

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2018-513846  
(P2018-513846A)**

(43) 公表日 平成30年5月31日(2018.5.31)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 38/26 (2006.01)	A 61 K 38/26	4 C 084
C 07 K 14/605 (2006.01)	C 07 K 14/605	Z N A 4 C 086
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10	4 C 206
A 61 P 13/02 (2006.01)	A 61 P 13/02	4 H 045
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-549063 (P2017-549063)	(71) 出願人	397056695 サノフィー・アベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ65926フランクフルト・アム・ マイン、ブリューニングシュトラーゼ50 番
(86) (22) 出願日	平成28年3月18日 (2016.3.18)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月7日 (2017.11.7)	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(86) 國際出願番号	PCT/EP2016/055954		
(87) 國際公開番号	W02016/146812		
(87) 國際公開日	平成28年9月22日 (2016.9.22)		
(31) 優先権主張番号	15159733.3		
(32) 優先日	平成27年3月18日 (2015.3.18)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	15191585.7		
(32) 優先日	平成27年10月27日 (2015.10.27)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2型糖尿病患者の処置

## (57) 【要約】

本発明は、2型糖尿病患者における尿中アルブミン排泄の進行の低減における使用のためのリキシセナチドに関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

2型糖尿病患者における尿中アルブミン排泄の進行の低減における使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 2】**

2型糖尿病患者における尿中アルブミン排泄の低減における使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 3】**

患者は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験している、請求項1または2に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。 10

**【請求項 4】**

患者は、30mg/g以上300mg/g未満の尿中アルブミン／クレアチニン比を有するミクロアルブミン尿症に罹っている、請求項1～3のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 5】**

患者は、300mg/g以上の尿中アルブミン／クレアチニン比を有するマクロアルブミン尿症に罹っている、請求項1～3のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。 20

**【請求項 6】**

患者は、60mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の糸球体ろ過率を有する軽度の腎機能障害に罹っている、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。 20

**【請求項 7】**

患者は、30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の糸球体ろ過率を有する中等度の腎機能障害に罹っている、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。 30

**【請求項 8】**

患者は、15mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の糸球体ろ過率を有する重度の腎機能障害に罹っている、請求項1～7のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。 30

**【請求項 9】**

少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者における心血管系罹患率または／および心血管系死亡率の低減における使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 10】**

30日または／および6カ月死亡率が低減される、請求項9に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 11】**

心血管系罹患率または／および心血管系死亡率の低減は、心血管系事象のリスクの低減を包含する、請求項9または10に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。 40

**【請求項 12】**

心血管系罹患率または／および心血管系死亡率の低減は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象から1年以内の心血管系事象のリスクの低減を包含する、請求項11に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 13】**

心血管系事象は、死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または／および冠動脈血行再建術による入院を包含する、請求項11または12に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。 50

**【請求項 1 4】**

患者は、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前の1ヶ月以内、2ヶ月以内、3ヶ月以内、4ヶ月以内、5ヶ月以内または6ヶ月以内に少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した、請求項9～13のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 1 5】**

少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前の1ヶ月以内、2ヶ月以内、3ヶ月以内、4ヶ月以内、5ヶ月以内または6ヶ月以内に診断されている、請求項9～14のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

10

**【請求項 1 6】**

少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、自然発生的な急性冠動脈症候群事象である、請求項3～15のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 1 7】**

少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、ST部分上昇型心筋梗塞を包含する、請求項3～16のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

20

**【請求項 1 8】**

少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、非ST部分上昇型心筋梗塞を包含する、請求項3～16のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 1 9】**

少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、不安定狭心症を包含する、請求項3～18のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 2 0】**

患者は、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または／および冠動脈血行再建術による入院のリスクを有する、請求項1～19のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

30

**【請求項 2 1】**

心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または／および血行再建術による入院のリスクが処置される、請求項1～20のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

40

**【請求項 2 2】**

血行再建術は、経皮的冠動脈インターベンションまたは冠状動脈バイパス移植術である、請求項20または21に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 2 3】**

hs-CRP、BNPまたは／およびNT-proBNPの血漿濃度は、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩での処置によって低減される、請求項1～22のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 2 4】**

2型糖尿病患者は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群の前に、心血管系疾患の病歴を有する、請求項1～23のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩。

**【請求項 2 5】**

50

心血管系疾患の病歴は、冠動脈性心疾患、脳血管系疾患、末梢動脈疾患、および心不整脈の少なくとも1つを包含する、請求項24に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項26】

2型糖尿病患者は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群の前に、心血管系疾患と診断されている、請求項3~25のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項27】

心血管系疾患は、冠動脈性心疾患、脳血管系疾患、末梢動脈疾患、および心不整脈の少なくとも1つを包含する、請求項26に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。 10

#### 【請求項28】

患者は、

(a) メトホルミンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、

(b) インスリンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、

(c) グリニドもしくは/およびその医薬的に許容される塩、

または/ならびに

(d) スルホニル尿素もしくは/およびその医薬的に許容される塩

と組み合わせて、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩を受ける、請求項1~27のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。 20

#### 【請求項29】

インスリンは、混合型の、速効型の、またはレギュラーのインスリンである、請求項28に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項30】

処置が必要な患者は、少なくとも $30\text{ kg} / \text{m}^2$ または少なくとも $31\text{ kg} / \text{m}^2$ の肥満指數を有する、請求項1~29のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項31】

リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前に、患者は、少なくとも $8\text{ mmol/L}$ または少なくとも $8.5\text{ mmol/L}$ の空腹時血漿グルコース濃度を有する、請求項1~30のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。 30

#### 【請求項32】

リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前に、患者は、少なくとも約7%、少なくとも約7.5%、少なくとも約8%、少なくとも約8.5%、または少なくとも約9%のHbA1c値を有する、請求項1~31のいずれか1項に記載の使用のためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

本発明の主題は、2型糖尿病患者において尿中アルブミン排泄の進行を低減させるためのdesPr<sup>o<sub>3-6</sub></sup>エキセンジン-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>(AVE0010、リキシセナチド)または/およびその医薬的に許容される塩である。 40

##### 【0002】

本発明のさらに別の態様は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者における心血管系罹患率または/および心血管系死亡率の低減に使用するためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩である。

##### 【0003】

さらに別の態様は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者 50

における心血管系罹患率または／および心血管系死亡率を低減させるための方法であって、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩を投与することを含む、前記方法である。

【背景技術】

【0004】

血中のグルコースレベルの増加は、数年にわたり初期症状がないが、重大な健康上のリスクを示す。米国での大規模なDCC研究（非特許文献1）により、慢性的な血中グルコースレベル増加は、糖尿病の合併症を発症させる主要な原因であることが明らかに示されてきた。糖尿病の合併症の例は、微小および大血管の損傷であり、これは、網膜症、腎症または神経障害において出現する可能性があり、失明、腎不全および四肢の損失を引き起こし、心血管系疾患のリスク増加を伴う。10

【0005】

過去20年で、2型糖尿病の罹患率は、世界で流行的に増加し続けており、2型糖尿病を有する対象の数は、現在の推測1億5000万人から、2010年には2億2000万人、2025年には3億人に上昇することになる。米国の大規模なDCC研究（非特許文献1）により、慢性的に増加する血中グルコースレベルが、糖尿病の合併症を発症させる主要な原因であることが明確に示され、このような合併症は期待寿命の減少を引き起こす。これは主として心血管系死亡に起因し、この集団において冠動脈性心疾患のリスクは2倍から4倍に増加する。20

【0006】

大規模な対照治験に加えてより小規模な研究および数多くの疫学的研究の結果から、徹底的な血糖制御が、微小血管合併症のリスクを減少させることができることが実証されている。これらの発見に基づき、米国糖尿病学会（ADA）および国際糖尿病連合は、それぞれHbA1cの目標値を<7%および<6.5%としたしっかりとした血糖制御を推奨している。徹底的な血糖管理は、1型糖尿病でも心血管系疾患（CVD）合併症に有益な作用を有することが示されているが、それでもなおこの実証が2型糖尿病を有する患者にも適用できるかどうかの論争がある。近年の2型糖尿病で実行された個々の研究では、徹底的な糖尿病療法のCVDに対する有益な作用を実証することはできていない。しかしながら、近年行われたメタ分析は、冠動脈事象の低減を示したが、心血管系死亡または全死因死亡率への作用はそれほど明確ではなかった。30

【0007】

新しいタイプの抗糖尿病薬、例えばGLP-1受容体アゴニストは、低血糖症のリスクが低い生理学的な血中グルコース・インスリン応答を達成することができ、有用な新しい治療アプローチを提供することができる。これらの薬物は、グルコース依存性のインスリン放出刺激およびグルカゴン分泌の阻害によって血中グルコースを低減させて、食事による血中グルコース変動および肝臓でのグルコース産生を減少させる。これらはまた、胃内容排泄も遅延させて食欲を低減させ、これらは体重の減少に関連する。

【0008】

好都合な安全性および忍容性プロファイルを有するリキシセナチドの血糖症および体重低下に対する作用は、用量決定DRI6012研究で証明された。この研究は、542人のメトホルミンで処置した2型糖尿病を有する患者で実行された、プラセボ対照、無作為化、並行群間の12の処置グループ[8つのAVE0010積極的処置グループ（朝食および夕食前に5、10、20、もしくは30μgのBID、または朝食前に5、10、20、もしくは30μgのQDと夕食前に体積を合わせたプラセボ）または体積を合わせたプラセボグループ]の13週間の処置による用量設定研究であった。ベースラインから13週目におけるエンドポイントへの調整されたHbA1c平均変化は、リキシセナチド20μgのQDで、7.58%の平均ベースラインから-0.69%であった( $p < 0.001$ )。

【0009】

本発明の実施例は、最近急性冠動脈症候群（ACS）事象を経験した2型糖尿病患者に50

おけるリキシセナチドを評価することを目的とした二次予防の研究である。急性冠動脈症候群という用語は、本明細書で使用される場合、不安定狭心症、非ST部分上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、およびST部分上昇型心筋梗塞（STEMI）を包含し、これは、炎症を起こした合併症のアテローム斑への血栓形成において共通の病因を有する多様な患者をカバーすることになる。上昇した心臓バイオマーカー、または緊急の血管撮影法における閉塞した冠状動脈のいずれにとっての必要条件は、この病理と一致しており、病歴および／またはECG所見単独に基づく偽陽性の発生を低減させると予想される。ACSを有する患者は、心血管系事象再発の高いリスクを有し、実際に30日および6ヶ月死亡率は高く、特に、NSTEMI（それぞれ30日および6ヶ月で10.4%および18.7%）およびSTEMI（それぞれ30日および6ヶ月で12.9%および19.2%）を有する患者では、不安定狭心症（それぞれ30日および6ヶ月で4.5%および8.6%）と比較して高い（非特許文献2）。加えて、糖尿病を有する患者は、ACS事象後の死亡および虚血性合併症のリスクが非糖尿病患者より実質的に大きいことも公知である（非特許文献3）。

10

#### 【0010】

主要効能エンドポイントは、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、および不安定狭心症による入院の発生に対する、プラセボと比較したリキシセナチドの作用を評価するためのものである。公開されたデータに基づけば、提唱された集団における推測された心血管系事象率は、ACS事象から最初の1年以内でおよそ10%になると予想される（非特許文献4）（非特許文献5）（非特許文献6）（非特許文献7）。

20

#### 【0011】

この研究の二次的な目的は、2型糖尿病において腎症の発症のマーカーである尿中アルブミン排泄へのリキシセナチドの作用（尿中アルブミン／クレアチニン比から計算された）を評価することである。2型糖尿病を有する患者の場合、心血管系死亡の発生率の増加は、ミクロアルブミン尿症を有する患者で観察されることが周知である。この観察は、平均6.4年にわたり追跡した2,138人の2型糖尿病およびミクロアルブミン尿症を有する患者を含めた11の長期的研究のメタ分析で確認された。全体的なオッズ比は、心血管系罹患率または死亡率については2.0（1.4～2.7の95%CI）であり、全死亡率については2.4（1.8～3.1の95%CI）であった（非特許文献8）。近年の研究では、尿中アルブミン排泄の増加は、正常な範囲内であっても、より大きい心血管系疾患リスクにも関連することが示唆されている（非特許文献9）、（非特許文献10）。血圧低下および血中グルコース低下は、アルブミン尿症の低減に加えて腎症の発症の低減を示した（非特許文献11）、（非特許文献12）、（非特許文献13）、（非特許文献14）。

30

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0012】

【非特許文献1】The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977～986

40

【非特許文献2】Das R, Killipullen N, Morell C, Robinson MB, Barth JH, Hall AS. The British Cardiac Society Working group definition of myocardial infarction: implications for practice. Heart 2006; 92(1): 21～6頁

【非特許文献3】Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287: 2570～81頁

【非特許文献4】Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH,

50

Rader D J、Rouleau JL、Belder R、Joyal SV、Hill KA、Pfeffer MA、およびSkene AM、for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators\*. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2004; 350(15) : 1495~504頁

【非特許文献5】De Lemos JA、Blazing MA、Wiviott SD、Lewis EF、Fox KA、White HD、Rouleau JL. Pedersen TR、Gardner LH、Mukherjee R、Ramsey KE、Palmisano J、Bilheimer DW、Pfeffer MA、Califf RM、Braunwald E、A to Z Investigators. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292: 1307~16頁

【非特許文献6】Wiviott SD.、Braunwald E、Angiolillo D J、Meisel S、Dalby AJ、Verheugt FWA、Goodman SG、Corbalan R、Purdy DA、Murphy SA、McCabe CH、Antman EM; for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008; 118: 1626~36頁

【非特許文献7】Yusuf S、Zhao F、Mehta SR、Chrolavicius S、Tognoni G、Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345(7) : 494~502頁. Erratum in: N Engl J Med 2001年12月6日; 345(23) : 1716. N Engl J Med 2001年11月15日; 345(20) : 1506

【非特許文献8】Dinneen SF、Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med 1997; 157: 1413~8頁

【非特許文献9】Gerstein HC、Mann JF、Yi Q、Zinman B、Dinneen SF、Hoogwerf B、Halle JP、Young J、Rashkow A、Joyce C、Nawaz S、Yusuf S、the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic

10

20

30

40

50

individuals. JAMA 2001; 286: 421~6 頁

【非特許文献10】Forman JP、Fisher ND、Schopick EL、Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1983~8 頁

【非特許文献11】The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854~65 頁 10

【非特許文献12】The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837~53 頁

【非特許文献13】The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ 1998; 317: 703~13 頁 20

【非特許文献14】Zoungas S、De Galan BE、Ninomiya T、Grobbee D、Hamet P、Heller S、MacMahon S、Marre M、Neal B、Patel A、Woodward M、Chalmers J, on behalf of the ADVANCE collaborative group\*. Combined Effects of Routine Blood Pressure Lowering and Intensive Glucose Control on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. New results from the ADVANCE trial. Diabetes Care 2009; 32: 2068~74 頁 30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0013】

驚くべきことに、リキシセナチドは、尿中アルブミン排泄（アルブミン尿症）の進行を低減させることが見出された。

#### 【0014】

メトホルミンは、食事の変更に応答しないインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）の処置に使用されるビグアニド血糖降下薬である。メトホルミンは、インスリン感受性を改善してグルコースの腸管吸収を減少させることによって血糖制御を改善する。メトホルミンは通常、経口投与される。しかしながら、肥満患者におけるメトホルミンによる2型糖尿病の制御は、不十分である可能性がある。したがって、これらの患者において、2型糖尿病を制御するための追加の尺度が必要になる場合がある。 40

#### 【0015】

メトホルミンは、1, 1-ジメチルビグアニド（CAS番号657-24-9）という国際一般名を有する。

#### 【0016】

10

20

30

40

50

化合物 des Pro<sup>3</sup> Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (リキシセナチド) は、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 受容体アゴニストであり、これは、2型糖尿病 (T2DM) を有する患者を処置するために開発中である。リキシセナチドは、エキセンジン-4の誘導体である。リキシセナチドは、WO01/04156では配列番号93として開示されている：

配列番号1：リキシセナチド (44アミノ酸)

H - G - E - G - T - F - T - S - D - L - S - K - Q - M - E - E - E - A - V - R - L - F - I - E - W - L - K - N - G - G - P - S - S - G - A - P - P - S - K - K - K - K - K - N H<sub>2</sub>

配列番号2：エキセンジン-4 (39アミノ酸)

H - G - E - G - T - F - T - S - D - L - S - K - Q - M - E - E - E - A - V - R - L - F - I - E - W - L - K - N - G - G - P - S - S - G - A - P - P - P - S - N H<sub>2</sub>。

#### 【0017】

エキセンジンは、血中グルコース濃度を低下させることができるペプチドのグループである。リキシセナチドは、ネイティブのエキセンジン-4配列のC末端トランケーションを特徴とする。リキシセナチドは、エキセンジン-4に存在しない6つのC末端リシン残基を含む。

#### 【0018】

リキシセナチドはまた、des-38-プロリン-エキセンジン-4 (アメリカドクトルカゲ (Heloderma suspectum))-(1-39)-ペプチジルペント-L-リシリ-L-リシンアミド (CAS番号320367-13-3)とも称される。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0019】

本発明の一態様は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者における心血管系罹患率または/および心血管系死亡率の低減における、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩の使用である。

#### 【0020】

具体的には、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者における30日または/および6カ月死亡率を低減させるために使用される。

#### 【0021】

具体的には、心血管系罹患率または/および心血管系死亡率の低減は、心血管系事象のリスクの低減、より具体的には少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象から1年以内における心血管系事象のリスクの低減を包含する。

#### 【0022】

本発明において、心血管系事象は、死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または/および冠動脈血行再建術による入院を包含し得る。

#### 【0023】

本発明において、心血管系事象は、死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、または/および非致死性心不全を包含し得る。

#### 【0024】

本発明において、心血管系事象は、主要有害心血管系事象 (MACE) であり得る。MACEは、心血管系死亡 (CV死亡)、非致死性心筋梗塞 (非致死性MI)、および非致死性脳卒中の1つであり得る。

#### 【0025】

本発明によれば、心血管系事象のリスクは、例えば1年の期間にわたる予測される心血管系事象率として表すことができる。

#### 【0026】

10

20

30

40

50

具体的には、本発明に従って処置しようとする 2 型糖尿病患者は、リキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前の 1 カ月以内、2 カ月以内、3 カ月以内、4 カ月以内、5 カ月以内もしくは 6 カ月以内または開始時に、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象を経験した。本発明に従って処置しようとする 2 型糖尿病患者は、リキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前の 6 カ月以内または開始時に少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象を経験したことが好ましい。

【 0 0 2 7 】

具体的には、本発明に係る少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、リキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前の 1 カ月以内、2 カ月以内、3 カ月以内、4 カ月以内、5 カ月以内もしくは 6 カ月以内または開始時に診断されている。

10

【 0 0 2 8 】

本発明によれば、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、自然発生的な急性冠動脈症候群事象であり得る。

【 0 0 2 9 】

本発明によれば、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、S T 部分上昇型心筋梗塞を包含し得る。

20

【 0 0 3 0 】

本発明によれば、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、非 S T 部分上昇型心筋梗塞を包含し得る。

【 0 0 3 1 】

本発明によれば、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、不安定狭心症を包含し得る。

【 0 0 3 2 】

本発明によれば、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、S T 部分上昇型心筋梗塞、非 S T 部分上昇型心筋梗塞および不安定狭心症からなる群より選択されるものを包含し得る。

30

【 0 0 3 3 】

本発明によれば、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、バイオマーカーによって証明された、またはバイオマーカー陽性の急性冠動脈症候群事象 ( A C S 事象 ) であり得る。少なくとも 1 つの A C S 事象は、少なくとも 1 つの心臓バイオマーカー、例えばトロポニンまたは / および C K - M B の陽性診断に関連する A C S 事象であり得る。具体的には、正常な参照範囲を超える、少なくとも 1 つの心臓バイオマーカー、具体的にはトロポニンまたは / および C K - M B の上昇が存在していなければならない。

【 0 0 3 4 】

本発明によれば、A C S 事象は、ニューヨーク心臓協会 ( N Y H A ) によるクラス I 、 I I 、 I I I または I V の A C S 事象であり得る。この分類は、当業者に公知である。ニューヨーク心臓協会によるクラス I ~ I V の A C S 事象の開示は、例えば、「 The C r i t e r i a C o m m i t t e e o f t h e N e w Y o r k H e a r t A s s o c i a t i o n . N o m e n c l a t u r e a n d C r i t e r i a f o r D i a g n o s i s o f D i s e a s e s o f t h e H e a r t a n d G r e a t V e s s e l s . 第 9 版 . B o s t o n , M a s s : L i t t l e , B r o w n & C o ; 1 9 9 4 : 2 5 3 ~ 2 5 6 頁 」、および  
<http://my.americanheart.org/professional/statements/guidelines/by-publication-date/previous-years/classification-of-functional-capacity-and-objective-assessment-u-cm-423811-article.jsp#vipEmbfhA3E> に見出すことができる。

40

50

## 【0035】

ニューヨーク心臓協会によるクラスI～IVのACS事象は、以下のように定義することができる。

## 【0036】

## 【表1】

機能的能力の目標	評価
クラスI. 心疾患を有するがその結果としての身体活動の制約がない患者。通常の身体活動では過剰な疲労、動悸、呼吸困難、または狭心痛を生じない。	A. 心血管系疾患の客観的証拠はない。
クラスII. 心疾患を有し、その結果として身体活動のわずかな制約が生じている患者。患者は、安静時に快適である。通常の身体活動で疲労、動悸、呼吸困難、または狭心痛が生じる。	B. 最小の心血管系疾患の客観的証拠。
クラスIII. 心疾患を有し、その結果として身体活動の強い制約が生じている患者。患者は、安静時に快適である。通常より弱い活動で疲労、動悸、呼吸困難、または狭心痛を引き起こす。	C. 中等度に重度の心血管系疾患の客観的証拠。
クラスIV. 心疾患を有し、その結果としていかなる身体活動も不快感を伴わずに行うことができない患者。安静時でも心不全または狭心症症候群の症状を呈する場合がある。どのような身体活動を行っても、不快感が増加する。	D. 重度の心血管系疾患の客観的証拠

10

20

30

40

## 【0037】

本発明によれば、ACS事象はまた、カナダ心臓血管学会(Canadian Cardiovascular Society)によるクラスI、II、IIIまたはIVの狭心症であり得る。この分類は、当業者に公知である。カナダ心臓血管学会による狭心症のクラスI～IVの開示は、Campeau Lucien, Grading of Angina Pectoris. Circulation, 1976; 54: 522～3頁、および<http://www.sscts.org/pages/classificationanginaccs.aspx>に見出すことができる。

## 【0038】

カナダ心臓血管学会による狭心症のクラスI～IVは、グレードI～IVの狭心症と称する場合もある。

## 【0039】

カナダ心臓血管学会による狭心症のクラスI～IVは、以下のように定義することができる：

クラスI：歩行および階段上昇などの通常の身体活動では狭心症を生じない。仕事またはレクリエーション中の激しいまたは急速なまたは長期にわたる作業により狭心症を生じる。

クラスII：通常の活動のわずかな制約。迅速な歩行または階段上昇、上り坂の歩行、食後もしくは寒冷時、強風下もしくは精神的ストレス下、または起床後わずか数時間以内の歩行または階段上昇。2ブロックを超える平地歩行、ならびに普通のペースおよび普通の状態での1階分を超える通常の階段上昇。

クラスIII：通常の身体活動の著しい制約。1または2ブロックの平地歩行、ならびに普通の状態および普通のペースでの1階分の階段上昇。

クラスIV：いかなる身体活動も不快感なしで行うことができない；安静時でも狭心症

50

が生じる可能性がある。CCSのクラスIVには4つのサブグループがある。グループA～D：

A：入院させ、積極的な薬物療法により比較的無症状にして、外来患者扱いで管理が可能である。

B：入院させ、積極的な薬物療法を行ったにもかかわらず狭心症を継続的に有し、安全に退院することができないが、IVのニトログリセリンを必要としない。

C：入院させ、IVのニトログリセリンを包含する最大の薬物療法を行ったが、症状を制御することができない。

D：ショック状態の患者。

【0040】

「少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象」は、本明細書で使用される場合、患者が経験する最初の急性冠動脈症候群事象であり得る急性冠動脈症候群事象を包含する。

【0041】

本発明によれば、本発明に従って処置しようとする患者は、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または／および冠動脈血行再建術による入院のリスクを有する。

【0042】

本発明によれば、本発明に従って処置しようとする患者は、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、または／および非致死性心不全のリスクを有する。

【0043】

本発明の別の態様は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者において、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または／および血行再建術による入院のリスクを処置するためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩の使用である。2型糖尿病患者は、本明細書で説明されるような患者であり得る。少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明されるような少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象であり得る。

【0044】

本発明の別の態様は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者における、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、または／および非致死性心不全のリスクを処置するためのリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩の使用である。2型糖尿病患者は、本明細書で説明されるような患者であり得る。少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明されるような少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象であり得る。

【0045】

具体的には、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または／および血行再建術による入院のリスクの本発明に係る処置は、心血管系罹患率または／および心血管系死亡率を低減させる。

【0046】

具体的には、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、または／および非致死性心不全のリスクの本発明に係る処置は、心血管系罹患率または／および心血管系死亡率を低減させる。

【0047】

本発明によれば、血行再建術は、経皮的冠動脈インターベンションまたは冠状動脈バイパス移植術であり得る。

【0048】

本発明に係るリキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩での処置は、hs-CRP、BNPまたは／およびNT-proBNPの血漿濃度を低減させることがで

10

20

30

40

50

きる。

【0049】

本発明のさらに別の態様は、hs-CRP、BNPまたは/およびNT-proBNPの血漿濃度を低減させるためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩の使用である。

【0050】

本発明によれば、2型糖尿病患者は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象の前に、心血管系疾患の病歴を有し得る。具体的には、心血管系疾患の病歴は、冠動脈性心疾患、脳血管系疾患、末梢動脈疾患、および心不整脈の少なくとも1つを包含する。

【0051】

本発明によれば、2型糖尿病患者は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象の前に、心血管系疾患と診断された患者であり得る。心血管系疾患は、冠動脈性心疾患、脳血管系疾患、末梢動脈疾患、および心不整脈の少なくとも1つを包含し得る。

【0052】

本発明によれば、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩は、本明細書で説明されるような2型糖尿病患者における尿中アルブミン排泄の進行を低減させることができる。両方の処置グループにおいて、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)が増加した(リキシセナチドおよびプラセボグループの場合、それぞれベースラインから24%および34%の変化)。驚くべきことに、リキシセナチドグループにおける増加は、プラセボグループと比較してより小さいこと(リキシセナチドとプラセボとのUACRのベースラインからのパーセント変化における差は、95%CI: -0.17、-0.03で-0.10%であった)が観察された。それゆえに、リキシセナチドは、2型糖尿病患者、具体的には本明細書で説明されるような2型糖尿病患者において、アルブミン尿症の悪化を減少させることができある。2型糖尿病患者は、本明細書で説明されるように、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)が30mg/g以上300mg/g未満のミクロアルブミン尿症を患っていてもよいし、または2型糖尿病患者は、本明細書で説明されるように、尿中アルブミン/クレアチニンが300mg/g以上のマクロアルブミン尿症を患っていてもよい。また患者は、60mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の糸球体ろ過率を有する軽度の腎機能障害、または30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の糸球体ろ過率を有する中等度の腎機能障害、または15mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の糸球体ろ過率を有する重度の腎機能障害を患っていてもよい。

【0053】

本発明のさらに別の態様は、本明細書で説明されるように、2型糖尿病患者において尿中アルブミン排泄を低減させるためのリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩の使用である。

【0054】

リキシセナチドはまた、本明細書で説明されるように、2型糖尿病患者における尿中アルブミン排泄の進行の低減にも使用することができる。

【0055】

尿中アルブミン排泄はまた、アルブミン尿症とも称される。

【0056】

アルブミン尿症に罹った2型糖尿病患者は、本明細書で説明されるような患者であり得る。具体的には、尿中アルブミン排泄に罹った患者は、本明細書で説明されるように、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験している可能性がある。

【0057】

具体的には、患者は、30mg/g以上300mg/g未満の尿中アルブミン/クレアチニン比を有するミクロアルブミン尿症に罹っているか、または患者は、300mg/g以上の尿中アルブミン/クレアチニン比を有するマクロアルブミン尿症に罹っている。

【0058】

10

20

30

40

50

具体的には、患者は、 $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  以上  $90 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  未満の糸球体ろ過率を有する軽度の腎機能障害に罹っているか、または患者は、 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  以上  $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  未満の糸球体ろ過率を有する中等度の腎機能障害に罹っているか、または患者は、 $15 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  以上  $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  未満の糸球体ろ過率を有する重度の腎機能障害に罹っている。

#### 【0059】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病に罹った患者は、肥満であり得る。患者は、肥満指数が少なくとも $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  である場合、肥満とみなすことができる。本発明において、肥満患者は、少なくとも $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  または少なくとも $31 \text{ kg} / \text{m}^2$  の肥満指数を有し得る。患者は、少なくとも $31 \text{ kg} / \text{m}^2$  の肥満指数を有することが好ましい。

10

#### 【0060】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病に罹った患者は、好ましくは、例えばインスリンまたは/および関連化合物による、または/ならびに1つまたはそれ以上の経口抗糖尿病性化合物、例えばメトホルミン、スルホニル尿素もしくは/およびグリニドによる抗糖尿病処置を受けない。

#### 【0061】

本発明によれば、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩は、(i)メトホルミンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(ii)インスリンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(iii)グリニドもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
または/ならびに  
(iv)スルホニル尿素もしくは/およびその医薬的に許容される塩  
と組み合わせて投与することができる。

20

#### 【0062】

リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与されるインスリンは、混合型の、速効型の、またはレギュラーのインスリンであり得る。

#### 【0063】

本発明に従って処置しようとする患者は、2型糖尿病に罹った対象であり得、ここで2型糖尿病は、具体的には本発明に係る処置を開始する前に、  
(a)メトホルミンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(b)インスリンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(c)グリニドもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
または/ならびに  
(d)スルホニル尿素もしくは/およびその医薬的に許容される塩  
での処置によって適切に制御されていない。

30

#### 【0064】

具体的には、2型糖尿病は、具体的には本発明に係る処置を開始する前に、  
(a)メトホルミンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(b)インスリンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(c)グリニドもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
または  
(d)スルホニル尿素もしくは/およびその医薬的に許容される塩  
を用いた単剤療法で適切に制御されていない。

40

#### 【0065】

本発明において、上記で示したように、化合物(a)、(b)、(c)または/および(d)での処置によって、または化合物(a)、(b)、(c)または(d)を用いた単剤療法で「適切に制御されていない」は、具体的には、この処置が糖尿病の症状を取り去るには不十分であることを意味する。より具体的には、上記で示したように、化合物(a)、(b)、(c)または/および(d)での処置によって、または化合物(a)、(b)

50

)、(c)または(d)を用いた単剤療法で「適切に制御されていない」は、患者が、例えば、HbA<sub>1c</sub>値または/および空腹時血漿グルコース濃度に関して正常血糖値に到達しないことを意味する。

#### 【0066】

上記で示したように、化合物(a)、(b)、(c)または/および(d)での処置によって、または化合物(a)、(b)、(c)または(d)を用いた単剤療法で「適切に制御されていない」という用語は、具体的には、本発明に係る処置の前の期間に関する。本発明に係る処置の前に、上記で示したような化合物(a)、(b)、(c)または/および(d)を用いた療法が、2型糖尿病を適切に制御するかまたは制御しないかを診断することができる。例えば、このような診断は、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩を用いた本発明の処置前の1カ月以内、2カ月以内または3カ月以内に実行することができる。

10

#### 【0067】

具体的には、2型糖尿病患者は、本発明に係る処置を開始する前に、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩を受けていない。

#### 【0068】

本発明において、正常血糖値は、具体的には60~140mg/dl(3.3~7.8mmol/Lに相当する)の血中グルコース濃度である。

20

#### 【0069】

2型糖尿病診断のための基準は、以下を包含する：

- 空腹時血漿グルコース濃度(FPG)が7.0mmol/L(126mg/dl)以上であること、または

30

- 水に溶解した当量の無水グルコース75gを含有するグルコース負荷を使用して、世界保健機関(Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva; 1999)によって説明されるようにして実行した場合、負荷後血漿グルコース濃度が、11.1mmol/L(200mg/dl)超であること、または

30

- 6.5%以上のHbA<sub>1c</sub>値、または
- 糖尿病の症状および200mg/dl(11.1mmol/L)以上の随時の血漿グルコース。

#### 【0070】

これらの基準は、小児思春期糖尿病のグローバルIDF/ISPADガイドライン(Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence)(国際糖尿病連合、ISBN 2-930229-72-1)で説明されている。

40

#### 【0071】

2型糖尿病の診断は、単一の血漿グルコース濃度に基づくべきではない。診断は、空腹時および/もしくは食後の血中グルコースレベルならびに/または経口グルコース負荷試験による観察の継続を必要とする場合がある。

#### 【0072】

Craig(Pediatric Diabetes 2014:15(増刊20):4~17頁)によれば、空腹時血漿グルコース(FPG)は、以下のように分類することができる:

- FPG < 5.6mmol/L(100mg/dL) = 正常な空腹時グルコース濃度。
- 5.6~6.9mmol/L(100~125mg/dL)のFPG = 異常な空腹時グルコース濃度。
- FPG 7.0mmol/L(126mg/dL) = 糖尿病の暫定診断(診断は、上述したように確認しなければならない)。

50

## 【0073】

グルコース耐性不良（IGT）および空腹時グルコース濃度異常（IFG）は、正常なグルコースホメオスタシスと糖尿病との間の炭水化物代謝異常の自然史における中間段階である。

## 【0074】

本発明において、正常血糖濃度は、本明細書で説明されるような異常グルコース濃度を包含し得る。

## 【0075】

本発明において、空腹時血漿グルコースの正常血糖時の値は、具体的には $< 5.6 \text{ mmol/L}$ または $< 7.0 \text{ mmol/L}$ の血中グルコース濃度である。

10

## 【0076】

本発明に係る処置によって、例えば少なくとも3カ月にわたり少なくとも $1.0 \text{ g/day}$ のメトホルミンもしくは少なくとも $1.5 \text{ g/day}$ のメトホルミンの用量、または/および少なくとも3カ月にわたり最大 $2.0 \text{ g/day}$ のメトホルミンの用量を用いたメトホルミン単剤療法で適切に制御されていない患者において、2型糖尿病の十分な制御を達成することができる。

## 【0077】

本発明において、処置しようとする2型糖尿病患者は、 $7\% \sim 10\%$ の範囲のHbA<sub>1c</sub>値を有し得る。具体的には、処置しようとする患者は、より具体的にはリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前に、少なくとも約7%、少なくとも約7.5%、少なくとも約7.6%、少なくとも約7.7%、少なくとも約8%、少なくとも約8.5%、または少なくとも約9%のHbA<sub>1c</sub>値を有し得る。これらのHbA<sub>1c</sub>値は、正常血糖値を超える。

20

## 【0078】

本発明において、処置しようとする2型糖尿病患者が、  
(a) メトホルミンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(b) インスリンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
(c) グリニドもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
または/ならびに  
(d) スルホニル尿素もしくは/およびその医薬的に許容される塩

30

で処置される場合、

または

患者が化合物(a)、(b)、(c)または(d)から選択される化合物を用いた単剤療法で処置される場合、患者は、 $7\% \sim 10\%$ の範囲のHbA<sub>1c</sub>値、または少なくとも約7%、少なくとも約7.5%、少なくとも約7.6%、少なくとも約7.7%、少なくとも約8%、少なくとも約8.5%、もしくは少なくとも約9%のHbA<sub>1c</sub>値を有し得る。具体的には、患者は、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩での本発明に係る処置を開始する前に、化合物(a)、(b)、(c)または/および(d)での処置によって、または化合物(a)、(b)、(c)または(d)を用いた単剤療法でこの値を有していてもよく、これは、2型糖尿病が適切に制御されていないことを示す。

40

## 【0079】

具体的には、メトホルミン単剤療法を受けている患者（具体的には本発明に係る療法を開始する前に）は、 $7\% \sim 10\%$ の範囲のHbA<sub>1c</sub>値を有し得る。具体的には、メトホルミン単剤療法を受けている患者は、少なくとも約7%、少なくとも約7.5%、少なくとも約7.6%、少なくとも約7.7%、少なくとも約8%、少なくとも約8.5%、または少なくとも約9%のHbA<sub>1c</sub>値を有していてもよく、これは、2型糖尿病がメトホルミン単剤療法によって適切に制御されていないことを示す。

## 【0080】

本発明において、処置しようとする2型糖尿病患者は、具体的にはリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前に、少なくとも $8 \text{ mmol/L}$

50

しまたは少なくとも $8.5\text{ mmol/L}$ の空腹時血漿グルコース濃度を有する可能性がある。これらの血漿グルコース濃度は、正常血糖濃度を超える。

#### 【0081】

本発明において、処置しようとする2型糖尿病患者が、  
 (a)メトホルミンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
 (b)インスリンもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
 (c)グリニドもしくは/およびその医薬的に許容される塩、  
 または/ならびに  
 (d)スルホニル尿素もしくは/およびその医薬的に許容される塩  
 で処置される場合、

10

または

患者が化合物(a)、(b)、(c)または(d)から選択される化合物を用いた単剤療法で処置される場合、患者は、少なくとも $8\text{ mmol/L}$ または少なくとも $8.5\text{ mmol/L}$ の空腹時血漿グルコース濃度を有し得る。具体的には、患者は、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩での本発明に係る処置を開始する前に、化合物(a)、(b)、(c)または(d)を用いた単剤療法でこの空腹時血漿グルコース濃度を有してもよく、これは、2型糖尿病が適切に制御されていないことを示す。

#### 【0082】

具体的には、メトホルミン単剤療法を受けている患者(具体的には本発明に係る療法を開始する前に)は、少なくとも $8\text{ mmol/L}$ 、または少なくとも $8.5\text{ mmol/L}$ の空腹時血漿グルコース濃度を有してもよく、これは、2型糖尿病がメトホルミン単剤療法によって適切に制御されていないことを示す。

20

#### 【0083】

本発明において、処置しようとする2型糖尿病患者は、少なくとも60歳であり得る。

#### 【0084】

本発明において、メトホルミンは、その医薬的に許容される塩を包含する。メトホルミンの好適な医薬的に許容される塩は、当業者に公知である。

#### 【0085】

本発明において、メトホルミンは、販売認可の条件に基づいて、一般的に公知のメトホルミンの投与プロトコールに従って投与することができる。例えば、メトホルミンは、1日1回、1日2回または1日3回投与することができる。具体的には、本明細書で開示されたように療法を開始させる前に適用されるメトホルミンの投薬は、本明細書で開示されたようなリキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩と組み合わせて継続される。

30

#### 【0086】

本発明において、メトホルミンは、経口投与することができる。経口投与によって2型糖尿病を処置するのに好適なメトホルミンの製剤は、当業者に公知である。メトホルミンは、治療作用を誘発するのに十分な量でそれを必要とする患者に投与することができる。メトホルミンは、少なくとも $1.0\text{ g}/\text{日}$ または少なくとも $1.5\text{ g}/\text{日}$ の用量で投与することができる。メトホルミンは、最大 $2.0\text{ g}/\text{日}$ の用量で投与することができる。メトホルミンの1日用量は、2または3つの別々の用量に分割することができる。経口投与の場合、メトホルミンは、固体剤形、例えば錠剤または丸剤に製剤化することができる。メトホルミンは、好適な医薬的に許容される担体、アジュバント、または/および補助剤と共に製剤化することができる。

40

#### 【0087】

本発明において、リキシセナチドまたは/および医薬的に許容される塩は、メトホルミン投与へのアドオン療法で投与することができる。

#### 【0088】

本発明において、用語「アドオン」、「アドオン処置」および「アドオン療法」は、本

50

明細書で説明されるような経口抗糖尿病剤、具体的にはメトホルミンおよびリキシセナチドを用いた本発明に係る処置に関する。経口抗糖尿病薬、具体的にはメトホルミンおよびリキシセナチドはそれぞれ、1日1回の投薬で投与することができる。経口抗糖尿病薬、具体的にはメトホルミンおよびリキシセナチドは、異なる投与経路で投与することができる。メトホルミンは、経口投与することができ、リキシセナチドは、非経口投与することができる。

#### 【0089】

具体的には、「アドオン」、「アドオン処置」および「アドオン療法」は、本明細書で開示されたように、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩での処置を開始する前に投与される、経口抗糖尿病薬、具体的にはメトホルミンの投薬が、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩と組み合わせて継続されることを意味する。

10

#### 【0090】

本発明において、リキシセナチドは、その医薬的に許容される塩を包含する。リキシセナチドの好適な医薬的に許容される塩は、当業者に公知である。本発明で採用されるリキシセナチドの好ましい医薬的に許容される塩は、リキシセナチドの酢酸塩である。

#### 【0091】

本発明において、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、治療作用を誘発するのに十分な量でそれを必要とする患者に投与することができる。

20

#### 【0092】

本発明において、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、好適な医薬的に許容される担体、アジュバント、または／および補助剤と共に製剤化することができる。

#### 【0093】

リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、非経口的に、例えば注射によって（例えば筋肉内または皮下注射によって）投与することができる。好適な注射デバイス、例えばいわゆる活性成分を含むカートリッジと注射針とを含む「ペン」が公知である。リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、好適な量で、例えば1用量当たり $5 \mu g$ から $10 \mu g$ または1用量当たり $5$ から $20 \mu g$ の範囲の量で投与することができる。

30

#### 【0094】

本発明において、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、 $5$ から $10 \mu g$ または $5$ から $20 \mu g$ の範囲の1日用量で投与することができる。リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、1日当たり1回の注射によって投与することができる。リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、朝食前の約30分または1時間に投与することができる。

#### 【0095】

本発明において、リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩は、液体組成物の形態で提供することができ、液体組成物は、好ましくは水性製剤である。好ましくは、液体組成物は、非経口投与、具体的には注射に好適である。このようないきシセナチドの液体組成物は、当業者に公知である。本発明の液体組成物は、酸性または生理学的なpHを有し得る。酸性pHは、好ましくはpH 1 ~ 6 . 8、pH 3 . 5 ~ 6 . 8、またはpH 3 . 5 ~ 5の範囲である。生理学的なpHは、好ましくはpH 2 . 5 ~ 8 . 5、pH 4 . 0 ~ 8 . 5、またはpH 6 . 0 ~ 8 . 5の範囲である。pHは、医薬的に許容される希酸（典型的にはHCl）または医薬的に許容される希塩基（典型的にはNaOH）によって調整することができる。

40

#### 【0096】

リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩を含む液体組成物は、好適な保存剤を含んでもよい。好適な保存剤は、フェノール、m - クレゾール、ベンジルアルコールおよびp - ヒドロキシ安息香酸エステルから選択することができる。好ましい保存剤

50

は、m-クレゾールである。

【0097】

リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩を含む液体組成物は、等張化剤を含んでもよい。好適な等張化剤は、グリセロール、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、グルコース、NaCl、カルシウムまたはマグネシウムを含有する化合物、例えばCaCl<sub>2</sub>から選択することができる。グリセロール、ラクトース、ソルビトール、マンニトールおよびグルコースの濃度は、100~250mMの範囲であり得る。NaClの濃度は、最大150mMであり得る。好ましい等張化剤は、グリセロールである。

【0098】

リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩を含む液体組成物は、0.5μg/mLから20μg/mL、好ましくは1μg/mLから5μg/mLのメチオニンを含んでもよい。好ましくは、液体組成物は、L-メチオニンを含む。

10

【0099】

本発明のさらに別の態様は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験した2型糖尿病患者において心血管系罹患率または/および心血管系死亡率を低減させる方法であって、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法である。心血管系罹患率、心血管系死亡率および急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明されるように定義される。患者は、本明細書で説明されるような2型糖尿病患者である。

20

【0100】

本発明のさらなる態様は、2型糖尿病患者において、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または/および血行再建術による入院のリスクの処置方法であって、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法である。患者は、本明細書で説明されるような2型糖尿病患者である。

20

【0101】

本発明のさらなる態様は、2型糖尿病患者における、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、または/および非致死性心不全のリスクの処置方法であって、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法である。患者は、本明細書で説明されるような2型糖尿病患者である。

30

【0102】

本発明のさらなる態様は、2型糖尿病患者においてhs-CRP、BNPまたは/およびNT-proBNPの血漿濃度を低減させるための方法であって、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法である。患者は、本明細書で説明されるような2型糖尿病患者である。

30

【0103】

本発明のさらなる態様は、2型糖尿病患者において尿中アルブミン排泄を低減させるための方法であって、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法である。患者は、本明細書で説明されるような2型糖尿病患者である。具体的には、患者は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験している。少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明されるような少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象である。具体的には、患者は、本明細書で説明されるように、アルブミン尿症または/および腎機能障害を患っていてもよい。

40

【0104】

本発明のさらなる態様は、2型糖尿病患者において尿中アルブミン排泄の進行を低減させるための方法であって、リキシセナチドまたは/およびその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法である。患者は、本明細書で説明されるような2型糖尿病患者である。具体的には、患者は、少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象を経験している。少なくとも1つの急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明さ

50

れるような少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象である。具体的には、患者は、本明細書で説明されるように、アルブミン尿症または / および腎機能障害を患っていてもよい。

【 0 1 0 5 】

本発明のさらなる態様は、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象を経験した 2 型糖尿病患者において心血管系罹患率または / および心血管系死亡率を低減させるための医薬品を製造するためのリキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩の使用である。心血管系罹患率、心血管系死亡率および急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明されるように定義される。患者は、本明細書で説明されるような 2 型糖尿病患者である。具体的には、患者は、本明細書で説明されるように、アルブミン尿症または / および腎機能障害を患っていてもよい。

10

【 0 1 0 6 】

本発明の別の態様は、2 型糖尿病患者において、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、不安定狭心症による入院、非致死性心不全、心不全または / および血行再建術による入院のリスクを処置するための医薬品を製造するためのリキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩の使用である。患者は、本明細書で説明されるような 2 型糖尿病患者である。

【 0 1 0 7 】

本発明の別の態様は、2 型糖尿病患者における、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症、または / および非致死性心不全のリスクを処置するための医薬品を製造するためのリキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩の使用である。患者は、本明細書で説明されるような 2 型糖尿病患者である。

20

【 0 1 0 8 】

本発明の別の態様は、2 型糖尿病患者において h s - C R P 、 B N P または / および N T - p r o B N P の血漿濃度を低減させるための医薬品を製造するためのリキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩の使用である。患者は、本明細書で説明されるような 2 型糖尿病患者である。

【 0 1 0 9 】

本発明のさらなる態様は、2 型糖尿病患者において尿中アルブミン排泄を低減させるための医薬品を製造するためのリキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩の使用である。患者は、本明細書で説明されるような 2 型糖尿病患者である。具体的には、患者は、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象を経験している。少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明されるような少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象である。具体的には、患者は、本明細書で説明されるように、アルブミン尿症または / および腎機能障害を患っていてもよい。

30

【 0 1 1 0 】

本発明のさらなる態様は、2 型糖尿病患者において尿中アルブミン排泄の進行を低減させるための医薬品を製造するためのリキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩の使用である。患者は、本明細書で説明されるような 2 型糖尿病患者である。具体的には、患者は、少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象を経験している。少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象は、本明細書で説明されるような少なくとも 1 つの急性冠動脈症候群事象である。具体的には、患者は、本明細書で説明されるように、アルブミン尿症または / および腎機能障害を患っていてもよい。

40

【 0 1 1 1 】

参考文献

1 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001 ; 414: 782-87.

2 King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21 : 1414-31 .

3 Williams G, Pickup JC. Macrovascular disease in Diabetes. In handbook of Diabetes. 2nd ed. Williams G, Pickup JC, Eds. Oxford, UK, Blackwell Science 1999; 151

50

-58.

- 4 Khaw K-T, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of cancer and Nutrition (EPICNorfolk). *BMJ* 2001 ; 322: 15-18.
- 5 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 6 The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65. 10
- 7 The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 8 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
- 9 Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294 -303. 20
- 10 Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-5.
- 11 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- 12 The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- 13 Abraira C, Duckworth WC, Moritz T: Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (2): 150-56. *Epub* 2008 Jul 29. 30
- 14 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
- 15 Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151 : 394-403.
- 17 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet* 2006; 368: 1696-705. 40
- 18 Weir GC. Glucagon-like peptide-1 (7-37) actions on endocrine pancreas. *Diabetes* 1989; 38:338-42.
- 19 Park CW, Kim HW, Ko SH, Lim JH, Ryu GR, Chung HW, Han SW, Shin SJ, Bang BK, Breyer MD, Chang YS. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(4): 1227-38.
- 20 Das R, Kilcullen N, Morell C, Robinson MB, Barth JH, Hall AS. The British Cardiac Society Working group definition of myocardial infarction: implications for practice. *Heart* 2006; 92(1 ): 21-6.
- 21 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81. 50

- 22 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader D J, Rouleau JL, Belder R, Joy a I S V, Hill KA, Pfeffer MA, and Skene AM, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators\*. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-504.
- 23 De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL. Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E, A to Z Investigators. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16. 10
- 24 Wiviott SD., Braunwald E, Angiolillo D J, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; for the TRITON -TIMI 38 Investigators. Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626-36.
- 25 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 ; 345 (7): 494-502. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Dec 6; 345(23): 1716. *N Engl J Med* 2001 Nov 15; 345(20): 1506. 20
- 26 Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature . *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.
- 27 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001 ; 286: 421 -6.
- 28 Forman JP, Fisher ND, Schopick EL, Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1983-8. 30
- 29 The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group . Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-13.
- 30 Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J, on behalf of the ADVANCE collaborative group\*. Combined Effects of Routine Blood Pressure Lowering and Intensive Glucose Control on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 20 68-74. 40
- 31 Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95). <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf>.
- 32 Standardized Definitions for Cardiovascular Outcomes Trials: Draft Recommendations. Division of Metabolism and Endocrinology Products. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 22, 2009.
- 33 Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Fihn SD. Monitoring the quality of life in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1994;74:1240 -1244. 50

- 34 Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn S D. Development and evaluation of the Seattle Anginal Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:333-341 .
- 35 Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation.* 2002; 106:43-49.
- 36 Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res* 1993; 2(3): 169-180.
- 37 Nowels D, McGloin J, Westfall JM, Holcomb S. Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Qual Life Res* 2005; 14(1 ):95-105.
- 38 EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 1990; 16(3): 199-208.
- 39 Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; 35(11 ):1095-1108.
- 40 Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care* 2005; 43(3):203-220.
- 41 Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81 - 7.
- 42 K. Meadows, N. Steen, E. McColl, M. Eccles, C. Shiels, J. Hewison, et al., The diabetes health profile (DHP): a new instrument for assessing the psychosocial profile of insulin requiring patients: development and psychometric evaluation, *Qual. Life Res.* 5 (1996) 242-254.
- 43 K.A. Meadows, C. Abrams, A. Sandbaek, Adaptation of the diabetes health profile (DHP-1 ) for use with patients with Type 2 diabetes mellitus: psychometric evaluation and cross-cultural comparison, *Diabet. Med.* 17 (2000) 572-580.

## 【0112】

以下の実施例および図面で本発明をさらに例示する。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0113】

【図1】主要C V エンドポイント ( C V 死亡、非致死性M I 、非致死性脳卒中、または不安定狭心症による入院の複合が発生するまでの時間 ) のカプラン - マイヤー累積曲線 - I T T 集団を示す図である。 C A C 陽性と判定された事象のみが含まれる。

40

【図2】フォレストプロット：主要エンドポイントのそれぞれ個々の心血管系事象の分析 - I T T 集団を示す図である。 C V : 心血管系、 M I : 心筋梗塞、 H R : ハザード比、 C I : 信頼区間。 C A C 陽性と判定された事象のみが含まれる。

【図3】フォレストプロット：副次的エンドポイントのそれぞれ個々の心血管系事象の分析 - I T T 集団を示す図である。 M A C E プラス : C V 死亡、非致死性M I 、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院の複合。 C V : 心血管系、 M I : 心筋梗塞、 H R : ハザード比、 C I : 信頼区間。 C A C 陽性と判定された事象のみが含まれる。

【図4】計画的な通院による平均 H b A 1 c ( % ) のプロット - I T T 集団を示す図である。 S C : スクリーニング、 B L : ベースライン。各グループにおいて測定値と共に少なくとも 30 人の患者の通院のみを表示する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0114】

## 【実施例】

急性冠動脈症候群事象後の 2 型糖尿病患者におけるリキシセナチド投与中の心血管系アウトカムを評価するための無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共

50

## 同試験

### 1 略語

ACS : acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)

AE : adverse event (有害事象)

ANCOVA : analysis of covariance (共変量解析)

BMI : body mass index (肥満指數)

CAC : Cardiovascular Events Adjudication Committee (心血管系事象判定委員会)

CI : confidence interval (信頼区間)

CV : cardiovascular (心血管系)

EOS : End of Study (試験終了時)

GFR : glomerular filtration rate (糸球体ろ過率)

MACE : major cardiovascular adverse event (主要有害心血管系事象)

MI : myocardial infarction (心筋梗塞)

PSAC : Pancreatic Safety Assessment Committee (膵臓に関する安全性評価委員会)

QD : once daily (1日1回)

T2DM : type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病)

TEAE : treatment-emergent adverse event (治療関連有害事象)

UACR : urinary albumin/creatinine ratio (尿中アルブミン/クレアチニン比)

【0115】

2 概要

【0116】

10

20

【表2】

試験の表題：急性冠動脈症候群事象後の2型糖尿病患者におけるリキシセナチド投与中の心血管系アウトカムを評価するための無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験	
試験実施施設：多施設共同：49カ国における888施設	
開発フェーズ：第3相	
目的：	10
主要目的：自発的なバイオマーカー陽性の急性冠動脈症候群（ACS）事象を最近発症した2型糖尿病患者において、リキシセナチドがプラセボと比較して、心血管系（CV）罹患率および心血管系死亡率（心血管系死亡、非致死性心筋梗塞〔MI〕、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院の複合エンドポイント）を減少させることができることを証明すること。	
方法：2型糖尿病（T2DM）のある成人患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照、無作為化（1：1）、2群、並行群間比較、国際共同、第3相試験。	
患者数： 予定：6000例 無作為化：6068例 投与：6063例	
評価対象患者数： 有効性：6068例 安全性：6063例	20
診断および組入れ基準： 世界保健機関（WHO）の基準に従いT2DMの既往のある患者で、バイオマーカーが証明された自発的なACS事象（ST部分上昇型心筋梗塞または非ST部分上昇型心筋梗塞、あるいは不安定狭心症）をスクリーニング前180日以内に発症した者。	
試験治療	
治験薬：AVE001G／リキシセナチド	
処方： 対照薬：同容積のプラセボ、水溶液3mL（カートリッジ入り） 実薬：有効成分300μg（すなわち、100μg/mL）、グリセロール、酢酸ナトリウム三水和物、メチオニン、メタクレゾール、HCl/NaOH、注射用水を含む水溶液3mL（カートリッジ入り）	30
投与経路：皮下注射	
投与レジメン：開始用量として10μg、1日1回（QD）を2週間投与した後、残りの投与期間には安全性および忍容性が許す限り維持用量20μg QDまで增量する。治験薬の用量は、患者が20μgまたは15μg QDの用量で不忍受を示す場合は、15μgまたは10μg QDまで減量することができることとした。治験薬は朝に、朝食前1時間以内に投与した。しかし、患者が有害事象（例えば、恶心または嘔吐）または朝の投与が困難となるような他の状態を呈した場合は、治験責任医師は投与時間を夕方に変更することができた（夕食前1時間以内）。	40

【0117】

【表3】

<p><b>非治験薬：</b>背景治療としての抗糖尿病薬は、治験実施計画書に規定されていなかった。患者の登録のための適格性は、糖尿病治療のための薬物療法を受けていたか否かにかかわらず決定された。二重盲検治療期間中の血糖管理は、臨床ガイドラインに従い治験責任医師の判断に委ねられた。治験責任医師は、適切な措置（すなわち、背景の抗糖尿病治療を調節する、または追加の抗糖尿病薬をラベル表示に従って処方する）を開始することが許された。例外として、その他のG L P - 1受容体作動薬またはD P P - I V阻害薬は試験の全期間を通して禁止された。</p> <p><b>投与期間：</b>最後に無作為化された患者については様々な投与期間で少なくとも10カ月、すべての試験患者について844例の患者が陽性と判断された主要心血管系事象を少なくとも1回発現するまで。</p> <p><b>観察期間：</b>最低10カ月 + 2週間 (7 + 3日間の治験導入期 + 可変の二重盲検治療期 + 3日間の治療後追跡期)</p>	10
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>有効性</b></p> <p><b>主要エンドポイント：</b>心血管系事象判定委員会 (C A C) により陽性と判定された以下のいずれかの事象が最初に発現するまでの時間：心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または不安定狭心症による入院</p> <p><b>副次的エンドポイント：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ C A Cにより陽性と判定された以下のいずれかの事象が最初に発現するまでの時間：心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、または心不全による入院</li> <li>・ C A Cにより陽性と判定された以下のいずれかの事象が最初に発現するまでの時間：心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、心不全による入院、または冠動脈血行再建術</li> <li>・ 尿中アルブミン／クレアチニン比のベースラインから108週目（すなわち、約2年）までの%変化率</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <p>安全性解析には有害事象 (A E)、重篤な有害事象、バイタルサイン、および標準的な血液学的検査および血液生化学検査の値を含めた。</p>	20
<p><b>統計手法：</b></p> <p><b>有効性エンドポイントの解析</b></p> <p>すべての有効性解析は、投与中止の有無とは無関係に、無作為化において割り付けられた投与群に従って解析されるすべての無作為化患者として定義されるI T T集団に基づいて実施した。C V有効性エンドポイントの解析は、試験治療を中止した患者であっても、無作為割付けから試験終了日まで（当日を含む）に発現し、陽性と判定されたC Vエンドポイント事象に基づいて実施した。</p>	30
	40

【0118】

【表4】

主要CVエンドポイント事象が最初に発現するまでの時間は、投与群（リキシセナチド、プラセボ）、および地域（北米、中南米、西欧、東欧、アフリカ／中東、およびアジア／太平洋）を因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。リキシセナチドのプラセボとの比較によるハザード比を、それに関連する両側 95% 信頼区間（CI）と共に推定した。上記の Cox モデルから導かれる両側 95% CI 上限により、(1) ハザード比の両側 95% CI 上限が 1.3 未満であれば、リキシセナチドの許容可能な CV 安全性プロファイルを確認するために非劣性を主張することができ；および (2) ハザード比の両側 95% CI 上限が 1.0 未満であれば、リキシセナチドのプラセボに対する優越性が主張されたとした。記述統計を目的として、p 値もランク検定を用いて計算した。

2 つの副次的複合 CV エンドポイントは、主要有効性エンドポイントに関する記載に従い、同じ Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。いずれかの主要有害心血管系事象（MACE）（すなわち、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中）が最初に発現するまでの時間は、主要 CV エンドポイントの解析に関する記載に従い、同じ Cox モデルを用いて実施した。

尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）のベースラインから 108 週目までの % 変化率は、投与群（リキシセナチド、プラセボ）、地域、ベースラインにおける ACE 阻害薬の摂取（「はい」または「いいえ」）、およびベースラインにおけるアンジオテンシン II 受容体遮断薬の摂取（「はい」または「いいえ」）を固定効果とし、ベースラインにおける尿中アルブミン／クレアチニン比を共変量として用いた共変量解析（ANCOVA）モデルを使用して、ITT 集団に基づき解析した。

#### 安全性エンドポイントの解析

すべての安全性解析は、安全性集団（すなわち、二重盲検治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての無作為化患者）に基づき、二重盲検治験薬の初回投与時から二重盲検治験薬の最終投与の 3 日後までの期間として定義された on-treatment 期について実施した。安全性エンドポイントには、有害事象、臨床検査データ、およびバイタルサインを含めた。「心筋梗塞または不安定狭心症による入院」、「脳卒中」、「心不全による入院」、または「冠動脈血行再建術」専用の CV-AE 用紙に報告された事象は、有効性エンドポイントとして解析されたため、これらの判定結果、重篤度、または治験薬との関係に関わらず安全性解析には含めなかった。

on-treatment 期において報告された腫瘍と疑われる事象、ならびに on-treatment 期および post-treatment 期において報告された腫瘍新生物は、判定済みのアウトカムに基づいて要約した。on-treatment 期と post-treatment 期を合わせた期間における悪性腫瘍全般、および主要ながんの種類のサブカテゴリー（甲状腺、肺、大腸、乳房および前立腺）の患者の数（%）を要約した。

10

20

30

40

【表5】

## 要約：

## 集団の特徴：

人口統計学的特徴は、両投与群間でよく均衡していた。ITT集団の平均年齢は60歳で、男性（69%）および白人（75%）の患者が多く登録された。患者の大多数は肥満または体重過多（BMIの中央値：29.4 kg/m<sup>2</sup>）であった。ベースラインにおける糖尿病の状態（糖尿病の罹病期間、HbA1c、および糖尿病の合併症の発現）は、概して投与群間で同じであった。Qualifying（規定条件を満たす）ACSの特徴は投与群間で同等であり、ほとんどの患者（72%）が無作為化前90日以内にQualifying ACSを発症していた。Qualifying ACSの種類で最もよくみられたのは、ST部分上昇型心筋梗塞（44%）であり、両群の患者の約60%が経皮的冠動脈血行再建術を受けた。

有効性解析および安全性解析には、それぞれ無作為化された6068例すべて、および無作為化され治療を受けた6063例の患者を含めた。これらの患者のうち、治験実施計画書に規定された試験終了時（End of Study：EOS）に最後の試験来院を実施した、または試験の実施期間中に死亡した患者という定義に従い、試験を完了した患者は5853例であった。治験薬への曝露期間の中央値は、リキシセナチド群およびプラセボ群でそれぞれ22.4ヶ月および23.3ヶ月であった。EOS時点での生存状況は、患者の98.8%について得られた。

10

20

30

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)
無作為化され治療を受けた患者	3032 (>99.9%)	3031 (>99.9%)
試験を完了した患者	2924 (96.4%)	2929 (96.5%)
二重盲検治療を完了した患者	2264 (74.6%)	2147 (70.8%)
EOS時点での生存状況が既知の患者	2992 (98.6%)	3005 (99.0%)
生存	2769 (91.3%)	2794 (92.1%)
死亡	223 (7.4%)	211 (7.0%)
LT FU	14 (0.5%)	11 (0.4%)

LT FU：既知の理由なく試験参加を中止し、EOS時点まで治験責任医師がいかなる手段によっても接触することができなかった患者

【0120】

## 【表6】

**有効性に関する結果：**

**主要CVエンドポイント：**

—リキシセナチドをプラセボと比較したときのハザード比は1. 017で、関連する両側95%CIは0. 886～1. 168であった。 Coxモデルにより推定された両側95%CI上限は、予め規定された非劣性マージン1. 3より低く、優越性マージン1. 0より高かった。

—主要CVエンドポイント事象（リキシセナチド群およびプラセボ群でそれぞれ13. 4%および13. 2%）を有する患者のペーセンテージおよび100患者・年当たりの発現頻度（リキシセナチド群およびプラセボ群でそれぞれ6. 39および6. 31）は、いずれも投与群間で同等であった。

—リキシセナチド群およびプラセボ群に関する無作為化から最初の主要CVエンドポイント事象までの時間のカプラン・マイヤー累積曲線は、試験実施期間の大部分にわたり重複していた（図1）。

—複合エンドポイントの個々の要素の結果は、主要複合エンドポイントの解析と一致していた（表7）。

—MACE（心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、および非致死性脳卒中）の解析結果（HR：1. 02、95%CI：0. 887～1. 172）は、主要複合エンドポイント（MACE+不安定狭心症による入院）の結果と一致していた。

**副次的CVエンドポイント：**同様に、副次的複合CVエンドポイントのいずれに関する発現率も、両投与群間で同等であった。

—リキシセナチドをプラセボと比較したときの、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、または心不全による入院の複合エンドポイントのハザード比は0. 968で、関連する両側95%CIは0. 851～1. 102であった。

—リキシセナチドをプラセボと比較したときの、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、心不全による入院、または冠動脈血行再建術の複合エンドポイントのハザード比は0. 997で、関連する両側95%CIは0. 895～1. 111であった。

—複合エンドポイントの個々の要素の結果は、副次的複合エンドポイントの解析と一致していた（図3）。

10

20

30

40

## 【0121】

## 【表7】

尿中アルブミン／クレアチニン比：尿中アルブミン／クレアチニン比 (UACR) の幾何平均は、両投与群においてベースラインから 108 週目まで増加したが (ベースラインからの変化率は、リキシセナチド群およびプラセボ群でそれぞれ 24% および 34%)、リキシセナチド群ではプラセボ群と比較して増加幅が小さかった (UACR のベースラインからの % 变化率におけるリキシセナチド対プラセボ間の差は -0.10% で、95% CI は -0.17 ~ -0.03)。

## 安全性に関する結果：

安全性エンドポイントは、概して両群間で同等であった。

－少なくとも 1 件の治療関連有害事象 (TEAE) を発現した患者の割合は、数値的にリキシセナチド群 (80.7%) の方がプラセボ群 (76.6%) よりも高かった。

－治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者は、リキシセナチド群の方がプラセボ群よりも多かった (それぞれ 11.4% および 7.2%)。この差は主に、GLP-1 受容体作動薬による治療の既知の副作用である恶心および嘔吐が、TEAE としてより高頻度に発現したことによる。

－重篤な TEAE は、リキシセナチド群の患者の 20.6%、およびプラセボ群の患者の 22.1%において報告された。発現頻度は、胆囊炎 (急性または慢性) および胆石症を含む胆囊障害として分類される重篤な TEAE を例外として (32 例 [1.1%] に対し 19 例 [0.6%])、一般に投与群間で同じ、または数値的にリキシセナチド群でプラセボ群と比較して低かった。

－on-treatment 期 (3.1% および 3.2%) と on-study 期 (7.0% および 7.4%) における全死亡の発現率 (心血管系死亡、非心血管系死亡、または原因不明の死亡) は、リキシセナチド群とプラセボ群との間で同等であった。心血管系死亡および非心血管系死亡の発現率もまた、両投与群において同じであった。

－盲検化された肺臓に関する安全性評価委員会 (PSAC) により判定された肺炎および肺がんの発現率は、リキシセナチド投与時の方がプラセボ投与時よりも低かった (肺炎および肺がんについてそれぞれ、5 例 [0.2%] に対し 8 例 [0.3%]、および 3 例 [0.1% 未満] に対し 9 例 [0.3%])。

－リキシセナチド群の患者では、プラセボ群の患者と比較して、より良い血糖管理を維持しながら、重症の症候性低血糖の発現率がより低かった (16 件に対し 37 件 [100 患者・年当たり 0.3 に対し 0.6])。

10

20

30

40

## 【0122】

## 【表8】

## 結論：

ELIXA試験では、ACSを最近発現したT2DM患者において、リキシセナチドの長期投与のCV効果がプラセボと比較して評価された。その結果によりリキシセナチドの長期的CV安全性が証明された。さらに、リキシセナチドは概して安全で忍容性は良好であり、予期されない安全上の懸念は同定されなかった。

10

—人口統計学的および病気に関する特徴は、両投与群間でよく釣合がとれていた。

—両投与群において96%を超える患者が試験を完了し、両投与群において98%を超える患者について試験終了時における生存状況がわかった。

—ELIXA試験では、CVリスクの高いT2DM患者に中央値で22.4ヶ月の期間にわたり投与されたリキシセナチドは：

20

○心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または不安定狭心症による入院の複合主要エンドポイントについて、プラセボに対する非劣性の予め規定された基準を満たした。

○複合主要CVエンドポイントの減少に関しては、プラセボに対する優越性が証明されなかつた。

○複合主要エンドポイントおよび副次的CVエンドポイントの個々の要素（心不全による入院を含む）に対して、一貫した中立的效果を示した。

○アルブミン尿症の悪化を減少させるとと思われた。

○以下と関連付けられた：

- ・腎炎のリスク増大なし
- ・腎新生物のリスク増大なし
- ・重症の症候性低血糖のリスク増大なし

30

## 【0123】

## 3 結果

## 3.1 試験対象患者

## 3.1.1 患者アカウンタビリティ

世界49カ国における888カ所の試験実施施設で計7719例の患者がスクリーニングされ、そのうち6068例の患者が治験薬による二重盲検投与群に1:1の割合で無作為化された（プラセボ群：3034例、リキシセナチド群：3034例）。さらに1例の患者が無作為化されたが、Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA:米国の医療保険の携行性と責任に関する法律)の用紙に署名しなかつたため、ITT集団の6068例の患者には含められなかつた。

40

## 【0124】

無作為化患者のうち5例（プラセボ群の2例およびリキシセナチド群の3例）は治験薬を投与されなかつたが、ITT集団の解析には組み入れられた。

## 【0125】

## 3.1.2 試験の内訳 (Study disposition)

投与群別の患者の内訳を表1に示す。「試験を完了した」患者の数には、治験実施計画書の定義に従ってEOS来院を実施した、または試験実施期間中に死亡した患者が含まれ

50

た。治験依頼者により終了された施設からの患者、追跡不能となった患者、および試験参加を早期に撤回し、その後の治験責任医師との接触を拒否した患者を含め、71例の患者（プラセボ群で42例[1.4%]、およびリキシセナチド群で29例[1.0%]）についてEOSの時点で生存状況が得られなかった。

## 【0126】

試験治療を早期中止した患者は、リキシセナチドを投与された患者の方が、プラセボを投与された患者と比較して数値的に多かった。投与中止の理由として最も多かったのは、両群において「有害事象」および「患者による試験参加の撤回」であった。

## 【0127】

試験中止比率は投与群間で同等であった。試験中止の主な理由は、「患者による試験参加の撤回」であった。10

## 【0128】

## 【表9】

表1－患者の内訳および早期中止の理由－無作為化集団

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)
無作為化されたが治療を受けなかった	2(<0.1%)	3(<0.1%)
無作為化され治療を受けた	3032(>99.9%)	3031(>99.9%)
試験を完了した	2924(96.4%)	2929(96.5%)
最終来院を完了した	2702(89.1%)	2722(89.7%)
死亡	222(7.3%)	207(6.8%)
試験全体の終了時に生存状況が既知	2992(98.6%)	3005(99.0%)
生存	2769(91.3%)	2794(92.1%)
死亡	223(7.4%)	211(7.0%)
試験治療を完了しなかった	768(25.3%)	884(29.1%)
有害事象	310(10.2%)	418(13.8%)
治験依頼者による施設の終了	8(0.3%)	4(0.1%)

## 【0129】

20

30

## 【表10】

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	
患者による試験参加の撤回	398 (13.1%)	414 (13.6%)	
注射を受けることを望まない	119 (3.9%)	116 (3.8%)	
試験手技の実施を望まない、または実施できない	82 (2.7%)	83 (2.7%)	
個人的または家族の問題	127 (4.2%)	137 (4.5%)	
試験のために来院する、または接触されるのを望まない、またはそれができない	70 (2.3%)	78 (2.6%)	
連続する治験薬投与の潜在的リスクを理由とする医師の決定	16 (0.5%)	24 (0.8%)	10
治験実施計画書からの逸脱	15 (0.5%)	10 (0.3%)	
その他	21 (0.7%)	14 (0.5%)	
試験を完了しなかった	110 (3.6%)	105 (3.5%)	
治験依頼者による施設の終了	13 (0.4%)	5 (0.2%)	
患者による試験参加の撤回	83 (2.7%)	88 (2.9%)	
個人的または家族の問題	21 (0.7%)	12 (0.4%)	
有害事象のため	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	
試験のために来院する、または接触されるのを望まない、またはそれができない	60 (2.0%)	71 (2.3%)	
患者の追跡が不可能	14 (0.5%)	11 (0.4%)	
その他	0	1 (<0.1%)	20

IMP: 治験薬

備考：パーセンテージは無作為化患者の数を分母として計算した。

## 【0130】

## 3.1.3 人口統計学的特徴およびベースラインの特徴

人口統計学的特徴は、両投与群間でよく均衡していた（表2）。

## 【0131】

年齢の中央値は60歳で、試験対象集団の約4分の1が65歳以上であった。男性および白人の患者が多く試験に登録された。患者の大部分は肥満または体重過多で、肥満指数(BMI)の中央値は29.4 kg/m<sup>2</sup>であった。

30

## 【0132】

## 【表11】

表2－人口統計学的特徴およびスクリーニングまたはベースラインにおける患者の特徴－無作為化集団

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	計 (N=6068)	
年齢(歳)				
人数	3034	3034	6068	
平均(SD)	60.6 (9.6)	59.9 (9.7)	60.3 (9.7)	40
中央値	61.0	60.0	60.0	
最小値：最大値	30:89	30:93	30:93	

## 【0133】

【表12】

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	計 (N=6068)	
年齢群(歳) [n (%)]				
人数	3034	3034	6068	
50歳未満	377 (12.4%)	464 (15.3%)	841 (13.9%)	
50歳以上、65歳未満	1617 (53.3%)	1567 (51.6%)	3184 (52.5%)	
65歳以上、75歳未満	792 (26.1%)	805 (26.5%)	1597 (26.3%)	
75歳以上	248 (8.2%)	198 (6.5%)	446 (7.4%)	10
性別 [n (%)]				
人数	3034	3034	6068	
男性	2096 (69.1%)	2111 (69.6%)	4207 (69.3%)	
女性	938 (30.9%)	923 (30.4%)	1861 (30.7%)	
人種 [n (%)]				
人数	3034	3034	6068	
白人	2318 (76.4%)	2258 (74.4%)	4576 (75.4%)	
黒人	103 (3.4%)	118 (3.9%)	221 (3.6%)	
アジア人／東洋人	367 (12.1%)	404 (13.3%)	771 (12.7%)	20
その他	246 (8.1%)	254 (8.4%)	500 (8.2%)	
民族 [n (%)]				
人数	3034	3034	6068	
ヒスパニック	903 (29.8%)	865 (28.5%)	1768 (29.1%)	
非ヒスパニック	2131 (70.2%)	2169 (71.5%)	4300 (70.9%)	
ベースラインの体重(kg)				
人数	3032	3033	6065	
平均 (SD)	85.06 (19.64)	84.64 (19.21)	84.85 (19.43)	30
中央値	82.40	82.40	82.40	
最小値：最大値	38.0 : 198.2	40.2 : 232.0	38.0 : 232.0	
ベースラインのBMI(kg/m <sup>2</sup> )				
人数	3032	3033	6065	
平均 (SD)	30.20 (5.79)	30.12 (5.60)	30.16 (5.69)	
中央値	29.29	29.40	29.35	
最小値：最大値	16.9 : 59.3	17.1 : 68.9	16.9 : 68.9	
ベースラインのBMIカテゴリー(kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]				
人数	3032	3033	6065	40
30未満	1681 (55.4%)	1649 (54.4%)	3330 (54.9%)	
30以上	1351 (44.6%)	1384 (45.6%)	2735 (45.1%)	

SD: 標準偏差、BMI: 肥満指数

【0134】

スクリーニングまたはベースラインにおける糖尿病の特徴は、概して投与群間でよく釣合っていた（表3）。両群において患者のおよそ40%がT2DMに長期にわたり（10年以上）罹患しており、試験登録時のHbA1cおよび空腹時血糖（FPG）により表される血糖は比較的コントロールされており、投与群間で均衡していた。患者の75%超に腎機能障害があり、患者の20%超において糸球体ろ過率（GFR）が60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満である。

.73m<sup>2</sup>未満と推定された。スクリーニングでは、両投与群において患者の25%以下にミクロアルブミン尿症または顕性蛋白尿がみられた。

【0135】

【表13】

表3—スクリーニングまたはベースラインにおける疾患の特徴：糖尿病の状態（無作為化集団）

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	計 (N=6068)	
糖尿病の罹病期間（年）				
人数	3034	3031	6065	10
平均 (SD)	9.38 (8.32)	9.20 (8.19)	9.29 (8.25)	
中央値	7.36	7.40	7.38	
最小値：最大値	0.0 : 54.7	0.0 : 50.0	0.0 : 54.7	
糖尿病の罹病期間（年）				
人数	3034	3031	6065	
10年未満	1789 (59.0%)	1828 (60.3%)	3617 (59.6%)	
10年超	1245 (41.0%)	1203 (39.7%)	2448 (40.4%)	
糖尿病発症時の年齢（歳）				20
人数	3034	3031	6065	
平均 (SD)	51.29 (10.72)	50.76 (10.73)	51.02 (10.73)	
中央値	51.00	51.00	51.00	
最小値：最大値	13.0 : 87.0	17.0 : 91.0	13.0 : 91.0	
ベースラインの HbA1c (%)				
人数	3033	3034	6067	
平均 (SD)	7.64 (1.28)	7.72 (1.32)	7.68 (1.30)	
中央値	7.50	7.50	7.50	
最小値：最大値	5.0 : 11.5	4.9 : 13.3	4.9 : 13.3	
ベースラインの FPG (mmol/L)				30
人数	2947	2954	5901	
平均 (SD)	8.20 (2.91)	8.27 (2.82)	8.23 (2.86)	
中央値	7.50	7.60	7.60	
最小値：最大値	2.3 : 28.1	2.5 : 25.1	2.3 : 28.1	
ベースラインの FPG (mg/dL)				
人数	2947	2954	5901	
平均 (SD)	147.79 (52.34)	148.89 (50.86)	148.34 (51.60)	
中央値	135.11	136.91	136.91	
最小値：最大値	41.4 : 506.2	45.0 : 452.2	41.4 : 506.2	40

【0136】

## 【表14】

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	計 (N=6068)
ベースライン尿中アルブミン／クレアチニン比 (mg/g) [n (%)]			
人数	2994	2984	5978
30 mg/g 未満 (正常アルブミン尿症)	2191 (73.2%)	2250 (75.4%)	4441 (74.3%)
30 mg/g 以上、300 mg/g 未満 (ミクロアルブミン尿症)	596 (19.9%)	552 (18.5%)	1148 (19.2%)
300 mg/g 以上 (顕性アルブミン尿症)	207 (6.9%)	182 (6.1%)	389 (6.5%)
			10
ベースラインの推定糸球体ろ過率 (eGFR), n (%)			
人数	3026	3029	6055
15 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> 以上、30 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> 未満 (重症腎障害)	4 (0.1%)	4 (0.1%)	8 (0.1%)
30 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> 以上、60 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> 未満 (中等度腎障害)	744 (24.6%)	655 (21.6%)	1399 (23.1%)
60 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> 以上、90 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> 未満 (軽度腎障害)	1603 (53.0%)	1632 (53.9%)	3235 (53.4%)
90 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> 以上 (正常)	675 (22.3%)	738 (24.4%)	1413 (23.3%)

S D : 標準偏差、H b A 1 c : グリコシル化ヘモグロビン A 1 c 、F P G : f a s t i n g p l a s m a g l u c o s e (空腹時血漿グルコース)。e G F R : 推定糸球体ろ過率、患者の血清クレアチニン濃度、人種、年齢、および性別を4つの変数として用い、M o d i f i c a t i o n o f D i e t i n R e n a l D i s e a s e (MDRD) 式により算出する：  

$$G F R (mL/\text{分} / 1.73 m^2) = 175 \times \text{血清クレアチニン濃度 (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.203} \times 1.212$$

[黒人の場合] × 0.742 [女性の場合]

20

30

## 【0137】

両投与群において患者の大部分 (70%超) が、q u a l i f y i n g (規定条件を満たす) A C S を無作為化前 90 日以内に発現した (表4)。両投与群において最もよくみられた q u a l i f y i n g A C S の種類は S T 部分上昇型心筋梗塞で、その次が非 S T 部分上昇型心筋梗塞であった；患者の 20%未満が不安定狭心症を発症した。各投与群において同じパーセンテージ (61%) の患者が、試験への登録前に A C S の治療のために経皮的冠動脈血行再建術を受けた。ニューヨーク心臓協会 (N Y H A ) 分類および C a n a d i a n C l a s s i f i c a t i o n による心機能の状態および狭心症の重症度は、両群で同じであった。

## 【0138】

## 【表15】

表4—ベースラインにおける疾患の特徴：既定条件を満たす急性冠動脈症候群 (q u a l i f y i n g A C S) の既往—無作為化集団

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	計 (N=6068)
qualifying ACS とスクリーニングとの間の期間 (日)			
人数	3031	3033	6064
平均 (SD)	64.11 (43.81)	63.77 (43.35)	63.94 (43.58)
中央値	52.00	52.00	52.00
最小値：最大値	3.0 : 220.0	3.0 : 251.0	3.0 : 251.0
qualifying ACS と無作為化との間の期間 (日)			
人数	3031	3033	6064
平均 (SD)	72.19 (43.85)	71.83 (43.37)	72.01 (43.61)
中央値	60.00	60.00	60.00
最小値：最大値	10.0 : 227.0	9.0 : 261.0	9.0 : 261.0

## 【0139】

【表16】

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	計 (N=6068)
時間カテゴリー別の、qualifying ACS と無作為化との間の期間 [n (%)]			
人数	3031	3033	6064
30日未満	399 (13.2%)	397 (13.1%)	796 (13.1%)
30日以上、60日未満	1099 (36.3%)	1086 (35.8%)	2185 (36.0%)
60日以上、90日未満	675 (22.3%)	722 (23.8%)	1397 (23.0%)
90日以上	858 (28.3%)	828 (27.3%)	1686 (27.8%)
			10
Qualifying ACS [n (%)]			
人数	3032	3033	6065
ST部分上昇型心筋梗塞	1317 (43.4%)	1349 (44.5%)	2666 (44.0%)
非ST部分上昇型心筋梗塞	1183 (39.0%)	1165 (38.4%)	2348 (38.7%)
不安定狭心症	528 (17.4%)	514 (16.9%)	1042 (17.2%)
不明	4 (0.1%)	5 (0.2%)	9 (0.1%)
Qualifying ACS: ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類 [n (%)]			
人数	2936	2948	5884
I	1754 (59.7%)	1816 (61.6%)	3570 (60.7%)
II	962 (32.8%)	940 (31.9%)	1902 (32.3%)
III	190 (6.5%)	166 (5.6%)	356 (6.1%)
IV	30 (1.0%)	26 (0.9%)	56 (1.0%)
			20
Qualifying ACS: Canadian Classificationに基づき最悪の狭心症の重症度 [n (%)]			
人数	3020	3015	6035
I	610 (20.2%)	611 (20.3%)	1221 (20.2%)
II	488 (16.2%)	466 (15.5%)	954 (15.8%)
III	212 (7.0%)	234 (7.8%)	446 (7.4%)
IV	122 (4.0%)	145 (4.8%)	267 (4.4%)
NA	1588 (52.6%)	1559 (51.7%)	3147 (52.1%)
			30
qualifying ACS に対し経皮的冠動脈血行再建術を受けた患者 [n (%)]			
人数	3032	3033	6065
はい	1865 (61.5%)	1875 (61.8%)	3740 (61.7%)
いいえ	1167 (38.5%)	1158 (38.2%)	2325 (38.3%)

SD: 標準偏差、ACS: 急性冠動脈症候群、CABG: 冠状動脈バイパス移植術、MI: 心筋梗塞

40

【0140】

## 3.1.4 用量および曝露期間

治験薬の開始用量として最初の2週間は10 µg QDを投与し、その後は20 µg QDまで增量し、試験実施期間中はその用量が維持された。不忍容がみられた場合は、治験責任医師が用量を15 µgまたは10 µg QDまで減量することが許された。両群において患者の大部分が、試験の最大用量である20 µg QDを投与された（表5）。目標用量である20 µg QDを試験終了時まで維持した患者の数は、プラセボ群（96.5%）の方がリキシセナチド群（85.5%）よりも多かった。

【0141】

50

## 【表17】

表5－二重盲検治療期終了時の最終用量別の患者の人数（%）－安全性集団

最終用量	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)	
5 µg	0	5 (0.2%)	
10 µg	86 (2.8%)	312 (10.3%)	
15 µg	18 (0.6%)	122 (4.0%)	
20 µg	2926 (96.5%)	2591 (85.5%)	
30 µg	1 (<0.1%)	0	10
40 µg	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	

用量＝リキシセナチドの用量または同じ容積のプラセボ

備考：パーセンテージは、無作為化され治験薬に曝露された集団の人数を分母として用いて計算した。

## 【0142】

治験薬への累積曝露期間は、プラセボ群の方がリキシセナチド群よりも数値的に長かった。治験薬への曝露期間の中央値はリキシセナチドで22.4ヶ月、プラセボで23.3ヶ月であった（表6）。リキシセナチド群における患者の80%超が1年、66%が1.5年、および45%が2年を超える期間にわたり投与された。

## 【0143】

## 【表18】

10

表6－治験薬への曝露－安全性集団

	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)	
治験薬への累積曝露期間（患者・年）	5888.7	5690.2	
治験薬投与期間（日）			
人数	3007	3005	
平均 (SD)	715.3 (330.7)	691.6 (348.1)	30
中央値	698.0	673.0	
最小値：最大値	1:1548	1:1572	
カテゴリー別の治験薬投与期間 [n(%)]			
欠測	25 (0.8%)	26 (0.9%)	
26週間未満	255 (8.4%)	348 (11.5%)	
26週間以上、52週間未満	156 (5.1%)	163 (5.4%)	
52週間以上、78週間未満	498 (16.4%)	484 (16.0%)	
78週間以上、104週間未満	680 (22.4%)	643 (21.2%)	
104週間以上、130週間未満	561 (18.5%)	545 (18.0%)	
130週間以上、156週間未満	436 (14.4%)	406 (13.4%)	40
156週間以上、182週間未満	261 (8.6%)	255 (8.4%)	
182週間以上、208週間未満	149 (4.9%)	143 (4.7%)	

## 【0144】

20

【表19】

	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
208週間以上	11 (0.4%)	18 (0.6%)
カテゴリー別の累積治験薬投与期間 [n (%)]		
26週間以上	2752 (90.8%)	2657 (87.7%)
52週間以上	2596 (85.6%)	2494 (82.3%)
78週間以上	2098 (69.2%)	2010 (66.3%)
104週間以上	1418 (46.8%)	1367 (45.1%)
130週間以上	857 (28.3%)	822 (27.1%)
156週間以上	421 (13.9%)	416 (13.7%)
182週間以上	160 (5.3%)	161 (5.3%)
208週間以上	11 (0.4%)	18 (0.6%)

S D : 標準偏差、I M P : 治験薬。備考 : 患者は無作為割付けにより実際に受けた治療群に属するとみなされる。  
治験薬曝露期間 = (二重盲検治験薬の最終投与日 - 二重盲検治験薬の初回投与日) + 1 日。

## 【0145】

## 3.2 有効性

## 3.2.1 主要有効性エンドポイント

主要C Vエンドポイント事象を発現した患者のパーセンテージ(リキシセナチド群およびプラセボ群でそれぞれ13.4%および13.2%)、ならびに100患者・年当たりの発現頻度(リキシセナチド群およびプラセボ群でそれぞれ6.39および6.31)はいずれも、投与群間で同等であった(表7)。

## 【0146】

リキシセナチドをプラセボと比較したときのハザード比は1.017で、関連する両側95%CIは0.886~1.168であった。CoXモデルから推定された両側95%CI上限は予め規定された非劣性マージン1.3より低かったが、1.0よりは高かった；よって、主要C Vエンドポイントに関してリキシセナチドのプラセボに対する非劣性は証明されたが、優越性は示されなかった。

## 【0147】

主要複合エンドポイントに含まれた主要エンドポイントのそれぞれの種類の投与群別のパーセンテージは、複合エンドポイントの結果と一致していた(表7)。

## 【0148】

## 【表20】

表7－主要心血管系エンドポイントの解析(心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または不安定狭心症による入院の複合エンドポイントが最初に発現するまでの期間)－ITT集団

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	ハザード比 (95% CI) <sup>c</sup>	ログランク検定 p値
心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、 非致死性脳卒中、または不安定狭心症 による入院の複合エンドポイント*			1.017 (0.886, 1.168)	0.8542
事象発現患者数(%)	399 (13.2%)	406 (13.4%)	-	-
事象の総患者年数 <sup>a</sup>	6328.2	6356.8	-	-
100患者・年当たりの発現率 <sup>b</sup>	6.31	6.39	-	-

## 【0149】

## 【表21】

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	ハザード比 (95% CI) <sup>c</sup>	ログランク検定 p 値	
複合エンドポイントの最初の事象の種類					
心血管系死亡	93 (3.1%)	88 (2.9%)	-	-	
非致死性心筋梗塞	247 (8.1%)	255 (8.4%)	-	-	
非致死性脳卒中	49 (1.6%)	54 (1.8%)	-	-	
不安定狭心症による入院	10 (0.3%)	9 (0.3%)	-	-	10

\* CACにより陽性と判定された事象のみを含めた。

CV：心血管系、MI：心筋梗塞、CI：信頼区間。

a 無作為割付け日から最初の事象の発現日まで、または事象を発現しなかった患者については試験中止日（試験終了日）までの期間として計算した。

b 事象を発現した患者の数を事象の総患者年数で割り、100をかけた数として計算した。

c ITT集団に基づき、投与群（リキシセナチド、プラセボ）、および地域（北米、中南米、西欧、東欧、アフリカ／中東、およびアジア／太平洋）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定された、リキシセナチドをプラセボと比較したときのハザード比と、関連する両側 95% CI。

同じ日に複数の事象が発現した場合は、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院の順序に従って事象をカテゴリーに数えた。

## 【0150】

20

リキシセナチド群およびプラセボ群に関する無作為化から最初の主要 CV エンドポイント事象が発現するまでの時間のカプラン・マイヤー累積曲線は、試験実施期間の大部分にわたり重複していた（図1）。

## 【0151】

30

## MACE エンドポイントの解析

「不安定狭心症による入院」を除外した複合 MACE エンドポイントの結果は、主要エンドポイントの結果と一致しており、投与群間で同様な発現率を示した（表8）。リキシセナチドをプラセボと比較したときの中立的なハザード比が観察され、関連する両側 95% CI 上限は 1.3 未満であった。

## 【0152】

30

## 【表22】

表8—主要有害心血管系事象（MACE）の解析（心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の複合エンドポイントが最初に発現するまでの期間）－ITT集団

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	ハザード比 (95% CI) <sup>c</sup>	ログランク検定 p 値	
心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の複合エンドポイント*			1.02 (0.887, 1.172)	0.8234	
事象発現患者数 (%)	392 (12.9%)	400 (13.2%)	-	-	
事象の総患者年数 <sup>a</sup>	6340.2	6368.7	-	-	
100患者・年当たりの発現率 <sup>b</sup>	6.18	6.28	-	-	40

CV：心血管系、MI：心筋梗塞、CI：信頼区間。

\* CACにより陽性と判定された事象のみを含めた。

a 無作為割付け日から最初の事象の発現日まで、または事象を発現しなかった患者については試験中止日（試験終了日）までの期間として計算した。

b 事象を発現した患者の数を事象の総患者年数で割り、100をかけた数として計算した。

c ITT集団に基づき、投与群（リキシセナチド、プラセボ）、および地域（北米、中南米、西欧、東欧、アフリカ／中東、およびアジア／太平洋）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定された、リキシセナチドをプラセボと比較したときのハザード比と、関連する両側 95% CI。

## 【0153】

50

### 個々の主要エンドポイント

複合主要エンドポイントの個々の要素が最初に発現するまでの時間の解析結果を、フォレストプロットとして示す（図2）。全体的に、これらの結果は複合主要エンドポイントと一致する。「脳卒中」事象は数値的にリキシセナチド群に多くみられた；しかし、事象件数の差（リキシセナチド群67件に対し、プラセボ群60件）は小さく、95%CIは広く、1をまたいでいた。さらに、致死性脳卒中の報告頻度はリキシセナチド群の方がプラセボ群よりも低かった（表13）。

【0154】

3.2.2 その他の重要な有効性エンドポイント

3.2.2.1 副次的CVエンドポイント

10

主要CVエンドポイントの解析結果と一致して、「心不全による入院」または「心不全による入院」と「冠動脈血行再建術」の両方を追加した複合エンドポイントの事象率は、投与群間で同等であった。それぞれの複合エンドポイントに関するハザード比、95%CI、および記述的p値を表9に示す。

【0155】

【表23】

表9－副次的複合心血管系エンドポイントの解析－ITT集団

	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)	ハザード比 (95% CI) <sup>c</sup>	ログランク検定 p値
心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、または心不全による入院の複合*			0.968 (0.851, 1.102)	0.5823
事象発現患者数 (%)	469 (15.5%)	456 (15.0%)	-	-
事象の総患者年数 <sup>a</sup>	6209.2	6269.6	-	-
100患者・年当たりの発現率 <sup>b</sup>	7.55	7.27	-	-
心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、心不全による入院、または冠動脈血行再建術の複合*			0.997 (0.895, 1.111)	0.963
事象発現患者数 (%)	659 (21.7%)	661 (21.8%)	-	-
事象の総患者年数 <sup>a</sup>	5904.5	5946.9	-	-
100患者・年当たりの発現率 <sup>b</sup>	11.16	11.12	-	-

CV：心血管系、MI：心筋梗塞、CI：信頼区間。

\* CACにより陽性と判定された事象のみを含めた。

<sup>a</sup> 無作為割付け日から最初の事象の発現日まで、または事象を発現しなかった患者について試験中止日（試験終了日）までの期間として計算した。

<sup>b</sup> 事象を発現した患者の数を事象の総患者年数で割り、100をかけた数として計算した。

<sup>c</sup> ITT集団に基づき、投与群（リキシセナチド、プラセボ）、および地域（北米、中南米、西欧、東欧、アフリカ／中東、およびアジア／太平洋）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定された、リキシセナチドをプラセボと比較したときのハザード比と、関連する両側95%CI。

30

【0156】

### 個々の副次的エンドポイント

MACE+「心不全による入院」、およびMACE+「心不全による入院」または「冠動脈血行再建術」を含めた複合副次的エンドポイントの個々の要素が最初に発現するまでの時間の解析結果を、図3に示す。

【0157】

プラセボとの比較によるリキシセナチドのハザード比と関連する両側95%CIは、リキシセナチドによる治療がプラセボと比較して、心不全による入院、または心不全による入院および冠動脈血行再建術の両方の発現率を増加または減少させなかつことを示唆する。

40

50

## 【0158】

## 3.2.2.2 尿中アルブミン／クレアチニン比 (UACR)

UACRを0、24、76、108週目および試験終了時(EOC)に測定し、ベースラインから108週目までの%変化率を要約した(表10)。ベースラインにおける幾何平均値は、両投与群において同じであった。UACRの幾何平均は、両投与群においてベースラインから108週目まで増加したが、リキシセナチド群ではプラセボ群と比較してその増加幅が小さかった(UACRのベースラインからの%変化率においてリキシセナチド群をプラセボ群と比較したときの差は-0.10%で、95%CIは-0.17~-0.03であった)。

## 【0159】

## 【表24】

表10-US単位(mg/g)で表した尿中アルブミン／クレアチニン比におけるベースラインから108週目までの%変化率の解析(LOCF)-ITT集団

尿中アルブミン／クレアチニン比(mg/g)	プラセボ (N=3034)	リキシセナチド (N=3034)
ベースライン		
人数	2830	2803
幾何平均 (SD)	17.36 (26.53)	16.04 (23.32)
中央値	10.36	10.03
最小値：最大値	1.24 : 76025.07	1.77 : 155074.87
108週目(LOCF)		
人数	2830	2803
幾何平均 (SD)	22.99 (39.16)	19.90 (31.36)
中央値	13.39	11.89
最小値：最大値	2.15 : 19710.58	1.44 : 16047.83
ベースラインから108週目までの%変化率(LOCF <sup>a</sup> )		
幾何平均に基づく	0.32	0.24
ANCOVAモデル <sup>b</sup> から推定された幾何平均に基づく(SE)	0.34 (0.03)	0.24 (0.03)
リキシセナチド対プラセボ <sup>c</sup> (SE)	-0.10 (0.04)	
95% CI	(-0.17, -0.03)	

SD:標準偏差、LOCF: last observation carried forward、SE:標準誤差、CI:信頼区間。

<sup>a</sup> 108週目における欠測値については、LOCF法により、投与中止の有無に関わらず、ベースライン後で入手できる108週目より前の尿中アルブミン／クレアチニン比の最後の測定値を取って、108週目の値として用いる。

<sup>b</sup> 尿中アルブミン／クレアチニン比をまず対数変換した。その後ベースラインからの変化を、投与群(リキシセナチド、プラセボ)、地域、ベースラインにおけるACE阻害薬の摂取(「はい」または「いいえ」)、およびベースラインにおけるアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)の摂取(「はい」または「いいえ」)を固定効果とし、ベースラインにおける尿中アルブミン／クレアチニン比を共変量として用いたANCOVAモデルを用いて解析した。対数スケールで表した結果を逆変換することにより、幾何平均の推定値を得た。

<sup>c</sup> ANCOVAモデルによる推定値に基づき計算した。

地域:北米、中南米、西欧、東欧、アフリカ／中東、およびアジア／太平洋。

## 【0160】

## 3.2.2.3 HbA1cのベースラインからの変化

ベースラインにおける平均HbA1cは、両投与群の患者で同等であった(リキシセナチド群で7.72%に対し、プラセボ群で7.64%)。HbA1cの平均値は、両投与群

10

20

30

40

50

群において試験実施期間中に減少した。全試験実施期間を通して、各観察時にリキシセナチド群でプラセボ群よりも大きな減少幅がみられた（図4）。

#### 【0161】

##### 3.3 安全性

###### 3.3.1 T E A E

備考：統計に関するセクションで述べたように、「心筋梗塞（M I）または不安定狭心症による入院」、「脳卒中」、「心不全による入院」、または「冠動脈血行再建術」専用のC V A E用紙に報告された事象は、それらの判定結果、重篤度、または治験薬との関係に関わらず、すべてエンドポイントとして報告されたため、この表には含まれない。

10

#### 【0162】

T E A Eを少なくとも1件発現した患者の割合は、リキシセナチド群でプラセボ群と比較して数値的により高かったが、重篤なT E A Eを発現した患者の割合は、数値的にプラセボ群の方がリキシセナチド群よりも高かった（表11）。死亡に至ったT E A Eを発現した患者のパーセンテージは、両群間で同等であった。

#### 【0163】

有害事象のため治験薬の投与を中止した患者は、リキシセナチド群の方がプラセボ群よりも多かった。リキシセナチドの第3相試験で以前に観察されていたように、この群間差は主に、G L P - 1受容体作動薬の既知の副作用である恶心および嘔吐によるT E A Eのより高い頻度に起因していた。

20

#### 【0164】

##### 【表25】

表11—on-treatment期の有害事象の概要—安全性集団

	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
いずれかのon-treatment AEを発現した患者	2321 (76.6%)	2447 (80.7%)
いずれかの重篤なon-treatment AEを発現した患者	669 (22.1%)	625 (20.6%)
いずれかの死亡に至ったon-treatment AEを発現した患者	64 (2.1%)	74 (2.4%)
いずれかの永続的な投与中止に至ったon-treatment AEを発現した患者	217 (7.2%)	347 (11.4%)

AE: 有害事象。

30

On-treatment AE: on-treatment期に発現又は悪化した（治験責任医師の見解による）、あるいは重篤となった有害事象。

On-treatment期 = 治験薬の初回投与から投与中止の3日後までの期間。

n(%) = 少なくとも1件のon-treatment AEを発現した患者の人数およびパーセンテージ。

#### 【0165】

##### 3.3.2 死亡

C A Cがすべての死亡をレビューし、死亡の主要原因是治験責任医師による診断に関わらずC A Cが判定した。C A Cの判定による心血管系および非心血管系死亡、または原因不明の死亡（判定のためには情報が不十分なため）の発現率を、on-treatment期およびon-study期について要約した。

40

#### 【0166】

on-treatment期およびon-study期におけるすべての死亡の発現率は、リキシセナチド群とプラセボ群との間で同等であり（表12）、C A Cの判定による死亡の主要原因別のon-study期における死亡も同等であった（表13）。

#### 【0167】

## 【表26】

表12－試験の期間別 (on-study, on-treatment, post-study) および CAC の判定による死亡の  
主要原因別の、死亡患者の数 (%) －安全性集団

	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
on-study 期における死亡 <sup>a</sup>	223 (7.4%)	211 (7.0%)
心血管系死亡	158 (5.2%)	156 (5.1%)
非心血管系死亡	58 (1.9%)	46 (1.5%)
原因不明	7 (0.2%)	9 (0.3%)
on-treatment 期における死亡 <sup>b</sup>	96 (3.2%)	93 (3.1%)
心血管系死亡	86 (2.8%)	76 (2.5%)
非心血管系死亡	10 (0.3%)	13 (0.4%)
原因不明	0	4 (0.1%)
post-study 期における死亡 <sup>c</sup>	0	1 (<0.1%)

CAC : 心血管系事象判定委員会、CV : 心血管系。

<sup>a</sup> On-study 期＝患者の無作為化から試験終了日までの期間。<sup>b</sup> On-treatment 期＝治験薬の初回投与から投与中止の3日後までの期間。<sup>c</sup> 試験終了後に起こり、データベースに報告された死亡を含む。

## 【0168】

20

## 【表27】

表13－CAC の判定による死亡の主要原因別の、on-study 期における死亡患者の数 (%)  
－安全性集団

種類	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
あらゆる死亡	223 (7.4%)	211 (7.0%)
心血管系死亡	158 (5.2%)	156 (5.1%)
致死性心筋梗塞	23 (0.8%)	35 (1.2%)
心不全	24 (0.8%)	18 (0.6%)
突然死	58 (1.9%)	66 (2.2%)
1時間未満での生存が証言または最後に目撃された	41 (1.4%)	44 (1.5%)
1時間以上および24時間未満で生存が最後に目撃された	17 (0.6%)	22 (0.7%)
推定される突然死	4 (0.1%)	4 (0.1%)
推定される心血管系死亡	25 (0.8%)	12 (0.4%)
致死性脳卒中	18 (0.6%)	13 (0.4%)
虚血性	8 (0.3%)	6 (0.2%)
虚血性、出血性変化を伴う	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
出血性	8 (0.3%)	3 (<0.1%)
臨床的	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
致死性肺塞栓症	1 (<0.1%)	0
心血管系手技による	3 (<0.1%)	6 (0.2%)
CABG	1 (<0.1%)	4 (0.1%)
PCI / ステント留置	0	1 (<0.1%)
弁に関する	0	0
その他の心血管系手技による	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)

## 【0169】

40

【表28】

種類	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)	
その他の心血管系死亡	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	
非心血管系死亡	58 (1.9%)	46 (1.5%)	
感染症	17 (0.6%)	13 (0.4%)	
悪性疾患	21 (0.7%)	22 (0.7%)	
肺に関する	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	10
胃腸に関する	10 (0.3%)	3 (<0.1%)	
腎臓に関する	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	
偶発的	0	1 (<0.1%)	
自殺	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	
糖尿病関連	1 (<0.1%)	0	
その他の非心血管系死亡	0	3 (<0.1%)	
死亡原因不明	7 (0.2%)	9 (0.3%)	

CAC: 心血管系事象判定委員会。

On-study 期 = 患者の無作為化から試験終了日までの期間。 20

## 【0170】

## 3.3.3 重篤な有害事象 (SAE)

表14は、KRMスペースの制限による重篤なTEAEの修正表である。これには、重篤なTEAE (n / %) が主要な器官別大分類 (SOC) 別に含まれている。HLGTおよびHLT別の重篤なTEAEは、発現率が0.4%を超え、かつリキシセナチド群でプラセボ群よりも高かった場合にのみ表示されている。

## 【0171】

重篤なTEAEの発現率は、投与群間でよく均衡していた。重篤なTEAEは、リキシセナチド群およびプラセボ群でそれぞれ、患者の20.6%と22.1%において報告された(表14)。 30

## 【0172】

重篤なTEAEのカテゴリーの頻度は、一般に投与群間で同じであるか、またはプラセボ群と比較してリキシセナチド群の方が数値的に低かった。但し、胆囊炎(急性または慢性)および胆石症を含め、胆囊障害として分類された重篤なTEAEは例外とする(リキシセナチド群とプラセボ群で、それぞれ32例[1.1%]に対し19例[0.6%])。

## 【0173】

## 【表29】

表14—主要SOC, HLT, HLT およびPT別に示した、重篤なon-treatment期の有害事象を発現した患者の数(%) —安全性集団 40

## 主要な器官別大分類

HLGT: High Level Group Term(高位グループ用語)

HLT: High Level Term(高位語)

基本語(PT) n(%)

あらゆる分類

プラセボ  
(N=3032) リキシセナチド  
(N=3031)

669 (22.1%) 625 (20.6%)

## 【0174】

50

【表30】

主要な器官別大分類		プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)	
HLGT: High Level Group Term (高位グループ用語)				
HLT: High Level Term (高位語)				
基本語 (PT) n(%)				
感染症および寄生虫症		186 (6.1%)	173 (5.7%)	
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症		154 (5.1%)	150 (4.9%)	
HLT: 腹部および消化管感染		20 (0.7%)	25 (0.8%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		61 (2.0%)	72 (2.4%)	10
HLGT: 悪性および詳細不明の消化管新生物		16 (0.5%)	19 (0.6%)	
HLT: 悪性結腸直腸新生物		7 (0.2%)	13 (0.4%)	
HLGT: 悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物		9 (0.3%)	12 (0.4%)	
HLT: 悪性前立腺新生物		8 (0.3%)	12 (0.4%)	
血液およびリンパ系障害		14 (0.5%)	14 (0.5%)	
内分泌障害		3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	
代謝および栄養障害		57 (1.9%)	33 (1.1%)	
HLGT: 電解質および水分バランス異常		12 (0.4%)	15 (0.5%)	
精神障害		5 (0.2%)	9 (0.3%)	
神経系障害		53 (1.7%)	47 (1.6%)	20
眼障害		13 (0.4%)	9 (0.3%)	
耳および迷路障害		4 (0.1%)	5 (0.2%)	
心臓障害		107 (3.5%)	83 (2.7%)	
HLGT: 不整脈		71 (2.3%)	49 (1.6%)	
HLT: 心室性不整脈および心停止		13 (0.4%)	14 (0.5%)	
血管障害		71 (2.3%)	59 (1.9%)	
HLGT: 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死		19 (0.6%)	19 (0.6%)	
HLT: 末梢血管収縮、壊死および血行不全		13 (0.4%)	14 (0.5%)	
呼吸器、胸郭および縫隔障害		58 (1.9%)	58 (1.9%)	
胃腸障害		81 (2.7%)	66 (2.2%)	
肝胆道系障害		28 (0.9%)	36 (1.2%)	30
HLGT: 胆囊障害		19 (0.6%)	32 (1.1%)	
HLT: 胆囊炎および胆石症		19 (0.6%)	31 (1.0%)	
皮膚および皮下組織障害		18 (0.6%)	14 (0.5%)	
筋骨格系および結合組織障害		35 (1.2%)	32 (1.1%)	
HLGT: 関節障害		9 (0.3%)	13 (0.4%)	
腎および尿路障害		48 (1.6%)	48 (1.6%)	
HLGT: 腎障害 (腎症を除く)		32 (1.1%)	33 (1.1%)	
HLT: 腎不全および腎機能障害		31 (1.0%)	32 (1.1%)	
生殖系および乳房障害		5 (0.2%)	13 (0.4%)	
一般・全身障害および投与部位の状態		58 (1.9%)	64 (2.1%)	40
HLGT: 全身障害 NEC		51 (1.7%)	54 (1.8%)	
HLT: 痛覚および不快感 NEC		44 (1.5%)	49 (1.6%)	
臨床検査		19 (0.6%)	10 (0.3%)	
傷害、中毒および処置合併症		50 (1.6%)	44 (1.5%)	
HLGT: 損傷 NEC		16 (0.5%)	17 (0.6%)	

【0175】

## 【表31】

主要な器官別大分類	HLGT: High Level Group Term (高位グループ用語)	HLT: High Level Term (高位語)	基本語 (PT) n(%)	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
HLT: 部位不明の損傷 NEC				10 (0.3%)	11 (0.4%)
外科および内科処置				6 (0.2%)	6 (0.2%)
社会環境				0	1 (<0.1%)

10

備考: SOC: 器官別大分類、HLGT: 高位グループ用語、HLT: 高位語、On-treatment AE: on-treatment 期に発現または悪化した（治験責任医師の見解による）、あるいは重篤となった有害事象。

On-treatment 期 = 治験薬の初回投与から投与中止の3日後までの期間、

n (%) = 少なくとも1件のon-treatment AEを発現した患者の数およびパーセンテージ

## 【0176】

3.3.4 その他の重大な有害事象

3.3.4.1 膀胱炎

膀胱炎が両投与群において低頻度で起こり（表15）、膀胱炎の疑いで判定に送られた患者のパーセンテージは、リキシセナチド群とプラセボ群との間で同じであった。PSACにより確認されたあらゆる種類の膀胱炎をTEAEとして発現した患者は、リキシセナチド群の方がプラセボ群よりも少なかった。

20

## 【0177】

## 【表32】

表15 – on-treatment 期に膀胱炎の判定のためにPSACに送られた事象の要約  
– 安全性集団

種類	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
曝露の総患者年数	5942.69	5757.09

30

判定のためにPSACに送られた事象

事象発現患者数	32 (1.1%)	36 (1.2%)
事象件数	34	47

膀胱炎についてPSACにより「はい」と判定された事象

事象発現患者数	8 (0.3%)	5 (0.2%)
事象件数	8	5

急性膀胱炎についてPSACにより「はい」と判定された事象

事象発現患者数	7 (0.2%)	2 (<0.1%)
事象件数	7	2

40

急性または慢性膀胱炎についてPSACにより「はい」と判定された事象

事象発現患者数	0	1 (<0.1%)
事象件数	0	1

慢性膀胱炎についてPSACにより「はい」と判定された事象

## 【0178】

## 【表33】

種類	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
事象発現患者数	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
事事件数	1	2
不明の腫瘍について PSAC により「はい」と判定された事象		
事象発現患者数	0	0
事事件数	0	0
		10
腫瘍について PSAC により「いいえ」と判定された事象		
事象発現患者数	24 (0.8%)	32 (1.1%)
事事件数	25	42
PSAC により事象の決定のためには資料が不十分と判定された事象		
事象発現患者数	1 (<0.1%)	0
事事件数	1	0

PSAC: 腫瘍に関する安全性評価委員会。

On-treatment 期 = 治験薬の初回投与から投与中止の 3 日後までの期間。

曝露の患者年数は、治験薬の初回注射から最終注射までの期間に 3 日間を加えた期間として計算する。

20

## 【0179】

## 3 . 3 . 4 . 2 腫がん

腫がんは、on-treatment 期および post-treatment 期を合わせた期間において低頻度で起こった（表16）。PSAC により確認された、観察された腫悪性腫瘍の発現率は、リキシセナチド群においてプラセボ群よりも低かった（それぞれ、3例 [0.1%未満] に対し 9例 [0.3%]）。

## 【0180】

PSAC により試験治療と関連する可能性があるとみなされた腫がんは、リキシセナチド群の患者ではみられず、プラセボ群では 2 例に発現した（表17）。

30

## 【0181】

## 【表34】

表16 – on-treatment 期および post-treatment 期を合わせた期間において、腫新生物の判定のために PSAC に送られた事象の要約－安全性集団

種類	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
フォローアップの総患者年数	6690.75	6730.22
判定のために PSAC に送られた事象		
事象発現患者数	11 (0.4%)	5 (0.2%)
事事件数	11	5
PSAC により悪性腫新生物と判定された事象		
事象発現患者数	9 (0.3%)	3 (<0.1%)
事事件数	9	3
PSAC により良性腫新生物と判定された事象		

40

## 【0182】

50

## 【表35】

種類	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)	
事象発現患者数	0	1 (<0.1%)	
事事件数	0	1	
PSAC により事象の決定のためには資料が不十分と判定された事象			
事象発現患者数	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	10
事事件数	1	1	

PSAC: 膜臓に関する安全性評価委員会。

On-treatment 期 = 治験薬の初回投与から投与中止の 3 日後までの期間。

Post-treatment 期 = 治験薬の最終投与の 4 日後から開始する期間 (on-treatment 期の後)。

フォローアップの患者年数は、初回投与から最終接触日または死亡日までの期間として計算する。

## 【0183】

## 【表36】

表17－治験薬との因果関係別の、on-treatment 期および post-treatment 期を合わせた期間において PSAC により悪性膜臓新生物と判定された事象を発現した患者の数 (%)  
－安全性集団

20

	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
PSAC により悪性膜臓新生物と判定された事象を発現した患者の数		
関連あり	0	0
関連の可能性あり	2 (<0.1%)	0
おそらく関連なし	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
関連なし	4 (0.1%)	1 (<0.1%)

PSAC: 膜臓に関する安全性評価委員会。

On-treatment 期 = 治験薬の初回投与から投与中止の 3 日後までの期間。

Post-treatment 期 = 治験薬の最終投与の 4 日後から開始する期間 (on-treatment 期の後)。

30

## 【0184】

## 3 . 3 . 4 . 3 その他の悪性事象および詳細不明の腫瘍

標準化 M e d D R A クエリ ( S M Q ) を用いて、「悪性または詳細不明の腫瘍」を解析に使用した。ここに示す有害事象には、がんおよび詳細不明の新生物（例えば、結節および新生物）が含まれる。予め規定された 5 つの悪性腫瘍のカテゴリーを表に要約する。

## 【0185】

あらゆる種類の悪性腫瘍について、認められた発現率はリキシセナチド投与群 (3 . 5 %) の方がプラセボ群 (2 . 9 %) と比較して数値的により高かった（表18）。個々のカテゴリーについては、報告された甲状腺がん、肺がん、および乳がんの事象は均衡していた。リキシセナチド群において報告された大腸がんおよび前立腺がんの事象は、プラセボ群と比較して数値的に多かった。

40

## 【0186】

本試験において、甲状腺 C 細胞の腫瘍または過形成の事象は報告されなかった。

## 【0187】

## 【表37】

表18—on-treatment期およびpost-treatment期を合わせた期間において悪性腫瘍を発現した患者の数(%)—安全性集団

	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)	10
悪性事象を発現したすべての患者	89/3032 (2.9%)	105/3031 (3.5%)	
甲状腺	8/3032 (0.3%)	11/3031 (0.4%)	
肺	12/3032 (0.4%)	8/3031 (0.3%)	
大腸	11/3032 (0.4%)	17/3031 (0.6%)	
乳房 <sup>a</sup>	3/937 (0.3%)	3/920 (0.3%)	
前立腺 <sup>b</sup>	8/2095 (0.4%)	14/2111 (0.7%)	

On-treatment期=治験薬の初回投与から投与中止の3日後までの期間。

Post-treatment期=治験薬の最終投与の4日後から開始する期間(on-treatment期の後)。

全体的悪性度は、MedDRA SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」における基本語により定義される(#20000091)。サブカテゴリーによるさらなる分類(甲状腺、肺、大腸、乳房、および前立腺)が、このSMQに基づいて行われる。

<sup>a</sup> 乳がん／悪性腫瘍の事象は、女性のみについて要約される。

<sup>b</sup> 前立腺がん／悪性腫瘍の事象は、男性のみに関係する。

## 【0188】

20

## 3.3.4.4 重症低血糖

100患者・年当たりの事象率または事象を発現した患者のパーセンテージとして評価した重症の症候性低血糖の発現率は、両投与群において低かった(表19)。リキシセナチドを投与された患者においては、重症の症候性低血糖を発症した患者の数がプラセボを投与された患者よりも少なかった；100患者・年当たりの事象率は、リキシセナチド群およびプラセボ群においてそれぞれ0.3および0.6であった。

## 【0189】

【表 3 8】

表 1 9 — on-treatment 期における重症の症候性低血糖の要約－安全性集団

種類	プラセボ (N=3032)	リキシセナチド (N=3031)
総患者年数	5942.69	5757.09
あらゆる重症の症候性低血糖		
事象を発現した患者の数 <sup>a</sup>	24 (0.8%)	14 (0.5%)
100人年当たりの事象を発現した患者数 <sup>b</sup>	0.4	0.2
事象件数	37	16
100人年当たりの事象件数 <sup>c</sup>	0.6	0.3
血糖値 36 mg/dL 未満		
事象を発現した患者の数 <sup>a</sup>	14 (0.5%)	4 (0.1%)
100人年当たりの事象を発現した患者数 <sup>b</sup>	0.2	0.1
事象件数	25	5
100人年当たりの事象件数 <sup>c</sup>	0.4	0.1
血糖値の報告なし <sup>d</sup>		
事象を発現した患者の数 <sup>a</sup>	12 (0.4%)	10 (0.3%)
100人年当たりの事象を発現した患者数 <sup>b</sup>	0.2	0.2
事象件数	12	11
100人年当たりの事象件数 <sup>c</sup>	0.2	0.2

症候性低血糖＝治験実施計画書により定義される症候性低血糖。

On-treatment 期＝治験薬の初回投与から投与中止の 3 日後までの期間。

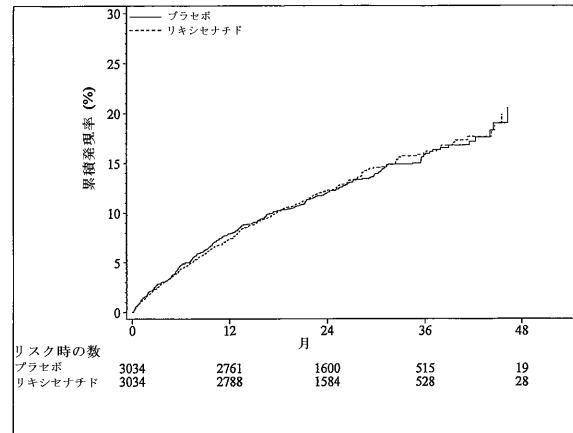
<sup>a</sup> : パーセンテージは、安全性集団を分母として用いて計算される。

<sup>b</sup> : 100人年当たりの事象を発現した患者数＝(事象を発現した患者の数×100)÷(暴露期間の合計+3日間 [単位：患者年])。

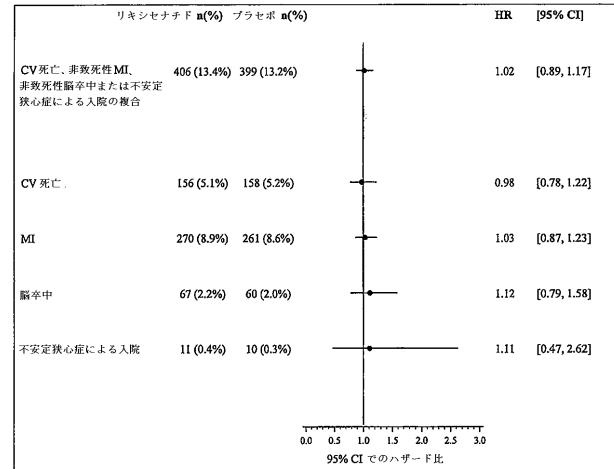
<sup>c</sup> : 100人年当たりの事象件数＝(事象件数×100)÷(暴露期間の合計+3日間 [単位：患者年])。

<sup>d</sup> : 炭水化物の経口摂取、グルコース静注、またはグルカゴンの投与の後で速やかに回復した事象で、血漿グルコース測定値が存在しないか、事象の治療後に得られた場合。

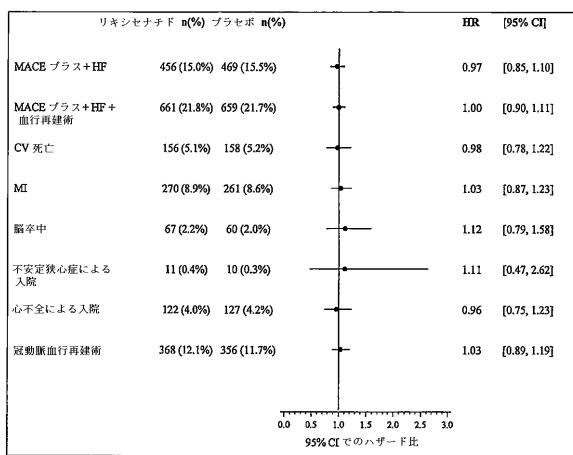
【図1】



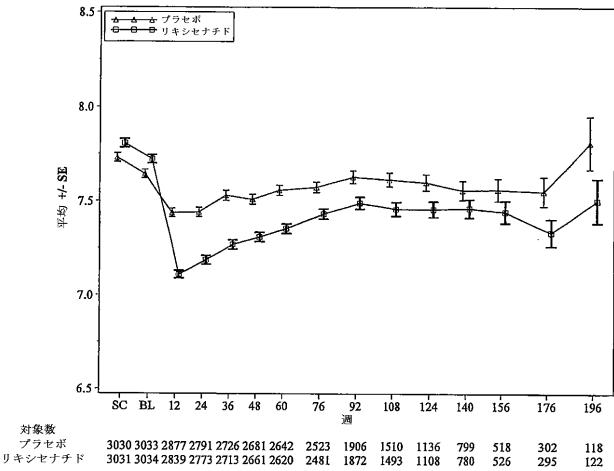
【図2】



【図3】



【図4】



【配列表】

2018513846000001.app

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2016/055954
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K38/26 A61P3/10 A61P5/50 A61P9/10 A61P13/12 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/156296 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; SILVESTRE LOUISE [FR]; BOKA GABOR [FR]) 22 November 2012 (2012-11-22) page 1, line 23 - page 2, line 28 tables 4,34 -----	1-32
X	WO 2012/156299 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; NIEMOELLER ELISABETH [DE]; SILVESTRE) 22 November 2012 (2012-11-22) page 2, line 5 - line 16 tables 4,17,18,23,24,25,28,34,35 -----	1-32
X	WO 2013/060850 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]) 2 May 2013 (2013-05-02) page 1, line 27 - page 2, line 8; tables 24,25 ----- -/-	1-32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		
Date of the actual completion of the international search  22 August 2016		Date of mailing of the international search report  09/09/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Pilling, Stephen

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/055954
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/028172 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; BOKA GABOR [FR]; MIOSSEC PATRICK [FR]) 8 March 2012 (2012-03-08) page 1, line 23 - page 2, line 9; tables 4,18,25 ----- GAME F: "Novel hypoglycaemic agents: Considerations in patients with chronic kidney disease", NEPHRON - CLINICAL PRACTICE 2014 S. KARGER AG CHE, vol. 126, no. 1, 2014, pages 14-18, XP002757892, ISSN: 1660-2110 abstract "lixisenatide" on page 17 ----- GIORDA CARLO B ET AL: "Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature.", ENDOCRINE AUG 2014, vol. 46, no. 3, August 2014 (2014-08), pages 406-419, XP002757893, ISSN: 1559-0100 abstract page 407, column 1, line 52 - column 2, line 5 page 415, column 1, line 20 - line 25 "Conclusions" ----- HASSLACHER C ET AL: "Diabetic kidney disease", EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND DIABETES JULY 2014 GEORG THIEME VERLAG DEU, vol. 122, no. 7, July 2014 (2014-07), pages 391-394, XP9190099, ISSN: 0947-7349 "Therapy objectives and Therapy" on page 392 "Important" on page 392 ----- -/-	1-32  1-8, 16-32  1-8, 16-32  1-8, 16-32
A		
5		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/055954
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Pamela Katz ET AL: "The clinical burden of type 2 diabetes in patients with acute coronary syndromes: Prognosis and implications for short- and long-term management", Diabetes & Vascular Disease Research, November 2014 (2014-11), pages 395-409, XP055295749, Sage UK: London, England Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://dvr.sagepub.com/content/11/6/395.full.pdf">http://dvr.sagepub.com/content/11/6/395.full.pdf</a> [retrieved on 2016-08-16] abstract "Introduction"; table 2 page 404, column 1, paragraph 2 -----	9-32
X	BENTLEY-LEWIS RHONDA ET AL: "Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo", AMERICAN HEART JOURNAL, MOSBY- YEAR BOOK INC, US, vol. 169, no. 5, 12 February 2015 (2015-02-12), pages 631-638, XP029574006, ISSN: 0002-8703, DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.002 abstract page 632, paragraph 4 page 636, column 1, paragraph 2 -----	9-32
X	DAVID AGUILAR: "Heart failure and diabetes: Time to pay attention", AMERICAN HEART JOURNAL, vol. 162, no. 5, November 2011 (2011-11), pages 795-797, XP55127419, ISSN: 0002-8703, DOI: 10.1016/j.ahj.2011.08.016 page 795, column 1, paragraph 2; table I page 796, column 1, paragraph 1 -----	9-32
X	PETERSEN ANDREAS B ET AL: "Clinical potential of lixisenatide once daily treatment for type 2 diabetes mellitus.", DIABETES, METABOLIC SYNDROME AND OBESITY : TARGETS AND THERAPY 2013, vol. 6, 2013, pages 217-231, XP002760843, ISSN: 1178-7007 abstract Conclusion -----	9-32
5	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/055954
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAULUS WOHLFART ET AL: "Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 28 March 2013 (2013-03-28), page 84, XP021145575, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-11-84 abstract -----	9-32
X	JOHN R PETRIE: "The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence", CARDIOVASCULAR DIABETOLOGY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 6 September 2013 (2013-09-06), page 130, XP021159743, ISSN: 1475-2840, DOI: 10.1186/1475-2840-12-130 abstract Introduction; table 1 "Weight" "Blood pressure" "Conclusions" -----	9-32
X	RUETTEN H ET AL: "Protective effects of the GLP-1 receptor agonist lixisenatide on ischaemia-reperfusion-induced myocardial infarction in an isolated rat heart model", DIABETOLOGIA, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 54, no. Suppl.1, September 2011 (2011-09), page S329, XP009163469, ISSN: 0012-186X abstract -----	9-32
X	HUEBSCHLE T ET AL: "Anti-atherosclerotic activity of lixisenatide in ApoE knockout mice", DIABETOLOGIA, vol. 55, no. Suppl. 1, October 2012 (2012-10), page S334, XP9191395, & 48TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-DIABETES; BERLIN, GERMANY; OCTOBER 01 -05, 2012 abstract -----	9-32

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/EP2016/055954

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2016/ 055954

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8(completely); 16-32(partially)

Lixisenatide or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the reduction of progression of urinary albumin excretion in a type 2 diabetes mellitus patient.  
---

2. claims: 9-15(completely); 16-32(partially)

Lixisenatide or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the reduction of cardiovascular morbidity or/and cardiovascular mortality in a type 2 diabetes mellitus patient who experienced at least one acute coronary syndrome event.  
---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/055954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2012156296 A1	22-11-2012	CA 2835496 A1		22-11-2012
		CN 103648520 A		19-03-2014
		EP 2707016 A1		19-03-2014
		JP 2014514355 A		19-06-2014
		KR 20140043756 A		10-04-2014
		RU 2013155473 A		20-06-2015
		US 2013023467 A1		24-01-2013
		WO 2012156296 A1		22-11-2012
<hr/>				
WO 2012156299 A1	22-11-2012	AU 2012257850 A1		28-11-2013
		CA 2835265 A1		22-11-2012
		CN 103717232 A		09-04-2014
		EP 2707015 A1		19-03-2014
		JP 2014514357 A		19-06-2014
		KR 20140038410 A		28-03-2014
		RU 2013155481 A		20-06-2015
		US 2013005649 A1		03-01-2013
		WO 2012156299 A1		22-11-2012
<hr/>				
WO 2013060850 A1	02-05-2013	AU 2012328388 A1		15-05-2014
		CA 2851690 A1		02-05-2013
		CN 104066441 A		24-09-2014
		EP 2771024 A1		03-09-2014
		HK 1198577 A1		30-04-2015
		JP 2015501314 A		15-01-2015
		KR 20140093935 A		29-07-2014
		RU 2014121386 A		10-12-2015
		SG 112014011755 A		26-09-2014
		US 2013296236 A1		07-11-2013
		WO 2013060850 A1		02-05-2013
<hr/>				
WO 2012028172 A1	08-03-2012	AU 2010360116 A1		14-03-2013
		BR 112013004756 A2		02-08-2016
		CA 2809321 A1		08-03-2012
		CN 103179978 A		26-06-2013
		EP 2611458 A1		10-07-2013
		JP 2013536255 A		19-09-2013
		KR 20130113443 A		15-10-2013
		RU 2013114376 A		10-10-2014
		SG 187904 A1		30-04-2013
		US 2014148384 A1		29-05-2014
		WO 2012028172 A1		08-03-2012
<hr/>				

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 38/28	
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/64	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
	C 0 7 K 14/47	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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

(72)発明者 レネ・ベルダー

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メイルコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ5 5 . サノフィ・ユース

(72)発明者 ピーター・ジョンストン

アメリカ合衆国ニューヨーク州1 2 7 1 9 . バリービル . コディアクロード1 0

(72)発明者 フランチェスカ・ローソン

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メイルコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ5 5 . サノフィ・ユース

(72)発明者 リン・ピン

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メイルコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ5 5 . サノフィ・ユース

(72)発明者 シャオダン・ウェイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メイルコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ5 5 . サノフィ・ユース

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA08 BA19 BA44 CA17 CA59 DB34  
DB35 MA02 MA17 MA66 NA05 NA14 ZA361 ZA362 ZA381 ZA382  
ZA401 ZA402 ZA811 ZA812 ZC351 ZC352  
4C086 AA01 AA02 BC10 BC21 DA21 MA01 MA02 MA04 MA07 MA10  
NA05 NA14 ZA36 ZA38 ZA40 ZA81 ZC35  
4C206 AA01 AA02 GA06 GA37 HA31 KA01 MA01 MA02 MA04 MA11  
MA14 NA05 NA14 ZA36 ZA38 ZA40 ZA81 ZC35  
4H045 AA10 AA30 BA19 CA40 DA30 EA20