



(10) 授权公告号 CN 111918655 B

(45) 授权公告日 2024.05.31

(21) 申请号 201980015603.X

(22) 申请日 2019.06.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111918655 A

(43) 申请公布日 2020.11.10

(30) 优先权数据
62/681,391 2018.06.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/035789 2019.06.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/236844 EN 2019.12.12

(73) 专利权人 博希尔公司
地址 法国里昂

(72) 发明人 比尔·西蒙兹 史蒂夫·皮西泰利
凯伦·西格尔 卢比·霍尔德尔
索菲·博泽克 塞巴斯蒂安·博泽

帕斯卡·福克雷
克里斯托弗·阿贝特-恩格斯
朱莉·杜博格 保罗·斯特伦夫
布兰登·戴乐·斯威夫特
玛格丽特·史密斯·弗莱彻

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
专利代理师 金海霞 刘慧

(51) Int.Cl.
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2013177604 A1, 2013.07.11
F Wagner等.Effects of the anti-
diabetic imeglimin in hyperglycemic mice
with septic shock.《Critical Care》.2012,第
16卷(第S1期),S8.

审查员 陈笑宇

权利要求书3页 说明书25页 附图13页

(54) 发明名称

治疗患有慢性肾脏疾病的糖尿病受试者的
方法

(57) 摘要

本公开涉及一种治疗前驱糖尿病或者1型或
2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施
用有效量的伊格列明,其中所述受试者患有慢性
肾脏疾病。

1. 伊格列明在制造用于治疗患有2型糖尿病的人类受试者的药物中的用途,其中所述受试者患有3B期或4期慢性肾脏疾病,以及其中向受试者施用的伊格列明的量为每天500 mg至3000 mg。

2. 伊格列明在制造用于改善患有2型糖尿病的受试者的血糖控制的药物中的用途,其中所述受试者患有3B期或4期慢性肾脏疾病,以及其中向受试者施用的伊格列明的量为每天500 mg至3000 mg。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中伊格列明被施用作为饮食和运动的辅助。

4. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述受试者患有3B期慢性肾脏疾病。

5. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述受试者患有4期慢性肾脏疾病。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者的估算肾小球滤过率(eGFR)在15 ml/min/1.73m²与29 ml/min/1.73m²之间。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者的估算肾小球滤过率(eGFR)在15 ml/min/1.73m²与44 ml/min/1.73m²之间。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者的基线糖基化血红蛋白(HbA1c)百分比在6.8%与12.0%之间。

9. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者患有既往病情。

10. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述伊格列明治疗的受试者具有与安慰剂治疗的受试者相同频率的治疗后出现的不良事件。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中与所述受试者开始伊格列明治疗前相比,所述伊格列明治疗的受试者不经历所述受试者的一种或多种既往病情的一种或多种症状的增加。

12. 根据权利要求9所述的用途,其中所述伊格列明治疗的受试者的一种或多种既往病情在伊格列明治疗后的严重程度或症状没有恶化。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中与所述受试者开始伊格列明治疗前相比,所述伊格列明治疗的受试者的一种或多种既往病情在伊格列明治疗后的严重程度或症状没有恶化。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中与所述受试者服用第二药剂时所预期的相比,所述伊格列明治疗的受试者的一种或多种既往病情在伊格列明治疗后的严重程度或症状没有恶化。

15. 根据权利要求12所述的用途,其中所述既往病情选自高钾血症、高血压、心脏病症、胃肠道病症、神经系统病症、血液和淋巴系统病症、眼部病症、内分泌病症或其组合。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述血液和淋巴系统病症为贫血。

17. 根据权利要求15所述的用途,其中所述既往病情为胃肠道病症。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述胃肠道病症选自腹痛、便秘、腹泻、肠胃气胀、胃食管反流、消化不良、恶心/呕吐或其组合。

19. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中伊格列明治疗的耐受性良好。

20. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中与所述受试者开始伊格列明治疗前相比,所述伊格列明治疗的受试者不经历乳酸酸中毒频率的增加。

21. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中与所述受试者开始伊格列明治疗前相比,所述伊格列明治疗的受试者不经历血浆乳酸的增加或升高。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中与所述受试者开始伊格列明治疗前相比,所述伊格列明治疗的受试者不经历超过3 mmol/L (27 mg/dL) 阈值的血浆乳酸的增加或升高。

23. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中与所述受试者开始伊格列明治疗前相比,所述伊格列明治疗的受试者经历血浆乳酸增加或升高的可能性不大于或小于安慰剂治疗的受试者或第二药剂治疗的受试者。

24. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中伊格列明是口服施用的。

25. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述伊格列明的量为每天1000 mg至3000 mg。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述伊格列明的量为每天1000 mg至2000 mg。

27. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述伊格列明的量为每天1000 mg、1500 mg或2000 mg。

28. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中伊格列明每天施用一次、两次或三次。

29. 根据权利要求28所述的用途,其中伊格列明每天施用两次。

30. 根据权利要求28所述的用途,其中伊格列明每天两次500 mg、每天两次1000 mg或每天一次1500 mg进行施用。

31. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中伊格列明随餐施用。

32. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中伊格列明不随餐施用。

33. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中伊格列明以游离碱或其药学上可接受的盐形式施用。

34. 根据权利要求33所述的用途,其中伊格列明以盐酸盐形式施用。

35. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者在治疗期间经历的减去安慰剂的糖基化血红蛋白(HbA1c)百分比降低在-0.5%与-1.2%之间。

36. 根据权利要求35所述的用途,其中所述受试者在治疗期间经历的减去安慰剂的糖基化血红蛋白(HbA1c)百分比降低在-0.8%与-1.1%之间。

37. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者在治疗期间经历的减去安慰剂的空腹血浆葡萄糖(FPG)降低在-20 mg/dL与-30 mg/dL之间。

38. 根据权利要求37所述的用途,其中所述受试者在治疗期间经历的减去安慰剂的空腹血浆葡萄糖(FPG)降低为-25 mg/dL。

39. 根据权利要求35所述的用途,其中所述治疗期间为4周至52周。

40. 根据权利要求37所述的用途,其中所述治疗期间为4周至52周。

41. 根据权利要求39或40所述的用途,其中所述治疗期间为24周。

42. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者的伊格列明每日稳态暴露量(AUC_{24,ss})为20 µg·hr/mL至100 µg·hr/mL。

43. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者已经接受过现有抗糖尿病治疗。

44. 根据权利要求43所述的用途,其中所述现有抗糖尿病治疗不提供所述受试者的2型糖尿病的充分控制或不能充分控制所述受试者的2型糖尿病。

45. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述受试者未接受过现有抗糖尿病

治疗。

治疗患有慢性肾脏疾病的糖尿病受试者的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及伊格列明 (imeglimin) 用于在患有肾功能不全或慢性肾脏疾病 (CKD) 的患者中治疗代谢性病症, 例如前驱糖尿病、1型或2型糖尿病的用途。

背景技术

[0002] 代谢性病症影响患者的正常代谢过程, 并且包括前驱糖尿病和1型或2型糖尿病。2型糖尿病 (T2DM) 是一种长期代谢性病症, 其特征在于血糖高、胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏。2型糖尿病的患病率在全球范围内呈上升趋势, 2017年有约4.51亿成年人患有糖尿病; 预计到2045年, 这一数字将增加到6.93亿成年人。这种全球性的糖尿病流行造成了巨大的个人、社会和经济负担, 特别是在存在糖尿病的多血管并发症的情况下。前驱糖尿病是糖尿病之前的前驱阶段, 其中并非诊断糖尿病所需的所有症状都存在, 并且血糖高于正常水平, 但未高到足以被称为糖尿病。前驱糖尿病与肥胖 (尤其是腹部或内脏肥胖)、高甘油三酯和/或低HDL胆固醇的血脂异常以及高血压有关。因此, 它是一种代谢素质或综合症, 通常不涉及任何症状, 并且仅涉及高血糖作为唯一标志。1型糖尿病曾经被称为青少年糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病, 是一种慢性病状, 其中胰腺产生很少的胰岛素或不产生胰岛素。

[0003] 慢性肾脏疾病 (CKD) 是一种以肾脏功能随时间逐渐丧失为特征的病状。据估计, 所有糖尿病患者中有30-50%患有慢性肾脏疾病; 超过40%的CKD受试者也患有T2DM。另外, 糖尿病是CKD和终末期肾脏疾病 (ESRD) 的最常见潜在病因, 在超过50%的ESRD病例中都存在T2DM。参见Tuttle等人, 糖尿病性肾脏疾病 (Diabetic kidney disease): ADA共识会议的一篇报告, *Diabetes Care*. 2014; 37(10): 2864-2883。

[0004] 糖尿病性肾脏疾病是一种慢性进行性疾病, 治疗选择有限。此人群的标准护理包括用于肾脏保护的使用肾素血管紧张素系统 (RAS) 抑制剂的疗法和糖尿病护理, 包括高血糖和心血管疾病风险因素的管理, 因为人们普遍认为晚期CKD和T2DM的同时发生会大大加速心血管 (CV) 风险。Palsson R, Patel UD, 糖尿病性肾脏疾病的心血管并发症 (Cardiovascular complications of diabetic kidney disease), *Adv.Chronic.Kidney Dis.* 2014; 21(3): 273-80。实际上, 糖尿病患者之中的超额死亡率似乎主要限于肾脏疾病这一亚组, 并可由其心血管疾病的高负担来解释。

[0005] 显然, 血糖异常的程度预示着肾病的发展, 并且持续、强化的血糖控制可防止糖尿病的微血管并发症的发展。然而, 强化的血糖控制对同时患有T2DM和临床上显著性CKD的患者人群中临床结局的长期影响尚不清楚。尽管有超过15种药物可用于在T2DM患者中管理高血糖, 但这些疗法中的许多要么不受推荐, 要么在伴有中度或重度CKD的情况下需要显著降低剂量。因此, 需要为患有CKD, 特别是中度或重度CKD的糖尿病患者开发更好的治疗选择。

附图说明

[0006] 图1描绘了在1期研究中, 在所有天中1000mg QD伊格列明后, 患有不同程度的肾功能不全的受试者中伊格列明的几何平均血浆浓度 (线性量表)。

[0007] 图2描绘了在1期研究中,第1天1000mg QD伊格列明后,患有不同程度的肾功能不全的受试者中伊格列明的几何平均血浆浓度(半对数量表)。

[0008] 图3描绘了在1期研究中,第8天1000mg QD伊格列明后,患有不同程度的肾功能不全的受试者中伊格列明的几何平均血浆浓度(半对数量表)。

[0009] 图4描绘了在1期研究中,在所有天中500mg bid伊格列明后,肾功能正常对比重度肾功能不全的受试者中伊格列明的几何平均血浆浓度(线性量表)。

[0010] 图5描绘了日本T2DM受试者的2b期研究中,三个剂量组中经安慰剂调整的HbA1c变化。

[0011] 图6描绘了日本T2DM受试者的2b期研究中,三个剂量组中根据HbA1c基线进行的安慰剂调整的HbA1c变化。

[0012] 图7A和7B描绘了日本T2DM受试者的2b期研究中的挽救疗法百分比和响应者百分比。

[0013] 图8描绘了日本T2DM受试者的2b期研究中,三个剂量组中经安慰剂调整的空腹血浆葡萄糖(FPG)降低。

[0014] 图9描绘了在具有各种阶段肾功能的受试者中推荐的伊格列明给药方案之后的 AUC_{ss24} 模拟的箱线图。

[0015] 图10描绘了1b期研究的预计每日稳态暴露量(均值和SD)以及先前2b期研究的实际每日稳态暴露量。

[0016] 图11描绘了按治疗和CKD期进行的第15天血浆伊格列明最大浓度。实心圆=算术平均值, \bar{x} =几何平均值。框表示第一个四分位数(Q1)、中数和第三个四分位数(Q3)。晶须表示下围栏内的最小观察值和上围栏内的最大观察值。下围栏和上围栏被分别定义为 $Q1-1.5*(Q3-Q1)$ 和 $Q3+1.5*(Q3-Q1)$ 。

[0017] 图12描绘了按治疗和CKD期进行的第15天伊格列明血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)。实心圆=算术平均值, \bar{x} =几何平均值。框表示第一个四分位数(Q1)、中数和第三个四分位数(Q3)。晶须表示下围栏内的最小观察值和上围栏内的最大观察值。下围栏和上围栏被分别定义为 $Q1-1.5*(Q3-Q1)$ 和 $Q3+1.5*(Q3-Q1)$ 。

发明内容

[0018] 本公开提供了一种在患有慢性肾脏疾病,特别是中度和重度CKD的受试者中治疗糖尿病的方法,所述方法包括向有需要的受试者口服施用有效量的伊格列明。

具体实施方式

[0019] 为了可以更容易地理解本公开,首先定义某些术语。如在本申请中使用的,除非本文另有明确规定,否则以下每个术语应具有以下阐述的含义。在整个申请中阐述了另外的定义。

[0020] 在本说明书和所附的权利要求书中,除非上下文另外明确指出,否则不带具体数量的单数形式包括复数指称物。不带具体数量的指称物以及术语“一个或多个”和“至少一个”在本文中可以互换使用。在某些方面,不带具体数量的指称物表示“单个”。在其他方面,不带具体数量的指称物包括“两个或更多个”或“多个”。

[0021] 此外,在本文中使用的“和/或”应被视为具体公开了两个指定特征或部件中的每一个,其与另一个特征或部件一起或不与另一个特征或部件一起。因此,在本文中在短语例如“A和/或B”中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”,“A或B”,“A”(单独)和“B”(单独)。同样,在短语例如“A、B和/或C”中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0022] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所涉及的领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0023] 在整个说明书和权利要求书中与数值结合使用的术语“约”表示本领域技术人员熟悉并可接受的精度区间。这种精度区间为 $\pm 10\%$ 。

[0024] 术语“治疗期间”是指向受试者施用药物并且测量受试者的某些参数并将其与基线值比较的时间段。例如,治疗期间可以是约2周至约2年。在一些实施方案中,治疗期间可以是约2、约4、约6、约8、约10、约12、约14、约16、约18、约20、约24、约52、约76或约104周。可以通过测量某些参数并计算整个治疗期间相对于基线的变化来评估药物的功效。功效参数包括但不限于减去安慰剂的糖基化血红蛋白(HbA1c)百分比降低和减去安慰剂的空腹血浆葡萄糖(FPG)降低。

[0025] 如本文所用,术语“AUC”是指在施用药物后血浆浓度对时间的曲线图的曲线下面积。

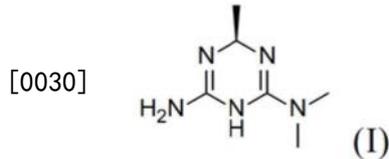
[0026] 本公开还描述了一种使用伊格列明治疗患有前驱糖尿病或糖尿病以及CKD 3B期或4期的受试者的方法。本公开描述了一种使用伊格列明治疗患有T2DM和CKD 3B期或4期的受试者的方法。本公开还描述了一种使用伊格列明治疗患有1型糖尿病和CKD 3B期或4期的受试者的方法。

[0027] 高血糖的管理对患有糖尿病性肾脏疾病的受试者提出了特别的挑战。由于这些受试者的肾功能丧失,因此许多已批准的肾清除型抗高血糖疗法需要减少剂量或不受推荐。因此,在患有肾脏疾病,特别是中度或重度CKD的受试者中,糖尿病管理的治疗选择有限。此人群中经常使用胰岛素和所选的胰岛素促分泌剂,例如磺酰脲药物;然而,降低的胰岛素清除率会延长胰岛素作用的持续时间,从而增加包括严重低血糖症在内的低血糖事件的风险。考虑到CKD患者中强化的血糖控制的严重低血糖风险,最近的临床指南建议在存在中度或重度CKD的情况下将目标HbA1c设定为7.0%。参见美国糖尿病协会,糖尿病医疗标准,2018年(American Diabetes Association,Standards of Medical Care in Diabetes-2018)。

[0028] 大多数批准的抗高血糖疗法可用于估算肾小球滤过率(eGFR)低至45ml/min/1.73m²的患者(即,至CKD 3A期)。然而,大多数疗法在CKD 3B和4期(eGFR 15-44ml/min/1.73m²)中都降低剂量或禁忌使用,每年影响约200,000例病例,在美国约有200万流行病例。例如,二甲双胍在估算肾小球滤过率(eGFR)低于30ml/min/1.73m²的患者中被禁忌使用,并且不推荐用于eGFR在30-44ml/min/1.73m²之间的患者。另外,对于许多可用于患有CKD的糖尿病患者的治疗剂,由于患者肾功能下降,它们通常会失去功效。因此,对于大量患有这种程度的晚期糖尿病性肾脏疾病的患者来说,用于血糖控制的安全有效的患者选择范围有限。

[0029] 伊格列明被公开为5,6-二氢-4-二甲基胺-2-亚氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪,并描述

于美国专利第7,034,021号、第7,452,883号、第7,767,676号、第7,501,511号、第8,227,465号、第8,791,115号、第8,217,040号、第8,461,331号、第8,846,911号、第9,035,048号、第8,742,102号、第8,592,370号、第8,980,828号、第8,742,103号、第9,271,984号和第8,937,066号。根据世界卫生组织(WHO)的标准,伊格列明可被称为(6R)-N²,N²,6-三甲基-3,6-二氢-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。化合物I也被称为伊格列明。



[0031] 伊格列明是含四氢三嗪的新型口服抗糖尿病剂中的第一个,具有靶向线粒体生物能和功能的独特作用机制。

[0032] 伊格列明已在患有T2DM的受试者中以单一疗法形式和加上二甲双胍和西他列汀的形式进行了长达24周的研究。在每项研究中,对于每日两次(BID)1500mg的剂量来说,伊格列明都具有良好的耐受性,其安全性与安慰剂相当,并且减去安慰剂的糖基化血红蛋白(HbA1c)降低在-0.42%至-0.72%范围内。

[0033] 伊格列明的药代动力学(PK)的特征在于,当剂量在250至2000mg范围内增加时小于剂量比例的暴露,蛋白结合低(<8%结合),在标准体外测定中无明显代谢,并且肾脏消除为主要排泄途径。

[0034] 治疗方法

[0035] 本发明涉及一种使用伊格列明治疗患有肾功能不全或慢性肾脏疾病的患者的代谢性病征的方法。

[0036] 在某些实施方案中,可能适合于本公开的方法的患者可能患有以下一种或多种疾病、病症或病状或处于这种风险中:1型糖尿病、2型糖尿病、糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、高血糖、餐后高血糖、空腹高血糖、成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA)、超重、肥胖、血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松症、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、多囊卵巢综合征、代谢综合征、肾病、微量白蛋白尿或大量白蛋白尿、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病、学习或记忆障碍、神经退行性病征或认知障碍、心血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、周围动脉闭塞性疾病、心肌病(包括例如尿毒症心肌病)、心力衰竭、心脏肥大、心律失常、血管再狭窄、中风、(肾脏、心脏、脑或肝脏)缺血/再灌注损伤、(肾脏、心脏、脑或肝脏)纤维化、(肾脏、心脏、脑或肝脏)血管重塑;糖尿病疾病,尤其是2型糖尿病(例如潜在疾病)。

[0037] 在一个方面,本公开涉及一种治疗前驱糖尿病或者1型或2型糖尿病的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的伊格列明,其中所述受试者患有慢性肾脏疾病。出乎意料的是,与具有正常肾功能的患者相比,伊格列明为患有中度至重度慢性肾脏疾病的患者提供了相似的安全性和功效。

[0038] 在另一方面,本公开提供了一种改善患有前驱糖尿病或者1型或2型糖尿病的受试者的血糖控制的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的伊格列明,其中所述受试者患有慢性肾脏疾病。

[0039] 在另一方面,本公开提供了一种改善患有前驱糖尿病或者1型或2型糖尿病的受试者的血糖控制作为饮食和运动的辅助的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的伊格列明,其中所述受试者患有慢性肾脏疾病。

[0040] 在一些实施方案中,所述受试者患有前驱糖尿病。在一些实施方案中,所述受试者患有1型或2型糖尿病。在一些实施方案中,所述受试者患有2型糖尿病。

[0041] 如果患者的肾功能或结构异常超过3个月,那么认为所述患者患有慢性肾脏疾病。CKD的定义包括所有具有肾损伤标志的个体或估算肾小球滤过率(eGFR)相隔90天至少2次小于60ml/min/1.73m²的个体(有或没有肾损伤标志)。肾脏疾病的标志可以包括:胱抑素C、白蛋白尿(白蛋白与肌酐之比(ACR) > 3mg/mmo1)、血尿(或推测或确认的肾起源)、由于肾小管病症引起的电解质异常、肾脏组织学异常、通过影像学检测到的结构异常(例如多囊肾、反流性肾病)或肾脏移植史。

[0042] 在一些实施方案中,CKD可以基于患者的eGFR进行分类:

期	肾功能状态	eGFR
1期	肾功能正常	90或更高
2期	肾功能轻度丧失	60至89
3A期	肾功能轻度至中度丧失	45至59
3B期	肾功能中度至重度丧失	30至44
4期	肾功能重度丧失	15至29
5期	终末期肾脏疾病(ESRD)	小于15

[0044] 在一些实施方案中,受试者患有轻度肾功能不全。在一些实施方案中,受试者患有2期慢性肾脏疾病。

[0045] 在一些实施方案中,受试者患有轻度至中度肾功能不全。在一些实施方案中,受试者患有中度至重度肾功能不全。在一些实施方案中,受试者患有3A期(或3a期)慢性肾脏疾病。在一些实施方案中,受试者患有3B期(或3b期)慢性肾脏疾病。3A期和3B期一起被认为是3期慢性肾脏疾病。

[0046] 在一些实施方案中,受试者患有重度肾功能不全。在一些实施方案中,受试者患有4期慢性肾脏疾病。

[0047] 在一些实施方案中,所述受试者患有3B期或4期慢性肾脏疾病。

[0048] 在一些实施方案中,所述受试者的eGFR为约45ml/min/1.73m²至约59ml/min/1.73m²。

[0049] 在一些实施方案中,所述受试者的eGFR为约15ml/min/1.73m²至约44ml/min/1.73m²。

[0050] 在一些实施方案中,所述受试者的eGFR为约15ml/min/1.73m²至约29ml/min/1.73m²。在一些实施方案中,所述受试者的eGFR为约30ml/min/1.73m²至约44ml/min/1.73m²。

[0051] 在一些实施方案中,所述受试者的eGFR为约30ml/min/1.73m²至约59ml/min/1.73m²。

[0052] 在一些实施方案中,CKD可以基于患者的白蛋白与肌酐之比(ACR)进行分类。白蛋白尿是尿白蛋白排泄增加并且是肾损伤的标志。正常人将非常少量的蛋白质排泄在尿中。

白蛋白与肌酐之比 (ACR) 是检测蛋白质升高的一种方法。通过将白蛋白浓度 (毫克) 除以肌酐浓度 (克) 来计算 ACR。白蛋白尿中度增加称为微量白蛋白尿 (ACR30-300mg/g), 是指白蛋白排泄高于正常范围, 但低于总蛋白检测水平。白蛋白尿严重增加称为大量白蛋白尿 (ACR >300), 是指白蛋白升高更高, 并伴有肾小球滤过率的逐渐下降。

[0053] 在一些实施方案中, 本公开提供了一种用于治疗患有代谢性病症 (例如, T2DM) 和慢性肾脏疾病的受试者的方法, 所述方法包括:

[0054] 确定受试者的慢性肾脏疾病的严重程度;

[0055] 基于慢性肾脏疾病的严重程度, 确定伊格列明对受试者的有效给药方案; 和

[0056] 根据给药方案向受试者施用伊格列明。

[0057] 在一些实施方案中, 所述方法包括向有需要的受试者口服施用有效量的伊格列明。在一些实施方案中, 伊格列明可以通过注射 (例如静脉内注射) 施用于受试者。

[0058] 在一些实施方案中, 根据本文描述的方法的伊格列明治疗的耐受性良好。

[0059] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者与这名或这组受试者开始伊格列明治疗前相比不经历乳酸中毒频率的增加。

[0060] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者与这名或这组受试者开始伊格列明治疗前相比不经历血浆乳酸的增加或升高。

[0061] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者与这名或这组受试者开始伊格列明治疗前相比不经历超过 3mmol/L (27mg/dL) 阈值的血浆乳酸的增加或升高。

[0062] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者与这名或这组受试者开始伊格列明治疗前相比经历血浆乳酸增加或升高的可能性不大于或小于安慰剂治疗的受试者或第二药剂 (包括本文所述的示例性抗糖尿病剂) 治疗的受试者。

[0063] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者具有与一名或一组安慰剂治疗的受试者相似或相同频率的治疗后出现的不良事件 (treatment-emergent adverse event)。

[0064] 在一些实施方案中, 根据本文所述方法的这名或这组伊格列明治疗的受试者患有既往病情 (pre-existing medical condition)。在一些实施方案中, 所述既往病情不是慢性肾脏疾病。

[0065] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者的一种或多种既往病情在伊格列明治疗后的严重程度或症状与这名或这组受试者服用第二药剂 (包括本文所述的示例性抗糖尿病剂) 时所预期的相比没有恶化。

[0066] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者与这名或这组受试者开始伊格列明治疗前相比不经历这名或这组受试者的一种或多种既往病情的一种或多种症状的增加。

[0067] 在一些实施方案中, 一名伊格列明治疗的受试者或一组伊格列明治疗的受试者的一种或多种既往病情在伊格列明治疗后的严重程度或症状没有恶化。在一些实施方案中, 这名伊格列明治疗的受试者或这组受试者的一种或多种既往病情在伊格列明治疗后的严重程度或症状与这名或这些受试者开始伊格列明治疗前相比没有恶化。

[0068] 在一些实施方案中, 所述既往病情选自高钾血症、高血压、心脏病症、胃肠道病症、

神经系统病症、血液和淋巴系统病症(例如贫血)、眼部病症、内分泌病症或其组合。

[0069] 在一些实施方案中,所述既往病情为心脏病症。在一些实施方案中,所述心脏病症选自冠状动脉疾病、房颤、充血性心力衰竭、心肌梗塞或其组合。

[0070] 在一些实施方案中,所述既往病情为胃肠道病症。在一些实施方案中,所述胃肠道病症选自腹痛、便秘、腹泻、肠胃气胀、胃食管反流、消化不良、恶心/呕吐或其组合。

[0071] 在一些实施方案中,所述既往病情为神经系统病症。在一些实施方案中,所述神经系统病症选自糖尿病神经病、周围神经病或其组合。

[0072] 在一些实施方案中,所述既往病情为血液和淋巴系统病症。在一些实施方案中,所述血液和淋巴系统病症选自贫血、恶性贫血、维生素B12依赖性贫血、维生素B12缺乏症或其组合。

[0073] 在一些实施方案中,所述既往病情为眼部病症。在一些实施方案中,所述眼部病症选自青光眼、白内障或其组合。

[0074] 在一些实施方案中,所述既往病情为内分泌或代谢病症。在一些实施方案中,所述内分泌或代谢病症选自糖尿病、痛风、高尿酸血症、尿酸升高、继发性甲状旁腺功能低下或其组合。

[0075] 在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约500mg至3000mg。在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约750mg至约3000mg、约1000mg至约3000mg、约1250mg至约3000mg、约1500mg至约3000mg、约1750mg至约3000mg、约2000mg至约3000mg、约2250mg至约3000mg、约2500mg至约3000mg或约2750mg至约3000mg。

[0076] 在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约500mg至2750mg、约500mg至约2500mg、约500mg至约2250mg、约500mg至约2000mg、约500mg至约1750mg、约500mg至约1500mg、约500mg至约1250mg、约500mg至约1000mg或约500mg至约750mg。

[0077] 在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约675mg、约700mg、约725mg、约750mg、约775mg、约800mg、约825mg、约850mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约1800mg、约1900mg、约2000mg、约2100mg、约2200mg、约2300mg、约2400mg、约2500mg、约2600mg、约2700mg、约2800mg、约2900mg、约3000mg,或在任两个前述值之间的范围内。

[0078] 在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约500mg至约750mg、约750mg至约1250mg、约900mg至约1100mg、约1000mg至约2000mg、约1250mg至约1750mg或约1400至约1600mg。

[0079] 在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约1000mg。在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约1500mg。在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为约2000mg。在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为1000mg。在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为1500mg。在一些实施方案中,每天施用的伊格列明的量为2000mg。

[0080] 在一些实施方案中,每天向患有CKD的糖尿病受试者施用的伊格列明的量可以与向肾功能正常的糖尿病受试者施用的量基本相同。

[0081] 在一些实施方案中,每天向患有CKD的糖尿病受试者施用的伊格列明的量低于向肾功能正常的糖尿病受试者施用的量。

[0082] 在一些实施方案中,每天向患有CKD(例如3B期CKD或4期CKD)的糖尿病受试者施用的伊格列明的量为向肾功能正常的糖尿病受试者施用的量的约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约100%,或在任两个前述值之间的范围内,例如为向肾功能正常的糖尿病受试者施用的量的约20%至约100%。

[0083] 在一些实施方案中,每天向患有CKD(例如3B期CKD或4期CKD)的糖尿病受试者施用的伊格列明的量为向肾功能正常的糖尿病受试者施用的量的约20%至约40%、约20%至约30%、约30%至约50%、约30%至约40%、约40%至约60%、约40%至约50%、约50%至约70%、约50%至约60%或约60%至约70%。

[0084] 在一些实施方案中,每天向患有CKD(例如3B期CKD或4期CKD)的糖尿病受试者施用的伊格列明的量为约750mg、约1000mg、约1500mg、约2000mg,或在任两个前述值之间的范围内。

[0085] 在一些实施方案中,伊格列明不随餐或在餐前施用。在一些实施方案中,伊格列明在餐前超过两小时施用。在一些实施方案中,伊格列明随餐施用。在一些实施方案中,伊格列明在餐后超过两小时施用。

[0086] 在一些实施方案中,伊格列明每天一次、每天两次或每天三次地施用。在一些实施方案中,伊格列明每天施用一次。在一些实施方案中,伊格列明每天施用两次。

[0087] 在一些实施方案中,向受试者每天两次施用药约500mg伊格列明。在一些实施方案中,向受试者每天两次施用药约750mg伊格列明。在一些实施方案中,向受试者每天两次施用药约1000mg伊格列明。在一些实施方案中,向受试者每天两次施用药约1500mg伊格列明。

[0088] 在一些实施方案中,向受试者每天一次施用药约750mg伊格列明。在一些实施方案中,向受试者每天一次施用药约1000mg伊格列明。在一些实施方案中,向受试者每天一次施用药约1500mg伊格列明。

[0089] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是人类或动物。在一些实施方案中,所述受试者是人类。

[0090] 在一些实施方案中,所述受试者是男性。在一些实施方案中,所述受试者是女性。

[0091] 在一些实施方案中,受试者年龄超过约18岁。在一些实施方案中,受试者年龄未超过约18岁。在一些实施方案中,受试者在约6至约18岁、约6至约12岁或约12至约18岁之间。在一些实施方案中,受试者年龄超过约20岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过约25岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过约30岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过约35岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过40岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过45岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过50岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过55岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过60岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过65岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过70岁。在一些实施方案中,受试者年龄超过75岁。

[0092] 在一些实施方案中,伊格列明以游离碱或其药学上可接受的盐形式施用。在一些实施方案中,伊格列明以游离碱形式施用。在一些实施方案中,伊格列明以其药学上可接受的盐形式施用。当伊格列明为药学上可接受的盐形式时,所述盐可包括与无机酸的盐、与有机酸的盐以及与酸性氨基酸的盐。与无机酸的盐的有用实例包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和磷酸的盐。

[0093] 与有机酸的盐的有用实例包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、草

酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸的盐。

[0094] 在一些实施方案中,伊格列明以盐酸盐形式施用。如本文所述,向受试者施用的伊格列明的量是指伊格列明游离碱的量。当使用伊格列明盐酸盐时,本文所述的实例可指“伊格列明”。

[0095] 在一些实施方案中,受试者的基线糖基化血红蛋白(HbA1c)百分比为约6.8%至约12.0%。

[0096] 在一些实施方案中,受试者的基线糖基化血红蛋白(HbA1c)百分比为约7.0%、约8.0%、约9.0%、约10.0%、约11.0%或约12.0%,或在任两个前述值之间的范围内。

[0097] 可以通过测量在治疗期间受试者的某些参数的变化来评估伊格列明的功效。与基线相比减去安慰剂的变化或经安慰剂调整的变化是指接受伊格列明的受试者的变化与接受安慰剂的受试者的变化之间的差异。在一些实施方案中,使用最小二乘均值(LS均值)来计算与基线相比的变化。

[0098] 伊格列明功效的主要评估基于糖基化血红蛋白(HbA1c)的水平。主要标准是与安慰剂相比,从基线到治疗期间结束时HbA1c的变化。

[0099] 在一些实施方案中,受试者在治疗期间经历了减去安慰剂的糖基化血红蛋白(HbA1c)百分比降低。在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的HbA1c百分比降低为约-0.5%至约-1.2%。在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的HbA1c百分比降低为约-0.6%至约-1.1%、约-0.7%至约-1.0%或约-0.8%至约-0.9%。

[0100] 在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的HbA1c百分比降低为约-0.5%、约-0.6%、约-0.7%、约-0.8%、约-0.9%、约-1.0%、约-1.1%或约-1.2%,或在任两个前述值之间的范围内。在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的HbA1c百分比降低为约-0.8%。在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的HbA1c百分比降低为约-1.0%。

[0101] 在一些实施方案中,受试者经历了减去安慰剂的空腹血浆葡萄糖(FPG)降低。在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的FPG降低为约-20mg/dL至约-30mg/dL。在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的FPG降低为约-21mg/dL至约-28mg/dL、约-22mg/dL至约-27mg/dL、约-23mg/dL至约-26mg/dL或约-24mg/dL至约-25mg/dL。

[0102] 在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的FPG降低为约-20mg/dL、约-21mg/dL、约-22mg/dL、约-23mg/dL、约-24mg/dL、约-25mg/dL、约-26mg/dL、约-27mg/dL、约-28mg/dL、约-29mg/dL或约-30mg/dL,或在任两个前述值之间的范围内。在一些实施方案中,在治疗期间的减去安慰剂的空腹血浆葡萄糖降低为约-25mg/dL。

[0103] 在一些实施方案中,所述受试者的伊格列明每日稳态暴露量($AUC_{24,ss}$)为约 $10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $100\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 。在一些实施方案中,所述受试者的伊格列明每日稳态暴露量($AUC_{24,ss}$)为约 $10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $15\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $25\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $35\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $40\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $45\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $50\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $55\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $60\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $65\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $70\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $75\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $80\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $90\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $100\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$,或在任两个前述值之间的范围内。

[0104] 在一些实施方案中,所述受试者的伊格列明每日稳态暴露量($AUC_{24,ss}$)为约 $10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $50\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $40\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 或约 $10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 。在一些实施方案中,所述受试者的伊格列明每日稳

态暴露量($AUC_{24,ss}$)为约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $80\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $70\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $60\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $50\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $40\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 或约 $20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 。

[0105] 在一些实施方案中,所述受试者已经接受过现有抗糖尿病治疗,例如2型糖尿病的治疗。

[0106] 现有治疗可以是合适的抗糖尿病剂,包括但不限于乙酰辅酶A羧化酶-2 (ACC-2) 抑制剂、磷酸二酯酶 (PDE) -10抑制剂、二酰基甘油酰基转移酶 (DGAT) 1或2抑制剂、磺酰脲(例如乙酰苯磺酰环己脲、氯磺丙脲(chlorpropamide)、氯丙酰脲(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪、格列本脲(glyburide)、格列美脲、格列齐特、格列戊脲、格列喹酮、格列索脲、妥拉磺脲和甲苯磺丁脲)、美格列奈、 α -淀粉酶抑制剂(例如淀粉酶抑肽、萃他丁(trestatin)和AL-3688)、 α -葡萄糖苷水解酶抑制剂(例如阿卡波糖)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如脂解素、卡格列波糖、乙格列酯、米格列醇、伏格列波糖、普那米星-Q和善得定(salbestatin))、PPAR γ 激动剂(例如巴格列酮、西格列酮、达格列酮、恩格列酮、伊格列酮、吡格列酮、罗格列酮和曲格列酮)、PPAR α/γ 激动剂(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767和SB-219994)、双胍(例如二甲双胍)、胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 激动剂(例如exendin-3和exendin-4)、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂(例如曲妥司明(trodusquemine)、西替欧醛(hyrtiosal)提取物以及Zhang, S.等人, Drug Discovery Today, 12 (9/10), 373-381 (2007) 公开的化合物)、SIRT-1抑制剂(例如白藜芦醇)、二肽基肽酶IV (DPP-IV) 抑制剂(例如西他列汀、维格列汀、阿格列汀和沙格列汀)、胰岛素促分泌剂、脂肪酸氧化抑制剂、A2拮抗剂、c-jun氨基末端激酶 (INK) 抑制剂、胰岛素、胰岛素模拟物、糖原磷酸化酶抑制剂、VPAC2受体激动剂、葡萄糖激酶激活剂和钠葡萄糖转运蛋白 (SGLT2或SGLT1/2) 抑制剂。

[0107] 在一些实施方案中,所述受试者未接受过现有抗糖尿病治疗,例如2型糖尿病的治疗。

[0108] 在一些实施方案中,伊格列明与第二药剂一起施用。在一些实施方案中,伊格列明与第二药剂同时施用。在一些实施方案中,伊格列明与第二药剂顺序施用。

[0109] 在一些实施方案中,所述第二药剂选自胰岛素、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、多巴胺激动剂、DPP-4抑制剂、胰高血糖素样肽、美格列奈、钠葡萄糖转运蛋白 (SGLT2或SGLT1/2) 抑制剂、磺酰脲和噻唑烷二酮。

[0110] 第二药剂可以包括本文所述的示例性抗糖尿病剂。第二药剂还可以包括: α -葡萄糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖(Glucor®)和米格列醇(Diastabol®);胰岛素增敏剂,例如噻唑烷二酮(TZD),例如吡格列酮(Actos®)和罗格列酮(Avandia®);减少葡萄糖生成的药剂,例如双胍,例如二甲双胍(Glucophage®、Stagid®);磺酰脲(SU),例如氨磺丁脲(Glucidoral®)、格列本脲(Daonil®、Euglucan®)、格列波脲(Glutril®)、格列齐特(Diamicron®)、格列美脲(Amarel®)、格列吡嗪(Glibenese®)、氯磺丙脲和妥拉磺脲;美格列奈,例如瑞格列奈(NovoNorm®);多巴胺激动剂,例如溴麦角环肽;DPP-4抑制剂,例如阿格列汀、利格列汀、沙格列汀、西他列汀或维格列汀;钠葡萄糖转运蛋白 (SGLT2或

SGLT 1/2) 抑制剂,例如达格列净、卡格列净、恩格列净或索格列净。

[0111] 在一些实施方案中,所述第二药剂为DPP-4抑制剂。在一些实施方案中,所述第二药剂为西他列汀。

[0112] 在一些实施方案中,所述第二药剂为二甲双胍。

[0113] 在一些实施方案中,所述现有抗糖尿病治疗,例如2型糖尿病的治疗不提供所述受试者的代谢性病症的充分控制或不能充分控制所述受试者的代谢性病症。在一些实施方案中,所述代谢性病症是2型糖尿病。在一些实施方案中,所述现有抗糖尿病治疗不提供所述受试者的血糖参数、非血糖参数或两者的充分控制或不能充分控制所述受试者的血糖参数、非血糖参数或两者。在一些实施方案中,如不小于约7.5%的HbA_{1c}或7.5%至10%的HbA_{1c}所定义的,受试者未得到现有抗糖尿病治疗的充分控制。

[0114] 在一些实施方案中,所述现有抗糖尿病治疗是单一疗法。在一些实施方案中,所述单一疗法包括选自以下的药剂:胰岛素、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、双胍、多巴胺激动剂、DPP-4抑制剂、胰高血糖素样肽、美格列奈、钠葡萄糖转运蛋白(SGLT2或SGLT1/2)抑制剂、磺酰脲和噻唑烷二酮。在一些实施方案中,所述单一疗法是包括本文所述的示例性抗糖尿病剂的药剂。

[0115] 实施例

[0116] 实施例1

[0117] 在急性肾衰竭(ARF)大鼠模型中比较伊格列明、二甲双胍和苯乙双胍对乳酸酸中毒风险的作用

[0118] 二甲双胍与患有肾和/或心力衰竭的患者中的乳酸酸中毒的风险有关。肾功能不全时二甲双胍的血浆蓄积是发生这种乳酸酸中毒的风险因素。急性肾衰竭(ARF)可以在大鼠中通过庆大霉素进行,庆大霉素会直接引起肾小管细胞坏死,也可以导致肾血流量下降。

[0119] 与双胍——二甲双胍和苯乙双胍相比,伊格列明治疗后在急性肾功能不全大鼠中引起乳酸酸中毒的风险研究已经完成。

[0120] 施用庆大霉素(200mg/kg s.c.)后出现大鼠肾衰竭,然后随机分组:正常(肌酐<0.6mg/dL)、中度(0.6mg/dL<肌酐<2mg/dL)和重度肾衰竭(肌酐>2mg/dL)。庆大霉素通过皮下途径施用(给药量:1ml/kg体重),每天一次,持续4天。在首次注射庆大霉素后7天,对每只大鼠进行肌酐水平的测试,所述肌酐水平与肾功能衰竭程度相关。施用庆大霉素后,肾衰竭使血清肌酐升高至1至3mg/dL,而正常大鼠为0.5mg/dL。使用IL Test肌酐在Monarch Chemistry Systems上测定大鼠血浆样品中的肌酐水平。此单色分析是基于在碱性条件下肌酐与苦味酸之间形成红色络合物。

[0121] 以8ml/h/kg的恒定速率静脉内施用溶解于生理盐水中的伊格列明、二甲双胍或苯乙双胍,持续180分钟。正常组的剂量为100mg/h/kg(伊格列明和二甲双胍)和50mg/h/kg(苯乙双胍),并且中度和重度组为25、50、75、100mg/h/kg(伊格列明和二甲双胍)和25、50mg/h/kg(苯乙双胍)。

[0122] 在正常大鼠中,以100mg/h/kg的剂量灌注伊格列明从60分钟开始显著降低血浆葡萄糖(6.5±0.4对比7.6±0.4mmol/L基础 $p<0.001$)。输注50mg/h/kg的苯乙双胍或100mg/kg/h的二甲双胍后,观察到相同的效果。但血浆葡萄糖的这种降低在时间上(180分钟)在苯乙双胍后为2.9±1mmol/L,比在伊格列明后为5.4±0.4mmol/L和在二甲双胍后为4±

0.7mmol/L更为明显。此降血糖作用是在相同血浆浓度水平的伊格列明 ($65.16 \pm 15.8 \mu\text{g}/\text{ml}$) 和二甲双胍 ($84.77 \pm 12.27 \mu\text{g}/\text{ml}$) 的情况下获得的。

[0123] 在患有轻度或高ARF的大鼠中,伊格列明使血浆葡萄糖降低显著且呈时间依赖性。但与二甲双胍和苯乙双胍不同的是,伊格列明未观察到严重低血糖症。苯乙双胍和二甲双胍缓慢降低血浆葡萄糖至120分钟;然后血浆葡萄糖急剧下降,二甲双胍为 $1.9 \pm 1 \text{mmol}/\text{L}$, 苯乙双胍为 $2.4 \pm 1.1 \text{mmol}/\text{L}$ 。

[0124] 在正常大鼠中,100mg/h/kg的二甲双胍和50mg/h/kg的苯乙双胍显著增加乳酸血症。苯乙双胍比二甲双胍诱导的乳酸生成更高 (9.4 ± 2.1 对比 $4.6 \pm 0.4 \text{mmol}/\text{L}$)。伊格列明没有改变血浆乳酸水平。在ARF大鼠中,二甲双胍和苯乙双胍治疗显著增加血浆乳酸。这种对血浆乳酸的作用是剂量依赖性的,而且是时间依赖性的。如上文所述,在患有高ARF的大鼠中,由二甲双胍引起的血浆乳酸水平的升高幅度大于患有轻度ARF的大鼠(由肌酐水平定义)。与这些双胍相反,在此ARF大鼠模型中,伊格列明没有显著增加血浆乳酸。

[0125] 在ARF大鼠中,二甲双胍和苯乙双胍显著增加血浆H⁺浓度。此作用在灌注后2小时出现,并且是剂量依赖性的。对于任一化合物,此pH的改变似乎与ARF严重程度都不相关。没有观察到用伊格列明治疗的代谢性酸中毒征兆。

[0126] 在ARF大鼠中,苯乙双胍和二甲双胍的灌注显著降低了[HCO₃⁻]的血浆浓度,这种作用取决于ARF的严重程度。在具有高肌酐水平的组中,[HCO₃⁻]在二甲双胍100mg/kg后显著下降, 11.8 ± 1.1 对比对照中的 $22.8 \pm 0.8 \text{mmol}/\text{L}$, $p < 0.001$, 在苯乙双胍50mg/kg后显著下降, 17.7 ± 1.3 对比对照中的 $22.8 \pm 0.8 \text{mmol}/\text{L}$, $p < 0.001$ 。与基础期相比,伊格列明还显著降低血浆[HCO₃⁻],但与对照组相比则没有。此作用既不依赖于ARF严重程度也不依赖于化合物浓度。

[0127] 从50mg/kg/h起,苯乙双胍引起85%的死亡率,这取决于肌酐的血浆浓度。这种作用仅出现在高血浆肌酐组中。此死亡率的主要生化特征是低血糖、高乳酸血症、血浆pH (< 7.2) 和[HCO₃⁻]浓度下降。这些生化改变是乳酸酸中毒的生理标志。

[0128] 在ARF大鼠模型中,观察到二甲双胍和伊格列明的血浆蓄积。这种作用似乎取决于剂量,而且取决于ARF严重程度。观察到血浆二甲双胍与血浆乳酸浓度之间存在显著直接关系, $r = 0.758$, $p < 0.001$ 。血浆二甲双胍与血浆H⁺浓度之间存在相似的显著相关性, $r = 0.611$, $p < 0.0156$ 。伊格列明血浆浓度与血浆乳酸或H⁺水平之间没有观察到显著相关性。

[0129] 在这种急性肾衰竭大鼠模型中灌注二甲双胍或苯乙双胍引起了乳酸酸中毒。这种致命的副作用的特征在于血浆乳酸和H⁺的剂量依赖性增加以及[HCO₃⁻]水平的降低。观察到乳酸水平与血浆H⁺浓度之间存在显著关系。

[0130] 实施例2

[0131] 1期临床研究,以研究伊格列明在肾功能不全受试者中与肾功能正常受试者相比的药代动力学

[0132] 完成了开放标签、平行组、多中心、多次口服剂量研究,以研究伊格列明在肾功能不全受试者中与肾功能正常受试者相比的药代动力学。

[0133] 在这项研究中,共有51名受试者在8天内接受了1000mg日剂量的伊格列明,其以1000mg QD(一天一次)或500mg bid(一天两次)施用。在27名患有慢性肾功能不全的受试者中,9名受试者(5名接受QD和4名接受bid方案)具有轻度肾功能不全(肌酐清除率(CL_{Crea}))

50-80mL/min), 12名受试者(6名接受QD和6名接受bid方案)具有中度肾功能不全(CL_{Crea} 30to<50mL/min), 6名受试者(接受bid方案)具有重度肾功能不全(CL_{Crea} <30mL/min)。24名肾功能正常的对照受试者与轻度和中度(10名接受QD和8名接受bid方案)和重度(6名接受bid方案)肾脏受损受试者匹配。计算了使用24小时尿液采样测量的尿液血浆肌酐比值(CL_{Crea})。

[0134] 在每天一次接受1000mg的受试者组中,连续8天在早晨时间施用伊格列明,在每天两次接受500mg的受试者组中,连续7天在早晨和傍晚的时间施用伊格列明,然后在第8天的早晨时间进行500mg的早晨施用。第1天和第8天的早晨施用在禁食状态下进行,隔夜禁食10小时后,施用伊格列明后4小时内。

[0135] 入选标准:对于肾功能正常的受试者: CL_{Crea} >80mL/min,基于使用第-2天的24小时采样进行的计算。对于肾功能受损的受试者:对于轻度肾功能不全的受试者, CL_{Crea} 50至80mL/min,对于中度肾功能不全的受试者,30至<50mL/min,对于重度肾功能不全的受试者,<30mL/min,基于使用第-2天的24小时采样进行的计算。

[0136] 表1和表2列出了在治疗第8天获得的伊格列明的平均药代动力学参数。药代动力学参数包括血管外给药后末期的表观分布容积(V_z/F),血浆浓度与时间关系的曲线下面积(AUC_{0-t}),最大观察浓度(C_{max}),至最大浓度的时间(t_{max}),血浆半衰期($t_{1/2}$),血管外给药后药物从血浆中清除的总身体清除率(CL/F)和其他参数。

[0137] 在给药后3.5至5小时观察到中值 T_{max} ,在肾功能或时间上未观察到差异。到重复给药1000mg QD和500mg bid的第6天,达到了伊格列明的稳态,这与 $T_{1/2}$ (13至26小时)一致。

[0138] 肾功能不全导致重度肾功能不全受试者的伊格列明蓄积高达3.6倍。在第8天,在患有轻度、中度和重度肾功能不全的受试者中,肾功能不全受试者与正常受试者之间的暴露差异分别高达1.5倍、2.3倍和3.6倍。总的来说,统计上证实了只有中度和重度组与正常肾功能组相比暴露增加。图1-3显示了接受1000mg伊格列明QD的不同程度的肾功能不全受试者中从第1天到第8天的平均观察血浆分布。图4显示了接受500mg伊格列明bid的肾功能正常和重度肾功能不全的受试者中在所有天的平均观察血浆分布。

[0139] 与正常受试者相比,患有重度肾功能不全的受试者的总口腔体清除率和肾脏清除率随肾功能不全的增加分别降低了高达72%和74%。

[0140] 对于500mg bid方案来说,在12小时的给药间隔期间,很大一部分剂量被排泄到尿液中,估计正常受试者中为44%至46%,轻度肾功能不全受试者中为43%,重度肾功能不全受试者中为42%,中度肾功能不全受试者中为40%。

[0141] 表1. 在第8天口服剂量(1000mg QD)的伊格列明后,肾功能不全受试者中的药代动力学参数

参数	肾功能正常(N=10)	CKD 2期(轻度肾功能不全; N=5)	CKD 3期(中度肾功能不全; N=6)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	15399 (21.2)	20122 (15.7)	29100 (30.4)
C _{max} (ng/mL)	1746 (15.9)	2049 (26.3)	2573 (21.2)
C _{av} (ng/mL)	642 (21.2)	838 (15.7)	1213 (30.4)
C _{pre} (ng/mL)	136 (71.4)	181 (25.7)	382 (58.1)
C _{min} (ng/mL)	115 (84.4)	178 (22.6)	335 (68.4)
t _{max} ^a (h)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 4.00)	5.00 (4.00, 5.00)
t _{1/2} (h)	16.4 ^b (70.0)	15.0 (74.9)	23.4 (25.9)
CL/F (mL/min)	1082 (21.2)	828 (15.7)	573 (30.4)
Vz/F (L)	1573 ^b (56.5)	1073 (58.8)	1162 (38.5)

[0143] 呈现了几何平均(CV%)数据,N=研究的受试者数,^a中值(min,max);^bN=8。QD=每天一次或一天一次,AUC=浓度-时间曲线下的面积,C_{max}=最大血浆浓度,t_{1/2}=消除半衰期,CL/F=表观口服清除率,Vz/F=表观分布容积。

[0144] 表2.在第8天口服剂量(500mg bid)的伊格列明后,肾功能不全受试者中的药代动力学参数

参数	第1部分		第2部分		
	肾功能正常(N=8)	CKD 2期(轻度肾功能不全; N=4)	CKD 3期(中度肾功能不全; N=6)	肾功能正常(N=6)	CKD 4期(重度肾功能不全; N=5)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	7389 (16.8)	11056 (8.10)	17168 (44.4)	6974 (31.0)	24833 (34.1)
C _{max} (ng/mL)	1028 (11.3)	1316 (5.06)	2001 (36.0)	998 (29.7)	2857 (29.1)
C _{av} (ng/mL)	616 (16.8)	921 (8.10)	1431 (44.4)	581 (31.0)	2069 (34.1)
C _{pre} (ng/mL)	254 (68.1)	572 (9.45)	996 (48.6)	209 (41.8)	1335 (37.4)
C _{min} (ng/mL)	202 (50.5)	459 (15.0)	808 (58.3)	169 (24.6)	1211 (44.1)
t _{max} ^a (h)	3.50 (3.00, 5.02)	4.00 (4.00, 5.00)	3.50 (2.00, 5.00)	3.75 (3.00, 5.00)	3.50 (3.50, 5.00)
t _{1/2} (h)	13.2 (78.8)	26.1 (20.0)	21.9 (64.6)	15.0 (53.2)	17.6 (61.8)
CL/F (mL/min)	1128 (16.8)	754 (8.10)	485 (44.4)	1195 (31.0)	336 (34.1)
Vz/F (L)	1290 (63.0)	1704 (23.0)	922 (81.8)	1548 (30.1)	511 (102)

[0146] 呈现了几何平均(CV%)数据,N=研究的受试者数,^a中值(min,max);bid=每日两次或一天两次,AUC=浓度-时间曲线下的面积,C_{max}=最大血浆浓度,t_{1/2}=消除半衰期,CL/F=表观口服清除率,Vz/F=表观分布容积。

[0147] 表3和表4汇总了患有不同程度肾功能不全的受试者中在第8天进行QD或bid口服剂量伊格列明后的伊格列明尿排泄参数。测量的参数包括尿液中排泄的未改变药物量与时间的关系(Ae_{0-t})、肾清除率(CL_R)和一个给药间隔期间尿液中排泄的未改变药物量(Ae_{0-τ})以及一个给药间隔期间尿液中排泄的给药剂量的百分比(fe_τ)。

[0148] 表3.在第8天口服剂量(1000mg QD)的伊格列明后,肾功能不全受试者中的尿排泄参数

参数	肾功能正常(N=10)	CKD 2期(轻度肾功能不全) (N=5)	CKD 3期(中度肾功能不全) (N=6)
Ae _{0-t} (mg)	460 (22.3)	581, 650 ^a (NC)	453 (43.4)
Ae _{0-τ} (mg)	386 (27.0)	480, 610 ^a (NC)	345 (33.2)
fe _τ (%)	38.6 (27.0)	48.0, 61.0 ^a (NC)	34.5 (33.2)
CL _R (mL/min)	418 (30.4)	388, 522 ^a (NC)	197 (17.9)

[0150] 呈现了几何平均(CV%)数据,N=研究的受试者数,^aN=2;呈现min,max,NC=无法

计算。

[0151] 表4. 在第8天口服剂量 (500mg bid) 的伊格列明后, 肾功能不全受试者中的尿排泄参数

参数	肾功能				
	肾功能正常 (N=8)	CKD 2期 (轻度肾功能不全) (N=4)	CKD 3期 (中度肾功能不全) (N=6)	肾功能正常(N=6)	CKD 4期 (重度肾功能不全) (N=5)
[0152] Ae_{0-t} (mg)	307 (37.7)	404 (16.4)	328 (22.6)	298 (30.6)	357 (25.5)
Ae_{0-t} (mg)	222 (22.6)	215 (11.5)	199 (29.1)	229 (25.3)	209 (15.6)
fe_t (%)	44.4 (22.6)	42.9 (11.5)	39.8 (29.1)	45.9 (25.3)	41.8 (15.6)
CL_R (mL/min)	501 (30.7)	323 (15.0)	193 (41.0)	548 (11.5)	140 (20.7)

[0153] 呈现了几何平均(CV%)数据, N=研究的受试者数; 呈现min, max, NC=无法计算。

[0154] 具有正常和轻度肾功能不全的受试者的生化和血液学参数在大多数情况下是正常的, 并且仅在单个病例中超出正常范围。所有这些病例都被评估为没有临床相关性。如预期的那样, 由于潜在疾病, 中度和重度肾功能不全的受试者在几个参数上显示出超出正常范围的值。在所有情况下, 尿素和肌酐值都超出正常范围, 并被评估为临床相关。在单个病例中, 血液学参数超出正常范围, 并被评估为没有临床相关性, 但由于其潜在疾病而被预料到。在单个病例中, 患有中度和重度肾功能不全的受试者的无机磷酸盐、ALT、GLDH、CK、甘油三酯、脂肪酶和葡萄糖增加, 这些病例被评估为临床相关。未观察到钠、钾和氯的水平与正常值相比的相关偏差。在临床实验室参数中未观察到显著异常。如预期的那样, 患有重度肾功能不全的受试者的平均收缩压和舒张压值略高。施用伊格列明后的生命体征未显示任何临床相关变化。在试验的时间过程期间, PR-间隔的平均值未显示任何相关变化。根据Bazett和Fridericia的QRS-、QT间隔和校正后的QTc-间隔未显示与施用研究药物相关的任何相关变化。

[0155] 为了评估多种口服剂量的1000mg伊格列明QD (即8000mg伊格列明的总剂量) 或500mg伊格列明BID (即7500mg伊格列明的总剂量) 的安全性和耐受性, 进行了实验室测试 (血液学、临床化学、尿液分析)、生命体征的确定、ECG记录、对AE的询问和身体检查。在研究过程期间, 所有安全性参数都未显示任何相关变化。在研究过程内观察到的AE发生率很低。在51名受试者中, 共有31名报告了54个治疗后出现的AE。其中, 只有15个被判断可能为与研究药物有关。大多数 (39个AE) 被评估为不太可能相关。基于这些低发生率, 在剂量方案之间和肾功能不全组之间未显示明显差异。总体安全性和耐受性评估显示伊格列明具有良好或非常好的耐受性。总的来说, 在8天内每天一次施用1000mg伊格列明或每天两次施用500mg伊格列明的每日总剂量的安全性和耐受性被认为是良好的。

[0156] 实施例3

[0157] 在日本2型糖尿病受试者中治疗24周后3种剂量伊格列明的功效和安全性的剂量变动、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心研究

[0158] 在这项研究中, 共计299名T2DM受试者接受了3种剂量 (500、1000和1500mg bid) 之

一的伊格列明或安慰剂。这项研究的主要目的是使用糖基化血红蛋白 (HbA1c) 作为主要终点,在治疗24周后的男性和女性T2DM受试者中,评估3种剂量 (500、1000和1500mg bid) 伊格列明与安慰剂相比的剂量反应。入选标准:受试者的eGFR在筛选时 $\geq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$,并且在随机分组前访问时 ≥ 45 。共计299名受试者按1:1:1:1随机分配到4个研究组之一,其中268名受试者完成了研究。

[0159] 研究达到了其主要终点。与基线相比的经安慰剂调整的HbA1c变化呈剂量依赖性降低,这在3种剂量下都达到统计显著性 (对于500mg、1000mg和1500mg bid,分别为-0.52%、-0.94%和-1.0%; $p < 0.0001$)。参见表5和图5。

[0160] 表5.HbA1c (FAS) 相对于基线的变化的MMRM分析

FAS	安慰剂 N= 75	伊格列明 500 mg bid N=75	伊格列明 1000 mg bid N=73	伊格列明 1500 mg bid N=73
基线HbA1c (%)	7.89	7.94	7.85	7.91
[0161] 与基线相比的 LSM差异(SEM)	0.43 (0.092)	-0.09 (0.091)	-0.51 (0.093)	-0.57 (0.094)
与安慰剂相比的 LSM差异(SEM)		-0.52 (0.128)	-0.94 (0.129)	-1.0 (0.130)
P值		<0.0001	<0.0001	<0.0001

[0162] 根据基线HbA1c $< 8\%$ 或 $\geq 8\%$ 分析HbA1c的变化。HbA1c的变化在500mg bid (对于基线 $< 8\%$ 和 $\geq 8\%$,分别为-0.47%和-0.58%) 和1000mg bid (对于基线 $< 8\%$ 和 $\geq 8\%$,分别为-0.93%和-0.90%) 的剂量下相似,但在基线时HbA1c更高的患者中在1500mg bid的剂量下更大 (对于基线 $< 8\%$ 和 $\geq 8\%$,分别为-0.82%和-1.2%)。参见图6。

[0163] 响应者百分比定义为在24周双盲治疗期结束时达到HbA1c值 $\leq 7\%$ 的受试者百分比。使用FAS对基线时HbA1c值大于7.0%的受试者进行分析。

[0164] 2种高剂量伊格列明的响应者率具有统计学上显著的相似增加 (1000mg bid和1500mg bid伊格列明组中为33.3%和32.9%,相比之下安慰剂组中为8.2%)。在双盲治疗期间,安慰剂组中因血糖控制不佳而需要挽救疗法的受试者的百分比 (10.7%) 高于其他组,在最高剂量的伊格列明1500mg bid下受试者不需要挽救疗法。参见图7A和7B。

[0165] FPG降低遵循相同的规律,在2种高剂量的1000和1500mg bid下观察到相似的效果 (-24.6mg/dL或1.37mmol/L $p < 0.001$)。参见表6和图8。

[0166] 表6.FPG (FAS) 相对于基线的变化的MMRM分析

FAS	安慰剂 N= 75	伊格列明 500 mg bid N=75	伊格列明 1000 mg bid N=73	伊格列明 1500 mg bid N=73
基线FPG (mg/dL)	160.4	164.5	163.4	164.8
[0167] 与基线相比的 LSM差异(SEM)	16.6 (3.33)	8.0 (3.29)	-8.0 (3.34)	-8.0 (3.39)
与安慰剂相比的 LSM差异(SEM)		-8.6 (4.40)	-24.6 (4.45)	-24.6 (4.46)
P值		<0.0513	<0.0001	<0.0001

[0168] 表7显示了糖化白蛋白 (FAS) 相对于基线的变化。

[0169] 表7.FPG (FAS) 相对于基线的变化的MMRM分析

FAS	安慰剂 N= 75	伊格列明 500 mg bid N=75	伊格列明 1000 mg bid N=73	伊格列明 1500 mg bid N=73
基线Glyc Alb (%)	20.43 (4.05)	21.23 (3.82)	21.05 (3.89)	20.06 (4.08)
[0170] 与基线相比的 LSM差异(SEM)	1.98 (0.429)	-0.35 (0.421)	-2.13 (0.430)	-2.25 (0.431)
与安慰剂相比的 LSM差异(SEM)		-2.33 (0.581)	-4.11 (0.589)	-4.23 (0.588)
P值		<0.0001	<0.0001	<0.0001

[0171] 出现任何不良事件 (AE) 的受试者的总体发生率在各组中相似,在73% (伊格列明1000mg) 到77.3% (伊格列明1500mg) 的范围内。发生治疗后出现 (TE) 的AE的受试者的发生率在62.2% (伊格列明1000mg) 到73.3% (伊格列明1500mg) 范围内。

[0172] 最常见的不良事件来自“感染和侵扰”以及“胃肠道病症”系统器官分类 (SOC)。大多数TEAE具有轻度强度。

[0173] 仅有少数患者发生被认为与研究药物有关的TEAE,在安慰剂与前2种伊格列明剂量之间发生率相似,为5.3% (伊格列明500mg), 5.4% (伊格列明1000mg) 和8% (安慰剂), 在最高剂量下增加,为24% (伊格列明1500mg)。后一组中较高的发生率部分归因于胃肠道病症SOC引起的TEAE发生率增加,分别为14.7% (安慰剂和伊格列明500mg)、18.9% (伊格列明1000mg) 和32% (伊格列明1500mg)。

[0174] 导致停药TEAE包括需要挽救疗法的高血糖和其他SOC的不良事件,并且安慰剂组 (13.3%) 与伊格列明剂量组相比增加 (500mg下为2.7%, 1000mg下为6.8%, 1500mg下为6.7%)。导致戒断的非高血糖不良事件中没有真正的趋势。

[0175] 在研究过程期间发生了六次严重TEAE (分别如下:在伊格列明1000mg bid中为5.4%,在伊格列明1500mg bid和安慰剂组中为1.3%,在伊格列明500mg bid中没有)。它们均与研究药物无关。无关的严重TEAE没有真正的趋势。在1500mg组中,一次严重TEAE导致死亡 (在研究过程期间发现了转移性胰腺癌)。

[0176] 总之,研究达到了其主要终点,表明相对于基线的经安慰剂调整的HbA1c变化呈剂量依赖性降低,剂量1000mg和1500mg bid表现出相似且最大的作用。

[0177] 在事后分析中,根据患者的肾功能对功效和安全性/耐受性进行了研究 (CKD 1 = eGFR \geq 90mL/min/1.73m², CKD2 = 60 \leq eGFR < 90mL/min/1.73m², CKD3A = 45 \leq eGFR < 60mL/min/1.73m²)。将299名患者随机分组。分别有74%的患者患有CKD2, 14%患有CKD1, 12%患有CKD3A。达到了主要终点,在3种剂量下HbA1c呈统计学上显著的剂量依赖性的减去安慰剂的降低,2种高剂量1,000和1,500mg bid分别达到-0.94%和-1.00%的HbA1c降低 (表5)。与安慰剂相比,伊格列明表现出HbA1c降低的改善。AE、SAE或导致治疗中断的AE的发生率无重大差异。在CKD3a亚组中未观察到SAE或导致停药的AE。

[0178] 在T2D和2期CKD受试者中,在24周时,对于500mg BID、1000mg BID和1500mg BID伊格列明,与安慰剂相比的HbA1c降低分别为-0.60、-1.03和-1.11。另外,在T2D和3a期CKD受试者中,在24周时,对于500mg BID、1000mg BID和1500mg BID伊格列明,与安慰剂相比的HbA1c降低分别为-0.54、-0.44和-1.07 (表8)。与以SGLT2i在CKD中观察到的HbA1c功效降低

不同,这些数据的优势表明,伊格列明在CKD受试者中具有更高的HbA1c功效与肾功能无关,并且在CKD中不会下降。

[0179] 表8列出了按eGFR类别细分的受试者中对于伊格列明从基线到第24周(治疗结束)的平均HbA1c变化(%)。

[0180] 表8

eGFR 子类别		伊格列明			
		安慰剂	500 mg BID	1000 mg BID	1500 mg BID
正常 eGFR (eGFR > 90 mL/min/1.73 m ²)	N	9	9	9	14
	第 24 周 LS 均值(SEM)	0.05 (0.213)	0.04 (0.221)	-0.8 (0.213)	-0.42 (0.175)
	LSM 95% CI	-0.38, 0.48	-0.41, 0.48	-1.23, -0.37	-0.77, -0.06
	与安慰剂相比的 LSM 差异 (SEM)		-0.01 (0.290)	-0.85 (0.283)	-0.47 (0.260)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-0.60, 0.58	-1.43, -0.28	-0.99, 0.06
CKD 2 期 (eGFR = 60-90 mL/min/1.73 m ²)	N	55	56	57	51
	第 24 周 LS 均值(SEM)	0.52 (0.112)	-0.08 (0.109)	-0.51 (0.110)	-0.58 (0.117)
	LSM 95% CI	0.30, 0.74	-0.29, 0.14	-0.72, -0.29	-0.81, -0.35
	与安慰剂相比的 LSM 差异 (SEM)		-0.60 (0.154)	-1.03 (0.155)	-1.11 (0.160)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-0.91, -0.30	-1.33, -0.72	-1.42, -0.79
CKD 3a 期 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)	N	11	10	7	8
	第 24 周 LS 均值(SEM)	0.22 (0.239)	-0.32 (0.240)	-0.22 (0.282)	-0.86 (0.265)
mL/min/1.73 m ²)	LSM 95% CI	-0.27, 0.71	-0.81, 0.17	-0.80, 0.36	-1.40, -0.31
	与安慰剂相比的 LSM 差异 (SEM)		-0.54 (0.336)	-0.44 (0.368)	-1.07 (0.353)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-1.23, 0.15	-1.19, 0.32	-1.80, -0.35
eGFR =估算肾小球滤过率; LSM =最小二乘均值; SEM =均值标准误差; 95% CI = 95%置信区间					

[0181] 患有CKD 2期和3a期的受试者的空腹血浆葡萄糖(FPG)持续下降(表9)。与以SGLT2i在CKD中观察到的FPG功效降低不同,这些数据的优势表明,与肾功能正常的受试者相比,伊格列明对CKD受试者的FPG功效更高。

[0184] 表9列出了按eGFR类别细分的受试者中对于伊格列明从基线到第24周(治疗结束)的平均FPG变化(mg/dL)。

[0185] 表9

eGFR 子类别		伊格列明			
		安慰剂	500 mg BID	1000 mg BID	1500 mg BID
正常 eGFR (eGFR > 90 mL/min/1.73 m ²)	N	9	9	9	14
	第 24 周 LS 均值(SEM)	1.5 (8.80)	15.9 (9.26)	-26.6 (8.84)	6.6 (7.44)
	LSM 95% CI	-16.3, 19.2	-2.7, 34.6	-44.4, -8.8	-8.4, 21.6
	与安慰剂相比的 LSM 差异 (SEM)		14.5 (10.97)	-28.1 (10.68)	5.1 (9.94)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-7.8, 36.8	-49.8, -6.4	-15.1, 25.3
CKD 2 期 (eGFR = 60-90 mL/min/1.73 m ²)	N	55	56	57	51
	第 24 周 LS 均值(SEM)	20.0 (4.02)	5.8 (3.93)	-6.5 (3.95)	-12.9 (4.21)
	LSM 95% CI	12.1, 28.0	-1.9, 13.6	-14.3, 1.3	-21.2, -4.6
	与安慰剂相比的 LSM 差异 (SEM)		-14.2 (5.30)	-26.5 (5.34)	-33.0 (5.50)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-24.7, -3.8	-37.0, -16.0	-43.8, -22.1
CKD 3a 期 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)	N	11	10	7	8
	第 24 周 LS 均值(SEM)	8.4 (5.68)	1.7 (6.03)	-2.8 (6.30)	-12.2 (6.57)
	LSM 95% CI	-3.1, 19.9	-10.6, 13.9	-15.7, 10.1	-25.6, 1.2
	与安慰剂相比的 LSM 差异 (SEM)		-6.7 (7.77)	-11.2 (8.07)	-20.6 (7.71)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-22.6, 9.1	-27.7, 5.3	-36.4, -4.8

eGFR = 估算肾小球滤过率; LSM = 最小二乘均值; SEM = 均值标准误差; 95% CI = 95%置信区间

[0187] 实施例4

[0188] 伊格列明在2型糖尿病 (T2DM) 受试者和健康受试者中的群体药代动力学 (popPK) 模型研究

[0189] 开发了在患有2型糖尿病 (T2DM) 的受试者和健康受试者中反复口服给药后伊格列明单一疗法的群体药代动力学 (popPK) 模型, 以支持患有慢性肾脏疾病 (CKD) 的受试者中所需的剂量调整。popPK模型是使用PK数据集建立的, 所述数据集来自健康日本和高加索受试者的1期研究, 肾功能受损的健康高加索受试者的1期研究, 2a期研究和2b期研究。根据不同的给药方案并根据肾功能不全的程度, 使用popPK模型来模拟稳态下的血浆暴露。进行模拟以支持慢性肾脏疾病CKD2 (轻度肾功能不全)、CKD3 (中度肾功能不全, 包括3A和3B) 和CKD4 (重度肾功能不全) 受试者的给药方案选择。基于在T2DM受试者中观察到的有效剂量来定义给药方案。在2b期研究中获得的模拟结果以及耐受性和安全性数据支持CKD受试者的以下剂量调整: 在肾功能正常和CKD2受试者中为1000mg/1500mg bid; 在CKD3受试者中为1000mg bid; 在CKD4受试者中为750mg QD, 如图9所示。

[0190] 另外, 使用群体PK模型中的参数估算了1b期研究中患有CKD 3B或4期的T2DM受试者的500mg BID、1500mg QD和1000mg BID的剂量下的预测每日稳态暴露量 ($AUC_{24,ss}$); 平均 $AUC_{24,ss}$ 值和标准偏差如图10所示。作为参考, 图10中还包括了2b期临床研究的平均 $AUC_{24,ss}$ 和标准偏差; 在所述研究中, 1500mg BID治疗组的平均 $AUC_{24,ss}$ 为 $36.5\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ($AUC_{24,ss}$ 范围为 10.1 至 $169.3\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)。在这三种剂量水平中的每一种水平下, 预测了患有CKD3B的T2DM受试者与患有CKD4的T2DM受试者之间的暴露量显著重叠, 如在每种剂量水平下CKD3B与CKD4受试者之间的标准偏差条有重叠所证明的。

[0191] 来自模拟的给药方案可以用于治疗患有CKD各期的糖尿病受试者。

[0192] 实施例5

[0193] 开放标签、平行组研究,以评估伊格列明在患有2型糖尿病(T2DM)和中度至重度慢性肾脏疾病(CKD)的受试者中的安全性、耐受性和药代动力学

[0194] 这项1b期研究旨在评估伊格列明在患有T2DM和CKD 3B或4期的受试者中的安全性、耐受性和药代动力学(PK)。

[0195] 这项研究中包括的剂量是500mg每日两次(BID)、1500mg每日一次(QD)和1000mg每日两次(BID),给予患有2型糖尿病和CKD 3B或4期的受试者,如平均eGFR所反映的,所述平均eGFR使用MDRD方程计算为在15与29(CKD4)或30与44(CKD3B)ml/min/1.73m²之间(含),治疗期间为28天。将受试者随机分配接受三种治疗或安慰剂之一。

[0196] 入选标准

[0197] 1) 年龄>40岁且<75岁的男性或女性受试者。

[0198] 2) 在筛选前至少2年被诊断出患有T2DM且在开始筛选前至少12周接受稳定剂量的除二甲双胍以外的任何已批准的抗高血糖药物背景疗法的受试者。也可以包括仅接受非药物性糖尿病管理(饮食和运动)的受试者。

[0199] 3) 患有2型糖尿病和CKD 3B或4期的受试者,如平均eGFR所反映的,所述平均eGFR基于在筛选期间间隔至少3天获取的两个eGFR值,使用MDRD方程计算为在15与29(CKD4)或30与44(CKD3B)ml/min/1.73m²之间(含)。

[0200] 4) 在开始筛选前至少12周,受试者应以稳定的、治疗上适当的剂量接受血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)和/或血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)对其糖尿病肾病的护理标准治疗。如果根据处方信息在筛选之前12周稳定,那么低于最低可接受剂量的剂量是可接受的。可以纳入病史中记录的对ACEi或ARB疗法不耐受的受试者。

[0201] 5) 在筛选时HbA1c在6.8%与12.0%之间(含)。

[0202] 主要结果度量

[0203] 可以计算出三个给药组中的每一个在给药后0至12小时的浓度-时间曲线下面积(AUC₀₋₁₂)、最大浓度(C_{max})以及第15天达到最大浓度的时间(t_{max})。还可以测量空腹血浆葡萄糖(FPG)、糖化白蛋白和糖基化血红蛋白(HbA1c)与基线相比的变化。

[0204] 可以通过评估研究期间各个时间点的临床实验室测试、身体检查、生命体征测量和ECG读数以及AE记录来评估安全性。

[0205] 将使用MedDRA系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)按人体系统和首选(编码)术语对AE逐字文本编码和分类。

[0206] 治疗后出现的不良事件(TEAR)的发生率将按治疗进行总结。TEAR分析将包括以下概要:

[0207] 1) 具有以下任一类别中至少1种AE的受试者的不良事件概述:AE、SAE、具有死亡结果的AE和导致研究产品停用的AE;

[0208] 2) 按SOC和PT的所有TEAE;

[0209] 3) 按首选术语和研究者的因果关系评估(相关对比不相关)和最大强度的所有TEAE;

[0210] 4) 按SOC和PT的所有SAE;

[0211] 5) 导致治疗中断的TEAE;

[0212] 6) 所有特殊利益不良事件 (AESI)。

[0213] 将列出每个受试者的临床化学、血液学和尿液分析值,并在适当时将其标记为相对于正常范围高或低。将通过治疗组每次访问时的绝对值描述性地总结所有连续的实验室参数,以及与基线相比的相应变化。将按治疗和访问来创建描述性概要统计信息。

[0214] 肾功能是这项研究中的安全性参数,通过使用MDRD方程从血清肌酐中得出的eGFR进行评估。将按治疗和访问从点尿样品提供eGFR、血清肌酐、尿白蛋白、肌酐和计算得出的尿白蛋白/肌酐之比 (ACR) 的描述性概要。

[0215] 用治疗组每次访问时的绝对值来描述性地总结血浆乳酸,以及与基线相比的相应变化。

[0216] 将按治疗和访问描述性地总结生命体征和身体检查。详细信息将在SAP中提供。

[0217] 可以按治疗组描述性地总结药代动力学 (PK) 数据。将使用非分区方法确定PK参数。也可以按基线CKD期组来显示一些PK概要。可以使用谷浓度数据来评估稳态。

[0218] 可以按治疗组显示绝对值的描述性药效学 (PD) 概要,以及FPG、糖化白蛋白和HbA1c与基线相比的相应变化。

[0219] 在完成上述1b期研究以评估伊格列明在患有T2DM和CKD 3B或4期的受试者中的安全性、耐受性和药代动力学 (PK) 之后,研究数据支持伊格列明在患有CKD 3B或4期的受试者中的安全性和耐受性。

[0220] 患有CKD的患者患有其他合并症,导致其CKD并造成了心血管事件和死亡的风险。患有中度至重度CKD的患者的这些合并症的患病率增加,如本研究纳入的患有CKD 3B和4期的受试者所证实的,其中100%患有T2DM,100%患有高血压,41%患有心脏病,63%患有贫血,41%患有内分泌病症,53%患有眼部病症(表10)。尽管此患者群体中存在明显的潜在病状,但随着CKD严重性增加(至4期),伊格列明耐受性良好,没有发生严重不良事件,无乳酸酸中毒,并且无确诊血浆乳酸升高的病例。与安慰剂相比,对于CKD 3B和4期,伊格列明治疗受试者的总体治疗后出现的不良事件 (TEAE),无论是否与研究药物有关,均为轻度或中度,且发生频率相似(表11)。在CKD3B和4期,伊格列明与安慰剂之间与研究药物相关的TEAE几乎全部处于轻度且频率相似。伊格列明治疗受试者与安慰剂治疗受试者的胃肠道病症(最常见的不良事件)相似。这些数据表明,与安慰剂相比,胃肠道耐受性优于二甲双胍,且乳酸酸中毒的风险没有增加。

[0221] 在第15天进行了广泛的血液采样以进行药代动力学分析。在第15天伊格列明的早晨给药后,最大观察浓度 (C_{max}) 以剂量依赖性方式增加(图11)。在500mg BID与1500mg BID治疗组之间,浓度-时间曲线下面积 (AUC) 相似,但在1000mg BID治疗组中确实有所增加(图12)。在1500mg QD和1000mg BID治疗组中,与CKD3B相比,CKD 4期的T2DM中的AUC增加(图12)。这可能是由于这些受试者的肾脏滤过率降低。尽管在施用1000mg BID伊格列明的CKD4期组中全身暴露量 (AUC) 显著增加,但与其他治疗组相比,不良事件的发生率没有增加(表11)。出人意料的是,1000mg BID治疗组与1500mg QD治疗组相比胃肠道事件发生率呈较低趋势,尽管前者中伊格列明的全身暴露量较高(表11)。

[0222] 表10 28天伊格列明研究中纳入的患有2型糖尿病 (T2DM) 和中度至重度慢性肾脏疾病 (CKD) 的受试者中按治疗按系统器官分类和首选术语的既往病史

[0223]

	安慰剂 (N=11)	伊格列明 500 mg BID (N=13)	伊格列明 1500 mg QD (N=12)	伊格列明 1000 mg BID (N=13)	伊格列明 总 (N=38)	总体 总 (N=49)
有任何病史的受试者	11 (100%)	13 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	38 (100%)	49 (100%)
2 型糖尿病	11 (100%)	13 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	38 (100%)	49 (100%)
高钾血症	6 (55%)	6 (46%)	3 (25%)	5 (39%)	14 (37%)	20 (41%)
高血压	11 (100%)	13 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	38 (100%)	49 (100%)
心脏病症	2 (18%)	6 (46%)	8 (67%)	4 (31%)	18 (47%)	20 (41%)
胃肠道病症	10 (91%)	10 (77%)	8 (67%)	9 (69%)	27 (71%)	37 (76%)

[0224]

神经系统病症	8 (73%)	9 (69%)	9 (75%)	10 (77%)	28 (74%)	36 (74%)
肌肉骨骼和结缔组织病症	9 (82%)	10 (77%)	7 (58%)	8 (62%)	25 (66%)	34 (69%)
血液和淋巴系统病症(贫血)	6 (55%)	8 (62%)	6 (50%)	11 (85%)	25 (66%)	31 (63%)
眼部病症	10 (91%)	7 (54%)	4 (33%)	5 (39%)	16 (42%)	26 (53%)
内分泌病症	2 (18%)	6 (46%)	8 (67%)	4 (31%)	18 (47%)	20 (41%)

[0225]

表 11 28 天伊格列明研究中纳入的患有 2 型糖尿病 (T2DM) 和轻度至重度慢性肾脏疾病 (CKD) 的受试者中治疗后出现的不良事件

	安慰剂		伊格列明 500 mg BID		伊格列明 1500 mg QD		伊格列明 1000 mg BID		伊格列明 总	
	CKD3b (n=6)	CKD4 (n=5)	CKD3b (n=8)	CKD4 (n=5)	CKD3b (n=7)	CKD4 (n=5)	CKD3b (n=6)	CKD4 (n=7)	CKD3b (n=21)	CKD4 (n=17)
有任何 TEAE 的受试者 (n, %)	4 (67%)	2 (40%)	2 (25%)	1 (20%)	4 (57%)	3 (60%)	4 (67%)	4 (57%)	10 (48%)	8 (47%)
有任何 TEAE 的受试者, 按最大严重性										
1 级-轻度	2 (33%)	1 (20%)	1 (13%)	0	3 (43%)	3 (60%)	2 (33%)	2 (29%)	6 (29%)	5 (29%)
2 级-中度	2 (33%)	1 (20%)	1 (13%)	1 (20%)	1 (14%)	0	2 (33%)	2 (29%)	4 (19%)	3 (18%)
3 级-重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 级-威胁生命	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 级-死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃肠道病症	3 (50%)	1 (20%)	1 (13%)	0	3 (43%)	2 (40%)	1 (17%)	2 (29%)	5 (24%)	4 (24%)
有任何研究药物相关的 TEAE 的受试者	2 (33%)	1 (20%)	0	0	1 (14%)	2 (40%)	2 (33%)	1 (14%)	3 (14%)	3 (18%)
1 级-轻度	2 (33%)	1 (20%)	0	0	1 (14%)	2 (40%)	1 (17%)	1 (14%)	2 (10%)	3 (18%)
2 级-中度	0	0	0	0	0	0	1 (17%)	0	1 (5%)	0
3 级-重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 级-威胁生命	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 级-死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0226] 实施例6

[0227] 在T2DM受试者中进行的24周、IIb期、剂量变动、随机、双盲、安慰剂对照、平行组安

全性和功效研究

[0228] 五个平行组包括4个伊格列明剂量组 (500、1000、1500或2000mg每日两次) 和1个安慰剂组。主要终点是使用从基线到第24周的HbA1c变化作为主要评估标准, 评估T2D受试者的剂量反应。受试者可能未接受过治疗, 也可能接受过任何口服抗糖尿病单一疗法治疗, 并且eGFR为 $\geq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。将总共382名受试者1:1:1:1:1随机分配到5个研究组之一, 其中315名受试者完成了研究。在患有T2D以及2和3a期CKD[eGFR为 $< 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (n=211)]的受试者的事后分析中, 与安慰剂相比, 伊格列明显示出HbA1c降低的改善。

[0229] 下表12中列出了针对伊格列明, 患有T2D以及2和3a期CKD的受试者中从基线到第24周(治疗结束)的平均HbA1c变化(%)。

[0230] 表12

治疗	与基线相比的平均(SD) HbA1c 变化
安慰剂(n=41)	0.161 (0.878)
500 mg BID (n=44)	0.007 (1.06)
1000 mg BID (n=43)	-0.072 (0.996)
1500 mg BID (n=41)	-0.502 (0.855)
2000 mg BID (n=42)	-0.193 (1.06)

[0232] 实施例7

[0233] 24周、III期、随机、双盲、安慰剂对照、单一疗法研究, 以评估日本2型糖尿病(T2DM)患者中口服施用的伊格列明的功效、安全性和耐受性

[0234] 将总共213名受试者以1:1的比率随机分配接受伊格列明(1000mg BID)或安慰剂BID 24周, 其中194名受试者在不中断研究药物产品(IMP)的情况下完成了研究。这项研究的主要目的是确定与安慰剂相比, 伊格列明治疗24周后, HbA1c相对于基线的变化。试验的次要终点包括空腹血浆葡萄糖以及其他标准血糖和非血糖参数。受试者的eGFR在筛选时为 $\geq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, 在随机分组前为 $\geq 45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。在对患有T2D以及2和3a期CKD[eGFR为 $< 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (n=178)]的受试者进行的预先指定的分析中, 与安慰剂相比, 伊格列明显示出A1C降低的改善。

[0235] 在这项研究中, 在第24周评估了HbA1c的降低。在用伊格列明1000mg BID治疗的具有正常eGFR($> 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)的受试者中, 安慰剂校正的HbA1c降低为-0.59%。安慰剂校正的HbA1c降低在患有CKD的受试者中更大; 对于2期CKD和3a期CKD分别为-0.96%和-0.70%。与实施例3的结果相似, 这些数据的优势表明, 伊格列明在患有CKD的受试者中具有更大的HbA1c功效与肾功能无关, 并且不会因CKD而下降。

[0236] 下表13中列出了针对伊格列明, 按eGFR类别细分的受试者中从基线到第24周(治疗结束)的平均HbA1c变化(%)。

[0237] 表13

		安慰剂	伊格列明 1000 mg BID
[0238] 正常 eGFR (eGFR > 90 mL/min/1.73 m ²)	N	5	11
	第 24 周 LS 均值(SE)	0.26 (0.27)	-0.33 (0.20)
	LSM 95% CI	-0.32, 0.84	-0.77, 0.10
	与安慰剂相比的 LSM 差异(SE)		-0.59 (0.32)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-1.30, 0.11
[0238] CKD 2 期(eGFR = 60-90 mL/min/1.73 m ²)	N	75	66
	第 24 周 LS 均值(SE)	0.14 (0.08)	-0.82 (0.08)
	LSM 95% CI	-0.02, 0.31	-0.99, -0.65
	与安慰剂相比的 LSM 差异(SE)		-0.96 (0.11)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-1.17, -0.75
[0238] CKD 3a 期(eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)	N	16	21
	第 24 周 LS 均值(SE)	0.04 (0.14)	-0.66 (0.13)
	LSM 95% CI	-0.24, 0.32	-0.93, -0.40
	与安慰剂相比的 LSM 差异(SE)		-0.70 (0.19)
	与安慰剂相比的 LSM 差异 95% CI		-1.08, -0.32
[0239]	CI		
eGFR =估算肾小球滤过率; LSM =最小二乘均值; SE =标准误差; 95% CI = 95%置信区间			

[0240] 现在已经完全描述了本发明,本领域普通技术人员将理解,可以在较宽且等效的条件、制剂和其他参数范围内进行本发明,而不影响本发明或其任何实施方案的范围。

[0241] 通过考虑本文公开的发明的说明书和实践,本发明的其他实施方案对本领域技术人员而言将是显而易见的。说明书和实施例仅被认为是示例性的,本发明的真实范围和精神由所附权利要求书指示。

[0242] 本文引用的所有专利、专利申请和其他出版物都通过引用以整体形式完全并入本文。

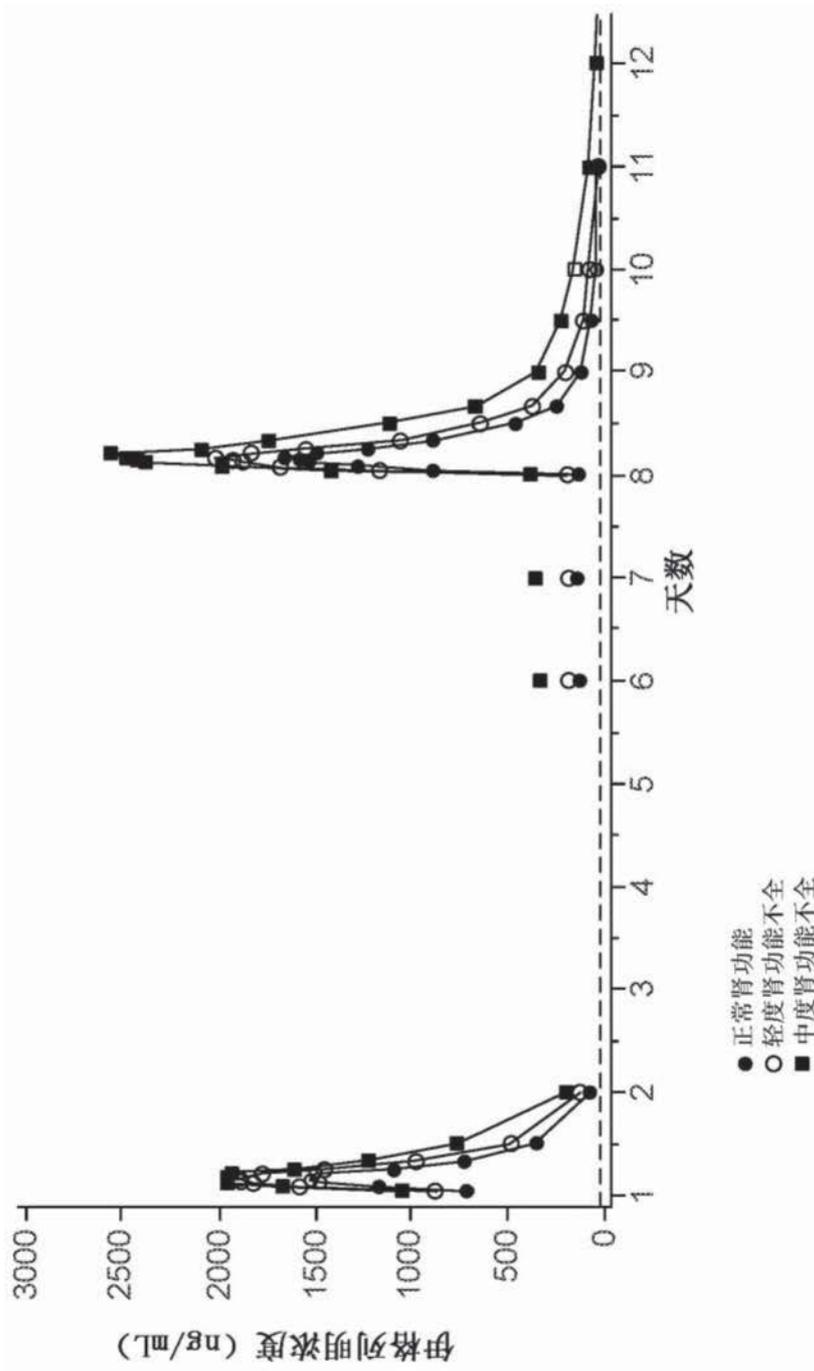


图1

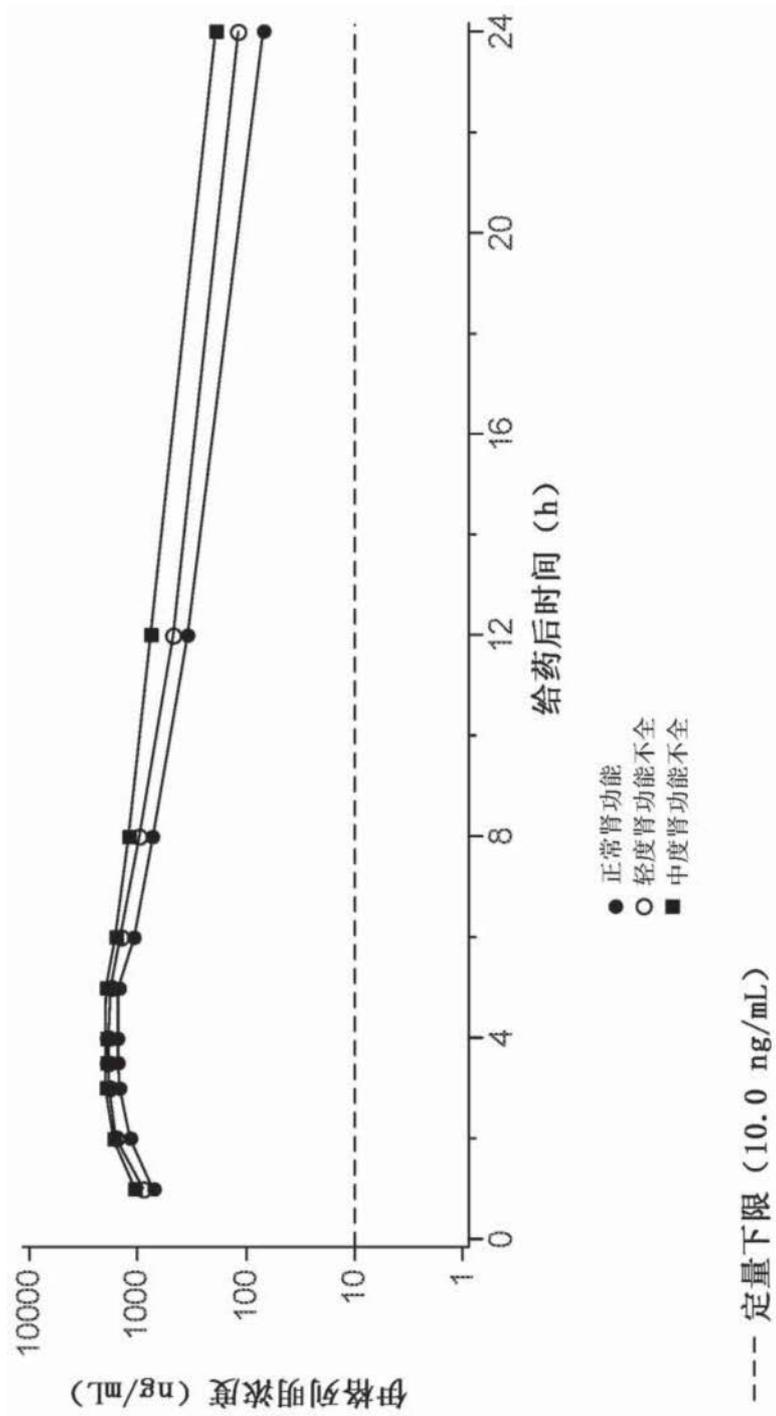


图2

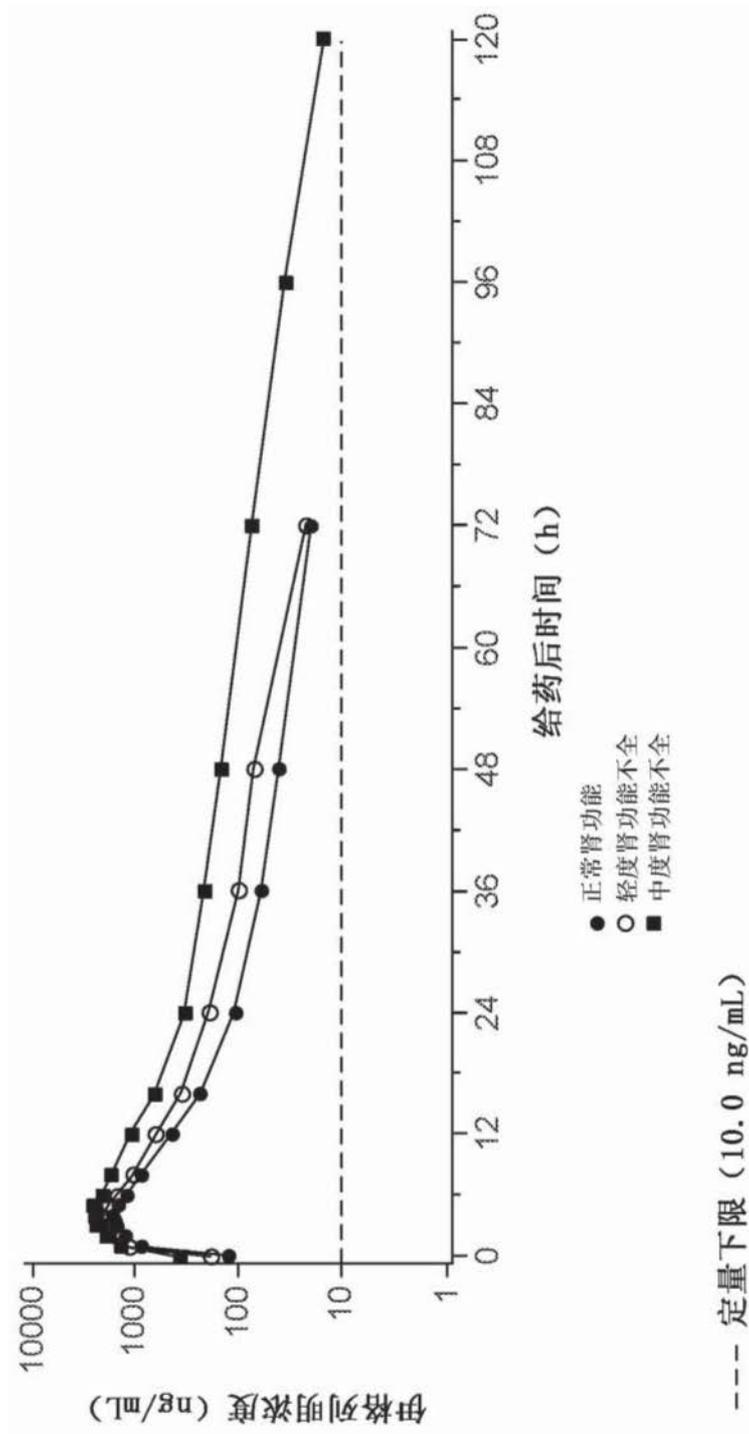


图3

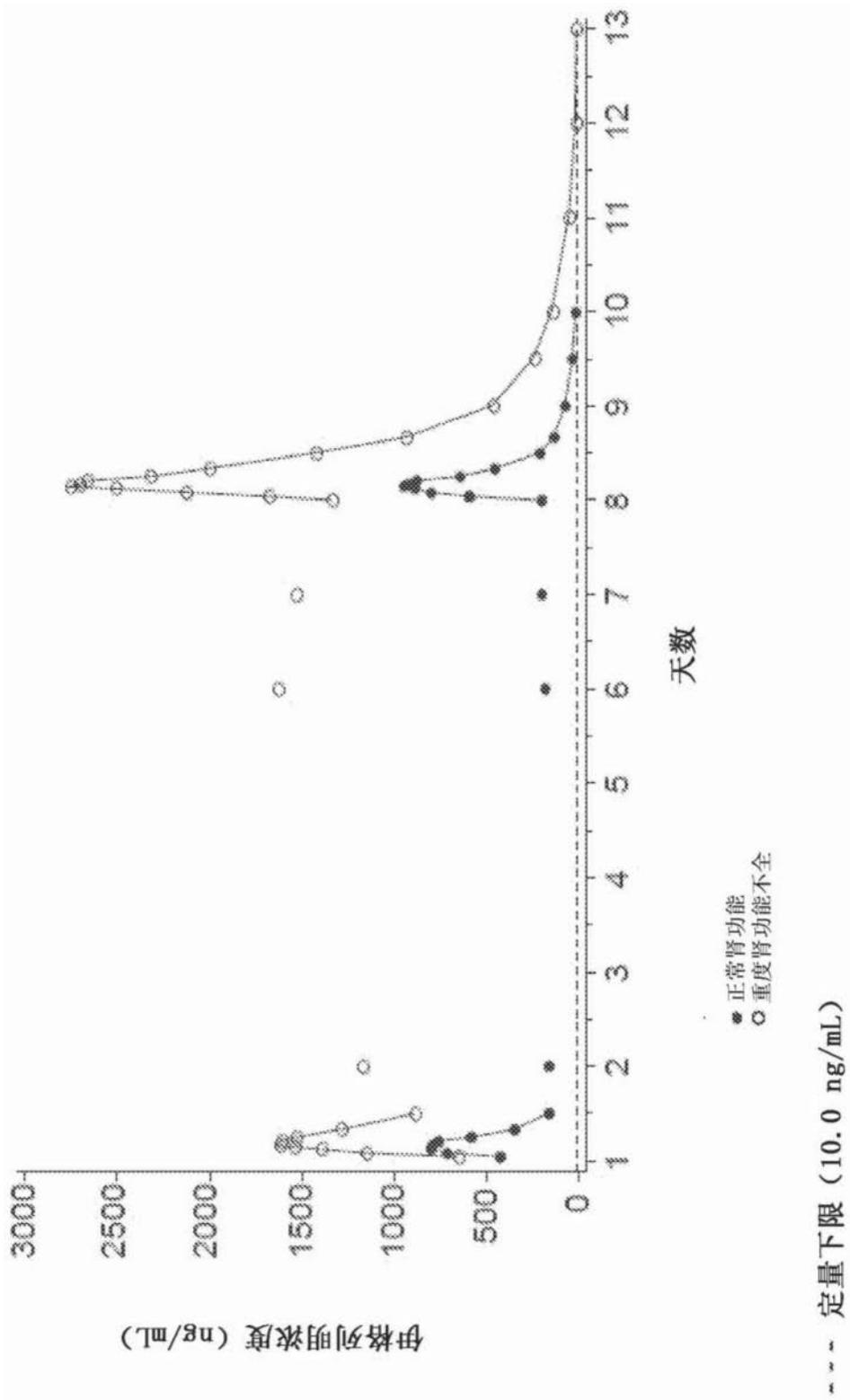


图4

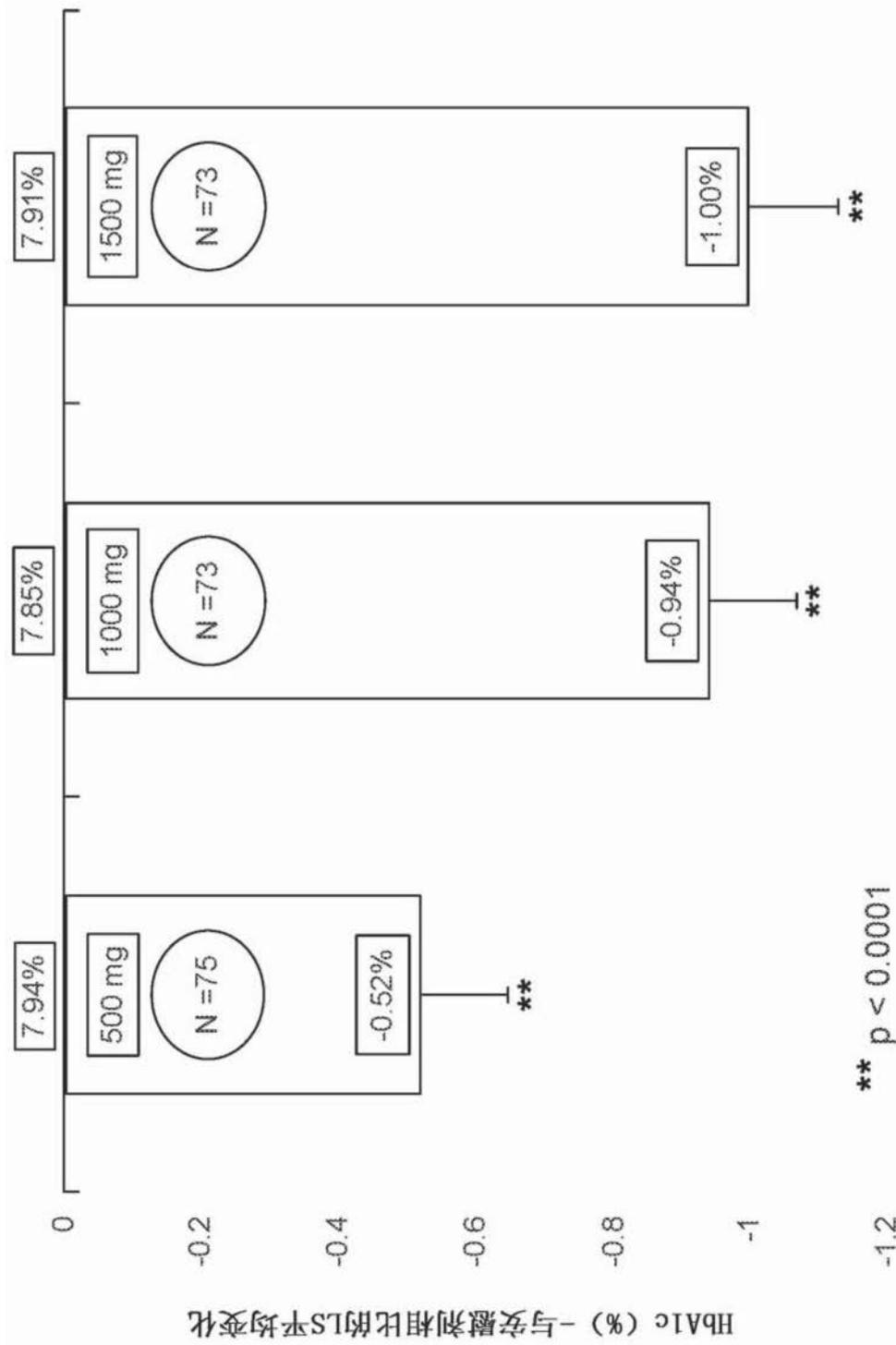


图5

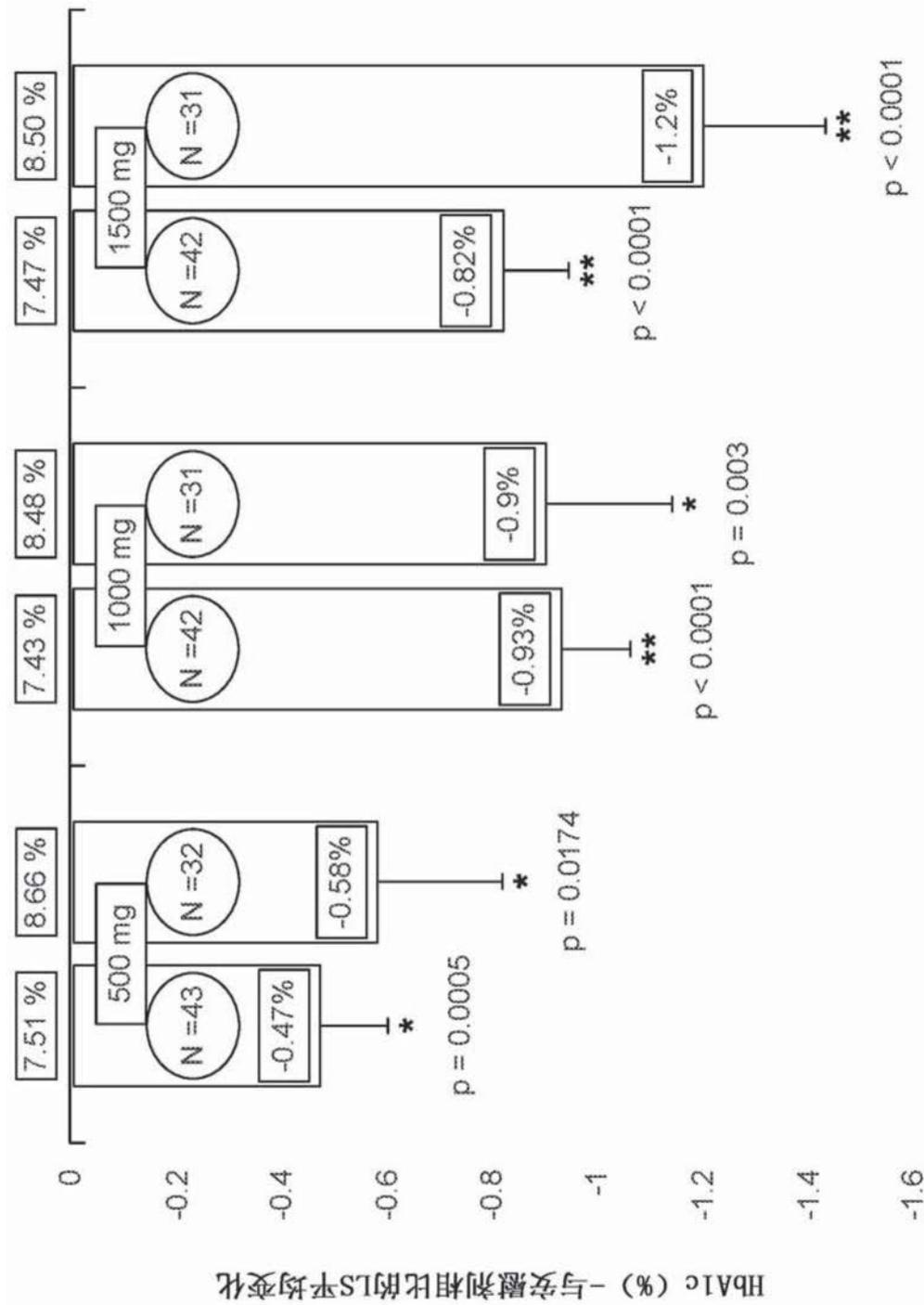


图6

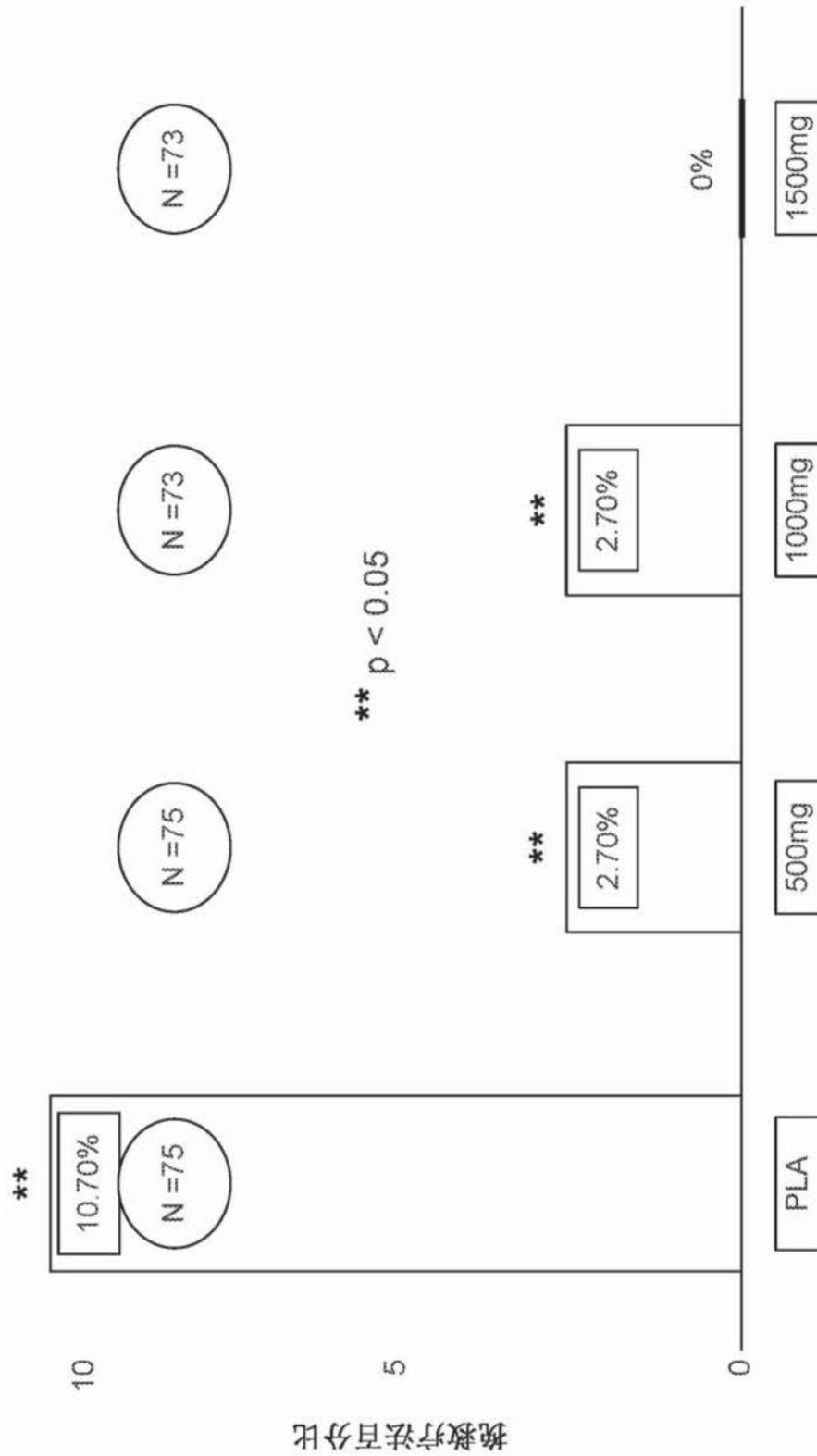


图7A

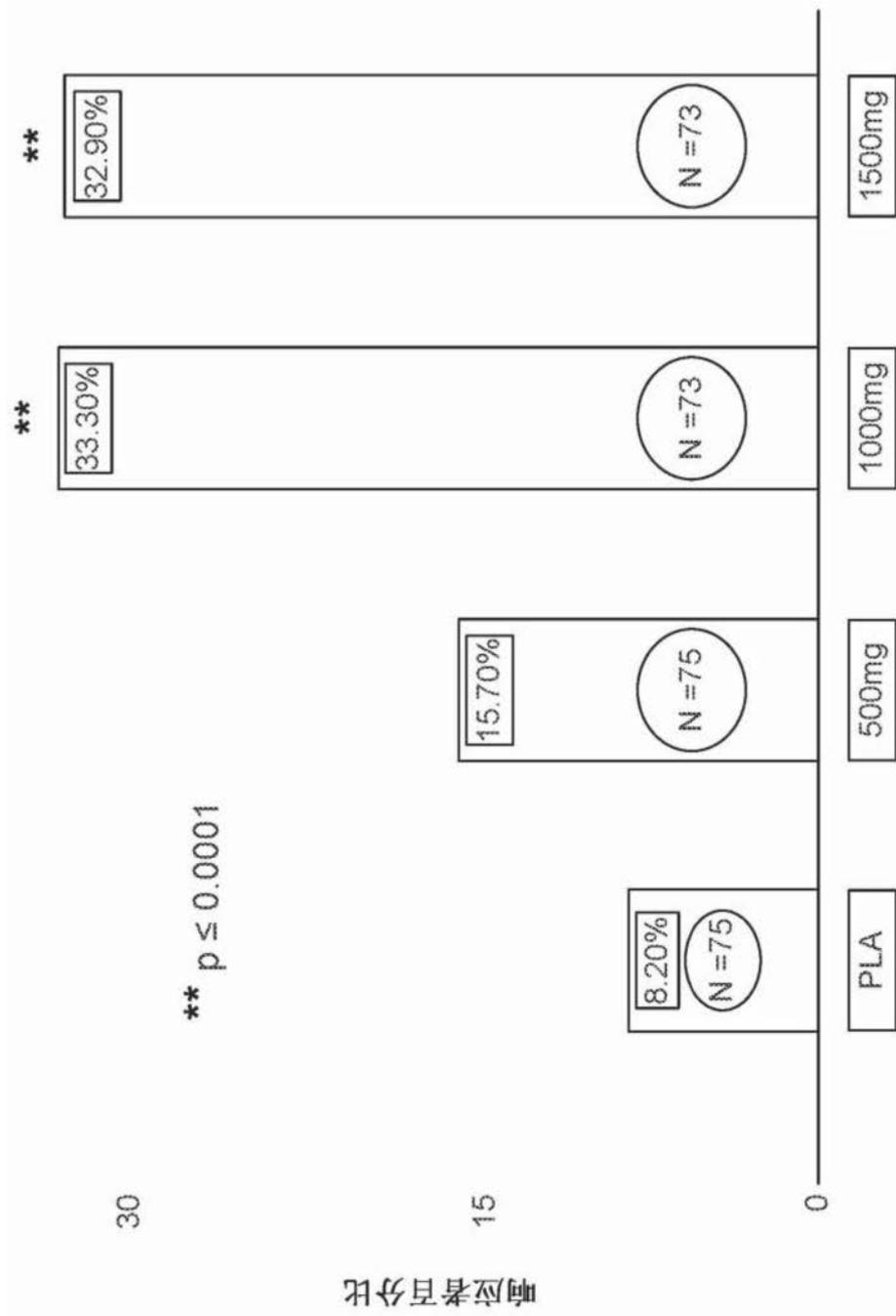


图7B

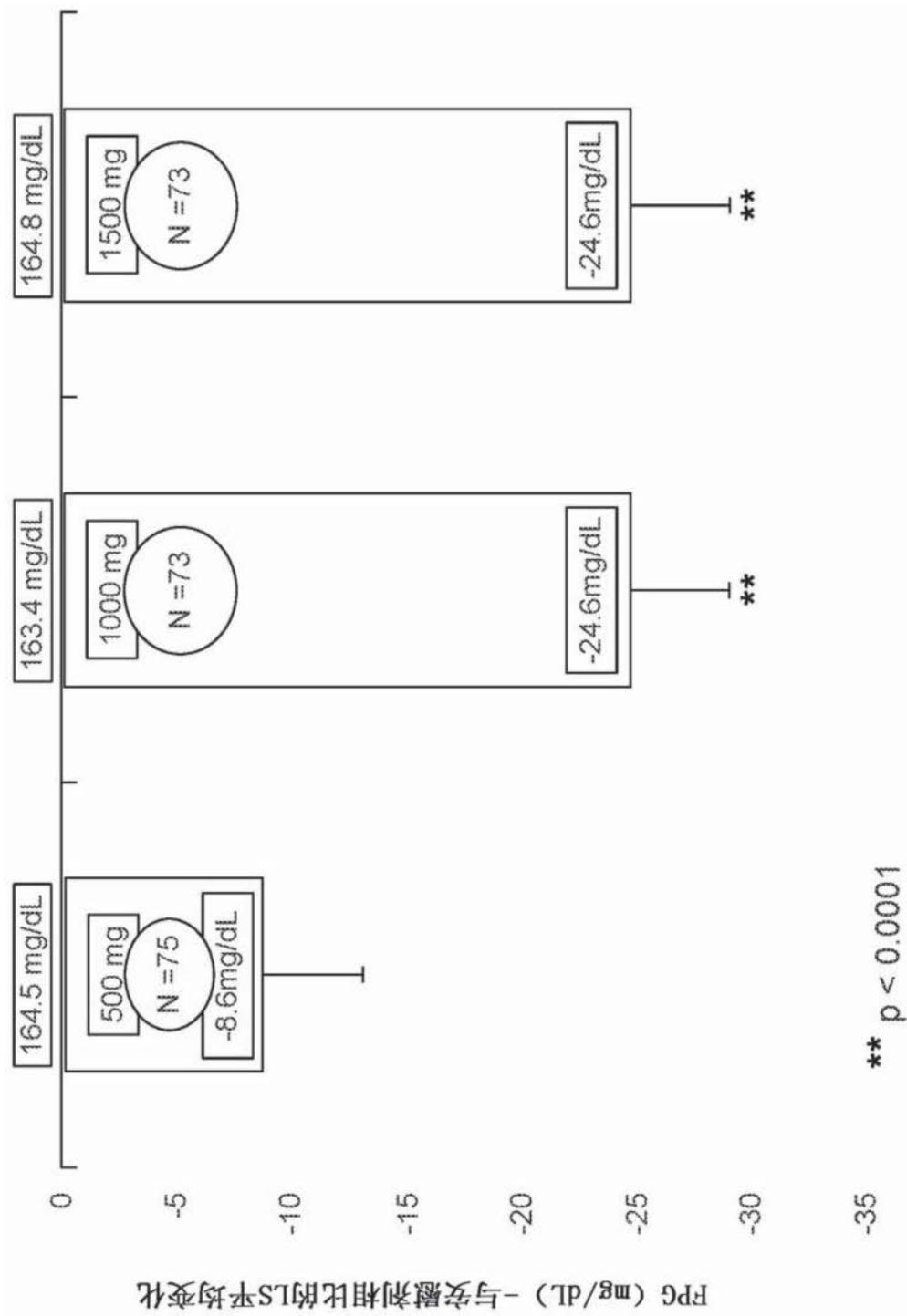


图8

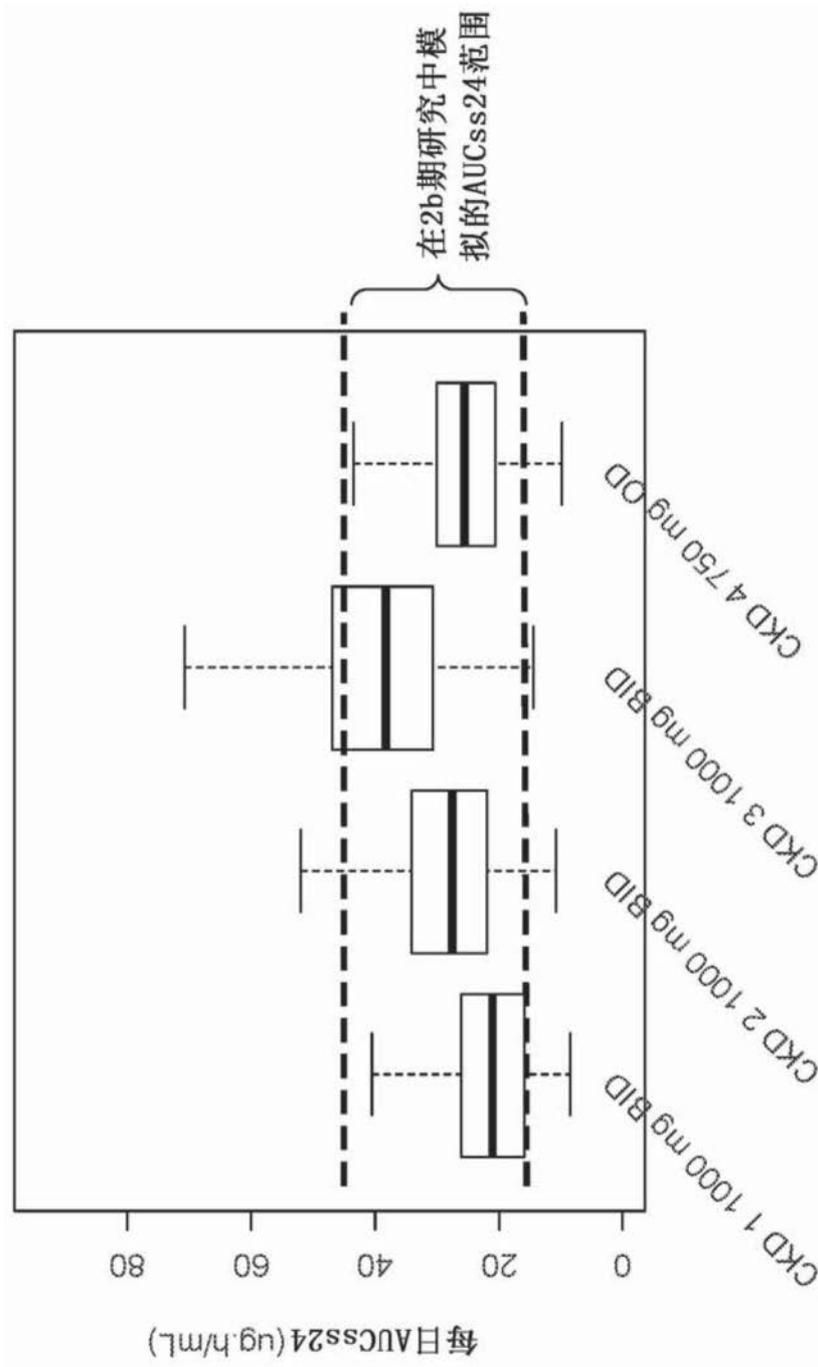


图9

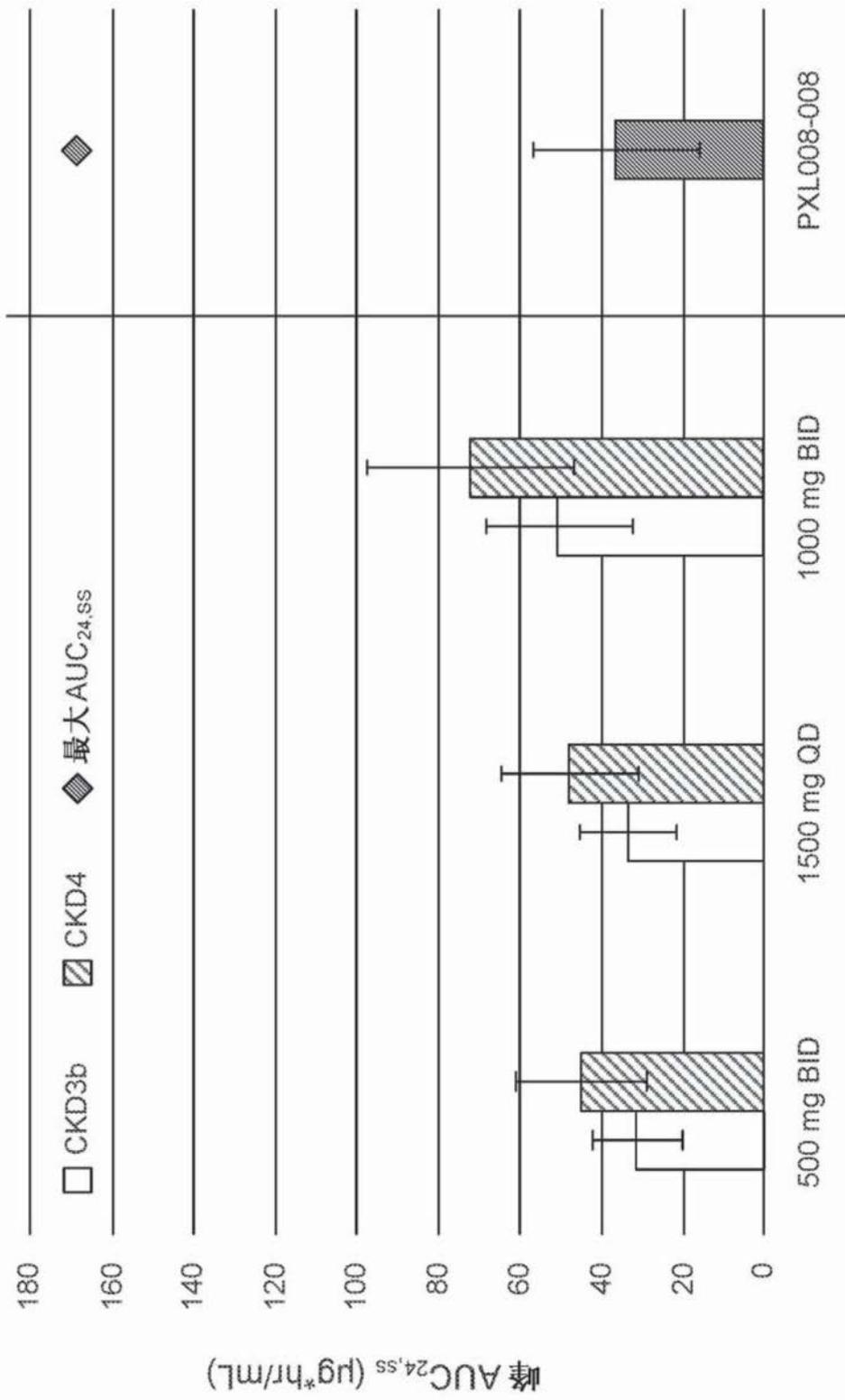


图10

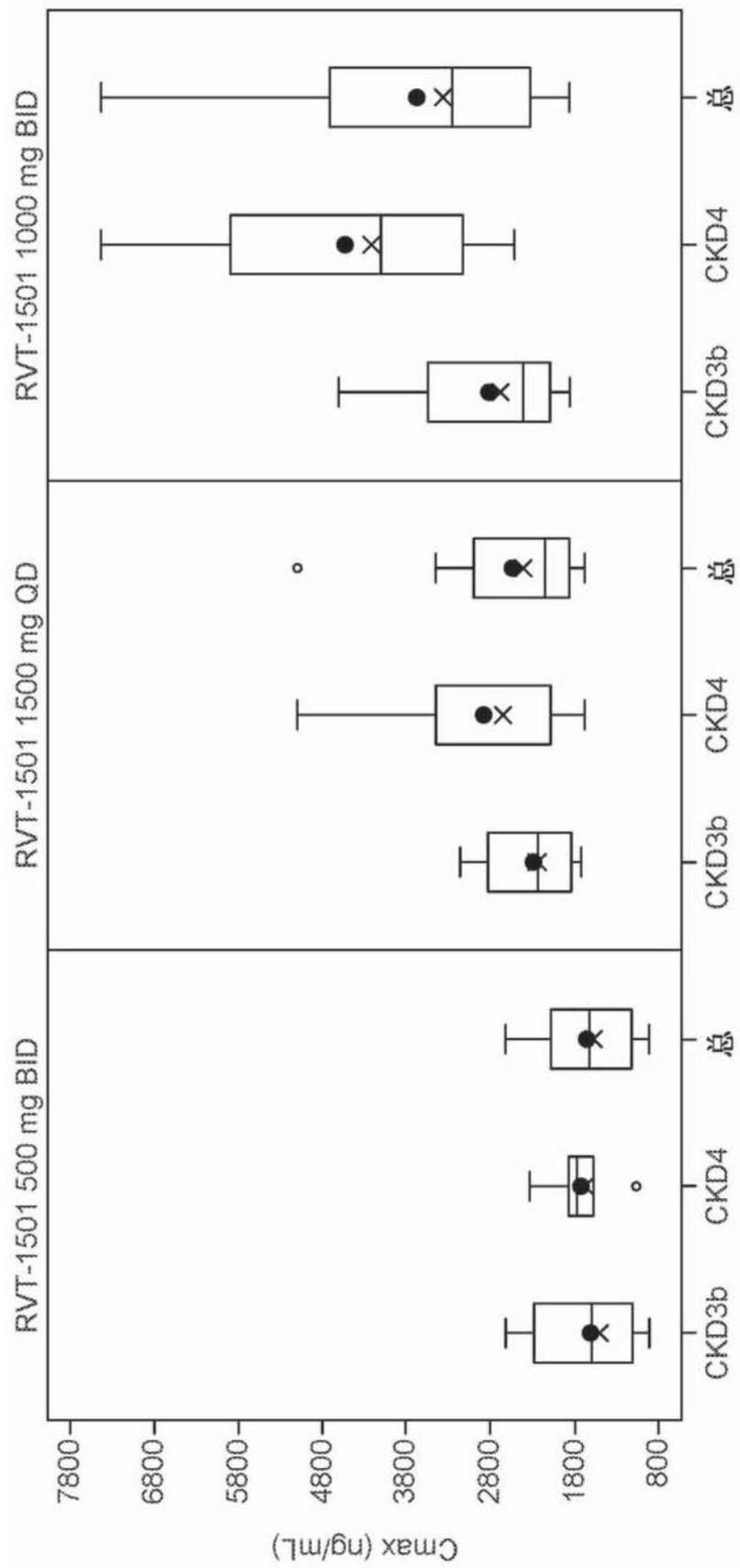


图11

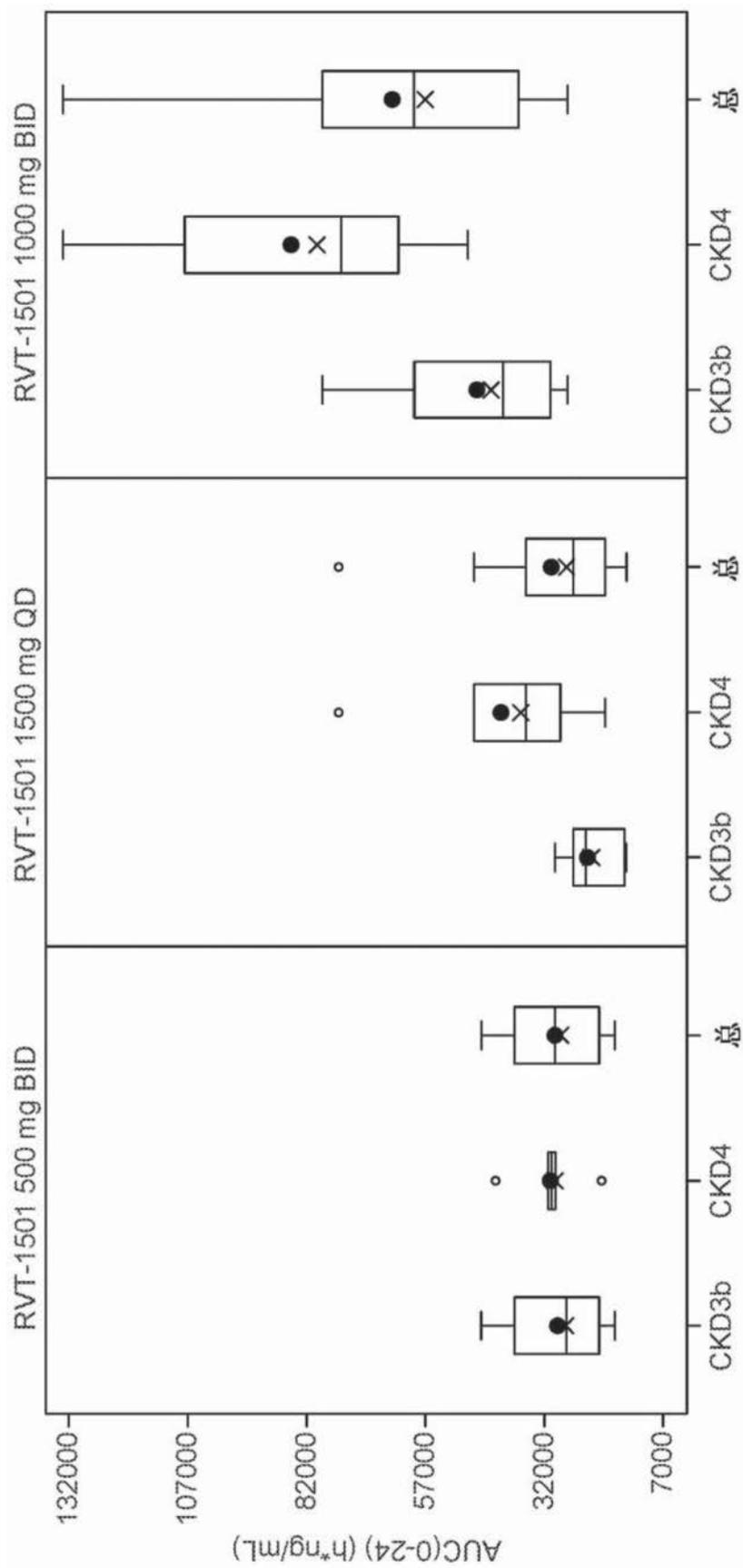


图12