

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6224084号
(P6224084)

(45) 発行日 平成29年11月1日(2017.11.1)

(24) 登録日 平成29年10月13日(2017.10.13)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/522	(2006.01)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 13/00	(2006.01)
A 6 1 P 3/10	(2006.01)
A 6 1 K	31/522
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	13/00
A 6 1 P	3/10

請求項の数 16 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-512016 (P2015-512016)
(86) (22) 出願日	平成25年5月13日 (2013.5.13)
(65) 公表番号	特表2015-516456 (P2015-516456A)
(43) 公表日	平成27年6月11日 (2015.6.11)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/059831
(87) 國際公開番号	W02013/171167
(87) 國際公開日	平成25年11月21日 (2013.11.21)
審査請求日	平成28年5月13日 (2016.5.13)
(31) 優先権主張番号	12167953.4
(32) 優先日	平成24年5月14日 (2012.5.14)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	12170888.7
(32) 優先日	平成24年6月5日 (2012.6.5)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル 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
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

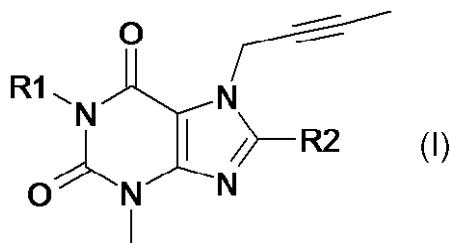
(54) 【発明の名称】糸球体上皮細胞関連障害及び／又はネフローゼ症候群の治療に用いるDPP-4阻害薬としてのキサンチン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ネフローゼ症候群の治療、並びに／或いは予防に用いる、
下記式(I)

【化 1】



10

(式中、R1は(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチルを表し、R2は3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イルを表す)
のDPP-4阻害薬

又はその医薬的に許容できる塩を含む医薬組成物

(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)であって、

ネフローゼ症候群が、微小変化群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)を包含するか又はそれらに起因するか又はそれらと関連する、医薬

20

組成物。

【請求項 2】

ネフローゼ症候群の治療に用いる、請求項 1 に記載のDPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)を含む医薬組成物(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)。

【請求項 3】

前記ネフローゼ症候群が、微小変化群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を包含するか又はそれらに起因するか又はそれらと関連する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

10

前記ネフローゼ症候群が原発性又は続発性である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ネフローゼ症候群が従来の療法(例えばコルチコステロイド療法)に抵抗性であるか又は不応性である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

微小変化群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、並びに/或いは予防に用いる、請求項 1 に記載のDPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)を含む医薬組成物(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)。

20

【請求項 7】

微小変化群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)の治療及び/又は予防に用いる、請求項 1 に記載のDPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)を含む医薬組成物(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)。

【請求項 8】

膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)の治療及び/又は予防に用いる、請求項 1 に記載のDPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)を含む医薬組成物(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)。

【請求項 9】

30

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療及び/又は予防に用いる、請求項 1 に記載のDPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)を含む医薬組成物(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)。

【請求項 10】

前記患者が1型若しくは2型糖尿病又はLADAを含む糖尿病を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記患者が2型糖尿病を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記患者が非糖尿病患者である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

40

前記患者が腎機能に障害がある(例えば腎不全を有する)並びに/或いは腎症及び/又はアルブミン尿を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記1種以上の他の活性薬には、ネフローゼ症候群の治療に適応とされる活性物質、例えばコルチコステロイド(例えばプレドニゾン又はプレドニゾロン)、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬ARB)、例えばテルミサルタン等、シクロホスファミド、シクロスボリン、及び/又は抗凝固薬から選択される活性物質が含まれる、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記DPP-4阻害薬が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

50

-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ビペリジン-1-イル)-キサンチンである、請求項1～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

ネフローゼ症候群は、タンパク尿、浮腫、低アルブミン血症、高脂血症及び任意的に(時には)高血圧症で特徴付けられる、請求項1～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

10

本発明は、糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病(podocytopathy)、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change disease)(MCD、例えば微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、及び/又はそれと関係があるか若しくは関連する疾患の治療、予防並びに/或いはそのリスク又は可能性の低減に用いる特定DDP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)、該活性成分を含む医薬組成物及び組み合わせ、並びにその特定の治療的使用に関する。

さらに、本発明は、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷の治療、予防及び/又はそのリスクの低減、並びに/或いは糸球体上皮細胞及び/又はその機能の保護、保存、改善、修復又は再生に用いる特定DDP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

20

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を含めて、一次又は二次的原因のネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)の治療、予防並びに/或いはそのリスクの低減に用いる特定DDP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、ネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに/或いはそのリスクの低減に用いる特定DDP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

30

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに/或いはそのリスクの低減に用いる特定DDP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病及び/又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び/又は予防に用いる特定DDP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

40

さらに、本発明は、ネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎

50

炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

【0002】

さらに、本発明は、その必要がある患者(特にヒト患者)におけるネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに／或いはその可能性又はリスクの低減方法であって、有効量の特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン)を患者に投与する工程(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)を含む方法に関する。

さらに、本発明は、その必要がある患者(特にヒト患者)における微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに／或いはその可能性又はリスクの低減方法であって、有効量の特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン)を患者に投与する工程(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)を含む方法に関する。

さらに、本発明は、腎症(糖尿病性腎症)を患っている患者(特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者)における腎臓保護並びに／或いはアルブミン尿の治療、予防及び／又はその進行の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、及び／又は任意に1種以上の他の活性薬、例えば1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、任意にACE阻害薬及び／又はARBと併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、腎症(糖尿病性腎症)及び／又はアルブミン尿を患っている患者(特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者)における腎臓保護並びに／或いは糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防、そのリスクの低減及び／又はその発症の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬、例えば1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、並びに／或いは任意にACE阻害薬及び／又はARBと併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特に糖尿病性腎症を患っている糖尿病、特に2型糖尿病

10

20

30

40

50

を有するヒト患者)における腎臓保護並びに/或いはアルブミン尿の治療、予防及び/又はその進行の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬、例えば1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、並びに/或いは任意にACE阻害薬及び/又はARBと併用してよい)に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

糸球体上皮細胞機能障害及び糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷は、種々の原発性又は続発性タンパク尿性糸球体疾患、例えば微小変化型ネフローゼ症候群(例えば微小変化型腎症、又はステロイドホルモン不応性微小変化型腎症等)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)及び膜性腎症(例えば膜性糸球体腎炎等)の顕著な特徴である。これらの疾患はネフローゼ症候群として存在し得る。これはタンパク尿(典型的に $>3\text{g}/\text{日}$ 、又は24時間当たり 1.73m^2 毎に $>3.5\text{g}$)、浮腫(体重増加と関連し得る)、低アルブミン血症(典型的にアルブミンレベル $2.5\text{g}/\text{dL}$)、高脂血症(例えば高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、又は混合型高脂血症の両者、特に高コレステロール血症、主にLDLが上昇し、一般的に同時にVLDLが上昇)及び任意的に(時には)高血圧症を特徴とする。脂肪尿が起こることもあるが、これはネフローゼ症候群の診断に必須ではない。低分画ナトリウム排泄率によって低ナトリウム血症が起こることもある。

【0004】

糸球体上皮細胞への損傷はタンパク尿をもたらし、進行性腎疾患に至ることが多い。糸球体上皮細胞は、修復及び/又は再生能力が限られているので、糸球体上皮細胞損傷の程度は、糖尿病性腎症及び他の一般的の原因の末期腎疾患の主な予後決定要因である。従って糸球体上皮細胞損傷の予防又は制限並びに/或いは糸球体上皮細胞修復又は再生の促進を目的とする療法は主要の潜在的な臨床的及び経済的利益を有する。グルココルチコステロイド(例えばプレドニゾン、プレドニゾロン)、シクロホスファミド、シクロスルホリン、リツキシマブ及びカルシニューリン拮抗薬を含め、多くの現在の療法は糸球体上皮細胞に何らかの効果を及ぼす。しかしながらネフローゼ症候群の状態は従来の療法、例えばステロイド治療に抵抗性又は不応性(再発性)であるか又はそのようになる。さらに、これらの従来の薬剤の非特異的性質は望ましくない全身性有害作用をもたらす可能性がある。

適切な療法でタンパク排泄を制御できなければ、これらの疾患は末期腎疾患に進行することが多い。これは特にステロイドホルモン不応性微小変化型腎症及び巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に対して真実である。「普通の」(ステロイド感受性)微小変化型腎症は一般的にステロイドによる治療によく反応する。しかしながら、ステロイドホルモン不応性微小変化型腎症及び巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)では、今日利用できる有効な治療がない臨床環境のままである。

ネフローゼ症候群は多くの原因を有し、原発性ネフローゼ症候群と呼ばれる腎臓に限定された疾患の結果であるか、又は続発性ネフローゼ症候群と呼ばれる腎臓と体の他の部分を冒す状態のどちらかであり得る。

【0005】

原発性ネフローゼ症候群：

ネフローゼ症候群の一次原因は通常、組織学によって表現され、すなわち微小変化型腎症等の微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)は子供のネフローゼ症候群の最も普通の原因であり、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)及び膜性糸球体腎炎、例えば膜性腎症(MN)等は大人のネフローゼ症候群の最も普通の原因である。

それらは「除外診断」であると考えられ、すなわちそれらは二次原因が除外された後にのみ診断される。

続発性ネフローゼ症候群：

ネフローゼ症候群の二次原因は一次原因と同じ組織学的パターンを有するが、封入体等の二次原因を示唆するいくつかの差異を示し得る。それらは通常、根本原因によって表現される。

10

20

30

40

50

下記組織学的パターンによる二次原因：

膜性腎症(MN)：

- B型肝炎 & C型肝炎
- シエーグレン症候群
- 全身性エリテマトーデス(SLE)
- 糖尿病
- サルコイドーシス
- 薬物(コルチコステロイド、金、静脈内ヘロイン)
- 悪性腫瘍(癌)
- 細菌感染、例えばハンセン病 & 梅毒
- 原虫感染、例えばマラリア

10

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)：

- 高血圧性腎硬化症
- HIV
- 肥満症
- 腎臓喪失

微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)：

- 高齢者における薬物、特にNSAID
- 悪性腫瘍、特にホジキンリンパ腫
- 白血病

20

従って、本発明の意味の範囲内のネフローゼ症候群は微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を包含するか又はそれらに起因するか又はそれらと関連する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の概要

本発明は、糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、並びに/或いはそれと関係があるか又は関連する疾患の治療、予防並びに/或いはそのリスク又は可能性の低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)、該活性成分を含む医薬組成物及び組み合わせ、並びにその特定の治療的使用に関する。

30

さらに、本発明は、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷の治療、予防及び/又はそのリスクの低減、並びに/或いは糸球体上皮細胞及び/又はそれらの機能の保護、保存、改善又は再生に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を含め、一次若しくは二次原因のネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)の治療、予防及び/又はそのリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

40

さらに、本発明は、ネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防及び/又はそのリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併

50

用してよい)に関する。

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防及び／又はそのリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、ネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

【0007】

さらに、本発明は、それが必要な患者(特にヒト患者)におけるネフローゼ症候群(例えばステロイド抵抗性又はステロイド不応性ネフローゼ症候群を含めて)、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに／或いはその可能性又はリスクの低減方法であって、有効量の特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)を患者に投与する工程(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)を含む方法に関する。

さらに、本発明は、それが必要な患者(特にヒト患者)における微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに／或いはその可能性又はリスクの低減方法であって、有効量の特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)を患者に投与する工程(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)を含む方法に関する。

さらに、本発明は、腎症(糖尿病性腎症)を患っている患者(特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者)における腎臓保護並びに／或いはアルブミン尿の治療、予防、その発

10

20

30

40

50

症の遅延及び／又はその進行の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、及び／又は任意に1種以上の他の活性薬、例えば1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、任意にACE阻害薬及び／又はARBと併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、腎症(糖尿病性腎症)及び／又はアルブミン尿を患っている患者(特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者)における腎臓保護並びに／或いは糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防、そのリスクの低減及び／又はその発症の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬、例えば1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、並びに／或いは任意にACE阻害薬及び／又はARBと併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特に糖尿病性腎症を患っている糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者)における腎臓保護並びに／或いはアルブミン尿の治療、予防、その発症の遅延及び／又はその進行の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬、例えば1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、並びに／或いは任意にACE阻害薬及び／又はARBと併用してよい)に関する。

【0008】

さらに、本発明は、2型糖尿病患者の糖尿病性腎症、特に上昇した血清クレアチニン及びタンパク尿(>300mg/日)を有する糖尿病性腎症の治療に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、特に糖尿病性腎症(例えば初期糖尿病性腎症)を有する2型糖尿病患者におけるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬療法及び／又はアンジオテンシンII受容体遮断ARB療法に加えてアルブミン尿又は糖尿病性腎症の治療又は低減に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者、例えば初期糖尿病性腎症を有する2型糖尿病患者、特にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び／又はアンジオテンシンII受容体遮断薬ARBによる(例えば以前又は継続中の)治療中の患者、例えばアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び／又はアンジオテンシンII受容体遮断薬ARBによる治療にもかかわらずアルブミン尿のコントロールが不十分な患者におけるアルブミン尿(ミクロ又はマクロアルブミン尿)又は糖尿病性腎症の治療、予防、そのリスクの低減、発症の遅延又は進行の減速方法に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関し、特に前記方法は、DPP-4阻害薬をアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び／又はアンジオテンシンII受容体遮断薬ARBと共に患者に投与する工程を含む。

【0009】

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者における腎臓の病的状態の予防、そのリスク若しくは可能性の低減又は発症の遅延又は進行の減速並びに／或いは死亡率の低減に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に、例えばARB又はACE阻害薬を含め、1種以上の他の活性薬と共に、例えばACEi又はARBを用いた追加の標準的背景療法の有無にかかわらず)に関する。

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者におけるミクロ若しくはマクロアルブミン尿、慢性腎疾患(CKD)、CKDの悪化、及び／又は急性腎不全の予防、そのリスクの低減又は発症若しくは進行の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

10

20

30

40

50

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者におけるミクロ若しくはマクロアルブミン尿の発症若しくは進行、慢性腎疾患(CKD)の発症、CKDの悪化、急性腎不全の発症及び/又は死亡のリスクの低減又は遅延に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者、特に初期糖尿病性腎症を有する2型糖尿病患者、特にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)による(例えは以前又は継続中の)治療中の患者、例えはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)による治療にもかかわらずアルブミン尿のコントロールが不十分な患者におけるミクロ若しくはマクロアルブミン尿、慢性腎疾患(CKD)、CKDの悪化、及び/又は急性腎不全の予防、そのリスクの低減又は発症若しくは進行の遅延方法に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関し、特に前記方法は、DPP-4阻害薬をアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)と共に患者に投与する工程を含む。

【0010】

さらに、本発明は、特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者；例えは腎臓及び/又は心血管の病歴及び/又は薬物治療を有する患者(特に糖尿病患者、特に2型糖尿病患者)、例えは糖尿病性腎症、大血管疾患(例えは冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧症)、微小血管疾患(例えは糖尿病性腎症、ニューロパチー、網膜症)、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、高血圧症を有する患者、元喫煙者若しくは現喫煙者、並びに/或いはアセチルサリチル酸、高血圧治療薬及び/又は高脂血症治療薬物治療中、例えはアセチルサリチル酸、ACE阻害薬、ARB、遮断薬、カルシウム拮抗薬若しくは利尿薬、又はその組み合わせによる(以前又は継続中の)治療中、並びに/或いはフィブロート、ナイアシン若しくはスタチン、又はその組み合わせによる(以前又は継続中の)治療中の患者における腎臓の病的状態の予防、そのリスクの低減又は発症の遅延又は進行の減速並びに/或いは死亡率の低減、例えはミクロ若しくはマクロアルブミン尿の発症若しくは進行、慢性腎疾患(CKD)の発症、CKDの悪化、及び/又は急性腎不全の発症並びに/或いは死亡の予防、低減又は遅延に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬、例えは1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、並びに/或いは任意に1種以上のさらなる活性薬、例えは1種以上の抗血小板薬、高血圧治療薬及び/又は高脂血症治療薬等と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者における腎臓の病的状態の予防、そのリスクの低減又はその発症の遅延又はその進行の減速並びに/或いは死亡率の低減、例えはミクロ若しくはマクロアルブミン尿の発症若しくは進行、慢性腎疾患(CKD)の発症、CKDの悪化、及び/又は急性腎不全の発症並びに/或いは死亡の予防、低減又は遅延に用いるか、並びに/或いは

特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者；

例えは糖尿病性腎症を有する(追加の標準的背景療法、例えはACEi又はARBを用いた療法の有無にかかわらず)患者、例えは年齢が 65歳で典型的に長期糖尿病持続期間(>5年)、腎機能低下(例えは軽度(60 ~ < 90のeGFR ml/分/1.73m²)又は中等度(30 ~ < 60のeGFR ml/分/1.73m²)の腎機能低下)及び/又はより高いベースラインのUACR(例えは進行段階のミクロ又はマクロアルブミン尿)を有する脆弱性糖尿病性腎症患者等におけるアルブミン尿(ミクロ若しくはマクロアルブミン尿)又は糖尿病性腎症の治療、低減、予防、そのリスクの低減、発症の遅延又は進行の減速に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬、例えは1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、並びに/或いは任意に1種以上のさらなる活性薬、例えは1種以上の抗血小板薬、高血圧治療薬及び/又は高脂血症治療薬等と併用してよい)に関する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】リナグリプチン、エナラプリル又はビヒクリ治療糖尿病db/dbマウス及び健康な

10

20

30

40

50

対照マウスにおける糸球体上皮細胞完全性のマーカーとしてのポドカリキシンの発現を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の詳細な説明

本発明の範囲内では、今や本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)並びに任意に、本明細書の定義どおりの1種以上の他の活性薬と併用してよい当該DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン)の本発明による医薬組み合わせ、組成物、使用又は方法は、それらを本発明の目的及び/又は本明細書に記載の必要性の1つ以上を満たすことに適応させる特性を有することが分かった。

DPP-4は、T細胞活性化及び免疫調節に役割を果たすT細胞抗原であるCD26と類似している。さらに、選択的DPP-4阻害薬であるリナグリブチンはさらに本発明の目的にふさわしく、特定の抗酸化及び/又は抗炎症特徴を有する。

さらに、ヒト腎臓からのサンプルは、タンパク尿ヒト疾患(例えば糖尿病性腎症又はネフローゼ症候群等)が糸球体DPP-4の上方制御を特徴とするようであることを示す。

リナグリブチンは糸球体上皮細胞(腎臓の濾過の完全性に不可欠である腎臓特異性細胞集団である)に対して陽性効果を有する。リナグリブチンはポドカリキシン(糸球体上皮細胞の細胞外接触タンパク質)の喪失を代償するか又は遅延させる。典型的に、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群は、完全な糸球体上皮細胞タンパク質の減少を特徴とする。従って、リナグリブチンは、その必要がある(ヒト)患者(糖尿病(例えば2型糖尿病)を有していても有していないなくてもよく、例えば血糖コントロールとは無関係又は血糖コントロールが及ばない等)における例えば該状態及び/又は関連疾患の治療、予防、保護、そのリスクの低減、発症の遅延及び/又は進行の減速等の治療及び/又は予防に役立つ。

従って、本発明は、糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、並びに/或いはそれと関係があるか又は関連する疾患の治療、予防並びに/或いはそのリスクの低減に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、及び/又はポドサイト病、並びに/或いはそれと関係があるか又は関連する疾患の治療、予防並びに/或いはそのリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、ネフローゼ症候群の治療、予防又はその可能性若しくはリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)の治療、予防又はその可能性若しくはリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)の治療、予防又はその可能性若しくはリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防又はその可能性若しくはリスクの低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を含め、糸球体上皮細胞関連障害及び/又はネフロ

10

20

30

40

50

一ゼ症候群を有するか又はそのリスクがある患者における死亡率、罹患率、入院の持続期間若しくは頻度の低減に用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、2型糖尿病患者の糖尿病性腎症、特に上昇した血清クレアチニン及びタンパク尿(>300mg/日)を有する糖尿病性腎症の治療に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、特に初期糖尿病性腎症を有する2型糖尿病患者におけるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬療法及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断(ARB)療法に加えてアルブミン尿又は糖尿病性腎症の治療又は低減に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。 10

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者、特に初期糖尿病性腎症を有する2型糖尿病患者、特にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)による療法にもかかわらずアルブミン尿のコントロールが不十分な患者におけるアルブミン尿(ミクロ又はマクロアルブミン尿)又は糖尿病性腎症の治療、予防、そのリスクの低減、発症の遅延又は進行の減速方法に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関し、特に前記方法は、DPP-4阻害薬をアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)と共に患者に投与する工程を含む。

【0013】

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者における腎臓の病的状態の予防、そのリスクの低減又は発症の遅延又は進行の減速並びに/或いは死亡率の低減に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬、例えばARB又はACE阻害薬を含めて)に関する。 20

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者におけるミクロ若しくはマクロアルブミン尿、慢性腎疾患(CKD)、CKDの悪化、及び/又は急性腎不全の予防、そのリスクの低減又は発症若しくは進行の遅延に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者におけるミクロ若しくはマクロアルブミン尿の発症若しくは進行、慢性腎疾患(CKD)の発症、CKDの悪化、急性腎不全の発症及び/又は死亡のリスクの低減又は遅延に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。 30

さらに、本発明は、好ましくは2型糖尿病患者、特に初期糖尿病性腎症を有する2型糖尿病患者、特にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)による治療にもかかわらずアルブミン尿のコントロールが不十分な患者におけるミクロ若しくはマクロアルブミン尿、慢性腎疾患(CKD)、CKDの悪化、及び/又は急性腎不全の予防、そのリスクの低減又は発症若しくは進行の遅延方法に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリプチン(任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関し、特に前記方法は、DPP-4阻害薬をアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び/又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)と共に患者に投与する工程を含む。

【0014】

さらに、本発明は、特に糖尿病、特に2型糖尿病を有するヒト患者；例えば腎臓及び/又は心血管の病歴及び/又は薬物治療を有する患者(特に糖尿病患者、特に2型糖尿病患者)、例えば糖尿病性腎症、大血管疾患(例えば冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧症)、微小血管疾患(例えば糖尿病性腎症、ニューロパチー、網膜症)、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、高血圧症を有する患者、元喫煙者若しくは現喫煙者、並びに/或いはアセチルサリチル酸、高血圧治療薬及び/又は高脂血症治療薬物治療中、例えばアセチルサリチル酸、ACE阻害薬、ARB、遮断薬、カルシウム拮抗薬若しくは利尿薬、又はその組み合わせによる(継続中の)治療中、並びに/或いはフィブロート、ナイアシン若しくはスタチン、又はその組み合わせによる(継続中の)治療中の患者における腎臓の病的状態の予防、そのリスクの低減又は発症の遅延又は進行の減速並びに/或いは死亡率の低 40

減、例えばミクロ若しくはマクロアルブミン尿の発症若しくは進行、慢性腎疾患(CKD)の発症、CKDの悪化、及び／又は急性腎不全の発症並びに／或いは死亡の予防、低減又は遅延に用いる特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(任意に1種以上の他の活性薬、例えば1種以上の抗糖尿病薬等と併用してよく、並びに／或いは任意に1種以上のさらなる活性薬、例えば1種以上の抗血小板薬、高血圧治療薬及び／又は高脂血症治療薬等と併用してよい)に関する。

本発明はさらに、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を含め、糸球体上皮細胞関連障害及び／又はネフローゼ症候群を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)における代謝疾患、特に糖尿病、特に2型糖尿病、及び／又はそれに関係がある状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び／又は予防に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリブチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)を提供する。

【0015】

本発明の療法の影響を受けやすい代謝障害又は疾患の例としては、限定するものではないが、1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、高血糖、食後高血糖、吸収後高血糖、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、過体重、肥満症、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高非エステル型脂肪酸血症(hyperNEFA-emia)、食後脂肪血症、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害、骨粗しょう症、慢性全身性炎症、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、網膜症、ニューロパチー、腎症、ネフローゼ症候群、多嚢胞性卵巣症候群、及び／又は代謝症候群が挙げられる。

本発明は、その必要がある患者(例えば本明細書に記載の患者、例えば糖尿病を有するヒト患者)、及び／又は

特に糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者(特にヒト患者)において、

さらに下記方法：

- 代謝障害又は疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、高血糖、食後高血糖、吸収後高血糖、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、過体重、肥満症、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高非エステル型脂肪酸血症、食後脂肪血症、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害、骨粗しょう症、慢性全身性炎症、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、網膜症、ニューロパチー、腎症、ネフローゼ症候群、多嚢胞性卵巣症候群、及び／又は代謝症候群等の予防、進行の減速、発症の遅延又は治療；

- 血糖コントロールの改善及び／又は維持並びに／或い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の低減、或いは治療にもかかわらず血糖コントロールの悪化若しくは低下、インスリン療法の必要性又はHbA1c上昇の予防、リスクの低減、進行の減速、発生の遅延又は治療；

- 前糖尿病、耐糖能障害(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、インスリン抵抗性及び／又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、減速、発生の遅延又は逆転；

- 糖尿病合併症、例えば微小血管性及び大血管性疾患、例えば腎症、ミクロ又はマクロアルブミン尿、タンパク尿、ネフローゼ症候群、網膜症、白内障、ニューロパチー、学習又は記憶障害、神経変性又は認知障害、心血管又は脳血管疾患、組織虚血、糖尿病性足病変又は潰瘍、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、内皮機能障害、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症、心不全、心拍障害、血管再狭窄、及び／又は脳卒中等の予防、リスクの低減、進行の減速、発症の遅延又は治療；

- 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低減或いは体重及び

10

20

30

40

50

/ 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の予防或いは体重及び / 又は体脂肪及び / 又は肝脂肪及び / 又は筋細胞内脂肪の低減の促進；

- 脾臓 細胞の変性及び / 又は脾臓 細胞の機能性低下の予防、減速、発生の遅延又は治療並びに / 或いは脾臓 細胞の機能性の改善、保存及び / 又は回復並びに / 或いは脾臓のインスリン分泌の機能性の刺激及び / 又は回復又は保護；

- 非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD) (脂肪肝を含めて)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び / 又は肝線維症の予防、減速、発症の遅延又は治療(例えば脂肪肝、(肝)炎症及び / 又は肝脂肪の異常蓄積の予防、進行の減速、発症の遅延、減弱、治療又は逆転)；

- 従来の抗糖尿病単剤又は併用療法に失敗した2型糖尿病の予防、進行の減速、発症の遅延又は治療；

- 十分な治療効果のために必要な従来の抗糖尿病薬物治療の用量低減の達成；

- 従来の抗糖尿病薬物治療と関連する有害作用(例えば低血糖又は体重増加)のリスクの低減；及び / 又は

- インスリン感受性の維持及び / 又は改善並びに / 或いは高インスリン血症及び / 又はインスリン抵抗性の治療又は予防

方法の少なくとも1つに用いる特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン、任意に1種以上の他の活性薬と併用してよい)に関する。

一実施形態では、本明細書に記載の糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び / 又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか又はそのリスクがある患者は糖尿病患者である。

別の実施形態では、本明細書に記載の糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び / 又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の患者は非糖尿病患者である。

さらなる実施形態では、本明細書に記載の患者は糖尿病(例えば1型若しくは2型糖尿病又はLADA、特に2型糖尿病)を有する対象である。

特に、本発明の範囲内の対象は、ヒト、例えばヒト子供、ヒト青年、特にヒト成人であつてよい。

従って、特定の実施形態では、本発明の意味の範囲内の好ましいDPP-4阻害薬はリナグリプチンである。

本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン)を含み、任意に1種以上の他の活性薬と一緒に含んでよいこれらの療法(治療又は予防)に用いる医薬組成物又は組み合わせをも企図される。

さらに、本発明は、本明細書に記載どおりの療法(治療又は予防)に用いる、任意に1又は2種以上のさらなる活性薬と併用してよい特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン)(それぞれ本明細書の定義どおり)に関する。

さらに、本発明は、本発明の治療及び / 又は予防目的に適した医薬組成物を調製するための、任意に1又は2種以上のさらなる活性薬と併用してよい特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン)(それぞれ本明細書の定義どおり)の使用に関する。

さらに、本発明は、本明細書に記載の治療(治療又は予防)方法であって、治療が必要な患者に有効量の特定DPP-4阻害薬(好ましくはリナグリプチン)と、任意に、1種以上の他の活性薬又は治療薬とを(それぞれ本明細書の定義どおり)投与する工程を含む方法に関する。

本発明の他の態様は、上記及び下記所見(実施例及び特許請求の範囲を含めて)から当業者には明白になる。

本発明の態様、特に医薬化合物、組成物、組み合わせ、方法及び使用は、任意に、前述及び後述の定義どおりの1種以上の他の活性薬と併用してよい、特定DPP-4阻害薬(好まし

くはリナグリプチン)に関係する。

【0016】

2型糖尿病は、血漿グルコースレベルを正常範囲に維持するために必要な要求を満たさない結果によるインスリン抵抗性及びインスリン分泌障害という二重の内分泌作用を伴う複雑な病態生理から生じる一般的な慢性かつ進行性の疾患である。これは慢性高血糖とその関連微小血管及び大血管合併症又は慢性障害、例えば糖尿病性腎症、網膜症又はニューロパチー、又は大血管(例えば心血管又は脳血管)合併症をもたらす。血管疾患構成要素は重要な役割を果たすが、糖尿病関連障害のスペクトルの唯一の因子ではない。高頻度の合併症は、平均余命の著しい減少につながる。糖尿病は現在、糖尿病誘発合併症のため工業化社会で成人発症性失明、腎不全、及び切断術の最多原因であり、糖尿病により心血管疾患リスクが2~5倍上昇する。

さらに、糖尿病(特に2型糖尿病)は肥満症と共に相間することが多く、これらの2つの状態が組み合わざって特に複雑な治療上の課題を課す。インスリン抵抗性への肥満の影響のため、前糖尿病、代謝症候群又は糖尿病の過体重若しくは肥満個体では減量とその維持が重要な治療目的である。2型糖尿病対象の減量は、インスリン抵抗性の低減、糖血症及び脂肪血症の程度改善、並びに血圧低下と関連することが研究で実証されている。長期にわたる減量の維持は、血糖コントロールを改善し、糖尿病合併症を予防すると考えられる(例えば心血管疾患又はイベントのリスク低減)。従って、体重減少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、減量し、その減らした体重を維持することが一般的な非糖尿病集団よりずっと困難である。

過体重は、個体が $25\text{kg}/\text{m}^2$ より大きく、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の肥満度指数(BMI)を有する状態と定義し得る。用語「過体重」及び「肥満気味」は互換的に使用される。

肥満は、個体が $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIを有する状態とも定義し得る。WHOの定義によれば、肥満という用語は以下のように分類し得る: クラスI肥満は、BMIが $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であるが、 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の状態であり; クラスII肥満は、BMIが $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であるが、 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の状態であり; クラスIII肥満(極度の肥満)は、BMIが $40\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の状態である。肥満は、例えば内臓肥満又は腹部肥満を包含し得る。

内臓肥満は、ウエスト・ヒップ比が男性では1.0以上、女性では0.8以上である状態と定義し得る。それはインスリン抵抗性及び前糖尿病の発症のリスクを規定する。

腹部肥満は通常は腹囲が男性では > 40 インチ又は102cm、女性では > 35 インチ又は94cmの状態と定義し得る。日本の民族性又は日本の患者に関しては、腹部肥満は男性では腹囲85cm、女性では腹囲90cmと定義し得る(例えば日本国の大代謝症候群診断調査委員会参照)。

【0017】

2型糖尿病の治療は典型的に食事制限と運動から始まり、その後に経口抗糖尿病単剤療法が続き、従来の単剤療法は最初は一部の患者で血糖をコントロールし得るが、高い二次的失敗率を伴う。単一薬剤では長期治療中持続できない血糖減少を果たすために複数の薬物を併用することによって、少なくとも一部の患者では、限られた期間、血糖コントロールを維持するための単一薬剤療法の限界を克服することができる。利用可能データは、ほとんどの2型糖尿病患者において現在の単剤療法は失敗し、複数薬物療法を必要とするであろうという結論を支持する。

しかし、2型糖尿病は進行性疾患なので、血糖値を長期間安定して維持することは非常に困難であるため、従来の併用療法に良い初期反応を示した患者でさえ、最終的には投与量の増加又はインスリンを用いたさらなる治療を必要とするであろう。既存の併用療法は血糖コントロールを促す可能性を有するが、限界がないわけではない(特に長期効力に関して)。さらに、伝統的療法は、それらの効力及び許容性を損ない得る低血糖又は体重増加等の副作用のリスク上昇を示し得る。

従って、多くの患者では、これらの既存薬物治療は、治療にもかかわらず代謝コントロールの進行的悪化をもたらし、特に長期にわたって代謝状態を十分にコントロールせず、

10

20

30

40

50

ひいては従来の経口及び／又は非経口抗糖尿病薬物治療にもかかわらず不十分な血糖コントロールの糖尿病を含め、進行した進行型又は後期2型糖尿病における血糖コントロールの達成及び維持に失敗する。

従って、高血糖の集中治療は慢性障害の発生率を低減できるが、部分的には従来の抗高血糖療法の長期効力の限界、耐容性及び投与の不便さのため、多くの糖尿病患者はいまだに治療が不十分なままである。

さらに、肥満、過体重又は体重増加(例えば一部の従来の抗糖尿病薬物治療の副作用又は有害作用として)は、糖尿病及びその微小血管又は大血管合併症の治療をさらに複雑にする。

この高い発生率の治療失敗は、糖尿病患者における高率の長期高血糖関連合併症又は慢性障害(微小血管及び大血管合併症、例えば糖尿病性腎症、網膜症若しくはニューロパチー等、又は脳血管若しくは心血管合併症、例えば心筋梗塞、脳卒中若しくは血管性死亡若しくは罹患を含めて)への主誘因である。 10

【0018】

療法(例えば第1若しくは第2ライン、及び／又は単剤若しくは(初期若しくは追加)併用療法)で従来使用されている経口抗糖尿病薬としては、限定するものではないが、メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド系薬剤及び グルコシダーゼ阻害薬が挙げられる。

療法(例えば第1若しくは第2ライン、及び／又は単剤若しくは(初期若しくは追加)併用療法)で従来使用されている非経口(典型的に注射される)抗糖尿病薬としては、限定するものではないが、GLP-1又はGLP-1類似体、及びインスリン又はインスリン類似体が挙げられる。 20

しかしながら、これらの従来の抗糖尿病薬又は抗高血糖薬は種々の有害作用と関連し得る。例えば、メトホルミンは乳酸アシドーシス又は胃腸への副作用を伴うことがあり；スルホニル尿素、グリニド系薬剤及びインスリン又はインスリン類似体は低血糖及び体重増加を伴うことがあり；チアゾリジンジオンは浮腫、骨折、体重増加及び心不全／心臓への作用を伴うことがあり； グルコシダーゼ遮断薬及びGLP-1又はGLP-1類似体は胃腸への有害作用(例えば胃腸障害、鼓腸若しくは下痢、又は恶心若しくは嘔吐)を伴う恐れがある。

従って、当技術分野では、有効、安全かつ耐容性の抗糖尿病療法を提供することが要望されている。 30

さらに、2型糖尿病の療法の範囲内では、例えば持続性の治療利益を達成するため、効率的に状態を治療し、該状態に固有の合併症を回避し、かつ疾患の進行を遅延させることが必要である。

さらに、糖尿病の進行段階で見られることが多い長期合併症を予防するのみならず、腎障害等の合併症を発症しているか又は発症するリスクがある当該糖尿病患者の治療選択肢でもある糖尿病治療が未だに要望されている。

さらに、従来の抗糖尿病療法と関連する有害作用のリスクの予防又は低減を提供することが未だに必要である。

【0019】

CD26としても知られる酵素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いくつかのタンパク質のN末端からのジペプチドの開裂をもたらすことが知られているセリンプロテアーゼである。この特性のため、DPP-4阻害薬は、ペプチドGLP-1を含めた生理活性ペプチドの血漿レベルに干渉するので、糖尿病の治療に有望な薬物であると考えられる。 40

例えば、DPP-4阻害薬及びそれらの使用は、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 2007/128724、WO 2007/128761、又はWO 2009/121945に開示されている。 50

【0020】

糖尿病治療のモニタリングにおいて、ヘモグロビンB鎖の非酵素的糖化の産物、HbA1c値は非常に重要である。その形成は本質的に血糖値及び赤血球の寿命によって決まるので、「血糖記憶」という意味でHbA1cは先行する4~12週間の平均血糖値を反映する。より集中的な糖尿病治療によって長期にわたってHbA1cレベルがよくコントロールされている(すなわちサンプル中に<6.5%の総ヘモグロビン)糖尿病患者は、糖尿病性細小血管症からかなりよく保護されている。糖尿病に利用可能な治療は、1.0~1.5%程度のHbA1cレベルの平均的改善を糖尿病患者に与えることができる。このHbA1Cレベル低減は、<7.0%、好ましくは<6.5%、さらに好ましくは<6%のHbA1cという所望の目標範囲にするためには全ての糖尿病患者にとって十分なわけではない。

10

本発明の意味の範囲内では、不適切又は不十分な血糖コントロールは、特に患者が6.5超え、特に7.0超え、なおさらには7.5超え、特に8%超えのHbA1c値を示す状態を意味する。血糖コントロールが不適切又は不十分な患者の実施形態としては、限定するものではないが、7.5~10%(又は、別の実施形態では、7.5~11%)のHbA1c値を有する患者が挙げられる。不適切にコントロールされた患者の特別な下位概念の実施形態は、血糖コントロールが不十分な患者を指し、限定するものではないが、9%のHbA1c値を有する患者が挙げられる。

血糖コントロールの範囲内で、HbA1cレベルの改善に加えて、2型糖尿病患者に推奨される他の治療目標は、空腹時血漿グルコース(FPG)及び食後血漿グルコース(PPG)レベルの正常又はできる限り正常近くへの改善である。食前(空腹時)血漿グルコースの推奨される所望の目標範囲は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。

20

【0021】

一実施形態では、本発明の意味の範囲内の糖尿病患者には、以前に抗糖尿病薬で治療したことがない患者(薬物未投与患者)が含まれる。従って、一実施形態では、本明細書に記載の療法を未投与患者に使用し得る。別の実施形態では、本発明の意味の範囲内の糖尿病患者には、進行型又は後期2型糖尿病患者(従来の抗糖尿病療法に失敗した患者を含めて)、例えば本明細書に記載の1又は2種以上の従来の経口及び/又は非経口糖尿病薬に対して血糖コントロールが不適切な患者、例えばメトホルミン、チアゾリジンジオン(特にピオグリタゾン)、スルホニル尿素、グリニド、GLP-1若しくはGLP-1類似体、インスリン若しくはインスリン類似体、又はグルコシダーゼ阻害薬による(単剤)療法にもかかわらず、又はメトホルミン/スルホニル尿素、メトホルミン/チアゾリジンジオン(特にピオグリタゾン)、スルホニル尿素/グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾン/スルホニル尿素、メトホルミン/インスリン、ピオグリタゾン/インスリン又はスルホニル尿素/インスリンによる2種併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な患者等が含まれる。従って、一実施形態では、本明細書に記載の療法は、例えば本明細書に記載の従来の経口及び/又は非経口抗糖尿病単剤又は2種若しくは3種併用薬物による治療を経験した患者に使用してよい。

30

【0022】

本発明の意味の範囲内の糖尿病患者のさらなる実施形態は、下記患者を含め、メトホルミン療法に不適格な患者を意味する。

40

- メトホルミン療法が禁忌である患者、例えばラベルによればメトホルミン療法に対して1つ以上の禁忌を有する患者、例えば下記:

腎疾患、腎障害又は腎機能不全(例えば、局所的に認可されたメトホルミンの製品情報によって特定されているように)、

脱水症、

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

遺伝性ガラクトース不耐症

から選択される少なくとも1つの禁忌を有する患者;

50

並びに

- メトホルミンに起因する1つ以上の耐えられない副作用、特にメトホルミンと関連する胃腸への副作用に苦しむ患者、例えば下記：

悪心、

嘔吐、

下痢、

腸内ガス、及び

重度の腹部不快感

から選択される少なくとも1つの胃腸への副作用に苦しむ患者。

【0023】

10

本発明の療法を受け入れられる糖尿病患者のさらなる実施形態としては、限定するものではないが、普通のメトホルミン療法が適していない患者、例えばメトホルミンに対する耐容性低下、不耐容性若しくは禁忌のため又は(軽度)腎機能障害 / 低下のため少ない用量のメトホルミン療法を必要とする当該糖尿病患者等(例えば 60~65歳等の高齢患者を含めて)が挙げられる。

本発明の意味の範囲内の患者(例えば糖尿病又は非糖尿病患者であり得る)のさらなる実施形態は、例えば血清クレアチニンレベル上昇(例えば患者の年齢で正常の上限を超える血清クレアチニンレベル、例えば男性では 130~150 $\mu\text{mol/l}$ 、又は 1.5mg/dl (136 $\mu\text{mol/l}$)、女性では 1.4mg/dl (124 $\mu\text{mol/l}$))又は異常なクレアチニクリアランス(例えば糸球体濾過率(GFR) 30~60ml/分)によって示唆されるように、腎疾患、腎障害、又は腎機能の不全若しくは障害(軽度、中等度及び重度腎障害を含めて)を有する患者を表す。

20

この文脈では、さらに詳細な例では、軽度腎障害は例えば50~80ml/分のクレアチニクリアランス(近似的に男性では血清クレアチニンレベル 1.7mg/dL、女性では血清クレアチニンレベル 1.5mg/dLに相当)によって示唆され ; 中等度腎障害は例えば30~50ml/分のクレアチニクリアランス(近似的に男性では血清クレアチニンレベル > 1.7 ~ 3.0mg/dL、女性では血清クレアチニンレベル > 1.5 ~ 2.5mg/dLに相当)によって示唆され ; 重度腎障害は例えば < 30ml/分のクレアチニクリアランス(近似的に男性では > 3.0mg/dL、女性では > 2.5mg/dLの血清クレアチニンレベルに相当)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膜透析)を必要とする。

他のさらに詳細な例では、腎疾患、腎機能不全又は腎障害の患者には、糸球体濾過率(GFR, ml/分 / 1.73m²)により下記5つの疾患段階に分類できる慢性腎不全又は腎障害の患者が含まれる：正常なGFR 90に加えて持続性アルブミン尿又は既知の構造性若しくは遺伝性腎疾患のどちらかで特徴づけられる段階1；軽度腎障害を表すGFRの軽度の低下(GFR60~89)で特徴づけられる段階2；中等度の腎障害を表すGFRの中等度の低下(GFR30~59)で特徴づけられる段階3；重度の腎障害を表すGFRの重度の低下(GFR15~29)で特徴づけられる段階4；及び透析を必要とするか又は確立された腎不全(末期腎疾患、ESRD)を表すGFR < 15で特徴づけられる最終段階5。

30

本発明の意味の範囲内の患者(例えば糖尿病又は非糖尿病患者であり得る)のさらなる実施形態は、糖尿病性腎症(慢性及び進行性腎不全、アルブミン尿、タンパク尿、体内の液体貯留(浮腫)及び / 又は高血圧を含めて)等の腎臓の合併症を発症しているか又は発症のリスクがある糖尿病患者を表す。

40

【0024】

特定の実施形態では、本発明の療法を受け入れられる患者は、下記疾患、障害又は状態の1つ以上を有し得るか又はそのリスクがある：1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、高血糖、食後高血糖、吸収後高血糖、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、過体重、肥満、脂質異常症(例えばアテローム生成的脂質異常症を含めて)、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高非エステル型脂肪酸血症、食後脂肪血症、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害、骨粗しょう症、慢性全身性炎症、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、多囊胞性卵巣症候群、高尿酸血症、代謝症候群、腎症、ミクロ又はマクロアルブミン尿、タンパク尿、ネフローゼ症候群、網膜

50

症、白内障、ニューロパチー、学習又は記憶障害、神経変性又は認知障害、心血管又は脳血管疾患、組織虚血、糖尿病性足病変又は潰瘍、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、内皮機能障害、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症(尿毒症性心筋症を含めて)、心不全、心肥大、心拍障害、血管再狭窄、脳卒中、(腎臓、心臓、脳又は肝臓)虚血／再灌流傷害、(腎臓、心臓、脳又は肝臓)線維症、(腎臓、心臓、脳又は肝臓)血管再構築；特に留意すべき(例えば基礎疾患として)糖尿病、例えば2型糖尿病(肥満の有無にかかわらず)。

さらなる実施形態では、本発明の療法を受け入れられるSIRS／敗血症を有するか又はそのリスクがある患者は糖尿病、例えば2型糖尿病等を有し、かつ任意に、例えば直前に述べたものから選択されるような1つ以上の他の疾患、障害又は状態を有し得るか又はそのリスクがある。

【 0 0 2 5 】

従って、本発明は本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、メトホルミンと共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、ピオグリタゾンと共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、テルミサルタンと共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、GLP-1受容体作動薬(例えばエキセナチド、エキセナチドLAR、リラグルチド、タスボグルチド、セマグルチド(semaglutide)、アルビグルチド、リキシセナチド、デュラグルチド(dulaglutide)、又は天然GLP-1)と共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、インスリン又はインスリン類似体(例えば基礎インスリン、例えばインスリングラルギン、インスリンデテミル若しくはインスリンデグルデク、又はNPHインスリン)と共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、利尿薬、ARB及び／又はACE阻害薬と共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、コルチコステロイドと共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、例えば他の抗糖尿病物質、血糖値を下げる活性物質、血中脂質レベルを下げる活性物質、血中HDLレベルを上げる活性物質、血圧を下げる活性物質、及びアテローム性動脈硬化症又は肥満症の治療に適応とされる活性物質から選択される1種以上の他の活性薬と共に、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

本発明はさらに、メトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レバグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR 作動薬、グルコシダーゼ阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、及びGLP-1又はGLP-1類似体から成る群より選択される1種以上の他の抗糖尿病薬と共に、任意に1種以上のさらなる活性薬(例えば利尿薬、ACE阻害薬及び／又はARB、例えばテルミサルタン等)と併用してよい、本明細書に記載の療法(治療及び／又は予防)に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)に関する。

10

20

30

40

50

【0026】

本発明はさらに、本明細書に記載の療法に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)を含む医薬組成物に関する。

本発明はさらに、本明細書に記載の療法に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)と、メトホルミンとを含む医薬組成物に関する。

本発明はさらに、本明細書に記載の療法に用いる、本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬、好ましくはリナグリブチン(BI 1356)と、ピオグリタゾンとを含む医薬組成物に関する。

本発明はさらに、例えばそれぞれ本明細書に記載どおりの特定DPP-4阻害薬(特にリナグリブチン)と、本明細書に記載のものから選択される、例えば他の抗糖尿病物質、血糖値を下げる活性物質、血中脂質レベルを下げる活性物質、血中HDLレベルを上げる活性物質、血圧を下げる活性物質、アテローム性動脈硬化症又は肥満症の治療に適応とされる活性物質から選択される1種以上の他の活性薬とを、特に本明細書に記載の療法で同時、別々又は逐次使用するために含む組み合わせに関する。 10

本発明はさらに、特定DPP-4阻害薬(特にリナグリブチン)と、メトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR 作動薬、グルコシダーゼ阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、及びGLP-1又はGLP-1類似体から成る群より選択される1種以上の他の抗糖尿病薬とを、特に本明細書に記載の療法で同時、別々又は逐次使用するために含み、任意に利尿薬、ACE阻害薬及び/又はARB、例えばテルミサルタン等と併用してよい組み合わせに関する。 20

【0027】

本発明はさらに、本明細書に記載どおりの療法又は治療若しくは予防方法又は使用、例えば代謝疾患、例えば2型糖尿病及び/又はそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)等の治療及び/又は予防方法であって、有効量の本明細書の定義どおりの特定DPP-4阻害薬(特にリナグリブチン)を、任意に、1種以上の他の活性薬、例えばメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR 作動薬、グルコシダーゼ阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、及びGLP-1又はGLP-1類似体から成る群より選択される1種以上の他の抗糖尿病薬等と、

任意に1種以上のさらなる活性薬(例えば利尿薬、ACE阻害薬及び/又はARB、例えばテルミサルタン等)と共に、治療及び/又は予防が必要な患者(特にヒト患者)、例えば本明細書に記載の患者(糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか若しくはそのリスクがある患者を含めて)に、(例えば同時、別々又は逐次)投与する工程を含む方法に関する。 30

本発明はさらに、本明細書に記載どおりの療法又は治療若しくは予防方法又は使用、例えば代謝疾患、例えば2型糖尿病及び/又はそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)等の治療及び/又は予防方法であって、有効量のリナグリブチン(BI 1356)及びメトホルミンと、任意に1種以上のさらなる活性薬とを、治療及び/又は予防が必要な患者(特にヒト患者)、例えば本明細書に記載の患者(糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか若しくはそのリスクがある患者を含めて)に投与する工程を含む方法に関する。 40

本発明はさらに、本明細書に記載どおりの療法又は治療若しくは予防方法又は使用、例えば代謝疾患、例えば2型糖尿病及び/又はそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)等の治療及び/又は予防方法であって、有効量のリナグリブチン(BI 1356)及びピオグリタ 50

ゾンと、任意に1種以上のさらなる活性薬とを、治療及び／又は予防が必要な患者(特にヒト患者)、例えば本明細書に記載の患者(糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか若しくはそのリスクがある患者を含めて)に投与する工程を含む方法に関する。

本発明はさらに、本明細書に記載どおりの療法又は治療若しくは予防方法又は使用、例えば代謝疾患、例えば2型糖尿病及び／又はそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)等の治療及び／又は予防方法であって、有効量のリナグリブチン(BI 1356)及びテルミサルタンと、任意に1種以上のさらなる活性薬とを、治療及び／又は予防が必要な患者(特にヒト患者)、例えば本明細書に記載の患者(糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか若しくはそのリスクがある患者を含めて)に投与する工程を含む方法に関する。

【 0 0 2 8 】

本発明はさらに、本明細書に記載どおりの療法又は治療若しくは予防方法又は使用、例えば代謝疾患、例えば2型糖尿病及び／又はそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)等の治療及び／又は予防方法であって、有効量のリナグリブチン(BI 1356)及びインスリン又はインスリン類似体(例えば基礎インスリン)と、任意に1種以上のさらなる活性薬とを、治療及び／又は予防が必要な患者(特にヒト患者)、例えば本明細書に記載の患者(糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を有するか若しくはそのリスクがある患者を含めて)に投与する工程を含む方法に関する。

さらに、本発明は、治療等が必要な患者(特に糖尿病、例えば1型若しくは2型糖尿病又はLADA、特に2型糖尿病を患っているか、又は糖尿病にかかっていないヒト患者)の糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに／或いはそのリスクの低減方法であって、有効量のリナグリブチンを、任意に1種以上の他の活性薬(例えばコルチコステロイド(例えばプレドニゾン又はプレドニゾロン)、利尿薬、ACE阻害薬、ARB、例えばテルミサルタン等、シクロホスファミド、シクロスボリン、及び／又抗凝固薬から選択されるような、ネフローゼ症候群の治療に適応とされる活性物質を含めて)と共に患者に投与する工程を含む方法に関する。

さらに、本発明は、治療等が必要な患者(特に糖尿病、例えば1型若しくは2型糖尿病又はLADA、特に2型糖尿病を患っているか、又は糖尿病にかかっていないヒト患者)の糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び／又は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに／或いはそのリスクの低減方法であって、有効量のリナグリブチンを、任意に1種以上の他の活性薬、例えば他の抗糖尿病物質、血糖値を下げる活性物質、血中脂質レベルを下げる活性物質、血中HDLレベルを上げる活性物質、血圧を下げる活性物質、アテローム性動脈硬化症又は肥満症の治療に適応とされる活性物質から選択される1種以上の他の活性薬と共に患者に投与する工程を含む方法に関する。

10

20

30

40

50

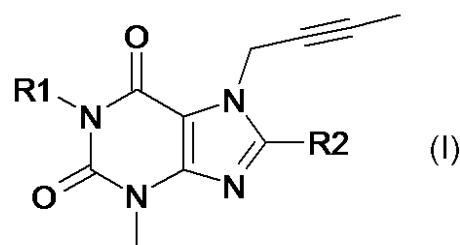
さらに、本発明は、治療等が必要な患者(特に糖尿病、例えば1型若しくは2型糖尿病又はLADA、特に2型糖尿病を患っているか、又は糖尿病にかかっていないヒト患者)の糸球体上皮細胞関連障害、糸球体上皮細胞機能障害、糸球体上皮細胞喪失若しくは損傷、ポドサイト病、糸球体症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD、例えば微小変化型腎症、例えばステロイドホルモン不応性微小変化型腎症)、膜性腎症(MN、例えば膜性糸球体腎炎)及び/又は巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療、予防並びに/或いはそのリスクの低減方法であって、有効量のリナグリプチンと、メトホルミン、スルホニル尿素、ナategリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR 作動薬、グルコシダーゼ阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、及びGLP-1又はGLP-1類似体から成る群より選択される1種以上の他の抗糖尿病薬とを、任意に1種以上のさらなる活性薬(例えばネフローゼ症候群の治療に適応とされる活性物質、例えばコルチコステロイド(例えばプレドニゾン又はプレドニゾロン)、利尿薬、ACE阻害薬、ARB、例えばテルミサルタン等、シクロホスファミド、シクロスボリン、及び/又抗凝固薬)と共に患者に投与する工程を含む方法に関する。

本発明の意味の範囲内のDPP-4阻害薬には、限定するものではないが、上記及び下記当該DPP-4阻害薬のいずれも、好ましくは経口的及び/又は皮下的に活性なDPP-4阻害薬が含まれる。

第1実施形態(実施形態A)では、本発明の文脈のDPP-4阻害薬は下記式(I)

【0029】

【化1】

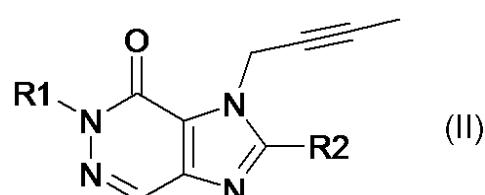


【0030】

又は下記式(II)

【0031】

【化2】

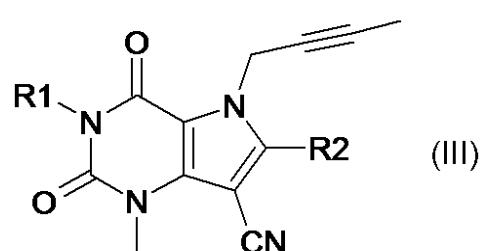


【0032】

又は下記式(III)

【0033】

【化3】



【0034】

又は下記式(IV)

10

20

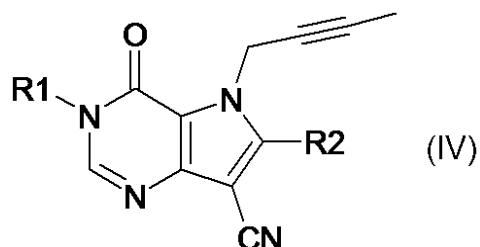
30

40

50

【0035】

【化4】



(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)メチルを表し、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)-メチルアミノ又は(2-(S)-アミノ-プロピル)-メチルアミノを表す)

のいずれかのDPP-4阻害薬

又はその医薬的に許容できる塩である。

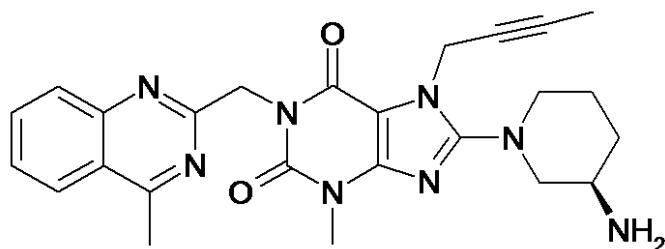
第1実施形態(実施形態A)に関して、好ましいDPP-4阻害薬は下記化合物のいずれか又は全て及びそれらの医薬的に許容できる塩である。

【0036】

・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、例2(142)参照):

【0037】

【化5】

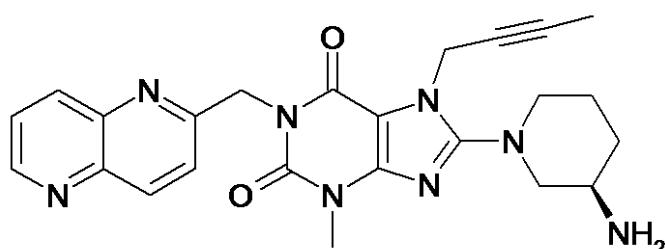


【0038】

・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、例2(252)参照):

【0039】

【化6】



【0040】

・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、例2(80)参照):

【0041】

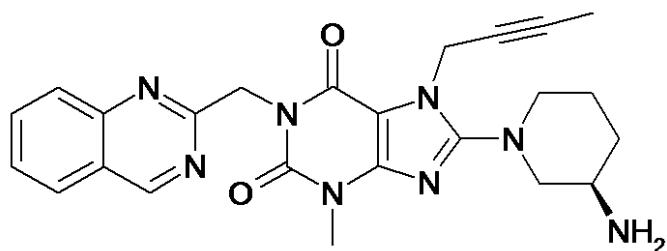
10

20

30

40

【化7】

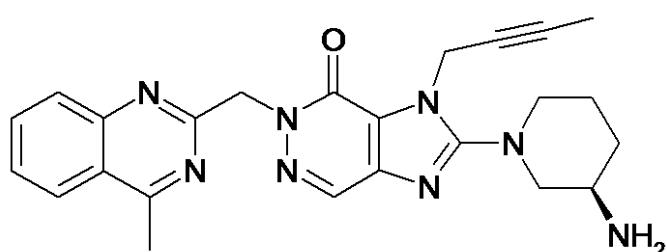


【0042】

・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、例136 参照): 10

【0043】

【化8】

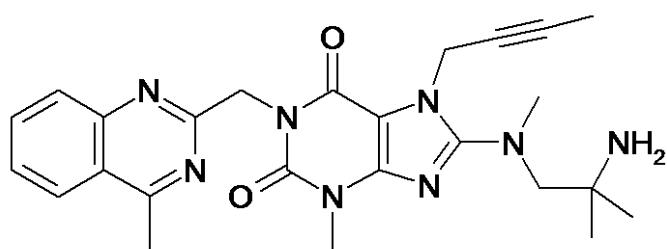


【0044】

・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、例2(1)参照):

【0045】

【化9】

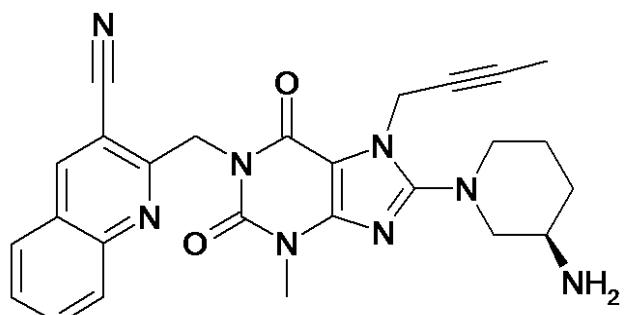


【0046】

・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、例1(30)参照):

【0047】

【化10】

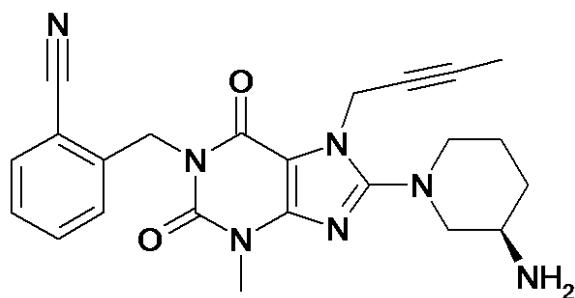


【0048】

・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、例1(39)参照): 50

【0049】

【化11】



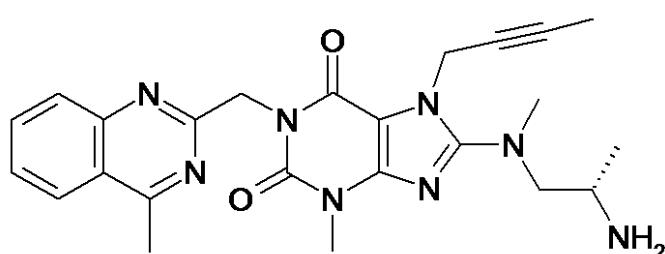
10

【0050】

・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、例2(4)参照):

【0051】

【化12】



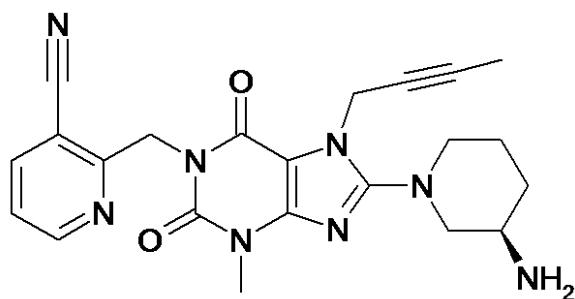
20

【0052】

・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、例1(52)参照):

【0053】

【化13】



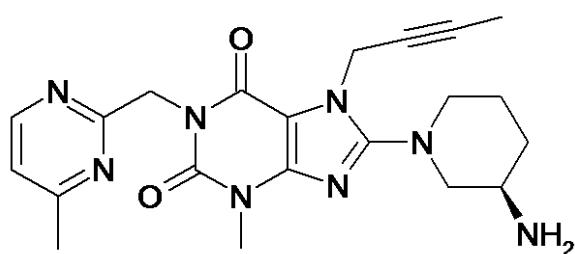
30

【0054】

・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、例1(81)参照):

【0055】

【化14】



40

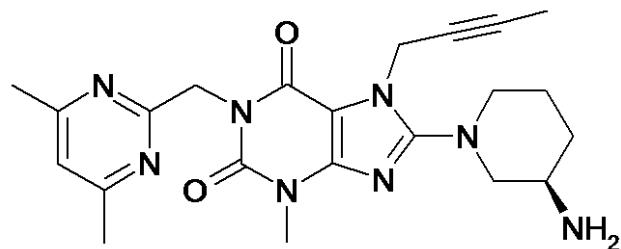
【0056】

・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、例1(82)参照):

50

【0057】

【化15】



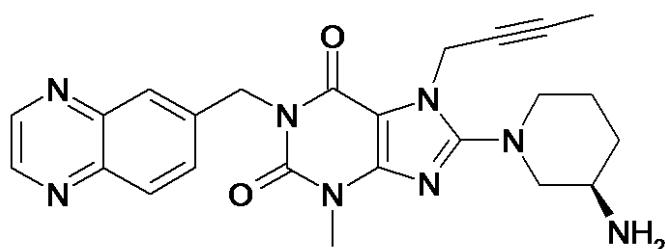
【0058】

10

・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、例1(83)参照):

【0059】

【化16】



20

【0060】

これらのDPP-4阻害薬は、並外れた効力及び持続性効果と、有利な薬理学的特性、受容体選択性及び有利な副作用プロファイルを併せ持つか或いは他の医薬的に活性な物質と併用すると予想外の治療上の利点又は改善をもたらすので、構造的に匹敵するDPP-4阻害薬と区別される。その製法は、言及した公報に開示されている。

第2実施形態(実施形態B)では、本発明の文脈のDPP-4阻害薬は、下記シタグリブチン、ビルダグリブチン、サクサグリブチン、アログリブチン、ジェミグリブチン、

(2S)-1-{{2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-カルボニトリル、

(2S)-1-{{[1,1,-ジメチル-3-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-カルボニトリル、

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-アミノ-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)-4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-((2S,4S)-4-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-イル)メタノン、

(1((3S,4S)-4-アミノ-1-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-5,5-ジフルオロピペリジン-2-オン、

(2S,4S)-1-{{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンチルアミノ]-アセチル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル、

(R)-2-[(6-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]-4-フルオロ-ベンゾニトリル、

5-{{(S)-2-[2-((S)-2-シアノ-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-プロピル}-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-2,8-ジカルボン酸ビス-ジメチルアミド、

3-{{(2S,4S)-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]ピロリジン-2-イルカルボニル}チアゾリジン、

[(2R)-1-{{(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]アセチル}ピロリジン-2-イル]ボロン酸、

(2S,4S)-1-{{2-[(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミノ]アセチル}

40

50

-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル、
 2-({6-[(3R)-3-アミノ-3-メチルピペリジン-1-イル]-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル}メチル)-4-フルオロベンゾニトリル、
 6-[(3R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロ-ベンジル)-1,3-ジメチル-1,5-ジヒドロ-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオン、及び
 (S)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸{2-[(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ]-2-メチルプロビル}アミド
 から成る群より選択されるDPP-4阻害薬、
 又はその医薬的に許容できる塩である。

10

【0061】

本発明の実施形態Aの上記DPP-4阻害薬のうち、さらに好ましいDPP-4阻害薬は、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(リナグリプチン又はBI 1356としても知られる)である。

好ましくは本発明のDPP-4阻害薬は、リナグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、サクサグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン、ジェミグリプチン及びデュトグリプチン(dutogliptin)から成る群より選択され、又はここに記載のDPP-4阻害薬の1つの医薬的に許容できる塩、若しくはそのプロドラッグである。

本発明内で強調すべき特に好ましいDPP-4阻害薬はリナグリプチンである。本明細書で使用する用語「リナグリプチン」は、リナグリプチン又はその医薬的に許容できる塩をその水和物及び溶媒和物、並びにその結晶形を含めて表し、好ましくはリナグリプチンは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)-キサンチンを表す。結晶形はWO 2007/128721に記載されている。リナグリプチンの製造方法は、例えば特許出願WO 2004/018468及びWO 2006/048427に記載されている。リナグリプチンは並外れた効力及び持続性効果と、有利な薬理学的特性、受容体選択性及び有利な副作用プロファイルを併せ持つか或いは単剤療法又は2種若しくは3種併用療法で予想外の治療上の利点又は改善をもたらすので、構造的に匹敵するDPP-4阻害薬と区別される。

20

【0062】

30

いずれの疑いをも回避するため、特定したDPP-4阻害薬と関連して引用する上記及び下記各文書の開示は、参照によってその全体が本明細書に明確に組み込まれる。

本発明の実施形態は、代謝疾患(特に2型糖尿病)の患者(前記患者はさらに腎疾患、腎機能不全又は腎障害を患っている)の治療及び/又は予防に用いるのに適したDPP-4阻害薬であって、特に前記DPP-4阻害薬を正常な腎機能の患者と同じ用量レベルで前記患者に投与することを特徴とし、従って例えば前記DPP-4阻害薬は腎機能障害のための下方用量調整を必要としない。

例えば、本発明のDPP-4阻害薬(特に腎機能障害の患者に適し得るもの)は、それ及びその活性代謝物が好ましくは相対的に広い(例えば約>100倍)治療域(therapeutic window)を有し、及び/又は、特に肝代謝又は胆汁中排泄(好ましくは腎臓に追加の負荷を加えずに)を介して主に排除される当該経口DPP-4阻害薬であり得る。

40

さらに詳細な例では、本発明のDPP-4阻害薬(特に腎機能障害の患者に適し得るもの)は、相対的に広い(例えば約>100倍)治療域(好ましくはプラセボに匹敵する安全性プロファイル)を有し、及び/又は下記薬物動態特性の1つ以上を(好ましくはその治療経口用量レベルで)満たす当該経口投与されるDPP-4阻害薬であり得る:

- DPP-4阻害薬は実質的又は主に肝臓を介して排泄され(例えば投与された経口用量の>80%又は>90%でさえ)、及び/又は腎排泄は実質的でないか又は微量の排除経路でしかない(例えば、放射標識炭素(¹⁴C)物質の経口用量の排除を追うことで測定される投与された経口用量の例えば<10%、好ましくは<7%)；

- DPP-4阻害薬は親薬物として主に未変化で排泄され(例えば放射標識炭素(¹⁴C)物質の経

50

口投与後に尿及び大便に排泄される放射能の平均 > 70%、又は > 80%、好ましくは、90%)、及び / 又は代謝によっては実質的でないか又は微量程度しか排泄されない(例えば < 30%、又は < 20%、又は、好ましくは、10%) ;

- DPP-4阻害薬の(主)代謝物は薬理学的に不活性である。例えば主代謝物は標的酵素DPP-4に結合せず、任意に、親化合物に比べて急速に(例えば代謝物の終末相半減期 20時間、好ましくは 約16時間、例えば15.9時間等で)排泄される。

【 0 0 6 3 】

一実施形態では、3-アミノ-ピペリジン-1-イル置換基を有するDPP-4阻害薬の血漿中(主)代謝物(薬理学的に不活性であり得る)は、3-アミノ-ピペリジン-1-イル部分のアミノ基がヒドロキシル基と置き換わって、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-イル部分)を形成している(これはキラル中心の立体配置の反転によって形成される)当該誘導体である。

【 0 0 6 4 】

本発明のDPP-4阻害薬のさらなる特性は、下記特性の1つ以上であり得る：定常状態の迅速な達成(例えば治療経口用量レベルで治療の2日目と5日目の間に定常血漿レベル(定常血漿濃度の > 90%)に到達)、わずかな蓄積(例えば治療経口用量レベルで平均蓄積率 $R_{A, AUC}$ 1.4)、及び / 又は好ましくは1日1回使用したときDPP-4阻害についての持続性効果の保存(例えば治療経口用量レベルでほとんど完全(> 90%)なDPP-4阻害、治療経口薬物用量の1日1回摂取後24時間間隔にわたって > 80%の阻害)、食後2時間の血中グルコース変動の 80%(治療の1日目で既に)の顕著な低減、及び1日目に尿に排泄される未変化親化合物の蓄積量は投与用量の1%未満であり、定常状態での増加は約3~6%以下までである。

従って、例えば、本発明のDPP-4阻害薬は、前記DPP-4阻害薬が主に非腎臓排泄経路を有する、すなわち前記DPP-4阻害薬は腎臓を介しては実質的でないか又は微量程度しか排泄されない(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%、好ましくは < 7%、例えば約5%)(例えば、放射標識炭素(^{14}C)物質経口用量の排除を追うことによって測定される)ことを特徴とし得る。

さらに、本発明のDPP-4阻害薬は、前記DPP-4阻害薬が実質的又は主に肝臓、胆汁又は大便(例えば、放射標識炭素(^{14}C)物質経口用量の排除を追うことによって測定される)を介して排泄されることを特徴とし得る。

さらに、本発明のDPP-4阻害薬は、
前記DPP-4阻害薬が主に親薬物として未変化排泄されること(例えば放射標識炭素(^{14}C)物質の経口投与後の尿及び大便に排泄される放射能の平均 > 70%、又は > 80%、好ましくは90%)、

前記DPP-4阻害薬が代謝によっては実質的でないか又は微量程度しか排泄されないこと、及び / 又は

前記DPP-4阻害薬の主代謝物は薬理学的に不活性であるか又は相対的に広い治療域を有すること
を特徴とし得る。

【 0 0 6 5 】

さらに、本発明のDPP-4阻害薬は、
前記DPP-4阻害薬が慢性腎不全(例えば軽度、中等度若しくは重度の腎障害又は後期腎疾患)を伴う2型糖尿病患者の糸球体及び / 又は尿細管機能を有意には害さないこと、及び / 又は

軽度又は中等度の腎障害を伴う2型糖尿病患者の血漿中の前記DPP-4阻害薬のトラフレベルは、正常な腎機能を有する患者のレベルに匹敵すること、及び / 又は

前記DPP-4阻害薬が腎機能障害(例えば軽度、中等度若しくは重度の腎障害又は後期腎疾患、好ましくは腎障害の段階にかかわらず)を伴う2型糖尿病患者で用量調整する必要がないこと

を特徴とし得る。

さらに、本発明のDPP-4阻害薬は、

10

20

30

40

50

前記DPP-4阻害薬が、>80%の患者においてトラフ(最後の投与後24時間)でDPP-4活性の>50%の阻害をもたらす当該用量でその最小限の有効用量を実現すること、及び/又は前記DPP-4阻害薬が、>80%の患者においてトラフ(最後の投与後24時間)でDPP-4活性の>80%の阻害をもたらす当該用量でその完全治療用量を実現することを特徴とし得る。

さらに、本発明のDPP-4阻害薬は、腎障害又は合併症と診断されたか及び/又は腎合併症発症のリスクがある患者、例えば糖尿病性腎症(慢性及び進行性腎不全、アルブミン尿、タンパク尿、体内の体液貯留(浮腫)及び/又は高血圧症を含めて)を有するか又はそのリスクがある患者に用いるのに適していることを特徴とし得る。

【0066】

10

GLP-1受容体作動薬としては、限定するものではないが、外因性GLP-1(天然又は合成)、GLP-1ミメティック又は類似体(DPP-4及びNEP 24.11による酵素分解に抵抗性であるか又は感受性が低下している、より長く作用する類似体を含めて)及びGLP-1受容体を通じたシグナル伝達を促進する他の物質(ペプチドであるか非ペプチド、例えば小分子であるかにかかわらず)が挙げられる。

GLP-1類似体の例としては、(群G2)：エキセナチド(合成エキセンディン-4、例えばバイエッタ(Byetta)として製剤)；エキセナチドLAR(エキセナチドの長時間作用性遊離製剤、例えばバイデュレオン(Bydureon)として製剤)；リラグルチド(例えばビクトーザ(Victoza)として製剤)；タスポグルチド；セマグルチド；アルビグルチド(例えばシンクリア(Syncaria)として製剤)；リキシセナチド；デュラグルチド；及びWO 2006/124529(その開示内容を本明細書に援用する)の式Iのペグ化化合物のアミノ酸配列(SEQ ID NO:1)を含むジ-ペグ化GLP-1化合物(式中、Xaa₈はValであり、Xaa₂₂はGluであり、Xaa₃₃はIleであり、Xaa₄₆はCys-NH₂であり、1つのPEG分子がCys₄₅と共有結合し、1つのPEG分子がCys₄₆-NH₂と共有結合し、ペグ化反応に用いられる各PEG分子は20,000ダルトンの直鎖メトキシPEGマレイミドである(好ましくはGLP-1誘導体は、Val⁸-Glu²²-Ile³³-Cys-NH₂⁴⁶-GLP-1のアミノ酸配列から成る(開示内容を本明細書に援用するWO 2009/020802のSEQ ID NO:21参照)))が挙げられる。

本発明のGLP-1受容体作動薬(GLP-1類似体)の好ましい例は、エキセナチド、エキセナチドLAR、リラグルチド、タスポグルチド、セマグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド及びデュラグルチドである。

30

GLP-1類似体は典型的にGLP-1と有意な配列同一性(例えば50%、75%、90%又は95%より大きい)を有し、例えば他のタンパク質(例えばアルブミン又はIgG-Fc融合タンパク質)との結合によって又は化学修飾を通じて誘導体化され得る。

実施形態では、GLP-1受容体作動薬を注射で(好ましくは皮下)投与するのが好ましい。

特に指定のない限り、本発明によれば、上記及び下記の活性薬(DPP-4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬を含めて)の定義は、その医薬的に許容できる塩、並びにそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物及び多形をも企図し得るものと解釈すべきである。特に本明細書で与える治療薬という用語は、それぞれの活性薬物を表す。その塩、水和物及び多形に関しては、特に本明細書で言及しているものを参照されたい。

本明細書で使用する化合物の有効量は、所定の状態又は状況、例えば疾患又は障害、及びその合併症等の臨床徴候を治療し、緩和し、又は部分的に進行を抑えるのに十分な量を意味する。これを達成するのに十分な量を「有効量」と定義する。各目的に有効な量は、状態、疾患又は損傷の重症度並びに対象の体重と全身状態及び投与方法等によって決まるであろう。当然のことながら、適切な投与量の決定は、日常の実験を利用して、例えば値のマトリックスの構築及びマトリックス内の様々な点の試験によって達成することができ、これは全て熟練医師又は獣医師の通常のスキルの範囲内である。

本文脈では、治療又は治療することは、状態、疾患又は障害を克服するという目的のための患者又は対象の管理及びケアを意味する。この用語は、患者又は対象が患っている所定状態の治療の全範囲、例えば症状若しくは合併症を緩和するため、疾患、障害若しくは状態の進行を遅延させるため、症状及び合併症を緩和又は軽減するため、患者の状態若し

40

50

くは転帰を改善するため、及び／又は疾患、障害若しくは状態を治癒若しくは排除するためのみならず状態を予防するための活性化合物の投与等を包含するものとする。なお、予防は、疾患、状態、又は障害を克服するという目的のための患者の管理及びケアと解釈すべきであり、症状又は合併症の発生を予防するか又は遅延させるための活性化合物の投与を包含する。

本発明の範囲内では、当然のことながら、本発明の組み合わせ、組成物又は併用は、活性成分の同時、逐次又は別々投与を想定することができる。

この文脈において、本発明の意味の範囲内の「組み合わせ」又は「併用」は、限定するものではないが、固定及び非固定(例えば自由)形態(キットを含め)及び使用、例えば成分の同時、逐次又は別々使用等を包含し得る。 10

本発明の併用投与は、活性成分と一緒に投与することによって、例えば活性成分を1つの単一又は2つの別々の製剤若しくは剤形で同時に投与することによって行なうことができる。或いは、活性成分を逐次投与することによって、例えば2つの別々の製剤又は剤形で連続的に投与することによって行なってよい。

本発明の併用療法では、活性成分を別々に投与する(活性成分を別々に製剤化することを暗示する)か又は一緒に製剤化し得る(同一製剤又は同一剤形に製剤化することを暗示する)。従って、本発明の組み合わせの一要素の投与は、組み合わせの他要素の投与前、投与と同時、又は投与後であってよい。

特に指定のない限り、併用療法は第1ライン、第2ライン若しくは第3ライン療法、又は初期若しくは追加併用療法又は補充療法を意味する。 20

【0067】

実施形態Aに関して、本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬の合成方法は当業者に知られている。有利なことに、本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬は、文献に記載されている合成方法を用いて合成可能である。従って、例えば、式(I)のプリン誘導体は、開示内容をここに援用するWO 2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769又はWO 2006/048427の記載どおりに得ることができる。

式(I)のプリン誘導体は、例えば、開示内容をここに援用するWO 2004/050658又はWO 2005/110999の記載どおりに得ることができる。

式(II)及び(IV)のプリン誘導体は、例えば、開示内容をここに援用するWO 2006/068163、WO 2007/071738又はWO 2008/017670の記載どおりに得ることができる。本明細書で具体的に上述した当該DPP-4阻害薬の製法は、それと関連して言及した公報に開示されている。特定DPP-4阻害薬の多形結晶変態及び製剤は、それぞれその開示内容全体をここに援用するWO 2007/128721及びWO 2007/128724に開示されている。特定DPP-4阻害薬とメトホルミン又は他の併用相手との製剤は、その開示内容全体をここに援用するWO 2009/121945に記載されている。 30

リナグリブチン／メトホルミンIR(即時放出)の2種固定組み合わせ(錠剤)の典型的有効成分含量(dosage strength)は2.5/500mg、2.5/850mg及び2.5/1000mgであり、1日1～3回、特に1日2回投与してよい。

リナグリブチン／メトホルミンXR(持続放出)の2種固定組み合わせ(錠剤)の典型的有効成分含量は5/500mg、5/1000mg及び5/1500mg(各1錠)又は2.5/500mg、2.5/750mg及び2.5/1000mg(各2錠)であり、1日1～2回、特に1日1回投与してよく、好ましくは夕食後に摂取すべきである。 40

本発明はさらに、メトホルミンとの(追加又は初期)併用療法(例えば1日の総量が500～2000mgの塩酸メトホルミン、例えば500mg、850mg又は1000mgを1日1回又は2回)に用いる本明細書の定義どおりのDPP-4阻害薬を提供する。

【0068】

実施形態Bに関して、実施形態BのDPP-4阻害薬の合成方法は、科学文献及び／又は公開特許文書、特に本明細書で引用する当該文献及び／又は文書に記載されている。

本発明の組み合わせの要素は、種々の投与経路、例えば、経口、頸側、舌下、経腸、非経口(例えば、経皮、筋肉内又は皮下)、吸入(例えば、液体又は粉末吸入、エアロゾル)、 50

経肺、鼻腔内(例えばスプレー)、腹腔内、腔内、直腸内、又は局所経路によって投与可能であり、各投与経路に適した通常の無毒の医薬的に許容できる担体、アジュバント及びビヒクルを含有する適切な投与単位製剤に単独又は一緒に配合し得る。

一実施形態では、本発明のDPP-4阻害薬を経口投与するのが好ましい。

当業者はDPP-4阻害薬の適切な用量及び剤形を決定することができ、それらには、本明細書又は参考文献に記載されているものが含まれる。

温血脊椎動物、特にヒトの医薬用途では、本発明の化合物は通常0.001～100mg/kg(体重)、好ましくは0.01～15mg/kg又は0.1～15mg/kgの投与量で、いずれの場合も1日1～4回使用される。この目的では、任意に他の活性物質と併用してよい本化合物を、1種以上の通常の担体及び/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、微結晶性セルロース、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、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性物質(例えば硬質脂肪)又はその適切な混合物と一緒に通常のガレヌス製剤、例えばプレーン若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤又は座剤に組み入れてよい。10

【0069】

従って、本明細書の定義どおりのDPP-4阻害薬を含む本発明の医薬組成物は、当技術分野で記載され、所望の投与経路に適した医薬的に許容できる製剤賦形剤を用いて当業者により調製される。該賦形剤の例としては、限定するものではないが、希釈剤、結合剤、担体、充填剤、潤沢剤、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、界面活性剤及び乳化剤が挙げられる。20

本発明のDPP-4阻害薬の経口製剤又は剤形は既知技術により調製可能である。

本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬の医薬組成物又は剤形(例えば経口錠剤)は典型的に賦形剤として(活性成分に加えて)、例えば、1種以上の希釈剤、結合剤、崩壊剤、及び潤沢剤、好ましくはそれぞれ以下に開示するものを含有し得る。一実施形態では、崩壊剤は任意的であってよい。

実施形態Aの化合物に適した希釈剤の例としては、セルロース粉末、リン酸水素カルシウム、エリスリトール、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、アルファ化デンプン又はキシリトールが挙げられる。30

実施形態Aの化合物に適した潤沢剤の例としては、タルク、ポリエチレングリコール、ビスドコサン酸カルシウム(calcium behenate)、ステアリン酸カルシウム、硬化ヒマシ油又はステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

実施形態Aの化合物に適した結合剤の例としては、コポビドン(ビニルピロリドンと他のビニル誘導体の共重合体)、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)、アルファ化デンプン、又は低置換ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)が挙げられる。

実施形態Aの化合物に適した崩壊剤の例としては、トウモロコシデンプン又はクロスボビドンが挙げられる。

【0070】

本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬の(経口)製剤又は剤形の適切な調製方法は、40

- ・適切な錠剤化賦形剤との粉末混合物中の活性物質の直接錠剤化；
 - ・適切な賦形剤との造粒及びその後の適切な賦形剤との混合及びその後の錠剤化並びにフィルムコーティング；又は
 - ・粉末混合物又は顆粒のカプセルへの充填
- である。

適切な造粒方法は、

- ・強力ミキサー内の湿式造粒後に流動床乾燥；
- ・ワンポット造粒；
- ・流動床造粒；又は

10

20

30

40

50

・適切な賦形剤との乾式造粒(例えばローラー圧縮によって)及びその後の錠剤化又はカプセルへの充填である。

【0071】

本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬の例示組成物(例えば錠剤コア)は、第1希釈剤マンニトール、追加の結合剤特性を有する第2希釈剤としてのアルファ化デンプン、結合剤コポビドン、崩壊剤トウモロコシデンプン及び潤沢剤としての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任意的であってよい。

本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬の錠剤をフィルムコーティングしてよく、好ましくは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、二酸化チタン及び酸化鉄(例えばレッド及び／又はイエロー)を含む。

さらなる実施形態では、本発明のDPP-4阻害薬は注射によって(好ましくは皮下)投与される。別の実施形態では、GLP-1受容体作動薬は同様に注射によって(好ましくは皮下)投与されるのが好ましい。

本発明のGLP-1受容体作動薬及び／又はDPP-4阻害薬の注射製剤(特に皮下用)は、既知の製剤技術に従い、例えば適切な液体担体(注射可能溶液又は懸濁液を得るために一般的に滅菌水と、任意に、例えば保存剤、pH調整剤、緩衝剤、等張化剤(isotoning agent)、溶解助剤及び／又は界面活性剤(tenside)等のさらなる添加剤とを含む)を用いて調製可能である。さらに、注射製剤は、薬物の放出を遅らせるさらなる添加剤、例えば塩、溶解度変更剤又は沈殿剤をさらに含み得る。さらになお、注射用GLP-1製剤はGLP-1安定化剤(例えば界面活性剤)を含んでよい。

例えば、任意に本発明のDPP-4阻害薬と共にGLP-1受容体作動薬(例えばエキセナチド)を含有する注射製剤(特に皮下用)は、さらに下記添加剤を含み得る：浸透圧調整剤(例えばマンニトール等)、抗菌性保存剤(例えばメタクレゾール等)、緩衝液又はpH調整剤(例えばpH4.5の緩衝溶液として注射用水中の氷酢酸及び酢酸ナトリウム三水和物等)、及び任意的であるが可溶化及び／又は安定化剤(例えば界面活性剤又は洗浄剤等)。

【0072】

さらなる実施形態では、本発明のDPP-4阻害薬を経皮送達システムで投与することができる。別の実施形態では、GLP-1受容体作動薬を同様に経皮送達システムで投与するのが好ましい。

本発明のGLP-1受容体作動薬及び／又はDPP-4阻害薬の経皮製剤(例えば経皮パッチ又はゲル)は、既知製剤技術に従い、例えば適切な担体を用い、任意に、さらなる添加剤を用いて調製可能である。経皮通過を容易にするため、様々な方法及びシステム、例えば皮膚内のマイクロチャネル又はミクロポアの形成を伴う技術、例えばイオントフォレーシス(低レベルの電流に基づく)、ソノフォレーシス(低周波数超音波に基づく)又はマイクロニードリング等を利用することができ、或いは薬物担体物質(例えば弾性又は脂質小胞、例えばトランスファーソーム(transfersome)等)又は透過促進剤を使用することができる。

本発明のDPP-4阻害薬及び／又は本発明のGLP-1受容体作動薬の剤形、製剤及び投与に関するさらなる詳細のためには、科学文献及び／又は公開特許文書、特に本明細書で引用するものを参照されたい。

【0073】

医薬組成物(又は製剤)は種々の方法で包装可能である。一般に、流通常用物品は、1種以上の医薬組成物を適切な形で含有する1つ以上の容器を含む。錠剤は典型的に容易な取扱い、流通及び貯蔵並びに貯蔵中の環境との長期間接触における組成物の適切な安定性の保証に適した一次パッケージで包装される。

例えば本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬を含む医薬組成物又は組み合わせ(錠剤)用の適切なボトル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))製であってよく、ねじ蓋で密封し得る。ねじ蓋は、子供による中身へのアクセスを防止又は妨害するための子供用安全蓋(child resistant safety closure)(例えば押

10

20

30

40

50

してねじる蓋)を備えてよい。必要な場合(例えば高湿度の領域内)、さらに乾燥剤(例えばペントナイト粘土、分子ふるい、好ましくは、シリカゲル等)を用いて、包装された組成物の有効期間を延長することができる。

例えば本発明の実施形態AのDPP-4阻害薬を含む医薬組成物又は組み合わせ(錠剤)に適したプリスター・パックは、上端箔(錠剤で破ることができる)及び下部(錠剤用ポケットの容積がある)を含むか又はこれらから形成される。上端箔は金属箔、特にアルミニウム又はアルミニウム合金箔(例えば20 μm ~ 45 μm、好ましくは20 μm ~ 25 μmの厚さを有する)を含んでよく、その内側(シール側)がヒートシール性ポリマー層で被覆されている。下部は多層ポリマー箔(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)で積層されたPVC箔)又は多層ポリマー-金属-ポリマー箔(例えば冷間成形可能積層PVC/アルミニウム/ポリアミド組成物等)を含有し得る。プリスター・パックの例として、alu/alu、alu/PVC/ポリ酢酸ビニルコポリマー-アクリラート又はalu/PVC/PCTFE/PVCプリスターが挙げられる。

特に高温多湿気候条件下での長い貯蔵期間を保証するため、多層ポリマー-金属-ポリマー箔(例えば積層ポリエチレン/アルミニウム/ポリエステル組成物)製の追加のオーバーラップ又はパウチをプリスター・パックに使用してよい。このパウチパッケージ内の補助乾燥剤(例えばペントナイト粘土、分子ふるい、好ましくは、シリカゲル等)は、このような厳しい条件下で有効期間をさらに延長することができる。

【0074】

注射用溶液は、バイアル、カートリッジ又は予充填(使い捨て)ペン等のさらに包装し得る適切な典型的提示形態で利用可能である。

物品はさらに、治療製品の商業的包装に慣習的に含められる説明書を意味するラベル又は添付文書を含んでよく、これは該治療製品の使用に関する適応症、使用法、用量、投与、禁忌症及び/又は警告についての情報を含有し得る。一実施形態では、ラベル又は添付文書は、組成物をここに記載のいずれの目的にも使用できることを示す。

第1実施形態(実施形態A)に関して、実施形態Aで本明細書に記載のDPP-4阻害薬の典型的に必要とされる用量は、静脈内投与のときは0.1mg ~ 10mg、好ましくは0.25mg ~ 5mgであり、経口投与のときは0.5mg ~ 100mg、好ましくは2.5mg ~ 50mg又は0.5mg ~ 10mg、さらに好ましくは2.5mg ~ 10mg又は1mg ~ 5mgであり、いずれの場合も1日1 ~ 4回である。従って、例えば経口投与のときの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)-キサンチンの用量は、1日当たり患者毎に0.5mg ~ 10mg、好ましくは1日当たり患者毎に2.5mg ~ 10mg又は1mg ~ 5mgである。

例えば、リナグリップチンの用量は、ヒト患者に皮下又は静脈内投与のとき、1日当たり患者毎に0.3 ~ 10mg、好ましくは1 ~ 5mgの範囲内、特に2.5mgである。

さらなる実施形態では、例えば、リナグリップチンの用量はヒト患者に皮下投与のとき(例えば肥満のヒト患者において又は肥満を治療するため)1日当たり患者毎に0.1 ~ 30mg、好ましくは1 ~ 10mgの範囲内、特に5mgである。

実施形態Aで本明細書に記載のDPP-4阻害薬を含む医薬組成物を用いて調製される剤形は、0.1 ~ 100mgの用量範囲の活性成分を含有する。従って、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)-キサンチンの特定経口有効成分含量は0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及び10mgである。

【0075】

第2実施形態(実施形態B)に関して、実施形態Bで哺乳動物、例えば、約70kgの体重の例えばヒトに投与すべき本明細書に記載のDPP-4阻害薬の用量は一般的に、1日当たりヒト毎に約0.5mg ~ 約350mg、例えば約10mg ~ 約250mg、好ましくは20 ~ 200mg、さらに好ましくは20 ~ 100mgの活性成分、或いは好ましくは例えば、同一サイズであってよい1 ~ 4回の単一用量に分割して1日当たりヒト毎に約0.5mg ~ 約20mg、好ましくは2.5 ~ 10mgである。単一経口有効成分含量は、例えば、10、25、40、50、75、100、150及び200mgのDPP-4阻害薬活性成分を含む。

DPP-4阻害薬シタグリップチンの経口有効成分含量は通常25 ~ 200mgの活性成分である。シ

10

20

30

40

50

タグリブチンの推奨用量は、1日1回の活性成分(遊離塩基無水物)を計算すると100mgである。シタグリブチン遊離塩基無水物(活性成分)の単位有効成分含量は25、50、75、100、150及び200mgである。シタグリブチンの特定単位有効成分含量(例えば1錠あたり)は25、50及び100mgである。シタグリブチン遊離塩基無水物と等価量のリン酸シタグリブチニン水和物、すなわち、それぞれ32.13、64.25、96.38、128.5、192.75、及び257mgを医薬組成物に使用する。腎不全の患者には調整薬用量の25及び50mgのシタグリブチンを使用する。シタグリブチン/メトホルミンの2種組み合わせの典型的有効成分含量は50/500mg及び50/1000mgである。

DPP-4阻害薬ビルダグリブチンの経口薬用量範囲は1日10～150mg、特に1日25～150mg、25～100mg又は25～50mg又は50～100mgである。1日の経口薬用量の特定例は25、30、35、45、50、55、60、80、100又は150mgである。さらに特定の態様では、ビルダグリブチンの1日の投与は25～150mg又は50～100mgであってよい。別のさらに特定の態様では、ビルダグリブチンの1日の投与は50又は100mgであってよい。活性成分の適用は、1日3回まで、好ましくは1日1又は2回行なってよい。特定有効成分含量は、50mg又は100mgのビルダグリブチンである。ビルダグリブチン/メトホルミンの2種組み合わせの典型的有効成分含量は50/850mg及び50/1000mgである。

アログリブチンは、5mg/日～250mg/日、任意に10mg～200mg、任意に10mg～150mg、任意に10mg～100mgのアログリブチン(いずれの場合もアログリブチンの遊離塩基形の分子量に基づく)の経口1日用量で患者に投与してよい。従って、使用し得る特定の経口投与量として、限定するものではないが、1日当たり10mg、12.5mg、20mg、25mg、50mg、75mg及び100mgのアログリブチンが挙げられる。アログリブチンはその遊離塩基形で又は医薬的に許容できる塩として投与し得る。

サクサグリブチンは、2.5mg/日～100mg/日、任意に2.5mg～50mgの経口1日用量で患者に投与してよい。使用し得る特定の経口投与量として、限定するものではないが、1日当たり2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mg及び100mgのサクサグリブチンが挙げられる。サクサグリブチン/メトホルミンの2種組み合わせの典型的有効成分含量は2.5/500mg及び2.5/1000mgである。

【0076】

本発明のDPP-4阻害薬の特殊実施形態は低用量レベル、例えば1日当たり患者毎に<100mg又は<70mg、好ましくは1日当たり患者毎に<50mg、さらに好ましくは<30mg又は<20mg、なおさらに好ましくは1mg～10mg、特に1mg～5mg(さらに特に5mg)の経口用量レベルで治療的に有効なDPP-4阻害薬を経口投与する実施形態(必要な場合、同一サイズであってよい1～4の単一用量、特に1又は2の単一用量に分割し、優先的に1日1又は2回経口投与され(さらに優先的には1日1回)、有利には、食物の有無にかかわらず、1日のいつでも投与される)を指す。従って、例えば、1日経口量5mgのBI 1356を1日1回投与計画(すなわち1日1回5mgのBI 1356)又は1日2回投与計画(すなわち1日2回2.5mgのBI 1356)で与えることができる。

本発明の組み合わせ及び組成物中の活性成分の用量は異なってよいが、活性成分量は適切な剤形が得られるような量にすべきである。従って、選択用量及び選択剤形は所望の治療効果、投与経路及び治療の持続期間によって決まるべきである。組み合わせの用量範囲は、単一薬剤の最大耐用量乃至より低い用量であり得る。

【0077】

本発明の意味の範囲内で強調すべき特に好ましいDPP-4阻害薬は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(BI 1356又はリナグリブチンとしても知られる)である。BI 1356は高い効力、24時間の作用持続時間、及び広い治療域を示す。12日間1日1回1、2.5、5又は10mgのBI 1356の複数経口用量を受ける2型糖尿病患者では、BI 1356は有利な薬力学的及び薬物動態学的プロファイル(例えば下表3参照)、すなわち定常状態の迅速な達成(例えば全用量群で治療の2～5日目に定常状態血漿レベルに到達(日13に投薬前血漿濃度の>90%)、わずかな蓄積(例えば1mg超えの用量で平均蓄積比 $R_{A,AUC}$ 1.4)及びDPP-4阻害に対する持続性効果の保存(例えば5mg及び10mgの用量レベルでほぼ完全な(>90%)のDPP-4阻害、すなわち、そ

10

20

30

40

50

れぞれ定常状態で92.3及び97.3%の阻害、及び薬物摂取後24時間にわたって>80%の阻害)、並びに2.5mgの用量で80%の食後2時間の血糖変動の有意な低減(既に日1で)、及び日1に尿に排泄された未変化親化合物の蓄積量は投与用量の1%未満であり、日12に約3~6%以下に増加(腎クリアランス $CL_{R,ss}$ は投与経口用量に対して約14~約70mL/分、例えば5mg用量では腎クリアランスは約70mL/分である)を示す。2型糖尿病のヒトでは、BI 1356はプラセボ様の安全性及び耐容性を示す。約5mgの低用量で、BI 1356は全24時間のDPP-4阻害持続時間有する真の1日1回経口薬物として作用する。治療経口用量レベルで、BI 1356は主に肝臓を介して排泄され、少程度のみ(投与された経口用量の約<7%)が腎臓を介して排泄される。BI 1356は主に胆汁によって未変化排泄される。BI 1356の腎臓を介して排出される部分は時間及び用量増加に伴って非常にわずかしか増えないので、おそらく患者の腎機能に基づいてBI 1356の用量を変える必要はないであろう。BI 1356の非腎臓排出と、その低い蓄積可能性及び広い安全マージンが相まって、腎機能不全及び糖尿病性腎症の高い罹患率有する患者集団に有意な利益をもたらすことができる。

【0078】

表3: 定常状態でのBI 1356の薬物動態パラメーターの幾何平均(gMean)及び幾何変動係数(gCV)(日12)

パラメーター	1 mg gMean (gCV)	2.5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)	
AUC_{0-24} [nmol・時間/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)	20
$AUC_{\tau,ss}$ [nmol・時間/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}^* [時間]	1.50 [1.00~3.00]	2.00 [1.00~3.00]	1.75 [0.92~6.02]	2.00 [1.50~6.00]	
$t_{max,ss}^*$ [時間]	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)	30
蓄積 $t_{1/2}$ [時間]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)	
$R_{A,C_{max}}$	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)	
$fe_{\tau,ss}$ [%]	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[最小~最大]

NCは、ほとんどの値が定量の下限未満なので計算せず

【0079】

多くの場合、異なる代謝機能障害が同時に起こるので、いくつかの異なる有効成分を互いに組み合わせる必要が示されることが非常に多い。従って、診断された機能障害に応じて、DPP-4阻害薬を、それぞれの障害に習慣的な1種以上の活性物質、例えば他の抗糖尿病物質、特に血糖レベル若しくは血中脂質レベルを下げるか、血中のHDLレベルを上げるか、血圧を下げるか又はアテローム性動脈硬化症若しくは肥満症の治療に必要とされる活性物質の中から選択される1種以上の活性物質等と併用すれば、改善された治療結果を得ることができる。

10

40

50

上記DPP-4阻害薬は、その単剤療法での使用に加えて、他の活性物質と併用してもよく、それにより改善された治療結果を得ることができる。該併用治療は、活性物質の自由な組み合わせとして又は固定組み合わせの形、例えば錠剤又はカプセル剤で与えられる。これに必要な併用相手の医薬製剤は、医薬組成物として商業的に得ることができ、又は従来の方法を用いて当業者により製剤化可能である。医薬組成物として商業的に得られる活性物質は従来技術の多くの場所、例えば毎年現れる薬物リスト、連邦製薬工業協会(federal association of the pharmaceutical industry)の「Rote Liste(登録商標)」、又は「米医薬品便覧(Physicians' Desk Reference)」として知られる処方薬に関する製造業者の情報の毎年更新される編集物に記載されている。

【0080】

10

抗糖尿病併用相手の例は、メトホルミン；スルホニル尿素、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等；ナテグリニド；レパグリニド；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等；PPAR 修飾薬、例えばメタグリダセン(metaglidases)；PPAR 作動薬、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等；PPAR 拮抗薬；PPAR / 修飾薬、例えばテサグリタザル、ムラグリタザル、アレグリタザル、インデグリタザル及びKRP297；PPAR / / 修飾薬、例えばロベグリタゾン等；AMPK活性化薬、例えばAICAR等；アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC1及びACC2)阻害薬；ジアシルグリセロール-アセチルトランスフェラーゼ(DGAT)阻害薬；臍臍細胞GCRP作動薬、例えばGPR119作動薬(SMT3受容体作動薬)、例えばGPR119作動薬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)-ピリジン；11-HSD阻害薬；FGF19作動薬又は類似体； グルコシダーゼ遮断薬、例えばアカルボース、ボグリボース及びミグリトール； 2拮抗薬；インスリン及びインスリン類似体、例えばヒトインスリン、インスリニスプロ、インスリングルシリン(glusilin)、r-DNA-インスリンアスパルト、NPHインスリン、インスリンデテミル、インスリンデグルデク、インスリントレゴピル(tregopil)、インスリン亜鉛懸濁液及びインスリングラルギン等；胃抑制ペプチド(GIP)；アミリン及びアミリン類似体(例えばプラムリンチド又はダバリンチド(davalintide))；GLP-1及びGLP-1類似体、例えばエキセンディン-4、例えばエキセナチド、エキセナチドLAR、リラグルチド、タスボグルチド、リキシセナチド(AVE-0010)、LY-2428757(GLP-1のペグ化変形)、デュラグルチド(LY-2189265)、セマグルチド又はアルビグルチド；SGLT2阻害薬、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(atigliflozin)、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等；タンパク質チロシンチロシンホスファターゼの阻害薬(例えばトロズスクエミン)；グルコース-6-ホスファターゼの阻害薬；フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ修飾薬；グリコーゲンホスホリラーゼ修飾薬；グルカゴン受容体拮抗薬；ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)阻害薬；ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(PDK)阻害薬；チロシンキナーゼ、例えばPDGF-受容体キナーゼ(EP-A-564409、W098/35958、US 5093330、W02004/005281、及びW02006/041976参照)又はセリン/スレオニンキナーゼの阻害薬(50mg～600mg)；グルコキナーゼ/調節タンパク質修飾薬(グルコキナーゼ活性化薬を含めて)；グリコーゲン合成酵素キナーゼ阻害薬；SH2ドメイン含有イノシトール5-ホスファターゼ2型(SHIP2)の阻害薬；IKK阻害薬、例えば高用量サリチラート；JNK1阻害薬；タンパク質キナーゼCシータ阻害薬； 3作動薬、例えばリトベグロン(ritobegron)、YM 178、ソラベグロン、タリベグロン、N-5984、GRC-1087、ラファベグロン、FMP825；アルドース還元酵素阻害薬、例えばAS 3201、ゼナレstatt、フィダレstatt、エパルレstatt、ラニレstatt、NZ-314、CP-744809、及びCT-112；SGLT-1又はSGLT-2阻害薬；KV 1.3チャネル阻害薬；GPR40修飾薬、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]酢酸等；SCD-1阻害薬；CCR-2拮抗薬；ドーパミン受容体作動薬(メシル酸プロモクリプチン[Cycl

20

30

40

50

oset]) ; 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；サーキュイン刺激薬；及び他のDPP IV阻害薬である。

【0081】

メトホルミンは通常、約100mg～500mg若しくは200mg～850mgの種々の投与計画(1日1～3回)を利用して1日当たり約500mg～2000mg、2500mgまで、又は1日1若しくは2回約300mg～1000mgの異なる用量で与えられ、或いは1日1若しくは2回約100mg～1000mg、好ましくは500mg～1000mgの用量又は1日1回約500mg～2000mgの用量で遅延放出メトホルミンが与えられる。特定有効成分含量は250、500、625、750、850及び1000mgの塩酸メトホルミンであり得る。

10
10～16歳の子供では、メトホルミンの推奨開始用量は1日1回与えられる500mgである。この用量で十分な結果をもたらせない場合、用量を1日2回500mgに増やしてよい。1週間に500mgの増分で、2000mgの最大1日用量まで、分割用量(例えば2又は3分割用量)でさらに增量してよい。メトホルミンを食物と共に投与して悪心を減らすことができる。

ピオグリタゾンの投与量は通常1日1回約1～10mg、15mg、30mg、又は45mgである。

ロシグリタゾンは通常1日1回(又は2回に分割して)4～8mgの用量で与えられる(典型的有効成分含量は2、4及び8mgである)。

グリベンクラミド(グリブリド)は通常1日1回(又は2回に分割して)2.5～5乃至20mgの用量で与えられ(典型的有効成分含量は1.25、2.5及び5mgである)、或いは1日1回(又は2回に分割して)0.75～3乃至12mgの用量で微粒子化グリベンクラミドが与えられる(典型的有効成分含量は1.5、3、4.5及び6mgである)。

グリピジドは通常1日1回2.5乃至10～20mgの用量で(又は40mgまで2回に分割して)与えられ(典型的有効成分含量は5及び10mgである)、又は持続放出グリベンクラミドが1日1回5～10mg(20mgまで)の用量で与えられる(典型的有効成分含量は2.5、5及び10mgである)。

グリメピリドは通常1日1回1～2乃至4mg(8mgまで)の用量で与えられる(典型的有効成分含量は1、2及び4mgである)。

【0082】

グリベンクラミド/メトホルミンの2種組み合わせは、通常1日1回1.25/250乃至1日2回10/1000mgの用量で与えられる。(典型的有効成分含量は1.25/250、2.5/500及び5/500mgである)。

グリピジド/メトホルミンの2種組み合わせは通常1日2回2.5/250～10/1000mgの用量で与えられる(典型的有効成分含量は2.5/250、2.5/500及び5/500mgである)。

グリメピリド/メトホルミンの2種組み合わせは通常1日2回1/250～4/1000mgの用量で与えられる。

ロシグリタゾン/グリメピリドの2種組み合わせは通常1日1若しくは2回4/1mg乃至1日2回4/2mgの用量で与えられる(典型的有効成分含量は4/1、4/2、4/4、8/2及び8/4mgである)。

ピオグリタゾン/グリメピリドは通常1日1回30/2～30/4mgの用量で与えられる(典型的有効成分含量は30/4及び45/4mgである)。

ロシグリタゾン/メトホルミンの2種組み合わせは通常1日2回1/500～4/1000mgの用量で与えられる(典型的有効成分含量は1/500、2/500、4/500、2/1000及び4/1000mgである)。

ピオグリタゾン/メトホルミンの2種組み合わせは通常1日1若しくは2回15/500mg乃至1日3回15/850mgの用量で与えられる(典型的有効成分含量は15/500及び15/850mgである)。

非スルホニル尿素インスリン分泌促進薬ナテグリニドは通常60～120mgの用量で食事と共に与えられ(360mg/日まで、典型的有効成分含量は60及び120mgである)；レバグリニドは通常0.5～4mgの用量で食事と共に与えられる(16mg/日まで、典型的有効成分含量は0.5、1及び2mgである)。レバグリニド/メトホルミンの2種組み合わせは、1/500及び2/850mgの有効成分含量で利用可能である。

アカルボースは通常25～100mgの用量で食事と共に与えられる。ミグリトールは通常25～100mgの用量で食事と共に与えられる。

【0083】

血中の脂質レベルを下げる併用相手の例は、HMG-CoA還元酵素阻害薬、例えばシンバス

10

20

30

40

50

タチン、アトルバスタチン、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；フィブラーート系薬剤、例えばベザフィブラーート、フェノフィブラーート、クロフィブラーート、ゲムフィブロジル、エトフィブラーート及びエトフィリンクロフィブラーート；ニコチン酸及びその誘導体、例えばアシピモックス；PPAR 作動薬；PPAR 作動薬、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}-酢酸等；アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT；EC 2.3.1.26)の阻害薬、例えばアバシミブ；コレステロール再吸收阻害薬、例えばエゼチミブ；胆汁酸に結合する物質、例えばコレステラミン、コレステチポール及びコレセベラム；胆汁酸輸送の阻害薬；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阻害薬、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受容体修飾薬；MTP阻害薬(例えばロミタピド)；及びApoB100アンチセンスRNAである。

アトルバスタチンの投与量は通常1日1回1mg～40mg又は10mg～80mgである。

【0084】

血圧を下げる併用相手の例は 遮断薬、例えばアテノロール、ビソプロロール、セリブロロール、メトプロロール及びカルベジロール；利尿薬、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、エプレレノン、アミロリド及びトリアムテレン；カルシウムチャネル遮断薬、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、レルカニビジン、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阻害薬、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、エナラプリル、ベナゼプリル、ペリンドプリル、ホシノプリル及びトランドラプリル；並びにアンジオテンシンII受容体遮断薬(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である。

テルミサルタンの投与量は通常1日当たり20mg～320mg又は40mg～160mgである。

【0085】

血中の脂質レベルを下げる併用相手の例は、HMG-CoA還元酵素阻害薬、例えばシンバスタチン、アトルバスタチン、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；フィブラーート系薬剤、例えばベザフィブラーート、フェノフィブラーート、クロフィブラーート、ゲムフィブロジル、エトフィブラーート及びエトフィリンクロフィブラーート；ニコチン酸及びその誘導体、例えばアシピモックス；PPAR 作動薬；PPAR 作動薬、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}-酢酸等；アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT；EC 2.3.1.26)の阻害薬、例えばアバシミブ；コレステロール再吸收阻害薬、例えばエゼチミブ；胆汁酸に結合する物質、例えばコレステラミン、コレステチポール及びコレセベラム；胆汁酸輸送の阻害薬；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阻害薬、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受容体修飾薬；MTP阻害薬(例えばロミタピド)；及びApoB100アンチセンスRNAである。

アトルバスタチンの投与量は通常1日1回1mg～40mg又は10mg～80mgである。

【0086】

血圧を下げる併用相手の例は 遮断薬、例えばアテノロール、ビソプロロール、セリブロロール、メトプロロール及びカルベジロール；利尿薬、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、エプレレノン、アミロリド及びトリアムテレン；カルシウムチャネル遮断薬、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、レルカニビジン、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阻害薬、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、エナラプリル、ベナゼプリル、ペリンドプリル、

10

20

30

40

50

ホシノプリル及びトランドラプリル；並びにアンジオテンシンII受容体遮断薬(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である。

テルミサルタンの投与量は通常1日当たり20mg～320mg又は40mg～160mgである。

【0087】

血中のHDLレベルを上昇させる併用相手の例はコレステリルエステル転送タンパク質(CE TP)阻害薬；内皮リパーゼの阻害薬；ABC1のレギュレーター；LXR拮抗薬；LXR作動薬；PPAR作動薬；LXR / レギュレーター、並びにアポリポタンパク質A-1の発現及び/又は血漿濃度を高める物質である。

肥満症の治療用の併用相手の例はシブトラミン；テトラヒドロリピスタチン(オルリストット)；アリチム(alizyme)(セチリスタート)；デクスフェンフルラミン；アキソキン；カンナビノイド受容体1拮抗薬、例えばCB1拮抗薬リモナバン；MCH-1受容体拮抗薬；MC4受容体作動薬；NPY5及びNPY2拮抗薬(例えばペルネペリト)；3-AR作動薬、例えばSB-418790及びAD-9677；5HT2c受容体作動薬、例えばAPD 356(ロルカセリン)；ミオスタチン阻害薬；Acrp30及びアディポネクチン；ステアロイルCoAデサチュラーゼ(SCD1)阻害薬；脂肪酸シンターゼ(FAS)阻害薬；CCK受容体作動薬；グレリン受容体修飾薬；Pyy 3-36；オレキシン受容体拮抗薬；及びテソフェンシン；並びに2種組み合わせブロピオノン/ナルトレキソン、ブロピオノン/ゾニサミド、トピラマート/フェンテルミン及びプラムリンチド/メトレレプチノンである。

アテローム性動脈硬化症の治療用の併用相手の例はホスホリパーゼA2阻害薬；チロシンキナーゼ、例えばPDGF-受容体キナーゼの阻害薬(50mg～600mg)(EP-A-564409、W098/35958、US 5093330、W02004/005281、及びW02006/041976参照)；酸化LDL抗体及び酸化LDLワクチン；アポリポタンパク質A-1ミラノ(apoA-1 Milano)；アスピリン(ASA)；及びVCAM-1阻害薬である。

【0088】

さらに、本発明の特定DPP-4阻害薬は、本発明の目的ではGLP-1以外でもあり得る、DPP-4の基質(特にDPP-4の抗炎症性基質)と組み合わせて使用可能であり、DPP-4の該基質としては、例えば、限定するものではないが、下記基質の1つ以上が挙げられる。

インクレチン：

グルカゴン様ペプチド(GLP)-1

グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド(GIP)

向神経活性(Neuroactive)：

サブスタンスP

ニューロペプチドY(NPY)

ペプチドYY

エネルギー恒常性：

GLP-2

プロラクチン

脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)

他のホルモン：

PACAP 27

ヒト総毛性ゴナドトロピン鎖

成長ホルモン放出因子(GHRF)

黄体ホルモン鎖

インスリン様成長因子(IGF-1)

CCL8/エオタキシン

CCL22/マクロファージ由来ケモカイン

CXCL9/インターフェロン誘導モノカイン

ケモカイン：

CXCL10/インターフェロン誘導タンパク質-10

10

20

30

40

50

CXCL11/インターフェロン誘導性T細胞走化性因子
CCL3L1/マクロファージ炎症性タンパク質1 イソ型
LD78

CXCL12/ストロマ細胞由来因子1 及び

その他：

エンケファリン、ガストリン放出ペプチド、バソスタチン-1、
ペプチドヒスチジン、メチオニン、サイロトロピン

【0089】

さらに又は加えて、本発明の特定DPP-4阻害薬は、コルチコステロイド(例えばプレドニゾン又はプレドニゾロン)、利尿薬、ACE阻害薬、ARB、例えばテルミサルタン、シクロホスファミド、シクロスボリン、及び/又は抗凝固薬から選択されるような、ネフローゼ症候群の治療に適応とされる1種以上の活性物質と併用してよい。

さらに、任意に加えて、本発明の特定DPP-4阻害薬は、1種以上の抗血小板薬、例えば(低用量)アスピリン(アセチルサリチル酸)、選択的COX-2若しくは非選択的COX-1/COX-2阻害薬、又はADP受容体阻害薬、例えばチエノピリジン(例えばクロピドグレル又はプラグレル)、エリノグレル若しくはチカグレロル、又はトロンビン受容体拮抗薬、例えばボラパクサール等と併用してよい。

さらになお、任意に加えて、本発明の特定DPP-4阻害薬は、1種以上の抗凝固薬、例えばヘパリン、ワルファリン又は直接トロンビン阻害薬(例えばダビガトラン等)、又は血液凝固因子Xa阻害薬(例えばリバーコキサバン又はアピキサバン又はエドキサバン又はオタミキサバン等)と併用してよい。

さらになお、任意に加えて、本発明の特定DPP-4阻害薬は、1種以上の心不全の治療薬と併用してよい。

【0090】

本発明は、本明細書に記載の特定実施形態による範囲に限定されるものではない。当業者には本開示から本明細書に記載のものに加えて本発明の種々の変形態が明らかになり得る。該変形態は、添付の特許請求の範囲内に入るよう意図される。

本明細書に引用した全ての特許出願は参照によってその全体がここに組み込まれる。

本発明のさらなる実施形態、特徴及び利点は下記実施例から明らかになり得る。下記実施例は、本発明をそれに限定することなく本発明の原理を例として説明するのに役立つ。

【実施例】

【0091】

糸球体上皮細胞の喪失の低減；糸球体上皮細胞完全性のマーカーとしてのポドカリキシンの発現：

ポドカリキシン特異抗体を用いて免疫組織化学的検査によりポドカリキシンの発現を分析する。下記群：

糖尿病対照(n=10)、リナグリプチン3mg/kg(n=8)、エナラブリル20mg/kg(n=10)及びヘテロ接合性対照マウス(n=8)

の雄糖尿病db/dbマウス(開始時に10週齢、3ヶ月間治療)からの腎臓切片を分析する。

スライドに対して盲検的に腎臓病理の2名の異なる専門家によって半定量的に糸球体染色強度の全ての評価を行なう。

予め定義されたスコアリンググラジエントは0、1、2及び3である。0は無発現を意味し、発現が最高のときに3を与える。ノンパラメトリック検定で群平均を比較する。0.05未満のP値を有意とみなす。

図1は、リナグリプチン、エナラブリル又はビヒクル治療糖尿病db/dbマウス及び健康な対照マウスにおける糸球体上皮細胞完全性のマーカーとしてのポドカリキシンの発現を示す。

このdb/dbマウスの概念研究の精査(概要は下記参照)は、DPP-4阻害が糸球体上皮細胞喪失と関連するタンパク尿症の治療の新しい治療手法を提供し得ることを示す。この研究は、db/dbマウスにおける糸球体上皮細胞の喪失をDPP-4阻害薬リナグリプチンが血糖非依

10

20

30

40

50

存様式で有意に減らすことを明白に実証する(図1)。ポドカリキシン染色によって糸球体上皮細胞喪失を決定する。シアロ糖タンパク質であるポドカリキシンは、糸球体上皮細胞の多糖外被の主成分と考えられる。それは膜貫通シアロムチンのCD34ファミリーのメンバーである。それは糸球体上皮細胞の二次足突起を覆う。それは負に荷電し、ひいては隣接する足突起を離しておき、それによって尿濾過障壁を開いた状態に保つ機能を果たす。この機能はマウスのノックアウト研究によってさらに支持され、糸球体上皮細胞形態形成に不可欠の役割であることを明らかにする。

【 0 0 9 2 】

リナグリプチンの腎臓保護効果；糸球体上皮細胞の保護：

糖尿病性腎症は後期腎疾患の主原因である。この研究は、糖尿病性腎症のモデルとしての重症インスリン抵抗性の老齢db/dbマウスにおけるリナグリプチンの糖尿病性腎症に及ぼす効果を調べた。雄糖尿病db/dbマウス(10週)を3群に分け、ビヒクル(n=10)、リナグリプチン3mg/kg/日(n=8)、又はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬エナラブリル20mg/kg/日(n=10)で12週間治療した。ビヒクルで治療したヘテロ接合性db/+マウスを対照として用いた(n=8)。ベースライン及びその1ヶ月後に血清及び尿サンプル中のグルコース、トリグリセリド、インスリン、シスタチンC及びクレアチニンを分析した。定期的に体重、尿中アルブミン排泄量及びOGTTをモニターした。

研究の最後に腎臓組織構造(糸球体硬化症、尿細管間質性線維症)及びシアロ糖タンパク質ポドカリキシン(糸球体内の糸球体上皮細胞完全性のマーカー、糸球体損傷のマーカー)の発現、グルカゴン様ペプチド1受容体(GLP-1R)、平滑筋アクチン及びI型コラーゲンを評価した。

結果：

22週で、db/dbマウスは、健康なdb/+マウスに比べて有意に($p < 0.01$)高いレベルの空腹時血漿グルコース、インスリン、及びトリグリセリド並びに体重増加を示した。リナグリプチン及びエナラブリルは空腹時又は食後グルコースレベルへの効果は限定的であった。しかしながら、組織構造分析は、糖尿病ビヒクルと比べて両治療群で尿細管間質性線維症及び糸球体メサンギウムマトリックス増大がほとんど対照レベルまで低減することを示した(両方について $p < 0.05$)。尿中アルブミン排泄率及び尿細管間質性線維症は、エナラブリルで治療したdb/dbマウスに比べてリナグリプチンで治療したdb/dbマウスで有意に減少した(両方 $p < 0.05$)。

db/dbビヒクル治療マウスのポドカリキシン発現はdb/+対照と比べて有意に少なかった(1.59 ± 0.2 対 2.65 ± 0.1 ; $p < 0.001$)。リナグリプチン及びエナラブリルで治療したマウスは、糖尿病マウスと比べて有意に高いポドカリキシン発現を有した(それぞれ 2.3 ± 0.2 及び 2.4 ± 0.2 ; 両方について $p < 0.05$)。

メサンギウム細胞損傷のマーカーとして腎臓内の平滑筋アクチンの発現パターンをもて測定した。リナグリプチン治療は、糖尿病db/dbマウスの間質及び糸球体内の平滑筋アクチン陽性筋線維芽細胞の発現を正常化した。I型コラーゲン沈着について同様の結果が得られた。

腎臓切片の免疫組織化学的染色法は、健康な対照マウスと比べて(2.15 ± 0.1 ; $P < 0.01$)db/dbマウスの皮質糸球体内のGLP-1R発現の低減(1.67 ± 0.07)を明らかにした。リナグリプチン治療は、ビヒクル治療糖尿病db/dbマウスと比べてdb/dbマウスの糸球体内のGLP-1R発現を有意に増やした(1.90 ± 0.04 ; $P < 0.05$)。

結論として、この研究は、リナグリプチンが糸球体上皮細胞を損傷から保護するので、グルコース恒常性へのその効果とは無関係に糖尿病性腎症の治療、予防又はその進行の遅延に有効であり得ることを示唆する。さらに、この研究は、リナグリプチンが糸球体硬化症及び/又は尿細管間質性線維症、或いは糸球体及び/又は尿細管間質損傷の治療、予防又はその進行の遅延に有用であることを示唆する。さらに、この研究は、リナグリプチンが糸球体上皮細胞損傷及び筋線維芽細胞形質転換(-SMA発現の低減)の阻害を通じて腎臓保護に役立つことを示唆する。

このモデルにおけるリナグリプチンの腎臓保護効果は、糖尿病性腎症の治療の現在のゴ

10

20

30

40

50

ールドスタンダードであるACE阻害薬による治療と同程度の効果があるようである。

【0093】

リナグリブチンは、慢性腎疾患のラットモデル(5/6腎摘除術を行なったラット)の腎疾患進行の予防にテルミサルタンと同程度の効果がある。

DPP-4阻害薬は、グルコースコントロールとは無関係に腎臓保護特性を有し得る。我々は、慢性腎不全の非糖尿病ラットモデルの腎疾患進行の予防に及ぼすリナグリブチン(LIN)の効果を、現在の臨床的ゴールドスタンダードであるアンジオテンシンII受容体拮抗薬と比較する。

雄ウィスターラットを4群：偽手術(sham operated)；5/6腎摘除術(5/6 NX)；5/6 NXに加えてLIN(固体飼料中0.083mg/kg)；5/6 NXに加えてテルミサルタン(TEL；飲料水中5mg/kg/日)に割り当てる。研究持続期間は130日であり；血圧及びアルブミン排泄を反復評価する。研究の最後に、腎臓及び血漿のバイオマーカーを分析する。SHAMラットに対して5/6 NXラットでは間質性線維症が69%増加し($p < 0.05$)、PBO治療5/6 NXラットに対してLIN治療で48%($p < 0.05$)及びTEL治療で24%($p = ns$)減少する。糸球体サイズはSHAMラットに対してPBO治療5/6 NXラットで28%増大し($p < 0.01$)、PBO治療5/6 NXラットに対してLIN治療で18%減少し($p < 0.001$)、有意ではないがTEL治療で減少する。糸球体硬化指数は、SHAMラットに対して5/6 NXラットで有意に増加する。LIN及びTEL治療では糸球体硬化減少への傾向がある。I型及びIII型コラーゲンmRNA並びにタンパク質濃度の分析は組織学的知見を確認する。尿中アルブミン/クレアチニン比はSHAMラットに対して5/6 NXラットで14倍増加し($p < 0.001$)、PBO治療5/6 NXラットに対してLIN治療で66%減少し($p < 0.05$)、TEL治療で92%減少する($p < 0.01$)。血圧はTEL治療で下がり(31mmHg； $< p < 0.05$)、LIN治療には影響されない。PBO治療5/6 NXラットではSHAMラットに対してTIMP-1、カルビンディン、オステオポンチン及び2ミクログロブリン(B2M)が有意に増加する。LIN治療は、PBO治療5/6 NXラットに対してTIMP-1、カルビンディン、オステオポンチン及びB2Mの血漿濃度を下げ(全て $p < 0.05$)、TELはオステオポンチン及びTGF- β 発現を有意に低減する。要約すると、LINは、慢性及び進行性腎不全のモデル(5/6腎摘除術を行なったラット)の腎疾患の進行の予防にTELと同程度の効果がある。根底にある分子メカニズムは異なるようである。リナグリブチンは、例えば(ミクロ若しくはマクロ)アルブミン尿若しくはタンパク尿及び/又は腎機能障害若しくは腎濾過率の低下のような状態を患っているか又はそのリスクがある(糖尿病又は非糖尿病)患者において該状態に対する治療、予防、保護、そのリスクの低減、その進行の減速又はその発症の遅延に役立ち得る。

【0094】

糖尿病性腎症の推奨標準的治療に加えてアルブミン尿の減少に用いるリナグリブチン最適療法にもかかわらず、2型糖尿病(T2D)の人は腎損傷の高いリスクにさらされたままであり、アルブミン尿として顕在化し、多くの人が進行性腎不全を発症する。さらに、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の阻害薬による最適療法にもかかわらず、2型糖尿病(T2DM)患者は、進行性腎不全及び心血管疾患のリスクが上昇したままであり、そのため予測バイオマーカーとしてアルブミン尿が現れた。マウスでテルミサルタンに加えて、DPP-4阻害薬リナグリブチンはアルブミン低減の証拠を以前に示した。我々は、初期糖尿病性腎症を有するT2D患者のアルブミン尿へのリナグリブチンの臨床効果を探索した。背景療法なし、単剤又は2種経口グルコース低減背景療法(例えばリナグリブチン単剤療法、メトホルミンに加えてリナグリブチン又はメトホルミンとスルホニル尿素に加えてリナグリブチン、又はリナグリブチンとメトホルミンの初期併用等)に関するリナグリブチン(5mg qd)の4つのランダム化、二重盲検、24週、プラセボ対照試験は尿中アルブミン対クレアチニン比(UACR)に利用可能なデータを有し、それらを分析用にプールした($n = 2472$)。参加者が下記特徴を有する場合にこの分析に含めた：i)30 UACR 3000mg/gのクレアチニン；ii)試験前及び試験中に 4週間のACE/ARBによる安定した治療；及びiii)eGFR > 30ml/分/1.73m²。エンドポイントは幾何平均UACRのパーセンテージ変化であった。この分析では、492名(19.9%)の患者がUACR及びeGFRの閾値を満たし、その46%が安定したACE/ARB療法を受けた(リナグリブチンn=168；プラセボn=59)。平均ベースラインA1C及び中央

10

20

30

40

50

値UACRは、リナグリプチン及びプラセボ群でそれぞれ8.2%対8.5%及び76対78mg/gのクレアチニンであった。24週間後、A1C及びFPGのプラセボ補正変化はそれぞれ-0.71%及び-26mg/dLであった(両方p < .0001)。リナグリプチンは有意に調整UACRを33%下げ(95%CI 22 ~ 42% ; p < .05)、群間差対プラセボは-29%(-3 ~ -48% ; p < .05)であった。全体的に見て、多くのプラセボ患者が新しい降圧薬を受けたが(17%対リナグリプチンによる11%)、腎機能及び血圧は変化しなかった。以前にRAS遮断治療を受けなかった患者(n=265)の感受性分析は同様の結果を見いだした。リナグリプチンはグルコース低減作用を超える腎臓保護特性を有する可能性がある。この保護作用は人種とは無関係であり得る。リナグリプチンは、初期糖尿病性腎症を有するT2DM患者においてアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害又はアンジオテンシンII受容体遮断(ARB)の標準的ケアに加えてアルブミン尿を治療又は低減するのに役立ち得る。

10

【 0 0 9 5 】

2型糖尿病及び糖尿病性腎症を有する患者におけるアルブミン尿の治療に用いるリナグリプチン：

背景及び目的：糖尿病は後期腎疾患の最も一般的な単一の原因であり、2型糖尿病(T2D)を有する高率の個体は、糖尿病の診断後間もなくミクロアルブミン尿及び顕性腎症を有することが分かる。DPP-4阻害薬であるリナグリプチンは最近、腎疾患の進行段階にあるT2D患者において糖血症への有効性及び安全性を実証した。ここに、初期糖尿病性腎症を有するT2D患者のアルブミン尿に及ぼすリナグリプチンの臨床効果を報告する。

材料及び方法：単剤療法として又は種々のグルコース低減背景療法への追加としてのリナグリプチン(5mg q.d.)の7つのランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験(24 ~ 52週の持続期間)は、尿中アルブミン対クレアチニン比(UACR)に利用可能なデータを有し、この分析に好適であった(n=4113)。24週間治療後のデータを蓄積できるように作成し、2セットを以下のように定義した：1)初期段階のT2D糖尿病性腎症(例えばリナグリプチン単剤療法、メトホルミンに加えてリナグリプチン又はメトホルミンとスルホニル尿素に加えてリナグリプチン、又はリナグリプチンとメトホルミンの初期併用等の経口グルコース低減療法がある場合とない場合)：ベースラインで、30 UACR 3000mg/g(eGFR > 30mL/分/1.73m²)として定義される持続性アルブミン尿及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)又はアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)による安定した治療(ACEi又はARBによる継続中の治療)を有する場合の4つの24週ピボタル相III試験からの参加者；2)高齢患者の糖尿病性腎症(例えばリナグリプチン単剤療法、メトホルミンに加えてリナグリプチン又はメトホルミンとスルホニル尿素に加えてリナグリプチン、又はリナグリプチンとメトホルミンの初期併用、又はリナグリプチンと基礎インスリンの併用等のインスリンを含めた種々のグルコース低減背景療法)：UACR基準30 UACR 3000mg/g(eGFR > 30mL/分/1.73m²)を満たし、

20

65歳以上の全7試験からの患者(ACEi又はARBの継続中の治療の有無にかかわらず)。両セットのエンドポイントは24週間後の幾何平均UACRのパーセンテージ変化であった。

30

【 0 0 9 6 】

結果：セット#1では、2472名から492名の患者がUACR基準を満たし、そのうちの46%が安定したACEi/ARB療法(リナグリプチン、n=168；プラセボ、n=59)を受けた。セット#2では、1331名の患者が 65歳以上であり、そのうちの377名(28%)がUACR基準を満たした(リナグリプチン、n=232；プラセボ、n=145)。平均ベースラインHbA1c及び中央値UACRは、セット#1では全体的に8.3%及び76mg/gであり、セット#2では8.1%(全体的)、77mg/g(リナグリプチン)及び86mg/g(プラセボ)であった。セット1では、HbA1c及び空腹時血漿グルコースプラセボ補正変化は、それぞれ-0.71%及び-1.4mmol/L(-26mg/dL)であった(両方P < 0.0001)。リナグリプチンは有意に調整UACRを33%(95% CI : 22%、42% ; P < 0.05)下げ、群間差対プラセボは-29%(95% CI : -3%、-48% ; P < 0.05)であった。セット2でも、リナグリプチンは有意に調整UACRを30%下げ(95% CI : 13%、43% ; P < 0.05)、プラセボに対して-25%の減少傾向があった(95% CI : -47%、+6%)。全7研究で、血圧及び腎機能は、どちらの治療によっても臨床的に意味のある程度には影響を受けなかった。

40

結論：52週までの研究で、リナグリプチンは、そのグルコース低減作用によって期待さ

50

れる効果を超えてアルブミン尿を低減した。アルブミン尿の変化は、構造変化に基づいて期待されるより迅速に見られた(例えば全体的UACR効果は12週の治療期間の早さで生じる)。アルブミン尿の減少は長期の腎臓利益を示唆する。

さらに、リナグリプチニ(5mg qd)は、脆弱性糖尿病性腎症患者(例えばACEi又はARBによる等の追加の標準的背景療法の有無にかかわらず)、例えば典型的に長い糖尿病持続期間(>5年)、腎障害(例えば軽度(60~<90のeGFR ml/分/1.73m²)又は中等度(30~<60のeGFR ml/分/1.73m²)の腎障害)及び/又は高いベースラインUACR(例えば進行段階のミクロ又はマクロアルブミン尿)を有する65歳の患者の(ミクロ)アルブミン尿を低減する。

場合によっては、本発明の療法を受け入れられる糖尿病性腎症患者は、ベースラインで高血圧及び/又は脂質低減薬物治療中、例えばACE阻害薬、ARB、遮断薬、カルシウム拮抗薬若しくは利尿薬、又はその組み合わせによる(継続中の)治療中、並びに/又はフィブロート、ナイアシン若しくはスタチン、又はその組み合わせによる(継続中の)治療中であってよい。

【0097】

リナグリプチニによる腎臓の安全性及び転帰：5466名の2型糖尿病患者のメタ解析

糖尿病の長期血糖コントロールは腎臓の微小血管合併症のリスク低減と関係がある。リナグリプチニは、動物モデルにおいて腎臓保護効果を示し、2型糖尿病(T2D)関連腎症におけるアルブミン尿を有意に減少させた。これらの効果は短期血糖改善と無関係であったので、リナグリプチニは腎臓保護効果を有し得ると推測された。この研究の目的は、相3のランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験(12周)のリナグリプチニによる腎臓の安全性/転帰を評価することであった。13試験から予め定義されたイベントを複合一次エンドポイント：a)ミクロアルブミン尿(最初に確認されたUACR 30mg/g)又はb)マクロアルブミン尿(最初に確認されたUACR 300mg/g)、c)CKD(血清クレアチニンの上昇 250 μmol/L)、d)CKDの悪化(ベースラインに対して>50%のeGFRの喪失)、e)急性腎不全(ARF、標準化MedDRAクエリー)及びf)死亡(いずれの原因でも)の新たな発生を用いて解析した。含まれた5466名の患者(平均ベースラインHbA1c: 8.2%及びeGFR: 91.4ml/分/1.73m²)のうち、3505名がリナグリプチニ5mg qdを受け、1961名がプラセボを受け；蓄積曝露(人年(person yrs))はそれぞれ1756及び1057であった。プラセボの306名(15.6%)に対してリナグリプチニを受けた448名(12.8%)の患者にイベントが起こった。リナグリプチニ対プラセボについて複合エンドポイントに対するハザード比(HR)は0.84(95% CI 0.72~0.97, p < .05)であり、人種によっては有意に変化しなかったが、<65歳の患者は>65歳の患者に対して低かった(HR: 0.77対1.04)。個々の腎臓エンドポイントについてはRRsは一貫して減少した：ミクロアルブミン尿(-15%)及びマクロアルブミン尿(-12%)、CKDの新たな発症(-56%)又はCKDの悪化(-24%)、ARF(-7%)、及び死亡(-23%)。この大規模メタ解析では、リナグリプチニで治療したT2D患者で腎臓の安全と転帰が有意に改善された。これらのデータはリナグリプチニの直接的な腎臓保護効果を支持する。リナグリプチニは、ミクロ若しくはマクロアルブミン尿の発症若しくは進行、慢性腎疾患(CKD)の発症、CKDの悪化、急性腎不全の発症及び/又は死亡の予防、低減又は遅延に役立ち得る。従って、リナグリプチニは、好ましくはT2DM患者における腎臓の病的状態の予防、そのリスクの低減又は発症の遅延又は進行の減速並びに/又は死亡率の低減に役立ち得る。

場合によっては、本発明の腎臓保護又はリスク低減(例えばミクロ若しくはマクロアルブミン尿の発症若しくは進行、慢性腎疾患(CKD)の発症、CKDの悪化、急性腎不全の発症及び/又は死亡の予防、低減又は遅延)を受け入れられる(リスクがある)患者は、腎臓/心血管の病歴及び/又は薬物治療を有してよく、例えば糖尿病性腎症、大血管疾患(例えば冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧症)、微小血管疾患(例えば糖尿病性腎症、ニューロパチー、網膜症)、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、高血圧症を有してよく、元喫煙者又は現喫煙者であってよく、並びに/又はアセチルサリチル酸、高血圧治療薬及び/又は脂質低減薬物治療中、例えばアセチルサリチル酸、ACE阻害薬、ARB、遮断薬、カルシウム拮抗薬若しくは利尿薬、又はその組み合わせによる(継続中の)治療中、並びに/又はフィブロート、ナイアシン若しくはスタチン、又はその組み合わせに

10

20

30

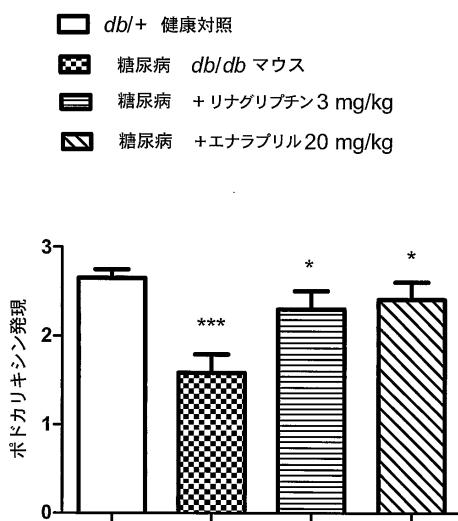
40

50

よる(継続中の)治療中であってよい。

【図1】

Figure 1: 糸球体上皮細胞完全性のマーカーとしてのポドカリキシンの発現



* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 対比ヒクリ治療 db/db マウス ;
[†] $P < 0.05$ 対健康対照 $db/+$ マウス (マン・ホイットニーのU検定)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(31)優先権主張番号 12006812.7
 (32)優先日 平成24年9月28日(2012.9.28)
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
 (31)優先権主張番号 12190447.8
 (32)優先日 平成24年10月29日(2012.10.29)
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(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 100154988
 弁理士 小林 真知
 (72)発明者 クライン トマス
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 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 フォン エイナッテン マクシミリアン
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 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 ホッヒャー ベルトホルト
 ドイツ連邦共和国 1 4 5 3 2 クラインマハナー エルнст テールマンシュトラーセ 1 5
 1 アー
 (72)発明者 マルク ミハエル
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 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 シャルコフスカ ユリヤ
 ドイツ連邦共和国 1 0 2 4 5 ベルリン ゾンタークシュトラーセ 1 1

審査官 常見 優

(56)参考文献 特表2 0 1 1 - 5 2 9 9 4 5 (JP, A)
 特表2 0 0 7 - 5 2 2 2 5 1 (JP, A)
 特表2 0 0 6 - 5 0 3 0 1 3 (JP, A)
 特表2 0 1 0 - 5 0 0 3 2 6 (JP, A)
 國際公開第2 0 1 1 / 0 6 4 3 5 2 (WO, A1)
 特表2 0 1 1 - 5 2 1 0 0 3 (JP, A)
 特表2 0 1 2 - 5 0 5 8 5 9 (JP, A)
 メルクマニュアル 第18版 日本語版, 2007年4月25日発行, p.1347-1351, 2128-2133

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

4 1 / 0 0 - 4 5 / 0 8
4 8 / 0 0
5 1 / 0 0 - 5 1 / 1 2
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)