

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7193455号
(P7193455)

(45)発行日 令和4年12月20日(2022.12.20)

(24)登録日 令和4年12月12日(2022.12.12)

(51)国際特許分類

| | | | | |
|---------|-----------------|-----|---------|-------|
| A 6 1 K | 38/28 (2006.01) | F I | A 6 1 K | 38/28 |
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01) | | A 6 1 P | 3/10 |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01) | | A 6 1 P | 9/00 |

請求項の数 15 (全48頁)

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| (21)出願番号 | 特願2019-528489(P2019-528489) |
| (86)(22)出願日 | 平成29年11月28日(2017.11.28) |
| (65)公表番号 | 特表2019-535785(P2019-535785) |
| | A) |
| (43)公表日 | 令和1年12月12日(2019.12.12) |
| (86)国際出願番号 | PCT/EP2017/080600 |
| (87)国際公開番号 | WO2018/096162 |
| (87)国際公開日 | 平成30年5月31日(2018.5.31) |
| 審査請求日 | 令和2年11月4日(2020.11.4) |
| (31)優先権主張番号 | 16200906.2 |
| (32)優先日 | 平成28年11月28日(2016.11.28) |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 欧州特許庁(EP) |
| (31)優先権主張番号 | 17174682.9 |
| (32)優先日 | 平成29年6月7日(2017.6.7) |

最終頁に続く

| | |
|----------|--|
| (73)特許権者 | 509091848 ノヴォ ノルディスク アー／エス デンマーク・パウスヴェア ディーケー - 2880, ノヴォ アレー |
| (74)代理人 | 100108453 弁理士 村山 靖彦 |
| (74)代理人 | 100110364 弁理士 実広 信哉 |
| (74)代理人 | 100133400 弁理士 阿部 達彦 |
| (72)発明者 | シモン・スキブステッド デンマーク・2880・パウスヴェア・ ノヴォ・アレー・(番地なし) |
| (72)発明者 | カイサ・クヴィスト デンマーク・2880・パウスヴェア・ 最終頁に続く |

(54)【発明の名称】 心血管状態におけるインスリンデグルデク

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

必要のある対象への治療有効量の基礎インスリンを含む、糖尿病を治療するための組成物であって、前記対象が、心血管疾患を有するか、若しくは微量アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、左室肥大、左室収縮不全、左室拡張不全及び0.9未満の足関節/上腕血圧指數からなる群から選択される血管疾患の1つ若しくは複数のリスク因子を有し、前記基礎インスリンが、インスリンデグルデクであり、及び、前記組成物が、主要な有害心血管事象(MACE)を遅延又は低減させる、組成物。

【請求項2】

前記対象が、女性であり、実質的にアジア起源を有し、且つ/又は実質的にアフリカ起源を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記対象が、

- (i)心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び慢性心不全からなる群から選択される1つ若しくは複数の血管疾患、並びに/又は
- (ii)微量アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、左室肥大、左室収縮不全、左室拡張不全及び0.9未満の足関節/上腕血圧指數からなる群から選択される血管疾患の1つ若しくは複数のリスク因子

を有する、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

前記対象が、

- 2型糖尿病並びに
- 7.0%以上のHbA_{1c}

又は

7.0%未満のHbA_{1c}及び20ユニット以上/日の基礎インスリンに対応する現行のインスリン治療並びに

- 1つ又は複数の経口又は注射用抗糖尿病剤での継続中の治療並びに

- スクリーニング時に50歳以上の年齢及び以下の状態の少なくとも1つ:

○以前の心筋梗塞

○以前の卒中若しくは以前の一過性脳虚血発作(TIA)

○以前の冠状動脈、頸動脈若しくは末梢動脈血行再建

○冠状動脈、頸動脈若しくは下肢動脈の血管造影若しくは他の画像上の50%を超える狭窄

○積極的運動ストレス試験若しくは任意の心臓画像により実証される症候性冠状動脈心疾患の病歴若しくはECG変化での不安定狭心症

○ポジティブ核画像試験若しくは運動試験若しくはドプタミンストレスエコーにより実証される無症候性心虚血

○慢性心不全NYHAクラスII~III

○30~59mL/分/1.73m²/CKD-EPIの糸球体濾過率に対応する慢性腎疾患

又は

スクリーニング時に60歳以上の年齢及び以下のリスク因子の少なくとも1つ:

○微量アルブミン尿若しくはタンパク尿

○高血圧及びECG若しくは画像による左室肥大

○画像による左室収縮及び拡張不全

○0.9未満の足関節/上腕血圧指数

を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記糖尿病が、2型糖尿病である、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記MACEが、心血管死、非致死性MI及び非致死性卒中から選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記MACEが、心血管死、非致死性MI及び非致死性卒中から選択され、前記MACEが、プラセボと比較して10%~75%低減される、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

インスリンドグルデクが、長期的な治療として少なくとも12カ月間投与するためのものである、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記対象が、女性である、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

前記対象が、少なくとも30kg/m²のBMIを有する、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

前記対象が、少なくとも7.0%、又は少なくとも8.0%のHbA_{1c}を有する、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記対象が、少なくとも7.0%のHbA_{1c}を有するか、又は少なくとも20ユニット/日の基礎インスリンに対応するインスリン治療下にあることと組み合わせて7.0%未満のHbA_{1c}を有する、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3】

前記対象が既に、1つ又は複数の経口抗糖尿病剤での治療を受容している、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記インスリンデグルデクが、10～100U/日の範囲の量で1日1回投与するためのものである、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

- インスリンデグルデク、
- 包装材料及び

インスリンデグルデクでの治療を受容する対象が、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物により治療され得、そのような斯かる治療において、MACEのリスクが、インスリングラルギンを使用する対応する療法と比較してより低いことを示す、前記包装材料内に含有されるラベル又は添付文書

を含む、心血管疾患を有するか、若しくは微量アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、左室肥大、左室収縮不全、左室拡張不全及び0.9未満の足関節/上腕血圧指数からなる群から選択される血管疾患の1つ若しくは複数のリスク因子を有する対象における糖尿病を治療するためのキットオブパーティ。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、少なくとも糖尿病を有する対象における心血管状態における基礎インスリンの使用に関する。

【背景技術】**【0002】**

糖尿病は、高血糖により特徴付けられる代謝障害であり、心血管及び他の重篤な健康関連の結果の高リスクと関連付けられる。糖尿病を有する人は、他の心血管リスク因子の管理後でさえも、糖尿病歴を有しない人より心血管原因で死亡する可能性が2～3倍高い。また、彼らは、重篤な微小血管合併症を発症するリスクが非常に高く、それらは最終的には、早世:腎症及び腎不全、網膜疾患及び失明、自律神経障害及び末梢神経障害並びに血管系に関連する他の状態:例えば高血圧、下肢切断、認知機能低下及び勃起不全を引き起こす。

【0003】

糖尿病を有する人の大部分は、2型糖尿病を有し、これはインスリン抵抗性及び最終的にはインスリン分泌障害により特徴付けられる。長期合併症のリスクは、不十分な血糖コントロールにより増大するので、最適血糖コントロールは、2型糖尿病を有する対象における治療目標である。いくつかの経口及び注射用抗糖尿病薬が利用可能であるにもかかわらず、顕著な割合の2型糖尿病を有する対象が、推奨される標的レベルを達成しない。増大する2型糖尿病発生率及び有病率のために、改善した有効性、安全性及び利便性を伴う治療代替策について未だ対処されていない医療的要求が存在している。糖尿病の治療のためのいくつかの基礎インスリンが利用可能であることにより、糖尿病を有する個々の人が、治療有効性を最大限にし、公知の糖尿病合併症を最小限にする治療を受容するよう、治療スキームについて要求が存在している。

【0004】

WO2013/144273は、長期作用インスリンの投与が、空腹時血糖異常、耐糖能異常又は2型糖尿病と診断された患者において、新しい狭心症のリスク又は微小血管事象のリスクを低減させ得ることを開示している。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0005】****【文献】WO2005/012347**

WO98/08871

10

20

30

40

50

【非特許文献】**【0006】**

【文献】Thygesen Kら、「Universal Definition of Myocardial Infarction」、J Am Coll Cardiol、2007年11月27日、50巻(22号):2173~95頁

New Engl J Med、1993年;329巻:977~986頁

The Criteria Committee of the New York Heart Association.、Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels.、第9版、Boston、Mass:Little、Brown & Co社;1994年:253~256頁

Remington:The Science and Practice of Pharmacy(例えば第19版(1995年)及び任意の後の版)

Goffら、2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines、Circulation、2014年;129巻[補遺2]:S49~S73

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0007】**

一部の実施形態では、本発明は、必要のある対象への治療有効量の基礎インスリンの投与を含む、糖尿病を治療するための方法であって、上記対象が、心血管疾患有するか、若しくは心血管疾患を発症するリスクを有し、上記基礎インスリンが、インスリンデグルデクであり、上記方法が、主要な有害心血管事象(MACE:major adverse cardiovascular event)を遅延又は低減させる、方法に関する。

【0008】

一部の実施形態では、本発明は、必要のある対象への治療有効量の基礎インスリンの投与を含む、糖尿病を治療するための方法であって、上記対象が、心血管疾患有するか、又は心血管疾患を発症するリスクを有し、上記対象が、女性であり、実質的にアジア起源を有し、且つ/又は実質的にアフリカ起源を有し、
上記基礎インスリンが、インスリンデグルデクであり、
上記方法が、主要な有害心血管事象(MACE)を遅延又は低減させる、方法に関する。

【0009】

一部の実施形態では、本発明は、上記対象が、
(i)心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び慢性心不全からなる群から選択される1つ若しくは複数の血管疾患、並びに/又は
(ii)微量アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、左室肥大、左室収縮不全、左室拡張不全及び0.9未満の足関節/上腕血圧指数からなる群から選択される血管疾患の1つ若しくは複数のリスク因子

を有する、方法に関する。

【0010】

一部の実施形態では、本発明は、

- インスリンデグルデク、

- 包装材料及び

- インスリンデグルデクでの治療を受容する対象が、本発明による方法により治療され得ることを示す、包装材料内に含有されるラベル又は添付文書を含む、キットオブパーツに関する。

【0011】

インスリンデグルデクは、第1のMACEまでの時間について、治療される対象について改善した転帰を有するインスリン療法を提供することが驚くべきことに発見された。

【0012】

また、女性対象、アジア起源を有する対象又はアフリカ起源を有する対象である糖尿病を有する対象全てで、インスリингラルギンであるプラセボと比較して、インスリンデグ

10

20

30

40

50

ルデクで治療した場合、ハザード比が有意に低下することが驚くべきことに発見された。本発明は、上記対象に基礎インスリンでの最適治療を処方することを可能にする。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、四分位値でのCVリスクスコアによるハザード比の見積もりである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

一部の実施形態では、本発明は、必要のある対象への治療有効量の基礎インスリンの投与を含む、糖尿病を治療するための方法であって、上記対象が、心血管疾患有するか、又は心血管疾患を発症するリスクを有し、上記対象が、女性であり、実質的にアジア起源を有し、且つ/又は実質的にアフリカ起源を有し、

10

上記基礎インスリンが、インスリンデグルデクであり、

上記方法が、主要な有害心血管事象(MACE)を遅延又は低減させる、

方法に関する。

【0015】

「MACE」という用語は、本明細書で使用されるとき、主要な有害心血管事象を指す。一部の実施形態では、MACEは、心血管(CV:cardiovascular)死、非致死性MI、非致死性卒中、冠状動脈血行再建、不安定狭心症のための入院及び慢性心不全のための入院からなる群から選択される事象である。一部の実施形態では、MACEは、心血管死、非致死性MI又は非致死性卒中である。一部の実施形態では、MACEは、心血管死である。一部の実施形態では、MACEは、非致死性MIである。一部の実施形態では、MACEは、非致死性卒中である。「非致死性MI」という用語は、本明細書で使用されるとき、非致死性心筋梗塞を指す。一部の実施形態では、MACEは、心血管死、非致死性MI及び非致死性卒中からなる群から選択される事象である。一部の実施形態では、MACEは、冠状動脈血行再建である。一部の実施形態では、MACEは、不安定狭心症のための入院である。一部の実施形態では、MACEは、慢性心不全のための入院である。

20

【0016】

一部の実施形態では、本発明は、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び慢性心不全からなる群から選択される1つ又は複数の血管疾患有する対象の治療に関する。

30

【0017】

一部の実施形態では、本発明は、微量アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、左室肥大、左室収縮不全、左室拡張不全及び0.9未満の足関節/上腕血圧指数からなる群から選択される血管疾患の1つ又は複数のリスク因子を有する対象の治療に関する。

【0018】

一部の実施形態では、本発明は、

- 2型糖尿病並びに
- 7.0%以上のHbA_{1c}
- 又は

7.0%未満のHbA_{1c}及び20ユーニット以上/日の基礎インスリンに対応する現行のインスリノン治療並びに

40

- 1つ又は複数の経口又は注射用抗糖尿病剤での継続中の治療並びに
- スクリーニング時に50歳以上の年齢及び以下の状態の少なくとも1つ:
 - 以前の心筋梗塞
 - 以前の卒中若しくは以前の一過性脳虚血発作(TIA:transient ischaemic attack)
 - 以前の冠状動脈、頸動脈若しくは末梢動脈血行再建
 - 冠状動脈、頸動脈若しくは下肢動脈の血管造影若しくは他の画像上の50%を超える狭窄

○積極的運動ストレス試験若しくは任意の心臓画像により実証される症候性冠状動脈心疾患の病歴若しくはECG変化での不安定狭心症

50

○ポジティブ核画像試験若しくは運動試験若しくはドプタミンストレスエコーにより実証される無症候性心虚血

○慢性心不全NYHAクラスII~III

○30~59mL/分/1.73m²/CKD-EPIの糸球体濾過率に対応する慢性腎疾患
又は

スクリーニング時に60歳以上の年齢及び以下のリスク因子の少なくとも1つ:

○微量アルブミン尿若しくはタンパク尿

○高血圧及びECG若しくは画像による左室肥大

○画像による左室収縮及び拡張不全

○0.9未満の足関節/上腕血圧指数

を有する対象の治療に関する。

【0019】

一部の実施形態では、本発明は、2型糖尿病を有する対象の治療に関する。一部の実施形態では、本発明は、1型糖尿病を有する対象の治療に関する。

【0020】

一部の実施形態では、本方法は、主要な有害心血管事象(MACE)を低減又は遅延させる。一部の実施形態では、本方法は、主要な有害心血管事象(MACE)を発症する上記対象のリスクを低減させる。一部の実施形態では、本方法は、第1のMACEを発症する上記対象のリスクを低減させる。「第1のMACE」という用語は、本明細書で使用されるとき、インスリンデグルデク投与の開始後の対象の第1のMACE事象を指す。

【0021】

一部の実施形態では、血管疾患の1つ又は複数のリスク因子は、a)微量アルブミン尿又はタンパク尿;b)高血圧及び/又はECG若しくは画像による左室肥大;c)画像による左室収縮又は拡張不全;並びにd)0.9未満の足関節/上腕血圧指数からなる群から選択される。一部の実施形態では、血管疾患のリスク因子は、微量アルブミン尿である。一部の実施形態では、血管疾患のリスク因子は、タンパク尿である。一部の実施形態では、血管疾患のリスク因子は、高血圧及び左室肥大である。一部の実施形態では、血管疾患のリスク因子は、左室収縮不全である。一部の実施形態では、血管疾患のリスク因子は、左室拡張不全である。一部の実施形態では、血管疾患のリスク因子は、0.9未満の足関節/上腕血圧指数である。

【0022】

一部の実施形態では、MACEは、CV死、非致死性MI、非致死性卒中、冠状動脈血行再建、心不全のための入院及び不安定狭心症のための入院からなる群から選択される。

【0023】

一部の実施形態では、MACEは、CV死、非致死性MI、非致死性卒中、冠状動脈血行再建及び心不全のための入院からなる群から選択される。一部の実施形態では、MACEは、CV死、非致死性MI及び非致死性卒中からなる群から選択される。一部の実施形態では、MACEは、心血管死である。一部の実施形態では、MACEは、非致死性MIである。一部の実施形態では、MACEは、非致死性卒中である。一部の実施形態では、MACEは、プラセボと比較して少なくとも10%低減又は遅延される。一部の実施形態では、MACEは、プラセボと比較して約5%~約15%低減又は遅延される。一部の実施形態では、MACEは、プラセボと比較して約5%~約10%低減又は遅延される。一部の実施形態では、MACEは、心血管死、非致死性MI及び非致死性卒中から選択され、上記MACEは、プラセボと比較して少なくとも10%、プラセボと比較して少なくとも20%又はプラセボと比較して少なくとも30%低減される。

【0024】

一部の実施形態では、上記MACEは、プラセボと比較して約0.91のハザード比を有する。一部の実施形態では、上記MACEは、プラセボと比較して約0.91のハザード比で(0.78; 1.06)の95%信頼区間を有する。

【0025】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、長期的な治療として少なくとも12カ月間投与される。一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、長期的な治療として少なくとも15カ月間投与される。一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、長期的な治療として少なくとも18カ月間投与される。一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、長期的な治療として少なくとも21カ月間投与される。一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、長期的な治療として少なくとも24カ月間投与される。一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、長期的な治療として少なくとも30カ月間投与される。一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、長期的な治療として少なくとも36カ月間投与される。

【0026】

10

一部の実施形態では、上記心血管疾患又は心血管疾患の上記リスクは、インスリンデグルデクの投与開始前に存在していた。

【0027】

一部の実施形態では、MACEを発症する上記対象のリスクは、プラセボと比較して少なくとも10%低減される。一部の実施形態では、MACEを発症する上記対象のリスクは、プラセボと比較して約10%～約15%低減される。一部の実施形態では、第1のMACEを発症する対象は、プラセボと比較して少なくとも10%低減又は遅延される。一部の実施形態では、MACEは、プラセボと比較して約10%～約15%低減又は遅延される。

【0028】

20

一部の実施形態では、本方法は更に、上記対象の死亡リスクを低減させ、上記死亡の原因は、任意の原因である。一部の実施形態では、上記対象の死亡リスクは、プラセボと比較して少なくとも10%低減される。一部の実施形態では、上記対象の死亡リスクは、プラセボと比較して約10%～約20%低減される。一部の実施形態では、上記対象の死亡リスクは、プラセボと比較して約15%低減される。

【0029】

一部の実施形態では、上記対象は、女性であり、実質的にアジア起源を有し、且つ/又は実質的にアフリカ起源を有する。

【0030】

30

一部の実施形態では、上記対象は、女性である。一部の実施形態では、上記対象は、女性であり、上記MACEは、プラセボと比較して少なくとも20%低減される。一部の実施形態では、上記対象は、女性であり、上記MACEは、プラセボと比較して約0.76のハザード比を有する。一部の実施形態では、上記対象は、女性であり、上記MACEは、プラセボと比較して約0.76のハザード比で(0.59;0.99)の95%信頼区間を有する。

【0031】

40

一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアジア起源を有する。一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアジア起源を有し、上記MACEは、プラセボと比較して少なくとも50%低減される。一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアジア起源を有し、上記MACEは、プラセボと比較して約0.42のハザード比を有する。一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアジア起源を有し、上記MACEは、プラセボと比較して約0.42のハザード比で(0.22;0.81)の95%信頼区間を有する。「実質的にアジア起源」という用語は、通常理解される通り、主にアジア起源を有する対象を意味する。これは、例えば家族背景、遺伝子検定及び経時の居住により決定することができる。一部の実施形態では、実質的にアジア起源を有する対象は、アジアに居住する。一部の実施形態では、対象の「居住」という用語は、本明細書で使用されるとき、上記対象が司法権当局、例えばアジアのある国に登録した住所を有する司法権管轄区を指す。一部の実施形態では、実質的にアジア起源を有する対象は、多世代にわたりアジアに住んでいた人々に典型的な遺伝子プロファイ尔を有する。一部の実施形態では、実質的にアジア起源を有する対象は、アジア起源の対象である。一部の実施形態では、実質的にアジア起源を有する対象は、共にアジア出身の両親を有する。一部の実施形態では、実質的にアジア起源を有する対象は、アジア出身である。

50

【 0 0 3 2 】

一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアフリカ起源を有する。一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアフリカ起源を有し、上記MACEは、プラセボと比較して少なくとも60%低減される。一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアフリカ起源を有し、上記MACEは、プラセボと比較して約0.30のハザード比を有する。一部の実施形態では、上記対象は、実質的にアフリカ起源を有し、上記MACEは、プラセボと比較して約0.30のハザード比で(0.12;0.77)の95%信頼区間を有する。「実質的にアフリカ起源」という用語は、通常理解される通り、主にアフリカ起源を有する対象を意味する。これは、例えば家族背景、遺伝子検定及び経時の居住により決定することができる。一部の実施形態では、実質的にアフリカ起源を有する対象は、アフリカに居住する。一部の実施形態では、実質的にアフリカ起源を有する対象は、多世代にわたりアフリカに住んでいた人々に典型的な遺伝子プロファイルを有する。一部の実施形態では、実質的にアフリカ起源を有する対象は、アフリカ起源の対象である。一部の実施形態では、実質的にアフリカ起源を有する対象は、共にアフリカ出身の両親を有する。一部の実施形態では、実質的にアフリカ起源を有する対象は、アフリカ出身である。

10

【 0 0 3 3 】

一部の実施形態では、対象は、少なくとも $30\text{kg}/\text{m}^2$ のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、 $30\sim 50\text{kg}/\text{m}^2$ のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも7%、例えば少なくとも7.5%又は少なくとも8.0%のHbA1cを有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも7.0%のHbA1cを有するか、又は少なくとも20ユニット/日の基礎インスリンに対応するインスリン治療下にあることと組み合わせて7.0%未満のHbA1cを有する。

20

【 0 0 3 4 】

「基礎インスリン」という用語は、本明細書で使用されるとき、遅延性作用様式を有する、すなわち、作用時間がヒトインスリンの作用時間より実質的に長い、インスリンを意味すると意図される。基礎インスリンの非限定的な例は、例えばWO2005/012347に見ることができる。市販で入手可能な基礎インスリンとして、インスリンデテミル、インスリングラルギン及びインスリンデグルデクが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

一部の実施形態では、対象は、インスリンデグルデクの投与開始前10年以下の期間内に2型糖尿病と診断されている。一部の実施形態では、対象は、少なくとも50歳であり、CV疾患を有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも60歳であり、CV疾患を有する。一部の実施形態では、対象は、慢性心不全を有しない。一部の実施形態では、対象は、1つの経口抗糖尿病薬(OAD:oral antidiabetic drug)からなる併用薬物治療を受容する。一部の実施形態では、対象は、抗糖尿病療法を以前に受容していない。一部の実施形態では、対象は、追加の抗糖尿病療法を受容しない。一部の実施形態では、対象は既に、1つ又は複数の注射用抗糖尿病剤での治療を受容している。一部の実施形態では、上記1つ又は複数の注射用抗糖尿病剤は、インスリングラルギンを含む。

30

【 0 0 3 6 】

一部の実施形態では、対象は、中程度及び/又は重度の腎機能障害を有する。一部の実施形態では、対象は、中程度の腎機能障害を有する。一部の実施形態では、対象は、 60mL 未満/ $\text{分}/1.73\text{m}^2$ 、例えば 40mL 未満/ $\text{分}/1.73\text{m}^2$ 又は 30mL 未満/ $\text{分}/1.73\text{m}^2$ のeGFRを有し、上記eGFRは、MDRDにより決定され得る。一部の実施形態では、対象は、 $30\sim 59\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ の範囲のeGFRを有し、上記eGFRは、MDRDにより決定され得る。一部の実施形態では、対象は、 40mL 超~ 50mL 未満/ $\text{分}/1.73\text{m}^2$ の範囲のeGFRを有し、上記eGFRは、MDRDにより決定され得る。

40

【 0 0 3 7 】

一部の実施形態では、上記インスリンデグルデクは、1日1回投与される。一部の実施形態では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも9ヶ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅

50

延させる長期的な治療である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも12カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも15カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも18カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも21カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも24カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも27カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも30カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも33カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも36カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。

10

20

致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクの上記投与は、インスリンデグルデクが少なくとも42カ月間投与され、上記方法が心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる長期的な治療である。

【0038】

一部の実施形態では、「心血管死」又は「CV死」という用語は、死亡原因が、心血管疾患からなる群から選択されるか、又は未知である、死亡を説明するために本明細書で互換的に使用される。一部の実施形態では、CV死は、心血管原因による死亡及び明らかに実証された非血管原因がなかった死亡からなる群から選択される。心血管原因による死亡は、心臓性突然死、急性心筋梗塞のための死亡、心不全のための死亡及び卒中のための死亡を含み得る。

30

【0039】

一部の実施形態では、「心血管死」又は「CV死」という用語は、「未知の原因による死亡を除外するCV死」とも本明細書で呼ばれる、死亡原因が心血管疾患からなる群から選択される死亡を説明するために本明細書で互換的に使用される。

【0040】

一部の実施形態では、非致死性MIは、対象の死亡を伴わない心筋虚血と一致する心筋壊死である。一部の実施形態では、MIは、Thygesen Kら、「Universal Definition of Myocardial Infarction」、J Am Coll Cardiol、2007年11月27日、50巻(22号):2173 ~ 95頁で説明する通り、ESC(欧洲心臓学会:European Society of Cardiology)/ACCF(米国心臓財団:American College of Cardiology Foundation)/AHA(米国心臓協会:American Heart Association)/WHF(世界心臓連合:World Heart Federation)専門調査団により示唆される再定義に基づいて診断される。

40

【0041】

一部の実施形態では、冠状動脈血行再建は、閉塞若しくは破壊血管をプロック解除することにより、又は置換物を外科的に埋め込むことにより達成されるような、心臓における血液循環の回復である。

【0042】

50

一部の実施形態では、不安定狭心症(UAP:unstable angina pectoris)のための入院は、急性冠状動脈症候群を暗示する虚血症状により引き起こされ、トロポニンの上昇を伴わないことを含む心臓バイオマーカーの上昇を伴わない、心臓バイオマーカーが心筋壊死について陰性である、計画外の入院である。トロポニンの上昇は、例えば心臓トロポニンI又は心臓トロポニンTとして決定される、参考上限の99パーセントより少なくとも1の値分、上であり得る。トロポニンの上昇は、0.04ng/mLを超える心臓トロポニンI(cTnI)(例えばADVIA Centaur XP免疫分析器でのTnI-Ultraアッセイにより決定される、共にSiemens Healthcare Diagnostics社)であり得る。一部の実施形態では、STEMI又はNSTEMIが存在する場合、UAPは存在しない(STEMIの基準:新しいSTセグメント上昇が、12リードECGの2又はそれよりも多い隣接リードに存在する;NSTEMIの基準:STセグメント上昇が、12リードECGの2又はそれよりも多い隣接リードにおいて非存在である;上記ECGは、急性心筋虚血の徴候を示し、1) ST上昇、カットオフ点:リードV2～V3において男性で0.2mV以上若しくは女性で0.15mV以上及び/若しくは他のリードにおいて0.1mV以上での、2つの隣接リードにおけるJ点での新しいST上昇;並びに/又は2) ST低下及びT波変化、2つの隣接リードにおける新しい水平若しくは0.05mV以上の下降傾斜ST低下;並びに/又は顕著なR波若しくは1より大きいR/S比を伴う、2つの隣接リードにおける0.1mV以上のT反転を含み得る)。急性冠状動脈症候群は、ECGでの新しい又は悪化しているST又はT波変化(上記ECG変化は、(左室肥大及び左脚ブロックの非存在下で)急性心筋虚血の以下の基準の少なくとも1つを満たす:ST上昇;カットオフ点:リードV2～V3において男性で0.2mV以上若しくは女性で0.15mV以上及び/若しくは他のリードにおいて0.1mV以上での、2つの隣接リードにおけるJ点での新しい一過性の(20分未満であることが知られる)ST上昇、ST低下及びT波変化、2つの隣接リードにおける新しい水平若しくは0.05mV以上の下降傾斜ST低下;並びに/又は顕著なR波若しくは1より大きいR/S比を伴う、2つの隣接リードにおける0.1mV以上のT反転);心臓画像を伴うストレス試験での虚血の証拠;心臓画像を伴わないが、心外膜冠状動脈における70%以上の病変及び/若しくは血栓の血管造影証拠又は抗狭窄症療法の開始/投薬増大を伴うストレス試験での虚血の証拠;並びに心外膜冠状動脈における70%以上の病変及び/又は血栓の血管造影証拠からなる群から選択される少なくとも1つの基準を含み得る。

【0043】

一部の実施形態では、非致死性卒中は、対象の死亡を伴わない卒中であり、卒中は、一過性脳虚血発作、虚血卒中及び出血性卒中を含む。一部の実施形態では、一過性脳虚血発作(TIA)は、急性梗塞を伴わない、限局性脳、脊髄又は網膜虚血により引き起こされる神経機能障害の一過性エピソードとして定義される。一部の実施形態では、虚血卒中は、中枢神経系灌流を損なう血栓又は塞栓から生ずる(出血のためではなく)中枢神経系組織の梗塞により引き起こされる限局性大脳、脊髄又は網膜機能障害の急性エピソードとして定義され、画像により実証され;加えて、また、検死から得た虚血卒中の証拠は、診断を確認することができ、且つ/又は腰椎穿刺での発見は、診断を支持し得る。一部の実施形態では、出血性卒中は、画像での大脳出血の実証(例えばCT又はMRIスキャン)を伴う、非外傷性実質内、脳室内又はクモ膜下出血により引き起こされる限局性又は全体的大脳、脊髄又は網膜機能障害の急性エピソードとして定義される、すなわち、実質内、脳室への貫通を伴う実質内、脳室内又はクモ膜下出血;硬膜下及び硬膜外出血は含まれない;加えて、また、検死から得た出血性卒中の証拠は、診断を確認することができ、且つ/又は腰椎穿刺での発見は、診断を支持し得る。

【0044】

一部の実施形態では、心不全のための入院は、少なくとも12時間の滞在をもたらす入院患者ユニットへの入院又は救急部門への来院として定義される入院であり、以下の心不全の臨床徴候の少なくとも1つが存在する:新たな若しくは悪化している呼吸困難、新たな若しくは悪化している起座呼吸、新たな若しくは悪化している発作性夜間呼吸困難、新たな若しくは悪化している浮腫、新たな若しくは悪化している肺基底呼吸音、新たな若しくは悪化している頸静脈膨満、新たな若しくは悪化している第3心音若しくは奔馬調律又は悪

10

20

30

40

50

化している心不全の放射線証拠。また、心不全のための入院は、(i)a)静脈内利尿剤、変力物質若しくは血管拡張薬療法の開始;b)既に治療中の場合、静脈内療法の点滴増量;c)機械的若しくは外科的介入(機械的循環支持の開始;d)心機能を改善するため的心臓移植若しくは心室ペーシング)若しくは心不全の治療を特に対象とする限外濾過、血液濾過若しくは透析の使用を含む、追加及び/若しくは増大させた療法を含んでもよく;且つ/又は(ii)うっ血性心不全と一致するバイオマーカー結果(例えば脳性ナトリウム利尿ペプチド)は、この診断を支持する。

【0045】

一部の実施形態では、本発明の方法は、事象の発生を低減させる。一部の実施形態では、「低減又は遅延させる」は、本発明の方法について本明細書で使用されるとき、「~のリスクを低減させる」である。10

【0046】

対象及び部分集団

本発明に従ってインスリンデグルデクを投与される対象は、ヒト、例えばヒト成人であり得る。本発明の方法に従ってインスリンデグルデク投与を受容する対象は、2型糖尿病を有してもよく、(i)心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/若しくは慢性心不全からなる群から選択される1つ若しくは複数の血管疾患、並びに/又は(ii)血管疾患の1つ若しくは複数のリスク因子を有する。一部の実施形態では、対象は、2型糖尿病並びに心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全を有する。対象は、2型糖尿病及び心血管疾患有し得る。対象は、2型糖尿病及び脳血管疾患有し得る。対象は、2型糖尿病及び末梢血管疾患有し得る。対象は、2型糖尿病及び慢性腎不全を有し得る。対象は、2型糖尿病及び慢性心不全を有し得る。一部の実施形態では、対象は、2型糖尿病及び血管疾患の1つ又は複数のリスク因子を有する。これらの血管疾患は、随伴性と呼ばれ得る、すなわち、1つ又は複数の血管疾患は、2型糖尿病と同時に対象において存在する。20

【0047】

一部の実施形態では、対象は、少なくとも50歳、例えば少なくとも60歳である。

【0048】

一部の実施形態では、対象は、例えばインスリンデグルデク投与受容前に、少なくとも7.0%のHbA_{1c}を有する。一部の実施形態では、対象は、例えばインスリンデグルデク投与受容前に、8.3%を超えるHbA_{1c}を有する。一部の実施形態では、対象は、例えばインスリンデグルデク投与受容前に、少なくとも8.4%のHbA_{1c}を有する。一部の実施形態では、対象は、例えばインスリンデグルデク投与受容前に、少なくとも9.0%のHbA_{1c}を有する。HbA_{1c}は、本分野で公知の方法に従って、例えば糖尿病コントロール及び合併症試験(DCCT:Diabetes Control and Complications Trial)により定義される方法に従って決定される割合として、決定することができ、New Engl J Med、1993年;329巻:977～986頁を参照されたい。30

【0049】

一部の実施形態では、対象は、インスリンデグルデクを除いては、抗糖尿病薬ナイーブであるか、又は1つ若しくは複数の経口抗糖尿病薬(OAD:oral anti-diabetic drug)で治療されているか、又は単独若しくはOADとの組合せのヒトNPHインスリン若しくは長期作用インスリニアログ若しくは事前混合インスリンで治療されている。対象は、抗糖尿病薬ナイーブであり得る。対象は、1つ又は複数の経口抗糖尿病薬(OAD)で治療され得る。対象は、単独又はOADとの組合せの、ヒトNPHインスリン又は長期作用インスリニアログ又は事前混合インスリンで治療され得る。一部の実施形態では、OADは、スルホニル尿素、インスリン分泌促進薬、チアゾリジンジオン、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、ジペチジルペプチダーゼ4阻害剤、ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害剤及びこれらの組合せからなる群から選択され得る。一部の実施形態では、OADは、スルホニル尿素(例えばグリメピリド、グリピジド、グリブリド)である。一部の実施形態では、OADは、インスリン分泌促進薬(例えばビグアナイド、例えばメトホルミン又はメグリチニド、例えばナテグ40

リニド)である。一部の実施形態では、OADは、チアゾリジンジオン(例えばビオグリタゾン、ロシグリタゾン)である。一部の実施形態では、OADは、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤(例えばアカルボース、ミグリトール、ボグリボース)である。一部の実施形態では、OADは、ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害剤(例えばダバグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン)である。一部の実施形態では、OADは、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤(例えばシタグリプチン)である。一部の実施形態では、OADは、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤ではない。

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態では、対象は、(i)少なくとも50歳であり、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/若しくは慢性心不全を有するか、又は(ii)少なくとも60歳であり、血管疾患の1つ若しくは複数のリスク因子を有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも60歳であり、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全を有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも60歳であり、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全を有する。

10

【 0 0 5 1 】

一部の実施形態では、対象は、a)(i)少なくとも50歳であり、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/若しくは慢性心不全からなる群から選択される1つ若しくは複数の血管疾患有するか、又は(ii)少なくとも60歳であり、血管疾患のリスク因子を有し;b)例えばインスリンデグルデク投与受容前のときに、少なくとも7.0%のHbA_{1c}を有し;c)抗糖尿病薬ナイーブであるか、又は1つ若しくは複数の経口抗糖尿病薬(OAD)で治療されているか、又は単独若しくはOADとの組合せのヒトNPHインスリン若しくは長期作用インスリンアナログ若しくは事前混合インスリンで治療されている。

20

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、対象は、腎機能障害を有する。一部の実施形態では、対象は、中程度の腎機能障害(すなわち、eGFR 30～59/MDRD)を有する。一部の実施形態では、対象は、重度の腎機能障害(すなわち、eGFR 30/MDRD)を有する。一部の実施形態では、対象は、腎機能障害を有し、糸球体濾過率の見積もり(eGFR:estimated glomerular filtration rate)は、60未満、例えば60mL未満/分/1.73m²/腎疾患の食事の改良(MDRD:Modification of Diet in Renal Disease)である。一部の実施形態では、対象は、60mL未満/分/1.73m²/MDRDのeGFRを有する。一部の実施形態では、対象は、50mL未満/分/1.73m²/MDRDのeGFRを有する。一部の実施形態では、対象は、40mL未満/分/1.73m²/MDRDのeGFRを有する。一部の実施形態では、対象は、30mL未満/分/1.73m²/MDRDのeGFRを有する。一部の実施形態では、対象は、10mL以上/分/1.73m²/MDRDのeGFRを有する。一部の実施形態では、糸球体濾過率の見積もり(eGFR)は、血清クレアチニン濃度、続いて腎疾患の食事の改良(MDRD)又は慢性腎疾患疫学共同研究(CKD-EPI)のいずれかの式に基づいて計算され、両方とも、対象の年齢、性別及び人種についての変数を含む。MDRDにより決定されたeGFRは、eGFR-MDRDと呼ばれ得る。CKD-EPIにより決定されたeGFRは、eGFR-CKD-EPIと呼ばれ得る。eGFR-MDRD式は、式Vで定義する通りであり得る:eGFR(mL/分/1.73m²)=175 × (Scr)^{-1.154} × (年齢)^{-0.203} × (女性の場合0.742) × (アフリカ系米国人の場合1.212)[V]。CKD-EPI式は、式VIで定義する通りであり得る:eGFR=141 × 最小値 × 最大値^{-1.209} × 0.993年齢 × (女性の場合1.018) × (黒人の場合1.159)[VI]、式中、「最小値」は、Scr/ の最小値又は1を示し、「最大値」は、Scr/ の最大値又は1を示し、Scrは、血清クレアチニン(mg/dL)であり、 は、女性について0.7及び男性について0.9であり、 は、女性について-0.329又は男性について-0.411である。

30

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、心筋梗塞、卒中、一過性脳虚血発作(TIA)、冠状動脈血行再建、頸動脈血行再建、末梢動脈血行再建、冠状動脈の50%を超える狭窄、頸動脈の50%を超える狭窄、下肢動脈の50%を超える狭窄、症候性冠状動脈心疾患の病歴(例えば積極的運動ストレス試験又

40

50

は任意の心臓画像により実証される)、不安定狭心症(例えばECG(心電図:electrocardiogram)変化での)、無症候性心虚血(例えばポジティブ核画像試験又は運動試験又はドブタミンストレスエコーにより実証される)、慢性心不全NYHAクラスII~III及び中程度~重度の慢性腎不全(例えば60mL未満/分/1.73m²/腎疾患の食事の改良(MDRD)又は60mL未満/分/コッククロフト・ゴールト式の糸球体濾過率に対応する段階に臨床的に達している)からなる群から選択される。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、心筋梗塞、卒中、一過性脳虚血発作(TIA)、冠状動脈血行再建、頸動脈血行再建、末梢動脈血行再建からなる群から選択され、事象は、インスリンデグルデク投与開始前に起こった。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、a)心筋梗塞;b)卒中又は以前の一過性脳虚血発作(TIA);c)冠状動脈血行再建、頸動脈血行再建又は末梢動脈血行再建;d)冠状動脈、頸動脈又は下肢動脈の血管造影又は他の画像上の50%を超える狭窄;e)積極的運動ストレス試験若しくは任意の心臓画像により実証される症候性冠状動脈心疾患の病歴又はECG(心電図)変化での不安定狭心症;f)ポジティブ核画像試験又は運動試験又はドブタミンストレスエコーにより実証される無症候性心虚血;g)慢性心不全NYHAクラスII~III;及びh)60mL未満/分/1.73m²/腎疾患の食事の改良(MDRD)又は60mL未満/分/コッククロフト・ゴールト式の糸球体濾過率に対応する段階に臨床的に達している慢性腎不全からなる群から選択され得る。一部の実施形態では、対象は、インスリンデグルデク投与時前の事前事象として、a)心筋梗塞;b)卒中若しくは一過性脳虚血発作(TIA);又はc)冠状動脈、頸動脈若しくは末梢動脈血行再建を経験した。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、以前の心筋梗塞、以前の卒中及び以前の一過性脳虚血発作(TIA)からなる群から選択される。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、以前の冠状動脈血行再建、以前の頸動脈血行再建及び以前の末梢動脈血行再建からなる群から選択される。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、冠状動脈の50%を超える狭窄、頸動脈の50%を超える狭窄及び下肢動脈の50%を超える狭窄からなる群から選択される。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、症候性冠状動脈心疾患の病歴(例えば積極的運動ストレス試験又は任意の心臓画像により実証される)及び不安定狭心症(例えばECG(心電図)変化での)からなる群から選択される。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、無症候性心虚血(例えばポジティブ核画像試験又は運動試験又はドブタミンストレスエコーにより実証される)からなる群から選択される。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、慢性心不全NYHAクラスII~IIIからなる群から選択される。一部の実施形態では、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全は、中程度~重度の慢性腎不全(例えば60mL未満/分/1.73m²/腎疾患の食事の改良(MDRD)又は60mL未満/分/コッククロフト・ゴールト式の糸球体濾過率に対応する段階に臨床的に達している)からなる群から選択される。一部の実施形態では、「前(prior)」は、本明細書で使用されるとき、インスリンデグルデク投与前を指す。

【0054】

糸球体濾過率は或いは、「コッククロフト・ゴールト式」により決定することができ、「コッククロフト・ゴールト式」は、式IIIにより定義される通りであり得る:CrCl(mL/分)=(Nx[140-年齢(歳)]x体重*(kg))/血清クレアチニン(μM)[III]、式中、CrClは、コッククロフト・ゴールトクレアチニクリアランスであり、Nは、男性について1.23及び女性について1.04であり、実際の体重が120%IBWより大きい場合、体重は式IIIaで定義される理想体重(IBW:ideal body weight)である:IBW(kg)=(5ftを超えるインチ数×2.3)+M[IIIa]、式中、Mは、男性について50及び女性について45.5である。

【0055】

心不全は、様々な程度の重症度で存在する。最もよく使用される心不全の分類システムは、ニューヨーク心臓協会機能分類('NYHA'とも呼ばれる)である。NYHAは、対象の

10

20

30

40

50

身体活動中の限度度に基づいて、4つのクラスI～IV(Table A(表1))のうちの1つに対象をカテゴリー分けし、任意選択で、客観的評価に基づいて追加のサブグループA～Dにカテゴリー分けする。更なる詳細については、The Criteria Committee of the New York Heart Association.、Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels.、第9版、Boston、Mass:Little、Brown & Co社;1994年:253～256頁を参照されたい。一部の実施形態では、対象は、心不全NYHAクラスI～III、例えばクラスI、クラスII又はクラスIIIを有する。

【0056】

【表1】

10

Table A. NYHAクラスI～IV基準

| NYHA クラス | 対象の機能的能力 |
|-------------|---|
| I | 心疾患有するが、結果としての身体活動の限定を伴わない対象。通常の身体活動が、過度の疲労、動悸、呼吸困難又は狭心症の痛みを引き起こさない。 |
| II | わずかな身体活動の限定をもたらす心疾患有する対象。彼らは、安静時は快適である。通常の身体活動が、疲労、動悸、呼吸困難又は狭心症の痛みをもたらす。 |
| III | 顕著な身体活動の限定をもたらす心疾患有する対象。彼らは、安静時は快適である。通常より少ない活動が、疲労、動悸、呼吸困難又は狭心症の痛みを引き起こす。 |
| IV | 不快を伴わずに任意の身体活動を続けることができない心疾患有する対象。心不全の症状又は狭心症症候群が、安静時でさえも存在し得る。任意の身体活動を始めた場合、不快が増大する。 |

20

30

【0057】

「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、心筋梗塞であり得る。「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、卒中又は以前の一過性脳虚血発作(TIA)であり得る。「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、冠状動脈、頸動脈又は末梢動脈血行再建であり得る。「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、冠状動脈、頸動脈又は下肢動脈の血管造影又は他の画像上の50%を超える狭窄であり得る。「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、積極的運動ストレス試験若しくは任意的心臓画像により実証される症候性冠状動脈心疾患の病歴又はECG変化での不安定狭心症であり得る。「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、ポジティブ核画像試験又は運動試験又はドプタミンストレステコーにより実証される無症候性心虚血であり得る。「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、慢性心不全NYHAクラスII～IIIであり得る。「心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び/又は慢性心不全」は、60mL未満/分/1.73m²/腎疾患の食事の改良(MDRD)又は60mL未満/分/コッククロフト・ゴルト式の糸球体濾過率に対応する段階に臨床的に達している慢性腎不全であり得る。

40

【0058】

一部の実施形態では、対象は、少なくとも30kg/m²のBMIを有する。BMI(肥満度指数:

50

body mass index)は、身長及び体重に基づく体脂肪の測定値である。計算式は、 $BMI = (\text{体重(キログラム}) / (\text{身長(メートル})^2)$ である。一部の実施形態では、対象は、 $30 \sim 50 \text{ kg/m}^2$ の範囲のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも 33 kg/m^2 のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも 35 kg/m^2 のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも 37 kg/m^2 のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも 40 kg/m^2 のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、最高 45 kg/m^2 のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、最高 40 kg/m^2 のBMIを有する。

【0059】

一部の実施形態では、対象は、1型糖尿病を有しない。一部の実施形態では、対象は既に、本発明に従うインスリンデグルデクの投与開始前に、基礎インスリンの投与を受容している。一部の実施形態では、対象は既に、本発明に従うインスリンデグルデクの投与開始前に、インスリンデグルデクではない基礎インスリンの投与を受容している。一部の実施形態では、対象は、以前の14日間において急性冠状動脈又は脳血管事象を有しない。一部の実施形態では、対象は、連続腎置換療法を受容しない。一部の実施形態では、対象は、末期肝疾患有しない。一部の実施形態では、対象は、慢性心不全NYHA IVを有しない。一部の実施形態では、対象は、以前の臓器移植を有しないか、又は臓器移植を待っていない。

10

【0060】

インスリンデグルデク

インスリンデグルデクは、化合物 $N^{B29\prime}-(N-(HOOC(CH_2)_{14}CO)-Glu)desB30$ ヒトインスリンである。インスリンデグルデクは、WO2005/012347で説明される通りに調製することができる。

20

【0061】

医薬組成物

インスリンデグルデクは、医薬組成物の形態で投与され得る。医薬組成物は、 $300 \sim 1800 \text{ nmol/mL}$ の濃度のインスリンデグルデクを含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、 $300 \sim 1800 \text{ nmol/mL}$ 、 $500 \sim 1300 \text{ nmol/mL}$ 、約 600 nmol/mL 又は約 1200 nmol/mL のインスリンデグルデクを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、 $600 \sim 1200 \text{ nmol/mL}$ のインスリンデグルデクを含む。

30

【0062】

本明細書で説明する医薬組成物は更に、例えば緩衝系、保存剤、等張化剤、キレート剤、安定化剤及び界面活性剤からなる群から選択される1つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、1つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤、例えば緩衝液、等張剤及び保存剤からなる群から選択される1つ又は複数を含む。薬学的に活性な成分と様々な賦形剤との調合は、本分野において公知であり、例えばRemington:The Science and Practice of Pharmacy(例えば第19版(1995年)及び任意の後の版)を参照されたい。「賦形剤」という用語は、活性療法用成分、例えばインスリンデグルデク以外の任意の成分を広く指す。賦形剤は、不活性物質、非活性物質及び/又は医薬的に活性でない物質であり得る。

30

【0063】

一部の実施形態では、医薬組成物は、リン酸緩衝液、例えばリン酸ナトリウム緩衝液、例えばリン酸二ナトリウムを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、等張剤、例えばグリセロールを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、保存剤、例えばフェノール又はフェノール及びm-クレゾールの混合物を含む。

40

【0064】

医薬組成物は、溶液又は懸濁液の形態であり得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、水性組成物、例えば水溶液又は水性懸濁液である。「水性組成物」という用語は、少なくとも $50\% \text{ w/w}$ の水を含む組成物として定義される。同様に、「水溶液」という用語は、少なくとも $50\% \text{ w/w}$ の水を含む溶液として定義され、「水性懸濁液」という用語は、少なくとも $50\% \text{ w/w}$ の水を含む懸濁液として定義される。水性組成物は、少なくとも $50\% \text{ w/w}$

50

の水又は少なくとも60%、70%、80%若しくは更には少なくとも90%w/wの水を含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、7.0~8.0の範囲のpHを有する。

【0065】

一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、約600~1200nmol/mLのインスリンデグルデク及び約20~約80μg/mLの亜鉛を含む医薬組成物の形態で投与される。一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、約600nmol/mLのインスリンデグルデク、約1.50mg/mLのフェノール、約1.72mg/mLのメタクレゾール、約19.6mg/mLのグリセロール、約32.7μg/mLの亜鉛を含む医薬組成物の形態で投与され、pHは、約7.6である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、600nmol/mLのインスリンデグルデク、1.50mg/mLのフェノール、1.72mg/mLのメタクレゾール、19.6mg/mLのグリセロール、32.7μg/mLの亜鉛を含む医薬組成物の形態で投与され、pHは、7.6である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、約1200nmol/mLのインスリンデグルデク、約1.50mg/mLのフェノール、約1.72mg/mLのメタクレゾール、約19.6mg/mLのグリセロール、約71.9μg/mLの亜鉛を含む医薬組成物の形態で投与され、pHは、約7.6である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、1200nmol/mLのインスリンデグルデク、1.50mg/mLのフェノール、1.72mg/mLのメタクレゾール、19.6mg/mLのグリセロール、71.9μg/mLの亜鉛を含む医薬組成物の形態で投与され、pHは、7.6である。
10

【0066】

一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、リラグルチドと共に、例えばインスリンデグルデク及びリラグルチドを含む組合せ製剤の形態で、投与される。リラグルチドは、GLP-1受容体アゴニストArg34,Lys26-(N-イブシロン-(ガンマ-L-グルタミル(N-アルファ-ヘキサデカノイル))-GLP-1(7~37)である。リラグルチドは、WO98/08871の実施例37で説明される通りに調製することができる。一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、約600nmol/mLのインスリンデグルデク、約3.6mg/mLのリラグルチド、約5.70mg/mLのフェノール、約19.7mg/mLのグリセロール、約55μg/mLの亜鉛(酢酸亜鉛として)を含む医薬組成物の形態で投与され、pHは、8.15である。一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、600nmol/mLのインスリンデグルデク、3.6mg/mLのリラグルチド、5.70mg/mLのフェノール、19.7mg/mLのグリセロール、55μg/mLの亜鉛(酢酸亜鉛として)を含む医薬組成物の形態で投与され、pHは、8.15である。
20

【0067】

投与レジメン

インスリンデグルデクは、治療有効量、例えば2型糖尿病を治療するのに治療的に有効な量で投与され得る。インスリンデグルデクの治療有効量は、医師により査定され得る。インスリンデグルデクの投与量は、0~100ユーニット(U)、例えば20~100Uの範囲であり得る。
30

【0068】

インスリンデグルデクは、1日1回投与され得る。一部の実施形態では、インスリンデグルデクは、日中の任意の時間に1日1回投与される。一部の実施形態では、インスリンデグルデクの毎日の投与量は、20~100Uの範囲、例えば40~80Uの範囲である。
40

【0069】

一部の実施形態では、「長期的な治療」という用語は、インスリンデグルデクについて本明細書で使用されるとき、治療効果を提供する量及び頻度での投与を意味する。一部の実施形態では、「長期的な治療」という用語は、インスリンデグルデクについて本明細書で使用されるとき、0~100U、例えば20~100Uのインスリンデグルデクの1日1回の投与を意味する。

【0070】

インスリンデグルデクは、非経口投与、例えば皮下注射により投与され得る。インスリンデグルデクは、ペン型注射器、例えば3ml使い捨てペン型注射器を使用して投与することができる。

【0071】

10

20

30

40

50

別に示さない限り、本明細書における範囲は、それらの終点を含む。一部の実施形態では、「a」は「1つ又は複数」を意味する。一部の実施形態では、本明細書で別に示さない限り、単数形で示される用語はまた、複数の状況を含む。本明細書で、「約」という用語は、参照される値の±10%を意味し、その値を含む。

【0072】

本発明の非限定的な実施形態

本発明の非限定的な実施形態は、以下のものを含む：

1. 必要のある対象への治療有効量の基礎インスリンの投与を含む、糖尿病を治療するための方法であって、上記対象が、心血管疾患有するか、若しくは心血管疾患を発症するリスクを有し、上記基礎インスリンが、インスリンデグルデクであり、上記方法が、主要な有害心血管事象(MACE)を遅延又は低減させる、方法。10

2. 上記対象が、女性であり、実質的にアジア起源を有し、且つ/又は実質的にアフリカ起源を有する、実施形態1に記載の方法。

3. 上記対象が、

(i) 心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び慢性心不全からなる群から選択される1つ若しくは複数の血管疾患、並びに/又は

(ii) 微量アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、左室肥大、左室収縮不全、左室拡張不全及び0.9未満の足関節/上腕血圧指数からなる群から選択される血管疾患の1つ若しくは複数のリスク因子

を有する、実施形態1に記載の方法。20

4. 上記対象が、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、慢性腎不全及び慢性心不全からなる群から選択される1つ又は複数の血管疾患有する、実施形態1から3のいずれか1つに記載の方法。

5. 上記対象が、微量アルブミン尿、タンパク尿、高血圧、左室肥大、左室収縮不全、左室拡張不全及び0.9未満の足関節/上腕血圧指数からなる群から選択される血管疾患の1つ又は複数のリスク因子を有する、実施形態1から4のいずれか1つに記載の方法。

6. 上記対象が、

- 2型糖尿病並びに

- 7.0%以上のHbA_{1c}

又は

7.0%未満のHbA_{1c}及び20ユーニット以上/日の基礎インスリンに対応する現行のインスリン治療並びに30

- 1つ又は複数の経口又は注射用抗糖尿病剤での継続中の治療並びに

- スクリーニング時に50歳以上の年齢及び以下の状態の少なくとも1つ：

○以前の心筋梗塞

○以前の卒中若しくは以前の一過性脳虚血発作(TIA)

○以前の冠状動脈、頸動脈若しくは末梢動脈血行再建

○冠状動脈、頸動脈若しくは下肢動脈の血管造影若しくは他の画像上の50%を超える狭窄

○積極的運動ストレス試験若しくは任意的心臓画像により実証される症候性冠状動脈心疾患の病歴若しくはECG変化での不安定狭心症40

○ポジティブ核画像試験若しくは運動試験若しくはドプタミンストレスエコーにより実証される無症候性心虚血

○慢性心不全NYHAクラスII~III

○30~59mL/分/1.73m²/CKD-EPIの糸球体濾過率に対応する慢性腎疾患

又は

スクリーニング時に60歳以上の年齢及び以下のリスク因子の少なくとも1つ：

○微量アルブミン尿若しくはタンパク尿

○高血圧及びECG若しくは画像による左室肥大

○画像による左室収縮及び拡張不全50

- 0.9未満の足関節/上腕血圧指數
を有する、実施形態1から5のいずれか1つに記載の方法。
- 7.上記糖尿病が、2型糖尿病である、実施形態1から6のいずれか1つに記載の方法。
 - 8.上記糖尿病が、1型糖尿病である、実施形態1から6のいずれか1つに記載の方法。
 - 9.上記MACEが、心血管死、非致死性MI、非致死性卒中、冠状動脈血行再建及び心不全のための入院から選択される、実施形態1から8のいずれか1つに記載の方法。
 - 10.上記MACEが、心血管死、非致死性MI及び非致死性卒中から選択される、実施形態1から9のいずれか1つに記載の方法。
 - 11.上記MACEが、心血管死である、実施形態1から10のいずれか1つに記載の方法。
 - 12.上記MACEが、非致死性MIである、実施形態1から10のいずれか1つに記載の方法。10
 - 13.上記MACEが、非致死性卒中である、実施形態1から10のいずれか1つに記載の方法
 - 。
 - 14.上記MACEが、心血管死、非致死性MI及び非致死性卒中から選択され、上記MACEが、プラセボと比較して少なくとも10%、プラセボと比較して少なくとも20%又はプラセボと比較して少なくとも30%低減される、実施形態1から13のいずれか一つに記載の方法
 - 。
 - 15.上記MACEが、プラセボと比較して約0.91のハザード比を有する、実施形態1から14のいずれか一つに記載の方法。
 - 16.上記MACEが、プラセボと比較して約0.91のハザード比で(0.78;1.06)の95%信頼区間を有する、実施形態1から15のいずれか一つに記載の方法。20
 - 17.インスリンデグルデクが、長期的な治療として少なくとも12カ月間投与される、実施形態1から16のいずれか1つに記載の方法。
 - 18.インスリンデグルデクが、長期的な治療として少なくとも15カ月間投与される、実施形態1から17のいずれか1つに記載の方法。
 - 19.インスリンデグルデクが、長期的な治療として少なくとも18カ月間投与される、実施形態1から18のいずれか1つに記載の方法。
 - 20.インスリンデグルデクが、長期的な治療として少なくとも21カ月間投与される、実施形態1から19のいずれか1つに記載の方法。
 - 21.インスリンデグルデクが、長期的な治療として少なくとも24カ月間投与される、実施形態1から20のいずれか1つに記載の方法。30
 - 22.インスリンデグルデクが、長期的な治療として少なくとも30カ月間投与される、実施形態1から21のいずれか1つに記載の方法。
 - 23.インスリンデグルデクが、長期的な治療として少なくとも36カ月間投与される、実施形態1から22のいずれか1つに記載の方法。
 - 24.上記心血管疾患又は心血管疾患の上記リスクが、インスリンデグルデクの投与開始前に存在していた、実施形態1から23のいずれか1つに記載の方法。
 - 25.上記対象が、女性である、実施形態1から24のいずれか一つに記載の方法。
 - 26.上記MACEが、プラセボと比較して少なくとも20%低減される、実施形態25に記載の方法。
 - 27.上記MACEが、プラセボと比較して約0.76のハザード比を有する、実施形態25に記載の方法。40
 - 28.上記MACEが、プラセボと比較して約0.76のハザード比で(0.59;0.99)の95%信頼区間を有する、実施形態25から27のいずれか一つに記載の方法。
 - 29.上記対象が、実質的にアジア起源を有する、実施形態1から28のいずれか一つに記載の方法。
 - 30.上記MACEが、プラセボと比較して少なくとも50%低減される、実施形態29に記載の方法。
 - 31.上記MACEが、プラセボと比較して約0.42のハザード比を有する、実施形態29に記載の方法。
 - 32.上記MACEが、プラセボと比較して約0.42のハザード比で(0.22;0.81)の95%信頼50

区間を有する、実施形態29から31のいずれか一つに記載の方法。

33.上記対象が、実質的にアフリカ起源を有する、実施形態1から32のいずれか一つに記載の方法。

34.上記MACEが、プラセボと比較して少なくとも60%低減される、実施形態33に記載の方法。

35.上記MACEが、プラセボと比較して約0.30のハザード比を有する、実施形態33に記載の方法。

36.上記MACEが、プラセボと比較して約0.30のハザード比で(0.12;0.77)の95%信頼区間を有する、実施形態33から35のいずれか一つに記載の方法。

37.上記方法が、MACEを遅延させる、実施形態1から36のいずれか1つに記載の方法。 10

38.上記対象が、少なくとも30kg/m²のBMIを有する、実施形態1から37のいずれか1つに記載の方法。

39.上記対象が、少なくとも7%、例えば少なくとも7.5%又は少なくとも8.0%のHbA1cを有する、実施形態1から38のいずれか1つに記載の方法。

40.上記対象が、少なくとも7.0%のHbA1cを有するか、又は少なくとも20ユニット/日の基礎インスリンに対応するインスリン治療下にあることと組み合わせて7.0%未満のHbA1cを有する、実施形態1から39のいずれか1つに記載の方法。

41.上記対象が既に、1つ又は複数の経口抗糖尿病剤での治療を受容している、実施形態1から40のいずれか1つに記載の方法。

42.上記対象が既に、1つ又は複数の注射用抗糖尿病剤での治療を受容している、実施形態1から41のいずれか1つに記載の方法。 20

43.上記1つ又は複数の注射用抗糖尿病剤が、インスリングラルギンを含む、実施形態42に記載の方法。

44.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも9カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から43のいずれか一つに記載の方法。

45.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも12カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から44のいずれか一つに記載の方法。

46.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも15カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から45のいずれか一つに記載の方法。 30

47.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも18カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から46のいずれか一つに記載の方法。

48.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも21カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から47のいずれか一つに記載の方法。

49.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも24カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から48のいずれか一つに記載の方法。 40

50.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも27カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から49のいずれか一つに記載の方法。

51.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも30カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から50のいずれか一つに記載の方法。

52.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも33カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から51のいずれか一つに記載の方法。 50

53.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも36カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から52のいずれか一つに記載の方法。

54.インスリンデグルデクの上記投与が、インスリンデグルデクが少なくとも42カ月間投与される長期的な治療であり、上記方法が、心血管死、非致死性心筋梗塞(MI)又は非致死性卒中を低減又は遅延させる、実施形態1から53のいずれか一つに記載の方法。

55.上記対象が、少なくとも50歳である、実施形態1から54のいずれか一つに記載の方法。

56.上記対象が、少なくとも60歳である、実施形態1から55のいずれか一つに記載の方法。 10

57.上記対象が、中程度及び/又は重度の腎機能障害を有する、実施形態1から56のいずれか一つに記載の方法。

58.上記対象が、中程度の腎機能障害を有する、実施形態1から57のいずれか一つに記載の方法。

59.上記対象が、60mL未満/分/1.73m²、例えば40mL未満/分/1.73m²又は30mL未満/分/1.73m²のeGFRを有し、上記eGFRが、MDRDにより決定され得る、実施形態1から58のいずれか一つに記載の方法。

60.上記対象が、30～59mL/分/1.73m²の範囲のeGFRを有し、上記eGFRが、MDRDにより決定され得る、実施形態1から59のいずれか一つに記載の方法。

61.上記インスリンデグルデクが、1日1回投与される、実施形態1から60のいずれか一つに記載の方法。 20

62.上記インスリンデグルデクが、0～100U/日、例えば20～100U/日の範囲の量で1日1回投与される、実施形態1から61のいずれか一つに記載の方法。

63.上記インスリンデグルデクが、10～100U/日、例えば20～100U/日の範囲の量で1日1回投与される、実施形態1から62のいずれか一つに記載の方法。

64.上記対象が、GLP-1アゴニスト、例えばリラグルチドでの併用治療を受容する、実施形態1から63のいずれか一つに記載の方法。

65.上記対象が、インスリンデグルデク及びリラグルチドを含む組合せ製品の注射による、リラグルチドでの併用治療を受容する、実施形態1から64のいずれか一つに記載の方法。 30

66.- インスリンデグルデク、

- 包装材料及び

- インスリンデグルデクでの治療を受容する対象が、実施形態1から65のいずれか一つに記載の方法により治療され得ることを示す、包装材料内に含有されるラベル又は添付文書を含む、キットオブパーツ。

67.- インスリンデグルデク、

- 包装材料及び

- インスリンデグルデクでの治療を受容する対象が、実施形態1から65のいずれか一つに記載の方法により治療され得ることを示す、包装材料内に含有されるラベル又は添付文書であって、そのような治療において、MACEのリスクが、インスリングラルギンを使用する対応する療法と比較してより低い、ラベル又は添付文書 40

を含む、キットオブパーツ。

【実施例】

【0073】

略語のリスト

MACE:主要な有害心血管事象

HbA_{1c}:糖化ヘモグロビン

BMI:肥満度指数

N:対象の数

CV:心血管

OAD:経口抗糖尿病薬
 TIA:一過性脳虚血発作
 CI:信頼区間
 HR:ハザード比
 CKD-EPI:慢性腎疾患疫学共同研究
 MDRD:腎疾患における食事療法の改変
 eGFR:糸球体濾過率の見積もり
 CVD:心血管疾患
 CKD:慢性腎疾患
 NYHA:ニューヨーク心臓協会
 SGLT2:ナトリウム依存性グルコース輸送体2型
 SMPG:自己モニター血漿グルコース
 MI:心筋梗塞
 UAP:不安定狭心症
 ACE:アンギオテンシン変換酵素
 ASA:アセチルサリチル酸又はアセチルサリチル酸リジン
 NS:有意でない
 AACE:米国内分泌学会
 ADA:米国糖尿病学会
 EASD:欧州糖尿病学協会
 ETD:治療差の見積もり
 FPG:空腹時血漿グルコース
 LDL:低密度リポタンパク質
 HDL:高密度リポタンパク質
 VLDL:超低密度リポタンパク質
 IDeg:製品Tresiba(登録商標)としてのインスリンデグルデク
 IDegLira:活性物質としてインスリンデグルデク及びリラグルチドを含有する組合せ製品(製品Xultophy(登録商標)として投与される)
 IGIlar:インスリングラルギン(Lantus(登録商標))

【0074】

臨床試験:材料及び方法

7637人のヒト対象を含む、長期多施設多国間ランダム化二重盲検並行群活性コンパレータ対照試験を、少なくとも633例の陽性判定主要心血管事象が発生するまで継続し得る治療により行った。この試験は、現存の心血管疾患有する対象を含む、心血管事象の高リスクを有する、2型糖尿病を有するヒト成人対象における心血管事象の発生に関連した。この試験の主要な目的は、インスリングラルギン(Lantus(登録商標))の心血管安全性と比較した、インスリンデグルデク(Tresiba(登録商標))の心血管安全性を確認することであった。第2の目的は、心血管事象の高リスクを有する2型糖尿病を有する対象における、血糖コントロールのマーカーに対するインスリンデグルデクの有効性を査定すること、及び他のパラメータに対する安全性を査定することであった。試験の全期間全体を通して、全ての試験評価項目を収集し、査定した。対象選択基準及び除外基準は、Table 1(表2)に示す通りであった。

【0075】

10

20

30

40

50

【表 2 A】

Table 1. 選択基準及び除外基準

| 選択基準 | 除外基準 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 2型糖尿病 • 7.0%以上の HbA_{1c} 又は 7.0%未満の HbA_{1c} 及び 20 ユニット以上/日の基礎インスリンに対応する現行のインスリン治療 • 1つ又は複数の経口又は注射用抗糖尿病剤での現行の治療 • スクリーニング時に 50 歳以上の年齢及び以下の状態の少なくとも 1つ: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 以前の心筋梗塞 ◦ 以前の卒中若しくは以前の一過性脳虚血発作(TIA) ◦ 以前の冠状動脈、頸動脈若しくは末梢動脈血行再建 ◦ 冠状動脈、頸動脈若しくは下肢動脈の血管造影若しくは他の画像上の 50%を超える狭窄 ◦ 積極的運動ストレス試験若しくは任意的心臓画像により実証される症候性冠状動脈心疾患の病歴若しくは ECG 変化での不安定狭心症 ◦ ポジティブ核画像試験若しくは運動試験若しくはドブタミンストレスエコーにより実証される無症候性心虚血 | <ul style="list-style-type: none"> • 以前の 60 日間における急性冠状動脈又は脳血管事象 • 計画された冠状動脈、頸動脈又は末梢動脈血行再建 • 慢性心不全 NYHA クラス IV • 現行の血液透析若しくは腹膜透析又は 30mL 未満/分/1.73m²/CKD-EPI の eGFR • 急性又は慢性肝疾患の存在として定義される末期肝疾患、及び以下のものの 1つ又は複数の最近の病歴:腹水、脳症、静脈瘤出血、2.0mg/dL 以上のビリルビン、3.5g/dL 以下のアルブミンレベル、プロトロンビン時間の 4 秒以上の延長、1.7 以上の国際標準化比(INR:international normalised ratio)又は以前の肝移植 • 現在又は過去の(最近 5 年以内の)悪性新生物(基底細胞及び扁平上皮細胞皮膚癌腫を除く) • 試験製品又は関連製品への過敏症が知られているか、又は疑われる • 妊娠中、授乳中若しくは妊娠を望むか、又は地域法若しくは慣行により必要とされる適した避妊方法を使用しない、妊娠の可能性のある女性。 |

10

20

30

40

【0076】

50

【表 2 B】

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ 慢性心不全 NYHA クラス II~III ○ 30~59mL/分/1.73m²/CKD-EPI の糸球体濾過率に対応する慢性腎疾患 <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時に 60 歳以上の年齢及び以下のリスク因子の少なくとも 1 つ: <ul style="list-style-type: none"> ○ 微量アルブミン尿若しくはタンパク尿 ○ 高血圧及び ECG 若しくは画像による左室肥大 ○ 画像による左室収縮及び拡張不全 ○ 0.9 未満の足関節/上腕血圧指数 | <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬製品の任意の他の臨床試験への同時参加が予想される。ステントを伴う臨床試験への参加は許容される。 ● ランダム化前 30 日以内の任意の治験薬製品の受領。ブラジル:調査者の裁量で対象に直接的利益がなければ、ランダム化前 1 年以内の任意の治験薬製品の受領 ● 現在又は過去の(最近 5 年以内の)悪性新生物(基底細胞及び扁平上皮細胞皮膚癌腫を除く) ● 調査者の意見で、対象が最初の試験来院スケジュール及び手順を固守することを不可能にし得る任意の条件 |
|--|--|

10

20

30

【0077】

ベースラインでのランダム化対象の、対象の特徴、心血管リスクプロファイル、心血管薬物治療及び抗糖尿病治療レジメンは、Table 2(表3)~Table 5(表6)で示す通りであった。

【0078】

40

50

【表 3】

Table 2. ベースライン特徴

| | インスリンデグルデク | インスリングラルギン |
|------------------------|--------------|--------------|
| 対象の総数 | 3818 | 3819 |
| 男性、N(%) | 2396 (62.8) | 2382 (62.4) |
| 年齢、歳 | 64.9 | 65.0 |
| 糖尿病期間、年 | 16.6 | 16.2 |
| HbA _{1c} , % | 8.44 | 8.41 |
| BMI, kg/m ² | 33.6 | 33.6 |
| 体重、kg | 96.1 | 96.1 |
| 収縮期血圧、mmHg | 135.4 | 135.7 |
| 拡張期血圧、mmHg | 76.1 | 76.2 |

最大解析対象集団。

N:対象の数、%:ランダム化対象の数に対する対象の割合。スクリーニング来院時に、人口統計学的情報を得た。

【0079】

10

20

30

40

50

【表4】

Table 3. ベースラインでの心血管リスクプロファイル

| 選択基準 | インスリンデグルデク | | インスリングラルギン | |
|---|-------------|------|-------------|------|
| | n | % | n | % |
| 対象の総数 | 3818 | | 3819 | |
| 50歳以上の年齢及び確立されたCV又は慢性腎疾患 | | | | |
| 以前の心筋梗塞 | 1303 | 34.1 | 1303 | 34.1 |
| 以前の卒中又は以前のTIA | 593 | 15.5 | 649 | 17.0 |
| 以前の動脈血行再建 | 1709 | 44.8 | 1662 | 43.5 |
| 血管造影上の50%を超える狭窄 | 960 | 25.1 | 965 | 25.3 |
| 実証される症候性冠状動脈心疾患の病歴 | 653 | 17.1 | 637 | 16.7 |
| 実証される無症候性心虚血 | 170 | 4.5 | 160 | 4.2 |
| 慢性心不全 NYHA II又はIII | 468 | 12.3 | 487 | 12.8 |
| CKD(eGFR 30~59mL/分 /1.73m ² /CKD-EPI) | 1197 | 31.4 | 1193 | 31.2 |
| 60歳以上の年齢及びCV疾患のリスク因子 | | | | |
| 微量アルブミン尿又はタンパク尿 | 391 | 10.2 | 389 | 10.2 |
| 高血圧及び左室肥大 | 149 | 3.9 | 174 | 4.6 |
| 左室収縮及び拡張不全 | 30 | 0.8 | 25 | 0.7 |
| 0.9未満の足関節/上腕血圧指数 | 54 | 1.4 | 63 | 1.6 |

最大解析対象集団。

N:対象の数、%:ランダム化対象の数に対する対象の割合、CVD:心血管疾患、CKD:慢性腎疾患、NYHA:ニューヨーク心臓協会、eGFR:糸球体濾過率の見積もり、CKD-EPI:慢性腎疾患疫学共同研究。

10

20

30

40

【0080】

50

【表5】

Table 4. ベースラインでの心血管薬物治療

| | インスリンデグルデク | | インスリングラルギン | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | n | % | n | % |
| 対象の総数 | 3818 | | 3819 | |
| 抗高血圧療法 | 3559 | 93.2 | 3550 | 93.0 |
| ベータブロッカー | 2210 | 57.9 | 2190 | 57.3 |
| カルシウムチャネルブロッカー | 1214 | 31.8 | 1244 | 32.6 |
| ACE 阻害剤 | 1831 | 48.0 | 1796 | 47.0 |
| アンギオテンシン受容体ブロッカー | 1289 | 33.8 | 1266 | 33.2 |
| その他 | 402 | 10.5 | 375 | 9.8 |
| 利尿薬 | 1902 | 49.8 | 1914 | 50.1 |
| ループ利尿薬 | 856 | 22.4 | 882 | 23.1 |
| チアジド | 887 | 23.2 | 855 | 22.4 |
| その他 | 537 | 14.1 | 534 | 14.0 |
| 脂質低下薬 | 3147 | 82.4 | 3127 | 81.9 |
| スタチン | 3020 | 79.1 | 2982 | 78.1 |
| フィブレート | 425 | 11.1 | 426 | 11.2 |
| エゼチミブ | 175 | 4.6 | 171 | 4.5 |
| その他 | 131 | 3.4 | 137 | 3.6 |
| 血小板凝集阻害剤 | 2749 | 72.0 | 2741 | 71.8 |
| アセチルサリチル酸 | 2501 | 65.5 | 2491 | 65.2 |
| その他 | 910 | 23.8 | 887 | 23.2 |
| 抗血栓薬物治療 | 308 | 8.1 | 289 | 7.6 |

最大解析対象集団

N:対象の数、%:ランダム化対象の数に対する対象の割合、ACE:アンギオテンシン変換酵素

、ASA:アセチルサリチル酸又はアセチルサリチル酸リジン

10

20

30

40

【0081】

50

【表6】

Table 5. ベースラインでの抗糖尿病治療

| | インスリンデグルデク | | インスリングラルギン | |
|--------------------------------|-------------|------|-------------|------|
| | n | % | n | % |
| 対象の総数 | 3818 | | 3819 | |
| インスリン | | | | |
| インスリンナイーブ | 604 | 15.8 | 624 | 16.3 |
| 基礎インスリンのみ | 1454 | 38.1 | 1440 | 37.7 |
| 基礎-ボーラスインスリン(ボーラスのみ及び事前混合物を含む) | 1760 | 46.1 | 1755 | 46.0 |
| 抗糖尿病治療(インスリンを除く) | | | | |
| メトホルミン | 2294 | 60.1 | 2270 | 59.4 |
| スルホニル尿素 | 1118 | 29.3 | 1111 | 29.1 |
| アルファグルコシダーゼ阻害剤 | 63 | 1.7 | 70 | 1.8 |
| チアゾリジンジオン | 145 | 3.8 | 123 | 3.2 |
| DPP-4 阻害剤 | 463 | 12.1 | 479 | 12.5 |
| GLP-1 受容体アゴニスト | 300 | 7.9 | 307 | 8.0 |
| SGLT-2 阻害剤 | 82 | 2.1 | 86 | 2.3 |
| その他 | 50 | 1.3 | 68 | 1.8 |

最大解析対象集団。

N:対象の数、%:ランダム化対象の数に対する対象の割合、SGLT2:ナトリウム依存性グルコース輸送体2型。その他は:グリニド、アミリンアナログ及びプロモクリプチンを含む。

【0082】

18ヶ月の募集期間を計画した。各対象について、試験期間は、最長60.5ヶ月間と見積もった:スクリーニング最長2週間、ランダム化治療最長59ヶ月間(MACEの発生率に依存して)及び30日間の治療後フォローアップ期間。

【0083】

対象を、二重盲検様式で1:1にランダム化して、盲検インスリンデグルデク又は盲検インスリングラルギンを、各々標準治療に付加して、受容させた。対象は、基礎インスリン成分(ある場合)を除いては、現行の抗糖尿病療法を継続し、基礎インスリン成分は治験製品で置換した。ボーラスインスリンでの治療は許容した。現行でインスリンを受容していないかった対象は、夕食と就寝との間に与えられる10ユニットODの用量での基礎インスリンを開始する予定であった。基礎インスリンODを受容していた対象は、以前の基礎インスリン用量からユニット毎に移行する予定であった。1日2回の(又はそれよりも多い)基礎インスリンを受容していた対象は、ODレジメンに移行し、試験前総基礎インスリン用量は、インスリングラルギンのラベルに従って20~30%低減させた。事前混合/二相インスリンODを受容していた対象については、基礎成分を計算し、治験製品ODにユニット毎に移行

10

20

30

40

50

させた。ボーラスインスリン成分を計算し、ボーラスインスリンにユニット毎に移行し、調査者の裁量で最も適切な食事時に与えた。事前混合/二相インスリンを1日2回(又はそれよりも多く)受容していた対象については、総基礎成分を計算し、20~30%低減させ、治験製品ODに移行させた;ボーラス成分を計算し、インスリンアスパルトに移行させ、調査者の裁量で最も適切な食事と共に投薬する予定であった。現行のインスリンレジメンの一部としてボーラスインスリンで治療されていた対象は、調査者の裁量で、以前のボーラスインスリン用量からユニット毎にインスリンアスパルトに移行され得る。

【0084】

対象は、Table 6(表7)のアルゴリズムを使用することにより、71~90 mg/dL(4.0~5.0 mmol/L)の朝食前(空腹時)SMPG値を目的として、基礎インスリン用量を毎週調節した。好ましくは用量調節の2日前及び用量調節の日に測定した、3回の朝食前SMPG値の最低値に基づいて、基礎用量を調節した。最大用量は特定しなかった。調査者は、クリニック来院時及び電話連絡でインスリンを調節することにおいて対象をガイドする予定であった。調査者及び対象は、基礎インスリン滴定アルゴリズムに従うことが推奨された。しかしながら、重要なことに、インスリン用量調節の決定は、プロトコールについて必要なもの以外の、低血糖及び高血糖の症状、用量調節への以前の応答並びにSMPG値等の、全ての入手可能な情報に基づく予定であった。

【0085】

【表7】

10

20

Table 6. 基礎インスリン用量を調節するためのアルゴリズム

| 3回の朝食前 SMPG 値の最低値 | | 基礎インスリンの調節 |
|-------------------|--------|------------|
| mmol/L | mg/dL | ユニット |
| < 4.0 | < 71 | - 2 |
| 4.0~5.0 | 71~90 | 調節なし |
| 5.1~7.0 | 91~126 | + 2 |
| > 7.0 | > 126 | + 4 |

30

【0086】

試験の過程中、ボーラスインスリン及び他の抗糖尿病治療での増強は、許容された。ボーラスインスリンの開始用量は、関連食事当たり4ユニットであった。Table 7(表8)のアルゴリズムを使用することにより、71~126 mg/dL(4.0~7.0 mmol/L)の食前又は就寝時SMPG値を目的として、ボーラス用量調節3日前に測定した食前又は就寝時SMPG値に基づいて、ボーラス用量を毎週調節した。また、ボーラスインスリンの滴定は、炭水化物カウントに基づいて行われ得る。これは、調査者の裁量で行われる予定であった。

40

【0087】

50

【表 8】

Table 7. ボーラスインスリン用量を調節するためのアルゴリズム

| 3回の食前又は就寝時 SMPG 値の最低値 | | ボーラスインスリンの調節 | |
|------------------------------|--------------|--------------|----|
| mmol/L | mg/dL | ユニット | |
| < 4.0 | < 71 | -2 | |
| 4.0~7.0 | 71~126 | 調節なし | 10 |
| > 7.0 | > 126 | +2 | |

【0088】

対象は、対象の標準治療に加えて、1日1回皮下投与により、インスリンデグルデク又はインスリングラルギンを受容した。基礎インスリンを、大腿、上腕(三角筋領域)又は腹壁に注射した。製剤を、同一の100ユニット/mL、10mLバイアル及び1mLシリンジを使用して、インスリンデグルデク又はインスリングラルギンを含む水溶液の形態で投与した。インスリンデグルデクの水溶液は、600nmol/mLのインスリンデグルデク、1.50mg/mLのフェノール、1.72mg/mLのメタクレゾール、19.6mg/mLのグリセロール、32.7μg/mLの亜鉛を含有し、pH7.6を有した。インスリンデグルデクは、WO2005/012347に説明される通りに調製され得る。

20

【0089】

この試験の結果は、事象を経験した対象の人数又は比率として、本明細書で示され得る。或いは、この試験の結果は、事象までの時間を見積もるために使用される標準統計モデルである、Cox比例ハザードモデルで見積もられるハザード比で示され得る。「ハザード比」という用語(「HR」とも呼ばれる)は、本明細書で使用されるとき、この試験における2つの治療である、インスリングラルギンと比較してインスリンデグルデクを投与されたときに事象を経験する即時的风险比を意味する。1.00未満のHRについての95%信頼区間(CI)の上限は、問題の事象についてのインスリンデグルデクとインスリングラルギンとの間の治療比の見積もりが、5%有意性レベルでインスリンデグルデクに有利であることが統計的に有意であることを意味する。5%有意性レベルは、臨床試験における有意性を調査するための標準レベルである。

30

【0090】

40

50

【表 9】

Table 8: 選択されたサブグループにおける第 1 の MACE

心血管死、非致死性 MI 及び非致死性卒中並びにそれらの関連するサブグループからなる群から選択される第 1 の MACE までの時間

| 因子 | ハザード比 (95% CI) | インスリンデグルデク | | インスリングラルギン | |
|----------------|-------------------|------------|-----|------------|------|
| | | n | % | n | % |
| 第1のMACE | 0.91 (0.78; 1.06) | 325 | 8.5 | 356 | 9.3 |
| 性別 | | | | | |
| 男性 | 0.99 (0.83; 1.20) | 226 | 9.4 | 225 | 9.5 |
| 女性 | 0.76 (0.59; 0.99) | 99 | 7.0 | 131 | 9.1 |
| 地域 | | | | | |
| アフリカ | 0.30 (0.12; 0.77) | 6 | 4.6 | 18 | 14.4 |
| アジア | 0.42 (0.22; 0.81) | 13 | 4.1 | 31 | 9.4 |

治療について調節したCox比例ハザードモデル。多数の試験についての調節なし。*:この表では、MACEは、心血管死、非致死性卒中及び非致死性MIからなる群から選択される。%:対象の第1のフォローアップ来院から最後の患者の最後の来院までの、定義される、第1のMACEを有する対象の割合(16-OCT-2016)。N:対象の数。

10

20

【0091】

CVリスクモデル

心血管疾患を有することが知られていない個体について、心血管疾患を発症するリスクは、例えばフレーミンハム心疾患研究からのデータに基づいて開発されたフレーミンハムジエネラルリスクスコア(Framingham General Risk Score)を使用することにより、決定することができる(Goffら、2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines、Circulation、2014年;129巻[補遺2]:S49～S73を参照されたい)。例えば年齢、性別、喫煙状況、コレステロール及び血圧に基づく高スコアは、CV疾患をこれから10年以内に発症する高リスクがあることを意味する。

30

【0092】

DEVOTE試験に基づいて、確立された心血管リスクを有する個体についての心血管(CV)リスクスコアが、開発されている。このリスクスコアは、入手可能な病歴、ベースライン情報及び試験中に発生した心血管事象を使用して開発された。CVリスクスコアは、ベースライン情報及び病歴に基づき、心血管事象を有意に予測した(Table 9(表10))。変数を、ここでは心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性卒中からなる、主要な有害心血管事象(MACE)の全リスクに対するそれらの影響に従って降順で列挙する。これらの変数の組合せは、将来のMACEのリスクを決定するために、及びIGlarと比較してIDegで治療する利益を決定するために使用され得るアルゴリズムを産する。

40

【0093】

50

【表 10】

Table 9. MACE の重要な予測変数

| 変数 |
|----------------------------|
| 以前の心筋梗塞 |
| LDL/HDL 比 |
| 以前の卒中 |
| インスリン治療レジメン |
| ベースラインでの HbA _{1c} |
| eGFR |
| 肝障害 |
| 喫煙状況 |
| 年齢 |

LDL:低密度リポタンパク質、HDL:高密度リポタンパク質、HbA_{1c}:糖化ヘモグロビン A1c,

10

eGFR:糸球体濾過率の見積もり

20

【0094】

CVリスクスコア、及び事象の回数に基づく四分位値によるCVリスクスコアについてのMACEハザード比の見積もりを、図1に示す。このモデルは、高CVリスクスコアを有する患者について、IGlarと比較してIDegで、MACEのより低いリスクの点で利益がある(すなわち、1未満のハザード比IDeg/IGlar)ことを示す(Table 10(表11))。この利益は、個々の予測変数のどれが高スコアに寄与するかにかかわらず、見られる。

【0095】

30

例えば、以前の心筋梗塞及び高LDL/HDL比を有する患者は、IGlarと比較してIDegで治療した場合、CVリスクの低減の点でより大きな利益を有すると予想され得る。同様に、また、高HbA_{1c}を有する基礎ボーラスインスリンで治療した患者は、IDegで治療した場合、利益を有し得る。

【0096】

【表 11】

Table 10. 四分位値での CV リスクスコアによるハザード比の見積もり。

| CV リスクスコア | N | 事象 | % | HR | 95%CI |
|-----------|------|-----|----|------|--------------|
| 非常に高い | 732 | 157 | 21 | 0.67 | (0.49; 0.92) |
| 高い | 1460 | 170 | 12 | 1.04 | (0.77; 1.41) |
| 中程度 | 2351 | 182 | 8 | 0.89 | (0.67; 1.20) |
| 低い | 3094 | 172 | 6 | 1.02 | (0.76; 1.37) |

40

CV:心血管、CI:信頼区間、N:対象の数、HR:ハザード比

50

【 0 0 9 7 】

CVリスクスコアに加えて、DEVOTE試験のいくつかのサブグループは、IGlarと比較してIDegで、MACEのより低いリスクを有することが示された。例えば、30kg/m²以上のBMI及び80mmHg以上の拡張期血圧を有する対象、並びにスタチンで治療された80mmHg以上の拡張期血圧を有する対象は、MACEのリスクの点で、IGlarと比較してIDegで、利益を有し得る(Table 11(表12))。

【 0 0 9 8 】

本発明のある特定の特徴を、本明細書で例示及び説明してきたが、ここで、多くの改変、置換、変化及び均等物が当業者に想起される。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨に入る全てのそのような改変及び変化を包含すると意図されることが理解されるべきである。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 12 A】

Table 11. 100を超える事象を有するサブグループにおけるCVリスク

| 対象 a 事前に定義した基準に従って | 事象 | 見積もり より低いCI | CI より高い CI | P 値 |
|--|------|----------------|------------------|------|
| サブグループ | | | | |
| 65 歳未満の年齢及び 80mmHg 以上の拡張期血圧 | 1874 | 146 | 0.64 | 0.46 |
| 65 歳未満の年齢及びスタチンでの治療 | 2837 | 239 | 0.75 | 0.58 |
| 65～75 歳の年齢及び 140mmHg 未満の収縮期血圧 | 1930 | 173 | 0.70 | 0.52 |
| 30kg/m ² 以上の BMI 及び 80mmHg 以上の拡張期血圧 | 2107 | 168 | 0.68 | 0.5 |
| 90mmHg 未満の拡張期血圧及び 1.0mmol/L 以上の HDL | 4385 | 365 | 0.80 | 0.65 |
| 80mmHg 以上の拡張期血圧及びスタチンでの治療 | 2348 | 202 | 0.73 | 0.55 |
| 80mmHg 以上の拡張期血圧及び 1.7mmol/L を超えるトリグリセリド | 1584 | 133 | 0.69 | 0.49 |
| 170cm 未満の身長及びスタチンでの治療 | 2972 | 274 | 0.75 | 0.59 |
| 確立された CV リスク ^a 及び 80mmHg 以上の拡張期血圧 | 2654 | 242 | 0.76 | 0.59 |
| 確立された CV リスク ^a 及び 1.0mmol/L 以上の HDL | 4054 | 358 | 0.78 | 0.64 |
| 確立された CV リスク ^a 及び 70bpm 以上の脈拍 | 3838 | 375 | 0.80 | 0.65 |
| 非白人及び 90mmHg 未満の拡張期血圧 | 1613 | 118 | 0.64 | 0.44 |
| ヒスパニック系又はラテン系ではなく、かつ非白人 | 1663 | 124 | 0.64 | 0.45 |
| ヒスパニック系又はラテン系ではなく、かつ 1.7mmol/L を超えるトリグリセリド | 3073 | 304 | 0.79 | 0.63 |
| 以前の喫煙者及び 65 歳未満の年齢 | 1977 | 190 | 0.73 | 0.55 |
| 以前の喫煙者及び 3mmol/L 以上のコレステロール | 3646 | 359 | 0.79 | 0.64 |
| 以前の喫煙者及び 80mmHg 以上の拡張期血圧 | 1641 | 162 | 0.66 | 0.48 |

【 0 1 0 0 】

【表 1 2 B】

| | | | | | |
|-------|-----|------|------|------|------|
| 33378 | 337 | 0.79 | 0.63 | 0.97 | 0.03 |
| 2076 | 207 | 0.73 | 0.55 | 0.96 | 0.02 |
| 2191 | 190 | 0.74 | 0.56 | 0.99 | 0.04 |
| 3554 | 323 | 0.72 | 0.58 | 0.9 | 0.00 |
| 2282 | 229 | 0.76 | 0.59 | 0.99 | 0.04 |
| 2920 | 232 | 0.73 | 0.56 | 0.94 | 0.02 |
| 1885 | 166 | 0.69 | 0.51 | 0.94 | 0.02 |
| 2772 | 271 | 0.78 | 0.61 | 0.99 | 0.04 |

以前の喫煙者及びスタチンでの治療
以前の喫煙者及び 1.7mmol/L を超えるトリグリセリド
70bpm 以上の脈拍及び 80mmHg 以上の拡張期血圧
70mmHg 以上の脈拍及びスタチンでの治療
70bpm 以上の脈拍及び 1.7mmol/L を超えるトリグリセリド
140mmHg 未満の収縮期血圧及び 1.0mmol/L 以上の HDL
 1.7mmol/L を超えるトリグリセリド及び 1.0mmol/L 以上の HDL

【 0 1 0 1 】

(実施例2)

臨床試験: 材料及び方法

SU又はグリニドを伴う、又は伴わない、基礎インスリン及びメトホルミンでの管理が不十分な、2型糖尿病を有する413人のヒト対象における、26週ランダム化並行2アーム二重盲検多施設多国間治療対標的試験を、1日1回のインスリンデグルデク+リラグルチド(Xultophy(登録商標)、IDegLira)の有効性及び安全性を1日1回のインスリンデグルデク(Tresiba(登録商標)、IDeg)と比較して、共にメトホルミンに付加して、行った。主要な目的は、2型糖尿病を有するヒト対象での血糖コントロールにおけるIDegに対するIDegLiraの

優位性を確認することであった。第2の目的は、26週間の治療後のIDeG Lira及びIDeGの全体的な有効性及び安全性パラメータを比較することであった。試験の全期間全体を通して、全ての試験評価項目を収集し、査定した。対象選択基準及び除外基準は、Table 12(表13)に説明する通りであった。

【0102】

【表13A】

Table 12. 選択基準及び除外基準

| 選択基準 | 除外基準 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 任意の試験関連活動前に得たインフォームドコンセント(試験関連活動は、対象の通常の管理中に行われなかった任意の手順である) 2型糖尿病を有する対象 男性又は女性、18歳以上の年齢 HbA1c 7.5%以上10.0%以下 スクリーニング前の少なくとも90日間、以下のものの毎日の安定用量を受容していた対象: <ul style="list-style-type: none"> a.以下のものとの組合せの、基礎インスリン、例えば*インスリングラルギン、インスリンデテミル、NPHインスリン <ul style="list-style-type: none"> i.メトホルミン(1500mg以上又は最大耐量)又は ii.メトホルミン(1500mg以上又は最大耐量)及びSU(現地ラベルにより承認される最大用量の半分以上)又は iii.メトホルミン(1500mg以上又は最大耐量)及びグリニド(現地ラベルにより承認される最大用量の半分以上)(*20~40ユニックの範囲内の1日総基礎インスリン用量。スクリーニング前90日以内の±10%の個々のゆらぎは許容される) 27kg/m²以上のBMI | <ul style="list-style-type: none"> 試験製品又は関連製品への過敏症が知られているか、又は疑われる この試験への以前の参加。参加は、ランダム化として定義される(スクリーニング失敗は、募集期間中に1回再スクリーニングすることを許容する) 妊娠中、授乳中若しくは妊娠を望むか、又は適した避妊方法(地域法又は慣行により必要とされる適した避妊方法)を使用しない、妊娠の可能性のある女性。 US:受胎調節の許容可能な形態として、禁欲;いずれかのパートナーの不妊手術;経口、注射、インプラント又は経皮ホルモン法;子宮内若しくは腔内バイス、又は示される通り殺精子剤の使用を伴う検証済みバリア法の一貫した使用が挙げられる。 調査者の意見で、グルコースレベルを妨害し得る、任意の薬物(基礎インスリン、メトホルミン、SU及びグリニドを除く)(例えば全身性コルチコステロイド)の使用 スクリーニング前90日以内の、GLP-1受容体アゴニスト(例えばエキセナチド、リラグルチド)、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害剤及び/又はチアジリジンジオンでの治療 |
| | 10 |
| | 20 |
| | 30 |
| | 40 |

【0103】

【表 1 3 B】

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> プロトコールに従って血漿グルコースの自己モニタリングを行う、糖尿病日誌をつける、及びFlexPenデバイスを使用する、能力及び意欲 | <ul style="list-style-type: none"> 調査者の意見で、試験の結果を混乱させるか、又は試験薬の投与において追加のリスクを引き起こし得る、胃腸管、肺、内分泌学的(2型糖尿病を除く)、神経学的、尿生殖器又は血液学的系の臨床的に顕著な進行中の(過去12ヶ月間の)疾患(2型糖尿病と関連付けられる状態を除く)を有する対象 |
| | <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前30日以内の任意の治験製品の受領 |
| | <ul style="list-style-type: none"> 正常範囲上限(UNR:upper normal range)の2.5倍以上のアラニニアミノトランスフェラーゼ(ALAT)として定義される肝機能障害(採取された最初の試料から1週間以内の中央検査室で分析される1回の再試験は許可され、最後の試料の結果が、最終的な結果である) |
| | <ul style="list-style-type: none"> 男性について$133 \mu\text{mol/L}$以上(1.5mg/dL以上)及び女性について$125 \mu\text{mol/L}$以上(1.4mg/dL以上)の血清クレアチニンとして定義される腎機能障害、又はメトホルミンについての現地の禁忌に従って許容される通り(採取された最初の試料から1週間以内の中央検査室で分析される1回の再試験は許可され、最後の試料の結果が、最終的な結果である) |
| | <ul style="list-style-type: none"> 50ng/L以上のスクリーニングカルシトニン |

10

20

30

40

【0 1 0 4】

50

【表 1 3 C】

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 甲状腺髓様癌(MTC:medullary thyroid carcinoma)又は多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2:multiple endocrine neoplasia type 2)の個人又は家族歴を有する対象 ● 鶯血性心不全(NYHAクラスIII～IV(付録Eを参照のこと))として定義される心機能障害、スクリーニング前の最後の52週間以内の不安定狭心症、脳卒中及び/若しくは心筋梗塞の診断、並びに/又は計画された冠状動脈、頸動脈若しくは末梢動脈血行再建手順 ● 重度の非管理の、治療済み又は非治療の高血圧(180mmHg以上の収縮期血圧又は100mmHg以上の拡張期血圧) ● 調査者の意見に従って、急性治療を必要とする増殖網膜症又は黄斑症(黄斑浮腫) ● 試験手順の十分な理解又は試験施設の職員との協力を不可能にする、精神的不適格性、不本意又は言語障壁 ● アルコール又は麻薬の乱用が知られているか、又は疑われる ● 慢性肺炎又は特発性急性肺炎の病歴 ● 調査者の意見で、試験の結果を妨害し得る、がん(基底細胞皮膚がん又は扁平上皮細胞皮膚がんを除く)又は過去5年以内のがん |
|--|--|

10

20

30

40

【0105】

ベースラインでの対象の特徴は、Table 13(表14)に示す通りであった。

【0106】

50

【表14】

Table 13. ベースライン特徴

| | IDegLira | IDeg |
|------------------------|-----------------|-------------|
| 対象の総数 | 199 | 199 |
| 男性、N(%) | 112 (56.3) | 106 (53.3) |
| 年齢、歳 | 56.8 | 57.5 |
| 糖尿病期間、年 | 10.3 | 10.9 |
| HbA _{1c} , % | 8.7 | 8.8 |
| BMI, kg/m ² | 33.6 | 33.8 |
| 体重、kg | 95.4 | 93.5 |

10

【0107】

適格な対象を、1日1回のIDegLira又は1日1回のIDegのいずれかに、両方ともメトホルミンとの組合せで、1:1にてランダム化した。開始用量は、IDegLiraについて16用量ステップ、及びIDegについて16ユニットであり、Table 14(表15)で見られるFPGレベルに基づく、事前に定義した滴定アルゴリズムに従って毎週2回滴定した。各対象について、試験期間は、約29週間である予定であった:スクリーニングと第1の治療との間の最長2週間、26週間の治療及び試験終了時の少なくとも1週間のウォッシュアウト。試験薬治療期間後、全ての対象を、調査者の裁量で、代替の抗糖尿病療法に移行させた。

20

【0108】

IDegLira投薬ユニットは、用量ステップとして定義される。1IDegLira用量ステップは、1ユニットのインスリンデグルデク及び0.036mgのリラグルチドからなる。IDegLiraでの治療を、16ユニットのインスリンデグルデク及び0.6mgのリラグルチドを含有する16用量ステップで開始した。IDegLira用量の調節を、連続3日についての先行する3回の1日の空腹時SMPG値の平均値に基づいて、毎週2回行った。4.0～5.0mmol/L(72～90mg/dL)の空腹時血糖標的を目的として、調節を2用量ステップで行った。最大許容用量は、50用量ステップ(50ユニットIDeg/1.8mgリラグルチド)であった。IDeg治療を16ユニットで開始し、IDegLiraについて説明する通り、先行する3回の測定からの平均空腹時SMPGに基づいて4.0～5.0mmol/L(72～90mg/dL)の空腹時血糖標的に、毎週2回滴定した。最大許容用量は、50ユニットであった。

30

【0109】

40

50

【表15】

Table 14. IDegLira又はIDegの調節(滴定)

| 空腹時血漿グルコース平均値 | | 用量調節 |
|---------------|-------|------|
| mmol/L | mg/dL | ユニット |
| < 4.0 | < 72 | - 2 |
| 4.0~5.0 | 72~90 | 調節なし |
| > 5.0 | > 90 | + 2 |

【0110】

対象は、メトホルミンに加えてIDegLira又はIDegを皮下投与により受容した。IDegLira又はIDegを、大腿、上腕(三角筋領域)又は腹部に1日1回、好ましくは毎日同じ時に、皮下注射した。選択した注射領域は、試験全体を通して変えない予定であったが、領域内の交替は推奨された。

【0111】

主要評価項目、HbA1cの変化の結果は、IDegに対するIDegLiraの優位性を示し、同等の実際のインスリン用量(IDegLiraについて45用量ステップ/IDegについて45ユニット)で確認され、リラグルチド成分の、全体的な血糖コントロールへの顕著な寄与を支持した。IDegLiraでの治療は、IDegと比較した場合、FPG、SMPG(9点平均SMPGプロファイル及び9点平均食後増大)及び体重に対して、統計的に有意な好ましい効果を有し、リラグルチド成分の寄与を支持した。IDegの有害事象及び忍容性プロファイルは、以前の発見と一致した。

【0112】

CVマーカー

IDegLiraで収縮期血圧のより大きな減少があり(Table 15(表16))、小さいが、統計的に有意な平均心拍数の増大が、IDegに対してIDegLiraで観察された(共にp < 0.001)。IDegでの体重増加に対して、IDegLiraは体重減少と関連付けられた(治療差の見積もり[ETD]-2.5kg[-3.2;-1.8]95%CI p = 0.0001)。IDegLiraで脂質プロファイルが改善した;総コレステロール及び低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールは、IDegに対して有意に低かった(Table 16(表17))。加えて、アポリポタンパク質Apo-B)及び脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP:brain natriuretic peptide)は、IDegに対してIDegLiraで有意に低かった(治療比の見積もり[ETR:estimated treatment ratio]、それぞれ、0.92[0.88;0.95]95%CI p = 0.0001及び0.66[0.55;0.79]95%CI p = 0.0001)が、高感度C反応性タンパク質(hsCRP:high-sensitivity C-reactive protein)は、治療の26週間後に同様であった(ETR 0.90[0.78;1.04]95%CI p = 有意でない)。

【0113】

10

20

30

40

50

【表16】

Table 15. 心拍数及び血圧のベースラインからの変化

| | IDegLira | IDeg | 治療差の見積もり(IDeg に対する IDegLira) |
|--------------|-----------------|-------------|--|
| 対象の総数 | 199 | 199 | |
| △心拍数、 bpm | 2.5 | -0.6 | 2.9 (p<0.05) |
| △収縮期血圧、 mmHG | -5.4 | -1.7 | -3.7 (p<0.05) |
| △拡張期血圧、 mmHG | -1.4 | -0.7 | -0.7 (NS) |

10

【0114】

【表17】

Table 16. 脂質のベースラインからの変化

20

| | IDegLira | | IDeg | |
|---------------------|-----------------|-------|-------------|-------|
| 対象の総数 | 199 | | 199 | |
| | ベースライン | 試験終了時 | ベースライン | 試験終了時 |
| 総コレステロール、 mmol/L | 4.6 | 4.3 | 4.6 | 4.5 |
| HDLコレステロール、 mmol/L | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.2 |
| LDLコレステロール、 mmol/L | 2.5 | 2.2 | 2.4 | 2.4 |
| VLDLコレステロール、 mmol/L | 0.8 | 0.7 | 0.8 | 0.7 |
| トリグリセリド、 mmol/L | 1.8 | 1.6 | 1.8 | 1.6 |
| 遊離脂肪酸、 mmol/L | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.4 |

30

【0115】

結論として、IDegLiraで治療した人は、有意により低い収縮期血圧、より低い総コレステロール及びより低い低密度リポタンパク質コレステロール(いわゆる、「悪玉コレステロール」)を有し、IDegで治療した人と比較して、IDegLiraの為に有意な体重変化があった。また、小さいが、統計的に有意な心拍数の増大が、IDegLiraで観察された。

40

【0116】

(実施例3)

臨床試験:材料及び方法

メトホルミンとの組合せの20ユニット以上50ユニット以下の1日用量のインスリングラルギン(IGlar、Lantus(登録商標))での管理が不十分なT2DMを有する557人のヒト対象における、26週多国間多施設非盲検2アーム並行ランダム化、治療対標的試験を行った。主要な目的は、IGlarで以前に治療したT2DMを有するヒト対象での血糖コントロールにおけるIDegLiraの有効性を確認することであった。第2の目的は、26週間の治療後のIGlarに対するIDegLiraの安全性を比較すること、及び以下のもののうちの1つ又は複数について

50

ての26週間の治療後のIGlarに対するIDegLiraの優位性を確認することであった:HbA1cのベースラインからの変化、確認された低血糖、体重のベースラインからの変化。試験の全期間全体を通して、全ての試験評価項目を収集し、査定した。対象選択基準及び除外基準は、Table 17(表18)に示す通りであった。

【0117】

【表18A】

Table 17. 選択基準及び除外基準

| 選択基準 | 除外基準 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 任意の試験関連活動前に得たインフォームドコンセント。試験関連活動は、試験への適合性を決定するための活動を含む、試験の一部として行われる任意の手順である 2型真性糖尿病 18歳以上の年齢 中央検査室分析による、HbA1c 7.0%以上10.0%以下[53mmol/mol以上86mmol/mol以下] スクリーニング前少なくとも90日間のインスリングラルギンでの現行の治療 スクリーニング前少なくとも56日間の20ユニックト以上50ユニックト以下のインスリングラルギンの毎日の安定用量。スクリーニングの日に、1日の総用量は、20ユニックト以上50ユニックト以下の範囲内であるべきであるが、スクリーニング前56日以内の±10%の個々のゆらぎは許容される。 スクリーニング前少なくとも90日間のメトホルミンの毎日の安定用量(1500mg以上又は最大耐量) 40kg/m²以下の肥満度指数(BMI) 血漿グルコースプロファイルの自己測定を行うことを含むプロトコールを遵守する、試験日誌をつける、及び充填済みペンデバイスを使用する、能力及び意欲。 | <ul style="list-style-type: none"> 試験製品又は賦形剤への過敏症が知られているか、又は疑われる この試験への以前の参加。参加は、スクリーニングとして定義される。再スクリーニングは、許容されない。 妊娠中、授乳中若しくは妊娠を望むか、又は適した避妊方法(地域法又は慣行により必要とされる適した避妊方法)を使用しない、妊娠の可能性のある女性。アルゼンチン:殺精子剤を伴うバリア法(コンドーム又はペッサリー);避妊ピル又は子宮内デバイス(IUD:intrauterine device)。受胎調節法は、治験依頼者により償還される。スペイン:受胎調節の許容可能な形態(バリア法、避妊ピル、IUD、不妊手術、承認済みホルモンインプラント、避妊パッチ)。 来院1(スクリーニング)前30日以内の任意の治験薬製品の受領 来院1(スクリーニング)前90日以内の経口抗糖尿病剤(OAD)(メトホルミン以外)の任意の使用 調査者の意見で、グルコース代謝を妨害し得る、任意の薬物(メトホルミン及びインスリングラルギンを除く)の現行の使用又は同時薬物治療での予測される変化(例えば全身性コルチコステロイド) |
| | 10 |
| | 20 |
| | 30 |
| | 40 |

【0118】

【表 18 B】

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 基礎インスリン以外の任意のインスリンレジメン、例えば食事又は事前混合インスリンでの以前の、及び/又は現行の治療(妊娠糖尿病を含む介入疾患のための短期治療は、調査者の裁量で許容される) ● GLP-1受容体アゴニスト(譬如エキセナチド、リラグルチド)での以前の、及び/又は現行の治療 ● 正常範囲上限(UNR)の2.5倍以上のALATとして定義される肝機能障害 ● 男性について$133 \mu\text{mol/L}$以上(1.5mg/dL以上)及び女性について$125 \mu\text{mol/L}$以上(1.4mg/dL以上)の血清クレアチニンとして定義される腎機能障害、又はメトホルミンについての現地の禁忌に従って許容される通り ● 50ng/L以上のスクリーニングカルシトニン ● 甲状腺髓様癌(MTC)又は多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)の個人又は家族歴 ● 鶯血性心不全[ニューヨーク心臓協会(NYHA)クラスIII~IV]として定義される心血管障害、来院1前の過去26週間以内の不安定狭心症、脳卒中及び/若しくは心筋梗塞の診断、並びに/又は計画された冠状動脈、頸動脈若しくは末梢動脈血行再建手順 |
| | 10 |
| | 20 |
| | 30 |

【0119】

【表 18 C】

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 重度の非管理の、治療済み又は非治療の高血圧(180mmHg以上の収縮期血圧又は100mmHg以上の拡張期血圧)アルゼンチン:重度の非管理の、治療済み又は非治療の高血圧(150mmHg以上の収縮期血圧及び/又は90mmHg以上の拡張期血圧として定義される) • 調査者の意見に従って、急性治療を必要とする増殖網膜症又は黄斑症(黄斑浮腫) • 調査者の意見で、試験の結果を混乱させるか、又は試験薬の投与において追加のリスクを引き起こし得る、胃腸管、肺、内分泌学的(T2DMを除く)、神経学的、尿生殖器又は血液学的系の臨床的に顕著な進行中の(過去12ヶ月間の)疾患を有する対象 • 試験手順の十分な理解又は試験職員との協力を不可能にする、精神的不適格性、不本意又は言語障壁 • 処方薬、アルコール又は違法薬物の乱用が知られているか、又は疑われる • 慢性膵炎又は特発性急性膵炎の病歴 • 悪性新生物を含む生死にかかる疾患有うこと、及び過去5年以内の悪性新生物の病歴(基底細胞及び扁平上皮細胞皮膚がんを除く) • アルゼンチン:進行中の糖尿病性潰瘍、又はスクリーニング前1年の期間内の糖尿病性足病変(潰瘍及び/又は切断)の病歴を有する対象。 |
| | 10 |
| | 20 |
| | 30 |

40

20

30

40

【0120】

ベースラインでの対象の特徴は、Table 18(表19)で示す通りであった。

【0121】

50

【表19】

Table 18. ベースライン特徴

| | IDegLira | IGlar |
|------------------------|-----------------|--------------|
| 対象の総数 | 278 | 279 |
| 男性、N(%) | 143 (51.4) | 137 (49.1) |
| 年齢、歳 | 58.4 | 59.1 |
| 糖尿病期間、年 | 11.64 | 11.33 |
| HbA _{1c} , % | 8.4 | 8.2 |
| BMI, kg/m ² | 31.7 | 31.7 |
| 体重、kg | 88.3 | 87.3 |

【0122】

適格な対象を、1日1回のIDegLira又は1日1回のIGlarのいずれかに、両方ともメトホルミンとの組合せで、1:1にてランダム化した。IDegLiraの開始用量は、16用量ステップ(16ユニットのインスリンデグルデク/0.6mgのリラグルチド)であり、事前に定義した滴定アルゴリズムに従って滴定し、Table 19(表20)で分かる通り、最大用量は50用量ステップ(50ユニットのインスリンデグルデク/1.8mgのリラグルチド)であった。IGlarは、試験前のIGlarの1日用量と等しい開始用量で与えられ(用量毎の交替)、最大用量を伴わずに、事前に定義した滴定アルゴリズムに従って滴定した。

【0123】

各対象について、試験期間は、2週間のスクリーニング期間、26週間の治療期間及び治療終了後のフォローアップ来院1週間からなる、約29週間である予定であった。試験は、対象の適格性を査定するためのスクリーニング来院及び26週間の治療期間中の毎週の来院/電話連絡を含んだ。

【0124】

IDegLiraでの治療にランダム化された対象は、16ユニットのインスリンデグルデク及び0.6mgのリラグルチドと同等の16用量ステップの開始用量でのIDegLira治療を開始する前に、試験前IGlar治療を中止した。最大許容用量は、50用量ステップ(50ユニットのインスリンデグルデク/1.8mgのリラグルチド)であった。IGlarでの治療にランダム化された対象は、試験前の1日用量(用量毎の交替)と等しいIGlarの開始用量でのIGlar治療を開始する前に、試験前安定IGlar治療を中止した。IGlar治療については、事前に定義した最大用量を特定しなかった。

【0125】

IDegLira及びIGlarの用量調節は、連続3日についての先行する3回の1日の空腹時SMPG値の平均値に基づいて、毎週2回行う予定であった。4.0～5.0 mmol/L(71～90 mg/dL)の空腹時血糖標的を目的として、2用量ステップの増大又は減少において調節を行う予定であった。Table 19(表20)を参照のこと。

【0126】

10

20

30

40

50

【表 20】

Table 19. IDegLira又はIGlarの調節(滴定)

| 3回の朝食前 SMPG 値の平均値 | | 用量調節 |
|-------------------|-------|------|
| mmol/L | mg/dL | ユニット |
| < 4.0 | < 71 | - 2 |
| 4.0~5.0 | 71~90 | 調節なし |
| > 5.0 | > 90 | + 2 |

【0127】

対象は、メトホルミンに加えてIDegLira又はIGlarを1日1回皮下投与により受容した。IDegLiraを、大腿、上腕(三角筋領域)又は腹部に1日1回、毎日およそ同じ時に、皮下注射する予定であった。選択した注射領域は、試験全体を通して変えない予定であったが、領域内での交替は推奨された。IGlarを、承認ラベルに従って、試験全体を通して試験前投薬時間及び注射部位を使用して注射する予定であった。

10

【0128】

主要評価項目の結果は、IGlarに対してIDegLiraが優位性を示すことを確認し、強化の必要がある場合にIGlarからIDegLira治療へ移行する血糖利益を示した。加えて、IDegLiraの血糖利益は更に、治療の26週間後に、事前に定義したHbA1c標的に達した対象の割合によって示された。IGlar群と比較してIDegLira群で統計的に有意により多い対象が、7%未満のHbA1cのADA及びEASD標的並びに6.5%以下のHbA1cのAACE標的に達した。平均体重は、IDegLira群で1.4kg減少し、IGlar群で1.8kg増大し、-3.20kgの平均治療差の見積もりにより、優位性を確認した。試験中に確認された低血糖エピソードを経験した対象の割合は、IGlar群(49.1%)と比較してIDegLira群(28.4%)で統計的に有意により低く、0.43の治療比の見積もりにより、優位性を確認した。

20

【0129】

CVマーカー

IDegLiraで収縮期血圧のより大きな減少があり(Table 20(表21))、平均心拍数の小さいが、統計的に有意な増大が、IGlarに対してIDegLiraで観察された(共にp < 0.001)。IGlarでの体重増加に対して、IDegLiraは体重減少と関連付けられた(治療差の見積もり[ET D]-3.2kg[-3.8;-2.6]95%CI p = 0.005)。IDegLiraで脂質プロファイルが改善した;総コレステロール及び低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールは、IGlarに対して有意に低かった(Table 21(表22))。

30

【0130】

40

50

【表 2 1】

Table 20. 心拍数及び血圧のベースラインからの変化

| | IDegLira | IGlar | 治療差の見積もり(IGlarに対するIDegLira) |
|-------------|------------|------------|-----------------------------|
| 対象の総数 | 278 | 279 | |
| △心拍数、bpm | 3.1 | -0.2 | 3.7 (p<0.05) |
| △収縮期血圧、mmHg | -3.7 | -0.2 | -3.6 (p<0.05) |
| △拡張期血圧、mmHg | -0.8 | -1.4 | 0.9 (NS) |

10

【0 1 3 1】

【表 2 2】

Table 21. 脂質のベースラインからの変化

20

| | IDegLira | | IGlar | |
|---------------------|------------|-------|------------|-------|
| 対象の総数 | 278 | | 279 | |
| | ベースライン | 試験終了時 | ベースライン | 試験終了時 |
| 総コレステロール、mmol/L | 4.6 | 4.4 | 4.5 | 4.6 |
| HDL コレステロール、mmol/L | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| LDL コレステロール、mmol/L | 2.5 | 2.3 | 2.4 | 2.5 |
| VLDL コレステロール、mmol/L | 0.8 | 0.7 | 0.8 | 0.8 |
| トリグリセリド、mmol/L | 1.7 | 1.6 | 1.7 | 1.7 |
| 遊離脂肪酸、mmol/L | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |

30

【0 1 3 2】

結論として、IDegLiraで治療した人は、有意により低い収縮期血圧、より低い総コレステロール及びより低い低密度リポタンパク質コレステロール(いわゆる、「悪玉コレステロール」)を有し、IGlarで治療した人と比較して、IDegLiraの為に有意な体重変化があった。また、心拍数の小さいが、統計的に有意な増大が、IDegLiraで観察された。

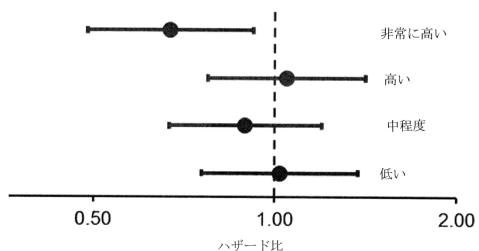
40

50

【図面】

【図 1】

Figure 1.



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

　　欧州特許庁(EP)

　　ノヴォ・アレー・（番地なし）

　　審査官 濱田 光浩

(56)参考文献　　特表2016-519127（JP,A）

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

　　A 61 K 38 / 28

　　A 61 P 3 / 10

　　A 61 P 9 / 00

　　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 / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)