

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2014年3月6日(06.03.2014)

(10) 国際公開番号

WO 2014/034842 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/073300
- (22) 国際出願日: 2013年8月30日(30.08.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
61/695016 2012年8月30日(30.08.2012) US
- (71) 出願人: 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 小島 直季(KOJIMA, Naoki); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). ローマン ジェイ リチャード(ROMAN, J., Richard); 39047 ミシシッピー州ブランドン, ピナクル オーバールック, 202 Mississippi (US). 宮田 則之(MIYATA, Noriyuki); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 祐介(TAKAHASHI, Teisuke); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 友池 英樹(TOMOIKE, Hideki); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 武田 卓也(TAKEDA, Takuya); 〒1708633 東京都豊島区
- (74) 代理人: 小野 新次郎, 外(ONO, SHINJIRO et al.); 〒100004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: COMBINATION OF SGLT2 INHIBITOR AND ANTI-HYPERTENSION DRUG

(54) 発明の名称: SGLT2阻害薬と抗高血圧薬との組み合わせ

(57) Abstract: Provided is a medicinal agent or a treatment method, in which a combination of an SGLT2 inhibitor and an anti-hypertension drug is used, and which is useful for the treatment of such diseases that at least hypertension or diabetes is included as a risk factor for a cardiovascular event. According to the present invention, an excellent hypotensive effect, which cannot be achieved when an anti-hypertension drug is used alone, can be achieved. Therefore, the conventional problem of using at least two types of anti-hypertension drugs for achieving a desired hypotensive effect can be solved. Furthermore, the present invention exerts a significant therapeutic effect on diabetes, a diabetes-related disease or a diabetes complication, particularly diabetic nephropathy. Furthermore, the present invention is also useful for the treatment of a disease in which the renal function is deteriorated.

(57) 要約: SGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせによる、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患の治療に有用な医薬または治療方法が提供される。本発明により、抗高血圧薬単剤では得られない、優れた降圧効果を発揮するができるので、今まで降圧目標を達成するために抗高血圧薬を2種類以上用いていた問題を解消できる。また、本発明は、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症、特に、糖尿病性腎症において、顕著な治療効果を示す。さらに、本発明は、腎機能が低下している疾患の治療にも有用である。

明細書

発明の名称：SGLT2阻害薬と抗高血圧薬との組み合わせ 技術分野

[0001] 本発明は、SGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせに関するものである。本発明は、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患の治療に有用な医薬、または該疾患の治療方法に関する。

背景技術

[0002] 高血圧及び糖尿病は、心血管イベント（心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）発症のリスクファクターであり、糖尿病及び高血圧はお互いに重なりあって発症するが多く、心血管イベントの発症を促進し、直接死につながる重大な疾病を誘発する。

[0003] したがって、糖尿病及び高血圧の病態を把握して、適切な治療をおこなって、心血管イベントの発症、進展を抑制することが重要である。

[0004] 糖尿病は、インスリンの分泌障害や標的臓器における作用不全によって慢性の高血糖が引き起こされる代謝症候群である。その病態は複雑で、糖代謝異常と同時に脂質代謝異常や循環器系異常を伴う。その結果、多種の合併症を伴って進行していく場合が多い。代表的な合併症は、糖尿病網膜症、腎症、神経障害である。中でも、糖尿病性腎症は、発症の初期には糸球体過剰濾過や糸球体肥大がもたらされ、その後炎症とアポトーシスによって細胞数は減少し、最終的には糸球体硬化と間質の線維化によって末期腎不全に至り、生命にかかわる。

[0005] 糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害剤等が使用されている。また、新たな機序の糖尿病治療薬としてナトリウム-グルコース共輸送担体-2 (sodium-dependent glucosecotransporter-2 : SGLT-2) 阻害剤も開発された。

[0006] しかしながら、糖尿病の治療は長期間に及ぶため、副作用が問題になることが多く、特に、腎機能が低下した糖尿病性腎症では、薬物動態（排泄経路）の問題により副作用懸念が増大するため投与自体が困難となる糖尿病薬が多い。また、糖尿病性腎症に対して、軽度の段階ではある程度の治療効果を有するものはあるが、間質の線維化の段階まですすんだ場合に、治療効果を有するものが知られていない。

[0007] 高血圧は、動脈硬化を促進させるうえに、左室肥大により心室リモデリングを引き起こすので、心血管イベント発症に主要な役割を果たす。したがって、心血管イベントの発症、進展を抑制し、長期予後を改善するために、適切な降圧治療が求められている。適切な降圧治療のためには、患者の病態、臓器障害を把握してリスクの評価をおこない、適切な抗高血圧薬を選択して、目標血圧値を達成することが重要である。糖尿病、慢性腎臓病などの臓器障害を合併する患者は、心血管イベントの高リスク群と評価され、厳格な降圧が要求される（「高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）」、日本高血圧学会発行）。しかしながら、現状では、単剤では、降圧目標を達成することは困難であり、抗高血圧薬の併用療法が必要である。ただし、治療は、長期にわたるため、併用による副作用が問題になる場合がある。例えば、利尿薬とβ遮断薬の組み合わせは、糖脂質代謝への悪影響を与えるという報告や、ACE阻害剤とアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬（ARB）の組み合わせは、末期腎不全への移行率が高いという報告がある。

[0008] したがって、抗高血圧薬の併用による上記問題を解消する必要がある。今までに、心血管イベントの発症、進展を抑制するために要求される降圧目標を達成できる単剤の抗高血圧薬の報告はない。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の1つの目的は、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患の治療に有用な医薬、または該疾患の治療方法を提供することである。本発明の他の目的は、副作用の問題なく、

心血管イベントの発症、進展を抑制するために要求される降圧目標を達成できる医薬を提供する又は降圧目標を達成するための治療方法を提供することである。本発明の他の目的は、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症、特に、糖尿病性腎症の治療に有用な医薬、または該疾患の治療方法を提供することである。本発明の他の目的は、さらに腎機能が低下している疾病的治療に有用な医薬、または該疾患の治療方法を提供することである。

課題を解決するための手段

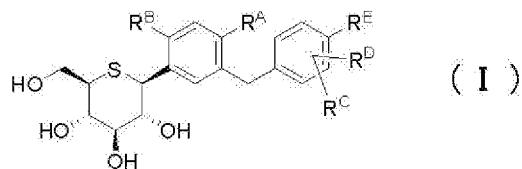
[0010] 本発明者らは、上記目的を達成する医薬を鋭意検討した結果、SGLT2阻害剤を、抗高血圧薬に組み合わせると、SGLT2阻害剤単独投与では血圧低下作用が認められなかったのに関わらず、抗高血圧薬単剤での血圧低下作用を増強させるという予想外の効果を示すことを発見し、本発明を完成させた。また、SGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせは、それぞれ単剤と比較して、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症、特に、糖尿病性腎症の治療においても、それぞれ単独で使用されるときと比較して予想外の顕著な効果が生じることを見いだした。

[0011] すなわち、本発明の態様は、以下の通りである。

[0012] (1) SGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせを特徴とする、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患を治療するための医薬。

(2) SGLT2阻害剤が下記一般式(I)で示される1-チオ-Д-グルシトール化合物、その医薬上許容される塩、又はそれらの水和物である、(1)に記載の医薬。

[0013] [化1]



[式(I)中、

R^Aは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、-OR^F、又はハロゲン原子を示し、

R^B は、水素原子、水酸基、又は $-OR^F$ を示し、
 R^C 及び R^D は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、
又は $-OR^F$ を示し、
 R^E は、(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子、(iii)水酸基、(iv)ハロゲン原子で
置換されてもよい C_{1-8} アルキル基、(v) $-OR^F$ 、又は(vi) $-SR^F$ を示し、
 R^F は、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。]

(3) 1-チオ- D -グルシトール化合物が、

(1S) -1, 5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-
メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ- D -グルシトール、

(1S) -1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-メチルベンジ
ル)フェニル]-1-チオ- D -グルシトール、

(1S) -1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-メチルチオベ
ンジル)フェニル]-1-チオ- D -グルシトール、及び

(1S) -1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-エチルベンジ
ル)フェニル]-1-チオ- D -グルシトールからなる群から選択される化
合物である、(2)に記載の医薬。

(4) 1-チオ- D -グルシトール化合物が、

(1S) -1, 5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-
メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ- D -グルシトールである、(2)
又は(3)に記載の医薬。

(5) 抗高血圧薬がレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制薬
である、(1)～(4)のいずれかに記載の医薬。

(6) レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制薬がACE阻害
薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬である、(5)に記載の医薬。

(7) ACE阻害薬が、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セ
ロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラト、
フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、モエキシ
プリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカ

プリルおよびトランドラプリルからなる群から選択される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である、(6)に記載の医薬。

(8) アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬が、ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタンおよびエプロサルタンからなる群から選択される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である、(6)に記載の医薬。

(9) 該疾患が高血圧症である、(1)に記載の医薬。

(10) 該疾患が糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症である、(1)に記載の医薬。

(11) 該疾患が、糖尿病及び高血圧を併発している疾患である、(1)～(10)のいずれかに記載の医薬。

(12) 該疾患が糖尿病性腎症である、(1)～(11)のいずれかに記載の医薬。

(13) 該疾患が、さらに腎機能の低下が認められる疾患である、(1)～(11)のいずれかに記載の医薬。

(14) SGLT2阻害剤と抗高血圧薬とが同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患を治療するための、(1)～(13)のいずれかに記載の医薬。

(15) SGLT2阻害剤を含み、抗高血圧薬と併用することにより、抗高血圧薬の降圧作用を増強させる医薬。

(16) SGLT2阻害剤を含み、抗高血圧薬と併用することにより、SGLT2阻害剤による糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症の治療効果を増強させる医薬。

(17) SGLT2阻害剤を含み、抗高血圧薬と併用することにより、SGLT2阻害剤による糖尿病性腎症の治療効果を増強させる医薬。

(18) 心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧ま

たは糖尿病を含む疾患を治療する方法であって、SGLT2阻害剤と抗高血圧薬を同時又は別々にそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法。

発明の効果

[0014] 本発明のSGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせは、SGLT2阻害剤単独投与では血圧低下作用が認められなかったのに関わらず、抗高血圧薬単剤での血圧低下作用を増強させるという予想外の効果を示す。また、SGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせは、それぞれ単剤と比較して、糖尿病性腎症において優れた治療効果を示した。特に、抗高血圧薬単独投与では腎纖維化進行への影響が認められなかったのに関わらず、SGLT2阻害剤との併用によりSGLT2阻害剤単剤での腎纖維化進行の抑制作用を増強させた点は予想外の効果である。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図1は、高血圧の改善効果における、化合物A単独、レシノプリル単独、並びに化合物Aとレシノプリルとの併用の比較を示す。

[図2]図2は、糸球体障害スコアの改善効果における、化合物A単独、レシノプリル単独、並びに化合物Aとレシノプリルとの併用の比較を示す。

[図3]図3は、腎皮質線維化スコアの改善効果における、化合物A単独、レシノプリル単独、並びに化合物Aとレシノプリルとの併用の比較を示す。

[図4]図4は、高血圧の改善効果における、化合物A単独、バルサルタン単独、並びに化合物Aとバルサルタンとの併用の比較を示す。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明における用語の意義は以下の通りである。

[0017] 「SGLT2阻害剤」とは、ナトリウム-グルコース共輸送担体-2 (sodium-dependent glucose cotransporter-2 : SGLT-2) における、ナトリウムとグルコースの交換を阻害して血液中のグルコース濃度の増大を抑制する薬剤である。血糖値の低下によって疲弊したすい臓ランゲルハンス島 β 細胞の負担を低下させ、分泌能力を回復させることも可能である。その他にも血

糖改善により糖毒性を改善することで、インスリン抵抗性改善作用を示す。

- [0018] SGLT2阻害剤としては、例えばダパグリフロジン、イプラグリフロジン、トフォグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン等を使用することが可能である。
- [0019] SGLT2阻害剤として、上記一般式（Ⅰ）で示される1-チオ-D-グルシトール化合物、その医薬上許容される塩、又はそれらの水和物を使用することも可能である。
- [0020] 式（Ⅰ）で表される1-チオ-D-グルシトール化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物の製造方法は、WO 2006/073197国際公開公報に開示されている。
- [0021] 「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1-6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基が挙げられる。
- [0022] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。
- [0023] 「製薬学的に許容される塩」とは、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクタル酸、ナフタレン-2-スルホン酸などの有機酸との塩、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、アルミニウムイオンなどの1種又は複数の金属イオンとの塩、アンモニア、アルギニン、リシン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、2-アミノエタノール、ベンザチンなどのアミンとの塩等が挙げられる。

[0024] 式 (I) で表される1-チオ- D-グルシトール化合物のうち、好ましい化合物は、優れたSGLT2阻害活性を示す点から、

(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ- D-グルシトール、

(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-メチルベンジル)フェニル]-1-チオ- D-グルシトール、

(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-メチルチオベンジル)フェニル]-1-チオ- D-グルシトール、又は

(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-エチルベンジル)フェニル]-1-チオ- D-グルシトール

であり、さらに好ましくは、(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ- D-グルシトールである。(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ- D-グルシトールは、好ましくは水和物である。

[0025] 本発明の式 (I) 化合物は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物の場合もある。

[0026] 本発明の式 (I) 化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

[0027] 抗高血圧薬としては、利尿薬、カルシウム拮抗薬、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制薬（例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）、直接的レニン阻害薬、アルドステロン拮抗薬）、交感神経遮断薬、 α 2受容体刺激薬等が挙げられるが、好ましくは、ACE阻害薬としては、例えばアラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラブリル、エナラプリル、エナラプリラト、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルおよびトランドラプリル、そ

れらのすべての立体異性体、若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物から選択される。

[0028] アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタンおよびエプロサルタン、それらのすべての立体異性体、若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物から選択される。

[0029] 本発明は、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患の治療に有用な医薬、または該疾患の治療方法に関する。

[0030] 「心血管イベント」とは、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、脳梗塞、一過性脳虚血発作等をいう。

[0031] 「心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患」とは、高血圧症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症、高血圧及び糖尿病を併発している疾患があげられ、前記疾患がさらに腎臓の機能が低下している疾患も包含される。

[0032] 「糖尿病」とは、インスリンの分泌障害や標的臓器における作用不全によって慢性の高血糖が引き起こされる代謝症候群である。ここで、「高血糖」とは、（1）空腹時血糖値が126 mg/dL以上、（2）75 gブドウ糖負荷試験（OGTT）2時間値が200 mg/dL以上、（3）随時血糖値が200 mg/dL以上、（4）HbA1Cが6.5 %以上のいずれかの状態にあることを意味する。「糖尿病」は、1型糖尿病、2型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病を包含する。本発明の医薬の対象疾患としては、2型糖尿病が好ましい。

[0033] 「糖尿病関連疾患」とは、高血糖に付随するか、高血糖を原因とするか、または高血糖の結果である障害をいい、例えば、肥満、高インスリン血症、糖代謝異常、メタボリックシンドローム、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風などが挙げられる。本発明の医薬の対象疾患としては、高血圧が好ましい。

- [0034] 「糖尿病合併症」は、急性合併症及び慢性合併症に分類される。
- [0035] 「急性合併症」には、高血糖（ケトアシドーシスなど）、高血糖高浸透圧性症候群、乳酸アシドーシス、低血糖、感染症（皮膚、軟部組織、胆道系、呼吸系、尿路感染など）などが挙げられる。
- [0036] 「慢性合併症」には、細小血管症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症）、大血管症（脳血管障害、虚血性心疾患、下肢動脈閉塞）などが挙げられる。本発明の医薬の対象疾患としては、糖尿病性腎症が好ましい。
- [0037] 「高血圧」とは、原因が特定されないかまたは心臓および血管の双方の変化のような2つ以上の高血圧原因がある本態性または一次性高血圧、および、原因が特定された二次性高血圧を含む。二次性高血圧の原因は非限定向に、肥満、腎疾患、ホルモン異常、および、経口避妊薬、コルチコステロイド、シクロスボリンのようなある種の薬物の使用などである。“高血圧”という用語は、収縮期血圧が140mmHg以上、拡張期血圧が90mmHg以上の両方、またはどちらか一方を満たすときを高血圧と定義する。
- [0038] 高血圧の治療は、単なる血圧の正常化ではなく、心肥大、腎障害などの臓器障害や心血管疾患のイベントの発症、進展を抑制し、長期予後を改善することが重要である。そのためには、個々の症例において、血圧レベルと心血管イベントのリスクを評価し、その抑制のために、血圧コントロールレベルが設定されている（下記表1：「高血圧治療ガイドライン2009（JSH 2009）」、日本高血圧学会発行より引用）。
- [0039]

[表1]

血圧に基づいた心血管リスクの層別化

血圧分類 リスク層 (血圧以外のリスク要因)	正常高値血 圧 130-139/ 85-89mmHg	I 度高血圧 140-159/ 90-99mmHg	II 度高血圧 160-179/ 100-109mmHg	III 度高血圧 ≥180/ ≥110mmHg
リスク第一層 (危険因子がない)	付加リスク なし	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の 1~2 個の危険 因子、メタボリックシンドローム* がある)	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病、慢性腎臓病 (CKD)、 臓器障害/心血管病、3 個以上 の危険因子のいずれかがある)	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

*リスク第二層のメタボリックシンドロームは予防的な観点から以下のように定義する。正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満(男性85cm以上、女性90cm以上)に加え、血糖値異常(空腹時血糖110-125mg/dL、かつ/または糖尿病に至らない耐糖能異常)、あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの。両者を有する場合はリスク第三層とする。他の危険因子がなく腹部肥満と脂質代謝異常があれば血圧レベル以外の危険因子は2個であり、メタボリックシンドロームとあわせて危険因子3個とは数えない。

[0040] また、本発明における「高血圧症の治療」には、下記で定義する「高血圧症の予防」も包含する。ここで、「高血圧症の予防」とは、正常高値血圧者(収縮期圧および弛緩期圧が120mmHg/80mmHgと139mmHg/89mmHgとの間の血圧を示す患者)の高血圧状態のさらなる悪化を抑制するか、又は当該状態を改善することを意味する。

[0041] また、本発明の医薬は、腎機能の低下が認められる上記疾病を有する患者への使用可能である。腎機能が低下している場合には、薬物動態(排泄経路)の問題から投薬が困難な場合が多いので、本発明は、慢性腎不全、糖尿病性腎症等腎機能障害がある場合にも投与できる点で、好ましい。

[0042] 「腎機能が低下している」とは、例えば糸球体濾過量(GFR)が正常な状態を比較して低下した状態を意味する。GFRは、例えば血清クレアチニ

ン値、年齢及び性別から推定する事が可能であり、 $90 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ cm}^2$ 以上で正常、 $60 \sim 89 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ cm}^2$ で軽度な低下、 $30 \sim 59 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ cm}^2$ で中等度の低下、 $30 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ cm}^2$ 以下で高度な低下という判定を行うことができる。

[0043] 本発明に係る「組み合わせを特徴とする医薬」は、これら有効成分であるSGLT2阻害剤と抗高血圧薬を単一の製剤（配合剤）又は別々に製剤化して得られる2種の製剤とすることができます。上記製剤は、通常行われる手段に従って、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤などへ、あるいは無菌性溶液、懸濁液剤などの注射剤へすることができる。これらの有効成分を別々に製剤化して得られる2種の製剤とした場合には、個々の製剤を同時又は別々に投与することが可能である。本発明に係る医薬は、全身的又は局所的に、経口投与又は非経口投与することができる。

[0044] 本発明に係る医薬は、該医薬の作用の増強または該医薬の投与量の低減などを目的として、さらに他の糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、抗高脂血症薬、抗高血圧薬、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などの薬剤と組み合わせて用いることができる。この際、本発明に係る医薬と他の併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明に係る医薬と併用薬剤とは、それぞれ異なる製剤として投与されてもよいし、全ての活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明に係る医薬と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。

[0045] 本発明に係る医薬を有効成分毎に異なる2種以上の製剤とする場合は、同時に、又は極めて短い間隔で（連続的に）投与する可能性が高いため、例えば、市販されている医薬の添付文書や販売パンフレット等の文書に、それぞれを併用する旨を記載するのが好ましい。また、SGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせを主要な構成とするキットとするのも好ましい。

- [0046] 本発明の医薬の投与量は、投与対象、投与方法等により異なるが、例えば経口投与の場合は、患者（60 kg）に対して、1日に1-チオ- α -グルシトール化合物を0.1～50 mg、好ましくは、0.5～5 mg、さらに好ましくは、0.5～2.5 mgとなるように投与することが好ましい。抗高血圧薬の1日の投与量としては、例をあげて説明すると、リシノプリルの場合は、1～20 mg、好ましくは、1～10 mg、より好ましくは、1～5 mgであり、バルサルタンの場合は、10～200 mg、好ましくは、10～100 mg、より好ましくは、10～30 mgである。
- [0047] 上記製剤としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤等の経口剤が好ましい。具体的には、例えば、上記の有効成分と一緒に或いは別個に、マンニトール、乳糖等の賦形剤と混合後、造粒して、直接又は他の経口用添加剤、具体的には、賦形剤（ブドウ糖、白糖、マンニトール、乳糖、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、プルラン等の糖及び糖アルコール系の賦形剤、結晶セルロース等のセルロース系の賦形剤、トウモロコシデンプン等のデンプン系の賦形剤、無水リン酸水素カルシウム等の無機系の賦形剤等）、結合剤（メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース系の結合剤等）、崩壊剤（カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム等のセルロース系の崩壊剤、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターーチナトリウム等のデンプン系の崩壊剤等）、流動化剤（軽質無水ケイ酸等の無機系流動化剤等）、滑沢剤（ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム等）等と混合して、カプセルに充填してカプセル剤としたり、打錠して錠剤としたりすることが可能である。
- [0048] 本発明の1-チオ- α -グルシトール化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物と抗高血圧薬の配合比は、薬剤の種類、投与対象、投与方法等により異なるが、例えば、本発明の医薬をヒトに投与する場合には、1-チオ- α -グルシトール化合物1質量部に対して抗高血圧薬を1～

1000質量部の割合で組み合わせた場合に、個々の薬剤を投与する場合よりも優れた血圧降下作用を得ることが可能である。特に抗高血圧薬がリシノプリルの場合、1-チオ-D-グルシトール化合物1質量部に対してリシノプリルが0.5~20質量部の割合で組み合わせることが好ましい。また、例えば、抗高血圧薬がバルサルタンの場合、1-チオ-D-グルシトール化合物1質量部に対してバルサルタンが5~200質量部の割合で組み合わせることが好ましい。これにより、それぞれの薬剤を単独で投与した場合よりも少量で、充分な効果を得ることができる。また、副作用の少ない医薬とすることが可能である。

[0049] 本発明の医薬は、例えば以下のような処方によって製造することが可能である。

(製剤例1) 錠剤

1錠中に

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ-D-グルシトール(以下、「化合物A」という) 2.5mg

リシノプリル水和物 10.9mg(無水物として10mg)

結晶セルロース 79.6mg

D-マンニトール 95mg

カルボキシメチルスターチナトリウム 10mg

ヒドロキシプロピルセルロース 10mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

を含む錠剤を得る。

[0050] (製剤例2) 錠剤

1錠中に

化合物A 2.5mg

バルサルタン 80mg

結晶セルロース 74.5mg

D-マンニトール 20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース 5 mg
軽質無水ケイ酸 2 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 14 mg
ステアリン酸マグネシウム 2 mg
を含む錠剤を得る。

なお、化合物AはWO 2006/073197国際公開公報において実施例7（化合物89）として開示された化合物であり、当該公報に記載の方法により製造することが可能である。

実施例

[0051] 次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0052] <試験例：糖尿病性腎症モデル>

<試験項目>

糖尿病性腎症モデルラットにおける化合物AとACE阻害剤の併用効果

<試験方法>

試験は、2型糖尿病を発症したGoto-Kakizaki (GK) ラットの近交系ラットであり、糖尿病状態が長期に継続した結果、腎臓の組織傷害が進行したラット (T2DNラット) を使用して実施した。1群8~9例のラット（平均14カ月齢）を用い、化合物A(0.02%、混餌投与)、ACE阻害剤であるリシノプリル(10 mg/kg/日、飲水投与)を、単独あるいは両薬物を併用して3ヶ月間反復投与した。化合物Aを含まない餌のみを摂取させたラットを病態対照とした。血圧は、投与前及び投与後1ヶ月毎に非観血式自動血圧計を用いてtail cuff法で測定した。反復投与終了後にケタミン及びチオブタバルビタール麻酔下で腎臓を摘出し、10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬させて固定した。さらに、腎臓の薄切切片を作製してMason trichrome染色を施した。組織標本をマスク化した後、糸球体を1標本あたり30個抽出した。糸球体病変を定量化するため、以下の基準を設けて傷害の程度をスコア化した。

グレード0: 糸球体に病変が認められない、グレード1: 糸球体毛細血管の1-2%に傷害を認める、グレード2: 糸球体毛細血管の26-50%に傷害を認める、グレード3: 糸球体毛細血管の51-75%に傷害を認める、グレード4: 糸球体毛細血管の76%以上に傷害を認める。

間質纖維化病変は、画像解析装置を用いて1標本あたり10領域の線維化面積率(%)を算出した。

＜結果＞

(評価項目1: 血圧)

結果は、図1に示される。血圧は、収縮期血圧と拡張期血圧から算出した平均血圧((収縮期血圧-拡張期血圧)/3+拡張期血圧)で示した。抗高血圧薬(ACE阻害剤)であるリシノプリルは一定の血圧低下作用を示したが、糖尿病治療薬である化合物Aは単独投与において血圧低下作用をほとんど示さなかった。一方、化合物Aとリシノプリルを併用投与した群では優れた血圧低下作用を示し、この効果はリシノプリル単独投与群と比較しても顕著なものであった。

(評価項目2: 腎障害スコア)

糸球体障害スコア

結果は、図2に示される。本実験に用いた動物モデルは、糖尿病状態が長期に継続した結果、腎臓の組織傷害が進行した動物モデルである。この腎傷害動物モデルにおいて化合物Aは、糸球体障害スコアを改善する効果を示した。また、リシノプリルも糸球体障害スコアを改善する効果を示した。一方、化合物Aとリシノプリルを共に投与した群では、各単独投与群と比較してさらに顕著な糸球体障害スコア改善効果を示した。

腎皮質線維化スコア

結果は、図3に示される。化合物Aは腎臓の間質線維化面積を指標にした場合でも腎臓の組織傷害に対して改善効果を示した。一方、リシノプリル単独投与群では間質線維化面積に対する改善効果が認めなかった。それにも関わらず、化合物Aとリシノプリルを併用投与した群では、各単独投与群と比

較してさらに顕著な腎皮質線維化スコア改善効果を示した。

- [0053] 腎機能の低下を抑制する薬剤としては、糸球体障害の進行抑制及び腎皮質線維化の進行抑制のいずれの効果も有する薬剤が好ましい。化合物Aとリシノブリルの同時投与はこの好ましい効果を発揮させることができた。
- [0054] 上記の試験結果は、SGLT2を介した糖取り込みの阻害がレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性調節に影響を与えたことに起因すると考えられる。したがって、他のACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗薬を使用した場合でも、同様の結果が得られると考えられる。このことは、例えば、バルサルタン等のアンジオテンシンII受容体拮抗薬を用いて以下のような試験を行うことで確認することが可能である。下記試験において、化合物Aとバルサルタンを併用投与した群で優れた血圧低下作用を示し、この効果はバルサルタン単独投与群と比較しても顕著なものであることが期待される。

- [0055] <試験例：糖尿病動物モデル>

<試験項目>

糖尿病モデルラットにおける化合物AとアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用効果

<試験方法>

自然発症の非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizaki (GK) ラット（日本エスエルシー株式会社）に、化合物Aを含有する高蔗糖食を与える。化合物Aの混餌投与期間中に、溶媒またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬を単回経口投与して血圧に対する両薬剤の単独効果並びに併用効果をクロスオーバー法にて検討する。収縮期血圧の測定は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬の経口投与直前および投与1, 2, 4, 6時間後に無加温型非観血式血圧計を用いてtail cuff法で測定する。

<結果>

結果は、図4に示される。抗高血圧薬（アンジオテンシンII受容体拮抗薬）であるバルサルタンは収縮期血圧に対して一定の低下作用を示したが、

糖尿病治療薬である化合物Aは単独投与において血圧低下作用をほとんど示さなかった。一方、化合物Aとバルサルタンを併用投与した群では優れた血圧低下作用を示し、この効果はバルサルタン単独投与群と比較しても顕著なものであった。

産業上の利用可能性

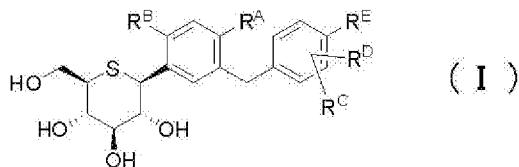
[0056] 本発明により、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患の治療に有用な医薬、または該疾患の治療方法を提供することができる。本発明は、抗高血圧薬単剤では得られない、優れた降圧効果を発揮するができるので、今まで降圧目標を達成するために抗高血圧薬を2種類以上用いていた問題を解消できる。また、本発明は、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症、特に、糖尿病性腎症において、顕著な治療効果を示す。さらに、本発明は、腎機能が低下している疾病的治療にも有用である。

請求の範囲

[請求項1] SGLT2阻害剤と抗高血圧薬との組み合わせを特徴とする、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患を治療するための医薬。

[請求項2] SGLT2阻害剤が下記一般式 (I) で示される1-チオ-D-グルシトール化合物、その医薬上許容される塩、又はそれらの水和物である、請求項1に記載の医薬。

[化1]



[式 (I) 中、

R^Aは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、-OR^F、又はハロゲン原子を示し、

R^Bは、水素原子、水酸基、又は-OR^Fを示し、

R^C及びR^Dは同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、又は-OR^Fを示し、

R^Eは、(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子、(iii)水酸基、(iv)ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₈アルキル基、(v)-OR^F、又は(vi)-SR^Fを示し、

R^Fは、ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。]

。

[請求項3] 1-チオ-D-グルシトール化合物が、

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ-D-グルシトール、

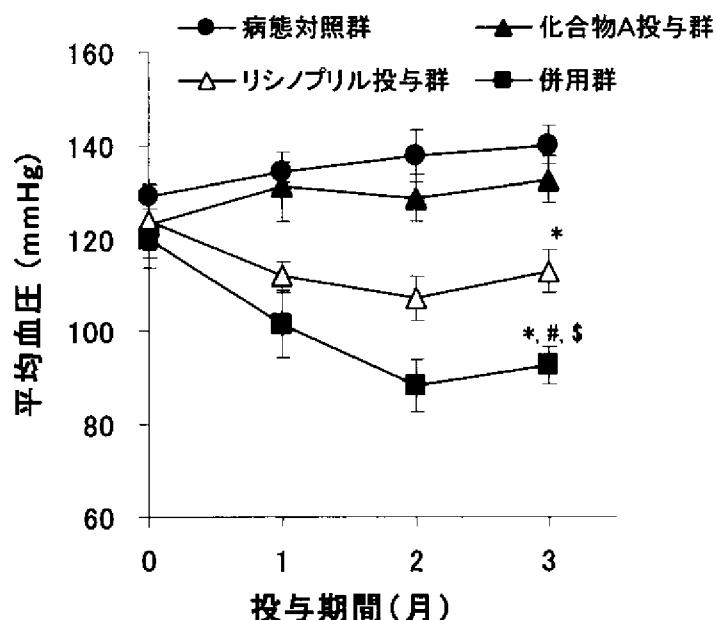
(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-メチルベンジル)フェニル]-1-チオ-D-グルシトール、

(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-メチルチオベンジル)フェニル]-1-チオ-D-グルシトール、及び
(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-3-(4-エチルベンジル)フェニル]-1-チオ-D-グルシトールからなる群から選択される化合物である、請求項2に記載の医薬。

- [請求項4] 1-チオ-D-グルシトール化合物が、
(1S) - 1, 5-アンヒドロ-1-[3-(4-エトキシベンジル)-6-メトキシ-4-メチルフェニル]-1-チオ-D-グルシトールである、請求項2又は3に記載の医薬。
- [請求項5] 抗高血圧薬がレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制薬である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬。
- [請求項6] レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制薬がACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬である、請求項5に記載の医薬。
- [請求項7] ACE阻害薬が、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラト、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルおよびトランドラプリルからなる群から選択される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である、請求項6に記載の医薬。
- [請求項8] アンジオテンシンII受容体アンタゴニストが、ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタンおよびエプロサルタンからなる群から選択される化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である、請求項6に記載の医薬。
- [請求項9] 該疾患が高血圧症である、請求項1に記載の医薬。
- [請求項10] 該疾患が糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症である、請求項1に記載の医薬。

- [請求項11] 該疾患が、糖尿病及び高血圧を併発している疾患である、請求項1～10のいずれかに記載の医薬。
- [請求項12] 該疾患が糖尿病性腎症である、請求項1～11のいずれかに記載の医薬。
- [請求項13] 該疾患が、さらに腎機能の低下が認められる疾患である、請求項1～11のいずれかに記載の医薬。
- [請求項14] SGLT2阻害剤と抗高血圧薬とが同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患を治療するための、請求項1～13のいずれかに記載の医薬。
- [請求項15] SGLT2阻害剤を含み、抗高血圧薬と併用することにより、抗高血圧薬の降圧作用を増強させる医薬。
- [請求項16] SGLT2阻害剤を含み、抗高血圧薬と併用することにより、SGLT2阻害剤による糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病合併症の治療効果を増強させる医薬。
- [請求項17] SGLT2阻害剤を含み、抗高血圧薬と併用することにより、SGLT2阻害剤による糖尿病性腎症の治療効果を増強させる医薬。
- [請求項18] 心血管イベントのリスクファクターとして、少なくとも高血圧または糖尿病を含む疾患を治療する方法であって、SGLT2阻害剤と抗高血圧薬を同時又は別々にそれを必要とする患者に投与することを含む、前記方法。

[図1]

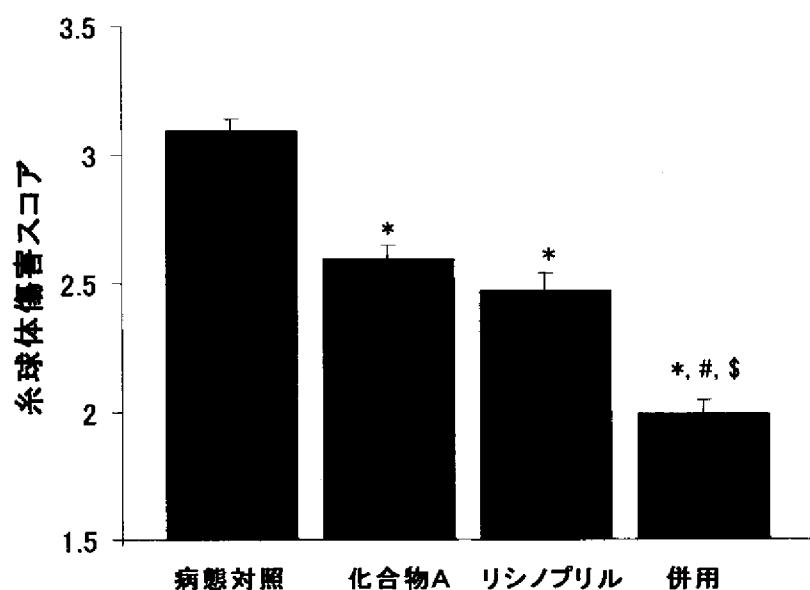


*: P<0.05 vs. 病態対照群 (多重比較検定)

#: P<0.05 vs. 化合物A投与群 (多重比較検定)

\$: P<0.05 vs. リシノプリル投与群 (多重比較検定)

[図2]

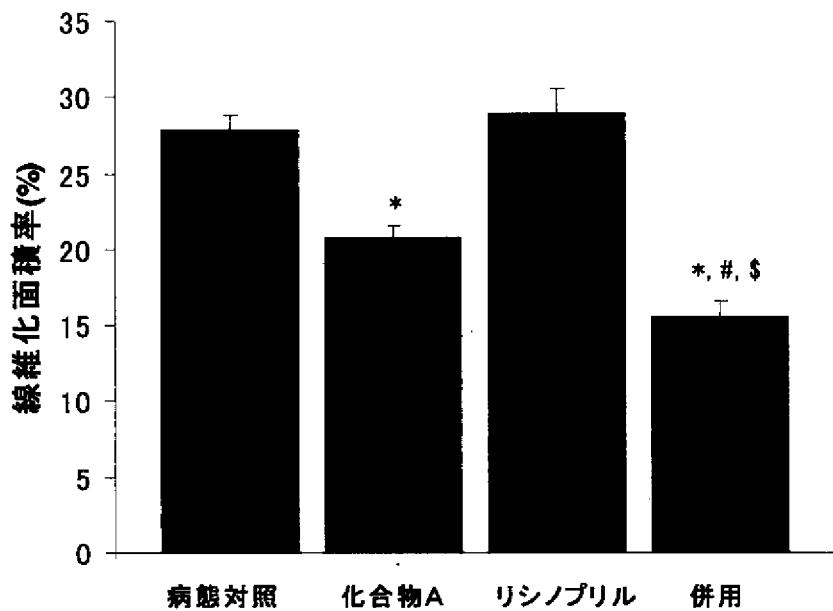


*: P<0.05 vs. 病態対照群 (多重比較検定)

#: P<0.05 vs. 化合物A投与群 (多重比較検定)

\$: P<0.05 vs. リシノプリル投与群 (多重比較検定)

[図3]

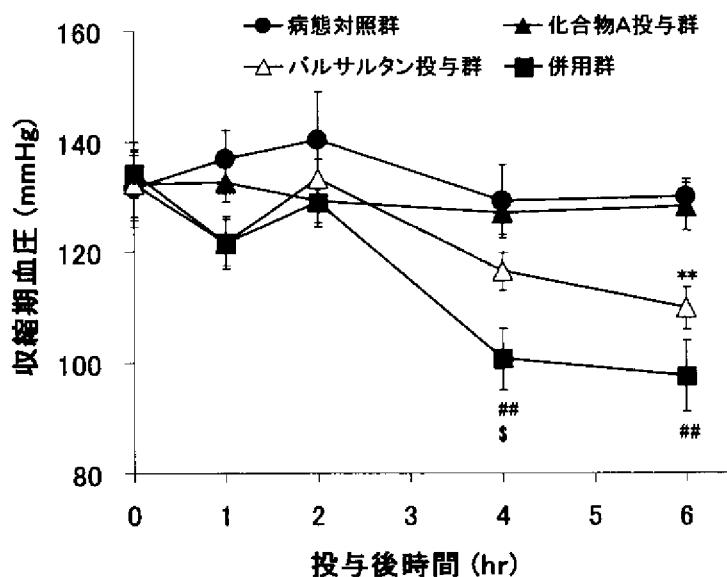


*: $P<0.05$ vs. 病態対照群 (多重比較検定)

#: $P<0.05$ vs. 化合物A投与群 (多重比較検定)

\$: $P<0.05$ vs. リシノプリル投与群 (多重比較検定)

[図4]



**: $P<0.01$ vs. 病態対照群 (Student's t-test)

##: $P<0.01$ vs. 化合物A投与群 (Student's t-test)

\$: $P<0.05$ vs. バルサルタン投与群 (Student's t-test)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/073300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/06(2006.01)i, A61K31/382(2006.01)i, A61K31/401(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

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)

A61K45/06, A61K31/382, A61K31/401, A61K31/41, A61P9/12, A61P31/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 2006/073197 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 July 2006 (13.07.2006), entire text; particularly, claims; paragraphs [0202], [0204] & JP 2010-59173 A & JP 4492968 B & US 2008/0132563 A1 & US 2011/0098469 A1 & EP 1845095 A1 & CN 101103013 A & KR 10-2007-0098811 A</p>	1-17
Y	<p>JP 2008-31161 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 February 2008 (14.02.2008), entire text; particularly, claims; paragraphs [0109], [0111] (Family: none)</p>	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "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
 07 October, 2013 (07.10.13)

Date of mailing of the international search report
 15 October, 2013 (15.10.13)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/073300

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-514668 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 08 May 2008 (08.05.2008), entire text; particularly, paragraphs [0057], [0059], [0060] & JP 5102621 B & US 2006/0074031 A1 & EP 1797107 A & WO 2006/037537 A2	1-17
Y	JP 2003-511458 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 25 February 2003 (25.02.2003), entire text; particularly, paragraph [0114] & US 2002/0137903 A1 & EP 1224195 A & WO 2001/027128 A1 & CN 1407990 A & KR 10-0728085 B1	1-17
Y	SEINO, Y. et al, Luseogliflozin (TS-071), a selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control and lowers body weight in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, <i>Diabetes</i> , 2012.06, Vol.61, Suppl. 1, p.A266-A267, Abstract Number: 1039-P, entire text	1-17
Y	SEINO, Y. et al, A novel potent and highly selective renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, TS-071, improves glycaemic control and lowers body weight in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, <i>Diabetologia</i> , 2011, Vol.54, SUPPL. 1, p.S68, Abstract Number: 148., entire text	1-17
Y	SEINO, Y. et al, TS-071, a novel and selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control and decreased body weight in 12-week study of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, <i>Diabetes</i> , 2011, Vol.60, SUPPL. 1, p.A274, Abstract Number: 998-P., entire text	1-17
P,X	KOJIMA, N. et al, Effects of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in T2DN rats, <i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , 2013.06, Vol.345, No.3, p.464-472, entire text	1-17
P,X	KOJIMA, N. et al, Renoprotective effects of SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on the progression of diabetic nephropathy in T2DN rats., <i>Hypertension</i> , 2012.09, Vol.60, No.3, Supp. Meeting Abstracts., Abstract Number: 221, entire text	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/073300

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/119990 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 October 2010 (21.10.2010), entire text & JP 2012-524710 A & US 2012/0040898 A1 & EP 2419097 A & CN 102395364 A & KR 10-2012-0016051 A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/073300

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 18 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/06(2006.01)i, A61K31/382(2006.01)i, A61K31/401(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/06, A61K31/382, A61K31/401, A61K31/41, A61P9/12, A61P31/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2013年
日本国実用新案登録公報	1996-2013年
日本国登録実用新案公報	1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2006/073197 A1 (大正製薬株式会社) 2006.07.13, 全文、特に、特許請求の範囲、段落[0202], [0204] & JP 2010-59173 A & JP 4492968 B & US 2008/0132563 A1 & US 2011/0098469 A1 & EP 1845095 A1 & CN 101103013 A & KR 10-2007-0098811 A	1-17

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.10.2013	国際調査報告の発送日 15.10.2013
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 4U 3842 関 景輔 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2008-31161 A (大正製薬株式会社) 2008. 02. 14, 全文、特に、特許請求の範囲、段落[0109], [0111] (ファミリーなし)	1-17
Y	JP 2008-514668 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2008. 05. 08, 全文、特に、段落[0057], [0059], [0060] & JP 5102621 B & US 2006/0074031 A1 & EP 1797107 A & WO 2006/037537 A2	1-17
Y	JP 2003-511458 A (ブリストルマイヤーズ スクイプ カンパニー) 2003. 02. 25, 全文、特に、段落[0114] & US 2002/0137903 A1 & EP 1224195 A & WO 2001/027128 A1 & CN 1407990 A & KR 10-0728085 B1	1-17
Y	SEINO, Y. et al, Luseogliflozin (TS-071), a selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control and lowers body weight in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, Diabetes, 2012. 06, Vol. 61, Suppl. 1, p. A266-A267, Abstract Number: 1039-P 全文	1-17
Y	SEINO, Y. et al, A novel potent and highly selective renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, TS-071, improves glycaemic control and lowers body weight in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, Diabetologia, 2011, Vol. 54, SUPPL. 1, p. S68, Abstract Number: 148. 全文	1-17
Y	SEINO, Y. et al, TS-071, a novel and selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control and decreased body weight in 12-week study of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, Diabetes, 2011, Vol. 60, SUPPL. 1, p. A274, Abstract Number: 998-P. 全文	1-17
P, X	KOJIMA, N. et al, Effects of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in T2DN rats, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2013. 06, Vol. 345, No. 3, p. 464-472 全文	1-17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	KOJIMA, N. et al, Renoprotective effects of SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on the progression of diabetic nephropathy in T2DN rats., Hypertension, 2012. 09, Vol. 60, No. 3, Supp. Meeting Abstracts., Abstract Number: 221 全文	1-17
A	WO 2010/119990 A1 (大正製薬株式会社) 2010. 10. 21, 全文 & JP 2012-524710 A & US 2012/0040898 A1 & EP 2419097 A & CN 102395364 A & KR 10-2012-0016051 A	1-17

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項18は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。

2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104780942 A

(43) 申请公布日 2015.07.15

(21) 申请号 201380045221.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013.08.30

A61K 45/06(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/382(2006.01)

61/695,016 2012.08.30 US

A61K 31/401(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/41(2006.01)

2015.02.27

A61P 9/12(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 31/10(2006.01)

PCT/JP2013/073300 2013.08.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/034842 JA 2014.03.06

(71) 申请人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 小岛直季 J. 瑞秋罗曼 宫田则之

高桥祯介 友池英树 武田卓也

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 郭煜 刘力

权利要求书2页 说明书11页 附图4页

(54) 发明名称

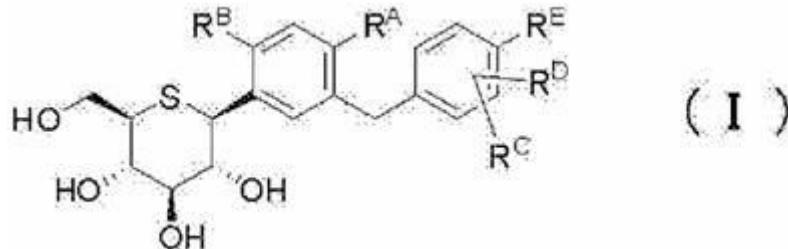
SGLT2 抑制剂和抗高血压药的组合

(57) 摘要

本发明提供基于 SGLT2 抑制剂与抗高血压药的组合的、对于治疗作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病有用的药物或治疗方法。通过本发明,能发挥通过抗高血压药单一药物无法获得的优异的降压效果,因此,能解决一直以来为了达成降压目标而使用 2 种以上的抗高血压药的问题。另外,本发明在糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症、尤其是糖尿病性肾病中显示显著的治疗效果。进而,本发明对于肾功能降低的疾病的治疗也是有用的。

1. 药物, 其用于治疗作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病, 其特征在于, SGLT2 抑制剂与抗高血压药的组合。

2. 根据权利要求 1 所述的药物, 其中, SGLT2 抑制剂为下述通式(I)表示的 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇化合物、其药学上可接受的盐、或它们的水合物,



式(I)中,

R^A表示氢原子、C₁₋₆烷基、-OR^F、或卤原子,

R^B表示氢原子、羟基、或-OR^F,

R^C及 R^D相同或不同, 表示氢原子、卤原子、C₁₋₈烷基、或-OR^F,

R^E表示(i)氢原子、(ii)卤原子、(iii)羟基、(iv)可以被卤原子取代的C₁₋₈烷基、(v)-OR^F、或(vi)-SR^F,

R^F表示可以被卤原子取代的C₁₋₆烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的药物, 其中, 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇化合物为选自以下化合物中的化合物:

(1S) - 1,5 - 脱水 - 1 - [3 - (4 - 乙氧基苄基) - 6 - 甲氧基 - 4 - 甲基苯基] - 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇、

(1S) - 1,5 - 脱水 - 1 - [4 - 氯 - 3 - (4 - 甲基苄基)苯基] - 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇、

(1S) - 1,5 - 脱水 - 1 - [4 - 氯 - 3 - (4 - 甲基硫代苄基)苯基] - 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇、及

(1S) - 1,5 - 脱水 - 1 - [4 - 氯 - 3 - (4 - 乙基苄基)苯基] - 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的药物, 其中, 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇化合物为:

(1S) - 1,5 - 脱水 - 1 - [3 - (4 - 乙氧基苄基) - 6 - 甲氧基 - 4 - 甲基苯基] - 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 中任一项所述的药物, 其中, 抗高血压药为肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统抑制剂。

6. 根据权利要求 5 所述的药物, 其中, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统抑制剂为 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。

7. 根据权利要求 6 所述的药物, 其中, ACE 抑制剂为选自阿拉普利、贝那普利、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫维普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利及群多普利中的化合物或其药学上可接受的盐或它们的水合物。

8. 根据权利要求 6 所述的药物, 其中, 血管紧张素 II 受体拮抗剂为选自氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、替米沙坦及依普罗沙坦中的化合物或其制药学上可接受的盐或它们的水合物。

9. 根据权利要求 1 所述的药物, 其中, 该疾病为高血压病。

10. 根据权利要求 1 所述的药物, 其中, 该疾病为糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症。

11. 根据权利要求 1 ~ 10 中任一项所述的药物, 其中, 该疾病为并发糖尿病及高血压的疾病。

12. 根据权利要求 1 ~ 11 中任一项所述的药物, 其中, 该疾病为糖尿病性肾病。

13. 根据权利要求 1 ~ 11 中任一项所述的药物, 其中, 该疾病是进一步确认到肾功能降低的疾病。

14. 根据权利要求 1 ~ 13 中任一项所述的药物, 其用于治疗作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病, 其特征在于, 同时或分别地向患者给予 SGLT2 抑制剂和抗高血压药。

15. 药物, 其包含 SGLT2 抑制剂, 通过与抗高血压药联用, 而增强抗高血压药的降压作用。

16. 药物, 其包含 SGLT2 抑制剂, 通过与抗高血压药联用, 而增强基于 SGLT2 抑制剂的糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症的治疗效果。

17. 药物, 其包含 SGLT2 抑制剂, 通过与抗高血压药联用, 而增强基于 SGLT2 抑制剂的糖尿病性肾病的治疗效果。

18. 一种方法, 其是治疗作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病的方法, 包括以下步骤: 同时或分别地将 SGLT2 抑制剂和抗高血压药向需要它们的患者给予。

SGLT2 抑制剂和抗高血压药的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及 SGLT2 抑制剂与抗高血压药的组合。本发明涉及对于作为心血管事件的危险因子(risk factor)的至少包括高血压或糖尿病的疾病的治疗有用的药物、或该疾病的治疗方法。

背景技术

[0002] 高血压及糖尿病是心血管事件(心肌梗塞,心绞痛,充血性心力衰竭,脑梗塞,一过性缺血发作等)发病的危险因子,糖尿病及高血压相互重叠而发病的情况较多,促进心血管事件的发病,诱发直接导致死亡的重大的疾病。

[0003] 因此,掌握糖尿病及高血压的病情、进行适当的治疗,抑制心血管事件的发病、进展是重要的。

[0004] 糖尿病是由于胰岛素的分泌障碍、在靶器官中的作用不良而引起慢性高血糖的代谢综合征(metabolic syndrome)。其病情复杂,在糖代谢异常的同时,伴有脂质代谢异常、循环系统异常。结果,伴有多发并发症而发展的情况较多。代表的并发症为糖尿病性视网膜病、肾病、神经障碍。其中,糖尿病性肾病在发病初期导致肾小球过度滤过、肾小球肥大,其后,由于炎症、凋亡而导致细胞数目减少,最终,由于肾小球硬化和间质纤维化而发展到终末期肾功能衰竭,危及生命。

[0005] 作为糖尿病治疗药,已使用了双胍类药、磺酰脲类药、糖苷酶抑制剂、胰岛素抵抗性改善药、二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂等。另外,作为新机理的糖尿病治疗药,还开发了钠-葡萄糖共转运载体-2 (sodium-dependent glucosecotransporter-2 :SGLT - 2) 抑制剂。

[0006] 然而,由于糖尿病需要长期治疗,所以,副作用成为问题的情况较多,尤其是,在肾功能已降低的糖尿病性肾病中,由于药代动力学(排泄路径)的问题而导致副作用的风险增大、因而给药本身变得困难的糖尿病药较多。另外,针对糖尿病性肾病,虽然存在在轻度的阶段具有一定程度的治疗效果的药物,但在直到发展到间质纤维化阶段的情况下、仍具有治疗效果的药物尚未为人所知。

[0007] 高血压除了促进动脉硬化之外,还由于左心室肥大而导致心室重构,因此,在心血管事件发病中起主要作用。因此,为了抑制心血管事件的发病、进展,改善长期预后,要求适当的降压治疗。为了进行适当的降压治疗,重要的是掌握患者的病情、器官损伤,进行风险评价,选择适当的抗高血压药,达成目标血压值。合并糖尿病、慢性肾脏疾病等器官损伤的患者,被评价为心血管事件的高风险组,要求严格的降压(“高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)”(“高血压治疗指南 2009 (JSH2009)”),日本高血压学会发行)。然而现状是,利用单一药物达成降压目标是困难的,联用抗高血压药的疗法是必要的。但是,由于治疗需要长期进行,因而有时因联用而导致的副作用成为问题。例如,对于利尿药与 β 阻断剂的组合,存在对糖脂代谢带来不良影响这样的报道,对于 ACE 抑制剂与血管紧张素 II 受体抑制剂(ARB)的组合,存在向终末期肾功能衰竭的转移率高这样的报道。

[0008] 因此,需要解决因抗高血压药的联用而导致的上述问题。迄今为止,尚未报道能达成为了抑制心血管事件的发病、进展而要求的降压目标的单一药物的抗高血压药。

发明内容

[0009] 发明所要解决的课题

本发明的一个目的是提供对于作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病的治疗有用的药物、或该疾病的治疗方法。本发明的另一目的是提供不存在副作用的问题、能达成为了抑制心血管事件的发病、进展而要求的降压目标的药物或提供用于达成降压目标的治疗方法。本发明的另一目的是提供对于糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症、尤其是糖尿病性肾病的治疗有用的药物、或该疾病的治疗方法。本发明的另一目的是提供对于还存在肾功能降低的疾病的治疗有用的药物、或该疾病的治疗方法。

[0010] 用于解决课题的手段

本发明人等对达成上述目的的药物进行了深入研究,结果发现,尽管在单独给予 SGLT2 抑制剂时未确认到血压降低作用,但将 SGLT2 抑制剂与抗高血压药组合时,呈现使得使用抗高血压药单一药物时的血压降低作用增强这样的预料之外的效果,从而完成了本发明。另外, SGLT2 抑制剂与抗高血压药的组合与各单一药物相比较,在糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症、尤其是糖尿病性肾病的治疗中,也相较于分别单独使用时产生预料之外的显著的效果。

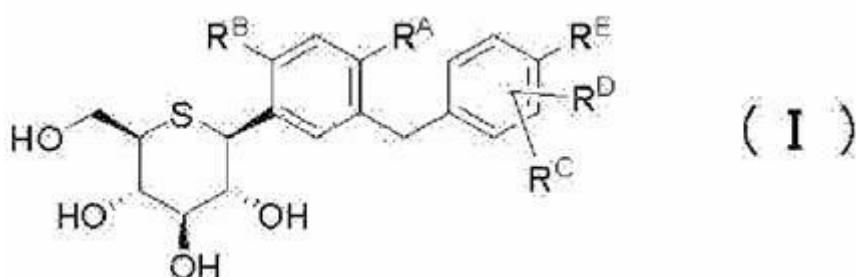
[0011] 即,本发明的方案如下所述。

[0012] (1) 药物,其用于治疗作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病,其特征在于, SGLT2 抑制剂与抗高血压药的组合。

[0013] (2)

(1) 所述的药物,其中, SGLT2 抑制剂为下述通式(I)表示的 1 - 硫代 - D - 葡萄糖醇 (glucitol) 化合物、其药学上可接受的盐、或它们的水合物。

[0014] [化 1]



[式(I)中,

R^A表示氢原子、C₁₋₆烷基、-OR^F、或卤原子,

R^B表示氢原子、羟基、或-OR^F,

R^C及 R^D相同或不同,表示氢原子、卤原子、C₁₋₈烷基、或-OR^F,

R^E表示(i)氢原子、(ii)卤原子、(iii)羟基、(iv)可以被卤原子取代的C₁₋₈烷基、(v)-OR^F、或(vi)-SR^F,

R^F表示可以被卤原子取代的C₁₋₆烷基。]。

[0015] (3)

(2)所述的药物,其中,1-硫代-D-葡萄糖醇化合物为选自以下化合物中的化合物:

(1S)-1,5-脱水(anhydro)-1-[3-(4-乙氧基苯基)-6-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇、

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-(4-甲基苯基)苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇、及

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-(4-甲基硫代苯基)苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇。

[0016] (4)

(2)或(3)所述的药物,其中,1-硫代-D-葡萄糖醇化合物为:

(1S)-1,5-脱水-1-[3-(4-乙氧基苯基)-6-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇。

[0017] (5)

(1)~(4)中任一项所述的药物,其中,抗高血压药为肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂。

[0018] (6)

(5)所述的药物,其中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂为ACE抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂。

[0019] (7)

(6)所述的药物,其中,ACE抑制剂为选自阿拉普利、贝那普利、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫维普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利及群多普利中的化合物或其制药学上可接受的盐或它们的水合物。

[0020] (8)

(6)所述的药物,其中,血管紧张素II受体拮抗剂为选自氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、替米沙坦及依普罗沙坦中的化合物或其制药学上可接受的盐或它们的水合物。

[0021] (9)

(1)所述的药物,其中,该疾病为高血压病。

[0022] (10)

(1)所述的药物,其中,该疾病为糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症。

[0023] (11)

(1)~(10)中任一项所述的药物,其中,该疾病为并发糖尿病及高血压的疾病。

[0024] (12)

(1)~(11)中任一项所述的药物,其中,该疾病为糖尿病性肾病。

[0025] (13)

(1)~(11)中任一项所述的药物,其中,该疾病是进一步确认到肾功能降低的疾病。

[0026] (14)

(1)~(13)中任一项所述的药物,其用于治疗作为心血管事件的危险因子的至少包括

高血压或糖尿病的疾病,其特征在于,同时或分别地向患者给予 SGLT2 抑制剂和抗高血压药。

[0027] (15)

药物,其包含 SGLT2 抑制剂,通过与抗高血压药联用,而增强抗高血压药的降压作用。

[0028] (16)

药物,其包含 SGLT2 抑制剂,通过与抗高血压药联用,而增强基于 SGLT2 抑制剂的糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症的治疗效果。

[0029] (17)

药物,其包含 SGLT2 抑制剂,通过与抗高血压药联用,而增强基于 SGLT2 抑制剂的糖尿病性肾病的治疗效果。

[0030] (18)

一种方法,其是治疗作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病的方法,包括以下步骤:同时或分别地将 SGLT2 抑制剂和抗高血压药向需要它们的患者给予。

[0031] 发明的效果

尽管在单独给予 SGLT2 抑制剂时未确认到血压降低作用,但本发明的 SGLT2 抑制剂与抗高血压药的组合显示使抗高血压药单一药物的血压降低作用增强这样的预料之外的效果。另外,SGLT2 抑制剂与抗高血压药的组合与各单一药物相比较,显示了针对糖尿病性肾病的优异的治疗效果。尤其是,尽管在单独给予抗高血压药时未确认到对肾脏纤维化进展的影响,但通过与 SGLT2 抑制剂的联用而使 SGLT2 抑制剂单一药物的抑制肾脏纤维化进展的作用增强,从这一点考虑,获得了预料之外的效果。

附图说明

[0032] [图 1] 图 1 表示高血压的改善效果中的、单独化合物 A、单独赖诺普利、以及联用化合物 A 和赖诺普利的比较。

[0033] [图 2] 图 2 表示肾小球损伤评分的改善效果中的、单独化合物 A、单独赖诺普利、以及联用化合物 A 和赖诺普利的比较。

[0034] [图 3] 图 3 表示肾皮质纤维化评分的改善效果中的、单独化合物 A、单独赖诺普利、以及联用化合物 A 和赖诺普利的比较。

[0035] [图 4] 图 4 表示高血压的改善效果中的、单独化合物 A、单独缬沙坦、以及联用化合物 A 和缬沙坦的比较。

具体实施方式

[0036] 本发明中的术语的含义如下所述。

[0037] 所谓“SGLT2 抑制剂”,是抑制钠 - 葡萄糖共转运载体 - 2 (sodium-dependent glucosecotransporter-2 :SGLT - 2) 中的、钠与葡萄糖的交换、抑制血液中的葡萄糖浓度增大的药剂。通过降低血糖值,也可降低疲劳的胰腺胰岛 β 细胞的负担、恢复分泌能力。此外,由于血糖改善而改善糖毒性,从而显示胰岛素抵抗性改善作用。

[0038] 作为 SGLT2 抑制剂,例如可使用达格列净(Dapagliflozin)、伊格列净(Ipragliflozin)、托格列净(Tofogliflozin)、Empagliflozin、Canagliflozin 等。

[0039] 作为 SGLT2 抑制剂,也可使用上述通式(I)表示的 1—硫代—D—葡萄糖醇化合物、其药学上可接受的盐、或它们的水合物。

[0040] 式(I)表示的 1—硫代—D—葡萄糖醇化合物或其制药学上可接受的盐或它们的水合物的制造方法被公开于 WO2006 / 073197 国际公开公报。

[0041] 所谓“C₁₋₆烷基”,表示碳数 1—6 个的直链状或支链状的烷基,例如,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、叔戊基、3—甲基丁基、新戊基、正己基。

[0042] 所谓“卤原子”,可举出氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0043] 所谓“制药学上可接受的盐”,可举出与硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸等无机酸的盐、与乙酸、草酸、乳酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、乙磺酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基乙酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、半乳糖二酸、萘—2—磺酸等有机酸的盐、与锂离子、钠离子、钾离子、钙离子、镁离子、锌离子、铝离子等中的 1 种或多种金属离子的盐、与氨、精氨酸、赖氨酸、哌嗪、胆碱、二乙胺、4—苯基环己基胺、2—氨基乙醇、苄星青霉素(Benzathine)等胺的盐等。

[0044] 式(I)表示的 1—硫代—D—葡萄糖醇化合物中,从显示优异的 SGLT2 抑制活性方面考虑,优选的化合物为:

(1S)—1,5—脱水—1—[3—(4—乙氧基苄基)—6—甲氧基—4—甲基苯基]—1—硫代—D—葡萄糖醇、

(1S)—1,5—脱水—1—[4—氯—3—(4—甲基苄基)苯基]—1—硫代—D—葡萄糖醇、

(1S)—1,5—脱水—1—[4—氯—3—(4—甲基硫代苄基)苯基]—1—硫代—D—葡萄糖醇、或

(1S)—1,5—脱水—1—[4—氯—3—(4—乙基苄基)苯基]—1—硫代—D—葡萄糖醇,

进一步优选为(1S)—1,5—脱水—1—[3—(4—乙氧基苄基)—6—甲氧基—4—甲基苯基]—1—硫代—D—葡萄糖醇。(1S)—1,5—脱水—1—[3—(4—乙氧基苄基)—6—甲氧基—4—甲基苯基]—1—硫代—D—葡萄糖醇优选为水合物。

[0045] 本发明的式(I)化合物也可以以各种溶剂合物的形式存在。另外,从作为药物的适用性方面考虑,也存在水合物的情况。

[0046] 对映异构体、非对映异构体、平衡化合物、它们的任意比例的混合物、外消旋体等均包括在本发明的式(I)化合物内。

[0047] 作为抗高血压药,可举出利尿药、钙拮抗剂、肾素—血管紧张素—醛固酮系统抑制剂(例如,血管紧张素转化酶抑制剂(ACE 抑制剂)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、直接的肾素抑制剂、醛固酮拮抗剂)、交感神经阻断剂、α 2 受体兴奋剂等,优选地,作为 ACE 抑制剂,例如可从阿拉普利、贝那普利、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫维普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利及群多普利、它们中的全部的立体异构体、或其制药学上可接受的盐或它们的水合物中选择。

[0048] 作为血管紧张素 II 受体拮抗剂,例如可从氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、

替米沙坦及依普罗沙坦、它们中的全部的立体异构体、或其制药学上可接受的盐或它们的水合物中选择。

[0049] 本发明涉及对于作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病的治疗有用的药物、或该疾病的治疗方法。

[0050] 所谓“心血管事件”，是指心肌梗塞、心绞痛、充血性心力衰竭、脑梗塞、一过性缺血发作等。

[0051] 所谓“作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病”，可举出高血压病、糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症、并发高血压及糖尿病的疾病，上述疾病也包括肾脏功能进一步降低的疾病。

[0052] 所谓“糖尿病”，是由于胰岛素的分泌障碍、靶器官中的作用不良而引起慢性高血糖的代谢综合征。此处，所谓“高血糖”，是指处于(1)空腹时血糖值为 126 mg/dL 以上、(2) 75 g 葡萄糖负荷试验(OGTT) 2 小时值为 200 mg/dL 以上、(3) 随时血糖值为 200 mg/dL 以上、(4)HbA1C 为 6.5 % 以上中任一种状态。“糖尿病”包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、因特定的原因而导致的其他类型的糖尿病。作为本发明的药物的对象疾病，优选为 2 型糖尿病。

[0053] 所谓“糖尿病相关疾病”，是指高血糖所附带的、或以高血糖为原因的、或是高血糖的结果的障碍，例如，可举出肥胖、高胰岛素血症、糖代谢异常、代谢综合征、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂质代谢异常、高血压、充血性心力衰竭、浮肿、高尿酸血症、痛风等。作为本发明的药物的对象疾病，优选为高血压。

[0054] “糖尿病并发症”可被分类为急性并发症及慢性并发症。

[0055] “急性并发症”中，可举出高血糖(酮酸中毒等)、高血糖高渗透压性综合征、乳酸性酸中毒、低血糖、传染病(皮肤、软组织、胆道系统、呼吸系统、尿路感染等)等。

[0056] “慢性并发症”中，可举出微血管病变(糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经障碍、糖尿病性肾病)、大血管病变(脑血管病、缺血性心脏病、下肢动脉闭塞)等。作为本发明的药物的对象疾病，优选为糖尿病性肾病。

[0057] 所谓“高血压”，包括无法确定原因或具有心脏及血管两者的变化这样的 2 种以上的高血压原因的本态性或原发性高血压、及已确定了原因的继发性高血压。继发性高血压的原因，非限定性地，为肥胖、肾病、激素异常、及口服避孕药、皮质类固醇、环孢菌素之类的某种药物的使用等。对于术语“高血压”而言，将满足收缩期血压为 140mmHg 以上、舒张期血压为 90mmHg 以上两方、或某一方时定义为高血压。

[0058] 对于高血压的治疗而言，不仅仅是血压的正常化，抑制心肥大、肾损伤等器官损伤、心血管疾病的事件的发病、进展，改善长期预后也是重要的。因此，针对各个病例，为了评价血压水平和心血管事件的风险、并对其进行抑制，而设定血压控制水平(下述表 1：引用自“高血压治疗ガイドライン 2009 (JSH2009)”，日本高血压学会发行)。

[0059] [表 1]

基于血压对心血管风险的分级

血压分类 风险层级 (血压以外的风险因素)	正常高值 血压 130-139/ 85-89mmHg	I级高血压 140-159/ 90-99mmHg	II级高血压 160-179/ 100-109mmHg	III级高血压 ≥180/ ≥110mmHg
风险第一层级 (无危险因子)	无附加风险	低风险	中等风险	高风险
风险第二层级 (存在糖尿病之外的1~2个危险因子、代谢综合征※)	中等风险	中等风险	高风险	高风险
风险第三层级 (存在糖尿病、慢性肾病(CKD)、器官损伤/心血管疾病、3个以上危险因子中的任一者)	高风险	高风险	高风险	高风险

※对于风险第二层级的代谢综合征,从预防的观点考虑,定义如下。除了正常高值以上的血压水平和腹部肥胖(男性 85cm 以上,女性 90cm 以上)之外,存在血糖值异常(空腹时血糖 110~125mg/dL、和 / 或未达到糖尿病程度的糖耐量异常)、或脂质代谢异常中任一者。将具有两者的情况作为风险第三层级。若不存在其他危险因子而存在腹部肥胖和脂质代谢异常,则血压水平以外的危险因子为 2 个,不能合并代谢综合征计数为 3 个风险因子。

[0060] 另外,本发明中的“高血压病的治疗”中也包括下述定义的“高血压病的预防”。此处,所谓“高血压病的预防”,是指抑制正常高值血压者(收缩期压及舒张期压显示 120mmHg / 80mmHg 与 139mmHg / 89mmHg 之间的血压的患者)的高血压状态的进一步恶化,或改善该状态。

[0061] 另外,本发明的药物可对确认到肾功能降低的具有上述疾病的患者使用。在肾功能降低的情况下,由于药代动力学(排泄路径)的问题而导致给药困难的情况较多,因此,从即使在存在慢性肾功能衰竭、糖尿病性肾病等肾功能障碍的情况下也能给予方面考虑,本发明是优选的。

[0062] 所谓“肾功能降低”,例如是指肾小球滤过率(GFR)相较于正常状态降低的状态。GFR 例如可由血清肌酐水平、年龄及性别推定,可进行以下这样的判断:在 90mL/ 分钟 /1. 73cm²以上时为正常,在 60 ~ 89mL/ 分钟 /1. 73cm²时为轻度降低,在 30 ~ 59mL/ 分钟 /1. 73cm²时为中度降低,在 30mL/ 分钟 /1. 73cm²以下时为高度降低。

[0063] 对于本发明涉及的“特征在于组合的药物”而言,可将作为它们的有效成分的 SGLT2 抑制剂和抗高血压药形成单一的制剂(配合剂),或者,可形成分别地进行制剂化而得到的 2 种制剂。上述制剂可按照通常进行的方法形成片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂、乳剂、悬浮剂、糖浆剂等,或形成无菌性溶液、悬浮液剂等注射剂。在形成将这些有效成分分别地制剂化而得到的 2 种制剂的情况下,可同时或分别地给予各制剂。本发明涉及的药物可全身地或局部地、口服给予或非口服给予。

[0064] 对于本发明涉及的药物而言,出于增强该药物的作用或减少该药物的给予量等目的,可以进一步组合其他的糖尿病治疗药、糖尿病性并发症治疗药、抗高脂血症药、抗高血压药、抗肥胖药、利尿药、抗血栓药等药剂而使用。此时,对于本发明涉及的药物与其他的联

用药剂的给予时期没有限定,可以将它们同时向给予对象给予,也可间隔时间差而给予。进而,本发明涉及的药物和联用药剂可以分别作为不同的制剂而给予,也可作为包含全部活性成分的单一制剂而给予。对于联用药剂的给予量而言,可以以临幊上使用的用量为基准进行适当选择。另外,本发明涉及的药物与联用药剂的配合比可根据给予对象、给予路径、对象疾病、症状、组合等适当选择。

[0065] 在将本发明涉及的药物形成不同的2种以上的制剂(每种有效成分分别形成制剂)时,同时或以极短间隔(连续地)给予的可能性高,例如,在市售药物的附带说明书、销售手册等文件中,分别记载进行联用的内容是优选的。另外,形成以SGLT2抑制剂与抗高血压药的组合为主要构成的套装也是优选的。

[0066] 本发明的药物的给予量根据给予对象、给予方法等的不同而不同,例如,口服给予情况下,优选以每天0.1~50mg、优选0.5~5mg、进一步优选0.5~2.5mg的量向患者(60kg)给予1-硫代-D-葡萄糖醇化合物。作为抗高血压药的1天的给予量,举例说明,在赖诺普利的情况下,为1~20mg、优选为1~10mg、更优选为1~5mg,在缬沙坦的情况下,为10~200mg、优选为10~100mg、更优选为10~30mg。

[0067] 作为上述制剂,优选为片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂、乳剂、悬浮剂、糖浆剂等口服剂。具体而言,例如,可将上述的有效成分一起或分别地与甘露糖醇、乳糖等赋形剂混合,然后制粒,直接或与其他口服用添加剂混合,填充到胶囊中而形成胶囊剂,或者进行压片而形成片剂,所述其他口服用添加剂具体为:赋形剂(葡萄糖、白糖、甘露糖醇、乳糖、木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、支链淀粉(pullulan)等糖及糖醇系的赋形剂、结晶纤维素等纤维素系赋形剂、玉米淀粉等淀粉系的赋形剂、无水磷酸氢钙等无机系的赋形剂等)、结合剂(甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等纤维素系的结合剂等)、崩解剂(羧甲基纤维素钙、低取代度羟基丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠等纤维素系的崩解剂、部分α化淀粉、羧甲基淀粉钠等淀粉系的崩解剂等)、流动化剂(轻质硅酸酐等无机系流动化剂等)、润滑剂(硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、富马酸硬脂酰钠等)等。

[0068] 本发明的1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其制药学上可接受的盐或它们的水合物与抗高血压药的配合比根据药剂的种类、给予对象、给予方法等的不同而不同,例如,在将本发明的药物向人给予的情况下,相对于1质量份1-硫代-D-葡萄糖醇化合物,以1~1000质量份的比例组合抗高血压药,此时,可得到与分别单独给予各药剂的情况相比更优异的降血压作用。尤其是在抗高血压药为赖诺普利的情况下,相对于1质量份1-硫代-D-葡萄糖醇化合物,优选以0.5~20质量份的比例组合赖诺普利。另外,例如,在抗高血压药为缬沙坦的情况下,相对于1质量份1-硫代-D-葡萄糖醇化合物,优选以5~200质量份的比例组合缬沙坦。由此,用与单独给予各药剂的情况相比更少的量,即可得到充分的效果。而且可制成副作用少的药物。

[0069] 本发明的药物例如可利用以下那样的处方来制造。

[0070] (制剂例1) 片剂

得到在1片中包含以下物质的片剂:

(1S)-1,5-脱水-1-[3-(4-乙氧基苯基)-6-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇(以下称为“化合物A”)2.5mg

赖诺普利水合物 10.9mg (以无水物计为10mg)

结晶纤维素 79.6mg
D- 甘露糖醇 95mg
羧基甲基淀粉钠 10mg
羟基丙基纤维素 10mg
硬脂酸镁 2mg。

[0071] (制剂例 2) 片剂

得到在 1 片中包含以下物质的片剂：

化合物 A 2.5mg
缬沙坦 80mg
结晶纤维素 74.5mg
D- 甘露糖醇 20mg
羟基丙基纤维素 5mg
轻质硅酸酐 2mg
低取代度羟基丙基纤维素 14mg
硬脂酸镁 2mg。

[0072] 需要说明的是,化合物 A 是在 WO2006 / 073197 国际公开公报中作为实施例 7(化合物 89) 而公开的化合物,可利用该公报中记载的方法来制造。

实施例

[0073] 接下来,利用实施例进一步详细地说明本发明,但本发明不限于这些实施例。

[0074] <试验例 : 糖尿病性肾病模型>

<试验项目>

糖尿病性肾病模型大鼠中的化合物 A 与 ACE 抑制剂的联用效果。

[0075] <试验方法>

试验使用已发作 2 型糖尿病的 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠的近交系大鼠实施,该大鼠是长期持续糖尿病状态,结果导致了肾脏的组织损伤的大鼠(T2DN 大鼠)。1 组使用 8~9 只大鼠(平均 14 月龄),单独给予或联用两药物地反复给予化合物 A (0.02%、混入饲料给予)、作为 ACE 抑制剂的赖诺普利(10 mg/kg/ 天, 饮水给予)3 个月。将仅饲喂不含化合物 A 的饲料的大鼠作为病情对照。在给予前及给予后每隔 1 个月使用无创自动血压计利用 tail cuff 法测定血压。在反复给予结束后,在氯胺酮及仲丁硫巴比妥钠(Thiobutabarbital)麻醉下摘出肾脏,将该肾脏浸渍到 10% 中性缓冲福尔马林液中而将其固定。进而,制作肾脏的薄切切片,实施了 Mason trichrome 染色。将组织标本掩蔽,然后每 1 个标本提取出 30 个肾小球。为了将肾小球病变定量化,设置以下基准对损伤程度进行评分。

[0076] 0 级 : 肾小球未发现病变,1 级 : 确认肾小球毛细血管有 1~25% 损伤,2 级 : 确认肾小球毛细血管有 26~50% 损伤,3 级 : 确认肾小球毛细血管有 51~75% 损伤,4 级 : 确认肾小球毛细血管有 76% 以上损伤。

[0077] 对于间质纤维化病变而言,使用图像分析装置,针对每一个标本,算出 10 个区域的纤维化面积率(%)。

[0078] <结果>

(评价项目 1 : 血压)

结果示于图 1。血压用由收缩期血压和舒张期血压算出的平均血压((收缩期血压 - 舒张期血压) / 3 + 舒张期血压) 表示。作为抗高血压药(ACE 抑制剂) 的赖诺普利显示一定的血压降低作用, 但作为糖尿病治疗药的化合物 A 在单独给予时几乎不显示血压降低作用。另一方面, 在联用给予化合物 A 和赖诺普利的组中, 显示优异的血压降低作用, 该效果即使相较于赖诺普利单独给予组也更显著。

[0079] (评价项目 2 : 肾损伤评分)

肾小球损伤评分

结果示于图 2。本实验中使用的动物模型为长期持续糖尿病状态结果导致肾脏的组织损伤的动物模型。该肾损伤动物模型中, 化合物 A 显示了改善肾小球损伤评分的效果。另外, 赖诺普利也显示了改善肾小球损伤评分的效果。另一方面, 在化合物 A 与赖诺普利共同给予组中, 相较于各单独给予组, 显示了更显著的肾小球损伤评分改善效果。

[0080] 肾皮质纤维化评分

结果示于图 3。化合物 A 在以肾脏的间质纤维化面积为指标的情况下、也显示了针对肾脏的组织损伤的改善效果。另一方面, 在赖诺普利单独给予组中, 未确认到针对间质纤维化面积的改善效果。尽管如此, 在联用给予了化合物 A 和赖诺普利的组中, 显示了相较于各单独给予组更显著的肾皮质纤维化评分改善效果。

[0081] 作为抑制肾功能降低的药剂, 优选为具有抑制肾小球损伤的进展及抑制肾皮质纤维化的紧张这两种效果的药剂。同时给予化合物 A 和赖诺普利能发挥该优选效果。

[0082] 认为上述试验结果的原因是: 经由 SGLT2 的糖摄取的抑制对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的活性调节造成影响。因此, 认为即使在使用其他的 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂的情况下, 也可得到同样的效果。这例如可通过使用缬沙坦等血管紧张素 II 受体拮抗剂进行以下那样的试验来确认。在下述试验中, 可期待在联用给予化合物 A 和缬沙坦的组中显示优异的血压降低作用、该效果与缬沙坦单独给予组相比更显著。

[0083] <试验例 : 糖尿病动物模型>

<试验项目>

糖尿病模型大鼠中的化合物 A 和血管紧张素 II 受体拮抗剂的联用效果。

[0084] <试验方法>

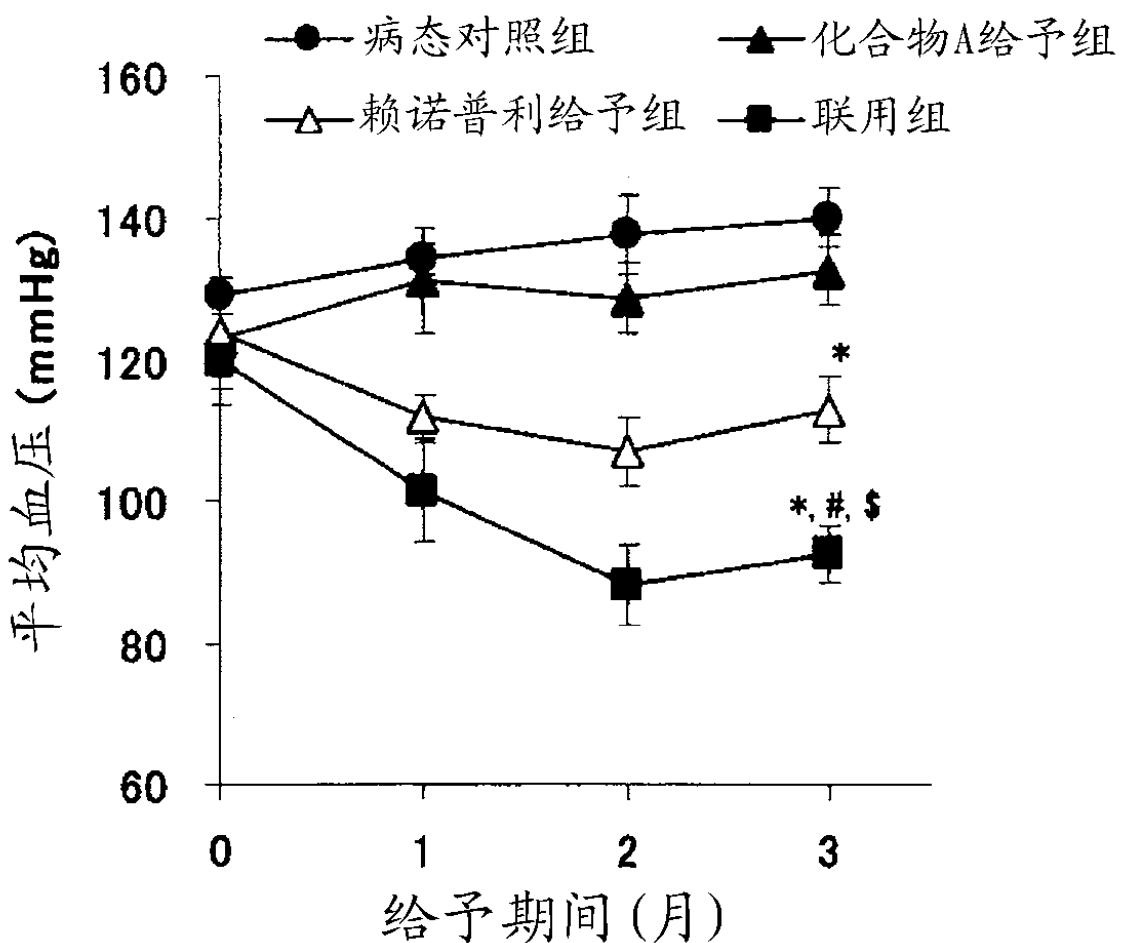
向作为自然发病的非肥胖糖尿病模型动物的 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠(日本エスエルシ一株式会社)给予含有化合物 A 的高蔗糖饮食。在化合物 A 的混合饲喂给予期间, 单次口服给予溶剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂, 利用交叉法研究针对血压的两药剂的单独效果以及联用效果。对于收缩期血压的测定而言, 在即将口服给予血管紧张素 II 受体拮抗剂之前及给予 1, 2, 4, 6 小时后, 使用不加热型无创血压计, 利用 tail cuff 法进行测定。

[0085] <结果>

结果示于图 4。作为抗高血压药(血管紧张素 II 受体拮抗剂) 的缬沙坦对收缩期血压显示一定的降低作用, 但作为糖尿病治疗药的化合物 A 在单独给予时几乎不显示血压降低作用。另一方面, 在联用给予化合物 A 和缬沙坦的组中, 显示优异的血压降低作用, 该效果即使相较于缬沙坦单独给予组也更显著。

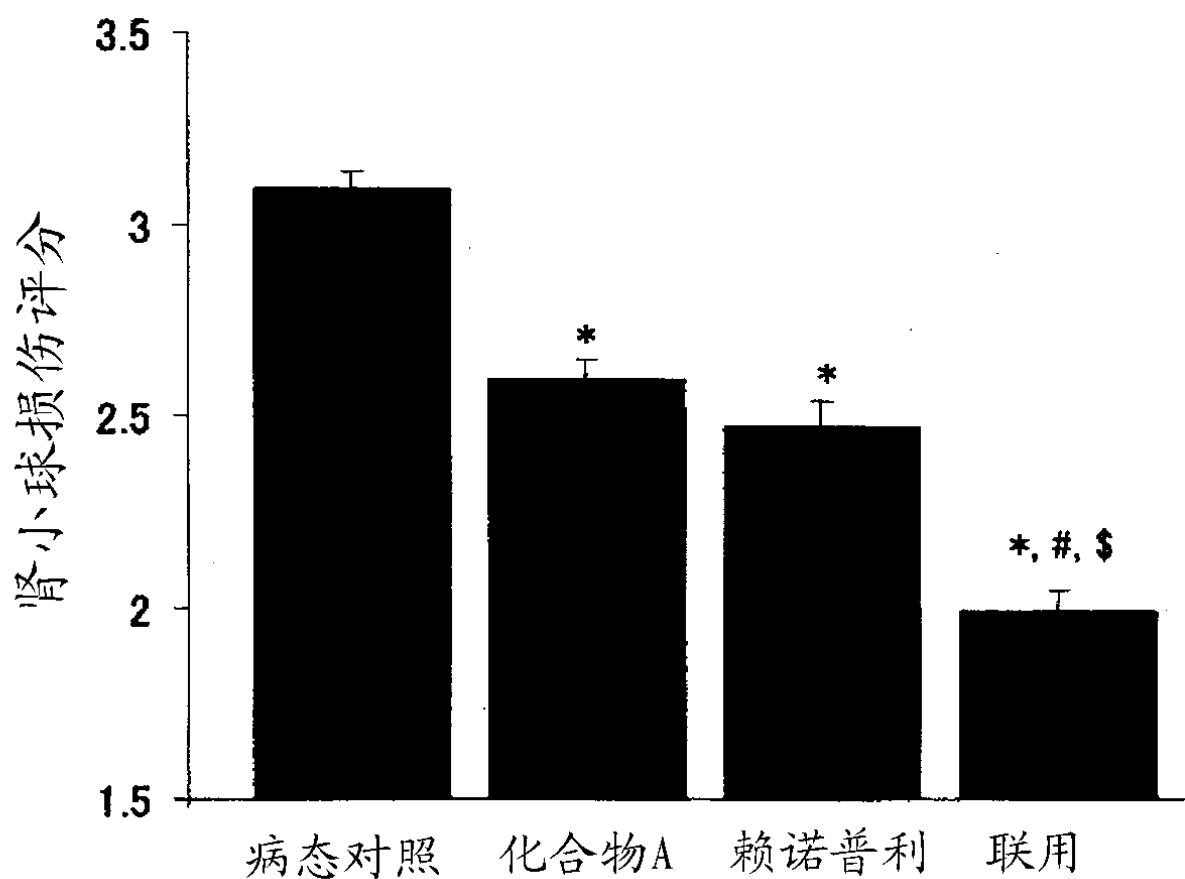
[0086] 工业适用性

通过本发明,可提供对于作为心血管事件的危险因子的至少包括高血压或糖尿病的疾病的治疗有用的药物、或该疾病的治疗方法。本发明能发挥在利用抗高血压药单一药物时无法得到的、优异的降压效果,因此,能解决一直以来为了达成降压目标而使用 2 种以上的抗高血压药的问题。另外,本发明在糖尿病、糖尿病相关疾病或糖尿病并发症、尤其是糖尿病性肾病中显示显著的治疗效果。进而,本发明对于肾功能降低的疾病的治疗也是有用的。



*: P<0.05 vs. 病态对照组 (多重比较检验)
#: P<0.05 vs. 化合物A给予组 (多重比较检验)
\$: P<0.05 vs. 赖诺普利给予组 (多重比较检验)

图 1

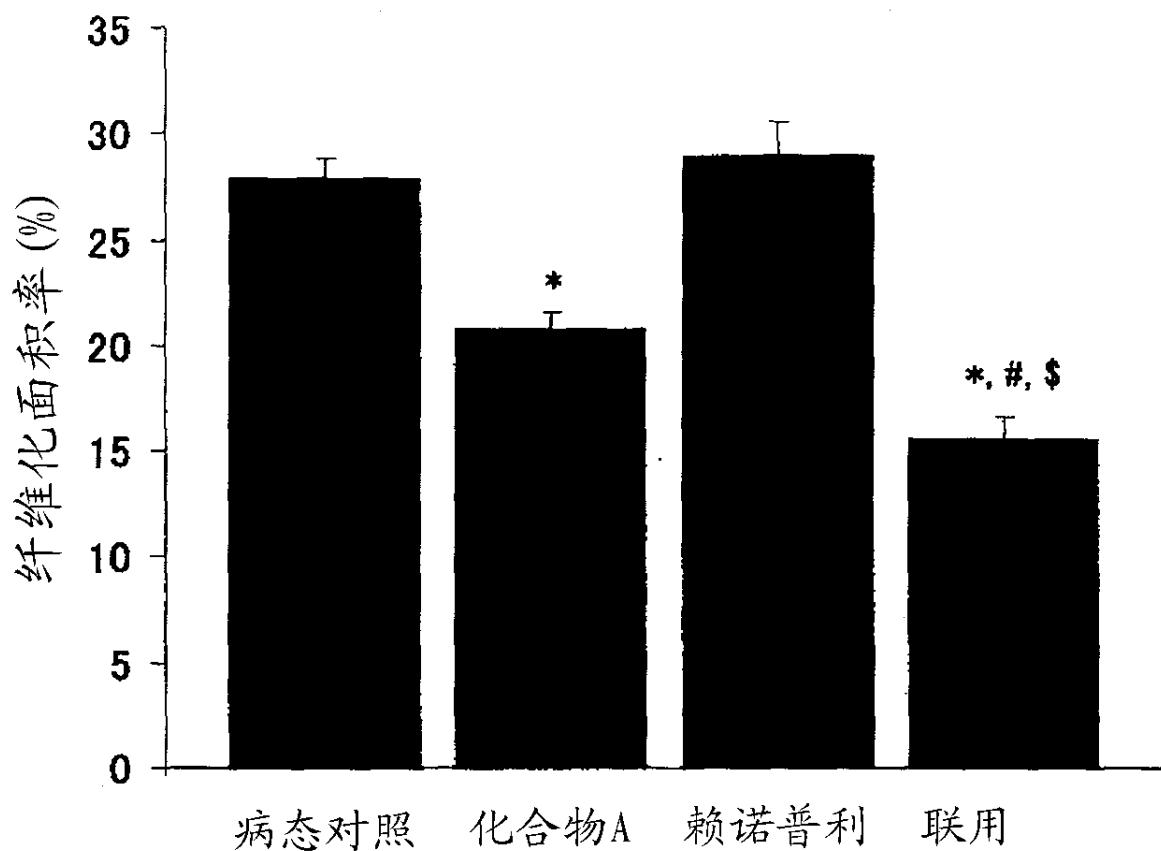


*: $P < 0.05$ vs. 病态对照组 (多重比较检验)

#: $P < 0.05$ vs. 化合物A给予组 (多重比较检验)

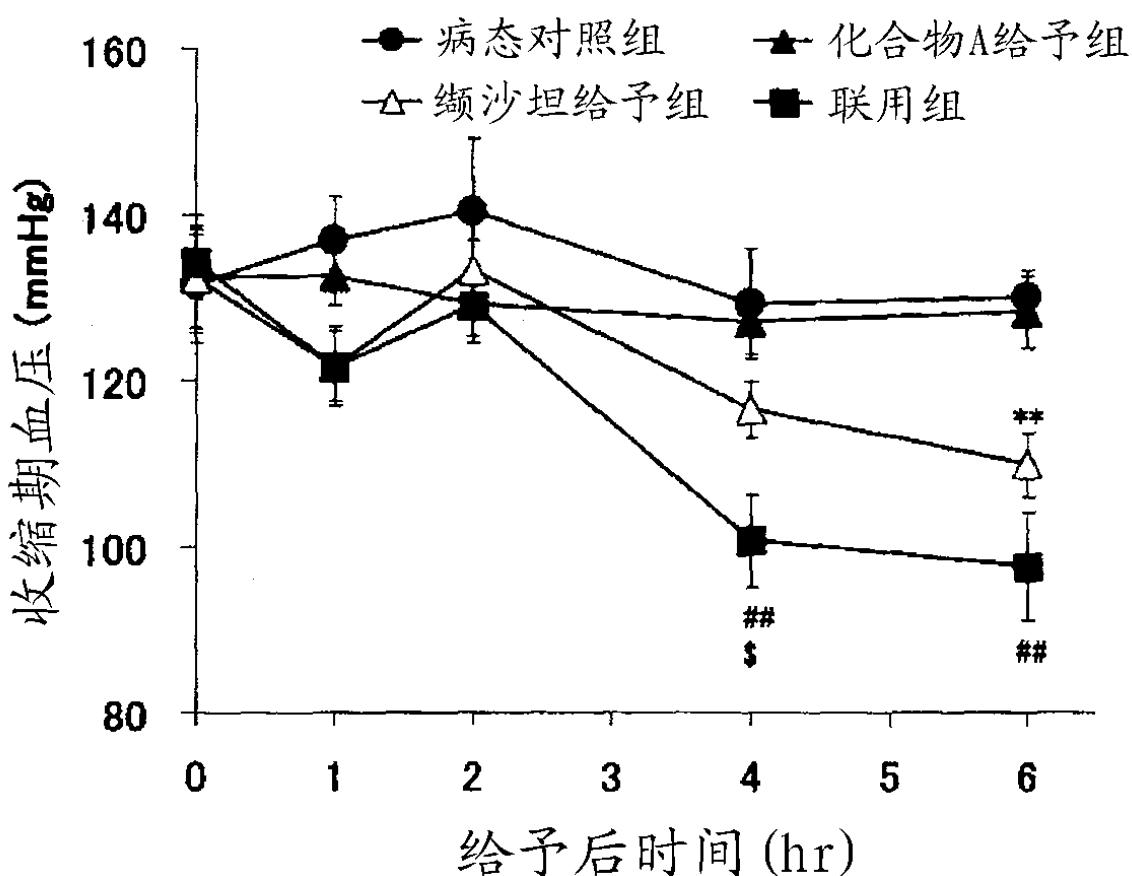
\$: $P < 0.05$ vs. 赖诺普利给予组 (多重比较检验)

图 2



*: $P < 0.05$ vs. 病态对照组 (多重比较检验)
#: $P < 0.05$ vs. 化合物A给予组 (多重比较检验)
\$: $P < 0.05$ vs. 赖诺普利给予组 (多重比较检验)

图 3



**: P<0.01 vs. 病态对照组 (student t检验)
##: P<0.01 vs. 化合物A给予组 (student t检验)
\$: P<0.05 vs. 缬沙坦给予组 (student t检验)

图 4