



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0014406
(43) 공개일자 2020년02월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7042 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7042 (2013.01)
A61P 3/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7000103
(22) 출원일자(국제) 2018년06월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년01월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/054208
(87) 국제공개번호 WO 2018/229630
국제공개일자 2018년12월20일
(30) 우선권주장
62/518,547 2017년06월12일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
로젠탈 노만 알.
미국 08869 뉴저지주 래리턴 유에스 하이웨이 202
에스. 920
웨이즈 더글라스 케이.
미국 08869 뉴저지주 래리턴 유에스 하이웨이 202
에스. 920
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 II형 진성 당뇨병을 갖는 환자에서 심혈관 사건을 감소시키거나 예방하는 방법

(57) 요약

본 발명은 카나글리플로진의 투여를 포함하는 심혈관 위험 인자 및/또는 심혈관 질환의 진행을 감소시키거나 예방하거나 둔화시키는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 9/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며;

하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자이고; 상기 환자는 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단받은 환자인, 하나 이상의 심혈관 사건을 감소시키거나 예방하는 방법.

청구항 2

하나 이상의 주요 유해 심장 사건(MACE: major adverse cardiac event)의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며;

하나 이상의 주요 유해 심장 사건(MACE)의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자이고; 상기 환자는 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단받은 환자인, 하나 이상의 주요 유해 심장 사건(MACE)을 감소시키거나 예방하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자가 7.0% 내지 10.5% 범위의 측정된 HbA1c를 갖는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 미량알부민뇨(microalbuminuria) 또는 다량알부민뇨(macroalbuminuria)로 추가로 진단되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 심혈관 위험 인자가 비만, 고혈압, 고지혈증, 상승된 트라이글리세라이드, 미량알부민뇨, 및 다량알부민뇨로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 심혈관 위험 인자가 비만, 고혈압, 고지혈증, 및 상승된 트라이글리세라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관 질환이 비치명적 심근 경색의 이력, 비치명적 뇌졸중의 이력, 말초 동맥 질환, 고혈압성 심장 질환, 허혈성 심장 질환, 관상동맥 혈관 질환, 말초 혈관 질환, 뇌혈관 질환, 심장 부정맥(동성 빈맥 이외의), 심근병증, 협심증, 심부전, 및 관상동맥 관막 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관 위험 또는 심혈관 질환이 심부전, 관상동맥 혈관 질환, 뇌혈관 질환, 말초 혈관 질환, 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관 사건이 심혈관 입원, 비치명적 심근 경색, 비치명적 허혈 또는 뇌졸중, 및 심혈관 사망(cardiovascular mortality)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 카나글리플로진이 약 50 내지 약 500 mg 범위의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 카나글리플로진이 약 100 내지 약 300 mg 범위의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 안전하고 효과적인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관 입원, 비치명적 심근 경색, 비치명적 뇌졸중, 및 심혈관계 사망(cardiovascular death)으로 이루어진 군으로부터 선택된 심혈관 사건에 대한 환자의 위험비(HR: hazard ratio)를 약 0.95 내지 약 0.60 범위의 값으로 감소시키는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 유해 심혈관 사건의 예측 중증도를 감소시키거나 유해 심혈관 사건으로부터의 예측 사망률을 감소시키거나, 심혈관 질환의 진행을 감소시키는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상의 예측 기대 수명, 유해 심혈관 사건들 사이의 예측 기간, 또는 대상에서의 심혈관 중재의 유효성을 증가시키는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관계 사망, 비치명적 심근 경색, 뇌졸중, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 입원, 및 심혈관 사망으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 사건의 최초 발생까지의 시간을 증가시키는, 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 치료 시에 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 방법: a) 기존의 심혈관 질환 또는 심혈관 질환의 높은 가능성; b) 울혈성 심부전; c) 심혈관 질환의 가족력; d) 현재 흡연자; e) 심혈관 질환에 대한 유전적 소인이 있음; f) 심장 부정맥을 갖거나 가진 적이 있음; g) 심방 세동, 심실 세동, 또는 부정맥을 갖거나 가진 적이 있음; h) 동성 빈맥을 갖지 않음; i) 불안정한 협심증을 가짐; j) 고혈압을 가짐; k) 뇌졸중을 가진 적이 있거나 뇌졸중의 위험이 증가됨; l) 동맥류를 가짐; 및/또는 m) 상승된 트라이글리세라이드, 상승된 LDL, 및/또는 낮은 HDL을 가짐.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 심혈관 질환의 확진 또는 심혈관 질환의 높은 가능성을 가지며, 추가로 상기 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는 방법: a) 문서화된 심근 경색의 이력; b) 관상동맥 혈관재형성의 이력; c) 경동맥 또는 말초 혈관재형성의 이력; d) 허혈성 변화를 동반하는 협심증; e) 등급화된 운동 시험에 대한 ECG 변화; f) 양성 심장 영상화 연구; g) 0.9 미만의 발목 상완 지수(ankle brachial index); 및/또는 h) 관상 동맥, 경동맥, 또는 하지 동맥의 50% 초과 협착.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 하기 중 하나 이상을 가진 적이 있는 방법: (a) 심근 경색; (b) 협심증(angina pectoris)의 이력; (c) 뇌혈관 질환의 이력; (d) 뇌졸중의 이력; (e) 동성 빈맥 이외의 빈맥의 이력; 또는 (f) 계획된 비만 수술, 심장 수술, 또는 관상동맥 성형술.

청구항 20

본 명세서에 기재된 바와 같은 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 그의 개시 내용이 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된, 2017년 6월 12일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/518,547호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 카나글리플로진의 투여를 포함하는, 심혈관 위험 인자 및/또는 심혈관 질환의 진행을 감소시키거나 예방하거나 둔화시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 심혈관 질환(CVD)은 심장 또는 혈관에 관여하는 질환의 클래스이다.

[0006] 혈관에 관여하는 많은 심혈관 질환이 있다. 그들은 혈관 질환으로 알려져 있으며, 관상 동맥 질환(관상동맥 심장 질환 및 허혈성 심장질환으로도 알려져 있고, 협심증, 심근 경색 등을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 말초 동맥 질환(팔 및 다리에 혈액을 공급하는 혈관의 질환), 뇌혈관 질환(뇌졸중 또는 허혈을 포함하는, 뇌에 혈액을 공급하는 혈관의 질환), 신장 동맥 협착, 대동맥류를 포함한다.

[0007] 또한, 심근병증(심장 근육의 질환), 고혈압성 심장 질환(높은 혈압 또는 고혈압에 대해 부수적인 심장의 질환), 심부전(심장이 조직에 그들의 대사 요구량을 충족시키기에 충분한 혈액을 공급하지 못함으로써 야기되는 임상 증후군), 폐 심장 질환(호흡계에 관여하는 심장의 우측에서의 부전), 심부정맥(심장 리듬의 이상), 염증성 심장 질환, 심내막염(가장 통상적으로 심장 판막에 관여하는, 심장의 내측 층, 심내막의 염증), 염증성 심비대, 심근염(심장의 근육 부분, 심근의 염증), 판막성 심장 질환, 선천성 심장 질환(출생 시에 존재하는 심장 구조 기형), 류마티스 심장 질환(류마티스 열(rheumatic fever)로 인한 심장 근육 및 판막 손상)을 포함하는, 심장에 관여하는 많은 심혈관 질환이 있다.

[0008] 기저 메커니즘은 질환에 따라 변동되며, 심장 질환에 대한 많은 위험 인자가 있다: 연령, 성별, 담배 사용, 신체 비활동, 과도한 알코올 소비, 건강하지 못한 식이, 비만, 유전적 소인 및 심혈관 질환의 가족력, 상승된 혈압(고혈압), 상승된 혈당(II형 진성 당뇨병을 포함함), 상승된 혈중 콜레스테롤(고지혈증), 정신사회적 인자, 빈곤 및 저교육 상태, 및 공기 오염. 각각의 위험 인자의 개별적인 기여는 상이한 커뮤니티 또는 인종군 사이에서 변동되지만, 이들 위험 인자의 전체적인 기여는 매우 일관적이다. 연령, 성별, 또는 가족력/유전적 소인과 같은 이들 위험 인자 중 일부는 불변이지만; 많은 중요한 심혈관 위험 인자가 생활방식 변화, 사회적 변화, 약물 치료(예를 들어, 고혈압, 고지혈증, 및 당뇨병의 예방)에 의해 수정가능하다.

[0009] 관상 동맥 질환, 뇌졸중, 및 말초 동맥 질환은 죽상동맥경화증에 관여하며, 이는 결국 특히 높은 혈압, 흡연, 당뇨병, 운동 부족, 비만, 높은 혈중 콜레스테롤, 불량한 식이, 및 과도한 알코올 소비에 의해 야기될 수 있다. 높은 혈압은 CVD 사망의 13%를 유발하는 반면, 담배는 9%, 당뇨병은 6%, 운동 부족은 6%, 그리고 비만은 5%를 유발한다.

[0010] 기존의 심혈관 질환 또는 이전의 심혈관 사건, 예컨대 심장 마비 또는 뇌졸중은 향후 심혈관 사건의 가장 강력한 예측자이다. 연령, 성별, 흡연, 혈압, 혈중 지질, 및 당뇨병은 심혈관 질환을 갖는 것으로 알려져 있지 않은 사람에서 향후 심혈관 질환의 중요한 예측자이다. 이들 측정치, 및 간혹 다른 것들을 복합 위험 점수로 조합하여 개체의 심혈관 질환의 향후 위험을 추정할 수 있다. 많은 위험 점수들이 존재하지만, 그들 각각의 장점에 대해서는 논란이 있다. 다른 진단 시험 및 바이오마커가 아직 평가 중이지만, 이들은 현재 그들의 일상적인 사용을 지지하는 명백한 증거가 결여되어 있다. 그들은 가족력, 관상 동맥 석회화 점수, 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP), 발목-상완 압력 지수, 리포단백질 서브클래스 및 입자 농도, 리포단백질(a), 아포리포단백질 A-I 및 B, 피브리노겐, 백혈구 계수, 호모시스테인, N-말단 프로 B형 나트륨이뇨 펩티드(NT-proBNP), 및 신장 기능의 마커를 포함한다. 높은 혈중 인 또한 증가된 위험에 연결되어 있다.

[0011] CVD의 90%가 예방가능한 것으로 추정된다. 죽상동맥경화증의 예방은 건강한 섭식, 운동, 금연, 및 알코올 섭취

의 제한을 통한 위험 인자의 개선을 수반한다. 높은 혈압, 혈중 지질, 및 당뇨병과 같은 위험 인자를 치료하는 것이 또한 유익하다. 그 외에는 건강한 사람에서의 아스피린의 사용의 효과는 이익이 불명확하다.

[0012] 심혈관 질환은 전세계적으로 사망의 주요 원인이다. 이는 아프리카를 제외한 세계의 모든 지역에서 적용된다. 동시에 1990년에 1230만건(25.8%)으로부터 2015년에 1790만건(32.1%)으로 증가된 사망을 유발하였다. 관상 동맥 질환 및 뇌졸중은 남성에서 CVD 사망의 80% 그리고 여성에서 CVD 사망의 75%를 차지한다. 대부분의 심혈관 질환은 더 고령의 성인에 영향을 미친다. 미국에서는 20 내지 40세의 사람들 중 11%가 CVD를 갖는 반면, 40 내지 60세 중 37%, 60 내지 80세의 사람들 중 71%, 및 80세 초과인 사람들 중 85%가 CVD를 갖는다.

[0013] II형 진성 당뇨병 및 동시 또는 동반이환 심혈관 질환 또는 심혈관 질환의 위험을 갖는 환자에 대한 추가의 안전하고 효과적인 치료에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0014] 본 발명은, 하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며;

[0015] 하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자이고; 상기 환자는 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단받은 환자인, 하나 이상의 심혈관 사건을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은, 하나 이상의 MACE(주요 유해 심장 사건(major adverse cardiac event))의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며;

[0017] 하나 이상의 MACE의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자이고; 상기 환자는 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단받은 환자인, 하나 이상의 MACE를 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 추가로, MACE의 위험이 증가된 환자를 치료를 위해 선택하는 단계; 및 상기 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며; MACE의 위험이 증가된 환자는 II형 진성 당뇨병으로 추가로 진단되었고; 치료적 유효량의 카나글리플로진은 상기 증가된 MACE의 위험을 감소시키기에 충분한, 주요 유해 심혈관 사건(MACE)의 위험이 증가된 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0019] 본 발명은 추가로, 하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며;

[0020] 하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자이고; 상기 환자는 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단받은 환자이며,

[0021] (감소시키거나 예방할) 심혈관 사건은 심혈관 입원, 비치명적 심근 경색, 비치명적 허혈 또는 뇌졸중, 및 심혈관 사망(cardiovascular mortality)(심장 돌연사를 포함하지만 이로 제한되지 않음)으로 이루어진 군으로부터 선택된, 하나 이상의 심혈관 사건을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 본 발명은 추가로, 하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며;

[0023] 하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자이고; 상기 환자는 미량알부민뇨(microalbuminuria)(30 mg/g 내지 300 mg/g의 ACR) 또는 다량알부민뇨(macroalbuminuria)(300 mg/g 초과인 ACR)로 추가로 진단되며; 상기 환자는 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단받은 환자이고,

[0024] (감소시키거나 예방할) 심혈관 사건은 심혈관 입원, 비치명적 심근 경색, 비치명적 허혈 또는 뇌졸중, 및 심혈관 사망(심장 돌연사를 포함하지만 이로 제한되지 않음)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 심혈관 사건을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 심혈관 결과를 평가하기 위한 사전명시된 가설 시험 계획을 상술하는 흐름도를 예시한다.

도 2는 a) 당화 혈색소(glycated hemoglobin), b) 체중, c) 수축기 혈압, 및 d) 확장기 혈압에 대한 카나글리플로진의 효과를 예시한다.

도 3은 심혈관, 신장, 입원 및 사망 결과에 대한 카나글리플로진의 효과를 예시한다.

도 4a 내지 도 4h는 심혈관 및 신장 결과, 더욱 특히, 도 4a) 심혈관계 사망(cardiovascular death), 비치명적 뇌졸중, 또는 비치명적 심근 경색, 도 4b) 심혈관계 사망, 도 4c) 비치명적 뇌졸중, 도 4d) 비치명적 심근 경색, 도 4e) 입원 심부전, 도 4f) 모든 원인의 사망, 도 4g) 알부민뇨의 진행, 및 도 4h) 신장 복합(renal composite)에 대한 카나글리플로진의 효과를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 본 발명은, 본 명세서에 더욱 상세하게 기재된 바와 같이, 하나 이상의 심혈관 사건의 감소 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 심혈관 사건을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0027] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 심혈관 사건, 심혈관 입원, 비치명적 심근 경색, 비치명적 허혈 사건 또는 뇌졸중, 또는 심혈관 사망을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 소정 실시 형태에서 본 발명은, 하나 이상의 MACE(주요 유해 심장 사건)를 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0028] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 심혈관 증상 또는 사건으로 인한 입원을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 소정 실시 형태에서 본 발명은, II형 진성 당뇨병 및 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환으로 진단된 환자에서 심혈관 입원의 약 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28%, 또는 30% 이상을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0029] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 비치명적 심근 경색을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 소정 실시 형태에서 본 발명은, II형 진성 당뇨병 및 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환으로 진단된 환자에서 비치명적 심근 경색의 약 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28%, 또는 30% 이상을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0030] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 비치명적 허혈 사건 또는 뇌졸중을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 소정 실시 형태에서 본 발명은, II형 진성 당뇨병 및 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환으로 진단된 환자에서 비치명적 허혈 사건 또는 뇌졸중의 약 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28%, 또는 30% 이상을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0031] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 심혈관 사망을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 소정 실시 형태에서 본 발명은, II형 진성 당뇨병 및 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환으로 진단된 환자에서 심혈관 사망의 약 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28%, 또는 30% 이상을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0032] 소정 실시 형태에서 본 발명은, II형 진성 당뇨병을 갖는 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하는, II형 진성 당뇨병을 갖는 상기 환자를 치료하기 위한 안전하고 효과적인 방법에 관한 것이다.
- [0033] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 심혈관 입원, 심혈관 사건, 또는 심혈관 사망의 위험의 환자에게 치료적 유효량의 카나글리플로진을 투여하는 단계를 포함하며;
- [0034] 상기 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단되고; 상기 환자는 고혈압 또는 높은 혈압(예를 들어, 상승된 수축기 혈압, 상승된 확장기 혈압, 또는 140/90 mm Hg 초과, 바람직하게는 약 145/95 mmHg 초과의 혈압), 상승된 콜레스테롤(고지혈증), 상승된 LDL, 저하된 HDL 수준, 상승된 트라이글리세라이드, 비만(예를 들어, 30 초과의 BMI에 의해 정의된 바와 같음, 바람직하게는 40 초과의 BMI에 의해 정의된 병적 비만), 심혈관 질환(예를 들어, 이전의 심근 경색, 협심증, 심부전, 뇌졸중), 미량알부민뇨(예를 들어, 30 mg/g 내지 300 mg/g의 ACR에 의해 정의된 바와 같음), 다량알부민뇨(예를 들어, 300 mg/g 초과의 ACR에 의해 정의된 바와 같음), 말초 혈관 질환(예를 들어, 경동맥 협착, 대퇴부 동맥 협착, 현재 또는 과거의 흡연, 심혈관 질환의 가족력, 및 남성 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 심혈관 위험 인자로 추가로 진단되거나 이들의 증상을 나타내는, 상기 환자의 심혈관 입원, 심혈관 사건, 또는 심혈관 사망의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 심부전(클래스 I 내지 클래스 IV, 바람직하게는 클래스 II 내지 클래스 IV, 더욱 바람직하게는 클래스 III 또는 클래스 IV)을 갖는 환자에서 심혈관 사건을 예방하거나 감소시키는 방법에 관

한 것이며, 여기서 **심부전은** 하기 중 하나 이상에 의해 나타내어진다:

a) 울혈성 심부전의 이력 또는 현재 증상;

b) 최소 활동에 의한 심부전 증상;

c) 심부전으로 인한 환자의 입원;

d) NYHA 클래스 IV 심부전으로 인한 환자의 입원;

e) NYHA 클래스 III 심부전으로 인한 환자의 입원;

f) NYHA 클래스 II 심부전으로 인한 환자의 입원

g) NYHA 클래스 I 심부전으로 인한 환자의 입원; 또는

h) 심부전의 치료를 위한 입원 또는 정맥내 요법을 필요로 하는 최근의 대상부전을 동반하는 심부전으로 인한 환자의 입원.

소정 실시 형태에서 본 발명은, 울혈성 심부전을 갖는 환자에서 심혈관 사건을 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 **울혈성 심부전은**

a) 안정한 혈류역학적 조건에서의 울혈성 심부전;

b) 안정한 혈류역학적 조건에서 0.35 미만의 감소된 좌심실 박출물에 의해 정의되는 울혈성 심부전;

c) 안정한 혈류역학적 조건에서 NYHA 클래스 I로서 정의되는 울혈성 심부전;

d) 안정한 혈류역학적 조건에서 NYHA 클래스 II로서 정의되는 울혈성 심부전;

e) 안정한 혈류역학적 조건에서 NYHA 클래스 III으로서 정의되는 울혈성 심부전; 또는

f) 안정한 혈류역학적 조건에서 NYHA 클래스 IV로서 정의되는 울혈성 심부전이다.

소정 실시 형태에서 본 발명은, II형 진성 당뇨병 및 동시 또는 동반이환 울혈성 심부전(예를 들어, NYHA 클래스 IV, NYHA 클래스 III, NYHA 클래스 II, 및 NYHA 클래스 I을 포함함)으로 진단된 환자에서 심혈관 사건을 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다.

소정 실시 형태에서 본 발명은, 불안정한 혈류역학적 조건에서의 심부전을 갖는 환자에서 심혈관 사건을 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 **불안정한 혈류역학적 조건에서의 심부전은** 하기 중 임의의 것에 의해 정의될 수 있다:

a) 휴식시 또는 최소 활동에 의한 심부전의 증상 악화;

b) 휴식시 울혈성 심부전의 이력 또는 현재 증상;

c) 마지막 달, 즉, 치료의 시작 또는 심부전으로 인한 입원 전의 달 이내의 최소 활동에 의한 심부전의 증상;

d) NYHA 클래스 IV;

e) NYHA 클래스 III;

f) NYHA 클래스 II;

g) NYHA 클래스 I; 또는

h) 심부전의 치료를 위한 입원 또는 정맥내 요법을 필요로 하는 최근의 대상부전.

소정 실시 형태에서 본 발명은, **주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 하나 이상의 진단 지표**를 유리하게 조절(또는 개선)하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 혈압, 트레드밀 시험, 트로포닌 시험, 유체 부피, 심박출량, 박출률, 심근병증, 심장 비대증, ECG 이상, 외부 산소 의존성, 이뇨제 요구량(diuretic requirement), 심장 기능 부전으로 인한 입원, 불안정한 경화반, 협심증, 부정맥, Q-T 간격, 상승된 트라이글리세라이드, 상승된 LDL, 또는 낮은 HDL 등을 포함하는 다수의 그러한 진단 지표가 있다. 소정 실시 형태에서, 환자에서 주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 진단 지표의 그러한 유리한 조절은 동일한 수준의 MACE의 위험이 있지만 본 명세서에 제공된 방법에 따른 카나글리플로진의 투여에 의한 치료를 받지 않는 환자에서 주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 진단 지표에 비해 적어도 또는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는

90%의 조절일 수 있다.

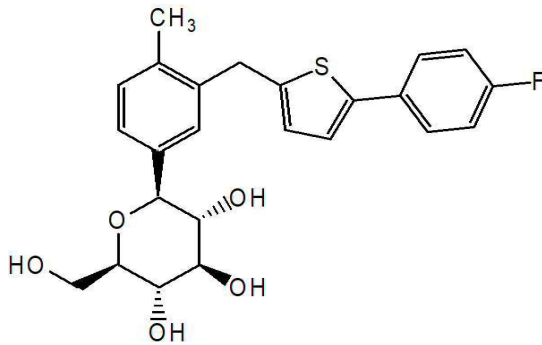
- [0062] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 특정 심혈관 사건 또는 결과, 예를 들어, 심혈관계 사망, 비치명적 심근 경색, 뇌졸중, 치명적 뇌졸중, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 HUSA(불안정한 협심증으로 인한 입원), 관상동맥 혈관재형성 시술, 및/또는 모든 원인의 사망에 대해, 약 1.0 내지 약 0.50의 범위, 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.90 내지 약 0.60의 범위, 더욱 바람직하게는 약 0.90 내지 약 0.75의 범위, 더욱 바람직하게는 약 0.85 내지 약 0.65의 범위, 예를 들어, 약 1.0, 0.99, 0.98, 0.97, 0.96, 0.95, 0.94, 0.93, 0.92, 0.91, 0.90, 0.89, 0.88, 0.87, 0.86, 0.85, 0.84, 0.83, 0.82, 0.81, 0.80, 0.79, 0.78, 0.77, 0.76, 0.75, 0.74, 0.73, 0.72, 0.71, 0.70, 0.69, 0.68, 0.67, 0.66, 0.65, 0.64, 0.63, 0.62, 0.61, 0.60, 0.59, 0.58, 0.57, 0.56, 0.55, 0.54, 0.53, 0.52, 0.51, 또는 0.50 미만, 또는 이전 값들 중 임의의 2개에 의해 정의되는 임의의 범위의 환자의 위험비(HR: hazard ratio)(산업 표준에 따라 치료군의 위험 대 위약군의 위험을 비교함)를 유발한다.
- [0063] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 하나 이상의 개선(예를 들어, 하나 이상의 MACE의 위험의 감소, 유해 심혈관 사건의 예측 중증도의 감소, 유해 심혈관 사건으로부터의 예측 사망률의 감소, 환자에서 심혈관 질환의 진행의 감소, 환자의 예측 기대 수명의 증가, 또는 유해 심혈관 사건의 다음 발생까지의 예측 기간의 증가, 환자에서 심혈관 중재의 유효성의 증가, 또는 주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 진단 지표의 유리한 조절)은 카나글리플로진의 투여의 중단 후에 소정 기간 동안 계속될 수 있다. 소정 실시 형태에서, 이러한 기간은 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월, 또는 0.5, 1, 2, 3, 4, 또는 5년, 또는 1 내지 6개월, 1개월 내지 1년, 4개월 내지 2년, 또는 6개월 내지 5년이거나 그 이상이다.
- [0064] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 하나 이상의 개선(예를 들어, 하나 이상의 MACE의 위험의 감소, 유해 심혈관 사건의 예측 중증도의 감소, 유해 심혈관 사건으로부터의 예측 사망률의 감소, 환자에서 심혈관 질환의 진행의 감소, 환자의 예측 기대 수명의 증가, 또는 유해 심혈관 사건의 다음 발생까지의 예측 기간의 증가, 환자에서 심혈관 중재의 유효성의 증가, 또는 주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 진단 지표의 유리한 조절)은, 대조 집단에 비교하여 치료한 환자 집단에서, 예를 들어 카나글리플로진을 받는 환자와 위약을 받는 환자 사이에서 나타난다. 소정 실시 형태에서, 개선은 2개의 환자 집단들 사이에서, 또는 불과 약 24 주만에(예를 들어, MACE 결과에서), 바람직하게는 불과 약 6 내지 12 주만에 관찰될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 이를 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단되고; 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단받은 환자이다.
- [0066] 본 발명의 소정 실시 형태에서, II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자는 7.0% 내지 10.5% 범위의 측정된 HbA1c를 갖는다.
- [0067] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 연령 30세 초과이며, 적어도 비치명적 심근 경색, 비치명적 뇌졸중의 이력을 갖거나 증상성 죽상동맥경화 혈관 질환의 이력을 갖는다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 연령 50세 초과이며, 혈관 질환의 2개 이상의 위험 인자(상승된 소변 알부민: 크레아티닌 비를 포함하지만 이로 제한되지 않음)를 나타내거나 제시한다.
- [0068] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 심혈관 위험 인자는 높은 혈압(예를 들어, 상승된 수축기 혈압, 상승된 확장기 혈압, 또는 약 145/95 mmHg 초과 혈압), 상승된 콜레스테롤(고지혈증), 상승된 LDL, 저하된 HDL 수준, 상승된 트라이글리세라이드, 비만(예를 들어, 30 초과 BMI에 의해 정의된 바와 같음, 바람직하게는 40 초과 BMI에 의해 정의된 병적 비만), 심혈관 질환(예를 들어, 이전의 심근 경색, 협심증, 심부전, 뇌졸중), 미량알부민뇨(예를 들어, 30 mg/g 내지 300 mg/g의 ACR에 의해 정의된 바와 같음), 다량알부민뇨(예를 들어, 300 mg/g 초과 ACR에 의해 정의된 바와 같음), 말초 혈관 질환(예를 들어, 경동맥 협착, 대퇴부 동맥 협착, 또는 현재 또는 과거의 흡연, 심혈관 질환의 가족력 또는 남성 성별로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다).
- [0069] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 약 30 ml/min/1.73 m² 초과, 바람직하게는 약 60 ml/min/1.73 m² 초과 측정된 eGFR을 갖는다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 약 90 ml/min/1.73 m² 미만 및 약 60 ml/min/1.73 m² 초과 측정된 eGFR을 갖는다.
- [0070] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 심혈관 질환은 심부전(울혈성 심부전을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 심장 부정맥, 심방 세동, 심실 세동, 부정빈맥(동성 빈맥이 아님), 협심증(불안정한 협심증을 포함하지만 이로 제한

되지 않음), 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0071] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 하나 이상의 관상 동맥 우회술 또는 스텐트의 이력을 갖는다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 하나 이상의 정맥 혈전색전성 사건 또는 폐 색전증의 이력을 갖는다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 하나 이상의 비치명적 뇌졸중의 이력을 갖는다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 하나 이상의 비치명적 심근 경색의 이력을 갖는다.
- [0072] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 30 mg/g 내지 300 mg/g의 측정된 ACR을 갖는다(즉, 환자는 미량알부민뇨로 진단됨). 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 300 mg/g 초과 측정된 ACR을 갖는다(즉, 환자는 다량알부민뇨로 진단됨).
- [0073] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 이를 필요로 하는 환자는 II형 진성 당뇨병으로 진단된 환자이고; 미량알부민뇨(30 mg/g 내지 300 mg/g의 ACR) 또는 다량알부민뇨(300 mg/g 초과 측정된 ACR)로 추가로 진단되며; 하나 이상의 동시 또는 동반이환 심혈관 위험 인자 또는 심혈관 질환의 증상을 추가로 나타내거나 이로 진단된다.
- [0074] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 II형 진성 당뇨병을 가지며, 치료 시에 하기 특성 중 하나 이상을 추가로 갖는다: a) 기존의 심혈관 질환 또는 심혈관 질환의 높은 가능성; b) 울혈성 심부전; c) 심혈관 질환의 가족력; d) 현재 흡연자; e) 심혈관 질환에 대한 유전적 소인이 있음; f) 심장 부정맥을 갖거나 가진 적이 있음; g) 심방 세동, 심실 세동, 또는 부정맥을 갖거나 가진 적이 있음; h) 동성 빈맥을 갖지 않음; i) 불안정한 협심증을 가짐; j) 고혈압을 가짐; k) 뇌졸중을 가진 적이 있거나 뇌졸중의 위험이 증가됨; l) 동맥류를 가짐; 및/또는 m) 상승된 트라이글리세라이드, 상승된 LDL, 및/또는 낮은 HDL을 가짐.
- [0075] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 심혈관 질환의 확진 또는 심혈관 질환의 높은 가능성을 가지며, 추가로 상기 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는다: a) 문서화된 심근 경색의 이력; b) 관상동맥 혈관재형성의 이력; c) 경동맥 또는 말초 혈관재형성의 이력; d) 허혈성 변화를 동반하는 협심증; e) 등급화된 운동 시험에 대한 ECG 변화; f) 양성 심장 영상화 연구; g) 0.9 미만의 발목 상완 지수(ankle brachial index); 및/또는 h) 관상 동맥, 경동맥, 또는 하지 동맥의 50% 초과 협착.
- [0076] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 환자는 하기 중 하나 이상을 가진 적이 있다: (a) 심근 경색; (b) 협심증(angina pectoris)의 이력; (c) 뇌혈관 질환의 이력; (d) 뇌졸중의 이력; (e) 동성 빈맥 이외의 빈맥의 이력; 또는 (f) 계획된 비만 수술, 심장 수술, 또는 관상동맥 성형술.
- [0077] 소정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 주요 유해 심혈관 사건(MACE)의 위험을 감소시킨다.
- [0078] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 심혈관계 사망, 비치명적 심근 경색, 심장 부정맥, 또는 비치명적 뇌졸중이다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 심혈관계 사망이다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 심혈관계 사망은 치명적 심근 경색 및/또는 뇌졸중으로부터 유발된다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 비치명적 뇌졸중이다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 비치명적 심근 경색이다.
- [0079] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 유해 심혈관 사건의 예측 중증도를 감소시킨다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 유해 심혈관 사건으로부터의 예측 사망률을 감소시킨다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 대상의 예측 기대 수명을 증가시킨다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 유해 심혈관 사건들 사이의 예측 기간을 증가시킨다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 대상에서 심혈관 중재의 유효성을 증가시킨다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 진단 지표를 유리하게 조절한다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 심혈관 질환의 진행을 감소시킨다.
- [0080] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 유해 결과는 MACE(CV 사망, 비치명적 MI, 뇌졸중, 치명적 뇌졸중, 비치명적 뇌졸중을 포함함), 비치명적 HUSA(불안정한 협심증으로 인한 입원), 관상동맥 혈관재형성 시술, 및/또는 모든 원인의 사망으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 사건이다.
- [0081] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 MACE(CV 사망, 비치명적 MI, 뇌졸중, 치명적 뇌졸중, 비치명적 뇌졸중을 포함함), 비치명적 HUSA(불안정한 협심증으로 인한 입원), 관상동맥 혈관재형성 시술, 및/또는 모든 원인의 사망으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 사건의 최초 발생까지의 시간을 증가시킨다.
- [0082] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 유해 심혈관 사건의 예측 중증도를 감소시키거나, 유해 심혈관 사건으로부터의 예측 사망률을 감소시키거나, 심혈관 질환의 진행을 감소시킨다.

- [0083] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 대상의 예측 기대 수명, 유해 심혈관 사건들 사이의 예측 기간, 또는 대상에서 심혈관 중재의 유효성을 증가시킨다.
- [0084] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 대상에서의 하나 이상의 주요 유해 심혈관 사건(MACE)의 위험; 유해 심혈관 사건의 예측 중증도; 유해 심혈관 사건으로부터의 예측 사망률, 및 이들의 조합 중 하나 이상을 감소시키며, 여기서, 위험, 예측 중증도, 또는 예측 사망률의 감소는, MACE, 유해 심혈관 사건의 예측 중증도, 또는 유해 심혈관 사건으로부터의 예측 사망률의 동일한 수준의 위험이 있지만 카나글리플로진의 투여에 의한 치료를 받지 않는 대상에 비해, 적어도 또는 적어도 약 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%의 감소이다.
- [0085] 본 발명의 소정 실시형태에서, 본 방법은 환자에서 심혈관 질환의 진행을 감소시키는 데 효과적이며, 여기서 심혈관 질환의 진행의 감소는, 동일한 수준의 심혈관 질환 진행이 있지만 카나글리플로진의 투여에 의한 치료를 받지 않는 환자에 비해, 심혈관 질환의 진행의 적어도 또는 적어도 약 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%의 감소이다.
- [0086] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 환자의 예측 기대 수명을 증가시키는 데, 또는 유해 심혈관 사건의 다음 발생까지의 예측 기간을 증가시키는 데 효과적이며, 여기서 증가는, 동일한 수준의 MACE의 위험이 있지만 카나글리플로진의 투여에 의한 치료를 받지 않는 환자에 비해, 적어도 또는 적어도 약 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 14 개월, 16 개월, 18 개월, 20 개월, 또는 24 개월이다.
- [0087] 본 발명의 소정 실시형태에서, 본 방법은 환자에서 심혈관 중재의 유효성을 증가시키며, 여기서 증가는, 동일한 수준의 MACE의 위험이 있고 동일한 심혈관 중재를 받지만 카나글리플로진의 투여에 의한 치료를 받지 않는 환자에서의 심혈관 중재의 기대 유효성에 비해, 적어도 또는 적어도 약 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%이다.
- [0088] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 본 방법은 주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 진단 지표를 유리하게 조절하며, 여기서 유리한 조절은, 동일한 수준의 MACE의 위험이 있지만 카나글리플로진의 투여에 의한 치료를 받지 않는 환자에서의 주요 유해 심혈관 사건을 예측하는 진단 지표에 비해, 적어도 또는 적어도 약 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%의 것이다.
- [0089] 카나글리플로진은 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료 또는 예방이 필요할 때마다 당업계에 확립된 임의의 투여 요법에 따라, 그리고 임의의 조성물로 투여될 수 있다.
- [0090] 투여될 (카나글리플로진의) 최적 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 예를 들어 투여 방식, 제제의 역가, 및 질환 병태의 진행에 따라 변동될 것이다. 게다가, 환자의 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 포함한, 치료되는 특정 환자와 관련된 인자는 투여량을 조절해야 할 필요성을 가져올 것이다.
- [0091] 소정 실시 형태에서 본 발명은, 심혈관 사건을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이며, 여기서 카나글리플로진은 약 25 mg 내지 약 500 mg의 범위, 바람직하게는 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 및 약 500 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여된다.
- [0092] **정의**
- [0093] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "카나글리플로진"은 화학식 I-X의 화합물 또는 화학식 I-X의 화합물의 결정질 반수화물 형태를 의미할 것이다:

[0094] [화학식 (I-X)]



[0095]

[0096] 화학식 I-X의 화합물은 나트륨-의존성 글루코스 수송체, 예를 들어 SGLT2 등에 대하여 억제 활성을 나타내고; 본 명세서에 참고로 포함된, 2005년 10월 20일에 공개된, Nomura, S. 등의 미국 특허 출원 공개 제 2005/0233988 A1호에 개시된 바와 같은 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0097] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "카나글리플로진"은 입체이성질체의 혼합물, 또는 각각의 순수한 또는 실질적으로 순수한 이성질체를 추가로 포함할 것이다. 게다가, 용어 "카나글리플로진"은 그의 분자내 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함할 것이다.

[0098] 일 실시형태에서, 용어 "카나글리플로진"은, 그의 개시내용이 그 전문이 본원에 참조로 포함된 WO 2008/069327 에 기재된 바와 같은, 화학식 I-X의 화합물의 결정질 반수화물 형태를 의미할 것이다.

[0099] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 기재되지 않는 한, 용어 "치료하는", "치료" 등은 질병, 질환, 또는 장애에 대항하기 위한 목적으로의 대상 또는 환자(바람직하게는 포유동물, 더 바람직하게는 인간)의 관리 및 보호를 포함할 것이며, 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 증상 또는 합병증을 경감시키거나, 또는 질환, 병태, 또는 장애를 없애기 위해 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "~의 진행을 지연시킴" 및 "~의 진행을 둔화시킴"은 (a) 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증의 발생을 지연시키거나 둔화시킴; (b) 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 새로운/추가적 증상 또는 합병증의 발생을 지연시키거나 둔화시킴; 및/또는 (c) 질환, 병태, 또는 장애가 상기 질환, 병태, 또는 장애의 후기 단계 또는 더 심각한 형태로 진행하는 것을 지연시키거나 둔화시킴을 포함할 것이다.

[0101] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "예방하는", "예방" 등은 (a) 하나 이상의 증상의 빈도를 감소시킴; (b) 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킴; (c) 추가적 증상의 발생을 지연시키거나 회피함; 및/또는 (d) 장애 또는 병태의 발생을 지연시키거나 회피함을 포함할 것이다.

[0102] 당업자는, 본 발명이 예방 방법에 관한 것인 경우, 이를 필요로 하는 대상(즉, 예방을 필요로 하는 대상 또는 환자)은 예방하고자 하는 장애, 질환, 또는 병태의 하나 이상의 증상을 경험하거나 나타낸 적이 있는 임의의 대상 또는 환자(바람직하게는 포유류, 더욱 바람직하게는 인간)를 포함할 것임을 인식할 것이다. 또한, 이를 필요로 하는 대상 또는 환자는 추가로, 예방하고자 하는 장애, 질환, 또는 병태의 임의의 증상을 나타낸 적이 없지만, 의사, 임상사, 또는 다른 의료 전문가에 의해 상기 장애, 질환, 또는 병태가 발생할 위험이 있는 것으로 간주된 대상 또는 환자(바람직하게는 포유류, 더욱 바람직하게는 인간)일 수 있다. 예를 들어, 대상 또는 환자는 가족력, 소인, 공존(동반이환) 장애 또는 병태, 유전자 검사 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는 대상의 병력의 결과로서 장애, 질환, 또는 병태가 발생할 위험이 있는 것으로(그리고 그에 따라 예방 또는 예방적 치료를 필요로 하는 것으로) 간주될 수 있다.

[0103] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은, 치료 중인 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상사에 의해 추구되는 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 의미한다.

[0104] 용어 "정상 혈당"은 대상이 정상 범위 내인 70 mg/dL(3.89 mmol/L) 초과 및 100 mg/dL(5.6 mmol/L) 미만의 공복 혈당 농도, 및 140 mg/dl 미만의 식후 2 시간 글루코스 농도를 갖는 상태로 정의된다.

[0105] 용어 "고혈당증"은 대상이 정상 범위를 초과하는 100 mg/dL(5.6 mmol/L) 초과인 공복 혈당 농도를 갖는 상태로

서 정의된다.

- [0106] 용어 "**저혈당증**"은 대상이 정상 범위 미만, 특히 70 mg/dL(3.89 mmol/L) 미만의 혈당 농도를 갖는 상태로써 정의된다.
- [0107] 용어 "**식후 고혈당증**"은 대상이 200 mg/dL(11.11 mmol/L)를 초과하는 식후 2 시간 혈당 또는 혈청 글루코스 농도를 갖는 상태로써 정의된다.
- [0108] 용어 "**손상된 공복 혈당**" 또는 "IFG"는 대상이 100 내지 125 mg/dl(즉, 5.6 내지 6.9 mmol/l) 범위의 공복 혈당 농도 또는 공복 혈청 글루코스 농도를 갖는 상태로써 정의된다. "정상 공복 글루코스"를 갖는 대상은 100 mg/dl 미만, 즉 5.6 mmol/l 미만의 공복 글루코스 농도를 갖는다.
- [0109] 용어 "**손상된 글루코스 내성**" 또는 "IGT"는 대상이 140 mg/dl(7.78 mmol/L) 초과 및 200 mg/dL(11.11 mmol/L) 미만의 식후 2 시간 혈당 또는 혈청 글루코스 농도를 갖는 상태로써 정의된다. 비정상 글루코스 내성, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 글루코스 농도는, 금식 후 75 g의 글루코스를 섭취한 지 2시간 후의 혈장 dL 당 글루코스의 mg으로 혈당 수준으로서 측정될 수 있다. "정상 글루코스 내성"을 가진 대상은 140 mg/dl (7.78 mmol/L) 미만의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 글루코스 농도를 갖는다.
- [0110] 용어 "**고인슐린혈증**"은 정상 혈당이거나 정상 혈당이 아닌 인슐린 저항성을 가진 대상이, 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비가 1.0 미만(남성의 경우) 또는 0.8 미만(여성의 경우)인 인슐린 저항성이 없는 정상 마른 개체의 것보다 더 높은 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도를 갖는 상태로써 정의된다.
- [0111] 용어 "**인슐린 저항성**"은 정상 혈당 상태를 유지하기 위해 글루코스 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 순환 인슐린 수준이 요구되는 상태로써 정의된다(문헌[Ford E S, et al. *JAMA*. (2002) 287:356-9]). 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상 혈당-고인슐린혈증 클램프 시험이다. 인슐린 대 글루코스의 비는 조합된 인슐린-글루코스 주입 기법의 범위 내에서 결정된다. 글루코스 흡수가 검사된 배경 모집단의 25번째 백분위수 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 확인된다 (WHO 정의). 클램프 시험보다 오히려 덜 힘든 것으로서, 정맥내 글루코스 내성 시험 동안에, 혈중 인슐린 및 글루코스 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이들로부터 인슐린 저항성을 계산하는, 소위 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.
- [0112] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실무에서는 다른 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들어, 환자의 트라이글리세라이드 농도가 사용되는데, 증가된 트라이글리세라이드 수준이 인슐린 저항성의 존재와 상당한 상관관계가 있기 때문이다.
- [0113] IGT 또는 IFG 또는 제2형 당뇨병의 발생 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증을 가진 정상 혈당을 갖는 환자이며, 정의에 의하면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적인 환자는 대개 과체중 또는 비만이다. 인슐린 저항성이 검출될 수 있는 경우, 이는 당뇨병 전증의 존재에 대한 특히 강력한 지표이다. 따라서, 글루코스 항상성을 유지하기 위하여, 건강한 인간보다 2 내지 3배 더 많은 인슐린을 필요로 할 수 있으며, 이는 어떠한 임상적 증상도 초래하지 않는다.
- [0114] 용어 "**당뇨병 전증**"은 개체가 2형 당뇨병의 발생에 대한 소인이 있는 상태이다. 당뇨병 전증은 손상된 글루코스 내성의 정의를 높은 정상 범위 100 mg/dL 이내의 공복 혈당(문헌[J. B. Meigs, et al. *Diabetes* 2003; 52:1475-1484]) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)을 갖는 개체를 포함하도록 확장시킨다. 당뇨병 전증을 심각한 건강 위협으로서 식별하기 위한 과학적이고 의학적인 기반이 미국 당뇨병 협회(American Diabetes Association)와 국립 당뇨병 및 소화계 및 신장 질환 기구(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease)가 공동으로 발행한 "2형 당뇨병의 예방 또는 지연(The prevention or Delay of Type 2 Diabetes)"이라는 제목의 대차대조표(Position Statement)에 정리되어 있다 (문헌[*Diabetes Care* 2002; 25:742-749]). 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체는 하기 속성들 중 둘 이상을 갖는 자들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 제2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 1차 친족.
- [0115] 용어 "**2형 당뇨병**" 및 "**II형 진성 당뇨병**"은 최소 2개의 독립적인 경우에서 측정할 때, 대상이 125 mg/dL(6.94 mmol/L) 초과인 공복(즉, 8시간 동안 열량 섭취를 하지 않음) 혈당 또는 혈청 글루코스 농도를 갖는 상태로써 정의된다. 혈당값의 측정은 통상적인 의학적 분석의 표준 절차이다. 제2형 당뇨병은 또한, 고혈당증 또는 고혈당 위기의 전형적인 증상과 함께, 대상이 6.5% 이상의 HbA1c, 경구 글루코스 내성 시험 (OGTT) 동안의 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 이상의 2시간 혈장 글루코스, 또는 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 이상의 무작위적 글루코스 농도를 갖는 상태로써 정의된다. 명백한 고혈당증이 부재하는 경우에는, 대부분의 진단 시험에서와 같이, 당뇨

병으로 진단되는 시험 결과를 반복하여 실험실 오차를 배제시켜야 한다. HbA1c의 평가는, 국립 당혈색소 표준화 프로그램 (NGSP)에 의해 인증되고 당뇨병 제어 및 합병증 시험 (DCCT) 참조 분석에 대해 표준화되거나 그에 유래하는 방법을 사용하여 수행하여야 한다. OGTT를 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당 수준은 공복 상태에서 75 g의 글루코스를 섭취한 지 2시간 후 혈장의 dL 당 200 mg (11.1 mmol/l)의 글루코스를 초과할 것이다. 글루코스 내성 시험에서 금식한 지 최소 8시간 후, 전형적으로 10 내지 12시간 후 검사받는 환자에게 75 g의 글루코스를 경구 투여하고, 글루코스를 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 건강한 대상에서, 글루코스를 섭취하기 전의 혈당 수준은 혈장 dL 당 60 내지 110 mg이고, 글루코스를 섭취한 지 1시간 후에는 dL 당 200 mg 미만이며, 2시간 후에는 dL 당 140 mg 미만이다. 2시간 후의 값이 140 내지 200 mg인 경우, 이는 비정상 글루코스 내성으로 간주된다.

[0116] 용어 "**후기 2형 진성 당뇨병**"은 장기간 지속되는 당뇨병, 2차 약물 부전, 인슐린 요법에 대한 적응증, 및 잠재적으로 미세혈관 및 대혈관 합병증, 예를 들어, 당뇨병성 신장병증, 또는 관상동맥 심장 질환(CHD)으로의 진행을 갖는 환자를 포함한다.

[0117] 용어 "HbA1c"는 헤모글로빈 B 쇄의 비-효소적 당화반응(glycation)의 생성물을 나타낸다. 그의 측정은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 진성 당뇨병 치료의 모니터링에서, HbA1c 값은 매우 중요하다. 그의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 의미에서 HbA1c는 이전 4 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조절된 당뇨병 환자 (즉, 샘플 내 총 헤모글로빈 6.5% 미만)는 당뇨병성 세소혈관증으로부터 훨씬 잘 보호된다. 예를 들어, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서 1.0 내지 1.5% 정도의 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1c 값의 감소는 모든 당뇨병 환자에서 원하는 목표 범위 6.5% 미만, 바람직하게는 6% 미만의 HbA1c를 달성하기에 충분하지 않다.

[0118] 용어 "**대사 증후군**", "**증후군 X**"(대사 장애의 맥락에서 사용되는 경우), 및 "**이상대사 증후군**"은 기본 특성이 인슐린 저항성인 복합 증후군을 지칭한다(문헌[Laaksonen D E, et al. *Am J Epidemiol* 2002; 156:1070-7]). ATP III/NCEP 지침 (문헌[Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) 285:2486-2497])에 따르면, 대사 증후군의 진단은 다음 위험 인자들 중의 셋 이상이 존재하는 경우에 이루어진다:

[0119] 1. 허리 둘레가 남성의 경우 약 40 인치 또는 102 cm 초과이고, 여성의 경우 약 35 인치 또는 94 cm 초과로서 정의되는 복부 비만;

[0120] 2. 약 150 mg/dL 이상의 트라이글리세라이드;

[0121] 3. 남성에서 약 40 mg/dL 미만이고 여성에서 약 50 mg/dL 미만인 HDL-콜레스테롤;

[0122] 4. 약 130/85 mmHg 이상의 혈압 (약 130 이상의 SBP 또는 약 85 이상의 DBP);

[0123] 5. 약 100 mg/dL 이상의 공복 혈당.

[0124] 대사 증후군 또는 증후군 X로 진단된 환자는 본 발명의 방법 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0125] 용어 인간 환자의 "**체질량 지수**" 또는 "**BMI**"는 킬로그램 단위의 체중을 미터 단위의 신장의 제곱으로 나눈 것으로 정의되므로, BMI는 kg/m^2 의 단위를 갖는다. 용어 "과체중"은 유로피드(Europide) 기원의 성인 개체가 25 kg/m^2 이상 내지 30 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는 상태로서 정의된다. 아시아 기원의 대상에서 용어 "과체중"은 성인 개체가 23 kg/m^2 이상 내지 25 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는 상태로서 정의된다. "과체중" 및 "비만 전단계"란 용어들은 상호교환하여 사용된다.

[0126] 용어 "**비만**"은 유로피드 기원의 성인 개체가 30 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는 상태로서 정의된다. WHO 정의에 따르면, 용어 비만은 하기와 같이 분류될 수 있다: 용어 "클래스 I 비만"은 BMI가 30 kg/m^2 이상이지만 35 kg/m^2 미만인 상태이고; 용어 "클래스 II 비만"은 BMI가 35 kg/m^2 이상이지만 40 kg/m^2 미만인 상태이며; 용어 "클래스 III 비만"은 BMI가 40 kg/m^2 이상인 상태이다. 아시아 기원의 대상에서 용어 "비만"은 성인 개체가 25 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는 상태로서 정의된다. 아시아인에서의 비만은 하기와 같이 추가로 분류될 수 있다: 용어 "클

래스 I 비만"은 BMI가 25 kg/m^2 이상이지만 30 kg/m^2 미만인 상태이고; 용어 "클래스 II 비만"은 BMI가 30 kg/m^2 이상인 상태이다.

- [0127] 용어 "**내장 비만**"은 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비가 남성에서 1.0 이상으로 그리고 여성에서 0.8 이상으로 측정된 상태로서 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전증의 발생에 대한 위험을 나타낸다. 용어 "**복부 비만**"은 통상 허리 둘레가 남성에서 40 인치 또는 102 cm 초과이고, 여성에서 35 인치 또는 94 cm 초과인 상태에서 정의된다(집단의 정상 범위에 관해서는, 예를 들어 문헌["Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009; 120:1640-1645"]을 참조한다).
- [0128] 본 명세서에서 용어 "**병적 비만**"은 유로피드 기원의 개체가 40 초과의 BMI를 갖거나 35 초과의 BMI 및 동반이환, 예컨대 진성 당뇨병 또는 고혈압을 갖는 상태로서 정의된다(문헌[World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894: i-xii, 1-253] 참조).
- [0129] 통상적으로 사용되는 정의에 따르면, 고혈압은 수축기 혈압 (SBP)이 140 mmHg 값을 초과하고 확장기 혈압 (DBP)이 90 mmHg 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 현성 당뇨병을 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을 130 mmHg 미만의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을 80 mmHg 미만으로 감소시키는 것이 현재 권장된다.
- [0130] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**심혈관 위험 인자**"는 고혈압 또는 높은 혈압(예를 들어, 상승된 수축기 혈압, 상승된 확장기 혈압, 또는 약 145/95 mmHg 초과의 혈압), 상승된 콜레스테롤(고지혈증), 상승된 LDL, 저하된 HDL 수준, 상승된 트라이글리세라이드, 비만(예를 들어, 30 초과의 BMI에 의해 정의되는 바와 같음, 바람직하게는 40 초과의 BMI에 의해 정의된 병적 비만), 심혈관 질환(이전의 심근 경색, 협심증, 심부전, 뇌졸중을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 미량알부민뇨(예를 들어, 30 mg/g 내지 300 mg/g의 ACR에 의해 정의된 바와 같음), 다량알부민뇨(예를 들어, 300 mg/g 초과의 ACR에 의해 정의된 바와 같음), 말초 혈관 질환(경동맥 협착, 대퇴부 동맥 협착 등을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 기저 구조적 심장 질환, 심방 세동, 빈맥, 관상동맥 질환, 비-류마티스 심장 판막 질환, 허혈성 기원의 확장성 심근병증, 심방 세동 또는 조동의 절제(카테터 절제 또는 심근내막 절제(endomyocardial ablation)를 포함하지만 이로 제한되지 않음), 심방 세동 또는 조동 이외의 상심실 빈맥, 심장 판막 수술의 이력, 비허혈성 확장성 심근병증, 비대 심근병증, 류마티스 판막 질환, 지속성 심실 빈맥, 선천성 심장병증, 절제(심방 세동 또는 조동 이외의 빈맥을 위한, 카테터 절제를 포함하지만 이로 제한되지 않음), 심실 세동, 하나 이상의 심장 장치(심장 자극기, 이식가능한 체세동기("ICD") 등을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 현재 또는 과거의 흡연 이력 및 남성 성별을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.
- [0131] 소정 실시 형태에서, **심혈관 위험 인자**는 고혈압 또는 높은 혈압(예를 들어, 상승된 수축기 혈압, 상승된 확장기 혈압, 또는 약 145/95 mmHg 초과의 혈압), 상승된 콜레스테롤(고지혈증), 상승된 LDL, 저하된 HDL 수준, 상승된 트라이글리세라이드, 비만(예를 들어, 30 초과의 BMI에 의해 정의된 바와 같음, 바람직하게는 40 초과의 BMI에 의해 정의된 병적 비만), 심혈관 질환(이전의 심근 경색, 협심증, 심부전, 뇌졸중을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 미량알부민뇨(예를 들어, 30 mg/g 내지 300 mg/g의 ACR에 의해 정의된 바와 같음) 및 다량알부민뇨(예를 들어, 300 mg/g 초과의 ACR에 의해 정의된 바와 같음)를 포함한다.
- [0132] 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 심혈관 위험 인자(들)는 본 명세서에 상술된 CANVAS 또는 CANVAS-R 임상 시험을 완료한 환자 집단에서 확인된 것들로부터 선택된다.
- [0133] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**심혈관 위험을 감소시킴**"은 심혈관 질환의 증상 또는 특징을 감소시킴, 심혈관 질환의 진행을 중단시키거나 둔화시킴, 및/또는 심혈관 질환과 관련된 위험 인자 중 임의의 하나 이상을 제어하거나 진행을 둔화시킴을 포함할 것이다.
- [0134] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**심혈관 질환**"은 비치명적 심근 경색의 이력, 비치명적 뇌졸중(허혈)의 이력, 말초 동맥 질환, 고혈압성 심장 질환, 허혈성 심장 질환, 관상동맥 혈관 질환, 말초 혈관 질환, 뇌혈관 질환, 심장 부정맥(동성 빈맥 이외의), 심근병증, 협심증(불안정한 협심증을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 심부전(입원을 필요로 하는 심부전, 울혈성 심부전 등을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 및 관상동맥 판막 질환을 포함할 것이지만 이로 제한되지 않는다.
- [0135] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 심혈관 질환(들)은 본 명세서에 상술된 CANVAS 또는 CANVAS-R 임상 시험을 완료한 환자 집단에서 확인된 것들로부터 선택된다.

- [0136] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**주요 유해 심혈관 사건("MACE")**"은 하기 3 가지의 주요 측정을 포함할 것이다: 비치명적 심근 경색("MI"), 비치명적 뇌졸중, 및 심혈관계 사망. 당업자는 이들 주요 유해 심혈관 사건이 심각한 허혈 사건을 나타내고 심혈관 결과 시험에서 널리 사용되는 종점임을 인식할 것이다.
- [0137] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 심혈관계 사망이다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 심혈관계 사망은 치명적인 심근 경색 및/또는 치명적 뇌졸중으로부터 유발되는 사망을 포함한다.
- [0138] 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 비치명적 뇌졸중이다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 비치명적 심근 경색이다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 심장 부정맥이다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 주요 유해 심혈관 사건은 불안정한 협심증으로부터 심근 경색 또는 사망으로의 진행을 추가로 포함한다.
- [0139] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**심혈관 사건**"은 심혈관 입원, 비치명적 심근 경색, 비치명적 허혈 또는 뇌졸중, 및 심혈관 사망을 포함할 것이지만 이로 제한되지 않는다.
- [0140] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**심혈관 사건의 위험을 감소시킴**"은 하기 중 하나 이상을 포함할 것이다: 비치명적 심근 경색의 위험을 감소시킴, 비치명적 허혈 사건 또는 뇌졸중의 위험을 감소시킴, 하나 이상의 심장 증상 또는 사건으로 인한 입원의 위험을 감소시킴; 또는 심혈관 사망의 위험을 감소시킴.
- [0141] 용어 "**심혈관 입원**"은 하기 병리학 중 하나 이상에 의해 야기되는 입원을 의미한다(문헌[Hohnloser et al., Journal of cardiovascular electrophysiology, January 2008, vol. 19, No. 1, pages 69-73]):
- [0142] 죽상동맥경화증, 심근 경색 또는 불안정한 협심증, 안정한 협심증 또는 비정형 흉부 통증, 실신, 일시적 허혈 사건 또는 대뇌 뇌졸중(두개내 출혈을 제외함), 심방 세동 및 다른 상심실 리듬 장애, 비치명적 심정지, 심실 부정맥, 심장이식을 제외한 심혈관 수술, 심장 이식, 심장 자극기(조율기)의 이식, 이식가능한 제세동기("ICD") 또는 다른 심장 장치의 이식, 경피적 관상동맥, 뇌혈관, 또는 말초 중재, 동맥 압력의 변동(실신을 제외한, 저혈압, 고혈압), 심혈관 감염, 주요 방혈/출혈(2개 이상의 혈구 펠렛 또는 임의의 두개내 출혈을 필요로 함), 폐색전증 또는 심부 정맥 혈전증, 급성 폐 부종 또는 심장 원인으로부터의 호흡곤란을 포함하는 울혈성 심부전의 악화. 심혈관 입원의 예방은 일시적인 허혈 사건, 심혈관 허혈, 또는 대뇌 뇌졸중으로 인한 입원의 예방을 추가로 포함할 것이다.
- [0143] 본 발명의 방법에서, 심혈관 입원의 예방은 상기 언급된 병리학 중 임의의 하나 이상으로 인한 심혈관 입원의 예방으로서 이해될 수 있다.
- [0144] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**사망(mortality)**" 또는 "**사망(death)**"은 등가이며, 심혈관이든 비심혈관이든 미상이든 임의의 원인으로 인한 사망을 포함한다.
- [0145] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**심혈관 사망**"은, 예를 들어 하기로 인한 사망을 포함하는, 임의의 심혈관 원인으로 인한 사망(비심혈관 원인으로 인한 것들을 제외한 임의의 사망)을 포함한다:
- [0146] a) 대동맥 박리/동맥류;
- [0147] b) 심장 놀림증;
- [0148] c) 심장성 쇼크;
- [0149] d) 울혈성 심부전;
- [0150] e) 심혈관 경피적 중재 시술 또는 심혈관 수술적 중재 중의 사망;
- [0151] f) 심근 경색 또는 불안정한 협심증(부정맥을 제외한 심근 경색의 합병증을 포함함);
- [0152] g) 폐 또는 말초 색전증;
- [0153] h) 뇌졸중(허혈);
- [0154] I) 심장 돌연사(예를 들어, 목격되지 않은 사망 또는 문서화된 심장 무수축(documented asystole));
- [0155] j) 다형성 심실 빈맥(torsades de pointes), 심실 주기외수축(ventricular extrasystole), 심실 세동, 심실 빈

맥(비지속성 및 지속성 심실 빈맥), 또는 다른 심실 부정맥으로 하위분류되는 심실 부정맥; 및

[0156] k) 원인 미상.

[0157] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**돌연사**"는 일반적으로 새로운 증상의 출현 후 1 시간 이내 또는 1 시간 미만에 발생하는 사망 또는 경고 없이 예기치 않은 사망을 지칭한다.

[0158] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**관상동맥 질환**" 또는 "**관상동맥 심장 질환**"은 하기를 지칭한다:

[0159] a) 관상 동맥 질환: 급성 심근 경색 및/또는 유의한(~70%) 관상 동맥 협착의 문서화된 이력 및/또는 혈관재형성 시술(경피적 경내강 관상동맥 성형술, 관상 동맥 내의 스텐트 이식, 관상 동맥 우회 이식편 등)의 이력 및/또는 양성 운동 시험(positive exercise test) 및/또는 심장 관류의 양성 핵 스캔(positive nuclear scan); 및

[0160] b) 허혈성 확장성 심근병증: 관상 동맥 질환에 대해 부수적인 임상적으로 유의한 좌심실 확장.

[0161] 당업자는 "**심혈관 입원 및/또는 사망의 예방**"이 심혈관 입원 및/또는 사망의 위험의 감소 또는 심혈관 입원의 필요성 및/또는 사망의 감소를 유발한다는 것을 인식할 것이다.

[0162] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**구조적 심장 질환**"은 관상동맥 심장 질환 및/또는 허혈성 확장성 심근병증 및/또는 비허혈성 확장성 심근병증 및/또는 류마티스 판막성 심장 질환 및/또는 비류마티스 판막성 심장 질환 및/또는 비대 심근병증 및/또는 45% 미만의 LVEF 및/또는 울혈성 심부전의 이력을 포함할 것이며, 여기서 울혈성 심부전은, 예를 들어 NYHA(뉴욕 심장 협회(New York Heart Association)) 클래스 III으로서, 또는 0.35 미만의 감소된 좌심실 박출률에 의해 정의될 수 있다.

[0163] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "**신장 장애**"는 신장 기능 및/또는 신장 과여과에 관련되거나 영향을 주는 임의의 장애를 의미할 것이다. 신장 장애는 상승된 요중 알부민 농도, 상승된 혈청 알부민/크레아티닌 비, 미량알부민뇨, 다량알부민뇨, 신장 과여과 손상, 당뇨병성 신증 (과여과성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), 신장 과여과, 사구체 과여과, 신장 동종이식편 과여과, 보상성 과여과, 과여과성 만성 신장 질환, 과여과성 급성 신부전, 및 비만을 포함하나 그에 제한되지는 않는다.

[0164] 국립 신장재단(National Kidney Foundation)(NKF)의 신장 질환 치료 결과 진료 지침(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)), 당뇨병성 신장 질환의 선별 및 진단에 관한 지침에 따르면, 미량알부민뇨는 알부민-크레아티닌 비(ACR)가 30 mg/g 내지 300 mg/g인 대상(환자)에서 진단되고; 다량알부민뇨는 알부민-크레아티닌 비(ACR)가 300 mg/g 초과인 대상(환자)에서 진단된다.

[0165] 용어 "**과여과**"는 신장 사구체의 여과율의 상승으로서 정의된다. 한 측면에서, 과여과는, 아래 본원에 기재된 방법을 사용하여 측정되는 바와 같이, 약 125 mL/min/1.73 m², 특별히 약 140 mL/min/1.73 m² 이상의 전체 신장 여과율로서 정의된다. 과여과는 또한, 성별, 연령, 체중, 신장, 및 ACE 억제제 또는 ARB의 사용에 대해 조정된 후, 연구된 집단에서 약 90th 또는 약 95th 백분위수를 초과하는 절대 GFR에 관련하여 정의될 수 있다(문헌 [Melsom et al. Diabetes Care 2011; DOI: 10.2337/dc11-0235]).

[0166] 용어 "**사구체 여과율(GFR)**"은 단위 시간당 신장(콩팥) 사구체 모세관으로부터 보우만 주머니(Bowman's capsule) 내로 여과되는 유체의 부피로서 정의된다. 이는 전반적인 신장 기능의 지표이다. 사구체 여과율 (GFR)은, 혈액 중에서 일정 수준을 유지하고 자유롭게 여과되지만 신장에 의해 재흡수되거나 분비되지 않는 임의의 화학 물질을 측정함으로써 계산할 수 있다. 그에 따라 측정된 여과율은 계산가능한 혈액량에서 비롯되는 소변 중의 물질의 양이다. GFR은 통상적으로 시간당 부피, 예를 들어, 분당 밀리리터 단위로 기록되고, 하기식이 사용될 수 있다:

$$GFR = \frac{(Urine\ Concentration \times Urine\ Volume)}{Plasma\ Concentration}$$

[0167]

[0168] GFR은 이놀린을 혈장에 주입함으로써 측정할 수 있다. 이놀린은 사구체 여과 후 신장에 의해 재흡수되지도 분비되지도 않기 때문에, 그의 배출 속도는 사구체 여과기를 통과한 물과 용질의 여과의 속도와 직접적으로 비례한다. 정상 값은 GFR = 90-125 mL/min/1.73 m², 특히 GFR = 100-125 mL/min/1.73 m²이다. GFR을 측정하기 위한 기타 원리는 51Cr-EDTA, [125I]이오탈라메이트 또는 이오핵술의 측정을 포함한다.

[0169] "**추정 사구체 여과율(eGFR)**"은, 예를 들어, 만성 신장 질환 역학 공동연구(CKD-EPI: Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration) 수학적, 콕크로프트-골트 공식(Cockcroft-Gault formula), 또는 신장 질환에서의 식이 조정(MDRD: Modification of Diet in Renal Disease) 공식(이들은 모두 당업계에 알려져 있음)에 기초하는 혈청 크레아티닌 값으로부터의 스크리닝에서 도출된 바와 같이 정의된다. 정상 신장 기능을 가진 대상은 90 ml/min 이상의 eGFR로서 정의된다. 신장 기능의 경미한 장애를 가진 대상은 60 이상 내지 90 ml/min 미만의 eGFR로서 정의된다. 중간 정도의 장애를 가진 대상은 30 이상 내지 60 ml/min 미만의 eGFR로서 정의된다. 중증의 장애를 가진 대상은 15 이상 내지 30 ml/min 미만의 eGFR로서 정의된다.

[0170] 용어 "신장 과여과 손상"은, 과여과가 종종 신장 손상의 발병에서의 다른 만성 신장 질환 위험 인자들과 협력하여 작용한다는 것을 인정하여, 신장 과여과(이는 종종 추가의 신장 손상에 대한 연쇄 사건들 중의 초기 관련성임)에 의해 주로 야기되는 신장 손상의 징후로서 정의된다.

[0171] 더 간결한 설명을 제공하기 위해서, 본 명세서에 주어진 정량적인 표현들 중 일부는 용어 "약"으로 수식되지 않는다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되든 아니든, 본 명세서에서 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 지칭하고자 하는 것이며, 또한 그러한 주어진 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 근사치를 포함하는, 본 기술 분야의 통상의 기술에 기반하여 합리적으로 추정될 그러한 주어진 값에 대한 근사치를 지칭하고자 하는 것임이 이해된다. 추가로, 더 간결한 설명을 제공하기 위하여, 본 명세서에서 정량적 표현 일부는 본 명세서에서 약 양 X 내지 약 양 Y의 범위로 기재된다. 이 범위가 기재되는 경우, 범위는 기재된 상한 및 하한을 제한하는 것이 아니라, 오히려 약 양 X 내지 약 양 Y의 전체 범위, 또는 그 안에 임의의 양 또는 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0172] 카나글리플로진을 활성 성분으로 하는 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 화합물 또는 화합물들을 친밀하게 혼합함으로써 제조될 수 있다. 담체는 요구되는 투여 경로 (예를 들어, 경구, 비경구)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 현탁액, 엘릭시르, 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 안정제, 착색제 등을 포함하며; 분말, 캡슐, 및 정제와 같은 고체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 고체 경구 제제는 또한 주요 흡수 부위를 조절하도록 하기 위해 당과 같은 물질로 코팅되거나 장용-코팅될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 통상 멸균수로 이루어질 것이며 다른 성분들을 첨가하여 용해도 또는 보존성을 증가시킬 수 있다. 주사용 현탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조될 수 있다.

[0173] 그러한 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서 카나글리플로진을 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀하게 혼합하며, 이러한 담체는 투여, 예를 들어 경구 또는 비경구, 예컨대 근육내 투여에 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태의 조성물의 제조 시, 임의의 통상의 약제학적 매체가 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르, 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등을 포함하며; 예를 들어, 분말, 캡슐, 당의정, 젤라틴 캡슐, 및 정제와 같은 고체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타내고, 이러한 경우에 고체 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 필요하다면, 정제는 표준 기법에 의해 당 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다. 비경구의 경우, 담체는 통상 멸균수를 포함하겠지만, 예를 들어, 용해도를 보조하는 것과 같은 목적으로 또는 보존성을 목적으로 다른 성분들이 포함될 수 있다. 주사용 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이러한 경우에 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다. 본 발명에서의 약제학적 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 주사액, 티스푼양(teaspoonful) 등의 투여 단위당 전술된 유효 용량을 전달하는 데 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 명세서의 약제학적 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 주사, 좌약, 티스푼양 등의 단위 투여 단위당 약 25 mg 내지 약 500 mg의 카나글리플로진 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위(바람직하게는 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 및 약 300 mg의 카나글리플로진으로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 함유할 것이다. 그러나, 투여량은, 환자의 요건, 치료되는 질환의 중증도 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 연일 투여(daily administration) 또는 주기후 투여(post-periodic dosing)의 사용이 이용될 수 있다.

[0174] 바람직하게는 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하, 또는 직장 투여를 위해, 또는 흡입 또는 흡입법에 의한 투여를 위해, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 입제, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭, 앰플, 자동주사 장치, 또는 좌약과 같은 단위 투여형으로 존재한다. 정제와 같은 고체 조성물의 제조를 위해, 주요 활성 성분(예를 들어, 카나글리플로진)을 약제학적 담체, 예를 들어, 종래의 타정 성분, 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 다이칼슘 포

스페이트 또는 검, 및 다른 약제학적 희석제, 예를 들어 물과 혼합하여, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 으로 허용가능한 염의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 예비제형(preformulation) 조성물을 형성한다. 소정 실시형태에서, 예를 들어, 이중층 정제 제형으로 2개의 활성 성분을 함께 제형화할 수 있다. 이들 예비제형 조성물을 균질한 것으로 지칭하는 경우, 활성 성분이 조성물 전체에 걸쳐 균등하게 분산되어 조성물이 동등한 유효 투여 형태, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분화될 수 있도록 함을 의미한다. 이어서 이러한 고체 예비제형 조성물은 약 25 mg 내지 약 500 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위의 카나글리플로진을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 투여형으로 세분된다. 조성물의 정제 또는 환제는 코팅되거나 달리 배합되어 연장된 작용의 이점을 갖는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있고, 외부 투여 성분은 내부 투여 성분 상의 엔벨로프(envelope) 형태이다.

[0175] 본 발명의 조성물이 경구 또는 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클뿐만 아니라, 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유를 가진 착향된 에멀전을 포함한다. 수성 현탁액을 위한 적합한 분산제 또는 현탁화제는 합성 및 천연 검, 예컨대 트래거캔스, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

[0176] 본 명세서에 기재된 방법은 또한 카나글리플로진 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 실행할 수 있다. 담체는 결합제, 현탁화제, 윤활제, 향미제, 감미제, 보존제, 염료, 및 코팅을 포함하지만 이로 한정되지는 않는, 필수적이고 불활성인 약제학적 부형제를 포함한다. 경구 투여에 적절한 조성물은 환제, 정제, 당의정, 캡슐(각각이 즉시 방출형, 정시 방출형 및 서방형 제형을 포함함), 입제, 및 분말과 같은 고체 형태 및 용액, 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁액과 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여를 위한 유용한 형태는 멸균 용액, 에멀전 및 현탁액을 포함한다.

[0177] 유리하게는, 카나글리플로진은 단일 일일 용량으로 투여될 수 있거나, 총 일일 투여량은 일일 2회, 3회, 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0178] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분(예를 들어 카나글리플로진)을 경구, 약제학적으로 허용가능한 무독성 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합할 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요할 경우, 적합한 결합제; 윤활제, 봉해제 및 착색제 또한 혼합물 내에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는, 제한 없이, 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 소듐 올레레이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는, 제한 없이, 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등을 포함한다.

[0179] 적절히 향미첨가된 현탁화제 또는 분산제, 예컨대 합성 및 천연 검, 예를 들어 트래거캔스, 아카시아, 메틸셀룰로스 등 중의 액체 형태. 비경구 투여의 경우, 멸균 현탁액 및 용액이 요구된다. 정맥내 투여가 요구되는 경우, 적합한 보존제를 일반적으로 함유하는 등장성 제제가 사용된다.

[0180] 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 카나글리플로진을 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀하게 혼합할 수 있고, 이러한 담체는 투여(예를 들어, 경구 또는 비경구)에 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체가 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약제학적으로 허용되는 담체의 일부의 기재는 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain]에서 찾을 수 있으며, 이의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0181] 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 Marcel Dekker, Inc.에 의해 출판된 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al]; 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al]과 같은 다수의 간행물에 기재되어 있으며; 이들의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0182] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 기술되며, 본 발명은 이후에 나오는 청구범위에 기술된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않으며 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0183] 하기 상술된 임상 연구의 관점에서, 소정의 경우에(예를 들어, 1차 종점에서), "심혈관 사건 또는 심혈관 사망"의 예방은 복합 기준 또는 조합된 종점으로 지칭되는 것을 구성한다.

[0184]

실시예 1

[0185]

CANVAS 및 CANVAS-R 임상 시험

[0186]

카나글리플로진의 심혈관 안전성 및 효능을 평가하고 임의의 잠재적 이익이 알려진 위험과 어떻게 비견될 수 있는지 평가하기 위해 2개의 임상 시험을 완료하였다. 명칭 CANVAS 및 CANVAS-R의 상기 시험을 위한 완전한 프로토콜(이 프로토콜은 각각 본 명세서에 전체적으로 포함됨)은 www.clinicaltrials.gov에서(더욱 구체적으로는 하기의 url에서: 각각 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629?term=canvas&rank=1> 및 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989754?term=canvas-r&rank=1>) 확인할 수 있다.

[0187]

참여자

[0188]

참여자들은 증상성 죽상동맥경화 심혈관 질환의 이력을 갖는 30세 이상이거나, 심혈관 질환에 대한 하기 위험인자 중 2개 이상을 갖는 50세 이상인 2형 당뇨병(당화 혈색소 7.0% 내지 10.5%)을 갖는 남성 및 여성이었다: 10 년 이상의 당뇨병의 지속기간, 하나 이상의 항고혈압제 사용 중에 140 mmHg 초과 수축기 혈압, 현재 흡연자, 미량알부민뇨 또는 다량알부민뇨, 또는 1 mmol/L 미만의 고밀도 리포단백질(HDL) 콜레스테롤. 참여자들은 진입시에 30 ml/min/1.73 m² 초과 추정 사구체 여과율을 갖고 하기 표 1에 열거된 기준에 부합할 것이 요구되었다.

[0189]

[표 1]

환자 참여를 위한 포함 및 배제 기준

포함 기준	
CANVAS	CANVAS-R
스크리닝 시에 당화 혈색소 수준이 7.0% 내지 10.5%인 2형 당뇨병의 진단을 받은 남성 또는 여성이며 (1) 현재 항고혈당제(AHA) 요법을 받지 않거나 (2) AHA 단독 요법 또는 임의의 승인된 클래스의 제제, 예를 들어 설폰닐우레아, 메트포르민, 피옥시즘 증식자-활성화 수용체 감마(PPAR γ) 작용제, 알파-글루코시다제 억제제, 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 유사제, 다이펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제, 또는 인슐린과의 병용 요법을 받음.	동일
하기에 기초하여 정의되는 심혈관(CV) 질환의 이력 또는 고위험: - 하기를 포함하는 문서화된 증상성 죽상동맥경화 CV 질환을 갖는 연령 30 세 이상; 뇌졸중; 심근 경색(MI); 불안정한 협심증으로 인한 병원 입원; 관상 동맥 우회 이식; 경파적 관상동맥 중재(스텐팅이 있거나 없음); 말초 혈관재형성(혈관성형술 또는 수술); 문서화된 혈류역학적으로 유의한 경동맥 또는 말초 혈관 질환에 의한 증상; 또는 혈관 질환에 대해 부수적인 절제술 - 스크리닝 방문 시에 결정된 하기 위험 인자 중 2 개 이상을 갖는 연령 50 세 이상: 10 년 이상의 2 형 당뇨병의 지속기간, 대상이 하나 이상의 혈압 강하 치료를 받는 중에, 스크리닝 방문 시에 기록된 140 mmHg 초과 수축기 혈압(3 회 판독의 평균), 현재 매일의 담배 흡연자, 문서화된 미량알부민뇨 또는 다량알부민뇨, 또는 1 mmol/l 미만 (39 mg/dl 미만)의 문서화된 고밀도 리포단백질(HDL) 콜레스테롤.	동일
여성은 - 18 개월 이상 동안 무월경인 연령 45 세 초과, 또는 6 개월 이상 및 18 개월 미만 동안 무월경이고 혈청 난포 자극 호르몬(FSH) 수준이 40 IU/ml 초과인 연령 45 세 초과로서 정의되는 폐경 후이거나, - 외과적 불임(자궁절제술 또는 양측 난소절제술, 난관결찰술을 받은 적이 있음), 또는 달리 임신이 불가능하거나, - 임상 시험에 참여하는 대상들에 대한, 그들의 연구 참여 지속기간 동안의 출산 제어 방법의 사용에 관한 지역 규정에 부합하는 호르몬 처방 경구 피임제, 피임제 주사, 피임제 패치, 자궁내 장치, 이중 장벽 방법(예를 들어, 살정 포말, 크림, 또는 겔을 갖는 콘돔, 격막, 또는 자궁경부 캡), 또는 남성 파트너 불임을 포함하는, 고도로 효과적인 출산 제어 방법을 실시하며 이성애적 활동을 하거나, - 이성애적 활동을 하지 않아야 함. 주: 스크리닝 시에 이성애적 활동을 하지 않는 대상은, 그들의 연구 참여 중에 그들이 이성애적 활동을 하게 되는 경우에 고도로 효과적인 출산 제어 방법을 이용하기로 동의해야 함.	동일
가임 여성은 스크리닝 및 기준선(예비투여(predose), 제 1 일)에서 음성 요중 β -인간 요모성 고나도트로핀(β -hCG) 임신 시험을 가져야 함.	동일
이 프로토콜에 명시된 금지사항 및 제한사항을 기꺼이 준수할 수 있음.	동일
대상은 그들이 연구의 목적 및 그에 필요한 절차를 이해하고 연구에 기꺼이 참여할 것임을 나타내는 고지에 입각한 서면 동의서에 서명해야 함.	동일
본 연구의 임의의 약리유전체학 성분에 참여하기 위하여, 대상은 연구의 약리유전체학 성분(지역 규정이 허용하는 경우)에 기꺼이 참여할 것임을 나타내는 약리유전체학 연구에 대한 고지에 입각한 동의서 양식에 서명해야 함. 이 성분에 대한 동의를 제공하는 것에 대한 거부부는 임상 연구에 참여하는 것으로부터 대상을 배제하지 않음.	N/A
무작위배정에 적격이기 위해 제 1 일에 대상은 2 주 준비 기간(run-in period) 중의 그들의 단일-맹검 위약 캡슐 중 80% 이상을 받은 상태여야 함.	동일
배제 기준	
CANVAS	CANVAS-R
당뇨병성 케토산증, 1형 당뇨병, 해당 또는 베타-세포 이식, 또는 해당염 또는 해당절제술에 대해 부수적인 당뇨병의 이력.	동일
스크리닝 방문 전 8 주 이상 동안, 그리고 스크리닝/준비 기간에 걸쳐, AHA 를 받고 안정된 요법(즉, 제제 및 용량)을 받지 않음. 주: 인슐린의 안정된 용량은 인슐린 요법(즉, 인슐린의 유형[들]의 변화가 없는 것, 및 인슐린의 총 일일 용량의 15% 이하의 변화(일간의 가변성을 고려하기 위해 1 주에 걸쳐 평균))로서 정의됨.	N/A
기준선/제 1 일에 270 mg/dl 초과(15 mmol/l 초과)의 현장 공복 손가락 간지혈당검사(fingerstick glucose) • 설폰닐우레아 제제 또는 인슐린을 받는 환자의 경우: 기준선/제 1 일에 110 mg/dl 미만 (6 mmol/l 미만)의 현장 공복 손가락 간지혈당검사 주: 연구자의 제량으로, 최근의 자가-모니터링된 혈당(SMBG) 값의 평가에 기초하여, 이들 손가락 간지혈당검사 배제 기준 중 어느 하나를 충족하는 대상은, 반복 공복 손가락 간지검사 값이 배제 기준을 더 이상 충족하지 않는 경우에 단일-맹검 위약을 계속하고 14 일 이내에 연구 현장에 복귀할 수 있고 무작위배정될 수 있음. 270 mg/dl 초과 (15 mmol/l 초과)의 손가락 간지혈당검사를 갖는 대상은 그들의 AHA 요법이 조정될 수 있고, 8 주 이상 동안 안정된 요법을 받으면서 1 회 재스크리닝될 수 있음.	포함되지 않음
스크리닝 전 6 개월 이내에 하나 이상의 중증 저혈당증 에피소드의 이력. 주: 중증 저혈당증 에피소드는 다른 사람의 도움을 필요로 하는 사건으로서 정의됨.	동일
유전성 글루코스-갈락토스 흡수 불량 또는 1 차 신장성 당뇨병(primary renal glucosuria)의 이력.	동일

[0190]

진행 중인, 부적절하게 제어되는 갑상선 장애. 주: 갑상선 호르몬 대체 요법을 받는 대상은 제 1 일 전에 6 주 이상 동안 안정한 용량을 받아야 함.	동일
면역억제 요법을 이용하는 치료를 필요로 하는 신장 질환 또는 투석 또는 신장 이식의 이력. 주: 후유증 없이.	동일
스크리닝 전 3 개월 이내의 MI, 불안정한 협심증, 혈관재형성 시술, 또는 뇌혈관 사고, 또는 계획된 혈관재형성 시술, 또는 뉴욕 심장 협회(NYHA) 클래스 IV 심장 질환의 이력.	동일
긴급 진단 평가 또는 중재가 필요함. 12-리드 심전도(ECG) 상의 결과 (예를 들어, 새로운 임상적으로 중요한 부정맥 또는 전도 장애).	긴급 진단 평가 또는 중재가 필요함. 스크리닝 전 3 개월 이내에 알려진 ECG 결과 (예를 들어, 새로운 임상적으로 중요한 부정맥 또는 전도 장애).
B 형 간염 표면 항원 또는 C 형 간염 항체 양성(문서화된 지속적으로 안정/정상 범위인 아스파라이트 아미노트랜스퍼라제[AST] 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제[ALT] 수준과 관련이 없는 한), 또는 다른 임상적으로 활성인 간 질환의 이력.	동일
임의의 비단 수술의 이력 또는 계획된 비단 수술.	동일
스크리닝 시에 30 ml/min/1.73 m ² 미만의 추정 사구체 여과율(eGFR) (중앙 실험실에 의해 제공됨) • 메트포르민을 받는 대상의 경우: 스크리닝 시에, 남성의 경우에 1.4 mg/dl(124 μmol/l) 이상 또는 여성의 경우에 1.3 mg/dl(115 μmol/l) 이상의 혈청 크레아티닌. 연구 현장의 국가의 표지에 기초하여 메트포르민의 사용에 대한 지침(eGFR 을 포함함)이 없음	스크리닝 방문 시에 30 ml/min/1.73 m ² 미만의 eGFR.
연구자의 의견으로, 그리고 후원자의 의료 책임자가 동의하는 바와 같이, 결과가 길버트병과 일치하지 않는 한, 스크리닝 시에 ALT 수준이 정상 상한(ULN)의 2.0 배를 초과하거나 총 빌리루빈이 ULN 의 1.5 배를 초과함.	동일
스크리닝 전 5 년 이내의 악성종양의 이력(예외: 피부의 전경 세포 및 기저 세포 암종 및 자궁경부 상피내 암종, 또는 후원자의 의료 모니터와 협력하여 연구자의 의견으로 최소 재발 위험으로 치유된 것으로 간주되는 악성종양).	동일
인간 면역결핍 바이러스(HIV) 항체 양성도의 이력.	동일
대상이 현재 임상적으로 중요한 혈액학적 장애 (예를 들어, 중상성 빈혈, 중식성 골수 장애, 혈소판 감소증)를 가짐.	동일
대상의 기대 수명이 1 년 미만이라는 연구자의 평가, 또는 연구자의 의견으로, 참여가 대상에게 최선이 아니게 하거나 프로토콜-명시된 안전성 또는 효능 평가를 막거나 제한하거나 혼동시킬 수 있는 임의의 병태.	동일
스크리닝 방문 3 개월 이내의 대수술(즉, 전신 마취를 필요로 함) 또는 대상의 예상되는 연구 참여 중에 계획된 임의의 수술(소수술; 즉, 국소 마취 하의 외래 수술은 제외함)	동일
연구자의 의견으로, 대상의 웰빙(well-being)을 위협하거나 대상이 연구 요건을 충족하거나 수행하는 것을 막는 임의의 병태	동일
N/A	다른 카나글리플로진 연구에서의 이전 또는 현재 참여.
다른 소분 글루코시 공동 수송체 2(SGLT2) 억제제의 현재 사용.	SGLT2 억제제의 현재 또는 이전 사용.
카나글리플로진 또는 그의 부형제에 대한 알려진 알레르기, 과민증, 또는 불내성.	동일
코르티코스테로이드 약물 또는 면역억제제의 현재 사용, 또는 코르티코스테로이드 약물(지속 기간 2 주 초과) 또는 면역억제제를 이용하는 치료를 필요로 할 가능성이 있음. 주: 홍역, 비강내, 관절내, 또는 국소 코르티코스테로이드, 또는 치료적 대체 용량의 코르티코스테로이드를 사용하는 대상을 참여할 수 있음.	동일
제 1 일/기준선 전 3 개월 이내에 활성 연구 약물(백신을 포함함)을 받았거나, 연구 의료 장치를 사용했거나, 이전 연구에서 1 회 용량 이상의 카나글리플로진을 받았음.	동일
스크리닝 전 3 년 이내의 약물 또는 알코올 남용의 이력.	동일
임신 또는 모유수유 중이거나 연구 중에 임신 또는 모유수유하게 될 계획이 있음.	동일
제안된 연구 또는 그 연구자 또는 연구 센터의 지휘를 받는 다른 연구에 직접 관여하는 연구자 또는 연구 센터의 직원뿐만 아니라, 직원 또는 연구자의 가족 구성원.	동일

[0191]

[0192]

연구 프로토콜 요약

[0193]

모든 잠재적 참여자는 2주 단일 맹검 위약 준비 기간을 완료하였다. 무작위 순열화 블록(randomly permuted block)을 사용하여 연구 후원자가 준비한 컴퓨터-생성 무작위배정 일정을 사용하는 대화형 웹 응답 시스템(interactive web response system)을 통해 중앙에서 무작위배정을 실행하였다. CANVAS의 참여자는 카나글리플로진 300 mg, 카나글리플로진 100 mg, 또는 매칭 위약에 1:1:1 비로 무작위 배정하였고, CANVAS-R의 참여자는 일일 100 mg의 초기 용량으로 투여되고 제13주부터 임의로 300 mg까지 역가 상승되는 카나글리플로진 또는 매칭 위약에 1:1 비로 무작위 배정하였다. 연구가 완료될 때까지 참여자 및 모든 연구 직원을 개별 치료 할당에 대해 마스킹하였다. 혈당 관리 및 다른 위험 인자 제어를 위한 다른 배경 요법의 사용은 레닌 안지오텐신 시스템(RAS: Renin Angiotensin System) 차단을 포함하는 지역 지침에 의거하여 도입된 모범 사례에 따랐다.

[0194]

무작위배정 후, 대면 평가 사이의 교번하는 전화 추적 조사와 함께, 제1년에 3회의 방문 동안, 그리고 그 후로는 6 개월 간격으로 대면 추적 조사가 예정되었다. 모든 추적 조사는 1차 및 2차 결과 사건 및 심각한 유해 사건에 대한 문의를 포함하였다. CANVAS-R에서는 매 26주마다, 그리고 CANVAS에서는 제12주 및 이어서 매년 소변 알부민:크레아티닌 비를 측정하였다. 둘 모두의 시험에서 사구체 여과율(eGFR)의 추정과 함께 혈청 크레아티닌 측정을 적어도 매 26 주마다 수행하였다. 연구 치료를 조기 중단한 개체는 가능한 한 예정된 추적 조사를 계속 하였으며, 2016년 11월 내지 2017년 2월에 걸친 최종 추적 조사 윈도우 중에 모두에 대한 전체 결과 데이터를 얻기 위해 광범위한 노력을 실행하였다.

[0195]

결과

[0196]

1차 결과는 심혈관 사망, 비치명적 심근 경색, 또는 비치명적 뇌졸중의 복합이었다. 2차 결과는 총 사망; 심혈관 사망; 알부민뇨의 진행; 및 심혈관 사망 및 심부전으로 인한 입원의 복합이었다. 알부민뇨 등급의 진행은 알부민뇨의 30% 초과와 증가 및 정상알부민뇨로부터 미량알부민뇨 또는 다량알부민뇨로의 전환, 또는 미량알부민뇨로부터 다량알부민뇨로의 전환으로서 정의되었다. 순차적 시험이 모두에 대해 유의하지 않은 경우에는, 나머지 결과는 통합 데이터세트에서 탐색 변수(exploratory variable)로서 평가하도록 예정되었다.

[0197]

평가에 대해 사전명시된 탐색적 심혈관 결과는 비치명적 심근 경색, 비치명적 뇌졸중, 및 심부전으로 인한 입원이었으며, 주요 사전-명시된 탐색적 신장 종점은 알부민뇨의 회귀(등급 진행에 대해 정의된 것들과 유사한 기준을 사용함), 및 2회 이상의 연속 측정 동안 지속된 eGFR의 40% 감소, 신장 대체 요법(투석 또는 이식)의

필요성, 또는 신장 사망(신장 근인에 의한 사망으로서 정의됨)을 포함하는 신장 복합이었다. 총 입원의 평가 또한 사전명시되었다.

[0198] 모든 주요 심혈관 사건, 신장 결과 및 사망에 더하여, 선택된 안전성 결과는 종점 제정 위원회(Endpoint Adjudication Committee)에 의해 비준되었다. 심혈관 및 신장 결과에 대한 관찰된 효과를 이해하는 데 도움을 주기 위해 심혈관 위험 및 항고혈당제 요구량의 중간 마커를 평가하였다. 안전성의 분석은 MedDRA 사건의 최신 버전을 사용하여 코딩된 유해 사건의 것이었다. 골절의 경우, 1차 사전명시된 분석은 저-외상 골절 사건에 대한 것이었으나, 모든 골절의 2차 분석 또한 실행하였다. 절제는 전체적으로 평가하였으나, 발목 위 및 아래의 증례의 갯수 또한 보고하였다.

[0199] 임상 시험에 적용되는 심혈관, 신장, 및 사망 원인의 기준(MACE 기준을 포함함)은, 본 명세서에 전체적으로 포함된 www.clinicaltrials.gov에서 입수가 가능한 임상 시험 프로토콜에 상세히 개괄된 바와 같았다.

[0200] 통계 분석

[0201] 1차 가설 시험은 완전 통합 데이터세트 및 치료 접근법에 대한 의도를 사용하는 모든 카나글리플로진 대 위약에 대해 1.3의 변연(margin)에서 1차 결과에 대한 위험비(HR)에 대한 비열등성(noninferiority)의 것이었다. 심혈관 안전은, 위약에 비교하여 HR의 95% 신뢰 구간(CI)의 상한이 1.3 미만인 경우에 입증되었고, 우월성은 상한이 또한 1.0 미만인 경우에 입증되었다. 도 1의 흐름도에 나타난 바와 같이, 그리고 하기 표 2에 열거된 값에 기초하여, 1차 안전성 가설 및 충족되는 우월성에 대한 각각의 후속 시험에 대해 조건부로 가설 시험을 순차적으로 진행하도록 예정되었다.

[0202] [표 2]

사전명시된 순차적 가설 시험 계획에 대한 위험비, 95% CI, 및 P 값

	1000 환자-년당 카나글리플로진	1000 환자-년당 위약	위험비 (95% 신뢰 구간)	P 값
CANVAS 및 CANVAS-R의 통합 데이터베이스에 기초함				
1차 결과	26.93	31.48	0.86(0.75-0.97)	<0.0001* 0.0158†
CANVAS 및 CANVAS-R의 통합 데이터베이스에 기초하지만, 2012년 11월 20일 전에 누적된 모든 연구 시간 및 사망 사건을 제거함				
모든 원인의 사망	19.05	20.12	0.90(0.76-1.07)	0.2452
심혈관계 사망	12.82	12.74	0.96(0.77-1.18)	NA
CANVAS-R에 기초함				
알부민:크레아티닌 비 진행	99.80	153.01	0.64(0.57-0.73)	NA
심혈관계 사망 또는 심부전으로 인한 입원	15.85	21.91	0.72(0.55-0.94)	NA
심혈관계 사망	10.06	11.60	0.86(0.61-1.22)	NA

*비열등성 P 값. †우월성 P 값. NA=이전의 P>0.05로 인해 적용 불가

[0203]

[0204] 공식적인 가설 시험에 더하여, 심혈관 결과, 신장 결과, 사망, 및 입원의 탐색적 분석의 보충적인 세트를 모든 무작위배정된 참여자를 포함하는 전체 통합 데이터세트에 기초하여 사전명시하였다. 위약에 대해 조합된 모든 카나글리플로진군에 대하여, 시험 및 심혈관 질환의 이전 이력에 의한 계층화를 이용하는 콕스 회귀 모델(Cox regression model)을 사용함으로써, 위험비, 95% CI, 및 P 값을 추정하였다.

[0205] 효능에 대한 P 값은 가설이 증명된 경우에만 보고되었다. 다중 대체(multiple imputation)에 의해 누락 데이터에 대한 대체를 사용하는 보충적인 분석을 1차 결과에 대해 실행하였다. 최초의 유의하지 않은 결과 후에는 순서 내의 다른 결과의 가설 시험을 실행하지 않았다. 모든 후속 결과 및 탐색적 결과에 대해, 보고는 HR 추정치 및 공칭 95% CI로 한정되었다. 추적 조사의 1000 환자-년당 연간 발생률을 계산하였고, 이익 또는 피해를 시사하는 결과를 갖는 결과에 대해 과도한 이익 또는 위험을 추정하였다. 알부민뇨의 분석은 지속적인 진행 또는 회귀의 증거를 갖는 사람들에게 대해 수행된 감도 분석을 이용하여 하나 이상의 경우에 대한 진행 또는 회귀를 갖는 개체에 기초하였다. 달리 명시되지 않는 한, 치료중 분석(on-treatment analysis)(연구 약물을 받는 중에, 또는 연구 약물 중단으로부터 30일 이내에 안전성 결과를 경험한 환자에 기초함)은 안전성 평가를 위해 사용된 1차 접근법이었다. 예외는 골절, 절제, 악성종양, 및 당뇨병성 케토산증 결과에 대한 것이었으며, 여기서 분석은 투여된 모든 환자에서 임의의 시점에서의 모든 사건을 포함하였다. 모든 관찰된 중단 데이터를 이용하고 무작위 누락을 가정하는 혼합 모델을 사용하여 연속 결과에 대한 카나글리플로진의 효과를 평가하였다. 모든 결과 분석에 대해, 본 발명자들은 2개의 기여하는 시험에 걸쳐 치료 효과의 균질성을 시험하였다.

[0206] 결과 요약

[0207] 10,142 명의 시험 참여자(4330 명의 CANVAS 및 5812 명의 CANVAS-R)가 있었다. 9734/10,142 명의 참여자(96.0%)가 연구를 완료하였다(즉, 최종 추적 조사 윈도우 중에 안전성 및 효능 결과에 대해 평가된 생존 참여자였거나 그 전에 사망하였음). 10,100/10,142 명의 참여자(99.6%)에 대해 생존 상태(vital status)를 확인하였다. 평균(중위) 추적 조사는 188.2(126.1) 주였으며, 무작위배정된 군에서 평균 환자 추적 조사가 유사하였으나 CANVAS-R(108.0 주)에 비교하여 CANVAS(295.9 주)에서 평균 추적 조사가 더 컸다. 무작위배정된 치료를 조기 중단한, 카나글리플로진에 배정된 29.2%의 개체 및 위약에 배정된 29.9%가 있었다.

[0208] 참여자들의 평균 연령은 63.3세였고, 35.8%가 여성이었으며, 당뇨병의 평균 지속기간은 13.5 년이었고, 평균 eGFR은 76.5 ml/min/1.73 m²이었고, 평균 UACR은 13.0 mg/mmol이었다. 기준선에서 22.6%가 미량알부민뇨를 가졌고, 7.5%가 다량알부민뇨를 가졌으며, 65.6%가 죽상동맥경화 심혈관 질환의 이력을 가졌다. 마지막 연구 방문까지 77%의 CANVAS-R 참여자를 300 mg 용량으로 역가 상승시켰다. 환자는 혈당증 및 심혈관 위험의 관리를 위한 다른 요법으로 잘 치료되었다. 하기 표 3에 나타난 바와 같이, 기준선 특성은 위약군에 비교하여 카나글리플로진에서 균형을 이루었으며 CANVAS 및 CANVAS-R에 걸쳐 직접 비교가능하였다.

[0209] [표 3]

활성군 대 위약군에서의 기준선 특성

	카나글리플로진 (n = 5795)	위약 (n = 4347)	총계 (N = 10142)*
연령, 세, 평균(SD)	63.2(8.3)	63.4(8.2)	63.3(8.3)
여성, n(%)	2036(35.1)	1597(36.7)	3633(35.8)
인종, n(%)			
백인	4508(77.8)	3436(79.0)	7944(78.3)
아시아인	777(13.4)	507(11.7)	1284(12.7)
흑인 또는 아프리카계 미국인	176(3.0)	160(3.7)	336(3.3)
기타†	334(5.8)	244(5.6)	578(5.7)
현재 흡연자, n(%)	1020(17.6)	786(18.1)	1806(17.8)
고혈압의 이력, n(%)	5188(89.5)	3937(90.6)	9125(90.0)
심부전의 이력, n(%)	803(13.9)	658(15.1)	1461(14.4)
당뇨병의 지속기간, 년, 평균(SD)	13.5(7.7)	13.7(7.8)	13.5(7.8)
약물 요법, n(%)			
인슐린	2890(49.9)	2205(50.7)	5095(50.2)
설폰닐우레아	2528(43.6)	1833(42.2)	4361(43.0)
메트포르민	4447(76.7)	3378(77.7)	7825(77.2)
GLP-1 수용체 작용제	222(3.8)	185(4.3)	407(4.0)
DPP-4 억제제	697(12.0)	564(13.0)	1261(12.4)
스타틴	4329(74.7)	3270(75.2)	7599(74.9)
항혈전제	4233(73.0)	3233(74.4)	7466(73.6)
RAAS 억제제	4645(80.2)	3471(79.8)	8116(80.0)
베타 차단제	3039(52.4)	2382(54.8)	5421(53.5)
이노제	2536(43.8)	1954(45.0)	4490(44.3)
미세혈관 질환 이력, n(%)			
망막병증	1203(20.8)	926(21.3)	2129(21.0)
신장병증	994(17.2)	780(17.9)	1774(17.5)
신경병증	1787(30.8)	1323(30.4)	3110(30.7)
죽상동맥경화 혈관 질환 이력, n (%)‡			
관상동맥	3019(52.1)	2261(52.0)	5280(52.1)
뇌혈관	1113(19.2)	844(19.4)	1957(19.3)
말초	1176(20.3)	937(21.6)	2113(20.8)
입의	3976(68.6)	3050(70.2)	7026(69.3)
CV 질환 이력, n(%)§	3756(64.8)	2900(66.7)	6656(65.6)
절제의 이력, n(%)	136(2.3)	102(2.3)	238(2.3)
체질량 지수, kg/m ² , 평균(SD)	31.9(5.9)	32.0(6.0)	32.0(5.9)
수축기 BP, mmHg, 평균(SD)	136.4(15.8)	136.9(15.8)	136.6(15.8)
확장기 BP, mmHg, 평균(SD)	77.6(9.6)	77.8(9.7)	77.7(9.7)
당화 혈색소, %, 평균(SD)	8.2(0.9)	8.2(0.9)	8.2(0.9)
총 콜레스테롤, mmol/L, 평균(SD)	4.4(1.1)	4.4(1.2)	4.4(1.2)
트라이글리세라이드, mmol/L, 평균(SD)	2.0(1.3)	2.0(1.5)	2.0(1.4)
HDL 콜레스테롤, mmol/L, 평균(SD)	1.2(0.3)	1.2(0.3)	1.2(0.3)
LDL 콜레스테롤, mmol/L, 평균(SD)	2.3(0.9)	2.3(0.9)	2.3(0.9)
LDL/HDL 콜레스테롤 비, 평균(SD)	2.0(0.9)	2.0(0.9)	2.0(0.9)
eGFR, ml/min/1.73 m ² , 평균(SD)¶	76.7(20.3)	76.2(20.8)	76.5(20.5)
알부민:크레아티닌 비, mg/mmol, 평균(SD)	12.3(49.0)	14.0(51.0)	13.0(49.9)
정상알부민뇨, n(%)	4012(69.9)	2995(69.8)	7007(69.8)
미량알부민뇨, n(%)	1322(23.0)	944(22.0)	2266(22.6)
다량알부민뇨, n(%)**	406(7.1)	354(8.3)	760(7.6)

[0210]

[0211] SD, 표준 편차; GLP-1, 글루카곤-유사 펩티드-1; DPP-4, 다이펩티딜 펩티다제-4; RAAS, 레닌 안지오텐신 알도스테론 시스템; BP, 혈압; HDL, 고밀도 리포단백질; LDL, 저밀도 리포단백질; eGFR, 추정 사구체 여과율.

- [0212] * 한명의 참여자가 2개의 상이한 현장에서 무작위배정되었고, 최초 무작위배정만 ITT 분석 세트에 포함됨.
- [0213] [†] 미국 인디언 또는 알래스카 원주민, 하와이 원주민 또는 다른 태평양 섬 주민, 다중, 기타, 및 미상을 포함함.
- [0214] [‡] 일부 참여자는 1개 유형 이상의 죽상동맥경화 질환을 가졌음.
- [0215] [§] 프로토콜에 정의된 바와 같음.
- [0216] ^{||} 카나글리플로진에 대해 5794, 위약에 대해 4346, 그리고 총 집단에 대해 10140의 N에 기초하여 계산된 eGFR 분류에 대한 값.
- [0217] ^{¶¶} 카나글리플로진에 대해 5740, 위약에 대해 4293, 그리고 총 집단에 대해 10033의 N에 기초하여 계산된 알부민뇨 분류에 대한 값.
- [0218] 심혈관 위험의 중간 마커
- [0219] 조합된 CANVAS 및 CANVAS-R 임상 시험(n= 10,142)에서 당화 혈색소, 체중, 수축기 및 확장기 혈압에 대한 카나글리플로진의 효과는 도 2a 내지 도 2d에 나타난 바와 같았다.
- [0220] 위약에 비교한 카나글리플로진의 경우, 당화 혈색소의 평균 차이는 -0.58%(95% CI -0.61 내지 -0.56%)였고, 체중의 평균 차이는 -1.60 kg(95% CI -1.70 내지 -1.51 kg)이었으며, 수축기 혈압의 평균 차이는 -3.93 mmHg(95% CI -4.30 내지 -3.56 mmHg)였고, 모두 P<0.001이었다. 추적 조사 중에 다른 항고혈당제의 사용은 위약군에 비교하여 카나글리플로진에서 9.3% 더 낮았다(95% CI -11.0% 내지 -7.6%).
- [0221] 심혈관 결과, 사망, 및 입원
- [0222] 위약군보다 유의하게 더 적은 1차 결과 사건(심혈관 사망, 비치명적 심근 경색, 또는 비치명적 뇌졸중의 복합)이 카나글리플로진군에서 발생하였다(26.9 대 31.5/1000 환자-년, HR(위험비) 0.86, 95% CI 0.75 내지 0.97; 비열등성에 대해 P<0.0001; 우월성에 대해 P= 0.0158). 1차 결과에 대한 효과는 누락 사건에 대한 대체가 수행된 경우에 동일하였다(HR 0.85, 95% CI 0.75 내지 0.97). 이노제의 기준선 사용 여부에 의해 정의되는 서브세트를 제외하고는 넓은 범위의 사전명시된 하위군에 걸쳐 널리 일관된 효과가 있었다(균질성에 대해 p= 0.0001). 시험 순서 내의 최초 2차 결과에 대해서는 우월성이 입증되지 않았으며(모든 원인의 사망, P= 0.245) 가설 시험이 중단되었다. 치명적 2차 결과에 대한 공칭 효과 추정치는 모든 원인의 사망에 대한 HR 0.87(95% CI 0.74 내지 1.01) 및 심혈관계 사망에 대한 HR 0.87(95% CI 0.72 내지 1.06)이다. 1차, 치명적, 또는 탐색적 심혈관 결과에 대한 CANVAS와 CANVAS-R 시험 사이에는 효과 차이의 증거가 없었다. 심혈관 결과에 대한 카나글리플로진 대 위약의 효과는 (시간의 함수로서) 도 3, 도 4a 내지 도 4h, 및 하기 표 4에 나타난 바와 같았다.

[0223] [표 4]

심혈관 결과에 대한 효과

	카나글리플로진 n/N	위약 n/N	위험비(95% 신뢰 구간)	P 값 [‡]
심혈관 사망, 비치명적 심근 경색, 또는 비치명적 뇌졸중				
CANVAS	425/2888	233/1442	0.88(0.75–1.03)	0.5980
CANVAS-R	160/2907	193/2905	0.82(0.66–1.01)	
CANVAS 프로그램	585/5795	426/4347	0.86(0.75–0.97)	
총 사망				
CANVAS	301/2888	175/1442	0.84(0.70–1.01)	0.5675
CANVAS-R	99/2907	106/2905	0.92(0.70–1.21)	
CANVAS 프로그램	400/5795	281/4347	0.87(0.74–1.01)	
심혈관 사망				
CANVAS	207/2888	115/1442	0.88(0.70–1.10)	0.9387
CANVAS-R	61/2907	70/2905	0.86(0.61–1.22)	
CANVAS 프로그램	268/5795	185/4347	0.87(0.72–1.06)	
심혈관 사망 또는 심부전으로 인한 입원				
CANVAS	269/2888	158/1442	0.82(0.67–0.99)	0.4584
CANVAS-R	95/2907	130/2905	0.72(0.55–0.94)	
CANVAS 프로그램	364/5795	288/4347	0.78(0.67–0.91)	
비치명적 심근 경색				
CANVAS	152/2888	86/1442	0.85(0.65–1.11)	0.9777
CANVAS-R	63/2907	73/2905	0.85(0.61–1.19)	
CANVAS 프로그램	215/5795	159/4347	0.85(0.69–1.05)	
비치명적 뇌졸중				
CANVAS	106/2888	53/1442	0.97(0.70–1.35)	0.4978
CANVAS-R	52/2907	63/2905	0.82(0.57–1.18)	
CANVAS 프로그램	158/5795	116/4347	0.90(0.71–1.15)	
심부전으로 인한 입원				
CANVAS	85/2888	53/1442	0.77(0.55–1.08)	0.2359
CANVAS-R	38/2907	67/2905	0.56(0.38–0.83)	
CANVAS 프로그램	123/5795	120/4347	0.67(0.52–0.87)	

[‡]CANVAS 및 CANVAS-R의 균질성에 대한 P 값.

[0224]

[0225] 신장 결과

[0226] 알부민뇨 등급의 진행은 위약에 비해 카나글리플로진에 무작위배정된 참여자에서 덜 빈번하게 발생하였으며 (89.4 대 128.7/1000 환자-년), 이는 CANVAS(HR 0.80, 95% CI 0.72 내지 0.90)에 비교하여 CANVAS-R(HR 0.64, 95% CI 0.57 내지 0.73)에서 더 큰 효과를 갖는 0.73의 HR(95% CI 0.67 내지 0.79)에 상응한다(p 균질성 = 0.02). eGFR의 지속되는 40% 감소, 말기 신장 질환, 또는 신장 사망의 복합 결과는 위약(5.5 대 9.0/1000 환자-년)에 비교하여 카나글리플로진에 무작위배정된 참여자들 중에서 덜 빈번하게 발생하였으며, 이는 0.60의 HR(95% CI 0.47 내지 0.77)에 상응한다. 신장 결과에서의 카나글리플로진 대 위약의 효과는 하기 표 5에 나타낸 바와 같았다.

[0227] [표 5]

신장 결과에 대한 효과

	카나글리플로진 n/N	위약 n/N	위험비 (95% 신뢰구간)	P 값 [†]
알부민뇨의 진행				
CANVAS	895/2655	479/1301	0.80(0.72–0.90)	
CANVAS-R	446/2541	635/2518	0.64(0.57–0.73)	
CANVAS 프로그램	1341/5196	1114/3819	0.73(0.67–0.79)	0.0184 0.8750 [§]
알부민뇨의 회귀				
CANVAS	434/786	162/400	1.56(1.30–1.87)	
CANVAS-R	451/893	283/857	1.80(1.55–2.09)	
CANVAS 프로그램	885/1679	445/1257	1.70(1.51–1.91)	0.4587
eGFR의 40% 감소,* RRT, 또는 신장 사망**				
CANVAS	91/2888	78/1442	0.56(0.41–0.75)	
CANVAS-R	33/2907	47/2905	0.71(0.45–1.11)	
CANVAS 프로그램	124/5795	125/4347	0.60(0.47–0.77)	0.3868
eGFR의 40% 감소,* RRT, 신장 사망**, 또는 다량알부민뇨				
CANVAS	292/2888	214/1442	0.64(0.54–0.76)	
CANVAS-R	112/2907	229/2905	0.48(0.38–0.60)	
CANVAS 프로그램	404/5795	443/4347	0.57(0.50–0.66)	0.0500
eGFR의 40% 감소,* RRT, 신장 또는 CV 사망**				
CANVAS	286/2888	186/1442	0.74(0.62–0.89)	
CANVAS-R	93/2907	114/2905	0.82(0.62–1.08)	
CANVAS 프로그램	379/5795	300/4347	0.77(0.66–0.89)	0.5503

*-eGFR의 40% 감소 및 크레아티닌의 배가(doubling)가 지속될 필요가 있었으며, 이는 30 일 초과로 이격된 2 회 이상의 연속 측정에서 존재하는 것으로 정의됨.

** - RRT - 30 일 이상 동안의 투석 또는 이식에 대한 필요성으로서 정의되고 전문가 위원회에 의해 재정되는 말기 신장 질환으로 인한 신장 대체 요법에 대한 필요성. 종점 재정 위원회에 의해 정의된 바와 같이 근간이 신장인 사망으로서 정의되는 신장 사망. 단지 3 건의 신장 사망이 있었으며, 모두 위약군에 있었다.

eGFR의 40% 감소가 혈청 크레아티닌의 배가에 의해 치환된 결과는 실질적으로 상이하지 않았다.

[†]CANVAS 및 CANVAS-R의 균질성에 대한 P 값.

[§]게일-시몬(Gail-Simon) P 값.

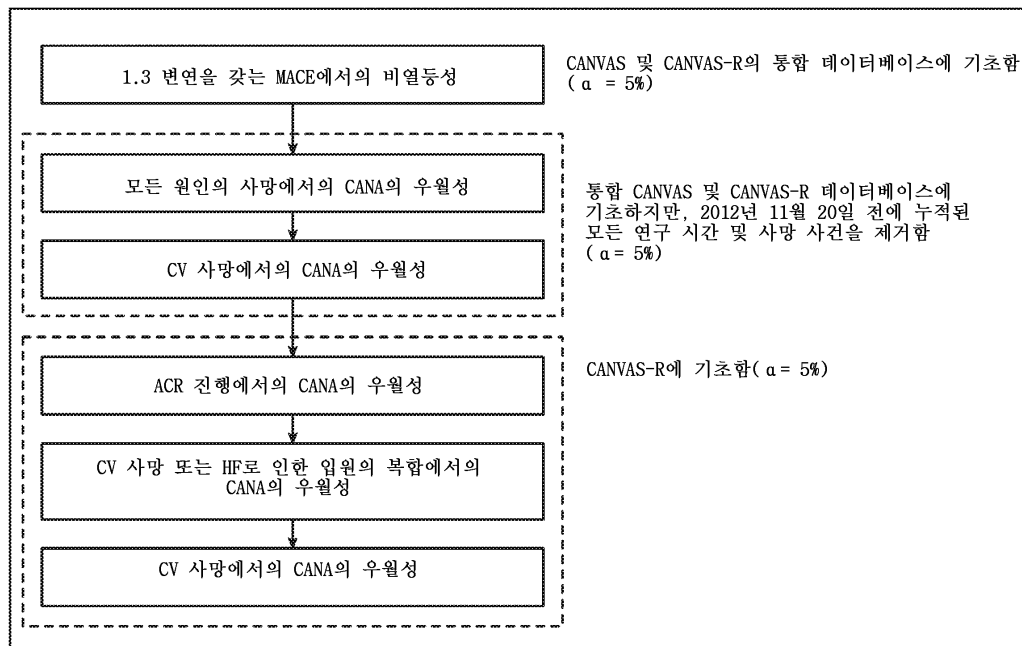
[0228]

[0229]

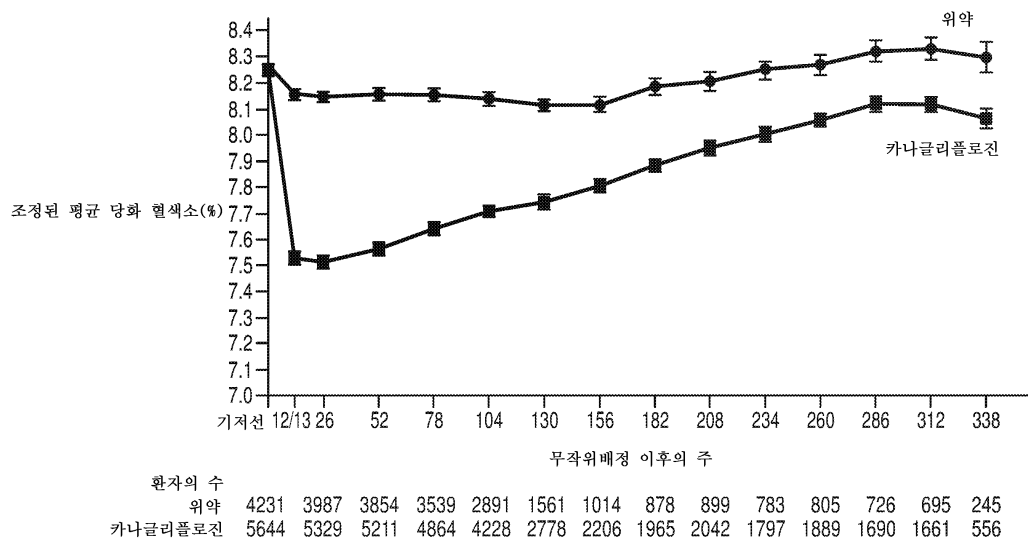
상술한 명세서에는 예시를 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위 및 그 등가물의 범주 내에 속하는 모든 통상의 변형, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

도면

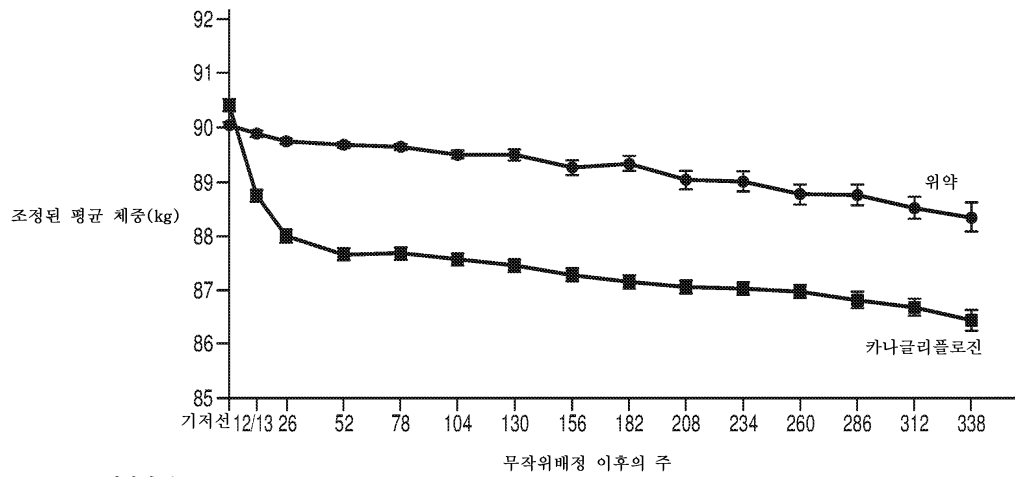
도면1



도면2a

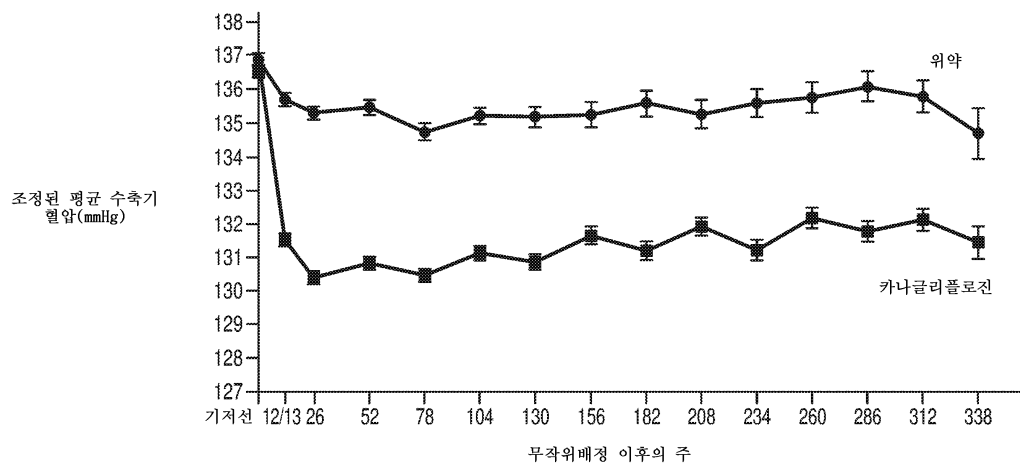


도면2b



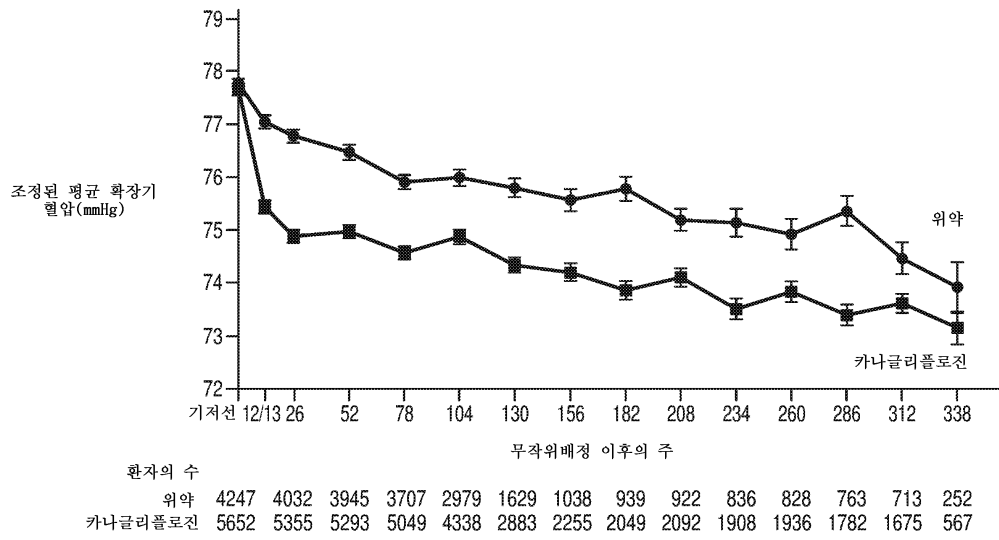
환자의 수																			
위약	4245	4024	3931	3692	2977	1623	1036	935	920	834	826	761	714	252					
카나글리플로진	5651	5344	5277	5044	4331	2877	2247	2041	2086	1902	1928	1775	1669	567					

도면2c

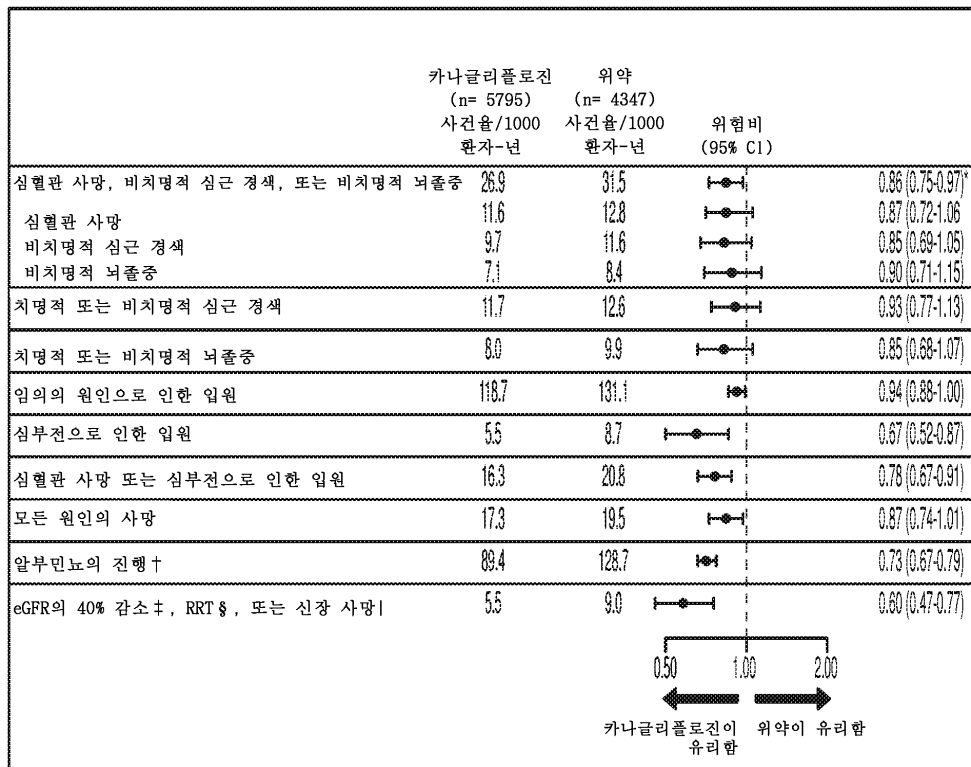


환자의 수																			
위약	4247	4032	3945	3707	2979	1629	1038	939	922	836	828	763	713	257					
카나글리플로진	5652	5355	5293	5049	4338	2883	2255	2049	2092	1908	1936	1782	1675	567					

도면2d



도면3



위약에 대해 조합된 모든 카나글리플로진군에 대하여, 시험 및 심혈관 질환의 이전 이력에 의한 계층화를 이용하는 콕스 회귀 모델을 사용함으로써, 위험비 및 95% CI를 추정하였다.

기준선에서 정상알부민뇨 또는 미량알부민뇨를 갖는 9273 명의 참여자에서, 우월성에 대해 $P < 0.001$; 우월성에 대해 $P = 0.0158$.

† eGFR의 40% 감소가 지속될 필요가 있었으며, 이는 30일 초과로 이격된 2회 이상의 연속 측정에서 존재하는 것으로 정의됨.

§ RRT=30일 이상 동안의 투석 또는 이식에 대한 필요성으로서 정의되고 전문가 위원회에 의해 조정되는

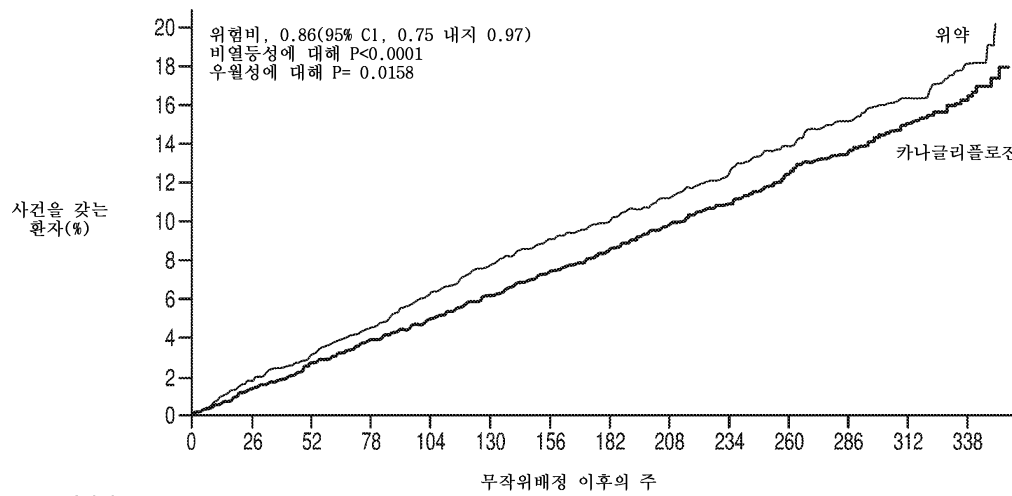
말기 신장 질환으로 인한 신장 대체 요법에 대한 필요성.

|종점 재정 위원회에 의해 정의된 바와 같이 근원이 신장인 사망으로서 정의되는 신장 사망.

단지 3 건의 신장 사망이 있었으며, 모두 위약군에 있었다.

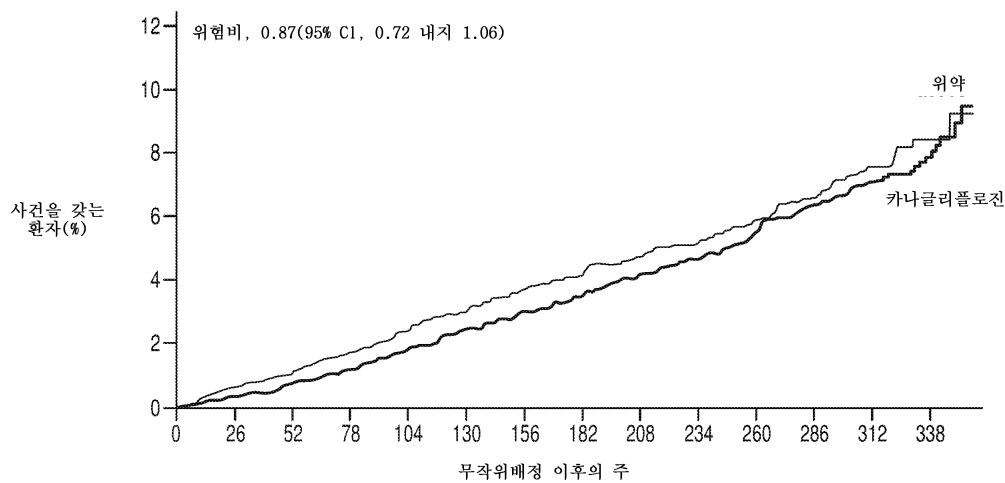
RRT= 신장 대체 요법에 대한 필요성(말기 신장 질환), eGFR=추정 사구체 여과율

도면4a



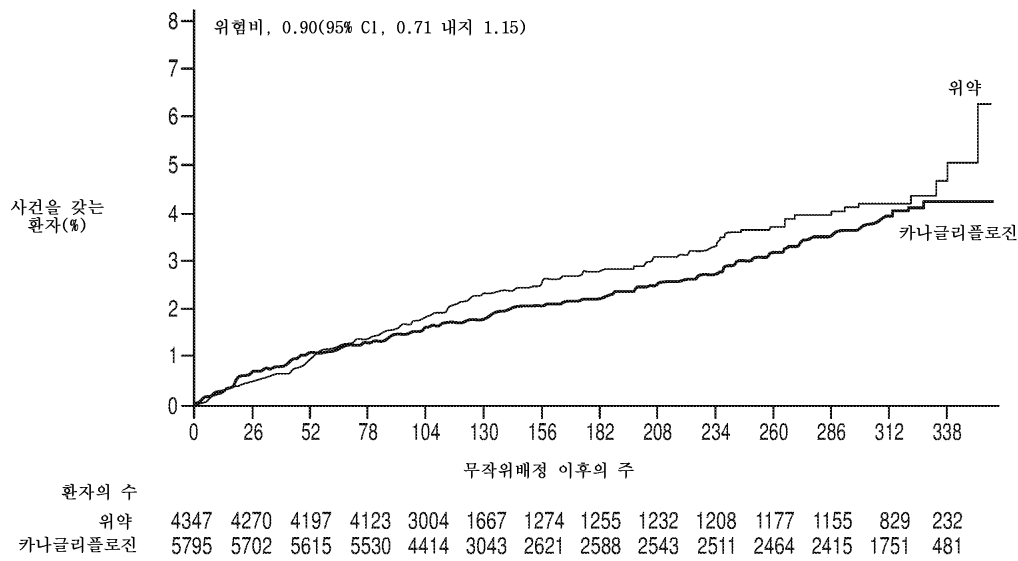
환자의 수																	
위약	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216			
카나글리플로진	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448			

도면4b

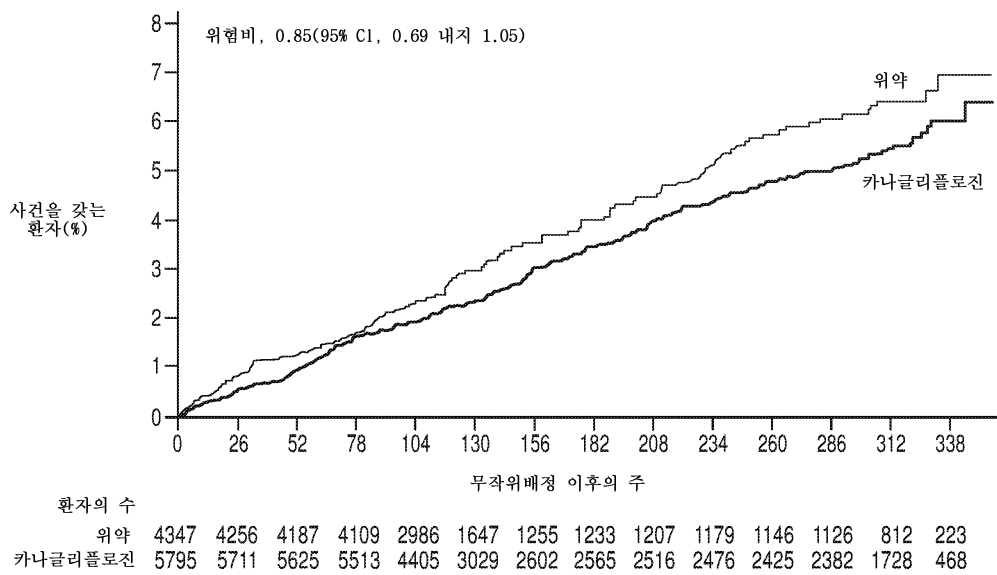


환자의 수																	
위약	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258			
카나글리플로진	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532			

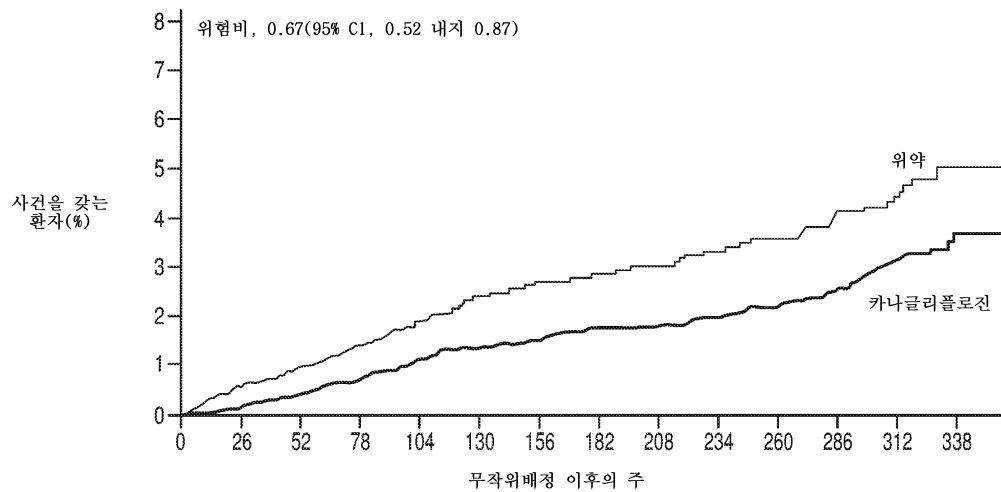
도면4c



도면4d

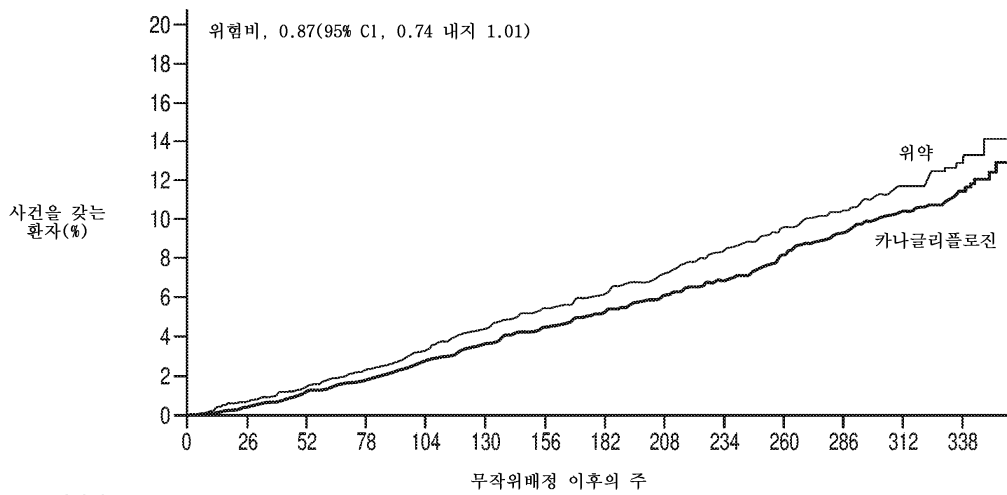


도면4e



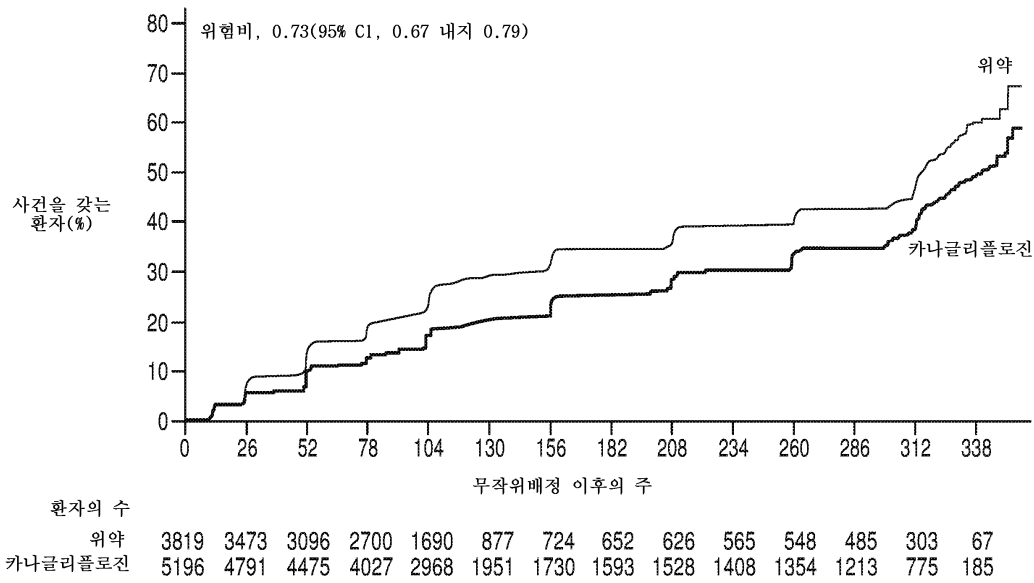
환자의 수																	
위약	4347	4267	4198	4123	3011	1667	1274	1256	1236	1210	1180	1158	829	233			
카나글리플로진	5795	5732	5653	5564	4437	3059	2643	2610	2572	2540	2498	2451	1782	490			

도면4f



환자의 수																	
위약	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258			
카나글리플로진	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532			

도면4g



도면4h

