

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 6 年 10 月 9 日 (2024.10.9)

【公開番号】特開 2024-127897 (P2024-127897A)

【公開日】令和 6 年 9 月 20 日 (2024.9.20)

【年通号数】公開公報 (特許) 2024-177

【出願番号】特願 2024-97197 (P2024-97197)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

10

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/64 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 31/522

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 31/64

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 31/155

A 6 1 K 38/28

30

【手続補正書】

【提出日】令和 6 年 10 月 1 日 (2024.10.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

40

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

推算糸球体濾過量 (e G F R ; m L / 分 / 1 . 7 3 m²) レベルが 4 5 の低さまでの、もしくは 3 0 の低さまでの慢性腎臓病 (C K D) を有する 2 型糖尿病患者、例えば e G F R 3 0 ~ 6 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m² を有する 2 型糖尿病患者 (C K D ステージ 3) など

特に

e G F R 4 5 ~ 5 9 を有する 2 型糖尿病患者 など軽度から中程度のステージ (C K D ステージ 3 a) の 2 型糖尿病患者、または

e G F R 3 0 ~ 4 4 を有する 2 型糖尿病患者 など中程度から高度のステージ (C K D ステ

50

ージ 3 b) の 2 型糖尿病患者

において、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と組み合わせて使用し、および任意に含まれていてもよい 1 つまたは複数のさらなる活性剤と組み合わせて使用するための、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 2】

推算糸球体濾過量 (e G F R ; m L / 分 / 1 . 7 3 m²) レベルが 4 5 の低さまでの、もしくは 3 0 の低さまでの慢性腎臓病 (C K D) を有する 2 型糖尿病患者、例えば e G F R 3 0 ~ 6 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m² を有する 2 型糖尿病患者 (C K D ステージ 3) など

特に

10

e G F R 4 5 ~ 5 9 を有する 2 型糖尿病患者 など軽度から中程度のステージ (C K D ステージ 3 a) の 2 型糖尿病患者、または

e G F R 3 0 ~ 4 4 を有する 2 型糖尿病患者 など中程度から高度のステージ (C K D ステージ 3 b) の 2 型糖尿病患者

において、2 型糖尿病および / またはそれに関連する状態の処置および / または防止のために、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と組み合わせて使用し、および任意に含まれていてもよい 1 つまたは複数のさらなる活性剤と組み合わせて使用するための、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 3】

i) 2 型糖尿病を処置するため ;

20

i i) 慢性腎臓病 (糖尿病性腎症) を処置するまたはその進行を減速するため ; および / または

i i i) アルブミン尿 (微量または顕性アルブミン尿) を処置する、防止する、それから保護する、そのリスクを低減する、その進行を遅延する、および / またはその発生を遅延するため ;

の 1 つまたは複数の用途によって特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

リナグリプチンおよびメトホルミン (特に塩酸メトホルミンの形態) が、例えば単一経口剤形 (例えば錠剤 など) の形態 などの、単一の医薬組成物で投与される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

30

【請求項 5】

リナグリプチンが、

有効成分含量 2 . 5 m g 、好ましくは 1 日 2 回経口投与するため、 ; または

有効成分含量 5 m g 、好ましくは 1 日 1 回経口投与するため、

の量で前記医薬組成物中に存在する、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

メトホルミン (特に塩酸メトホルミンの形態) が、

有効成分含量 5 0 0 m g 、 8 5 0 m g 、もしくは 1 0 0 0 m g の量、好ましくは 1 日 2 回経口投与のため、好ましくは即時放出メトホルミンの形態で、 ; または

40

有効成分含量 5 0 0 m g 、 7 5 0 m g 、 1 0 0 0 m g 、 1 5 0 0 m g もしくは 2 0 0 0 m g の量、好ましくは 1 日 1 回経口投与のため、好ましくは持続放出メトホルミンの形態で、

前記医薬組成物中に存在する、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物が、2 . 5 m g のリナグリプチンおよび 5 0 0 m g 、 8 5 0 m g 、または 1 0 0 0 m g のメトホルミン (特に塩酸メトホルミンの形態、特に即時放出型) を含み、ならびに 1 つまたは複数の薬学的助剤を含んでいてもよく、例えば前記医薬組成物の 1 日 2 回経口投与用である、

請求項 4 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 8】

前記医薬組成物が、5 m g のリナグリプチンおよび 1 0 0 0 m g のメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態、特に持続放出型）を含み、ならびに 1 つもしくは複数の薬学的助剤を含んでいてもよく、例えば 1 つの錠剤として前記医薬組成物の 1 日 1 回経口投与用である、または

前記医薬組成物が、2 . 5 m g のリナグリプチンおよび 7 5 0 m g もしくは 1 0 0 0 m g のメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態、特に持続放出型）を含み、ならびに 1 つもしくは複数の薬学的助剤を含んでいてもよく、例えば 2 つの錠剤として前記医薬組成物の 1 日 1 回経口投与用である、

請求項 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

リナグリプチンが合計経口 1 日用量 5 m g、例えば 1 日 2 回 2 . 5 m g のリナグリプチンまたは 1 日 1 回 5 m g のリナグリプチンなど、で投与される、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）が、最大 1 日用量まで、例えば 1 日当たり 5 0 0 m g、1 0 0 0 m g もしくは 2 0 0 0 m g、または 2 5 0 0 m g までなど、で投与される、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記 2 型糖尿病患者が抗高血糖薬で以前に処置されていないか、または

20

前記 2 型糖尿病患者が、メトホルミンによる以前の単剤療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分であるか、または

前記 2 型糖尿病患者が、メトホルミンおよびスルホニルウレアによる以前の二剤併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分であるか、または

前記 2 型糖尿病患者が、メトホルミンおよびインスリンによる以前の二剤併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分である、

請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記 2 型糖尿病患者が、中程度のステージ（C K D ステージ 3、e G F R 3 0 ~ 6 0）の（慢性）腎障害を有し；微量または顕性アルブミン尿を伴っても伴わなくてもよく、特に、微量または顕性アルブミン尿を伴ってもよい、請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 3】

前記 2 型糖尿病患者が、例えば e G F R レベル 4 5 ~ 5 9 を有するなど軽度から中程度のステージ（C K D ステージ 3 a）の（慢性）腎障害を有する、請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記 2 型糖尿病患者が、例えば e G F R レベル 4 5 ~ 5 9 を有するなど軽度から中程度のステージ（C K D ステージ 3 a）の（慢性）腎障害を有し、塩酸メトホルミンの最大 1 日用量が 2 0 0 0 m g である、請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 5】

前記 2 型糖尿病患者が、例えば e G F R レベル 3 0 ~ 4 4 を有するなど中程度から高度のステージ（C K D ステージ 3 b）の（慢性）腎障害を有する、請求項 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記 2 型糖尿病患者が、例えば e G F R レベル 3 0 ~ 4 4 を有するなど中程度から高度のステージ（C K D ステージ 3 b）の（慢性）腎障害を有し、塩酸メトホルミンの最大 1 日用量が 1 0 0 0 m g である、請求項 1 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記 2 型糖尿病患者が、

50

アルブミン尿（例えば微量または顕性アルブミン尿など）

および

大血管（例えば心血管または脳血管など）疾患（例えば、心筋梗塞、冠動脈疾患、（虚血性もしくは出血性）発作、頸動脈疾患、および／または末梢動脈疾患など）の既往の両方、

ならびに／あるいは

顕性アルブミン尿を伴う（軽度もしくは中程度）腎障害（例えば、C K D ステージ 1、2、もしくは 3 など、例えば C K D ステージ 1、2（軽度）、もしくは 3 a（軽度～中程度）など、好ましくは e G F R 45～75 mL / 分 / 1.73 m²）

または

任意のアルブミン尿を伴うもしくは伴わない（例えば微量もしくは顕性アルブミン尿を伴うもしくは伴わない）、（中程度もしくは高度）腎障害（例えば、C K D ステージ 3 など、例えば C K D ステージ 3 b（中程度～高度）など、好ましくは e G F R 30～45 mL / 分 / 1.73 m²、もしくは C K D ステージ 4、好ましくは e G F R 15～29 mL / 分 / 1.73 m²）

のいずれか

を有する、請求項 1 から 1.6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 2 型糖尿病患者が、

（i）アルブミン尿（微量または顕性）（例えば、尿中アルブミンクレアチニン比（U A C R）30 mg / g クレアチニンまたは 30 mg / L（1 リットルの尿当たりのミリグラムアルブミン）または 30 μg / 分（1 分当たりのマイクログラムアルブミン）または 30 mg / 24 h（24 時間当たりのミリグラムアルブミン）など）および例えば a）から f）など：

- a）心筋梗塞の既往、
- b）進展型冠動脈疾患、
- c）高リスク一枝冠動脈疾患、
- d）虚血性または出血性発作の既往、
- e）頸動脈疾患の存在、
- f）末梢動脈疾患の存在

の 1 つまたは複数として定義される大血管疾患の既往、

ならびに／あるいは

（ii）例えば

・ e G F R 15～45 mL / 分 / 1.73 m² もしくは 30～45 mL / 分 / 1.73 m² と任意の尿中アルブミンクレアチニン比（U A C R）とを伴う腎機能障害、および／または、

・ e G F R 45～75 mL / 分 / 1.73 m² と尿中アルブミンクレアチニン比（U A C R）> 200 mg / g クレアチニンもしくは > 200 mg / L（1 リットルの尿当たりのミリグラムアルブミン）もしくは > 200 μg / 分（1 分当たりのマイクログラムアルブミン）もしくは > 200 mg / 24 h（24 時間当たりのミリグラムアルブミン）とを伴う腎機能障害

などによって定義される腎機能障害（例えば、C V 共存症を伴うまたは伴わない）

を有する、請求項 1 から 1.7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

1 つまたは複数の他の活性剤が、他の抗糖尿病薬、例えばインスリンもしくはスルホニルウレアおよび／または抗高血圧薬など、例えばアンジオテンシン変換酵素（A C E）阻害剤もしくはアンジオテンシン I I 受容体遮断薬（A R B）など、から選択される、請求項 1 から 1.8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記 2 型糖尿病患者が、長期に渡り処置される、請求項 1 から 1.9 のいずれか 1 項に記載

10

20

30

40

50

の医薬組成物。

【請求項 2 1】

2 型糖尿病患者において使用するための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と組み合わせて使用し、および任意に含まれていてもよい 1 つまたは複数のさらなる活性剤と組み合わせて使用するための、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物であって、

前記 2 型糖尿病患者が、例えば e G F R レベル 3 0 ~ 4 4 を有するなど、中程度から高度のステージ（C K D ステージ 3 b）の（慢性）腎障害を有し、塩酸メトホルミンの最大 1 日用量が 1 0 0 0 m g であり、

リナグリプチンおよびメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）が、前記医薬組成物の 1 日 2 回経口投与のために、2 . 5 m g のリナグリプチンおよび 5 0 0 m g のメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態、特に即時放出型）を含み、ならびに 1 つまたは複数の薬学的助剤を含んでもよい単一経口剤形の形態の単一医薬組成物で投与される、上記医薬組成物。

10

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 2】

20

それぞれのサブグループ分析はまた、上記に定義したように高リスクまたは非常に高リスクの腎臓予後を有する患者に関しても本試験において行うことができる。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕例えばステージ 3 までのおよび / または推算糸球体濾過量（e G F R ; m L / 分 / $1.73 m^2$ ）レベルが 4 5 の低さまでの、もしくは 3 0 の低さまでの慢性腎臓病（C K D）を有する患者（好ましくは 2 型糖尿病患者）、例えば e G F R 3 0 ~ 6 0 m L / 分 / $1.73 m^2$ を有する患者（C K D ステージ 3）、

特に

e G F R 4 5 ~ 5 9 を有するなど軽度から中程度のステージ（C K D ステージ 3 a）の患者、または

30

e G F R 3 0 ~ 4 4 を有するなど中程度から高度のステージ（C K D ステージ 3 b）の患者

における使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔2〕例えばステージ 3 までのおよび / または推算糸球体濾過量（e G F R ; m L / 分 / $1.73 m^2$ ）レベルが 4 5 の低さまでの、もしくは 3 0 の低さまでの慢性腎臓病（C K D）を有する患者（好ましくは 2 型糖尿病患者）、例えば e G F R 3 0 ~ 6 0 m L / 分 / $1.73 m^2$ を有する患者（C K D ステージ 3）、

特に

40

e G F R 4 5 ~ 5 9 を有するなど軽度から中程度のステージ（C K D ステージ 3 a）の患者、または

e G F R 3 0 ~ 4 4 を有するなど中程度から高度のステージ（C K D ステージ 3 b）の患者

において、代謝性疾患、特に 2 型糖尿病および / またはそれに関連する状態（例えば、糖尿病性合併症、特に慢性腎臓病、または糖尿病性腎症、微量もしくは顕性アルブミン尿、腎障害、網膜症、神経障害、または心血管もしくは脳血管イベントなどの大血管性合併症）の処置および / または防止（その進行の減速もしくは発症の遅延を含む）における使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその

50

塩。

〔 3 〕 i) 2 型糖尿病を処置する；

i i) 慢性腎臓病（糖尿病性腎症）を処置するまたはその進行を減速する；

i i i) アルブミン尿（微量または顕性アルブミン尿）を処置する、防止する、それから保護する、そのリスクを低減する、その進行を遅延する、および / またはその発生を遅延する；

i v) 心血管（ C V ）死（致死性脳卒中、致死性心筋梗塞、および突然死を含む）、非致死性脳卒中、および非致死性心筋梗塞（ M I ）から選択され、または不安定狭心症のための入院から選択されてもよい心血管もしくは脳血管合併症、またはイベントを防止する、それから保護する、そのリスクを低減するおよび / またはその発生を遅延する；

v) 腎性死、末期腎疾患、および推算糸球体濾過量の低下（例えば e G F R がベースラインから 5 0 % または 4 0 % ）から選択される腎性細小血管合併症またはイベントを防止する、それから保護する、そのリスクを低減する、その進行を遅延するおよび / またはその発生を遅延する；ならびに / あるいは、

v i) 認知衰退または認知障害または痴呆を減少する、防止する、それから保護する、それを（例えば発生もしくは進行を）遅延するおよび / またはそのリスクを低減する；

の 1 つまたは複数によって特徴付けられる、前記〔 1 〕または〔 2 〕に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔 4 〕リナグリプチンおよびメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）が、例えば単一経口剤形（例えば錠剤）の形態で、単一の医薬組成物で投与される、前記〔 1 〕から〔 4 〕のいずれか 1 項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔 5 〕好ましくは 1 日 2 回経口投与のため、有効成分含量 2 . 5 m g 、 ; または好ましくは 1 日 1 回経口投与のため、有効成分含量 5 m g

で組成物中に存在する、前記〔 4 〕に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔 6 〕メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）が、

好ましくは 1 日 2 回経口投与のため、好ましくは即時放出メトホルミンの形態で、有効成分含量 5 0 0 m g 、 8 5 0 m g 、もしくは 1 0 0 0 m g ;

または好ましくは 1 日 1 回経口投与のため、好ましくは持続放出メトホルミンの形態で、有効成分含量 5 0 0 m g 、 7 5 0 m g 、 1 0 0 0 m g 、 1 5 0 0 m g もしくは 2 0 0 0 m g

で組成物中に存在する、前記〔 4 〕または〔 5 〕に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔 7 〕医薬組成物が、例えば組成物の 1 日 2 回経口投与のために、 2 . 5 m g のリナグリプチンおよび 5 0 0 m g 、 8 5 0 m g 、または 1 0 0 0 m g のメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態、特に即時放出型）を含み、ならびに 1 つまたは複数の薬学的助剤を含んでもよい、

前記〔 4 〕に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔 8 〕医薬組成物が、例えば 1 つの錠剤として組成物の 1 日 1 回経口投与のために、 5 m g のリナグリプチンおよび 1 0 0 0 m g のメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態、特に持続放出型）を含み、ならびに 1 つもしくは複数の薬学的助剤を含んでもよい、または

医薬組成物が、例えば 2 つの錠剤として組成物の 1 日 1 回経口投与のために、 2 . 5 m g

10

20

30

40

50

のリナグリブチンおよび750mgもしくは1000mgのメトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態、特に持続放出型）を含み、ならびに1つもしくは複数の薬学的助剤を含んでもよい、

前記〔4〕に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔9〕合計経口1日用量5mg、例えば1日2回2.5mgのリナグリブチンまたは1日1回5mgのリナグリブチンで投与される、前記〔1〕から〔8〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用してよい、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

10

〔10〕メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）が、最大1日用量まで、例えば1日当たり500mg、1000mgもしくは2000mg、または2500mgまでも投与される、前記〔1〕から〔9〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔11〕2型糖尿病患者が抗高血糖薬で以前に処置されていない、前記〔1〕から〔10〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）（および1つまたは複数のさらなる活性剤もよい）と併用する、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

20

〔12〕2型糖尿病患者が、メトホルミンによる以前の単剤療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分である、前記〔1〕から〔10〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）（および1つまたは複数のさらなる活性剤もよい）と併用する、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔13〕2型糖尿病患者が、メトホルミンおよびスルホニルウレアによる以前の二剤併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分である、前記〔1〕から〔10〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）およびスルホニルウレア（および1つまたは複数のさらなる活性剤もよい）と併用する、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔14〕2型糖尿病患者が、メトホルミンおよびインスリンによる以前の二剤併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分である、前記〔1〕から〔10〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）およびインスリン（および1つまたは複数のさらなる活性剤もよい）と併用する、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

30

〔15〕患者が、中程度のステージ（CKDステージ3、eGFR30~60）の（慢性）腎障害を有し；微量または顕性アルブミン尿を伴っても伴わなくてもよく、特に、微量または顕性アルブミン尿を伴う、前記〔1〕から〔14〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

40

〔16〕患者が、eGFRレベル45~59を有するなど軽度から中程度のステージ（CKDステージ3a）の（慢性）腎障害を有する、前記〔1〕から〔15〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔17〕患者が、eGFRレベル45~59を有するなど軽度から中程度のステージ（CKDステージ3a）の（慢性）腎障害を有し、塩酸メトホルミンの最大1日用量が2000mgである、前記〔1〕から〔15〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリブチンまたは薬学的に許容されるその塩。

50

〔 1 8 〕患者が、 $eGFR$ レベル 30 ~ 44 を有するなど中程度から高度のステージ（ CKD ステージ 3 b）の（慢性）腎障害を有する、前記〔 1 〕から〔 1 5 〕のいずれか 1 項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔 1 9 〕患者が、 $eGFR$ レベル 30 ~ 44 を有するなど中程度から高度のステージ（ CKD ステージ 3 b）の（慢性）腎障害を有し、塩酸メトホルミンの最大 1 日用量が 1000 mg である、前記〔 1 〕から〔 1 5 〕のいずれか 1 項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

10

〔 2 0 〕患者が、
アルブミン尿（例えば微量または顕性アルブミン尿）
と

大血管（例えば心血管または脳血管）疾患（例えば、心筋梗塞、冠動脈疾患、（虚血性もしくは出血性）発作、頸動脈疾患、および / または末梢動脈疾患）の既往

の両方、

ならびに / あるいは

顕性アルブミン尿を伴う（軽度もしくは中程度）腎障害（例えば、 CKD ステージ 1、2、もしくは 3、例えば CKD ステージ 1、2（軽度）、もしくは 3（軽度 ~ 中程度）、好ましくは $eGFR$ 45 ~ 75 mL / 分 / 1.73 m²）

20

または

任意のアルブミン尿を伴うもしくは伴わない（例えば微量もしくは顕性アルブミン尿を伴うもしくは伴わない）（中程度もしくは高度）腎障害（例えば、 CKD ステージ 3、例えば CKD ステージ 3 b（中程度 ~ 高度）、好ましくは $eGFR$ 30 ~ 45 mL / 分 / 1.73 m²、もしくは CKD ステージ 4、好ましくは $eGFR$ 15 ~ 29 mL / 分 / 1.73 m²）

のいずれか

を有する、前記〔 1 〕から〔 1 9 〕のいずれか 1 項に記載の使用のための、メトホルミン（特に塩酸メトホルミンの形態）と併用する、および 1 つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

30

〔 2 1 〕患者が、

（ i ）アルブミン尿（微量または顕性）（例えば、尿中アルブミンクレアチニン比（ $UACR$ ）30 mg / g クレアチニンまたは 30 mg / 1（1 リットルの尿当たりのミリグラムアルブミン）または 30 μ g / 分（1 分当たりのマイクログラムアルブミン）または 30 mg / 24 h（24 時間当たりのミリグラムアルブミン））および例えば a）から f）：

a）心筋梗塞の既往、

b）進展型冠動脈疾患、

c）高リスク一枝冠動脈疾患、

d）虚血性または出血性発作の既往、

40

e）頸動脈疾患の存在、

f）末梢動脈疾患の存在

の 1 つまたは複数として定義される大血管疾患の既往、

ならびに / あるいは

（ i i ）例えば

・ $eGFR$ 15 ~ 45 mL / 分 / 1.73 m² もしくは 30 ~ 45 mL / 分 / 1.73 m² と任意の尿中アルブミンクレアチニン比（ $UACR$ ）とを伴う腎機能障害、および / または、

・ $eGFR$ 45 ~ 75 mL / 分 / 1.73 m² と尿中アルブミンクレアチニン比（ $UACR$ ）> 200 mg / g クレアチニンもしくは > 200 mg / 1（1 リットルの尿当たり

50

のミリグラムアルブミン)もしくは $>200\mu\text{g}/\text{分}$ (1分当たりのマイクログラムアルブミン)もしくは $>200\text{mg}/24\text{h}$ (24時間当たりのミリグラムアルブミン)とを伴う腎機能障害

によって定義される腎機能障害(例えば、CV共存症を伴うまたは伴わない)

を有する、前記〔1〕から〔20〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン(特に塩酸メトホルミンの形態)と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔22〕1つまたは複数の他の活性剤が、他の抗糖尿病薬、例えばインスリンもしくはスルホニルウレアおよび/または抗高血圧薬、例えばアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤もしくはアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)から選択される、前記〔1〕から〔21〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン(特に塩酸メトホルミンの形態)と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

10

〔23〕患者が、長期に渡り、例えば、少なくとも1~6年、2年以上、または3~7年、例えば3~4年、3~5年、3~6年、4~5年、4~6年、5~6年、または5~7年、好ましくは少なくとも48カ月、より好ましくは少なくとも3年処置される、前記〔1〕から〔22〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン(特に塩酸メトホルミンの形態)と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

〔24〕患者が、eGFRレベル30~44を有するなど中程度から高度のステージ(CKDステージ3b)の(慢性)腎障害を有し、塩酸メトホルミンの最大1日用量が1000mgであり、

20

リナグリプチンおよびメトホルミン(特に塩酸メトホルミンの形態)が、単一の医薬組成物、例えば組成物の1日2回経口投与のために、例えば2.5mgのリナグリプチンおよび500mgのメトホルミン(特に塩酸メトホルミンの形態、特に即時放出型)を含み、ならびに1つまたは複数の薬学的助剤を含んでもよい単一経口剤形(例えば錠剤)の形態で投与される、

前記〔1〕から〔23〕のいずれか1項に記載の使用のための、メトホルミン(特に塩酸メトホルミンの形態)と併用する、および1つまたは複数のさらなる活性剤と併用してもよい、リナグリプチンまたは薬学的に許容されるその塩。

30

40

50