(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0038818
(43) 공개일자 2025년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61P 3/10 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007151(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년04월28일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7036550
원출원일자(국제) 2017년04월28일
심사청구일자 2022년11월07일
(85) 번역문제출일자 2025년03월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/060160
(87) 국제공개번호 WO 2017/186896
국제공개일자 2017년11월02일
(30) 우선권주장
16167458.5 2016년04월28일
유럽특허청(EPO)(EP)
16188262.6 2016년09월12일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
노보 노르디스크 에이/에스
덴마크 박스바에르트 (우편번호 디케이-2880) 노보 알레 1
(72) 발명자
한센 올루프 크리스티안 호이베르그
덴마크 2880 박스바에르트 노보 알레
(74) 대리인
양영준

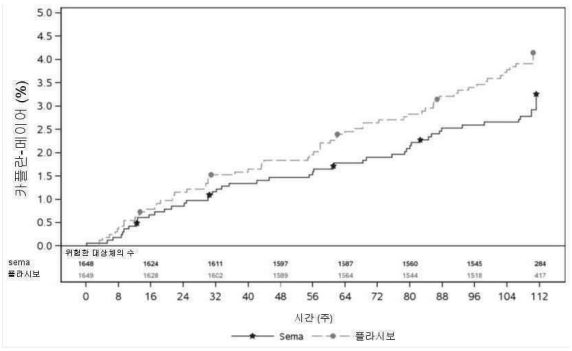
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **심혈관 병태에서의 세마글루타이드**

(57) 요 약

본 발명은 의학에 사용을 위한 GLP-1 수용체 아고니스트 세마글루타이드에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 9/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 당뇨병(diabetes)에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체를 치료하는데 사용을 위한 GLP-1 수용체 아고니스트 세마글루타이드에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 당뇨병은 심혈관 및 다른 심각한 건강-관련된 결과의 높은 위험과 연관성이 있는 과혈당증(hyperglycaemia)을 특징으로 하는 대사 장애이다. 당뇨병에 걸린 사람은 심혈관의 원인으로 사망할 가능성이 다른 심혈관 위험 인자를 제어한 후에도 당뇨병의 병력이 없는 사람보다 2 내지 3배 더 높다. 그들은 또한 궁극적으로는 조기 사망으로 이어질 수 있는 중증 미세혈관 합병증 (신증(nephropathy) 및 신부전(renal failure), 망막 질환 및 실명, 자율신경병증(autonomic neuropathy) 및 말초신경병증(peripheral neuropathy)), 뿐만 아니라 심혈관계와 관련된 다른 병태 (고혈압(hypertension), 하지 절단(lower limb amputation), 인지 저하(cognitive decline), 및 발기 부전(erectile dysfunction))에 걸릴 위험이 매우 높다.

[0003] 당뇨병에 걸린 사람들 대부분은 인슐린 저항성 및 결국은 손상된 인슐린 분비를 특징으로 하는 2형 당뇨병에 걸려있다. 최적 혈당 제어는 2형 당뇨병에 걸린 대상체의 치료 목표인데, 불량한 혈당 제어로 장기간 합병증의 위험이 증가하기 때문이다. 여러 경구용 항당뇨병제 및 인슐린의 이용 가능성에도, 2형 당뇨병에 걸린 대상체의 상당한 비율이 혈당 제어를 위한 권장 목표 수준에 도달하지 못하고 심혈관 질환 또는 미세혈관 합병증에 걸릴 위험이 높다. 따라서, 2형 당뇨병에 걸린 대상체에서 혈당 제어를 제공할 뿐만 아니라 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 치료 대안에 대한 미충족 의료(unmet medical need)가 존재한다.

[0004] 선행기술문헌 목록

[0005] - 선행문헌 1: WO 2015/071355 A1 (2015.05.21.)

[0006] - 선행문헌 2: WO 2012/107476 A1 (2012.08.16.)

[0007] - 선행문헌 3: WO 2013/037690 A1 (2013.03.21.)

[0008] - 선행문헌 4: WO 03/084563 A1 (2003.10.16.)

발명의 내용

[0009] 일부 구체예에서 본 발명은 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 2형 당뇨병의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기 방법은 주요 심혈관 사건 (major adverse cardiovascular event; MACE)의 발병을 지연시키거나 감소시킨다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 세마글루타이드 (Sema) 또는 그것의 플라시보(placebo)의 투여 후 무작위 추출(randomisation)에서 최초의 비-치명적 MI까지의 시간을 도시한다.

도 2는 세마글루타이드 (Sema) 또는 그것의 플라시보의 투여 후 무작위 추출에서 최초의 혈관 재생까지의 시간을 도시한다.

도 1-2는 무작위 추출 후 상이한 시점에 관련된 사건(들)에 대한 위험이 있는 대상체의 수를 도시하고 사건에

대한 시간의 카플란-메이어(Kaplan-Meier) 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은 당뇨병에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체에게 GLP-1 수용체 아고니스트 세마글루타이드를 투여하는 방법에 관한 것이다. 용어 "높은 심혈관 위험"은 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 하나의 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 적어도 하나의 심혈관 질환의 준임상적 증거를 말한다. 일부 구체예에서 높은 심혈관 위험은 대상체가 적어도 하나의 심혈관 질환의 임상적 또는 준임상적 증거를 갖는 경우 존재한다.

[0012] 일부 구체예에서 본 발명은 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기 방법은 플라시보와 비교하여 심혈관 사건의 위험을 감소시킨다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거는 세마글루타이드 투여 시작 전에 존재하였다.

[0013] 일부 구체예에서 본 발명은 2형 진성 당뇨병(diabetes mellitus)에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체에서 MACE의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서 본 발명은 2형 진성 당뇨병에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체에서 MACE의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 MACE는 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중(stroke), MI에 의해 유발되는 CV 사망, 및 뇌졸중에 의해 유발되는 CV 사망으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 상기 MACE는 비-치명적 MI 및 MI에 의해 유발되는 CV 사망으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 상기 MACE는 비-치명적 뇌졸중 및 뇌졸중에 의해 유발되는 CV 사망으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0014] 일부 구체예에서 본 발명은 2형 진성 당뇨병에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체에서 심근 경색(myocardial infarction) 또는 뇌졸중을 지연시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서 용어 "지연시키는"은 본원에서 사용된 바와 같이 "예방하는"을 말한다. 일부 구체예에서 본 발명은 2형 당뇨병에 걸려있는 대상체에서 심혈관 사건을 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 "심혈관 사건"은 하나 이상의 주요 심혈관 사건이고, "주요 심혈관 사건"은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0015] 일부 구체예에서 본 발명은 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기 방법은 주요 심혈관 사건 (MACE)을 감소시키거나 지연시킨다.

[0016] 일부 구체예에서 MACE는 심혈관 (CV; cardiovascular) 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 불안정한 협심증(angina pectoris)에 대한 입원, 및 심부전(heart failure)에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택된 사건이다. 용어 "비-치명적 MI"는 본원에서 사용된 바와 같이 비-치명적 심근 경색을 말한다. 일부 구체예에서 MACE는 CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 사건이다.

[0017] 일부 구체예에서 방법은 주요 심혈관 사건 (MACE)을 감소시키거나 지연시킨다. 일부 구체예에서 방법은 상기 대상체가 주요 심혈관 사건 (MACE)에 걸릴 위험을 감소시킨다. 일부 구체예에서 방법은 상기 대상체가 최초 MACE에 걸릴 위험을 감소시킨다. 따라서, 일부 구체예에서 본원에서 언급되는 MACE는, 예를 들어, 세마글루타이드의 투여를 시작한 후 최초의 MACE이다. 용어 "최초 MACE"는 본원에서 사용된 바와 같이 세마글루타이드 투여의 시작 후 대상체의 최초 MACE 사건을 말한다.

[0018] 일부 구체예에서 MACE는 CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 적어도 1%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 20% 내지 약 35%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 27% 감소된다. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 적어도 1%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약

20% 내지 약 27%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 27% 감소된다.

[0019] 일부 구체예에서 MACE는 CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 적어도 10%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 20% 내지 약 30% 만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 26% 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 0.74의 위험 비율을 갖는다. 일부 구체예에서 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 0.74의 위험 비율을 가지며 95% CI는 (0.58; 0.95)이다. 일부 구체예에서 상기 대상체가 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)에 걸릴 위험은 플라시보와 비교하여 적어도 10%만큼 감소된다.. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)에 걸린 대상체는 플라시보와 비교하여 적어도 10%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 20% 내지 약 30%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)는 플라시보와 비교하여 약 26% 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)에 걸린 대상체는 플라시보와 비교하여 약 0.74의 위험 비율을 갖는다. 일부 구체예에서 최초 MACE (예를 들어, CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택됨)에 걸린 대상체는 플라시보와 비교하여 0.74의 위험 비율을 가지며 95% CI는 (0.58; 0.95)이다.

[0020] 일부 구체예에서 MACE는 비-치명적 MI이다. 일부 구체예에서 비-치명적 MI는 플라시보와 비교하여 적어도 10%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 비-치명적 MI는 플라시보와 비교하여 약 15% 내지 약 35%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 비-치명적 MI는 플라시보와 비교하여 약 26%만큼 감소되거나 지연된다.

[0021] 일부 구체예에서 MACE는 비-치명적 뇌졸중이다. 일부 구체예에서 비-치명적 뇌졸중은 플라시보와 비교하여 적어도 10%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 비-치명적 뇌졸중은 플라시보와 비교하여 약 20% 내지 약 60%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 비-치명적 뇌졸중은 플라시보와 비교하여 약 30% 내지 약 50%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 비-치명적 뇌졸중은 플라시보와 비교하여 약 39%만큼 감소되거나 지연된다.

[0022] 일부 구체예에서 MACE는 혈관 재생이다. 일부 구체예에서 혈관 재생은 플라시보와 비교하여 적어도 10%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 혈관 재생은 플라시보와 비교하여 약 20% 내지 약 60%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 혈관 재생은 플라시보와 비교하여 약 30% 내지 약 50%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 혈관 재생은 플라시보와 비교하여 약 38%만큼 감소되거나 지연된다. 혈관 재생은 관상 동맥 혈관 재생 또는 말초 혈관 재생일 수도 있다.

[0023] 일부 구체예에서 MACE는 불안정한 협심증에 대한 입원이다. 일부 구체예에서 불안정한 협심증에 대한 입원은 플라시보와 비교하여 적어도 10%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 불안정한 협심증에 대한 입원은 플라시보와 비교하여 약 10% 내지 약 30%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 불안정한 협심증에 대한 입원은 플라시보와 비교하여 약 18%만큼 감소되거나 지연된다.

[0024] 일부 구체예에서 세마글루타이드의 투여는 만성 치료이며 여기서 세마글루타이드는 적어도 16개월 (예컨대 적어도 30개월, 및 선택적으로 최대 54개월) 동안 투여되고, 상기 방법은 비-치명적 심근 경색 (MI)을 감소시키거나 지연시킨다.

[0025] 일부 구체예에서 세마글루타이드의 투여는 만성 치료이며 여기서 세마글루타이드는 적어도 18개월 (예컨대 적어도 30개월, 및 선택적으로 최대 54개월) 동안 투여되고, 상기 방법은 혈관 재생의 필요성 또는 혈관 재생이 필요할 위험을 감소시킨다.

[0026] 일부 구체예에서 MACE는 CV 사망이다. 일부 구체예에서 CV 사망은 플라시보와 비교하여 적어도 1%만큼

감소된다. 일부 구체예에서 CV 사망은 플라시보와 비교하여 약 1% 내지 약 3%만큼 감소되거나 지연된다. 일부 구체예에서 CV 사망은 플라시보와 비교하여 약 2%만큼 감소되거나 지연된다.

[0027] 용어 "플라시보"는 본원에서 사용된 바와 세마글루타이드를 포함하지 않는다는 점을 제외하고 세마글루타이드 제제와 동일한 제제를 말하며 플라시보는 동등한 세마글루타이드 투약량에 사용된 부피로 투여되었다. 플라시보를 받은 대상체는 또한 부수적 약물, 예컨대 하나 이상의 경구용 항당뇨병제 (OAD) 또는, 단독으로 또는 하나 또는 두 개의 OAD(들)과 조합된, 인간 NPH 인슐린 또는 장기간 작용성(long-acting) 인슐린 유사체 또는 사전 혼합된 인슐린을 포함할 수도 있다.

[0028] "CV 사망"은 사망의 원인이 심혈관 질환으로 구성된 군으로부터 선택되거나 원인 불명의 사망으로 정의될 수도 있다. 일부 구체예에서 CV 사망은 명확하게 기록된 비-심혈관 원인이 존재하지 않는 사망으로 정의될 수도 있다. CV 사망은 급성 심근 경색으로 인한 사망, 급성 신장사, 심부전에 의한 사망, 뇌졸중에 의한 사망, 심혈관 과정에 의한 사망, CV 출혈에 의한 사망, 및 특이적이고, 알려져 있는 CV 원인 (예를 들어, 폐 색전(pulmonary embolism) 또는 말초 동맥 질환)과 함께 다른 CV 원인에 의한 사망을 포함할 수도 있다.

[0029] "비-치명적 MI"는 대상체가 사망하지 않으면서, 심근 허혈(myocardial ischemia)과 일치하는 심근 괴사(myocardial necrosis)로 정의될 수도 있다. 일부 구체예에서 MI는, Thygesen K, et al. "Universal Definition of Myocardial Infarction." J Am Coll Cardiol 2007 Nov 27; 50 (22): 2173-95에서 기술된 바와 같이, ESC (유럽 심장학회(European Society of Cardiology))/ACCF (미국 대학 심장학 재단(American College of Cardiology Foundation))/AHA (미국 심장 협회(American Heart Association))/WHF (세계 심장 연합(World Heart Federation)) 특별 전문 위원회에 의해 시사된 재정의에 기초하여 진단된다.

[0030] "혈관 재생"은, 예를 들어, 폐색되거나 붕괴된 혈관을 차단해제하거나 또는 수술에 의해 스텐트(stent)와 같은 대체물을 이식함으로써 허혈로 고통받는 신체 일부 또는 장기로의 관류의 복원으로 정의될 수도 있다. 더 구체적으로, "관상 동맥 혈관 재생"은 심근 혈류의 개선으로 정의될 수도 있고, "말초 혈관 재생"은 말초 동맥 혈류의 개선으로 정의될 수도 있다.

[0031] "불안정한 협심증에 대한 입원"은 1) 휴식기에, 또는 점진적으로 감소되는 운동 능력과 관련된 빈발 에피소드가 있는 가속화 패턴으로 발생하는 기간이 10분 이상인 허혈성 불편함; 2) 심장 생체 마커의 증가 없음 및 급성 MI의 증거 없음; 및 3) 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나를 특징으로 하는 예정에 없는 입원으로 정의될 수도 있다: a. 휴식기 ECG에서 신규 또는 악화되는 ST 또는 T 파 변화 (교란 요인(confounder), 예컨대 LBBB 또는 LVH의 부재시), 일시적인 ST 증가 (기간 < 20분), 및/또는 컷-포인트(cut-point)로 두 개의 인접한 리드의 J 포인트에서 신규 ST 증가: 다음 컷-포인트가 적용되는 경우 리드 V2-V3 이외의 모든 리드에서 ≥ 0.1 mV: 40살 이상의 남자에서 ≥ 0.2 mV (40살 미만의 남자에서 ≥ 0.25 mV) 또는 여자에서 ≥ 0.15 mV, 및/또는 ST 억제 및 T-파 변화, 및/또는 두 개의 인접한 리드에서 신규 수평 또는 하향 ST 억제 ≥ 0.05 mV 및/또는 두 개의 인접한 리드에서 신규 T 전도 ≥ 0.3 mV, 이때 R 파가 두드러지거나 또는 R/S 비율 > 1이다; b. 5 대사당량(mets) 이전에 ST 증가 또는 ≥ 2 mm ST 억제로 정의되는 초기 양성 운동 부하 테스트, 또는 부하 심장 초음파 검사 (가역적 벽 운동 이상), 또는 심근 섬광 조영술 (가역적 관류 결손), 또는 MRI (약리학적 부하 하에서 심근 관류 결손)에 의해 입증되고, 심근 허혈 증상/징후의 원인인 것으로 생각되는 유도성 심근 허혈의 명백한 증거; c. 심근 허혈 증상/징후의 원인인 것으로 생각되는 심장 외막 관상 동맥에서 70% 이상의 신규 또는 악화 병변 및/또는 혈전의 혈관 조영술 증거; 및 d. 추정 피손상(culprit lesion)(들)에 대한 관상 동맥 혈관 재생 과정 (PCI 또는 CABG)의 필요성 (예정에 없는 입원 중에, 또는 퇴원의 중재 없이 또 다른 기관으로 옮겨진 이후에 혈관 재생이 시행되는 경우 이 기준이 충족될 것이다). 불안정한 협심증에 관련하여 용어 "심장 생체 마커"는 트로포닌 및 CK-MB를 포함할 수도 있다.

[0032] "비-치명적 뇌졸중"은 대상체가 사망하지 않으면서, 출혈 또는 경색의 결과로서 뇌, 척수, 또는 망막 혈관 손상에 의해 유발되는 국소적 또는 전체적 신경학적 기능 장애의 급성 에피소드, 예를 들어, 허혈성 뇌졸중, 또는 출혈성 뇌졸중으로 정의될 수도 있다. 일부 구체예에서 허혈성 뇌졸중은 중추신경계 조직의 경색에 의해 유발되는 국소적 뇌, 척수, 또는 망막 기능 장애의 급성 에피소드로 정의된다 (예를 들어, 출혈은 허혈성 뇌졸중의 결과일 수도 있으며, 이 경우에, 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중이 아니라 출혈성 변환(haemorrhagic transformation)을 동반한 허혈성 뇌졸중이다. 일부 구체예에서 출혈성 뇌졸중은 뇌실질내(intraparenchymal), 뇌실내(intraventricular), 또는 지주막하(subarachnoid) 출혈에 의해 유발되는 국소적 또는 전체적 뇌 또는 척수 기능 장애의 급성 에피소드로 정의된다.

[0033] "심부전에 대한 입원"은 심부전의 1차 진단으로의 적어도 24시간 동안의 입원으로 정의될 수도 있다; 여기서 심

부전의 다음의 임상적 징후, 호흡 곤란 (운동으로 인한 호흡 곤란, 휴식기의 호흡 곤란, 좌위 호흡(orthopnea), 발작성 야간 호흡 곤란(paroxysmal nocturnal dyspnea)), 감소된 운동 내구성, 피로, 및 악화된 종말 기관 관류 또는 용적 과부하의 다른 증상 중 적어도 하나가 존재하고; 구체적으로 심부전에 대한 치료의 시작 또는 강화는 a. 경구 이뇨 요법의 증가, b. 정맥내 이뇨, 근수축, 또는 혈관확장 요법, c. 기계적 또는 수술적 개입 (i. 기계적 순환 보조 (예를 들어, 대동맥내 풍선 펌프, 심실 보조 장치) 또는 ii. 기계적 유체 제거 (예를 들어, 한외 여과, 혈액 여과, 투석) 포함) 중 적어도 하나를 포함한다. 악화 종말 기관 관류 또는 용적 과부하의 다른 증상은 (i) 적어도 두 개의 신체 검사 결과 또는 (ii) 하나의 신체 검사 결과 및 적어도 하나의 실험실 기준을 포함할 수도 있으며, 다음을 포함한다: a. 신규 또는 악화된, i. 말초 부종(Peripheral oedema), ii. 증가된 복부 팽만 또는 복수 (원발성 간 질환의 부재시), iii. 폐 수포음(rales)/습성 수포음(crackles)/염발음(crepitation), iv. 증가된 경정맥압 및/또는 간경정맥 역류(hepatojugular reflux), v. S3 갤럽(gallop), vi. 체액 잔류와 관련된 것으로 생각되는 임상적으로 유의하거나 신속한 체중 증가를 포함하는, 심부전에 의한 것으로 간주되는 신체 검사 결과; 및 b. i. 만성적으로 증가된 나트륨 이뇨 펩타이드를 가진 환자에서, 심부전의 대상장애와 일치하는 증가된 B형 나트륨 이뇨 펩타이드 (BNP)/N-말단 pro-BNP (NT-proBNP) 농도 (예컨대 BNP > 500 pg/mL 또는 NT-proBNP > 2,000 pg/mL), 여기서 유의한 증가가 베이스라인보다 높게 기록되어야 한다; ii. 폐 울혈(pulmonary congestion)의 방사선학적 증거; iii. 임상적으로 유의하게 증가된 좌심실 또는 우심실 충전압 또는 낮은 심박출량의 비-침습성 진단 증거 (예를 들어, 초음파 심장 검사 기준은 다음을 포함할 수 있다: E/e' > 15 또는 D-우성 폐정맥 유입 패턴, 흡입시 최소한의 붕괴를 동반한 다혈성 하대정맥, 또는 감소된 좌심실 유출로 (LVOT) 분당 박동 거리 (시간 속도 적분 (TVI))); 또는 iv. 폐 모세혈관 쐐기압 (폐 동맥 폐색 압력) = 18 mmHg, 중심 정맥압 ≥ 12 mmHg, 또는 심장 지수 < 2.2 L/min/m^2를 나타내는, 우심 카테터 삽입을 동반한 침습성 진단 증거를 포함하는, 제공 24시간 내에 얻어지는 경우, 신규 또는 악화 HF의 실험실 증거.

[0034] 일부 구체예에서 본 발명의 방법은 사건의 발생을 감소시킨다. 일부 구체예에서 본 발명의 방법은 플라시보와 비교하여 사건의 발생을 감소시킨다.

[0035] **대상체 및 부분집단**

[0036] 본 발명에 따라 세마글루타이드가 투여되는 대상체는 인간, 예컨대 성인 인간일 수도 있다. 일부 구체예에서 상기 대상체는 성인이다.

[0037] 일부 구체예에서 본 발명의 방법에 따라 세마글루타이드 투여를 받게 되는 대상체는 2형 당뇨병에 걸려있을 뿐만 아니라 (i) 심혈관 질환의 임상적 증거, 및/또는 (ii) 심혈관 질환의 준임상적 증거를 가지고 있다. 이들 심혈관 질환은 부수적인 것으로 언급될 수도 있다, 즉 하나 이상의 심혈관 질환이 2형 당뇨병과 동시에 대상체에 존재한다.

[0038] "심혈관 질환의 임상적 증거"는 대상체가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 기준을 충족할 때 존재할 수도 있다:

[0039] a) 사전 심근 경색,

[0040] b) 사전 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작 (TIA),

[0041] c) 사전 관상 동맥, 경동맥 또는 말초 동맥 혈관 재생,

[0042] d) 관상 동맥, 경동맥 또는 하지 동맥의 혈관조영술 또는 이미지화에서 >50% 협착;

[0043] e) 증상성 관상 동맥 심장 질환의 병력 (예를 들어, 양성 운동 부하 테스트 또는 임의의 심장 이미지화, 또는 ECG 변화를 동반한 불안정한 협심증에 의해 기록됨),

[0044] f) 무증상성 심장 허혈 (예를 들어, 양성 핵 이미지화 테스트 또는 운동 테스트 또는 부하 심초음파 또는 임의의 심장 이미지화에 의해 기록됨),

[0045] g) 심부전 뉴욕 심장 학회 (NYHA) 분류 II-III, 및

[0046] h) 만성 신장 손상 (예를 들어, MDRD 당 추정 사구체 여과율 (eGFR) <60 mL/min/1.73m^2 에 의해 기록됨 (스크리닝 전)).

[0047] 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 사전 심근 경색이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 사전 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작 (TIA)이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 사전 관

상 동맥, 경동맥 또는 말초 동맥 혈관 재생이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 관상 동맥, 경동맥 또는 하지 동맥의 혈관조영술 또는 이미지화에서 >50% 협착이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 증상성 관상 동맥 심장 질환의 병력이다 (예를 들어, 양성 운동 부하 테스트 또는 임의의 심장 이미지화, 또는 ECG 변화를 동반한 불안정한 협심증에 의해 기록). 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 무증상성 시장 허혈이다 (예를 들어, 양성 핵 이미지화 테스트 또는 운동 테스트 또는 부하 심초음파 또는 임의의 심장 이미지화에 의해 기록됨). 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 심부전 뉴욕 심장 학회 (NYHA) 분류 II-III이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 임상적 증거는 만성 신장 손상이다 (예를 들어, MDRD 당 추정 사구체 여과율 (eGFR) <60 mL/min/1.73m^{2}에 의해 기록됨 (스크리닝 전)).

[0048] "심혈관 질환의 준임상적 증거"는 대상체가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 기준을 충족할 때 존재할 수도 있다:

[0049] i) 지속적 미세알부민뇨증(persistent microalbuminuria) (예를 들어, 30-299 mg/g) 또는 단백뇨(proteinuria),

[0050] j) ECG 또는 이미지화에 의한 고혈압 및 좌심실 비대증,

[0051] k) 좌심실 심장수축 또는 심장확장 기능 장애 (예를 들어, 이미지화에 의해), 및

[0052] l) 발목/팔 지수 <0.9.

[0053] 일부 구체예에서 심혈관 질환의 준임상적 증거는 지속적 미세알부민뇨증 (30-299 mg/g) 또는 단백뇨이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 준임상적 증거는 ECG 또는 이미지화에 의한 고혈압 및 좌심실 비대이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 준임상적 증거는 이미지화에 의한 좌심실 심장수축 또는 심장확장 기능장애이다. 일부 구체예에서 심혈관 질환의 준임상적 증거는 0.9 미만의 발목/팔 지수이다.

[0054] 일부 구체예에서 용어 "사전"은 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전을 말한다.

[0055] 일부 구체예에서 본원에서 기술된 대상체의 특징, 예컨대 BMI 또는 나이는 세마글루타이드 투여를 시작하기 전 또는 세마글루타이드 투여를 시작할 때를 말한다.

[0056] 일부 구체예에서 대상체는 적어도 50살, 예컨대 적어도 60살이다. 일부 구체예에서 대상체는 60살 미만이다. 일부 구체예에서 대상체 (i)는 적어도 50살이고 심혈관 질환의 임상적 증거를 갖고, 및/또는 (ii) 적어도 60살이고 심혈관 질환의 준임상적 증거를 가지고 있다.

[0057] 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 적어도 7.0%의 HbA_{1c}를 갖는다. 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 적어도 9.0%의 HbA_{1c}를 갖는다. 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 7.0% 내지 15.0%의 범위의 HbA_{1c}를 갖는다. HbA_{1c}는 업계에 공지된 방법에 따라, 예를 들어, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)에 의해 정의된 방법에 따라 결정된 퍼센트로서 결정될 수도 있으며, New Engl J Med 1993;329:977-986을 참고하면 된다.

[0058] 일부 구체예에서 대상체는, 세마글루타이드를 제외한, 항당뇨병제 나이브(naive)하거나 또는 하나 이상의 경구용 항당뇨병제 (OAD)로 처리되거나 또는, 단독으로 또는 하나 또는 두 개의 OAD(들)와 조합된, 인간 NPH 인슐린 또는 장기간 작용성 인슐린 유사체 또는 사전 혼합된 인슐린으로 처리된다. 대상체는 항당뇨병제 나이브할 수도 있다. 대상체는 하나 이상의 경구용 항당뇨병제 (OAD)로 처리될 수도 있다. 대상체는, 단독으로 또는 하나 또는 두 개의 OAD(들)와 조합된, 인간 NPH 인슐린 또는 장기간 작용성 인슐린 유사체 또는 사전 혼합된 인슐린으로 처리될 수도 있다. 일부 구체예에서 OAD는 설포닐유레아, 인슐린 분비 촉진제, 티아졸리딘디온, 알파-글루코시다아제 억제자, 디펩티딜 펩티다아제-4 억제자, 나트륨-글루코오스 공수송체-2 억제자, 및 이것들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 OAD는 설포닐유레아 (예를 들어, 글리메피리드, 글리피지드, 글리뷰리드)이다. 일부 구체예에서 OAD는 인슐린 분비 촉진제 (예를 들어, 비구아니드, 예컨대 메트포르민 또는 메글리티니드, 예컨대 나테글리니드)이다. 일부 구체예에서 OAD는 티아졸리딘디온 (예를 들어, 피오글리타존, 로시글리타존)이다. 일부 구체예에서 OAD는 알파-글루코시다아제 억제자 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨, 보글리보스)이다. 일부 구체예에서 OAD는 나트륨-글루코오스 공수송체-2 억제자 (예를 들어, 다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진)이다. 일부 구체예에서 OAD는 디펩티딜 펩티다아제-4 억제자 (예를 들어, 시타글리프틴)이다. 일부 구체예에서 OAD는 디펩티딜 펩티다아제-4 억제자가 아니다.

[0059] 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 30 kg/m^2 이하의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 적어도 30 kg/m^2의 BMI를 갖지 않는다. BMI (체질량 지수)는 키 및 체중에 기초한 체지방의 측정값이다. 계산식은 BMI = (킬로그램 단위의 체중)/(미터 단위의 키)^{2}이다. 일부 구체예에서 대상체는 30-50 kg/m^2의 범위의 BMI를 갖는다.

[0060] 일부 구체예에서 대상체는 남성이다. 일부 구체예에서 대상체는 여성이다. 일부 구체예에서 대상체는 아시아 인종이다. 일부 구체예에서 대상체는 아시아 이외의 인종이 아니다.

[0061] 심부전은 상이한 정도의 심각도로 존재한다. 가장 일반적으로 사용되는 심부전 분류 시스템은 뉴욕 심장 학회 기능적 분류 ("NYHA"로도 불림)이다. NYHA는 대상체를 신체 활동 중에 제한의 정도에 따라 네 가지 분류 I-IV 중 하나로 분류하고 (표 A), 선택적으로는 객관적인 평가에 따라 추가적인 부분군 A-D로 분류하며, 더 상세한 설명을 위해서는 The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256)을 참고하면 된다. 일부 구체예에서 대상체는 심부전 NYHA 분류 I-III, 예컨대 분류 I, 분류 II 또는 분류 III에 걸려있다.

표 A. NYHA 분류 I-IV 기준

NYHA 분류	대상체의 기능적 능력
I	심장 질환이 있지만 신체 활동의 제한이 없는 대상체. 일상적인 신체 활동은 과도한 피로, 심계 항진, 호흡 곤란, 또는 협심 통증을 유발하지 않는다.
II	신체 활동 중에 약간의 제한을 초래하는 심장 질환이 있는 대상체. 그들은 휴식기에 편안하다. 일상적인 신체 활동은 피로, 심계 항진, 호흡 곤란, 또는 협심 통증을 유발한다.
III	신체 활동의 현저한 제한을 초래하는 심장 질환이 있는 대상체. 그들은 휴식기에 편안하다. 일상적인 활동보다 더 적은 활동으로도 피로, 심계 항진, 호흡 곤란, 또는 협심 통증을 유발한다.
IV	불편함 없이 어떠한 신체 활동도 수행할 수 없는 심장 질환이 있는 대상체. 심부전 또는 협심증 증후군의 증상이 휴식기에도 존재할 수 있다. 신체 활동이 수행되면, 불편함이 증가한다.

[0062]

[0063] 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 심부전이 없거나 또는 심부전 NYHA 분류 I에 걸려있다. 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 심부전에 걸려있거나 또는 심부전 NYHA 분류 I에 걸려있다. 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 심부전 NYHA 분류 II 또는 III에 걸려있지 않다. 일부 구체예에서 대상체는, 예를 들어, 세마글루타이드 투여를 받기 전에, 심부전 NYHA 분류 II, III 또는 IV에 걸려있지 않다.

[0064] 추정 사구체 여과율 (eGFR)은 혈청 크레아티닌 농도에 이어서 신장 질환자 식이 수정 (Modification of Diet in Renal Disease; MDRD) 또는 만성 신장 질환 역학 협업 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CKD-EPI)의 식에 기초하여 계산될 수 있으며, 상기 식은 둘 다 대상체의 나이, 성별, 및 인종에 대한 파라미터를 수반한다. MDRD에 의해 결정된 eGFR은 eGFR-MDRD라고 불릴 수도 있다. CKD-EPI에 의해 결정된 eGFR은 eGFR-CKD-EPI라고 불릴 수도 있다. eGFR-MDRD 식은 다음 식 V로 정의될 수도 있다: $eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 175\ X\ (S_{cr})^{-1.154}\ X\ (나이)^{-0.203}\ X\ (여성인\ 경우\ 0.742)\ X\ (아프리카계\ 미국인인\ 경우\ 1.212)$ [V]. CKD-EPI 식은 다음 식 VI로 정의될 수도 있다: $eGFR = 141\ X\ min^{\alpha}\ X\ max^{-1.209}\ X\ 0.993^{나이}\ X\ (여성인\ 경우\ 1.018)\ X\ (흑인인\ 경우\ 1.159)$ [VI], 여기서 "min"은 S_{cr}/κ 또는 1 중 최소값을 나타내고, "max"는 S_{cr}/κ 또는 1 중 최대값을 나

타내고, S_{cr}은 mg/dL 단위의 혈청 크레아티닌이고, κ는 여성에 대하여 0.7이고 남성에 대하여 0.9이고, α는 여성에 대하여 -0.329이고, 남성에 대하여 -0.411이다. 사구체 여과율은 대안으로 식 III으로 정의된 "콕로프트-골트(Cockroft-Gault) 식"에 의해 결정될 수도 있다: *CrCl (mL/min) = (N x [140-나이 (년)] x 체중* (kg))/혈청 크레아티닌 (μM)* [III], 여기서 CrCl은 콕로프트 및 골트 크레아티닌 제거율이고, N은 남성에 대하여 1.23이고 여성에 대하여 1.04이고, 실제 체중이 120% IBW보다 높은 경우 체중은 식 IIIa에서 정의된 바와 같이 이상적인 체중 (IBW)이다: *IBW (kg) = (5ft 초과의 인치 수 x 2.3) + M* [IIIa], 여기서 M은 남성에 대하여 50이고 여성에 대하여 45.5이다.

[0065] 일부 구체예에서 대상체는 1형 당뇨병에 걸리지 않았다.

[0066] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에, 예컨대 이 시작 전 100일 내에 또는 104일 내에 GLP-1 수용체 아고니스트 (엑세나티드, 리라글루티드 등) 또는 프람린티드의 투여를 받지 않았다.

[0067] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에, 예컨대 이 시작 전 30일 내에 또는 44일 내에 DPP-IV 억제자의 투여를 받지 않았다.

[0068] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에, 예컨대 이 시작 전 90일 내에 또는 104일 내에 기초 및 사전 혼합된 인슐린 이외의 인슐린 투여를 받지 않았다 (병발성 질병과 관련하여 단기간 사용을 제외하고).

[0069] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에, 예컨대 이 시작 전 90일 내에 또는 104일 내에 당뇨병의 급성 합병증 (예를 들어, 당뇨병성 케토산증(ketoacidosis))을 예방하기 위해 치료의 즉각적인 강화가 필요한 혈당 제어의 급성 대상 부전에 걸리지 않았다.

[0070] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 만성 췌장염 또는 특발성 급성 췌장염(idiopathic acute pancreatitis)의 병력이 없다.

[0071] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전 90 내에 급성 관상 동맥 또는 뇌혈관 사건이 없었다.

[0072] 일부 구체예에서 대상체는 현재 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 관상 동맥, 경동맥 또는 말초 동맥 혈관 재생을 계획하지 않았다.

[0073] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 심부전 NYHA 분류 IV에 걸려 있지 않다.

[0074] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 만성 혈액 투석 또는 만성 복막 투석을 받지 않았다.

[0075] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 말기 간 질환에 걸리지 않았다. "말기 간 질환"은 급성, 또는 만성 간 질환의 존재 및 다음 중 하나 이상의 최근 병력으로 정의될 수 있다: 복수, 뇌병증(encephalopathy), 정맥류 출혈, 빌리루빈 ≥ 2.0 mg/dL, 알부민 수치 ≤ 3.5 g/dL, 프로트롬빈 시간 ≥ 4초 연장, 국제 표준화 비율 (INR) ≥ 1.7 또는 사전 간 이식.

[0076] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 사전 고형 장기 이식을 받지 않았거나 또는 고형 장기 이식을 기다리고 있지 않았다.

[0077] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 이전 5년 내에 악성 신생물(기저 세포 피부암 또는 편평 세포 피부암 제외)의 진단을 받지 않았다.

[0078] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 다발성 내분비샘 종양(multiple endocrine neoplasia) 2형 또는 가족성 수질 갑상선 암종(familial medullary thyroid carcinoma)의 개인력 또는 가족력이 없다.

[0079] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 비-가족성 수질 갑상선 암종의 개인력이 없다.

[0080] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전 2주 내에 ≥50 ng/L의 칼시토닌을 갖지 않았다.

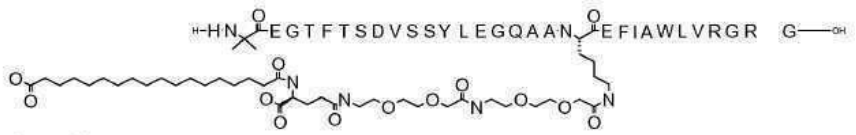
[0081] 일부 구체예에서 대상체는 연구용 스텐트(들)를 이용한 임상 시험에 참여하는 것을 제외하고 연구용 약품의 다른 임상 시험에 동시에 참여하지 않았다.

[0082] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전 45일 내에 어떠한 연구용 약용 제품 (IMP)의 투여도 받지 않았다.

[0083] 일부 구체예에서 대상체는 본 발명에 따라 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전에 임신하거나, 모유 수유하거나 또는 임신하려는, 출산 가능성이 있는 여성이 아니다.

[0084] **세마글루타이드**

[0085] 세마글루타이드는 GLP-1 수용체 아고니스트 $N^{6.26}$-{18-[N-(17-카르복시-헵타데카노일)-L-γ-글루타밀]-10-옥소-3,6,12,15-테트라옥사-9,18-디아자옥타데카노일}-[8-(2-아미노-2-프로판산),34-L-아르기닌]인간 글루카곤-유사 펩타이드 1(7-37)이며, 그 구조는 Chem (I)에 도시되어 있다. 세마글루타이드는 또한 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)이라고 불릴 수도 있다. 세마글루타이드는 WO2006/097537의 실시예 4에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0086] 

Chem (I)

[0087] **약학적 조성물**

[0088] 세마글루타이드는 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 0.1 mg/ml 내지 100 mg/ml의 농도로 세마글루타이드를 포함할 수도 있다. 일부 구체예에서 약학적 조성물은 0.01-50 mg, 또는 0.01-20 mg, 또는 0.01-10 mg/ml 세마글루타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 약학적 조성물은 0.1-20 mg/ml 세마글루타이드를 포함한다.

[0089] 본원에서 기술된 약학적 조성물은, 예를 들어 완충계, 보존제, 등장화제, 킬레이트화제, 안정화제 및 계면활성제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함할 수도 있다. 일부 구체예에서 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 완충제, 등장화제, 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함한다. 다양한 부형제가 들어있는 약학적 활성 성분의 제제가 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (예를 들어, 제19 판 (1995), 및 후속 판)를 참고하면 된다. 용어 "부형제"는 광범위하게 활성 치료 성분(들), 예를 들어, 세마글루타이드 이외의 화합물을 말한다. 부형제는 불활성 물질, 비활성 물질, 및/또는 비약용 활성 물질일 수도 있다.

[0090] 일부 구체예에서 약학적 조성물은 포스페이트 완충제, 예컨대 나트륨 포스페이트 완충제, 예를 들어, 이나트륨 포스페이트를 포함한다. 일부 구체예에서 약학적 조성물은 등장화제, 예컨대 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일부 구체예에서 약학적 조성물은 보존제, 예컨대 페놀을 포함한다.

[0091] 약학적 조성물은 용액 또는 현탁액의 형태로 이루어져 있을 수도 있다. 일부 구체예에서 약학적 조성물는 수성 조성물, 예컨대 수성 용액 또는 수성 현탁액이다. 용어 "수성 조성물"은 적어도 50 중량% 물을 포함하는 조성물로 정의된다. 유사하게, 용어 "수성 용액"은 적어도 50 중량% 물을 포함하는 용액으로 정의되고, 용어 "수성 현탁액"은 적어도 50 중량% 물을 포함하는 현탁액으로 정의된다. 수성 조성물은 적어도 50 중량% 물, 또는 적어도 60%, 70%, 80%, 또는 심지어는 적어도 90 중량%의 물을 포함할 수도 있다. 일부 구체예에서 약학적 조성물은 7.0-9.0, 예컨대 7.0-8.5의 범위의 pH를 갖는다.

[0092] 일부 구체예에서 세마글루타이드는 약 0.1-20 mg/ml 세마글루타이드, 약 2-15 mM 포스페이트 완충제, 약 2-25 mg/ml 프로필렌 글리콜, 약 1-18 mg/ml 페놀을 포함하는 약학적 조성물의 형태로 투여되고, 7.0-9.0의 범위의 pH를 갖는다. 일부 구체예에서 세마글루타이드는 약 1.34 mg/ml 세마글루타이드, 약 1.42 mg/ml 이나트륨 포스페이트 디하이드레이트, 약 14.0 mg/ml 프로필렌 글리콜, 약 5.5 mg/ml 페놀을 포함하는 약학적 조성물의 형태로 투여되고, 약 7.4의 pH를 갖는다. 일부 구체예에서 세마글루타이드는 1.34 mg/ml 세마글루타이드, 1.42 mg/ml 이나트륨 포스페이트 디하이드레이트, 14.0 mg/ml 프로필렌 글리콜, 5.5 mg/ml 페놀을 포함하는 약학적 조성물의 형태로 투여되고, 7.4의 pH를 갖는다.

[0093] **투여 양생법**

[0094] 세마글루타이드는 치료적 유효량, 예컨대 2형 당뇨병을 치료하기에 치료적으로 효과적인 양으로 투여될 수도 있다. 세마글루타이드의 치료적 유효량은 의사에 의해 평가될 수 있다. 세마글루타이드의 투약량은 0.01 내지 10 mg의 범위 내에 있을 수도 있다.

[0095] 세마글루타이드는 주 1회 또는 더 빈번하게, 예컨대 1일 1회 투여될 수도 있다. 일부 구체예에서 세마글루타이드는 하루 중 언제라도 투여될 수 있다. 일부 구체예에서 세마글루타이드의 투약량은 0.1 내지 5.0 mg의 범위, 예컨대 0.1 내지 3.0 mg의 범위 내에 있다. 일부 구체예에서 세마글루타이드의 1일 투약량은 0.5 및 1.0 mg으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0096] 일부 구체예에서 용어 "만성 치료"는 세마글루타이드에 관하여 본원에서 사용된 바와 같이 치료 효과를 제공하기 위한 양 또는 빈도로의 투여를 의미한다. 일부 구체예에서 용어 "만성 치료"는 세마글루타이드에 관하여 본원에서 사용된 바와 같이 0.1-3.0 mg, 예컨대 0.5 또는 1.0 mg 세마글루타이드의 주 1회 투여를 의미한다. 일부 구체예에서 용어 "만성 치료"는 세마글루타이드에 관하여 본원에서 사용된 바와 같이 0.05-0.3 mg, 예컨대 0.05, 0.1, 0.2, 또는 0.3 mg 세마글루타이드의 1일 1회 투여를 의미한다.

[0097] 일부 구체예에서 세마글루타이드는 선택적으로 주 1회 투여에 의해 주 당 0.05-2.0 mg, 예컨대 주 당 0.5 또는 1.0 mg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서 세마글루타이드는 선택적으로 주 1회 투여에 의해 주 당 적어도 0.1 mg, 예컨대 주 당 적어도 0.2 mg 또는 주 당 적어도 0.3 mg의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서 세마글루타이드는 선택적으로 주 1회 투여에 의해 주 당 1.8 mg 이하, 예컨대 주 당 1.6 mg 이하 또는 주 당 1.4 mg 이하의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서 세마글루타이드는 0.5 또는 1.0 mg의 양으로 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서 세마글루타이드는 선택적으로 주 1회 투여에 의해 주 당 0.7 mg 미만, 예컨대 주 당 0.05-0.7 mg의 범위의 양으로 투여된다.

[0098] 세마글루타이드는 비경구 투여, 예를 들어 피하 주사를 통해 투여될 수도 있다. 세마글루타이드는 펜-주사기, 예컨대 3 ml 1회용 펜-주사기를 사용하여 투여될 수도 있다.

[0099] 용어 "만성 치료"는 본원에서 사용된 바와 같이 장기간 (예를 들어 적어도 2년 또는 적어도 5년) 동안 처방된 투약 양생법 (예를 들어 주 1회 투여)에 따fms 약물의 투여를 말할 수도 있으며 투약의 최대 10%, 예컨대 최대 5%가 손실될 수도 있다; 단 10회 이하의 연속적인 투약이 손실된다.

[0100] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 범위는 종료점을 포함한다. 일부 구체예에서 용어 "하나(a)"는 "하나 이상"을 의미한다. 일부 구체예에서, 및 명세서에서 달리 지시되지 않는 한, 단수형으로 제공되는 용어들은 또한 복수의 상황을 포함한다. 본원에서 용어 "약"은 언급된 값의 ±10%를 의미하고, 그 값을 포함한다.

[0101] **본 발명의 비-제한적 구체예**

[0102] 본 발명의 비-제한적 구체예는 다음을 포함한다:

[0103] 1. 2형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기 방법은 주요 심혈관 사건 (MACE)을 지연시키거나 감소시킨다.

[0104] 2. 2형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기 방법은 비-치명적 MI를 지연시키거나 감소시킨다.

[0105] 3. 2형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기 방법은 비-치명적 뇌졸중을 지연시키거나 감소시킨다.

[0106] 4. 2형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기 방법은 혈관 재생을 지연시키거나 감소시킨다.

[0107] 5. 2형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 세마글루타이드를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 심혈관 질환의 임상적 증거 및/또는 심혈관 질환의 준임상적 증거를 갖고; 상기

방법은 불안정한 협심증에 대한 입원을 지연시키거나 감소시킨다.

[0108] 6. 2형 진성 당뇨병에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체에서 MACE의 위험을 감소시키는 방법.

[0109] 7. 2형 진성 당뇨병에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체에서 MACE의 위험을 감소시키는 방법으로서, 상기 MACE는 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, MI에 의해 유발되는 CV 사망, 및 뇌졸중에 의해 유발되는 CV 사망으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0110] 8. 2형 진성 당뇨병에 걸려있고 심혈관 위험이 높은 대상체에서 심근 경색 또는 뇌졸중을 지연시키는 방법.

[0111] 9. 2형 당뇨병에 걸린 대상체에서 심혈관 사건을 예방하는 방법으로서, 상기 "심혈관 사건"은 하나 이상의 주요 심혈관 사건이고, "주요 심혈관 사건"은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0112] 10. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 방법은 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 또는 불안정한 협심증에 대한 입원을 지연시키거나 감소시킨다.

[0113] 11. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 MACE는 CV 사망, 비-치명적 MI, 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생, 심부전에 대한 입원, 및 불안정한 협심증에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택되고, MACE는 플라시보와 비교하여 약 20% 내지 약 35%만큼 감소되거나 지연되며, 예컨대 플라시보와 비교하여 약 27% 감소된다.

[0114] 12. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 MACE는 CV 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 MACE는 플라시보와 비교하여 약 20% 내지 약 30%만큼 감소되며, 예컨대 플라시보와 비교하여 약 26% 감소된다.

[0115] 13. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 MACE는 비-치명적 MI이고, 상기 비-치명적 MI는 (i) 플라시보와 비교하여 약 15% 내지 약 35%만큼, 또는 (ii) 플라시보와 비교하여 약 26%만큼 감소되거나 지연된다.

[0116] 14. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 MACE는 비-치명적 뇌졸중이고, 상기 비-치명적 뇌졸중은 (i) 플라시보와 비교하여 약 30% 내지 약 50%만큼, 또는 (ii) 플라시보와 비교하여 약 39%만큼 감소되거나 지연된다.

[0117] 15. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 MACE는 혈관 재생이고, 상기 혈관 재생은 (i) 플라시보와 비교하여 약 30% 내지 약 50%만큼, 또는 (ii) 플라시보와 비교하여 약 38%만큼 감소되거나 지연된다.

[0118] 16. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 MACE는 불안정한 협심증에 대한 입원이고, 상기 불안정한 협심증에 대한 입원은 (i) 플라시보와 비교하여 약 10% 내지 약 30%만큼, 또는 (ii) 플라시보와 비교하여 약 18%만큼 감소되거나 지연된다.

[0119] 17. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 30 kg/m^2 이하의 BMI를 갖는다.

[0120] 18. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 30 kg/m^2 초과의 BMI를 갖지 않는다.

[0121] 19. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 심부전 NYHA 분류 II 또는 III에 걸려있지 않다.

[0122] 20. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 심부전 NYHA 분류 II, III, 또는 IV에 걸려있지 않다.

[0123] 21. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 심부전에 걸려있지 않거나 또는 심부전 NYHA 분류 I에 걸려있다.

[0124] 22. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 심부전에 걸려있거나 또는 심부전 NYHA 분류 I에 걸려있다.

[0125] 23. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 남성이다.

[0126] 24. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 여성이 아니다.

[0127] 25. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 아시아 인종이다.

[0128] 26. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 아시아 이외의 인종이 아니다.

[0129] 27. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 세마글루타이드의 상기 투여 는 세마글루타이드가 적어도 16개월, 예컨대 적어도 30개월 동안 투여되는 만성 치료이고, 상기 방법은 비-치명적 심근 경색 (MI)을 감소시키거

나 지연시킨다.

[0130] 28. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 세마글루타이드의 상기 투여는 세마글루타이드가 적어도 18개월, 예컨대 적어도 30개월 동안 투여되는 만성 치료이고, 상기 방법은 혈관 재생을 감소시키거나 지연시킨다.

[0131] 29. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 MACE는 세마글루타이드의 투여를 시작한 이후 최초의 MACE이다.

[0132] 30. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 세마글루타이드는 선택적으로 주 1회 투여에 의해 주 당 0.05-2.0 mg, 예컨대 주 당 0.5 또는 1.0 mg의 범위의 양으로 투여된다.

[0133] 31. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 세마글루타이드는 약 1-20 mg/ml 세마글루타이드, 약 2-15 mM 포스페이트 완충제, 약 2-25 mg/ml 프로필렌 글리콜, 약 1-18 mg/ml 페놀을 포함하는 약학적 조성물의 형태로 투여되고, 7.0-9.0의 범위의 pH를 갖는다.

[0134] 32. 이전의 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 세마글루타이드는 약 1-20 mg/ml 세마글루타이드를 포함하고, 7.0-9.0의 범위의 pH를 갖는 약학적 조성물의 형태로 투여된다.

[0135] 33. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 세마글루타이드의 투약량은 0.1 내지 5.0 mg의 범위 내에 있다.

[0136] 34. 이전 구체예들 중 어느 하나의 방법으로서, 세마글루타이드는 주 1회 0.5 또는 1.0 mg의 양으로 투여된다.

[0137] **실시예**

[0138] 약어 목록

[0139] MACE: 주요 심혈관 사건

[0140] HbA_{1c}: 글리코실화된 헤모글로빈

[0141] GLP-1: 글루카곤-유사 펩타이드-1

[0142] BMI: 체질량 지수

[0143] N: 대상체의 수

[0144] CV: 심혈관

[0145] OAD: 경구용 항당뇨병제

[0146] TIA: 일과성 허혈성 발작

[0147] CI: 신뢰 구간

[0148] CKD-EPI: 만성 신장 질환 역학 협업

[0149] MDRD: 신장 질환자 식이 수정

[0150] MI: 심근 경색.

[0151] UAP: 불안정한 협심증.

[0152] 임상 시험: 재료 및 방법

[0153] 장기간 무작위, 이중 맹검, 플라시보 제어, 4군(four-armed) 병용 군, 다중심, 다국적, 안전성 및 효능 시험을 수행하여 2형 당뇨병에 걸린 3,297명의 인간 대상체에서 세마글루타이드로의 심혈관 및 다른 장기간 결과를 평가하였다. 대상체 포함 및 제외 기준은 표 2에 기술된 바와 같다.

[0154] 대상체를 표준 관리 치료에 대한 부가물로서 0.5 mg 세마글루타이드, 1.0 mg 세마글루타이드, 또는 부피가 일치하는 플라시보의 주1 회 처리 용량을 받도록 무작위로 추출하였으며, 투여는 표 1에서 나타난 바와 같이 0.25 mg 세마글루타이드에서 4주 동안 주 1회, 및 1.0 mg 세마글루타이드 군에 대해서는 추가적인 4주 기간 동안 주 1회, 또는 그것들과 부피가 일치하는 플라시보의 초기 용량 확대 단계로 시작하였다. 연구원의 재량으로 표적 혈당 제어를 유지하기 위해 추가적인 글루코오스-저하제를 항-당뇨 양생법에 추가하였다.

[0155] 세마글루타이드를 3 ml 1회용 펜-주사기를 사용하여 세마글루타이드 또는 플라시보를 포함하는 수용액의 형태로

투여하였다. 이 펜-주사기는 세마글루타이드 및 플라시보 투여에 대하여 동일하다. 이 수용액은 pH 7.40에서 1.34 mg/ml 세마글루타이드, 1.42 mg/ml 이나트륨 포스페이트 디하이드레이트, 14.0 mg/ml 프로필렌 글리콜, 5.5 mg/ml 페놀을 함유하였다. 세마글루타이드는 WO2006/097537의 실시예 4에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0156] 주사를 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 허벅지, 복부 또는 상완에 투여하였다. 주사를 시험 동안의 같은 날에 투여하였다.

표 1

[0157] 시험 디자인: 시험의 상이한 단계에 주 1회 투여된 세마글루타이드의 양 또는 동등한 부피의 플라시보

<table>
<tr><th rowspan="2">처리군</th><th colspan="6">기간 (주)</th></tr>
<tr><th>2</th><th colspan="2">4</th><th>4</th><th>96-135</th><th>5</th></tr>
<tr><td>세마글루타이드
0.5 mg</td><td rowspan="4">스크리닝</td><td rowspan="4">무작위 추출</td><td>0.25mg
190 µl</td><td colspan="2">0.5mg
370 µl</td><td rowspan="4">무작위 추출</td></tr>
<tr><td>세마글루타이드 플라시보
0.5 mg</td><td>0.25mg
190 µl</td><td colspan="2">0.5mg
370 µl</td></tr>
<tr><td>세마글루타이드
1.0 mg</td><td>0.25mg
190 µl</td><td>0.5mg
370 µl</td><td>1.0mg
740 µl</td></tr>
<tr><td>세마글루타이드 플라시보
1.0 mg</td><td>0.25mg
190 µl</td><td>0.5mg
370 µl</td><td>1.0mg
740 µl</td></tr>
</table>

표 2

[0158] 대상체 포함 및 제외 기준 (모든 포함 기준은 자격이 있는 대상체에게 충족되었다; 하나 이상의 제외 기준이 제외될 대상체에게 충족되었다)

	정의
포함 기준	· 2형 당뇨병에 걸려있는 남성 또는 여성. · 스크리닝시 나이 ≥ 50살 및 심혈관 질환의 임상적 증거, 또는 스크리닝시 나이 ≥ 60년 및 심혈관 질환의 준임상적 증거. · 스크리닝시 HbA_{1c} = 7.0%. · 항당뇨병제 나이브 또는 하나 이상의 경구용 항당뇨병제 (OAD)로 처리되거나 또는, 단독으로 또는 하나 또는 두 개의 OAD(들)와 조합된, 인간 NPH 인슐린 또는 장기간 작용성 인슐린 유사체 또는 사전 혼합된 인슐린로 처리됨.

제외 기준	· 1형 당뇨병. · 스크리닝 (시험 시작) 전 90일 내에 GLP-1 수용체 아고니스트 (엑세나티드, 리라글루티드 등) 또는 프람린티드의 사용. · 스크리닝 전 30일 내에 DPP-IV (디펩티딜 펩티다아제 IV) 억제자의 사용. · 스크리닝 전 90일 내에 기초 및 사전 혼합된 인슐린 이외의 인슐린의 사용 - 병발성 질병에 관한 단기간 사용 제외 · 스크리닝 전 90일 내에 당뇨병의 급성 합병증 (예를 들어, 당뇨병 케토산증)을 예방하기 위해 치료의 즉각적인 강화가 필요한 UFEKD 제어의 급성 대상 부전. · 만성 췌장염 또는 특발성 급성 췌장염의 병력 · 무작위 추출 전 90일 내에 급성 관상 동맥 또는 뇌혈관 사건 · 현재 계획된 관상 동맥, 경동맥 또는 말초 동맥 혈관 재생. · 심부전 NYHA 분류 IV. · 만성 혈액 투석 또는 만성 복막 투석. · 급성, 또는 만성 간 질환의 존재로 정의되는 말기 간 질환, 및 다음 중 하나 이상의 최근 병력: 복수, 뇌병증, 정맥류 출혈, 빌리루빈 ≥ 2.0 mg/dL, 알부민 수준 ≤ 3.5 g/dL, 프로트롬빈 시간 ≥ 4초 연장됨, 국제 표준화 비율 (INR) ≥ 1.7 또는 사전 간 이식. · 사전 고형 장기 이식 또는 또는 고형 장기 이식 대기. · 이전 5년 내 악성 신생물 (기저 세포 피부암 또는 편평 세포 피부암 제외) 진단. · 다발성 내분비샘 종양 2형의 개인력 또는 가족력 또는 가족성 수질 갑상선 암종 · 비-가족성 수질 갑상선 암종의 개인력. · 스크리닝시 칼시토닌 ≥ 50 ng/L. · 연구용 약품의 다른 임상 시험에 동시 참여. 연구용 스텐트(들)를 이용한 임상 시험의 참여는 허용된다. · 스크리닝 전 30일 내에, 또는 더 긴 경우에는 현지의 요구사항에 따라 연구용 약용 제품 (IMP) 수령. · 임신하거나, 모유 수유하거나 또는 임신하려는, 또는 적절한 피임 방법 (현지의 규제 또는 관행에 의해 요구되는 적절한 피임 수단)을 사용하지 않는 출산 가능성이 있는 여성.

[0159] 이 시험에서, "심혈관 질환의 임상적 증거"는 대상체가 a) 내지 h)로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 기준을 충족할 때 존재하였다:

[0160] a) 사전 심근 경색,

[0161] b) 사전 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작,

[0162] c) 사전 관상 동맥, 경동맥 또는 말초 동맥 혈관 재생,

[0163] d) 관상 동맥, 경동맥 또는 하지 동맥의 혈관조영술 또는 이미지화에서 >50% 협착,

[0164] e) 증상성 관상 동맥 심장 질환 (예를 들어, 양성 운동 부하 테스트 또는 심장 이미지화 또는 ECG 변화를 동반한 불안정한 협심증에 의해 기록됨)의 병력,

[0165] f) 무증상성 심장 허혈 (예를 들어, 양성 핵 이미지화 테스트 또는 운동 테스트 또는 부하 심초음파 또는 임의의 심장 이미지화에 의해 기록됨),

[0166] g) 심부전 뉴욕 심장 학회 (NYHA) 분류 II-III, 및

[0167] h) 만성 신장 손상 ((스크리닝 전에) MDRD 당 추정 사구체 여과율 (eGFR) <60 mL/min/1.73m^{2}에 의해 기록됨).

[0168] 이 시험에서, "심혈관 질환의 준임상적 증거"는 대상체가 i) 내지 l)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 기준을 충족할 때 존재하였다:

[0169] i) 지속적 미세알부민뇨증 (30-299 mg/g) 또는 단백뇨,

[0170] j) ECG 또는 이미지화에 의한 고혈압 및 좌심실 비대,

[0171] k) 이미지화에 의한 좌심실 심장수축 또는 심장확장 기능 장애, 및

[0172] l) 발목/팔 지수 <0.9.

[0173] 대상체의 베이스라인 특성은 표 3에서 나타난다.

표 3

[0174] 베이스라인 특성

	세마글루타이드	플라시보
나이 (년)[a]	64.7 [50; 89]	64.6 [50; 88]
성별 (N, %)		
여성	635 (38.5)	660 (40.0)
남성	1013 (61.5)	989 (60.0)
인종 (N, %)		
백인	1384 (84.0)	1352 (82.0)
흑인 또는 아프리카계 미국인	108 (6.6)	113 (6.9)
아시아인	121 (7.3)	152 (9.2)
기타	35 (2.1)	32 (1.9)
체중 (kg)[a]	92.4 [40.7; 192]	91.9 [40.7; 217]
BMI (kg/m^2)[a]	32.8 [19.3; 77.7]	32.8 [17.6; 61.4]
당뇨병 기간 (년)	14.2 [0.10; 49.9]	13.6 [0.10; 53.9]
HbA1c (%)	8.70 [6.60; 17.9]	8.70 [5.90; 15.2]
FPG (mmol/L)	10.2 [2.50; 40.2]	10.3 [2.90; 30.7]
CV 위험 인자		
심장수축 혈압 (mmHg)[a]	136 [84; 203]	135 [74; 204]
심장확장 혈압 (mmHg)[a]	77.0 [46; 116]	77.1 [40; 110]
맥박 (bpm)[a]	72.12 [42; 149]	72.0 [40; 117]
LDL 콜레스테롤 (mmol/L)[a]	2.14 [0.12; 10.31]	2.13 [0.07; 10.31]
HDL 콜레스테롤 (mmol/L)[a]	1.13 [0.43; 2.88]	1.13 [0.44; 3.51]
흡연 경력 없음[b]	754 (45.8)	739 (44.8)
eGFR (MDRD) ($mL/min/1.73\ m^2$)[a]	70.9 [8.00; 163]	70.9 [8.00; 198]
정상 (≥ 90)[b]	493 (29.9)	497 (30.1)
경증 신장 손상 (60 - < 90)[b]	686 (41.6)	682 (41.4)
중등도 신장 손상 (30- < 60)[b]	423 (25.7)	409 (24.8)
중증 신장 손상 (15 - < 30)[b]	41 (2.5)	54 (3.3)
말기 신장 손상 (< 15)[b]	5 (0.3)	7 (0.4)
심혈관 질환의 병력		
허혈성 심장 질환	988 (60.0)	1006 (61.0)
심근 경색	530 (32.2)	542 (32.9)
심부전	381 (23.1)	396 (24.0)
허혈성 뇌졸중	178 (10.8)	205 (12.4)
출혈성 뇌졸중	52 (3.2)	56 (3.4)
일과성 허혈성 발작	98 (5.9)	94 (5.7)
고혈압	1543 (93.6)	1516 (91.9)
심혈관 질환의 증거		
CV 질환의 임상적 증거, 나이 ≥ 50	1353 (82.1)	1382 (83.8)
CV 질환의 준임상적 증거, 나이 ≥ 60	295 (17.9)	267 (16.2)

[0175] [a]: 산술 평균 및 [min; max]. [b]: 대상체의 수 (N) 및 퍼센트 (%).

[0176] 용어 "플라시보"는 본원에서 사용된 바와 같이 세마글루타이드를 포함하지 않는다는 점을 제외하고 세마글루타이드 제제와 동일한 제제를 말하며 플라시보를 동등한 세마글루타이드 투약에 사용된 부피로 투여하였다.

[0177] 용어 "베이스라인"은 본원에서 (예를 들어, "베이스라인 특성" 또는 "베이스라인 심혈관 위험 프로파일"의 일부로서 사용됨) 대상체의 무작위 추출시 의료 목적의 방문과 관련하여 이루어진 결정에 의한 특정 파라미터의 수준 (예를 들어, HbA1c의 수준)을 말할 수도 있다. 일부 구체예에서 용어 베이스라인은 대상체에서 세마글루타이드의 투여를 시작하기 전의 파라미터, 예를 들어, 특정 사건의 병력을 말한다.

[0178] 이 시험의 결과는 본원에서 사건을 경험한 대상체의 수 또는 분수로 제공될 수도 있다. 대안으로, 이 시험의 결과는 사건까지의 시간을 추정하는데 사용된 표준 통계 모델인 Cox 비례 위험 모델(proportional hazard model)에서 추정된 위험 비율로 제공될 수도 있다. 용어 "위험 비율" ("HR"이라고도 불림)은 본원에서 사용된 바와 같이 이 시험의 두 가지 처리인 플라시보와 비교하여 세마글루타이드가 투여될 때 사건을 경험할 즉각적인 위험률을 의미한다. 1.00 미만의 HR에 대한 95% 신뢰 구간 (CI)의 상한은 관심있는 사건에 관하여 세마글루타이드와 플라시보 사이의 추정 처리 비율이 5% 유의 수준에서 세마글루타이드를 지지하여 통계적으로 유의하다는 것을 의미한다. 5% 유의 수준은 임상 시험에서 유의성을 조사하기 위한 표준 수준이다.

[0179] MACE 효과에 관한 시험 결과는 표 4, 5 및 6에서 나타나있다. 도 1은 카플란-메이어 플롯에서 최초의 비-치명적 심근 경색까지의 시간을 도시한다. 도 2는 최초의 혈관 재생까지의 시간을 도시한다. 도 1 및 도 2의 결과는 세마글루타이드가 특정 기간의 만성 치료 이후 비-치명적 심근 경색 또는 혈관 재생을 지연시키는데 있어서 특히 양호한 효과를 갖는다는 것을 도시한다.

표 4

[0180] 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 또는 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생 (관상 동맥 및 말초 혈관), 불안정한 협심증에 대한 입원 (UAP), 및 심부전에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택된 최초 MACE까지의 시간

	위험 비율	**세마글루타이드**		**플라시보**	
	[95% CI]	**N**	**%**	**N**	**%**
최초 MACE*	0.74 [0.62; 0.89]	199	12.1	264	16.0
*MACE*의 개개의 구성요소*					
심근 경색, 비-치명적	0.74 [0.51; 1.08]	47	2.9	64	3.9
뇌졸중, 비-치명적	0.61 [0.38; 0.99]	27	1.6	44	2.7
심혈관 사망	0.98 [0.65; 1.48]	44	2.7	46	2.8
혈관 재생	0.65 [0.50; 0.86]	83	5.0	126	7.6
- 관상 동맥 혈관 재생	0.68 [0.50; 0.92]	70	4.2	103	6.2
- 말초 혈관 재생	0.63 [0.34; 1.19]	16	1.0	25	1.5
UAP에 대한 입원	0.82 [0.47; 1.44]	22	1.3	27	1.6
심부전에 대한 입원	1.11 [0.77; 1.61]	59	3.6	54	3.3

[0181] 처리에 맞춰 조정된 Cox 비례 위험 모델. N: 적어도 하나의 사건을 경험한 대상체의 수. %: 적어도 하나의 사건을 경험한 대상체의 퍼센트. *: 이 표에서 용어 "MACE"는 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 또는 비-치명적 뇌졸중, 혈관 재생 (관상 동맥 및 말초 혈관), 불안정한 협심증에 대한 입원 (UAP), 및 심부전에 대한 입원으로 구성된 군으로부터 선택된 사건을 말한다.

표 5

[0182] 부분군에서 최초 MACE까지의 시간으로서, MACE는 심혈관 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된다.

인자	**위험 비율** **[95% CI]**	**세마글루타이드** **N**	**%**	**플라시보** **N**	**%**
최초 MACE*	0.74 [0.58; 0.95]	108	6.6	146	8.9
심근 경색, 비-치명적		46	2.8	64	3.9
뇌졸중, 비-치명적		25	1.5	42	2.5
심혈관 사망		37	2.2	40	2.4
성별					
여성	0.84 [0.54; 1.31]	35	5.5	43	6.5
남성	0.68 [0.50; 0.92]	73	7.2	103	10.4
BMI					

≤30 kg/m^2	0.58 [0.39; 0.87]	39	6.6	64	11.0
>30 kg/m^2	0.84 [0.61; 1.16]	69	6.6	82	7.7
인종					
아시아인	0.58 [0.25; 1.34]	2	5.7	4	12.5
백인	0.76 [0.58; 1.00]	8	6.6	17	11.2
흑인 또는 아프리카계 미국인	0.72 [0.23; 2.28]	5	4.6	7	6.2
기타	0.46 [0.08; 3.50]	93	6.7	118	8.7
심부전 부분군					
심부전 NYHA 분류 I 또는 심부전 없음	0.64 [0.48; 0.86]	73	5.4	112	8.2
심부전 NYHA 분류 II 또는 III	1.03 [0.64; 1.66]	35	12.3	34	11.8

[0183] 처리에 맞춰 조정된 Cox 비례 위험 모델. N: 적어도 하나의 사건을 경험한 대상체의 수. %: 적어도 하나의 사건을 경험한 대상체의 퍼센트. *: 이 표에서 용어 "MACE"는 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 또는 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 사건을 말한다.

표 6

[0184] 부분군에서 최초 MACE까지의 시간으로서, MACE는 시험의 각 처리군에서 심혈관 사망, 비-치명적 MI, 및 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된다.

	위험 비율 [95% CI]	**세마글루타이드 (N)**	**플라시보 (N)**
최초 MACE* 0.5 mg 세마글루타이드	0.77 [0.55; 1.08]	59	77
최초 MACE* 1.0 mg 세마글루타이드	0.71 [0.49; 1.02]	49	69

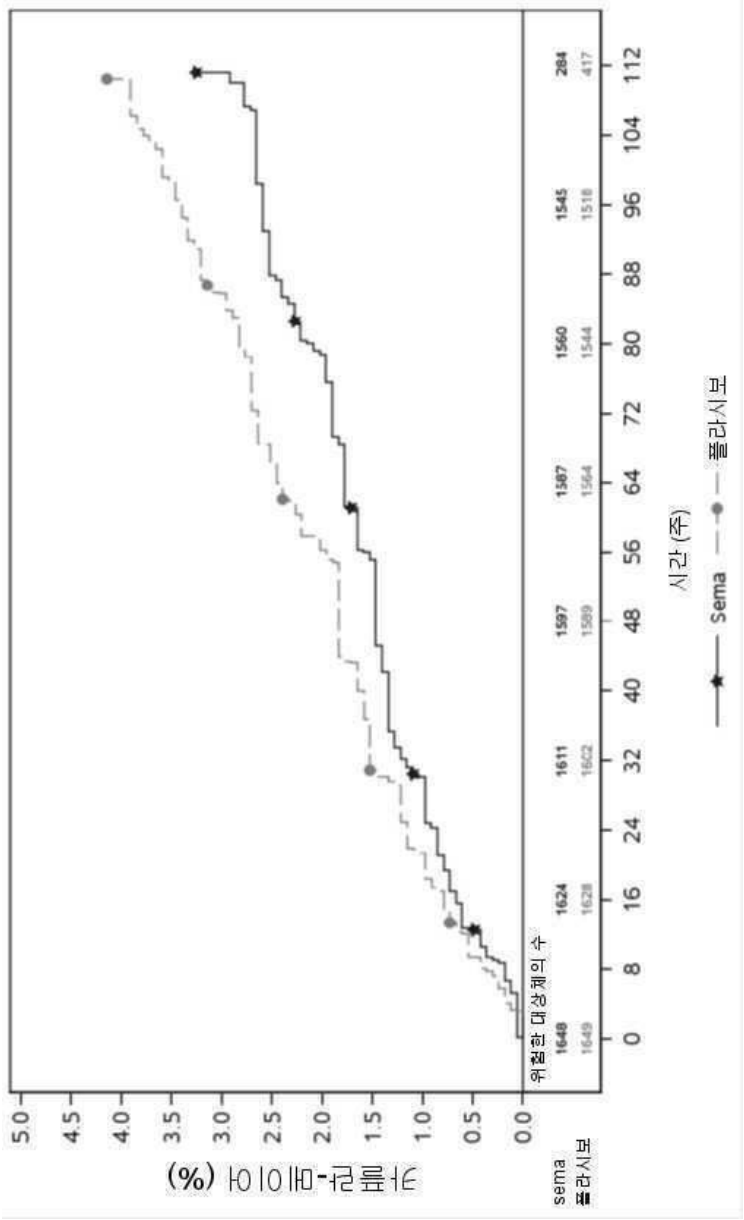
[0185] 처리에 맞춰 조정된 Cox 비례 위험 모델. N: 적어도 하나의 사건을 경험한 대상체의 수. %: 적어도 하나의 사건을 경험한 대상체의 퍼센트. *: 이 표에서 용어 "MACE"는 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 또는 비-치명적 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 사건을 말한다.

[0186] 이 결과들은 세마글루타이드가 심혈관 질환을 감소시키는데 있어서 놀랄만큼 양호한 효과가 있고 이 효과는 일부 부분군에서 더욱 두드러진다는 것을 나타낸다.

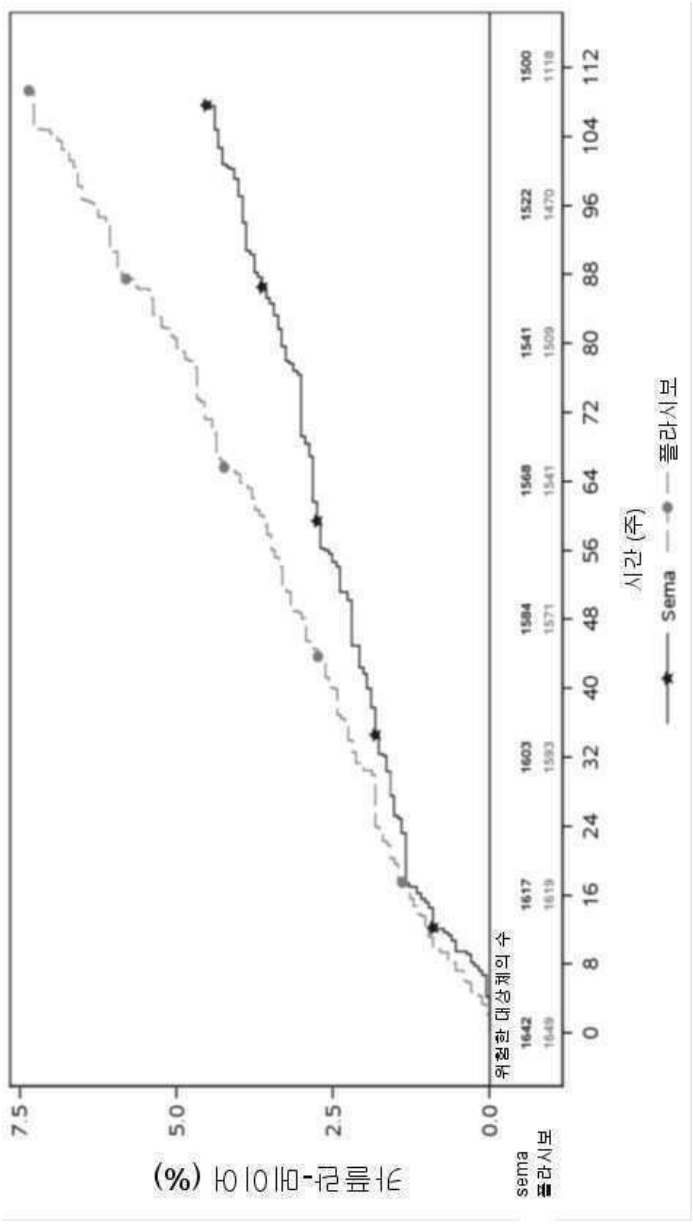
[0187] 본 발명의 어떤 특징들이 본원에서 예시되고 기술되는 한편, 많은 변형, 치환, 변화, 및 동등물이 이제 당업자에게 발생할 것이다. 그러므로, 첨부된 청구항은 본 발명의 진정한 사상 내에 속한 이러한 모든 변형 및 변화를 포함하려는 것으로 이해되어야 한다.

도면

도면1


누적 발생률 (%)
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
위험한 대상체의 수
sema 1648 1624 1611 1597 1587 1560 1545 284
플라시보 1649 1628 1602 1589 1564 1544 1518 417
0 8 16 24 32 40 48 56 64 72 80 88 96 104 112
시간 (주)
Sema
플라시보

도면2


누적 관-매이어 (%)
7.5
5.0
2.5
0.0
위험한 대상체의 수
sema 1642 1617 1603 1584 1568 1541 1522 1500
플라시보 1649 1619 1593 1571 1541 1509 1470 1118
0 8 16 24 32 40 48 56 64 72 80 88 96 104 112
시간 (주)
Sema
플라시보