

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6755175号  
(P6755175)

(45) 発行日 令和2年9月16日 (2020.9.16)

(24) 登録日 令和2年8月27日 (2020.8.27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 38/28 ZMD
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
C O 7 K 14/62 (2006.01)	C O 7 K 14/62

請求項の数 7 (全 48 頁)

(21) 出願番号	特願2016-503654 (P2016-503654)	(73) 特許権者	509091848
(86) (22) 出願日	平成26年3月19日 (2014.3.19)		ノヴォ ノルディスク アー/エス
(65) 公表番号	特表2016-516076 (P2016-516076A)		デンマーク、ハウスヴェア ディーケー
(43) 公表日	平成28年6月2日 (2016.6.2)		2880, ノヴォ アレー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/055533	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02014/147141		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)	(74) 代理人	100110364
審査請求日	平成29年3月21日 (2017.3.21)		弁理士 実広 信哉
審査番号	不服2019-4245 (P2019-4245/J1)	(74) 代理人	100133400
審査請求日	平成31年4月2日 (2019.4.2)		弁理士 阿部 達彦
(31) 優先権主張番号	13160194.0	(72) 発明者	トゥエ・ヨハンセン
(32) 優先日	平成25年3月20日 (2013.3.20)		デンマーク・DK-2880・ハウスベア
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		・ノヴォ・アレ・(番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インスリン投薬レジメン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において血中グルコースレベルを低減し、かつ低血糖症の危険性を低減させることにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、前記患者へ、前記インスリン類似体が80U/投与を上回る量で投与されるように、単回注射として1日1回、前記患者に投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は200U/ml又はそれを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、

かつ前記長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク (insulin degludec)である、医薬組成物。

【請求項 2】

糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/投与を上回る量で投与されるように、前記患者に単回注射として1日1回投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は200U/ml又はそれを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、

かつ前記長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク (insulin degludec)である、長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項 3】

糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血

糖コントロールを提供することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/投与を上回る量で投与されるように、前記患者に単回注射として1日1回投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は200U/ml又はそれを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、

かつ前記長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク (insulin degludec)である、長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項4】

患者が、2型糖尿病を患っている、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

低血糖症の危険性が、2回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、1.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、1回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、又は0.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露の低血糖性エピソード割合に低減される、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

低血糖症が、夜間性低血糖症である、請求項1又は5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

- 糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において血中グルコースレベルを低減し、かつ低血糖症の危険性を低減させること、

- 糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療すること、又は

- 糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において、有益な血糖コントロールをもたらすこと

における使用のための長時間作用型インスリン類似体を含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/投与を上回る量で投与されるように、単回注射として1日1回投与されるものであり、且つ前記医薬組成物は200U/ml又はそれを上回る濃度で前記インスリン類似体を含み、

かつ、長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク (insulin degludec)である、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖尿病及び高血糖症の治療において有用である長時間作用型インスリン類似体の新規使用及びそれらに関する投薬レジメンに関する。更に、本発明の投薬レジメンは驚くべきことに、血中グルコースレベルの改善された低減をもたらすと同時に、特に高用量のインスリンを必要とする患者において、低血糖性事象の危険性を低減させることを見出した。

【背景技術】

【0002】

基礎インスリンは2型糖尿病(T2DM)を有する人々において重要な治療選択であり、疾患の持続期間にわたって必要とされる次第により高い用量を伴う。更に、米国ではT2DMを有する人々のおよそ90%が過体重であり、したがって、標準的な体重の患者よりも多いインスリン用量に対する必要性の増加の一因となる<sup>1</sup>。治療ガイドラインは現在、T2DMの治療に対する患者中心のアプローチにおける初期の選択としてインスリンを提供する<sup>2</sup>。しかしながら、インスリンの開始は依然として、臨床医の要因(例えば、臨床的慣性)及び患者の要因(例えば、低血糖症の恐れ及びインスリンに関する誤解)の両方に起因して遅延する場合が多い。インスリン治療の強化は、低血糖性事象の増加に関連付けることができる。

【0003】

肥満患者は多くの場合、外因性インスリンに対して感受性が低く、したがって良好な血

10

20

30

40

50

糖コントロールを維持するにはより高用量を必要とする。基礎インスリンを使用しているT2DMを有する患者のおよそ30%が、1日60単位(U)超を必要とする。レギュラーヒトインスリンであるU-500レギュラーヒトインスリン (Humulin R(登録商標)U-500、Eli Lilly and Company社、インディアナポリス、IN) の高濃度配合物の使用は、当初は、高いインスリン要件に対処するために開発された。U-500レギュラーヒトインスリンの使用頻度は、T2DM及び肥満を有する患者数の増加に主に応答して、2005年～2008年の間に米国において70%以上劇的に増加した<sup>3</sup>。

【 0 0 0 4 】

現在販売されているインスリンのペン型デバイスのみが、注射1回当たり最大80Uの投与を可能にし、より大容量のインスリンの投与には、典型的には、十分な用量を投与するためにバイアル及びシリンジの使用又は2度目の注射の追加が必要とされてきた。シリンジによる単回注射として送達される非常に大用量のインスリンは痛みを伴い、注射部位に不快感を引き起こすおそれがあり、そのような大容量を円滑に送達するには身体的に難易度が高い<sup>4</sup>。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 国際公開第2005/012347号

【 特許文献 2 】 国際公開第2007/074133号

【 非特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H, 2012年, 「Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes」, Diabetes Obes Metab. , 14(10):944～50頁

【 非特許文献 2 】 Heise et al. , Poster EASD 2011

【 非特許文献 3 】 Heise et al. , 「Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine」という表題のPoster ADA 2011, Diabetes 2011: 60(Suppl 1): LB11 (Abstract 37-LB)

【 非特許文献 4 】 Joslin's Diabetes Deskbook, 第2版, 9章, Using insulin to treat diabetes-general principles, 268頁

【 非特許文献 5 】 「Guideline on potency labelling for insulin analogue containing products with particular reference to the use of "International Units" or "Units"」という表題のEMA(参考文献EMA/CHMP/BWP/124446/2005)

【 非特許文献 6 】 J. O. Jeppsson, U. Kobold, J. Barr, A. Finke, W. Hoelzel, T. Hoshino, K. Miedema, A. Mosca, P. Mauri, R. Paroni, L. Thienpont, M. Umemoto, 及びC. Weykamp; Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood; Clin. Chem. Lab. Med., 40(1): 78～89頁, 2002年

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

上記で特定した問題に対処する多量の送達インスリンを必要とする患者の容易な治療のための新たなインスリン配合物が、当技術分野で必要とされている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、長時間作用型インスリン類似体が、例えば80U/投与を上回る量の送達インスリンのような多量を必要とする患者に投与されると、特に100U/mLを上回る濃度の高濃度で患者に投与されると、改善されたグルコース低下効果をもたらすとともに、低血糖性事象の危険性を低減させるという驚くべき知見に基づく。実際に、以下に示すように、高量のインスリンを必要とする患者に投与されると、高濃度での本発明の長時間作用型インスリン類似体は、高い1日インスリン用量を必要とする対象において、特に当該技術分野

10

20

30

40

50

他の長時間作用型インスリンと比較して、匹敵するか又はより良好な血糖コントロールで、慢性的低血糖症及び夜間性低血糖症の両方の著しく低い割合の有益性と関連付けられる。

# 【 0 0 0 9 】

したがって、1つの態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療するのに使用するための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、80U/投与を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度でインスリンを含む医薬組成物の形態で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、[下記定義は、本明細書中では「定義A」と称する]親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基のいずれかに結合された側鎖を有する、天然に存在するインスリン又はインスリン類似体であり、上記側鎖が、一般式(1)：

-W-X-Y-Z

(式中、Wは、

- ・側鎖においてカルボン酸基を有する -アミノ酸残基であって、そのカルボン酸基の1個が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基と一緒に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基と一緒に、アミド基を形成する残基、

- ・アミド結合を介して一緒に連結された2個、3個又は4個の -アミノ酸残基で構成される鎖であって、該鎖が、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 -アミノ基に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基に連結され、Wのアミノ酸残基は、Wが側鎖においてカルボン酸基を有する少なくとも1つのアミノ酸残基を有するように、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖においてカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択される、鎖、又は

- ・親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基への又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基への、Xからの共有結合

であり、

式中、Xは、

- ・ -CO-；
- ・ -COCH(COOH)CO-；
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-；
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-；
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-；
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-；
- ・ -CONHCH(COOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCO-；
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-；又は
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-

であり、但し、

a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合には、下線を付したカルボニル炭素からの結合を介して、W中のアミノ基とアミド結合を形成し、又は

b) Wが共有結合である場合には、下線を付し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鎖中のN末端 -アミノ基又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基とアミド結合を形成し、

式中、Yは、

- ・ -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは、6～32の範囲の整数である)、
- ・ 10～32の範囲の鎖中の炭素原子の総数にするのに十分な、1個、2個又は3個の -CH=CH- 基及び複数の -CH<sub>2</sub>- 基を含む二価炭化水素鎖、

- ・ 式 -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>- (式中、v及びwは、vとwの合計が6～30の範囲内であるように、整数であるか又はそれらの一方がゼロである)を有する二価炭化水素鎖

であり、

式中、Zは、

10

20

30

40

50

- ・ -COOH ;
- ・ -CO-Asp ;
- ・ -CO-Glu ;
- ・ -CO-Gly ;
- ・ -CO-Sar ;
- ・ -CH(COOH)<sub>2</sub> ;
- ・ -N(CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub> ;
- ・ -SO<sub>3</sub>H ; 又は
- ・ -PO<sub>3</sub>H ;

及びそれらのいずれかの任意のZn<sup>2+</sup>錯体であるが、但し、Wが共有結合であり、Xが-CO-である場合には、Zは-COOHとは異なる )

を有する、長時間作用型インスリン類似体を提供する。

#### 【 0 0 1 0 】

別の態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療する方法であって、その方法は、長時間作用型インスリン類似体を、患者へ、80U/投与を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与することを含み、長時間作用型インスリン類似体が、上記パラグラフで定義される通り（即ち、定義A）である方法を提供する。

#### 【 0 0 1 1 】

別の態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者の治療のための薬剤の調製における長時間作用型インスリン類似体の使用であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、80U/投与を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、上記パラグラフで定義される通り（即ち、定義A）である使用を提供する。

#### 【 0 0 1 2 】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、80U/投与を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、上記パラグラフで定義される通り（即ち、定義A）である、長時間作用型インスリン類似体を提供する。

#### 【 0 0 1 3 】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させるのに使用するための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/投与を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、上記パラグラフで定義される通り（即ち、定義A）である、長時間作用型インスリン類似体を提供する。

#### 【 0 0 1 4 】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療するのに使用するための、又は糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させるのに使用するための、又は糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールを提供するのに使用するための、100U/mLを上回る濃度での長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、80U/投与を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、上記パラグラフで定義される通り（即ち、定義A）である医薬組成物を提供する。

#### 【 0 0 1 5 】

それぞれの場合において、長時間作用型インスリン類似体は、例えば適切なデバイスを通じて、患者に患者自身によって投与され得る。更に、又はそれに代わり、それぞれの場合において、長時間作用型インスリン類似体が、例えば適切なデバイスを介して、他者により患者に投与され得る。

【0016】

それぞれの場合において、投与は、当業者に公知の任意の適切な手段を介するもの、特に注射によるものであり得る。したがって、本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

【0017】

本発明の1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与される。したがって、本発明のそれぞれの態様では、長時間作用型インスリン類似体又はそれを含む医薬組成物が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され得る。

10

【0018】

1つの態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者を治療するのに使用するための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与される、使用のための長時間作用型インスリン類似体を提供する。

【0019】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールをもたらすのに使用するための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与される、長時間作用型インスリン類似体を提供する。

20

【0020】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させるのに使用するための長時間作用型インスリン類似体を提供することであって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与される、長時間作用型インスリン類似体を提供する。更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者を治療するのに使用するための、又は糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールをもたらすために使用するための、又は糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させるのに使用するための、100U/mlを上回る濃度での定義Aの長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与される医薬組成物を提供する。

30

【0021】

それぞれの場合において、長時間作用型インスリン類似体が、最大少なくとも24時間、インスリン作用を有し得る（例えば、定常及び安定レベルで血糖値を保持し得る）。本明細書中で使用する場合、「最大少なくとも24時間」は実際には、投与から「少なくとも24時間」を意味する。

40

【0022】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、最大少なくとも30時間、インスリン作用を有し得る（例えば、定常及び安定レベルで血糖値を保持し得る）。本明細書中で使用する場合、「最大少なくとも30時間」は実際には、投与から「少なくとも30時間」を意味する。

【0023】

別の実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、最大少なくとも36時間、インスリン作用を有し、例えば、定常及び安定レベルで血糖値を保持し得る。本明細書中で使用する場合、「最大少なくとも36時間」は実際には、投与から「少なくとも36時間」を意味

50

する。

【0024】

別の実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、最大少なくとも42時間、インスリン作用を有し、例えば、定常及び安定レベルで血糖値を保持し得る。本明細書中で使用する場合、「最大少なくとも42時間」は実際には、投与から「少なくとも42時間」を意味する。

【0025】

別の実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、最大少なくとも48時間、インスリン作用を有し、例えば、定常及び安定レベルで血糖値を保持し得る。本明細書中で使用する場合、「最大少なくとも48時間」は実際には、投与から「少なくとも48時間」を意味する。

10

【0026】

したがって、本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

【0027】

1つの態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者を治療するのに使用するための定義Aの長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリン作用を有し、インスリン作用が、最大少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間のいずれか1つの間で、定常及び安定レベルで血糖値を保持している、長時間作用型インスリン類似体を提供する。

20

【0028】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において、有益な血糖コントロールをもたらすのに使用するための定義Aの長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリン作用を有し、インスリン作用は、最大少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間のいずれか1つの間で、定常及び安定レベルで血糖値を保持している、長時間作用型インスリン類似体を提供する。

【0029】

30

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させるのに使用するための定義Aの長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリン作用を有し、インスリン作用は、最大少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間のいずれか1つの間で、定常及び安定レベルで血糖値を保持している、長時間作用型インスリン類似体を提供する。

【0030】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者を治療するのに使用するための定義Aの長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリン作用を有し、インスリン作用は、最大少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間のいずれか1つの間で、定常及び安定レベルで血糖値を保持している医薬組成物を提供する。

40

【0031】

別の態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールをもたらすのに使用するための定義Aの長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含

50

む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリン作用を有し、インスリン作用は、最大少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間のいずれか1つの間で、定常及び安定レベルで血糖値を保持している医薬組成物を提供する。

【0032】

別の態様では、本発明は、糖尿病を患い、多量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させるのに使用するための定義Aの長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリン作用を有し、インスリン作用は、最大少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間のいずれか1つの間で、定常及び安定レベルで血糖値を保持している医薬組成物を提供する。

10

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】IDeg U-200及びIGlar U-100の投与後の用量に従うベースラインに対する経時的なHbA<sub>1c</sub>レベルの変化を示す。

【図2】IDeg U-200及びIGlar U-100の投与後の用量に従う経時的なHbA<sub>1c</sub>レベルの変化を示す。

20

【図3】IDeg U-200及びIGlar U-100の投与後の経時的なFPGレベルの変化を示す。

【図4】IDeg U-200及びIDeg U-100の投与後の用量に従うベースラインに対する経時的なHbA<sub>1c</sub>レベルの変化を示す。

【図5】IDeg U-200及びIDeg U-100の投与後の用量に従う経時的なHbA<sub>1c</sub>レベルの変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0034】

上述したように、本発明は、以下の1つ又は複数における使用のための長時間作用型インスリン類似体を提供する：

- ・糖尿病を患う患者を治療すること（ここで、患者は、多量（high amounts）の送達インスリンを必要とする）、
- ・糖尿病を患う患者において、有益な血糖コントロールを提供すること（ここで、患者は、多量の送達インスリンを必要とする）、
- ・糖尿病を患う患者において、低血糖症の危険性を低減させること（ここで、上記患者は、多量の送達インスリンを必要とする）。

30

【0035】

インスリン類似体

「ヒトインスリン」という用語は、本明細書中で使用する場合、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鎖と呼ばれる2つのポリペプチド鎖を有する。A鎖は、21個のアミノ酸ペプチドであり、B鎖は、30個のアミノ酸ペプチドであり、2つの鎖は、ジスルフィド架橋により結合されている：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の架橋が存在し、第3の架橋は、A鎖の6位と11位におけるシステイン間に存在する。

40

【0036】

「インスリン類似体」という用語は、本明細書中で使用する場合、インスリンの1つ又は複数のアミノ酸残基が別のアミノ酸残基と交換され、及び/又は1つ又は複数のアミノ酸残基がインスリンから欠失され、及び/又は1つ又は複数のアミノ酸残基がインスリンへ付加及び/又は挿入された、修飾ヒトインスリンを意味する。

【0037】

50



1つの実施形態では、インスリン類似体は、ヒトインスリンに対して10個未満のアミノ酸修飾（置換、欠失、付加（挿入を含む）及びそれらの任意の組合せ）、あるいはヒトインスリンに対して9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、又は1個未満の修飾を含む。

【0038】

インスリン分子における修飾は、鎖（A又はB）、位置、及びもとのアミノ酸残基を置換するアミノ酸残基に関する1文字又は3文字コードについて言及して表される。

【0039】

「desB30」又は「B(1-29)」とは、B30アミノ酸を欠失している天然インスリン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,desB30ヒトインスリンは、A鎖における21位のアミノ酸がグリシンで置換され、B鎖における28位のアミノ酸がアスパラギン酸で置換され、B鎖における30位のアミノ酸が欠失されているヒトインスリンの類似体である。

【0040】

本明細書中では、「A1」、「A2」及び「A3」等のような用語は、インスリンのA鎖における、それぞれ1位、2位、及び3位等におけるアミノ酸を示す（N末端から数える）。同様に、B1、B2、及びB3等のような用語は、インスリンのB鎖における、それぞれ1位、2位、及び3位等におけるアミノ酸を示す（N末端から数える）。アミノ酸に関する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位のアミノ酸が、それぞれA、G、及びQであることを示す。アミノ酸に関する3文字コードを使用すると、相当する表現は、それぞれA12Ala、A21Gly、及びA21Glnである。

【0041】

本明細書中では、「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)又はB(-2)は、それぞれA(-1)又は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)又はB(-3)は、それぞれA(-2)又はB(-2)に対してN末端側にあるアミノ酸の位置を示す（その他も同様）。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又はB33は、それぞれA23又はB32に対してC末端側にあるアミノ酸の位置を示す（その他も同様）。

【0042】

本明細書中では、「アミノ酸残基」という用語は、形式上、ヒドロキシ基がカルボキシ基から除去され、及び/又は形式上、水素原子がアミノ酸基から除去されたアミノ酸である。

【0043】

インスリン類似体の1つの例は、desB30ヒトインスリンである。

【0044】

「インスリン類似体」という用語はまた、上述した修飾に加えて、又は上述した修飾に代わって、アミノ酸残基へ、特にアミノ酸残基上の任意の利用可能な位置へ結合される（「結合されている」と同義語）、特に共有結合される側鎖とも呼ばれる置換基が存在し得る修飾ヒトインスリンを指す。この場合、置換基が結合されているヒトインスリンは、「親インスリン」と呼ばれる。適切な置換基は、例えば、アミド、炭水化物、アルキル基、アシル基、エステル、ペグ化等である。

【0045】

したがって、本発明によるインスリン類似体の更なる例としては、LysB29(N -ヘキサデカンジオイル- -Glu)des(B30)ヒトインスリンが挙げられる。

【0046】

任意選択により修飾されていてもよいヒトインスリンへの置換基の共有結合を達成するためには、置換基の例えば末端基は、活性な形態で、即ち反応性官能基を伴って用意され

る。

【0047】

したがって、本発明のインスリン類似体は、天然に存在するインスリン、又は上述したように修飾され（例えば、インスリンの1つ若しくは複数のアミノ酸残基が、別のアミノ酸で交換され、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され、並びに/又は1つ又は複数のアミノ酸残基が、インスリンへ付加及び/若しくは挿入され）、任意選択によりインスリン骨格に沿って1つ又は複数の位置で置換基を有していてもよいインスリン類似体を包含し得る。

【0048】

本発明の好ましい実施形態では、インスリン類似体は、長時間作用型インスリン類似体である。

【0049】

長時間作用型インスリン類似体

「長時間作用型インスリン類似体」という用語は、上述したようなインスリン類似体が、少なくとも最大24時間、好ましくは最大30時間、より好ましくは最大36時間、更に好ましくは最大42時間、更に好ましくは最大48時間、インスリン作用を有する（例えば、定常及び安定レベルで血糖値を維持する）ことを意味する。「少なくとも最大24時間」という表現は、投与から「少なくとも24時間」、即ち「投与後、24時間、又は24時間よりも長い」ことを意味する。

【0050】

「長時間作用型」インスリン類似体は、

(a) 生理学的条件下において、少なくとも部分的には、天然に存在するインスリンのインスリン受容体結合、好ましくは天然に存在するインスリンの少なくとも0.01%のインスリン受容体結合、例えば天然に存在するインスリンの少なくとも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%のインスリン受容体結合、及び/又は、少なくとも部分的には、天然に存在するインスリンの効力、好ましくは、天然に存在するインスリンの少なくとも25%の効力、例えば、天然に存在するインスリンの少なくとも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%の効力を示し、

(b) 皮下注射した場合、生理学的条件下で少なくとも18時間、例えば18時間を上回る、少なくとも20時間、20時間を上回る、22時間を上回る、少なくとも22.5時間、又は24時間を上回る、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時間、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、又は18～40時間、20～40時間、24～40時間の平均の終末相半減期(terminal half life)を示す、インスリン作用を有し得る。

【0051】

好ましくは、「長時間作用型」インスリン類似体は、また、

(c) 対象において、 $\pm 20$ 、例えば  $\pm 18$ 、 $\pm 17$ 、 $\pm 16$ 、 $\pm 15$ 、 $\pm 14$ 、 $\pm 13$ 、 $\pm 12$ 、 $\pm 11$ 、 $\pm 10$ 、 $\pm 9$ 、 $\pm 8$ 、 $\pm 7$ 、 $\pm 6$ 、 $\pm 5$ 、 $\pm 4$ 、 $\pm 3$ 、 $\pm 2$ 、 $\pm 1$ 、 $\pm 0.5$ 、 $\pm 0.1$ の、24時間にわたる平均インスリン濃度からの最大偏差(AUCF%)を誘導する、インスリン作用を有し得る。

【0052】

インスリン受容体結合は、当技術分野で公知の任意の適切な手段により決定され得る。しかしながら、好ましくは、インスリン受容体結合は、先の例で提供される方法を使用して決定される（アッセイ(I)-インスリン受容体結合、国際公開第2005/012347号で規定されるとおりである）。

## 【 0 0 5 3 】

インスリン効力は、当技術分野で公知の任意の適切な手段により決定され得る。しかしながら、好ましくは、インスリン効力は、先の例で提供される方法を使用して決定される（アッセイ(II)-効力、国際公開第2005/012347号で規定されるとおりである）。

## 【 0 0 5 4 】

インスリン平均の終末相半減期は、当技術分野で公知の任意の適切な手段により決定され得る。例えば、Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H, 2012年, 「Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes」, Diabetes Obes Metab., 14(10): 944~50頁を参照されたい。その開示は、参照により本明細書に組み込まれている。或いは、インスリン平均終末相半減期は、国際公開第2005/012347号において提供される方法（アッセイIII）を使用して決定され得る。

## 【 0 0 5 5 】

平均インスリン濃度からの最大偏差(AUCF%)は、当技術分野で公知の任意の適切な手段により決定され得る（例えば、Heise et al., Poster EASD 2011、又はHeise et al., 「Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine」という表題のPoster ADA 2011、Diabetes 2011: 60 (Suppl 1): LB11 (Abstract 37-LB)、又はHeise et al., 2012年, Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(10): 944~50頁）を参照されたい）。

## 【 0 0 5 6 】

長時間作用型インスリン類似体は、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2005/012347号に開示される化合物のいずれか1つ又は複数である。場合によっては、これらの化合物は、「'347誘導体」と称される。したがって、好ましくは、長時間作用型インスリン類似体は、「'347誘導体、即ち、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基のいずれかへ結合される側鎖を有する、天然に存在するインスリン又はインスリン類似体の誘導体であり、その側鎖は、一般式(I):  
-W-X-Y-Z

（式中、Wは、

- ・側鎖においてカルボン酸基を有する -アミノ酸残基であって、そのカルボン酸基の1個が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基と一緒に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基と一緒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一緒に連結される2個、3個又は4個の -アミノ酸残基で構成される鎖であって、該鎖が、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 -アミノ基に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基に連結され、Wのアミノ酸残基は、Wが側鎖においてカルボン酸基を有する少なくとも1つのアミノ酸残基を有するように、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖においてカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択される、鎖、又は
  - ・親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基への又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基への、Xからの共有結合、
- であり、

式中、Xは、

- ・ -CO-;
- ・ -COCH(COOH)CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CONHCH(COOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-; 又は
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-

であり、但し、

a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合には、下線を付したカルボニル炭素からの結合を介して、W中のアミノ基とアミド結合を形成し、又は

b) Wが共有結合である場合には、下線を付し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鎖中のN末端 -アミノ基と又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基とアミド結合を形成し、

式中、Yは、

- ・  $-(CH_2)_m-$  (式中、mは、6～32の範囲の整数である)、
- ・ 10～32の範囲の上記鎖中の炭素原子の総数を付与するのに十分な、1個、2個、又は3個の  $-CH=CH-$  基及び複数の  $-CH_2-$  基を含む二価炭化水素鎖、
- ・ 式  $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$  (式中、v及びwは、vとwの合計が6～30の範囲内に存在するように、整数であるか又はそれらの一方がゼロである) を有する二価炭化水素鎖

10

であり、

式中、Zは、

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

20

及びそれらのいずれかの  $Zn^{2+}$  錯体であり、但し、Wが共有結合であり、Xが  $-CO-$  である場合には、Zは  $-COOH$  とは異なる)

を有する。

【0057】

「長時間作用型インスリン類似体は、(...)に結合される側鎖を有する、天然に存在するインスリン又はインスリン類似体である」という表現において、側鎖は、前記「天然に存在するインスリン」又は前記「インスリン類似体」のいずれかに結合されることを意味する。また、前記「天然に存在するインスリン」又は前記「インスリン類似体」は、側鎖が結合されている「親インスリン」であることを意味する。

30

【0058】

1つの実施形態では、側鎖  $-W-X-Y-Z$  が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基に結合される。

【0059】

本発明の別の実施形態では、 $-W-X-Y-Z$  が、親インスリンのB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基に結合される。

【0060】

本発明のもう1つの特定態様では、側鎖  $-W-X-Y-Z$  が、B鎖の28位に存在するLys残基の -アミノ基に結合される。

40

【0061】

この実施形態の更なる特定態様では、側鎖  $-W-X-Y-Z$  が、B鎖の29位に存在するLys残基の -アミノ基に結合される。

【0062】

本発明の更なる特定態様では、側鎖  $-W-X-Y-Z$  が、B鎖の30位に存在するLys残基の -アミノ基に結合される。

【0063】

側鎖  $-W-X-Y-Z$  の部分構造Wは、共有結合であってもよい。或いは、Wは、側鎖中にカルボン酸基を有し、且つ総計4～10個の炭素原子を含む -アミノ酸の残基であり得る。具体的

50

には、Wは、遺伝子コードによりコードされ得る -アミノ酸の残基であり得る。したがって、Wは例えば、 -Asp、 -Asp、 -Glu、及び -Gluから成る群から選択され得る。Wに関する更なる選択肢は、例えば -hGlu及び -hGluである。

【0064】

更なる実施形態では、Wは、2つの -アミノ酸残基で構成される鎖であり、そのうちの一方は、側鎖中に4個～10個の炭素原子及びカルボン酸基を有する一方で、他方は、2個～11個の炭素原子を有するが、遊離カルボン酸基を有しない。遊離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、 -Asp-Gly、Gly- -Asp、 -Asp-Gly、Gly- -Asp、 -Glu-Gly、Gly- -Glu、 -Glu-Gly、Gly- -Glu、 -hGlu-Gly、Gly- -hGlu、 -hGlu-Gly、及びGly- -hGluである。

10

【0065】

更なる実施形態では、Wは、独立に側鎖中に4個～10個の炭素原子を有し、且つ両方ともカルボン酸基を有する2つの -アミノ酸残基から構成される鎖である。これらの -アミノ酸残基の一方又はそれらの両方は、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、 -Asp- -Asp; -Asp- -Glu; -Asp- -hGlu; -Asp- -Asp; -Asp- -Glu; -Asp- -hGlu; -Asp- -Asp; -Asp- -Glu; -Asp- -hGlu; -Glu- -Asp; -Glu- -Glu; -Glu- -hGlu; -Glu- -Asp; -Glu- -Glu; -Glu- -hGlu; -Glu- -Asp; -Glu- -Glu; -Glu- -hGlu; -Glu- -Asp; -Glu- -Glu; -Glu- -hGlu; -hGlu- -Asp; -hGlu- -Glu; -hGlu- -hGlu; -hGlu- -Asp; -hGlu- -Glu; -hGlu- -hGlu; -hGlu- -Asp; -hGlu- -Glu;及び -hGlu- -hGluである。

20

【0066】

更なる実施形態では、Wは、独立して4個～10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、その鎖のアミノ酸残基は、鎖が、側鎖においてカルボン酸基を有する少なくとも1つの残基を有するように、中性側鎖を有する残基及び側鎖においてカルボン酸基を有する残基の群から選択される。1つの実施形態では、アミノ酸残基は、コード可能な残基である。

【0067】

更なる実施形態では、Wは、独立して4個～10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、鎖のアミノ酸残基は、鎖が、側鎖においてカルボン酸基を有する少なくとも1つの残基を有するように、中性側鎖を有する基及び側鎖においてカルボン酸基を有する残基から選択される。1つの実施形態では、アミノ酸残基は、コード可能な残基である。

30

【0068】

1つの実施形態では、Wは、尿素誘導体を介してB鎖中のLys残基の -アミノ基に結合され得る。

【0069】

側鎖-W-X-Y-Zの部分構造Xは、下線を付したカルボニル炭素からの結合を介して、W中のアミノ基と、又はWが共有結合である場合には、親インスリンのB鎖中のN末端 -アミノ酸基と、若しくはB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基と、アミド結合を形成する、式-CO-を有する基であり得る。

40

【0070】

側鎖-W-X-Y-Zの部分構造Yは、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは、6～32、8～20、12～20、又は12～16の範囲の整数である)を有する基であり得る。

【0071】

別の実施形態では、Yは、6～32、10～32、12～20、又は12～16の範囲の鎖中の炭素原子の総数を付与するのに十分な、1個、2個、又は3個の-CH=CH-基及び複数の-CH<sub>2</sub>-基を含む二価炭化水素鎖である。

【0072】

50

別の実施形態では、Yは、式 $-(CH_2)_vC_6H_4(CH_2)_w-$ （式中、v及びwは、vとwの合計が6～30、10～20、又は12～16の範囲内であるように、整数であるか又はそれらの一方がゼロである）である二価炭化水素鎖である。

【0073】

1つの実施形態では、側鎖-W-X-Y-Zの部分構造Zは、-COOHであるが、但し、Wが共有結合であり、且つXが-CO-である場合には、Zは-COOHとは異なる。1つの実施形態では、Zは、-COOHである。別の実施形態では、Zは、-CO-Aspである。別の実施形態では、Zは、-CO-Gluである。別の実施形態では、Zは、-CO-Glyである。別の実施形態では、Zは、-CO-Sarである。別の実施形態では、Zは、-CH(COOH)<sub>2</sub>である。別の実施形態では、Zは、-N(CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>である。別の実施形態では、Zは、-SO<sub>3</sub>Hである。別の実施形態では、Zは、-PO<sub>3</sub>Hである。

10

【0074】

更なる実施形態では、Wは、-Asp、-Asp、-Glu、及び-Gluから成る群から選択され、Xは、-CO-又は-COCH(COOH)COであり、Yは、 $-(CH_2)_m-$ （式中、mは、12～18の範囲の整数である）であり、Zは、-COOH又は-CH(COOH)<sub>2</sub>である。

【0075】

'347誘導体の親インスリンとも称される本文書におけるインスリン部分は、ヒトインスリン又はブタインスリンなどの天然に存在するインスリンであり得る。或いは、親インスリンは、インスリン類似体であってもよい。

【0076】

親インスリン類似体の、ある群では、A21位にあるアミノ酸残基は、Asnである。

20

【0077】

親インスリン類似体の別の群では、A21位にあるアミノ酸残基は、Glyである。この群の類似体由来の具体例はGly<sup>A21</sup>ヒトインスリン、Gly<sup>A21</sup>des(B30)ヒトインスリン、及びGly<sup>A21</sup>Arg<sup>B31</sup>Arg<sup>B32</sup>ヒトインスリンである。

【0078】

親インスリン類似体の別の群では、B1位にあるアミノ酸残基は、欠失している。この群の親インスリン類似体由来の具体例は、des(B1)ヒトインスリンである。

【0079】

親インスリン類似体の別の群では、B30位にあるアミノ酸残基は、欠失している。この群の親インスリン類似体由来の具体例は、des(B30)ヒトインスリンである。

30

【0080】

親インスリン類似体の別の群では、B28位にあるアミノ酸残基は、Aspである。この群の親インスリン類似体由来の具体例は、Asp<sup>B28</sup>ヒトインスリン（又は他の場合ではAspB28として記述される）である。

【0081】

親インスリン類似体の別の群では、B28位にあるアミノ酸残基はLysであり、B29位にあるアミノ酸残基はProである。この群の親インスリン類似体由来の具体例は、Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>ヒトインスリンである。

【0082】

親インスリン類似体の別の群では、B30位にあるアミノ酸残基はLysであり、B29位にあるアミノ酸残基は、Cys、Met、Arg、及びLysを除く、任意のコード可能なアミノ酸である。例は、B29位にあるアミノ酸残基がThrであり、B30位にあるアミノ酸残基がLysであるインスリン類似体である。この群の親インスリン類似体由来の具体例は、Thr<sup>B29</sup>Lys<sup>B30</sup>ヒトインスリンである。

40

【0083】

親インスリン類似体の別の群では、B3位にあるアミノ酸残基はLysであり、B29位にあるアミノ酸残基はGluである。この群の親インスリン類似体由来の具体例は、Lys<sup>B3</sup>Glu<sup>B29</sup>ヒトインスリンである。

【0084】

1つの実施形態では、親インスリンは、ヒトインスリン、des(B1)ヒトインスリン、des(

50

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、プタインスリン、LysB28ProB29ヒトインスリン、GlyA21ArgB31ArgB32ヒトインスリン、及びLysB3GluB29ヒトインスリンから成る群から選択される。

【 0 0 8 5 】

本発明で有用な、即ち定義Aのインスリンの'347誘導体の例は、下記化合物である：

- N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu-N-(<sup>-</sup>Glu)) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Asp-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Glu-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Glu-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Asp-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu-N-(<sup>-</sup>Asp)) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Gly-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Sar-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 (N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)-<sup>-</sup>Asp) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-<sup>-</sup>D-Glu) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-<sup>-</sup>D-Asp) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N-HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO-<sup>-</sup>D-Asp) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-(N-HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO-IDA) des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-[N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-N<sup>-</sup>-(カルボキシエチル)-Gly] des(B30)ヒトインスリン；  
 N<sup>B29</sup>-[N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-N<sup>-</sup>-(カルボキシエチル)-Gly] des(B30)ヒトインスリン；及  
 び  
 N<sup>B29</sup>-[N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-N<sup>-</sup>-(カルボキシメチル)-<sup>-</sup>Ala] des(B30)ヒトインスリン

10

20

30

【 0 0 8 6 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu)des(B30)ヒトインスリンである。

【 0 0 8 7 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu)des(B30)ヒトインスリンである。

【 0 0 8 8 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu)des(B30)ヒトインスリンである。

【 0 0 8 9 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu)des(B30)ヒトインスリンである。

40

【 0 0 9 0 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu)des(B30)ヒトインスリンである。

【 0 0 9 1 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-<sup>-</sup>Glu-N-(<sup>-</sup>Glu))des(B30)ヒトインスリンである。

【 0 0 9 2 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Asp-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C

50

O)- -Glu)des(B30)ヒトインスリンである。

【 0 0 9 3 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)- -Glu)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 0 9 4 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(Glu-OC(CH_2)_{14}CO)-)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 0 9 5 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(ASP-OC(CH_2)_{16}CO)-)des(B30)$ ヒトインスリンである。

10

【 0 0 9 6 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)- -Glu-N-( -Asp))des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 0 9 7 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(Gly-OC(CH_2)_{13}CO)- -Glu)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 0 9 8 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(Sar-OC(CH_2)_{13}CO)- -Glu)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 0 9 9 】

20

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{13}CO)- -Glu)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 0 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{13}CO)- -Asp)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 1 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{13}CO)- -Glu)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 2 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)- -D-Glu)des(B30)$ ヒトインスリンである。

30

【 0 1 0 3 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)- -D-Asp)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 4 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)- -D-Asp)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 5 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-HOOC(CH_2)_{16}CO- -D-Asp)des(B30)$ ヒトインスリンである。

40

【 0 1 0 6 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-(N-HOOC(CH_2)_{14}CO-IDA)des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 7 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{16}CO)-N-(カルボキシエチル)-Gly]des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 8 】

1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}-[N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-N-(カルボキシエチル)-Gly]des(B30)$ ヒトインスリンである。

【 0 1 0 9 】

50



1つの実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、 $N^{B29}$ -[N-(H<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-N-(カルボキシメチル)- -Ala]des(B30)ヒトインスリンである。

【0110】

'347誘導体の亜鉛錯体が提供される場合、'347誘導体の6個の分子につき4個を上回る $Zn^{2+}$ イオン、5個の $Zn^{2+}$ イオン、6個の $Zn^{2+}$ イオン、又は最大12個の $Zn^{2+}$ イオンが存在する。1つの実施形態では、インスリン誘導体は、亜鉛錯体の形態で存在し、ここで、'347誘導体の6個の分子は、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個の亜鉛イオンを結合する。インスリン誘導体の亜鉛錯体の溶液は、かかる種の混合物を含有する。

10

【0111】

'347誘導体に関する調製、配合、薬理学、及びその他の特徴に関する詳細は、国際公開第2005/012347号に記載されており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

【0112】

本発明は、1つ又は複数の長時間作用型インスリン類似体を含み得る。

【0113】

1つ又は複数の長時間作用型インスリン類似体は、上で提示される長時間作用型インスリン類似体のいずれか1つ又は複数であり得る。

【0114】

1つの好ましい実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、インスリンデグルデク( $N^{B29}$ -(N-(H<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- -Glu)des(B30)-ヒトインスリン又は $N^{B29}$ - -カルボキシ-ペンタデカノイル- -L-グルタミルアミドdesB30ヒトインスリン、又はIDegとしても知られている)から選択される。

20

【0115】

特に好ましい実施形態では、本発明の長時間作用型インスリンは、インスリンデグルデク(IDeg)である。インスリンデグルデク(IDeg)は、42時間よりも長い作用の持続期間を伴う、臨床開発における新世代の長時間作用型基礎インスリンである。

【0116】

したがって、本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

【0117】

30

1つの態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、80U/注射を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク(IDeg)である、使用のための長時間作用型インスリン類似体を提供する。好ましい実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、200U/mLの濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与される。

【0118】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、80U/注射を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク(IDeg)である、長時間作用型インスリン類似体を提供する。好ましい実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、200U/mLの濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与される。

40

【0119】

更なる態様では、本発明は、糖尿病を患う患者を治療することにおける、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させる又は有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための長時間作用型

50

インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、80U/注射を上回る量で、且つ100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク(IDeg)である、長時間作用型インスリン類似体を提供する。好ましい実施形態では、長時間作用型インスリン類似体が、200U/mLの濃度で前記インスリンを含む医薬組成物の形態で投与される。

#### 【0120】

##### 投薬レジメン

本発明の長時間作用型インスリン類似体は、高用量のインスリンを必要とする患者へ、80U/投与を上回る量で投与される。

10

#### 【0121】

本明細書中で使用する場合、「U」という用語は、インスリンの又はインスリン類似体若しくは誘導体の単位を指す。数字に続く「U」という記号は、液量1ml当たりの単位の数により測定される場合の濃度を示す(Joslin's Diabetes Deskbook, 第2版, 9章, Using insulin to treat diabetes-general principles, 268頁)。「U」の意味に関する更なる情報は、「Guideline on potency labelling for insulin analogue containing products with particular reference to the use of "International Units" or "Units"」という表題のEMA(参考文献EMA/CHMP/BWP/124446/2005)からの文書に見出すことができる。1単位のインスリン類似体は、ヒトインスリン1 IUと等価である。「IU」は、WHO生物学的検定法に関する専門委員会(Expert Committee on Biological Standardization)に従って定義されるヒトインスリンの国際単位を指す。IUは、標準化されたパラメーターである。市販のインスリンに関して、ラベルは、特定のインスリン類似体の1U(単位)の含有量を示す。1Uのインスリン類似体は、投薬比1:1であるように、1 IUのヒトインスリンに対して較正される。

20

#### 【0122】

本明細書中で使用する場合、「U/投与」という用語は、投与1回当たりのインスリン類似体単位を意味する。

#### 【0123】

本明細書中で使用する場合、「投与」という用語は、長時間作用型インスリン類似体の用量を患者へ送達する行為を指す。好ましくは、投与は、注射によるものである。より好ましくは、投与は、皮下注射によるものである。

30

#### 【0124】

したがって、1つの実施形態では、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、高用量のインスリンを必要とする患者へ、80U/注射を上回る量で投与される。

#### 【0125】

長時間作用型インスリン類似体は、患者により必要とされる日用量を達成する必要に応じて、1日につき何回も投与され得る(例えば、注射され得る)が、好ましい実施形態では、長時間作用型インスリン類似体は、1日1回投与される(例えば、注射される)。

#### 【0126】

ある実施形態では、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、80U/投与~160U/投与の、例えば80Uを上回り、且つ160U/投与以下の量で投与される。別の実施形態は、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、80U/投与~160U/投与の、例えば80Uを上回り、且つ160U/投与以下の量で、1日1回投与される。

40

#### 【0127】

好ましくは、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、単回注射として1日1回投与されるが、注射デバイスからの単回注射により送達され得るよりも高量のインスリンが必要とされる場合、複数回の注射を、順次、即ち数秒又は数分間隔で行うことができるが、数時間間隔ではない。好ましくは、順次注射は、15分又はそれ未満の間隔内に投与される。

#### 【0128】

したがって、1つの実施形態では、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、高用量

50

のインスリンを必要とする患者へ、80U/注射を上回る量で、1日1回投与される。

【0129】

別の実施形態では、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、高用量のインスリンを必要とする患者へ、80U/注射～160U/注射の量で投与される。

【0130】

別の実施形態では、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、高用量のインスリンを必要とする患者へ、80U/注射～160U/注射の量で、1日1回投与される。

【0131】

好ましくは、本発明の長時間作用型インスリン類似体は、ペン型注射デバイスを使用して投与される。

10

【0132】

ペン型注射デバイスは、従来のバイアル及びシリンジデバイスよりも利便性が高く、より運搬しやすい。更に、それらは、より使用しやすく、より正確な投薬を提供する。

【0133】

好ましい実施形態では、ペン型注射デバイスは、本出願人により販売されるFlexTouch(商標)ペン型デバイスである。

【0134】

本発明による使用のための長時間作用型類似体は、高用量の送達インスリンを必要とする患者へ投与される。1つの実施形態では、本発明における患者は、高用量の基礎インスリンを必要とする。

20

【0135】

「高量」の送達インスリン又は「高用量」のインスリンを必要とする患者は、本明細書中で使用する場合、投与1回当たり80Uを上回るインスリンを必要とする患者を指す。1つの実施形態では、それは、投与1回当たり80U～160Uの量を必要とする患者を指す。

【0136】

1つの実施形態では、高量とは、80U/日を上回る量の送達インスリンである。

【0137】

1つの実施形態では、本発明で使用する長時間作用型インスリン類似体は、80U/日を上回る送達インスリンを必要とする患者へ、80U/投与を上回る量で投与される。

【0138】

1つの実施形態では、本発明の患者は肥満である。別の実施形態では、本発明の患者は、30又はそれを上回るボディ/マスインデックス(BMI)を有する。別の実施形態では、本発明の患者は、30～45kg/m<sup>2</sup>のボディ/マスインデックス(BMI)を有する。

30

【0139】

ボディマスインデックス(BMI)は、成人において低体重、過体重、及び肥満を分類するのに一般的に使用される身長に対する体重の簡便な指標である。ボディマスインデックス(BMI)は、キログラムでの体重を、メートルでの身長の二乗で除算したものの(kg/m<sup>2</sup>)と定義される。BMIは、周知のパラメーターである。

【0140】

したがって、本発明の1つの実施形態では、本発明で使用する長時間作用型インスリン類似体は、30～45kg/m<sup>2</sup>のBMIを有する患者へ、80U/投与を上回る量で投与される。

40

【0141】

本発明の1つの実施形態では、本発明における患者は、インスリンナীবであり、即ち、これまでに送達インスリンで治療されていない。

【0142】

本発明の別の実施形態では、本発明における患者は、これまでに基礎インスリンのみで治療されている。

【0143】

別の実施形態では、本発明における患者は、これまでに経口抗糖尿病薬(OAD)で治療されている。

50

## 【0144】

別の実施形態では、本発明における患者は、経口抗糖尿病薬(OAD)とともに併用療法を受けている。

## 【0145】

好ましい実施形態では、OADは、メトホルミン、ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、スルホニル尿素、グリニド、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン(thiazolidinediones)、ナトリウムグルコース共輸送体2(SGLT2)受容体阻害剤、及びそれらの組合せから選択される。

## 【0146】

1つの実施形態では、OADは、メトホルミン、ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、及びそれらの組合せから選択される。

10

## 【0147】

好ましいジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤は、シタグリプチン(Merck & Co社により販売されるJanuvia(商標)など)、ビルダグリプチン(Novartis社により欧州で販売されるGalvus(商標)など)、サキサグリプチン(BMS社及びAstraZeneca社により販売されるOnglyza(商標)など)、及びリナグリプチン(Eli Lilly Co社及びBoehringer Ingelheim社により販売されるTrajenta(商標)など)から選択される。

## 【0148】

治療用途

1つの実施形態では、本発明による使用のための長時間作用型インスリン類似体は、糖尿病を患う患者を治療する使用のためのものである。

20

## 【0149】

「糖尿病」又は「真性糖尿病」は、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠性糖尿病(妊娠中)、び高血糖症を引き起こす他の状態を包含する。この用語は、膵臓が不十分な量のインスリンを産生するか、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ず、したがって細胞がグルコースを吸収するのを妨げる代謝異常に使用される。その結果、グルコースは、血中に蓄積する。

## 【0150】

インスリン依存性真性糖尿病(IDDM)及び若年発症型糖尿病ともよばれる1型糖尿病は、B細胞破壊により引き起こされ、通常、絶対的インスリン欠乏を引き起こす。

30

## 【0151】

非インスリン依存性真性糖尿病(NIDDM)及び成人発症型糖尿病としても知られている2型糖尿病は、優勢インスリン抵抗性を伴う、したがって相対的インスリン欠乏及び/又はインスリン抵抗性を伴う、優勢的なインスリン分泌欠陥に関連付けられる。

## 【0152】

好ましくは、本発明による使用のための長時間作用型インスリン類似体は、2型糖尿病の治療に使用するためのものである。

## 【0153】

糖尿病は多くの場合、主に血糖コントロールを含む適正な代謝コントロールを確立するためのインスリン治療を必要とする。

40

## 【0154】

1つの実施形態では、本発明による使用のための長時間作用型インスリン類似体は、糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において、有益な血糖コントロールを提供するためのものである。

## 【0155】

1つの実施形態では、有益な血糖コントロールは、糖化ヘモグロビン(HbA<sub>1c</sub>)のレベルの測定により決定することができる。1つの実施形態では、有益な血糖コントロールは、ベースラインHbA<sub>1c</sub>に対して少なくとも0.5%のHbA<sub>1c</sub>の低減、好ましくはベースラインHbA<sub>1c</sub>に対して少なくとも0.7%の低減、より好ましくはベースラインHbA<sub>1c</sub>に対して少なくとも0.9%の低減、より好ましくはベースラインHbA<sub>1c</sub>に対して少なくとも1%の低減、より好まし

50

くはベースラインHbA<sub>1c</sub>に対して少なくとも1.2%の低減、最も好ましくはベースラインHbA<sub>1c</sub>に対して少なくとも1.3%の低減として定義される。

【0156】

ベースラインHbA<sub>1c</sub>は、本発明による治療前のHbA<sub>1c</sub>レベルとして定義される。

【0157】

別の実施形態では、有益な血糖コントロールは、1つの実施形態では約7%又はそれ未満への、別の実施形態では約6.5%又はそれ未満へのHbA<sub>1c</sub>のレベルの減少により決定することができる。

【0158】

HbA<sub>1c</sub>レベルは、当技術分野で一般的に使用されるパラメーターである。HbA<sub>1c</sub>レベルは、J. O. Jeppsson, U. Kobold, J. Barr, A. Finke, W. Hoelzel, T. Hoshino, K. Miedema, A. Mosca, P. Mauri, R. Paroni, L. Thienpont, M. Umemoto, 及びC. Weykamp; Approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood; Clin. Chem. Lab. Med. 40(1): 78~89頁, 2002年に示されるように決定され得る。この内容は、参照により本明細書に組み込まれている。

【0159】

1つの実施形態では、有益な血糖コントロールは、空腹時血漿グルコース(FPG)のレベルの測定により決定することができる。1つの実施形態では、有益な血糖コントロールは、7 mmol/L、より好ましくは6 mmol/L、より好ましくは5 mmol/LのレベルへのFPGの低減として定義される。

【0160】

1つの実施形態では、本発明による使用のための長時間作用型インスリン類似体は、糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において、低血糖症の危険性を低減させるためのものである。

【0161】

低血糖症は、糖尿病患者が、例えば発汗、動悸、空腹、焦燥感、不安、疲労、易刺激性、頭痛、集中力の低下、傾眠、精神障害、視覚障害、一過的知覚欠陥、一過的運動欠陥、錯乱、痙攣、及び昏睡などの症状を引き起こす低血漿グルコース濃度が認められる状態である。

【0162】

本明細書中で使用する場合、「低血糖症」は、患者が3.9 mmol/L未満、又は3.5 mmol/L未満、又は3.3 mmol/L未満、又は3.1 mmol/L未満、又は2.3 mmol/L未満、好ましくは3.1 mmol/L未満の血漿グルコース濃度を有する場合の状況として定義され得る。

【0163】

1つの実施形態では、インスリン療法に起因する低血糖症の危険性は、治療年当たりの低血糖性エピソードの推定割合の算出により決定することができる。

【0164】

治療年当たりの低血糖性エピソードの割合は、エピソードの数を、年単位でのインスリンへの曝露の時間で除算することにより決定することができる。治療年当たりの低血糖性エピソードの推定割合は、標準的な統計学的プロセスにしたがい、必要に応じて任意の共変量を含む回帰モデルにより決定することができる。このアプローチは、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法、性別及び地域を、及び共変量として年齢を含む負の二項回帰モデルを使用して、治療により発現した(treatment-emergent)常習性低血糖性エピソードの数を解析するのに使用することができる。

【0165】

1つの実施形態では、低血糖症の危険性は、2回未満のエピソード(事象)/1年の薬剤曝露、好ましくは1.5回未満のエピソード/1年の治療、好ましくは1.0回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露の割合へ低減される。

【0166】

1つの実施形態では、本発明による使用のための長時間作用型インスリン類似体は、夜

10

20

30

40

50

間性低血糖症の危険性を低減させることにおける使用のためのものである。本明細書中で使用する場合、「夜間性低血糖症」は、00:01h～05:59h(端点含む)に起こる低血糖性エピソードとして定義される。

【0167】

1つの実施形態では、夜間性低血糖症の危険性は、1.0回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.7回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.3回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.1回未満エピソード/1年の薬剤曝露の低血糖性エピソードの割合へ低減される。

【0168】

医薬組成物

本発明の1つの態様では、本発明による使用のための長時間作用型インスリン類似体は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、又はキャリアを更に含む医薬組成物として提供される。本発明による医薬組成物の投与は、その治療を必要とする患者への幾つかの投与経路、例えば非経口投与によるものであり得る。

【0169】

医薬組成物は、かかる治療を必要とする患者へ幾つかの部位で投与されてもよく、例えば皮内での、皮下での、筋肉内での、又は腹部内での投与であり得る。皮下投与が好ましい。

【0170】

キャリア、希釈剤、及び賦形剤は、緩衝システム、防腐剤、等張化剤、キレート剤、安定剤、及び界面活性剤の1つ又は複数から選択され得る。本発明の1つの実施形態では、医薬配合物は、水性配合物、即ち水を含む配合物である。かかる配合物は通常、溶液又は懸濁液である。本発明の更なる実施形態では、医薬配合物は、水溶液である。「水性配合物」という用語は、少なくとも50%w/wの水を含む配合物として定義される。同様に、「水溶液」という用語は、少なくとも50%w/wの水を含む溶液として定義され、「水性懸濁液」という用語は、少なくとも50%w/wの水を含む懸濁液として定義される。

【0171】

1つの実施形態では、本発明の組成物は、国際公開第2007/074133号に記載されるように、高含有量の亜鉛原子を含み、この国際公開の教示は、参照により本明細書に組み込まれている。1つの実施形態では、本発明の組成物は、長時間作用型インスリン類似体の6個の分子につき4個を上回る亜鉛原子、長時間作用型インスリン類似体の6個の分子につき4個を上回り、且つ最大12個の亜鉛原子、又は長時間作用型インスリン類似体の6個の分子につき4.3個～12個の亜鉛原子を含む。

【0172】

非経口投与は、シリンジ、任意選択によりペン型シリンジを用いて、皮下注射、筋肉注射、腹腔内注射、又は静脈内注射により実施され得る。或いは、非経口投与は、注入ポンプを用いて実施され得る。

【0173】

これらの配合物は、医薬品産業の慣用技術を使用して調製することができる。例えば、非経口配合物は、所望の最終製品をもたらすため、必要に応じて、成分を溶解及び混合させることを含むプロセスにより調製することができる。したがって、1つの手順によれば、長時間作用型インスリン類似体は、調製されるべき組成物の最終容量よりも幾らか少ない量の水中に溶解される。緩衝システム、防腐剤、等張化剤、キレート剤、安定剤、及び/又は界面活性剤は、必要に応じて添加され、溶液のpH値は、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使用して、必要であれば調節される。最終的に、溶液の容量を水で調節して、成分の所望の濃度にする。

【0174】

本発明の別の実施形態では、医薬組成物の濃度は、長時間作用型インスリン類似体に関して100 U/mlを上回る。本発明の別の実施形態では、医薬組成物の濃度は、長時間作用型インスリン類似体に関して200 U/mlを上回るか、又はそれに等しい。本発明の好ましい実

10

20

30

40

50

施形態では、医薬組成物の濃度は、長時間作用型インスリン類似体に関して約 200 U/ml である。

【0175】

したがって、本発明のある態様では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ、80U/投与を上回る量で投与され、前記医薬組成物が100U/mLを上回る濃度で前記インスリンを含む、医薬組成物が提供される。

【0176】

本発明の1つの実施形態では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、患者へ80U/投与を上回る量で投与され、かつ組成物が、長時間作用型インスリン類似体に関して200U/mLの濃度をそなえる医薬組成物が提供される。

【0177】

本発明のある態様では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、80U/注射を上回る量で投与され、組成物が、100U/mLを上回る濃度で提供される医薬組成物が提供される。

【0178】

本発明の1つの実施形態では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、前記組成物が、長時間作用型インスリン類似体に関して200U/mLの濃度で提供される医薬組成物が提供される。

【0179】

本発明のある態様では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、80U/注射を上回る量で投与され、組成物が、長時間作用型インスリン類似体に関して100U/mLを上回る、好ましくは200U/mLの濃度で提供され、長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデク (IDeg) である医薬組成物が提供される。

【0180】

本発明のある態様では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体がデグルデク (IDeg) であり、長時間作用型インスリン類似体が低血糖症の危険性を低減させる医薬組成物が提供される。

【0181】

本発明の1つの実施形態では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、且つ80U/注射を上回る量で投与され、組成物が、長時間作用型インスリン類似体に関して約200U/mLの濃度

10

20

30

40

50

で提供され、長時間作用型インスリン類似体がデグルデク (IDeg) であり、長時間作用型インスリン類似体が低血糖症の危険性を低減させる医薬組成物が提供される。

【0182】

本発明の1つの態様では、糖尿病を患い、80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させることにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、80U/注射を上回る量で投与され、組成物が、長時間作用型インスリン類似体に関して約200U/mLの濃度で提供され、長時間作用型インスリン類似体が、デグルデク (IDeg) であり、組成物が、長時間作用型インスリン類似体に関して100U/mLを上回る、好ましくは200U/mLの濃度で提供される医薬組成物が提供される。

10

【0183】

ここで、本発明は、下記の番号が付されたパラグラフにより更に記載される：

【0184】

1. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ80U/投与を上回る量で投与される、長時間作用型インスリン類似体。

【0185】

2. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が前記患者へ80U/投与を上回る量で投与される、長時間作用型インスリン類似体。

20

【0186】

3. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させることにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体であって、長時間作用型インスリン類似体が前記患者へ80U/投与を上回る量で投与される、長時間作用型インスリン類似体。

【0187】

4. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者を治療することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が前記患者へ80U/投与を上回る量で投与される医薬組成物。

30

【0188】

5. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が前記患者へ80U/投与を上回る量で投与される医薬組成物。

【0189】

6. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において、低血糖症の危険性を低減させることにおける使用のための長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、キャリア、又は希釈剤を含む医薬組成物であって、長時間作用型インスリン類似体が前記患者へ80U/投与を上回る量で投与される医薬組成物。

40

【0190】

7. 上記長時間作用型インスリン類似体が、(定義A) 親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基のいずれかに結合される側鎖を有する、天然に存在するインスリン又はインスリン類似体であり、上記側鎖が、一般式(I)：

-W-X-Y-Z

(式中、Wは、

50



・側鎖においてカルボン酸基を有する -アミノ酸残基であって、そのカルボン酸基の1個が、親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基と一緒に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基と一緒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一緒に連結される2個、3個、又は4個の -アミノ酸残基で構成される鎖であって、該鎖が、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 -アミノ基に又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基に連結され、Wのアミノ酸残基は、Wが側鎖においてカルボン酸基を有する少なくとも1つのアミノ酸残基を有するように、中性側鎖を有するアミノ酸残基及び側鎖においてカルボン酸基を有するアミノ酸残基の群から選択される、鎖、又は

・親インスリンのB鎖のN末端アミノ酸残基の -アミノ基への又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基への、Xからの共有結合であり、

式中、Xは、

- ・ -CO-;
- ・ -COCH(COOH)CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;
- ・ -CONHCH(COOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCO-;
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CO-; 又は
- ・ -CON(CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-

であり、但し、

a) Wがアミノ酸残基又はアミノ酸残基の鎖である場合には、下線を付したカルボニル炭素からの結合を介して、W中のアミノ基とアミド結合を形成し、又は

b) Wが共有結合である場合には、下線を付し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鎖中のN末端 -アミノ基又はB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基とアミド結合を形成し、

式中、Yは、

- ・ -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは、6～32の範囲の整数である)、
- ・ 10～32の範囲の鎖中の炭素原子の総数を付与するのに十分な、1個、2個、又は3個の -CH=CH- 基及び複数の -CH<sub>2</sub>- 基を含む二価炭化水素鎖、
- ・ 式 -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>- (式中、v及びwは、vとwの合計が6～30の範囲内になるように、整数であるか又はそれらの一方がゼロである)を有する二価炭化水素鎖

であり、

式中、Zは、

- ・ -COOH;
- ・ -CO-Asp;
- ・ -CO-Glu;
- ・ -CO-Gly;
- ・ -CO-Sar;
- ・ -CH(COOH)<sub>2</sub>;
- ・ -N(CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>;
- ・ -SO<sub>3</sub>H; 又は
- ・ -PO<sub>3</sub>H;

及びそれらのいずれかのZn<sup>2+</sup>錯体であるが、但し、Wが共有結合であり、Xが-CO-である場合には、Zは-COOHとは異なる)

を有する、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【 0 1 9 1 】

10

20

30

40

50

8. 側鎖-W-X-Y-Zが、親インスリンのB鎖中に存在するLys残基の -アミノ基に結合される、パラグラフ7に記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0192】

9. 側鎖-W-X-Y-Zが、B鎖の29位に存在するLys残基の -アミノ基に結合される、パラグラフ7及び8のいずれか1つに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0193】

10. Wが、 -Asp、 -Asp、 -Glu、 -Glu、 -hGlu、及び -hGluから成る群から選択され、好ましくは -Gluである、パラグラフ7及び9のいずれか1つに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

10

【0194】

11. Xが-CO-である、パラグラフ7及び10のいずれか1つに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0195】

12. Yが式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは、6~32、8~20、12~20又は12~16の範囲の整数である)を有する基である、パラグラフ7及び11のいずれか1つに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0196】

13. Zが-COOHである、パラグラフ7及び12のいずれか1つに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

20

【0197】

14. B30位にあるアミノ酸残基がインスリン類似体から欠失された、パラグラフ7及び13のいずれか1つに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0198】

15. インスリン類似体がdes(30)ヒトインスリンである、パラグラフ7及び14のいずれか1つに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0199】

16. 長時間作用型インスリン類似体が、

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン (insulin degludec);

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

30

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- -Glu-N-( -Glu)) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Asp-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Glu-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Glu-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO-) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Asp-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO-) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- -Glu-N-( -Asp)) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Gly-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

40

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(Sar-OC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

(N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- -Asp) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CO)- -Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)- -D-Glu) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)- -D-Asp) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO- -D-Asp) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO-IDA) des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-[N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO)-N-(カルボキシエチル)-Gly] des(B30)ヒトインスリン;

N<sup>B29</sup>-[N<sup>-</sup>-(HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-N-(カルボキシエチル)-Gly] des(B30)ヒトインスリン;及

50

び

N<sup>B29</sup>-[N-(H<sub>3</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-N-(カルボキシメチル)- -Ala] des(B30)ヒトインスリンから成るリストから選択される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0200】

17. 長時間作用型インスリン類似体がインスリンデグルデクである、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0201】

18. 長時間作用型インスリン類似体が約80U/投与～約160U/投与の量で投与される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

10

【0202】

19. 長時間作用型インスリン類似体が、注射、好ましくは皮下注射により投与される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0203】

20. 長時間作用型インスリン類似体が、ペン型注射デバイスによって投与される、先述のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0204】

20

21. 長時間作用型インスリン類似体が1日1回投与される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0205】

22. 長時間作用型インスリン類似体が単回注射として1日1回投与される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0206】

23. 患者が2型糖尿病を患っている、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0207】

24. 患者がインスリンナীবである、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

30

【0208】

25. 患者がこれまでにOADで治療されている、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0209】

26. 患者が、好ましくはメトホルミン、ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、及びそれらの組合せから選択される経口抗糖尿病薬を用いる併用療法を受けている、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0210】

27. 患者が80U/投与を上回る送達インスリンを必要とする、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

40

【0211】

28. 患者が80U/日を上回る送達インスリンを必要とする、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0212】

29. 患者が80～160U/日の送達インスリンを必要とする、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0213】

30. 患者が30kg/m<sup>2</sup>又はそれを上回るボディ/マスインデックス(BMI)を有する、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物

50

。

## 【0214】

31. 患者が30～45kg/m<sup>2</sup>のボディ/マスインデックス(BMI)を有する、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

## 【0215】

32. 有益な血糖効果が、ベースラインHbA<sub>1c</sub>と比較してHbA<sub>1c</sub>の0.5%の低減、好ましくは0.7%の低減、より好ましくは0.9%の低減、より好ましくは1.0%の低減、より好ましくは1.2%の低減、より好ましくは1.3%の低減により測定される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

## 【0216】

33. 有益な血糖効果が、約7%又はそれ未満への、好ましくは約6.5%又はそれ未満へのHbA<sub>1c</sub>のレベルの減少により測定される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

## 【0217】

34. 低血糖症が夜間性低血糖症である、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

## 【0218】

35. 低血糖症の危険性が、2.0回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは1.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、より好ましくは1回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、より好ましくは0.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露の低血糖性エピソードの割合へ低減される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

## 【0219】

36. 低血糖症の危険性が、1.0回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.7回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.5回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.3回未満のエピソード/1年の薬剤曝露、好ましくは0.1回未満のエピソード/1年の薬剤曝露の低血糖性エピソードの割合へ低減される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

## 【0220】

37. 長時間作用型インスリン類似体が医薬組成物の形態で存在し、医薬組成物が、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、又はキャリアも含む、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体。

## 【0221】

38. 長時間作用型インスリン類似体が約100U/mLを上回る濃度で提供される、先のパラグラフのいずれかに記載の医薬組成物。

## 【0222】

39. 長時間作用型インスリン類似体が約200U/mLの濃度で提供される、先のパラグラフのいずれかに記載の医薬組成物。

## 【0223】

40. 長時間作用型インスリン類似体が約200U/mLの濃度で医薬組成物中に提供される、先述のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体。

## 【0224】

41. 長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデクであり、約100U/mLを上回る濃度で提供される、先のパラグラフのいずれかに記載の医薬組成物。

## 【0225】

42. 長時間作用型インスリン類似体が、インスリンデグルデクであり、インスリンデグルデクが約200U/mLの濃度で医薬組成物中に提供される、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体。

## 【0226】

43. 80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者における使用のための、先

10

20

30

40

50

のパラグラフのいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0227】

44. 80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者における使用のための、及びその投与が1日1回の投与である、先のパラグラフのいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0228】

45. 80U/投与を上回る量の送達インスリンを必要とする患者における使用のための、先のパラグラフのいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物であって、投与が注射によるものであり、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、80U/注射を上回る量で投与される、長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

10

【0229】

46. 長時間作用型インスリン類似体が、少なくとも24時間まで、即ち少なくとも24時間のインスリン作用を有する、パラグラフ7~17、及びパラグラフ40のいずれか、及びパラグラフ43~45のいずれか1つに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0230】

47. 長時間作用型インスリン類似体が、少なくとも30時間又は36時間まで、即ち少なくとも30時間又は36時間のインスリン作用を有する、パラグラフ7~17、及びパラグラフ40のいずれか、及びパラグラフ43~45のいずれか1つに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0231】

20

48. 長時間作用型インスリン類似体が、少なくとも42時間まで、即ち少なくとも42時間のインスリン作用を有する、パラグラフ7~17、及びパラグラフ40のいずれか、及びパラグラフ38~45のいずれか1つに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0232】

49. 長時間作用型インスリン類似体がパラグラフ7で規定される通りである、パラグラフ43~45のいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0233】

50. パラグラフ7、パラグラフ40及びパラグラフ43~45のいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0234】

30

51. パラグラフ42~45のいずれかと組み合わせた、パラグラフ1、2及び3のいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物。

【0235】

52. パラグラフ43~45のいずれかと組み合わせた、パラグラフ42に記載の医薬組成物。

【0236】

53. 長時間作用型インスリン類似体が医薬組成物の形態で存在し、医薬組成物が、長時間作用型インスリン類似体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、又はキャリアを含む、先のパラグラフのいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体。

【0237】

40

54. 糖尿病を患う患者を治療することにおける使用のための、又は低血糖症の危険性を低減させることにおける使用のための、又は糖尿病を患う患者に有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための、先のパラグラフのいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物、又はそれらの組合せであって、前記患者が、投与1回当たり80Uを上回る送達インスリンの高量の送達インスリンを必要とし、前記インスリンが、パラグラフ7~17のいずれかで規定される通りであり、100U/mLを上回る濃度で提供される、長時間作用型インスリン類似体又は医薬組成物、又はそれらの組合せ。

【0238】

55. 糖尿病を患い、投与1回当たり80Uを上回る送達インスリンの量の送達インスリンを必要とする患者の治療のための、又は低血糖症の危険性を低減させることにおける使用の

50

ための、又はかかる患者に有益な血糖コントロールを提供することにおける使用のための薬剤の調製における、先のパラグラフのいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体の使用。

【0239】

56. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者の治療方法、又は低血糖症の危険性を低減させるか、若しくは糖尿病を患い、投与1回当たり80Uを上回る送達インスリンの量の送達インスリンを必要とする患者に有益な血糖コントロールをもたらす方法であって、先のパラグラフのいずれかに記載の長時間作用型インスリン類似体の投与を含む方法。

【0240】

57. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において、低血糖症の危険性を低減させる方法であって、長時間作用型インスリン類似体を、前記患者へ、注射により、及び80U/注射を上回る量で投与することを含み、長時間作用型インスリン類似体がインスリンデグルデク(IDeg)である方法。

【0241】

58. 糖尿病を患い、高量の送達インスリンを必要とする患者において低血糖症の危険性を低減させるための薬剤の調製における長時間作用型インスリン類似体の使用であって、長時間作用型インスリン類似体が、前記患者へ、注射により、及び80U/注射を上回る量で投与され、長時間作用型インスリン類似体がインスリンデグルデク(IDeg)である使用。

【0242】

59. インスリン作用が、少なくとも24時間まで、少なくとも30時間まで、少なくとも36時間まで、少なくとも42時間まで、少なくとも48時間まで、のいずれか1つで、定常及び安定レベルで血糖値を維持している、先のパラグラフのいずれか1つに記載の長時間作用型インスリン類似体又は方法。

【0243】

60. 有益な血糖コントロールを患者にもたらす、先の実施形態のいずれかに記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体。

【0244】

61. 患者を治療すること、及び患者の低血糖症の危険性を低減させることにおける、パラグラフ1~3に記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体。

【0245】

62. 有益な血糖コントロールを提供すること、及び患者の低血糖症の危険性を低減させることにおける、実施形態2又は3に記載の使用のための長時間作用型インスリン類似体。

【0246】

本明細書中で一般に使用される医療用途書式「Yにおける使用のための化合物X」に加えて、「治療の方法」タイプの請求項又は「薬剤の調製のための使用」タイプの請求項(スイスタイプの請求項)の形態での本発明の実施形態はまた、国家法律要件を満たすのに必要とされる場合には本明細書中に包含される。

【0247】

本発明は、下記実施例により更に説明されるが、保護の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0248】

N<sup>B29</sup>-(N<sup>-</sup>-(H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO)-<sup>-</sup>-Glu)des(B30)ヒトインスリンの合成

国際公開第2005/012347号の実施例1は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0249】

臨床試験1

治験設計

この3a相、26週、無作為化、比較、非盲検、多国間、トリート-トゥ-ターゲット(treat

10

20

30

40

50

-to-target)、非劣性試験により、治療の強化に適任である、これまでに経口抗糖尿病薬OADで治療したT2DMを伴うインスリンナীবの参加者において、メトホルミン(met) ± DPP-4阻害剤と併用して、ともにOD投与したIDeg U-200(即ち、200U/mL)及びIGlar(100U/mL)の有効性及び安全性を比較した。基礎インスリンを投与するのに使用されるペン型デバイスが、著しく異なり、したがって盲検が不可能であったため、試験は非盲検であった。

#### 【0250】

研究は、ヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議(ICH)医薬品の臨床試験に関する実施基準に則って完了させ、施設内試験審査委員会が、各研究施設に関してプロトコルを概説及び承認し、患者は全て、試験に参加する前に、書面によるインフォームドコンセントを準備した<sup>5、6</sup>。試験は、NCT01068665としてClinicalTrials.govで登録されている。

10

#### 【0251】

##### 参加者

少なくとも6ヶ月間のT2DM、HbA<sub>1c</sub>7~10%(7%、10%を含む)、45kg/m<sup>2</sup>以下のBMIを有し、また少なくとも3ヶ月間更なるOADを使用した又は使用しなかった、これまでにメトホルミンで治療されたインスリンナীবな成人である参加者が、研究に参加する資格があった。重要な除外基準として、試験の参加の3ヶ月以内のチアゾリジンジオン(TZD)、エキセナチド又はリラグルチドの使用、試験の6ヶ月以内の心血管疾患(例えば、脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症)、管理不良高血圧(180mmHg以上の収縮期血圧[BP]及び/又は100mmHg以上の拡張期血圧)、肝機能障害(正常の上限の2.5倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ[ALAT])、腎機能障害(男性に関して125 µmol/L以上又は1.4mg/dL以上、及び女性に関して、110 µmol/L以上又は1.3 mg/dL以上の血清-クレアチニン)、再発性重度低血糖症(以前12ヶ月において救護を必要とする1回を上回るエピソード)又は低血糖性の無意識、試験の6ヶ月以内の糖尿病性ケトアシドーシスによる入院、及び増殖性網膜症又は黄斑症が挙げられた。

20

#### 【0252】

##### 治療

音声/ウェブ双方向応答システムを使用して、適格な参加者を、1日1回のIDeg U-200(IDeg 200 U/mL、3mLのFlexTouch(登録商標)、Novo Nordisk社、バグスフェルト、デンマーク)又は1日1回のIGlar(Lantus(登録商標)100U/mL、3mLのSoloStar(登録商標)、Sanofi Aventis U.S.社)のいずれかに対して1:1で無作為化して、メトホルミン ± DPP-4阻害剤治療を続けた。試験参加者は、試験の開始前と同じ総日用量のメトホルミン及びDPP-4阻害剤治療を続けるように指示された。

30

#### 【0253】

インスリンデグルデクは、主夕食とともに1日1回投与され、その製品表示と一致させ、IGlarは、毎日同じ時間に1日1回(OD)投与した。いずれかの治療を、大腿、上腕又は腹部において皮下注射した。それぞれに関する開始用量は10Uであり、治療期間中、インスリン用量は、4.0~4.9mmol/L(71~89mg/dL)の朝食前の自己測定血漿グルコース(SMPG)レベルを目指して取り組み、トリート-トゥ-ターゲット治療アプローチを使用して、系統的に漸増した。IDeg及びIGlarはともに、2Uの増分で週に1回、同様に漸増した。治療期間は、26週であり、用量は、両方の治療により同じグルコース目標を達成しようと努力して、個々に漸増した。

40

#### 【0254】

##### 一次及び二次エンドポイント

この研究に関する一次エンドポイントは、治療の26週後のベースラインからのHbA<sub>1c</sub>(%)の変化であった。試験した二次確証的エンドポイントは、治療により発現した常習性低血糖性エピソードの数、変動係数により測定される場合の対象可変性内の中央検査部で測定される空腹時血漿グルコース(FPG)におけるベースラインからの変化(%)、及び低血糖性エピソードを伴わない7%未満のHbA<sub>1c</sub>を達成する参加者の頻度であった。支持的二次エンドポイントとしては、9ポイントSMPGプロフィール、7%未満のHbA<sub>1c</sub>を達成する参加者の頻度及び健康に関連した生活の質(HRQoL; 略式36[SF-36 v.2]調査票)スコアが挙げられた。安

50

全性評価は、有害事象、低血糖性エピソード、インスリン用量、体重、身体検査、バイタルサイン、眼底検査、心電図(ECG)、及び臨床検査(抗体を含む)であった。常習性低血糖性エピソードは、 $3.1\text{mmol/L}$ ( $56\text{mg/dL}$ )未満のPG値を有するエピソード及び救護を必要とする重度エピソードとして定義された<sup>7</sup>。00:01h~05:59h(端点含む)に起こる低血糖性エピソードは、夜間性と分類された。

#### 【0255】

##### 統計学的解析

有効性エンドポイント全ての解析は、全ての無作為化された参加者を含むフルアナリシスセット(FAS)に基づいた。安全性アナリシスセットは、少なくとも1回用量の治験薬又は対照薬(comparator)を投与された全ての参加者を包含した。欠測値は、ラストオブザーベーションキャリードフォワード(last observation carried forward)(LOCF)法を使用して帰属させた。

10

#### 【0256】

この治験の一次目的は、治療の26週後のベースラインからのHbA<sub>1c</sub>の変化により評価される場合のIDeg U-200 OD対IGlar ODの非劣性を確認することであった。非劣性は、治療差に関して95%信頼区間(CI)の上限が0.4%以下である場合に確認された。

#### 【0257】

26週後のHbA<sub>1c</sub>におけるベースラインからの変化の治療差は、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病治療、性別及び地域(ヨーロッパ、北アメリカ又は南アフリカ)、並びに共変量として年齢及びベースラインHbA<sub>1c</sub>を用いて分散分析(ANOVA)モデルを使用して解析した。レスポonder(HbA<sub>1c</sub>)解析は、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法、性別及び地域、並びに共変量として年齢及びベースラインHbA<sub>1c</sub>を使用してロジスティック回帰モデルに基づいた。治療により発現した常習性低血糖性エピソードの数は、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法、性別及び地域、並びに共変量として年齢を含む負の二項回帰モデルを使用して解析した。類似のモデルを、治験の終わりまでに、80U以上のインスリンを必要とする参加者における治療により発現した常習性低血糖性エピソードの解析に使用した。しかしながら、治験の終わりまでに、80U以上を必要とする参加者に関する夜間性常習性低血糖性エピソードは、固定因子として治療のみを用いて、ポアソンモデルを使用して解析した。

20

#### 【0258】

##### 結果

##### 参加者の特徴

総計697名の人々が、この研究に関してスクリーニングされ、そのうち、237名が、スクリーニング基準失格であり、残る460名の参加者を、IDeg U-200治療群及びIGlar治療群へ無作為に割り当てた(1:1)。460名の参加者のうちの3名が誤って無作為化され、一切の治験治療なしで治験から外した。したがって、457名(IDeg:228及びIGlar:229)及び456名(IDeg:228及びIGlar:228)の参加者が治療を受け、インテント-トゥ-トリート(intent-to-treat)及び安全性集団を含んでいた。治験薬が投与される前に、IGlar群中の1名の無作為化対象が、同意を取り下げた。治療群はともに、類似したベースラインの特徴及び人口統計を有した(表1)。

30

40

#### 【0259】



【表 1】

表1. 被験者統計及びベースラインの特徴

特徴	IDeg U-200 OD	IGlar OD
フルアナリシスセットにおける参加者、N	228	229
安全性アナリシスセットにおける参加者、N	228	228*
女性、n (%)	109(47.8%)	105(45.9%)
人種、n (%)		
白人	180(78.9%)	178 (77.7%)
黒人	31(13.6%)	32(14.0%)
アジア人(インド人又は非インド人)	8( 3.5%)	9( 3.9%)
その他	24(10.5%)	25(10.8%)
民族性:ヒスパニック系又はラテンアメリカ系、n(%)	20( 8.8%)	16( 7.0%)
年齢、歳	57.8(±9.0)	57.3(±9.4)
体重、kg	92.2(±18.5)	92.7(±18.4)
BMI、kg/m <sup>2</sup>	32.2(±5.4)	32.7(±5.3)
糖尿病の罹患期間、年	8.4(±6.7)	8.0(±5.6)
HbA <sub>1c</sub> 、%	8.3(±1.0)	8.2(±0.9)
FPG、mg/dL	172.8(±52.2)	174.6(±46.8)
収縮期血圧、mmHg	131.2(±13.9)	131.0(±13.6)
拡張期血圧、mmHg	78.1(±8.3)	79.2(±8.4)
HDL コレステロール、mg/dL	43.3(±11.6)	42.9(±11.2)
LDL コレステロール、mg/dL	92.8(±38.3)	94.4(±39.8)
総コレステロール、mg/dL	170.5(±43.7)	172.9(±52.6)
トリグリセリド、mg/dL	184.07(±215.93)	184.96(±221.24)
スクリーニング時の OAD		
メトホルミン	228(100.0%)	229(100.0%)
SU	149(65.3%)	151(65.9%)
DPP-4 阻害剤†	39(17.1%)	34(14.8%)
グリニド	0(0.0%)	4(1.7%)
アルファ-グルコシダーゼ阻害剤	4(1.8%)	1(0.4%)
スクリーニング時の抗糖尿病治療		
1 OAD	62(27.2%)	70(30.6%)
2 OADs	141(61.8%)	133(58.1%)
>2 OADs	25(11.0%)	26(11.4%)

\*1 名の無作為化参加者が、同意を取り下げ、いかなる製剤も投与されなかった。

†DPP-4阻害剤治療が、インスリン治療との併用の効能を有さなかった国では、各治療部門における17名の参加者は、無作為化時にそれらのDPP-4阻害剤治療を中断した。  
データは、数(%)又は平均値(SD)として表される。

## 【 0 2 6 0 】

## 有効性

治験における患者の集団全体を考慮して、血糖コントロールは、ベースラインからのHbA<sub>1c</sub>の変化の観点で、治療の26週の治療後に、IDeg U-200及びIGlarの両方で改善した。平均HbA<sub>1c</sub>は、推定治療差(ETD) IDeg-IGlar:0.04[95% CI:-0.11;0.19]を有する両方の治療群

10

20

30

40

50

に関して、 $1.3\% \pm 1.01$  (平均値  $\pm$  SD) だけ減少し、IGlarに対するIDegの非劣性が確認された。

【0261】

最大80単位又は80単位を上回る送達インスリンのいずれかを投与された患者のサブグループを検証すると、80単位を上回って投与された対象に関するHbA<sub>1c</sub>低減は、以下の表2及び表3並びに図1及び図2における相当するグラフに示されるように、対照薬IGlarよりもIDeg U-200で治療した対象に関して、類似していたか、又はより大きい傾向にあった。

【0262】

患者の集団全体で、インスリンデグludecは、26週の治療後に、IGlarよりも統計学的に有意に大きなFPG低減をもたらした(図3)。中央検査部が測定したFPGは、IDegを用いた場合には4.0mmol/Lから5.7mmol/Lまで、IGlarを用いた場合には3.6mmol/Lから6.0mmol/Lまで減少した(ETD: -0.42[95% CI: -0.78; -0.06])。

【0263】

【表2】

表2. 用量に従うHbA<sub>1c</sub>におけるベースラインからの変化-フルアナリシスセット

	週	IDeg U-200 OD		IGlar OD	
		N	平均値	N	平均値
試験の終わりの用量 0-80U	0	179	0.00	178	0.00
	12	179	-0.85	178	-0.91
	16	179	-1.07	178	-1.18
	26	179	-1.25	178	-1.36
試験の終わりの用量 >80U	0	48	0.00	47	0.00
	12	48	-0.68	47	-0.43
	16	48	-1.12	47	-0.83
	26	48	-1.51	47	-1.26

N: FASにおける対象の数

【0264】

【表3】

表3. 用量に従うHbA<sub>1c</sub>-概要-フルアナリシスセット

	週	IDeg U-200 OD		IGlar OD	
		N	平均値	N	平均値
試験の終わりの用量 0-80U	-1	179	8.22	178	8.17
	0	179	8.17	178	8.15
	12	179	7.32	178	7.25
	16	179	7.10	178	6.97
	26	179	6.92	178	6.79
試験の終わりの用量>80U	-1	48	8.67	47	8.57
	0	48	8.75	47	8.64
	12	48	8.06	47	8.21
	16	48	7.63	47	7.81
	26	48	7.24	47	7.38

N: FASにおける対象の数

【0265】

投薬

26週の治療後、平均1日インスリン用量は、IDeg U-200とIGlar群との間で類似していた(それぞれ、59U[0.62U/kg]及び63U[0.66U/kg]; 平均値比IDeg/IGlar:0.95[0.94])。両方の

治療群に関して、インスリン用量の最大増加は、試験の最初の数週中に観察されたが、試験全体にわたって徐々に増加し続けた。それぞれ、試験の終わりにはIDeg群及びIGlar群では、80Uを上回るインスリンを必要とする参加者のパーセントは21.2%及び20.9%であり、1日に160Uを上回るインスリンを必要とする参加者のパーセントは0.9%及び0.9%であった。漸増アルゴリズム (titration algorithm) は、漸増アルゴリズム用量と処方用量との間で0Uの平均値及びメジアン差の近似値により示されるように厳密に順守された。

【0266】

安全性

治療群のいずれの参加者も、重度低血糖症のエピソードを報告しなかった。

【0267】

10

治療期間中に1つ又は複数の常習性低血糖性エピソードが認められる参加者のパーセント全体は、IDeg U-200を用いた場合には28.5%、及びIGlarを用いた場合には30.7%であった(表4)。IDeg U-200及びIGlarを用いた場合の全体的な常習性低血糖症の事象割合は、それぞれ、1.22回及び1.42回エピソード/患者-年であった(推定割合比(ERR) IDeg/IGlar: 0.86[95% CI: 0.58; 1.28]、 $p=0.46$ )。

【0268】

投薬群を分析したところ、その結果は、治療期間中に1つ又は複数の常習性低血糖性エピソードが認められる参加者のパーセントが、1日最大80Uを必要とする患者よりも、試験の終わりに1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を投与された患者において低かったことを示している。更に、常習性低血糖性エピソードの割合は、試験の終わりに1日最大80Uを投与された患者よりも、試験の終わりに1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を投与された群でははるかに低かった(表4)。

20

【0269】

特に、試験の終わりに1日80Uを上回って投与された患者では、IDeg U-200が投与された場合、常習性低血糖性エピソードが、1日0~80Uを投与された患者の32.4%と比較して、患者の14.6%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では0.38回であり、これは、薬剤曝露年当たり1.46回エピソードの割合を示す0~80U患者群の割合よりも低かった(表4)。

【0270】

同様に、試験の終わりに1日80Uを上回って投与された患者では、IDeg U-100が投与された場合、常習性低血糖性エピソードが、1日0~80Uを投与された患者の34.8%と比較して、患者の17.0%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では0.74回であり、これは、薬剤曝露年当たり1.61回エピソードの割合を示す0~80U患者群の割合よりも低かった(表4)。

30

【0271】

それぞれ、IDeg及びIGlar治療群における参加者6.1%及び8.8%の総計は、それぞれ、0.18回及び0.28回エピソード/患者-年の割合で、夜間性常習性低血糖性エピソードが認められた(ERR IDeg/IGlar: 0.64[95% CI: 0.30; 1.37]、 $p=0.25$ )。

【0272】

投薬群を分析したところ、その結果は、治療期間中に1つ又は複数の夜間性常習性低血糖性エピソードが認められる参加者のパーセントが、1日最大80Uを投与された患者よりも、試験の終わりまでに1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を投与された患者において低かったことが示されている。夜間性常習性低血糖性エピソードの割合は、1日最大80Uを投与された患者よりも、1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を付与された群では、はるかに低かった(表4)。

40

【0273】

特に、試験の終わりに1日80Uを上回って投与された患者では、IDeg U-200が投与された場合、夜間性常習性低血糖性エピソードが、1日0~80Uを投与された患者の7.3%と比較して、患者の2.1%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では0.04回であり、これは、薬剤曝露年当たり0.22回エピソードの割合を示す

50

0～80U患者群の割合よりも低かった(表4)。

【0274】

同様に、治験の終わりに1日80Uを上回って投与された患者では、IGlar U-100が投与された場合、常習性低血糖性エピソードが、1日0～80Uを投与された患者の10.7%と比較して、患者の2.1%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では0.13回であり、これは、薬剤曝露年当たり0.32回エピソードの割合を示す0～80U患者群の割合よりも低かった(表4)。

【0275】

【表4】

10

表4. 薬剤曝露1年当たりの低血糖症の観察されるエピソード

常習性低血糖性エピソード	インスリン類似体	SAS	N	%	E	R
全て	IDeg 200U/mL	228	65	28.51	129	1.22
	IGlar 100U/mL	228	70	30.70	152	1.42
	総計	456	135	29.61	281	1.32
治験の終わりの用量 0-80U	IDeg 200U/mL	179	58	32.40	120	1.46
	IGlar 100U/mL	178	62	34.83	135	1.61
	総計	357	120	33.61	255	1.53
治験の終わりの用量 >80U	IDeg 200U/mL	48	7	14.58	9	0.38
	IGlar 100U/mL	47	8	17.02	17	0.74
	総計	95	15	15.79	26	0.56
夜間性常習性低血糖性エピソード						
全て	IDeg 200U/mL	228	14	6.14	19	0.18
	IGlar 100U/mL	228	20	8.77	30	0.28
	総計	456	34	7.46	49	0.23
治験の終わりの用量 0-80U	IDeg 200U/mL	179	13	7.26	18	0.22
	IGlar 100U/mL	178	19	10.67	27	0.32
	総計	357	32	8.96	45	0.27
治験の終わりの用量 >80U	IDeg 200U/mL	48	1	2.08	1	0.04
	IGlar 100U/mL	47	1	2.13	3	0.13
	総計	95	2	2.11	4	0.09

20

30

SAS: 安全性アナリシスセットにおける対象の数

N: 少なくとも1回のエピソードが認められる対象の数

%: 少なくとも1回のエピソードが認められる対象のパーセント

E: エピソードの数

R: 薬剤曝露1年当たりのエピソードの割合

【0276】

表5に示されるように、100年当たりの低血糖性エピソードの推定割合は、80Uを上回る治験の終わりの用量を投与した患者群で低い。更に、推定割合比からわかるように、IDeg U-200は、IGlarよりも低血糖症、特に夜間性低血糖症の危険性を低減させることにおいて、より有効であった。

40

【0277】

【表 5】

表5. 薬剤曝露100年当たりの低血糖性エピソードの推定割合

治験の終わりの用量	低血糖症のサブグループ	薬剤曝露 100 年当たりの低血糖性エピソードの推定割合		推定割合比 IDeg 200U/ml/ IGlar 100U/ml	
		IDeg 200U/ml	IGlar 100U/ml	RR	95% CI
0-80U	常習性低血糖症	134.7	148.6	0.907	[0.602; 1.364]
	夜間性常習性低血糖症	14.5	21.9	0.660	[0.305; 1.430]
>80U	常習性低血糖症	32.3	41.8	0.775	[0.192; 3.128]
	夜間性常習性低血糖症	4.1	12.6	0.324	[0.034; 3.114]

エピソードの数は、論理リンク及びオフセットとしての薬剤曝露時間の対数を使用した負の二項式回帰モデルを使用して解析される。モデルは、固定効果として治療、性別、地域及び抗糖尿病治療を包含し、及び共変量として年齢を包含する。

夜間性低血糖症及び80Uを上回る用量に関して、ポアソンモデルは、非常に疎なデータのため、固定効果としての処理と共に使用された。

## 【 0 2 7 8 】

## 論述

この26週のトリート-トゥ-ターゲット研究の結果は、IDeg U-200が、HbA<sub>1c</sub>により測定される場合の血糖コントロールを改善して、経口療法に勝る治療の強化を必要とするT2DMを有するインスリンナীবな患者においてIGlarに対して非劣性であることを実証している。低容量IDeg U-200の使用に起因して、より少ない注射容量で必要とされるインスリン用量を投与されたIDeg治療群における参加者、及び1日につき80Uを上回る基礎インスリンを必要とする参加者(両方の群においておよそ20%)が、IGar治療した参加者に関する2回の連続注射ではなく、IDeg治療した群における参加者に関する単回注射において完全用量を投与することが可能であった。

## 【 0 2 7 9 】

トリート-トゥ-ターゲット研究設計を反映しているこの研究で達成される類似のHbA<sub>1c</sub>レベルは、これらの2つの基礎インスリンの安全性プロファイルにおける潜在的な差の比較を可能にする。両方のインスリンは、90mg/dL未満の空腹時グルコース目標に到達するように設計された構造化トリート-トゥ-ターゲット・タイトレーションで使用される場合に、重度低血糖性エピソードの不存在、また、特に少数の常習性低血糖性エピソード及び夜間性常習性低血糖性エピソードを実証した。歴史的に、低血糖症は、T1DMにおいて良好な血糖コントロールに対して障壁となってきたが、それは多くの場合、T1DM患者と比較して、この集団における発生のより低い危険性におそらく起因してT2DM集団では目立っていない<sup>8</sup>。患者の健康の悪化、患者に対する及び医療制度に対する経済的影響、並びに治療レジメンに対する患者の順守の低下を含むが、これらに限定されない低血糖性エピソードの発生に起因する結果を考慮して、低血糖症の任意の低減が、ほぼ間違いなく有益な意味合いを持つ。

## 【 0 2 8 0 】

更に、驚くべきことに、長時間作用型インスリン類似体は、治験の終わりまでに1日80Uを上回って投与された患者において、低血糖症の危険性の低減を示すことが見出されている。IDeg U-200による治療は、IGlarよりも、これらの患者において低血糖症の危険性のより大きな低減をもたらす傾向にある。特に、IDeg U-200は、驚くべきことに、80Uを上回る高い1日インスリン用量を必要とする対象において、IGlarと比較して、それと匹敵するか、又はより良好な血糖コントロールで、常習性低血糖症及び夜間性常習性低血糖症の両方の危険性を低減させることが見出された。したがって、IGar治療と比較して、IDeg U-200による治療は、血糖コントロールの最良の改善(ベースラインからの最大の変化及び

治験HbA<sub>1c</sub>の最下端)及び低血糖性エピソードの最も低い危険性の両方をこれらの群の患者にもたらすため、IDeg U-200は、高用量を必要とする患者において特に有益である。

#### 【0281】

##### 臨床試験2

##### 治験設計

これは、2型真性糖尿病を有する対象において、ともに治験前OAD治療と組み合わせたIDeg 200U/mLとIDeg 100U/mLの有効性及び安全性を比較する、承認された22週、無作為化(1:1)、非盲検、層別、多施設、2部門並行群、トリート-トゥ-ターゲット、対照治験であった。

#### 【0282】

##### 参加者

参加者は、彼らが2型糖尿病を有し（無作為化前の24週間、臨床的に診断された）；HbA<sub>1c</sub> 7～10% (7%、10%を含む)のレベル、45kg/m<sup>2</sup>以下のBMIを有し；かつ任意の認可された(ラベルに従う)用量又は併用で、安定用量のOAD(メトホルミン、インスリン分泌物質[スルホニル尿素又はグリニド]、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、又はDPP-IV阻害剤)と併用して、無作為化前の少なくとも12週間、インスリンデテミルOD、インスリングルガリンOD又は中間型プロタミンハーゲドルン(NPH)インスリンOD若しくは1日2回(BID)のいずれかで構成される基礎インスリンのみ(非プランディアルインスリン)で目下治療されていた場合に研究に参加する資格を有した。安定なOAD用量は、無作為化前の少なくとも12週間、未変化の用量として定義された。

#### 【0283】

重要な除外基準として、治験の参加前の12週以内のロシグリタゾン又はGLP-1受容体アゴニストの使用、治験の24週以内の心血管疾患(例えば、脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症)、管理不良高血圧(180mmHg以上の収縮期血圧[BP]及び/又は100mmHg以上の拡張期血圧)、肝機能障害(正常の上限の2.5倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ[ALAT])、腎機能障害(男性に関して125 µmol/L以上又は1.4mg/dL以上、及び女性に関して110 µmol/L以上又は1.3mg/dL以上の血清-クレアチニン)、再発性重度低血糖症(以前12ヶ月における救護を必要とする1回を上回るエピソード)、又は低血糖性の無意識、及び治療を必要とする増殖性網膜症又は黄斑症が挙げられた。

#### 【0284】

##### 治療

治験に対して資格があることがわかった対象を、2つの治療部門のうちの1つへ1:1方式で無作為化した：

- ・ 未変化の治験前OAD治療と組み合わせたIDeg 200U/mL OD
- ・ 未変化の治療前OAD治療と組み合わせたIDeg 100U/mL OD。

#### 【0285】

治験製品による総治療期間は22週の予定であった。IDeg 200U/mL及びIDeg 100U/mLは、Novo Nordisk A/S社により提供された。スクリーニング及び治験治療期間中、研究者の意見で安全性の理由に関しない限りは、任意の他の抗糖尿病治療を開始させてはならず、治験前OAD用量を変化させてはならず、又はグルコース代謝を著しく妨げることが公知である任意の薬物療法による治療を開始してはいけなかった。

#### 【0286】

IDeg 100U/mL及びIDeg 200U/mLは、対象により好まれるような1日の任意の時間に、大腿、上腕(三角筋部)、又は腹部ODのいずれかで皮下注射した。注射時間は、治験治療期間全体にわたって同じ時間を保った。

#### 【0287】

治験治療期間中、インスリン用量は、対象のSMPGレベル及びインスリン滴定ガイドラインに基づいて、研究者により週に1回漸増(タイトレーション)された。インスリン用量の調節は、4.0～5.0mmol/L(71～90mg/dL)の朝食前SMPG値を目指した。

#### 【0288】

10

20

30

40

50

治験インスリンの開始用量は、総1日無作為化前インスリン療法用量の1:1の移行に基づいていた。最大インスリン用量は指定されなかった。

#### 【0289】

対象は全て、治験前用量レベル及び投薬頻度でOAD治療を続けた。OADの用量及び投薬頻度は、安全性の理由に関しない限りは、スクリーニング及び治験治療期間中、いかなる時でも変化させなかった。

#### 【0290】

一次及び二次エンドポイント

この治験の一次目的は、0.4%の非劣性限界に対して治療の22週後のIDeg 200U/mLとIDeg 100U/mL(ともに、OADと併用して)との間でHbA<sub>1c</sub>におけるベースラインからの変化の差を比較することにより、血糖症を制御することにおけるIDeg 200U/mLの有効性を確認することであった。一次エンドポイントは、治療の22週後のHbA<sub>1c</sub>(%-ポイント)におけるベースラインからの変化であった。

#### 【0291】

支持的二次エンドポイントとしては、9ポイントSMPGプロフィール、7%未満のHbA<sub>1c</sub>を達成する参加者の頻度及び健康に関連した生活の質(HRQoL; 略式36[SF-36 v.2]調査票)スコアが挙げられた。安全性評価は、有害事象、低血糖性エピソード、インスリン用量、体重、身体検査、バイタルサイン、眼底検査、心電図(ECG)、及び臨床検査(抗体を含む)であった。常習性低血糖性エピソードは、3.1mmol/L(56mg/dL)未満の血漿グルコース(PG)値を有するエピソード及び救護を必要とする重度エピソードとして定義された。00:01h~05:59h(端点含む)に起こる低血糖性エピソードは夜間性と分類された。

#### 【0292】

統計学的解析

有効性エンドポイント全ての解析は、全ての無作為化された参加者を含むフルアナリシスセット(FAS)に基づいた。安全性アナリシスセットは、少なくとも1回用量の治験薬又は対照薬を付与した全ての参加者を包含した。欠測値は、ラストオブザーベーションキャリワードフォワード(LOCF)法を使用して帰属させた。

#### 【0293】

この治験の第一目的は、HbA<sub>1c</sub>により評価される場合の血糖コントロールに関して、IDeg 200U/mLの有効性を確認することであった。これは、0.4%の非劣性限界に対して治療の22週後のともにOAと併用したIDeg 200U/mLとIDeg 100U/mLの間でHbA<sub>1c</sub>におけるベースラインからの変化の差を比較することにより評価された。

#### 【0294】

22週後のHbA<sub>1c</sub>におけるベースラインからの変化の治療差は、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病治療、性別及び地域(ヨーロッパ、北アメリカ又は南アフリカ)、並びに共変量として年齢及びベースラインHbA<sub>1c</sub>を用いて分散分析(ANOVA)モデルを使用して解析した。レスポンダー(HbA<sub>1c</sub>)解析は、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病治療、性別、及び地域、並びに共変量として年齢及びベースラインHbA<sub>1c</sub>を使用してロジスティック回帰モデルに基づいた。治療により発現した常習性低血糖性エピソードの数は、固定因子として治療、スクリーニング時の抗糖尿病療法、性別、及び地域、並びに共変量として年齢を含む負の二項回帰モデルを使用して解析した。類似のモデルを、治験の終わりまでに、60U以上及び80U以上のインスリンを必要とする参加者における治療により発現した常習性低血糖性エピソードの解析に使用した。しかしながら、治験の終わりまでに、80U以上を必要とする参加者に関する夜間性常習性低血糖性エピソードは、固定因子として治療のみを用いて、ポアソンモデルを使用して解析した。

#### 【0295】

結果-有効性

治験における患者の集団全体を考慮すると、治療の22週後に、IDeg U-200及びIDeg U-100は、HbA<sub>1c</sub>により測定する場合の長期間血糖コントロールを効果的に改善し、IDeg U-200は、IDeg U-100に対して非劣性であった。

## 【 0 2 9 6 】

観察される平均値(SD)HbA<sub>1c</sub>は、IDeg U-200を用いた場合には、7.3%(1.0)であり、IDeg U-100を用いた場合には、7.5%(0.9)であった。ベースラインから治療の終わりまで観察される平均値(SD)HbA<sub>1c</sub>変化は、IDeg U-200を用いた場合には、-0.79(0.89)%-ポイントであり、IDeg U-100を用いた場合には、-0.70(0.90)%-ポイントであった。

## 【 0 2 9 7 】

IDeg U-200及びIDeg U-100はともに血糖コントロールを効果的に改善させた。推定平均値治療差に関する95%信頼区間の上限が、0.4%の既定の非劣性限界未満である0.05%であったため、IDeg U-200は、HbA<sub>1c</sub>を低減させるという観点でIDeg U-100に対して非劣性であった。

10

## 【 0 2 9 8 】

最大80単位又は80単位を上回る送達インスリンのいずれかを投与した患者のサブグループを検証すると、80単位を上回って投与された対象に関するHbA<sub>1c</sub>低減は、以下の表6及び表7並びに図4及び図5における相当するグラフに示されるように、対照薬IDeg U-100よりもIDeg U-200で治療した対象に関して、類似していたか、又はより大きい傾向にあった。

## 【 0 2 9 9 】

## 【表6】

表6. 用量に従うHbA<sub>1c</sub>におけるベースラインからの変化-フルアナリシスセット

20

	週	IDeg 200U/mL OD		IDeg 100U/mL OD	
		N	平均値	N	平均値
試験の終わりの用量 0-80U	0	113	0.00	115	0.00
	10	113	-0.71	115	-0.71
	14	113	-0.77	115	-0.81
	22	113	-0.75	115	-0.67
試験の終わりの用量 >80U	0	71	0.00	70	0.00
	10	71	-0.57	70	-0.61
	14	71	-0.79	70	-0.71
	22	71	-0.87	70	-0.78

30

N: FASにおける対象の数

## 【 0 3 0 0 】

## 【表7】

表7. 用量に従うHbA<sub>1c</sub>-概要-フルアナリシスセット

	週	IDeg 200U/mL OD		IDeg 100U/mL OD	
		N	平均値	N	平均値
試験の終わりの用量 0-80U	-1	113	7.99	115	8.07
	0	113	7.97	115	8.07
	10	113	7.26	115	7.36
	14	113	7.21	115	7.26
	22	113	7.22	70	7.41
試験の終わりの用量 >80U	-1	71	8.40	70	8.58
	0	71	8.40	70	8.51
	10	71	7.83	70	7.90
	14	71	7.61	115	7.80
	22	71	7.53	115	7.73

40

N: FASにおける対象の数

50



## 【0301】

## 結果-安全性

治療群における対象の類似の比率(およそ半分)が、治験中に常習性低血糖性エピソードを有さなかった。常習性低血糖性エピソード及び夜間性常習性低血糖性エピソードの割合において治療群間で統計学的に有意な差は見られなかった。2名の対照(各治療群において1名)のみが、治験中に重度低血糖性エピソードを有し、これらのいずれも夜間性ではなかった。常習性低血糖性エピソード及び夜間性常習性低血糖性エピソードの割合は、治験全体にわたって一定であった。

## 【0302】

全体的に、IDeg U-200の安全性プロファイルは、IDeg U-100の安全性プロファイルに匹敵していた。

10

## 【0303】

治療期間中に1つ又は複数の常習性低血糖性エピソードが認められる参加者のパーセント全体は、IDeg U-200を用いた場合には54.9%、及びIDeg U-100を用いた場合には52.4%であった[表8]。IDeg U-200及びIDeg U-100を用いた場合の全体的な常習性低血糖症の事象割合は、それぞれ、5.17回及び5.66回エピソード/患者-年であった。

## 【0304】

投薬群を分析したところ、その結果は、治療期間中に1つ又は複数の常習性低血糖性エピソードが認められる参加者のパーセントが、1日最大80Uを必要とする患者よりも、治験の終わりまでに1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を投与した患者において低かったことを示している。更に、常習性低血糖性エピソードの割合は、1日最大80Uを投与した患者よりも、治験の終わりまでに1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を投与した群でははるかに低かった。特に、治験の終わりに1日80Uを上回って投与した患者では、IDeg U-00が投与された場合、常習性低血糖性エピソードが、1日0~80Uを投与した患者の68.1%と比較して、患者の33.8%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では1.43回であり、これは、薬剤曝露年当たり7.54回エピソードの割合を示す0~80U患者群の割合よりも低かった(Table 8(表8))。

20

## 【0305】

同様に、治験の終わりに1日80Uを上回って付与した患者では、IGlar U-100が投与された場合、常習性低血糖性エピソードが、1日0~80Uを付与した患者の62.6%と比較して、患者の37.1%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では3.40回であり、これは、薬剤曝露年当たり7.06回エピソードの割合を示す0~80U患者群の割合よりも低かった(表8)。

30

## 【0306】

それぞれ、IDeg U-200及びIDeg U-100治療群における参加者の総計26.1%及び27.3%は、それぞれ1.27回及び1.70回エピソード/患者-年の割合で、夜間性常習性低血糖性エピソードが認められた。

## 【0307】

投薬群を分析したところ、その結果は、治療期間中に1つ又は複数の常習性夜間性低血糖性エピソードが認められる参加者のパーセントが、1日最大80Uを投与した患者よりも、治験の終わりまでに1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を投与した患者において低かったことを示している。更に、夜間性常習性低血糖性エピソードの割合は、1日最大80Uが投与された患者よりも、1日80Uを上回る長時間作用型インスリン類似体を投与した群でははるかに低かった。

40

## 【0308】

特に、治験の終わりに1日80Uを上回って投与した患者では、IDeg U-200が投与された場合、夜間性常習性低血糖性エピソードは、1日0~80Uを投与した患者の35.4%と比較して、患者の11.3%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では0.31回であり、薬剤曝露年当たり1.88回エピソードの割合を示す0~80U患者群の割合よりも低かった(表8)。

50

## 【 0 3 0 9 】

同様に、治験の終わりに1日80Uを上回って投与した患者では、IDeg U-100が投与された場合、常習性低血糖性エピソードが、1日80U以下を投与した患者の34.8%と比較して、患者の15.7%で認められた。更に、薬剤曝露年当たりのエピソードの割合は、80Uを上回る患者群では1.00回であり、薬剤曝露年当たり2.13回エピソードの割合を示す0～80U患者群の割合よりも低かった(表8)。

## 【 0 3 1 0 】

## 【 表 8 】

表8. 薬剤曝露1年当たりの低血糖症の観察されるエピソード

常習性低血糖性エピソード	インスリン類似体	SAS	N	%	E	R
全て	IDeg 200U/mL	184	101	54.89	382	5.17
	IDeg 100U/mL	187	98	52.41	430	5.66
	総計	371	199	53.64	812	5.42
治験の終わりの用量 0-80U	IDeg 200U/mL	113	77	68.14	341	7.54
	IDeg 100U/mL	115	72	62.61	331	7.06
	総計	228	149	65.35	672	7.29
治験の終わりの用量 >80U	IDeg 200U/mL	71	24	33.80	41	1.43
	IDeg 100 U/mL	70	26	37.14	99	3.40
	総計	141	50	35.46	140	2.43
夜間性常習性低血糖性エピソード						
全て	IDeg 200U/mL	184	48	26.09	94	1.27
	IDeg 100 U/mL	187	51	27.27	129	1.70
	総計	371	99	26.68	223	1.49
治験の終わりの用量 0-80U	IDeg 200U/mL	113	40	35.40	85	1.88
	IDeg 100 U/mL	115	40	34.78	100	2.13
	総計	228	80	35.09	185	2.01
治験の終わりの用量 >80U	IDeg 200U/mL	71	8	11.27	9	0.31
	IDeg 100U/mL	70	11	15.71	29	1.00
	総計	141	19	13.48	38	0.66

SAS: 安全性アナリシセットにおける対象の数

N: 少なくとも1回のエピソードが認められる対象の数

%: 少なくとも1回のエピソードが認められる対象のパーセント

E: エピソードの数

R: 薬剤曝露1年当たりのエピソードの割合

## 【 0 3 1 1 】

表9に示されるように、100年当たりの常習性低血糖性エピソードの推定割合は、80Uを上回る治験の終わりの用量を投与した患者群で低い。更に、推定割合比からわかるように、驚くべきことに、IDeg U-200は、IDeg U-100と比較して、常習性低血糖性事象を低減させることにおいて特に有効であった。

## 【 0 3 1 2 】

10

20

30

40

【表 9】

表9. 薬剤曝露100年当たりの低血糖性エピソードの推定割合

治験の終わりの用量	低血糖症のサブグループ	100年当たりの低血糖性エピソードの推定割合		推定割合比 IDeg 200U/ml/ IDeg 100U/ml	
		IDeg 200U/ml	IDeg 100U/ml	RR	95% CI
0-80U	常習性低血糖症	672.5	575.0	1.170	[0.791; 1.729]
	夜間性常習性低血糖症	190.0	176.6	1.076	[0.611; 1.893]
>80U	常習性低血糖症	85.5	181.2	0.472	[0.236; 0.943]
	夜間性常習性低血糖症	30.1	71.7	0.420	[0.134; 1.316]

エピソードの数は、論理リンク及びオフセットとしての薬剤曝露時間の対数を使用した負の二項式回帰モデルを使用して解析される。モデルは、固定効果として治療、性別、スクリーニング時の地域及び抗糖尿病治療、並びに共変量として年齢を包含する。

夜間性低血糖症及び80Uを上回る用量に関して、ポアソンモデルは、非常に疎なデータのため、固定効果としての処理と共に使用された。

## 【0313】

IDeg U-200による治療は、驚くべきことに、80Uを上回る高い1日インスリン用量を必要とする対象において、IDeg U-100と比較して、それと匹敵するか、又はより良好な血糖コントロールで、常習性低血糖症の危険性を低減させることが見出された。したがって、IDeg U-100治療と比較して、IDeg U-200による治療は、血糖コントロールの最良の改善(ベースラインからの最大の変化及び治験HbA<sub>1c</sub>の最下端)及び低血糖性エピソードの最も低い危険性の両方をこれらの群の患者にもたすため、IDeg U-200は、高用量を必要とする患者において特に有益である。

## 【0314】

## 結果-投薬

治験の終わりに、全ての対象のおよそ38%が、80Uを上回る1日IDeg用量を必要とし、全ての対象のおよそ6%が、160Uを上回る用量を必要とした。この治験で使用されたインスリン送達系では、IDeg 100U/mL及びIDeg 200U/mLの1回の単回注射による最大用量は、それぞれ80U及び160Uであった。このことは、この治験における対象の3分の1(80Uを上回るが、160U以下を必要とするもの)が、IDeg 200U/mLの1回の単回日注射の利便性の有益性を潜在的に享受することを意味する。

## 【0315】

## 結論

インスリンデグルクU-200による治療は、著しくより良好なFPG低減を伴って、及び低血糖症の増加を伴わずに、ベースラインからのIGar及びIDegU100と類似したHbA<sub>1c</sub>の低減をもたらす。

## 【0316】

本発明の長時間作用型インスリン類似体は、80 Uよりも多い量で投与される場合に、患者において低血糖性事象の危険性の低減をもたらすことが見出された。更に、IDeg U-200は、特に低血糖性事象の危険性を低減させることに関して、特に好適であることが示されている。

## 【0317】

IDegの濃(U-200)配合物の開発は、予め充填したペン型デバイスからの単回注射で、より大用量のインスリンを投与する能力の付加価値を有し、したがって、より大用量のインスリンを必要とするT2DMを有する過体重、肥満、又は重度のインスリン抵抗性患者の増大する人口に対して満たされていない要求に対処する。

## 【0318】

治験の終わりに80単位を上回る用量を使用した対象で観察される結果は、他の長時間作用型インスリン類似体による治療とは対照的に、IDeg U-200による治療は、高い1日インスリン用量を必要と対象において、同程度又はより良好な血糖コントロールで、常習性低血糖症のより低い危険性の有益性を伴うことができることを裏付けている。

## 【0319】

薬理学的的方法

アッセイ(I)：インスリン受容体結合

国際公開第2005/012347号の薬理学的研究のセクション、アッセイ(I)は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

## 【0320】

アッセイ(II)：効力

国際公開第2005/012347号の薬理学的研究のセクション、アッセイ(II)は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0321】

本明細書中に引用される刊行物、特許出願及び特許を含む参考文献は全て、それらの全体が参照により、また各参考文献が、参照により組み込まれるように個別に且つ具体的に示されて、その全体が本明細書中に記載されたのと同程度に、本明細書に組み込まれている(法が許す最大限まで)。

## 【0322】

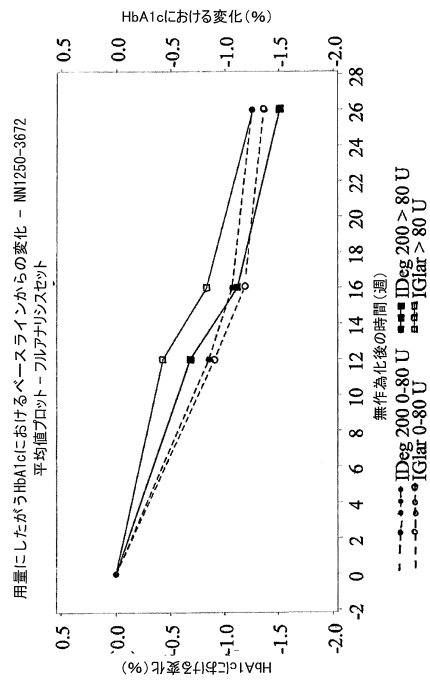
(参考文献)

20

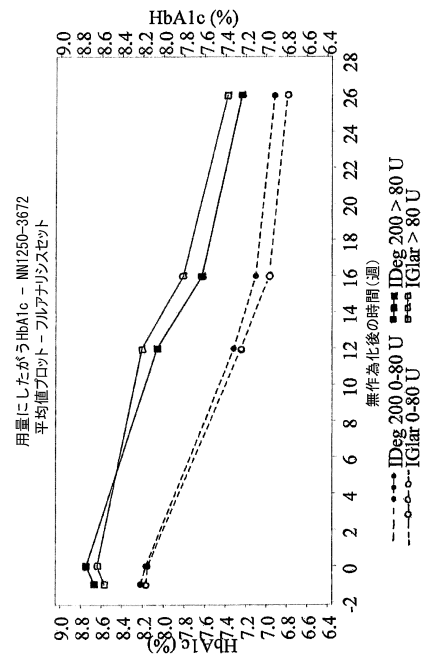
## 【表 1 0】

1. Obesity Society: Your weight and diabetes. <http://www.obesity.org/resources-for/your-weight-and-diabetes.htm> (accessed February 9, 2012)
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1577-96 10
3. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, Scism-Bacon JL, Corey IB, Hirsch IB, Skyler JS. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract*. 2009 Jan-Feb;15(1):71-9.
4. Crasto W, Jarvis J, Hackett E, Nayyar V, McNally PG, Davies MJ, Lawrence IG. Insulin U-500 in severe insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 2009 Apr;85(1002):219-22. 20
5. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Indian Med Assoc* 2009; 107(6):403-405.
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice. *J Postgrad Med* 2001; 47(3):199-203.
7. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1245-49. 30
8. Cryer PE: Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention. American Diabetes Association, Alexandria, VA 2009
9. Marcus A. Diabetes care - insulin delivery in a changing world. *Medscape J Med* 2008 10(5): 120. 40

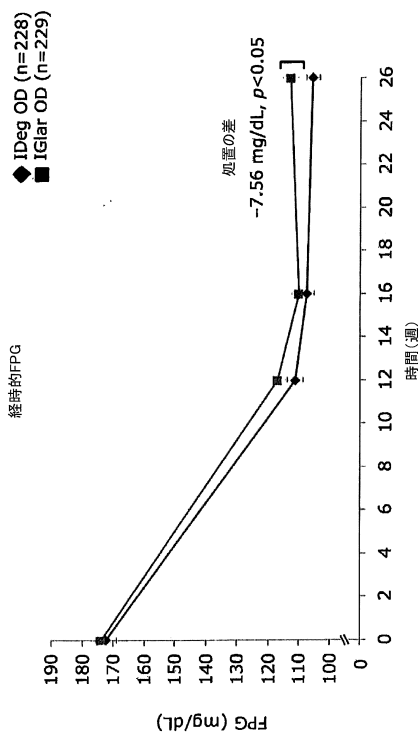
【図 1】



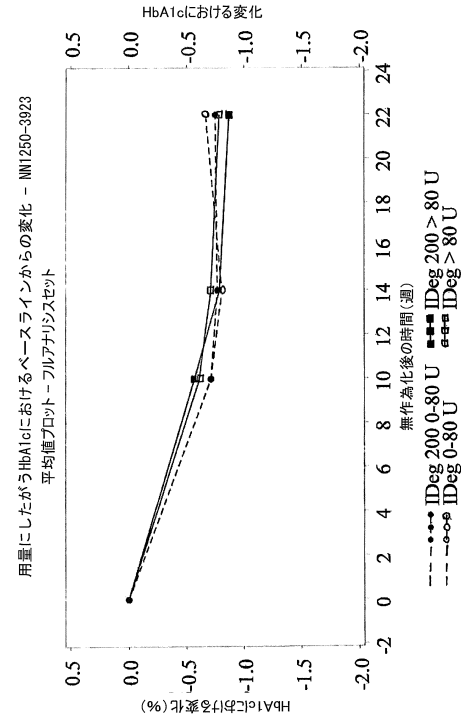
【図 2】



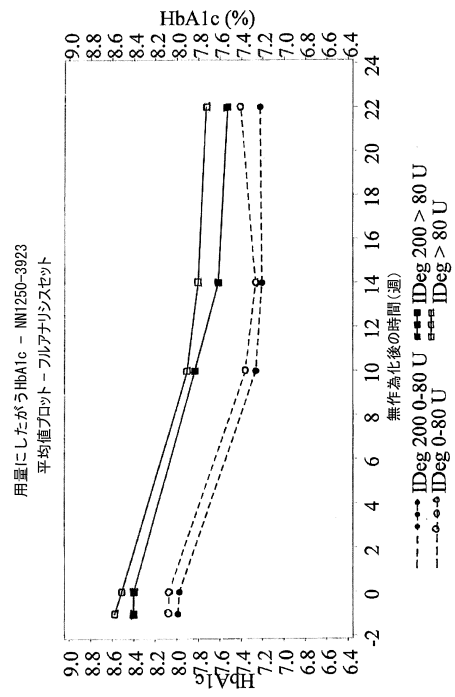
【図 3】



【図 4】



【図 5】



---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/804,363

(32)優先日 平成25年3月22日(2013.3.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

合議体

審判長 岡崎 美穂

審判官 光本 美奈子

審判官 西村 亜希子

(56)参考文献 特表2007-523881(JP,A)

Lancet 2011 Vol.377, p.924-931

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2012:5 p.191-204

Diabetologia 2012 55(Suppl1) 912

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K38/00-38/21

C07K14/62

A61P 3/08

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTplus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)