

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-529452
(P2024-529452A)

(43)公表日 令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/26 (2006.01)	A 6 1 K 38/26	Z N A 4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 H 0 4 5
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
C 0 7 K 14/605(2006.01)	C 0 7 K 14/605	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全46頁) 最終頁に続く

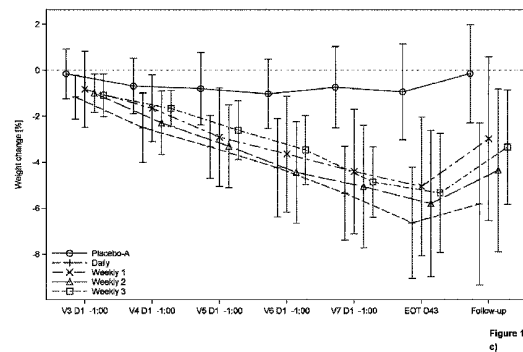
(21)出願番号 特願2024-504971(P2024-504971)
 (86)(22)出願日 令和4年7月28日(2022.7.28)
 (85)翻訳文提出日 令和6年3月25日(2024.3.25)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2022/071281
 (87)国際公開番号 WO2023/006923
 (87)国際公開日 令和5年2月2日(2023.2.2)
 (31)優先権主張番号 21188741.9
 (32)優先日 令和3年7月30日(2021.7.30)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁(EP)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
 ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(
 AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A
 T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR
 ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
 最終頁に続く

(71)出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ピンガー シュトラ
 ーセ 1 7 3
 (74)代理人 110001508
 弁理士法人 津国
 (72)発明者 デシュ , ミヒャエル
 ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム
 ・アム・ライン、ピンガー・シュトラ
 ーセ 1 7 3、ベーリンガー・インゲルハ
 イム・インターナショナル・ゲーエムベ
 ーハー、グローバル・パテント
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 長時間作用型 G L P 1 / グルカゴン受容体アゴニストのための投薬レジメン

(57)【要約】

本発明は、長時間作用型 G L P 1 / グルカゴン受容体アゴニストのための投薬スキームに関する。投薬スキームによると、2回の連続投与の間隔は、ヒトにおける血漿中の該アゴニストの半減期と投与間隔との間の比が1を超えるように規定される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 60 時間のヒトにおける所与の血漿中半減期を有し、2 回の連続的なアゴニストの皮下投与の間隔が、アゴニストのヒトにおける血漿中半減期と投与間隔の比が 1.0 を超えるようにあることを特徴とする、ペプチド性 G P L 1 / グルカゴン受容体アゴニストのためのヒト投薬スキーム。

【請求項 2】

ヒトにおけるアゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が、1.0 から 5.0 である、請求項 1 記載の投薬スキーム。

【請求項 3】

前記アゴニストが、より長い期間かけて（例えば数週間かけて、数か月間かけて、亜慢性的に、又は慢性的に）投与される、請求項 1 又は 2 のいずれか一項記載の投薬スキーム。

10

【請求項 4】

前記アゴニストが、ヒトグルカゴンと比較した場合、50% 以上の配列同一性を有するグルカゴン類似体である、請求項 1、2 又は 3 記載の投薬スキーム。

【請求項 5】

前記アゴニストが、H - H - A c 4 c - Q G T F T S D Y S K Y L D E R A A K D F I - K ([1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイル] - i s o G l u - G S G S G G) - W L E S A - N H ₂ (化合物 I) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の投薬スキーム。

20

【請求項 6】

2 回の連続的な化合物 I の注射間隔が 100 時間より短く、好ましくは 96 時間より短く、例えば約 84 時間又はそれより短い、請求項 6 記載の投薬スキーム。

【請求項 7】

2 回の連続的な化合物 I の注射間隔が 100 時間より短く、好ましくは 96 時間より短く、例えば約 84 時間又はそれより短いことを特徴とする、化合物 I のためのヒト投薬スキーム。

【請求項 8】

投薬スキームが、アゴニストの用量漸増中に適用される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の投薬スキーム。

30

【請求項 9】

a) 前記アゴニストが、少なくとも 60 時間のヒトにおける血漿中半減期を有し；
b) 該アゴニストが、少なくとも 2 回皮下投与され；そして
c) 2 回の連続投与の間隔は、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が 1.0 を超えるようなものである、
ヒトにおける医学的処置に使用するためのペプチド性 G L P 1 / グルカゴン受容体アゴニスト。

【請求項 10】

前記アゴニストが、半減期を延長する部分を含む、ペプチド性の長時間作用型 G L P 1 / グルカゴン受容体アゴニストである、請求項 9 記載の使用のための請求項 9 記載のアゴニスト。

40

【請求項 11】

前記アゴニストが、ヒトグルカゴンと比較した場合、50% 以上の配列同一性を有するグルカゴン類似体である、請求項 9 又は 10 記載の使用のための請求項 10 記載のアゴニスト。

【請求項 12】

前記アゴニストが化合物 I である、請求項 9 記載の使用のための請求項 9 ~ 11 のいずれか一項記載のアゴニスト。

【請求項 13】

2 回の化合物 I の連続注射の間隔が 100 時間より短い、好ましくは 96 時間より短い

50

、例えば約 84 時間又はそれより短いことを特徴とする、化合物 I が少なくとも 2 回皮下投与される、ヒトにおける医学的処置に使用するための化合物 I。

【請求項 14】

2 型糖尿病 (T2DM)、肥満、又は非アルコール性脂肪性肝炎の処置法に使用するための、請求項 9 ~ 13 のいずれか一項記載のアゴニスト。

【請求項 15】

- a) 前記アゴニストが少なくとも 60 時間のヒトにおける血漿中半減期を有し；
- b) 該組成物が、少なくとも 2 回皮下投与され；
- c) 該組成物の投与が、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の間の比が 1.0 を超えるようにである、

2 型糖尿病、肥満、又は非アルコール性脂肪性肝炎の処置法に使用するための、ペプチド性 GLP1 / グルカゴン受容体アゴニスト (例えば化合物 I) を含む、皮下注射用の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、GLP1 / グルカゴン受容体アゴニスト活性を有している、長時間作用型グルカゴン類似体の医学的使用に関する。改善された耐容性を示す投薬レジメンが開示されている。

【0002】

発明の背景

グルカゴン様タンパク質 1 (GLP1) 受容体アゴニストは近年、2 型糖尿病だけでなく肥満のための処置選択肢にもなった。現在、GLP1 受容体とグルカゴン受容体のどちらも活性化するいくつかの化合物が、臨床開発中である。GLP1 受容体 (GLP1R) のアゴニスト作用は、膵細胞でのグルコース依存性インシュリン分泌作用を誘導することによって、グルコースの低下を達成する。さらに、GLP1 受容体アゴニストは、中枢性に媒介される機序による食物の摂取の抑制によって、並びに胃内容排出及び消化管通過の抑制によっても体重を下げる。グルカゴン (GCG) 受容体へのアゴニスト作用は、エネルギー消費量を増加させることによって体重を減少させ、脂質の代謝にプラスの影響を及ぼし得、その結果、血漿中及び肝臓におけるトリグリセライド並びに血漿中コレステロールを低下させる。2 型糖尿病、過体重、肥満、及び非アルコール性脂肪性肝炎の患者では、GLP1 受容体及びグルカゴン受容体 (GCGR) における二重のアゴニスト作用が、体重減少と非アルコール性脂肪性肝炎の改善と連動して、HbA1c の低下をもたらすことが予期される。GLP1 受容体 / グルカゴン受容体アゴニストによる GLP1 受容体及びグルカゴン受容体の同時活性化は、純粋な GLP1 受容体アゴニストを用いるよりもより長時間持続するマイナスのエネルギー均衡をもたらし、頑強な体重減少及び非アルコール性脂肪性肝炎の改善をもたらすと予期される。GLP1 受容体及びグルカゴン受容体の活性化の均衡は、好ましいベネフィット - リスクプロファイルの存在下での体重の減少及び維持の達成、並びに、非アルコール性脂肪性肝炎の改善のための重要な因子であると仮定される。現在までに、いくつかの臨床的な二重 GLP1 / グルカゴン受容体アゴニストが、第 2 相臨床開発に進んだ。臨床試験における最も一般的な有害事象 (AE) は、吐き気、嘔吐、下痢、頭痛、及び心拍数の増加であった。これらの事象は、用量依存性であるようである。消化管 (GI) の副作用は、GLP1 受容体アゴニストの周知の副作用である。GLP1 受容体アゴニストからの数多くの試験及び臨床経験は、消化管の副作用が、用量漸増によって和らげられ得ることを示唆する。したがって、このクラスの多くの化合物について、臨床試験で、用量漸増 (アップタイトレーション) が、耐容性を有意に改善することができることが示された。

【0003】

国際公開公報第 2014 / 091316 号は、グルカゴンと GLP1 の共アゴニストに

10

20

30

40

50

関する。国際公開公報第2017/153575号は、G933の臨床試験のデータを含む、これらの共アゴニストのさらなるデータを開示する。

【0004】

国際公開公報第2014/056872A1号及び国際公開公報第2018/100174A1号は、GLP1受容体とグルカゴン受容体を活性化する、エクセンディン-4誘導体を開示する。これらのエクセンディン-4誘導体では、他の置換の中でもとりわけ、14位のメチオニンが、側鎖にNH₂基を有するアミノ酸によって置換され、これはさらに非極性残基（例えば場合によりリンカーと結合した脂肪酸）で置換されている。

【0005】

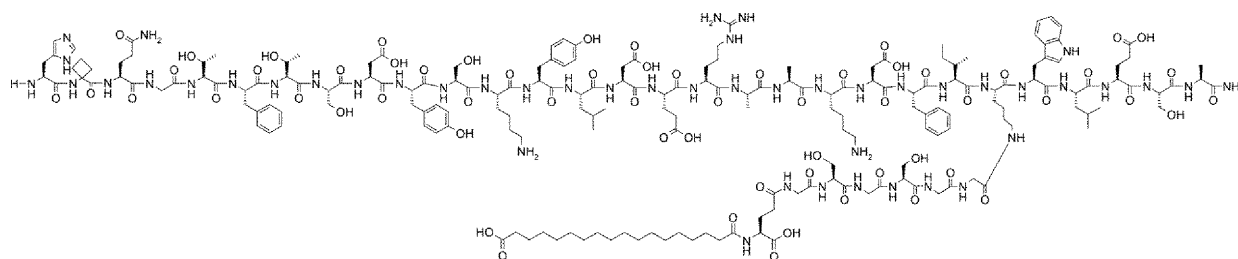
化合物I

国際公開公報第2015/055801号及び国際公開公報第2015/055802号は、ヒトグルカゴンと比較して、GLP1受容体に対して増加した選択性を有する、グルカゴン類似体ペプチドを開示する。国際公開公報第2015/055801号の表2及び3は、内因性GLP1受容体（実施例3）及び内因性グルカゴン受容体（実施例4）に対する、様々な類似体についてのEC50値を提供する。化合物13は、以下の配列及び構造を有する。

【0006】

H - H - Ac4c - QGTF TSDY S K Y L D E R A A K D F I - K ([17 - カルボキシ - ヘプタデカノイル] - i s o G l u - G S G S G G) - W L E S A - N H ₂ (配列番号 1) 、

【化1】



そして、本明細書では化合物Iと称される。

【0007】

化合物Iは、適切なアッセイ（例えば、国際公開公報第2015/055801号、実施例2、36頁、表1、並びに実施例3及び4、37～40頁、表2及び3に開示されているような）において細胞内cAMPの形成を刺激するそれらの能力によって決定されるような、GLP1受容体及びグルカゴン受容体の二重アゴニストである。

【0008】

化合物Iは、無定形の固体の形状で、例えばナトリウム塩の形状で製造され得る。化合物Iは、化合物I（又はそのナトリウム塩）と一般的に当業者には公知である他の薬学的に許容される賦形剤とを含む水溶液として製剤化され得、皮下注射を介して投与され得る。

【0009】

化合物Iが近年、ヒト初回投与第I相単回増加用量試験で試験された。この試験では、0.3mgの用量が、健常な被検者の33%に「軽度の食欲低下」をもたらした。この具体的な有害事象は、0.5mgの用量群では50%まで増加した。1.2mgまでの用量漸増は、1～6日間の間の中重度から重度の吐き気、及び軽度から重度の嘔吐を経験している被検者の83%に随伴していた。

【0010】

ヒトにおける化合物Iの半減期は、約110時間であると推定され、これは週1回の処置レジメンを可能とする。

【0011】

10

20

30

40

50

化合物 I などの、GLP 1 / グルカゴン受容体の二重（ペプチド性）アゴニストの耐容性を改善する、さらなる方法が認可される。より具体的には、望ましくない有害事象を低減させるが同時に所望の薬理学的作用（例えば体重減少、グルコースの管理、又は肝脂肪の減少）を引き出すことを可能とする、新規な方法（例えば用量レジメン又は用量漸増レジメン）が必要とされる。

【0012】

発明の要約

本明細書において、ペプチド性 GLP 1 / グルカゴン受容体アゴニスト（例えば化合物 I）の医学的使用が提供され、ここでは

- a) 該アゴニストは、少なくとも 60 時間のヒトにおける血漿中半減期を有し；
- b) 該アゴニストが、少なくとも 2 回皮下投与され；
- c) 2 回の連続投与の間隔は、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が 1.0 を超えるようなものであることを特徴とする。

【0013】

したがって、ヒトのためのペプチド性 GLP 1 / グルカゴン受容体アゴニスト（例えば化合物 I）のための投薬スキームが提供され、ここでは、該アゴニストは、少なくとも 60 時間のヒトにおける血漿中半減期を有し、該アゴニストの 2 回の連続投与の間隔は、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が 1.0 を超えるようなものであることを特徴とする。

【0014】

いくつかの実施形態では、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が 1.0 から 5.0 である。

【0015】

前記アゴニストは、週 2 回（週 2 回、本明細書では「bw」としても示される）又はそれより頻繁に、例えば 2 日毎に 1 回又は 1 日 1 回投与され得る。

【0016】

GLP 1 / グルカゴン受容体アゴニストは、ペプチドであり、例えば長時間作用型ペプチドである。該ペプチドは、半減期を延長する部分を有し得る。これに関して、該ペプチドは、両方の受容体において活性を有する、アシル化され、長時間作用するグルカゴン又は GLP 1 類似体であり得る。

【0017】

具体的な実施形態では、該アゴニストは化合物 I である。したがって、ヒトのための化合物 I の投薬スキームが提供され、化合物 I の 2 回の連続皮下投与の間隔は、ヒトにおける化合物 I の血漿中半減期と投与間隔の比が 1.0 を超えるようなものであることを特徴とする。

【0018】

したがって、ヒトのためのペプチド性 GLP 1 / グルカゴン受容体アゴニスト（例えば化合物 I）の投薬スキームが提供され、ここでは該アゴニストは、少なくとも 60 時間のヒトにおける血漿中半減期を有し、該アゴニストの 2 回の連続投与の間隔は、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が 1.0 を超えるようなものであることを特徴とする。

【0019】

前記アゴニストは、肥満、2 型糖尿病（T2DM）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）（非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪肝（NAFL））、又は NAFLD 関連肝線維症及び / 若しくは肝硬変を含む）の処置に使用され得る。

【0020】

皮下注射は、患者の利便性に関していくつかの欠点を有する。患者は、注射中に痛み若しくは不快感を経験し得るか、又は注射部位における局所的な耐容性に関して何らかの不便があり得る。それ故、注射回数は一般的に最小限に維持されるべきである。

【0021】

10

20

30

40

50

しかしながら、ペプチド性GLP1/グルカゴンアゴニストが、より頻繁に投与されると(すなわち、2回の薬物の投与間隔がより短い場合)、該アゴニストの耐容性は増加し得る(すなわち有害事象の数又は重症度は減少する)ことが判明した。それ故、場合によっては、より短い投与間隔(本発明の投薬スキームに従う)が、患者の利便性の全体的な向上をもたらし得る。

【0022】

化合物Iを用いた臨床試験では、本発明に記載の投薬スキームが、従来の投薬スキームよりも少ない有害事象を誘発したことが判明した。同時に、本発明の投薬スキームを用いて得られた所望の薬理学的作用(例えば体重の減少)は減少しなかったが、維持又はさらには増加さえする。この比較のために、特定の期間をかけて患者に投与される全量は同一であるが、注射1回あたりの量は減少し、注射回数は増える。

10

【0023】

これは、化合物I(GLP1/グルカゴン受容体二重アゴニスト、実施例1参照)を用いた臨床試験で行なわれた以下の観察によって例示される:

患者は、決められた用量漸増(アップタイトレーション)スキームに従うこととした。しかしながら、副作用の場合には、患者は薬物負荷量をさらに増加させないことを決定できたが、現在の用量レベルに留まることができる。試験のパートAは、1つの1日1回の投薬スキーム及び3つの週1回の投薬スキームを含んでいた。1日1回の投薬群の患者は、処置後に合計で10.5mgの化合物Iの投与を受けた。どの患者も、アップタイトレーション処置を離脱しなかった。週1回の投薬スキームにおける予め明記されたアップタイトレーションに基づいた患者1人あたりの化合物Iの計画された全用量は、6.30mg(第1の週1回)、8.40mg(第2の週1回)、及び9.60mg(第3の週1回)であった。しかしながら、有害事象のために、何人かの患者はアップタイトレーションを中止し(すなわち、彼らは処置を継続したが、同じ薬物レベルに留まった)、週1回の投薬スキームにおける患者1人あたりの実際の平均全用量は、第1の週1回では4.75mg(標準偏差2.04)、第2の週1回では6.38mg(標準偏差2.58)、及び第3の週1回では6.85mg(標準偏差2.53)であった。このことは、薬物の耐容性が、1日1回の投薬スキーム(本発明に記載の投薬スキーム)と共に増加することを意味する。投与される化合物Iの全量は多いが、他の化合物Iの群よりも、1日1回の投薬群の方が薬物関連症例、例えば腹部膨満(1日1回:13.3%;週1回の化合物Iの群:38.9%から52.9%)、及び嘔吐(1日1回:症例なし;週1回の化合物Iの群:23.5%から38.9%)についてはより少なかった。

20

30

【0024】

本発明のさらなる態様及び実施形態は、以下の開示から明らかとなるだろう。

【0025】

発明の詳細な説明

本明細書において特に定義されない限り、本明細書において使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するだろう。本明細書全体を通して、「含む(comprise)」という単語又は「含む(comprises)」若しくは「含んでいる」などの変化形は、記載の整数若しくは成分、又は記載の整数若しくは成分の群の包含を意図すると理解されるが、任意の他の整数若しくは成分、又は整数若しくは成分の群を除外を意図すると理解されるものではない。「a(1つの)」、「an(1つの)」及び「the(その)」という単数形は、内容からそうではないと明瞭に指摘されていない限り、複数形も含む。「含んでいる(including)」という用語は、「を含むがこれらに限定されない」を意味するために使用される。「含んでいる(including)」及び「含んでいるがこれらに限定されない」は、同義語として使用される。「患者」、「被験者」及び「個体」という用語は、同義語として使用され得、ヒト動物を指す。

40

【0026】

化合物Iの上記の定義は、化合物Iの中性及び対応する荷電した状態を含む。荷電状態の化合物Iは、例えば、塩、例えば薬学的に許容される塩の形態であるか、又は溶液中、

50

具体的には水溶液中にある場合に、存在する。

【0027】

本明細書において使用する「薬学的に許容される塩」という用語は、問題の塩が投与される患者又は被験者に有害ではない、塩を示すことを意図する。それは適切には、選択された塩、例えば酸付加塩及び塩基性塩から選択された塩であり得る。酸付加塩の例としては、塩化物塩、クエン酸塩、及び酢酸塩が挙げられる。塩基性塩の例としては、陽イオンが、アルカリ金属陽イオン、例えばナトリウムイオン又はカリウムイオン、アルカリ土類金属陽イオン、例えばカルシウムイオン又はマグネシウムイオン、並びに、置換されたアンモニウムイオン、例えば $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)$ 型のイオン(ここでは R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は独立して典型的には水素、場合により置換された C_{1-6} アルキル又は場合により置換された C_{2-6} アルケニルを示すだろう)から選択された、塩が挙げられる。関連した C_{1-6} アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、及び2-プロピル基が挙げられる。関連のある可能性のある C_{2-6} アルケニル基の例としては、エテニル、1-プロペニル、及び2-プロペニルが挙げられる。薬学的に許容される塩の他の例は、「Encyclopedia of Pharmaceutical Technology」、第3版、James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, Vol. 5, p. 3177、及びJ. Pharm. Sci. 66: 1, 1-19 (1977)に記載されている。

10

【0028】

「用量漸増」又は「アップタイトレーション」という用語は本明細書において、GLP 1 / グルカゴン受容体アゴニストの用量の進行的な増加を指す。

20

【0029】

本発明の脈絡において使用されるような「アゴニスト」という用語は、典型的には問題の種類を受容体に結合することによって(すなわちリガンドとして)、問題の種類を受容体を活性化する物質を指す。

【0030】

「GLP 1 / グルカゴン受容体アゴニスト」という用語は、ヒトGLP - 1受容体及びグルカゴン受容体に結合し活性化することのできる、アゴニストを指す。

【0031】

「ヒト投薬スキーム」という用語は、ヒト患者に適用される予定である投薬スキームを指す。

30

【0032】

「投与間隔」という用語は、GLP 1 / グルカゴンアゴニストの2回の連続注射の間の時間幅を指す。

【0033】

本明細書全体を通して、天然に存在するアミノ酸のための従来の一文字及び三文字コード、並びに、他のアミノ酸についての一般的に承認されている略称、例えばAc4c(1-アミノ-シクロブタンカルボン酸)が使用される。特記されない限り、問題のアミノ酸のL-異性体形に言及される。「isoGlu」という用語は、 γ -グルタミン酸単位を指す。

40

【0034】

追加の略称は以下を含む：

AE：有害事象

AUC：血漿中の分析物の濃度 - 時間曲線下面積

BMI：体格指数

biw：週2回

CI：信頼区間

GI：消化管

MedDRA：国際医薬用語集

NAFL：非アルコール性脂肪肝

50

N A F L D : 非アルコール性脂肪肝疾患

N A S : N A F L D 活動性スコア

N A S H : 非アルコール性脂肪性肝炎

P T : 基本語

S D : 標準偏差

S O C : 器官別大分類

T S : 処置対象集団

【0035】

本明細書に記載の本発明による処置法又は他の治療介入法の脈絡において、本明細書において使用する「治療有効量」という用語は、例えば肝生検を含む、確立された臨床評価項目又は他のバイオマーカー（確立された又は実験的な）によって測定されるような、問題の処置又は他の治療介入の目的である、特定の疾患、障害又は容態の臨床徴候を、治療、回復、軽減又は部分的に停止するのに十分である量を指す。治療的に妥当な量は、治療又は予防される適応症、及び治療に妥当な量が投与される被験者に基づいて、当業者によって経験的に決定され得る。例えば、当業者は、本明細書に記載の臨床的に妥当な生理活性の指標の1つ以上、例えば、MRI（核磁気共鳴法）によるプロトン密度脂肪分画法を介した肝脂肪含量、体重、又はNAS（NAFLD活動性スコア）を測定し得る。当業者は、インビトロ又はインビボでの測定を通して臨床的に妥当な量を決定し得る。他の例示的な尺度としては、線維症マーカー（血清又は血漿）、体重減少、NASH又は線維症の組織学的スコアの変化、肝脂肪含量の減少、及び肝酵素の変化が挙げられる。

10

20

【0036】

これらのいずれか又は全ての効果を達成するのに適した量は、治療有効量として定義される。投与された量及び投与法は、最適な有効性を達成するようにテーラーメイドされる。所与の目的に有効な量は、とりわけ、特定の処置又は他の治療介入の目的である疾患、障害又は容態の重症度、問題の被検者の体重及び全身状態、食事、存在し得る併用薬、並びに医学分野の当業者には周知の他の要因に依存するだろう。ヒトへの本発明に記載のペプチド又は薬学的に許容されるその塩の投与に最も適した、適切な用量サイズ及び投薬レジメンの決定は、本発明によって得られた結果によって指針が示され得、適切に設計された臨床試験において確認され得る。有効用量及び処置プロトコールは、実験動物において低用量から開始し、その後、効果をモニタリングしながら用量を増加させ、同じように用量レジメンを計画的に変更しつつ、従来手段によって決定され得る。所与の被検者に至適な用量を決定する場合には、数多くの要因が臨床医によって考慮され得る。このような考慮は、当業者には周知である。

30

【0037】

本発明の脈絡において使用されるような、「処置」という用語及びその文法上の変化形（例えば「処置された」、「処置している」、「処置する」）は、有益な又は所望の臨床結果を得るためのアプローチを指す。本発明の目的のために、有益な又は所望の臨床結果としては、症状の軽減、疾患の範囲の減少、疾患状態の安定化（すなわち悪化していない）、疾患の進行の遅延又は緩徐化、疾患状態の回復又は緩和、及び、検出可能であれ又は検出不可能であれ、寛解（部分寛解であれ、又は完全寛解であれ）が挙げられるがこれらに限定されない。「処置」はまた、処置を受けていない場合に予想される生存期間と比較して延長している生存期間も意味し得る。したがって、処置の必要な被験者（例えばヒト）は、問題の疾患又は障害にすでに罹患している被検者であってもよい。「処置」という用語は、処置の非存在下と比較して、病理学的状態又は症状の重症度の増加（例えば、肝硬変への進行、線維症の進行、又はNASHの悪化、例えばNASの増加）の抑制又は減少を含み、関連する疾患、障害又は容態の完全な停止を意図することを必ずしも意味しない。

40

【0038】

NASHの臨床研究ネットワーク（CRN）の病理委員会は、臨床試験に使用するためのいわゆる「NAFLD活動性スコア（NAS）」を開発し、Kleiner et al., Hepato

50

logy 2005, vol. 41, pp. 1313-1321に記載されている。

【0039】

第一の態様では、本発明は、医薬品として使用するためのペプチド性GLP1/グルカゴン受容体二重アゴニストに関し、ここでは

- a) 該アゴニストは、少なくとも60時間のヒトにおける血漿中半減期を有し；
- b) 該アゴニストが、少なくとも2回皮下投与され；そして
- c) 2回の連続投与の間隔は、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が1.0を超えるようなものである。

【0040】

前記アゴニストは、週2回(週2回、biw)、又はそれ以上頻繁に、例えば2日毎に1回又は1日1回投与され得る。

【0041】

前記アゴニストは、上記のスキームに従って、より長い期間(例えば数週間かけて、数か月間かけて、又は慢性的に)投与され得る。それ故、該アゴニストは、少なくとも4回、例えば少なくとも6回、8回又は10回投与され得る。

【0042】

本発明はまた、ペプチド性GLP1/グルカゴンアゴニスト(例えば化合物I)の投薬スキームに関し、ここでは該アゴニストは、少なくとも60時間のヒトにおける血漿中半減期を有し、2回の連続皮下投与の間隔は、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が1.0を超えるようなものであることを特徴とする。

【0043】

さらなる実施形態では、GLP1/グルカゴン受容体アゴニストは、長時間作用型ペプチドである。該ペプチドは、半減期を延長する部分を有していてもよい。これに関して、該ペプチドは、アシル化された長時間作用型ペプチド、アシル化されたグルカゴン、又は両方の受容体において活性を有しているGLP1類似体であり得る。

【0044】

前記ペプチドは、45アミノ酸又はそれ以下からなり得、例えば該ペプチドは、27から45アミノ酸、例えば29から39アミノ酸、又は29から31アミノ酸からなり得る。該ペプチドは、ヒトGLP1(7~36)と比較した場合に、50%以上(例えば60%、70%、又は80%又はそれ以上)の配列同一性を有する、GLP1類似体であり得る。該ペプチドは、ヒトグルカゴンと比較した場合に、50%以上(例えば60%、70%、又は80%又はそれ以上)の配列同一性を有する、グルカゴン類似体であり得る。該ペプチドの配列は、ヒトグルカゴンの配列と60%から85%の配列同一性を有し得る。

【0045】

前記ペプチドは、エクセンディン-4と比較した場合に、50%以上(例えば60%、70%、又は80%又はそれ以上)の配列同一性を有する、エクセンディン-4類似体であり得る。該ペプチドは、ヒトオキシントモジュリンと比較した場合に、50%以上(例えば60%、70%、又は80%又はそれ以上)の配列同一性を有する、オキシントモジュリン類似体であり得る。

【0046】

いくつかの実施形態では、ヒトへの皮下投与後のアゴニストの T_{max} は、48時間又はそれより短い。いくつかの実施態様では、 T_{max} は、それぞれ、40時間又はそれより短い、又は30時間又はそれより短い。

【0047】

いくつかの実施形態では、ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比はそれぞれ、1.1を超えるか、又は1.4を超えるか、2.0を超えるか、3.0を超えるか、又は4.0を超える。

【0048】

いくつかの実施形態では、比は、1.0から5.0である。さらなる実施態様では、比は、1.5から5.0、又は2.0から5.0である。

10

20

30

40

50

【0049】

さらなる実施形態では、前記アゴニストは、数回（例えば少なくとも3回、5回、10回、20回、40回）投与される。したがって、投与は、より延長された期間かけて経過観察され得る。投薬スキームは、該アゴニストの用量漸増中に適用され得、すなわち、投与されるアゴニストの量は、時間と共に（例えば各々の連続的な投与と共に、又は各々の2回目、3回目、4回目などの連続的な投与と共に）増加する。典型的には、長時間作用型ペプチドアゴニストの用量は、特定の用量レベルで、1週間後、2週間後、3週間後、又は4週間後に増加させる。本発明に記載の投薬スキームは、GLP1/グルカゴンアゴニストの用量漸増中に特に有利であり得る。ペプチド性GLP1アゴニストの投与に由来する有害事象は、薬物レベルの用量の徐々の漸増によって、減少し得るか、又はそれらの重症度は軽減され得ることが知られている。本発明に記載の投薬スキームは有害事象をさらに減少させ得、及び/又は、厳密な用量漸増カスケードを可能とし得、これは、有益な薬理学的作用の早期発生を引き出すことを可能とする。どちらの効果も、患者にとって増加した利点をもたらす。しかしながら、投薬スキームは、特定の（最終）薬物レベルの維持中にも適用され得る。したがって、投薬スキームは、亜慢性的に又は慢性的に適用され得る。

10

【0050】

さらなる実施形態では、ペプチドアゴニストは、塩の形態で、より具体的には薬学的に許容される塩の形態である。

【0051】

具体的な実施形態では、ペプチドアゴニストは化合物Iである。したがって、化合物Iのための投薬スキームが提供され、化合物Iの2回の連続的な皮下投与の間隔は、ヒトにおける化合物Iの血漿中半減期と投与間隔の比が1.0を超えるようなものであることを特徴とする。

20

【0052】

一実施形態では、前記アゴニストは、肥満、2型糖尿病（T2DM）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）（非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪肝（NAFL）又はNAFLD関連肝線維症及び/又は肝硬変を含む）の処置に使用するためのものである。

【0053】

前記アゴニストは、過剰な体重によって引き起こされたか若しくは特徴付けられる任意の容態の直接的な若しくは間接的な療法のために、又は慢性的な体重の管理（体重の減少及び維持）のための処置のために使用され得る。それ故、該アゴニストは、2型糖尿病、高血圧、異常脂質症、睡眠時無呼吸症、及び心血管疾患などの、追加の併存疾患を有する、肥満又は過体重を有する患者において使用され得る。対処され得るさらなる疾患としては、病的肥満、肥満に関連した炎症、肥満に関連した胆嚢疾患、又は肥満誘発性睡眠時無呼吸症が挙げられる。該アゴニストは、 27 kg/m^2 若しくはそれ以上の体格指数を有する患者、又は 30 kg/m^2 若しくはそれ以上の体格指数を有する患者において使用され得る。

30

【0054】

前記アゴニストは、不適切な血糖コントロール又は脂質異常症（例えば上昇したLDLレベル又は減少したHDL/LDL比）、糖尿病（特に2型糖尿病）、代謝症候群、高血圧、アテローム性脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢性動脈疾患、脳卒中、又は微小血管疾患によって引き起こされたか又は特徴付けられる、容態の予防のために使用され得る。

40

【0055】

さらに、前記アゴニストは、NASH、場合により肝線維症を伴うNASH（例えば進行性肝線維症）、NAFLD関連肝線維症、例えば進行した肝線維症（線維症のステージは中等度（F2）及び重症（F3））の処置に使用され得る。該アゴニストは、少なくとも2（又は少なくとも3又は少なくとも4）のNASスコアを有する患者における、NA

50

S Hの処置のために使用され得る。より具体的な実施形態では、N A Sスコアの少なくとも1ポイントは風船様変性サブスコアから生じるか、又は代替的にはN A Sスコアの少なくとも1ポイントは各々、風船様変性及び炎症のサブスコアから生じる。

【0056】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、肥満、又はN A S Hの処置法に使用するためのペプチド性G L P 1受容体及びグルカゴン受容体アゴニスト（例えば化合物I）に関し、ここでは

- a) 該アゴニストは、少なくとも60時間のヒトにおける血漿中半減期を有し；
- b) 該アゴニストは、少なくとも2回皮下投与され；
- c) ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が1.0を超えるように、該アゴニストが投与される。

【0057】

関連した態様では、本発明は、2型糖尿病、肥満、又はN A S Hの処置法に使用するための、ペプチド性G L P 1 / グルカゴン受容体アゴニスト（例えば化合物I）を含む医薬組成物に関し、ここでは、

- a) 該アゴニストは、少なくとも60時間のヒトにおける血漿中半減期を有し；
- b) 該アゴニストは、少なくとも2回皮下投与され；
- c) ヒトにおける該アゴニストの血漿中半減期と投与間隔の比が1.0を超えるように、該アゴニストが投与される。

【0058】

本出願に言及される全ての刊行物、特許及び公開された特許出願は、本明細書に参照により組み入れられ、特に国際公開公報第2015/055801号の内容は、参照により組み入れられる。矛盾する場合、その具体的な定義を含む本明細書が優先するだろう。

【0059】

本明細書に記載の本発明の各々の実施形態は、単独で、又は本発明の1つ以上の他の実施形態と組み合わせて取り入れられ得る。

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図1a】 a) 基本語レベルで5%以上の全体頻度を有する、治験担当者によって評価されるような、薬物関連有害事象を有する患者（実施例1、パートA - 処置対象集団）。

【図1b】 b) 基本語レベルで5%以上の全体頻度を有する、治験担当者によって評価されるような、薬物関連有害事象を有する患者（実施例1、パートB - 処置対象集団）。

【図1c】 c) 処置群あたりのベースラインからの体重変化、平均値、及び標準偏差の時間プロファイル、P D S（薬力学試験）- A*（実施例1、パートA）。

【図1d】 d) 処置群あたりのベースラインからの体重変化、平均値、及び標準偏差の時間プロファイル、P D S - B*（実施例1、パートB）。*薬力学的対象集団P D S - A及びP D S - B：それぞれ処置された試験のパートA及びパートBの対象集団に由来する全ての評価可能な患者を含み、探索バイオマーカーの1つについての少なくとも1つの評価可能な観察を、薬力学的評価に関連した重要なプロトコールの逸脱を伴うことなく提供した。それは、薬力学的（バイオマーカー）分析のために使用された。

【実施例】

【0061】

実施例 - 臨床試験

実施例1：肥満患者における様々な用量の化合物Iを試験するための試験

肥満及び過体重の患者における化合物Iの様々な滴定スキームの安全性、耐容性、薬物動態、及び薬力学を評価するための、第I相、用量群間、盲検化、反復用量、プラセボ対照試験。

【0062】

目的

試験の主な目的は、肥満又は過体重として分類された他の点では健康な患者における化

合物 I の様々な滴定スキームの安全性及び耐容性を調べ、消化管の有害事象 (A E) を最小限とするアップタイトレーションスキームを決定することであった。

【 0 0 6 3 】

方法

用量群間、盲検化、無作為化、プラセボ対照。

【 0 0 6 4 】

患者数

計画数：登録数：117人

実際の数：スクリーニング数：109人(パートA)及び70人(パートB)

【 0 0 6 5 】

10

【表1】

患者数	登録数	処置数	分析数
実際の数(対照の数):			
(主要評価項目)			
パートAの投薬スキーム、6週間のアップタイトレーション ¹			
1日1回の投薬	16	15	15
第1の週1回の投薬	19	17	17
第2の週1回の投薬	18	18	18
第3の週1回の投薬	17	17	17
プラセボ	13	13	13
パートBの投薬スキーム、16週間のアップタイトレーション ¹			
第4の週1回の投薬	13	13	13
第5の週1回の投薬	13	11	11
第6の週1回の投薬	13	12	12
プラセボ	9	9	9

20

30

¹ 投薬スキームの詳細が以下に提供されている

【 0 0 6 6 】

診断

肥満又は過体重として分類されているが他の点では健康である患者

【 0 0 6 7 】

40

主な選択基準

- ・ 男性患者 (パート A) : 男性患者及び女性患者 (パート B)
- ・ 18歳から70歳未満
- ・ 体格指数 27 から 40 kg / m² 未満
- ・ 女性では少なくとも70kg、男性では80kgの体重
- ・ スクリーニング前の3か月以内に5%以下の変化として定義される、安定な体重

注射用の化合物 I 溶液 (2 mg / mL)

【 0 0 6 8 】

50

用量：パート A、6 週間のアップタイトレーション

1 日 1 回の投薬：1 週間の間、1 日 1 回 0.1、0.15、0.2、0.25、0.35、0.45 mg。

第 1 の週 1 回の投薬：0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8 mg を週 1 回

第 2 の週 1 回の投薬：0.4、0.8、1.2、1.6、2.0、2.4 mg を週 1 回

第 3 の週 1 回の投薬：0.6、0.6、1.2、1.8、2.4、3.0 mg を週 1 回

【0069】

パート B、16 週間のアップタイトレーション

第 4 の週 1 回の投薬：0.6、0.6、0.6、0.6、1.2、1.2、1.2、1.2、1.2、1.8、1.8、1.8、1.8、2.4、2.4、2.4、2.4 mg を週 1 回

第 5 の週 1 回の投薬：0.6、0.6、1.2、1.2、1.8、1.8、2.4、2.4、2.4、3.0、3.0、3.6、3.6、4.2、4.2、4.8、4.8 mg を週 1 回

第 6 の週 1 回の投薬：0.3、0.3、0.6、0.6、0.9、0.9、1.2、1.2、1.5、1.5、1.8、1.8、2.1、2.1、2.4、2.4 mg を週 2 回

【0070】

投与形態：

皮下注射

【0071】

比較対照薬：

プラセボ

用量：該当なし

投与形態：皮下注射

【0072】

処置期間

6 週間（パート A）及び 16 週間（パート B）

【0073】

臨床薬理

この試験の主要評価項目は、以下の安全性の章に記載されている。二次評価項目は、初回用量後の C_{max} 及び AUC_{0-168} であった。二次評価項目は、週 1 回の投薬スキームのためだけに適用可能であった。

【0074】

評価のための安全性基準

化合物 I の安全性及び耐容性を評価するための主要評価項目は、アップタイトレーションスキームによるアップタイトレーションから離脱した累積患者数であった。

【0075】

関心対象のさらなる基準：

・有害事象（身体検査及び局所的な耐容性の評価に由来する臨床的に関連した所見を含む）

・安全性に関する臨床検査

・12 誘導心電図検査

・生命徴候（血圧、心拍数）

・連続心電図（毎日の心拍数の平均値を含む）

・治験担当者による局所的な耐容性の評価

・アップタイトレーションスキームによるアップタイトレーションから離脱した累積患者数 [N (%)] 及び週目

【0076】

統計法

全ての評価項目について記述統計が計算された。主要評価項目では、比率についての探索的 95% 信頼区間が、正規近似を使用して計算された。アップタイトレーションスキームを比較する比率の差についての探索的 95% 信頼区間が計算された。化合物 I の用量の

10

20

30

40

50

比例性が、回帰モデルを使用して探索された。フォーマルな中間分析は全く実施されなかった。完了した6週間のコホートに由来するデータは、内部意思決定のためにデータベースのロック前に分析された。

【0077】

要約 - 結論

試験患者及び臨床試験プロトコルの順守

パートA

80人の患者が処置された。10人の患者(12.5%)は、最も一般的には有害事象(6人の患者、7.5%)により、治験薬を早めに中止した。試験のパートAは、男性患者においてのみ実施された。2人を除く全ての患者が白人であった。どの患者も、「ヒスパニック系又はラテン系」と報告されなかった。全患者が、肥満又は過体重と分類された。人口統計の特徴の概要が、以下の表1に提示されている。重要なプロトコルの逸脱は全く報告されなかった。

10

【0078】

【表2】

表1 人口統計の特徴、パートA

	プラセボ	1日1回	第1の週1回	第2の週1回	第3の週1回	合計
患者の数,						
数(%)	13 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	80 (100.0)
男性患者の数(%)	13 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	80 (100.0)
人種の数(%)						
白人	12 (92.3)	15 (100.0)	16 (94.1)	18 (100.0)	17 (100.0)	78 (97.5)
黒人又はアフリカ人	0	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
アメリカ人						
ネイティブハワイ人又は						
他の太平洋諸島の島民	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.3) Pacific
平均年齢						
(標準偏差)(才)	53.2 (8.5)	48.1 (7.7)	42.6 (11.8)	49.6 (9.7)	39.1 (12.6)	46.2 (11.3)
平均体重 [kg]	92.72	98.02	97.88	95.17	97.38	96.35
(標準偏差)	(6.16)	(9.28)	(10.79)	(12.43)	(9.69)	(10.03)
平均体格指数 [kg/m ²]	29.71	30.70	30.30	30.33	30.28	30.28
(標準偏差)	(1.61)	(2.85)	(2.47)	(2.90)	(2.32)	(2.46)

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

予め明記されたアップタイトレーションに基づいた患者 1 人あたりの計画された化合物 I の総用量は、10.50 mg (1 日 1 回の群)、6.30 mg (第 1 の週 1 回)、8.40 mg (第 2 の週 1 回)、及び 9.60 mg (第 3 の週 1 回)であった。患者 1 人あたりの実際の平均総用量は、1 日 1 回の投薬群では 10.5 mg (標準偏差 0.0)、第 1 の週 1 回では 4.75 mg (標準偏差 2.04)、第 2 の週 1 回では 6.38 mg (標準偏差 2.58)、及び第 3 の週 1 回では 6.85 mg (標準偏差 2.53)であった。

【 0 0 8 0 】

主要評価項目

アップタイトレーションから離脱した患者の比率は、1 日 1 回の投薬群 (0 人の患者) から第 1 の週 1 回 (6 人の患者、35.3%)、第 2 の週 1 回 (8 人の患者、44.4%)、及び第 3 の週 1 回 (13 人の患者、76.5%) まで進行的に増加した。全体的には、化合物 I で処置された 27 人の患者 (40.3%) が、計画されたアップタイトレーションから離脱した (表 2)。

【 0 0 8 1 】

【表 3】

表2 投薬群によるアップタイトレーションの中止、パートA

投薬群	患者	アップタイトレーションから 離脱した患者の数 (%)	比率についての95%信頼区間	
プラセボ	13	2 (15.4)	(0.000, 34.998)	
1日1回	15	0	-	
第1の週1回	17	6 (35.3)	(12.577, 58.011)	
第2の週1回	18	8 (44.4)	(21.489, 67.400)	
第3の週1回	17	13 (76.5)	(56.307, 96.635)	30
化合物Iの合計	67	27 (40.3)	(28.554, 52.043)	

【 0 0 8 2 】

パート B

45 人の患者が処置された。8 人の患者 (17.8%) は、最も一般的には有害事象 (6 人の患者、13.3%) により、治験薬を早めに中止した。患者の大半は男性であった。全患者が白人であり、全ての患者が、肥満又は過体重と分類された。どの患者も、「ヒスパニック系又はラテン系」と報告されなかった。人口統計の特徴の概要が、以下の表 3 に提示されている。重要なプロトコールの逸脱は全く報告されなかった。

【 0 0 8 3 】

【表 4】

表3 人口統計の特徴、パートB

	プラセボ	第4の週1回	第5の週1回	第6の週1回	合計
患者の数、数(%)	9 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	45 (100.0)
性別、数(%)					
男性	6 (66.7)	9 (69.2)	7 (63.6)	9 (75.0)	31 (68.9)
女性	3 (33.3)	4 (30.8)	4 (36.4)	3 (25.0)	14 (31.1)
白人患者	9 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	45 (100.0)
平均年齢(標準偏差)(才)	44.6 (10.3)	45.0 (16.8)	48.9 (14.0)	42.2 (12.7)	45.1 (13.7)
平均体重(標準偏差)[kg]	101.02 (17.15)	87.65 (9.92)	94.15 (19.16)	95.75 (12.58)	94.07 (15.04)
平均の体格指数(標準偏差) [kg/m ²]	32.33 (4.28)	29.64 (1.92)	30.45 (3.66)	31.68 (3.69)	30.92 (3.45)

10

20

【0084】

予め明記されたアップタイトレーションに基づいた患者1人あたりの計画された化合物Iの総用量は、24.00 mg (第4の週1回)、43.20 mg (第5の週1回)、及び43.20 mg (第6の週1回)であった。患者1人あたりの実際の平均総用量は、第4の週1回では16.39 mg (9.75)、第5の週1回では38.24 mg (標準偏差11.05)、及び第6の週1回では42.60 mg (2.08)であった。

30

【0085】

主要評価項目

アップタイトレーションから離脱した患者の比率は、第5の週1回の投薬群で最も高く(4人の患者、36.4%)、第6の週1回の群では最も低かった(1人の患者、8.3%)。全体的には、化合物Iで処置された8人の患者(22.2%)が、計画されたアップタイトレーションから離脱した(表4)。

【0086】

40

50

【表 5】

表4 投薬群によるアップタイトレーションの中止、パートB

投薬群	患者	アップタイトレーションから 離脱した患者の数(%)	比率についての95%信頼区間
プラセボ	9	0	-
第4の週1回	13	3 (23.1)	(0.174, 45.980)
第5の週1回	11	4 (36.4)	(7.936, 64.791)
第6の週1回	12	1 (8.3)	(0.000, 23.971)
化合物Iの合計	36	8 (22.2)	(8.642, 35.803)
合計	45	8 (17.8)	(6.607, 28.948)

10

20

【0087】

臨床的な薬理学的結果

化合物 I の選択された薬物動態パラメーターが表 5 に示されている。化合物 I の皮下投与後、最高血漿中濃度 C_{max} 及び AUC_{0-168} の幾何平均値は、さらなる週 1 回の投薬と共に増加した：週 1 回の用量を漸増することによる週 1 回の用量群 1 及び 2、並びに、さらに蓄積（最初の 2 週間）による週 1 回の用量群 3 において。同じことが、16 週間の用量群についても該当する。 C_{max} 及び AUC_{0-168} は一方では、週 1 回の用量を漸増することによって増加し、他方では、類似した後続の用量の適用後に蓄積によって増加した。

30

【0088】

40

50

【表 6】

表5 異なるアップタイトレーションスキームの様々な用量の化合物Iの皮下投与後の、
化合物Iの血漿薬物動態パラメーター

週1回のアップタイトレーションのスキーム 1																		
週目	1			2			3			4			5			6		
用量	0.3 mg			0.6 mg			0.9 mg			1.2 mg			1.5 mg			1.8 mg		
	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	11	617	16.6	15	1410	16.2	12	2480	10.9	10	3360	10.5	10	4490	9.79	9	5530	10.7
C _{max} [nM]	16	5.08	25.0	16	12.3	25.5	13	20.6	15.0	10	28.1	11.0	10	37.8	15.1	9	45.5	13.2
週1回のアップタイトレーションのスキーム 2																		
週目	1			2			3			4			5			6		
用量	0.4 mg			0.8 mg			1.2 mg			1.6 mg			2.0 mg			2.4 mg		
	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	12	818	20.0	14	2040	17.2	12	3560	13.1	10	5130	15.7	8	6550	11.6	8	8190	12.8
C _{max} [nM]	16	6.51	32.2	15	16.9	23.4	13	31.7	24.9	10	44.3	19.2	8	57.7	10.3	8	70.6	14.8
週1回のアップタイトレーションのスキーム 3																		
週目	1			2			3			4			5			6		
用量	0.6 mg			0.6 mg			1.2 mg			1.8 mg			2.4 mg			3.0 mg		
	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	13	1240	15.8	13	1710	17.5	11	3230	11.6	9	5200	15.7	6	7190	8.88	2	10400	13.7
C _{max} [nM]	16	10.7	23.7	15	14.4	22.2	13	28.1	15.3	10	46.5	18.1	6	63.0	7.48	2	88.7	8.70

10

20

30

40

50

週1回のアップタイトレーションのスキーム 4																		
週目	1			3			5			6			7			9		
用量	0.6 mg			0.6 mg			1.2 mg			1.2 mg			1.2 mg			1.8 mg		
	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	12	1570	23.3	10	2490	16.1	7	3940	17.0	9	4700	14.3	9	5190	17.1	9	6660	15.0
C _{max} [nM]	13	15.7	39.5	11	22.3	23.5	10	36.0	16.0	10	41.9	15.8	10	49.0	26.2	10	60.2	18.0
週目	11			13			15			16								
用量	1.8 mg			2.4 mg			2.4 mg			2.4 mg								
AUC ¹	7	8160	15.7	6	10300	22.2	5	10900	23.8	6	11500	20.9						
C _{max} [nM]	9	69.9	16.4	7	88.3	22.2	7	87.1	22.1	7	97.3	21.7						
¹ AUC ₀₋₁₆₈ [nM*h]																		
週1回のアップタイトレーションのスキーム 5																		
週目	1			3			5			6			7			9		
用量	0.6 mg			1.2 mg			1.8 mg			1.8 mg			2.4 mg			3.0 mg		
	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	8	1440	34.1	10	3790	27.7	8	6080	25.7	10	6770	27.8	9	9080	27.3	9	11300	24.8
C _{max} [nM]	11	13.2	38.9	11	31.5	31.7	10	57.9	25.7	10	63.3	29.7	10	77.8	29.0	10	102	30.1
週目	11			13			15			16								
用量	3.6 mg			4.2 mg			4.8 mg			4.8 mg								
AUC ¹	9	14200	28.5	6	15900	23.5	6	18700	24.7	6	19700	23.5						
C _{max} [nM]	9	129	26.6	7	134	26.4	7	161	25.4	7	193	15.8						

10

20

30

40

50

週2回のアップタイトレーションスキーム																		
週目	1			3			5			6			7			9		
用量	0.3 mg			0.6 mg			0.9 mg			0.9 mg			1.2 mg			1.5 mg		
	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ₀₋₇₂ [nM*h]	5	342	22.8	8	1200	17.9	9	2390	21.2	12	2780	25.5	10	3560	16.2	9	5000	18.5
C _{max} [nM]	12	5.38	26.2	12	20.4	22.0	12	40.8	19.7	12	49.2	28.1	12	58.8	18.1	12	78.3	25.2
週目	11			13			15			16								
用量	1.8 mg			2.1 mg			2.4 mg			2.4 mg								
AUC ₀₋₇₂ [nM*h]	12	5690	23.0	8	6700	25.9	9	7620	19.8	10	8550	16.4						
C _{max} [nM]	12	93.6	21.9	11	108	22.0	11	132	25.0	11	142	16.0						
* AUC ₀₋₁₆₈ [nM*h]																		

10

20

【0089】

全ての週1回のアップタイトレーションスキーム（週2回を含む）では、血漿中の化合物IのAUC₀₋₁₆₈についての幾何平均値は、週1回のアップタイトレーションスキーム5において、週1回の用量群1の最初の0.3mgの用量での617nmol・h/Lから、最後の4.8mgの用量での19700nmol・h/Lまでの範囲であった。

【0090】

全ての週1回のアップタイトレーションスキーム（週2回を含む）では、血漿中の化合物IのC_{max}についての幾何平均値は、週1回のアップタイトレーションスキーム5において、週1回の用量群1の最初の0.3mgの用量での5.08nmol/Lから、最後の4.8mgの用量での193nmol/Lまでの範囲であった。

30

【0091】

安全性に関する結果

パートA

化合物Iの投薬群の全ての患者に、治験担当者によって治験薬に関連していると評価された有害事象が報告された。3人の患者（3.8%、全て化合物I）は、重度の強度の事象を有し、一方、6人の患者（7.5%）は、処置の中止に至る有害事象を有していた。1人の患者に、深刻な有害事象が報告された（表6；以下のこの事象に関する詳細を参照）。患者は全く死亡しなかった。

40

【0092】

50

【表 7】

表6 有害事象の全体的な概要、パートA

	プラセボ	1日1回	第1の週1回	第2の週1回	第3の週1回	化合物Iの 合計	合計	
患者の総数								
数(%)	13	15	17	18	17	67	80	10
任意の有害事象を 有する患者の数(%)	10 (76.9)	15 (100)	17 (100)	18 (100)	17 (100)	67 (100)	77 (96.3)	
重症	0	0	1 (5.9)	2 (11.1)	0	3 (4.5)	3 (3.8)	
治験担当者によって 規定された薬物に 関連しているもの	9 (69.2)	15 (100)	17 (100)	18 (100)	17 (100)	67 (100)	76 (95.0)	
治験薬の中止に至る	1 (7.7)	0	1 (5.9)	2 (11.1)	2 (11.8)	5 (7.5)	6 (7.5)	
深刻	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.5)	1 (1.3)	20
他の有意な有害事象 (ICH E3)	1 (7.7)	0	1 (5.9)	2 (11.1)	2 (11.8)	5 (7.5)	6 (7.5)	

【0093】

SOC (器官別大分類) による最も一般的な有害事象は、消化管障害 (全体で 82.5%) であった。全体で患者の少なくとも 20% に報告された他の種類の有害事象は、代謝障害及び栄養障害 (66.3%)、「全身障害及び投与部位の容態」(52.5%)、神経系の障害 (45.0%)、心疾患 (27.5%)、並びに感染症及び寄生虫症 (22.5%) であった。2 人の患者は、注射部位の局所的耐容性に基づいた所見を有していた (1 日 1 回の群及びプラセボ群)。

【0094】

最も一般的な薬物関連有害事象は、吐き気及び減退した食欲 (各々 62.5%) であった。患者の少なくとも 20% に報告された他の関連事象は、早期満腹感 (41.3%)、ディスペプシア (33.8%)、腹部膨満 (32.5%)、頭痛 (26.3%)、下痢 (25.0%)、及び嘔吐 (21.3%) であった。薬物関連心疾患は、1 日 1 回の投薬群においては全く報告されず、一方、他の化合物 I の群においては頻度は 29.4% から 47.1% の範囲であった。さらに、腹部膨満 (1 日 1 回: 13.3%; 他の化合物 I の群: 範囲は 38.9% から 52.9%) 及び嘔吐 (1 日 1 回: 症例なし; 他の化合物 I の群: 範囲は 23.5% から 38.9%) について、他の化合物 I の群よりも 1 日 1 回の投薬群の方がより少ない薬物関連症例が存在した。強度の重度である有害事象を有する 3 人の患者 (3.8%) が報告された。これらの中で重度の下痢を有する 2 人の患者 (第 1 の週 1 回及び第 2 の週 1 回) が報告され、重度の嘔吐を示す 1 人の患者が報告された (第 2 の週 1 回)。

図 1 a) 参照。

【0095】

1 人の患者に、深刻な有害事象が報告された (心室頻拍、第 2 の週 1 回の群)。事象は、治験薬に関連し、処置の中止に至るとして、治験担当者によって評価された。患者は、その発症日に事象から回復した。治験担当者は、深刻ではないと事象を最初に報告した。事象は、後に深刻と分類された。なぜなら、心室頻拍という基本語が、事象の最初の報告

後に「常に深刻な事象」のスポンサーリストに加えられたからである。臨床検査分析において、処置により出現した臨床関連所見は全く存在しなかった。24時間かけてモニタリングされた連続心電図検査により、全ての化合物Iの処置群において平均心拍数の増加が判明した。

【0096】

パートB

化合物Iの投薬群における大半の患者に、治験担当者によって治験薬に関連していると評価された有害事象が報告された(97.8%)。強度の重度の有害事象が患者の22.2%に報告されたが、患者の13.3%が、処置の中止に至る有害事象を有していた。深刻な有害事象は全く報告されなかった(表7)。死亡した患者は全くいなかった。

10

【0097】

【表8】

表7 有害事象の全体的な概要、パートB

	プラセボ	第4の週1回	第5の週1回	第6の週1回	化合物Iの 合計	合計
患者の数、数(100%)	9	13	11	12	36	45
任意の有害事象を有する患者の数(%)	9 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	11 (91.7)	35 (97.2)	44 (97.8)
重度	2 (22.2)	4 (30.8)	4 (36.4)	0	8 (22.2)	10 (22.2)
治験担当者により規定された 薬物に関連しているもの	9 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	11 (91.7)	35 (97.2)	44 (97.8)
治験薬の中止に至るもの	0	3 (23.1)	2 (18.2)	1 (8.3)	6 (16.7)	6 (13.3)
深刻	0	0	0	0	0	0
他の有意な有害事象 (ICH E3)	0	4 (30.8)	3 (27.3)	1 (8.3)	8 (22.2)	8 (17.8)

20

【0098】

器官別大分類による最も一般的な有害事象は、消化管障害(80.0%)であった。全体で患者の少なくとも20%に報告された他の種類の有害事象は、代謝障害及び栄養障害(77.8%)、神経系の障害(51.1%)、感染症及び寄生虫症(44.4%)、「全身障害及び投与部位の容態」(42.2%)、及び「骨格筋及び結合組織障害」(22.2%)であった。3人の患者が、注射部位の局所的耐容性に基づいた所見を有していた(第5の週1回及び第6の週1回の群)。

30

図1b)参照。

【0099】

最も一般的な薬物関連有害事象は、減退した食欲(73.3%)であった。患者の少なくとも20%に報告された他の事象は、吐き気(55.6%)、頭痛(44.4%)、嘔吐(44.4%)、ディスペプシア(37.8%)、下痢(33.3%)、及びげっぷ(28.9%)であった。薬物関連消化管障害は、第4の週1回の群(92.3%)及び第5の週1回の群(全ての患者)においてよりも、第6の週1回の群(58.3%)の方が頻度がより低かった。パートBでは薬物関連心疾患の症例は全く存在しなかった。

40

【0100】

10人の患者(22.2%)に、強度の重度な有害事象が報告され、その大半は、消化管障害であった(9人の患者、20.0%)。

【0101】

臨床実験分析において、処置により出現した臨床関連所見は全くなかった。心電図検査分析により、全ての化合物Iの処置群において、心拍数の増加が判明した。

【0102】

結論

50

全体的に、過体重又は肥満を有する患者において、1日1回及び週1回の化合物Iのアップタイトレーションスキームの調査により、予期しない安全性又は耐容性に関する懸念は全く判明しなかった。化合物Iの投薬群の患者の大半に、消化管障害、最も一般的には吐き気が報告された。1日1回の投薬スキームでは、薬物関連心疾患は全く報告されず、特定の消化管障害は、6週間におよぶ週1回の投薬スキームと比較して、顕著に減少した。薬物関連心疾患が、16週間の投薬スキームにおいて報告された。週2回の投薬スキーム（第6の週1回）は、16週間の投薬スキーム中に最も低い頻度の薬物関連消化管障害を示した。化合物Iの投与後、 C_{max} 及び AUC_{0-168} の項目の曝露は、用量の増加と共に増加したか、又は、類似した後続の用量の適用後に蓄積した。

【0103】

10

さらなる評価項目 - 体重

体重に対する、化合物Iの様々な用量漸増スキームを含む様々な用量の効果が、化合物Iが6週間（パートA）及び16週間（パートB）投薬される前（ベースライン）及び投薬された後の様々な時点で評価された。ベースラインは、化合物Iの初回投与前の最後の測定として定義される。体重の変化は、2つの方法で評価された：ベースラインからの絶対変化（kg）及びベースラインからの変化パーセント（%）。体重の算術平均値は、6週間の処置後（図1c）及び16週間の処置後（図1d）の絶対変化及び変化率の両方の点で、化合物Iの投与後に減少した。

【0104】

経過観察期間中に、週1回の用量群4及び5のパートA及びパートBにおいて処置終了後に、体重はゆっくりと再度増加していた。

20

【0105】

プラセボ補正統計分析により、試験終了時（EOT；43日目）の平均体重の最大減少%が判明し、6週間の処置後（パートA）に、1日1回の用量群では $-5.79 \pm 1.05\%$ 、第1の週1回の用量群では $-4.22 \pm 1.02\%$ 、第2の週1回の用量群では $-4.92 \pm 1.00\%$ 、第3の週1回の用量群では $-4.48 \pm 1.02\%$ であった。

【0106】

16週間の処置後の最大プラセボ補正体重減少（パートB）は、13日目に検出され得、第4の週1回の用量群では $-9.03 \pm 1.63\%$ 、第5の週1回の用量群では $-11.2 \pm 1.64\%$ 、第6の週1回の用量群では $-13.8 \pm 1.60\%$ であった。

30

【0107】

上記のように、耐容性の理由により、患者は、任意の時点で用量漸増を中止し、以前の用量に留まることが可能であった。それ故、異なる群において患者によって服用された用量は重複しているから、異なる処置群間の明瞭な用量依存性を区別することは不可能である。

【0108】

実施例2：健康な日本人男性における様々な用量の化合物Iを試験する試験

体格指数 $23 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ を有する健康な日本人男性被検者における、化合物Iの様々な用量漸増スキームの安全性、耐容性、薬物動態及び薬力学を評価するための、第I相、単盲検、無作為化、反復用量、プラセボ対照試験。

40

【0109】

目的

主な目的は、体格指数 $23 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ を有する健康な日本人男性被検者における、化合物Iの様々な用量漸増スキームの安全性、耐容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を調査すること、並びにさらなる研究のために用量漸増スキームを決定することであった。

【0110】

方法

この試験は、体格指数 $23 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ を有する健康な日本人男性被検者における、最大3つの用量漸増スキーム（用量群 [DG] 1～3）を用いた、無作為化、プラセボ対

50

照、単盲検及び並行群間臨床試験であった。このスキームにおける週1回（用量群1及び用量群2）又は週2回（用量群3）の投薬は、累積的な週1回の用量のさらなる増加が安全であり十分な耐容性を示したかどうかの即座の臨床評価を可能とした。処置期間は、化合物Iの消化管（GI）有害事象（AE）を最小限にするための、用量漸増期間を含む、合計で16週間であった。この後に、4週間の経過観察期間が続いていた。

【0111】

被験者数

計画された数：登録数：36人

実際の数：登録数：37人

用量群1の化合物I：

登録数：10人、処置数：9人、分析数（主要評価項目のために）：9つの用量群2の化合物I：

登録数：9人、処置数：9人、分析数（主要評価項目のために）：9つの用量群3の化合物I：

登録数：9人、処置数：9人、分析数（主要評価項目のために）：9つのプラセボ（化合物Iに一致する）：

登録数：9人、処置数：9人、分析数（主要評価項目のために）：9人

【0112】

診断

該当なし

主な選択基準

3か月間の安定した（5%以上の変化がないと定義される）23～40 kg/m²の体格指数、65 kgの絶対体重の最小値、及び6.5%未満のHbA1cを示す、20歳から45歳の健康な日本人男性試験志願者が含まれた。

【0113】

注射用の化合物Iの溶液（2 mg/mL）。

【0114】

用量：16週間のアップタイトレーション

用量群1：0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8、1.8、1.8、1.8、1.8、1.8、1.8 mgを週1回

用量群2：0.6、0.6、1.2、1.2、1.8、1.8、2.4、2.4、3.0、3.0、3.6、3.6、4.2、4.2、4.8、4.8 mgを週1回

用量群3：0.3、0.3、0.6、0.6、0.9、0.9、1.2、1.2、1.5、1.5、1.8、1.8、2.1、2.1、2.4、2.4 mgを週2回

【0115】

投与形態

皮下注射

【0116】

比較対照薬：

プラセボ（化合物Iに匹敵する）

用量：該当なし

投与形態：皮下注射

【0117】

処置期間

16週間の処置に続いて、治験薬終了後に4週間の経過観察。

【0118】

評価のための臨床薬理学/他の基準

この試験における主要評価項目は、安全性に関する評価項目であり、以下の安全性の章において記載されている。

【0119】

10

20

30

40

50

二次評価項目は、0 から 168 時間の時間間隔にわたる血漿中の分析物の濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₀₋₁₆₈)、及び初回用量後に測定された血漿中の分析物の最大濃度 (C_{max}) であった。

【0120】

評価のための安全性基準

化合物 I の安全性及び耐容性を評価するための主要評価項目は、用量漸増スキームによってアップタイトレーションから離脱した被検者の累積率 (%) であった。

【0121】

関心対象のさらなる基準：

- ・有害事象 (身体検査に由来する臨床関連所見を含む) 10
- ・安全性に関する臨床検査
- ・12 誘導心電図検査 (ECG)
- ・選択的 ECG モニタリング
- ・生命徴候 (血圧、心拍数)
- ・コロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS)
- ・プラセボと比較した化合物 I を用いた処置後の心拍数のベースラインからの変化 (化合物 I の投与後 24 時間まで)
- ・用量漸増スキームによるアップタイトレーションから離脱した被検者の累積数 [数 (%)] 及び週目 20

【0122】

統計法

この試験の主な目的は、全ての評価項目の記述統計を使用することによって、化合物 I の安全性及び耐容性、並びに、薬物動態及び薬力学パラメーターを評価することであり、これは処置群間で比較された。さらなる分析は、用量群 1 における定常状態の到達のための線形モデリングを含んでいた。

【0123】

要約 - 結論

試験被験者及び臨床試験プロトコールの順守

合計 37 人の日本人男性試験志願者が無作為化され、36 人の被検者が、試験で処置された。1 人の被検者が無作為化されたが、有害事象のために、治験薬の開始前に、試験を中止した。用量群 1 における 2 人の被検者 (36 人の処置された被験者の 5.6%) が、有害事象のために、治験薬を早めに中止した。全ての被検者が、計画された観察時間を完了した。

【0124】

この試験における 36 人全ての被検者が男性及びアジア系；より正確には日本人であった。平均年齢 (標準偏差) は 34.2 (7.6) 才であり、平均体格指数 (標準偏差) は 25.19 (1.77) kg/m² であった。人口統計の特徴の大半は、群間で良好に均衡がとれていた。人口統計データの概要が以下の表 8 に提示されている。

【0125】

10

20

30

40

50

【表 9】

表8 人口統計データ-処置対象集団

	プラセボ		化合物I			合計	
	用量群1		用量群2		用量群3		
被検者の数、数(%)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)	
性別の数(%)							
男性	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)	
人種の数(%)							
アジア系	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)	
民族の数(%)							
ヒスパニック系/ラテン系ではない	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)	
平均年齢(標準偏差)	36.2 (8.5)	37.0 (8.0)	31.9 (5.8)	31.6 (7.5)	34.2 (7.6)		
(才)							
平均体重(標準偏差)	76.56 (7.08)	73.78 (6.80)	72.17 (5.25)	77.76 (7.85)	75.06 (6.89)		
[kg]							
平均の体格指数(標準偏差)	25.89 (2.00)	25.59 (1.85)	24.14 (0.82)	25.13 (1.92)	25.19 (1.77)		
[kg/m ²]							

10

20

【0126】

予め明記されたアップタイトレーションに基づいた被検者1人あたりの計画された化合物Iの総用量は、24.30 mg (用量群1)、43.20 mg (用量群2)、及び43.20 mg (用量群3)であった。被験者1人あたりの実際の総用量の平均値は、用量群1では21.067 mg (標準偏差7.883)、用量群2では30.667 mg (標準偏差10.583)、用量群3では42.933 mg (標準偏差0.529)であった。

30

【0127】

1つの重要なプロトコールの逸脱が、最初の投薬スキームコホート内でプラセボを受けた1人の被検者において報告された。計画された用量(1.8 mg)の完全容量の投与は、シリンジからの漏出のために実施されなかった。

【0128】

臨床的な薬理学的結果

化合物Iの特定の薬力学パラメーター、AUC₀₋₁₆₈及びC_{max}が表9に示されている；これらのパラメーターは、この試験の予め明記された二次評価項目である。表9では、計画された用量増加スキームに従った被検者の薬力学パラメーターの幾何平均値のみが含まれる。化合物Iの皮下投与後、血漿中AUC₀₋₁₆₈及びC_{max}の幾何平均値は、さらなる週1回又は週2回の投薬と共に増加した。

40

【0129】

50

【表 1 0】

表9 用量群1から3における異なる用量の化合物Iの皮下投与後の化合物Iの薬力学パラメーター(計画された用量を含むデータのみ)

用量群1 (週1回の投与)																		
週目	1			3			5			6			7			9		
用量	0.3 mg			0.9 mg			1.5 mg			1.8 mg			1.8 mg			1.8 mg		
	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	-	-	-	8	3620	14.0	8	6740	14.2	7	8410	16.3	6	9010	15.1	7	8520	6.13
C _{max} [nM/L]	9	3.20	25.2	8	32.8	20.1	8	64.4	19.6	7	79.0	20.5	7	79.4	33.9	7	79.0	11.4
週目	11			13			15			16								
用量	1.8 mg			1.8 mg			1.8 mg			1.8 mg								
AUC ¹	7	8830	8.99	7	9220	11.8	6	9500	12.4	6	9620	10.3						
C _{max} [nM/L]	7	76.3	9.32	7	80.3	14.6	6	78.3	15.2	6	84.1	11.3						

10

20

用量群2 (週1回の投与)																		
週目	1			3			5			6			7			9		
用量	0.6 mg			1.2 mg			1.8 mg			1.8 mg			2.4 mg			3.0 mg		
	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	8	2020	18.6	7	4930	21.7	3	6640	25.9	4	7550	18.2	4	9830	14.1	3	13700	15.7
C _{max} [nM/L]	9	16.9	20.5	7	42.8	28.9	4	57.3	23.2	4	66.9	20.9	4	81.8	9.26	3	120	12.5
週目	11			13			15			16								
用量	3.6 mg			4.2 mg			4.8 mg			4.8 mg								
AUC ¹	3	16400	11.0	3	19300	12.2	3	22900	13.6	-	-	-						
C _{max} [nM/L]	3	139	8.67	3	162	10.2	3	196	18.0	3	201	7.77						

30

40

50

用量群3(週2回の投与)																		
週目	1			3			5			6			7			9		
用量	0.3 mg			0.6 mg			0.9 mg			0.9 mg			1.2 mg			1.5 mg		
	数	幾何 平均値	幾何変 動係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]	数	幾何 平均値	幾何 変動 係数 [%]
AUC ¹	-	-	-	9	1640	14.8	9	3520	13.9	8	3830	16.6	9	4690	15.1	8	6720	19.3
C _{max} [nM/L]	9	7.76	14.7	9	27.3	14.3	9	53.7	9.68	9	65.0	17.6	9	76.2	12.8	9	116	20.3
週目	11			13			15			16								
用量	1.8 mg			2.1 mg			2.4 mg			2.4 mg								
AUC ¹	9	8210	18.1	7	9780	15.5	7	10200	13.8	7	11200	12.7						
C _{max} [nM/L]	9	137	16.2	9	170	21.7	7	175	18.1	7	181	12.7						

10

20

¹ AUC₀₋₁₆₈ [nM*h]

【0130】

安全性に関する結果

用量漸増スキームによってアップタイトレーションから離脱した被検者の累積率(%)、すなわち予め明記された安全性に関する主要評価項目は、用量群1(22.2%、2人の被検者)及び用量群3(22.2%、2人の被検者)よりも、用量群2(66.7%、6人の被検者)の方がより高かった。全体的には、化合物Iで処置された10人の被検者(37.0%)が、予め計画されたアップタイトレーションから離脱したが、プラセボ群のどの被検者も離脱しなかった(表10)。

30

【0131】

【表11】

表10 全体のアップタイトレーションの中止、処置対象集団

処置群	アップタイトレーションから離脱した被検者の数		
	被検者の数	数	(%)
プラセボ	9	0	(0.0)
用量群1	9	2	(22.2)
用量群2	9	6	(66.7)
用量群3	9	2	(22.2)
化合物Iの合計	27	10	(37.0)

40

【0132】

合計で35人の患者(36人の試験被検者の97.2%)が、オントリートメント期間中に少なくとも1つの有害事象を有していた。2人の被検者(36人の試験被検者の5.6%)に、強度の重度な有害事象が報告された:各々、用量群2及び用量群3において1人(9人の試験被検者の11.1%)。化合物Iの投薬群(すなわち用量群1~3)の2

50

7人全ての被検者が、治験担当者によって化合物Iに関連していると推定された有害事象を有していた。どちらも用量群1であった2人の被検者(36人の試験被検者の5.6%)が、処置の中止に至る有害事象を有していた。用量群1の1人の被検者(36人の試験被検者の2.8%)に、深刻な有害事象が報告された。用量群1の1人の被検者(36人の試験被検者の2.8%)に、ICH E3による他の有意な有害事象が報告された。死亡も特に関心の高い有害事象も報告されなかった。表11は、オントリートメント期間中の有害事象の全体的な概要を提供する。

【0133】

【表12】

表11 有害事象の全体的な概要－処置対象集団

10

	プラセボ		化合物I			化合物Iの合計		合計	
	数	%	用量群1 数	用量群2 数	用量群3 数	数	%	数	%
被検者の数	9	100.0	9	9	9	27	100.0	36	100.0
任意の有害事象を有する被検者	8	88.9	9	9	9	27	100.0	35	97.2
重度の有害事象を有する被検者	0	0.0	0	1	1	2	7.4	2	5.6
治験担当者により規定された薬物関連有害事象を有する被検者	4	44.4	9	9	9	27	100.0	31	86.1
治験薬の中止に至る有害事象を有する被検者	0	0.0	2	0	0	2	7.4	2	5.6
特に関心の高い有害事象を有する被検者	0	0.0	0	0	0	0	0.0	0	0.0
深刻な有害事象を有する被検者	0	0.0	1	0	0	1	3.7	1	2.8
入院の必要又は入院の延長	0	0.0	1	0	0	1	3.7	1	2.8

20

30

【0134】

器官別大分類(SOC)による最も一般的な有害事象は、28人の被検者の「消化管障害」(36人の試験被検者の77.8%)であった。全体で被検者の少なくとも20%に報告された他の種類の有害事象は、16人の被検者の「全身障害及び投与部位の容態」(36人の試験被検者の44.4%)、25人の被検者の「代謝障害及び栄養障害」(36人の試験被検者の69.4%)であった。心疾患クラスに有害事象は全く報告されなかった。基本語(PT)による最も一般的な有害事象は、25人の被検者の「減退した食欲」(36人の試験被検者の69.4%)であった：用量群1では8人の被検者(9人の被検者の88.9%)、用量群2では9人の被検者(9人の試験被検者の100.0%)、用量群3では7人の被検者(9人の試験被検者の77.8%)、及びプラセボ群の1人の被検者(9人の試験被検者の11.1%)。化合物Iの投薬群の被検者に報告された「減退した食欲」という全ての有害事象は、治験担当者による治験薬に関連していると推定され、これは24人の被検者(36人の試験被検者の66.7%)の最も一般的な薬物関連有害事象であった。強度の重度な有害事象は、2人の被検者(36人の試験被検者の5.6%)に報告された：重度の「嘔吐」と報告された用量群2における1人の被検者(9人の

40

50

試験被検者の 11.1%)、及び重度の「下痢」と報告された用量群 3 における 1 人の被検者 (9 人の試験被検者の 11.1%)。どちらも、深刻ではない有害事象と報告され、治験担当者による治験薬に関連していると決定された。全ての他の有害事象は、軽度又は中等度の強度であった。

【0135】

どちらも用量群 1 であった、2 人の被検者 (36 人の試験被検者の 5.6%) は、有害事象のために治験薬を中止した：1 つの有害事象は強度が中等度の「嘔吐」であり、これはこの試験において報告された唯一の深刻な有害事象であった；別のものは、強度が軽度な「アミラーゼ増加」であり、これは深刻ではない有害事象であり、処置の中止に至るこの深刻ではない有害事象は、この試験において報告された ICH E3 により、唯一の他の有意な有害事象であった。両方の有害事象が、治験担当者によって治験薬に関連していると決定され、試験の終了によって寛解した。

10

【0136】

臨床検査値に関する臨床的関連性の所見は観察されなかった。心拍数の予期される増加は、化合物 I の投薬群において観察された。生命徴候、心電図検査の評価、局所的耐容性、又は自殺リスクの評価において、臨床的に関連した所見は見られなかった。

【0137】

結論

安全性の側面では、体格指数 23 ~ 40 kg/m² を有する健康な日本人男性被検者への最大 4.8 mg まで皮下投与された化合物 I の週 1 回又は週 2 回のアップタイトレーションスキームの調査により、予想外の安全性又は耐容性の懸念は全く判明しなかった。アップタイトレーションから離脱した被検者の比率は、週 1 回の投薬スキーム (用量群 2) よりも週 2 回の投薬スキーム (用量群 3) の方がより低かった。化合物 I の投薬群の大半の被検者には、器官別大分類「代謝障害及び栄養障害」における「減退した食欲」、続いて、器官別大分類「消化管障害」における「ディスペプシア」が報告された。これらの有害事象は、GLP 1 受容体アゴニストの既知の副作用プロファイルに一致する。週 2 回の投薬スキーム (用量群 3) は、投薬スキーム間で最も低い頻度の薬物関連「消化管障害」を示した。臨床的に関連した心疾患は全く報告されなかった。日本人被検者における安全性に関する所見は、海外で実施された以前の第 I 相試験と類似していた。

20

【0138】

化合物 I の投与後、C_{max}、AUC_{0~168} (用量群 1 及び用量群 2)、及び AUC_{0~72} (用量群 3) に関する曝露は、用量の増加と共に増加した。

30

【0139】

実施例 3：2 型糖尿病患者における第 II 相用量設定試験

2 型糖尿病患者における、プラセボ及びオープンラベルセマグルチドと比較した、16 週間皮下投与された化合物 I の第 II 相、無作為化、並行群間、用量設定試験

【0140】

目的

主要な目的は、平坦ではない用量反応曲線に関する臨床概念実証 (PoCC) を実証すること、並びに安全性、耐容性、及び有効性に関する化合物 I の適切な用量漸増スキーム及び用量範囲を定義することであった。

40

【0141】

方法

無作為化、プラセボ及び実薬対照、用量群内二重盲検、並行群間、16 週間試験。オープンラベル群 (セマグルチド) が、反応曲線を比較するため、及び第 III 相設計のための仮定を支持するための基準として含まれた。

【0142】

被検者の数

計画された数：登録数：約 410 人

実際の数：スクリーニング数：669 人

50

登録数：413人

【0143】

【表13】

	登録数	処置数	分析数(主要評価項目)	
全体	413	411	411	
プラセボ	60	59	59	
用量群 1	50	50	50	10
用量群 2	50	50	50	
用量群 3	52	52	52	
用量群 4	50	50	50	
用量群 5	51	51	51	
用量群 6	50	49	49	
セマグルチド	50	50	50	20

【0144】

診断

節食、運動及びメトホルミンによる処置にも関わらず不十分な血糖コントロールを示す2型糖尿病患者。

【0145】

主な選択基準

ベースラインHbA1c7.0%~10.0%(どちらも境界の数字も含む)を示したインフォームドコンセント前に少なくとも6か月間2型糖尿病を有し、スクリーニング前に少なくとも3か月間1000mg/日以上安定した用量のメトホルミンを用いた処置を受け、スクリーニング時に体格指数(BMI)25kg/m²~50kg/m²(どちらの境界の数字も含む)を有する患者。治験薬：化合物I。

30

用量：

用量群1：0.3mgを週1回

用量群2：0.3、0.3、0.6、0.6、0.9mg(5~16週目)を週1回

用量群3：0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8mg(6~16週目)を週1回

用量群4：0.6、0.6、1.2、1.2、1.8、2.4、2.7mg(7~16週目)を週1回

用量群5：0.3、0.3、0.6、0.6、0.9、0.9、1.2mg(7~16週目)を週2回

40

用量群6：0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.5、1.8mg(7~16週目)を週2回

【0146】

投与形態：

注射溶液

【0147】

治験薬：

プラセボ

用量：該当なし

50

投与形態：注射溶液

【0148】

比較対照薬：

セマグルチド

用量：0.25、0.25、0.25、0.25、0.5、0.5、0.5、0.5、1.0 mg (9～16週目)を週1回

投与形態：注射溶液

【0149】

処置期間

16週間

10

【0150】

有効性及び他の評価基準

主要評価項目は、ベースラインから16週目までのHbA1cの絶対変化であった。重要な二次評価項目は、ベースラインから16週目までの相対的な体重変化であった。以下の二次評価項目が含まれた：

- ・ベースラインから16週目までの絶対的な体重変化
- ・ベースラインから16週目までの胸囲の絶対変化
- ・ベースラインから16週目までの5%以上の体重減少を示した患者の比率
- ・ベースラインから16週目までの10%以上の体重減少を示した患者の比率

【0151】

20

安全性に関する評価基準

安全性に関する評価項目は、コロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)及び様々な心電図検査(ECG)による評価を含んでいた。安全性は、有害事象(AE)、特に関心の高い有害事象(AESI)、臨床検査による評価、生命徴候、及び身体検査に基づいて評価された。AESIは、膵炎及び肝損傷としてプロトコルに予め明記された。

【0152】

統計法

主要評価項目：臨床概念実証及び用量設定のための分析を、多重比較手順及びモデリング(MCP-Mod)を使用して実施した。まず、反復測定混合効果モデル(MMRM)を計算して、各用量群における処置効果及び対応する共分散行列を推定した。MCP-Modアプローチを使用して、その後、これらの推定値をさらに使用して、(1)平坦ではない用量反応曲線を試験し、(2)プロトコルで予め規定された候補モデルの選択に基づいて適切な用量反応の形状を同定した。その後、最終モデルが、全体の有意なモデルの形状を平均化することによって計算された。

30

【0153】

二次評価項目：重要な二次評価項目は、主要評価項目と同じMCP-Modアプローチを使用して分析された。体重の絶対変化及び胸囲の変化が、MMRMを使用して評価された。ベースラインから16週目までに5%以上又は10%以上の体重減少を示した患者の比率を、ロジスティック回帰及び記述統計を使用して分析した。

安全性の分析は記述的であった。

40

中間解析は全く実施されなかった。

【0154】

要約 - 結論

6つの化合物Iの用量群が、維持用量に基づいてこの章(実施例3)において命名され、すなわち、用量群1は0.3 mgの化合物Iと称され、用量群2は0.9 mgの化合物Iと称され、用量群3は1.8 mgの化合物Iと称され、用量群4は2.7 mgの化合物Iと称され、用量群5は1.2 mgを1日2回(2.4 mg)の化合物Iと称され、用量群6は1.8 mgを1日2回(3.6 mg)の化合物Iと称される。

【0155】

試験被検者及び臨床試験プロトコルの順守

50

413人の無作為化患者の中で、398人の患者(96.8%)が試験を完了し、これは、処置を早期に中止したが、計画された通りに観察期間を完了した患者を含んでいた。治験薬で処置された411人の患者の中で、80人の患者(19.5%)は、処置を早期に中止した。治験薬からの早期中止のための最も一般的な理由は、有害事象(53人の患者、全体で12.9%)であり、プラセボ群及びセマグルチド群よりも化合物Iの群においてより高い頻度で報告された。

【0156】

主な患者の特徴が表12に要約されている。人口統計データ、ベースラインの特徴、併用療法、及び病歴は、大半が処置群間で均衡がとれていた；群間でいくらかの不均衡が認められた。合計62人の無作為化患者(15%)が、プロトコルのセット毎からの除外に至る、少なくとも1つの重要なプロトコルの逸脱を示した。最も一般的なカテゴリーは、「禁止薬物の使用」(41人の患者/9.9%)であった。処置期間の中央値(週)は、0.3mgの化合物Iでは15.14(Q1、Q3 15.00、15.14)であり、0.9mgの化合物Iでは15.14(15.14、15.14)、1.8mgの化合物Iでは15.14(8.57、15.14)、2.7mgの化合物Iでは15.14(3.86、15.14)、1.2mgを1日2回(2.4mg)の化合物Iでは15.57(15.57、15.71)、1.8mgを1日2回(3.6mg)の化合物Iでは15.57(14.86、15.71)、プラセボでは15.14(15.00、15.57)、及びセマグルチドでは15.14(15.14、15.14)であった。

【0157】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表12: 選択される人口統計データ及び選択されたベースラインの特徴－処置対象集団			
ベースラインでの特徴	合計	ベースラインでの特徴(対照)	合計
患者の数、数(%)	411 (100.0)	BMI [kg/m ²], 平均値 (SD)	33.86 (6.00)
性別、数(%)		30未満の数(%)	118 (28.7)
男性	233 (56.7)	30から35未満の数(%)	134 (32.6)
女性	178 (43.3)	35以上の数	159 (38.7)
地域、数(%)		初回の診断からの時間[年]、平均値 (SD)	7.59 (5.79)
北米	192 (46.7)	1未満の数(%)	21 (5.1)
欧州	153 (37.2)	1から5未満の数(%)	142 (34.5)
アジア－太平洋	56 (16.1)	5から10未満の数(%)	132 (32.1)
人種、数(%)		10以上の数(%)	116 (28.2)
白人	344 (83.7)	HbA1c [%], 平均値 (SD)	8.07 (0.84)
アジア人	42 (10.2)	7.0未満	20 (4.9)
黒人／アフリカ系米国人	20 (4.9)	7.0から8.0未満	193 (47.0)
人種、数(%)		8.0から9.0未満	130 (31.6)
ヒスパニック系／ラテン系ではない	320 (77.9)	9.0から10.0未満	60 (14.6)
ヒスパニック系／ラテン系	91 (22.1)	10以上	8 (1.9)
年齢[才]、平均値(SD)	57.3 (9.8)	体重[kg]、平均値 (SD)	96.55 (21.54)
65歳未満の数	309 (75.2)	70未満	39 (9.5)
65歳以上の数	102 (24.8)	70から80未満	53 (12.9)
胸囲[cm]、平均値(SD)	110.3 (18.2)	80から90未満	77 (18.7)
		90以上	242 (58.9)
BMI＝体格指数；SD＝標準偏差			

10

20

30

【0158】

有効性

主要評価項目

HbA1cレベルは、全ての化合物Iの用量群において、ベースラインから処置16週目まで減少した。ベースラインからの減少は、全ての試験された時点において、プラセボと比較して、全ての化合物Iの用量群において有意により大きかった。HbA1c(%)のベースラインからの最大絶対減少が、17週目に1.8mgの化合物Iの用量群において観察され(反復測定 of 混合効果モデルの調整済み平均推定値 = -1.72、95%信頼区間、-1.94、-1.49)、類似の結果が、最も低い用量の0.3mgを除いて、他の化合物Iの用量群にも観察された。

40

【0159】

多重比較手順及びモデリングに基づいて、16週間の処置後にHbA1cのベースラインからの絶対変化の予測される用量反応曲線は、週1回の用量の1.8mgの化合物Iでプラトーに達した。

50

【0160】

主要評価項目の記述分析では、4つのより高い化合物Iの用量群は、セマグルチドに比べて勝るとも劣らなかった（17週目のベースラインからのHbA1c（%）の平均絶対減少 = 1.8 mgの化合物Iについては - 1.79（標準偏差 0.92）、2.7 mgの化合物Iについては - 1.67（0.78）、1.2 mgを1日2回（2.4 mg）の化合物Iについては - 1.68（0.90）、1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物Iについては - 1.79（0.76）、及びセマグルチドについては - 1.50（0.84））。

【0161】

重要な二次評価項目

10

16週間の処置中のベースラインからの相対的な体重減少が、明瞭な用量依存的な様式で、全ての化合物Iの用量群において観察された。ベースラインからの減少は、最も低い用量の0.3 mgを除いて、17週目においてプラセボと比較して、全ての化合物Iの用量群において有意により大きかった。ベースラインからの相対的な最大体重減少（%）が、17週目に、1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物Iの用量群において検出された（反復測定 of 混合効果モデルの調整済みの平均推定値 = - 8.68、95%信頼区間、- 10.06、- 7.30）。

【0162】

多重比較手順及びモデリングに基づいて、16週間の処置後に相対的な体重減少のベースラインからの予測される用量反応は、この試験で調べられた化合物Iの用量を用いてプラトーに達しなかった。明瞭な用量依存性効果が、1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物Iの用量について予測された体重減少に対する最大効果を用いて示された。

20

【0163】

重要な二次評価項目の記述分析では、4つのより高い化合物Iの用量群は、セマグルチドに比べて勝るとも劣らなかった（17週目のベースラインからの相対的な平均体重減少（%） = 1.8 mgの化合物Iについて - 6.63（標準偏差 5.13）、2.7 mgの化合物Iについて - 6.68（4.05）、1.2 mgを1日2回（2.4 mg）の化合物Iについて - 7.16（6.06）、1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物Iについて - 8.95（5.33）、及びセマグルチドについて - 5.40（4.33））。

30

【0164】

二次評価項目

ベースラインから16週目までの絶対体重変化

ベースラインからの最大絶対体重減少（kg）は、17週目に1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物Iの用量群において検出された（調整済み平均値 = - 8.38、95%信頼区間、- 9.68、- 7.08）。17週目に、絶対体重減少のベースラインからの減少は、最も低い用量の0.3 mgを除いて、全ての化合物Iの用量群についてプラセボよりも有意により大きかった。4つのより高い化合物Iの用量群（1.8 mg、2.7 mg、1.2 mgを1日2回（2.4 mg）、及び1.8 mgを1日2回（3.6 mg））は、ベースラインからの体重減少の点で、セマグルチドに比べて勝るとも劣らなかった。

40

【0165】

ベースラインから16週目までの胸囲の絶対変化

ベースラインからの絶対胸囲の最大減少（cm）は、17週目に1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物Iの用量群において検出され（反復測定 of 混合効果モデルの調整済みの平均推定値 = - 10.49、95%信頼区間、- 13.84、- 7.14）、セマグルチドに比べて勝るとも劣らなかった（- 4.82、95%信頼区間、- 7.79、- 1.84）。胸囲のベースラインからの絶対変化のデータは、幅広い信頼区間と共に高度に変動した。

【0166】

ベースラインから16週目までに5%以上の体重減少を示した患者の比率

50

16週間の処置後にベースラインからの5%以上の体重減少を示した患者の比率は、化合物Iの用量の増加と共に増加した。1.2 mgを1日2回(2.4 mg)の化合物I又は1.8 mgを1日2回(3.6 mg)の化合物Iを用いて処置された患者の50%超が、5%以上の体重減少を達成した。セマグルチド群では、患者の38.0%が、5%以上の体重減少を示した。

【0167】

ベースラインから16週目までに10%以上の体重減少を示した患者の比率

16週間の処置後にベースラインから10%以上の体重減少を示した患者の比率は、用量依存的に増加した。1.2 mgを1日2回(2.4 mg)の化合物Iで処置された患者の約1/4の患者、及び1.8 mgを1日2回(3.6 mg)の化合物Iで処置された患者の1/3が、10%以上の体重減少を達成することができた。セマグルチド群では、患者の16.0%が、10%以上の体重減少を示した。

10

【0168】

安全性に関する結果

有害事象

プラセボ群及びセマグルチド群と比較して、全ての化合物Iの群が、少なくとも1つの報告された有害事象、治験担当者により規定された薬物関連有害事象、及び治験薬の中止に至る有害事象を有する、より高い頻度の患者を有していた。重度の有害事象及び深刻な有害事象は、化合物Iの群及びプラセボ群において低い頻度で報告された；セマグルチド群には重度の有害事象又は深刻な有害事象は全く報告されなかった。全ての深刻な有害事象は、「入院の必要又は入院の延長」のカテゴリーにあった(表13)。

20

【0169】

30

40

50

【表 15】

表13:有害事象の全体的な概要—処置対象集団

有害事象のカテゴリ	プラセボ 数(%)	化合物I						セマ グルチド [*] 数(%)	化合 物Iの 合計 数(%)
		0.3 mg 数(%)	0.9 mg 数(%)	1.8 mg 数(%)	2.7 mg 数(%)	1.2 biw (2.4) mg 数(%)	1.8 biw (3.6) mg 数(%)		
患者の数	59 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	52 (100.0)	50 (100.0)	51 (100.0)	49 (100.0)	50 (100.0)	302 (100.0)
任意の有害事象	31 (52.5)	33 (66.0)	38 (76.0)	42 (80.8)	41 (82.0)	39 (76.5)	42 (85.7)	26 (52.0)	235 (77.8)
重度の有害事象	4 (6.8)	3 (6.0)	1 (2.0)	4 (7.7)	3 (6.0)	2 (3.9)	3 (6.1)	0	16 (5.3)
治験担当者により 規定された薬物	13 (22.0)	25 (50.0)	26 (52.0)	33 (63.5)	29 (58.0)	28 (54.9)	36 (73.5)	19 (38.0)	177 (58.6)
関連有害事象									
治験薬の中止に 至る有害事象	3 (5.1)	5 (10.0)	5 (10.0)	11 (21.2)	15 (30.0)	4 (7.8)	8 (16.3)	2 (4.0)	48 (15.9)
特に感心の高い 有害事象	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.3)
深刻な有害事象	3 (5.1)	1 (2.0)	4 (8.0)	3 (5.8)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	11 (3.6)

10

20

30

【0170】

有害事象は、器官別大分類において消化管障害が最も頻繁に、続いて、代謝障害及び栄養障害が報告され、プラセボ群及びセマグルチド群よりも化合物Iの群の方がより頻繁に報告された。基本語レベルでは、最も頻繁に報告された有害事象は、吐き気（全ての化合物Iの用量群：109人の患者 / 36.1%、プラセボ：5人の患者 / 8.5%、セマグルチド：6人の患者 / 12.0%）、嘔吐（全ての化合物Iの用量群：58人の患者 / 19.2%、プラセボ：3人の患者 / 5.1%、セマグルチド：2人の患者 / 4.0%）、及び下痢（全ての化合物Iの用量群：56人の患者 / 18.5%、プラセボ：7人の患者 / 11.9%、セマグルチド：5人の患者 / 10.0%）であった。深刻な有害事象は、全ての化合物Iの用量群では11人の患者（3.6%）に、プラセボ群では3人の患者（5.1%）に、そしてセマグルチド群では0人の患者に報告された。深刻な消化管の有害事象は、全ての化合物Iの用量群において4人の患者（1.3%）に報告された。治験担当者により薬物に関連していると評価された深刻な有害事象は、全ての化合物Iの用量群において4人の患者（1.3%）に、プラセボ群又はセマグルチド群のいずれかにおいて0人の患者に報告された。治験担当者により薬物に関連していると評価された深刻な消化管の有害事象は、全ての化合物Iの用量群において3人の患者（1.0%）に報告された。肝損傷という1つの関心の高い有害事象が報告された。膵炎の症例は全くなかった。試験に死亡は全くなかった。

40

【0171】

臨床パラメーター

50

臨床検査パラメーターにおいて臨床的に有意である可能性のある異常（PCSA）を有する患者は僅かであった。臨床的に有意である可能性のある異常に関して、化合物Iの用量依存性は全くなかった。例外は、臨床的に有意である可能性のある異常の高血糖を示す患者の比率であり、これは、以下の群において減少していた：0.9 mgの化合物I（ベースラインでは26.0%、処置時では13.9%）、1.8 mgの化合物I（ベースラインでは34.6%、処置時では9.1%）、2.7 mgの化合物I（ベースラインでは22.0%、処置時では5.4%）、1.2 mgを1日2回（2.4 mg）の化合物I（ベースラインでは29.4%、処置時では0.0%）、1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物I（ベースラインでは24.5%、処置時では5.6%）、及びセマグルチド（ベースラインでは20.0%、処置時では5.0%）。プラセボ群及び0.3 mgの化合物Iの用量群における臨床的に有意である可能性のある異常の高血糖を示す患者の比率は、処置中に減少しなかった。

10

【0172】

他の安全性に関する実験パラメーターの関連した変化は全くなかった。

【0173】

心電図検査の安全性に関する評価項目を含む、生命徴候

処置時の任意の時点における心電図検査の顕著な所見が、幾人かの患者において報告された。化合物Iの群、プラセボ群及びセマグルチド群の間に、心電図検査の顕著な所見に関して、明瞭な差は全くなかった。

【0174】

QT（c）間隔及び形態学的所見に関する、処置時及び初発時のベースラインからの最大QT（c）変化は、処置群間で均衡がとれていた。

20

【0175】

全体的な心電図検査の解釈及び所見の臨床的関連性による処置時の初発は、プラセボ群では6人の患者（10.2%）、0.3 mgの化合物Iの群では11人の患者（22.0%）、0.9 mgの化合物Iの群では10人の患者（20.4%）、1.8 mgの化合物Iの群では11人の患者（22.0%）、2.7 mgの化合物Iの群では9人の患者（18.8%）、1.2 mgを1日2回（2.4 mg）の化合物Iの群では12人の患者（24.0%）、1.8 mgを1日2回（3.6 mg）の化合物Iの群では11人の患者（22.9%）、及びセマグルチドの群では14人の患者（28.0%）に報告された。

30

【0176】

ベースラインからの心拍数の増加は、4つのより高い化合物Iの用量群（1.8 mg、2.7 mg、1.2 mgを1日2回（2.4 mg）、及び1.8 mgを1日2回（3.6 mg））及びセマグルチドの群において観察された。心拍数のベースラインからの最も顕著な増加は、2.7 mgの化合物Iの群において観察された。心拍数のベースラインからの平均増加は、2.7 mgの化合物Iの群の2つの時点を除いて（7週目に10.32回の心拍数/分、及び16週目に10.06回の心拍数/分）、全ての時点で10回の心拍数/分未満であった。他の生命徴候のパラメーターには関連した変化は全くなかった。

【0177】

コロンビア自殺重症度評価尺度（C - S S R S）

プラセボ群の1人の患者が、スクリーニング時にすでに存在し、試験の3週目まで続いた自殺念慮を報告した。

40

【0178】

非アルコール性脂肪性肝炎スコア

ベースラインにおける、平均FIB-4（線維症-4）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ対血小板比指数（APRI）、及び非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）線維症スコアは、処置群間で同等であった。ベースラインからのFIB-4スコアの変化は、全ての処置群において小さかった。肝線維症又は進行した肝損傷の発生は全くなかった。

【0179】

50

結論

化合物 I は、2 型糖尿病及び肥満 / 過体重を有する患者において、H b A 1 c 及び体重を有意に低減させた。1 . 8 mg、2 . 7 mg、1 . 2 mg を 1 日 2 回 (2 . 4 mg) 及び 1 . 8 mg を 1 日 2 回 (3 . 6 mg) の用量では、化合物 I は、H b A 1 c 値及び体重減少の点ではセマグルチドに比べて勝るとも劣らず、このことは、セマグルチドを上回る、二重 G L P - 1 受容体及びグルカゴン受容体アゴニストとしての化合物 I の利点を示す。化合物 I は、試験中に全体的には良好な安全性プロファイルを示し、消化管事象 (吐き気、嘔吐、及び下痢) が最も一般的な有害事象であった。新規又は意外な安全性又は耐受性に関する懸念は全く生じなかった。この試験の結果は、2 型糖尿病、慢性的な体重管理、及び非アルコール性脂肪性肝炎の適応症における、臨床効果を探査し、化合物 I の処置レジメンを最適化するためのさらなる調査を示唆する。

【 図面 】

【 図 1 a 】

a)

MedDRA (国際医薬用語集) の器官別大分類 MedDRAの基本語	プラセボ	1日1回	第1の週1回	第2の週1回	第3の週1回	生物学的指標の合計	合計
患者の数、数(100%)	13	15	17	18	17	67	80
任意の関連した有害事象を有する患者	9 (69.2)	15 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	67 (100.0)	76 (95.0)
消化管障害	4 (30.8)	14 (93.3)	17 (100.0)	14 (77.8)	16 (94.1)	61 (91.0)	65 (81.3)
吐き気	3 (23.1)	11 (73.3)	10 (58.8)	13 (72.2)	13 (76.5)	47 (70.1)	50 (62.5)
ディスベブシア	1 (7.7)	8 (53.3)	7 (41.2)	4 (22.2)	7 (41.2)	26 (38.8)	27 (33.8)
腹部膨満	1 (7.7)	2 (13.3)	7 (41.2)	7 (38.9)	9 (52.9)	25 (37.3)	26 (32.5)
下痢	1 (7.7)	6 (40.0)	5 (29.4)	7 (38.9)	1 (5.9)	19 (28.4)	20 (25.0)
嘔吐	0	0	4 (23.5)	7 (38.9)	6 (35.3)	17 (25.4)	17 (21.3)
げっぷ	1 (7.7)	1 (6.7)	3 (17.6)	3 (16.7)	2 (11.8)	9 (13.4)	10 (12.5)
腹痛	0	3 (20.0)	2 (11.8)	3 (16.7)	1 (5.9)	9 (13.4)	9 (11.3)
便秘	0	2 (13.3)	1 (5.9)	3 (16.7)	1 (5.9)	7 (10.4)	7 (8.8)
腹部不快感	1 (7.7)	1 (6.7)	2 (11.8)	0	0	3 (4.5)	4 (5.0)
上腹部痛	0	0	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.9)	4 (6.0)	4 (5.0)
胃食道逆流症	1 (7.7)	0	1 (5.9)	0	2 (11.8)	3 (4.5)	4 (5.0)
代謝障害及び栄養障害	5 (38.5)	11 (73.3)	13 (76.5)	12 (66.7)	12 (70.6)	48 (71.6)	53 (66.3)
減退した食欲	5 (38.5)	10 (66.7)	12 (70.6)	11 (61.1)	12 (70.6)	45 (67.2)	50 (62.5)
全身障害及び投与部位の容態	2 (15.4)	10 (66.7)	9 (52.9)	10 (55.6)	10 (58.8)	39 (58.2)	41 (51.3)
早期満腹感	2 (15.4)	9 (60.0)	8 (47.1)	7 (38.9)	7 (41.2)	31 (46.3)	33 (41.3)
疲労	0	4 (26.7)	1 (5.9)	1 (5.6)	3 (17.6)	9 (13.4)	9 (11.3)
神経系の障害	5 (38.5)	5 (33.3)	7 (41.2)	3 (16.7)	7 (41.2)	22 (32.8)	27 (33.8)
頭痛	5 (38.5)	4 (26.7)	7 (41.2)	2 (11.1)	3 (17.6)	16 (23.9)	21 (26.3)
心疾患	0	0	5 (29.4)	5 (27.8)	8 (47.1)	18 (26.9)	18 (22.5)
2度房室ブロック	0	0	2 (11.8)	1 (5.6)	2 (11.8)	5 (7.5)	5 (6.3)
1度房室ブロック	0	0	3 (17.6)	0	1 (5.9)	4 (6.0)	4 (5.0)
洞頻拍症候群	0	0	1 (5.9)	0	3 (17.6)	4 (6.0)	4 (5.0)
調査	0	0	3 (17.6)	5 (27.8)	4 (23.5)	12 (17.9)	12 (15.0)
心電図QT延長	0	0	2 (11.8)	4 (22.2)	2 (11.8)	8 (11.9)	8 (10.0)

【 図 1 b 】

b)

MedDRA (国際医薬用語集) の器官別大分類 MedDRAの基本語	プラセボ	第4の週1回	第5の週1回	第6の週1回	生物学的指標の合計	合計
患者の数、数(100%)	9	13	11	12	36	45
任意の関連した有害事象を有する患者	9 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	11 (91.7)	35 (97.2)	44 (97.8)
消化管障害	6 (66.7)	12 (92.3)	11 (100.0)	7 (58.3)	30 (83.3)	36 (80.0)
吐き気	1 (11.1)	10 (76.9)	10 (90.9)	4 (33.3)	24 (66.7)	25 (55.6)
嘔吐	0	9 (69.2)	7 (63.6)	4 (33.3)	20 (55.6)	20 (44.4)
ディスベブシア	1 (11.1)	6 (46.2)	5 (45.5)	5 (41.7)	16 (44.4)	17 (37.8)
下痢	2 (22.2)	6 (46.2)	4 (36.4)	3 (25.0)	13 (36.1)	15 (33.3)
げっぷ	0	6 (46.2)	6 (54.5)	1 (8.3)	13 (36.1)	13 (28.9)
腹部膨満	1 (11.1)	2 (15.4)	2 (18.2)	2 (16.7)	6 (16.7)	7 (15.6)
腹痛	0	4 (30.8)	3 (27.3)	0	7 (19.4)	7 (15.6)
便秘	3 (33.3)	1 (7.7)	2 (18.2)	0	3 (8.3)	6 (13.3)
上腹部痛	0	2 (15.4)	2 (18.2)	0	4 (11.1)	4 (8.9)
眩暈	0	2 (15.4)	1 (9.1)	0	3 (8.3)	3 (6.7)
代謝障害及び栄養障害	6 (66.7)	11 (84.6)	9 (81.8)	9 (75.0)	29 (80.6)	35 (77.8)
減退した食欲	6 (66.7)	10 (76.9)	9 (81.8)	8 (66.7)	27 (75.0)	33 (73.3)
増進した食欲	1 (11.1)	3 (23.1)	1 (9.1)	0	4 (11.1)	5 (11.1)
神経系の障害	4 (44.4)	6 (46.2)	9 (81.8)	2 (16.7)	17 (47.2)	21 (46.7)
頭痛	4 (44.4)	6 (46.2)	8 (72.7)	2 (16.7)	16 (44.4)	20 (44.4)
めまい	1 (11.1)	3 (23.1)	1 (9.1)	1 (8.3)	5 (13.9)	6 (13.3)
味覚障害	0	0	4 (36.4)	0	4 (11.1)	4 (8.9)
全身障害及び投与部位の容態	3 (33.3)	6 (46.2)	4 (36.4)	2 (16.7)	12 (33.3)	15 (33.3)
早期満腹感	1 (11.1)	3 (23.1)	3 (27.3)	0	6 (16.7)	7 (15.6)
疲労	1 (11.1)	2 (15.4)	2 (18.2)	0	4 (11.1)	5 (11.1)

10

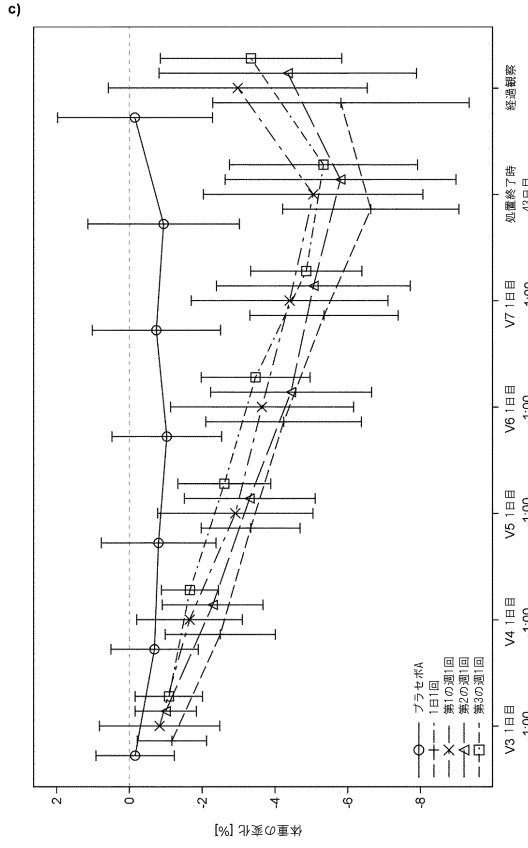
20

30

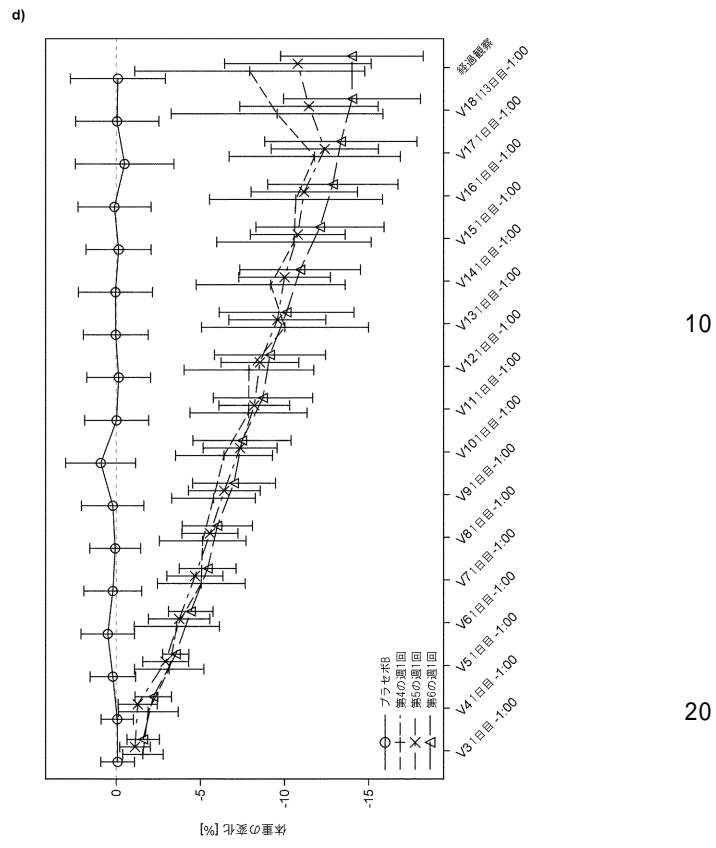
40

50

【 図 1 c 】



【 図 1 d 】



10

20

30

40

50

【 配列表 】

2024529452000001.xml

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/071281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/36 A61P3/04 A61P3/10 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/270325 A1 (PALANI ANANDAN [US] ET AL) 27 August 2020 (2020-08-27)	1-4, 8-11, 14, 15
Y	paragraphs [0079], [0080], [0082], [0181], [0183], [0186] ----- -/--	1-15
<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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 October 2022		03/11/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zellner, Eveline

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/071281

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHO YOUNG MIN ET AL: "Clinical Application of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus", ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM</p> <p>, vol. 28, no. 4 1 January 2013 (2013-01-01), pages 262-274, XP055880405, ISSN: 2093-596X, DOI: 10.3803/EnM.2013.28.4.262 Retrieved from the Internet: URL:https://e-enm.org/upload/pdf/enm-28-26 2.pdf</p>	1-4, 8-11, 14, 15
Y	<p>page 262, paragraph 1 page 267, column 1, paragraph 1</p>	1-15
Y	<p>EP 3 057 984 A1 (ZEALAND PHARMA AS [DK]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 24 August 2016 (2016-08-24) paragraphs [0035], [0100], [0140], [0143], [0152], [0153], [0155], [0157]; example 5; compound 13</p>	1-15
Y	<p>EP 3 283 507 A1 (ZEALAND PHARMA AS [DK]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 21 February 2018 (2018-02-21) paragraphs [0015], [0019], [0025], [0034], [0060], [0103], [0130]</p>	1-15
Y	<p>US 2020/216510 A1 (RANNT AIMO [DE] ET AL) 9 July 2020 (2020-07-09) example 2</p>	1-15

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/071281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020270325 A1	27-08-2020	AU 2018338184 A1	12-03-2020
		BR 112020005841 A2	17-11-2020
		CA 3076496 A1	28-03-2019
		CN 111132690 A	08-05-2020
		EP 3700550 A1	02-09-2020
		JP 2020535138 A	03-12-2020
		KR 20200057059 A	25-05-2020
		MA 50474 A	02-09-2020
		US 2020270325 A1	27-08-2020
		WO 2019060660 A1	28-03-2019
EP 3057984 A1	24-08-2016	AR 098065 A1	27-04-2016
		AU 2014336098 A1	21-04-2016
		CA 2926314 A1	23-04-2015
		CL 2016000873 A1	04-11-2016
		CN 105745222 A	06-07-2016
		CY 1121462 T1	29-05-2020
		DK 3057984 T3	08-10-2018
		EA 201690494 A1	30-09-2016
		EP 3057984 A1	24-08-2016
		ES 2688708 T3	06-11-2018
		HK 1221965 A1	16-06-2017
		HR P20181505 T1	02-11-2018
		HU E039616 T2	28-01-2019
		JP 6538665 B2	03-07-2019
		JP 2016538831 A	15-12-2016
		KR 20160068961 A	15-06-2016
		KR 20220040496 A	30-03-2022
		LT 3057984 T	27-12-2018
		MX 368436 B	03-10-2019
		NZ 718490 A	30-10-2020
		PE 20160683 A1	21-07-2016
		PH 12016500675 A1	30-05-2016
		PL 3057984 T3	31-12-2018
		PT 3057984 T	24-10-2018
		SG 11201602965W A	30-05-2016
		SI 3057984 T1	30-10-2018
		TW 201605887 A	16-02-2016
		US 2015111826 A1	23-04-2015
		US 2018141990 A1	24-05-2018
		US 2020157168 A1	21-05-2020
US 2022073583 A1	10-03-2022		
WO 2015055801 A1	23-04-2015		
EP 3283507 A1	21-02-2018	AU 2016247499 A1	02-11-2017
		BR 112017022009 A2	03-07-2018
		CA 2980978 A1	20-10-2016
		CN 107636010 A	26-01-2018
		DK 3283507 T3	02-01-2020
		EP 3283507 A1	21-02-2018
		ES 2763329 T3	28-05-2020
		HK 1244289 A1	03-08-2018
		JP 6989385 B2	05-01-2022
		JP 2018513152 A	24-05-2018
		KR 20170137198 A	12-12-2017
		PL 3283507 T3	18-05-2020
		RU 2017133612 A	16-05-2019
		TW 201702262 A	16-01-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/071281

Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)
1.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
a.	<input checked="" type="checkbox"/> forming part of the international application as filed.
b.	<input type="checkbox"/> furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
	<input type="checkbox"/> accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2.	<input type="checkbox"/> With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3.	Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/071281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2018094038 A1	05-04-2018
		US 2020087372 A1	19-03-2020
		WO 2016166289 A1	20-10-2016

US 2020216510 A1	09-07-2020	AU 2018314773 A1	26-03-2020
		BR 112020002503 A2	18-08-2020
		CA 3072118 A1	14-02-2019
		CN 111032071 A	17-04-2020
		EP 3664833 A1	17-06-2020
		IL 272457 A	31-03-2020
		JP 2020530017 A	15-10-2020
		KR 20200037358 A	08-04-2020
		SG 11202000941Y A	27-02-2020
		TW 201920240 A	01-06-2019
		US 2020216510 A1	09-07-2020
		WO 2019030268 A1	14-02-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

C 0 7 K 14/575

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヘンニゲ, アニタ・マグダレナ

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、グローバル・パテント

(72)発明者 ショエルヒ, コリンナ・イザベル

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、グローバル・パテント

(72)発明者 ターマー, クラウス

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、グローバル・パテント

(72)発明者 バーグストランド, ジャン・ペル・マルティン

スウェーデン国、7 5 2 3 7 ウプサラ、ダグ・ハマーショルド・ヴェーグ 3 6 ベー、ファルメテ
ウス アーベー

F ターム (参考)

4C084 AA02 BA01 BA03 BA19 BA23 BA44 DB35 MA16 MA17 MA66

NA06 ZA701 ZA702 ZA751 ZA752 ZC351 ZC352

4H045 AA10 AA30 BA13 BA14 BA17 CA40 DA30 EA20 EA27 FA20