

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509145

(P2008-509145A)

(43) 公表日 平成20年3月27日 (2008.3.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 37/26	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-524931 (P2007-524931)	(71) 出願人	504209183
(86) (22) 出願日	平成17年8月3日 (2005.8.3)		エミスフィアー テクノロジーズ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月2日 (2007.2.2)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 105
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/027499		91 タリータウン オールド ソー ミル リヴァー ロード 765
(87) 国際公開番号	W02006/017541	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開日	平成18年2月16日 (2006.2.16)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	60/598,246	(74) 代理人	100084009
(32) 優先日	平成16年8月3日 (2004.8.3)		弁理士 小川 信夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病性経口インスリン-ピグアニドの組み合わせ

(57) 【要約】

糖尿病治療のために患者に経口投与するための、インスリン、血流への治療有効量のインスリン輸送を容易にする送達薬、およびピグアニド（メトホルミンなど）を含む薬学的投薬形態を開示する。いかなる統計的に有意な体重増加、低血糖症、または高インスリン血症のリスクを伴うことなく、且つ血糖濃度またはHbA_{1c}レベルをモニタリングすることなく糖尿病哺乳動物の糖耐性および糖調節を改善する方法、ならびにインスリンの慢性投与に関連する1つまたは複数の病状の発生および／または重症度を減少させる方法、耐糖能障害もしくは初期新生糖尿病を罹患した哺乳動物のβ細胞機能を予防的に節約するか、β細胞の死もしくは機能障害を防止する方法、ならびに耐糖能障害もしくは初期新生糖尿病を罹患した哺乳動物の顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症からの長期防御方法（または発症の遅延方法）も開示する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効用量のインスリンおよびビグアニド血糖降下薬を含む経口投薬形態。

【請求項 2】

前記ビグアニド血糖降下薬がメトホルミンである、請求項 1 に記載の投薬形態。

【請求項 3】

前記ビグアニド血糖降下薬が塩酸メトホルミンである、請求項 1 に記載の投薬形態。

【請求項 4】

前記ビグアニド血糖降下薬が、約 500 mg ～ 約 850 mg のメトホルミンを含む、請求項 1 ～ 請求項 3 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

10

【請求項 5】

前記ビグアニド血糖降下薬が、約 90 mg ～ 約 3000 mg のメトホルミンを含む、請求項 1 ～ 請求項 3 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 6】

前記インスリンが、哺乳動物におけるインスリン皮下注射と比較して同程度に哺乳動物中の血糖濃度が減少する用量の未修飾のインスリンを含む、請求項 1 ～ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 7】

前記インスリンにより、皮下注射によって得られる末梢血中インスリン濃度と比較して、急性、亜急性、または慢性容態下での末梢血循環インスリン濃度が低くなる、請求項 1 ～ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

20

【請求項 8】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約 10 単位（約 2 mg）～ 約 600 単位（約 23 mg）である、請求項 1 ～ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 9】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約 200 単位（5.75 mg）～ 約 350 単位（11.5 mg）である、請求項 1 ～ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 10】

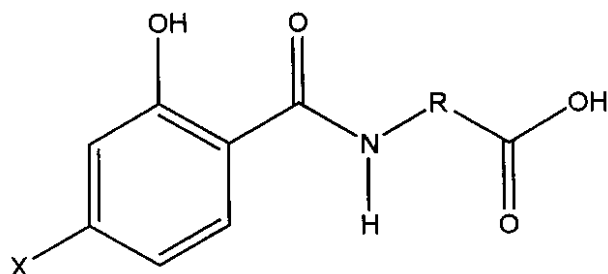
胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする薬学的に許容可能な送達薬をさらに含む、請求項 1 ～ 請求項 9 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

30

【請求項 11】

前記送達薬が、以下の式：

【化 1】



40

（式中、

X は、水素またはハロゲンであり、

R は、置換または非置換 C1 ～ C3 アルキレン、置換または非置換 C1 ～ C3 アルケニレン、置換または非置換 C1 ～ C3 アルキル（アリーレン）、置換または非置換 C1 ～ C3 アリール（アルキレン）である）

の送達薬またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 10 に記載の投薬形態。

【請求項 12】

前記 X がハロゲンである、請求項 11 に記載の投薬形態。

【請求項 13】

50

前記ハロゲンが塩素である、請求項 1 2 に記載の投薬形態。

【請求項 1 4】

前記 R が C 3 アルキレンである、請求項 1 1 に記載の投薬形態。

【請求項 1 5】

前記送達薬が、4-[(4-クロロ, 2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] ブタン酸である、請求項 1 1 ~ 請求項 1 4 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 1 6】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約 20 mg ~ 約 600 mg である、請求項 9 ~ 請求項 1 4 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 1 7】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約 150 mg ~ 約 400 mg である、請求項 9 ~ 請求項 1 4 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 1 8】

前記経口投与形態が固形である、請求項 1 ~ 請求項 1 7 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 1 9】

前記経口投薬形態が錠剤またはカプセルである、請求項 1 8 に記載の投薬形態。

【請求項 2 0】

治療有効量のインスリンおよびビグアニド血糖降下薬を含む薬学的処方物を哺乳動物に経口投与する工程を含む、哺乳動物の糖尿病および糖尿病に関連する容態を治療する方法。

【請求項 2 1】

前記薬学的処方物を慢性投与する、請求項 2 0 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 2】

前記薬学的処方物が、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする送達薬をさらに含む、請求項 2 0 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 3】

前記ビグアニド血糖降下薬がメトホルミンである、請求項 2 0 ~ 請求項 2 2 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 4】

前記ビグアニド血糖降下薬が塩酸メトホルミンである、請求項 2 0 ~ 請求項 2 2 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 5】

前記投与されるビグアニド血糖降下薬が、約 500 mg ~ 約 850 mg のメトホルミンを含む、請求項 2 0 ~ 請求項 2 2 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 6】

インスリンの投与量が、約 10 単位 (約 2 mg) ~ 約 600 単位 (約 23 mg) である、請求項 2 0 ~ 請求項 2 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 7】

インスリンの投与量が、約 200 単位 (5.75 mg) ~ 約 350 単位 (11.5 mg) である、請求項 2 0 ~ 請求項 2 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 8】

前記インスリン量が、0.25 mg ~ 約 1.5 mg である、請求項 2 0 ~ 請求項 2 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 2 9】

前記送達薬が、以下の式：

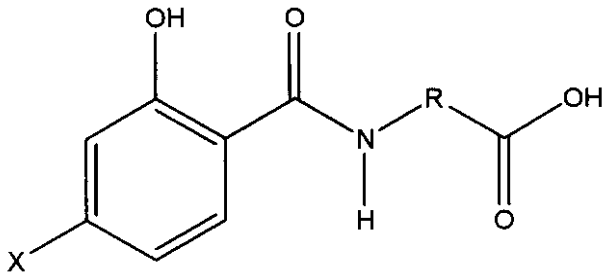
10

20

30

40

【化 2】



(式中、

Xは、水素またはハロゲンであり、

Rは、置換または非置換C 1～C 3アルキレン、置換または非置換C 1～C 3アルケニレン、置換または非置換C 1～C 3アルキル（アリーレン）、置換または非置換C 1～C 3アリール（アルキレン）である）

の送達薬またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 2 1 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 0】

前記 X がハロゲンである、請求項 2 9 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 1】

前記ハロゲンが塩素である、請求項 3 0 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 2】

前記 R が C₃アルキレンである、請求項 2 9 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 3】

前記送達薬が、4-[(4-クロロ, 2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]ブタン酸である、請求項 2 2 および請求項 2 9～請求項 3 2 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 4】

前記送達薬の投与量が、約 2 0 m g～約 6 0 0 m g である、請求項 2 9～請求項 3 2 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 5】

前記送達薬の投与量が、約 1 5 0 m g～約 4 0 0 m g である、請求項 2 9～請求項 3 2 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 6】

前記糖尿病が耐糖能障害である、請求項 2 9～請求項 3 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 7】

前記糖尿病が初期糖尿病である、請求項 2 0～請求項 3 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 8】

前記糖尿病が後期糖尿病である、請求項 2 0～請求項 3 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 3 9】

前記糖尿病がインスリン非依存型糖尿病である、請求項 2 0～請求項 3 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 4 0】

前記糖尿病がインスリン依存型糖尿病である、請求項 2 0～請求項 3 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 4 1】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 2 0～請求項 4 0 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 4 2】

前記薬学的処方物が体重増加を誘導しない、請求項 2 0～請求項 4 1 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 4 3】

治療有効量のインスリンおよびビグアニド血糖降下薬を含む薬学的処方物を哺乳動物に慢性経口投与する工程と、

前記慢性投与を中断する工程と、

前記慢性投与の結果として、前記慢性投与前のベースラインレベルと比較して改善された効果を得る工程

とを含む、哺乳動物患者の糖尿病を治療する方法。

10

【請求項 4 4】

前記改善された効果が、

(a) 糖耐性の改善、

(b) 糖調節の改善、

(c) 糖恒常性の改善、

(d) β 細胞機能の節約、

(e) β 細胞死の防止、

(f) β 細胞の機能障害の防止、

(g) 全身性高インスリン血症の軽減、

(h) 顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症の遅延、

(i) インスリンの慢性投与に関連する病状の出現の軽減、

(j) インスリン利用およびインスリン感受性の改善、

(k) インスリン分泌能の改善、または

(l) これらの任意の組み合わせ

20

からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の糖尿病哺乳動物患者を治療する方法。

【請求項 4 5】

前記改善された効果が糖耐性の改善であり、慢性投与期間を通して、患者の統計的に有意ないかなる体重増加なしに、前記糖耐性の改善を達成する工程をさらに含む、請求項 4 3 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 4 6】

30

前記改善された効果が糖耐性の改善であり、慢性投与期間を通して、哺乳動物における統計的に有意ないかなる低血糖症のリスクなしに、前記糖耐性の改善を達成する工程をさらに含む、請求項 4 3～請求項 4 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 4 7】

前記改善された効果が糖耐性の改善であり、慢性投与期間を通して、哺乳動物における統計的に有意ないかなる高インスリン血症のリスクなしに、前記糖耐性の改善を達成する工程をさらに含む、請求項 4 3～請求項 4 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 4 8】

前記ビグアニド血糖降下薬がメトホルミンである、請求項 4 3～請求項 4 7 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

40

【請求項 4 9】

前記ビグアニド血糖降下薬が塩酸メトホルミンである、請求項 4 3～請求項 4 7 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 0】

前記ビグアニド血糖降下薬が、約 5 0 0 m g～約 8 5 0 m g のメトホルミンを含む、請求項 4 3～請求項 4 7 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 1】

前記ビグアニド血糖降下薬が、約 9 0 m g～約 3 0 0 0 m g のメトホルミンを含む、請求項 4 3～請求項 4 7 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 2】

50

前記インスリンが、哺乳動物におけるインスリン皮下注射と比較して同程度に哺乳動物中の血糖濃度が減少する用量の未修飾のインスリンを含む、請求項 4 3～請求項 5 1 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 3】

前記インスリンにより、皮下注射によって得られる末梢血中インスリン濃度と比較して、急性、亜急性、または慢性容態下での末梢血循環インスリン濃度が低くなる、請求項 4 3～請求項 5 1 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 4】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約 1 0 単位（約 2 m g）～約 6 0 0 単位（約 2 3 m g）である、請求項 4 3～請求項 5 3 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

10

【請求項 5 5】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約 2 0 0 単位（5 . 7 5 m g）～約 3 5 0 単位（1 1 . 5 m g）である、請求項 4 3～請求項 5 3 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 6】

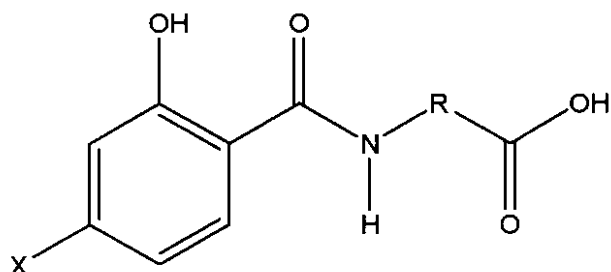
胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする薬学的に許容可能な送達薬をさらに含む、請求項 4 3～請求項 5 5 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 7】

前記送達薬が、以下の式：

【化 3】

20



（式中、

X は、水素またはハロゲンであり、

30

R は、置換または非置換 C 1～C 3 アルキレン、置換または非置換 C 1～C 3 アルケニレン、置換または非置換 C 1～C 3 アルキル（アリーレン）、置換または非置換 C 1～C 3 アリール（アルキレン）である）

の送達薬またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 5 6 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 8】

前記 X がハロゲンである、請求項 5 7 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 5 9】

前記ハロゲンが塩素である、請求項 5 8 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 6 0】

前記 R が C₃ アルキレンである、請求項 5 7～請求項 5 9 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

40

【請求項 6 1】

前記送達薬が、4－〔（4－クロロ，2－ヒドロキシベンゾイル）アミノ〕ブタン酸である、請求項 5 7～請求項 6 0 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 6 2】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約 2 0 m g～約 6 0 0 m g である、請求項 5 7～請求項 6 1 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 6 3】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約 1 5 0 m g～約 4 0 0 m g である、請求項 6 2 に記

50

載の糖尿病の治療方法。

【請求項 6 4】

前記薬学的処方物が固形である、請求項 4 3～請求項 6 3 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 6 5】

前記薬学的処方物が錠剤またはカプセルである、請求項 6 4 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 6 6】

前記血清血糖値の低下が経口投与から約 1 5 分後に開始され、その効果が約 5 時間持続する、請求項 1～請求項 1 9 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

10

【請求項 6 7】

投与から約 3 0 分～約 3 0 0 分後に血糖値の平均減少率が約 3 7 %～約 4 0 %である、請求項 1～請求項 1 9 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

[技術分野]

本発明は、糖尿病治療のための治療計画の一部としての血流への治療有効量のインスリンおよびビグアニド（メトホルミンなど）を含む抗糖尿病処方物の経口送達に関する。本発明はまた、前糖尿病（耐糖能障害および／またはインスリン抵抗性を伴う糖尿病が含まれる）、初期糖尿病、および後期糖尿病へのインスリンおよびビグアニド（メトホルミンなど）を含む高糖尿病処方物の薬学的経口投薬形態の慢性投与のための治療法およびプロトコールに関する。

20

【0 0 0 2】

[発明の背景]

ホルモンインスリンは、グルコースをエネルギー源として使用することができるようにするための、膵臓、詳細には、主な膵臓組織型（ランゲルハンス島）のβ細胞によるグルコース放出を介した血糖値の正常な調節に寄与する。インスリン分泌は、正常な被験体では、空腹状態および満腹状態の両方における血糖濃度を安定にする調節されたプロセスである。健康なヒトでは、インスリンは、膵臓から門脈に分泌され、インスリンを肝臓に輸送し、身体（特に、骨格筋および脂肪組織）の多数の細胞膜を介したグルコース輸送を促進する（速度を増加させる）。インスリンは、以下の3つの基本的効果を有する：グルコース代謝速度の増加、筋肉および脂肪組織中のグリコーゲン貯蔵増加の促進、ならびに循環血糖濃度の減少。

30

【0 0 0 3】

肝臓は、門脈から受け取ったインスリンの大部分を使用および／または代謝し、グルコース代謝で重要な役割を果たす。過剰なインスリン、過剰なグルコース、またはその両方の存在下で、肝臓は血中に放出したグルコースの産生を調整し、インスリンの非存在下または血糖濃度が非常に低くなった場合、肝臓はグリコーゲンからグルコースを製造し、血中に放出する。肝臓は、非常に高い濃度への上昇または非常に低い濃度への低下に由来する血糖濃度の保持による重要な血糖緩衝機構として作用する。

40

【0 0 0 4】

血糖濃度は、健康なヒトにおけるインスリン分泌に対する主な刺激である。膵臓からのインスリン放出がグルコースレベルの増加によって刺激される正確な機構は完全に理解されていないが、膵臓のβ細胞にグルコースが侵入する必要がある。グルコースは、輸送の促進によって膵臓のβ細胞に侵入し、グルコキナーゼによってリン酸化される。グルコキナーゼの発現は、主に、肝臓および膵臓のβ細胞などのグルコース代謝の調節に関与する細胞および組織に制限される。糖がリン酸化およびその後の解糖を受ける能力は、そのインスリン放出を刺激する能力と密接に関連する。全ての組織のグルコース取り込みがインスリンに依存するわけではないことに留意すべきである。例えば、脳、腎臓、および赤血

50

球がインスリン非依存組織であり、肝臓、脂肪、および筋肉がインスリン依存組織である。

【0005】

非糖尿病個体においてグルコースの存在によって誘発される場合、インスリン分泌は二相性である：食品の摂取直後に、膵臓は貯蔵インスリンを急激に放出し（第1相インスリン反応と呼ばれる）、次いで、約15～20分後に食品由来の血糖レベルを調節するためにさらなるインスリンを産生する。第1相インスリン反応は、1～2分後にピークに到達し、且つ短命であるのに対して、第2相分泌は遅発性であるが、持続時間が長い。正常なヒト被験体では、インスリン分泌は血糖濃度が基本レベルを超えて上昇するにつれて急速に上昇し（例えば、100mg/100ml血液）、血糖濃度の減少後数分以内に空腹レベルまでインスリン分泌が急速に停止する。

10

【0006】

真性糖尿病（「糖尿病」）は、膵臓が血糖を調節することができるレベルでインスリンを放出せず、そして／または筋細胞、脂肪細胞、および肝細胞がインスリン抵抗性のために正常なインスリンレベルに対する応答が不十分である病状である。したがって、糖尿病は、インスリン抵抗性および膵臓のβ細胞の「使い果たし」という二重の欠損に起因し得る。真性糖尿病は、以下の2つの型に分類される：1型および2型。真性糖尿病と診断された約5～10%の症例は1型糖尿病に起因し、約90%～95%は2型糖尿病に起因する。

【0007】

1型糖尿病はインスリン依存性であり、通常、若年で最初に発症する。1型糖尿病では、自己免疫の破壊を主な原因として膵臓の島細胞がインスリン産生を停止し、患者は失われたホルモンを自己注射しなければならない。1型糖尿病のために、インスリン療法は、欠如した内因性インスリンを外因性のインスリンに置き換えることが不可欠である。

20

【0008】

2型糖尿病は、一般に成人発症糖尿病またはインスリン非依存型糖尿病とも呼ばれ、インスリン抵抗性（またはインスリン感受性の減少）とより後期の不十分なインスリン分泌との組み合わせに起因し得る慢性進行性疾患である。これは、西洋で最も一般的な糖尿病型である。世界の様々な国（米国が含まれる）の成人人口のほぼ6%が2型糖尿病を罹患し、これらの患者の約30%が続発性の膵臓疲労およびインスリン産生の最終的な停止によって生涯のある時点で外因性インスリンを必要とする。2型糖尿病のための治療は、インスリン感受性および／またはインスリン分泌を増大させる経口抗糖尿病薬の最初の投与、経口薬が機能しない場合は、インスリンのみの投与からなる。

30

【0009】

糖尿病は、米国における第6番目の主な死亡原因であるが、糖尿病に起因する合併症が罹患率の主な原因であるので、この数字は過小評価されている可能性が高い。糖尿病は、心血管疾患、脳卒中、消化器疾患、感染症、代謝性合併症、眼科障害、神経障害、腎疾患および腎不全、末梢血管疾患、潰瘍形成および切断、口腔合併症、ならびにうつ病における罹患率および死亡率に非常に関連する。したがって、糖尿病は、多くの死亡の原因であるが、最終的に他の原因によると見なされる。

40

【0010】

糖尿病の主な死亡原因は、長期に及ぶ微小血管疾患および大血管疾患である。心血管疾患は、2型糖尿病患者の死因の80%を占め、糖尿病は冠動脈疾患のリスクを2～3倍に増大させ、これは、脳卒中または心筋梗塞を生き延びた患者のリスクに等しい。言い換えれば、心疾患、高血圧、心臓発作、および脳卒中は、糖尿病成人で非糖尿病成人の2～4倍の頻度で起こる。高血圧性心筋症の増加と組み合わせた冠動脈疾患のこのリスクの増加自体がうっ血性心不全のリスクを増加させる。これらの血管合併症により、神経障害、網膜症、および末梢血管疾患が引き起こされる。糖尿病網膜症（眼に網膜を供給する微小血管および毛細血管の病変（すなわち、眼の奥の内層の破壊））は、20～74歳の成人の盲目の主な原因であり、糖尿病腎疾患（例えば、糖尿病腎症（腎疾患を引き起こし、体内

50

の毒素を適切に濾過する能力が無くなり得る、腎臓に供給する微小血管および毛細血管の病変))は、末期腎疾患(腎不全)の新規の原因の40%を占める。糖尿病はまた、糖尿病女性の児童の先天異常率が5倍を超え得るという妊娠中に特殊な問題を引き起こし、糖尿病は米国における四肢切断の主な原因でもある。

【0011】

不十分な血糖調節により、これらの合併症の発生率が高まり、糖尿病の慢性合併症における血糖の厳格な調節の有利な効果が臨床上広く受け入れられている。しかし、ごく最近になって、血糖値の上昇が糖尿病の長期合併症直接的な原因であることが強固に確立された。Diabetes Control and Complications Trial (DCCCT) および United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) は、可能な限り正常に近づける血糖値の調節によって糖尿病網膜症、腎症、神経障害、および微小血管疾患の発症が防止および遅延されることを示した。

10

【0012】

インスリン抵抗性(またはインスリン感受性の減少)はまた、特に、糖尿病リスクのある(すなわち、通常よりも血糖値が高いが、糖尿病と診断されるほど高くない前糖尿病)過体重個体および十分なインスリンを産生するが、組織がインスリン作用に対して適切に応答する能力が減退した2型糖尿病個体で罹患率が高い。肝臓がインスリン抵抗性を示す場合、インスリンがグルコース産生を抑制するように肝臓に影響を及ぼす機構が破壊され、インスリン過剰条件下でさえも肝臓がグルコースを産生し続ける。この抑制の欠如により、空腹状態でさえも高血糖症(すなわち、血糖値の上昇)を引き起こし得る。

20

【0013】

インスリン抵抗性は、2型糖尿病における高血糖症の病理発生で重要な役割を果たし、最終的に糖尿病合併症の発症を誘導する。さらに、インスリン抵抗性は、表面上は大血管疾患、心血管疾患、および微小血管疾患の病理発生の一因となる。研究により、現在、インスリン抵抗性は最大に達した後にプラトーになり、その後は眼に見えて悪化しないことが示されているが、改善することができないと考えられている。

【0014】

インスリン抵抗性を代償して克服するために、インスリン抵抗性個体の血漿インスリンレベルが頻繁に高くなるように最初に膵臓β細胞がインスリン産生を増加する。このインスリンが門脈に放出され、肝臓に常にまたはほとんど常に肝臓に送られる。高レベルのインスリンへの肝臓の絶え間ない曝露がインスリン抵抗性および耐糖機能障害の一因となると考えられる。膵臓β細胞の需要が一定期間高いと、細胞は代償不全になって使い果たされ、インスリン分泌またはインスリン分泌能が糖尿病の後期で減少する。個体が2型糖尿病と診断されるまでに、インスリン産生需要の増大によって約50%のβ細胞が既に死滅していると予測される。

30

【0015】

インスリン抵抗性および耐糖機能障害(IGT)の現在の治療は、合理的な生活様式の変化(健康な体重を実現するための減量、1日あたりの30分間の持続した中程度の運動、および食事の管理(食物繊維摂取の増加ならびに血糖値およびカロリー摂取の制御が含まれる)が含まれる)を含む。徹底的な生活様式の改変および薬物介入により、患者が耐糖機能障害状態から2型糖尿病に進行するのを遅延または防止することができる。糖尿病予防プログラムにより、偽薬介入と比較して、徹底的な生活様式の介入によって2型糖尿病の発生率が58%減少し、薬物介入(詳細には、以下に考察しているメトホルミンを使用)によって2型糖尿病の発生率が2.8年間で31%減少することが証明されている。

40

【0016】

現在、患者のインスリン抵抗性の改善および2型糖尿病の管理に利用可能な経口薬は、以下の2つの一般的カテゴリーに分類されている:インスリン供給を増加させる薬物(スルホニル尿素、他の分泌促進薬、およびインスリン自体)およびインスリン抵抗性を減少させるかその有効性を改善する薬物(ビグアニド、トリアゾリジンジオン)。

50

【0017】

経口スルホニル尿素分泌促進薬は、 β 細胞膜中のATP感受性カリウムチャネルと相互作用して膵臓を刺激するかインスリン分泌を増加させると考えられ、D-フェニルアラニン誘導体は膵臓がより迅速にインスリンを作製するのを補助する。典型的には、このような分泌促進薬は、依然として自己インスリンを産生することができる初期 π 型糖尿病患者の所望の基礎インスリンレベルを達成するのに十分にインスリンレベルを増加させるのに有用であるが、膵臓がほとんど機能せず、且つインスリンを内因的にほとんど産生しない後期II型糖尿病患者では所望の基礎インスリンレベルを達成するのに十分にインスリンレベルを増加させる可能性は低い。このような患者では、基礎インスリンレベルは、例えば、インスリンの皮下注射の使用によって達成される。

10

【0018】

患者のインスリン抵抗性を改善する経口血糖降下薬（患者のインスリン感受性を高めるチアゾリジンジオンおよび肝臓によって作製されるグルコースの量を減少させるビグアニドなど）は、現在、2型糖尿病患者およびインスリン抵抗性患者のために臨床的に利用可能である。チアゾリジンジオンは、筋肉および脂肪組織のインスリン感受性を改善して肝臓でのグルコース新生を阻害し、それにより、その作用はインスリンの存在に依存する。2つの現在認可されているチアゾリジンジオン化合物は、ピオグリタゾン（Takeda Pharmaceuticals America, Inc. of Lincolnshire, ILのActos（登録商標））およびロシグリタゾン（GlaxoSmithKline of Research Triangle Park, NCのAvandia（登録商標））である。治療に利用可能な唯一のビグアニドであるメトホルミン（Bristol-Myers Squibb Company of Princeton, NJのGlucophage（登録商標）およびGlucophage（登録商標）XR）は、末梢グルコースの取り込みおよび使用の増加によって肝臓グルコース産生（糖新生）を減少させ、グルコースの腸内吸収を減少させ、インスリン感受性を改善する。

20

【0019】

経口抗糖尿病薬での単剤療法は、最初に高血糖を首尾よく減少させられるが、数年間成功することはほとんどない。多くの2型糖尿病患者では、経口抗糖尿病薬での単剤療法では、血糖症は長期間十分に調節されず、多剤療法が必要である。経口抗糖尿病薬と組み合わせた場合でさえも、多くの糖尿病患者は、最終的に、患者が1日を通して正常に炭水化物代謝を行うように十分なインスリンを投与するためのインスリン治療が必要である。

30

【0020】

糖尿病患者の膵臓が1日を通して十分なインスリンを分泌しないので、インスリン療法によって糖尿病を有効に調節するために、インスリンを持続的且つ安定して放出させるための持続的インスリン治療薬（基礎インスリンとして公知）を投与して血糖濃度を調節し、食品を摂取していない場合に細胞にエネルギーを供給し続けることが必要である。さらに、1日のうちで患者の血糖値が高すぎる傾向がある時（食事時など）に、ボーラス速効性治療薬も投与しなければならない。ボーラスインスリンと組み合わせた基礎インスリン投与の代わりに、低容量のボーラスインスリンの反復投与および定期的投与を、持続作用基礎インスリンの代わりに行うことができ、ボーラスインスリンを食後に必要に応じて投与することができる。

40

【0021】

インスリンがインタクトなままで胃腸管に吸収されていないペプチド薬であるので、通常、皮下注射などの非経口投与が必要である。したがって、ほとんどの糖尿病患者は、皮下注射によってしばしば1日に数回インスリンを自己投与する。しかし、痛み、不便さ、血糖値の頻繁なモニタリング、患者が受け入れがたいこと、服薬遵守、および食後インスリン利用能と食後グルコース調節要件との適合の困難さなどによって1日に複数回投与することが制限されることが、インスリン療法のいくつかの欠点である。さらに、投与したインスリンが治療効果を得るのに非常に時間がかかる場合（例えば、食事摂取の結果として起こるグルコースレベルの上昇が既に低下した後）、高血糖症の可能性もある。これらに

50

より、一般に、不適切に血糖が調節され、このことは、糖尿病に関連する多数の慢性合併症（共存症）と関連すると考えられる。

【0022】

さらに、正常な生理学的到達経路と一致しない位置（および様式）でのインスリンの投与などによってインスリン過剰症（血中インスリン濃の上昇）も起こり得る。インスリンは、遊離単量体として血中を循環し、その分布体積は細胞外液の体積にほぼ等しい。空腹条件下では、門脈血中のインスリン濃度は、例えば、約 $2 \sim 4 \text{ ng/mL}$ であるのに対して、全身（末梢血）インスリン濃度は、例えば、約 0.5 ng/mL であり、通常健康なヒトでは、例えば、5 : 1 の比率と言い換えられる。皮下注射を介してインスリンを投与された糖尿病のヒトでは、門脈血 : 末梢血の比率は、約 0.75 : 1 に変化する。したがって、このような糖尿病患者では、肝臓は、血糖値を適切に調節するのに必要な濃度のインスリンが授受されない一方で、循環末梢血が健康な被験体で見出されるよりも高い濃度のインスリンに供される。全身インスリンレベルの上昇により、グルコース取り込み、グリコーゲン合成、脂肪酸合成、コルチゾール新生、およびトリアシルグリセロール合成が増加し、鍵となる遺伝子が発現し、結果としてグルコースをより利用することができる。

10

【0023】

したがって、生理学的臨床活動を変化させず、且つ注射する必要のないインスリン組成物を作製することが長期にわたり望ましいとされている。安全且つ利便性を考慮すると、しばしば反復皮下注射に伴う不快感を最小にするか排除することができるので、インスリンの経口送達が特に望ましい投与経路である。

20

【0024】

インスリンの経口送達はまた、利便性、受け入れ、および服薬遵守の問題を超える利点も有し得る。胃腸管に吸収されたインスリンは、末梢循環に送達される前に門脈に放出されて肝臓に直接輸送されるので、膵臓によって分泌されたインスリンの生理学的経路を模倣すると考えられる。門脈への吸収によって末梢血—門脈血インスリン勾配が維持され、インスリン分泌を制御する。肝臓への最初の通過において、約 60 % のインスリンが保持および代謝され、それにより、末梢インスリン過剰症（糖尿病の合併症に關与する要因）の発生率が減少する。しかし、胃腸管へのインスリン吸収は、おそらくその分子サイズおよびその酵素分解に対する感受性によって阻止される。インスリンの物理化学的性質およびその酵素消化に対する感受性により、商業的に有益な経口送達系または別の送達系のデザインが妨げられる。

30

【0025】

Emisphere Technologies, Inc. は、例えば、適切な濃度で胃腸管から吸収され、その結果、経口投与後にインスリンが生物学的に利用可能であり、且つ生物活性を示し、十分に吸収し、所望の治療効果を示すための薬物動態学的性質／薬力学的性質を示す（すなわち、血糖値を減少させる）経口投与可能なインスリン組成物を開発し、これらは、米国特許出願番号 10/237,138 号、60/346,746 号、60/347,312 号、60/368,617 号、60/374,979 号、60/389,364 号、60/438,195 号、60/438,451 号、60/578,967 号、60/452,660 号、60/488,465 号、60/518,168 号、60/535,091 号、および 60/540,462 号、国際特許出願公開番号 WO 03/057170 号、WO 03/057650 号、および WO 02/02509 号、ならびに国際特許出願番号 PCT/US 04/00273 号（全て Emisphere Technologies, Inc. に譲渡され、全てが本明細書中で参考として援用される）に開示されている。

40

【0026】

Emisphere Technologies, Inc. の新規の薬物送達テクノロジーは、インスリンを配合した場合に胃腸管壁を通過するインスリン輸送の促進によってインスリンの経口生物学的利用能が増加してその胃腸管吸収が可能になる「送達薬」と呼

50

ばれる低分子量の化合物のデザインおよび合成に基づく。いかなる固有の薬理学的活性も保有しないことが意図される送達薬が非共有結合的にインスリンと相互作用し、より好ましい物理化学的な吸収特性が得られると考えられる。一旦胃腸管壁と通過すると、インスリンは送達薬から迅速に解離し、その通常の薬理学的に活性な状態に戻る。ヒト臨床研究では、送達薬は、健康な被験体および糖尿病患者の両方で経口投与後にインスリンの胃腸管吸収が増強されて血糖値が減少することが示された。

【0027】

2型糖尿病が以下の2つの機能障害に起因することが十分に報告されている：インスリン抵抗性に伴う相対的なインスリン欠乏。経口抗糖尿病薬での単剤療法は、その主要な作用機構として1つの欠損のみに直接対処し、現存の血糖標的を満たすのに十分に血糖を調節しない。一般に、糖尿病の両欠損（インスリン欠乏およびインスリン抵抗性）に影響を与える併用療法は、単剤療法よりも有利且つ優れているという証拠が成立している。しかし、2つまたはそれを超えた経口抗糖尿病薬の同時投与は治療計画を複雑にする傾向があり、治療法を遵守しないというリスクを伴う。

【0028】

単回投与の併用療法により、これらの患者が一般に直面する薬物乱用にさらに苦しめられることなく2型糖尿病管理のための多数の治療薬の送達のための組み合わせ療法に別の治療選択肢が得られる。組み合わせるべき薬剤が疾患の根本的な病態生理学に対処する補足的な作用機構を有し、且つその同時投与を補助する補足的薬物動態学的性質を示さなければならないので、組み合わせ錠剤成分の慎重な選択が不可欠である。単回投与の併用療法により、抗糖尿病薬を強化する手段が得られる一方で患者の服薬遵守を良好に補助するが、今のところ、2型糖尿病の管理を改善する機会はまだ調査されていない。例えば、食品医薬品局は、現在、このような理論的根拠のためにスルホニル尿素（インスリン分泌促進薬）およびビグアニドメトホルミン（インスリン感作物質）を含む新規の組み合わせ塩酸グリブライド／メトホルミン錠剤（Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ のGlucovance（登録商標））しか承認していない。

【0029】

したがって、2型糖尿病の2つの公知の機能障害に対処する補助的化合物の同時開始は論理的である。両機能障害の初期治療により、より良好に血糖を調節することができ、最終的に、慢性合併症を減少させることができる。インスリン（天然に存在する内因性ホルモン）は、正常血糖の達成および維持に最も効果的であり、最も継続的な効果を示す。しかし、インスリンは、インスリン欠乏の1つの欠損しか対処せず、最近まで経口投与で利用不可能であった。インスリン抵抗性を軽減する薬物とのインスリンの組み合わせは、正常血糖に近づき、そして／または到達するのにより有効な治療であり得る。ほとんどの研究は、依然にインスリンで治療された患者においてインスリンのみを用いるよりもインスリン組み合わせ療法を用いてより良好に血糖が調節されることを示す。組み合わせ投与計画により、インスリン注射の使用回数を減らすことが可能であり、それにより、インスリン用量を容易に漸増し、服薬遵守を高めることができる（Yki-Jarvinen H等, Ann Intern Med 130:389396 (1999); Yki-Jarvinen H等, N Engl J Med 327:14261433 (1992); および、Lindstrom T等, Diabet Med 16:820826 (1999)を参照のこと）。

【0030】

経口血糖降下薬（ビグアニド、特にメトホルミン）は、インスリンとの併用療法に適切である。注目に値すべきことは、抗糖尿病薬での薬物療法を開始する糖尿病患者の主な関心事である体重増加およびその関連する病的状態およびインスリン抵抗性に関して、メトホルミンは、一貫して治療した患者が体重増加しない唯一の抗糖尿病薬である。さらに良いことには、メトホルミンでの治療により、しばしば、過体重患者の体重が減少し、異常脂質血症患者の脂質プロファイルが改善される。UKPDSでは、集中治療を受けた患者

は、従来の治療群の患者よりも体重が増加し、クロルプロパミド（Diabinese（登録商標））を投与した患者の平均体重増加が2.6kgであり、グリベンクラミド（グリブリド（Micronase（登録商標）））を投与した患者の平均体重増加が1.7kgであるのと比較して、インスリンを投与された患者の体重増加は4kgであった。UKPDS, Lancet 353:837853（1998）を参照のこと。さらに、集中治療群の患者はまた、微小血管合併症がより少なく、血糖を厳しく調節することが治療意思決定でより重要であり得ることが示唆される。インスリン療法の添加物としてのメトホルミン（Glucophage（登録商標））の使用により、有意に体重増加することなく有効に血糖が調節される。Yki-Jarvinen H, Ann Intern Med 131:182188（1999）およびAviles-Santa L, Ann Intern Med 131:182188（1999）を参照のこと。 10

【0031】

体重管理分野におけるその利点に加えて、メトホルミンは、今日まで依然として微小血管および大血管糖尿病合併症の総負荷を軽減し、2型糖尿病患者の寿命を延ばすことが証明されている唯一の経口抗糖尿病薬である。UKPDSは、食事および運動を用いた以前の治療にもかかわらず高血糖症の2型糖尿病患者における追跡期間の中央値が10年の血糖調節および臨床転帰に対するメトホルミンの効果を評価した。従来の食事ベースの治療と比較して、メトホルミンを使用した集中血糖管理により、糖尿病関連死亡率および原因を問わない死亡率（それぞれ、 $p=0.017$ および $p=0.011$ ）、任意の糖尿病関連終点（ $p=0.002$ ）、および心筋梗塞（ $p=0.01$ ）が有意に減少した。 20

【0032】

したがって、インスリンおよび抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）の経口薬学的組成物を提供すること、食事時もしくは食事の直前および／または就寝時もしくは就寝の直前などに治療薬を1日に複数回経口投与することができ、それにより、患者の耐糖性、血糖調節、インスリン分泌能、およびインスリン感受性に対する正の持続効果を示すが、通常はインスリン治療に関連する高血糖症、インスリン過剰症、および体重増加のリスクが増加しない、耐糖機能障害または初期もしくは後期糖尿病患者のためのインスリン治療プロトコルを提供することが望ましい。

【0033】

[発明の要旨]

本発明の目的は、インスリンおよび抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）を含む薬学的組成物を含む経口投薬形態を提供することである。

【0034】

本発明の別の目的は、患者の耐糖能および血糖調節に対する正の持続治療効果ならびに現在の非経口インスリン療法よりも高いか認められない患者に対する効果を得るための耐糖機能障害または初期もしくは後期糖尿病患者のためのインスリンおよび抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）の経口治療を提供することである。

【0035】

本発明の別の目的は、治療開始前の患者の基本レベルと比較した場合に患者の糖負荷を操作する能力を改善し、患者の空腹時血糖濃度を減少させるための耐糖機能障害または初期もしくは後期糖尿病患者のためのインスリンおよび抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）の経口治療を提供することである。 40

【0036】

本発明のさらに別の目的は、患者の身体のインスリン利用、インスリン感受性、およびインスリン分泌能を改善するための耐糖機能障害または初期もしくは後期糖尿病患者のためのインスリンおよび抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）の経口治療を提供することである。

【0037】

本発明のさらなる目的は、非経口インスリン療法で現在認められている副作用がなく、低血糖症または高インスリン血症を誘導することがなく、非経口インスリン療法に一般的 50

に関連する体重増加がなく、現在のインスリン治療計画で必要な血糖値の頻繁なモニタリングの頻度が減少する耐糖機能障害または初期もしくは後期糖尿病患者のためのインスリンおよび抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）の経口治療を提供することである。

【0038】

本発明のさらに別の目的は、スルホニル尿素およびインスリン感作物質を使用した二剤併用療法および多剤併用療法を失敗した患者のためのインスリンおよび抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）の経口治療を提供することである。

【0039】

本発明のさらに別の目的は、インスリン、血流への治療有効量のインスリン輸送を容易にする送達薬、および抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）を含む経口投与のための治療的且つ迅速に有効な薬学的組成物を提供することである。

【0040】

本発明のさらなる目的は、糖尿病の治療、耐糖機能障害の治療、グルコース恒常性の達成、初期糖尿病の治療、後期糖尿病の治療のため、および／または通常はインスリン治療に関連する低血糖症、高血糖症、および体重増加のリスクがなく患者の耐糖能および血糖調節に対してより長く持続する効果を得るためのⅠ型糖尿病の代償療法としての役割を果たすためのインスリン、血流への治療有効量のインスリン輸送を容易にする送達薬、および抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）の経口投与のための治療に有効な薬学的組成物を提供することである。

【0041】

本発明のなおさらなる目的は、哺乳動物のグルコース恒常性の達成、膵臓β細胞機能の予防的節約（*sparing*）、β細胞の死または機能障害の防止、耐糖機能障害または初期糖尿病を罹患した哺乳動物の顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症の遅延、ならびにインスリンの慢性投与に関連する全身性高インスリン血症もしくはインスリンの慢性投与に関連する1つまたは複数の病状の発生率および／または重症度の軽減のための耐糖機能障害、初期糖尿病、または後期糖尿病を罹患した哺乳動物を治療する方法を提供することである。

【0042】

本発明はまた、インスリン、送達薬、および抗糖尿病薬（ビグアニド、好ましくはメトホルミンなど）を含む治療有効用量の薬学的処方物を哺乳動物に経口投与する工程と、その結果、治療期間にわたりいかなる有意な哺乳動物の体重増加もなく、且つ治療期間にわたり哺乳動物の低血糖症または高インスリン血症のいかなる統計的に有意なリスクもなく、前記哺乳動物が治療前のベースラインレベルと比較して耐糖能および血糖調節が改善されることを含む、耐糖機能障害または初期もしくは後期糖尿病を罹患した哺乳動物を治療する方法を提供する。

【0043】

本発明は、グルコース恒常性の達成、インスリンの慢性投与に関連する全身性高インスリン血症の発生率および／または重症度の軽減のための耐糖機能障害または初期もしくは後期糖尿病を罹患した哺乳動物を治療する方法を提供する。本発明はまた、インスリンの慢性投与に関連する1つまたは複数の病状の発生率および／もしくは重症度の軽減、耐糖機能障害もしくは初期真性糖尿病を罹患した哺乳動物のβ細胞機能の予防的節約またはβ細胞の死もしくは機能障害の防止、耐糖機能障害もしくは初期糖尿病を罹患した哺乳動物の顕性糖尿病もしくはインスリン依存性糖尿病の発症からの長期防御または顕性糖尿病もしくはインスリン依存性糖尿病の発症の遅延のための方法を提供すると考えられる。

【0044】

本発明の好ましい実施形態では、このような方法は、血糖濃度および血漿インスリン濃度を治療的に有効に減少させるため、治療的に等価な用量の皮下注射インスリンによって得られる血漿インスリン濃度と比較して血糖濃度および血漿インスリン濃度を治療的に有効に減少および／または調節するために、インスリン、胃腸管からのインスリンの吸収を

10

20

30

40

50

容易にする送達薬、およびメトホルミンなどのビグアニドを含む値用有効用量の薬学的処方物を経口投与する工程を含む。インスリンを皮下投与した患者から得たインスリン濃度の決定は、当業者に周知である。

【0045】

好ましくは、本発明の投薬形態を、少なくとも1日に1回、より好ましくは慢性投与（administer on chronic basis）し、患者に一生涯投与することができる。最も好ましくは、本発明の投薬形態を、例えば、少なくとも2週間慢性投与する。

【0046】

好ましい実施形態では、薬学的処方物の投与は、1日に複数回、好ましくは、就寝時および日中は食前に（例えば、朝食前、昼食前、および夕食前）行う。より好ましくは、薬学的処方物を、就寝時もしくは就寝直前および食事と同時にまたは食事の直前（すなわち、食事摂取の約15分またはそれ以内）に投与する。

【0047】

本発明の別の好ましい実施形態では、経口薬学的処方物を、患者の耐糖機能障害の範囲および外因性血糖調節が必要であるかどうかに依存して、1日に約1回～1日に約4回、食前および／または就寝時に投与する。患者が空腹時の血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、就寝時または就寝直前にのみ投与する。患者が食後の血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、全食事について食前に投与する。患者が総合的な血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、全食事について食前に投与し、就寝時または就寝直前に投与する。

【0048】

好ましくは、本発明のインスリン治療薬を、いくつかの耐糖機能障害形態を罹患した患者（例えば、正常～高レベルの範囲のHbA_{1c}患者）に投与する。これは、前糖尿病および初期2型糖尿病で認められるインスリン抵抗性から1型糖尿病および後期2型糖尿病で認められる膵臓によるインスリン産生不全までの範囲であり得る。より詳細には、治療薬を、正常な血糖調節から血糖調節障害、後期2型糖尿病、または1型糖尿病までの範囲の者に投与することができる。

【0049】

一定の好ましい実施形態では、哺乳動物は、以下のうちの1つによって証明されるように、治療後に耐糖能が改善される：

一治療前のグルコース負荷後のベースライン血糖濃度と比較して、血糖濃度によって測定したところ、糖負荷後に統計的に有意な量が減少し、糖負荷に対処する哺乳動物の内因性能力がより良好になること、

一治療前のグルコース負荷後の血糖変動のAUCと比較して、血糖変動のAUCによって測定したところ、糖負荷後に統計的に有意な量が減少し、糖負荷に対処する哺乳動物の内因性能力がより良好になること、

一治療前のベースライン空腹時血糖濃度と比較して、空腹時血糖濃度によって測定したところ、統計的に有意な量が減少し、空腹時血糖値が減少すること、

一治療前のベースライン血清フルクトサミンレベルと比較して、血清フルクトサミンアッセイによって測定したところ、統計的に有意な量が減少し、血清フルクトサミンレベルが減少すること、

一治療前のベースラインレベルと比較して、治療後のHbA_{1c}レベルの統計的に有意な低下によって測定したところ、HbA_{1c}レベルが減少すること。

【0050】

一定の実施形態では、哺乳動物は、治療前のベースラインレベルと比較して、血清フルクトサミン濃度の減少によって測定したところ、血糖調節が改善された。

【0051】

一定の好ましい実施形態では、哺乳動物は、治療前のベースラインレベルと比較して、治療後にインスリン利用、インスリン感受性、およびインスリン分泌能が改善された。好ましくは、インスリン利用およびインスリン感受性の改善を、HOMA（恒常性モデル評

10

20

30

40

50

価)における統計的に有意な低下によって測定し、インスリン分泌能の改善を、Stumvoll第1相インスリン分泌能指標における統計的に有意な低下によって測定する。

【0052】

一定の好ましい実施形態では、哺乳動物は、治療前のベースラインレベルと比較して、治療期間にわたりいかなる有意な哺乳動物の体重増加もなく、且つ治療期間にわたり哺乳動物の低血糖症または高インスリン血症のいかなる統計的に有意なリスクもなく、耐糖能、血糖調節、インスリン利用、インスリン感受性、およびインスリン分泌能が改善された。

【0053】

上記の本発明の経口投薬形態の好ましい実施形態では、経口投薬形態は固体であり、好ましくは、ゼラチンカプセル内に組み込まれるか錠剤中に含まれる。

10

【0054】

一定の好ましい実施形態では、1つまたは複数の投薬形態中に含まれる未修飾インスリンの用量は、1mgあたり1単位の承認されている変換計数26.1に基づいて、約50単位～約600単位(約2mg～約23mg)、好ましくは約100単位(3.8mg)～約450単位(15.3mg)のインスリン、より好ましくは約200単位(7.6mg)～約350単位(13.4mg)、さらにより好ましくは約300単位(11.5mg)である。

【0055】

一定の好ましい実施形態では、糖尿病患者への経口投与後の本発明の投薬形態のインスリンに対する t_{max} は、約5分～約30分、より好ましくは約10分～約25分である。本発明の一定の好ましい実施形態では、投薬形態は、インスリンが全身循環に送達し始め、経口投与から約10分～約20分後にピーク血漿インスリン濃度が得られ、さらに好ましい実施形態では、食事摂取の約0～約10分前に投薬形態を摂取した患者では経口投与から約10～約15分後にピーク血漿インスリン濃度が得られる。

20

【0056】

血流へのインスリンの侵入によって血糖値が減少するので、インスリンの経口吸収を、組成物の経口投与後の患者の血糖に対する効果の観察によって検証することができる。胃腸管への侵入後に血流に吸収されたインスリンによって得られる血糖の減少の規模は、インスリン用量によって変化する。一定の好ましい実施形態では、グルコース変動の最大調節に対する組成物の t_{max} は、経口投与後に約0.25～約1.5時間、より好ましくは約0.75～約1.25時間である。一定の好ましい実施形態では、組成物の経口投与後の食後グルコース調節に対する t_{max} は、好ましくは約120分、より好ましくは約80分未満、さらにより好ましくは約45分～約60分である。

30

【0057】

一定の好ましい実施形態では、1つまたは複数の投薬形態中に含まれる薬学的組成物は、約5mg～約800mg、好ましくは約20mg～約600mg、より好ましくは約30mg～約400mg、さらにより好ましくは約40mg～約200mg、最も好ましくは約40mg、80mg、または160mgの送達薬を含む。

【0058】

本発明の目的のために、好ましい送達薬を、化学名(4-[(4-クロロ, 2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]ブタン酸)で特定する。一定の好ましい実施形態では、送達薬は、ナトリウム塩、好ましくは一ナトリウム塩である。あるいは、この化合物を、別名(N-(4-クロロサリチロイル)-4-アミノ酪酸一ナトリウムまたは略称「4-CNAB」)で特定する。

40

【0059】

本発明の目的のために、インスリンおよび送達薬と同時投与すべき好ましい抗糖尿病薬は、血糖降下薬(詳細には、ビグアニド)である。本発明の好ましい実施形態では、ビグアニドはメトホルミン、より詳細には、塩酸メトホルミンである。インスリンおよび送達薬とビグアニドであるメトホルミンとの組み合わせによって経口インスリンの治療上の利

50

点が増大され、正常血糖の実現が容易になり、所望の目的の範囲内でHbA_{1c}レベルが減少し、インスリン抵抗性が減少し、膵臓β細胞が節約され、糖尿病の進行が遅延するか防止され、インスリン注射の使用を見送るか排除されると予想される。インスリン、送達薬、およびメトホルミンを含む経口組み合わせは、2型糖尿病患者の管理で多くの利点を付与する可能性が高い。

【0060】

以下に定義の以下の用語を、本出願を通して使用する。

【0061】

患者は、測定される任意の哺乳動物をいう。

【0062】

糖尿病患者は、前糖尿病形態もしくは糖尿病形態（診断されているか診断されていない）および／または抗糖尿病薬および／またはインスリン治療に対して応答するであろう容態を有する哺乳動物をいう。

【0063】

哺乳動物には、げっ歯類、水生哺乳動物、ペット（イヌおよびネコなど）、家畜（ヒツジ、ブタ、ウシ、およびウマなど）、および好ましくはヒトが含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

糖尿病または真性糖尿病は、他で特定しない限り、1型および2型の真性糖尿病を含むと見なす。

【0065】

顕性糖尿病は、インスリン依存性の1型および2型の真性糖尿病を含むと見なす。

【0066】

初期糖尿病は、治療を行わずに膵臓の島細胞機能が依然として発揮されているが、障害状態である（耐糖能障害（IGT）および空腹時血糖障害（IFG）も含まれる）（例えば、患者の内因性インスリン産生が食事摂取後の第1相インスリン応答を得るのに不十分であるが、食事摂取後の第2相インスリン応答を得るのに十分である）、血糖調節障害の容態をいう。

【0067】

後期糖尿病は、治療を行わずに膵臓の島細胞が完全な不全に近い到達している（例えば、患者の内因性インスリン産生が食事摂取後の第1相および第2相のインスリン応答を得るのに不十分である）、血糖調節障害の容態をいう。

【0068】

治療は、他で特定しない限り、糖尿病に関して使用する場合、糖尿病の防止、糖尿病発症の遅延、糖尿病の容態の悪化の遅延、および初期糖尿病から後期糖尿病への進行の遅延を含むと見なす。

【0069】

送達薬は、治療薬の経口送達に有効であり、且つ「キャリア」と交換可能に使用することができる、キャリア化合物またはキャリア分子をいう。

【0070】

活性物または活性成分は、本明細書中に開示されているか本明細書中で参考として援用されている活性成分（例えば、インスリンおよびメトホルミンが含まれるが、これらに限定されない）をいう。

【0071】

活性成分の有効量は、病状、障害、または容態の治療または防止のために哺乳動物に投与した場合に治療または防止する活性成分、その塩（その溶媒和物が含まれる）、活性代謝産物、プロドラッグ、またはそのラセミ体もしくは鏡像異性体の量をいい、この量は、有効成分、治療すべき病状、障害、もしくは容態、およびその重症度、治療すべき哺乳動物の年齢、体重、健康状態、ならびに応答によって変化する。

【0072】

10

20

30

40

50

インスリンの治療有効量は、投与中に有効な空腹時または満腹時のいずれかにおけるヒト糖尿病患者の血糖濃度を臨床的に適切に調節するのに十分な本発明の投薬形態中に含まれるインスリンの量をいう。

【0073】

送達薬の有効量は、薬物動態学的終点および／または薬力学的終点の測定によって、経口投与後に治療薬を送達させるか、例えば、胃腸管からの所望の量の治療薬の吸収を促進することが示された送達薬の量をいう。

【0074】

「薬学的処方物の有効量」は、一定期間にわたり投与すると、例えば、所望の投与間隔で治療効果が得られる、被験体の容態を治療または防止するのに有効な記載の薬学的処方物の量である。一般に、薬学的処方物の有効量には、所望の期間にわたり所望の容態を治療または防止するためのインスリン、メトホルミン、および少なくとも1つの送達薬の量（すなわち、送達薬の有効量およびインスリンおよびメトホルミンの有効量）が含まれる。

10

【0075】

有機溶媒は、非水起源の任意の溶媒（液体高分子およびその混合物が含まれる）をいう。本発明に適切な有機溶媒には、アセトン、メチルアルコール、メチルイソブチルケトン、クロロホルム、1-プロパノール、イソプロパノール、2-プロパノール、アセトニトリル、1-ブタノール、2-ブタノール、エチルアルコール、シクロヘキサン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジクロロエタン、ヘキサン、イソオクタン、塩化メチレン、tert-ブチルアルコール、トルエン、四塩化炭素、またはこれらの組み合わせが含まれる。

20

【0076】

ペプチドは、低分子量から中程度の分子量（通常、2個またはそれを超えるアミノ酸残基）のポリペプチドをいい、しばしばより大きなタンパク質のフラグメントを示すが必ずしもそうではない。

【0077】

タンパク質は、炭素、水素、酸素、窒素、および通常は硫黄を含み、ペプチド結合によって連結されたアミノ酸鎖から構成される複雑な高重合体をいう。本出願におけるタンパク質は、糖タンパク質、抗体、非酵素タンパク質、酵素、ホルモン、およびタンパク質のサブユニット（ペプチドなど）をいう。タンパク質の分子量範囲には、1000ダルトンのペプチドから600～1000キロダルトンの糖タンパク質が含まれる。

30

【0078】

再構成は、適切な緩衝液または薬学的組成物中への組成物の溶解をいう。

【0079】

投薬形態は、当該分野で公知のようにヒト被験体および動物被験体に適切であり、個別にパッケージングされた物理的に個別の単位をいう。選択された治療有効量の活性成分を含む本発明の投薬形態は、治療効果を得るために1つまたは複数の単位用量を含むことができることが本発明の目的のために意図される（例えば、経口投与のための錠剤、カプセル、粉末、半固体（例えば、ジェルキャップまたはフィルム）、液体、注射のためのアンブルまたはバイアル、注射液の入ったシリンジ）。投薬形態の好ましい実施形態は経口投薬形態であることが本発明の目的のためにさらに意図される。

40

【0080】

用語「複数回投与」は、組成物の投与間隔に関して、患者に少なくとも2回薬物組成物を投与することを意味する。

【0081】

用語「単回投与」は、患者に1回薬物組成物を投与するか、休薬期間を確保して単回投与を繰り返すことを意味する。

【0082】

「単回投与」または「定常状態」と特に指定しない限り、本明細書中に開示し、特許請

50

求の範囲に記載の薬物動態パラメーターは、単回投与条件および複数回投与条件を含む。

【0083】

未修飾インスリンは、任意の薬学的に許容可能な様式で調製されているか、米国特許第6,309,633号などに記載のオリゴマーと抱合していない任意の薬学的に許容可能な供給源に由来し、そして／または米国特許第5,359,030号；同第5,438,040号；および／または同第5,681,811号（その全体が本明細書中で参考として援用される）などに記載の両親媒性修飾に供されていないインスリンをいう。

【0084】

本明細書中で使用される、句「等価な治療に有効な減少」は、最初のインスリン投与方法によって達成された血糖濃度の最大減少が、同一の患者または同一の血糖値の減少が必要な異なる患者における第2の方法（例えば、皮下注射）による投与後の血糖濃度の最大減少と、20%超、好ましくはせいぜい10%、さらにより好ましくはせいぜい5%しか異ならないことを意味する。この句はまた、任意の投与方法によって正常血糖に近づけるのに必要な用量も意味することができ、正常血糖は、空腹状態でせいぜい20%、好ましくは10%、より好ましくは5%の患者のベースライン血糖のばらつきと定義される。

10

【0085】

本明細書中で使用される、用語「食事」は、標準的なADAおよび／または混合飼料を意味する。

【0086】

用語「平均」は、薬物動態学に関する値の前に置かれる場合（例えば、平均 t_{max} ）、他で特定しない限り、薬物動態学に関する値の相加平均値を示す。

20

【0087】

本明細書中で使用される、用語「平均ベースラインレベル」は、比較の基準として使用される一定の値の測定、計算、またはレベルを意味し、例えば、1つの臨床研究または1つを超える臨床研究の組み合わせにおける統計的に有意な被験体数の平均値である。

【0088】

本明細書中で使用される、用語「 C_{max} 」は、試料採取間隔内で認められる薬物または送達薬の最も高い血漿濃度である。

【0089】

本明細書中で使用される、用語「 t_{max} 」は、 C_{max} が認められる投与後の時間である。

30

【0090】

本明細書中で使用される、用語「AUC」は、完全なサンプル回収間隔における台形公式によって計算された血漿濃度－時間曲線下領域を意味する。

【0091】

本明細書中で使用される、用語「生物学的利用能」は、薬物または薬剤が吸収されるか非経口経路と比較して体内の治療部位に利用可能な程度または比率（%）を意味する。これを、以下の式によって計算する。

【数1】

$$\text{相対生物学的利用能 (\%)} = \frac{\text{皮下用量}}{\text{経口用量}} \times \frac{\text{経口AUC}}{\text{皮下AUC}} \times 100$$

40

【0092】

本明細書中で使用される、用語「生体力価」は、薬物または薬剤が非経口投与と比較して有効な程度または比率（%）を意味する。これを、以下の式によって計算する。

【数2】

$$\text{相対生体力価(\%)} = \frac{\text{皮下用量}}{\text{経口用量}} \times \frac{\text{経口AUC}}{\text{皮下AUC}} \times 100$$

【0093】

本明細書中で使用される、用語「夜間」または「就寝時」は、時刻や明暗サイクルに制

50

限されない患者が眠りにつく前の時間を意味するか、日中または夜の間の最も長い空腹時間（外部グルコース供給源を用いない期間）をいう。

【0094】

本発明の目的のために、本明細書中で使用される、句「夜間」または「就寝時または就寝直前」の投与は、長期間の就寝または相対的な身体および／もしくは精神の無活動、および熟睡（例えば、夜間）前の約3時間未満、好ましくは約2時間未満、より好ましくは1時間未満での投与を意味する。夜間は、典型的には、深夜（p. m.）の時間帯から早朝（a. m.）の時間帯までを意味するのに対して、ヒトが必要な睡眠時間を得る睡眠覚醒サイクルの任意の期間を意味し得る。本明細書の目的のために、その日の最後の食事から1時間後、好ましくは少なくとも約1.5時間後、より好ましくは少なくとも約2時間後、さらにより好ましくは少なくとも2時間後～約3時間後に少なくとも1回、投与すべきである。

10

【0095】

本明細書の目的のために、本明細書中で使用される、句「食事時」または「食事の摂取時または摂取直前（直前）」は、食事の約30分前の投与を意味する。本明細書の目的のために、投与は、好ましくは食事摂取の約25分以内、より好ましくは約20分以内、さらにより好ましくは約15分以内、さらにより好ましくは約10分以内、さらにより好ましくは約5分以内であり、最も好ましくは、食事摂取と同時に（約0分以内に）投与する。

【0096】

本明細書中で使用され、特許請求の範囲に記載される、文脈上別のものとして明記しない限り、単数形「a」、「an」、および「the」には、複数形が含まれる。したがって、例えば、「分子」への言及には、1つまたは複数の分子が含まれ、「試薬」には、1つまたは複数の異なる試薬が含まれ、「抗体」への言及には、1つまたは複数の異なる抗体が含まれ、「方法」への言及には、本明細書中に記載の方法を修正または置換することができる当業者に公知の等価な工程および方法への言及が含まれる。

20

【0097】

用語「約」または「およそ」は、当業者によって決定された特定の値についての許容可能な誤差範囲を意味し、どのようにして値が測定または決定されたかに一部依存する（すなわち、測定システムの限度）。例えば、「約」は、当該分野における実務あたり1標準偏差内または1標準偏差を超えることを意味し得る。あるいは、処方物に関する「約」は、10%まで、好ましくは5%までの範囲を意味し得る。

30

【0098】

用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルコキシ」、「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキル（アリーレン）」、および「アリール（アルキレン）」には、それぞれ、直鎖または分岐のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキル（アリーレン）基、およびアリール（アルキレン）基が含まれるが、これに限定されない。

【0099】

句「薬学的に許容可能な」は、生理学的耐性を示し、典型的には、哺乳動物に投与した場合にアレルギー反応または類似の不都合な反応（異常亢進およびめまいなど）を起こさない化合物または組成物をいう。

40

【0100】

本明細書中で使用される、用語「治療する」には、1つまたは複数の以下が含まれる：

（a）障害の停止、発症（すなわち、障害の臨床症状）の遅延、および／または発症もしくは悪化のリスクの軽減、

（b）哺乳動物の障害（例えば、高血糖症が含まれる）の少なくとも1つの症状の軽減または緩和、

（c）哺乳動物が経験する障害（与えられた刺激（例えば、圧力、組織損傷、または低温）に応答する障害が含まれるが、これらに限定されない）の発症の強度および／または

50

持続時間の軽減または緩和、または

(d) 容態（例えば、疾患）、容態の症状、または容態の素因の予防、治癒、緩和、軽減、変化、再造形、改善、好転、影響。

【0101】

本明細書中で使用される、用語「徐放」は、同一の有効成分の「即時放出」処方物と比較してピーク血漿濃度がより低くなり、 t_{max} が延長される長期にわたる有効成分の放出をいう。

【0102】

用語「多形」は、物質の結晶学的に異なる形態をいう。

【0103】

本明細書中で使用される、用語「水和物」には、(i) 分子形態中に組み合わされた水を含む物質、および(ii) 1つまたは複数の結晶水分子を含む結晶物質または遊離水を含む結晶性物質が含まれるが、これらに限定されない。

【0104】

本明細書中で使用される、用語「溶媒和物」には、送達薬またはインスリンおよび／またはメトホルミン塩の分子またはイオンとの溶媒の分子またはイオンの分子複合体またはイオン複合体が含まれるが、これらに限定されない。

【0105】

他で特定しない限り、本明細書中で使用した全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者が一般に理解している意味を有する。本明細書中に記載の任意の方法、組成物、試薬、細胞、類似物、または等価物を本発明の実務または試験で 사용할ことができるにもかかわらず、好ましい方法および材料を本明細書中に記載する。本明細書中に記載の全ての刊行物（全ての図、グラフ、式、説明図、および図面が含まれる）は、共に引用された特定の情報を記載および開示するために本明細書中で援用される。

【0106】

上記で考察された刊行物を、本出願の出願日以前のその開示のみのために提供する。本発明が先願発現に基づいてこのような開示に先行する権利を付与されないことを許可すると解釈されるべきではない。本説明を通して、示した好ましい実施形態および実施例は、本発明を制限するというよりも例と見なすべきである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0107】

発明の詳細な説明

同等に有効な皮下用量のインスリンの代わりに本発明の経口投薬形態を慢性投与することにより、高インスリン血症レベルが低下する（例えば、同等に有効な皮下用量のインスリンと比較した場合、全身インスリン濃度が少なくとも約20%低下する）。したがって、本発明は、インスリンの慢性投与に関連する全身性高インスリン血症の発生率および／または重症度を軽減する方法を提供すると考えられ、本発明はまた、インスリンの慢性投与に関連する1つまたは複数の病状の発生率および／または重症度を軽減する方法を提供すると考えられる。

【0108】

本発明の経口投薬形態の慢性投与により、患者は、治療前のベースラインレベルと比較して、治療期間にわたりいかなる有意な哺乳動物の体重増加、低血糖症のリスクまたは高インスリン血症のリスクさえもなく、耐糖能および血糖調節が改善されたと考えられる。さらに、本発明の経口投薬形態の慢性投与により、患者は、治療前のベースラインレベルと比較して、インスリン利用、インスリン感受性、インスリン分泌能、およびHbA_{1c}レベルが改善されたと考えられる。

【0109】

耐糖能障害または初期真性糖尿病を罹患した哺乳動物における内因性インスリン産生を代償するための本発明の経口投薬形態の慢性投与により、哺乳動物のβ細胞機能が予防的に節約されるか、哺乳動物のβ細胞の死滅または機能障害が防止され、それにより、哺乳

10

20

30

40

50

動物が顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症から長期間防御されるか、哺乳動物の顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症が遅延されるとも考えられる。

【0110】

本発明の好ましい薬学的組成物は、当業者に理解されている適切な薬学的キャリアまたは賦形剤中にインスリンとビグアニドとの組み合わせを含む。本発明のさらに好ましい薬学的組成物は、さらに、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする送達薬を含む。薬学的組成物の送達手段は、例えば、被験体への投与に適切なカプセル、打錠された錠剤、丸薬、溶液、再構成用の凍結乾燥粉末、または懸濁液であり得る。

【0111】

本明細書中で使用される、用語「インスリン」は、天然に存在するか天然由来のインスリン、組換えインスリン（ヒトおよび非ヒト組換えインスリン）をいう。天然に存在するインスリンおよび類似の構造の生体活性等価物（短期作用インスリンアナログおよび長期作用アナログ）を使用することができる。本発明で有用なインスリンを、異なる哺乳動物種などの天然供給源からの単離によって得ることができる。例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出した動物インスリン調製物を使用することができる。インスリンアナログ、これらの化合物のフラグメントまたはポリエチレングリコール（PEG）修飾誘導体、その誘導体および生体等価物も本発明で使用することもできる。

【0112】

本発明で使用されるインスリンを、ペプチド合成などのタンパク質化学技術を使用した化学合成または細菌または真核細胞中に組換えインスリンを産生するための分子生物学技術の使用によって得ることができる。インスリンの物理的形態には、結晶形態および／または無定形固体形態が含まれ得る。さらに、溶解インスリンを使用することができる。他の適切なインスリン形態には、インスリンの合形成態が含まれるが、これらに限定されず、米国特許第4,421,685号、同第5,474,978号、および同第5,534,488号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載されている。

【0113】

本発明の薬学的組成物および方法で有用な最も好ましいインスリンは、任意選択的に対イオン（亜鉛、ナトリウム、カルシウム、およびアンモニウムまたはこれらの任意の組み合わせが含まれる）を有するヒト組換えインスリンである。ヒト組換えインスリンを、当該分野で周知の遺伝子走査技術を使用して調製することができる。ヒト組換えインスリンの機能的等価物も本発明で有用である。組換えヒトインスリンを、種々の市販の供給元から得ることができる。例えば、インスリン（Zinc、ヒト組換え）を、Calbiochem（San Diego, CA）またはDiosynth, Inc.（The Netherlands）から購入することができる。あるいは、ヒト組換え亜鉛-インスリン結晶（プロインスリン由来）（組換えDNA由来）USP Qualityを、Eli Lilly and Company（Indianapolis, IN）から得ることができる。全てのこのようなインスリン形態（インスリンアナログ（Insulin Lispro、Insulin Aspart、Insulin Glargine、およびInsulin Detemirが含まれるが、これらに限定されないが含まれる）が含まれる）は、本明細書および添付の特許請求の範囲の目的と考えられ、用語「インスリン」に含まれると見なされる。本発明はまた、ヒトにおけるインスリンの経口投与薬としての組換えヒト亜鉛インスリンおよび送達薬の組成物を提供する。

【0114】

本発明の他の好ましい実施形態では、インスリンは、修飾インスリン（米国特許第6,309,633号などに記載のオリゴマーと抱合したインスリンおよび／または米国特許第5,359,030号、同第5,438,040号、および／または同第5,681,811号などに記載の両親媒性修飾に供していないインスリンなど）である。上記の任意のインスリン型に加えて、またはその非存在下で、他のインスリンアナログと同様に、抱合（修飾）インスリンを、本発明の経口処方物に組み込むことができる。このような実施形態では、経口処方物には、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする薬学的に許容可

10

20

30

40

50

能な送達薬を含むか含まない修飾インスリンが含まれる。

【0115】

当業者は、インスリンの総使用量を決定することができる。経口投薬形態が治療有効量（すなわち、薬理学的有効量または生物学的有効量）またはインスリンの目的を果たすのに有効な量のインスリンを含むことが好ましい。インスリンの投与用量は、好ましくは、経口投与の際に健常なヒト被験体における血糖値が測定可能且つ統計的に有意に減少するような量でなければならない。

【0116】

しかし、単位投薬形態は、非常に多数の送達薬／生物学的活性成分または化学的活性成分の組成物を含み得るか、薬理学的有効量または生物学的有効量が分割され得るので、組成物を錠剤などの単位投薬形態で使用した場合、この量は薬理学的有効量または生物学的有効量よりも少量であり得る。次いで、総有効量を、全体で薬理学的、生物学的、または化学的活性量の生物学的活性成分または薬理学的活性成分を含む蓄積単位で投与することができる。

10

【0117】

送達薬の使用によってインスリンが非常に有効に送達されることが見出された。本明細書中に記載の送達薬と組み合わせて投与した場合の1つまたは複数の投薬形態中に含まれる好ましいインスリン用量は、1 mg あたり1単位の承認されている変換計数26.1に基づいて、約50～約600単位USP（約2～約23 mg）、好ましくは約100単位（3.8 mg）～約450単位（15.3 mg）、より好ましくは約200単位（7.6 mg）～約350単位（13.4 mg）、さらにより好ましくは約300単位（11.5 mg）である。

20

【0118】

さらに、治療を受ける個体および容態の重症度に依存して、そして薬物の組合わせが相乗効果を発揮し得ることを考量して、他の用量を許容可能である。例えば、約0.1 mg/kg～約0.25 mg/kgの範囲の患者体重あたりのインスリン用量が好ましい。

【0119】

現在、しばしばインスリンと共に投与する成分に起因して、以下の範囲の異なる形態の典型的には皮下投与されるインスリン調製物が開発されている：短期または急速な活性（例えば、注射用の一定の結晶性亜鉛インスリン溶液）；セミレンテインスリン（即効型インスリン亜鉛懸濁液）；中程度の活性（例えば、NPH（イソフェンインスリン懸濁液））；レンテ（インスリン亜鉛懸濁液；レンテは結晶化（ウルトラレンテ）と無定形（セミレンテ）インスリンとの混合物を含む酢酸緩衝液）；および遅効性（抽出インスリン亜鉛懸濁液であるウルトラレンテ；プロタミン亜鉛）。米国で市販されている短期作用性インスリン調製物には、普通インスリンおよび超即効型インスリンが含まれる。普通インスリンの作用開始時間は30～60分であり、効果のピーク時間は1.5～2時間であり、活性の持続時間は5～12時間である。アスパルト（Humalog（登録商標）／リスプロ（Novolog（登録商標））などの即効型インスリンの作用開始時間は10～30分であり、効果のピーク時間は30～60分であり、活性の持続時間は3～5時間である。NPH（中間型インスリン）およびレンテインスリン（インスリン亜鉛懸濁液）などの中程度に作用するインスリンの作用開始時間は1～2時間であり、効果のピーク時間は4～8時間であり、活性の持続時間は10～20時間である。長期作用インスリンの場合、ウルトラレンテインスリンの作用開始時間は2～4時間であり、効果のピーク時間は8～20時間であり、活性の持続時間は16～24時間である一方で、インスリングルギンの作用開始時間は1～2時間であり、活性の持続時間は24時間であり、効果のピークはない。

30

40

【0120】

180種を超える各インスリン調製物が世界中で利用されている。これらの約25%は、可溶性インスリン（未修飾形態）であり、約35%は基礎インスリン（piまたは等電点（インスリングルギン）が増加しているか、アシル化されている（インスリンデテミ

50

ル) N P H または レン テ イ ン ス リ ン と 混 合 さ れ て お り、こ れ ら の 形 態 は、可 溶 性 イ ン ス リ ン と 比 較 し て 溶 解 度 が 減 少 し、皮 下 吸 収 が 遅 延 し、作 用 の 持 続 時 間 が 長 い) で あ り、約 2 % は 超 即 効 型 イ ン ス リ ン (例 え ば、ア ミ ノ 酸 の 変 更 に よ っ て 操 作 さ れ、自 己 会 合 が 減 少 し、皮 下 吸 収 が 増 加 し て い る) で あ り、約 3 8 % は、予 め 混 合 し た イ ン ス リ ン (例 え ば、N P H / 可 溶 性 / 超 即 効 型 イ ン ス リ ン ; こ れ ら の 調 製 物 は、例 え ば、毎 日 の 注 射 回 数 の 軽 減 に 有 利 で あ る) で あ る。多 く の 場 合、投 票 病 管 理 で イ ン ス リ ン を 使 用 す る 投 薬 計 画 は、長 期 作 用 性 イ ン ス リ ン と 短 期 作 用 性 イ ン ス リ ン と を 組 み 合 わ せ る。

【0121】

糖 尿 病 患 者 が 有 効 な 基 礎 イ ン ス リ ン レ ベ ル を 得 る た め に、上 記 の 即 効 作 用 性、中 程 度 の 作 用 性、お よ び / ま た は 遅 効 性 の イ ン ス リ ン を 含 め る た め の 本 発 明 の 経 口 イ ン ス リ ン 処 方 物 を 併 用 療 法 で 使 用 す る こ と が で き る こ と が 意 図 さ れ る。イ ン ス リ ン の 作 用 速 度 は、そ の 可 溶 性 お よ び / ま た は 半 減 期 な ど に 起 因 し 得 る。し た が っ て、別 の 実 施 形 態 で は、本 発 明 の 経 口 処 方 物 を、例 え ば、皮 下 投 与 し た N P H イ ン ス リ ン を 使 用 し て 見 出 さ れ る 中 程 度 の 活 性 ま た は プ ロ タ ミ ン 垂 鉛 イ ン ス リ ン を 使 用 し て 見 出 さ れ る 遅 効 性 の 活 性 が 得 ら れ る よ う に デ ザ イ ン す る こ と が で き る。い ず れ の 場 合 も、イ ン ス リ ン 吸 収 を 容 易 に す る 薬 学 的 に 許 容 可 能 な 送 達 薬 (本 明 細 書 中 に 記 載) を 含 む こ と が 好 ま し い 本 発 明 の 経 口 処 方 物 に よ り、異 な る 時 点 お よ び 異 な る 血 漿 グ ル コ ー ス 時 間 曲 線 に も か か わ ら ず、血 糖 値 が 有 効 に 調 節 さ れ る。

【0122】

中 程 度 の 作 用 性 お よ び 長 期 作 用 性 イ ン ス リ ン を、正 常 な 膵 臓 に よ っ て 得 ら れ る イ ン ス リ ン の ゆ っ く り と し た 安 定 な (基 礎) 分 泌 に 類 似 し た イ ン ス リ ン レ ベ ル を 継 続 的 に 得 る た め の 当 業 者 に 公 知 の 方 法 を 使 用 し て 調 製 す る こ と が で き る。例 え ば、A v e n t i s P h a r m a c e u t i c a l s I n c . の L a n t u s (登 録 商 標) は、組 換 え ヒ ト イ ン ス リ ン で あ り、そ の よ り 長 い 作 用 持 続 時 間 (2 4 時 間 ま で) が そ の よ り 遅 い 吸 収 速 度 に 直 接 関 連 す る 長 期 作 用 性 非 経 口 血 糖 低 下 薬 で あ る。L a n t u s (登 録 商 標) を、好 ま し く は 就 寝 時 に 1 日 に 1 回 皮 下 投 与 し、正 常 な 膵 臓 に よ っ て 得 ら れ る イ ン ス リ ン の ゆ っ く り と し た 安 定 な (基 礎) 分 泌 に 類 似 し た イ ン ス リ ン レ ベ ル が 継 続 的 に 得 ら れ る と い わ れ て い る。こ の よ う な 長 期 作 用 性 イ ン ス リ ン 活 性 に よ り、2 4 時 間 に わ た っ て 明 白 な ピ ー ク の な い 比 較 的 一 定 の 濃 度 / 時 間 プ ロ フ ィ ー ル が 得 ら れ、そ れ に よ り、患 者 の 基 礎 イ ン ス リ ン と し て 1 日 に 1 回 投 与 さ れ る。こ の よ う な 長 期 作 用 性 イ ン ス リ ン は、イ ン ス リ ン に 追 加 す る よ り も む し ろ そ の 化 学 的 組 成 物 と し て 投 与 し た 場 合 に 長 期 作 用 効 果 を 示 す。

【0123】

好 ま し い 実 施 形 態 で は、長 期 作 用 性 イ ン ス リ ン を 含 む 薬 学 的 処 方 物 を、1 日 に 1 回 ま た は 2 回 投 与 す る。好 ま し い 実 施 形 態 で は、短 期 作 用 性 イ ン ス リ ン イ ン ス リ ン を 含 む 投 薬 形 態 を、1 日 に 1 回、2 回、3 回、4 回、ま た は 4 回 を 超 え て 投 与 す る こ と が で き、夜 間、午 前 中、お よ び / ま た は 食 前 に 投 与 す る こ と が で き る。よ り 好 ま し い 実 施 形 態 で は、投 薬 形 態 を、好 ま し く は、夜 間 ま た は 午 前 中 の 食 前 に 3 回 投 与 し、よ り 好 ま し く は、夜 間 な ら び に 朝 食 前、昼 食 前、お よ び 夕 食 前 に 投 与 す る。好 ま し く は、イ ン ス リ ン 処 方 物 を、こ の よ う な ヒ ト 患 者 に 慢 性 投 与 す る (例 え ば、少 な く と も 2 週 間)。

【0124】

本 発 明 の 他 の 実 施 形 態 で は、経 口 処 方 物 は、米 国 特 許 第 6, 3 0 9, 6 3 3 号 な ど に 記 載 の オ リ ゴ マ ー と 抱 合 し た イ ン ス リ ン お よ び / ま た は 米 国 特 許 第 5, 3 5 9, 0 3 0 号、同 第 5, 4 3 8, 0 4 0 号、お よ び / ま た は 同 第 5, 6 8 1, 8 1 1 号 な ど に 記 載 の 両 親 媒 性 修 飾 に 供 し て い な い イ ン ス リ ン を 含 む。上 記 の 任 意 の イ ン ス リ ン 型 に 加 え て、ま た は そ の 非 存 在 下 で、他 の イ ン ス リ ン ア ナ ロ グ と 同 様 に、抱 合 (修 飾) イ ン ス リ ン を、本 発 明 の 経 口 処 方 物 に 組 み 込 む こ と が で き る。こ の よ う な 実 施 形 態 で は、経 口 処 方 物 に は、好 ま し く は、胃 腸 管 か ら の イ ン ス リ ン の 吸 収 を 容 易 に す る 薬 学 的 に 許 容 可 能 な 送 達 薬 を 含 む か 含 ま な い 修 飾 イ ン ス リ ン が 含 ま れ る。

【0125】

本 発 明 の 一 定 の 好 ま し い 実 施 形 態 で は、本 発 明 の 経 口 処 方 物 は、非 糖 尿 病 の ヒ ト に お け

10

20

30

40

50

るインスリンの二相放出を刺激するための異なる活性率を有する2つのインスリン型を提供する。例えば、このような経口処方物には、急速且つ短期間の第1のインスリンピークおよびその後に起こるがより長く持続することが好ましい第2のインスリンピークを得るために、遅効性形態のインスリンと共に超即効形態のインスリンを含み得る。

【0126】

本発明の別の好ましい実施形態では、本発明のインスリン投与方法により、非糖尿病のヒトにおいてインスリンの二相放出を刺激するための投薬計画のために異なる活性速度を有する2つの異なるインスリン形態が得られる。例えば、経口処方物は、急速且つ短期間の第1のインスリンピークを得るための超即効形態のインスリンを含み得る。このような即効性を、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする送達薬によって得ることができる。遅効性形態のインスリンにより、その後に起こるがより長く持続することが好ましい第2のインスリンピークが得られる。このような遅効性インスリンを、経口投与または皮下投与することができる個別の投薬形態によって得ることができる。

10

【0127】

本発明のさらなる実施形態では、本明細書中に記載の経口投薬形態により、低血糖事象の可能性が減少する。低血糖症は、通常、例えば、ピーク血糖でインスリンピークが生じるようにインスリンの投与および食事の摂取時刻を決定しない場合のインスリンレベルと血糖症の程度との間の不適合に起因し、食事直後にグルコースが摂取されるので、食事の直前の投与は患者にとってより実用的であり、且つ安全でもある。低血糖症のリスクは、主に、経口インスリンの生理学的門脈投与経路によって低下する。高インスリン血条件下でさえも肝臓によるグルコース取り込みは変化しないので、肝臓をインスリン過剰化することができない。末梢組織と異なり、膵臓はさらなるグルコースから隔離されないが、むしろ、内因性インスリン産生が停止されるのみである。第2に、本明細書中に記載の経口組み合わせ物に起因するインスリンの短期ピークは、インスリンが高末梢レベルに到達する場合でさえ、ピークは急激に下降することを示す。

20

【0128】

さらに、本明細書中に記載の経口投薬形態のさらなる実施形態により、インスリン投与時と食事摂取時との間で望ましくない低血糖から臨床的低血糖までの範囲であり得るレベルまでの血糖の低下に寄与し得る、一定の短期作用性インスリン処方物で起こり得る低血糖事象のリスクが回避される。本明細書中に開示の経口投薬形態では、食事により近づけた投与によって、単独では不安定である血糖値の低下が排除された。この効果はまた、その後のグルコース変動の低下に変換されるようである。

30

【0129】

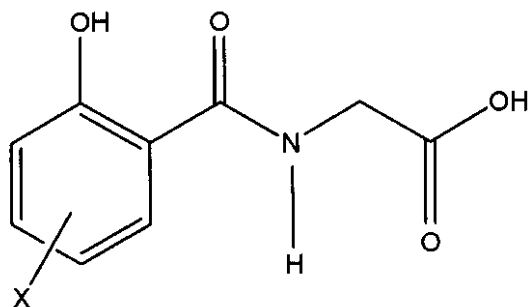
本明細書中に記載の投薬形態の好ましい実施形態では、送達薬の非存在下でのインスリンの投与では、ヒト患者に経口投与した場合に所望の治療効果を得るには不十分に吸収されるが、別の投与経路によって患者に投与した場合、投与によって所望の治療効果が得られる。Emisphere Technologies, Inc. による以前の開示では、インスリンがその生物機能を発揮することができる胃粘膜および血流を介したインスリン輸送を容易にする送達薬を得ることによってインスリンの経口吸収の問題が解決された。結果として、現在非経口投与されているインスリンの経口生物学的利用能および吸収を増大させるための有効な経口薬送達法が得られる。

40

【0130】

好ましい実施形態では、本発明で使用される送達薬は、以下の構造：

【化 1】



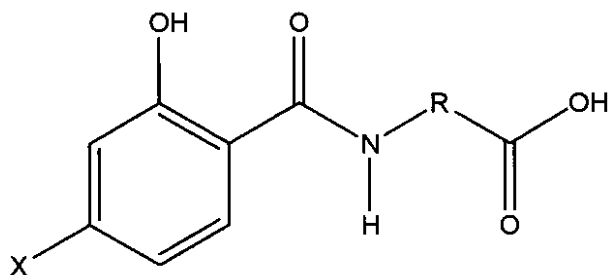
10

(式中、Xは、1つまたは複数の水素、ハロゲン、水酸基、または $C_1 \sim C_3$ アルコキシであり、Rは、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルケニレンである)を有する。

【0131】

一定の好ましい実施形態では、本発明の送達薬は、好ましくは、以下の構造：

【化 2】



20

(式中、Xはハロゲンであり、Rは、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルケニレンである)を有する。

【0132】

本発明の好ましい実施形態では、薬学的組成物は、送達薬(Xは塩素であり、Rは C_3 アルキレンである)を含む。本発明の別の好ましい実施形態では、薬学的組成物は、インスリンの経口送達のための送達薬として化合物4-[(4-クロロ, 2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]ブタン酸(4-[(2-ヒドロキシ-4-クロロベンゾイル)アミノ]ブタノエートとしても公知)、好ましくは、用語「4-CNAB」と呼ばれるその一ナトリウム塩を含む。好ましい実施形態では、本発明の経口投薬形態は、インスリンと送達薬(例えば、N-(4-クロロサリチロイル)-4-アミノ酪酸一ナトリウム(4-CNAB)(Emisphere Technologies, Inc.によって発見された新規の化合物))との混合物を含むか、インスリンおよび送達薬を個別に含む。

30

【0133】

用語「4-CNABナトリウム」および「4-CNAB一ナトリウム」は、他で示さない限り、4-[(2-ヒドロキシ-4-クロロベンゾイル)アミノ]ブタン酸一ナトリウム(その無水物、一水和物、およびイソプロパノール溶媒和物ならびにその無定形および多形が含まれる)(国際公開WO03/057650号(本明細書中で参考として援用される)に記載のものが含まれる)をいう。他で示さない限り、用語「4-CNAB」は、4-CNABの全形態(4-CNABの全無定形および多形が含まれる)をいう。

40

【0134】

送達薬は、カルボン酸またはその塩の形態であり得る。適切な塩には、有機塩および無機塩(例えば、アルカリ金属塩(ナトリウム、カリウム、およびリチウムなど)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム、カルシウム、またはバリウムなど)、塩基性アミノ酸(リジンまたはアルギニンなど)、有機アミン(ジメチルアミンまたはピリジンなど))が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、塩は、ナトリウム塩である。塩は、一価または多価の塩(一ナトリウム塩および二ナトリウム塩など)であり得る。塩はまた、溶

50

媒和物（エタノール溶媒和物が含まれる）および水和物であり得る。

【0135】

本発明で使用する他の適切な送達薬には、米国特許第5,650,386号、同第5,773,647号、同第5,776,888号、同第5,804,688号、同第5,866,536号、同第5,876,710号、同第5,879,681号、同第5,939,381号、同第5,955,503号、同第5,965,121号、同第5,989,539号、同第5,990,166号、同第6,001,347号、同第6,051,561号、同第6,060,513号、同第6,090,958号、同第6,100,298号、同第5,766,633号、同第5,643,957号、同第5,863,944号、同第6,071,510号、および同第6,358,504号（その各開示が本明細書中で参考として援用される）に記載の送達薬が含まれる。さらなる適切な送達薬は、国際公開WO01/34114、WO01/21073、WO01/41985、WO01/32130、WO01/32596、WO01/44199、WO01/51454、WO01/25704、WO01/25679、WO00/50386、WO02/02509、WO00/47188、WO00/07979、WO00/06534、WO98/25589、WO02/19969、WO00/59863、WO95/28838、WO02/19969、WO02/20466、WO02/069937、およびWO02/070438（その各開示が本明細書中で参考として援用される）にも記載されている。

10

【0136】

本発明の送達薬化合物の塩を、当該分野で公知の方法によって調製することができる。例えば、ナトリウム塩を、送達薬化合物のエタノールへの溶解および水酸化ナトリウム水溶液への添加によって調製することができる。

20

【0137】

本明細書中に記載の化合物は、アミノ酸に由来し、本開示に基づいた当業者に公知の方法および国際公開WO96/30036、WO97/36480、WO98/34632、およびWO00/07979および米国特許第5,643,957号（その各開示が本明細書中で参考として援用される）に記載の方法によってアミノ酸から容易に調製することができる。例えば、化合物を、アミノ酸中に存在するアミノ部分と反応してアミドが得られる適切なアシル化剤またはアミン修飾剤との単一のアミノ酸の反応によって調製することができる。当業者に公知のように、保護基を使用して、望ましくない副反応を回避することができる。

30

【0138】

送達薬を、国際特許公開WO02/02509およびWO03/057170（その各開示が本明細書中で参考として援用される）の方法によって調製することもできる。送達薬を、国際公開WO00/46182（その開示が本明細書中で参考として援用される）の方法にしたがった適切なサリチルアミドのアルキル化によって調製することもできる。サリチルアミドを、硫酸およびアンモニアとの反応によってエーテルを介してサリチル酸から調製することができる。

【0139】

さらに、1つまたは複数のこれらの化合物を含むポリアミノ酸およびペプチドを使用することができる。アミノ酸は、少なくとも1つの遊離アミン基を有する任意のカルボン酸であり、天然に存在するアミノ酸および合成アミノ酸が含まれる。ポリアミノ酸は、ペプチド（ペプチド結合によって結合した2つまたはそれを超えるアミノ酸）であるか、例えば、エステル結合または脱水結合によって結合することができる他の基によって形成された結合によって結合した2つまたはそれを超えるアミノ酸のいずれかである。ペプチドは、2つのアミノ酸を有するジペプチドから数百のアミノ酸を有するポリペプチドまでの種々の長さであり得る。

40

【0140】

送達薬化合物を、再結晶または単独または縦列に連結した1つまたは複数の固体クロマ

50

トグラフィ支持体での分画によって精製することができる。適切な再結晶溶媒系には、エタノール、水、ヘプタン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、およびテトラヒドロフラン、ならびにこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。移動相としてメタノール／*n*-プロパノール混合物を使用した適切なクロマトグラフィ支持体（アルミナなど）、移動相としてトリフルオロ酢酸／アセトニトリル混合物を使用した逆相クロマトグラフィ、および移動相として水または適切な緩衝液を使用したイオン交換クロマトグラフィで分画することができる。陰イオン交換クロマトグラフィを行う場合、0～500 mMの塩化ナトリウム勾配を使用することが好ましい。

【0141】

本発明の薬学的組成物の経口投与後、送達薬はGI管の粘膜障壁を通過し、血流に吸収され、被験体の血漿中で検出することができる。送達薬は、共に投与するか（同一の投薬形態または同時投与）、連続的に投与した（送達薬およびインスリンを同一箇所（例えば、胃）に同時に投与する期間内で投与される限り、順不問）インスリンの吸収を容易にする。4-CNABがインスリンの胃腸管吸収を容易にする機構は、依然として十分に解明されていない。現在の作業仮説は、4-CNABがインスリンと非共有結合的に相互作用して吸収に好ましい物理化学的性質が得られるということである。この作業仮説は、説明のみを目的として提供され、本発明または添付の特許請求の範囲を制限することを決して意図しない。

【0142】

本発明の送達薬の量は送達有効量であり、当業者に公知の方法によって任意の特定の送達薬／インスリン組み合わせについて決定することができる。インスリンの治療効果を必要とする被験体の血流への治療量のインスリンの適切な送達に必要な送達薬の量は、以下のうちの1つまたは複数によって変化し得る：インスリンの化学的性質、特定の送達薬の化学的性質、インスリンと送達薬との間の相互作用の性質および範囲、単位用量（すなわち、固体、液体、錠剤、カプセル、または懸濁液）の性質、GI管中の送達薬の濃度、被験体の摂食状態、被験体の食事、被験体の健康、ならびに送達薬とインスリンとの比。経口薬学的組成物がインスリンを含む本発明の一定の好ましい実施形態では、薬学的組成物に好ましく、且つ1つまたは複数の投薬形態中に含まれる送達薬の量は、約1 mg～約200 mg、より好ましくは約5 mg～約800 mg、より好ましくは約20 mg～約600 mg、さらにより好ましくは約30 mg～約400 mg、さらにより好ましくは約40 mg～約200 mg、最も好ましくは約40 mg、80 mg、または160 mgである。

【0143】

送達薬が血流中でピークに到達するのにかかる時間（ t_{max} ）は、以下などの多数の要因に依存し得る：単位用量（すなわち、固体、液体、錠剤、カプセル、または懸濁液）の性質、GI管中の送達薬の濃度、被験体の摂食状態、被験体の食事、被験体の健康、ならびに送達薬とインスリンとの比。本発明の送達薬は、中程度の放出投薬形態（好ましくは、錠剤形態）で経口投与した場合、胃腸管から迅速に吸収され、好ましくは、経口投与から約5分後～約40分後以内、好ましくは、経口投与から約10分後～約35分後にピーク血漿送達薬濃度になる。薬学的組成物がインスリンの送達薬として化合物4-CNABを含む本発明の好ましい実施形態では、組成物により、空腹糖尿病患者への経口投与から約25分以内～約35分以内および満腹糖尿病患者への経口投与から約15分以内～約25分以内にピーク血漿送達薬濃度が得られる。

【0144】

本発明の一定の好ましい実施形態では、経口投与後に達成される送達薬のピーク血漿濃度（ C_{max} ）は、好ましくは、経口投与後に約10～約250,000 ng/ml、好ましくは、約100～約125,000 ng/ml、好ましくは、経口投与後の送達薬のピーク血漿濃度は、約1,000～約50,000 ng/mlである。より好ましくは、経口投与後の本発明の送達薬のピーク血漿濃度は、約3,000～約15,000 ng/mlである。

【0145】

したがって、本発明の一定の好ましい実施形態では、本発明の経口インスリン処方物を、食事に起因するピーク血糖濃度の達成時またはおよそ達成時にピーク血漿インスリン濃度が達成されるように、食事時間、食事摂取の直前（例えば、約10～30分前）に患者に投与することができる。一定の好ましい実施形態におけるさらなる利点として、比較的短期間作用するインスリンの投与により、本発明のインスリン処方物の経口投与から約4時間以内に（好ましくは、約3時間またはそれ未満）ベースラインレベルに戻る血漿インスリンがさらに得られる。

【0146】

薬学的組成物が送達薬としての化合物4-CNA Bおよび活性成分としてのインスリンを含む本発明の好ましい実施形態では、組成物は、経口投与から約0.1時間～約3時間以内にピーク血漿4-CNA B濃度に達する。薬学的組成物が送達薬としての化合物4-CNA Bおよび活性成分としてのインスリンを含む一定の本発明の好ましい実施形態では、達成される送達薬のピーク血漿濃度は、約8,000～約37,000 ng/mlである。

10

【0147】

インスリンと送達薬との最適な比は、送達薬および処方物によって変化し得る。インスリンと送達薬との比の最適化は、当業者の知識の範囲内である。本発明の一定の好ましい実施形態では、薬学的組成物は、活性成分としてインスリンを含み、送達薬は4-CNA Bの一ナトリウム塩であり、インスリン[単位]と送達薬[mg]との比は、10:1[単位/mg]～1:10[単位/mg]の範囲であり、好ましくは、インスリン[単位]と送達薬[mg]との比は、5:1[単位/mg]～0.5:1[単位/mg]の範囲である。

20

【0148】

本発明の薬学的組成物で治療した被験体のインスリン吸収を、治療後の血漿インスリンレベルのモニタリングによって検出することができる。活性成分が血流中でピークに到達するのにかかる時間（ t_{max} ）は、以下などの多数の要因に依存し得る：単位用量（すなわち、固体、液体、錠剤、カプセル、懸濁液）の性質、GI管中の活性成分および送達薬の濃度、被験体の摂食状態、被験体の食事、被験体の健康、ならびに活性成分と送達薬との比。

【0149】

薬学的組成物が送達薬としての化合物4-CNA Bおよび活性成分を含む本発明の好ましい実施形態では、組成物は、経口投与から約0.1時間～約1時間後ピーク血漿インスリン濃度が選られる。別の実施形態では、組成物は、経口投与から約0.2～約0.6時間後にピーク血漿インスリン濃度になる。好ましい実施形態では、組成物は、経口投与から約0.3～約0.4時間後にピーク血漿インスリン濃度になる。別の実施形態では、組成物は、経口投与から約1時間後にピーク血漿インスリン濃度になる。一定の好ましい実施形態では、薬学的組成物は、インスリンおよびインスリンの経口送達を容易にするための送達薬としての化合物4-CNA Bを含み、インスリンが血流に吸収された後、治療された患者における血漿インスリンレベルは、経口投与から約10～20分後にピークとなり、約105分後に第2のピークがある。

30

40

【0150】

インスリンの吸収効果は、経口治療後のC-ペプチド濃度の減少の観察によって本発明の薬学的組成物で治療したヒト患者で現れる。例えば、本発明の1つの実施形態では、薬学的組成物は、インスリンおよびインスリンの経口送達を容易にするための送達薬としての化合物4-CNA Bを含み、インスリンが血流に吸収された後、組成物により、経口投与から約80分～約120分後に治療された患者におけるC-ペプチド濃度の減少が最大になる。より詳細には、組成物により、経口投与から約90分～約110分後に治療された患者におけるC-ペプチド濃度の減少が最大になる。

【0151】

以前の特許出願（本明細書中で参考として援用されている上記に列挙した特許出願など

50

）では、E m i s p h e r e T e c h n o l o g i e s , I n c . は、種々の送達薬の構造、その吸収有効性および送達有効性の比較、好ましい送達薬（4-C N A B）の調製、ヒト研究のためのその調製、ならびに送達薬4-C N A Bを含む以前の非臨床研究および臨床研究に関するデータを開示している。

【0152】

本発明の好ましい実施形態では、本明細書中に記載の経口薬学的投薬形態は、上記のインスリン型および送達薬に加えて、さらなる薬物、特に経口血糖降下薬（すなわち、1つまたは複数の上記の種々のビグアニド型）を含む。

【0153】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の薬学的投薬形態は、1つのビグアニド（例えば、フェンホルミン、ブフォルミン）（1, 1-ジメチルビグアニドなど）を含む。ビグアニドクラス由来の2つの薬物（メトホルミンおよびフェンホルミン）は、1957に開発された。不運なことに、フェンホルミンによって乳酸アシドーシスによって数人死亡し、世界中の薬局の棚から回収され、メトホルミンは、最終的に乳酸アシドーシスを引き起こす可能性が1/20であることが見出された。メトホルミンは、1979年にフランスで最初に利用されるようになり、1994年に米国で2型糖尿病の治療上の使用のために承認された。メトホルミン、詳細には、錠剤形態の塩酸メトホルミン（B r i s t o l - M y e r s S q u i b b C o m p a n y o f P r i n c e t o n , N J の G l u c o p h a g e（登録商標）およびG l u c o p h a g e（登録商標）XR）は、現在治療で利用可能な唯一のビグアニドである。

【0154】

メトホルミンは、1900年代初期に血糖を低下させることが注目されたガレガソウ（F r e n c h l i l a c）植物に類似の化学物質である。しかし、ガレガソウは、フェンホルミンと同様に、ヒトで使用するには毒性が高すぎることが判明した。メトホルミンは、フェンホルミンよりも作用時間がはるかに短く、いくつかの副作用のリスクはるかに低く、健康であればだれでもその使用は非常に安全である。実際、主なU K P D S 研究では、糖尿病関連死亡率、心臓発作、および脳卒中が軽減した唯一の薬物であった。しかし、2オンスを超えるか1日に2杯を超えるアルコールを使用する者、鬱血性心不全患者、または有意な腎臓疾患、肝臓疾患、または肺疾患を罹患している者は使用すべきではない。塩酸メトホルミンは、分子式が $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ であり、分子量が165.63の白色からオフホワイトの結晶化合物である。塩酸メトホルミンは、水に自由に溶解し、実質的にアセトン、エーテル、およびクロロホルムに不溶性を示す。メトホルミンの pK_a は12.4であり、塩酸メトホルミンの1%水溶液のpHは6.68である。

【0155】

メトホルミンは、糖新生および糖原病の阻害によって肝臓グルコース産生を減少させ、グルコースの腸吸収を減少（または遅延）させ、末梢グルコース取り込みおよび利用の増加によってインスリン感受性が改善される。メトホルミンは、空腹時血糖値を、平均25%（17~37%）低下させ、食後血糖を44.5%まで低下させ、A I cを平均1.5%（0.8~3.1%）低下させる。メトホルミンは、代謝症候群の症例で血漿インスリンレベルを30%も上昇させ、2型糖尿病におけるインスリン注射を15~32%減少させる。メトホルミンの平均生物学的利用能は、50~60%である。メトホルミンは、主に腎臓の濾過および分泌によって排除され、2型糖尿病患者における半減期は約6時間である（その半減期は、腎臓障害患者で延長される）。

【0156】

メトホルミンは、糖尿病治療においていくつかの明確な利点を有する。メトホルミンは、2型糖尿病の高血糖の主な供給源である肝臓によるグルコースの過剰産生を減少させ、典型的には、午前中の作業時に血糖値が高い理由である。メトホルミンは、特に食後の血糖の低下を補助し、単独で用いても呈血糖症のリスクはない。メトホルミンはまた、脂質代謝に対して好ましい効果を有し、この効果は、中期または長期の比較臨床研究での治療用量で認められた：メトホルミンは、総コレステロールレベル、LDLコレステロールレ

ベル、およびトリグリセリドレベルを低下させる。10年間で3,000人に及ぶ2型糖尿病患者のUKPDS研究では、メトホルミンを投与した患者は、総死亡率が36%減少し、心臓発作が39%減少することが見出された。

【0157】

メトホルミンは肝臓の過剰なグルコース産生を停止させるので、メトホルミンは、1型糖尿病および2型糖尿病の両方において血糖を調節するために必要なインスリンの注射量を減少させる。通常はインスリンが必要な2型糖尿病患者に、メトホルミンの投与開始前にインスリン用量を低下させるように忠告する。使用後4～6週間経過するまで、血糖調節およびコレステロールレベルの完全な改善は認められない。

【0158】

メトホルミンによる副作用には、味覚の変化、食欲不振、吐気および嘔吐、腹部膨満またはガス、下痢、または皮膚発疹が含まれ、これらは全て投薬から最初の数週間発症し得るが、長期化することはほとんどない。乳酸アシドーシス（フェンホルミン使用時に最初に認められた重篤であるが稀な副作用）は、系からメトホルミンをクリアランスする能力がないことによる乳酸の蓄積に起因する。乳酸アシドーシスは非常に稀であり、30,000人が数年間使用して1回しか起こらず、ほとんどの場合、別の重大な健康上の問題を有する高齢者、特に、呼吸障害または循環障害を示し得る高齢者で起こり、死亡率は約40%である。

【0159】

メトホルミンは、患者の膵臓からインスリンを産生することができないので、インスリン依存性糖尿病患者または1型糖尿病患者に役立たない。メトホルミンはインスリンの非存在下で効果がないので、メトホルミン錠剤は、そういう理由で固有にインスリンとの組み合わせが適している。

【0160】

メトホルミンはまた、以前に、他の経口抗糖尿病薬との併用療法で使用されている。例えば、医師は、しばしば、血糖値およびHbA_{1c}の減少に対する薬物の相加効果によって2型糖尿病治療でメトホルミンおよびスルホニル尿素（グリブリドまたはグリピジドなど）の療法を共に処方し、スルホニル尿素およびメトホルミンを1つの錠剤に組み合わせた以下の2つの製品が利用可能である：Metaglip（商標）（グリブリドおよび塩酸メトホルミン）およびGlucovance（登録商標）（グリブリドおよび塩酸メトホルミン）（共にBristol-Myers Squibb Company）。さらに、メトホルミンおよびチアゾリジンジオン（マレイン酸ロシグリタゾン）を含む錠剤は、2型糖尿病治療のためのGlaxoSmithKlineのAvandamet（登録商標）として利用可能である。さらに、Strowig SM, Aviles-Santa ML, Raskin P, Diabetes Care, Vol. 27, No. 7, pages 1577-83 (July 2004)で報告されるように、最近行われた研究では、メトホルミン、チアゾリジンジオン、およびインスリンの三剤療法によって2型糖尿病患者の血糖調節が改善され、体重が増加することなくインスリンの必要用量が減少すると結論づけられている。

【0161】

メトホルミンなどのビグアニド血糖降下薬の適切な単位投薬量には、英国および米国薬局方、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)、Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press)（例えば、31st Edition, page 341およびその引用ページを参照のこと）、または上記刊行物などの参考書に記載されているか言及されているこれらの化合物の公知の用量が含まれる。

【0162】

高血糖症管理のためのGlucophage（登録商標）の確定された投薬量は存在せず、投薬量は、有効性および耐性に基づいて個性化しなければならない一方で、1回また

10

20

30

40

50

は分割した最大推奨1日量（成人（2550mg）および患児（2000mg））を超えない。一般に、100mg/日未満の用量では臨床的に有意な結果は認められない。しかし、胃腸症状を最小にするために、より低い推奨用量から開始し、投薬量を漸増させることが勧められている。メトホルミンの最大推奨1日量は3gであり、食事と共に3回に分けて投与する。

【0163】

メトホルミンの適切な投薬量は、患者の臨床上の必要性に依存して、3000mg/日まで、500mg（例えば、1日に2回または3回）～850mg（例えば、1日に2回）の単位用量が含まれる。メトホルミンの投薬量の一例は、1日に500mgを1回（1日に5回まで）である。したがって、1日量は、本発明の1つの投薬形態中に含めることができるか、1つを超えるこのような投薬形態に含めることができる。

10

【0164】

有用なメトホルミンの用量および投薬計画で、24～48時間以内に定常状態の血漿濃度に到達し、一般に、1μg/ml未満である。比較臨床試験では、最大メトホルミン血漿レベル（ C_{max} ）は、最大用量であっても4μg/mLを超えない。500mgまたは850mgのメトホルミン錠剤の絶対生物学的利用能は、健康な被験体で約50～60%である。経口投与後、排泄物中に回収された非吸収画分は、20～30%であった。

【0165】

本発明の一定の実施形態では、組成物により、メトホルミンの平均 C_{max} は、約500～約700ng/mlである。一定の実施形態では、組成物により、経口投与から約2～約3時間後に平均 t_{max} が得られる。

20

【0166】

送達薬およびビグアニドを、投与前に乾燥粉末形態または湿式造粒法で未修飾インスリンと直接混合することができる。この混合物に、他の薬学的に許容可能な賦形剤を添加することができる。次いで、混合物を、打錠するか、ゼラチンカプセルに入れることができる。あるいは、送達薬/インスリン混合物を、経口液剤または懸濁液として調製することができる。送達薬、インスリン、およびビグアニドは、投与前に混合する必要がなく、その結果、一定の実施形態では、インスリン（他の薬学的に許容可能な賦形剤を含むか含まない）、送達薬（他の薬学的に許容可能な賦形剤を含むか含まない）、およびビグアニド（他の薬学的に許容可能な賦形剤を含むか含まない）の単位用量が、個別に、連続的に、または同時に経口投与される。

30

【0167】

一定の好ましい実施形態では、本発明の経口投薬形態は固体である。乾燥粉末形態のインスリンが安定であり、一定の好ましい実施形態では、送達薬およびビグアニドと望ましい比率で混合する。次いで、乾燥粉末を、任意選択的な薬学的賦形剤を含むか含めずにゼラチンカプセルに充填することができる。あるいは、乾燥粉末形態のインスリンを、任意選択的な薬学的賦形剤および添加物（リン酸緩衝塩、クエン酸、酢酸、ゼラチン、およびアカシアゴムなど）と共に送達薬およびビグアニドと混合することができ、混合物を当業者に公知の標準的な打錠手順にしたがって打錠することができる。

【0168】

本発明の投薬形態を、インスリン、送達薬、およびビグアニドの1つの溶液または個別の溶液への第1の溶解によって作製することができる。溶媒は水性溶媒であることが好ましいが、送達薬を溶解する必要がある場合、有機溶媒または水性有機溶媒混合物を使用することができる。2つの溶液を使用する場合、正確な量のインスリン、送達薬、またはビグアニドが得られるようにそれぞれ必要な比率で組み合わせ、得られた溶液を凍結乾燥または等価な手段によって乾燥させることができる。本発明の1つの実施形態では、経口投薬形態を乾燥させ、投与前に再水和させることができる。

40

【0169】

上記の本発明の経口投薬形態の好ましい実施形態では、経口投薬形態は固体であり、ゼラチンカプセル内に組み込むか、錠剤に含めることが好ましい。

50

【0170】

安定化添加物を、送達薬溶液に組み込むことができる。いくつかの薬物とのこのような添加物の存在により、溶液中の薬剤の安定性および分散性が促進される。安定化添加物を、約0.1～5% (W/V)、好ましくは約0.5% (W/V)の範囲の濃度で使用する。適切であるが制限されない安定化添加物の例には、アカシアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、カルボン酸およびその塩、ならびにポリリジンが含まれる。好ましい安定化添加物は、アカシアゴム、ゼラチン、およびメチルセルロースである。

【0171】

活性成分（例えば、インスリン）および送達薬（例えば、4-CNAB）の混合物を含むか、活性成分および送達薬を個別に含む本発明の経口投薬形態は、薬学的賦形剤として当業者に公知のさらなる材料を含み得る。任意の賦形剤または成分には、薬学的成分または賦形剤が含まれる。このような薬学的賦形剤には、例えば、以下が含まれる：酸性化剤（酢酸、水酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、希塩酸、リンゴ酸、硝酸、リン酸、希リン酸、硫酸、酒石酸）、エアゾール噴射剤（ブタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、イソブタン、プロパン、トリクロロモノフルオロエタン）、空気置換物（二酸化炭素、窒素）、アルコール変性剤（安息香酸デナトニウム、メチルイソブチルケトン、オクタ酢酸スクロース）、アルキル化剤（濃アンモニア水、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化カリウム、重炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トロラミン）、固化防止剤（流動促進剤を参照のこと）、消泡剤（ジメチコン、シメチコン）、抗菌防腐剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンザルコニウム液、エンカベンゼルトニウム（benzethonium chloride）、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジウム、クロロブタノール、クロロクレゾール、クレゾール、デヒドロ酢酸、エチルパラベン、メチルパラベン、メチルパラベンナトリウム、フェノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、プロピルパラベンナトリウム、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロサル、チモール）、抗酸化剤（アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、トコフェロール、トコフェロール賦形剤）、緩衝剤（酢酸、炭酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、クエン酸カリウム、メタリン酸カリウム、リン酸一カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム溶液、リン酸二ナトリウム、リン酸一ナトリウム）、カプセル潤滑剤（錠剤およびカプセル潤滑剤を参照のこと）、キレート剤（エデト酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸およびその塩、エデト酸）、コーティング剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースナトリウム、酢酸フタル酸ナトリウム、エチルセルロース、ゼラチン、医薬品用上薬剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、メチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、シェラック、スクロース、二酸化チタン、カルナバワックス、マイクロクリスタリンワックス、ゼイン）、着色剤（カラメル、赤色、黄色、黒色、またはブレンド、酸化鉄）、錯化剤（エチレンジアミン四酢酸およびその塩（EDTA）、エデト酸、ゲンチシン酸エタノールアミド、硫酸オキシキノリン）、乾燥剤（塩化カルシウム、硫酸カルシウム、二酸化ケイ素）、乳化剤および／または可溶化剤（アカシア、コレステロール、ジエタノールアミン（補助薬）、モノステアリン酸グリセリル、ラノリンアルコール、レシチン、モノグリセリド、ジグリセリド、モノエタノールアミン（補助薬）、オレイン酸（補助薬）、オレイルアルコール（安定剤）、ポロキサマー、ポリオキシエチレン50ステアレート、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40硬化ヒマシ油、ポリオキシル10オレイルエーテル、ポリオキシル20セト

10

20

30

40

50

ステアリルエーテル、ポリオキシシル 40 ステアレート、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、プロピレングリコールジアセテート、プロピレングリコールモノステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ステアリン酸、トロラミン、乳化蠟)、濾過助剤(粉末セルロース、精製珪藻土)、香味物質および香料(アネトール、ベンズアルデヒド、エチルバニリン、メントール、サリチル酸メチル、グルタミン酸ナトリウム、オレンジフレーバーオイル、ペパーミント、ペパーミントオイル、ペパーミントスピリッツ、バラ油、濃縮バラ水、チモール、トールバルサムチンキ、バニラ、バニラチンキ、バニリン)、流動促進剤および/または固化防止剤(ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、タルク)、保湿剤(グリセリン、ヘキシレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール)、可塑剤(ヒマシ油、次アセチル化モノグリセリド、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノアセチル化モノグリセリド、ジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル)、ポリマー(例えば、酢酸セルロース、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アクリルポリマー、およびコポリマー)、溶媒(アセトン、アルコール、希釈アルコール、アミレン水和物、安息香酸ベンジル、ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、メチルイソブチルケトン、鉱物油、ピーナッツ油、ポリエチレングリコール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、ゴマ油、注射用蒸留水、注射用滅菌水、洗浄用滅菌水、精製水)、吸着剤(粉末セルロース、炭、精製珪藻土)、二酸化炭素吸着剤(水酸化バリウム石灰、ソーダ石灰)、硬化剤(硬化ヒマシ油、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルエステルワックス、ハードファット、パラフィン、ポリエチレン賦形剤、ステアリルアルコール、乳化蠟、白蠟、黄蠟)、懸濁剤および/または増粘剤(アカシア、寒天、アルギン酸、モノステアリン酸アルミニウム、ベントナイト、精製ベントナイト、マグマベントナイト、カルボマー 934 p、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム 12、カラギーナン、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムセルロース、デキストリン、グアールガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メチルセルロース、ペクチン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポビドン、アルギン酸プロピレングリコール、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、アルギン酸ナトリウム、トラガcant、キサンタンガム)、甘味料(アスパルテム、デキストレート、デキストロース、賦形剤デキストロース、フルクトース、マンニトール、サッカリン、サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、ソルビトール、ソルビトール液、スクロース、圧縮糖、粉砂糖、シロップ)、錠剤用結合剤(アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、グアールガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポビドン、アルファ化デンプン、シロップ)、錠剤および/またはカプセル用希釈剤(炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、デキストリン、ゼラチン、デキストロース賦形剤、フルクトース、カオリン、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、圧縮糖、粉砂糖)、錠剤用崩壊剤(アルギン酸、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コルスボビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン)、錠剤および/またはカプセル用潤滑剤(ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム、軽油、ポリエチレングリコール、ステアリル脂肪酸ナトリウム、ステアリン酸、精製ステアリン酸、タルク、硬化植物油、ステアリン酸亜鉛)、等張化剤(デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、塩化

10

20

30

40

50

ナトリウム)、賦形剤:香味物質および/または甘味料入り(芳香エリキシル、複合ベンズアルデヒドエリキシル、イソアルコーリックエリキシル、ペパーミント水、ソルビトル溶液、シロップ、トールバルサムシロップ)、賦形剤:油性(アーモンド油、トウモロコシ油、綿実油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鈹物油、軽油、ミリスチルアルコール、オクチルドデカノール、オリーブ油、ピーナッツ油、桃仁油、ゴマ油、ダイズ油、スクアラン)、賦形剤:固体キャリア(シュガースフェア)、賦形剤:滅菌(注射用静菌水、静菌塩化ナトリウム注射)、増粘剤(懸濁剤を参照のこと)、撥水剤(シクロメチコン、ジメチコン、シメチコン)、湿潤剤および/または可溶化剤(塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、ドキュセートナトリウム、ノノキシノール9、ノノキシノール10、オクトキシノール9、ポロクサマー、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40、硬化ヒマシ油、ポリオキシル50ステアレート、ポリオキシル10オレイルエーテル、ポリオキシル20、セトステアリルエーテル、ポリオキシル40ステアレート、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、チロキサポール)。このリストは、限定することを意味しないが、本発明の経口投薬形態で使用する事ができる代表的な賦形剤クラスおよび特定の賦形剤を意味する。

10

【0172】

インスリン、送達薬、およびビグアニドの用量は、治療を受ける個体および容態の重症度、ならびに薬物の組み合わせによって相乗効果を得ることができるという事実に依存し得る。例えば、約0.1mg/kg~約0.25mg/kgのインスリン用量を、約450mg/kgのメトホルミンおよび200mg/kgの4-CNABと組み合わせることができる。

20

【0173】

投与後、単位投薬形態中に存在するインスリンは、循環に吸収される。インスリン自体の循環レベルを直接測定することができる。同様に、4-CNAB送達薬の血中レベルを測定することができる。インスリンの生物学的利用能を、既知の血中の薬理学的活性(例えば、血糖の減少)の測定によって容易に評価する。インスリンのさらなる生理学的効果を、試験(内因性インスリン産生の基準としての血漿C-ペプチド濃度の測定)を使用して測定することができる。

30

【0174】

さらに、フルクトサミンアッセイを行って2~3週間前の糖尿病患者の血糖調節を測定することができる。フルクトサミンは、グルコースとタンパク質のアミノ酸残基との間の非酵素反応によって形成され、血清フルクトサミンレベルは、血糖濃度が上昇した糖尿病患者で上昇する。血糖濃度が糖尿病管理の短期間の指標であるのに対して、フルクトサミンは糖尿病管理の短期から中期の指標であり、2週間にわたる空腹時血糖および平均血糖の両方と十分に相関する。

【0175】

本発明では、耐糖機能障害または初期糖尿病もしくは後期糖尿病を罹患した哺乳動物の治療方法は、治療有効量のインスリンまたはインスリンアナログ、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にするのに有効な量の送達薬、およびメトホルミンなどのビグアニドを含む薬学的処方物を哺乳動物に経口投与する工程を含む。治療から2週間後に、治療前のベースラインレベルと比較して哺乳動物の耐糖能および血糖調節が改善し、インスリン利用、インスリン感受性、およびHbA_{1c}レベルが改善されるように、投与は、慢性(例えば、少なくとも2週間)であり、且つ食前および就寝時に投与することが好ましい。

40

【0176】

耐糖能の改善は、療前のグルコース負荷後のベースライン血糖濃度と比較して、血糖濃度によって測定したところ、糖負荷後に統計的に有意な量が減少し、糖負荷に対処する哺乳動物の内因性能力がより良好になることによって証明することができる。

50

【0177】

耐糖能の改善および糖負荷に対処する哺乳動物の内因性能力がより良好になることを、治療前のグルコース負荷後の血糖変動のAUCと比較して、血糖変動のAUCによって測定したところ、糖負荷後に統計的に有意な量が減少することによって測定することもできる。

【0178】

血糖調節の改善を、
—治療前のベースライン空腹時血糖濃度と比較して、空腹時血糖濃度によって測定したところ、統計的に有意な量が減少し、空腹時血糖値が減少すること、
—治療前のベースライン血清フルクトサミンレベルと比較して、血清フルクトサミンアッセイによって測定したところ、統計的に有意な量が減少し、血清フルクトサミンレベルが減少すること、
—治療前のベースラインレベルと比較して、治療後のHbA_{1c}レベルが改善することによって証明することができる。好ましくは、HbA_{1c}レベルの改善を、HbA_{1c}レベルの統計的に有意な低下によって測定する。耐糖機能障害または初期糖尿病もしくは後期糖尿病を罹患した哺乳動物を治療する場合、本発明の薬学的処方物を、好ましくは、治療前に正常から高い範囲のHbA_{1c}レベルを有する哺乳動物に投与することができる。

10

【0179】

患者の身体のインスリン利用およびインスリン感受性の改善を、HOMA（恒常性モデル評価）における統計的に有意な低下によって測定することができ、患者の身体のインスリン分泌能の改善を、Stumvoll第1相インスリン分泌能インデックスによって測定する。

20

【0180】

本発明の好まし実施形態では、本発明の経口投薬形態の慢性投与により、患者は、哺乳動物の血糖濃度またはHbA_{1c}レベルをモニタリングすることなく、治療前のベースラインレベルと比較して、治療期間にわたりいかなる有意な哺乳動物の体重増加もなく、且つ低血糖症リスクのいかなる統計的に有意な増加または高インスリン血症リスクのいかなる統計的に有意なリスクもなく耐糖能および血糖調節が改善された。さらに、本発明の経口投薬形態の慢性投与により、患者は、治療前のベースラインレベルと比較して、インスリン利用、インスリン感受性、インスリン分泌能、およびHbA_{1c}レベルが改善された。

30

【0181】

経口薬学的処方物を、1日に約1回～約4回またはそれを超えて、食前および／または就寝時に投与することが好ましい。本発明の1つの実施形態では、薬学的処方物を、就寝時または日中の1回の食事（例えば、朝食、昼食、または夕食）の前のいずれかに1日に1回投与する。別の実施形態では、薬学的処方物を、好ましくは、就寝時および日中の1回の食事（例えば、朝食、昼食、または夕食）の前に1日に複数回投与する。さらなる実施形態では、薬学的処方物を、好ましくは、就寝時および日中の1回を超える食事の前に1日に複数回投与する。薬学的処方物を、就寝時または就寝直前および各食事摂取と同時にまたは直前に（すなわち、各食事摂取の15分前またはそれ以前）投与することもできる。

40

【0182】

好ましくは、インスリン処方物を、このようなヒト患者に慢性投与する（例えば、少なくとも約2週間）。本発明の投薬形態を、少なくとも1日、1週間、2週間、より長い期間、投与—非投与期間を交互に、または患者に一生投与することができる。

【0183】

毎日（すなわち、1昼夜における頻度）および慢性（すなわち、何日間か）の経口薬学的処方物の投与頻度は、「糖尿病範囲」（すなわち、患者の耐糖機能障害の範囲、患者の糖尿病の段階、および患者の外因性血糖調節の必要性）に沿った患者の位置に依存すると考えられる。この範囲は、正常な血糖調節から単純な耐糖機能障害および前糖尿病および

50

初期2型糖尿病で認められるインスリン産生不全まで、1型糖尿病および後期2型糖尿病で認められる膵臓によるインスリン産生不全までの範囲である。これを、患者の正常から高レベルまでのHbA_{1c}濃度によって測定することもできる。

【0184】

例えば、患者が空腹時血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、好ましくは、就寝時または就寝直前にのみ投与すべきである。患者が食後の血糖調節をいくらか必要とする場合、経口薬学的処方物を、好ましくは、いくつかの食事について食前に投与すべきである。患者が完全な食後血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、好ましくは、全食事について食前に投与すべきである。患者が総合的な血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、好ましくは、全食事について食前に投与し、就寝時または就寝直前に投与すべきである。

10

【0185】

本発明の別の好ましい実施形態では、さらなる治療は、非糖尿病のヒトにおいてインスリンの二相放出を刺激するための投薬計画のために異なる活性速度を有する2つの異なるインスリン形態を患者に投与するための第2のインスリン形態を含み得る。例えば、経口処方物は、急速且つ短期間の第1のインスリンピークを得るための超即効形態のインスリンを含むことができ、速効性を、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする送達薬によって得ることができる。遅効性形態のインスリンにより、その後起こるがより長く持続することが好ましい第2のインスリンピークが得られる。このような遅効性インスリンを、速効型インスリンとして同一の処方物によって、または経口投与または皮下投与することができる個別の投薬形態によって得ることができる。

20

【0186】

特定の併用療法および毎日および慢性のその投与頻度は、「糖尿病範囲」に沿った患者の位置に依存するとさらに考えられる。例えば、患者が空腹時血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、就寝時または就寝直前にのみ投与すべきである。患者が食後の血糖調節をいくらか必要とする場合、経口薬学的処方物を、食前に投与すべきである。患者が後期2型糖尿病または1型糖尿病において基礎インスリンを必要とする場合、遅効性インスリンまたは抗糖尿病薬を毎日追加で投与すべきである。患者が総合的な血糖調節を必要とする場合、経口薬学的処方物を、好ましくは、遅効性インスリンまたは抗糖尿病薬と組み合わせて、全食事について食前に投与し、就寝時または就寝直前に投与すべきである。

30

【0187】

本発明は、治療有効量のインスリンまたはインスリンアナログおよび胃腸管からのインスリンの吸収を容易にするのに有効な量の送達薬を含む薬学的処方物を哺乳動物に経口投与する工程を含む、哺乳動物におけるグルコース恒常性を達成する方法を提供するとも考えられる。治療から2週間後に、治療前のベースラインレベルと比較して哺乳動物の耐糖能および血糖調節が改善されるように、投与は、慢性（例えば、少なくとも2週間）であり、且つ食前および就寝時に投与することが好ましい。

【0188】

本発明の経口投薬形態の慢性投与により、耐糖機能障害または初期糖尿病を罹患した哺乳動物におけるインスリンの慢性投与に関連する全身性高インスリン血症の発生率および／もしくは重症度またはインスリンの慢性投与に関連する1つまたは複数の病状の発生率および／もしくは重症度を軽減するとさらに考えられる。

40

【0189】

本発明の経口投薬形態の慢性投与により、皮下投与された同等に有効な用量のインスリンから得た結果（すなわち、同様に血糖値が調節される）よりも長期にわたり門脈インスリン濃度が上昇し、全身インスリン濃度が低下する。本発明のインスリンの経口投与によって生じ得るインスリンレベルの一過性のピークは、血管疾患に関連すると考えられない。同等に有効な皮下用量のインスリンの代わりに本発明の経口投薬形態を慢性投与することにより、同様に有効な皮下用量のインスリンと比較して、高インスリン血症レベルが低

50

下する（例えば、全身インスリン濃度が少なくとも約20%低下する）。

【0190】

したがって、本発明は、インスリンの慢性投与に関連する全身性高インスリン血症の発生率および／または重症度を減少させる方法を提供し、本発明はまた、インスリンの慢性投与に関連する1つまたは複数の病状の発生率および／または重症度を減少させる方法を提供すると考えられる。

【0191】

このような方法はまた、治療的に等価な用量の皮下注射インスリンによって得られる血漿インスリン濃度と比較して、血糖濃度を治療的に有効に減少および／または調節させ、血漿インスリン濃度を減少させるための、インスリン、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする送達薬、およびビグアニド（好ましくは、メトホルミン）を含む治療有効用量の薬学的処方物を経口投与する工程を含む。このような方法により、ヒト糖尿病患者におけるインスリン皮下注射に匹敵するヒト糖尿病患者における血糖濃度の減少も達成される一方で、皮下注射によって達成される末梢血インスリン曝露と比較して、急性、亜急性、および慢性条件下での末梢血循環へのインスリンの全曝露が低下する（例えば、20%または20%超）。インスリンを皮下投与された患者から得られた血中またはインスリン濃度の決定は、当業者に周知である。

【0192】

耐糖機能障害または初期糖尿病を罹患した哺乳動物の内因性インスリン産生を置換するための本発明の経口投薬形態の慢性投与により、哺乳動物のβ細胞機能が予防的に節約されるか、哺乳動物のβ細胞の死滅または機能障害が防止され、それにより哺乳動物が顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症から長期間防御されるか、哺乳動物における顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症が遅延するとなおさらに考えられる。この信念の理論的根拠は、国際特許出願PCT/US04/06943に記載されている。

【0193】

本発明をより深く理解することができるようにするために、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示のみを目的とし、本発明の範囲を制限すると決して解釈されるべきではない。

【0194】

〔実施例1〕

本実施例は、インスリン/4-CNAB/メトホルミン錠剤の製造手順を記載する。各錠剤は、約150単位のインスリンUSP（現状のままで約26U/mgの効力を有する約5.8mgの組換えヒトインスリンと等価）、約80mgの4-CNAB一ナトリウム塩、および約500mgの塩酸メトホルミンを含む。本研究で使用するべきインスリンを、Diosynth, Inc. から入手し、米国薬局方に記載のヒトインスリンの規格を満たす。

【0195】

【表1】

処方物の組成（理論値、全数値は概算値）

成分	重量(mg)/錠剤
4-CNAB一ナトリウム塩	80
インスリン	~5.8 mg (150 単位)
塩酸メトホルミン	500 mg
ポビドン	3.8
無水 EMCOMPRESS	152.9
ステアリン酸マグネシウム	7.5
合計	750

【0196】

4-CNAB、塩酸メトホルミン、およびKOLLIDON（登録商標）90Fを秤量

し、KOLLIDON（登録商標）90Fを水に溶解する。この工程で使用した水の量は、顆粒化で使用した材料の量の約1～50%、好ましくは約15%w/wである。インスリン（Diosynth, Inc. から入手）、4-CNAB、および塩酸メトホルミンをブレンドし、Key Instruments KG-5高剪断造粒機の5Lのボウルに入れる。次いで、インスリン/4-CNAB/メトホルミンブレンドを、KOLLIDON（登録商標）溶液を使用して顆粒化し、必要に応じて水を添加して顆粒化を終了させる。顆粒を、真空オープンまたは他の適切な装置にて約20～80℃、好ましくは50℃で乾燥させる。ハンマーミルを使用した約0.02インチの篩にて、部分的に乾燥された顆粒（水分は約0～10%w/w、好ましくは約2～3%w/w）を挽く。最終含水量が約1.5%w/w未満になるまで乾燥を継続する。

10

【0197】

次いで、乾燥顆粒を、インスリン、4-CNAB、および塩酸メトホルミンについてアッセイする。アッセイの結果に基づいて、賦形剤（無水EMCOMPRESS（登録商標）およびステアリン酸マグネシウム）の量を、計算し、秤量する。インスリン/4-CNAB/メトホルミン顆粒および無水EMCOMPRESS（登録商標）を、Vブレンダー中で約10～20分間、好ましくは約15分間ブレンドし、ブレンドの均一性についてサンプルを分析する。サンプルがブレンド均一性規格を通過した場合、ステアリン酸マグネシウムを、約1～5分間、好ましくは約3分間ブレンドする。サンプルがブレンド均一性規格を通過しなかった場合、混合物をさらに約1～10分間、好ましくは約5分間ブレンドし、アッセイおよび分析工程を繰り返す。錠剤を、EK-O単一ステーション打錠機にて、約5KP～10KP、好ましくは約7KPの硬度で打錠する。得られた錠剤の硬度は約7.8kPであり、厚さは約2.8mm、直径は約6.5mm、脆さは0.02%であり、崩壊時間は約6分である。

20

【0198】

得られた錠剤を研究し、製品の品質が温度および湿度の影響下で経時的にどのように変化するかを証明するために、推奨保存条件下で保存された場合に錠剤が規格の範囲内にあるかどうかを決定することができる。公認された装置、試験方法、および人員を使用し、米国医薬品管理局の現行の製造管理および品質管理規則基準、連邦規則法典第21巻210条および211条、ならびに国際ハーモナイゼーション会議（ICH）ガイダンス（ICHQ1A（R2））に従って安定性試験を行うべきである。

30

【0199】

錠剤サンプルを、多数の閉じた容器にパッケージングし、温度および湿度が制御された室に入れる。室温で安定性試験のために、容器を、25℃±2℃/60%±5%の相対湿度で保存する。次いで、サンプルを、特定の時間間隔でこれらの室から取り出し、外観（方法番号AM001v2）、インスリンアッセイ（方法番号AM018）、4-CNABアッセイ（方法番号AM018）、湿度（方法番号USP<921>）、崩壊（方法番号USP<701>）、および、いくつかの場合、微生物試験（方法番号USP<1111>）に関する製品の安定性規格への適合性を試験する。

【0200】

〔実施例2〕

本実施例は、組成物の有効性を決定するために、インスリン、4-CNAB、およびメトホルミンを含む溶液をSprague Dawleyラットに投与した結果を記載する。

40

【0201】

4-CNABおよびメトホルミンの水への溶解によって投与溶液を調製した。これらの溶液を、35℃で超音波処理し、水酸化ナトリウムを使用してpH6.5～8.5に調整した。ラットへの投与直前に、水で調製した保存溶液（約pH8.0）由来のインスリンを添加した。最終投与溶液は、450mg/mLメトホルミンのみもしくは200mg/mL 4-CNABおよび0.25mg/kgインスリン（経口インスリンコントロール）、または200mg/mL 4-CNAB、450mg/mLメトホルミン、および0.25もしくは0.1mg/mLインスリン（試験群）を含んでいた。

50

【0202】

Sprague Dawley ラットを、一晚絶食させ（16～24時間）、経口投与のために5つの群に分けた（ $n = 5$ ／群）。各ラットに、最終投与体積が $1 \text{ mL} / \text{kg}$ の単回経口用量（細管栄養による）の投与溶液を投与した。ラット中の最終用量レベルは、 $200 \text{ mg} / \text{kg}$ 4-CNAB、 $450 \text{ mg} / \text{kg}$ メトホルミン、および 0.25 または $0.1 \text{ mg} / \text{kg}$ インスリンであった。研究は、経口用量の賦形剤（水）のみを投与したコントロール群を含んでいた。血液サンプルを、0、15、30、45、60、120、180、240、および300分のテールクリッピング法によって回収し、手持ち式血糖計を使用して直後に血糖を測定した。結果を、以下の表1、2、および3、ならびに図1、2、および3に示す。

10

【0203】

【表 2】

表1:血糖(mg/dL)

	ラット	0	15	30	45	60	120	180	240	300
賦形剤PO	101	79	94	88	84	80	73	73	74	66
	102	82	91	83	80	80	74	67	65	62
	103	84	93	90	81	77	64	71	75	55
	104	90	94	88	88	83	67	65	71	62
	105	81	98	94	89	80	66	65	56	66
	平均	83.200	94.000	88.600	84.400	80.000	68.800	68.200	68.200	62.200
	SD	4.207	2.550	3.975	4.037	2.121	4.438	3.833	7.855	4.494
インスリン(0.25) + 4-CNAB(200)	201	65	52	32	41	57	63	57	73	58
	202	76	46	38	55	68	61	62	69	60
	203	81	73	55	55	68	57	53	71	64
	204	78	66	42	48	62	61	53	54	62
	205	74	67	69	63	66	53	59	73	59
	平均	74.800	60.800	47.200	52.400	64.200	59.000	56.800	68.000	60.600
	SD	6.058	11.300	14.822	8.295	4.712	4.000	3.899	8.000	2.408
メトホルミン(450)	301	108	113	98	91	81	57	56	53	70
	302	88	86	85	77	74	64	53	56	58
	303	94	96	96	89	84	72	68	65	68
	304	98	100	96	82	84	57	63	54	41
	305	107	111	103	87	83	69	62	63	75
	平均	99.000	101.200	95.600	85.200	81.200	63.800	60.400	58.200	62.400
	SD	8.544	11.122	6.580	5.675	4.207	6.834	5.941	5.450	13.465
インスリン(0.25) + 4-CNAB(200) + メトホルミン(450)	401	99	92	78	81	67	62	54	39	62
	402	86	80	74	64	59	65	68	63	65
	403	87	78	68	65	66	54	62	63	66
	404	107	89	74	72	67	51	56	59	67
	405	85	83	60	52	56	54	65	63	66
	平均	92.800	84.400	70.800	66.800	63.000	57.200	61.000	57.400	65.200
	SD	9.757	5.941	7.014	10.710	5.148	5.975	5.916	10.431	1.924
インスリン(0.1) + 4-CNAB(200) + メトホルミン(450)	501	79	83	65	61	65	59	61	51	52
	502	76	80	75	65	58	53	45	50	40
	503	102	100	81	75	69	65	56	61	53
	504	81	69	56	53	51	58	55	56	46
	505	86	101	89	80	75	74	72	65	62
	平均	84.800	86.600	73.200	66.800	63.600	61.800	57.800	56.600	50.600
	SD	10.281	13.722	13.008	10.826	9.370	8.044	9.834	6.427	8.234

【0204】

上記の表1は、ベースライン（投与前血糖値）由来の全血糖の変化を示す。表1に示すように、インスリンおよび4-CNABを投与したラット（群1）は、全血糖値の急速な低下を経験し（mg/dL）、約30分で最大低下に達した。30分で、平均血糖値は、47.2mg/dL（標準偏差14.22）であった。これの後に、その後30分にわたり血糖値がわずかに上昇し、その後に値は約60mg/dLに安定した。

【0205】

メトホルミンのみを投与したラット（群２）は、同様に、ベースラインからの全血糖値のより段階的な低下を経験し、次いで、約１２０分後に安定し、試験終了後も持続した。０．２５ｍｇ／ｋｇインスリンまたは０．１ｍｇ／ｋｇインスリンおよび４－ＣＮＡＢのいずれかを投与したラット（それぞれ、群３および群４）は、最初の６０分間にわたってインスリンのみの群よりも全血糖がより段階的に低下し、安定し、研究終了後（約５時間）まで持続した。

【０２０６】

研究群３および４は共に６０分で平均値がほぼ同一であり（０．２５ｍｇ／ｋｇ群については６３．０ｍｇ／ｄＬ（標準偏差５．１８）、０．１ｍｇ／ｋｇ群については６３．３ｍｇ／ｋ１（標準偏差９．３７））、より高い用量を投与したラットは平均値が８ポイント低いベースラインレベルから開始され、平均がほぼ１５ポイント低くなって研究を終えた（それぞれ、６５．２（標準偏差１．９２４）対５０．６（標準偏差８．２３４））ことに留意すべきである。全血糖のこのより大きな低下を、１匹のラットにより高い用量を投与したことによって説明することができる。これらの結果を、図１に視覚的に示す。

【０２０７】

【表３】

表２：種々の時点でのグルコースの変化率

	ラット	0	15	30	45	60	120	180	240	300
賦形剤PO	101	0.000	18.987	11.392	6.329	1.266	-7.595	-7.595	-6.329	-16.456
	102	0.000	10.976	1.220	-2.439	-2.439	-9.756	-18.293	-20.732	-24.390
	103	0.000	10.714	7.143	-3.571	-8.333	-23.810	-15.476	-10.714	-34.524
	104	0.000	4.444	-2.222	-2.222	-7.778	-25.556	-27.778	-21.111	-31.111
	105	0.000	20.988	16.049	9.877	-1.235	-18.519	-19.753	-30.864	-18.519
	平均	0.000	13.222	6.716	1.595	-3.704	-17.047	-17.779	-17.950	-25.000
	SD	0.000	6.744	7.404	6.094	4.196	8.105	7.300	9.642	7.801
インスリン(0.25)+ 4-CNAB(200)	201	0.000	-20.000	-50.769	-36.923	-12.308	-3.077	-12.308	12.308	-10.769
	202	0.000	-39.474	-50.000	-27.632	-10.526	-19.737	-18.421	-9.211	-21.053
	203	0.000	-9.877	-32.099	-32.099	-16.049	-29.630	-34.568	-12.346	-20.988
	204	0.000	-15.385	-46.154	-38.462	-20.513	-21.795	-32.051	-30.769	-20.513
	205	0.000	-9.459	-6.757	-14.865	-10.811	-28.378	-20.270	-1.351	-20.270
	平均	0.000	-18.839	-37.156	-29.996	-14.041	-20.523	-23.524	-8.274	-18.719
	SD	0.000	12.322	18.580	9.469	4.234	10.621	9.449	15.772	4.456
メトホルミン(450)	301	0.000	4.630	-9.259	-15.741	-25.000	-47.222	-48.148	-50.926	-35.185
	302	0.000	-2.273	-3.409	-12.500	-15.909	-27.273	-39.773	-36.364	-34.091
	303	0.000	2.128	2.128	-5.319	-10.638	-23.404	-27.660	-30.851	-27.660
	304	0.000	2.041	-2.041	-16.327	-14.286	-41.837	-35.714	-44.898	-58.163
	305	0.000	3.738	-3.738	-18.692	-22.430	-35.514	-42.056	-41.121	-29.907
	平均	0.000	2.053	-3.264	-13.716	-17.653	-35.050	-38.670	-40.832	-37.001

【表 4】

	SD	0.000	2.655	4.085	5.188	5.924	9.881	7.624	7.715	12.219
インスリン(0.25) + 4-CNAB(200) + メトホルミン(450)										
401	0.000	-7.071	-21.212	-18.182	-32.323	-37.374	-45.455	-60.606	-37.374	
402	0.000	-6.977	-13.953	-25.581	-31.395	-24.419	-20.930	-26.744	-24.419	
403	0.000	-10.345	-21.839	-25.287	-24.138	-37.931	-28.736	-27.586	-24.138	
404	0.000	-16.822	-30.841	-32.710	-37.383	-52.336	-47.664	-44.860	-37.383	
405	0.000	-2.353	-29.412	-38.824	-34.118	-36.471	-23.529	-25.882	-22.353	
平均	0.000	-8.714	-23.452	-28.117	-31.871	-37.706	-33.263	-37.136	-29.133	
SD	0.000	5.352	6.855	7.888	4.890	9.903	12.483	15.300	7.568	
インスリン(0.1) + 4-CNAB(200) + メトホルミン(450)										
501	0.000	5.063	-17.722	-22.785	-17.722	-25.316	-22.785	-35.443	-34.177	
502	0.000	5.263	-1.316	-14.474	-23.684	-30.263	-40.789	-34.211	-47.368	
503	0.000	-1.961	-20.588	-26.471	-32.353	-36.275	-45.098	-40.196	-48.039	
504	0.000	-14.815	-30.864	-34.568	-37.037	-28.395	-32.099	-30.864	-43.210	
505	0.000	17.442	3.488	-6.977	-12.791	-13.953	-16.279	-24.419	-27.907	
平均	0.000	2.199	-13.400	-21.055	-24.717	-26.841	-31.410	-33.026	-40.140	
SD	0.000	11.797	14.200	10.682	10.029	8.239	12.033	5.861	8.793	

【0208】

表2は、同一ラットにおける同一試験条件を示すが、ベースラインからの血糖の変化率を定量的に測定している。これらの傾向は、表1で見出される傾向と類似する。表1に示すように、群1は、30分でベースラインからの血糖の低下が最大に達し（-37.156%（標準偏差8.58））、急速に上昇し、安定する。群2は、約30～45分でベースラインからの血糖が段階的に低下し、約45分でピークに達し、変化率が-40.832%（標準偏差7.715）になり、安定する。群3および4はまた、急速に作用するが、約120分までにピークに達したより低い用量のインスリンによってベースラインから血糖が低下し（-37.706%（標準偏差9.903））、より高い用量に起因するベースラインからの血糖の低下により、300分で血糖が減少し続け、いかなる他の群よりもその時点ではこのような投与でより有効であった。群3の300分での平均変化率が-29.133%（標準偏差7.5688）であるのに対し、群4では-40.140%（標準偏差8.793）であった。これらの結果を、図2に視覚的に示す。

【0209】

【表 5】

表3: キャリアのみの群に関する血糖の変化率

	ラット	0	15	30	45	60	120	180	240	300
インスリン(0.25) + 4-CNAB(200)										
	201	-21.875	-44.681	-63.883	-51.422	-28.750	-8.430	-16.422	7.038	-6.752
	202	-8.654	-51.064	-57.111	-34.834	-15.000	-11.337	-9.091	1.173	-3.537
	203	-2.644	-22.340	-37.923	-34.834	-15.000	-17.151	-22.287	4.106	2.894
	204	-6.250	-29.787	-52.596	-43.128	-22.500	-11.337	-22.287	-20.821	-0.322
	205	-11.058	-28.723	-22.122	-25.355	-17.500	-22.965	-13.490	7.038	-5.145
	平均	-10.096	-35.319	-46.727	-37.915	-19.750	-14.244	-16.716	-0.293	-2.572
	SD	7.281	12.022	16.729	9.828	5.890	5.814	5.717	11.730	3.872

【表 6】

メトホルミン(450)										
	301	29.808								
	302	5.769	-8.511	-4.063	-8.768	-7.500	-6.977	-22.287	-17.889	-6.752
	303	12.981	2.128	8.352	5.450	5.000	4.651	-0.293	-4.692	9.325
	304	17.788	6.383	8.352	-2.844	5.000	-17.151	-7.625	-20.821	-34.084
	305	28.606	18.085	16.253	3.081	3.750	0.291	-9.091	-7.625	20.579
	平均	18.990	4.521	7.223	-0.770	1.563	-4.797	-9.824	-12.757	-2.733
	SD	10.269	11.000	8.396	6.371	6.070	9.531	9.157	7.805	23.720
インスリン(0.25) + 4-CNAB(200) + メトホルミン(450)										
	401	18.990	-2.128	-11.964	-4.028	-16.250	-9.884	-20.821	-42.815	-0.322
	402	3.365	-14.894	-16.479	-24.171	-26.250	-5.523	-0.293	-7.625	4.502
	403	4.567	-17.021	-23.251	-22.986	-17.500	-21.512	-9.091	-7.625	6.109
	404	28.606	-5.319	-16.479	-14.692	-16.250	-25.872	-17.889	-13.490	7.717
	405	2.163	-11.702	-32.280	-38.389	-30.000	-21.512	-4.692	-7.625	6.109
	平均	11.538	-10.213	-20.090	-20.853	-21.250	-16.860	-10.557	-15.836	4.823
	SD	11.727	6.321	7.917	12.689	6.435	8.685	8.675	15.294	3.093
インスリン(0.1) + 4-CNAB(200) + メトホルミン(450)										
	501	-5.048	-11.702	-26.637	-27.725	-18.750	-14.244	-10.557	-25.220	-16.399
	502	-8.654	-14.894	-15.350	-22.986	-27.500	-22.965	-34.018	-26.686	-35.691
	503	22.596	6.383	-8.578	-11.137	-13.750	-5.523	-17.889	-10.557	-14.791
	504	-2.644	-26.596	-36.795	-37.204	-36.250	-15.698	-19.355	-17.889	-26.045
	505	3.365	7.447	0.451	-5.213	-6.250	7.558	5.572	-4.692	-0.322
	平均	1.923	-7.872	-17.381	-20.853	-20.500	-10.174	-15.249	-17.009	-18.650
	SD	12.357	14.598	14.681	12.827	11.713	11.691	14.419	9.423	13.238

【0210】

表3は、賦形剤（キャリア）のみの群に関する血糖の変化率を示し、前の表と類似の結果が得られ、図3に視覚的に示す。

【0211】

したがって、試験した経口処方物により、経口投与から30分以内に血糖降下作用の急速な開始が証明された。血糖降下効果は、試験終了から少なくとも4時間持続した。しかし、血糖調節は試験時間を超えて継続し得ると主張する。さらに、組成物によって全血糖濃度が減少し、これは経口投与から約20分後に開始され、約180分後に減少が最大になった。この血糖低下効果は、最初の投与から少なくとも約5時間継続された。

【0212】

本発明を開示する目的で本発明の一定の好ましい実施形態および別の実施形態を記載しているが、当業者は開示の実施形態の修正形態を得ることができる。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の全ての実施形態およびその修正形態を対象とし、本発明の精神および範囲を逸脱しないことを意図する。

【図面の簡単な説明】

【0213】

【図1】 げっ歯類におけるインスリン／メトホルミンの経口送達についてのベースラインからの全血糖値の変化のプロットを示す図である。

【図2】 げっ歯類におけるインスリン／メトホルミンの経口送達についてのベースラインからの血糖値の変化率のプロットを示す図である。

【図3】 げっ歯類におけるインスリン／メトホルミンの経口送達のコントロールからの変化率のプロットを示す図である。

【図 1】

げっ歯類におけるインスリン/メトホルミンの経口送達

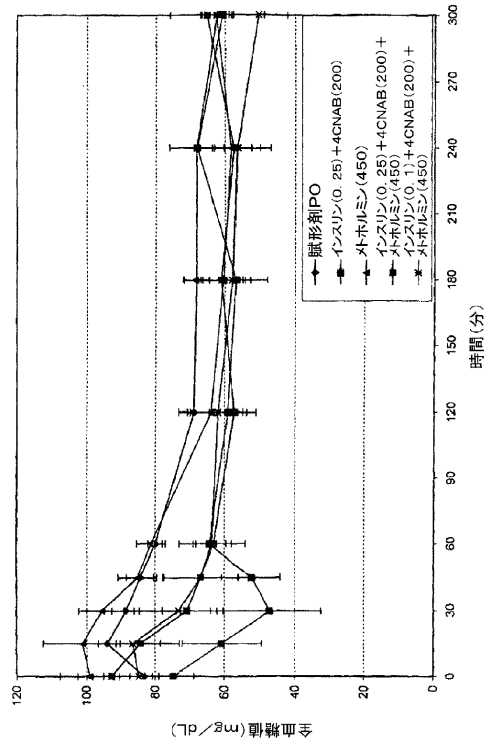


FIGURE 1

【図 2】

インスリン/メトホルミン組み合わせの経口送達

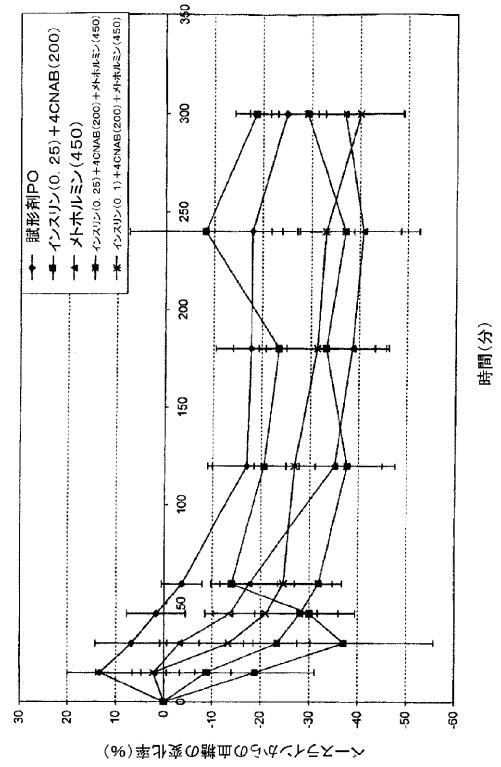


FIGURE 2

【図 3】

げっ歯類におけるインスリン/メトホルミンの経口送達

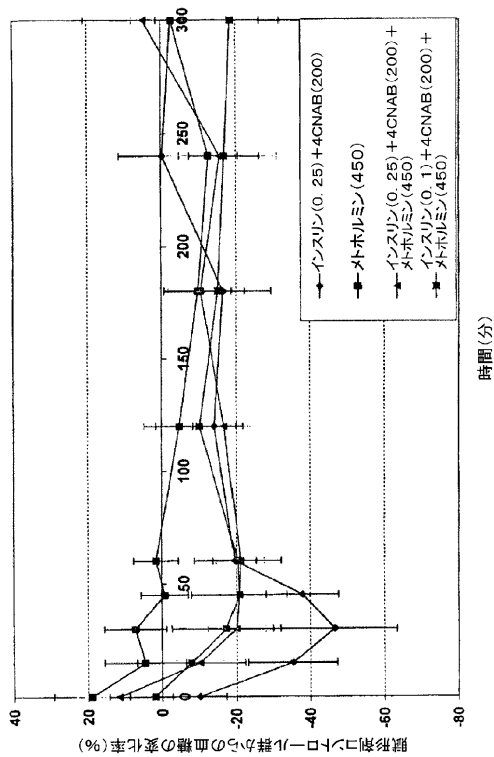


FIGURE 3

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月6日(2007.2.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療有効用量のインスリンおよびビグアニドを含む経口投薬形態。

【請求項2】

前記ビグアニドがメトホルミンである、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項3】

前記ビグアニドが塩酸メトホルミンである、請求項1に記載の投薬形態。

【請求項4】

前記ビグアニドが、約500mg～約850mgのメトホルミンを含む、請求項1～請求項3のいずれか1項に記載の投薬形態。

【請求項5】

前記ビグアニドが、約90mg～約3000mgのメトホルミンを含む、請求項1～請求項3のいずれか1項に記載の投薬形態。

【請求項6】

前記インスリンが、哺乳動物におけるインスリン皮下注射と比較して同程度に哺乳動物中の血糖濃度が減少する用量の未修飾のインスリンを含む、請求項1～請求項5のいずれか1項に記載の投薬形態。

【請求項7】

前記インスリンにより、皮下注射によって得られる末梢血中インスリン濃度と比較して、急性、亜急性、または慢性容態下での末梢血循環インスリン濃度が低くなる、請求項1～請求項6のいずれか1項に記載の投薬形態。

【請求項8】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約10単位～約600単位である、請求項1～請求項7のいずれか1項に記載の投薬形態。

【請求項9】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約200単位～約350単位である、請求項1～請求項7のいずれか1項に記載の投薬形態。

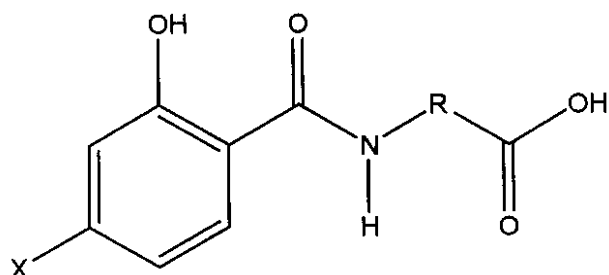
【請求項10】

胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする薬学的に許容可能な送達薬をさらに含む、請求項1～請求項9のいずれか1項に記載の投薬形態。

【請求項11】

前記送達薬が、以下の式：

【化1】



(式中、

Xは、水素またはハロゲンであり、

Rは、置換または非置換C 1～C 3アルキレン、置換または非置換C 1～C 3アルケニレン、置換または非置換C 1～C 3アルキル（アリーレン）、置換または非置換C 1～C 3アリール（アルキレン）である）

の送達薬またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 10 に記載の投薬形態。

【請求項 12】

前記 X がハロゲンである、請求項 11 に記載の投薬形態。

【請求項 13】

前記ハロゲンが塩素である、請求項 12 に記載の投薬形態。

【請求項 14】

前記 R が C 3 アルキレンである、請求項 11 に記載の投薬形態。

【請求項 15】

前記送達薬が、4－〔（4－クロロ，2－ヒドロキシベンゾイル）アミノ〕ブタン酸である、請求項 11～請求項 14 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 16】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約 20 mg～約 600 mg である、請求項 9～請求項 14 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 17】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約 150 mg～約 400 mg である、請求項 9～請求項 14 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 18】

前記経口投与形態が固形である、請求項 1～請求項 17 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 19】

前記経口投薬形態が錠剤またはカプセルである、請求項 18 に記載の投薬形態。

【請求項 20】

治療有効量のインスリンおよびビグアニドを含む薬学的処方物を哺乳動物に経口投与する工程を含む、哺乳動物の糖尿病および糖尿病に関連する容態を治療する方法。

【請求項 21】

前記薬学的処方物を慢性投与する、請求項 20 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 22】

前記薬学的処方物が、胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする送達薬をさらに含む、請求項 20 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 23】

前記ビグアニドがメトホルミンである、請求項 20～請求項 22 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 24】

前記ビグアニドが塩酸メトホルミンである、請求項 20～請求項 22 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 25】

前記投与されるビグアニドが、約 500 mg～約 850 mg のメトホルミンを含む、請求項 20～請求項 22 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 26】

インスリンの投与量が、約 10 単位～約 600 単位である、請求項 20～請求項 25 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 27】

インスリンの投与量が、約 200 単位～約 350 単位である、請求項 20～請求項 25 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

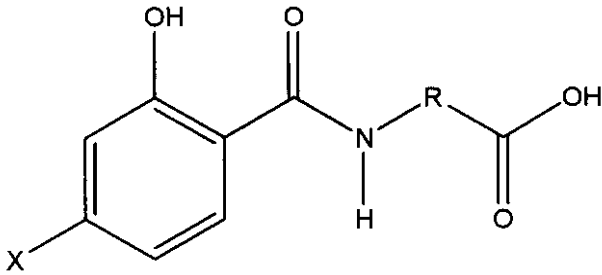
【請求項 28】

前記インスリン量が、0.25 mg～約 1.5 mg である、請求項 20～請求項 25 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 29】

前記送達薬が、以下の式：

【化 2】



(式中、

X は、水素またはハロゲンであり、

R は、置換または非置換 C₁～C₃アルキレン、置換または非置換 C₁～C₃アルケニレン、置換または非置換 C₁～C₃アルキル（アリーレン）、置換または非置換 C₁～C₃アリール（アルキレン）である）

の送達薬またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 21 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 30】

前記 X がハロゲンである、請求項 29 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 31】

前記ハロゲンが塩素である、請求項 30 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 32】

前記 R が C₃アルキレンである、請求項 29 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 33】

前記送達薬が、4-[(4-クロロ, 2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]ブタン酸である、請求項 22 および請求項 29～請求項 32 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 34】

前記送達薬の投与量が、約 20 mg～約 600 mg である、請求項 29～請求項 32 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 35】

前記送達薬の投与量が、約 150 mg～約 400 mg である、請求項 29～請求項 32 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 36】

前記糖尿病が耐糖能障害である、請求項 29～請求項 35 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 37】

前記糖尿病が初期糖尿病である、請求項 20～請求項 35 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 38】

前記糖尿病が後期糖尿病である、請求項 20～請求項 35 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 39】

前記糖尿病がインスリン非依存型糖尿病である、請求項 20～請求項 35 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 40】

前記糖尿病がインスリン依存型糖尿病である、請求項 20～請求項 35 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 41】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 20～請求項 40 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 42】

前記薬学的処方物が体重増加を誘導しない、請求項 20～請求項 41 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 43】

治療有効量のインスリンおよびビグアニドを含む薬学的処方物を哺乳動物に慢性経口投与する工程と、

前記慢性投与を中断する工程と、

前記慢性投与の結果として、前記慢性投与前のベースラインレベルと比較して改善された効果を得る工程

とを含む、哺乳動物患者の糖尿病を治療する方法。

【請求項 44】

前記改善された効果が、

- (a) 糖耐性の改善、
- (b) 糖調節の改善、
- (c) 糖恒常性の改善、
- (d) β 細胞機能の節約、
- (e) β 細胞死の防止、
- (f) β 細胞の機能障害の防止、
- (g) 全身性高インスリン血症の軽減、
- (h) 顕性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病の発症の遅延、
- (i) インスリンの慢性投与に関連する病状の出現の軽減、
- (j) インスリン利用およびインスリン感受性の改善、
- (k) インスリン分泌能の改善、または
- (l) これらの任意の組み合わせ

からなる群から選択される、請求項 43 に記載の糖尿病哺乳動物患者を治療する方法。

【請求項 45】

前記改善された効果が糖耐性の改善であり、慢性投与期間を通して、患者の統計的に有意ないかなる体重増加なしに、前記糖耐性の改善を達成する工程をさらに含む、請求項 43 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 46】

前記改善された効果が糖耐性の改善であり、慢性投与期間を通して、哺乳動物における統計的に有意ないかなる低血糖症のリスクなしに、前記糖耐性の改善を達成する工程をさらに含む、請求項 43～請求項 45 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 47】

前記改善された効果が糖耐性の改善であり、慢性投与期間を通して、哺乳動物における統計的に有意ないかなる高インスリン血症のリスクなしに、前記糖耐性の改善を達成する工程をさらに含む、請求項 43～請求項 45 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 48】

前記ビグアニドがメトホルミンである、請求項 43～請求項 47 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 49】

前記ビグアニドが塩酸メトホルミンである、請求項 43～請求項 47 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 50】

前記ビグアニドが、約 500 mg～約 850 mg のメトホルミンを含む、請求項 43～請求項 47 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 51】

前記ビグアニドが、約 90 mg～約 3000 mg のメトホルミンを含む、請求項 43～

請求項４７のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項５２】

前記インスリンが、哺乳動物におけるインスリン皮下注射と比較して同程度に哺乳動物中の血糖濃度が減少する用量の未修飾のインスリンを含む、請求項４３～請求項５１のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項５３】

前記インスリンにより、皮下注射によって得られる末梢血中インスリン濃度と比較して、急性、亜急性、または慢性容態下での末梢血循環インスリン濃度が低くなる、請求項４３～請求項５１のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項５４】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約１０単位～約６００単位である、請求項４３～請求項５３のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項５５】

前記投薬形態中のインスリン含有量が、約２００単位～約３５０単位である、請求項４３～請求項５３のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

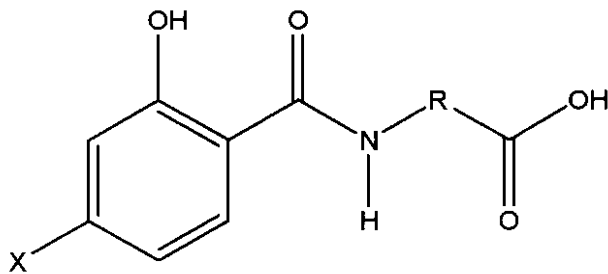
【請求項５６】

胃腸管からのインスリンの吸収を容易にする薬学的に許容可能な送達薬をさらに含む、請求項４３～請求項５５のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項５７】

前記送達薬が、以下の式：

【化３】



（式中、

Xは、水素またはハロゲンであり、

Rは、置換または非置換Ｃ１～Ｃ３アルキレン、置換または非置換Ｃ１～Ｃ３アルケニレン、置換または非置換Ｃ１～Ｃ３アルキル（アリーレン）、置換または非置換Ｃ１～Ｃ３アリール（アルキレン）である）

の送達薬またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項５６に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項５８】

前記Xがハロゲンである、請求項５７に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項５９】

前記ハロゲンが塩素である、請求項５８に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項６０】

前記RがＣ₃アルキレンである、請求項５７～請求項５９のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項６１】

前記送達薬が、４－〔（４－クロロ、２－ヒドロキシベンゾイル）アミノ〕ブタン酸である、請求項５７～請求項６０のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項６２】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約２０ｍｇ～約６００ｍｇである、請求項５７～請求項６１のいずれか１項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項６３】

錠剤中の前記送達薬の含有量が、約 150 mg ～ 約 400 mg である、請求項 62 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 64】

前記薬学的処方物が固形である、請求項 43 ～ 請求項 63 のいずれか 1 項に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 65】

前記薬学的処方物が錠剤またはカプセルである、請求項 64 に記載の糖尿病の治療方法。

【請求項 66】

前記血清血糖値の低下が経口投与から約 15 分後に開始され、その効果が約 5 時間持続する、請求項 1 ～ 請求項 19 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【請求項 67】

投与から約 30 分～約 300 分後に血糖値の平均減少率が約 37 % ～ 約 40 % である、請求項 1 ～ 請求項 19 のいずれか 1 項に記載の投薬形態。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/27499
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) : A61K 38/28 US CL : 514/3, 530/303 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) U.S. : 514/3, 530/303 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) EAST, STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GIUGLIANO, D. et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1993, Vol. 44, page 107-112, especially pages 107, 109-112.	1-9,20,21,23-28,36-56,64-67
Y	US 6,399,798 B2 (GSCHNEIDNER et al) 04 June 2002 (04.06.2002), Claim 15	10-19, 22, 29-35, 57-63
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2006 (20.01.2006)		Date of mailing of the international search report 16 FEB 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Satyansh Ray R. Gudibande Telephone No. 571-272-1600

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)	A 6 1 K	31/198
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 アービット イーハッド

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 9 1 タリータウン オールド ソー ミル リヴァー
ロード 7 6 5

(72)発明者 ゴールドバーグ マイケル エム

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 9 1 タリータウン オールド ソー ミル リヴァー
ロード 7 6 5

(72)発明者 ディン スティーヴン

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 9 1 タリータウン オールド ソー ミル リヴァー
ロード 7 6 5

F ターム (参考) 4C076 AA37 AA53 BB01 CC30 FF01 FF31

4C084 AA02 BA44 DB34 MA02 MA52 NA05 NA06 NA14 ZC351 ZC352

4C206 AA01 AA02 GA07 GA23 HA31 MA02 MA03 MA04 MA72 NA05

NA06 NA14 ZC35 ZC75