

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6198015号
(P6198015)

(45) 発行日 平成29年9月20日(2017.9.20)

(24) 登録日 平成29年9月1日(2017.9.1)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 38/26 (2006.01)	A 61 K 38/26 ZMD
A 61 K 31/522 (2006.01)	A 61 K 31/522
A 61 P 3/04 (2006.01)	A 61 P 3/04
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 121

請求項の数 15 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2014-549477 (P2014-549477)	(73) 特許権者	503385923 ベーリングガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成24年12月28日(2012.12.28)	(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(65) 公表番号	特表2015-503539 (P2015-503539A)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(43) 公表日	平成27年2月2日(2015.2.2)	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/077024	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開番号	W02013/098372		
(87) 國際公開日	平成25年7月4日(2013.7.4)		
審査請求日	平成27年12月25日(2015.12.25)		
(31) 優先権主張番号	11196122.3		
(32) 優先日	平成23年12月29日(2011.12.29)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁(EP)		
(31) 優先権主張番号	12169267.7		
(32) 優先日	平成24年5月24日(2012.5.24)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DPP-4 阻害剤の皮下治療薬における使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リナグリブチンであるDPP-4阻害剤、及び、
天然のGLP-1、

を含む、肥満若しくは過体重を治療するか、又は体重若しくは体脂肪を減少させるか、又は食欲を抑制するための組み合わせ医薬であって、活性成分の皮下投与用である、前記組み合わせ医薬。

【請求項 2】

活性成分の同時投与用である、請求項 1 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 3】

天然のGLP-1及びDPP4-阻害剤が各々別個の調剤形として存在する、又は、
天然のGLP-1及びDPP4-阻害剤が同じ調剤形中に存在する、請求項 1 又は 2 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 4】

天然のGLP-1及びDPP4-阻害剤が、皮下注射投与用の医薬組成物に含まれる、又は、
天然のGLP-1及びDPP4-阻害剤の各々が皮下注射による別個投与用である、請求項 1 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 5】

体重又は体脂肪を減少させるための、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

10

20

【請求項 6】

エクセンジン-4又はエクセナチドである短い半減期を有するGLP-1アナログ又は天然のGLP-1と組み合わせて対象動物において肥満又は過体重を治療及び/又は予防するか、又は体重を減少させるための、リナグリブチンを含む医薬であって、リナグリブチン及び、前記短い半減期を有するGLP-1アナログ又は天然のGLP-1が、前記対象動物への皮下投与用である、前記医薬。

【請求項 7】

リナグリブチン及びGLP-1アナログ又は天然のGLP-1が同時に投与される、請求項6に記載の医薬。

【請求項 8】

リナグリブチン及び該GLP-1アナログ又は天然のGLP-1が同じ皮下医薬組成物にて投与される、請求項6又は7に記載の医薬。

【請求項 9】

リナグリブチンが、各々対象動物当たり、0.3から10mg/日又は0.1から30mg/日の量で皮下に投与される、請求項6から8のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 10】

対象動物が糖尿病でない、請求項6から9のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 11】

対象動物が2型糖尿病、1型糖尿病又はLADA患者である、請求項6から9のいずれか1項に記載の医薬。

20

【請求項 12】

リナグリブチン及びGLP-1アナログ又は天然のGLP-1が1日2回投与される、請求項6～9のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 13】

肥満のヒト患者において皮下に投与されるべきリナグリブチンの量が、0.1から30mg/日である、請求項1から5のいずれか1項に記載の組みあわせ医薬、又は請求項6～12のいずれか1項記載の医薬。

【請求項 14】

食欲を抑制するための、請求項6～12のいずれか1項記載の医薬。

【請求項 15】

30

体脂肪を減少させるための、請求項6～12のいずれか1項記載の医薬。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、代謝性疾患、特に2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び/又は前記の関連症状（例えば糖尿病合併症）を治療及び/又は予防する方法に関する。

本発明はさらに、そのような活性化合物を含むか又は本質的に前記から成る医薬組成物又は組合せ医薬、及び前記のある種の治療薬における使用に関する。

【背景技術】**【0002】**

40

2型真性糖尿病は、インスリン耐性及びインスリン分泌障害の二重の内分泌作用を含む複雑な病理生理学事象から生じる、正常範囲の血漿グルコースレベルの維持のために必要な要求を満たすことができないという結果を伴う、一般的な慢性及び進行性の疾患である。この結果は、慢性高血糖症及び前記に付随する大小血管の合併症又は慢性損傷（例えば糖尿病腎症、網膜症若しくは神経障害）、又は大血管（例えば心臓血管又は脳血管）合併症をもたらす。血管性疾患という構成要素は重要な役割を果たすが、一連の糖尿病関連疾患のただ1つの因子ではない。合併症の高発症率は余命の顕著な低下をもたらす。糖尿病誘発合併症のために、糖尿病はこれまでのところ工業化された世界で最も発生頻度の高い、成人で発症する失明、腎不全及び体部分の切断の原因であり、心脈管系疾患リスクの2倍から5倍増加を伴う。

50

さらにまた糖尿病はしばしば肥満とともに存在してこれと相関性を有し、これら2つの症状は一緒になって特に複雑な冒険的治療を強いる。インスリン耐性に対する肥満の影響のために、減量及び減量体重の維持は、前糖尿病、代謝症候群又は糖尿病を有する過体重又は肥満個体の重要な治療目的である。複数の研究が、2型糖尿病を示す対象動物における体重減少は、インスリン耐性の低下、糖血症又は脂肪血症の測定値の改善、及び血圧の低下を伴うことを示している。長期にわたる体重減少の維持は、糖血症制御を改善して糖尿病合併症を予防すると考えられる（例えば心脈管系疾患又は事象のリスク低下）。したがって、減量は、糖尿病を有するか又はそのリスクがある全ての過体重又は肥満個体に推奨される。しかしながら、2型糖尿病の肥満患者は、一般的な非糖尿病集団よりも減量及び減少した体重の維持がはるかに困難である。

10

【0003】

過体重は、個体が $25\text{kg}/\text{m}^2$ より大きく $30\text{kg}/\text{m}^2$ より小さい肥満指数（BMI）を有する症状と規定される。“過体重”及び“前糖尿病”という用語は互換的に用いられる。

肥満は、個体が $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIを有する症状と規定される。WHOの規定にしたがえば、該用語は以下のように分類できる：クラスI肥満はBMIが $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であるが $35\text{kg}/\text{m}^2$ 未満である症状；クラスII肥満はBMIが $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であるが $40\text{kg}/\text{m}^2$ 未満である症状；クラスIII肥満はBMIが $40\text{kg}/\text{m}^2$ 以上である症状。肥満は例えば内蔵肥満及び腹部肥満を含むことができる。

内蔵肥満は、男性で1.0以上及び女性で0.8以上のウェスト対ヒップ比が測定される症状と規定できる。前記は、インスリン耐性リスク及び前糖尿病の発生を示す。

20

腹部肥満は、腰回りが男性で40インチ又は102cmを超え、女性で35インチ又は94cmを超える。日本人又は日本人患者に関しては、腹部肥満は腰回りが男性で85cm以上、女性で90cm以上と規定される（例えば日本の代謝症候群診断調査委員会を参照されたい）。

本発明の意味する糖尿病患者は肥満又は過体重を示す患者を含むことができる。

本発明の意味する肥満患者は、ある実施態様では糖尿病（特に2型糖尿病、1型糖尿病又はLADAを有する）患者を含むことができる。

本発明の意味する肥満患者は、別の実施態様では糖尿病ではない（特に1型若しくは2型糖尿病又はLADAではない）患者を含むことができる。

【0004】

2型糖尿病の治療は典型的には食事及び運動で始まり経口性抗糖尿病薬の単一療法がその後に続く。通常的な単一療法は幾人かの患者では血中グルコースを最初は制御し得るが、しかしながら前記は高い二次的な失敗率を伴う。糖血症制御の維持に対する一剤療法の限界は少なくとも幾人かの患者で、さらに多剤併用によって限定的な期間についても克服され、一剤による長期療法中には持ちこたえることができない血中グルコース減少を達成することができる。入手可能なデータによれば、2型糖尿病のほとんどの患者で、従来の単一療法は失敗し、多剤による治療が要求されるであろうという結論が支持される。しかし2型糖尿病は進行性疾患であるので、通常的な併用療法に対し良好な初期応答を示す患者ですら、最終的には投薬量の増加又はインスリンによる更なる治療を必要とするであろう。なぜならば、血中グルコースレベルは長期間安定的に維持することは非常に困難であるからである。既存の併用療法は糖血症制御を強化する潜在能力を有するが、限界がないわけではない（特に長期有効性に関して）。さらに伝統的療法は、副作用（例えば低糖血症又は体重増加）のリスク上昇を示すことがある、前記は伝統的療法の有効性及び許容性を損ない得る。

30

したがって、多くの患者にとって、これらの既存薬療法は治療にもかかわらず代謝制御の進行的な悪化をもたらし、特に長期的には代謝状況を十分に制御できず、したがって進行期又は後期2型糖尿病（通常的な経口又は非経口抗糖尿病薬の投薬にもかかわらず不適切な糖血症制御を示す糖尿病を含む）では糖血症制御の達成及び維持に失敗する。

40

【0005】

したがって、高糖血症の徹底的な治療は慢性損傷を減少させることができるが、糖尿病の多くの患者は、部分的には長期有効性の限界、通常の抗高糖血症療法における耐性性及

50

び投与の不便性のために不適切に治療され続けている。

さらにまた、肥満、過体重又は体重増加（例えはいくつかの通常的抗糖尿病薬の投薬の副作用又は有害作用としてのもの）は、糖尿病及びその大小血管の合併症の治療をさらに複雑にする。

治療失敗のこの高発生率が、糖尿病患者における高率の長期高糖血症関連合併症又は慢性損傷（大小血管合併症、例えは糖尿病腎症、網膜症若しくは神経障害又は脳血管若しくは心臓血管合併症、例えは心筋梗塞、卒中又は死亡を含む）の主要な寄与因子である。

治療（例えは第一線若しくは第二線療法及び／又は単一又は（初期若しくは付加）療法）に通常的に用いられる経口抗糖尿病薬には、メトフォルミン、スルホニルウレア、チアゾリジンジオン、グリニド及び -グルコシダーゼ阻害剤が含まれるが、ただし前記に限定されない。

治療（例えは第一線若しくは第二線療法及び／又は単一又は（初期若しくは付加）併用療法）に通常的に用いられる非経口（典型的には注射用）抗糖尿病薬には、GLP-1又はGLP-1アナログ及びインスリン又はインスリンアナログが含まれるが、ただしこれらに限定されない。

【 0 0 0 6 】

しかしながら、これらの通常的な抗糖尿病薬又は抗高糖血症薬の使用は多様な有害作用を伴い得る。例えは、メトフォルミンは乳酸アシドーシス又は胃腸管の副作用を伴い、スルホニルウレア、グリニド及びインスリン又はインスリンアナログは低糖血症及び体重増加を伴い、チアゾリジンジオンは浮腫、骨折、体重増加及び心不全/心への影響を伴い、アルファ-グルコシダーゼブロッカー及びGLP-1又はGLP-1アナログは胃腸管の有害作用（例えは消化不良、鼓腸若しくは下痢又は吐気若しくは嘔吐）を伴い得る。

したがって、当業界では有効で安全で寛容し得る抗糖尿病療法の提供が希求され続けている。

さらに、2型糖尿病の治療法では、該症状の効果的治療、該症状に固有の合併症の回避及び病気の進行を遅らせることが希求される。

さらに、2型糖尿病の治療法では、糖尿病表現型、糖血症及び／又は代謝の制御、及び／又は（血中）グルコースプロファイル（好ましくは長期及び／又は慢性的治療にわたる）の持続的改善が希求される。

さらにまた、複数の糖尿病治療が糖尿病後期にしばしば見出される長期合併症を予防するだけでなく、合併症（例えは腎障害）を発症しているか又は発症するリスクがある糖尿病患者の治療選択肢でもあることが希求され続けている。

さらにまた、通常的な抗糖尿病療法に付随する有害作用の予防又はそのリスクの緩和を提供することが希求され続けている。

さらに、当業界では、糖尿病を示す又は示さない肥満患者のために有効で安全で寛容し得る治療を提供することが希求され続けている。

さらに、糖尿病及び肥満の二重（“ジアベシティー（diabesity）”）蔓延の管理では、これら症状を一緒に治療又は予防するために（特に長期体重減少の達成及び糖血症制御の改善のために）安全で寛容性でかつ有効な治療法を見出すことが目標である。

【 0 0 0 7 】

CD26としても知られている酵素DPP-4（ジペプチジルペプチダーゼIV）は、N-末端にプロリン又はアラニン残基を有する多数のタンパク質のN-末端からジペプチドを切断させることが判明しているセリンプロテアーゼンである。この特性のために、DPP-4阻害剤は、生物活性を有するペプチド（GLP-1ペプチドを含む）の血漿レベルに干渉し、真性糖尿病の治療に有望な薬であると考えられる。

例えは、DPP-4阻害剤及びそれらの使用は以下に開示されている：WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769、WO 2007/014886；WO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901、WO 2005/097798；WO 2006/068163、WO 2007/071738、WO 2008/017670；WO 2007/128721、WO 2

10

20

30

40

50

007/128724、WO 2007/128761又はWO 2009/121945。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、代謝性疾患、特に2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び／又は前記の関連症状（例えば糖尿病合併症）を治療及び／又は予防する方法に関し、前記方法は、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）の治療的に有効な量を、皮下又は経皮ルートで場合によって1つ以上の他の活性物質と組み合わせて当該患者に投与する工程を含むか又は本質的に前記工程から成る。

本発明はさらに、そのような活性化合物を含むか又は本質的に前記から成る医薬組成物又は組合せ医薬、及び前記のある種の治療薬における使用に関する。 10

さらに、本発明は、糖血症制御を改善し、及び／又はその必要がある患者（1型糖尿病、LADA又は特に2型真性糖尿病患者）で真性糖尿病の合併症（例えば大小血管の病気、例えば糖尿病性腎障害、網膜症又は神経障害、又は脳血管若しくは心臓血管性合併症、例えば心筋梗塞、卒中若しくは脈管関連死、又は入院措置）を予防し、リスクを緩和し、進行を遅らせ、その発症を先送りし又は治療する方法に関し、前記方法は、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）の治療的に有効な量を、皮下又は経皮ルートで場合によって1つ以上の他の活性物質と組み合わせて当該患者に投与する工程を含むか又は本質的に前記工程から成る。

【0009】

さらに、本発明は、代謝性疾患、例えば2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び／又は前記の関連症状（例えば糖尿病合併症）を治療及び／又は予防する皮下又は経皮医薬組成物を調製するための、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）の使用に関する。 20

さらに、本発明は、代謝性疾患、例えば2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び／又は前記の関連症状（例えば糖尿病合併症）の治療及び／又は予防で皮下又は経皮使用される医薬組成物を調製するための、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）の使用に関する。

さらに、本発明は、代謝性疾患、例えば2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び／又は前記の関連症状（例えば糖尿病合併症）の治療及び／又は予防で皮下又は経皮使用されるある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）の使用に関する。 30

さらにまた、本発明は、代謝性疾患、特に2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び／又は前記の関連症状（例えば糖尿病合併症）を治療及び／又は予防する方法で使用されるある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）に関し、前記方法は、DPP-4阻害剤の治療的に有効な量（1日1回、隔日に1回、週3回、週2回又は週1回）を（場合によって1つ以上の他の活性物質と組み合わせて）その必要がある患者の皮下に（特に皮下注射によって）投与する工程を含むか又は本質的に前記工程から成る。

【0010】

さらにまた、本発明は、代謝性疾患、特に2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び／又は前記の関連症状（例えば糖尿病合併症）を治療及び／又は予防する方法で使用されるある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）に関し、前記方法は、DPP-4阻害剤の治療的に有効な量（例えば1日1回、隔日に1回、週3回、週2回又は週1回）を（場合によって1つ以上の他の活性物質と組み合わせて）その必要がある患者に経皮的に投与する工程を含むか又は本質的に前記工程から成る。 40

さらに、本発明は、非経口（好ましくは皮下）デリバリー装置、好ましくは皮下注射装置（前記は針を有することも有しないこともあり、例えば有針ペン注射器又は無噴射／無針注射器）に関し、前記は、ある種のDPP-4阻害剤及び場合によって1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤を含む。

さらに、本発明は、ある種のDPP-4阻害剤及び場合によって1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤を含む、経皮デリバリー装置（例えば経皮パッチ又はゲル）に関する。 50

【図面の簡単な説明】**【0011】**

【図1】リナグリブチン皮下投与後の血漿中のDPP-4活性を示す。

【発明を実施するための形態】**【0012】**

本発明の治療的及び／又は予防的な方法又は使用は、単一療法又は併用療法としてDPP-4阻害剤の使用を含み得る。

本発明のある実施態様では、本発明の治療的及び／又は予防的な方法又は使用は単一療法でのDPP-4阻害剤の使用を指す。本発明の別の実施態様では、本発明の治療的及び／又は予防的な方法又は使用は併用療法（例えば二又は三併用療法）でのDPP-4阻害剤の使用を指す。

本発明のさらに別の実施態様では、本発明の治療的及び／又は予防的な方法又は使用は単一療法又は併用療法でのDPP-4阻害剤の使用を指し、ただしDPP-4阻害剤と長時間作用性インスリン（基礎インスリン）との併用療法は排除されることを条件とする。

さらにまた、本発明は、対象動物（特に人間の患者）で肥満若しくは過体重を治療及び／又は予防する方法又は体重を減少させる方法に関し、前記方法は、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリブチン）の有効量及び短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回投与されるべき）GLP-1アナログ（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は特に天然のGLP-1を、皮下又は経皮ルートでその必要がある対象動物に投与する工程を含むか又は本質的に前記工程から成る。

本発明はさらに、特に体重を減少させるため又は肥満若しくは過体重を治療するための、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリブチン）及び短い半減期を有するGLP-1（GLP-1アナログ若しくは模倣物又は天然のGLP-1）を含む皮下若しくは経皮組合せ医薬又は組成物に関する。

【0013】

さらに、本発明は、例えば、対象動物（特に人間の患者）の肥満若しくは過体重の治療及び／又は予防で又は体重を減少させるための、例えば活性成分が同時にかつ皮下で使用される、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリブチン）及び短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回投与されるべき）GLP-1アナログ（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は特に天然のGLP-1を含むか又は本質的に前記から成る組合せ医薬、医薬組成物又はキットに関する。

さらに、本発明は、短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回投与されるべき）GLP-1アナログ（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は特に天然のGLP-1と併用される、肥満若しくは過体重を治療及び／又は予防するため又は体重を減少させるための、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリブチン）の皮下使用に関する。

さらに、本発明は、肥満若しくは過体重の治療及び／又は予防で又は体重を減少させるために皮下使用される医薬組成物の調製のための、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリブチン）及び短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回投与されるべき）GLP-1アナログ（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は特に天然のGLP-1の使用に関する。

さらに、本発明は、その必要がある患者（例えば2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病又はLADA患者）で肥満若しくは過体重の治療及び／又は予防で又は体重を減少させるために各々が皮下で使用される、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリブチン）及び短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回投与されるべき）GLP-1アナログ（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は特に天然のGLP-1の使用に関する。

【0014】

さらに、本発明は、その必要がある患者（例えば2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病又はLADA患者）で肥満若しくは過体重の治療及び／又は予防で又は体重を減少させるために同時にかつ皮下で使用される、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリブチン）及び短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回投与されるべき）GLP-1アナログ（例えばエ

10

20

30

40

50

クセンジン(エクセンジン-4又はエクセナチド)又は特に天然のGLP-1の組合せ医薬に関する。

さらにまた、本発明は、対象動物(特に人間の患者)で代謝性疾患、特に2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病、LADA及び/又は前記の関連症状(例えば糖尿病合併症)を治療及び/又は予防するか、又は糖尿病、肥満若しくは過体重を治療及び/又は予防するか、又は体重を減少させる方法に関し、前記方法は、ある種のDPP-4阻害剤(特にリナグリップチン)の有効量及び他の(注射可能な)活性物質を、皮下又は経皮ルートによってその必要がある対象動物に投与する工程を含むか又は本質的に前記工程から成り、前記活性物質は、短い半減期を有する(又は少なくとも1日2回投与されるべき)GLP-1アナログ(例えばエクセンジン(エクセンジン-4又はエクセナチド)又は特に天然のGLP-1、又はアミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばプラムリンチド又はダバリンチド)、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばメトレレプチン)、又は前記の組合せ(例えばプラムリンチド/メトレレプチンの組合せ物)である。

【0015】

さらにまた、本発明は、対象動物(特に人間の患者)で糖尿病、肥満又は過体重を治療及び/又は予防するか、又は体重を減少させる方法に関し、前記方法は、ある種のDPP-4阻害剤(特にリナグリップチン)の有効量及び他の活性物質を、皮下又は経皮ルートによってその必要がある対象動物に投与する工程を含むか又は本質的に前記工程から成り、前記活性物質は、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばプラムリンチド又はダバリンチド)、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばメトレレプチン)、又は前記の組合せ(例えばプラムリンチド/メトレレプチンの組合せ)である。

本発明はさらに、特に体重を減少させるか、又は糖尿病、肥満若しくは過体重を治療する、ある種のDPP-4阻害剤(特にリナグリップチン)及び他の活性物質を含む皮下又は経皮用組合せ医薬又は組成物に関し、前記活性物質は、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばプラムリンチド又はダバリンチド)、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばメトレレプチン)、又は前記の組合せ(例えばプラムリンチド/メトレレプチンの組合せ)である。

【0016】

さらに、本発明は、例えば、対象動物(特に人間の患者)の糖尿病、肥満若しくは過体重の治療及び/又は予防で又は体重を減少させるために例えば活性成分が同時にかつ皮下で使用される、ある種のDPP-4阻害剤(特にリナグリップチン)及び他の活性物質を含むか又は本質的に前記から成る組み合わせ医薬、医薬組成物又はキットに関し、前記活性物質は、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばプラムリンチド又はダバリンチド)、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばメトレレプチン)、又は前記の組合せ(例えばプラムリンチド/メトレレプチンの組合せ)である。

さらに、本発明は、糖尿病、肥満若しくは過体重を治療及び/又は予防するために又は体重を減少させるために、他の活性物質と併用されるある種のDPP-4阻害剤(特にリナグリップチン)の皮下使用に関し、前記活性物質は、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばプラムリンチド又はダバリンチド)、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばメトレレプチン)、又は前記の組合せ(例えばプラムリンチド/メトレレプチンの組み合わせ)である。

さらに本発明は、糖尿病、肥満若しくは過体重の治療及び/又は予防で又は体重を減少させるために皮下使用される医薬組成物の調製のための、ある種のDPP-4阻害剤(特にリナグリップチン)及び他の活性物質の使用に関し、前記活性物質は、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばプラムリンチド又はダバリンチド)、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物(例えばメトレレプチン)、又は前記の組合せ(例えばプラムリンチド/メトレレプチン組み合わせ)である。

10

20

30

40

50

【0017】

さらに本発明は、その必要がある患者（例えば2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病又はLADA患者）で糖尿病、肥満若しくは過体重の治療及び／又は予防で又は体重を減少させるために各々が皮下で使用される、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）及び他の活性物質に関し、前記活性物質は、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばプラムリンチド又はダバリンチド）、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばメトレレプチン）、又は前記の組合せ（例えばプラムリンチド／メトレレプチンの組み合わせ）である。

さらに本発明は、その必要がある患者（例えば2型真性糖尿病、肥満、過体重、1型糖尿病又はLADA患者）で糖尿病、肥満若しくは過体重の治療及び／又は予防で又は体重を減少させるために同時にかつ皮下で使用される、ある種のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチン）及び1つ以上の他の活性物質の組み合わせ医薬に関し、前記1つ以上の他の活性物質は、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばプラムリンチド又はダバリンチド）、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばメトレレプチン）、又は前記の組合せ（例えばプラムリンチド／メトレレプチンの組み合わせ）から選択される。

ある実施態様では、本明細書に記載の対象動物は過体重又は肥満であり、例えば真性糖尿病、異常脂肪血症（dyslipemia）、高血圧及び／又は代謝症候群のリスク因子又は共存症を有する場合も有しない場合もある。

特に、本明細書に記載の対象動物は過体重又は肥満であり、例えば糖尿病を伴う場合も伴わない場合もある。

別の実施態様では、本明細書に記載の対象動物は糖尿病（例えば1型若しくは2型糖尿病又はLADA、特に2型糖尿病）を有する対象動物であり、肥満又は過体重を伴う場合も伴わない場合もある。

特に、本発明の対象動物はヒトであり得るが、例えば小児、若年又は成人の人間である。

【0018】

ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）の阻害は2型糖尿病の新規な治療である。DPP-4阻害はグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）の不活性化を妨げ、したがって活性GLP-1レベルを増加させる。GLP-1によるGLP-1レセプターの活性化はインスリン分泌を増加させ、グルカゴン分泌を減少させ、したがって糖血症を改善する。GLP-1は、アデニrilシクラーゼ経路を活性化する特異的なG-タンパク質共役レセプターを介して信号を送り、GLP-1レセプターのカルボキシル末端細胞質テールは特異的なセリン残基でリン酸化され、リン酸化はGLP-1レセプターの脱感受性化と相関性を有することが示された。当該観察と一致して、短い半減期を有し結果的に1日2回投与されねばならないGLP-1アナログ（例えばエクセンジン）は、長時間作用性アナログ（例えばリラグルチド）よりも体重減少に有効であるという臨床観察が存在する。さらにまた、経口グルコース耐性試験（OGTT）に対する応答は、別の試験を直前に実施したときには低下することが最近示された。

このデータに基づいて、短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回皮下に投与されるべき）GLP-1アナログ又は模倣物（又は大まかにGLP-1レセプター・アゴニスト）（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は特に天然のGLP-1（前記はin vivoでわずか5分の半減期を有する）は、その半減期がDPP-4阻害剤によって延長されるとき、体重減少でもっとも甚だしい効果を示すはずである。

【0019】

DPP-4阻害剤としてリナグリプチンはGLP-1を適度に増加させるだけで、GLP-1アナログとは対照的に体重減少を生じない。さらに、リナグリプチンは、皮下に投与できるDPP-4阻害剤である。したがって、皮下リナグリプチン及び短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回皮下に投与されるべき）GLP-1（GLP-1アナログ若しくは模倣物、又は大まかにGLP-1レセプター・アゴニスト）（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は天然のGLP-1は特に適切で、身体の体重減少に激しい効果を有するはずである。

10

20

30

40

50

本発明の関係では、短時間作用性GLP-1、GLP-1アナログ、GLP-1模倣物、GLP-1レセプターアゴニストなどは互換性であると考えられ、短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回皮下に投与されるべき）薬剤、例えばエクセンジン-4又はエクセナチド、又は天然のGLP-1を指す。これらの薬剤のいずれも、それらが所望の特性及び機能を示すかぎり意図され、本発明の範囲内に含まれる。

したがって、短時間作用性GLP-1、GLP-1アナログ、GLP-1模倣物、GLP-1レセプターアゴニストなどは、本明細書では<24hの作用の持続を有するか、又は約13h未満、10h未満、5h未満若しくは2.5h未満（例えば約2.4h又は前記より低い）の短い半減期を有するか、又は少なくとも1日2回投与されるべき薬剤（例えばエクセナチド又は天然のGLP-1）を指すことができる。

10

【0020】

真性糖尿病の治療の監視では、HbA1c値（ヘモグロビンB鎖の非酵素性糖化の産物）が格別に重要である。HbA1cの生成は本質的に血糖レベル及び赤血球の寿命に依存するので、“血糖記憶”的意味でのHbA1cは、その前の4-12週の平均血糖レベルを反映する。HbA1cレベルが、より徹底した糖尿病治療によって長期にわたって良好に制御されている糖尿病患者（すなわちHbA1cがサンプル中の全ヘモグロビンの6.5%未満である）は、糖尿病性小血管障害から有意に良好に防御されている。利用可能な糖尿病治療は、糖尿病患者に彼らのHbA1cレベルで1.0-1.5%の規模の平均的改善を提供する。HbA1cレベルにおける前記減少は、当該レベルを<7%、好ましくは<6.5%、及びより好ましくは<6% HbA1cの所望の標的範囲にするには全ての糖尿病患者で不十分である。

20

本発明の範疇では、不十分な又は不適切な糖血症制御とは、特に患者が、6.5%を超える、特に7.0%を超える、より好ましくは7.5%を超える、特に8%を超えるHbA1c値を示す症状を意味する。不適切な又は不十分な糖血症制御を示す患者の実施態様には、7.5から10%（又は別の実施態様では7.5から11%）のHbA1c値を有する患者が含まれる（ただしこれらに限定されない）。制御が不適切な患者の特定の部分的実施態様は、9%以上のHbA1c値を有する患者を含む（ただし前記に限定されない）貧弱な糖血症制御を示す患者に言及する。

【0021】

糖血症制御では、HbA1cレベルの改善に加えて、2型真性糖尿病患者のための他の推奨される治療目標は、空腹時血漿グルコース（FPG）及び食後血漿グルコース（PPG）レベルの正常又は可能な限り正常に近いレベルへの改善である。食事前（空腹時）血漿グルコースの推奨される望ましい標的範囲は70-130mg/dL（又は90-130mg/dL）又は<110mg/dLであり、食後2時間の血漿グルコースは<180mg/dL又は<140mg/dLである。

30

ある実施態様では、本発明の範疇の糖尿病患者には、以前に抗糖尿病薬で治療されたことがない患者（薬剤未感作患者）が含まれ得る。したがって、ある実施態様では、本明細書に記載する治療法を未感作患者に用いることができる。別の実施態様では、本発明の範疇の糖尿病患者は、進行期又は後期2型真性糖尿病の患者（通常的な抗糖尿病療法で失敗した患者を含む）を含むことができ、前記は、例えば1つ、2つ又は3つ以上の本明細書に規定の通常的な経口及び/又は非経口抗糖尿病薬により不適切な糖血症制御を示す患者、例えば、（单一）療法（メトフォルミン、チアゾリジンジオン（特にピオグリタゾン）、スルホニルウレア、グリニド、GLP-1若しくはGLP-1アナログ、インスリン若しくはインスリンアナログ、又は-グルコシダーゼ阻害剤による）にもかかわらず、又は二併用療法（メトフォルミン/スルホニルウレア、メトフォルミン/チアゾリジンジオン（特にピオグリタゾン）、スルホニルウレア/-グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン/スルホニルウレア、メトフォルミン/インスリン、ピオグリタゾン/インスリン又はスルホニルウレア/インスリンによる）にもかかわらず不十分な糖血症制御を示す患者である。したがって、ある実施態様では、治療法、例えば本明細書で述べた通常的な経口及び/又は非経口抗糖尿病薬の单一又は二若しくは三併用投薬を受けた患者で、本明細書に記載の治療法を用いることができる。

40

【0022】

50

本発明の範疇の糖尿病患者のさらに別の実施態様はメトフォルミン療法が適切でない患者に関し、以下が含まれる：

- メトフォルミン療法が禁忌である患者、例えばラベルにしたがってメトフォルミン療法に対して1つ以上の禁忌を有する患者、例えば、以下から選択される少なくとも1つの禁忌を有する患者：

腎疾患、腎障害又は腎不全（例えば局地的に承認されたメトフォルミンの製品情報によって指定されたもの）；

脱水；

不安定又は急性うっ血性心不全；

急性又は慢性代謝性アシドーシス；及び

10

遺伝性ガラクトース耐性；及び

- メトフォルミンに起因する1つ以上の寛容し得ない副作用、特にメトフォルミンに付随する胃腸管系副作用に苦しむ患者、例えば、以下から選択される少なくとも1つの胃腸管系副作用に苦しむ患者：

吐気、

応答、

下痢、

腸内ガス及び

重度の腹部不快。

本発明の治療法になじみ得る糖尿病患者のさらに別の実施態様には、通常のメトフォルミン療法が適切でない糖尿病患者、例えばメトフォルミンに対する低い寛容性、非寛容性または禁忌のため、又は腎機能の（軽度）障害/低下のために用量削減メトフォルミン療法が必要な糖尿病患者（高齢、例えば60 - 65歳以上の患者を含む）が含まれ得るが、ただし前記に限定されない。

20

【0023】

本発明の範疇に入る糖尿病患者のさらに別の実施態様は、腎疾患、腎機能不全、又は腎機能不足若しくは障害（軽度、中等度及び重度の腎障害を含む）を有する患者に関し、前記は、例えば、血清クレアチニンレベルの上昇（例えばその年齢の正常な上限を超える血清クレアチニンレベル、例えば 130 - 150 $\mu\text{mol/L}$ 、又は男性で1.5mg/dL (136 $\mu\text{mol/L}$) 以上及び女性で1.4mg/dL (124 $\mu\text{mol/L}$) 以上）又は異常なクレアチニンクリアランス（例えば糸球体ろ過速度 (GFR) が 30 - 60mL/分）によって示される。

30

この関係でより詳細な例を挙げれば、軽度の腎障害は例えば50 - 80mL/分のクレアチニンクリアランス（男性で1.7mg/dL以下及び女性で1.5mg/dL以下の血清クレアチニンレベルにほぼ相当する）によって示唆され、中等度の腎障害は例えば30 - 50mL/分のクレアチニンクリアランス（男性で1.7を超え3.0mg/dL以下及び女性で1.5を超え2.5mg/dL以下の血清クレアチニンレベルにほぼ相当する）によって示唆され、さらに重度の腎障害は例えば30 mL/分未満のクレアチニンクリアランス（男性で> 3.0mg/dLを超え、女性で2.5mg/dLを超える血清クレアチニンレベルにほぼ相当する）によって示唆される。末期腎疾患の患者は透析（例えば血液透析又は腹腔透析）を必要とする。

30

【0024】

他により詳細な例を挙げれば、腎疾患、腎機能不全、又は腎障害を示す患者には慢性の腎機能不足又は障害を示す患者が含まれ、前記は、糸球体ろ過速度 (GFR、mL/分/1.73m²) にしたがって5つの病期に階層化できる：90以上の正常なGFRに加えて定常的なアルブミン尿症又は既知の構造的若しくは遺伝性腎疾患を特徴とする1期；軽度な腎障害を示す軽度のGFR低下 (GFR60 - 89) を特徴とする2期；中等度の腎障害を示す中等度のGFR低下 (GFR30 - 59) を特徴とする3期；重度の腎障害を示す重度のGFR低下 (GFR15 - 29) を特徴とする4期；及び、透析要求又は腎不全の確立（末期腎疾患、ESRD）を示すGFR < 15を特徴とする終末5期。

40

本発明の範疇に入る糖尿病患者のさらに別の実施態様は、腎合併症（例えば糖尿病腎症（慢性及び進行性腎機能不足、アルブミン尿症、タンパク尿、身体の液体保持（浮腫）及

50

び／又は高血圧を含む）を有するか又は発症するリスクがある2型糖尿病患者に関する。

さらに別の実施態様では、本発明の患者には、肥満又は過体重を伴うか若しくは伴わない、1型糖尿病、LADA又は特に2型糖尿病患者が含まれ得る。

本発明において、今や見出されたことは、本明細書に規定したある種のDPP-4阻害剤、組合せ医薬、医薬組成物、これらのDPP4-阻害剤及び場合によって1つ以上の本明細書に規定の他の活性成分（例えば短時間作用性GLP-1アナログ/模倣物又はGLP-1レセプターアンタゴニスト、例えば短い半減期を有するGLP-1アナログ、例えばエクセンジン-4若しくはエクセナチド、又は天然のGLP-1）の本発明による使用又は方法は、本発明の目的のために及び／又は上記要請の1つ以上を満たすためにそれらを適切なものにする特性を有するということである。

本発明の治療法に馴染みやすいそのような代謝異常又は疾患の例には、1型糖尿病、2型糖尿病、グルコース耐性障害（IGT）、空腹時血中グルコース障害（IFG）、高糖血症、食後高糖血症、吸収後高糖血症、成人潜伏性自己免疫性糖尿病（LADA）、過体重、肥満、異常脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高NEFA血症、食後脂肪血症、高血圧、アテローム性硬化症、内皮機能不全、骨粗鬆症、慢性全身性炎症、非アルコール性脂肪肝（NAFLD）、網膜症、神経障害、腎障害、多囊胞性卵巣症候群及び／又は代謝症候群が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

【0025】

本発明はさらに以下の方法の少なくとも1つに関し、前記方法は、その必要がある患者（例えば本明細書に記載の患者）に、治療的に有効な量の本明細書に規定のDPP-4阻害剤（特にリナグリプチニン、例えば0.3 - 10mg又は0.1 - 30mg、好ましくは1から5mg又は1から10mg、例えば2.5mg又は5mg/日の皮下量で）及び短い半減期を有する（又は少なくとも1日2回投与されるべき）GLP-1アナログ（例えばエクセンジン（エクセンジン-4又はエクセナチド））又は特に天然のGLP-1を投与する工程を含む：

- 代謝異常又は疾患、例えば1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、グルコース耐性障害（IGT）、空腹時血中グルコース障害（IFG）、高糖血症、食後高糖血症、吸収後高糖血症、成人潜伏性自己免疫性糖尿病（LADA）、過体重、肥満、異常脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高NEFA血症、食後脂肪血症、高血圧、アテローム性硬化症、内皮機能不全、骨粗鬆症、慢性全身性炎症、非アルコール性脂肪肝（NAFLD）、網膜症、神経障害、腎障害、多囊胞性卵巣症候群及び／又は代謝症候群を予防し、進行を遅らせ、先送りし又は治療する方法；

- 糖血症の制御を改善及び／又は維持するか、及び／又は空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース、吸収後血漿グルコース、及び／又はグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低下させる方法；

- 前糖尿病、グルコース耐性障害（IGT）、空腹時血中グルコース障害（IFG）、インスリン耐性の進行、及び／又は代謝症候群から2型真性糖尿病への進行を予防するか、遅らせるか、先送りするか又は逆転させる方法；

- 真性糖尿病の合併症、例えば大小血管の病気、例えば腎障害、ミクロ若しくはマクロアルブミン尿、タンパク尿、網膜症、白内障、神経障害、学習若しくは記憶障害、神経退行性若しくは認知疾患、心臓血管性若しくは脳血管性疾患、組織虚血、糖尿病肢若しくは潰瘍、アテローム性硬化症、高血圧、内皮機能不全、心筋梗塞、急性冠状動脈症候群、不安定狭心症、安定狭心症、末梢動脈閉塞疾患、心筋症、心不全、心調律異常、血管再狭窄、及び／又は卒中を予防するか、リスクを緩和するか、進行を遅らせるか、先送りするか又は治療する方法；

- 体重及び／又は体脂肪及び／又は肝脂肪及び／又は筋細胞内脂肪を減少させるか、又は体重及び／又は体脂肪及び／又は肝脂肪及び／又は筋細胞内脂肪の増加を予防するか、又は体重及び／又は体脂肪及び／又は肝脂肪及び／又は筋細胞内脂肪の減少を促進する方法；

- 脾臓ベータ細胞の変性及び／又は脾臓ベータ細胞の機能性低下を予防するか、遅らせるか、先送りするか又は治療するか、及び／又は脾臓ベータ細胞の機能性を改善、温存及び

10

20

30

40

50

/ 又は回復させるか、及び / 又は膵臓のインスリン分泌の機能性を刺激及び / 又は回復させるか又は保護する方法；

- 非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) (肝脂肪症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 及び / 又は肝線維症を含む) を予防するか、遅らせるか、先送りするか又は治療する方法 (例えば肝脂肪症、(肝) 炎症及び / 又は肝脂肪の異常な蓄積を予防するか、進行を遅らせるか、先送りするか、弱めるか、治療するか又は逆転させる方法)；

- 通常の抗糖尿病単一療法又は併用療法が機能しない2型糖尿病を予防するか、進行を遅らせるか、先送りするか又は治療する方法；

- 適切な治療効果に要求される通常の抗糖尿病薬による薬物治療の用量削減を達成する方法；

- 通常の抗糖尿病薬による薬物治療に付随する有害作用 (例えば低糖血症又は体重増加) のリスクを軽減する方法；及び / 又は

- インスリン感受性を維持及び / 又は改善するか、及び / 又は高インスリン血症及び / 又はインスリン耐性を治療するか又は予防する方法。

【0026】

本発明はさらに、対象動物 (特にその必要がある人間の患者) で肥満若しくは過体重を治療及び / 又は予防する方法又は体重を減少させる方法に関し、前記方法は、有効な量の本明細書に規定のDPP-4阻害剤 (特にリナグリプチニン、例えば0.3 - 10mg又は0.1 - 30mg、好ましくは1から5mg又は1から10mg、例えば2.5mg又は5mg/日の皮下量で) 及び短い半減期を有する (又は少なくとも1日2回投与されるべき) GLP-1アナログ (例えばエクセンジン (エクセンジン-4又はエクセナチド)) 又は特に天然のGLP-1を該対象動物に投与する工程を含む。

【0027】

本発明はさらに以下の方法の少なくとも1つに関し、前記方法は、その必要がある患者 (例えば本明細書に記載の患者) に、皮下又は経皮的に、治療的に有効な量の本明細書に規定のDPP-4阻害剤 (特にリナグリプチニン、例えば0.3 - 10mg又は0.1 - 30mg、好ましくは1から5mg又は1から10mg、例えば2.5mg又は5mg/日の皮下量で) を、場合によって本明細書に記載の1つ以上の他の治療薬剤と組み合わせて該患者に投与する工程を含む：

- 代謝異常又は疾患、例えば1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、グルコース耐性障害 (IGT) 、空腹時血中グルコース障害 (IFG) 、高糖血症、食後高糖血症、吸収後高糖血症、成人潜伏性自己免疫性糖尿病 (LADA) 、過体重、肥満、異常脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高NEFA血症、食後脂肪血症、高血圧、アテローム性硬化症、内皮機能不全、骨粗鬆症、慢性全身性炎症、非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) 、網膜症、神経障害、腎障害、多囊胞性卵巣症候群及び / 又は代謝症候群を予防し、進行を遅らせ、先送りし又は治療する方法；

- 糖血症の制御を改善及び / 又は維持するか、及び / 又は空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース、吸収後血漿グルコース、及び / 又はグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低下させる方法；

- 前糖尿病、グルコース耐性障害 (IGT) 、空腹時血中グルコース障害 (IFG) 、インスリン耐性の進行、及び / 又は代謝症候群から2型真性糖尿病への進行を予防するか、遅らせるか、先送りするか又は逆転させる方法；

- 真性糖尿病の合併症、例えば大小血管の病気、例えば腎障害、ミクロ若しくはマクロアルブミン尿、タンパク尿、網膜症、白内障、神経障害、学習若しくは記憶障害、神経退行性若しくは認知疾患、心臓血管性若しくは脳血管性疾患、組織虚血、糖尿病肢若しくは潰瘍、アテローム性硬化症、高血圧、内皮機能不全、心筋梗塞、急性冠状動脈症候群、不安定狭心症、安定狭心症、末梢動脈閉塞疾患、心筋症、心不全、心調律異常、血管再狭窄、及び / 又は卒中を予防するか、リスクを緩和するか、進行を遅らせるか、先送りするか又は治療する方法；

- 体重及び / 又は体脂肪及び / 又は肝脂肪及び / 又は筋細胞内脂肪を減少させるか、又は体重及び / 又は体脂肪及び / 又は肝脂肪及び / 又は筋細胞内脂肪の増加を予防するか、又

10

20

30

40

50

は体重及び／又は体脂肪及び／又は肝脂肪及び／又は筋細胞内脂肪の減少を促進する方法；

- 脾臓ベータ細胞の変性及び／又は脾臓ベータ細胞の機能性低下を予防するか、遅らせるか、先送りするか又は治療するか、及び／又は脾臓ベータ細胞の機能性を改善、温存及び／又は回復させるか、及び／又は脾臓のインスリン分泌の機能性を刺激及び／又は回復させるか又は保護する方法；

- 非アルコール性脂肪肝（NAFLD）（肝脂肪症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）及び／又は肝線維症を含む）を予防するか、遅らせるか、先送りするか又は治療する方法（例えば肝脂肪症、（肝）炎症及び／又は肝脂肪の異常な蓄積を予防するか、進行を遅らせるか、先送りするか、弱めるか、治療するか又は逆転させる方法）；

10

- 通常の抗糖尿病単一療法又は併用療法が機能しない2型糖尿病を予防するか、進行を遅らせるか、先送りするか又は治療する方法；

- 適切な治療効果に要求される通常の抗糖尿病薬による薬物治療の用量削減を達成する方法；

- 通常の抗糖尿病薬による薬物治療に付随する有害作用（例えば低糖血症又は体重増加）のリスクを軽減する方法；及び／又は

- インスリン感受性を維持及び／又は改善するか、及び／又は高インスリン血症及び／又はインスリン耐性を治療するか又は予防する方法。

【0028】

さらに本発明は、本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び場合によって、本明細書に規定の短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然のGLP-1）、及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤を含む本発明の医薬組成物に関し、前記組成物はその必要がある患者への例えば注射による皮下投与用である。

20

さらに本発明は、本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び場合によって、それが本明細書に規定の短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然GLP-1）、アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばプラムリンチド又はダバリンチド）、又はレプチニン又はレプチニアログ、誘導体若しくは模倣物（例えばメトレレプチニン）、又は前記の組合せ（例えばプラムリンチド/メトレレプチニン組合せ物）である他の活性物質、及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤を含む本発明の組み合わせ医薬、キット又は医薬組成物に関し、前記組み合わせ医薬、キット又は組成物は、その必要がある患者へいずれかの成分又は全成分を注射することによる活性成分の皮下（別個、同時又は連続）投与用である。

30

本発明の他の特徴は、上述の見解及び以下の見解（実施例及び特許請求の範囲を含む）から当業者には明白となる。

【0029】

詳細な実施態様では、本発明の特徴、特に本医薬化合物、医薬組成物、組み合わせ医薬、方法及び使用は、上記及び下記に規定するDPP-4阻害剤及び／又は短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物又は天然GLP-1）に関する。

他の実施態様では、本発明の特徴、特に該医薬化合物、医薬組成物、組合せ医薬、方法及び使用は、DPP-4阻害剤及び／又はある他の活性物質がアミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばプラムリンチド又はダバリンチド）、又はレプチニン又はレプチニアログ、誘導体若しくは模倣物（例えばメトレレプチニン）、又は前記の組合せ（例えばプラムリンチド/メトレレプチニン組合せ物）であるものに関する。

40

他の実施態様では、本発明の特徴、特に該医薬化合物、医薬組成物、組合せ医薬、方法及び使用は、DPP-4阻害剤及び／又は他の活性物質がアミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物、特にプラムリンチド又はダバリンチド、又はプラムリンチド/メトレレプチニン組合せ物であるものに関する。

他の実施態様では、本発明の特徴、特に該医薬化合物、医薬組成物、組合せ医薬、方法及び使用は、DPP-4阻害剤及び／又は他の活性物質がレプチニン又はレプチニアログ、誘

50

導体若しくは模倣物（例えばメトレレプチン）、又はプラムリンチド/メトレレプチン組合せ物であるものに関する。

【0030】

本発明の範疇のDPP-4阻害剤には、上記及び下記で述べるDPP-4阻害剤のいずれか、好ましくは皮下で活性を有するDPP-4阻害剤が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

本発明の実施態様は、2型糖尿病患者で代謝疾患（特に2型真性糖尿病）の治療及び／又は予防で使用されるDPP-4阻害剤に関し、ここで前記患者はさらに腎疾患、腎機能不全又は腎障害を患い、特に前記DPP-4阻害剤の使用は、前記DPP-4阻害剤が通常の腎機能を有する患者と同じ用量レベルで前記患者に投与され、したがって例えば前記DPP-4阻害剤は障害された腎機能のために下方用量調整を必要としないことを特徴とする。 10

例えば、本発明のDPP-4阻害剤（特に腎機能が障害された患者に適切であり得るもの）は、前記阻害剤及びその活性代謝物が好ましくは比較的広い（例えば約>100倍）治療ウインドウを有し、及び／又は肝臓代謝又は胆汁分泌を介して主として排除される（好ましくは腎臓への新たな付加を加えることがない）経口DPP-4阻害剤であり得る。

【0031】

より詳細な実施例では、本発明のDPP-4阻害剤（特に腎機能が障害された患者に適切であり得るもの）は、比較的広い（例えば約>100倍）治療ウインドウを有し（好ましくはプラセボに比肩し得る安全性プロファイルを有する）、及び／又は以下の薬物動力学特性の1つ以上を（好ましくはその治療用経口用量レベルで）満たす経口DPP-4阻害剤であり得る： 20

- 本DPP-4阻害剤は実質的に又は主に肝を介して排出されるか（例えば投与された経口服用量の80%を超えるか又は90%すら超える）、及び／又は前記阻害剤に対して腎排出は実質的な排除経路でないか又は非重要排除経路でしかない（例えば放射能標識炭素（¹⁴C）物質の経口服用量の排除を追跡することによって測定された経口投与服用量の例えば10%未満、好ましくは7%未満である）；

- 本DPP-4阻害剤は主に親薬剤から変化しない状態で排出されるか（例えば、放射能標識炭素（¹⁴C）物質の経口投与後に尿及び糞便に排出される放射能の平均で>70%、又は>80%、又は好ましくは90%である）、及び／又は該阻害剤は、代謝では非実質的な程度で又は極めてわずかな程度で排除される（例えば30%未満、又は20%未満、又は好ましくは10%）； 30

- 本DPP-4阻害剤の（主要）代謝物は薬理学的に不活性である。例えば、主要代謝物は標的酵素DPP-4と結合せず、場合によって、親化合物と比べて迅速に排除される（例えば代謝物の最終半減期は20時間以下、又は好ましくは約16時間以下、例えば15.9時間である）。

ある実施態様では、3-アミノ-ピペリジン-1-イル置換基を有するDPP-4阻害剤の血漿中の（主要）代謝物（薬理学的には不活性であり得る）は、3-アミノ-ピペリジン-1-イル成分のアミノ基がヒドロキシル基によって置き換えられて3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル部分（例えば3-(S)-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル成分（前記はキラル中心の立体構造の倒置によって形成される））を形成する誘導体である。 40

【0032】

本発明のDPP-4阻害剤のさらに別の特性は以下の1つ以上である：定常状態の迅速な達成（例えば治療用経口用量レベルによる治療の2日目から5日目の間に定常状態の血漿レベル（定常状態の血漿濃度の90%を超える）に達する）；ほとんど蓄積されない（例えば治療用経口用量で平均蓄積速度 $R_{A,AUC}$ は1.4以下である）；及び／又は、好ましくは1日1回用いられるとき、DPP-4阻害の長時間持続作用を保つ（例えば治療用経口用量レベルでほぼ完全な（>90%）DPP-4阻害を示し、1日1回の治療用経口薬用量の摂取後の24時間の間ずっと80%を超える阻害を示す）；治療用用量レベルでの食後2時間の血中グルコースの振れが（治療初日で既に）80%以上の顕著な低下を示す；及び初日に尿に排出される未変化の親化合物の蓄積量は投与用量の1%未満であり、定常状態でも約3-6%を超えて増加することはない。 50

したがって、例えば本発明のDPP-4阻害剤は、前記DPP-4阻害剤が主に非腎臓性排出ルートを有すること、すなわち、前記DPP-4阻害剤が非実質的な程度で又は極めてわずかな程度でしか（例えば投与された経口用量、好ましくは経口治療用量の10%未満、好ましくは7%未満、例えば約5%）腎臓から排出されない（例えば放射能標識炭素（¹⁴C）物質の経口服用量の排除を追跡することによって測定される）ことを特徴とし得る。

【0033】

さらに本発明のDPP-4阻害剤は、前記DPP-4阻害剤が実質的に又は主に肝臓又は糞便を介して排出されることを特徴とし得る（例えば放射能標識炭素（¹⁴C）物質の経口服用量の排除を追跡することによって測定される）。

さらに本発明のDPP-4阻害剤は、前記DPP-4阻害剤が主に親薬剤から変化しない状態で排出されること（例えば、放射能標識炭素（¹⁴C）物質の経口投与後に尿及び糞便に排出される放射能の平均で>70%、又は>80%、又は好ましくは90%である）、前記DPP-4阻害剤が、代謝によっては非実質的な程度で又は極めてわずかな程度でしか排除されないこと、及び／又は前記DPP-4阻害剤の主要代謝物は薬理学的に不活性であるか又は比較的広い治療ウインドウを有することを特徴とし得る。

さらに本発明のDPP-4阻害剤は、前記DPP-4阻害剤が、慢性腎機能不足（例えば軽度、中等度又は重度の腎障害又は末期腎疾患）を示す2型糖尿病患者の糸球体及び／又は細管の機能を顕著には障害しないこと、及び／又は軽度又は中等度の腎障害を示す2型糖尿病患者の血漿中の前記DPP-4阻害剤のトラフレベルは、正常な腎機能を示す患者のレベルに比肩し得ること、及び／又は前記DPP-4阻害剤が、腎機能が障害された（例えば軽度、中等度又は重度の腎障害又は末期腎疾患、好ましくは腎障害の段階に関わらない）2型糖尿病患者で用量を調節する必要がないことを特徴とし得る。

【0034】

さらに本発明のDPP-4阻害剤は、前記DPP-4阻害剤が、トラフで（最終投与後24時間で）80%を超える患者にDPP-4活性の>50%阻害をもたらす用量でその最小有効用量を提供すること、及び／又は前記DPP-4阻害剤が、トラフで（最終投与後24時間で）80%を超える患者にDPP-4活性の>80%阻害をもたらす用量でその最大治療用量を提供することを特徴とし得る。

さらに本発明のDPP-4阻害剤は、腎障害と診断されたか及び／又は腎合併症の発症のリスクがある2型糖尿病患者、例えば糖尿病腎症（慢性及び進行性腎機能不足、アルブミン尿、タンパク尿、身体の液体保持（浮腫）及び／又は高血圧を含む）を有するか又はそのリスクがある患者での使用が適切であることを特徴とし得る。

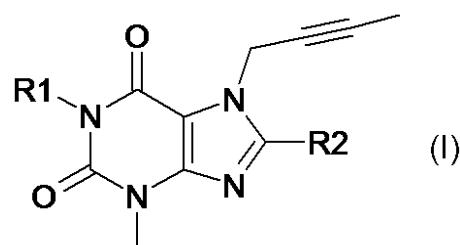
【0035】

第一の実施態様（実施態様A）では、本発明との関係におけるDPP-4阻害剤は、以下のいずれかのDPP-4阻害剤、又はその医薬的に許容できる塩である：

式(Ⅰ)

【0036】

【化1】



【0037】

又は式(Ⅱ)

【0038】

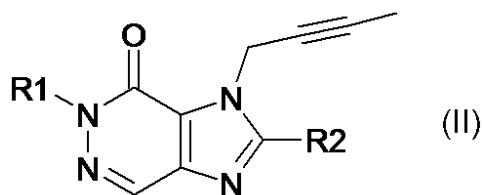
10

20

30

40

【化2】

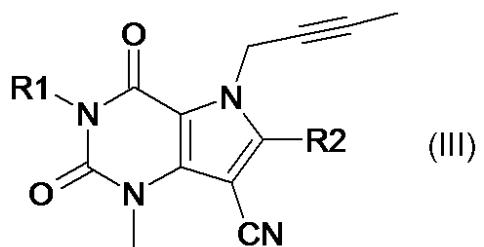


【0039】

又は式(III)

【0040】

【化3】

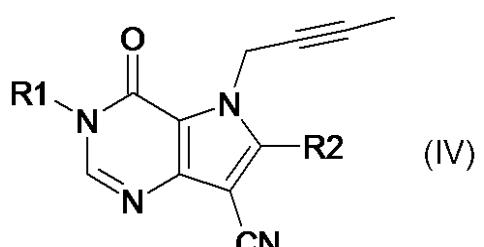


【0041】

又は式(IV)

【0042】

【化4】



【0043】

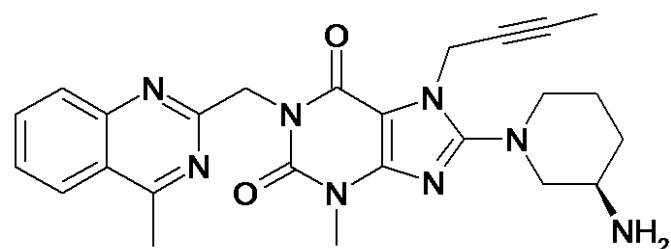
式中、R1は([1,5]ナフチリジン-2-イル)メチル、(キナゾリン-2-イル)メチル、(キノキサリン-6-イル)メチル、(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル、2-シアノ-ベンジル、(3-シアノ-キノリン-2-イル)メチル、(3-シアノ-ピリジン-2-イル)メチル、(4-メチル-ピリミジン-2-イル)メチル、又は(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)メチルを意味し、R2は3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル、(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-メチルアミノ若しくは(2-(S)-アミノ-プロピル)-メチルアミノを意味する。

第一の実施態様(実施態様A)に関しては、好ましいDPP-4阻害剤は、以下の化合物及びそれらの医薬的に許容できる塩のいずれか又は全てである：

*1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2004/018468の実施例2(142)と比較されたい) :

【0044】

【化5】



10

20

30

40

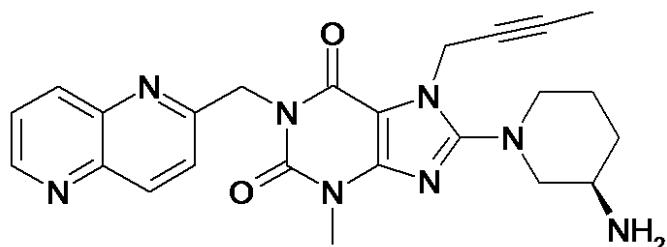
50

【0045】

*1-[(1,5]ナフチリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2004/018468の実施例2(252)と比較されたい) :

【0046】

【化6】



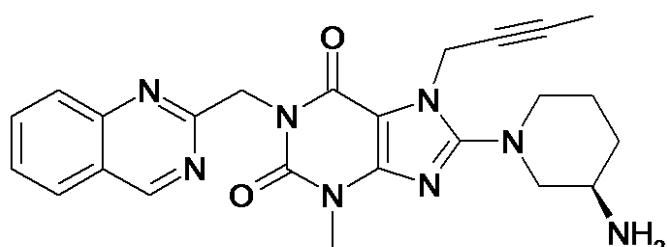
10

【0047】

*1-[(キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2004/018468の実施例2(80)と比較されたい) :

【0048】

【化7】



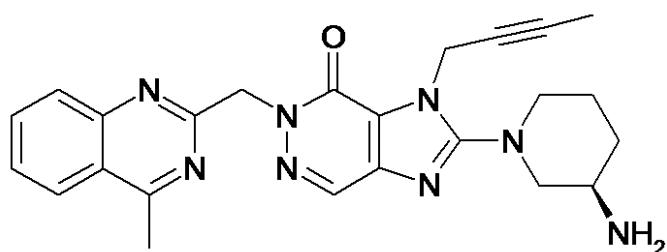
20

【0049】

*2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン (WO 2004/050658の実施例136と比較されたい) :

【0050】

【化8】



30

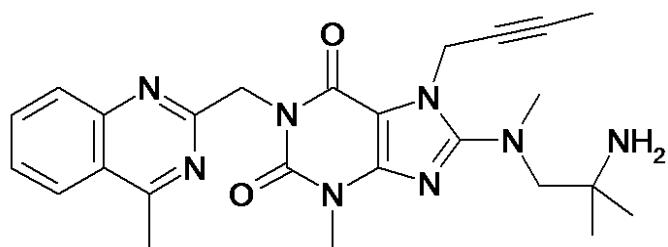
【0051】

*1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-メチルアミノ]-キサンチン (WO 2006/029769の実施例2(1)と比較されたい) :

【0052】

40

【化9】

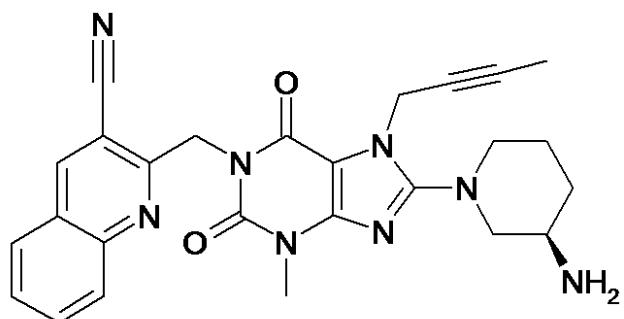


【0053】

*1-[(3-シアノ-キノリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2005/085246の実施例1(30)と比較されたい) :

【0054】

【化10】



10

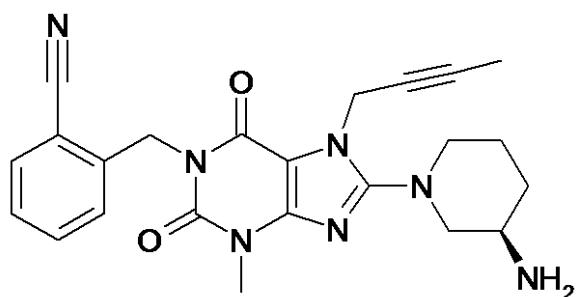
20

【0055】

*1-(2-シアノ-ベンジル)-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2005/085246の実施例1(39)と比較されたい) :

【0056】

【化11】



30

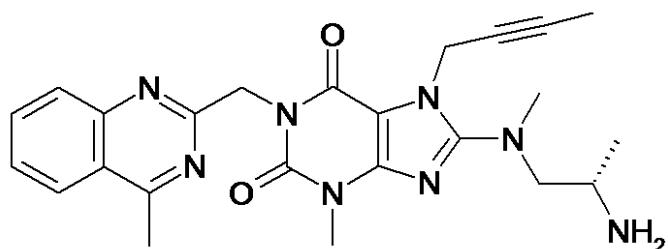
【0057】

*1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(S)-(2-アミノ-プロピル)-メチルアミノ]-キサンチン (WO 2006/029769の実施例2(4)と比較されたい) :

40

【0058】

【化12】



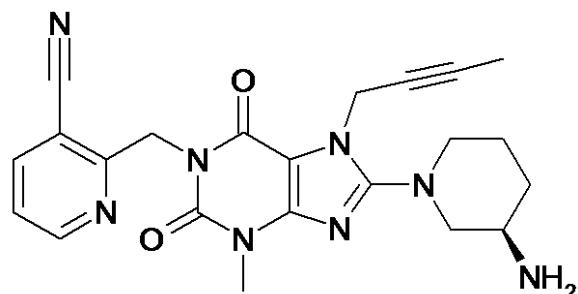
【0059】

50

*1-[(3-シアノ-ピリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2005/085246の実施例1(52)と比較されたい) :

【0060】

【化13】



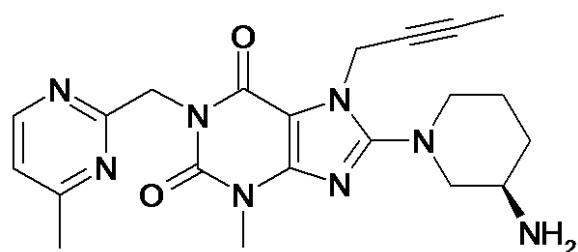
10

【0061】

*1-[(4-メチル-ピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2005/085246の実施例1(81)と比較されたい) :

【0062】

【化14】



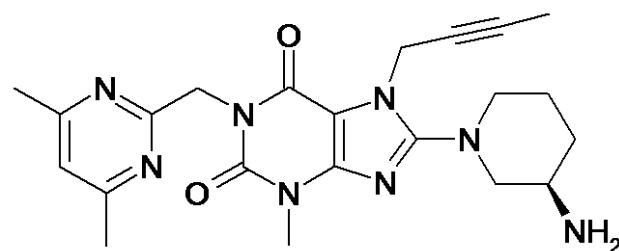
20

【0063】

*1-[(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2005/085246の実施例1(82)と比較されたい) :

【0064】

【化15】



30

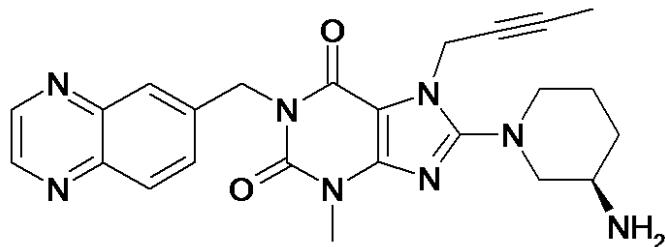
【0065】

*1-[(キノキサリン-6-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO 2005/085246の実施例1(83)と比較されたい) :

【0066】

40

【化16】



【0067】

これらのDPP-4阻害剤は構造的に類似するDPP-4阻害剤とは区別される。なぜならば、それらは例外的な効力及び長時間作用と、好ましい薬理学的特性、レセプター選択性及び好ましい副作用プロファイルとを併せ持つからであり、或いは他の医薬的に活性な物質と併用されたときに予想外の治療的利点又は改善を生じるからである。それらの調製は前記記載の刊行物で開示されている。

本発明の実施態様Aの上記DPP-4阻害剤の中でより好ましいDPP-4阻害剤は、1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、特にその遊離塩基（リナグリブチン又はBI 1356としても知られている）である。

本発明で特に好ましいDPP-4阻害剤はリナグリブチンである。本明細書で用いられる“リナグリブチン”という用語は、リナグリブチン又は医薬的に許容できるその塩（その水和物及び溶媒和物を含む）、及びその結晶形を指し、好ましくは、リナグリブチンは、1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンを指す。結晶形はWO 2007/128721に記載されている。リナグリブチンの製造方法は、例えば特許出願WO 2004/018468及びWO 2006/048427に記載されている。リナグリブチンは構造的に類似するDPP-4阻害剤とは区別される、なぜならば、リナグリブチンは、例外的な効力及び長時間作用と、好ましい薬理学的特性、レセプター選択性及び好ましい副作用プロファイルとを併せ持ち、或いは単一療法又は二若しくは三併用療法で予想外の治療的利点又は改善を生じるからである。

【0068】

疑義を避けるため、所定のDPP-4阻害剤に関連して上記に引用した前述の文書類及び下記文書類の各々の開示は参照により本明細書に具体的に含まれる。

本発明では、本発明の組合せ物、組成物又は併用は、活性成分又は内容物の同時、連続又は別個投与を意図できる。

この関係では、本発明の範疇の“組み合わせ”又は“併用”は、固定された又は固定されていない（例えば遊離されている）形態（キットを含む）及び使用、例えば当該成分又は内容物の同時、連続又は別個使用を含むことができる（ただし前記に限定されない）。

本発明はまた以下を含むキット又は併用治療用製品を提供する：

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、場合によって1つ以上の医薬的に許容できる担体及び/又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物、及び
- b) 本明細書に規定の、短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然GLP-1）、場合によって1つ以上の医薬的に許容できる担体及び/又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物。

本発明はまた以下を含むキットを提供する：

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び
- b) 本明細書に規定の、短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然GLP-1）、

及び場合によって、例えば本発明の目的のために、例えば体重を減少させるために、DPP-4阻害剤及び短い半減期を有するGLP-1の併用（例えば同時使用）を指示する指示書。

【0069】

本発明はまた以下を含む医薬組成物又は固定された用量組合せ物を提供する：

10

20

30

40

50

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び
- b) 本明細書に規定の、短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然GLP-1）、
及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤。

本発明はまた以下を含む、経皮又は皮下（注射可能）医薬組成物、全身的使用のためのデリバリーシステム又は装置を提供する：

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び場合によって
- b) 本明細書に規定の、短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然GLP-1）、
及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤。

【0070】

別の実施態様では、本発明は本質的に以下から成る医薬組成物又は固定された用量組み合わせ物に関する：

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び
- b) 本明細書に規定の、短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然GLP-1）、
及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤。

別の実施態様では、本発明はまた本質的に以下から成る、経皮又は皮下（注射可能）医薬組成物、全身的使用のためのデリバリーシステム又は装置に関する：

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び
- b) 本明細書に規定の、短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物、エクセナチド又は天然GLP-1）、
及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤。

別の実施態様では、本発明はまた本質的に以下から成る医薬組成物又は固定された用量組合せ物に関する：

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び
- b) アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばプラムリンチド又はダバリンチド）、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばメトレレプチン）、又は前記の組合せ（例えばプラムリンチド／メトレレプチン組合せ物）
である、他の活性物質；

及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤。

【0071】

別の実施態様では、本発明はまた本質的に以下から成る、経皮又は皮下（注射可能）医薬組成物、全身的使用のためのデリバリーシステム又は装置に関する：

- a) 本明細書に規定のDPP-4阻害剤（好ましくはリナグリブチン）、及び
- b) アミリン又はアミリンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばプラムリンチド又はダバリンチド）、又はレプチン又はレプチンアナログ、誘導体若しくは模倣物（例えばメトレレプチン）、又は前記の組合せ（例えばプラムリンチド／メトレレプチン組合せ物）
である、他の活性物質；

及び場合によって、1つ以上の医薬的に許容できる担体及び／又は希釈剤。

本発明の併用投与は、活性成分又は内容物を一緒に投与することによって、例えばそれらを1つの一処方物で又は2つの別個の処方物若しくは調剤形で同時に投与することによって達成され得る。或いは、該投与は、当該活性成分又は内容物を連続的に、例えば2つの別個の処方物又は調剤形で続けて投与することによって達成され得る。

【0072】

本発明の併用療法のためには、活性成分又は内容物は別個に投与されるか（それらが別個に処方されることを示唆する）、又はそれらは一緒に処方される（それらは同じ調製物中又は同じ調剤形中に処方されることを示唆する）。したがって、本発明の組合せ物の1つの成分の投与は、当該組合せ物の他の成分の投与前、同時又は投与に引き続いて実施され得る。ある実施態様では、本発明の併用療法のためには、DPP-4阻害剤及び短い半減期

10

20

30

40

50

を有するGLP-1は、別個の処方物又は別個の調剤形として投与される。別の実施態様では、本発明の併用療法のためには、DPP-4阻害剤及び短い半減期を有するGLP-1は、同じ処方物として又は同じ調剤形として投与される。さらに別の実施態様では、本発明の併用療法のためには、DPP-4阻害剤及び短い半減期を有するGLP-1は同時に投与される。さらに別の実施態様では、本発明の併用療法のためには、DPP-4阻害剤及び短い半減期を有するGLP-1は皮下に投与される。さらに別の実施態様では、本発明の併用療法のためには、DPP-4阻害剤及び短い半減期を有するGLP-1は同時に、かつ各々皮下に投与される。

【 0 0 7 3 】

特段の記載がなければ、併用療法は、第一線、第二線若しくは第三線療法、又は初期若しくは付加併用療法又は取り替え療法を指すことができる。

10

実施態様Aに関して、本発明の実施態様AのDPP-4阻害剤の合成方法は当業者には公知である。有利には、本発明の実施態様AのDPP-4阻害剤は文献に記載された合成方法を用いて調製できる。したがって、例えば式(I)のプリン誘導体は、WO 2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769又はWO 2006/048427の記載にしたがって入手できる（前記文献の内容は本明細書に含まれる）。式(II)のプリン誘導体は、例えばWO 2004/050658又はWO 2005/110999の記載にしたがって入手できる（前記文献の内容は本明細書に含まれる）。式(III)及び(IV)のプリン誘導体は、例えばWO 2006/068163、WO 2007/071738又はWO 2008/017670の記載にしたがって入手できる（前記文献の内容は本明細書に含まれる）。当該DPP-4阻害剤（上記に具体的に記載）の調製は、それらとの関連で記載した文献に開示されている。個々のDPP-4阻害剤の多晶質結晶改変及び処方はそれぞれWO 2007/128721及びWO 2007/128724に開示されている（前記文献の内容は参照によりその全体が本明細書に含まれる）。個々のDPP-4阻害剤とメトフォルミン又は他の組合せパートナーとの処方物はWO 2009/121945に記載されている（前記文献の内容は参照によりその全体が本明細書に含まれる）。

20

【 0 0 7 4 】

リナグリブチン/メトフォルミンIR (immediate release: 即時放出) の二固定組合せ物（錠剤）の典型的な用量強度は2.5/500mg、2.5/850mg及び2.5/1000mgであり、前記は1日1-3回特に1日2回投与できる。

リナグリブチン/メトフォルミンXR (extended release: 延長放出) の二固定組合せ物の典型的な用量強度は5/500mg、5/1000mg及び5/1500mg（それぞれ1つの錠剤）又は2.5/500mg、2.5/750mg及び2.5/1000mg（それぞれ2つの錠剤）であり、前記は1日1-2回特に1日1回投与され、好ましくは食事とともに夕方に服用され得る。

30

本発明はさらに、メトフォルミンとの（付加又は初期）併用療法で使用される（例えば全1日量が500から2000mgのメトフォルミン塩酸、例えば1日1回又は2回で500mg、850mg又は1000mg）、本明細書に規定のDPP-4阻害剤を提供する。

温血脊椎動物（特にヒト）での医薬としての適用のために、本発明の化合物は、通常0.001から100mg/kg体重、好ましくは0.01-15mg/kg又は0.1-15mg/kg（各々の事例で1日1から4回）の投薬量で用いられる。この目的のために、当該化合物（場合によって他の活性物質と組み合わされる）は、1つ以上の不活性な通常的担体及び/又は希釈剤（例えばトウモロコシデンプン、ラクトース、グルコース、微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質（例えば硬質脂肪）又は前記の適切な混合物）といっしょに通常のガレン製薬調製物（例えばプレーン若しくは被覆錠剤、カプセル、散剤、懸濁物又は座薬）に取り込まれ得る。

40

【 0 0 7 5 】

本明細書に規定のDPP-4阻害剤を含む本発明の医薬組成物はしたがって当業界で記載されており、さらに所望の投与ルートに適切な医薬的に許容できる処方物の賦形剤を用いて当業者によって調製される。そのような賦形剤の例には、希釈剤、結合剤、担体、希釈剤、滑沢剤、流動促進剤、結晶化遅延剤、崩壊剤、可溶化剤、着色剤、pH調整剤、界面活性

50

剤及び乳化剤が含まれるが、ただし前記に限定されない。

本発明のDPP-4阻害剤の経口処方物又は調剤形は公知の技術にしたがって調製できる。

実施態様Aの化合物に適切な希釈剤の例には、セルロース粉末、リン酸水素カルシウム、エリトルトール、低置換ヒドロキシプロブルセルロース、マンニトール、前ゼラチン化デンプン又はキシリトールが含まれる。

実施態様Aの化合物に適切な滑沢剤の例には、タルク、ポリエチレングリコール、ベヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、水素添加ヒマシ油、又はステアリン酸マグネシウムが含まれる。

実施態様Aの化合物に適切な結合剤の例には、コポビドン（ビニルピロリドンと他のビニル誘導体との共重合化物）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、前ゼラチン化デンプン又は低置換ヒドロキシプロブルセルロース（L-HPC）が含まれる。
10

実施態様Aの化合物に適切な崩壊剤の例にはトウモロコシデンプン又はクロスポビドンが含まれる。

【0076】

本発明の実施態様AのDPP-4阻害剤の（経口）調製物又は調剤形を調製する適切な方法は以下である：

- 粉末混合物の活性物質を適切な打錠賦形剤とともに直接打錠する；
- 適切な賦形剤とともに顆粒化し、続いて適切な賦形剤と混合し、続いて打錠するか、或いはフィルムコーティングを実施する；又は
20
- 粉末混合物又は顆粒をカプセルに充填する。

適切な顆粒化の方法は以下である：

- 強力ミキサーで湿潤顆粒化を実施し、続いて流動床乾燥を行う；
- 一工程顆粒化を実施する；
- 流動床顆粒化を実施する；又は
- 適切な賦形剤とともに乾燥顆粒化（例えばローラー圧縮によって）を実施し、続いて打錠するか又はカプセルに充填する。
20

【0077】

本発明の実施態様AのDPP-4阻害剤の例示的組成物（例えば錠剤核）は、第一の希釈剤マンニトール、結合剤特性が付加された第二の希釈剤として前ゼラチン化デンプン、結合剤コポビドン、崩壊剤トウモロコシデンプン、及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含み、ここでコポビドン及び／又はトウモロコシデンプンは随意である。
30

本発明の実施態様AのDPP-4阻害剤の錠剤はフィルムコーティングを施すことができ、好ましくは、該フィルムコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリエチレングリコール（PEG）、タルク、二酸化チタニウム及び酸化鉄（例えば赤色及び／又は黄色）を含む。

さらに別の実施態様では、本発明のDPP-4阻害剤は、好ましくは注射（好ましくは皮下）によって投与される。別の実施態様では、短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物又は天然GLP-1）は、好ましくは同様に注射（皮下）によって投与される。
40

短い半減期を有するGLP-1（GLP-1模倣物又は天然GLP-1）及び／又は本発明のDPP-4阻害剤の注射可能な処方物（特に皮下使用用）は、公知の処方技術にしたがって、例えば適切な液状担体を用いて調製でき、前記担体は通常、滅菌水及び場合によって更なる添加物、例えば保存料、pH調整剤、緩衝剤、等張剤、可溶性補助剤及び／又は張力付与剤などを含み、注射可能な溶液又は懸濁液を得る。さらに、注射可能処方物は、更なる添加物、例えば塩、可溶性改変剤又は薬剤の放出を遅らせる沈殿剤を含むことができる。さらにまた、注射可能なGLP-1処方物はGLP-1安定化剤を含むことができる。

【0078】

例えば、短時間作用性GLP-1レセプターアゴニスト（例えばエクセナチド）を場合によって本発明のDPP-4阻害剤と一緒に含む注射可能処方物（特に皮下使用用）は、さらに以下の添加物を含むことができる：張度調整剤（例えばマンニトール）、抗菌性保存料（例
50

えばメタクレゾール)、緩衝剤又はpH調整剤(例えば冰酢酸及びpH4.5の緩衝剤溶液として注射用水中の酢酸ナトリウム三水和物)、及び場合によって可溶化及び/又は安定化剤(例えば界面活性剤又は浄化剤)。

さらに別の実施態様では、本発明のDPP-4阻害剤は、好ましくは経皮デリバリーシステムによって投与される。別の実施態様では、短い半減期を有するGLP-1(GLP-1模倣物又は天然GLP-1)は、好ましくは同様に経皮デリバリーシステムによって投与される。

短い半減期を有するGLP-1(GLP-1模倣物又は天然GLP-1)及び/又は本発明のDPP-4阻害剤の経皮処方物は、公知の処方技術にしたがって、例えば適切な担体及び場合によって更なる添加物を用いて調製することができる。経皮輸送を促進するために種々の方法論及びシステムを用いることができる。前記は、例えば皮膚における微小導管又は微小孔の形成を必要とする技術(例えばイオン泳動(低レベル電流による)、ソノフォレーシス(低周波数超音波による)又は微細針穿孔)、又は薬剤運搬剤(例えば弾性小胞又は脂質小胞、例えばトランスファーソーム)又は透過増強剤の使用である。

【0079】

医薬組成物(又は処方物)は多様な方法によって包装できる。一般的には、分配のための物品は適切な形態の1つ以上の医薬組成物を含む1つ以上の容器を含む。錠剤は、容易な取り扱い、分配及び貯蔵のために、及び貯蔵中の環境との長期接触で組成物の適切な安定性を担保するために、典型的には適切な一次パッケージに充填される。錠剤のための一次容器はピン又はブリスター・パックである。

例えば、本発明の実施態様AのDPP-4阻害剤を含む医薬組成物又は組合せ物(錠剤)のための適切なピンは、ガラス又はポリマー(好ましくはポリプロピレン(PP)又は高密度ポリエチレン(HD-PE))から製造され、ネジ蓋で封をすることができる。内容物への小児のアクセスを防止又は阻止するために、当該ネジ蓋には小児耐性開閉安全性を提供できる(例えば押し回し開閉)。必要ならば(例えば湿度が高い地域では)、乾燥剤(例えばベントナイト粘土、分子篩又は、好ましくはシリカゲル)の追加使用によって包装組成物の保存寿命を延長することができる。

【0080】

本発明の実施態様AのDPP-4阻害剤を含む、例えば医薬組成物又は組合せ物(錠剤)のための適切なブリスター・パックは、上部のホイル(錠剤によって破ることができる)及び底部(錠剤のためのポケットを含む)を含むか又はそれらから形成される。上部ホイルは、その内側面(封入面)が熱シーリングポリマー層で被覆された金属ホイル、特にアルミホイル又はアルミ合金ホイル(例えば20μmから45μm、好ましくは20μmから25μmの厚さを有する)を含むことができる。底部は、多層ポリマー・ホイル(例えば、ポリ(塩化ビニリデン)(PVDC)で被覆されたポリ(塩化ビニル)(PVC))；又はポリ(クロロトリフルオロエチレン)(PCTFE)ラミネートPVCホイル又は多層ポリマー-金属-ポリマー・ホイル(例えば低温形成ラミネートPVC/アルミニウム/ポリアミド組成物)を含むことができる。

特に高温多湿気候条件下での長期保存を担保するために、多層ポリマー-金属-ポリマー・ホイル(例えばラミネートポリエチレン/アルミニウム/ポリエステル組成物)から製造された追加の上重ね包装又は小袋をブリスター・パックのために用いることができる。前記小袋中の補充乾燥剤(例えばベントナイト粘土、分子篩又は、好ましくはシリカゲル)は、そのような厳しい条件下で保存寿命をさらに引き延ばすことができる。

注射用溶液は、典型的で適切な提示形態、例えばバイアル、カートリッジ又は充填済み(使い捨て)ペン(前記はさらに別に包装される)で利用できる。

該物品はさらにラベル又はパッケージ挿入物を含むことができる。前記ラベル又はパッケージ挿入物は、治療薬製品の商品包装物に慣習的に含まれる指示物を指し、そのような治療薬製品の使用に関する指示、取扱い、投薬量、投与、禁忌及び/又は警告を含むことができる。ある実施態様では、該ラベル又はパッケージ挿入物は、当該組成物が本明細書に記載の目的のいずれかのために用いることができることを表示する。

【0081】

第一の実施態様(実施態様A)に関して、実施態様Aに記載されたDPP-4阻害剤が静脈内

10

20

30

40

50

投与されるときに典型的に要求される投薬量は、0.1mgから10mg、好ましくは0.25mgから5mgであり、経口投与されるときは、0.5mgから100mg、好ましくは2.5mgから50mg又は0.5mgから10mg、より好ましくは2.5mgから10mg又は1mgから5mgであり、各事例で1日1から4回である。したがって、例えば1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチル-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの経口投与されるときの投薬量は、0.5mgから10mg/患者/日、好ましくは2.5mgから10mg又は1mgから5mg/患者/日である。

例えば、リナグリプチンが人間の患者に皮下又はi.v.投与されるときの用量は、0.3-10mg、好ましくは1から5mgの範囲、特に2.5mg/患者/日である。

さらに別の実施態様では、例えば、リナグリプチンが人間の患者（例えば肥満の人間の患者又は肥満の治療の場合）の皮下に投与されるときの用量は、0.1-30mg、好ましくは1から10mgの範囲、特に5mg/患者/日である。

実施態様Aに記載のDPP-4阻害剤を含む医薬組成物で調製された調剤形は0.1-100mgの調剤範囲で活性成分を含む。したがって、例えば1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチル-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの詳細な経口用量強度は0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及び10mgである。

【0082】

本発明のDPP-4阻害剤の特別な実施態様は、低用量レベルで治療的に有効である、経口投与されるDPP-4阻害剤に関し、前記低用量レベルは、例えば100mg未満又は70mg未満/患者/日、より好ましくは30mg未満又は20mg未満、より好ましくは1mgから10mg、特に1mgから5mg（より詳細には5mg）/患者/日の経口投与レベルであり（必要ならば一用量を1から4回に特に一用量を1から2回に分割し、前記は好ましくは同じサイズで、好ましくは1日1回又は2回（好ましくは1日1回）経口投与できる）、有利には1日の任意の時間に食事とともに又は食事無しに投与される。したがって、例えば1日の経口量5mgのBI 1356は、1日1回の投与レジメンで（すなわち5mgのBI 1356を1日1回）又は1日2回の投与レジメンで（すなわち2.5mgのBI 1356を1日2回）、1日の任意の時間に食事とともに又は食事無しに投与され得る。

【0083】

短い半減期を有するGLP-1アナログ若しくは模倣物又は天然のGLP-1は、典型的には皮下注射によって、例えば1-30 μg、1-20 μg又は5-10 μgの量で、例えば1日1回、2回若しくは3回投与される。その実施態様は、1日少なくとも2回投与されるべき短時間作用性GLP-1アナログ（又は一般的には任意の短時間作用性GLP-1レセプターアゴニスト）、例えばエクセナチドに関する。

例えばエクセナチドは、典型的には皮下注射によって1日2回投与される（例えばByettaによって、例えば5-30 μg、特に5-20 μg、好ましくは5-10 μgで処方され、特別な投薬強度は5又は10 μgである）。

本発明の組合せ物及び組成物中の活性成分の調剤量は変動し得るが、ただし該活性成分の量は適切な調剤形を得ることができる量であろう。したがって、選択される投薬量及び選択される調剤形は、所望される治療効果、投与ルート及び治療期間に左右されるであろう。組合せ物の投薬量の範囲は、当該一薬剤の最大耐性用量からより低い用量まで（例えば最大耐性用量の1/10まで）であり得る。

【0084】

本発明の範疇で強調される特にこのましいDPP-4阻害剤は、1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチル-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン（BI 1356又はリナグリプチンとしても知られている）である。BI 1356は高い効力、24時間持続作用及び広い治療ウインドウを示す。1、2.5、5又は10mgのいくつかの経口用量のBI-1356を1日1回12日間投与した2型糖尿病の患者では、BI 1356は、以下の好ましい薬力学的及び薬物動態プロファイル（例えば下記の表3を参照されたい）を示す：迅速な定常状態を達成し（例えば全ての用量グループで治療2日目から5日目の間に定常状態の血漿レベル（13日目のプレドース血漿濃度の90%を超える）に到達）、ほとんど蓄積さ

10

20

30

40

50

れず（例えば平均蓄積速度 $R_{A,AUC}$ は1mgを超える用量で1.4以下である）、さらにDPP-4阻害に対する長時間持続作用を保ち（例えば、5mg及び10mg用量レベルでほぼ完全な（>90%）DPP-4阻害（すなわち定常状態でそれぞれ92.3及び97.3%阻害）、及び薬剤摂取後24時間の間ずっと80%を超える阻害を示す）、それとともに、2.5mg以上の用量レベルで食後2時間の血中グルコースの振れは（治療初日で既に）80%以上の顕著な低下を示し、さらに初日に尿に排出される未変化の親化合物の蓄積量は投与用量の1%未満であり、12日目で約3-6%を超えて増加することはない（腎クリアランス $CL_{R,ss}$ は投与された経口用量について約14から約70mL/分で、例えば5mg用量について腎クリアランスは約70mL/分である）。2型糖尿病の患者で、BI 1356はプラセボ様の安全性及び耐性を示す。約5mg以上の低用量では、BI 1356は、DPP-4阻害が完全に24時間持続する真性の1日1回の経口薬として機能する。治療用経口用量レベルでは、BI 1356は主に肝臓を介して排出され、極めてわずかな程度でのみ（投与された経口用量の約7%未満）腎臓を介して排出される。BI 1356は主に未変化の状態で胆汁を介して排出される。腎臓を介して排除されるBI 1356分画は時間の経過及び用量の増加とともに極めてわずかしか増加しないので、患者の腎機能に基づいてBI 1356の用量を修正する必要はおそらくないであろう。その低い蓄積能力及び広い安全域と併せて、BI 1356の非腎性排除は、腎不全及び糖尿病腎障害の高い発生率を有する患者集団では重要な利点であり得る。

【0085】

表3：定常状態（12日目）におけるBI 1356の薬物動態パラメーターの幾何平均（gMean）及び変動幾何係数（gCV）

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

* 中央値及び範囲 [min - max]

NC大半の値が定量の下方限界以下であるので計算されない

【0086】

種々の代謝機能異常はしばしば同時に出現するので、異なる多くの活性原理を互いに組み合わせることが極めてしばしば指示される。したがって、診断された機能異常に応じて、対応する異常について慣習的な活性物質とDPP-4阻害剤とが併用されるならば、改善された治療の出現がもたらされ得る。前記活性物質は、例えば他の抗糖尿病性物質、特に血糖レベル又は血中の脂質レベルを下げ、血中のHDLレベルを上げる、血圧を下げる、又はアテローム性動脈硬化症又は肥満の治療に指示される活性物質から選択される1つ以上の活性物質である。

上記で述べたDPP-4阻害剤は、単一療法でのそれらの使用に加えてまた、他の活性物質と一緒に改善された治療結果を得ることができる手段により用いることができる。そのよ

うな併用治療は、それらの物質の遊離形態の組合せとして、又は固定された組合せの形態（例えば錠剤又はカプセル）で提供できる。そのために必要な組合せパートナーの医薬処方物は、医薬組成物として市場で入手するか、又は通常的な方法を用いて当業者によって処方され得る。医薬組成物として市場で入手できる活性物質は、従来技術の多くところ、例えば、毎年もたらされる医薬リスト、製薬工業の米国連邦協会による“Rote Liste(商標)”又は“Physicians' Desk Reference”として知られている処方薬に関する毎年更新される製造者情報編集物に記載されている。

【0087】

抗糖尿病組合せパートナーの例は以下のとおり：メトフォルミン；スルホニルウレア、
10 例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリ
ボルヌリド及びグリクラジド；ナテグリニド；レバグリニド；ミチグリニド；チアゾリジ
ンジオン、例えばロシグリタゾン及びピオグリタゾン；PPAR-ガンマ調節剤、例えばメタ
グリダーゼ；PPAR-ガンマアゴニスト、例えばリボグリタゾン、ミトグリタゾン、INT-131
及びバラグリタゾン；PPAR-ガンマアンタゴニスト；PPAR-ガンマ/アルファ調節剤、例え
ばテサグリタザール、ムラグリタザール、アレグリタザール、インデグリタザール及びKR
P297；PPAR-ガンマ/アルファ/デルタ調節剤、例えばロベグリタゾン；AMPK-アクチベーター、
20 例えればAICAR；アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC1及びACC2)阻害剤；ジアシルグ
リセロール-アセチルトランスフェラーゼ(DGAT)阻害剤；臍ベータ細胞GCRPアゴニスト
、例えばGPR119アゴニスト(SMT3-レセプター-アゴニスト)、例えばGPR119アゴニスト5-
エチル-2-{4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペ
リジン-1-イル}-ピリミジン又は5-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル
)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピペリジン；11-HS
D-阻害剤；FGF19アゴニスト又はアナログ；アルファ-グルコシダーゼプロッカー、例え
ばアカルボース、ボグリボース及びミグリトール；アルファ2-アンタゴニスト；インスリン
及びインスリンアナログ、例えばヒトイインスリン、インスリンリスプロ、インスリングル
シリン、r-DNA-インスリンアスパート、NPHインスリン、インスリンデテミア、インスリ
ンデグルデク、インスリントレゴピル、インスリン亜鉛懸濁物及びインスリングラルギン
；胃抑制ペプチド(GIP)；アミリン及びアミリンアナログ(例えばプラムリンチド又は
ダバリンチド)；GLP-1及びGLP-1アナログ(例えばエクセンジン-4、例えばエクセナチド
、エクセナチドLAR、リラグルチド、タスボグルチド、リキシセナチド(AVE-0010)、LY-
30 2428757(GLP-1のPEG化型)、デュラグルチド(LY-2189265)、セマグルチド又はアブリ
グルチド；SGLT2-阻害剤、例えばダパグリフロジン、セルグリフロジン(KGT-1251)、ア
チグリフロジン、カナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン又は
トホグリフロジン；タンパク質チロシン-ホスファターゼの阻害剤(例えばトロダスケミ
ン)；グルコース-6-ホスファターゼの阻害剤；フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ調
節剤；グリコゲンホスホリラーゼ調節剤；グルカゴンレセプター-アンタゴニスト；ホスホ
エノールピルベートカルボキシキナーゼ(PEPCK)阻害剤；ピルベートデヒドロゲナーゼ
キナーゼ(PDK)阻害剤；チロシンキナーゼの阻害剤(50mgから600mg)、例えばPDGF-レ
セプター-キナーゼ(EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281及びWO
40 2006/041976を参照されたい)、又はセリン/スレオニンキナーゼの阻害剤；グルコキナ
ーゼ/調節タンパク質調節剤(グルコキナーゼアクチベーターを含む)；グリコゲンシ
ンターゼキナーゼ阻害剤；SH2ドメイン含有イノシトール5-ホスファターゼ2型(SHIP2)；I
KK阻害剤、例えば高用量サリチレート；JNK1阻害剤；タンパクキナーゼC-シータ阻害剤；
ベータ3アゴニスト、例えばリトベグロン、YM178、ソラベグロン、タリベグロン、N-5984
、GRC-1087、ラファベグロン、FMP825；アルドースレダクターゼ阻害剤、例えばAS3201、
ゼナレスタン、フィダレスタン、エバルレスタン、ラニレスタン、NZ-314、CP-7
44809及びCT-112；SGLT-1又はSGLT-2阻害剤；KV1.3チャネル阻害剤；GPR40調節剤、例え
ば[(3S)-6-(2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル
メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸；SCDI阻害剤；CCR-2アンタゴ
ニスト；ドーパミンレセプター-アゴニスト(プロモクリプチンメシレート[シクロセット])
50

); 4-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-4-オキソブタン酸；サーチュイン (sirtuin) 刺激物質；及び他のDPP4阻害剤。

【0088】

メトフォルミンは、通常約500mgから2000mg、2500mg/日まで変動する用量で投与され、約100mgから500mg又は200mgから850mg（1日1-3回）又は約300mgから1000mg（1日1回又は2回）の多様な用量レジメン、又は約100mgから1000mg又は好ましくは500mgから1000mg（1日1回又は2回）又は約500mgから2000mg（1日1回）の徐放メトフォルミンが用いられる。詳細な用量強度は、塩酸メトフォルミンの250、500、750、850及び1000mgであり得る。

10から16歳の小児のためには、メトフォルミンの推奨開始用量は500mg 1日1回投与である。この用量で適切な結果が得られない場合、用量を500mg 1日2回に増加させることができる。更なる増加は、2000mgの最大1日用量まで1週毎に500mg増加させ、分割用量（例えば2又は3回の分割用量）で投与できる。メトフォルミンは食物とともに投与して吐き気を減らすことができる。

ロシグリタゾンは通常4から8mg、1日1回（又は2回に分割）の用量で投与される（典型的な用量強度は2、4及び8mg）。

グリベンクラミド（グリブリド）は、通常2.5-5から20mg、1日1回（又は2回に分割）の用量で投与されるか（典型的な用量強度は1.25、2.5及び5mgである）、又は微細化グリベンクラミドは、0.75-3から12mg、1日1回（又は2回に分割）の用量で投与される（典型的な用量強度は1.5、3、4.5及び6mgである）。

グリピジドは、通常2.5から10-20mg、1日1回（又は40mgまで2回に分割）の用量で投与されるか（典型的な用量強度は5及び10mgである）、又は延長放出グリベンクラミドは、5から10mg（20mgまで）、1日1回の用量で投与される（典型的な用量強度は2.5、5及び10mgである）。

グリメピリドは、通常1-2から4mg（8mgまで）、1日1回の用量で投与される（典型的な用量強度は1、2及び4mgである）。

【0089】

グリベンクラミド/メトフォルミンの二種組合せは、通常1.25/250の1日1回から10/1000mgの1日2回の用量で投与される（典型的な用量強度は1.25/250、2.5/500及び5/500mgである）。

グリピジド/メトフォルミンの二種組合せは、通常2.5/250から10/1000mg、1日2回の用量で投与される（典型的な用量強度は2.5/250、2.5/500及び5/500mgである）。

グリメピリド/メトフォルミンの二種組合せは、通常1/250から4/1000mg、1日2回の用量で投与される。

ロシグリタゾン/グリメピリドの二種組合せは、通常4/1で1日1回又は4/2mgで1日2回の用量で投与される（典型的な用量強度は4/1、4/2、4/4、8/2及び8/4mgである）。

ピオグリタゾン/グリメピリドの二種組合せは、通常30/2から30/4mg、1日1回の用量で投与される（典型的な用量強度は30/4及び45/4mgである）。

ロシグリタゾン/メトフォルミンの二種組合せは、通常1/500から4/1000mg、1日2回の用量で投与される（典型的な用量強度は1/500、2/500、4/500、2/1000及び4/1000mgである）。

ピオグリタゾン/メトフォルミンの二種組合せは、通常15/500で1日1回又は2回から15/850mgで1日3回の用量で投与される（典型的な用量強度は15/500及び15/850mgである）。

非スルホニルウレアインスリンセクレタゴーグのナテグリニドは、通常60から120mgの用量で食事とともに投与され（360mg/日まで、典型的な用量強度は60及び120mgである）、レパグリニドは、通常0.5から4mgの用量で食事とともに投与される（16mg/日まで、典型的な用量強度は0.5、1及び2mgである）。レパグリニド/メトフォルミンの二種組合せは1/500及び2/850mgの用量強度で利用可能である。

アカルボースは、通常25から100mgの用量で食事とともに投与される。ミグリトールは、通常25から100mgの用量で食事とともに投与される。

【0090】

10

20

30

40

50

血中の脂質レベルを低下させる組合せパートナーの例は以下のとおりである：HMG-CoA-レダクターゼ阻害剤、例えばシムバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン及びロスバスタチン；フィブレート、例えばベザフィブレート、フェノフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル、エトフィブレート及びエトフィリンクロフィブレート；ニコチン酸及びその誘導体、例えばアスピモクス；PPAR-アルファアゴニスト；PPAR-デルタアゴニスト、例えば{4-[(R)-2-エトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-プロピルスルファニル]-2-メチル-フェノキシ}-酢酸；アシリル-コエンザイムA；コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT；EC2.3.1.26)の阻害剤、例えばアバシミブ(avasimibe)；コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ；胆汁酸と結合する物質、例えばコレスチラミン、コレスチポール及びコレセベラム；胆汁酸輸送阻害剤；HDL調節活性物質、例えばD4F、リバースD4F、LXR調節活性物質及びFXR調節活性物質；CETP阻害剤、例えばトルセトラピブ、JTT-705(ダルセトラピブ)又はWO 2007/005572の化合物12(アナセトラピブ)；LDLレセプター調節剤；MTP阻害剤(例えばロミタピド)；及びApoB100アンチセンスRNA。

アトバスタチンの投薬量は通常1mgから40mg又は10mgから80mgで1日1回である。

【0091】

血圧を下げる組合せパートナーの例は以下のとおり：ベータ-ブロッカー、例えばアテノロール、ビゾプロロール、セリプロロール、メトプロロール及びカルベジロール；利尿剤、例えばヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、キシパミド、フロセミド、ピレタニド、トラセミド、スピロノラクトン、エブレレノン、アミロリド及びトリアムテレン；カルシウムチャネルブロッカー、例えばアムロジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、ニカルジピン、フェロジピン、ラシジピン、レルカニピジン、マニジピン、イスラジピン、ニルバジピン、ベラパミル、ガロパミル及びジルチアゼム；ACE阻害剤、例えばラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、キナプリル、カプトプリル、エナラブリル、ベナゼブリル、ペリンドブリル、フォシノブリル及びトランドラブリル；或いはアンギオテンシンIIレセプターブロッカー(ARB)、例えばテルミサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン及びエプロサルタン。

テルミサルタンの投薬量は通常20mgから320mg又は40mgから160mg/日である。

【0092】

血中HDLレベルを増加させる組合せパートナーの例は以下のとおり：コレステリルエステルトランスファータンパク質(CETP)阻害剤；内皮リパーゼの阻害剤；ABC1の調節剤；LXR-アルファアンタゴニスト；LXR-ベータアゴニスト；LXR-デルタアゴニスト；LXR-アルファ/ベータ調節剤及びアポリポタンパク質A-Iの発現及び/又は血漿濃度を高める物質。

肥満治療のための組合せパートナーの例は以下のとおり：シブトラミン；テトラヒドロリピスタチン(オルリストット)；アリザイム(セチリストット)；デキスフェンフルラミン；アキソカイン；カンナビノイドレセプター1アンタゴニスト、例えばCB1アンタゴニストリモノバント；MCH-1レセプターアンタゴニスト；MC4レセプターアゴニスト；NPY5又はNPY2アンタゴニスト(例えばベルネペリト)；ベータ3-ARアゴニスト、例えばSB-418790及びAD-9677；5HT2cレセプターアゴニスト、例えばAPD356(ロルカセリン)；ミオスタチン阻害剤；Acip30及びアジポネクチン；ステロイルCoAデサチュラーゼ(SCD1)阻害剤；脂肪酸シンターゼ(FAS)阻害剤；CCKレセプターアゴニスト；グレリンレセプター調節剤；Pyy3-36；オレキシンレセプターアンタゴニスト；及びテソフェンシン；或いはブロピオン/ナルトレキソン、ブロピオン/ゾニサミド、トピラメート/フェンテルミン及びプラムリンチド/メトレレプチンの二種組合せ。

アテローム性動脈硬化症治療のための組合せパートナーの例は以下のとおり：ホスホリパーゼA2阻害剤；チロシンキナーゼ阻害剤(50mgから600mg)、例えばPDGF-レセプター-キナーゼ(EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281及びWO 2006/041976を参照されたい)；oxLDL抗体及びoxLDLワクチン；アポA-1ミラノ(Milano)；ASA；及びVCAM-1阻害剤。

10

20

30

40

50

【0093】

本発明は、本明細書に記載した特定の実施態様によって範囲を限定されるべきではない。本明細書に記載したものの他に本発明の多様な改変が本開示から当業者には明白となり得る。そのような改変は添付の特許請求の範囲に含まれよう。

本明細書に引用した全ての特許出願は参照によりその全体が本明細書に含まれる。

本発明の更なる実施態様、特色及び利点は以下の実施例から明白となり得る。以下の実施例は、実例を示すことによって本発明を制限することなく本発明の原理を説明するため供される。

【実施例】

【0094】

リナグリブチン皮下投与及び血漿におけるそのDPP-4阻害

10

リナグリブチンの皮下(s.c.)投与及び血漿におけるDPP-4阻害は有効性及び作用の持続性において経口投与に匹敵し、このことは、例えば短い半減期を有するGLP-1(GLP-1模倣物又は天然のGLP-1)との固定組合せ物としてのその使用を適切なものとすることができる。

雄のZDFラット(n=5)を、種々の濃度のBI 1356を用い、皮下(s.c.)投与レジメン(0.5mL/kgでNaCl溶液中に0.001mg/kg、0.01mg/kg及び1mg/kg)で処理し、3mg/kg p.o.(0.5%ナトロソールで、適用体積は5mL/kg)と比較した。

EDTA血漿中のDPP-4活性は、薬剤投与後1、3、5、7、24、31、48、72hで検出した(血液は、イソフルラン麻酔下で舌下静脈から静脈穿刺によって採取した)。

20

0.01mg/kg(皮下投与)の用量のBI 1356は、コントロールと比較してDPP-4活性の顕著な阻害を示した。0.1mg/kg及び1mg/kg(皮下投与)の用量のBI 1356は、7時間にわたって64%を超える持続的なDPP-4阻害を示した。1mg/kgの皮下用量は、有効性及び作用持続性において3mg/kgの経口用量に匹敵した。

【0095】

体重、総体脂肪、肝脂肪及び筋細胞内脂肪に対するリナグリブチンの影響

さらに別の実験で、食事誘発肥満(DIO)の非糖尿病モデルにおける体重、総体脂肪、筋細胞内脂肪及び肝脂肪に対するリナグリブチンによる長期治療の影響を、食欲抑制サブトラミン(subutramine)との比較で精査する。

30

ラットに高脂肪食餌を3ヶ月間与え、さらにベヒクル、リナグリブチン(10mg/kg)又はシブトラミン(5mg/kg)をさらに6週間与え、その間高脂肪食餌を継続する。治療前及び実験の終了時に、総体脂肪、筋肉脂肪及び肝脂肪の磁気共鳴分光分析(MRS)を実施する。

シブトラミンは、コントロールに対して有意な体重減少(-12%)を引き起こすが、リナグリブチンは有意な影響を示さない(-3%)。総体脂肪もまたシブトラミンで有意に減少するが(-12%)、リナグリブチン処置動物は有意な減少を示さない(-5%)。しかしながら、リナグリブチン及びシブトラミンはともに、筋肉細胞内脂肪の強い減少(それぞれ-24%及び-34%)をもたらす。さらにまた、リナグリブチンによる治療は肝脂肪の格別な低下(-39%)をもたらすが、一方、シブトラミンの影響(-30%)は有意に達しない(表4参照)。したがって、リナグリブチンは体重に関しては明確ではないが、筋細胞内及び肝臓の脂質蓄積は改善する。

40

【0096】

表4: 体重、総体脂肪、肝脂肪及び筋細胞内脂肪に対するリナグリブチンの影響

	体重	総体脂肪	肝脂肪	筋肉細胞内脂肪
	%コントロール	%基線	%コントロール	%基線
コントロール	—	+15%, p=0.016	—	+11%, p=0.001
リナグリブチン	-3%, p=0.56	+12%, p=0.001	-5%, p=0.27	+5%, p=0.06
シブトラミン	-12%, p=0.018	+1%, p=0.064	-12%, p=0.008	-0.4%, p=0.86

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

結論すれば、リナグリブチンは筋細胞内脂質及び肝脂肪の強い減少を引き起こし、前記はともに体重減少とは独立である。リナグリブチンによる治療は、別に肝脂肪症(例えばN AFLD)にも罹患している糖尿病患者にさらなる利点を提供する。筋肉脂肪及び肝脂肪に対するシブトラミンの影響は、主としてこの化合物によって誘発される公知の体重減少に起因する。

50

【0098】

非肥満1型糖尿病における糖尿病発症の先送り及びベータ細胞機能の温存

脾臓T細胞遊走の減少及びサイトカイン生成の変化はインスリン炎発症の重要な要件と考えられるが、正確なメカニズム及び脾臓細胞プールに対する影響はなお完全には理解されていない。脾臓の炎症及びベータ細胞塊に対するリナグリブチンの影響を評価するために、非肥満糖尿病（NOD）マウスで60日に及ぶ実験期間に糖尿病の進行を調査する（前記調査では、脾臓の細胞性変化の終了時立体分析評価が一緒に実施される）。

60匹の雌NODマウス（10週齢）を実験に含め、正常な飼料又はリナグリブチン含有飼料（0.083gリナグリブチン/kg飼料；3-10mg/kg p.o.に対応する）を実験期間中ずっと与える。2週間毎に血漿サンプルを入手して糖尿病発症を決定する（BG > 11 mmol/L）。終了時に脾臓を取り出し、活性GLP-1レベルの評価のために終了時の血液サンプルを入手する。10

実験期間の終了時に、糖尿病の発生率は、コントロールグループ（30匹のマウスのうち18匹、p=0.021）と比較してリナグリブチン処理マウス（30匹のマウスのうち9匹）で有意に低下する。その後のベータ細胞塊（インスリン免疫反応性によって同定）の立体分析評価は、リナグリブチン処理マウスで有意に大きなベータ細胞塊（ベヒクル0.18 ± 0.03mg；リナグリブチン0.48 ± 0.09mg、p < 0.01）及び全島塊（ベヒクル0.40 ± 0.04mg；リナグリブチン0.70 ± 0.09mg、p < 0.01）を示す。リナグリブチンは島周辺に浸潤するリンパ球を減少させる傾向がある（1.06 ± 0.15；リナグリブチン0.79 ± 0.12mg、p=0.17）。予想したように、終了時の活性血漿GLP-1はリナグリブチン処理マウスで高い。要約すれば、これらのデータは、リナグリブチンは、1型糖尿病モデル（NODマウス）で糖尿病の発症を先送りすることができることを示している。この動物モデルで観察された明白なベータ細胞スペア効果は、そのようなDPP-4阻害は活性なGLP-1レベルを高めることによってベータ細胞を保護するだけでなく、直接的又は間接的な抗炎症作用も発揮できることを示している。20

これらの効能は、1型糖尿病又は成人の潜伏性自己免疫糖尿病（LADA）の治療及び/又は予防にリナグリブチンを使用することを支持する。リナグリブチンは、1型糖尿病又はLADAの患者又はそのリスクがある患者のための新規な治療アプローチを提供することができる。

【0099】

リナグリブチンはRIP-B7.1トランスジェニック（tg）マウス（1型糖尿病実験モデル）で免疫病発症を調節する：

ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4阻害剤はDPP-4によるインクレチニン分解を阻止する。我々は、DPP-4阻害剤リナグリブチンが、自己免疫糖尿病マウスモデル（RIP-B7.1）で高血糖症への進行を抑制するか否かを判定する。ヒトの場合のように、このモデルでの糖尿病の発症は活性化CD8 T細胞に決定的に左右される。RIP-7.1トランスジェニックマウスにおいて糖尿病発症は、プロインスリン（PI）プラスミドDNAのただ1回の筋肉内（i.m.）ワクチン接種後に生じる。リナグリブチン（3mg/kg/日）又はプラセボを筋肉内ワクチン接種の1週間前に投与し、さらに6週間継続させる。

VacA：糖尿病はPIコードプラスミド（激しいインスリン炎を生じる）を用いて誘発される。

VacB：インスリンA-鎖コードプラスミドによるワクチン接種は、VacAと比較して糖尿病の発症が遅い。VacA（n=20 tgマウス）に関しては、プラセボ処理マウスで、糖尿病発症率はワクチン接種後5週間で80%であるが、VacB（n=34）では12週後の発症率が79%である。リナグリブチンは激しいインスリン炎の進行を停止させないが（VacA；n=20）、糖尿病の発症を有意に遅延させる（プラセボ処理マウスでの5週間と比較して、フォローアップの8週目後に80%の発症率、p < 0.05）。誘発されるインスリン炎の激しさが弱い場合（VacB；n=16）、リナグリブチン処理はまた発症を遅延させベータ細胞機能を温存する。なぜならば、糖尿病発症率は14週間のフォローアップの間で62%を超えないからである（コントロールマウス（n=34）：14週目で発症率92%、p < 0.05）。FACS及びELISPOTは、島抗原特異的CD8 T細胞は高レベルのIFN- γ を発現し、その数はプラセボ及びリナグリブチン処理マウスで同じであることを示している。リナグリブチン処理グループでは、島のインス

1020304050

リン含有量は糖尿病発症後に部分的に温存される。調節性サイトカインIL-10の血清レベルはリナグリブチン処理マウスで有意にアップレギュレートされる。これらのデータは、DPP-4阻害剤はT細胞媒介免疫病発症を調節することができることを示唆する。リナグリブチンは、IFN- γ 産生T細胞数に影響を与えるので、DPP-4阻害はもっぱらサイトカイン誘発細胞死を緩和すると考えられる。

【0100】

DPP-IV阻害剤リナグリブチン及び天然GLP-1の併用皮下投与は、DIOラット（肥満モデル）で体重減少及び食欲抑制を誘発する

背景及び目的：リナグリブチンは、2型糖尿病治療のために承認されたジペプチジルペプチダーゼ(DPP)-IVである。DPP-IV阻害剤は体重に関しては中立的で、内因性インクレチンレベルの上昇はそれ自体では体重減少の促進には十分でないことを示唆している。しかしながら、グルカゴン様ペプチド(GLP)-1投与と組み合わせたDPP-IV阻害が体重に影響を与えるか否かは不明である。したがって、我々は、リナグリブチン及び天然GLP-1(7-36)の併用投与の体重への影響を正常体重ラット及び食餌誘発肥満(DIO)ラット(糖及び脂肪に富む食事を2週間与えた)の両方で評価し、GLP-1アナログ(リラグルチド)単独による影響と比較した。
10

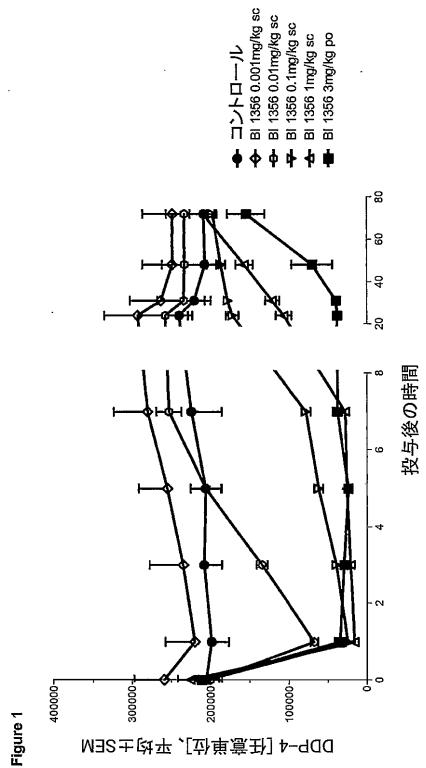
材料及び方法：正常体重及びDIOの雄スプラーグ-ドーリー(Sprague-Dawley)ラットをそれぞれ短期及び長期投薬実験で用いた。全ラットを個々の体重及び全身脂肪量にしたがって、治療グループに分類した。リナグリブチン+GLP-1併用治療は短期及び長期治療の両設定で評価し、単一療法及びベヒクルコントロールと比較した。リナグリブチン+GLP-1長期投与実験では、DIOラットに最初リナグリブチンを14日間与え、続いてGLP-1をさらに14日間リナグリブチンに加えた。比較のために、DIOラットをリラグルチド単一療法に28日間曝露した。全ての薬剤を1日2回皮下(s.c.)に投与した。
20

結果：短期リナグリブチン(0.1-0.5mg/kg)は正常体重ラットで夜間の食物摂取に影響を示さなかったが、GLP-1(0.2-0.4mg/kg)投与は食物摂取の速やかな抑制を引き起こした(ただしその影響はあまり大きくはなく短寿命であった)。興味深いことは、短期リナグリブチン+GLP-1併用治療及びリラグルチド(0.2mg/kg)単一療法は激しい食物摂取低下応答を誘発し、それぞれ3時間及び18時間持続した。リナグリブチン又はGLP-1単一療法による14日間の治療はDIOラットで全く影響を示さなかったが、さらに14日間のリナグリブチン(0.5mg/kg)+GLP-1(0.4mg/kg)併用による継続は、体重の持続的低下(-6.4±0.8%)及び食物嗜好の顕著な高まりを伴う高脂肪/高炭水化物食餌の摂取(-62±6.0%)を誘発した。比較すれば、長期リラグルチド(0.2mg/kg)治療は長時間持続する食物摂取低下応答を引き起こし、14日目及び28日目にそれぞれ-10.8±0.5%及び12.2±0.6%のウェイトロスを示した。リナグリブチン+GLP-1併用及びリラグルチド単一療法の抗肥満作用は腹部脂肪蓄積の顕著な減少を伴った。
30

結論：これらのデータは、リナグリブチン及びGLP-1による併用治療は、DIOラットで協調的に体重及び脂肪蓄積の減少(食欲抑制に密接に関連する作用)をもたらすことを示している。リナグリブチン及びGLP-1の同時投与(例えば各々は皮下に投与される)は、したがって肥満患者の体重と糖尿病の一体管理のための新規な治療原理として有望であり得る。
40

これらの作用は、特に肥満、過体重及び/又は糖尿病患者(例えば1型糖尿病、2型糖尿病又はLADA患者、特に2型糖尿病患者(前記は肥満又は過体重である))で、過体重又は肥満を治療する方法、体重及び/又は体脂肪を減少させる方法、及び/又は食欲を抑制する方法で、リナグリブチン及びGLP-1の同時投与(特に各々は皮下に投与される)の利用を支持することができる。

【図1】



フロントページの続き

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 クライン トマス

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 マルク ミハエル

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 国際公開第2010/092163 (WO, A1)

特表2010-524966 (JP, A)

米国特許第05120712 (US, A)

特表2008-536881 (JP, A)

特表2005-519059 (JP, A)

American Journal of Therapeutics, 2011年, Vol.18, pp.117-152

European Journal of Pharmacology, 2011年, Vol.650, pp.195-199

医薬品開発基礎講座XⅠ 薬剤製造法(下), 1974年, 初版第2刷, pp.619-621

薬理学, 1992年, 7刷, pp.12-14

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 38/26

A 61 K 31/522

A 61 P 3/04

A 61 K 45/00 - 45/08

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)