	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0107080 (43) 공개일자 2012년09월28일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <b>A61K 31/44</b> (2006.01) <b>A61K 31/519</b> (2006.01) <b>A61K 31/155</b> (2006.01) <b>A61P 3/10</b> (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7013099 (22) 출원일자(국제) 2010년11월26일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년05월21일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/068349 (87) 국제공개번호 WO 2011/064352 국제공개일자 2011년06월03일 (30) 우선권주장 09177418.2 2009년11월27일 유럽특허청(EPO)(EP) 10166714.5 2010년06월21일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 <b>베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하</b> 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라세 173 (72) 발명자 <b>두기 클라우스</b> 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라세 173 <b>코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하</b> <b>그래페-모디 에바 울리케</b> 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라세 173 <b>코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하</b> (뒷면에 계속) (74) 대리인 <b>장훈</b>

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **리나글립틴과 같은 DPP-IV 억제제를 사용한 유전자형 검사된 당뇨병 환자의 치료**

**(57) 요약**

본 발명은, 예를 들면, 특정 환자 그룹에서 대사 장애 및 관련 상태를 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**마르크 미하엘**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173  
코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

**비틀레 한스-위르겐**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173  
코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

**침달-겔링 하이케**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173  
코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(a) DPP-4 억제제 및,

임의로,

(b) 비구아니드, 티아졸리딘디온, 설폰닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,

임의로,

(c) 비구아니드, 티아졸리딘디온, 설폰닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는, 예를 들면, 특히 2형 진성 당뇨병의 치료와 같은 치료적 또는 예방적 방법에 사용하기 위한 약제학적 화합물, 조성물 또는 병용물(combination)로서,

상기 방법은,

환자가 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는지, 예를 들면, 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 그/그녀가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP: single nucleotide polymorphism)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게 상기 약제학적 화합물, 조성물 또는 병용물을 투여함

을 포함하는,

약제학적 화합물, 조성물 또는 병용물.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및,

임의로,

(b) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설폰닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,

임의로,

(c) 메트포르민, 설폰닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및,

임의로,

(b) 메트포르민, 설폰닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,

임의로,

(c) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설폰닐우레아, 글리니드, 알파-글리코시다제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 4

제1항, 제2항 또는 제3항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및,

임의로,

(b) 메트포르민, 설폰닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,

임의로,

(c) 메트포르민, 설폰닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및,

임의로,

(b) 메트포르민 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,

임의로,

(c) 메트포르민, 설폰닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 6

제1항, 제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제가 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존, 시글리타존, 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드, 글리부리드, 글리속세피드, 글리클라지드, 나테글리니드, 레파글리니드, 미티글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, 액세나티드 및 리라글루티드, 또는 상기 언급된 치료제들 중 하나의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 리나글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴, 테네리글립틴 및 두토글립틴, 또는 상기 언급된 DPP-4 억제제들 중 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 프로드럭으로 이루어진 G2 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (a) 성분 및 상기 (b) 성분이 존재하고, 상기 (c) 성분이 존재하지 않음을 특징으로 하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (a) 성분이 존재하고, 상기 (b) 성분 및 상기 (c) 성분이 존재하지 않음을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분들의 동시 사용 또는 순차적 사용에 적합함을 특징으로 하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분들이 하나의 단일 용량형(dosage form)으로 존재하거나 각각 별개의 용량형으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제와 상기 제2 당뇨병 치료제가 단일 용량형으로 존재하고, 상기 제3 당뇨병 치료제가 별개의 용량형으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 조성물 또는 병용물.

#### 청구항 14

1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행(slowing), 또는 지연(delaying) 또는 치료를 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)을 갖고 있는지, 특히 그/그녀가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대(alternation) 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

#### 청구항 15

당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서, 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)을 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

#### 청구항 16

내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전을 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행, 지연 또는 역전시키는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)을 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

#### 청구항 17

백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병 발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근 병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 또는 진행의 서행, 또는 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병 발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)을 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자

가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

#### 청구항 18

체중의 감소 또는 체중 증가의 예방 또는 체중 감소의 촉진을 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서, 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하거나 체중 감소를 촉진시키는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)을 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

#### 청구항 19

췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복을 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서, 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)을 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

#### 청구항 20

간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서, 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방, 서행, 지연 또는 치료하는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

## 청구항 21

인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자, 예를 들면, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, SNP)를 갖는 환자 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서, 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선하고/하거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

상기 방법이,

상기 환자가 TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 그/그녀가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지를 시험하고,

상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 방법.

## 청구항 22

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 고혈압, 만성 전신 염증, 망막증, 신경병증, 신증, 죽상경화증, 내피세포 기능부전, 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 골다공증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료, 또는

- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는

- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연, 또는 역전, 또는

- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병 발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근 병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료, 또는

- 체중의 감소 또는 체중 증가의 예방 또는 체중 감소의 촉진, 또는

- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는

- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는

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

을 필요로 하는 환자, 특히



대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자,

특히, TCF7L2 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 하나 이상의 변이(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는 환자,

더욱 특히, TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)(예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는 환자, 또는

각각의 야생형 유전자형 환자,

특히, TCF7L2 야생 유전자형 환자,

더욱 특히, TCF7L2의 rs7903146에서의 야생형 유전자형 환자에서,

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 고혈압, 만성 전신 염증, 망막증, 신경병증, 신증, 죽상경화증, 내피세포 기능부전, 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 골다공증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법, 또는

- 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법, 또는

- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법, 또는

- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근 병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법, 또는

- 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하거나 체중 감소를 촉진시키는 방법, 또는

- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법, 또는

- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법, 또는

- 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선하고/하거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법

에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

### 청구항 23

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항 또는 제22항에 있어서, 상기 환자가 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 개체인, 방법 또는 용도.

### 청구항 24

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항 또는 제22항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 방법 또는 용도:

- (a) 110mg/dl 초과, 특히 125mg/dl 초과와 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,
- (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈당 당,
- (c) 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상의 HbA1c 값.

### 청구항 25

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항 또는 제22항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중의 하나, 둘, 셋 또는

그 이상을 나타내는 개체인, 방법 또는 용도:

- (a) 비만, 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- (b) 트리글리세라이드 혈중 농도  $\geq 150\text{mg/dl}$ ,
- (c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우  $< 40\text{mg/dl}$ , 남성 환자의 경우  $< 50\text{mg/dl}$ ,
- (d) 수축기 혈압  $\geq 130\text{mmHg}$  및 확장기 혈압  $\geq 85\text{mmHg}$ ,
- (e) 공복 혈당 수준  $\geq 110\text{mg/dl}$ .

#### 청구항 26

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항 또는 제22항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 단일요법(monotherapy)에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 방법 또는 용도.

#### 청구항 27

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항 또는 제22항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 이용한 이중 요법(dual therapy)에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 방법 또는 용도.

#### 청구항 28

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항 또는 제22항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나를 이용한 단일요법에도 불구하고, 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 이용한 이중 요법에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 이중 병용 방법 또는 이중 병용 용도.

#### 청구항 29

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항 또는 제22항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나를 이용한 단일요법에도 불구하고, 또는 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제의 그룹으로부터 선택된 2가지 제제를 이용한 병용 요법에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 삼중 병용 방법 또는 삼중 병용 용도.

#### 청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에서의 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP), 특히, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 적어도 하나의 SNP, 특히 rs7903146을 갖는, 약제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질(allele)을 적어도 하나 갖는 것으로 진단받거나 상기 대립형질을 적어도 하나 갖는 것으로 진단받은 적이 있거나 상기 대립형질을 적어도 하나 보유하고 있는, 즉 CT 유전자형 또는 TT 유전자형인, 약제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 갖는 것으로 진단받거나 상기 대립형질을 2개 갖는 것으로 진단받은 적이 있거나 상기 대립형질을 2개 보유하고 있는, 즉 TT 유전자형인, 약제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 1개 갖는 것으로 진단받거나 상기 대립형질을 1개 갖는 것으로 진단받은 적이 있거나 상기 대립형질을 1개 보유하고 있

는, 즉 CT 유전자형인, 약제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 34

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형, 특히, TCF7L2의 rs7903146에서의 야생형 유전자형을 갖는 것으로 진단받거나 상기 유전자형을 갖는 것으로 진단받은 적이 있거나 상기 유전자형을 보유하고 있는, 약제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 35

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 야생형 유전자형을 갖는 것으로 진단받거나 상기 유전자형을 갖는 것으로 진단받은 적이 있거나 상기 유전자형을 보유하고 있는, 특히, TCF7L2의 SNP rs7903146의 C 대립형질을 2개 갖는 것으로 진단받거나 상기 대립형질을 2개 보유하고 있는, 즉 CC 유전자형인, 약제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 36

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근 병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 체중의 감소 또는 체중 증가의 예방 또는 체중 감소의 촉진, 또는
- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서,
- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법, 또는
- 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법, 또는
- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법, 또는
- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근 병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법, 또는
- 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하거나 체중 감소를 촉진시키는 방법, 또는
- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법, 또는
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법,

또는

- 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선하고/하거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법

으로부터 선택된 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 억제학적 조성물로서,

상기 방법이, (i) 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP), 특히, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 적어도 하나의 SNP를 갖고 있는지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유하고 있는지, 예를 들면, 상기 환자가 CT 유전자형 환자인지(즉, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 1개 보유하고 있는지) 또는 상기 환자가 TT 유전자형 환자인지(즉, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유하고 있는지)를 시험하거나,

상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 상기 환자가 TCF7L2 rs7903146 야생 유전자형 환자인지, 예를 들면, 상기 환자가 CC 유전자형 환자인지(즉, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 C 대립형질을 2개 보유하고 있는지)를 시험하고, 임의로,

(ii) 상기 환자에게, 제7항에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 임의로 병용(교대 포함)하여 투여함

을 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 리나글립틴인, 억제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 리나글립틴이고, 상기 제2 당뇨병 치료제가 메트포르민 또는 피오글리타존인, 억제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 2형 진성 당뇨병을 앓고 있거나 2형 진성 당뇨병을 진단받은 적이 있는, 억제학적 화합물, 조성물, 병용물 또는 방법 또는 용도.

### 명세서

#### 기술분야

[0001]

본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 치료 또는 예방 방법, 예를 들면, 그 중에서도 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및 고혈당증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, DPP-4 억제제, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질을 포함하는 억제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 본 발명의 치료적 및/또는 예방적 방법은, 당해 치료 및/또는 예방에 민감한 환자를 식별하는 단계[상기 식별 단계는 상기 환자가 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는지(예를 들면, 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지) 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지(예를 들면, 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지)를 시험함을 포함한다], 및 민감한 것으로 결정된 환자에게 상기 DPP-4 억제제, 억제학적 조성물 또는 병용물을 투여하는 추가의 단계를 포함한다.

[0002]

추가로, 하나의 양태에서, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자)에 있어서의 본 발명에 따른 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도에 대한, 본원에 각각 기술된 바와 같은 DPP-4 억제제, 억제학적 조성물, 병용물 또는 억제제(medicament)의 유용성이 고려된다.

[0003]

본 발명에 따른 TCF7L2 위험 유전자형 환자로는, 유전자 TCF7L2에서의 유전적 위험 변이체들을 잠복시키고 있고 이의 병리학적 영향(특히, TCF7L2 rs7903146의 위험 T-대립형질과 관련된 병리학적 영향)으로 종종 고통받

는 환자(특히 2형 당뇨병 환자), 예를 들면, TCF7L2 rs7903146 CT 이형접합체성 위험 유전자형을 잠복시키고 있는 환자 또는 TCF7L2 rs7903146 TT 동형접합체성 고위험 유전자형을 잠복시키고 있는 환자가 비제한적으로 포함된다.

- [0004] 추가로, 또 다른 양태에서, TCF7L2 야생 유전자형, 특히, TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형을 보유하고 있는 환자에 있어서의 본 발명에 따른 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도에 대한, 본원에 각각 기술된 바와 같은 DPP-4 억제제, 억제학적 조성물, 병용물 또는 약제의 유용성이 고려된다.
- [0005] 또한, 본 발명은 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질(예: 당뇨병 치료제)과 병용되는 DPP-4 억제제의 치료학적 유효량의 투여에 대해 유리한 반응(예를 들면, HbA1c의 변화와 같이 당 조절을 달성함에 있어서의 유리한 반응)을 가질 가능성이 통계학적으로 더 많은 대상자(특히 2형 당뇨병 환자)를 식별하기 위한 진단 방법을 제공하는 것으로, 상기 방법은, 상기 대상자가 TCF7L2 위험 유전자형(특히, TCF7L2 rs7903146 CT 또는 TT 위험 유전자형) 환자인지 또는 TCF7L2 야생 유전자형(특히, TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형) 환자인지를 결정함을 포함하며, 여기서 TCF7L2 rs7903146 CC 동형접합체성 야생 유전자형의 대상자(및, 보다 적은 범위로, TCF7L2 rs7903146 CT 이형접합체성 위험 유전자형의 대상자)는 TCF7L2 rs7903146 TT 동형접합체성 위험 유전자형의 대상자에 비해, 투여된 DPP-4 억제제에 대해 유리한 반응을 가질 가능성이 증가한다.
- [0006] 또한, 본 발명은 하기 처치를 필요로 하는 환자, 예를 들면, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자(특히 2형 진성 당뇨병 환자)(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자) 또는 각각의 야생형 유전자형 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자)에서,
- [0007] - 대사 장애를 예방하거나, 진행을 서행(slowing)시키거나, 지연(delaying)시키거나 치료하는 방법,
- [0008] - 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법,
- [0009] - 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법,
- [0010] - 진성 당뇨병의 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법,
- [0011] - 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법,
- [0012] - 췌장 베타 세포의 변성을 예방 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복 또는 보호시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법,
- [0013] - 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법,
- [0014] - 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선하고/하거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법,
- [0015] - 이식 후 새로 발병한 당뇨병(NODAT: new onset diabetes after transplantation) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS: post-transplant metabolic syndrome)을 예방하거나, 상기 당뇨병과 증후군의 진행을 서행시키거나, 상기 당뇨병과 증후군을 지연시키거나 치료하는 방법,
- [0016] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증을 예방하거나, 지연시키거나, 감소시키는 방법,
- [0017] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태를 치료하는 방법
- [0018] 을 기술하고, 상기 방법은, 그/그녀가 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는지(예를 들면, 그/그녀가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지) 또는 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지(예를 들면, 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지)를 시험하고, 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)를 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질과 병용하여 투여함을 포함한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 상기 및 하기된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 DPP-4 억제제의 용

도를 기술한다.

- [0020] 또한, 본 발명은 상기 및 하기된 바와 같은 환자(특히 사람 2형 당뇨병 환자)의 치료법에 사용하기 위한 DPP-4 억제제를 기술한다.
- [0021] 또한, 본 발명은 상기 및 하기된 바와 같은 질환, 장애 또는 상태(특히 대사 질환, 장애 또는 상태)(특히 당뇨병, 구체적으로는 2형 당뇨병, 및 이와 관련된 상태들, 예를 들면, 당뇨병 합병증)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 DPP-4 억제제를 기술한다.
- [0022] 본 발명은 또한 상기 및 하기된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물의 용도를 기술한다.
- [0023] 본 발명은 또한 상기 및 하기된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제에 관한 것으로, 상기 방법은 DPP-4 억제제를 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질(예를 들면, 상기 활성 물질은 본원에서 언급된 것들로부터 선택될 수 있다)과 병용하여 환자에게 투여함을 포함한다.

## 배경 기술

- [0024] 2형 당뇨병은 높은 빈도의 합병증으로 인해 기대 수명의 현저한 감소를 초래하는 점차 만연하고 있는 질환이다. 당뇨병-관련 미세혈관 합병증으로 인해, 2형 당뇨병은 현재 산업화된 세계에서 성인-발병형 시력 상실, 신부전 및 절단수술의 가장 빈번한 원인이다. 또한, 2형 당뇨병의 존재는 심혈관 질환의 위험이 2배 내지 5배 증가하는 것과 관련이 있다.
- [0025] 질환이 장기간 지속된 후, 대부분의 2형 당뇨병 환자들은 경구 치료에서 결국 실패하게 될 것이며, 매일 주사제와 1일 수회의 당 측정이 필요한 인슐린 의존성이 될 것이다.
- [0026] UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)는 메트포르민, 설포닐우레아 또는 인슐린을 이용한 집중 치료는 제한된 당 조절 개선(HbA1c 차이 ~0.9%)만을 제공한다는 것을 입증했다. 또한, 집중 치료를 받은 환자들에서조차 팔의 당 조절은 시간이 지남에 따라 현저하게 악화되었고, 이로 인해  $\beta$ -세포 기능이 저하되었다. 중요하게, 집중 치료는 대혈관 합병증, 즉 심혈관 사건의 현저한 감소와 관계가 없었다. 따라서, 다수의 2형 당뇨병 환자들은, 부분적으로는 기존의 항고혈당 요법의 장기적 효능에 있어서의 한계, 내약성 및 투약의 불편함 때문에 부적절하게 치료되고 있다.
- [0027] 치료법(예를 들면, 1차 또는 2차, 및/또는 단일 또는 (초기 또는 추가) 병용 치료법)에 통상적으로 사용되는 경구용 및 비-경구용 당뇨병 치료 약물로는 메트포르민, 설포닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리니드 및  $\alpha$ -글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및 인슐린 또는 인슐린 동족체가 비제한적으로 포함된다.
- [0028] 치료 실패의 높은 발생율은 2형 당뇨병 환자에서의 장기적 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(예를 들면, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증과 같은 미세혈관 및 대혈관 합병증, 또는 심혈관 합병증 포함)의 주요 원인이다.
- [0029] 유전적 관련성 연구는 2형 진성 당뇨병의 증가된 위험과 관련된 수개의 유전자에서의 유전적 변이들을 확인하였다. 예를 들면, 유전자 TCF7L2, KCNJ11 및 PPARG에서의 변이들은 공복 당 장애 및 내당능 장애로부터 현성 당뇨병으로의 진행의 위험을 독립적으로 및 상호작용적으로 증가시킨다. KCNJ11에서의 변이는 인슐린 분비를 변화시킬 수 있고, PPARG에서의 변이는 인슐린 작용을 변화시킬 수 있는 반면, 전사 인자 7-유사 2(TCF7L2: transcription factor 7-like 2)는 다양한 인종 집단(예를 들면, 유럽인, 인도인 및 일본인, 멕시코계 미국인 및 서아프리카인)에서의 2형 당뇨병에 대해 최근까지 확인된 주요 감수성 유전자이다. TCF7L2에서의 다형성(단일 뉴클레오티드 다형성, 이른바 SNP: single nucleotid polymorphism), 예를 들면, rs12255372 및, 특히, rs7903146은 당뇨병과 깊이 연관되어 있다. 2형 당뇨병의 발병 위험은 CC 동형접합체 야생 유전자형에 비해 TCF7L2 rs7903146(CT 이형접합체)의 하나의 위험 T-대립형질의 보유자들에서 대략 45% 증가되고(교차 비(odds ratio) 1.45), TT 동형접합체에서는 적어도 2배이다(오즈비 2.41)[참조: Grant et al, Nature Genetics, Vol.38, 2006, p320-323]. TCF7L2 위험 유전자형은 췌장 베타 세포에서의 증가된 TCF7L2 발현, (당-자극된) 인슐린 분비 장애, 인크레틴 효과 및 간의 당 생성 속도 상승 뿐만 아니라 향후의 2형 당뇨병에 대한 소인 및 예측과 관련이 있다[참조: Lyssenko et al., The Journal of Clinical Investigation, Vol. 117, No 8, 2007, p. 2155-2163]. 상기 TCF7L2 rs7903146 위험 변이체들은 인슐린 분비에 대한 인크레틴 효과가 더 낮은 것과 관련이 있다는 증거가 존재하는데, 이는, 적어도 부분적으로는, 인크레틴에 대한 베타 세포의 감수성 저하에 근거할 수 있다.



[0030] 이와 같이, TCF7L2 위험 변이체들을 잠복시키고 있는 당뇨병 환자, 특히, TCF7L2 rs7903146의 위험 T-대립형질의 보유자, 예를 들면, TCF7L2 rs7903146 CT 유전자형을 잠복시키고 있는 환자 또는 특히, TCF7L2 rs7903146 TT 유전자형을 잠복시키고 있는 환자는 항당뇨병 치료법에서는 치료하기가 어려울 것으로 예상된다.

[0031] 따라서, 당 조절에 관하여, 질환-개선 특성들에 관하여, 및 심혈관 발병률 및 사망률의 감소에 관하여 양호한 효능을 갖는 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는, 방법, 약제 및 약제학적 조성물 또는 병용물에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.

[0032] DPP-4 억제제는 2형 당뇨병 환자의 당 조절을 치료하거나 개선하기 위해 개발 중인 또 다른 새로운 부류의 제제이다.

[0033] 예를 들면, 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 기재되어 있다.

## 발명의 내용

[0034] **발명의 목적**

[0035] 본 발명의 목적은 대사 장애, 특히 2형 당뇨병을 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0036] 본 발명의 추가의 목적은 당 조절의 개선을 필요로 하는 환자, 특히 2형 진성 당뇨병 환자, 예를 들면, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자) 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0037] 본 발명의 또 다른 목적은 당뇨병 치료 약물, 예를 들면, 메트포르민을 이용한 단일요법에도 불구하고, 또는 2종 또는 3종의 당뇨병 치료 약물을 이용한 병용 요법에도 불구하고 당 조절이 불충분한 환자, 예를 들면, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자) 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0038] 본 발명의 또 다른 목적은 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행 또는 지연시키기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0039] 본 발명의 또 다른 목적은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터의 상태 또는 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0040] 본 발명의 추가의 목적은 체중 감소 또는 체중 증가의 예방을 필요로 하는 환자, 예를 들면, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자) 또는 각각의 야생형 유전자형 환자에서 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0041] 본 발명의 또 다른 목적은 약리학적 및/또는 약동학적 및/또는 물리화학적 특성들이 양호 내지 매우 양호한, 대사 장애, 특히 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 및/또는 고혈당증의 치료에 높은 효능을 갖는 약제를 제공하는 것이다.

[0042] 본 발명의 추가의 목적들은 상기 및 하기의 기재 내용과 실시예를 통해 당업자에게 명백해질 것이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] **발명의 요지**

[0044] 본 발명의 범위 내에서, 본 발명에 이르러, DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴, 뿐만 아니라 상기 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질(예: 당뇨병 치료제)을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물

은, TCF7L2 rs7903146 CT 또는 TT 위험 유전자형 환자 및 TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형 환자에서 당 조절의 개선 및 2형 진성 당뇨병의 치료에 대해 치료 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.

- [0045] 특히, 조사된 모든 TCF7L2 유전자형 환자(TCF7L2 rs7903146 CT 또는 TT 위험 유전자형을 갖는 환자 또는 TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형을 갖는 환자)는 투여된 DPP-4 억제제, 바람직하게는 리나글립틴에 대해 임상적으로 유의미한 반응을 갖는다.
- [0046] 따라서, 본 발명의 범위 내에서, 본 발명에 따른 항당뇨병 치료법(바람직하게는 리나글립틴을 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 기타 당뇨병 치료제)과 병용하여 사용함을 포함한다)으로 처리될 수 있는 특정한 하위그룹의 당뇨병 환자들로는, 예를 들면, TCF7L2 rs7903146 CC 또는 CT 또는 TT 유전자형을 각각 잠복시키고 있는 환자들이 비제한적으로 포함된다.
- [0047] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 뿐만 아니라 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물은, 환자, 예를 들면, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자)에서의 대사 장애(특히 당뇨병, 구체적으로는 2형 진성 당뇨병 및 이와 관련된 상태들, 예를 들면, 당뇨병 합병증)의 예방, 진행의 서행, 지연(예를 들면, 발병 지연) 또는 치료 방법에, 특히 당 조절의 개선 방법에 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0048] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 뿐만 아니라 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물은, 환자, 예를 들면, TCF7L2 야생 유전자형 환자, 특히, TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형 환자에서의 대사 장애(특히 당뇨병, 구체적으로는 2형 진성 당뇨병 및 이와 관련된 상태들)의 예방, 진행의 서행, 지연(예를 들면, 발병 지연) 또는 치료 방법에, 특히 당 조절의 개선 방법에 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0049] 하나의 양태에서, 상기 방법은, 사용되는 상기 방법에 민감한 환자를 식별하는 단계, 예를 들면, 상기 환자가 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는지(예를 들면, 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지) 또는 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지를 시험하는 단계와, 민감한 것으로 결정된 상기 환자에게 상기 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0050] 이는, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)를 갖고 있는 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자) 및 각각의 야생형 유전자형 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자)를 포함하는 2형 진성 당뇨병, 과체중, 비만, 진성 당뇨병 합병증 및 근접 질환 상태의 치료 및 예방에 있어서 새로운 치료학적 가능성을 열어준다.
- [0051] 추가로, 본 발명은 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴), 또는 하나 이상의 기타 활성 물질(예: 당뇨병 치료제)과 병용된 상기 DPP-4 억제제로 개체를 치료함으로써 획득되는 상기 개체에서의 유리한 반응(예를 들면, 당 조절을 제공함에 있어서의 유리한 반응)의 가능성의 확률 또는 HbA1c의 유리한 변화의 크기를 측정하는 방법을 제공하는 것으로, 상기 방법은, 상기 대상자가 TCF7L2 위험 유전자형(특히, TCF7L2 rs7903146 TT 위험 유전자형) 대상자인지 또는 TCF7L2 야생 유전자형(특히, TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형) 대상자인지를 결정함을 포함하며, 여기서 상기 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴) 또는 하나 이상의 기타 활성 물질(예: 당뇨병 치료제)과 병용된 상기 DPP-4 억제제의 투여에 대한 유리한 반응의 가능성의 확률 또는 상기 HbA1c 반응의 유리한 변화의 현저하게 높은 크기는 TCF7L2 rs7903146 CC 동형접합체성 야생 유전자형의 개체에서 더 크고, TCF7L2 rs7903146 TT 동형접합체성 위험 유전자형의 개체에서 더 낮다(예를 들면, 그러나 여전히 임상적으로 중요하거나 유의미하다).
- [0052] 따라서, 하나의 측면에서,
- [0053] (a) DPP-4 억제제 및,
- [0054] 임의로,
- [0055] (b) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설폰닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,
- [0056] 임의로,



- [0057] (c) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설펜닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,
- [0058] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염
- [0059] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물이 제공된다.
- [0060] 하위측면에서,
- [0061] (a) DPP-4 억제제 및,
- [0062] 임의로,
- [0063] (b) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설펜닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,
- [0064] 임의로,
- [0065] (c) 메트포르민, 설펜닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,
- [0066] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염
- [0067] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물이 제공된다.
- [0068] 또 다른 하위측면에서,
- [0069] (a) DPP-4 억제제 및,
- [0070] 임의로,
- [0071] (b) 메트포르민, 설펜닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,
- [0072] 임의로,
- [0073] (c) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설펜닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,
- [0074] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염
- [0075] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물이 제공된다.
- [0076] 추가의 하위측면에서,
- [0077] (a) DPP-4 억제제 및,
- [0078] 임의로,
- [0079] (b) 메트포르민, 설펜닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,
- [0080] 임의로,
- [0081] (c) 메트포르민, 설펜닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,
- [0082] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염
- [0083] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물이 제공된다.
- [0084] 추가의 하위측면에서,

- [0085] (a) DPP-4 억제제 및,
- [0086] 임의로,
- [0087] (b) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,
- [0088] 임의로,
- [0089] (c) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,
- [0090] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염
- [0091] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물이 제공된다.
- [0092] 또 다른 추가의 하위측면에서,
- [0093] (a) DPP-4 억제제 및,
- [0094] 임의로,
- [0095] (b) 메트포르민 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,
- [0096] 임의로,
- [0097] (c) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,
- [0098] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염
- [0099] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물이 제공된다.
- [0100] 또 다른 추가의 하위측면에서,
- [0101] (a) DPP-4 억제제 및,
- [0102] 임의로,
- [0103] (b) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및,
- [0104] 임의로,
- [0105] (c) 메트포르민 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,
- [0106] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염
- [0107] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물이 제공된다.
- [0108] 제2 당뇨병 치료제 외에 제3 당뇨병 치료제를 선택하는 경우, 상기 제3 당뇨병 치료제는 바람직하게는 제2 당뇨병 치료제를 제외한 또 다른 부류로부터 선택된다. 따라서, 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제는 상이하며, 바람직하게는 이들은 상이한 부류로부터 선택되는 것으로 이해된다(예를 들면, 제2 당뇨병 치료제가 비구아니드 부류로부터 선택된 경우, 제3 당뇨병 치료제는 바람직하게는 또 다른 부류로부터 선택된다). 당뇨병 치료제의 부류들은 앞서 언급되었으며, 예를 들면, 비구아니드 부류, 티아졸리딘온 부류, 설포닐우레아 부류, 글리니드 부류, 알파-글루코시다아제 억제제 부류, GLP-1 동족체 부류, 인슐린 부류 등이다.
- [0109] 본 발명의 하나의 특정 양태는 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 이용한 단일요법에 관한 것이고/이거나 DPP-4 억제제를 단독 활성 성분으로서 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0110] 본 발명의 병용물 및/또는 병용 요법 내에서, 하나의 특정 양태는 이중 병용물 및/또는 이중 요법에 관한 것이고, 또 다른 양태는 삼중 병용물 및/또는 삼중 요법에 관한 것이다.
- [0111] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애

의 예방, 또는 진행의 서행, 또는 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 상기 대사 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법을 제공한다.

[0112] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 인슐린 저항성, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 고혈압, 만성 전신 염증, 망막증, 신경병증, 신증, 죽상경화증, 내피세포 기능부전, 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 골다공증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 또는 진행의 서행, 또는 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 상기 대사 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법을 제공한다.

[0113] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0114] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 또한, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군에 관련된 질환 또는 상태에 관한 매우 유익한 질환-개선 특성들을 가질 수 있다.

[0115] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전을 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행, 지연 또는 역전시키는 방법을 제공한다.

[0116] 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용함으로써, 당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 당 조절 개선이 수득될 수 있고, 또한 증가된 혈당 수준과 관련되거나 이에 의해 유발된 상태 및/또는 질환이 치료될 수 있다.

[0117] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 학습 및 기억 장애, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 동맥경화증, 고혈압, 내피세포 기능부전, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애, 혈관 재협착, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 뇌졸중, 조직 허혈 또는 당뇨병 발 또는 궤양과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 또는 진행의 서행, 또는 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 상기 상태 또는 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다. 특히, 과관류, 단백뇨 및 알부민뇨(미세알부민뇨 또는 거대알부민뇨 포함)와 같은 당뇨병성 신증의 하나 이상의 측면이 치료될 수 있거나, 이들의 진행이 서행될 수 있거나, 이들의 발병이 지연 또는 예방될 수 있다. 용어 "조직 허혈"은 특히 당뇨병성 대혈관증, 당뇨병성 미세혈관증, 상처 치유 장애 및 당뇨병성 궤양을 포함한다. 용어 "미세혈관 및 대혈관 질환" 및 "미세혈관 및 대혈관 합병증"은 본 출원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0118] 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여에 의해, 체중 증가가 유발되지 않거나 심지어 체중 감소가 일어난다.

[0119] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 체중 및/또는 체지방의 감소 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진을 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법이 제공된다.

[0120] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여에 의해, 예를 들면, 췌장 베타 세포의 아포토시스 또는 괴사와 같은 베타 세포 변성 및 베타 세포 기능 저하가 지연되거나 방지될 수 있다. 또한,

췌장 세포의 기능이 개선되거나 회복될 수 있으며, 췌장 베타 세포의 수와 크기가 증가될 수 있다. 고혈당증에 의해 교란된 췌장 베타 세포의 분화 상태 및 증식은 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물을 이용한 치료에 의해 정상화될 수 있다는 것이 입증될 수 있다.

[0121] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복을 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법이 제공된다.

[0122] 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여에 의해 (이소성) 지방, 특히 간의 (이소성) 지방의 이상 축적이 감소되거나 억제될 수 있다.

[0123] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방, 서행, 지연 또는 치료하는 방법이 제공된다. 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태는 특히 일반적인 지방간, 비-알코올성 지방간(NAFL), 비-알코올성 지방간염(NASH), 과영양-유도된 지방간, 당뇨병성 지방간, 알코올-유도된 지방간 또는 독성 지방간, 특히 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 간 섬유증을 포함하는 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0124] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방의 이상 축적의 예방, 또는 이의 진행의 서행, 또는 이의 지연, 약화, 치료 또는 역전을 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방의 이상 축적을 예방하거나, 이의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나, 약화시키거나, 치료하거나, 역전시키는 방법이 제공된다.

[0125] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선하고/하거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0126] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 이식 후 새로 발병한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 또는 상기 당뇨병 및/또는 증후군의 진행의 서행, 상기 당뇨병 및/또는 증후군의 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 이식 후 새로 발병한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)을 예방하거나, 상기 당뇨병 및/또는 상기 증후군의 진행을 서행시키거나, 상기 당뇨병 및/또는 상기 증후군을 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다.

[0127] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증을 예방하거나, 지연시키거나, 감소시키는 방법이 제공된다.

[0128] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 고요산혈증 및, 예를 들면, 통풍, 고혈압 및 신부전과 같은 고요산혈증-관련 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 고요산혈증 및, 예를 들면, 통풍, 고혈압 및 신부전과 같은 고요산혈증-관련 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0129] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 하기 처치를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 단독으로 투여하거나, 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와 병용 투여함을 포함하는, 상기 환자에서,

- [0130] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행의 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- [0131] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- [0132] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- [0133] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료, 또는
- [0134] - 체중 및/또는 체지방 감소 또는 체중 및/또는 체지방 증가 예방 또는 체중 및/또는 체지방 감소 촉진, 또는
- [0135] - 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복 또는 보호, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는
- [0136] - 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- [0137] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- [0138] - 이식 후 새로 발병한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 상기 질환의 진행의 서행, 상기 질환의 지연 또는 치료, 또는
- [0139] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소, 또는
- [0140] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료
- [0141] 방법에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 DPP-4 억제제의 용도가 제공된다.
- [0142] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 하기 처치를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 제2 당뇨병 치료제를 DPP-4 억제제, 및 임의로 상기 및 하기 정의된 바와 같은 제3 당뇨병 치료제와 병용 투여함을 포함하는, 상기 환자에서,
- [0143] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행의 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- [0144] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- [0145] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- [0146] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료, 또는
- [0147] - 체중 및/또는 체지방 감소 또는 체중 및/또는 체지방 증가 예방 또는 체중 및/또는 체지방 감소 촉진, 또는
- [0148] - 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는
- [0149] - 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- [0150] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방
- [0151] 방법에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 제2 당뇨병 치료제의 용도가 제공된다.
- [0152] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및 예방적 방법을 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.
- [0153] 본 발명의 의미 내에서 TCF7L2 위험 유전자형의 환자(본원에서는 TCF7L2 위험 유전자형 환자라고도 일컬음)는



TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP), 특히 rs7903146, rs12255372 및 rs10885406, 특히 rs7903146으로부터 선택된 SNP를 갖는 환자, 더욱 구체적으로는, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 유전자형 또는 TT 유전자형) 환자를 나타내며, 특히, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유한(즉, TT 유전자형) 환자는 고-위험이며 (예를 들면, 적절한 당 조절을 달성하기 위한) 치료가 어려울 것으로 예상된다.

- [0154] 본 발명은 하기 환자 그룹 중 하나 이상에서, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법(예를 들면, 2형 당뇨병의 치료)에 사용하기 위한 본 발명에 따른 DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴), 약제학적 조성물, 병용물 또는 약제를 제공한다:
- [0155] - TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유한(즉, TT 유전자형) TCF7L2 고위험 유전자형 환자(이 경우, 예를 들면, 당 조절에서 임상적으로 유의미한 반응이 제공된다),
- [0156] - TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 하나 보유한(즉, CT 유전자형) TCF7L2 위험 유전자형 환자(이 경우, 예를 들면, 당 조절에서 임상적으로 유리한 반응이 제공된다),
- [0157] - TCF7L2의 SNP rs7903146의 CC 대립형질을 2개 보유한(즉, CC 유전자형) TCF7L2 야생 유전자형 환자(이 경우, 예를 들면, 당 조절에서 임상적으로 더욱 유리한 반응이 제공된다).
- [0158] 본 발명의 특정 측면 내에서, 본 발명은 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도(예를 들면, 2형 당뇨병의 치료)를 위한 본 발명의 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것으로, 상기 방법 또는 용도는,
- [0159] (i) 상기 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도에 민감한 환자를 식별하고[상기 식별은, 상기 환자가 임의의 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지, 특히 상기 환자가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)(특히, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 SNP)을 갖고 있는지, 예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유하고 있는지, 예를 들면, 상기 환자가 CT 유전자형 환자인지(즉, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 하나 보유하고 있는지) 또는 특히 상기 환자가 TT 유전자형 환자인지(즉, 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유하고 있는지)를 시험하거나, 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지, 특히 상기 환자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 C 대립형질을 2개 보유하고 있는지(즉, 상기 환자가 CC 야생 유전자형 환자인지)를 시험함을 포함한다],
- [0160] (ii) 단계 (i)에서 식별된 환자에게 상기 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0161] 본 발명의 또 다른 특정 측면 내에서, 본 발명은 TCF7L2 위험 유전자형 환자, 예를 들면, TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP), 특히 rs7903146, rs12255372 및 rs10885406, 특히 rs7903146으로부터 선택된 SNP를 갖는 환자, 더욱 구체적으로는, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 유전자형 또는 TT 유전자형) 환자에서, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도(예를 들면, 2형 당뇨병의 치료)를 위한 본 발명의 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 또는 약제에 관한 것이다.
- [0162] 본 발명의 또 다른 특정 측면 내에서, 본 발명은 TCF7L2의 SNP rs7903146의 C 대립형질을 2개 보유한(즉, CC 유전자형) TCF7L2 야생 유전자형 환자에서, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도(예를 들면, 2형 당뇨병의 치료)를 위한 본 발명의 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 또는 약제에 관한 것이다.
- [0163] 이러한 맥락에서, 상기 및 하기한 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 치료적 또는 예방적 방법을 필요로 하는 환자)의 하나의 특정한 하위-집단은 예를 들면, TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP), 특히 rs7903146, rs12255372 및 rs10885406, 특히 rs7903146으로부터 선택된 하나 이상의 SNP를 갖는 환자, 더욱 구체적으로는, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 유전자형 또는 TT 유전자형) 환자를 나타낸다.
- [0164] 더욱 특히, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 유전자형 또는 TT 유전자형) 환자, 특히, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유한(즉, TT 유전자형) 환자는 췌장 베타 세포에서의 증가된 TCF7L2 발현, 인슐린 분비 장애, 인크레틴 효과, 간의 당 생성 속도 상승 및/또는 당뇨병에 대해 매우 민감하다. rs7903146 TCF7L2의 T 대립형질은 인크레틴 호르몬의 인슐린 분비촉진 작용 장애, 혈장 인슐

린 및 글루카곤의 감소된 24시간 프로파일, 및 간의 당 생성 증가와 관련이 있다.

- [0165] 상기 및 하기한 환자(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 치료적 또는 예방적 방법을 필요로 하는 환자)의 또 다른 특정한 하위-집단은 TCF7L2 야생 유전자형 환자, 특히, TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형 환자를 나타낸다.
- [0166] 본 발명의 당해 측면의 하나의 양태에 따르면, TCF7L2 위험 유전자형, 특히 상기 언급된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형과 관련된, (당-자극된) 인슐린 분비 저하, 간의 당신생 증가 및/또는 인크레틴 호르몬(예: GLP-1 및/또는 GIP)의 인슐린 분비촉진 효과 또는 작용 저하(예를 들면, 인크레틴 감수성 저하) 환자에서, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도(특히, 2형 당뇨병 및/또는 비만의 치료 및/또는 예방)를 위한 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 또는 약제가 제공된다.
- [0167] 본 발명의 당해 측면의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 또는 약제에 대한 환자의 치료 반응을 측정하는 방법이 제공되며, 상기 방법은, 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지를 결정하거나(예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2 위험 유전자형 보유자들의 특정한 하위집단에 속하는지를 시험한다), 상기 환자가 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지를 결정하는(예를 들면, 상기 환자가 TCF7L2의 rs7903146에서 야생형 CC 대립형질을 보유하고 있는지를 시험한다) 단계를 포함한다.
- [0168] 본 발명의 당해 측면의 또 다른 양태에 따르면, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법에서의 용도(특히, 2형 당뇨병 및/또는 비만의 치료 및/또는 예방)를 필요로 하는 환자에서, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법에서의 용도(특히, 2형 당뇨병 및/또는 비만의 치료 및/또는 예방)를 위한 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 또는 약제가 제공되며, 상기 방법은, 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 임의의 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지를 시험함을 포함한다.
- [0169] 본 발명의 당해 측면의 또 다른 양태에 따르면, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법에서의 용도(특히, 2형 당뇨병 및/또는 비만의 치료 및/또는 예방)를 필요로 하는 환자에서, 상기 및 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법에서의 용도(특히, 2형 당뇨병 및/또는 비만의 치료 및/또는 예방)를 위한 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 또는 약제가 제공되며, 상기 방법은, 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지를 시험함을 포함한다.
- [0170] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, TCF7L2 위험 유전자형에 대한 시험은, 예를 들면, DPP-4 억제제의 효능을 시험하기 위한 임상 시험에서 환자 군집을 풍부하게 하기 위한 환자 분류(patient stratification)에 사용될 수 있다.
- [0171] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 개체의 치료 민감성을 측정하는 방법(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 또는 야생 유전자형에 대한 시험을 포함한다)은 상기 환자가 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질과 병용 투여된 DPP-4 억제제에 대해 이보다 더 낮은 수준에서 반응할 수 있는지 아니면 더 높은 수준을 요구할 수 있는지를 측정하는 데 사용될 수 있다.
- [0172] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 또는 야생 유전자형에 대한 시험을 포함하는 개체의 치료 민감성을 측정하는 방법은, 예를 들면, 적절한 당 조절을 제공하기 위해 상기 환자를 단일요법으로 치료할 수 있는지 아니면 본 발명에 따른 하나 이상의 추가의 당뇨병 치료제와의 병용 요법으로 치료할 수 있는지를 결정하는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 유리한 반응의 가능성이 감소된 환자는 예를 들면, 적절한 당 조절을 달성하기 위한 병용 치료가 요구될 수 있다.
- [0173] **정의**
- [0174] 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물의 "활성 성분"이란 용어는 본 발명의 DPP-4 억제제 및/또는 존재하는 경우 제2 당뇨병 치료제 및/또는 존재하는 경우 제3 당뇨병 치료제를 의미한다.
- [0175] 사람 환자의 "체질량 지수" 또는 "BMI"란 용어는 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 것으로 정의되며, BMI은 kg/m<sup>2</sup>의 단위를 갖는다.
- [0176] 용어 "과체중"은 개체의 BMI가 25kg/m<sup>2</sup> 초과 및 30kg/m<sup>2</sup> 미만인 상태로서 정의된다. 용어 "과체중" 및 "비만 전단계"는 상호교환적으로 사용된다.

- [0177] 용어 "비만"은 개체의 BMI가  $30\text{kg}/\text{m}^2$  이상인 상태로서 정의된다. WHO 정의에 따르면, 용어 비만은 다음과 같이 분류될 수 있다: "I종 비만"은 BMI가  $30\text{kg}/\text{m}^2$  이상 및  $35\text{kg}/\text{m}^2$  미만인 상태이고, "II종 비만"은 BMI가  $35\text{kg}/\text{m}^2$  이상 및  $40\text{kg}/\text{m}^2$  미만인 상태이며, "III종 비만"은 BMI가  $40\text{kg}/\text{m}^2$  이상인 상태이다.
- [0178] 용어 "내장 비만"은 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비가 남성의 경우 1.0 이상, 여성의 경우 0.8 이상으로 측정된 상태로서 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전단계의 발병에 대한 위험을 나타낸다.
- [0179] 용어 "복부 비만"은 통상적으로 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94cm인 상태로서 정의된다. 일본 민족 또는 일본 환자에 대해, 복부 비만은 허리 둘레가 남성의 경우  $\geq 85\text{cm}$ , 여성의 경우  $\geq 90\text{cm}$ 로서 정의될 수 있다(참조예: 일본 대사 증후군 진단에 대한 연구 위원회).
- [0180] 용어 "정상혈당(euglycemia)"은 대상자의 공복 혈당 농도가 정상 범위인  $70\text{mg}/\text{dL}(3.89\text{mmol}/\ell)$  초과 및  $110\text{mg}/\text{dL}(6.11\text{mmol}/\ell)$  또는  $100\text{mg}/\text{dL}(5.6\text{mmol}/\ell)$  미만인 상태로서 정의된다. "공복"은 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.
- [0181] 용어 "고혈당증"은 대상자의 공복 혈당 농도가 정상 범위를 넘는, 즉  $110\text{mg}/\text{dL}(6.11\text{mmol}/\ell)$  또는  $100\text{mg}/\text{dL}(5.6\text{mmol}/\ell)$ 를 초과하는 상태로서 정의된다. "공복"은 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.
- [0182] 용어 "저혈당증"은 대상자의 혈당 농도가 60 내지  $115\text{mg}/\text{dL}(3.3 \text{ 내지 } 6.3\text{mmol}/\ell)$ 의 정상 범위 미만, 특히  $70\text{mg}/\text{dL}(3.89\text{mmol}/\ell)$  미만인 상태로서 정의된다.
- [0183] 용어 "식후 고혈당증"은 대상자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가  $200\text{mg}/\text{dL}(11.11\text{mmol}/\ell)$ 를 초과하는 상태로서 정의된다.
- [0184] 용어 "공복 혈당 장애" 또는 "IFG"는 대상자의 공복 혈당 농도 또는 공복 혈청 당 농도가 100 내지  $125\text{mg}/\text{dL}$  (즉, 5.6 내지  $6.9\text{mmol}/\ell$ ), 특히  $110\text{mg}/\text{dL}$  초과 및  $126\text{mg}/\text{dL}(7.00\text{mmol}/\ell)$  미만인 상태로서 정의된다. "정상 공복당"을 갖는 대상자는 공복 당 농도가  $100\text{mg}/\text{dL}$  미만, 즉  $5.6\text{mmol}/\ell$  미만이다.
- [0185] 용어 "내당능 장애" 또는 "IGT"는 대상자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가  $140\text{mg}/\text{dL}(7.78\text{mmol}/\ell)$  초과 및  $200\text{mg}/\text{dL}(11.11\text{mmol}/\ell)$  미만인 상태로서 정의된다. 이상 내당능, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도는, 절식 후 당 75g을 섭취한 지 2시간 후의 혈장 1d당 당(mg)의 혈당치로서 측정될 수 있다. "정상 내당능"을 가진 대상자는 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가  $140\text{mg}/\text{dL}(7.78\text{mmol}/\ell)$  미만이다.
- [0186] 용어 "고인슐린혈증"은 정상혈당이거나 정상혈당이 아닌 인슐린 저항성을 갖는 대상자의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도가, 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비가  $< 1.0$ (남성의 경우) 또는  $< 0.8$ (여성의 경우)인 인슐린 저항성이 없는 정상의 마른 개체의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도보다 높은 상태로서 정의된다.
- [0187] 용어 "인슐린 감작", "인슐린 저항성 개선" 또는 "인슐린 저항성 감소"는 동의어이며, 상호교환적으로 사용된다.
- [0188] 용어 "인슐린 저항성"은 정상혈당 상태를 유지하기 위해 당 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 순환 인슐린 수준이 요구되는 상태로서 정의된다[참조: Ford ES, et al., JAMA. (2002) 287:356-9]. 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상혈당-고인슐린혈증 클램프 시험(clamp test)이다. 인슐린 대 당의 비는 복합된 인슐린-당 주입 기술의 영역 내에서 측정된다. 당 흡수가 조사된 배경 모집단의 25번째 백분위수 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 나타난다(WHO 정의). 클램프 시험보다 덜 힘든 것으로서, 정맥내 내당 시험 동안, 혈중 인슐린 및 당 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이로부터 인슐린 저항성을 산출하는, 이른바 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.
- [0189] 추가로, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성을 갖는 환자의 치료 반응, 인슐린 감수성 및 고인슐린혈증은, 인슐린 저항성의 신뢰성 있는 지표인 "인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 검정(HOMA-IR: homeostasis model assessment to insulin resistance)" 스코어를 검정함으로써 정량할 수 있다(참조: Katsuki A, et al., Diabetes Care 2001; 24: 362-5). 인슐린 감수성에 대한 HOMA-지수 측정 방법(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린의 비 측정 방법(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459) 및 정상혈당 클램프 연구를 추가로 참조한다. 또한, 혈장 아디포넥틴 농도가 인슐린 감수성의 잠재적 대체물로서 모니터링될 수 있다. 항상성 검정 모델(HOMA)-IR 스코어에 의한 인슐린 저항성의 평가는 다음의 식으로 산출된다(참조: Galvin P, et al., Diabet Med 1992;9:921-8):



- [0190]  $HOMA-IR = [공복\ 혈청\ 인슐린(\mu U/ml)] \times [공복\ 혈장\ 당(mmol/l)] / 22.5$
- [0191] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실습에서는 기타의 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들면, 환자의 트리글리세라이드 농도가 사용되는데, 증가된 트리글리세라이드 수준은 인슐린 저항성의 존재와 상당히 연관되어 있기 때문이다.
- [0192] IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병의 발병 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증이 있는 정상 혈당의 환자이며, 정의에 의하자면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적 환자는 통상적으로 과체중 또는 비만이다. 인슐린 저항성이 검출될 수 있는 경우, 이는 특히 당뇨병 전단계가 존재한다는 강력한 지표이다. 따라서, 당항상성을 유지하기 위해 건강한 사람보다 2 내지 3배 더 많은 인슐린을 필요로 할 수 있으며, 이는 어떠한 임상적 증상도 나타내지 않는다.
- [0193] 췌장 베타-세포의 기능을 검사하는 방법은 인슐린 감수성, 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항성에 관한 상기된 방법들과 유사하다: 베타-세포 기능의 개선은, 예를 들면, 베타-세포 기능에 대한 HOMA-지수(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린 비(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459), 경구 내당 시험 또는 식사 내성 시험 후의 인슐린/C-펩타이드 분비를 측정하거나, 빈번하게 샘플링된 정맥내 내당 시험 후 고혈당 클램프 연구 및/또는 최소 모델링을 사용하여(참조: Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81) 측정할 수 있다.
- [0194] 용어 "당뇨병 전단계"는 개체가 2형 당뇨병의 발병을 일으키기 쉬운 상태이다. 당뇨병 전단계는, 내당능 장애의 정의를, 상한의 정상 범위  $\geq 100mg/dl$  이내의 공복 혈당(참조: J. B. Meigs, et al., Diabetes 2003; 52:1475-1484) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)을 갖는 개체를 포함하는 것으로 확장시킨다. 당뇨병 전단계를 심각한 건강 위협으로서 확인하기 위한 과학적이고 의학적인 기준은, 미국 당뇨병 협회와 국립 당뇨병 소화기 신장 질환 연구소(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)가 공동으로 발행한 "2형 당뇨병의 예방 및 지연"이라는 제목의 의견 진술서에 정리되어 있다(참조: Diabetes Care 2002; 25:742-749).
- [0195] 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체는 다음 속성들 중의 2개 이상을 갖는 개체들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 1차 친척. 인슐린 저항성은 HOMA-IR 스코어를 계산함으로써 이들 개체에서 확인할 수 있다. 본 발명의 목적상, 인슐린 저항성은, 개체의 HOMA-IR 스코어가  $> 4.0$ 이거나 HOMA-IR 스코어가 당 및 인슐린 분석의 실험실 수행에 대해 정의된 바와 같은 정상 범위의 상한치를 초과하는 임상적 상태로서 정의된다.
- [0196] 용어 "2형 당뇨병"은 대상자의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도가  $125mg/dl(6.94mmol/l)$ 를 초과하는 상태로 정의된다. 혈당 수치의 측정은 관례적인 의학적 분석의 표준 과정이다. 내당 시험을 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당 수준은 비어있는 위(stomach)에 당 75g을 섭취한 지 2시간 후 혈장  $1dl$ 당 당  $200mg(11.1mmol/l)$ 을 초과할 것이다. 내당 시험에서는, 절식한 지 10 내지 12시간이 지난 후 피검 환자에게 당 75g을 경구 투여하고, 당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 건강한 대상자에서, 당을 섭취하기 전의 혈당 수준은 혈장  $1dl$ 당  $60mg$  내지  $110mg$ 이고, 당을 섭취한 지 1시간 후에는  $1dl$ 당  $200mg$  미만이며, 2시간 후에는  $1dl$ 당  $140mg$  미만이다. 2시간 후 수치가  $140$  내지  $200mg$ 인 경우, 이는 이상 내당능으로 간주된다.
- [0197] 용어 "후기 단계 2형 진성 당뇨병"은 2차 당뇨병 치료 약물 부전, 인슐린 치료에 대한 징후, 및 미세혈관 및 대혈관 합병증(예를 들면, 당뇨병성 신증, 또는 관상동맥 심장 질환(CHD))으로의 진행을 갖는 2형 당뇨병 환자들을 포함한다.
- [0198] 용어 "HbA1c"는 헤모글로빈 B쇄의 비-효소적 당화반응(glycation) 생성물을 일컫는다. 이의 측정은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 진성 당뇨병 치료의 모니터링에 있어서 HbA1c 값은 매우 중요하다. 이의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 측면에서, HbA1c는 4 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조절(즉, 시료에서 총 헤모글로빈의  $< 6.5\%$ )된 당뇨병 환자는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 상당히 더 양호하게 보호된다. 예를 들면, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서  $1.0$  내지  $1.5\%$  정도로 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1c 값의 감소는 HbA1c의 원하는 목표 범위  $< 6.5\%$ , 바람직하게는  $< 6\%$ 를 달성하기에는 모든 당뇨병 환자에게 있어서는 충분하지 않다.
- [0199] 본 발명의 범위 내에서 용어 "불충분한 당 조절" 또는 "부적절한 당 조절"은 환자의 HbA1c 값이  $6.5\%$  이상,

특히 7.0% 이상, 더욱 구체적으로는 7.5% 이상, 특히 8% 이상인 상태를 의미한다.

- [0200] "X 증후군"(대사 장애의 맥락에서 사용된 경우)으로도 불리고 "이상대사 증후군"으로도 불리는 "대사 증후군"은 인슐린 저항성인 기본적인 특성을 갖는 증후군 복합체이다(참조: Laaksonen DE, et al., Am J Epidemiol 2002;156:1070-7). ATP III/NCEP 가이드라인[참조: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497]에 따르면, 대사 증후군의 진단은 다음의 위험 인자들 중의 3개 이상이 나타날 경우에 판단된다:
- [0201] 1. 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 > 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 > 94cm로서 정의되는 복부 비만; 또는 일본 민족 또는 일본 환자에 있어서는 허리 둘레가 남성의 경우  $\geq 85\text{cm}$ , 여성의 경우  $\geq 90\text{cm}$ 로서 정의되는 복부 비만;
- [0202] 2. 트리글리세라이드:  $\geq 150\text{mg/dl}$
- [0203] 3. HDL-콜레스테롤 <  $40\text{mg/dl}$ (남성)
- [0204] 4. 혈압  $\geq 130/85\text{mmHg}$ (SBP  $\geq 130$  또는 DBP  $\geq 85$ )
- [0205] 5. 공복 혈당  $\geq 110\text{mg/dl}$  또는  $\geq 100\text{mg/dl}$
- [0206] NCEP 정의는 입증되어 왔다[참조: Laaksonen DE, et al., Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7]. 혈중 트리글리세라이드 및 HDL 콜레스테롤은 또한 의학 분석의 표준 방법에 의해 측정될 수 있으며, 이는 예를 들면, 문헌[참조: Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000]에 기술되어 있다.
- [0207] 통상적으로 사용되는 정의에 따르면, 고혈압은 수축기 혈압(SBP)이  $140\text{mmHg}$ 의 값을 초과하고 확장기 혈압(DBP)이  $90\text{mmHg}$ 의 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 현증 당뇨를 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을  $130\text{mmHg}$  이하의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을  $80\text{mmHg}$  이하로 감소시키는 것이 현재 권장된다.
- [0208] NODAT(이식 후 새로 발병한 당뇨병) 및 PTMS(이식 후 대사 증후군)의 정의는 2형 당뇨병에 대한 미국 당뇨병 협회 진단 기준의 정의와, 대사 증후군에 대한 국제 당뇨병 연맹(IDF) 및 미국 심장 협회/국립 심장, 폐 및 혈액 연구원의 정의에 근접하게 따른다. NODAT 및/또는 PTMS는 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망의 위험 증가와 관련된다. 이식시 고령의 나이, 남성, 이식 전 체질량 지수, 이식 전 당뇨병 및 면역억제제를 비롯한 다수의 예측 변수들이 NODAT 및/또는 PTMS에 관련된 잠재적 위험 인자로서 확인되었다.
- [0209] 용어 "고요산혈증"은 혈청 총 요산염 수준이 높은 상태를 의미한다. 미국 의료 협회에 의하면, 사람의 혈액에서,  $3.6\text{mg/dl}$ (약  $214\text{ }\mu\text{mol/l}$ ) 내지  $8.3\text{mg/dl}$ (약  $494\text{ }\mu\text{mol/l}$ )의 요산 농도가 정상으로 간주된다. 높은 혈청 총 요산염 수준 또는 고요산혈증은 다수의 병폐와 종종 관련된다. 예를 들면, 높은 혈청 총 요산염 수준은 통풍으로서 공지된 일종의 관절염을 유발할 수 있다. 통풍은, 혈류 중의 총 요산염 수준의 상승된 농도로 인해 관절, 힘줄 및 주변 조직의 관절 연골 상에 요산일나트륨 또는 요산 결정이 증강됨으로써 일어나는 상태이다. 이들 조직 상에 요산염 또는 요산이 증강되면 이들 조직의 염증 반응이 유발된다. 뇨에서의 요산 포화 수준은 신장에서 요산 또는 요산염이 결정화될 때 신장 결석 형성을 초래할 수 있다. 또한, 높은 혈청 총 요산염 수준은 심혈관 질환 및 고혈압을 비롯한 이른바 대사 증후군과 종종 관련된다.
- [0210] 본 발명의 범위 내에서 용어 "DPP-4 억제제"는 효소 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP-4)에 대해 억제 효과를 나타내는 화합물에 관한 것이다. 상기 억제 효과는 IC<sub>50</sub> 값에 의해 특성화될 수 있다. DPP-4 억제제는 바람직하게는  $10000\text{nM}$  이하, 더욱 바람직하게는  $1000\text{nM}$  이하의 IC<sub>50</sub> 값을 나타낸다. 특정 DPP-4 억제제는  $100\text{nM}$  이하 또는 심지어  $\leq 50\text{nM}$ 의 IC<sub>50</sub> 값을 나타낸다. DPP-4 억제제의 IC<sub>50</sub> 값은 통상적으로  $0.01\text{nM}$  초과 또는 심지어  $0.1\text{nM}$  초과이다. DPP-4 억제제로는 생물학적 및 비-생물학적 화합물들, 특히 비-펩타이드계 화합물들이 포함될 수 있다. DPP-4에 대한 억제 효과는 문헌에 공지된 방법들에 의해, 특히 출원 WO 제02/068420호 또는 WO 제2004/018468호(34쪽)에 기술된 바와 같이 측정될 수 있으며, 상기 문헌의 전문은 본 명세서에 참조로 인용된다. "DPP-4 억제제"는 또한 각각의 결정 형태들을 포함하는 임의의 약제학적으로 허용되는 이의 염, 수화물 및 용매화물을 포함한다.
- [0211] 용어 "치료" 및 "치료하는"은 이미 상기 상태로 발병된, 특히 현증 형태로 진행된 환자의 치료학적 처치를 포

함한다. 치료학적 치치는 특정 징후의 증상을 경감시키기 위한 증상적 치료, 또는 징후 상태를 역전시키거나 부분적으로 역전시키기 위한 또는 질환의 진행을 중단시키거나 서행시키기 위한 임시 치료일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 예를 들면, 일정 기간에 걸친 치료학적 처치로서 뿐만 아니라 만성적 요법을 위해 사용될 수 있다.

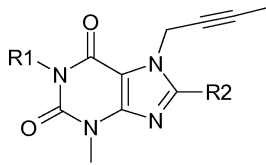
[0212] 용어 "방치 치료", "예방적 치료" 및 "예방"은 상호교환적으로 사용되며, 앞서 언급된 상태로 발병될 위험이 있는 환자를 치료하여 상기 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0213] 상세한 설명

[0214] 본 발명의 측면들, 특히 약제학적 화합물, 조성물, 병용물, 방법 및 용도는 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제에 관한 것이다.

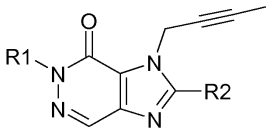
[0215] 제1 양태(양태 A)에서, 본 발명의 맥락에서의 DPP-4 억제제는 화학식 I 또는 화학식 II 또는 화학식 III 또는 화학식 IV의 임의의 DPP-4 억제제 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다.

[0216] 화학식 I



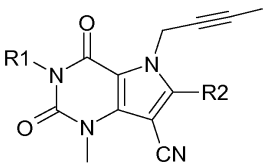
[0217]

[0218] 화학식 II



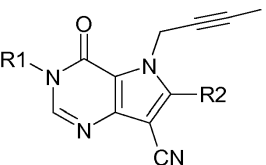
[0219]

[0220] 화학식 III



[0221]

[0222] 화학식 IV



[0223]

[0224] 상기 화학식 I, II, III 및 IV에서,

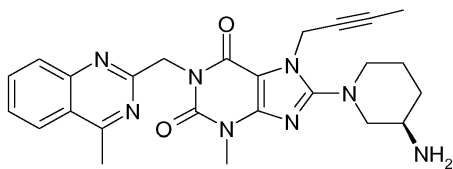
[0225] R1은 ([1,5]나프티리딘-2-일)메틸, (퀴나졸린-2-일)메틸, (퀴녹살린-6-일)메틸, (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸, 2-시아노-벤질, (3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸, (3-시아노-피리딘-2-일)메틸, (4-메틸-피리미딘-2-일)메틸 또는 (4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸을 나타내고, R2는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 또는 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노를 나타낸다.

[0226] 제2 양태(양태 B)에서, 본 발명의 맥락에서의 DPP-4 억제제는 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴, 제미글립틴,

[0227] (2S)-1-{[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

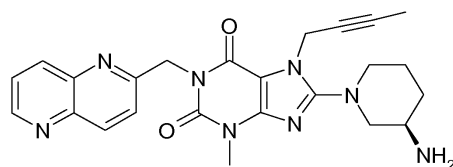
[0228] (2S)-1-{[1,1,-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

- [0229] (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,
- [0230] (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-((2S,4S)-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)피롤리딘-2-일)메탄온,
- [0231] (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,
- [0232] (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)사이클로헥틸아미노]-아세틸}-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴,
- [0233] (R)-2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴,
- [0234] 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]사이클로헥텐-2,8-디카복실산 비스-디메틸아미드,
- [0235] 3-((2S,4S)-4-[4-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)피페라진-1-일]피롤리딘-2-일카보닐)티아졸리딘,
- [0236] [(2R)-1-{(3R)-피롤리딘-3-일아미노}아세틸]피롤리딘-2-일]보론산,
- [0237] (2S,4S)-1-[2-[(4-에톡시카보닐바이사이클로[2.2.2]옥트-1-일)아미노]아세틸]-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴,
- [0238] 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,
- [0239] 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
- [0240] (S)-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 {2-[(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸아미노]-2-메틸프로필}아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DPP-4 억제제이다.
- [0241] 제1 양태(양태 A)에 관하여, 바람직한 DPP-4 억제제는 하기 화합물들 중의 어느 것 또는 전부 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다:
- [0242] • 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제 2004/018468호, 실시예 2(142)와 비교):



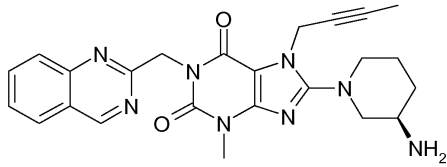
[0243]

- [0244] • 1-[(1,5)나프티리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제 2004/018468호, 실시예 2(252)와 비교):



[0245]

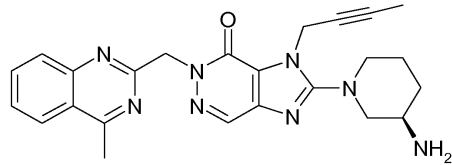
- [0246] • 1-[(퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제 2004/018468호, 실시예 2(80)과 비교):



[0247]

[0248]

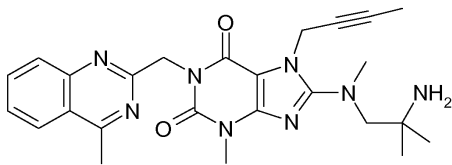
- 2-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(부트-2-이닐)-5-(4-메틸-퀴나졸린-2-일메틸)-3,5-디하이드로-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온 (WO 제2004/050658호, 실시예 136과 비교):



[0249]

[0250]

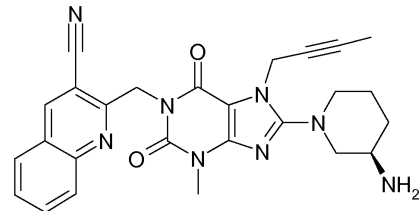
- 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노]-크산틴 (WO 제2006/029769호, 실시예 2(1)과 비교):



[0251]

[0252]

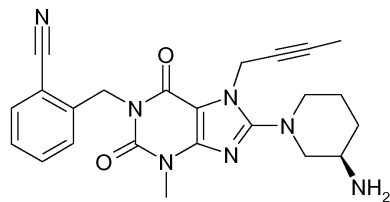
- 1-[(3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(30)과 비교):



[0253]

[0254]

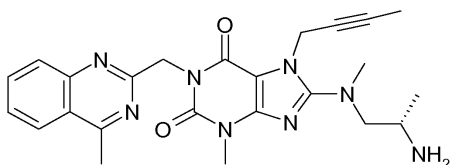
- 1-(2-시아노-벤질)-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(39)와 비교):



[0255]

[0256]

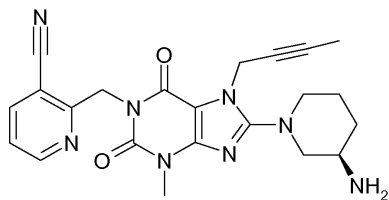
- 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(S)-(2-아미노-프로필)-메틸아미노]-크산틴 (WO 제2006/029769호, 실시예 2(4)와 비교):



[0257]

[0258]

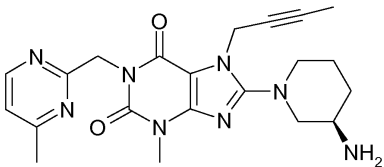
- 1-[(3-시아노-피리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(52)와 비교):



[0259]

[0260]

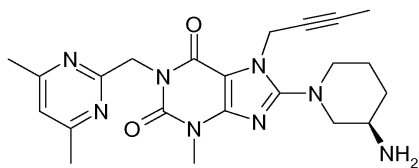
• 1-[(4-메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제 2005/085246호, 실시예 1(81))과 비교:



[0261]

[0262]

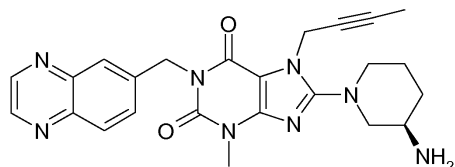
• 1-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제 2005/085246호, 실시예 1(82)와 비교):



[0263]

[0264]

• 1-[(퀴놀살린-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)과 비교):



[0265]

[0266]

앞서 언급된 본 발명의 양태 A의 DPP-4 억제제들 중 더욱 바람직한 DPP-4 억제제는 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴, 특히 이의 유리 염기(리나글립틴 또는 BI 1356으로도 공지되어 있음)이다.

[0267]

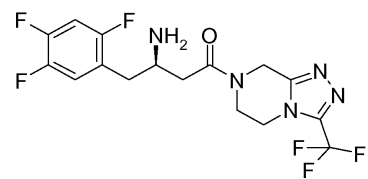
추가 DPP-4 억제제로는 다음의 화합물들을 들 수 있다:

[0268]

- (2R)-4-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일]-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-아민이라고도 명명되는 (3R)-3-아미노-1-[3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온인, 하기 화학식 A를 갖는 시타글립틴(MK-0431):

[0269]

화학식 A



[0270]

[0271]

하나의 양태에서, 시타글립틴은 이의 인산이수소 염, 즉 시타글립틴 포스페이트의 형태이다. 추가의 양태에서, 시타글립틴 포스페이트는 결정성 무수물 또는 일수화물의 형태이다. 당해 양태의 한 부류는 시타글립틴 포스페이트 일수화물에 관한 것이다. 시타글립틴 유리 염기 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 미국 특허 제6,699,871호 및 WO 제03/004498호의 실시예 7에 기재되어 있다. 결정성 시타글립틴 포스페이트 일수화물은

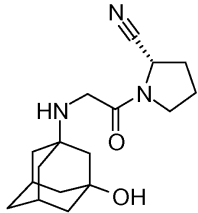


WO 제2005/003135호 및 WO 제2007/050485호에 기재되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0272] 시타글립틴의 정제 제형은 상품명 Januvia®로 시판되고 있다. 시타글립틴/메트포르민 병용물의 정제 제형은 상품명 Janumet®로 시판되고 있다.

[0273] - (S)-1-[(3-하이드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘이라고도 명명되는 (2S)-{[(3-하이드록시아다만탄-1-일)아미노]아세틸}피롤리딘-2-카보니트릴인, 하기 화학식 B를 갖는 빌다글립틴(LAF-237):

[0274] 화학식 B



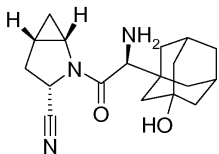
[0275]

[0276] 빌다글립틴은 미국 특허 제6,166,063호 및 WO 제00/34241호의 실시예 1에 구체적으로 기재되어 있다. 빌다글립틴의 특정 염은 WO 제2007/019255호에 기재되어 있다. 결정 형태의 빌다글립틴 뿐만 아니라 빌다글립틴 정제 제형은 WO 제2006/078593호에 기재되어 있다. 빌다글립틴은 WO 제00/34241호 또는 WO 제2005/067976호에 기술된 바와 같이 제형화될 수 있다. 변형된 방출성의 빌다글립틴 제형은 WO 제2006/135723호에 기재되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법 또는 제형화 방법에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0277] 빌다글립틴의 정제 제형은 상품명 Galvus®로 시판될 것으로 예상된다. 빌다글립틴/메트포르민 병용물의 정제 제형은 상품명 Eucreas®로 시판되고 있다.

[0278] - (S)-3-하이드록시아다만틸글리신-L-시스-4,5-메타노프롤린이트릴이라고도 명명되는 (1S,3S,5S)-2-((2S)-2-아미노-2-(3-하이드록시아다만탄-1-일)아세틸)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보니트릴인, 하기 화학식 C를 갖는 삭사글립틴(BMS-477118):

[0279] 화학식 C

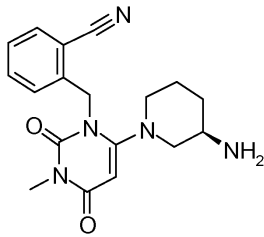


[0280]

[0281] 삭사글립틴은 미국 특허 제6,395,767호 및 WO 제01/68603호의 실시예 60에 구체적으로 기재되어 있다. 하나의 양태에서, 삭사글립틴은 WO 제2004/052850호에 기재된 바와 같이 이의 HCl 염 또는 이의 모노-벤조에이트 염의 형태이다. 추가의 양태에서, 삭사글립틴은 유리 염기의 형태이다. 또 다른 추가의 양태에서, 삭사글립틴은 WO 제2004/052850호에 기재된 바와 같이 유리 염기의 일수화물 형태이다. 삭사글립틴의 HCl 염 및 유리 염기의 결정 형태들은 WO 제2008/131149호에 기재되어 있다. 삭사글립틴의 제조방법은 또한 WO 제2005/106011호 및 WO 제2005/115982호에 기재되어 있다. 삭사글립틴은 WO 제2005/117841호에 기술된 바와 같이 정제로 제형화될 수 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0282] - 2-({6-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일}메틸)벤조니트릴인, 하기 화학식 E를 갖는 알로글립틴(SYR-322):

[0283] 화학식 E



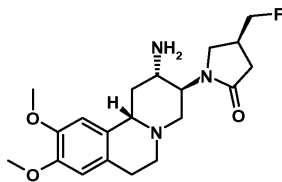
[0284]

[0285] 알로글립틴은 US 제2005/261271호, EP 제1586571호 및 WO 제2005/095381호에 구체적으로 기재되어 있다. 하나의 양태에서, 알로글립틴은 WO 제2007/035629호에 각각 기재되어 있는 바와 같이 이의 벤조에이트 염, 이의 하이드로클로라이드 염 또는 이의 토실레이트 염의 형태이다. 당해 양태의 한 부류는 알로글립틴 벤조에이트에 관한 것이다. 알로글립틴 벤조에이트의 다형체가 WO 제2007/035372호에 기재되어 있다. 알로글립틴의 제조방법은 WO 제2007/112368호 및, 구체적으로 WO 제2007/035629호에 기재되어 있다. 알로글립틴(즉, 이의 벤조에이트 염)은 정제로 제형화될 수 있으며, WO 제2007/033266호에 기술된 바와 같이 투여될 수 있다. 알로글립틴/피오글리타존의 고체 제제 및 이의 제조방법 및 용도가 WO 제2008/093882호에 기술되어 있다. 알로글립틴/메트포르민의 고체 제제 및 이의 제조방법 및 용도가 WO 제2009/011451호에 기술되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0286] - (2S)-1-([2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 바람직하게는 메실레이트, 또는 (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:

[0287] 당해 화합물들 및 이들의 제조방법은 WO 제03/037327호에 기재되어 있다. 전자의 화합물의 메실레이트 염 뿐만 아니라 이의 결정성 다형체는 WO 제2006/100181호에 기재되어 있다. 후자의 화합물의 푸마레이트 염 뿐만 아니라 이의 결정성 다형체는 WO 제2007/071576호에 기재되어 있다. 당해 화합물들은 WO 제2007/017423호에 기술된 바와 같이 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예를 들어 당해 화합물들 또는 이의 염들의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0288] - (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(카르메글립틴이라고도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:



[0289]

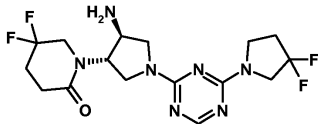
[0290] 당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2005/000848호에 기재되어 있다. 당해 화합물(구체적으로는 이의 디하이드로클로라이드 염)의 제조방법은 또한 WO 제2008/031749호, WO 제2008/031750호 및 WO 제2008/055814호에 기재되어 있다. 당해 화합물은 WO 제2007/017423호에 기술된 바와 같이 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0291] - (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-((2S,4S)-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)피롤리딘-2-일)메탄온(고소글립틴이라고도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:

[0292] 당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2005/116014호 및 US 제7291618호에 기재되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0293] - (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 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:





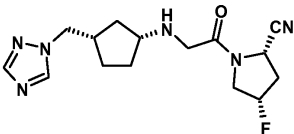
[0294]

[0295]

당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2007/148185호 및 US 제20070299076호에 기재되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0296]

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)사이클로펜틸아미노]-아세틸}-4-플루오로피롤리딘-2-카보닐리드 (멜로글립틴이라고도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:



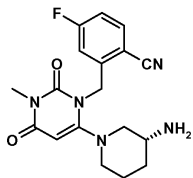
[0297]

[0298]

당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2006/040625호 및 WO 제2008/001195호에 기재되어 있다. 구체적으로 청구된 염으로는 메탄설폰산염 및 p-톨루엔설폰산염이 포함된다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0299]

- (R)-2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로벤조니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:



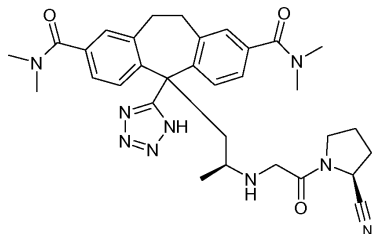
[0300]

[0301]

당해 화합물 및 이의 제조방법 및 용도는 WO 제2005/095381호, US 제2007060530호, WO 제2007/033350호, WO 제2007/035629호, WO 제2007/074884호, WO 제2007/112368호, WO 제2008/033851호, WO 제2008/114800호 및 WO 제2008/114807호에 기재되어 있다. 구체적으로 청구된 염으로는 석신산염(WO 제2008/067465호), 벤조산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염, (R)-만델산염 및 하이드로클로라이드가 포함된다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0302]

- 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 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:



[0303]

[0304]

당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2006/116157호 및 US 제2006/270701호에 기재되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0305]

- 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)피페라진-1-일]피롤리딘-2-일카보닐}티아졸리딘(테네리글립틴이라고도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:

[0306]

당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제02/14271호에 기재되어 있다. 특정 염은 WO 제2006/088129호 및 WO 제2006/118127호(여러 가지 중에서도 특히 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 포함)에 기재되어 있다. 당해 화합물을 사용하는 병용 요법은 WO 제2006/129785호에 기재되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이

의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

- [0307] - [(2R)-1-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]아세틸]피롤리딘-2-일]보론산(두토글립틴이라고도 불리움) 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:
- [0308] 당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2005/047297호, WO 제2008/109681호 및 WO 제2009/009751호에 기재되어 있다. 특정 염은 WO 제2008/027273호(시트르산염, 타르타르산염 포함)에 기재되어 있다. 당해 화합물의 제형화는 WO 제2008/144730호에 기술되어 있다. 두토글립틴(이의 타르타르산염으로서)과 메트포르민의 제형화는 WO 제2009/091663호에 기술되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.
- [0309] - (2S,4S)-1-[2-[(4-에톡시카보닐바이사이클로[2.2.2]옥트-1-일)아미노]아세틸]-4-플루오로피롤리딘-2-카보닐트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:
- [0310] 당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2005/075421호, US 제2008/146818호 및 WO 제2008/114857호에 기재되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.
- [0311] - 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 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 또는 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 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:
- [0312] 당해 화합물들 및 이들의 제조방법은 WO 제2009/084497호 및 WO 제2006/068163호에 각각 기재되어 있다. 이들 두 화합물을 사용하는 병용 요법은 WO 제2009/128360호에 기술되어 있다. 예를 들어 당해 화합물들 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.
- [0313] - (S)-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 {2-[(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸아미노]-2-메틸프로필}아미드(아나글립틴이라고도 불리움) 또는 약제학적으로 허용되는 염:
- [0314] 당해 화합물 및 이의 제조방법은 WO 제2004/067509호에 기술되어 있다. 이 화합물을 사용하는 병용 요법은 WO 제2009/139362호에 기술되어 있다. 예를 들어 당해 화합물 또는 이의 염의 제조방법, 제형화 방법 또는 용도에 대한 세부사항은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.
- [0315] 바람직하게는, DPP-4 억제제는 리나글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴, 카르메글립틴, 고소글립틴, 테네리글립틴, 멜로글립틴 및 두토글립틴 또는 앞서 언급된 DPP-4 억제제들 중 하나의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이들의 프로드럭으로 이루어진 G2 그룹으로부터 선택된다.
- [0316] 더욱 바람직하게는, DPP-4 억제제는 리나글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴, 테네리글립틴 및 두토글립틴 또는 앞서 언급된 DPP-4 억제제들 중 하나의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이들의 프로드럭으로 이루어진 G2 그룹으로부터 선택된다.
- [0317] 본 발명 내에서 특히 바람직한 DPP-4 억제제는 리나글립틴이다. 본 발명에서 사용된 용어 "리나글립틴"은 이의 수화물 및 용매화물 및 이의 결정 형태를 포함하는 리나글립틴 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 가리킨다. 결정 형태는 WO 제2007/128721호에 기술되어 있다. 리나글립틴의 제조방법은 예를 들면, 특허 출원 WO 제2004/018468호 및 WO 제2006/048427호에 기술되어 있다. 리나글립틴은, 유리한 약리학적 특성들, 수용체 선택성 및 유리한 부작용 프로파일과 함께 뛰어난 역가 및 장기간 지속되는 효과를 겸비하거나, 단일요법에서 및/또는 본 발명에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와 병용되는 경우 예기치 못한 치료적 이점 또는 개선을 제공하기 때문에, 구조적으로 필적할 만한 DPP-4 억제제들로부터 차별화된다.
- [0318] 모든 의심의 소지를 없애기 위해, 명시된 DPP-4 억제제에 관해 앞서 인용된 상기 문헌들 각각의 기재 내용은 구체적으로 이의 전문이 본원에 참조로서 인용된다.
- [0319] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 DPP-4 억제제를 단독 활성 성분으로서 포함하는 조성물(즉, 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제는 둘 다 존재하지 않음) 및/또는 각각 DPP-4 억제제를 단독으로 사용하는 단일요법에 관한 것이다.
- [0320] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제를 단독 활성 성분으로서 포함하는 조성물 또는 병용물(즉, 제3 당뇨병 치료제는 존재하지

않음) 및/또는 각각 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제를 사용하는 이중 병용 요법에 관한 것이다.

- [0321] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제를 포함하는 조성물 또는 병용물 및/또는 각각 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제를 사용하는 삼중 병용 요법에 관한 것이다.
- [0322] 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는 만성 신장 기능부전(예를 들면, 경증, 중등도 또는 중증 신부전 또는 말기 신장 질환)을 가진 2형 당뇨병 환자의 사구체 및/또는 세뇨관 기능을 현저하게 손상시키지 않고/않거나 신장 기능 장애(예를 들면, 경증, 중등도 또는 중증 신부전 또는 말기 신장 질환)를 가진 2형 당뇨병 환자에서 용량 조절될 필요가 없다는 특징을 가질 수 있다.
- [0323] 제2 당뇨병 치료제 및, 존재하는 경우, 제3 당뇨병 치료제는 비구아니드, 티아졸리딘디온, 설폰닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염으로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된다. 이하, 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제에 관한 바람직한 양태들을 설명한다.
- [0324] G3 그룹은 비구아니드를 포함한다. 비구아니드의 예로는 메트포르민, 펜포르민 및 부포르민이 있다. 바람직한 비구아니드는 메트포르민이다. DPP-4 억제제는 비구아니드, 특히 메트포르민과 병용되어 더욱 효율적인 당 조절을 제공할 수 있고/있거나 비구아니드와 함께 예를 들면, 체중을 감소시키도록 작용할 수 있으며, 이는 예를 들면, 통상적으로 2형 진성 당뇨병과 관련된 대사 증후군에 대해 포괄적인 유익한 효과를 갖는다.
- [0325] 본 발명에서 사용된 용어 "메트포르민"은 메트포르민 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드 염, 메트포르민(2:1) 푸마레이트 염 및 메트포르민(2:1) 석시네이트 염, 하이드로브로마이드 염, p-클로로페녹시 아세테이트 또는 엠보네이트 및 1염기성 및 2염기성 카복실산의 기타 공지된 메트포르민 염을 가리킨다. 본 발명에서 사용되는 메트포르민은 바람직하게는 메트포르민 하이드로클로라이드 염이다.
- [0326] G3 그룹은 티아졸리딘디온을 포함한다. 티아졸리딘디온(TZD)의 예로는 피오글리타존 및 로시글리타존이 있다. TZD 요법은 체중 증가 및 지방 재분포와 관계가 있다. 또한, TZD는 체액 잔류(fluid retention)를 일으키며, 울혈성 심부전 환자에게는 처방되지 않는다. TZD를 이용한 장기간의 치료는 골절 위험의 증가와도 관계가 있다. DPP-4 억제제는 티아졸리딘디온, 특히 피오글리타존과 병용되어 더욱 효율적인 당 조절을 제공할 수 있고/있거나 TZD를 이용한 치료의 부작용을 최소화할 수 있다.
- [0327] 본 발명에서 사용된 용어 "피오글리타존"은 이의 거울상이성질체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 피오글리타존 또는 하이드로클로라이드 염과 같은 약제학적으로 허용되는 이의 염을 가리킨다.
- [0328] 본 발명에서 사용된 용어 "로시글리타존"은 이의 거울상이성질체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 로시글리타존 또는 말레이이트 염과 같은 약제학적으로 허용되는 이의 염을 가리킨다.
- [0329] G3 그룹은 설폰닐우레아를 포함한다. 설폰닐우레아의 예로는 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드, 글리부리드, 글리속세피드 및 글리클라지드가 있다. 바람직한 설폰닐우레아는 톨부타미드, 글리퀴돈, 글리벤클라미드 및 글리메피리드, 특히 글리벤클라미드 및 글리메피리드이다. 설폰닐우레아의 효능은 치료가 경과되면서 점점 소멸되기 때문에, DPP-4 억제제와 설폰닐우레아와의 병용물은 더 우수한 당 조절이라는 추가적 이점을 환자에게 제공할 수 있다. 또한, 설폰닐우레아를 이용한 치료는 통상적으로 치료 경과에 걸친 점진적 체중 증가와 관계가 있으며, DPP-4 억제제는 설폰닐우레아를 이용한 치료의 부작용을 최소화할 수 있고/있거나 대사 증후군을 개선시킬 수 있다. 또한, DPP-4 억제제는 설폰닐우레아와 병용되어 설폰닐우레아의 또 다른 바람직하지 않은 부작용인 저혈당증을 최소화할 수 있다. 당해 병용물은 또한 설폰닐우레아의 용량 감소를 가능하게 할 수 있으며, 이는 또한 저혈당증 감소로 해석될 수 있다.
- [0330] 본 발명에서 사용된 용어 "글리벤클라미드", "글리메피리드", "글리퀴돈", "글리보르누리드", "글리클라지드", "글리속세피드", "톨부타미드" 및 "글리피지드"는 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 각각 지칭한다.
- [0331] G3 그룹은 글리니드를 포함한다. 글리니드의 예로는 나테글리니드, 레파글리니드 및 미티글리니드가 있다. 이들의 효능은 치료가 경과되면서 점점 소멸되기 때문에, DPP-4 억제제와 메글리티니드와의 병용물은 더 우수한 당 조절이라는 추가적 이점을 환자에게 제공할 수 있다. 또한, 메글리티니드를 이용한 치료는 통상적으로 치료 경과에 걸친 점진적 체중 증가와 관계가 있으며, DPP-4 억제제는 메글리티니드를 이용한 치료의 부작용

을 최소화할 수 있고/있거나 대사 증후군을 개선시킬 수 있다. 또한, DPP-4 억제제는 메글리티니드와 병용되어 메글리티니드의 또 다른 바람직하지 않은 부작용인 저혈당증을 최소화할 수 있다. 당해 병용물은 또한 메글리티니드의 용량 감소를 가능하게 할 수 있으며, 이는 또한 저혈당증 감소로 해석될 수 있다.

[0332] 본 발명에서 사용된 용어 "나테글리니드"는 이의 거울상이성질체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 나테글리니드 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염 및 이의 에스테르를 지칭한다.

[0333] 본 발명에서 사용된 용어 "레파글리니드"는 이의 거울상이성질체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 레파글리니드 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염 및 이의 에스테르를 지칭한다.

[0334] G3 그룹은 알파-글루코시다제 억제제를 포함한다. 알파-글루코시다제 억제제의 예로는 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨이 있다. DPP-4 억제제와 알파-글루코시다제 억제제의 병용물의 추가적 이점은 예를 들면 더 낮은 개별 약물 용량에서 더 효율적인 당 조절 및/또는 알파-글루코시다제 억제제의 바람직하지 않은 위장 부작용의 감소와 관련될 수 있다.

[0335] 본 발명에서 사용된 용어 "아카르보스", "보글리보스" 및 "미글리톨"은 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 각각 지칭한다.

[0336] G3 그룹은 GLP-1 동족체를 포함한다. GLP-1 동족체의 예로는 엑세나티드, 리라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드, 알비글루티드 및 릭시세나티드가 있다. DPP-4 억제제와 GLP-1 동족체의 병용물은 더 낮은 개별 약물 용량에서 우수한 당 조절을 달성할 수 있다. 또한, GLP-1 동족체의 체중 감소 능력은 DPP-4 억제제의 특성들과 함께 긍정적으로 작용할 수 있다. 한편, 예를 들면, 감소된 용량의 GLP-1 동족체가 DPP-4 억제제와 병용되어 적용되는 경우, 부작용(예를 들면, 메스꺼움, 구토 등의 위장 부작용)이 감소될 수 있다.

[0337] 본 발명에서 사용된 용어 그룹 "엑세나티드", "리라글루티드", "타스포글루티드", "세마글루티드", "알비글루티드" 및 "릭시세나티드"는 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 각각 지칭한다.

[0338] 하나의 양태(양태 E1)에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는, DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제가 바람직하게는 표 1의 항목들에 따라 선택된 것인, 병용물에 관한 것이다.

[0339] 표 1

DPP-4 억제제	제2 당뇨병 치료제
양태 B로부터 선택됨	G3 그룹으로부터 선택됨
양태 B로부터 선택됨	메트포르민
양태 B로부터 선택됨	피오글리타존
양태 B로부터 선택됨	로시글리타존
양태 B로부터 선택됨	글리벵클라미드
양태 B로부터 선택됨	글리메피리드
양태 B로부터 선택됨	글리퀴돈
양태 B로부터 선택됨	나테글리니드
양태 B로부터 선택됨	레파글리니드
양태 B로부터 선택됨	아카르보스
양태 B로부터 선택됨	보글리보스
양태 B로부터 선택됨	미글리톨
양태 B로부터 선택됨	엑세나티드
양태 B로부터 선택됨	리라글루티드
양태 B로부터 선택됨	타스포글루티드
양태 B로부터 선택됨	세마글루티드
양태 B로부터 선택됨	알비글루티드
양태 B로부터 선택됨	릭시세나티드
리나글립틴	G3 그룹으로부터 선택됨
리나글립틴	메트포르민
리나글립틴	피오글리타존
리나글립틴	로시글리타존
리나글립틴	글리벵클라미드
리나글립틴	글리메피리드
리나글립틴	글리퀴돈
리나글립틴	나테글리니드
리나글립틴	레파글리니드
리나글립틴	아카르보스
리나글립틴	보글리보스
리나글립틴	미글리톨
리나글립틴	엑세나티드
리나글립틴	리라글루티드
리나글립틴	타스포글루티드
리나글립틴	세마글루티드
리나글립틴	알비글루티드
리나글립틴	릭시세나티드
시타글립틴	G3 그룹으로부터 선택됨
시타글립틴	메트포르민
시타글립틴	피오글리타존
시타글립틴	로시글리타존
시타글립틴	글리벵클라미드
시타글립틴	글리메피리드
시타글립틴	글리퀴돈
시타글립틴	나테글리니드
시타글립틴	레파글리니드
시타글립틴	아카르보스
시타글립틴	보글리보스
시타글립틴	미글리톨
시타글립틴	엑세나티드
시타글립틴	리라글루티드
시타글립틴	타스포글루티드
시타글립틴	세마글루티드
시타글립틴	알비글루티드
시타글립틴	릭시세나티드
빌다글립틴	G3 그룹으로부터 선택됨

[0340]

빌다글렙틴	메트포르민
빌다글렙틴	피오글리타존
빌다글렙틴	로시글리타존
빌다글렙틴	글리벤클라미드
빌다글렙틴	글리메피리드
빌다글렙틴	글리퀴돈
빌다글렙틴	나테글리니드
빌다글렙틴	레파글리니드
빌다글렙틴	아카르보스
빌다글렙틴	보글리보스
빌다글렙틴	미글리톨
빌다글렙틴	엑세나티드
빌다글렙틴	리라글루티드
빌다글렙틴	타스포글루티드
빌다글렙틴	세마글루티드
빌다글렙틴	알비글루티드
빌다글렙틴	릭시세나티드
알로글렙틴	G3 그룹으로부터 선택됨
알로글렙틴	메트포르민
알로글렙틴	피오글리타존
알로글렙틴	로시글리타존
알로글렙틴	글리벤클라미드
알로글렙틴	글리메피리드
알로글렙틴	글리퀴돈
알로글렙틴	나테글리니드
알로글렙틴	레파글리니드
알로글렙틴	아카르보스
알로글렙틴	보글리보스
알로글렙틴	미글리톨
알로글렙틴	엑세나티드
알로글렙틴	리라글루티드
알로글렙틴	타스포글루티드
알로글렙틴	세마글루티드
알로글렙틴	알비글루티드
알로글렙틴	릭시세나티드
삭사글렙틴	G3 그룹으로부터 선택됨
삭사글렙틴	메트포르민
삭사글렙틴	피오글리타존
삭사글렙틴	로시글리타존
삭사글렙틴	글리벤클라미드
삭사글렙틴	글리메피리드
삭사글렙틴	글리퀴돈
삭사글렙틴	나테글리니드
삭사글렙틴	레파글리니드
삭사글렙틴	아카르보스
삭사글렙틴	보글리보스
삭사글렙틴	미글리톨
삭사글렙틴	엑세나티드
삭사글렙틴	리라글루티드
삭사글렙틴	타스포글루티드
삭사글렙틴	세마글루티드
삭사글렙틴	알비글루티드
삭사글렙틴	릭시세나티드
카르메글렙틴	G3 그룹으로부터 선택됨
카르메글렙틴	메트포르민
카르메글렙틴	피오글리타존

[0341]

카르메글립틴	로시글리타존
카르메글립틴	글리벵클라미드
카르메글립틴	글리메피리드
카르메글립틴	글리퀴돈
카르메글립틴	나테글리니드
카르메글립틴	레파글리니드
카르메글립틴	아카르보스
카르메글립틴	보글리보스
카르메글립틴	미글리톨
카르메글립틴	엑세나티드
카르메글립틴	리라글루티드
카르메글립틴	타스포글루티드
카르메글립틴	세마글루티드
카르메글립틴	알비글루티드
카르메글립틴	릭시세나티드
멜로글립틴	G3 그룹으로부터 선택됨
멜로글립틴	메트포르민
멜로글립틴	피오글리타존
멜로글립틴	로시글리타존
멜로글립틴	글리벵클라미드
멜로글립틴	글리메피리드
멜로글립틴	글리퀴돈
멜로글립틴	나테글리니드
멜로글립틴	레파글리니드
멜로글립틴	아카르보스
멜로글립틴	보글리보스
멜로글립틴	미글리톨
멜로글립틴	엑세나티드
멜로글립틴	리라글루티드
멜로글립틴	타스포글루티드
멜로글립틴	세마글루티드
멜로글립틴	알비글루티드
멜로글립틴	릭시세나티드
두토글립틴	G3 그룹으로부터 선택됨
두토글립틴	메트포르민
두토글립틴	피오글리타존
두토글립틴	로시글리타존
두토글립틴	글리벵클라미드
두토글립틴	글리메피리드
두토글립틴	글리퀴돈
두토글립틴	나테글리니드
두토글립틴	레파글리니드
두토글립틴	아카르보스
두토글립틴	보글리보스
두토글립틴	미글리톨
두토글립틴	엑세나티드
두토글립틴	리라글루티드
두토글립틴	타스포글루티드
두토글립틴	세마글루티드
두토글립틴	알비글루티드
두토글립틴	릭시세나티드
고소글립틴	G3 그룹으로부터 선택됨
고소글립틴	메트포르민
고소글립틴	피오글리타존
고소글립틴	로시글리타존
고소글립틴	글리벵클라미드

[0342]



고소글립틴	글리메피리드
고소글립틴	글리퀴돈
고소글립틴	나테글리나드
고소글립틴	레파글리나드
고소글립틴	아카르보스
고소글립틴	보글리보스
고소글립틴	미글리톨
고소글립틴	엑세나티드
고소글립틴	리라글루티드
고소글립틴	타스포글루티드
고소글립틴	세마글루티드
고소글립틴	알비글루티드
고소글립틴	릭시세나티드
테네글립틴	G3 그룹으로부터 선택됨
테네글립틴	메트포르민
테네글립틴	피오글리타존
테네글립틴	로시글리타존
테네글립틴	글리벵클라미드
테네글립틴	글리메피리드
테네글립틴	글리퀴돈
테네글립틴	나테글리나드
테네글립틴	레파글리나드
테네글립틴	아카르보스
테네글립틴	보글리보스
테네글립틴	미글리톨
테네글립틴	엑세나티드
테네글립틴	리라글루티드
테네글립틴	타스포글루티드
테네글립틴	세마글루티드
테네글립틴	알비글루티드
테네글립틴	릭시세나티드

[0343]

[0344] 특정 양태(양태 E2)에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는, DPP-4 억제제가 리나글립틴인 병용물에 관한 것이다. 양태 E2에 따르면, 제2 당뇨병 치료제는 바람직하게는 표 2의 항목들에 따라 선택된다.

[0345] 표 2

양태	제2 당뇨병 치료제
E2.1	G3 그룹으로부터 선택됨
E2.2	메트포르민
E2.3	피오글리타존
E2.4	로시글리타존
E2.5	글리벵클라미드
E2.6	글리메피리드
E2.7	글리퀴돈
E2.8	나테글리나드
E2.9	레파글리나드
E2.10	아카르보스
E2.11	보글리보스
E2.12	미글리톨
E2.13	엑세나티드
E2.14	리라글루티드
E2.15	타스포글루티드
E2.16	세마글루티드
E2.17	알비글루티드
E2.18	릭시세나티드
E2.19	인슐린 또는 인슐린 동족체
E2.20	GLP-1 또는 GLP-1 동족체

[0346]

[0347] 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제의 병용물은 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중 어느 하나만을 사용한 단일요법, 예를 들면, 메트포르민 단일요법, 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 사용한 이중 요법에 비해, 특히 본원에 기술된 바와 같은 환자에서의 당 조절을 개선시키는 것을 발견할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제의 삼중 병용물은 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나를 사용하거나 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 사용한 병용 요법에 비해, 특히 본원에 기술된 바와 같은 환자에서의 당 조절을 개선시키는 것을 발견할 수 있다. 개선된 당 조절은 혈당 저하의 증가 및 HbA1c 감소의 증가로서 측정된다. 환자, 특히 본원에 기술된 바와 같은 환자에서 단일요법을 사용하는 경우, 약물을 특정 최고 용량 이상으로 투여함으로써 당 조절을 현저하게 더 개선시킬 수가 없다. 또한, 최고 용량을 사용하여 장기간 치료하는 것은 잠재적 부작용 면에서 바람직하지 않을 수 있다. 따라서, DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나만을 사용하는 단일요법을 통해서 모든 환자에서 만족스러운 당 조절을 달성할 수 없다. 단일요법이 충분한 당 조절을 제공하지 못하는 경우, 이중 요법이 필요해질 수 있다. DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제로부터 선택된 두 가지 약제만을 사용하는 병용 요법으로도 모든 환자에서 및/또는 장시간에 걸쳐 충분한 당 조절을 수득할



수 없다. 이중 요법이 충분한 당 조절을 제공하지 못하는 경우, 삼중 요법이 필요해질 수 있다. 이러한 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서는 진성 당뇨병 진행이 지속될 수 있고, 대혈관 합병증과 같은 당뇨병 관련 합병증이 일어날 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물 뿐만 아니라 방법은, 예를 들면, 이중 병용 요법 또는 삼중 병용 요법의 경우, 각각, 병용 파트너들 중 하나만을 사용한 단일요법 또는 두 가지를 사용한 이중 요법에 비해, 더 많은 수의 환자에 대해 및 더 장시간의 치료적 처치에 대해 HbA1c 값을 원하는 목적 범위, 예를 들면, < 7% 및 바람직하게는 < 6.5%로 감소시킬 수 있다.

[0348] 또한, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제의 병용물은 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나 또는 심지어 상기 활성 성분들 중 둘 또는 셋의 용량 감소를 가능하게 하는 것으로 밝혀졌다. 용량 감소는, 그렇지 않으면, 하나 이상의 활성 성분을 높은 용량으로 사용한 요법에서의 부작용, 특히 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제에 의해 유발된 부작용에 잠재적으로 시달리게 될 환자에 대해 유익하다. 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 병용물 뿐만 아니라 방법은 더 적은 부작용을 나타냄으로써 치료를 더 잘 견딜 수 있게 하고 치료에 대한 환자 순응도를 개선시킨다.

[0349] 본 발명에 따른 DPP-4 억제제는 - 활성 GLP-1 수준의 증가를 통해 - 환자의 글루카곤 분비를 감소시킬 수 있다. 따라서, 이는 간의 당 생성을 제한할 것이다. 또한, DPP-4 억제제에 의해 일어난 활성 GLP-1 수준의 증가는 베타-세포 재생 및 신생에 유리한 영향을 미칠 것이다. DPP-4 억제제의 이러한 모든 특징들 때문에 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물 또는 방법은 매우 유용하고 치료학적으로 적절하게 될 수 있다.

[0350] 본 발명이 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자를 언급할 때, 이는 주로 사람에서의 치료 및 예방에 관한 것이지만, 약제학적 조성물은 포유동물에서의 수의학에서도 상응하게 사용될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 성인 환자는 바람직하게는 18세 이상 연령의 사람이다. 또한, 본 발명의 범위 내에서, 환자는 청소년기의 사람, 즉 10 내지 18세 미만 연령, 바람직하게는 13 내지 18세 미만 연령의 사람이다.

[0351] 하나의 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들은, 상기 환자가 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지 및/또는 상기 환자가 TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지를 결정함으로써 식별될 수 있다.

[0352] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들은, 상기 환자가 각각의 야생형 유전자형 환자인지, 특히 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지를 결정함으로써 식별될 수 있다.

[0353] 본원에 기술된 바와 같은 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자의 특정한 하위-집단은, TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP), 특히 rs7903146, rs12255372 및 rs10885406, 특히 rs7903146으로부터 선택된 SNP를 갖는 환자, 더욱 구체적으로는, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 유전자형 또는 TT 유전자형) 환자를 나타낸다.

[0354] 본원에 기술된 바와 같은 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자의 또 다른 특정한 하위-집단은 TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형을 보유한 환자를 나타낸다.

[0355] 따라서, 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성) 및/또는 TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, SNP)를 갖고 있는 것으로 진단된, 특히 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형인 것으로 진단된, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 적합하다.

[0356] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은, 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형을 갖는 것으로 진단된, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 특히 적합하다.

[0357] 본 발명의 한 하위-측면에서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은, TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP), 예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 적어도 하나의 SNP, 예를 들면, rs7903146을 갖는 것으로 진단된 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자, 특히, rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 또는 TT 유전자형) 환자, 이들 중에서도 더 특별하게는, rs7903146의 T 대립형질을 하나 보유한(즉, CT 위험 유전자형) 환자, 이들 중에서 이보다 덜 특별하게는, rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유한(즉, TT 고 위험 유전자형) 환자에게 적합하다.

[0358] 본 발명의 또 다른 하위-측면에서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 TCF7L2에서의 rs7903146의 야생형 C 대

립형질을 2개 보유한(즉, CC 유전자형) 것으로 진단된, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 특히 유리하다.

- [0359] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 과체중 및 비만, 특히 I종 비만, II종 비만, III종 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 진단받은, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들에게 적합하다. 또한, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 체중 증가가 금기되어 있는 환자들에게 적합하다. 상기 요법에서의 모든 체중 증가 효과, 예를 들면, 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 투여로 인한 체중 증가 효과는 이로써 약화되거나 심지어 방지될 수 있다.
- [0360] 본 발명의 추가의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물은, 특히 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈(HbA1c) 감소의 관점에서 당 조절에 관해 매우 양호한 효능을 나타낸다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물을 투여함으로써, 바람직하게는 1.0% 이상, 더욱 바람직하게는 2.0% 이상, 특히 더 바람직하게는 3.0% 이상의 HbA1c 감소를 달성할 수 있고, 상기 감소는 특히 1.0% 내지 3.0% 범위 내이다.
- [0361] 추가로, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 다음 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게 적용될 수 있다:
- [0362] (a) 110mg/dl 초과 또는 100mg/dl 초과, 특히 125mg/dl 초과,의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,
- [0363] (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈장 당,
- [0364] (c) 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상, 특히 7.5% 이상, 더욱 특히 8.0% 이상의 HbA1c 값.
- [0365] 본 발명은 또한 2형 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전단계의 초기 징후를 나타내는 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물 또는 병용물의 용도를 기재한다. 이와 같이, 본 발명은 당뇨병 예방을 또한 포함한다. 따라서, 앞서 언급된 당뇨병 전단계의 징후가 나타나자마자 당 조절 개선을 위해 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용하는 경우, 현증 2형 진성 당뇨병의 발병이 지연되거나 예방될 수 있다.
- [0366] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물은 인슐린 의존성을 갖는 환자, 즉 인슐린 또는 인슐린 유도제 또는 인슐린 대체물 또는 인슐린 또는 이의 유도제 또는 대체물을 포함하는 제형으로 치료되거나 또는 그렇지 않으면 치료될 것이거나 치료가 필요한 환자의 치료에 특히 적합하다. 상기 환자로는 2형 당뇨병 환자 및 1형 당뇨병 환자가 포함된다.
- [0367] 따라서, 본 발명의 양태에 따르면, 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 병용 투여함을 특징으로 하는, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성, 대사 증후군 및/또는 2형 진성 당뇨병 또는 1형 진성 당뇨병을 진단받은 환자에서 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0368] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 2형 진성 당뇨병이 있는 환자, 특히 성인 환자에서 식이와 운동에 대한 부가요법으로서의 당 조절 개선 방법이 제공된다.
- [0369] 추가로, 본 발명의 특정 양태에서, 본 발명에 따른 치료적 또는 예방적 방법 및/또는 용도는, 대사 질환과 관련된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는 환자 및/또는 TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는 환자에게 적합하다.
- [0370] 이러한 맥락에서, 상기 및 하기한 환자들의 하위-집단은 TCF7L2 위험 유전자형 환자, 예를 들면, TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP), 특히 rs7903146, rs12255372 및 rs10885406 으로부터 선택된 적어도 하나의 SNP, 특히 rs7903146을 갖는 환자를 나타낸다. 더욱 특히, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 유전자형 또는 TT 유전자형) 환자, 특히, TCF7L2의 rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유한(즉, TT 유전자형) 환자는 췌장 베타 세포에서의 증가된 TCF7L2 발현, 인슐린 분비 장애, 인크레틴 효과, 간의 당 생성 속도 상승 및/또는 당뇨병에 대해 매우 민감하다. rs7903146 TCF7L2의 T 대립형질은 인크레틴 호르몬의 인슐린 분비촉진 작용 장애, 혈장 인슐린 및 글루카곤의 감소된 24시간 프로파일, 및 간의 당 생성 증가와 관련이 있다.
- [0371] 따라서, 본 발명은 또한, TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP), 특히

rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 적어도 하나의 SNP, 특히 rs7903146을 갖는 환자, 더욱 구체적으로는, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유한(즉, CT 유전자형 또는 TT 유전자형) 환자, 특히, TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 하나 보유한(즉, CT 유전자형) 환자, 또는 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유한(즉, TT 유전자형) 환자에서, 본원에 언급된 질환, 장애 또는 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물, 약제학적 조성물 또는 병용물을 포함한다.

[0372] 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자로는, 백인, 북유럽인, 동아시아인, 인도인 및/또는 아프리카인 혈통의 환자들이 비제한적으로 포함된다.

[0373] 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도를 필요로 하는 환자에게 적용하기 위한 본 발명에 따른 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도를 포함하며, 상기 방법 또는 용도는, 상기 환자가 TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지를 결정하는 단계를 포함한다.

[0374] 상기 환자가 TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 환자인지 또는 상기 환자가 야생 유전자형 환자인지, 특히 상기 환자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 야생 유전자형 환자인지를 결정하거나 진단하는 것은, 상기 또는 하기된 바와 같은 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도(예를 들면, 당뇨병의 치료 또는 당 조절의 개선)에서, DPP-4 억제제(또는 DPP-4 억제제와 본원에 정의된 바와 같은 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제와의 병용물)를 이용한 치료에 대해 상기 환자의 유리한 치료적 및/또는 예방적 반응의 가능성을 측정하고(예를 들면, 가능성이 증가되거나, 감소되거나, 전혀 없음), 이에 따라 이러한 치료에 민감한 대상자를 식별하는 데 사용될 수 있다.

[0375] 따라서, 더 나아가, 본 발명의 또 다른 양태에서, DPP-4 억제제(또는 DPP-4 억제제와 본원에 기술된 바와 같은 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제와의 병용물)의 약제학적으로 허용되는 양을 대상자(특히 당뇨병 환자)에게 투여하는 것에 대한 유리한 반응의 가능성의 확률을 측정(예를 들면, 가능성이 증가되거나, 감소되거나, 전혀 없음)하는 방법이 제공되며, 상기 방법은, 상기 대상자가 TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 상기 대상자가 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형 대상자인지를 결정하거나, 상기 대상자가 TCF7L2 야생 유전자형 대상자인지를 결정(특히, 상기 대상자가 TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형 대상자인지를 시험)하는 단계를 포함한다.

[0376] 본 발명의 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 상기 또는 하기된 바와 같은 치료적 또는 예방적 방법(특히 2형 당뇨병 및/또는 비만의 치료 또는 예방)에 사용하기 위한 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공하는 것으로, 상기 방법은,

[0377] (i) 상기 치료적 및/또는 예방적 방법에 민감한 대상자를 식별하고[상기 식별은, 상기 대상자가 TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 유전자에서 변이(들)(예를 들면, 다형성)를 갖고 있는지, 특히 상기 대상자가 본원에 기술된 바와 같은 임의의 TCF7L2 위험 유전자형 대상자인지, 더욱 구체적으로는 그/그녀가 TCF7L2를 암호화하는 유전자에 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)(특히, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 적어도 하나의 SNP, 특히 rs7903146)을 갖고 있는지, 예를 들면, 상기 대상자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 적어도 하나 보유하고 있는지, 예를 들면, 상기 환자가 CT 유전자형 대상자인지(즉, 상기 대상자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 하나 보유하고 있는지) 또는 상기 대상자가 TT 유전자형 대상자인지(즉, 상기 대상자가 TCF7L2의 SNP rs7903146의 T 대립형질을 2개 보유하고 있는지)를 시험하거나, 상기 대상자가 TCF7L2 야생 유전자형 대상자인지, 특히 상기 대상자가 TCF7L2 rs7903146 CC 야생 유전자형 대상자인지를 시험하고; 이에 따라 상기 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물을 이용한 상기 대상자의 치료적 또는 예방적 치료로부터 수득된 유리한 반응(예를 들면, HbA1c의 유리한 변화)의 가능성의 확률을 측정함을 포함한다],

[0378] (ii) 상기 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물을 이용한 치료적 또는 예방적 치료로부터 수득된 유리한 반응(예를 들면, HbA1c의 유리한 변화)의 가능성의 확률이 높은 것으로 측정된 대상자에게 상기 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물의 유효량을 투여함을 포함한다.

[0379] 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도를 필요로 하는 환자에게 적용하기 위한 본 발명에 따른 치료적 및/또는 예방적 방법 또는 용도를 제공하는 것으로, 상기 방법 또는 용도는,

- [0380] - 2형 진성 당뇨병을 가진 개체로부터 핵산 시료를 획득하고 분석하는 단계,
- [0381] - 환자의 시료에서 TCF7L2 유전자의 rs7903146에서의 TT 또는 CT 또는 CC 대립형질 유전자형을 검출함(여기서, 상기 TT, CT 또는 CC 유전자형의 존재는 상기 치료에 대한 효능을 나타내고/내거나, 임의로, 상기 TT 유전자형의 존재는 유리한 반응의 감소된 가능성을 나타내고/내거나 상기 CC 유전자형의 존재는 상기 치료에 대한 유리한 반응의 증가된 가능성을 나타낸다)을 포함하는, DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴) 또는 상기 DPP-4 억제제와 하나 이상의 기타 활성 물질(예를 들면, 당뇨병 치료제)의 병용물을 이용한 치료에 대한 효능 및/또는 임의로 유리한 반응(예를 들면, HbA1c의 유리한 변화와 같은 당 조절의 제공에서의 유리한 반응)의 가능성의 확률을 측정하는 단계 및
- [0382] - DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴) 또는 상기 DPP-4 억제제와 하나 이상의 기타 활성 물질(예를 들면, 당뇨병 치료제)의 병용물의 치료적 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0383] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용함으로써, 불충분한 당 조절을 갖는 환자, 특히 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제의 병용물을 이용한 치료, 예를 들면, 메트포르민, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존) 또는 설폰닐우레아를 이용한 최대 내약 용량의 경구 단일요법, 또는 메트포르민과 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존)의 병용물, 메트포르민과 설폰닐우레아의 병용물 또는 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존)과 설폰닐우레아의 병용물을 이용한 치료에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서도 당 조절의 개선이 달성될 수 있음을 발견할 수 있다.
- [0384] 또한, 본 발명에 따른 병용물을 사용함으로써, 불충분한 당 조절을 갖는 환자, 특히 DPP-4 억제제 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제의 병용물을 이용한 치료, 예를 들면, DPP-4 억제제를 이용한 최대 내약 용량의 경구 단일요법 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제의 이중 병용물을 이용한 치료에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서도 당 조절의 개선이 달성될 수 있음을 발견할 수 있다.
- [0385] 메트포르민에 관한 최대 내약 용량은, 예를 들면, 1일 2000mg 또는 1일 1500mg(예를 들면, 아시아 국가들에서) 또는 1일 3회 850mg 또는 이의 임의의 동등량이다.
- [0386] 따라서, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 다음 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게 적용될 수 있다:
- [0387] (a) 식이와 운동만을 행한, 불충분한 당 조절,
- [0388] (b) 메트포르민, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존), 설폰닐우레아, GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 또는 인슐린 또는 인슐린 동족체를 이용한 단일요법, 특히 최대 내약 용량의 메트포르민, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존) 또는 설폰닐우레아를 이용한 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,
- [0389] (c) 메트포르민, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존), 설폰닐우레아, GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2종의 제제를 이용한 병용 요법, 예를 들면, 메트포르민/피오글리타존, 메트포르민/설폰닐우레아, 메트포르민/인슐린, 설폰닐우레아/피오글리타존, 설폰닐우레아/인슐린 및 피오글리타존/인슐린으로부터 선택된 이중 병용물을 이용한 병용 요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절.
- [0390] 본 발명에 따른 이중 또는 삼중 병용 방법 및/또는 용도는 또한 하기 상태 (e) 또는 (f)를 각각 나타내는 환자들에게 적용될 수 있다:
- [0391] (d) DPP-4 억제제를 이용한 경구 단일요법, 특히 최대 내약 용량의 DPP-4 억제제를 이용한 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,
- [0392] (e) DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 (경구) 병용 요법, 특히 상기 병용 파트너들 중 적어도 하나의 최대 내약 용량에서의 경구 이중 요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절.
- [0393] 본 발명의 한 양태에서, 약제학적 조성물 또는 병용물은 다음 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0394] - 인슐린 저항성,
- [0395] - 고인슐린혈증,



- [0396] - 당뇨병 전단계,
- [0397] - 2형 진성 당뇨병, 특히 후기 단계 2형 진성 당뇨병,
- [0398] - 1형 진성 당뇨병.
- [0399] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물은 다음 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0400] (a) 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- [0401] (b) 트리글리세라이드 혈중 농도  $\geq 150\text{mg/dl}$ ,
- [0402] (c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우  $< 40\text{mg/dl}$ , 남성 환자의 경우  $< 50\text{mg/dl}$ ,
- [0403] (d) 수축기 혈압  $\geq 130\text{mmHg}$  및 확장기 혈압  $\geq 85\text{mmHg}$ ,
- [0404] (e) 공복 혈당 수준  $\geq 110\text{mg/dl}$  또는  $\geq 100\text{mg/dl}$ .
- [0405] 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군을 진단받은 환자는 심혈관 질환, 예를 들면, 심근 경색증, 관상동맥 심장 질환, 심부전, 혈전색전증 발병의 위험이 증가하는 것으로 사료된다. 본 발명에 따른 당 조절은 심혈관 위험의 감소를 유도할 수 있다.
- [0406] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법은 장기 이식 후의 환자, 특히 다음 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0407] (a) 고령, 특히 50세 이상의 나이,
- [0408] (b) 남성,
- [0409] (c) 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- [0410] (d) 이식전 당뇨병,
- [0411] (e) 면역억제 요법.
- [0412] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물은, 특히 이 중의 DPP-4 억제제 때문에, 양호한 안전성 프로파일을 나타낸다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 또 다른 당뇨병 치료 약물, 예를 들면, 메트포르민을 사용한 단일요법이 금기되는 환자 및/또는 치료적 용량에서 이러한 약물에 대해 불내성을 갖는 환자에게 적용될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 신부전 또는 신장 질환, 심장 질환, 심부전, 간 질환, 폐 질환, 이화 상태 및/또는 락트산증의 장애들 중의 하나 이상에 대한 위험 증가를 나타내거나 상기 위험 증가를 갖는 환자, 또는 임신 중이거나 수유 중인 여성 환자에 유리하게 적용될 수 있다.
- [0413] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여는 저혈당증 위험을 전혀 나타내지 않거나 낮게 나타낸다는 것을 발견할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 저혈당증 위험 증가를 나타내거나 저혈당증 위험 증가를 갖는 환자에도 유리하게 적용될 수 있다.
- [0414] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물은 상기 및 하기된 바와 같은 질환 및/또는 상태의 장기간의 치료 또는 예방, 특히 2형 진성 당뇨병 환자의 장기간의 당 조절에 특히 적합하다.
- [0415] 상기 및 하기 사용된 바와 같은 용어 "장기간"은 12주 초과, 바람직하게는 25주 초과, 더욱 바람직하게 1년 초과 기간 내의 환자의 치료 또는 투여를 나타낸다.
- [0416] 따라서, 본 발명의 특정 양태는 2형 진성 당뇨병 환자, 특히 후기 단계 2형 진성 당뇨병 환자, 특히 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만을 추가적으로 진단받은 환자에서의 당 조절 개선, 특히 장기간의 당 조절 개선을 위한 요법, 바람직하게는 경구 요법을 위한 방법을 제공한다.
- [0417] 앞서 언급된 효과들은, DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면, 하나의 단일 제형 또는 2 또는 3개의 개별 제형으로 동시에 함께 투여하는 경우, 및/또는 예를 들면, 이들을 2 또는 3개의 개별 제형으로 순차적으로 교대 투여하는 경우 둘 다에서 관찰된다.
- [0418] 본 발명 내에서, 병용 또는 병용 사용은 상기 성분들을 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로, 시차를 두어, 또는 교대로 투여하는 것을 고려하는 것으로 이해된다. DPP-4 억제제와 기타 활성 물질(들)은 단일 용량형으로 또는 각각 개별 용량형으로 투여될 수 있음을 알 것이다.

- [0419] 본 문맥에서, "병용" 또는 "병용된"은 본 발명의 의미 내에서 고정 및 비-고정 형태 및 용도를 또한 비제한적으로 포함한다.
- [0420] 환자에게 투여되는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 양 및 본 발명에 따른 치료 또는 예방에 사용하는 데 필요한 양은 투여 경로, 치료 또는 예방이 필요한 상태의 성질 및 중증도, 환자의 연령, 체중 및 상태, 동시에 사용되는 약제에 따라 달라지며, 궁극적으로는 주치의의 재량에 따르는 것으로 이해된다. 그러나, 일반적으로 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제는 이들의 투여에 의해 치료 환자의 당 조절이 개선되기에 충분한 양으로 약제학적 조성물, 병용물 또는 용량형에 포함된다.
- [0421] 이하, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법 및 용도에 사용되는 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 양의 바람직한 범위를 설명한다. 상기 범위는 성인 환자, 특히 사람, 예를 들면, 체중 약 70kg의 사람에 대해 1일 투여되는 양을 말하며, 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 투여에 대해 및 기타 투여 경로 및 환자의 연령에 대해 상응하게 조정될 수 있다. 용량 및 양 범위는 개개의 활성 부분(moiety)에 대해 산출된다. 유리하게는, 본 발명에 따른 병용 요법은 단일요법 또는 통상의 치료법에서 사용되는 개별적인 DPP-4 억제제 및/또는 개별적인 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 양보다 더 낮은 용량을 사용함으로써, 이들 약제들이 단일요법으로서 사용되는 경우에 초래되는 가능한 독성 및 해로운 부작용을 방지한다.
- [0422] 본 발명의 범위 내에서, 약제학적 조성물 또는 병용물은 바람직하게는 경구 투여된다. 기타의 투여 형태도 가능하며, 이는 아래에 설명된다. 바람직하게, DPP-4 억제제 및/또는 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제를 포함하는 하나 이상의 용량형은 경구용이거나 또는 통상적으로 널리 공지되어 있다.
- [0423] 일반적으로, 본 발명의 병용물, 병용 방법 또는 병용 사용에서의 DPP-4 억제제의 양은 바람직하게는 상기 DPP-4 억제제를 사용하는 단일요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/5 내지 1/1 범위이다.
- [0424] 경구 투여되는 경우 리나글립틴의 바람직한 용량 범위는 1일 0.5mg 내지 10mg, 바람직하게는 2.5mg 내지 10mg, 가장 바람직하게는 1일 1mg 내지 5mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 0.5 내지 10mg, 특히 1 내지 5mg이다. 특정 용량 강도의 예는 1mg, 2.5mg, 5mg 또는 10mg이다. 활성 성분의 적용은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다. 리나글립틴을 위한 적합한 제형은 출원 WO 제 2007/128724호에 기재된 제형들일 수 있으며, 상기 출원의 기재 내용은 이의 전문이 본원에 인용된다.
- [0425] 리나글립틴/메트포르민 즉시 방출성(IR: immediate release) 이중 고정 용량 병용물(정제)의 통상의 용량 강도는 2.5/500mg, 2.5/850mg 및 2.5/1000mg이며, 이는 1일 1 내지 3회, 특히 1일 2회 투여될 수 있다.
- [0426] 리나글립틴/메트포르민 연장 방출성(XR: extended release) 이중 고정 용량 병용물(정제)의 통상의 용량 강도는 5/500mg, 5/1000mg 및 5/1500mg(이는 1일 1 내지 2회, 특히 1일 1회 투여될 수 있으며, 바람직하게는 저녁에 식사와 함께 섭취된다)이거나, 2.5/500mg, 2.5/750mg 및 2.5/1000mg(이는 1일 1 내지 2회, 특히 1일 1회 2정 투여될 수 있으며, 바람직하게는 저녁에 식사와 함께 섭취된다)이다.
- [0427] 경구 투여되는 경우 시타글립틴의 바람직한 용량 범위는 1일 10 내지 200mg, 특히 25 내지 150mg이다. 시타글립틴의 권장 용량은 활성 부분(유리 염기 무수물)에 대해 산출시 1일 1회 100mg 또는 1일 2회 50mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 10 내지 150mg, 특히 25 내지 100mg이다. 이의 예는 25mg, 50mg, 75mg 또는 100mg이다. 활성 성분의 적용은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다. 동등량의 시타글립틴 염, 특히 시타글립틴 포스페이트 일수화물을 이에 상응하게 산출할 수 있다. 신부전 환자에게는 바람직하게는 조절된 용량, 예를 들면, 25 내지 50mg의 시타글립틴이 사용된다.
- [0428] 경구 투여되는 경우 빌다글립틴의 바람직한 용량 범위는 1일 10 내지 150mg, 특히 1일 25 내지 150mg, 25 내지 100mg 또는 25 내지 50mg 또는 50 내지 100mg이다. 예를 들어, 빌다글립틴의 1일 용량은 50mg 또는 100mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 10 내지 150mg, 특히 25 내지 100mg이다. 이의 예는 25mg, 50mg, 75mg 또는 100mg이다. 활성 성분의 적용은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다.
- [0429] 경구 투여되는 경우 알로글립틴의 바람직한 용량 범위는 1일 5 내지 250mg, 특히 1일 10 내지 150mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 5 내지 150mg, 특히 10 내지 100mg이다. 이의 예는 10mg, 12.5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg 및 100mg이다. 활성 성분의 적용은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다.



- [0430] 경구 투여되는 경우 삭사글립틴의 바람직한 용량 범위는 1일 2.5 내지 100mg, 특히 1일 2.5 내지 50mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 2.5 내지 100mg, 특히 2.5 내지 50mg이다. 이의 예는 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg 및 100mg이다. 활성 성분의 적용은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다.
- [0431] 경구 투여되는 경우 두토글립틴의 바람직한 용량 범위는 1일 50 내지 400mg, 특히 1일 100 내지 400mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 50 내지 400mg이다. 이의 예는 50mg, 100mg, 200mg, 300mg 및 400mg이다. 활성 성분의 적용은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다.
- [0432] 본 발명의 DPP-4 억제제의 특정 양태는 낮은 용량 수준, 예를 들면, 환자 1명당 1일 < 100mg 또는 < 70mg, 바람직하게는 환자 1명당 1일 < 50mg, 더욱 바람직하게는 < 30mg 또는 < 20mg, 특히 더 바람직하게는 1mg 내지 10mg(필요한 경우, 동일한 크기를 가질 수 있는 1개 내지 4개의 단일 용량, 특히 1개 또는 2개의 단일 용량으로 나뉘), 특히 1mg 내지 5mg(더욱 특히 5mg)의 용량 수준에서, 음식과 함께 또는 음식 없이, 우세하게는 1일 1회, 더욱 우세하게는 하루 중 아무 때나 1일 1회 경구 투여되는 경우, 치료적으로 효과적인 경구 투여용 DPP-4 억제제에 관한 것이다. 따라서, 예를 들어, 경구 1일 용량 5mg의 BI 1356은 음식과 함께 또는 음식 없이 하루 중 아무 때나 1일 1회 투약 용법으로(즉, 5mg BI 1356 1일 1회) 또는 1일 2회 투약 용법으로(즉, 2.5mg BI 1356 1일 2회) 제공될 수 있다.
- [0433] 일반적으로, 본 발명의 병용물, 병용 방법 및/또는 병용 사용에서 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 양은 바람직하게는 상기 당뇨병 치료제를 사용하는 단일요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/5 내지 1/1 범위이다. 개별적인 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제를 단일요법에 비해 더 낮은 용량으로 사용함으로써, 이들 약제들이 단일요법으로서 사용되는 경우에 초래되는 가능한 독성 및 해로운 부작용을 방지하거나 최소화할 수 있다.
- [0434] 경구 투여되는 경우 메트포르민의 바람직한 용량 범위는 1일 250 내지 3000mg, 특히 500 내지 2000mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 각각 250 내지 1000mg, 특히 500 내지 1000mg 또는 250 내지 850mg이다. 이의 예는 500mg, 750mg, 850mg 또는 1000mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다. 예를 들어, 500mg, 750mg 및 850mg의 양은 바람직하게는 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 투약을 필요로 하며, 1000mg의 양은 바람직하게는 1일 1회 또는 1일 2회 투약을 필요로 한다. 특정한 제어 방출성 또는 지속(sustained) 방출성 제형은 1일 1회 투약을 가능하게 한다. 메트포르민은 예를 들면, 상품명 GLUCOPHAGE<sup>TM</sup>, GLUCOPHAGE-D<sup>TM</sup> 또는 GLUCOPHAGE-XR<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0435] 경구 투여되는 경우 피오글리타존의 바람직한 용량 범위는 1일 5 내지 50mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 각각 5 내지 50mg, 10 내지 45mg 및 15 내지 45mg이다. 이의 예는 15mg, 30mg 또는 45mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회 또는 2회, 특히 1일 1회이다. 피오글리타존은 예를 들면, 상품명 ACTOS<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0436] 경구 투여되는 경우 로시글리타존의 바람직한 용량 범위는 1일 1mg 내지 10mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 1 내지 10mg, 2 내지 8mg, 4 내지 8mg 및 1 내지 4mg이다. 이의 예는 1mg, 2mg, 4mg 또는 8mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회 또는 2회이다. 바람직하게는, 용량은 1일 8mg을 초과하지 않아야 한다. 로시글리타존은 예를 들면, 상품명 AVANDIA<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0437] 경구 투여되는 경우 티아졸리딘디온(상술된 바와 같은 피오글리타존 또는 로시글리타존 이외)의 바람직한 용량 범위는 1일 2 내지 100mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 각각 2 내지 100mg, 1 내지 50mg 및 1 내지 33mg이다.
- [0438] 경구 투여되는 경우 글리벤클라미드의 바람직한 용량 범위는 1일 0.5 내지 15mg, 특히 1 내지 10mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 0.5 내지 5mg, 특히 1 내지 4mg이다. 이의 예는 1.0mg, 1.75mg 및 3.5mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다. 글리벤클라미드는 예를 들면, 상품명 EUGLUCON<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0439] 경구 투여되는 경우 글리메피리드의 바람직한 용량 범위는 1일 0.5 내지 10mg, 특히 1 내지 6mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 0.5 내지 10mg, 특히 1 내지 6mg이다. 이의 예는 1mg, 2mg, 3mg, 4mg 및 6mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회, 바람직하게는 1일 1회이다. 글리메피

리드는 예를 들면, 상품명 AMARYL<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

- [0440] 경구 투여되는 경우 글리퀴돈의 바람직한 용량 범위는 1일 5 내지 150mg, 특히 15 내지 120mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 5 내지 120mg, 특히 5 내지 30mg이다. 이의 예는 10mg, 20mg 및 30mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 글리퀴돈은 예를 들면, 상품명 GLURENORM<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0441] 경구 투여되는 경우 글리보르누리드의 바람직한 용량 범위는 1일 5 내지 75mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 5 내지 75mg, 특히 10 내지 50mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다.
- [0442] 경구 투여되는 경우 글리클라지드의 바람직한 용량 범위는 1일 20 내지 300mg, 특히 40 내지 240mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 20 내지 240mg, 특히 20 내지 80mg이다. 이의 예는 20mg, 30mg, 40mg 및 50mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다.
- [0443] 경구 투여되는 경우 글리속세피드의 바람직한 용량 범위는 1일 1 내지 20mg, 특히 1 내지 16mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 1 내지 8mg, 특히 1 내지 4mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다.
- [0444] 경구 투여되는 경우 톨부타미드의 바람직한 용량 범위는 1일 100 내지 3000mg, 바람직하게는 500 내지 2000mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 100 내지 1000mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회 또는 2회이다.
- [0445] 경구 투여되는 경우 글리피지드의 바람직한 용량 범위는 1일 1 내지 50mg, 특히 2.5 내지 40mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 각각 1 내지 50mg, 0.5 내지 25mg 및 0.3 내지 17mg이다.
- [0446] 경구 투여되는 경우 나테글리니드의 바람직한 용량 범위는 1일 30 내지 500mg, 특히 60 내지 360mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 30 내지 120mg이다. 이의 예는 30mg, 60mg 및 120mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다. 나테글리니드는 예를 들면, 상품명 STARLIX<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0447] 경구 투여되는 경우 레파글리니드의 바람직한 용량 범위는 1일 0.1 내지 16mg, 특히 0.5 내지 6mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 0.5 내지 4mg이다. 이의 예는 0.5mg, 1mg, 2mg 또는 4mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 레파글리니드는 예를 들면, 상품명 NOVONORM<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0448] 경구 투여되는 경우 아카르보스의 바람직한 용량 범위는 1일 50 내지 1,000mg, 특히 50 내지 600mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 50 내지 150mg이다. 이의 예는 50 및 100mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 아카르보스는 예를 들면, 상품명 Glucobay<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0449] 경구 투여되는 경우 보글리보스의 바람직한 용량 범위는 1일 100 내지 1000mg, 특히 200 내지 600mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 50 내지 300mg이다. 이의 예는 50mg, 100mg, 150mg, 200mg 및 300mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 보글리보스는 예를 들면, 상품명 Basen<sup>TM</sup> 또는 Voglisian<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0450] 경구 투여되는 경우 미글리톨의 바람직한 용량 범위는 1일 25 내지 500mg, 특히 25 내지 300mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 25 내지 100mg이다. 이의 예는 25mg, 50mg 및 100mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 미글리톨은 예를 들면, 상품명 Glyset<sup>TM</sup>로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0451] GLP-1 동족체, 특히 엑세나티드의 바람직한 용량 범위는 1일 5 내지 30 $\mu$ g, 특히 5 내지 20 $\mu$ g이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 5 내지 10 $\mu$ g이다. 이의 예는 5 $\mu$ g 및 10 $\mu$ g이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 피하 주사로 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 수행된다. 엑세나티드는 예를 들면, 상품명 Byetta<sup>TM</sup>로 시판

되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다. 장기간 작용성의 제형, 바람직하게는 주당 1회 피하 주사하기 위한 장기간 작용성의 제형은 0.1 내지 3.0mg, 바람직하게는 0.5 내지 2.0mg의 엑세나티드를 포함한다. 예를 들면, 0.8mg 및 2.0mg이다. 엑세나티드의 장기간 작용성의 제형의 예는 Byetta LAR<sup>TM</sup>이다.

[0452] 리라글루티드의 바람직한 용량 범위는 1일 0.5 내지 3mg, 특히 0.5 내지 2mg이다. 약제학적 조성물 중의 바람직한 범위의 양은 0.5 내지 2mg이다. 이의 예는 0.6mg, 1.2mg 및 1.8mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 피하 주사로 1일 1회 또는 2회 수행된다.

[0453] 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법 및 용도에서의 DPP-4 억제제 및 제2 치료제 및/또는 제3 치료제의 양은 상기 제공된 바와 같은 각각의 용량 범위에 상응한다. 예를 들어, 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도에서의 바람직한 용량 범위는 리나글립틴 0.5 내지 10mg(특히 1 내지 5mg, 더욱 특히 2.5mg 또는 5mg)의 양 및/또는 메트포르민 250 내지 1000mg(특히 500mg, 850mg 또는 1000mg)의 양이다. 1일 1회 또는 2회의 경구 투여가 바람직하다.

[0454] 본 발명에 따른 병용 방법 및 병용 사용에서 DPP-4 억제제 및 제2 치료제 및/또는 제3 치료제는 활성 성분들이 동시에, 즉 일제히, 또는 본질적으로 동시에 투여되는 방식 또는 먼저 하나 또는 둘의 활성 성분이 투여되고 일정 시간 후 나머지 둘 또는 하나의 활성 성분이 투여되는, 즉 세 활성 성분 중 둘 이상이 순차적으로 투여되는, 교대로 투여되는 방식을 포함하는 병용 방식으로 투여되지만, 이에 제한되지는 않는다. 상기 시간은 30분 내지 12시간 범위일 수 있다. 병용 또는 교대 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회일 수 있다.

[0455] DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 병용 투여에 관해, 3개 활성 성분 모두는 하나의 단일 용량형, 예를 들면, 하나의 정제 또는 캡슐로 존재할 수 있거나, 활성 성분들 중의 1 또는 2개는 개별 용량형, 예를 들면, 2개의 상이하거나 동일한 용량형으로 존재할 수 있다.

[0456] 이들의 교대 투여에 관해, 활성 성분들 중의 1 또는 2개는 개별 용량형, 예를 들면, 2개의 상이하거나 동일한 용량형으로 존재한다.

[0457] 따라서, 본 발명의 약제학적 병용물은 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 포함하는 단일 용량형으로서 존재할 수 있다. 달리, 본 발명의 약제학적 병용물은 2개의 개별 용량형으로서 존재할 수 있고, 여기서 하나의 용량형은 DPP-4 억제제를 포함하고 나머지 용량형은 제2 당뇨병 치료제와 임의로 제3 당뇨병 치료제를 포함하거나, 삼중 병용물의 경우, 각각, 하나의 용량형은 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중 어느 하나를 포함하고 나머지 용량형은 제3 당뇨병 치료제 또는 제2 당뇨병 치료제를 포함한다. 달리, 삼중 병용물의 경우, 본 발명의 약제학적 병용물은 3개의 개별 용량형으로서 존재할 수 있고, 여기서 하나의 용량형은 DPP-4 억제제를 포함하고 제2 용량형은 제2 당뇨병 치료제를 포함하며 제3 용량형은 제3 당뇨병 치료제를 포함한다. 달리, 이중 병용물의 경우, 본 발명의 약제학적 병용물은 2개의 개별 용량형으로서 존재할 수 있고, 여기서 하나의 용량형은 DPP-4 억제제를 포함하고 제2 용량형은 제2 당뇨병 치료제를 포함한다.

[0458] 하나의 활성 성분을 다른 활성 성분(들)보다 더 자주, 예를 들면, 하나의 활성 성분을 1일 2회 투여해야 하고 나머지 활성 성분(들)은 예를 들면, 1일 1회 투여해야 하는 경우가 생길 수 있다. 따라서, "병용 투여"는, 먼저 모든 활성 성분들을 병용 투여하고 일정 시간 후에 하나의 활성 성분을 다시 투여하거나, 또는 이와는 반대로 투여하는 투약 용법도 포함한다.

[0459] 따라서, 본 발명은 하나의 용량형이 DPP-4 억제제 및 제2 치료제 및 임의로 제3 치료제를 포함하고 나머지 용량형이 제2 치료제 및/또는 제3 치료제만을 포함하는 개별 용량형으로 존재하는 약제학적 병용물을 또한 포함한다.

[0460] 따라서, 본 발명은 또한 활성 성분들(ingredients or components)을 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로, 교대로, 또는 시차를 두어 사용하기 위한 약제학적 조성물 또는 병용물을 포함한다.

[0461] 개별 또는 다중 용량형으로서, 바람직하게는 부재 키트(kit of parts)로서 존재하는 약제학적 조성물은 환자 개개인의 치료학적 요구에 융통성 있게 부합하는 병용 요법에 유용하다.

[0462] 제1 양태에 따르면, 부재 키트는,

[0463] (a) DPP-4 억제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유한 제1 용기,

- [0464] (b) 제2 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유한 제2 용기, 및
- [0465] 임의로
- [0466] (c) 제3 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유한 제3 용기
- [0467] 를 포함한다.
- [0468] 제2 양태에 따르면, 부재 키트는,
- [0469] (a) DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유한 제1 용기 및
- [0470] (b) 각각 제3 당뇨병 치료제 또는 제2 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유한 제2 용기
- [0471] 를 포함한다.
- [0472] 제3 양태에 따르면, 부재 키트는,
- [0473] (a) DPP-4 억제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유한 제1 용기 및
- [0474] (b) 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유한 제2 용기
- [0475] 를 포함한다.
- [0476] 본 발명의 추가의 측면은, 본 발명에 따른 개별 용량형으로서 존재하는 약제학적 병용물, 및 상기 개별 용량형의 병용 투여에 대한 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함하는 제품(manufacture)이다.
- [0477] 제1 양태에 따르면, 제품은 (a) 본 발명에 따른 DPP-4 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 상기 약제가 본 발명에 따른 제2 당뇨병 치료제를 포함한 약제 또는 본 발명에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제를 포함한 고정 또는 유리 병용물(예를 들면, 약제)과 함께 예를 들면, 병용 투여될 수 있거나 병용 투여되어야 한다는 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.
- [0478] 제2 양태에 따르면, 제품은 (a) 본 발명에 따른 제2 당뇨병 치료제 및 (b) 상기 약제가 본 발명에 따른 DPP-4 억제제를 포함한 약제 또는 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 및 제3 당뇨병 치료제를 포함한 고정 또는 유리 병용물(예를 들면, 약제)과 함께 예를 들면, 병용 투여될 수 있거나 병용 투여되어야 한다는 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.
- [0479] 제3 양태에 따르면, 제품은 (a) 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제를 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 상기 약제가 본 발명에 따른 제3 당뇨병 치료제를 포함한 약제와 함께 예를 들면, 병용 투여될 수 있거나 병용 투여되어야 한다는 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.
- [0480] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 바람직한 용량은 편리하게는 1일 1회 제공될 수 있거나, 예를 들면, 1일 2회, 3회 또는 그 이상의 용량으로서 적절한 간격으로 투여되는 분리된 용량으로 제공될 수 있다.
- [0481] 약제학적 조성물은 액체 또는 고체 형태로 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여에 적합한 형태로 경구, 직장, 비강, 국소(구강 및 설하 포함), 경피, 질내 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 제형은, 적절한 경우, 편리하게는 구별된 용량 단위로 제공될 수 있고, 약제 기술 분야에 널리 공지된 방법들 중의 어느 것으로 제조될 수 있다. 모든 방법들은 활성 성분을 액상 담체 또는 미분된 고체상 담체 또는 이들 둘 다와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한 후, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제형으로 성형하는 단계를 포함한다.
- [0482] 약제학적 조성물은 정제, 과립제, 미세 과립제, 산제, 캡슐제, 당의정, 연질 캡슐제, 환제, 경구 용액제, 시럽제, 건조 시럽제, 씹어먹는 정제, 트로키제, 발포성 정제, 점적제, 현탁제, 속봉해정, 경구용 속분산정 등의 형태로 제형화될 수 있다.
- [0483] 약제학적 조성물 및 용량형은 바람직하게는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 바람직한 담체는, 상기 제형의 기타 성분들과 상용가능하고 이의 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능(acceptable)"해야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 당업자에게 공지되어 있다.



- [0484] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 편리하게는 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는, 연질 젤라틴 캡슐제를 포함하는 캡슐제, 당의정 또는 정제와 같은 분리된 단위로서; 산제 또는 과립제로서; 용액제, 현탁제 또는 에멀전제로서, 예를 들면, 시럽제, 엘릭시르제 또는 자가-유화 전달 시스템(SEDDS)으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트로서 제공될 수도 있다. 경구 투여용 정제 및 캡슐제는 결합제, 충전제, 윤활제, 붕해제 또는 습윤제와 같은 통상적 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 당업계에 널리 공지된 방법에 따라 피복될 수 있다. 경구 액상 제제는, 예를 들면, 수성 또는 유성 현탁제, 용액제, 에멀전제, 시럽제 또는 엘릭시르제의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액상 제제는 현탁 제제, 유화 제제, 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있다) 또는 보존제와 같은 통상적 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0485] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 (예를 들면, 주사, 예를 들면, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고, 앰플, 예비충전식 시린지, 소 용적 주입의 단위 용량 형태로 또는 보존제가 첨가된 다중 용량 용기에 제공될 수 있다. 상기 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁제, 용액제 또는 에멀전제로서 취할 수 있으며, 현탁 제제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 통상의 제형화제를 함유할 수 있다. 달리, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균 발열성 물질 제거수와 함께 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득되는, 분말 형태로 존재할 수 있다.
- [0486] 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 가장 바람직하게는 단위 용량 좌제로서 제공된다. 적합한 담체로는 코코아 버터 및 당업계에서 통상적으로 사용되는 기타 재료가 포함되고, 좌제는 편리하게는 활성 화합물(들)을 연질 또는 용융 담체(들)와 혼합한 후 금형 내에서 냉각 및 성형하여 형성할 수 있다.
- [0487] 온혈 척추동물, 특히 사람에서의 약제학적 적용을 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 0.001 내지 100mg/kg (체중), 바람직하게는 0.1 내지 15mg/kg의 용량으로, 각 경우 1일 1 내지 4회 사용된다. 이 목적을 위해, 임의로 기타 활성 물질들과 병용되는 당해 화합물들은 하나 이상의 통상적 불활성 담체 및/또는 희석제, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토오스, 글루코오스, 미세결정성 셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알코올, 카복시메틸셀룰로오스 또는 경질 지방과 같은 지방 물질 또는 이의 적합한 혼합물과 함께 나정(plain tablet) 또는 피복 정제, 캡슐제, 산제, 현탁제 또는 좌제와 같은 통상의 생약 제제 내에 혼입될 수 있다.
- [0488] 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 포함하는 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 당업계에 기술되어 있는 바와 같은 약제학적으로 허용되는 제형화 부형제를 사용하여 당업자에 의해 제조된다. 상기 부형제의 예로는, 희석제, 결합제, 담체, 충전제, 윤활제, 유동 촉진제, 결정화 지연제, 붕해제, 가용화제, 착색제, pH 조절제, 계면활성제 및 유화제가 비제한적으로 포함된다.
- [0489] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 희석제의 예로는 셀룰로오스 분말, 인산수소칼슘, 에리트ρί톨, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 만니톨, 전젤라틴화 전분 또는 크실리톨이 포함된다. 이들 희석제들 중, 만니톨, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 전젤라틴화 전분이 강조되어야 한다.
- [0490] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 윤활제의 예로는 활석, 폴리에틸렌글리콜, 베헨산칼슘, 스테아르산칼슘, 수소화 피마자유 또는 스테아르산마그네슘이 포함된다. 이들 윤활제들 중, 스테아르산마그네슘이 강조되어야 한다.
- [0491] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 결합제의 예로는 코포비돈(비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체와의 공중합물), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 전젤라틴화 전분 또는 저치환된 하이드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)가 포함된다. 이들 결합제들 중, 코포비돈 및 전젤라틴화 전분이 강조되어야 한다.
- [0492] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 붕해제의 예로는 옥수수 전분 또는 크로스포비돈이 포함된다. 이들 붕해제들 중, 옥수수 전분이 강조되어야 한다.
- [0493] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 약제학적 제형을 제조하기에 적합한 방법은,
- [0494] · 활성 물질을 적합한 정제화 부형제와의 분말 혼합물로 직접 정제화하거나,
- [0495] · 적합한 부형제로 과립화한 후 적합한 부형제와 혼합하고 이어서 정제화 및 필름 피복하거나,

- [0496] · 분말 혼합물 또는 과립을 캡슐 내에 충전시키는 것이다.
- [0497] 적합한 과립화 방법은,
- [0498] · 인텐시브 믹서에서의 습식 과립화 이후 유동층 건조,
- [0499] · 원-포트(one-pot) 과립화,
- [0500] · 유동층 과립화 또는
- [0501] · 적합한 부형제와의 건식 과립화(예를 들면, 롤러 압착에 의해) 및 후속의 정제화 또는 캡슐 충전이다.
- [0502] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 예시적 조성물은 제1 희석제인 만니톨, 추가의 결합 특성을 갖는 제2 희석제로서 전젤라틴화 전분, 결합제인 코포비돈, 붕해제인 옥수수 전분, 및 윤활제로서 스테아르산마그네슘을 포함하고, 여기서 코포비돈 및/또는 옥수수 전분은 선택적일 수 있다.
- [0503] 본 발명의 DPP-4 억제제의 용량형, 제형 및 투여에 대한 상세한 설명은 과학 문헌 및/또는 특허 공보들, 특히 본원에 인용된 것들에 기술되어 있다.
- [0504] 약제학적 조성물(또는 제형)은 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 유통을 위한 제품은 적합한 형태의 약제학적 조성물을 함유하는 용기를 포함한다. 정제는 통상적으로 용이한 취급, 유통 및 저장을 위한 및 저장 동안 환경과의 장기간 접촉시 조성물의 적절한 안정성을 보장하기 위한 적합한 1차 포장 용기에 포장된다. 정제를 위한 1차 용기는 병 또는 블리스터 팩일 수 있다.
- [0505] 예를 들면, 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제를 포함한 약제학적 조성물 또는 병용물에 적합한 병은 유리 또는 중합체(바람직하게는 폴리프로필렌(PP) 또는 고밀도 폴리에틸렌(HD-PE))로부터 제조되어 스크류 캡(screw cap)으로 밀봉될 수 있다. 스크류 캡에는 어린이가 내용물에 접근하는 것을 예방하거나 저지하기 위해 어린이 보호용 안전 잠금 장치(예를 들면, 눌러서 돌리는 잠금 장치)가 제공될 수 있다. 필요한 경우(예를 들면, 다습한 지역에서는) 건조제(예를 들면, 벤토나이트 점토, 분자체 또는 바람직하게는 실리카 겔)를 추가로 사용함으로써 포장된 조성물의 저장 수명을 연장시킬 수 있다.
- [0506] 예를 들면, 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제를 포함한 약제학적 조성물 또는 병용물에 적합한 블리스터 팩은 상부의 호일(이는 정제에 의해 파손될 수 있음) 및 저부 부분(이는 정제를 위한 포켓을 함유함)을 포함하거나 이들로 이루어져 있다. 상부 호일은 이의 내부 측면(밀봉 측면) 상에 열-밀봉 중합체 층이 피복된 금속 호일, 특히 알루미늄 또는 알루미늄 합금 호일(예를 들면, 20 $\mu$ m 내지 45 $\mu$ m, 바람직하게는 20 $\mu$ m 내지 25 $\mu$ m의 두께를 가짐)를 함유할 수 있다. 저부 부분은 다층 중합체 호일(예를 들면, 폴리(비닐리덴 클로라이드)(PVDC)로 피복된 폴리(비닐 클로라이드)(PVC); 또는 폴리(클로로트리플루오로에틸렌)(PCTFE)과 함께 적층된 PVC 호일) 또는 다층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들면, 냉각-성형가능한 적층된 PVC/알루미늄/폴리아미드 조성물)을 함유할 수 있다.
- [0507] 제품은 치료 생성물의 시판 포장 용기에 통상적으로 포함되는, 징후, 용도, 용량, 투여, 상기 치료 생성물의 사용과 관련한 금기 사항 및/또는 주의 사항에 대한 정보를 함유할 수 있는 설명서를 가리키는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 라벨 또는 패키지 삽입물은, 조성물이 본원에 기술된 모든 목적을 위해 사용될 수 있다는 것을 지시한다.
- [0508] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법은 상술된 바와 같은 질환 및 상태의 치료 및 예방에 있어서 유리한 효과를 나타낸다. 이중 병용물은 하나의 활성 성분을 이용한 단일요법에 비해 유리한 효과를 나타낸다. 삼중 병용물은 3개 활성 성분들 중 1개 또는 2개를 이용한 이중 요법에 비해 유리한 효과를 나타낸다. 유리한 효과는 예를 들면, 효능, 용량 강도, 용량 빈도수, 약력학적 특성, 약동학적 특성, 낮은 부작용, 편리성 및 순응도 등에 대하여 나타날 수 있다.
- [0509] 리나글립틴에 관하여, 합성 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 문헌, 특히 WO 제2002/068420호, WO 제2004/018468호 또는 WO 제2006/048427호에 기술된 바와 같고, 상기 문헌들의 기재 내용은 본원에 인용된다. 특정 DPP-4 억제제의 다형체 결정 개질물 및 제형이 WO 제2007/128721호 및 WO 제2007/128724호에 각각 기재되어 있으며, 상기 문헌들의 기재 내용은 이의 전문이 본원에 인용된다. 특정 DPP-4 억제제와 메트포르민 또는 기타 병용 파트너의 제형은 WO 제2009/121945호에 기술되어 있으며, 상기 문헌들의 기재 내용은 이의 전문이 본원에 인용된다.
- [0510] 추가의 DPP-4 억제제의 합성 방법은 과학 문헌 및/또는 특허 공보들, 특히 앞서 인용된 것들에 기술되어



있다.

- [0511] 활성 성분들, 특히 DPP-4 억제제 및/또는 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염으로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산의 염; 옥살산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산 및 글루탐산과 같은 유기 카복실산의 염 및 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 설폰산의 염이 포함된다. 상기 염은 화합물과 산을 용매 및 분해제 중에서 적합한 양 및 비율로 배합하여 형성할 수 있다. 이들은 또한 다른 염의 형태로부터 양이온 또는 음이온 교환에 의해 수득될 수도 있다.
- [0512] 활성 성분 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염은 수화물 또는 알코올 부가물과 같은 용매화물 형태로 존재할 수 있다.
- [0513] 상이한 대사 기능 장애들이 동시에 일어나는 경우가 흔하기 때문에, 다수의 상이한 활성원들(active principles)을 함께 병용하도록 지시되는 경우가 매우 빈번하다. 따라서, 진단된 기능 장애에 따라, DPP-4 억제제를 각각의 장애에 대한 통상적 활성 물질, 예를 들면, 기타 당뇨병 치료 물질들로부터 선택된 하나 이상의 활성 물질, 특히 혈당 수준 또는 혈중 지질 수준을 낮추거나, 혈중 HDL 수준을 높이거나, 혈압을 낮추거나, 죽상경화증 또는 비만 치료에서 지시되는 활성 물질들과 병용하는 경우, 개선된 치료 성과를 수득할 수 있다.
- [0514] 앞서 언급된 DPP-4 억제제는, 단일요법에서의 이들의 용도 이외에도, 또한 기타 활성 물질들과 함께 사용될 수 있으며, 이에 의해 개선된 치료 결과가 수득될 수 있다. 이러한 병용 치료는 상기 물질들의 유리 병용물로서 또는 고정 병용물 형태, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제로 제공될 수 있다. 이를 위해 필요한 병용 파트너의 약제학적 제형은 약제학적 조성물로서 상업적으로 수득될 수 있거나 통상의 방법을 사용하여 당업자에 의해 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물로서 상업적으로 수득될 수 있는 활성 물질들은 종래 기술에서 여러 곳에, 예를 들면, 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 기술되어 있다.
- [0515] 당뇨병 치료 병용 파트너의 예로는 메트포르민; 글리베클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드 및 글리클라지드와 같은 설폰닐우레아; 나테글리니드; 레파글리니드; 로시글리타존 및 피오글리타존과 같은 티아졸리딘디온; 메타글리타제와 같은 PPAR 감마 조절자; 리보글리타존, 미토글리타존, INT-131 또는 발라글리타존과 같은 PPAR-감마 작용제; PPAR-감마 길항제; 테사글리타자르, 무라글리타자르, 알레글리타자르, 인데글리타자르 및 KRP297과 같은 PPAR-감마/알파 조절자; 예를 들면, 로베글리타존과 같은 PPAR-감마/알파/델타 조절자; AICAR과 같은 AMPK-활성자; 아세틸-CoA 카복실라제(ACC1 및 ACC2) 억제제; 디아실글리세롤-아세틸트랜스퍼라제(DGAT) 억제제; SMT3-수용체-작용제 및 GPR119, 예를 들면, 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)-피리딘과 같은 췌장 베타 세포 GCRP 작용제; 11 $\beta$ -HSD-억제제; FGF19 작용제 또는 동족체; 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨과 같은 알파-글루코시다제 차단제; 알파2-길항제; 사람 인슐린, 인슐린 리스프로, 인슐린 글루실린, r-DNA-인슐린 아스파르트, NPH 인슐린, 인슐린 테테미르, 인슐린 데글루텍, 인슐린 트레고필, 인슐린 아연 현탁액 및 인슐린 글라르진과 같은 인슐린 및 인슐린 동족체; 위 억제성 펩타이드(GIP); 아밀린 및 아밀린 동족체(예를 들면, 프람린티드 또는 다발린티드); 엑센딘-4, 예를 들면, 엑센나티드, 엑센나티드 LAR, 리라글루티드, 타스포글루티드, 릭시세나티드(AVE-0010), LY-2428757, 둘라글루티드(LY-2189265), 세마글루티드 또는 알비글루티드와 같은 GLP-1 및 GLP-1 동족체; 예를 들면, 다파글리플로진, 세르글리플로진(KGT-1251), 아티글리플로진, 카나글리플로진, 이프라글리플로진 또는 토포글리플로진과 같은 SGLT2-억제제; 단백질 티로신-포스파타제 억제제(예를 들면, 트로두스케민); 글루코코스-6-포스파타제 억제제; 프룩토오스-1,6-비스포스파타제 조절자; 글리코젠 포스포릴라제 조절자; 글루카곤 수용체 길항제; 포스포에놀피루베이트카복시키나제(PEPCK) 억제제; 피루베이트 데하이드로게나제키나제(PDK) 억제제; PDGF-수용체-키나제(참조: EP-A 제564409호, WO 제98/35958호, US 제5093330호, WO 제2004/005281호 및 WO 제2006/041976호)와 같은 티로신-키나제 억제제(50 mg 내지 600mg) 또는 세린/트레오닌 키나제 억제제; 글루코키나제 활성자를 포함하는 글루코키나제/조절 단백질 조절자; 글리코젠 신타제 키나제 억제제; SH2-도메인-함유 이노시톨 5-포스파타제 2형(SHIP2) 억제제; 고용량 살리실레이트와 같은 IKK 억제제; JNK1 억제제; 단백질 키나제 C-세타 억제제; 리토베그론, YM 178, 솔라베그론, 탈리베그론, N-5984, GRC-1087, 라파베그론 및 FMP825와 같은 베타 3 작용제; AS 3201, 제나레스타트, 피다레스타트, 에팔레스타트, 라니레스타트, NZ-314, CP-744809 및 CT-112와 같은 알도오스리덕타제 억제

제; 예를 들면, 다파글리플로진, 세르글리플로진, 아티글리플로진, 카나글리플로진 또는 (1S)-1,5-안하이드로-1-[3-(1-벤조티오펜-2-일메틸)-4-플루오로페닐]-D-글루시톨과 같은 SGLT-1 또는 SGLT-2 억제제; KV 1.3 채널 억제제; 예를 들면, [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸설포닐)프로폭시]바이페닐-3-일}메톡시)-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-3-일]아세트산과 같은 GPR40 조절자; 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 억제제가 있다.

- [0516] 메트포르민은 통상적으로 약 100mg 내지 500mg 또는 200mg 내지 850mg(1일 1 내지 3회) 또는 약 300mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회의 다양한 투약 계획, 또는 약 100mg 내지 1000mg 또는 바람직하게는 500mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회, 또는 약 500mg 내지 2000mg 1일 1회 용량의 지연(delayed) 방출성 메트포르민의 다양한 투약 계획을 사용하여, 약 500mg으로부터 2000mg 내지 2500mg 이하의 용량으로 제공된다. 특정 용량 강도는 메트포르민 하이드로클로라이드 250mg, 500mg, 625mg, 750mg, 850mg 및 1000mg일 수 있다.
- [0517] 10세 내지 16세 연령의 어린이에 대해, 메트포르민의 권장 출발 용량은 1일 1회 500mg이다. 이 용량이 적절한 결과를 제공하지 못하면, 용량을 500mg 1일 2회로 늘릴 수 있다. 또한, 매주 500mg씩의 증분으로 최대 1일 용량 2000mg까지 늘려 분할 용량(예를 들면, 2회 또는 3회 분할 용량)으로 제공할 수 있다. 메트포르민은 메스꺼움을 줄이기 위해 음식과 함께 투여될 수 있다.
- [0518] 피오글리타존의 용량은 일반적으로 약 1 내지 10mg, 15mg, 30mg 또는 45mg 1일 1회이다.
- [0519] 로시글리타존은 일반적으로 4 내지 8mg 1일 1회(또는 2회 분할) 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 2mg, 4mg 및 8mg이다).
- [0520] 글리벤클라미드(글리부리드)는 일반적으로 2.5 내지 5mg으로부터 20mg까지 1일 1회(또는 2회 분할) 용량(통상적 용량 강도는 1.25mg, 2.5mg 및 5mg이다)으로, 또는 미분된 글리벤클라미드 0.75 내지 3mg으로부터 12mg까지 1일 1회(또는 2회 분할) 용량(통상적 용량 강도는 1.5mg, 3mg, 4.5mg 및 6mg이다)으로 제공된다.
- [0521] 글리피지드는 일반적으로 2.5mg으로부터 10 내지 20mg까지 1일 1회(또는 40mg 이하 2회 분할) 용량(통상적 용량 강도는 5mg 및 10mg이다)으로, 또는 연장(extended) 방출성 글리벤클라미드 5 내지 10mg(20mg 이하) 1일 1회 용량(통상적 용량 강도는 2.5mg, 5mg 및 10mg이다)으로 제공된다.
- [0522] 글리메피리드는 일반적으로 1 내지 2mg으로부터 4mg까지(8mg 이하) 1일 1회 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 1mg, 2mg 및 4mg이다).
- [0523] 글리벤클라미드/메트포르민 이중 병용물은 일반적으로 1.25/250mg 1일 1회 내지 10/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 1.25/250mg, 2.5/500mg 및 5/500mg이다).
- [0524] 글리피지드/메트포르민 이중 병용물은 일반적으로 2.5/250 내지 10/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 2.5/250mg, 2.5/500mg 및 5/500mg이다).
- [0525] 글리메피리드/메트포르민 이중 병용물은 일반적으로 1/250 내지 4/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다.
- [0526] 로시글리타존/글리메피리드 이중 병용물은 일반적으로 4/1mg 1일 1회 또는 2회 내지 4/2mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 4/1mg, 4/2mg, 4/4mg, 8/2mg 및 8/4mg이다).
- [0527] 피오글리타존/글리메피리드 이중 병용물은 일반적으로 30/2 내지 30/4mg 1일 1회 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 30/4mg 및 45/4mg이다).
- [0528] 로시글리타존/메트포르민 이중 병용물은 일반적으로 1/500 내지 4/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 1/500mg, 2/500mg, 4/500mg, 2/1000mg 및 4/1000mg이다).
- [0529] 피오글리타존/메트포르민 이중 병용물은 일반적으로 15/500mg 1일 1회 또는 2회 내지 15/850mg 1일 3회 용량으로 제공된다(통상적 용량 강도는 15/500mg 및 15/850mg이다).
- [0530] 비-설포닐우레아 인슐린 분비촉진 나테글리니드는 일반적으로 식사와 함께 60 내지 120mg 용량(360mg/day 이하, 통상적 용량 강도는 60mg 및 120mg이다)으로 제공되고, 레파글리니드는 일반적으로 식사와 함께 0.5 내지 4mg 용량(16mg/day 이하, 통상적 용량 강도는 0.5mg, 1mg 및 2mg이다)으로 제공된다. 레파글리니드/메트포르민 이중 병용물은 1/500 및 2/850mg의 용량 강도로 이용될 수 있다.
- [0531] 아카르보스는 일반적으로 식사와 함께 25 내지 100mg 용량으로 제공된다. 미글리톨은 일반적으로 식사와 함

게 25 내지 100mg 용량으로 제공된다.

- [0532] 혈중 지질 수준을 감소시키는 병용 파트너의 예로는 심바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴과 같은 HMG-CoA-리덕타제 억제제; 베자피브레이트, 페노피브레이트, 클로피브레이트, 겐피프로질, 에토피브레이트 및 에토피린클로피브레이트와 같은 피브레이트; 아시피목스와 같은 니코틴산 및 이의 유도체; PPAR-알파 작용제; PPAR-델타 작용제; 아바시미브와 같은 아실-조효소 A:콜레스테롤아실트랜스퍼라제(ACAT; EC 2.3.1.26) 억제제; 에제티미브와 같은 콜레스테롤 재흡수 억제제; 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 콜레세벨람과 같은, 담즙산에 결합하는 물질; 담즙산 운반 억제제; D4F, 역 D4F, LXR 조절 활성 물질 및 FXR 조절 활성 물질과 같은 HDL 조절 활성 물질; 토르세트라피브, JTT-705(달세트라피브) 또는 WO 제2007/005572호의 화합물 12(아나세트라피브)와 같은 CETP 억제제; LDL 수용체 조절자; MTP 억제제(예를 들면, 로미타피드); 및 ApoB100 안티센스 RNA가 있다.
- [0533] 아토르바스타틴의 용량은 일반적으로 1mg 내지 40mg 또는 10mg 내지 80mg 1일 1회이다.
- [0534] 혈압을 감소시키는 병용 파트너의 예로는 아테놀롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 메토프롤롤 및 카르베딜롤과 같은 베타-차단제; 하이드로클로로티아지드, 클로르탈리돈, 지파미드, 푸로세미드, 피레타니드, 토라세미드, 스피로놀락톤, 에플레레논, 아밀로리드 및 트리암테렌과 같은 이뇨제; 암로디핀, 니페디핀, 니트렌디핀, 니솔디핀, 니카르디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니피딘, 마니디핀, 이스라디핀, 닐바디핀, 베라파밀, 갈로파밀 및 딜티아젠프와 같은 칼슘 채널 차단제; 라미프릴, 리시노프릴, 실라자프릴, 퀴나프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 베나제프릴, 페린도프릴, 포시노프릴 및 트란돌라프릴과 같은 ACE 억제제; 뿐만 아니라 텔미사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄 및 에프로사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)가 있다.
- [0535] 텔미사르탄의 용량은 일반적으로 1일 20mg 내지 320mg 또는 40mg 내지 160mg이다.
- [0536] 혈중 HDL 수준을 증가시키는 병용 파트너의 예로는 콜레스테릴 에스테르 운반 단백질(CETP) 억제제; 내피 리파제 억제제; ABC1 조절자; LXR알파 길항제; LXR베타 작용제; PPAR-델타 작용제; LXR알파/베타 조절자, 및 아포지단백질 A-I의 발현 및/또는 혈장 농도를 증가시키는 물질이 있다.
- [0537] 비만 치료를 위한 병용 파트너의 예로는 시부트라민; 테트라하이드로립스타틴(오를리스타트); 알리자임(세틸리스타트); 텍스펜플루라민; 악소킨; CB1 길항제 리모노반트와 같은 칸나비노이드 수용체 1 길항제; MCH-1 수용체 길항제; MC4 수용체 작용제; NPY5 뿐만 아니라 NPY2 길항제(예를 들면, 벨네페리트); SB-418790 및 AD-9677과 같은 베타3-AR 작용제; APD 356(로르카세린)과 같은 5HT<sub>2c</sub> 수용체 작용제; 미오스타틴 억제제; Acrp30 및 아디포넥틴; 스테로일 CoA 불포화효소(SCD1) 억제제; 지방산 신타제(FAS) 억제제; CCK 수용체 작용제; 그렐린(Ghrelin) 수용체 조절자; Pyy 3-36; 오렉신 수용체 길항제; 및 테소헨신; 뿐만 아니라 부프로피온/날트렉손, 부프로피온/조니사미드, 토피라메이트/펜테르민 및 프람린티드/메트렐랩틴 이중 병용물이 있다.
- [0538] 죽상경화증 치료를 위한 병용 파트너의 예로는 포스포리파제 A2 억제제; PDGF-수용체-키나제(참조: EP-A 제564409호, WO 제98/35958호, US 제5093330호, WO 제2004/005281호 및 WO 제2006/041976호)와 같은 티로신-키나제 억제제(50mg 내지 600mg); oxLDL 항체 및 oxLDL 백신; apoA-1 밀라노(Milano); ASA; 및 VCAM-1 억제제가 있다.
- [0539] 본 발명은 본원에 기술된 특정 양태들에 의한 범위에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 것들 이외에도 본 발명의 다양한 변형이 본 기재 내용으로부터 당업자들에게 명백해질 수 있다. 이러한 변형은 첨부된 특허청구 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0540] 본원에 인용된 모든 특허 출원들은 이들의 전문이 본원에 참조로서 인용된다.
- [0541] 본 발명의 추가의 양태, 특징 및 이점들은 하기 실시예로부터 명백해질 수 있다. 하기 실시예는 예시의 방법으로 제공된 것이며, 본 발명의 원리를 이에 제한시키지 않는다.
- [0542] **실시예**
- [0543] 실시예 1: 강력하고 선택적인 DPP-4 억제제인 BI 1356은, 메트포르민 요법에도 불구하고 부적절하게 조절되는 2형 당뇨병을 가진 환자에서 안전하고 효과적이다.
- [0544] 강력하고 선택적인 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제인 BI 1356(1mg, 5mg 또는 10mg qd)의 효능 및 안전성

을, 부적절하게 조절되는, 메트포르민-치료된(MET,  $\geq 1g$  매일) 2형 당뇨병 환자(T2DM; 기저선에서의 HbA1c 7.5 내지 10.0%)에서 조사하였다. 12주의 무작위 이중-맹검 연구에서 위약(PBO) 또는 개방 표지 글리메피리드(GLIM; 1 내지 3mg qd)의 추가 시험(add-on)에 대해 효과를 비교하였다. 메트포르민을 제외한 당뇨병 치료 약제를 6주간 워시아웃(washed out)시켰다(환자들 중 34.7%).

[0545] 1차 종말점은, 종래의 당뇨병 치료 약제에 대해 조정된, 기저선으로부터의 HbA1c의 변화였다. 333명의 환자(평균 기저선 HbA1c 8.3%; 공복 혈장 당[FPG] 185mg/dl)를 BI 1356, PBO 또는 개방-표지 GLIM에 무작위화하였다. 12주 후에, BI 1356 처리는 현저한 위약 보정된 평균 HbA1c 감소를 유도하였다(BI 1356 1mg, n=65, -0.39%; 5mg, n=66, -0.75%; 10mg, n=66, -0.73%). GLIM을 수용한 환자는 12주째에 약간 더 큰 평균 PBO 보정된 HbA1c 감소를 나타냈다(n=64, -0.90%). BI 1356을 사용한 경우 12주째에 기저선으로부터의 FPG 감소는 통계적으로 유의하였다(1mg, -19mg/dl; 5mg, -35mg/dl; 10mg, -30mg/dl). 따라서, HbA1c 및 FPG에 대해 용량-반응 상관관계가 입증되었으며, 5mg의 BI 1356에서 효과 안정기(effect plateau)에 도달하였다. 이 용량에 대해, 12주째에 환자의 >80%에서 >80% DPP-4 억제이 최저치(trough)에서 달성되었다.

[0546] 전체적으로, 106명의 환자(43.1%)가 모든 치료에 걸쳐 유사한 발생 정도로 부작용(AE: adverse event)을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 에피소드는 비인두염(7.5%), 설사(3.3%) 및 메스꺼움(3.0%)이었다. 약물-관련된 저혈당증은 BI 1356 또는 PBO의 경우 발생하지 않았으나 GLIM을 수용한 3명의 환자에서 발생하였다. 10명의 환자(3.7%)는 심각한 AE를 경험하였으나, 이들 부작용 중 어느 것도 약물-관련된 것으로 간주되지 않았다.

[0547] MET 단독에서 부적절하게 조절된 T2DM을 가진 환자에 대해 MET에 BI 1356을 추가시킨 경우, 임상적으로 관련되고 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 달성하였다. BI 1356 1mg, 5mg 및 10mg 및 MET의 병용 치료는 내약성이 좋았고, 저혈당증의 증례가 보고되지 않았다. AE의 발생 정도는 BI 1356 및 PBO에 필적하였다.

[0548] 실시예 2:

[0549] 본 발명의 목적(예를 들면, 당 조절에서의 유익한 효과)을 위한 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 또는 병용물의 유용성을 임상 시험을 사용하여 시험할 수 있다.

[0550] 예를 들면, 무작위 이중-맹검 위약-제어된 병행 집단 시험에서, 본 발명에 따른 DPP-4 억제제(예를 들면, 1일 1회 경구 투여된 5mg의 리나글립틴)의 안전성 및 효능을, 예를 들면, 메트포르민, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존), 설폰닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다제 억제제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로부터 선택된 1종 또는 2종의 통상의 고혈당 치료제를 이용한 요법에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.0% 내지 10% 또는 7.5% 내지 10% 또는 7.5% 내지 11%)에서 시험한다.

[0551] 설폰닐우레아 약물을 사용하는 연구에서는, 설폰닐우레아의 배경 요법에 추가된 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 대 위약의 효능 및 안전성을 조사한다(2주간의 위약 도입기; 18주간의 이중-맹검 치료 이후에 연구 약제 종료 후 1주간의 후속 조치; 설폰닐우레아 약물을 이용한 배경 요법제는, 변동없는 용량으로, 위약 도입기를 포함하여 전체 시험 기간에 걸쳐 투여된다).

[0552] HbA1c 값을 초기 값 및/또는 위약 집단의 값과 비교하여 측정함으로써 치료의 성공여부를 시험한다. 초기 값 및/또는 위약 값에 비해 HbA1c 값의 현저한 변화는 상기 치료에 대한 DPP-4 억제제의 효능을 입증한다. 또한, 공복 혈장 당 값을 초기 값 및/또는 위약 집단의 값과 비교하여 측정함으로써 치료의 성공여부를 시험한다. 공복 당 수준의 현저한 강하는 상기 치료의 효능을 입증한다. 또한, 표적 반응에 대한 치료의 발생(즉, 치료하의 HbA1c < 7%)은 상기 치료의 효능을 입증한다.

[0553] 상기 치료의 안전성 및 내약성은 환자의 상태, 및 기저선으로부터의 관련 변화들, 예를 들면, 부작용(예를 들면, 저혈당성 에피소드 등)의 발생 및 강도 또는 체중 증가를 평가함으로써 조사된다.

[0554] 실시예 3: 당뇨병 전단계의 치료

[0555] 병리학적 공복 당 및/또는 내당능 장애가 특징인 당뇨병 전단계의 치료에서의 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능은 임상 연구를 사용하여 시험될 수 있다. 단기간(예를 들면, 2 내지 4주)에 걸친 연구에서, 연구를 위한 치료 기간 종료후 공복 당 값 및/또는 식후 또는 부하 시험(경구 내당 시험 또는 한정된 식사 후의 식사 내성 시험) 후의 당 값을 측정하고 이들을 연구 시작 전의 값들 및/또는 위약 그룹의 값들과 비교함으로써 치료 성공여부를 조사한다. 또한, 치료 전 및 후에 프록토사민 값을 측정하고 이를 초기 값 및/또는 위약 값과 비교할 수 있다. 공복 또는 비-공복 당 수준의 현저한 감소는 치료 효능을 입증한다. 장기간(12주 이상)에 걸친 연구에서는, HbA1c 값을 초기 값 및/또는 위약 그룹의 값과 비교하여 치료의 성공여부



를 시험한다. HbA1c 값의 초기 값 및/또는 위약 값에 비해 HbA1c 값의 현저한 변화는 당뇨병 진단계의 치료를 위한 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 또는 병용물의 효능을 입증한다.

[0556] 실시예 4: 현증 2형 당뇨병의 예방

[0557] 병리학적 공복 당 및/또는 내당능 장애(당뇨병 전단계) 환자의 치료는 또한 현증 2형 당뇨병 전이의 예방 목적을 추구한다. 당뇨병 전단계 환자를 장기간(예를 들면, 1 내지 5년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물 또는 위약 또는 비-약물 요법제 또는 기타 약제 중의 어느 하나로 처리하는 경쟁적 임상 연구에서 치료 효능을 조사할 수 있다. 상기 요법 동안 및 요법 종료시, 공복 당 및/또는 부하 시험(예를 들면, oGTT)을 측정함으로써, 현증 2형 당뇨병을 나타낸 환자, 즉 공복 당 수준 > 125mg/dl 및/또는 oGTT에 따른 2h 값 > 199mg/dl인 환자가 얼마나 많은지를 결정하기 위한 검사를 수행한다. 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 또는 병용물로 치료했을 때 기타 형태의 치료 중 하나에 비해 현증 2형 당뇨병을 나타낸 환자 수가 현저하게 감소한 경우, 당뇨병 전단계로부터 현증 당뇨병으로의 전이 예방에서 효능이 입증된다.

[0558] 실시예 5: 2형 당뇨병의 치료

[0559] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용한 2형 당뇨병 환자의 치료, 추가로 당 대사 상태에서의 빠른 개선 제공은 장기간의 대사 상태 악화를 예방한다. 이는 장기간, 예를 들면, 3개월 내지 1년 또는 심지어 1년 내지 6년 동안 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물로 치료된 환자를 기타의 당뇨병 치료 약제로 치료된 환자에 비교할 때 관찰될 수 있다. 기타 당뇨병 치료 약제로 치료된 환자에 비해 공복 당 및/또는 HbA1c 값이 전혀 증가하지 않았거나 약간 증가한 것으로 관찰되면 치료 성공이 증명된다. 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물로 치료된 환자가 기타 약제로 치료된 환자에 비해, 추가 경구 당뇨병 치료 약제 또는 인슐린 또는 인슐린 동족체 치료가 지시되는 시점까지 당 대사 상태 악화(예를 들면, HbA1c 값이 > 6.5% 또는 > 7%로 증가)를 경험한 비율에서 훨씬 더 적은 경우 치료 성공이 증명된다.

[0560] 실시예 6: 인슐린 저항성의 치료

[0561] 상이한 기간(예를 들면, 2주 내지 12개월) 동안 실행되는 임상 연구에서, 고인슐린혈증-정상혈당 클램프 연구를 사용하여 치료 성공여부를 검사한다. 연구 종료시, 당 주입 속도가 초기 값 또는 위약 그룹 또는 상이한 요법을 받은 그룹에 비해 현저하게 상승된 경우, 인슐린 저항성 치료에서의 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능이 입증된다.

[0562] 실시예 7: 고혈당증의 치료

[0563] 상이한 기간(예를 들면, 1일 내지 24개월) 동안 실행되는 임상 연구에서, 공복 당 또는 비-공복 당(예를 들면, 식후 또는 oGTT 부하 시험후 또는 한정된 식사후)를 측정함으로써 고혈당증 환자의 치료 성공여부를 검사한다. 연구 동안 또는 연구 종료시, 상기 당 값이 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료를 받은 그룹에 비해 현저하게 감소된 경우, 고혈당증 치료에서의 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능이 입증된다.

[0564] 실시예 8: 미세혈관 또는 대혈관 합병증의 예방

[0565] 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용한 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자 치료는 미세혈관 합병증(예를 들면, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨발, 당뇨병성 궤양) 또는 대혈관 합병증(예를 들면, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애, 혈관 재협착)을 예방하거나 감소시키거나 이의 발병 위험을 감소시킨다. 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자를 장기간, 예를 들면, 1년 내지 6년 동안 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물로 치료하고, 기타의 당뇨병 치료 약제 또는 위약으로 치료된 환자와 비교한다. 기타의 당뇨병 치료 약제 또는 위약으로 치료된 환자에 비해 단독 또는 복합 합병증의 수가 더 적으면 치료 성공이 증명된다. 대혈관 사건, 당뇨발 및/또는 당뇨병성 궤양의 경우, 상기 수는 병력 및 각종 시험 방법에 의해 계수된다. 당뇨병성 망막증의 경우, 눈 바탕의 컴퓨터-제어된 조명 및 평가 또는 기타 안과적 방법에 의해 치료 성공여부가 결정된다. 당뇨병성 신경병증의 경우, 병력 및 임상 조사 이외에도, 예를 들면, 보정된 음차(tuning fork)를 사용하여 신경 전도 속도를 측정할 수 있다. 당뇨병성 신증에 관해서는 연구 시작 전, 연구 동안 및 연구 종료시에 다음의 파라미터들을 조사할 수 있다: 알부민 분비, 크레아티닌 청소율, 혈청 크레아티닌 값, 혈청 크레아티닌 값이 두배가 되는데 소요되는 시간, 투석이 필요하게 될 때까지 소요되는 시간.

[0566] 실시예 9: 대사 증후군의 치료

[0567] 다양한 실험 기간(예를 들면, 12주 내지 6년)의 임상 연구에서 공복 당 또는 비-공복 당(예를 들면, 식후 또는 oGTT 부하 시험후 또는 한정된 식사후) 또는 HbA1c 값을 측정함으로써 본 발명에 따른 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능을 시험할 수 있다. 연구 동안 또는 연구 종료시, 상기 당 값 또는 HbA1c 값이 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 요법을 받은 그룹에 비해 현저하게 감소된 경우, 대사 증후군 치료에서의 활성 물질 또는 활성 물질들의 병용물의 효능이 입증된다. 이의 예는, 연구 시작시의 초기 값에 비해 또는 위약 또는 상이한 요법제로 치료된 환자 그룹에 비해, 수축기 및/또는 확장기 혈압 감소, 혈장 트리글리세라이드 저하, 총 콜레스테롤 또는 LDL 콜레스테롤 감소, HDL 콜레스테롤 증가 또는 체중 감소이다.

[0568] 실시예 10: DPP-4 억제제 치료에 대한 치료적 반응

[0569] DPP-4 억제제(예를 들면, 리나글립틴, 예를 들면, 1일 경구 용량 5mg, 임의로 하나 이상의 기타 당뇨병 치료제와의 병용물)에 대한 임상 시험(예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 임상 연구)에 등재된 개별 환자들로부터의 게놈 DNA 시료를 획득하고, TCF7L2, KCNJ11, PPARG 및 GLP1R로부터 선택된 하나 이상의 후보 유전자에서의 변이(들)(예를 들면, 다형성)에 대해, 특히 본원에 기술된 바와 같은 TCF7L2 위험 유전자형에 대해 유전자형 검사하고(genotyped), 상기 임상 시험에서의 각각의 환자 반응에 관해 평가하였다(참조예: 실시예 21). 유전자형 검사 결과에 대해 통계적 분석을 적용함으로써, 유리한 DPP-4 억제제 치료 반응(예를 들면, HbA1c 값의 유리한 변화)의 가능성(예를 들면, 가능성이 증가되거나, 감소되거나, 전혀 없음)과 유전적 변이(예를 들면, TCF7L2 위험 유전자형) 또는 유전적 기준과의 관계를 조사할 수 있다.

[0570] 따라서, 예를 들면, TCF7L2 유전자 내의 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형성, 예를 들면, rs7903146, rs12255372 및 rs10885406으로부터 선택된 하나의 SNP를 검측하거나, 각각의 야생형 유전자형을 검측하여(참조예: 실시예 21), 상기 개체의 핵산 시료를 유전자형 검사함으로써, 상기 개체를 DPP-4 억제제로 치료하여 획득된 개체의 유리한 반응의 가능성의 확률을 측정할 수 있다.

[0571] 유전자형 검사 방법, 즉 환자의 핵산 시료로부터 유전적 변이(예를 들면, 특히 본원에 기술된 다형성)를 측정하는 것은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, TCF7L2 유전자 내의 단일 뉴클레오티드 다형성을 검측하는 분자 유전학적 방법은 유전자 서열 분석, 마이크로어레이 또는 PCR 분석에 기초할 수 있다.

[0572] 실시예 11: 리나글립틴 단일요법은 2형 당뇨병에서의 당 조절과  $\beta$ -세포 기능의 수치를 개선시킨다.

[0573] 다기관(multi-center) 24주 무작위 이중-맹검 위약-제어 병행 그룹 연구에서, 2형 진성 당뇨병(T2DM)을 가진, 약물 비노출(drug naive) 환자 또는 사전 치료된 환자(pts)(기저선 HbA1c 4.9 내지 10.6%)에서의 리나글립틴(LI) 단일요법제(5mg qd)의 효과를 위약(PBO)에 비교하였다. LI(n=336) 또는 PBO(n=167)에 무작위화한 후, 2주간 PBO를 도입한다(사전 치료된 환자(pts)는 이 전에 4주간 약제를 투여하지 않는다). 평균 기저선 통계자료(HbA1c, 8.0% [SD 0.87]; 공복 혈장 당(FPG), 166.0mg/dL [41.1]; 체질량 지수(BMI), 29.05kg/m<sup>2</sup> [4.81]; 연령, 55.7세 [10.2])는 두 그룹에서 유사하다. 1차 종말점은 처리 24주 후 기저선으로부터의 HbA1c의 변화이다. LI은 기저선으로부터의 PBO-조정된 HbA1c 변화 -0.69%를 나타내는데(p<0.0001), 경시적으로 6주째에는 -0.46%, 24주째에는 -0.69%의 연속적 HbA1c 감소를 나타낸다(둘 다 p<0.0001). LI 환자는 PBO에 비해 24주째에  $\geq 0.5\%$ 의 HbA1c 감소를 달성할 확률이 >4배 더 크다(47.1% 대 19.0%; p<0.0001). 기저선 HbA1c  $\geq 7.0\%$ 를 갖는 환자의 경우, PBO-치료 환자에 비해 훨씬 더 많은 수의 LI-치료 환자가 24주째에 목표 HbA1c 감소 <7.0%를 달성한다(25.2% 대 11.6%; 교차 비 2.9, p=0.0006). 기저선 HbA1c 수준  $\geq 9.0\%$ 를 갖는 환자는 기저선으로부터 가장 큰 HbA1c 감소(-0.86%)를 나타낸다. FPG는 PBO에 비해 -23.3mg/dL(p<0.0001) 개선된다. 식사 내성 시험에서, LI 환자는 2시간의 식후 당(PPG: postprandial glucose)에 대해 24주째에 기저선으로부터 조정된 평균 변화에서 PBO에 비해 더 큰 감소를 나타낸다(-58.4mg/dL; p<0.0001). LI은 HOMA-%B 지수(LI, 5.02 대 PBO, -17.2 [(mU/L)/(mmol/L)]), 프로인슐린/인슐린 비(LI, -0.015 대 PBO, 0.024) 및 배열 지수(disposition index)(LI, 3.05 대 PBO, -0.68)의 변화에 의해 나타나는 바와 같이, 인슐린 분비를 개선시킨다(p<0.05). 적어도 하나의 부작용(AE)이 보고된 환자의 비율은 두 그룹에서 유사하다(52.4% LI; 58.7% PBO). 저혈당은 각각의 그룹에서 1명씩 발생하여, 드물었다. 두 그룹 모두에서 심각한 AE가 보고되었지만(LI, 3.0%; PBO, 4.2%), 약물-관련된 것으로 간주되지 않는다. 경증 및 중등도 신장 장애 환자에서 리나글립틴 최저 수준(trough level)은 정상 신장 기능을 가진 환자에 필적한다.

[0574] 결론: 리나글립틴 단일요법은 FPG 및 HbA1c의 변화로 반영되는 당 조절에서, 현저하고 임상적으로 유의미하며 지속적인 개선을 나타내고,  $\beta$ -세포 기능 개선을 수반한다. 리나글립틴은 체중 또는 허리 둘레의 임상적으로 유의한 변화 없이 안전하며 내약성이 좋다. 경증 및 중등도 신장 장애 환자에서 리나글립틴 최저 수준은 정



상 신장 기능을 가진 환자에 필적하며, 이는 신장 장애 환자에서 용량 조정이 요구되지 않는다는 것을 뒷받침한다.

- [0575] 실시예 12: 메트포르민 단일요법에서 부적절하게 조절된 2형 당뇨병에 있어서의 리나글립틴의 효능 및 안전성
- [0576] 다기관 24주 무작위 위약-제어된 이중-맹검 병행 그룹 연구에서, 불충분한 당 조절을 갖는 2형 진성 당뇨병(T2DM) 고혈당 환자(메트포르민만으로 사전 치료된 환자의 경우 HbA1c  $\geq 7$  내지  $\geq 10.0\%$ , 또는 추가의 경우 고혈당 치료 약물로 사전 치료된 환자의 경우  $\geq 6.5$  내지  $\geq 9.0\%$ )에서 메트포르민(MET)에 대한 부가 요법제로서 투여된 리나글립틴(LI)의 효능 및 안전성을 조사한다. 스크리닝 기간에 들어간 개체들은 LI(n=524) 또는 PBO(n=177)에 무작위화하기 전에 6주간(마지막 2주간의 위약(PBO) 도입기 포함) MET( $\geq 1500\text{mg/day}$ ) 이외의 사전 당뇨병 치료 약제를 중단한다. 평균 기저선 특성 및 통계자료(HbA1c, 8.1%; 공복 혈장 당(FPG), 168.8mg/dL; 연령, 56.5세; BMI, 29.9kg/m<sup>2</sup>)는 그룹 간에 유사하다. 1차 종말점은, 기저선 HbA1c 및 사전 당뇨병 치료 약제에 대해 조정된 공분산 분석(ANCOVA)으로 평가된, 치료 24주 후의 기저선 HbA1c로부터의 변화이다. 치료 24주 후, LI+MET와 PBO+MET 사이의 조정된 평균 치료 차이는 HbA1c 변화(%)에 대해 LI+MET에 유리하게 -0.64%( $p<0.0001$ )이다. LI+MET를 수용한 기저선 HbA1c  $\geq 7.0\%$ 를 갖는 환자는 위약+MET를 수용한 환자에 비해 HbA1c  $\leq 7.0\%$ 를 달성할 확률이 더 크다(각각 26.2% 대 9.2%; 교차 비, 4.4;  $p=0.0001$ ). 24주째에 LI+MET는 기저선으로부터의 평균 공복 혈장 당(FPG) 감소에서 PBO+MET보다 우수하다(-21.1mg/dL;  $p<0.0001$ ). 연구 종료시, 식사 내성 시험에서 분석된 2시간의 식후 당(PPG)은 PBO+MET 그룹에 비해 LI+MET 치료 그룹(-67.1mg/dL)의 경우가 기저선으로부터의 현저하게 더 큰 평균 감소를 나타낸다( $p<0.0001$ ). 적어도 하나의 부작용(AE)이 보고된 환자의 비율은 LI+MET 및 PBO+MET 그룹에 필적한다(각각 52.8% 및 55.4%). 저혈당은 5명의 PBO+MET 환자(2.8%) 및 3명의 LI+MET 환자(0.6%)에서 발생하여, 드물었으며, 모든 에피소드는 경증의 강도이다. 24주째에 기저선으로부터의 체중 변화는 2개의 치료 그룹에서 유사하다(-0.5kg PBO+MET; -0.4kg LI+MET).

- [0577] 결론: 메트포르민으로 부적절하게 조절된 T2DM 환자에 있어서 부가 요법제로서의 리나글립틴(5mg qd)은 내약성이 좋으며, 당 조절에 있어서 현저하고 임상적으로 유의미한 개선을 제공한다(체중 증가가 없는 HbA1c, FPG 및 2h PPG 감소). T2DM 및 불충분한 당 조절 환자에서 메트포르민에 대한 부가 요법제로서의 리나글립틴은 내약성이 좋으며, 부작용의 발생 정도는 위약에 필적한다.

- [0578] 실시예 13: 리나글립틴은 체중 증가 또는 저혈당증 없이 메트포르민 및 설포닐우레아에 의해 부적절하게 조절된 2형 당뇨병 환자에서 당 조절을 개선시킨다.

- [0579] 다기관 24주 무작위 이중-맹검 위약-제어된 병행 그룹 연구에서, 메트포르민(MET)+설포닐우레아(SU) 병용물에도 불충분한 당 조절을 갖는 2형 진성 당뇨병(T2DM) 환자(pts)(HbA1c 7.0 내지 10.0%)에서의 DPP-4 억제제 리나글립틴(LI; 5mg qd)의 효능 및 안전성을 조사한다. 부가 요법제로서의 LI의 효과를 위약(PBO)에 비교한다. 모든 pts는 2주간 PBO 도입기를 가진 후, LI+MET+SU(n=793) 또는 PBO+MET+SU(n=265)에 무작위화된다. 평균 기저선 특성들은 다음과 같다: HbA1c, 8.14% (SD 0.8); 공복 혈장 당(FPG), 160.1mg/dL (36.6); 연령, 58.1세 (9.8); BMI, 28.3kg/m<sup>2</sup> (4.7). 대부분의 pts(73.3%)는 등재 이전에 >5년간 T2DM을 갖고 있다. 1차 종말점은 기저선 HbA1c에 대해 조정된, 치료 24주 후의 기저선으로부터의 HbA1c 변화이다. 치료 24주 후, LI+MET+SU의 경우 평균 HbA1c는 PBO+MET+SU에 비해 -0.62% 더 낮다( $p<0.0001$ ). LI+MET+SU의 경우 최대 평균 HbA1c 감소는 12주째에 나타난다(-0.84%). 기저선 HbA1c  $\geq 7.0\%$ 를 갖는 환자는 24주째에 LI+MET+SU로 치료된 경우(29.2%)가 PBO+MET+SU로 치료된 경우보다 목표 HbA1c  $<7.0\%$ 를 달성할 확률이 >5배 더 많다(8.1%, 교차 비 5.5,  $p<0.0001$ ). FPG 변화에 대해, 24주째에 기저선으로부터 LI+MET+SU와 PBO+MET+SU 사이에서 통계적으로 유의한( $p<0.0001$ ) 조정된 평균 차이 -12.7mg/dL가 관찰된다. HOMA-IR에 따른  $\beta$ -세포 기능에 관한 측정치(공복 혈장 인슐린 및 HOMA-%B)는 PBO+MET+SU에 비해 LI+MET+SU에서 유의하게( $p=0.05$ ) 개선된다. 심각한 부작용(AE)이 보고된 환자의 비율은 LI+MET+SU 그룹과 PBO+MET+SU 그룹 둘 다에서 낮다(각각 2.4% 대 1.5%). PBO+MET+SU 그룹에서보다 LI+MET+SU 그룹에서 더 흔하게 보고된 가장 빈번한 AE는 저혈당증이다(각각 22.7% 대 14.8%). 이는 SU와의 병용에 기인하는 것으로 예상된다. 어느 치료 그룹에서도 유의한 체중 변화는 나타나지 않았다.

- [0580] 결론: 메트포르민과 설포닐우레아의 병용물에 부가된 리나글립틴을 이용한 요법은 T2DM 환자에서 당 조절에서의 현저하고 임상적으로 유의미한 개선을 제공하는 데에 효과적이고 안전하다. 리나글립틴은 메트포르민+설포닐우레아 제제로도 불충분한 당 조절을 갖는 많은 환자에서 인슐린 요법 이전의 부가적인 선택지를 제공할 수 있다. 리나글립틴은 유리한 안전성 및 내약성 프로파일을 갖는 것으로 나타난다. 그러나, 리나글립틴이

기존의 설폰닐우레아 요법제에 추가되는 경우, 저혈당증이 발생할 수 있다.

[0581] 실시예 14: 부적절하게 조절된 2형 당뇨병 환자에서 리나글립틴 및 피오글리타존을 이용한 초기 병용 요법의 효능 및 안전성

[0582] 다기관 24주 무작위 이중-맹검 위약-제어된 병행 그룹 연구에서, DPP-4 억제제 리나글립틴(LI) 및 피오글리타존(PIO)을 이용한 초기 병용 요법의 효능 및 안전성을 조사한다. 약물에 노출되지 않았거나 임의의 경구 고혈당 치료 약물(OAD)로 사전 치료된, 2형 진성 당뇨병(T2DM) 및 불충분한 당 조절을 갖는 환자(pts)(HbA1c 7.5 내지 11.0%)를 5mg LI + 30mg PIO qd(n=259) 또는 30mg PIO + 위약(PBO) qd(n=130)을 수용하도록 무작위화한다. 환자는 무작위화되기 전 적어도 6주간은 어떠한 OAD도 섭취하지 않는다. 평균 기저선 특성들(HbA1c 8.6%; 공복 혈장 당[FPG] 190mg/dl; 연령 57.5세; BMI 29.0kg/m<sup>2</sup>)은 그룹들 간에 유사하다. 1차 종말점은 기저선 HbA1c 및 사전 당뇨병 치료 약제에 대해 조정된, 치료 24주 후의 기저선으로부터의 HbA1c 변화이다. 치료 24주 후, LI+PIO 그룹(전체 분석 집합, 최종 관측값 선행 대체(last observation carried forward)) 환자에 대한 조정된 평균 HbA1c 변화는 -1.06%이다(표준 오차(SE) ±0.06). PBO+PIO 그룹에 비해 LI+PIO 그룹의 경우 조정된 평균 HbA1c 차이는 -0.51%이다(p<0.0001; 95% 신뢰 구간(CI), -0.71, -0.30). FPG 감소도 또한 PBO+PIO 그룹에 비해 LI+PIO 그룹의 경우가 현저하게 더 크며, 24주째의 치료 차이가 -14.2mg/dl(p<0.0001; 95% 신뢰 구간(CI), -21.1, -7.3)이다. LI+PIO 그룹 환자는 PBO+PIO 그룹 환자에 비해 목표 HbA1c <7%(각각 42.9% 대 30.5%, 교차 비 2.1; p=0.0051), 뿐만 아니라 HbA1c 감소 ≥0.5%(각각 75% 대 50.8%, 교차 비 3.8; p<0.001)를 달성할 확률이 더 크다. 적어도 하나의 부작용(AE)을 경험한 환자의 비율은 LI+PIO 그룹과 PBO+PIO 그룹에서 유사하다(136, 각각 52.5% 대 53.1%). 저혈당증은 LI+PIO에서는 3명의 환자(1.2%)에서 발생하고 PBO+PIO 그룹에서는 발생하지 않아, 드물었다. 모든 저혈당성 사건들은 경증의 강도이다.

[0583] 결론: 리나글립틴 및 피오글리타존을 이용한 초기 병용 요법은 PIO 단독에 비해 FPG 및 HbA1c 수준에서 현저하고 임상적으로 유의미한 개선을 나타내며, 베타-세포 기능에서도 더 큰 개선을 나타낸다. 리나글립틴과 피오글리타존의 공동 투여는 안전하고 내약성이 좋다. 리나글립틴 및 피오글리타존을 이용한 병용 요법은 부적절한 당 조절을 갖는 T2DM 환자 또는 메트포르민 사용이 금지된 신장 장애 환자에서 중요한 상승적 초기 치료 선택지를 제공할 수 있다.

[0584] 실시예 15: 리나글립틴 단일요법은 12주에 걸쳐 2형 진성 당뇨병 일본인 환자에서 당 조절을 개선시킨다.

[0585] 다기관 12주 무작위 이중-맹검 위약-제어된 병행 그룹 연구에서, DPP-4 억제제 리나글립틴(LI)의 효능 및 안전성을 조사한다. 약물에 노출되지 않았거나 사전 치료된, 2형 진성 당뇨병(T2DM) 일본인 환자(pts)(기저선 HbA1c: 약물에 노출되지 않은 경우 7.0 내지 10.0%, 사전 치료된 경우 7.0 내지 9.0%)에서 LI 단일요법(5mg qd 및 10mg qd)의 효과를 위약(PBO)에 비교한다. LI 5mg(n=159) 또는 10mg(n=160), 또는 PBO(n=80)에 무작위화하기 전에, 모든 환자들은 2주간의 PBO 도입기를 갖는다(경구 고혈당 치료 약물 환자는 도입기 이전 2주 동안 약제를 투여하지 않는다).

[0586] 평균 [SD] 기저선 특성들 및 통계자료(HbA1c, 8.0% [0.68]; 공복 혈장 당(FPG), 163.5mg/dl [32.4]; BMI, 24.97kg/m<sup>2</sup> [3.86]; 연령, 60.0세 [9.7])는 모든 그룹들에서 유사하다. 1차 종말점은 12주 후 기저선으로부터의 HbA1c 변화이다. 12주째에 기저선으로부터의 조정된 평균 HbA1c 변화의 차이는 LI 5mg 대 PBO의 경우 -0.87%(p<0.0001)이고 LI 10mg 대 PBO의 경우 -0.88%(p<0.0001)이다. 12주 후 HbA1c <7.0%를 달성하는 환자의 비율은 LI 5mg의 경우 26.4% 및 LI 10mg의 경우 35.7%인 데에 비해 PBO의 경우 10.0%이다. HbA1c 수준이 적어도 0.5% 더 낮아진 환자의 비율은 LI 5mg의 경우 57.2%, LI 10mg의 경우 59.9%이고, PBO의 경우 8.8%이다. LI 5mg와 10mg 둘 다 PBO에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타낸다(p<0.0001). FPG는 PBO에 비해 LI 5mg와 10mg 둘 다에서 현저하게 개선되고, 12주 후에, 기저선으로부터의 조정된 평균 변화 차이는 LI 5mg 대 PBO의 경우 -19.7mg/dl(p<0.0001)이고 LI 10mg 대 PBO의 경우 -20.4mg/dl(p<0.0001)이다. 프로인슐린/인슐린 비의 변화에 의해 나타난 바와 같이(LI 5mg, p=0.0065; LI 10mg, p=0.0004), LI은 또한 인슐린 분비를 현저하게 개선시킨다. 적어도 하나의 부작용(AE)을 경험한 환자의 비율은 3개 그룹 간에 필적한다(56.0% LI 5mg, 53.1% LI 10mg 및 56.3% PBO). 물론, 각각 9.4%, 8.8% 및 10.0%는 약물-관련된 것으로 평가된다. 조사자-정의된 저혈당성 에피소드는 존재하지 않는다. 체중은 LI 5mg 그룹과 LI 10mg 그룹 둘 다에서 각각 -0.39 및 -0.06kg으로 변하지 않았으며, 이는 PBO에 비해 유의하게 차이가 나지 않는다(-0.04kg).

[0587] 결론: 리나글립틴은 일본인 T2DM 환자에서의 HbA1c 및 FPG 변화에서 반영되는, 당 조절에서의 현저하고 임상적으로 유의미한 개선을 나타낸다. 리나글립틴 5mg 및 10mg 둘 다 HbA1c 저하에서 유사한 효능을 가지며, 상기 집단 내에서 내약성이 좋다. 5mg 리나글립틴은 일본인 환자에서의 치료적 용량이며, 이는 백인의 치료적

용량과 동일하다.

- [0588] 실시예 16: 리나글립틴은 2형 당뇨병 일본인 환자에서 단일요법제로서의 보글리보스에 비해 우수한 당 조절을 제공한다.
- [0589] 다기관 26주 무작위 이중-맹검 활성-제어된 병행 그룹 연구에서, 약물에 노출되지 않았거나 사전 치료된, 2형 진성 당뇨병(T2DM) 일본인 환자(pts)(기저선 HbA1c: 약물에 노출되지 않은 경우 7.0 내지 10.0%, 경구 고혈당 치료 약물(OAD)로 사전 치료된 경우 7.0 내지 9.0%)에서의 DPP-4 억제제 리나글립틴(LI) 대  $\alpha$ -글루코시다제 억제제 보글리보스(VB)의 효능 및 안전성을 비교한다.
- [0590] 2주간의 PBO 도입 후, 환자들을 LI 5mg qd(n=159) 또는 10mg qd(n=160), 또는 VB(0.2mg tid; n=162)에 무작위화한다. 임의의 사전 OAD 치료는 도입 2주 전에 중단한다. 평균 기저선 [SD] 특성 및 통계자료(HbA1c, 8.01% [0.68]; 공복 혈장 당(FPG), 163.5mg/dL [32.4]; BMI, 24.97kg/m<sup>2</sup> [3.86]; 연령, 60.0세 [9.7])는 전체 그룹에 걸쳐 유사하다. 1차 종말점은 26주 후의 기저선으로부터의 HbA1c 변화이다. 26주에 기저선으로부터의 조정된 평균 HbA1c 변화의 차이는 LI 5mg 대 VB의 경우 -0.32%(p=0.0003) 및 LI 10mg 대 VB의 경우 -0.39%(p<0.0001)이다. 26주 후에 HbA1c <7.0%를 달성한 환자의 비율은 LI 5mg의 경우 30.2% 및 LI 10mg의 경우 34.4%인 데 비해 VB의 경우 22.2%이다. HbA1c 수준이  $\geq 0.5\%$  더 낮아진 환자의 비율은 LI 5mg 및 10mg의 경우 57.2% 및 53.5%인 데 비해 VB의 경우 37.7%이다. FPG는 VB에 비해 LI 5mg 및 10mg 둘 다에서 현저하게 개선되며, 기저선으로부터의 조정된 평균 변화의 차이는 LI 5mg 대 VB의 경우 -6.9mg/dL(p=0.02) 및 LI 10mg 대 VB의 경우 -9.8mg/dL(p=0.0015)이다. LI 5mg 및 10mg 둘 다 VB에 비해 1 OAD로 사전 치료된 환자에서 현저한 HbA1c 감소를 나타낸다(각각 p=0.003 및 p=0.0011).  $\geq 1$ 의 부작용(AE)의 발생 정도는 각 그룹들 사이에서 필적할 만하다(72.3% LI 5mg, 77.5% LI 10mg 및 71.6% VB). AE들 중, 각각 11.3%, 10.6% 및 18.5%는 약물 관련된 것으로 평가된다. 약물-관련된 위장관 장애는 LI 그룹(8.2% 5mg; 8.1% 10mg)에 비해 VB(14.2%)에서 더 흔하다. VB 그룹에서는 1개의 저혈당성 에피소드가 보고된 데 비해 LI 그룹에서는 보고되지 않았다.
- [0591] 결론: 리나글립틴 단일요법은 T2DM 일본인 환자에서 당 조절을 개선시킴에 있어서 VB보다 더 효능을 나타낸다. 리나글립틴 5mg 및 리나글립틴 10mg 둘 다 필적할 만한 효능을 가지며, 26주 후에 VB에 비해 기저선으로부터 통계적으로 유의한 HbA1c 및 FPG 감소를 나타낸다. 리나글립틴은 VB에 비해 T2DM 일본인 환자에서의 내약성이 좋으며, 더 적은 위장관 AE를 갖고, 상기 집단에 이용될 수 있는 요법들에 대해 매우 유익한 부가요법을 제공할 수 있다. 5mg 리나글립틴은 일본인 환자에서의 치료적 용량이며, 이는 백인의 치료적 용량과 동일하다.
- [0592] 실시예 17: 리나글립틴은 사람의 단리된 췌도(islet)에서의  $\beta$ -세포 기능 및 생존을 회복시킨다.
- [0593] 당뇨병 동물 모델에서의 연구는, 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제가 고혈당증을 역전시키고  $\beta$ -세포 질량을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 여기서는, 사람  $\beta$ -세포 기능에 대한 DPP-4 억제제 리나글립틴의 역할을 조사한다: 사람의 단리된 췌도를 증가된 당 농도(5.5 내지 33.3mM), 0.5mM 팔미트산, 2ng/mL IL-1 $\beta$  또는 1,000U/mL IFN- $\gamma$ 의 혼합물에 4일간 또는 50  $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 8시간 동안 노출시킨다. 췌도를 500ng/mL 인터튜킨-1 수용체 길항제(IL-1Ra, 상기 길항제는  $\beta$ -세포 기능을 회복시키는 것으로 나타났다), 100nM 리나글립틴 또는 용매로 1시간 동안 예비-처리한 후, 전체 4일간의 치료 기간 동안 당뇨병성 자극 물질에 노출시킨다. 대조 조건에서, 췌도는 2.8mM 당에서보다 16.7mM 당에서 3.8배 더 많은 인슐린을 분비한다. 이와 반대로, 자극 지수(stimulatory index)는, 췌도가 11.1mM 및 33.3mM 당에 노출될 때 1.9배 및 2.4배 감소된다(P<0.05). 췌도가 팔미테이트, 사이토킨 혼합물 또는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 노출되면, 당 자극된 인슐린 분비(GSIS)가 각각 2.1배, 2.2배 및 1.9배 감소하게 된다(P<0.05). 리나글립틴은 모든 조건에서  $\beta$ -세포 기능을 현저하게 회복시킨다(11.1 또는 33.3mM 당, 팔미트산, 사이토킨 또는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에서 GSIS가 1.9배, 2.5배, 3.3배, 1.9배 및 3.7배 증가한다. P<0.05). IL-1Ra는 높은 당, 팔미트산 및 사이토킨의 조건에서  $\beta$ -세포 기능을 회복시킴에 있어 유사하게 효과적이지만, IL-1Ra는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 처리에 의해 유도된 산화적 스트레스 조건에서의  $\beta$ -세포 기능의 회복은 실패한다. 기능의 손실은 산화적 스트레스에 의해 매개되기 때문에, 췌도 용해물에서의 니트로티로신 농도를 측정한다. 니트로티로신 수준은 모든 당뇨병 조건하에서 사람 췌도 내에서 높이 상승하는 반면(11.1 또는 33.3mM 당, 팔미트산, 사이토킨 또는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에서 13배, 14배, 6배, 14배 및 8배 증가한다. P<0.05), 리나글립틴으로 처리된 췌도에서는 상승된 니트로티로신 생성이 관찰되지 않는다.
- [0594] 요약하면, DPP-4 억제제 리나글립틴은 IL-1Ra로서 당-, 지질- 및 사이토킨 독성에 대해 필적할 만한 보호 효과를 가지며, 또한, 산화적 스트레스 조건하에서  $\beta$ -세포 기능을 개선시킬 수 있고, (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 처리에 의해



유도된) 아포토시스를 차단시킨다. 상기 연구는  $\beta$ -세포 생존 및 인슐린 분비에 미치는 리나글립틴의 직접적 보호 효과의 증거를 제공한다.

[0595] 실시예 18: 래트에서 만성 신장 질환은 리나글립틴의 약동학을 변화시키지 않지만, 시타글립틴 및 알로글립틴의 노출을 증가시킨다.

[0596] 신장 장애는 T2DM의 빈번한 합병증이다. 만성 신부전증의 래트 모델(5/6 신장 절제술, 5/6N)에서 만성 신장 질환이 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(리나글립틴, 시타글립틴, 알로글립틴)의 약동학에 미치는 효과를 조사한다: 수술 후 8주 후에 래트를 4일간 억제제로 경구 치료한다. 5/6N은 크레아티닌 청소율에 의해 측정된 사구체 여과율의 상당히 현저한( $P<0.001$ ) 감소를 유발하고(샴(sham):  $2510 \pm 210 \text{ mL}/24\text{h}$ ; 5/6N:  $1665 \pm 104.3 \text{ mL}/24\text{h}$ ), 시스타틴 C 수준을 증가시킨다(샴:  $700 \pm 35.7 \text{ ng/mL}$ ; 5/6N:  $1434 \pm 77.6 \text{ ng/mL}$ ). 세뇨관 기능은 혈장 호중구 겔라티나제-관련 리포칼린(NGAL)(샴:  $286 \pm 23 \text{ ng/mL}$ ; 5/6N:  $680 \pm 56.3 \text{ ng/mL}$ ) 및  $\beta 2$  마이크로글로불린(샴:  $20.4 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ ; 5/6N:  $33.3 \pm 1.34 \mu\text{g/mL}$ )에 의해 입증된 바와 같이 현저하게( $P<0.001$ ) 손상된다. DPP-4 활성은 그룹들 사이에서 필적할 만하다.

[0597] 5/6N 래트에 대한 리나글립틴( $0.5$  및  $7 \mu\text{mol/kg}$ )의 투여는 AUC( $0-\infty$ )에서 유의한 변화를 나타내지 않는다: 각각, 샴:  $316 \pm 54.7 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$ ; 5/6N:  $257 \pm 21.54 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$ ;  $P=0.771$  및 샴:  $1252 \pm 372 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$ ; 5/6N:  $748 \pm 74.5 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$ ;  $P=0.284$ . 이와 반대로, 시타글립틴과 알로글립틴( $7 \mu\text{mol/kg}$ )은 둘 다 현저하게( $P=0.0001$  및  $P=0.039$ ) 더 높은 (41% 및 28%) AUC( $0-\infty$ )를 갖는다: 시타글립틴 샴:  $3690 \pm 103 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$ ; 5/6N:  $6238 \pm 423 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$  및 알로글립틴 샴:  $1772 \pm 225 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$ ; 5/6N:  $2445 \pm 166 \text{ nmol} \cdot \text{h/L}$ . 추가로, 리나글립틴 AUC에서 세뇨관 및 사구체 기능의 표시자들의 상관관계는 관찰되지 않는다. 이와 반대로, 시타글립틴은 크레아티닌 청소율( $r^2=0.374$ ,  $P<0.05$ ), 시스타틴 C( $r^2=0.499$ ,  $P<0.01$ ), NGAL( $r^2=0.604$ ,  $P<0.01$ ) 및  $\beta 2$  마이크로글로불린( $r^2=0.543$ ,  $P<0.01$ )과 현저하게 상관되어 있다. 알로글립틴은 시스타틴 C( $r^2=0.376$ ,  $P<0.05$ ) 및  $\beta 2$  마이크로글로불린( $r^2=0.391$ ,  $P<0.05$ )과 덜 현저하게 상관되어 있지만, 크레아티닌 청소율 및 NGAL과는 상관되어 있지 않다.

[0598] 이들 결과들은, 신장 장애가 리나글립틴의 약동학에 영향을 미치지 않는 반면, 이는 시타글립틴 및 알로글립틴의 노출을 증가시킨다는 것을 입증한다. 따라서, 시타글립틴 및 알로글립틴과 반대로, 리나글립틴은 T2DM 및 신장 장애 또는 당뇨병성 신증 환자에서 용량-조절될 필요가 없다.

[0599] 또한, 리나글립틴은 요독증 래트의 심장에서 TGF- $\beta 1$ , T1MP-1 및 콜라겐(Col3 $\alpha 1$ )과 같은 섬유증 촉진 인자(profibrotic factor)들의 mRNA 발현을 현저하게 억제시키며, 상기 인자들은 심장 섬유증의 조직 섬유증 표시자이며 요독증 심장에서 증가된다. 장 팽창 및 섬유증을 갖는 특성적 심근증이 요독증에서 종종 발병된다. 따라서, 이들 DPP-4 억제제의 섬유증 치료 특성은 2형 당뇨병 환자에서 심장 및 신장 손상, 요독증 심장, 심장 섬유증 및/또는 요독증과 관련된 장 팽창 및 섬유증을 갖는 심근증의 치료에 사용될 수 있다. 리나글립틴의 섬유증 치료 작용은 2형 당뇨병을 종종 수반하는 만성 신장 및/또는 심장 질환 환자를 위한 추가의 이익이 될 수 있다.

[0600] 실시예 19: 리나글립틴은 설치류 모델에서 간 지방증을 개선시킨다:

[0601] 간 지방증은 2형 당뇨병 및 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD) 환자의 특징이다. 리나글립틴은 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4)의 선택적 비-신장 분비 억제제이다.

[0602]식이-유도된 비만(DIO, 2 또는 3개월간 공급) 모델에서, 리나글립틴( $3$  및  $30 \text{ mg/kg/day}$ ,  $n=10$ )을 이용한 4주간의 치료 효과를 조사한다. 생체내 자기 공명 분광계(MRS)에 의해 및 생체외 간 트리글리세라이드의 분석에 의해 간 지질 함량을 검출한다. 리나글립틴은 대조군에 비해 DPP-4 활성을 67% 내지 80% 및 79% 내지 89%(각각  $3 \text{ mg/kg}$  및  $30 \text{ mg/kg}$ )로 현저하게 억제시킨다( $p<0.001$ ). OGTT 후의 혈당 수준(AUC)은 16% 내지 20%( $3 \text{ mg/kg/day}$ ) 및 20% 내지 26%( $30 \text{ mg/kg/day}$ ) 범위로 현저하게 감소된다( $p<0.01$ ). 마찬가지로, 간 지방 함량(MRS 검측)은 현저하게 감소된다. 간 지방 함량의 변화는 치료 2주째 만큼 일찍 나타날 수 있다. MRS에 의해 측정된 바와 같은 간 지질 함량과 생체외에서 측정된 바와 같은 간 트리글리세라이드 수준 사이의 상관관계는  $r^2=0.565$ 이다( $p<0.0001$ ).

[0603] 추가로, ob/ob 마우스를 14일간의 리나글립틴 치료( $3 \text{ mg/kg/day}$  또는 대조군) 후 분석하고 맹검 조직학적 점수 매김을 수행한다(지방 함량의 중증도 및 등급, 염증의 표시자). DPP-4 활성은 80% 억제되고, 혈당 AUC 감소는 25%이다( $P<0.05$ ). 조직학적 점수는 대조군( $3 \pm 0.18$ ,  $n=10$ )에 비해 리나글립틴 그룹( $2.2 \pm 0.13$ ,  $n=9$ ,  $p<0.01$ )에서 간 지방증과 염증이 더 적다는 것을 입증한다.

[0604] 결론으로서, 리나글립틴은 고 지방 식이 모델에서 간 지방 함량과 조직학적 NAFLD를 현저하게 감소시킨다. 리나글립틴은 간 트리글리세라이드 함량 및 간 지방증을 역전시킨다(간 지방증이 더욱 현저한 경우에 더 큰 치료적 영향을 갖는다). 간 지방증의 역전은 2형 당뇨병 환자 뿐만 아니라 간-관련 질환(NAFLD) 환자에서의 리나글립틴의 용도를 뒷받침한다.

[0605] 실시예 20: 리나글립틴은 당뇨병-손상된 상처에서 DPP-4 발현의 조절장애에 기능적으로 대항한다:

[0606] 손상된 상처 치유는 진성 당뇨병의 주요 합병증이다. 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제 리나글립틴은 (ob/ob 마우스에서 나타난 바와 같이) 상처 치유를 개선시킨다. 상처난 피부의 염증 표시자에 대한 리나글립틴의 영향을 조사하고, 상처 치유에 대한 리나글립틴의 유익한 작용에 관한 근거를 제공한다:

[0607] RNase 보호 분석에 의한 염증 표시자 COX-2 및 MIP에 대한 리나글립틴(3mg/kg/day) 및 모의(mock)-처리된 ob/ob 마우스의 상처는 유의한 차이 없이 조사된다. 추가로, 리나글립틴은 아포토시스 침윤 F4/80-양성 대식 세포의 수를 증가시키지 않는다. 따라서, 당뇨병 및 비-당뇨병 동물의 피부에서 DPP-4의 발현을 평가한다. 면역조직-화학(IHC: Immunohisto-chemistry) 및 면역블롯은 건강한 (ob/ob) 마우스와 당뇨병 (ob/ob) 마우스의 피부 및 효소의 주요 세포 공급원인 케라티노사이트에서의 DPP-4의 강력한 발현을 밝혀냈다. 이와 함께, 피부 내의 DPP-4 단백질의 국소화는 [3H]-표지된 리나글립틴 처리 후에 수득된 전혈 자가방사법(whole body autoradiography)과 잘 상관이 있다. 전층 절제 상처에 대한 마우스의 DPP-4 발현 분석 결과, 건강한 마우스에서, DPP-4 단백질 발현은 손상 후 3일에 걸쳐 감소하며, 효소는 최종 복구 단계에서 부재 상태로 남아있는 것으로 밝혀졌다. 흥미롭게도, 피부 손상은 증식성 상처 가장자리 케라티노사이트(IHC)에서의 DPP-4 발현의 강력한 하향-조절을 유도한다. 이와 반대로, 당뇨병 마우스의 급성 상처에서는 어떠한 DPP-4 발현도 관찰될 수 없다. 그러나, DPP-4 단백질은 상처 복구의 최종 단계에서 발현된다. 당뇨병 대 비-당뇨병 피부에서의 DPP-4 단백질의 역 조절은 상처 치유 과정에서의 리나글립틴의 긍정적 작용의 기능적 기반을 제공한다. 따라서, 리나글립틴과 같은 적합한 DPP-4 억제제에 의해 매개되는 상처 치유 과정의 개선은 이의 당 억제 효과 또는 면역조절 효과보다는 당뇨병성 상처에서의 탈조절된 DPP-4의 보상(억제)에 의존한다. 따라서, 상처 치유를 개선시키기에 적합한 DPP-4 억제제는 바람직하게는 이의 치료 용량 수준에서, 예를 들면, 당뇨병성 상처에서의 DPP-4를 탈조절시키기 위해, 피부 내의 DPP-4에 효과적으로 결합할 수 있는 DPP-4 억제제이다.

[0608] 추가로, 이러한 맥락에서, 특히 2형 당뇨병 환자에서, 상처 치유를 개선시키기에 적합한 DPP-4 억제제는, 예를 들면, 상처 드레싱 또는 패치 또는 크림 또는 연고에 포함되는, 상처에 국소 도포될 수 있는 DPP-4 억제제이다. 따라서, 본 발명은 또한, 리나글립틴 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 상처용 국소 장치, 예를 들면, 상처 드레싱 또는 패치를 제공한다.

[0609] 실시예 21: 관련성 연구 (유전자형 검사 TCF7L2, 치료 반응)

[0610] 표 i에 기재된 바와 같은 유전자 TCF7L2의 다형성 및 변이를 하기 과정에 기술된 바와 같이 분석할 수 있다:

[0611] 표 i. 유전자, 변이성 뉴클레오타이드 및 rs 번호

유전자	변이성 뉴클레오타이드	rs 번호
TCF7L2	c.382-41435 C>T	rs7903146
	c.483+9017 G>T	rs12255372
	c.382-22060 A>G	rs10885406
	c.1102 C>G	rs731788

[0612]

[0613] 시료

[0614] 적용된 분석 방법을 위해 96-웰 플레이트에서 환자의 DNA 시료(농도: 50ng/μl)를 사용한다.

[0615] 직접적 생어 서열분석(direct Sanger sequencing)에 의한 유전자형 검사

[0616] 템플릿(template)으로서 gDNA를 사용하여, 폴리머라제 쉘 반응(PCR)에 의해 위치 특이적 DNA 단편들을 증폭시킨다.

[0617] PCR은 ABI BioRad® Tetrad PCR 시스템을 사용하여 수행한다. PCR 생성물의 품질은 아가로스 겔 전기영동에 의해 분석한다. 정제된 PCR-생성물은 서열분석 반응에서의 템플릿으로서 사용된다. 생어 등(Sanger *et al.* (1977))의 쉘 종결 방법에 따르면, DNA 서열의 분석은 DNA 폴리머라제에 의한 염료-표지된 2',3'-디데옥시리보뉴클레오타이드트리포스페이트(ddNTP)의 혼입에 기인하는 성장하는 DNA 가닥의 종결에 기초한다. 정제된 서열분석 생성물을 ABI PRISM® 3730 유전자 분석기를 사용하여 분석한다.

- [0618] 서열분석 데이터는 원본 ABI 소프트웨어를 사용하여 생성된다. 후속의 KB-베이스컬링(basecalling) 및 어셈블리는 Staden Software Package를 사용하여 수행된다. KB-베이스컬링은 KB-베이스컬러(basecaller) 오차 확률을 사용하여, 자동화된 시퀀서 트레이서(sequencer trace)의 모든 컬링된 염기들에 대해 품질 값(quality value)을 할당한다. 이들 품질 값은 단일 리드(single read)들을 어셈블링하는 동안에 사용되며 서열 정확도를 산출하기 위한 기본 요건이다(Applied Biosystems, 3730/3730xl/DNA Analyzer Sequencing Analysis Software Training).
- [0619] 품질 값(q) 20은 오차 확률(ep) 1/100에 해당하고, 30은 ep 1/1000에 해당한다. 어셈블리 단계에서, 이들 값은 서로에 대조된다. 일반적으로, 서열분석은 각각의 컨센션스 염기가 50 이상의 품질 값(q)을 가질 때까지 계속된다. 이는 오차 확률(ep) 1/100000에 해당한다. 대부분의 컨센션스 염기가 상기 최소 값보다 훨씬 더 높은 품질 점수를 갖는다는 사실 때문에, 종결된 서열에 대한 산출된 누적 오차 확률은 다시 현저하게 감소된다.
- [0620] 서열분석 데이터를 JSI-메디컬 시스템스(JSI-medical systems)로부터의 소프트웨어 seqpatient(버전 Seq Pilot 3.3.2, JSI medical systems GmbH, Friedhofstr. 5, 77971 Kippenheim, Germany)를 사용하여 업로딩(uploaded)하고 분석한다.
- [0621] 내부 품질 특성들을 충족시키는 트레이스만을 추가의 유전자형 분석을 위해 처리한다.
- [0622] 유전자형 검사는 전체 유전자의 분석보다는 단일 다형성의 분석을 통해서 수행된다. 따라서, 유전자형 검사 결과는 표 i에 기재된 변이 위치만을 나타낸다.
- [0623] TaqMan PCR에 의한 유전자형 검사
- [0624] TaqMan<sup>®</sup> 기술은 표지된 프로브의 변성에 대한 동시 검출을 이용한 PCR 단편의 증폭을 포함한다. 프로브는 양 말단에서 대립형질-특이적 염료 및 켄처(quencher)로 표지된다. 증폭 반응 동안, 특이적으로 혼성화된 프로브는 DNA 폴리머라제에 의해 변위된다. 이 변위는 상기 프로브와의 완벽한 일치의 경우 상기 폴리머라제의 5' 엑소뉴클레아제 활성을 통한 변성으로서 발생하거나, 불일치의 경우 변성 없이 일어난다. 변성 시, 상기 켄처 및 염료는 분리되고, 형광 신호가 증가한다. 형광 신호의 증가는 각각의 대립형질의 존재를 나타낸다. 형광 신호는 ABI PRISM 7700 시스템(Applied Biosystems)으로 기록된다.
- [0625] 상세하게, PCR 반응을 위한 모든 성분들을 함유하는 마스터 믹스(master mix)를 제조하고, 적절한 수의 웰에 분취한다. 이어서, 비-템플릿 대조군(NTC: no-template control)을 제외하고, 플레이트 배치에 따라 각각의 웰에 DNA를 첨가한다.
- [0626] AB 검정 ID (rs7903146) C\_\_29347861\_10
- [0627] SNP 콘텍스트 서열:
- [0628] TAGAGAGCTAAGCACTTTTAGATA[C/T]TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG
- [0629] 상기 마스터 믹스는 시료 1개당 다음의 것들을 함유한다:
- |        |                     |                           |
|--------|---------------------|---------------------------|
| [0630] | 뉴클레아제-무함유 물         | 0.25 $\mu$ l              |
| [0631] | 2x PCR 마스터 믹스       | 2.5 $\mu$ l               |
| [0632] | 20x 프라이머/프로브 믹스     | 0.25 $\mu$ l              |
| [0633] | DNA [10ng/ $\mu$ l] | <u>2<math>\mu</math>l</u> |
| [0634] | 합계:                 | 5 $\mu$ l                 |
- [0635] 사이클링 조건은 다음과 같다:
- |      |      |          |
|------|------|----------|
| 95°C | 10 분 | } 50 사이클 |
| 95°C | 15 초 |          |
| 60°C | 90 초 |          |
- [0636]



- [0637] AD의 TaqMan<sup>®</sup> 프리-리드(pre-read) 및 포스트-리드(post-read)는 TaqMan<sup>®</sup> 7900HT Fast Real System을 이용하여 수행한다. 상기 SDS 소프트웨어 V2.3은 플레이트 리드 동안 생성된 형광 측정값들을 산출하고, 각각의 웰로부터의 신호를 기반으로 Rn 값들을 플로팅한다. 상기 소프트웨어를 사용하여, 각각의 시료에 어느 SNP 대립형질이 존재하는지를 측정한다. NTC는 측정되지 않은 것으로 주어질 것이다.
- [0638] 통계적 분석
- [0639] TCF7L2 SNP rs7903146 유전자형에 의해 한정된 유전자형 하위그룹들에서 24주 후 기저선으로부터의 HbA1c 변화에 대한 치료 효과의 균질성을 평가하기 위해, 공변량 유전자형과의 치료 상호작용을 포함하는 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 4가지 연구에 대해 풀 데이터(pooled data)에 적용한다. 상기 통계적 모델은 '치료(Treatment)', '유전자형(Genotype)', '연구(Study)', '종래의 경구 당뇨병 치료 약물에 대한 위시아웃 기간(Wash-Out-Period for prior oral antidiabetic drugs)(예/아니오)', '인종(Race)' 뿐만 아니라 고정된 효과로서의 '치료\*유전자형(Treatment\*Genotype)' 및 선형 공변량으로서의 'HbA1c 기저선' 상호작용 항을 포함한다. ANCOVA 모델은, 기저선 임상 및 통계자료 정보를 고려한 상이한 유전자형들에 대해, 치료 24주 후 기저선으로부터의 평균 HbA1c 변화에 대한 추정치를 제공한다.
- [0640] 리나글립틴 또는 병용 치료제(리나글립틴 + 피오글리타존, 리나글립틴 + 메트포르민, 리나글립틴 + 메트포르민 + 설포닐우레아)에 대한, 야생형 동형접합체성(유전자형 CC) 및 이형접합체성(유전자형 CT) 또는 희귀 동형접합체성(유전자형 TT) 개체 사이의 쌍별 비교(pair-wise comparison)에 기반을 둔 모델이 수행된다.
- [0641] 추가로, 관찰된 효과들의 비교가능성을 입증하기 위해, 당해 연구의 전체 환자 집단(전체 분석 집합(FAS: full analysis set))에 대해서뿐만 아니라 유전 분석 수행 대상인 하위집단(약물유전학 분석을 위한 전체 분석 집합(FASG: full analysis set for pharmacogenetic analyses))에 대해서, '유전자형' 및 '치료\*유전자형' 고정 효과를 갖지 않는 상응하는 ANCOVA 모델의 결과가 제공된다.
- [0642] 통계적 평가는 소프트웨어 패키지 SAS 버전 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) 및 S-PLUS<sup>®</sup> 8.0(Insightful Corp., Seattle, Washington, USA)을 사용하여 준비한다.
- [0643] 도 1은 당해 연구의 전체 환자 집단(전체 분석 집합, FAS), 유전 분석 수행 대상인 하위집단(약물유전학 분석을 위한 전체 분석 집합, FASG), 뿐만 아니라 당해 하위집단의 유전자형(CC, CT, TT)에 의해 한정된 하위그룹에 대해서, 기저선 HbA1c 값에 대한 평균 값 및 95% 신뢰 구간을 도시한 것이다. 위약 대조군 및 리나글립틴 치료에 대한 환자 수가 괄호 안에 주어져 있다.
- [0644] 도 2는 TCF7L2 SNP rs7903146 유전자형과, 리나글립틴 또는 리나글립틴과 기타 경구 당뇨병 치료제의 병용물의 치료적 유효량의 투여에 대한 CC/CT 유전자형 보유자에서의 유리한 반응의 가능성 사이의 통계적 관련성을 도시한 것이다.
- [0645] 결과는 ANCOVA 모델에 의해 추정된 바와 같이, 24주 후 기저선으로부터의 평균 HbA1c 변화[%]에 대한 점 추정치(point estimate) 및 95% 신뢰 구간으로서 나타난다. 상기 결과는, 당해 연구의 전체 환자 집단(전체 분석 집합, FAS), 유전 분석 수행 대상인 하위집단(약물유전학 분석을 위한 전체 분석 집합, FASG), 뿐만 아니라 당해 하위집단의 유전자형(CC, CT, TT)에 의해 한정된 하위그룹에 대해 제공된다. 위약 대조군 및 리나글립틴 치료에 대한 환자 수가 괄호 안에 주어져 있다.
- [0646] 리나글립틴 치료제 또는 병용 치료제(리나글립틴 + 피오글리타존, 리나글립틴 + 메트포르민, 리나글립틴 + 메트포르민 + 설포닐우레아)에 대한, 야생형 동형접합체성(유전자형 CC) 및 이형접합체성(유전자형 CT) 또는 희귀 동형접합체성(유전자형 TT) 개체 사이의 비교에 있어서 기저선으로부터의 HbA1c 변화[%]의 차이에 대한 점 추정치 및 95% 신뢰 구간도 또한 도시되어 있다. 이들은 TT와 CC 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 제공한다( $p$  값 = 0.0192). (기타 쌍별 비교: CT 대 CC:  $p$  = 0.4359; CT 대 TT:  $p$  = 0.0712).
- [0647] 이는 야생형 동형접합체성 유전자형과 치료시의 HbA1c 감소 사이의 유의한 관련성을 나타낸다.
- [0648] 도 1
- [0649] 당해 연구의 전체 환자 집단(전체 분석 집합, FAS), 유전 분석 수행 대상인 하위집단(약물유전학 분석을 위한 전체 분석 집합, FASG), 뿐만 아니라 당해 하위집단의 TCF7L2 유전자형(CC, CT, TT)의 SNP rs7903146에 의해 한정된 하위그룹에 대한 기저선 HbA1c 값
- [0650] 도 2

[0651] TCF7L2의 SNP rs7903146과 리나글립틴 반응 사이의 관련성

[0652] **제형화 실시예**

[0653] 당업계에 공지된 방법과 유사하게 수득될 수 있는 하기 제형화 실시예는 본 발명을 더욱 충분히 예시하기 위한 것이며 본 발명은 이들 실시예의 내용에 제한되지 않는다. 용어 "활성 물질"은 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물, 즉 본 발명에 따른 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료 화합물 또는 제3 당뇨병 치료 화합물 또는 상기 활성 성분들 중 2개 또는 3개의 병용물, 예를 들면, 표 1 또는 2에 열거된 바와 같은 병용물들로부터 선택된 것들을 의미한다. DPP-4 억제제인 리나글립틴을 위한 추가의 적합한 제형은 출원 WO 제2007/128724호에 기재된 제형들일 수 있으며, 상기 출원의 기재 내용은 이의 전문이 본원에 인용된다. 기타 DPP-4 억제제를 위한 추가의 적합한 제형은 시판되고 있는 제형들, 또는 상기 "배경기술" 단락에서 인용된 특허 출원에 기술된 제형들, 또는 문헌, 예를 들면, "Rote Liste®"(독일) 또는 "Physician's Desk Reference"의 최신호에 기재된 바와 같은 것들이다.

[0654] 실시예 1: 10ml당 활성 물질 75mg을 함유하는 무수 앰폴

[0655] 조성:

[0656] 활성 물질 75.0mg

[0657] 만니톨 50.0mg

[0658] 주사용수 10.0ml가 되는 양

[0659] 제조:

[0660] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 상기 생성물을 주사용수에 용해시킨다.

[0661] 실시예 2: 2ml당 활성 물질 35mg을 함유하는 무수 앰폴

[0662] 조성:

[0663] 활성 물질 35.0mg

[0664] 만니톨 100.0mg

[0665] 주사용수 2.0ml가 되는 양

[0666] 제조:

[0667] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 상기 생성물을 주사용수에 용해시킨다.

[0668] 실시예 3: 활성 물질 50mg을 함유하는 정제

[0669] 조성:

[0670] (1) 활성 물질 50.0mg

[0671] (2) 만니톨 98.0mg

[0672] (3) 옥수수(Maize) 전분 50.0mg

[0673] (4) 폴리비닐피롤리돈 15.0mg

[0674] (5) 스테아르산마그네슘 2.0mg

[0675] 215.0mg

[0676] 제조:

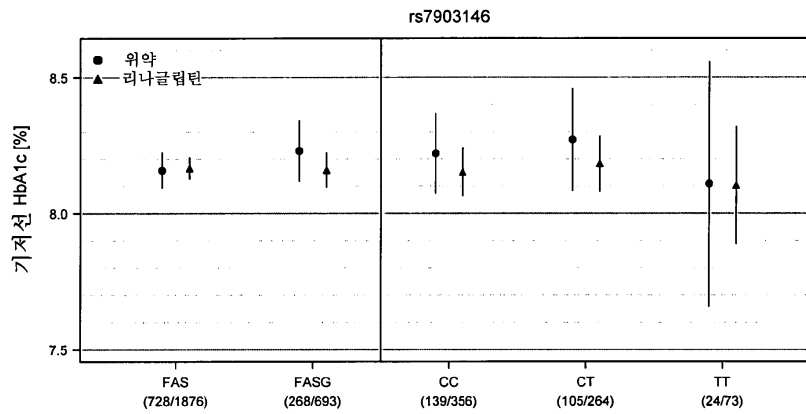
[0677] (1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액과 함께 과립화한다. (5)를 건조된 과립화 재료에 첨가한다. 이 혼합물로부터, 이중평면이고 양쪽에 깎은 면이 있으며 한쪽에 분할 노치(notch)를 갖는 정제를 압축한다.

- [0678] 정제의 직경: 9mm.
- [0679] 실시예 4: 활성 물질 350mg을 함유하는 정제
- [0680] 제조:
- |        |               |              |
|--------|---------------|--------------|
| [0681] | (1) 활성 물질     | 350.0mg      |
| [0682] | (2) 만니톨       | 136.0mg      |
| [0683] | (3) 옥수수 전분    | 80.0mg       |
| [0684] | (4) 폴리비닐피롤리돈  | 30.0mg       |
| [0685] | (5) 스테아르산마그네슘 | <u>4.0mg</u> |
| [0686] |               | 600.0mg      |
- [0687] (1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액과 함께 과립화한다. (5)를 건조된 과립화 재료에 첨가한다. 이 혼합물로부터, 이중평면이고 양쪽에 깎은 면이 있으며 한쪽에 분할 노치를 갖는 정제를 압축한다.
- [0688] 정제의 직경: 12mm.
- [0689] 실시예 5: 활성 물질 50mg을 함유하는 캡슐
- [0690] 조성:
- |        |                |              |
|--------|----------------|--------------|
| [0691] | (1) 활성 물질      | 50.0mg       |
| [0692] | (2) 건조된 옥수수 전분 | 58.0mg       |
| [0693] | (3) 만니톨        | 50.0mg       |
| [0694] | (4) 스테아르산마그네슘  | <u>2.0mg</u> |
| [0695] |                | 160.0mg      |
- [0696] 제조:
- [0697] (1)을 (3)과 함께 연화시킨다. 이 연화물을 (2)와 (4)의 혼합물에 격렬하게 혼합하면서 첨가한다. 이 분말 혼합물을 캡슐 충전기에서 사이즈 3의 경질 젤라틴 캡슐로 충전시킨다.
- [0698] 실시예 6: 활성 물질 350mg을 함유하는 캡슐
- [0699] 조성:
- |        |                |              |
|--------|----------------|--------------|
| [0700] | (1) 활성 물질      | 350.0mg      |
| [0701] | (2) 건조된 옥수수 전분 | 46.0mg       |
| [0702] | (3) 만니톨        | 30.0mg       |
| [0703] | (4) 스테아르산마그네슘  | <u>4.0mg</u> |
| [0704] |                | 430.0mg      |
- [0705] 제조:
- [0706] (1)을 (3)과 함께 연화시킨다. 이 연화물을 (2)와 (4)의 혼합물에 격렬하게 혼합하면서 첨가한다. 이 분말 혼합물을 캡슐 충전기에서 사이즈 0의 경질 젤라틴 캡슐로 충전시킨다.

## 도면

### 도면1

당해 연구의 전체 환자 집단(전체 분석 집합, FAS), 유전 분석 수행 대상인 하위집단(약물유전학 분석을 위한 전체 분석 집합, FASG), 뿐만 아니라 당해 하위집단의 TCF7L2 유전자형(CC, CT, TT)의 SNP rs7903146에 의해 한정된 하위그룹에 대한 기저선 HbA1c 값



### 도면2

TCF7L2의 SNP rs7903146과 리나글립틴 반응 사이의 관련성

