



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110740735 A

(43)申请公布日 2020.01.31

(21)申请号 201880039211.2

(22)申请日 2018.06.11

(30)优先权数据

62/518547 2017.06.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/054208 2018.06.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/229630 EN 2018.12.20

(71)申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号

(72)发明人 N.R.罗森塔尔 D.K.韦斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 初明明 黄希贵

(51)Int.Cl.

A61K 31/7042(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书29页 附图14页

(54)发明名称

用于减少或预防患有II型糖尿病的患者中的心血管事件的方法

(57)摘要

本发明公开了用于减少、预防或减慢心血管风险因素和/或心血管疾病的进程的方法,所述方法包括施用卡格列净。

1. 一种用于减少或预防一种或多种心血管事件的方法,包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的卡格列净;

其中对其有需要的所述患者是被诊断出II型糖尿病的患者;并且其中所述患者还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

2. 一种用于减少或预防一种或多种主要不良心脏事件 (MACE) 的方法,包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的卡格列净;

其中对其有需要的所述患者是被诊断出II型糖尿病的患者;并且其中所述患者还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中被诊断出II型糖尿病的所述患者的测量的HbA1c在 $\geq 7.0\%$ 并且 $\leq 10.5\%$ 的范围内。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述患者还被诊断出微量白蛋白尿或大量白蛋白尿。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述一种或多种心血管风险因素选自肥胖症、高血压、血脂过多、高三甘油酯、微量白蛋白尿和大白蛋白尿构成的组。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述一种或多种心血管风险因素选自肥胖症、高血压、血脂过多和高三甘油酯构成的组。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述心血管疾病选自非致死性心肌梗塞病史、非致死性中风病史、外周动脉疾病、高血压心脏病、缺血性心脏病、冠状动脉疾病、外周血管疾病、脑血管疾病、心律失常(除窦性心动过速之外)、心肌病、心绞痛、心力衰竭和冠状动脉瓣疾病构成的组。

8. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述心血管风险或心血管疾病为选自心力衰竭、冠状动脉疾病、脑血管疾病、外周血管疾病和高血压构成的组中的一种或多种。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述心血管事件选自由心血管住院、非致死性心肌梗塞、非致死性局部缺血或中风以及心血管死亡率构成的组。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述卡格列净以约50mg至约500mg范围内的量施用。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述卡格列净以约100mg至约300mg范围内的量施用。

12. 根据权利要求1或2所述的方法,所述方法是安全且有效的。

13. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述方法将患者发生心血管事件的风险比率(HR)降低至在约0.95至约0.60范围内的值,所述心血管事件选自由心血管住院、非致死性心肌梗塞、非致死性中风和心血管死亡率构成的组。

14. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述方法减少了不良心血管事件的所述预测严重程度或降低了不良心血管事件造成的所述预测死亡率,或降低了心血管疾病的所述进程。

15. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述方法增加了所述受试者的所述

预测期望寿命、不良心血管事件之间的所述预测时间段或心血管干预对所述受试者的所述有效性。

16. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法, 其中所述方法增加了在第一次发生选自由以下构成的组中的一种或多种事件之前的所述时间: 心血管死亡、非致死性心肌梗塞、中风、非致死性中风、非致死性住院和心血管死亡率。

17. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述患者在治疗时具有以下特征中的一者或多者: a) 现有心血管疾病或心血管疾病的高可能性; b) 充血性心力衰竭; c) 心血管疾病的家族史; d) 当前吸烟; e) 遗传上易患心血管疾病; f) 患有或一直患有心律失常; g) 患有或一直患有心房纤颤、心室纤颤或快速性心律失常; h) 未患有窦性心动过速; i) 患有不稳定心绞痛; j) 患有高血压; k) 一直患有中风或患中风的风险增加; l) 患有动脉瘤; 以及/或者 m) 具有高甘油酯、高LDL和/或低HDL。

18. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述患者具有心血管疾病的确认诊断或心血管疾病的高可能性, 并且此外, 所述患者具有以下中的至少一者: a) 有记录的心肌梗塞病史; b) 冠状动脉血管重建术病史; c) 颈动脉或周边血管重建术病史; d) 伴有缺血性改变的心绞痛; e) 分级运动测试上的ECG变化; f) 阳性心脏影像检查; g) 踝肱指数 <0.9 ; 以及/或者 h) $>50\%$ 的冠状动脉狭窄、颈动脉狭窄或下肢动脉狭窄。

19. 根据权利要求1至2所述的方法, 其中所述患者具有以下中的一者或多者: (a) 心肌梗塞; (b) 心绞痛病史; (c) 脑血管疾病病史; (d) 中风病史; (e) 除窦性心动过速之外的心动过速病史; 或者 (f) 计划减肥手术、心脏手术或冠状动脉血管成形术。

20. 一种如本文所述的治疗方法。

用于减少或预防患有II型糖尿病的患者中的心血管事件的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于2017年6月12日提交的美国临时专利申请No.62/518,547的优先权,该专利申请的公开内容全文据此以引用方式并入。

技术领域

[0003] 本发明公开了用于减少、预防或减慢心血管风险因素和/或心血管疾病的进程的方法,该方法包括施用卡格列净。

背景技术

[0004] 心血管疾病(CVD)是涉及心脏或血管的一类疾病。

[0005] 存在许多涉及血管的心血管疾病。它们被称为血管疾病,并且包括:冠状动脉疾病(也称为冠心病和缺血性心脏病,包括但不限于心绞痛、心肌梗塞等)、外周动脉疾病(向手臂和腿部供应血液的血管的疾病)、脑血管疾病(向大脑供应血液的血管的疾病,包括中风或局部缺血)、肾动脉狭窄、主动脉瘤。

[0006] 还存在许多涉及心脏的心血管疾病,包括心肌病(心肌疾病)、高血压心脏病(继发于高血压(high blood pressure或hypertension)的心脏疾病)、心力衰竭(由于心脏不能够向组织供应足够的血液来满足其代谢要求而引起的临床综合征)、肺心病(在心脏右侧累及呼吸系统的衰竭)、心脏节律不整(心律异常)、炎性心脏病、心内膜炎(心脏的内层、心内膜、最常累及心脏瓣膜的炎症)、炎性心脏肥大、心肌炎(心脏的肌部心肌的炎症)、心脏瓣膜病、先天性心脏病(出生时存在的心脏结构畸形)、风湿性心脏病(由于风湿热所致的心脏肌肉和瓣膜损伤)。

[0007] 潜在的致病机制因疾病而异,而且存在许多心脏病风险因素:年龄、性别、吸烟、缺乏身体锻炼、过量饮酒、不健康饮食、肥胖症、遗传素质和心血管疾病的家族史、血压升高(高血压)、血糖升高(包括II型糖尿病)、血胆固醇升高(血脂过多)、心理社会因素、贫困和低教育水平以及空气污染。虽然每种风险因素的单独贡献在不同社区或种族群体之间有所不同,但这些风险因素的总体贡献是非常一致的。这些风险因素中的一些,诸如年龄、性别或家族史/遗传素质是不可改变的;然而,许多重要的心血管风险因素可通过改变生活方式、社会变化、药物治疗(例如预防高血压、血脂过多和糖尿病)来改变。

[0008] 冠状动脉疾病、中风和外周动脉疾病累及动脉粥样硬化,动脉粥样硬化继而可由高血压、吸烟、糖尿病、缺乏锻炼、肥胖症、高血胆固醇、不良饮食和过量饮酒等引起。高血压导致13%的CVD死亡,而烟草导致9%的CVD死亡,糖尿病导致6%的CVD死亡,缺乏锻炼导致6%的CVD死亡并且肥胖症导致5%的CVD死亡。

[0009] 现有心血管疾病或先前的心血管事件,诸如心脏病发作或中风,是未来心血管事件的最有力预测因素。年龄、性别、吸烟、血压、血脂和糖尿病是已知未患有心血管疾病的人中未来心血管疾病的重要预测因素。这些量度以及有时其他量度,可合并为综合风险评分,

以估计个体未来心血管疾病的风险。存在许多风险评分,但其各自的优点备受争议。其他诊断测试和生物标记物仍在评估中,但目前这些测试和生物标记物缺乏明确的证据来支持其常规使用。它们包括家族史、冠状动脉钙化评分、高灵敏度C反应蛋白(hs-CRP)、踝肱血压指数、脂蛋白亚类和粒子浓度、脂蛋白(a)、载脂蛋白A-I和B、纤维蛋白原、白血细胞计数、高半胱氨酸、N端前B型利钠肽(NT-proBNP)以及肾功能的标记物。高血磷也与增加的风险有关。

[0010] 据估计,90%的CVD是可以预防的。预防动脉粥样硬化累及通过以下方法改善风险因素:健康饮食、锻炼、避免吸烟和限制饮酒。治疗风险因素诸如高血压、血脂和糖尿病也是有益的。在原本健康的人群中使用阿司匹林的效果具有尚不清楚的有益效果。

[0011] 心血管疾病是全球范围内死亡的主要原因。除非洲外,世界所有地区都是如此。自心血管疾病在1990年共造成12.3百万人死亡(25.8%)起,心血管疾病在2015年共造成17.9百万人死亡(32.1%)。冠状动脉疾病和中风占男性人口CVD死亡的80%,占女性人口CVD死亡的75%。大部分心血管疾病影响老年人。在美国,11%的介于20岁至40岁之间的人口患有CVD,而37%的介于40岁至60岁之间的人口、71%的介于60岁至80岁之间的人口以及85%的80岁以上的人口患有CVD。

[0012] 仍然需要另外的对患有II型糖尿病和伴随性或共病性心血管疾病或者心血管疾病风险的患者安全且有效的疗法。

发明内容

[0013] 本发明涉及用于减少或预防一种或多种心血管事件的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的卡格列净;

[0014] 其中对其有需要的患者是被诊断出II型糖尿病的患者;并且其中该患者还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0015] 本发明涉及用于减少或预防一种或多种MACE(主要不良心血管事件)的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的卡格列净;

[0016] 其中对其有需要的患者是被诊断出II型糖尿病的患者;并且其中该患者还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0017] 本发明还涉及一种治疗具有增加的主要不良心血管事件(MACE)风险的患者,该方法包括:选择针对具有增加的MACE风险的患者的疗法;以及向所述患者施用治疗有效量的卡格列净;其中具有增加的MACE风险的患者还被诊断出II型糖尿病;并且其中治疗有效量的卡格列净足以减少所述增加的MACE风险。

[0018] 本发明还涉及用于减少或预防一种或多种心血管事件的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的卡格列净;

[0019] 其中对其有需要的患者是被诊断出II型糖尿病的患者;并且其中该患者还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0020] 并且其中(待减少或预防的)心血管事件选自由心血管住院、非致死性心肌梗塞、非致死性局部缺血或中风以及心血管死亡率(包括但不限于突发性心脏死亡)构成的组。

[0021] 本发明还涉及用于减少或预防一种或多种心血管事件的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的卡格列净;

[0022] 其中对其有需要的患者是被诊断出II型糖尿病的患者;其中该患者还被诊断出微量白蛋白尿($ACR \geq 30\text{mg/g}$ 并且 $\leq 300\text{mg/g}$)或大量白蛋白尿($ACR > 300\text{mg/g}$);并且其中该患者还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病;

[0023] 并且其中(待减少或预防的)心血管事件选自由心血管住院、非致死性心肌梗塞、非致死性局部缺血或中风以及心血管死亡率(包括但不限于突发性心脏死亡)构成的组。

附图说明

[0024] 图1示出了详细描述用于评估心血管结局的预先设定的假设测试方案的流程图。

[0025] 图2示出了卡格列净对a)糖化血红蛋白、b)体重、c)收缩压和d)舒张压的影响。

[0026] 图3示出了卡格列净对心血管结局、肾结局、住院结局和死亡结局的影响。

[0027] 图4a)至4h)示出了卡格列净对心血管结局和肾结局的影响,更具体地,图4a)示出了卡格列净对心血管死亡、非致死性中风或非致死性心肌梗塞的影响,图4b)示出了卡格列净对心血管死亡的影响,图4c)示出了卡格列净对非致死性中风的影响,图4d)示出了卡格列净对非致死性心肌梗塞的影响,图4e)示出了卡格列净对住院心脏衰竭的影响,图4f)示出了卡格列净对全死因死亡的影响,图4g)示出了卡格列净对蛋白尿的进程的影响,并且图4h)示出了卡格列净对肾复合疾病的影响。

具体实施方式

[0028] 本发明涉及用于减少或预防一种或多种心血管事件的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的卡格列净,如本文更详细地描述。

[0029] 在某些实施方案中,本发明涉及用于减少或预防心血管事件、心血管住院治疗、非致死性心肌梗塞、非致死性缺血事件或中风,或心血管死亡率的方法。在某些实施方案中,本发明涉及用于减少或预防一种或多种MACE(主要不良心血管事件)的方法。

[0030] 在某些实施方案中,本发明涉及用于减少或预防因心血管症状或事件而住院的方法。在某些实施方案中,本发明涉及用于预防患者至少约2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%或30%的心血管住院的方法,这些患者被诊断出II型糖尿病以及一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0031] 在某些实施方案中,本发明涉及用于减少或预防非致死性心肌梗塞的方法。在某些实施方案中,本发明涉及用于预防患者至少约2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%或30%的非致死性心肌梗塞的方法,这些患者被诊断出II型糖尿病和一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0032] 在某些实施方案中,本发明涉及用于减少或预防非致死性缺血事件或中风的方法。在某些实施方案中,本发明涉及用于预防患者至少约2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%或30%的非致死性缺血事件或中风的方法,这些患者被诊断出II型糖尿病和一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0033] 在某些实施方案中,本发明涉及用于减少或预防心血管死亡率的方法。在某些实

施方案中,本发明涉及用于预防患者至少约2%、3%、5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%或30%的心血管死亡的方法,这些患者被诊断出II型糖尿病和一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0034] 在某些实施方案中,本发明涉及一种用于治疗患有II型糖尿病的安全且有效的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的卡格列净。

[0035] 在某些实施方案中,本发明涉及一种降低患者心血管住院、心血管事件或心血管死亡率的风险的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的卡格列净;

[0036] 其中所述患者被诊断出II型糖尿病;并且其中所述患者还被诊断出一种或多种心血管风险因素或表现出其症状,这些心血管风险因素选自高血压(hypertension或high blood pressure)(例如,高收缩压、高舒张压,或大于140/90mmHg、优选地大于约145/95mmHg的血压)、高胆固醇(血脂过多)、高LDL、低HDL水平、高三甘油酯、肥胖症(如由例如大于30的BMI所定义,优选地,由大于40的BMI所定义的病态肥胖症)、心血管疾病(例如,先前的心肌梗塞、心绞痛、心力衰竭、中风)、微量白蛋白尿(如例如由 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 并且 $\leq 300\text{mg/g}$ 所定义)、大量白蛋白尿(如例如由 $ACR > 300\text{mg/g}$ 所定义)、外周血管疾病(例如,颈动脉狭窄、股动脉狭窄)、现在或过去吸烟、心血管疾病的家族史以及男性性别构成的组。

[0037] 在某些实施方案中,本发明涉及用于预防或减少心力衰竭(包括I级至IV级,优选地II级至IV级,更优选地III级或IV级)患者中的心血管事件的方法,其中心力衰竭由以下中的一者或多者指示:

[0038] a) 充血性心力衰竭的病史或当前症状;

[0039] b) 劳累最少的心力衰竭症状;

[0040] c) 患者因心力衰竭而住院;

[0041] d) 患者因NYHA IV级心力衰竭而住院;

[0042] e) 患者因NYHA III级心力衰竭而住院;

[0043] f) 患者因NYHA II级心力衰竭而住院;

[0044] g) 患者因NYHA I级心力衰竭而住院;或

[0045] h) 患者因心力衰竭而住院,伴有当前呼吸困难,需要住院或静脉注射疗法以治疗心力衰竭。

[0046] 在某些实施方案中,本发明涉及用于预防或减少患有充血性心力衰竭的患者中的心血管事件的方法,其中充血性心力衰竭为:

[0047] a) 在稳定的血液动力学条件下的充血性心力衰竭;

[0048] b) 在稳定的血液动力学条件下被定义为左心室射血分数降低至0.35以下的充血性心力衰竭;

[0049] c) 在稳定的血液动力学条件下被定义为NYHA I级的充血性心力衰竭;

[0050] d) 在稳定的血液动力学条件下被定义为NYHA II级的充血性心力衰竭;

[0051] e) 在稳定的血液动力学条件下被定义为NYHA III级的充血性心力衰竭;或

[0052] f) 在稳定的血液动力学条件下被定义为NYHA IV级的充血性心力衰竭。

[0053] 在某些实施方案中,本发明涉及用于预防或减少被诊断出II型糖尿病以及伴随性或共病性充血性心力衰竭(包括例如NYHA IV级、NYHA III级、NYHA II级和NYHA I级)的患者中的心血管事件的方法。

[0054] 在某些实施方案中,本发明涉及用于预防或减少患有在不稳定的血液动力学条件下的心力衰竭的患者中的心血管事件的方法,其中在不稳定的血液动力学条件下的心力衰竭可由以下中的任一种定义:

[0055] a) 休息或劳累最少时心力衰竭的症状恶化;

[0056] b) 休息时充血性心力衰竭的病史或当前症状;

[0057] c) 在过去一个月内,即在开始治疗或因心力衰竭而住院之前一个月内劳累最少的心力衰竭的症状;

[0058] d) NYHA IV级;

[0059] e) NYHA III级;

[0060] f) NYHA II级;

[0061] g) NYHA I级;或

[0062] h) 当前呼吸困难,需要住院或静脉注射疗法以治疗心力衰竭。

[0063] 在某些实施方案中,本发明涉及有利地调节(或改善)预测主要不良心血管事件的一个或多个诊断指标的方法。存在大量此类诊断指标,这些诊断指标包括例如血压、平板测试、肌钙蛋白测试、流体体积、心脏输出、射血分数、心肌病、心脏肥大、ECG异常、外部氧依赖、利尿剂需求、因心功能不全而住院、不稳定牙斑、心绞痛、心律失常、Q-T间期、高三甘油酯、高LDL或低HDL;等。在某些实施方案中,预测患者中的主要不良心血管事件的诊断指标的此类有利调节可为相对于预测处于相同MACE风险水平但未根据本文提供的方法通过施用卡格列净接受治疗的患者中的主要不良心血管事件的诊断指标,为至少或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%或90%的调节。

[0064] 在某些实施方案中,本发明的方法导致对于特定心血管事件或结局,例如,心血管死亡、非致死性心肌梗塞、中风、致死性中风、非致死性中风、非致死性HUSA(由于不稳定心绞痛所致的住院)、冠状动脉血管重建手术以及/或者全死因死亡率,患者的风险比率(HR)(根据行业标准比较治疗组中的风险与安慰剂组中的风险)在约1.0至约0.50的范围内,或者其中的任何量或范围,优选地在约0.90至约0.60的范围内,更优选地在约0.90至约0.75的范围内,更优选地在约0.85至约0.65的范围内,例如,小于约1.0、0.99、0.98、0.97、0.96、0.95、0.94、0.93、0.92、0.91、0.90、0.89、0.88、0.87、0.86、0.85、0.84、0.83、0.82、0.81、0.80、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70、0.69、0.68、0.67、0.66、0.65、0.64、0.63、0.62、0.61、0.60、0.59、0.58、0.57、0.56、0.55、0.54、0.53、0.52、0.51或0.50或由前述值中的任两个限定的任何范围。

[0065] 在某些实施方案中,通过本发明的方法提供的一种或多种改善(例如,降低一种或多种MACE的风险,降低预测的不良心血管事件的严重程度,降低预测的不良心血管事件造成的死亡率,降低患者中的心血管疾病的进程,增加患者的预测期望寿命,或增加在下次发生不良心血管事件之前的预测时间段,增加心血管干预对患者的有效性,或有利调节预测主要不良心血管事件的诊断指标)可在停止施用卡格列净之后持续一段时间。在某些实施方案中,该时间段为或至少为约1、2、3、4、5或6个月,或0.5、1、2、3、4或5年,或介于1至6个月、1个月至1年、4个月至2年或6个月至5年之间。

[0066] 在本发明的某些实施方案中,与对照群体相比,例如在接受卡格列净的患者与接受安慰剂的患者之间,在治疗的患者群体中看到了由本发明的方法提供的一种或多种改善

(例如,降低一种或多种MACE的风险,降低预测的不良心血管事件的严重程度,降低预测的不良心血管事件造成的死亡率,降低患者中的心血管疾病的进程,增加患者的预测期望寿命,或增加在下一次发生不良心血管事件之前的预测时间段,增加心血管干预对患者的有效性,或有利调节预测主要不良心血管事件的诊断指标)。在某些实施方案中,在两个患者群体之间在约24周或在仅仅约24周内(在例如MACE结局方面),优选地在仅仅约6至12周内,可观察到改善。

[0067] 在本发明的某些实施方案中,对其有需要的患者是被诊断出II型糖尿病的患者;并且还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0068] 在本发明的某些实施方案中,被诊断出II型糖尿病的患者测量的HbA1c在 $\geq 7.0\%$ 并且 $\leq 10.5\%$ 的范围内。

[0069] 在本发明的某些实施方案中,患者超过30岁,并且具有至少非致死性心肌梗塞、非致死性中风的病史或具有症状性动脉粥样硬化血管疾病的病史。在本发明的某些实施方案中,患者超过50岁,并且表现出或存在两种或更多种血管疾病的风险因素(包括但不限于高尿蛋白:肌酐比率)。

[0070] 在本发明的某些实施方案中,一种或多种心血管风险因素独立地选自高血压(例如,高收缩压、高舒张压,或大于约145/95mmHg的血压)、高胆固醇(血脂过多)、高LDL、低HDL水平、高三甘油酯、肥胖症(如由例如大于30的BMI所定义,优选地,由大于40的BMI所定义的病态肥胖症)、心血管疾病(例如,先前心肌梗塞、心绞痛、心力衰竭、中风)、微量白蛋白尿(如例如由 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 并且 $\leq 300\text{mg/g}$ 所定义)、大量白蛋白尿(如例如由 $ACR > 300\text{mg/g}$ 所定义)、外周血管疾病(例如,颈动脉狭窄、股动脉狭窄)或者现在或过去吸烟、心血管疾病的家族史或男性性别构成的组。

[0071] 在本发明的某些实施方案中,患者的测量的eGFR大于约 30mL/min/1.73m^2 ,优选地大于约 60mL/min/1.73m^2 。在本发明的某些实施方案中,患者的测量的eGFR小于约 90mL/min/1.73m^2 并且大于约 60mL/min/1.73m^2 。

[0072] 在本发明的某些实施方案中,心血管疾病选自心力衰竭(包括但不限于充血性心力衰竭)、心律失常、心房纤颤、心室纤颤、快速性心律失常(非窦性心动过速)、心绞痛(包括但不限于不稳定心绞痛)和高血压构成的组。

[0073] 在本发明的某些实施方案中,患者具有一次或多次冠状动脉分流术或冠状动脉支架植入的病史。在本发明的某些实施方案中,患者具有一次或多次静脉血栓栓塞事件或肺栓塞的病史。在本发明的某些实施方案中,患者具有一次或多次非致死性中风的病史。在本发明的某些实施方案中,患者具有一次或多次非致死性心肌梗塞的病史。

[0074] 在本发明的某些实施方案中,患者的测量的 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 并且 $\leq 300\text{mg/g}$ (即,患者被诊断出微量白蛋白尿)。在本发明的某些实施方案中,患者的测量的 $ACR > 300\text{mg/g}$ (即,患者被诊断出大量白蛋白尿)。

[0075] 在本发明的某些实施方案中,对其有需要的患者是被诊断出II型糖尿病的患者;还被诊断出微量白蛋白尿($ACR \geq 30\text{mg/g}$ 并且 $\leq 300\text{mg/g}$)或大量白蛋白尿($ACR > 300\text{mg/g}$);并且还表现出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病的症状或者被诊断出一种或多种伴随性或共病性心血管风险因素或心血管疾病。

[0076] 在本发明的某些实施方案中,患者患有II型糖尿病并且在治疗时还具有以下特征中的一者或多者:a)现有心血管疾病或心血管疾病的高可能性;b)充血性心力衰竭;c)心血管疾病的家族史;d)当前吸烟;e)遗传上易患心血管疾病;f)患有或一直患有心律失常;g)患有或一直患有心房纤颤、心室纤颤或快速性心律失常;h)未患有窦性心动过速;i)患有不稳定心绞痛;j)患有高血压;k)一直患有中风或患中风的风险增加;l)患有动脉瘤;以及/或者m)具有高三甘油酯、高LDL和/或低HDL。

[0077] 在本发明的某些实施方案中,患者具有心血管疾病的确认诊断或心血管疾病的高可能性,并且此外,所述患者具有以下中的至少一者:a)有记录的心肌梗塞病史;b)冠状动脉血管重建术病史;c)颈动脉或周边血管重建术病史;d)伴有缺血性改变的心绞痛;e)分级运动测试上的ECG变化;f)阳性心脏影像检查;g)踝肱指数<0.9;以及/或者h)>50%的冠状动脉狭窄、颈动脉狭窄或下肢动脉狭窄。

[0078] 在本发明的某些实施方案中,患者具有以下中的一者或多者:(a)心肌梗塞;(b)心绞痛病史;(c)脑血管疾病病史;(d)中风病史;(e)除窦性心动过速之外的心动过速病史;或者(f)计划减肥手术、心脏手术或冠状动脉血管成形术。

[0079] 在某些实施方案中,本文所述的方法减少了重大不良心血管事件(MACE)的风险。

[0080] 在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为心血管死亡、非致死性心肌梗塞、心律失常或非致死性中风。在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为心血管死亡。在本发明的某些实施方案中,心血管死亡由致死性心肌梗塞和/或中风引起。在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为非致死性中风。在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为非致死性心肌梗塞。

[0081] 在本发明的某些实施方案中,该方法降低了不良心血管事件的预测严重程度。在本发明的某些实施方案中,该方法降低了不良心血管事件造成的预测死亡率。在本发明的某些实施方案中,该方法增加了受试者的预测期望寿命。在本发明的某些实施方案中,该方法增加了不良心血管事件之间的预测时间段。在本发明的某些实施方案中,该方法增加了心血管干预对受试者的有效性。在本发明的某些实施方案中,该方法有利地调节预测主要不良心血管事件的诊断指标。在本发明的某些实施方案中,该方法降低了心血管疾病的进程。

[0082] 在本发明的某些实施方案中,不良结局是选自由以下构成的组中的一种或多种事件:MACE(包括CV死亡、非致死性MI、中风、致死性中风、非致死性中风)、非致死性HUSA(因不稳定心绞痛而住院)、冠状动脉血管重建手术以及/或者全死因死亡率。

[0083] 在本发明的某些实施方案中,该方法包括增加在第一次发生选自由以下构成的组中的一种或多种事件之前的时间:MACE(包括CV死亡、非致死性MI、中风、致死性中风、非致死性中风)、非致死性HUSA(因不稳定心绞痛而住院)、冠状动脉血管重建手术以及/或者全死因死亡率。

[0084] 在某些实施方案中,本发明的方法减少了不良心血管事件的预测严重程度,或者降低了不良心血管事件造成的预测死亡率,或者降低了心血管疾病的进程。

[0085] 在某些实施方案中,本发明的方法增加了受试者的预测期望寿命、不良心血管事件之间的预测时间段,或增加了心血管干预对受试者的有效性。

[0086] 在本发明的某些实施方案中,该方法减少了以下中的至少一者:受试者中一种或

多种主要不良心血管事件 (MACE) 的风险;不良心血管事件的预测严重程度;不良心血管事件造成的预测死亡率,以及它们的组合,其中风险、预测严重程度或预测死亡率的降低是相对于处于相同MACE风险水平、不良心血管事件的预计严重程度或不良心血管事件的预计死亡率但未通过施用卡格列净接受治疗的受试者为至少或至少约2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

[0087] 在本发明的某些实施方案中,该方法可有效地降低患者中心血管疾病的进程,其中降低心血管疾病的进程是相对于处于相同心血管疾病进程水平但未通过施用卡格列净接受治疗的患者降低至少或至少约2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

[0088] 在本发明的某些实施方案中,该方法可有效地增加患者的预测期望寿命,或者增加在下一出现不良心血管事件之前的预测时间段,其中增加为相对于处于相同MACE风险水平但未通过施用卡格列净接受治疗的患者,增加至少或至少约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、14个月、16个月、18个月、20个月或24个月。

[0089] 在本发明的某些实施方案中,该方法增加了心血管干预对患者的有效性,其中增加为相对于在接受相同心血管干预处于相同MACE风险水平但未通过施用卡格列净接受治疗的患者中心血管干预的预期有效性,增加至少或至少约2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

[0090] 在本发明的某些实施方案中,该方法有利地调节预测主要不良心血管事件的诊断指标,其中有利的调节是相对于预测处于相同MACE风险水平但未通过施用卡格列净接受治疗的患者中主要不良心血管事件的诊断指标,调节至少或至少约2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

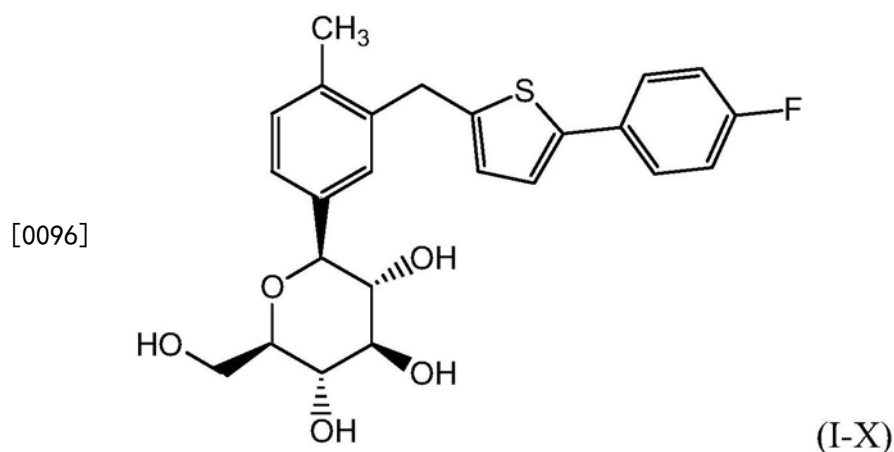
[0091] 只要需要如本文所述的治疗或预防,就可以以任何组成并根据本领域确定的任何剂量方案施用卡格列净。

[0092] 本领域的技术人员可容易地确定待施用的(卡格列净的)最佳剂量,并且最佳剂量将随例如施用方式、制剂强度和病症的进程而变化。此外,与接受治疗的具体患者相关的因素,包括患者年龄、体重、饮食以及施用时间,将导致需要调节剂量。

[0093] 在某些实施方案中,本发明涉及用于治疗或预防心血管事件的方法,其中卡格列净以在约25mg至约500mg范围内,优选地选自约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg和约500mg的剂量施用。

[0094] 定义

[0095] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“卡格列净”应指式(I-X)的化合物



[0097] 或式 (I-X) 化合物的结晶半水合物形式。

[0098] 式 (I-X) 的化合物表现出对诸如例如SGLT2的钠依赖型葡萄糖转运蛋白的抑制活性；并且可根据Nomura, S.等人在美国专利公布US 2005/0233988A1中所公开的方法来制备，该专利公布于2005年10月20日，其以引用方式并入本文。

[0099] 如本文所用，术语“卡格列净”还应包括立体异构体的混合物，或各自纯的或基本上纯的异构体。另外，术语“卡格列净”应包括其分子内盐、水合物、溶剂化物或多晶型物。

[0100] 在一个实施方案中，术语“卡格列净”应指式 (I-X) 化合物的结晶半水合物形式，如WO 2008/069327中所述，该专利的公开内容据此全文以引用方式并入本文。

[0101] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“治疗的”、“治疗”等应当包括出于对抗疾病、病症、或障碍的目的，对受试者或患者（优选地哺乳动物，更优选地人）的管理和护理，并且包括施用本发明的化合物以预防症状或并发症的发作、缓解症状或并发症、或消除疾病、病症或障碍。

[0102] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“延迟……的进程”和“减慢……的进程”应当包括：(a) 延迟或减慢疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症的发展；(b) 延迟或减慢疾病、病症或障碍的一种或多种新型/附加症状或并发症的发展；和/或(c) 延缓或减慢疾病、病症或障碍的进展成所述疾病、病症或障碍的后续阶段或更严重形式。

[0103] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“进行预防”、“预防”等应包括(a) 降低一种或多种症状的频率；(b) 减轻一种或多种症状的严重程度；(c) 延迟或避免另外症状的发展；以及/或者(d) 延迟或避免障碍或病症的发展。

[0104] 本领域技术人员将认识到，在本发明涉及预防方法的情况下，有需要的受试者（即需要进行预防的受试者或患者）应包括任何已经历或表现出待预防的障碍、疾病或病症中的至少一种症状的受试者或患者（优选地为哺乳动物，更优选地为人）。此外，有需要的受试者或患者还可以是没有表现出待预防的障碍、疾病或病症中的任何症状，但被医师、临床医生或其他医疗专业人员认为具有发展所述障碍、疾病或病症的风险的受试者或患者（优选地为哺乳动物，更优选地为人）。例如，由于该受试者的病史，包括但不限于家族史、易患病的体质、共存的（共病）障碍或病症、遗传测试等，该受试者或患者可被认为具有发展障碍、疾病或病症的风险（并因此需要预防或预防性治疗）。

[0105] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指能在组织系统、动物或人体上引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应（包括所治疗疾病或障碍的症状的

缓解)的活性化合物或药剂的量。

[0106] 术语“血糖正常”被定义为如下病症:其中受试者的空腹血液葡萄糖浓度在大于70mg/dL (3.89mmol/L) 且小于100mg/dL (5.6mmol/L) 的正常范围内,并且餐后2小时血糖浓度小于140mg/dL。

[0107] 术语“高血糖”被定义为如下病症:其中受试者的空腹血液葡萄糖浓度高于正常范围,大于100mg/dL (5.6mmol/L)。

[0108] 术语“低血糖”被定义为如下病症:其中受试者的血液葡萄糖浓度低于正常范围,尤其是低于70mg/dL (3.89mmol/L)。

[0109] 术语“餐后高血糖”被定义为如下病症:其中受试者的餐后2小时血液葡萄糖或血清葡萄糖浓度大于200mg/dL (11.11mmol/L)。

[0110] 术语“空腹血液葡萄糖受损”或“IFG”被定义为如下病症:其中受试者的空腹血液葡萄糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度在100mg/dL至125mg/dL (即,5.6mmol/L至6.9mmol/L) 的范围内。具有“正常空腹血糖”的受检者具有小于100mg/dL,即小于5.6mmol/L的空腹血糖浓度。

[0111] 术语“葡萄糖耐受性受损”或“IGT”被定义为如下病症:其中受试者的餐后2小时血液葡萄糖或血清葡萄糖浓度大于140mg/dL (7.78mmol/L) 且小于200mg/dL (11.11mmol/L)。葡萄糖耐受性异常即餐后2小时血液葡萄糖或血清葡萄糖浓度可以用禁食后服用75g葡萄糖之后2小时的血糖水平来测量,单位为mg葡萄糖/dL血浆。“葡萄糖耐受性正常”的受检者具有小于140mg/dL (7.78mmol/L) 的餐后2小时血液葡萄糖或血清葡萄糖浓度。

[0112] 术语“高胰岛素血症”被定义为如下病症:其中具有胰岛素抗性的受试者(无论是否具有正常血糖)的空腹或餐后血清或血浆胰岛素水平升高到超过不具有胰岛素抗性、腰臀比<1.0(对于男性)或<0.8(对于女性)的正常消瘦个体的水平。

[0113] 术语“胰岛素抗性”被定义为如下状态:其中需要超过对葡萄糖负荷正常响应的循环胰岛素水平才能保持血糖正常状态(Ford E S等人,JAMA.2002年,第287卷,第356-359页)。测定胰岛素抵抗的方法是正常血糖-高血糖胰岛素钳夹试验。胰岛素与葡萄糖之比在组合胰岛素-葡萄糖输注技术的范围内测定。如果葡萄糖吸收低于所研究的背景群体的25%,则认为存在胰岛素抵抗(WHO定义)。比钳夹试验繁复性更小的是所谓的极小模型,其中在静脉内葡萄糖耐量测试期间,以固定时间间隔测量血液中的胰岛素和葡萄糖浓度,然后以此计算胰岛素抵抗。使用该方法,无法区分肝胰岛素抵抗和外周胰岛素抵抗。

[0114] 通常,在日常临床实践中使用其他参数来评估胰岛素抵抗。优选地,例如因为甘油三酯水平升高与胰岛素抵抗的存在显著相关,所以使用患者的甘油三酯浓度来评估胰岛素抵抗。

[0115] 具有发展IGT或IFG或2型糖尿病的易感体质的患者是血糖正常且伴有高胰岛素血症的那些患者,并且按照定义,这些患者具有胰岛素抵抗。具有胰岛素抵抗的典型患者通常超重或肥胖。如果可检出胰岛素抵抗,则这是存在糖尿病前期的特别强的指征。因此,可能的情况是,为了维持葡萄糖动态平衡,人体需要健康人体2-3倍的胰岛素,若非如此,则会导致任何临床症状。

[0116] 术语“糖尿病前期”是其中个体存在发展成2型糖尿病的前期倾向的病症。糖尿病前期扩展了葡萄糖耐受性受损的定义,将具有高正常范围100mg/dL内的空腹血液葡萄糖

(J.B.Meigs等人,Diabetes2003;52:1475-1484)和空腹高胰岛素血症(血浆胰岛素浓度升高)的个体纳入在内。用于将糖尿病前期鉴定为严重健康威胁的科学和医学依据在名称为“The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes”的立场声明中提出,该立场声明由美国糖尿病协会(American Diabetes Association)和国立糖尿病消化与肾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)联合发表(Diabetes Care2002;第25卷,第742-749页)。容易具有胰岛素抵抗的个体为具有以下属性中两个或更多个的那些个体:1)超重或肥胖,2)高血压,3)高血脂,4)存在一名或多名一级亲属被诊断出IGT或IFG或2型糖尿病。

[0117] 术语“2型糖尿病”和“II型糖尿病”被定义为如下病症:其中在最少两个独立场合测量时,受试者的空腹(即,8小时内无热量摄入)血液葡萄糖或血清葡萄糖浓度大于125mg/dL (6.94mmol/L)。血液葡萄糖值的测量采用常规医疗分析中的标准程序。2型糖尿病也被定义为如下病症:其中受检者具有等于或大于6.5%的HbA1c、在口服葡萄糖耐量测试(OGTT)期间等于或大于200mg/dL (11.1mmol/L)的两小时血浆葡萄糖、或等于或大于200mg/dL (11.1mmol/L)的随机葡萄糖浓度,并伴有高血糖或高血糖危象的经典症状。在没有明确高血糖症状时,与大多数诊断性测试一样,应重复诊断出糖尿病的测试结果以排除实验室误差。应使用经国家糖化血红蛋白标准化计划(NGSP)认证,并经糖尿病控制和并发症研究(DCCT)参考测定法标准化或可溯源的方法进行HbA1c的评估。如果执行OGTT,则在空腹状态下服用75g葡萄糖之后2小时,糖尿病的血糖水平将超过200mg葡萄糖/dL血浆(11.1mmol/L)。在葡萄糖耐量测试中,在空腹最少8小时之后、通常在空腹10-12小时之后给待测试的患者口服施用75g葡萄糖,并在即将服用葡萄糖之前及服用葡萄糖1和2小时之后记录血糖水平。对于健康受检者,其在服用葡萄糖之前的血糖水平将介于60mg/dL与110mg/dL血浆之间,在服用葡萄糖1小时之后血糖水平将小于200mg/dL,并且在2小时之后血糖水平将小于140mg/dL。如果2小时之后,该值介于140mg与200mg之间,这认为存在葡萄糖耐受性异常。

[0118] 术语“晚期2型糖尿病”包括具有长期糖尿病、继发性药物失效、胰岛素治疗指征,以及可能向微血管并发症和大血管并发症例如糖尿病性肾病或冠心病(CHD)进程的患者。

[0119] 术语“HbA1c”是指血红蛋白β链的非酶糖基化产物。其测定法为本领域技术人员所熟知。在糖尿病治疗的监测过程中,HbA1c值非常重要。由于HbA1c的产生主要依赖于血糖水平及红细胞寿命,因此“血糖记忆”意义上的HbA1c反映了先前4-6周的平均血糖水平。通过糖尿病强化治疗始终很好地调节HbA1c值(即样品中<6.5%的总血红蛋白),会给糖尿病患者带来明显更好的对于糖尿病性微血管病的防护。例如,单独使用二甲双胍时可使糖尿病患者的HbA1c值平均改善约1.0%-1.5%。在所有糖尿病患者中HbA1C值的这种减少不足以达到所期望的<6.5%、且优选<6%HbA1c的目标范围。

[0120] 术语“代谢综合征”、“X综合征”(当用于代谢紊乱语境中时)和“异常代谢综合征”)是指一种以胰岛素抗性为主要特征的复杂综合征(Laaksonen D E等人,Am J Epidemiol 2002;第156卷,第1070-1077页)。根据ATP III/NCEP指南(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),当存在三种或更多种以下风险因子时,进行代谢综合征的诊断:

[0121] 1. 腹部肥胖症, 其定义为男性腰围大于约40英寸或102cm, 女性腰围大于约35英寸或94cm;

[0122] 2. 甘油三酯等于或大于约150mg/dL;

[0123] 3. 男性HDL-胆固醇小于约40mg/dL, 女性HDL-胆固醇小于约50;

[0124] 4. 血压等于或大于约130/85mm Hg (SBP等于或大于约130, 或DBP等于或大于约85);

[0125] 5. 空腹血液葡萄糖等于或大于约100mg/dL。

[0126] 旨在将被诊断出代谢综合征或X综合征的患者包括在本发明的方法内。

[0127] 人类患者的术语“身体质量指数”或“BMI”被定义为体重(以千克计)除以身高(以米计)的平方, 因此BMI的单位为 kg/m^2 。术语“超重”被定义为其中欧裔成年个体的BMI等于或大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。对于亚裔受检者, 术语“超重”被定义为其中成年个体的BMI等于或大于 $23\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。术语“超重”和“肥胖前期”可互换使用。

[0128] 术语“肥胖症”被定义为欧裔成年个体的BMI等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。根据WHO定义, 术语肥胖症可如下分类: 术语“I类肥胖症”是其中BMI等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 但低于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症; 术语“II类肥胖症”是其中BMI等于或大于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 但低于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症; 术语“III类肥胖症”是其中BMI等于或大于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。对于亚裔受检者, 术语“肥胖症”被定义为成年个体的BMI等于或大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。亚洲人的肥胖症可进一步如下分类: 术语“I类肥胖症”是其中BMI等于或大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 但低于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症; 术语“II类肥胖症”是其中BMI等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。

[0129] 术语“内脏型肥胖症”被定义为其中男性所测得的腰臀比大于或等于1.0, 女性所测得的腰臀比大于或等于0.8的病症。其定义了胰岛素抵抗的风险和糖尿病前期的发展。术语“腹部肥胖症”通常被定义为其中男性腰围 >40 英寸或102cm, 女性腰围 >35 英寸或94cm的病症(要了解人群的正常范围, 参见例如“Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009;120:1640-1645”)。

[0130] 本文中, 术语“病态肥胖症”被定义为其中欧裔个体 $\text{BMI}>40$ 或 $\text{BMI}>35$ 且患有共病(诸如糖尿病或高血压)的病症(参见World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000年;894:i-xii, 1-253)。

[0131] 根据常用定义, 如果收缩压(SBP)的值超过140mm Hg且舒张压(DBP)的值超过90mm Hg, 则诊断为高血压。如果患者罹患显性糖尿病, 则目前推荐将收缩压降至低于130mmHg, 且将舒张压降至低于80mmHg的程度。

[0132] 如本文所用, 除非另外指明, 否则术语“心血管风险因素”包括但不限于高血压(hypertension或high blood pressure)(例如, 高收缩压、高舒张压, 或大于约145/95mmHg的血压)、高胆固醇(血脂过多)、高LDL、低HDL水平、高三甘油酯、肥胖症(如由例如大于30的BMI所定义, 优选地, 由大于40的BMI所定义的病态肥胖症)、心血管疾病(包括但不限于, 先前心肌梗塞、心绞痛、心力衰竭、中风)、微量白蛋白尿(如例如由 $\text{ACR} \geq 30\text{mg}/\text{g}$ 并且 $\leq 300\text{mg}/\text{g}$ 所定义)、大量白蛋白尿(如例如由 $\text{ACR} > 300\text{mg}/\text{g}$ 所定义)、外周血管疾病(包括但不限于, 颈动脉狭窄、股动脉狭窄等)、潜在结构性心脏病、心房纤颤、心动过速、冠状动脉疾病、非风湿性心脏瓣膜疾病、缺血造成的扩张型心肌病、心房纤颤或扑动的消融(包括但不限于导管消

融或心内膜心肌消融)、除心房纤颤或扑动之外的室上性心动过速、心脏瓣膜手术病史、非缺血性扩张型心肌病、肥大型心肌病、风湿性瓣膜病、持续性室性心动过速、先天性心脏病、消融(包括但不限于导管消融、除心房纤颤或扑动之外的心动过速)、心室纤颤、至少一种心脏装置(包括但不限于心脏刺激器、植入式去纤颤器(“ICD”)等)、现在或过去吸烟或男性性别。

[0133] 在某些实施方案中,心血管风险因素包括高血压(hypertension或high blood pressure)(例如,高收缩压、高舒张压,或大于约145/95mmHg的血压)、高胆固醇(血脂过多)、高LDL、低HDL水平、高三甘油酯、肥胖症(如由例如大于30的BMI所定义,优选地,由大于40的BMI所定义的病态肥胖症)、心血管疾病(包括但不限于先前心肌梗塞、心绞痛、心力衰竭、中风)、微量白蛋白尿(如例如由 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 并且 $\leq 300\text{mg/g}$ 所定义)以及大量白蛋白尿(如例如由 $ACR > 300\text{mg/g}$ 所定义)。

[0134] 在某些实施方案中,一种或多种心血管风险因素选自在完成本文详述的CANVAS或CANVAS-R临床试验的患者群体中识别的那些。

[0135] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“降低心血管风险”应包括减少心血管疾病的症状或特征、停止或减慢心血管疾病的进程,以及/或者停止、减慢进程或控制与心血管疾病相关的任何一种或多种风险因素。

[0136] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“心血管疾病”应包括但不限于非致死性心肌梗塞病史、非致死性中风(缺血性)病史、外周动脉疾病、高血压心脏病、缺血性心脏病、冠状动脉疾病、外周血管疾病、脑血管疾病、心律失常(除窦性心动过速之外)、心肌病、心绞痛(包括但不限于不稳定心绞痛)、心力衰竭(包括但不限于需要住院的心力衰竭、充血性心力衰竭等)和冠状动脉瓣疾病。

[0137] 在本发明的某些实施方案中,一种或多种心血管疾病选自在完成本文详述的CANVAS或CANVAS-R临床试验的患者群体中识别的那些。

[0138] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“主要不良心血管事件(“MACE”)”应包括三个主要量度:非致死性心肌梗塞(“MI”)、非致死性中风和心血管死亡。本领域的技术人员将认识到,这些主要不良心血管事件代表严重缺血性事件,并且是心血管结局试验中广泛使用的终点。

[0139] 在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为心血管死亡。在本发明的某些实施方案中,心血管死亡包括由致死性心肌梗塞和/或致死性中风引起的死亡。

[0140] 在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为非致死性中风。在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为非致死性心肌梗塞。在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件为心律失常。在本发明的某些实施方案中,主要不良心血管事件还包括由不稳定心绞痛到心肌梗塞或死亡的进程。

[0141] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“心血管事件”应包括但不限于心血管住院、非致死性心肌梗塞、非致死性局部缺血或中风,以及心血管死亡率。

[0142] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“降低心血管事件的风险”应包括以下中的一种或多种:降低非致死性心肌梗塞的风险、降低非致死性局部缺血事件或中风的风险、降低因一种或多种心脏症状或事件而住院的风险;或降低心血管死亡率的风险。

[0143] 术语“心血管住院”意指由以下病状中的至少一种引起的住院(Hohnloser等人,

Journal of cardiovascular electrophysiology, 2008年1月, 第19卷, 第1期, 第69-73页):

[0144] 动脉粥样硬化;心肌梗塞或不稳定心绞痛;稳定心绞痛或非典型胸痛;晕厥;短暂性脑缺血事件或脑卒中(除颅内出血外);心房纤颤和其他室上性节律障碍;非致死性心搏停止;心室紊乱心律;心血管手术(除心脏移植外);心脏移植;心脏刺激器(起搏器)的植入;植入式去纤颤器(“ICD”)的植入或另一种心脏装置的植入;经皮冠状动脉干预、脑血管干预或外周干预,动脉压的变化(低血压、高血压,除晕厥外);心血管感染;大出血/严重出血(需要两个或更多个血细胞团块或任何颅内出血);肺栓塞或深静脉血栓形成;充血性心力衰竭恶化,包括急性肺水肿或心脏病因造成的呼吸困难。预防心血管住院还应包括预防因短暂性脑缺血事件、心血管缺血或脑卒中而住院。

[0145] 在本发明的方法中,预防心血管住院可被理解为预防因上述病状中的任何一种或多种而心血管住院。

[0146] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“死亡率”或“死亡”是等同的,并且包括由于任何原因(无论是心血管原因还是非心血管原因或未知原因)导致的死亡。

[0147] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“心血管死亡”包括由于任何心血管原因造成的死亡(除由于非心血管原因导致的那些死亡之外的任何死亡),包括由于以下原因导致的死亡:

[0148] a) 主动脉夹层/动脉瘤;

[0149] b) 心脏压塞;

[0150] c) 心源性休克;

[0151] d) 充血性心力衰竭;

[0152] e) 心血管经皮介入手术或心血管外科干预期间死亡;

[0153] f) 心肌梗塞或不稳定心绞痛(包括心肌梗塞并发症,除心律失常外);

[0154] g) 肺栓塞或外周栓塞;

[0155] h) 中风(缺血性);

[0156] i) 突然心脏死亡(例如,未经证实的死亡或有记录的心搏停止);

[0157] j) 心律失常,细分为尖端扭转室性心动过速、室性期前收缩、心室纤颤、室性心动过速(非持续性和持续性室性心动过速)或其他心室紊乱心律;以及

[0158] k) 未知原因。

[0159] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“突然死亡”一般是指在出现新症状后一小时内或不到一小时内发生的死亡或毫无征兆的意外死亡。

[0160] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“冠状动脉疾病”或“冠心病”是指:

[0161] a) 冠状动脉疾病:急性心肌梗塞记录病史和/或显著性(约70%)冠状动脉狭窄和/或血管重建手术(经皮冠状动脉腔内成形术、冠状动脉内支架植入术、冠状动脉旁路搭桥术等)病史,以及/或者运动测试阳性和/或心脏灌注核扫描阳性;以及

[0162] b) 缺血性扩张型心肌病:继发于冠状动脉疾病的临床上显著的左心室扩张。

[0163] 本领域的技术人员将认识到,“预防心血管住院和/或死亡”导致心血管住院和/或死亡的风险降低或者导致心血管住院和/或死亡率的需求减少。

[0164] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“结构性心脏病”应包括冠心病和/或缺血性

扩张型心肌病和/或非缺血性扩张型心肌病和/或风湿性心脏瓣膜疾病和/或非风湿性心脏瓣膜疾病和/或肥大型心肌病和/或LVEF<45%和/或充血性心力衰竭病史,其中充血性心力衰竭可被定义为例如NYHA(纽约心脏协会) III级或左心室射血分数降低至0.35以下。

[0165] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“肾病”应指与肾功能和/或肾过度滤过相关的或影响肾功能和/或肾过度滤过的任何疾病。肾病包括但不限于高尿白蛋白水平、高血清白蛋白/肌酐比率、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾过度滤过性损伤、糖尿病性肾病(包括但不限于过度滤过糖尿病性肾病)、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、补偿过度滤过、过度滤过慢性肾病、过度滤过急性肾衰竭和肥胖症。

[0166] 根据美国肾脏基金会(NKF)肾病结局质量倡议(KDOQI)、糖尿病性肾病的筛选和诊断指南,对于白蛋白-肌酐比率(ACR)介于30mg/g与300mg/g之间的受试者(患者)诊断出微量白蛋白尿;并且对于白蛋白-肌酐比率(ACR)大于300mg/g的受试者(患者)诊断出大量白蛋白尿。

[0167] 术语“过度滤过”被定义为肾小球滤过率升高。在一个方面,过度滤过被定义为全肾滤过率等于或大于约125mL/min/1.73m²,尤其是等于或大于约140mL/min/1.73m²,如使用下文所述的方法所测量。过度滤过也可被定义为在对性别、年龄、体重、身高及ACE抑制剂或ARB的使用作出调整后,与大于研究群体的约第90百分位数或约第95百分位数的绝对GFR相关(Melsom等人,Diabetes Care2011年;DOI:10.2337/dc11-0235)。

[0168] 术语“肾小球滤过率(GFR)”被定义为每单位时间从肾(肾脏)肾小球毛细血管过滤到鲍氏囊中的流体容量。其指示总体肾功能。可通过测量任何如下化学物质来计算肾小球滤过率(GFR):该化学物质在血液中具有稳定水平,能被肾自由地滤过,但既不会被肾重吸收,也不会由肾分泌。由此测得的滤过率是源自可计算血液容积的该物质在尿液中的量。GFR通常以单位时间内的体积单位数(例如,每分钟的毫升数)计,并可使用下式进行计算:

$$[0169] \quad GFR = \frac{(\text{尿药浓度} \times \text{尿液体积})}{\text{血药浓度}}$$

[0170] 可通过将菊粉注入血浆中来测定GFR。由于菊粉在肾小球过滤后既不会被肾重吸收也不会由肾分泌,因此其排泄率与水 and 溶质经过肾小球滤膜的滤过率成正比。正常值为:GFR=90-125mL/min/1.73m²,尤其GFR=100-125mL/min/1.73m²。其他测定GFR的原理涉及测量⁵¹Cr-EDTA、¹²⁵I碘酞酸盐或碘海醇。

[0171] “估算肾小球滤过率(eGFR)”被定义为基于例如慢性肾脏疾病流行病学协作组(CKD-EPI)公式、Cockcroft-Gault公式或肾病膳食改良实验(MDRD)公式(这些公式均是本领域已知的),在从血清肌酐值筛选时得出。将eGFR等于或大于90ml/min的受检者定义为肾功能正常。将eGFR等于或大于60ml/min且小于90ml/min的受检者定义为肾功能轻度受损。将eGFR等于或大于30ml/min且小于60ml/min的受检者定义为肾功能中度受损。将eGFR等于或大于15ml/min且小于30ml/min的受检者定义为肾功能严重受损。

[0172] 术语“肾过度滤过性损伤”被定义为主要由肾过度滤过引起的肾损伤的表现,肾过度滤过通常是进一步肾损伤的事件链中的早期环节,这确认了过度滤过在肾损伤的发病中通常与其他慢性肾病风险因素协同作用。

[0173] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些定量表述没有用术语“约”来限制。应当理解,无论是否明确地使用了术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,并

且还意在指代由本领域的普通技术人员可合理推测出的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。此外,为了提供更简洁的描述,本文中一些定量表述被叙述为约X量至约Y量的范围。应当理解,当叙述范围时,所述范围并不限制于所叙述的上下界限,而应包括约X量至约Y量的整个范围或者它们之间的任何量或范围。

[0174] 可以根据常规的药物配混技术,通过将一种或多种化合物与药用载体紧密混合来制备卡格列净作为活性成分的药物组合物。取决于期望的给药途径(如口服给药、肠胃外给药),载体可采取多种形式。因此对于诸如混悬剂、酏剂和溶液剂的液体口服制剂,合适的载体和添加剂包括水、二元醇、油、醇类、矫味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于诸如散剂、胶囊剂和片剂之类的固体口服制剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。固体口服制剂还可包覆有物质诸如糖或包覆有肠溶衣,以便调节主要的吸收位点。对于肠胃外给药,载体将通常由无菌水组成,并可加入其他成分以增加溶解度或防腐性。注射用混悬剂或溶液剂也可以利用水基载体连同合适的添加剂来制备。

[0175] 为了制备此类药物组合物,根据常规的药物配混技术,将作为活性成分的卡格列净与药用载体紧密混合,该载体取决于施用(例如口服施用或诸如肌肉注射的肠胃外施用)所期望的制剂形式而可采取多种形式。在制备口服剂型的组合物时,可以采用任何可用的药用介质。因此对于诸如混悬剂、酏剂和溶液剂之类的液体口服制剂,合适的载体和添加剂包括水、二元醇、油、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂(诸如例如散剂、胶囊剂、囊片、胶囊锭剂和片剂),合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于其在给药方面的方便性,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然采用固体药学上可接受的载体。如果需要,片剂可通过标准技术包糖衣或包肠溶衣。对于胃肠外给药,载体将通常包含无菌水,但还可包含其他成分,例如用于诸如帮助溶解或防腐之类的目的。还可以制备注射用混悬剂,在这种情况下,可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。本发明的药物组合物每剂量单位(例如,每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每茶匙等)将包含递送上述有效剂量必需的活性成分的量。本文的药物组合物每单位剂量单位(例如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每份栓剂、每茶匙等)将包含约25mg至约500mg的卡格列净,或其中的任何量或任何范围(优选地选自约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg和约300mg的卡格列净构成的组)。然而,根据患者的需要、所治疗的病症的严重程度和所采用的化合物,剂量可以有所不同。可采用每日给药或周期后给药的使用方式。

[0176] 优选地,药物组合物为单位剂型,诸如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂;用于口服、肠胃外给药、鼻内给药、舌下给药或直肠给药,或用于经吸入或吹入给药。为制备固体组合物诸如片剂,将主要的活性成分(例如,卡格列净)与药学上可接受的载体(例如常规的制片成分,诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)以及其他药用稀释剂(例如水)混合,以形成含有本发明的化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预配制组合物。在某些实施方案中,可将两种活性成分配制在一起,例如配制成双层片剂制剂。当将这些预配制组合物称为均匀时,意指活性成分在整个组合物中均匀分散,使得该组合物可容易细分成等效剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将这种固体预制剂组合物细分成含有约25mg至约500mg或其中的任何量或范围的卡格列净的上述类型

的单位剂型。可将该组合物的片剂或丸剂包衣或以其他方式配混,以提供具有长效优势的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂型组分和外剂型组分,后者为在前者上面的包层的形式。

[0177] 本发明的组合物可掺入其中以用于经口给药或通过注射给药的液体形式包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水混悬剂或油混悬剂和用食用油类(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液,以及酞剂和类似药用溶媒。适用于水性混悬剂的分散剂或悬浮剂包括合成树胶或天然树胶,诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0178] 本文所述的方法也可使用包含卡格列净和药学上可接受的载体的药物组合物来进行。载体包括必要且惰性的药用赋形剂,包括但不限于粘结剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。适用于口服给药的组合物包括固体形式,诸如丸剂、片剂、囊片、胶囊剂(各自包括速释型、定时释放型和持续释放型)、颗粒剂和散剂;以及液体形式,诸如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于肠胃外给药的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0179] 有利的是,卡格列净可以单次日剂量施用,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分次剂量施用。

[0180] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用,可以将活性药物组分(例如卡格列净)与口服、无毒性的药学上可接受的惰性载体(诸如乙醇、甘油、水等)组合。此外,在希望或必要时,也可以将合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到该混合物中。合适的粘结剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然树胶和合成树胶(如阿拉伯树胶、黄蓍胶)或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0181] 液体形式在经过适当矫味的悬浮剂或分散剂中,该悬浮剂或分散剂诸如合成树胶和天然树胶,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等。对于非肠道给药,无菌混悬剂和溶液剂是期望的。当需要进行静脉内施用时,采用通常含有合适的防腐剂的等渗制剂。

[0182] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规的药物配混技术,可将作为活性成分的卡格列净与药用载体紧密混合,根据施用(如口服或肠胃外施用)所需的制剂形式,该载体可采取多种形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可见于美国药学协会(American Pharmaceutical Association)和英国药学会(Pharmaceutical Society of Great Britain)出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients(《药用辅料手册》)中,该文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0183] 配制药物组合物的方法描述于多个出版物,诸如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded,第1-3卷,由Lieberman等人编辑;Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications,第1-2卷,由Avis等人编辑;和Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems,第1-2卷,由Lieberman等人编辑;由Marcel Dekker, Inc.出版,这些文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0184] 以下实施例是为了帮助理解本发明而示出的,并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

[0185] 就下文详述的临床研究而言,在某些情况下(例如在主要终点),“心血管事件或心血管死亡”的预防构成被称为综合性标准或组合终点的那些。

[0186] 实施例1

[0187] CANVAS和CANVAS-R临床试验

[0188] 完成了两个临床试验,以评估卡格列净的心血管安全性和功效,以及如何权衡任何潜在有益效果与已知风险。用于所述试验的完整方案的名称为CANVAS和CANVAS-R,可见于www.clinicaltrials.gov(更具体地,分别见于以下链接:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629?term=canvas&rank=1>和<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989754?term=canvas-r&rank=1>),这两个方案的全文各自并入本文。

[0189] 参与者

[0190] 参与者是患有2型糖尿病的男性和女性(糖化血红蛋白 $\geq 7.0\%$ 和 $\leq 10.5\%$),或者30岁或以上具有症状性动脉粥样硬化血管疾病病史,或者50岁或以上具有以下心血管疾病风险因素中的两种或更多种:糖尿病持续时间 ≥ 10 年、收缩压 > 140 mmHg同时正接受一种或多种降高血压剂、现在吸烟、微量白蛋白尿或大量白蛋白尿,或者高密度脂蛋白(HDL)胆固醇 < 1 mmol/L。要求参与者在加入时具有 > 30 mL/min/ 1.73 m²的估算肾小球滤过率并满足下表1中列出的标准。

[0191] 表1:开放参与的纳入标准和排除标准

[0192]

纳入标准	
CANVAS	CANVAS-R
在筛选时诊断出 2 型糖尿病且糖化血红蛋白水平 $\geq 7.0\%$ 至 $\leq 10.5\%$ 的男性或女性，并且可以是(1)当前未接受降高血糖剂(AHA)疗法或者(2)正接受 AHA 单一疗法或与任何批准种类的试剂的联合疗法：例如，磺酰脲类、二甲双胍、过氧化酶增殖因子活化受体 γ (PPAR γ) 激动剂、 α -糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂或胰岛素。	相同
基于以下任一项定义的心血管(CV)疾病的病史或高风险： —年龄 ≥ 30 岁，有记录的症状性动脉粥样硬化 CV 疾病：包括中风；心肌梗塞(MI)；因不稳定心绞痛而入院；冠状动脉旁路搭桥术；经皮冠状动脉干预（用或不用支架）；外周血管重建术（血管成形术或外科手术）；有记录的血液动力学显著性颈动脉或外周血管疾病的症状；或继发于血管疾病的截肢 —年龄 ≥ 50 岁，在筛选访视时确定具有下列风险因素中的 2 种或更多种：2 型糖尿病持续 10 年或更长的时间，在筛选访视时记录的收缩压 $>140\text{mmHg}$ （三次读数的平均值），同时该受试者正接受至少一种降血压治疗，当前每日吸烟，有记录的微量白蛋白尿或大量白蛋白尿，或者有记录的高密度脂蛋白(HDL)胆固醇 $<1\text{mmol/L}$ ($<39\text{mg/dl}$)。	相同
女性必须： —绝经后，定义为 >45 岁并且闭经至少 18 个月，或 >45 岁并且闭经至少 6 个月且小于 18 个月并且血清促卵泡激素(FSH)水平 $>40\text{IU/mL}$ ，或者 —通过手术不育（已进行子宫切除术或双侧卵巢切除术、输卵管结扎），或以其他方式不能怀孕，或者 —在参与研究期间，异性间性行为活跃并且符合关于参与临床试验的受试者使用节育方法的当地法规，实行高效节育方法，包括激素药方口服避孕药、避孕针、避孕贴、宫内避孕器、双重屏障避孕法（例如，避孕套、子宫帽，或带有杀精泡沫、霜或凝胶的宫颈帽），或男性伴侣绝育，	相同

[0193]

或者 —异性间性行为不活跃。 注意：如果在筛选时异性间性行为不活跃的受试者在参与研究期间变得异性间性行为活跃，则必须同意使用高效的节育方法。	
潜在的育龄妇女在筛选和基线（初始剂量，第 1 天）时必须具有阴性尿液 β 人体绒毛膜促性腺激素(β -hCG)验孕测试。	相同
愿意并且能够遵守该方案中规定的禁止事项和限制条款。	相同
受试者必须签署知情同意书，表明他（她）们了解研究的目的和程序并且愿意参与该研究。	
为了参与本研究的任选药物基因组学部分，受试者必须签署药物基因组学研究的知情同意书，表示愿意参与本研究的药物基因组学部分（在当地法规允许的情况下）。拒绝同意该部分并不排除受试者参与该临床研究。	N/A
受试者在第 1 天时必须已服用 $\geq 80\%$ 的在 2 周导入周期期间的单盲安慰剂胶囊，才有资格进行随机化治疗。	相同
排除标准	
CANVAS	CANVAS-R
糖尿病酮症酸中毒病史、1 型糖尿病病史、胰腺或 β 细胞移植病史，或继发于胰腺炎或胰腺切除手术的糖尿病病史。	相同
在筛选访视之前并且在筛选/导入周期期间在至少 8 周内正接受 AHA 但未接受稳定的治疗方案（即，试剂和剂量）。注意：胰岛素的稳定剂量被定义为胰岛素治疗方案无变化（即，胰岛素的类型）并且胰岛素的总日剂量变化 $\leq 15\%$ （考虑到每日波动，取 1 周内平均值）。	N/A
在基线/第 1 天时，现场空腹手指针刺葡萄糖 $>270\text{mg/dL}$ ($>15\text{mmol/l}$) •对于正接受磺酰脲类试剂或正接受胰岛素的患者：在基线/第 1 天时，现场空腹手指针刺葡萄糖 $<110\text{mg/dL}$ ($<6\text{mmol/l}$) 注意：由研究人员根据对最近自我监测血糖 (SMBG) 值的评估决定，满足这些手指针刺葡萄糖排除标准中任一条的受试者可继续接受单盲安慰剂，并且在 14 天内返回到研究地点，并且如果重复空腹手指针刺值不再满足排除标准，则可随机化治疗。手指针刺葡萄糖 $>270\text{mg/dL}$ ($>15\text{mmol/l}$) 的受试者可调节其 AHA 方案，并且	不包含

[0194]

一旦在至少 8 周内接受稳定的方案就重新筛选。	
在筛选之前 6 个月内一次或多次严重的低血糖发作病史。注意：严重的低血糖发作被定义为需要另一个人帮助的事件。	相同
遗传性葡萄糖-半乳糖吸收不良或原发性肾性葡萄糖尿病史。	相同
持续、未得到充分控制的甲状腺综合征。注意：在第 1 天之前正接受甲状腺激素替代疗法的受试者必须在至少 6 周内接受稳定剂量。	相同
需要用免疫抑制疗法进行治疗的肾病或者透析或肾移植病史。注意：具有经治疗的儿童肾病病史并且没有后遗症的受试者可以参加。	相同
在筛选之前 3 个月内 MI、不稳定心绞痛、血管重建手术或脑血管意外，或者计划的血管重建手术或纽约心脏协会(NYHA) IV 级心脏疾病病史。	相同
要求紧急诊断评估或干预的 12 导联心电图(ECG)结果（例如，新的临床上重要的心律失常或传导紊乱）。	在筛选之前 3 个月内要求紧急诊断评估或干预的已知 ECG 结果（例如，新的临床上重要的心律失常或传导紊乱）。
乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎抗体阳性病史（除非与有记录的持续稳定/正常范围天冬氨酸转氨酶[AST]和丙氨酸转氨酶[ALT]水平相关），或其他临床上活跃的肝脏疾病。	相同
减肥手术的任何病史或计划的减肥手术。	相同
在筛选时估算肾小球滤过率 (eGFR)<30mL/min/1.73m ² （由中心实验室提供） •对于服用二甲双胍的受试者：在筛选时，男性血清肌酐 $\geq 1.4\text{mg/dL}$ (124 $\mu\text{mol/L}$)，或女性血清肌酐 $\geq 1.3\text{mg/dL}$ (115 $\mu\text{mol/L}$)；基于研究地点所在国家/地区的标签对使用二甲双胍（包括 eGFR）无禁忌	在筛选访视时 eGFR<30mL/min/1.73m ² 。
在筛选时 ALT 水平>正常值上限(ULN)的 2.0 倍或总胆红素>ULN 的 1.5 倍，除非研究人员认为并且经赞助者的医务人员同意，否则结论符合吉尔伯特症候群。	相同
在筛选之前 5 年内恶性肿瘤病史（例外情况：皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌、子宫颈原位癌，或据研究人员的见解并与赞助者的医务监查员一致认为治愈后具有最小复发风险的恶性肿瘤）。	相同
人体免疫缺损病毒(HIV)抗体阳性病史。	相同
受试者患有当前临床上重要的造血系统综合征（例如，症状性贫血、增殖性骨髓疾病、血小板减少症）。	相同

[0195]	研究人员评估受试者预期寿命短于1年，或研究人员认为参与不符合受试者最大利益，或可阻止、限制或混淆方案规定的安全性或功效评估的任何条件。	相同
	在筛选访视3个月内大手术（即，需要全身麻醉）或在受试者预期参与研究期间计划的任何手术（除次要手术；即，局部麻醉下的门诊手术外）	相同
	研究人员认为会损害受试者的健康或妨碍受试者满足或执行研究要求的任何条件	相同
	N/A	之前或当前参与另一项卡格列净研究。
	当前使用其他钠-葡萄糖共转运体2 (SGLT2)抑制剂。	当前或之前使用 SGLT2 抑制剂。
	已知对卡格列净或其赋形剂过敏、超敏感或不耐受。	相同
	当前使用皮质类固醇药物或免疫抑制剂，或可能需要用皮质类固醇药物（持续时间超过2周）或免疫抑制剂治疗。注意：使用吸入、鼻内给药、关节内或局部皮质类固醇或治疗替代剂量中的皮质类固醇的受试者可参与。	相同
	在第1天/基线之前3个月内接受活性研究药物（包括疫苗）或使用研究医疗装置或者在之前的研究中接受至少一剂卡格列净。	相同
	在筛选之前3年内滥用药物或酒精病史。	相同
	怀孕或哺乳，或计划在研究期间怀孕或哺乳。	相同
	研究者或研究中心的雇员，在该研究者或研究中心的指导下直接参与拟议的研究或其他研究，以及雇员或研究人员的家庭成员。	相同

[0196] 研究方案概要

[0197] 所有潜在的参与者完成了2周单盲安慰剂导入周期。使用随机排列区块，使用由研究赞助商准备的计算机生成的随机化计划表，通过交互式网络响应系统集中完成随机化。以1:1:1的比率将卡格列净300mg、卡格列净100mg或匹配的安慰剂随机分配给CANVAS中的参与者，并且以1:1的比率将卡格列净或匹配的安慰剂随机分配给CANVAS-R中的参与者，每日以100mg的初始剂量施用，并且从第13周起任选剂量增加至300mg。在研究完成之前，参与者和所有研究人员对单独的治疗分配不知情。根据依照当地指南（包括肾活素血管紧张素系统(RAS)阻断）制定的最佳做法使用用于血糖管理和其他风险因素控制的其他背景疗法。

[0198] 后随机化、面对面随访安排为在第一年3次访视并且此后每隔6个月，并且在面对面评估之间进行交替电话随访。每一次随访都包括对主要结局事件和次要结局事件以及严重不良事件的询问。在CANVAS-R中每隔26周测量尿白蛋白:肌酐比率，并且在CANVAS中在第12周，然后每年测量尿白蛋白:肌酐比率。在两次试验中，至少每隔26周进行血清肌酐测量并估算肾小球滤过率(eGFR)。过早停止研究治疗的个人只要有可能就继续计划的随访，并在跨越2016年11月至2017年2月的最后随访窗口期间作出大量努力以获得所有人全面的结局数据。

[0199] 结局

[0200] 主要结局是心血管死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中风的复合。次要结局为总死亡率；心血管死亡率；白蛋白尿的进程；以及心血管死亡率和因心力衰竭而住院的复合。白蛋白尿等级的进程被定义为白蛋白尿增加超过30%，并且从正常白蛋白尿转变为微量白蛋白尿或大量白蛋白尿，或从微量白蛋白尿转变为大量白蛋白尿。如果顺序测试对所有结局都不显著，则安排剩余结局作为集成数据集中的探索性变量进行评估。

[0201] 预先设定用于评估的探索性心血管结局为非致死性心肌梗塞、非致死性中风和因心力衰竭而住院，预先设定的关键探索性肾终点为白蛋白尿的进程（使用与针对等级进程所定义的那些标准相当的标准）和eGFR降低40%持续至少两次连续测量的肾复合疾病，需要肾替换疗法（透析或移植）或者肾死亡（被定义为肾直接原因造成的死亡）。还预先设定了住院总数的评估。

[0202] 所有主要不良心血管事件、肾结局和死亡以及所选的安全结局均已得到终点评审委员会的批准。评估心血管风险的中间标记物和对降高血糖剂的需求，以帮助理解观察到的对心血管结局和肾结局的影响。安全性分析是使用最新版本的MedDRA字典编码的不良事件的安全性分析。对于骨折，主要预先设定的分析针对低创伤骨折事件，但也进行了所有骨折的次要分析。总体评估了截肢，但也报告了脚踝上方和下方的截肢病例数目。

[0203] 心血管、肾和在临床试验中应用的死亡原因标准（包括MACE标准）如临床试验方案中详细概述，可见于www.clinicaltrials.gov，其全文并入本文。

[0204] 统计分析

[0205] 主要假设测试是使用完整的集成数据集和意向性治疗方法，对于所有卡格列净对比安慰剂，主要结局的风险比率（HR）在1.3的边缘的非劣效性测试。如果与安慰剂相比，HR的95%置信区间（CI）的上界小于1.3则表现出心血管安全性，并且如果上界也小于1.0，则表现出优效性。在满足主要安全假设和每个后续优效性测试的条件下安排假设测试按顺序进行，如图1的流程图中所示并且基于下表2中列出的值。

[0206] 表2：预先设定的顺序假设测试计划的风险比率、95%CI和P值

	每 1000 患者-年的 卡格列净	每 1000 患者-年的 安慰剂	风险比率 (95%置信区间)	P 值
基于 CANVAS 和 CANVAS-R 的集成数据库				
主要结局	26.93	31.48	0.86 (0.75–0.97)	<0.0001* 0.0158 [†]
基于 CANVAS 和 CANVAS-R 的集成数据库，但去除了 2012 年 11 月 20 日之前累积的所有研究时间和死亡事件				
[0207] 全死因死亡率	19.05	20.12	0.90 (0.76–1.07)	0.2452
心血管死亡	12.82	12.74	0.96 (0.77–1.18)	NA
基于 CANVAS-R				
白蛋白:肌酐酐比率的进展	99.80	153.01	0.64 (0.57–0.73)	NA
心血管死亡或因心力衰竭而住院	15.85	21.91	0.72 (0.55–0.94)	NA
心血管死亡	10.06	11.60	0.86 (0.61–1.22)	NA

[0208] *非劣效性P值。†优效性P值。NA=不适用，因为之前的P>0.05

[0209] 除了正式的假设测试之外，基于包括所有随机化参与者的完整集成数据集预先设定了心血管结局、肾结局、死亡和住院的一组补充探索性分析。对于合并的所有卡格列净组对比安慰剂组，通过使用Cox回归模型估计风险比率、95%CI和P值，其中通过试验和先前心血管疾病病史进行了分层。

[0210] 仅在证明假设的情况下，才报告功效的P值。使用多重插补法对缺失数据的插补，对主要结局进行了补充分析。在不超过第一个非显著性结局的情况下，进行序列中其他结局的假设测试。对于所有后续和探索性结局，报告仅限于HR估计值和标称95%CI。计算每1000患者-年随访的年发病率，并且针对结果暗示有益效果或伤害的结局估计过量的有益效果或风险。白蛋白尿的分析基于具有至少一次进程或退化的个体，并且对具有持续进程或退化迹象的那些个体进行敏感度分析。除非另有说明，否则完成治疗分析（基于在接受研究药物时或在研究药物停用后30天内经历安全性结局的患者）是用于安全性评估的主要方法。例外情况是骨折、截肢、恶性肿瘤和糖尿病酮症酸中毒结局，其中分析包括所有剂量患者中在任何时间点的所有事件。使用混合模型评估卡格列净对连续结局的影响，该混合模型利用所有观察到的纵向数据并假设随机缺失。对于所有结局分析，我们在两个贡献试验中测试了治疗效果的一致性。

[0211] 结果概要

[0212] 有10,142名试验参与者（4330名参与CANVAS和5812名参与CANVAS-R）。9734/10,142名参与者（96.0%）完成了研究（即，在最后随访窗口期间评估了安全性和功效结局的存活的参与者，或者在最后随访之前已死亡）。确认了10,100/10,142名参与者（99.6%）的生命特征状况。平均（中值）随访期为188.2（126.1）周，在随机组中平均患者随访期相当，但与CANVAS-R（108.0周）相比，在CANVAS（295.9周）中平均随访期更长。有29.2%的个体被分配了卡格列净，并且29.9%的个体被分配了安慰剂，该安慰剂提前停止了随机治疗。

[0213] 参与者平均年龄为63.3岁，35.8%为女性，糖尿病平均持续时间为13.5年，平均

eGFR为76.5mL/min/1.73m²并且平均UACR为13.0mg/mmol。在基线处,22.6%参与者有微量白蛋白尿,7.5%参与者有大量白蛋白尿,并且65.6%参与者具有粥样硬化性心血管疾病病史。在上次研究访视之前,77%的CANVAS-R参与者的剂量增加至300mg剂量。患者受到用于管理血糖过多和心血管风险的其他疗法的良好治疗。卡格列净组与安慰剂组相比基线特征平衡,并且该基线特征在CANVAS和CANVAS-R之间可直接比较,如下表3所示。

[0214] 表3:活性物质组对比安慰剂组的基线特征

	卡格列净 (n = 5795)	安慰剂 (n = 4347)	总计 (N = 10142)*
年龄 (岁), 平均(SD)	63.2 (8.3)	63.4 (8.2)	63.3 (8.3)
女性, n (%)	2036 (35.1)	1597 (36.7)	3633 (35.8)
种族, n (%)			
白色	4508 (77.8)	3436 (79.0)	7944 (78.3)
亚洲	777 (13.4)	507 (11.7)	1284 (12.7)
黑人或美籍非裔	176 (3.0)	160 (3.7)	336 (3.3)
其他 [†]	334 (5.8)	244 (5.6)	578 (5.7)
当前吸烟, n (%)	1020 (17.6)	786 (18.1)	1806 (17.8)
高血压病史, n (%)	5188 (89.5)	3937 (90.6)	9125 (90.0)
心力衰竭病史, n (%)	803 (13.9)	658 (15.1)	1461 (14.4)
糖尿病持续时间(年), 平均(SD)	13.5 (7.7)	13.7 (7.8)	13.5 (7.8)
药物治疗, n (%)			
胰岛素	2890 (49.9)	2205 (50.7)	5095 (50.2)
磺酰脲类	2528 (43.6)	1833 (42.2)	4361 (43.0)
二甲双胍	4447 (76.7)	3378 (77.7)	7825 (77.2)
GLP-1 受体激动剂	222 (3.8)	185 (4.3)	407 (4.0)
DPP-4 抑制剂	697 (12.0)	564 (13.0)	1261 (12.4)
斯达汀	4329 (74.7)	3270 (75.2)	7599 (74.9)
抗血栓药	4233 (73.0)	3233 (74.4)	7466 (73.6)
RAAS 抑制剂	4645 (80.2)	3471 (79.8)	8116 (80.0)
β-阻断剂	3039 (52.4)	2382 (54.8)	5421 (53.5)
利尿剂	2536 (43.8)	1954 (45.0)	4490 (44.3)
微血管疾病病史, n (%)			
视网膜病	1203 (20.8)	926 (21.3)	2129 (21.0)
肾病	994 (17.2)	780 (17.9)	1774 (17.5)
神经病	1787 (30.8)	1323 (30.4)	3110 (30.7)
粥样硬化血管疾病病史, n (%) [‡]			
冠状动脉	3019 (52.1)	2261 (52.0)	5280 (52.1)
脑血管	1113 (19.2)	844 (19.4)	1957 (19.3)
外周	1176 (20.3)	937 (21.6)	2113 (20.8)
任一个	3976 (68.6)	3050 (70.2)	7026 (69.3)
CV 疾病病史, n (%) [§]	3756 (64.8)	2900 (66.7)	6656 (65.6)
截肢病史, n (%)	136 (2.3)	102 (2.3)	238 (2.3)
体重指数(kg/m ²), 平均(SD)	31.9 (5.9)	32.0 (6.0)	32.0 (5.9)
收缩 BP (mmHg), 平均(SD)	136.4 (15.8)	136.9 (15.8)	136.6 (15.8)

[0215]

[0216]	舒张 BP (mmHg), 平均(SD)	77.6 (9.6)	77.8 (9.7)	77.7 (9.7)
	糖化血红蛋白(%), 平均(SD)	8.2 (0.9)	8.2 (0.9)	8.2 (0.9)
	总胆固醇(mmol/L), 平均(SD)	4.4 (1.1)	4.4 (1.2)	4.4 (1.2)
	甘油三酯(mmol/L), 平均(SD)	2.0 (1.3)	2.0 (1.5)	2.0 (1.4)
	HDL 胆固醇(mmol/L), 平均(SD)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
	LDL 胆固醇(mmol/L), 平均(SD)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)
	LDL/HDL 胆固醇比率, 平均(SD)	2.0 (0.9)	2.0 (0.9)	2.0 (0.9)
	eGFR (mL/min/1.73m ²), 平均(SD)	76.7 (20.3)	76.2 (20.8)	76.5 (20.5)
	白蛋白:肌酐比率(mg/mmol), 平均(SD)	12.3 (49.0)	14.0 (51.0)	13.0 (49.9)
	正常白蛋白尿, n (%)	4012 (69.9)	2995 (69.8)	7007 (69.8)
	微量白蛋白尿, n (%)	1322 (23.0)	944 (22.0)	2266 (22.6)
	大量白蛋白尿, n (%)**	406 (7.1)	354 (8.3)	760 (7.6)

[0217] SD:标准偏差;GLP-1,胰高血糖素样肽-1;DPP-4,二肽基肽酶-4;RAAS,肾素血管紧张素醛固酮系统;BP,血压;HDL,高密度脂蛋白;LDL,低密度脂蛋白;eGFR,估算肾小球滤过率。

[0218] *一名参与者在2个不同地点随机化,并且在ITT分析集中仅包括第一次随机化。

[0219] †包括美洲印地安人或阿拉斯加原住民、夏威夷土著或其他太平洋岛民、多人、其他人和未知的人。

[0220] ‡一些参与者患有≥1种类型的粥样硬化疾病。

[0221] §如协议中所定义。

[0222] ^{||}基于5794(对于卡格列净)、4346(对于安慰剂)和10140(对于总群体)的N计算eGFR类别的值。

[0223] ¶基于5740(对于卡格列净)、4293(对于安慰剂)和10033(对于总群体)的N计算白蛋白尿类别的值。

[0224] 心血管风险的中间标记物

[0225] 卡格列净在合并的CANVAS和CANVAS-R临床试验(n=10,142)中对糖化血红蛋白、体重、收缩压和舒张压的影响如图2a)至图2d)中所示。

[0226] 对于卡格列净与安慰剂相比,糖化血红蛋白的平均差值为-0.58%(95%CI,-0.61%至-0.56%),体重的平均差值为-1.60kg(95%CI,-1.70kg至-1.51kg),收缩压的平均差值为-3.93mmHg(95%CI,-4.30mmHg至-3.56mmHg),全部P<0.001。在随访期间其他升高血糖试剂在卡格列净组中的使用比在安慰剂组中的使用低9.3%(95%CI,-11.0%至-7.6%)。

[0227] 心血管结局、死亡和住院

[0228] 相比于安慰剂组,在卡格列净组中发生的主要结局事件(心血管死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中风的复合)明显较少(26.9对比31.5/1000患者-年,HR(风险比率)0.86,95%CI,0.75至0.97;对于非劣效性P<0.0001;对于优效性P=0.0158)。当执行缺失事件的插补时,对主要结局的影响相同(HR0.85,95%CI,0.75至0.97)。除了由基线使用或不使用利尿剂限定的子组之外,在大范围的预先设定的子组上存在广泛一致的影响(对于一致性P=0.0001)。在测试序列中未展示出第一次要结局的优效性(全死因死亡率,P=0.245),并且假设测试已中断。致死性次要结局的标称效果估计为对于全死因死亡率HR0.87(95%

CI, 0.74至1.01) 和对于心血管死亡率HR0.87 (95%CI, 0.72至1.06)。无证据显示在CANVAS和CANVAS-R试验之间对主要结局、致死性结局或探索性心血管结局的影响有差异。卡格列净对比安慰剂对心血管结局的影响如图3、图4a)至图4h) (作为时间的函数) 和下表4中所示。

[0229] 表4: 对心血管结局的影响

	卡格列净 n/N	安慰剂 n/N	风险比率 (95%置信区间)	P 值 [‡]
心血管死亡率、非致死性心肌梗塞或非致死性中风				
CANVAS	425/2888	233/1442	0.88 (0.75–1.03)	
CANVAS-R	160/2907	193/2905	0.82 (0.66–1.01)	
CANVAS 程序	585/5795	426/4347	0.86 (0.75–0.97)	0.5980
总死亡率				
CANVAS	301/2888	175/1442	0.84 (0.70–1.01)	
CANVAS-R	99/2907	106/2905	0.92 (0.70–1.21)	
CANVAS 程序	400/5795	281/4347	0.87 (0.74–1.01)	0.5675
心血管死亡率				
CANVAS	207/2888	115/1442	0.88 (0.70–1.10)	
CANVAS-R	61/2907	70/2905	0.86 (0.61–1.22)	
CANVAS 程序	268/5795	185/4347	0.87 (0.72–1.06)	
				0.9387
心血管死亡率或因心力衰竭而住院				
CANVAS	269/2888	158/1442	0.82 (0.67–0.99)	
CANVAS-R	95/2907	130/2905	0.72 (0.55–0.94)	
CANVAS 程序	364/5795	288/4347	0.78 (0.67–0.91)	0.4584
非致死性心肌梗塞				
CANVAS	152/2888	86/1442	0.85 (0.65–1.11)	
CANVAS-R	63/2907	73/2905	0.85 (0.61–1.19)	
CANVAS 程序	215/5795	159/4347	0.85 (0.69–1.05)	0.9777
非致死性中风				
CANVAS	106/2888	53/1442	0.97 (0.70–1.35)	
CANVAS-R	52/2907	63/2905	0.82 (0.57–1.18)	
CANVAS 程序	158/5795	116/4347	0.90 (0.71–1.15)	0.4978
因心力衰竭而住院				
CANVAS	85/2888	53/1442	0.77 (0.55–1.08)	
CANVAS-R	38/2907	67/2905	0.56 (0.38–0.83)	
CANVAS 程序	123/5795	120/4347	0.67 (0.52–0.87)	0.2359

[0232] 用于CANVAS和CANVAS-R一致性的[‡]p值。

[0233] 肾结局

[0234] 相比于随机服用安慰剂的参与者,随机服用卡格列净的参与者中白蛋白尿等级的进程发生频繁更低(89.4对比128.7/1000患者-年),这对应于0.73的HR(95%CI,0.67至0.79)在CANVAS-R(HR0.64,95%CI,0.57至0.73)中相比于在CANVAS(HR0.80,95%CI,0.72至0.90)中具有更大的影响(p一致性=0.02)。相比于随机服用安慰剂的参与者,随机服用卡格列净的参与者中eGFR持续降低40%、终末期肾病或肾死亡发生频繁更低(5.5对比9.0/1000患者-年),这对应于0.60的HR(95%CI,0.47至0.77)。卡格列净对比安慰剂对肾结局的影响如下表5所示。

[0235] 表5:对肾结局的影响

[0236]		卡格列净 n/N	安慰剂 n/N	风险比率 (95%置信区间)	P值 [‡]
白蛋白尿的进程					
	CANVAS	895/2655	479/1301	0.80 (0.72–0.90)	
	CANVAS-R	446/2541	635/2518	0.64 (0.57–0.73)	
	CANVAS 程序	1341/5196	1114/3819	0.73 (0.67–0.79)	0.0184 0.8750 [§]
白蛋白尿的退化					
	CANVAS	434/786	162/400	1.56 (1.30–1.87)	
	CANVAS-R	451/893	283/857	1.80 (1.55–2.09)	
	CANVAS 程序	885/1679	445/1257	1.70 (1.51–1.91)	0.4587
eGFR、*RRT 或肾死亡**降低 40%					
[0237]	CANVAS	91/2888	78/1442	0.56 (0.41–0.75)	
	CANVAS-R	33/2907	47/2905	0.71 (0.45–1.11)	
	CANVAS 程序	124/5795	125/4347	0.60 (0.47–0.77)	0.3868
eGFR、*RRT、肾死亡**或大量白蛋白尿降低 40%					
	CANVAS	292/2888	214/1442	0.64 (0.54–0.76)	
	CANVAS-R	112/2907	229/2905	0.48 (0.38–0.60)	
	CANVAS 程序	404/5795	443/4347	0.57 (0.50–0.66)	0.0500
eGFR、*RRT、肾死亡或 CV 死亡**降低 40%					
	CANVAS	286/2888	186/1442	0.74 (0.62–0.89)	
	CANVAS-R	93/2907	114/2905	0.82 (0.62–1.08)	
	CANVAS 程序	379/5795	300/4347	0.77 (0.66–0.89)	0.5503

[0238] *—要求保持eGFR降低40%和肌酐加倍,定义为在相隔30天以上的至少2次连续测量中出现

[0239] **—RRT—由于终末期肾病需要进行肾替换治疗,定义为在至少30天内需要透析或

移植,并由专家委员会裁决。肾死亡被定义为肾为直接原因的死亡,如终点评审委员会所定义的。只存在3例肾死亡,全部都在安慰剂组中。

[0240] 用加倍的血清肌酐替代eGFR降低40%的结果没有实质性差异。

[0241] 用于CANVAS和CANVAS-R一致性的[‡]P值。

[0242] [§]Gail-Simon P值。

[0243] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

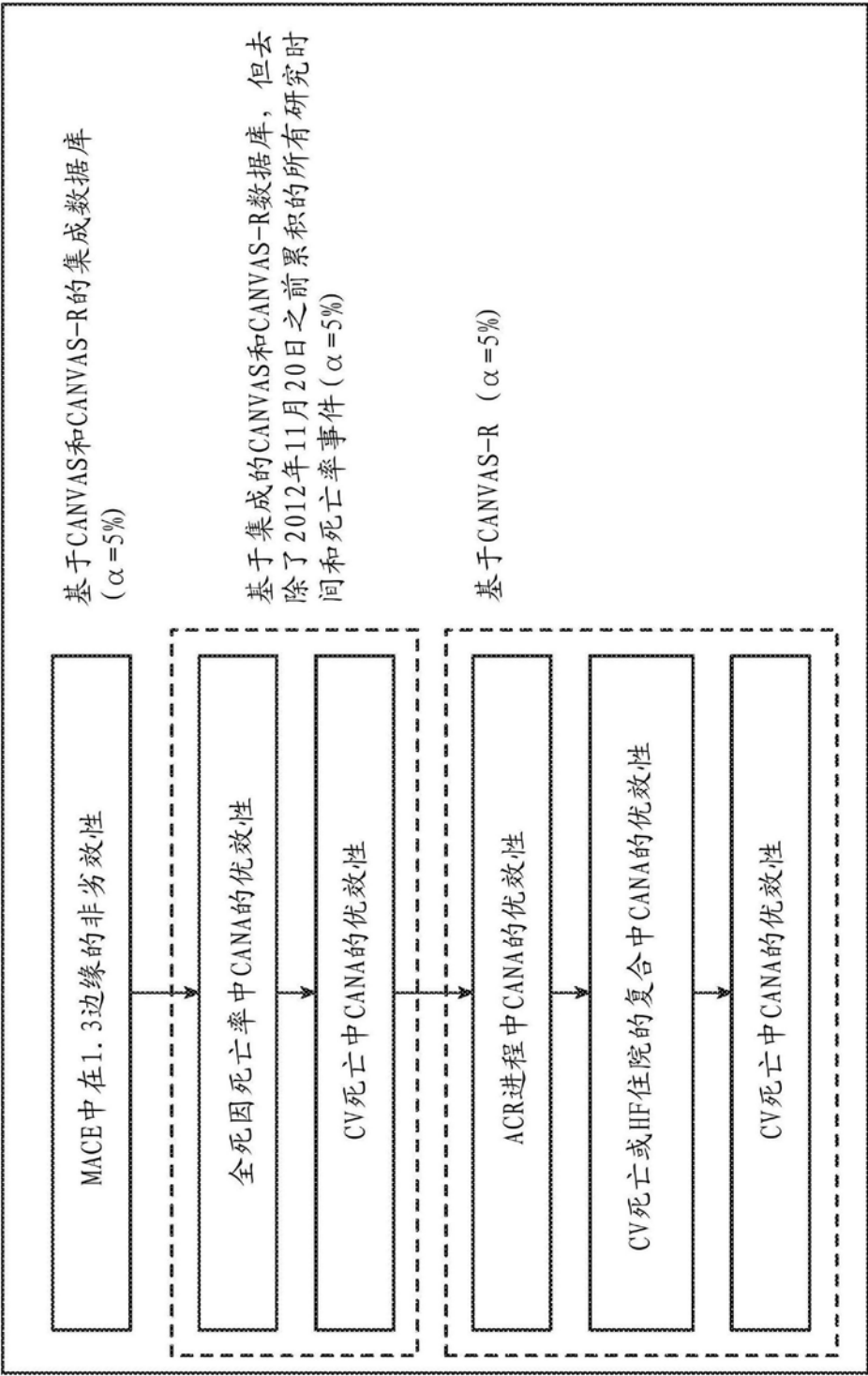


图1

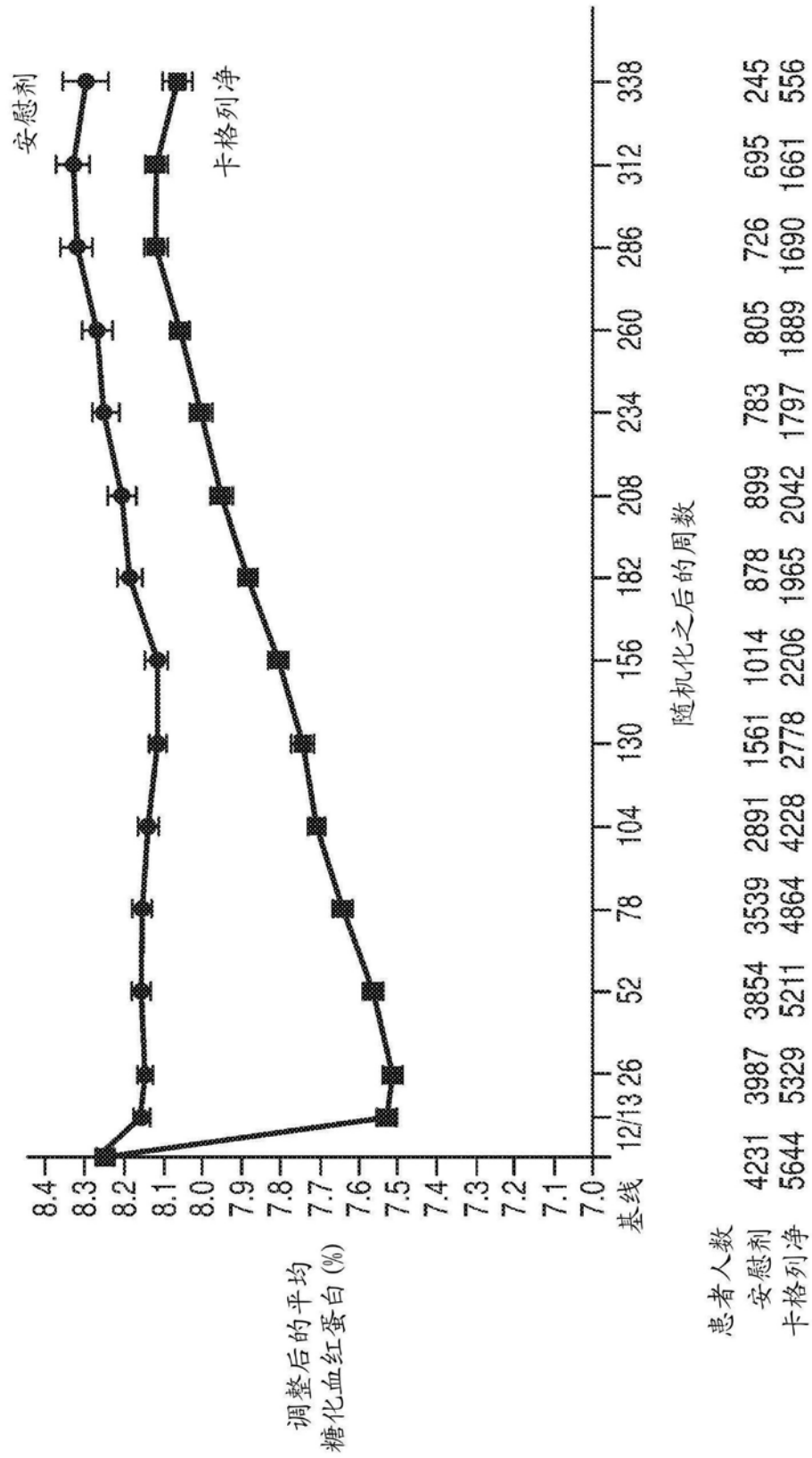


图2a

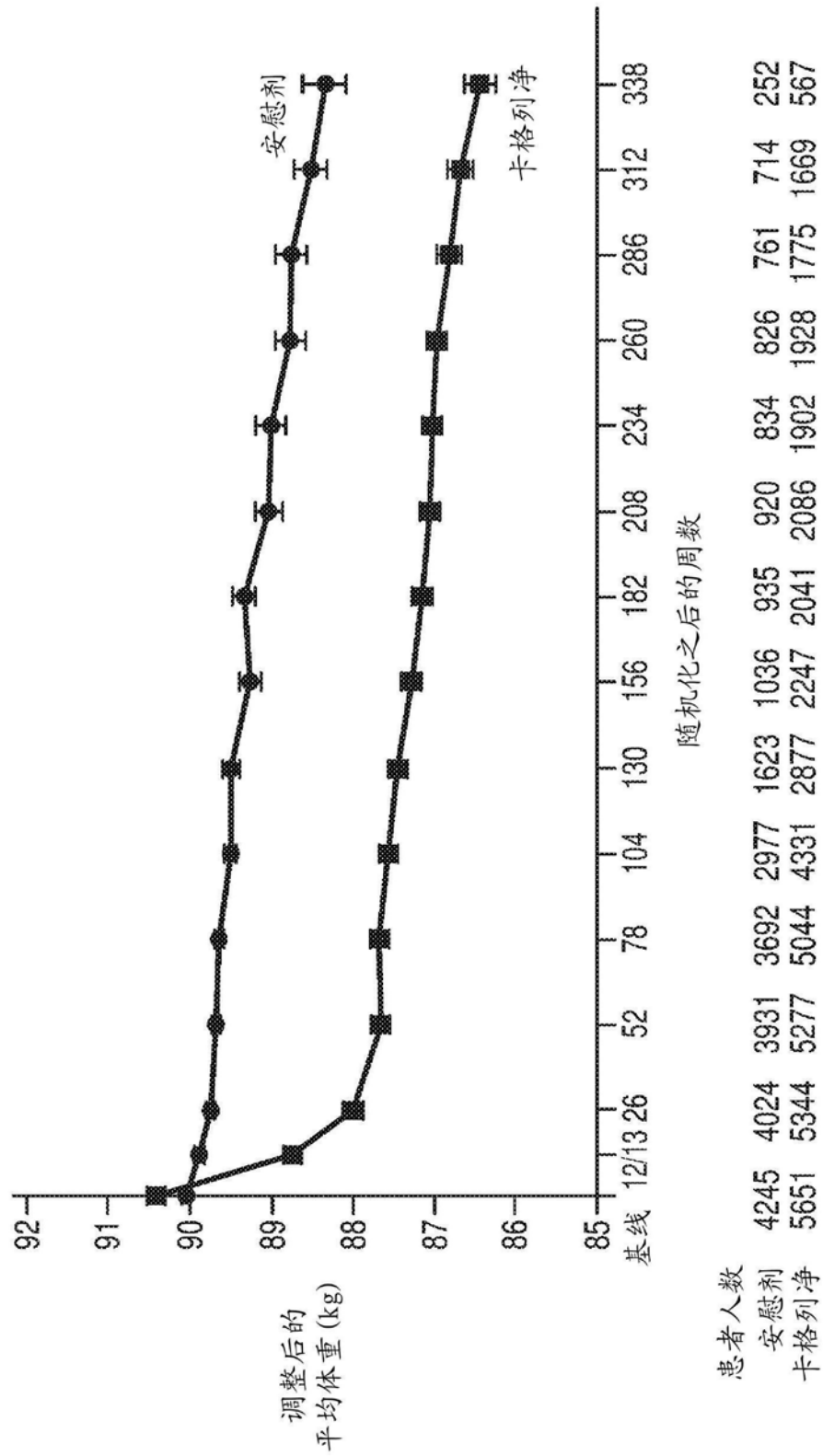


图2b

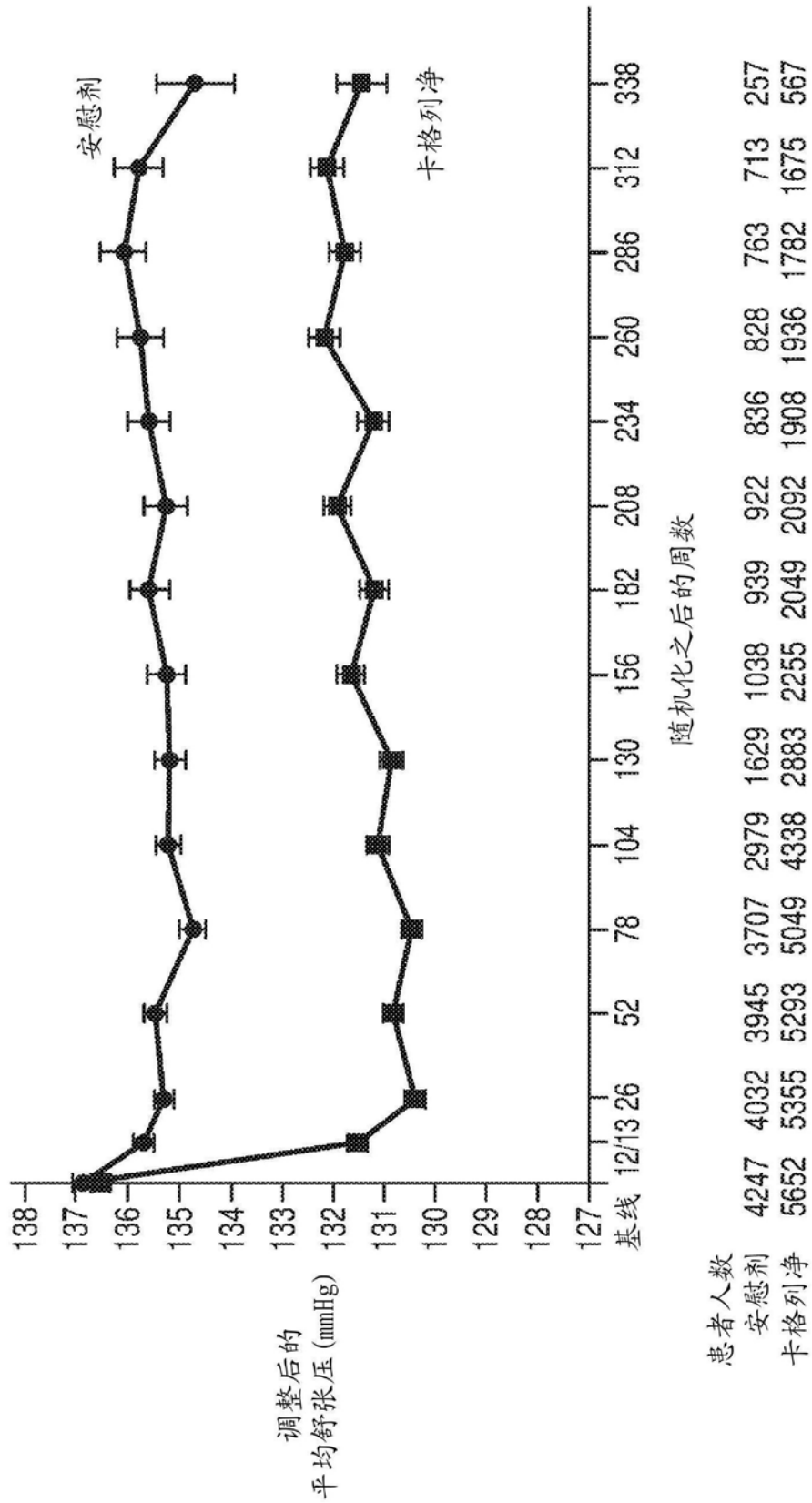


图2c

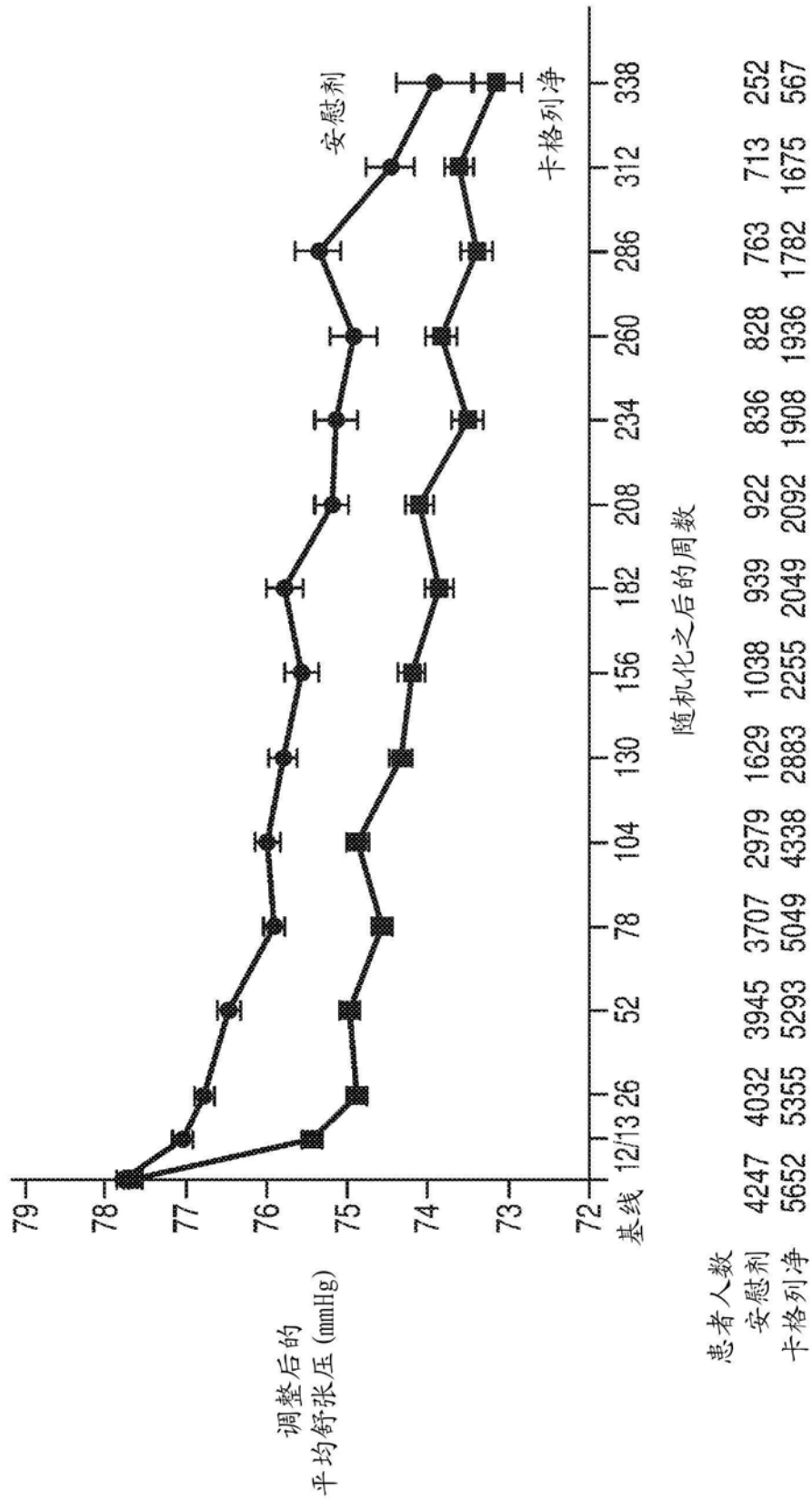
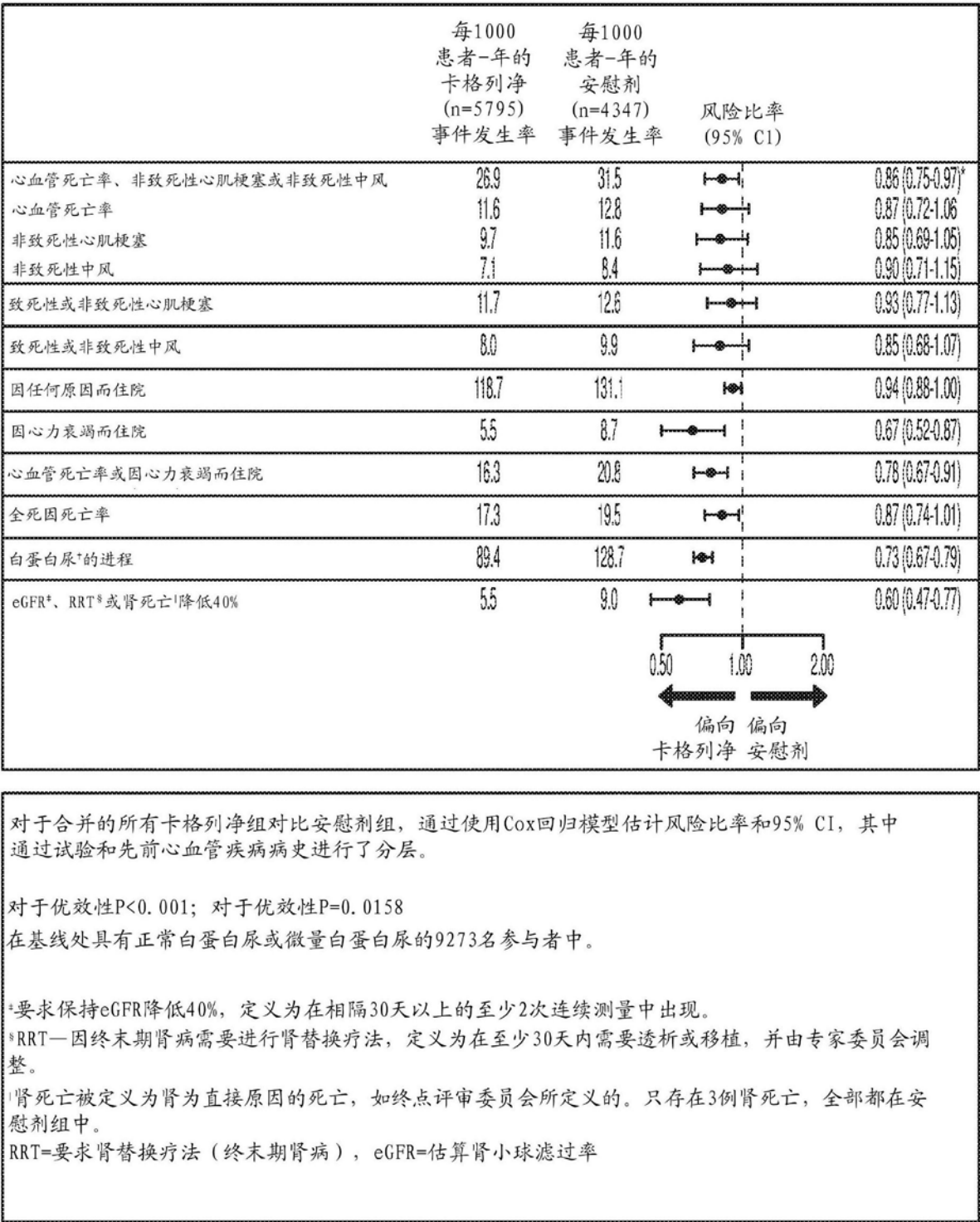


图2d



对于合并的所有卡格列净组对比安慰剂组，通过使用Cox回归模型估计风险比率和95% CI，其中通过试验和先前心血管疾病病史进行了分层。

对于优效性P<0.001；对于优效性P=0.0158
在基线处具有正常白蛋白尿或微量白蛋白尿的9273名参与者中。

[‡]要求保持eGFR降低40%，定义为在相隔30天以上的至少2次连续测量中出现。
[§]RRT—因终末期肾病需要进行肾替换疗法，定义为在至少30天内需要透析或移植，并由专家委员会调整。
^{||}肾死亡被定义为肾为直接原因的死亡，如终点评审委员会所定义的。只存在3例肾死亡，全部都在安慰剂组中。
RRT=要求肾替换疗法（终末期肾病），eGFR=估算肾小球滤过率

图3

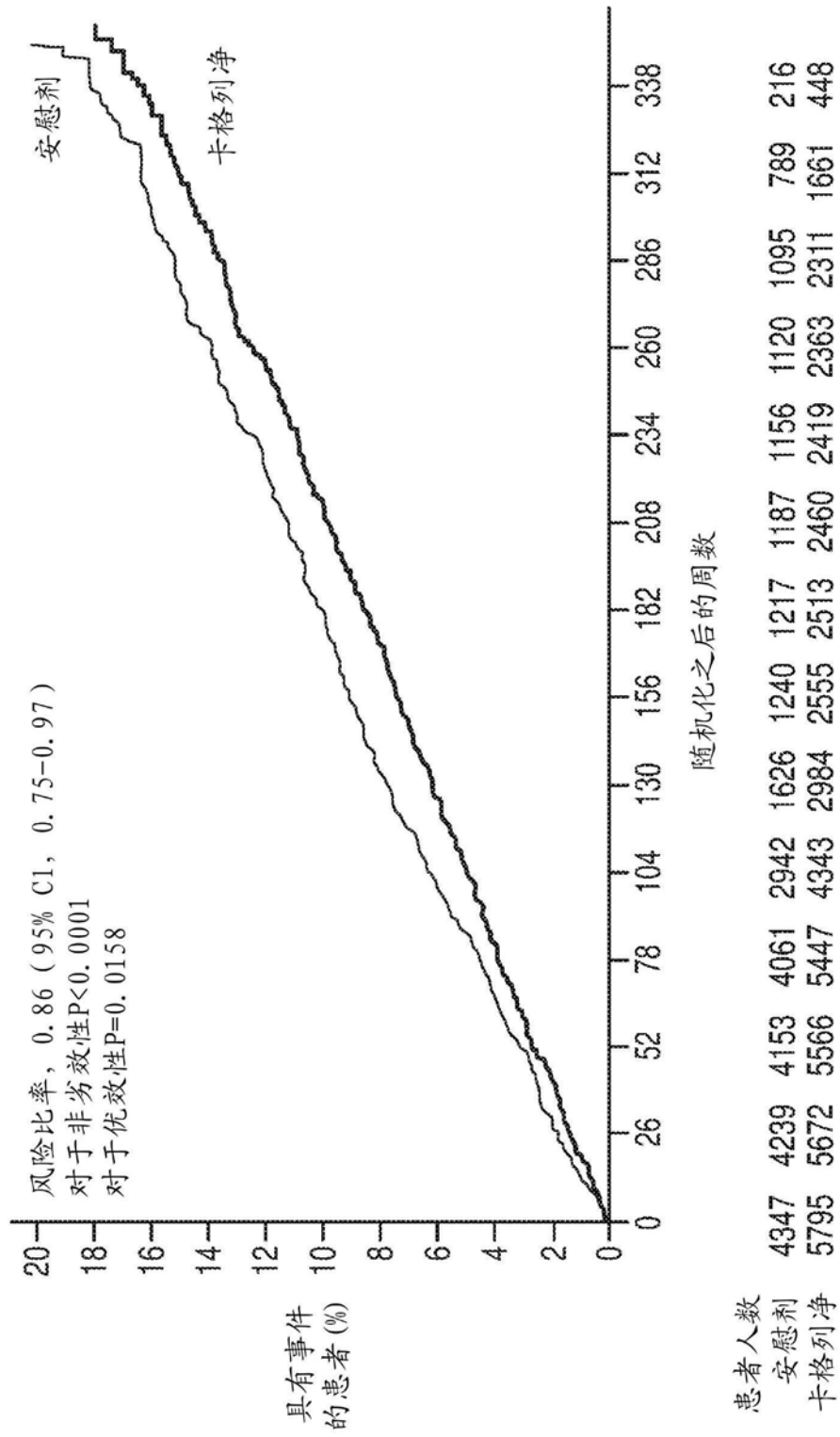


图4a

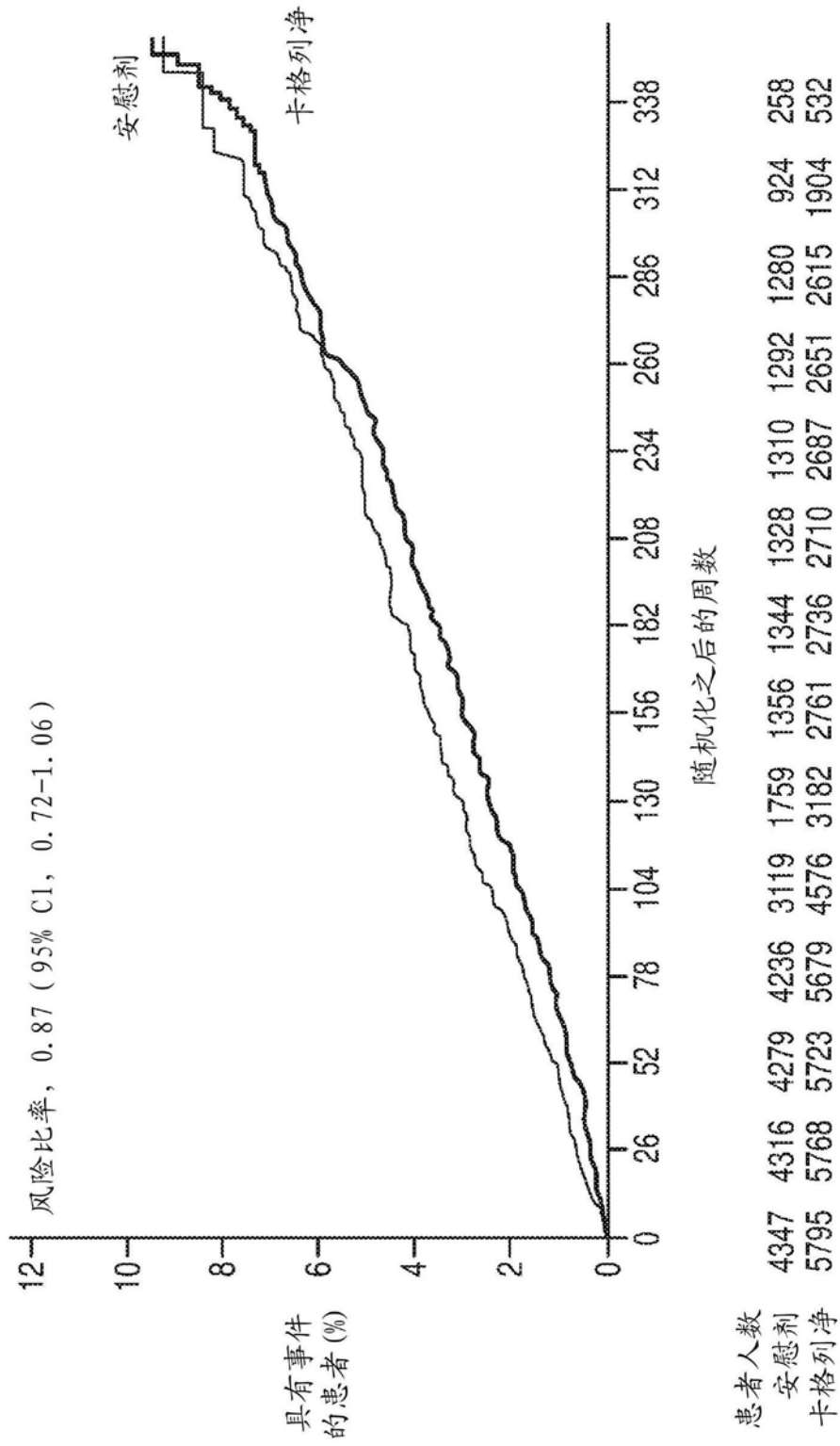


图4b

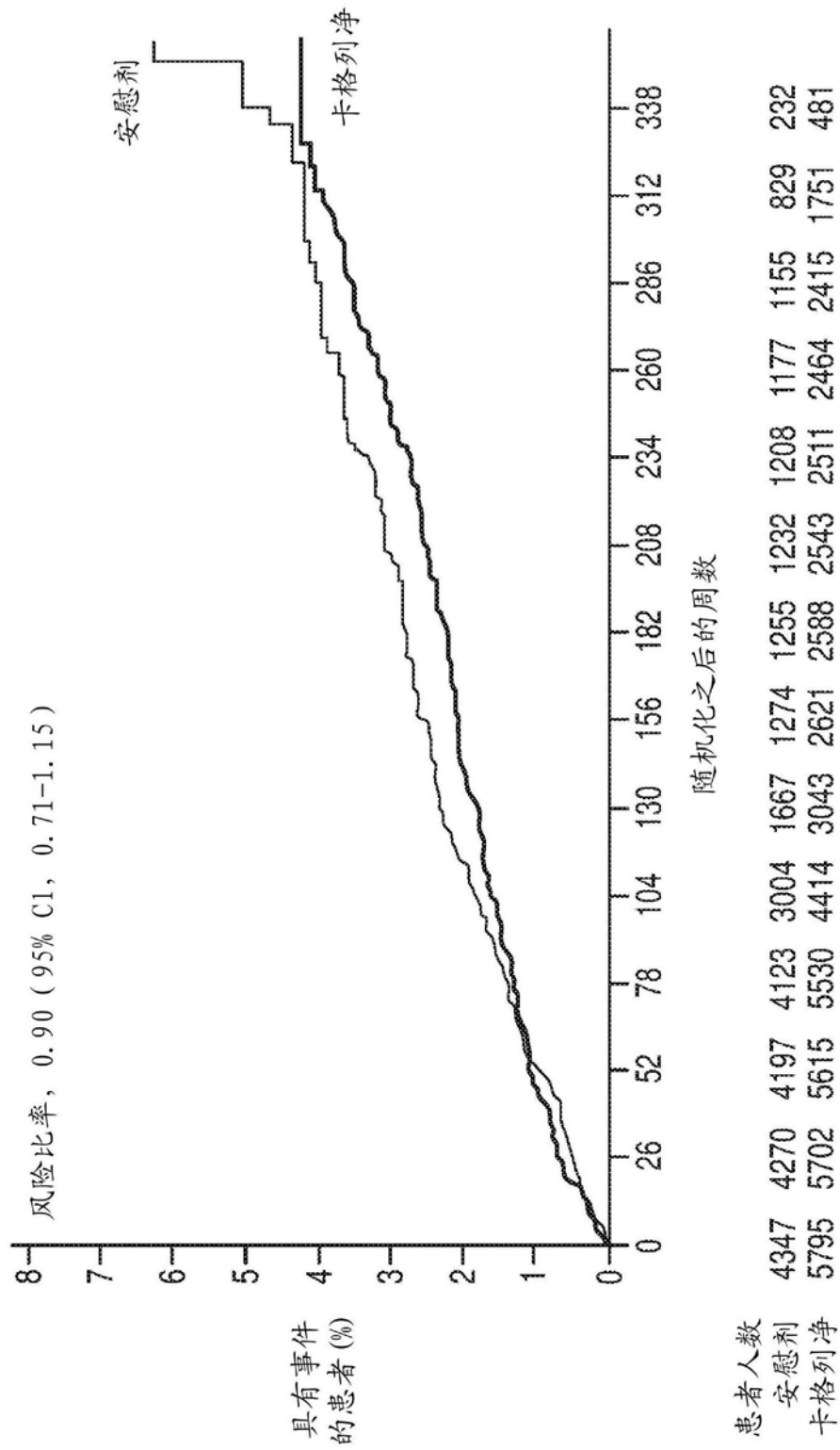


图4c

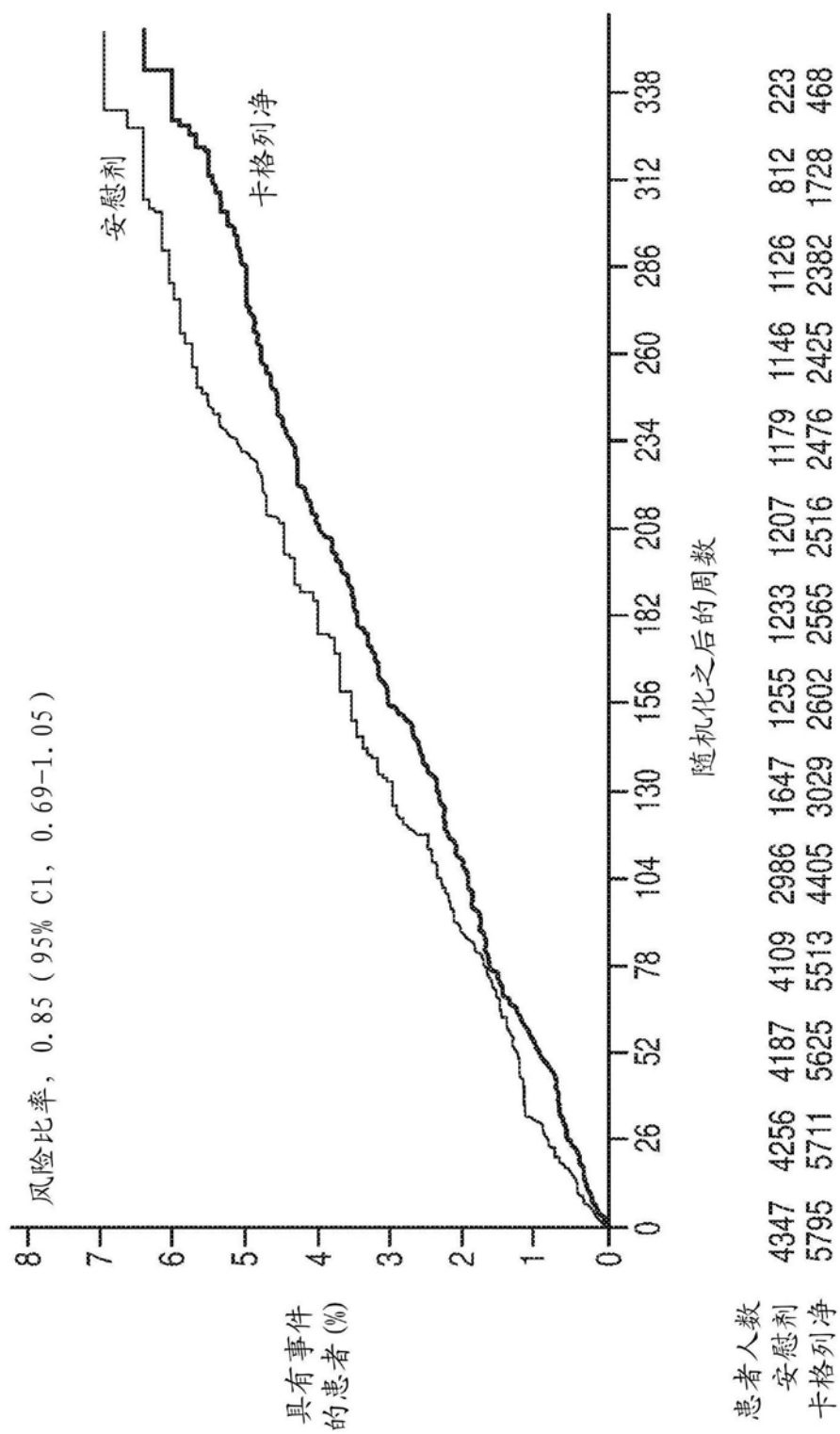


图4d

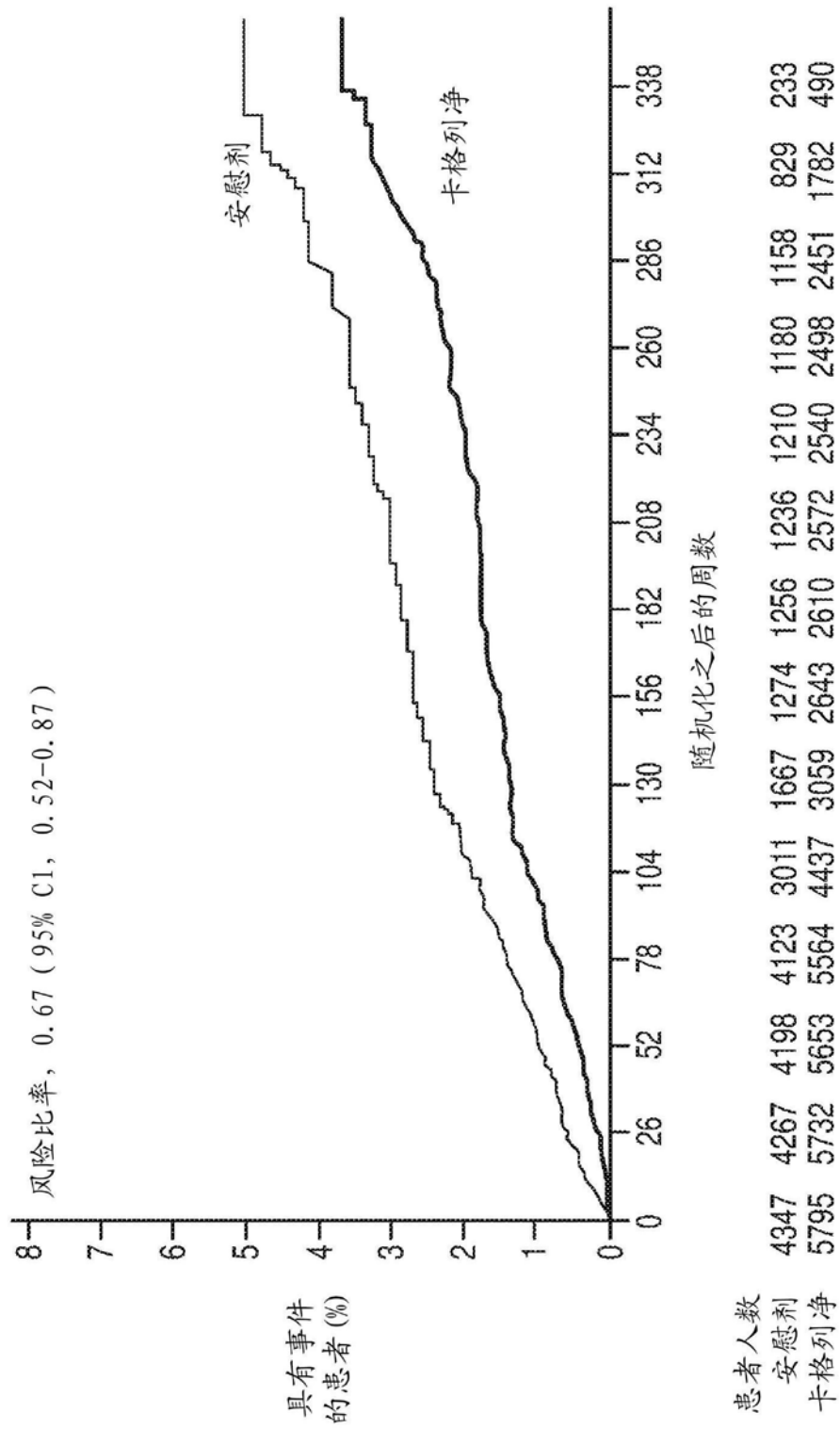


图4e

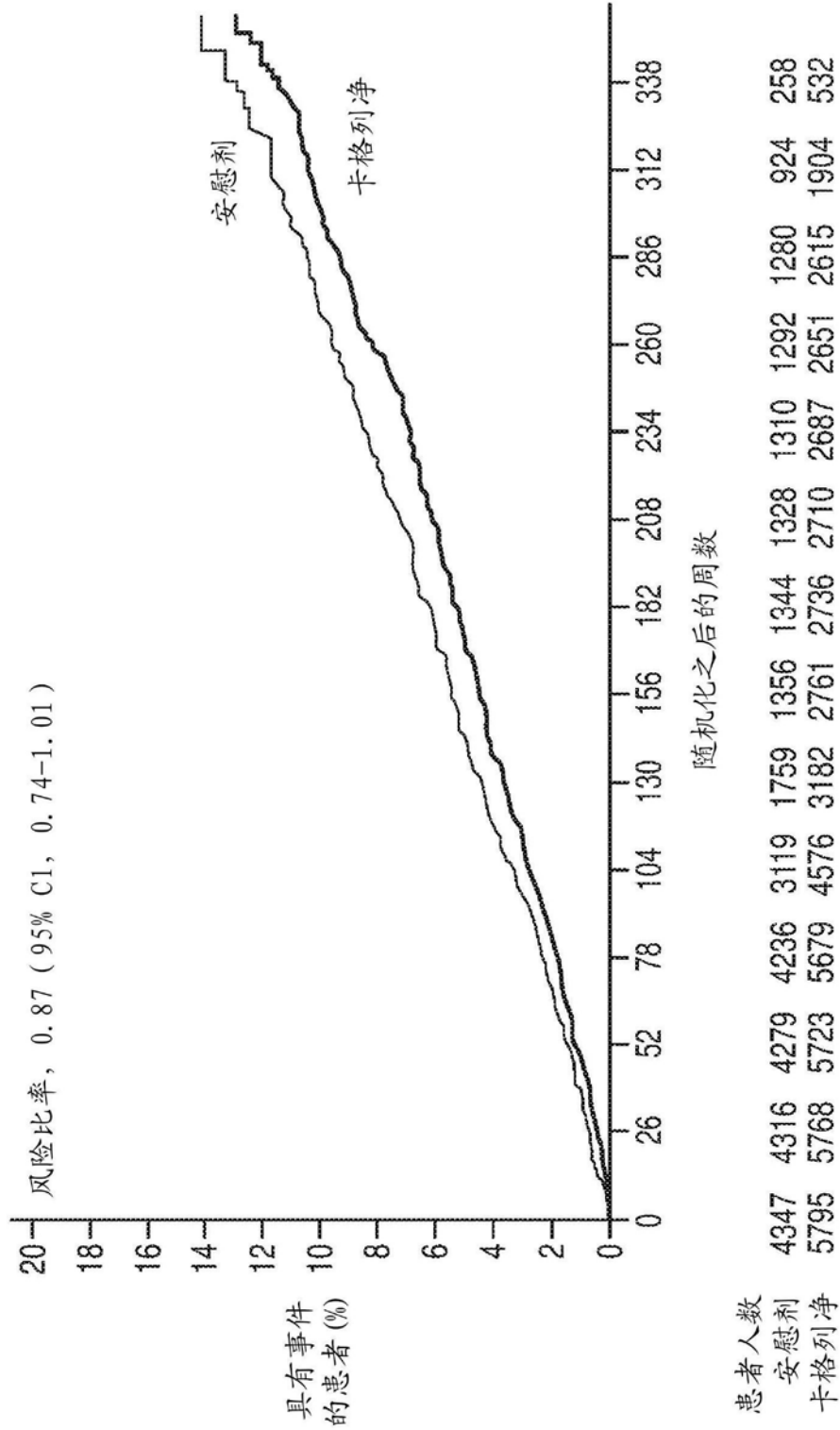


图4f

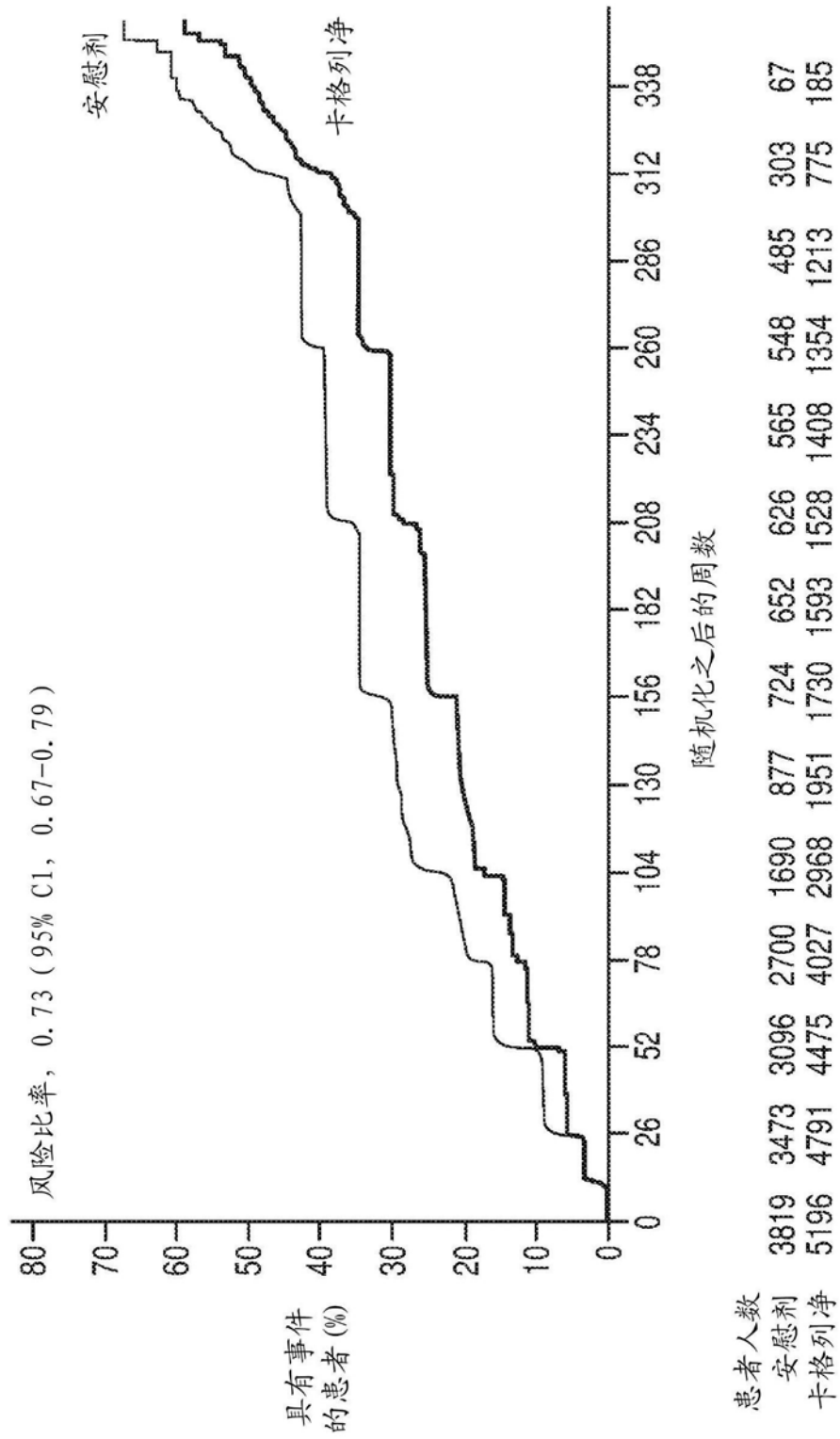


图4g

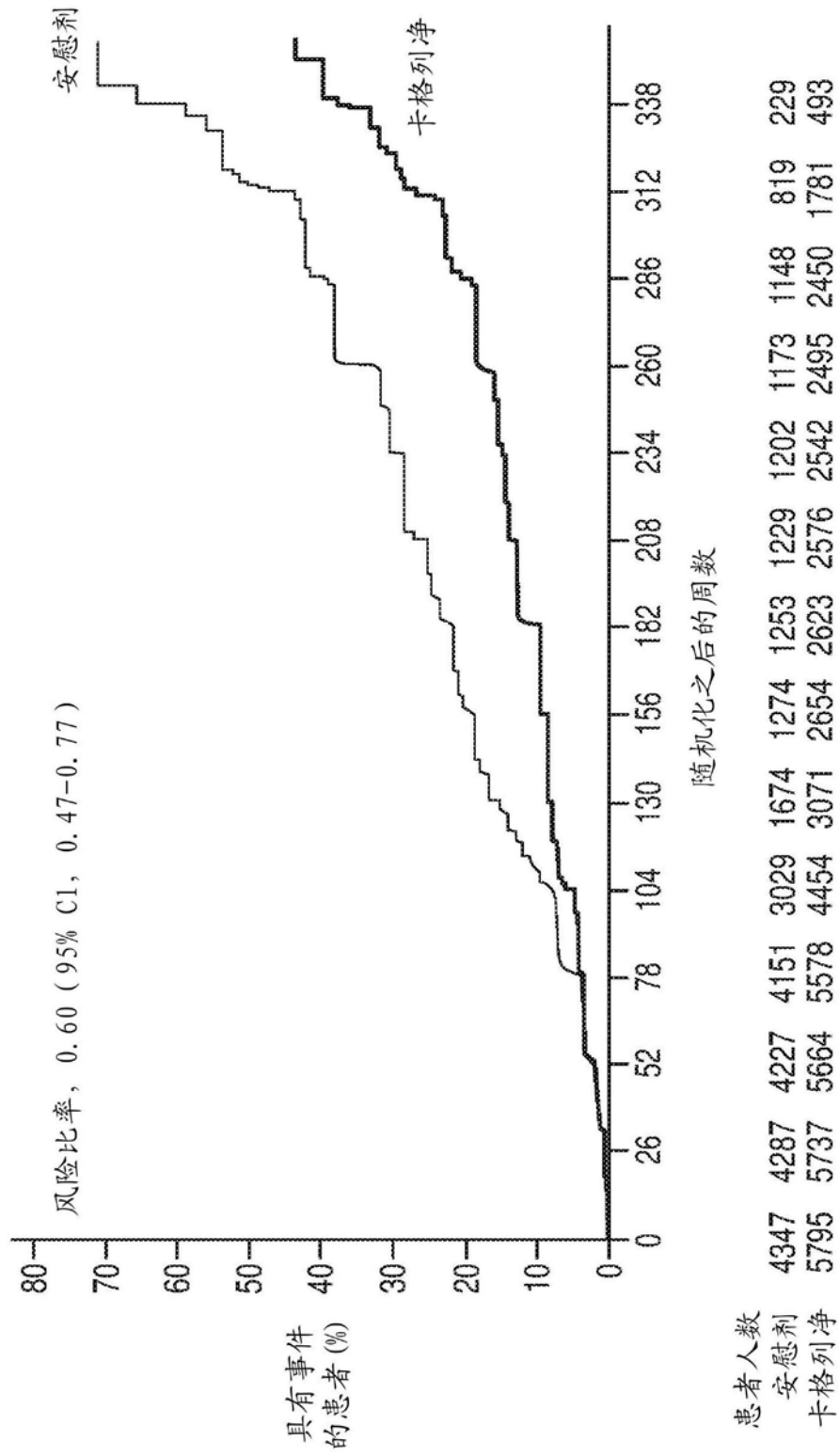


图4h