

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7586830号
(P7586830)

(45)発行日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(24)登録日 令和6年11月11日(2024.11.11)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/351(2006.01)	A 6 1 K	31/351
A 6 1 K	31/155(2006.01)	A 6 1 K	31/155
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
請求項の数 18 (全68頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-556884(P2021-556884)	(73)特許権者	519173222
(86)(22)出願日	令和2年3月25日(2020.3.25)		ザ ジョージ インスティテュート フォー
(65)公表番号	特表2022-529208(P2022-529208		グローバル ヘルス
	A)		オーストラリア 2 0 0 0 ニューサウス
(43)公表日	令和4年6月20日(2022.6.20)		ウェールズ州 シドニー パランガルー・
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/000214		アベニュー 3 0 0 インターナショナル
(87)国際公開番号	WO2020/194052		タワー 3 レベル 1 8
(87)国際公開日	令和2年10月1日(2020.10.1)	(74)復代理人	110003797
審査請求日	令和5年3月24日(2023.3.24)		弁理士法人清原国際特許事務所
(31)優先権主張番号	16/364,063	(74)代理人	100082072
(32)優先日	平成31年3月25日(2019.3.25)		弁理士 清原 義博
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	マクマホン, ステファン
			オーストラリア 2 0 4 2 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
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 低用量の三重複合製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

糖尿病の処置に使用するための医薬組成物であって、

(a) シタグリブチン、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは水和物と、
(b) メトホルミン、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは水和物と、
(c) ダバグリフロジン、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは水和物と、
(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、前記シタグリブチンの用量は 1 6 . 2 5 m g から 1 8 . 7 5 m g であり、前記メ
トホルミンの用量は 3 2 5 m g から 3 7 5 m g であり、前記ダバグリフロジンの用量は 2
. 2 5 m g から 2 . 7 5 m g であり、前記医薬組成物は、糖尿病の処置のために 1 日 1 回
投与される、医薬組成物。

【請求項 2】

前記シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、前記メトホルミンの用量は約 3 5 0
m g であり、前記ダバグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である、請求項 1 に記載の医薬
組成物。

【請求項 3】

前記シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

経口投与に適している、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

丸剤、錠剤、またはカプセルの形態にある、請求項 1 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 1 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 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

任意のさらなる追加の抗高血糖症薬も抗糖尿病薬も含まない、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

(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 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

シタグリプチン約 1 0 0 m g 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 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

メトホルミン約 8 5 0 m g 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 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

メトホルミン約 1 7 0 0 m g 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 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

処置を必要とする対象の糖尿病の処置に使用するための、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 16】

前記対象は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) 以上の用量の シタグリプチン、メトホルミン、または ダパグリフロジン のうち 1 つまたは 2 つによる処置後に血糖値が上昇し続けている、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

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 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

代謝障害の改善、その進行の緩徐化、または遅延に使用するための、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、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 (N O D A T) 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 (P T M S) およびこれに関連する合併症を含む、医薬組成物。

【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日出願の米国特許出願第 16 / 364 , 063 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 (D M) は、長期間にわたり血糖値が高い代謝障

10

20

30

40

50

害の一群である。高血糖症状として、頻尿、多渴症、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I V (D P P I V) 阻害剤と、(b)ビグアニドと、(c)ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ2 (S G L T 2) 阻害剤と、(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(L D T D)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)D P P I V 阻害剤と、(b)ビグアニドと、(c)S G L T 2 阻害剤と、(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(L D T D)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I V (D P P I V) 阻害剤と、(b)ビグアニドと、(c)ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ2 (S G L T 2) 阻害剤とを含み、(a)および(b)はそれぞれ最低糖尿病治療用量(L D T D)の約65%~75%にあり、(c)は最低糖尿病治療用量(L D T D)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)D P P I V 阻害剤と、(b)ビグアニドと、(c)S G L T 2 阻害剤と、(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)および(b)はそれぞれ最低糖尿病治療用量(L D T D)の約65%~75%にあり、(c)は最低糖尿病治療用量(L D T D)の約45%~55%にある。いくつかの実施形態では、前記D P P I V 阻害剤はグリブチンである。いくつかの実施形態では、前記D P P I V 阻害剤は、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、アログリブチン、トレラグリブチン、オマリグリブチン、エボグリブチン、ゴソグリブチン、デュトグリブチン、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D P P I V 阻害剤は、シタグリブ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D P P I V 阻害剤はシタグリブ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S G L T 2 阻害剤はグリフロジンである。いくつかの実施形態では、前記S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン(A S P - 1 9 4 1)、トホグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである。いくつかの実施形態では、前記S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジンあるいはその薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである。いくつかの実施形態では、前記S G L T 2 阻害剤は、エンパグリフロジンあるいはその薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである。いくつかの実施形態では、前記S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジン水和物である。いくつかの実施形態では、前記S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンプロパンジオール水和物である。いくつかの実施形態では、前記S G L T 2 阻害剤は、約1:1:1の比で(2S)-1,2-プロパンジオール、水和物と配合されたダパグリフロジンである。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(L D T D)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(L D T D)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(L D T D)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

10

20

30

40

50

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SGLT2阻害剤は、SGLT2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SGLT2阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約2.5mg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SGLT2阻害剤はダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約5.0mg～約18.75mgであり、メトホルミンの用量は約100mg～約375mgであり、ダパグリフロジンの用量は約1.0mg～約3.75mg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、ダパグリフロジンの用量は約2.0mg～約3.25mg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10mg～約15mgであり、メトホルミンの用量は約200mg～約300mgであり、ダパグリフロジンの用量は約2mg～約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、ダパグリフロジンの用量は約2.25mg～約2.75mg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12.5mgであり、メトホルミンの用量は約250mgであり、ダパグリフロジンの用量は約2.5mg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SGLT2阻害剤は、SGLT2阻害剤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SGLT2阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約1.65mgである。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約3.3mg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SGLT2阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約7.5mg～約10mgであり、メトホルミンの用量は約150mg～約200mgである。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約1.5～約2.0mgである。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約3.0～約4.0mg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である。いくつかの実施形態では

10

20

30

40

50

、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 6 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 3 m g 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 (L D T D) の約 2 0 % ~ 約 3 0 % 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 (L D T D) の約 2 2 % ~ 約 2 8 % である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤の用量は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 2 5 % である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 2 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、前記 ビグアニド はメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 5 m g ~ 約 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 2 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 6 . 2 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 5 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約 1 6 . 2 5 ~ 約 1 8 . 7 5 m g 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 3 2 5 ~ 約 3 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 2 5 ~ 約 2 . 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 5 ~ 約 7 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤は、D P P I V 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 7 0 % 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 (L D T D) の約 7 0 % にある。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 5 0 % にある。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、前記 ビグアニド はメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g 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 3 5 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g 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。

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（LDD）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（LDD）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ピグアニドと、（c）低用量で治療上有効量のナトリウム-グルコース輸送タンパク質サブタイプ2（SGLT2）阻害剤と、（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（LDD）の約20～75%にある。いくつかの実施形態では、前記DPP IV阻害剤はシタグリブチンであり、前記ピグアニドはメトホルミンであり、前記SGLT2阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約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、ダパグリフロジンの用量は約1.0mg～約2.75mgである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約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、エンパグリフロジンの用量は約2.0mg～約7.5mgである。いくつかの実施形態では、（a）および（b）はそれぞれ最低糖尿病治療用量（LDD）の約65%～75%にあり、（c）は最低糖尿病治療用量（LDD）の約45%～55%にある。いくつかの実施形態では、前記DPP IV阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約16.25～約18.75mgである。いくつかの実施形態では、前記ピ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SGLT2阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約2.25～約2.75mgである。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約4.5～約7.5mg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（LDD）の約70%にある。いくつかの実施形態では、前記ピグアニドは、ピグアニドの最低糖尿病治療用量（LDD）の約70%にある。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤は、SGLT2阻害剤の最低糖尿病治療用量（LDD）の約50%にある。いくつかの実施形態では、前記DPP IV阻害剤はシタグリブチンであり、前記ピグアニドはメトホルミンであり、前記SGLT2阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約17.5mgであり、メトホルミンの用量は約350mgであり、ダパグリフロジンの用量は約2.5mgである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約17.5mgであり、メトホルミンの用量は約350mgであり、エンパグリフロジンの用量は約5.0mgである。いくつかの実施形態では、前記DPP IV阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約17.5mgである。いくつかの実施形態では、前記ピ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

10

20

30

40

50

施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g 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、シタグリブチン約 1 0 0 m g 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 8 5 0 m g 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 1 7 0 0 m g 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。

【 0 0 0 6 】

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 I V (D P P I V) 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ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ 2 (S G L T 2) 阻害剤と、(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 (L D T D) の約 6 5 % ~ 7 5 % にあり、(c)は最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 4 5 % ~ 5 5 % にある。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約 1 6 . 2 5 ~ 約 1 8 . 7 5 m g 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 3 2 5 ~ 約 3 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 2 5 ~ 約 2 . 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 5 ~ 約 7 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤は、D P P I V 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 7 0 % 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 (L D T D) の約 7 0 % にある。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 5 0 % にある。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g 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 3 5 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g 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、シタグリブチン約 1 0 0 m g 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

10

20

30

40

50

は、メトホルミン約 850 mg 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 1700 mg 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) シタグリブチン約 17.5 mg と、(b) メトホルミン約 350 mg と、(c) ダパグリフロジン約 2.5 mg 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、シタグリブチン約 100 mg、メトホルミン約 850 mg、またはメトホルミン約 1700 mg 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。

10

【0008】

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) シタグリブチン約 17.5 mg と、(b) メトホルミン約 350 mg と、(c) グリメピリド約 5.0 mg 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、シタグリブチン約 100 mg、メトホルミン約 850 mg、またはメトホルミン約 1700 mg 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。

20

30

【0009】

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 16.25 mg ~ 約 18.75 mg のシタグリブチンあるいはその塩または水和物と、(b) 約 325 mg ~ 約 375 mg のメトホルミンあるいはその塩または水和物と、(c) 約 2.25 mg ~ 約 2.75 mg のダパグリフロジン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、(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、前記組み合わせは、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、前記組み合わせは、シタグリブチン 100 mg、メトホルミン 850 mg、またはメトホルミン 1700 mg 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。

40

【0010】

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、該抗糖尿病複合薬は、(a) 約 16.25 mg ~ 約 18.75 mg のシタグリブチンあるいはその塩または水和物と、(b) 約 325 mg ~ 約 375 mg のメトホルミンあるいはその塩または水和物と、(c) 約 4.5 mg ~ 約 7.5 mg のエンパグリフロジン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、(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

50

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、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。

【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、LDD以上の用量のDPP-IV阻害剤、ビグアニド、またはSGLT2阻害剤のうち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。

10

【0012】

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。

【0013】

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32.5mg~約37.5mgのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、(c)約2.25mg~約2.75mgのダパグリフロジン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、(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、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、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。

20

【0014】

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32.5mg~約37.5mgのメトホルミンあるいはその塩または水和物と、(c)約4.5mg~約7.5mgのエンバグリフロジン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、(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、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、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。

30

40

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】処置群への投与後の非空腹時全血グルコース(mg/dL)を示す図である。

【図2】処置群への投与後のヘモグロビンA1c(%)を示す図である。エラーバーは平均値の標準誤差を表す(SEM)。

【図3】処置群への投与後の血清中クレアチニン(mg/dL)を示す図である。エラーバーは平均値の標準誤差を表す(SEM)。

【図4】処置群への投与後の血漿インスリン(pg/mL)を示す図である。

【図5】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。

50

【図 6】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 7】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 8】シタグリプチン 100 mg 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】

【0016】

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 BIGUANIDE (例えばメトホルミン)、および低用量で治療上有効量の SGLT2 阻害剤 (例えばダパグリフロジン) 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。

【0017】

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效果を認識する。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 BIGUANIDE (例えばメトホルミン)、および低用量の SGLT2 阻害剤 (例えばダパグリフロジン) 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。

【0018】

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)、BIGUANIDE (例えばメトホルミン)、および SGLT2 阻害剤 (例えばダパグリフロジン) 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、治療効果改善のために併用療法の早期導入がさらに可能となる。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。

【0019】

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。

【0020】

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「含んでいる (comprising)」、「および」、「含む (comprise)」、または「含む (comprises)」、あるいは「有している (having)」または「含んでいる (including)」などの関連語は、他の特定の実施形態では、例えば、本明細書に記載の

10

20

30

40

50

任意の合成物、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 (c o n s i s t o f) 」または前記特徴「から本質的になる (c o n s i s t e s s e n t i a l l y o f) 」場合があることを除外しないように意図される。

【 0 0 2 1 】

「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。

【 0 0 2 2 】

「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 (a l k a n e d i o i c) 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 (m o n o h y d r o g e n p h o s p h a t e s) 、二水素リン酸塩 (d i h y d r o g e n p h o s p h a t e s) 、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 (d i n i t r o b e n z o a t e s) 、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)。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術に従って、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成することによって調製され得る。

【 0 0 2 3 】

「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。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ及びアルカリ性土類金属又は有機アミンなどの金属またはアミンにより形成されることもある。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、テオプロミン、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。

【0024】

本明細書で使用する時、「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。

【0025】

本明細書で使用する時、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。

10

【0026】

本明細書で使用されるような用語「投与する (administer)」、「投与すること (administering)」、「投与 (administration)」などは、生物学的作用の望ましい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得る方法を指す。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。

【0027】

20

「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。

【0028】

本明細書で使用する時、「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、多渴症、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依然として前記根底にある障害に悩まされる場合がある。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。予防利益に関して、組成物は、疾患の診断が行われなくとも、特定の疾患を進行させる危険のある患者に、または疾患の生理学的な症状を1つ以上報告する患者に投与され得る。

30

【0029】

「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時、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。

40

【0030】

三重組成物 (Triple Compositions)

【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) 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) ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ 2 (SGLT2) 阻害剤とを含み、(a)、(b)、および (c) はそれぞれ最低糖尿病治療用量 (LDD) の約 20% ~ 約 75% にある。

50

【 0 0 3 2 】

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 I V (D P P I V) 阻害剤と、(b) ビグアニドと、(c) ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ 2 (S G L T 2) 阻害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 (L D T D) の約 2 0 % ~ 約 7 5 % にある。

【 0 0 3 3 】

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 I V (D P P I V) 阻害剤と、(b) ビグアニドと、(c) ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ 2 (S G L T 2) 阻害剤とを含み、(a) および(b) はそれぞれ最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 6 5 % ~ 7 5 % にあり、(c) は最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 4 5 % ~ 5 5 % にある。

10

【 0 0 3 4 】

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、(a) D P P I V 阻害剤と、(b) ビグアニドと、(c) S G L T 2 阻害剤とから実質的になり、(a) および(b) はそれぞれ最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 6 5 % ~ 7 5 % にあり、(c) は最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 4 5 % ~ 5 5 % にある。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はグリブチンである。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤は、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、アログリブチン、トレラグリブチン、オマリグリブチン、エボグリブチン、ゴソグリブチン、デュトグリブチン、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。

20

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤は、シタグリブ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 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンリン酸塩である。

【 0 0 3 7 】

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。

30

【 0 0 3 8 】

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。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はグリフロジンである。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン (A S P - 1 9 4 1)、トホグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジンあるいはその薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、エンパグリフロジンあるいはその薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジン水和物である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンプロバンジオール水和物である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、約 1 : 1 : 1 の比で (2 S) - 1 , 2 - プロバンジオール、水和物と配合されるダパグリフロジンである。

40

【 0 0 4 0 】

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 (L D T D) の約 4 0 % ~ 約 7 5 % である。

【 0 0 4 1 】

50

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(LD TD)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(LD TD)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(LD TD)の約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(LD TD)の約40%~約70%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(LD TD)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(LD TD)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(LD TD)の約50%である。

10

【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(LD TD)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。

【0045】

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(LD TD)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。

20

【0046】

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(LD TD)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。

【0047】

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(LD TD)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。

30

【0048】

いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤は、SGLT2阻害剤の最低糖尿病治療用量(LD TD)の約50%である。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約2.5mgである。

【0049】

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SGLT2阻害剤はダパグリフロジンである。

【0050】

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、ダパグリフロジンの用量は約1.0mg~約3.75mg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、ダパグリフロジンの用量は約2.0mg~約3.25mg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10mg~約15mgであり、メトホルミンの用量は約200mg~約300mgであり、ダパグリフロジンの用量は約2mg~約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、ダパグリフロジンの用量は約2.25mg~約2.75mg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12.5mgであり、メトホルミンの用量は約250mgであり、ダパグリフロジンの用量は約2.5mgである。

40

50

【 0 0 5 1 】

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 (L D T D) の約 3 0 % ~ 約 4 0 % 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 (L D T D) の約 3 0 % ~ 約 3 5 % である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 3 3 % である。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 6 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 3 m g である。

10

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリプチンであり、前記ピグアニドはメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。

【 0 0 5 4 】

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 m g ~ 約 1 0 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 5 ~ 約 2 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 0 ~ 約 4 . 0 m g 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 . 2 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 6 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 6 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 3 m g である。

20

【 0 0 5 5 】

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 (L D T D) の約 2 0 % ~ 約 3 0 % 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 (L D T D) の約 2 2 % ~ 約 2 8 % である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤の用量は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 2 5 % である。

30

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 2 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤はシタグリプチンであり、前記ピグアニドはメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約 5 m g ~ 約 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g である。

40

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 2 . 0 m g である。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約 6 . 2 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 5 0 m g である。

【 0 0 6 1 】

50

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 0 m g である。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 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 1 6 . 2 5 ~ 約 1 8 . 7 5 m g である。

【 0 0 6 3 】

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 3 2 5 ~ 約 3 7 5 m g である。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 2 5 ~ 約 2 . 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 5 ~ 約 7 . 5 m g である。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤は、D P P I V 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 7 0 % にある。

【 0 0 6 6 】

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 (L D T D) の約 7 0 % にある。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 5 0 % にある。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 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 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである。

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g 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 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 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 1 7 . 5 m g である。

【 0 0 7 1 】

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 3 5 0 m g である。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である。

【 0 0 7 3 】

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。

【 0 0 7 4 】

10

20

30

40

50

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) SGLT2阻害剤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。

【0075】

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の組み合わせを含み、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SGLT2阻害剤からなる。

【0076】

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
10 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) SGLT2阻害剤との組み合わせは、相乗効果を達成する。

【0077】

DPP IV阻害剤

本明細書で使用する時、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。

【0078】

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。

【0079】

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、ゴ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。

【0080】

ビグアニド

本明細書で使用する時、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。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

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

【 0 0 8 2 】

S G L T 2 阻害剤

本明細書で使用する時、S G L T 2 阻害剤は、血糖値を低下させる化合物である。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、前記S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジン、エンバグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン (A S P - 1 9 4 1)、トホグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン、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S G L T 2 阻害剤は、ダパグリフロジ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S G L T 2 阻害剤は、エンバグリフロジ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S G L T 2 阻害剤は、カナグリフロジ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S G L T 2 阻害剤は、イブラグリフロジン (A S P - 1 9 4 1) 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S G L T 2 阻害剤は、トホグリフロジ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S G L T 2 阻害剤は、レモグリフロジ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S G L T 2 阻害剤は、セルグリフロジ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S G L T 2 阻害剤は、エルツグリフロジ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S G L T 2 阻害剤は、ソタグリフロジ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。

【 0 0 8 4 】

最低糖尿病治療用量

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用する時、最低の糖尿病治療用量 (L D T D) 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 O r a n g e B o o k d a t a b a s e (w o r l d - w i d e w e b a t a d d r e s s a c c e s s d a t a . f d a . g o v / s c r i p t s / c d e r / o b /) 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D P P I V 阻害剤、ピグアニド、またはS G L T 2 阻害剤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D P P I V 阻害剤、ピグアニド、またはS G L T 2 阻害剤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。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 7 5 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 7 0 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 6 5 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 6 0 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 5 5 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 5 0 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 4 5 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 0 % ~ 約 4 0 % である。いくつかの実施

【 0 0 8 7 】

10

【 0 0 8 8 】

20

【 0 0 8 9 】

30

【 0 0 9 0 】

40

【 0 1 0 3 】

10

【 0 1 0 4 】

【 0 1 0 5 】

20

【 0 1 0 6 】

【 0 1 0 7 】

【 0 1 0 8 】

30

【 0 1 0 9 】

50

【 0 1 1 5 】

10

【 0 1 1 6 】

【 0 1 1 7 】

20

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態では、SGLT2阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約70%~約75%である。

【 0 1 1 9 】

30

【 0 1 2 0 】

40

【 0 1 2 1 】

【 0 1 2 2 】

50

【 0 1 2 3 】

【 0 1 2 4 】

10

【 0 1 2 5 】

20

【 0 1 2 6 】

【 0 1 2 7 】

30

【 0 1 2 8 】

【 0 1 2 9 】

40

【 0 1 3 0 】

50

形態では、SGLT2阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約25%～約30%である。

【0131】

いくつかの実施形態では、SGLT2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、SGLT2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、SGLT2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、SGLT2阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約30%～約35%である。

【0132】

いくつかの実施形態では、SGLT2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、SGLT2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、SGLT2阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約35%～約40%である。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、SGLT2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、SGLT2阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約45%～約50%である。

【0134】

いくつかの実施形態では、DPP IV阻害剤、ビグアニド、およびSGLT2阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約20%～約40%である。

【0135】

いくつかの実施形態では、DPP IV阻害剤、ビグアニド、およびSGLT2阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約20%～約30%である。

20

【0136】

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。

30

【0137】

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。

【0138】

いくつかの実施形態では、SGLT2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、SGLT2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SGLT2阻害剤はダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤はダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンの用量は、約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、または約1.5mgである。いくつかの実施形態では、前記SGLT2阻害剤はエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、エンパグリフロジンの用量は、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、または約3.0mgである。

40

【0139】

50

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。

【 0 1 4 0 】

【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)
シタグリブチン	25	6.25	5.0 – 7.5
ビルダグリブチン	50	12.5	10 – 15
サキサグリブチン	2.5	0.625	0.5 – 0.75
リナグリブチン	5.0	1.25	1.0 – 1.5
アログリブチン	6.25	1.5625	1.25 – 1.875
メトホルミン	500	125	100 – 150
ダパグリフロジン	5.0	1.25	1.0 – 1.5
エンパグリフロジン	10.0	2.5	2.0 – 3.0
カナグリフロジン	100	25	20 – 30
エルツグリフロジン	5.0	1.25	1.0 – 1.5

【 0 1 4 1 】

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ブチンと、（b）ビグアニドとしてメトホルミンと、（c）SGLT2 阻害剤としてダパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（a）DPP IV 阻害剤としてシタグリブチンと、（b）ビグアニドとしてメトホルミンと、（c）SGLT2 阻害剤としてエンパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 5 mg ~ 約 7.5 mg であり、メトホルミンの用量は約 100 mg ~ 約 150 mg であり、ダパグリフロジンの用量は約 1.0 mg ~ 約 1.5 mg である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 5 mg ~ 約 7.5 mg であり、メトホルミンの用量は約 100 mg ~ 約 150 mg であり、エンパグリフロジンの用量は約 2.0 mg ~ 約 3.0 mg である。

【 0 1 4 2 】

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）SGLT2 阻害剤それぞれの用量は、（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、シタグリブチンの用量は約 6.25 mg であり、メトホルミンの用量は約 125 mg であり、ダパグリフロジンの用量は約 1.25 mg である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 6.25 mg であり、メトホルミンの用量は約 125 mg であり、エンパグリフロジンの用量は約 2.5 mg である。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンはメトホルミン塩酸塩である。

【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態では、DPP IV 阻害剤、ビグアニド、および SGLT2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 30% ~ 約 40% である。

【 0 1 4 4 】

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 10 mg である。

【0145】

いくつかの実施形態では、BIGuanide 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、BIGuanide 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 BIGuanide 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 200 mg である。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、SGLT2 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、SGLT2 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 SGLT2 阻害剤はダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンの用量は、約 1.5、約 1.55、約 1.6、約 1.65、約 1.7、約 1.75、約 1.8、約 1.85、約 1.9、約 1.95、または約 2.0 mg である。いくつかの実施形態では、前記 SGLT2 阻害剤はエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、エンパグリフロジンの用量は、約 3.0、約 3.1、約 3.2、約 3.3、約 3.4、約 3.5、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、または約 4.0 mg である。

20

【0147】

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 (LDD)、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。

【0148】

30

40

50

【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)
シタグリブチン	25	8.25	7.5 - 10
ビルダグリブチン	50	16.5	15 - 20
サキサグリブチン	2.5	0.825	0.75 - 1
リナグリブチン	5.0	1.65	1.5 - 2
アログリブチン	6.25	2.0625	1.875 - 2.5
メトホルミン	500	165	150 - 200
ダパグリフロジン	5.0	1.65	1.5 - 2.0
エンパグリフロジン	10.0	3.3	3.0 - 4.0
カナグリフロジン	100	33	30 - 40
エルツグリフロジン	5.0	1.65	1.5 - 2.0

【0149】

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ブチンと、(b) ビグアニドとしてメトホルミンと、(c) SGLT2 阻害剤としてダパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、(a) DPP IV 阻害剤としてシタグリブチンと、(b) ビグアニドとしてメトホルミンと、(c) SGLT2 阻害剤としてエンパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 7.5 mg ~ 約 10 mg であり、メトホルミンの投与量は約 150 mg ~ 約 200 mg であり、ダパグリフロジンの用量は約 1.5 mg ~ 約 2.0 mg である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 7.5 mg ~ 約 10 mg であり、メトホルミンの投与量は約 150 mg ~ 約 200 mg であり、エンパグリフロジンの用量は約 3.0 mg ~ 約 4.0 mg である。

【0150】

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) SGLT2 阻害剤それぞれの用量は、(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、シタグリブチンの用量は約 8.25 mg であり、メトホルミンの用量は約 165 mg であり、ダパグリフロジンの用量は約 1.65 mg である。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンはメトホルミン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 8.25 mg であり、メトホルミンの用量は約 165 mg であり、エンパグリフロジンの用量は約 3.3 mg である。

【0151】

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 5

【 0 1 5 2 】

10

【 0 1 5 3 】

20

【 0 1 5 4 】

30

【 0 1 5 5 】

30

【 0 1 5 6 】

40

【 0 1 5 7 】

40

【 0 1 5 8 】

50

【 0 1 5 9 】

10

【 0 1 6 0 】

【 0 1 6 1 】

20

【 0 1 6 2 】

【 0 1 6 3 】

30

【 0 1 6 4 】

40

【 0 1 6 5 】

50

【 0 1 6 6 】

【 0 1 6 7 】

10

【 0 1 6 8 】

【 0 1 6 9 】

20

【 0 1 7 0 】

30

【 0 1 7 1 】

40

【 0 1 7 2 】

50

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 6 0 % ~ 約 7 5 % である。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 6 0 % ~ 約 7 0 % である。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 6 0 % ~ 約 6 5 % である。

【 0 1 7 4 】

いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 6 5 % ~ 約 7 5 % である。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 6 5 % ~ 約 7 0 % である。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 7 0 % ~ 約 7 5 % である。

10

【 0 1 7 5 】

いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 4 0 % ~ 約 6 0 % である。

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 4 0 % ~ 約 5 0 % である。

【 0 1 7 7 】

いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 5 0 % ~ 約 6 0 % である。

【 0 1 7 8 】

いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 4 5 % ~ 約 5 5 % である。

20

【 0 1 7 9 】

いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 4 0 %、約 4 1 %、約 4 2 %、約 4 3 %、約 4 4 %、約 4 5 %、約 4 6 %、約 4 7 %、約 4 8 %、約 4 9 %、約 5 0 %、約 5 1 %、約 5 2 %、約 5 3 %、約 5 4 %、約 5 5 %、約 5 6 %、約 5 7 %、約 5 8 %、約 5 9 %、または約 6 0 % である。いくつかの実施形態では、D P P I V 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 5 0 % である。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 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 1 0、約 1 0 . 2 5、約 1 0 . 5、約 1 0 . 7 5、約 1 1、約 1 1 . 2 5、約 1 1 . 5、約 1 1 . 7 5、約 1 2、約 1 2 . 2 5、約 1 2 . 5、約 1 2 . 7 5、約 1 3、約 1 3 . 2 5、約 1 3 . 5、約 1 3 . 7 5、約 1 4、約 1 4 . 2 5、約 1 4 . 5、約 1 4 . 7 5、または約 1 5 m g である。

30

【 0 1 8 0 】

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 4 0 %、約 4 1 %、約 4 2 %、約 4 3 %、約 4 4 %、約 4 5 %、約 4 6 %、約 4 7 %、約 4 8 %、約 4 9 %、約 5 0 %、約 5 1 %、約 5 2 %、約 5 3 %、約 5 4 %、約 5 5 %、約 5 6 %、約 5 7 %、約 5 8 %、約 5 9 %、または約 6 0 % 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 5 0 % 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 2 0 0、約 2 0 5、約 2 1 0、約 2 1 5、約 2 2 0、約 2 2 5、約 2 3 0、約 2 3 5、約 2 4 0、約 2 4 5、約 2 5 0、約 2 5 5、約 2 6 0、約 2 6 5、約 2 7 0、約 2 7 5、約 2 8 0、約 2 8 5、約 2 9 0、約 2 9 5、または約 3 0 0 m g である。

40

【 0 1 8 1 】

いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 4 0 %、約 4 1 %、約 4 2 %、約 4 3 %、約 4 4 %、約 4 5 %、約 4 6 %、約 4 7 %、約 4 8 %、約 4 9 %、約 5 0 %、約 5 1 %、約 5 2 %、約 5 3 %、約 5 4 %、約 5 5 %、約 5 6 %、約 5 7 %、約 5 8 %、約 5 9 %、または約 6 0 % である。いくつかの実施形態では、S G L T 2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 5 0 % である。いくつかの実施形態で

50

は、前記 S G L T 阻害剤はダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンの用量は、約 2 . 0、約 2 . 1、約 2 . 2、約 2 . 3、約 2 . 4、約 2 . 5、約 2 . 6、約 2 . 7、約 2 . 8、約 2 . 9、または約 3 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンの用量は、約 2 . 0、約 2 . 2 5、約 2 . 5、約 2 . 7 5、または約 3 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、エンパグリフロジンの用量は、約 4 . 0、約 4 . 1、約 4 . 2、約 4 . 3、約 4 . 4、約 4 . 5、約 4 . 6、約 4 . 7、約 4 . 8、約 4 . 9、約 5 . 0、約 5 . 1、約 5 . 2、約 5 . 3、約 5 . 4、約 5 . 5、約 5 . 6、約 5 . 7、約 5 . 8、約 5 . 9、または約 6 . 0 m g である。

【 0 1 8 2 】

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 (L D T D)、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。

【 0 1 8 3 】

【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)
シタグリブチン	25	12.5	10 - 15	11.25 - 12.5
ビルダグリブチン	50	25	20 - 30	22.5 - 27.5
サキサグリブチン	2.5	1.25	1 - 1.5	1.125 - 1.375
リナグリブチン	5.0	2.5	2 - 3	2.25 - 2.75
アログリブチン	6.25	3.125	2.5 - 3.75	2.8125 - 3.4375
メトホルミン	500	250	200 - 300	225 - 275
ダパグリフロジン	5.0	2.5	2 - 3	2.25 - 2.75
エンパグリフロジン	10.0	5.0	4.0 - 6.0	4.5 - 5.5
カナグリフロジン	100	50	40 - 50	45 - 55
エルツグリフロジン	5.0	2.5	2 - 3	2.25 - 2.75

【 0 1 8 4 】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、(a) D P P I V 阻害剤としてシタグリブチンと、(b) ビグアニドとしてメトホルミンと、(c) S G L T 2 阻害剤としてダパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 0 m g ~ 約 1 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 0 ~ 約 3 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 0 m g ~ 約 1 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 0 ~ 約 6 . 0 m g である。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 1 . 2 5 m g ~ 約 1 2 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 2 2 5 m g ~ 約 2 7 5 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 2 5 ~ 約 2 . 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの

用量は約 11.25 mg ~ 約 12.5 mg であり、メトホルミンの用量は約 225 mg ~ 約 275 mg であり、エンパグリフロジンの用量は約 4.5 ~ 約 5.5 mg 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) SGLT2 阻害剤それぞれの用量は、(a)、(b)、および (c) それぞれの最低糖尿病治療用量 (LDD) の約 50 % である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 12.5 mg であり、メトホルミンの用量は約 250 mg であり、ダパグリフロジンの用量は約 2.5 mg である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 12.5 mg であり、メトホルミンの用量は約 250 mg であり、エンパグリフロジンの用量は約 5.0 mg である。いくつかの実施形態では、前記メトホルミンはメトホルミン塩酸塩である。

10

【0187】

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。

【0188】

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 阻害剤はシタグリブチンである。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は、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 18.75 mg である。

20

【0189】

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 375 mg である。

30

【0190】

いくつかの実施形態では、SGLT2 阻害剤の用量は、最低糖尿病治療用量の約 60 % ~ 約 75 % である。

【0191】

いくつかの実施形態では、SGLT2 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、SGLT2 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 SGLT2 阻害剤はダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、ダパグリフロジンの用量は、約 3.0、約 3.05、約 3.10、約 3.15、約 3.20、約 3.25、約 3.30、約 3.35、約 3.40、約 3.45、約 3.5、約 3.55、約 3.60、約 3.65、約 3.70、または約 3.75 mg である。いくつかの実施形態では、前記 SGLT2 阻害剤はエンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、エンパグリフロジンの用量は、約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7

40

50

． 0、約 7． 1、約 7． 2、約 7． 3、約 7． 4、または約 7． 5 m g である。

【 0 1 9 2 】

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（ L D T D ）、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。

【 0 1 9 3 】

【 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)
シタグリブチン	25	17.5	15 - 18.75	15 - 17.5
ビルダグリブチン	50	35	30 - 37.5	30 - 35
サキサグリブチン	2.5	1.75	1.5 - 1.875	1.5 - 1.75
リナグリブチン	5.0	3.5	3 - 3.75	3 - 3.5
アログリブチン	6.25	4.375	3.75 - 4.6875	3.75 - 4.375
メトホルミン	500	350	300 - 375	300 - 350
ダバグリフロジン	5.0	3.5	3.0 - 3.75	3.0 - 3.5
エンパグリフロジン	10.0	7.0	6.0 - 7.5	6.0 - 7.0
カナグリフロジン	100	70	60 - 75	60 - 70
エルツグリフロジン	5.0	3.5	3.0 - 3.75	3.0 - 3.5

【 0 1 9 4 】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ a ） D P P I V 阻害剤としてシタグリブチンと、（ b ） ビグアニドとしてメトホルミンと、（ c ） S G L T 2 阻害剤としてダバグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、（ a ） D P P I V 阻害剤としてシタグリブチンと、（ b ） ビグアニドとしてメトホルミンと、（ c ） S G L T 2 阻害剤としてエンパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 5 m g ~ 約 1 8 . 7 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 0 0 m g ~ 約 3 7 5 m g であり、ダバグリフロジンの用量は約 3 . 0 m g ~ 約 3 . 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 5 m g ~ 約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 0 0 m g ~ 約 3 5 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 6 . 0 m g ~ 約 7 . 5 m g である。

【 0 1 9 5 】

いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 5 m g ~ 約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 0 0 m g ~ 約 3 5 0 m g であり、ダバグリフロジンの用量は約 3 . 0 m g ~ 約 3 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 5 m g ~ 約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 0 0 m g ~ 約 3 5 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 6 . 0 m g ~ 約 7 . 0 m g である。

【 0 1 9 6 】

いくつかの実施形態では、（ a ） D P P I V 阻害剤、（ b ） ビグアニド、および（ c ） S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、（ a ）、（ b ）、および（ c ）それぞれの最低糖尿病治療用量（ L D T D ）の約 7 0 % である。いくつかの実施形態では、シタグリブチン

の用量は約 17.5 mg であり、メトホルミンの用量は約 350 mg であり、ダパグリフロジンの用量は約 3.5 mg 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 17.5 mg であり、メトホルミンの用量は約 350 mg であり、エンパグリフロジンの用量は約 7.0 mg 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。

【0197】

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) SGLT2 阻害剤の用量は、(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。

【0198】

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。

【0199】

【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)
ダパグリフロジン	5.0	2.5 (50)	2.25 – 2.75 (45-55)
エンパグリフロジン	10.0	5.0 (50)	4.5 – 5.5 (45-55)
カナグリフロジン	100	50 (50)	45 – 55 (45-55)
エルツグリフロジン	5.0	2.5 (50)	2.25 – 2.75 (45-55)

【0200】

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) SGLT2 阻害剤としてダパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、(a) DPP IV 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) SGLT2 阻害剤としてエンパグリフロジンとを含む。いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約 1.625 mg ~ 約 18.75 mg であり、メトホルミンの用量は約 325 mg ~ 約 375 mg であり、ダパグリフロジンの用量は約 2.25 mg ~ 約 2.75 mg である。

【0201】

いくつかの実施形態では、シタグリプチンの用量は約 1.625 mg ~ 約 18.75 m

g であり、メトホルミンの用量は約 3 2 5 m g ~ 約 3 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 . 6 2 5 m g ~ 約 1 8 . 7 5 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 2 5 m g ~ 約 2 . 7 5 m g である。いくつかの実施形態では、メトホルミンの用量は約 3 2 5 m g ~ 約 3 7 5 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 2 5 m g ~ 約 2 . 7 5 m g である。

【 0 2 0 2 】

いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 . 6 2 5 m g ~ 約 1 8 . 7 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 2 5 m g ~ 約 3 7 5 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 5 m g ~ 約 5 . 5 m g である。

【 0 2 0 3 】

いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 . 6 2 5 m g ~ 約 1 8 . 7 5 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 5 m g ~ 約 5 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、メトホルミンの用量は約 3 2 5 m g ~ 約 3 7 5 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 5 m g ~ 約 5 . 5 m g である。

【 0 2 0 4 】

いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態では、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である。

【 0 2 0 5 】

いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g である。いくつかの実施形態では、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である。いくつかの実施形態では、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である。

【 0 2 0 6 】

製剤

いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤は、1つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、前記 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤は、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 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤のうち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 D P P I V 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 D P P I V 阻害剤および S G L T 2 阻害剤が、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 S G L T 2 阻害剤が、1つの製剤で提供される。いくつかの実施形態では、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、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、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。

【 0 2 0 7 】

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、腔内、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投与量として製剤されてもよい。

【 0 2 0 8 】

10

20

30

40

50

典型的な医薬組成物は、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てもよく、この医薬組成物は、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。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。

【0209】

錠剤などの固形組成物を調製するために、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てもよい。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。

10

【0210】

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、前記組成物は緩衝剤も含む場合がある。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てもよい。

20

30

【0211】

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てもよい。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てもよい。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てもよい。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。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）あるいは調製されてもよい。

40

【0212】

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。

50

【0213】

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。

【0214】

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 H b A 1 c 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 . 腎機能障害の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
- viii . 網膜血管疾患の予防、その進行の緩徐化、遅延、または処置、
- ix . 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、
- x . 膵臓の細胞の劣化の予防または処置、膵臓の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、
- xi . 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、
- xii . 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、
- xiii . 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、
- xiv . 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、
- xv . 高尿酸血症および高尿酸血症関連の疾病の処置、
- xvi . 腎臓結石の処置または予防、ならびに / あるいは
- xvii . 低ナトリウム血症の処置。

【0215】

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。

【0216】

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。

【0217】

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。

【0218】

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

10

20

30

40

50

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。

【0219】

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。

【0220】

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。

【0221】

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。

【0222】

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

10

20

30

40

50

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。

【0223】

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。

【0224】

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。

【0225】

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。

【0226】

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。

【0227】

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。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 8 】

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（ I G T ）、空腹時血糖異常（ I F G ）、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。

【 0 2 2 9 】

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、致死のおよび非致死の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 B 1 2 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（ I G T ）、空腹時血糖異常（ I F G ）、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。

10

【 0 2 3 0 】

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 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤のうちいずれか 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。

【 0 2 3 1 】

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 D P P I V 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 S G L T 2 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。

20

【 0 2 3 2 】

いくつかの実施形態では、処置の結果、医薬組成物中の D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤のうちいずれか 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 D P P I V 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 S G L T 2 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。

30

【 0 2 3 3 】

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 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤のうちいずれか 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 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤のうちいずれか 2 つの組み合わせで得られる改善以上であり、D P P I V 阻害剤、ビグアニド、およびの S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 2 5 % 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 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤のうちいずれか 2 つの組み合わせで得られる改善以上であり、D P P I V 阻害剤、ビグアニド、およびの S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 3 3 % 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 D P P I V 阻害剤、ビグアニド、および S G L T 2 阻害剤のうちいずれか 2 つの組み合わせで得られる改善以上であり、D P P I V 阻害剤、ビグアニド、およびの S G L T 2 阻害剤それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量の約 5 0 % であ

40

50

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SGLT2阻害剤のうちいずれか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SGLT2阻害剤それぞれの用量は、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、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SGLT2阻害剤のうちいずれか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、SGLT2阻害剤の用量は、SGLT2阻害剤の最低糖尿病治療用量の約50%である。

【0234】

10

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SGLT2阻害剤のうちいずれか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SGLT2阻害剤それぞれの用量は最低糖尿病治療用量の約50%である。

【0235】

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SGLT2阻害剤のうち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。

20

【0236】

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。

【0237】

いくつかの実施形態では、DPP IV阻害剤、ビグアニド、およびSGLT2阻害剤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% SGLT2阻害剤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SGLT2阻害剤の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% SGLT2阻害剤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SGLT2阻害剤の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。

30

【0238】

いくつかの実施形態では、DPP IV阻害剤、ビグアニド、およびSGLT2阻害剤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% SGLT2阻害剤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SGLT2阻害剤の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% SGLT2阻害剤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。

40

【0239】

50

追加の実施形態

【0240】

実施形態は、以下の実施形態1～92を含む。

【0241】

実施形態1．医薬組成物であって、

(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) ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ2 (SGLT2) 阻害剤と
を含み、(a)、(b)、および(c)はそれぞれ最低糖尿病治療用量(LDD)の約
20～75%にある医薬組成物。

10

【0242】

実施形態2．前記DPP IV阻害剤はグリプチンである、実施形態1に記載の医薬組成物。

【0243】

実施形態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、実施形態1に記載の医薬組成物。

【0244】

実施形態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、実施形態1から3のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

【0245】

実施形態5．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4に記載の医薬組成物。

【0246】

実施形態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、実施形態1から5のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0247】

実施形態7．前記ビグアニドはメトホルミン塩酸塩である、実施形態6に記載の医薬組成物。

30

【0248】

実施形態8．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6または7に記載の医薬組成物。

【0249】

実施形態9．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6または7に記載の医薬組成物。

【0250】

実施形態10．前記SGLT2阻害剤はグリフロジンである、実施形態1から9のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【0251】

実施形態11．前記SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン(ASP-1941)、トホグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである、実施形態10に記載の医薬組成物。

【0252】

実施形態12．前記SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジンあるいはその薬学的に許容可能な塩、水和物、または組み合わせである、実施形態11に記載の医薬組成物。

【0253】

50

実施形態 13 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダバグリフロジン水和物である、実施形態 12 に記載の医薬組成物。

【 0 2 5 4 】

実施形態 14 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダバグリフロジンプロパジオール水和物である、実施形態 13 に記載の医薬組成物。

【 0 2 5 5 】

実施形態 15 . (a)、(b)、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 40 % ~ 約 75 % である、実施形態 1 から 14 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 5 6 】

実施形態 16 . (a)、(b)、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 60 % ~ 約 75 % である、実施形態 1 から 14 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 5 7 】

実施形態 17 . (a)、(b)、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 65 % ~ 約 75 % である、実施形態 1 から 14 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 5 8 】

実施形態 18 . (a)、(b)、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 40 % ~ 約 70 % である、実施形態 1 から 14 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 5 9 】

実施形態 19 . (a)、(b)、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 40 % ~ 約 60 % である、実施形態 1 から 14 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 6 0 】

実施形態 20 . (a)、(b)、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 45 % ~ 約 55 % である、実施形態 1 から 14 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 6 1 】

実施形態 21 . 前記 D P P I V 阻害剤は、D P P I V 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 70 % である、実施形態 1 から 18 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 6 2 】

実施形態 22 . 前記 D P P I V 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 . 5 m g である、実施形態 18 に記載の医薬組成物。

【 0 2 6 3 】

実施形態 23 . 前記 D P P I V 阻害剤は、D P P I V 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 50 % である、実施形態 1 から 15 または 18 から 20 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 6 4 】

実施形態 24 . 前記 D P P I V 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 . 5 m g である、実施形態 23 に記載の医薬組成物。

【 0 2 6 5 】

実施形態 25 . 前記 ビグアニド は、ビグアニドの最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 70 % である、実施形態 1 から 18 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 6 6 】

実施形態 26 . 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 350 m g である、実施形態 25 に記載の医薬組成物。

【 0 2 6 7 】

実施形態 27 . 前記 ビグアニド は、ビグアニドの最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約

10

20

30

40

50

50%である、実施形態1から15または18から24のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0268】

実施形態28．前記ピ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27に記載の医薬組成物。

【0269】

実施形態29．前記SGLT2阻害剤は、SGLT2阻害剤の最低糖尿病治療用量(LD_{TD})の約50%である、実施形態1から15または18から28のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0270】

実施形態30．前記SGLT2阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約2.5mgである、実施形態29に記載の医薬組成物。

【0271】

実施形態31．前記DPP-IV阻害剤はシタグリプチンであり、前記ピグアニドはメトホルミンであり、前記SGLT2阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである、実施形態1に記載の医薬組成物。

【0272】

実施形態32．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、ダパグリフロジンの用量は約1.0mg～約3.75mgである、実施形態31に記載の医薬組成物。

【0273】

実施形態33．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、エンパグリフロジンの用量は約2.0mg～約7.5mgである、実施形態31に記載の医薬組成物。

【0274】

実施形態34．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、ダパグリフロジンの用量は約2.0mg～約3.25mgである、実施形態31に記載の医薬組成物。

【0275】

実施形態35．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、ダパグリフロジンの用量は約2mg～約3mgである、実施形態31に記載の医薬組成物。

【0276】

実施形態36．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、ダパグリフロジンの用量は約2.25mg～約2.75mgである、実施形態31に記載の医薬組成物。

【0277】

実施形態37．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、ダパグリフロジンの用量は約2.5mgである、実施形態31に記載の医薬組成物。

【0278】

実施形態38．(a)、(b)、および(c)それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量(LD_{TD})の約30%～約40%である、実施形態1から11のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0279】

実施形態39．(a)、(b)、および(c)それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量(LD_{TD})の約30%～約35%である、実施形態1から11のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0280】

実施形態40．前記SGLT2阻害剤は、SGLT2阻害剤の最低糖尿病治療用量(L

10

20

30

40

50

D T D) の約 33% である、実施形態 38 または 39 に記載の医薬組成物。

【0281】

実施形態 41 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 65 mg である、実施形態 40 に記載の医薬組成物。

【0282】

実施形態 42 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 3 mg である、実施形態 40 に記載の医薬組成物。

【0283】

実施形態 43 . 前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである、実施形態 38 に記載の医薬組成物。

10

【0284】

実施形態 44 . シタグリブチンの用量は約 7 . 5 mg ~ 約 10 mg であり、メトホルミンの用量は約 150 mg ~ 約 200 mg である、実施形態 43 に記載の医薬組成物。

【0285】

実施形態 45 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 5 ~ 約 2 . 0 mg である、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

【0286】

実施形態 46 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 0 ~ 約 4 . 0 mg である、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

20

【0287】

実施形態 47 . シタグリブチンの用量は約 8 . 25 mg であり、メトホルミンの用量は約 165 mg である、実施形態 40 に記載の医薬組成物。

【0288】

実施形態 48 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 65 mg である、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

【0289】

実施形態 49 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 3 mg である、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

【0290】

実施形態 50 . (a) 、 (b) 、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 20% ~ 約 30% である、実施形態 1 から 11 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

30

【0291】

実施形態 51 . (a) 、 (b) 、および (c) それぞれの用量は、最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 22% ~ 約 28% である、実施形態 1 から 11 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0292】

実施形態 52 . S G L T 2 阻害剤の用量は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 25% である、実施形態 50 または 51 に記載の医薬組成物。

40

【0293】

実施形態 53 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 25 mg である、実施形態 52 に記載の医薬組成物。

【0294】

実施形態 54 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 2 . 5 mg である、実施形態 52 に記載の医薬組成物。

【0295】

実施形態 55 . 前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである、実施形態 51 に記載の医薬組成物。

50

【 0 2 9 6 】

実施形態 5 6 . シタグリブチンの用量は約 5 m g ~ 約 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g である、実施形態 5 5 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 7 】

実施形態 5 7 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 0 m g である、実施形態 5 6 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 8 】

実施形態 5 8 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 2 . 0 m g である、実施形態 5 6 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 9 】

実施形態 5 9 . シタグリブチンの用量は約 6 . 2 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 1 5 0 m g である、実施形態 5 5 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 0 】

実施形態 6 0 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 1 . 5 m g である、実施形態 5 9 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 1 】

実施形態 6 1 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 3 . 0 m g である、実施形態 5 9 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 2 】

実施形態 6 2 . (a)、(b)、および (c) は 1 つの製剤で提供される、実施形態 1 から 6 1 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 0 3 】

実施形態 6 3 . (a)、(b)、および (c) はそれぞれ別個の製剤で提供される、実施形態 1 から 6 1 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 0 4 】

実施形態 6 4 . (a)、(b)、および (c) のうち 2 つは、1 つの製剤で提供される、実施形態 1 から 6 1 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 0 5 】

実施形態 6 5 . 前記医薬組成物は経口投与に適している、実施形態 1 から 6 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 0 6 】

実施形態 6 6 . 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 1 から 6 5 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 0 7 】

実施形態 6 7 . 医薬組成物であって、
(a) ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P I V) 阻害剤と、
(b) ビグアニドと、
(c) ナトリウム - グルコース輸送タンパク質サブタイプ 2 (S G L T 2) 阻害剤とを含み、(a) および (b) はそれぞれ最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 6 5 % ~ 7 5 % にあり、(c) は最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 4 5 % ~ 5 5 % にある医薬組成物。

【 0 3 0 8 】

実施形態 6 8 . 前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約 1 6 . 2 5 ~ 約 1 8 . 7 5 m g である、実施形態 6 7 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 9 】

実施形態 6 9 . 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 3 2 5 ~ 約 3 7 5 m g である、実施形態 6 7 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 0 】

実施形態 7 0 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 2 5 ~ 約 2 . 7 5 m g である、実施形態 6 7 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【 0 3 1 1 】

実施形態 7 1 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 4 . 5 ~ 約 7 . 5 m g である、実施形態 6 7 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 2 】

実施形態 7 2 . 前記 D P P I V 阻害剤は、D P P I V 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 7 0 % にある、実施形態 6 7 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 3 】

実施形態 7 3 . 前記ビグアニドは、ビグアニドの最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 7 0 % にある、実施形態 6 7 または 7 1 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 4 】

実施形態 7 4 . 前記 S G L T 2 阻害剤は、S G L T 2 阻害剤の最低糖尿病治療用量 (L D T D) の約 5 0 % にある、実施形態 6 7 または 7 2 から 7 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 1 5 】

実施形態 7 5 . 前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、前記ビグアニドはメトホルミンであり、前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンである、実施形態 6 7 または 7 2 から 7 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 1 6 】

実施形態 7 6 . シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である、実施形態 7 5 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 7 】

実施形態 7 7 . シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g であり、メトホルミンの用量は約 3 5 0 m g であり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である、実施形態 7 5 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 8 】

実施形態 7 8 . 前記 D P P I V 阻害剤はシタグリブチンであり、シタグリブチンの用量は約 1 7 . 5 m g である、実施形態 6 7 または 7 2 から 7 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 1 9 】

実施形態 7 9 . 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 3 5 0 m g である、実施形態 6 7 または 7 2 から 7 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 2 0 】

実施形態 8 0 . 前記 S G L T 2 阻害剤はダパグリフロジンであり、ダパグリフロジンの用量は約 2 . 5 m g である、実施形態 6 7 または 7 2 から 7 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 2 1 】

実施形態 8 1 . 前記 S G L T 2 阻害剤はエンパグリフロジンであり、エンパグリフロジンの用量は約 5 . 0 m g である、実施形態 6 7 または 7 2 から 7 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 2 2 】

実施形態 8 2 . (a)、(b)、および (c) は 1 つの製剤で提供される、実施形態 6 7 から 8 2 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 2 3 】

実施形態 8 3 . (a)、(b)、および (c) はそれぞれ別個の製剤で提供される、実施形態 6 7 から 8 2 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 2 4 】

実施形態 8 4 . (a)、(b)、および (c) のうち 2 つは、1 つの製剤で提供される、実施形態 6 7 から 8 2 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 2 5 】

10

20

30

40

50

実施形態 85 . 前記医薬組成物は経口投与に適している、実施形態 67 から 84 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0326】

実施形態 86 . 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 67 から 85 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0327】

実施形態 87 . 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 から 66 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0328】

実施形態 88 . 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 67 から 86 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【0329】

実施形態 89 . 実施形態 1 から 88 のいずれか 1 つに記載の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。

【0330】

実施形態 90 . 前記対象は、LDTD 以上の用量の DPP IV 阻害剤、ピグアニド、または SGLT2 阻害剤のうち 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 89 に記載の方法。

【0331】

実施形態 91 . 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 89 に記載の方法。

20

【0332】

実施形態 92 . 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などの代謝障害を改善、その進行を緩徐化、または遅延する方法であって、実施形態 1 から 88 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を対象に投与する工程を含む方法。

【0333】

本開示はさらに、以下の非限定的な実施例により理解されることになる。

30

【実施例】

【0334】

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】

【0335】

DPP IV 阻害剤、ピグアニド、および SGLT2 阻害剤の組み合わせを投与したときの全血グルコース (WBG) 値、糖分ヘモグロビン (HbA1c) 値、インスリン値、およびクレアチニン値に対する効果の試験

40

【0336】

試験デザイン：食餌誘導性糖尿病の Zucker ラットモデル (Zucker Diabetic Fatty Rats) を使用した。本試験は並行無作為化試験であった。4 つの処置群それぞれにラット 10 匹を使用した。本処置は 21 日間の処置を対象とした。

【0337】

主要試験アウトカム：グルコース (処置前と処置中の複数の時点で測定)。HbA1c (処置期間前と終わり)。インスリン (処置期間前と終わり)。クレアチニン (処置期間前と終わり)。

【0338】

50

【表 6】

表 6. 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	動物 投与量	動物濃度	動物体積
			(mg)	(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)
1	溶媒	メトホルミン	0	0	0	10
2	組成物 A	シタグリブチ ン	17.5	1.545	0.1545	10
		ダパグリフロ ジン	2.5	0.220	0.0220	
		メトホルミン	350	30.833	3.0833	
3	組成物 B	シタグリブチ ン	17.5	1.545	0.1545	10
		エンパグリフ ロジン	5.0	0.440	0.0440	
		メトホルミン	350	30.833	3.0833	
4	1K-MET	メトホルミン	1000	88.095	8.8095	10

【0339】

Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ラット 10 匹を、4 つの異なる処置群それぞれに無作為割付けした (表 6)。全血グルコース測定を投与 4 日前から 8 日間毎日行い、その後頻度を減らした。HbA1c とクレアチニンの測定を、投与前日、9 日目、21 日目に行った。インスリン測定は投与前日と 20 日目に行った。9 日目に溶媒群のラット 1 匹の臨床化学試料は利用可能でなかったため、その日はクレアチニンと HbA1c の測定を行っていない。

【0340】

方法

【0341】

統計解析

【0342】

線形混合モデル (SAS / STAT 14.2 で proc 混合) を用いて、全血グルコース、HbA1c、およびクレアチニンをそれぞれ解析した。WBC では、試験間の反復測定に関する非体系的、自己回帰、交換可能、テブリッツ相関構造を、赤池情報量規準およびベイズ情報量規準を用いて比較した。テブリッツ相関構造を最良のフィット構造として選択した。HbA1c およびクレアチニンでは、2 つの測定しかないため、交換可能構造を使用した。被験体間方法 (between-within subject method) を用いて分母自由度を算出した。このモデルは、ベースライン測定 (投与の最付近での測定)、薬物処置の種類、時間、および薬物処置と時間との相互作用に関する係数を含んでいた。各期間での各薬物の測定に対する周辺平均 (信頼区間 95%) を評価し、各測定期間 (各測定は先の測定からのすべての時間を表したと仮定) の異なる時間量を反映する重みを用いて経時的な測定に対する全体の周辺平均 (信頼区間 95%) を評価した。処置間の差全体の尤度比検定を最初に使用し、有意 ($p < 0.05$) な場合、治療薬の各組み合わせ間の差を試験した。

【 0 3 4 3 】

インスリンでは、ベースライン測定と20日目の測定が利用可能であったため、A N C O V A手法（共変数としてベースライン値による直線回帰）を使用して、この処置間の測定の差異を試験した。ベースライン値と処置との相互作用を試験したが、相互作用の裏付けは認められなかったため、主効果を保持した。

【 0 3 4 4 】

線形混合モデルおよびA N C O V Aモデルの安定性を試験するために、試験期間全体の測定、または2000の複製を用いる単一アウトカム測定における加重周辺平均に対してブートストラップされた95% C I（パーセンタイル法）を評価した。使用する単一の成果測定が評価された。ブートストラップサンプリングを個々の動物に対して行い（完全な測定を使用）、処置の種類ごとに階層化を行った。

10

【 0 3 4 5 】

結果

【 0 3 4 6 】

主要アウトカムW B G（ $p < 0.001$ 、表7）、副次的アウトカムH b A 1 c（ $p < 0.0001$ 、表8）、インスリン（ $p < 0.0001$ 、表9）、および血清中クレアチニン（ $p < 0.0001$ 、表10）には、処置間に全体的な差があったことを見出した。

【 0 3 4 7 】

【表7】

20

表 7.

アウトカム	投与後日数	溶媒	組成物 A	組成物 B	1K-MET
血清クレアチニン	9	9	10	10	10
	21	10	10	10	10
全血グルコース	1	10	10	10	10
	2	10	10	10	10
	3	10	10	10	10
	4	10	10	10	10
	5	10	10	10	10
	6	10	10	10	10
	7	10	10	10	10
	8	10	10	10	10
	12	10	10	10	10
	14	10	10	10	10
	16	10	10	10	10
	19	10	10	10	10
	21	10	10	10	10
HbA1c	9	9	10	10	10
	21	10	10	10	10
インスリン	20	10	10	10	10

30

40

【 0 3 4 8 】

50

【表 8】

表 8. グルコース低下薬の複合物による全血グルコースに対する効果 (mg/dL)

比較	レベル	推計 (95% CI)	P-値
処置間の全体的な差			<.0001
投与後の全体的な WBG 値 (95% CI)	溶媒	418.3 (397.4 - 439.2)	
	組成物 A	213.2 (192.3 - 234.0)	
	組成物 B	371.5 (350.7 - 392.4)	
	1K-MET	442.7 (421.8 - 463.5)	
対比較	溶媒 vs 組成物 A	-205.2 (-234.7 - -175.6)	<.0001
	溶媒 vs 組成物 B	-46.8 (-76.3 - -17.3)	0.0026
	溶媒 vs 1K-MET	24.4 (-5.2 - 53.9)	0.1035
	組成物 A vs 1K-MET	229.5 (200.0 - 259.0)	<.0001
	組成物 B vs 組成物 A	-158.4 (-187.9 - -128.9)	<.0001
	組成物 B vs 1K-MET	71.1 (41.6 - 100.7)	<.0001

【0349】

【表 9】

表 9. グルコース低下薬の複合物による HbA1c に対する効果 (%)

比較	レベル	推計 (95% CI)	P-値
処置間の全体的な差			<.0001
投与後の全体的な WBG 値 (95% CI)	溶媒	6.86 (6.63 - 7.10)	
	組成物 A	4.75 (4.53 - 4.98)	
	組成物 B	5.83 (5.61 - 6.06)	
	1K-MET	6.52 (6.29 - 6.75)	
対比較	溶媒 vs 組成物 A	-2.11 (-2.44 - -1.78)	<.0001
	溶媒 vs 組成物 B	-1.03 (-1.36 - -0.70)	<.0001
	溶媒 vs 1K-MET	-0.35 (-0.68 - -0.01)	0.0410
	組成物 A vs 1K-MET	1.76 (1.44 - 2.08)	<.0001
	組成物 B vs 組成物 A	-1.08 (-1.40 - -0.76)	<.0001
	組成物 B vs 1K-MET	0.68 (0.36 - 1.00)	0.0001

【0350】

組成物 A 群 ($p < 0.0001$) および組成物 B 群 ($p = 0.0026$) の WBG は、投与後の測定期間にわたり大幅に低下した。組成物 A では WBG は溶媒と比較して 205 mg/dL 低下し、組成物 B ではビヒクルと比較して 47 mg/dL 低下した。時間と処置との間に有意な相互作用を認め ($p < 0.0001$)、組成物 B を除き大半の治療薬で

はWBGは少量増加した(図1)。組成物BのWBGは投与直後(1日目)で他の治療薬と同様であったが、その後低下し、試験期間の残りは低いままであった。

【0351】

試験群間の差を裏付けるものを、試験期間全体にわたりHbA1cに見出し($p < 0.0001$ 、表9)、組成物A($p < 0.0001$)と組成物B($p < 0.0001$)のHbA1cは、溶媒、およびその他の複合薬($p < 0.001$)よりも低かった。組成物A群の全体的な推計HbA1c値(4.75)は、組成物B(5.83、 $p < 0.0001$)より絶対的に1.1%低いと推計した。試験期間中のHbA1c値は処置間で変動した(図2、相互作用: $p < 0.0001$)。組成物A群のHbA1cはベースラインでほぼ同じままであった。組成物BでHbA1cは経時的に増加したが、他の治療薬ほどではなかった。

10

【0352】

インスリン測定は処置間で大幅に異なっており($p < 0.0001$ 、表10)、組成物A($p < 0.0001$)と組成物B($p = 0.0054$)のインスリン値は20日目で溶媒よりも高く、溶媒と1K-MET($p = 0.2955$)との差を裏付けるものは認められなかった。組成物A群は20日目までに10,186(pg/mL)の推計平均を達成し、この平均は組成物B(5259 pg/mL)よりも大幅に大きい($p < 0.0001$)。

【0353】

【表10】

20

表 10. グルコース低下薬の複合物によるインスリンに対する効果 (pg/mL)

比較	レベル	推計 (95% CI)	P-値
処置間の全体的な差			<.0001
投与後の全体的なWBG 値 (95% CI)	溶媒	2947 (1822 - 4072)	
	組成物 A	10186 (9062 - 11310)	
	組成物 B	5259 (4138 - 6380)	
	1K-MET	3879 (2757 - 5001)	
対比較	溶媒 vs 組成物 A	7239 (5644 - 8834)	<.0001
	溶媒 vs 組成物 B	2312 (723 - 3901)	0.0053
	溶媒 vs 1K-MET	932 (-660 - 2524)	0.2445
	組成物 A vs 1K-MET	-6307 (-7892 - -4722)	<.0001
	組成物 B vs 組成物 A	4927 (3341 - 6514)	<.0001
	組成物 B vs 1K-MET	-1380 (-2965 - 206)	0.0865

30

40

【0354】

処置群間の平均クレアチニン値に有意な差($p < 0.0001$)を認めた。組成物A群($p < 0.0001$)と組成物B群($p = 0.0082$)のクレアチニン値は溶媒群より低かった。組成物A群のクレアチニン値(0.69 mg/dL)は、組成物B群(0.75 mg/dL)よりも大幅に低かった($p < 0.001$)。組成物A群とB群でクレアチニン値は試験期間中同様であったが、他の試験群では増加した(図3)。

【0355】

50

【表 1 1】

表 11. グルコース低下薬の複合物によるクレアチニンに対する効果 (mg/dL)

比較	レベル	推計 (95% CI)	P-値
処置間の全体的な差			<.0001
投与後の全体的な WBG 値 (95% CI)	溶媒	0.78 (0.76 - 0.79)	
	組成物 A	0.69 (0.68 - 0.70)	
	組成物 B	0.75 (0.74 - 0.76)	
	1K-MET	0.79 (0.77 - 0.80)	
対比較	溶媒 vs 組成物 A	-0.09 (-0.10 - -0.07)	<.0001
	溶媒 vs 組成物 B	-0.03 (-0.04 - -0.01)	0.0082
	溶媒 vs 1K-MET	0.01 (-0.01 - 0.03)	0.2565
	組成物 A vs 1K-MET	0.10 (0.08 - 0.12)	<.0001
	組成物 B vs 組成物 A	-0.06 (-0.08 - -0.04)	<.0001
	組成物 B vs 1K-MET	0.04 (0.02 - 0.06)	0.0003

10

20

【 0 3 5 6】

【表 1 2】

表 12 ブートストラップ中央値と信頼区間を伴う、処置によるアウトカムの推計

指標	溶媒	組成物 A	組成物 B	1K-MET
全血グルコース (mg/dL)	418.6 (399.8 - 439.4)	213.3 (186.7 - 238.5)	372.5 (334.7 - 400.8)	443.4 (419.8 - 465.0)
HbA1c (%)	6.86 (6.60 - 7.11)	4.75 (4.56 - 4.95)	5.85 (5.50 - 6.12)	6.53 (6.24 - 6.82)
インスリン (pg/m)	2920 (2119 - 3828)	10176 (8675 - 11747)	5240 (4084 - 6531)	3867 (2914 - 4874)
クレアチニン (mg/dL)	0.78 (0.76 - 0.79)	0.69 (0.67 - 0.70)	0.75 (0.74 - 0.76)	0.79 (0.77 - 0.80)

30

【 0 3 5 7】

組成物 A 群と組成物 B 群では、対照群と比較して W B C、H b A 1 c、クレアチニン値は低く、インスリン値は高いことを認めた。一方で 1 K - M E T 群では、対照と比較した全測定で差を実質的に認めなかった。

40

【 0 3 5 8】

U L D 組成物 A および B では血糖と H b A 1 c は低下し、このことは極めて低用量での起こり得る治療効果を示唆している。U L D 組成物 A および B ではインスリン低下の予防または減少を認め、このことは極めて低用量での膵臓 細胞機能の保存を示唆している。同様に、U L D 組成物 A および B ではクレアチニン増加の予防または減少を認め、このことは極めて低用量での腎機能の保存を示唆している。S G L T - 2 アンタゴニストを含んだ三重の U L D 組み合わせの効果は、S G L T - 2 アンタゴニストを含まなかった U L D 組み合わせよりも大きく、このことは薬物に特異的な治療利益を示唆している。S G L T

50

- 2 アンタゴニストを含んだ三重の U L D 組み合わせの効果は、標準用量のメトホルミンのよりも大きかった。全アウトカムに対する組成物 A の効果は組成物 B よりも大きく、このことは U L D エンパグリフロジンと比較した U L D ダパグリフロジンの効果の差を示している。

【実施例 2】

【0359】

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

【0360】

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。

【0361】

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 350 mg、シタグリプチン 17.5 mg、およびダパグリフロジン 2.5 mg を含む組成物 A 投与群のいずれかに無作為割付けし、図 5 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、それぞれ試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、試験薬単回投与後 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。

【0362】

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、無作為化試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（550 kcal、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。

【0363】

方法

【0364】

統計解析

【0365】

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 AUC_{120min} と AUC_{210min} 、ならびに投与後のグルコースおよびインスリンの AUC_{120min} と AUC_{240min} 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、試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、試験薬単回投与後 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。

【0366】

結果

【 0 3 6 7 】

ベースライン特性を表 1 3 に要約する。2 型糖尿病患者 3 0 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（H B A 1 c ）および空腹時血糖の範囲は、それぞれ 6 . 1 % 以上 ~ 1 1 . 9 % 以下および 1 1 9 超 ~ 2 6 0 m g / d L であった（表 1 3 ）。

【 0 3 6 8 】

【 表 1 3 - 1 】

表 13. 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
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

【 0 3 6 9 】

【表 1 3 - 2】

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。

【0 3 7 0】

効果の観点から、主要評価項目（ $p < 0.05$ 、表 1 4）、副次的評価項目（ $p < 0.05$ 、表 1 5）、および第 3 評価項目（ $p < 0.05$ 、表 1 6）では処置間に全体的な統計的有意差が存在していた。

【0 3 7 1】

【表 1 4】

表 14. 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	233.1 (202.5, 263.6)	
2 h PPG (95% CI)	プラセボ	260.13 (228.4, 291.9)	
	組成物 A	209.9 (180.8, 239.1)	
対比較 (チューキー検定)	組成物 A vs プラセボ	-61.7 (-77.9, -45.4)	$5.0 \times 10^{-9*}$

*統計学的に有意

【0 3 7 2】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 15. 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	14.5 (11.2, 17.78)	
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	26.8 (20.6, 33.0)	
対比較 (チューキー検定) 測定 1	組成物 A vs プラセボ	-4.1 (-6.2, 14.5)	0.6

*統計学的に有意

【 0 3 7 3】

10

20

30

40

50

【表 16 - 1】

表 16. 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 対比較	プラセボ	520.3 ± 159.7	
	組成物 A	463.6 ± 157.3	
	組成物 A vs. プラセボ		0.002**
AUC ₀₋₂₁₀ 食後 対比較	プラセボ	883.5 ± 281.3	
	組成物 A	748.6 ± 263.8	
	組成物 A vs. プラセボ		0.00005*
AUC ₀₋₁₂₀ 投与後 対比較	プラセボ	500.2 ± 157.8	
	組成物 A	473.6 ± 158.0	
	組成物 A vs. プラセボ		0.1
AUC ₀₋₂₄₀ 投与後 対比較	プラセボ	996.8 ± 320.4	
	組成物 A	868.2 ± 302.3	
	組成物 A vs. プラセボ		0.0003*
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 対比較	プラセボ	51.6 ± 24.8	
	組成物 A	49.9 ± 29.2	
	組成物 A vs. プラセボ		0.3
AUC ₀₋₂₁₀ 食後 対比較	プラセボ	87.4 ± 41.0	
	組成物 A	83.2 ± 47.03	
	組成物 A vs. プラセボ		0.2
AUC ₀₋₁₂₀ 投与後	プラセボ	43.3 ± 20.8	

【 0 3 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

対比較	組成物 A	43.9 ± 26.1	
	組成物 A vs. プラセボ		0.7
AUC ₀₋₂₄₀ 投与後	プラセボ	93.9 ± 44.0	
	組成物 A	90.7 ± 51.4	
対比較	組成物 A vs. プラセボ		0.3

*統計学的に有意な p-値 < 0.05

【0375】

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。

【0376】

血漿グルコースに対する効果

【0377】

血漿グルコースの時間経過：組成物 A およびプラセボの単回投与後の血漿グルコースの時間経過を図 6 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 58 mg / 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、4 時間の採取時点でほぼ食前濃度に戻った。対照的に組成物 A 群の血漿グルコースは、少量かつわずかに食前濃度を超える平均 10.1 mg / 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。プラセボと対照的に、組成物 A 群の血漿グルコースは約 45 分間、組成物 A の食前濃度を上回り続け、その後は残りの採取時点（2、2.5、3、3.5、および 4 時間）で食前濃度を下回った。

【0378】

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（2 h PP G）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 14 と図 6）。食前からの 2 h PP G 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、-61.7 mg / dL であり、この値は統計的に有意であった（p = 5.0 × 10⁻⁹、表 14）。

【0379】

アドホック解析：表 17 に見るように、組成物 A は、プラセボと比較すると、1 ~ 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。食前から投与後 1 ~ 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 17）。この時間間隔（投与後 1 ~ 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、-24.1 ~ -64.7 mg / dL であった（表 17）。組成物 A のグルコース低下効果は 2.5 時間の採取時点でピークに到達し、最後のサンプル採取時点までピークを維持した（表 17）。

【0380】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 17. 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	$1.0 \times 10^{-5*}$	-24.1 (-35.4, -12.9; 0.000005*)
1.5 h	$2.1 \times 10^{-12*}$	-47.9 (-61.2, -34.7; 0.0000000*)
2 h	$1.1 \times 10^{-12*}$	-56.4 (-71.8, -40.9; 0.0000000*)
2.5 h	$1.2 \times 10^{-13*}$	-61.7 (-77.9, -45.4; 0.0000000*)
3 h	$1.1 \times 10^{-13*}$	-64.7 (-82.5, -46.8; 0.0000000*)
3.5 h	$9.1 \times 10^{-14*}$	-64.4 (-83.04703, -45.8; 0.0000000*)
4 h	$1.4 \times 10^{-12*}$	-61.9 (-81.8, -41.9; 0.0000000*)

*統計学的に有意

【0381】

血清インスリンに対する効果

【0382】

血清インスリンの時間経過：図 7 に見るように、組成物 A 群とプラセボ群における血清インスリンの時間経過は、全体的に同様であった。両群の血清インスリンは、標準食後に増加し、その後は幾分同様の濃度に低下した（図 7）。注目すべきことに、両群の血清インスリンは、4 時間の時点まで食前濃度に回復しなかった。

【0383】

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、プラセボと比較するとこの時点で血清インスリンに対する効果がなかった（ $p = 0.6$ 、表 15 と図 7）。

【0384】

アドホック解析：食前から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を表 18 に示す。

【0385】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18. 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清インスリンの絶対変化に対する効果。

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	-0.09 (-7.4, 7.2; 1.0)
1.5 h	0.03*	-5.1 (-13.6, 3.4; 0.3)
2 h	0.0004*	-5.0 (-15.0, 5.0; 0.5)
2.5 h	1.7x10 ⁻⁵ *	-4.1 (-14.5, 6.3; 0.6)
3 h	2.0x10 ⁻⁷ *	-4.6 (-13.5, 4.4; 0.5)
3.5 h	1.5x10 ⁻⁶ *	-2.6 (-9.6, 4.4; 0.6)
4 h	3.1x10 ⁻⁶ *	-4.6 (-10.6, 1.3; 0.2)

*統計学的に有意

【0386】

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 16 を参照する。組成物 A は、プラセボと同様の血清インスリンの濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を達成した。表 16 を参照する。

【0387】

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 3】

【0388】

対照薬解析

【0389】

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。

【0390】

表 23 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。

【0391】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 23. パーセント変化

	2 時間での PPG	最大値
シタグリブチン 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	-28.8	
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		

10

【0392】

図 8 に見るように、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 1 mmol/L である。ベースライン (空腹時 PG) は、組成物 A (シタグリブチン 100 mg 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。シタグリブチンとプラセボとの最大差は、最大 1.5 mmol/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。

20

【0393】

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。

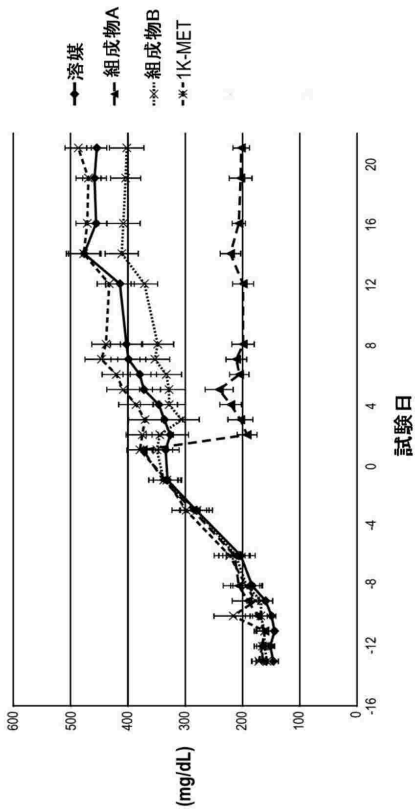
30

40

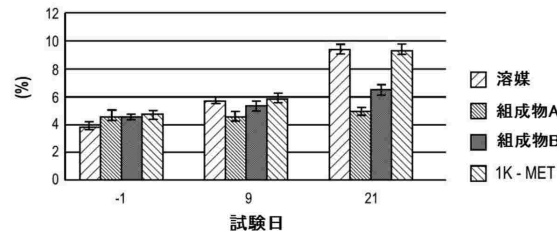
50

【図面】

【図 1】



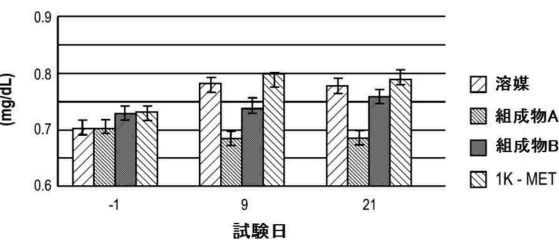
【図 2】



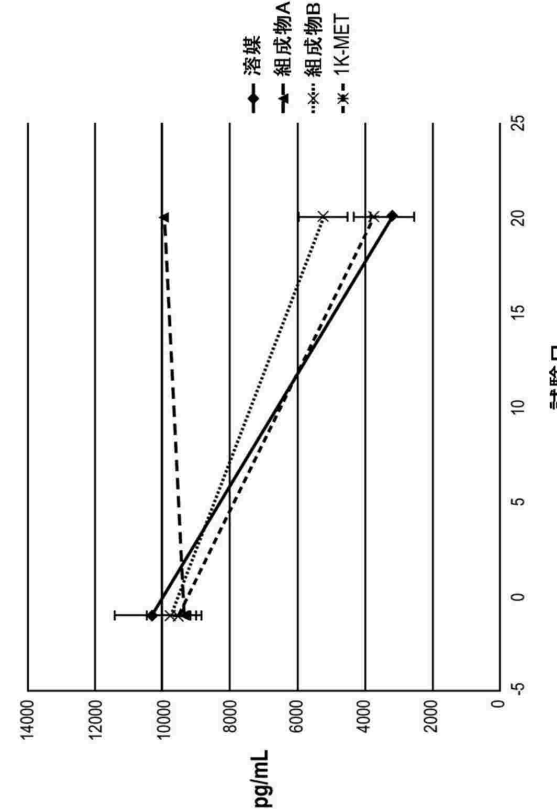
10

20

【図 3】



【図 4】

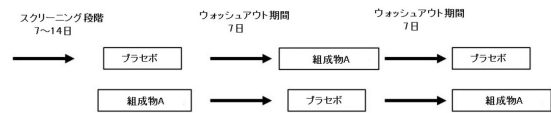


30

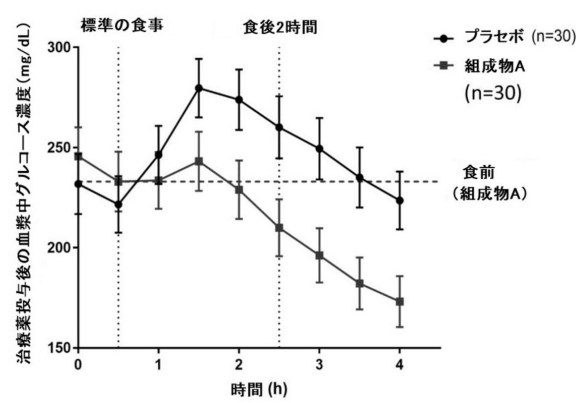
40

50

【図 5】

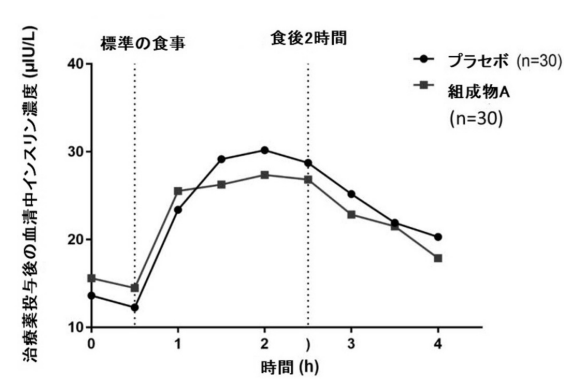


【図 6】

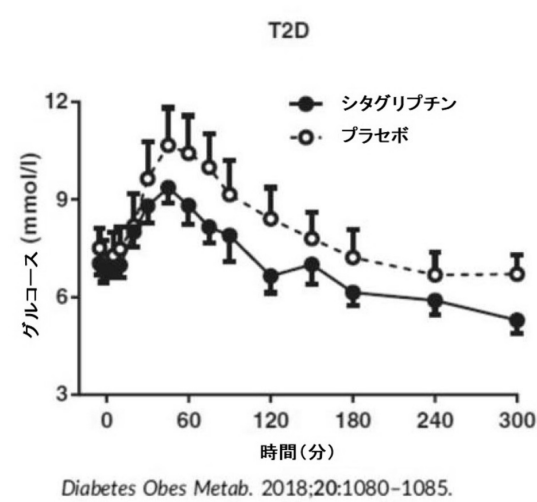


10

【図 7】



【図 8】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12

(72)発明者 ロジャース, アンソニー
オーストラリア 2 0 4 2 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

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 1 5 9 0 8 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 2 3 3 7 4 (J P , A)
49th annual meeting of the european-association-for-the-study-of-diabetes(EASD) , 2013年
, abstract No.938
Diabetes Care , 2014年 , Vol.37 , pp.740-750
Japanese ClinicalMedicine , 2012年 , Vol.3,pp.1-7
Int J Clin Pract , 2012年 , Vol.66, No.5 , pp.465-476
医療薬学 , 2013年,Vol.39, No.5 , pp.309-321
糖尿病 , Vol.55, Suppl.1 , P.S-123
e022448 , BMJ Open , 2018年 , Vol.8 , pp.1-6

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)