



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112867730 A

(43) 申请公布日 2021.05.28

(21) 申请号 201980068180.8

(22) 申请日 2019.10.15

(30) 优先权数据

62/745,915 2018.10.15 US

62/746,229 2018.10.16 US

62/823,493 2019.03.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/056278 2019.10.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/081534 EN 2020.04.23

(71) 申请人 艾格峰生物制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 科琳·M·克雷格 丽莎·波特

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 樊英如 张静

(51) Int.Cl.

C07K 14/605 (2006.01)

C07K 14/645 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

权利要求书5页 说明书40页

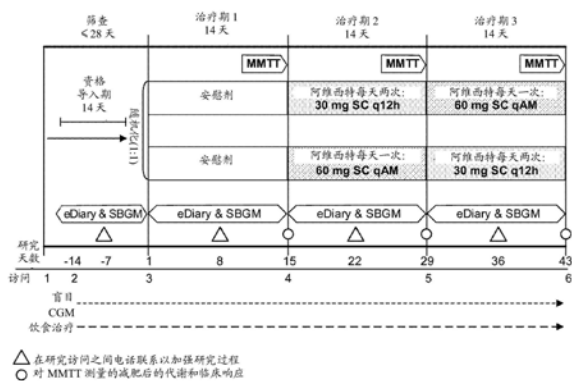
序列表1页 附图6页

(54) 发明名称

用于治疗高胰岛素低血糖症的阿维西特

(57) 摘要

提供了治疗包括减肥后血糖过低 (PBH) 在内的高胰岛素低血糖症 (HH) 的方法。在一些实施方案中,该方法包括向患有HH的受试者施用缓冲的液体制剂组合物。



1. 一种治疗高胰岛素低血糖症 (HH)、空腹高胰岛素低血糖症、胰岛素瘤或低血糖症/NIPHS中的一种或多种的方法,所述方法包括对所述受试者皮下施用缓冲液制剂,所述缓冲液制剂包含浓度为介于2-90mg/mL之间的阿维西特。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,施用所述阿维西特少于30天。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,施用所述阿维西特直至葡萄糖水平和胰岛素水平中的一或两者稳定为止。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中,HH包括减肥后低血糖症 (PBH)。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已经进行了以下一者或多者:Roux-en-Y胃旁路手术、垂直袖状胃切除术 (VSG)、胆胰转流术 (BPD)、上消化道手术、胃切除术、食管切除术、尼森胃底折叠术、胃旁路手术、行幽门成形术的迷走神经切断术、不行幽门成形术的迷走神经切断术或胃大部切除术。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述受试者患有先天性微胃或快速转移到回肠的病症。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中以约40mg至约90mg的每日总剂量施用所述阿维西特。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中以约40mg至约120mg;或30mg-60mg BID,或60mg-120mg QD;或约45mg BID,或约35-55mg BID的每日总剂量施用所述阿维西特。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中以约90mg的每日总剂量;或约90mg QD,或约60至120mg/天来施用所述阿维西特。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中,向所述受试者施用0.375mg/kg/剂量、或0.56mg/kg/剂量、或0.75mg/kg/天、或约1.125mg/kg/天、或约0.3-1.6mg/kg/剂量的阿维西特BID;或约0.6-3.2mg/kg/天BID或约0.2-1.2mg/kg/剂量,或约0.6-3.6mg/kg/天BID;或约0.6-3.6mg/kg/天TID。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中通过静脉内输注以约0.1至1.0mg/kg/hr,或以约0.2至0.6mg/kg/hr施用所述阿维西特。

12. 根据权利要求2所述的方法,其中以约60或约120mg的每日总剂量施用所述阿维西特。

13. 根据权利要求3所述的方法,其中,每天一次 (QD) 或每天两次 (BID) 施用所述阿维西特。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中以约30mg至约90mg BID向所述受试者施用阿维西特,并且其中所述受试者不需要在给药后禁食,也不需要延迟一天的第一餐。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中,以45mg-120mg QD施用所述阿维西特,并且其中所述受试者在给药后需要禁食或延迟一天的第一餐。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述延迟在约30分钟至约1.5小时之间。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中要求所述受试者在早晨剂量之前禁食过夜。

18. 根据权利要求15所述的方法,其中,要求所述受试者在早晨剂量后禁食约45-90分钟。

19. 根据权利要求15所述的方法,其中要求所述受试者在早晨剂量之前禁食过夜,并且在所述早晨剂量之后禁食约45-90分钟。

20. 根据权利要求1所述的方法, 其中以30mg BID或45mg BID的剂量施用所述阿维西特。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述方法包括施用早晨剂量和夜晚剂量, 并且其中所述早晨剂量后约12小时施用所述夜晚剂量。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述早晨剂量在餐前至少约30分钟至约60分钟施用。

23. 根据权利要求1所述的方法, 其中以60mg QD的剂量施用所述阿维西特。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中, 所述阿维西特在早晨或在接近一天中的第一餐时施用。

25. 根据权利要求24所述的方法, 其中在一天的第一餐之前至少约30分钟至约90分钟施用所述阿维西特。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法, 其中所述制剂包含浓度为30mg/mL至180mg/mL; 或2mg/mL至29mg/mL的阿维西特。

27. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法, 其中所述制剂包含浓度在45mg/ml至90mg/ml之间的阿维西特。

28. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述制剂包含浓度为30mg/mL的阿维西特。

29. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述制剂包含浓度为90mg/mL的阿维西特。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法, 其中, 所述制剂的pH为约5.5。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法, 其中所述制剂包含乙酸钠缓冲液。

32. 根据权利要求1至31中任一项所述的方法, 其中, 所述制剂包含张力调节剂。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述张力调节剂包括甘露醇。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中阿维西特施用30天或更短或至少30天。

35. 根据权利要求1至34中任一项所述的方法, 其中治疗降低了所述受试者的餐后神经低糖血症状的数量和/或严重性。

36. 根据权利要求1至35中任一项所述的方法, 其中治疗改善了所述受试者的餐后葡萄糖最低值。

37. 根据权利要求1至36中任一项所述的方法, 其中治疗降低了所述受试者的餐后胰岛素峰值。

38. 根据权利要求1至37中任一项所述的方法, 其中治疗降低了所述受试者的低血糖症发生率。

39. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述施用减少了所述受试者的餐后神经低糖血症状的数量和/或严重性。

40. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述施用改善了受试者的餐后葡萄糖最低值。

41. 根据权利要求40所述的方法, 其中所述受试者的混合餐耐量测试 (“MMTT”) 葡萄糖最低值显著增加。

42. 根据权利要求41所述的方法, 其中与对照相比, 所述受试者在MMTT激发期间的平均血浆葡萄糖最低值增加21%至25%。

43. 根据权利要求40所述的方法, 其中与对照相比, 所述受试者在治疗后需要较少的血

糖救援。

44. 根据权利要求39所述的方法,其中所述受试者的餐后葡萄糖峰值增加,并且其中这对应于在阿维西特施用期间达到葡萄糖峰值的明显加速的时间。

45. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的餐后胰岛素峰值。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中与对照相比,所述受试者在MMTT激发期间的平均餐后胰岛素峰值从约21%降低至23%。

47. 根据权利要求1所述的方法,其中与对照相比,所述受试者中的峰值GLP-1和胰高血糖素水平较高。

48. 根据权利要求1所述的方法,其中与对照相比,所述受试者中的在MMTT期间的GLP-1和胰高血糖素AUC值较高。

49. 根据权利要求1所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者在阿维西特治疗期间经历较低频率的低血糖症发作。

50. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的低血糖症的发生率。

51. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的严重低血糖症的发生率。

52. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的严重低血糖症。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中严重的低血糖症包括要求所述受试者接受第三方协助的症状。

54. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述施用降低了所述受试者的由低血糖症引起的CNS损伤的速率。

55. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用在所述受试者中在低血糖症引起的CNS损伤的发生率、严重低血糖症、餐后胰岛素峰值、严重低血糖症的发生率或餐后葡萄糖最低值中的一种或多种提供临床上有意义的改善。

56. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用导致所述受试者的餐后低血糖症改善。

57. 根据权利要求1所述的方法,其中与基线或对照相比,所述施用导致所述受试者的餐后血浆葡萄糖最低值增加。

58. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用导致所述受试者的餐后神经低糖血症状或低血糖症状的改善。

59. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述受试者的早餐、晚餐之前或在一天的两顿主餐之前约60分钟内,每天两次(BID)施用所述阿维西特。

60. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述阿维西特按BID且间隔至少约6小时施用。

61. 根据权利要求1所述的方法,其中以范围为约0.25-2.0ml的总体积;或以范围为约0.05-0.1ml的总体积;或以范围为0.25-1.5ml,或0.5-1ml,或0.7-1ml,或0.05-0.1ml的注射量施用所述阿维西特。

62. 根据权利要求1至61中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者中严重低血糖症的发生率。

63. 根据权利要求1至62中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者的低血糖症引起的CNS损伤的发生率。

64. 根据权利要求63所述的方法,其中低血糖症引起的CNS损伤包括以下体征或症状中的一种或多种:认知能力下降、精神错乱、判断力下降、个性/行为改变、怪异行为、情绪不稳定、混乱、失忆、说胡话、视力改变、视力模糊、复视、说话困难、口齿不清、无意义的言语、协调困难、共济失调、局灶性或一般性运动障碍、过度睡眠(嗜睡)、木僵、晕厥、意识丧失、抽搐、全身性或局灶性癫痫发作、或昏迷。

65. 根据权利要求63所述的方法,其中与最低血糖浓度相关的体征和症状包括意识丧失(LOC)、口齿不清、视觉变化(视力模糊、复视)、怪异行为、混乱和协调困难中的一种或多种。

66. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者对饮食治疗无效。

67. 根据权利要求1所述的方法,其中以45mg BID的剂量施用所述阿维西特。

68. 根据权利要求17-19和21中任一项所述的方法,其中所述早晨剂量在餐前约30分钟至约90分钟之间施用。

69. 根据权利要求1-68中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者所需的救援发生率。

70. 根据权利要求69所述的方法,其中,救援包括在处于葡萄糖 $\leq 50\text{mg/dL}$ +神经低糖血症或葡萄糖 $\leq 40\text{mg/dL}$ +/-神经低糖血症中的较早者时向所述受试者施用胰高血糖素。

71. 根据权利要求69所述的方法,其中所述受试者每天或每周经历低血糖症状。

72. 根据权利要求1所述的方法,其中,在施用后,降低通过CGM阈值确认的所述受试者处于低血糖症的百分比时间。

73. 根据权利要求1所述的方法,其中,在施用后降低所述受试者的通过CGM阈值确认的低血糖症发作的次数。

74. 根据权利要求1所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者的日常活动中断较少。

75. 根据权利要求1所述的方法,其中,与对照相比,对于阿维西特,所述受试者的低血糖症的平均发生率降低介于约30%至60%之间。

76. 根据权利要求75所述的方法,其中低血糖症的发生率是SBGM葡萄糖水平 $< 70\text{mg/dL}$ 。

77. 根据权利要求1所述的方法,其中与对照相比,所述受试者的临床上重要的低血糖症的平均发生率降低介于约40%至59%之间。

78. 根据权利要求77所述的方法,其中所述临床上重要的低血糖症是通过SBGM葡萄糖水平 $< 55\text{mg/dL}$ 所确认的任何神经低糖血症状/体征或作为需要另一人协助实施救援疗法的低血糖症发作。

79. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述受试者利用口服或G管摄入的救援的发生率显著降低。

80. 根据权利要求1所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者在白天时间(上午8点至午夜)期间经历低血糖症的平均百分比时间显著减少。

81. 根据权利要求80所述的方法,其中与对照相比,所述受试者的葡萄糖值 $< 70\text{mg/dL}$ 、 $< 55\text{mg/dL}$ 和 $< 40\text{mg/dL}$ 的平均百分比时间减少约4-57%。

82. 根据权利要求80所述的方法,其中与对照相比,所述受试者的葡萄糖值 $< 70\text{mg/dL}$ 、 $< 55\text{mg/dL}$ 和 $< 40\text{mg/dL}$ 的平均百分比时间减少约36-57%。

83. 根据权利要求80所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者的葡萄糖值 $<70\text{mg/dL}$ 、 $<55\text{mg/dL}$ 和 $<40\text{mg/dL}$ 的平均百分比时间减少约4-26%。

84. 根据权利要求1所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者在白天时间(上午8点至午夜)期间持续至少10分钟的低血糖症发作的平均次数显著减少。

85. 根据权利要求85所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者低血糖症发作(在3小时内持续至少10分钟的CGM值) $<70\text{mg/dL}$ 、 $<55\text{mg/dL}$ 和 $<40\text{mg/dL}$ 的平均次数减少了约28%-53%或约23%-29%。

86. 根据权利要求42、43、46-49、57、74、75、77和81-86中任一项所述的方法,其中,所述对照包括与在开始治疗之前或在MMTT期间测得的所述受试者的餐后血浆葡萄糖最低值进行比较。

87. 根据权利要求42、43、46-49、57、74、75、77和81-86中任一项所述的方法,其中所述对照包括与未施用所述缓冲液体制剂的对照受试者的比较。

用于治疗高胰岛素低血糖症的阿维西特

交叉引用

[0001] 本申请要求美国临时申请No. 62/745,915 (2018年10月15日提交), 美国临时申请No. 62/746,229 (2018年10月16日提交) 和美国临时申请No. 62/823,493 (2019年3月25日提交) 的优先权利益, 其中的每一个均通过引用并入本文。

通过EFS-WEB作为文本文件提交的序列表的引用

[0002] 序列表的正式副本是通过EFS-Web以ASCII格式的序列表以电子方式提交的, 其文件名为1152075-002410PC_SL.TXT, 该文件创建于2019年10月11日, 大小为735字节, 并且与本说明书同时提交。该ASCII格式的文档中包含的序列表是本说明书的一部分, 并且通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 胰岛素是一种被分泌来控制高血糖水平的激素。胰岛素分泌异常增加会导致严重的低血糖症, 其导致癫痫发作、脑损伤和死亡。胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 是一种胃肠激素, 其在餐后从肠道L细胞释放, 并与胰腺β细胞上的GLP-1受体结合, 从而增强胰岛素的释放。

[0004] 作为高胰岛素低血糖症 (HH) 的一种形式的减肥后低血糖症 (PBH) 是一种罕见的疾病, 其没有经过批准的药物治疗, 其被认为主要是由过度的餐后分泌和/或由于减肥手术后的营养转运改变而引起的GLP-1的作用来介导的。PBH表现为频繁的、有症状的、餐后低血糖症, 其会导致威胁生命的神经低糖血症后果, 例如意识丧失、癫痫发作、认知功能障碍和死亡。生活质量可能会严重下降, 许多患者无法照顾自己或他人, 不能工作, 不能开车或不能孤身一人。迄今为止, 尚无批准的PBH药物治疗方法。

[0005] 每年在美国进行约200,000-250,000次减肥手术。随着用于治疗严重肥胖症的减肥手术的数量增加, 经历PBH的个体的数量也增加了。因此, 对于安全有效地减轻高胰岛素低血糖症和PBH的疗法的需求正越来越得不到满足。

发明内容

[0006] 一方面, 提供了治疗包括减肥后低血糖症 (PBH) 在内的高胰岛素低血糖症 (HH) 的方法。在一些实施方案中, 该方法包括对具有PBH的受试者皮下施用缓冲液制剂, 该缓冲液制剂包含浓度为至少30mg/mL的阿维西特 (avexitide)。

[0007] 在一些实施方案中, 以每天约40mg至约90mg或30mg至约120mg/天的总日剂量施用阿维西特。在一些实施方案中, 以约60mg或120mg的每日总剂量施用阿维西特。在一些实施方案中, 以约45mg BID或约35-55mg BID的剂量施用阿维西特。在一些实施方案中, 以约90mg QD或约60至120mg/天的每日总剂量施用阿维西特。在一些实施方案中, 每天一次 (QD) 或每天两次 (BID) 施用阿维西特。

[0008] 在一些实施方案中, 以45mg BID的剂量施用阿维西特。在一些实施方案中, BID给药方案包括施用早晨剂量和夜晚剂量, 并且在早晨剂量之后至少约12小时施用夜晚剂量。在一些实施方案中, 早晨剂量在餐前至少约60分钟施用。在某些实施方案中, 以45mg BID施

用阿维西特。在某些实施方案中,向受试者施用约30mg至约90mg BID之间的阿维西特,并且其中所述受试者不需要在给药后禁食,也不需要延迟一天的第一餐,这包括在晚上吃第一餐。

[0009] BID给药的益处在于给药后不需要受试者禁食(或延迟一天的第一餐),似乎(as trough)浓度通常在浓度阈值(例如,EC50)范围内,高于该浓度阈值,治疗反应是最佳的。

[0010] 在某些实施方案中,以45mg-120QD施用阿维西特。在某些实施方案中,向受试者施用约50mg至约100mg QD之间的阿维西特,并且其中要求受试者在施用后禁食或延迟一天的第一餐。在一实施方案中,要求受试者在早晨剂量之前禁食过夜。在一实施方案中,要求受试者在早晨剂量后禁食约45-90分钟。在一实施方案中,要求受试者在早晨剂量之前禁食过夜,并且在早晨剂量之后禁食约45-90分钟。用餐的延迟可能是约30分钟到约1.5小时。在一些实施方案中,延迟是60分钟或45-60分钟。

[0011] 在一些实施方案中,以90-120mg QD的剂量施用阿维西特。在一些实施方案中,QD给药方案包括在早晨施用阿维西特。在一些实施方案中,在用餐(例如一天中的第一餐)之前约60分钟施用阿维西特。在一些实施方案中,在用餐前约30分钟至约90分钟之间施用阿维西特。在某些实施方案中,以45mg QD施用阿维西特。

[0012] 在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为30mg/mL至180mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为30mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为90mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为100-120mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂的pH为约5.5。在一些实施方案中,制剂包含乙酸钠缓冲液。在一些实施方案中,制剂包含张力调节剂。在一些实施方案中,张力调节剂包括甘露醇。

[0013] 在一些实施方案中,受试者先前已经进行了Roux-en-Y胃旁路手术。在一些实施方案中,受试者先前已经进行了垂直袖状胃切除术(VSG)或胆胰转流术(BPD)或其他上胃肠道手术,例如胃切除术+/-RYGB翻修术,食管切除术,尼森胃底折叠术。

[0014] 在一些实施方案中,阿维西特被施用至少30天。在一些实施方案中,对于急性使用,施用阿维西特少于30天。在一些实施方案中,阿维西特施用少于30天,直到葡萄糖和胰岛素水平中的一种或多种稳定为止。在一些实施方案中,阿维西特施用至少45天,或至少90天,或至少180天。在一些实施方案中,阿维西特施用30天至5年之间。

[0015] 在一些实施方案中,治疗降低了受试者的餐后神经低血糖症的数量和/或严重性。在一些实施方案中,治疗改善了餐后葡萄糖最低值。在一些实施方案中,治疗降低了餐后胰岛素峰值。在一些实施方案中,治疗降低了受试者的低血糖症发生率。在一些实施方案中,治疗降低了受试者中严重低血糖症的发生率。在一些实施方案中,治疗降低了“严重低血糖症”(由ADA定义-需要第三者协助)。在其他实施方案中,治疗降低了“低血糖症引起的CNS损伤的发生率”。在一些实施方案中,阿维西特的施用在低血糖症引起的CNS损伤发生率、严重低血糖、餐后胰岛素峰值、严重低血糖症的发生率或餐后葡萄糖最低值中的一种或多种提供临床上有意义的改善。

[0016] 下文公开了其他方面和实施方案。

附图说明

[0017] 下面参考附图详细描述本公开。

[0018] 图1是根据本公开内容的方面的阿维西特临床研究设计图。

[0019] 图2是根据本公开内容的方面,在180分钟MMTT期间,对于安慰剂、阿维西特30mg BID和阿维西特60mg QD治疗组的平均葡萄糖浓度(±标准偏差)。图底部的阴影杠反映了处于葡萄糖 $\leq 50\text{mg/dL}$ +神经低糖血症或葡萄糖 $\leq 40\text{mg/dL}$ +/-神经低糖血症时的血糖恢复。

[0020] 图3是根据本公开内容的方面,在180分钟MMTT期间,对于安慰剂、阿维西特30mg BID和阿维西特60mg QD治疗组的平均胰岛素浓度(±标准偏差)。

[0021] 图4是根据本公开内容的方面,对于安慰剂、阿维西特30mg BID和阿维西特60mg QD治疗组观察到的不良事件,以及观察到的总体不良事件。

[0022] 图5证明根据本公开内容的方面,在30mg BID和60mg QD剂量中,高胰岛素性低血糖症显著降低并且对于救援的需求降低。

[0023] 图6证明本公开内容的方面,在门诊病人环境中的血糖改善表明,通过CGM测量,发作 <70 和 $<55\text{mg/dL}$ 的昼间百分比时间和次数减少。在两个图中,对于发作 <70 和 $<55\text{mg/dL}$ 中的每一者,左侧数据栏为安慰剂,中间数据栏为30mg BID,右侧数据栏为60mg QD。

具体实施方式

介绍

[0024] 阿维西特是一种31个氨基酸的肽,其可选择性地靶向和阻断GLP-1受体,从而使胰腺的胰岛素分泌正常化,并且由此减轻餐后低血糖。阿维西特治疗不仅可以减少餐后(蛋白引起的)高胰岛素低血糖症,而且可以减少空腹高胰岛素低血糖症。阿维西特也可用于治疗胰岛素瘤和低血糖/NIPHS。如本文所公开的,在研究患有难治性重度减肥后低血糖症的受试者皮下注射施用阿维西特28天的安全性和疗效的持久性的一项临床研究中,发现每天一次和每日两次阿维西特的给药方案改善了餐后血糖最低值,与安慰剂给药相比,需要血糖救援的患者更少。另外,每天一次和每天两次给药方案导致患者的代谢和临床改善,例如低血糖症发作次数减少。

定义

[0025] 本文所使用的术语仅是出于描述具体实施方案的目的,而不旨在是限制性的。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常所理解的意义相同的意义。在本说明书和以下权利要求书中,将参考应定义为具有下列含义的大量术语,除非明显是相反的意图。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义了具有通常理解的含义的术语,并且在本文中包括这些定义不应被解释为表示与本领域中通常理解的术语的定义之间的实质性差异。

[0026] 虽然类似或等同于本文描述的那些方法和材料的任何方法和材料也可以用于本发明的实践或测试,但现在描述优选的方法和材料。本文引证的所有技术以及专利出版物通过引用以其全部内容并入本文。

[0027] 包括范围的所有数字名称(例如pH值、温度、时间、浓度和分子量)都是近似值,其适当地以(+)或(-)的值递增0.1或1.0(例如,pH5.4或5.5)。应当理解,尽管并非总是明确指出,但是所有数字名称之前均带有术语“约”。除非另外指出,否则对范围的引用包括端点。例如,以30mg/mL至180mg/mL的浓度施用阿维西特包括施用30mg/mL或180mg/mL。

[0028] 单数形式“一(a)”、一个(an)和“该(the)”包括多个指示物,除非上下文中另外明

确指明。因此,例如,提及的“化合物”包括多种化合物。

[0029] 术语“包含”旨在表示化合物、组合物和方法包括所列举的要素,但不排除其他。当用于定义化合物、组合物和方法时,“基本上由……组成”意指排除将显著影响要求保护的发明的基本和新颖特征的其他元素。由这些过渡术语中的每一个所定义的实施方案在本发明的范围内。“由...组成”是指排除权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。由这些过渡术语中的每一个定义的实施方案在本发明的范围内。

[0030] “阿维西特”,也称为“艾塞那肽(9-39)”(“exendin(9-39)”),是指实验式为 $C_{149}H_{234}N_{40}O_{47}S$ 且分子量为3369.8道尔顿的31个氨基酸的肽。阿维西特包含GLP-1受体激动剂艾塞那肽-4的9-39位残基,是具有反向激动剂特性的GLP-1受体拮抗剂。参见Montrose-Rafizadeh et al., *Journal of Biological Chemistry*, 272:21201-21206 (1997)。阿维西特的氨基酸序列如下所示:H-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂ (SEQ ID NO:1)。阿维西特的预测等电点为4.69,在pH 6时的净电荷为-1,在pH 3.0时的净电荷增加为+4。如本文所使用的,术语“阿维西特”也包括阿维西特的药学上可接受的盐(艾塞那肽(9-39)),包括但不限于硫酸盐、盐酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基磺酸盐和奎宁酸盐。在一些实施方案中,阿维西特为乙酸盐或三氟乙酸盐的形式。在本文中并没有另外指定的地方,使用阿维西特醋酸盐。阿维西特(艾塞那肽(9-39))及其药学上可接受的盐是可商购的(例如,Bachem)。

[0031] 如本文所使用的,术语“制剂”或“药物制剂”是指适于施用受试者的组合物。药物制剂可以是无菌的,并且优选地不含能够在受试者体内引起不良反应的污染物(例如,药物制剂中的化合物是药物级的)。可以设计药物制剂,以通过多种不同的施用途向需要治疗的受试者或患者施用,这些施用途向包括口服、静脉内、口腔、直肠、肠胃外、腹膜内、皮肤内、气管内、肌肉内、皮下、吸入等。在一些实施方案中,如本文所述的药物制剂被配制用于皮下施用。

[0032] 如本文所用,“治疗有效量”是指消除、改善、减缓或减轻症状或导致临床结果的活性成分(例如,阿维西特或其药学上可接受的盐)的量,其中活性成分是针对所述症状施用。

[0033] 如本文中所提及的术语“治疗”(“treatment”)、“治疗”(“treating”)和“治疗”(“treat”)是指施用阿维西特治疗III,例如,减肥后低血糖、空腹高胰岛素低血糖、胰岛素瘤和低血糖/NIPHS,并涵盖对在人类受试者中的疾病的任何治疗,且包括:(a)降低有减肥后低血糖病史的患者发生低血糖症发作的风险、频率或严重性,(b)降低被确定为易患该疾病的受试者(例如接受过减肥后手术但尚未被诊断出患有该疾病的人)患减肥后低血糖症的风险,(c)阻碍了该疾病的发展;和/或(d)缓解该疾病,即引起疾病消退和/或缓解一种或多种疾病症状。

[0034] 本文所用的术语“施用”(“administer”)、“施用”(“administering”)和“施用”(“administration”)是指将化合物(例如,阿维西特)、组合物或药剂引入受试者或患者,例如人。如本文所使用的,该术语包括直接施用(例如,自我施用或由医学专业人员对患者施用)和间接施用(例如,将化合物或组合物作为处方向受试者开具的行为)。

[0035] “QD”和“BID”分别具有每天一次或每天两次施用组合物(例如,阿维西特的缓冲液

体制剂)的通常含义。在一些实施方案中,每天施用一次(QD)是指两次施用之间经过至少20小时,至少22小时或约24小时。在一些实施方案中,每天施用一次是指约每24小时施用一次。在一些实施方案中,每天施用两次(BID)是指两次施用之间经过至少4小时、至少6小时、至少8小时、至少10小时、至少11小时或约12小时。在一些实施方案中,每天施用两次是指约每12小时施用一次。

[0036] 如本文所使用的,术语“患者”和“受试者”可互换地是指个体(例如,人类或非人类哺乳动物)。在一些实施方案中,患者或受试者患有减肥后低血糖症。在一些实施方案中,患者或受试者先前已经进行了减肥手术(例如,胃旁路手术、垂直袖状胃切除术、胆胰转流术)。在一些实施方案中,受试者先前具有不同的上胃肠道手术(例如,胃切除术、食管切除术、尼森胃底折叠术)。在一些实施方案中,患者或受试者患有+/-幽门成形术的迷走神经切断术,胃大部切除术(bilroth),先天性微胃。在其他实施方案中,受试者患有快速转移到回肠的病症(早期营养物暴露于L细胞)。在一些实施方案中,受试者患有空腹高胰岛素低血糖症。在一些实施方案中,受试者患有胰岛素瘤。在一些实施方案中,受试者患有反应性低血糖/NIPHS。

治疗方法

[0037] 一方面,提供了治疗或预防减肥后低血糖症(PBH)的方法。在一些实施方案中,该方法包括以至少30mg/mL的浓度向患有PBH的受试者皮下施用包含阿维西特的组合物(例如,如下文IV部分中公开的缓冲液体制剂)。如本文所述,在一些实施方案中,用阿维西特治疗可预防或减轻减肥后低血糖症的一种或多种症状、代谢结果和/或临床结果。

患者群体

[0038] 在一些实施方案中,根据本文描述的方法治疗的受试者是先前已经进行过减肥和/或相关的代谢过程的患有减肥后低血糖症(PBH)的受试者。减肥和/或相关的代谢过程包括但不限于:Roux-en-Y胃旁路手术,垂直袖状胃切除术,放置内窥镜袖状设备(endosleeve device),例如EndoBarrier胃肠道内衬系统(也称为“腔内衬”),十二指肠粘膜表面置换术(也称为十二指肠消融),伴十二指肠开关的胆胰转流术,十二指肠的部分旁路术,其涉及十二指肠-回肠或十二指肠-空肠吻合术,迷走神经阻滞和幽门成形术。

[0039] 减肥过程(例如,减肥手术)通常涉及前述任何一项:部分或完全绕开十二指肠和/或减少营养物质对十二指肠的暴露,提高营养物质向肠下部的转移的速度(通常特别是回肠),和/或以其他方式增加回肠营养暴露。减肥手术可能旨在减轻体重或改善代谢(例如消除糖尿病),或两者兼而有之。这种减轻体重或代谢过程(在本文中称为“减肥过程”)可以增强小肠远端,特别是回肠的GLP-1分泌,从而导致胰岛素分泌增加,并且在某些受试者中引起低血糖症。在一些实施方案中,该受试者可以被称为“减肥手术后”受试者。

[0040] 在另一实施方案中,待治疗的受试者先前已经具有相关的过程。作为非限制性示例,在一实施方案中,待治疗的受试者先前已经进行了包括胃肠道系统在内的非减肥外科手术(包括但不限于食管切除术,例如用于治疗食道癌,尼森胃底折叠术,例如用于治疗胃食管反流,或胃切除术,例如用于治疗或预防或治疗胃癌),因此在本文中可称为“胃肠道手术后”。

[0041] 在一些实施方案中,患有高胰岛素性低血糖症的受试者先前已经进行了Roux-en-Y胃旁路手术(RYGB)或垂直袖状胃切除术(VSG)。在一些实施方案中,先前要治疗的受试者

至少在治疗开始前一年经历了减肥或相关的代谢过程(例如,RYGB或VSG)。

[0042] 可以通过任何合适的方法识别患有PBH的受试者。在一些实施方案中,PBH在减肥后患者中被诊断,伴有症状性餐后低血糖症,其与低血糖症($<54\text{mg/dL}$ 葡萄糖)时胰岛素($\geq 3\mu\text{U/mL}$)或C-肽($>0.6\text{ng/mL}$)不适当地升高相关。在某些实施方案中,PBH是由减肥后患者存在惠普尔三联征(Whipple triad)诊断的,其具有以下标准:(1)低血糖症状(例如神经低血糖症状,例如行为改变,意识不清或认知功能受损,癫痫发作,意识丧失)的发生;(2)有症状时记录的低血糖症水平(例如, $<54\text{mg/dL}$; $<70\text{mg/dL}$);以及(3)血糖升高后(例如几分钟内)症状缓解。在一些实施方案中,使用阳性激发性测试,例如口服葡萄糖耐量测试(OGTT)或混合餐耐量测试(MMTT)来诊断PBH。PBH的诊断标准也已在Salehi et al.,The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism,2018,103:2815-2826中公开。

[0043] 在一些实施方案中,所述受试者患有难治性PBH。如本文所使用的,患有“难治性PBH”的受试者或患者是指正在接受常规治疗(例如饮食调整或使用救援胰高血糖素)的PBH患者,该患者仍会经历(1)干扰患者日常活动的低血糖症,和/或(2)严重的低血糖症发作。

[0044] 在一些实施方案中,所述受试者患有严重的PBH。如本文所用,患有“严重PBH”的受试者或患者是指经历严重低血糖症的PBH患者。如本文所使用的,“严重低血糖症”定义为通过自我血糖监测(SBGM)葡萄糖 $\leq 54\text{mg/dL}$ 确认的低血糖症状(参见IHSG 2017)。如本文所使用的,严重的低血糖症也可以是特征为精神和/或身体机能改变而需要其他人的协助才能恢复的严重事件。(ADA,Diabetes Care 2019;42(Suppl.1):S61-S70)。在一实施方案中,严重的低血糖症发作(例如,低血糖症引起的CNS损伤)的发生率降低。如果在出现症状时未获得SBGM或患者因低血糖症意识不足而未出现症状,则可根据相应的连续血糖监测(CGM)测量值 ≤ 54 和/或在血糖恢复正常后神经功能恢复来记录严重的低血糖症。“严重低血糖症”也可以指需要他人协助进行救援治疗的低血糖症发作(参见Seaquist 2013)。

[0045] 在PCT专利申请No.PCT/US 2016/033837和No.PCT/US2017/062838中也描述了合适的患者群体和识别患者的方法,其全部内容通过引用结合在此。

[0046] 在一些实施方案中,患者是人类患者。在一些实施方案中,患者是成人。在一些实施方案中,患者是青少年。

给药方案

[0047] 在一些实施方案中,以约40mg至约90mg的每日总剂量施用阿维西特。对于PBH和其他上胃肠道类型的HH,成人的剂量为约45mg BID,或者是30mg BID-60mg BID,或者是60mg QD-120mg QD.,例如,阿维西特每日总剂量为约40mg至约75mg,约40mg至约60mg,约50mg至约90mg,约45mg至约75mg,约60mg至约90mg或约60mg至约75mg。在一些实施方案中,以至少约40mg,例如至少约45mg,至少约50mg,至少约60mg或至少约75mg的每日总剂量施用阿维西特。在一些实施方案中,以约40mg,约45mg,约50mg,约55mg,约60mg,约65mg,约70mg,约75mg,约80mg,约85mg或约90mg的每日总剂量施用阿维西特。

[0048] 在一些实施方案中,受试者将接受0.375mg/kg/剂量或0.75mg/kg/天。在一些实施方案中,受试者将接受约0.56mg/kg/剂量或约1.125mg/kg/天。

[0049] 在一些实施方案中,所述受试者将接受0.3-1.6mg/kg/剂量的阿维西特BID。

[0050] 在一些实施方案中,受试者将接受约0.6-3.2mg/kg/天BID或约0.2-1.2mg/kg/剂量BID或TID或约0.6-3.6mg/kg/天的BID或TID。在一些实施方案中,向受试者施用0.6-

3.6mg/kg/天TID。

[0051] 在一些实施方案中,阿维西特将通过静脉内输注施用,并将以约0.1至1.0mg/kg/hr或约0.2至0.6mg/kg/hr的剂量施用。

[0052] 阿维西特的输注制剂还可以包含白蛋白以防止肽粘附到管/袋上,并且可以在例如生理盐水或其他稀释剂中稀释;可以包括吸附性低的管道和袋。

[0053] 上述剂量范围是示例性的成人剂量、新生儿剂量和儿童剂量,并且可以根据患者的年龄和体重而变化,如药学领域的普通技术人员所公知的。应当理解,在一些实施方案中,可以在治疗过程中增加或减少剂量。例如,一些医师可能希望以低剂量或起始(起始)剂量进行治疗,如果起始剂量不能提供足够的治疗益处,则升级为增加剂量,并且如果起始剂量提供足够的治疗益处,则可以维持起始剂量。

[0054] 在一些实施方案中,每天一次(QD)施用治疗有效量的阿维西特(或其药学上可接受的盐)。QD施用在医学领域是众所周知的。在一些实施方案中,以约24小时间隔(例如,连续几天的上午7点)施用(例如,自行施用)QD剂量。但是,如果两次施用间隔至少约18小时,则施用间隔可以更短(例如,连续几天的上午8点和上午6点)或更长(例如连续的几天的上午7点和上午9点)。优选地,施用间隔至少约20小时,21小时,22小时,23小时或24小时。优选地,施用间隔不超过30小时。尽管优选每天施用一次,但是施用剂量可以更频繁地(例如每天两次)或更不频繁地(例如每隔一天一次)进行。

[0055] 在一些实施方案中,每天两次(BID)施用阿维西特制剂。BID(每天两次)施用在医学领域是众所周知的。可以在受试者的一天或日程中的特定时间点(例如早上、下午、傍晚、夜晚、餐前或用餐期间或餐后、就寝前等)施用该制剂。在一些实施方案中,该制剂约每隔12小时施用一次。在一些实施方案中,BID剂量以约12小时间隔(例如上午7点和下午7点)施用(例如自我施用)。但是,两次施用之间的间隔可以更短(例如,上午8点和下午6点)或更长(例如,上午7点和晚上10点)。在一些实施方案中,施用间隔至少约4小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时或11小时。优选地,施用间隔不超过约15小时。定时施用BID剂量的方法描述于例如PCT专利申请No.PCT/US2016/033837中,其通过引用并入本文。

[0056] 在一些实施方案中,以约20-65mg BID或20-45mg BID的剂量施用(例如,皮下或静脉内或皮下输注施用)阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约20mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约25mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约30mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约35mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约40mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约45mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约50mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约55mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约60mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约65mg BID的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约20-65mg BID的剂量,例如以约30mg BID的剂量施用包含浓度为30mg/ml或更高的阿维西特的制剂。在一些实施方案中,制剂包含约15mg/ml至100mg/ml之间或约2mg/ml至约100mg/ml之间的浓度的阿维西特。在一些实施方案中,制剂包含浓度为90mg/ml的阿维西特。

[0057] 在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量40-60mg或100或120mg施用(例如,皮下施用),并且BID施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量40mg施用并

且以BID(即20mg BID)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量50mg施用并且以BID(即25mg BID)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量60mg施用并且以BID(即30mg BID)施用;阿维西特制剂以每日总剂量120mg施用并且以BID(即60mg BID)施用

[0058] 在一些实施方案中,阿维西特制剂以约40-90mg QD(例如约60-90mg QD或约45-75mg QD)的剂量施用(例如,皮下施用)。在一些实施方案中,以约40mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约50mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约60mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约75mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约90mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约100mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约110mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约120mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约125mg QD的剂量施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,以约45-90mg QD的剂量,例如约60mg QD,约75mg QD,约80QD,约85QD,约90QD,约100QD,约110QD或约120QD或从约45QD至约120QD的剂量施用包含浓度为30mg/ml或更高的阿维西特的制剂。

[0059] 在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量60-90mg施用(例如,皮下施用),并且QD施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量60mg施用,并且QD(即60mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量70mg施用,并且QD(即70mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量75mg施用,并且QD(即75mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量80mg施用,并且QD(即80mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量90mg施用,并且QD(即90mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量120mg施用,并且QD(即120mg QD)施用。

[0060] 在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量60-90mg施用(例如,皮下施用),并且BID或QD施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量60mg施用,并且QD(即60mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量60mg施用,并且BID(即30mg BID)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量70mg施用,并且QD(即70mgQD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量70mg施用,并且BID(即35mg BID)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量80mg施用,并且QD(即80mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量80mg施用,并且BID(即40mg BID)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量90mg施用,并且QD(即90mg QD)施用。在一些实施方案中,以每天90mg施用,并且BID(即45mg BID)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量120mg施用,并且QD(即120mg QD)施用。在一些实施方案中,阿维西特制剂以每日总剂量90mg施用,并且BID(即60mg BID)施用。

[0061] 在一些实施方案中,在早餐和晚餐之前(或一天中的两顿主餐之前)在约60分钟内每天两次(BID)施用(例如,皮下施用)阿维西特制剂。在一些实施方案中,在用餐前至少约60分钟(例如,在早餐前至少60分钟和/或在晚餐前至少60分钟)施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,在早餐和晚餐之前(或一天中的两顿主餐之前)的施用间隔至少约6小时。在一些实施方案中,制剂的施用相对于用餐不定时。

[0062] 在一些实施方案中,在早晨或晚上每天一次(QD)施用(例如,皮下施用)阿维西特制剂,以最大程度地覆盖早餐和晚餐。例如,在一些实施方案中,在晚餐后的晚上或早餐前

的早晨较早(例如,早饭前至少60分钟)施用制剂。

施用途径

[0063] 在一些实施方案中,通过皮下施用(例如,皮下注射)将包含阿维西特的组合物(例如,如下面的IV部分中公开的缓冲液体制剂)施用给受试者。注射或施用或s.c.输注的部位包括但不限于在大腿、腹部、上臂区域或上臀部区域中的注射。

[0064] 在一些实施方案中,配制包含阿维西特的组合物(例如,如下面IV部分中公开的缓冲液体制剂)以用于皮下施用。在一实施方案中,配制阿维西特组合物以根据每日一次(QD)或每日两次(BID)方案皮下施用。

阿维西特制剂

[0065] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法包括施用缓冲液制剂,该缓冲液制剂包含阿维西特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为至少30mg/mL的阿维西特。

[0066] 在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为约2-180mg/mL、约2-90mg/mL、约2-20mg/mL、约2-29mg/mL、约1-20mg/mL、约30-150mg/mL、约30-120mg/mL、约30-90mg/mL、约30-60mg/mL、约30-70mg/mL、约40-180mg/mL、约40-120mg/mL、约45-90mg/mL、约45-75mg/mL、约60-180mg/mL、约60-120mg/mL、约60-90mg/mL,或约30-70mg/mL(例如,约30mg/mL、约35mg/mL、约40mg/mL、约45mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约110mg/mL、约120mg/mL、约130mg/mL、约140mg/mL、约150mg/mL、约160mg/mL、约170mg/mL、或约180mg/mL)。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为约30mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为约40mg/mL至约50mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为约45mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为约30mg/mL至约60mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为约30mg/mL至约90mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含浓度为约45mg/mL至约90mg/mL的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含约60mg/mL的浓度的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含约75mg/mL的浓度的阿维西特。在一些实施方案中,所述制剂包含约90mg/mL的浓度的阿维西特。

治疗的持续时间和治疗终点

[0067] 受试者可以接受阿维西特治疗持续预定的时间,不确定的时间或直到达到终点。可以以连续每天或每周连续治疗至少两到三个月、六个月、一年或更长时间。在一些实施方案中,治疗持续至少30天,至少60天,至少90天,至少120天,至少150天或至少180天。在一些实施方案中,治疗持续至少6个月,至少7个月,至少8个月,至少9个月,至少10个月,至少11个月或至少一年。在一些实施方案中,治疗在患者的剩余时间中持续进行,或者直到施用不再有效提供有意义的治疗益处为止。

[0068] 在一实施方案中,将对受试者治疗少于30天以稳定葡萄糖和胰岛素水平。

[0069] 在一些实施方案中,如本文公开的用阿维西特疗法进行的治疗导致餐后低血糖症的改善。例如,在一些实施方案中,用阿维西特疗法进行的治疗导致受试者的餐后血浆葡萄糖最低值与基线相比(例如,与治疗开始之前受试者的餐后血浆葡萄糖最低值(例如,如在MMTT期间所测得的)相比)增加。在一些实施方案中,如本文所公开的用阿维西特疗法进行

的治疗导致餐后神经低糖血症或低血糖症的改善。

[0070] 在一些实施方案中,治疗降低了受试者的餐后神经低糖血症的数量和/或严重性。在一些实施方案中,治疗改善了餐后葡萄糖最低值。在一些实施方案中,治疗降低了餐后胰岛素峰值。在一些实施方案中,治疗降低了受试者的低血糖症发生率。在一些实施方案中,治疗降低了受试者中严重低血糖症的发生率。在一些实施方案中,治疗降低了“严重低血糖症”(由ADA定义-需要第三者协助)。在其他实施方案中,治疗降低了“低血糖症引起的CNS损伤的速率”。在一些实施方案中,阿维西特的施用在低血糖症引起的CNS损伤的发生率、严重低血糖症、餐后胰岛素峰值、严重低血糖症发生率或餐后葡萄糖最低水平中的一种或多种方面提供了临床上有意义的改善。

[0071] 在一些实施方案中,在早餐和晚餐之前(或一天中的两顿主餐之前)在约60分钟内每天两次(BID)施用(例如,皮下施用)阿维西特制剂。在一些实施方案中,在用餐前至少约60分钟(例如,在早晨用餐前至少60分钟和/或在晚餐前至少60分钟)施用阿维西特制剂。在一些实施方案中,在早餐和晚餐之前(或一天中的两顿主餐之前)的施用间隔至少约6小时。在一些实施方案中,制剂的施用相对于用餐不定时。

[0072] 在一些实施方案中,在早晨或晚上每天一次(QD)施用(例如,皮下施用)阿维西特制剂,以最大程度地覆盖早餐和晚餐。例如,在一些实施方案中,在晚餐后的晚上或早餐前的早晨较早(例如,早饭前至少60分钟)施用制剂。

[0073] 例如,在一些实施方案中,用阿维西特疗法进行的治疗导致与基线相比(例如,与在治疗开始之前受试者的餐后神经低糖血症的数量和/或严重程度(例如,在MMTT过程中测得的)的相比),餐后神经低糖血症的数量和/或严重程度降低。在一些实施方案中,如本文所公开的用阿维西特疗法进行的治疗导致餐后胰岛素应答的改善。例如,在一些实施方案中,用阿维西特疗法进行的治疗导致与基线相比(例如,与开始治疗之前受试者的餐后胰岛素浓度峰值(例如,如在MMTT期间测得的)相比),餐后胰岛素浓度峰值降低。在一些实施方案中,如本文所公开的用阿维西特疗法进行的治疗导致患者的低血糖症发生率和/或严重低血糖症发生率的改善。例如,在一些实施方案中,用阿维西特疗法进行的治疗导致与基线或安慰剂或其他对照相比(例如,与受试者的低血糖症发生率和/或严重低血糖症发生率(例如,通过自我血糖监测或连续葡萄糖监测测得的)相比),低血糖症发生率降低和/或严重低血糖症发生率降低。治疗终点和测量治疗终点的方法也在下面的实施例部分(例如,表1)中描述。

生理上可接受的缓冲液

[0074] 在一些实施方案中,所述制剂包含在pH范围为约5至约6的生理上可接受的缓冲液中的阿维西特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述缓冲液与皮下施用相容。在一些实施方案中,生理学可接受的缓冲剂是导致液体制剂具有等于或接近生理pH的pH,或在接近生理pH的相对窄的pH范围内(例如,在约5.0至约8.0之间)的缓冲剂。在一实施方案中,缓冲液体制剂包含pH高于5.0且至多约6的生理学上可接受的缓冲剂。在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲液具有高于5.0且至多约5.5的pH。在一实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂具有在5.2至5.8的范围内(例如5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7或5.8)的pH。在一实施方案中,生理上可接受的缓冲剂具有5.0至5.5的范围内(例如5.1、5.2、5.3、5.4或5.5)的pH。在一实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂具有约5.5至约6的范围内的pH。在一个实

施方案中,生理学上可接受的缓冲剂具有约5.5的pH。

[0075] 在一实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂或其混合物。在一实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包括乙酸钠、乙酸钾、柠檬酸三钠、柠檬酸镁、柠檬酸钾、磷酸钾或其混合物。在一实施方案中,生理上可接受的缓冲剂包含浓度为约5mM至约30mM、约10mM至约30mM、约15mM至约30mM、约20mM至约30mM、或约25mM至约30mM(例如约5mM、约8mM、约10mM、约12mM、约15mM、约18mM、约20mM、约22mM、约25mM、约28mM、或约30mM)的缓冲剂(例如乙酸钠)。在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包含浓度为至少10mM的缓冲剂(例如乙酸钠)。

[0076] 在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂。在一些实施方案中,缓冲剂是乙酸钠。在一些实施方案中,缓冲剂是乙酸钾。在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包含浓度为约5mM至约30mM,例如约10mM至约20mM的乙酸盐缓冲剂(例如,乙酸钠或乙酸钾)。在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲液包含浓度为约10mM的乙酸盐缓冲液(例如乙酸钠或乙酸钾)。

[0077] 在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲剂。在一些实施方案中,缓冲剂是柠檬酸三钠。在一些实施方案中,缓冲剂是柠檬酸镁。在一些实施方案中,缓冲剂是柠檬酸钾。在一实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包含浓度为约5mM至约30mM,例如约10mM至约20mM的柠檬酸盐缓冲剂(例如,柠檬酸钠、柠檬酸镁或柠檬酸钾)。在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包含浓度为约10mM的柠檬酸盐缓冲剂(例如柠檬酸钠、柠檬酸镁或柠檬酸钾)。

[0078] 在一实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂。在一实施方案中,生理学上可接受的缓冲剂包括磷酸钾。在一个实施方案中,生理学可接受的缓冲剂包含浓度为约5mM至约30mM,例如约10mM至约20mM的磷酸钾。在一些实施方案中,生理学上可接受的缓冲液包含浓度为约10mM的磷酸盐缓冲液(例如磷酸钾)。

张力调节剂

[0079] 在一些实施方案中,缓冲制剂包含张力调节剂。在一些实施方案中,张力调节剂是甘露醇、右旋糖、甘油、乳糖、蔗糖、海藻糖或其混合物。在一些实施方案中,张力调节剂是甘露醇。张力调节剂的使用在医学领域是众所周知的,并且本领域技术人员可以使用本文公开的一种或多种张力调节剂来提供适合于皮下施用的液体药物制剂。参见,例如,Pramanick et al.,Pharma Times.,Vol 45,No.3,(2013);see also,Formulating Poorly Water Soluble Drugs,Williams,Watts,and Miller,eds.,Springer Science and Business Media(2011)。

[0080] 在一些实施方案中,张力调节剂或张力调节剂的组合以约20-75mg/ml、约20-60mg/ml、约25-55mg/ml、约30-75mg/ml、约30-50mg/ml、约35-45mg/ml、约40-45mg/ml、约45-75mg/ml,或约45-60mg/ml(e.g.、约20mg/ml、约22mg/ml、约25mg/ml、约28mg/ml、约30mg/ml、约32mg/ml、约35mg/ml、约38mg/ml、约40mg/ml、约42mg/ml、约45mg/ml、约48mg/ml、约50mg/ml、约52mg/ml、约55mg/ml、约58mg/ml、约60mg/ml、约65mg/ml、约70mg/ml、或约75mg/ml)的浓度存在于制剂中。在一些实施方案中,所述制剂包含在约30mg/ml至约60mg/ml的浓度范围内的张力调节剂。

[0081] 在一些实施方案中,张力调节剂包括甘露醇。在一些实施方案中,甘露醇以约40-

50mg/ml的浓度存在。在一些实施方案中,甘露醇以约40mg/ml至约45mg/ml的范围内的浓度存在。在一些实施方案中,甘露醇以约45mg/ml的浓度存在。在一些实施方案中,甘露醇以至少45mg/ml的浓度存在。

[0082] 在一实施方案中,张力调节剂包括葡萄糖。在一实施方案中,右旋糖以约20mg/ml至约60mg/ml(例如,约20mg/ml,约40mg/ml,约45mg/ml或约60mg/ml)的浓度存在。

[0083] 在一实施方案中,张力调节剂包括甘油。在一些实施方案中,甘油以约20mg/ml至约60mg/ml(例如,约20mg/ml、约40mg/ml、约45mg/ml或约60mg/ml)的浓度存在。

[0084] 在一实施方案中,张力调节剂包括乳糖。一方面,乳糖以约20mg/ml至约60mg/ml(例如,约20mg/ml、约40mg/ml、约45mg/ml或约60mg/ml)的浓度存在。

[0085] 在一实施方案中,张力调节剂包括蔗糖。在一些实施方案中,蔗糖以约20mg/ml至约60mg/ml(例如,约20mg/ml、约40mg/ml、约45mg/ml或约60mg/ml)的浓度存在。

[0086] 在一实施方案中,张力调节剂包括海藻糖。一方面,海藻糖以约20mg/ml至约60mg/ml(例如,约20mg/ml、约40mg/ml、约45mg/ml或约60mg/ml)的浓度存在。

[0087] 在一些实施方案中,缓冲制剂包含两种或更多种张力调节剂。在一些实施方案中,缓冲制剂包含两种或更多种选自甘露醇、右旋糖、甘油、乳糖、蔗糖和海藻糖组成的群组中的张力调节剂。在一些实施方案中,缓冲制剂包含甘露醇至少一种其他张力调节剂。

其他赋形剂

[0088] 在一些实施方案中,制剂还包含一种或多种其他赋形剂,例如防腐剂、表面活性剂(例如,聚山梨酯或泊洛沙姆)或着色剂(例如,药学上可接受的染料、无机颜料和天然着色剂)。多种药学上可接受的赋形剂是本技术领域已知的。药学上可接受的赋形剂已在各种出版物中充分描述,各种出版物包括,例如,A.Gennaro(2000)“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”20th edition,Lippincott,Williams,&Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(1999)H.C.Ansel et al., eds.,7th ed.,Lippincott,Williams,&Wilkins;和Handbook of Pharmaceutical Excipients(2000)A.H.Kibbe et al.,eds.,3rd ed.Amer.Pharmaceutical Assoc.,其各自通过引用并入本文。

[0089] 在一些实施方案中,阿维西特如国际申请公开No.WO2018/094404中公开的那样配制,该文献通过引用并入本文。

注射制剂

[0090] 在一些实施方案中,例如在包含多个一次性使用的预填充注射器(例如10、20、30、40、50或60个预填充注射器)的试剂盒中,以一次性使用的预填充注射器的形式提供阿维西特制剂。在一些实施方案中,一次性使用的预填充注射器包括包含浓度为至少30mg/ml的阿维西特、张力调节剂以及pH值在范围5.0至6.0中的缓冲液的阿维西特制剂。在一些实施方案中,一次性使用的预填充注射器包含至少20mg(例如20-90mg、30-75mg、30-60mg、40-90mg、或60-90mg,例如,20mg、25mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、或90mg)的量的阿维西特。在一些实施方案中,一次性使用的预填充注射器包含至少30mg的量的阿维西特。在一些实施方案中,阿维西特制剂任选进一步包含防腐剂。

[0091] 在一些实施方案中,在笔式注射设备中提供了阿维西特制剂。在一些实施方案中,笔式注射器设备是玻璃设备(例如,玻璃盒笔式注射器设备)。在一些实施方案中,笔式注射

器设备是一次性设备。在一些实施方案中,笔式注射器设备包括阿维西特制剂,其包含浓度为至少30mg/ml的阿维西特、张力调节剂和pH在5.0至6.0范围内的缓冲剂。在一些实施方案中,笔式注射器设备包括至少20mg(例如20-90mg、30-75mg、30-60mg、40-90mg、或60-90mg,例如,20mg、25mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、或90mg)的量的阿维西特。在一些实施方案中,笔式注射器设备包括至少30mg的量的阿维西特。作为非限制性示例,笔式注射器设备包括制剂,该制剂包含约30-75mg的阿维西特(例如,约30mg或约60mg的阿维西特)、张力调节剂和pH在约5.0至6.0的范围内的缓冲剂。在一些实施方案中,阿维西特制剂任选进一步包含防腐剂。

[0092] 在一些实施方案中,与胰高血糖素应急药盒类似,在单位剂量玻璃小瓶或安瓿或多剂量玻璃小瓶或安瓿中提供了阿维西特制剂,以用于使用注射器施用。在一些实施方案中,在包含如本文所述的小瓶阿维西特制剂的单剂量托盘中以可注射溶液的形式提供阿维西特制剂(例如,包含约20-90mg阿维西特(例如30-75mg、30-60mg、40-50mg、40-90mg或60-90mg的阿维西特)的制剂、张力调节剂和pH值在5.0到6.0范围内的缓冲液,以及适当体积的抗菌防腐剂)、药瓶连接器、注射器和一根或多根针头。

[0093] 在一些实施方案中,每个剂量以范围为0.25-2ml注射剂的总体积施用。在一些实施方案中,每个剂量以范围为约0.1ml或甚至0.05ml的总体积施用,大多数受试者施用范围为从0.25-1.5ml,或从0.5-1ml,或从0.7-1ml,或从0.1ml甚至0.05ml起的注射体积。

[0094] 如以下所使用的,对一系列实施方案的任何引用应被理解为选择性地对这些实施方案中的每一个的引用(例如,“实施例1-4”应被理解为“实施例1、2、3或4”)。

[0095] 实施方案1是一种治疗高胰岛素低血糖症(HH)、空腹高胰岛素低血糖症、胰岛素瘤或低血糖症/NIPHS中的一种或多种的方法,所述方法包括对所述受试者皮下施用缓冲液制剂,所述缓冲液制剂包含浓度为介于2-90mg/mL之间的阿维西特。

[0096] 实施方案2是实施方案1所述的方法,其中,施用所述阿维西特少于30天。

[0097] 实施方案3是实施方案1或2所述的方法,其中,施用所述阿维西特直至葡萄糖水平和胰岛素水平中的一或两者稳定为止。

[0098] 实施方案4是实施方案1-3中任一项所述的方法,其中,HH包括减肥后低血糖症(PBH)。

[0099] 实施方案5是实施方案1-4中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已经进行了以下一者或多者:Roux-en-Y胃旁路手术、垂直袖状胃切除术(VSG)、胆胰转流术(BPD)、上消化道手术、胃切除术、食管切除术、尼森胃底折叠术、胃旁路手术、行幽门成形术的迷走神经切断术、不行幽门成形术的迷走神经切断术或胃大部切除术。

[0100] 实施方案6是实施方案1-3中任一项所述的方法,其中所述受试者患有先天性微胃或快速转移到回肠的病症。

[0101] 实施方案7是实施方案1-6中任一项所述的方法,其中以约40mg至约90mg的每日总剂量施用所述阿维西特。

[0102] 实施方案8是实施方案1-6中任一项所述的方法,其中以约40mg至约120mg;或30mg-60mg BID,或60mg-120mg QD;或约45mg BID,或约35-55mg BID的每日总剂量施用所述阿维西特。

[0103] 实施方案9是实施方案1-6中任一项所述的方法,其中以约90mg的每日总剂量;或

约90mg QD,或约60至120mg/天来施用所述阿维西特。

[0104] 实施方案10是实施方案1-6中任一项所述的方法,其中,向所述受试者施用0.375mg/kg/剂量、或0.56mg/kg/剂量、或0.75mg/kg/天、或约1.125mg/kg/天、或约0.3-1.6mg/kg/剂量的阿维西特BID;或约0.6-3.2mg/kg/天BID或约0.2-1.2mg/kg/剂量,或约0.6-3.6mg/kg/天BID;或约0.6-3.6mg/kg/天TID。

[0105] 实施方案11是实施方案1-10中任一项所述的方法,其中通过静脉内输注以约0.1至1.0mg/kg/hr,或以约0.2至0.6mg/kg/hr施用所述阿维西特。

[0106] 实施方案12是实施方案2-11中任一项所述的方法,其中以约60或约120mg的每日总剂量施用所述阿维西特。

[0107] 实施方案13是实施方案3-11中任一项所述的方法,其中,每天一次(QD)或每天两次(BID)施用所述阿维西特。

[0108] 实施方案14是实施方案1-6、9-11和/或13中任一项所述的方法,其中以约30mg至约90mg BID向所述受试者施用阿维西特,并且其中所述受试者不需要在给药后禁食,也不需要延迟一天的第一餐。

[0109] 实施方案15是实施方案1-6、8、10、11和/或13中任一项所述的方法,其中,以45mg-120mg QD施用所述阿维西特,并且其中所述受试者在给药后需要禁食或延迟一天的第一餐。

[0110] 实施方案16是实施方案15所述的方法,其中,所述延迟在约30分钟至约1.5小时之间。

[0111] 实施方案17是实施方案15和/或16所述的方法,其中要求所述受试者在早晨剂量之前禁食过夜。

[0112] 实施方案18是实施方案15-17中任一项所述的方法,其中,要求所述受试者在早晨剂量后禁食约45-90分钟。

[0113] 实施方案19是实施方案15-18中任一项所述的方法,其中要求所述受试者在早晨剂量之前禁食过夜,并且在所述早晨剂量之后禁食约45-90分钟。

[0114] 实施方案20是实施方案1-6中任一项所述的方法,其中以30mg BID或45mg BID的剂量施用所述阿维西特。

[0115] 实施方案21是实施方案20所述的方法,其中所述方法包括施用早晨剂量和夜晚剂量,并且其中所述早晨剂量后约12小时施用所述夜晚剂量。

[0116] 实施方案22是实施方案21所述的方法,其中所述早晨剂量在餐前至少约30分钟至约60分钟施用。

[0117] 实施方案23是实施方案1-6中任一项所述的方法,其中以60mg QD的剂量施用所述阿维西特。

[0118] 实施方案24是实施方案23所述的方法,其中,所述阿维西特在早晨施用。

[0119] 实施方案25是实施方案23和/或24所述的方法,其中在一天的第一餐之前至少约30分钟至约90分钟施用所述阿维西特。

[0120] 实施方案26是实施方案1至25中任一项所述的方法,其中所述制剂包含浓度为30mg/mL至180mg/mL;或2mg/mL至29mg/mL的阿维西特。

[0121] 实施方案27是实施方案1至25中任一项所述的方法,其中所述制剂包含浓度在

45mg/ml至90mg/ml之间的阿维西特。

[0122] 实施方案28是实施方案26所述的方法,其中所述制剂包含浓度为30mg/mL的阿维西特。

[0123] 实施方案29是实施方案26所述的方法,其中所述制剂包含浓度为90mg/mL的阿维西特。

[0124] 实施方案30是实施方案1至29中任一项所述的方法,其中,所述制剂的pH为约5.5。

[0125] 实施方案31是实施方案1至30中任一项所述的方法,其中所述制剂包含乙酸钠缓冲液。

[0126] 实施方案32是实施方案1至31中任一项所述的方法,其中,所述制剂包含张力调节剂。

[0127] 实施方案33是实施方案32所述的方法,其中所述张力调节剂包括甘露醇。

[0128] 实施方案34是实施方案1至33中任一项所述的方法,其中阿维西特施用30天或更短或至少30天。

[0129] 实施方案35是实施方案1至34中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者的餐后神经低糖血症状的数量和/或严重性。

[0130] 实施方案36是实施方案1至35中任一项所述的方法,其中治疗改善了所述受试者的餐后葡萄糖最低值。

[0131] 实施方案37是实施方案1至36中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者的餐后胰岛素峰值。

[0132] 实施方案38是实施方案1至37中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者的低血糖症发生率。

[0133] 实施方案39是实施方案1所述的方法,其中,所述施用减少了所述受试者的餐后神经低糖血症状的数量和/或严重性。

[0134] 实施方案40是实施方案1-6所述的方法,其中所述施用改善了受试者的餐后葡萄糖最低值。

[0135] 实施方案41是实施方案40所述的方法,其中所述受试者的混合餐耐量测试(“MMTT”)葡萄糖最低值显著增加。

[0136] 实施方案42是实施方案41所述的方法,其中与对照相比,所述受试者在MMTT激发期间的平均血浆葡萄糖最低值增加21%至25%。

[0137] 实施方案43是实施方案40所述的方法,其中与对照相比,所述受试者在治疗后需要较少的血糖救援。

[0138] 实施方案44是实施方案39所述的方法,其中所述受试者的餐后葡萄糖峰值增加,并且其中这对应于在阿维西特施用期间达到葡萄糖峰值的明显加速的时间。

[0139] 实施方案45是实施方案1-44中任一项所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的餐后胰岛素峰值。

[0140] 实施方案46是实施方案45所述的方法,其中与对照相比,所述受试者在MMTT激发期间的平均餐后胰岛素峰值从约21%降低至23%。

[0141] 实施方案47是实施方案1-46中任一项所述的方法,其中与对照相比,所述受试者中的峰值GLP-1和胰高血糖素水平较高。

[0142] 实施方案48是实施方案1-47中任一项所述的方法,其中与对照相比,所述受试者中的在MMTT期间的GLP-1和胰高血糖素AUC值较高。

[0143] 实施方案49是实施方案1-48中任一项所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者在阿维西特治疗期间经历较低频率的低血糖症发作。

[0144] 实施方案50是实施方案1-49中任一项所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的低血糖症的发生率。

[0145] 实施方案51是实施方案1-50中任一项所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的严重低血糖症的发生率。

[0146] 实施方案52是实施方案1-51中任一项所述的方法,其中所述施用降低了所述受试者的严重低血糖症。

[0147] 实施方案53是实施方案52所述的方法,其中严重的低血糖症包括要求所述受试者接受第三方协助的症状。

[0148] 实施方案54是实施方案1-53中任一项所述的方法,其中,所述施用降低了所述受试者的由低血糖症引起的CNS损伤的速率。

[0149] 实施方案55是实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述施用与所述受试者中在低血糖症引起的CNS损伤的发生率、严重低血糖症、餐后胰岛素峰值、严重低血糖症的发生率或餐后葡萄糖最低值中的一种或多种提供临床上有意义的改善。

[0150] 实施方案56是实施方案1-55中任一项所述的方法,其中所述施用导致所述受试者的餐后低血糖症改善。

[0151] 实施方案57是实施方案1-56中任一项所述的方法,其中与基线或对照相比,所述施用导致所述受试者的餐后血浆葡萄糖最低值增加。

[0152] 实施方案58是实施方案1-58中任一项所述的方法,其中所述施用导致所述受试者的餐后神经低糖血症状或低血糖症状的改善。

[0153] 实施方案59是实施方案1-59中任一项所述的方法,其中在所述受试者的早餐、晚餐之前或在一天的两顿主餐之前约60分钟内,每天两次(BID)施用所述阿维西特。

[0154] 实施方案60是实施方案1-60中任一项所述的方法,其中,所述阿维西特按BID且间隔至少约6小时施用。

[0155] 实施方案61是实施方案1-61中任一项所述的方法,其中以范围为约0.25-2.0ml的总体积;或以范围为约0.05-0.1ml的总体积;或以范围为0.25-1.5ml,或0.5-1ml,或0.7-1ml,或0.05-0.1ml的注射量施用所述阿维西特。

[0156] 实施方案62是实施方案1至61中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者中严重低血糖症的发生率。

[0157] 实施方案63是实施方案1至63中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者的低血糖症引起的CNS损伤的发生率。

[0158] 实施方案64是实施方案63所述的方法,其中低血糖症引起的CNS损伤包括以下体征或症状中的一种或多种:认知能力下降、精神错乱、判断力下降、个性/行为改变、怪异行为、情绪不稳定、混乱、失忆、说胡话、视力改变、视力模糊、复视、说话困难、口齿不清、无意义的言语、协调困难、共济失调、局灶性或一般性运动障碍、过度睡眠(嗜睡)、木僵、晕厥、意识丧失、抽搐、全身性或局灶性癫痫发作、或昏迷。

[0159] 实施方案65是实施方案63所述的方法,其中与最低血糖浓度相关的体征和症状包括意识丧失(LOC)、口齿不清、视觉变化(视力模糊、复视)、怪异行为、混乱和协调困难中的一种或多种。

[0160] 实施方案66是实施方案1-65中任一项所述的方法,其中所述受试者对饮食治疗无效。

[0161] 实施方案67是实施方案1-66中任一项所述的方法,其中以45mg BID的剂量施用所述阿维西特。

[0162] 实施方案68是实施方案17-19和21中任一项所述的方法,其中所述早晨剂量在餐前约30分钟至约90分钟之间施用。

[0163] 实施方案69是实施方案1-68中任一项所述的方法,其中治疗降低了所述受试者所需的救援发生率。

[0164] 实施方案70是实施方案69所述的方法,其中,救援包括在处于葡萄糖 $\leq 50\text{mg/dL}$ +神经低糖血症或葡萄糖 $\leq 40\text{mg/dL}$ +/-神经低糖血症中的较早者时向所述受试者施用胰高血糖素。

[0165] 实施方案71是实施方案69和/或70所述的方法,其中所述受试者每天或每周经历低血糖症状。

[0166] 实施方案72是实施方案1-71中任一项所述的方法,其中,在施用后,降低通过CGM阈值确认的所述受试者处于低血糖症的百分比时间。

[0167] 实施方案73是实施方案1-72中任一项所述的方法,其中,在施用后降低所述受试者的通过CGM阈值确认的低血糖症发作的次数。

[0168] 实施方案74是实施方案1-73中任一项所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者的日常活动中断较少。

[0169] 实施方案75是实施方案1-74中任一项所述的方法,其中,与对照相比,对于阿维西特,所述受试者的低血糖症的平均发生率降低介于约30%至60%之间。

[0170] 实施方案76是实施方案1-75中任一项所述的方法,其中低血糖症的发生率是SBGM葡萄糖水平 $< 70\text{mg/dL}$ 。

[0171] 实施方案77是实施方案1-76中任一项所述的方法,其中与对照相比,所述受试者的临床上重要的低血糖症的平均发生率降低介于约40%至59%之间。

[0172] 实施方案78是实施方案77所述的方法,其中所述临床上重要的低血糖症是通过SBGM葡萄糖水平 $< 55\text{mg/dL}$ 所确认的任何神经低糖血症状/体征或作为需要另一人协助实施救援疗法的低血糖症发作。

[0173] 实施方案79是实施方案1-78中任一项所述的方法,其中,所述受试者利用口服或G管摄入的救援的发生率显著降低。

[0174] 实施方案80是实施方案1-79中任一项所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者在白天时间(上午8点至午夜)期间经历低血糖症的平均百分比时间显著减少。

[0175] 实施方案81是实施方案80所述的方法,其中与对照相比,所述受试者的葡萄糖值 $< 70\text{mg/dL}$ 、 $< 55\text{mg/dL}$ 和 $< 40\text{mg/dL}$ 的平均百分比时间减少约4-57%。

[0176] 实施方案82是实施方案80和/或81所述的方法,其中与对照相比,所述受试者的葡萄糖值 $< 70\text{mg/dL}$ 、 $< 55\text{mg/dL}$ 和 $< 40\text{mg/dL}$ 的平均百分比时间减少约36-57%。

[0177] 实施方案83是实施方案80和/或81所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者的葡萄糖值 $<70\text{mg/dL}$ 、 $<55\text{mg/dL}$ 和 $<40\text{mg/dL}$ 的平均百分比时间减少约4-26%。

[0178] 实施方案84是实施方案1-83中任一项所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者在白天时间(上午8点至午夜)期间持续至少10分钟的低血糖症发作的平均次数显著减少。

[0179] 实施方案85是实施方案84所述的方法,其中,与对照相比,所述受试者低血糖症发作(在3小时内持续至少10分钟的CGM值) $<70\text{mg/dL}$ 、 $<55\text{mg/dL}$ 和 $<40\text{mg/dL}$ 的平均次数减少了约28%-53%或约23%-29%。

[0180] 实施方案86是实施方案42、43、46-49、57、74、75、77和81-86中任一项所述的方法,其中,所述对照包括与在开始治疗之前或在MMTT期间测得的所述受试者的餐后血浆葡萄糖最低值进行比较。

[0181] 实施方案87是实施方案42、43、46-49、57、74、75、77和81-86中任一项所述的方法,其中所述对照包括与未施用所述缓冲液体制剂的对照受试者的比较。

实施例

[0182] 提供以下实施例以说明但不限制要求保护的本发明。

实施例1:治疗PBH患者的临床研究方案

[0183] 该实施例描述了用于研究阿维西特在患有减肥后低血糖症(PBH)患者中的功效、安全性和药效学作用的2期临床方案。尤其是,该方案是一项2期、多中心、随机、单盲、安慰剂对照的交叉研究,旨在评估阿维西特在患有减肥后低血糖症患者中的疗效和安全性。

[0184] 已研究了用于治疗与减肥手术相关的低血糖症(例如,减肥后低血糖症(“PBH”))的阿维西特。有关此实施例1中概述的研究的更多结果,请参见下面的实施例。

[0185] 功效目标是评估在饮食治疗中添加阿维西特对PBH患者餐后低血糖症的影响。评估阿维西特的安全性和耐受性也是一个目标。其他目标包括在饮食治疗中添加阿维西特对餐后神经低糖血症体征和症状的效果的评估;在饮食治疗中添加阿维西特对餐后高胰岛素血症的效果的评估;低血糖症发生率的评估;严重低血糖症发生率的评估;胰高血糖素对低血糖症的预防/救援率的评估;通过口服/胃造口管摄入量来预防/救援低血糖症发生率的评估;包括低血糖持续时间和高血糖持续时间的餐后血糖的评估;夜晚血糖的评估;餐后GLP-1和胰高血糖素水平的评估;生活质量(QOL)/行为状况的评估;抗艾塞那肽抗体(ADA)的发展的评估;以及阿维西特药代动力学暴露/反应关系的评估。

[0186] 这是难治性PBH患者中阿维西特的2期随机、单盲、安慰剂对照交叉研究。合格的参与者在为期2周的导入期(Run-In Phase)筛查过程中已确诊PBH和至少2次严重低血糖症发作:通过自我血糖监测(SBGM)葡萄糖 $\leq 54\text{mg/dL}$ (IHSG2017)确认的低血糖症状(如果在出现症状时未获得SBGM,则可根据相应的连续血糖监测仪(CGM)测量 ≤ 54 和/或血糖恢复正常后的神经功能恢复记录严重低血糖症。此外,需要他人协助进行救治的低血糖症事件被认为是严重的低血糖症(Seaquist 2013)。

[0187] 将参与者随机分配并以1:1的比例分配,以初始接受通过皮下(SC)注射自行施用的以下剂量之一:(1)安慰剂,随后是阿维西特,30mg q12hrs,或(2)安慰剂,随后是阿维西特60mg qAM。

[0188] 在活性药物治疗的14天之后,服用30mg q12的患者转而至60mg qAM,而服用60mg qAM的患者转而至30mg q12。

[0189] 在第15、29和43天,参加者进行了临床混合餐耐受性测试(MMTT)激发,并伴有抽血和症状评估。

[0190] 在随机化和登记的4周内对患者进行筛选,在此期间,根据低血糖症发作的频率确认资格。根据最初的筛选访问确认资格后,可以在28天的筛选期内的任何时间进行2周的导入期。

[0191] 该研究包括三个14天的治疗期,总共42天(见图1)。随机分组后,患者接受安慰剂治疗14天,随后接受阿维西特治疗28天。所有患者均接受安慰剂和积极治疗。患者将被告知他们将在三个14天治疗期中的一个疗程中使用安慰剂,但不会被告知哪一个[单盲]。此外,患者将接受饮食指导,并有望在所有治疗期间均遵守当前接受的PBH饮食治疗指南。在最后一次服用研究药物后30天,患者将返回研究地点进行安全性随访。单个患者参加研究的最大预期时间将为约100天。

[0192] 纳入标准包括,理解研究目的和 risk 的能力;愿意并能够遵守预定的就诊、治疗计划、实验室测试、与使用CGM设备有关的过程以及其他研究评估和过程,并且提供书面知情同意;18-65岁;体重指数(BMI)最高为40kg/m²;稳定的体重,即至少4个月内变化不超过5%;在开始筛查前≥12个月进行有记录的Roux-en-Y胃旁路(RYGB)手术;诊断为PBH,该PBH记载在医疗记录中,并且定义为:在出现低血糖症时(≤54mg/dL)出现有与不当升高的胰岛素(≥3μU/mL)或C-肽(>0.6ng/mL)相关的症状性餐后低血糖;以及在严重低血糖症的2周筛查阶段至少2次发作:SBGM葡萄糖≤54mg/dL证实为低血糖症状(IHSG 2017)(如果症状发生时未获得SBGM,则可根据相应的CGM≤54和/或葡萄糖恢复正常后的神经功能恢复而记录严重低血糖症)。此外,需要他人协助进行救治的低血糖症事件被认为是严重的低血糖症(Seaquist 2013)。

[0193] 符合以下任何标准的患者被排除在研究之外:

- 在筛查前30天内参加另一项介入性临床研究。
- 在第一次服用研究药物之前的56天内,有>500ml的血液或血液制品捐赠或流失。
- RYGB手术之前发生低血糖症,但因先前使用抗高血糖药物而导致的低血糖症除外。
- PBH以外的历史或当前的胰岛素瘤或其他原因引起的内源性高胰岛素血症(例如胰岛素自身免疫性低血糖症)。
- 在首次服用研究药物之前的14天内具有临床意义的活动性感染。
- 任何与临床相关的急性或慢性精神病、肾脏、肝脏、胰腺、心血管、神经、血液学或胃肠道异常(例如,炎症性肠病)或先前有恶性肿瘤的病史,且患者无病史不到5年,但以下情况除外:充分治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌,或原位宫颈癌。
- 随机分组前6个月内进行大手术。
- 其他代谢或减肥手术过程(例如,垂直袖状胃切除术,胃束带)的历史。
- 非RYGB上消化道手术(例如,食管切除术、胃切除术、胃造口管术)的历史。肝功能异常,其被定义为筛查时转氨酶(丙氨酸转氨酶[ALT],天冬氨酸转氨酶[AST])水平>2×正常上限(ULN)和/或胆红素水平>2×ULN。
- 肾功能异常,其被定义为筛查时肾小球滤过率(GFR)<60ml/min/1.73m²(使用慢

性肾脏病流行病学协作 (CKD-EPI) 公式计算)。

●电解质浓度异常,其包括钾、镁、磷和钠。

●使用可能会在5个半衰期内干扰葡萄糖代谢的药剂,如下所示:

○抗高血糖药(例如胰岛素、磺酰脲类、美格替宁、二甲双胍、噻唑烷二酮类[TZD],二肽基肽酶[DPP-4]抑制剂、葡萄糖钠连接的转运蛋白2[SGLT2]抑制剂、GLP-1激动剂);

○酒精(例如啤酒、葡萄酒、含蒸馏酒精的饮料);

○戊烷脒(Pentamidine);

○锂;

○氟喹诺酮类抗生素(例如环丙沙星、吉非沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星);

○曲马朵(允许长期使用其他阿片类药物,只要在整个研究期间剂量保持稳定即可);

○目前使用的阿卡波糖、维拉帕米、二氮嗪(Diazoxide)和或生长抑素类似物(例如奥曲肽、帕西罗肽、兰瑞肽)

○全身或吸入的糖皮质激素(例如强的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、倍氯米松、倍他米松、地塞米松、氢化可的松、曲安西龙);局部或经鼻施用的类固醇除外;或者

○对乙酰氨基酚。

[0194] 30mg/mL的阿维西特注射液是无菌、透明、无色的溶液,并以包含1mL溶液的一次性使用的2mL小瓶形式提供。药物产品组合由在含有甘露醇作为张力调节剂的乙酸钠缓冲液中的30mg/mL阿维西特(活性成分)组成。可以从小瓶中取出总共1mL溶液用于皮下(SC)注射。

[0195] 阿维西特注射液在大腿的前外侧皮下施用。

[0196] 如果患者表现出神经低糖血症,并且血糖 $\leq 50\text{mg/dL}$,则抽取最终的葡萄糖/激素血样,并且采取低血糖症挽救措施以升高血糖。如果患者保持无症状,则继续抽血,直到(1)患者出现神经低糖血症或(2)血糖降至 40mg/dL 中的较早者,此时才抽取最终的葡萄糖/激素血样,并且采取措施以升高血糖,而不管是否出现症状。

[0197] 患者将在MMTT期间保持禁食,直到180分钟的时间点或救援的时间,如果有较快的,则在其之后患者可以吃低碳水化合物的零食/餐。

功效终点

[0198] 功效终点是餐后低血糖症的程度,其被定义为在MMTT激发的3小时内出现的血浆葡萄糖最低值。将在阿维西特加饮食治疗(治疗期2和3)14天后获得的血浆葡萄糖最低值与安慰剂施用加饮食治疗(治疗期1)14天后的血浆葡萄糖最低值进行比较。特别地,将为每个患者计算并评估安慰剂调整后的血浆葡萄糖最低值。

[0199] 将得出主要功效终点的受试者间和受试者内变异性。

安全性终点

[0200] 主要的安全性终点包括不良事件的评估(例如,治疗紧急不良事件的发生率[TEAE]、严重的不良事件[SAE]、导致中断的TEAE)和其他安全性评估(例如,临床实验室结果、重要体征测量)。

其他终点

餐后神经低糖血症体征和症状

[0201] 将基于修改后的EHSS调查表 (MEHSS) 评估由MMTT得出的响应于用餐激发的神经低糖血症的严重性,该调查表包含具有11点数字评分量表 (NRS) 的严重性分级EHSS (0=不存在,则10=可能的最差值)。神经低糖血症是由EHSS定义的症状 (Hepburn 1991, Deary 1993)。

[0202] 患者将在第15天 (治疗期1)、第29天 (治疗期2) 和第43天 (治疗期3) 的每180分钟 MMTT期间 (或在救援治疗之前立即,如果在180分钟之前的话) 每30分钟左右完成一次MEHSS 问卷调查。观察到的血浆葡萄糖峰值与MMTT结束 (或救援之前) 之间针对每种症状所记录的最高严重性等级评分将求和,以产生总评分,该总评分将用于评估在每个治疗阶段的急性神经低糖血症的存在和严重程度。

餐后胰岛素响应峰值

[0203] 将计算和评估在积极治疗+饮食治疗14天 (治疗期2和3) 后由MMTT得出的响应于餐后激发的安慰剂调整后餐后胰岛素峰值浓度。

MMTT期间血糖救援的要求

低血糖症发生率

[0204] SBGM葡萄糖 $<70\text{mg/dL}$ 证实的任何低血糖症状;或在出现症状时未获得SBGM时,可根据相应的CGM测量值 $<70\text{mg/dL}$ 确认低血糖症。

[0205] 发生率被计算为给定治疗期的不同的低血糖症发作次数除以天数,然后如果治疗期间不是正好14天,则标准化为2周的持续时间。

严重低血糖症发生率

[0206] 通过SBGM葡萄糖 $\leq 54\text{mg/dL}$ 确认任何神经低糖血症/体征 (IHSG2017);如果在出现神经低糖血症时未获得SBGM,则可根据相应的CGM测量值 ≤ 54 和/或葡萄糖恢复正常后的神经功能恢复记录严重的低血糖症。此外,需要他人协助进行救治的低血糖症事件被认为是严重的低血糖症 (Seaquist 2013)。

[0207] 类似地,发生率计算为给定治疗期的不同的严重低血糖症发作的总数除以天数,然后如果治疗期间不是正好14天,则将其标准化为2周的持续时间。

通过CGM测得的餐后血糖测量值 $<70\text{mg/dL}$ 的百分比时间

[0208] 百分比时间被计算为在给定治疗期间获得的小于 70mg/dL 的CGM数据点总数除以CGM数据点总数。

通过CGM测得的餐后血糖测量值 $\leq 54\text{mg/dL}$ 的百分比时间

[0209] 百分比时间被计算为在给定治疗期间获得的 $\leq 54\text{mg/dL}$ 的CGM数据点总数除以CGM数据点总数。

通过CGM测得的餐后血糖测量值 $\leq 40\text{mg/dL}$ 的百分比时间

[0210] 百分比时间计算为在给定治疗期间获得的 $\leq 40\text{mg/dL}$ 的CGM数据点总数除以CGM数据点总数。

通过CGM测得的餐后1至3小时、1至2小时以及2至3小时之间的平均加权葡萄糖 (MWG)

[0211] 将MWG1-3小时、MWG1-2小时和MWG2-3小时计算为CGM在相应时间段收集的葡萄糖水平的浓度-时间曲线下的总面积除以实际时间 (单位:小时) 跨度。线性上/下梯形法将用

于曲线下的面积计算。

●餐后1-3小时之间的血糖波动 (MAGE) 的平均幅度 (通过CGM测量)

●MAGE被定义为针对超过在3个小时期间CGM评估值的标准差的那些差,从最低值到最高点的差的平均值。它将使用原始论文 (Service 1970) 中描述的方法进行计算。

●葡萄糖测量>180mg/dL的百分比时间和

○250mg/dL (通过CGM测量)

●百分比时间被计算为在给定治疗期间获得的在>180mg/dL和

○250mg/dL的范围内的CGM数据点总数除以CGM数据点总数。

●通过CGM测得的葡萄糖测量值>250mg/dL的百分比时间

●将百分比时间计算为在给定治疗期间获得的>250mg/dL的CGM数据点总数除CGM数据点总数。

●通过CGM测得的从午夜时点到6AM之间血糖测量值小于70mg/dL的百分比时间

●将百分比时间计算为在给定的治疗期间从12AM至6AM之间收集的<70mg/dL的CGM数据点总数除以12AM至6AM之间获得的CGM数据点总数。

●通过CGM测得的从午夜时点到6AM之间血糖测量值≤54mg/dL的百分比时间

●将百分比时间计算为在给定的治疗期间从12AM至6AM之间收集的≤54mg/dL的CGM数据点总数除以12AM至6AM之间获得的CGM数据点总数。

●通过CGM测得的从午夜时点到6AM之间血糖测量值≤40mg/dL的百分比时间

●将百分比时间计算为在给定的治疗期间从12AM至6AM之间收集的≤40mg/dL的CGM数据点总数除以12AM至6AM之间获得的CGM数据点总数。

●用胰高血糖素预防/救援低血糖症的发生率

●该发生率被计算为:在给定的治疗期间,将不同的低血糖症预防/救援发作次数除以天数,然后如果治疗期间不是正好14天,则将其标准化为2周的持续时间。

●用口服/G型管摄入预防或救援低血糖症的发生率

[0212] 该发生率被计算为:在给定的治疗期间,将不同的低血糖症预防/救援发作次数除以天数,然后如果治疗期间不是正好14天,则将其标准化为2周的持续时间。不同的低血糖症预防/救援发作可能是由于以下一种或多种原因引起的:

●MMTT期间的餐后GLP-1和胰高血糖素水平

●通过NSS、NOS、HSIS、HIS和SF-36v2测得的QOL

●Karnofsky行为状况

●开发抗艾塞那肽抗体 (ADA)

●阿维西特药代动力学暴露/应答关系

[0213] 结果包括但不限于在MMTT激发期间血浆葡萄糖最低水平的改善、峰值胰岛素浓度的降低以及救援的需要。在一些实施方案中,与基线相比,患者表现出餐后低血糖症的改善,例如餐后血浆葡萄糖最低值的增加。在一些实施方案中,患者表现出餐后神经低糖血症症状改善,例如,与基线相比,餐后神经低糖血症症状的数目和/或严重性降低。在一些实施方案中,与基线相比,患者在餐后胰岛素应答中表现出改善,例如,餐后胰岛素峰值浓度的降低。

实施例2:PREVENT,用于治疗PBH患者的2期临床试验)

[0214] 该实施例描述了根据以上实施例1中公开的方案进行的评估阿维西特在PBH患者

中28天给药的有效性和安全性的2期临床试验 (PREVENT) 的结果。

[0215] 在五个研究中心中招募了18名难治性重度PBH患者,并在PREVENT研究中确定为门诊患者。所有患者均以单盲方式接受安慰剂皮下 (SC) 注射14天,然后在双盲到剂量,交叉设计中,接受阿维西特30mg SC制剂(如上所述) 每天两次 (BID) 注射14天,每天60mg每天一次 (QD) 注射14天,总共有28天的主动给药。

[0216] 如下面的表1和图5中所示,在混合膳食耐受性测试 (MMTT) 过程中,改善的餐后血糖最低值的主要疗效终点达到了统计学显著性,其中阿维西特30mg BID (57.1vs 47.1mg/dL; $p=0.001$) 和60mg QD (59.2vs 47.1mg/dL; $p=0.0002$),与安慰剂给药期间相比,每种主动给药方案中需要进行血糖救援的参与者更少。如实施例1中所述,在MMTT期间的特定时间点对每个治疗组进行葡萄糖测量。在不同时间点的平均葡萄糖水平显示在图2中。

[0217] MMTT期间餐后胰岛素峰值减少的终点在阿维西特30mg BID (349.5vs 454.5 μ IU/mL; $p<0.03$) 和60mg QD (357.2vs 454.5 μ IU/mL; $p=0.04$) 的情况下也具有统计学意义(参见下面的表1和图5)。如实施例1中所述,在MMTT期间的特定时间点对每个治疗组进行胰岛素测量。在不同时间点的平均胰岛素水平显示在图3中。

表1. 在MMTT期间的餐后血糖最低值和餐后胰岛素峰值

	安慰剂	30 mg BID	60 mg QD	Pval 30 mg BID	Pval 60 mg QD
葡萄糖最低值 (mg/dL)	47.1	57.1	59.2	0.0011	0.0002
胰岛素峰值 (uIU/mL)	454.5	349.5	357.2	0.0288	0.0417
实施的救援率 (%)	6 (35.3)	4 (23.5)	2 (11.8)		

[0218] 通过使用电子日记 (eDiary) 和连续葡萄糖监测 (CGM) 评估了整个治疗期间门诊环境中的患者的代谢和临床状况。在筛查导入期间开始时 (访问2a), 由现场人员对参与者进行了关于使用电子日记的培训,并在3个治疗期间中维护电子日记。所有低血糖症状/体征的发作以及有关每个低血糖症发作的以下信息均应记录在电子日记中: 经历过的特定症状/体征; 自血糖监测仪 (SBGM) 读数; 为治疗或预防发作而采取的行动 (口服摄入、胰高血糖素等); 以及是否需要其他人的协助; 他们在该发作后的3小时内是否吃东西或喝东西。评估低血糖症发生率,并将其定义为通过SBGM葡萄糖 <70 mg/dL确认的任何低血糖症状。该发生率被计算为: 在给定的治疗期间,将不同的低血糖症发作次数除以天数,然后如果治疗期间不是正好14天,则将其标准化为2周的持续时间。评估严重低血糖症的发生率并将其定义为通过SBGM葡萄糖 <55 mg/dL确认的任何神经低糖血症状/体征 (IHSG 2017)。此外,需要另一个人协助进行救援治疗的低血糖症发作被认为是严重的低血糖症 (Seaquist 2013)。类似地,该发生率被计算为: 在给定的治疗期间,将不同的严重低血糖症发作总次数除以天数,然后如果治疗期间不是正好14天,则将其标准化为2周的持续时间。

[0219] 与在安慰剂给药期间相比,在阿维西特给药期间观察到代谢和临床方面的改善,这由低血糖症、严重低血糖症和急救率的降低所证实 (表3-5)。本文所用的救援发生率是在给定治疗期间不同的低血糖症预防/救援发作的次数 (包括由第三方协助提供的) 除以天数,然后如果治疗期间不是正好14天,则将其标准化为2周的持续时间。与安慰剂相比,在两

种阿维西特给药方案中,患者经历较少的低血糖症发作(通过自体血糖监测仪(SBGM)浓度<70mg/dL确认的低血糖症状)和严重的低血糖症发作(通过SBGM浓度<55mg/dL确认的神经低糖血症状)(表2)。CGM数据证实了这些结果(表3)。如表4所示,在阿维西特30mg BID给药(-0.89+/-0.36发作/14天,p=0.0267)和60mg QD给药(-1.35+/-0.36发作/14天,p=0.0020)期间,安慰剂调整后的严重低血糖症发生率显著降低。另外,评估了被确认为餐后性质(其被定义为用餐后3小时内发生)的低血糖症发作和严重的低血糖症发作。与安慰剂相比,在两种阿维西特给药方案中,安慰剂调整后的餐后低血糖症和严重低血糖症发生率均显著降低。特别是,在阿维西特30mg BID给药(-0.94发作/14天,p=0.0172)和60mgQD给药(-1.2发作/14天,p=0.0038)期间,安慰剂调整后的严重餐后低血糖症发生率显著降低(表4)。如表4所示,在阿维西特治疗期间,基于eDiary记录的低血糖症救援发生率已大大降低:自我或第三方的平均低血糖症救援发生率合计,在安慰剂治疗期间,4.87;阿维西特30mg BID,3.34(p=0.0614);阿维西特60mg QD 1.83(p=0.0013);第三方救援的平均低血糖症发生率合计,在安慰剂期间,0.63;阿维西特30mg BID,0.28(p=0.1194);并且阿维西特60mg QD,0.24(p=0.0856)。大多数救援都是在没有第三方协助的情况下自我进行的。因此,总体而言,第三方救援的发生率低。然而,结果表明使用阿维西特治疗减少了对第三方救援的需求。

[0220] 如表3所示,患者eDiary捕获的这些结果也得到了CGM结果的证实,CGM结果显示,在昼日期间(上午8点至午夜),低血糖症的百分比时间减少和低血糖症发作的次数减少。

表2. 电子日记

SBGM+eDiary收集的低血糖症、严重低血糖症和救援的发生率¹的降低14天期间的发作数

	安慰剂	30 mg BID	60 mg QD
低血糖症发生率 ²	4.03	2.81	1.56
相对于安慰剂的改变	NA	-1.24 (p=0.0720)	-2.51 (p=0.0014)
严重低血糖症发生率 ³	2.36	1.45	0.99
	NA	-0.89 (p=0.0267)	-1.35 (p=0.0020)
餐后低血糖症发生率	3.46	2.24	1.27
严重餐后低血糖症发生率	1.91	0.94	0.69
救援发生率 ⁴	4.87	3.34	1.83
	NA	-1.60 (p=0.0614)	-3.13 (p=0.0013)
第三方的救援发生率	0.63	0.28	0.24
		-0.34	-0.38
		(p=0.1194)	(p=0.0856)

¹发生率定义为14天内的发作次数

²低血糖症定义为SBGM浓度<70mg/dL所证实的低血糖症症状

³严重的低血糖症定义为SBGM浓度<55mg/dL所证实的神经低糖血症状

⁴救援定义为需要自行或第三方进行口服或G管摄入以预防或治疗低血糖症

表3. CGM

	安慰剂	30mg BID	60mg QD
--	-----	----------	---------

百分比时间<70Diurnal	7.810	4.971	5.787
百分比时间<55Diurnal	2.119	1.073	1.611
百分比时间<40昼间	0.541	0.234	0.522
昼间<70持续10min发作次数	18.8	13.0	13.8
昼间<55持续10min发作次数	6.1	3.4	4.1
昼间<40持续10min发作次数	1.6	0.7	1.1
昼间<70持续30min发作次数	10.8	6.2	7.8
昼间<55持续30min发作次数	2.7	1.8	1.9
昼间<40持续30min发作次数	0.6	0.2	0.5
昼间<70持续60min发作次数	3.4	2.2	2.2
昼间<55持续60min发作次数	0.7	0.2	0.5
昼间<40持续60min发作次数	0.1	0.1	0.2

表4. 通过电子日记收集的低血糖症发生率和严重低血糖症发生率(混合模型统计

分析)

参数	阿维西特 治疗	估计	标准误 差	P 值	较低	较高
低血糖症发生率	30 mg q12 hrs	-1.2444	0.6430	0.0720	-2.6149	0.1260
低血糖症发生率	60 mg qAM	-2.5076	0.6430	0.0014	-3.8781	-1.1372
用餐/零食后 3 小时内发 生的低血糖症发生率	30 mg q12 hrs	-1.2444	0.6337	0.0684	-2.5951	0.1062
用餐/零食后 3 小时内发 生的低血糖症发生率	60 mg qAM	-2.2521	0.6337	0.0029	-3.6027	-0.9015
严重低血糖症发生率	30 mg q12 hrs	-0.8917	0.3629	0.0267	-1.6651	-0.1182
严重低血糖症发生率	60 mg qAM	-1.3528	0.3629	0.0020	-2.1262	-0.5793
用餐/零食后 3 小时内发 生的严重低血糖症发生率	30 mg q12 hrs	-0.9417	0.3515	0.0172	-1.6908	-0.1925
用餐/零食后 3 小时内发 生的严重低血糖症发生率	60 mg qAM	-1.2028	0.3515	0.0038	-1.9519	-0.4536

[0221] 阿维西特具有良好的耐受性。没有治疗释放的严重不良事件,也没有参与者退出。不良事件的严重程度通常为轻度至中度。最常见的不良事件是注射部位淤青、恶心和头痛,所有这些不良事件的发生频率在每次阿维西特给药时段期间均低于安慰剂给药时段期间(图4)。

实施例3:治疗PBH患者的2期临床试验

[0222] 表5描述了参与上述2期临床试验的患者的疾病严重程度。该研究招募了重度难治性减肥后低血糖症患者。所有参与者中近一半(44.4%)报告有意识丧失史,11.1%报告有癫痫病史,并且16.7%报告因PBH而导致的住院史。95%的参与者报告了每日或每周的低血糖症状。所有患者均对饮食干预无效,83%对药物营养治疗无效,3名研究参与者求助于手术干预以治疗重度难治性PBH。

表5. 研究受试者的特征

受试者处置	治疗顺序		
	安慰剂, 阿维西特 30 mg q12h, 阿维西特 60 mg qAM a (N = 8)	安慰剂, 阿维西特 60 mg qAM, 阿维 西特 30 mg q12h b (N = 10)	全部 (N = 18)
RYGB 手术以来的时间(月)			
平均值 (SD)	88.1 (43.29)	97.8 (63.60)	93.5 (54.20)
中位数	70.5	89	82
最小值, 最大值	48, 173	16, 198	16, 198
术前体重 (kg)			
平均值 (SD)	124.739 (29.5588)	131.542 (14.2051)	128.518 (21.8791)
中位数	133.13	133.355	133.13
最小值, 最大值	52.62, 145.15	108.41, 154.22	52.62, 154.22
PBH 的持续时间和时间(自 PBH 诊断以来的时间)(月)			
平均值 (SD)	24.4 (28.91)	16.7 (15.54)	20.1 (22.08)
中位数	11	14.5	14.5
最小值, 最大值	0, 69	0, 50	0, 69
从减肥手术到首次餐后低血糖症的时间(月)			
平均值 (SD)	24.1 (30.69)	44.9 (53.42)	35.7 (44.85)
中位数	12.5	17.5	14
最小值, 最大值	2, 96	6, 144	2, 144
癫痫发作频率			
每月	0	1 (10.0)	1 (5.6)
很少(每年发生一次或少于一次)	0	1 (10.0)	1 (5.6)
永远没有	8 (100.0)	8 (80.0)	16 (88.9)
低血糖症状的频率			
每周 ¹	5 (62.5)	5 (50.0)	10 (55.6)
每月 ¹	0	1 (10.0)	1 (5.6)
RYGB 手术前的 2 型糖尿病病史			
否	8 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)
低血糖症住院			
否	7 (87.5)	8 (80.0)	15 (83.3)
是	1 (12.5)	2 (20.0)	3 (16.7)
试图治疗 PBH 的疗法			
是	8 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)

¹ 95% 的受试者每日或每周的低血糖症状较少。

[0223] 图5证明了用阿维西特30mg BID和60mgQD的治疗导致显著减少高胰岛素低血糖

症,并降低MMTT激发期间的救援需求。两种评估的施用方案均达到了PREVENT研究的主要功效终点,具有统计学意义,并且在MMTT激发期间具有较高的安慰剂校正后平均餐后血浆葡萄糖最低值。与这些结果一致的是,与安慰剂相比,在使用阿维西特给药方案中的每一种进行治疗期间需要血糖救援的受试者更少。

[0224] 两种给药方案也观察到餐后高胰岛素血症的显著减少,如在安慰剂调整后的餐后胰岛素峰值响应于MMTT时所测得的。GLP-1拮抗作用可有效缓解PBH患者中过高的GLP-1介导的肠降血糖素作用诱导的高胰岛素血症,证明了阿维西特的靶向治疗方法。

[0225] 图6显示了门诊患者环境中的血糖改善,这表明通过CGM测量,发作 <70 和 <55 mg/dL的日间百分比时间和次数减少。如本文所使用的,日间是上午8点至午夜。发作是每14天发生的,并且定义为在3个小时内至少持续10分钟低于阈值的CGM值。通过盲目CGM收集的这些结果证实了在临床MMTT评估中观察到的血糖益处,以及患者电子日记所记录的临床和代谢改善,总体证明了与安慰剂相比,在阿维西特治疗的两种给药方案中生化和症状性低血糖症的减少。

[0226] 研究表明,形成抗药物抗体(ADA)的发生率较低。18名参与者中的一个开发出ADA的低阳性滴度(titers)。但是,没有观察到相关的不良事件(AE),并且该参与者的测量终点没有差异。

[0227] 在门诊病人环境中进行的28天治疗显示出临床上有意义的改善,包括例如餐后高胰岛素低血糖症的幅度降低,低血糖症和严重低血糖症的发生率降低,救援发生率降低以及低血糖症百分比时间和低血糖症发作次数降低。

[0228] 在某些情况下,比60mg QD暴露高的45mg BID导致潜在的日间覆盖率改善,这通过以下所证实:与较低的(30BID)方案相比,低血糖症发生率、严重低血糖症发生率和救援发生率的更大幅度降低证明了这一点(参见表3)。

实施例4

[0229] 对于实施例2中描述的研究,所有患者均完成了治疗;功效分析中包括17个。与安慰剂相比,两种阿维西特给药方案均显著增加MMTT葡萄糖最低值:安慰剂校正后的最小二乘(LS)平均葡萄糖最低值对于阿维西特q12h为10.10mg/dL(95%置信区间[CI],4.770至15.438, $P=0.0011$),并且对于阿维西特qAM为12.19mg/dL(95%CI,6.854至17.521; $P=0.0002$)。安慰剂校正后的最小二乘(LS)平均餐后胰岛素峰值对于阿维西特q12h为-104.53 μ IU/ml(95%CI,-196.689至-12.380; $P=0.0288$),并且对于阿维西特qAM为-96.29 μ IU/ml(95%CI,-188.446至-4.137; $P=0.0417$)。与MMTT结果一致,在临床上重要的门诊低血糖症发作在阿维西特治疗期间发生的频率降低。阿维西特具有良好的耐受性,没有与治疗相关的严重不良事件,也没有退出。

[0230] 如表6所示,患者为女性,相对年轻(平均44.3岁),主要是白人(94.4%)和非西班牙裔(88.9%),平均RYGB后BMI约为30kg/m²。患者基线疾病特征反映了研究人群中PBH的严重和难治性:将近一半的参与者报告了由低血糖症引起的意识丧失病史(44.4%),几乎所有参与者(94.4%)都报告了每日或每周的低血糖症状。三名患者(16.7%)由于低血糖症住院;2例患者(11.1%)报告有低血糖症引起的癫痫病史,其中1例患者(5.6%)每月报告了癫痫发作。

[0231] 在导入期期间,所有符合条件的患者均被证实对饮食治疗无效。大多数患者

(83.3%) 接受了药理疗法, 并且超说明书使用至少一种药物以治疗PBH, 另有3例患者接受了额外的外科手术以治疗其PBH(2例患者置入胃造口管; 1例患者是RYGB翻修)。

表6. 参与者基线特征

特征	处理顺序		总计 (N = 18)
	安慰剂, 阿维西特 30 mg q12h, 阿维西特 60 mg qAM ^a (N = 8)	安慰剂, 阿维西特 60 mg qAM, 阿维西特 30 mg q12h ^b (N = 10)	
人口/拟人特征			
性别, n 女性(%)	8 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)
年龄, 平均(SD), 年	45.5 (7.5)	43.4 (12.0)	44.3 (10.0)
种族, n (%)			
亚洲人	1 (12.5)	0	1 (5.6)
白种人	7 (87.5)	10 (100.0)	17 (94.4)
种族, n (%)			
西班牙裔或拉丁美洲裔	0	2 (20.0)	2 (11.1)
不是西班牙裔或拉丁美洲裔	8 (100.0)	8 (80.0)	16 (88.9)
体重, 平均值 (SD), kg	81.6 (7.3)	81.0 (16.1)	81.23 (12.6)
BMI, 平均值 (SD), kg/m ²	30.0 (3.1)	29.3 (4.9)	29.6 (4.1)
临床基线/历史			
自 RYGB 以来的时间, 平均值 (SD), 月	88.1 (43.3)	97.8 (63.6)	93.5 (54.2)
RYGB 之前的重量, 平均值 (SD), kg	124.7 (29.6)	131.5 (14.2)	128.5 (21.9)
从 RYGB 到首次经历餐后低血糖症的时间, 平均值 (SD), 月	24.1 (30.7)	44.9 (53.4)	35.7 (44.9)
PBH 导致的 LOC 历史, n (%)	3 (37.5)	5 (50.0)	8 (44.4)
PBH 引起的癫痫病史, n (%)	0	2 (20.0)	2 (11.1)
PBH 导致的住院史, n (%)	1 (12.5)	2 (20.0)	3 (16.7)
低血糖症状的频率			
每天, n (%)	3 (37.5)	4 (40.0)	7 (38.9)
每周, n (%)	5 (62.5)	5 (50.0)	10 (55.6)
每月, n (%)	0	1 (10.0)	1 (5.6)
RYGB 手术前 2 型糖尿病的历史, n (%)	0	0	0
在进行医学营养治疗后, n (%)	8 (100)	10 (100)	18 (100)
PBH 药物治疗史, n (%)	5 (63.0)	10 (100.0)	15 (83.0)
PBH 的手术史, n (%)	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (16.7)

^a安慰剂(治疗期1), 然后阿维西特30mg q12h(治疗期2), 然后阿维西特60mg qAM(治疗期3)。^b安慰剂(治疗期1), 然后是阿维西特60mg qAM(治疗期2), 然后是阿维西特30mg q12h(治疗期3)。

[0232] 如表7和图5所示, 与在安慰剂治疗期间相比, 在阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM治疗期间, MMTT激发期间的平均血浆葡萄糖最低值分别增加了21%以上(57mg/dL对47mg/dL)和25%(59mg/dL对47mg/dL), 其对应于与安慰剂MMTT激发期间相比, 在阿维西特期间需要进行血糖救援的参与者较少。真正的安慰剂最低值可能比测得的最低值(47mg/

dL) 低, 因为血糖救援发生率更高。尽管在MMTT安慰剂期间救援发生率更高, 但在MMTT激发期间, 安慰剂校正后的LS平均餐后血浆葡萄糖最低值显示出对于阿维西特30mg q12h (LS平均值, 10.10mg/dL; 95%CI, 4.770至15.438; P=0.0011) 和阿维西特60mg qAM (LS平均值, 12.19mg/dL; 95%CI, 6.854至17.521; P=0.0002), 葡萄糖最低值在统计学上显著增加。因此, 达到了主要终点。治疗顺序和治疗期间均无统计学意义 (分别为P>0.2和P>0.8)。阿维西特60mg qAM与阿维西特30mg q12h与治疗之间的LS平均差异很小 (2.08, 95%CI-3.238至7.405), 并且统计学上不显著。

[0233] 如表7所示, 另外的血糖参数产生互补的结果, 并且与阿维西特的作用机理一致。在所有治疗期间, 空腹血浆葡萄糖浓度均保持在正常范围内, 而在阿维西特60mg qAM治疗期间餐后葡萄糖峰值升高, 但在阿维西特30mg q12h治疗期间未升高, 这对应于阿维西特60mg qAM治疗期间血糖峰值的显著加速时间。在两种阿维西特治疗期间, $AUC_{0-180min}$ 葡萄糖均显著增加, 这主要归因于与安慰剂治疗相比, 在阿维西特治疗期间晚期血浆葡萄糖浓度增加。

[0234] 如表7以及图3和图5所示, 可以与在安慰剂治疗期间相比, 分别在阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM期间降低在MMTT激发期间的餐后平均胰岛素峰值23%以上 (349.5 μ IU/mL对454.5 μ IU/mL) 和21% (357.2 μ IU/mL对454.5 μ IU/mL)。在MMTT激发期间安慰剂校正后的LS平均餐后胰岛素峰值显示出统计学上显著降低的胰岛素峰值, 其中阿维西特30mg q12h (LS平均值 = -104.53 μ IU/mL, P=0.0288) 和阿维西特60mg qAM (LS平均值 = -96.29 μ IU/mL, P=0.0417)。治疗顺序和治疗期间均统计学上不显著 (分别为P>0.7和>0.6)。阿维西特30mg q12h与阿维西特60mg qAM治疗之间的LS平均差很小 (8.24), 并且统计学上不显著。

GLP-1和胰高血糖素

[0235] 与安慰剂治疗相比, 在阿维西特30mg q12h和60mg qAM治疗中空腹GLP-1和胰高血糖素水平相似。在阿维西特组中, GLP-1和胰高血糖素的峰值水平较高, MMTT期间的GLP-1和胰高血糖素AUC值也较高 (表7)。

神经低糖血症状

表7. 治疗方案对混合膳食耐受性测试的代谢和临床反应

参数	平均值 (SD)			阿维西特 30 q12h			阿维西特 60 qAM		
	(N=17)			(N = 17)			(N = 17)		
	安慰剂	阿维西特 30 q12h	阿维西特 60 qAM	安慰剂校正后的 LS 平均值 (SE)	95% CI	P-值	安慰剂校正后的 LS 平均值 (SE)	95% CI	P-值
	(N = 17)	(N = 17)	(N = 17)						
葡萄糖									
空腹 (mg/dL)	83.8 (5.3)	87.5 (6)	84.6 (4.2)	3.8 (1.1)	1.52, 5.99	0.003	0.85 (1.05)	-1.38, 3.09	0.428
峰值 (mg/dL)	211.8 (38.5)	218.2 (45.2)	224.5 (47.3)	6.3 (4.8)	-3.85, 16.49	0.205	11.87 (4.77)	1.70, 22.05	0.025
至峰值的 时间 (min)	39.9 (7.4)	37.9 -8.3	34.4 -6.7	-2 (1.9)	-5.99, 1.92	0.29	-5.72 (1.86)	-9.68, -1.76	0.008
最低值 (mg/dL)	47.1 (12.7)	57.1 (16.5)	59.2 (16.1)	10.1 (2.5)	4.77, 15.44	0.001	12.19 (2.50)	6.85, 17.52	0.000
峰值与 最低值的 差 (mg/dL)	-164.6 (35.8)	-161.1 (40.1)	-165.4 (43.8)	3.8 (5.7)	-8.45, 16.02	0.52	0.31 (5.74)	-11.92, 12.55	0.957
葡萄糖峰 值下降至 最低值的 速度 (mg/dL/h)	-113.7 (23.5)	-105.8 (38.8)	-103.0 (28.8)	8.1 (7.6)	-8.09, 24.24	0.304	10.59 (7.58)	-5.57, 26.76	0.183
AUC _(0- 180) (h•mg/dL)	286.9 (70.1)	320.0 (89.5)	338.1 (80.7)	33.2 (10.9)	10.10, 56.36	0.008	50.09 (10.85)	26.96, 73.23	0.000
AUC _(峰值:最 低值) (h•mg/dL)	161.82 (56.45)	192.28 (91.94)	204.58 (86.25)	30.38 (12.34)	4.08, 56.67	0.026	41.57 (12.34)	15.27, 67.86	0.004
所需的低 血糖症救 援(n, %)	6 (35.3)	4 (23.5)	2 (11.8)	—	—	0.708 _a	—	—	0.225 _a
胰岛素									

空腹 ($\mu\text{IU/mL}$)	4.5 (2.40)	4.5 (2.7)	4.1 (2.6)	0.03 (0.35)	-0.71, 0.78	0.922	-0.43 (0.35)	-1.18, 0.32	0.238
峰值 ($\mu\text{IU/mL}$)	454.5 (240.1)	349.5 (156.9)	357.2 (190.9)	-104.5 (43.2)	- 196.69, -12.38	0.029	-96.29 (43.24)	- 188.45, -4.14	0.042
GLP-1 (pg/mL)									
空腹 (pg/mL)	12.5 (6.0)	12.7 (3.4)	12.71 (4.6)	0.31 (1.23)	-2.31, 2.94	0.803	0.28 (1.23)	-2.35, 2.91	0.824
峰值 (pg/mL)	326.5 (149.4)	413.3 (193.6)	397.1 (150.2)	87.1 (27.6)	28.40, 145.84	0.006	71.20 (27.55)	12.48, 129.92	0.021
AUC ₍₀₋₁₈₀₎ (h•mg/dL)	277.0 (117.0)	330.8 (140.5)	351.1 (127.5)	53.78 (18.0)	15.48, 92.07	0.009	74.74 (17.97)	36.44, 113.03	0.001
胰高血糖素 (pg/mL)									
空腹 (pg/mL)	156.3 (0)	156.3 (0)	156.8 (2.2)	0.00 (0.37)	-0.79, 0.79	1.000	0.56 (0.37)	-0.23, 1.34	0.153
峰值 (pg/mL)	178.5 (33.3)	196.7 (49.8)	182.9 (35.9)	18.3 (8.4)	0.29, 36.20	0.047	4.53 (8.42)	-13.43, 22.48	0.599
AUC ₍₀₋₁₈₀₎ (h•mg/dL)	423.5 (108.2)	466.7 (131.2)	484.1 (96.7)	43.6 (27.5)	-14.88, 102.15	0.133	61.21 (27.45)	2.69, 119.72	0.042
MEHSS 得分	14.8 (12.55)	14.6 (11.90)	16.5 (14.12)	-0.08 (3.31)	-7.13, 6.97	0.98	1.69 (3.31)	-5.36, 8.74	0.617

缩写: AUC₀₋₁₈₀, 0至180分钟的浓度-时间曲线下的面积; 阿维西特30q12h, 每12h阿维西特30mg剂量; 阿维西特60qAM, 每天早晨阿维西特60mg剂量一次; CI, 置信区间; SD, 标准偏差; SE, 标准误差; MEHSS, 改良的爱丁堡低血糖症状量表。

注意: 平均值是针对组合的给定治疗的所有数据。

a双面P值与安慰剂的比较 (Fisher的精确检验)。

[0236] 与安慰剂相比, 阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM的平均低血糖症发生率(定义为由SBGM葡萄糖水平<70mg/dL证实的低血糖症状)分别降低了30%和60%以上。安慰剂校正后的LS平均低血糖症发生率在阿维西特30mg q12h治疗期间显著降低, -1.24 (P=0.0720), 并且在阿维西特60mg qAM治疗期间显著降低, -2.51 (P=0.0014) (表8)。

[0237] 与安慰剂相比, 阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM的临床重要的低血糖症的平均发生率(定义为由SBGM葡萄糖水平<55mg/dL确认的任何神经低糖血症症状/体征, 或需要他人协助进行救援治疗的低血糖症发作)分别降低了40%和59%。在以下两种阿维西特给药方案期间, 安慰剂校正后的LS平均严重低血糖症发生率在统计学上显著降低: 阿维西特30mg q12h, -0.95 (P=0.0194); 阿维西特60mg qAM, -1.42 (P=0.0015) (表8)。

[0238] 如表8中所示, 阿维西特显著降低了口服或G管摄入的救援发生率。通过自我救援, 安慰剂校正后的LS平均救援发生率在阿维西特30mgq12h治疗期间在统计学上显著降低, -1.60 (P=0.0614), 并且在阿维西特60mg qAM治疗期间在统计学上显著降低, -3.13 (P=0.0013)。在第三方协助下, 安慰剂校正后的LS平均救援发生率显著降低: 阿维西特30mg q12h, -0.34 (P=0.1194) 和阿维西特60mg qAM, -0.38 (P=0.0856)。

[0239] 尽管向所有患者提供了胰高血糖素急救箱,但是在研究期间的任何时间都没有患者使用胰高血糖素作为低血糖症预防/救援手段。

[0240] 如图6所示,与在安慰剂治疗期间相比,在阿维西特30mg q12h和60mg qAM治疗期间,白天时间(8am-午夜)在低血糖症中经历的平均百分比时间显著减少。具体而言,在阿维西特30mg q12h治疗期间,葡萄糖值<70、<55和<40mg/dL的平均百分比时间分别减少了36%、49%和57%,并且在阿维西特60mg qAM治疗期间分别减少了26%、24%和4%。尽管在午夜至上午八点之间,在阿维西特治疗期间与在安慰剂治疗期间相比,血糖水平低于CGM阈值所经历的平均百分比时间没有显著差异,但是在凌晨12点至凌晨4点的阿维西特60mg qAM治疗期间,观察到葡萄糖水平<55mg/dL的百分比时间有小幅增加,这表明在凌晨时阿维西特血浆浓度逐渐下降时,餐后低血糖症发生突破性发作。

[0241] 葡萄糖水平>250mg/dL经历的平均百分比时间小于1%,并且对于所有三个治疗组相似。

低血糖症发作次数

[0242] 与安慰剂治疗期间相比,在阿维西特30mg q12h和60mg qAM治疗期间,白天时段(上午8点至午夜)至少持续10分钟的平均低血糖症发作次数显著减少。具体来说,低血糖症发作(在3小时期间内至少持续10分钟的CGM值)<70、<55和<40mg/dL的平均次数在阿维西特30mg q12h治疗分别降低了28%、43%和53%,并且在阿维西特60mg qAM治疗期间分别降低23%、29%和24%。在午夜和上午八点之间,与安慰剂治疗相比,阿维西特30mg q12h和60mg qAM治疗的平均发作次数无显著差异(图6)。

生活质量

[0243] NOS问卷的结果表明,与安慰剂相比,分别接受30mg q12h和60mg qAM阿维西特治疗的患者意识丧失的实例更少,需要的第三方援助更少,并且日常活动中断更少。

表8. 低血糖症发生率、临床上重要的低血糖症发生率和低血糖症救援率

参数	平均值 (SD)			阿维西特 30 q12h (N = 17)			阿维西特 60 qAM (N = 17)		
	安慰剂 (N = 17)	阿维西特 30 q12h (N=17)	阿维西特 60 qA M (N = 17)	安慰剂校 正后的 LS平均 值 (SE)	95% CI	P-值	安慰剂校 正后的 LS平 均值 (SE)	95% CI	P-值
低血糖症发 生率 ^{a,c}	4.03 (3.10)	2.81 (2.13)	1.56 (1.27)	-1.24 (0.64)	- 2.62, 0.13	0.072	-2.51 (0.643)	- 3.878, - 1.137	0.00 1
临床上重要 的低血糖症 发生率 ^{b,c}	2.42 (2.05)	1.45 (1.90)	0.99 (1.11)	-0.95 (0.36)	- 1.73, - 0.18	0.019	-1.42 (0.364)	- 2.192, - 0.639	0.00 2
救援发生率	4.87 (3.94)	3.34 (2.33)	1.83 (1.62)	-1.6 (0.79)	- 3.29, 0.09	0.061	-3.13 (0.793)	- 4.818, - 1.437	0.00 1
第三方援助	0.63 (1.14)	0.28 (1.14)	0.24 (0.75)	-0.34 (0.21)	- 0.78, 0.10	0.119	-0.38 (0.206)	- 0.818, 0.06	0.08 6

缩写:阿维西特30q12h,每12h阿维西特30mg剂量;阿维西特60qAM,每天早晨阿维西特60mg剂量一次;CI,置信区间;SD,标准偏差;SE,标准误差;

^a低血糖症定义为通过SBGM葡萄糖水平<70mg/d证实的低血糖症状。

^b临床上重要的低血糖症定义为通过SBGM葡萄糖水平<55mg/dL所确认的任何神经低糖血症状/体征,或需要他人协助进行救援治疗的低血糖症发作。

^c将低血糖症发生率和临床上重要的低血糖症发生率计算为在给定治疗期间不同发作次数除以天数,如果治疗期间不是正好14天,则将其标准化为2周的持续时间。在相同的连续3小时期间内发生的任何低血糖症事件都仅计为一次低血糖症发作,并且使用该3小时内的最低血糖症值。

^d救援定义为需要口服或g管摄入的自我或第三方施用,以预防或治疗低血糖症。

[0244] 由NOS调查表捕获的数据(旨在评估阿维西特治疗对每个治疗期间结束时患者的回忆产生的严重神经低糖血症状结果的影响)与eDiary数据很好地吻合,其揭示了与安慰剂治疗相比,在接受阿维西特治疗的患者中,意识丧失实例较少,对第三方援助的需求更少,并且日常活动中断更少。

表9. 神经低糖血症状结果量表

参数 ^a	患者数 (%)		
	治疗		
	安慰剂 (N = 17)	阿维西特 30 mg q12h (N = 17)	阿维西特 60 mg qAM (N = 17)
发作			
从来没有	17 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)
失去意识			
从来没有	15 (88.2)	17 (100.0)	17 (100.0)
1次	1 (5.9)	0	0
2次	1 (5.9)	0	0
需要第三方的协助			
从来没有	12 (70.6)	14 (82.4)	13 (76.5)
1次	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)
2次	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
3次	1 (5.9)	0	1 (5.9)
4次或更多次	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
所需的医疗救助			
从来没有	17 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)
日常活动中断			
从来没有	2 (11.8)	3 (17.6)	5 (29.4)
1次	1 (5.9)	3 (17.6)	0
2次	1 (5.9)	1 (5.9)	3 (17.6)
3次	2 (11.8)	3 (17.6)	3 (17.6)
4次或更多次	11 (64.7)	7 (41.2)	6 (35.3)

^a描述受试者在过去两周中的经历。

实施例5

事件判定

[0245] 在以测量严重的低血糖症事件为终点的研究的某些方面，特别是在需要外部协助但没有得到外部协助的情况下，以下内容描述了严重低血糖症事件的判定程序。

严重低血糖症事件定义/标准

[0246] 美国糖尿病协会 (ADA) “糖尿病的医疗标准”推荐了表10中所示的低血糖症的分类 (ADA 2019; Agiostratidou et al 2017)。

表10. ADA低血糖症分类

1级	可测量的葡萄糖浓度 < 70 mg/dL (3.9 mmol/L) 但 ≥ 54 mg/dL (3.0 mmol/L)。70 mg/dL (3.9 mmol/L) 的血糖浓度已被认为是非糖尿病患者对葡萄糖下降的神经内分泌反应的阈值。
2级	血糖浓度 < 54 mg/dL [3.0 mmol/L]。这是阈值，在该阈值处开始出现神经低糖血症症状，并且需要立即采取行动解决低血糖症事件。
3级	通过精神和/或身体机能改变来表征的严重事件，其需要其他人的协助来进行康复。

[0247] 该试验将主要通过患者电子日记来捕获2级和3级低血糖症以及低血糖症引起的中枢神经系统(CNS)损伤的症状和体征(特定于认知/身体机能障碍的神经低糖血症体征/症状)。

[0248] 3级,严重的低血糖症,是低血糖症引起的CNS损伤的一个子集,并且表明功能障碍的水平很高。重要的是要注意,尽管患者可能需要协助,但他们可能并不总是获得协助(例如,可能无法获得协助)。

[0249] 由于严重低血糖症事件的分类在某种程度上是主观的,特别是在需要外部协助但没有得到外部协助的情况下,因此将根据以下列出的定义和标准对所有潜在的严重低血糖症事件进行裁决。

[0250] 确定是否需要第三者协助的标准:

- 患者无法独立获得救援治疗,需要其他人的协助。这包括准备、检索或执行救援疗法。

- 患者经历以下任何一种神经低糖血症的结果:癫痫发作(局灶性或全身性);失去意识(LOC);充血/昏迷;中风状体征或症状,其包括运动障碍和/或言语障碍等。

- 患者会出现神经低糖血症结果,需要外部协助以防止受伤。

- 患者需要医疗专业人员(紧急医疗人员等)来进行低血糖症救援。

- 患者经历了不良事件(AE),在查阅原始文件后,低血糖症似乎是造成不良事件的原因。将调查以下AE:事故、伤害、跌倒、意识丧失/昏厥、癫痫发作、低血糖症。

- 患者因低血糖症住院。

- 患者的测得的BG浓度 $<40\text{mg/dL}$ 。

实施例6

[0251] 在实施例2中概述的研究中,总共招募了18名患者:将8名患者随机分配给安慰剂/阿维西特30mg q12h/阿维希特60mg qAM序列,将10名患者分配给安慰剂/阿维西特60mg qAM/阿维希特30mg q12h序列。所有18个患者均完成了每个治疗期和研究。

[0252] 所有患者均为女性。大部分是白人(94.4%),并且不是西班牙裔或拉丁裔(88.9%)。平均体重、身高和BMI分别为81kg、165cm和30kg/m²。

[0253] 自RYGB手术以来的总体平均时间为93.5个月(范围16198),而从RYGB手术到首次出现低血糖症状的总体平均时间为35.7个月(范围2-144个月)。几乎一半的患者经历了由低血糖症引起的意识丧失的发作(44.4%)。几乎所有患者(94.5%)都出现每日(7,38.9%)或每周(10,55.6%)的低血糖症状。1名患者(5.6%)报告了每月症状。低血糖症导致三例患者(16.7%)住院;2例患者(11.1%)报告有低血糖症引起的癫痫病史,其中1例患者(5.6%)报告了每月癫痫发作。

[0254] 大多数患者已经接受了医学营养疗法(目前接受的PBH治疗指南)持续多年。在导入期期间,所有符合条件的患者均被证实对药物营养治疗无效;根据方案,所有患者在研究期间均应继续饮食治疗。大多数患者(15,83.3%)已接受过药理治疗,且未按说明书使用至少一种药物来治疗其PBH,3例患者经历了额外的手术过程(2例置入了胃造口术;1例进行了RYGB翻修)以治疗其PBH。没有患者有2型糖尿病病史。

暴露程度和治疗依从性

[0255] 在安慰剂、阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM治疗期间的几乎所有天数(分

别为平均天数,14.3、13.8和14.3)期间进行指定的治疗。对研究治疗方案的依从性很高:分别平均为96.3%、99.9%和98.3%。

终点分析

[0256] 餐后低血糖症的幅度:通过两种阿维西特方案均达到了主要功效终点。MMTT激发期间的安慰剂校正后的LS平均餐后血浆葡萄糖最低值显示,对于阿维西特30mg q12h (LS平均值=10.10mg/dL, $p=0.0011$) 和阿维西特60mg qAM (LS平均值=12.19mg/dL, $p=0.0002$),在葡萄糖最低值方面的统计学上的显著增加。

[0257] 餐后胰岛素峰值响应:在MMTT激发期间的安慰剂校正后的LS均值餐后胰岛素峰值显示,在使用阿维西特30mg q12h (LS平均值=-104.53 μ IU/ml, $p=0.0288$) 和阿维西特60mg qAM (LS平均值=-96.29 μ IU/ml, $p=0.0417$) 的情况下,在胰岛素峰值方面的统计学上的显著降低。

[0258] 血糖救援的需要:在安慰剂(35.3%)治疗期间,相比于安慰剂治疗(35.3%),在阿维西特30mg q12h(23.5%)和60mg qAM(11.8%)治疗期间,响应于MMTT激发而需要血糖救援的患者的比例较小。

[0259] 餐后神经低糖血症体征和症状:通过MEHSS测量,在MMTT激发期间,所报告的餐后神经低糖血症体征的经历没有统计学上的显著差异。

[0260] 低血糖症发生率:安慰剂校正后的LS平均低血糖症发生率在阿维西特30mg q12h治疗期间显著降低,-1.24 ($p=0.0720$),并且在阿维西特60mg qAM治疗期间显著降低,-2.51 ($p=0.0014$)。

[0261] 严重低血糖症发生率:安慰剂校正后的LS平均严重低血糖症发生率在阿维西特的两种给药方案中在统计学上显著降低:阿维西特30mg q12h,-0.95 ($p=0.0194$);阿维西特60mg qAM,-1.42 ($p=0.0015$)。

[0262] 使用胰高血糖素的低血糖症预防/救援发生率:在研究期间的任何时间,没有患者使用胰高血糖素作为低血糖症预防或救援的手段。

[0263] 使用口服/G-管摄入的低血糖症预防/救援率:安慰剂校正后的LS平均自我救援发生率在使用阿维西特30mg q12h时显著降低,-1.60 ($p=0.0614$),并且在使用阿维西特60mg qAM时显著降低,-3.13 ($p=0.0013$)。安慰剂校正后的LS平均第三方协助救援发生率在使用阿维西特30mg q12h时显著降低,-0.34 ($p=0.1194$),并且在使用阿维西特60mg qAM时显著降低,-0.38 ($p=0.0856$)。

[0264] 通过CGM测量,在上午8点至午夜之间以及在午夜至上午8点之间葡萄糖测量值<70mg/dL、<55mg/dL或<40mg/dL的百分比时间:

●在上午8点至午夜之间,在阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM治疗期间相比于在安慰剂治疗期间,血糖水平低于CGM阈值所经历的平均百分比时间较低,分别为:<70mg/dL,5.0%和5.8%相比于7.8%;<55mg/dL,1.1%和1.6%相比于2.1%;<40mg/dL,0.23%和0.52%相比于0.54%。

●在午夜和上午8点之间,在阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM治疗中相比于在安慰剂治疗中,血糖水平低于CGM阈值所经历的平均百分比时间没有显著差异,分别为:<70mg/dL,9.0%和11.9%相比于9.7%;<55mg/dL,2.2%和3.2%相比于2.4%;以及<40mg/dL,0.53%和0.82%相比于0.54%。

[0265] 通过CGM测量,葡萄糖测量值 $>180\text{mg/dL}$ 且 $\leq 250\text{mg/dL}$,或 $>250\text{mg/dL}$ 的百分比时间:葡萄糖水平 $>180\text{mg/dL}$ 且 $\leq 250\text{mg/dL}$ 的平均百分比时间对于阿维西特 30mg q12h (4.0%)和阿维西特 60mg qAM (4.3%)相比于安慰剂 (2.8%) 更高。在阿维西特和安慰剂治疗期间,葡萄糖水平 $>250\text{mg/dL}$ 的百分比时间小于1%并且相似。

[0266] 在MMTT激发期间,空腹葡萄糖、葡萄糖峰值、葡萄糖的峰值与最低值的差异,葡萄糖从峰值下降到最低值的速率以及AUC葡萄糖:

●在阿维西特 30mg q12h ID (87.5mg/dL),阿维西特 60mg qAM (84.6mg/dL) 和安慰剂 (83.8mg/dL) 治疗期间,平均空腹葡萄糖保持正常。

●与安慰剂 (211.8mg/dL) 相比,平均血浆葡萄糖峰值在阿维西特 30mg q12h (218.2mg/dL) 治疗期间相似,而在阿维西特 60mg qAM (224.5mg/dL) 治疗期间较高。

●相比于安慰剂 (39.9分钟) 治疗,达到葡萄糖峰值的时间在阿维西特 30mg q12h (37.9分钟) 治疗期间相似,而在阿维西特 60mg qAM (34.4分钟) 治疗期间较短。

●葡萄糖水平的平均峰值与最低值的差异是相似的:

- 阿维西特 30mg q12h (-161.1mg/dL);阿维西特 60mgqAM (-165.4mg/dL);和
- 安慰剂 (-164.6mg/dL)。

●与安慰剂 ($286.89\text{h} \cdot \text{mg/dL}$) 治疗相比,在阿维西特 30mg q12h ($319.96\text{h} \cdot \text{mg/dL}$) 和 60mg qAM ($338.06\text{h} \cdot \text{mg/dL}$) 治疗期间,在0至3小时之间的AUC葡萄糖较高。

[0267] 在MMTT期间的空腹和餐后GLP-1和胰高血糖素水平:

●空腹GLP-1水平在 30mg q12h 和阿维西特 60mg qAM 治疗期间相比于安慰剂治疗期间是相似的(分别为12.7和12.7相比于 12.5pg/mL)。GLP-1峰值水平在阿维西特组较高 (413和397相比于 326pg/mL),MMTT期间的GLP-1AUC值也一样 (0至180分钟,331和351相比于 $277\text{h} \cdot \text{mg/dL}$)。

●空腹胰高血糖素水平在 30mg q12h 和阿维西特 60mg qAM 治疗期间相比于安慰剂治疗期间是相似的(分别为156和157相比于 156pg/mL)。胰高血糖素峰值水平在阿维西特组较高 (197和183相比于 179pg/mL),MMTT期间的GLP-1AUC值也一样 (0至180分钟,467和484相比于 $423\text{h} \cdot \text{mg/dL}$)。

[0268] 通过问卷调查测得的QOL:

●在NSS、HIS、HSIS和SF-36v2问卷调查中,在安慰剂和阿维西特治疗期间观察到改善,其中未观察到明显差异。

●NOS问卷的结果表明,与安慰剂相比,分别接受阿维西特 30mg q12h 和 60mg qAM 治疗的患者失去知觉的情况更少,需要的第三方援助更少,并且日常活动中断更少。

[0269] KPS值在阿维西特 30mg q12h 和 60mg qAM 治疗期间相比于在安慰剂治疗期间是相似的(分别为83.5和87.1与82.4)。

药代动力学(PK)

[0270] 在重复SC剂量的阿维西特 30mg q12h 和阿维西特 60mg qAM 后,在所有患者中均观察到全身血浆暴露于阿维西特的证据。

[0271] 与在阿维西特 60mg qAM 治疗期间相比,在阿维西特 30mg q12h 治疗期间平均施用前血浆阿维西特水平更高。

[0272] 在SC施用阿维西特 30mg q12h (5.06h) 和阿维西特 60mg qAM (5.88h) 后,阿维西特

的平均 T_{max} 值中未观察到明显差异。

[0273] 阿维西特60mg qAM治疗后的血浆暴露(C_{avg} 、 C_{max} 和 AUC_{0-t})始终大于阿维西特30mg q12h治疗后观察到的血浆暴露:阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM治疗后的平均血浆 C_{max} 值分别为357和613ng/ml;阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM治疗后的平均血浆 AUC_{0-t} 值分别为2035和2854ng·h/ml。注意平均血浆 C_{avg} 值也有类似趋势。

安全

[0274] 所有TEAE—在安慰剂治疗期间(77.8%)和阿维西特60mg qAM治疗期间(72.2%)经历TEAE的患者的比例相似,而在阿维西特30mg q12h治疗期间经历TEAE的患者的比例较小。在安慰剂、阿维西特30mg q12h和阿维西特60mg qAM方案中的最常见的AE(据报道 $\geq 20\%$ 的患者)分别为注射部位青紫(38.9%、0和5.6%)、头痛(22.2%)、5.6%和5.6%)和恶心(22.2%、11.1%和16.7%)。

[0275] TEAE的强度—最大的TEAE强度对于33.3%的患者是轻度的,对于44.4%的患者是中度的,对于11.1%的患者是重度的。总共报告了68例TEAE,大多数事件为轻度(43,63%)或中度(23%,34%),2例严重事件(2%,3%),其中每一者被认为与过程或研究药物无关,且均可以通过治疗解决。

[0276] 死亡、严重和重要的TEAE:

- 未发生死亡或与治疗相关的严重TEAE。
- 没有患者因TEAE而中断研究。
- 报告了一种严重的晕厥前的SAE,其被认为与研究治疗或程序无关。

[0277] 临床实验室测试和物理发现—化学或血液学实验室结果、生命体征或体重变化方面均未发现临床上的显著变化。

[0278] 抗药抗体—一例患者出现了针对抗药抗体的阳性滴度较低;没有TEAE与该发现相关。

[0279] 与持续14天服用安慰剂相比,阿维西特30mg q12h持续14天和60mg qAM持续14天证实了在多个临床和代谢参数上的一致改善,所述参数是在使用MMTT激发的住院患者环境中和使用eDiary、SBGM和盲目CGM的门诊环境中测得的。最值得注意的是,与安慰剂相比,阿维西特治疗具有以下临床和代谢发现:

[0280] 在MMTT激发期间,餐后葡萄糖最低值增加。

[0281] 在MMTT激发期间,餐后胰岛素峰值的减少。

[0282] 在MMTT激发期间,救援需求减少。

[0283] 通过eDiary收集的低血糖症和严重低血糖症的发生率降低。

[0284] 通过eDiary收集的低血糖症救援发生率降低。

[0285] 如通过CGM所记录的,低血糖症的昼间百分比时间减少。

[0286] 如通过CGM所记录的,昼间低血糖症发作的次数减少。

[0287] 虽然不能完全表征PK概况,但30mg q12h的阿维西特似乎赋予了更持久的血浆阿维西特暴露,并具有潜在的改善的傍晚和清晨(施用前)覆盖率,而阿维西特60mg qAM提供了更高的白天暴露。

[0288] 两种给药方案均耐受良好,没有与治疗相关的严重不良事件,并且没有参与者退出。不良事件通常是轻度和短暂的,并且没有观察到临床上重要的安全信号。

[0289] 总体而言,总的数据的强度和一致性与耐受性和安全性数据相结合显示出明显而稳健的治疗益处,并支持阿维西特治疗PBH的持续发展。

实施例7

[0290] 90mg/mL的阿维西特为无菌、澄清、无色的溶液,并以包含0.5mL溶液的一次性使用的3mL小瓶提供。药物组合物由在含有甘露醇作为赋形剂的乙酸钠缓冲液中的90mg/mL的阿维西特(活性成分)组成。可以从小瓶中取出总计0.5mL的溶液用于SC注射。

[0291] 阿维西特注射液在大腿的前外侧皮下施用。

[0292] 终点将是对于减肥后低血糖症(PBH)中的阿维西特,低血糖症引起的中枢神经系统(CNS)损伤的发生率降低。与其他组织(肌肉,肝脏等)不同,CNS需要持续供应葡萄糖。大脑可以提高其葡萄糖转运的速度,但是如果血糖水平极低,则这种补偿机理可能不足以维持大脑中足够的葡萄糖浓度。

[0293] 当CNS缺乏葡萄糖时,可能出现以下体征和症状:

- 认知能力下降,精神错乱,判断力下降
- 个性/行为改变,怪异行为,情绪不稳定
- 混乱,失忆,说胡话
- 视力改变,视力模糊,复视
- 说话困难,口齿不清,无意义的言语
- 协调困难,共济失调
- 局灶性或一般性运动障碍
- 过度睡眠(嗜睡),木僵,晕厥
- 意识丧失
- 抽搐,全身性或局灶性癫痫发作;和/或
- 昏迷

[0294] 在实施例2中概述的研究中,当患者报告低血糖症状时,相应的血糖证实为低血糖症。总共记录了364例症状性发作,其中81%与指尖血糖<70mg/dL相关,38%与BG<54mg/dL相关。与最低血糖症浓度最密切相关的体征和症状包括意识丧失(LOC)、口齿不清、视觉变化(视力模糊、复视)、怪异行为、混乱和协调困难。

[0295] LOC和口齿不清的所有事件与非常低的BG浓度相关(LOC:31、42、45和52mg/dL;口齿不清:45mg/dL)。在报告有视觉改变时的事件中,有66%的事件确认了血糖浓度<54mg/dL,在报告有怪异行为时的事件中,有64%的事件确认了血糖浓度<54mg/dL,在报告有混乱时的事件中,有58%的事件确认了血糖浓度<54mg/dL,并且在报告有协调困难时的事件中,有56%的事件确认了血糖浓度<54mg/dL。相反,当BG浓度>70mg/dL(4-9%)时,很少出现这些体征/症状。对于报告以下任何体征/症状的事件,平均BG浓度为54mg/dL:口齿不清;LOC;视觉变化;怪异行为;混乱或协调困难。当这些都不存在时,平均BG为64mg/dL。使用这些术语,在实施例2研究中,我们能够从137个已报告的低血糖症事件中鉴定出83个(61%),其具有确认的BG<54mg/dL。表11中提供了这些结果的摘要。

表11

BG (mg/dL)	视觉变化	怪异行为	混乱	协调困难	接受援助	昏昏欲睡	头昏眼花/晕眩
<54 (137 事件)	47	7	62	23	31	38	87
≥54 和 <70 (157 事件)	21	3	37	16	13	49	65
≥70 (70 事件)	3	1	9	2	1	19	11
总发作数 = 364	=71	=11	=108	=41	=45	=106	=163

[0296] 低血糖症引起的CNS损伤减少的功效终点,其中以下任何体征/症状表示CNS损伤:

- 认知能力下降,精神错乱,判断力下降
- 个性/行为改变,怪异行为,情绪不稳定
- 混乱,失忆,说胡话
- 视力改变,视力模糊,复视
- 说话困难,口齿不清,无意义的言语
- 协调困难,共济失调
- 局灶性或一般性运动障碍
- 过度睡眠(嗜睡),木僵,晕厥
- 意识丧失
- 抽搐,全身性或局灶性癫痫发作;和/或
- 昏迷

[0297] 严重低血糖症事件的数目减少也是终点,并且所有潜在的严重低血糖症事件将被判定。

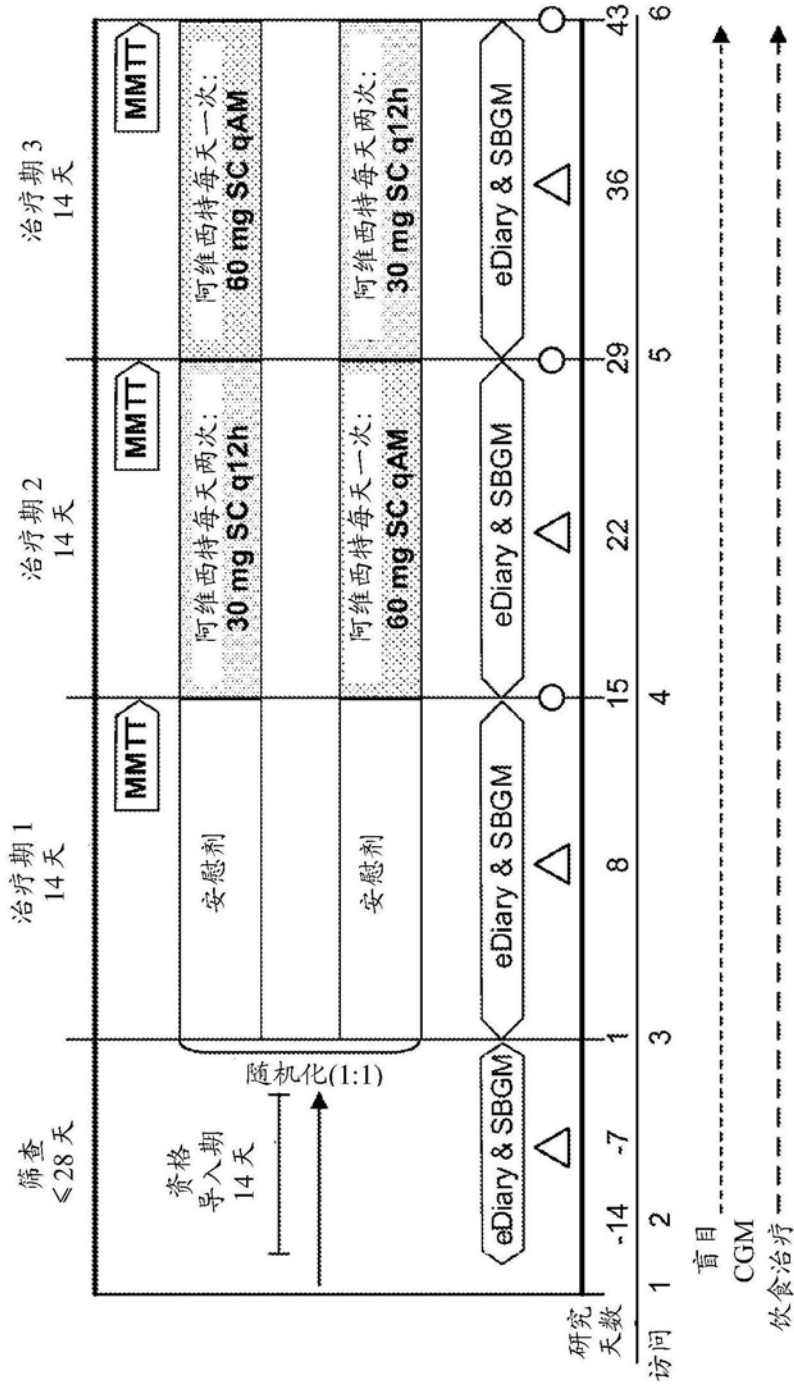
[0298] 尽管出于清楚理解的目的已经通过图示和示例的方式详细地描述了前述发明,但是本领域技术人员应理解,可以在不脱离本发明的精神的情况下做出本发明的许多修改和变型,这对于本领域技术人员将是显而易见的。本文描述的特定实施方式仅通过示例的方式提供,并不意味着以任何方式进行限制。意图是,说明书和实施例仅被认为是示例性的,本发明的真实范围和精神由所附权利要求书指示。

[0299] 出于所有目的,通过引用将本文中引用的所有出版物、专利、专利申请或其他文件的全部内容并入本文,如同在每个单独的出版物、专利、专利申请或其他文件被单独指示出于所有目的通过引用并入。

序列表

- <110> 艾格尔峰生物制药有限公司
 <120> 用于治疗高胰岛素低血糖症的阿维西特
 <130> 1097895
 <150> US 62/745,915
 <151> 2018-10-15
 <150> US 62/746,229
 <151> 2018-10-16
 <150> US 62/826,493
 <151> 2019-03-25
 <160> 1
 <170> PatentIn 版 3.5
 <210> 1
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿维西特, 艾塞那肽 (9-39)
 <400> 1

Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu
1				5					10					15	
Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	
			20					25					30		



△ 在研究访问之间电话联系以加强研究过程
 ○ 对 MMITT 测量的减肥后的代谢和临床响应

图1

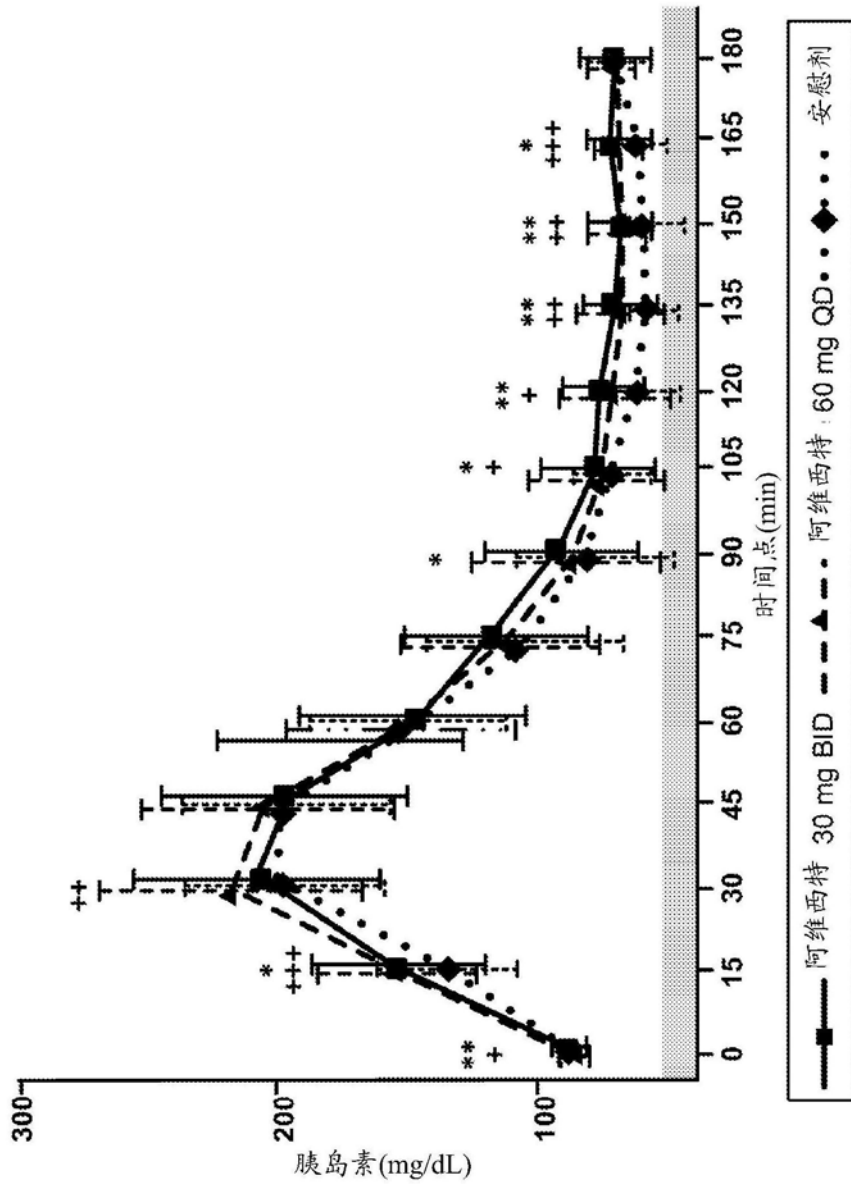


图2

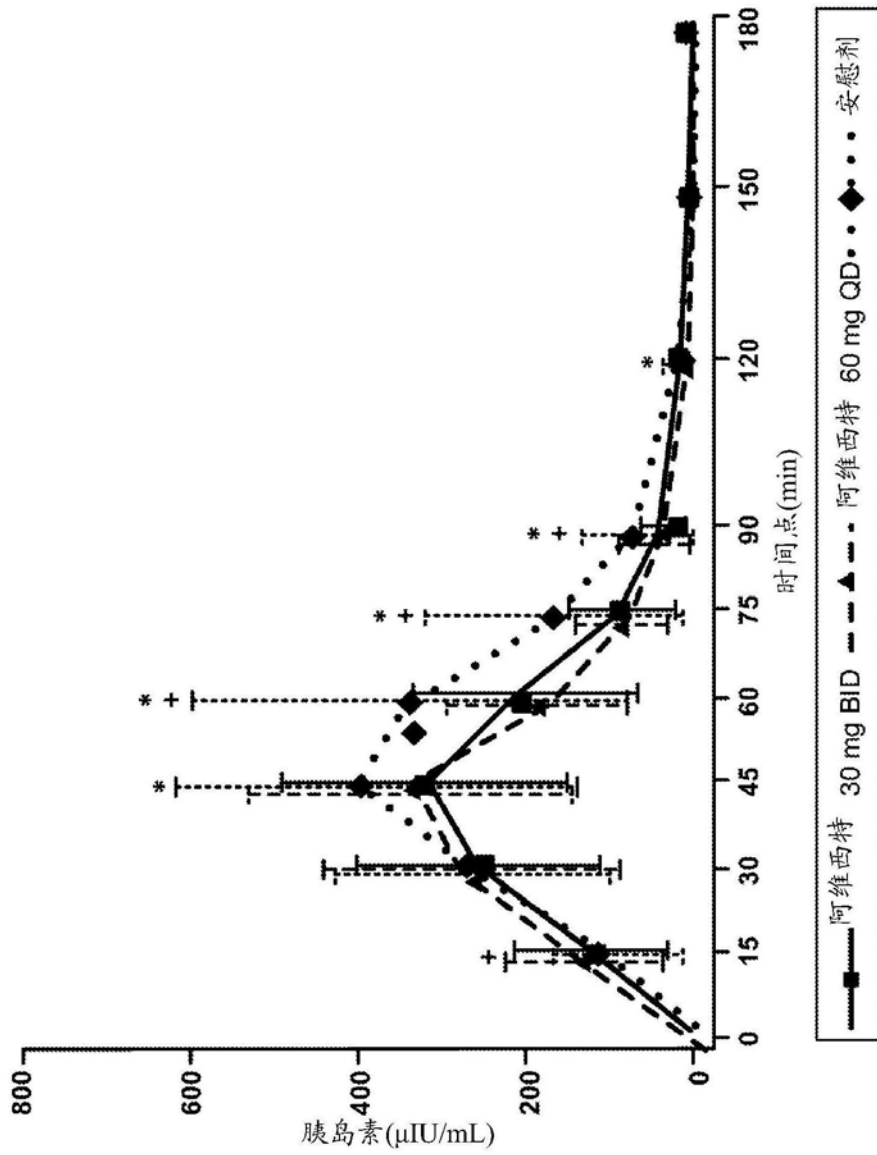
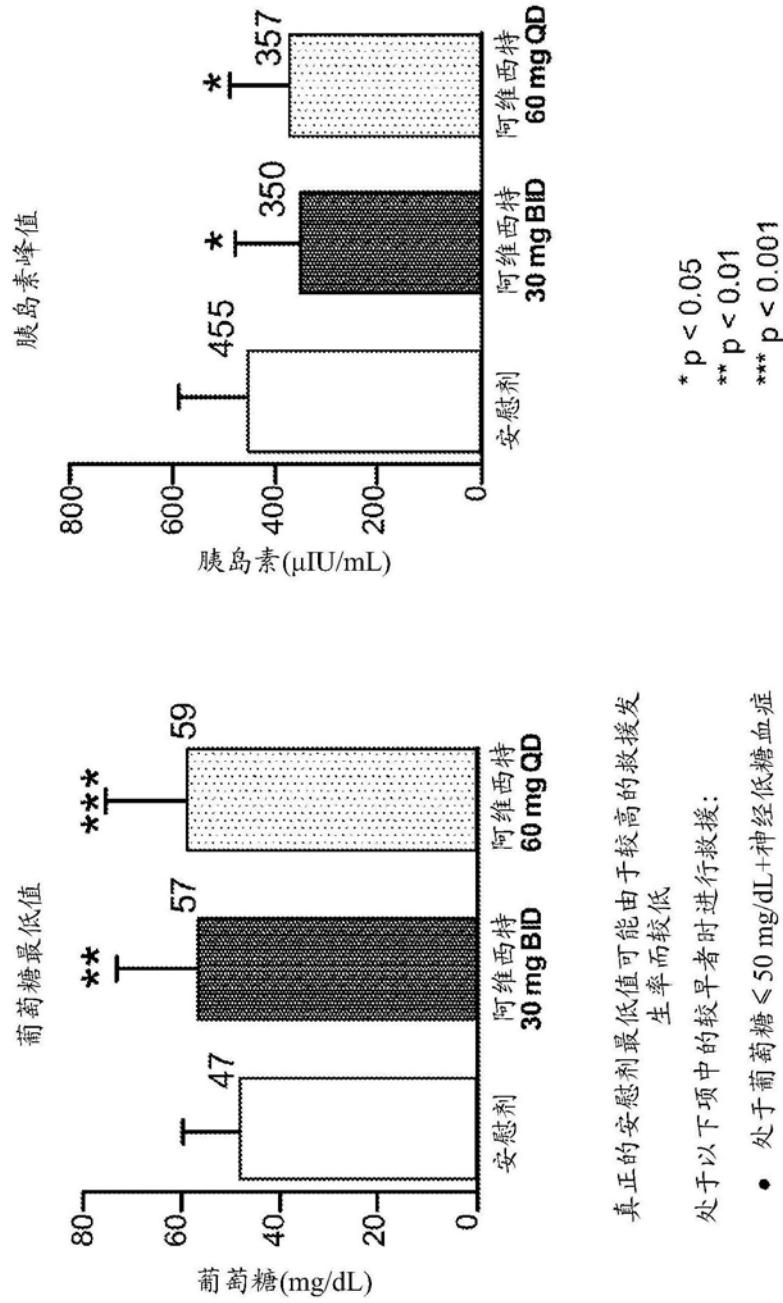


图3

TEAE 类别	受试者数量(%)			
	治疗			全部 (N = 18)
	安慰剂 (N = 18)	阿维西特 30 mg q12h (N = 18)	阿维西特 60 mg qAM (N = 18)	
所有 TEAE ^a	14 (77.8)	7 (38.9)	13 (72.2)	16 (88.9)
严重的 TEAE	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
伴随严重最大强度的 TEAE ^b	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (11.1)
与治疗相关的 TEAE ^c	11 (61.1)	2 (11.1)	7 (38.9)	14 (77.8)
严重的与治疗相关的 TEAE ^c	0	0	0	0
与研究过程相关的 TEAE ^c	5 (27.8)	2 (11.1)	6 (33.3)	6 (33.3)
严重的与研究过程相关的 TEAE ^c	0	0	0	0
导致退出的 TEAE	0	0	0	0
导致死亡的 TEAE	0	0	0	0

图4



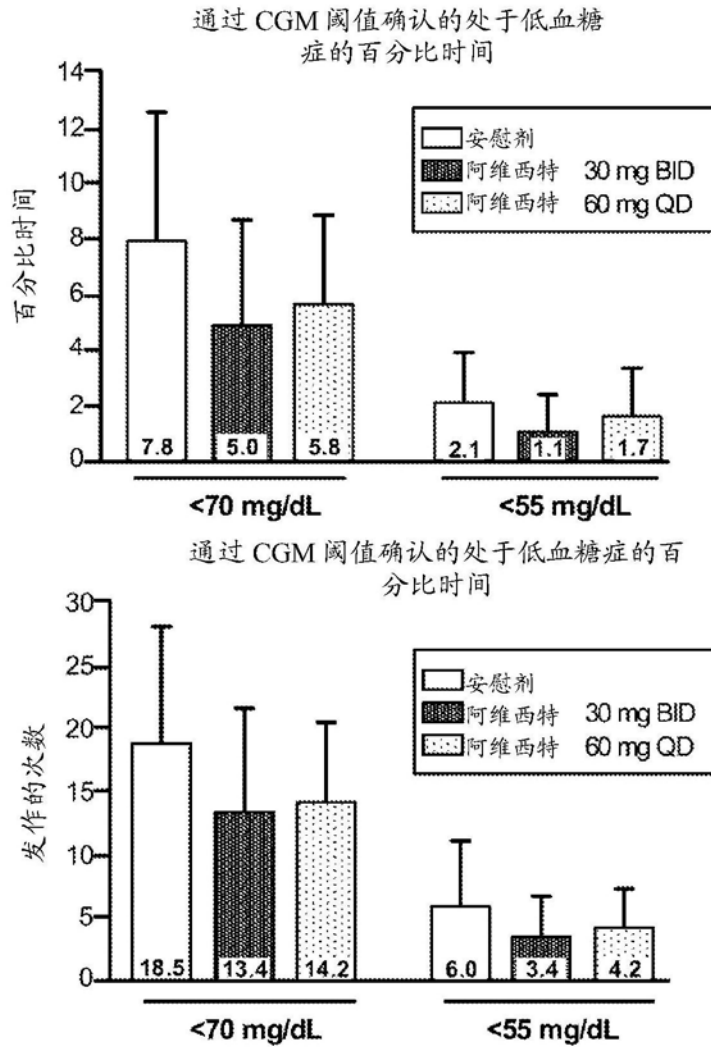
真正的安慰剂最低值可能由于较高的救援发生率而较低

处于以下项中的较早者时进行救援:

- 处于葡萄糖 ≤ 50 mg/dL+神经低糖血症
- 或
- 葡萄糖 ≤ 40 mg/dL+神经低糖血症

图5

在门诊环境中低血糖症的改善
通过 CGM 测得的在昼间¹ < 70 mg/dL 和 < 55 mg/dL
的百分比时间和发作次数²减少



¹昼间被定义为上午 8 点至午夜

²发作是根据每 14 天期间，并且被定义为在 3 小时的期间内 CGM 值维持在阈值以下持续至少 10 分钟

图6