(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-529312
(P2022-529312A)
(43)公表日　令和4年6月21日(2022.6.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4985(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4985		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/64 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/64		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全71頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-556883(P2021-556883)
(86)(22)出願日　令和2年3月25日(2020.3.25)
(85)翻訳文提出日　令和3年11月18日(2021.11.18)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/000141
(87)国際公開番号　WO2020/194046
(87)国際公開日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(31)優先権主張番号　62/823,575
(32)優先日　平成31年3月25日(2019.3.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　519173222
ザ ジョージ インスティテュート フォー グローバル ヘルス
オーストラリア ２０４２ ニューサウスウェールズ州 シドニー ニュータウン キング・ストリート １ レベル５
(74)代理人　100082072
弁理士　清原 義博
(72)発明者　ロジャース，アンソニー
オーストラリア ２０４２ ニューサウスウェールズ州 シドニー ニュートン キング・ストリート １ レベル５
(72)発明者　マクマホン，ステファン
オーストラリア ２０４２ ニューサウスウェールズ州 シドニー ニュートン キ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　低用量の三重複合製剤

(57)【要約】
【解決手段】糖尿病を含む代謝障害の処置に有用な医薬組成物であって、この医薬組成物は、ａ）シタグリプチンなどのジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ ＩＶ）阻害剤と、ｂ）メトホルミンなどのビグアニドと、ｃ）グリメピリドなどのスルホニル尿素とを含み、ＤＰＰＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素の用量はそれぞれ、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０～７５％にある。
【選択図】図２

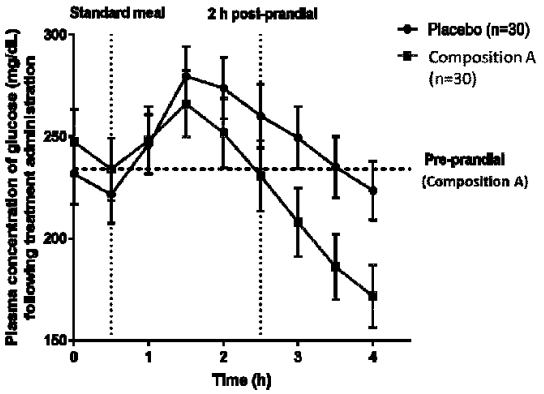


Fig. 2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬組成物であって、
（ａ）低用量で治療上有効量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ ＩＶ）阻害剤と、
（ｂ）低用量で治療上有効量のビグアニドと、
（ｃ）低用量で治療上有効量のスルホニル尿素と、
（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤と
を含み、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある医薬組成物。
【請求項２】
前記ＤＰＰ ＩＶ阻害剤はグリプチンである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記ＤＰＰ ＩＶ阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、デュトグリプチン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記ＤＰＰ ＩＶ阻害剤はシタグリプチンまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記ＤＰＰ ＩＶ阻害剤はシタグリプチンリン酸塩である、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記ビグアニドは、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩である、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記メトホルミンは即時放出用に製剤化される、請求項６または７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記メトホルミンは遅延放出用に製剤化される、請求項６または７に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリシルクアミド（トルヘキサミド）、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、グリベンクラミド（グリブライド）、グリボルヌリド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、グリメピリド、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記スルホニル尿素はグリメピリドである、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７０％である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約６０％である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～約５５％である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記ＤＰＰ ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約

７０％である、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である、請求項１から１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である、請求項１から１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３５０ｍｇである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である、請求項１から１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約２５０ｍｇである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である、請求項１から２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
シタグリプチンの用量は約５．０ｍｇ～約１８．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約３７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．７５ｍｇである、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３２５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６５ｍｇである、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６ｍｇである、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
シタグリプチンの用量は約１１．２５ｍｇ～約１３．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２２５ｍｇ～約２７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項３１】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約４０％である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約３５％である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３３％である、請求項３１または３２に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．３３ｍｇである、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
シタグリプチンの用量は約７．５ｍｇ～約１０ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１５０ｍｇ～約２００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３ｍｇ～約０．４ｍｇである、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
シタグリプチンの用量は約８．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１６５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３３ｍｇである、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約３０％である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２２％～約２８％である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である、請求項３８または３９に記載の医薬組成物。
【請求項４１】
前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．２５ｍｇである、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである、請求項３８に記載の医薬組成物。
【請求項４３】
シタグリプチンの用量は約５ｍｇ～約７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．３ｍｇである、請求項４２に記載の医薬組成物。
【請求項４４】
シタグリプチンの用量は約６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２５ｍｇである、請求項４２に記載の医薬組成物。
【請求項４５】
丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある、請求項１から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４６】
経口投与に適している、請求項１から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４７】

任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない、請求項１から４６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす、請求項１から４６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項１から４８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項１から４８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項１から４８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
医薬組成物であって、
（ａ）低用量で治療上有効量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、
（ｂ）低用量で治療上有効量のビグアニドと、
（ｃ）低用量で治療上有効量のスルホニル尿素と、
（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤と
を含み、（ａ）および（ｂ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～７５％にあり、（ｃ）は最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～５５％にある医薬組成物。
【請求項５３】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１６．２５～約１８．７５ｍｇである、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５４】
前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３２５～約３７５ｍｇである、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５５】
前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．４５～約０．５５ｍｇである、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５６】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５７】
前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５８】
前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％にある、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５９】
前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項６０】
シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである、請求項５９に記載の医薬組成物。
【請求項６１】

前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項６２】
前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇである、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項６３】
前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項６４】
経口投与に適している、請求項５２から６３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６５】
丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある、請求項５２から６３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６６】
前記メトホルミンは即時放出用に製剤化される、請求項５２から６５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６７】
前記メトホルミンは遅延放出用に製剤化される、請求項５２から６５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６８】
任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない、請求項５２から６７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６９】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす、請求項５２から６７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７０】
シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項５２から６７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７１】
メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項５２から６７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７２】
メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項５２から６７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７３】
医薬組成物であって、
（ａ）シタグリプチン約１７．５ｍｇと、
（ｂ）メトホルミン約３５０ｍｇと、
（ｃ）グリメピリド約０．５ｍｇと、
（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤と
の組み合わせを含む医薬組成物。
【請求項７４】
前記組み合わせは相乗的である、請求項７３に記載の医薬組成物。
【請求項７５】
丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある、請求項７３または７４に記載の医薬組成物。
【請求項７６】
経口投与に適している、請求項７３または７４に記載の医薬組成物。

【請求項７７】
前記メトホルミンは即時放出用に製剤化される、請求項７３から７６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７８】
前記メトホルミンは遅延放出用に製剤化される、請求項７３から７６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７９】
任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない、請求項７３から７８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８０】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす、請求項７３から７８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８１】
シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項７３から８０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８２】
メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項７３から８０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８３】
メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項７３から８０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８４】
極めて低用量で相乗的な抗糖尿病複合薬であって、
（ａ）約１６．２５ｍｇ～約１８．７５ｍｇのシタグリプチンあるいはその塩または水和物と、
（ｂ）約３２５ｍｇ～約３７５ｍｇのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、
（ｃ）約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇのグリメピリドあるいはその塩または水和物と、
（ｄ）少なくとも１つの賦形剤と
からなる、抗糖尿病複合薬。
【請求項８５】
任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない、請求項８４に記載の抗糖尿病複合薬。
【請求項８６】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす、請求項８４に記載の抗糖尿病複合薬。
【請求項８７】
シタグリプチン約１００ｍｇ、メトホルミン約８５０ｍｇ、またはメトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項８４に記載の抗糖尿病複合薬。
【請求項８８】
対象の糖尿病を処置する方法であって、請求項１から８３のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。
【請求項８９】
前記対象は、ＬＤＴＤ以上の用量のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素のうち１または２つによる処置後に血糖値が上昇し続けている、請求項８８に記載の方法。
【請求項９０】

前記医薬組成物の投与は、糖尿病の初期処置または第１選択処置である、請求項８８に記載の方法。
【請求項９１】
代謝障害を改善、その進行を緩徐化、または遅延する方法であって、前記代謝障害は、真性糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、高血糖症、食後高血糖症、重量超過、肥満症、メタボリック症候群、腎機能障害、妊娠性糖尿病、腎移植術後新規糖尿病（ＮＯＤＡＴ）およびこれに関連する合併症、または肝移植後代謝症候群（ＰＴＭＳ）およびこれに関連する合併症を含み、前記方法は、請求項１から８３のいずれか一項に記載の医薬組成物を対象に投与する工程を含む方法。
【請求項９２】
対象の糖尿病を処置する方法であって、極めて低用量で相乗的な抗糖尿病複合薬を投与する工程を含み、前記抗糖尿病複合薬は、
（ａ）約１６．２５ｍｇ～約１８．７５ｍｇのシタグリプチンあるいはその塩または水和物と、
（ｂ）約３２５ｍｇ～約３７５ｍｇのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、
（ｃ）約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇのグリメピリドあるいはその塩または水和物と、
（ｄ）少なくとも１つの賦形剤と
からなる、方法。
【請求項９３】
前記抗糖尿病複合薬が任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない、請求項９２に記載の方法。
【請求項９４】
（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす、請求項９２に記載の方法。
【請求項９５】
前記抗糖尿病複合薬は、シタグリプチン約１００ｍｇ、メトホルミン約８５０ｍｇ、またはメトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす、請求項９２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１９年３月２５日出願の米国仮特許出願第６２／８２３，５７５号に基づく利益を主張するものであり、この出願はその全体を参照することで引用される。
【背景技術】
【０００２】
一般的に糖尿病と呼ばれる真性糖尿病（ＤＭ）は、長期間にわたり血糖値が高い代謝障害の一群である。高血糖症状として、頻尿、多渇症、および空腹増加が挙げられる。未処置のままの場合、糖尿病は多くの合併症を引き起こすおそれがある。
【発明の概要】
【０００３】
本明細書中のある実施形態では医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、（ａ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある。本明細書中のある実施形態では医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰＩＶ阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とから実質的になり、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある。本明細書中のある実施形態では医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、（ａ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ

（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ、（ａ）および（ｂ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～７５％にあり、（ｃ）は、（ｃ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～５５％にある。本明細書中のある実施形態では医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とから実質的になり、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ、（ａ）および（ｂ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～７５％にあり、（ｃ）は、（ｃ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～５５％にある。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はグリプチンである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、デュトグリプチン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物から選択される。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチンまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンリン酸塩である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、即時放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、遅延放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリシルクアミド（トルヘキサミド（ｔｏｌｈｅｘａｍｉｄｅ））、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、グリベンクラミド（グリブライド）、グリボルヌリド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、グリメピリド、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物から選択される。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約２５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の

約７０％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．７ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約５．０ｍｇ～約１８．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約３７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３２５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１１．２５ｍｇ～約１３．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２２５ｍｇ～約２７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３３％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．３３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約８．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１６５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約７．５ｍｇ～約１０ｍｇであり、メトホルミンの投与量は約１５０ｍｇ～約２００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３ｍｇ～約０．４ｍｇである。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２２％～約２８％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約６．２５ｍｇであり、メトホルミンの投与量は約１５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約１２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶとしてシタグリプチンと、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンと、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約５ｍｇ～約７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）は、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ、別個の製剤で提供される。いくつかの実施形態では、（ａ）、

（ｂ）、および（ｃ）のうち２つは、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は経口投与に適している。

【０００４】

本明細書中のある実施形態では、対象の糖尿病を処置する方法が提供され、該方法は本明細書に開示される医薬組成物のうちいずれか１つを投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、この処置は、真性糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、高血糖症、食後高血糖症、重量超過、肥満症、メタボリック症候群、腎機能障害、妊娠性糖尿病、腎移植術後新規糖尿病（ＮＯＤＡＴ）およびこれに関連する合併症、ならびに肝移植後代謝症候群（ＰＴＭＳ）およびこれに関連する合併症の改善、進行の緩徐化、または遅延をもたらす。いくつかの実施形態では、前記処置は、医薬組成物中の（ａ）、（ｂ）、（ｃ）のうちいずれか１つの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）により得られるものよりも大きな、代謝障害の改善、進行の緩徐化、または遅延をもたらす。いくつかの実施形態では、前記処置は、医薬組成物中の（ａ）、（ｂ）、（ｃ）のうちいずれか１つの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）による処置と比較して、長期の忍容性、および副作用リスクの低下をもたらす。いくつかの実施形態では、前記処置は、糖尿病の初期処置または第１選択処置である。いくつかの実施形態では、前記対象は、処置前にあらゆる糖尿病治療を受けない。いくつかの実施形態では、前記対象は処置前に糖尿病治療を受け、本明細書に開示される製剤による処置は第２選択処置または維持療法である。

【０００５】

本明細書中のある実施形態では医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、（ａ）低用量で治療上有効量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）低用量で治療上有効量のビグアニドと、（ｃ）低用量で治療上有効量のスルホニル尿素と、（ｄ）薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はグリプチンである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、デュトグリプチン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチンまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンリン酸塩である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、即時放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、遅延放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリシルクアミド（トルヘキサミド（ｔｏｌｈｅｘａｍｉｄｅ））、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、グリベンクラミド（グリブライド）、グリボルヌリド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、グリメピリド、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（

ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約２５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約５．０ｍｇ～約１８．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約３７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３２５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１１．２５ｍｇ～約１３．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２２５ｍｇ～約２７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３３％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．３３ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約７．５ｍｇ～約１０ｍｇであり、メトホルミンの投与量は約１５０ｍｇ～約２００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３ｍｇ～約０．４ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約８．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１６５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３３ｍｇである。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２２％～約２８％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約５ｍｇ～約７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は経口投与に適している。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）

、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。

【０００６】

本明細書中のある実施形態では医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、（ａ）低用量で治療上有効量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）低用量で治療上有効量のビグアニドと、（ｃ）低用量で治療上有効量のスルホニル尿素と、（ｄ）薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、（ａ）および（ｂ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～７５％にあり、（ｃ）は最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～５５％にある。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１６．２５～約１８．７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３２５～約３７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．４５～約０．５５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％にある。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は経口投与に適している。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、即時放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、遅延放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。

【０００７】

本明細書中のある実施形態では医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、（ａ）シタグリプチン約１７．５ｍｇと、（ｂ）メトホルミン約３５０ｍｇと、（ｃ）グリメピリド約０．５ｍｇと、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤との組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、前記組み合わせは相乗的である。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は経口投与に適している。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、即時放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、遅延放出

用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。

【０００８】

本明細書中のある実施形態では、極めて低用量で相乗的な抗糖尿病複合薬が提供され、該複合薬は、（ａ）約１６．２５ｍｇ～約１８．７５ｍｇのシタグリプチンあるいはその塩または水和物と、（ｂ）約３２５ｍｇ～約３７５ｍｇのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、（ｃ）約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇのグリメピリドあるいはその塩または水和物と、（ｄ）少なくとも１つの賦形剤とからなる。いくつかの実施形態では、前記抗糖尿病複合薬は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態では、前記抗糖尿病複合薬は、シタグリプチン約１００ｍｇ、メトホルミン約８５０ｍｇ、またはメトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。

【０００９】

本明細書中のある実施形態では、対象の糖尿病を処置する方法が提供され、該方法は本明細書に記載されるような医薬組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、前記対象は、ＬＤＴＤ以上の用量のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素のうち１または２つによる処置後に血糖値が上昇し続けている。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の投与は、糖尿病の初期処置または第１選択処置である。

【００１０】

本明細書中のある実施形態では、代謝障害を改善、その進行を緩徐化、または遅延する方法が提供され、前記代謝障害は、真性糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、高血糖症、食後高血糖症、重量超過、肥満症、メタボリック症候群、腎機能障害、妊娠性糖尿病、腎移植術後新規糖尿病（ＮＯＤＡＴ）およびこれに関連する合併症、または肝移植後代謝症候群（ＰＴＭＳ）およびこれに関連する合併症の改善を含み、前記方法は、本明細書に記載されるような医薬組成物を対象に投与する工程を含む。

【００１１】

本明細書中のある実施形態では、対象の糖尿病を処置する方法が提供され、該方法は、極めて低用量で相乗的な抗糖尿病複合薬を投与する工程を含み、前記抗糖尿病複合薬は、（ａ）約１６．２５ｍｇ～約１８．７５ｍｇのシタグリプチンあるいはその塩または水和物と、（ｂ）約３２５ｍｇ～約３７５ｍｇのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、（ｃ）約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇのグリメピリドあるいはその塩または水和物と、（ｄ）少なくとも１つの賦形剤とからなる。いくつかの実施形態では、前記抗糖尿病複合薬は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。いくつかの実施形態では、前記抗糖尿病複合薬は、シタグリプチン約１００ｍｇ、メトホルミン約８５０ｍｇ、またはメトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

【図１】組成物Ａの第Ｉ相臨床試験の試験デザインを示す図である。

【図２】クロスオーバー試験において２型糖尿病患者（ｎ＝３０）を対象とするプラセボと組成物Ａの単回投与前後の、グルコースの血漿中濃度の時間的経過（平均と標準誤差）

を例証する図である。
【図３】クロスオーバー試験において２型糖尿病患者（ｎ＝３０）を対象とするプラセボと組成物Ａの単回投与前後の、インスリンの血清中濃度の時間的経過（平均と標準誤差）を例証する図である。
【図４】シタグリプチン１００ｍｇの単回投与の血漿中グルコース（ＰＧ）に対する効果を示すグラフを例証する図である。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
本明細書中のある実施形態では、糖尿病を処置するための医薬組成物が開示され、該医薬組成物は、低用量で治療上有効量のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤（例えばシタグリプチン）、低用量で治療上有効量のビグアニド（例えばメトホルミン）、および低用量で治療上有効量のスルホニル尿素（例えばグリメピリド）を含む。いくつかの実施形態では、各成分の用量は、糖尿病の処置に承認される最低投与量未満である。いくつかの実施形態では、前記低用量には、全くまたは実質的に単独療法としての治療効果はない。
【００１４】
本開示は、本明細書で説明される低用量併用療法薬の技術的効果を認識する。驚くことに、低用量のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤（例えばシタグリプチン）、低用量のビグアニド（例えばメトホルミン）、および低用量のスルホニル尿素（例えばグリメピリド）の組み合わせは、同等の用量で単独療法として投与される個々の成分のいずれかの効果を上回る治療効果をもたらす。いくつかの例では、前記個々の成分には、単独療法として投与されると同等の用量での治療効果が全くまたは実質的にない。
【００１５】
前記成分それぞれを低用量で使用すると、非限定的ではあるが負の副作用の回避または改善しつつ利益を保持または改善するといった、有益な効果がもたらされる。ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤（例えばシタグリプチン）、ビグアニド（例えばメトホルミン）、およびスルホニル尿素（例えばグリメピリド）で知られる副作用として、胃のむかつき、悪心、および低血糖が挙げられる。長期副作用として、ビタミンＢ１２および乳酸アシドーシスの吸収低下も挙げられる。これらの副作用の低減により、患者の服薬遵守が向上し、治療効果改善のために併用療法の早期導入が可能となる。本明細書中の一態様では、糖尿病の初期処置または第１選択処置を含む糖尿病処置用の低用量の併用組成物が記載される。
【００１６】
特定の用語
本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるように、反対の意味として特定されない限り、次の用語は以下に示す意味を有する。
【００１７】
本明細書および添付の請求項で使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈から明らかでない限り、複数の指示対象を含む。ゆえに、例えば「薬剤」に対する言及はこのような薬剤を複数含み、「組成物」への言及は、１つ以上の組成物（または複数の組成物）、当業者に知られるその同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されると、範囲とその中の特定の実施形態との組み合わせおよび下位の組み合わせはすべて包含されるように意図される。用語「約（ａｂｏｕｔ）」は、数値または数値範囲に言及するとき、言及される数値または数値範囲が実験変動の範囲内（または統計実験誤差内）の近似値であり、ゆえにいくつかの実施形態では、この数値または数値範囲が、明示された数値または数値範囲の１％と１０％の間で変動することを意味する。用語「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」（および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」、または「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などの関連用語）は、他の特定の実施形態では例えば、本明細書に記載の任意の物質組成、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が記載された特徴「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｏｆ）」または前記特徴「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌ

ｌｙ　ｏｆ）」ことを除外しないように意図される。
【００１８】
「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるとき、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物のうちいずれか１つの薬学的に許容可能な塩が、米国食品医薬品局により使用を承認された形態である。本明細書に記載の化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。
【００１９】
「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、この塩は、生物学的またはその他の点で不要ではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。さらに、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニルで置換したアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオール（ａｌｋａｎｅｄｉｏｉｃ）酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸、芳香族スルホン酸などの有機酸により形成され、かつ、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐトルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む塩も含まれる。ゆえに典型的な塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩（ｍｏｎｏｈｙｄｒｏｇｅｎｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ）、二水素リン酸塩（ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ）、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩（ｄｉｎｉｔｒｏｂｅｎｚｏａｔｅｓ）、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。さらにアルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図される（例えば、全体を参照することで本明細書に引用される「Ｂｅｒｇｅ　Ｓ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６：１－１９（１９９７）」を参照）。いくつかの実施形態では、塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通する方法および技法に従いこの塩を生成するのに十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。
【００２０】
「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、この塩は生物学的またはその他の点で不要なものではない。これら塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ、アルカリ土類金属、または有機アミンなどの金属あるいはアミンにより形成される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。有機塩基由来の塩として、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、Ｎ－メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。上述の

Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．を参照。
【００２１】
本明細書で使用するとき、「水和物」は、化学量論量または非化学量論量の水を含有し、いくつかの実施形態では水による結晶化プロセス中に形成される化合物である。水和物は、米国食品医薬品局により使用を承認される、本明細書に記載の化合物のうちいずれか１つの水和物を含むことを意図される。
【００２２】
本明細書で使用するとき、製剤、組成物、または成分に関して「許容可能な」という用語は、処置を受ける対象の全般的な健康に対して持続的な有害効果がないことを意味する。
【００２３】
本明細書で使用するとき、「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」、「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」、「投与（ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」などの用語は、いくつかの実施形態で所望の生物学的作用部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用される方法を指す。これら方法として、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与が挙げられるが、これらに限定されるものではない。当業者は、本明細書に記載の化合物および方法とともに利用可能な投与技法に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物および組成物は経口投与される。
【００２４】
「対象」、「患者」、または「個体」という用語は、哺乳動物を含む。哺乳動物の例として、以下の哺乳動物分類の員：ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、ならびに他の類人猿およびサル種が挙げられるが、これらに限定されるものではない。一態様では、前記哺乳動物はヒトである。「対象」、「患者」、または「個体」はいずれも、医療従事者の介入の必要とする、または必要としないものと解釈する必要がある。
【００２５】
本明細書で使用するとき、「処置」または「処置すること」、あるいは「緩和すること」または「改善すること」は、本明細書で互換的に使用される。これらの用語は、非限定的なものとして抗糖尿病効果、治療利益、および／または予防利益を含む有益あるいは所望の結果を得るための手法を指す。「治療利益」または「抗糖尿病効果」は、処置対象である根底にある疾患の根絶または改善を意味する。治療利益は、根底にある障害に関連する生理的症状のうち１つ以上の根絶または改善（例えば、高血糖症、多尿症、多渇症、多食症、糖尿病デルマドロームなどの改善）により達成され、それにより患者に改善が認められるが、いくつかの実施形態では前記患者は、前記根底にある障害に悩まされる。さらに治療利益は、根底にある障害（例えば循環器疾患）に関連する合併症のうち１つ以上の根絶または改善により達成される。予防利益では、いくつかの実施形態において前記組成物は、いくつかの実施形態で特定の疾患が診断されていなくとも、この疾患を進行するリスクのある患者、または疾患の生理的症状のうち１つ以上を報告する患者に投与される。
【００２６】
「糖尿病」および「真性糖尿病」という用語は、本明細書で互換的に使用される。これらの用語は、１型真性糖尿病、２型真性糖尿病、真性糖尿病の合併症、および隣接する疾患状態の合併症を指す。本明細書で使用するとき、糖尿病または真性糖尿病（ＤＭ）は、長期間にわたり血糖値が高い代謝障害の一群を指す。
【００２７】
三重組成物（Ｔｒｉｐｌｅ　Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ）
【００２８】
本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（ａ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とを含み、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある。
【００２９】

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（ａ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とから実質的になり、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある。

【００３０】

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（ａ）ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とを含み、（ａ）および（ｂ）はそれぞれ、（ａ）および（ｂ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～７５％にあり、（ｃ）は、（ｃ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～５５％にある。

【００３１】

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とから実質的になり、（ａ）および（ｂ）はそれぞれ、（ａ）および（ｂ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～７５％にあり、（ｃ）は、（ｃ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～５５％にある。

【００３２】

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とを含み、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約７０％にある。

【００３３】

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とから実質的になり、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約７０％にある。

【００３４】

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はグリプチンである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、デュトグリプチン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物から選択される。

【００３５】

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチンまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンリン酸塩である。

【００３６】

いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩である。

【００３７】

いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、即時放出用に製剤化される。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンは、遅延放出用に製剤化される。

【００３８】

いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリシルクアミド（トルヘキサミド）、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、グリベンクラミド（グリブライド）、グリボルヌリド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、グリメピリド、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物から選択される。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。

【００３９】

いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７５％である。

【００４０】
いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。
【００４１】
いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７０％である。
【００４２】
いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。
【００４３】
いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～約５５％である。
【００４４】
いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩の用量は約１２．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、シタグリプチンあるいはその薬学的に可能な塩または水和物の用量は約１７．５ｍｇである。
【００４５】
いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約２５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３５０ｍｇである。
【００４６】
いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、スルホニル尿素の用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、スルホニル尿素の用量は約０．７ｍｇである。
【００４７】
いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、前記ビグアニドはメトホルミンあるいはその薬学的

に許容可能な塩または水和物であり、前記スルホニル尿素はグリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。

【００４８】

いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約５．０ｍｇ～約１８．７５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１００ｍｇ～約３７５ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．２ｍｇ～約０．７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１０ｍｇ～約１６．２５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約２００ｍｇ～約３２５ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．４ｍｇ～約０．６５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいは薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１０ｍｇ～約１５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩の用量は約２００ｍｇ～約３００ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な水和物の用量は約０．４ｍｇ～約０．６ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１１．２５ｍｇ～約１３．７５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約２２５ｍｇ～約２７５ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１２．５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約２５０ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１７．５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に可能な塩または水和物の用量は約３５０ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．５ｍｇである。

【００４９】

いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約５．０ｍｇ～約１８．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約３７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３２５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１１．２５ｍｇ～約１３．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２２５ｍｇ～約２７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。

【００５０】

いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約３５％である。

【００５１】

いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３３％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメ

ピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、スルホニル尿素の用量は約０．３３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約８．２５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に可能な塩または水和物の用量は約１６５ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．３３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約７．５ｍｇ～約１０ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１５０ｍｇ～約２００ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．３ｍｇ～約０．４ｍｇである。

【００５２】

いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２２％～約２８％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、スルホニル尿素の用量は約０．２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、シタグリプチンあるいはその薬学的に可能な塩または水和物の用量は約６．２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約１２５ｍｇである。

【００５３】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶとしてシタグリプチンと、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンと、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドとを含む。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶとしてシタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物と、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物と、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物とを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約５ｍｇ～約７．５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１００ｍｇ～約１５０ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．２ｍｇ～約０．３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約６．２５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に可能な塩または水和物の用量は約１５０ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．２５ｍｇである。

【００５４】

いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約３２５ｍｇ～約３７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３２５～約３７５ｍｇである。

【００５５】

いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．４５～約０．５５ｍｇである。

【００５６】

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある。

【００５７】

いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある。

【００５８】

いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％にある。

【００５９】

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、前記ビグアニドはメトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、前記スルホニル尿素はグリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。

【００６０】

いくつかの実施形態では、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約１７．５ｍｇ、メトホルミンあるいはその薬学的に可能な塩または水和物の用量は約３５０ｍｇ、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。

【００６１】

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、シタグリプチンあるいはその薬学的に可能な塩または水和物の用量は約１７．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである。

【００６２】

いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物であり、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物の用量は約３５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇである。

【００６３】

いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）は、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ、別個の製剤で提供される。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）のうち２つは、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は経口投与に適している。

【００６４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とを含む医薬組成物は、追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も実質的に含まない。

【００６５】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、抗糖尿病活性薬または抗高血糖症薬の抗糖尿病あるいは抗高血糖症複合薬を含み、前記抗糖尿病薬または抗高血糖症活性薬は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素からなる。

【００６６】

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤と、（

ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素とから実質的になり、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある。

【００６７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、糖尿病の対象において相当な抗糖尿病効果または治療利益を達成する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、糖尿病の対象において相当な抗糖尿病効果または治療利益を達成し、副作用は最小限、顕著でない、または全くない。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物中の（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤と、（ｂ）ビグアニドと、（ｃ）スルホニル尿素との組み合わせは、相乗効果を達成する。

【００６８】

ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤

本明細書で使用するとき、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、酵素ジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ　ＩＶ）を遮断し、グルカゴンおよび血糖値を下げる化合物である。

【００６９】

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はグリプチンである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、デュトグリプチン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である。

【００７０】

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチンリン酸塩またはその水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ビルダグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、サキサグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、リナグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ゲミグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、アナグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、テネリグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はアログリプチンである。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、トレラグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、オマリグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、エボグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ガソグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、デュトグリプチンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。

【００７１】

ビグアニド

本明細書で使用するとき、ビグアニドは、真性糖尿病または糖尿病前症の処置に使用される経口の抗高血糖症薬として機能する薬物の分類を指す化合物である。

【００７２】

いくつかの実施形態では、前記ビグアニドはメトホルミンである。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミン塩酸塩またはその水和物である。

【００７３】

スルホニル尿素

本明細書で使用するとき、スルホニル尿素は、膵臓においてβ細胞からのインスリン放出

を増大する化合物である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリシルクアミド（トルヘキサミド）、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、グリベンクラミド（グリブライド）、グリボルヌリド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、グリメピリド、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、アセトヘキサミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、カルブタミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、クロルプロパミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリシルクアミド（トルヘキサミド）あるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、メタヘキサミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、トラザミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、トルブタミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリベンクラミド（グリブライド）あるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリボルヌリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリクラジドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリピジドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリピジドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリキドンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリソキセピドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリクロピラミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリクロピラミドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素は、グリメピリドあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。

【００７５】

最低糖尿病治療用量

本明細書で使用するとき、最低の糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）は、米国食品医薬品局が承認する糖尿病用の単一の薬剤の最低強度用量を指すものであり、本出願日時点でＯｒａｎｇｅ　Ｂｏｏｋ　ｄａｔａｂａｓｅ（ｗｏｒｌｄ－ｗｉｄｅ　ｗｅｂ　ａｔ　ａｄｄｒｅｓｓ　ａｃｃｅｓｓｄａｔａ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｓｃｒｉｐｔｓ／ｃｄｅｒ／ｏｂ／）により「中止」扱いになっていない。最低糖尿病治療用量は、最低糖尿病治療用量が最低製造用量と同じでない場合には最低製造用量を含まない。さらに、最低糖尿病治療用量は、最低糖尿病治療用量が医師により推奨される用量と同じでない場合には医師により推奨される用量を含まない。また、本明細書に記載のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素の最低糖尿病用量は、米国食品医薬品局により使用を承認されたＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素の形態の用量を指し、これは遊離塩基、その薬学的に許容可能な塩または水和物を含む。

【００７６】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約６０％である。いくつか

の実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約２５％である。

【００７７】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３０％である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約３５％である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４０％である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の

用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約４５％である。

【００８１】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【００８２】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約５５％である。

【００８３】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６０％である。

【００８４】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約６５％である。

【００８５】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７０％である。

【００８６】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％～約７５％である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４５％である。いくつかの

実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約２５％である。

【００８８】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３０％である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約３５％である。

【００９０】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４０％である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約４５％である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約５５％である。

【００９４】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６０％である。

【００９５】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約６５％である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７０％である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％～約７５％である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約２５％である。

【００９９】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低

糖尿病治療用量の約２５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３０％である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約３５％である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４０％である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約４５％である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％であ

る。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約５５％である。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６０％である。
【０１０６】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約６５％である。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７０％である。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％～約７５％である。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約２５％である。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３０％である。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約３５％である。
【０１１２】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４０％である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約２５％である。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３０％である。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約３５％である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４０％である。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約２５％である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量

の約２５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約４０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％～約３０％である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約３５％である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３５％～約４０％である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約４０％である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％～約３０％である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、または約３０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は、約５．０、約５．２５、約５．５、約５．７５、約６．０、約６．２５、約６．５、約６．７５、約７．０、約７．２５、または約７．５ｍｇである。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、ビグアニド阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、または約３０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩の用量は、約１００、約１０５、約１１０、約１１５、約１２０、約１２５、約１３０、約１３５、約１４０、約１４５、または約１５０ｍｇである。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、または約３０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約２５％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、グリメピリドの用量は、約０．２０、約０．２１、約０．２２、約０．２３、約０．２４、約０．２５、約０．２６、約０．２７、約０．２８、約０．２９、または約０．３０ｍｇである。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、以下の化合物の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）、提唱された対応用量、および用量範囲は、表１に記載されるとおりである。

【０１３０】

【表１】

表 1.

薬剤	最低糖尿病治療用量 (LDTD) (mg)	提唱用量 (mg) (25% LDTD)	提唱用量範囲 20% - 30% LDTD (mg)
シタグリプチン	25	6.25	5-7.5
ビルダグリプチン	50	12.5	10-15
サキサグリプチン	2.5	0.625	0.5-0.75
リナグリプチン	5	1.25	1-1.5
アログリプチン	6.25	1.5625	1.25-1.875
メトホルミン	500	125	100-150
アセトヘキサミド	250	62.5	50-75
トラザミド	100	25	20-30
トルブタミド	250	62.5	50-75
グリベンクラミド (グリブライド)	1.25	0.3125	0.25-0.375
グリクラジド	30	7.5	6-9
グリピジド	2.5	0.625	0.5-0.75
グリキドン	30	7.5	6-9
グリメピリド	1	0.25	0.2-0.3

【０１３１】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤としてシタグリプチンと、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンと、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約５ｍｇ～約７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．３ｍｇである。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、（ｂ）ビグアニド、および（ｃ）スルホニル尿素それぞれの用量は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１２５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約６．２５ｍｇであり、メトホルミン塩酸塩の用量は約１２５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２５ｍｇである。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それ

ぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％～約４０％である。
【０１３４】
いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、または約４０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３３％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は、約７．５、約７．７５、約８．０、約８．２５、約８．５、約８．７５、約９．０、約９．２５、約９．５、約９．７５、または約１０ｍｇである。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、ビグアニド阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、または約４０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約３３％である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩の用量は、約１５０、約１５５、約１６０、約１６５、約１７０、約１７５、約１８０、約１８５、約１９０、約１９５、または約２００ｍｇである。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、または約４０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約３３％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、グリメピリドの用量は、約０．３０、約０．３１、約０．３２、約０．３３、約０．３４、約０．３５、約０．３６、約０．３７、約０．３８、約０．３９、または約０．４０ｍｇである。
【０１３７】
いくつかの実施形態では、以下の化合物の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）、提唱された対応用量、および用量範囲は、表２に記載されるとおりである。
【０１３８】

【表２】

表 2.

薬剤	最低糖尿病治療用量 (LDTD) (mg)	提唱用量 (mg) (33% LDTD)	提唱用量範囲 30% - 40% LDTD (mg)
シタグリプチン	25	8.25	7.5 – 10
ビルダグリプチン	50	16.5	15 – 20
サキサグリプチン	2.5	0.825	0.75 – 1
リナグリプチン	5	1.65	1.5 – 2
アログリプチン	6.25	2.0625	1.875 – 2.5
メトホルミン	500	165	150 – 200
アセトヘキサミド	250	62.5	75 – 100
トラザミド	100	0.33	30 – 40
トルブタミド	250	82.5	75 – 100
グリベンクラミド (グリブライド)	1.25	0.4125	0.375 – 0.5
グリクラジド	30	9.9	9 – 12
グリピジド	2.5	0.825	0.75 – 1
グリキドン	30	9.9	9 – 12
グリメピリド	1	0.33	0.3 – 0.4

【０１３９】
いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤としてシタグリプチンと、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンと、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約７．５ｍｇ～約１０ｍｇであり、メトホルミンの投与量は約１５０ｍｇ～約２００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３ｍｇ～約０．４ｍｇである。
【０１４０】
いくつかの実施形態では、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、（ｂ）ビグアニド、および（ｃ）スルホニル尿素それぞれの用量は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３３％である。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約８．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１６５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３３ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約８．２５ｍｇであり、メトホルミン塩酸塩の用量は約１６５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３３ｍｇである。
【０１４１】
いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、Ｄ

ＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約４５％である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約５５％である。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６０％である。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約６５％である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％～約７５％である。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約４５％である。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５

％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約５５％である。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６０％である。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約６５％である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％～約７５％である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約４５％である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量

の約５０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約５５％である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６０％である。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約６５％である。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％～約７５％である。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約４５％である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５０％である。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約５５％である。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低

糖尿病治療用量の約５５％～約６５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５５％～約６０％である。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約６５％である。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６５％～約７０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％～約７５％である。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約６０％である。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％～約５０％である。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％～約６０％である。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約４５％～約５５％である。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、または約６０％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は、約１０、約１０．２５、約１０．５、約１０．７５、約１１、約１１．２５、約１１．５、約１１．７５、約１２、約１２．２５、約１２．５、約１２．７５、約１３、約１３．２５、約１３．５、約１３．７５、約１４、約１４．２５、約１４．５、約１４．７５、または約１５ｍｇである。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、ビグアニド阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、または約６０％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩の用量は、約２００、約２０５、約２１０、約２１５、約２２０、約２２５、約２３０、約２３５、約２４０、約２４５、約２５０、約２５５、約２６０、約２６５、約２７０、約２７５、約２８０、約２８５、約２９０、約２９５、または約３００ｍｇである。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約

５７％、約５８％、約５９％、または約６０％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約５０％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、グリメピリドの用量は、約０．４０、約０．４０、約０．４１、約０．４２、約０．４３、約０．４４、約０．４５、約０．４６、約０．４７、約０．４８、約０．４９、約０．５０、約０．５１、約０．５２、約０．５３、約０．５４、約０．５５、約０．５６、約０．５７、約０．５８、約０．５９、または約０．６０ｍｇである。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、以下の化合物の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）、提唱された対応用量、および用量範囲は、表３に記載されるとおりである。

【０１７３】

【表３】

表 3.

薬剤	最低糖尿病治療用量 (LDTD) (mg)	提唱用量 (mg) (50% LDTD)	提唱用量範囲 40% - 60% LDTD (mg)	提唱用量範囲 45% - 55% LDTD (mg)
シタグリプチン	25	12.5	10 – 15	11.25 – 12.5
ビルダグリプチン	50	25	20 – 30	22.5 – 27.5
サキサグリプチン	2.5	1.25	1 – 1.5	1.125 – 1.375
リナグリプチン	5	2.5	2 – 3	2.25 – 2.75
アログリプチン	6.25	3.125	2.5 – 3.75	2.8125 – 3.4375
メトホルミン	500	250	200 – 300	225 – 275
アセトヘキサミド	250	125	100 – 150	112.5 – 137.5
トラザミド	100	50	40 – 60	45 – 55
トルブタミド	250	125	100 – 150	112.5 – 137.5
グリベンクラミド (グリブライド)	1.25	0.625	0.5 – 0.75	0.5625 – 0.6875
グリクラジド	30	15	12 – 18	13.5 – 16.5
グリピジド	2.5	1.25	1 – 1.5	1.125 – 1.375
グリキドン	30	15	12 – 18	13.5 – 16.5
グリメピリド	1	0.5	0.4 – 0.6	0.45 – 55

【０１７４】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤としてシタグリプチンと、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンと、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３００ｍｇであり、グリメピリドの

用量は約０．４ｍｇ～約０．６ｍｇである。
【０１７５】
いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１１．２５ｍｇ～約１２．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２２５ｍｇ～約２７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである。いくつかの実施形態では、メトホルミンはメトホルミン塩酸塩である。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、（ｂ）ビグアニド、および（ｃ）スルホニル尿素それぞれの用量は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇであり、メトホルミン塩酸塩の用量は約２５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。
【０１７７】
いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、または約７５％である。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％である。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は、約１５、約１５．２５、約１５．５、約１５．７５、約１６、約１６．２５、約１６．５、約１６．７５、約１７、約１７．２５、約１７．５、約１７．７５、約１８、約１８．２５、約１８．５、または約１８．７５ｍｇである。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、または約７５％である。いくつかの実施形態では、ビグアニドの用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％である。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドは、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、メトホルミンまたはメトホルミン塩酸塩の用量は、約３００、約３０５、約３１０、約３１５、約３２０、約３２５、約３３０、約３３５、約３４０、約３４５、約３５０、約３５５、約３６０、約３６５、約３７０、または約３７５ｍｇである。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％～約７５％である。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、または約７５％である。いくつかの実施形態では、スルホニル尿素の用量は、最低糖尿病治療用量の約７０％である。いくつかの実施形態では、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。いくつかの実施形態では、グリメピリドの用量は、約０．６０、約０．６０、約０．６１、約０．６２、約０．６３、約０．６４、約０．６５、約０．６６、約０．６７、約０．６８、約０．６９、約０．７０、約０．７１、約０．７２、約０．７３、約０．７４、または約０．７

５ｍｇである。
【０１８２】
いくつかの実施形態では、以下の化合物の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）、提唱された対応用量、および用量範囲は、表４に記載されるとおりである。
【０１８３】
【表４】

表 4.

薬剤	最低糖尿病治療用量 (LDTD) (mg)	提唱用量 (mg) 70% LDTD	提唱用量範囲 60% - 75% LDTD (mg)	提唱用量範囲 60% - 70% LDTD (mg)
シタグリプチン	25	17.5	15 – 18.75	15 – 17.5
ビルダグリプチン	50	35	30 – 37.5	30 – 35
サキサグリプチン	2.5	1.75	1.5 – 1.875	1.5 – 1.75
リナグリプチン	5	3.5	3 – 3.75	3 – 3.5
アログリプチン	6.25	4.375	3.75 – 4.6875	3.75 – 4.375
メトホルミン	500	350	300 – 375	300 – 350
アセトヘキサミド	250	175	150 – 187.5	150 – 175
トラザミド	100	70	60 – 75	60 – 70
トルブタミド	250	175	150 – 187.5	150 – 175
グリベンクラミド (グリブライド)	1.25	0.875	0.75 – 0.9375	0.75 – 0.875
グリクラジド	30	21	18 – 22.5	18 – 21
グリピジド	2.5	1.75	1.5 – 1.875	1.5 – 1.75
グリキドン	30	21	18 – 22.5	18 – 21
グリメピリド	1	0.7	0.6 – 0.75	0.6 – 0.70

【０１８４】
いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤としてシタグリプチンと、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンと、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１５ｍｇ～約１８．７５ｍｇであり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３００ｍｇ～約３７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．６ｍｇ～約０．７５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１５ｍｇ～約１７．５ｍｇであり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３００ｍｇ～約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．６ｍｇ～約０．７０ｍｇである。いくつかの実施形態では、メトホルミンはメトホルミン塩酸塩である。
【０１８５】
いくつかの実施形態では、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、（ｂ）ビグアニド、および（ｃ）スルホニル尿素それぞれの用量は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの最低糖尿病

治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．７ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．７ｍｇである。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、（ｂ）ビグアニド、および（ｃ）スルホニル尿素の用量は、（ａ）および（ｂ）それぞれの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％、ならびに（ｃ）の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、以下の化合物の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）、提唱された対応用量、および用量範囲は、表５に記載されるとおりである。

【０１８８】

【表５】

表 5.

薬剤	最低糖尿病治療用量 (LDTD) (mg)	提唱用量 (mg) (% LDTD)	提唱用量範囲 (% LDTD) (mg)
シタグリプチン	25	17.5 (70)	16.25 – 18.75 (65-75)
ビルダグリプチン	50	35 (70)	32.5 – 37.5 (65-75)
サキサグリプチン	2.5	1.75 (70)	1.625 – 1.875 (65-75)
リナグリプチン	5.0	3.5 (70)	3.25 – 3.75 (65-75)
アログリプチン	6.25	4.375 (70)	4.0625 – 4.6875 (65-75)
メトホルミン	500	350 (70)	325 – 375 (65-75)
アセトヘキサミド	250	125 (50)	(45-55)
トラザミド	100	50 (50)	45 – 55 (45-55)
トルブタミド	250	125 (50)	112.5 – 137.5 (45-55)
グリベンクラミド (グリブライド)	1.25	0.625 (50)	0.5625 – 0.6875 (45-55)
グリクラジド	30	15 (50)	13.5 – 16.5 (45-55)
グリピジド	2.5	1.25 (50)	1.125 – 1.375 (45-55)
グリキドン	30	15 (50)	13.5 – 16.5 (45-55)
グリメピリド	1	0.5(50)	0.45 – 0.55 (45-55)

【０１８９】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ａ）ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤としてシタグリプチンと、（ｂ）ビグアニドとしてメトホルミンと、（ｃ）スルホニル尿素としてグリメピリドとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。

【０１９０】

製剤

いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素は、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグ

アニド、およびスルホニル尿素は、それぞれ別個の製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうち２つは、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤およびビグアニドが、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤およびスルホニル尿素が、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記ビグアニドおよびスルホニル尿素が、１つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は丸剤の形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は錠剤の形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物はカプセルの形態にある。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は経口投与に適している。

【０１９１】

他の適切な製剤として、限定されないが直腸、局所、頬側、非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）、直腸、膣内、またはエアロゾルの投与に適したものが挙げられるが、あらゆる所与の症例において最も適切な投与形態は、処置されている疾病の程度と重症度、および使用されている特定な化合物の性質に依存する。例えば、開示された組成物は単位用量として製剤化される。

【０１９２】

医薬調製物の形態、例えば固体、半固体、または液体の形態で使用される典型的な医薬組成物は、有効成分として本開示の化合物の１つ以上を、外部投与、腸内投与、または非経口投与に適した有機または無機担体もしくは賦形剤と組み合わせて含んでいる。いくつかの実施形態では、この有効成分は、例えば錠剤、ペレット、カプセル、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した他の形態のために、通常無毒で薬学的に許容可能な担体と共に配合される。活性な対象化合物は、疾患の過程または状態に応じて所望の効果を発揮するほどの量で医薬組成物に含まれる。

【０１９３】

錠剤などの固形組成物を調製するために、いくつかの実施形態では主要な有効成分は、開示された化合物またはその無毒で薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含有する固形の事前製剤化組成物を形成するために、医薬担体、例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、またはガムなどの従来の錠剤化成分、ならびに他の医薬希釈剤、例えば水と混合される。いくつかの実施形態では、これら事前製剤化組成物を均質と言及するとき、組成物が錠剤、丸剤、およびカプセルなどの等しく有効な単位剤形へと容易に細分されるように有効成分が組成物全体に均一に分散することを意味する。

【０１９４】

経口投与用の固形剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒など）では、対象組成物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの１つ以上の薬学的に許容可能な担体、および／または、（１）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸などの充填剤あるいは増量剤、（２）例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシアなどの結合剤、（３）グリセリンなどの希釈剤、（４）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（５）パラフィンなどの溶液緩染剤、（６）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進物質、（７）例えばアセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、（８）カオリンおよびベントナイト粘土（ｂｅｎｔｏｎｉｔｅ　ｃｌａｙ）などの吸収性物質、（９）滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物などの滑沢剤、ならびに（１０）着色料のうちいずれかと混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、いくつかの実施形態では前記組成物は緩衝剤も含む。いくつかの実施形態では、同様の種類の固形組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤のほか、高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟あるいは硬充填ゼラチンカプ

セル剤中の充填剤としても利用される。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、錠剤は、随意に１つ以上の副成分とともに圧縮または成型することにより作製される。いくつかの実施形態では、圧縮錠剤は、結合剤（例えばゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えばナトリウムデンプングリコラートまたは架橋したカルボキシルメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、または分散剤を使用して調製される。いくつかの実施形態では、成型された錠剤は、適切な機械中で不活性液体希釈剤により湿らせた対象組成物の混合物を成型することにより作製される。いくつかの実施形態では、カプセルは、硬ゼラチンカプセルに錠剤を封入すること（例えばオーバーカプセル化）により調製される。いくつかの実施形態では、錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒などの他の固形剤形は、腸溶コーティングおよび製剤処方の分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルにより、随意にスコア化（ｓｃｏｒｅｄ）あるいは調製される。
【０１９６】
処置の方法
本明細書に記載の医薬組成物は、対象の代謝障害を処置するのに有用である。本明細書に記載の医薬組成物は、対象の糖尿病を処置するのに有用である。
【０１９７】
高発生率の治療不全は、主に高い割合で２型糖尿病患者における長期の高血糖症関連合併症または慢性損傷（糖尿病腎症、網膜症、または神経障害などの微小血管性合併症、および冠動脈性心疾患、脳血管疾患、および末梢血管疾患などの巨大血管性合併症を含む）に寄与する。それゆえ、血糖コントロール、疾患改質特性、および心血管の罹患率と死亡率の低下に対して良好な効果を持ちつつ、同時に安全性プロファイルの改善を呈する方法、薬剤、および医薬組成物の医学的な必要性は満たされていない。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、本開示の処置または方法は、結果として以下のうち１つ以上をもたらす：
ｉ．代謝障害の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
ｉｉ．糖尿病の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
ｉｉｉ．血糖コントロールの改善、および／または空腹時血漿グルコース、食後の血漿グルコース、継続的に測定された血糖、および／または糖化ヘモグロビンＨｂＡ１ｃの低下、
ｉｖ．メタボリック症候群および／または２型真性糖尿病による耐糖能異常、空腹時血糖異常、および／またはインスリン抵抗性の進行の予防、緩徐化、遅延、または逆転、
ｖ．真性糖尿病の血管性および非血管性合併症からなる群から選択される疾病または障害の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
ｖｉ．腎機能障害の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
ｖｉｉ．網膜血管疾患の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
ｖｉｉｉ．体重および／または体脂肪の低下、体重および／または体脂肪増加の予防、もしくは体重および／または体脂肪低下の促進、
ｉｘ．膵臓のβ細胞の劣化の予防または処置、膵臓のβ細胞機能の改善および／または回復、および／または膵臓のインスリン分泌機能を回復、
ｘ．異所性脂肪の異常蓄積に起因する疾患または疾病の予防、緩徐化、遅延、または処置、
ｘｉ．インスリン感度の維持および／または改善、および／または高インスリン血症および／またはインスリン抵抗性の処置もしくは予防、
ｘｉｉ．腎移植術後新規糖尿病（ＮＯＤＡＴ）および／または移植後メタボリック症候群（ＰＴＭＳ）の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
ｘｉｉｉ．微小血管性および巨大血管性の疾患と事象、移植拒絶、感染症、および死亡を含むＮＯＤＡＴおよび／またはＰＴＭＳ関連合併症の予防、遅延、または低下、

ｘｉｖ．高尿酸血症および高尿酸血症関連の疾病の処置、
ｘｖ．腎臓結石の処置または予防、ならびに／あるいは
ｘｖｉ．低ナトリウム血症の処置。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、代謝障害、具体的に２型真性糖尿病の進行が緩徐化、遅延、または処置される。

【０２００】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、患者、具体的に２型真性糖尿病患者の血糖コントロールの改善がもたらされる。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、１つの抗糖尿病薬による単剤療法または２つの抗糖尿病薬による併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な患者の血糖コントロールの改善がもたらされる。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、グルコース低下効果、インスリン値に対する効果、またはそれらの組み合わせがもたらされる。いくつかの実施形態では、前記処置の結果、任意の有害事象または低発生率の有害証拠（ａｄｖｅｒｓｅ　ｅｖｉｄｅｎｃｅ）を生じさせることなくグルコース低下効果、インスリン値に対する効果、またはそれらの組み合わせがもたらされる。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、処置後約０．５時間、約１時間、約１．５時間、約２時間、約２．５時間、約３時間、約３．５時間、約４時間、約４．５時間、約５時間、約５．５時間、約６時間、または約６時間でグルコース低下効果がもたらされる。いくつかの実施形態では、前記グルコース低下効果は、主要評価項目、副次的評価項目、第３評価項目、またはそれらの組み合わせを測定することにより求められる。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、主要評価項目と副次的評価項目は、それぞれ治療薬単回投与後に食前から食後の特定時点における血漿グルコースと血清インスリンの平均絶対変化である。いくつかの実施形態では、主要評価項目と副次的評価項目は、それぞれ治療薬単回投与後に食前から食事の約０．５時間後、約１．５時間後、約２時間後、約２．５時間後、約３時間後、約３．５時間後、約４時間後、約４．５時間後、約５時間後、約５．５時間後、約６時間後、または約６時間超の後における血漿グルコースと血清インスリンの平均絶対変化である。いくつかの実施形態では、主要評価項目と副次的評価項目は、それぞれ治療薬単回投与後に食前から食事の約２時間後における血漿グルコースと血清インスリンの平均絶対変化である。いくつかの実施形態では、主要評価項目と副次的評価項目は、食前の血漿グルコース、血清インスリン、またはそれらの組み合わせと比較される。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、第３評価項目は、投与後血漿グルコース、血清インスリン、またはそれらの組み合わせの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）として求められる。いくつかの実施形態では、第３評価項目は、食後血漿グルコース、血清インスリン、またはそれらの組み合わせの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）として求められる。いくつかの実施形態では、第３評価項目は、投与の約０．５時間後、約１時間後、約１．５時間後、約２時間後、約２．５時間後、約３時間後、約３．５時間後、約４時間後、約４．５時間後、約５時間後、約５．５時間後、約６時間後、約６．５時間後、約７時間後、約７．５時間後、約８時間後、または約８時間超の後の血漿グルコース、血清インスリン、またはそれらの組み合わせの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）として求められる。いくつかの実施形態では、第３評価項目は、食事の約０．５時間後、約１時間後、約１．５時間後、約２時間後、約２．５時間後、約３時間後、約３．５時間後、約４時間後、約４．５時間後、約５時間後、約５．５時間後、約６時間後、約６．５時間後、約７時間後、約７．５時間後、約８時間後、または約８時間超の後の血漿グルコース、血清インスリン、またはそれらの組

み合わせの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）として求められる。いくつかの実施形態では、第３評価項目は、食前の血漿グルコース、血清インスリン、またはそれらの組み合わせと比較される。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば組成物Ａ）を使用する処置は、グルコース低下効果をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば組成物Ａ）を使用する処置は、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上のグルコース低下効果をもたらす。いくつかの実施形態では、前記処置の結果、食後の血漿グルコースは、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上低下する。いくつかの実施形態では、前記処置の結果、食事の約０．５時間、約１時間後、約１．５時間後、約２時間後、約２．５時間後、約３時間後、約３．５時間後、約４時間後、約４．５時間後、約５時間後、約５．５時間後、約６時間後、約６．５時間後、約７時間後、約７．５時間後、約８時間後、または約８時間超の後の血漿グルコースは、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上低下する。いくつかの実施形態では、食事の約０．５～約６時間後、約１～約５時間後、または約２～約４時間後の血漿グルコースは、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上低下する。いくつかの実施形態では、前記処置によるグルコース低下効果は食前と比較される。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば組成物Ａ）を使用する処置は、インスリン値の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば組成物Ａ）を使用する処置は、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上のインスリン値の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、前記処置の結果、食後のインスリン値は、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上増加する。いくつかの実施形態では、前記処置の結果、食事の約０．５時間、約１時間後、約１．５時間後、約２時間後、約２．５時間後、約３時間後、約３．５時間後、約４時間後、約４．５時間後、約５時間後、約５．５時間後、約６時間後、約６．５時間後、約７時間後、約７．５時間後、約８時間後、または約８時間超の後のインスリン値は、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上増加する。いくつかの実施形態では、食事の約０．５～約６時間後、約１～約５時間後、または約２～約４時間後のインスリン値は、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して、少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上増加する。いくつかの実施形態では、前記処置によるインスリン値の増加は食前と比較される。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば組成物Ａ）を使用する処置の結果、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置

と比較して速い速度で、血漿グルコース値、インスリン値、またはそれらの組み合わせが食前の値に戻る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば組成物Ａ）を使用する処置の結果、処置なし、プラセボ処置、または前記組成物の１もしくは２つの有効成分での処置と比較して少なくともまたは約５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％以上速い速度で、血漿グルコース値、インスリン値、またはそれらの組み合わせが食前の値に戻る。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、インスリン抵抗性、および／またはメタボリック症候群から２型真性糖尿病への進行が緩徐化あるいは遅延される。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、真性糖尿病の合併症からなる群から選択される疾病または障害が予防され、その進行が緩徐化され、あるいは処置される。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、患者の体重が低下するか、患者の体重増加が予防される。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、前記方法は、良好な薬学的、薬物動態的、および／または物理化学的な性質をもって、真性糖尿病、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、および／または高血糖症などの代謝障害の効果的な処置をもたらす。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、前記方法は、より長い期間の忍容性と副作用（例えば低血糖、膵臓癌、アナフィラキシーを含む過敏性反応、血管浮腫、発疹、蕁麻疹、皮膚脈管炎、およびスティーヴンス・ジョンソン症候群を含む剥離性皮膚疾病、肝臓酵素上昇、致死的および非致死的な出血性壊死性膵臓炎を含む急性膵炎、（時折透析を必要とする）急性腎不全を含む腎機能悪化、重度で障害となる関節痛、便秘、嘔吐、頭痛、筋痛、四肢の疼痛、背痛、そう痒、および／または類天疱瘡、関節痛、乳酸アシドーシス、ビタミンＢ１２欠乏、葉酸欠乏、鼻咽頭炎、上気道感染症）リスクの低下をもって、真性糖尿病、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、および／または高血糖症などの代謝障害の効果的な処置をもたらす。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病処置は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか１つの完全な最低糖尿病治療用量で得られる処置よりも高く改善される。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病処置は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の完全な最低糖尿病治療用量で得られる処置よりも高く改善される。いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病処置は、医薬組成物中のビグアニドの完全な最低糖尿病治療用量で得られる処置よりも高く改善される。いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病処置は、医薬組成物中のスルホニル尿素の完全な最低糖尿病治療用量で得られる処置よりも高く改善される。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、処置の結果、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか１つの完全な最低糖尿病治療用量での処置と比較したとき、忍容性は長くなり、副作用リスクは低下する。いくつかの実施形態では、処置の結果、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の完全な最低糖尿病治療用量での処置と比較したとき、忍容性は長くなり、副作用リスクは低下する。いくつかの実施形態では、処置の結果、医薬組成物中のビグアニドの完全な最低糖尿病治療用量での処置と比較したとき、忍容性は長くなり、副作用リスクは低下する。いくつかの実施形態では、処置の結果、医薬組成物中のスルホニル尿素の完全な最低糖尿病治療用量での処置と比較したとき、忍

容性は長くなり、副作用リスクは低下する。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病および／または関連疾病の改善は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか２つの組み合わせで得られる改善以上である。いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病および／または関連疾病の改善は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか２つの組み合わせで得られる改善以上であり、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は前記最低糖尿病治療用量の約２５％である。いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病および／または関連疾病の改善は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか２つの組み合わせで得られる改善以上であり、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は前記最低糖尿病治療用量の約３３％である。いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病および／または関連疾病の改善は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか２つの組み合わせで得られる改善以上であり、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は前記最低糖尿病治療用量の約５０％である。いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病および／または関連疾病の改善は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか２つの組み合わせで得られる改善以上であり、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は前記最低糖尿病治療用量の約７０％である。いくつかの実施形態では、処置の結果、糖尿病および／または関連疾病の改善は、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか２つの組み合わせで得られる改善以上であり、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤およびビグアニドの用量は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤およびビグアニドそれぞれの最低糖尿病治療用量の約７０％であり、スルホニル尿素の用量は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量の約５０％である。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、前記処置の結果、医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素のうちいずれか２つの組合せによる処置と比較して、忍容性は長くなり、副作用リスクは低下し、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素それぞれの用量は最低糖尿病治療用量の約５０％である。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、前記処置は、糖尿病の初期処置または第１選択処置である。いくつかの実施形態では、前記対象の血糖値は、処置前に非常に軽度に上昇している。いくつかの実施形態では、前記対象は、処置前に糖尿病の治療歴がない。いくつかの実施形態では、前記対象の血糖値は処置前に非常に軽度に上昇し、前記対象は処置前に糖尿病の治療歴がない。いくつかの実施形態では、前記対象は、ＬＤＴＤ以上の用量のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素のうち１または２つによる処置後に血糖値が上昇し続けている。

【０２２０】

本開示は、本明細書に開示される医薬組成物中のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の使用が、いくつかの実施形態では、血糖値の相当な低下、血糖値が軽度に上昇した対象における血糖値の相当な低下、忍容性の長期化、および副作用リスクの低下を含むがこれらに限定されない、有益な治療効果をもたらすことを認識する。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素を含む本明細書に記載される低用量の三重複合製剤は、単独投与される個別の薬物のＬＤＴＤよりも大きく血糖値を低下させることも認められる。例えばいくつかの実施形態では、７０％ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、５０％ビグアニド、および７０％スルホニル尿素を含む三重複合製剤は、単独投与されるＤＰＰ　ＩＶ阻害剤のＬＤＴＤ、ビグアニドのＬＤＴＤ、またはスルホニル尿素のＬＤＴＤよりも大きくまたは実質的に大きく、血糖値を低下させる。

別の例として、いくつかの実施形態では、５０％ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、５０％ビグアニド、および５０％スルホニル尿素を含む三重複合製剤は、単独投与されるＤＰＰ　ＩＶ阻害剤のＬＤＴＤ、ビグアニドのＬＤＴＤ、またはスルホニル尿素のＬＤＴＤよりも大きくまたは実質的に大きく、血糖値を低下させる。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素を含む本明細書に記載される低用量の三重複合製剤は、単独投与される個別の薬物のＬＤＴＤより２倍大きく、血糖値を低下させることも認められる。例えばいくつかの実施形態では、７０％ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、５０％ビグアニド、および７０％スルホニル尿素を含む三重複合製剤は、単独投与されるＤＰＰ　ＩＶ阻害剤のＬＤＴＤ、ビグアニドのＬＤＴＤ、またはスルホニル尿素のＬＤＴＤよりも２倍大きくまたは実質的に２倍大きく、血糖値を低下させる。別の例として、いくつかの実施形態では、５０％ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、５０％ビグアニド、および５０％スルホニル尿素を含む三重複合製剤は、単独投与される個々の薬物のＬＤＴＤよりも２倍大きくまたは実質的に２倍大きく、血糖値を低下させる。本開示はさらに、以下の非限定的な例により理解されることになる。

【０２２３】

番号付き実施形態

実施形態１は医薬組成物を含み、該医薬組成物は、（ａ）低用量で治療上有効量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）低用量で治療上有効量のビグアニドと、（ｃ）低用量で治療上有効量のスルホニル尿素と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約７５％にある。実施形態２は実施形態１の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はグリプチンである。実施形態３は実施形態１または２に記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、デュトグリプチン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である。実施形態４は実施形態１～３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチンまたはその薬学的に許容可能な塩である。実施形態５は実施形態１～４のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、シタグリプチンリン酸塩である。実施形態６は実施形態１～５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドは、メトホルミンあるいはその薬学的に許容可能な塩または水和物である。実施形態７は実施形態１～６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩である。実施形態８は実施形態１～７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記メトホルミンは即時放出用に製剤化される。実施形態９は実施形態１～８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記メトホルミンは遅延放出用に製剤化される。実施形態１０は実施形態１～９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリシルクアミド（トルヘキサミド）、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、グリベンクラミド（グリブライド）、グリボルヌリド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、グリメピリド、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩または水和物である。実施形態１１は実施形態１～１０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素はグリメピリドである。実施形態１２は実施形態１～１１のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約７０％である。実施形態１３は実施形態１～１２のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４０％～約６０％である。実施形態１４は実施形態１～１３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～約５５％である。実施形態１５

は実施形態１～１４のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。実施形態１６は実施形態１～１５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである。実施形態１７は実施形態１～１６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。実施形態１８は実施形態１～１７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇである。実施形態１９は実施形態１～１８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％である。実施形態２０は実施形態１～１９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約３５０ｍｇである。実施形態２１は実施形態１～２０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。実施形態２２は実施形態１～２１のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩であり、メトホルミン塩酸塩の用量は約２５０ｍｇである。実施形態２３は実施形態１～２２のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約５０％である。実施形態２４は実施形態１～２３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。実施形態２５は実施形態１～２４のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。実施形態２６は実施形態１～２５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約５．０ｍｇ～約１８．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約３７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．７５ｍｇである。実施形態２７は実施形態１～２６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３２５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６５ｍｇである。実施形態２８は実施形態１～２７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約１０ｍｇ～約１５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２００ｍｇ～約３００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４ｍｇ～約０．６ｍｇである。実施形態２９は実施形態１～２８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約１１．２５ｍｇ～約１３．７５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２２５ｍｇ～約２７５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇである。実施形態３０は実施形態１～２９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約１２．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約２５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。実施形態３１は実施形態１～３０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約４０％である。実施形態３２は実施形態１～３１のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３０％～約３５％である。実施形態３３は実施形態１～３２のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約３３％である。実施形態３４は実施形態１～３３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．３３ｍｇである。実施形態３５は実施形態１～３４のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。実施形態３６は実施形態１～３５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約７．５ｍｇ～約１０ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１５０ｍｇ～約２００ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３ｍｇ～

約０．４ｍｇである。実施形態３７は実施形態１～３６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約８．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１６５ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．３３ｍｇである。実施形態３８は実施形態１～３７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２０％～約３０％である。実施形態３９は実施形態１～３８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２２％～約２８％である。実施形態４０は実施形態１～３９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約２５％である。実施形態４１は実施形態１～４０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、スルホニル尿素の用量は約０．２５ｍｇである。実施形態４２は実施形態１～４１のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。実施形態４３は実施形態１～４２のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約５ｍｇ～約７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１００ｍｇ～約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２ｍｇ～約０．３ｍｇである。実施形態４４は実施形態１～４３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約６．２５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約１５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．２５ｍｇである。実施形態４５は実施形態１～４４のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。実施形態４６は実施形態１～４５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は経口投与に適している。実施形態４７は実施形態１～４６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。実施形態４８は実施形態１～４７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。実施形態４９は実施形態１～４８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態５０は実施形態１～４９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態５１は実施形態１～５０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態５２は医薬組成物を含み、該医薬組成物は、（ａ）低用量で治療上有効量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ　ＩＶ）阻害剤と、（ｂ）低用量で治療上有効量のビグアニドと、（ｃ）低用量で治療上有効量のスルホニル尿素と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、（ａ）および（ｂ）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約６５％～７５％にあり、（ｃ）は最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約４５％～５５％にある。実施形態５３は実施形態１～５２のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１６．２５～約１８．７５ｍｇである。実施形態５４は実施形態１～５３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３２５～約３７５ｍｇである。実施形態５５は実施形態１～２３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．４５～約０．５５ｍｇである。実施形態５６は実施形態１～５５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤は、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある。実施形態５７は実施形態１～５６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量（ＬＤＴＤ）の約７０％にある。実施形態５８は実施形態１～５７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素は、スルホニル尿素の最低糖尿病治療用量（ＬＤＴ

Ｄ）の約５０％にある。実施形態５９は実施形態１～５８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記スルホニル尿素はグリメピリドである。実施形態６０は実施形態１～５９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここでシタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。実施形態６１は実施形態１～６０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤はシタグリプチンであり、シタグリプチンの用量は約１７．５ｍｇである。実施形態６２は実施形態１～６１のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記ビグアニドはメトホルミンであり、メトホルミンの用量は約３５０ｍｇである。実施形態６３は実施形態１～６２のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記スルホニル尿素はグリメピリドであり、グリメピリドの用量は約０．５ｍｇである。実施形態６４は実施形態１～６３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は経口投与に適している。実施形態６５は実施形態１～６４のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。実施形態６６は実施形態１～６５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記メトホルミンは即時放出用に製剤化される。実施形態６７は実施形態１～６６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記メトホルミンは遅延放出用に製剤化される。実施形態６８は実施形態１～６７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。実施形態６９は実施形態１～６８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。実施形態７０は実施形態１～６９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態７１は実施形態１～７０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態７２は実施形態１～７１のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態７３は医薬組成物を含み、該医薬組成物は、（ａ）シタグリプチン約１７．５ｍｇと、（ｂ）メトホルミン約３５０ｍｇと、（ｃ）グリメピリド約０．５ｍｇと、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤との組み合わせを含む。実施形態７４は実施形態１～７３のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記組み合わせは相乗的である。実施形態７５は実施形態１～７４のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある。実施形態７６は実施形態１～７５のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は経口投与に適している。実施形態７７は実施形態１～７６のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記メトホルミンは即時放出用に製剤化される。実施形態７８は実施形態１～７７のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記メトホルミンは遅延放出用に製剤化される。実施形態７９は実施形態１～７８のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。実施形態８０は実施形態１～７９のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。実施形態８１は実施形態１～８０のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、シタグリプチン約１００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態８２は実施形態１～８１のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、メトホルミン約８５０ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態８３は実施形態１～８２のいずれかに記載の医薬組成物を含み、ここで前記医薬組成物は、メトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態８４は、極めて低用量で相乗的な抗糖尿病複合薬を含み、該抗糖尿病複合薬は、（ａ）約１６．２５ｍｇ～約

１８．７５ｍｇのシタグリプチンあるいはその塩または水和物と、（ｂ）約３２５ｍｇ～約３７５ｍｇのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、（ｃ）約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇのグリメピリドあるいはその塩または水和物と、（ｄ）少なくとも１つの賦形剤とからなる。実施形態８５は実施形態１～８４のいずれかに記載の抗糖尿病複合薬を含み、ここで前記抗糖尿病複合薬は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。実施形態８６は実施形態１～８５のいずれかに記載の抗糖尿病複合薬を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。実施形態８６は実施形態１～８５のいずれかに記載の抗糖尿病複合薬を含み、ここで前記抗糖尿病複合薬は、シタグリプチン約１００ｍｇ、メトホルミン約８５０ｍｇ、またはメトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。実施形態８８は、本明細書に記載されるような医薬組成物を投与する工程を含む、対象の糖尿病を処置する方法を含む。実施形態８９は実施形態１～８８のいずれかに記載の方法を含み、前記対象は、ＬＤＴＤ以上の用量のＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素のうち１または２つによる処置後に血糖値が上昇し続けている。実施形態９０は実施形態１～８９のいずれかに記載の方法を含み、ここで前記医薬組成物の投与は、糖尿病の初期処置または第１選択処置である。実施形態９１は、代謝障害を改善、その進行を緩徐化、または遅延する方法を含み、ここで前記代謝障害は、真性糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、高血糖症、食後高血糖症、重量超過、肥満症、メタボリック症候群、腎機能障害、妊娠性糖尿病、腎移植術後新規糖尿病（ＮＯＤＡＴ）およびこれに関連する合併症、または肝移植後代謝症候群（ＰＴＭＳ）およびこれに関連する合併症の改善を含み、前記方法は、本明細書に記載されるような医薬組成物を対象に投与する工程を含む。実施形態９２は、対象の糖尿病を処置する方法を含み、該方法は極めて低用量で相乗的な抗糖尿病複合薬を投与する工程を含み、前記抗糖尿病複合薬は、（ａ）約１６．２５ｍｇ～約１８．７５ｍｇのシタグリプチンあるいはその塩または水和物と、（ｂ）約３２５ｍｇ～約３７５ｍｇのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、（ｃ）約０．４５ｍｇ～約０．５５ｍｇのグリメピリドあるいはその塩または水和物と、（ｄ）少なくとも１つの賦形剤とからなる。実施形態９３は実施形態１～９２のいずれかに記載の方法を含み、ここで前記抗糖尿病複合薬は、任意の追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない。実施形態９４は実施形態１～９３のいずれかに記載の方法を含み、ここで（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）の組み合わせは相乗効果をもたらす。実施形態９５は実施形態１～９４のいずれかに記載の組み合わせを含み、ここで前記抗糖尿病複合薬は、シタグリプチン約１００ｍｇ、メトホルミン約８５０ｍｇ、またはメトホルミン約１７００ｍｇから得た食後グルコースの最大低下と比較して大きな食後２時間のグルコース低下をもたらす。

【実施例】

【０２２４】

以下の実施例は、請求された実施形態の作製および使用の方法の完全な開示ならびに説明を当業者に行うために提供するものであり、本明細書に開示される内容の範囲を制限するようには意図されていない。当業者に明白な改変は、以下の請求項の範囲内に含まれるように意図される。

【実施例１】

【０２２５】

真性糖尿病患者を対象とするＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素の組み合わせに関する試験

【０２２６】

本試験の目的は、真性糖尿病患者を対象にシタグリプチン、メトホルミンまたは塩酸メトホルミン、およびグリメピリドの安全性と有効性を評価することである。

【０２２７】

患者組入れ基準

【０２２８】

選択基準：２型真性糖尿病の患者。薬物治療を受けていない、または単回経口薬剤を服用していない患者。薬物を投与されていない場合、空腹時血糖（ＦＢＧ）が８ｍｍｏｌ／ｌ以上、糖化ヘモグロビン（ＨｂＡ１ｃ）が７．０ｍｍｏｌ／ｌ以上の患者。薬物を単回投与した場合、ＦＢＧが７．５ｍｍｏｌ／ｌ以上、ＨｂＡ１ｃが６．５ｍｍｏｌ／ｌ以上の患者。

【０２２９】

除外基準：ＦＢＧが１０ｍｍｏｌ未満、またはＨｂＡ１ｃが８．５ｍｍｏｌ未満の患者。糸球体濾過率（ＧＦＲ）が４５ｍＬ／分未満の患者。微小血管疾患または神経障害の病歴のある患者。ＤＰＰ－ＩＶ阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素での処置が禁止されている患者。

【０２３０】

治験薬投与：

【０２３１】

治験薬投与Ａ：シタグリプチン５～７．５ｍｇ（ＬＤＴＤの２０％～３０％）、グリメピリド０．２～０．３ｍｇ（ＬＤＴＤの２０％～３０％）、およびメトホルミン１００～１５０ｍｇ（ＬＤＴＤの２０％～３０％）の固定用量の組み合わせ、またはマッチングプラセボを１日１回朝に服用。

【０２３２】

治験薬投与Ｂ：シタグリプチン７．５～１０ｍｇ（ＬＤＴＤの３０％～４０％）、グリメピリド０．３～０．４ｍｇ（ＬＤＴＤの３０％～４０％）、およびメトホルミン１５０～２００ｍｇ（ＬＤＴＤの３０％～４０％）の固定用量の組み合わせ、またはマッチングプラセボを１日１回朝に服用。

【０２３３】

治験薬投与Ｃ：シタグリプチン１１．２５～１２．５ｍｇ（ＬＤＴＤの４５％～５５％）、グリメピリド０．４５～０．５５ｍｇ（ＬＤＴＤの４５％～５５％）、およびメトホルミン２２５～２７５ｍｇ（ＬＤＴＤの４５％～５５％）の固定用量の組み合わせ、またはマッチングプラセボを１日１回朝に服用。

【０２３４】

治験薬投与Ｄ：シタグリプチン１５～１８．７５ｍｇ（ＬＤＴＤの６０％～７５％）、グリメピリド０．６０～０．７５ｍｇ（ＬＤＴＤの６０％～７５％）、およびメトホルミン３００～３７５ｍｇ（ＬＤＴＤの６０％～７５％）の固定用量の組み合わせ、またはマッチングプラセボを１日１回朝に服用。

【０２３５】

治験薬投与Ｅ：

【０２３６】

【表６】

表5. 極めて低用量のグルコース低下薬複合物の処置群と用量

群	試験物質		ヒト投与量 (mg)	動物投与量 (mg/kg)	動物濃度 (mg/mL)	動物体積 (mL/kg)
1	溶媒	メトホルミン	0	0	0	10
2	組成物A	グリメピリド	0.5	0.044	0.0044	10
		シタグリプチン	17.5	1.545	0.1545	
		メトホルミン	350	30.833	3.0833	
3	1K-MET	メトホルミン	1000	88.095	8.8095	10

- １日１回朝に服用

【０２３７】
治療期間：６週間
【０２３８】
試験アウトカム
【０２３９】
主要アウトカム：ＦＢＧ
【０２４０】
副次的アウトカム：持続的血糖（ＣＢＧ）値。忍容性と安全性（Ｔ＆Ｓ）。特に、症状または持続的血糖値から診断された低血糖症状。アドヒアランス。錠剤服用率（ＡＤＨ）。
【０２４１】
統計的考察
【０２４２】
各被験薬とプラセボとの比較の主要アウトカムに関する仮定。初期ＦＢＧ値：平均＝８ｍｍｏｌ／ｌ。ＳＤ＝２。追跡終了時の被験薬群とプラセボ群との差：１．２ｍｍｏｌ／ｌ。ベータ＝０．０５。アルファ＝０．８５。必要な試料の大きさ＝１００。
【実施例２】
【０２４３】
真性糖尿病患者を対象とするＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ビグアニド、およびスルホニル尿素の組み合わせに関する試験
【０２４４】
本試験の目的は、真性糖尿病患者を対象にシタグリプチン、メトホルミンまたは塩酸メトホルミン、およびグリメピリドの安全性と有効性を評価することである。
【０２４５】
患者組入れ基準
【０２４６】
選択基準：２型真性糖尿病の患者。薬物治療を受けていない、または単回経口薬剤を服用

していない患者。薬物を投与されていない場合、空腹時血糖（ＦＢＧ）が８ｍｍｏｌ／ｌ以上、糖化ヘモグロビン（ＨｂＡ１ｃ）が７．０ｍｍｏｌ／ｌ以上の患者。薬物を単回投与した場合、ＦＢＧが７．５ｍｍｏｌ／ｌ以上、ＨｂＡ１ｃが６．５ｍｍｏｌ／ｌ以上の患者。

【０２４７】

除外基準：ＦＢＧが１０ｍｍｏｌ未満、またはＨｂＡ１ｃが８．５ｍｍｏｌ未満の患者。糸球体濾過率（ＧＦＲ）が４５ｍＬ／分未満の患者。微小血管疾患または神経障害の病歴のある患者。ＤＰＰ－４阻害剤、ビグアニド、またはスルホニル尿素での処置が禁止されている患者。

【０２４８】

治験薬投与：シタグリプチン１７．５ｍｇ（ＬＤＴＤの７０％）、グリメピリド０．５ｍｇ（ＬＤＴＤの５０％）およびメトホルミン３５０ｍｇ（ＬＤＴＤの７０％）の固定用量の組み合わせ、またはマッチングプラセボを１日１回朝に服用。

【０２４９】

治療期間：６週間

【０２５０】

試験アウトカム

【０２５１】

主要アウトカム：ＦＢＧ

【０２５２】

副次的アウトカム：持続的血糖（ＣＢＧ）値。忍容性と安全性（Ｔ＆Ｓ）。特に、症状または持続的血糖値から診断された低血糖症状。アドヒアランス。錠剤服用率（ＡＤＨ）。

【０２５３】

統計的考察

【０２５４】

主要試験アウトカムに関する仮定：初期ＦＢＧ値：平均＝８ｍｍｏｌ／ｌ。ＳＤ＝２。追跡終了時の被験薬群とプラセボ群との差：１．２ｍｍｏｌ／ｌ。ベータ＝０．０５。アルファ＝０．８５。必要な試料の大きさ＝１００。

【実施例３】

【０２５５】

２型糖尿病患者におけるグルコースおよびインスリンのプロファイルの解析

【０２５６】

本試験の目的は、真性糖尿病患者における組成物Ａの薬力学（グルコース低下効果）および忍容性を評価することであった。

【０２５７】

本試験では、治療を受けていない、治療歴がある、または現時点でインスリンおよびグルカゴン様ペプチド－１を除く１つのグルコース低下治療薬分類のみで治療を受けている２型糖尿病の成人患者３０名（女性２３名、男性７名）を、３治療３投与順序３期クロスオーバー試験においてプラセボ投与群、またはメトホルミン３５０ｍｇ、シタグリプチン１７．５ｍｇ、およびグリメピリド０．５ｍｇを含む組成物Ａ投与群のいずれかに無作為割付けし、図１に示すように治療間に１週間のウォッシュアウト期間を設けた。主要評価項目と副次的評価項目は、それぞれ治験薬単回投与後に食前から食事の２時間（ｈ）後における血漿グルコースと血清インスリンの平均絶対変化である。第３評価項目は、食後１２０分および２１０分での血漿グルコースおよび血清インスリンの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）、および投与後１２０分および２４０分での血漿グルコースおよび血清インスリンの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）であった。アドホック解析を行い、治験薬単回投与後１、１．５、２、２．５、３、３．５、および４時間の時点で食前からの血漿グルコースおよび血清インスリンの平均絶対変化における試験群間の差を求めた。

【０２５８】

参加する患者は、スクリーニング訪問の２４時間前、試験訪問前７日間、および試験終了

（ｔｈｅ　ｓｔｕｄｙ　ｅｘｉｔ）まで、あらゆるグルコース低下治療薬を控える。試験訪問中、血液試料を、無作為化治験薬単回投与前および投与後０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、および４時間の時点で参加者から採取した。参加者は採血の０．５時間後に標準食（５５０ｋｃａｌ。５５％炭水化物、１５％タンパク質、および３０％脂肪から構成）を摂取した。血漿グルコースおよび血清インスリンの測定は、検証済み方法により全試料を対象に行った。血漿グルコースを測定した。

【０２５９】

方法

【０２６０】

統計解析

【０２６１】

各処置群のデータをプールした。ＳＰＳＳバージョン１７．０を用いて一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）を行い、主要評価項目（食前から食後２時間での血漿グルコースの平均絶対変化）および副次的評価項目（食前から食後２時間での血清インスリンの平均絶対変化）における処置間の差を調べた。チューキー検定を使用して複数の事後対比較を行った。食後のグルコースおよびインスリンのＡＵＣ１２０ｍｉｎとＡＵＣ２１０ｍｉｎ、ならびに投与後のグルコースおよびインスリンのＡＵＣ１２０ｍｉｎとＡＵＣ２４０ｍｉｎを、標準台形法を用いて算出した。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン８．２を使用して、治験薬投与群の対を比較し、順序と時期効果を評価した。Ｒ　Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ　Ｐｒｏｇｒａｍｍｉｎｇバージョン３．６．１を用いてアドホック解析を行い、治験薬単回投与後１、１．５、２、２．５、３、３．５、および４時間の時点で、食前濃度（０．５時間の採取時点）からの血漿グルコースおよび血清インスリンの平均絶対変化における試験群間の差を求めた。０．０５未満のＰ値は統計的に有意とみなした。

【０２６２】

結果

【０２６３】

ベースライン特性を表６に要約する。２型糖尿病患者３０名を本試験で募集した。参加患者のベースラインの血漿糖化ヘモグロビン（ＨＢＡ１ｃ）および空腹時血糖の範囲は、それぞれ６．１％以上～１１．９％以下および１１９超～２６０ｍｇ／ｄＬであった（表６）。

【０２６４】

【表７－１】

表 6. スクリーニング時点での試験集団の人口統計と特徴

被験者 ID	性別 (M / F)	年齢 (y)	体重 (kg)	身長 (cm)	BMI (kg/m^2)	2 型糖尿病の期間 (y)	HBA_{1c} (%)	FPG (mg/dL)	eGFR (mL/min /1.73 m^2)
S-01	F	59	64	148	29.2	3	10.7	180	137
S-02	M	47	76	161	29.3	6	7.5	199	145
S-03	F	44	75	147	34.7	4	11.9	206	196
S-04	F	48	115	148	52.5	19	8.4	169	125
S-05	F	53	59	148	26.9	2	11.6	198	151
S-06	F	52	45	142	22.3	1	8.1	129	72
S-07	M	56	51	158	20.4	3	9.3	188	157
S-08	M	62	76	161	29.3	2	7	139	92
S-09	F	45	50	135	27.4	2	8.4	190	142
S-10	M	43	74	170	25.6	3	6.5	157	73
S-11	F	35	66	160	25.8	1	8.5	221	156
S-12	F	59	52	154	21.9	1	7.1	159	107
S-13	F	46	54	156	22.2	2	10.3	219	148
S-14	F	48	60	149.5	26.9	2	11	190	48
S-15	F	46	64	152	27.7	10	7.9	149	132
S-16	F	53	60	157	24.3	3	10.9	235	183
S-17	F	50	71	156	29.2	9	10.5	240	165
S-18	F	54	51	141	25.7	6	7.9	157	120
S-19	F	55	54	152	23.4	1	11.2	223	97
S-20	M	46	105	167	37.7	5	6.1	120	108
S-21	F	43	58	150.5	25.6	3	9.1	160	180
S-22	M	45	65	170	22.5	2	8.2	240	60

【０２６５】

【表７－２】

S-23	F	43	104	161	40.1	3	10.3	234	112
S-24	F	42	82	161	31.6	6	9.1	180	94
S-25	F	41	103	155	42.9	1	6.6	119	129
S-26	F	45	77	152	33.3	1	8.3	141	59
S-27	F	51	55	149	24.8	1	10.1	260	132
S-28	F	39	70	156	28.8	6	11.5	219	106
S-29	M	54	66	165.5	24.1	3	8.2	199	79
S-30	F	58	87	150.5	38.4	10	8.5	216	83
要約	23 F (77%) 7 M (23%)	48.7 ± 6.6	69.6 ± 18.1	154.4 ± 8.3	29.2 ± 7.2	4.0 ± 3.9	9.0 ± 1.7	188.1 ± 39.5	119.0 ± 39.6
a. 要約は数字（割合）または平均 ± SD として提示。 BMI= 体重指数、eGFR= 推計糸球体濾過率、FPG= 空腹時血漿グルコース、HBA_{1c}= 糖化ヘモグロビン。									

【０２６６】

効果の観点から、主要評価項目（ｐ＜０．０５、表７）、副次的評価項目（ｐ＜０．０５、表８）、および第３評価項目（ｐ＜０．０５、表９）では処置間に全体的な統計的有意差が存在していた。

【０２６７】

【表８】

表 7. 2 型糖尿病患者（n=30）を対象とする試験治療薬の単回投与による食前から食後 2 時間の血漿グルコース（2 h PPG）に対する効果。

比較	処置	推計 (95% CI)	p-値
食前血漿グルコース (95% CI)	プラセボ	221.6 (192.8, 250.4)	
	組成物 A	234.0 (202.7, 265.3)	
2 h PPG (95% CI)	プラセボ	260.13 (228.4, 291.9)	
	組成物 A	230.7 (195.3, 266.0)	
対比較 (チューキー検定)	組成物 A vs プラセボ	-41.9 (-58.1,- 25.6)	$7.4 \times 10^{8*}$

*統計学的に有意.

【０２６８】
【表９】

表 8. 2 型糖尿病患者（n=30）を対象とする試験治療薬の単回投与による食前から食後 2 時間の血清インスリンに対する効果。

比較	処置	推計 (95% CI)	P-値
食前血清インスリン (95% CI)	プラセボ	12.3 (9.8, 14.7)	
	組成物 A	14.8 (10.4, 19.2)	
食後 2 時間の血清インスリン (95% CI)	プラセボ	28.7 (22.9, 34.6)	
	組成物 A	47.7 (36.8, 58.5)	
対比較 (チューキー検定)	組成物 A vs プラセボ	16.4 (-26.8, - 6.0)	0.0009*

*統計学的に有意

【０２６９】

【表１０】

表 9. 2 型糖尿病患者（n=30）を対象とする試験治療薬の単回投与後の第 3 エンドポイント。

比較	処置	平均 ± SD	P-値
血漿グルコースの濃度-時間曲線下面積 (mg.h/dL)			
$AUC_{0\ 120}$ 食後	プラセボ	520.3 ± 159.7	
	組成物 A	499.2 ± 178.9	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.045*
AUC0-210 食後	プラセボ	883.5 ± 281.3	
	組成物 A	796.7 ± 310.3	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.0005*
$AUC_{0\ 120}$ 投与後	プラセボ	500.2 ± 157.8	
	組成物 A	499.0 ± 174.5	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.7
$AUC_{0\ 240}$ 投与後	プラセボ	996.8 ± 320.4	
	組成物 A	917.1 ± 351.7	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.003*
血清インスリンの濃度-時間曲線下面積（AUC）(μIU.h/L)			
$AUC_{0\ 120}$ 食後	プラセボ	51.6 ± 24.8	
	組成物 A	71.3 ± 46.7	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.0001*
$AUC_{0\ 210}$ 食後	プラセボ	87.4 ± 41.0	
	組成物 A	132.1 ± 75.6	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.000001*
$AUC_{0\ 120}$ 投与後	プラセボ	43.3 ± 20.8	
	組成物 A	55.7 ± 38.3	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.004*
$AUC_{0\ 240}$ 投与後	プラセボ	93.9 ± 44.0	
	組成物 A	139.5 ± 80.4	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.000002*

*統計学的に有意な p-値 < 0.05

【０２７０】
安全性と忍容性の観点において、有害事象は、２型糖尿病患者（ｎ＝３０）を対象とするプラセボまたは組成物Ａの単回投与に関連していなかった。
【０２７１】
血漿グルコースに対する効果
【０２７２】
血漿グルコースの時間経過：組成物ＡおよびプラセボのＳＤ投与後の血漿グルコースの時間経過を図２に示す。プラセボ群では、血漿グルコースは標準食後、予測されるように食前濃度を超える平均５８ｍｇ／ｄＬ増加し、１．５時間の時点（食後１時間）でピークに

到達した。その後血漿グルコースは徐々に低下し、投与後４時間の時点でほぼ食前濃度に戻った。組成物Ａ群の血漿グルコースは、食前濃度を超える平均３２．１ｍｇ／ｄＬ（１．５時間の採取時点で到達）増加し、その後は最終採取時点（４時間）まで着実に低下した。プラセボ群とは対照的に、組成物Ａ群の血漿グルコースは、２．５～４時間の採取時点にわたり食前濃度より低いままであった。

【０２７３】

主要評価項目：主要評価項目は、食前から食後２時間での血漿グルコース（２ｈ　ＰＰＧ）の平均絶対変化であった。組成物Ａは、プラセボと比較するとこの時点で血漿中グルコース濃度を大幅に低下させた（表７と図２）。食前からの２ｈ　ＰＰＧの平均絶対変化における組成物Ａ群とプラセボ群との差は、－４１．９ｍｇ／ｄＬ（ｐ＝７．４×１０－８、表７）であった

【０２７４】

アドホック解析：組成物Ａは、プラセボと比較すると、１．５～４時間のサンプリングウィンドウ全体にわたり血漿グルコースの大幅な低下を達成した（表１０）。食前から投与後１．５～４時間での血漿グルコースの平均絶対変化における差は、組成物Ａ群とプラセボ群との間で統計的に有意であった（表１０）。この時間間隔（投与後１．５～４時間）にわたり、食前からの血漿グルコースの平均絶対変化における組成物Ａ群とプラセボ群との差の範囲は、－２５．９～－６４．３ｍｇ／ｄＬであった（表１０）。組成物Ａのグルコース低下効果は、４時間の時点でピークに到達した（表１０）。

【０２７５】

【表１１】

表 10. 2 型糖尿病患者（n=30）を対象とする試験治療薬の単回投与による食前からの血漿グルコースの絶対変化に対する効果。

血漿グルコース (mg/dL)		
投与後の採取時点	全体の p-値	組成物 A vs プラセボ
1 h	1.0 x 10^{5*}	-10.5 (-21.7, 0.7; 0.07)
1.5 h	2.1 x 10^{12*}	-25.9 (-39.2, -12.7; 0.00003*)
2 h	1.1 x 10^{12*}	-34.5 (-49.9, -19.0; 0.000002*)
2.5 h	1.2 x 10^{13*}	-41.9 (-58.1, -25.6; 0.0000001*)
3 h	1.1 x 10^{13*}	-53.9 (-71.7, -36.0; 0.0000000*)
3.5 h	9.1 x 10^{14*}	-61.5 (-80.1 -42.8; 0.0000000*)
4 h	1.4 x 10^{12*}	-64.3 (-84.2 -44.4; 0.0000000*)

*統計学的に有意

【０２７６】

血清インスリンに対する効果

【０２７７】

血清インスリンの時間経過：図３に見られるように組成物Ａ群は、プラセボ群よりも高濃度の血清インスリンを達成した。血清インスリンは２．５時間の採取時点でピークに到達し、その後徐々に低下し始めたが、４時間の時点まで食前濃度に戻らなかった（図３）。同様に、プラセボ群の血清インスリンは、４時間の時点まで食前濃度に戻らなかった（図３）。

【０２７８】

副次的評価項目：副次的評価項目は、食前から食後２時間での血清インスリンの平均絶対変化であった。組成物Ａは、プラセボと比較して、この時点で血清インスリンを食前から１６．４μＩＵ／Ｌ大幅に増加させた（ｐ＝０．０００９、表１１と図３）。

【０２７９】

【表１２】

表 11.

血清インスリン (μIU/mL)		
投与後の採取時点	全体の p-値	組成物 A vs プラセボ
1 h	0.2	4.7 (-2.5; 12.0; 0.3)
1.5 h	0.03*	4.7 (-3.8, 13.1; 0.4)
2 h	0.0004*	11.8 (1.8, 21.8; 0.02*)
2.5 h	$1.7x10^{5}$*	16.4 (6.04, 26.8; 0.0009*)
3 h	$2.0x10^{7}$*	17.2 (8.2, 26.1; 0.00005*)
3.5 h	$1.5x10^{6}$*	12.8 (5.8, 19.8; 0.0001*)
4 h	$3.1x10^{6}$*	8.7 (2.7, 14.6; 0.002*)

*統計学的に有意

【０２８０】

アドホック解析：投与後２～４時間での血清インスリンの平均絶対変化における組成物Ａ群とプラセボ群との差は、統計的に有意であった（表１１）。投与後３時間で、組成物Ａ群とプラセボ群との間で１７．２μＩＵ／Ｌの最大差を達成した（表１１）。

【０２８１】

第３評価項目：組成物Ａは、プラセボと比較して、血液サンプリングウィンドウ全体にわたり血漿グルコースの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）の大幅な減少を達成した。表９を参照されたい。組成物Ａは、プラセボと比較して、血液サンプリングウィンドウ全体にわたり血清インスリンの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）の大幅な増加を達成した。表９を参照されたい。

【０２８２】

データから、組成物Ａには顕著なグルコース低下効果があり、２型糖尿病の男性患者と女性患者への単回投与後の有害事象に関連しなかったことを認める。

【実施例４】

【０２８３】

対照薬解析

【０２８４】

公開された試験に基づく単剤療法の単回投与後の血漿グルコースの時間経過を組成物Ａと

比較した。

【０２８５】

表１２は、組成物Ａと比較したときの、単剤療法の単回投与の様々な時点におけるプラセボに対して調整した食前からの血漿グルコースの変化の割合を示す。

【０２８６】

【表１３】

表 12. パーセント変化

	2 時間での PPG	最大値
シタグリプチン 100 mg	-6.3	-20.3[a]
アカルボース 100 mg	-5.3	-24.5[b]
メトホルミン 850 mg	-9.4	2 時間と同じ
メトホルミン 1700 mg	-21.9	2 時間と同じ
組成物 A	-26.4	

a. 最大値を食後 1.5 時間で達成
b. 最大値を食後 1 時間で達成

【０２８７】

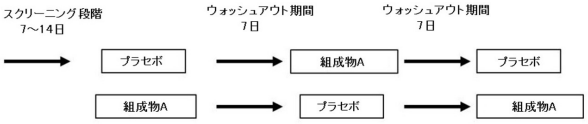
図４に見られるように、平均の食後２時間のグルコース（ＰＰＧ）とプラセボ（１８０分）における差異は、最大１ｍｍｏｌ／Ｌである。ベースライン（空腹時ＰＧ）は、組成物Ａ（シタグリプチン１００ｍｇにおいてドラッグナイーブ（ｄｒｕｇ－ｎａｉｖｅ））よりもはるかに低かった。シタグリプチンとプラセボとの最大差は、最大１．５ｍｍｏｌ／Ｌの投与後～１２０分（食後９０分）である。最大のＰＰＧと血清インスリンは、投与後最大１時間（食後０．５時間）で達成した。

【０２８８】

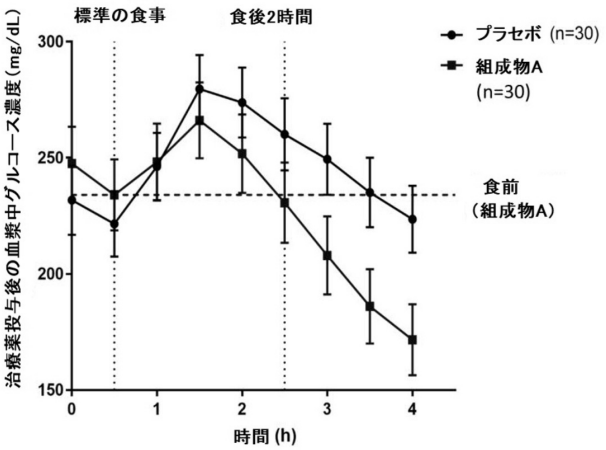
本開示の好ましい実施形態が本明細書に示され記載されてきたが、こうした実施形態はほんの一例として提供されるに過ぎないことは当業者に明白である。多数の変形、変更、および置き換えが、本開示から逸脱することなく当業者により現在想到されるであろう。本明細書に記載される開示の実施形態の様々な代案が、本開示の実施に利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本開示の範囲を規定するものであり、これら特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法および構造はそれにより包含されることが意図されている。

【図面】

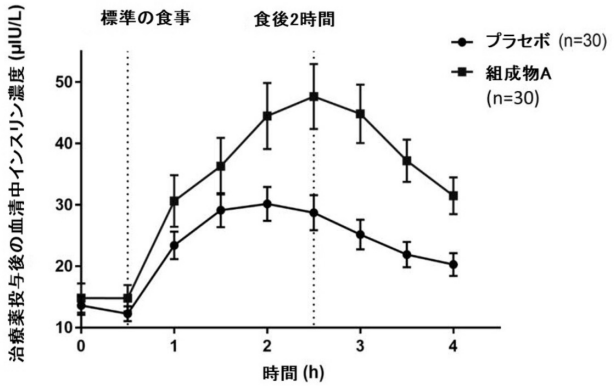
【図１】



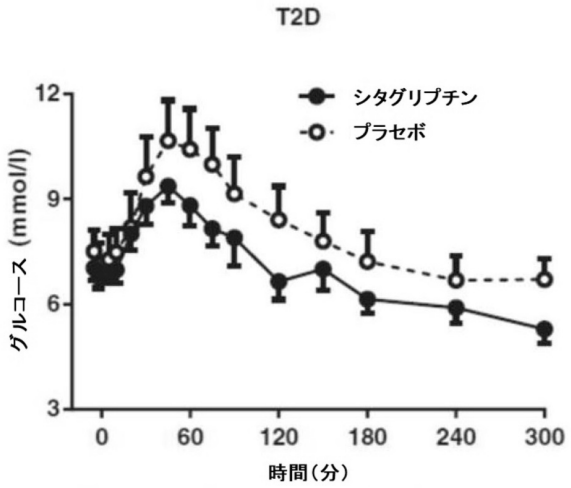
【図２】



【図３】



【図４】



Diabetes Obes Metab. 2018;20:1080–1085.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2020/000141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4985 (2006.01) ***A61K 31/64 (2006.01)*** ***A61K 31/155 (2006.01)*** ***A61P 3/08 (2006.01)*** ***A61P 3/10 (2006.01)*** ***A61P 5/50 (2006.01)***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Epoque, STN; Databases: Epodoc, WPIAP, Medline, TXTE, Registry, CAplus, Biosis, Embase; websites: Google.com, clinicaltrials.gov; Keywords: sitagliptin, MK-0431, gliptin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP IV, metformin, dimethylbiguanide, metiguanide, metformine, glucophage, buformin, phenformin, biguanide, glimepiride, HOE-490, Amaryl, sulfonylurea, acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glycyclamide, tolhexamide, metahexamide, tolazamide, tolbutamide, glibenclamide, glyburide, glibornuride, gliclazide, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glyclopyramide, combination, triple therapy, fixed dose, low dose & like terms; Registry numbers: 486460-32-6, 657-24-9, 93479-97-1; IPC/CPC(s): A61K2300.

Name and Applicant searches conducted on PatentScope, Espacenet, AusPat, PubMed and IP Australia internal databases, and with keywords: combination, sulfonylurea, diabetes.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 June 2020	24 June 2020
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Ross Heisey AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262833185

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/IB2020/000141
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20160151382 A1 (KEVIN RAY PICKERING) 02 June 2016 Abstract; para. 0012, 0021, 0026, 0140, 0142, 0145, 0148, 0168, 0250-0251; Table 2; claims 1,4	1-59, 61-72, 88-91
A	US 20160067217 A1 (ARKAY THERAPEUTICS, LLC) 10 March 2016 Abstract; Examples 3-4	
A	ARAI, K., et al., "Both Glimepiride and High-Dose Metformin Are Important for Sustained Glucose Lowering in Japanese Type 2 Diabetes Patients on Glimepiride–Sitagliptin–Metformin Therapy: Subanalysis of a Single-Center, Open-Label, Randomized Study", Diabetes Technology & Therapeutics (2014) vol. 16(7), pages 442-446 Abstract; Discussion at page 444	
A	CHUNG, HS., et al., "Predictive factors of durability to sitagliptin: Slower reduction of glycated hemoglobin, older age and higher baseline glycated hemoglobin", Journal of Diabetes Investigation (2014) vol. 5, pages 51-59 Abstract; Methods at page 52; Tables 1-4; Group 2	
A	GUPTA, S., et al., "Comparison of the Effect of Glitazones and DPP-IV Inhibitors in Type 2 Diabetics as Add on Therapy on Insulin Sensitivity and Serum hs-CRP Levels", JK Science (2013) vol. 15(2), pages 69-72 Abstract; Group G+M+S at page 70; Fig 1	
A	HERMANSEN, K., et al., "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin", Diabetes, Obesity and Metabolism (2007) vol. 9, pages 733-745 Abstract; Study design at page 735; Tables 1-4; Fig. 2	
A	XU, W., et al., "Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial", Science China Life Sciences (2017) vol. 60(3), pages 225-238 Abstract; Section Triple therapy at page 228; Table 1; Fig. 3	
A	KR 20180002460 A (LG CHEMICAL LTD) 08 January 2018 Abstract; para. 0045-0047; Example 1	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/IB2020/000141

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
US 20160151382 A1	02 June 2016	US 2016151382 A1	02 Jun 2016
		US 2015098931 A1	09 Apr 2015
US 20160067217 A1	10 March 2016	US 2016067217 A1	10 Mar 2016
		US 2016213694 A1	28 Jul 2016
		US 9839644 B2	12 Dec 2017
		US 2018042945 A1	15 Feb 2018
		WO 2016040462 A2	17 Mar 2016
KR 20180002460 A	08 January 2018	KR 20180002460 A	08 Jan 2018

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/155 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/155	
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*3/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ング・ストリート　１　レベル５

Ｆターム（参考）
4C076 AA36 AA38 AA53 AA67 BB01 CC21 FF31 FF33
4C084 AA22 MA02 MA35 MA37 MA52 NA05 ZA701 ZC202 ZC351 ZC751
4C086 AA01 AA02 CB05 GA16 MA03 MA05 MA35 MA37 NA05 ZA70 ZC20 ZC35 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA31 MA05 MA55 MA57 MA72 NA05 ZA70 ZC35 ZC75