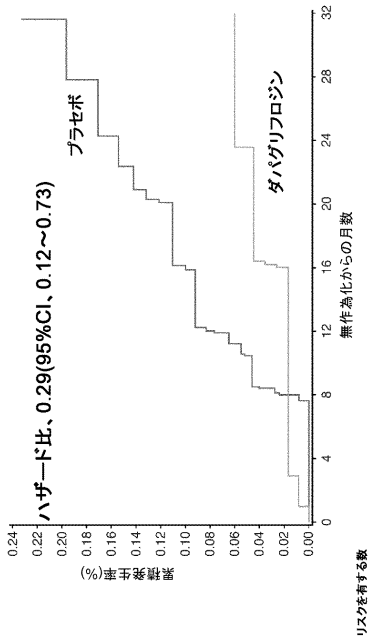


図 21

【図 2 2】

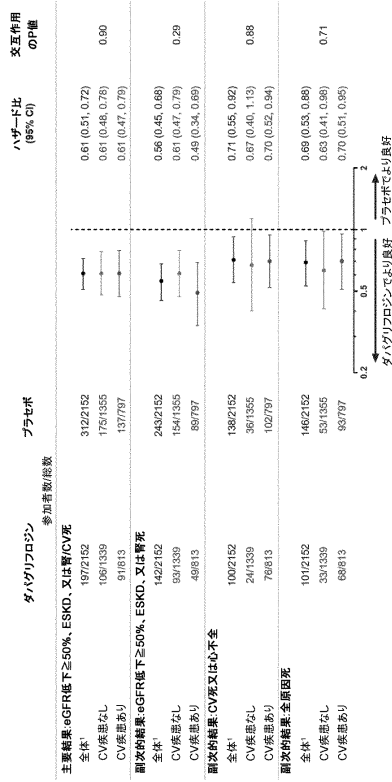


図 22

【図 2 3】

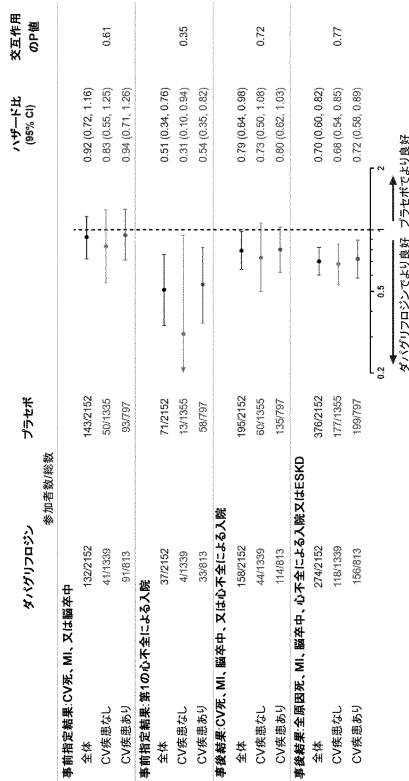
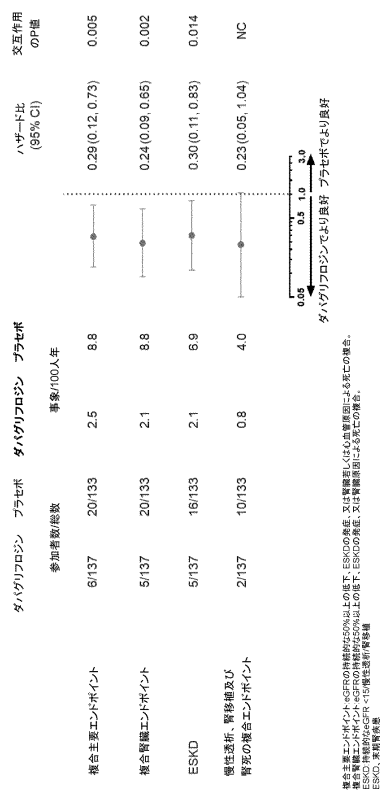


図 23

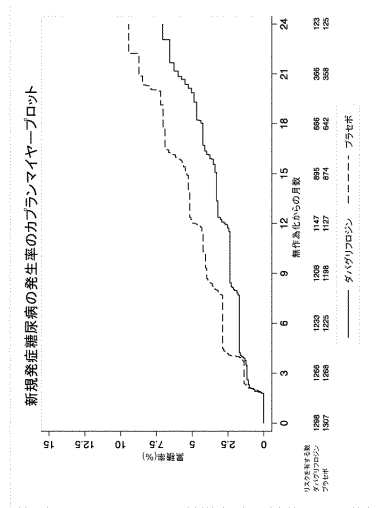
【図 2 4】



複合主要エンドポイント: eGFRの持続率が50%以上の低下、ESKDの発症、又は腎臓透析(又は心臓移植)による死亡の場合。
ESKD: 持続的eGFR < 15 (慢性透析)による死亡。
ESKD、末期腎臓病

図 24

【圖 25】



25

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2021/058727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/70 A61P31/12
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J.-F. YALE ET AL: "Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease", DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, vol. 16, no. 10, 22 July 2014 (2014-07-22) , pages 1016-1027, XP055700544, GB ISSN: 1462-8902, DOI: 10.1111/dom.12348 tables 1, 4 ----- -/--	1-3,5,6, 17,18, 58,59

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2021

Date of mailing of the international search report

02/07/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2021/058727

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALLEGRETTI ANDREW S ET AL: "Safety and Effectiveness of Bexagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 3a/3b CKD", AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES, W.B. SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 74, no. 3, 14 May 2019 (2019-05-14), pages 328-337, XP085790822, ISSN: 0272-6386, DOI: 10.1053/J.AJKD.2019.03.417 [retrieved on 2019-05-14] figure 1	1-3,5, 58,59
X	----- SUGIYAMA SEIGO ET AL: "Renoprotective Effects of Additional SGLT2inhibitor Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Stages 3b-4: A Real World Report From A Japanese Specialized Diabetes Care Center", JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE RESEARCH, ELMER PRESS INC, CA , vol. 11, no. 4 31 March 2019 (2019-03-31), pages 267-274, XP009528194, ISSN: 1918-3003, DOI: 10.14740/JOCMR3761 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ivip/1918-3003/11/4/267 tables 1,2,3	1-4, 17-20, 24,58,59
X	----- TOYAMA TADASHI ET AL: "Effect of SGLT2inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis", DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD, GB , vol. 21, no. 5 30 April 2019 (2019-04-30), pages 1237-1250, XP009528195, ISSN: 1463-1326, DOI: 10.1111/DOM.13648 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/fu11/10.1111/dom.13648 figures 1, 2	1-3,5,6, 58
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2021/058727

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMOUT HALA ET AL: "Efficacy and Safety of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Stage 3 Nephropathy", AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY, vol. 40, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 64-74, XP055815769, CH ISSN: 0250-8095, DOI: 10.1159/000364909 Retrieved from the Internet: URL:https://www.karger.com/Article/Pdf/364909> figure 3; table 2	1-3,5,6
X	KELLY MICHAEL S. ET AL: "Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease", POSTGRADUATE MEDICINE., vol. 131, no. 1, 2 January 2019 (2019-01-02), pages 31-42, XP055815767, US ISSN: 0032-5481, DOI: 10.1080/00325481.2019.1549459 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2019.1549459> figure 3; table 2	1-3,5,6, 58,59
X	KETTELER MARKUS ET AL: "Chronisches Nierenversagen - [Chronic Kidney Disease - Update 2018]", DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT : DMW : ORGAN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN (DGIM) : ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE (GDNÄ), THIEME, DE, vol. 143, no. 3, 31 January 2018 (2018-01-31), pages 169-173, XP009528237, ISSN: 1439-4413, DOI: 10.1055/S-0043-124831 Ein Blick in die Zukunft	4

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00		
A 6 1 P	5/42 (2006.01)	A 6 1 P	5/42		
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02		
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04		

(32)優先日 令和2年9月24日(2020.9.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/093,961

(32)優先日 令和2年10月20日(2020.10.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/119,711

(32)優先日 令和2年12月1日(2020.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/152,445

(32)優先日 令和3年2月23日(2021.2.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/161,629

(32)優先日 令和3年3月16日(2021.3.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考) 4C084 AA17 AA19 NA14 ZA361 ZA362 ZA422 ZA452 ZA542 ZA702 ZA811
ZA812 ZA832 ZC021 ZC022 ZC032 ZC202 ZC332 ZC352
4C086 AA01 AA02 BA07 BB01 BB02 BB03 CA01 GA02 GA04 MA01
MA04 MA35 MA52 NA14 ZA36 ZA81 ZC02