

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-541322

(P2022-541322A)

(43)公表日 令和4年9月22日(2022.9.22)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7004(2006.01)	A 6 1 K 31/7004	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全14頁)

(21)出願番号	特願2022-504622(P2022-504622)	(71)出願人	508192566
(86)(22)出願日	令和2年7月24日(2020.7.24)		レクシコン ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和4年3月7日(2022.3.7)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/057016		アメリカ合衆国 7 7 3 8 1 テキサス ザ
(87)国際公開番号	WO2021/014420		ウッドランズ テクノロジー フォレスト
(87)国際公開日	令和3年1月28日(2021.1.28)		ブルバード 2 4 4 5 スイート 1 1
(31)優先権主張番号	19188477.4		0 0
(32)優先日	令和1年7月25日(2019.7.25)	(74)代理人	110000796弁理士法人三枝国際特許事
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		務所
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ブレグマン デイヴィッド
			アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチュー
			セッツ ケンブリッジ ピニー ストリート
			5 0 シーノオー サノフィ
		(72)発明者	ハリリ アリ
			アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチュー
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2型真性糖尿病及び中等度の腎障害を有する患者の治療に対するソタグリフロジンの使用

(57)【要約】

本発明は、2型真性糖尿病及び中等度の腎障害を有する患者におけるソタグリフロジンの使用に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

2 型真性糖尿病及び中等度の腎障害を有する患者において血糖コントロールを改善するための、400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

【請求項 2】

2 型真性糖尿病及び C K D 3 を有する患者における、請求項 1 に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

【請求項 3】

2 型真性糖尿病及び C K D 3 a を有する患者における、請求項 1 又は 2 に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

10

【請求項 4】

前記患者が十分な血糖コントロールを達成できていない、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

【請求項 5】

2 型真性糖尿病及び C K D 3 を有する成人において血糖コントロールを改善するためのインスリン又はメトホルミン療法の補助剤としての、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

【請求項 6】

2 型真性糖尿病及び C K D 3 a を有する成人において血糖コントロールを改善するためのインスリン又はメトホルミン療法の補助剤としての、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

20

【請求項 7】

前記患者が最適なインスリン療法にもかかわらず十分な血糖コントロールを達成できていない、請求項 5 又は 6 に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

【請求項 8】

ソタグリフロジンが 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

【請求項 9】

ソタグリフロジンが 1 日の最初の食事の前に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の 400mg の用量のソタグリフロジンの使用。

30

【請求項 10】

2 型糖尿病を治療する方法であって、それを必要とする患者に、400mg の 1 日用量のソタグリフロジンを投与することを含み、前記患者が 2 型糖尿病及び C K D 3 を有する、方法。

【請求項 11】

血糖コントロールを改善する方法であって、それを必要とする患者に、400mg の 1 日用量のソタグリフロジンを投与することを含み、前記患者が 2 型糖尿病及び C K D 3 を有する、方法。

【請求項 12】

A 1 C を改善する方法であって、それを必要とする患者に、400mg の有効 1 日用量のソタグリフロジンを投与することを含み、前記患者が 2 型糖尿病及び C K D 3 を有する、方法。

40

【請求項 13】

ソタグリフロジンがインスリン又はメトホルミン療法の補助剤として投与される、請求項 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

最適なインスリン療法にもかかわらず、十分な血糖コントロールを達成できていない患者において、ソタグリフロジン投与を開始する、請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

50

C K D 3 を有する患者における 2 型糖尿病の治療用の 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジン。

【請求項 1 6】

2 型糖尿病及び C K D 3 を有する患者において血糖コントロールを改善するための治療用の 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、2 型真性糖尿病及び中等度の腎障害を有する患者の治療に対するソタグリフロジンの使用に関する。

【背景技術】

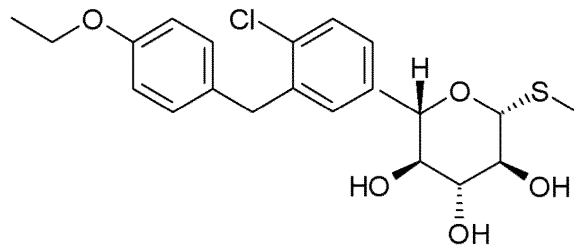
【0 0 0 2】

特許文献 1 に記載されるように、ソタグリフロジンは、ナトリウムグルコース共輸送体タイプ 1 及び 2 の二重阻害剤である (S G L T 1 及び S G L T 2) 。

【0 0 0 3】

ソタグリフロジンは、下記式を有する：

【化 1】



【0 0 0 4】

ソタグリフロジンは、インスリン抵抗性の増加とベータ細胞機能障害との組合せから生じる高血糖を特徴とする代謝障害である 2 型糖尿病 (T 2 D 又は 2 型真性糖尿病) での使用に対して開発されている。

【0 0 0 5】

最新の国際糖尿病連合糖尿病アトラス (International Diabetes Federation Diabetes Atlas) によると、2 0 1 5 年の推定値は、成人の 1 1 人に 1 人が糖尿病を患っており、これは 4 億 1 5 0 0 万人を意味し、2 0 4 0 年までに 6 億 4 2 0 0 万人に上ると推定されている。

【0 0 0 6】

世界保健機関によると、欧州地域には約 6 0 0 0 万人の糖尿病患者がおり、すなわち 2 5 歳以上の男性の約 1 0 . 3 % 及び女性の 9 . 6 % にあたる。

【0 0 0 7】

これらの数字には T 2 D と 1 型糖尿病 (T 1 D) の両方の人々が含まれるが、糖尿病を有する成人の 9 0 % 超が T 2 D を有している。糖尿病は疾患による死亡の主な原因の一つであり、心疾患、脳卒中、失明、腎疾患、及び肢切断の主な原因である。糖尿病患者の人口が増加しているという事実にもかかわらず、現在の治療法はいずれも根治療法ではなく、治療結果は変わりやすい。

【0 0 0 8】

特に、利用可能な治療選択肢が数多くあるにもかかわらず、単剤療法は、ベータ細胞機能が悪化し続け、高血糖の漸進的増加を招くことから、多くの患者において失敗する。

【0 0 0 9】

現在利用可能な薬剤による血糖コントロールは、しばしば副作用、特に注目すべきは体重増加及び低血糖頻度の増加をもたらす。これらの懸念は、糖尿病患者においてグルコースレベルを効果的で安全に制御する新たな薬剤を開発する必要性を強調する。

【 0 0 1 0 】

血糖の測定は血糖コントロールの評定に不可欠であるが、血糖値には日内変動がある。長期血糖コントロールの指標が必要である。糖化ヘモグロビン（HbA1c又はA1C）HbA1cは、過去8週間～12週間の平均血漿グルコースを反映することから、血糖コントロールの評定のための最も基準となる測定である（非特許文献1）。

【 0 0 1 1 】

多くの場合、糖尿病は血糖コントロール不良に関係するだけでなく、様々な合併症も伴う。特に、糖尿病の微小血管合併症は良く知られており、腎機能障害、網膜症及び神経障害を生じる可能性があり、また大血管合併症は冠動脈疾患、肢切断及び脳卒中をもたらす。

10

【 0 0 1 2 】

特に、糖尿病性腎症は、糖尿病を有する患者における血糖コントロール不良の確立された合併症である。特に、進行性腎不全に直面している糖尿病の進行期間及びT2Dの治療中には、糖尿病性腎症は、医療提供者にとって特別な課題となる。T2DM患者の推定10%～36%は何らの腎障害を有し、慢性腎疾患（CKD）は糖尿病患者のおよそ40%に存在する。

【 0 0 1 3 】

CKDは、eGFR（推定糸球体濾過率）レベルに応じて、5段階に分類される。

ステージ1は、90以上のGFR（mL/分/1.73m²）を伴う正常な腎機能を持つ腎臓の損傷に相当し、

20

ステージ2は、腎臓機能の軽度の低下及び60～89のGFRを伴う腎臓の損傷に相当し、

ステージ3は、30～59のGFRを伴う腎機能の中等度の低下に相当し、ステージ3内で2つのステージが区別され、

ステージ3aは、45～60のGFRを伴う軽度から中等度の腎機能の低下に相当し、

ステージ3bは、40～45のGFRを伴う中等度から重度の腎機能の喪失に相当し、

ステージ4はGFRの大幅な減少（GFR15～29）に相当し、

ステージ5は、15未満のGFRを伴う腎不全に相当する。

30

【 0 0 1 4 】

多くの抗糖尿病薬の使用は、スルホニル尿素、メトホルミン及びインクレチンベースのインスリン分泌促進物質を含むT2Dを治療するために使用される多くの薬剤が、腎不全の臨床背景では、もはや使用することができないか、又は注意して投薬されなければならないことから、腎障害を有する患者では制限されている。

【 0 0 1 5 】

したがって、腎障害患者において血糖コントロールを改善する糖尿病治療のニーズは満たされていない。

【 0 0 1 6 】

第II相試験において、ソタグリフロジンは、特にA1Cの減少を達成することにより、2型糖尿病患者において血糖コントロールを有意に改善する能力が実証されている（非特許文献2）。

40

【 0 0 1 7 】

現在、ソタグリフロジンは、2型真性糖尿病及び腎障害、特に中等度の腎障害を有する成人における血糖コントロールを改善することが実証されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 8 】

【 特許文献1 】 国際公開第2008/10959号

【 非特許文献 】

50

【 0 0 1 9 】

【非特許文献 1】Rinsho Byori. 2014 Jan;62(1):45-52

【非特許文献 2】Lapuerta et al., Diabetes & Vascular Disease Research 2015, Vol. 12(2) 101-110

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 2 0 】

したがって、以下に記載される主題は、2 型真性糖尿病及び腎障害、特に中等度の腎障害を有する患者において血糖コントロールを改善するためのソタグリフロジン、特に 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンの使用に関する。

【 0 0 2 1 】

10

特に、この主題は、2 型真性糖尿病及び C K D 3、特に C K D 3 a を有する患者におけるソタグリフロジン、特に 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンの使用に関する。

【 0 0 2 2 】

特に、本明細書に記載する主題は、上記患者が十分な血糖コントロールを達成できていない場合のソタグリフロジン、特に 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンの使用である。

【 0 0 2 3 】

特に、本明細書に記載する主題は、上記患者の血糖コントロールが不十分である場合の 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンの使用である。

【 0 0 2 4 】

本明細書に記載する別の主題は、2 型真性糖尿病及び C K D 3、特に C K D 3 a を有する成人において血糖コントロールを改善するためのインスリン又はメトホルミン療法の補助剤としての、4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンの使用である。

20

【 0 0 2 5 】

一態様において、上記患者は、最適なインスリン療法にもかかわらず十分な血糖コントロールを達成できていない。

【 0 0 2 6 】

本明細書に記載する別の主題は、ソタグリフロジンが 1 日 1 回投与される、4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンの使用である。

【 0 0 2 7 】

本明細書に記載する別の主題は、ソタグリフロジンが 1 日の最初の食事の前に投与される、4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンの使用である。

30

【 0 0 2 8 】

本明細書に記載する別の主題は、2 型糖尿病を治療する方法であって、それを必要とする患者に、4 0 0 m g の 1 日用量のソタグリフロジンを投与することを含み、上記患者が 2 型糖尿病及び腎障害、特に C K D 3、より詳しくは C K D 3 a を有する、方法である。

【 0 0 2 9 】

本明細書に記載する別の主題は、血糖コントロールを改善する方法であって、それを必要とする患者に、4 0 0 m g の 1 日用量のソタグリフロジンを投与することを含み、上記患者が 2 型糖尿病及び腎障害、特に C K D 3、より詳しくは C K D 3 a を有する、方法である。

40

【 0 0 3 0 】

本明細書に記載する別の主題は、A 1 C を改善する方法であって、それを必要とする患者に、4 0 0 m g の有効 1 日用量のソタグリフロジンを投与することを含み、上記患者が 2 型糖尿病及び腎障害、特に C K D 3、より詳しくは C K D 3 a を有する、方法である。

【 0 0 3 1 】

一態様において、ソタグリフロジンは、インスリン又はメトホルミン療法の補助剤として投与される。

【 0 0 3 2 】

本明細書に記載する別の主題は、最適なインスリン療法にもかかわらず、十分な血糖コントロールを達成できていない患者において、ソタグリフロジン投与を開始する、いずれ

50

か 1 つに記載の方法である。

【 0 0 3 3 】

本明細書に記載する別の主題は、腎障害、特に C K D 3、より詳しくは C K D 3 a を有する患者における 2 型糖尿病の治療用の 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンである。

【 0 0 3 4 】

本明細書に記載する別の主題は、2 型糖尿病、腎障害、特に C K D 3、より詳しくは C K D 3 a を有する患者において血糖コントロールを改善するための治療用の 4 0 0 m g の用量のソタグリフロジンである。

【 0 0 3 5 】

別の態様において、4 0 0 m g の投与量のソタグリフロジンは、2 0 0 m g 錠剤の 2 倍 10
として投与される。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【 0 0 3 6 】

実施例 1 :

インスリン療法による血糖コントロールが不十分な 1 型真性糖尿病の成人患者における補助療法としてのソタグリフロジンのプラセボに対する有効性を、3 つの治療群 (ソタグリフロジン 2 0 0 m g の 1 日用量で治療した群、ソタグリフロジン 4 0 0 m g の 1 日用量で治療した群、及びプラセボで治療した群) の患者において無作為割り当て (random distribution) による多施設二重盲検臨床で評価した。 20

【 0 0 3 7 】

この研究は北米で行われた。

【 0 0 3 8 】

I . 患者の選択

選択された患者は、T 2 D (薬物ナীব又は抗糖尿病療法中) を有する成人患者であり、 $30\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 以上かつ $60\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 未満 (C K D 3 A、3 B) の e G F R (4 変数の腎疾患における食事の修飾 [M D R D] (the 4 variable Modification of Diet in Renal Disease) 式に基づく) によって定義される中等度の腎不全を記録した。

【 0 0 3 9 】

患者は、研究の間インスリン (複数の場合もある) 又はインスリンアナログ (複数の場合もある) による治療を継続した。 30

【 0 0 4 0 】

患者の募集は、以下の組み入れ基準を考慮して実施された。

【 0 0 4 1 】

組み入れ基準

T 2 D を有し (薬物ナীব又は抗糖尿病療法中)、 $30\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 以上かつ $60\text{ mL} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 未満 (C K D 3 A、3 B) の e G F R (4 変数 M D R D 式に基づく) によって定義される中等度の腎不全を記録した患者。

患者から、現地の規制に従って研究に参加するための書面によるインフォームド Consent を得た。 40

【 0 0 4 2 】

除外基準 :

1) 研究方法論に関する除外基準

スクリーニングの時点で年齢が 1 8 歳又は法定成人年齢のいずれか大きい方に満たないこと。

スクリーニング時の肥満度指数 (B M I) が $20\text{ kg} / \text{m}^2$ 以下又は $45\text{ kg} / \text{m}^2$ 超。

スクリーニング訪問前 9 0 日以内の 1 0 日を超える連続した全身性グルココルチコイド (局所、関節内、又は眼科用途、鼻スプレー若しくは吸入形態を除く) の使用。 50

スクリーニング前 1 2 週間以内の減量薬の使用、又はスクリーニング前 1 2 週間の 5 キロ以上の体重変化。

研究期間中に、研究プロトコルで許可されていない薬物（例えば、長期全身性グルココルチコイド）による治療を必要とし、代替治療を拒否しているか又はそれを受けることができない可能性。

ソタグリフロジンの臨床試験に過去に参加したことがある患者。

重度の貧血、重度の C V（鬱血性心不全、ニューヨーク心臓協会による I V 度を含む）、呼吸器の、肝臓の、神経学的、精神医学的若しくは活動性の悪性腫瘍若しくは他の主要な全身性疾患を有する患者、又は研究員により、プロトコルの実施若しくは研究結果の解釈を困難にするとされる平均余命が短い患者。

慢性肝炎、B 型肝炎表面抗原陽性、C 型肝炎抗体陽性、及び / 又は治療を必要とする他の臨床的に活動性の肝疾患の現在の診断。

H b A 1 c 評価の信頼性を損なう中央検査機関の H b A 1 c 測定を妨げる因子（例えば、遺伝的 H b 変異体）、又は H b A 1 c の結果の解釈に影響を与える病状（例えば、無作為化前最後の 3 ヶ月間の輸血又は重度の失血、赤血球生存を短縮する任意の状態）の存在が知られていること。

スクリーニング前 6 ヶ月以内の薬物又はアルコール乱用の既往歴。

患者が試験依頼者の従業員、又は研究員若しくは任意の準研究員、研究助手、薬剤師、試験コーディネーター、研究の実施に直接関与しているその他のスタッフ若しくはその関係者であること。

スクリーニング前の 1 2 週間又は 5 半減期以内（いずれかより長い方）にこの研究に関して他の試験薬又は禁止療法を受けた患者。

【 0 0 4 3 】

2) 糖尿病又は C K D の既往歴及び治療に関する除外基準

1 型真性糖尿病。

スクリーニング時に中央検査機関で測定された H b A 1 c が 7 % 未満又は H b A 1 c が 1 1 % 超。

用量が無作為化の前 8 週間にわたり安定していない場合の経口抗糖尿病薬又はインスリンの使用。

（すなわち、過去 8 週間の経口薬剤の変更、又は過去 4 週間のインスリンの 1 日総用量の 2 0 % を超える増加若しくは減少）。

試験前の 1 2 ヶ月以内の選択的 S G L T 2 阻害剤（例えば、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、又はエンパグリフロジン）の使用。

スクリーニング訪問の前 1 2 週間以内の D K A 又は非ケトン性高浸透圧性昏睡の既往歴。

スクリーニング訪問前 6 ヶ月以内の意識不明、昏睡又は入院を引き起こす重度の低血糖の既往歴。

過去 1 2 ヶ月以内に免疫抑制療法による治療を必要とした腎疾患、又はスクリーニング訪問前 4 週間以内の透析若しくは腎移植の既往歴、又は慢性透析の開始、又は研究期間中にその発生が予想されること。

先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症又は原発性腎性糖尿の既往歴。

スクリーニングの 6 ヶ月以内の慢性透析、又は慢性透析を必要とする C K D ステージ 4 若しくは 5。

スクリーニングの 6 ヶ月以内の閉塞等の腎不全の可逆的原因。

【 0 0 4 4 】

3) ソタグリフロジンの現在の知識に関する除外基準

妊娠中（スクリーニング時に血清妊娠検査で確認）又は授乳中の女性。

試験の間、避妊の非常に有効な方法（複数の場合もある）を使用する意思がないか、又は妊娠の検査を受けたくない若しくは検査することができない出産可能な女性（付録 A を参照されたい）。

10

20

30

40

50

3つの別々のBP測定の平均が180mmHg(SBP)超又は100mmHg(DBP)超(高血圧薬の有無にかかわらず)。

患者が降圧薬を服用している場合は、収縮期BPが120mmHg未満又はDBPが60mmHg未満。

スクリーニング前12週間以内の高血圧緊急症の既往歴。

スクリーニング訪問前3年以内の胃緊縛術の既往を含む胃の手術又は炎症性腸疾患の既往歴。

患者が治験薬(IMP)を服用できないような嚥下困難。

既知のアレルギー、過敏症、又はSGLT2阻害剤、又はソタグリフロジン若しくはプラセボの任意の不活性成分(すなわち、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム[崩壊剤]、タルク、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウム[非ウシ(non bovine)])に対する不耐性(反応が研究員によって本研究と無関係とみなされない限り)。

訪問1の際の中央検査機関の試験による検査室の所見。

ULNの3倍超のALT又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT)

ULNの1.5倍超の総ビリルビン(ジルベール症候群の場合を除く)

好中球1500/mm³未満(又は民族別)及び/又は血小板100000/mm³未満

ULNの3倍超のアミラーゼ及び/又はリパーゼ。

患者が研究に入ることを妨げる、任意の関係国の特定の規制。

【0045】

4)無作為化する前の導入期間の実施中又は終了時の追加の除外基準

血糖自己測定(SMBG:self-monitoring of blood glucose)をする意思がないか、又は実施することができない患者は、患者日誌を完成するか又はプロトコルごとに必要に応じて、研究訪問及び他の研究手順に従う。

錠剤数(80%未満)又は研究員の意見に基づいて、導入期間中の準拠が不十分な患者。

無作為化前のインフォームドコンセントの撤回(継続を希望しない患者、又は戻らない患者)。

研究員又は任意の準研究員の判断において、研究の安全な完了を妨げるか、有効性の評価を制約する、スクリーニング時の身体検査、臨床検査、心電図(ECG)若しくはバイタルサイン、又はスクリーニング期間中の任意のAEで特定される任意の臨床的に重大な異常。

【0046】

II. 期間及び治療

研究を以下のように行った:

スクリーニング期間-訪問1(2週間まで)

導入期間(訪問2)、2週間続けた。患者を、訪問2から始まる導入期間中、1日1回投与される2つのプラセボ錠(外観はソタグリフロジン200mgと同じ)により単盲検法で治療した

二重盲検治療期間(1日目~26週目):適格な患者を1日目(訪問3)に無作為化する。無作為化に続いて、患者を52週間二重盲検法で治療する。年齢18歳以上(又は法定成人年齢以上のいずれか大きい方)の合計787人の患者を以下の3つの治療群に1:1:1で無作為に割り当てた:

プラセボ、1日1回、その日の最初の食事の前に2錠のプラセボ錠(外観はソタグリフロジン200mgと同じ)で与えられる。

200mgのソタグリフロジン、1日1回、ソタグリフロジン200mgの錠剤1錠、及びプラセボ錠1錠(外観はソタグリフロジン200mgと同じ)の2錠で与えられる。

ソタグリフロジン400mg、1日1回、その日の最初の食事の前に2錠の200

m g錠で与えられる。

二重盲検延長期間（27週目～52週目）：

I M Pの最後の投与後のフォローアップ期間：安全性及び幾つかの有効性情報を収集するための治療後4週目の訪問。

【0047】

この研究の主要評価項目は、不十分な血糖コントロール及び中等度の腎障害を有する2型糖尿病（T2D）患者において、26週目のヘモグロビンA1c（HbA1c）減少に関してプラセボに対するソタグリフロジン400mg及び200mgの優位性を実証することであった。

【0048】

10

I I I . 結果

有効性分析は、試験薬（I M P）の中止又は救助療法の導入後に得られたものも含め、研究の間に得られた有効性の評価を用いて、治療意図（I T T : intent-to-treat）集団に基づいていた。I T T集団は、全ての無作為化患者で構成されていた。

【0049】

主要有効性評価項目を、共分散解析（A N C O V A）モデルを用いて分析した。A N C O V Aモデルは、治療群（ソタグリフロジン200mg、ソタグリフロジン400mg、プラセボ）、HbA1cの無作為化層（8.5%以下、8.5%超）、SBPの無作為化層（130mmHg未満、130mmHg以上）、CKDステージの無作為化層（3A、3B）、及び国を固定効果として含み、またベースラインHbA1c値を共変数として含んだ。

20

【0050】

表1は、ソタグリフロジンが、コア治療期間後のプラセボと比較した場合に400mg用量について統計的に有意に低いA1Cレベルをもたらすことによって、その主要評価項目を達成したことを示す。

【0051】

30

40

50

【表 1】

	プラセボ (N=260)	ソタグリフロジ ン 2 0 0 m g (N=263)	ソタグリフロジ ン 4 0 0 m g (N=264)	
HbA1c (%)				
ベースライン				
数	260	262	264	
平均 (SD)	8.18 (1.06)	8.17 (0.91)	8.20 (0.94)	
中央値	8.00	8.10	8.10	
最小 ; 最大	6.0 : 11.8	6.0 : 11.4	6.6 : 11.0	
2 6 週目				10
数	233	250	238	
平均 (SD)	7.90 (1.04)	7.82 (0.99)	7.72 (1.00)	
中央値	7.80	7.70	7.60	
最小 ; 最大	5.7 : 12.5	5.8 : 11.4	5.2 : 12.9	
ベースラインから 2 6 週目までの変化				
数	260	263	264	
L S 平均 (SE) ^{a, b}	-0.22 (0.061)	-0.32 (0.060)	-0.46 (0.060)	
L S 平均差 (S E) 対プラセボ ^{a, b}		-0.09 (0.076)	-0.23 (0.076)	20
95% CI		(-0.244, 0.054)	(-0.382, -0.082)	
p 値		0.2129	0.0024	

C I : 信頼区間 ; C K D : 慢性腎疾患 ; H b A 1 c : ヘモグロビン A 1 c ; L S : 最小二乗 ; S B P : 収縮期血圧 ; S D : 標準偏差 ; S E : 平均の標準誤差。

^a 欠測データは、ランダムフレームワークではなく、欠測の下で、対照ベースのコピー参照多重代入法を使用して入力される。複数のデータセットが生成され、それぞれに完全な（すなわち、欠測していない）データが含まれている。完全なデータセットごとに、ベースラインから 2 6 週目までの変化を、A N C O V A モデルを使用して分析する。各完全なデータセットからの結果を、ルービンの規則 (Rubin's rule) を使用して組み合わせる。

^b 共分散解析 (A N C O V A) モデルは、治療群 (ソタグリフロジン 4 0 0 m g、ソタグリフロジン 2 0 0 m g、及びプラセボ)、スクリーニング時の H b A 1 c の無作為化層 (8 . 5 % 以下、8 . 5 % 超)、スクリーニング時の平均 S B P の無作為化層 (1 3 0 m m H g 未満、1 3 0 m m H g 以上)、スクリーニング時の C K D ステージの無作為化層 (3 A、3 B)、及び国を固定効果として含み、またベースライン H b A 1 c を共変数として含んだ。

PGM=PRODOPS/SAR439954/EFC14837/CIR_EX_01/REPORT/PGM/eff_pchghbalc_wk26_imp_i_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pchghbalc_wk26_imp_i_t_i.rtf (24JUN2019 - 7:11)

【 0 0 5 2 】

H b A 1 c におけるソタグリフロジン 4 0 0 m g 群対プラセボの比較 :

全集団に関して、ベースラインから 2 6 週目までの H b A 1 c の最小二乗 (L S) 平均変化は、ソタグリフロジン 4 0 0 m g 及びプラセボにおいてそれぞれ - 0 . 4 6 % 及び - 0 . 2 2 % であり、7 . 7 2 % 及び 7 . 9 0 % の平均 H b A 1 c レベルに達した。L S 平均差は統計的に有意であった (プラセボに対する L S 平均差は - 0 . 2 3 %、9 5 % C I : - 0 . 3 8 2 % 対 - 0 . 0 8 2 % ; p = 0 . 0 0 2 4)

C K D 3 A 集団に関して、ベースラインから 2 6 週目までの H b A 1 c の最小二乗 (L S) 平均変化は、ソタグリフロジン 4 0 0 m g 及びプラセボにおいてそれぞれ - 0 . 5 4 % 及び - 0 . 2 3 % であり、7 . 6 2 % 及び 7 . 8 9 % の平均 H b A 1 c レベルに達した。L S 平均差は統計的に有意であった (プラセボに対する L S 平均差は - 0 . 3 1 %、9 5 % C I : - 0 . 5 2 2 % 対 - 0 . 1 0 0 % ; p = 0 . 0 0 3 9)

10

20

30

40

50

C K D 3 B 集団に関して、ベースラインから 2 6 週目までの H b A 1 c の最小二乗 (L S) 平均変化は、ソタグリフロジン 4 0 0 m g 及びプラセボにおいてそれぞれ - 0 . 3 7 % 及び - 0 . 2 2 % であり、 7 . 8 2 % 及び 7 . 9 0 % の平均 H b A 1 c レベルに達した。 L S 平均差は統計的に有意ではなかった (プラセボに対する L S 平均差は - 0 . 1 5 % 、 9 5 % C I : - 0 . 3 6 6 % 対 0 . 0 5 9 % ; $p = 0 . 1 5 7 7$)

【 0 0 5 3 】

これらの結果は、ソタグリフロジンが、特に 4 0 0 m g の 1 日用量で、腎障害患者、特に C K D 3 を有する患者、より詳しくは C K D 3 a を有する患者において血糖コントロールを改善したことを示す。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2020/057016
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/7028 A61P3/10 A61P13/12 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZAMBROWICZ BRIAN ET AL: "LX4211 Therapy Reduces Postprandial Glucose Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment Despite Low Urinary Glucose Excretion", CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, vol. 37, no. 1, 17 December 2014 (2014-12-17), page 71, XP029131118, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2014.10.026 pages 72,74 ----- -/--	1-16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 September 2020		29/09/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bochelen, Damien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/182020/057016

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Pablo Lapuerta ET AL: "Abstract 11267: LX4211, a Dual Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporters 1 and 2, Reduces Systolic Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate to Severe Renal Impairment Circulation", Circulation, 25 November 2014 (2014-11-25), page 11267, XP055655893, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.130.suppl_2.11267 [retrieved on 2020-01-08] pages 1-2	1-5,8, 10-12, 15,16
Y	----- B ZAMBROWICZ ET AL: "LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized, Placebo-Controlled Trial", CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 92, no. 2, 4 July 2012 (2012-07-04), pages 158-169, XP055193077, ISSN: 0009-9236, DOI: 10.1038/clpt.2012.58 page 159	1-16
Y	----- Anonymous: "Efficacy and Safety of Sotagliflozin Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Background of Metformin - Full Text View - ClinicalTrials.gov", 6 October 2016 (2016-10-06), XP055655988, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC02926950 [retrieved on 2020-01-09] page 3 -----	1-16

10

20

30

40

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

セツ ケンブリッジ ビニー ストリート 50 シーノオー サノフィ

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA02 MA01 MA04 NA10 ZC35