(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 7 月 27 日(27.07.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/126524 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4245 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/64* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/001472

(22) 国際出願日: 2017 年 1 月 18 日(18.01.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2016-008240 2016 年 1 月 19 日(19.01.2016) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 松本 康嗣 (MATSUMOTO, Koji); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 佳菜子 (TAKAHASHI, Kanako); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 吉富 智美 (YOSHITOMI, Tomomi); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 生方 尚子 (UBUKATA, Naoko); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 田口 貴史 (TAGUCHI, Takashi); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 中塚 靖彦 (NAKATSUKA, Yasuhiko); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

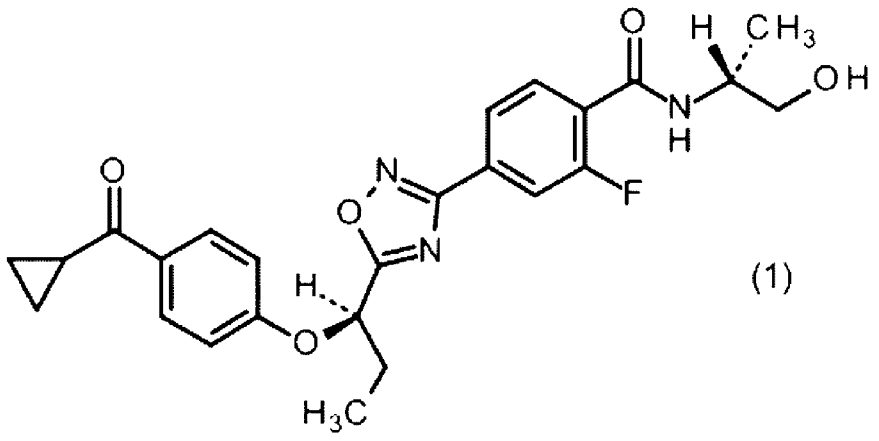
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

(54) **Title**: COMBINED USAGE OF DIABETES THERAPEUTIC AGENTS

(54) 発明の名称 : 糖尿病治療剤の併用



(1)

(57) **Abstract**: Provided is a medicinal drug capable of, for example, further reducing blood glucose, improving lipid metabolism, and reducing side effects. The medicinal drug is obtained by combining: compound (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and at least one drug selected from the group consisting of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, a biguanide drug, a sodium-glucose transporter 2 inhibitor, a sulfonylurea drug, and an α-glucosidase inhibitor.

(57) 要約: 血糖の更なる低下、脂質代謝の改善、副作用の低減などができる医薬を提供すること 化合物(1): またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬およびビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター 2 阻害薬、スルホニル尿素薬および α－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せからなる医薬。

WO 2017/126524 A1

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

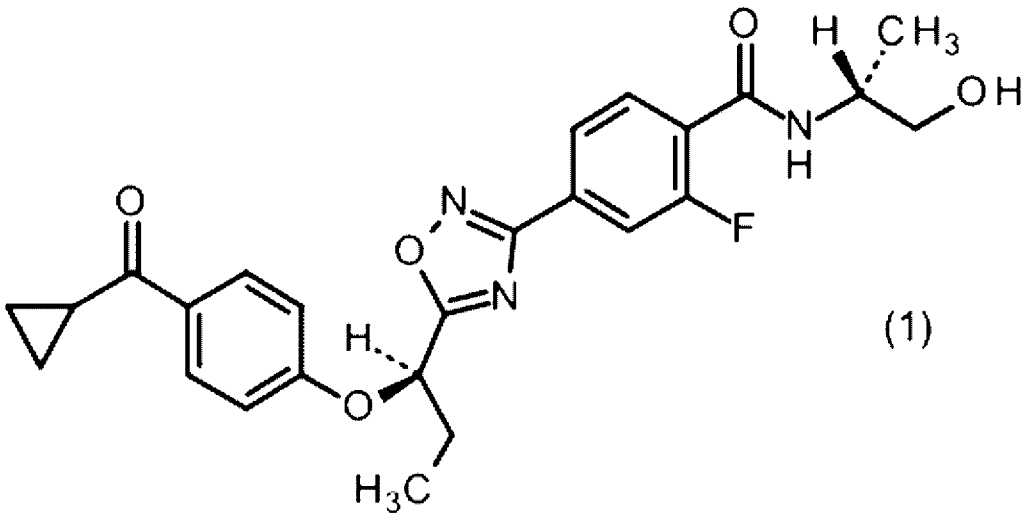
明　細　書

発明の名称 ： 糖尿病治療剤の併用

技術分野

[0001]　本発明は、化合物(1)：

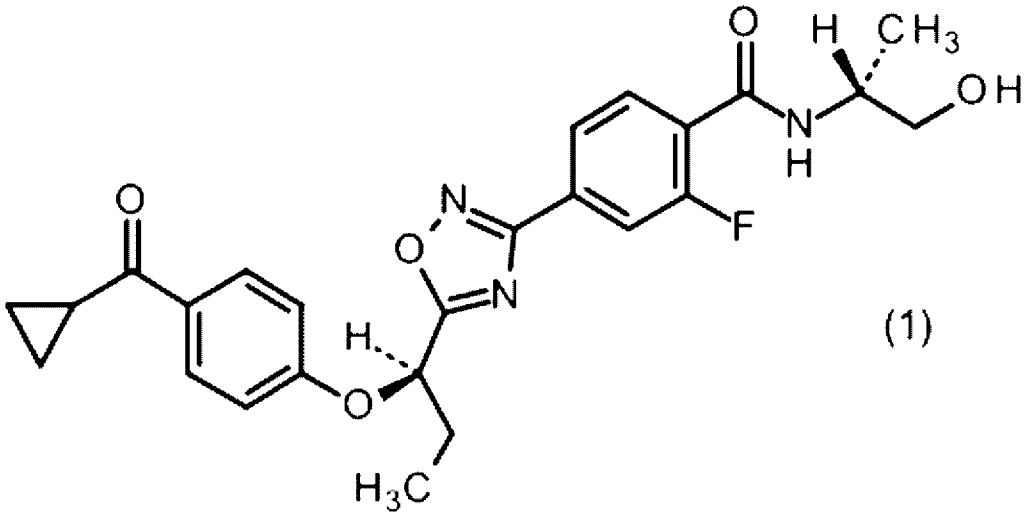
[0002] [化1]



[0003] またはその薬学的に許容され得る塩と、その他の糖尿病治療剤との組合せからなる医薬である。

[0004]　また、本発明は、化合物(1)：

[0005] [化2]



またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する脂質異常症の治療のための医薬である。

背景技術

[0006] 化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩は、血糖降下作用および膵β細胞または膵臓の保護作用を有することから、新たな糖尿病の治療剤として、期待されている（特許文献１参照）。しかし、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩が、優れた脂質代謝改善作用を有することは知られていない。

[0007] ジペプチジルペプチダーゼ4（以下、「DPP-4」という場合がある。）阻害薬は、2型糖尿病の治療剤として知られている（例えば、非特許文献１参照）。

[0008] ビグアナイド薬は、2型糖尿病の治療剤として知られている（例えば、非特許文献２参照）。

[0009] ナトリウム・グルコーストランスポーター2（以下、「SGLT2」という場合がある。）阻害薬、スルホニル尿素薬、およびα－グルコシダーゼ阻害薬は、いずれも2型糖尿病の治療剤として知られている（例えば、非特許文献３および４参照）。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：WO2012/050151

非特許文献

[0011] 非特許文献1：DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, S276-S278, MAY 2011

非特許文献2：DIABETES CARE, VOLUME 15, ISSUE 6, 755-772, JUNE 1992

非特許文献3：DIABETOLOGIA, VOLUME 58, ISSUE 3, 429-442, MARCH 2015

非特許文献4：Treatment_Guide_for_Diabetes_2014-2015 (Bunkodo, Tokyo, Japan, 2016 http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/Treatment_Guide_fo

r_Diabetes_2014-2015.pdf)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の課題は、血糖の更なる低下、脂質代謝の改善、副作用の低減などができる糖尿病および／または脂質異常症の治療のための医薬あるいは膵β細胞保護のための医薬を提供することである。

また、本発明の別の課題は、優れた脂質代謝改善効果を有する化合物を含有する医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明は、

［１］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せからなる医薬；

［２］糖尿病および／または脂質異常症の治療のための、［１］に記載の医薬；

［３］膵β細胞保護のための、［１］に記載の医薬；

［４］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬との組合せである、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［５］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とビグアナイド薬との組合せである、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［６］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容され得る塩である、［１］乃至［４］のいずれか１つに記載の医薬；

［７］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリ

プチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩である、［１］乃至［４］のいずれか１つに記載の医薬；

［８］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物である、［１］乃至［４］のいずれか１つに記載の医薬；

［９］ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、［１］乃至［３］または［５］のいずれか１つに記載の医薬；

［１０］ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、［１］乃至［３］または［５］のいずれか１つに記載の医薬；

［１１］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［１２］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［１３］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［１４］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［１５］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［１６］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイ薬がメトホルミン塩酸塩である、［１］乃至［３］のいずれか１つに記載の医薬；

［１７］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤とを哺乳動物に投与することを含む、糖尿病および／または脂質異常症を治療する方法；

［１８］哺乳動物がヒトである、［１７］に記載の方法；

［１９］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤とを哺乳動物に投与することを含む、膵β細胞を保護する方法；

［２０］哺乳動物がヒトである、［１９］に記載の方法；

［２１］糖尿病および／または脂質異常症の治療のための医薬を製造するための、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との使用；

［２２］膵β細胞保護のための医薬を製造するための、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種

の薬剤との使用；

［２３］糖尿病および／または脂質異常症を治療するために使用される、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せ；

［２４］膵β細胞を保護するために使用される、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せ；

［２５］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する脂質異常症の治療のための医薬；

［２６］脂質異常症が高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症および／または高トリグリセライド血症である、［２５］に記載の医薬；

［２７］脂質異常症が高トリグリセライド血症である、［２５］に記載の医薬；

［２８］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含む、脂質異常症を治療する方法；

［２９］脂質異常症が高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症および／または高トリグリセライド血症である、［２８］に記載の方法；

［３０］脂質異常症が高トリグリセライド血症である、［２８］に記載の方法；

［３１］糖尿病および脂質異常症を発症している患者に投与することを特徴とする、［２８］乃至［３０］のいずれか１つに記載の方法；

［３２］患者の血液中のトリグリセライドが150mg/dL以上である、［３１］

に記載の方法；

［３３］患者の血液中のHbA1cが7.0 %以上である、［３１］に記載の方法；

［３４］患者が、糖尿病治療剤を投与されている、［３２］または［３３］に記載の方法；

［３５］糖尿病治療剤がジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬である、［３４］に記載の方法；

［３６］ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬が、シタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩である、［３５］に記載の方法；

［３７］脂質異常症を治療する方法に使用するための、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩；

［３８］化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含む、脂質代謝を改善する方法；

を提供する。

[0014] また、本発明は、

（１）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せからなることを特徴とする糖尿病治療剤；

（２）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬との組合せである、前記（１）に記載の治療剤；

（３）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とビグアナイド薬との組合せである、前記（１）に記載の治療剤；

（４）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容されうる塩である、前記（１）または（２）に記載の治療剤；

（５）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリ

プチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩である、前記（１）または（２）に記載の治療剤；

（６）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物である、前記（１）または（２）に記載の治療剤；

（７）ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１）または（３）に記載の治療剤；

（８）ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１）または（３）に記載の治療剤；

（９）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容されうる塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１）に記載の治療剤；

（１０）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容されうる塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１）に記載の治療剤；

（１１）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１）に記載の治療剤；

（１２）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１）に記載の治療剤；

（１３）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイド薬がメト

ホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１）に記載の治療剤；

（１４）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１）に記載の治療剤；

（１５）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せからなることを特徴とする膵β細胞保護剤；

（１６）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬との組合せである、前記（１５）に記載の保護剤；

（１７）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とビグアナイド薬との組合せである、前記（１５）に記載の保護剤；

（１８）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容されうる塩である、前記（１５）または（１６）に記載の保護剤；

（１９）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩である、前記（１５）または（１６）に記載の保護剤；

（２０）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物である、前記（１５）または（１６）に記載の保護剤；

（２１）ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１５）または（１７）に記載の保護剤；

（２２）ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１５）または（１７）に記載の保護剤；

（２３）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプ

チン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容されうる塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１５）に記載の保護剤；

（２４）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容されうる塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１５）に記載の保護剤；

（２５）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１５）に記載の保護剤；

（２６）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１５）に記載の保護剤；

（２７）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、前記（１５）に記載の保護剤；

（２８）ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、前記（１５）に記載の保護剤；

（２９）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤とを哺乳動物に投与することを含む、糖尿病を治療する方法；

（２９－１）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なく

とも１種の薬剤とが同時に、または、別々に投与される、前記（２９）に記載の方法；

（３０）哺乳動物がヒトである、前記（２９）に記載の方法；

（３１）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤とを哺乳動物に投与することを含む、膵β細胞を保護する方法；

（３１－１）化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤とが同時に、または、別々に投与される、前記（３１）に記載の方法；

（３２）哺乳動物がヒトである、前記（３１）に記載の方法；

（３３）糖尿病治療剤を製造するための、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との使用；

（３４）膵β細胞保護剤を製造するための、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との使用；

（３５）糖尿病を治療するために使用される、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せ；ならびに、

（３６）膵β細胞を保護するために使用される、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬およびビグアナイド薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せ；

を提供する。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、各糖尿病治療剤を単独で用いて治療してもなお血糖値が高い、血糖コントロールが不十分な患者の血糖値を、正常値まで低下させることができる。さらに、本発明によれば、各糖尿病治療剤を単独で用いて治

療することで正常な血糖値まで低下させることができるものの、副作用（例えば、乳酸アシドーシス、膵β細胞アポトーシス促進、脂質代謝異常など）が発生してしまう患者の副作用を低減することができるなどの効果を奏する。さらに、本発明によれば、膵β細胞の機能を維持することで、糖尿病の悪化を抑制するなどの効果も奏する。

また、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩は、優れた脂質代謝改善作用を有することから、脂質異常症治療剤の有効成分として有用である。本発明の脂質異常症治療剤は、優れたインスリン分泌促進作用をも有することから、糖尿病および脂質異常症を発症している患者の治療に特に有用である。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図１は、ZDFラットに化合物(1)とシタグリプチンまたはメトホルミンを併用投与した時の血糖値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図2]図２は、ZDFラットに化合物(1)とメトホルミンを併用投与した時の血中乳酸値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図3]図３は、C57BL/6Jマウスに化合物(1)とダパグリフロジンを併用投与した時の血糖値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図4]図４は、C57BL/6Jマウスに化合物(1)とグリメピリドを併用投与した時の血糖値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図5]図５は、C57BL/6Jマウスに化合物(1)とボグリボースを併用投与した時の血糖値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図6]図６は、ストレプトゾトシンを少量・頻回投与しているC57BL/6Jマウスに化合物(1)とシタグリプチンまたはメトホルミンとの４週間併用投与後の総ヘモグロビンに対するグリコヘモグロビンの割合（%）（平均値±標準誤差）

を示した図である。

[図7]図７は、SDT fattyラットに化合物(1)とシタグリプチンを併用投与した時の血糖値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図8]図８は、SDT fattyラットに化合物(1)とシタグリプチンを併用投与した時の血中トリグリセライド値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図9]図９は、SDT fattyラットに化合物(1)とシタグリプチンを併用投与した時の血中インスリン値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図10]図１０は、SDT fattyラットに化合物(1)とテネリグリプチンを併用投与した時の血糖値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図11]図１１は、SDT fattyラットに化合物(1)とテネリグリプチンを併用投与した時の血中トリグリセライド値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図12]図１２は、SDT fattyラットに化合物(1)とテネリグリプチンを併用投与した時の血中インスリン値（各時点における平均値±標準誤差）の経時変化を示した図である。

[図13]図１３は、2型糖尿病患者に化合物(1)を28日間反復投与した時のベースラインからの24時間加重平均血糖値変化量を示した図である。

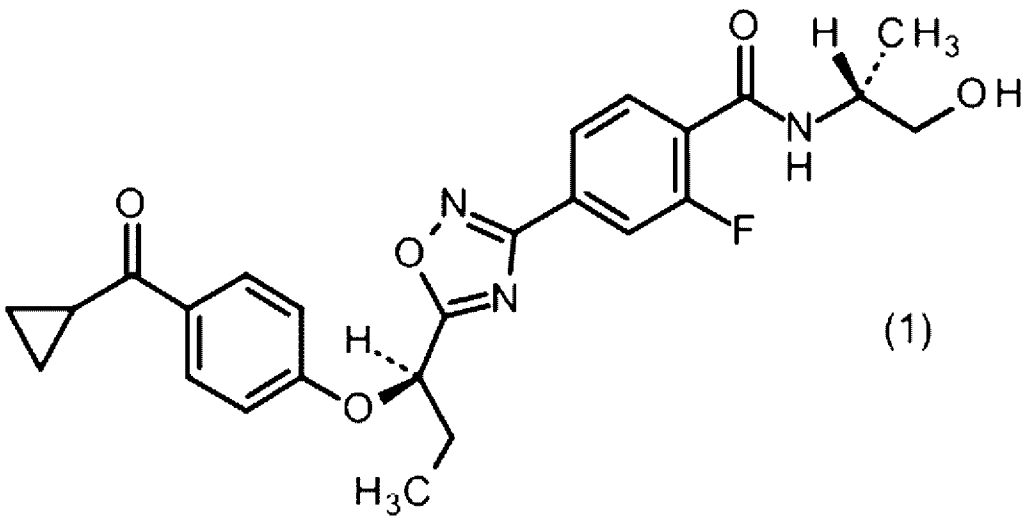
[図14]図１４は、2型糖尿病患者に化合物(1)を28日間反復経口投与した時の総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値およびトリグリセライド値のベースラインからの変化率を示した図である。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明に使用される化合物(1)は、以下の式：

[0018]

[化3]



(1)

[0019] で表される4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ベンズアミドである。

[0020] 本明細書において、「薬学的に許容され得る塩」とは、化合物と酸または塩基とを反応させることにより形成される塩をいう。塩としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；塩酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩などの金属塩；アンモニウム塩などの無機塩；t-オクチルアミン塩、ベンジルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロ

ロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩などの有機塩などのアミン塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩などが挙げられる。

[0021] 化合物(1)は、例えば、大気中に放置したりすることにより、水分を吸収して吸着水が付き、水和物となる場合があり、そのような水和物も化合物の塩に包含される。

[0022] 化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、特許文献１に記載の方法により製造する事ができる。

[0023] 本発明に使用されるDPP-4阻害薬としては、シタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、これらの薬学的に許容され得る塩などが挙げられるがこれらに限定されない。好ましいDPP-4阻害薬は、シタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、さらに好ましくは、シタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸である。

[0024] 本発明に使用されるビグアナイド薬としては、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、これらの薬学的に許容され得る塩などが挙げられるがこれらに限定されない。好ましいビグアナイド薬は、メトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩であり、さらに好ましくは、メトホルミン塩酸塩である。

[0025] 本発明に使用されるSGLT2阻害薬としては、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、アチグリフロジン、セルグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、エンパグリフロジンこれらの薬学的に許容され得る塩などが挙げられるがこれらに限定されない。好ましいSGLT2阻害薬は、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、カナグリフロジン水和物またはエンパグリフロジンであり、さらに好ましくは、ダパグリフロ

ジンプロピレングリコール水和物である。

[0026] 本発明に使用されるスルホニル尿素薬としては、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリボルヌリド、グルブリド、グリソキセピド、グリクラジド、これらの薬学的に許容され得る塩などが挙げられるがこれらに限定されない。好ましいスルホニル尿素薬は、グリベンクラミド、グリメピリド、グリピジドまたはグリクラジドであり、さらに好ましくは、グリメピリドである。

[0027] 本発明に使用されるα－グルコシダーゼ阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、これらの薬学的に許容され得る塩などが挙げられるがこれらに限定されない。好ましいα－グルコシダーゼ阻害薬は、ボグリボースである。

[0028] 本明細書において、「化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩と、DPP-4阻害薬、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せ」とは、次の態様をいう。

(i)化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩を含有する製剤とDPP-4阻害薬、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬、スルホニル尿素薬および／またはα－グルコシダーゼ阻害薬を含有する製剤とを同時に、または、別々に、投与する態様、

(ii)化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とDPP-4阻害薬、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬、スルホニル尿素薬および／またはα－グルコシダーゼ阻害薬とを含有する製剤を投与する態様、

[0029] 本明細書において、「同時に」投与する、とは、ほぼ同じ時間に製剤を投与することをいう。

[0030] 本明細書において、「別々に」投与する、とは、異なった時間に製剤を投与することをいう。例えば、最初に、DPP-4阻害薬を含有する製剤、ビグアナイド薬を含有する製剤、SGLT2阻害薬を含有する製剤、スルホニル尿素薬を含有する製剤および／またはα－グルコシダーゼ阻害薬を含有する製剤を投与

し、次いで、決められた時間後に、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩を投与したり、最初に、DPP-4阻害薬を含有する製剤、ビグアナイド薬を含有する製剤、SGLT2阻害薬を含有する製剤、スルホニル尿素薬を含有する製剤および／またはα－グルコシダーゼ阻害薬を含有する製剤を同時に投与し、次いで、決められた時間後に、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩を投与したりすることをいうが、これらに限定されない。

[0031] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とDPP-4阻害薬とを併用する態様である。

[0032] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とビグアナイド薬とを併用する態様である。

[0033] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とDPP-4阻害薬とビグアナイド薬とを併用する態様である。

[0034] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とSGLT2阻害薬とを併用する態様である。

[0035] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とスルホニル尿素薬とを併用する態様である。

[0036] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とα－グルコシダーゼ阻害薬とを併用する態様である。

[0037] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩およびDPP-4阻害薬を有効成分として含有する配合剤である。

[0038] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩およびビグアナイド薬を有効成分として含有する配合剤である。

[0039] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩、DPP-4阻害薬およびビグアナイド薬を有効成分として含有する配合剤である。

[0040] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩およびSGLT2阻害薬を有効成分として含有する配合剤である。

[0041] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩およびスルホニル尿素薬を有効成分として含有する配合剤である。

[0042] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩およびα－グルコシダーゼ阻害薬を有効成分として含有する配合剤である。

[0043] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩およびDPP-4阻害薬を有効成分として含有する配合剤とビグアナイド薬とを併用する態様である。

[0044] 本発明の１つの態様は、化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩およびビグアナイド薬を有効成分として含有する配合剤とDPP-4阻害薬とを併用する態様である。

[0045] 本発明の１つの態様は、DPP-4阻害薬およびビグアナイド薬を有効成分として含有する配合剤と化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とを併用する態様である。

[0046] 本明細書において、「糖尿病」とは、1型糖尿病または2型糖尿病をいい、(1)空腹時血糖値が126 mg/dL以上、(2)75 g経口糖負荷試験（OGTT）2時間値が200 mg/dL以上、(3)随時血糖値が200 mg/dL以上のいずれか、または(4)HbA1cが6.5 %以上の場合に糖尿病と診断される。

[0047] 本明細書において、「糖尿病治療剤」とは、糖尿病を発症している哺乳動物の血糖コントロールを改善する薬剤をいう。ヒトにおいて改善が必要な（不十分な）血糖コントロールとは、患者のHbA1cが6.5 %以上である状態を意味する。血糖コントロールを改善する手段としては、例えば、インスリンの分泌を促すことなどが挙げられる。

[0048] 本明細書において「脂質異常症」とは、血液中に含まれる脂質が過剰、もしくは不足している状態をいい、病態により高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症（高LDL-C血症）、低HDLコレステロール血症（低HDL-C血症）、高トリグリセライド血症（高TG血症）に分類される。高コレステロール血症とは、血液中の総コレステロール値が高い（220 mg/dL 以上）タイプの脂質異常症、高LDLコレステロール血症とは、血液中の悪玉コレステロール（LDL）が多い（140 mg/dL 以上）タイプの脂質異常症、低HDLコレステロール血症とは、血液中の善玉コレステロール（HDL）が少ない（40 mg/dL 未満）

タイプの脂質異常症、高トリグリセライド血症とは、血液中に中性脂肪（トリグリセライド）が多く存在する（150 mg/dL 以上）タイプの脂質異常症をそれぞれ意味する。

[0049] 本明細書において、「脂質異常症治療剤」とは、脂質代謝を改善する薬剤をいう。

[0050] 本明細書において「膵β細胞保護剤」とは、膵β細胞の機能を維持する薬剤またはβ細胞の機能悪化を抑制する薬剤をいう。膵β細胞の機能を維持しているか、または、機能が悪化しているかは、例えば、膵β細胞障害を原因とした血糖値や糖化ヘモグロビンの経時的上昇、血中インスリン値の低下、インスリン分泌能の低下などを確認して判断する事ができる。

[0051] 本発明の医薬は、哺乳動物（例えば、ヒト、ウマ、ウシ、ブタなど、好ましくはヒト）に投与される場合には、全身的または局所的に、経口または非経口で投与され得る。

[0052] 本発明の医薬は、血糖降下作用、脂質代謝改善作用および膵β細胞保護作用を併せ持つことから、糖尿病および/または脂質異常症を発症している患者に、好ましくは2型糖尿病および/または高トリグリセライド血症を発症している患者に投与することができる。本発明の医薬は、好ましくは血液中の総コレステロールが220 mg/dL 以上の患者に、より好ましくは血液中の総コレステロールが220 mg/dL 以上かつHbA1cが6.5 %以上の患者に、さらに好ましくは血液中の総コレステロールが220 mg/dL 以上かつHbA1cが7.0 %以上の患者に投与することができる。本発明の医薬は、好ましくは血液中のLDLが140mg/dL以上の患者に、より好ましくは血液中のLDLが140mg/dL以上かつHbA1cが6.5 %以上の患者に、さらに好ましくは血液中のLDLが140mg/dL以上かつHbA1cが7.0 %以上の患者に投与することができる。本発明の医薬は、好ましくは血液中のHDLが40 mg/dL 未満の患者に、より好ましくは血液中のHDLが40 mg/dL 未満かつHbA1cが6.5 %以上の患者に、さらに好ましくは血液中のHDLが40 mg/dL 未満かつHbA1cが7.0 %以上の患者に投与することができる。本発明の医薬は、好ましくは血液中のトリグリセライドが150mg/dL以上の患者に、

より好ましくは血液中のトリグリセライドが150mg/dL以上かつHbA1cが6.5 %以上の患者に、さらに好ましくは血液中のトリグリセライドが150mg/dL以上かつHbA1cが7.0 %以上の患者に投与することができる。本発明の医薬は、すでに他の糖尿病治療剤あるいは脂質異常症治療剤を投与されている患者に投与することができる。

[0053] 本発明の医薬は、他の脂質異常症治療剤と併用してもよい。脂質異常症治療剤としては、例えば、スタチン、陰イオン交換樹脂、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、フィブラート、ニコチン酸誘導体、プロブコール、プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（以下、「PCSK9」という場合がある。）阻害薬、多価不飽和脂肪酸などが挙げられる。

[0054] スタチンとしては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンなどが挙げられる。

[0055] 陰イオン交換樹脂としては、例えば、コレスチラミン、コレスチミドなどが挙げられる。

[0056] 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬としては、例えば、エゼチミブなどが挙げられる。

[0057] フィブラートとしては、例えば、ベザフィブラート、フェノフィブラート、クロフィブラート、クリノフィブラートなどが挙げられる。

[0058] ニコチン酸誘導体としては、例えば、トコフェロールニコチン酸エステル、ニセリトロール、ニコモールなどが挙げられる。

[0059] PCSK9阻害薬としては、例えば、エボロクマブ、アリロクマブなどが挙げられる。

[0060] 多価不飽和脂肪酸としては、例えば、イコサペント酸エチル、オメガ－３脂肪酸エチルなどが挙げられる。

[0061] 本発明の医薬は、投与方法に応じて適切な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって調製できる。

[0062] 経口用の医薬の形態としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、懸濁剤

、乳剤、シロップ剤などが挙げられる。かかる形態の医薬は、添加剤として通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、緩衝剤、希釈剤などを必要に応じて選択し、常法に従って製造され得る。

[0063] 非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤などが挙げられる。かかる形態の医薬は、添加剤として通常用いられる安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着香剤、ゲル化剤、中和剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤などを必要に応じて選択し、常法に従って製造され得る。

[0064] 本発明の医薬に使用される化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、症状、年齢、体重などにより異なるが、経口投与の場合には、1日1～数回、成人一人一回当たり、化合物(1)として1～1000mg、好ましくは5～200mgであり、より好ましくは10～100mgである。低血糖などの副作用を勘案して適宜投与量を減量することも考慮する。

[0065] 本発明の医薬に使用されるDPP-4阻害薬、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬、スルホニル尿素薬および／またはα－グルコシダーゼ阻害薬の投与量は、各薬剤の添付文書に記載の投与量に従えばよい。低血糖、ビグアナイド薬に起因する乳酸アシドーシス、スルホニル尿素薬に起因する膵β細胞アポトーシス促進、脂質代謝異常などの副作用を勘案して適宜投与量を減量することも考慮する。

[0066] 以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0067] （実施例１）ラット経口グルコース負荷試験

6週齢の雄性ZDFラットを日本チャールス・リバー株式会社より購入し、FR-2固形飼料（株式会社フナバシファーム）を供与して9週齢まで馴化させた。

飼育室は午後7時消灯、午前7時点灯の12時間周期の明暗切り替えを行った。糖負荷試験の2日前に、ラットの選抜および群分けのため、体重、血糖値、血中インスリン値を測定した。血糖値400～600mg/dL、血中インスリン値4～20ng/mLのラットを選抜し、6群(n=8)に割り付けた。糖負荷試験では、9週齢のZDFラットを一晩絶食し、被検物質（化合物(1)、シタグリプチン塩酸塩またはメトホルミン塩酸塩）を以下の通り経口投与した。被検物質は0.5%メチルセルロースに懸濁または溶解させた後、ラットに投与した。

ビヒクル(0.5%メチルセルロース)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)投与群、

シタグリプチン(100mg/kg)投与群、

メトホルミン(300mg/kg)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)+シタグリプチン(100mg/kg)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)+メトホルミン(300mg/kg)投与群。

[0068] 被検物質投与30分後、全てのラットに2g/kgグルコースを経口投与した。化合物投与前（-30min）、グルコース投与前(0min)および投与30、60、120および180分後に尾静脈から採血を行い、血糖値および血中乳酸値を測定した。血糖値推移、グルコース投与前(0min)からグルコース投与後180分(3h)までにおける血糖値の曲線下面積（Area Under the Curve、以下、「AUC」という。）の結果をそれぞれ図１および表１に示す。ビヒクル、化合物(1)、メトホルミンおよび化合物(1)+メトホルミン投与群の血中乳酸値推移との乳酸値AUCの結果をそれぞれ図２および表２に示す。

[0069] [表1]

被検物質	AUC_{0-3h} of plasma glucose (mg・dL^{-1}・h). Mean ± SE
ビヒクル	747.7 ± 42.4
化合物(1)	463.8 ± 25.2
シタグリプチン	491.7 ± 23.8
メトホルミン	430.3 ± 20.1
化合物(1)+シタグリプチン	359.6 ± 8.6
化合物(1)+メトホルミン	313.6 ± 10.0

[0070] [表2]

被検物質	AUC_{0-3h} of plasma lactate (mg・dL^{-1}・h), Mean ± SE
ビヒクル	105.0 ± 1.9
化合物(1)	98.2 ± 3.5
メトホルミン	121.1 ± 5.8
化合物(1)+メトホルミン	102.4 ± 4.3

[0071] 化合物(1)、シタグリプチンまたはメトホルミンを投与することによりビヒクル投与群よりも血糖値の上昇が抑制された。さらに、化合物(1)とシタグリプチンまたはメトホルミンの併用群では、それぞれ単剤よりもさらに血糖値の上昇が抑制された。

[0072] メトホルミン投与群ではビヒクル投与群よりも血中乳酸値AUCが上昇した。一方、化合物(1)とメトホルミンの併用群では、ビヒクル投与群と同等以下の血中乳酸値AUCであったことから、化合物(1)とメトホルミンを併用することで、メトホルミン単剤よりも血糖値の上昇を抑制しつつメトホルミンによる血中乳酸値AUCの上昇を抑制できることがわかった。

[0073] （実施例２）マウス経口グルコース負荷試験

７から８週齢の雄性C57BL/6Jマウスを日本チャールス・リバー株式会社より購入し、FR-2固形飼料（株式会社フナバシファーム）を供与して１０週齢まで馴化させた。飼育室は午後7時消灯、午前7時点灯の12時間周期の明暗切り替えを行った。グルコース負荷試験前日から一晩絶食し、被検物質（化合物(1)、ダパグリフロジンまたはグリメピリドを以下の通り経口投与した。被検物質は0.5%メチルセルロースに懸濁または溶解させた後、マウスに投与した。

（マウス経口グルコース負荷試験１）

ビヒクル(0.5%メチルセルロース)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)投与群、

ダパグリフロジン(0.1mg/kg)投与群、

ダパグリフロジン(1mg/kg)投与群、

ダパグリフロジン(0.1mg/kg)+ 化合物(1)(10mg/kg)投与群、

ダパグリフロジン(1mg/kg)+ 化合物(1)(10mg/kg)投与群。

（マウス経口グルコース負荷試験２）

ビヒクル(0.5%メチルセルロース)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)投与群、

グリメピリド(10mg/kg)投与群、

グリメピリド(100mg/kg)投与群、

グリメピリド(10mg/kg)+ 化合物(1)(10mg/kg)投与群、

グリメピリド(100mg/kg)+ 化合物(1)(10mg/kg)投与群。

[0074] 被検物質投与30分後、全てのマウスに3g/kgの用量でグルコースを経口投与した。化合物投与前（-30分）、グルコース投与前(0min)および投与30、60および120分後に尾静脈から採血を行い、血糖値を測定した。マウス経口グルコース負荷試験１おける血糖値推移、-30分から120分までの血糖値AUCおよびグルコース投与後30分の時点での血糖値の結果をそれぞれ図３、表３および表４に、マウス経口グルコース負荷試験２おける血糖値推移、-30分から120分までの血糖値AUCおよびグルコース投与後30分の時点での血糖値の結果をそれぞれ図４、表５および表６に示す。

[0075] [表3]

Plasma glucose (-30-120 min)	$AUC_{0\text{-}120}$ (mg*min/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnet	vs. Dapagliflozin 0.1 mg/kg t-test	vs. Dapagliflozin 1 mg/kg t-test
Vehicle	36702 ± 2240	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	32141 ± 1223	0.1075	-	-
Dapagliflozin 0.1 mg/kg	35804 ± 978	0.9564	-	-
Dapagliflozin 1 mg/kg	31303 ± 976	0.0507	-	-
Dapagliflozin 0.1 + Compound (1) 10	30653 ± 719	-	0.0034	-
Dapagliflozin 1 + Compound (1) 10	29336 ± 2969	-	-	0.5467

[0076]

[表4]

Plasma glucose (30 min after glucose load)	PG_{30min} (mg/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnet	vs. Dapagliflozin 0.1 mg/kg t-test	vs. Dapagliflozin 1 mg/kg t-test
Vehicle	400.5 ± 28.6	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	333.3 ± 12.5	0.0636	-	-
Dapagliflozin 0.1 mg/kg	377.2 ± 15.7	0.7614	-	-
Dapagliflozin 1 mg/kg	336.6 ± 15.6	0.0796	-	-
Dapagliflozin 0.1 + Compound (1) 10	290.4 ± 15.7	-	0.0063	-
Dapagliflozin 1 + Compound (1) 10	299.3 ± 37.7	-	-	0.3872

[0077] [表5]

Plasma glucose (-30-120 min)	$AUC_{PG(-30-120)}$ (mg*min/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnet	vs. Glimepiride 10 mg/kg t-test	vs. Glimepiride 100 mg/kg t-test
Vehicle	32944 ± 1569	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	28002 ± 910	0.0216	-	-
Glimepiride 10 mg/kg	20687 ± 787	<0.0001	-	-
Glimepiride 100 mg/kg	22300 ± 1210	<0.0001	-	-
Glimepiride 10 + Compound (1) 10	18650 ± 479	-	0.058	-
Glimepiride 100 + Compound (1) 10	19237 ± 1086	-	-	0.0964

[0078] [表6]

Plasma glucose (30 min after glucose load)	PG_{30min} (mg/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnet	vs. Glimepiride 10 mg/kg t-test	vs. Glimepiride 100 mg/kg t-test
Vehicle	313.0 ± 16.8	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	273.4 ± 5.9	0.0915	-	-
Glimepiride 10 mg/kg	224.8 ± 11.1	0.0003	-	-
Glimepiride 100 mg/kg	239.0 ± 12.8	0.0017	-	-
Glimepiride 10 + Compound (1) 10	170.2 ± 10.4	-	0.0072	-
Glimepiride 100 + Compound (1) 10	175.1 ± 16.6	-	-	0.016

[0079] 化合物(1)、ダパグリフロジンまたはグリメピリドを投与することによりビヒクル投与群よりも血糖値の上昇が抑制された。さらに、化合物(1)はダパグリフロジンと併用することで単剤よりも有意な（P < 0.05）血糖値AUCの低下を示したことから血糖値コントロールに関連した化合物(1)とダパグリフロジンとの併用意義が確認された。グリメピリド（10, 100mg/kg）は10 mg/kgの用量で薬効の飽和が認められ、当該用量における化合物(1)との併用で単剤と

比較して有意な（P ＜ 0.05）グルコース負荷後30分（Vehicle群での血糖値Tmaxに該当）における血糖値の低下が認められたことから血糖値コントロールに関連した化合物(1)とグリメピリドとの併用意義が確認された。

[0080] （実施例３）マウス経口デンプン負荷試験

８週齢の雄性C57BL/6Jマウスを日本チャールス・リバー株式会社より購入し、FR-2固形飼料（株式会社フナバシファーム）を供与して１０週齢まで馴化させた。飼育室は午後7時消灯、午前7時点灯の12時間周期の明暗切り替えを行った。デンプン負荷試験前日から一晩絶食し、被検物質（化合物(1)、ボグリボースを以下の通り経口投与した。被検物質は0.5%メチルセルロースに懸濁または溶解させた後、マウスに投与した。

（マウス経口デンプン負荷試験）

ビヒクル(0.5%メチルセルロース)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)投与群、

ボグリボース(0.03mg/kg)投与群、

ボグリボース(0.1mg/kg)投与群、

ボグリボース(0.03mg/kg)+ 化合物(1)(10mg/kg)投与群、

ボグリボース(0.1mg/kg)+ 化合物(1)(10mg/kg)投与群。

[0081] 被検物質とデンプンを同時に全てのマウス投与した。デンプン2g/kgを経口投与した。化合物投与前(0min)および投与30、60、120および180分後に尾静脈から採血を行い、血糖値を測定した。マウス経口デンプン負荷試験おける血糖値推移と血糖値AUCの結果をそれぞれ図５および表７に示す。

[0082] [表7]

Plasma glucose (0-180 min)	$AUC_{PG(0-180)}$ (mg*min/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnet	vs. Voglibose 0.03 mg/kg t-test	vs. Voglibose 0.1 mg/kg t-test
Vehicle	29296 ± 574	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	27190 ± 1535	0.3467	-	-
Voglibose 0.03 mg/kg	28593 ± 897	0.9264	-	-
Voglibose 0.1 mg/kg	24475 ± 753	0.0101	-	-
Voglibose 0.03 + Compound (1) 10	26539 ± 861	-	0.1371	-
Voglibose 0.1 + Compound (1) 10	22171 ± 313	-	-	0.0224

[0083] 化合物(1)とボグリボースを投与することによりビヒクル投与群よりも血糖値の上昇が抑制された。さらに、化合物(1)はボグリボースと併用することボグリボース単剤よりも有意な（P＜0.05）血糖値AUCの低下を示したことから血糖値コントロールに関連した化合物(1)とボグリボースとの併用意義が確認された。

[0084] （実施例４）膵β細胞の保護試験

Junko Ogawa, et al., Life Sciences Vol.65, No.12 pp.1287-1296 (1999)を参照して、本発明の膵β細胞の保護作用を確認した。７週齢の雄性C57BL/6Jマウスを日本チャールス・リバー株式会社より購入し、FR-2固形飼料（株式会社フナバシファーム）を供与して３日間馴化させた。飼育室は午後7時消灯、午前7時点灯の12時間周期の明暗切り替えを行った。60匹の動物を入荷し、入荷日から3日目に体重測定を行い、体重が22.0 g未満の個体は除外して56匹を選抜した。1群8匹とし、1ケージ当たり4匹で飼育した。入荷日から6日目よりストレプトゾトシン（和光純薬工業株式会社）を0.1Mクエン酸緩衝液（pH 4.5）に4 mg/mLの濃度になるように溶解し、マウスの体重を測定しながら40 mg/kgの用量、10 mL/kgの容量で1日1回、5日間連続で腹腔内に投与した。ストレプトゾトシンは用時調製とした。1回目のストレプトゾトシン投与終了後、下に示す被験物質添加飼料（混餌飼料）の給餌を開始し、ビヒクル群にはFR-2粉末飼料を給餌した。被検物質（化合物(1)、シタグリプチンおよびメトホルミンを以下の通りそれぞれの薬効が飽和するように高用量（0.1%、約100mg/kgに相当）で混餌投与した。混餌にはFR-2粉末飼料（株式会社フナバシファーム）を用いた。

[0085] （膵β細胞保護試験）

ビヒクル投与群、

化合物(1)(0.1% (w/w))投与群、

シタグリプチン(0.1% (w/w))投与群、

メトホルミン(0.1% (w/w))投与群、、

シタグリプチン(0.1%)+ 化合物(1)(0.1% (w/w))投与群、
メトホルミン(0.1%)+ 化合物(1)(0.1% (w/w))投与群、
シタグリプチン(0.1% (w/w))+ メトホルミン(0.1% (w/w))+ 化合物(1)(0.1% (w/w))投与群。

[0086] 混餌投与開始から4週間後に血中総ヘモグロビンに対するグリコヘモグロビンの割合（%）を液体クロマトグラフィー（HLC-723G8、東ソー株式会社）を用いて測定した。測定結果をそれぞれ図６および表８に示す。

[0087] [表8]

Glycohemoglobin Treatment	% (Mean ± SEM)	*P* values		
		vs. Vehicle Dunnet	vs. Sitagliptin t-test	vs. Metformin t-test
Vehicle	4.81 ± 0.17	-	-	-
Compound (1)	4.34 ± 0.16	0.1209	-	-
Sitagliptin	4.57 ± 0.16	0.5977	-	-
Metformin	4.48 ± 0.16	0.3502	-	-
Sita + Compound (1)	4.01 ± 0.16	-	0.0238	-
Met + Compound (1)	4.16 ± 0.12	-	-	0.1345
Sita + Met + Compound (1)	3.92 ± 0.10	-	-	-

[0088] ストレプトゾトシンは膵β細胞機能に傷害を及ぼす化合物であり、膵β細胞の主要な機能であるインスリンの基礎分泌並びに食後の追加分泌を損なうことによって生体の血糖値コントロールを崩壊させる。生体の血糖値コントロールを反映する生化学的なマーカーとしてヒトではＨｂＡ１ｃ（%）、マウスでは血中総ヘモグロビンに対するグリコヘモグロビン値（%）が用いられる。よって本実施例ではストレプトゾトシンによって惹起される膵β細胞傷害に対する化合物(1)、シタグリプチンまたはメトホルミンの保護作用をグリコヘモグロビン値を測定することによって評価した。ビヒクル投与群と比較し、化合物(1)、シタグリプチンまたはメトホルミン投与群ではストレプトゾトシン投与４週後の血中総ヘモグロビンに対するグリコヘモグロビン値（%）が低値を示したことから、これら化合物の膵β細胞保護作用が確認された。中でも化合物(1)投与群のグリコヘモグロビン値はシタグリプチンまたはメトホルミン投与群と比べて低値であったことから、化合物(1)にはシタグリ

プチンまたはメトホルミンよりも強い膵β細胞保護作用が示唆される。化合物(1)とシタグリプチンまたはメトホルミンの併用群では、それぞれ単剤よりもさらにグリコヘモグロビン値が低値を示し、さらにシタグリプチンと化合物(1)の併用群のグリコヘモグロビン値（%）はシタグリプチン単独投与群と比較して有意な（P < 0.05）低値を示したことから、膵β細胞保護作用に関連した化合物(1)とメトホルミンあるいはシタグリプチンとの併用意義が確認された。

[0089] （実施例５）ラット経口脂質＋グルコース負荷試験

６週齢の雄性SDT fattyラット（SDT.Cg-Leprfa/JttJcl<Leprfa/Leprfa>）を日本クレア株式会社より購入し、FR-2固形飼料（株式会社フナバシファーム）を供与した。飼育室は午後7時消灯、午前7時点灯の12時間周期の明暗切り替えを行った。動物は入荷した日を0日目とし、入荷後7日目および15日目に体重測定を実施した。また、15日目に血漿グルコース値（PG)、血漿トリグリセライド値（TG)、血漿インスリン値（Ins)を測定し、体重の増減（7日目から15日目にかけて18から26%）、体重340から400 g、Ins値10-22ng/mL、PG値530-720mg/dLおよびTG値600-1100mg/dLの条件を満たす48匹を選別した。これらの測定値を用い、群分けを実施し、6匹ずつの8群に群分けした。DPP-4阻害薬にはシタグリプチンおよびテネリグリプチンを用い、それぞれ８週齢および１２週齢での脂質＋グルコース負荷試験に使用した。動物は2匹/ケージで飼育し、経口脂質＋グルコース負荷試験の前日に一晩絶食した。

脂質＋グルコース負荷試験当日、ラット（８、１２週齢)の体重を測定し投薬量を算出した。グルコース負荷量は1 g/kg、脂質負荷は0.4 g/kgとし、50%（w/v）グルコース溶液とイントラリポス輸液20%を1:1の割合で希釈して使用した。被験物質及び脂質＋グルコース混合液は、4mL/kgの容量で経口投与した。

[0090] （ラット経口脂質＋グルコース負荷試験）

ビヒクル(0.5%メチルセルロース)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)投与群、

化合物(1)(100mg/kg)投与群、

DPP-4阻害薬(10mg/kg)投与群、

DPP-4阻害薬(100mg/kg)投与群、

化合物(1)(10mg/kg)+ DPP-4阻害薬(100mg/kg)投与群、

化合物(1)(100mg/kg)+ DPP-4阻害薬(10mg/kg)投与群、

化合物(1)(100mg/kg)+ DPP-4阻害薬(100mg/kg)投与群。

[0091] 被験物質投与30分後に脂質＋グルコース混合液を負荷し、採血は被験物質投与前（pre)、脂質＋グルコース混合液負荷5分前（-5分)、脂質＋グルコース混合液後30、60、120および180分に尾静脈より行った。血液はヘマトクリット管に採取し、室温で11000回転、5分遠心して血漿を得た。血漿グルコース値(PG)はグルコースCII-テストワコー（和光純薬工業株式会社）、トリグリセライド値はトリグリセライドE-テストワコー（和光純薬工業株式会社）、インスリン値はモリナガ超高感度ラットインスリン測定キット（株式会社森永生科学研究所）を用いて測定した。血漿グルコース値、トリグリセライド値およびインスリン値は各個体の全ての採血ポイントでpre値を差し引いた値を用いて図の作成およびAUCの計算を実施した。８週齢における検討の中で血糖値を図７および表９に、トリグリセライドを図８および表１０に、インスリンを図９および表１１に示す。１２週齢における検討の中で血糖値を図１０および表１２に、トリグリセライドを図１１および表１３に、インスリンを図１２および表１４に示す。

[0092] [表9]

Plasma glucose	AUC_{PG} (mg·h/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnett test	vs. Sita 100 mg/kg Dunnett test	vs. Sita 10 mg/kg t-test
Vehicle	163 ± 29	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	-122 ± 18	0.0001	-	-
Compound (1) 100 mg/kg	-93 ± 45	0.0005	-	-
Sitagliptin 10 mg/kg	7 ± 49	0.0359	-	-
Sitagliptin 100 mg/kg	-61 ± 51	0.0021	-	-
Compound (1) 10 + Sita 100 mg/kg	-146 ± 50	-	0.3478	-
Compound (1) 100 + Sita 10 mg/kg	-148 ± 42	-	-	0.0383
Compound (1) 100 + Sita 100mg/kg	-98 ± 36	-	0.7978	-

[0093] 化合物(1)（10, 100 mg/kg）、シタグリプチン（10, 100 mg/kg）単剤投

与群の血糖値AUCはビヒクル投与群の血糖値AUCよりも有意に（P ＜ 0.05）低値を示した。化合物(1)は10 mg/kgの用量で血糖値の経時変化が平坦になるまで完全に抑制したが、シタグリプチンは100 mg/kgの用量においても血糖値の経時変化が平坦になるまで完全に抑制できなかった。さらに、化合物(1) 100 mg/kgとシタグリプチン10 mg/kgの併用群の血糖値AUCは、シタグリプチン10 mg/kg単剤群の血糖値AUCよりも有意に（P ＜ 0.05）低値であることから血糖値コントロールに関連した併用意義が確認された。

[0094] [表10]

Plasma triglyceride	AUC_{1-6} (mg*h/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnett test	vs. Sita 100 mg/kg Dunnett test	vs. Sita 10 mg/kg t-test
Vehicle	-24 ± 117	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	-113 ± 107	0.9261	-	-
Compound (1) 100 mg/kg	-140 ± 101	0.8365	-	-
Sitagliptin 10 mg/kg	8 ± 117	0.9983	-	-
Sitagliptin 100 mg/kg	-138 ± 62	0.8448	-	-
Compound (1) 10 + Sita 100 mg/kg	-408 ± 96	-	0.1013	-
Compound (1) 100 + Sita 10 mg/kg	-130 ± 80	-	-	0.3522
Compound (1) 100 + Sita 100mg/kg	-370 ± 113	-	0.1678	-

[0095] 化合物(1) （10, 100 mg/kg）単剤投与群のトリグリセライド値AUC平均値はビヒクル投与群のトリグリセライド値AUC平均値よりも低値を示した。シタグリプチン10 mg/kg単剤投与群のトリグリセライド値AUCはビヒクル投与群のトリグリセライド値AUCよりも高値の傾向を示しており、低下作用はないものと推定された。シタグリプチン10 mg/kg投与群に化合物(1) 100 mg/kgを併用すると、化合物(1) 100 mg/kg単剤と同水準のトリグリセライド値AUCを示した。

[0096] [表11]

Plasma insulin	AUC_{0-6} (ng*h/mL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnett test	vs. Sita 100 mg/kg Dunnett test	vs. Sita 10 mg/kg t-test
Vehicle	7.8 ± 0.6	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	21.8 ± 3.3	0.0009	-	-
Compound (1) 100 mg/kg	18.4 ± 3.1	0.0126	-	-
Sitagliptin 10 mg/kg	10.6 ± 1.6	0.801	-	-
Sitagliptin 100 mg/kg	13.9 ± 2.0	0.2206	-	-
Compound (1) 10 + Sita 100 mg/kg	18.1 ± 2.5	-	0.5035	-
Compound (1) 100 + Sita 10 mg/kg	22.8 ± 3.7	-	-	0.0124
Compound (1) 100 + Sita 100mg/kg	20.2 ± 3.9	-	0.2459	-

[0097] 化合物(1) （10, 100 mg/kg）単剤投与群のインスリン値AUCはビヒクル投

与群のインスリン値AUCよりも有意に（P ＜ 0.05）高値を示した。シタグリプチン（10, 100 mg/kg）単剤投与群のインスリン値AUCはビヒクル投与群のインスリン値AUCよりも高値傾向を示すものの血糖値AUCを低下・コントロールするには不十分で有意な作用を確認することができなかった（P ＞ 0.2（表９））。化合物(1)はシタグリプチンと異なり、本実験で使用したSDT fattyラットのような脂質代謝異常を合併した糖尿病病態においても脂質＋グルコース、つまり体内に吸収された栄養分に依存したインスリン分泌を促進できることが確認された。さらに、化合物(1) 100 mg/kgとシタグリプチン10 mg/kgの併用群のインスリン値AUCは、シタグリプチン10 mg/kg単剤群のインスリン値AUCよりも有意に（P ＜ 0.05）高値を示したことからインスリン分泌コントロールに関連した併用意義が確認された。

[0098] [表12]

Plasma glucose	AUC_{PG} (mg*h/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnett test	vs. Tene 100 mg/kg Dunnett test	vs. Tene 10 mg/kg t-test
Vehicle	625 ± 81	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	223 ± 39	0.0042	-	-
Compound (1) 100 mg/kg	180 ± 76	0.0015	-	-
Teneligliptin 10 mg/kg	558 ± 73	0.9298	-	-
Teneligliptin 100 mg/kg	334 ± 104	0.0446	-	-
Compound (1) 10 + Tene 100 mg/kg	330 ± 44	-	0.9995	-
Compound (1) 100 + Tene 10 mg/kg	207 ± 117	-	-	0.0288
Compound (1) 100 + Tene 100mg/kg	336 ± 121	-	0.9997	-

[0099] 化合物(1)（10, 100 mg/kg）、テネリグリプチン（100 mg/kg）単剤投与群の血糖値AUCはビヒクル投与群の血糖値AUCよりも有意に（P ＜ 0.05）低値を示した。テネリグリプチン10 mg/kg単剤では血糖値AUCの抑制は部分的で有意なものではなかった。テネリグリプチン10 mg/kgに化合物(1) 100 mg/kgを併用すると、テネリグリプチン10 mg/kg単剤群の血糖値AUCと比較して有意に（P ＜ 0.05）低値であったことから血糖値コントロールに関連した併用意義が確認された。

[0100]

[表13]

Plasma triglyceride	AUC_{TG} (mg·h/dL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnett test	vs. Tene 100 mg/kg Dunnett test	vs. Tene 10 mg/kg t-test
Vehicle	767 ± 66	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	262 ± 96	0.0011	-	-
Compound (1) 100 mg/kg	263 ± 36	0.0011	-	-
Teneligliptin 10 mg/kg	501 ± 165	0.1112	-	-
Teneligliptin 100 mg/kg	513 ± 100	0.1362	-	-
Compound (1) 10 + Tene 100 mg/kg	114 ± 182	-	0.0838	-
Compound (1) 100 + Tene 10 mg/kg	130 ± 66	-	-	0.0134
Compound (1) 100 + Tene 100mg/kg	292 ± 90	-	0.4006	-

[0101] 化合物(1)（10, 100 mg/kg）単剤投与群のトリグリセライド値AUCはビヒクル投与群のトリグリセライド値AUCよりも有意に（P < 0.05）低値を示した。テネリグリプチンは10、100 mg/kgともに単剤ではトリグリセライド値AUCの抑制は部分的で有意ではなかった（P > 0.1）。テネリグリプチン10 mg/kgに化合物(1) 100 mg/kgを併用すると、テネリグリプチン10 mg/kg単剤群のトリグリセライド値AUCと比較して有意に（P < 0.05）低値であることからトリグリセライド値コントロールに関連した併用意義が確認された。

[0102] [表14]

Plasma insulin	AUC_{Ins} (ng·h/mL)	*P* values		
Treatment	Mean ± SEM	vs. Vehicle Dunnett test	vs. Tene 100 mg/kg Dunnett test	vs. Tene 10 mg/kg t-test
Vehicle	-0.3 ± 0.5	-	-	-
Compound (1) 10 mg/kg	4.0 ± 1.0	0.0058	-	-
Compound (1) 100 mg/kg	4.6 ± 0.8	0.0017	-	-
Teneligliptin 10 mg/kg	-0.8 ± 0.7	0.984	-	-
Teneligliptin 100 mg/kg	1.7 ± 1.2	0.2943	-	-
Compound (1) 10 + Tene 100 mg/kg	5.3 ± 1.1	-	0.1082	-
Compound (1) 100 + Tene 10 mg/kg	4.8 ± 1.7	-	-	0.0126
Compound (1) 100 + Tene 100mg/kg	6.2 ± 1.4	-	0.0392	-

[0103] 化合物(1)（10, 100 mg/kg）単剤投与群のインスリン値AUCはビヒクル投与群のインスリン値AUCよりも有意に（P < 0.05）高値を示した。テネリグリプチンは10 mg/kg単剤でインスリン値AUをビヒクル投与群と比較して上昇させることが出来なかった。テネリグリプチンは100 mg/kgでもインスリン値AUCの上昇はビヒクル群の値（-0.3±0.5 ng・h/mL）と比較し低いレベルに留まっており（1.7±1.2 ng・h/mL）、有意な作用を確認することができず（P > 0.2）、血糖値AUCとトリグリセライドAUCを低下・コントロールすることも化合物(1)と比較して不十分であった。化合物(1)はテネリグリプチンと異なり

、本実験で使用したSDT fattyラットのような脂質代謝異常を合併した糖尿病病態においても脂質＋グルコース、つまり体内に吸収された栄養分に依存したインスリン分泌を促進することが可能で、血糖値AUCとトリグリセライドAUCをそれぞれ有意に（P ＜ 0.05（表１２，１３））低下させることが可能であることが確認された。テネリグリプチン10 mg/kgに化合物(1) 100 mg/kgを併用すると、テネリグリプチン10 mg/kg単剤群のインスリン値AUCと比較して有意に（P ＜ 0.05）高値であり、またテネリグリプチン100 mg/kgに化合物(1) 100 mg/kgを併用すると、テネリグリプチン100 mg/kg単剤群のインスリン値AUCと比較して有意に（P ＜ 0.05）高値であること、さらに表１１で示されたシタグリプチンとの併用意義からインスリン分泌コントロールに関連したテネリグリプチンを含むDPP-4阻害薬と化合物(1)の併用意義が確認された。

[0104] （実施例６）日本人2型糖尿病対象　前期第II相試験

日本人2型糖尿病患者を対象として、化合物(1) 10 mg、75 mgを28日間反復経口投与したときのベースラインからの24時間加重平均血糖値変化量を指標とし、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験にて有効性および安全性を検討した。有効性の主要評価項目として、投与28日目におけるベースラインからの24時間加重平均血糖値変化量をプラセボと比較した。他の評価項目として、空腹時血糖値、食後2時間血糖値、脂質プロファイルの変化および安全性を検討した。

24時間加重平均血糖値は以下の式により算出される。

（24時間加重平均血糖値）＝（血漿グルコース値のAUC_{0-24h}）/24

[0105] ＜被験者の選択＞

1)文書同意取得時の年齢が20歳以上69歳以下の患者

2)(1)、(2)のいずれかに該当する日本人2型糖尿病患者

(1)糖尿病治療剤による薬物療法がなされておらず、運動療法及び食事療法を実施している患者

(2)糖尿病治療剤による単剤治療がなされており、その糖尿病治療剤を観察期開始から事後検査終了まで中断しても臨床上問題ないと判断された

患者

なお、糖尿病治療剤とは、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、GLP-1アナログとする。

3)観察期プラセボ投与直前の観察期検査において、HbA1cが7.0%以上10.0%未満の患者

4)BMIが18.5 kg/m^{2}以上35.0 kg/m^{2}未満の患者

[0106] プラセボ、化合物(1) 10 mgおよび化合物(1)75 mg投与群のベースラインからの24時間加重平均血糖値変化量の結果を図１３に示す。化合物(1) 10 mgまたは75 mgを投与した被験者では、プラセボ投与群と比較して24時間加重平均血糖値を統計学的に有意に低下させた。化合物(1) 10mg群は-13.32 mg/dL (P<0.01)、化合物(1) 75mg群は-18.9mg/dL(P<0.001)の低下を示し、用量依存性が確認された。また、化合物(1)投与群では、プラセボ群と比較して空腹時血糖値および食後2時間血糖値を統計学的に有意に低下させた。

[0107] プラセボ、化合物(1) 10 mgおよび化合物(1)75 mg投与群の総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値、トリグリセライド値のベースラインからの変化率の結果を図１４および表１５に示す。

[0108] [表15]

		Total cholesterol	HDL-Cholesterol	LDL-Cholesterol	Triglycerides
LSM difference vs. placebo on Day 28	10 mg Compound (1) (n = 32)	-1.0 %	4.5 %	3.9 %	-18.5 % **
	75 mg Compound (1) (n = 34)	-8.4 % ***	15.9 % ***	-7.0 % *	-35.9 % ***

*P < 0.05, **P < 0.01, and ***P < 0.001 vs. placebo.
Results are presented as the LSM difference vs. placebo on Day 28.

[0109] 化合物(1)75mgを投与した被験者では、プラセボ群と比較して、総コレステロール（-8.4%、P <0.0001）、LDLコレステロール（-7.0%、P <0.05）およびトリグリセライド（-35.9%、P <0.0001）を統計学的に有意に低下させた。一方で、HDLコレステロール（15.9%、P <0.0001）を統計学的に有意に増

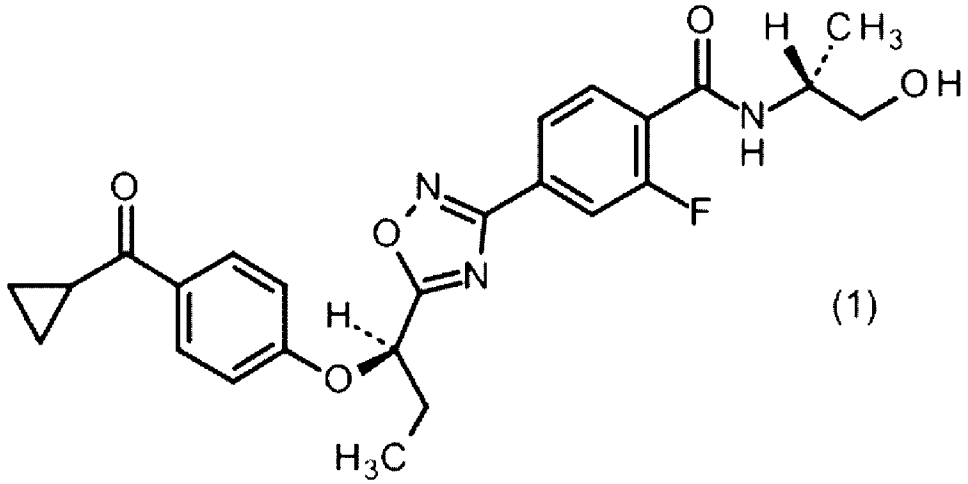
加させた。また、化合物(1)10mgを投与した被験者でも、プラセボ群と比較して、トリグリセライド（-18.5%、P <0.001）を統計学的に有意に低下させた。

[0110] 化合物(1)10 mgおよび75 mgを投与した被験者では、重篤な有害事象、有害事象による中止、または低血糖の報告はなく、化合物(1)投与群の安全性および忍容性が確認された。

請求の範囲

[請求項1] 化合物(1)：

[化1]



(1)

またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せからなる医薬。

[請求項2] 糖尿病および／または脂質異常症の治療のための、請求項１に記載の医薬。

[請求項3] 膵β細胞保護のための、請求項１に記載の医薬。

[請求項4] 化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬との組合せである、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項5] 化合物(1)またはその薬学的に許容され得る塩とビグアナイド薬との組合せである、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項6] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチ

ン、または、これらの薬学的に許容され得る塩である、請求項１乃至４のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項7] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩である、請求項１乃至４のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項8] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物である、請求項１乃至４のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項9] ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１乃至３または５のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項10] ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、請求項１乃至３または５のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項11] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項12] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、または、これらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項13] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

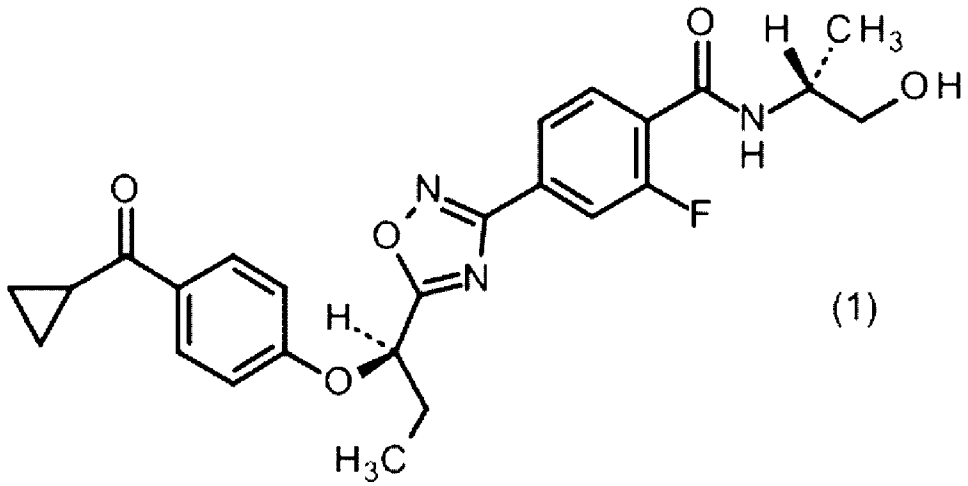
[請求項14] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩であり、ビグアナイド薬がメトホルミン塩酸塩である、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項15] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項16] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬がシタグリプチンリン酸塩水和物またはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物であり、ビグアナイ薬がメトホルミン塩酸塩である、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項17] 化合物(1)：

[化2]



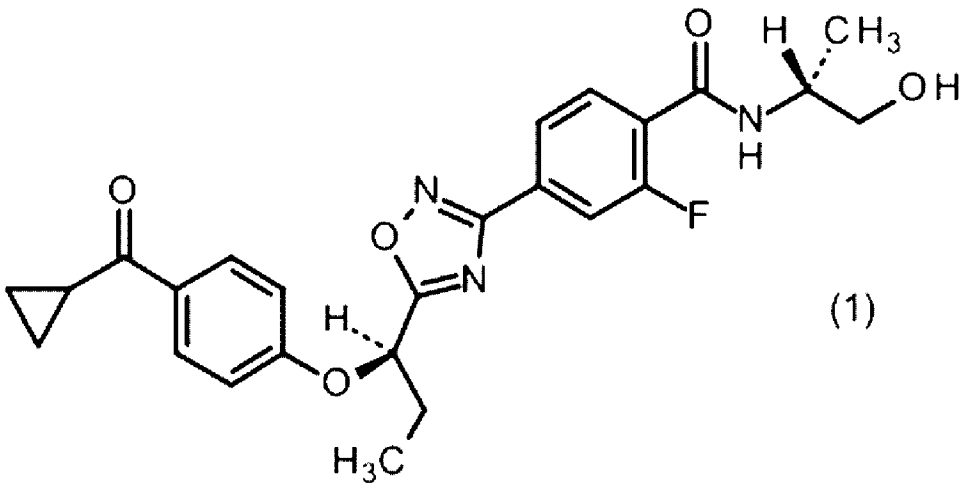
(1)

またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤とを哺乳動物に投与することを含む、糖尿病および／または脂質異常症を治療する方法。

[請求項18] 哺乳動物がヒトである、請求項１７に記載の方法。

[請求項19] 化合物(1)：

[化3]



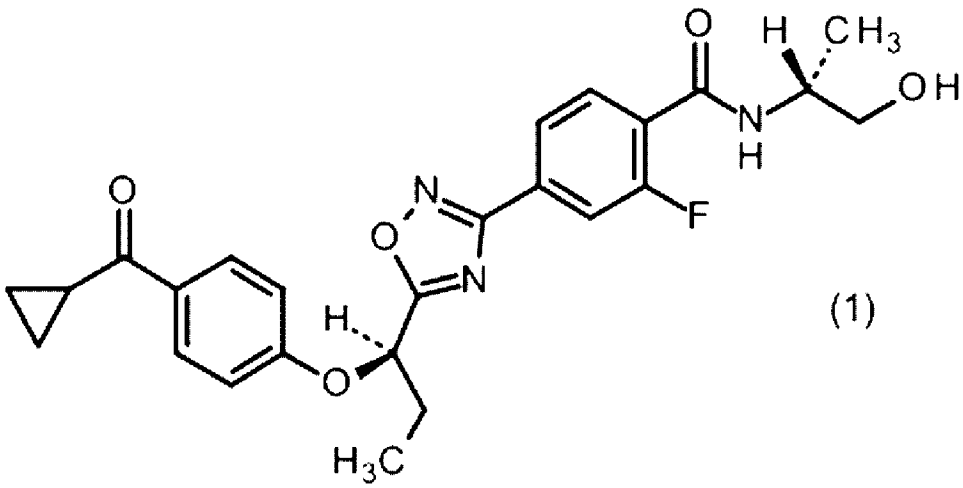
(1)

またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤とを哺乳動物に投与することを含む、膵β細胞を保護する方法。

[請求項20] 哺乳動物がヒトである、請求項１９に記載の方法。

[請求項21] 糖尿病および／または脂質異常症の治療のための医薬を製造するための、化合物(1)：

[化4]

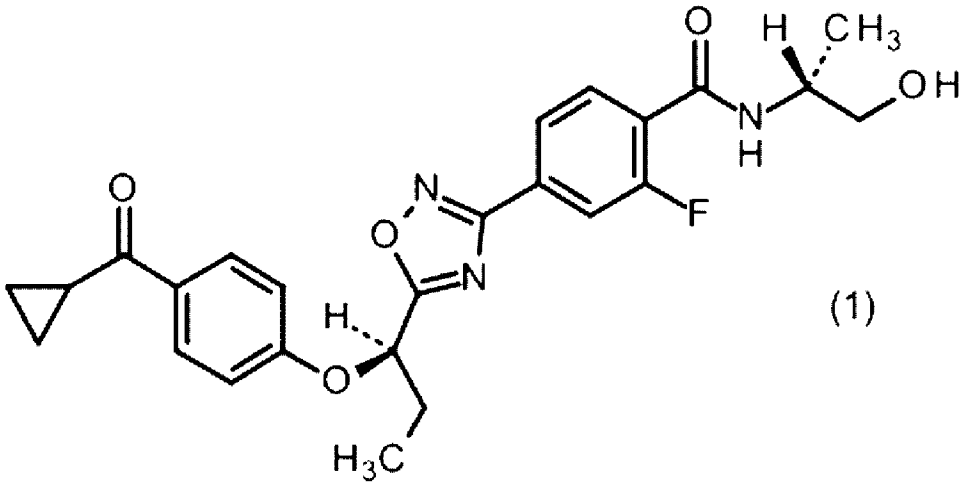


(1)

またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との使用。

[請求項22] 膵β細胞保護のための医薬を製造するための、化合物(1)：

[化5]



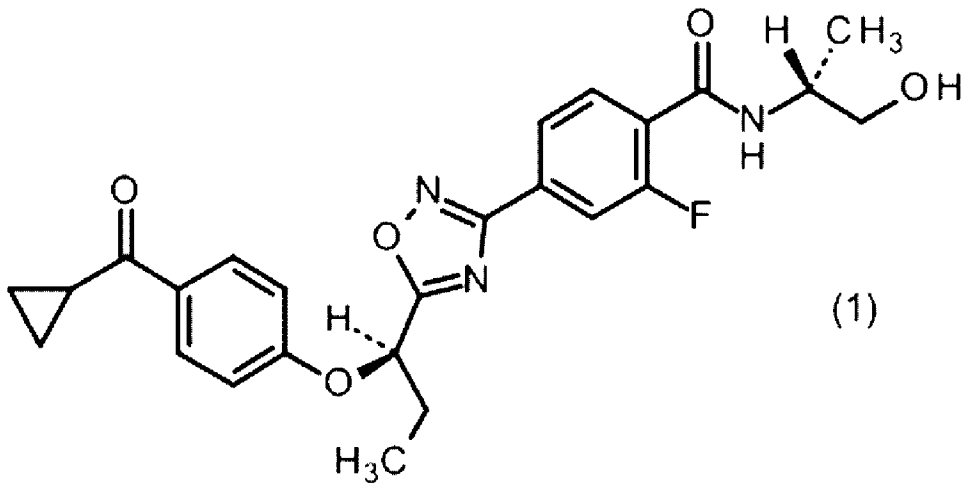
(1)

またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター

2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との使用。

[請求項23] 糖尿病および／または脂質異常症を治療するために使用される、化合物(1)：

[化6]

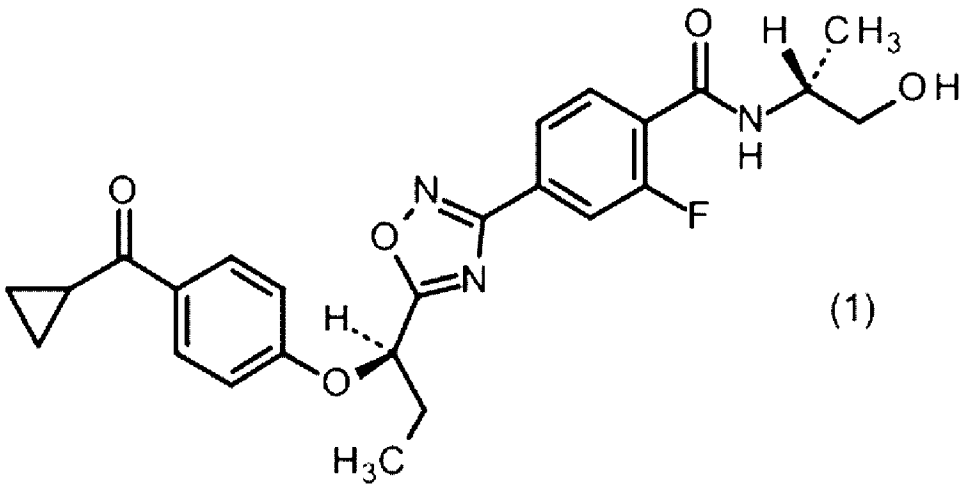


(1)

またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せ。

[請求項24] 膵β細胞を保護するために使用される、化合物(1)：

[化7]

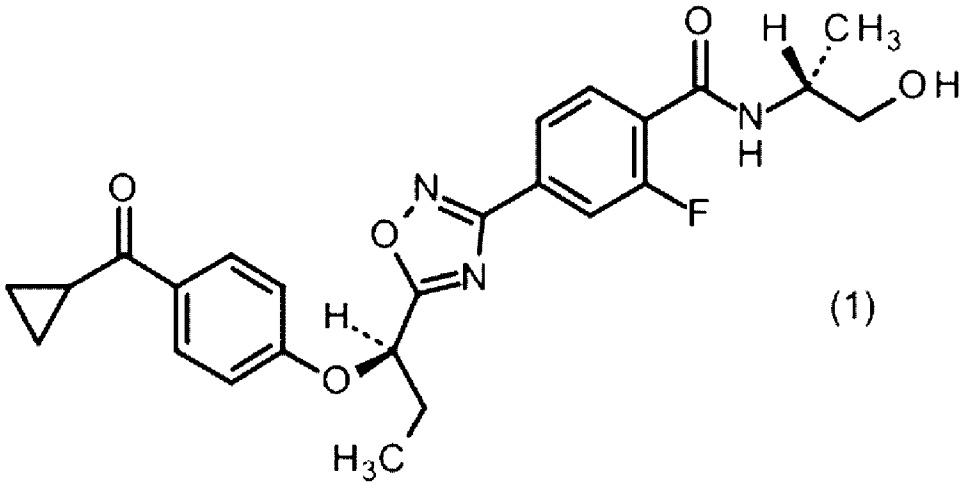


(1)

またはその薬学的に許容され得る塩と、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬、ビグアナイド薬、ナトリウム・グルコーストランスポーター2阻害薬、スルホニル尿素薬およびα－グルコシダーゼ阻害薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤との組合せ。

[請求項25] 化合物(1)：

[化8]



(1)

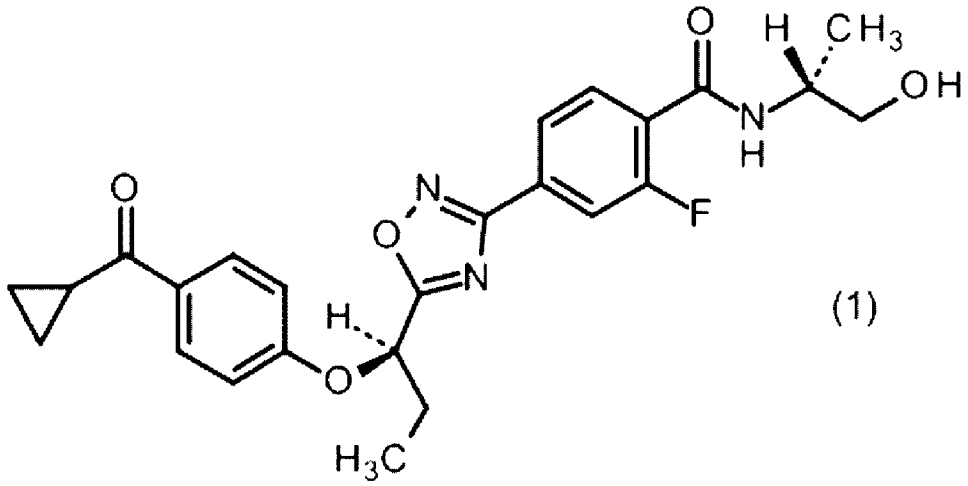
またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する脂質異常症の治療のための医薬。

[請求項26] 脂質異常症が高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症および／または高トリグリセライド血症である、請求項２５に記載の医薬。

[請求項27] 脂質異常症が高トリグリセライド血症である、請求項２５に記載の医薬。

[請求項28] 化合物(1)：

[化9]



(1)

またはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含む、脂質異常症を治療する方法。

[請求項29] 脂質異常症が高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症および／または高トリグリセライド血症である、請求項２８に記載の方法。

[請求項30] 脂質異常症が高トリグリセライド血症である、請求項２８に記載の方法。

[請求項31] 糖尿病および脂質異常症を発症している患者に投与することを特徴とする、請求項２８乃至３０のいずれか１項に記載の方法。

[請求項32] 患者の血液中のトリグリセライドが150mg/dL以上である、請求項３１に記載の方法。

[請求項33] 患者の血液中のHbA1cが7.0 %以上である、請求項３１に記載の方

法。

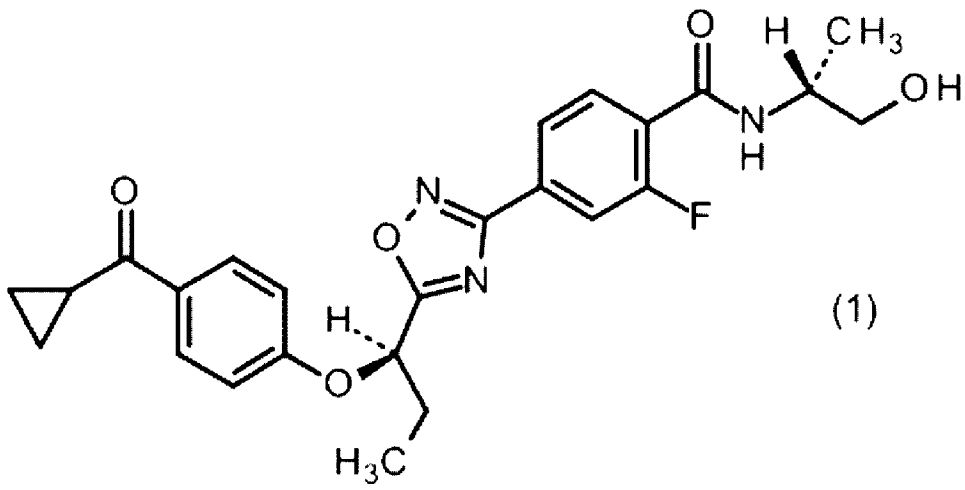
[請求項34] 患者が、糖尿病治療剤を投与されている、請求項３２または３３に記載の方法。

[請求項35] 糖尿病治療剤がジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬である、請求項３４に記載の方法。

[請求項36] ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬が、シタグリプチンまたはテネリグリプチンあるいはこれらの薬学的に許容され得る塩である、請求項３５に記載の方法。

[請求項37] 脂質異常症を治療する方法に使用するための、化合物(1)：

[化10]

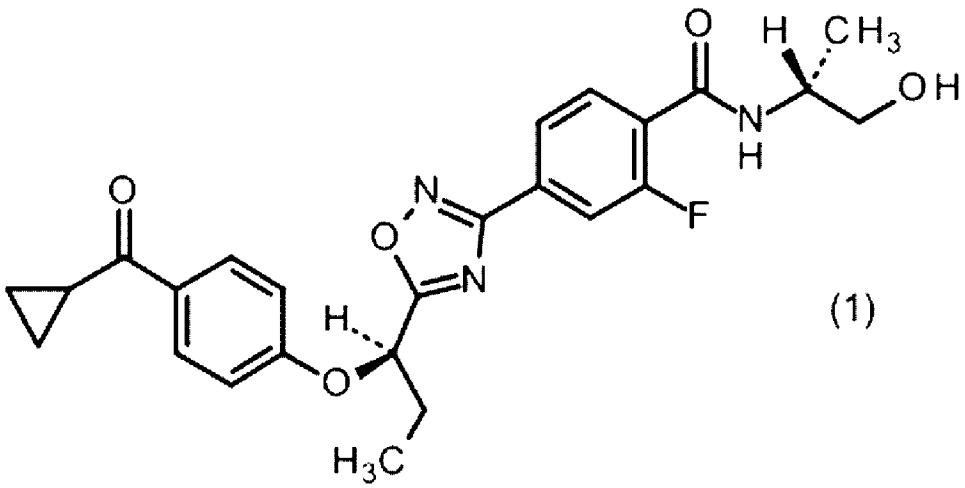


(1)

またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項38] 化合物(1)：

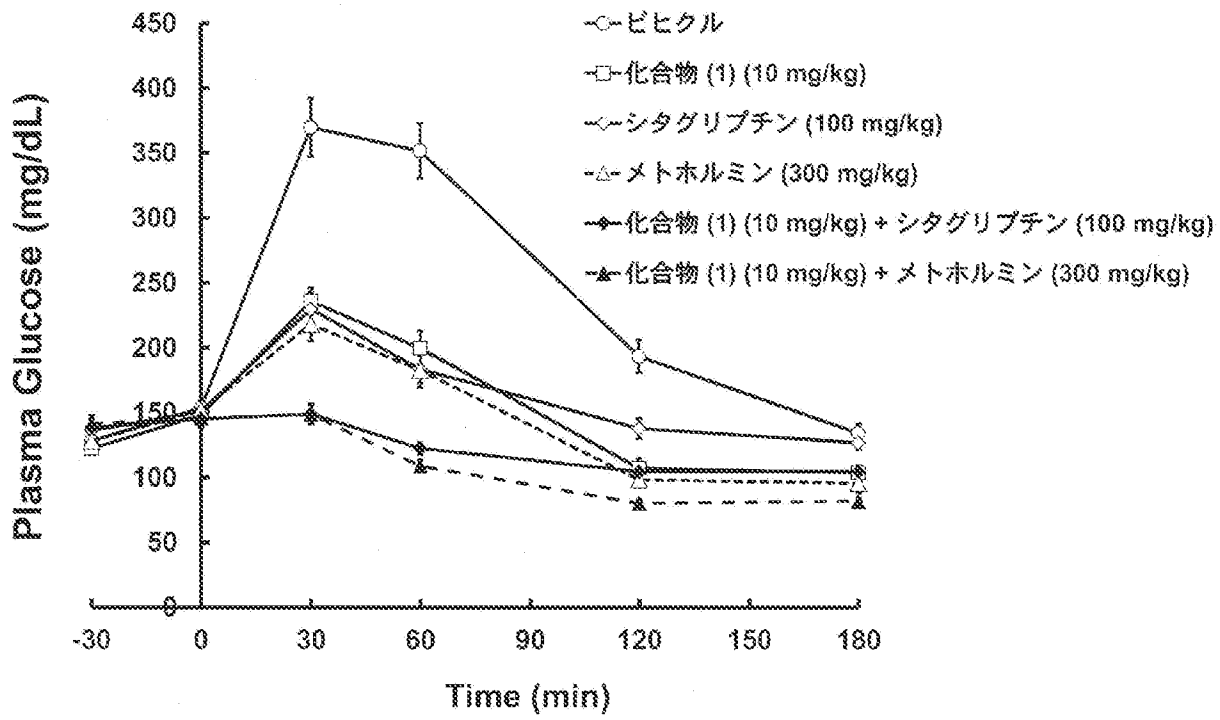
[化11]



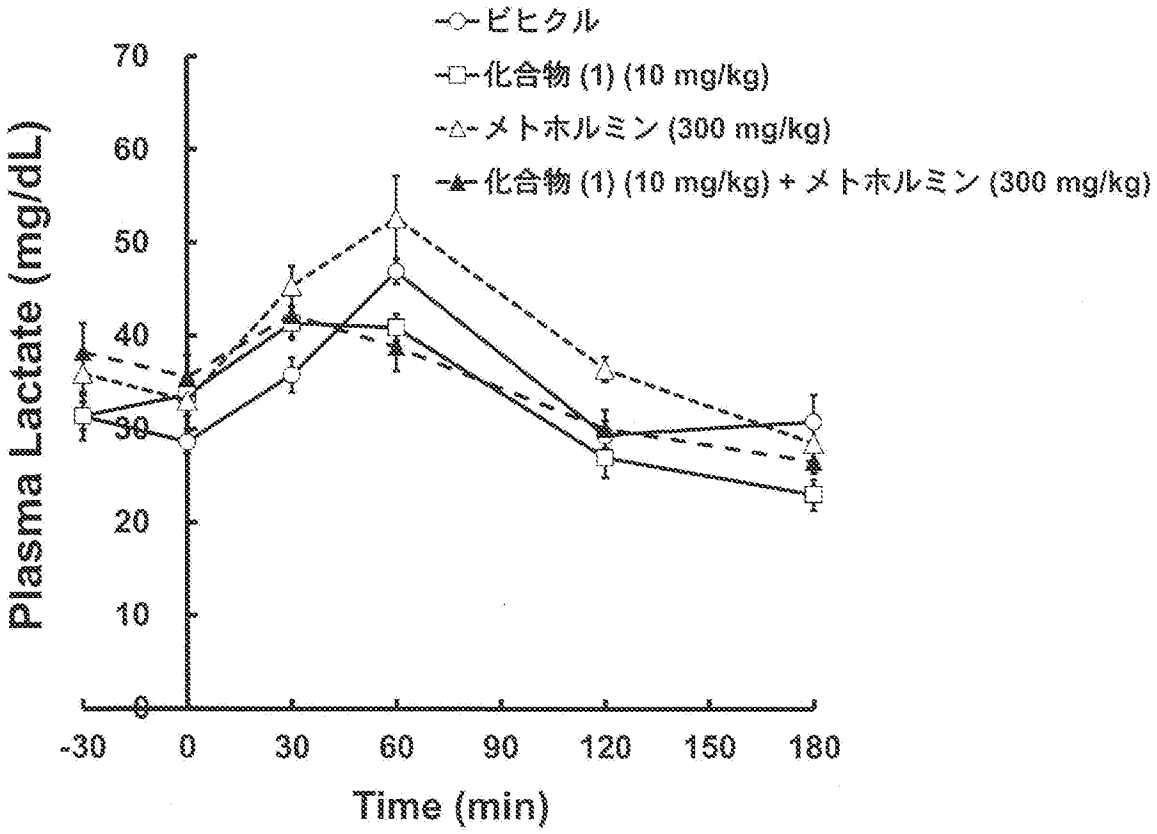
(1)

またはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含む、脂質代謝を改善する方法。

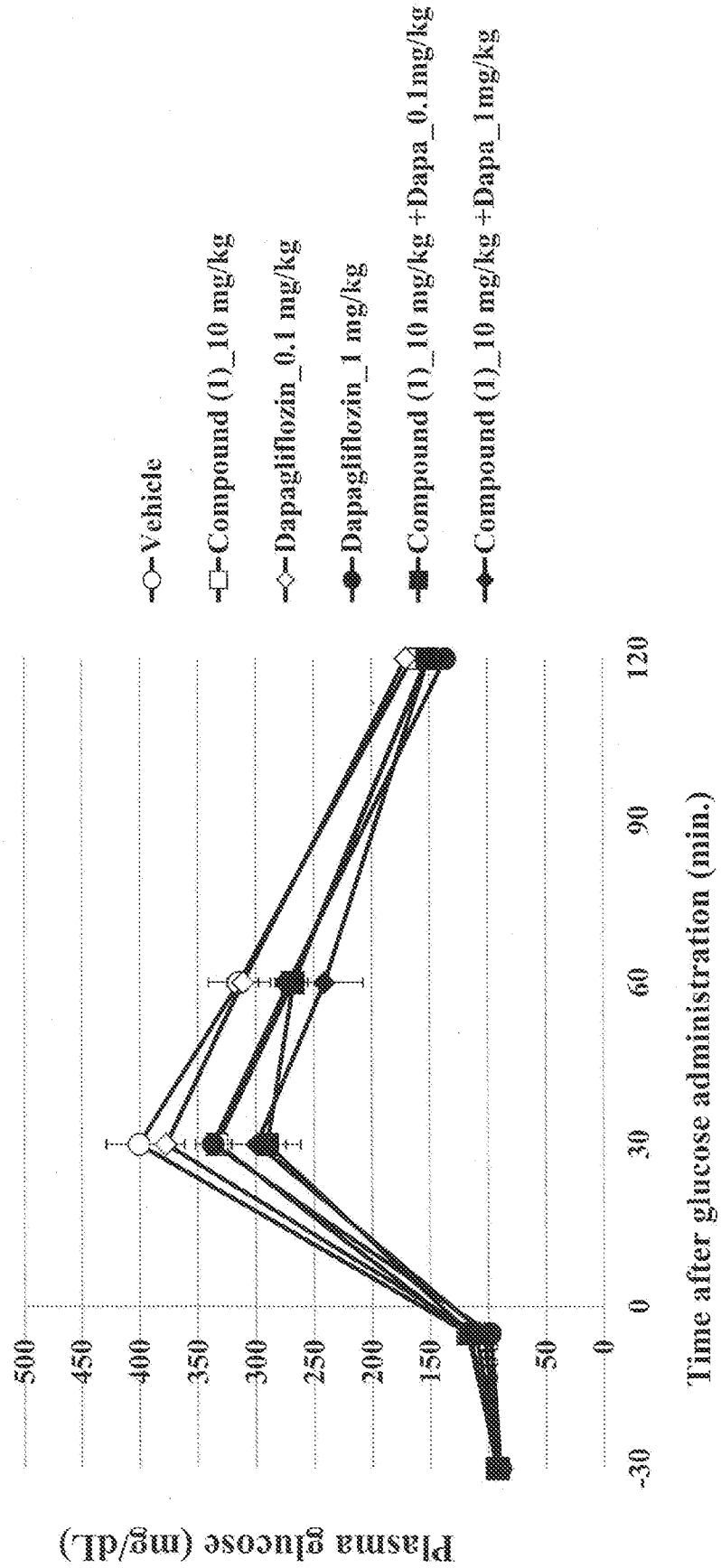
[図1]


ビヒクル
化合物 (1) (10 mg/kg)
シタグリプチン (100 mg/kg)
メトホルミン (300 mg/kg)
化合物 (1) (10 mg/kg) + シタグリプチン (100 mg/kg)
化合物 (1) (10 mg/kg) + メトホルミン (300 mg/kg)
Plasma Glucose (mg/dL)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-30
0
30
60
90
120
150
180
Time (min)

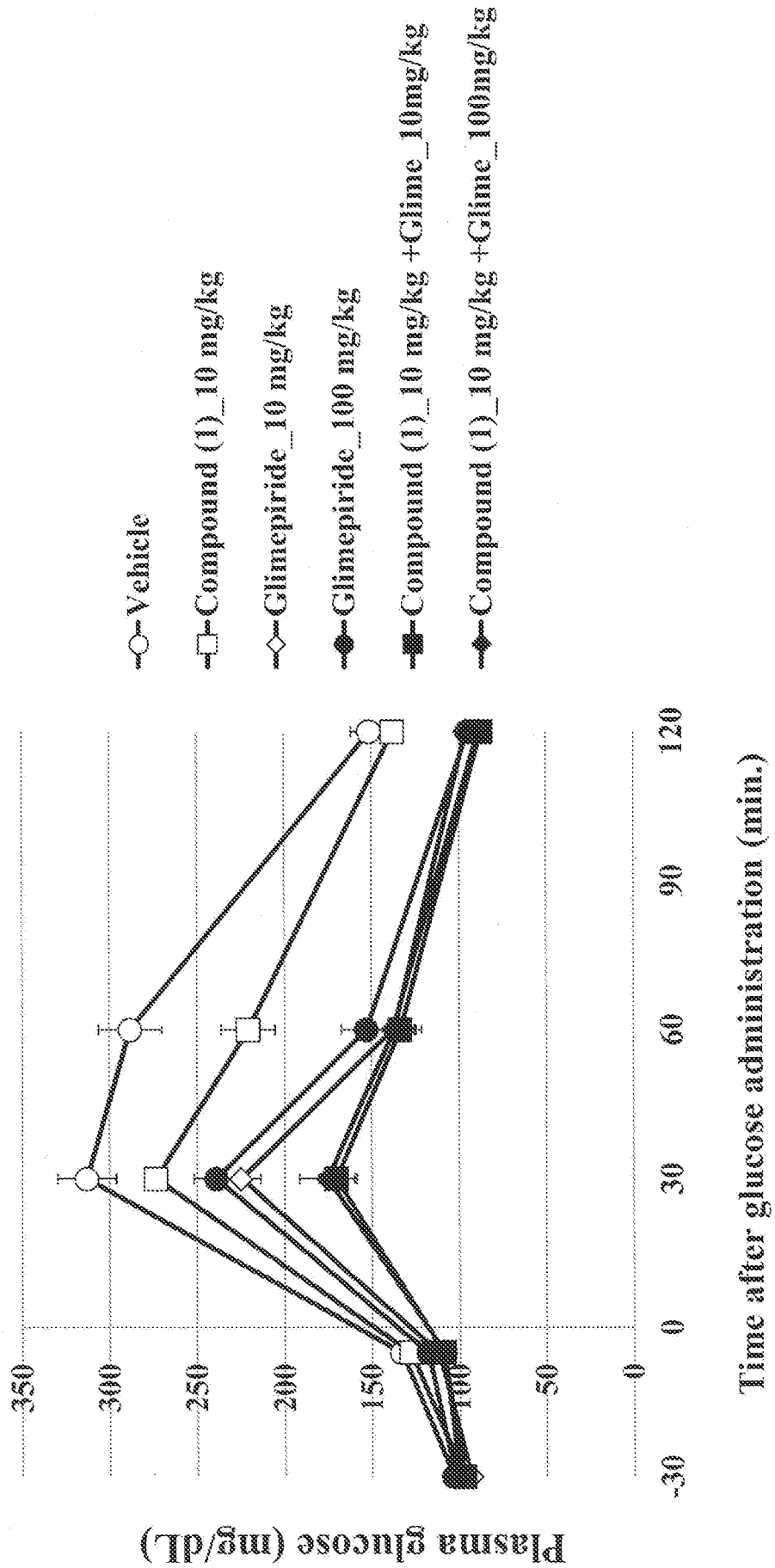
[図2]


ビヒクル
化合物 (1) (10 mg/kg)
メトホルミン (300 mg/kg)
化合物 (1) (10 mg/kg) + メトホルミン (300 mg/kg)
Plasma Lactate (mg/dL)
70
60
50
40
30
20
10
0
-30
0
30
60
90
120
150
180
Time (min)

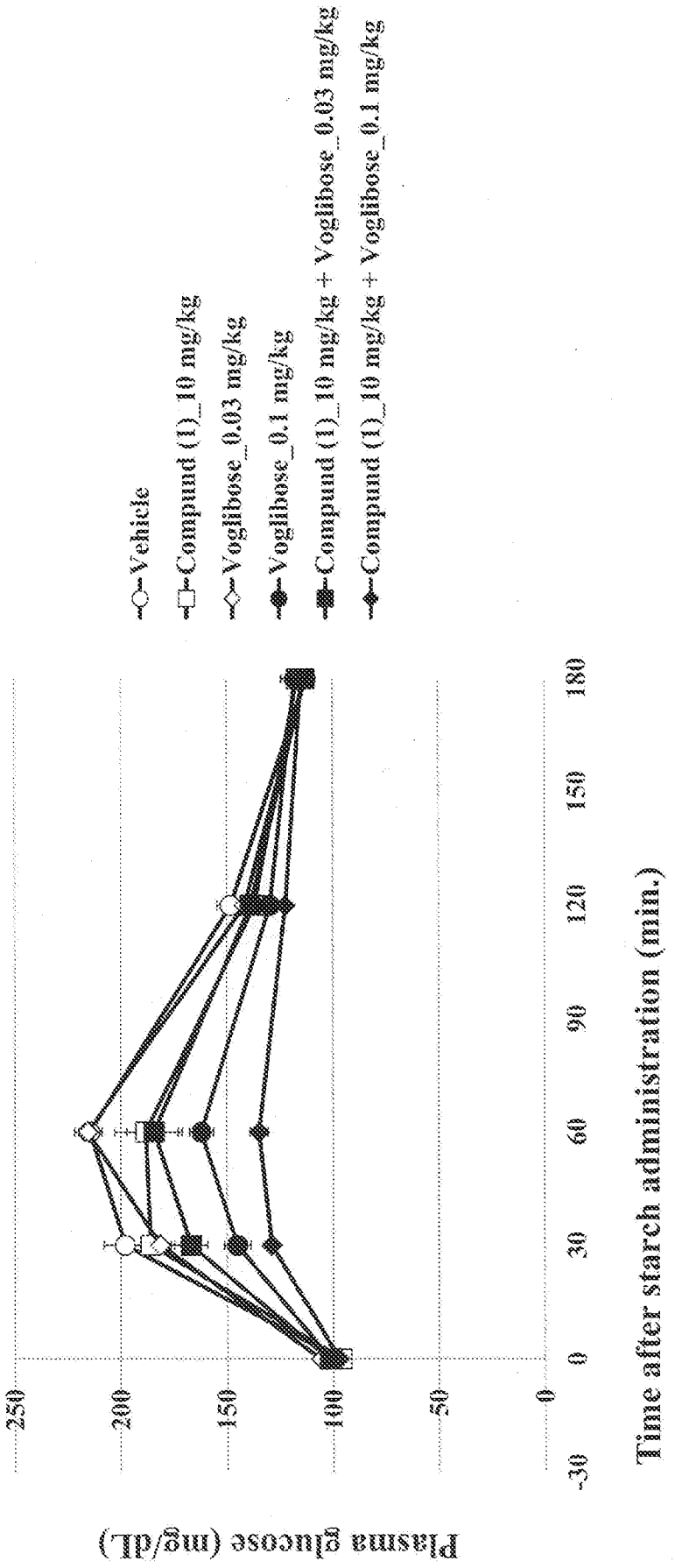
[図3]


Vehicle
Compound (1)_10 mg/kg
Dapagliflozin_0.1 mg/kg
Dapagliflozin_1 mg/kg
Compound (1)_10 mg/kg +Dapa_0.1mg/kg
Compound (1)_10 mg/kg +Dapa_1mg/kg
Plasma glucose (mg/dL)
500
450
400
350
300
250
200
150
50
0
-30
0
30
60
90
120
Time after glucose administration (min.)

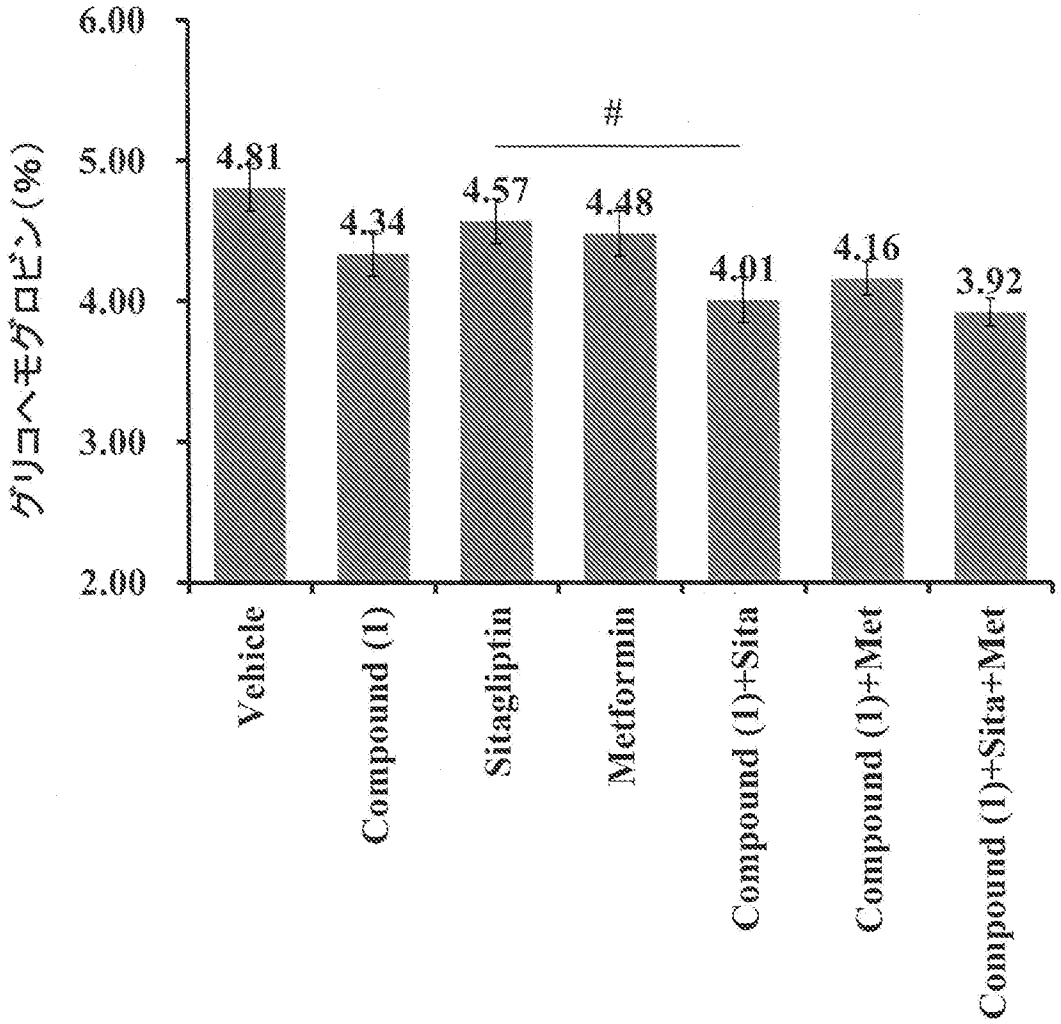
[図4]


Vehicle
Compound (1)_10 mg/kg
Glimepiride_10 mg/kg
Glimepiride_100 mg/kg
Compound (1)_10 mg/kg +Glime_10mg/kg
Compound (1)_10 mg/kg +Glime_100mg/kg
Plasma glucose (mg/dL)
350
300
250
200
150
100
50
0
-30
0
30
60
90
120
Time after glucose administration (min.)

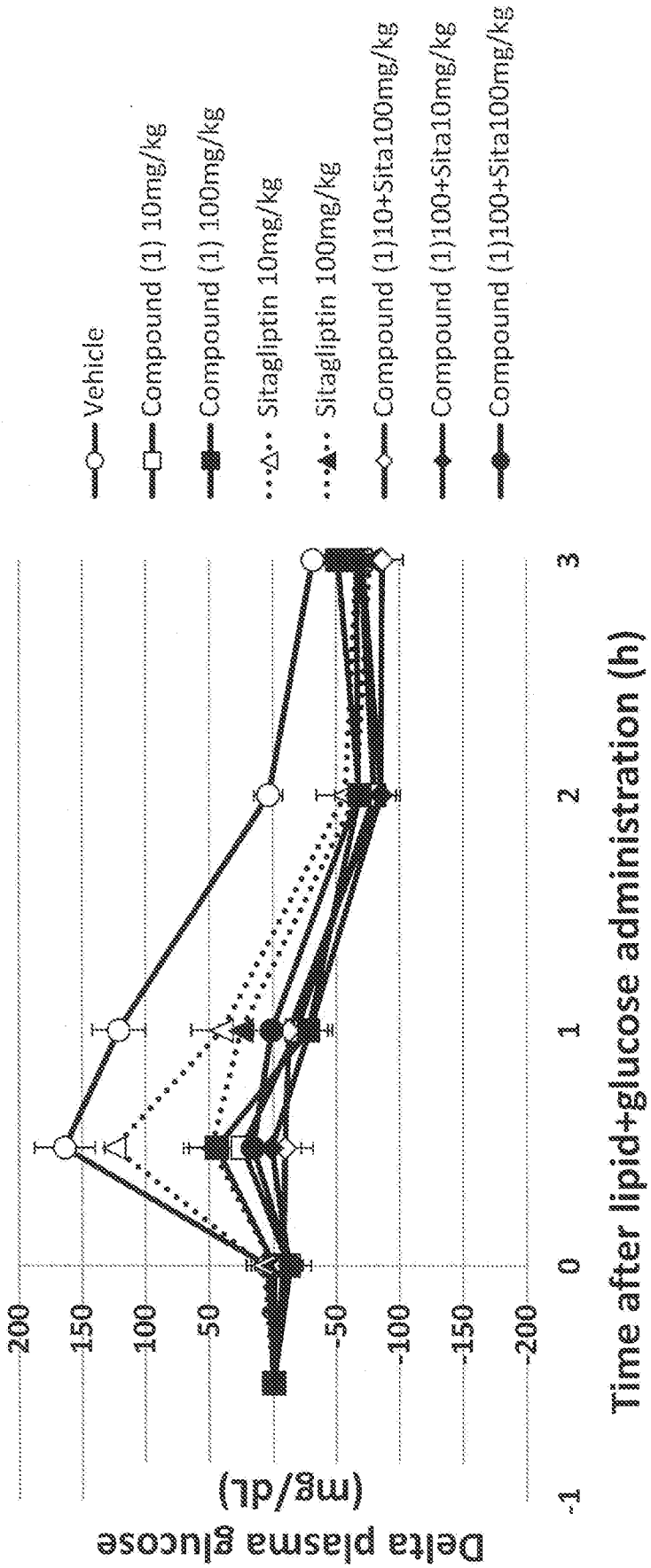
[図5]


Vehicle
Compound (1)_10 mg/kg
Voglibose_0.03 mg/kg
Voglibose_0.1 mg/kg
Compound (1)_10 mg/kg + Voglibose_0.03 mg/kg
Compound (1)_10 mg/kg + Voglibose_0.1 mg/kg
250
200
150
100
50
0
-30
0
30
60
90
120
150
180
Plasma glucose (mg/dL)
Time after starch administration (min.)

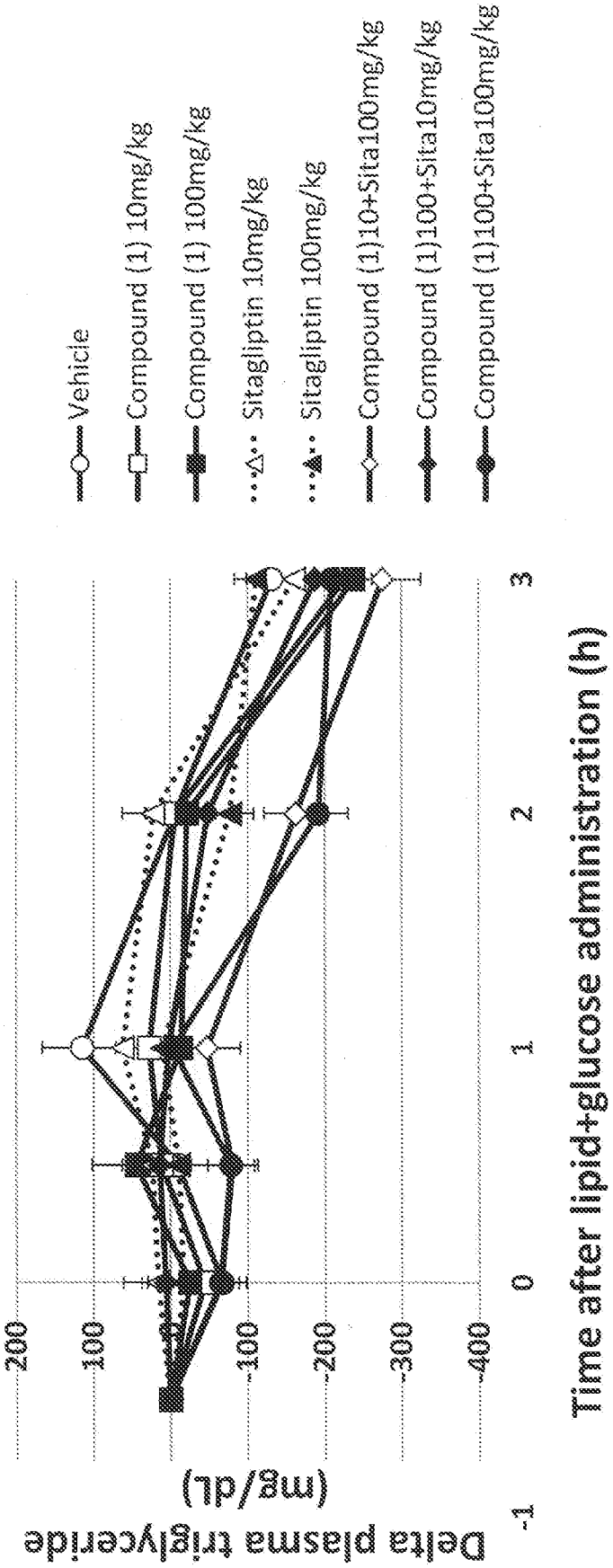
[図6]


グリコヘモグロビン(%)
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
#
4.81
4.34
4.57
4.48
4.01
4.16
3.92
Vehicle
Compound (1)
Sitagliptin
Metformin
Compound (1)+Sita
Compound (1)+Met
Compound (1)+Sita+Met

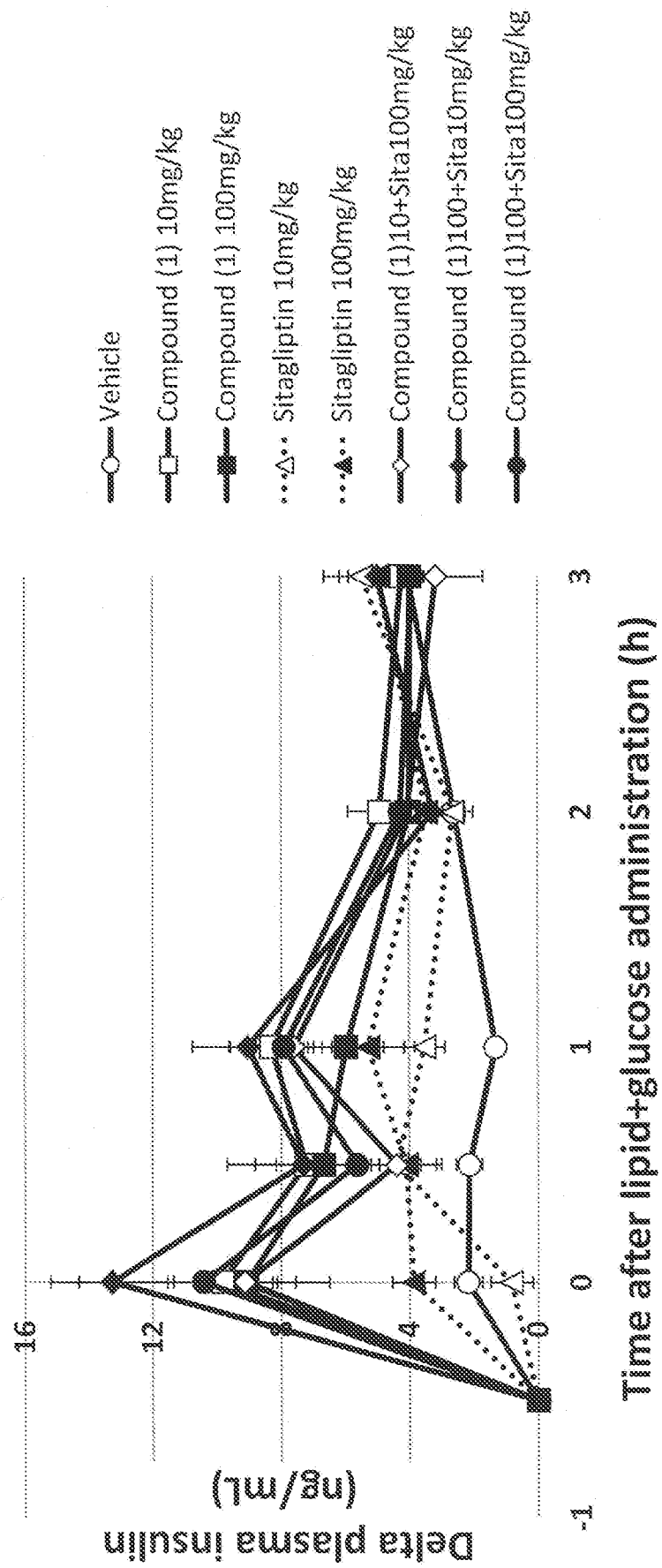
[図7]


Vehicle
Compound (1) 10mg/kg
Compound (1) 100mg/kg
Sitagliptin 10mg/kg
Sitagliptin 100mg/kg
Compound (1)10+Sita100mg/kg
Compound (1)100+Sita10mg/kg
Compound (1)100+Sita100mg/kg
Delta plasma glucose (mg/dL)
200
150
100
50
-50
-100
-150
-200
-1
0
1
2
3
Time after lipid+glucose administration (h)

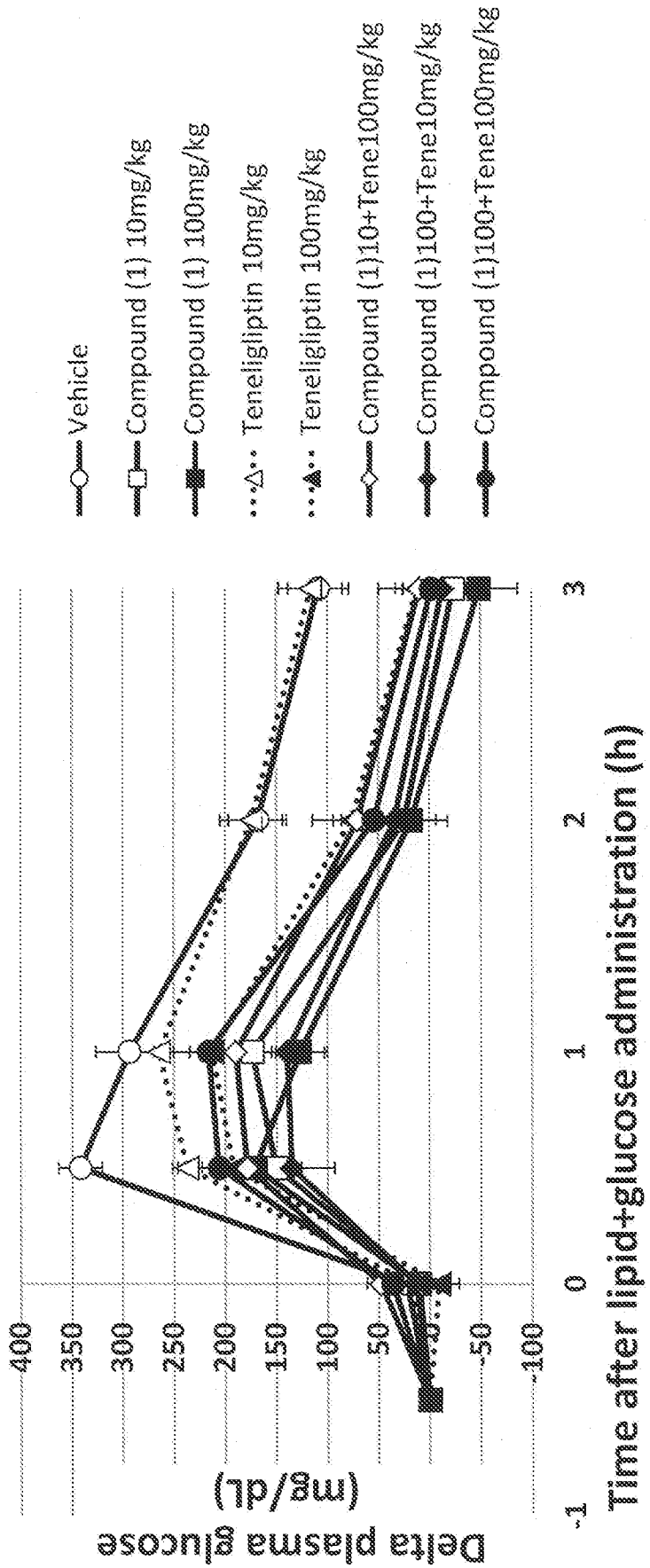
[図8]


Vehicle
Compound (1) 10mg/kg
Compound (1) 100mg/kg
Sitagliptin 10mg/kg
Sitagliptin 100mg/kg
Compound (1)10+Sita100mg/kg
Compound (1)100+Sita10mg/kg
Compound (1)100+Sita100mg/kg
Delta plasma triglyceride (mg/dL)
200
100
-100
-200
-300
-400
-1
0
1
2
3
Time after lipid+glucose administration (h)

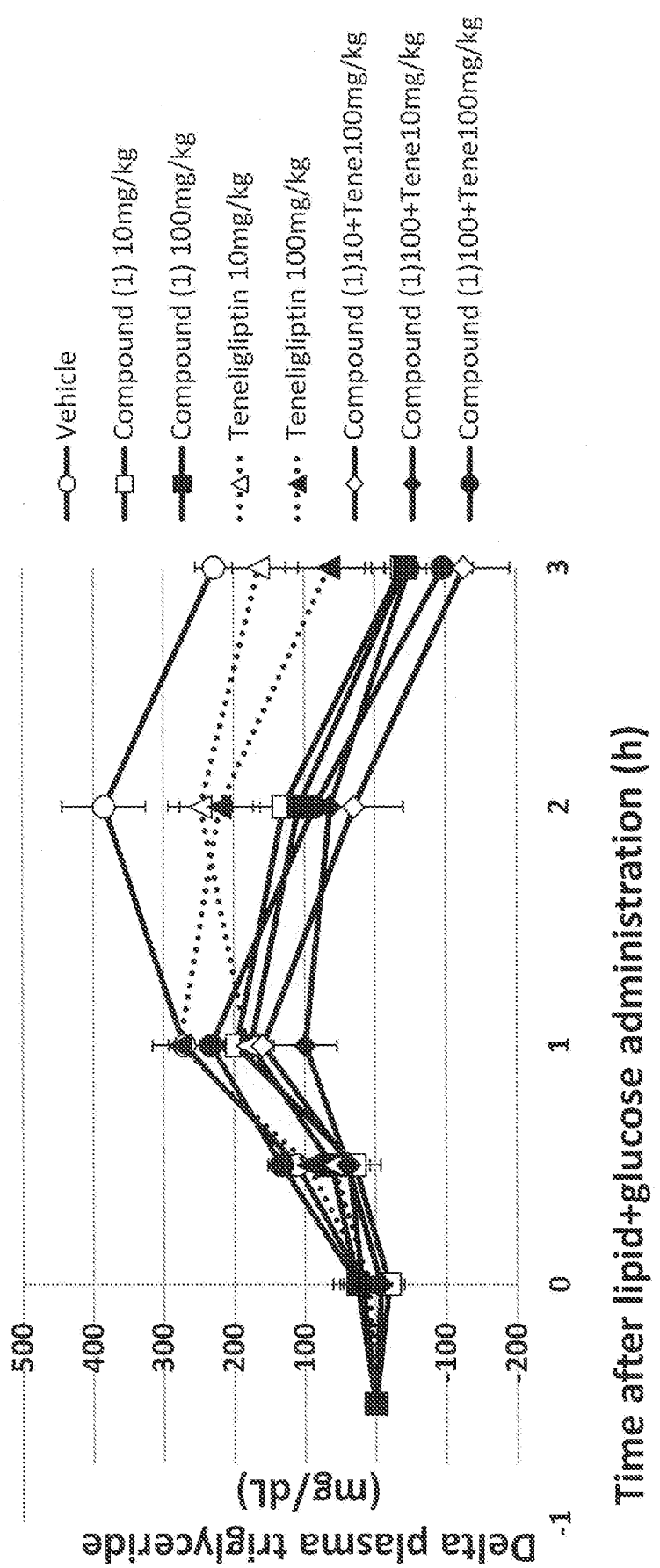
[図9]


Vehicle
Compound (1) 10mg/kg
Compound (1) 100mg/kg
Sitagliptin 10mg/kg
Sitagliptin 100mg/kg
Compound (1)10+Sita100mg/kg
Compound (1)100+Sita10mg/kg
Compound (1)100+Sita100mg/kg
Delta plasma insulin (ng/mL)
16
12
8
4
0
-1
0
1
2
3
Time after lipid+glucose administration (h)

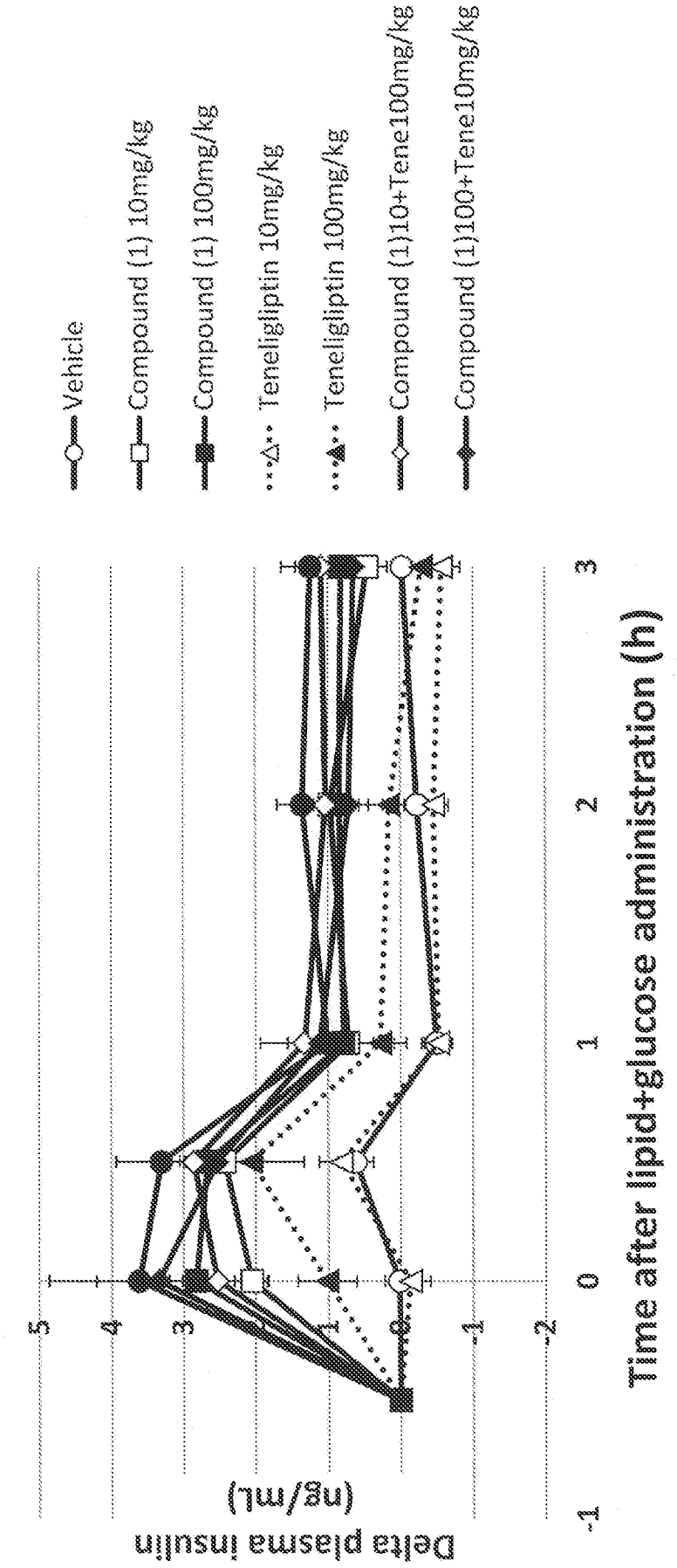
[図10]


Vehicle
Compound (1) 10mg/kg
Compound (1) 100mg/kg
Teneligliptin 10mg/kg
Teneligliptin 100mg/kg
Compound (1)10+Tene100mg/kg
Compound (1)100+Tene10mg/kg
Compound (1)100+Tene100mg/kg
Delta plasma glucose (mg/dL)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
-100
-1
0
1
2
3
Time after lipid+glucose administration (h)

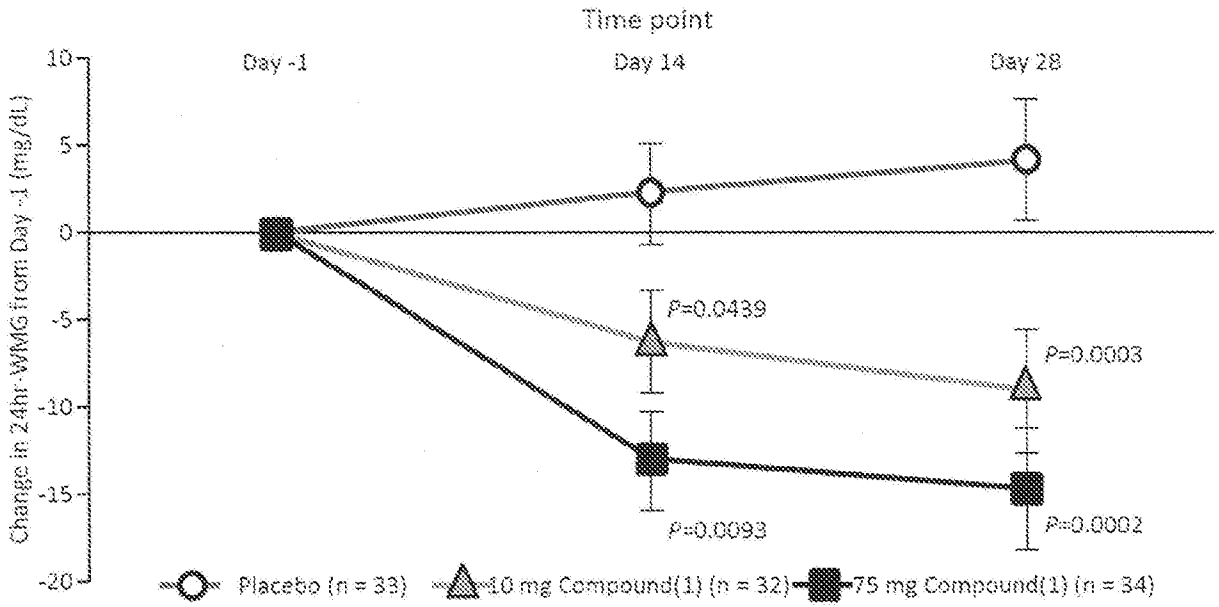
[図11]


Vehicle
Compound (1) 10mg/kg
Compound (1) 100mg/kg
Teneligliptin 10mg/kg
Teneligliptin 100mg/kg
Compound (1)10+Tene100mg/kg
Compound (1)100+Tene10mg/kg
Compound (1)100+Tene100mg/kg
Delta plasma triglyceride (mg/dL)
500
400
300
200
100
-100
-200
-1
0
1
2
3
Time after lipid+glucose administration (h)

[図12]

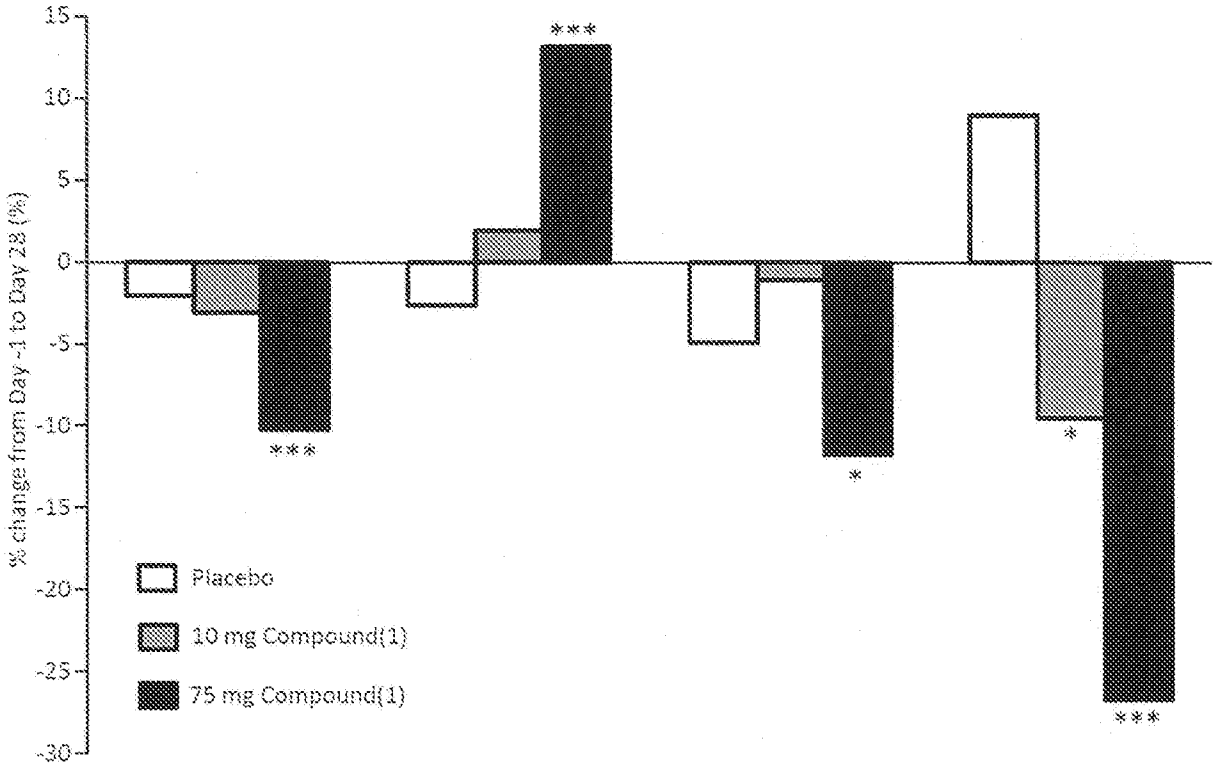

Vehicle
Compound (1) 10mg/kg
Compound (1) 100mg/kg
Teneligliptin 10mg/kg
Teneligliptin 100mg/kg
Compound (1)10+Tene100mg/kg
Compound (1)100+Tene10mg/kg
Delta plasma insulin (ng/mL)
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-1
0
1
2
3
Time after lipid+glucose administration (h)

[図13]



*P < 0.05, **P < 0.01, and ***P < 0.001 vs. placebo.
Values are shown as the least squares mean change from Day −1, with P-values versus placebo. The least squares mean differences for 10 or 75 mg Compound(1) versus placebo are also given. LSM, least squares mean

[図14]



Results are presented as the least squares mean. HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglycerides. *P < 0.05 and ***P < 0.001 vs. placebo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/001472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/4245, A61K31/155, A61K31/40, A61K31/403, A61K31/4162, A61K31/496, A61K31/4985, A61K31/513, A61K31/519, A61K31/522, A61K31/64, A61K45/00, A61P3/06, A61P3/10, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2012-224640 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 15 November 2012 (15.11.2012), example 3; test example 1; paragraphs [0003], [0071] & US 2013/0217733 A1 example 3; test example 1; paragraphs [0003], [0107] & WO 2012/050151 A1 & EP 2628733 A1 & CN 103249726 A & KR 10-2013-0099094 A	37 1-24 25-36,38
Y A	edited by Chikako TANAKA et al., New Pharmacology, revised 6th edition, 3rd print, 20 November 2012 (20.11.2012), pages 502, 503, ISBN 978-4-524-26088-1	1-24 25-38

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 March 2017 (08.03.17)	21 March 2017 (21.03.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/001472

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Daisuke YABE et al., "Incretin-based therapies: Appropriate use in the management of type 2 diabetes", Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, vol.252, no.5, pages 591 to 598, ISSN 0039-2359, pages 591 to 592, paragraph of 'DPP-4 Sogaiyaku no Ketto Kaizen Koka'	1-24 25-38
Y A	Michinori SAKADA et al., "SGLT2 Sogaiyaku no Drug Effect", The Journal of practical pharmacy, 2015, vol.66, no.7, pages 24(2110) to 30(2116), ISSN 0044-0035, page 24(2110), paragraph of 'Hajimeni'	1-24 25-38
Y A	US 2007/0105959 A1 (KUSUDA et al.), 10 May 2007 (10.05.2007), claims 10, 11; paragraphs [0094] to [0096]; BIOLOGICAL EXAMPLES & WO 2004/080943 A1 & EP 1604971 A1	1-24 25-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/001472

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/4245(2006.01)i, *A61K31/155*(2006.01)i, *A61K31/40*(2006.01)i, *A61K31/403*(2006.01)i, *A61K31/4162*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/4985*(2006.01)i, *A61K31/513*(2006.01)i, *A61K31/519*(2006.01)i, *A61K31/522*(2006.01)i, *A61K31/64*(2006.01)i, *A61K45/00*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

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

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／００１４７２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4245, A61K31/155, A61K31/40, A61K31/403, A61K31/4162, A61K31/496, A61K31/4985, A61K31/513, A61K31/519, A61K31/522, A61K31/64, A61K45/00, A61P3/06, A61P3/10, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y A	JP 2012-224640 A（第一三共株式会社）2012.11.15, 実施例３、試験例１、段落０００３，００７１ &US 2013/0217733 A1, Example 3, Test Example 1, [0003], [0107] & WO 2012/050151 A1 & EP 2628733 A1 & CN 103249726 A & KR 10-2013-0099094 A	37 1-24 25-36,38
Y A	田中千賀子　ほか編，ＮＥＷ薬理学，改訂第６版第３刷，2012.11.20，５０２，５０３頁，ISBN 978-4-524-26088-1	1-24 25-38

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０８．０３．２０１７	２１．０３．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　５５７４
小堀　麻子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y A	矢部　大介　ほか，インクレチン関連薬の位置づけと適正使用，医学のあゆみ，2015，Vol.252，No.5，p.591-598，ISSN 0039-2359，５９１－５９２頁「ＤＰＰ－４阻害薬の血糖改善効果」の項	1-24 25-38
Y A	坂田道教　ほか，ＳＧＬＴ２阻害薬のドラッグエフェクト，薬局，2015，Vol.66，No.7，p.24(2110)-30(2116)，ISSN 0044-0035，２４（２１１０）頁「はじめに」の項	1-24 25-38
Y A	US 2007/0105959 A1（KUSUDA et al.）2007.05.10，請求項１０，１１、段落００９４－００９６、BIOLOGICAL EXAMPLES & WO 2004/080943 A1 & EP 1604971 A1	1-24 25-38

発明の属する分野の分類
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,
A61K31/403(2006.01)i, A61K31/4162(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i,
A61K31/522(2006.01)i, A61K31/64(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i