



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0128726  
(43) 공개일자 2015년11월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/522 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 38/28 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/522 (2013.01)  
A61K 31/155 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7025351
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월14일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년09월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/055113
- (87) 국제공개번호 WO 2014/140284  
국제공개일자 2014년09월18일
- (30) 우선권주장  
13159624.9 2013년03월15일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
13177311.1 2013년07월19일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하  
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자  
요한센 오드-에릭  
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173  
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하  
폰 아이나텐 막시밀리안  
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173  
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장훈

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 심장보호 및 신장보호 항당뇨병 치료요법에서의 리나글립틴의 사용

(57) 요약

본 발명은, 혈관 고위험군 당뇨병 및 비-당뇨병 환자를 포함하는 환자에서 심장보호 및/또는 신장보호 치료요법에서 사용하기 위한 DPP-4 억제제인 리나글립틴에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/4184** (2013.01)

**A61K 38/28** (2013.01)

**A61K 45/06** (2013.01)

(72) 발명자

**클라인 토마스**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

---

**빌레 한스-외르겐**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군 환자의 치료요법에서 사용하기 위한, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치료요법이 심장보호 및 신장보호 둘 모두의 치료요법인, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료요법이 심혈관(CV) 이환(morbidity), 조기 CV 사망(mortality), 신장 이환 및 조기 신장 사망으로부터 선택되는 적어도 하나의 상태의 예방, 상기 상태로부터의 보호, 상기 상태의 발생의 지연, 상기 상태의 진행의 지연 및/또는 상기 상태의 위험의 감소를 포함하는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료요법이

심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증, 치명적 심부전, 심장성 쇼크 및/또는 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중(출혈성 또는 비-출혈성) 및 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI를 동반하거나 동반하지 않음) 및 임의로 입원(예를 들어, 불안정형 협심증, 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 관동맥 혈관재생술, 말초 혈관재생술 또는 울혈성 심부전으로 인한 입원)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건의 예방, 상기 질환 또는 사건으로부터의 보호, 상기 질환 또는 사건의 위험 감소 및/또는 상기 질환 또는 사건의 발생의 지연, 및/또는

신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨), 만성 신장 질환(CKD), 신장 장애, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환의 예방, 상기 질환으로부터의 보호, 상기 질환의 위험 감소, 상기 질환의 진행의 지연 및/또는 상기 질환의 발생의 지연

을 포함하는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료요법이

심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및 임의로, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건을 예방하는 방법, 및

신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환 또는 사건을 예방하는 방법

의 조합된 방법을 포함하는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료요법이

- 대사 장애 또는 질환, 예를 들어, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 흡수 후 고혈당증, 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA), 과체중, 비만, 이상 지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고NEFA혈증, 식후 지질혈증, 고혈압, 죽상

경화증, 내피 기능장애, 골다공증, 만성 전신 염증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 망막증, 신경병증, 신장증, 신장 증후군, 다낭성 난소 증후군 및/또는 대사 증후군의 예방, 진행의 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법;

- 당 조절의 개선 및/또는 유지 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당, 흡수 후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소 방법;

- 당뇨병 진단제, 내당능 장애(IGT), 공복 혈장 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전 방법;

- 진성 당뇨병 합병증, 예를 들어, 미세- 및 거대혈관 질환, 예를 들어, 신장증, 미세- 또는 거대알부민뇨, 당뇨병성 망막증, 백내장, 신경병증, 학습 또는 기억 장애, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 심장혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨병성 족부병변 또는 궤양, 족상경화증, 고혈압, 내피 기능장애, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정형 협심증, 안정형 협심증, 말초 동맥 폐쇄 질환, 심근증, 심부전, 심장 박동 장애, 혈관 재협착증 및/또는 뇌졸중의 예방, 위험 감소, 진행의 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법;

- 체중 및/또는 체지방 및/또는 간 지방 및/또는 근세포내 지방의 감소 또는 체중 및/또는 체지방 및/또는 간 지방 및/또는 근세포내 지방의 증가 예방 또는 체중 및/또는 체지방 및/또는 간 지방 및/또는 근세포내 지방의 감소 촉진 방법;

- 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 이의 발생의 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포 기능의 개선, 보존 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 촉진 및/또는 회복 또는 보호 방법;

- 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 간 섬유증을 포함하는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)의 예방, 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법(예를 들어, 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방 이상 축적의 예방, 진행의 서행, 지연, 완화, 치료 또는 역전 방법);

- 통상적인 항당뇨병 단일- 또는 병용 치료요법으로 실패한 2형 당뇨병의 예방, 진행의 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법;

- 적절한 치료 효과에 필요한 통상적인 항당뇨병 의약(medication)의 용량 감소 달성 방법;

- 통상적인 항당뇨병 의약과 관련된 유해 효과(예를 들어, 저혈당증 또는 체중 증가)의 위험 감소 방법; 및/또는

- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방 방법

중 적어도 하나의 방법을 포함하는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료요법이, 가속된 인지 저하 또는 장애, 치매 및/또는 우울증, 기분 또는 불안 장애의 예방, 이로부터의 보호, 이의 발생의 지연, 이의 진행의 지연 및/또는 이의 위험의 감소를 포함하는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료요법이 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병, 및/또는 당뇨병성 신장증 및/또는 (미세- 또는 거대-)알부민뇨의 치료를 포함하는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 심혈관 질환 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 이의 위험이 있는, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자인, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가

(a) 미세혈관 질환(예를 들어, 망막증, 신경병증, 또는 신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 신장증, 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨), 단백뇨, 만성 신장 질환(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5기 CKD) 및/또는 신장 장애(예를 들어, 경증, 중간 정도 또는 중증 신장 장애 또는 말기 신장 질환(ESRD)), 및/또는

(b) (과거의) 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환)

을 갖는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가, (과거의) 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환)을 동반하거나 동반하지 않는, 신장증 또는 만성 신장 질환(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5기 CKD, 특히 3 내지 5기 CKD), 예를 들어 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨, 단백뇨, 특히 거대-알부민뇨를 동반한 단백뇨) 및/또는 신장 장애(예를 들어, 경증, 중간 정도 또는 중증 신장 장애 또는 말기 신장 질환(ESRD), 특히 중간 정도, 중증 또는 ESRD 단계의 신장 장애 및/또는 특히 알부민뇨를 동반한, 더욱 특히는 거대-알부민뇨를 동반한 신장 장애)를 갖는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가

알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및

과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,

거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기 (경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) 또는

임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기 (중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )

를 갖는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가

(i) 알부민뇨(미세 또는 거대)(예를 들어, 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $\geq 30 \text{ mg/g}$  크레아티닌 또는  $\geq 30 \text{ mg/l}$  (뇨 1l 당 알부민 mg) 또는  $\geq 30 \mu\text{g/min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $\geq 30 \text{ mg/24h}$ (24시간당 알부민 mg) 및

과거의 거대혈관 질환, 예를 들어 a) 내지 f) 중 하나 이상으로서 정의되는 질환을 갖고/갖거나:

- a) 과거의 심근 경색증,
- b) 진행된 관상 동맥 질환,
- c) 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환,
- d) 과거의 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중,
- e) 경동맥 질환의 존재,
- f) 말초 동맥 질환의 존재,

(ii) 신장 기능 장애(예를 들어, CV 공존-이환을 동반하거나 동반하지 않음), 예를 들어 다음과 같이,

- $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$  및 임의의 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)를 갖는 신장 기능 장애, 및/또는

· eGFR  $\geq$  45 내지 75ml/min/1.73m<sup>2</sup> 및 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR) > 200mg/g 크레아티닌 또는 > 200mg/l ( 뇨 1 l 당 알부민 mg) 또는 > 200 $\mu$ g/min(분당 알부민  $\mu$ g) 또는 > 200mg/24h(24시간당 알부민 mg)을 갖는 신장 기능 장애

로 정의되는 신장 기능 장애를 갖는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 당뇨병 환자, 특히 2형 당뇨병 환자인, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 활성제가, 다른 항당뇨병 물질, 혈당 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 지질 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 HDL 수준을 상승시키는 활성 물질, 혈압을 감소시키는 활성 물질, 죽상경화증 또는 비만 치료에 지시되는 활성 물질 및/또는 주요 CV 사건의 치료 또는 예방에 지시되는 활성 물질 및/또는 항혈소판제 및/또는 항응고제로부터 선택되는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 활성제가, 다른 항당뇨병제 및/또는 항고혈압제로부터 선택되는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 활성제가, 메트포르민, 레파글리니드, 나테글리니드, 설프닐우레아, 피오글리타존, 알파-글루코시다제 차단제 및 인슐린으로부터 선택되는 항당뇨병제를 포함하는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 메트포르민, 설프닐우레아 및/또는 인슐린과 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 메트포르민과 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 인슐린과 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 이노제, 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 예를 들어 텔미사르탄과 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 비-당뇨병 또는 당뇨병 환자, 예를 들어 LADA 또는, 바람직하게는 2형 당뇨병 환자인, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 치료 경험이 없거나 하나 이상의 통상적인 항당뇨병제로 사전-치료된 당뇨병(바람직하게는 2형 당뇨병) 환자, 예를 들어, 식이와 운동만으로 부족한 당 조절을 갖는 환자, 또는 식이와 운동 뿐만 아니라 하나 이상의 통상적인 항당뇨병제를 사용하는 치료요법에도 불구하고 부족한 당 조절을 갖는 환자인, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가, 메트포르민, 티아졸리딘디온(특히 피오글리타존), 설폰닐우레아, 글리니드,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스, 보글리보스) 및 인슐린 또는 인슐린 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 통상적인 항당뇨병제를 사용하는 치료요법에도 불구하고 부족한 당 조절을 갖는 (사전-치료된) 당뇨병(바람직하게는 2형 당뇨병) 환자이고, 바람직하게는 상기 리나글립틴이 상기 1개 또는 2개의 통상적인 항당뇨병제와 함께 부가(add-on) 병용 치료요법에 사용되는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동만으로 부족한 당 조절을 갖는 (치료 무경험) 당뇨병(바람직하게는 2형 당뇨병) 환자이고, 바람직하게는 상기 리나글립틴이 단일요법으로, 또는 메트포르민, 티아졸리딘디온(특히 피오글리타존), 설폰닐우레아, 글리니드,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스, 보글리보스) 및 인슐린 또는 인슐린 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통상적인 항당뇨병제와 함께 최초 병용 치료요법으로 사용되는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 메트포르민 배경 치료요법을 받고 있는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 당뇨병(특히 2형 당뇨병) 환자이고, 상기 당뇨병이 초기 단계에 있는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 당뇨병(특히 2형 당뇨병) 환자이고, 상기 당뇨병이 진행된 단계에 있는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 당뇨병(특히 2형 당뇨병) 환자이고, 상기 당뇨병이 신장 질환 또는 신장 장애와 관련되는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

#### 청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 장기간, 예를 들어, 적어도 1 내지 6년,  $\geq 2$ 년, 또는 3 내지 7년, 예를 들어, 3 내지 4년, 3 내지 5년, 3 내지 6년, 4 내지 5년, 4 내지 6년, 5 내지 6년 또는 5 내지 7년, 바람직하게는 적어도 48개월, 더욱 바람직하게는 적어도 3년에 걸쳐 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는 리나글립틴으로 치료되는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은, (미세- 및/또는 거대-)혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 심혈관 및/또는 (신장) 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군 환자를 포함하여, 당뇨병(바람직하게는 2형 당뇨병) 또는 비-당뇨병 환자의 치료요법에서 사용하기 위한(바람직하게는 사람 2형 당뇨병 환자의 심장보호 및/또는 신장보호 치료요법에서 사용하기 위한) 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴) 뿐만 아니라 이러한 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 병용물, 및 이의 특정한 치료학적 용도에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002]

2형 진성 당뇨병은 인슐린 저항성 및 인슐린 분비 부전의 이중적인 내분비 효과를 수반하는 복잡한 상태생리학

적 요인으로 인해 혈장 당(plasma glucose) 수준을 정상 범위로 유지시키는 필수적인 요구를 만족시키지 못하는 결과를 가져오는 흔한 만성 및 진행성 질환이다. 이는 만성 고혈당증 및 이의 관련된 미세혈관 및 거대혈관 합병증 또는 만성 손상, 예를 들어, 당뇨병성 신장증, 망막증 또는 신경병증, 또는 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 합병증 및/또는 관련된 인지 기능 장애를 초래한다. 혈관 질환 요소는 많은 당뇨병 관련 장애에 있어서 중요한 역할을 하지만, 유일한 인자는 아니다. 높은 빈도의 합병증은 기대 수명의 현저한 감소를 초래한다. 당뇨병은 당뇨병 유발성 합병증으로 인해 현재 산업화된 세계에서 성인-발병성 시력 상실, 신부전 및 절단 수술의 가장 빈번한 원인이 되어 있으며, 심혈관 질환 위험의 2배 내지 5배의 증가와 관련이 있다. 거대혈관 질환의 위험 상승은 주로 죽상반-혈전증의 위험 증가와 관련이 있고, 이는 심혈관(CV) 질환으로부터의 이환(morbidity) 및 조기 사망(mortality)의 증가를 초래하며, CV 질환에 대한 중요한 예측 인자는 신장 장애, 신장증 및/또는 만성 신장 질환(CKD)으로서 이들은 종종 함께 존재한다.

[0003] 2형 당뇨병의 치료는 전형적으로 식이와 운동으로 시작한 후 경구 항당뇨병 단일 치료요법으로 이어지는데, 통상적인 단일 치료요법이 일부 환자에서 초기에 혈당을 조절할 수 있다 하더라도, 이는 높은 이차 실패율과 결부된다. 혈당 조절 유지를 위한 단일-약제 치료요법의 제한점은 적어도 일부 환자에서 그리고 제한된 기간 동안 복수의 약물을 병용하여 혈당 감소를 달성함으로써 극복될 수 있으며, 이는 장기간 치료요법 동안 단일 약제를 사용해서는 지속될 수 없는 것이다. 이용가능한 데이터는 현재의 단일 치료요법이 대부분의 2형 당뇨병 환자에서 실패하게 될 것이며 복수 약물을 사용하는 치료가 필요하게 될 것이라는 결론을 뒷받침한다. 그러나, 2형 당뇨병은 진행성 질환이기 때문에, 통상적인 병용 치료요법에 대해 양호한 초기 반응을 갖는 환자라도 장시간의 기간 동안 혈당 수준을 안정하게 유지하기가 매우 어려워 결국 용량의 증가를 필요로 하게 되거나 추가의 경구 또는 비경구 항당뇨병 약물을 사용하는(종종 마지막에는 인슐린 치료요법을 사용하는) 치료를 추가로 필요로 하게 될 것이다. 기존의 병용 치료요법이 혈당 조절을 향상시키는 잠재력을 갖고 있기는 하지만, (특히 장기간 효능과 관련해) 제한점이 없는 것은 아니다. 또한, 전통적인 치료요법들은 저혈당증 또는 체중 증가와 같은 부작용의 위험 증가를 나타낼 수 있어 이들의 효능 및 허용가능성이 위태롭게 될 수 있다.

[0004] 따라서, 많은 환자의 경우, 이들 기존의 약물 치료요법은, 치료에도 불구하고 대사 조절에서 점진적인 악화를 초래하고, 특히 장기간에 걸쳐 대사 상태를 충분히 조절하지 못하며, 따라서 통상적인 경구 및/또는 비-경구 항당뇨병 의약(medication)에도 불구하고 불충분한 혈당 조절을 갖는 당뇨병을 포함하여, 진단된, 진행된 또는 후기 단계의 2형 당뇨병에서 혈당 조절의 달성 및 유지에 실패한다.

[0005] 따라서, 집중적인 고혈당증 치료가 만성 손상의 발생을 감소시킬 수 있다 하더라도, 많은 당뇨병 환자는 부분적으로는 통상적인 항고혈당증 치료요법의 장기간 효능, 안전성/내약성 및 투약의 불편함에 따른 제한점으로 인해 불충분하게 치료된 채로 남아 있다.

[0006] 또한, (예를 들어, 일부 통상적인 항당뇨병 의약의 부작용 또는 유해 효과로서의) 비만, 과체중 또는 체중 증가는 당뇨병 및 이의 미세혈관 또는 거대혈관 합병증 및/또는 관련된 인지적 합병증의 치료를 더욱 복잡하게 한다.

[0007] 이러한 높은 치료 실패의 발생은 당뇨병 환자에서의 높은 비율의 장기적인 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(미세혈관 및 거대혈관 합병증, 예를 들어, 당뇨병성 신장증, 망막증 또는 신경병증, 또는 뇌혈관 또는 심혈관 합병증, 예를 들어 심근 경색증, 뇌졸중 또는 혈관성 사망 또는 이환을 포함함)에 대한 주된 기여 기여자(contributor)이다.

[0008] 요법(예를 들어, 1차, 2차 또는 3차, 및/또는 단일 또는 (초기 또는 부가(add-on)) 병용 치료요법)에서 통상적으로 사용되는 경구 항당뇨병 약물에는 메트포르민, 설프닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리니드 및  $\alpha$ -글루코시다제 억제제가 비제한적으로 포함될 수 있다.

[0009] 요법(예를 들어, 1차, 2차 또는 3차, 및/또는 단일 또는 (최초 또는 추가) 병용 치료요법)에서 통상적으로 사용되는 비-경구(전형적으로는 주사형) 항당뇨병 약물에는 GLP-1 또는 GLP-1 유사체, 및 인슐린 또는 인슐린 유사체가 비제한적으로 포함될 수 있다.

[0010] 그러나, 이들 통상적인 항당뇨병제 또는 항고혈당증제의 사용은 많은 유해 효과와 관련될 수 있다. 예를 들어, 메트포르민은 젖산증 또는 위장 부작용과 관련될 수 있고; 설프닐우레아, 글리니드 및 인슐린 또는 인슐린 유사체는 저혈당증 및 체중 증가와 관련될 수 있으며; 티아졸리딘디온은 부종, 골절, 체중 증가 및 심부전/심장 효과와 관련될 수 있고; 알파-글루코시다제 차단제 및 GLP-1 또는 GLP-1 유사체는 위장 유해 효과(예를 들어, 소화 불량, 고창 또는 설사, 또는 메스꺼움 또는 구토)와 관련될 수 있다.



- [0011] 각각의 이들 부작용과 관련된 이환 외에도, 이들은 또한 유해한 심혈관 영향을 가질 수 있을 것이다. 예를 들어, 저혈당증 및 체중 증가는 유해한 CV 사망 결과에 대한 기여자로서 고려된다.
- [0012] 저혈당 에피소드는 또한 인지 기술에 유해한 것으로 확인되었으며, 이는 더 높은 인지 기능장애 또는 치매 위험과 관련된다. 저혈당증의 위험은 공존이환을 갖거나 복수의 의약을 사용하는 노인에서 더욱 증가된다.
- [0013] 따라서, 당해 기술분야에서는 효과적이고 안전하며 내약성이 좋은 항당뇨병 치료요법을 제공하기 위한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0014] 또한, 2형 당뇨병의 치료요법 내에서, 상태를 효과적으로 치료하고, 상태에 내재하는 (미세혈관 및/또는 거대혈관) 합병증을 피하고, 질환의 진행을 지연시키거나 변형시켜서, 예컨대 장기간 지속되는 치료 효과를 달성할 필요가 있다.
- [0015] 추가로, 항당뇨병 치료가 당뇨병 질환의 진전된 단계에서 종종 발견되는 장기적인 합병증을 예방하고/하거나 치료할 뿐만 아니라, 이러한 합병증(예를 들어, 신장 장애)이 발생하였거나 또는 발생할 위험이 있는 당뇨병 환자에서도 치료 선택이 되기 위한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0016] 특히, 항당뇨병 치료가, 바람직하게는 미세혈관 (신장) 합병증 및 거대혈관 (CV) 합병증 둘 모두를, 바람직하게는 하나의 치료요법 내에서 함께 예방하고/하거나 치료하기 위한 필요성이 존재한다.
- [0017] 또한 특히, 미세혈관 (신장) 합병증 및 거대혈관 (CV) 합병증 둘 모두가 발생하였거나 또는 발생할 위험이 있는 당뇨병 환자에서도 치료 선택을 제공하기 위한 필요성이 존재한다.
- [0018] 또한, 항당뇨병 치료가 (미세혈관 및/또는 거대혈관 합병증과 관련될 수 있는) 가속된 인지 저하를, 바람직하게는 미세혈관 (신장) 합병증 및 거대혈관 (CV) 합병증 둘 모두와 함께, 바람직하게는 하나의 치료요법 내에서 예방하고/하거나 치료하기 위한 필요성이 존재한다.
- [0019] 추가로, 통상적인 항당뇨병 치료요법과 관련된 유해 효과 위험의 예방 또는 감소를 제공하기 위한 필요성이 여전히 존재한다.

## 발명의 내용

- [0020] 발명의 개요
- [0021] 본 발명은, 예를 들어 (미세- 및/또는 거대-)혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 심혈관 및/또는 (신장) 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군 환자를 포함하여, 당뇨병(바람직하게는 2형 당뇨병) 또는 비-당뇨병 환자의 치료요법에 사용하기 위한(예를 들어, 사람 당뇨병 또는 비-당뇨병 환자에서 심혈관 및/또는 신장 이환 및/또는 사망의 감소, 예방, 이로부터의 보호, 이의 발생의 지연, 이의 진행의 서행 및/또는 이의 위험의 감소를 위한, 바람직하게는 사람 2형 당뇨병 환자의 심장 보호 및/또는 신장보호 치료요법에 사용하기 위한) 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴) 뿐만 아니라 이러한 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 병용물, 및 이의 특정한 치료학적 용도에 관한 것이다.
- [0022] (예를 들어, 상기에 기재된 바와 같거나 하기에 더 상세히 기재된 바와 같은) 본 발명에 따른 이러한 치료요법은 이러한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)를 장기간에 걸쳐 사용하는 치료를 포함할 수 있으며, 이는 하기에 더 상세히 설명되는 바와 같다(치료 지속기간).
- [0023] 본 발명은, (미세- 및/또는 거대-)혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 심혈관 및/또는 (신장) 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군 환자를 포함하여, 당뇨병(바람직하게는 2형 당뇨병) 또는 비-당뇨병 환자의 치료요법에 사용하기 위한(바람직하게는 혈당 조절 개선 외에 및/또는 혈당 조절 개선과는 무관하게, 바람직하게는 사람 2형 당뇨병 환자의 심장보호 뿐만 아니라 신장보호 치료요법에 사용하기 위한) 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴) 뿐만 아니라 이러한 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 병용물, 및 이의 특정한 치료학적 용도에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명은, 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자), 예를 들어 혈관 고위험군 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제

제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0025]

본 발명은, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, 혈관 질환, 예를 들어 심혈관(CV) 및/또는 신장 미세혈관 질환(일 양태에서, 이러한 혈관 질환은 인지 저하 또는 장애를 추가로 포함할 수 있음)으로부터의 이환 및/또는 조기 사망의 감소, 예방, 이로부터의 보호, 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0026]

따라서, 본 발명은 또한, 바람직하게는 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, CV 이환, 조기 CV 사망, 신장 이환 및/또는 조기 신장 사망 중 어느 것 또는 이들 모두의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어 이의 발병 또는 진행의) 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0027]

특정 양태에서, 본 발명에 따른 치료요법(예를 들어, 상기에 또는 하기에 기재된 치료요법, 예를 들어 사람 2형 당뇨병 환자, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자); 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자의 심장보호 및/또는 신장보호 치료요법)은 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어 본원에 기재된 활성 물질과 병용되어, 1일 5 mg 경구 투여됨)을 장기간, 예를 들어 적어도 1 내지 6년,  $\geq 2$ 년, 또는 3 내지 7년, 예를 들어 3 내지 4년, 3 내지 5년, 3 내지 6년, 4 내지 5년, 4 내지 6년, 5 내지 6년 또는 5 내지 7년, 바람직하게는 적어도 48개월, 더욱 바람직하게는 적어도 3년의 기간에 걸쳐 사용하는 치료 지속기간을 포함할 수 있다.

[0028]

예를 들어, 사람 환자, 특히 사람 2형 당뇨병 환자, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 (본원에 기재된 바와 같은) 혈관 고위험군 환자; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, 예를 들어 심장보호 및/또는 신장보호 치료요법을 최적화하고/하거나 심혈관 및/또는 신장 이환 및/또는 사망을 개선시키기 위해, 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어 본원에 기재된 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 사용하는 치료 지속기간은 장기간, 예를 들어 적어도 1 내지 6년,  $\geq 2$ 년, 또는 3 내지 7년, 예를 들어 3 내지 4년, 3 내지 5년, 3 내지 6년, 4 내지 5년, 4 내지 6년, 5 내지 6년 또는 5 내지 7년, 바람직하게는 적어도 48개월, 더욱 바람직하게는 적어도 3년일 수 있다.

[0029]

더욱 상세한 사항에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자(예를 들어 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자), 예를 들어 (본원에 기재된 바와 같은) 혈관 고위험군 환자; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어 본원에 기재된 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 사용하는 치료의 지속기간은 장기간, 바람직하게는 적어도 48개월, 더욱 바람직하게는 적어도 3년(예를 들어 적어도 3 내지 4년, 또는 적어도 5 내지 6년)일 수 있다.

[0030]

일 양태에서, 본 발명은, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, CV 이환 및/또는 (조기) CV 사망, 예를 들어, CV 사망(예를 들어, 치명적 심근 경색증, 치명적 뇌졸중, 치명적 심부전, 심장성 쇼크, 또는 급성 심장사), 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중(예를 들어, (두개내) 출혈성 또는 비-출혈성 뇌졸중, 및/또는 무증상 또는 비-무증상 뇌졸중) 및/또는 불안정형 협심증(예를 들어, 불안정형 협심증으로 인한 입원) 및/또는, 임의로, 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 울혈성 심부전, 말초 혈관재생술 및/또는 관동맥 혈관재생술(예를 들어, 이러한 이환 중 어느 것으로 인한 입원)로부터 선택되는 하나 이상의 CV 이환 및/또는 (조기) CV 사망의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어 이의 발생 또는 진행의) 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0031]

일 양태에서, 본 발명은, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신

장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, 이환(예를 들어, 신장 이환) 및/또는 (조기) 신장 사망, 예를 들어, 망막증, 신장증, 신경병증, 인지 저하, 치매, 우울증, 기분 또는 불안 장애, 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD), 신장 장애, 신장 사망, 말기 신장 질환 및/또는 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 하나 이상의 이환 및/또는 (조기) 신장 사망의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어 이의 발생 또는 진행의) 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0032] 일 양태에서, 본 발명은, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서,

[0033] CV 이환 및/또는 (조기) CV 사망, 예를 들어, CV 사망(예를 들어, 치명적 심근 경색증, 치명적 뇌졸중, 치명적 심부전, 심장성 쇼크, 또는 급성 심장사), 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중 (예를 들어, (두개내) 출혈성 또는 비-출혈성 뇌졸중, 및/또는 무증상 또는 비-무증상 뇌졸중) 및/또는 불안정형 협심증 (예를 들어, 불안정형 협심증으로 인한 입원), 및/또는, 임의로, 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 울혈성 심부전, 말초 혈관 재생술 및/또는 관동맥 혈관재생술(예를 들어, 이러한 이환 중 어느 것으로 인한 입원)로부터 선택되는 하나 이상의 CV 이환 및/또는 (조기) CV 사망의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어 이의 발생 또는 진행의) 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한; 및/또는

[0034] 이환(예를 들어, 신장 이환) 및/또는 (조기) 신장 사망, 예를 들어, 망막증, 신장증, 신경병증, 인지 저하, 치매, 우울증, 기분 또는 불안 장애, 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD), 신장 장애, 신장 사망, 말기 신장 질환 및/또는 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 하나 이상의 이환 및/또는 (조기) 신장 사망의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어 이의 발생 또는 진행의) 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0035] 본 발명은 또한, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, CV 이환, 조기 CV 사망, 신장 이환 및 조기 신장 사망으로부터 선택되는 적어도 하나(바람직하게는 적어도 2개, 더욱 바람직하게는 적어도 3개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개)의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어 이의 발생 또는 진행의) 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0036] 본 발명은 추가로, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, 거대혈관(예를 들어, 심혈관(CV)) 합병증 및 신장 미세혈관 합병증(예를 들어, 신장증) 둘 모두의 치료, 이로부터의 보호, 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생 또는 진행의 지연에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0037] 본 발명은 또한, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서,

[0038] 거대혈관(예를 들어, 심혈관(CV)) 합병증의 치료, 이로부터의 보호, 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생 또는 진행의 지연, 및/또는

[0039] 신장 미세혈관 합병증(예를 들어, 신장증)의 치료, 이로부터의 보호, 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생 또는 진행의 지연에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0040] 본 발명은 또한, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서; 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건

고위험군) 환자에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서,

[0041] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중 및 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI를 동반하거나 동반하지 않음) 및, 임의로 (예를 들어, 불안정형 협심증, 관동맥 혈관재생술, 말초 혈관재생술 또는 울혈성 심부전으로 인한) 입원로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연 방법, 및/또는

[0042] (신장) 미세혈관 질환, 예를 들어, 망막증, 알부민뇨(미세 또는 거대), 만성 신장 질환(CKD), 신장 장애, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 (신장) 미세혈관 질환의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소, 이의 진행의 지연 및/또는 이의 발생의 지연 방법에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0043] 본 발명은 또한, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서; 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서,

[0044] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 (중증) 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 (선택적인) 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 (중증) 사건, 및/또는

[0045] 신장 미세혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환 또는 사건의 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연 방법에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0046] 본 발명은 또한, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서; 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서,

[0047] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 (중증) 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 (선택적인) 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 (중증) 사건의 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연, 및

[0048] 신장 미세혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환 또는 사건의 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연의 (조합된) 방법에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0049] 본 발명은 또한, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서; 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서,

[0050] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 (중증) 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 (선택적인) 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 (중증) 사건의 예방, 및

[0051] 신장 미세혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)의 예방의 (조합된) 방법에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.



- [0052] 또한, 본 발명은, 바람직하게는 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, (가속된) 인지 저하 또는 장애 또는 치매의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어, 이의 발생 또는 진행)의 지연 및/또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.
- [0053] 본 발명의 치료요법(치료 및/또는 예방)을 받아들일 수 있는, 본 발명의 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세)혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자는 하기에(예를 들어, 하기 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7에) 기재된 바와 같은 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)일 수 있거나 상기 환자를 포함할 수 있다.
- [0054] 예시(양태 1)에서, 본 발명에 따른 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세)혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자는 미세혈관 질환(예를 들어, 망막증, 신경병증, 또는 신장 미세혈관 질환, 예를 들어 신장증, 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨), 단백뇨, 만성 신장 질환(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5기 CKD) 및/또는 신장 장애(예를 들어, 경증, 중간 정도 또는 중증 신장 장애 또는 말기 신장 질환(ESRD))), 및/또는 (과거의) 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환)을 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)일 수 있다.
- [0055] 추가의 예시(양태 2)에서, 본 발명에 따른 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 (신장) (미세)혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자는, (과거의) 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환)을 동반하거나 동반하지 않는, 신장증 또는 만성 신장 질환(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5기 CKD, 특히 3 내지 5기 CKD), 예를 들어 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨, 단백뇨, 특히 거대-알부민뇨를 동반한 단백뇨) 및/또는 신장 장애(예를 들어, 경증, 중간 정도 또는 중증 신장 장애 또는 말기 신장 질환(ESRD), 특히 중간 정도, 중증 또는 ESRD 단계의 신장 장애 및/또는 특히 알부민뇨를 동반한, 더욱 특히는 거대-알부민뇨를 동반한 신장 장애)를 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)일 수 있다.
- [0056] 특정 예시(양태 3)에서, 본 발명의 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)을 받아들일 수 있는, 본 발명에 따른 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자(예를 들어, 혈관 고위험군, 예를 들어 CV 사건 고위험군 환자)는,
- [0057] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0058] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0059] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기 (경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) 또는
- [0060] 임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기 (중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )를 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)일 수 있다.
- [0061] 더욱 상세한 사항(양태 4)에서, 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자는,
- [0062] 알부민뇨(예를 들어, 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $\geq 30 \text{ mg/g}$  크레아티닌 또는  $\geq 30 \text{ mg/}\ell$  ( 뇨 1  $\ell$  당 알부민  $\text{mg}$ ) 또는  $\geq 30 \mu\text{g/min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $\geq 30 \text{ mg/24h}$ (24시간당 알부민  $\text{mg}$ ) 및
- [0063] 과거의 거대혈관 질환, 예를 들어 a) 내지 f) 중 하나 이상으로서 정의되는 질환을 갖고/갖거나:
- [0064] a) 과거의 심근 경색증,
- [0065] b) 진행된 관상 동맥 질환,
- [0066] c) 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환,

- [0067] d) 과거의 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중,
- [0068] e) 경동맥 질환의 존재,
- [0069] f) 말초 동맥 질환의 존재,
- [0070] 신장 기능 장애(예를 들어, CV 공존-이환을 동반하거나 동반하지 않음), 예를 들어 다음과 같이 정의되는 신장 기능 장애를 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)일 수 있다:
- [0071] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이) eGFR 15 내지 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> 및 임의의 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)를 갖는 신장 기능 장애, 및/또는
- [0072] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이) eGFR  $\geq$  45 내지 75ml/min/1.73m<sup>2</sup> 및 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR) > 200mg/g 크레아티닌 또는 > 200mg/l ( 뇨 1 l 당 알부민 mg) 또는 > 200μg/min(분당 알부민 μg) 또는 > 200mg/24h(24시간당 알부민 mg)을 갖는 신장 기능 장애.
- [0073] 추가의 더욱 상세한 사항에서, 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자는 각각 하기에 정의된 바와 같은 상태 I(양태 5) 및/또는 상태 II(양태 6)를 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)일 수 있다.
- [0074] 또다른 양태(양태 7)에서, 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자는 다음의 CV 위험 인자 A), B), C) 및/또는 D) 중 하나 이상을 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)일 수 있다:
- [0075] A) 과거의 혈관 질환, 예를 들어
- [0076] - 심근 경색증(예를 들어, 이전 6주 이내),
- [0077] - 관상 동맥 질환(예를 들어, 혈관 조영도에서 좌측 주요 관상 동맥 또는 적어도 2개의 주요 관상 동맥에서  $\geq$  50%의 관강 직경 협소화가 나타남),
- [0078] - 경피 관동맥 중재술(예를 들어, 이전 6주 이내),
- [0079] - 관상 동맥 우회로 이식술(예를 들어, 이전 4년 이내, 또는 수술 후 협심증이 재발함)
- [0080] - 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중(예를 들어, 이전 3개월 이내),
- [0081] - 말초 동맥 폐쇄 질환(예를 들어, 과거의 사지 우회로 수술 또는 경피 경관 혈관형성술; 순환 부전으로 인한 과거의 사지 또는 발 절단 수술, 주요 사지 동맥(총장골 동맥, 내장골 동맥, 외장골 동맥, 대퇴 동맥, 슬와 동맥)의 혈관 조영 또는 초음파로 검출된 중대한 혈관 협착(>50%), 적어도 한쪽의 발목:팔 혈압 비가 <0.90인 간 혈성 파행의 병력),
- [0082] B) 혈관 관련 말단-장기 손상, 예를 들어
- [0083] - 신장 기능 장애(예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이 eGFR 30 내지 59ml/min/1.73m<sup>2</sup>를 갖는 중간 정도의 신장 기능 장애),
- [0084] - 미세- 또는 거대알부민뇨(예를 들어, 미세알부민뇨, 또는 무작위 지점 뇨 알부민:크레아티닌 비  $\geq$  30μg/mg),
- [0085] - 망막증(예를 들어, 증식성 망막증, 또는 망막 혈관신생 또는 과거의 망막 레이저 응고 치료요법),
- [0086] C) 고령(예를 들어, 연령  $\geq$  70년),
- [0087] D) 다음의 CV 위험 인자 중 적어도 2가지를 가짐:
- [0088] - 진행된 2형 진성 당뇨병(예를 들어, > 10년의 지속기간),
- [0089] - 고혈압(예를 들어, 수축기 혈압 >140mmHg 또는 적어도 1회의 혈압 강하 치료를 받음),
- [0090] - 현재 매일 흡연 중임,
- [0091] - (즉상경화성) 이상지질혈증 또는 높은 LDL 콜레스테롤 혈액 수치(예를 들어, LDL 콜레스테롤  $\geq$  135mg/dl), 또는 적어도 1회의 지질 이상 치료를 받음.
- [0092] 본 발명은 또한, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서; 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건

고위험군) 환자에서, 예를 들어

- [0093] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0094] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0095] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 2 또는 3기 CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0096] (임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )
- [0097] 를 갖는 환자에서,
- [0098] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 및
- [0099] 신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$   $eGFR$ )로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연 방법에서 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.
- [0100] 본 발명은 또한, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자에서, 예를 들어
- [0101] 알부민뇨(예를 들어, 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $\geq 30 \text{ mg/g}$  크레아티닌 또는  $\geq 30 \text{ mg/}\ell$  ( 뇨 1  $\ell$  당 알부민  $\text{mg}$ ) 또는  $\geq 30 \mu\text{g/min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $\geq 30 \text{ mg/24h}$ (24시간당 알부민  $\text{mg}$ ) 및
- [0102] 과거의 거대혈관 질환, 예를 들어 a) 내지 f) 중 하나 이상으로서 정의되는 질환을 갖고 있고/있거나:
- [0103] a) 과거의 심근 경색증,
- [0104] b) 진행된 관상 동맥 질환,
- [0105] c) 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환,
- [0106] d) 과거의 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중,
- [0107] e) 경동맥 질환의 존재,
- [0108] f) 말초 동맥 질환의 존재,
- [0109] 신장 기능 장애(예를 들어, CV 공존-이환을 동반하거나 동반하지 않음), 예를 들어 다음과 같이 정의되는 신장 기능 장애:
- [0110] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이)  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$  및 임의의 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)를 갖는 신장 기능 장애, 및/또는
- [0111] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이)  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$  및 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $> 200 \text{ mg/g}$  크레아티닌 또는  $> 200 \text{ mg/}\ell$  ( 뇨 1  $\ell$  당 알부민  $\text{mg}$ ) 또는  $> 200 \mu\text{g/min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $> 200 \text{ mg/24h}$ (24시간당 알부민  $\text{mg}$ )을 갖는 신장 기능 장애
- [0112] 를 갖는 환자에서,
- [0113] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 및
- [0114] 신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$   $eGFR$ )로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환의 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연 방법에서 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글

립틴)에 관한 것이다.

- [0115] 따라서, 본 발명은 또한, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자에서, 예를 들어 다음과 같이 정의되는 상태 I 및/또는 II를 갖는 환자에서,
- [0116] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 및
- [0117] 신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환의 예방, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연 방법에서 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.
- [0118] 상태 I:
- [0119] 알부민뇨(예를 들어, 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $\geq 30\text{mg/g}$  크레아티닌 또는  $\geq 30\text{mg}/\ell$  ( 뇨 1ℓ 당 알부민 mg) 또는  $\geq 30\mu\text{g}/\text{min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ (24시간당 알부민 mg) 및
- [0120] 과거의 거대혈관 질환, 예를 들어 a) 내지 f) 중 하나 이상으로서 정의되는 질환:
- [0121] a) 과거의 심근 경색증(예를 들어,  $> 2$ 개월),
- [0122] b) 진행된 관상 동맥 질환, 예를 들어 다음 중 어느 하나에 의해 정의되는 질환:
- [0123] · 관상동맥 조영술 또는 CT 혈관 조영술에 의해 2개 이상의 주요 관상 동맥(예를 들어, LAD, CX 또는 RCA)에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 나타남,
- [0124] · 좌측 주간부 관상 동맥에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 나타남,
- [0125] ·  $\geq 2$ 개의 주요 관상 동맥의 사전 경피적 또는 수술적 혈관재생(예를 들어,  $\geq 2$ 개월),
- [0126] · 사전 경피적 또는 수술적 혈관재생, 예를 들어 1개의 주요 관상 동맥의 사전 경피적 또는 수술적 혈관재생(예를 들어,  $\geq 2$ 개월)과, 관상동맥 조영술 또는 CT 혈관 조영술에 의해 적어도 1개의 추가의 주요 관상 동맥에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 함께 나타남,
- [0127] c) 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환, 예를 들어, 하나의 주요 관상 동맥에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 존재하는 것(예를 들어, 혈관재생되지 않은 환자에서 관상동맥 조영술 또는 CT 혈관 조영술에 의해) 및 다음 중 적어도 하나로서 정의되는, 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환:
- [0128] · 양성 비침습 스트레스 시험, 예를 들어 다음에 의해 확인되는 양성 비침습 스트레스 시험:
- [0129] - 좌각 차단율, 볼프-파킨슨-화이트 증후군(Wolff-Parkinson-White syndrome)을, 재분극 이상이 동반된 좌심실 비대율, 또는 비정상적인 ST-T 분절의 경우 심방 세동, 심실 조율 박동을 갖지 않는 환자에서의 양성 ECG 운동 내성 시험,
- [0130] - 지역적 수축 벽 운동 이상 유발을 나타내는 양성 스트레스 초음파 심장 진단도,
- [0131] - 스트레스 유발성 가역적 관류 이상을 나타내는 양성 핵 심근 관류 영상화 스트레스 시험,
- [0132] - 불안정형 협심증 진단 기록이 있는 병원 퇴원 환자(예를 들어,  $\geq 2$  내지 12개월),
- [0133] d) 과거의 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중(예를 들어,  $> 3$ 개월),
- [0134] e) 경동맥 질환(예를 들어, 증상성 또는 비증상성)의 존재, 예를 들어 다음에 의해 문서로 증명되는 바와 같은 경동맥 질환의 존재:
- [0135] - 영상화 기술에 의해 적어도 하나의 병소에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 있는 것으로 추정됨,
- [0136] - 사전 경피적 또는 수술적 경동맥 혈관재생,
- [0137] f) 말초 동맥 질환의 존재, 예를 들어 다음에 의해 문서로 증명되는 바와 같은 말초 동맥 질환의 존재:



- [0138] - 과거의 사지 혈관형성술, 스텐트 삽입 또는 우회로 수술,
- [0139] - 거대순환 부전으로 인한 과거의 사지 또는 발 절단 수술,
- [0140] - 적어도 하나의 사지에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화를 갖는 말초 동맥 협착의 혈관 조영적 증거(예를 들어, 말초 동맥의 정의: 총장골 동맥, 내장골 동맥, 외장골 동맥, 대퇴 동맥, 슬와 동맥),
- [0141] 상태 II:
- [0142] 신장 기능 장애(예를 들어, CV 공존-이환을 동반하거나 동반하지 않음), 예를 들어 다음과 같이 정의되는 신장 기능 장애:
- [0143] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이) eGFR 15 내지 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> 및 임의의 UACR을 갖는 신장 기능 장애, 및/또는
- [0144] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이) eGFR  $\geq 45$  내지 75ml/min/1.73m<sup>2</sup> 및 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR) > 200mg/g 크레아티닌 또는 > 200mg/l ( 뇨 1 l 당 알부민 mg) 또는 > 200μg/min(분당 알부민 μg) 또는 > 200mg/24h(24시간당 알부민 mg)을 갖는 신장 기능 장애.
- [0145] 추가로, 본 발명은, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서; 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 기재된 바와 같은 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자)에서, 예를 들어
- [0146] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0147] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0148] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 2 또는 3기 CKD, 바람직하게는 eGFR  $\geq 45$  내지 75ml/min/1.73m<sup>2</sup>), 또는
- [0149] (임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 바람직하게는 eGFR 15 내지 45ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- [0150] 를 갖는 환자에서,
- [0151] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환, 사건(예를 들어, 주요 심혈관 사건) 또는 합병증, 예를 들어, 심혈관 사망, (치명적 또는 비-치명적) 심근 경색증(예를 들어, 무증상 또는 비-무증상 MI), (치명적 또는 비-치명적) 뇌졸중, 돌연사, 심부전, 및/또는 입원(예를 들어, 급성 관동맥 증후군, 다리 절단 수술, 관동맥 혈관재생술, 말초 혈관재생, 심부전 또는 불안정형 협심증)의 치료, 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소, 이의 발생의 지연 및/또는 이의 진행의 지연, 및/또는
- [0152] (비-신장 또는, 바람직하게는, 신장) 미세혈관 질환 또는 합병증, 예를 들어, 망막증, 인지 저하, 신장증, (미세- 또는 거대-)알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD), 말기 신장 질환, 신장 장애, 급성 또는 만성 신부전, 신장 사망, 및/또는 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)의 치료, 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소, 이의 발생의 지연 및/또는 이의 진행의 지연에, 예를 들어 (바람직하게는 하나의 동일한 치료요법 또는 의약에 의해, 또는 하나의 동일한 치료요법 또는 의약 내에서) 병용하여 사용하거나 함께 사용하기 위한, 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.
- [0153] 또한, 본 발명은, 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자(특히 사람 환자)(예를 들어, 혈관 고위험군 환자, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 정의된 바와 같은 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자)에서, 대사 질환, 예를 들어, 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병 및/또는 이와 관련된 질환 또는 상태(예를 들어, 당뇨병 합병증)를 치료하고/하거나 예방하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.
- [0154] 또한, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자)에서 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병 및/또는 이와 관련된 질환 또는 상태(예를 들어, 당뇨병 합병증, 예를 들어 당뇨병성 신장증 및/또는 (미세- 또는 거대-)알부민뇨)를 치료하고/하거나 예방하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와

병용되는, 리나글립틴)에 관한 것으로, 상기 환자는 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자(예를 들어, 혈관 고위험군 환자, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 정의된 바와 같은 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자)이다.

- [0155] 본 발명의 치료요법에 의해 처리될 수 있는 대사 장애 또는 질환의 예에는 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 흡수 후 고혈당증, 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA), 과체중, 비만, 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고NEFA혈증, 공복 또는 식후 고지질혈증, 예를 들어 식후 지질혈증(예를 들어, 식후 고트리글리세라이드혈증), 고혈압, 죽상경화증, 내피 기능장애, 골다공증, 만성 전신 염증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 망막증, 신경병증, 신장증, 신장 증후군, 다낭성 난소 증후군, 및/또는 대사 증후군이 비제한적으로 포함될 수 있다.
- [0156] 본 발명은 또한, 이를 필요로 하는 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자, 예를 들어 당뇨병, 특히 2형 당뇨병을 갖는 사람 환자)에서, 및/또는 특히 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환 또는 합병증을 갖거나 상기 질환 또는 합병증의 위험이 있는 환자(특히 사람 환자)에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 정의된 바와 같은 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자)에서; 예를 들어
- [0157] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0158] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0159] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 2 또는 3기 CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0160] (임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )
- [0161] 를 갖는 환자에서,
- [0162] - 대사 장애 또는 질환, 예를 들어, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 흡수 후 고혈당증, 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA), 과체중, 비만, 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고NEFA혈증, 식후 지질혈증, 고혈압, 죽상경화증, 내피 기능장애, 골다공증, 만성 전신 염증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 망막증, 신경병증, 신장증, 신장 증후군, 다낭성 난소 증후군 및/또는 대사 증후군의 예방, 진행의 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법;
- [0163] - 당 조절의 개선 및/또는 유지 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당, 흡수 후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는 치료에도 불구하고 인슐린 치료요법에 필요한 당 조절의 악화 또는 열화 또는 상승된 HbA1c의 예방, 이의 위험 감소, 이의 진행의 서행, 이의 발생의 지연 또는 치료 방법;
- [0164] - 당뇨병 진단개, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전 방법;
- [0165] - 진성 당뇨병 합병증, 예를 들어, 미세- 및 거대혈관 질환, 예를 들어, 신장증, 미세- 또는 거대알부민뇨, 단백뇨, 신장 증후군, 망막증, 백내장, 신경병증, 학습 또는 기억 장애, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 치매, 심장 혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨병성 족부병변 또는 궤양, 죽상경화증, 고혈압, 내피 기능장애, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정형 협심증, 안정형 협심증, 말초 동맥 폐쇄 질환, 심근증, 심부전, 심장 박동 장애, 혈관 재협착증 및/또는 뇌졸중의 예방, 위험 감소, 진행의 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법;
- [0166] - 체중 및/또는 체지방 및/또는 간 지방 및/또는 근세포내 지방의 감소 또는 체중 및/또는 체지방 및/또는 간 지방 및/또는 근세포내 지방의 증가 예방 또는 체중 및/또는 체지방 및/또는 간 지방 및/또는 근세포내 지방의 감소 촉진 방법;
- [0167] - 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 이의 발생의 지연 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포 기능의 개선, 보존 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 촉진 및/또는 회복 또는 보호 방법;
- [0168] - 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 간 섬유증을 포함하는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)의 예

방, 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법(예를 들어, 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방 이상 축적의 예방, 진행의 서행, 지연, 완화, 치료 또는 역전 방법);

[0169] - 통상적인 항당뇨병 단일- 또는 병용 치료요법으로 실패한 2형 당뇨병의 예방, 진행의 서행, 발병의 지연 또는 치료 방법;

[0170] - 적절한 치료 효과에 필요한 통상적인 항당뇨병 의약의(예를 들어, 설폰닐우레아 또는 인슐린의) 용량 감소 달성 방법;

[0171] - 통상적인 항당뇨병 의약과 관련된 유해 효과(예를 들어, 인슐린 또는 설폰닐우레아 의약과 관련된 것과 같은 저혈당증 또는 체중 증가)의 위험 감소 방법; 및/또는

[0172] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방 방법

[0173] 중 적어도 하나의 방법에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0174] 또한, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자, 특히 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병 및/또는 이와 관련된 상태를 갖는 환자)(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세)혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군 환자, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 정의된 바와 같은 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자)에서;

[0175] 죽상경화증, 죽상반-혈전증, 내피 기능장애, 및/또는 심혈관(CV) 및/또는 신장 미세혈관 질환으로부터의 이환 및/또는 조기 사망의 치료, 예방, 이의 발생 지연, 이의 진행 지연, 이로부터의 보호 및/또는 이의 가능성 또는 위험 감소 방법; 예를 들어,

[0176] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건(예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택됨)의 치료, 예방, 이의 발생 지연, 이의 진행 지연, 이로부터의 보호 및/또는 이의 가능성 또는 위험 감소 및

[0177] 신장 미세혈관 질환(예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실로부터 선택됨)의 치료, 예방, 이의 발생 지연, 이의 진행 지연, 이로부터의 보호 및/또는 이의 가능성 또는 위험 감소의 조합된 방법에 관한 것으로,

[0178] 상기 방법은, 상기 환자에게 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)의 유효량을 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용하여 투여함을 포함한다.

[0179] 추가로, 본 발명은 또한, 환자(특히 사람 환자, 특히 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병 및/또는 이와 관련된 상태, 예를 들어 당뇨병성 신장증을 갖는 환자), 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세)혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 혈관 고위험군 환자, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 정의된 바와 같은 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자)에서; 예를 들어

[0180] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및

[0181] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,

[0182] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 2 또는 3기 CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), 또는

[0183] (임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )

[0184] 를 갖는 환자에서,

[0185] 심장보호 및 신장보호에 및/또는

[0186] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건(예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연

사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택됨), 및

[0187] 신장 미세혈관 질환(예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실로부터 선택됨)의 예방, 이의 발생 지연, 이로부터의 보호, 이의 진행 지연 또는 이의 위험 감소에 사용하기 위한, 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 임의로 하나 이상의 항당뇨병제와 병용되는, 및/또는 임의로 하나 이상의 항고혈압제, 예를 들어 ACE 억제제 및/또는 ARB와 병용되는, 리나글립틴)에 관한 것이다.

[0188] 특정 양태에서, 본 발명에 따른 치료요법(예를 들어, 상기에 그리고 하기에 기재된 바와 같음)은, 본 발명에 따른 심혈관 및/또는 신장(미세혈관) 안전성, 이환 및/또는 사망에 대한 장기적인 효과(예를 들어, 인지 기능장애에 대한 효과를 포함함)를 제공하기 위해; 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자(예를 들어, 당뇨병 환자, 특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 기재된 환자)에서; 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 양태 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서; 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어 본원에 기재된 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 장기간(예를 들어, 적어도 1 내지 6년,  $\geq 2$ 년, 또는 3 내지 7년, 예를 들어, 3 내지 4년, 3 내지 5년, 3 내지 6년, 4 내지 5년, 4 내지 6년, 5 내지 6년 또는 5 내지 7년, 바람직하게는 적어도 48개월, 더욱 바람직하게는 적어도 3년)에 걸쳐 사용하는 치료 지속기간을 포함할 수 있다.

[0189] 예를 들어, 본 발명에 따른 치료요법(예를 들어, 상기에 그리고 하기에 기재된 바와 같음)은, 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어 본원에 기재된 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 장기간, 바람직하게는 적어도 48개월, 더욱 바람직하게는 적어도 3년(예를 들어, 적어도 3 내지 4년, 또는 적어도 5 내지 6년)에 걸쳐 사용하는 치료 지속기간을 포함할 수 있다.

[0190] 본 발명의 다른 측면들은(실시에 및 청구범위를 포함하여) 상기 및 하기 내용으로부터 당업자에게 명백해진다.

### 도면의 간단한 설명

[0191] 도 1은 리나글립틴-, 에날라프릴- 또는 비히클-처리된 당뇨병 db/db 마우스에서의 그리고 건강한 대조군 마우스에서의 족세포 완전성(integrity)에 대한 표지자로서의 포도칼릭신의 발현을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0192] 발명의 상세한 설명

[0193] 본 발명의 범위 내에서, 본 발명에 이르러, 본원에 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴) 뿐만 아니라, 상기 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)의, 임의로 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는 약제학적 병용물, 조성물, 용도 및 방법은, 본 발명의 목적에 그리고/또는 본원에 언급된 필요성들 중 하나 이상을 만족시키기 위해 유용하도록 하는 특성들을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0194] CD26으로도 공지되어 있는 효소 DPP-4(디펩티딜 펩티다제 IV)는 N-말단에 프롤린 또는 알라닌 잔기를 갖는 다수의 단백질의 N-말단으로부터 디펩티드의 개열을 야기하는 것으로 공지된 세린 프로테아제이다. 이러한 특성으로 인해 DPP-4 억제제는 펩티드 GLP-1을 포함하는 생물활성 펩티드의 혈장 수준을 방해하고, 진성 당뇨병 치료용의 유망한 약물인 것으로 여겨진다.

[0195] 예를 들어, DPP-4 억제제 및 이들의 용도는 WO 제2002/068420호, WO 제2004/018467호, WO 제2004/018468호, WO 제2004/018469호, WO 제2004/041820호, WO 제2004/046148호, WO 제2005/051950호, WO 제2005/082906호, WO 제2005/063750호, WO 제2005/085246호, WO 제2006/027204호, WO 제2006/029769호, WO 제2007/014886호; WO 제2004/050658호, WO 제2004/111051호, WO 제2005/058901호, WO 제2005/097798호; WO 제2006/068163호, WO 제2007/071738호, WO 제2008/017670호; WO 제2007/128721호, WO 제2007/128724호, WO 제2007/128761호 또는 WO 제2009/121945호에 기재된다.

[0196] DPP-4는 T-세포 활성화 및 면역조절에 관여하는 T-세포 항원인 CD26과 유사하다. 또한, (인크레틴 외에) DPP-4의 일부 기질은 잠재적인 심장-신장 효과를 가질 수 있다.

[0197] 추가로, 선택적 DPP-4 억제제인 리나글립틴은 일부 항산화 및/또는 항염증 특징을 갖는 긴급한 목적에 적합할

수 있다.

- [0198] 리나글립틴은 또한 내피 기능에 뿐만 아니라 사구체 내피세포 및 족세포 및 신장 근위 세뇨관 세포의 완전성에도 직접적인 영향을 가질 수 있으며, 리나글립틴은 신장을 포함하여 비교적 높은 조직 분포를 갖는다.
- [0199] 또한, 사람 신장으로부터의 치료는 단백뇨성 사람 질환(예를 들어, 당뇨병성 신장증 또는 신장 증후군)이 사구체 DPP-4의 상향조절을 특징으로 하는 것으로 보임을 시사한다.
- [0200] 그밖에, 리나글립틴은 또한, 바람직하게는 미세- 또는 거대알부민뇨(예를 들어, 30 내지 3000mg/g 크레아티닌)를 갖는 2형 당뇨병 환자에서, 바람직하게는 당뇨병성 신장증을 위한 현재의 표준 치료(예를 들어, ACE 억제제 또는 ARB)의 상위에서, 항당뇨병 및 항알부민뇨 효과/유용성에 의해 긴급한 목적에 적합할 수 있다.
- [0201] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 환자는 당뇨병(예를 들어, 1형 또는 2형 당뇨병 또는 LADA, 특히 2형 당뇨병)을 갖는 대상체이다.
- [0202] 특히, 본 발명 내에서 대상체는 사람, 예를 들어, 사람 소아, 사람 청소년 또는, 특히, 사람 성인일 수 있다.
- [0203] 또한, 특히, 본 발명 내에서 대상체는 사람 2형 당뇨병 환자이다.
- [0204] 특정 양태에서, 본 발명 내에서 대상체는 (일 양태에서) 초기 당뇨병 단계에 있거나 (또다른 양태에서는) 진행된 당뇨병 단계에 있는 (사람) 2형 당뇨병 환자이다.
- [0205] 추가의 양태에서, 본 발명 내에서 대상체는 신장 질환 당뇨병 단계(즉, 신장 질환과 관련된 당뇨병)에 있는 (사람) 2형 당뇨병 환자이다.
- [0206] 따라서, 특정 양태에서, 본 발명의 의미 내에서 바람직한 DPP-4 억제제는 리나글립틴이다.
- [0207] 본 발명 내의 추가의 바람직한 양태에서, 리나글립틴은 심장보호 및 신장보호 의약(특히 항당뇨병 의약) 둘 모두로서 사용된다. 따라서, 리나글립틴은 심장보호 및 신장보호 둘 모두에서 유용하다. 또한, 리나글립틴은, 위험군 환자, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 기재된 바와 같은 양태 1 내지 6 중 적어도 하나에 따른 환자)를 포함하여, 환자(특히 당뇨병 환자, 예를 들어 2형 당뇨병 환자)에게 심장보호 및 신장보호 효과 또는 이점을 부여하는 데 유용하다.
- [0208] 본 발명 내의 추가의 바람직한 양태에서, 리나글립틴은, 바람직하게는 사람 당뇨병 환자(특히 2형 당뇨병 환자)에서, 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, CV 사건 고위험군 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 상기에 기재된 바와 같은 양태 1 내지 6 중 적어도 하나에 따른 환자)에서; 예를 들어
- [0209] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0210] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0211] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기 (경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0212] 임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기 (중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )
- [0213] 를 갖는 환자에서,
- [0214] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 및/또는
- [0215] 신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$   $eGFR$ )로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생 지연의 방법에 유용하다.
- [0216] 본 발명 내의 추가의 바람직한 양태에서, 리나글립틴은



- [0217] 예를 들어 심혈관 사건 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자에서, 예를 들어 혈관 고위험군 환자(예를 들어, CV 사건 고위험군 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자)에서; 예를 들어
- [0218] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0219] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0220] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기 (경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75\text{ml/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0221] 임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기 (중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45\text{ml/min/1.73m}^2$ )
- [0222] 를 갖는 환자에서,
- [0223] 당뇨병, 특히 2형 당뇨병의 (심장보호 및 신장보호) 치료에 유용하다.
- [0224] 본 발명의 특정 양태에서, 리나글립틴은
- [0225] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0226] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0227] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기 (경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75\text{ml/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0228] 임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기 (중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45\text{ml/min/1.73m}^2$ )
- [0229] 를 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)의 치료요법에 유용하다.
- [0230] 본 발명의 추가의 특정 양태에서, 리나글립틴은
- [0231] 알부민뇨(예를 들어, 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $\geq 30\text{mg/g}$  크레아티닌 또는  $\geq 30\text{mg/l}$  ( 뇨 1 l 당 알부민 mg) 또는  $\geq 30\mu\text{g/min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $\geq 30\text{mg/24h}$ (24시간당 알부민 mg) 및
- [0232] 과거의 거대혈관 질환, 예를 들어 a) 내지 f) 중 하나 이상으로서 정의되는 질환을 갖고/갖거나:
- [0233] a) 과거의 심근 경색증,
- [0234] b) 진행된 관상 동맥 질환,
- [0235] c) 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환,
- [0236] d) 과거의 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중,
- [0237] e) 경동맥 질환의 존재,
- [0238] f) 말초 동맥 질환의 존재,
- [0239] 신장 기능 장애(예를 들어, CV 공존-이환을 동반하거나 동반하지 않음), 예를 들어 다음과 같이 정의되는 신장 기능 장애를 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)의 치료요법에 유용하다:
- [0240] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이)  $eGFR 15$  내지  $45\text{ml/min/1.73m}^2$  및 임의의 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)를 갖는 신장 기능 장애, 및/또는
- [0241] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이)  $eGFR \geq 45$  내지  $75\text{ml/min/1.73m}^2$  및 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $> 200\text{mg/g}$  크레아티닌 또는  $> 200\text{mg/l}$  ( 뇨 1 l 당 알부민 mg) 또는  $> 200\mu\text{g/min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $> 200\text{mg/24h}$ (24시간당 알부민 mg)을 갖는 신장 기능 장애.

- [0242] 본 발명의 다른 추가의 특정 양태에서, 리나글립틴은 본원에 정의된 바와 같은 상태 I을 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)의 치료요법에 유용하다.
- [0243] 본 발명의 또다른 추가의 특정 양태에서, 리나글립틴은 본원에 정의된 바와 같은 상태 II를 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)의 치료요법에 유용하다.
- [0244] 본 발명의 또다른 양태에서, 리나글립틴(임의로, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 활성제와 병용됨)은, 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군)의; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른; 그리고, 임의로 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 치료요법에도 불구하고 불충분한 알부민뇨 조절을 갖는, 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)의 치료요법에 유용하다.
- [0245] 본 발명의 또다른 양태에서, 리나글립틴(임의로, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 활성제와 병용됨)은, 예를 들어 저혈당증 위험이 더 높을 수 있는 환자와 같이, 인지 기능장애, 인지 저하 또는 치매를 (추가로) 갖고 있을 수 있거나 이의 위험이 있을 수 있고/있거나, 고령의 환자일 수 있고/있거나, 하나 이상의 당뇨병 합병증(예를 들어, 망막증, 신경병증, 신장증, 거대혈관 (CV) 합병증)의 병력을 가질 수 있고/있거나, 진행된 당뇨병(예를 들어, 당뇨병 지속기간 > 10년)을 갖고 있을 수 있고/있거나, 하나 이상의 항당뇨병 의약품(예를 들어, 하나 이상의 통상적인 항당뇨병제, 예를 들어 메트포르민을 사용하는 치료요법을 받았었거나 받고 있음)이 있을 수 있고/있거나, 다중약물요법(예를 들어, 1일 5개 이상의 약물을 복용함)을 받고 있을 수 있고/있거나, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자일 수 있는, 본원에 기재된 바와 같은 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자)의 치료요법에 유용하다.
- [0246] 인지에 대한 본 발명에 따른 치료요법의 효과는 기본적으로 기계적인 일상 생활 활동의 점수, 영양 평가 점수, 우울증 척도 점수, 인지 기술 및/또는 기능적 수행을 포함할 수 있고, 이에 의해 평가될 수 있다.
- [0247] 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)를 임의로 하나 이상의 다른 활성제와 함께 포함하는, 본 발명의 이들 치료요법(예를 들어, 치료 또는 예방 또는 보호)에 사용하기 위한 약제학적 조성물 또는 병용물이 또한 고려된다.
- [0248] 또한, 본 발명은, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법(예를 들어, 치료 또는 예방 또는 보호)에 사용하기 위한, 임의로 각각이 본원에 정의된 바와 같은 1개, 2개 또는 그 이상의 추가의 활성제와 병용되는, 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)에 관한 것이다.
- [0249] 또한, 본 발명은, 본 발명의 치료 및/또는 예방 및/또는 보호 목적에 적합한 약제학적 조성물의 제조를 위한, 임의로 각각이 본원에 정의된 바와 같은 1개, 2개 또는 그 이상의 추가의 활성제와 병용되는, 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)의 용도에 관한 것이다.
- [0250] 또한, 본 발명은, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법에 사용하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)의 용도에 관한 것이다.
- [0251] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)의 유효량 및 임의로 각각이 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 다른 활성제 또는 치료제의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0252] 본 발명의 다른 측면들은 (실시에 및 청구범위를 포함하여) 상기 및 하기 내용으로부터 당업자에게 명백해진다.
- [0253] 본 발명의 측면들, 특히 약제학적 화합물, 조성물, 병용물, 방법 및 용도는, 임의로 상기 및 하기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 다른 활성제와 병용되는, 특정한 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)와 관련된다.
- [0254] 진성 당뇨병 치료의 모니터링에 있어서, 헤모글로빈 B 쉐의 비-효소적 당화반응 산물인 HbA1c 값은 매우 중요하다. 이의 형성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, HbA1c는 "혈당 기억(blood sugar memory)"의 의미에서 이전 4 내지 12주의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 수준이 더욱 집중적인 당뇨병 치료에 의해 장시간 동안 잘 조절되고 있는 당뇨병 환자(즉, 시료 중 총 헤모글로빈의 < 6.5%)는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 유의하게 더 잘 보호된다. 당뇨병에 이용가능한 치료는 당뇨병에 대해 이의 HbA1c 수준에서 1.0 내지 1.5% 정도의 평균 개선을 제공할 수 있다. 이러한 HbA1c 수준의 감소는 모든 당뇨병에서 이들을 < 7.0%, 바람직하게는 < 6.5%, 그리고 더욱 바람직하게는 < 6% HbA1c의 원하는 목표 범위로 이동시키기에 충분하

지 못하다.

[0255] 본 발명의 의미 내에서, 불충분한 또는 부족한 당 조절은 특히 환자가 6.5% 초과, 특히 7.0% 초과, 더욱 더 바람직하게는 7.5% 초과, 특히 8% 초과인 HbA1c 값을 나타내는 상태를 의미한다. 불충분한 또는 부족한 당 조절을 갖는 환자의 양태는 6.5 내지 10%(또는 또다른 양태에서 7.5 내지 10%; 또는 또다른 양태에서 7.5 내지 11%, 또는 또다른 양태에서 6.5 내지 8.5%, 또는 또다른 양태에서 6.5 내지 7.5%)의 HbA1c 값을 갖는 환자를 비제한적으로 포함한다. 불충분하게 조절되는 환자의 특정한 하위-양태는  $\geq 9\%$ 의 HbA1c 값을 갖는 환자를 비제한적으로 포함하는 불량한 당 조절을 갖는 환자를 나타낸다.

[0256] 당 조절 내에서, HbA1c 수준의 개선에 더하여, 2형 진성 당뇨병 환자를 위한 기타 권고되는 치료 목표는 공복 혈장 당(FPG) 및 식후 혈장 당(PPG) 수준의 정상 수준으로의 또는 가능한 한 정상에 가까운 수준으로의 개선이다. 식전 (공복) 혈장 당의 권고되는 원하는 목표 범위는 70 내지 130mg/dL(또는 90 내지 130mg/dL) 또는 <110 mg/dL이고, 식후 2시간의 혈장 당의 권고되는 원하는 목표 범위는 <180mg/dL 또는 <140mg/dL이다.

[0257] 또한, 일부 양태에서, 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세)혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군)의, 예를 들어 본원의 별항에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른, 본 발명에 따른 환자(바람직하게는 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 환자를 포함함)는 예를 들어 다음과 같은 특징을 추가로 가질 수 있거나 또는 다음과 같은 환자 중 어느 환자를 추가로 포함할 수 있다.

[0258] 일 양태에서, 본 발명의 의미 내에서 당뇨병 환자는 과거에 항당뇨병 약물로 치료받은 적이 없는 환자(약물-무경험 환자)를 포함할 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 본원에 기재된 치료요법은 치료-무경험 환자에서 사용될 수 있다. 본 발명의 치료요법의 특정 양태에서, DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)는 이러한 환자에서 단독으로 또는 하나 이상의 다른 항당뇨병제와 병용되어 사용될 수 있다. 또다른 양태에서, 본 발명의 의미 내에서 당뇨병 환자는 통상적인 항당뇨병 배경 의약을 사용해 사전-치료된 환자, 예를 들어 진행된 또는 후기 단계의 2형 진성 당뇨병 환자(통상적인 항당뇨병 치료요법으로 실패한 환자를 포함함), 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 1개, 2개 또는 그 이상의 통상적인 경구 및/또는 비-경구 항당뇨병 약물에 대해 불충분한 당 조절을 갖는 환자, 예를 들어 메트포르민, 티아졸리딘디온(특히 피오글리타존), 설포닐우레아, 글리니드, GLP-1 또는 GLP-1 유사체, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 또는  $\alpha$ -글루코시다제 억제제를 사용하는 (단일-)요법에도 불구하고, 또는 메트포르민/설포닐우레아, 메트포르민/티아졸리딘디온(특히 피오글리타존), 설포닐우레아/ $\alpha$ -글루코시다제 억제제, 피오글리타존/설포닐우레아, 메트포르민/인슐린, 피오글리타존/인슐린 또는 설포닐우레아/인슐린을 사용하는 이중 병용 치료요법에도 불구하고 부족한 당 조절을 갖는 환자를 포함할 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 본원에 기재된 치료요법은 치료요법, 예를 들어 본원에 언급된 바와 같은 통상적인 경구 및/또는 비-경구 항당뇨병 단일- 또는 이중 또는 삼중 병용 의약을 받은 경험이 있는 환자에서 사용될 수 있다. 본 발명의 치료요법의 특정 양태에서, 이러한 환자에서 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)는, 이러한 환자가 사전-치료되거나 경험한 기존의 또는 진행 중인 통상의 경구 및/또는 비-경구 항당뇨병 단일- 또는 이중 또는 삼중 병용 의약의 상위에서 사용될 수 있거나 상기 의약에 추가될 수 있다.

[0259] 예를 들어, 본 발명의 당뇨병 환자(특히, 부족한 당 조절을 갖는 2형 당뇨병 환자)는 치료 경험이 없을 수 있거나, 또는 메트포르민, 티아졸리딘디온(특히 피오글리타존), 설포닐우레아, 글리니드,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스, 보글리보스) 및 인슐린 또는 인슐린 유사체로부터 선택되는 하나 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 통상적인 항당뇨병제를 사용해 사전-치료될 수 있고, 예를 들어, 메트포르민,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제, 설포닐우레아 또는 글리니드 단일요법, 또는 메트포르민 +  $\alpha$ -글루코시다제 억제제, 메트포르민 + 설포닐우레아, 메트포르민 + 글리니드,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제 + 설포닐우레아, 또는  $\alpha$ -글루코시다제 억제제 + 글리니드 이중 병용 치료요법을 사용해 사전-치료될 수 있거나 상기 치료요법의 경험을 가질 수 있다.

[0260] 치료-무경험 환자와 관련된 특정 양태에서, DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)는 단일요법으로서, 또는 예를 들어 메트포르민, 티아졸리딘디온(특히 피오글리타존), 설포닐우레아, 글리니드,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스, 보글리보스), GLP-1 또는 GLP-1 유사체, 또는 인슐린 또는 인슐린 유사체를 사용하는 초기 병용 치료요법으로서 사용될 수 있으며; 바람직하게는 단일요법으로서 사용될 수 있다.

[0261] 1개 또는 2개의 통상적인 항당뇨병제를 사용해 사전-치료되거나 치료된 경험이 있는 환자와 관련된 특정 양태에서, DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)는 하나 이상의 통상적인 항당뇨병제를 사용하는 치료요법에도 불구하고 부족한 당 조절을 갖는 환자에서, 추가 병용 치료요법, 즉 1개 또는 2개의 통상적인 항당뇨병제를 사용하는 기존 또는 배경 치료요법에 추가되는 치료요법으로서, 예를 들어 메트포르민, 티아졸리딘디온(특히 피오글리



타존), 설포닐우레아, 글리니드,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스, 보글리보스), GLP-1 또는 GLP-1 유사체, 및 인슐린 또는 인슐린 유사체로부터 선택되는 하나 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 통상적인 항당뇨병제에 대한 추가 치료요법으로서, 예를 들어

[0262] 메트포르민에 대한,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제에 대한, 설포닐우레아에 대한, 또는 글리니드에 대한 추가 치료요법으로서; 또는

[0263] 메트포르민 +  $\alpha$ -글루코시다제 억제제에 대한, 메트포르민 + 설포닐우레아에 대한, 메트포르민 + 글리니드에 대한,  $\alpha$ -글루코시다제 억제제 + 설포닐우레아에 대한, 또는  $\alpha$ -글루코시다제 억제제 + 글리니드에 대한 추가 치료요법으로서; 또는

[0264] 메트포르민, 티아졸리디논(특히 피오글리타존), 설포닐우레아, 글리니드 또는  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스, 보글리보스)의 존재 또는 부재 하의 인슐린에 대한 추가 치료요법으로서 사용될 수 있다.

[0265] 본 발명의 의미 내에서 당뇨병 환자의 추가의 양태는

[0266] - 메트포르민 치료요법이 금지된 환자, 예를 들어 라벨에 따라 메트포르민 치료요법에 대한 하나 이상의 금기 사유를 갖는 환자, 예를 들어 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 금기 사유를 갖는 환자:

[0267] (예를 들어, 국소 승인된 메트포르민의 물품 정보에 의해 특정된 바와 같은) 신장 질환, 신장 장애 또는 신장 기능이상,

[0268] 탈수,

[0269] 불안정형 또는 급성 울혈성 심부전,

[0270] 급성 또는 만성 대사성 산증, 및

[0271] 유전성 갈락토스 불내성; 및

[0272] - 메트포르민에 기인하는 하나 이상의 참기 힘든 부작용, 특히 메트포르민 관련 위장 부작용으로 고통받는 환자, 예를 들어 다음으로부터 선택되는 적어도 하나의 위장 부작용으로 고통받는 환자:

[0273] 메스꺼움,

[0274] 구토,

[0275] 설사,

[0276] 장내 가스, 및

[0277] 극심한 복부 불편감

[0278] 을 포함하여, 메트포르민 치료요법에 부적격한 환자를 나타낸다.

[0279] 본 발명의 치료요법을 받아들일 수 있는 당뇨병 환자의 추가의 양태는, 정상적인 메트포르민 치료요법이 적합하지 않은 당뇨병 환자, 예를 들어 메트포르민에 대한 내성 감소, 불내성 또는 금기 사유로 인해, 또는 (약간의) 신장 기능 손상/감소로 인해, 감소된 용량의 메트포르민 치료요법을 필요로 하는 당뇨병 환자(고령 환자, 예를 들어  $\geq 60$  내지 65세 환자를 포함함)를 비제한적으로 포함할 수 있다.

[0280] 본 발명의 의미 내에서 환자(예를 들어, 당뇨병 또는 비-당뇨병일 수 있는 환자)의 추가의 양태는, 예를 들어 (별도의 언급이 없다면) 상승된 혈청 크레아티닌 수준(예를 들어, 환자 연령에 대한 정상 범위의 상한치를 초과하는 혈청 크레아티닌 수준, 예를 들어 남성의 경우  $\geq 130$  내지  $150 \mu\text{mol}/\ell$  또는  $\geq 1.5\text{mg}/\text{dl}(\geq 136 \mu\text{mol}/\ell)$  그리고 여성의 경우  $\geq 1.4\text{mg}/\text{dl}(\geq 124 \mu\text{mol}/\ell)$ ) 또는 비정상적인 크레아티닌 청소율(예를 들어, 사구체 여과율(GFR)  $\leq 30$  내지  $60\text{ml}/\text{min}$ )에 의해 나타날 수 있는, 신장 질환, 신장 기능이상, 또는 신장 기능 부족 또는 손상(경증, 중간 정도 및/또는 중증 신장 장애를 포함함)을 갖는 환자를 나타낼 수 있다.

[0281] 이러한 맥락에서, 추가의 양태에서, 경증 신장 장애는 예를 들어 (별도의 언급이 없다면)  $50$  내지  $80\text{ml}/\text{min}$ 의 크레아티닌 청소율(남성의 경우  $\leq 1.7\text{mg}/\text{dl}$  그리고 여성의 경우  $\leq 1.5\text{mg}/\text{dl}$ 의 혈청 크레아티닌 수준에 대략적으로 상응함)에 의해 나타날 수 있고; 중간 정도 신장 장애는 예를 들어 (별도의 언급이 없다면)  $30$  내지  $50\text{ml}/\text{min}$ 의 크레아티닌 청소율(남성의 경우  $> 1.7$  내지  $\leq 3.0\text{mg}/\text{dl}$  그리고 여성의 경우  $> 1.5$  내지  $\leq 2.5\text{mg}/\text{dl}$ 의 혈청 크레아티닌 수준에 대략적으로 상응함)에 의해 나타날 수 있으며; 중증 신장 장애는 예를 들어 (별도의 언급이 없다면)  $< 30\text{ml}/\text{min}$ 의 크레아티닌 청소율(남성의 경우  $> 3.0\text{mg}/\text{dl}$  그리고 여성의 경우  $> 2.5\text{mg}/\text{dl}$ 의 혈청 크레아티닌 수준에 대략적으로 상응함)에 의해 나타날 수 있다.

급이 없다면) < 30ml/min의 크레아티닌 청소율(남성의 경우 > 3.0mg/dl 그리고 여성의 경우 > 2.5mg/dl의 혈청 크레아티닌 수준에 대략적으로 상응함)에 의해 나타날 수 있다. 말기 신장 질환 환자는 투석(예를 들어, 혈액 투석 또는 복막 투석)을 필요로 한다.

[0282] 또다른 추가의 양태에서, 신장 질환, 신장 기능이상 또는 신장 장애 환자는, (별도의 언급이 없다면) 사구체 여과율(GFR, ml/min/1.73m<sup>2</sup>)에 따라 5개의 질환 병기로 계층화될 수 있는 만성 신장 기능 부족 또는 손상을 갖는 환자를 포함할 수 있다: 정상적인 GFR  $\geq 90$  뿐만 아니라 지속적인 알부민뇨(예를 들어, UACR  $\geq 30$ mg/g) 또는 공지된 구조적 또는 유전적 신장 질환을 특징으로 하는 1기; 약간의 GFR 감소(GFR 60 내지 89)를 특징으로 하고 경증 신장 장애를 나타내는 2기; 중간 정도의 GFR 감소(GFR 30 내지 59)를 특징으로 하고 중간 정도 신장 장애를 나타내는 3기; 심각한 GFR 감소(GFR 15 내지 29)를 특징으로 하고 중증 신장 장애를 나타내는 4기; 투석을 필요로 하거나 GFR < 15를 특징으로 하고, 확립된 신부전(말기 신장 질환, ESRD)을 나타내는 말기인 5기.

[0283] 따라서, 만성 신장 질환 및 이의 병기(CKD 1 내지 5)는 보통, 예를 들어 신장 손상(알부민뇨) 또는 추정 사구체 여과율 손실(GFR < 60[ml/min/1.73m<sup>2</sup>], 신장 손상을 갖거나 갖지 않음)의 존재에 기초하여 확인되거나 분류될 수 있다.

[0284] 알부민뇨 병기는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 및/또는 노 알부민 크레아티닌 비(예를 들어, 보통 UACR  $\geq 30$ mg/g, 일부 경우  $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$  알부민 배설률)에 의해 분류될 수 있는데, 예를 들어, 미세알부민뇨는 예컨대 UACR 30 내지 300mg/g(일부 경우 20 내지 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ) 또는 또다른 양태에서 UACR 30 내지 200mg/g에 의해 분류될 수 있고/있거나, 거대알부민뇨는 예컨대 UACR >300mg/g(일부 경우 >200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ) 또는 또다른 양태에서 UACR >200mg/g에 의해 분류될 수 있다. 매우 높은 UACR  $\geq 2000$ mg/g은 신장중으로서 분류될 수 있다.

[0285] 본 발명의 의미 내에서 환자의 추가 양태는 신장 합병증, 예를 들어 당뇨병성 신장증(만성 및 진행성 신장 기능 부족, 알부민뇨, 단백뇨, 체내 체액 체류(부종) 및/또는 고혈압을 포함함)의 발병을 갖거나 이의 위험이 있는 당뇨병 환자를 나타낼 수 있다.

[0286] 본 발명의 의미 내에서 환자의 추가 양태(당뇨병 또는 비-당뇨병일 수 있음)는 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 치료요법에도 불구하고 불충분한 알부민뇨 조절을 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병 환자)를 나타낼 수 있다.

[0287] 본 발명의 의미 내에서 환자의 추가 양태(당뇨병 또는 비-당뇨병일 수 있음)는 신장- 및/또는 심혈관-질환의 병력 및/또는 의약을 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병 환자, 특히 2형 당뇨병 환자), 예를 들어, 당뇨병성 신장증, 거대혈관 질환(예를 들어, 관상 동맥 질환, 말초 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 고혈압), 미세혈관 질환(예를 들어, 당뇨병성 신장증, 신경병증, 망막증), 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 말초 동맥 질환, 고혈압 환자, 흡연 유경험자 또는 현재 흡연자, 및/또는 아세틸살리실산, 항고혈압 및/또는 지질 강하 의약 환자, 예를 들어 아세틸살리실산, ACE 억제제, ARB, 베타-차단제, 칼슘-길항제 또는 이뇨제 또는 이들의 병용물을 사용하는 (과거의 또는 진행 중인) 치료요법 환자, 및/또는 피브레이트, 니아신 또는 스타틴 또는 이들의 병용물을 사용하는 (과거의 또는 진행 중인) 치료요법 환자를 나타낼 수 있다.

[0288] 본 발명의 의미 내에서 환자의 추가 양태(당뇨병 또는 비-당뇨병일 수 있음)는, 예를 들어 취약한 당뇨병성 신장증 환자, 예를 들어 전형적으로 더 긴 당뇨병 지속기간(> 5년), 신장 장애(예를 들어 경증(60 내지 <90 eGFR ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 또는 중간 정도(30 내지 <60 eGFR ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 신장 장애) 및/또는 더 높은 기저선 UACR(예를 들어 진행된 병기의 미세- 또는 거대알부민뇨)을 갖는 연령  $\geq 65$ 세의 환자를 포함하여, (추가적 표준 배경 치료요법의 존재 또는 부재하에, 예를 들어 ACEi 또는 ARB의 존재하에) 당뇨병성 신장증을 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병 환자, 특히 2형 당뇨병 환자)를 나타낼 수 있다.

[0289] 본 발명의 의미 내에서 환자의 추가 양태(당뇨병 또는 비-당뇨병일 수 있음)는 당뇨병성 신장증을 갖는 환자(바람직하게는 당뇨병 환자, 특히 2형 당뇨병 환자), 특히 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 (예를 들어, 과거의 또는 진행 중인) 치료요법을 받고 있는 환자, 예를 들어 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 치료요법에도 불구하고 불충분한 알부민뇨 조절을 갖는 환자를 나타낼 수 있다.

[0290] DPP-4 억제제는 배경 의약, 예를 들어 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)와 (예를 들어, 상위에서(on-top), 추가로(add-on)) 병용되어 환자(예를 들어, 상기에 기재된 바와 같은 환자)에게 투여될 수 있다.

[0291] 특정 양태에서, 본 발명의 치료요법을 받아들일 수 있는 환자는 다음의 질환, 장애 또는 상태 중 하나 이상을

갖거나 이의 위험이 있을 수 있고, 당뇨병 질환, 예를 들어 2형 진성 당뇨병이 (예를 들어, 기저 질환으로서) 특히 주목할 만하다: 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 흡수 후 고혈당증, 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA), 과체중, 비만, 이상지질혈증(예를 들어, 죽상경화성 이상지질혈증을 포함함), 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고NEFA혈증, 식후 지질혈증, 고혈압, 죽상경화증, 내피 기능장애, 골다공증, 만성 전신 염증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 다낭성 난소 증후군, 고요산혈증, 대사 증후군, 신장증, 미세- 또는 거대알부민뇨, 단백뇨, 신장 증후군, 망막증, 백내장, 신경병증, 학습 또는 기억 장애, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 치매, 심장혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨병성 족부병변 또는 궤양, 죽상경화증, 고혈압, 내피 기능장애, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정형 협심증, 안정형 협심증, 말초 동맥 폐쇄 질환, 심근증(예를 들어, 요독성 심근증을 포함함), 심부전, 심장 비대, 심장 박동 장애, 혈관 재협착증, 뇌졸중, (신장, 심장, 뇌 또는 간) 허혈/재관류 손상, (신장, 심장, 뇌 또는 간) 섬유증, (신장, 심장, 뇌 또는 간) 혈관 개형.

[0292] 따라서, 본 발명은 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0293] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 메트포르민과 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0294] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 메트포르민 및/또는 설폰닐우레아와 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0295] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 피오글리타존과 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0296] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 텔미사르탄과 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0297] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 인슐린 또는 인슐린 유사체(예를 들어, 기저 인슐린, 예를 들어, 인슐린 글라르긴, 인슐린 테테미르 또는 인슐린 데글루텍, 또는 NPH 인슐린)과 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0298] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 이노제, ARB 및/또는 ACE 억제제와 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0299] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 하나 이상의 다른 활성제, 예를 들어, 다른 항당뇨병 물질, 혈당 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 지질 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 HDL 수준을 상승시키는 활성 물질, 혈압을 감소시키는 활성 물질, 및 죽상경화증 또는 비만 치료에 지시되는 활성 물질로부터 선택되는 활성제와 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0300] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 사용하기 위한, 메트포르민, 설폰닐우레아, 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리딘디온, PPAR-감마-작용제, 알파-글루코시다제 억제제, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 및 GLP-1 또는 GLP-1 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 다른 항당뇨병제와 병용되는, 임의로 하나 이상의 추가의 활성제(예를 들어, 이노제, ACE 억제제 및/또는 ARB, 예를 들어 텔미사르탄으로부터 선택됨)와 병용되는, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)에 관한 것이다.

[0301] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0302] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제,

바람직하게는 리나글립틴(BI 1356), 및 메트포르민을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0303] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(BI 1356), 및 피오글리타존을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0304] 본 발명은 또한, 특히 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 특정한 DPP-4 억제제(특히 리나글립틴) 및 본원에 언급된 것들로부터 선택되는 하나 이상의 다른 활성제, 예를 들어, 다른 항당뇨병 물질, 혈당 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 지질 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 HDL 수준을 상승시키는 활성 물질, 혈압을 감소시키는 활성 물질, 및 죽상경화증 또는 비만 치료에 지시되는 활성 물질로부터 선택되는 활성제, 예를 들어 각각이 본원에 기재된 바와 같은 활성제를 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0305] 본 발명은 또한, 특히 본원에 기재된 치료요법(예를 들어, 치료 및/또는 예방 및/또는 보호)에서 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 임의로 이노제, ACE 억제제 및/또는 ARB, 예를 들어 텔미사르탄과 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 병용되는, 특정한 DPP-4 억제제(특히 리나글립틴) 및 메트포르민, 설프닐우레아, 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리딘디온, PPAR-감마-작용제, 알파-글루코시다제 억제제, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 및 GLP-1 또는 GLP-1 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 다른 항당뇨병제를 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0306] 본 발명은 또한, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 DPP-4 억제제(특히 리나글립틴)의 유효량 및, 임의로 하나 이상의 다른 활성제, 예를 들어 메트포르민, 설프닐우레아, 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리딘디온, PPAR-감마-작용제, 알파-글루코시다제 억제제, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 및 GLP-1 또는 GLP-1 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는(바람직하게는 메트포르민, 설프닐우레아, 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리딘디온, PPAR-감마-작용제, 알파-글루코시다제 억제제, 및 인슐린 또는 인슐린 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는) 하나 이상의 다른 항당뇨병제의 유효량을, 임의로 하나 이상의 추가의 활성제(예를 들어, 이노제, ACE 억제제 및/또는 ARB, 예를 들어 텔미사르탄)의 유효량과 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 병용하여, 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자), 예를 들어 본원에 기재된 환자, 바람직하게는, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하는 사람 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에게 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법 또는 (치료 또는 예방 또는 보호) 방법 또는 사용에 관한 것이다.

[0307] 본 발명은 또한, 리나글립틴의 유효량을 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자), 예를 들어 본원에 기재된 환자, 바람직하게는, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하는 사람 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에게 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법 또는 (치료 또는 예방 또는 보호) 방법 또는 사용에 관한 것이다.

[0308] 본 발명은 또한, 리나글립틴 및 메트포르민의 유효량을 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자), 예를 들어 본원에 기재된 환자, 바람직하게는, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하는 사람 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에게 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법 또는 (치료 또는 예방 또는 보호) 방법 또는 사용에 관한 것이다.

[0309] 본 발명은 또한, 리나글립틴 및 메트포르민의 유효량 및 설프닐우레아의 유효량을 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자), 예를 들어 본원에 기재된 환자, 바람직하게는, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하는 사람 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에게 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법 또는 (치료 또는 예방 또는 보호) 방법 또는 사용에 관한 것이다.



- [0310] 본 발명은 또한, 리나글립틴 및 피오글리타존의 유효량을 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자), 예를 들어 본원에 기재된 환자, 바람직하게는, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하는 사람 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에게 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법 또는 (치료 또는 예방 또는 보호) 방법 또는 사용에 관한 것이다.
- [0311] 본 발명은 또한, 리나글립틴 및 인슐린 또는 인슐린 유사체(예를 들어, 기저 인슐린)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자), 예를 들어 본원에 기재된 환자, 바람직하게는, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하는 사람 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에게 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법 또는 (치료 또는 예방 또는 보호) 방법 또는 사용에 관한 것이다.
- [0312] 본 발명은 또한, 리나글립틴 및 텔미사르탄의 유효량을 이를 필요로 하는 환자(특히 사람 환자), 예를 들어 본원에 기재된 환자, 바람직하게는, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하는 사람 당뇨병(특히 2형 당뇨병 환자)에게 (예를 들어, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로) 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료요법 또는 (치료 또는 예방 또는 보호) 방법 또는 사용에 관한 것이다.
- [0313] 또한, 본 발명은, 환자(특히, 당뇨병, 예를 들어 1형 또는 2형 당뇨병 또는 LADA, 특히 2형 당뇨병을 앓고 있을 수 있는 사람 환자); 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자; 예를 들어
- [0314] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0315] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0316] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기(경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0317] 임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기(중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )
- [0318] 를 갖는 환자의 치료요법(예를 들어, 치료, 예방, 보호)의 방법에 관한 것으로,
- [0319] 상기 방법은, 리나글립틴의 유효량을, 임의로 하나 이상의 다른 활성제(예를 들어 상기에 또는 하기에 기재된 것들로부터 선택되는 활성제; 예를 들어, 다른 항당뇨병 물질, 혈당 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 지질 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 HDL 수준을 상승시키는 활성 물질, 혈압을 감소시키는 활성 물질, 및 죽상 경화증 또는 비만 치료에 지시되는 활성 물질, 및/또는 주요 CV 사건의 치료 또는 예방에 지시되는 활성 물질, 및/또는 항혈소판제 및/또는 항응고제로부터 선택되는 활성제)의 유효량과 병용하여 상기 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0320] 또한, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자(특히, 당뇨병, 예를 들어 1형 또는 2형 당뇨병 또는 LADA, 특히 2형 당뇨병을 앓고 있을 수 있는 사람 환자); 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자; 예를 들어
- [0321] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0322] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,

- [0323] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기 (경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75\text{ml/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0324] 임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기 (중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45\text{ml/min/1.73m}^2$ )
- [0325] 를 갖는 환자에서,
- [0326] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연, 및
- [0327] 신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$   $eGFR$ )로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연 방법에 관한 것으로,
- [0328] 상기 방법은, 리나글립틴의 유효량을, 임의로 예를 들어 다른 항당뇨병 물질, 혈당 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 지질 수준을 감소시키는 활성 물질, 혈중 HDL 수준을 상승시키는 활성 물질, 혈압을 감소시키는 활성 물질, 및 죽상경화증 또는 비만 치료에 지시되는 활성 물질, 및/또는 주요 CV 사건의 치료 또는 예방에 지시되는 활성 물질, 및/또는 항혈소판제 및/또는 항응고제로부터 선택되는 하나 이상의 다른 활성제의 유효량과 병용하여 상기 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0329] 또한, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자(특히, 당뇨병, 예를 들어 1형 또는 2형 당뇨병 또는 LADA, 특히 2형 당뇨병을 앓고 있을 수 있는 사람 환자); 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자, 예를 들어 혈관 고위험군(예를 들어, CV 사건 고위험군) 환자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 환자; 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자; 예를 들어
- [0330] 알부민뇨(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨) 및
- [0331] 과거의 거대혈관(예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관) 질환(예를 들어, 심근 경색증, 관상 동맥 질환, (허혈성 또는 출혈성) 뇌졸중, 경동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환) 둘 모두를 갖고/갖거나,
- [0332] 거대-알부민뇨를 동반한 (경증 또는 중간 정도) 신장 장애(예를 들어, 1, 2 또는 3기 CKD, 예를 들어 1기, 2기 (경증) 또는 3a기(경증-중간 정도) CKD, 바람직하게는  $eGFR \geq 45$  내지  $75\text{ml/min/1.73m}^2$ ), 또는
- [0333] 임의의 알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨를 동반하거나 동반하지 않는) (중간 정도 또는 중증) 신장 장애(예를 들어, 3 또는 4기 CKD, 예를 들어 3b기(중간 정도-중증) 또는 4기 (중증) CKD, 바람직하게는  $eGFR 15$  내지  $45\text{ml/min/1.73m}^2$ )
- [0334] 를 갖는 환자에서,
- [0335] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 심장혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 사건의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연, 및
- [0336] 신장 미세혈관 질환, 예를 들어, 신장 사망, 말기 신장 질환 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$   $eGFR$ )로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 및/또는 이의 발생의 지연 방법에 관한 것으로,
- [0337] 상기 방법은, 리나글립틴 및 임의로 메트포르민, 설프닐우레아, 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리딘돈, PPAR-감마-작용제, 알파-글루코시다제 억제제, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 및 GLP-1 또는 GLP-1 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 다른 항당뇨병제의 유효량을, 임의로 예를 들어 하나 이상의 추가의 활성제(예를 들어, 이뇨제, ACE 억제제 및/또는 ARB, 예를 들어 텔미사르탄)의 유효량과 병용하여 상기 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0338] 또한, 본 발명은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세)혈관 질환,

사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 당뇨병성 신장증, 특히 상승된 혈청 크레아티닌 및 단백뇨(>300mg/일)를 갖는 당뇨병성 신장증의 치료에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것이다.

[0339] 또한, 본 발명은, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 치료요법 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB) 치료요법의 상위에서 알부민뇨 또는 당뇨병성 신장증의 치료 또는 경감에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것이다.

[0340] 또한, 본 발명은, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 신장 이환 및/또는 사망의 예방, 이의 위험 또는 가능성 감소 또는 이의 발생의 지연 또는 이의 진행의 서행에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로, 예를 들어 추가의 표준 배경 치료요법의 존재 또는 부재하에, 예를 들어 ACEi 또는 ARB의 존재하에, 예를 들어 ARB 또는 ACE 억제제를 포함하는 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것이다.

[0341] 또한, 본 발명은, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 당뇨병성 신장증, 미세- 또는 거대-알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD), CKD 악화, 및/또는 급성 신부전의 치료, 예방, 이의 위험 감소 또는 이의 발병 또는 진행의 지연에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것이다.

[0342] 또한, 본 발명은, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 미세- 또는 거대-알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD) 발병, CKD 악화, 급성 신부전 발병 및/또는 사망의 위험 감소 또는 이의 발병 또는 진행의 지연에 사용하기 위한, 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것이다.

[0343] 또한, 본 발명은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여, 특히 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병을 갖는 사람 환자에서,

[0344] 신장 이환 및/또는 사망의 예방, 이의 위험 감소 또는 이의 발병의 지연 또는 이의 진행의 서행, 예를 들어 미세- 또는 거대-알부민뇨 발병 또는 진행, 만성 신장 질환(CKD) 발병, CKD 악화, 및/또는 급성 신부전 발병 및/또는 사망의 예방, 감소 또는 지연에 사용하기 위한, 그리고/또는

[0345] 특히 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병을 갖는 사람 환자에서, 알부민뇨(미세- 또는 거대-알부민뇨) 또는 당뇨병성 신장증의 치료, 경감, 예방, 이의 위험 감소, 이의 발병의 지연 또는 이의 진행의 서행에 사용하기 위한, 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제, 예를 들어 하나 이상의 항당뇨병제와 병용되고/되거나, 임의로 하나 이상의 추가의 활성제, 예를 들어 하나 이상의 항혈소판제, 항고혈압 및/또는 지질 강하제와 병용됨)에 관한 것이다.

[0346] 또한, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자(특히, 당뇨병, 예를 들어 1형 또는 2형 당뇨병 또는 LADA, 특히 2형 당뇨병을 앓고 있을 수 있는 사람 환자)에서, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여; 및/또는 예를 들어 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수

용제 차단제(ARB)를 사용하는 치료요법에도 불구하고 불충분한 알부민뇨 조절을 갖는 환자를 포함하여; 2형 당뇨병 환자에서,

[0347] 심장혈관 또는 뇌혈관 질환, 합병증 또는 사건, 예를 들어, 심혈관(CV) 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 뇌졸중, 비-치명적 심근 경색증(MI)(무증상 MI는 배제될 수 있음) 및, 불안정형 협심증으로 인한 입원으로부터 선택되는 질환, 합병증 또는 사건, 및/또는

[0348] 신장 미세혈관 질환 또는 합병증, 예를 들어, 신장증, (미세- 또는 거대)알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD), 신장 사망, 말기 신장 질환, 신장 장애 및 추정 사구체 여과율 손실(예를 들어, 기저선으로부터  $\geq 50\%$  eGFR)로부터 선택되는 신장 미세혈관 질환 또는 합병증의 치료, 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소, 이의 발생의 지연 또는 이의 진행의 서행 방법에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것으로, 특히 상기 방법은 상기 환자에게 DPP-4 억제제를 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)와 병용하여 투여함을 포함한다.

[0349] 또한, 본 발명은, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여; 및/또는 예를 들어 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 치료요법에도 불구하고 불충분한 알부민뇨 조절을 갖는 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 신장 및/또는 심혈관 이환 및/또는 사망의, 바람직하게는 신장 및 심혈관 이환 및/또는 사망 둘 모두의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 또는 이의 발생의 지연 또는 이의 진행의 서행에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제, 예를 들어 또다른 항당뇨병제, 및/또는 ARB 및/또는 ACE 억제제와 병용됨)에 관한 것이다.

[0350] 또한, 본 발명은, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여; 및/또는 예를 들어 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 치료요법에도 불구하고 불충분한 알부민뇨 조절을 갖는 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 신장증, 미세- 또는 거대-알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD), CKD 악화, 신장 장애 및/또는 급성 신부전의 치료, 예방, 이의 위험 감소 또는 이의 발생 또는 진행의 지연에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것으로, 특히 상기 방법은 상기 환자에게 DPP-4 억제제를 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)와 병용하여 투여함을 포함한다.

[0351] 또한, 본 발명은, 바람직하게는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세) 혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여; 및/또는 예를 들어 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 치료요법에도 불구하고 불충분한 알부민뇨 조절을 갖는 환자를 포함하여, 2형 당뇨병 환자에서, 미세- 또는 거대-알부민뇨 발병 또는 진행, 만성 신장 질환(CKD) 발병, CKD 악화, 급성 신부전 발병 및/또는 사망의 위험 감소 또는 지연에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제와 병용됨)에 관한 것으로, 특히 상기 방법은 상기 환자에게 DPP-4 억제제를 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)와 병용하여 투여함을 포함한다.

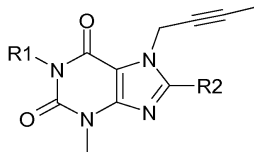
[0352] 또한, 본 발명은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 심혈관 또는 뇌혈관 및/또는 신장 (미세)혈관 질환, 사건, 합병증 또는 상태를 갖거나 이의 위험이 있는 환자(예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 혈관 고위험군 환자); 예를 들어 본원에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자를 포함하여; 예를 들어 항혈소판 의약, 예를 들어 아세틸살리실산을 사용하는 (진행 중인) 치료요법, 및/또는 항고혈압 의약, 예를 들어 ACE 억제제, ARB, 베타-차단제, 칼슘-길항제 또는 이뇨제를 사용하는 (진행 중인) 치료요법, 및/또는 지질 강하 의약, 예를 들어 피브레이트, 니아신 또는 스타틴을 사용하는 (진행 중인) 치료요법; 또는 이들의 조합을 받고 있는 환자를 포함하여, 특히 당뇨병, 특히 2형 진성 당뇨병을 갖는 사람 환자에서, 신장 및/또는 심혈관 이환 및/또는 사망의, 바람직하게는 신장 및 심혈관 이환 및/또는 사망 둘 모두의 예방, 이로부터의 보호, 이의 위험 감소 또는 이의 발생의 지연 또는 이의 진행의 서행에 사용하기 위한 특정한 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴(임의로 하나 이상의 다른 활성제, 예를 들어 하나 이상의 항당뇨병제와 병용되고/되거나, 임의



로 하나 이상의 추가의 활성제, 예를 들어 항혈소판제, 항고혈압제 및/또는 지질 강하제로부터 선택되는 활성제와 병용됨)에 관한 것이다.

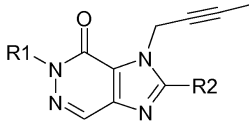
- [0353] 특정 양태에서, 사람 환자, 특히 사람 2형 당뇨병 환자, 예를 들어 심혈관 및/또는 신장 미세혈관 질환을 갖거나 상기 질환의 위험이 있는 환자(예를 들어 CV 사건의 이차 예방을 위해), 예를 들어 (본원에 기재된 바와 같은) 혈관 고위험군 환자; 예를 들어 하기에 기재된 양태 1 내지 6 또는 1 내지 7 중 적어도 하나에 따른 환자에서, 예를 들어 심장보호 및/또는 신장보호 치료요법을 최적화하고/하거나 심혈관 및/또는 신장 이환 및/또는 사망을 개선시키기 위해, 본 발명에 따른 치료요법(예를 들어, CV 사건의 일차 또는 특히 이차 예방을 포함하거나 이와 관련됨)에서 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어 본원에 기재된 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)의 치료 지속기간은 장기간(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)일 수 있다.
- [0354] 예를 들어, 본 발명에 따른 치료요법은 CV 사건의 일차 또는 이차 예방을 위해 또는 이의 위험 감소를 위해, 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 적어도 3년의 치료 지속기간 동안 사용하는 것과 관련될 수 있다.
- [0355] 추가의 예시에서, 본 발명에 따른 치료요법은 CV 사건의 일차 또는 이차 예방을 위해(또는 이의 위험 감소를 위해)(예를 들어, 이차 예방을 위해서는 적어도 3 내지 4년 또는 5 내지 6년, 일차 예방을 위해서는 적어도 3 내지 6년 또는 7 내지 10년), 예를 들어 CV 이환 및/또는 (조기) CV 사망, 예를 들어, CV 사망(예를 들어, 치명적 심근 경색증, 치명적 뇌졸중, 치명적 심부전, 심장성 쇼크, 또는 급성 심장사), 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중(예를 들어, (두개내) 출혈성 또는 비-출혈성 뇌졸중, 및/또는 무증상 또는 비-무증상 뇌졸중) 및/또는 불안정형 협심증(예를 들어, 불안정형 협심증으로 인한 입원), 및/또는, 임의로, 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 울혈성 심부전, 말초 혈관재생술 및/또는 관동맥 혈관재생술(예를 들어, 이러한 이환 중 어느 것으로 인한 입원)로부터 선택되는 하나 이상의 감소, 예방, 이로부터의 보호, (예를 들어, 이의 발생 또는 진행의) 지연 및/또는 이의 위험 감소를 위해, 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 적어도 3년의 치료 지속기간 동안 사용하는 것과 관련될 수 있다.
- [0356] 양태에서, 본 발명에 따른 치료요법은 CV 사건의 이차 예방을 위해(또는 이의 위험 감소를 위해) 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 적어도 3 내지 4년의 치료 지속기간 동안 사용하는 것과 관련될 수 있다.
- [0357] 양태에서, 본 발명에 따른 치료요법은 CV 사건의 일차 예방을 위해(또는 이의 위험 감소를 위해) 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 적어도 3 내지 6년의 치료 지속기간 동안 사용하는 것과 관련될 수 있다.
- [0358] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 치료요법은 CV 사건의 이차 예방을 위해(또는 이의 위험 감소를 위해) 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 적어도 5 내지 6년의 치료 지속기간 동안 사용하는 것과 관련될 수 있다.
- [0359] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 치료요법은 CV 사건의 일차 예방을 위해(또는 이의 위험 감소를 위해) 특정한 DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴(바람직하게는, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용되어, 1일 5mg 경구 투여됨)을 적어도 7 내지 10년의 치료 지속기간 동안 사용하는 것과 관련될 수 있다.
- [0360] CV 사건의 일차 예방은, 예를 들어 CV 건강 환자에서 질환이 진행되는 것으로부터 보호하는(또는 이의 위험을 감소시키는) 것과 관련될 수 있다. CV 사건의 이차 예방은, 예를 들어 CV 사건/질환의 위험이 있거나 CV 질환을 갖는 환자에서 질환의 발생을 지연시키거나, 서행시키거나 상기 질환이 진행되는 것으로부터 보호하는(또는 이의 위험을 감소시키는) 것과 관련될 수 있다.
- [0361] 본 발명의 의미 내에서 DPP-4 억제제는 상기 및 하기에 언급된 DPP-4 억제제들 중 어느 것, 바람직하게는 경구 활성 DPP-4 억제제를 비제한적으로 포함한다.
- [0362] 제1 양태(양태 A)에서, 본 발명의 맥락에서 DPP-4 억제제는 하기 화학식 I 또는 화학식 II 또는 화학식 III 또는 화학식 IV의 DPP-4 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0363] 화학식 I



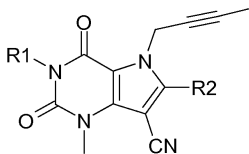
[0364]

[0365] 화학식 II



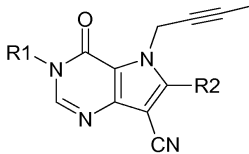
[0366]

[0367] 화학식 III



[0368]

[0369] 화학식 IV



[0370]

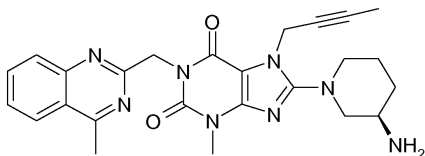
[0371] 상기 화학식 I 내지 IV에서,

[0372] R1은 ([1,5]나프티리딘-2-일)메틸, (퀴나졸린-2-일)메틸, (퀴녹살린-6-일)메틸, (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸, 2-시아노-벤질, (3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸, (3-시아노-피리딘-2-일)메틸, (4-메틸-피리미딘-2-일)메틸, 또는 (4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸을 의미하고,

[0373] R2는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 또는 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노를 의미한다.

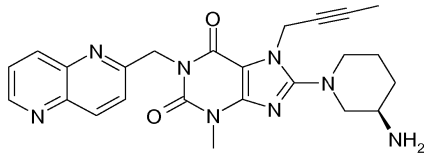
[0374] 제1 양태(양태 A)와 관련하여, 바람직한 DPP-4 억제제는 하기 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 것 또는 모두이다:

[0375] • 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2004/018468호, 실시예 2(142)에 필적함):



[0376]

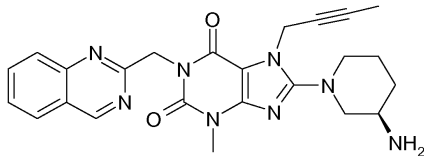
[0377] • 1-[(1,5]나프티리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2004/018468호, 실시예 2(252)에 필적함):



[0378]

[0379]

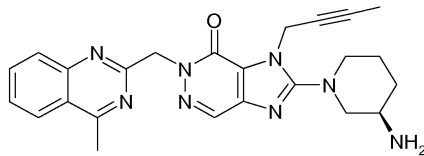
· 1-[(퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 제2004/018468호, 실시예 2(80)에 필적함):



[0380]

[0381]

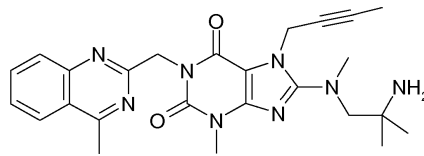
· 2-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(부트-2-이닐)-5-(4-메틸-퀴나졸린-2-일메틸)-3,5-디하이드로-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온(WO 제2004/050658호, 실시예 136에 필적함):



[0382]

[0383]

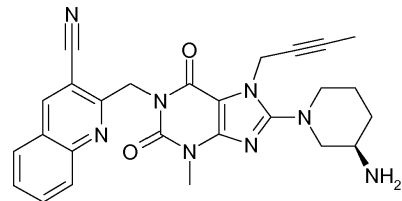
· 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노]-크산틴(WO 제2006/029769호, 실시예 2(1)에 필적함):



[0384]

[0385]

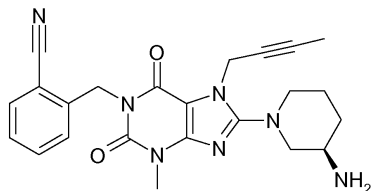
· 1-[(3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 제2005/085246호, 실시예 1(30)에 필적함):



[0386]

[0387]

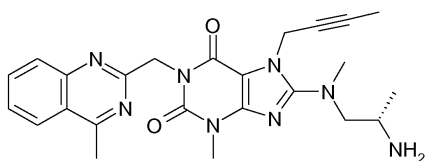
· 1-(2-시아노-벤질)-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 제2005/085246호, 실시예 1(39)에 필적함):



[0388]

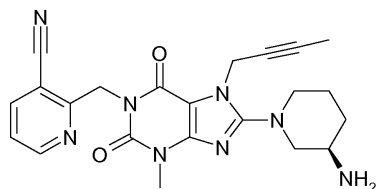
[0389]

· 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(S)-(2-아미노-프로필)-메틸아미노]-크산틴(WO 제2006/029769호, 실시예 2(4)에 필적함):



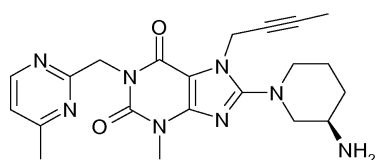
[0390]

[0391] · 1-[(3-시아노-피리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 제 2005/085246호, 실시예 1(52)에 필적함):



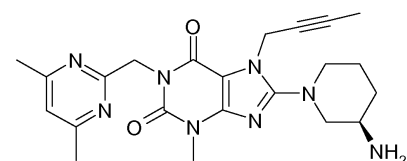
[0392]

[0393] · 1-[(4-메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 제 2005/085246호, 실시예 1(81)에 필적함):



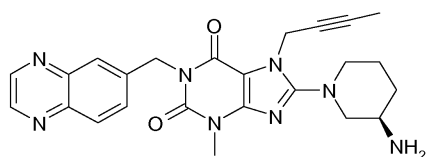
[0394]

[0395] · 1-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 제 2005/085246호, 실시예 1(82)에 필적함):



[0396]

[0397] · 1-[(퀴녹살린-6-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 제 2005/085246호, 실시예 1(83)에 필적함):



[0398]

[0399] 이들 DPP-4 억제제는 구조적으로 필적한 DPP-4 억제제들과는 구별되는데, 그 이유는, 이들은 매우 뛰어난 효력 및 오래 지속되는 효과와 유리한 약리학적 특성들, 수용체 선택성 및 유리한 부작용 프로파일을 겸비하거나, 다른 약리학적 활성 물질과 병용될 때 예상치 못한 치료적 이점 또는 개선을 제공하기 때문이다. 이들의 제조는 언급된 공보문헌들에 개시되어 있다.

[0400] 제2 양태(양태 B)에서, 본 발명의 맥락에서의 DPP-4 억제제는 다음의 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 DPP-4 억제제이다.

[0401] 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴, 게미글립틴, 오마리글립틴, 에보글립틴,

[0402] (2S)-1-([2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

[0403] (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

[0404] (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-아미노-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-3-일)-

4-플루오로메틸-피롤리딘-2-온,

- [0405] (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-((2S,4S)-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)피롤리딘-2-일)메탄온,
- [0406] (1((3S,4S)-4-아미노-1-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일)피롤리딘-3-일)-5,5-디플루오로피페리딘-2-온,
- [0407] (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)사이클로헵탈아미노]-아세틸}-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴,
- [0408] (R)-2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴,
- [0409] 5-{(S)-2-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-프로필}-5-(1H-테트라졸-5-일)-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-2,8-디카복실산 비스-디메틸아미드,
- [0410] 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)피페라진-1-일]피롤리딘-2-일카보닐}티아졸리딘,
- [0411] [(2R)-1-{[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]아세틸}피롤리딘-2-일]보론산,
- [0412] (2S,4S)-1-[2-[(4-에톡시카보닐바이사이클로[2.2.2]옥트-1-일)아미노]아세틸]-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴,
- [0413] 2-({6-[(3R)-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일]-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-일}메틸)-4-플루오로벤조니트릴,
- [0414] 6-[(3R)-3-아미노-피페리딘-1-일]-5-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-1,3-디메틸-1,5-디하이드로-피롤로[3,2-d]피리미딘-2,4-디온, 및
- [0415] (S)-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산{2-[(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸아미노]-2-메틸프로필}아미드.
- [0416] 본 발명의 양태 A의 상기 언급된 DPP-4 억제제들 중 더욱 바람직한 DPP-4 억제제는 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴, 특히 이의 유리 염기이다(이는 리나글립틴 또는 BI 1356으로도 공지되어 있다).
- [0417] 본 발명의 DPP-4 억제제는 리나글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴, 테네리글립틴, 아나글립틴 및 게미글립틴, 또는 본원에 언급된 DPP-4 억제제들 중 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 프로드럭으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0418] 본 발명 내에서 강조되어야 하는 특히 바람직한 DPP-4 억제제는 리나글립틴이다. 본원에서 사용된 용어 "리나글립틴"은 수화물 및 용매화물 및 결정형을 포함하는 리나글립틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 나타내며, 바람직하게는 리나글립틴은 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴을 나타낸다. 결정형은 WO 제2007/128721호에 기재되어 있다. 리나글립틴의 제조 방법은, 예를 들어 특허 출원 WO 제2004/018468호 및 WO 제2006/048427호에 기재되어 있다. 리나글립틴은 구조적으로 필적한 DPP-4 억제제들과는 구별되는데, 그 이유는, 이는 매우 뛰어난 효력 및 오래 지속되는 효과와 유리한 약리학 특성들, 수용체 선택성 및 유리한 부작용 프로파일을 겸비하거나, 단일- 또는 이중 또는 삼중 병용 치료 요법에서 예상치 못한 치료적 이점 또는 개선을 제공하기 때문이다.
- [0419] 모든 의심의 소지를 없애기 위해, 명시된 DPP-4 억제제와 관련해 앞서 인용된 상기 및 하기 문헌들 각각의 기재 내용은 그 전체 내용이 본원에 인용에 의해 구체적으로 포함된다.
- [0420] 본 발명의 양태는 환자에서 사용하기에 적합한 DPP-4 억제제에 관한 것으로, 상기 환자는 신장 질환, 신장 기능 이상 또는 신장 장애를 추가로 앓고 있고, 특히 상기 DPP-4 억제제는 상기 환자에게 정상적인 신장 기능을 갖는 환자와 동일한 용량 수준으로 투여되며, 따라서 예를 들어 상기 DPP-4 억제제는 신장 기능 장애를 위한 용량 하향 조절을 필요로 하지 않음을 특징으로 한다.
- [0421] 예를 들어, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제(특히 신장 기능 장애 환자에게 적합할 수 있는 것)는, 이의 활성 대사산물이 바람직하게는 비교적 넓은(예를 들어, 약 > 100배) 치료역 범위(therapeutic window)를 갖고/갖거나, 특히 (바람직하게는 신장에 추가적인 부담을 가하지 않고서) 주로 간 대사작용 또는 담즙 배설을 통해 제거되는

경구 DPP-4 억제제일 수 있다.

- [0422] 더욱 상세한 사항에서, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제(특히 신장 기능 장애 환자에게 적합할 수 있는 것)는, 비교적 넓은(예를 들어, 약 > 100배) 치료역 범위(바람직하게는 위약에 필적하는 안전성 프로파일)를 갖고/갖거나, 다음의 약동학적 특성들 중 하나 이상을 (바람직하게는 이의 치료적 경구 용량 수준에서) 만족시키는, 경구 투여되는 DPP-4 억제제일 수 있다:
- [0423] - DPP-4 억제제는 실질적으로 또는 주로 간을 통해 배설되고/되거나(예를 들어, 투여된 경구 용량의 > 80% 또는 심지어 > 90%), 신장 배설은 제거 경로에 실질적으로 해당하지 않거나 단지 약간만 해당한다(예를 들어, 투여된 경구 용량의 < 10%, 바람직하게는 < 7%, 이는 예를 들어 방사능 표지된 탄소(<sup>14</sup>C) 물질 경구 용량의 후속 제거에 의해 측정됨);
- [0424] - DPP-4 억제제는 주로 변하지 않은 채로 모 약물로서 배설되고/되거나(예를 들어, 방사능 표지된 탄소(<sup>14</sup>C) 물질의 경구 투여 후 배설된 뇨 및 대변 내 방사활성의 평균 > 70% 또는 > 80% 또는 바람직하게는 90%), 대사작용을 통해 실질적으로 제거되지 않거나 단지 적은 정도로만 제거된다(예를 들어, < 30% 또는 < 20% 또는 바람직하게는 10%);
- [0425] - DPP-4 억제제의 (주요) 대사산물(들)은 약리학적으로 불활성이다. 이러한 주요 대사산물은 예를 들어 표적 효소 DPP-4에 결합하지 않고, 임의로, 이는 모 화합물에 비해 신속하게 제거된다(예를 들어, 대사산물의 최종 반감기 ≤ 20시간 또는 바람직하게는 ≤ 약 16시간, 예를 들어 15.9시간).
- [0426] 일 양태에서, 3-아미노-피페리딘-1-일 치환체를 갖는 DPP-4 억제제의 혈장 내 (주요) 대사산물(상기 대사산물은 약리학적으로 불활성일 수 있다)은 3-아미노-피페리딘-1-일 모이어티의 아미노 그룹이 하이드록실 그룹에 의해 대체되어 3-하이드록시-피페리딘-1-일 모이어티를 형성하는 유도체(예를 들어, 키랄 중심의 입체배치의 역전에 의해 형성되는 3-(S)-하이드록시-피페리딘-1-일 모이어티)이다.
- [0427] 본 발명에 따른 DPP-4 억제제의 추가의 특성들은 다음 중 하나 이상일 수 있다: 정상 상태의 빠른 도달(예를 들어, 치료적 경구 용량 수준을 사용해 치료한 지 2일째에서 5일째 사이에 정상 상태 혈장 수준에 도달함(정상 상태 혈장 농도의 > 90%), 축적이 거의 없음(예를 들어, 치료적 경구 용량 수준 사용 시 평균 축적률  $R_{A,AUC} \leq 1.4$ ) 및/또는 바람직하게는 1일 1회 사용 시 지속적인 DPP-4 억제 효과를 유지함(예를 들어, 치료적 경구 용량 수준에서 거의 완전한(> 90%) DPP-4 억제, 치료적 경구 약물 용량 1일 1회 복용 후 24시간 간격에 걸쳐 > 80% 억제를 가짐), (이미 치료요법 1일째에) 치료적 용량 수준에서 식후 2시간 혈당 변동의 ≥ 80%의 유의한 감소, 및 1일째에 뇨 내의 변하지 않은 모 화합물의 누적량이 투여 용량의 1% 미만이고 정상 상태에서 최대 약 3 내지 6%까지 증가함.
- [0428] 따라서, 예를 들어, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는, 상기 DPP-4 억제제가 주로 신장이 아닌 경로의 배설을 갖는다는 것, 즉 상기 DPP-4 억제제가 신장을 통해 실질적으로 배설되지 않거나 단지 적은 정도로만 배설된다는 것(예를 들어, 투여된 경구 용량의, 바람직하게는 경구 치료 용량의 < 10%, 바람직하게는 < 7%, 예를 들어 약 5%)(이는 예를 들어 방사능 표지된 탄소(<sup>14</sup>C) 물질 경구 용량의 후속 제거에 의해 측정됨)을 특징으로 할 수 있다.
- [0429] 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는, 상기 DPP-4 억제제가 실질적으로 또는 주로 간, 담즙 또는 대변을 통해 배설된다는 것(이는 예를 들어 방사능 표지된 탄소(<sup>14</sup>C) 물질 경구 용량의 후속 제거에 의해 측정됨)을 특징으로 할 수 있다.
- [0430] 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는,
- [0431] 상기 DPP-4 억제제가 주로 변하지 않은 채로 모 약물로서 배설된다는 것(예를 들어, 방사능 표지된 탄소(<sup>14</sup>C) 물질의 경구 투여 후 배설된 뇨 및 대변 내 방사활성의 평균 > 70% 또는 > 80% 또는 바람직하게는 90%),
- [0432] 상기 DPP-4 억제제가 대사작용을 통해 실질적으로 제거되지 않거나 단지 적은 정도로만 제거된다는 것, 및/또는
- [0433] 상기 DPP-4 억제제의 주요 대사산물이 약리학적으로 불활성이거나 비교적 넓은 치료역 범위를 갖는다는 것
- [0434] 을 특징으로 할 수 있다.
- [0435] 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는,



- [0436] 상기 DPP-4 억제제가 만성 신장 부족(예를 들어, 경증, 중간 정도 또는 중증 신장 장애 또는 말기 신장 질환)을 갖는 2형 당뇨병 환자의 사구체 및/또는 관상 기능을 유의하게 손상시키지 않는다는 것, 및/또는
- [0437] 경증 또는 중간 정도 신장 장애를 갖는 2형 당뇨병 환자의 혈장 중 상기 DPP-4 억제제 최저 수준이 정상 신장 기능을 갖는 환자에서의 수준에 필적한다는 것, 및/또는
- [0438] 상기 DPP-4 억제제가 신장 기능 장애(예를 들어, 경증, 중간 정도 또는 중증 신장 장애 또는 말기 신장 질환, 바람직하게는 병기와는 상관 없는 신장 장애)를 갖는 2형 당뇨병 환자에서 용량 조절을 필요로 하지 않는다는 것
- [0439] 을 특징으로 할 수 있다.
- [0440] 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는,
- [0441] 상기 DPP-4 억제제가 DPP-4 활성의 >50% 억제를 초래하는 이의 최소 유효 용량을 >80%의 환자에서 최저치(최종 용량 후 24시간)로 제공하고/하거나,
- [0442] 상기 DPP-4 억제제가 DPP-4 활성의 >80% 억제를 초래하는 이의 완전 치료 용량을 >80%의 환자에서 최저치(최종 용량 후 24시간)로 제공하는 것
- [0443] 을 특징으로 할 수 있다.
- [0444] 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는, 신장 질환, 장애 또는 합병증으로 진단되고/되거나 신장 질환, 장애 또는 합병증의 발생 위험이 있는 2형 당뇨병 환자, 예를 들어 당뇨병성 신장증(만성 및 진행성 신장 부족, 알부민뇨, 단백뇨, 체내 체액 체류(부종) 및/또는 고혈압을 포함함)을 갖거나 이의 위험이 있는 환자에서 사용하기에 적합하다는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0445] 별도의 언급이 없는 한, 본 발명에 따라, 상기 및 하기에 언급된 활성제(DPP-4 억제제를 포함함)의 정의는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 프로드럭, 수화물, 용매화물 및 다형 형태도 고려할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 특히, 본원에 주어진 치료제라는 용어는 각각의 활성 약물을 나타낸다. 이들의 염, 수화물 및 다형 형태와 관련해서는 본원에 나타낸 것들이 특별히 언급된다.
- [0446] 본 발명 내에서, 본 발명에 따른 병용물, 조성물 또는 병용 사용은 활성 성분들 또는 구성요소들의 동시적, 순차적 또는 개별적 투여를 예상할 수 있다는 것을 이해해야 한다.
- [0447] 이러한 맥락에서, 본 발명의 의미 내에서 "병용물" 또는 "병용되는"은 고정된 및 고정되지 않은(예를 들어, 유리된) 형태(키트를 포함함) 및 사용, 예를 들어, 성분들 또는 구성요소들의 동시적, 순차적 또는 개별적 사용을 비제한적으로 포함할 수 있다.
- [0448] 본 발명의 병용 투여는 활성 성분들 또는 구성요소들을 함께 투여함으로써, 예를 들어 이들을 하나의 단일 제형 또는 용량형 내에서 또는 2개의 개별 제형 또는 용량형 내에서 동시에 투여함으로써 성취될 수 있다. 대안적으로, 투여는 활성 성분들 또는 구성요소들을 2개의 개별 제형 또는 용량형 내에서 순차적으로, 예를 들어 연속적으로 투여함으로써 성취될 수 있다.
- [0449] 본 발명의 병용 치료요법을 위해, 활성 성분들 또는 구성요소들을 개별적으로 투여할 수 있거나(이는 활성 성분들 또는 구성요소들을 개별적으로 제형화함을 함축함) 또는 함께 제형화할 수 있다(이는 활성 성분들 또는 구성요소들을 동일 제제 내에 또는 동일 용량형 내에 제형화함을 함축함). 따라서, 본 발명의 병용물의 하나의 요소의 투여는 당해 병용물의 다른 요소의 투여 전에 이루어질 수 있거나, 당해 병용물의 다른 요소의 투여와 동시에 이루어질 수 있거나, 당해 조합물의 다른 요소의 투여 후에 이루어질 수 있다.
- [0450] 별도의 언급이 없는 한, 병용 치료요법은 1차, 2차 또는 3차 치료요법, 또는 최초 또는 추가 병용 치료요법 또는 대체 치료요법을 나타낼 수 있다. 별도의 언급이 없는 한, 단일요법은 1차 치료요법(예를 들어, 식이와 운동만으로 부족한 당 조절을 갖는 환자, 예를 들어 약물-무경험 환자, 전형적으로는 진단받은 지 얼마되지 않았고/않았거나 과거에 항당뇨병제로 치료받은 적이 없는 환자, 및/또는 메트포르민 치료요법에 부적격한 환자, 예를 들어 메트포르민 치료요법이, 예를 들어 신장 장애로 인해 금기되거나 또는 예를 들어 불내성으로 인해 적합하지 않은 환자의 치료요법)을 나타낼 수 있다. 별도의 언급이 없는 한, 추가 병용 치료요법은 2차 또는 3차 치료요법(예를 들어, (식이와 운동 뿐만 아니라) 1개 또는 2개의 통상적인 항당뇨병제를 사용하는 치료요법에도 불구하고 부족한 당 조절을 갖는 환자, 전형적으로는 1개 또는 2개의 항당뇨병제로 사전-치료된 환자, 예를 들어 이러한 기존의 항당뇨병 배경 의약을 받고 있는 환자의 치료요법)을 나타낼 수 있다. 별도의 언급이 없는

한, 초기 병용 치료요법은 1차 치료요법(예를 들어, 식이와 운동만으로 부족한 당 조절을 갖는 환자, 예를 들어 약물-무경험 환자, 전형적으로는 진단받은 지 얼마되지 않았고/않았거나 과거에 항당뇨병제로 치료받은 적이 없는 환자의 치료요법)을 나타낼 수 있다.

- [0451] 양태 A와 관련하여, 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 합성 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 유리하게는, 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제는 문헌에 기재된 바와 같은 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화학식 I의 푸린 유도체는 WO 제2002/068420호, WO 제2004/018468호, WO 제2005/085246호, WO 제2006/029769호 또는 WO 제2006/048427호에 기재된 바와 같이 수득될 수 있으며, 상기 공보문헌들의 기재 내용은 본원에 포함된다. 화학식 II의 푸린 유도체는, 예를 들어 WO 제2004/050658호 또는 WO 제2005/110999호에 기재된 바와 같이 수득될 수 있으며, 상기 공보문헌들의 기재 내용은 본원에 포함된다. 화학식 III 및 IV의 푸린 유도체는, 예를 들어 WO 제2006/068163호, WO 제2007/071738호 또는 WO 제2008/017670호에 기재된 바와 같이 수득될 수 있으며, 상기 공보문헌들의 기재 내용은 본원에 포함된다. 상기에 구체적으로 언급된 이들 DPP-4 억제제의 제조는 이와 관련하여 언급된 공보문헌들에 기재되어 있다. 특정한 DPP-4 억제제의 다형 결정 개질 및 제형화는 각각 WO 제2007/128721호 및 WO 제2007/128724호에 기재되어 있으며, 상기 공보문헌들은 이의 전체 내용이 본원에 포함된다. 특정한 DPP-4 억제제의 메트포르민 또는 다른 병용 파르티클들과의 제형화는 WO 제2009/121945호에 기재되어 있으며, 상기 공보문헌은 이의 전체 내용이 본원에 포함된다.
- [0452] 리나글립틴/메트포르민 IR의 이중 고정 병용물(정제)(속방형)의 전형적인 용량 함량(dosage strength)은 2.5/500mg, 2.5/850mg 및 2.5/1000mg이며, 이는 1일 1 내지 3회, 특히 1일 2회 투여될 수 있다.
- [0453] 리나글립틴/메트포르민 XR의 이중 고정 병용물(정제)(서방형)의 전형적인 용량 함량은 5/500mg, 5/1000mg 및 5/1500mg(각각 하나의 정제) 또는 2.5/500mg, 2.5/750mg 및 2.5/1000mg(각각 2개의 정제)이며, 이는 1일 1 내지 2회, 특히 1일 1회 투여될 수 있으며, 바람직하게는 저녁에 식사와 함께 복용한다.
- [0454] 특정 양태에서, 리나글립틴/메트포르민 XR의 이중 고정 병용물(정제)(서방형)(예를 들어, 5/1000mg, 2.5/1000mg 또는 2.5/750mg 용량 함량)은 식후 상태에서 또는 공복 상태에서 투여된다(예를 들어, 1일 1회).
- [0455] 본 발명은 또한, 메트포르민(예를 들어, 1일 총량 500 내지 2000mg의 메트포르민 하이드로클로라이드(또는 1일 최대 2500mg의 메트포르민 하이드로클로라이드), 예를 들어, 1일 1회 또는 2회 500mg, 850mg 또는 1000mg)과 함께 (추가 또는 최초) 병용 치료요법에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 제공한다.
- [0456] 예를 들어, 본 발명은 또한, 메트포르민(예를 들어, 1일 1회 또는 2회 투여됨), 예를 들어, 1일 총량 500 내지 2000mg(또는 최대 2500mg)의 메트포르민 하이드로클로라이드(예를 들어, 1일 1000mg 내지 2000mg, 또는 1500mg 내지 2000mg, 예를 들어, 500mg, 1000mg, 1500mg, 2000mg 또는 2500mg, 예를 들어, 1일 1회 또는 2회 500mg, 750mg, 850mg 또는 1000mg 투여됨)와 함께 (추가) 병용 치료요법에 사용하기 위한, 특히 메트포르민 치료요법에 도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 2형 당뇨병 환자(예를 들어, 2차 또는 3차 치료요법)에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제(특히 리나글립틴, 예를 들어 1일 5mg 용량, 바람직하게는 1일 1회 투여됨)에 관한 것이다.
- [0457] 예를 들어, 본 발명은 또한, 메트포르민(예를 들어, 1일 1회 또는 2회 투여됨), 예를 들어, 1일 총량 500 내지 2000mg(또는 최대 2500mg)의 메트포르민 하이드로클로라이드(예를 들어, 1일 1000mg 내지 2000mg, 또는 1500mg 내지 2000mg, 예를 들어, 500mg, 1000mg, 1500mg, 2000mg 또는 2500mg, 예를 들어, 1일 1회 또는 2회 500mg, 750mg, 850mg 또는 1000mg 투여됨)와 함께 (최초) 병용 치료요법에 사용하기 위한, 특히 부족한 당 조절을 갖는 (약물-무경험) 2형 당뇨병 환자(예를 들어, 1차 치료요법)에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제(특히 리나글립틴, 예를 들어 1일 5mg 용량, 바람직하게는 1일 1회 투여됨)에 관한 것이다.
- [0458] 추가의 예에서, 본 발명은, 식이와 운동만으로 부족한 당 조절을 갖는 (약물-무경험인, 새로 진단된) 2형 당뇨병 환자(예를 들어, 1차 치료요법, 예를 들어 과거에 경구 항당뇨병 치료요법 또는 인슐린으로 치료받은 적이 없는, 식이 및 운동 관리 중인 환자)에서 사용하기 위한, 메트포르민, 예를 들어 바람직하게는 1일 1회(바람직하게는 저녁 시간에) 투여되는 1일 총량 1000mg의 메트포르민 하이드로클로라이드와 함께 공동-투여되는, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제(특히 리나글립틴, 예를 들어 1일 5mg 용량, 바람직하게는 1일 1회 투여됨)에 관한 것이다.
- [0459] 추가의 예에서, 본 발명은, 식이와 운동만으로 부족한 당 조절을 갖는 (약물-무경험인, 새로 진단된) 2형 당뇨병 환자(예를 들어, 8.5% 내지 12.0%의 HbA1c 수준)(예를 들어, 1차 치료요법, 예를 들어 과거에 경구 항당뇨병 치료요법 또는 인슐린 또는 GLP-1 수용체 작용제로 치료받은 적이 없는, 식이 및 운동 관리 중인 환자)에서



사용하기 위한, 메트포르민, 예를 들어 바람직하게는 속방형으로, 바람직하게는 1일 1회 투여되는, 1일 총량 1500mg 내지 2000mg의 메트포르민 하이드로클로라이드와 함께 공동 투여되는, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제(특히 리나글립틴, 예를 들어 1일 5mg 용량, 바람직하게는 1일 1회 투여됨)에 관한 것이다.

- [0460] 양태 B와 관련하여, 양태 B의 DPP-4 억제제를 위한 합성 방법은 과학 문헌에 및/또는 특허 공보문헌들에 기재되어 있다.
- [0461] 본 발명의 활성 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구, 협측, 설하, 장내, 비경구(예를 들어, 경피, 근육 내 또는 피하), 흡입(예를 들어, 액체 또는 분말 흡입, 에어로졸), 폐내, 비내(예를 들어, 분무), 복강내, 질내, 직장내 또는 국소 투여 경로로 투여될 수 있고, 각각의 투여 경로에 적합한 통상적인 비독성의 약제학적 으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 용량 단위 제형 내에 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.
- [0462] 양태에서, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는 바람직하게는 경구 투여된다.
- [0463] DPP-4 억제제의 적합한 용량 및 용량형은 당해 기술분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있으며, 본원에 또는 관련 참조문헌들에 기재된 것들을 포함할 수 있다.
- [0464] 온혈 척추동물, 특히 사람에서의 약제학적 적용을 위해, 본 발명의 화합물은 보통 0.001 내지 100mg/kg(체중), 바람직하게는 0.01 내지 15mg/kg 또는 0.1 내지 15mg/kg의 용량으로, 각각의 경우 1일 1 내지 4회 사용된다. 이 목적을 위해, 임의로 다른 활성 물질과 병용되는 화합물은 하나 이상의 통상적인 불활성 담체 및/또는 희석제, 예를 들어, 옥수수 전분, 락토스, 글루코스, 미세결정성 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알코올, 카복시메틸셀룰로스 또는 지방 물질, 예를 들어 경질 지방 또는 이들의 적합한 혼합물과 함께 통상의 생약 제제, 예를 들어 나정(plain tablet) 또는 코팅 정제, 캡슐제, 산제, 현탁제 또는 좌제 내에 혼합될 수 있다.
- [0465] 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 포함하는 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 원하는 투여 경로에 적합하고 당해 기술분야에 기재된 약제학적으로 허용되는 제형화 부형제를 사용하여 당업자에 의해 제조된다. 이러한 부형제의 예에는 희석제, 결합제, 담체, 충전제, 윤활제, 유동 촉진제, 결정화 지연제, 봉해제, 가용화제, 착색제, pH 조절제, 계면활성제 및/또는 유화제가 비제한적으로 포함될 수 있다.
- [0466] 본 발명의 DPP-4 억제제의 경구 제형 또는 용량형은 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.
- [0467] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 약제학적 조성물 또는 용량형(예를 들어, 경구 정제)은 전형적으로는 (활성 성분에 더하여), 예를 들어 하나 이상의 희석제, 결합제, 봉해제 및 윤활제를 부형제로서 함유할 수 있으며, 이들 각각은 바람직하게는 하기에 기재된 바와 같다. 양태에서, 봉해제는 선택적일 수 있다.
- [0468] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 희석제의 예에는 셀룰로스 분말, 인산수소칼슘, 에리트리트, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 만니톨, 프리젤라틴화 전분 또는 크실리톨이 포함된다.
- [0469] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 윤활제의 예에는 활석, 폴리에틸렌글리콜, 베헨산칼슘, 스테아르산칼슘, 수소화 피마자유 또는 스테아르산마그네슘이 포함된다.
- [0470] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 결합제의 예에는 코포비돈(비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체와의 공중합물), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 프리젤라틴화 전분 또는 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스(L-HPC)가 포함된다.
- [0471] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 봉해제의 예에는 옥수수 전분 또는 크로스포비돈이 포함된다.
- [0472] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 (경구) 제제 또는 용량형의 적합한 제조 방법은
- [0473] · 활성 물질을 적합한 타정 부형제와의 분말 혼합물 중에서 직접 타정하거나;
- [0474] · 적합한 부형제와 함께 과립화하고, 후속적으로 적합한 부형제와 혼합하고, 후속적으로 타정 및 필름 코팅하거나;
- [0475] · 분말 혼합물 또는 과립을 캡슐 내에 충전시키는 것이다.
- [0476] 적합한 과립화 방법은,

- [0477] · 인텐시브 믹서에서 습식 과립화한 다음 유동층 건조시키거나;
- [0478] · 원-포트(one-pot) 과립화하거나;
- [0479] · 유동층 과립화하거나;
- [0480] · 적합한 부형제와 함께 (예를 들어, 롤러 다짐에 의해) 건식 과립화하고, 후속적으로 타정 또는 캡슐 충전시키는 것이다.
- [0481] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 예시적인 조성물(예를 들어, 정제 코어)은 제1 회식제인 만니톨, 제2 회식제로서의 추가 결합 특성을 갖는 프리젤라틴화 전분, 결합제인 코포비돈, 붕해제인 옥수수 전분, 및 윤활제로서의 스테아르산마그네슘을 포함하고; 여기서 코포비돈 및/또는 옥수수 전분은 선택적일 수 있다.
- [0482] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 정제는 필름 코팅될 수 있고, 바람직하게는 필름 코트는 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 활석, 이산화티탄 및 산화철(예를 들어, 적색 및/또는 황색)을 포함한다.
- [0483] 본 발명의 DPP-4 억제제의 용량형, 제형 및 투여에 관한 상세 사항들에 대해서는, 특히 본원에 인용된, 과학 문헌 및/또는 특허 공보들에 언급되어 있다.
- [0484] 약제학적 조성물(또는 제형)은 다양한 방식으로 패키징될 수 있다. 일반적으로, 유통을 위한 제품(article)은 적합한 형태의 하나 이상의 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 정제는 전형적으로, 용이한 취급, 유통 및 저장을 위해 그리고 저장 동안 환경과의 오랜 접촉시 조성물의 적절한 안정성을 보장하기 위해 적합한 1차 패키지 내에 패키징된다. 정제를 위한 1차 용기는 병 또는 블리스터 팩일 수 있다.
- [0485] 적합한 병, 예를 들어 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물(정제)에 적합한 병은 유리 또는 중합체(바람직하게는 폴리프로필렌(PP) 또는 고밀도 폴리에틸렌(HD-PE))으로부터 제조되고 스크류 캡으로 밀봉될 수 있다. 스크류 캡에는 어린이가 내용물에 접근하는 것을 방지하거나 방해하기 위해 어린이 보호용 안전 잠금 장치(예를 들어, 눌러서 돌리는 잠금 장치)가 제공될 수 있다. 필요한 경우(예를 들어, 다습한 지역에서는) 건조제(예를 들어, 벤토나이트 점토, 분자체 또는 바람직하게는 실리카 겔)를 추가로 사용함으로써 패키징된 조성물의 저장 수명을 연장시킬 수 있다.
- [0486] 적합한 블리스터 팩, 예를 들어 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물(정제)에 적합한 블리스터 팩은 상부 호일(이는 정제에 의해 파괴될 수 있음) 및 저부 부분(이는 정제를 위한 포켓을 함유함)을 포함하거나 이들로 이루어져 있다. 상부 호일은 내부 측(밀봉 측) 상에 열-밀봉 중합체가 코팅된 금속 호일, 특히 알루미늄 또는 알루미늄 합금 호일(예를 들어, 20 $\mu$ m 내지 45 $\mu$ m, 바람직하게는 20 $\mu$ m 내지 25 $\mu$ m의 두께를 가짐)를 함유할 수 있다. 저부 부분은 다중층 중합체 호일(예를 들어, 폴리(비닐리덴 클로라이드)(PVDC)로 코팅된 폴리(비닐 클로라이드)(PVC); 또는 폴리(클로로트리플루오로에틸렌)(PCTFE)과 함께 라미네이트된 PVC 호일) 또는 다중층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들어, 냉각-성형가능한 라미네이트된 PVC/알루미늄/폴리아미드 조성물)을 함유할 수 있다. 블리스터 팩의 예에는 alu/alu, alu/PVC/폴리비닐아세테이트 공중합체-아크릴레이트 또는 alu/PVC/PCTFE/PVC 블리스터가 포함될 수 있다.
- [0487] 장기간의 저장 기간, 특히 고온 다습한 기후 조건하에서 장기간의 저장 기간을 보장하기 위해, 다중층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들어, 라미네이트된 폴리에틸렌/알루미늄/폴리에스테르 조성물)로 제조되는 추가의 오버랩(overwrap) 또는 파우치를 블리스터 팩에 사용할 수 있다. 이러한 파우치 패키지 내의 보완적인 건조제(예를 들어, 벤토나이트 점토, 분자체 또는, 바람직하게는 실리카 겔)는 이러한 혹독한 조건하에서 저장 수명을 훨씬 더 연장시킬 수 있다.
- [0488] 제품은, 치료 생성물의 시판 패키지 내에 관례상 포함되는, 이러한 치료 생성물의 사용과 관련되는 징후, 용도, 용량, 투여, 금기 사항 및/또는 주의 사항에 대한 정보를 함유할 수 있는 설명서를 나타내는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 일 양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 본원에 기재된 목적들 중 어느 것에 사용될 수 있다는 것을 명시한다.
- [0489] 제1 양태(양태 A)와 관련하여, 양태 A에서 본원에 언급된 DPP-4 억제제의 전형적으로 요구되는 용량은, 정맥내 투여시 0.1mg 내지 10mg, 바람직하게는 0.25mg 내지 5mg, 경구 투여시 0.5mg 내지 100mg, 바람직하게는 2.5mg 내지 50mg 또는 0.5mg 내지 10mg, 더욱 바람직하게는 2.5mg 내지 10mg 또는 1mg 내지 5mg이고, 각각의 경우 1일 1 내지 4회이다. 따라서, 예를 들어 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틸-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴의 경구 투여시 양은 환자당 1일 0.5mg 내지 10mg, 바람직하게는 환자당 1일 2.5mg 내

지 10mg 또는 1mg 내지 5mg이다.

[0490] 양태 A에서 본원에 언급된 DPP-4 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용해 제조되는 용량형은 활성 성분을 0.1 내지 100mg의 용량 범위로 함유한다. 따라서, 예를 들어 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부탄-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴의 특정한 경구 용량 함량은 0.5mg, 1mg, 2.5mg, 5mg 및 10mg 이다.

[0491] 본 발명의 DPP-4 억제제의 특정 양태는, 낮은 용량 수준에서, 예를 들어 환자당 1일 < 100mg 또는 < 70mg, 바람직하게는 환자당 1일 < 50mg, 더욱 바람직하게는 < 30mg 또는 < 20mg, 더욱 더 바람직하게는 1mg 내지 10mg, 특히 1mg 내지 5mg(더욱 특히 5mg)의 경구 용량 수준에서 치료적으로 효과적인, 경구 투여되는 DPP-4 억제제를 나타낸다(필요한 경우, 1 내지 4개의 단일 용량, 특히 1 또는 2개의 단일 용량으로 나누어지고, 상기 용량은 동일 크기일 수 있으며, 우선적으로는 1일 1회 또는 2회(더욱 우선적으로는 1일 1회) 경구 투여되고, 유리하게는 하루 중 아무 때나 식사와 함께 또는 식사 없이 투여된다). 따라서, 예를 들어, 1일 경구 용량 5mg의 BI 1356이 1일 1회 투약 용법으로(즉, 5mg BI 1356 1일 1회) 또는 1일 2회 투약 용법으로(즉, 2.5mg BI 1356 1일 2회) 하루 중 아무 때나 식사와 함께 또는 식사 없이 주어질 수 있다.

[0492] 본 발명에 따른 병용물 및 조성물 중 활성 성분의 용량은 가변적일 수 있지만, 활성 성분의 양은 적합한 용량형이 수득되도록 하는 양일 것이다. 따라서, 선택되는 용량 및 선택되는 용량형은 원하는 치료 효과, 투여 경로 및 치료 지속기간에 의존할 것이다. 병용물에 대한 용량 범위는 단일 약제를 위한 최대 허용 용량으로부터 이보다 더 낮은 용량까지일 수 있다.

[0493] 본 발명의 의미 내에서 강조되어야 하는 특히 바람직한 DPP-4 억제제는 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부탄-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(BI 1356 또는 리나글립틴으로도 공지되어 있음)이다. BI 1356은 높은 효력, 24시간 작용 지속기간 및 넓은 치료역 범위를 나타낸다. BI 1356의 1, 2.5, 5 또는 10mg의 다중 경구 용량을 12일 동안 1일 1회 투여받은 2형 당뇨병 환자에서, BI 1356은 유리한 약력학적 및 약동학적 프로파일을 나타내고(예를 들어 하기 표 3 참조), 정상 상태에 빨리 도달하며(예를 들어, 모든 용량 그룹에서 치료 2일째에서 5일째 사이에 정상 상태 혈장 수준에 도달함(13일째에 용량-전 혈장 농도의 > 90%), 축적이 거의 없고(예를 들어, 1mg 조과의 용량 사용 시 평균 축적률  $R_{A,AUC} \leq 1.4$ ), 지속적인 DPP-4 억제 효과를 유지하며(예를 들어, 5mg 및 10mg 용량 수준에서 거의 완전한(> 90%) DPP-4 억제, 즉 정상 상태에서 각각 92.3 및 97.3% 억제, 및 약물 복용 후 24시간 간격에 걸쳐 > 80% 억제를 가짐), 뿐만 아니라 (이미 1일째에)  $\geq 2.5$ mg의 용량에서 식후 2시간 혈당 변동의  $\geq 80\%$ 의 유의한 감소를 갖고, 1일째에 뇨에서 배설된 변하지 않은 모 화합물의 누적량이 투여 용량의 1% 미만이고 12일째에 최대 약 3 내지 6%까지 증가한다(투여된 경구 용량에 대한 신장 청소율  $CL_{R,ss}$ 은 약 14 내지 약 70ml/min이고, 예를 들어 5mg 용량에 대해 신장 청소율은 약 70ml/min이다). 2형 당뇨병을 갖는 사람들에서, BI 1356은 위약과 유사한 안전성 및 내약성을 나타낸다. 약  $\geq 5$ mg의 저용량에서, BI 1356은 DPP-4 억제제의 완전한 24시간 지속기간을 갖는 진정한 1일 1회 경구 약물로서 작용한다. 치료적 경구 용량 수준에서, BI 1356은 주로 간을 통해 배설되고 신장을 통해서만 단지 약간의 정도(투여된 경구 용량의 약 < 7%)만 배설된다. BI 1356은 변하지 않은 채로 담즙을 통해 주로 배설된다. 신장을 통해 제거되는 BI 1356의 비율은 시간이 지남에 따라 그리고 용량이 증가함에 따라 단지 매우 약간만 증가하여, BI 1356의 용량을 환자의 신장 기능에 기초해 변경시킬 필요성이 아마도 존재하지 않을 것이다. BI 1356의 비-신장 제거는 이의 낮은 축적 잠재력 및 넓은 안전역과 조합되어, 신부전 및 당뇨병성 신장증의 높은 유병률을 갖는 환자 집단에서 상당히 유리할 수 있다.

표 3

정상 상태(12 일)에서 BI 1356 의 약동학적 파라미터들의 기하 평균(gMean) 및 기하 변동 계수(gCV)

파라미터	1 mg gMean (gCV)	2.5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)
AUC <sub>0-24</sub> [nmol·h/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
AUC <sub>t,ss</sub> [nmol·h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C <sub>max</sub> [nmol/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C <sub>max,ss</sub> [nmol/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
t <sub>max</sub> * [h]	1.50 [1.00 – 3.00]	2.00 [1.00 – 3.00]	1.75 [0.92 – 6.02]	2.00 [1.50 – 6.00]
t <sub>max,ss</sub> * [h]	1.48 [1.00 – 3.00]	1.42 [1.00 – 3.00]	1.53 [1.00 – 3.00]	1.34 [0.50 – 3.00]
T <sub>1/2,ss</sub> [h]	121 (21.3)	113 (10.2)	131 (17.4)	130 (11.7)
축적 t <sub>1/2</sub> [h]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)
R <sub>A,Cmax</sub>	1.44 (25.6)	1.25 (10.6)	1.33 (30.0)	1.40 (47.7)
R <sub>A,AUC</sub>	2.03 (30.7)	1.37 (8.2)	1.33 (15.0)	1.18 (23.4)
fe <sub>0-24</sub> [%]	NC	0.139 (51.2)	0.453 (125)	0.919 (115)
fe <sub>t,ss</sub> [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL <sub>R,ss</sub> [mL/분]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

\* 중간값 및 범위 [최소값-최대값]

NC 대부분의 값이 정량화의 하한치 미만이므로 산출하지 않음

[0494]

[0495]

상당한 대사 기능 장애들이 종종 동시에 발생하기 때문에, 다수의 상이한 활성 원리들이 서로 조합되도록 자주 지시된다. 따라서, 진단받은 기능 장애들에 따라, DPP-4 억제제를 각각의 장애들에 관계적인 하나 이상의 활성 물질, 예를 들어, 다른 항당뇨병 물질들로부터 선택되는 하나 이상의 활성 물질, 특히 혈당 수준 또는 혈중 지질 수준을 감소시키거나, 혈중 HDL 수준을 상승시키거나, 혈압을 감소시키거나, 죽상경화증 또는 비만 치료에 지시되는 활성 물질과 병용하는 경우 개선된 치료 결과를 얻을 수 있다.

[0496]

상기에 언급된 DPP-4 억제제는 또한 - 단일요법에서의 이들의 사용 외에 - 하나 이상의 다른 활성 물질과 함께 사용될 수 있으며, 이에 의해, 개선된 치료 결과가 얻을 수 있다. 이러한 병용 치료는 물질들의 자유(free) 병용물로서 또는 고정된 병용물 형태로, 예를 들어 정제 또는 캡슐제로서 주어질 수 있다. 이에 필요한 병용 파트너의 약제학적 제형은 약제학적 조성물로서 상업적으로 얻을 수 있거나 통상의 방법을 사용하여 당업자에 의해 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물로서 상업적으로 얻을 수 있는 활성 물질은 종래 기술에서 여러 곳에, 예를 들어, 제약 산업 연방 연합회(federal association of the pharmaceutical industry)의 연간 약물 목록 "Rote Liste®", 또는 "Physicians' Desk Reference"로 공지된 처방 약물에 관한 제조업자 정보의 매년 갱신되는 편집물에 기재되어 있다.

[0497]

항당뇨병 병용 파트너의 예는 메트포르민; 설폰닐우레아, 예를 들어 글리벡클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드 및 글리클라지드; 나테글리니드; 레파글리니드; 미티글리니드; 티아졸리디논, 예를 들어 로시글리타존 및 피오글리타존; PPAR 감마 조절제, 예를 들어 메타글리타제; PPAR-감마 작용제, 예를 들어 리보글리타존, 미토글리타존, INT-131 및 발라글리타존; PPAR-감마 길항제; PPAR-감마/알파

조절제, 예를 들어 테사글리타자르, 무라글리타자르, 알레글리타자르, 인데글리타자르 및 KRP297; PPAR-감마/알파/델타 조절제, 예를 들어 로베글리타존; AMPK-활성제, 예를 들어 AICAR; 아세틸-CoA 카복실라제(ACC1 및 ACC2) 억제제; 디아실글리세롤-아세틸트랜스퍼라제(DGAT) 억제제; 췌장 베타 세포 GCRP 작용제, 예를 들어 GPR119 작용제(SMT3-수용체-작용제), 예를 들어 GPR119 작용제 5-에틸-2-{4-[4-(4-테트라졸-1-일-페녹시메틸)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-피리미딘 또는 5-[1-(3-이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일메톡시]-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-피리딘; 11β-HSD-억제제; FGF19 작용제 또는 유사체; 알파-글루코시다제 차단제, 예를 들어 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨; 알파2-길항제; 인슐린 및 인슐린 유사체, 예를 들어 사람 인슐린, 인슐린 리스프로, 인슐린 글루실린, r-DNA-인슐린 아스파르트, NPH 인슐린, 인슐린 데테미르, 인슐린 데글루텍, 인슐린 트레고필, 인슐린 아연 헥사액 및 인슐린 글라르긴; 위 억제성 펩티드(GIP); 아밀린 및 아밀린 유사체(예를 들어, 프람린티드 또는 다발린티드); GLP-1 및 GLP-1 유사체, 예를 들어 엑센틴-4, 예를 들어 엑센나티드, 엑센나티드 LAR, 리라글루티드, 타스포글루티드, 렉시세나티드(AVE-0010), LY-2428757(GLP-1의 폐길화된 형태), 둘라글루티드(LY-2189265), 세마글루티드 또는 알비글루티드; SGLT2-억제제, 예를 들어 다파글리플로진, 세르글리플로진(KGT-1251), 아티글리플로진, 카나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진 또는 토포글리플로진; 단백질 티로신-포스파타제 억제제(예를 들어, 트로두스케민); 글루코스-6-포스파타제 억제제; 프록토스-1,6-비스포스파타제 조절제; 글리코겐 포스포릴라제 조절제; 글루카곤 수용체 길항제; 포스포에놀피루베이트카복시키나제(PEPCK) 억제제; 피루베이트 데하이드로게나제키나제(PDK) 억제제; 티로신-키나제 억제제(50mg 내지 600mg), 예를 들어 PDGF-수용체-키나제(참조: EP-A 제564409호, WO 제98/35958호, US 제5093330호, WO 제2004/005281호 및 WO 제2006/041976호) 또는 세린/트레오닌 키나제 억제제; 글루코키나제 활성제를 포함하는 글루코키나제/조절 단백질 조절제; 글리코겐 신타제 키나제 억제제; SH2-도메인-함유 이노시톨 5-포스파타제 2형(SHIP2) 억제제; IKK 억제제, 예를 들어 고용량 살리실레이트; JNK1 억제제; 단백질 키나제 C-세타 억제제; 베타 3 작용제, 예를 들어 리토베그론, YM 178, 솔라베그론, 탈리베그론, N-5984, GRC-1087, 라파베그론, FMP825; 알도스리덕타제 억제제, 예를 들어 AS 3201, 제나레스타트, 피다레스타트, 에팔레스타트, 라니레스타트, NZ-314, CP-744809 및 CT-112; SGLT-1 또는 SGLT-2 억제제; KV 1.3 채널 억제제; GPR40 조절제, 예를 들어 [(3S)-6-(2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸설폰닐)프로폭시]바이페닐-3-일)메톡시]-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-3-일]아세트산; SCD-1 억제제; CCR-2 길항제; 도파민 수용체 작용제(브로모크립틴 메실레이트[Cycloset]); 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산; 시르투인 자극제; 및 기타 DPP IV 억제제이다.

- [0498] 메트포르민은 보통 1일 약 500mg 내지 2000mg 최대 2500mg 용량을 다양한 투약 용법을 사용하여 제공되는데, 약 100mg 내지 500mg 또는 200mg 내지 850mg(1일 1 내지 3회), 또는 약 300mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회, 또는 지연-방출형 메트포르민의 경우 약 100mg 내지 1000mg 또는 바람직하게는 500mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회, 또는 약 500mg 내지 2000mg 1일 1회 용량이다. 특정 용량 함량은 250mg, 500mg, 625mg, 750mg, 850mg 및 1000mg의 메트포르민 하이드로클로라이드일 수 있다.
- [0499] 피오글리타존의 용량은 보통 약 1 내지 10mg, 15mg, 30mg 또는 45mg 1일 1회이다.
- [0500] 로시글리타존은 보통 4 내지 8mg 1일 1회(또는 2회로 분할됨) 용량(전형적인 용량 함량은 2mg, 4mg 및 8mg임)으로 제공된다.
- [0501] 글리벤클라미드(글리부리드)는 보통 2.5 내지 5mg으로부터 20mg까지 1일 1회(또는 2회로 분할됨) 용량(전형적인 용량 함량은 1.25mg, 2.5mg 및 5mg임)으로, 또는 미분된 글리벤클라미드의 경우 0.75 내지 3mg으로부터 12mg까지 1일 1회(또는 2회로 분할됨) 용량(전형적인 용량 함량은 1.5mg, 3mg, 4.5mg 및 6mg임)으로 제공된다.
- [0502] 글리피지드는 보통 2.5mg으로부터 10 내지 20mg까지 1일 1회 용량(또는 최대 40mg을 2회로 분할함)(전형적인 용량 함량은 5mg 및 10mg임)으로, 또는 서방형 글리벤클라미드의 경우 5 내지 10mg(최대 20mg) 1일 1회 용량(전형적인 용량 함량은 2.5mg, 5mg 및 10mg임)으로 제공된다.
- [0503] 글리메피리드는 보통 1 내지 2mg으로부터 4mg까지(최대 8mg) 1일 1회 용량(전형적인 용량 함량은 1mg, 2mg 및 4mg임)으로 제공된다.
- [0504] 글리벤클라미드/메트포르민 이중 병용물은 보통 1.25/250mg 1일 1회 내지 10/1000mg 1일 2회 용량(전형적인 용량 함량은 1.25/250mg, 2.5/500mg 및 5/500mg임)으로 제공된다.
- [0505] 글리피지드/메트포르민 이중 병용물은 보통 2.5/250 내지 10/1000mg 1일 2회 용량(전형적인 용량 함량은 2.5/250mg, 2.5/500mg 및 5/500mg임)으로 제공된다.



- [0506] 글리메피리드/메트포르민 이중 병용물은 보통 1/250 내지 4/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다.
- [0507] 로시글리타존/글리메피리드 이중 병용물은 보통 4/1mg 1일 1회 또는 2회 내지 4/2mg 1일 2회 용량(전형적인 용량 함량은 4/1mg, 4/2mg, 4/4mg, 8/2mg 및 8/4mg임)으로 제공된다.
- [0508] 피오글리타존/글리메피리드 이중 병용물은 보통 30/2 내지 30/4mg 1일 1회 용량(전형적인 용량 함량은 30/4mg 및 45/4mg임)으로 제공된다.
- [0509] 로시글리타존/메트포르민 이중 병용물은 보통 1/500 내지 4/1000mg 1일 2회 용량(전형적인 용량 함량은 1/500mg, 2/500mg, 4/500mg, 2/1000mg 및 4/1000mg임)으로 제공된다.
- [0510] 피오글리타존/메트포르민 이중 병용물은 보통 15/500mg 1일 1회 또는 2회 내지 15/850mg 1일 3회 용량(전형적인 용량 함량은 15/500mg 및 15/850mg임)으로 제공된다.
- [0511] 비-설포닐우레아 인슐린 분비촉진제 나테글리니드는 보통 식사와 함께 60 내지 120mg 용량(최대 360mg/일, 전형적인 용량 함량은 60mg 및 120mg임)으로 제공되고; 레파글리니드는 보통 식사와 함께 0.5 내지 4mg 용량(최대 16mg/일, 전형적인 용량 함량은 0.5mg, 1mg 및 2mg임)으로 제공된다. 레파글리니드/메트포르민 이중 병용물은 1/500 및 2/850mg 용량 함량으로 이용될 수 있다.
- [0512] 아카르보스는 보통 식사와 함께 25 내지 100mg 용량으로 제공된다. 미글리톨은 보통 식사와 함께 25 내지 100mg 용량으로 제공된다.
- [0513] 혈중 지질 수준을 감소시키는 병용 파트너의 예시는 HMG-CoA-리덕타제 억제제, 예를 들어 심바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴; 피브레이트, 예를 들어 베자피브레이트, 페노피브레이트, 클로피브레이트, 겐피프로질, 에토피브레이트 및 에토피린클로피브레이트; 니코틴산 및 이의 유도체, 예를 들어 아시피목스; PPAR-알파 작용제; PPAR-델타 작용제, 예를 들어 {4-[(R)-2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산; PPAR-알파/델타 작용제; 아실-조효소 A:콜레스테롤아실트랜스퍼라제(ACAT; EC 2.3.1.26) 억제제, 예를 들어 아바시미브; 콜레스테롤 재흡수 억제제, 예를 들어 에체티미브; 담즙산에 결합하는 물질, 예를 들어 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 콜레세벨람; 담즙산 운반 억제제; HDL 조절 활성 물질, 예를 들어 D4F, 역 D4F, LXR 조절 활성 물질 및 FXR 조절 활성 물질; CETP 억제제, 예를 들어 토르세트라피브, JTT-705(달세트라피브) 또는 WO 제2007/005572호의 화합물 12(아나세트라피브); LDL 수용체 조절제; MTP 억제제(예를 들어, 로미타피드); 및 ApoB100 안티센스 RNA이다.
- [0514] 아토르바스타틴의 용량은 보통 1mg 내지 40mg 또는 10mg 내지 80mg 1일 1회이다.
- [0515] 혈압을 감소시키는 병용 파트너의 예시는 베타-차단제, 예를 들어 아테놀롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 메토프롤롤 및 카르베딜롤; 이뇨제, 예를 들어 하이드로클로로티아지드, 클로르탈리돈, 지파미드, 푸로세미드, 피레타니드, 토라세미드, 스피로놀락톤, 에플레레논, 아밀로리드 및 트리암테렌; 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 암로디핀, 니페디핀, 니트렌디핀, 니솔디핀, 니카르디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니피딘, 마니디핀, 이스라디핀, 닐바디핀, 베라파밀, 갈로파밀 및 딜티아젠프; ACE 억제제, 예를 들어 라미프릴, 리시노프릴, 실라자프릴, 퀴나프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 베나제프릴, 페린도프릴, 포시노프릴 및 트란돌라프릴; 뿐만 아니라 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 예를 들어 텔미사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄 및 에프로사르탄이다.
- [0516] 텔미사르탄의 용량은 보통 1일 20mg 내지 320mg 또는 40mg 내지 160mg이다.
- [0517] 혈중 HDL 수준을 증가시키는 병용 파트너의 예시는 콜레스테릴 에스테르 운반 단백질(CETP) 억제제; 내피 리파아제 억제제; ABC1 조절제; LXR알파 길항제; LXR베타 작용제; PPAR-델타 작용제; LXR알파/베타 조절제, 및 아포지단백질 A-I의 발현 및/또는 혈장 농도를 증가시키는 물질이다.
- [0518] 비만 치료를 위한 병용 파트너의 예시는 시부트라민; 테트라하이드로립스타틴(오를리스타트); 알리자임(세틸리스타트); 텍스펜플루라민; 악소킨; 칸나비노이드 수용체 1 길항제, 예를 들어 CB1 길항제 리모노반트; MCH-1 수용체 길항제; MC4 수용체 작용제; NPY5 및 NPY2 길항제(예를 들면, 벨네페리트); 베타3-AR 작용제, 예를 들어 SB-418790 및 AD-9677; 5HT2c 수용체 작용제, 예를 들어 APD 356(로르카세린); 미오스타틴 억제제; Acrp30 및 아디포넥틴; 스테로일 CoA 디세투라제(SCD1) 억제제; 지방산 신타제(FAS) 억제제; CCK 수용체 작용제; 그렐린(Ghrelin) 수용체 조절제; Pyy 3-36; 오렉신 수용체 길항제; 및 테소펜신; 뿐만 아니라 이중 병용물 부프로피온/날트렉손, 부프로피온/조니사미드, 토피라메이트/펜테르민 및 프람린티드/메트렐렘틴이다.

- [0519] 죽상경화증 치료를 위한 병용 파트너의 예시는 포스포리파제 A2 억제제; 티로신-키나제 억제제(50mg 내지 600mg), 예를 들어 PDGF-수용체-키나제(참조: EP-A 제564409호, WO 제98/35958호, US 제5093330호, WO 제2004/005281호 및 WO 제2006/041976호); oxLDL 항체 및 oxLDL 백신; apoA-1 밀라노(Milano); ASA; 및 VCAM-1 억제제이다.
- [0520] 또한, 본 발명의 특정한 DPP-4 억제제는 본 발명에 따른 목적을 위해, GLP-1이 아닐 수 있는, DPP-4의 기질(특히 DPP-4의 항염증성 기질)과 병용되어 사용될 수 있으며, 이러한 DPP-4의 기질에는, 예를 들어 다음 중 하나 이상이 비제한적으로 포함된다:
- [0521] 인크레틴:
- [0522] 글루카곤-유사 펩티드(GLP)-1
- [0523] 글루코스-의존성 인슐린자극 펩티드(GIP)
- [0524] 신경자극성:
- [0525] 물질 P
- [0526] 신경펩티드 Y (NPY)
- [0527] 펩티드 YY
- [0528] 에너지 항상성:
- [0529] GLP-2
- [0530] 프롤락틴
- [0531] 뇌하수체 아데닐레이트 사이클라제 활성화 펩티드(PACAP)
- [0532] 기타 호르몬:
- [0533] PACAP 27
- [0534] 사람 용모성 고나도트로핀 알파 쇄
- [0535] 성장 호르몬 방출 인자(GHRF)
- [0536] 황체 형성 호르몬 알파 쇄
- [0537] 인슐린-유사 성장 인자(IGF-1)
- [0538] CCL8/에오타신
- [0539] CCL22/대식세포-유래 케모킨
- [0540] CXCL9/인터페론-감마-유도 모노킨
- [0541] 케모킨:
- [0542] CXCL10/인터페론-감마-유도 단백질-10
- [0543] CXCL11/인터페론-유도성 T 세포 화학주성 인자
- [0544] CCL3L1/대식세포 염증 단백질 1알파 아이소형
- [0545] LD78베타
- [0546] CXCL12/기조직-유래 인자 1 알파 및 베타
- [0547] 기타:
- [0548] 엔케팔린, 가스트린-방출 펩티드, 바소스타틴-1,
- [0549] 펩티드 히스티딘 메티오닌, 티로트로핀 알파
- [0550] 추가로 또는 이에 더하여, 본 발명의 특정한 DPP-4 억제제는 신장증 치료에서 지시되는 하나 이상의 활성 물질,

예를 들어 이노제, ACE 억제제 및/또는 ARB로부터 선택되는 활성 물질과 병용되어 사용될 수 있다.

[0551] 추가로 또는 이에 더하여, 본 발명의 특정한 DPP-4 억제제는 심혈관 질환 또는 사건(예를 들어, 주요 심혈관 사건)의 치료 또는 예방에서 지시되는 하나 이상의 활성 물질과 병용되어 사용될 수 있다.

[0552] 그밖에, 임의로 이에 더하여, 본 발명의 특정한 DPP-4 억제제는 하나 이상의 항혈소판제, 예를 들어 (저용량) 아스피린(아세틸살리실산), 선택적 COX-2 또는 비선택적 COX-1/COX-2 억제제, 또는 ADP 수용체 억제제, 예를 들어 티에노피리딘(예를 들어, 클로피도그렐 또는 프라수그렐), 엘리노그렐 또는 티카그렐로르, 또는 트롬빈 수용체 길항제, 예를 들어 보라팍사르와 병용되어 사용될 수 있다.

[0553] 또한, 임의로 이에 더하여, 본 발명의 특정한 DPP-4 억제제는 하나 이상의 항응고제, 예를 들어 헤파린, 쿠마린(예를 들어, 와파린 또는 펜프로쿠몬), 인자 Xa의 펜타사카라이드 억제제(예를 들어, 폰다파리독스), 또는 직접 트롬빈 억제제(예를 들어, 다비가트란), 또는 인자 Xa 억제제(예를 들어, 리바록사반 또는 아픽사반 또는 에독사반 또는 오타믹사반)와 병용되어 사용될 수 있다.

[0554] 추가로, 임의로 이에 더하여, 본 발명의 특정한 DPP-4 억제제는 하나 이상의 심부전 치료제(예를 들어, WO 제 2007/128761호에 언급된 것들)와 병용되어 사용될 수 있다.

[0555] 본 발명은 본원에 기재된 특정 양태들에 의한 범위에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 것들 외에도 본 발명의 다양한 변형이 본 발명의 기재 내용으로부터 당해 기술분야의 숙련가들에게 명백해질 수 있다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0556] 본원에 인용된 모든 특허 출원문헌은 그 전체 내용이 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0557] **죽세포 손실의 감소; 죽세포 완전성의 표지자로서의 포도칼릭신의 발현:**

[0558] 포도칼릭신의 발현을 포도칼릭신 특이 항체를 사용하여 면역 조직 화학에 의해 분석한다. 다음의 그룹에서 수컷 당뇨병 db/db 마우스(시작시 10주령이며 3개월 동안 처리됨)로부터의 신장 절편을 분석한다:

[0559] 당뇨병 대조군 마우스(n=10), 리나글립틴 3mg/kg 마우스(n=8), 에날라프릴 20mg/kg 마우스(n=10) 및 이형접합성 대조군 마우스(n=8).

[0560] 모든 사구체 염색 강도 평가는 슬라이드를 볼 수 없도록 한 2명의 상이한 신장 병리학 전문가에 의해 반정량적으로 수행된다.

[0561] 사전 정의된 점수 등급은 0, 1, 2 및 3이다. 0은 발현되지 않은 것을 의미하고, 3은 발현이 가장 높을 때 주어진다. 그룹 평균을 비-모수적 시험과 비교한다. 0.05 미만의 P 값이 유의한 것으로 간주된다.

[0562] 도 1은 리나글립틴-, 에날라프릴- 또는 비히클-처리된 당뇨병 db/db 마우스에서의 그리고 건강한 대조군 마우스에서의 죽세포 완전성에 대한 표지자로서의 포도칼릭신의 발현을 나타낸다.

[0563] 당해 db/db 마우스에서의 개념 연구의 증거(하기 요약 참조)는 DPP-4 억제가 죽세포 손실과 관련된 단백뇨성 질환의 치료를 위한 새로운 치료적 접근법을 제공할 수 있다는 것을 시사한다. 당해 연구는 DPP-4 억제제 리나글립틴이 db/db 마우스에서 죽세포 손실을 혈당에 독립적인 방식으로 유의하게 감소시킨다는 것을 명백하게 입증한다(도 1). 죽세포 손실은 포도칼릭신 염색에 의해 측정된다. 포도칼릭신, 시알로당단백질은 죽세포 당질층의 주요 구성성분인 것으로 사료된다. 이는 CD34 부류의 막투과 시알로뮤신의 구성원이다. 이는 죽세포의 2차 축 돌기들을 덮고 있다. 이는 음으로 하전되며, 따라서 인접하는 축 돌기들을 떼어 놓는 기능을 하고, 이에 의해 뇨 여과 장벽을 열려 있도록 한다. 이러한 기능은 죽세포 형태형성에서의 본질적인 역할을 분석하는 마우스 녹아웃 연구에 의해 추가로 뒷받침된다.

[0564] **리나글립틴의 신장보호 효과; 죽세포의 보호:**

[0565] 당뇨병성 신장증은 말기 신장 질환의 주요 원인이다. 당해 연구는 당뇨병성 신장증 모델로서 중증 인슐린-저항성 및 노령 db/db 마우스에서 당뇨병성 신장증에 대한 리나글립틴의 효과를 조사하였다. 수컷 당뇨병 db/db 마우스(10주령)를 3개의 그룹으로 나누고, 비히클(n=10), 리나글립틴 3mg/kg/일(n=8) 또는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 에날라프릴 20mg/kg/일(n=10)로 12주 동안 처리하였다. 비히클 처리된 이형접합성 db/+ 마우스를 대조군(n=8)으로서 사용하였다. 혈청 및 뇨 시료 중의 당, 트리글리세라이드, 인슐린, 시스타틴 C 및 크레아티닌 수준을 기저선에서 그리고 그 후 매달 분석하였다. 체중, 뇨 알부민 배설 및 OGTT를 주기적으로 모니터링하였다.

- [0566] 신장 조직학(사구체 경화증, 세뇨관 간질 섬유증) 및, 시알로당단백질 포도칼릭신(사구체 내 족세포 완전성의 표지자, 사구체 손상의 표지자), 글루카곤-유사 펩티드 1 수용체(GLP-1R), 알파-평활근 액틴 및 I형 콜라겐의 발현을 연구 종료 시 평가하였다.
- [0567] 결과:
- [0568] 22주째에, db/db 마우스는 건강한 db/+ 마우스와 비교하여 유의하게( $p < 0.01$ ) 더 높은 수준의 공복 혈당, 인슐린 및 트리글리세라이드, 및 체중 증가를 나타냈다. 리나글립틴 및 에날라프릴은 공복 또는 식후 당 수준에 대해 제한된 효과를 가졌다. 그러나, 조직학 분석은 당뇨병 부형제와 비교하여 둘 모두의 처리 그룹에서 세뇨관 간질 섬유증 및 사구체 혈관간 기질 확장이 거의 대조군 수준으로 감소되었음을 나타냈다(둘 모두에 대해  $p < 0.05$ ). 노 알부민 배설률 및 세뇨관 간질 섬유증은 에날라프릴 처리된 db/db 마우스와 비교하여 리나글립틴 처리된 db/db 마우스에서 유의하게 감소되었다(둘 모두  $p < 0.05$ ).
- [0569] db/db 비히클 처리된 마우스에서 포도칼릭신 발현은 db/+ 대조군과 비교하여 유의하게 감소되었다( $1.59 \pm 0.2$  대  $2.65 \pm 0.1$ ;  $p < 0.001$ ). 리나글립틴 및 에날라프릴 처리된 마우스는 당뇨병 마우스와 비교하여 유의하게 더 높은 포도칼릭신 발현을 가졌다(각각  $2.3 \pm 0.2$  및  $2.4 \pm 0.2$ ; 둘 모두에 대해  $p < 0.05$ ).
- [0570]  $\alpha$ -평활근 액틴의 발현 패턴을 또한 혈관간 세포 손상의 표지자로서 신장에서 측정하였다. 리나글립틴 처리를 당뇨병 db/db 마우스의 간질 및 사구체 내  $\alpha$ -평활근 액틴-양성 근섬유아세포의 발현에 정규화시켰다. 유사한 결과가 I형 콜라겐 침적에 대해 획득되었다.
- [0571] 신장 절편의 면역 조직 화학 염색은 db/db 마우스( $1.67 \pm 0.07$ )의 피질 사구체 내 GLP-1R 발현이 건강한 대조군 마우스( $2.15 \pm 0.1$ ;  $P < 0.01$ )와 비교해 감소되었음을 드러냈다. 리나글립틴 처리는 db/db 마우스( $1.90 \pm 0.04$ ;  $P < 0.05$ )의 사구체 내 GLP-1R 발현을 비히클-처리된 당뇨병 db/db 마우스에 비해 유의하게 증가시켰다.
- [0572] 결론으로서, 당해 연구는, 리나글립틴이 족세포를 손상으로부터 보호하고, 따라서 당뇨병성 신장증의 치료, 예방 또는 진행 지연에서 당 항상성에 대한 효과와는 무관하게 효과적일 수 있다는 것을 시사한다. 또한, 당해 연구는, 리나글립틴이 사구체 경화증 및/또는 세뇨관 간질 섬유증, 또는 사구체 및/또는 세뇨관 간질 손상의 치료, 예방 또는 진행 지연에 유용하다는 것을 시사한다. 또한, 당해 연구는, 리나글립틴이 족세포 손상 및 근섬유아세포 변형의 억제( $\alpha$ -SMA 발현의 감소)를 통해 신장보호에 유용하다는 것을 시사한다.
- [0573] 당해 모델에서 리나글립틴의 신장보호 효과는 당뇨병성 신장증 치료를 위한 현재의 금 표준법인 ACE 억제제 사용 치료와 같이 효과적인 것으로 보인다.
- [0574] **당뇨병성 신장증을 위한 권고 표준 치료의 상위에서 알부민뇨 감소에 사용하기 위한 리나글립틴:**
- [0575] 최적의 치료요법에도 불구하고, 2형 당뇨병(T2D)을 갖는 사람들은 신장 손상의 위험이 여전히 높고, 알부민뇨를 나타내며, 다수에서 진행성 신부전이 발생한다. 또한, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 억제제를 사용하는 최적의 치료요법에도 불구하고, 2형 진성 당뇨병(T2DM)을 갖는 환자는 진행성 신부전 및 심혈관 질환의 위험이 여전히 증가해 있으며, 이에 대해 알부민뇨가 예측 생물표지자로서 출현한다. DPP-4 억제제인 리나글립틴은 종래에 마우스에서 텔미사르탄의 상위에서 알부민 감소의 증거를 나타냈다. 본 발명자들은 초기 당뇨병성 신장증을 갖는 T2D 환자에서 알부민뇨에 대한 리나글립틴의 임상 효과를 조사하였다. 배경 치료요법 부재하의, 또는 단일 또는 이중 경구 당-감소 배경 치료요법 상의 리나글립틴(5mg qd)의 4가지 무작위, 이중-맹검, 24-주, 위약-제어 시험(예를 들어, 리나글립틴 단일요법, 메트포르민에의 리나글립틴 추가 치료요법, 또는 메트포르민 + 설포닐우레아에의 리나글립틴 추가 치료요법, 또는 리나글립틴 + 메트포르민 최초 병용 치료요법)은 노 알부민-대-크레아티닌 비(UACR)에 대한 데이터를 획득할 수 있고, 분석을 위해 이들을 풀링하였다( $n=2472$ ). 참여자들은 이들이 i)  $30 \leq \text{UACR} \leq 3000 \text{mg/g}$  크레아티닌; ii) 시험 전  $\geq 4$ 주에 그리고 시험 동안에 ACE/ARB를 사용하는 안정한 치료; 및 iii)  $\text{eGFR} > 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ 를 갖는 경우 당해 분석에 포함되었다. 종말점은 기하 평균 UACR에서의 변화율이었다. 당해 분석에서, 492명(19.9%)의 환자가 UACR 및 eGFR 역치를 만족시켰으며, 이 중 46%가 안정한 ACE/ARB 치료요법(리나글립틴  $n=168$ ; 위약  $n=59$ )을 받았다. 리나글립틴 그룹 및 위약 그룹에 대해 평균 기저선 A1C는 8.2% 대 8.5%였고, 중간 UACR은 76 대 78mg/g 크레아티닌이었다. 24주 후, A1C 및 FPG에서 위약-보정된 변화는 각각 -0.71% 및 -26mg/dl였다(둘 모두  $p < 0.0001$ ). 리나글립틴은 조절된 UACR을 33%(95% CI 22 내지 42%;  $p < 0.05$ ) 만큼 유의하게 감소시켰고, 이때 위약 대비 그룹간 차이는 -29%(-3 내지 -48%;  $p < 0.05$ )였다. 전반적으로, 위약 그룹에서 더 많은 환자가 새로운 항고혈압 약물을 투여받았지만 신장 기능 및 혈압은 변하지 않았다(17% 대 리나글립틴 11%). 과거에 RAS 차단제로 치료되지 않은 환자에서의 감수성 분석( $n=265$ )에서 유사한 결과가 밝혀졌다. 리나글립틴은 당-감소 효과 외에 신장-보호 특성을 가질 수 있다. 이러한 보호 효과는

인종에 무관할 수 있다. 리나글립틴은 초기 당뇨병성 신장증을 갖는 T2DM 환자에서 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)의 표준 관리의 상위에서 알부민뇨를 치료하거나 감소시키는 데 유용할 수 있다.

[0576] **2형 당뇨병 및 당뇨병성 신장증을 갖는 환자에서의 알부민뇨 치료에 사용하기 위한 리나글립틴:**

[0577] 배경 및 목적: 진성 당뇨병은 말기 신장 질환의 가장 흔한 단일한 원인이 되었고, 2형 당뇨병(T2D)을 갖는 개인의 높은 비율이 이들의 당뇨병 진단 후 얼마되지 않아 미세알부민뇨 및 현성 신장증을 갖는 것으로 밝혀졌다. DPP-4 억제제인 리나글립틴은 진행된 병기의 신장 질환을 갖는 T2D 환자에서의 당 효능 및 안전성이 최근에 입증되었다. 본원에서 초기 당뇨병성 신장증을 갖는 T2D 환자에서의 알부민뇨에 대한 리나글립틴의 임상 효과가 보고된다.

[0578] 재료 및 방법: 리나글립틴(5mg q.d.)의 단일요법으로서의 또는 여러 당-감소 배경 치료요법에 대한 추가 치료요법으로서의 7가지 무작위, 이중-맹검, 위약-제어 시험(24 내지 52주의 기간)은 노 알부민-대-크레아티닌 비(UACR)에 대한 데이터를 획득할 수 있고, 당해 분석에 적격이었다(n=4113). 치료한 지 24주 후 데이터를 생성하여 풀링을 가능하게 하고, 2개의 세트를 정의하였다: 1) 더 빠른 단계의 T2D에서의 당뇨병성 신장증(경구 당-감소 배경 치료요법의 존재 및 부재, 예를 들어, 리나글립틴 단일요법, 메트포르민에의 리나글립틴 추가 치료요법, 또는 메트포르민 + 설포닐우레아에의 리나글립틴 추가 치료요법, 또는 리나글립틴 + 메트포르민 최초 병용 치료요법):  $30 \leq \text{UACR} \leq 3000 \text{mg/g (eGFR} > 30 \text{ml/min/1.73m}^2\text{)}$ 으로 정의되는 지속적인 알부민뇨 및 기저선에서 안지오텐신-전환 효소 억제제(ACEi) 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 안정한 치료(ACEi 또는 ARB를 사용하는 진행 중인 치료)를 갖는 경우 4개의 24-주 중추적 단계 III 시험으로부터의 참여자; 2) 고령 환자에서의 당뇨병성 신장증(인슐린을 포함하는 여러 당-감소 배경 치료요법, 예를 들어, 리나글립틴 단일요법, 메트포르민에의 리나글립틴 추가 치료요법, 또는 메트포르민 + 설포닐우레아에의 리나글립틴 추가 치료요법, 또는 리나글립틴 + 메트포르민 최초 병용 치료요법, 또는 리나글립틴과 기저 인슐린과의 병용 치료요법): (ACEi 또는 ARB를 사용하는 진행 중인 치료의 존재 또는 부재하에)  $\text{UACR 기준 } 30 \leq \text{UACR} \leq 3000 \text{mg/g (eGFR} > 30 \text{ml/min/1.73m}^2\text{)}$  및 연령  $\geq 65$ 세를 만족시키는 모든 7개의 시험으로부터의 참여자. 둘 모두의 세트에서 종말점은 24주 후 기하 평균 UACR에서의 변화율이었다.

[0579] 결과: 세트 1번의 경우, 2472명의 환자 중 492명이 UACR 기준을 만족시켰고, 이 중 46%가 안정한 ACEi/ARB 치료요법을 받았다(리나글립틴, n=168; 위약, n=59). 세트 2번의 경우, 1331명의 환자가  $\geq 65$ 세였고, 이 중 377명(28%)이 UACR 기준을 만족시켰다(리나글립틴, n=232; 위약, n=145). 평균 기저선 HbA1c 및 중간 UACR은 세트 1번의 경우 8.3% 및 76mg/g 전체였고, 세트 2번의 경우 8.1%(전체), 77mg/g(리나글립틴) 및 86mg/g(위약)이었다. 세트 1에서, HbA1c 및 공복 혈당 당에서의 위약-보정된 변화는 각각 -0.71% 및 -1.4mmol/l (-26mg/dl)였다(둘 모두  $P < 0.0001$ ). 리나글립틴은 조절된 UACR을 33%(95% CI: 22%, 42%;  $p < 0.05$ ) 만큼 유의하게 감소시켰고, 이때 위약 대비 그룹간 차이는 -29%(95% CI: -3%, -48%;  $P < 0.05$ )였다. 세트 2에서, 리나글립틴은 또한 조절된 UACR을 30%(95% CI: 13%, 43%;  $p < 0.05$ ) 만큼 유의하게 감소시켰고, 이때 위약 대비 -25%(95% CI: -47%, +6%)의 감소 경향이 있었다. 모든 7가지 연구에서, 혈압 및 신장 기능은 어느 치료에 의해서도 임상적으로 유의한 정도로 영향을 받지 않았다.

[0580] 결론: 52주까지의 연구에서, 리나글립틴은 이의 당-감소 효과에 의해 예상할 수 있는 정도를 초과하여 알부민뇨를 감소시켰다. 알부민뇨에서의 변화는 구조적 변화에 준하여 예상되는 것보다 더 빨리 나타났다(예를 들어, 전체 UACR 효과가 12주 치료 기간과 같이 일찍 발생하였음). 알부민뇨의 감소는 장기적인 신장 효과를 시사한다.

[0581] 또한, 리나글립틴(5mg qd)은 (추가적 표준 배경 치료요법의 존재 또는 부재하에, 예를 들어 ACEi 또는 ARB의 존재하에) 취약한 당뇨병성 신장증 환자, 예를 들어, 연령  $\geq 65$ 세이고, 전형적으로는 더 긴 당뇨병 지속기간(> 5년), 신장 장애(예를 들어, 경증( $60 \text{ 내지 } < 90 \text{ eGFRml/min/1.73m}^2$ ) 또는 중간 정도( $30 \text{ 내지 } < 60 \text{ eGFRml/min/1.73m}^2$ ) 신장 장애) 및/또는 더 높은 기저선 UACR(예를 들어, 진행된 단계의 미세- 또는 거대알부민뇨)을 갖는 환자에서 (미세)알부민뇨를 감소시켰다.

[0582] 일부 경우, 본 발명의 치료요법을 받아들일 수 있는 당뇨병성 신장증 환자는 기저선에서의 고혈압 및/또는 지질 감소 의약, 예를 들어, ACE 억제제, ARB, 베타-차단제, 칼슘-길항제 또는 이뇨제 또는 이들의 병용물을 사용하는 (진행 중인) 치료요법, 및/또는 피브레이트, 니아신 또는 스타틴 또는 이들의 병용물을 사용하는 (진행 중인) 치료요법을 받는 중일 수 있다.



[0583] **리나글립틴을 사용하는 신장 안정성 및 결과: 5466명의 2형 당뇨병 환자에서의 메타-분석:**

[0584] 당뇨병에서의 장기적인 당 조절은 신장 미세혈관 합병증의 위험 감소와 관련된다. 리나글립틴은 동물 모델에서 신장보호 효과를 나타냈으며, 2형 당뇨병(T2D) 관련 신장증에서 알부민뇨를 유의하게 감소시켰다. 이들 효과는 단기적인 당 개선과는 무관하였기 때문에, 리나글립틴이 신장보호 효과를 가질 수 있는 것으로 추측되었다. 당해 연구의 목적은 단계 3, 무작위, 이중-맹검, 위약-제어 시험( $\geq 12$ 주)에서 리나글립틴을 사용하는 신장 안정성/결과를 평가하는 것이었다. 13가지 시험으로부터 사전 정의된 사건들을 복합 1차 종말점을 사용하여 분석하였다: a) 미세-알부민뇨(처음 기록되는  $UACR \geq 30mg/g$ ) 또는 b) 거대-알부민뇨(처음 기록되는  $UACR \geq 300mg/g$ ), c) CKD(혈청 크레아티닌 증가  $\geq 250 \mu mol/l$ ), d) CKD의 악화(기저선 대비 eGFR 손실  $>50\%$ ), e) 급성 신부전 (ARF, 표준화된 MedDRA 질의) 및 f) 사망(모든 원인)의 새로운 발병/발생. 5466명의 환자가 포함되었고(평균 기저선 HbA1c: 8.2% 및 eGFR:  $91.4ml/min/1.73m^2$ ), 3505명이 리나글립틴 5mg qd을 그리고 1961명이 위약을 투여받았으며; 누적 노출(개인 연령)은 각각 1756명 및 1057명이었다. 사건은 448명(12.8%)의 리나글립틴 투여 환자 대 306명(15.6%)의 위약 투여 환자에서 발생하였다. 리나글립틴 대 위약에 대한 복합 종말점에 대한 위험 비율(HR)은 0.84(95% CI 0.72 내지 0.97,  $p < .05$ )였고, 이는 인종에 의해 크게 변하지 않았지만,  $>65$ 세 환자보다  $<65$ 세 환자에서 더 낮았다(HR: 0.77 대 1.04). RR은 개개의 신장 종말점들에 대해 일관되게 감소하였다: 미세알부민뇨(-15%) 및 거대알부민뇨(-12%), CKD의 새로운 발병(-56%) 또는 CKD의 악화(-24%), ARF(-7%) 및 사망(-23%). 당해 대규모 메타-분석에서, 신장 안정성 및 결과는 리나글립틴(5mg/일, 예를 들어, 1일 1회; 예를 들어, 불충분하게 조절되는 2형 당뇨병을 갖는 환자에서, 단일요법으로서 또는 다른 항당뇨병제(예를 들어, 메트포르민, 설폰닐우레아, 인슐린, 메트포르민 + 설폰닐우레아, 메트포르민 + 인슐린)와 병용됨)으로 치료된 T2D 환자에서 상당히 개선되었다. 이들 데이터는 리나글립틴의 직접적인 신장보호 효과를 뒷받침한다. 리나글립틴은 미세- 또는 거대-알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD) 발병, CKD 악화, 급성 신부전 발병 및/또는 사망 발생의 예방, 감소 또는 이의 발생의 지연 또는 이의 진행의 서행에 유용할 수 있다. 따라서, 리나글립틴은, 바람직하게는 T2DM 환자에서, 신장 이환 및/또는 사망의 예방, 이의 위험 감소 또는 이의 발생의 지연 또는 이의 진행의 서행에 유용할 수 있다. 특히, 리나글립틴은, 바람직하게는 T2DM 환자에서, CKD의 예방, 이의 위험 감소 또는 이의 발병/발생의 지연 또는 이의 진행의 서행에 유용할 수 있다.

[0585] 일부 경우, 본 발명의 신장보호 또는 위험 감소(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD) 발병, CKD 악화, 급성 신부전 발병 및/또는 사망 발생의 예방, 감소 또는 이의 발생 또는 진행의 지연)를 받아들일 수 있는 (위험군) 환자(특히 2형 당뇨병 환자)는 신장/심혈관 병력 및/또는 (임의로 항당뇨병 의약에 추가되는) 의약을 갖는 환자, 예를 들어 당뇨병성 신장증, 거대혈관 질환(예를 들어, 관상 동맥 질환, 말초 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 고혈압), 미세혈관 질환(예를 들어, 당뇨병성 신장증, 신경병증, 망막증), 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 말초 동맥 질환, 고혈압 환자, 흡연 유경험자 또는 현재 흡연자, 및/또는 아세틸살리실산, 항고혈압 및/또는 지질 강하 의약, 예를 들어 아세틸살리실산, ACE 억제제, ARB, 베타-차단제, 칼슘-길항제 또는 이노제 또는 이들의 병용물을 사용하는 (진행 중인) 치료요법, 및/또는 피브레이트, 니아신 또는 스타틴 또는 이들의 병용물을 사용하는 (진행 중인) 치료요법 환자일 수 있다.

[0586] 일부 추가의 경우, 본 발명의 신장보호 또는 위험 감소(예를 들어, 미세- 또는 거대-알부민뇨, 만성 신장 질환(CKD) 발병, CKD 악화, 급성 신부전 발병 및/또는 사망 발생의 예방, 감소 또는 이의 발생 또는 진행의 지연)를 받아들일 수 있는 (위험군) 환자(특히 2형 당뇨병 환자)는 신장 사건의 위험이 증가된 환자(예를 들어,  $1.73m^2$  당 eGFR  $< 60ml/min$  또는 특히  $< 30ml/min$ 을 갖는 환자), 미세- 또는 거대알부민뇨 환자, 및/또는 고령의 환자(예를 들어,  $> 70$ 세)일 수 있다.

[0587] **실시예**

[0588] 본 발명을 더욱 충분히 이해되도록 하기 위해, 본원에 주어진 실시예에 대해 설명한다. 본 발명의 추가의 양태, 특징 또는 측면이 실시예로부터 명백해질 수 있다. 실시예는 예시를 통해 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 원리가 이에 국한되는 것은 아니다.

[0589] **심혈관 및 신장 미세혈관 고위험군 2형 진성 당뇨병 환자의 치료:**

[0590] 2형 진성 당뇨병 환자(예를 들어, 혈관 고위험군)의 관련 집단에서 리나글립틴 사용 치료가 심혈관 및 신장 (미세혈관) 안전성, 이환 및/또는 사망 및 관련된 효능 파라미터(예를 들어, HbA1c, 공복 혈장 당, 치료 지속가능성)에 미치는 장기적인 영향을 다음과 같이 조사할 수 있다:

[0591] 부족한 당 조절(치료 무경험이거나,  $\geq$  연속 7일, 예를 들어 HbA1c 6.5 내지 10%인 경우, GLP-1 수용체 작용제,

DPP-4 억제제 또는 SGLT-2 억제제 사용 치료를 제외한 임의의 항당뇨병 배경 의약으로 사전-치료됨) 및, 예를 들어 알부민뇨(미세 또는 거대) 및 과거의 거대혈관 질환(이는 예를 들어 하기에 나타난 상태 I에 따라 정의됨); 및/또는 신장 기능 장애(이는 예를 들어 하기에 나타난 상태 II에 따라 정의됨)에 의해 정의되는 고위험의 심혈관 사건을 갖는 2형 당뇨병 환자를 리나글립틴(바람직하게는 1일 5mg, 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 활성 물질과 병용되어, 바람직하게는 정제 형태로, 경구 투여됨)을 사용하여 장기간에 걸쳐(예를 들어, 4 내지 5년, 또는 바람직하게는 적어도 48개월 동안) 치료하고, (표준 관리의 상위에서 추가 치료요법으로서) 위약으로 치료된 환자와 비교한다.

상태 I:

알부민뇨(예를 들어, 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)  $\geq 30\text{mg/g}$  크레아티닌 또는  $\geq 30\text{mg}/\ell$  ( 뇨 1  $\ell$  당 알부민 mg) 또는  $\geq 30\mu\text{g}/\text{min}$ (분당 알부민  $\mu\text{g}$ ) 또는  $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ (24시간당 알부민 mg) 및

과거의 거대혈관 질환, 예를 들어 a) 내지 f) 중 하나 이상으로서 정의되는 질환:

a) 과거의 심근 경색증(예를 들어, > 2개월),

b) 진행된 관상 동맥 질환, 예를 들어 다음 중 어느 하나에 의해 정의되는 질환:

- 관상동맥 조영술 또는 CT 혈관 조영술에 의해 2개 이상의 주요 관상 동맥(예를 들어, LAD(좌전 하행 동맥), CX(곡절) 또는 RCA(우 관상 동맥))에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 나타남,

- 좌측 주간부 관상 동맥에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 나타남,

- $\geq 2$ 개의 주요 관상 동맥의 사전 경피적 또는 수술적 혈관재생(예를 들어,  $\geq 2$ 개월),

- 사전 경피적 또는 수술적 혈관재생, 예를 들어 1개의 주요 관상 동맥의 사전 경피적 또는 수술적 혈관재생(예를 들어,  $\geq 2$ 개월)과, 관상동맥 조영술 또는 CT 혈관 조영술에 의해 적어도 1개의 추가의 주요 관상 동맥에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 함께 나타남,

c) 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환, 예를 들어, 하나의 주요 관상 동맥에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 존재하는 것(예를 들어, 혈관재생되지 않은 환자에서 관상동맥 조영술 또는 CT 혈관 조영술에 의해) 및 다음 중 적어도 하나로서 정의되는, 고위험 단일-혈관 관상 동맥 질환:

- 양성 비침습 스트레스 시험, 예를 들어 다음에 의해 확인되는 양성 비침습 스트레스 시험:

- 좌각 차단율, 볼프-파킨슨-화이트 증후군을, 재분극 이상이 동반된 좌심실 비대를, 또는 비정상적인 ST-T 분절의 경우 심방 세동, 심실 조율 박동을 갖지 않는 환자에서의 양성 ECG 운동 내성 시험,

- 지역적 수축 벽 운동 이상 유발을 나타내는 양성 스트레스 초음파 심장 진단도,

- 스트레스 유발성 가역적 관류 이상을 나타내는 양성 핵 심근 관류 영상화 스트레스 시험,

- 불안정형 협심증 진단 기록이 있는 병원 퇴원 환자(예를 들어,  $\geq 2$  내지 12개월),

d) 과거의 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중(예를 들어, > 3개월),

e) 경동맥 질환(예를 들어, 증상성 또는 비증상성)의 존재, 예를 들어 다음에 의해 문서로 증명되는 바와 같은 경동맥 질환의 존재:

- 영상화 기술에 의해 적어도 하나의 병소에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화가 있는 것으로 추정됨,

- 사전 경피적 또는 수술적 경동맥 혈관재생,

f) 말초 동맥 질환의 존재, 예를 들어 다음에 의해 문서로 증명되는 바와 같은 말초 동맥 질환의 존재:

- 과거의 사지 혈관형성술, 스텐트 삽입 또는 우회로 수술,

- 순환 부전으로 인한 과거의 사지 또는 발 절단 수술,

- 적어도 하나의 사지에서 관강 직경의  $\geq 50\%$ 의 협소화를 갖는 말초 동맥 협착의 혈관 조영적 증거(예를 들어, 말초 동맥의 정의: 총장골 동맥, 내장골 동맥, 외장골 동맥, 대퇴 동맥, 슬와 동맥),

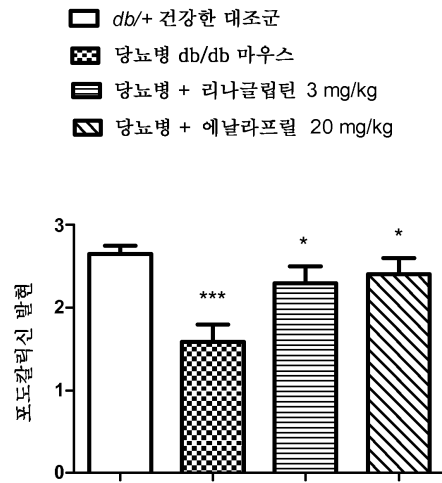
상태 II:

- [0616] 신장 기능 장애(예를 들어, CV 공존-이환을 동반하거나 동반하지 않음), 예를 들어 다음과 같이 정의되는 신장 기능 장애:
- [0617] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이) 추정 사구체 여과율(eGFR) 15 내지 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> 및 임의의 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR)를 갖는 신장 기능 장애, 및/또는
- [0618] · (예를 들어, MDRD 공식에 의해 정의된 바와 같이) 추정 사구체 여과율(eGFR) ≥ 45 내지 75ml/min/1.73m<sup>2</sup> 및 뇨 알부민 크레아티닌 비(UACR) > 200mg/g 크레아티닌 또는 > 200mg/l ( 뇨 1 l 당 알부민 mg) 또는 > 200μg/min (분당 알부민 μg) 또는 > 200mg/24h(24시간당 알부민 mg)을 갖는 신장 기능 장애.
- [0619] 위약으로 치료된 환자와 비교하여 치료적 성공의 증거는, 위약에 비해, 비-열등성 또는 우월성에서, 예를 들어, 심혈관 또는 뇌혈관 사건의 첫 번째 발생에 걸리는 (더 긴) 시간, 예를 들어 다음의 복합 CV 종말점의 요소들: 심혈관 사망(치명적 뇌졸중, 치명적 심근 경색증 및 돌연사를 포함함), 비-치명적 심근 경색증(무증상 심근 경색증은 배제됨), 비-치명적 뇌졸중, 및 예를 들어 불안정형 협심증으로 인한 (선택적인) 입원 중 어느 것의 첫 번째 발생에 걸리는 (더 긴) 시간에서; 그리고/또는
- [0620] 신장 미세혈관 시간의 첫 번째 발생에 걸리는 시간, 예를 들어 다음의 복합 신장 종말점의 요소들: 신장 사망, 지속적인 말기 신장 질환, 및 eGFR에서의 50% 또는 그 이상의 지속적 감소 중 어느 것의 첫 번째 발생에 걸리는 (더 긴) 시간에서 발견될 수 있다.
- [0621] 추가의 치료적 성공은 심혈관 사망, (비)-치명적 심근 경색증, 무증상 MI, (비)-치명적 뇌졸중, 불안정형 협심증으로 인한 입원, 관동맥 혈관재생술로 인한 입원, 말초 혈관재생술로 인한 입원, 울혈성 심부전으로 인한 입원, 모든 원인의 사망, 신장 사망, 지속적인 말기 신장 질환, eGFR 손실, 거대알부민뇨의 새로운 발생, 알부민뇨로의 진행, CKD로의 진행, 항-망막증 치료요법에 대한 필요성 중 어느 것의 (더 적은) 수에서 또는 이의 첫 번째 발생에 걸리는 (더 긴) 시간에서; 또는 알부민뇨, 신장 기능, CKD의 개선; 또는 인지 기능의 개선 또는 가속된 인지 저하의 예방/보호에서 발견될 수 있다.
- [0622] 인지 기능은 인지 기능 척도로서의 표준화된 시험에 의해, 예를 들어, 간이 정신상태 판별 검사(MMSE: Mini-Mental State Examination), 선 추적 검사(TMT: Trail Making Test) 및/또는 언어 유창성 검사(VFT: Verbal Fluency Test)를 사용함으로써 평가될 수 있다.
- [0623] 추가의 치료적 성공은 (위약에 비교하여) HbA1c 및/또는 FPG에서 기저선으로부터의 더 큰 변화에서 발견될 수 있다.
- [0624] 또한 추가의 치료적 성공은 연구 치료에서 연구 종료 시 당 조절을 유지하는 더 큰 비율의 환자에서 발견될 수 있다(예를 들어, HbA1c <= 7%).
- [0625] 또한 추가의 치료적 성공은 연구 치료에서 (치료 동안) 추가의 항당뇨병 의약을 필요로 하지 않고서 연구 종료 시 당 조절을 유지하여 HbA1c <= 7%를 획득하는 더 큰 비율의 환자에서 발견될 수 있다
- [0626] 또한 추가의 치료적 성공은 연구 치료에서 인슐린 위에 개시되는 또는 인슐린과 함께 치료되는 환자의 더 낮은 비율에서 또는 사용되는 더 낮은 용량의 인슐린에서 발견될 수 있다.
- [0627] 또한 추가의 치료적 성공은 연구 종료 시 체중의 기저선으로부터의 더 낮은 변화 또는 ≤ 2% 체중 증가를 갖는 더 높은 비율의 환자 또는 ≥ 2% 체중 증가를 갖는 더 낮은 비율의 환자에서 발견될 수 있다.

## 도면

### 도면1

죽세포 완전성에 대한 표지자로서의 포도칼릭신의 발현



비허클-처리된 db/db 마우스에 대한 \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$   
 건강한 대조군 db/m 마우스에 대한 <sup>†</sup> $P < 0.05$  (멘-휘트니 검정)