

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7221956号

(P7221956)

(45)発行日 令和5年2月14日(2023.2.14)

(24)登録日 令和5年2月6日(2023.2.6)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 9 (全28頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-525974(P2020-525974)

(86)(22)出願日 平成30年11月13日(2018.11.13)

(65)公表番号 特表2021-502379(P2021-502379
A)

(43)公表日 令和3年1月28日(2021.1.28)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/060716

(87)国際公開番号 WO2019/103875

(87)国際公開日 令和1年5月31日(2019.5.31)

審査請求日 令和2年5月8日(2020.5.8)

審判番号 不服2022-1521(P2022-1521/J1)

審判請求日 令和4年2月1日(2022.2.1)

(31)優先権主張番号 62/589,244

(32)優先日 平成29年11月21日(2017.11.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

最終頁に続く

(73)特許権者 594197872

イーライ リリー アンド カンパニー
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
8 5 インディアナポリス リリー コー
ポレイト センター (番地なし)

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 デイビッド・アンドリュース・コックス

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 イ
ンディアナ州インディアナポリス、ポス
ト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 デュラグルチドを使用する方法およびデュラグルチドを含有する組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

デュラグルチドを有効成分とする、2型糖尿病(T2D)を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬組成物であって、

- a) 前記対象に週に1回0.75mgのデュラグルチドが最低4週間投与され、
b) 次いで、前記対象に週に1回1.5mgのデュラグルチドが最低4週間投与され、
c) 次いで、前記対象に週に1回3.0mg用量のデュラグルチドが最低4週間投与され、

d) 次いで、前記用量が週に1回4.5mgに増加されるように用いられることを特徴とする、医薬組成物。

10

【請求項 2】

- a) 3.0mgおよび4.5mgからなる群から選択される量のデュラグルチド、
b) 0.07mgのクエン酸、
c) 23.2mgのマンニトール、
d) 1.37mgのクエン酸三ナトリウム、および
e) 0.125mg~0.25mgの量のポリソルベート80を含む、
0.5mL水性組成物である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記ポリソルベートの量が0.125mgである、請求項2に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4】

前記組成物が 2 ~ 8 において 2 4 か月間化学的および物理的に安定なままである、請求項 2 または 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記組成物が 3 0 において 1 4 日間化学的および物理的に安定なままである、請求項 2 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記増加された用量のデュラグルチドが、許容できない忍容性を結果としてもたらさない、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記対象の H b A 1 c が低下する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記対象の体重が減少する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

注射用である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は薬剤の分野に関する。より詳細には、本発明は、デュラグルチドの新用量を使用する方法およびそのようなより高用量のデュラグルチドを含有する組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

トルリシティ（登録商標）中の活性成分であるデュラグルチドはグルカゴン様ペプチド - 1（GLP - 1）受容体アゴニスト（GLP - 1 RA）であり、2 型糖尿病（T2D）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食事および運動への付加物としての使用のために承認されている。週に 1 回の 0.75 mg および 1.5 mg を 2 回のデュラグルチド用量が第 3 相開発プログラムにおいて研究され、2014 年に米国（US）、欧州連合および他の管轄区域において規制当局の承認が与えられた。2014 年の承認以降、これらの 2 回用量のデュラグルチドが T2D を有する多くの患者を治療するために使用されており、低血糖症の低いリスクを伴う H b A 1 c の有意な低減、および体重の低減を結果としてもたらしてきた。

【0003】

現在承認されている用量のデュラグルチドを用いた療法は、第 3 相プログラムに含められた患者の大部分が（T2D 用の他の付随的な医薬の使用のありまたはなしで）血糖目標を達成することを可能としたが、デュラグルチドを含む今日承認されている療法を与えられた顕著な数の患者は血糖コントロールの目標に到達していない（例えば、Stark Casagrande et al. The prevalence of meeting A1c, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. Diabetes Care. 2013;36(8):2271-2279 を参照）。したがって、全体的な許容される利益 / リスクプロファイルもまた維持しながら医薬物質の増進された有効性を提供するための重要な医学上の必要性が依然として存在する。

【発明の概要】**【0004】**

本発明の用量、方法および組成物は、その必要性を満たすことを目的とする。本発明の利益としては、例えば H b A 1 c のさらなる低減により立証されるような、追加の血糖コントロール、および / または現在承認されている用量のデュラグルチドと比較した体重減少を提供することが挙げられる。さらに、本発明は、安全性リスクおよび有害事象の許容されるプロファイルを維持しながらそのような利益を提供する。

【0005】

したがって、本発明は、2 型糖尿病（T2D）を有しかつ追加の血糖コントロールを必

10

20

30

40

50

要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
b) 前述の対象に週に1回の第1の用量のデュラグルチドを最低4週間投与すること、
および

c) 用量を第2の用量に増加させること、を含み、

第1の用量が週に1回の1.5および3.0mgからなる群から選択され、かつ、第2の用量が週に1回の3.0および4.5mgからなる群から選択される、
方法を提供する。

【0006】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病(T2D)を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
b) 前述の対象に週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
c) 前述の対象に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
および

d) 前述の対象に週に1回の3.0mgを投与すること、を含む、方法を提供する。

【0007】

ある特定の実施形態では、方法は、対象が3.0mgの用量を用いて最低4週間治療された後に、3.0mgの用量を週に1回の4.5mgに増加させることをさらに含む。

【0008】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病(T2D)を有しかつ週に1回の1.5mgの用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、投与されているデュラグルチドの用量を週に1回の3.0mgに増加させることを含む、方法を提供する。

【0009】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病(T2D)を有しかつ週に1回の3.0mgの用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、投与されているデュラグルチドの用量を週に1回の4.5mgに増加させることを含む、方法を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象にデュラグルチドを投与する改善された方法であって、改善が、週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、および次いで用量を週に1回の3.0mgに増加させることを含む、方法を提供する。

【0011】

別の態様では、本発明は、T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象にデュラグルチドを投与する改善された方法であって、改善が、週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、次いで用量を最低4週間の週に1回の1.5mgのデュラグルチドに増加させること、および次いで用量を週に1回の3.0mgに増加させることを含む、方法を提供する。

【0012】

別の態様では、本発明は、T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象にデュラグルチドを投与する改善された方法であって、改善が、

a) 最低4週間の週に1回の3.0mgのデュラグルチドの投与、および
b) 用量を週に1回の4.5mgに増加させること
を含む、方法を提供する。

【0013】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供する方法であって、

a) 前述の対象に週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、

10

20

30

40

50

b) 前述の対象に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、および

c) 用量を週に1回の3.0mgに増加させること、を含む、方法を提供する。

【0014】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供する方法であって、

a) 以前に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および

b) 用量を週に1回の3.0mgに増加させること
を含む、方法を提供する。

10

【0015】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供する方法であって、

a) 以前に週に1回の3.0mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および

b) 用量を週に1回の4.5mgに増加させること
を含む、方法を提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、安定な医薬製剤であって、

- a) 6.0または9.0mg/mLからなる群から選択される濃度のデュラグルチド、
- b) 46.4mg/mLの濃度のマンニトール、
- c) 2.74mg/mLの濃度のクエン酸三ナトリウム、および
- d) 0.25mg/mLの濃度のポリソルベート80、を含む、安定な医薬製剤を提供する。

20

【0017】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病(T2D)を有しかつ追加の血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

- a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
 - b) 前述の対象に週に1回の第1の用量のデュラグルチドを最低4週間投与すること、
- および

30

c) 用量を第2の用量に増加させること、を含み、

第1の用量が週に1回の1.5および3.0mgからなる群から選択され、かつ、第2の用量が週に1回の3.0および4.5mgからなる群から選択される、使用のためのデュラグルチドを提供する。

【0018】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病(T2D)を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

- a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
 - b) 前述の対象に週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
 - c) 前述の対象に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
- および

40

d) 前述の対象に週に1回の3.0mgを投与すること、を含む、デュラグルチドを提供する。

【0019】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病(T2D)を有しかつ週に1回の1.5mgの用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、投与されているデュラグルチドの用量を週に1回の3.0mgに増加させることを含

50

む、使用のためのデュラグルチドを提供する。

【 0 0 2 0 】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病（T2D）を有しかつ週に1回の3.0mgの用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、投与されているデュラグルチドの用量を週に1回の4.5mgに増加させることを含む、使用のためのデュラグルチドを提供する。

【 0 0 2 1 】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

a) 前述の対象に週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
b) 前述の対象に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
および

c) 用量を週に1回の3.0mgに増加させること、を含む、使用のためのデュラグルチドを提供する。

【 0 0 2 2 】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

a) 以前に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、

b) 用量を週に1回の3.0mgに増加させること、を含む、使用のためのデュラグルチドを提供する。

【 0 0 2 3 】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

a) 以前に週に1回の3.0mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および

b) 用量を週に1回の4.5mgに増加させること、を含む、使用のためのデュラグルチドを提供する。

【 0 0 2 4 】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病（T2D）を有しかつ追加の血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、

b) 前述の対象に週に1回の第1の用量のデュラグルチドを最低4週間投与すること、
および

c) 用量を第2の用量に増加させること、を含み、
第1の用量が週に1回の1.5および3.0mgからなる群から選択され、かつ、第2の用量が週に1回の3.0および4.5mgからなる群から選択される、使用を提供する。

【 0 0 2 5 】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病（T2D）を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、

b) 前述の対象に週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、

c) 前述の対象に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
および

d) 前述の対象に週に1回の3.0mgを投与すること、を含む、使用を提供する。

【 0 0 2 6 】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病（T2D）を有しかつ週に1回の1.5mgの用

10

20

30

40

50

量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、投与されているデュラグルチドの用量を週に1回の3.0 mgに増加させることを含む、使用を提供する。

【0027】

別の態様では、本発明は、2型糖尿病(T2D)を有しかつ週に1回の3.0 mgの用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、投与されているデュラグルチドの用量を週に1回の4.5 mgに増加させることを含む、使用を提供する。

10

【0028】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

- a) 前述の対象に週に1回の0.75 mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
- b) 前述の対象に週に1回の1.5 mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、および
- c) 用量を週に1回の3.0 mgに増加させること、を含む、使用を提供する。

【0029】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

20

- a) 以前に週に1回の1.5 mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および
 - b) 用量を週に1回の3.0 mgに増加させること
- を含む、使用を提供する。

【0030】

別の態様では、本発明は、慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

- a) 以前に週に1回の3.0 mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および
- b) 用量を週に1回の4.5 mgに増加させること、を含む、使用を提供する。

30

【0031】

デュラグルチドはヒトGLP-1 RAであり、ペプチドリナーを介してそのC末端において免疫グロブリンのFc部分のアナログのN末端に融合されたGLP-1アナログの二量体を含み、CAS登録番号923950-08-7により同定される。デュラグルチドの各単量体は、配列番号：1：

10	20	30	40	50	60
HGEFTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGSGGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPA					
70	80	90	100	110	120
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK					
P					
130	140	150	160	170	180
REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL					
190	200	210	220	230	240
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLT					
250	260	270			
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG					

40

(配列番号：1)

に示されるアミノ酸配列を有する。

【0032】

2つの単量体は、ジスルフィド結合により結合して二量体を形成する。デュラグルチド

50

の構造、機能、製造およびT2Dの治療における使用は、U.S. 7,452,966号明細書および米国特許出願公開第US20100196405号明細書においてより詳細に記載されている。本明細書において使用される場合、「デュラグルチド」という用語は、配列番号：1のアミノ酸配列を有する2つの単量体の任意のGLP-1 RAタンパク質二量体を指し、これには、GLP-1 RA製品の承認を求める規制機関への申請の対象となる任意のタンパク質が含まれ、該GLP-1 RA製品は、前述のタンパク質の承認を求める者が実際にタンパク質をデュラグルチドとして同定しているのか、それとも何らかの他の用語を使用しているのかにかかわらず、デュラグルチドに関してEli Lilly and Companyにより規制機関に提出されたデータに全体的または部分的に依拠する。

10

【0033】

デュラグルチドは、インスリンの合成および分泌を刺激し、プラセボと比較してT2D患者において、いずれもメトホルミンと組み合わせて投与された場合に、改善された血糖コントロールを提供することが示されている。上記のように、0.75mgおよび1.5mgのデュラグルチドの用量が第3相登録研究のために選択され、規制当局の承認を求めて提出され、2014年に承認され、それ以降数千のT2D患者において血糖コントロールを提供するために使用されてきた。しかしながら、これも上記したように、世界中で多くのT2D患者は、HbA1cの目標に到達せずに体重管理の奮闘を続けているため、追加の血糖コントロールおよび/または体重減少を提供することができる新たな療法が必要とされる。

20

【0034】

薬物の用量の増加は、一部の場合には、増加した有効性を達成できることがあるが、薬物の用量の増加はまた、より大きい副作用のリスクをもたらす。例えば、GLP-1 RAの投与は、吐き気、下痢および嘔吐のリスクがあることが公知であり（例えば、トルリシティ（登録商標）の処方情報を参照）、第1相投与研究および第2/3相研究の用量発見部分において3.0mgまたはより高用量のデュラグルチドを用いて治療された33人の患者において、GLP-1 RAを用いた治療に一般的に関する胃腸（GI）有害事象（AE）の発生率、例えば、吐き気（17人の患者、52%）および嘔吐（9人の患者、27%）は、第3相治験において現在承認されている用量を用いて報告されている発生率より高かった（例えば、Barrington et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(5):426-433; Skrivaneck et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16(8):748-756; Jendle et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):776-790を参照）。33人の患者のうち5人（15%）は実際に、GI AEに起因して早期に治療を中止した。GI 忍容性の問題に加えて、より高用量での初期の研究は、用量の増加は心拍数の許容できない増加を引き起こすリスクも有する可能性があることも示唆した（例えば、Skrivaneck 2014を参照）。実際、0.25mg~3.0mgの範囲内の7用量を最初に含んでいた上記において参照した研究の1つにおける多数の非盲検中間データレビューの後、the Data Monitoring Committee (DMC)は、3.0mgの用量のデュラグルチドに対する患者の無作為化を中止することを推奨したが、その理由は、正常値上限（ULN）より高い膵臓酵素値のより高い発生率、心拍数の増加（HR）、およびGI有害事象のより高い発生率のためであった（例えば、Skrivaneck 2014を参照）。したがって、用量のいかなる増加も、許容できない安全性または忍容性の問題をもたらすことがないままに十分に増進された有効性との間の均衡を与えるものではない。

30

40

50

【 0 0 3 5 】

増加させた用量の 3 . 0 m g または 4 . 5 m g の週に 1 回のデュラグルチドは、現在利用可能な 0 . 7 5 m g および 1 . 5 m g の用量と比較して増進された有効性を提供することができ、かつ上向きの用量滴定レジメンが投与前に使用された場合に許容される安全性および忍容性プロファイルを有して投与され得ることが発見されている。したがって、本発明は、3 . 0 m g および 4 . 5 m g の用量を投与する場合に許容される安全性および忍容性プロファイルを結果としてもたらす用量滴定レジメンと共に、3 . 0 m g および 4 . 5 m g の週に 1 回のデュラグルチドの用量を投与することを提供する。デュラグルチド治療が初めて開始されている対象において、用量滴定レジメンは、週に 1 回の 0 . 7 5 m g の用量を用いる治療を開始すること、次に用量を週に 1 回の 1 . 5 m g に上昇させること、次に用量を週に 1 回の 3 . 0 m g に上昇させること、次に、任意選択で、用量を週に 1 回の 4 . 5 m g に上昇させることを含む。デュラグルチドが既に投与されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象においては、しかしながら、用量滴定レジメンは、対象の現行の用量を減少させる必要はない。例えば、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを与えられているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において、レジメンは、用量を 0 . 7 5 m g に減少させることを必要としないが、代わりに、用量を 3 . 0 m g に、そして次に任意選択で 4 . 5 m g に増加させることを構成する。同様に、週に 1 回の 3 . 0 m g のデュラグルチドを与えられているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において、レジメンは、用量を週に 1 回の 0 . 7 5 m g または 1 . 5 m g に減少させることを必要としないが、代わりに、用量を 4 . 5 m g に増加させることを構成する。用量滴定レジメンの上記の任意の実施形態について、しかしながら、用量は、好ましくは、現行の用量が最低 4 週間投与されるまでは次の用量に増加されない。

【 0 0 3 6 】

しかしながら、デュラグルチド濃度の増加はまた、現行の商用製剤に対する他の変更を必要とすることも発見されたため、本発明はまた、増加させた用量のデュラグルチドを含有する組成物が、2 年の冷凍での貯蔵寿命および 1 4 日の使用期間を通じて、化学的および物理的に安定なままであり、かつ現行の製品規格を満たすことを確実にする新たな製剤を提供する。

【 0 0 3 7 】

デュラグルチドを含有する現在承認されている製品は、0 . 7 5 m g または 1 . 5 m g のいずれかのデュラグルチドの他に、以下の賦形剤：クエン酸無水物 (0 . 0 7 m g)、マンニトール (2 3 . 2 m g)、ポリソルベート 8 0 (P S 8 0) (0 . 1 0 m g)、およびクエン酸三ナトリウム二水和物 (1 . 3 7 m g) を含有する 0 . 5 m L の水溶液中で提供される (トルリシティ (登録商標) の処方情報のハイライト)。P S 8 0 は、物理的ストレスからの保護を提供することを助け、かつデュラグルチドタンパク質が、製品貯蔵寿命の継続時間 (冷凍条件下で 2 年) および最大の使用期間 (室温で 1 4 日まで) にわたり物理的に安定なままであることを確実にするために製剤中に提供される。デュラグルチド製品規格は、したがって、P S 8 0 の濃度が貯蔵寿命の継続時間および使用期間を通じてそれより高いままでなければならない P S 8 0 濃度の下限を含む。P S 8 0 の濃度が貯蔵寿命の継続時間および使用期間にわたりその規格上の下限より高いままであることを確実にするために、現在承認されているデュラグルチド製品は、製造時に 0 . 1 m g / 0 . 5 m L (0 . 0 2 % w / v) の P S 8 0 濃度を含有する。

【 0 0 3 8 】

デュラグルチドの濃度が、本発明の方法において提供されるより高い用量に増加される場合、P S 8 0 の濃度は、加水分解の増加に起因して現在承認されている製剤におけるよりもさらに減少し、製品規格を満たしかつ物理的安定性を提供するために十分な P S 8 0 が存在することを確実にするために製剤への変更が必要とされた。以下の実施例においてより詳細に記載するように、P S 8 0 の濃度を 0 . 0 2 5 % に増加させることは、本発明の方法において提供されるより高いデュラグルチドの用量を用いて貯蔵寿命および使用期間を通じて P S 8 0 の規格制限が満たされ得ることを確実にするが、P S 8 0 の加水分解

10

20

30

40

50

の結果としてもたらされる許容できない可視的な粒子状物質を生成するか、またはそれ以外に製剤の化学的もしくは物理的安定性に対して何らかの望ましくない効果を有するほどには高くないことが決定された。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の方法は、3.0 mg または 4.5 mg のデュラグルチド、クエン酸無水物 (0.07 mg)、マンニトール (23.2 mg)、クエン酸三ナトリウム二水和物 (1.37 mg) およびポリソルベート 80 (PS 80) (0.125 mg) を含有する 0.5 mL の水溶液中の増加させた用量のデュラグルチドを投与することにより行われる。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、6.0 mg または 9.0 mg / mL のデュラグルチド、0.14 mg / mL のクエン酸無水物、46.4 mg / mL のマンニトール、2.74 mg / mL のクエン酸三ナトリウム脱水物および 0.25 mg / mL のポリソルベート 80 (PS 80) を含有する任意の体積の溶液中の増加させた用量のデュラグルチドを投与することにより行われる。

10

【0039】

本明細書において使用される場合、「治療」、「治療する」、「治療すること」などの用語は、疾患または障害の進行を緩慢化させるまたは減弱することを含むことが意図される。これらの用語はまた、障害または状態が実際には除去されないとしても、および、障害または状態の進行がそれ自体は緩慢化または後退されないとしても、障害または状態の1つまたは複数の症状を軽減、改善、減弱、除去、または低減することを含む。

【0040】

「対象」は、増加させた用量のデュラグルチドを用いた治療から利益を得るであろう疾患、障害または状態を有する哺乳動物、好ましくはヒトを指す。

20

【0041】

「血糖コントロール」は、対象の HbA1c レベルの維持または低減を指し、血糖コントロールの「改善」は HbA1c の低減を指し、「さらなる」血糖コントロールを「必要とする」は、HbA1c の低減の必要性を指す。

【0042】

「慢性体重管理」は体重の低減を指す。

【0043】

「HbA1c」は、ヘモグロビンが血液中のグルコースと合わさった時に発生する糖化ヘモグロビンレベルを指す。HbA1c レベルは、糖尿病を有する患者における血糖コントロールの一般的に使用される指標であり、減少した HbA1c レベルは一般に血糖コントロールの改善を指し示す。本発明の方法の文脈において、本発明の方法は HbA1c の減少を結果としてもたらす。ある特定の実施形態では、HbA1c の減少は、現在承認されている 0.75 mg および 1.5 mg のデュラグルチドの用量を用いた治療の結果としてもたらされる HbA1c レベルと比べて減少している。

30

【0044】

本発明のある特定の実施形態では、本明細書に記載されるデュラグルチドの用量および投与レジメンは、それを必要とする対象における肥満症の治療、慢性体重管理および/または非治療的体重減少のために提供される。ある特定の実施形態では、対象は、約 25 kg / m² より高いボディマス指数 (BMI) を有する。ある特定の実施形態では、対象は、約 26 kg / m² より高いボディマス指数 (BMI) を有する。ある特定の実施形態では、対象は、約 27 kg / m² より高いボディマス指数 (BMI) を有する。ある特定の実施形態では、対象はまた、T2D、高血圧および/または脂質異常症などの1つまたは複数の体重関連併存状態を有する。

40

【0045】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される用量および投与レジメンは、脂肪肝疾患 (FLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) または慢性腎臓疾患 (CKD) などの他の疾患または状態の治療のために提供される。

【0046】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるデュラグルチドの用量および投与レジ

50

メンは、認知障害ならびに／または神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、および／もしくは多発性硬化症の予防および／または治療のために提供される。

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載される治療方法および使用は、他の T 2 D 治療との同時のまたは逐次的な組合せとして提供されてもよく、該他の T 2 D 治療としては、メトホルミンなどの経口 T 2 D 医薬、および／または即効性もしくは基礎インスリンを含む他の注射用医薬が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

本発明の追加の実施形態が以下に記載される：

1 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有する対象において血糖コントロールを改善する方法であって、前述の対象に増加させた用量の週に 1 回のデュラグルチドを投与することを含み、増加させた用量が、週に 1 回の 3 . 0 m g および 4 . 5 m g のデュラグルチドからなる群から選択される、方法。

10

【 0 0 4 9 】

2 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

a) 前述の対象に週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、および
b) 前述の対象に増加させた用量の週に 1 回のデュラグルチドを投与することであって、増加させた用量が、週に 1 回の 3 . 0 m g および 4 . 5 m g のデュラグルチドからなる群から選択される、投与すること、を含む、方法。

20

【 0 0 5 0 】

3 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有する対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

a) 前述の対象に週に 1 回の 0 . 7 5 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
b) 前述の対象に週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
c) 前述の対象に増加させた用量の週に 1 回のデュラグルチドを投与すること、を含む、方法。

【 0 0 5 1 】

4 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

a) 以前に週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いて治療された対象を同定すること、その後に、
b) 増加させた用量の週に 1 回のデュラグルチドを投与すること、を含む、方法。

30

【 0 0 5 2 】

5 . 増加させた用量のデュラグルチドを投与する前に、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドが 2 週間またはそれより多くの週にわたり投与される、実施形態 1 ~ 4 のいずれかの方法。

【 0 0 5 3 】

6 . 増加させた用量のデュラグルチドを投与する前に、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドが最低 4 週間投与される、実施形態 1 ~ 5 のいずれかの方法。

40

【 0 0 5 4 】

7 . さらに血糖コントロールを必要とする (T 2 D) を有する対象にデュラグルチドを投与する改善された方法であって、改善が、週に 1 回の 3 . 0 m g および 4 . 5 m g からなる群から選択される増加させた用量のデュラグルチドの投与を含む、方法。

【 0 0 5 5 】

8 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

a) 前述の対象に週に 1 回の 3 . 0 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
b) 前述の対象に週に 1 回の 4 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、を含む、方法。

50

【 0 0 5 6 】

9 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有する対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

- a) 前述の対象に週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
- b) 前述の対象に週に 1 回の 3 . 0 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
- c) 前述の対象に週に 1 回の 4 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、を含む、方法。

【 0 0 5 7 】

1 0 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

- a) 前述の対象に週に 1 回の 0 . 7 5 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
- b) 前述の対象に週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
- c) 前述の対象に週に 1 回の 3 . 0 m g のデュラグルチドを投与すること、その後に、
- d) 前述の対象に週に 1 回の 4 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、を含む、方法。

【 0 0 5 8 】

1 1 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善する方法であって、

- a) 以前に週に 1 回の 3 . 0 m g のデュラグルチドを用いて治療された対象を同定すること、その後に、
- b) 週に 1 回の 4 . 5 m g のデュラグルチドを投与すること、を含む、方法。

【 0 0 5 9 】

1 2 . 増加させた用量のデュラグルチドを投与する前に、週に 1 回の各用量のデュラグルチドが 2 週間またはそれより多くの週にわたり投与される、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 6 0 】

1 3 . その後の増加させた用量のデュラグルチドを投与する前に、各同定された用量のデュラグルチドが最低 4 週間投与される、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 6 1 】

1 4 . 第 1 の用量のデュラグルチドを投与されているがさらなる血糖コントロールを必要とする (T 2 D) を有する対象にデュラグルチドを投与する改善された方法であって、改善が、増加させた用量のデュラグルチドの投与を含む、方法。

【 0 0 6 2 】

1 5 . デュラグルチドの第 1 の用量が 1 . 5 m g であり、かつ、デュラグルチドの第 2 の用量が 3 . 0 m g である、実施形態 1 4 の改善された方法。

【 0 0 6 3 】

1 6 . 第 2 の用量のデュラグルチドを投与する前に、第 1 の用量のデュラグルチドが 2 週間またはそれより多くの週にわたり投与される、実施形態 1 4 ~ 1 5 のいずれかの改善された方法。

【 0 0 6 4 】

1 7 . 第 2 の用量のデュラグルチドを投与する前に、第 1 の用量のデュラグルチドが最低 4 週間投与される、実施形態 1 4 ~ 1 5 のいずれかの改善された方法。

【 0 0 6 5 】

1 8 . 方法が H b A 1 c の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 6 6 】

1 9 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して約 0 . 1 % より大きい H b A 1 c の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 6 7 】

2 0 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して約 0 . 2 % より大きい H b A 1 c の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 8 】

2 1 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して約 0 . 3 %より大きい H b A 1 c の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 6 9 】

2 2 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して約 0 . 5 %より大きい H b A 1 c の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 7 0 】

2 3 . 慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供する方法であって、前述の対象に上記の実施形態のいずれかによる量のデュラグルチドを投与することを含む、方法。

【 0 0 7 1 】

2 4 . 方法が体重の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 7 2 】

2 5 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して少なくとも約 1 k g の体重の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 7 3 】

2 6 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して少なくとも約 1 . 3 k g の体重の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 7 4 】

2 7 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して少なくとも約 1 . 5 k g の体重の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 7 5 】

2 8 . 方法が、週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを用いた治療と比較して少なくとも約 2 k g の体重の減少を結果としてもたらす、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 7 6 】

2 9 . それを必要とする対象において N A S H を治療する方法であって、前述の対象に上記の実施形態のいずれかによる量のデュラグルチドを投与することを含む、方法。

【 0 0 7 7 】

3 0 . それを必要とする対象において代謝性疾患を治療する方法であって、前述の対象に上記の実施形態のいずれかによる量のデュラグルチドを投与することを含む、方法。

【 0 0 7 8 】

3 1 . それを必要とする対象において C K D を治療する方法であって、前述の対象に上記の実施形態のいずれかによる量のデュラグルチドを投与することを含む、方法。

【 0 0 7 9 】

3 2 . それを必要とする対象においてアルツハイマー病を治療する方法であって、前述の対象に上記の実施形態のいずれかによる量のデュラグルチドを投与することを含む、方法。

【 0 0 8 0 】

3 3 . それを必要とする対象においてパーキンソン病を治療する方法であって、前述の対象に上記の実施形態のいずれかによる量のデュラグルチドを投与することを含む、方法。

【 0 0 8 1 】

3 4 . それを必要とする対象において多発性硬化症を治療する方法であって、前述の対象に上記の実施形態のいずれかによる量のデュラグルチドを投与することを含む、方法。

【 0 0 8 2 】

3 5 . デュラグルチドの投与が、許容できない G I 忍容性を結果としてもたらさない、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 8 3 】

3 6 . デュラグルチドの投与が、心拍数の許容できない増加を結果としてもたらさない、上記の実施形態のいずれかの方法。

【 0 0 8 4 】

3 7 . 増加させた用量のデュラグルチドが 0 . 5 m L 水性組成物にて投与され、水性組成物が、

10

20

30

40

50

a) 0.07 mg のクエン酸、
 b) 23.2 mg のマンニトール、
 c) 1.37 mg のクエン酸三ナトリウム、および
 d) 約 0.125 ~ 約 0.25 mg のポリソルベート 80、を含む、上記の実施形態のいずれかの方法。

【0085】

38. 組成物中のポリソルベート 80 の量が約 0.125 mg である、実施形態 37 の方法。

【0086】

39. 組成物が 2 ~ 8 において 2 年間化学的および物理的に安定なままである、実施形態 37 ~ 38 のいずれかの方法。

【0087】

40. 組成物が 30 において 14 日間化学的および物理的に安定なままである、実施形態 37 ~ 39 のいずれかの方法。

【0088】

41. 安定な医薬組成物であって、
 a) 6.0 または 9.0 mg / mL からなる群から選択される濃度のデュラグルチド、
 b) 46.4 mg / mL の濃度のマンニトール、
 c) 2.74 mg / mL の濃度のクエン酸三ナトリウム、および
 d) 約 0.25 ~ 0.5 mg / mL の濃度のポリソルベート 80、を含む、安定な医薬組成物。

【0089】

42. ポリソルベート 80 の濃度が約 0.25 mg / mL である、実施形態 41 の安定な医薬組成物。

【0090】

43. デュラグルチドの濃度が 6.0 mg / mL である、実施形態 41 または 42 のいずれかの安定な医薬組成物。

【0091】

44. デュラグルチドの濃度が 9.0 mg / mL である、実施形態 41 または 42 のいずれかの安定な医薬組成物。

【0092】

45. 組成物が 2 ~ 8 において 2 年間化学的および物理的に安定なままである、実施形態 41 または 42 のいずれかの安定な医薬組成物。

【0093】

46. 組成物が 30 において 14 日間化学的および物理的に安定なままである、実施形態 41、42 または 45 のいずれかの安定な医薬組成物。

【0094】

47. 実施形態 41 ~ 46 のいずれかの安定な医薬組成物を含む、自己注射器（オートインジェクター）。

【0095】

48. 2 型糖尿病（T2D）を有する対象において血糖コントロールを改善する方法であって、前述の対象に 0.5 mL の実施形態 41 ~ 44 のいずれかの安定な医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0096】

49. 2 型糖尿病（T2D）を有しかつ追加の血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

- a) T2D を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
- b) 前述の対象に週に 1 回の第 1 の用量のデュラグルチドを最低 4 週間投与すること、および
- c) 用量を第 2 の用量に増加させること、を含み、

10

20

30

40

50

第1の用量が週に1回の1.5および3.0mgからなる群から選択され、かつ、第2の用量が週に1回の3.0および4.5mgからなる群から選択される、使用のためのデュラグルチド。

【0097】

50. 第1の用量が1.5mgであり、かつ、第2の用量が3.0mgである、実施形態49に記載の使用のためのデュラグルチド。

【0098】

51. 1.5mgの用量を投与する前に、対象が0.75mgの用量のデュラグルチドを用いて最低4週間治療される、実施形態49に記載の使用のためのデュラグルチド。

【0099】

52. 対象が3.0mgの用量を用いて最低4週間治療された後に、3.0mgの用量を週に1回の4.5mgに増加させることをさらに含む、実施形態50または51のいずれかに記載の使用のためのデュラグルチド。

【0100】

53. 第1の用量が3.0mgであり、かつ、第2の用量が4.5mgである、実施形態49に記載の使用のためのデュラグルチド。

【0101】

54. 2型糖尿病(T2D)を有しかつ追加の血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、
a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
b) 前述の対象に週に1回の第1の用量のデュラグルチドを最低4週間投与すること、
および

c) 用量を第2の用量に増加させることを含み、

第1の用量が週に1回の1.5および3.0mgからなる群から選択され、かつ、第2の用量が週に1回の3.0および4.5mgからなる群から選択される、使用。

【0102】

55. 第1の用量が1.5mgであり、かつ、第2の用量が3.0mgである、実施形態54の使用。

【0103】

56. 1.5mgの用量を投与する前に、対象が0.75mgの用量のデュラグルチドを用いて最低4週間治療される、実施形態55の使用。

【0104】

57. 対象が3.0mgの用量を用いて最低4週間治療された後に、3.0mgの用量を週に1回の4.5mgに増加させることをさらに含む、実施形態54~56のいずれかの使用。

【0105】

58. 第1の用量が3.0mgであり、かつ、第2の用量が4.5mgである、実施形態54の使用。

【0106】

59. 2型糖尿病(T2D)を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、
a) T2Dを有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
b) 前述の対象に週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
c) 前述の対象に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、
および

d) 前述の対象に週に1回の3.0mgを投与すること、を含む、使用のためのデュラグルチド。

【0107】

60. 対象が週に1回の3.0mgの用量を最低4週間投与された後に、用量を週に1回の4.5mgに増加させることをさらに含む、実施形態59に記載の使用のためのデュラ

10

20

30

40

50

グルチド。

【 0 1 0 8 】

6 1 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

- a) T 2 D を有しかつさらなる血糖コントロールを必要とする対象を同定すること、
- b) 前述の対象に週に 1 回の 0 . 7 5 m g のデュラグルチドを最低 4 週間投与すること、
- c) 前述の対象に週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを最低 4 週間投与すること、

および

- d) 前述の対象に週に 1 回の 3 . 0 m g を投与すること、を含む、使用。

10

【 0 1 0 9 】

6 2 . 対象が週に 1 回の 3 . 0 m g の用量を最低 4 週間投与された後に、用量を週に 1 回の 4 . 5 m g に増加させることをさらに含む、実施形態 6 1 の使用。

【 0 1 1 0 】

6 3 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつ週に 1 回の 1 . 5 m g の用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、投与されているデュラグルチドの用量を週に 1 回の 3 . 0 m g に増加させることを含む、使用のためのデュラグルチド。

【 0 1 1 1 】

20

6 4 . 対象が週に 1 回の 3 . 0 m g の用量を最低 4 週間投与された後に、用量を週に 1 回の 4 . 5 m g に増加させることをさらに含む、実施形態 6 1 に記載の使用のためのデュラグルチド。

【 0 1 1 2 】

6 5 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつ週に 1 回の 1 . 5 m g の用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、投与されているデュラグルチドの用量を週に 1 回の 3 . 0 m g に増加させることを含む、使用。

【 0 1 1 3 】

6 6 . 対象が週に 1 回の 3 . 0 m g のデュラグルチドを用いて最低 4 週間治療された後に、用量を週に 1 回の 4 . 5 m g に増加させることをさらに含む、実施形態 6 5 の使用。

30

【 0 1 1 4 】

6 7 . 2 型糖尿病 (T 2 D) を有しかつ週に 1 回の 3 . 0 m g の用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善することにおける使用のためのデュラグルチドであって、投与されているデュラグルチドの用量を週に 1 回の 4 . 5 m g に増加させることを含む、使用のためのデュラグルチド。

【 0 1 1 5 】

6 8 . 慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

40

- a) 前述の対象に週に 1 回の 0 . 7 5 m g のデュラグルチドを最低 4 週間投与すること、
- b) 前述の対象に週に 1 回の 1 . 5 m g のデュラグルチドを最低 4 週間投与すること、

および

c) 用量を週に 1 回の 3 . 0 m g に増加させること、を含む、使用のためのデュラグルチド。

【 0 1 1 6 】

6 9 . 対象が週に 1 回の 3 . 0 m g の用量を最低 4 週間投与された後に、用量を週に 1 回の 4 . 5 m g に増加させることをさらに含む、実施形態 6 8 に記載の使用のためのデュラグルチド。

【 0 1 1 7 】

50

70．慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

a) 以前に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および

b) 用量を週に1回の3.0mgに増加させること、を含む、使用のためのデュラグルチド。

【0118】

71．対象が週に1回の3.0mgの用量を最低4週間投与された後に、用量を週に1回の4.5mgに増加させることをさらに含む、実施形態70に記載の使用のためのデュラグルチド。

【0119】

72．慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供することにおける使用のためのデュラグルチドであって、

a) 以前に週に1回の3.0mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および

b) 用量を週に1回の4.5mgに増加させること、を含む、使用のためのデュラグルチド。

【0120】

73．2型糖尿病(T2D)を有しかつ週に1回の3.0mgの用量のデュラグルチドを用いて治療されているがさらなる血糖コントロールを必要とする対象において血糖コントロールを改善するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、投与されているデュラグルチドの用量を週に1回の4.5mgに増加させることを含む、使用。

【0121】

74．慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

a) 前述の対象に週に1回の0.75mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、

b) 前述の対象に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを最低4週間投与すること、および

c) 用量を週に1回の3.0mgに増加させること、を含む、使用。

【0122】

75．対象が週に1回の3.0mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された後に、用量を週に1回の4.5mgに増加させることをさらに含む、実施形態74の使用。

【0123】

76．慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

a) 以前に週に1回の1.5mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および

b) 用量を週に1回の3.0mgに増加させること、を含む、使用。

【0124】

77．対象が週に1回の3.0mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された後に、用量を週に1回の4.5mgに増加させることをさらに含む、実施形態76の使用。

【0125】

78．慢性体重管理をそれを必要とする対象に提供するための医薬の製造のためのデュラグルチドの使用であって、

a) 以前に週に1回の3.0mgのデュラグルチドを用いて最低4週間治療された対象を同定すること、および

b) 用量を週に1回の4.5mgに増加させること、を含む、使用。

【0126】

79．3.0mgまたは4.5mgの用量のデュラグルチドが0.5mL水性組成物にて投与され、水性組成物が、

10

20

30

40

50

- a) 0.07 mg のクエン酸、
- b) 23.2 mg のマンニトール、
- c) 1.37 mg のクエン酸三ナトリウム、および
- d) 0.125 ~ 0.25 mg の量のポリソルベート 80、を含む、

上記の実施形態のいずれかに記載の使用のためのデュラグルチド。

【0127】

80. ポリソルベートの量が 0.125 mg である、実施形態 79 に記載の使用のためのデュラグルチド。

【0128】

81. 組成物が 2 ~ 8 において 24 か月間化学的および物理的に安定なままである、実施形態 79 ~ 80 のいずれかに記載の使用のためのデュラグルチド。

10

【0129】

82. 組成物が 30 において 14 日間化学的および物理的に安定なままである、実施形態 79 ~ 81 のいずれかに記載の使用のためのデュラグルチド。

【0130】

83. 増加させた用量のデュラグルチドの投与が、許容できない忍容性を結果としてもたらさない、上記の実施形態のいずれかに記載の使用のためのデュラグルチド。

【0131】

84. 対象の HbA1c が低下する、上記の実施形態のいずれかにおける使用のためのデュラグルチド。

20

【0132】

85. 対象の体重が減少する、上記の実施形態のいずれかにおける使用のためのデュラグルチド。

【0133】

本発明を以下の実施例によりさらに説明し、これらの実施例は、限定的なものと解されるべきではない。

【実施例】

【0134】

第2相臨床研究

メトホルミン単剤療法を用いて治療される 2 型糖尿病 (T2D) を有する患者においてプラセボと比較して、2 つの用量滴定アルゴリズムの 1 つにしたがって投与される、週に 1 回のデュラグルチド 3.0 mg および 4.5 mg の安全性および有効性を評価するために第 2 相臨床試験を設計する。試験はまた、デュラグルチド 1.5 mg (規制機関により承認された最も高い用量) に対する 3.0 および 4.5 mg の用量の試験的比較を含むように設計される。試験は、増加させた用量が、HbA1c のより大きな低減およびより大きな体重低減を含む改善された臨床的利益を、許容される安全性および忍容性プロファイルと共に提供するかどうかを予測することを目的とする。

30

【0135】

メトホルミンのみでの不十分な血糖コントロールを伴う T2D を有する患者における 3 つの研究期間 (リードイン、治療、および安全性フォローアップ) を用いる多施設、無作為化、二重盲検、パラレルアーム、プラセボ対照試験として研究を設計する。

40

【0136】

スクリーニングおよびリードイン期間後に、患者を、安定な用量のメトホルミンと組み合わせたデュラグルチド 4.5 mg、3.0 mg、もしくは 1.5 mg、またはプラセボの週毎の注射に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為化する。各調査デュラグルチド用量 (3.0 mg および 4.5 mg) アーム内で、患者を 2 つのデュラグルチド用量滴定アルゴリズムの 1 つに 1 : 1 の比で無作為に割り当て、参加者を二重盲検方式での無作為化後に、6 週の滴定期および最終用量での 12 週の維持治療期を含む 18 週間治療する。3.0 および 4.5 mg アームにおける滴定期の間に、デュラグルチドの用量を 2 つのアルゴリズムの 1 つにしたがって 6 週にわたり漸増させる：(1) 患者に最初の 4 週間 (第 1 ~ 4 週) 週

50

に1回のデュラグルチド1.5mgを与えた後、次の2週間(第5～6週)週に1回のデュラグルチド3.0mgを与える(以下、「アルゴリズム1」もしくは「A1」)、または(2)患者に最初の2週間(第1～2週)週に1回のデュラグルチド0.75mgを与えた後、次の4週間(第3～6週)週に1回のデュラグルチド1.5mgを与える(以下、「アルゴリズム2」もしくは「A2」)。2つの滴定アルゴリズムをいくつもの第2相および第3相試験からのデータを含むモデリングおよびシミュレーションに基づいて選択して、より低い滴定用量でのより長い曝露(すなわち、アルゴリズム2)に対する滴定用量の倍増(すなわち、アルゴリズム1)の潜在的な軽減効果を評価する。

【0137】

計505人の患者をスクリーニングし、318人の患者を治療に対して無作為化した：プラセボ、82；デュラグルチド1.5mg、81；デュラグルチド3.0mg、79；デュラグルチド4.5mg、76。プラセボに無作為化された1人の患者は4回目の訪問において研究への参加の同意を取り下げ、研究薬物のいかなる用量も与えられなかったため、317人の患者が研究薬物の少なくとも1用量を与えられ、治療企図(ITT)集団：プラセボ、81；デュラグルチド1.5mg、81；デュラグルチド3.0mg、79；デュラグルチド4.5mg、76を含んだ。

【0138】

レスキュー後(別の療法を用いたレスキューを必要とする高い血中グルコースを有する患者)および研究薬物中止後に収集されたデータを除いて、ITT集団における第18週時のHbA1c(%)および体重(kg)のベースラインからの変化の要約を以下の表1に提供する。HbA1cデータはまた、生理学的に受け入れ難く、利用可能な他の臨床情報に合致しないと考えられるHbA1cにおける大きな説明できない振動を実証した患者についての結果を除外している。

【0139】

【表1】

パラメータ	ベースラインからのLS平均変化(SE) [n]				LS平均差異 (95% CI)		
	PBO	デュラ 1.5	デュラ 3.0	デュラ 4.5	デュラ 1.5 - PBO	デュラ 3.0 - デュラ 1.5	デュラ 4.5 - デュラ 1.5
HbA1c の変化(%)	-0.42 (0.097) [66]	-1.24** (0.094) [72]	-1.47** (0.097) [67]	-1.50** (0.101) [58]	-0.82** (-1.08, -0.56)	-0.22 (-0.48, 0.03)	-0.26 (-0.52, 0.00)
体重の変化(kg)	-1.6 (0.41) [66]	-2.9* (0.40) [71]	-4.2**† (0.41) [68]	-4.4**† (0.43) [59]	-1.3* (-2.4, -0.2)	-1.3† (-2.4, -0.2)	-1.5† (-2.6, -0.3)

【0140】

表1. レスキュー後または研究薬物中止後のデータを除くITT集団での第18週時のHbA1c(%)および体重(kg)の変化。略語：CI = 信頼区画、LS平均 = 最小二乗平均、PBO = プラセボ。* プラセボに対するデュラグルチドの比較についてのP値<0.05。* * プラセボに対するデュラグルチドの比較についてのP値<0.001。†デュラグルチド1.5mgに対するデュラグルチドの比較についてのP値<0.05。注記：デュラX. Xは週に1回投与されるX.Xミリグラムのデュラグルチドを表す。

【0141】

18週時に、デュラグルチドの3つ全ての用量は、プラセボと比較してベースラインから有意にHbA1cを低減させ、プラセボと比較してベースラインから有意に体重を低減させた。HbA1cは、デュラグルチド3.0mg群における-1.47%(LS平均治療差異、-0.22%；95%CI -0.48%、0.03%)およびデュラグルチド4.5mg群における-1.50%(LS平均治療差異、-0.26%；95%CI -

0.52%、0.00%)と比較してデュラグルチド1.5mg群において-1.24%だけ平均で低下した。体重は、デュラグルチド3.0mg群における4.2kg(LS平均治療差異、-1.3kg; 95% CI -2.4、0.2)およびデュラグルチド4.5mg群における-4.4kg(LS平均治療差異、-1.5kg; 95% CI -2.6、-0.3)と比較してデュラグルチド1.5mg群において-2.9kgだけ平均で低下した。デュラグルチド1.5mgと比べた両方の高用量のHbA1c低減に対する増加的な有効性は、より高いベースラインHbA1cレベルを有する患者の亜群においてより大きかった。

【0142】

表2は、3つの期間(第0~6週[滴定期間]、第6~10週[デュラグルチド3.0mgおよびデュラグルチド4.5mg群の患者についての滴定の完了後の最初の4週]、および第0~18週[治療期間])にわたる事象の罹患率(prevalence)(間隔の間に新たなまたは継続中の事象を有した任意の患者)、発生率(incidence)(間隔の間に始まった事象を有した任意の患者)、および最初の発症(onset)(間隔の間にその種類の最初の事象を有した任意の患者)により測定されるような、治療による吐き気、嘔吐、および下痢の頻度を要約する。

【0143】

10

20

30

40

50

【表 2】

事象/ パラメーター/ 期間	プラセボ (N=81) m/M (%)	デュラ 1.5 (N=81) m/M (%)	デュラ 3.0 (N=79) m/M (%)	デュラ 4.5 (N=76) m/M (%)
吐き気				
罹患率				
Wks 0-6	3/81 (3.7)	16/81 (19.8)	16/79 (20.3)	17/76 (22.4)
Wks 6-10	1/81 (1.2)	9/81 (11.1)	8/78 (10.3)	14/75 (18.7)
Wks 0-18	4/81 (4.9)	18/81 (22.2)	19/79 (24.1)	23/76 (30.3)
発生率				
Wks 0-6	3/81 (3.7)	16/81 (19.8)	16/79 (20.3)	17/76 (22.4)
Wks 6-10	1/81 (1.2)	6/81 (7.4)	5/78 (6.4)	10/75 (13.3)
Wks 0-18	4/81 (4.9)	18/81 (22.2)	19/79 (24.1)	23/76 (30.3)
発症				
Wks 0-6	3/81 (3.7)	16/81 (19.8)	16/79 (20.3)	17/76 (22.4)
Wks 6-10	1/81 (1.2)	2/81 (2.5)	3/78 (3.8)	5/75 (6.7)
Wks 0-18	4/81 (4.9)	18/81 (22.2)	19/79 (24.1)	23/76 (30.3)
嘔吐				
罹患率				
Wks 0-6	2/81 (2.5)	7/81 (8.6)	7/79 (8.9)	5/76 (6.6)
Wks 6-10	3/81 (3.7)	2/81 (2.5)	2/78 (2.6)	4/75 (5.3)
Wks 0-18	4/81 (4.9)	9/81 (11.1)	8/79 (10.1)	10/76 (13.2)
発生率				
Wks 0-6	2/81 (2.5)	7/81 (8.6)	7/79 (8.9)	5/76 (6.6)
Wks 6-10	2/81 (2.5)	2/81 (2.5)	2/78 (2.6)	3/75 (4.0)
Wks 0-18	4/81 (4.9)	9/81 (11.1)	8/79 (10.1)	10/76 (13.2)
発症				
Wks 0-6	2/81 (2.5)	7/81 (8.6)	7/79 (8.9)	5/76 (6.6)
Wks 6-10	2/81 (2.5)	2/81 (2.5)	1/78 (1.3)	3/75 (4.0)
Wks 0-18	4/81 (4.9)	9/81 (11.1)	8/79 (10.1)	10/76 (13.2)
下痢				
罹患率				
Wks 0-6	5/81 (6.2)	6/81 (7.4)	11/79 (13.9)	9/76 (11.8)
Wks 6-10	2/81 (2.5)	4/81 (4.9)	10/78 (12.8)	9/75 (12.0)
Wks 0-18	9/81 (11.1)	9/81 (11.1)	19/79 (24.1)	15/76 (19.7)
発生率				
Wks 0-6	5/81 (6.2)	6/81 (7.4)	11/79 (13.9)	9/76 (11.8)
Wks 6-10	1/81 (1.2)	3/81 (3.7)	5/78 (6.4)	7/75 (9.3)
Wks 0-18	9/81 (11.1)	9/81 (11.1)	19/79 (24.1)	15/76 (19.7)
発症				
Wks 0-6	5/81 (6.2)	6/81 (7.4)	11/79 (13.9)	9/76 (11.8)
Wks 6-10	1/81 (1.2)	2/81 (2.5)	5/78 (6.4)	5/75 (6.7)
Wks 0-18	9/81 (11.1)	9/81 (11.1)	19/79 (24.1)	15/76 (19.7)

【0144】

表 2 . 治療および期間、治療企図集団による吐き気、嘔吐、および下痢の罹患率、発生率、および最初の発症の要約。略語：m = 間隔の間に事象を有する患者の数；M = 間隔の間のデータがある患者の数；N = 無作為化および治療された患者の数；W k s = 週。

【0145】

吐き気および嘔吐の頻度は、3 つ全ての時間間隔の間にプラセボと比較して3 つ全てのデュラグルチド群においてより高かった。デュラグルチド群にわたって全体的（第 0 ~ 18 週）に吐き気の頻度において用量応答があり、最も高い頻度はデュラグルチド 4 . 5 m g 群（30 . 3 %）においてであった。各デュラグルチド治療群において、吐き気は滴定

期間（第 0 ～ 6 週）の間に最も頻繁であり、第 6 ～ 10 週およびその後に減少した。嘔吐の罹患率は滴定期間の間にデュラグルチド群にわたって 6.6% ～ 8.9% に及び、第 6 ～ 10 週の期間の間に減少した。3 つ全ての時間間隔の間、下痢の頻度はプラセボおよびデュラグルチド 1.5 mg 群において概して類似しており、高用量群においてより高かった。最初の 6 週の間デュラグルチド 3.0 mg および 4.5 mg 群における下痢のより頻繁な報告は第 6 ～ 10 週の期間の間に続き、その後に減少した。下痢の発生率は、患者が 3.0 mg または 4.5 mg の用量を与えられる前に滴定期間の間に 1.5 mg 群と比較して高用量群においてより高く、したがって、差異は完全には用量関連でなかったようである。重篤な吐き気、下痢、および嘔吐の発生率の点において、何らかの重篤な事象を有する患者はほとんどおらず、発生率は 4 つ全ての治療群において概して類似していた。

10

【 0 1 4 6 】

吐き気、嘔吐、および下痢の発生率は、デュラグルチドを用いて治療された患者において用量依存的な方式で増加し、有害事象に起因して研究治療を中止した患者の割合はデュラグルチド 1.5 mg 群と比較してより高かったが、高用量群と 1.5 mg 群との間の発生率の差異は小さいものであり、関連する G I 事象の頻度および治療中止は、3.0 mg の非滴定用量を与えられた患者を含むより短い継続時間の完了したデュラグルチド試験において観察されたものより低く、滴定アルゴリズム A 1 および A 2 は有益な効果を有したことを指し示す。

【 0 1 4 7 】

デュラグルチド 3.0 mg および 4.5 mg 群において滴定アルゴリズムにより無作為化された患者の数は以下の通りである：デュラグルチド 3.0 mg A 1、41；デュラグルチド 3.0 mg A 2、38；デュラグルチド 4.5 mg A 1、39；デュラグルチド 4.5 mg A 2、37。表 3 は、3 つの鍵となる期間（第 0 ～ 6 週 [滴定期間]、第 6 ～ 10 週、および第 0 ～ 18 週 [治療期間] ）にわたる事象の罹患率、発生率、および最初の発症により測定されるような、用量および 2 つの高用量群用の滴定アルゴリズムによる吐き気、嘔吐、および下痢の頻度を要約する。

20

【 0 1 4 8 】

30

40

50

【表 3】

事象/ パラメーター / 期間	治療/アルゴリズム群				アルゴリズム群	
	3.0 A1 (N=41) m/M (%)	3.0 A2 (N=38) m/M (%)	4.5 A1 (N=39) m/M (%)	4.5 A2 (N=37) m/M (%)	A1 (N=80) m/M (%)	A2 (N=75) m/M (%)
吐き気						
罹患率						
Wks 0-6	11/41 (26.8)	5/38 (13.2)	7/39 (17.9)	10/37 (27.0)	18/80 (22.5)	15/75 (20.0)
Wks 6-10	5/40 (12.5)	3/38 (7.9)	6/38 (15.8)	8/37 (21.6)	11/78 (14.1)	11/75 (14.7)
Wks 0-18	12/41 (29.3)	7/38 (18.4)	11/39 (28.2)	12/37 (32.4)	23/80 (28.8)	19/75 (25.3)
発生率						
Wks 0-6	11/41 (26.8)	5/38 (13.2)	7/39 (17.9)	10/37 (27.0)	18/80 (22.5)	15/75 (20.0)
Wks 6-10	2/40 (5.0)	3/38 (7.9)	6/38 (15.8)	4/37 (10.8)	8/78 (10.3)	7/75 (9.3)
Wks 0-18	12/41 (29.3)	7/38 (18.4)	11/39 (28.2)	12/37 (32.4)	23/80 (28.8)	19/75 (25.3)
発症						
Wks 0-6	11/41 (26.8)	5/38 (13.2)	7/39 (17.9)	10/37 (27.0)	18/80 (22.5)	15/75 (20.0)
Wks 6-10	1/40 (2.5)	2/38 (5.3)	3/38 (7.9)	2/37 (5.4)	4/78 (5.1)	4/75 (5.3)
Wks 0-18	12/41 (29.3)	7/38 (18.4)	11/39 (28.2)	12/37 (32.4)	23/80 (28.8)	19/75 (25.3)
嘔吐						
罹患率						
Wks 0-6	6/41 (14.6)	1/38 (2.6)	3/39 (7.7)	2/37 (5.4)	9/80 (11.3)	3/75 (4.0)
Wks 6-10	1/40 (2.5)	1/38 (2.6)	0/38	4/37 (10.8)	1/78 (1.3)	5/75 (6.7)
Wks 0-18	6/41 (14.6)	2/38 (5.3)	4/39 (10.3)	6/37 (16.2)	10/80 (12.5)	8/75 (10.7)
発生率						
Wks 0-6	6/41 (14.6)	1/38 (2.6)	3/39 (7.7)	2/37 (5.4)	9/80 (11.3)	3/75 (4.0)
Wks 6-10	1/40 (2.5)	1/38 (2.6)	0/38	3/37 (8.1)	1/78 (1.3)	4/75 (5.3)
Wks 0-18	6/41 (14.6)	2/38 (5.3)	4/39 (10.3)	6/37 (16.2)	10/80 (12.5)	8/75 (10.7)
発症						
Wks 0-6	6/41 (14.6)	1/38 (2.6)	3/39 (7.7)	2/37 (5.4)	9/80 (11.3)	3/75 (4.0)
Wks 6-10	0/40	1/38 (2.6)	0/38	3/37 (8.1)	0/78	4/75 (5.3)
Wks 0-18	6/41 (14.6)	2/38 (5.3)	4/39 (10.3)	6/37 (16.2)	10/80 (12.5)	8/75 (10.7)
下痢						
罹患率						
Wks 0-6	7/41 (17.1)	4/38 (10.5)	6/39 (15.4)	3/37 (8.1)	13/80 (16.3)	7/75 (9.3)
Wks 6-10	4/40 (10.0)	6/38 (15.8)	5/38 (13.2)	4/37 (10.8)	9/78 (11.5)	10/75 (13.3)
Wks 0-18	8/41 (19.5)	11/38 (28.9)	9/39 (23.1)	6/37 (16.2)	17/80 (21.3)	17/75 (22.7)
発生率						
Wks 0-6	7/41 (17.1)	4/38 (10.5)	6/39 (15.4)	3/37 (8.1)	13/80 (16.3)	7/75 (9.3)
Wks 6-10	0/40	5/38 (13.2)	5/38 (13.2)	2/37 (5.4)	5/78 (6.4)	7/75 (9.3)
Wks 0-18	8/41 (19.5)	11/38 (28.9)	9/39 (23.1)	6/37 (16.2)	17/80 (21.3)	17/75 (22.7)
発症						
Wks 0-6	7/41 (17.1)	4/38 (10.5)	6/39 (15.4)	3/37 (8.1)	13/80 (16.3)	7/75 (9.3)
Wks 6-10	0/40	5/38 (13.2)	3/38 (7.9)	2/37 (5.4)	3/78 (3.8)	7/75 (9.3)
Wks 0-18	8/41 (19.5)	11/38 (28.9)	9/39 (23.1)	6/37 (16.2)	17/80 (21.3)	17/75 (22.7)

【0149】

表3．用量および滴定アルゴリズム（デュラグルチド3．0mgおよびデュラグルチド4．5mg）および期間、治療企図集団による吐き気、嘔吐、および下痢の罹患率、発生率、および最初の発症の要約。略語：A1＝アルゴリズム1；A2＝アルゴリズム2；m＝間隔の間に事象を有する患者の数；M＝間隔の間のデータがある患者の数；N＝無作為化および治療された患者の数；Wks＝週。罹患率は、間隔の間に新たなまたは継続中の事象を有した任意の患者をカウントする。発生率は、間隔の間に始まった事象を有した任意の患者をカウントする。発症は、間隔の間にその種類の最初の事象を有した任意の患者をカウントする。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 0 】

吐き気の頻度は A 1 および A 2 を用いて全体的に類似しており、3 . 0 m g 群内で差異があり、A 1 亜群と比較して A 2 亜群内でより低い頻度であるが、4 . 5 m g 群の A 1 および A 2 亜群内での類似の頻度により示唆されるように、この差異は滴定アルゴリズムに関係しないようであると考えられる。吐き気の事象のほとんどは滴定期間の間に起こり、最終用量への上方滴定（第 6 ~ 1 0 週）時に新たな事象はほとんど報告されない。

【 0 1 5 1 】

嘔吐の頻度は A 1 および A 2 を用いて全体的に類似しており、A 2 亜群よりも A 1 亜群においてより多くの患者がデュラグルチド 3 . 0 m g 群内で事象を有し、デュラグルチド 4 . 5 m g 群内で A 1 亜群よりも A 2 亜群においてより多くの患者が事象を有したが、3 . 0 m g および 4 . 5 m g 群における A 1 亜群と A 2 亜群との差異は反対方向であったことから、上記のような吐き気と類似して、これらの差異は滴定アルゴリズムに関係しないと考えられる。A 1 を用いた嘔吐の事象のほとんどは滴定期間の間に起こり、最終用量への上方滴定（第 6 ~ 1 0 週）時に新たな事象はほとんど報告されない。A 2 を用いた場合、嘔吐の頻度は滴定期間の間により低く、第 6 ~ 1 0 週の期間の間に類似のレベルのままであり、第 1 0 週後に減少を開始し、第 1 8 週までより低いままであった。

10

【 0 1 5 2 】

滴定期間（第 0 ~ 6 週）の間の下痢の罹患率および発生率は、デュラグルチド 3 . 0 m g A 1 およびデュラグルチド 4 . 5 m g A 1 亜群においてより高く、デュラグルチド 3 . 0 m g A 2 および 4 . 5 m g A 2 亜群においてより低かった。第 6 ~ 1 0 週の間に、罹患率および発生率は、デュラグルチド 3 . 0 m g A 1 およびデュラグルチド 4 . 5 m g A 2 亜群においてより低く、デュラグルチド 3 . 0 m g A 2 およびデュラグルチド 4 . 5 m g A 1 亜群においてより高かった。

20

【 0 1 5 3 】

A 1 対 A 2 におけるこれらの事象の発生率の観察されたパターンは、より低いデュラグルチドの用量（デュラグルチド 0 . 7 5 m g [A 2 において使用される] 対デュラグルチド 1 . 5 m g [A 1 において使用される] ）を用いた開始が滴定期間の間の G I 忍容性事象を低減させ得ることを示唆する。最終の上方滴定期（第 6 ~ 1 0 週）の間 A 2 群対 A 1 群におけるこれらの事象の頻度のより遅い低減は、デュラグルチドの G I 副作用に対するタキフィラキシーの発生を可能とするためにより長い滴定期間が必要とされ得ることを示唆する。

30

【 0 1 5 4 】

上記のように、3 . 0 m g およびより多くの用量に関する初期研究は、初期研究における 3 . 0 m g アームの中止に部分的に帰せられる心拍数の増加を結果としてもたらした。したがって、心拍数の変化もまた本研究において測定し、収集されたデータを以下の表 4 に提供する。

【 0 1 5 5 】

40

【表 4】

時間 (wks)	PRにおけるLS平均変化 (bpm) (95% CI) [n]			
	プラセボ	デュラ 1.5	デュラ 3.0	デュラ 4.5
2	0.22 (-1.50, 1.95) [80]	1.77 (0.03, 3.50) [80]	1.87 (0.12, 3.62) [79]	1.91 (0.12, 3.70) [76]
4	-0.98 (-2.62, 0.66) [79]	1.09 (-0.57, 2.75) [78]	1.38 (-0.28, 3.05) [79]	1.97 (0.25, 3.69) [74]
6	-1.97 (-3.71, - 0.23) [76]	0.52 (-1.22, 2.27) [77]	1.72 (-0.04, 3.47) [77]	2.07 (0.27, 3.87) [74]
7	-0.85 (-2.45, 0.75) [77]	2.13 (0.50, 3.75) [76]	2.37 (0.75, 4.00) [77]	3.94 (2.27, 5.61) [74]
8	-0.06 (-1.90, 1.79) [76]	1.83 (-0.03, 3.68) [76]	1.86 (-0.00, 3.73) [76]	4.70 (2.78, 6.62) [72]
9	0.04 (-1.86, 1.77) [76]	0.79 (-1.04, 2.62) [75]	2.28 (0.44, 4.11) [76]	3.85 (1.96, 5.75) [71]
10	-1.80 (-3.53, - 0.08) [77]	0.78 (-0.97, 2.52) [76]	2.18 (0.43, 3.93) [77]	2.65 (0.84, 4.46) [71]
14	0.28 (-1.44, 2.00) [76]	-0.22 (-1.97, 1.53) [73]	0.58 (-1.15, 2.31) [78]	2.11 (0.29, 3.92) [69]
18	-1.40 (-3.20, 0.41) [75]	-0.71 (-2.55, 1.12) [72]	-0.04 (-1.86, 1.78) [75]	0.70 (-1.18, 2.58) [70]

10

20

【0156】

表4. ITT集団における治療による心拍数のベースラインからの変化。略語：LS = 最小二乗；PR = 心拍数；wks = 週；CI = 信頼区画；n = 試料サイズ。

【0157】

上記の表4に指し示されるように、デュラグルチド群にわたっての心拍数の平均変化は治療期間全体の間および研究の終わりにおいて類似していた。

【0158】

最適な用量滴定戦略の決定の点で、デュラグルチド0.75mg（2週間、A1）を用いた治療を開始した患者は、デュラグルチド1.5mg（4週間、A2）で開始した患者より少ないGIの問題を最初に有したが、これらの差異はA1を用いた1.5mgへのさらなる上方滴定時に維持されなかった。患者が最終用量に上方滴定されると（A1アームにおいて3.0mgから4.5mgへ；A2アームにおいて1.5mgから4.5mgへ）デュラグルチド4.5mg群におけるA1とA2との間にも差異が見られ、忍容性はA2アームの患者において若干より低かった。これらの結果は、アルゴリズムのさらなる調整により、滴定の継続時間および必要とされる用量レベルに関して高用量を用いたデュラグルチド滴定を最適化して、忍容性の問題のリスクをさらに最小化できる可能性を示唆する。

30

【0159】

第3相研究

メトホルミンのみでの不十分な血糖コントロールを伴うT2Dを有する患者における3つの研究期間（リードイン、治療、および安全性フォローアップ）を用いる第3相、多施設、無作為化、二重盲検、パラレルアーム研究を設計し、研究は52週の治療継続時間を有し、36週時の主要エンドポイントを有した。週に1回のデュラグルチド1.5mgと比較して週に1回のデュラグルチド3.0mgおよび4.5mgの有効性および安全性を評価するために研究を設計する。

40

【0160】

36週時にアーム当たり約510人の完了者を得るために、15%の脱落率を想定して約1800人の患者の最小試料サイズを登録（無作為化）する。3回目の訪問時に、安定

50

な用量のメトホルミンと組み合わせたデュラグルチド 4.5 mg、3.0 mg、または 1.5 mg の週毎の注射に 1 : 1 : 1 の比で患者を無作為化する。

【0161】

胃腸有害事象をさらに軽減することを目的として、上記の第2相研究からの吐き気および嘔吐事象の PK / PD モデリングに基づいて設計された滴定アルゴリズムにしたがって 4.5 および 3.0 mg の調査用量を投与する。第2相研究データの PK / PD 曝露 - 応答モデリングはまた、より高いデュラグルチドの用量における吐き気および嘔吐の1日毎の発生率は、寛容が発生するための十分な時間を可能とする8週の期間にわたるより遅い用量漸増と共に 0.75 mg の用量で開始するアルゴリズムにおいて最も低くなることを予測する。これらの発見に基づいて、週に1回の 0.75 mg で開始した後に週に1回の 1.5 mg を行う逐次的な4週の治療セグメントを通じて本研究の患者を滴定する。第8週時に、デュラグルチド 1.5 mg 群に無作為化された患者は、治療期間の残りの部分にわたりこの用量で続ける。デュラグルチド 3.0 mg 群に無作為化された患者は、第8週時に週に1回の 3.0 mg に漸増させ、治療期間の残りの部分にわたりこの用量で続ける。デュラグルチド 4.5 mg 群に割り当てられた患者は、第8週時に4週間の週に1回の 3.0 mg に漸増させた後、第12週時に週に1回の 4.5 mg の最終用量に漸増させる。研究参加者を52週間治療し、第36週時に主要目的を評価する。この徐々の段階的な用量滴定戦略は、上記の第2相研究において観察されたものと比べて 3.0 mg および 4.5 mg の用量における GI 忍容性をさらに改善することを目的とする。

【0162】

製剤の安定性研究

現在承認されているデュラグルチド用量のために使用される製剤中に様々な濃度のデュラグルチドを含有する実証用バッチを調製し、以下の表5に示すように、デュラグルチド用の商用の一次包装に試料を充填する。

【0163】

【表5】

デュラグルチド濃度	3.0、6.0、9.0、および12.0 mg/mL
クエン酸ナトリウム	2.74 mg/mL
クエン酸無水物	0.13 mg/mL
マンニトール	46.4 mg/mL
ポリソルベート-80 (Polysorbate-80)	0.02%
一次包装	BD Gen 2 1 mL Long, West Uncoated Plunger

表5. 実証用バッチ組成物

【0164】

試料を24か月間まで安定状態に置く。しかしながら、3か月後、PS80のレベルの減少が観察されたことに起因して研究を中止した。24か月の長期貯蔵条件におけるPS80含有量を予測するためにPS80濃度に関して得られたデータを JMP 12.1.0 ソフトウェアにおいて解析する。PS80分解の活性化エネルギー (E_a) を算出し、長期貯蔵にわたるPS80含有量を予測するために使用する。2次多項式モデルに基づいて、活性化エネルギー E_a の点推定値は 15.24 kcal/mol であり、下限95%信頼限界は 12.85 kcal/mol であった。この解析に基づいて、0.02% (w/v) のPS80レベルで開始して、12 mg/mL のデュラグルチド製剤についてのPS80の24か月予測は、現行の商用デュラグルチドについての規格限界より低いと予測される。9 mg/mL のデュラグルチド製剤についてのPS80の24か月予測もまた、規格限界に近い。

【0165】

24か月の長期貯蔵の間のPS80含有量規格外 (OOS) のリスクを評価するために、歴史的なデュラグルチドデータを活用してモンテカルロシミュレーションを R 3.4

． 0 ソフトウェアにおいて行う。各高濃度レベルと関連付けられる O O S リスクを以下の表 6 に要約する。

【 0 1 6 6 】

【表 6】

デュラグルチド濃度	24 か月の 2-8℃での貯蔵後の PS80(w/v) OOS の確率	
	$E_a = 15.24$	$E_a = 12.85$
6 mg/mL	5×10^{-5}	0.06692
9 mg/mL	0.10279	0.96191
12 mg/mL	0.89239	1

表 6. 24 か月の PS 8 0 O O S リスクについてのモンテカルロシミュレーションの結果

10

【 0 1 6 7 】

モンテカルロシミュレーションからの結果は、活性化エネルギーの漸近の下限信頼限界を使用する過度の分解を示し、したがって貯蔵寿命 O O S についての高リスクレベルを示した。P S 8 0 は物理的ストレスからの保護を提供するためにデュラグルチド製剤中に存在し、その物理的保護を提供するために最大の可能な貯蔵寿命および使用期間を通じて十分な P S 8 0 が存在することを確実にするように P S 8 0 の下限規格限界を設定した。

【 0 1 6 8 】

ポリソルベート - 8 0 加水分解はより高い強度のデュラグルチド製剤中で増加したことを指し示す開発安定性研究からの予備データ解析を考慮して、製剤への改良を調査することを決定した。製剤中のポリソルベート - 8 0 のレベルの増加は、貯蔵寿命の終わりに十分なインタクトなポリソルベート - 8 0 を結果としてもたらし得るが、より多くの量のポリソルベート - 8 0 の加水分解は可視的粒子の出現を結果としてもたらし得る。したがって、安定性に対する種々のレベルの界面活性剤の影響力を評価するために界面活性剤範囲研究を開始した。

20

【 0 1 6 9 】

3、6、9 および 12 mg / mL のデュラグルチド濃度、10 mM のクエン酸緩衝液、46.4 mg / mL のマンニトールおよび 0.002 % ~ 0.05 % の範囲内の P S 8 0 濃度を含有する試料を調製し、バイアルに充填し、30 において安定状態に置いた。試料を 0、12、25、35、46 および 74 日目に採取し、P S 8 0 の加水分解生成物である遊離オレイン酸 (F O A) および粒子状物質について試験した。データは、より高いデュラグルチド強度の製剤についての比率の増加と共に F O A の増加を示す。同じ濃度のデュラグルチドにおいて、F O A の比率の増加は、0.02 % および 0.05 % の出発レベルのポリソルベート - 8 0 を有する製剤について同じである。マイクロフローイメージング (M F I) により測定した粒子状物質は、デュラグルチドまたはポリソルベート - 8 0 のレベルにかかわらず全ての製剤について同等である。結果は、デュラグルチドの安定性を劣化させることなく 0.05 % 程度までポリソルベート - 8 0 の出発レベルを増加できることを支持する。

30

【 0 1 7 0 】

開発安定性研究および界面活性剤研究の結果に基づいて、全ての利用可能なデータの詳細な統計解析を実行する。解析は、6.0 および 9.0 mg / mL の強度について、製剤中の出発ポリソルベート - 8 0 のレベルを 0.02 % ~ 0.025 % (w / v) に増加させるべきであることを結論付ける。この増加させたレベルを選択することにより、貯蔵寿命の終わりにおいてさえ、商用製品について現在承認されている規格を満たす十分なポリソルベート - 8 0 が存在する高い確率が提供される。

40

【 0 1 7 1 】

以下の表 7 に示すように、P S 8 0 濃度の増加を除いて、上記の第 1 の実証用バッチにおいて使用したものと同一濃度を含有する第 2 の実証用バッチを調製する。

【 0 1 7 2 】

50

【表 7】

デュラグルチド濃度	3.0、6.0、9.0、および12.0 mg/mL
クエン酸ナトリウム	2.74 mg/mL
クエン酸無水物	0.13 mg/mL
マンニトール	46.4 mg/mL
ポリソルベート-80 (Polysorbate-80)	0.025%
一次包装	BD Gen 2 1 mL Long Syringe, West Uncoated Plunger

表 7. 第 2 の実証用バッチのパラメーター

10

【 0 1 7 3 】

試料を 5 、 2 5 および 3 0 において安定状態に置く。最大 6 か月 5 および 2 5
ならびに 1 か月 3 0 に保持された試料からの結果は、濃縮された製剤は化学的および
物理的に安定であること、ならびに P S 8 0 濃度は貯蔵寿命を通じて下限規格限界より高
いままであることを指し示す。

【配列表】

0007221956000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I		
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	Z N A	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z	

早期審理対象出願

ライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ズヴォンコ・ミリチェヴィッチ

アメリカ合衆国4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ライ・サン・タム

アメリカ合衆国4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 アンドリュー・ゴードン・ワーナー

アメリカ合衆国4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 デイビッド・ブラッドリー・ウッドワード

アメリカ合衆国4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

合議体

審判長 富永 みどり

審判官 馬場 亮人

審判官 岡崎 美穂

(56)参考文献 特表2 0 1 0 - 5 3 3 1 9 7 (J P , A)

Diabetes Obes Metab., 2 0 1 1年0 5月, 1 3 (5), p. 4 2 6
- 4 3 3, DOI: 1 0 . 1 1 1 1 / j . 1 4 6 3 - 1 3 2 6 . 2 0 1 1 . 0 1 3 6 4 .
x

P & T, 2 0 1 6年0 6月, 4 1 (6), p. 3 5 7 - 3 6 0

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

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 / E M B A S E / M E D L I N E / B I O S I S (S T
N)