

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-509419

(P2018-509419A)

(43) 公表日 平成30年4月5日(2018.4.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 38/28	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 54 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-548095 (P2017-548095)	(71) 出願人	397056695
(86) (22) 出願日	平成28年3月11日 (2016. 3. 11)		サノフィーアベンティス・ドイツュラント
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月7日 (2017. 11. 7)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/055267		テル・ハフツング
(87) 国際公開番号	W02016/146514		ドイツ65926フランクフルト・アム・
(87) 国際公開日	平成28年9月22日 (2016. 9. 22)		マイン、ブリューニングシュトラッセ50
(31) 優先権主張番号	15159064.3		番
(32) 優先日	平成27年3月13日 (2015. 3. 13)	(74) 代理人	100127926
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(72) 発明者	クリスティーヌ・ロワ
			フランス国75008パリ、デパルテマン
			・プレヴェ、リュ・ラ・ボエティ54、サ
			ノフィ
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2型糖尿病患者処置

(57) 【要約】

2型糖尿病患者における血糖管理における使用のための組み合わせ医薬であって、該組み合わせは、(i) リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩、(ii) インスリングルルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩、並びに(iii) 場合により、メトホルミン又は/及びその薬学的に許容しうる塩を含む。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

2 型糖尿病患者における血糖管理における使用のための組み合わせ医薬であって、
(i) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
(i i) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
(i i i) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩
を含む、上記組み合わせ。

【請求項 2】

処置しようとする 2 型糖尿病が、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみでは適切に管理されない、請求項 1 に記載の使用のための組み合わせ医薬。

10

【請求項 3】

処置しようとする患者が肥満である、請求項 1 又は 2 に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 4】

処置しようとする患者が、少なくとも 65 歳の年齢を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、基礎インスリン単剤療法又は基礎インスリンとメトホルミン、スルホニル尿素、DPP-4 阻害剤若しくはグリニド単独からなる群より選択される 1 ~ 3 の経口抗糖尿病薬のみとで処置された場合に、
少なくとも 9 mmol / L の空腹時血漿グルコースを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

20

【請求項 6】

請求項 1 に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみで処置された場合に、5.6 ~ 6.9 mmol / L の範囲の空腹時血漿グルコース濃度又は少なくとも 6.6 mmol / L の空腹時血漿グルコース濃度を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、基礎インスリン単剤療法、又は基礎インスリンとメトホルミン、スルホニル尿素、DPP-4 阻害剤若しくはグリニド単独からなる群より選択される 1 ~ 3 つの経口抗糖尿病薬のみとで用いて処置された場合に、少なくとも 8.5 % の HbA1c を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

30

【請求項 8】

請求項 1 に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみで処置された場合、少なくとも 7.5 % の HbA1c を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 9】

基礎インスリンが、インスリングルルギン、インスリンデテミル及びイソフェンインスリン (NPH インスリン) から選択される、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

40

【請求項 10】

患者は、スルホニル尿素、DPP-4 阻害剤及びグリニドの少なくとも 1 つを用いる併用処置を受けていない、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 11】

処置しようとする患者において、2 型糖尿病は、化合物 (a)、(b) 及び場合により (c) を用いた治療の開始前少なくとも 1 年間又は少なくとも少なくとも 2 年間診断されていた、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 12】

50

組み合わせの投与が：

(i) 少なくとも4週間、化合物 (b) 及び (c) を投与する工程、並びに

(i i) 化合物 (a) 、 (b) 及び (c) の投与による処置を継続する工程

を含み、

ここで、工程 (i) において投与しようとする化合物 (b) の量は、所定の空腹時血漿グルコースレベル若しくは / 及び所定の自己測定血漿グルコースレベルが達成されるか又は所定の空腹時血漿グルコースレベル若しくは / 及び所定の自己測定血漿グルコースレベルに少なくとも近くなるように調整される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 1 3】

10

工程 (i) において投与しようとする化合物 (b) の量は、

(I) 約 4 . 4 m m o l / l ~ 約 5 . 6 m m o l / l の空腹時血漿グルコースレベル若しくは / 及び空腹時自己測定血漿グルコースレベル、又は / 並びに

(I I) 約 7 . 8 m m o l / l (又は約 1 4 0 m g / d l) 又はそれ以下の自己測定血漿グルコースレベル (S M P G)

が達成されるか又は少なくともこれらに近くなるように調整される、請求項 1 2 に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【請求項 1 4】

(I I) における自己測定血漿グルコースレベルは、4ポイント自己測定血漿グルコースレベル又は7ポイント自己測定血漿グルコースレベルである、請求項 1 3 に記載の使用のための組み合わせ医薬。

20

【請求項 1 5】

(a) リキシセナチド若しくは / 及びその薬学的に許容しうる塩が、非経口投与用に製造され、

(b) インスリンラルギン若しくは / 及びその薬学的に許容しうる塩が、非経口投与用に製造され、又は / かつ

(c) メトホルミン若しくは / 及びその薬学的に許容しうる塩は、経口投与用に製造される、

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

説明

本発明の主題は、2型糖尿病患者における、血糖管理における使用のため、HbA1c値、空腹時血漿グルコース又は / 及び食事2時間後血漿グルコースの減少における使用のため、体重増加の予防又は / 及び体重減少の誘導における使用のため、低血糖のリスクの低減における使用のための組み合わせ医薬であり、該組み合わせは、

(i) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、

(i i) インスリンラルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに

(i i i) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩を含む。

40

【背景技術】

【0002】

健常なヒトにおいて、膵臓によるインスリンの放出は、血中グルコース濃度に厳密に連結している。食後に現れるような血中グルコースの増加したレベルは、インスリン分泌の個別の増加により急速に釣り合いが取られる。空腹状態において、血漿インスリンレベルは、インスリン感受性の器官及び組織への継続的なグルコース供給を確実にし、かつ夜間に肝臓グルコース産生を低レベルに維持するために十分な基礎値まで低下する。

【0003】

1型糖尿病と対照的に、2型糖尿病では一般的にインスリンの欠乏はないが、多くの場合、特に進行性の症例において、経口投与される抗糖尿病薬との組み合わせが必要とされ

50

る場合、インスリンを用いた処置が最も適した治療であるとみなされる。

【0004】

初期症状を伴わない数年にわたり増加した血中グルコースレベルは、重大な健康上の危険性を示す。血中グルコースの慢性的に増加したレベルは、糖尿病合併症の発症の主な原因であるということは、米国における大規模DCCT研究(非特許文献1)により明らかに示された。糖尿病合併症の例は、網膜症、腎症、又はニューロパチーで現れる可能性があり、そして失明、腎不全及び四肢喪失に至り、そして心血管疾患の増加した危険性を伴う大血管及び小血管損傷である。従って、糖尿病の改善された治療は、血中グルコースを可能な限り生理的範囲に近く維持することを主に目指さなければならないと結論付けることができる。

10

【0005】

2型糖尿病に罹患した過体重の患者、例えば、ボディ・マス・インデックス(BMI) 30 kg/m²の患者には特定の危険性が存在する。これらの患者において、糖尿病の危険性は、例えば、正常体重の2型糖尿病患者と比較して心血管疾患の増加をもたらす過体重の危険性と重なる。従って、これらの患者において過体重を減らしながら糖尿病を処置することが特に必要である。

【0006】

化合物desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂(AVE0010、リキシセナチド)は、エキセンディン-4(Exendin-4)の誘導体である。リキシセナチドは特許文献1において配列番号93として開示される：

20

配列番号1：リキシセナチド(44アミノ酸)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂

配列番号2：エキセンディン-4(39アミノ酸)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂

【0007】

エキセンディン類は、血中グルコース濃度を低下させることができる一群のペプチドである。エキセンディンアナログのリキシセナチドは、天然エキセンディン-4配列のC末端短縮を特徴とする。リキシセナチドは、エキセンディン-4には存在しない6つのC末端リジン残基を含む。

30

【0008】

リキシセナチドは、des-38-プロリン-エキセンディン-4(アメリカドクトカゲ(*Heloderma suspectum*))- (1-39)-ペプチジルペンタ-L-リジル-L-リジンアミド(CAS番号320367-13-3)とも呼ばれる。本発明において、「リキシセナチド」は、その薬学的に許容しうる塩を含む。当業者は、リキシセナチドの適切な薬学的に許容しうる塩が分かる。

【0009】

インスリングラルギンはヒトインスリンのアナログである。インスリングラルギンは、位置A21におけるアスパラギンのグリシンによるさらなる置換を有する31^B-32^B-ジ-Argヒトインスリンである。インスリングラルギンは、Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)ヒトインスリンとも呼ばれる。インスリングラルギンのCAS番号は160337-95-1である。本発明において、「インスリングラルギン」はその薬学的に許容しうる塩を含む。当業者は、インスリングラルギンの適切な薬学的に許容しうる塩がわかる。

40

【0010】

メトホルミンは、1,1-ジメチルピグアニド(CAS番号657-24-9)の国際一般名である。メトホルミンは、食事改善に応答しないインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)の処置において使用されるピグアニド血糖降下薬である。メトホルミンは、インスリン感受性を改善し、そしてグルコースの腸管吸収を減少させることにより血糖管理を改善する。メトホルミンは、通常は経口投与される。しかし、肥満患者におけるメトホルミンによる2型糖尿病管理は、不十分かもしれない。従って、これらの患者において、2型糖尿病を管理す

50

るためのさらなる尺度が必要とされるかもしれない。本明細書において使用される「メトホルミン」はその薬学的に許容しうる塩を含んでいた。当業者は、メトホルミンの適切な薬学的に許容しうる塩が分かる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】WO 01/04156

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329、977-986 10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の実施例において、リキシセナチド、インスリングルルギン及び場合によりメトホルミンの組み合わせの効果は、基礎インスリン単独又はメトホルミン、スルホニル尿素、ジペプチジル-ペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤及びグリニドから選択される1~3の経口抗糖尿病薬と組み合わせた基礎インスリンで十分に管理されない肥満2型糖尿病患者において試験された。この処置によってさえ、糖尿病患者はなお、約9.2~9.5 mmol/Lの空腹時血漿グルコース濃度及び約8.5%のHbA1c値を有していた。食事2時間後血漿グルコースは、約13.8~14.5 mmol/L (249~262 mg/dL)であった。これらの値はなお正常血糖値を超える。 20

【0014】

驚くべきことに、約6.6mmol/L (119 mg/dL)までの空腹時グルコース血漿濃度の減少を、リキシセナチド、インスリングルルギン及び場合によりメトホルミンの組み合わせを用いた処置により観察することができた。体重の減少は、1日に1回又は1日に3回のインスリングルルギンを用いた比較処置を考慮してリキシセナチドについて統計的に優れていた。

【0015】

リキシセナチド、インスリングルルギン及び場合によりメトホルミンの組み合わせを用いた処置の開始前に、上に示した前処置の終了、及び再発も重篤な低血糖もなく空腹時SM PGに関して4.4~5.6 mmol/Lの血糖目標を達成するための12週間のインスリングルルギン(場合によりメトホルミンと組み合わせた)の用量設定により、9.16 mmol/Lから6.91 mmol/Lへの空腹時グルコース血漿濃度及び8.51%から7.87%へのHbA1cの初期減少を生じた。 30

【0016】

記録された低血糖は、インスリングルルギンでの1日1回又は1日3回の比較処置を考慮して、リキシセナチドで数値的かつ有意により低かった。

【0017】

結論として、リキシセナチド及び場合によりメトホルミンと組み合わせたインスリングルルギンは、管理が困難で肥満のインスリンで処置された2型糖尿病患者において、基礎インスリンと経口抗糖尿病化合物又は基礎インスリンと食前インスリン(prandial insulin)(ボラス投与)として、食前インスリン(例えば、インスリングルルギン)と比較してより少ない低血糖及び体重減少とともに意味のある血糖目標を達成する好ましい選択肢になり得る。 40

【0018】

本発明の第一の局面は、2型糖尿病患者における血糖管理における使用のための組み合わせ医薬であって、該組み合わせは、

(i) リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩、

(ii) インスリングルルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩、ならびに

(iii) 場合により、メトホルミン又は/及びその薬学的に許容しうる塩

を含む。

【0019】

この局面において、処置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。

【0020】

本明細書に開示される実施例により実証されるように、本明細書に記載される組み合わせは、血糖管理を改善するために使用され得る。本発明において、「血糖管理の改善」又は「血糖管理」は、特に、食事2時間後血漿グルコース濃度の改善、空腹時血漿グルコース濃度の改善、又は/及びHbA_{1c}値の改善を指す。

【0021】

特に、「血糖管理の改善」又は「血糖管理」は、食事2時間後血漿グルコース濃度の改善を含む。 10

【0022】

特に、「血糖管理の改善」又は「血糖管理」は、食事2時間後血漿グルコース濃度の減少を含む。減少は、詳細には、食事2時間後血漿グルコース濃度が正常血糖値に達するか又は少なくともこれらの値に近づくことを意味する。

【0023】

特に、「血糖管理の改善」又は「血糖管理」は、空腹時血漿グルコース濃度の改善を含む。

【0024】

特に、空腹時血漿グルコース濃度の改善は、空腹時血漿グルコース濃度の減少を含む。減少は、詳細には、空腹時血漿グルコース濃度が正常血糖値に達するか又は少なくともこれらの値に近づくことを意味する。 20

【0025】

特に、「血糖管理の改善」又は「血糖管理」は、HbA_{1c}値の改善を含む。

【0026】

特に、HbA_{1c}値の改善はHbA_{1c}値の減少を含む。HbA_{1c}値の減少は、詳細には、HbA_{1c}値が6.5%又は7%未満に減少することを意味する。

【0027】

本発明のさらに別の局面は、2型糖尿病患者におけるHbA_{1c}値、空腹時血漿グルコース又は/及び食事2時間後血漿グルコースの改善における使用のための組み合わせ医薬であり、該組み合わせは、 30

(i) リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩、

(ii) インスリンラルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩、並びに

(iii) 場合により、メトホルミン又は/及びその薬学的に許容しうる塩を含む。

【0028】

この局面において、処置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。

【0029】

本発明において、正常血糖値は、特に60~140 mg/dl(3.3~7.8 mmol/Lに対応する)の血中グルコース濃度である。この範囲は、特に、空腹条件下及び食後条件下での血中グルコース濃度を指す。 40

【0030】

2型糖尿病診断のための基準は:

- 空腹時血漿グルコース濃度(FPG)が 7.0 mmol/L(126 mg/dl)であること、又は
- 負荷後血漿グルコース濃度が、水に溶解した75g無水グルコースの等価物を含むグルコース負荷を使用して、世界保健機関により記載されるように(Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva; 1999)行って、>11.1 mmol/L (200 mg/dl)であること、又は 50

- 糖尿病の症状及び随時 (casual) 血漿グルコース
200 mg/dl (11.1 mmol/L)

を含む。

【0031】

これらの基準は、小児思春期糖尿病のためのグローバルIDF/ISPADガイドライン(国際糖尿病連合、ISBN 2-930229-72-1)において記載される。

【0032】

2型糖尿病の診断は、単一の血漿グルコース濃度に基づくべきである。診断は、空腹時若しくは / 及び食後血中グルコースレベル又は / 並びに経口耐糖能試験の継続した観察を必要とし得る。

【0033】

Craig (Type 2 diabetes mellitus Diabetes 2014: 15(Suppl. 20): 4-17)によれば、空腹時血漿グルコース(FPG)及び負荷後 (post challenge) (負荷後(postload)) グルコースは、以下のように分類することができる:

- FPG < 5.6 mmol/L (100 mg/dL) = 正常空腹時グルコース濃度。
- FPG 5.6 ~ 6.9 mmol/L (100 ~ 125 mg/dL) = 不良空腹時グルコース濃度。
- FPG 7.0 mmol/L (126 mg/dL) = 糖尿病の暫定診断(診断は、上記のように確認されなければならない)。

【0034】

経口耐糖能試験(OGTT)が使用される場合の対応する分類は以下のとおりである:

- 負荷2時間後グルコース < 7.8 mmol/L (140 mg/dL) = 正常耐糖能。
- 負荷2時間後グルコース 7.8 ~ < 11.1 mmol/L (140 ~ 200 mg/dL) = 耐糖能障害。
- 負荷2時間後グルコース 11.1 mmol/L (200 mg/dL) = 糖尿病の暫定診断(診断は上記のように確認されなければならない)。

【0035】

耐糖能障害(IGT)及び空腹時グルコース濃度障害(IFG)は、正常グルコース恒常性と糖尿病との間の炭水化物代謝障害の自然な経過における中間段階である。

【0036】

本発明において、空腹時血漿グルコースの正常血糖値は、特に < 5.6 mmol/Lの血中グルコース濃度である。

【0037】

本発明において、食後血漿グルコースの正常血糖値は、本明細書において定義されるように、特に < 7.8 mmol/Lの血中グルコース濃度である。

【0038】

本発明において、特定の抗糖尿病処置により「適切に管理されない」は、この処置が、2型糖尿病の症状を除去するために十分ではないということの意味する。特に、この処置により「適切に管理されない」は、患者が、例えば、食事2時間後血漿グルコース濃度、HbA1c値又は / 及び空腹時血漿グルコース濃度に関して正常血糖値に達しないということの意味する。

【0039】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病患者は、2型糖尿病に罹患している被験体であり得、ここで2型糖尿病は、基礎インスリン単剤療法を用いた処置により適切に管理されない。

【0040】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病患者は、2型糖尿病に罹患しており、ここで2型糖尿病は、基礎インスリンとメトホルミン単独との組み合わせ、例えば、(a)少なくとも1.0 g/日メトホルミン若しくは少なくとも1.5 g/日メトホルミンを少なくとも3ヶ月間の用量、又は / 及び(b)最大で2.0 g/日メトホルミンを少なくとも3ヶ月間若しくは最大で3.5 g/日メトホルミンを少なくとも3ヶ月の用量との組み合わせを用いた処置により適切に管理されない。

10

20

30

40

50

【0041】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病患者は、2型糖尿病に罹患している被験体であり得、ここで処置しようとする2型糖尿病は、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。

【0042】

本発明に従う処置により、2型糖尿病の適切な管理が、本明細書に記載されるような、特定の処置により適切に管理されない2型糖尿病患者において達成され得る。

【0043】

本明細書で使用される「基礎インスリン」としては、インスリングラルギン、インスリンデテミル及びイソフェンインスリン(NPHインスリン)が挙げられる。基礎インスリンは、特に、インスリングラルギン、インスリンデテミル及びイソフェンインスリン(NPHインスリン)から選択される。

10

【0044】

本明細書で使用される「本発明に従って処置しようとする」、「本発明に従う処置」、又は「本発明に従う治療」は、本明細書に記載されるように、

- (i) リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩、
 - (ii) インスリングラルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 - (iii) 場合により、メトホルミン又は/及びその薬学的に許容しうる塩、
- を含む組み合わせ医薬による2型糖尿病患者の処置に関する。

【0045】

本発明のさらなる局面は、2型糖尿病患者における、体重増加の予防における使用のため、又は/かつ体重減少を誘導するための組み合わせ医薬であり、該組み合わせは、

- (i) リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩、
- (ii) インスリングラルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
- (iii) 場合により、メトホルミン又は/及びその薬学的に許容しうる塩を含む。

20

【0046】

この局面において、処置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみで適切に管理されない。

【0047】

本発明の実施例は、特許請求される組み合わせが、本明細書で定義されるような、2型糖尿病患者において体重を減少させることができるということを実証し、ここで比較処置(1日に1回又は1日に3回のインスリングルリジン)は有意な体重増加を誘導する。

30

【0048】

本発明のさらに別の局面は、2型糖尿病患者における低血糖のリスクの低減における使用のための組み合わせ医薬であって、該組み合わせは、

- (i) リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩、
 - (ii) インスリングラルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 - (iii) 場合により、メトホルミン又は/及びその薬学的に許容しうる塩
- を含む。

【0049】

この局面において、処置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び化合物(c)のみで適切に管理されない。

40

【0050】

本発明の実施例は、1日に1回又は1日に3回のインスリングルリジンを用いた比較処置を考慮して、記録された低血糖が、特許請求された組み合わせを用いて、数値的にかつ有意により低かったということを実証する。

【0051】

低血糖は、短期及び長期の両方において血糖管理における決定的な制限因子である。糖尿病の血糖管理における一定の改善にもかかわらず、集団ベースのデータは、低血糖が1型及び2型糖尿病の両方を有する人々にとって主要な問題であり続けているということ

50

示す(American diabetes association、workgroup on hypoglycemia: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28(5)、2005、1245-1249)。

【 0 0 5 2 】

本発明の組み合わせは、本明細書に記載されるように、2型糖尿病患者に投与された場合、低血糖を予防し得る。「低血糖の予防」は、低血糖事象数及び/又は低血糖事象の重篤度の減少を含む。本明細書に記載される組み合わせは、低血糖の予防における使用に適している。

【 0 0 5 3 】

本発明において、低血糖は、2型糖尿病患者が、70 mg/dL未満(又は3.9 mmol/L未満)、60 mg/dL未満(又は3.3 mmol/L未満)、54 mg/dL(又は3.0 mmol/L未満)、50 mg/dL未満、40 mg/dL未満、又は36 mg/dL未満の血漿グルコース濃度を経験する状態である。

10

【 0 0 5 4 】

本発明において、「症候性低血糖」又は「症候性低血糖事象」は、低血糖から生じる臨床症状に関連する状態であり、ここで血漿グルコース濃度は、70 mg/dL未満(又は3.9 mmol/L未満)、60 mg/dL未満(又は3.3 mmol/L未満)、54 mg/dL未満(又は3.0 mmol/L未満)、50 mg/dL未満、又は40 mg/dL未満であり得る。臨床症状は、例えば、発汗、動悸、空腹感、不穏状態、不安、疲労、易刺激性、頭痛、集中力低下、傾眠、精神障害、視覚障害、一過性感覚障害、一過性運動障害、混乱、痙攣、及び昏睡であり得る。本発明において、本明細書に示される症候性低血糖の1つ又はそれ以上の臨床症状が選択され得る。症候性低血糖は、経口炭水化物投与後の即座の回復と関連し得る。症候性低血糖事象は、好ましくは、60 mg/dL未満(又は3.3 mmol/L未満)の血漿グルコース濃度を有する。

20

【 0 0 5 5 】

本発明において、「重篤な症候性低血糖」又は「重篤な症候性低血糖事象」は、低血糖から生じる、本明細書に示されるような臨床症状を伴う状態であり、ここで、血漿グルコース濃度は、70mg/dL未満(又は3.9 mmol/L未満)、54mg/dL未満(又は3.0 mmol/L未満)又は36 mg/dL(又は2.0 mmol/L未満)であり得る。重篤な症候性低血糖は、低血糖事象から生じる急性神経学的障害と関連し得る。重篤な症候性低血糖において、患者は、炭水化物、グルカゴン、又は他の蘇生行動を積極的に施与するために別の人物の補助を必要とし得る。これらのエピソードは、発作、意識喪失又は昏睡を含むのに十分な神経低糖症を伴うかもしれない。血漿グルコース測定は、このような事象の間は利用可能ではないかもしれないが、血漿グルコースの正常までの回復に起因する神経学的回復は、その事象が低い血漿グルコース濃度により誘導されたということの十分な証拠とみなされる。重篤症候性低血糖事象は、好ましくは、36 mg/dL未満(又は2.0 mmol/L未満)の血漿グルコース濃度を有する。

30

【 0 0 5 6 】

重篤症候性低血糖の定義は、神経学的障害が自己処置を妨げるのに十分重篤であり、かつ従って患者自身又は他人を傷害の危険性にさらすと考えられた全ての事象を含み得る。急性神経学的障害は、傾眠、精神障害、視覚障害、一過性感覚障害、一過性運動障害、錯乱、痙攣、及び昏睡から選択される少なくとも1つであり得る。「補助を必要とする」は、患者が彼自身又は彼女自身を助けることができなかったということの意味する。補助が必要でない場合に親切から患者を補助することは、「補助を必要とする」事柄とみなされるべきではない。

40

【 0 0 5 7 】

重篤症候性低血糖は、経口炭水化物、静脈内グルコース、又は/及びグルカゴン投与後の即座の回復と関連し得る。

【 0 0 5 8 】

本発明において、「記録された症候性低血糖」又は「記録された症候性低血糖事象」は、その事象の間に低血糖の典型的な症状が 70 mg/dL (3.9 mmol/L)、又は54mg/dLに等しいか若しくはそれ以下(3.0 mmol/L)の測定された血漿グルコース濃度を伴っていた事象である。低血糖事象から生じると考えられる臨床症状は、例えば、増加した発汗、

50

神経過敏、無力症/脱力感、眩暈、振戦、食欲亢進、動悸、頭痛、睡眠障害、錯乱、発作、意識不明、昏睡である。

【0059】

本発明において、「無症候性低血糖」又は「無症候性低血糖事象」は、低血糖の典型的な症状を伴っていなかったが、70mg/dL(3.9 mmol/L)に等しいか若しくはそれ以下、又は54mg/dL(3.0 mmol/L)に等しい以下若しくはそれ以下の測定された血漿グルコース濃度を伴う事象である。

【0060】

本発明において、「推定症候性低血糖」又は「推定症候性低血糖事象」は、その事象の間に、低血糖の症状は血漿グルコース測定を伴わないが、70 mg/dLに等しいか若しくはそれ以下(又は3.9 mmol/Lに等しいか又はそれ以下)、又は54mg/dLに等しいか若しくはそれ以下(又は3.0 mmol/Lに等しいか又はそれ以下)の血漿グルコース濃度によりおそらく引き起こされた事象である;血漿グルコースの試験なしに経口炭水化物で処置された症状。

10

【0061】

本発明において、「相対的低血糖」又は「相対的低血糖事象」は、その事象の間に、糖尿病を有する人物が低血糖の典型的な症状を報告し、かつ症状が低血糖を示すと解釈するが、測定された血漿グルコース濃度が70 mg/dLより高い(又は3.9 mmol/Lより高い)事象である。

【0062】

本発明において、低血糖は、症候性低血糖、重篤症候性低血糖、記録された症候性低血糖、推定症候性低血糖、相対的症候性低血糖、又は無症候性低血糖であり得る。症候性低血糖が好ましく、重篤症候性低血糖がさらに好ましい。

20

【0063】

本明細書で使用される「低血糖のリスクを低減すること」は、低血糖の発生率を低減することを含み得る。患者年あたりの低血糖の発生率は、患者あたり： $365.25 \times (\text{低血糖のエピソードの数}) / (\text{曝露された日数})$ として計算され得、そして事象の種類及び処置群ごとにまとめられる。本明細書で使用される「低血糖のリスクを低減すること」は、本明細書に記載される製剤が2型糖尿病患者に投与される場合の低血糖の予防をさらに含み得る。本明細書で使用される「低血糖のリスクを低減すること」は、低血糖事象の数、及び/又は低血糖事象の重篤度の低減をさらに含み得る。

30

【0064】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病に罹患している2型糖尿病患者は、肥満であってもよい。患者は、ボディ・マス・インデックスが少なくとも30 kg/m²である場合に肥満とみなされ得る。本発明において、肥満2型糖尿病患者は、少なくとも30 kg/m²のボディ・マス・インデックスを有し得る。肥満2型糖尿病患者は、少なくとも87 kg、少なくとも88 kg、少なくとも89 kg又は少なくとも90 kgの体重を有し得る。2型糖尿病患者は、本発明に従う組み合わせを用いた治療の開始前に肥満であってもよい。

【0065】

処置しようとする患者は50歳未満の年齢を有し得る。患者はまた、少なくとも50歳の年齢、又は50~64歳の範囲の年齢を有し得る。患者はまた、少なくとも65歳の年齢、又は65~74歳の範囲の年齢を有し得る。患者はまた少なくとも75歳の年齢を有し得る。患者が少なくとも65歳の年齢を有することが好ましい。

40

【0066】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病は、基礎インスリン単剤療法又は基礎インスリンとメトホルミン、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤又はグリニド単独からなる群より選択される1~3つの経口抗糖尿病薬とを用いて適切に管理されない2型糖尿病に罹患してもよい。この文脈において、基礎インスリンは、特に、インスリングルルギン、インスリンデテミル及びイソフェンインスリン(NPHインスリン)から選択される。さらに、処置しようとするこの2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみを用いて適切に管理されない。

50

【0067】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病患者は、基礎インスリン単剤療法又は基礎インスリンとメトホルミン、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤又はグリニド単独からなる群より選択される1～3つの経口抗糖尿病薬のみとで処置された場合に、少なくとも9 mmol/L又は少なくとも9.5 mmol/Lの空腹時血漿グルコースを有し得る。特に、患者は、本発明に従う組み合わせを用いた治療の開始前に少なくとも9 mmol/L L又は少なくとも9.5 mmol/Lのこの空腹時血漿グルコースを有し得る。この文脈において、基礎インスリンは、特に、インスリングラルギン、インスリンデテミル及びイソフェンインスリン(NPHインスリン)から選択される。さらに、処置しようとするこの2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみで適切に管理されない。

10

【0068】

本発明に従う組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみで処置された場合に、5.6～6.9mmol/Lの範囲の空腹時血漿グルコースを有し得る。この範囲は、空腹時血漿グルコース濃度は、空腹時血漿グルコース濃度障害とみなされ得る。

【0069】

本発明に従う組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみで処置された場合、少なくとも6.6 mmol/L、少なくとも6.7 mmol/L、少なくとも6.8 mmol/L又は少なくとも6.9 mmol/Lの空腹時血漿グルコースを有し得る。

【0070】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病患者は、基礎インスリン単剤療法又は基礎インスリンとメトホルミン、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤又はグリニドからなる群より選択される1～3つの経口抗糖尿病薬のみとで処置された場合、少なくとも8.5%のHbA1cを有し得る。特に、患者は、本発明に従う組み合わせを用いた値用の開始前に少なくとも8.5%のこのHbA1cを有し得る。この文脈において、基礎インスリンは、特に、インスリングラルギン、インスリンデテミル及びイソフェンインスリン(NPHインスリン)から選択される。さらに、この処置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみで適切に管理されない。

20

【0071】

本発明に従う組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみで処置された場合に、少なくとも7.5%又は少なくとも7.8%のHbA1cを有し得る。

30

【0072】

特に、本発明に従って処置しようとする患者は、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤及びグリニドのうちの少なくとも1つを用いた併用処置を受けない。

【0073】

特に、本発明に従って処置しようとする患者において、2型糖尿病は、本発明に従う治療の開始前少なくとも1年間又は少なくとも2年間診断されていた。

【0074】

本発明に従う組み合わせの投与は：

40

(i) 化合物(b)及び(c)を少なくとも4週間投与する工程、並びに

(ii) 化合物(a)、(b)及び(c)の投与による処置を継続する工程を含み得、

ここで、工程(i)又は/及び(ii)において投与しようとする化合物(b)の量は、所定の空腹時血漿グルコースレベル若しくは/及び所定の自己測定(self-monitored)血漿グルコースレベルが達成されるか又は所定の空腹時血漿グルコースレベル若しくは/及び所定の自己測定血漿グルコースレベルに少なくとも近くなるように調整される(用量設定される)。特に、化合物(b)の調整(用量設定)は工程(i)において行われる。

【0075】

工程(i)において、本発明の組み合わせ医薬の化合物(b)及び(c)は、少なくとも4週間、

50

少なくとも8週間、少なくとも12週間、又は少なくとも16週間投与され得る。好ましくは、工程(i)は、化合物(b)及び(c)の少なくとも約12週間の投与を含む。

【0076】

工程(i)は、最大で約8週間、最大で約12週間、最大で約16週間、最大で約20週間、又は最大で約24週間行われ得る。約12週間の工程(i)の期間が好ましい。

【0077】

工程(i)は、化合物(a)が投与されないという条件で行われ得る。本発明の実施例により実証されるように、インスリングルルギン、リキシセナチド及び場合によりメトホルミンの組み合わせを用いた処置は、処置をインスリングルルギン及び場合によりメトホルミンのみの投与で開始する場合、空腹時血漿グルコース濃度、HbA_{1c}値、体重及び低血糖のリスクを改善することができる。この処置プロトコルにより、インスリングルルギンの用量を減少させることができる。

10

【0078】

本発明の医薬組成物において、工程(i)又は/及び(ii)において投与しようとする化合物(b)の量は、所定の空腹時血漿グルコースレベル又は/及び所定の自己測定血漿グルコースレベルに達するか又は少なくともそれらに聞かづくように調整される。工程(i)又は/及び(ii)において投与しようとする化合物(b)の量は、血漿グルコース濃度の毎日の測定に基いて調整され得る。特に、工程(i)又は/及び(ii)において投与しようとする化合物(b)の量は、

(I) 約4.4 mmol/l ~ 約5.6 mmol/lの空腹時血漿グルコースレベル若しくは/及び空腹時自己測定血漿グルコースレベル、又は/並びに

20

(II) 約7.8 mmol/l(又は約140 mg/dl)若しくはそれ以下の自己測定血漿グルコースレベル(SMPG)

に達するか又は少なくともそれらに近づくように調整され得る。

【0079】

本明細書で使用される「自己測定血漿グルコース(SMPG)」は、「4ポイント自己測定血漿グルコース」又は「7ポイント自己測定血漿グルコース」であり得る。4ポイント及び7ポイント自己測定血漿グルコース値は、特に、空腹時及び食後条件を含む平均血漿グルコース濃度である。

【0080】

30

「4ポイント自己測定血漿グルコース」は、特に、1日に4回の血漿グルコース測定及びそれらからの平均血漿グルコース濃度の計算を指す。特に、4ポイント自己測定血漿グルコース測定は、朝食前、朝食後、夕食前及び夕食後に行われる。

【0081】

「7ポイント自己測定血漿グルコース」は、特に、1日に7回の血漿グルコース測定及びそれらからの平均血漿グルコース濃度の計算を指す。特に、7ポイント自己測定血漿グルコース測定は、朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後及び就寝時に行われる。

【0082】

本明細書で使用される「空腹時自己測定血漿グルコース(SMPG)」は、朝食前、特にインスリングルルギン又は/及びリキシセナチド注射及びメトホルミン摂取の前に患者により測定される。

40

【0083】

本発明において、2型糖尿病患者は、7% ~ 10%の範囲のHbA_{1c}値を有し得る。特に、処置しようとする2型糖尿病患者は、少なくとも約7%、少なくとも約7.5%、少なくとも約7.8%、少なくとも約8%、少なくとも約8.5%、又は少なくとも約9%のHbA_{1c}値を有し得る。これらの値は正常血糖値を超えており、本明細書に記載されるように、抗糖尿病化合物で処置された場合に2型糖尿病が適切に管理されないことを示す。

【0084】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病患者は、少なくとも11.1 mmol/L、少なくと

50

も12 mmol/L、少なくとも13 mmol/L、少なくとも13.5 mmol/L又は少なくとも14 mmol/Lの食事2時間後血漿グルコース濃度を有し得る。これらの血漿グルコース濃度は、正常血糖濃度を超えており、本明細書に記載されるように、抗糖尿病化合物で処置された場合に2型糖尿病が適切に管理されないことを示す。

【0085】

「食後」は、糖尿病学の当業者に周知の用語である。用語「食後」は、特に、食事の摂取又は/及び実験条件下でのグルコースへの曝露後の段階を記載する。健常なヒトにおいて、この段階は、血中グルコース濃度の増加及びその後の減少を特徴とする。食後段階は、典型的には食事又は/及びグルコースへの曝露の2時間後までに終わる(食事2時間後血漿グルコース濃度)。

10

【0086】

食後血漿グルコースの決定は周知である(例えば、Crapo et al., Diabetes, 1977, 26(12):1178-1183を参照のこと)。

【0087】

本発明に従って処置しようとする2型糖尿病患者は、少なくとも8 mmol/L、少なくとも8.5 mmol/L、少なくとも9 mmol/L、又は少なくとも9.5 mmol/Lの空腹時血漿グルコース濃度を有し得る。これらの血漿グルコース濃度は正常血糖濃度を超えており、本明細書に記載されるように、抗糖尿病化合物で処置された場合に2型糖尿病が適切に管理されないことを示す。

20

【0088】

本発明において、メトホルミンは、製造承認の条件に従うメトホルミンの一般的に知られる投与プロトコルに従って投与され得る。例えば、メトホルミンは、1日に1回、1日に2回又は1日に3回投与され得る。特に、本明細書に開示される治療の開始前に適用されたメトホルミン用量は、本明細書に開示されるように、(a) リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩、並びに(b) インスリングルルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩と組み合わせて継続される。

【0089】

本発明において、メトホルミンは経口投与され得る。当業者は、経口投与による2型糖尿病の処置に適したメトホルミンの処方分かる。メトホルミンは、それを必要とする2型糖尿病患者に、治療効果を誘導するために十分な量で投与され得る。メトホルミンは、少なくとも1.0 g/日又は少なくとも1.5 g/日の用量で投与され得る。メトホルミンは、最大で2.0 g/日又は最大で3.5 g/日の用量で投与され得る。メトホルミン日用量は、2又は3つの別個の用量に分けられ得る。経口投与のために、メトホルミンは、錠剤又は丸剤のような固形投薬形態で製剤化され得る。メトホルミンは、適切な薬学的に許容しうる担体、アジュバント、又は/及び補助物質を用いて製剤化され得る。

30

【0090】

本発明において、リキシセナチド又は/及び薬学的に許容しうる塩は、インスリングルルギン及び場合によりメトホルミンの投与に対する追加治療で投与され得る。

【0091】

本発明において、用語「追加(add-on)」、「追加処置」、及び「追加治療」は、インスリングルルギン及びリキシセナチド、並びに場合によりメトホルミンを用いた本発明に従う処置に関する。メトホルミン、インスリングルルギン又は/及びリキシセナチドはそれぞれ、1日1回の投薬量(once-a-day-dosage)で投与され得る。メトホルミン、インスリングルルギン及びリキシセナチドは、異なる投与経路で投与され得る。メトホルミンは経口投与され得、そしてリキシセナチド及びインスリングルルギンは非経口投与され得る。

40

【0092】

特に、「追加」、「追加処置」及び「追加治療」は、本明細書に開示されるように、本発明に従う処置の開始前に投与されたメトホルミンの用量が本発明の処置において継続され得るということを意味する。

50

【0093】

本発明において、リキシセナチドは、その薬学的に許容しうる塩を含む。当業者は、リキシセナチドの適切な薬学的に許容しうる塩が分かる。本発明において使用されるリキシセナチドの好ましい薬学的に許容しうる塩は、リキシセナチドの酢酸塩である。

【0094】

本発明において、リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、それを必要とする2型糖尿病患者に、治療効果を誘導するために十分な量で投与され得る。

【0095】

本発明において、リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、適切な薬学的に許容しうる担体、アジュバント、又は/及び補助物質を用いて製剤化され得る。

10

【0096】

リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、例えば、注射により(例えば、筋内又は皮下注射により)非経口投与され得る。適切な注射デバイス、例えば、活性成分を含むカートリッジを含むいわゆる「ペン」、及び注射針が公知である。リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、適切な量、例えば、用量あたり10 µg ~ 20 µgの範囲の量で投与され得る。

【0097】

本発明において、リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、10 µg ~ 20 µgの範囲の日用量で投与され得る。リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、1日あたり1回の注射により投与され得る。リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、朝食の約30分前に投与され得る。

20

【0098】

本発明において、リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、液体組成物で提供され得、これは、好ましくは水性製剤である。液体組成物は、非経口投与に、特に注射に適していることが好ましい。当業者は、リキシセナチドのこのような液体組成物がわかる。本発明の液体組成物は、酸性又は生理的pHを有し得る。酸性pHは、好ましくは、pH 1 ~ 6.8、pH 3.5 ~ 6.8、又はpH 3.5 ~ 5の範囲である。生理的pHは、好ましくはpH 2.5 ~ 8.5、pH 4.0 ~ 8.5、or pH 6.0 ~ 8.5の範囲である。pHは、薬学的に許容しうる希酸(典型的にはHCl)又は薬学的に許容しうる希塩基(典型的にはNaOH)により調整され得る。

【0099】

リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩を含む液体組成物は、適切な保存料を含み得る。適切な保存料は、フェノール、m-クレゾール、ベンジルアルコール及びp-ヒドロキシ安息香酸エステルから選択され得る。好ましい保存料はm-クレゾールである。

30

【0100】

リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩を含む液体組成物は、等張剤を含み得る。適切な等張剤は、グリセロール、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、グルコース、NaCl、カルシウム又はマグネシウムを含有する化合物例えばCaCl₂から選択され得る。グリセロール、ラクトース、ソルビトール、マンニトール及びグルコースの濃度は、100 ~ 250 mMの範囲であり得る。NaClの濃度は150 mMまでであり得る。好ましい等張剤はグリセロールである。

40

【0101】

リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩を含む液体組成物は、0.5 µg/mL ~ 20 µg/mL、好ましくは1 µg /ml ~ 5 µg/mlのメチオニンを含みえる。好ましくは、液体組成物はL-メチオニンを含む。

【0102】

本発明において、インスリングルルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩は、液体組成物で提供され得、これは、好ましくは水性製剤である。液体組成物は、非経口投与に、特に注射に適していることが好ましい。当業者は、インスリングルルギンのこのような液体組成物が分かる。

【0103】

50

界面活性剤、例えば、とりわけ非イオン性界面活性剤は、インスリングルルギンを含む医薬製剤に添加され得る。特に、製剤で通常の界面活性剤が好ましい、例えば：グリセロール、ソルビトールなど(Span^(R)、Tween^(R)、特にTween^(R) 20及びTween^(R) 80、Myrj^(R)、Brij^(R))、Cremophor^(R)又はポロキサマーのような多価アルコールの部分的及び脂肪酸エステル及びエーテル。界面活性剤は、5~200 µg/ml、好ましくは5~120 µg/mlの濃度、そして特に好ましくは20~75 µg/mlの濃度で医薬組成物中に存在する。

【0104】

インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩を含む製剤は、保存料(例えば、フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、パラベン)、等張剤(例えば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、デキストロース、トレハロース、塩化ナトリウム、グリセロール)、緩衝物質、塩、酸及びアルカリそしてまたさらに賦形剤もさらに含有し得る。これらの物質は、各場合において、個々に、あるいは混合物として存在し得る。

10

【0105】

グリセロール、デキストロース、ラクトース、ソルビトール及びマンニトールは、インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩を含む医薬製剤中に、100~250 mMの濃度で、NaClは150 mMまでの濃度で存在し得る。例えば、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、アルギニン、グリシルグリシン又はTRIS(すなわち、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)緩衝剤及び対応する塩のような緩衝物質は、5~250 mM、好ましくは10~100 mMの濃度で存在し得る。さらなる添加物は、とりわけ、塩又はアルギニンであり得る。

20

【0106】

インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩を含む製剤の亜鉛濃度は、0~1000 µg/mL、好ましくは20~400 µg/mL亜鉛、最も好ましくは90 µg/mLの存在により達する濃度の範囲である。しかし、亜鉛は塩化亜鉛の形態で存在し得るが、塩は塩化亜鉛に限定されない。

【0107】

インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩を含む医薬製剤において、グリセロール及びノ又はマンニトールは、100~250 mmol/Lの濃度で存在し得、かつノ又はNaClは好ましくは150 mmol/Lまでの濃度で存在する。

【0108】

インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩を含む医薬製剤において、緩衝物質は、5~250 mmol/Lの濃度で存在し得る。

30

【0109】

インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩は、60~6000 nmol/ml、好ましくは240~3000nmol/mlの濃度で医薬製剤中に存在し得る。

【0110】

インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩のpHは、pH 1~6,8、好ましくはpH 3,5~6,8、より好ましくはpH 3,5~4,5、なおより好ましくはpH 4,0~4,5の範囲であり得る。

【0111】

本発明のさらに別の局面は、

- (a) リキシセナチド又はノ及びその薬学的に許容しうる塩、
- (b) インスリングルルギン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
- (c) 場合により、メトホルミン又はノ及びその薬学的に許容しうる塩

を含む組み合わせの、2型糖尿病患者における血糖管理のための薬剤の製造のための使用であり、ここで処置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。この局面において、患者は本明細書において定義されるとおりであり得る。

40

【0112】

本発明のさらに別の局面は、

50

(a) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (b) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (c) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩
 を含む組み合わせの、2型糖尿病患者におけるHbA1c値、空腹時血漿グルコース又は / 及び
 食事2時間後血漿グルコースの改善のための薬剤の製造のための使用であり、ここで、処
 置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)の
 みでは適切に管理されない。この局面において、患者は本明細書において定義される患者
 であり得る。

【0113】

本発明のさらに別の局面は、

10

(a) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (b) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (c) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩
 を含む組み合わせの、2型糖尿病患者における体重増加の予防のため又は / 及び体重減少
 を誘導するための薬剤の製造のための使用であり、ここで、処置しようとする2型糖尿病
 は、好ましくは、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。
 この局面において、患者は本明細書において定義される患者であり得る。

【0114】

本発明のさらに別の局面は、

20

(a) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (b) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (c) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩
 を含む組み合わせの、2型糖尿病患者における低血糖のリスクを低減するための薬剤の製
 造のための使用であり、ここで、処置しようとする2型糖尿病は、好ましくは、化合物(
 b)及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。この局面において、患者
 は本明細書において定義される患者であり得る。

【0115】

本発明のさらに別の局面は、2型糖尿病患者における血糖管理のための方法であり、該
 方法は、

30

(a) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (b) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (c) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩
 を含む組み合わせの投与を含み、ここで、処置しようとする2型糖尿病は、化合物(b)
 及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。この局面において、患者は本
 明細書において定義される患者であり得る。

【0116】

本発明のさらに別の局面は、2型糖尿病患者におけるHbA1c値、空腹時血漿グルコース又
 は / 及び食事2時間後血漿グルコースの改善のための方法であり、該方法は、

40

(a) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (b) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (c) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩
 を含む組み合わせの投与使用を含み、ここで、処置しようとする2型糖尿病は、化合物(
 b)及び場合により化合物(c)のみでは適切に管理されない。この局面において、患者
 は本明細書において定義される患者であり得る。

【0117】

本発明のさらに別の局面は、2型糖尿病患者における体重増加の予防又は / 及び体重減
 少を誘導するための方法であり、該方法は、

50

(a) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (b) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (c) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩

を含む組み合わせの投与使用であり、ここで、処置しようとする2型糖尿病は、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみでは適切に管理されない。この局面において、患者は本明細書において定義される患者であり得る。

【0118】

本発明のさらに別の局面は、2型糖尿病患者における低血糖のリスクを低減するための方法であり、該方法は、

(a) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (b) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (c) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 を含む組み合わせの投与使用を含み、ここで、処置しようとする2型糖尿病は、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみでは適切に管理されない。この局面において、患者は本明細書において定義される患者であり得る。

10

【0119】

本出願の主題は、以下の項目において記載される：

1. 2型糖尿病患者における、血糖管理における使用のため、HbA1c値、空腹時血漿グルコース又は / 及び食事2時間後血漿グルコースの低減における使用のため、体重増加の予防又は / 及び体重減少の誘導のための使用のため、低血糖のリスクの低減における使用のための組み合わせ医薬であって、

(i) リキシセナチド又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、
 (ii) インスリングルルギン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩、並びに
 (iii) 場合により、メトホルミン又は / 及びその薬学的に許容しうる塩
 を含む、上記組み合わせ。

20

2. 処置しようとする2型糖尿病が、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみでは適切に管理されない、項目1に記載の使用のための組み合わせ医薬。

3. 処置しようとする患者が肥満である、項目1又は2に記載の使用のための組み合わせ医薬。

4. 処置しようとする患者が少なくとも30 kg/m²のボディ・マス・インデックスを有する、項目1～3のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

5. 処置しようとする患者が、少なくとも65歳の年齢を有する、項目1～4のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

30

6. 項目1に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、基礎インスリン単剤療法又は基礎インスリンとメトホルミン、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤若しくはグリニド単独からなる群より選択される1～3の経口抗糖尿病薬のみとで処置された場合に、少なくとも9 mmol/Lの空腹時血漿グルコースを有する、項目1～5のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

7. 項目1に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみで処置された場合に、5.6～6.9 mmol/Lの範囲の空腹時血漿グルコース濃度又は少なくとも6.6 mmol/Lの空腹時血漿グルコース濃度を有する、項目1～6のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

8. 項目1に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、基礎インスリン単剤療法、又は基礎インスリンとメトホルミン、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤若しくはグリニド単独からなる群より選択される1～3つの経口抗糖尿病薬のみとで用いて処置された場合に、少なくとも8.5%のHbA1cを有する、項目1～7のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

40

9. 項目1に記載の組み合わせを用いた治療の開始前に、患者は、化合物 (b) 及び場合により化合物 (c) のみで処置された場合、少なくとも7.5%のHbA1cを有する、項目1～8のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

10. 基礎インスリンが、インスリングルルギン、インスリンデテミル及びイソフェンインスリン (NPHインスリン) から選択される、項目6～9のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

50

11. 患者は、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤及びグリニドの少なくとも1つを用いる併用処置を受けていない、項目1~10のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

12. 処置しようとする患者において、2型糖尿病は、化合物(a)、(b)及び場合により(c)を用いた治療の開始前少なくとも1年間又は少なくとも少なくとも2年間診断されていた、項目1~11のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

13. 組み合わせの投与が：

(i) 少なくとも4週間、化合物(b)及び(c)を投与する工程、並びに
(ii) 化合物(a)、(b)及び(c)の投与による処置を継続する工程
を含み、

ここで、工程(i)において投与しようとする化合物(b)の量は、所定の空腹時血漿グルコースレベル若しくは/及び所定の自己測定血漿グルコースレベルが達成されるか又は所定の空腹時血漿グルコースレベル若しくは/及び所定の自己測定血漿グルコースレベルに少なくとも近くなるように調整される、項目1~12のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

14. 工程(i)において投与しようとする化合物(b)の量は、

(I) 約4.4 mmol/l~約5.6 mmol/lの空腹時血漿グルコースレベル若しくは/及び空腹時自己測定血漿グルコースレベル、又は/並びに

(II) 約7.8 mmol/l(又は約140 mg/dl)又はそれ以下の自己測定血漿グルコースレベル(SMPG)

が達成されるか又は少なくともこれらに近くなるように調整される、項目13に記載の使用のための組み合わせ医薬。

15. (II)における自己測定血漿グルコースレベルは、4ポイント自己測定血漿グルコースレベル又は7ポイント自己測定血漿グルコースレベルである、項目14に記載の使用のための組み合わせ医薬

16. リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩が、非経口投与用に製造される、項目1~15のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

17. リキシセナチド又は/及びその薬学的に許容しうる塩が、10 µg~20 µgの範囲から選択される日用量での投与のために製造される、項目1~16のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

18. インスリンラルギン又は/及びその薬学的に許容しうる塩が、非経口投与用に製造される、項目1~17のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

19. メトホルミン又は/及びその薬学的に許容しうる塩が経口投与用に製造される、項目1~18のいずれか1項に記載の使用のための組み合わせ医薬。

20. 血糖管理を改善するため、HbA1c値若しくは/及び空腹時血漿グルコースの低減のため、又は体重増加の予防若しくは及び体重減少の誘導における使用のため、低血糖のリスクの低減のための方法であって、該方法は、項目1~18のいずれか1項に記載の組み合わせを、それを必要とする被験体に投与することを含む。

21. 処置しようとする2型糖尿病が、化合物(b)及び場合により化合物(c)のみを用いて適切に管理されない、項目20に記載の方法。

22. 被験体は、項目2~15のいずれか1項において定義される被験体である、項目20又は21に記載の方法。

【0120】

本発明は、以下の実施例及び図面によってさらに説明される。

【図面の簡単な説明】

【0121】

【図1】図1 - 来診ごとのベースラインからのHbA1cの平均変化(%)のプロット - mITT集団

【図2】図2 - 来診ごとのベースラインからの体重(kg)の平均変化のプロット - mITT集団

10

20

30

40

50

【図3】図3 - 来診ごとの平均インスリングルルギン日用量(U)のプロット - mITT集団

【図4】図4 - 来診ごとの平均インスリングルリジン日用量(U)のプロット - mITT集団

【図5】図5 - 来診ごとの平均総インスリン用量(U)のプロット - mITT集団

【図6】図6 - 図式研究設計。¹ インスリングルルギンは、夕食又は朝食時に1日1回皮下注射されるべきである(患者/治験責任医師の選択に従って)。注射時間(夕食又は朝食)は、V2時に固定され、そして研究全体を通して同じ時間のままであるべきである。² リキシセナチドの注射は、夕食又は朝食の30~60分前に行われるべきである(3つの異なる日にわたって最も高い自己測定2h-PPG中央値に関連するもの)。リキシセナチド投薬に使用される食事は、26週の処置期間にわたって同じままであるべきである。³ インスリングルリジンの注射は、夕食又は朝食の0~15分前に行われるべきである(3つの異なる日にわたって最も高い事故測定2h-PPG中央値に関連するもの)。インスリングルリジン投薬に使用される食事は、26週の処置期間にわたって同じままであるべきである。⁴ 朝食、昼食及び夕食の前のインスリングルリジンの注射。

10

【発明を実施するための形態】

【0122】

〔実施例〕

実施例1

メトホルミンを用いるか又は用いずにインスリングルルギンで十分に管理されない2型糖尿病患者において、リキシセナチドの有効性及び安全性を、1日に1回のインスリングルリジン及び1日に3回のインスリングルリジンの有効性及び安全性と比較する、無作為化、非盲検、実薬対照、3アーム並行群、26週研究

20

【0123】

1 略号

AE: 有害事象

ANCOVA: 共分散分析

BMI: ボディ・マス・インデックス

CI: 信頼区間

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

ECG: 心電図

FPG: 空腹時血漿グルコース

30

GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1

IMP: 治験医薬品

LOCF: 最終観察繰越法

LS: 最小二乗

mITT: 修正治療企図

PG: 血漿グルコース

PT: 基本語

QD: Quaque die (1日に1回)

SAE: 重篤有害事象

SMPG: 自己測定血漿グルコース

40

SOC: 器官別大分類

TEAE: 治療下で発現した有害事象

TID: Ter in die (1日に3回)

【0124】

2 概要

【0125】

【表 1】

研究タイトル: メトホルミンを用いるか又は用いずにインスリングルラギンで十分に管理されない2型糖尿病患者において、リキシセナチドの有効性及び安全性を、1日に1回のインスリングルリジン及び1日に3回のインスリングルリジンの有効性及び安全性と比較する、無作為化、非盲検、実薬対照、3アーム並行群、26週研究		
研究施設:	多施設 (18ヶ国における199施設)	10
刊行物 (参考文献):	該当なし	
図式研究設計:	図6	
開発段階:	フェーズ3	
目的: 主要評価項目	インスリングルラギン ± メトホルミンで適切に管理されない2型糖尿病患者において: <ul style="list-style-type: none"> • 26週目のHbA1c減少に関して、1日に1回(QD)のインスリングルリジンに対するリキシセナチドの非劣性 • HbA1c減少に関して、1日に3回(TID)のインスリングルリジンに対する、リキシセナチドの非劣性又は26週目の体重変化に関するリキシセナチドの優位性 実証すること。	20
方法論:	HbA1c(<8%、≥8%)及びメトホルミン使用(有、無)のV7(-1週)階層により階層化された、非盲検、1:1:1無作為化、実薬対照3アーム(インスリングルラギン ± メトホルミン + リキシセナチド又はインスリングルリジン QD 又はインスリングルリジン TID) 並行群研究	
患者数:	計画: 855 無作為化: 894 処置: 893	30
評価:	有効性: 890 安全性: 893	
	<ul style="list-style-type: none"> • 組み入れのための診断及び基準: 組み入れ基準: 少なくとも1年間診断された2型糖尿病を有し、基礎インスリンでスクリーニング来診前に少なくとも6ヶ月間、及びスクリーニング前に少なくとも3ヶ月間安定基礎インスリンレジメンで処置された成人患者。患者は、基礎インスリン単独で、又はメトホルミン(≥1.5g/日又は最大耐用量)、スルホニル尿素(SU)、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤、グリニドであり得る1~3つの経口抗糖尿病薬(OAD)と組み合わせて処置されることができた。スクリーニング時の鍵となる除外基準: 基礎インスリン単独又はメトホルミンのみとの組み合わせで処置された患者についてHbA1c <7.5%又は>10.0%; 基礎インスリンとSU及び/又はDPP-4阻害剤及び/又はグリニドを含むOADの組み合わせとで処置された患者についてHbA1c <7.0%及び>10.0%。無作為化のための鍵となる除外基準: HbA1c <7.0%又は>9.0%; 平均空腹時SMPG >140mg/dL (7.8mmol/L)。 	40

【表 2】

研究処置**治験医薬品 (IMP): リキシセナチド及びインスリングルリジン**

処方: リキシセナチドは、活性成分 300 μg 、グリセロール、酢酸ナトリウム三水和物、メチオニン、メタクレゾール、HCL/NaOH、注射用水を含有する 3-mL ガラスカートリッジ(すなわち、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 中の皮下 (s. c.) 注射用の滅菌水性液剤として供給された。

インスリングルリジンは Apidra[®] SoloSTAR[®] として供給された。

投与経路: リキシセナチドは、Delta 14 自己注射器デバイスを使用して皮下注射された。

インスリングルリジンは、使い捨て SoloSTAR[®] 自己注射器デバイスを使用して皮下注射された。

投薬レジメン:**リキシセナチド**

リキシセナチドを、10 μg の QD 注射 2 週間から開始し、次いで 20 μg QD の維持量で処置期間の終わりまで継続した。目標維持量 20 μg が許容されなかった場合、リキシセナチド用量は 10 μg に減らされることができた。リキシセナチドを朝食前又は夕食前に投与し、そして 26 週の処置期間を通して同じレジメンのままにした。

インスリングルリジン 1 日 1 回 (基礎プラスレジメン)

開始用量は 3~5 U であった。次いでインスリングルリジンの用量を、低血糖を避けながら、就寝時(夕食時に注射された場合)又は昼食前(朝食時に注射された場合) SMPG 値 >100 mg/dL (5.6 mmol/L) かつ ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) を得るように用量設定した。インスリングルリジン QD を朝食前又は夕食前に投与し、そして 26 週の処置期間にわたって同じレジメンのままにした。

インスリングルリジン 1 日 3 回 (基礎ポーラスレジメン)

各食事についての開始用量は 3~5 U であった。次いで、インスリングルリジンの用量を、低血糖を避けながら、次の食事前(昼食前又は夕食前)又は就寝時(夕食前に行われた注射について)の SMPG 値 >100 mg/dL (5.6 mmol/L) かつ ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) を得るために用量設定した。

中止規則:

12 週目又はそれ以後に HbA1c が 8.5% より高く、かつ適切な修正措置(インスリングルリジン及び/又はインスリングルリジンの適切な用量設定を含む)が失敗し、そして 4 週後に繰り返された HbA1c が 8.5% より高いままである場合、来診 19 で計画される評価(オントリートメント来診の最終評価)及び処置後経過観察来診が行われ、そして患者は IMP 及び研究を中止した。

非治験医薬品(バックグラウンド治療):**インスリングルラギン (Lantus[®])**

- インスリングルラギンは、Lantus[®] SoloSTAR[®] として供給され、そして V2 時に開始され(既にインスリングルラギンを受けていなかった患者について)、使い捨て SoloSTAR[®] 自己注射器デバイスを使用して皮下注射された。

【表 3】

<p>● メトホルミン</p> <p>患者がメトホルミンを継続中の場合、それはスクリーニングの前少なくとも3ヶ月間、少なくとも1.5g/日の安定用量又は最大耐用量であった。これは研究の間安定用量で継続された。</p> <p>スルホニル尿素、DPP-4 阻害剤及びグリニドは導入 (run-in) の開始時(来診2)に中止された。</p> <p>インスリングルルギンを、患者/治験責任医師の選択に従って朝食又は夕食時に1日1回皮下注射した。注射時間は研究の間中同じままにされた。</p> <p>インスリングルルギン用量を、安定用量が維持されるべき無作為化後4週の間を除いて、再発又は重篤な低血糖なしに血糖目標 [80~100 mg/dL (4.4~5.6 mmol/L) の範囲の空腹時 SMPG] を達成するように用量設定した。用量は再発又は重篤な低血糖についてはいつでも減少させることができた。</p> <p>V7(-1週)のHbA1cが$\geq 7\%$であるが$\leq 8.0\%$である場合、インスリングルルギン用量はIMP (リキシセナチド又はインスリングルリジン)を開始するとき低血糖を避けるために減少された。</p>	10
<p>処置期間: 26週</p> <p>観察期間: 最大期間は約40週であった。</p>	20
<p>評価基準:</p> <p>主要有効性評価項目:</p> <p>主要有効性分析は、2つの複合主要評価項目 (co-primary endpoints) に基づくものであった:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ベースラインから26週までのHbA1cの変化(各インスリングルリジンレジメンに対するリキシセナチド)。 ● ベースラインから26週までの体重の変化(インスリングルリジン T1D に対するリキシセナチド)。 <p>副次的有効性評価項目は:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ベースラインから26週までの体重の変化(インスリングルリジン QD に対するリキシセナチド)。 ● ベースラインから26週までの空腹時血漿グルコース (FPG) の変化 ● ベースラインから26週までのインスリングルルギン用量の変化 ● 26週目のインスリングルリジン用量及び総インスリン用量を含んでいた。 <p>安全性評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象、重篤有害事象、バイタルサイン。 ● 記録された (PG <60 mg/dl) 症候性低血糖、重篤低血糖(少なくとも1つのエピソードを有する被験体のパーセンテージ、患者年あたりの事象数)。 	30
40	

【表 4】

統計方法:**一次解析:**

一次解析は複合主要評価項目に基づくものであった:

- 1 ベースラインから 26 週までの HbA1c 変化に関するインスリングルリジン QD に対するリキシセナチドの非劣性、
- 2a ベースラインから 26 週までの HbA1c 変化に関するインスリングルリジン TID に対するリキシセナチドの非劣性、
- 2b ベースラインから 26 週までの体重変化に関するインスリングルリジン TID に対するリキシセナチドの優位性。

1 及び 2 が両方とも (少なくとも 2a 又は 2b うちの 1 つ) 満たされた場合に研究はポジティブと指定された。

全体的に、統計評価を複合主要評価項目について $\alpha=0.025$ (片側) で行った。1 及び 2 を両方とも (2a 又は 2b のいずれか) $\alpha=0.025$ (片側) で評価し、そして 1 及び 2a の両方を 0.4% の HbA1c についての非劣性マージンで評価した。

複合主要評価項目 1 について、非劣性を、両側 95% CI の上界を使用して評価した。95% CI の上界が 0.4% 未満であった場合、インスリングルリジン QD に対するリキシセナチドの非劣性が達成された。

複合主要評価項目 2 (2a 及び 2b) について、Hochberg 手順を、第一種過誤を制御するためにこれら 2 つの比較について $\alpha=0.025$ (片側) で使用した: HbA1c に関するインスリングルリジン TID に対するリキシセナチドの非劣性及び体重に関するインスリングルリジン TID に対するリキシセナチドの優位性が両方とも $\alpha=0.025$ (片側) で満たされる場合、評価項目 2 は $\alpha=0.025$ (片側) で満たされた。それらの 1 つのみが満たされる場合、満たされた 1 つが $\alpha=0.0125$ (片側) で試験されるべきである。HbA1c に関する非劣性を、両側 95% CI (又は 97.5% CI) の上界を使用して評価した。95% CI (又は 97.5% CI) の HbA1c に関する上界が 0.4% 未満である場合、インスリングルリジン TID に対するリキシセナチドの HbA1c に関する非劣性は片側 $\alpha=0.025$ (or $\alpha=0.0125$) で満たされた。体重に関する優位性は、p 値を片側 $\alpha=0.025$ (又は $\alpha=0.0125$) と比較することにより評価された。

主要評価項目を、共分散 (ANCOVA) モデルの解析を使用して、固定効果として処置 (リキシセナチド、インスリングルリジン QD 及びインスリングルリジン TID)、HbA1c の V7 (-1 週) 階層 (<8%、 \geq 8%)、メトホルミン使用の有無 (有、無) 及び国を用いて、そして共変量として対応するベースライン値を使用して解析した。リキシセナチドとインスリングルリジン QD との間の差異及び関連する両側 95% 信頼区間を見積もった。同様に、リキシセナチドとインスリングルリジン TID との間の差異及び関連する両側 95% 信頼区間 (又は 2a 若しくは 2b のいずれかが満たされなかった場合は 97.5% 信頼区間) を HbA1c 及び体重について見積もった。

副次的評価項目の解析:

全ての連続した副次的有効性評価項目 (インスリングルリジン及びインスリン総日用量を除く) を、主要評価項目について記載されたものと同じ ANCOVA モデルを使用して解析した。処置群間の差異及び信頼区間を見積もった。インスリングルリジン及びインスリン総日用量を処置群ごとにまとめた。

全ての分類した有効性パラメーターを、HbA1c の V7 (-1 週) 階層 (<8%、 \geq 8%)、及びメトホルミン使用の有無 (有、無) により階層化された Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法を使用して解析した。主要評価項目の欠測有効性評価項目を含めて欠測有効性評価項目値が LOCF 法を使用して帰属された。

安全性解析:

26 週非盲検処置期間についての安全性解析は、安全性集団に基づいて説明する。

【表 5】

要旨:

集団特徴: 合計 894 人の患者を、3つの処置群のうちの1つに無作為に選んだ(それぞれ 298 人の患者): リキシセナチド、インスリングルリジン QD 及びインスリングルリジン TID。インスリングルリジン TID 群に無作為に選ばれた一人の患者は IMP に曝露されず、そして 890 人の患者が mITT 集団に含まれた。インスリングルリジン TID アームに無作為に選ばれた 4 人の患者は、インスリングルリジンを 1日 1回期間の 50%より多くで注射したので安全性集団のインスリングルリジン QD アームに含まれた。インスリングルリジン QD アームに無作為に選ばれた 1 人の患者は、インスリングルリジンを 1日に 3回期間の 50%より多くで注射したので安全性集団のインスリングルリジン TID に含まれた(表 1)。人口統計学データ及びベースライン特徴は、処置群にわたって概して同様であった。年齢中央値は 60 歳であった。研究集団は主に白人(92.6%)であり、そして集団の 54.7%は女性患者であった(表 2)。

有効性結果:**一次解析**

ベースラインから 26 週までの HbA1c の変化: インスリングルリジン QD に対するリキシセナチド HbA1c の平均変化はリキシセナチド群について -0.63% であり、そしてインスリングルリジン QD 群について -0.58% であった(差異 = -0.05%、95% CI: -0.170%~0.064%)。インスリングルリジン QD と比較したリキシセナチドの非劣性は、処置差異の両側 95% CI の上界が所定の非劣性マージン 0.4% 未満であったので、実証された(表 6)。

ベースラインから 26 週までの HbA1c の変化: インスリングルリジン TID に対するリキシセナチド HbA1c の平均変化は、リキシセナチド群について -0.63%、そしてインスリングルリジン TID 群について -0.84% であった(差異 = 0.21%、95% CI: 0.095%~0.328%)。インスリングルリジン TID と比較したリキシセナチドの非劣性は、処置差異の両側 95% CI の上界が所定の非劣性マージン 0.4% 未満であったので、実証された(表 6)。

ベースラインから 26 週までの体重変化: インスリングルリジン TID に対するリキシセナチド 体重の平均変化は、リキシセナチド群について -0.63 kg、そしてインスリングルリジン TID 群について 1.37 kg であった(差異 = -1.99 kg、p 値 < 0.0001)。体重におけるインスリングルリジン TID と比較したリキシセナチドの優位性は、 $\alpha = 0.025$ 片側で実証された(表 7)。

副次的有効性評価項目:

体重のベースラインから 26 週までの平均変化は、リキシセナチド群について -0.63 kg、そしてインスリングルリジン QD 群について 1.03 kg であった(差異 = -1.66 kg、95% CI: -2.257~-1.062 kg)(表 7)。

【表 6】

FPGの平均変化は、リキシセナチド群において -0.23 mmol/L、グルリジン QD群において -0.21 mmol/L、そしてグルリジン TID群において -0.06 mmol/Lであった(差異: グルリジン QDに対してリキシセナチド = -0.01 mmol/L、95% CI: $[-0.319 \sim 0.298]$; グルリジン TIDに対してリキシセナチド = -0.17 mmol/L、95% CI: $[-0.475 \sim 0.143]$) (表 8)。

インスリングルリジン用量の変化は、リキシセナチド群において 0.70 U、グルリジン QD群において -0.06 U、そしてグルリジン TID群において -3.13 Uであった(表 9)。

26週目のインスリングルリジン平均日用量は、インスリングルリジン QD群において 9.97 U、そしてインスリングルリジン TID群において 20.24 Uであった(図 4)。26週目のインスリン総日用量は、インスリングルリジン QD群において 73.61 U、そしてインスリングルリジン TID群において 81.05 Uであった(図 5)。

安全性結果:

いずれかの TEAE を有する患者のパーセンテージは: リキシセナチド 74.2%、インスリングルリジン QD 73.8%及びインスリングルリジン TID 80.3%であった。2つの最も頻度の高い TEAE は「低血糖」であり、これはリキシセナチド群における 107 人の患者(35.9%)、インスリングルリジン QD群における 140 人の患者(46.5%)、そしてインスリングルリジン TID群における 154 人の患者(52.4%)で報告され、そして「血中グルコース減少」(低血糖の典型的な症状を伴わない事象)は、リキシセナチド群における 60 人の患者(20.1%)、インスリングルリジン QD群における 67 人の患者(22.3%)、そしてインスリングルリジン TID群における 82 人の患者(27.9%)で報告された。悪心はリキシセナチド群における 75 人の患者(25.2%)、インスリングルリジン QD群における 5 人の患者(1.7%)、そしてインスリングルリジン TID群における 3 人の患者(1.0%)で報告された(表 11)。

重篤 TEAE は、全ての群において同様な数の患者により報告された(リキシセナチド: 11/298 [3.7%]、グルリジン QD: 11/301 [3.7%]及びグルリジン TID: 14/294 [4.8%]) (表 12)。3 人の患者は TEAE に起因して研究の間に死亡し、一人はリキシセナチド群から、そして 2 人はインスリングルリジン TID群からであった:

- リキシセナチド群: 転移性膵臓癌。67歳男性患者は、IMPの最初の投与の35日後に転移性膵臓癌と診断された。この患者は恒久的にリキシセナチドを中止した。さらなる評価は、肝臓における複数の転移、腹腔内リンパ節腫脹、腹膜転移、及び腹水とともに、左腎の静脈及び左副腎へ浸潤した膵腺の体部分 (corpus part) の T4N+M1 に分類される腫瘍を示した。患者は対処療法を受け、そして研究 52 日目に死亡した。この事象は、IMPに関連しない推定悪性膵臓新生物と PSAC により判定された。
- グルリジン TID: 皮膚潰瘍性出血。75歳男性患者は、インスリングルリジンの最初の摂取の155日後に皮膚潰瘍からの重篤な出血に起因する失血により死亡した。
- グルリジン TID: 慢性心不全。59歳男性は、研究 145 日目に遺体で発見された。剖検が行われ、そして死因は慢性心不全の増悪と報告された。

【表 7】

死亡はどれも IMP に関連するとみなされなかった。

1 人のさらなる患者は、慢性閉塞性肺疾患の悪化に起因して導入期間の間に死亡した(処置前 AE)。

インスリングルリジン群と比較して、リキシセナチド群においてより多くの患者が、それぞれ 4 人の患者(1.3%)において悪心及び嘔吐を含む胃腸障害に主に起因した(リキシセナチド群における 3.7% 対 グルリジン QD 又は TID 群における 0)恒久的処置中止に至る少なくとも 1 つの TEAE を経験した(リキシセナチド: 15/298 [5.0%]、グルリジン QD: 2/301 [0.7%]及びグルリジン TID: 3/294 [1.0%]) (表 13)。

症候性低血糖の治験実施計画書で定義される TEAE(血漿グルコース <60 mg/dL [3.3 mmol/L] を伴うか又は血漿グルコースが利用可能でない場合は対策後の迅速な回復に関連するかのいずれか)を、リキシセナチド群と比較してインスリングルリジン群においてより多くの患者が経験した(リキシセナチド: 98/298 [32.9%]; グルリジン QD: 117/301 [38.9%]; グルリジン TID: 132/294 [44.9%])。同様に、100 患者年あたりの症候性低血糖のより多くの TEAE が、リキシセナチド群(229.6)よりもインスリングルリジン QD 群及びインスリングルリジン TID 群(それぞれ 266.4 及び 410.4)において発生した(表 14)。2 人の患者(両方ともインスリングルリジン QD 群からは、治験実施計画書により重篤症候性低血糖と定義される TEAE を経験した。インスリングルリジン QD 群における 13 人の患者及びインスリングルリジン TID 群における 20 人の患者は、症候性又は無症候性の IMP の偶発的な過剰投与を報告したのに対してリキシセナチド群では報告はなかった。

3 人のリキシセナチド処置患者(1.0%)及びグルリジン TID 群における 1 人(0.3%)の患者は、ARAC によりアレルギー反応と判定された TEAE を有していたが、IMP に関連する可能性があるとは判定された者はいなかった(表 15)。

リキシセナチド群における 1 人の患者(0.3%)は、PSAC により軽度の急性膵炎と判定された 1 つの TEAE を有していた(表 16)：

- 57 歳女性患者は、最初のリキシセナチド投与の 89 日後に中程度の膵炎と疑われる TEAE を有していた。事象発生の 4 日前に、日常検査結果はリパーゼ $3.37 \times \text{ULN}$ を示した。治験責任医師は、その事象が軽度の上腹部痛、悪心及び下痢からなると報告した。90 日目に行われた腹部 US は脂肪性肝炎を示し、これは、新しい TEAE と報告された；膵炎と一致する徴候は観察されなかった。90 日目に再試験されたリパーゼは正常範囲内であった。IMP は 91 日目から一時的に中止され、そして 102 日目に再開された。被験体は 92 日目に続発症なく事象から回復したとみなされ、治験実施計画書に従ってリキシセナチドでの研究処置を完了した。さらなる予定された中央検査室検査は、正常範囲内の膵臓酵素を示した。治験責任医師は、この事象をリキシセナチドに関連するとみなした。

リキシセナチド群における 2 人の患者及びインスリングルリジン TID 群における 1 人の患者は、特定の AE 報告書で報告された増加したカルシトニン($\geq 20 \text{ pg/mL}$)の TEAE を有していた(表 17)。

【表 8】

<p>予備的結論:</p> <p>インスリングルルギン ± メトホルミンで適切に管理されないT2DMを有する894人の患者におけるこの研究はその主要目的を満たし、HbA1c レベルの低減におけるインスリングルリジン QD さらにはインスリングルリジン TID に対するリキシセナチドの非劣性を実証し、そして体重変化におけるインスリングルリジン TID に対するリキシセナチドの優位性を実証した。</p> <p>試験薬は、3つ全ての処置群において患者により十分に耐受性を示し、インスリングルリジン群におけるより多くの患者が、低血糖の治験実施計画書で定義された事象を報告した。リキシセナチド群におけるより多くの患者が、大部分は胃腸 TEAE に起因して研究を早期に中止した。リキシセナチド群において、1つの事象はPSACによりIMPと無関係の推定悪性腫瘍と判定され、そして1つの事象はPSACにより軽度の急性膵炎と判定された。</p>	10

【 0 1 3 3 】

3 結果

3.1 研究患者

3.1.1 患者説明責任

【表 9】

表 1 - 解析集団

	リキシセナチド	インスリン グルリジン QD	インスリン グルリジン TID	全て
無作為化集団	298 (100%)	298 (100%)	298 (100%)	894 (100%)
有効性集団				
修正治療企図 (mITT)	297 (99.7%)	298 (100%)	295 (99.0%)	890 (99.6%)
安全性集団	298	301	294	893

注：安全性集団の患者は、実際に受けた治療（治療されたもの）に従って集計される。
他の集団については、患者は無作為化された治療に従って集計される。

【 0 1 3 4 】

3.1.2 研究配置

10

20

30

【表 10】

表 2 - 患者配置 - 無作為化集団

	リキシセナチド (N=298)	インスリン グルリジン QD (N=298)	インスリン グルリジン TID (N=298)
無作為化されたが未処置	0	0	1 (0.3%)
無作為化及び処置	298 (100%)	298 (100%)	297 (99.7%)
研究処置期間を完了した	268 (89.9%)	281 (94.3%)	285 (95.6%)
研究処置期間を完了しなかった	30 (10.1%)	17 (5.7%)	12 (4.0%)
処置中止の被験体の決定	18 (6.0%)	11 (3.7%)	8 (2.7%)
処置中止の理由			
有害事象	14 (4.7%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)
有効性の欠如 ^a	6 (2.0%)	4 (1.3%)	0
治験実施計画書の不十分な遵守	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)
経過観察の喪失	0	0	0
その他の理由	9 (3.0%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)

^a : 救援治療が研究のために計画され、代わりに12週目又はそれ以後にHbA1c値が8.5%より高い場合、及び適切な修正行動が失敗し、かつ4週後の繰り返しHbA1cが8.5%より高いままである場合、中止が推奨された。

注：パーセンテージは分母として無作為化された患者数を使用して計算された。

【 0 1 3 5 】

3.1.3 人口統計及びベースライン特徴

【 0 1 3 6 】

【表 1 1】

表 3 - スクリーニング又はベースラインでの人口統計及び患者の特徴 - 無作為化集団

	リキシセナ チド (N=298)	インスリン リジン QD (N=298)	インスリン リジン TID (N=298)	全て (N=894)
年齢 (歳)				
数	298	298	298	894
平均 (SD)	59.8 (8.6)	60.2 (8.6)	59.4 (9.5)	59.8 (8.9)
中央値	60.0	60.0	60.0	60.0
最小 : 最大	35 : 79	35 : 78	32 : 87	32 : 87
年齢群 (歳) [n (%)]				
数	298	298	298	894
< 50	39 (13.1%)	33 (11.1%)	48 (16.1%)	120 (13.4%)
≥ 50~<65	170 (57.0%)	172 (57.7%)	154 (51.7%)	496 (55.5%)
≥ 65~<75	76 (25.5%)	76 (25.5%)	85 (28.5%)	237 (26.5%)
≥ 75	13 (4.4%)	17 (5.7%)	11 (3.7%)	41 (4.6%)
性別 [n (%)]				
数	298	298	298	894
男性	138 (46.3%)	135 (45.3%)	132 (44.3%)	405 (45.3%)
女性	160 (53.7%)	163 (54.7%)	166 (55.7%)	489 (54.7%)
人種 [n (%)]				
数	298	298	298	894
白色人種/白人	276 (92.6%)	280 (94.0%)	272 (91.3%)	828 (92.6%)
黒人	13 (4.4%)	11 (3.7%)	12 (4.0%)	36 (4.0%)
アジア/東洋	9 (3.0%)	7 (2.3%)	13 (4.4%)	29 (3.2%)
その他	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
V1 (-14 週) HbA1c (%)				
数	297	298	298	893
平均 (SD)	8.51 (0.72)	8.49 (0.72)	8.51 (0.78)	8.50 (0.74)
中央値	8.50	8.40	8.50	8.50
最小 : 最大	7.1 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0
V7 (-1 週) HbA1c (%)				
数	298	297	298	893
平均 (SD)	7.87 (0.53)	7.82 (0.52)	7.89 (0.54)	7.86 (0.53)
中央値	7.80	7.80	7.90	7.80
最大 : 最大	7.0 : 9.0	7.0 : 8.9	7.0 : 9.0	7.0 : 9.0

【 0 1 3 7 】

【表 1 2】

	リキシセナ チド (N=298)	インスリン リジン QD (N=298)	インスリン リジン TID (N=298)	全て (N=894)	
HbA1c カテゴリーの無作為化					
階層 (%) [n (%)]					
数	298	298	298	894	
<8%	172 (57.7%)	171 (57.4%)	172 (57.7%)	515(57.6%)	10
≥ 8%	126 (42.3%)	127 (42.6%)	126 (42.3%)	379(42.4%)	
メトホルミン使用の無作為化					
階層 (%) [n (%)]					
数	298	298	298	894	
有り	257 (86.2%)	258 (86.6%)	257 (86.2%)	772(86.4%)	
無し	41 (13.8%)	40 (13.4%)	41 (13.8%)	122(13.6%)	
V2 (-12 週) FPG (mmol/L)					
数	296	293	297	886	20
平均 (SD)	9.16(2.94)	9.28(2.88)	9.51(2.96)	9.32(2.93)	
中央値	9.05	9.10	9.30	9.10	
最小 : 最大	3.6 : 20.5	2.9 : 20.2	3.4 : 22.6	2.9 : 22.6	
V7 (-1 週) FPG (mmol/L)					
数	289	291	289	869	
平均 (SD)	6.91(2.07)	6.75(1.80)	6.65(1.86)	6.77(1.91)	
中央値	6.60	6.50	6.40	6.50	
最小 : 最大	2.8 : 13.6	2.9 : 13.6	3.0 : 14.1	2.8 : 14.1	30
V2 (-12 週) 体重 (kg)					
数	298	298	298	894	
	89.75			89.11	
平均 (SD)	(17.37)	87.93 (15.84)	89.66 (17.28)	(16.85)	
中央値	88.20	87.55	87.75	88.00	
最小 : 最大	54.1 : 155.8	51.0 : 132.8	46.4 : 152.0	46.4 : 155.8	
IMP 注射についての食事 ^a					
数	298	298			40
朝食	90 (30.2%)	88 (29.5%)			
夕食	207 (69.5%)	208 (69.8%)			
不明	1 (0.3%)	2 (0.7%)			

BMI = ボディ・マス・インデックス。

^a: 4 ポイント SMPG により決定される IMP 注射についての食事は、リキシセナチド及びインスリン
グルリジン QD 群についてのみ示される。

【表 1 3】

表 4 - スクリーニング又はベースライン時の疾患特徴 - 無作為化集団

	リキシセナ チド (N=298)	インスリン グルリジン QD (N=298)	インスリングル リジン T1D (N=298)	全て (N=894)	
糖尿病の期間(年)					
数	298	298	298	894	
平均 (SD)	11.89 (6.43)	12.33 (6.75)	12.41 (6.80)	12.21 (6.66)	10
中央値	11.03	11.44	11.45	11.34	
最小 : 最大	1.3 : 37.9	1.1 : 50.2	1.0 : 37.1	1.0 : 50.2	
基礎インスリン処置での 処置期間(年)					
数	298	298	298	894	
平均 (SD)	3.07 (2.64)	3.26 (3.46)	3.19 (3.13)	3.17 (3.09)	20
中央値	2.32	2.28	2.01	2.15	
最小 : 最大	0.1 : 16.9	0.2 : 35.8	0.3 : 20.1	0.1 : 35.8	
スクリーニング時の種類 ごとの基礎インスリンの 日用量(U)					
グラルギン					
数	199	203	191	593	
	41.70				
平均(SD)	(23.23)	41.36 (23.35)	40.23 (22.73)	41.11 (23.08)	30
中央値	35.00	34.00	33.00	34.00	
最小 : 最大	12.0 : 140.0	16.0 : 160.0	12.0 : 160.0	12.0 : 160.0	
デテミル					
数	25	32	30	87	
	41.00				
平均(SD)	(29.69)	39.59 (25.27)	39.43 (21.59)	39.94 (25.18)	
中央値	32.00	30.00	35.00	32.00	
最小 : 最大	20.0 : 160.0	18.0 : 120.0	20.0 : 125.0	18.0 : 160.0	
NPH					
数	74	63	77	214	40
	40.61				
平均(SD)	(20.43)	38.97 (18.20)	40.92 (20.26)	40.24 (19.66)	
中央値	33.00	36.00	36.00	34.50	
最小 : 最大	20.0 : 116.0	16.0 : 100.0	16.0 : 116.0	16.0 : 116.0	

【 0 1 3 9】

【表 1 4】

	リキシセナ チド (N=298)	インスリン グルリジン QD (N=298)	インスリングル リジン TID (N=298)	全て (N=894)	
V2 (-12週)でのインスリン グルリジンの日用量 (U)					
数	298	298	298	894	10
	40.92				
平均(SD)	(21.78)	39.83 (22.04)	39.46 (21.00)	40.07 (21.60)	
中央値	34.00	34.00	34.50	34.00	
最小 : 最大	16.0 : 134.0	16.0 : 160.0	12.0 : 160.0	12.0 : 160.0	
V8 (0週)でのインスリン グルリジンの日用量 (U)					
数	292	295	296	883	20
平均(SD)	67.88(31.90)	64.72(32.12)	65.14(26.90)	65.91(30.39)	
中央値	62.00	58.00	60.83	60.00	
最小 : 最大	13.0 : 192.0	14.0 : 205.3	18.0 : 204.0	13.0 : 205.3	
スクリーニング時のメト ホルミン使用 [n (%)]					
数	298	298	298	894	30
	262			781	
有り	(87.9%)	260 (87.2%)	259 (86.9%)	(87.4%)	
	36			113	
無し	(12.1%)	38 (12.8%)	39 (13.1%)	(12.6%)	
ベースラインでのメト ホルミン(mg)					
数	262	260	258	780	40
	2069.37	2089.13	2114.15	2090.77	
平均(SD)	(486.66)	(477.03)	(446.74)	(470.31)	
中央値	2000.00	2000.00	2000.00	2000.00	
	500.0 :			500.0 :	
最小 : 最大	3000.0	750.0 : 3400.0	850.0 : 3000.0	3400.0	

GLP-1 = グルカゴン様ペプチド-1。

【 0 1 4 0】

3.1.4 投薬量及び処置コンプライアンス

【 0 1 4 1】

【表 15】

表 5 - 処置コンプライアンス - 安全性集団

	リキセナチド (N=298)	インスリングルルジン QD (N=301)	インスリングルルジン T1D (N=294)
遵守率 (%)			
数	297	301	294
平均 (SD)	99.34 (2.69)	98.72 (6.00)	97.12 (15.97)
中央値	100.00	100.00	100.00
最小 : 最大	68.2 : 102.7	44.4 : 113.3	0.0 : 298.4
全体遵守 [n (%)]			
数	297	301	294
<60% を有する患者	0	3 (1.0%)	4 (1.4%)
≥60% ~ <80% を有する患者	2 (0.7%)	1 (0.3%)	12 (4.1%)
≥80% ~ ≤100% を有する患者	294 (99.0%)	296 (98.3%)	273 (92.9%)
>100% を有する患者	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
不明	1	0	0

IMP: 治験医薬品
注: 遵守率 (%) = (投与間隔についての実際の IMP 注射の総数 / 投与間隔についての期待された IMP 注射の総数) × 100。

【 0 1 4 2 】

3.2 有効性

3.2.1 主要有効性評価項目

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

【表 1 6】

表 6 - ベースラインから 26 週までの HbA1c の平均変化 (%)

HbA1c (%)	リキシセナチド (N=297)	インスリン グルリジン QD (N=298)	インスリン グルリジン TID (N=295)
ベースライン			
数	292	292	295
平均 (SD)	7.76 (0.56)	7.72 (0.58)	7.79 (0.60)
中央値	7.70	7.70	7.70
最小 : 最大	6.4 : 9.8	6.5 : 9.5	6.5 : 12.1
26 週 (LOCF)			
数	292	292	295
平均 (SD)	7.17 (0.77)	7.21 (0.79)	6.96 (0.73)
中央値	7.10	7.10	7.00
最小 : 最大	5.1 : 9.8	5.2 : 10.5	5.1 : 9.1
ベースラインから 26 週まで の変化 (LOCF)			
数	292	292	295
平均 (SD)	-0.59 (0.79)	-0.51 (0.80)	-0.82 (0.78)
中央値	-0.60	-0.50	-0.90
最小 : 最大	-3.4 : 2.0	-2.6 : 2.5	-5.6 : 1.7
LS 平均 (SE) ^a	-0.63 (0.054)	-0.58 (0.054)	-0.84 (0.053)
リキシセナチドに対する LS			
平均差異 (SE) ^{ab}	-	-0.05 (0.059)	0.21 (0.059)
95% CI	-	(-0.170~0.064)	(0.095~0.328)

LOCF = 最終観察繰越法。

^a 固定効果としての処置群 (リキシセナチド、インスリングルリジン QD、及びインスリングルリジン TID)、HbA1c の来診 7 (-1 週) 階層 [<8.0 、 $\geq 8.0\%$]、メトホルミン使用の無作為化階層、及び国、並びに共変量としてのベースライン HbA1c 値を用いた共分散分析 (ANCOVA) モデル。

^b リキシセナチド対インスリングルリジン QD、又はリキシセナチド対インスリングルリジン TID の間の LS 平均差異。

解析は、治験医薬品の最後の注射の 14 日後までに得られた測定を含んでいた。

ベースライン及び 26 週 (LOCF) の両方の測定を有する患者が含まれた。

【表 17】

表 7 - ベースラインから26週までの体重 (kg) の平均変化 - mITT集団

体重 (kg)	リキシセナチド (N=297)	インスリングルリジン QD (N=298)	インスリングルリジン TID (N=295)
ベースライン			
数	295	295	295
平均 (SD)	90.10 (17.39)	88.37 (15.88)	90.00 (17.21)
中央値	88.00	88.00	88.70
最小 : 最大	54.2 : 158.4	53.6 : 132.8	49.0 : 154.2
26 週 (LOCF)			
数	295	295	295
平均 (SD)	89.37 (18.14)	89.31 (16.27)	91.29 (17.27)
中央値	87.30	88.40	90.50
最小 : 最大	54.2 : 191.1	55.0 : 134.8	50.3 : 155.0
ベースラインから26週までの変化 (LOCF)			
数	295	295	295
平均 (SD)	-0.72 (5.16)	0.94 (2.50)	1.29 (2.80)
中央値	-0.50	0.90	1.20
最小 : 最大	-16.4 : 72.5	-8.2 : 10.9	-9.5 : 12.4
LS 平均 (SE) ^a	-0.63 (0.276)	1.03 (0.276)	1.37 (0.271)
リキシセナチドに対する			
LS 平均差異 (SE) ^{ab}	-	-1.66 (0.305)	-1.99 (0.305)
95% CI	-	(-2.257 ~ -1.062)	(-2.593 ~ -1.396)
p値		<.0001	<.0001

LOCF = 最終観察繰越法。

^a 処置群 (リキシセナチド、インスリングルリジン QD、及びインスリングルリジン TID)、HbA1c の来診7(-1週)階層 [<8.0 、 $\geq 8.0\%$]、メトホルミン使用の無作為化階層、及び固定効果としての国、及び共変量としてのベースライン体重を用いた共分散分析 (ANCOVA) モデル。

^b リキシセナチド対インスリングルリジン QD、又はリキシセナチド対インスリングルリジン TIDの間のLS平均差異。

解析は、治験医薬品の最後の注射の3日後までに得られた測定を含んでいた。

ベースライン及び26週 (LOCF) の両方の測定を有する患者が含まれた。

【 0 1 4 5 】

図1は、mITT集団における来診ごとのベースラインからのHbA1cの平均変化 (%) を示す。
図2は、mITT集団における来診ごとのベースラインからの体重 (kg) の平均変化を示す。

【 0 1 4 6 】

3.2.2 他の鍵となる有効性評価項目

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

【表 18】

表 8 — ベースラインから26週までの空腹時血漿グルコース (mmol/L) の平均変化
- mITT 集団

空腹時血漿グルコース (mmol/L)	リキシセナチド (N=297)	インスリングルリジン QD (N=298)	インスリングルリジン TID (N=295)
ベースライン			
数	295	295	294
平均 (SD)	6.58 (1.83)	6.85 (1.99)	6.65 (1.89)
中央値	6.40	6.50	6.40
最小：最大	2.9：16.1	2.9：13.8	2.9：13.4
26 週 (LOCF)			
数	295	295	294
平均 (SD)	6.59 (1.96)	6.66 (1.94)	6.71 (2.02)
中央値	6.20	6.40	6.50
最小：最大	2.9：15.3	2.9：16.1	2.7：16.2
ベースラインから26週までの変化 (LOCF)			
数	295	295	294
平均 (SD)	0.01 (2.15)	-0.19 (2.52)	0.05 (2.47)
中央値	-0.15	-0.10	-0.20
最小：最大	-7.0：7.9	-8.4：7.5	-7.5：10.7
LS 平均 (SE) ^a	-0.23 (0.143)	-0.21 (0.142)	-0.06 (0.140)
リキシセナチドに対する			
LS 平均差異 (SE) ^{ab}	-	-0.01 (0.157)	-0.17 (0.158)
95% CI	-	(-0.319 ~ 0.298)	(-0.475 ~ 0.143)

LOCF = 最終観察繰越法。

^a固定効果としての処置群(リキシセナチド、インスリングルリジン QD、及びインスリングルリジン TID)、HbA1cの来診7(-1週)階層[<8.0、≥8.0%]、メトホルミン使用の無作為化階層、及び国、並びに共変量としてのベースライン空腹時血漿グルコースを用いた共分散分析(ANCOVA)モデル。

^bリキシセナチド対インスリングルリジン QD、又はリキシセナチド対インスリングルリジン TIDの間のLS平均差異。

解析は、治験医薬品の最後の注射の1日後までに得られた測定を含んでいた。

ベースライン及び26週(LOCF)の両方の測定を有する患者が含まれた。

【 0 1 4 8 】

10

20

30

【表 19】

表9 — ベースラインから26週までのインスリングルルギン用量 (U) の平均変化
— mITT 集団

インスリングルルギン用量 (単位)	リキシセナチド (N=297)	インスリングルルギン QD (N=298)	インスリングルルギン TID (N=295)
ベースライン			
数	292	294	294
平均 (SD)	67.45 (31.68)	64.79 (32.09)	65.05 (27.01)
中央値	62.00	58.00	60.67
最小 : 最大	13.0 : 192.0	14.0 : 205.3	18.0 : 204.0
26 週 (LOCF)			
数	292	294	294
平均 (SD)	67.22 (36.22)	63.89 (35.67)	61.16 (29.33)
中央値	60.00	54.00	57.00
最小 : 最大	14.0 : 224.7	9.3 : 254.0	14.0 : 230.0
ベースラインから26週までの変化 (LOCF)			
数	292	294	294
平均 (SD)	-0.22 (13.59)	-0.91 (13.41)	-3.89 (13.28)
中央値	-1.00	-1.33	-4.00
最小 : 最大	-36.0 : 60.0	-72.7 : 76.0	-56.0 : 35.3
LS 平均 (SE) ^a	0.70 (1.002)	-0.06 (0.999)	-3.13 (0.982)
リキシセナチドに対する			
LS 平均差異 (SE) ^{ab}	-	0.76 (1.104)	3.83 (1.106)
95% CI	-	(-1.410 ~ 2.923)	(1.658 ~ 6.001)

LOCF = 最終観察繰越法。

^a固定効果としての処置群(リキシセナチド、インスリングルルギン QD、及びインスリングルルギン TID)、HbA1cの来診7(-1週)階層 [<8.0 、 ≥ 8.0]、メトホルミン使用の有無、及び国、並びに共変量としてのベースラインインスリングルルギン用量を用いた共分散分析 (ANCOVA) モデル。

^bリキシセナチド対インスリングルルギン QD、又はリキシセナチド対インスリングルルギン TIDの間のLS平均差異。

解析は、治験医薬品の最後の注射の日までに得られた測定を含んでいた。

ベースライン及び26週 (LOCF) の両方の測定を有する患者が含まれた。

【 0 1 4 9 】

図3は、mITT集団における来診ごとの平均インスリングルルギン日用量 (U) を示す。図4は、mITT集団における来診ごとの平均インスリングルルギン日用量 (U) を示す。図5は、mITT集団における来診ごとの平均総インスリン用量 (U) を示す。

【 0 1 5 0 】

3.3 安全性

3.3.1 治療下で発現した有害事象

10

20

30

40

【表 2 0】

表 1 0 - 有害事象プロフィールの要約: 治療下で発現した有害事象 - 安全性

	リキシセナチド (N=298)	インスリン グルリジン QD (N=301)	インスリン グルリジン TID (N=294)
いずれかのTEAEを有する患者	221 (74.2%)	222 (73.8%)	236 (80.3%)
いずれかの治療下で発現したSAEを有する患者	11 (3.7%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)
死亡に至るいずれかのTEAEを有する患者	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
恒久的処置中止に至るいずれかのTEAEを有する患者	15 (5.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)

TEAE: 治療下で発現した有害事象、SAE: 重篤有害事象
n (%) = 少なくとも1つのTEAEを有する患者の数及びパーセンテージ

【 0 1 5 1】

【表 2 1】

表 1 1 - 主要SOC及びPTごとのいずれかの処置群においてPT≥3%で発生したTEAEを有する患者の数 (%)

主要器官別大分類 基本語 n(%)	リキシセナチド (N=298)	インスリン グルリジンQD (N=301)	インスリン グルリジンTID (N=294)
いずれかのクラス	221 (74.2%)	222 (73.8%)	236 (80.3%)
感染及び寄生	70 (23.5%)	70 (23.3%)	81 (27.6%)
上咽頭炎	14 (4.7%)	21 (7.0%)	18 (6.1%)
上気道感染	8 (2.7%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)
インフルエンザ	5 (1.7%)	8 (2.7%)	14 (4.8%)
代謝及び栄養障害	111 (37.2%)	143 (47.5%)	157 (53.4%)
低血糖	107 (35.9%)	140 (46.5%)	154 (52.4%)
神経系障害	32 (10.7%)	22 (7.3%)	29 (9.9%)
頭痛	20 (6.7%)	8 (2.7%)	12 (4.1%)
胃腸障害	105 (35.2%)	26 (8.6%)	22 (7.5%)
悪心	75 (25.2%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)
嘔吐	26 (8.7%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)
下痢	20 (6.7%)	10 (3.3%)	4 (1.4%)
治験	69 (23.2%)	76 (25.2%)	92 (31.3%)
血中グルコース減少	60 (20.1%)	67 (22.3%)	82 (27.9%)
傷害、中毒及び処置合併症	14 (4.7%)	20 (6.6%)	28 (9.5%)
偶発的過剰投与	0	13 (4.3%)	20 (6.8%)

TEAE: 治療下で発現した有害事象、SOC: 器官別大分類
MedDRA 17.1

n (%) = 少なくとも1つのTEAEを有する患者の数及びパーセンテージ

注: リキシセナチド主要食事群における国際的に同意された順序及びPTの減少する頻度でSOCごとにソートされる表

【 0 1 5 2】

10

20

30

40

50

3.3.2 重篤な治療下で発現した有害事象

【 0 1 5 3 】

【 表 2 2 】

表 1 2 - 主要 SOC 及び PT ごとに示された治療下で発現した SAE を有する患者の数 (%) - 安全性集団

主要器官大分類 基本語 n(%)	リキシセナチド (N=298)	インスリン リジン QD (N=301)	インスリン リジン TID (N=294)	
いずれかのクラス	11 (3.7%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)	10
感染及び寄生	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	
蜂巣炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	
丹毒	1 (0.3%)	0	0	
陰茎感染	1 (0.3%)	0	0	
ブドウ球菌性化膿性関節炎	1 (0.3%)	0	0	
新生物 良性、悪性及び詳細不明 (嚢胞及びポリープを含む)	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	20
侵襲性乳管癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	
転移性膵臓癌	1 (0.3%)	0	0	
子宮癌	1 (0.3%)	0	0	
基底細胞癌	0	0	1 (0.3%)	
悪性新生物*	0	0	1 (0.3%)	
代謝及び栄養障害	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	
低血糖	0	1 (0.3%)	0	
食欲減退	1 (0.3%)	0	0	
脱水	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	30
神経系障害	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	
脳血管発作	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	
低血糖性意識喪失	0	2 (0.7%)	0	
脳神経炎	0	1 (0.3%)	0	
心障害	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	
狭心症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	
慢性心不全	0	0	1 (0.3%)	40
うっ血性心不全	0	0	1 (0.3%)	
心筋虚血	0	0	1 (0.3%)	
不安定アングナ	0	1 (0.3%)	0	
心房細動	0	1 (0.3%)	0	
完全房室ブロック	0	0	1 (0.3%)	
心筋梗塞	0	1 (0.3%)	0	
血管障害	0	0	1 (0.3%)	
高血圧	0	0	1 (0.3%)	50

【 0 1 5 4 】

【 表 2 3 】

主要器官大分類 基本語 n(%)	リキシセナチド (N=298)	インスリングル リジン QD (N=301)	インスリングル リジン TID (N=294)
胃腸障害	2 (0.7%)	0	0
腹痛	1 (0.3%)	0	0
上腹部不快感	1 (0.3%)	0	0
胃潰瘍出血	1 (0.3%)	0	0
肝胆道障害	1 (0.3%)	0	0
肝腫瘍	1 (0.3%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性水疱	1 (0.3%)	0	0
皮膚潰瘍出血	0	0	1 (0.3%)
腎臓及び泌尿器障害	2 (0.7%)	0	0
腎不全	1 (0.3%)	0	0
急性腎不全	1 (0.3%)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	4 (1.3%)	1 (0.3%)
偶発的過剰投与	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)
足関節骨折	0	1 (0.3%)	0
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.3%)	0

TEAE: 治療下で発現した有害事象、SOC: 器官大分類、PT: 基本語
MedDRA 17.1

° 「左側生え際の癌」として報告される基底細胞癌

n(%) = 少なくとも1つの治療下で発現したSAEを有する患者の数及びパーセンテージ。

注: リキシセナチド主要食事群における国際的に同意された順序及びPTの減少する頻度でSOCごとにソートされる表。

【 0 1 5 5 】

3.3.3 恒久的IMP中止に至る有害事象

【 0 1 5 6 】

10

20

30

【表 2 4】

表 1 3 - オントリートメント期間の間の主要 SOC 及び PT ごとの恒久的処置中止に至った TEAE を経験した患者の数 (%) - 安全性集団

主要器官大分類 基本語 n (%)	リキシセナチド (N=298)	インスリン グル リジン QD (N=301)	インスリン グル リジン TID (N=294)
いずれかのクラス	15 (5.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
新生物 良性、悪性及び詳細不明 (嚢胞及びポリープを含む)	2 (0.7%)	0	0
侵襲性乳管癌	1 (0.3%)	0	0
肝臓への転移	1 (0.3%)	0	0
腹膜への転移	1 (0.3%)	0	0
転移性膵臓癌	1 (0.3%)	0	0
血液及びリンパ系障害	1 (0.3%)	0	0
リンパ節腫脹	1 (0.3%)	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.3%)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.3%)
代謝及び栄養障害	2 (0.7%)	0	0
低血糖	1 (0.3%)	0	0
食欲減退	1 (0.3%)	0	0
脱水	1 (0.3%)	0	0
神経系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
頭痛	1 (0.3%)	0	0
振戦	0	1 (0.3%)	0
心障害 s	0	0	1 (0.3%)
慢性心不全	0	0	1 (0.3%)
血管障害	2 (0.7%)	0	0
のぼせ	1 (0.3%)	0	0
血栓症	1 (0.3%)	0	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	2 (0.7%)	0	0
咳	1 (0.3%)	0	0
鼻閉	1 (0.3%)	0	0
胃腸障害	11 (3.7%)	0	0
悪心	4 (1.3%)	0	0
嘔吐	4 (1.3%)	0	0

10

20

30

40

【表 2 5】

主要器官大分類 基本語 n(%)	リキシセナチド (N=298)	インスリングル リジン QD (N=301)	インスリングル リジン TID (N=294)
下痢	1 (0.3%)	0	0
腹痛	1 (0.3%)	0	0
消化不良	1 (0.3%)	0	0
腹水	2 (0.7%)	0	0
上腹部不快感	1 (0.3%)	0	0
胃潰瘍出血	1 (0.3%)	0	0
肝胆道障害	1 (0.3%)	0	0
肝腫瘍	1 (0.3%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性水疱	1 (0.3%)	0	0
皮膚潰瘍出血	0	0	1 (0.3%)
腎臓及び尿障害	1 (0.3%)	0	0
腎不全	1 (0.3%)	0	0
治験	0	1 (0.3%)	0
血中グルコース減少	0	1 (0.3%)	0

10

20

TEAE: 治療下で発現した有害事象、SOC: 器官大分類、PT: 基本語

MedDRA 17.1

n(%) = 恒久的処置中止に至った少なくとも1つのTEAEを有する患者の数及びパーセンテージ

注: リキシセナチド群における国際的に同意された順序及びPTの減少する頻度でSOCごとにソートされる表。

30

【 0 1 5 8 】

3.3.4 その他の重大な有害事象

症候性低血糖

【表 2 6】

表 14 -TEAE 期間の間の治験実施計画書定義を満たす症候性低血糖の要約 - 安全性集団

種類	インスリン グル		
	リキシセナチド (N=298)	リジン QD (N=301)	リジン TID (N=294)
総患者年	144.6	148.3	146.2
いずれかの症候性低血糖			
事象を有する患者の数、n (%)	98 (32.9%)	117 (38.9%)	132 (44.9%)
100 患者年あたりの事象を 有する患者の数 ¹	67.8	78.9	90.3
事象数	332	395	600
100 患者年あたりの事象数 ²	229.6	266.4	410.4

症候性低血糖＝治験実施計画書により定義される症候性低血糖（血漿グルコース<60 mg/dL [3.3 mmol/L]を伴うか又は血漿グルコースが入手可能でない場合は対応策に対する迅速な回復を伴う）。

オントリートメント期間＝治験医薬品の最初の注射から治験医薬品の最後の注射の3日後までの期間。

¹: (事象を有する患者数*100 を患者年で総曝露+3日で割ったもの)として計算される。

²: (事象数*100 を患者年で総曝露+3日で割ったもの)。

【 0 1 5 9 】

アレルギー反応

10

20

表 15 - TEAE 期間の間に ARAC によりアレルギー反応と判定された事象を有する患者の数 (%) - 安全性集団

研究処置との関係 (ARAC による)	ARAC 診断のための MedDRA コード化さ れた用語 (PT)		インスリン QD リジン (N=301)		インスリン TID リジン (N=294)	
	ARAC 診断カテゴリー	いずれかの事象	リキセナチド (N=298)	リジン QD (N=301)	リジン TID (N=294)	リジン TID (N=294)
全て	いずれかのカテゴリー	いずれかの事象	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	蕁麻疹 (URTICARIA)	蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0
	(蕁麻疹 (HIVES))	アレルギー性鼻炎	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	その他のアレルギー反応					
IMP に関連する可能性	いずれかのカテゴリー	いずれかの事象	0	0	0	0

ARAC = アレルギー反応評価委員会。IMP=治験医薬品。

【表 2 8】

表 1 6 - TEAE 期間の間に PSAC により膵炎と判定されたいずれかの事象を有する患者の数 (%) - 安全性集団

	リキシセナチド (N=298)	インスリン グルリジン QD (N=301)	インスリン グルリジン TID (N=294)
PSAC により膵炎と判定されたいずれかの事象を有する患者の総数	1 (0.3%)	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	0	0
慢性膵炎の急性増悪	0	0	0
慢性膵炎	0	0	0
未知の膵炎	0	0	0

PSAC=膵臓安全性評価委員会

10

【0 1 6 1】

カルシトニン

【表 2 9】

表 1 7 - 増加した (≥ 20 ng/L) カルシトニンについて特定有害事象報告書で報告された TEAE を有する患者の数 (%) - 安全性集団

基本語	リキシセナチド (N=298)	インスリングルリジン QD (N=301)	インスリングルリジン TID (N=294)
いずれか	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中カルシトニン増加	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)

TEAE: 治療下で発現した有害事象

20

【0 1 6 2】

実施例 2

30

肥満 T2DM における食事リキシセナチド QD 対インスリングルリジン QD 又は TID を用いた基礎インスリングルリジンの進歩: GetGoal-Duo2 根拠に基づく試験

基礎インスリン (BI) の進歩の方法に関する根拠を示すために、我々は、リキシセナチド 20 μ g QD (LIXI)、インスリングルリジン QD (GLU-1)、又は GLU TID (GLU-3) に無作為に選ばれた、十分に管理されない BI 処置 (6 mo \pm 1-3 OAD) T2DM 肥満成人において処置選択肢を調査し、他の OAD を中止した 12 週の IG 最適化導入期間の後に HbA1c が $>7 \sim 9\%$ である場合は全てインスリングルリジン (IG) \pm メトホルミンに追加した。26 週目の複合主要評価項目は、(1) GLU-1 に対して LIXI を用いた HbA1c 減少における非劣性 (95% CI 上界 $< 0.4\%$)、及び (2) GLU-3 に対して LIXI について、HbA1c 減少における非劣性 (2a) 又は 体重変化における優位性 (片側 0.025) (2b) のいずれかであった。FPG、PPG、IG 用量、複合結果、A E、及び低血糖を評価した。各アームに 298 人の患者を無作為に選んだ (T2DM 期間 12 年、BI 期間 3 年、体重約 90 kg)。LIXI は HbA1c 減少について GLU-1 及び GLU-3 に対して非劣性であり、かつ 体重減少については両方に対して統計的に優性であったので、全ての複合主要評価項目が満たされた (表)。記録された低血糖は、それぞれ GLU-1 及び GLU-3 を用いたよりも LIXI を用いて数値的かつ有意により低かった。結論として、BI プラス LIXI は、許容される場合、BI の進歩のための好ましい選択肢になり得、インスリン処置肥満 T2DM を管理することが困難な基礎プラス又は基礎 / ボーラスとしての食事インスリンと比較してより少ない低血糖で、かつ 体重減少を伴う意味のある血糖目標を達成する。

40

【0 1 6 3】

50

【表 3 0】

表

結果	リキシセナチド 20 μ g QD + インス リングラルギン (n=297)	インスリングル リジン QD + インス リングラルギン (n=298)	インスリングル リジン T1D + インス リングラルギン (n=295)	
FPG、mg/dL				
スクリーニング (開始 導入) 平均 \pm SD	165 \pm 53	167 \pm 52	171 \pm 53	
BL (終了 導入) 平均 \pm SD	119 \pm 33	123 \pm 36	120 \pm 34	10
26 週 (LOCF) 平均 \pm SD	119 \pm 35	120 \pm 35	121 \pm 36	
LS 平均 \pm SE BL からの変化	-4 \pm 3	-4 \pm 3	-1 \pm 3	
LS 平均[95% CI] 処置	-	0	-3	
差異		[-6、5]	[-9、3]	
試験食事 2 時間後 PPG、mg/dL*				
BL (終了 導入) 平均 \pm SD	254 \pm 65	249 \pm 63	262 \pm 63	
26 週 (LOCF) 平均 \pm SD	184 \pm 70	220 \pm 60	229 \pm 69	
LS 平均 \pm SE BL からの変化	-66 \pm 11	-28 \pm 11	-25 \pm 11	
LS 平均[95% CI] 処置	-	-37	-40	
差異		[-59、-15]	[-61、-19]	
HbA _{1c} 、%				
スクリーニング (開始 導入) 平均 \pm SD	8.5 \pm 0.7	8.5 \pm 0.7	8.5 \pm 0.8	20
BL (終了 導入) 平均 \pm SD	7.8 \pm 0.6	7.7 \pm 0.6	7.8 \pm 0.6	
26 週 (LOCF) 平均 \pm SD	7.2 \pm 0.8	7.2 \pm 0.8	7.0 \pm 0.7	
LS 平均 \pm SE BL からの変化	-0.6 \pm 0.1	-0.6 \pm 0.1	-0.8 \pm 0.1	
LS 平均[95% CI] 処置	-	-0.1 [†]	0.2 [†]	
差異		[-0.2、0.1]	[0.1、0.3]	
インスリングルラルギン用量、U/日				
スクリーニング (開始 導入) 平均 \pm SD	41 \pm 22	40 \pm 22	39 \pm 2	
BL (終了 導入) 平均 \pm SD	67 \pm 32	65 \pm 32	65 \pm 27	
26 週 (LOCF) 平均 \pm SD	67 \pm 36	64 \pm 36	61 \pm 29	
LS 平均 \pm SE BL からの変化	0.7 \pm 1.0	-0.1 \pm 1.0	-3.1 \pm 1.0	30
LS 平均[95% CI] 処置	-	0.8	3.9	
差異		[-1.4、2.9]	[1.7、6.0]	
インスリングルリジン用量、U/日				
26 週 (LOCF) 平均	-	10	20	
体重、kg				
BL 平均 \pm SD	90.1 \pm 17.4	88.4 \pm 15.9	90.0 \pm 17.2	
26 週 (LOCF) 平均 \pm SD	89.4 \pm 18.1	89.3 \pm 16.3	91.3 \pm 17.3	
LS 平均 \pm SE BL からの変化	-0.6 \pm 0.3	1.0 \pm 0.3	1.4 \pm 0.3	
LS 平均[95% CI] 処置	-	-1.7	-2.0	
差異		[-2.3、-1.1]	[-2.6、-1.4]	
(p 値 対リキシセナチド)	-	(p<0.0001)	(p<0.0001) [†]	40
26 週目に記録された症候性低血糖				
%患者 (p 値 対リキシセナチド)	31.5	37.5 (p=0.144)	44.6 (p=0.001)	
事象数	325	384	595	
事象数/患者年	2.2	2.6	4.1	
推定率比	-	0.8	0.5	
リキシセナチド:グルリジン [95% CI]	-	[0.5、1.1]	[0.3、0.7]	
(p 値 対リキシセナチド)		(p=0.123)	(p<0.0001)	

【表 3 1】

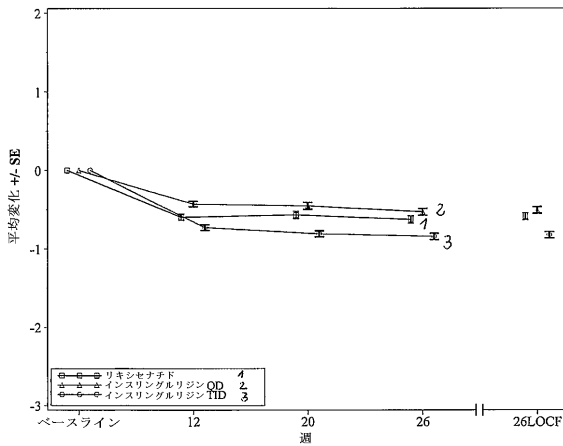
重篤低血糖、事象を有する患者数	0	2	0
胃腸AE、n (%) [†]			
悪心	75 (25)	5 (2)	3 (1)
下痢	20 (7)	10 (3)	4 (1)
嘔吐	26 (9)	5 (2)	6 (2)

*朝食前にリキシセナチド又はインスリングルリジンで処置されたmITT集団のサブセット；[†]複合主要評価項目；[‡]安全性集団。AE、有害事象；BL、ベースライン；CI、信頼区間；FPG、空腹時血漿グルコース；HbA_{1c}、糖化ヘモグロビン；LOCF、最終観察繰越法；LS、最小二乗；mITT、修正治療企図；PPG、食後グルコース；QD、1日に1回；SD、標準偏差；SE、標準誤差；TID、1日に3回。数nはmITT集団についてのものである（ベースライン評価及び≥1のベースライン後評価の両方を有する≥1回の試験薬を受けた全ての患者）。

10

【図 1】

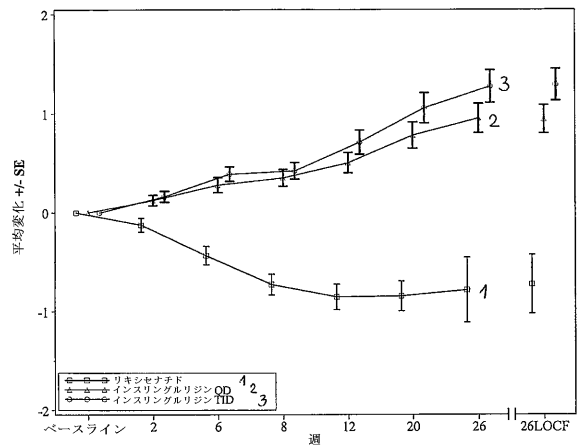
図1 - 来診ごとのベースラインからのHbA1cの平均変化(%) - mITT集団



LOCF = 最終観察繰越法。
注：プロットは、治療医薬品の最後の注射の14日後までに得られた測定を含んでいた。

【図 2】

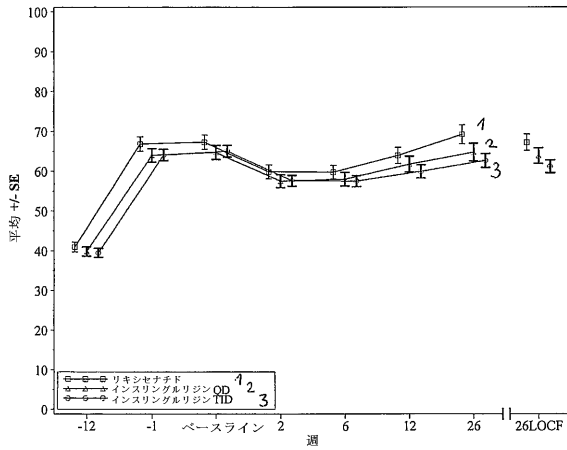
図2 - 来診ごとのベースラインからの体重(kg)の平均変化(%) - mITT集団



LOCF = 最終観察繰越法。
解析は、治療医薬品の最後の注射の3日後までに得られた測定を含んでいた。

【 図 3 】

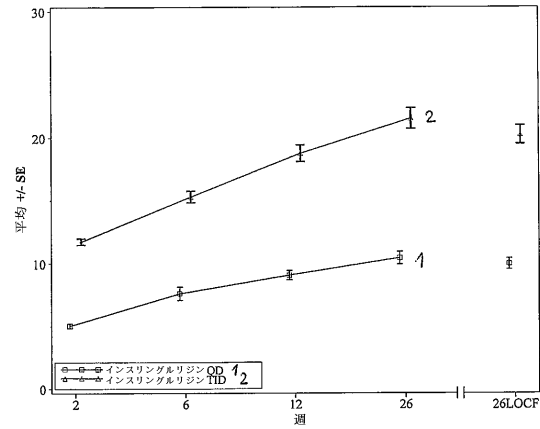
図3 - 来診ごとの平均インスリンラゲルジ日用量 (U) - mlTT集団



LOCF = 最終観察値法。
 解析は、治験医薬品の最後の注射の日までに得られた測定を含んでいた。
 インスリンラゲルジの用量は、来診の前の週の間の3つの異なる日に集められ、そして示される値は、来診に1回しか用量が集められなかった場合-12週を除いて集められた用量の平均である。

【 図 4 】

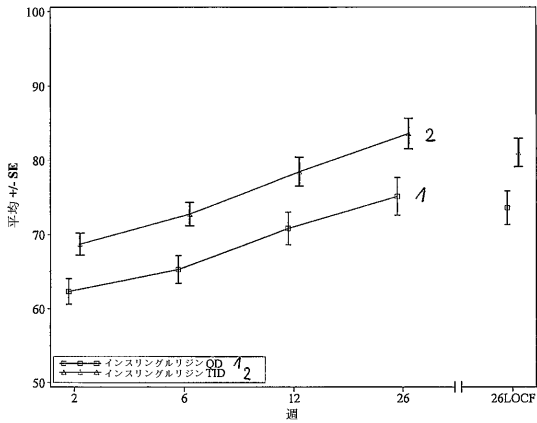
図4 - 来診ごとの平均インスリンラゲルジ日用量 (U) - mlTT集団



LOCF = 最終観察値法。
 解析は、治験医薬品の最後の注射の日までに得られた測定を含んでいた。
 インスリンラゲルジの用量は、来診の前の週の間の3つの異なる日に集められ、そして示される値は集められた用量の平均である。

【 図 5 】

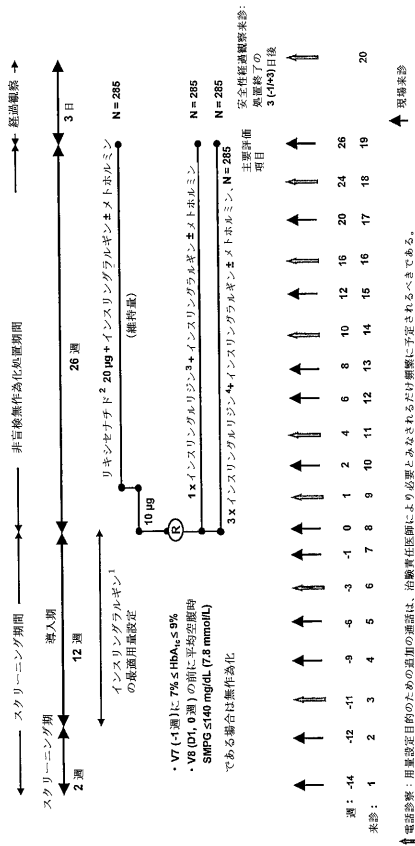
図5 - 来診ごとの平均総インスリン用量 (U) - mlTT集団



LOCF = 最終観察値法。
 解析は、治験医薬品の最後の注射の日までに得られた測定を含んでいた。
 総インスリン用量は、来診についての平均インスリンラゲルジ用量と平均インスリンラゲルジ用量の合計である。

【 図 6 】

図6 - 図式研究設計



【配列表】

2018509419000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2016/055267

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- on paper or in the form of an image file.
- b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/055267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K38/28 A61K31/155 A61P3/10 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/060850 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]) 2 May 2013 (2013-05-02) page 7, lines 28-33; claims 1,8,9,15,19,24,25,27 page 10, line 21 - line 24 page 12, line 1 - line 4; tables 19,11 page 8, line 16 - line 20 page 36, lines 6-8 ----- -/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 10 May 2016		Date of mailing of the international search report 07/06/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allnutt, Sarah

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/055267

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MATTHEW C RIDDLE ET AL: "Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1)", DIABETES CARE, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, INC, US</p> <p>vol. 36, no. 9 1 September 2013 (2013-09-01), pages 2497-2503, XP002729330, ISSN: 1935-5548, DOI: 10.2337/DC12-2462 Retrieved from the Internet: URL: http://care.diabetesjournals.org/content/36/9/2497.full.pdf+html [retrieved on 2013-04-05] the whole document</p>	1-15
X	<p>"Evidence summary: new medicine Key points from the evidence",</p> <p>24 September 2013 (2013-09-24), XP055219047, Retrieved from the Internet: URL: https://www.nice.org.uk/advice/esnm26/resources/type-2-diabetes-lixisenatide-1502680866716869 [retrieved on 2015-10-07] page 17 - page 18</p>	1,7,10
Y	<p>WO 2012/156299 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; NIEMOELLER ELISABETH [DE]; SILVESTRE) 22 November 2012 (2012-11-22) the whole document</p>	1-15
Y	<p>M. C. RIDDLE ET AL: "Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L)", DIABETES CARE, vol. 36, no. 9, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 2489-2496, XP055219024, US ISSN: 0149-5992, DOI: 10.2337/dc12-2454 the whole document</p>	1-15

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/055267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2013060850 A1	02-05-2013	AU 2012328388 A1	15-05-2014		
		CA 2851690 A1	02-05-2013		
		CN 104066441 A	24-09-2014		
		EP 2771024 A1	03-09-2014		
		HK 1198577 A1	30-04-2015		
		JP 2015501314 A	15-01-2015		
		KR 20140093935 A	29-07-2014		
		RU 2014121386 A	10-12-2015		
		SG 11201401175S A	26-09-2014		
		US 2013296236 A1	07-11-2013		
		WO 2013060850 A1	02-05-2013		

		WO 2012156299 A1	22-11-2012	AU 2012257850 A1	28-11-2013
CA 2835265 A1	22-11-2012				
CN 103717232 A	09-04-2014				
EP 2707015 A1	19-03-2014				
JP 2014514357 A	19-06-2014				
KR 20140038410 A	28-03-2014				
RU 2013155481 A	20-06-2015				
US 2013005649 A1	03-01-2013				
WO 2012156299 A1	22-11-2012				

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 P 3/04 Z N A

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

(72) 発明者 エリザベート・スアミ
 フランス国 7 5 0 0 8 パリ . デパルteman・ブレヴェ . リュ・ラ・ボエテイ 5 4 . サノフィ

(72) 発明者 ナシマ・デミール
 フランス国 7 5 0 0 8 パリ . デパルteman・ブレヴェ . リュ・ラ・ボエテイ 5 4 . サノフィ

(72) 発明者 ジェニー・イエ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5
 . メールコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . サノフィ・ユーエス

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA19 BA23 BA44 DB01 DB34 MA02
 MA55 NA05 ZA701 ZC351 ZC521 ZC751
 4C206 AA01 AA02 HA31 MA03 MA04 MA11 MA72 NA05 ZA70 ZC35
 ZC52 ZC75