

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5389325号
(P5389325)

(45) 発行日 平成26年1月15日(2014.1.15)

(24) 登録日 平成25年10月18日(2013.10.18)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 37/26
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 O 1

請求項の数 10 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2006-500944 (P2006-500944)
 (86) (22) 出願日 平成16年1月14日(2004.1.14)
 (65) 公表番号 特表2006-515625 (P2006-515625A)
 (43) 公表日 平成18年6月1日(2006.6.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/000879
 (87) 国際公開番号 W02004/064862
 (87) 国際公開日 平成16年8月5日(2004.8.5)
 審査請求日 平成19年1月12日(2007.1.12)
 審判番号 不服2011-9436 (P2011-9436/J1)
 審判請求日 平成23年5月6日(2011.5.6)
 (31) 優先権主張番号 60/439, 941
 (32) 優先日 平成15年1月14日(2003.1.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500137976
 アベンティス・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 07.ブリッジウォーター.コーポレイト
 ドライブ55
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 ラールフ・ロスカムプ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州079
 34.グラッドストーン.プリンウッドコ
 ート2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 前糖尿病患者および2型糖尿病患者における心血管系の罹病率および死亡率を低下させるための長時間作用型インスリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効量のインスリングルルギンを含む、患者のIGTを処置するための医薬。

【請求項2】

有効量は1日あたり2~150 IUの範囲である請求項1記載の医薬。

【請求項3】

患者は以前の心筋梗塞、卒中、虚血性の変化が証明されているアンギナ、以前の冠動脈、頸動脈もしくは末梢動脈の血管新生および心電図もしくは心エコー図による左心室の肥大からなる群より選択される1またはそれ以上の、以前の重篤な心血管系事象の既往症を有する請求項1記載の医薬。

【請求項4】

患者は以前の心筋梗塞、卒中、虚血性の変化が証明されているアンギナ、以前の冠動脈、頸動脈もしくは末梢動脈の血管新生および心電図もしくは心エコー図による左心室の肥大からなる群より選択される1またはそれ以上の有意な心血管系危険因子を有する請求項1記載の医薬。

【請求項5】

有効量のインスリングルルギンを含む、患者のIFGを処置するための医薬。

【請求項6】

有効量は1日あたり2~150 IUの範囲である請求項5記載の医薬。

【請求項7】

患者は以前の心筋梗塞、卒中、虚血性の変化が証明されているアンギナ、以前の冠動脈、頸動脈もしくは末梢動脈の血管新生および心電図もしくは心エコー図による左心室の肥大からなる群より選択される1またはそれ以上の、以前の重篤な心血管系事象の既往症を有する請求項5記載の医薬。

【請求項8】

患者は以前の心筋梗塞、卒中、虚血性の変化が証明されているアンギナ、以前の冠動脈、頸動脈もしくは末梢動脈の血管新生および心電図もしくは心エコー図による左心室の肥大からなる群より選択される1またはそれ以上の有意な心血管系危険因子を有する請求項5記載の医薬。

【請求項9】

有効量のインスリングルギンを含む、IFGおよびIGTからなる群より選択される疾患または状態と診断された患者における血中グルコースレベルを低下させるための医薬。

【請求項10】

有効量は1日あたり2~150 IUの範囲である請求項9記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は前糖尿病または2型糖尿病患者集団における心血管系の罹病率および死亡率を低下させる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病および心血管系疾患

2型糖尿病(DM)患者では、冠心疾患、心血管系疾患および末梢血管の疾患を包含するアテローム性動脈硬化症のリスクが増大している。糖尿病それ自体(1)ならびに正確な糖尿病ではないが異常脂質血症、高血圧症および肥満の関連危険因子が、このリスクの主要部分に寄与している。とくに、高血糖のレベルが鍵となる役割を果たしている。一方微小血管の併発症に対する血中グルコースの上昇の関わりはよく認識されている(7-9)が、そのアテローム発生過程に対する関係は、最近まで十分には証明されていなかった。フィンランドにおける2型DMの中年齢および高齢患者集団を基盤とする予測試験では、ベースライン空腹時血中グルコース(FBG)またはHbA_{1c}と冠心疾患による死亡率との間に直線性の相関が示されている(10)。WESDRデータベースには、年齢30歳またはそれ以上で、糖尿病と診断された対象において、グリコシル化ヘモグロビンの1%の上昇毎に血管性原因による死亡率は統計学的に有意に増大し、様々なタイプの事象について危険率は1.10~1.28であった(11)。Islington Diabetes Surveyでは食後2時間のグルコースまたはHbA_{1c}と冠心疾患の間には直線性の相関が見出され、2-時間グルコース試験ではさらに強い関連が見出されている(12)。San Antonio Heart Studyにおいては、高血糖レベルはすべての原因および心血管系の死亡率の強力な、独立の予測因子であった(13)。

【0003】

2型DMに伴う大血管併発症のリスクの増大を指示する、増え続ける大多数の証拠は、明らかな糖尿病の基準に合致しないグルコースの異常を有する患者にまで拡大されている。Hoornの研究では、非糖尿病一般集団の男性および女性におけるグルコース負荷後2時間の高い血糖値ならびにHbA_{1c}の上昇とともに、すべての原因および心血管系原因による死亡率のリスクの増大が見出された(15)。EPIC研究では4,662名の男性の統計集団において1%のHbA_{1c}の上昇は28%の死亡のリスクの上昇およびほぼ40%の心血管系または冠心疾患による死亡率の上昇を伴っていた。この試験には糖尿病の対象が包含されていて、糖尿病はHbA_{1c}(他の独立した予測因子)と別に評価した場合に心血管系リスクの独立した予測因子であることが見出されたが、両者が同じ解析標本に包含された場合には、糖尿病はCV死の予測因子ではなく、HbA_{1c}のみがグルコースの上昇とCVリスク対糖尿病の存否の間の関連をさらに強化することが見出された。同様に、非糖尿病の高齢者女性での研究では、すべての原因による死亡率および冠心疾患の死亡率は空腹時血漿グルコースと有意に

10

20

30

40

50

相関することが見出された(16)。

【0004】

オスローからの研究(17)では、40~59歳の非糖尿病男性は、彼らのFPGが>85 mg/dLであれば有意に高い心血管系の死亡率を示した。ヨーロッパでの幾つかの期待される統計集団における長期フォローアップ試験では最高2.5%のFPG値および食後2 - 時間のグルコース値を有する非糖尿病男性で、心血管系関連死亡率のより高いリスクが確認された(18)。20の統計集団の研究からのデータのメタ回帰分析では、DMの診断のカットオフ値未満であっても、グルコースのレベルと心血管系リスクの間には累進的な関係が見出された(3)。同様に中年の非糖尿病男性7,018例の統計集団についての23年の Paris Prospective Study(19)では、空腹時または食後2 - 時間の血中グルコースの上昇は、段階的非閾値関係で総死亡率および冠疾患死亡率と相関した。

10

【0005】

The American Diabetes Association(ADA)は、空腹時血漿グルコース6.1~6.9 mmol/L(110~125 mg/dL)として定義されるIFGの中間的区分、ならびにFPGレベル7.0 mmol/L未満で75グラムの経口グルコース負荷後2-時間のグルコースレベル7.8~11.1 mmol/L(140~199 mg/dL)として定義されるより高齢者のIGT区分を認知している。European Diabetes Epidemiology Groupは、10の予測ヨーロッパ統計集団研究のメタ分析に基づき、IGTは非糖尿病対象および糖尿病対象の場合の中間生存曲線と相関し、一方、IFG曲線は正常な血糖を示す対象の場合と類似することが見出された。直接比較によって、IFG(79%)は、心血管系疾患の予測にIGT(57%)より高い特異性を有するが、IGT(54%)は心血管系疾患の発症の予測にはIFG(28%)より高感度の予測因子であることが明らかにされた(20)。

20

【0006】

要約すると、上に引用したデータは、IFGおよびIGTを有する対象(以下集合的に「前糖尿病」と呼ぶ)は、正常な空腹時血糖および食後2 - 時間のグルコースレベルを有する集団に比べて明らかに2型糖尿病、冠心疾患、脳血管疾患および末梢血管疾患発症の極端なリスクを有することを証明するものである。さらに、リスクの上昇は認められない高血糖の閾値レベル未満の場合とは異なり、連続的リスクの上昇が存在するように思われる(2 - 4)。IGTおよびIFG対象者は、現在のところ現存の薬物療法によるグルコース低下処置を受けることは考えられない。処置下にある彼らの異常血糖は医学的必要性からきわめて不適切で、大きな公衆衛生上の問題を提起している。

30

【0007】

1型および2型糖尿病患者の両者について、多数の大規模の介入試験が、この20年の間に実施されている。これらの試験の一次的な目的は、微小血管のエンドポイントに対して与える代謝的コントロールの改善の効果を評価することであり、試験は然るべく設計され、規模が決定された。

【0008】

これらの試験には、二次的なエンドポイントとして大血管における結果が包含され、見られる処置の差は統計的に有意ではないものの、それぞれの試験における血糖コントロールの強化と心血管系死亡率および罹病率の低下の間の相関傾向は明瞭であった。

40

【0009】

最近行われた2つの主要な介入試験には、1型糖尿病患者についてのDiabetes Control and Complication Trial(DCCT)(7)および2型DMについてのUnited Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)(14)があった。DCCTでは、強力処置群における心血管系事象は41%まで低下したが、この差は統計的に有意ではなかった。3,642例の2型糖尿病対象を平均10.4年間追跡して、微小および大血管の併発症に対する強力な管理の効果を標準的な保護の効果と比較したUKPDSにおいては、強力処置群の微小血管併発症には有意な低下が観察され、これは標準群(0.9%の平均HbA_{1c})と比較して有意に低い7.0%の平均HbA_{1c}によって達成された。

【0010】

50

この試験からの介入データでは心筋梗塞の決定点において統計的に有意な低下を示すことはできなかったが、それはHbA_{1c}の0.9%の低下により16%まで低下し ($p = 0.052$)、その低下が強く示唆された。しかしながらUKPDSデータベース(2)の疫学的解析では、HbA_{1c}の1%ポイントの低下は糖尿病関連死における25%の低下、すべての原因の死亡率の7%の低下ならびに致命的および非致命的MIの18%の低下を伴うことが明らかにされた。同様の低下が、HbA_{1c}の低下とともに、卒中、四肢の切断およびうっ血性心不全のリスクにも認められた。心血管系のリスクとこれらのHbA_{1c}の関連には閾値はなく、すなわちそれらは全試験集団を通じて起こった。

【0011】

2型糖尿病患者の強力な多重用量インスリン処置による8 - 年間のKumamoto試験(3)では、強力な処置アームにおいて、多くの大血管の重篤な事象(MI、アンギナ、卒中、跛行、壊疽または肢の切断)が慣用の処置アームの場合に比較して半分になった。この低下は統計的に有意ではなかったが、これは全体的に試験サイズが小さかったこと($n = 110$)によるものと考えられる。現在、幾つかの大きな予測試験が、心血管系の危険因子を有する患者における糖尿病の処置は心血管系の罹病率および死亡率を低下させるという仮説を、とくに一次的に評価するため、ACCORD試験(NHLBI)およびVA糖尿病試験を含めて進行中または計画中である。

【0012】

IGTにおける最近の介入試験は2型糖尿病の進行速度の低減に焦点が当てられている。生活様式への介入(主として食習慣および運動計画)は、最近完了したNIHのスポンサーによる北アメリカのDPP試験およびフィンランドのDPS生活様式試験の両方でIGTから糖尿病への進行を劇的に遅延させた。それぞれの試験では、生活様式介入アームにおいてIGTから2型DMの新症例の発生を対照に対して58%低下することが独立に証明されて早期に終了した(21, 33)。両試験とも生活様式の変化が積極的に要求されたが、このような介入が無期限に維持できるかどうかは今後の問題である。

【0013】

薬物療法による2型DM発症の遅延も試験されてきた。すなわち、

- ・ DPP試験におけるIGTのメトフォルミン(metformin)による処置では2型DMへの進行速度が統計的に有意な31%の低下を伴って認められた(21)。

- ・ STOP-NIDDM試験において、アカルボゼ(acarbose)はIGTから2型DMへの進行を、プラセボアームでの41.8%から3.6年間の平均処置期間に32.8%に低下させ ($p < 0.05$)、同時にCV事象のリスクを49%まで低下させた(40)。

- ・ 中断されたTRIPOD試験において、妊娠前糖尿病を有する対象群中プラセボ処置群の12.3%に対し、トログリタゾン(troglitazone)処置群では5.4% ($p < 0.05$)が、平均30ヶ月にわたる処置で2型DMを発症した(45)。

【0014】

STOP-NIDDM試験を除いて、これらの最近の糖尿病予防試験からの心血管系リスクの低下データはすべて、まだ発表の段階にない。現在、IGT/IFG集団における薬理的抗高血糖剤による処置でのCVリスクの低下に利用できるデータには、1960年に実施され、トルブタミド(tolbutamide)の使用によりIGT対象におけるCV事象の低下を証明し得たスエーデンの小研究(22, 23)しかない。グルコースの低下のための新しい治療は、この集団における重篤な心血管系に対する効果につき試験する必要があることは明らかである。

【0015】

糖尿病患者における心血管系の帰結を改善するインスリン処置の有益な効果を支持する証拠が最近提供されている。急性MIにより入院した糖尿病患者を病院でのIVインスリン-グルコース輸液の投与に割り振り、続いてインスリンによる強力な慢性的外来患者処置に対して標準処置を行ったDIGAMI試験(24)では、強力なインスリン処置を受けた患者で、すべての原因による死亡率が28%の有意な低下を示した。これらの死亡の病因は大部分が、心血管系のものであった。死亡率の最も劇的な低下は以前にインスリン処置を受けたことがなく、心血管系リスクの低い前MI患者のサブセットに見られた。それらの対象にお

10

20

30

40

50

る生存率の有意な差は退院後にも認められたが、一方、まだ入院中の後MI患者にも見られ、同じ統計集団における生存率の上昇は長期間の追跡でも観察された。

【0016】

インスリン処置の利点の一部は長期間の高血糖後MIの改善によると思われるが、病院における結果は長期の血糖のコントロールに加えて、他のさらに急性のインスリン効果がある役割、たとえば血小板機能の改善、PAI-1レベルの低下、ならびにインスリン投与による循環遊離脂肪酸レベルの低下、その結果としての異常脂質血症の改善および心筋酸素要求の低下のような役割を果たしていることが示唆されている。したがって、慢性的インスリン療法は虚血の亜急性エピソードであっても累積的な有害作用に対して、また動脈硬化症の進行に対して、あるレベルの保護を提供するものと考えられる。

10

【0017】

ベルギーからの最近の試験(25)では重篤疾患対象者のインスリン処置の有益な役割が強調されている。この試験では、ランダムな、110 mg/dLより高い血中グルコース値を示し、細心の保護が要求される外科手術後の患者をICUにおいて、血中グルコースを80~110 mg/dLの範囲に低下させるためのインスリンの輸液(介入群)または血中グルコースが215 mg/dLを越えた場合にのみ血中グルコースを180~200 mg/dLに低下させる目的でインスリン輸液(対照群)を行った。12ヶ月の追跡後、介入群および対照群それぞれで総死亡率は8.0および4.6%の有意な低下を示し、大部分の利益はICUに5日間以上収容された患者集団に認められた。病院での死亡率、敗血症、急性腎不全および血液透析および移入の必要数も対照群に対して介入群で有意に低下した。

20

【0018】

IGT、IFGまたは糖尿病集団における外因性インスリンの使用は、インスリン処置に関連する幾つかの代謝的および心血管系利益を付与する可能性がある：

【0019】

1. 精密に滴定可能で持続する毒性レベルの血糖への標的組織の暴露を遅延させる強力な効果は、経口抗糖尿病剤に匹敵する。

【0020】

2. 循環遊離脂肪酸(FFA)の抑制：

VLDL合成の低下、およびリポ蛋白パターンの改善(トリグリセライドの低下、HDL-Cの上昇)

30

細胞レベルおよびインスリン標的組織における脂質毒性の低下

虚血心筋における不可欠酸化的代謝の低下

【0021】

3. 緩和かつ頻繁なストレス(毎日のストレスおよび小さな疾患または傷害)および重症な、普通でないストレス(大きな傷害、疾患、外科手術、血管の事象)による代謝的代償不全の予防(グルコースおよびFFAの両者を包含する)。これらのストレス事象は薬理学的分娩促進薬または感作物質が存在する場合でも内因性インスリンの応答を抑制するが、外因性に注射されたインスリンではそのような抑制はできない。

【0022】

4. さらに、最近の研究ではインスリン処置とIGT、IGFおよび糖尿病のようなインスリン抵抗状態を損なう一酸化窒素仲介血管拡張の増強との間には、直接的な関連が証明されている(26, 27)。さらに、糖尿病およびアテローム性動脈硬化症の両者に特徴的な内皮の機能不全(28)および炎症(29)の低下がインスリン処置後に証明されている。

40

【0023】

インスリン療法は血中グルコース濃度の低下に疑いもなく有効であり、上述のように、血糖異常を有する個体の生存率を改善すると仮定できるが、この集団にインスリンを用いた結果の研究は今日まで行われていない。これには、幾つかの理由が考えられる。すなわちa)インスリンは経口的に摂取されるものではなく、注射の必要がある、b)低血糖(低い血中グルコース)による副作用に関する懸念、c)インスリンの高血清レベルを大血管の疾患と結びつける疫学的証拠、d)グルコースは正常から糖尿病のすべての段階を通じ

50

て心血管系の成行きにおける危険因子であるというごく最近の認識、e)長時間作用型インスリンの作用に予測可能性が欠如すること、および f) 今日まで正常に近いグルコースレベルの達成の経験があるインスリン製剤がないことである。

【0024】

しかしながら、今日ではこれらの問題の多くは関係のないことが分かっている。第一に、現在では、高インスリン血症と大血管疾患との間の疫学的関係が因果関係を意味するとはきわめて考え難いことが広く認識されてきた。これは、微小血管の疾患のリスクを低下させる努力により外因性インスリンを投与された個体でほとんどまたは全く有害な心血管系の結果を示す傾向が認められないことは、DCCTおよびUKPDS試験の両者による無作為な対照試験で証明されていることに基づくものである。この結論は、DIGAMI試験、Kumamoto試験を含めた他の上述の試験、1型糖尿病の強化インスリン療法試験のメタ分析、ならびに数種の他の分析によって支持されている。したがって、外因性のインスリン投与の結果としての高インスリン血症が心血管系の危険因子とは考え難いように思われる。第二に、強化インスリン療法の可能性はUKPDSの解明により新たな注意を惹き、2型糖尿病集団における血糖の確実なコントロールによる利益の可能性が注目されるようになった。第三に、グルコースのモニター用装置の単純化ならびに家庭でのグルコースのモニターのための経費の低下および現在利用できる現存の注射用装置に伴う不快感が無視できるようになり、注射および血中グルコースのモニタリングがやり易く患者による実施が容易になった。第四に心血管系疾患の原因として代謝異常の重要性がさらに認識されるようになったことがある。最後に、長い作用持続(24時間まで)およびなだらかなプロファイルを示すこのような性質ならびにIGT、IGF早期2型糖尿病集団における処置を実行可能にする、明瞭な作用ピークの弱い新たな長時間作用型インスリン類縁体があることである。

【0025】

Lantus(登録商標)(インスリングルルギン)は長時間作用する(作用は24-時間まで持続する)組換えヒトインスリン類縁体であり、非経口投与用血中グルコース低下剤である(39)。市販後監視安全性データベースの経験では、低血糖または予期せぬ有害作用の発生頻度の増大は、他の市販インスリン製剤に比べて認められなかった。多重用量の薬物動態学的研究により、Lantus(登録商標)のレベルは2回(2日間)の処置後、定常状態に達することが示された(試験1020)。Lantus(登録商標)インスリンによる処置は、なだらかな、1日持続し、対象のFPGの低下を持続的様式で精密に滴定可能な、明瞭なピークのない血中インスリンプロファイルの可能性を提供し、一方、1日の他の時間における低血糖のリスクを最小限にする。

【0026】

しかしながら、これにより生じる中心的な問題は非糖尿病または初期の糖尿病患者にインスリンを投与することおよびそれによって起こるかもしれない低血糖の傾向である。インスリンは旧来、より重篤な高血糖症、確立された1型糖尿病または進行した2型糖尿病の処置に留保されてきた。これらの患者では、達成しようとする血中グルコースが正常に近いほど低血糖のリスクは大きくなる(42)。

【0027】

2型糖尿病患者ならびに前糖尿病の個体では、医学的管理は耐えられる程度の食事制限および運動とともに開始される(30, 31)。経口抗糖尿病薬またはインスリンによる薬物療法が後に必要になっても、食事制限と運動は、常に疾患管理の土台である。現時点では前糖尿病の処置のために承認された薬剤はないが、これらの個体は大部分が体重過剰か肥満であり、生活様式への介入が血中グルコースレベルの改善および糖尿病への進行の遅延にさえも成功することが示されている(32, 33)。運動は血中グルコースの筋肉への取り込みを増加させ、運動時インスリンはこれらの組織にエネルギーを提供する必要がほとんどないので、内因性インスリンの産生低下を招く(34)。薬理学的に外因性に提供されて循環中にあるインスリンにはこのような緩和作用がなく、その存在は低血糖を起こし易い。

【0028】

インスリン処置糖尿病患者で運動が誘発する低血糖についてはよく記載されていて(35, 41)、食事時間のインスリン用量の低下または運動時前の経口的な熱量摂取により処理されることが多い(36, 37)。これらの方法は煩わしく、低血糖は依然として運動後のリスクである。来るべき運動に対して、応答を最も高頻度に緩和するインスリン投与は、食事前に先立って投与される短時間作用型インスリンである。これらのインスリンはその作用に著しいピークを有し、食後に起こる血中グルコースを標的に使用されるからであるが、インスリンの生物学的利用性と吸収熱量の間にミスマッチがあると患者を低血糖のリスクに置くことになる。したがって、低血糖はインスリン処置されるすべての個体にとってリスクであり、個体の運動および正常血糖により近い処置が行われるほどこのリスクは増大する。

10

【0029】

理想的な基底インスリンは、産生される循環インスリンが食事時間の変動よりも、むしろ1日中の血中グルコースの上昇を標的とすると思われることから、この観点よりそれほど煩わしくないことが期待される。血漿レベルの著しいピークは証明されず、したがって低血糖を生じる傾向はピークを示すインスリンより小さくなる可能性が考えられる。米国/カナダにおける“Treat-to-Target”研究(38)は1回の就寝時用量のLantus(登録商標)対NPHインスリン(中等度ないし長時間作用型インスリンで、注射後4~8時間に血漿活性の著しいピークを有する)(39)が夜間の低血糖の増加を生じることなく標的の代謝制御を達成できるか否かを2型糖尿病患者で検討した。この試験では(Lantus-登録商標-処置患者は夜間低血糖を生じることなくNPH処置患者より多く標的HbA_{1c}[7%])

20

【0030】

進行した2型糖尿病において、ピークの高いインスリンが低血糖の危険を示すならば、それらは間違いなく血中グルコース濃度が中等度にしか上昇していない、とくに運動に関係するような穏和な形態の糖尿病および前糖尿病である。著しいピーク効果を有するインスリンによる処置は低い血中グルコースレベルを生じる大きな危険があり、これはこれらの状態を示す対象者には面倒で危険である。高いCV疾患のリスクにある穏和なグルコース不耐性を示す個体へのインスリン処置の提供には不適当な医学的必要性が存在する。IGT、IFGおよび早期糖尿病対象者における心血管系疾患は珍しくなく、生命の危険さえある

30

【0031】

インスリン処置が、さらに進んだ糖尿病を有する集団におけるCV罹病率および死亡率を低下させることが証明され、血中のグルコースおよび遊離脂肪酸レベルならびにそれらの慢性的上昇から生じる関連組織の傷害を、効果的に低下させることにより心血管系リスクを軽減させる可能性が、この前糖尿病集団に提供されている。Lantus(登録商標)インスリンの生物学的利用性は、広範な程度の異常高血糖を有する患者の、24時間に及ぶ有効性を示すインスリンによる処置の可能性を創生し、一方さらに明瞭なピーク作用を有する初期のインスリンに固有の低血糖(とくに運動に関連して見られる低血糖)のリスクを最小限にする。

40

【0032】

2型糖尿病における糖尿病性の異常脂血症(DDL)は充足されていない医学的必要性が存在する他の状態である。DDLは、空腹時高血糖症、低いHDLコレステロール(HDL-C)、低密度(アテローム発生性)LDL粒子および遊離脂肪酸(FAA)濃度の上昇によって特徴づけられる。1型糖尿病に伴う脂質障害(高トリグリセライド血症と低いLDL)は病因的に単純で、インスリンの欠乏に関係し、置換した場合、血漿の脂質プロファイルは正常化するが、2型糖尿病における脂質障害の病理生理学はさらに複雑で、同時に存在する肥満およ

50

びインスリン抵抗性が一部に関係する。

【 0 0 3 3 】

2型糖尿病における脂質異常の発生には、次の因子が鍵となる。すなわち：

○脂肪組織におけるホルモン感受性リパーゼの抑制不全、これは脂質分解の増大および、とくに肝臓によるVLDL - トリグリセライド (TG) の合成のための脂肪細胞からのFFAの供給増加を招く

○TGに富む粒子 (たとえばVLDL) の異化の低下、およびそれらの粒子の表面成分のHDLへの移行の低下、これはDDL中に認められる低いHDL - Cレベルの一部を説明する

HDLから他のリポ蛋白へのコレステロールの移行の加速、これがHDL - Cの低下に寄与する
 カイロミクロンおよびさらにアテローム発生性の残余のカイロミクロンのクリアランスの低下、ならびに他の残余粒子 (中間密度のリポ蛋白もしくはIDL) のクリアランスの低下

リポ蛋白リパーゼ (LPL) および肝TGリパーゼ (HTGL) の活性低下、これは熱量のための筋肉および肥満細胞におけるTGのFFAへの分解である

肝臓によるVLDLの過剰産生、これがグルコースおよびFFAの上昇によって増悪される

【 0 0 3 4 】

2型糖尿病の脂質異常は抗糖尿病処置による正常化に、より抵抗性であるが、処置が成功した場合は、インスリン用量の増加は上述の欠陥の大部分を改善する。すなわち、リパーゼ活性の改善および脂質分解の低下、カイロミクロンのクリアランスの増加、肝臓からのVLDL産生の低下、基質および独立した機構の両者によるFFAの低下、ならびに一般的にLPL活性の上昇に伴って見られるHDLの上昇である。

【 0 0 3 5 】

薬理的処置が開始されたのちにでも、2型糖尿病の処置の初期に薦められ、管理の土台として強化されるのは食事制限と規則的な運動である。これらの生活様式による方法のみでは最早、血中グルコースレベルを制御できなくなった場合、旧来の経口抗糖尿病薬を単独または組み合わせて用い薬理的処置が開始される。演繹的な理由はないが、軽度の糖尿病患者の管理になぜインスリンを使用できないかの理由は：

インスリンは注射によって投与しなければならず、多くの患者は注射に不快を感じる

インスリンおよび注射は後期の段階の汚名を受けさせ、「もし私がインスリンを投与されていれば、私の糖尿病はとても重症に違いない」そしてインスリンの先送りは「私の糖尿病はまだそれ程ひどくない」という具合である。

【 0 0 3 6 】

最近では実際、送達システムの改良により、インスリンの注射はほとんど無痛になっている。なぜインスリンが糖尿病の最終ゲームのために留保されねばならないのかは、現実の理由というよりも、「後期」の汚名は旧弊の以前の実務に基づいている。

【 0 0 3 7 】

インスリンが第一の薬物療法として用いられない理由の一つは、主要な副作用の一つ、低い血中グルコースもしくは低血糖が関係する。これは、早期2型糖尿病に使用する場合、注射後のある時間にそれらの血漿活性に鋭いピークを有するインスリンが一義的に繁用されるので、最も重要な事項である。インスリン処置患者が最も低血糖に陥り易いのはこれらの活性がピークの時間であり、食事および運動のパターンは低血糖を回避するため、多くの場合、処方されたインスリンの使用基準にほぼ適合しなければならない。このリスクは患者の血中グルコースレベルを正常 - 正常な血糖は依然として糖尿病管理のゴールである - に近くするほど大きくなる。

【 0 0 3 8 】

科学コミュニティーは、DDL異常を過去にはアテローム発生過程を装うリスクの意味を有するとされたよりも重大に考えている証拠がある。Adult Treatment Panel of the NCEPは「成人におけるコレステロール異常の検出、評価および処置」に関して、今日までのATP IIIの要約を2002年の秋に著している。ATP IIIは、高血糖症をATP II委員会の前任者よりも、CVリスク上昇のマーカーとして深刻に考えている。ATP IIIはさらに最近の試験

10

20

30

40

50

および古い試験の追加の分析によりTGの上昇をCHDの独立した危険因子であることを認め
たが、過去にはTGおよびCHD間の関連は他の危険因子たとえばLDLおよびHDL異常とは区
別される独立したものではなかった。ATP IIIはTG濃度閾値を各程度の異常（正常、境界
、高いおよびきわめて高い）に対しそれらのATP IIレベルから低下させ、委員会が介入の
標的として同定したVLDL、コレステロール、および血清TGを、アテローム発生過程の残余
リポ蛋白のマーカーとして、ならびにLDL-Cを提供した。委員会は「非-HDLコレステロ
ール」（非-HDL-C）の概念を、高トリグリセライドを有する患者における治療の標的と
して、多分これらの個体ではLDL-C単独より適切な標的として正式化している。非-HDL
-Cは定常的臨床実務におけるアポ-Bの許容される代替と見られていた。

【0039】

ATP IIIは、空腹時TGが200 mg/dL未満の場合、VLDL-Cは著しくは上昇しておらず、非
-HDL-CはLDL-Cときわめてよく相関することを指摘した。TGが200 mg/dLを超えると、L
DL-Cと非-HDL-Cの関係は緩くなり、LDL-C単独は「アテローム発生過程のリポ蛋白に
関連するCVリスクについて不適切な記載をしている」。空腹時TGが500 mg/dLを超えると
、多くのコレステロールは非アテローム型のTGに富むリポ蛋白中に存在し、「CHDリスク
の予測因子としての信頼性」は低くなる。他方、著しく上昇したTG(>500 mg/dL)の膵
臓に対するリスクはFDAによって認められており、ここでもこれらの上昇を低下させるイン
スリンの能力は他のOADが送達できる能力を超えるものである。すなわち、インスリン
処置に動かされやすい空腹時TGの上昇には2つのカテゴリーがあり、これに対しインスリ
ンはOADより優れている。一つは500~1000 mg/dLの範囲の上昇であり、これに対しては高
グリセライド血症単独が標的で、膵臓に対するリスクの低下の代替である。他方は200~5
00 mg/dLの範囲の上昇であり、これに対し、高グリセライド血症はCHKリスクと関連する
多くのバイオマーカーの一つであり、この関連では非HDL-C、HDL-Cおよび残余リポ蛋白
は他の、多分もっと重要な決定点である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0040】

本発明は有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる患者におけるIGTの
処置方法を提供する。

【0041】

本発明はまた、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる患者における
IFGの処置方法を提供する。

【0042】

本発明はまた、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる患者における
2型糖尿病、とくに早期の2型糖尿病の処置方法を提供する。

【0043】

本発明はまた、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる2型糖尿病患
者における糖尿病性異常脂質血症の処置方法を提供する。

【0044】

本発明はまた、IFG、IGTまたは2型糖尿病、とくに早期2型糖尿病からなる群より選択
される疾患または状態を有する患者におけるアテローム動脈硬化症を処置する方法におい
て、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる方法を提供する。

【0045】

本発明はまた、IFG、IGTまたは2型糖尿病、とくに早期2型糖尿病からなる群より選択
される疾患または状態と診断された患者における内皮機能を改善させる方法において、有
効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる方法を提供する。

【0046】

本発明はまた、IFG、IGTまたは2型糖尿病、とくに早期2型糖尿病からなる群より選択
される疾患または状態と診断された患者における左心室質量の増大を防止する方法におい
て、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる方法を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 7 】

本発明はまた、IFG、IGTまたは2型糖尿病、とくに早期2型糖尿病からなる群より選択される疾患または状態と診断された患者における左心室の拡張および収縮機能を改善する方法において、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる方法を提供する。

【 0 0 4 8 】

本発明はまた、IFG、IGTまたは2型糖尿病、とくに早期2型糖尿病からなる群より選択される疾患または状態と診断された患者における頸動脈内部厚の増大を予防する方法において、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる方法を提供する。

【 0 0 4 9 】

本発明はまた、IFG、IGTまたは2型糖尿病、とくに早期2型糖尿病からなる群より選択される疾患または状態と診断された患者における血中グルコースレベルを低下させる方法において、有効量の長時間作用型インスリンを投与することからなる方法を提供する。

【 0 0 5 0 】

上記方法のそれぞれにおける長時間作用型インスリンは、インスリングルルギン (glargine) である。

【 0 0 5 1 】

HOE901-1021試験は、IGT、IFGおよび軽度の糖尿病を有する個体の処置におけるLantus (登録商標)(またHOE901およびインスリングルルギンとしても知られている)の安全性、効果および耐容性を試験するために実施された。前述のように、この患者集団はCVのリスクが高い。

【 0 0 5 2 】

HOE901-1021試験は、無作為、一重盲検(薬剤師はブラインドではない)であり、新規な集団：耐糖能障害(IGT)または空腹時グルコース障害(IFG)集団に1日1回、就寝時に皮下に投与してHOE901の安全性および効果を試験するために設計された入院患者を対象とする用量滴定試験であった。それは大規模な国際的試験HOE901のパイロット試験として立案され、IGT、IFGおよび初期の2型糖尿病の異常血糖症集団において、前糖尿病(IFG/IGT)集団での用量を検討するために初めて行われた。とくに興味があったのは試験時における低血糖の発生率であった。

【 0 0 5 3 】

試験は米国の3つのセンターで実施された。IGT、IFG、糖尿病または正常グルコース耐性(NGT)としてクラス分けするための空腹時血漿グルコース(FPG)および食後血漿グルコース(PPG; 75gの経口グルコース負荷後2時間)を含むスクリーニング試験および固定自転車での軽度の運動を行う能力を含む参加基準を満足したのち、対象者を研究センターに入院させた。彼らはそこに以後の15日間拘束され、その間に彼らは1日1回夕方にHOE901の皮下注射またはマッチするプラセボ(食塩水)注射に、3:1(HOE901:プラセボ)に無作為化して、無作為に割り振りされた。

【 0 0 5 4 】

ベースラインの評価には、5ポイント(各食事前、就寝時および3AM)および別個の日に8ポイント(5ポイントプラス各食事後2時間の読書ののち)の血中グルコースプロフィール、ならびにBorgスケールで「幾分きつい」運動レベルの固定自転車漕ぎ運動を15分間行い、この間および運動3時間後に血中グルコース値をモニターした。各対象者は、研究センターに拘束されている間は25 kCalの食事を与えられた。毛細管全血グルコース値はHemoCue装置で記録した。低血糖相(血中グルコース 50 mg/dL [2.8 mM] または血中グルコース 65 mg/dL [3.6 mM])を記録した。

【 0 0 5 5 】

無作為化後は、患者の試験薬剤の就寝時用量は空腹時血中グルコース(FBG)が80~95 mg/dL (4.4 mM~5.3 mM)になるように滴定した。用量の増加はFBG値に基づいて2日毎に実施した。対象者は、標的FBGレベルが達成されたか否かには無関係に拘束期間の終了までセンターに残された。5ポイント血中グルコースプロフィールは1日置きに、8ポイント

10

20

30

40

50

血中グルコースプロフィールと交互に実施した。終了時には、8ポイント血中グルコースプロフィールおよび運動評価を含めてベースライン操作を反復した。

【0056】

対象者は2002年2月18日から2002年4月17日まで処置された。試験データはなお解析中であるが、試験の主要な結果を以下にまとめる。

【0057】

21例の対象者が試験に組み入れられた。2例が完了前に中断した。1例はHOE901対象で低血糖によるが、この対象は試験薬剤を投与されておらず、1例は無作為化の前に脱落した。19例が試験を完了し、15例がHOE901群、4例がプラセボ群であった。以下の表はこれらの対象者の統計およびベースライン特性である。

【表1】

統計特性およびベースライン特性			
特性	プラセボ	HOE901	全
女性	4 (80.0%)	6 (37.5%)	10 (47.6%)
男性	1 (20.0%)	10 (62.5%)	11 (52.4%)
平均年齢(歳)	54.6	54.8	54.7
中間値年齢(歳)	53.0	52.0	53.0
平均 BMI (kg/m ²)	31.2	30.7	30.8
対象数 (%) :			
IGT/IFG	2 (40.0%)	7 (43.8%)	9 (42.9%)
2型糖尿病	3 (60.0%)	7 (43.8%)	10 (47.6%)
NGT	0 (0.0%)	2 (12.4%)	2 (9.5%)
平均スクリーン値:			
FPG (mg/dL)	114	110	111
PPG (mg/dL)	212	192	197

【0058】

IGT/IFG対象のみを組み入れる意図であったが、割り当てられた時間枠でこれらの対象を十分配置することは困難であり、スクリーニングで糖尿病であることが分かった対象者(試験前には糖尿病であることを知らなかった者)を組み入れる必要があった。2例はNGT (FPGおよびPPGは、それぞれ100および133、ならびに95および135 mg/dL)で組み入れられた。

【0059】

すべての対象の無作為化後、開始用量は最初、6 IUにセットした。この用量で2例の対象者に低血糖が発生したので、開始用量を4 IUに低下させた。終末点(12日)における平均用量はHOE901群で8.4 IU (0.096 IU/kg)、プラセボ群で17.0 IU (0.195 IU/kg)であった。

【0060】

HOE901群の2例を除くすべての対象者で、12日までにFPGは100 mg/dLに達し、4例を除くすべてでFBG標的は95 mg/dLまたはそれ未満に達した。

【0061】

図1は血中グルコース値の1日(ベースライン)から12日(終末点)までの8ポイントプロフィールを示す。図に見られるように、平均血中グルコース濃度はHOE901群でベースラインから終末点にわずかに低下し、様々な時点で2.0~13.3 mg/dLの範囲であった。平均FBGは、HOE901群で98.1から85.6 mg/dLに、平均終日血中グルコースは8.8 mg/dLに低下した。HOE901群では、1日~12日の血中グルコースの低下は空腹の時点に限定されず、各時点で終日生じた。

【0062】

これに対しプラセボ群では、平均血中グルコース値は大部分の時点で上昇し、平均FPGは103.8から111.3 mg/dLに、平均終日血中グルコースは8.2 mg/dLに上昇した。プラセボ

10

20

30

40

50

群の平均応答はひどく影響され、4例中1例では8ポイント血中グルコースは試験の経過中、著しく上昇した。理由は明らかでない。

【0063】

これらのデータおよび上表の平均スクリーニング値から、HOE901群の平均空腹時グルコースはスクリーニングから1日（ベースライン）の間に低下することが明らかである。血中グルコースの測定値の差（血漿でのスクリーニング、1日における全血）はこれらの2つの時点の間の血中グルコースに観察された低下に寄与したが、この差の大部分に考えられる理由は両群における食事方針の構成であった（この試験ではこれらの対象に実務的に処方されるとと思われる食事に類似する [25 Kcal/kg] を使用）。血糖異常を有する対象者における食事へのコンプライアンスは典型的に貧弱であるが、対象はこの試験に拘束され、彼らは食事の基準に強制的に従っているため、それは彼らの血中グルコースレベルを低下させるのに効果的であった。プラセボ群ではスクリーニングと1日の間にこのような低下は起こらなかった。試験の経過中に、平均体重はプラセボ群およびHOE901群の両者でそれぞれ0.25および0.44 kg低下した。

10

【0064】

図2は15 - 分の固定自転車運動期の前（約0.25時間）および3時間後における平均血中グルコース応答を例示する。図から分かるように、平均血中グルコースはHOE901により処置前後で類似し、低血糖範囲に近づくことはなかった。プラセボ群では、ベースラインから12日にわたり大きな上昇を示したその群の4例中2例により、平均血中グルコースは1日から12日に著しい上昇を示した。その理由は明らかではないが、多分2週間の拘束の間に比較的肉体活動をしなかったこと、その結果、12日の評価時点でインスリン感受性が低下したことに関係する可能性がある。運動時いずれの対象にも低血糖の事象がなかったことは報告に値する。

20

【0065】

処置 - 突発有害事象は、HOE901群10例（16件）に対しプラセボ群2例（5件）に生じた。各事象は頭痛を除いて1個体にのみ起こり、頭痛はHOE901群の3例に起こった。HOE901群の2例およびプラセボ群の1例のみが、研究者により試験薬剤に関係する可能性が考えられた。HOE901群の事象は頭痛の病相2例と低血糖1例であった。この2例の頭痛は、頭痛と同じ日にほぼ同じ時間に低血糖を示した対象者に起こった。試験期間中、重篤な有害作用はなかった。対象者3011（スクリーニング時に有害作用としてめまいを記録）はスクリーニング時に生じた低血糖により、試験薬剤の投与を受ける前にスポンサーによって試験から除外された。

30

【0066】

HOE901プラス軽度のカロリー制限はFBGレベルを標的にしたこれらの異常血糖症において血中グルコースの値の低下に有効であった。終日（8ポイント）血中グルコースプロフィールは、HOE901群においてFPGと平衡して低下した。これらの試験条件下において、グルコースのゴールを達成するためには、比較的低いHOE901用量（平均わずか8.4 IU）が要求された。運動に応答した血中グルコースプロフィールは、HOE901群で試験の経過を通じて中等度に過ぎなかった。プラセボ群における血中グルコースの応答は8ポイントおよび運動評価の両者で試験の経過を通じて上昇したが、プラセボ群の1または2例の非定型的応答から結論を導くことは困難である。

40

【0067】

この試験においてHOE901で処置された16例中4例に低血糖が起こった。これらの低血糖は一般的に昼食または夕食前に起こり、直ちに経口的にカロリーを摂取させて解決した。運動に関連した低血糖相はなかった。この試験中カロリー制限食を消費した対象者におけるこれらの事象の出現がある役割を果たしたことは疑いないが、食事の量は通常これらのしばしば過剰体重を示す個体に薦められるものであった。この試験におけるIGT、IFGまたは軽度の非処置2型糖尿病を有する個体に基づいて、HOE901の投与は安全で十分耐えられるように思われた。低血糖は起こったが、運動に関係なく管理可能で、家庭用のグルコースモニタリングを使用して検出可能であった。

50

【 0 0 6 8 】

すなわち、この試験では、軽度の高血糖患者をLantus（登録商標）の使用により処置し、運動に関連した低血糖を生じることなく正常血糖を達成することが可能であった。これらのデータは、Lantus（登録商標）が、これらの個体のグルコース管理の土台をなす運動に関連した低血糖の副作用を生じるリスクを低くし、CV疾患の低下に有効であるとの期待の下に大きな介入試験、ORIGIN試験への着手を促進することになった。ORIGIN試験は、心血管系疾患に罹患するリスクにある（以前の重篤な心血管系病歴または有意な心血管系危険因子による）IGT、IFGまたは初期の2型糖尿病約10,000例を、95 mg/dLまたはそれ未満のFPGを生じるように滴定したLantus（登録商標）の1日1回の注射または各状態の標準処置のいずれかの処置に無作為に割り振りするものである。重篤な心血管系事象には、それらに限定されるものではないが、心筋梗塞、卒中、虚血変化が証明されているアンギナの既往、冠動脈、頸動脈もしくは末梢動脈の血管新生の既往、または心電図もしくは心エコー図による左室肥大が包含される。重要な心血管系危険因子の例には、それらに限定されるものではないが、心筋梗塞、卒中、虚血変化が証明されているアンギナの既往、冠動脈、頸動脈もしくは末梢動脈の再血管新生、または心電図もしくは心エコー図による左室肥大が含まれる。この標準処置計画にはベースラインにおける糖尿病かまたは試験時にそうなったいずれかの対象者における治療構成のための段階的看護アルゴリズムが包含される。これらの対照患者におけるモニタリングおよび処置介入は少なくとも現在受け入れられている看護基準（たとえばADAの指針）によって推薦されているように積極的な様式で行われる。罹病率/死亡率試験は多重センターで国際的規模により、無作為化、オープンラベルで、平均処置期間5年で行われる。一次的な結果変数は心血管系による死亡、致命的でないMIおよび卒中、再血管新生、心不全CHFによる入院および不安定なアンギナの複合心血管系エンドポイントである。二次的変数にはすべての原因による死亡、および微小血管疾患の発症率または進行率が包含される。別個の検討によりLantus（登録商標）対通常の看護で処置されたIGTおよびIFG対象者における2型糖尿病の進行を試験する。

10

20

【 0 0 6 9 】

ORIGIN試験のために提案された処置パラダイムは新規ではあるが、幾つかの因子に基づいて低血糖は最小限になるものと確信する：

1. Lantus（登録商標）の投与から得られる明瞭なピークのない24 - 時間血漿インスリンプロファイルは、他のインスリン製剤では歴史的に1日の間の予測できない時間に予測できない程度で起った過剰のインスリン濃度によって患者が蒙る害を低下させる。

30

【 0 0 7 0 】

2. この試験のためには緩徐な用量滴定スキームが提案されている。Lantus（登録商標）は1日2～6 IUの低用量から開始し、投与されたインスリンは24 - 時間の間にわたり分布される。用量の増加はわずかで前回の用量からのFPGレベルが定常状態に達した場合にのみ増量した。

【 0 0 7 1 】

3. Lantus（登録商標）滴定のゴールは95 mg/dLの標的FPGである。これは、糖尿病のない患者では正常範囲の上限である。この試験のIGT患者の多くは試験開始時から標的範囲のFPGを有し、Lantus（登録商標）の投与に割り当てられた場合には、その結果、開始時の用量のみを投与される。いずれの場合も、95 mg/dL近くにFPGを低下させるLantus（登録商標）の投与から生じる夜間低血糖のリスクを最小限にするはずである。これらの対象者の大部分はとくにある程度のインスリン感受性の低下を示すからである。

40

【 0 0 7 2 】

4. 対象者には、その背景（運動の前後、食事を抜いたあと、一晩中）で低血糖症の傾向があればそれを検出するため、とくに滴定時に、家庭で彼らの血中グルコースをモニターするように依頼する。

【 0 0 7 3 】

薬物にナイーブなタイプの2型糖尿病患者、ならびに予測される個体における安全性および耐容性を確認した1021試験の結果もまた中等度および重度のDDLを有する患者にLantu

50

sがとくに有用であることを支持している。

【 0 0 7 4 】

インスリンは著しい糖尿病性異常脂質血症を有する患者において、初期の薬物療法として用いられる経口抗糖尿病薬に比べて、とくに有用であるという特徴を有する。経口薬物により不適切に処置されていた2型糖尿病集団におけるLantusの“Treat-to-Target”試験(HOE901/4002)では、多数の無作為化された患者の多数でLantusおよびそれに匹敵する薬物、NPHインスリンは血中グルコースレベルを標的レベルまで低下させるのに成功したことの証明は注目に値する。しかしながら、長期の作用持続を有するNPHインスリンには注射3～6時間後に著しいピーク作用を示し、低血糖のリスクにより軽度の糖尿病患者の管理には適当ではない。実際、さらに重度のこの糖尿病集団においても、Lantusは低血糖、とくに夜間低血糖に対しNPHより有意に優れた利点が証明された。

10

【 0 0 7 5 】

得られた優秀な血糖のコントロールの結果として、将来の試験における標準の地位を不動のものとした4002試験の結果は、とくに脂質に対するLantusの評価に有用である。空腹時TGレベルがTGベースラインの高さに上昇した“Treat-to-Target”試験の集団における空腹時TGレベルに対するLantusの効果は、全患者、空腹時TGが300～499 mg/dLの患者(4002集団の13%)およびその上昇が500 mg/dL以上(4002集団の他の8%)の患者においてそれぞれ24%、34%および48%であった。非-HDL-コレステロールの統計的に高度に有意な低下(下記参照)は4002試験の2つのプールした処置で見られ、その大きさはベースラインTGレベルが高いほど大きかったことは注目に値する。

20

【 0 0 7 6 】

DDLを有する2型糖尿病の初期の薬物治療としてのスルホニル尿素(SU)の使用における高トリグリセリド血症またはHDL-Cの上昇に対する効果はインスリンの場合より弱くまたその効果の持続は短いことが文献から明らかである。空腹時TGおよび非-HDL-Cレベルに対するLantusの効果、スルホニル尿素のクラスからの経口剤、グリメプリド(glimepiride, Amaryl - 登録商標)と比較するために、Aventisデータベースを調べた。血中グルコースを低下させるAmaryl(登録商標)の卓越した効果にもかかわらず、TGおよび非-HDL-C濃度の両者に対するAmaryl(登録商標)の効果は、4002試験で証明されたLantusの場合よりも弱いことが、Amaryl(登録商標)登録データベースにおける両多重センタープラセボ制御試験により証明されている。様々なレベルの空腹時高トリグリセリド血症を示す患者についてのこれらの結果は以下の表1に示す。

30

【 0 0 7 7 】

【表 2】

表 1 Lantus (4002試験) および Amaryl (プラセボを対照とした 2 つの Amaryl 試験) からの脂質データのまとめ

変数	TGベースライインによるサブグループ	サンプルサイズ	処置	ベースライン	終点	終点での変化 (平均/SD)	ベースラインからの低下 %	Lantus - Amaryl
トリグリセリド	300-500	44	Lantus	362	240	-122.5/102	34%	16%
		50	Amaryl	390	321	-70.0/111	18%	
	500-1000	25	Lantus	661	409	-252.0/208	38%	5%
		16	Amaryl	662	445	-217.6/188	33%	
	300-1000	69	Lantus	470	301	-169.4/160	36%	13%
		66	Amaryl	459	350	-105.8/147	23%	
	200-500	124	Lantus	288	232	-56.3/117	25%	13%
		129	Amaryl	299	265	-34.6/107	12%	
	300-500	44	Lantus	180	152	-27.6/36	15%	12%
		50	Amaryl	203	198	-5.7/32	3%	
500-1000	25	Lantus	186	171	-14.1/35	8%	-2%	
	16	Amaryl	224	200	-23.1/35	10%		
300-1000	69	Lantus	181	163	-18.5/40	10%	5%	
	66	Amaryl	209	198	-9.9/33	5%		
200-500	124	Lantus	167	155	-12.5/33	7%	4%	
	129	Amaryl	197	191	-6.7/30	3%		
HDL	300-500	44	Lantus	40	40	0.1/6		
		50	Amaryl	36	37	1.2/6		
500-1000	300-1000	25	Lantus	33	36	3.1/7		
		16	Amaryl	37	39	1.6/6		
300-1000	300-1000	69	Lantus	37	38	1.2/7		
		66	Amaryl	36	37	1.3/6		
200-500	200-500	124	Lantus	42	41	-0.6/8		
		129	Amaryl	38	39	1.2/5		
LDL	全	306	Lantus	113	110	-3.3/27		
		272	Amaryl	142	140	-1.5/23		

【 0 0 7 8 】

メトフォルミン (metformin) の脂質低下作用は試験および臨床的背景により変動し、メトフォルミンのTG-低下およびHDL - 上昇作用は一般にSUより優れているが、上に引用し

10

20

30

40

50

たインスリンの作用を越えることはない。チアゾリジンジオン（TZD）はそれらの作用で相違し - ピオグリタゾン（pioglitazone）はDDLの異常に注目すべき作用を伴っているが、ロシグリタゾン（rosiglitazone）はこれらのパラメーターにはほとんど作用がないように思われる。これは、Lantus（登録商標）とロシグリタゾンを既に他の経口抗糖尿病薬で処置された2型糖尿病患者で比較した試験4014においてLantusに有意に劣ることが確認されている（以下の表2参照）。

【 0 0 7 9 】

【表 3】

表 2 試験4014からの Lantus および Avandia の脂質データのまとめ

変数	TGベースワイルドによるサブグループ	サンプルサイズ	処置	ベースワイルド	終点	終点での変化 (平均/SD)	ベースワイルドからの低下%	Lantus - Avandia
トリグリセライド	300-500	11	Lantus	380	277	-102.8/130	27%	18%
		18	Avandia	376	341	-34.3/159	9%	68.5
	500-1000	4	Lantus	817	494	-323.3/268		
		3	Avandia	572	649	77.0/548		
	200-500	37	Lantus	285	234	-50.2/101	18%	18%
		51	Avandia	294	291	-2.5/133	0.1%	47.7
非-HDL コレステロール (計)	300-500	11	Lantus	156	150	-5.9/22	4%	
		18	Avandia	177	207	29.8/47	-17%	
	500-1000	4	Lantus	178	153	-25.3/25		
		3	Avandia	231	261	30.0/48		
	200-500	37	Lantus	168	152	-15.5/32		
		51	Avandia	41	59	29.2/48		
HDL	300-500	11	Lantus	32	34	2.2/4		
		18	Avandia	38	41	3.8/6		
	500-1000	4	Lantus	28	29	1.0/3		
		3	Avandia	39	38	-1.0/8		
	200-500	37	Lantus	38	40	1.2/5		
		51	Avandia	38	40	2.6/6		
LDL	200-500	34	Lantus	115	111	-4.3/34		
		46	Avandia	99	129	29.7/36		

【 0 0 8 0 】

血中グルコースの制御におけるインスリンの確立された有効性ととも、糖尿病性異常脂血症の処置におけるインスリンの特殊な利点は、利用されている経口抗糖尿病薬と比べ

10

20

30

40

50

て、インスリンが好ましい処置であることを示唆している。最近まで、薬物にナイーブな糖尿病患者における血中グルコース上昇の薬物治療は、この集団でのインスリンの使用からの低血糖の恐怖のために、経口抗糖尿病薬から構成されてきた。新規な開発は最初の真の基底インスリン、Lantus（登録商標）の利用可能性にあうる。これはその平坦な薬物動態プロファイルおよび24 - 時間持続する作用により、著しいピーク作用がないため低血糖のリスクの低い安定なインスリンの供給が可能になるためである。これにより、従来は生活様式方法でのみ処置されていた糖尿病患者のインスリン処置が可能になり、すなわちこの範疇の、著しい糖尿病性異常脂血症を有する患者のインスリン処置により患者の血中脂質値の上昇ならびに血中グルコース値の上昇を低下させることが可能になる。

【0081】

10

上述のデータから見て、長時間作用型インスリン、とくにインスリングルルギンには、IGF、IFGまたは2型糖尿病、とくに初期の2型糖尿病患者のアテロ - ム性動脈硬化の進行を、血糖制御の改善、ならびに遊離脂肪酸の産生の低下、異常脂血症の制御の改善、酸化的ストレスの低下および内皮の一酸化窒素利用性の上昇を含む付加的機構によって、安全かつ有効に遅延させることが期待される。

【0082】

長時間作用型インスリン、とくにインスリングルルギンによる処置はまた、IGT、IFGまたは2型糖尿病、とくに初期の2型糖尿病患者において、血管機能を安全かつ有効に改善することが期待される。長時間作用型インスリンとくにインスリングルルギンには、平滑筋細胞、内皮細胞に基づく内皮機能の改善、サイトカイン、凝固物質および一酸化窒素合成の抑制が期待される。冠血管内皮機能異常は、アセチルコリン（Ach）の冠血管内への注入に対する血管拡張応答の損傷と定義され、血管事象が予測される。急性試験では、循環インスリンの生理学的な上昇はAch - 誘導血管拡張を強化することが示されている（43）。別の試験では、2型糖尿病患者を2ヶ月間インスリンで治療したのち、Achに対する血流応答の増大、およびAch-誘導血管拡張を急速に強化するインスリンの能力の回復が見られた（44）。

20

【0083】

最後に、糖尿病患者は、左心室質量の増大および左心室（LV）における拡張および収縮機能に異常を示し、これは糖尿病性心肥大と呼ばれる。これらの異常はまた、「軽度」の前糖尿病性高血糖疾患を有する患者まで拡大されることがある。長時間作用型インスリン、とくにインスリングルルギンによる処置には、IGT、IFG、または2型糖尿病、とくに初期の2型糖尿病患者におけるLV質量増大の予防、ならびにLVの拡張および収縮機能両者の上昇が期待される。

30

【0084】

長時間作用型インスリン、とくにインスリングルルギンによる処置には、頭蓋外頸動脈の内部厚の増大の予防が期待される。頸動脈内部厚の測定は、冠動脈疾患および卒中におけるアテローム発生の危険因子と相関する再現性の高い方法である（N Engl J Med. 1999；340：14-22）。アンジオテンシン変換酵素阻害剤およびインスリン感受性チアゾリジンジオンは、プラセボ対照試験で頸動脈内部厚を低下させることが示されているすべての薬物である（Circulation 2002；103：919-925；J Clin Endocrinol Metab 1998；83：1818-20；J Clin Endocrinol Metab 2001；86：3452-3456）。

40

【0085】

所望の生物学的作用を達成するために必要な長時間作用型インスリン量は数多くの因子、たとえば選ばれた特定の長時間作用型インスリン、意図される使用、投与様式および患者の臨床状態に依存する。インスリングルルギンの1日用量は一般的に1日あたり2～約150 IUの範囲である。好ましくは1日用量は1日あたり2～約80 IUの範囲である。さらに好ましくは1日用量は1日あたり2～約40 IUの範囲である。

【0086】

本明細書で用いられる「患者」の語は温血動物たとえばラット、マウス、イヌ、ネコ、モルモット、ならびに霊長類たとえばヒトを意味する。

50

【 0 0 8 7 】

本明細書で用いられる「処置する」または「処置」の語は症状の緩和、一時的または永久的基盤での症状の除去、または挙げられた障害もしくは状態の症状の出現の防止もしくは緩徐化を意味する。

【 0 0 8 8 】

本明細書で用いられる「有効量」の語は、挙げられた障害または状態の有効な処置である化合物の量である。

【 0 0 8 9 】

本明細書で用いられる「長時間作用型インスリン」の語は長時間に作用して（作用持続は2時間まで）血中グルコースを低下させるインスリン類縁体を意味する。このような長時間作用型インスリンには、それらに限定されるものではないが、Lantus（登録商標）、NPH、Lente（登録商標）、Ultralente（登録商標）およびSemilente（登録商標）が含まれる。

10

【 0 0 9 0 】

本明細書で用いられる「初期の2型糖尿病」の語はFPG 126 mg/dL (7.0 mM) またはPPG 200 mg/dL (11.1 mM)、または糖尿病の前診断として定義され、以下のいずれか：

1) スクリーニング前少なくとも10週間薬理的な処置を受けておらず（寝たきりではない）、グリコヘモグロビンは検査室の正常上限の < 150%（たとえば、上限が6%であれば < 9%）、または

2) OADの1種（スルホニル尿素、ビグアナイド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤）の安定した用量をスクリーニングの時点で少なくとも10週間投与され（または入院加療の前10週間、同定されればCV事象のために入院）、この投与が最大用量の半量以上であれば、グリコヘモグロビンは検査室の正常上限の < 133%（たとえば上限が6%であれば < 8%）であり、この投与が最大用量の半量未満であれば、グリコヘモグロビンは検査室の正常上限の < 142%（たとえば、上限が6%であれば < 8.5%）である。

20

【 0 0 9 1 】

本明細書における参考文献の引用は、このような参考文献の本出願に対する「先行技術」としての利用の許可と解釈すべきではない。

【 0 0 9 2 】

様々な刊行物がここに引用されているがこれらの開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【 0 0 9 3 】

参考文献

1. Stamler J, Vaccaro O, Norton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.

2. Stratton IM, Adler AI, Neil A W, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.

3. Coutinho M, Wang Y, Gerstein HC, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 233-240.

40

4. Khaw K-T, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in the Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001 ; 322: 15-18.

5. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347: 949-50.

6. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (7):1183-97.

50

7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329: 977-86.

8. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 Apr; 23 (Supp2):B21-9.

9. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329: 304-9. 10

10. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals Int Med* 1996 ; 124 (1 pt2) :127-130.

11. Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Int Med* 1994 ; 154: 2473-9.

12. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the Cornwall study. *The Islington Diabetes Survey. Diabetes Res Clin Pract* 1992; 17: 111-123.

13. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. *The San Antonio Heart Study. Diabetes Care* 1998; 21 (7): 1167-72. 20

14. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.

15. deVeegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42:926-931.

16. Simmons LA, McCallurn J, Friedlander Y, Simmons J. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-cause mortality and coronary heart disease risk. *Aust NZ Med* 2000; 30: 41-7. 30

17. Bjorholt JV, Nitter-Hauge S, Erikssen G, Jervell IJ, Aaser E, Erikssen J, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. *Diabetes Care* 1999; 22: 45-9.

18. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A. et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-367.

19. Balkau B, Bertrais S, Dugimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22 (5): 696-9. 40

20. Barzilay JI, Spiekennan CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999; 354: 622-5.

21. Diabetes Prevention Research Group : Reduction in the evidence of Type 2 Diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.

22. Passikivi J, Walberg F. Preventive tolbutamide treatment and arterial disease in mild hyperglycaemia. *Diabetologia* 1971; 7: 323-27.

23. Sartor G, Schersten B, Carlström S, Melander A, Norden A, Persson G. Ten-y 50

ear follow-up of subjects with impaired glucose tolerance. Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980; 29: 41-49.

24. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitzl, Waldenstrom A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovascular Research* 1997; 34: 248-253.

25. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001 ; 345: 1359-67.

26. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999 ; 84(1A) : 25J-27J.

27. Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 2000; 49: 147-50.

28. Taylor PD, Oon BB, Thomas CR, Poston T, Poston L. Prevention by insulin treatment of endothelial dysfunction but not enhanced noradrenaline-induced contractility in mesenteric resistance arteries from streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1994; 111 (1): 35-41.

29. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor κ B and stimulates I κ B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol*; July 2001; 3257-3265.

30. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Position Statement, Diabetes Mellitus and Exercise. *Diabetes Care* 2001 24(Suppl 1) :551-5

31. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of Type 2 Diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002

32. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of Type 2 Diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002

33. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group.

(Department of Epidemiology and Health Promotion, National Public Health Institute, Helsinki, Finland. jaakko.tuomilehto @; ktl)

Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3; 344 (18): 1343-50.

34. Murray FT, Zinman B, McLean PA, DeNoga A, Albisser AM, Leibel BS, et. al. The metabolic response to moderate exercise in diabetic man receiving intravenous and subcutaneous insulin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977 44: 708-720

35. Herz M, Profozic V, Arora V, Smircik-Duvnjac L, Kovacevic I, Boras J et al. Effects of a fixed mixture of 25% insulin lispro and 75% NPL on plasma glucose during and after moderate physical exercise in patients with type 2 diabetes. *Current medical research and opinions* 2002 18: 188-93

36. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson, J-L. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001 24: 625-30

37. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late postexercise hypoglycemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000 32: 904-10.

10

20

30

40

50

38. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial. Diabetes Care 2003 26:

39. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, DiVincenzo A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and human ultralente insulin, and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes 2000 49: 2142-8.

40. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with Impaired Glucose Tolerance. JAMA 2003 290: 486-94

41. Cryer P, Davis s, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2003 26: 1902-12

42. The UKPDS Research Group. A 6-year, m randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Int Med 1998 128 : 165-75

43. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Natali A, Ferrannini E, Salvetti A. Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. Circulation 1995 ; 92:2911-2918.

44. Rask-Madsen C, Ihlemann N, Krarup T, Christiansen E, Kober L, Nervi KC, Thorp Pedersen C. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with Type II diabetes and ischemic heart disease. Diabetes. 2001; 50:2611-2618.

45. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. (Department of Medicine, University of Southern California (USC) School of Medicine 90033, USA.)

TRIPOD(TROglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus; Control Clin Trials. 1998 Apr ; 19 (2): 217-31.

【図面の簡単な説明】

【 0 0 9 4 】

【図 1】 血中グルコース値の 1 日（ベースライン）から 12 日（終末点）までの 8 ポイントプロフィールを示す。

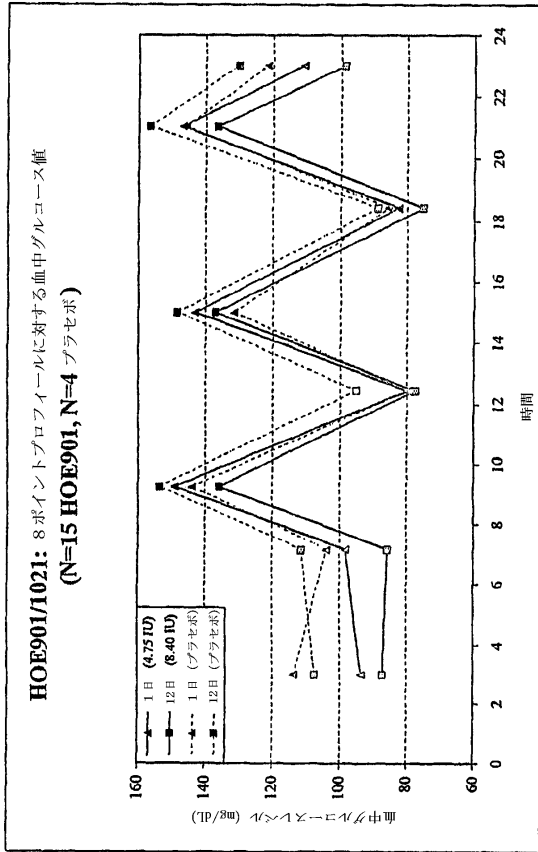
【図 2】 15 - 分の固定自転車運動期の前（約 0.25 時間）および 3 時間後における平均血中グルコース応答を例示する。

10

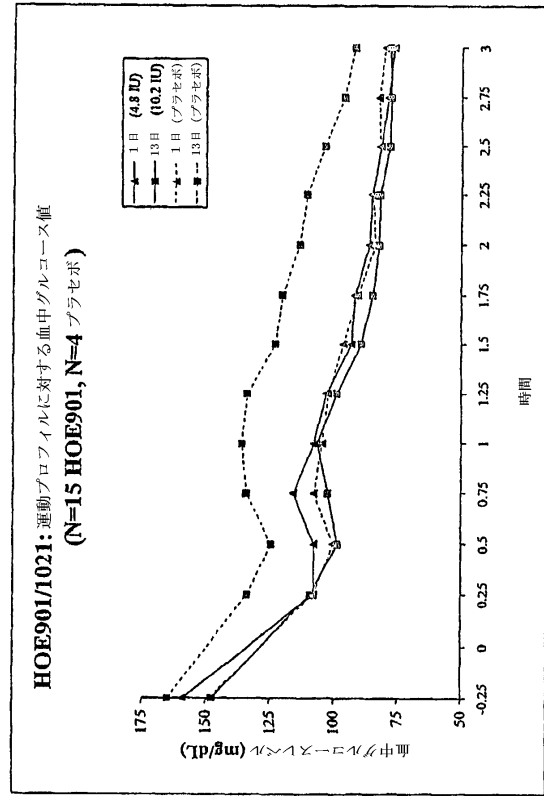
20

30

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 ハーツェル・ガースタイン
カナダ国オンタリオ L 8 S 4 A 8 . ハミルトン . ドロモアクレセント 5

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 天野 貴子

審判官 淵野 留香

(56)参考文献 国際公開第 0 2 / 3 4 2 5 9 (W O , A 1)
特開 2 0 0 1 - 2 0 6 8 5 6 (J P , A)
国際公開第 0 1 / 8 0 8 5 2 (W O , A 1)
Diabetes Care , 2 0 0 1 年 , vol . 2 4 , no . 4 , p . 6 3 1 - 6 3 6
動脈硬化 , 1 9 8 4 年 , 第 1 2 卷、第 5 号 , p . 1 2 9 3 - 1 2 9 7

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K37/00

STN (C A p l u s , M E D L I N E , B I O S I S , E M B A S E)