

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6262206号
(P6262206)

(45) 発行日 平成30年1月17日 (2018. 1. 17)

(24) 登録日 平成29年12月22日 (2017. 12. 22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	38/28	(2006. 01)	A 6 1 K	38/28
A 6 1 P	3/10	(2006. 01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/04	(2006. 01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	29/00	(2006. 01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	3/00	(2006. 01)	A 6 1 P	3/00

請求項の数 9 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-509430 (P2015-509430)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月1日 (2013. 5. 1)
 (65) 公表番号 特表2015-517458 (P2015-517458A)
 (43) 公表日 平成27年6月22日 (2015. 6. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/059073
 (87) 国際公開番号 W02013/164375
 (87) 国際公開日 平成25年11月7日 (2013. 11. 7)
 審査請求日 平成28年4月20日 (2016. 4. 20)
 (31) 優先権主張番号 12166252. 2
 (32) 優先日 平成24年5月1日 (2012. 5. 1)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 12166251. 4
 (32) 優先日 平成24年5月1日 (2012. 5. 1)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 509091848
 ノヴォ ノルディスク アー／エス
 デンマーク、ハウスヴェア ディーケー
 2880, ノヴォ アレー
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益である病態又は疾患を治療するための、少なくとも第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物を含む組合せであって；

前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における H b A_{1c} のレベルによって決定される、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され；

前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する I G l a r の投与後における、前記被験体における H b A_{1c} のレベルによって決定される、前記被験体における同等の用量の I G l a r によって達成される血糖制御よりも優れており、及び／又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における H b A_{1c} のレベルを、7以下まで減少させることを含み；

前記第1のインスリン様化合物が、前記第2のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；

前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事で投与され、

前記第1のインスリン様化合物が、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンであり、前記第2のインスリン様化合物が、A s p^{B 2 8} ヒトインスリンである、組合せ。

10

20

【請求項 2】

「最大の食事で」が、前記食事中に、並びに、前記食事の最初の食物摂取の最大で 30 分前に、及び、前記食事の最後の食物摂取の最大で 30 分後に、を含む又はそれらからなる、請求項 1 に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 3】

前記組合せが、同等の用量の I G l a r と比較して、前記被験体に、より少ない全低血糖を引き起こすことが可能である、請求項 1 又は 2 に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 4】

前記組合せが、前記被験体に 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

10

【請求項 5】

前記被験体が、真性糖尿病、又は高血糖を特徴とする他の病態、前糖尿病、耐糖能障害、メタボリック症候群、肥満症、悪液質、インビボの - 細胞消失 / 死、食欲過多及び炎症からなる群から選択される疾患又は病態に罹患している、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 6】

前記被験体が、I I 型糖尿病に罹患している、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 7】

20

前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも多い量で、前記組合せ中に存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【請求項 8】

前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する I G l a r の投与後における、前記被験体における H b A _{1c} のレベルによって決定される、前記被験体における同等の用量の I G l a r によって達成される血糖制御よりも優れており；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における H b A _{1c} のレベルを、7 以下まで減少させることを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

30

【請求項 9】

前記組合せによる前記有益な血糖制御が、26 週間の期間にわたる 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における H b A _{1c} のレベルを、7 以下まで減少させることを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物及び新規な投与スキームに関する。

【0002】

40

本発明は、真性糖尿病及び高血糖等の病態の、特にインスリン依存性真性糖尿病の治療において有用である。

【背景技術】

【0003】

真性糖尿病 (Diabetes mellitus) は、適切な代謝制御 (主に血糖制御を含むが、他の代謝パラメータも、インスリン治療の利益を享受する) を確立するために、インスリン治療を必要とすることが多い。インスリン治療の確立された実務は、入手可能な治療指針に記載されるように、任意で他の治療様式と組み合わせて、インスリン製品を 1 日当たり 1 回又は複数回投与することである。静脈内及び皮下のインスリン注入も、臨床実務において使用される。

50

【0004】

広く使用されるインスリン治療の選択肢の1つは、患者のインスリンの必要性を全体的に又は部分的にカバーするために、基礎インスリンとも称される、長時間作用型インスリン製品を投与することである。長時間作用型インスリンは、1日当たり1回又は複数回、毎日同じ時間に投与され、1型糖尿病及び2型糖尿病の両方に対して、並びに他の形態のインスリン要求性疾患状態（いずれかの原因の高血糖）に対して使用される。

【0005】

現在のところ、1型糖尿病及び2型糖尿病の両方の糖尿病の治療は、いわゆる集中インスリン治療にますます依存するようになってきている。この計画によれば、患者は、食事に関連するインスリン要求をカバーするための急速作用型インスリンのボーラス注射によって補われる、基礎インスリン要求をカバーするために、毎日同じ時間に与えられる、1日1回又は2回の長時間作用型インスリンの注射を含む、1日複数回のインスリン注射を用いて治療される。

10

【0006】

糖尿病及び高血糖の管理における現在の実務は、例えば以下に示される：

IDF Clinical Guidelines Task Force. Guideline for Management of PostMeal Glucose. Brussels: International Diabetes Federation, 2007, http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf

S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, and D. R. Matthews. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care, 2012.

20

【0007】

基礎インスリン類似体並びにそれらの特徴及び現在の臨床使用に関する概説は、例えば、以下に見出すことができる：

T. Heise and T. R. Pieber. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. Diabetes Obes Metab 9 (5):648-659, 2007, and

A. H. Barnett. A review of basal insulins. Diabet Med 20 (11):873-885, 2003.

30

【0008】

ヒトインスリンは、3つの第一級アミノ基を有する：A鎖のN末端基及びB鎖のN末端基、並びにLys^{B29}の ϵ -アミノ基。これらの基の1つ又は複数において置換される複数のインスリン誘導体が、従来技術において知られる。

【0009】

加えて、長時間作用型インスリン組成物が、当該技術分野において知られる。長時間作用型インスリン組成物の1つの主要な種類は、インスリン結晶又は非晶質インスリンの注射可能な水性懸濁物を含む。これらの組成物において、典型的に利用されるインスリン化合物は、プロタミンインスリン、亜鉛インスリン又はプロタミン亜鉛インスリンである。

【0010】

WO2005/012347 (Novo Nordisk A/S) は、WO95/07931に開示されるアシル化インスリンと比較して、さらなる負電荷を含むアシル化インスリン誘導体を開示する。これらのアシル化インスリンの薬学的配合物は、ヘキサマーインスリン1つ当たり2、3又は4つの亜鉛原子として与えられる。

40

【0011】

WO2010/049488は、有効投与量のインスリン誘導体をそれを必要とする患者に投与することを含む、インスリンの投与が有益であろう病態又は疾患の治療のためのインスリン誘導体であって、前記インスリン誘導体が、長期的な作用プロファイルを示し、前記投与量が、24時間よりも長い間隔で投与される、インスリン誘導体を開示する。

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】WO 2005 / 012347

【特許文献2】WO 95 / 07931

【特許文献3】WO 2010 / 049488

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】IDF Clinical Guidelines Task Force. Guideline for Management of PostMeal Glucose. Brussels: International Diabetes Federation, 2007, http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf

10

【非特許文献2】S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, and D. R. Matthews. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care, 2012

【非特許文献3】T. Heise and T. R. Pieber. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. Diabetes Obes Metab 9 (5):648-659, 2007

【非特許文献4】A. H. Barnett. A review of basal insulins. Diabet Med 20 (11):873-885, 2003

20

【発明の概要】

【0014】

本発明の説明

本発明は、1日における特定の事象で様々に作用するインスリン様化合物を含む薬学的組合せの投与によって、インスリンの投与が有益であろう病態又は疾患、例えば糖尿病又は高血糖を治療することが可能であるという驚くべき知見に基づく。これに関して、前記組合せは、前記被験体に対する1日の最大の食事で投与される。

【0015】

本発明によれば、前記組合せは、少なくとも第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物を含む。

30

【0016】

「インスリン様化合物」という用語は、天然に存在するインスリン、インスリン類似体、インスリン誘導体及びインスリン模倣物(mimetics)を含む。インスリン様化合物は、「インスリン化合物」等と称されることがある。

【0017】

本発明によれば、前記第1のインスリン様化合物は、前記第2のインスリン様化合物よりも長時間作用型である。これに関して、前記第1のインスリン様化合物は、前記第2のインスリン様化合物よりも長いインスリン作用を有する。

【0018】

本発明によれば、前記組合せは、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与される。

40

【0019】

本発明によれば、前記被験体における有益な血糖制御が、少なくとも、前記被験体に対する1日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体におけるHbA_{1c}(グリコシル化ヘモグロビン)のレベルによって決定される。

【0020】

「前記被験体に対する1日の最大の食事での前記組合せの投与(administration of said combination at the largest meal of the day for said subject)」という用語は、前記組合せが、2日以上にわたって、1日の最大の食事中に(during)又は1日の最大の食事の前後に(around)、典型的には、1日の最大の食事の少し前、例えば約30

50

分前から、又は1日の最大の食事の少し後、例えば約30分後までに、投与されることを意味する。本明細書で使用される場合、1日の最大の食事「で(at)」、「とともに(with)」又は「に関して(in relation to)」は、その食事「中に」それ自体、並びに、前記食事の少し前及び少し後に、例えば、前記食事の最初の食物摂取の最大で約30分前に、及び最後の食物摂取の最大で約30分後に、を等しく含む。

【0021】

換言すればまた例示すれば、前記組合せは、少なくとも約1週間、又は少なくとも約2週間、又は少なくとも約3週間、又は少なくとも約4週間、又は少なくとも約5週間、又は少なくとも約6週間、又は少なくとも約7週間、又は少なくとも約8週間、又は少なくとも約9週間、又は少なくとも約10週間、又は少なくとも約15週間、又は少なくとも約20週間、又は少なくとも約25週間の期間、又はさらにより長い期間にわたって、毎日(又は、少なくとも実質的に毎日)、1日の最大の食事中に又は1日の最大の食事の前後に(典型的には、1日の最大の食事の少し前、例えば約30分前から、又は1日の最大の食事の少し後、例えば約30分後までに)、投与される。

10

【0022】

一態様では、1日の最大の食事は、前記患者によって決定される。一態様では、前記患者は、どの食事が1日の最大の食事であることを決定することを指示される。1日の最大の食事は、各患者に対して、必ずしも同じ食事ではない、すなわち、必ずしも1日の同じ時間での食事ではない。それは、患者毎に、例えば、患者の生活様式、文化、時間的制約、例えば仕事等による時間的制約に応じて、変化し得る。或る患者に対しては、1日の最大の食事は、必ずしも毎日同じ食事ではない、すなわち、必ずしも毎日1日の同じ時間での食事ではない。それは、日毎に変化し得る。

20

【0023】

本発明によれば、 HbA_{1c} レベルは、重要な標的である。現在までに、インスリンの投与が有益であろうそれを必要とする被験体における病態又は疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病に罹患している患者、及び他の形態のインスリン要求性疾患状態(いずれかの原因の高血糖)を有する患者における HbA_{1c} のレベルの改善を達成することは困難であることが証明されている。

【0024】

本発明の組合せの使用によって、インスリンの投与が有益であろうそれを必要とする被験体における病態又は疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病に罹患している患者、及び他の形態のインスリン要求性疾患状態(いずれかの原因の高血糖)を有する患者における HbA_{1c} のレベルの改善を達成することが可能である。これは、重要な知見であり、このような病態又は疾患の治療における多大なる治療的価値を有する。

30

【0025】

したがって、本発明による少なくとも第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物を含む組合せを、それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するために、使用することができる。したがって、本発明の使用又は方法に対する主要な標的である疾患及び病態は、真性糖尿病(1型又は2型)又は高血糖を特徴とする他の病態であり、また包括的に、インスリンの代謝効果が臨床上重要性を有する代謝性疾患及び病態、例えば前糖尿病、耐糖能障害、メタボリック症候群、肥満症、悪液質、インビボの β -細胞消失/死、食欲過多及び炎症にも関心が持たれる。全てのこれらの種類の病態は、疾患/病態を有する被験体における安定な代謝状態から利益を受けることが知られる又は考えられている。

40

【0026】

したがって、インスリン又はインスリン化合物の投与が含まれるいずれかの治療計画を、本発明を実施することによって、修正することができる。

【0027】

一態様では、前記組合せによる有益な血糖制御は、前記被験体に対するIGlarの投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記

50

被験体における同等の用量の I G l a r によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れている。

【 0 0 2 8 】

「前記組合せが、前記被験体に対する I G l a r の投与後における、前記被験体における H b A_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の I G l a r によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れている」という用語は、前記組合せが、前記組合せ又は I G l a r のいずれかの投与後における、前記被験体における H b A_{1c} のレベルによって決定されるような、より良好な血糖制御を達成する上で、I G l a r の表示に従う投与計画下における、同等の用量の I G l a r よりも優れていることを意味する。

10

【 0 0 2 9 】

I G l a r (インスリングラルギン) は、商品名 L a n t u s (登録商標) で、Sanofi Aventis社によって市販される基礎インスリンである。L a n t u s の容器内の説明書によれば、I G l a r は、1日1回、毎日同じ時間に、与えられるべきである。

【 0 0 3 0 】

一態様では、前記組合せによる有益な血糖制御は、1日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における H b A_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含む。前記被験体における H b A_{1c} のレベルの約 7 への減少は、約 2 6 週間又はさらに短い期間で、達成することができる。

【 0 0 3 1 】

20

一態様では、前記組合せによる有益な血糖制御は、前記被験体に対する I G l a r の投与後における、前記被験体における H b A_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の I G l a r によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れていること、及び、1日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における H b A_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含むことの両方と定義される。

【 0 0 3 2 】

H b A_{1c} のレベルに対して有益な効果を有することに加えて、本発明の組合せは、血中グルコースのレベルに対する有益な効果も有し得る。

【 0 0 3 3 】

本発明の組合せは、前記被験体に対する1日の最大の食事で投与される。これは、本発明の組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事とともに、又は前記被験体に対する1日の最大の食事と同じ時間の前後に、典型的には、前記被験体に対する1日の最大の食事の少し前、例えば約 3 0 分前から、又は前記被験体に対する1日の最大の食事の少し後、例えば約 3 0 分後までに、投与されることを意味する。

30

【 0 0 3 4 】

本発明の組合せが、被験体に柔軟性を提供しながら、有益な血糖制御を達成することが有利である。多数の利点が、このような柔軟な治療計画から直接得られる。

【 0 0 3 5 】

例えば、柔軟な投与が可能であることによって、患者にとっての利便性が、改善される。例えば、患者は、固定された時点での投与に左右されるのではなく、その投与を、自身の生活様式に適合させることができ、このことは、目的の注射時間より早くもしくは遅く或る用量が投与される服薬不遵守 (incompliance) もしくは注意散漫 (distraction) の場合に；前記患者が、例えば、旅行中である、幼児もしくは十代の若者である、スポーツを行っている、もしくは交代勤務労働者である場合に；または、いずれかの他の理由で不規則な生活様式を有する場合に、もしくは日常の業務における不規則性が生じるもしくはこれを避けることができない者に対して、有利であり得る。柔軟な投与が有利である別の例は、前記患者が老人ホームで生活している場合、またはそうでなくとも前記患者がインスリン化合物の支援投与に依存している場合である。改善された利便性は、患者の服薬遵守性を改善し、最終的に前記患者の長期的な予後を改善する可能性がある。

40

【 0 0 3 6 】

50

患者は、毎日同じ時間に注射しなければならない基礎インスリン、例えば I G l a r の使用と比較して、さらなる柔軟性を有する。

【 0 0 3 7 】

したがって、我々は、驚くべきことに、有益な血糖制御（本明細書において規定されるような）を、本発明の組合せを、最大の食事中に又は最大の食事の時間の前後に、典型的には、最大の食事の時間の少し前、例えば約 30 分前から、又は最大の食事の時間の少し後、例えば約 30 分後までに、投与することによって、達成することができることを見出した。

【 0 0 3 8 】

本明細書において提示される我々の実験的研究において、I D e g A s p が、2 型糖尿病を有する患者に、1 日の最大の食事で、投与された。本明細書において提示される結果は、無作為化対照第 3 相試験から得られた。実施例の節において、食事時間及び基礎インスリンカバレッジの両方をもたらす I D e g A s p の組合せ（超長時間作用型インスリンデグルデク（degludec）（70%）及びインスリンアスパルト（aspart）（30%）の可溶性の組合せ）に関するデータが提供される。この 26 週間非盲検標的指向治療（treat-to-target）試験は、2 型糖尿病を有するインスリンナীব被験体における I D e g A s p の有効性及び安全性を調査した。これらの研究において、参加者（平均：60.5 歳；A1C 8.4%；FPG 162 mg/dL；BMI 25.1 kg/m²；糖尿病の期間 11.7 年）が、両方とも最大で ± 2 つの OAD（SU、DPP-4 阻害剤及びグリニドを除く）の、I D e g A s p（n = 147）又はインスリングルギン（I G l a r；n = 149）の 1 日 1 回（OD）注射へと無作為化された。I D e g A s p は、各参加者の自由裁量で（及び試験全体を通じて維持されて）、1 日の最大の食事の前に、与えられた；I G l a r は、表示に従って投与された。両方のインスリンが、FPG < 90 mg/dL へと滴定された（titrated）。26 週間後、平均 HbA_{1c} は、I D e g A s p を用いた場合 7.0% であり、I G l a r を用いた場合 7.3% であった。I G l a r に対する I D e g A s p の優位性が、実証された（推定治療差（estimated treatment difference）（ETD）I D e g A s p - I G l a r：-0.28% ポイント [-0.46；-0.10]、p < 0.001）。平均 FPG は、I D e g A s p 及び I G l a r で類似していた（103 対 100 mg/dL；ETD I D e g A s p - I G l a r：2.7 mg/dL [-5.2；10.8]、p = NS）。確認低血糖（Confirmed hypoglycemia）（PG < 56 mg/dL）が、両群における被験体の 44% において報告された。また、I D e g A s p は、I G l a r に対して、数値としてより低い割合の全確認低血糖（27%）及び夜間確認低血糖（25%）と関連した（推定割合比（estimated rate ratio）I D e g A s p / I G l a r：それぞれ、0.73 [0.50；1.08]、p = NS、及び 0.75 [0.34；1.64]、p = NS）。ベースラインからの体重の増大（両群 0.7 kg）と同様、平均 1 日インスリン用量は、試験終了時において、群間で類似していた（I D e g A s p：0.41 U/kg；I G l a r：0.41 U/kg）。有害事象の全体割合は、群間で類似しており、治療特異的なパターン又はクラスター形成を伴わなかった。結論として、結果は、1 日の最大の食事とともに 1 日 1 回投与される I D e g A s p が、I G l a r に対して、類似の FPG とともに優れた長期間の血糖制御をもたらした。全低血糖及び夜間低血糖の割合が数値としてより低かったことを示す。したがって、要約すると、I D e g A s p の 1 日 1 回投与は、2 型糖尿病を有する被験体において、I G l a r よりも優れている。

【 0 0 3 9 】

したがって、本明細書において提示される我々の実験的研究において、我々は、L y s B 2 9（N - ヘキサデカンジオイル - - G l u）d e s（B 3 0）ヒトインスリン及び I A s p の組合せが、最大の食事とともに与えられる場合、HbA_{1c} の有益なレベルをもたらした。このレベルは、I G l a r の投与によって達成されるレベル（データは示していない）よりも優れていたことを見出した。

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

我々の結果は、Strojek et al (2009) Current Medical Research & Opinion vol 25 pages 2887 to 2894の知見を考慮すると、驚くべきものである。ここで、著者らは、経口薬剤では十分に制御されない、2型糖尿病を有する患者において、二相型インスリンアスパルト30対IGLARを用いる、1日1回の開始 (initiation) を研究した。治療の終了時に、著者らは、平均HbA_{1c}レベルが、BIASP30及びインスリングルギンに関して、それぞれ、7.1%及び7.3%であることを見出した。著者らは、夜間低血糖エピソード (00:00~06:00 a.m.) を経験する相対リスク (RR) が、BIASP30を用いた場合、インスリングルギンを用いた場合よりも有意に高い (1.1対0.5エピソード/年、RR_{1/4} 2.41、95%CI [1.34; 4.34]、p_{1/4} 0.003) ことも見出した。著者らは、各群における3つの主要な低血糖エピソードについても報告した。

10

【0041】

我々は、我々のバックグラウンド研究において、LysB29 (N-ヘキサデカンジオイル-Glu) des (B30) ヒトインスリン及びIASPの組合せが、最大の食事ではない食事、例えば朝食とともに与えられた場合、IGLARの投与によって達成されるレベル (データは示していない) と同等のHbA_{1c}のレベルをもたらすことを見出したため、我々の知見は驚くべきものである。

【0042】

糖尿病

「糖尿病 (diabetes)」又は「真性糖尿病 (diabetes mellitus)」という用語は、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠性糖尿病 (妊娠中)、及び高血糖を引き起こす他の状態を含む。この用語は、膵臓が十分な量のインスリンを産生しない、又は、身体の細胞がインスリンに適切に応答することができないため、細胞がグルコースを吸収することができない、代謝障害に対して、使用される。結果として、グルコースの血液中濃度が増大する。

20

【0043】

インスリン依存性真性糖尿病 (IDDM) 及び若年発症糖尿病とも称される1型糖尿病は、B細胞の破壊によって引き起こされ、通常、絶対的なインスリン欠乏を引き起こす。

【0044】

非インスリン依存性真性糖尿病 (NIDDM) 及び成人発症糖尿病としても知られる2型糖尿病は、支配的 (predominant) インスリン抵抗性、及びしたがって相対的なインスリン欠乏及び/又はインスリン抵抗性を伴う支配的インスリン分泌欠損と関連する。

30

【0045】

他の適応症

一実施形態では、本発明による組合せは、高血糖、例えばストレス誘発性高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、熱傷、手術創、治療において同化効果が必要とされる他の疾患又は傷害、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈心疾患、他の循環器系障害の治療又は予防、危篤状態の糖尿病患者及び非糖尿病患者並びに多発性ニューロパチーの治療のための薬物の調製のために使用される。

【0046】

別の実施形態では、本発明による組合せは、2型糖尿病における疾患の進行を遅延させる又は予防するための薬物として使用される。

40

【0047】

本発明の一実施形態では、本発明による組合せは、高血糖、例えばストレス誘発性高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、及び熱傷、手術創、及び治療において同化効果が必要とされる他の疾患又は傷害、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈心疾患、及び他の循環器系障害の治療又は予防のための薬物としての使用のためのものである。

【0048】

さらなる実施形態では、本発明は、高血糖、例えばストレス誘発性高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、及び熱傷、手術創、及び治療において同化効果が必要とされる他の疾患又は傷害、心筋梗塞、冠動脈心疾患、及び他の循環器系障害、脳卒中の治療又

50

は予防のための方法であって、このような治療のための有効量の本発明による組合せを、このような治療を必要とする患者に投与することを含む、方法に関する。

【0049】

具体的な組合せ治療

本発明による組合せによる治療は、例えば、抗糖尿病剤、抗肥満症剤、食欲調節剤、降圧剤、糖尿病から生じる又はこれと関連する合併症の治療及び／又は予防のための作用剤、並びに肥満症から生じる又はこれと関連する合併症及び障害の治療及び／又は予防のための作用剤から選択される、第2の又はさらなる薬理学的活性物質と組み合わせること

【0050】

本発明による組合せの成分は、同時に又は順番に投与することができる。要素は、両方の化合物を含有する単一の投与形態で、又は、本発明による組合せの或る製剤を第1の単位投与形態として、及び、本発明による組合せの或る製剤を第2の単位投与形態として含むキット・オブ・パーツの形態で、供給することができる。本明細書全体を通じて第1又は第2又は第3等の単位用量に言及する場合はいつでも、これは、好ましい投与順序を表しておらず、便宜上の目的で言及するにすぎない。

【0051】

本発明による組合せの製剤の「同時(simultaneous)」の投与は、単一の投与形態での化合物の投与、又は、15分以下、好ましくは10分、より好ましくは5分、より好ましくは2分のタイムセパレーションでの第1の作用剤の投与及びその後の第2の作用剤の投与を意味する。いずれの要素を最初に投与してもよい。

【0052】

「順番(sequential)」の投与は、15分を超えるタイムセパレーションでの第1の作用剤の投与及びその後の第2の作用剤の投与を意味する。2つの単位投与形態のいずれを最初に投与してもよい。好ましくは、両方の物が、同じ静脈内経路を介して注射される。

【0053】

好ましくは、本発明による組合せは、同じ配合物中に、すなわち同じ組成物中に、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物を含む。

【0054】

インスリン

「ヒトインスリン」という用語は、本明細書で使用される場合、その構造及び特性が周知である、ヒトインスリンホルモンを意味する。ヒトインスリンは、A鎖及びB鎖と称される2つのポリペプチド鎖を有する。A鎖は、21アミノ酸のペプチドであり、B鎖は、30アミノ酸のペプチドであり、この2鎖が、以下のジスルフィド架橋によって接続される：A鎖の7位におけるシステインとB鎖の7位におけるシステインとの間の第1の架橋、及びA鎖の20位におけるシステインとB鎖の19位におけるシステインとの間の第2の架橋。第3の架橋は、A鎖の6位及び11位におけるシステインの間に存在する。

【0055】

ヒトの身体において、前記ホルモンは、その配置中に24アミノ酸のプレペプチド及びそれに引き続く86アミノ酸を含有するプロインスリンからなる、一本鎖前駆体プロインスリン(プレプロインスリン)：プレペプチド-B-Arg Arg-C-Lys Arg-A(式中、Cは、31アミノ酸の接続ペプチドである)として合成される。Arg-Arg及びLys-Argは、A鎖及びB鎖からの接続ペプチドの切断のための切断部位である。

【0056】

本発明による「インスリン」は、本明細書において、ヒトインスリン、又は別の種由来のインスリン、例えばブタインスリン若しくはウシインスリンと理解すべきである。

【0057】

「インスリンペプチド」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒトインスリン、又はインスリン活性を有するその類似体若しくは誘導体のいずれかであるペプチドを意味

10

20

30

40

50

する。

【0058】

「親インスリン」という用語は、本明細書で使用される場合、それに対していずれかの変更(modifications)が適用される前のインスリンを意味することを意図する。

【0059】

インスリン類似体

「インスリン類似体」という用語は、本明細書で使用される場合、変更されたヒトインスリンであって、インスリンの1つ若しくは複数のアミノ酸残基が、他のアミノ酸残基によって置換されている、並びに/又は、1つ若しくは複数のアミノ酸残基が、インスリンから欠失している、並びに/又は、1つ若しくは複数のアミノ酸残基が、インスリンに付加されている及び/若しくは挿入されている、変更されたヒトインスリンを意味する。

10

【0060】

一実施形態では、インスリン類似体は、ヒトインスリンに対して、10未満のアミノ酸変更(置換、欠失、付加(挿入を含む)、及びそれらの任意の組合せ)、代替的には、ヒトインスリンに対して、9未満、8、7、6、5、4、3、2又は1の変更を含む。

【0061】

インスリン分子中の変更は、未変更の(native)アミノ酸残基を置換するアミノ酸残基に関して、鎖(A又はB)、位置及び1文字コード又は3文字コードを示して、表示される。

【0062】

「des B30」又は「B(1-29)」は、B30アミノ酸を欠く天然インスリンB鎖又はその類似体を意味し、「A(1-21)」は、天然インスリンA鎖を意味する。したがって、例えば、A21Gly, B28Asp, des B30ヒトインスリンは、A鎖の21位におけるアミノ酸がグリシンで置換され、B鎖の28位におけるアミノ酸がアスパラギン酸で置換され、B鎖の30位におけるアミノ酸が欠失する、ヒトインスリンの類似体である。

20

【0063】

本明細書において、「A1」、「A2」及び「A3」等のような用語は、それぞれ、インスリンのA鎖における(N末端から数えて)1位、2位及び3位等におけるアミノ酸を示す。同様に、B1、B2及び等のような用語は、それぞれ、インスリンのB鎖における(N末端から数えて)1位、2位及び3位等におけるアミノ酸を示す。アミノ酸について1文字コードを使用すると、A21A、A21G及びA21Qのような用語は、A21位におけるアミノ酸が、それぞれ、A、G及びQであることを指定する。アミノ酸について3文字コードを使用すると、対応する表現は、それぞれ、A21Ala、A21Gly及びA21Glnである。

30

【0064】

本明細書において、「A(0)」又は「B(0)」という用語は、それぞれ、A1又はB1に対してN末端側にあるアミノ酸の位置を示す。A(-1)又はB(-1)という用語は、それぞれ、A(0)又はB(0)に対してN末端側にある最初のアミノ酸の位置を示す。したがって、A(-2)及びB(-2)は、それぞれ、A(-1)及びB(-1)に対してN末端側にあるアミノ酸の位置を示し、A(-3)及びB(-3)は、それぞれ、A(-2)及びB(-2)に対してN末端側にあるアミノ酸の位置を示す、等となる。A22又はB31という用語は、それぞれ、A21又はB30に対してC末端側にあるアミノ酸の位置を示す。A23又はB32という用語は、それぞれ、A22又はB31に対してC末端側にある最初のアミノ酸の位置を示す。したがって、A24及びB33は、それぞれ、A23及びB32に対してC末端側にあるアミノ酸の位置を示す、等となる。

40

【0065】

本明細書において、「アミノ酸残基」という用語は、形式的に、カルボキシ基からヒドロキシ基が除去されたアミノ酸、及び/又は、形式的に、アミノ基から水素原子が除去されたアミノ酸である。

50

【 0 0 6 6 】

インスリン類似体の例は、B鎖の28位におけるProが、Asp、Lys、Leu、Val若しくはAlaで置換され、及び/又は、B29位のLysが、Pro、Glu若しくはAspで置換される、というようなものである。さらに、B3位のAsnが、Thr、Lys、Gln、Glu又はAspで置換されてもよい。A21位のアミノ酸残基が、Glyで置換されてもよい。また、1つ又は複数のアミノ酸、例えばLys等が、A鎖及び/又はB鎖のC末端に付加されてもよい。B1位のアミノ酸が、Gluで置換されてもよい。B16位のアミノ酸が、Glu又はHisで置換されてもよい。インスリン類似体のさらなる例は、欠失類似体、例えば、ヒトインスリンのB30アミノ酸が欠失している類似体(des(B30)ヒトインスリン)、ヒトインスリンのB1アミノ酸が欠失しているインスリン類似体(des(B1)ヒトインスリン)、des(B28-B30)ヒトインスリン及びdes(B27)ヒトインスリンである。A鎖及び/又はB鎖がN末端の伸長を有するインスリン類似体、並びにA鎖及び/又はB鎖が、C末端の伸長を有する、例えばB鎖のC末端に付加された2つのアルギニン残基を有するインスリン類似体もまた、インスリン類似体の例である。さらなる例は、言及される突然変異の組合せを含むインスリン類似体である。A14位におけるアミノ酸がAsn、Gln、Glu、Arg、Asp、Gly又はHisであり、B25位におけるアミノ酸がHisであり、任意で1つ又は複数のさらなる突然変異をさらに含むインスリン類似体は、インスリン類似体のさらなる例である。A21位のアミノ酸残基がGlyであり、2つのアルギニン残基によってC末端においてさらに伸長されているヒトインスリンのインスリン類似体もまた、インスリン類似体の例である。

【 0 0 6 7 】

インスリン類似体のさらなる例は、Des B30ヒトインスリン；Asp B28ヒトインスリン；Asp B28, des B30ヒトインスリン；Lys B3, Glu B29ヒトインスリン；Lys B28, Pro B29ヒトインスリン；Gly A21, Arg B31, Arg B32ヒトインスリン；Glu A14, His B25ヒトインスリン；His A14, His B25ヒトインスリン；Glu A14, His B25, des B30ヒトインスリン；His A14, His B25, des B30ヒトインスリン；Glu A14, His B25, des B27, des B28, des B29, des B30ヒトインスリン；Glu A14, His B25, Glu B27, des B30ヒトインスリン；Glu A14, His B16, His B25, des B30ヒトインスリン；His A14, His B16, His B25, des B30ヒトインスリン；His A8, Glu A14, His B25, Glu B27, des B30ヒトインスリン；His A8, Glu A14, Glu B1, Glu B16, His B25, Glu B27, des B30ヒトインスリン；及びHis A8, Glu A14, Glu B16, His B25, des B30ヒトインスリンを含む。

【 0 0 6 8 】

したがって、本発明における使用のためのインスリン類似体は、天然に存在するインスリン中に存在する少なくとも1つのアミノ酸残基を欠失させる及び/若しくは交換すること、並びに/又は少なくとも1つのアミノ酸残基を付加することによって、天然に存在するインスリンの構造、例えばヒトインスリンの構造から、形式的には、誘導することができる分子構造を有するポリペプチドを含み得る。付加及び/又は交換されるアミノ酸残基は、コード可能な(codable)アミノ酸残基、又は他の天然に存在する残基、又は純粋に合成のアミノ酸残基のいずれかであり得る。

【 0 0 6 9 】

例えば、インスリン類似体は、B鎖の28位が、天然のPro残基からAsp、Lys又はIleのうちの1つへと変更され得るようなものであり得る。別の実施形態では、B29位のLysが、Proへと変更される。一実施形態では、B30がLysであってもよく、引き続き、B29が、Cys、Met、Arg及びLysを除く、いずれかのコード可能なアミノ酸であってもよい。

【 0 0 7 0 】

例えば、A 2 1 位の A s n が、A l a、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、M e t、S e r、T h r、T r p、T y r 又は V a l へと、特に G l y、A l a、S e r 又は T h r へと、好ましくは G l y へと、変更され得る。

【 0 0 7 1 】

例えば、B 3 位の A s n は、L y s 又は A s p へと変更され得る。

【 0 0 7 2 】

インスリン類似体のさらなる例は、d e s (B 3 0) ヒトインスリン；d e s (B 3 0) ヒトインスリン類似体；P h e B 1 が欠失しているインスリン類似体；A 鎖及び / 又は B 鎖が N 末端の伸長部を有するインスリン類似体、並びに A 鎖及び / 又は B 鎖が C 末端の伸長部を有するインスリン類似体である。したがって、1 又は 2 個の A r g が、B 1 位に付加されてもよい。

10

【 0 0 7 3 】

「コード可能なアミノ酸」又は「コード可能なアミノ酸残基」という表現は、ヌクレオチドのトリプレット（「コドン」）によってコードすることができる、アミノ酸又はアミノ酸残基を示すために使用される。

【 0 0 7 4 】

インスリン類似体のさらなる例は、側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基を有するものを含む。「側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基」という表現は、A s p、G l u 及び h G l u 等のアミノ酸残基を指定する。アミノ酸は、L - 立体配置又は D - 立体配置のいずれのものであってもよい。何も特定されない場合、アミノ酸残基が L 立体配置のものであることが理解される。

20

【 0 0 7 5 】

インスリン類似体のさらなる例は、中性側鎖を有するアミノ酸残基を有するアミノ酸残基を有するものを含む。「中性側鎖を有するアミノ酸残基」という表現は、G l y、A l a、V a l、L e u、I l e、P h e、P r o、S e r、T h r、C y s、M e t、T y r、A s n 及び G l n 等のアミノ酸残基を指定する。

【 0 0 7 6 】

インスリン誘導体

「インスリン誘導体」という用語は、本明細書で使用される場合、化学的に変更された親インスリン又はその類似体であって、前記変更は、アミド、炭水化物、アルキル基、アシル基、エステル、P E G 化等の結合の形態である、化学的に変更された親インスリン又はその類似体を意味する。本発明によるヒトインスリンの誘導体の例は、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン、N ^{B 2 9} - - カルボキシ - ペンタデカノイル - - L - グルタミルアミド d e s B 3 0 ヒトインスリン、N ^{B 2 9} - - カルボキシ - ペンタデカノイル - - アミノ - ブタノイル d e s B 3 0 ヒトインスリン、N ^{B 2 9} - (N - (S a r - O C (C H 2) 1 3 C O) - - G l u) d e s B 3 0 ヒトインスリン、N B 2 9 - ヘキサデカンジオイル - - アミノ - ブタノイル d e s B 3 0 ヒトインスリン、N B 2 9 - ヘキサデカンジオイル - - L - G l u - アミド d e s B 3 0 インスリンである。

30

40

【 0 0 7 7 】

ポリペプチドへのポリマー分子（複数の場合もあり）共有結合を達成するために、活性化形態の、すなわち反応性官能基を有する、ポリマー分子のヒドロキシル末端基が、提供される。好適な活性化ポリマー分子は、例えば Shearwater Corp., Huntsville, Ala., US A から、又は PolyMASC Pharmaceuticals plc, UK から、商業的に入手可能である。代替的には、ポリマー分子は、例えば W O 9 0 / 1 3 5 4 0 に開示されるような、当該技術分野において知られる従来の方法によって、活性化することができる。本発明における使用のための、活性化された直鎖又は分枝鎖のポリマー分子の具体例は、Shearwater Corp. の 19 97 及び 2000 のカタログ（参照によって本明細書に組み込まれる、Functionalized Biocompatible Polymers for Research and pharmaceuticals, Polyethylene Glycol and Deriva

50

tives)に記載されている。活性化PEGポリマーの具体例は、以下の直鎖のPEG: N H S - P E G (例えば、S P A - P E G、S S P A - P E G、S B A - P E G、S S - P E G、S S A - P E G、S C - P E G、S G - P E G及びS C M - P E G)、及びN O R - P E G)、B T C - P E G、E P O X - P E G、N C O - P E G、N P C - P E G、C D I - P E G、A L D - P E G、T R E S - P E G、V S - P E G、I O D O - P E G、及びM A L - P E G、並びに分枝鎖のPEG、例えばPEG 2 - N H S、及びに米国特許第5,932,462号及び米国特許第5,643,575号開示されるものを含む。

【0078】

ポリペプチド及び活性化ポリマー分子の結合は、例えば以下の参考文献(ポリマー分子の活性化のための好適な方法も記載する): R. F. Taylor, (1991), "Protein immobilisation. Fundamental and applications", Marcel Dekker, N.Y.; S. S. Wong, (1992), "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking", CRC Press, Boca Raton; G. T. Hermanson et al., (1993), "Immobilized Affinity Ligand Techniques", Academic Press, N.Y.に記載されるような、いずれかの従来の方法の使用によって、実施される。当業者は、使用される活性化方法及び/又は結合化学が、ポリペプチド結合基(複数の場合もあり)(この例は、さらに上で示される)及びポリマーの官能基(例えば、アミン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルデヒド、スルフィドリル、スクシンイミジル、マレイミド、ピニスルホン又はハロアセテートである)に依存することを理解している。

【0079】

したがって、本発明のインスリン誘導体は、例えば、インスリン骨格の1つ若しくは複数の位置に側鎖を導入することによって、又はインスリン中のアミノ酸残基の基を酸化若しくは還元することによって、又は遊離のカルボン酸基をエステル基へと変換することによって、又は遊離のアミノ基若しくはヒドロキシ基をアシル化することによって、化学的に変更されている、天然に存在するインスリン又はインスリン類似体を含み得る。

【0080】

薬学的タンパク質配合物

本発明の組合せを含有する注射可能な組成物は、所望の最終製品を得るために、必要に応じて、成分を溶解及び混合することを伴う、製薬産業の従来技法を使用して、調製することができる。したがって、或る手順によれば、本発明の組合せを、調製される組成物の最終体積よりも幾分少ない水の量で、溶解する。等張剤、保存剤及び緩衝剤を、必要に応じて添加し、溶液のpH値を、必要に応じて、酸、例えば塩酸、又は塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液を必要に応じて使用して、調整する。最終的に、溶液の体積を、水を用いて調整して、成分の所望の濃度を得る。

【0081】

より正確には、本発明のインスリン製剤、例えば溶液又は懸濁物は、例えば約240~約2400nmole/mlの範囲の濃度で、僅かに酸性条件の水性媒体において、本発明の組合せを溶解することによって、調製することができる。水性媒体は、例えば塩化ナトリウム又はグリセロールを用いて、等張とされる。さらに、水性媒体は、緩衝剤、例えば酢酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤、保存剤、例えばm-クレゾール又はフェノール及び亜鉛イオンを含有していてもよく、例えば、亜鉛は、インスリン誘導体6分子当たり亜鉛原子4個を超える濃度で、例えば、インスリン誘導体6分子当たり亜鉛原子4.5個、インスリン誘導体6分子当たり亜鉛原子5個、インスリン誘導体6分子当たり亜鉛原子6個、又はインスリン誘導体6分子当たり亜鉛原子12個までの濃度で存在していてもよい。溶液のpH値は、沈殿の可能性を回避するために、本発明の化合物の等電点に近づけすぎることなく、中性に向けて調整される。最終的なインスリン製剤のpH値は、本発明どの化合物を使用するか、亜鉛イオンの濃度、及び本発明の化合物の濃度に依存する。インスリン製剤は、例えば無菌ろ過によって、無菌とされる。

【0082】

第1のインスリン様化合物

本発明の組合せは、第2のインスリン様化合物よりも長時間作用型である第1のインス

10

20

30

40

50

リン様化合物を含む。

【0083】

一実施形態では、第1の及び／又は第2のインスリン様化合物は、生理学的条件において、少なくとも部分的に、天然に存在するインスリンのインスリン受容体結合及び／又は活性化（効力）、好ましくは、天然に存在するインスリンのインスリン受容体結合及び／又は活性化（効力）の少なくとも0.01%、例えば、天然に存在するインスリンのインスリン受容体結合及び／又は活性化（効力）の少なくとも0.1%、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも65%、少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%又は少なくとも150%を示す。

10

【0084】

インスリン受容体結合は、当該技術分野において知られる任意の好適な手段によって、決定することができる。しかしながら、好ましくは、インスリン受容体結合は、上記の例において提供される方法（アッセイ（I）-インスリン受容体結合）を使用して決定される。

【0085】

インスリン受容体活性化（効力）は、当該技術分野において知られる任意の好適な手段によって、決定することができる。しかしながら、好ましくは、インスリン受容体結合は、上記の例において提供される方法（アッセイ（II）-効力）を使用して決定される。

20

【0086】

一実施形態では、第1の及び／又は第2のインスリン化合物は、少なくとも18時間、例えば少なくとも24時間の半減期を有し、前記半減期は、本明細書における臨床例1に記載されるように、決定することができる。一実施形態では、第1の及び／又は第2のインスリン化合物は、少なくとも12時間、例えば少なくとも12時間及び24時間未満の半減期を有し、前記半減期は、本明細書における臨床例1に記載されるように、決定することができる。

【0087】

これに関して、幾つかの実施形態に関して、第1のインスリン様化合物が、少なくとも長時間作用型インスリンである。

30

【0088】

一実施形態では、「長時間作用型インスリン」という用語は、インスリン様化合物が、最大で24時間、インスリン作用又は長期的な作用プロファイルを有する（例えば、一定且つ安定なレベルで血糖レベルを維持する）ことを意味する。

【0089】

一実施形態では、長時間持続型インスリンは、皮下注射された場合、生理学的条件において、少なくとも10時間、例えば、少なくとも12.5時間、少なくとも15時間、少なくとも17.5時間、少なくとも20時間、少なくとも22.5時間、少なくとも25時間、少なくとも27.5時間、少なくとも30時間、少なくとも32.5、少なくとも35時間、少なくとも37.5時間、又は少なくとも40時間の半減期を示す。好ましくは、長時間持続型インスリンは、皮下注射された場合、生理学的条件において、24hr以下、例えば、22hr以下、20hr以下、18hr以下、16hr以下、又は14hr以下の半減期も示す。

40

【0090】

インスリンの半減期は、当該技術分野において知られる任意の好適な手段（例えば、Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M, 2013, 'Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin' Diabetes Obes Metab., 15(4):301-9; 及び／又は Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H, 2012, 'Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes' Diabetes Obes Metab., 14(10):944-50を参照されたい。これらの開示は、参照によって

50

本明細書に組み込まれる)によって決定することができる。インスリンの半減期は、本明細書における臨床例1に記載されるように決定することもできる。好ましくは、インスリンの半減期は、本明細書においてアッセイ(III)に提供される方法を使用して決定される。

【0091】

これに関して、幾つかの実施形態に関して、第1のインスリン様化合物は、超長時間作用型インスリンである。

【0092】

一実施形態では、「超長時間作用型インスリン」という用語は、インスリン様化合物が、24時間にわたって、インスリン作用又は長期的な作用プロファイル(例えば、一定且つ安定なレベルで血糖レベルを維持する)を有することを意味する。

10

【0093】

一実施形態では、超長時間持続型インスリンは、皮下注射された場合、生理学的条件において、18hrよりも大きい、例えば、20hrよりも大きい、22hrよりも大きい、又は24hrよりも大きい半減期を示す。

【0094】

幾つかの実施形態に関して、第1のインスリン様化合物は、長期的な作用プロファイルを有する。

【0095】

一実施形態では、「長期的な作用プロファイル」は、少なくとも20時間の、グルコース制御の喪失までの平均時間と定義され、前記グルコース制御の喪失までの平均時間は、本明細書における臨床例1に記載されるように、決定することができる。

20

【0096】

一実施形態では、本発明において使用されるインスリン様化合物は、1)ほとんどの被験体における、十分に長期的な作用プロファイル及び/又は半減期、並びに任意で、2)短い投与間隔で使用したときに、インスリン作用の過度の増大を引き起こさないために、相対的に平坦且つ安定な形状の活性プロファイルを有する。臨床使用における作用の期間の指標は、例えば臨床例1において使用される正常血糖グルコースクランプ手順(L. Heinemann and J. H. Anderson-Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther 6 (5):698-718, 2004)の使用による、実験条件下で、得ることができる。臨床使用における活性プロファイルの平坦性の指標は、臨床例1又は臨床例2に記載されるような実験条件下で、得ることができる。臨床使用における活性プロファイルの安定性の指標は、臨床例1又は臨床例2に記載されるような実験条件下で、得ることができる。

30

【0097】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、相対的に高いピーク活性プロファイルを有しない。このピークは、薬剤の投与以後において、グルコース注入を時間に対してプロットしたときの、曲線における最大値と定義される。臨床使用における活性プロファイルのピークの指標は、臨床例1又は臨床例2に記載されるような実験条件下で、得ることができる。

40

【0098】

好ましくは、第1の及び/又は第2のインスリン様インスリンは、被験体において、24時間の期間にわたって、 ± 18 、例えば、 ± 17 、 ± 16 、 ± 15 、 ± 14 、 ± 13 、 ± 12 、 ± 11 、 ± 10 、 ± 9 、 ± 8 、 ± 7 、 ± 6 、 ± 5 、 ± 4 、 ± 3 、 ± 2 、 ± 1 、 ± 0.5 、 ± 0.1 の、平均インスリン濃度からの最大偏差(AUCF%)を導く。

【0099】

平均インスリン濃度からの最大偏差(AUCF%)は、当該技術分野において知られる任意の好適な手段(例えば、Heise et al., Poster EASD 2011を参照されたい)によって決定することができる。

50

【0100】

一実施形態では、第1の及び/又は第2のインスリン様インスリンは、好ましくは、投与間隔全体にわたって、安定且つ均等に分布したグルコース低下効果をもたらす。例えば、全ての4つの6時間測定間隔に対するGIRプロファイル下における下位領域に対するAUCの比を推定することによって定量化される、24hの投与間隔(タウ)にわたってのグルコース注入速度(GIR)(GIR AUCの割合: $AUC_{GIR, 0-6h, SS} / AUC_{GIR, , SS}$; $AUC_{GIR, 6-12h, SS} / AUC_{GIR, , SS}$; $AUC_{GIR, 12-18h, SS} / AUC_{GIR, , SS}$; $AUC_{GIR, 18-24h, SS} / AUC_{GIR, , SS}$)は、25:25:25:25%分布に近いべきである(好ましくは、±8%、例えば、±4%、±3%、±2%、±1%、±0.5%、又は、±0.1%)。

10

【0101】

加えて、投与間隔にわたってのGIRの変動は、好ましくは可能な限り小さい。GIRの変動は、 $AUC_{FGIR,}$ (これは、どの程度個体のGIRプロファイルが、24hにわたって、どの程度、彼の/彼女の平均GIRから逸脱しているかを推定する)によって評価することができる。好ましくは、 $AUC_{FGIR,}$ は、58(例えば、57、56、55、54、53、52、51、又は50)である。GIRの変動($AUC_{FGIR,}$)は、当該技術分野において知られる任意の好適な方法によって、評価することができる。しかしながら、一実施形態では、GIR($AUC_{FGIR,}$)は、Heise et al., 2012, Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(9):859-64に記載される方法によって、評価される。

20

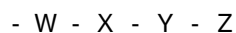
【0102】

好ましい一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、WO2005/012347に開示される化合物のいずれかの1つ又は複数である。幾つかの例では、これらの化合物は、「'347誘導体」と称される。

【0103】

本発明は、第1のインスリン様化合物が、'347誘導体である、すなわち、天然に存在するインスリンの誘導体又はインスリン類似体が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基と、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基と結合した側鎖を有し、前記側鎖が、一般式(I):

30



[式中、

Wは、

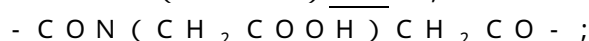
側鎖にカルボン酸基を有する - アミノ酸残基であって、前記残基が、そのカルボン酸基のうちの1つを用いて、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基とともに、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基とともに、アミド基を形成する、 - アミノ酸残基;

アミド結合を介してともに連結される2、3又は4個の - アミノ酸残基から構成される鎖であって、前記鎖が、アミド結合を介して、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基と、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基と連結され、Wの - アミノ酸残基が、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択され、その結果、Wが、側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基を少なくとも1つ有する、鎖; 又は

40

Xから、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基までの、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基までの共有結合であり;

Xは、



50

$- \text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CO}-;$
 $- \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-;$
 $- \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-;$
 $- \text{CONHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}-;$
 $- \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CO}-;$ 又は
 $- \text{CON}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$

(ただし、

a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合、Xは、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、Wにおけるアミノ基と、アミド結合を形成する、又は

b) Wが共有結合である場合、Xは、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、親インスリンのB鎖におけるN末端の - アミノ基と、又はB鎖に存在するLys残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する)

であり;

Yは、

$-(\text{CH}_2)_m-$ (式中、mは、6 ~ 32の範囲の整数である);

1、2又は3個の $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、及び10 ~ 32の範囲の、鎖における炭素原子の総数を与えるのに十分な数の $-\text{CH}_2-$ 基を含む2価の炭化水素鎖;

式 $-(\text{CH}_2)_v\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ の2価の炭化水素鎖 (式中、v及びwは整数であり、又はv及びwのうちの1つは0であり、その結果、v及びwの合計が6 ~ 30の範囲である)

であり;

Zは、

$-\text{COOH};$

$-\text{CO}-\text{Asp};$

$-\text{CO}-\text{Glu};$

$-\text{CO}-\text{Gly};$

$-\text{CO}-\text{Ser};$

$-\text{CH}(\text{COOH})_2;$

$-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2;$

$-\text{SO}_3\text{H};$ 又は

$-\text{PO}_3\text{H};$

及びその任意の Zn^{2+} 錯体

である (ただし、Wが共有結合であり、Xが $-\text{CO}-$ である場合、Zは $-\text{COOH}$ とは異なる)]

を有する、実施形態を含む。

【0104】

一実施形態では、側鎖 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ は、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基と結合している。

【0105】

本発明の別の実施形態では、側鎖 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ は、親インスリンのB鎖に存在するLys残基の - アミノ基と結合している。

【0106】

この実施形態のより具体的な一態様では、側鎖 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ は、B鎖の28位に存在するLys残基の - アミノ基と結合している。

【0107】

この実施形態のさらにより具体的な態様では、側鎖 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ は、B鎖の29位に存在するLys残基の - アミノ基と結合している。

【0108】

この実施形態のさらにより具体的な態様では、側鎖 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ は、B鎖の30位

10

20

30

40

50

に存在する L y s 残基の - アミノ基と結合している。

【 0 1 0 9 】

側鎖 - W - X - Y - Z の下位構造 W は、共有結合であり得る。代替的には、W は、側鎖にカルボン酸基を有し、合計で 4 ~ 1 0 個の炭素原子を含む、- アミノ酸の残基であり得る。具体的には、W は、遺伝コードによってコードされ得る - アミノ酸の残基であり得る。したがって、W は、例えば、- A s p、- A s p、- G l u 及び - G l u からなる群から選択することができる。W のさらなる選択肢は、例えば、- h G l u 及び - h G l u である。

【 0 1 1 0 】

さらなる実施形態では、W は、2 つの - アミノ酸残基から構成される鎖であり、前記 2 つの - アミノ酸残基の一方は、4 ~ 1 0 個の炭素原子及び側鎖のカルボン酸基を有し、他方は、2 ~ 1 1 個の炭素原子を有するが遊離のカルボン酸基を有しない - アミノ酸残基は、中性のコード可能な - アミノ酸残基であり得る。この実施形態による W の例は、- A s p - G l y ; G l y - - A s p ; - A s p - G l y ; G l y - - A s p ; - G l u - G l y ; G l y - - G l u ; - G l u - G l y ; G l y - - G l u ; - h G l u - G l y ; G l y - - h G l u ; - h G l u - G l y ; 及び G l y - - h G l u である。

【 0 1 1 1 】

さらなる実施形態では、W は、2 つの - アミノ酸残基から構成される鎖であり、前記 2 つの - アミノ酸残基は、独立して 4 ~ 1 0 個の炭素原子を有し、両方が側鎖にカルボン酸基を有する。これらの - アミノ酸残基のうちの 1 つ、又はこれらの両方が、コード可能な - アミノ酸残基であり得る。この実施形態による W の例は、以下である： - A s p - - A s p ; - A s p - - G l u ; - A s p - - h G l u ; - A s p - - A s p ; - A s p - - G l u ; - A s p - - h G l u ; - A s p - - A s p ; - A s p - - G l u ; - A s p - - h G l u ; - A s p - - A s p ; - A s p - - G l u ; - A s p - - h G l u ; - G l u - - A s p ; - G l u - - G l u ; - G l u - - h G l u ; - G l u - - A s p ; - G l u - - G l u ; - G l u - - h G l u ; - G l u - - A s p ; - G l u - - G l u ; - G l u - - h G l u ; - h G l u - - A s p ; - h G l u - - G l u ; - h G l u - - h G l u ; - h G l u - - A s p ; - h G l u - - G l u ; - h G l u - - h G l u ; - h G l u - - A s p ; - h G l u - - G l u ; - h G l u - - h G l u ; - h G l u - - A s p ; - h G l u - - G l u ; 及び - h G l u - - h G l u 。

【 0 1 1 2 】

さらなる実施形態では、W は、独立して 4 ~ 1 0 個の炭素原子を有する 3 つの - アミノ酸残基から構成される鎖であり、前記鎖のアミノ酸残基は、中性側鎖を有する残基及び側鎖カルボン酸基を有する残基の群から選択され、その結果、前記鎖は、側鎖にカルボン酸基を有する残基を少なくとも 1 つ有する。一実施形態では、アミノ酸残基は、コード可能な残基である。

【 0 1 1 3 】

さらなる実施形態では、W は、独立して 4 ~ 1 0 個の炭素原子を有する 4 つの - アミノ酸残基から構成される鎖であり、前記鎖のアミノ酸残基は、中性側鎖を有する残基及び側鎖にカルボン酸基を有する残基の群から選択され、その結果、前記鎖は、側鎖にカルボン酸基を有する残基を少なくとも 1 つ有する。一実施形態では、アミノ酸残基は、コード可能な残基である。

【 0 1 1 4 】

一実施形態では、W は、尿素誘導体を介して、B 鎖における L y s 残基の - アミノ基と接続され得る。

【 0 1 1 5 】

10

20

30

40

50

側鎖 - W - X - Y - Z の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O - の基であり得る。

【 0 1 1 6 】

さらなる実施形態では、側鎖の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O C H (C O O H) C O - の基であり得る。

【 0 1 1 7 】

さらなる実施形態では、側鎖の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C O - の基であり得る。

【 0 1 1 8 】

さらなる実施形態では、側鎖の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C O - の基であり得る。

【 0 1 1 9 】

さらなる実施形態では、側鎖の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C H ₂ C O - の基であり得る。

【 0 1 2 0 】

さらなる実施形態では、側鎖の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C O - の基であり得る。

【 0 1 2 1 】

さらなる実施形態では、側鎖の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C H ₂ C O - の基であり得る。

【 0 1 2 2 】

さらなる実施形態では、側鎖の下位構造 X は、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、W におけるアミノ基と、又は、W が共有結合である場合、親インスリンの B 鎖における N 末端の - アミノ基と、若しくは B 鎖に存在する L y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する、式 - C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C H ₂ C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C H ₂ C O - の基であり得る。

【 0 1 2 3 】

側鎖 - W - X - Y - Z の下位構造 Y は、式 - (C H ₂)_m - の基の場合があり、式中、m は、6 ~ 32、8 ~ 20、12 ~ 20 又は 12 ~ 16 の範囲の整数である。

【 0 1 2 4 】

別の実施形態では、Y は、1、2 又は 3 個の - C H = C H - 基、及び 6 ~ 32、10 ~

10

20

30

40

50

3 2、1 2 ~ 2 0 又は 1 2 ~ 1 6 の範囲の、鎖における炭素原子の総数を与えるのに十分な数の - C H ₂ - 基を含む 2 価の炭化水素鎖である。

【 0 1 2 5 】

別の実施形態では、Y は、式 - (C H ₂)_v C₆ H₄ (C H ₂)_w - の 2 価の炭化水素鎖であり、式中、v 及び w は整数であり、又は v 及び w のうちの 1 つは 0 であり、その結果、v 及び w の合計が、6 ~ 3 0、1 0 ~ 2 0 又は 1 2 ~ 1 6 の範囲である。

【 0 1 2 6 】

一実施形態では、側鎖 - W - X - Y - Z の下位構造 Z は - C O O H であり、ただし、W が共有結合であり、X が - C O - である場合、Z は - C O O H とは異なる。一実施形態では、Z は - C O O H である。別の実施形態では、Z は - C O - A s p である。別の実施形態では、Z は - C O - G l u である。別の実施形態では、Z は - C O - G l y である。別の実施形態では、Z は - C O - S a r である。別の実施形態では、Z は - C H (C O O H)₂ である。別の実施形態では、Z は - N (C H ₂ C O O H)₂ である。別の実施形態では、Z は - S O₃ H である。別の実施形態では、Z は - P O₃ H である。

【 0 1 2 7 】

さらなる実施形態では、W は、- A s p、- A s p、- G l u 及び - G l u からなる群から選択され；X は、- C O - 又は - C O C H (C O O H) C O であり；Y は、- (C H ₂)_m - であり、m は、1 2 ~ 1 8 の範囲の整数であり；Z は、- C O O H 又は - C H (C O O H)₂ である。

【 0 1 2 8 】

3 4 7 誘導体のインスリン部分（本願の文脈においては親インスリンとも称される）は、天然に存在するインスリン、例えばヒトインスリン又はブタインスリンであり得る。代替的には、親インスリンは、インスリン類似体であり得る。

【 0 1 2 9 】

親インスリン類似体の一群において、A 2 1 位のアミノ酸残基は A s n である。

【 0 1 3 0 】

親インスリン類似体の別の群において、A 2 1 位のアミノ酸残基は G l y である。類似体のこの群からの具体例は、以下である：G l y^{A 2 1} ヒトインスリン、G l y^{A 2 1} d e s (B 3 0) ヒトインスリン；及び G l y^{A 2 1} A r g^{B 3 1} A r g^{B 3 2} ヒトインスリン。

【 0 1 3 1 】

親インスリン類似体の別の群において、B 1 位のアミノ酸残基が欠失している。親インスリン類似体のこの群からの具体例は、d e s (B 1) ヒトインスリンである。

【 0 1 3 2 】

親インスリン類似体の別の群において、B 3 0 位のアミノ酸残基が欠失している。親インスリン類似体のこの群からの具体例は、d e s (B 3 0) ヒトインスリンである。

【 0 1 3 3 】

親インスリン類似体の別の群において、B 2 8 位のアミノ酸残基は A s p である。親インスリン類似体のこの群からの具体例は、A s p^{B 2 8} ヒトインスリン）であるか、又は、他の形では、A s p B 2 8) と記載される。

【 0 1 3 4 】

親インスリン類似体の別の群において、B 2 8 位のアミノ酸残基は L y s であり、B 2 9 位のアミノ酸残基は P r o である。親インスリン類似体のこの群からの具体例は、L y s^{B 2 8} P r o^{B 2 9} ヒトインスリンである。

【 0 1 3 5 】

親インスリン類似体の別の群において、B 3 0 位のアミノ酸残基は L y s であり、B 2 9 位のアミノ酸残基は、C y s、M e t、A r g 及び L y s を除く、任意のコード可能なアミノ酸である。一例は、B 2 9 位のアミノ酸残基が T h r であり、B 3 0 位のアミノ酸残基が L y s である、インスリン類似体である。親インスリン類似体のこの群からの具体例は、T h r^{B 2 9} L y s^{B 3 0} ヒトインスリンである。

【0136】

親インスリン類似体の別の群において、B3位のアミノ酸残基はLysであり、B29位のアミノ酸残基はGluである。親インスリン類似体のこの群からの具体例は、Lys_{B3}Glu_{B29}ヒトインスリンである。

【0137】

一実施形態では、親インスリンは、以下からなる群から選択される：ヒトインスリン；des(B1)ヒトインスリン；des(B30)ヒトインスリン；GlyA21ヒトインスリン；GlyA21des(B30)ヒトインスリン；AspB28ヒトインスリン；ブタインスリン；LysB28ProB29ヒトインスリン；GlyA21ArgB31ArgB32ヒトインスリン；及びLysB3GluB29ヒトインスリン。

10

【0138】

一実施形態では、本発明における第1のインスリン様化合物は、ほとんどの被験体における、十分な長期的な作用プロファイル、及び任意で、相対的に平坦且つ安定な形状の活性プロファイルを有する。

【0139】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、前記インスリンの投与後における、少なくとも20時間、例えば、20～50時間、20～45時間、24～45時間、26～45時間、30～50時間、35～50時間、少なくとも26時間、26時間超、26時間超且つ最大で50時間、26時間超且つ最大で50時間、少なくとも28時間、28～50時間、少なくとも30時間、30～45時間、少なくとも35時間、35～45時間、少なくとも38時間、少なくとも約40時間 最大で約45時間の、又は約40時間の、グルコース制御の喪失までの平均時間と定義される、ほとんどの被験体における、十分な長期的な作用プロファイルを有し、前記長期的な作用プロファイルは、本明細書における臨床例1に記載されるように、決定することができる。

20

【0140】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、少なくとも12時間、少なくとも14時間、少なくとも16時間、少なくとも18時間、少なくとも20時間、少なくとも22時間、少なくとも24時間、12～50時間、14～50時間、16～50時間、18～50時間、20～50時間、22～50時間、24～50時間、12～40時間、14～40時間、16～40時間、18～40時間、少なくとも20時間、少なくとも24時間 且つ最大で50時間、18～36時間、20～36時間、22～36時間、24～36時間、25～36時間、26～36時間の、平均終末半減期と定義される、ほとんどの被験体における、十分な長期的な作用プロファイルを有し、前記平均終末半減期は、本明細書における臨床例1に記載されるように、決定することができる。

30

【0141】

別の実施形態では、本発明における第1のインスリン様化合物は、長期的な作用プロファイル、及び相対的に平坦且つ安定な形状の活性プロファイルを有する。

【0142】

本発明における第1のインスリン様化合物として有用な'347誘導体の例は、以下の化合物である：

40

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₄CO) - - Glu) des(B30)ヒトインスリン；O454

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₅CO) - - Glu) des(B30)ヒトインスリン；O467

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₆CO) - - Glu) des(B30)ヒトインスリン；O456

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₇CO) - - Glu) des(B30)ヒトインスリン；未だ番号無し

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₈CO) - - Glu) des(B30)ヒトインスリン；O458

50

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - - Glu - N - (- Glu)) des (B30)$ ヒトインスリン; O459

$N^{B29} - (N - (Asp - OC(CH_2)_{16}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; O460

$N^{B29} - (N - (Glu - OC(CH_2)_{14}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; O461

$N^{B29} - (N - (Glu - OC(CH_2)_{14}CO -) des (B30))$ ヒトインスリン; O462

$N^{B29} - (N - (Asp - OC(CH_2)_{16}CO -) des (B30))$ ヒトインスリン; O463

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - - Glu - N - (- Asp)) des (B30)$ ヒトインスリン; O466

$N^{B29} - (N - (Gly - OC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; O468

$N^{B29} - (N - (Sar - OC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン;

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン;

$(N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{13}CO) - - Asp)) des (B30)$ ヒトインスリン; O454

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; O454

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - - D - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; O454

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリン; O454

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリン;

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{14}CO - IDA) des (B30)$ ヒトインスリン;

$N^{B29} - [N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - N - (カルボキシエチル) - Gly] des (B30)$ ヒトインスリン;

$N^{B29} - [N - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - N - (カルボキシエチル) - Gly] des (B30)$ ヒトインスリン; 及び

$N^{B29} - [N - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - N - (カルボキシメチル) - - Ala] des (B30)$ ヒトインスリン。

【0143】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0144】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{15}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0145】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0146】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{17}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0147】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{18}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

10

20

30

40

50

$H_2)_{18}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0148】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{16}CO) - - Glu - N - (- Glu)) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0149】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (Asp - OC(CH_2)_{16}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0150】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (Glu - OC(CH_2)_{14}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。 10

【0151】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (Glu - OC(CH_2)_{14}CO -) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0152】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (Asp - OC(CH_2)_{16}CO -) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0153】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{16}CO) - - Glu - N - (- Asp)) des (B30)$ ヒトインスリン 20
である。

【0154】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (Gly - OC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0155】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (Sar - OC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0156】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。 30

【0157】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $(N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{13}CO) - - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0158】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0159】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{16}CO) - - D - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0160】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{14}CO) - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンである。 40

【0161】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - (HOOC(C H_2)_{14}CO) - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0162】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンである。

【0163】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンである。 50

)₁₄CO-IDA)des(B30)ヒトインスリンである。

【0164】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、N^{B29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₆CO)-N-(カルボキシエチル)-Gly]des(B30)ヒトインスリンである。

【0165】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、N^{B29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(カルボキシエチル)-Gly]des(B30)ヒトインスリンである。

【0166】

一実施形態では、第1のインスリン様化合物は、N^{B29}-[N-(HOOC(CH₂)₁₄CO)-N-(カルボキシメチル)-Ala]des(B30)ヒトインスリンである。

【0167】

O469

【0168】

'347誘導体の亜鉛錯体が提供される場合、'347誘導体6分子当たり4個を超えるZn²⁺イオン、5個のZn²⁺イオン、6個のZn²⁺イオン、又は最大で12個のZn²⁺イオンが、存在する。一実施形態では、インスリン誘導体は、亜鉛錯体の形態であり、6分子の'347誘導体が、2個の亜鉛イオン、3個の亜鉛イオン、4個の亜鉛イオン、5個の亜鉛イオン、6個の亜鉛イオン、7個の亜鉛イオン、8個の亜鉛イオン、9個の亜鉛イオン、又は10個の亜鉛イオンに結合する。インスリン誘導体の亜鉛錯体の溶液が、このような種の混合物を含有する。

【0169】

'347誘導体についての調製、処方、薬理、及び関連する他の特徴に関する詳細は、参照によって本明細書に組み込まれるWO2005/012347に示される。

【0170】

第1のインスリン様化合物は、参照によって本明細書に組み込まれるWO2007/128817に開示される化合物のいずれか1つであり得る。

【0171】

幾つかの実施形態に関して、第1のインスリン様化合物は、基礎インスリン化合物である。

【0172】

本発明の組合せは、1つ又は複数のさらなる第1のインスリン様化合物(複数の場合もあり)も含み得る。

【0173】

1つ又は複数のさらなる第1のインスリン様化合物(複数の場合もあり)は、上で提示される第1のインスリン様化合物のいずれかの1つ又は複数であり得る。

【0174】

第2のインスリン様化合物

本発明の組合せは、第2のインスリン様化合物よりも即効型である第2のインスリン様化合物を含む。

【0175】

これに関して、幾つかの実施形態に関して、第2のインスリン様化合物は、急速作用型インスリンである。

【0176】

「急速作用型インスリン」という用語は、インスリン様化合物が、非常に短い時間で効果を生じるインスリン作用を有する、すなわち、作用の開始が30分以内であり、最大の効果が1~3時間以内であることを意味する。

【0177】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態では、急速作用型インスリンは、参照によって本明細書に組み込まれる WO 2 0 0 7 / 0 7 4 1 3 3 に記載される急速作用型インスリン類似体から選択される。

【 0 1 7 8 】

好ましい実施形態では、急速作用型インスリンは、以下からなる群から選択される： A s p^{B 2 8} ヒトインスリン； L y s^{B 2 8} P r o^{B 2 9} ヒトインスリン、及び L y s^{B 3} G l u^{B 2 9} ヒトインスリン。

【 0 1 7 9 】

好ましい実施形態では、急速作用型インスリンは I A s p である。I A s p は、天然に存在する B 2 8 位のアミノ酸が、A s p で置き換えられているヒトインスリンである（A s p^{B 2 8} ヒトインスリン）。I A s p は、N o v o R a p i d（登録商標）（Novo Nordisk A/S）の商品名で販売される。

10

【 0 1 8 0 】

幾つかの実施形態に関して、第 2 のインスリン様化合物は、ポーラスインスリン化合物である。

【 0 1 8 1 】

本発明の組合せは、1 つ又は複数のさらなる第 2 のインスリン様化合物（複数の場合もあり）も含み得る。

【 0 1 8 2 】

1 つ又は複数のさらなる第 1 のインスリン様化合物（複数の場合もあり）は、上で提示される第 2 のインスリン様化合物のいずれかの 1 つ又は複数であり得る。

20

【 0 1 8 3 】

疎水性

幾つかの実施形態に関して、第 1 のインスリン様化合物は、ヒトインスリンの疎水性と本質的に類似する全体的な疎水性を有する。

【 0 1 8 4 】

幾つかの実施形態に関して、第 1 のインスリン様化合物は、約 0 . 0 2 ~ 約 1 0、約 0 . 1 ~ 約 5；約 0 . 5 ~ 約 5；又は約 0 . 5 ~ 約 2 の範囲である、疎水性指標 k'_{rel} を有する。

【 0 1 8 5 】

可溶性

幾つかの実施形態に関して、第 1 のインスリン様化合物は、生理学的 pH 値で可溶性である。

【 0 1 8 6 】

幾つかの実施形態に関して、第 2 のインスリン様化合物は、生理学的 pH 値で可溶性である。

30

【 0 1 8 7 】

本発明によるインスリン様化合物が「生理学的 pH 値で可溶性」であると述べられる場合、それは、インスリン誘導体を、生理学的 pH 値で完全に溶解される注射可能なインスリン組成物を調製するために使用することができることを意味する。このような好ましい可溶性は、単独のインスリン様化合物の固有の特性によるものか、又は、インスリン誘導体とビヒクルに含有される 1 つ又は複数の成分との間の好ましい相互作用の結果であり得る。

40

【 0 1 8 8 】

したがって、一実施形態では、本発明は、生理学的 pH 値で可溶性である第 1 のインスリン様化合物、及び / 又は生理学的 pH 値で可溶性である第 2 のインスリン様化合物を含む医薬組成物に関する。

【 0 1 8 9 】

したがって、一実施形態では、本発明は、生理学的 pH 値で可溶性である第 1 のインスリン様化合物、及び生理学的 pH 値で可溶性である第 2 のインスリン様化合物を含む医薬

50

組成物に関する。

【0190】

別の実施形態では、本発明は、約6.5～約8.5の間隔のpH値で可溶性である第1のインスリン様化合物、及び/又は約6.5～約8.5の間隔のpH値で可溶性である第2のインスリン様化合物を含む医薬組成物に関する。

【0191】

幾つかの好ましい実施形態

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、他の1つ又は複数の他の薬学的活性剤（複数の場合もあり）と併せて使用される。

【0192】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、1つ又は複数の他の抗糖尿病薬（複数の場合もあり）、例えば1つ又は複数の経口投与される抗糖尿病薬と併せて使用される。

【0193】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、少なくとも20歳である被験体を治療するために、使用される。

【0194】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、ボディ・マス・インデックスが 35 kg/m^2 以下である被験体を治療するために、使用される。

【0195】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、ボディ・マス・インデックスが約 25 kg/m^2 である被験体を治療するために、使用される。

【0196】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、治療前のベースラインHbA_{1c}レベルが7よりも大きい、例えば約8又は9である被験体を治療するために、使用される。

【0197】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、少なくとも1年、例えば少なくとも5年、例えば少なくとも10年の期間、糖尿病に罹患している被験体を治療するために、使用される。

【0198】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、26週間の治療の後に、被験体に対して、7以下のベースラインHbA_{1c}レベルを達成することが可能である。

【0199】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、IGlarの同等の投与量を使用した場合よりも大きく低下したPG（血漿グルコース）インクリメント（increment）を達成することが可能である。

【0200】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、約50%よりも大きく低下したPG（血漿グルコース）インクリメントを達成することが可能である。

【0201】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、1つの1日の食事のさらなる食事のカバレッジとともに、長時間作用型の基礎カバレッジを達成することが可能である。

【0202】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、FPF（空腹時血漿グルコース）制御を損なうことなく、同等の用量のIGlarと比較して、食後のグルコース逸脱（excursions）の優れた制御を達成することが可能である。

【0203】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、血糖制御の改善を達成するこ

10

20

30

40

50

とが可能であり、ディナー（dinner）時の、食事の血漿グルコースインクリメントを低下させる。

【0204】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せは、より大きな割合の被験体を、確認低血糖を伴うことなく、＜7％というHbA1c標的へと到達させる上で、同等の用量で、IGlarよりも優れている。

【0205】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物が、ともに、送達される。

【0206】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、同じ配合物において、ともに、送達される。

【0207】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び／又は第2のインスリン様化合物は、注射によって、送達される。

【0208】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、注射によって、送達される。

【0209】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、注射によって、ともに、送達される。

【0210】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、注射によって、ともに、及び同じ配合物において、送達される。

【0211】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び／又は第2のインスリン様化合物は、インスリンペンデバイスの使用による注射によって、送達される。

【0212】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、インスリンペンデバイスの使用による注射によって、送達される。

【0213】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、インスリンペンデバイスの使用によって、注射によって、ともに、送達される。

【0214】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、インスリンペンデバイスの使用によって、注射によって、ともに、及び同じ配合物において、送達される。

【0215】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び／又は第2のインスリン様化合物は、FlexPen（登録商標）（複数の場合もあり）又はFlexTouch（登録商標）（複数の場合もあり）の使用による注射によって、送達される。

【0216】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、FlexPen（登録商標）（複数の場合もあり）又はFlexTouch（登録商標）（複数の場合もあり）の使用による注射によって

10

20

30

40

50

、送達される。

【0217】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、FlexPen（登録商標）（複数の場合もあり）又はFlexTouch（登録商標）（複数の場合もあり）の使用によって、注射によって、ともに、送達される。

【0218】

本発明の幾つかの実施形態に関して、本発明の組合せによって、第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物は、FlexPen（登録商標）又はFlexTouch（登録商標）の使用によって、注射によって、ともに、及び同じ配合物において、送達される。

10

【0219】

FlexPen（登録商標）及び／又はFlexTouch（登録商標）は、Novo Nordisk A/Sの商標である。

【0220】

好ましい実施形態では、WO2005/012347（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示されるインスリン誘導体は、WO2007/074133（参照によって本明細書に組み込まれる）に記載されるような急速作用型インスリン類似体とともに、配合され得る。

【0221】

20

好ましい実施形態では、第1のインスリン様化合物は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-L-Glu)des(B30)$ ヒトインスリンであり、第2のインスリン様化合物は、AspB28ヒトインスリンであり、薬学的に許容可能な塩及び添加剤とともに存在する。

【0222】

本明細書における幾つかの例では、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-L-Glu)des(B30)$ ヒトインスリンは、デグルデク、インスリンデグルデク、IDeg、又はLysB29（ N -ヘキサデカンジオイル-L-Glu） $des(B30)$ ヒトインスリンと称される。

【0223】

30

本明細書における幾つかの例では、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-L-Glu)des(B30)$ ヒトインスリン及び第2のインスリン様化合物がAspB28ヒトインスリンであり、IDegAsp又はデグルデクプラス（Degludec Plus）と称される。

【0224】

他の組合せ

一実施形態では、本発明の組合せは、患者の治療において、又は患者の特定の病態の治療のために、例えば糖尿病の治療において、そのまま（on its own）使用される。

【0225】

一実施形態では、本発明の組合せは、本発明による1つ若しくは複数の他の組合せ又はその成分と併せて使用される。

40

【0226】

一実施形態では、本発明の組合せは、1つ又は複数の他の薬学的活性剤と併せて使用される。

【0227】

一実施形態では、本発明の組合せは、1つ又は複数の抗糖尿病薬と併せて使用される。

【0228】

一実施形態では、本発明の組合せは、1つ又は複数の経口投与される抗糖尿病薬と併せて使用される。

【0229】

50

一実施形態では、本発明の組合せは、1つ又は複数の抗糖尿病薬、例えばスルホニル尿素、ピグアナイド、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン、DPP4阻害剤、グリニド、メトホルミン及びGLP-1アゴニストのうちの1つ又は複数と併せて使用される。

【0230】

配合物

本発明による第1のインスリン様化合物及び本発明による第2のインスリン様化合物は、必要に応じて、約90/10%からの比で；約85/15%、約80/20%、約70/30%、約60/40%、約50/50%、約40/60%、約30/60%又は約10/90%の比で、混合することができる。

10

【0231】

別の実施形態では、本発明による第1のインスリン様化合物及び本発明による第2のインスリン様化合物は、必要に応じて、40%以上の第1のインスリン様化合物から60%以下の第2のインスリン様化合物まで、50%超の第1のインスリン様化合物から50%未満の第2のインスリン様化合物まで、又は、約70%以上の第1のインスリン様化合物から約30%以下の第2のインスリン様化合物までの比で、混合することができる。

【0232】

別の実施形態では、本発明は、約120nmol/ml～約2400nmol/ml、約400nmol/ml～約2400nmol/ml、約400nmol/ml～約1200nmol/ml、約600nmol/ml～約2400nmol/ml、又は約600nmol/ml～約1200nmol/mlの本発明の第1のインスリン様化合物及び/又は第2のインスリン様化合物を含有する溶液である医薬組成物に関する。

20

【0233】

本発明の組合せにおいて、インスリン様化合物の各々が、約0.01～約5U/kg、典型的には約0.03～約3U/kgの量であり得る。

【0234】

本発明の一実施形態では、医薬組成物の濃度は、100U/mlである。

【0235】

本発明の一実施形態では、医薬組成物の濃度は、200U/mlである。

【0236】

30

一実施形態では、天然に存在するインスリン、インスリン類似体又は誘導体は、薬学的に許容可能な担体及び/又はビヒクル及び/又は希釈剤及び/又は賦形剤とともに配合される。

【0237】

天然に存在するインスリン、インスリン類似体、又は天然に存在するインスリン若しくはインスリン類似体の誘導体を含有する医薬組成物は、本明細書において「インスリン組成物」と称される。本発明を実施するために、インスリン組成物を、このような治療を必要とする患者に、非経口的に投与することができる。非経口投与は、シリンジ、任意でペン様シリンジを用いて、注射、例えば皮下注射、筋肉内注射又は静脈内注射によって、行うことができる。一実施形態では、投与は、皮下注射による。一実施形態では、投与は、筋肉内注射による。一実施形態では、投与は、静脈内注射による。代替的には、非経口投与を、注入ポンプを用いて、行うことができる。さらなる選択肢は、インスリン組成物を、経鼻的に又は経肺的に(pulmonally)、好ましくは、目的のために具体的に設計される、組成物、粉末又は液体において、投与することである。

40

【0238】

注射可能なインスリン組成物は、所望の最終製品を得るために、必要に応じて、成分を溶解及び混合することを伴う、製薬産業の従来技法を使用して、調製することができる。したがって、或る手順によれば、天然インスリン、類似体又は誘導体は、調製される組成物の最終体積よりも幾分少ない水の量で、溶解される。等張剤、保存剤及び緩衝剤を、必要に応じて添加し、溶液のpH値を、必要に応じて、酸、例えば塩酸、又は塩基、例え

50

ば水酸化ナトリウム水溶液を必要に応じて使用して、調整する。最終的に、溶液の体積を、水を用いて調整して、成分の所望の濃度を得る。

【 0 2 3 9 】

緩衝剤は、典型的には、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、シトレート、グリシルグリシン、ヒスチジン、グリシン、リジン、アルギニン、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、ピシン、トリシン、リンゴ酸、スクシネート、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、アスパラギン酸、又はそれらの混合物からなる群から選択される。これらの具体的な緩衝剤の各々が、本発明の実施形態において有用な代替手段を構成する。

【 0 2 4 0 】

本発明のさらなる実施形態では、配合物は、フェノール、o - クレゾール、m - クレゾール、p - クレゾール、メチル p - ヒドロキシベンゾエート、プロピル p - ヒドロキシベンゾエート、2 - フェノキシエタノール、ブチル p - ヒドロキシベンゾエート、2 - フェニルエタノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、及びチオメロサル（thiome rosal）、プロノポール、安息香酸、イミドウレア（imidurea）、クロロヘキシジン、デヒドロ酢酸ナトリウム、クロロクレゾール、エチル p - ヒドロキシベンゾエート、塩化ベンゼトニウム、クロルフェネシン（3 p - クロルフェノキシプロパン - 1, 2 - ジオール）、又はそれらの混合物からなる群から選択することができる、薬学的に許容可能な保存剤をさらに含む。本発明のさらなる実施形態では、保存剤は、0 . 1 m g / m l ~ 2 0 m g / m l の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態では、保存剤は、0 . 1 m g / m l ~ 5 m g / m l の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態では、保存剤は、5 m g / m l ~ 1 0 m g / m l の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態では、保存剤は、1 0 m g / m l ~ 2 0 m g / m l の濃度で存在する。これらの具体的な保存剤の各々が、本発明の代替的な実施形態を構成する。医薬組成物における保存剤の使用は、当業者に周知である。便宜のため、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995が参照される。

【 0 2 4 1 】

本発明のさらなる実施形態では、配合物は、塩（例えば、塩化ナトリウム）、糖若しくは糖アルコール、アミノ酸（例えば、L - グリシン、L - ヒスチジン、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、トレオニン）、アルジトール（例えば、グリセロール（グリセリン）、1, 2 - プロパンジオール（プロピレングリコール）、1, 3 - プロパンジオール、1, 3 - ブタンジオール）、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400）、又はそれらの混合物からなる群から選択することができる、等張剤をさらに含む。例えばフルクトース、グルコース、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース、デキストラン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン及びカルボキシメチルセルロース - Naを含む、任意の糖、例えば単糖、二糖若しくは多糖、又は水溶性グルカンを含む、使用することができる。一実施形態では、糖添加剤はスクロースである。糖アルコールは、少なくとも1つの - OH基を有するC 4 ~ C 8の炭化水素と定義され、例えば、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、ガラクトール、ズルシトール、キシリトール及びアラビトールを含む。一実施形態では、糖アルコール添加剤は、マンニトールである。上で言及される糖又は糖アルコールは、個別に又は組み合わせて、使用され得る。糖又は糖アルコールが、液体製剤中に可溶性であり、本発明の方法を使用して達成される安定化効果に悪影響を及ぼさない限りにおいて、使用される量には、固定的な限界は存在しない。一実施形態では、糖又は糖アルコール濃度は、約1 m g / m l ~ 約1 5 0 m g / m l である。本発明のさらなる実施形態では、等張剤は、1 m g / m l ~ 5 0 m g / m l の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態では、等張剤は、1 m g / m l ~ 7 m g / m l の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態では、等張剤は、8 m g / m l ~ 2 4 m g / m l の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態では、等張剤は、2 5 m g / m l ~ 5 0 m g / m l の濃度で存在する。これらの具体的な等張剤の各々が

、本発明の代替的な実施形態を構成する。医薬組成物における等張剤の使用は、当業者に周知である。便宜のため、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995が参照される。

【0242】

典型的な等張剤は、塩化ナトリウム、マンニトール、ジメチルスルホン及びグリセロールであり、典型的な保存剤は、フェノール、m-クレゾール、メチルp-ヒドロキシベンゾエート及びベンジルアルコールである。

【0243】

好適な緩衝剤の例は、酢酸ナトリウム、グリシルグリシン、HEPES(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸)、トリス(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)及びリン酸ナトリウムである。

10

【0244】

経鼻投与のための組成物は、例えば、欧州特許第272097号(Novo Nordisk A/Sに対する)に記載されるように、調製することができる。

【0245】

含有するインスリン組成物を、インスリンに感応性を有する状態の治療において、使用することができる。したがって、それらを、例えば、重傷を負った者及び大手術を受けた者において見られることがあるような、1型糖尿病、2型糖尿病及び高血糖の治療において、使用することができる。任意の患者に対する最適な用量レベルは、利用される特定のインスリン、類似体又は誘導体の有効性、患者の年齢、体重、身体活動及び食事を含む、様々な因子に、他の薬剤との考え得る組合せに、並びに、治療対象の状態の重症度に、依存する。投与計画が、当業者によって、既知のインスリン組成物と同様に、しかしながら投与間隔に関する本教示を考慮に入れて、個々の患者の各々について、決定されることが推奨される。

20

【0246】

便宜的に、インスリン組成物を、他の種類のインスリン、例えば、作用がより迅速に開始するインスリン類似体と組み合わせて、使用することができる。このようなインスリン類似体の例は、例えば、公開番号第EP214826号(Novo Nordisk A/S)、EP375437号(Novo Nordisk A/S)及びEP383472号(Eli Lilly & Co.)を有する欧州特許出願に記載される。

30

【0247】

一実施形態では、本発明の組成物は、WO2007/074133又はWO2008/152106に規定されるようなものである。

【0248】

薬物としての使用

一実施形態では、本発明は、真性糖尿病、又は高血糖を特徴とする他の病態、前糖尿病、耐糖能障害、メタボリック症候群、肥満症、悪液質、インビボのβ細胞消失/死、食欲過多、及び炎症からなる群から選択される疾患又は病態において使用される。一実施形態では、真性糖尿病は、1型又は2型糖尿病である。一実施形態では、真性糖尿病は、2型糖尿病であり、経口抗糖尿病薬治療に失敗している。

40

【0249】

一実施形態では、本発明は、真性糖尿病、又は高血糖を特徴とする他の病態、前糖尿病、耐糖能障害、メタボリック症候群、肥満症、悪液質、インビボのβ細胞消失/死、食欲過多、及び炎症の治療のための医薬組成物の調製における、本明細書において規定されるような本発明の組合せに関し、ここで、前記治療は、本明細書において規定されるようなものである。

【0250】

一実施形態では、本発明は、本明細書において規定されるような方法の説明を含む、使用の説明書に関する。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 2 5 1 】

【 図 1 】 図 1 はグラフを示す。

【 図 2 】 図 2 はグラフを示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 2 5 2 】

本発明の実施形態

本発明は、以下の段落において、さらに要約される。

【 0 2 5 3 】

1 a . それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第 1 のインスリン様化合物及び第 2 のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており、及び/又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含み；前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事で投与される、組合せ。

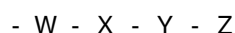
【 0 2 5 4 】

1 b . それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第 1 のインスリン様化合物及び第 2 のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており、及び/又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含み；前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事で投与され；

前記第 1 のインスリン様化合物が、少なくとも長時間作用型インスリン、好ましくは超長時間作用型インスリンであり；

前記第 1 のインスリン様化合物が、天然に存在するインスリンの誘導体であり、又はインスリン類似体であり；

前記第 1 のインスリン様化合物が、親インスリンの B 鎖の N 末端アミノ酸残基の - アミノ基と、又は B 鎖に存在する $Ly s$ 残基の - アミノ基と結合した側鎖を有し、前記側鎖が、一般式 (I) :



[式中、

W は、

側鎖にカルボン酸基を有する - アミノ酸残基であって、前記残基が、そのカルボン酸基のうちの 1 つを用いて、親インスリンの B 鎖の N 末端アミノ酸残基の - アミノ基とともに、又は B 鎖に存在する $Ly s$ 残基の - アミノ基とともに、アミド基を形成する、

- アミノ酸残基；

アミド結合を介してともに連結される 2、3 又は 4 個の - アミノ酸残基から構成される鎖であって、前記鎖が、アミド結合を介して、親インスリンの B 鎖の N 末端アミノ酸

10

20

30

40

50

残基の - アミノ基と、又はB鎖に存在するL y s 残基の - アミノ基と連結され、Wのアミノ酸残基が、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択され、その結果、Wが、側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基を少なくとも1つ有する、鎖；又は

Xから、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基までの、又はB鎖に存在するL y s 残基の - アミノ基までの共有結合であり；

Xは、

- C O - ；
- C O C H (C O O H) C O - ； 10
- C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C O - ；
- C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C O - ；
- C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C H ₂ C O - ；
- C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C H ₂ C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C O - ；
- C O N H C H (C O O H) (C H ₂) ₄ N H C O - ；
- C O N (C H ₂ C H ₂ C O O H) C H ₂ C O - ；又は
- C O N (C H ₂ C O O H) C H ₂ C H ₂ C O -

(ただし、

- a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合、Xは、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、Wにおけるアミノ基と、アミド結合を形成する、又は 20
- b) Wが共有結合である場合、Xは、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、親インスリンのB鎖におけるN末端の - アミノ基と、又はB鎖に存在するL y s 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する)

であり；

Yは、

- (C H ₂) _m - (式中、mは、6 ~ 32の範囲の整数である)；
- 1、2又は3個の - C H = C H - 基、及び10 ~ 32の範囲の、鎖における炭素原子の総数を与えるのに十分な数の - C H ₂ - 基を含む2価の炭化水素鎖；
- 式 - (C H ₂) _v C ₆ H ₄ (C H ₂) _w - の2価の炭化水素鎖(式中、v及びwは整数であり、又はv及びwのうちの1つは0であり、その結果、v及びwの合計が6 ~ 30の範囲である) 30

であり；

Zは、

- C O O H ；
- C O - A s p ；
- C O - G l u ；
- C O - G l y ；
- C O - S a r ；
- C H (C O O H) ₂ ； 40
- N (C H ₂ C O O H) ₂ ；
- S O ₃ H ；又は
- P O ₃ H ；

及びその任意のZ n ²⁺ 錯体

である(ただし、Wが共有結合であり、Xが - C O - である場合、Zは - C O O Hとは異なる)]

を有する、組合せ。

【0255】

2a. 1日の最大の 식사가、前記患者によって決定される、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。 50

【 0 2 5 6 】

2 b . 1 日の最大の食事が、前記患者に対して、必ずしもディナーではない、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 5 7 】

2 c . 「最大の食事で」が、「前記食事中に、並びに前記食事の最初の食物摂取の最大で約 3 0 分前及び最後の食物摂取の最大で約 3 0 分後に」を含む又はそれらからなる、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 5 8 】

3 a . 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する I G l a r の投与後における、前記被験体における H b A _{1 c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の I G l a r によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における H b A _{1 c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含む、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

10

【 0 2 5 9 】

3 b . 前記組合せが、前記被験体において、長期間の血糖制御を達成する、段落 1 a 又は 1 b に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 6 0 】

4 . 組合せが、同等の用量の I G l a r と比較して、前記被験体に、より少ない夜間低血糖を引き起こすことが可能である、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

20

【 0 2 6 1 】

5 . 組合せが、同等の用量の I G l a r と比較して、前記被験体に、より少ない全低血糖 (overall hypoglycaemia) を引き起こすことが可能である、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 6 2 】

6 . 前記組合せが、前記被験体に 1 日 1 回投与される、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 6 3 】

7 . 前記被験体が、真性糖尿病、例えば 1 型糖尿病若しくは 2 型糖尿病、又は高血糖を特徴とする他の病態、前糖尿病、耐糖能障害、メタボリック症候群、肥満症、悪液質、インビボの - 細胞消失 / 死、食欲過多、及び炎症からなる群から選択される疾患又は病態に罹患している、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

30

【 0 2 6 4 】

8 . 前記被験体が、I I 型糖尿病に罹患している、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 6 5 】

9 . 前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも大きい量で、前記組合せ中に存在する、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

40

【 0 2 6 6 】

1 0 a . 前記第 1 のインスリン様化合物が、前記組合せにおいて、第 2 のインスリン様化合物のモル量に基づいて、約 5 5 % 超、又は約 6 0 % 超、又は約 6 5 % 超、又は約 7 0 % 超、又は約 7 5 % 超、又は約 8 0 % 超のモル量で、前記組合せ中に存在する、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 6 7 】

1 0 b . 前記第 1 のインスリン様化合物が、前記組合せにおいて、第 2 のインスリン様化合物のモル量に基づいて、約 7 0 % 以上のモル量で、前記組合せ中に存在する、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 6 8 】

50

【 0 2 6 9 】

【 0 2 7 0 】

10

【 0 2 7 1 】

【 0 2 7 2 】

20

【 0 2 7 3 】

【 0 2 7 4 】

【 0 2 7 5 】

30

【 0 2 7 6 】

【 0 2 7 7 】

【 0 2 7 8 】

40

50

$_{14}CO -) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (Asp - OC(CH_2)_{16}CO -) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (HOO C(CH_2)_{16}CO) - - Glu - N - (- Asp)) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (Gly - OC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (Sar - OC(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (HOO C(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; $(N^{B29} - (N - (HOO C(CH_2)_{13}CO) - - Asp) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (HOO C(CH_2)_{13}CO) - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (HOO C(CH_2)_{16}CO) - - D - Glu) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (HOO C(CH_2)_{14}CO) - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - (HOO C(CH_2)_{14}CO) - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - HOO C(CH_2)_{16}CO - - D - Asp) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - (N - HOO C(CH_2)_{14}CO - IDA) des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - [N - (HOO C(CH_2)_{16}CO) - N - (カルボキシエチル) - Gly] des (B30)$ ヒトインスリン; $N^{B29} - [N - (HOO C(CH_2)_{14}CO) - N - (カルボキシエチル) - Gly] des (B30)$ ヒトインスリン; 及び $N^{B29} - [N - (HOO C(CH_2)_{14}CO) - N - (カルボキシメチル) - - Ala] des (B30)$ ヒトインスリンからなる群から選択される、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

10

20

【0279】

16. 前記第1のインスリン様化合物が、 $Lys^{B29} (N - \text{ヘキサデカンジオイル} - - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンである、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0280】

17. 前記第2のインスリン様化合物が、急速作用型インスリンである、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0281】

18. 前記第2のインスリン様化合物が、天然に存在するインスリンの誘導体である、又はインスリン類似体である、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

30

【0282】

19. 前記第2のインスリン様化合物が、アミノ酸残基のうちの少なくとも1つが置換されているインスリンを含む、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0283】

20. 前記第2のインスリン様化合物が、 Asp^{B28} ヒトインスリン; $Lys^{B28} Pro^{B29}$ ヒトインスリン及び $Lys^{B3} Glu^{B29}$ ヒトインスリンからなる群から選択される、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

40

【0284】

21. 前記第2のインスリン様化合物が、 Asp^{B28} ヒトインスリンである、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0285】

22. それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物を含む組合せであって; 前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され; 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後におけ

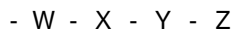
50

る、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており、及び/又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約7以下まで減少させることを含み；前記第1のインスリン様化合物が、前記第2のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事で投与され；

前記第1のインスリン様化合物が、少なくとも長時間作用型インスリン、好ましくは超長時間作用型インスリンであり；

前記第1のインスリン様化合物が、天然に存在するインスリンの誘導体であり、又はインスリン類似体であり；

前記第1のインスリン様化合物が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基と、又はB鎖に存在する Lys 残基の - アミノ基と結合した側鎖を有し、前記側鎖が、一般式 (I)：



[式中、

Wは、

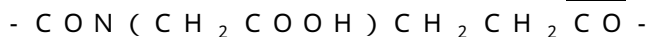
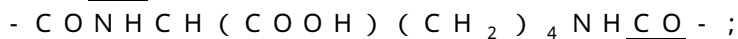
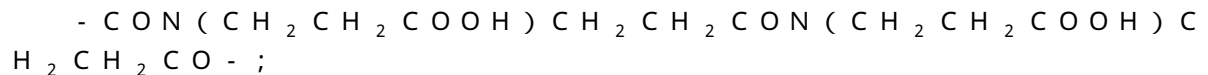
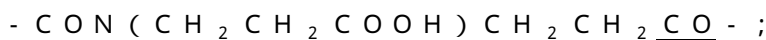
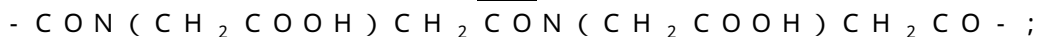
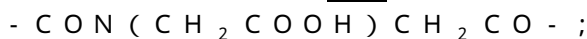
側鎖にカルボン酸基を有する - アミノ酸残基であって、前記残基が、そのカルボン酸基のうちの1つを用いて、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基とともに、又はB鎖に存在する Lys 残基の - アミノ基とともに、アミド基を形成する、

- アミノ酸残基；

アミド結合を介してともに連結される2、3又は4個の - アミノ酸残基から構成される鎖であって、前記鎖が、アミド結合を介して、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基と、又はB鎖に存在する Lys 残基の - アミノ基と連結され、Wのアミノ酸残基が、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択され、その結果、Wが、側鎖にカルボン酸基を有するアミノ酸残基を少なくとも1つ有する、鎖；又は

Xから、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の - アミノ基までの、又はB鎖に存在する Lys 残基の - アミノ基までの共有結合であり；

Xは、



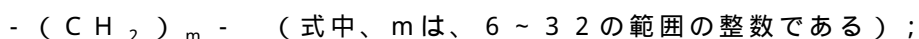
(ただし、

a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合、Xは、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、Wにおけるアミノ基と、アミド結合を形成する、又は

b) Wが共有結合である場合、Xは、下線が付されたカルボニル炭素からの結合を介して、親インスリンのB鎖におけるN末端の - アミノ基と、又はB鎖に存在する Lys 残基の - アミノ基と、アミド結合を形成する)

であり；

Yは、



1、2又は3個の $-CH=CH-$ 基、及び10～32の範囲の、鎖における炭素原子

10

20

30

40

50

の総数を与えるのに十分な数の $-CH_2-$ 基を含む 2 価の炭化水素鎖；

式 $-(CH_2)_v C_6H_4 (CH_2)_w -$ の 2 価の炭化水素鎖（式中、 v 及び w は整数であり、又は v 及び w のうちの 1 つは 0 であり、その結果、 v 及び w の合計が 6 ~ 30 の範囲である）

であり；

Z は、

- $COOH$ ；
- $CO-Asp$ ；
- $CO-Glu$ ；
- $CO-Gly$ ；
- $CO-Sar$ ；
- $CH(COOH)_2$ ；
- $N(CH_2COOH)_2$ ；
- SO_3H ；又は
- PO_3H ；

10

及びその任意の Zn^{2+} 錯体

である（ただし、 W が共有結合であり、 X が $-CO-$ である場合、 Z は $-COOH$ とは異なる）] を有し；

前記第 2 のインスリン様化合物が、 Asp^{B28} ヒトインスリン； $Lys^{B28}Pro^{B29}$ ヒトインスリン及び $Lys^{B3}Glu^{B29}$ ヒトインスリンからなる群から選択される、組合せ。

20

【0286】

23. 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含む、段落 22 に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0287】

24. それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第 1 のインスリン様化合物及び第 2 のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており、及び / 又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含む；前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事で投与され；

30

前記第 1 のインスリン様化合物が、 $Lys^{B29}(N\text{-ヘキサデカンジオイル-Glu})des(B30)$ ヒトインスリンであり；

前記第 2 のインスリン様化合物が、 Asp^{B28} ヒトインスリンである、組合せ。

40

【0288】

25. 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含

50

む、段落 2 4 に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 8 9 】

2 6 a . それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第 1 のインスリン様化合物及び第 2 のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており、及び / 又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含み；前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事で投与され；

前記第 1 のインスリン様化合物が、 $LysB29(N - \text{ヘキサデカンジオイル} - Glu)des(B30)$ ヒトインスリンであり；

前記第 2 のインスリン様化合物が、 Asp^{B28} ヒトインスリンであり；

前記第 1 のインスリン様化合物が、約 70 % の量で、前記組合せ中に存在し；

前記第 2 のインスリン様化合物が、約 30 % の量で、前記組合せ中に存在する、組合せ

【 0 2 9 0 】

2 6 b . それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第 1 のインスリン様化合物及び第 2 のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における有益な血糖制御を達成する量で投与され；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており、及び / 又は、前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含み；前記第 1 のインスリン様化合物が、前記第 2 のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する 1 日の最大の食事で投与され；

前記第 1 のインスリン様化合物が、 $LysB29(N - \text{ヘキサデカンジオイル} - Glu)des(B30)$ ヒトインスリンであり；

前記第 2 のインスリン様化合物が、 Asp^{B28} ヒトインスリンであり；

前記第 1 のインスリン様化合物が、約 の量で、前記組合せ中に存在し；

前記第 1 のインスリン様化合物が、約 70 % 以上の量で、前記組合せ中に存在し；

前記第 2 のインスリン様化合物が、約 30 % 以下の量で、前記組合せ中に存在する、組合せ。

【 0 2 9 1 】

2 7 . 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、前記被験体に対する $IGlar$ の投与後における、前記被験体における HbA_{1c} のレベルによって決定されるような、前記被験体における同等の用量の $IGlar$ によって達成される、いずれかの血糖制御よりも優れており；前記組合せによる前記有益な血糖制御が、1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含む、段落 2 6 a 又は 2 6 b に記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【 0 2 9 2 】

2 8 . それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第 1 のインスリン様化合物及び第 2

10

20

30

40

50

のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体におけるHbA_{1c}のレベルを、約7以下まで減少させることによって、前記被験体における血糖制御を達成する量で投与され；前記第1のインスリン様化合物が、前記第2のインスリン様化合物よりも長時間作用型である、組合せ。

【0293】

29．それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体におけるHbA_{1c}のレベルに影響を及ぼすことによって、前記被験体における同等の用量のIGlarと比較して、優れた血糖制御を達成する量で投与され；前記第1のインスリン様化合物が、前記第2のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事で投与される、組合せ。

10

【0294】

30．それを必要とする被験体における、前記被験体にとってインスリンの投与が有益であろう病態又は疾患を治療するための、少なくとも第1のインスリン様化合物及び第2のインスリン様化合物を含む組合せであって；前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体におけるHbA_{1c}のレベルを、約7以下まで減少させることによって、前記被験体における血糖制御を達成する量で投与され；前記第1のインスリン様化合物が、前記第2のインスリン様化合物よりも長時間作用型であり；前記組合せが、前記被験体に対する1日の最大の食事で投与される、組合せ。

20

【0295】

31．1日の最大の食事が、前記患者によって決定される、段落24～30のいずれか1つに記載の組合せ。

【0296】

32．1日の最大の食事が、前記患者によって決定され、必ずしも夕食(evening meal)ではない、段落24～30のいずれか1つに記載の組合せ。

【0297】

33．前記第1のインスリン様化合物が、最大で24時間、インスリン作用を有する、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

30

【0298】

34．前記第1のインスリン様化合物が、24時間を超える時間、インスリン作用を有する、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0299】

35．前記第1のインスリン様化合物が、少なくとも12時間、例えば少なくとも12時間且つ24時間未満の、又は少なくとも18時間、例えば少なくとも24時間の半減期を有し、前記半減期は、臨床例1に記載されるように、決定することができる、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0300】

36．前記第1のインスリン様化合物が、少なくとも20時間の、グルコース制御の喪失までの平均時間によって規定される、長期的な作用プロファイルを有し、前記グルコース制御の喪失までの平均時間は、臨床例1に記載されるように、決定することができる、前述の段落のいずれか1つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

40

【0301】

37．前記第1のインスリン様化合物が、前記インスリンの投与後における、少なくとも20時間、例えば、20～50時間、20～45時間、24～45時間、26～45時間、30～50時間、35～50時間、少なくとも26時間、26時間超、26時間超且つ最大で50時間、26時間超且つ最大で50時間、少なくとも28時間、28～50時間、少なくとも30時間、30～45時間、少なくとも35時間、35～45時間、少な

50

くとも 38 時間、少なくとも約 40 時間 最大で約 45 時間の、又は約 40 時間の、グルコース制御の喪失までの平均時間によって規定される、十分な長期的な作用プロファイルを有し、前記長期的な作用プロファイルは、本明細書における臨床例 1 に記載されるように、決定することができる、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0302】

38. 前記第 1 のインスリン様化合物が、少なくとも 12 時間、少なくとも 14 時間、少なくとも 16 時間、少なくとも 18 時間、少なくとも 20 時間、少なくとも 22 時間、少なくとも 24 時間、12 ~ 50 時間、14 ~ 50 時間、16 ~ 50 時間、18 ~ 50 時間、20 ~ 50 時間、22 ~ 50 時間、24 ~ 50 時間、12 ~ 40 時間、14 ~ 40 時間、16 ~ 40 時間、18 ~ 40 時間、少なくとも 20 時間、少なくとも 24 時間且つ最大で 50 時間、18 ~ 36 時間、20 ~ 36 時間、22 ~ 36 時間、24 ~ 36 時間、25 ~ 36 時間、26 ~ 36 時間の平均終末半減期によって規定される、長期的な作用プロファイルを有し、前記平均終末半減期は、本明細書における臨床例 1 に記載されるように、決定することができる、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

10

【0303】

39. 前記第 1 のインスリン様化合物及び第 2 のインスリン様化合物が、同じ配合物中に存在する、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0304】

40. 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、約 26 週間の期間にわたる 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含む、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

20

【0305】

50. 前記組合せによる前記有益な血糖制御が、約 26 週間未満の期間にわたる 1 日の最大の食事での前記組合せの投与後に、前記被験体における HbA_{1c} のレベルを、約 7 以下まで減少させることを含む、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ。

【0306】

51. 有益な血糖制御を達成するために、前述の段落のいずれか 1 つに規定されるような組合せを、前記被験体に投与することを含む、それを必要とする被験体を治療する方法。

30

【0307】

52. 被験体において有益な血糖制御を達成するための薬物の調製における、前述の段落のいずれか 1 つに規定されるような組合せの使用。

【0308】

53. 前記被験体が、II 型糖尿病に罹患している、段落 51 に記載の方法又は段落 52 に記載の使用。

【0309】

54. 前記組合せが、約 0.4 U/kg の量で投与される、前述の段落のいずれか 1 つに記載の血糖制御を達成するための組合せ又は方法又は使用。

40

【0310】

略語

以下の略語が、明細書及び実施例において使用されている：

Aad : アルファ - アミノ - アジピン酸 (ホモグルタミン酸)

Bzl : Bn : ベンジル

DEA : N , N - ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N , N - ジメチルホルムアミド

IDA : イミノ二酢酸

50

Sar : サルコシン (N - メチル - グリシン)

tBu : tert - ブチル

TSTU : O - (N - スクシンイミジル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム
テトラフルオロボレート

THF : テトラヒドロフラン

EtOAc : エチル アセテート

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

HOAt : 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール

TEA : トリエチルアミン

Su : スクシンイミジル = 2 , 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イル

10

TFA : トリフルオロ酢酸

DCM : ジクロロメタン

DMSO : ジメチルスルホキシド

TL C : 薄層クロマトグラフィ

RT : 室温

hGlu : ホモグルタミン酸

- Asp : L 型の - HNCH (CO -) CH₂ COOH

- Asp : L 型の - HNCH (COOH) CH₂ CO -

- Glu : L 型の - HNCH (CO -) CH₂ CH₂ COOH

- Glu : L 型の - HNCH (COOH) CH₂ CH₂ CO -

20

- hGlu : L 型の - HNCH (CO -) CH₂ CH₂ CH₂ COOH

- hGlu : L 型の - HNCH (COOH) CH₂ CH₂ CH₂ CO -

- Ala : - NH - CH₂ - CH₂ - COOH

Sar : サルコシン (N - メチルグリシン)

デグルデク : N^{B 2 9} - (N - (HOOC (CH₂) 14 CO) - - L - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン

AspB28 : B 2 8 位に Asp を有するヒトインスリン類似体

IDegAsp : N^{B 2 9} - (N - (HOOC (CH₂) 14 CO) - - L - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び AspB28 の組合せ

デグルデクプラス : N^{B 2 9} - (N - (HOOC (CH₂) 14 CO) - - L - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び AspB28 の組合せ

30

OAD : 経口抗糖尿病薬

【 0 3 1 1 】

本発明は、以下の実施例によって、さらに例示されるが、この実施例は、保護の範囲を限定するものと解釈されるべきでない。

【 0 3 1 2 】

実施例

導入

いずれかのインスリン製品の臨床効果を調査するために、本発明の使用の様式を表す条件下で、臨床試験を実施することが必要である。承認及び登録を得る目的で糖尿病の治療のための化合物を調査する臨床試験は、地方当局によって提供される指針 (欧州の指針が例として役立つ : Note for Guidance on Clinical Investigations of Medicinal Products in the Treatment of diabetes Mellitus, EMEA, London, 2002) に従うことが必要である。

40

【 0 3 1 3 】

長い作用期間を有するインスリン様製品の一例は、N^{B 2 9} - (N - (HOOC (CH₂) 14 CO) - - L - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン (WO 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 における実施例 1) に対応する LysB29 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリンである。この化合物は、LysB29 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリンと称され

50

ることがある。

【0314】

本発明の実施例（臨床例4及び5）において、LysB29（N - ヘキサデカンジオイル - - Glu）des（B30）ヒトインスリン及びIAspの組合せを、異なる食事時間での投与による臨床効果に関して、調査した。

【0315】

我々は、驚くべきことに、有益な血糖制御（本明細書において規定されるような）を、最大の食事の時間と同じ時間に、又は最大の食事の時間の前後に、典型的には、最大の食事の時間の少し前、例えば約30分前から、又は最大の食事の時間の少し後、例えば約30分後までに、本発明の組合せを投与することによって、達成することができることを見出した。

10

【0316】

調製例1～37は、EP2275439から導かれ、これらが本発明に関する背景情報を提供するため、情報目的のために提示される。

【0317】

臨床例1～4は、PCT/EP2011/068870から導かれ、これらが本発明に関する背景情報を提供するため、情報目的のために提示される。

【0318】

薬理学的研究の実施例において、我々は、アッセイ（I）、（II）及び（III）を提示する。これらのアッセイは、インスリン様化合物に関する特性を決定するのに有用である。結果は、本発明の組合せにおける第1のインスリン様化合物としての使用に好適である幾つかのインスリン様化合物について提示される。

20

【0319】

疎水性研究の実施例において、我々は、本発明の組合せにおける第1のインスリン様化合物としての使用に好適である幾つかのインスリン様化合物に関する疎水性データを提示する。

【0320】

調製例

調製例1

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₄CO) - - Glu)des(B30) ヒトインスリンの合成

30

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例1に記載される。

【0321】

調製例2

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₆CO) - - Glu)des(B30) ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例2に記載される。

40

【0322】

調製例3

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₆CO) - - Glu - N - (- Glu))des(B30) ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例3に記載される。

【0323】

調製例4

N^{B29} - (N - (HOOC(CH₂)₁₄CO) - - L - Glu)des(B30)

50

0) ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO 2005 / 012347の実施例4に記載される。

【0324】

調製例5

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - - L - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO 2005 / 012347の実施例5に記載される。 10

【0325】

調製例6

$N^{B29} - (N - (L - Asp - OC(CH_2)_{16}CO) - - L - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO 2005 / 012347の実施例6に記載される。

【0326】

20

調製例7

$N^{B29} - (N - (L - Glu - OC(CH_2)_{14}CO) - - L - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンO456の合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO 2005 / 012347の実施例7に記載される。

【0327】

調製例8

$N^{B29} - (N - (L - Glu - OC(CH_2)_{14}CO) -) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO 2005 / 012347の実施例8に記載される。 30

【0328】

調製例9

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - L - Glu) - N - (- L - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO 2005 / 012347の実施例9に記載される。

40

【0329】

調製例10

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{15}CO - - L - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO 2005 / 012347の実施例10に記載される。

【0330】

50

調製例 1 1

$N^{B29} - (N - (Gly - OC(CH_2)_{13}CO - - L - Glu)des(B30))$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例11に記載される。

【0331】

調製例 1 2

$N^{B29} - (N - (L - Sar - OC(CH_2)_{13}CO - - L - Glu)des(B30))$ ヒトインスリンの合成 10

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例12に記載される。

【0332】

調製例 1 3

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - L - Asp) - N - (- L - Asp)des(B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例13に記載される。 20

【0333】

調製例 1 4

$N^{B29} - (N - (Gly - OC(CH_2)_{14}CO - - L - Glu)des(B30))$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例14に記載される。

【0334】

調製例 1 5

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{14}CO - - L - Asp)des(B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例15に記載される。

【0335】

調製例 1 6

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - L - Asp)des(B30)$ ヒトインスリンの合成 40

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例16に記載される。

【0336】

調製例 1 7

$N^{B29} - (N - (Gly - OC(CH_2)_{16}CO - - L - Glu)des(B30))$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005 50

/ 0 1 2 3 4 7 の実施例 1 7 に記載される。

【 0 3 3 7 】

調製例 1 8

$N^{B29} - (N - (HOOC(CH_2)_{14}CO - - L - LysCO -) des (B30))$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 WO 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 1 8 に記載される。

10

【 0 3 3 8 】

調製例 1 9

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - L - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 WO 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 1 9 に記載される。

【 0 3 3 9 】

20

調製例 2 0

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - L - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 WO 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 2 0 に記載される。

【 0 3 4 0 】

調製例 2 1

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{15}CO - - L - Asp) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

30

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 WO 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 2 1 に記載される。

【 0 3 4 1 】

調製例 2 2

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - D - Glu) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

40

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 WO 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 2 2 に記載される。

【 0 3 4 2 】

調製例 2 3

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - L - Aad) des (B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 WO 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 2 3 に記載される。

【 0 3 4 3 】

50

調製例 24

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{13}CO - - L - Asp)des(B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例24に記載される。

【0344】

調製例 25

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{13}CO - - L - Glu)des(B30)$ ヒトインスリンの合成 10

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例25に記載される。

【0345】

調製例 26

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{14}CO - - D - Asp)des(B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例26に記載される。 20

【0346】

調製例 27

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{16}CO - - D - Asp)des(B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例27に記載される。

30

【0347】

調製例 28

$N^{B29} - (N - HOOC(CH_2)_{14}CO - IDA)des(B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例28に記載される。

【0348】

40

調製例 29

$N^{B29} - [N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - N - (カルボキシメチル) - - Ala]des(B30)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願WO2005/012347の実施例29に記載される。

【0349】

調製例 30

$N^{B29} - [N - (HOOC(CH_2)_{16}CO) - N - (2 - カルボキシエチル) - -$ 50

G l y] d e s (B 3 0) ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 0 に記載される。

【 0 3 5 0 】

調製例 3 1

$N^{B 2 9} - [N - (H O O C (C H_2)_{14} C O) - N - (カルボキシエチル) - G l y] d e s (B 3 0)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 1 に記載される。 10

【 0 3 5 1 】

調製例 3 2

$N^{B 2 9} - [N - (H O O C (C H_2)_{14} C O) - N - (カルボキシメチル) - A l a] d e s (B 3 0)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 2 に記載される。 20

【 0 3 5 2 】

調製例 3 3

$N^{B 2 9} - [N - (H O O C (C H_2)_{11}) N H C O (C H_2)_3 C O) - L - G l u] d e s (B 3 0)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 3 に記載される。

【 0 3 5 3 】

調製例 3 4

$N^{B 2 9} - [N - (H O O C (C H_2)_{11}) N H C O (C H_2)_2 C O) - L - G l u] d e s (B 3 0)$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 4 に記載される。 30

【 0 3 5 4 】

調製例 3 5

$N^{B 2 9} - [N - (H O O C (C H_2)_{16} C O)] - G l y - L - G l u d e s (B 3 0)$ ヒトインスリンの合成 40

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 5 に記載される。

【 0 3 5 5 】

調製例 3 6

$N^{B 2 9} - [N - (H O O C (C H_2)_{14} C O) - N - (2 - カルボキシエチル) - A l a] d e s B 3 0$ ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 50

/ 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 6 に記載される。

【 0 3 5 6 】

調製例 3 7

N^{B 2 9} - [N - (H O O C (C H₂)_{1 6} C O) - N - (2 - カルボキシエチル) -
- A l a] d e s B 3 0 ヒトインスリンの合成

この化合物の調製方法は、参照によって本明細書に組み込まれる特許出願 W O 2 0 0 5 / 0 1 2 3 4 7 の実施例 3 7 に記載される。

10

【 0 3 5 7 】

薬理学的研究

アッセイ (I)

本発明のインスリン誘導体のインスリン受容体結合

ヒトインスリン受容体に対する本発明における使用のためのインスリン様化合物の親和性を、SPAアッセイ(シンチレーション近接アッセイ)マイクロタイタープレート抗体捕捉アッセイによって決定した。SPA-PVT抗体結合ビーズ、抗マウス試薬(Amersham Biosciences, カタログ番号PRNQ0017)を、25mlの結合緩衝剤(100mM HEPES (pH 7.8); 100mM 塩化ナトリウム、10mM MgSO₄、0.025% Tween-20)と混合した。単回のPackardのOptiplate (Packard番号6005190)のための試薬混合物は、2.4μlの1:5000希釈された精製組換えヒトインスリン受容体-エクソン11、試薬混合物100μl当たり5000cpmに相当するA14 Tyr^[125I]ヒトインスリンの一定量のストック溶液、12μlのF12抗体の1:1000希釈物、3mlのSPAビーズ、及び結合緩衝剤から構成され、合計12mlである。その後、合計100μlを添加した。希釈系列を、適切な試料から作成する。その後、希釈系列に、100μlの試薬混合物を添加し、試料を、穏やかに振とうしながら16時間インキュベーションした。その後、相を、1分間の遠心分離によって分離し、プレートを、Topcounterにおいて計測した。結合データを、GraphPad Prism 2.01 (GraphPad Software, San Diego, CA)における非線形回帰アルゴリズムを使用して、フィッティングした。

20

30

【 0 3 5 8 】

モノクローナルmIR抗体の調製

特異的抗体(F12)を、モノクローナル技法によって作製した: RBFマウスを、FCAにおける50μgの精製mIRを皮下注射し、その後、FIAにおける20μgのmIRを2回注射することによって免疫化した。ハイレスポンダーマウスを、25μgのmIRを用いて、静脈内に追加免疫し(boosted)、脾臓を、3日後に回収した。脾臓細胞を、ミエローマキツネ細胞株(Kohler, G & Milstein C. (1976), European J. Immunology, 6:511-19; Taggart RT et al (1983), Science 219:1228-30)と融合させた。上清を、mIR特異的ELISAにおいて、抗体産生についてスクリーニングした。陽性ウェルを、クローニングし、ウェスタンブロッティングにおいて試験した。

40

【 0 3 5 9 】

【表 1】

製品	受容体結合 (ヒトインスリンの%)
ヒトインスリン	100
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	26
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	9.2
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu-N- (γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	11
N ^ε B29- (N- (Asp-OC (CH ₂) ₁₆ CO) -γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	13
N ^ε B29- (N- (Glu-OC (CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	13
N ^ε B29- (N- (Glu-OC (CH ₂) ₁₄ CO-) des (B30) ヒトインスリン	9.4
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-Glu) -N- (β-Asp) des (B30) ヒトインスリン	11
N ^ε B29- (N- (Gly-OC (CH ₂) ₁₃ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	22
N ^ε B29- (N- (Sar-OC (CH ₂) ₁₃ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	20
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Asp) -N- (β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	14
N ^ε B29- (N- (Gly-OC (CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	32
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₅ CO-γ-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	4
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	16
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-β-D-Asp) des (B30) ヒトインスリン	37
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₃ CO-β-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	15
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₃ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	11
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-δ-L-Aad) des (B30) ヒトインスリン	7
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-D-Glu) des (B30) ヒトインスリン	13
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₅ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	5.4
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	13
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	16
N ^ε B29- (N- (HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-ε-L-LysCO-) des (B30) ヒトインスリン	5.7
N ^ε B29- (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	11
N ^ε B29- (N- (Gly-OC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	9.1
N ^ε B29- [N- (HOOC (CH ₂) ₁₆ CO) -N- (カルボキシメチル) -β-Ala] des (B30) ヒトインスリン	9.4
N ^ε B29- [N ^α - (HOOC (CH ₂) ₁₁) NHCO (CH ₂) ₃ CO) -γ-L-Glu] des (B30) ヒトインスリン	46

【0360】

アッセイ (II)

ヒトインスリンと比較した、本発明のインスリン誘導体の効力

実験日に体重 238 ~ 383 g のスプライングドローリー雄ラットを、クランプ実験に使用した。ラットは、制御された周囲条件下で、自由に飼料を摂食することができ、クランプ実験の前に、終夜 (3 pm から) 絶食させた。

【0361】

実験プロトコル

ラットを、手術手順の少なくとも 1 週間前に、動物施設において順化させた。クランプ実験のおよそ 1 週間前に、Tygon カテーテルを、ハロタン麻酔下で、頸静脈 (注入用) 及び頸動脈 (血液サンプリング用) 中に挿入し、頸部の後ろに露出させ固定した。ラットに、手術後に、ストレプトシリン (動物用 (vet.)) (Boehringer Ingelheim; 0.15 ml / ラット、筋肉内) を与え、当該ラットを、回復期間の間、動物飼育施設 (25) に配置した。鎮痛を得るために、麻酔時にアノルフィン (Anorphin) (0.06 mg / ラット、皮下) を投与し、麻酔からの完全な回復 (2 ~ 3 h) 後に及び再び 2 日間にわたり 1 日 1 回、リマジル (Rimadyl) (1.5 mg / kg、皮下) を投与した。

【0362】

利用したクランプ技法を、(1) から適合させた。実験日の 7 am に、終夜絶食させた (前日の 3 pm から) ラットを、秤量し、サンプリング用シリンジ及び注入システム (Harvard 22 Basic pumps, Harvard、及び、Perfectum Hypodermic glass syringe, Aldrich) に接続し、その後、実

験の開始前にラットが約45分間休息する個々のクランプケージ中に配置した。ラットは、全実験の間、通常の寝床において自由に移動することができ、自由に飲用水を飲むことができた。10分間隔で血漿グルコースレベルが測定される30分の基礎期間後、試験対象のインスリン誘導体及びヒトインスリン（ラット1匹当たり1用量レベル、1用量レベル当たり $n = 6 \sim 7$ ）を、一定速度で300分間、注入した（静脈内）。血漿グルコースレベルを、期間中を通じて10分間隔で測定し、20%グルコース水溶液の注入を、それに応じて、正常血糖を維持するために調整した。再懸濁した赤血球の試料を、各ラットからプールし、頸動脈カテーテルを介して、約1/2 mlの体積で、戻した。

【0363】

各実験の日に、試験対象の個々のインスリン誘導体の溶液及びヒトインスリン溶液の試料を、クランプ実験前に及びその終了時に、採取し、ペプチドの濃度を、HPLCによって確認した。ラットインスリン及びC-ペプチドの、並びに試験対象のインスリン誘導体及びヒトインスリンの血漿濃度を、研究の前に及びその終了時に、関連する時点で、測定した。ラットを、実験の終了時に、過剰量のペントバルビタールを使用して、殺した。

【0364】

試験化合物及び用量：試験対象の、本発明における使用のためのインスリン様化合物を、5 mMホスフェート（pH 7.7）中に97 μ Mのインスリン誘導体を含有するストック溶液から、希釈した。使用可能な状態の溶液中の最終濃度は、以下であった：0.45 μ Mのインスリン誘導体、5 mMのホスフェート、100 mMの塩化ナトリウム、0.007%のポリソルベート20。pHは7.7であり、静脈内注入速度は、15及び20 $\text{pmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ であった。

【0365】

参照化合物として使用したヒトインスリンのストック溶液を、類似の媒体中に配合し、6、15又は30 $\text{pmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ で静脈内注入した。

【0366】

両方のストック溶液を、-20℃で保存し、使用前に4℃で終夜融解した。溶液を、注入シリンジへと移行する15分前に、複数回、穏やかにひっくり返した。

【0367】

【表2】

表2

インスリン誘導体	ヒトインスリンと比較した効力
O454 N ^{B29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO- γ -Glu)des(B30)ヒトインスリン	>50%
O456 N ^{B29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO- γ -Glu)des(B30)ヒトインスリン	>50%
O459 N ^{B29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₆ CO- γ -Glu-N-(γ -Glu)des(B30)ヒトインスリン	>50%
O467 N ^{B29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO- β -L-Asp)des(B30)ヒトインスリン	>50%
O471 N ^{B29} -(N-(Gly-OC(CH ₂) ₁₄ CO- γ -Glu)des(B30)ヒトインスリン	>50%
O477 N ^{B29} -(N-HOOC(CH ₂) ₁₄ CO- β -L-Asp)des(B30)ヒトインスリン	>50%

【0368】

アッセイ(III)

ブタにおける、本発明のインスリン誘導体のT₅₀%の決定

T₅₀%は、外部(external)カウンターを用いて測定されるような、試験対象の本発明における使用のためのインスリン様化合物のA14 Tyr[¹²⁵I]標識誘導体の注射した量の50%が、注射部位から消失する時間である。

【0369】

実験動物管理の原則に従って、薬物動態研究及び薬力学研究のために、特定病原体を含まないLYYD、非糖尿病雌ブタ、デンマークのランドレース、ヨークシャー及びデュロ

ックの交雑種を使用した (Holmenlund, Haarloe, Denmark)。ブタは、意識があり (conscious)、4 ~ 5 月齢であり、体重 70 ~ 95 kg であった。動物は、実験前に 18 h、終夜絶食させた。

【0370】

Tyr^{A14} が¹²⁵I で標識された本発明における使用のためのインスリン様化合物の構築された製剤を、過去に記載された (Ribell, U., Jorgensen, K, Brange, J, and Henriksen, U. The pig as a model for subcutaneous insulin absorption in man. Serrano-Rios, M and Lefebvre, P. J. 891-896. 1985. Amsterdam; New York; Oxford, Elsevier Science Publishers. 1985 (Conference Proceeding)) ように、ブタに皮下注射した。

10

【0371】

実験の開始時に、60 nmol の用量の本発明における使用のためのインスリン様化合物 (試験化合物)、及び 60 nmol の用量のインスリンデテミル (両方が、Tyr^{A14} において¹²⁵I 標識されている) を、各ブタの頸部における 2 つの別々の部位に、注射した。

【0372】

皮下注射の部位からの放射性標識の消失を、伝統的な外部計測法 (Ribell, U. Subcutaneous absorption of insulin analogues. Berger, M. and Gries, F. A. 70-77 (1993). Stuttgart; New York, Georg Thime Verlag (Conference Proceeding)) の修正方法を使用して、監視した。この修正方法を用いると、コードレスのポータブル機器 (Scancys Laboratorieteknik, Vaerlose, DK - 3500, Denmark) を使用して、数日間、皮下のデポ部 (depot) からの放射能の消失を連続的に測定することが可能であった。測定を、1 分間隔で行い、計測値を、バックグラウンドの活性に関して補正した。

20

【0373】

表 3 において、カラム「試験 / デテミル」は、同じ実験において、試験した化合物の各々について見出された T₅₀% (「試験」)、及びインスリンデテミルについて見出された T₅₀% (「デテミル」) を示す。

【0374】

【表 3】

30

表 3

インスリン誘導体	T ₅₀ % (時間) 試験 / デテミル
O454 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	9.0/9.5
O456 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	10.6/9.7
O459 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu-N- (γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	7.8/7.4
O460 N ^{B29} - (N- (Asp-OC (CH ₂) ₁₆ CO) -γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	3.5/7.4
O463 N ^{B29} - (N- (Asp-OC (CH ₂) ₁₆ CO) des (B30) ヒトインスリン	4.1/7.4
O466 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-Glu) -N- (β-Asp) des (B30) ヒトインスリン	8.7/9.1

【0375】

40

疎水性研究

本発明のインスリン様化合物に関する疎水性データ

ヒトインスリンと比較したインスリン様化合物の疎水性 (疎水性指標) k'_{rel} を、溶離液として (A) 10% アセトニトリルを含有する 0.1 M リン酸ナトリウム緩衝剤 (pH 7.3)、及び (B) 水中の 50% アセトニトリルの混合物を使用する、40 の定組成溶出によって、LicHrosorb RP18 (5 μm, 250 × 4 mm) HPLC カラムで測定した。214 nm での溶出物の UV 吸収を追跡することによって、溶出を監視した。排出時間 (Void time) t₀ を、0.1 mM 硝酸ナトリウムを注射することによって、見出した。ヒトインスリンに対する保持時間 t_{human} を、A 溶液及び B 溶液の間の比を変化させることによって、少なくとも 2 t₀ へと調整した。k'_{rel}

50

$= (t_{\text{derivative}} - t_0) / (t_{\text{human}} - t_0)$ 。本発明による多数のインスリン誘導体について見出された k'_{rel} が、表 4 に示される。

【 0 3 7 6 】

【 表 4 】

表 4

インスリン誘導体	k'_{rel}
O 4 5 4 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.87
O 4 5 6 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	1.15
O 4 5 8 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₈ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.45
O 4 5 9 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-Glu-N- (γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	1.17
O 4 6 0 N ^{B29} - (N- (Asp-OC (CH ₂) ₁₆ CO) -γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.70
O 4 6 1 N ^{B29} - (N- (Glu-OC (CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.33
O 4 6 2 N ^{B29} - (N- (Glu-OC (CH ₂) ₁₄ CO-) des (B30) ヒトインスリン	1.17
O 4 6 6 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-Glu) -N- (β-Asp) des (B30) ヒトインスリン	1.11
O 4 6 8 N ^{B29} - (N- (Gly-OC (CH ₂) ₁₃ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.58
O 4 6 9 N ^{B29} - (N- (Sar-OC (CH ₂) ₁₃ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.63
O 4 7 0 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-Glu) -N- (AspAsp) des (B30) ヒトインスリン	1.07
O 4 7 1 N ^{B29} - (N- (Gly-OC (CH ₂) ₁₄ CO-γ-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.88
O 4 6 7 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₅ CO-γ-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	1.13
O 4 7 7 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	0.69
O 4 4 9 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₃ CO-β-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	0.54
O 5 1 7 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₃ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	0.47
O 5 1 6 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-δ-L-Aad) des (B30) ヒトインスリン	0.84
O 5 0 1 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-D-Glu) des (B30) ヒトインスリン	1.4
O 4 9 2 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₅ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	1.09
O 4 8 9 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	1.49
O 4 8 7 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-α-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	1.51
O 4 8 3 N ^{B29} - (N- (HOOC (CH ₂) ₁₄ CO-ε-L-LysCO-) des (B30) ヒトインスリン	0.90
O 4 8 1 N ^{B29} - (N-HOOC (CH ₂) ₁₆ CO-β-L-Asp) des (B30) ヒトインスリン	1.54
O 4 8 2 N ^{B29} - (N- (Gly-OC (CH ₂) ₁₆ CO-γ-L-Glu) des (B30) ヒトインスリン	1.57
O 5 1 1 N ^{B29} - [N- (HOOC (CH ₂) ₁₆ CO) -N- (カルボキシメチル) -β-Ala] des (B30) ヒトインスリン	1.13
O 4 7 8 N ^{B29} - [N ^α - (HOOC (CH ₂) ₁₁) NHCO (CH ₂) ₃ CO) -γ-L-Glu] des (B30) ヒトインスリン	0.42

【 0 3 7 7 】

臨床研究 - 臨床例 1 ~ 4

臨床例 1

定常状態クランプ - Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - Glu) des (B30) ヒトインスリン活性プロファイル及び作用期間の調査

方法論

1 型糖尿病を有する被験体において、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - Glu) des (B30) ヒトインスリン及びインスリングルゲン (IGlar) の活性プロファイルを比較するために、無作為化二重盲検単一施設 2 期間クロスオーバー試験として、調査を行った。

【0378】

被験体を、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及びIGlarの皮下(s.c.)、複数用量、1日1回投与の種々の系列に対して無作為化した。用量は、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン0.57U/kg又は0.85U/kg、及びIGlar0.4U/kg又は0.6U/kgのいずれかであった。被験体を、各投与期間について、8日間治療した。2つの投与期間の間に、10～20日間続くウォッシュアウト期間が存在した。

【0379】

各投与期間の最後の日に、被験体は、100mg/dL(5.5mmol/L)のレベルで安定な血中グルコース濃度を維持するために、試験薬剤の投与の前に8～4時間、グルコース及びヒト可溶性インスリン(Actrapid(登録商標))の制御された静脈内注入を受けた。すなわち、標的血中グルコースレベルを100mg/dL(5.5mmol/L)とする正常血糖クランプを開始した。正常血糖クランプは、投与後42時間で終了したが、血中グルコースレベルが200mg/dL(11.1mmol/L)を上回る濃度まで増大した場合には、最後の30分間グルコース注入を行わず、より早く終了した。

10

【0380】

血清Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン/血漿IGlar及び血中グルコースの測定のための血液試料は、投与前に、及び投与後146時間まで、採取した。

20

【0381】

標準的な安全性評価を行った。

【0382】

被験体の数

21名の被験体が、試験を完了した。

【0383】

診断、及び試験対象者に含めるための主要な基準

グリコシル化ヘモグロビン(HbA_{1c})が10%以下であり、インスリン(1.2U/kg/日以下)による通常の治療を受けた、年齢18～69歳(両端を含む(inclusive))の男性又は女性の1型糖尿病を有する(12ヶ月以上)被験体。被験体は、12ヶ月以上インスリンで治療されており、18～28kg/m²(両端を含む)のボディ・マス・インデックス(BMI)及び0.3nmol/L未満の空腹時C-ペプチドを有する。

30

【0384】

試験製品、用量、及び投与様式

NovoFine(登録商標)30G、8mmニードルを使用する3ml FlexPen(登録商標)(100DU/ml)カートリッジで送達される、0.57U/kg又は0.85U/kgという複数用量のLys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン、600nmol/ml、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン。

40

【0385】

治療の期間

複数用量のLys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及びIGlarを、10～20日の間隔で、8日間(任意で+1～5日間)続く2つの異なる投与期間を使用して、投与した。

【0386】

基準となる治療法、用量、及び投与様式

3.0ml 3ml Optiset(登録商標)カートリッジ送達され、PenFine(登録商標)31G、8mmを使用して大腿部の皮下に注射される、複数用量(0.

50

4 U / k g 又は 0 . 6 U / k g) の I G l a r (L a n t u s (登録商標)) 、 1 0 0 I U / m L 、 6 0 0 n m o l / m L 。

【 0 3 8 7 】

評価の基準 - 有効性

薬力学：

- 第 8 日及び最終投与日の、42 時間の正常血糖クランプ時における、グルコース注入速度 (G I R)
- 血中グルコース濃度。

薬物動態：

- L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン又は I G l a r の単回投与後 1 4 4 時間の、血清 L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン / 血漿 I G l a r 濃度。

10

【 0 3 8 8 】

一次エンドポイント：

- A U C G I R (0 ~ 2 4 h) 、すなわち、0 から 2 4 時間までの G I R 曲線の曲線下面積 (A U C) 。

【 0 3 8 9 】

主要な二次エンドポイント：

- 正常血糖クランプ期間中の血中グルコースレベル
- 薬物動態 (t m a x 、終末半減期) 。

20

【 0 3 9 0 】

試験集団の個体群統計 (Demography)

男性 3 5 名及び女性 7 名の 1 型糖尿病を有する被験体の平均年齢はそれぞれ 4 0 歳であり、平均重量は 7 5 k g であり、平均 H b A _{1 c} は 7 . 8 % であり、平均糖尿病期間は 2 1 年であった。

【 0 3 9 1 】

主要な結果

- 2 4 時間の時点で顕著なレベルの G I R が依然として存在したため、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについての A U C G I R (0 ~ 2 4 h) は、全体的なインスリン作用を捉えるものではなかった。2 4 時間での G I R レベルは、低用量又は高用量の投与の後の L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについて、それぞれ、およそ 2 . 0 及び 3 . 0 m g / k g / 分であった。インスリングラルギンについての対応する値は、およそ 0 . 8 及び 1 . 8 m g / k g / 分であった。

30

- 平均 G I R m a x は、最高用量の投与の後で、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについてのもの (それぞれ、4 . 6 8 及び 4 . 0 2 m g / k g / 分) よりも、I G l a r についてのもの (5 . 6 及び 4 . 2 m g / k g / 分) の方が高かったが、より低い用量の投与の後では、G I R m a x は、等しかった (3 . 0 7 m g / k g / 分) 。

40

- G I R m a x までの平均 G I R 時間は、I G l a r についてのもの (低用量及び高用量について、それぞれ、5 . 0 及び 4 . 1 時間) よりも、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについてのもの (低用量及び高用量について、それぞれ、1 3 . 2 及び 6 . 1 時間) の方が長かった。

- 平均ピーク対トラフ範囲 (Mean peak to trough ranges) は、インスリングラルギンの投与後についてのものよりも、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについてのものの方が小さかった。値は、低用量及び高用量の投与の後に、それぞれ、1 . 0 及び 0 . 7 m g / k g / 分であった。インスリングラルギンについて、対応する値は、1 . 6 及び 1 . 1 m g / k g / 分であった。

- グルコース制御の喪失までの平均時間は、両方の用量レベルで、グラルギンについ

50

てのものよりも、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについてのものの方が長かった。これは、低用量の L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンの投与の後、およそ 4 0 時間後に起こり、グルコース制御の顕著な喪失 (1 0 m g / d l を超える血中グルコースの増大と定義される) は、高用量の L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンの投与の後、4 2 時間の時点で観察されなかった。インスリン グラルギン投与の後、グルコース制御の喪失は、低用量及び高用量を投与する場合、それぞれ、およそ 2 4 時間及び 2 6 時間後に起こった。

- 最大濃度 (C m a x) までの平均時間は、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについてのものよりも、インスリン グラルギンについてのものの方が短かった。それぞれ中用量及び高用量の投与の後で、インスリン グラルギンについては、値は、7 . 2 及び 6 . 4 時間であったが、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについての値は、9 . 2 及び 1 0 . 1 時間であった。

- 平均終末半減期は、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについては 2 5 . 2 時間 (9 5 % C I 2 3 ~ 2 8 時間) 、及び、I G l a r については 1 3 . 9 時間 (9 5 % C I 1 3 ~ 1 5) であった。

【 0 3 9 2 】

主要な安全性の結果

概して、複数用量の L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン及び I G l a r の投与が、それぞれ、1 型糖尿病を有する被験体において、耐容性良好であった。

【 0 3 9 3 】

主要な結論

L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンは、G I R プロファイルの特徴によって実証されるように、I G l a r と比較して、より平坦及びより長期的な (protracted) 作用プロファイル並びにより長い作用期間を有するようであった。データは、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンが、同等の (comparable) 用量でのより低い G I R m a x 、両方の用量レベルでのより長い G I R m a x までの時間、及びより小さなピーク対トラフ範囲を有することを示す。本状況下における L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンの作用期間は、およそ 4 0 時間以上であった。データは、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンが、血中グルコースをより長い期間制御する能力を有することを示す。活性データ (薬力学) に基づく結論は、薬物動態データ (より長い C m a x までの時間、及びより長い終末半減期) によって支持される。

【 0 3 9 4 】

臨床例 2

様々な間隔を用いて 1 日 1 回投与される、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンの臨床効果の調査

主要な方法論的構成及び結果

本試験は、様々な注射間隔 (柔軟な注射) を用いて、1 日 1 回、2 型糖尿病を有する被験体を治療するための、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン (6 0 0 n m o l / m L) の実用可能性 (feasibility) 、有効性、安全性及び耐容性を評価するために、設計された。この治療は、インスリン治療若しくは経口抗糖尿病薬 (O A D) 治療又はインスリン治療及び O A D 治療の組合せに失敗している 2 型糖尿病を有する被験体における、メトホルミン及び / 又はスルホニル尿素及び / 又はピオグリタゾンに伴う又は伴わない、インスリンの投与からなるものであった。L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンによる様々な注射間隔 (すなわち柔軟な注射) の実用可能性を、表 5 に示されるよ

うに、参加した被験体に、月曜日、水曜日及び金曜日の朝（起床と朝食との間）に注射させ、火曜日、木曜日、土曜日及び日曜日の晩（夕食と就寝時間との間）に注射させることによって、調査した。

【 0 3 9 5 】

【表 5】

表 5
柔軟な注射についての投与計画

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日	日曜日
投与時間	朝 ¹	晩 ²	朝	晩	朝	晩	晩

¹) 朝は、起床と朝食との間と定義される

²) 晩は、夕食と就寝時間との間と定義される

10

【 0 3 9 6 】

主目的

インスリン治療若しくは経口抗糖尿病薬（O A D）治療又はインスリン治療及びO A D治療の組合せに失敗している2型糖尿病を有する被験体において、全てメトホルミン及び／又はスルホニル尿素及び／又はピオグリタゾンと組み合わせて、様々な注射間隔（柔軟な注射）を用いて1日1回与えられるL y s B 2 9（N - ヘキサデカンジオイル - - G l u）d e s（B 3 0）ヒトインスリン、夕食とともに1日1回与えられるL y s B 2 9（N - ヘキサデカンジオイル - - G l u）d e s（B 3 0）ヒトインスリン、又は（認可表示に従って）各日同じ時間に1日1回与えられるインスリングラルギンによる26週間の治療の後の、H b A 1 cに関するグルコース制御を評価すること。

20

【 0 3 9 7 】

材料及び方法

経口抗糖尿病剤：メトホルミン、スルホニル尿素、ピオグリタゾンの1つ若しくは複数を用いて、又は任意の基礎インスリン治療、若しくは特定のO A D及び任意の基礎インスリン治療の組合せを用いて過去に治療された、2型糖尿病を有する被験体において、試験を行った。無作為化において、被験体は、そのO A D治療（在る場合には）を継続しつつ、様々な注射間隔を用いて1日1回与えられる基礎インスリンL y s B 2 9（N - ヘキサデカンジオイル - - G l u）d e s（B 3 0）ヒトインスリン、又は夕食とともに1日1回与えられるL y s B 2 9（N - ヘキサデカンジオイル - - G l u）d e s（B 3 0）ヒトインスリン、又は（表示に従って）各日同じ時間に1日1回与えられるインスリングラルギンを追加、開始、又はそれに変更した。

30

【 0 3 9 8 】

合計687名の、年齢56歳、平均糖尿病期間10.6年、平均BMI29.6kg/m²、平均FPG8.9mmol/L、及び平均HbA_{1c}8.4%の、2型糖尿病を有する被験体を、26週間の治療期間、単独で、又はメトホルミン及び／若しくはSU及び／若しくはピオグリタゾンと組み合わせて、様々な注射間隔を用いて1日1回与えられるL y s B 2 9（N - ヘキサデカンジオイル - - G l u）d e s（B 3 0）ヒトインスリン（229名の被験体）、又は夕食とともに1日1回与えられるL y s B 2 9（N - ヘキサデカンジオイル - - G l u）d e s（B 3 0）ヒトインスリン（228名の被験体）、又は1日1回与えられるインスリングラルギン（230名の被験体）の投与を受けるように、無作為化した（1：1：1）。

40

【 0 3 9 9 】

無作為化前のO A D及びインスリン治療の具体的な組合せは、表12に見ることができる。

【 0 4 0 0 】

研究インスリン製品に対する無作為化前に使用されるインスリンの種類を、表6に示す。

【 0 4 0 1 】

表7に、実験前に及び実験中に使用されるO A D（複数の場合もあり）を示す。

50

【 0 4 0 2 】

【表 6】

表 6 — スクリーニング時のインスリン — 要約 — フル・アナリシス・セット

	I D e g O D F		I D e g O D		I G l a r O D		計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
被験体の数	229		228		230		687	
基礎インスリン	96	(41.9)	96	(42.1)	96	(41.7)	288	(41.9)
I D e t	19	(8.3)	21	(9.2)	21	(9.1)	61	(8.9)
I G l a r	43	(18.8)	41	(18.0)	30	(13.0)	114	(16.6)
NPHインスリン	34	(14.8)	34	(14.9)	45	(19.6)	113	(16.4)
ボーラスインスリン					1	(0.4)	1	(0.1)
I A s p					1	(0.4)	1	(0.1)
プレミクス			1	(0.4)			1	(0.1)

N：被験体の数

%：被験体の割合

被験体は、各群内のインスリンの2種類以上を使用する場合がある

インスリンNPH：中性プロタミンハーゲドルン

【 0 4 0 3 】

【表 7】

表 7 - ベースライン及び試験の終了時におけるOAD治療の種類

	I D e g				I G l a r			
	ベースライン		試験の終了		ベースライン		試験の終了	
試験 (週)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
3 6 6 8 (2 6) F F								
ビグアナイド	207	(90.4)	206	(90.0)	211	(91.7)	212	(92.2)
メトホルミン	207	(90.4)	206	(90.0)	211	(91.7)	212	(92.2)
D P P - 4 阻害剤					1	(0.4)	1	(0.4)
シタグリプチン					1	(0.4)	1	(0.4)
グリニド	10	(4.4)	10	(4.4)	8	(3.5)	7	(3.0)
レパグリニド	10	(4.4)	10	(4.4)	8	(3.5)	7	(3.0)
スルホニル尿素	159	(69.4)	156	(68.1)	157	(68.3)	155	(67.4)
グリベンクラミド	55	(24.0)	54	(23.6)	57	(24.8)	55	(23.9)
グリクラジド	43	(18.8)	41	(17.9)	39	(17.0)	39	(17.0)
グリメピリド	56	(24.5)	56	(24.5)	54	(23.5)	54	(23.5)
グリビジド	5	(2.2)	5	(2.2)	7	(3.0)	7	(3.0)
チアゾリジンジオン	13	(5.7)	12	(5.2)	17	(7.4)	16	(7.0)
ピオグリタゾン	13	(5.7)	12	(5.2)	16	(7.0)	15	(6.5)
ロシグリタゾン					1	(0.4)	1	(0.4)
3 6 6 8 (2 6)								
ビグアナイド	205	(89.9)	205	(89.9)				
メトホルミン	205	(89.9)	205	(89.9)				
グリニド	14	(6.1)	13	(5.7)				
レパグリニド	14	(6.1)	13	(5.7)				
スルホニル尿素	136	(59.6)	136	(59.6)				
グリベンクラミド	51	(22.4)	50	(21.9)				
グリクラジド	37	(16.2)	37	(16.2)				
グリメピリド	44	(19.3)	44	(19.3)				
グリビジド	4	(1.8)	4	(1.8)				
グリブリド			1	(0.4)				
チアゾリジンジオン	17	(7.5)	17	(7.5)				
ピオグリタゾン	17	(7.5)	17	(7.5)				

I d e g - L y s B 2 9 (N ε - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン

I G l a r - インスリングルラルギン、

F F : 固定注射

試験の終了: 経過観察のための訪問を除く、被験体の最後の試験訪問

I G l a r (3 5 7 9 、 3 6 7 2 、 3 5 8 6 、 3 6 6 8) 及び S i t a (3 5 8 0)

被験体は、2つ以上のOADを使用する (be on) 場合がある

【 0 4 0 4 】

有効性の結果

H b A_{1c}

試験の終了時の H b A_{1c}、及びベースラインから試験の終了時まで H b A_{1c} の変化を、表 8 に示す。

【 0 4 0 5 】

様々な注射間隔を用いて与えられる L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンを、他の治療群と比較した場合の、治療対比 (treatment contrast) の信頼区間は、非劣性限界 (non-inferiority limit) 0 . 4 の範囲内であったが、これは、F D A によって許容される非劣性限界の範囲内である (Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics fo

10

20

30

40

50

r Treatment and Prevention, draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2008)。したがって、様々な注射間隔を用いて与えられるLysB29(N-ヘキサデカンジオイル- γ -Glutides(B30)ヒトインスリンの投与を受ける群は、ベースラインから治療の終了時までのHbA_{1c}の平均の変化に関して、他の2つの治療群と同様であった(表8及び表9)。

【0406】

【表8】

表8

26週間の治療の後の平均HbA_{1c}

	LysB29 (N-ヘキサデカンジオイル- γ -Glutides (B30) ヒトインスリン 1日1回 柔軟な注射 ²)	LysB29 (N-ヘキサデカンジオイル- γ -Glutides (B30) ヒトインスリン 1日1回 夕食とともに)	インスリングルルギン 1日1回 各日同じ時間
26週間の治療の後のHbA _{1c} (%) ¹	7.2	7.3	7.1
ベースラインからの平均の変化 (%ポイント) ¹	-1.28	-1.07	-1.26

¹算術平均。²柔軟な注射は、表5に規定されるようなものである。

【0407】

【表9】

表9

26週間の治療の後のHbA_{1c}のANOVA¹

	LysB29 (N-ヘキサデカンジオイル- γ -Glutides (B30) ヒトインスリン 1日1回 柔軟な注射 ²)
治療差 対インスリングルルギン 1日1回 各日同じ時間 (HbA _{1c} %ポイント [95%信頼区間])	0.04 [-0.12;0.20]
治療差対LysB29 (N-ヘキサデカンジオイル- γ -Glutides (B30) ヒトインスリン 1日1回 夕食とともに (HbA _{1c} %ポイント [95%信頼区間])	-0.13 [-0.29;0.03]

¹説明変数として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法、性別、領域、年齢、及びベースラインHbA_{1c}を用いる、ANOVAから得られた結果。²柔軟な注射は、表5に規定されるようなものである。

【0408】

低血糖

試験中に、重度の低血糖事象が、6つだけ報告された。表10を参照されたい。

【0409】

10

20

30

【表 10】

表 10
低血糖の概要

	L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 柔軟な注射 ⁵			インスリングルルギン 1 日 1 回 各日同じ時間			L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 夕食とともに		
低血糖のエピソード ¹	N ²	(%) ³	E ⁴	N	(%)	E	N	(%)	E
重度	1	(0.4)	2	2	(0.9)	2	2	(0.9)	2
症状が確認される	149	(64.8)	841	124	(54.9)	770	139	(60.7)	803
無症状	162	(70.4)	879	159	(70.4)	991	161	(70.3)	892
症状が推定される	20	(8.7)	30	15	(6.6)	29	18	(7.9)	32
相対的	27	(11.7)	53	24	(10.6)	35	26	(11.4)	78
分類不能	12	(5.2)	15	7	(3.1)	11	7	(3.1)	8

¹) 低血糖のエピソードは、以下のように定義される：重度 (Severe) = 低血糖のエピソードと関連する重度の中樞神経系の機能不全のために、別の者が、食物、グルカゴン又は静脈内グルコースを、被験体に投与する必要があった、低血糖のエピソード；症状が確認される (Documented Symptomatic) = 自覚症状及び 3.9 mmol/L 未満の血漿グルコース値を伴う、重度でないエピソード；無症状 (Asymptomatic) = 重度でないエピソード、及び 3.9 mmol/L 未満の血漿グルコース値、及び症状なし；症状が推定される (Probable Symptomatic) = 血漿グルコース値を伴わないが自覚症状を伴う、重度でないエピソード；相対的 (Relative) = 自覚症状及び 3.9 mmol/L 以上の血漿グルコース値を伴う、重度でないエピソード。²) N：被験体の数。³) %：被験体の割合。⁴) E：事象の数。⁵) 柔軟な注射は、表 5 に規定されるようなものである。

【0410】

インスリンの用量

【0411】

【表 11】

表 11
26 週間の治療の後の、インスリンの平均¹ 1 日用量

	L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 柔軟な注射 ²	L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 夕食とともに	インスリングルルギン 1 日 1 回 各日同じ時間
1 日用量 (U/k g)	0.55	0.52	0.52

¹) 算術平均。²) 柔軟な注射は、表 5 に規定されるようなものである。

【0412】

結論

長い作用期間、及びピークがなく安定な活性プロファイルを有する L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンを使用して、2 型糖尿病を有する被験体が、単独で又は O A D 治療と組み合わせて、様々な注射間隔を用いて施される 1 日 1 回の投与によって、十分に調節されることが、驚くべきことに見出された。

【0413】

O A D 及び / 又はインスリンによる治療に失敗している、2 型糖尿病を有する被験体において、メトホルミン及び / 又はスルホニル尿素及び / 又はピオグリタゾンと組み合わせて又は組み合わせずに、柔軟に (様々な注射間隔を用いて) 与えられる L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンによる 26 週間の治療が、夕食とともに与えられる L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについて観察されるものに対して、並びに、(認可表示に従って) 各日同じ時間に 1 日 1 回与えられるインスリングルルギンについて観

察される血糖制御及び低血糖のエピソードの発生率に対して、同等の（非劣性の）血糖制御及び同等の低血糖のエピソードの発生率をもたらした。

【0414】

臨床例3

様々な間隔を用いて1日1回投与される、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンの臨床効果の調査

主要な方法論的構成及び結果

本試験は、様々な注射間隔（柔軟な注射）を用いて、1日1回、1型糖尿病を有する被験体を治療するための、L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン（600nmol/mL）の実用可能性、有効性、安全性及び耐容性を評価するために、設計された。この治療は、ポーラスインスリン（A s p B 2 8 ヒトインスリン）の別々の注射と組み合わせた、基礎インスリン（L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン又はインスリン グラルギン）の投与からなるものであった。L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンによる様々な注射間隔（すなわち柔軟な注射）の実用可能性を、表12に示されるように、参加した被験体に、月曜日、水曜日及び金曜日の朝（起床と朝食との間）に注射させ、火曜日、木曜日、土曜日及び日曜日の晩（夕食と就寝時間との間）に注射させることによって、調査した。

【0415】

【表12】

表12

柔軟な注射についての投与計画

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日	日曜日
投与時間	朝 ¹⁾	晩 ²⁾	朝	晩	朝	晩	晩

¹⁾ 朝は、起床と朝食との間で定義される

²⁾ 晩は、夕食と就寝時間との間で定義される

【0416】

主目的

1型糖尿病を有する被験体において、全てA s p B 2 8 ヒトインスリンと組み合わせて、様々な注射間隔（柔軟な注射）を用いて1日1回与えられるL y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン、夕食とともに1日1回与えられるL y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン、又は（認可表示に従って）各日同じ時間に1日1回与えられるインスリン グラルギンによる26週間の治療の後の、H b A 1 c に関するグルコース制御を評価すること。

【0417】

材料及び方法

少なくとも12ヶ月間インスリンによって過去に治療された、1型糖尿病を有する被験体において、試験を行った。無作為化において、被験体は、全てA s p B 2 8 ヒトインスリンと組み合わせて、様々な注射間隔を用いて1日1回与えられる基礎インスリンL y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン、又は夕食とともに1日1回与えられるL y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン、又は（表示に従って）各日同じ時間に1日1回与えられるインスリン グラルギンに切り替えた。

【0418】

合計490名の、年齢56歳、平均糖尿病期間10.6年、平均BMI29.6kg/m²、平均FPG8.9mmol/L、及び平均HbA_{1c}8.4%の、1型糖尿病を有する被験体を、26週間の治療期間、様々な注射間隔を用いて1日1回与えられるL y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン（164名の被験体）、又は夕食とともに1日1回与えられるL y s B 2 9 (N - ヘキサ

デカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン (1 6 5 名の被験体) 、
又は表示に従って 1 日 1 回与えられるインスリングラルギン (1 6 1 名の被験体) の投与
を受けるように、無作為化した (1 : 1 : 1) 。

【 0 4 1 9 】

無作為化前の具体的なインスリン治療は、表 6 に見ることができる。研究インスリン製
品に対する無作為化前に使用されるインスリンの種類を、表 7 に示す。

【 0 4 2 0 】

有効性の結果

H b A_{1c}

試験の終了時の H b A_{1c}、及びベースラインから試験の終了時までの H b A_{1c} の変
化を、表 1 3 に示す。様々な注射間隔を用いて与えられる L y s B 2 9 (N - ヘキサデ
カンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンを、他の治療群と比較した
場合の、治療対比の信頼区間は、0 . 4 の非劣性限界の範囲内であった (表 1 4) 。

【 0 4 2 1 】

【表 1 3】

表 1 3
2 6 週間の治療の後の平均 H b A_{1c}

	L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 柔軟な注射 ²	L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 夕食とともに	インスリングラルギン 1 日 1 回 各日同じ時間
2 6 週間の治療の後の H b A _{1c} (%) ¹	7.31	7.30	7.14
ベースラインからの平均の変化 (% ポイント) ¹	-0.40	-0.41	-0.57

¹算術平均。²柔軟な注射は、表 5 に規定されるようなものである。

【 0 4 2 2 】

【表 1 4】

表 1 4
2 6 週間の治療の後の、H b A_{1c} の ANOVA¹

	L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 柔軟な注射 ²
治療差対インスリングラルギン 1 日 1 回 各日同じ時間 (H b A _{1c} %ポイント [95%信頼区間])	0.17 [0.04;0.30]
治療差対 L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 夕食とともに (H b A _{1c} %ポイント [95%信頼区間])	0.01 [-0.13;0.14]

¹) 説明変数として、治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法、性別、領域、年齢、及びベースライン H b A_{1c} を用
いる、ANOVA から得られた結果。²) 柔軟な注射は、表 5 に規定されるようなものである。

【 0 4 2 3 】

低血糖

表 1 5 は、試験中に報告された低血糖事象を示す。

【 0 4 2 4 】

【表 15】

表 15
低血糖の概要

	L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 柔軟な注射 ⁵			インスリン グラルギン 1 日 1 回 各日同じ時間			L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 夕食とともに		
低血糖のエピソード ¹	N ²	(%) ³	E ⁴	N	(%)	E	N	(%)	E
重度	17	(10.4)	25	16	(9.9)	37	21	(12.7)	28
症状が確認される	154	(93.9)	7471	153	(95.0)	7964	161	(97.6)	9467
無症状	134	(81.7)	3982	131	(81.4)	3978	139	(84.2)	3763
症状が推定される	26	(15.9)	64	24	(14.9)	124	28	(17.0)	171
相対的	9	(5.5)	36	7	(4.3)	11	10	(6.1)	20
分類不能	90	(54.9)	682	87	(54.0)	805	94	(57.0)	871

¹) 低血糖のエピソードは、以下のように定義される：重度＝低血糖のエピソードと関連する重度の中枢神経系の機能不全のために、別の者が、食物、グルカゴン又は静脈内グルコースを、被験体に投与する必要があった、低血糖のエピソード；症状が確認される＝自覚症状及び3.9 mmol/L未満の血漿グルコース値を伴う、重度でないエピソード；無症状＝重度でないエピソード、及び3.9 mmol/L未満の血漿グルコース値、及び症状なし；症状が推定される＝血漿グルコース値を伴わないが自覚症状を伴う、重度でないエピソード；相対的＝自覚症状及び3.9 mmol/L以上の血漿グルコース値を伴う、重度でないエピソード。²) N：被験体の数。³) %：被験体の割合。⁴) E：事象の数。⁵) 柔軟な注射は、表5に規定されるようなものである。

【0425】

インスリンの用量

【0426】

【表 16】

表 16
26週間の治療の後の、インスリンの平均¹1日用量

	L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 柔軟な注射 ²	インスリン グラルギン 1 日 1 回 各日同じ時間	L y s B 2 9 (N ε -ヘキサデカンジオイル-γ-G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン 1 日 1 回 夕食とともに
基礎インスリンの1日用量 (U/kg)	0.42	0.42	0.38
食事のインスリンの1日用量 (U/kg)	0.35	0.42	0.33

¹) 算術平均。²) 柔軟な注射は、表5に規定されるようなものである。

【0427】

結論

長い作用期間、及びピークがなく安定な活性プロファイルを有する L y s B 2 9 (N -ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンを使用して、ボラスインスリンと組み合わせて、様々な注射間隔を用いて施される1日1回の投与によって、1型糖尿病を有する被験体が、十分に調節されることが、驚くべきことに見出された。

【0428】

1型糖尿病を有する被験体において、A s p B 2 8 ヒトインスリンと組み合わせて、柔軟に（様々な注射間隔を用いて）与えられる L y s B 2 9 (N -ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンによる26週間の治療が、夕食とともに与えられる L y s B 2 9 (N -ヘキサデカンジオイル - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンについて観察されるものに対して、並びに、（認可表示に従って）各日同

じ時間に1日1回与えられるインスリングルギンについて観察される血糖制御及び低血糖のエピソードの発生率に対して、非劣性の血糖制御及び同等の低血糖のエピソードの発生率をもたらした。

【0429】

臨床例4

治療期間中日ごとに食事間で任意に変化させて、食事に関して投与される、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び Asp B 2 8 ヒトインスリンの同時配合された (co-formulated) 組合せ製品の臨床効果の調査

主要な方法論的構成及び結果

本試験は、種々の食事に対して Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び Asp B 2 8 ヒトインスリンの組合せ製品について注射時間を日ごとに任意に変化させて、食事に関して与えられる、1日1回、1型糖尿病を有する被験体を治療するための、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び Asp B 2 8 ヒトインスリン (600 nmol / mL) の組合せ製品の実用可能性、有効性、安全性及び耐容性を評価するために、設計された。この治療は、1型糖尿病を有する被験体における、1回の食事における Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び Asp B 2 8 ヒトインスリンの組合せ製品、並びにインスリンを必要とする残りの食事に関して与えられる Asp 2 8 ヒトインスリンの投与からなるものであった。

【0430】

主目的

1型糖尿病を有する被験体において、インスリンを必要とする残りの食事に対しては両方の治療群を Asp 2 8 ヒトインスリンと組み合わせて、選択された食事に関する Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び Asp B 2 8 ヒトインスリンの組合せ製品 (日ごとに食事を任意に変化させて)、又は1日1回与えられるインスリンデテミル (最適に制御されない場合、1日2回へと任意に最適化させて) による26週間の治療の後の、HbA_{1c}に関するグルコース制御を評価すること。

【0431】

材料及び方法

本試験に入る少なくとも1年前に HbA_{1c} が7%と10%との間にあると診断された、1型糖尿病を有する被験体において、試験を行った。無作為化において、被験体は、2つの基礎インスリン製品のいずれかに割り当てられた:

1. 任意の食事に対して1日1回 (日ごとに注射時間を変化させて) 与えられる Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び Asp B 2 8 ヒトインスリンの組合せ、又は

2. (表示に従って) 各日同じ時間に1日1回 (又は、1日2回) 与えられるインスリンデテミル。

両方の治療群が、残りの食事において、食事時のインスリンとして、Asp B 2 8 ヒトインスリンの投与を受けた。

【0432】

合計548名の、年齢41歳、平均糖尿病期間17年、平均BMI 26.4 kg / m²、平均FPG 10.5 mmol / L、及び平均HbA_{1c} 8.3%の、1型糖尿病を有する被験体を、26週間の治療期間、Lys B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - Glu) des (B 3 0) ヒトインスリン及び Asp B 2 8 ヒトインスリンの組合せに偏るように、無作為化した (2:1)。

【0433】

有効性の結果

HbA_{1c}

L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン及びA s p B 2 8 ヒトインスリンを、他の治療群と比較した場合の、治療対比の信頼区間は、0.4の非劣性限界の範囲内であった。したがって、2つの群は、ベースラインから治療の終了時までのH b A_{1c}の平均値の変化に関して、同様であった(統計解析:表17)。

【0434】

【表17】

表17

試験の終了時におけるH b A_{1c} (%) の、治療群間の治療差

	L y s B 2 9 (N ε - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン及びA s p B 2 8 ヒトインスリン
治療差 対インスリンデテミル ¹ (H b A _{1c} %ポイント [95%信頼区間])	-0.05 [-0.18;0.08]

¹⁾ 説明変数として、治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法、性別、領域、年齢、及びベースラインH b A_{1c}を用いる、ANOVAから得られた結果

【0435】

低血糖

低血糖のエピソードを、米国糖尿病協会の定義に従って、試験時に記録した。表18を参照されたい。

【0436】

【表18】

表18

低血糖の概要。無作為化は、2:1 (L y s B 2 9 (N ε - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン及びA s p B 2 8 ヒトインスリン : インスリンデテミル) であった。

	L y s B 2 9 (N ε - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン及びA s p B 2 8 ヒトインスリン			インスリンデテミル		
低血糖のエピソード ¹	N ²	(%) ³	E ⁴	N	(%)	E
重度	35	9.7	56	22	12.2	35
症状が確認される	319	88.1	9670	156	86.7	5126
無症状	270	74.6	4032	137	76.1	1804
症状が推定される	71	19.6	234	40	22.2	149
相対的	42	11.6	108	17	9.4	33
分類不能	105	29.0	395	50	27.8	241

¹⁾ 低血糖のエピソードは、以下のように定義される: 重度=低血糖のエピソードと関連する重度の中樞神経系の機能不全のために、別の者が、食物、グルカゴン又は静脈内グルコースを、被験体に投与する必要があった、低血糖のエピソード; 症状が確認される=自覚症状及び3.9 mmol/L未満の血漿グルコース値を伴う、重度でないエピソード; 無症状=重度でないエピソード、及び3.9 mmol/L未満の血漿グルコース値、及び症状なし; 症状が推定される=血漿グルコース値を伴わないが自覚症状を伴う、重度でないエピソード; 相対的=自覚症状及び3.9 mmol/L以上の血漿グルコース値を伴う、重度でないエピソード。 ²⁾ N: 被験体の数。 ³⁾ %: 被験体の割合。 ⁴⁾ E: 事象の数。

【0437】

インスリンの用量

【0438】

【表19】

表19

26週間の治療の後の、インスリンの平均¹総1日用量

	L y s B 2 9 (N ε - ヘキサデカンジオイル - γ - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン及びA s p B 2 8 ヒトインスリン + A s p B 2 8 ヒトインスリン	インスリンデテミル + A s p B 2 8 ヒトインスリン
1日用量 (U/kg)	0.86	1.00

¹⁾ 算術平均。

【 0 4 3 9 】

結論

組合せ製品の基礎成分である、長い作用期間、及びピークがなく安定な活性プロファイルを有する L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンが、組合せ製品の注射が施される食事を変化させたことの結果として、注射間隔を変化させた場合であっても、1日1回の投与によって、被験体を十分に調節することを可能とすることが、驚くべきことに見出された。

【 0 4 4 0 】

1 型糖尿病を有する被験体において、(日ごとに種々の食事に対して注射時間を任意に変化させて) 選択された食事に関して1日1回与えられる A s p B 2 8 ヒトインスリンと組み合わせた L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンによる26週間のインスリン治療が、表示に従って1日2回与えられるインスリンデテミルのものに対して、同等の(非劣性の)血糖制御をもたらした。両方の治療が、残りの食事について A s p B 2 8 ヒトインスリンと組み合わせられた。L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリンの組合せは、インスリンデテミルについて観察されるものと比較して、より低いインスリン使用、及び低血糖のエピソードのより低い発生率をもたらした。

10

【 0 4 4 1 】

臨床研究 - 臨床例 5

最大の食事で投与される I D e g A s p (L y s B 2 9 (N - ヘキサデカンジオイル - - G l u) d e s (B 3 0) ヒトインスリン及び A s p B 2 8 ヒトインスリン) の臨床効果の調査

20

導入

この詳細な臨床研究において、I D e g A s p (インスリンデグルデク/インスリンアスパルト) が、1日の最大の食事で、2型糖尿病を有する患者に、投与される。本明細書において提示される結果は、無作為化対照第3相試験から得られる。本明細書における議論は、実際の測定に基づく。しかしながら、幾つかの箇所においては、我々は、推定された割合(例えば、好適な統計モデルから得られるもの)について議論する。

【 0 4 4 2 】

アナリシス・セットの定義

30

以下のアナリシス・セットが、I C H - E 9 ガイダンスに従って定義される：

- フル・アナリシス・セット (F A S) : これは、全ての無作為化される被験体を含むものであった。例外的な場合として、F A S 由来の被験体が除外される場合があった。そのような場合には、当該除外は、説明され、文書化されるものとした。F A S の統計的評価は、治療意図 (intention-to-treat) の原則に従う必要があり、被験体は、「無作為化される通りに」評価に寄与するものとした。

- パー・プロトコル (P P) アナリシス・セット : これは、一次エンドポイントに影響を及ぼした可能性があるいかなる重要なプロトコル違反をも伴わない被験体を含むものであった。さらに、被験体は、12週間を超えて、調査製品又はその比較品 (comparator) に曝露されていなければならない、一次エンドポイントを得るために必要な有効な (valid) 評価を有するものとした。P P セットにおける被験体は、「処理される通りに」評価に寄与するものとした。

40

- 安全性・アナリシス・セット : これは、調査製品又はその比較品の少なくとも1つの投与を受けた全ての被験体を含むものであった。安全性セットにおける被験体は、「処理される通りに」評価に寄与するものとした。

【 0 4 4 3 】

経過観察が行われず、無作為化後の調査製品又はその比較品の曝露情報が入手可能でない無作為化された被験体は、曝露されていないものとして取り扱われるものとした。全ての O A D が、非調査製品とみなされた。

【 0 4 4 4 】

50

統計解析のためにデータを公表する前に、全データのブラインドでのレビューが、結果に影響を及ぼした潜在的な可能性があるプロトコル偏差を特定するために、行われるものとした。このレビューは、被験体がどの試験製品に割り当てられたかを明らかにすることなく、行われるものとした。試験製品のブラインディングは、統計解析のためにデータが公表されるまで、アナリシス・セットの定義に関与する全員について維持されるものとした。さらに、極値及び外れ値 (outliers) は、偽無作為化 (fake randomisation) を使用して、ICH - E930 によるプログラミング及びデータレビュー時に、統計学者によって、特定されるものとした。

【0445】

12週間未満試験製品に曝露され、無作為化後にHbA_{1c}の有効な評価を有しない被験体は、試験における選択基準に違反した被験体であるとして、PP分析から除外された。統計解析からいずれかの被験体又は観察結果を除外する決定は、研究群のブラインド化されたメンバーの連帯責任であった。除外される被験体又は観察結果及びそれらの除外の理由は、データベース公表の前に、文書化され、全関係者 (parties) によって署名されるものとした。文書化されたものは、残りの試験に係る文書化されたものとともに、保存されるものとした。

【0446】

統計解析

一次エンドポイント

一次エンドポイントは、26週間の治療の後の、HbA_{1c}のベースラインからの変化 (%) であった。

【0447】

統計解析

26週間の治療の後の、HbA_{1c}のベースラインからの変化を、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数 (covariates) として年齢及びベースラインHbA_{1c}を用いる分散分析 (ANOVA) 法を使用して、分析した。スクリーニング時の抗糖尿病療法は、以下の2つのレベルを有する因子であった：1. SU及び/又はグリニド、並びに2. 他。

【0448】

モデルは、同時に全データ (全ての治療群) にフィッティングさせられるものとした。また、このモデルから、関連する治療差が、推定されるものとした。

【0449】

両側95%CIの上限が0.4%以下である場合、非劣性が確認されたとみなされ、又は、 $H_0: D > 0.4\%$ 対 $H_A: D \leq 0.4\%$ の片側検定に関するp値が2.5%以下である場合、同等とした (ここで、Dは平均治療差 (調査製品 - 比較品) である)。

【0450】

非劣性が確認された場合、比較品に対する調査製品の優位性が、調査されるものとした。FASを使用して算出される両側95%CIの上限が0%未満である場合、優位性が確認されたとみなされた。ここではPP分析は、支持的なものとみなされた。

【0451】

感度分析

以下の感度分析が、FASのみを使用して、行われるものとした。

【0452】

スケジューリングされた測定時間での無作為化後における入手可能な全ての観察されたHbA_{1c}の測定値も、非構造化残存共分散行列 (unstructured residual covariance matrix) (可能であれば) を使用する線形混合モデルにおいて、分析されるものとした。このアプローチは、Rubin (1976 Biometrika vol 63(3) pp 581-592) によって規定される分類に従ってデータが無作為に失われていくという仮定に基づく。結果が、失われたデータを取り扱うためのLOCF法の結果と比較された。無作為アプローチでの喪失とLO

10

20

30

40

50

C Fアプローチでの喪失との間の治療差に関する任意の顕著な差異が、C T Rにおいてコメントされるものとした。

【 0 4 5 3 】

ベースラインからのH b A_{1c}の変化も、固定因子として治療のみを、及び共変数としてベースラインH b A_{1c}を用いるモデルを使用して、分析し、固定因子及び共変数の包含/除外に対する結果の感度を評価した。

【 0 4 5 4 】

確認用 (Confirmatory) 二次エンドポイント

一次エンドポイントについて非劣性が確認された場合、多数の確認用二次エンドポイントが、比較品に対する調査製品の優位性を確認するために、試験されるものとした。

10

【 0 4 5 5 】

確認用二次エンドポイントが、優位性についての試験の方向性ととも、以下に示される。エンドポイントの順序が、試験順序を規定した。

1 . 26週間の治療の後の、ディナー時の (S M P Gによって測定されるような、ディナーの開始の90分後の)、食事のP Gインクリメント

- 治療差 (調査製品 - 比較品) についての95% C Iが、完全に0未満である場合、優位性が確認されたとみなされた。

2 . 低血糖のエピソードを有しないレスポonder (少なくとも12週間曝露された被験体のみを含み、試験終了時にH b A_{1c} < 7.0%、及び、最後の12週間の治療の間、重度又は軽度 (minor) のエピソードを有しない)

20

- オッズ比 (調査製品 / 比較品) についての95% C Iが、完全に1を上回る場合、優位性が確認されたとみなされた。

3 . 治療によって発生した夜間 (00:01 ~ 05:59 a.m.) の重度又は軽度の低血糖のエピソードの数

- 相対リスク (調査製品 / 比較品) についての95% C Iが、完全に1未満である場合、優位性が確認されたとみなされた。

30

4 . 26週間の治療の後の、体重のベースラインからの変化

- 治療差 (調査製品 - 比較品) についての95% C Iが、完全に0未満である場合、優位性が確認されたとみなされた。

【 0 4 5 6 】

ディナー時の、食事の血漿グルコースインクリメント

1日のディナー (インスリンが注射される) 時の、食事のP Gインクリメントを、ディナーの前及びディナーの90分後に入手可能なP G値の間の差異として、9点S M P Gプロファイルから導いた。

【 0 4 5 7 】

26週間の治療の後のエンドポイントを、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースラインでのP Gインクリメントを用いるA N O V A法を使用して、分析した。

40

【 0 4 5 8 】

低血糖のエピソードを有しないレスポonder

低血糖のエピソードを有しないレスポonderは、被験体が、最後の12週間の治療の間、治療によって発生した重度又は軽度の低血糖のエピソードを伴うことなく、試験終了時にA D AのH b A_{1c} 標的 (H b A_{1c} < 7%) を満たしたかどうかに基づいて規定される二分エンドポイント (レスポonder / 非レスポonder) である。重度の低血糖のエピソードは、A D Aの分類に従って規定され、軽度の低血糖のエピソード (P G < 3.1 mmol / L) は、さらなる群である。低血糖のエピソードは、エピソードの開始が、無作為

50

化された治療への曝露の初日以後で且つ無作為化された治療の最後の日の7日後までである場合、治療によって発生したと定義される。エンドポイントは、少なくとも12週間調査製品又はその比較品に曝露された被験体のみに対して規定された。

【0459】

レスポonder分析は、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースラインHbA_{1c}を使用するロジスティック回帰モデルに基づくものであった。

【0460】

夜間の治療によって発生した重度又は軽度の低血糖のエピソードの数

この計測エンドポイントは、治療によって発生した夜間の重度及び軽度の低血糖のエピソードの合計と定義される。00:01及び05:59 a.m.の間(両端を含む)の開始時間を有するいずれかのエピソードを、「夜間の」とみなすものとした。

10

【0461】

夜間の低血糖のエピソードの数を、対数リンク関数(log-link function)及びオフセットとして(as offset)低血糖のエピソードが治療によって発生したとみなされる期間の対数を用いる、負の二項回帰モデルを使用して、分析した。このモデルは、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢を含むものであった。

【0462】

体重のベースラインからの変化

20

26週間の治療の後の、体重のベースラインからの変化を、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースライン体重を用いるANOVA法を使用して、分析した。

【0463】

支持的(Supportive)二次エンドポイント

HbA_{1c}レスポonderエンドポイント

二分エンドポイント(レスポonder/非レスポonder)を、被験体が、特定の標的、例えば少なくともADAのHbA_{1c}標的(HbA_{1c}<7%)を満たしたかどうかに基づいて規定した。標的の別の例は、国際糖尿病連合のHbA_{1c}標的(HbA_{1c}≤6.5%)である。

30

【0464】

さらなる二分エンドポイントを、試験の終了時におけるこれらの治療標的が、重度のエピソードのみを、並びに重度及び軽度のエピソードをともに考慮して、最後の12週間の治療において、低血糖のエピソードを伴うことなく達成されたかどうかに基づいて規定した。エンドポイントは、少なくとも12週間曝露された被験体のみに対して規定した。

【0465】

レスポonderエンドポイントを、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースラインHbA_{1c}を使用するロジスティック回帰モデルに基づいて、別々に分析した。

【0466】

40

空腹時血漿グルコース

FPGのベースラインからの変化を、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースラインFPGを用いるANOVA法を使用して、分析した。

【0467】

自己測定血漿グルコース

自己測定血漿グルコースを、インスリンの用量の調整に対して使用される9点SMPGプロファイル及び1点SMPGプロファイルに関して、測定した。

【0468】

9点プロファイル(SMPG)

50

9点プロファイル (SMPG) は、朝食、昼食及び主要な夕食の前及びそれらの開始の90分後における測定、就寝時間の前、4 a . m .、及び翌日の朝食の前における測定を含むものであった。

【0469】

9点 (SMPG) プロファイル由来のエンドポイントは、以下であった：

- 9点プロファイル (SMPG)
- 9点プロファイル (SMPG) の平均値
- 9点プロファイル (SMPG) の変動
- 食事のPGインクリメント
- 夜間のSMPG測定の間の変化。

10

【0470】

9点プロファイル (SMPG) の平均値は、測定時間によって除算されたプロファイル下面積と定義され、台形法を使用して、算出される。9点プロファイル (SMPG) の変動は、

【数1】

$$\frac{1}{T} \int_0^T |PG(t) - \overline{PG}| dt$$

(式中、T、PG (t) 及び

20

【数2】

$$\overline{PG}$$

は、それぞれ、プロファイルの長さ、時間 t でのPG値、及びプロファイルの平均値を表す) と定義される。

【0471】

各食事に対する食事のPGインクリメントを、食事の90分後及び食事の前に入手可能なPG値の間の差異として、9点プロファイル (SMPG) から導いた。全ての食事にわたっての、食事のPGインクリメントの平均値を、全ての入手可能な食事インクリメントの平均値として導いた。

30

【0472】

夜間のPGの間の変化を、就寝時間の前、4 a . m . 及び翌日の朝食の前に入手可能なPG値の間の差異：(4 a . m . のPG値 - 就寝時間の前のPG値)、(朝食の前のPG値 - 就寝時間の前のPG値) 及び(朝食の前のPG値 - 4 a . m . のPG値) を考慮することによって評価した。

【0473】

混合効果モデルを、9点プロファイル (SMPG) データにフィッティングさせた。このモデルは、固定因子として治療、時間、治療及び時間の間の相互作用、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、共変数として年齢を、並びに無作為効果として被験体を含むものであった。このモデルから、治療による平均プロファイル及び関連する治療差を推定及び調査した。

40

【0474】

9点プロファイル (SMPG) の平均値及び変動、食事のPGインクリメント、並びに夜間のPGエンドポイントを、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢及び関連するベースライン値を用いるANOVA法を使用して、別々に分析した。9点プロファイル (SMPG) の変動を、分析の前に、対数的に変換した。

【0475】

安全性エンドポイント

以下の安全性エンドポイントが、評価されるものとした：

50

A E

実験評価

臨床評価。

【0476】

低血糖のエピソード

低血糖のエピソードは、試験全体を通じて、被験体によって、彼らの試験日記に記録されるものとした。収集された情報は、エピソードを治療する前のP G、及び被験体が自分自身を治療することができるかどうかを含むものとした。最後の食事及び用量に関する情報も、収集されるものとした。この情報を使用して、A D Aの定義に従ってエピソードを分類した（重度、症状が確認される、無症状、症状が推定される、及び相対的）。

10

【0477】

低血糖のエピソードは、エピソードの開始が、無作為化された治療への曝露の初日以後で且つ無作為化された治療の最後の日の7日後までである場合、治療によって発生したと定義されるものとした。

【0478】

治療によって発生した低血糖のエピソードの要約を、以下を示すことによって、作成した：

少なくとも1つのエピソードを伴う被験体の数

少なくとも1つのエピソードを伴う被験体の割合

エピソードの数、及び100 P Y E当たりのエピソードの割合

20

重症度による別々の要約：

- 全てのエピソード

- A D Aの定義及びさらなる小分類の両方を使用する、夜間のエピソード。

【0479】

夜間の期間は、00：01及び05：59 a . m .（両端を含む）の間の期間とみなされた。この期間中に開始時間を有する低血糖のエピソードを、「夜間の」とみなすものとした。

【0480】

低血糖のエピソードの数を、対数リンク関数及びオフセットとして低血糖のエピソードが治療によって発生したとみなされる期間の対数を用いる、負の二項回帰モデルを使用して、分析した。このモデルは、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法及び性別を、並びに共変数として年齢を含むものとした。データが許容する範囲内で、別々の分析が、全てのエピソード及び夜間のエピソードを別々に考慮して、重度のエピソード及び重度又は軽度のエピソードについて、行われるものとした。

30

【0481】

さらなる試験情報

以下の表形式の情報は、実施された特定の試験についてのさらなる情報を示す。

【0482】

【表 2 0】

表 2 0
治療計画

	I D e g A s p	I G l a r
頻度	OD	OD
注射時間	最大の食事 ³	表示に従って ¹
開始用量	1 0 U	1 0 U
器具	F l e x p e n (登録商標)	S o l o s t a r (登録商標)
さらなる抗糖尿病療法	2 つ以下の O A D ²	2 つ以下の O A D ²

1) 朝食の前に、又は就寝時間の前に (1 日 1 回、毎日同じ時間に)

2) S U / グリニド及び D P P - I V 阻害剤は、無作為化時に中断された

3) 被験体は、無作為化の時に、注射時間を選ぶ

10

20

【 0 4 8 3 】

【表 2 1】

表 2 1
主要な採用基準

診断	2 型糖尿病	≥ 6 ヶ月間
日常のインスリン使用	インスリンナイーブ	
過去の治療	1 つ又は複数の O A D	≥ 3 ヶ月間
H b A _{1c}	7 ~ 1 0 %	
ボディ・マス・インデックス	≤ 3 5 k g / m ²	
年齢	≥ 2 0 年	

30

【 0 4 8 4 】

【表 2 2】

表 2 2
ベースライン情報
被験体の特徴

	I D e g A s p	I G l a r	計
# F A S	1 4 7	1 4 9	2 9 6
性別 (男性の%)	6 1	6 6	6 4
年齢* (歳)	6 0	6 1	6 1
糖尿病の期間* (年)	1 1	1 2	1 2
体重* (k g)	6 6	6 6	6 6
B M I * (k g / m ²)	2 5 . 2	2 5 . 0	2 5 . 1
H b A _{1c} * (%)	8 . 3	8 . 5	8 . 4
F P G セントラル・ラボ (Central Lab.) * (m m o l / l)	9 . 0	9 . 1	9 . 0

*) 算術平均

【 0 4 8 5 】

【表 2 3】

表 2 3
スクリーニング時のOAD
被験体の数

	I D e g A s p	I G l a r	計
メトホルミン ¹	8	5	1 3
S U / グリニド ¹	2 1	1 6	3 7
メトホルミン + S U / グリニド ²	3 0	3 5	6 5
他	8 8	9 3	1 8 1

¹単剤療法 ²2つのOAD
併用医薬のリストから導かれた数

【 0 4 8 6 】

10

20

30

40

【表 2 4】

表 2 4

スクリーニング時の抗糖尿病療法：SU／グリニド又は他による階層化 (Stratification)
被験体の数

	I D e g A s p	I G l a r	計
SU及び／又はグリニド	1 2 5	1 2 5	2 5 0
他	2 2	2 4	4 6

10

階層化は、治療群における均等な分布のために使用される
併用医薬のリストから導かれた数

【 0 4 8 7】

試験の実施

【 0 4 8 8】

【表 2 5】

20

表 2 5

被験体の配置 (Disposition)

被験体の数

	I D e g A s p	I G l a r	計
無作為化	1 4 7	1 4 9	2 9 6 (100%)
曝露	1 4 7	1 4 9	2 9 6 (100%)
完了*	1 3 7	1 3 7	2 7 4 (92.6%)

*) 完了：最後のスケジュール内の治療訪問が行われた

30

【 0 4 8 9】

アナリシス・セットにおける被験体の数

【 0 4 9 0】

【表 2 6】

表 2 6

被験体の数

	I D e g A s p	I G l a r	計
FAS	1 4 7	1 4 9	2 9 6
PPアナリシス・セット	1 4 1	1 4 0	2 8 1
安全性セット	1 4 7	1 4 9	2 9 6

40

FAS：フル・アナリシス・セット

PP：パー・プロトコル

50

【 0 4 9 1 】

【表 2 7】

表 2 7

試験インスリンへの曝露

	I D e g A s p	I G l a r	計
曝露された被験体の数	1 4 7	1 4 9	2 9 6
曝露の患者年 (Patient Years of Exposure)	7 0 . 0	7 0 . 2	1 4 0 . 2

10

【 0 4 9 2 】

臨床例 5 に関する結果

実施例 5 に関する結果が、添付の図面に示される。結果は、本明細書においてさらに議論される。

【 0 4 9 3 】

H b A_{1c} - 一次エンドポイント

この試験の主目的は、26 週間の治療の後の H b A_{1c} のベースラインからの変化に関する、血糖 (glycaemia) の制御における I D e g A s p の有効性を確認することであった。I D e g A s p は、I G l a r と比較して、研究集団において、より大きな程度で、血糖制御を改善した。平均 H b A_{1c} は、両方の治療群において、試験全体を通じて、減少した。図 1 及び 2 に示される結果、特に図 1 に示される結果を参照されたい。

20

【 0 4 9 4 】

26 週間の治療の後に、平均 H b A_{1c} の観察結果は、I D e g A s p を用いた場合 7 . 0 % であり、I G l a r を用いた場合 7 . 3 % であった。ベースラインから試験の終了時までの平均の変化の観察結果は、I D e g A s p 群及び I G l a r 群において、それぞれ、- 1 . 3 5 % ポイント及び - 1 . 2 2 % ポイントであった。

【 0 4 9 5 】

I D e g A s p は、血糖制御を有効に改善し (I G l a r に対して非劣性)、その後の試験によって、H b A_{1c} を低下させることにおける、I G l a r に対する優位性が確認された。推定治療差についての 9 5 % C I の上限が < 0 であったため、非劣性及び優位性の両方が、確認された。

30

【 0 4 9 6 】

26 週間の治療の後に、H b A_{1c} の推定平均低減は、I D e g A s p を用いた場合 - 1 . 6 1 % ポイントであり、I G l a r を用いた場合 - 1 . 3 3 % ポイントであり、推定平均差異 (I D e g A s p - I G l a r) は、- 0 . 2 8 % ポイント [- 0 . 4 6 ; - 0 . 1 0] 9 5 % C I であった。表 2 8 を参照されたい。

【 0 4 9 7 】

【表 2 8】

表 2 8

2 6 週間の治療の後の、HbA_{1c} (%) — 一次統計解析 — フル・アナリシス・セット

	FAS	N	推定値 (Estimate)	SE	95% CI
HbA _{1c} (%)					
LS平均					
IDegAsp OD	147	147	6.81	0.08	
IGlar OD	149	149	7.09	0.08	
ベースラインからの変化					
LS平均					
IDegAsp OD	147	147	-1.61	0.08	
IGlar OD	149	149	-1.33	0.08	
治療対比					
IDegAsp OD - IGlar OD			-0.28		[-0.46 ; -0.10]

N=分析に寄与する被験体の数、CI=信頼区間、

SE=平均値の標準誤差

2 6 週間の治療の後の、応答及び応答のベースラインからの変化は、固定効果として治療、スクリーニング時の抗糖尿病治療及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースライン応答を用いるANOVA法を使用して、分析される。失われたデータは、先に行われた最後の観察結果を使用して、帰属させる (imputed)。

【0 4 9 8】

一次有効性分析は、FAS及びPPアナリシス・セットの両方に基づくものであり、ここでPP分析は、支持的な証拠とみなされた。PPアナリシス・セットを使用する分析の結果は、一次分析から得られる結果を支持した。表29を参照されたい。

【0 4 9 9】

一次分析の結果は、1つが共変数としてベースラインでのHbA_{1c}のみを含む単純なモデルに基づき、1つが、繰り返し測定モデルに基づく、2つのさらなる感度分析によっても支持された。

【0 5 0 0】

【表 2 9】

表 2 9

2 6 週間の治療の後の、HbA_{1c} (%) — 統計的感度分析 — PPアナリシス・セット

	PP	N	推定値	SE	95% CI
HbA _{1c} (%)					
LS平均					
IDegAsp OD	141	141	6.70	0.07	
IGlar OD	140	140	6.95	0.07	
ベースラインからの変化					
LS平均					
IDegAsp OD	141	141	-1.71	0.07	
IGlar OD	140	140	-1.46	0.07	
治療対比					
IDegAsp OD - IGlar OD			-0.25		[-0.41 ; -0.10]

N=分析に寄与する被験体の数、CI=信頼区間、

SE=平均値の標準誤差

2 6 週間の治療の後の、応答及び応答のベースラインからの変化は、固定効果として治療、スクリーニング時の抗糖尿病治療及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースライン応答を用いるANOVA法を使用して、分析される。失われたデータは、先に行われた最後の観察結果を使用して、帰属させる。

【0 5 0 1】

HbA_{1c} についてのレスポンド

試験の終了時に、HbA_{1c} < 7.0%というADAの標的を達成する被験体の割合の観察結果は、IDegAspを用いた場合58.5%であり、IGlarを用いた場合40.3%であった(表30を参照されたい)。< 7.0%というHbA_{1c} 標的を達成するレスポンドの割合の観察結果は、数値として、全ての時点(第12週、第16週及び第26週)で、IGlar群と比較して、IDegAsp群において、より高かった。

【 0 5 0 2 】

HbA_{1c} 6.5%というより厳しいIDFの標的を達成する被験体の割合の観察結果は、IDegAspで治療された被験体の33.3%、及びIGlarで治療された被験体の19.5%であった。表30を参照されたい。

【 0 5 0 3 】

【表30】

表30

試験終了時における、HbA_{1c}についてのレスポnder — 要約 — フル・アナリシス・セット

	IDegAsp OD N (%)	IGlar OD N (%)	計 N (%)
被験体の数	147	149	296
HbA _{1c} <7.0% (ADA)			
訪問28 (第26週) (LOCF)			
N	147 (100.0)	149 (100.0)	296 (100.0)
達成 (Yes)	86 (58.5)	60 (40.3)	146 (49.3)
達成せず (No)	61 (41.5)	89 (59.7)	150 (50.7)
HbA _{1c} ≤6.5% (IDF)			
訪問28 (第26週) (LOCF)			
N	147 (100.0)	149 (100.0)	296 (100.0)
達成 (Yes)	49 (33.3)	29 (19.5)	78 (26.4)
達成せず (No)	98 (66.7)	120 (80.5)	218 (73.6)

N=被験体の数

【 0 5 0 4 】

HbA_{1c} <7%という標的を達成することの推定オッズは、IGlarを用いた場合よりも、IDegAspを用いた場合、およそ2倍高かった(推定治療オッズ比(IDegAsp/IGlar)は、2.10[1.26;3.52]95%CIであった)。表31を参照されたい。オッズ比(IDegAsp/IGlar)についての95%CIは1を含まなかったため、この差異は、統計的に有意であった。表31を参照されたい。

【 0 5 0 5 】

【表31】

表31

試験終了時における、HbA_{1c}についてのレスポnder — 統計解析 — フル・アナリシス・セット

	FAS	N	推定値	95% CI
HbA _{1c} <7.0%				
LS平均、オッズ				
IDegAsp OD	147	147	2.38	
IGlar OD	149	149	1.13	
治療オッズ比				
IDegAsp OD / IGlar OD			2.10	[1.26 ; 3.52]
HbA _{1c} ≤6.5%				
LS平均、オッズ				
IDegAsp OD	147	147	0.84	
IGlar OD	149	149	0.38	
治療オッズ比				
IDegAsp OD / IGlar OD			2.20	[1.20 ; 4.02]

N=分析に寄与する被験体の数、CI=信頼区間

二元(binary)エンドポイントは、ロジットリンク(logit link)を使用するロジスティック回帰モデルにおいて、分析される。

このモデルは、固定効果として治療、スクリーニング時の抗糖尿病治療及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースラインHbA_{1c}を含む。

失われたデータは、先に行われた最後の観察結果を使用して、帰属させる。

試験の終了:経過観察のための訪問を除く、被験体の最後の試験訪問の終了。

【 0 5 0 6 】

これと一致して、推定オッズ比(IDegAsp/IGlarオッズ比:2.20[1.20;4.02]95%CI)についての95%CIの下限が>1であったため、試験

の終了時における、 HbA_{1c} 6.5%という標的を達成することの推定オッズも、 $IGlar$ を用いた場合よりも、 $IDegAsp$ を用いた場合、およそ2倍高かった。表31を参照されたい。

【0507】

低血糖を伴うことなく HbA_{1c} 標的を達成する被験体

全体として、 $IGlar$ で治療された被験体(25.0%)よりも数値として高い割合の、 $IDegAsp$ で治療された被験体(43.3%)が、最後の12週間の治療の間、確認低血糖のエピソードを伴うことなく、 HbA_{1c} 標的<7%を達成した。表32を参照されたい。

【0508】

10

【表32】

表32

試験終了時における、低血糖を伴わない、 HbA_{1c} についてのレスポンドー — 要約 — フル・アナリシス・セット

	IDegAsp OD N (%)	IGlar OD N (%)	計 N (%)
被験体の数	147	149	296
HbA_{1c} <7.0% (確認低血糖を伴わない)			
訪問28 (第26週) (LOCF)			
N	141 (100.0)	140 (100.0)	281 (100.0)
達成 (Yes)	61 (43.3)	35 (25.0)	96 (34.2)
達成せず (No)	80 (56.7)	105 (75.0)	185 (65.8)
HbA_{1c} ≤6.5% (確認低血糖を伴わない)			
訪問28 (第26週) (LOCF)			
N	141 (100.0)	140 (100.0)	281 (100.0)
達成 (Yes)	36 (25.5)	22 (15.7)	58 (20.6)
達成せず (No)	105 (74.5)	118 (84.3)	223 (79.4)

20

N=被験体の数

低血糖を伴わない、 HbA_{1c} についてのレスポンドー：最後の12週間の治療の間、治療によって発生した低血糖を伴うことなく、試験の終了時において、 HbA_{1c} 標的を満たす被験体。エンドポイントは、少なくとも12治療週間、曝露された被験体のみに対して規定される。試験の終了：経過観察のための訪問を除く、被験体の最後の試験訪問の終了。確認低血糖：自分自身を治療することができない、及び/又は、 $PG < 3.1 \text{ mmol/L}$ (56 mg/dL)の記録を有する被験体

30

【0509】

確認低血糖のエピソードを伴うことなく、試験の終了時において HbA_{1c} <7%を達成する被験体の割合を、確認用二次エンドポイントと特定した。

【0510】

推定オッズ比($IDegAsp / IGlar$)についての95%CIの下限が>1であったため、統計解析によって、確認低血糖のエピソードを伴うことなく、 HbA_{1c} <7%を達成する被験体の割合がより高いという点で、 $IDegAsp$ が、 $IGlar$ よりも優れていることが確認された。この標的を達成することの推定オッズは、 $IGlar$ と比較して、 $IDegAsp$ を用いた場合、およそ2倍高かった(オッズ比2.21[1.25; 3.92]_{95%CI})。表33を参照されたい。

40

【0511】

【表 3 3】

表 3 3

確認低血糖を伴わない、試験終了時における、 $HbA_{1c} < 7.0\%$ — 確認用統計解析 — フル・アナリシス・セット

	FAS	N	推定値	95% CI
HbA _{1c} < 7.0% (確認低血糖を伴わない)				
LS平均、オッズ				
IDegAsp OD	147	141	1.09	
IGlar OD	149	140	0.49	
治療オッズ比				
IDegAsp OD / IGlar OD			2.21	[1.25 ; 3.92]

N=分析に寄与する被験体の数、CI=信頼区間。エンドポイントは、固定効果として治療、スクリーニング時の抗糖尿病治療及び性別を、並びに共変数として年齢及びベースラインHbA_{1c}を含む、ロジットリンクを使用するロジスティック回帰モデルにおいて、分析される。失われたデータは、LOCFを使用して、帰属させる。HbA_{1c} < 7.0% (低血糖を伴わない) : 最後の12週間の治療の間、又は最後の無作為化された治療から7日間以内、低血糖を伴うことなくHbA_{1c}標的を満たす、少なくとも12週間曝露された被験体。試験の終了: 経過観察のための訪問を除く、被験体の最後の試験訪問の終了。確認低血糖: 自分自身を治療することができない、及び/又はPG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL) の記録を有する被験体。

10

【0 5 1 2】

確認低血糖のエピソードを伴うことなく、より厳しい標的HbA_{1c} 6.5%を達成することの推定オッズ (IDegAsp / IGlar) は、1.78 [0.90 ; 3.51]_{95% CI}であった。推定オッズ比 (IDegAsp / IGlar) についての95% CIが、1を含んでいたため、統計的有意差は、治療群の間で観察されなかった。

20

【0 5 1 3】

予め計画される統計解析によると、重度の低血糖を伴うことなく、標的HbA_{1c} < 7%又はHbA_{1c} 6.5%を達成する被験体の割合が行われた。この試験について報告される重度の低血糖のエピソードは存在しなかった。

【0 5 1 4】

第26週におけるHbA_{1c}についての以下の一次統計解析によって、本発明の組合せの優位性が確認される。

【0 5 1 5】

【表 3 4】

表 3 4

アナリシス・セット	推定差
	[CI95%]
FAS	-0.28 [-0.46; -0.10]

30

【0 5 1 6】

表 3 4 は、表 2 8 から抽出されたデータを含む。

【0 5 1 7】

臨床例 5 の要約

この実施例においては、IDegAspが、経口薬剤では十分に制御されない、2型糖尿病を有する患者に、投与される。本明細書において提示される結果は、無作為化対照第3相試験から得られる。

【0 5 1 8】

背景及び目的

インスリンデグludec (IDeg) は、皮下注射されると超長時間にわたり且つ一貫性のある (consistent) グルコース低下効果をもたらす、可溶性マルチヘキサマーを形成する、新たな基礎インスリンである。インスリンデグludec / インスリンアスパルト (IDegAsp) は、食事時間及び基礎インスリンカバレッジの両方をもたらす、IDeg (

40

50

70%)及びインスリンアスパルト(30%)の可溶性同時配合物である。我々は、第3相26週間非盲検標的指向治療試験において、経口抗糖尿病薬(OAD)では十分に制御されない2型糖尿病を有するインスリンナীবな成人における、IDegAspの有効性及び安全性を調査した。

【0519】

材料及び方法

参加者(平均:60.5歳;HbA_{1c} 8.4%;空腹時血漿グルコース[FPG] 9.0mmol/L;BMI 25.1kg/m²;糖尿病期間 11.7年)が、両方とも最大で2つのOAD(スルホニル尿素、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、及びグリニドを除く)を伴う/伴わない、IDegAsp(n=147)又はインスリングル

10

【0520】

IDegAspは、各参加者の自由裁量で(及び試験全体を通じて維持されて)、1日の最大の食事の前に、注射された。IGlarは、表示に従って、各日同じ時間に注射された。両方のインスリンが、FPG<5mmol/Lへと滴定された。

【0521】

結果

26週間後に、平均HbA_{1c}は、IDegAspを用いた場合7.0%であり、IGlarを用いた場合7.3%であった。

【0522】

20

ベースラインから試験の終了時までのHbA_{1c}の変化の分析が、IDegAspが、IGlarよりも優れていることを実証した(推定治療差(ETD)IDegAsp-IGlar:-0.28%ポイント[-0.46;-0.10]_{95%CI}、p<0.001)

。試験終了時に、IGlarを用いた場合(40.3%)に対して、IDegAspを用いた場合(58.5%)、より大きい割合の被験体が、HbA_{1c}<7.0%を達成した。平均FPGは、IDegAsp及びIGlarで類似していた(5.7対5.6mmol/L;ETD IDegAsp-IGlar:0.15mmol/L[-0.29;0.60]、p=NS)。

【0523】

30

重度の低血糖は、報告されなかった。

【0524】

確認低血糖(PG<3.1mmol/L)が、両群において、44%の被験体について報告された。IDegAspは、IGlarよりも、数値としてより低い(27%)割合の確認低血糖と関連した(推定割合比(ERR)IDegAsp/IGlar:0.73[0.50;1.08]、p=NS)。

【0525】

IGlarを用いた場合と比較して、IDegAspを用いた場合、有意に大きい割合の被験体が、試験終了時に、(最後の12週間の治療において確認低血糖を伴うことなく)HbA_{1c}<7.0%を達成した(43%対25%;オッズ比2.21[1.25;3.92]、p=0.003)。

40

【0526】

夜間確認低血糖(00:01~05:59hの間に開始する確認低血糖)の割合は、IGlarを用いた場合よりも、IDegAspを用いた場合、数値として、より低かった(25%)(RR:0.75[0.34;1.64]、p=NS)。

【0527】

ベースラインからの体重の増大(両群で0.7kg)と同様、平均インスリンの1日用量は、試験の終了時において、群間で類似していた(IDegAsp:28U;IGlar:29U)。有害事象の全体割合は、群間で類似しており、治療特異的なパターン又はクラスター形成を伴わなかった。

50

【0528】

結論

1日の最大の食事とともに1日1回投与されるIDegAspが、IGlarよりも、優れた長期間の血糖制御をもたらし、類似のFPGをもたらし、数値としてより低い割合の全低血糖及び夜間低血糖をもたらした。

【0529】

したがって、優れた血糖制御が、経口薬剤では十分に制御されない2型糖尿病を有する被験体において、IGlarに対して、IDegAspの1日1回投与を用いた場合、達成された。

【0530】

議論及び全体的な結論

背景情報

ヒトインスリン製剤と比較して、内因性インスリン分泌をより厳密に(closely)模倣し、現在、糖尿病管理の確立された部分であるインスリン類似体が、開発された。IDegAspは、基礎インスリン成分(IDeg)及びボーラスインスリン成分(IAsp)の両方を含む、最初の可溶性の使用準備済(ready-to-use)インスリンである。IDegAspが、1つの食事のさらなる食事のカバレッジとともに超長時間作用型の基礎カバレッジをもたらすため、今回の試験では、OAD単独では十分に制御されない2型真性糖尿病を有するインスリンナীব被験体が、インスリン治療の開始のためのIDegAspの使用を調査するために、選ばれた。

【0531】

試験は、2型真性糖尿病を有する被験体においてOAD単独によってはグルコースレベルがもはや制御されない場合における、単剤療法として又は最大で2つのOADと組み合わせ、IDegAsp OADを用いる治療の有効性及び安全性を確認するために、実施された。主目的は、26週間の治療の後における、HbA_{1c}のベースラインからの変化に関する血糖の制御における、IDegAsp OAD ± OADの有効性を確認することであった。ベースラインの特徴は、2つの治療群において類似しており、およそ93%の被験体が、試験を完了した。

【0532】

任意の非盲検試験における場合と同様に、根本的な報告バイアスのリスクが存在し得る。概して、調査者は、IDegAspのような新たな医薬によって被験体を治療する場合には、より注意深くなりがちであるし、被験体も、新たな治療に対して、より躊躇する可能性がある。このことは、AE及び低血糖の報告に影響した可能性がある。

【0533】

血糖制御

IDegAspは、26週間の治療の後に、0.28%ポイントという臨床的に意義のある差異を伴ってHbA_{1c}を低下させる点で、IGlarよりも優れていた。26週間の治療の後に、平均HbA_{1c}の観察結果は、IGlar群における7.3%と比較して、IDegAspにおける7.0%まで低減された。HbA_{1c}の推定低減は、IDegAspを用いた場合 - 1.61%ポイントであり、IGlarを用いた場合 - 1.33%ポイントであった。確認低血糖を伴って又は伴うことなくHbA_{1c} < 7%というADAの標的を達成することの推定オッズは、IGlarを用いた場合と比較して、IDegAspを用いた場合、およそ2倍高く、主要な食事でのさらなる食事のカバレッジを伴う超長時間作用型の基礎インスリンの組合せによる治療が、安全性を損なうことなく、優れたグルコース制御をもたらすという事実を強調した。加えて、HbA_{1c} < 6.5%というIDFの標的を達成することの推定オッズも、IGlarを用いた場合と比較して、IDegAspを用いた場合、およそ2倍高かった。

【0534】

FPGの低減は、26週間の治療の後に、両方の治療群において、類似していたが、IDegAspの投与を受ける被験体においては、夜間確認低血糖及び全確認低血糖のエピ

10

20

30

40

50

ソードの両方のより低いリスクを伴って、達成された。

【 0 5 3 5 】

I D e g A s p 及び I G l a r の治療の両方が、S M P G プロファイルの全体的な低減をもたらし、I D e g A s p による治療は、I G l a r と比較して、主要な夕食での及び全ての食事にわたる、より低い食事のインクリメントをもたらした。主要な夕食の後に観察される I D e g A s p の優れたグルコース低下効果は、I D e g A s p の食事のカバレッジの利益を反映する。主要な夕食の後に、I G l a r 群と比較して、I D e g A s p 群においては、より多くの低血糖事象は、存在しなかった。これは、彼らが何時最大の食事を有するかに応じて、投与の時間を、患者に選ばせることの利点を支持する。F P G 制御を損なうことなく、I G l a r と比較して、食後のグルコース逸脱の制御において I D e g A s p が優れていることは、I D e g A s p のインスリンデグルデク対インスリンアスパルト比が、この群の被験体に対して適切であることを示唆する。

10

【 0 5 3 6 】

インスリンの用量及び滴定

1 0 U O D での I D e g A s p の開始は、安全であるようであり、最初の 4 週間のインスリン投与の間、低血糖のエピソードが殆ど報告されなかった。

【 0 5 3 7 】

平均インスリンの 1 日用量は、試験全体を通じて、I D e g A s p 及び I G l a r 群において、同じパターンに従った。2 6 週間の治療の後に、平均インスリンの用量は、I D e g A s p 及び I G l a r 群において、それぞれ、2 8 U (0 . 4 1 U / k g) 及び 2 9 U (0 . 4 1 U / k g) であった。

20

【 0 5 3 8 】

両方の治療群における全ての被験体が、注射時間に関係なく、朝食前の (prebreakfast) S M P G に基づいて、滴定された。処方された用量と実際の用量との間の平均差異、及び滴定アルゴリズム用量と処方された用量の間の平均差異が、それぞれ、試験全体を通じて、0 U に近かった (平均差異 [処方された用量 - 滴定アルゴリズム用量] は、- 2 U と - 1 U との間であった) ため、被験体の服薬遵守及び滴定アルゴリズムへの密なアドヒアランスが、両方の治療群において、示された。

【 0 5 3 9 】

I D e g A s p の食事の成分は、より低い夕食後及び就寝時間のグルコース値をもたらしたため、夜間の基礎インスリンカバレッジの必要性を低減した。したがって、I D e g A s p の基礎成分 (7 0 % のインスリンデグルデク) は、I G l a r を用いた場合と同じ平均 F P G 値を達成するのに十分である。

30

【 0 5 4 0 】

低血糖

確認低血糖のエピソードの割合の観察結果は、I G l a r を用いた場合と比較して、I D e g A s p を用いた場合、数値として、より低かった。

【 0 5 4 1 】

真性糖尿病を有する被験体にとって最大の関心事の 1 つは、睡眠中に発生する低血糖のエピソードのリスクである。³³、³⁴ I D e g A s p による治療は、2 6 週間の治療の後に、優れたグルコース低下効果を維持しながら、I G l a r による治療と比較して、数値としてより低い割合の、夜間の確認低血糖のエピソードをもたらした。I D e g A s p の基礎成分の、より安定且つ平坦な作用プロファイルは、被験体が、安全性を損なうことなく、血糖標的に到達することを可能とする。重度の又は夜間の重度の低血糖のエピソードは、この試験中、いずれの治療群においても、報告されなかった。

40

【 0 5 4 2 】

試験中の任意の時点で観察される低血糖のエピソードのクラスター形成は存在しなかった。

【 0 5 4 3 】

安全性及び耐容性

50

全体的に、I D e g A s pによる治療は、この研究において、耐容性良好であり、I D e g A s pのA Eプロファイルは、予期せぬ安全性シグナルは特定されず、完全なI D e g A s p開発プログラムにおいて観察される安全性プロファイルに従っていた。I D e g A s pは、安全且つ耐容性良好且つ効果的な治療である。

【 0 5 4 4 】

全体的な結論

この確認用の無作為化対照 2 6 週間試験の結果は、2 型真性糖尿病を有するインスリンナীব被験体において、両方とも ± 経口抗糖尿病薬で 1 日 1 回投与される、I G l a r に対するI D e g A s pの有効性及び安全性を実証する。I D e g A s pは、H b A_{1c}によって測定されるような血糖制御を有効に改善し、そのデータは、H b A_{1c}を低下させること及びディナー時の食事の血漿グルコースインクリメントを低下させることに関する、I G l a rに対する優位性を確認する。I D e g A s pは、確認低血糖を伴うことなく、より大きな割合の被験体をH b A_{1c} 標的 < 7 % へと到達させることにおいて、I G l a rよりも優れている。I D e g A s p及びI G l a rは、F P Gの同様の低減をもたらす。I D e g A s pは、I G l a rよりも、数値として低い割合の、確認低血糖及び夜間確認低血糖と関連する。体重は、両方の治療群において、僅かに増大する。この試験においては、I D e g A s pを用いた場合、安全性の問題は特定されない。

10

【 0 5 4 5 】

本明細書において引用される出版物、特許出願及び特許を含む全ての参考文献は、各参考文献が、参照によって組み込まれることが個別に且つ具体的に示されており、その全体が本明細書に示されているかのように、その全体として且つ同程度、（法によって許容される最大の程度）、参照によって本明細書に組み込まれる。

20

【 0 5 4 6 】

全ての見出し及び小見出しは、本明細書において、便宜のみのために使用されており、本発明を限定するものとは決して解釈されるべきではない。

【 0 5 4 7 】

本明細書において提示される任意の及び全ての実施例又は例示用の用語（例えば、「例えば（such as）」）の使用は、本発明の理解をより容易にすることを意図しているにすぎないものであり、他の主張がなされぬ限り、本発明の範囲に対する限定をもたらすものではない。明細書中の用語が、特許請求されていない任意の要素を、本発明の実施に必須であるとして示すものと解釈されるべきではない。

30

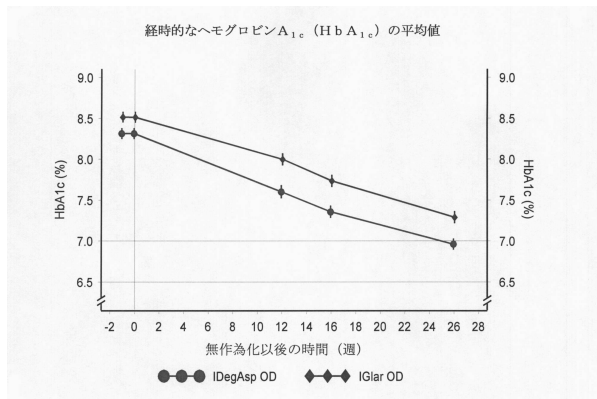
【 0 5 4 8 】

本明細書における特許文書の引用及び組込みは、便宜のみのためになされているにすぎず、そのような特許文書の有効性、特許性及び / 又は法的強制力のいかなる観点をも反映するものではない。

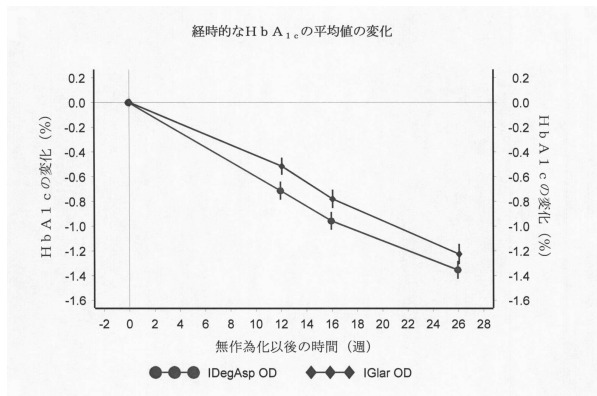
【 0 5 4 9 】

本発明は、適用法によって許容されるように、ここに添付される特許請求の範囲に記載される主題事項の全ての変更形態及び均等形態を含む。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 K 14/62 (2006.01) C 0 7 K 14/62

- (31)優先権主張番号 61/641,540
(32)優先日 平成24年5月2日(2012.5.2)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/641,544
(32)優先日 平成24年5月2日(2012.5.2)
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 シュー・ヨハンセン
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレ・(番地なし)・ノヴォ・ノルディス
ク・アーノエス
(72)発明者 ヘンリエッテ・メルスバッハ
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレ・(番地なし)・ノヴォ・ノルディス
ク・アーノエス
(72)発明者 マッズ・アクセルセン
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレ・(番地なし)・ノヴォ・ノルディス
ク・アーノエス
(72)発明者 マルティン・ランゲ
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレ・(番地なし)・ノヴォ・ノルディス
ク・アーノエス

審査官 幸田 俊希

- (56)参考文献 特表2011-513212(JP,A)
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2006年, 8, 58-66

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 8 / 2 8
A 6 1 P 3 / 0 0
C 0 7 K 1 4 / 6 2
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)