

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5820269号  
(P5820269)

(45) 発行日 平成27年11月24日(2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(51) Int. Cl.	F 1		
<b>A 61 K 31/351</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K	31/351
<b>A 61 P 19/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P	19/06
<b>A 61 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P	43/00
<b>C 07 D 309/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D	309/10

請求項の数 11 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2011-510594 (P2011-510594)
(86) (22) 出願日	平成21年5月15日 (2009. 5. 15)
(65) 公表番号	特表2011-520965 (P2011-520965A)
(43) 公表日	平成23年7月21日 (2011. 7. 21)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/044156
(87) 國際公開番号	W02009/143020
(87) 國際公開日	平成21年11月26日 (2009. 11. 26)
審査請求日	平成24年4月24日 (2012. 4. 24)
審判番号	不服2014-11900 (P2014-11900/J1)
審判請求日	平成26年6月23日 (2014. 6. 23)
(31) 優先権主張番号	61/055, 352
(32) 優先日	平成20年5月22日 (2008. 5. 22)
(33) 優先権主張國	米国 (US)

(73) 特許権者 391008951  
アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
A S T R A Z E N E C A A K T I E B O  
L A G  
スウェーデン国エスエーー151 85セ  
ーデルティエ

(74) 代理人 100100158  
弁理士 鮫島 睦

(74) 代理人 100068526  
弁理士 田村 恭生

(74) 代理人 100126778  
弁理士 品川 永敏

(74) 代理人 100150500  
弁理士 森本 靖

### 最終頁に続く

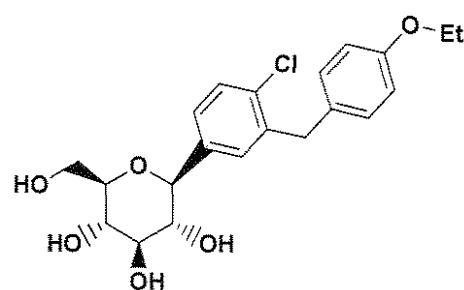
(54) 【発明の名称】 SGLT2阻害剤を使用する高尿酸血症の治療方法および SGLT2阻害剤を含有する組成物

(57) 【特許請求の範囲】

### 【請求項 1】

哺乳動物における高尿酸血症の治療において使用するためのナトリウムグルコース輸送体2 (SGT2) 阻害剤であって、該SGT2阻害剤が

【化 1】



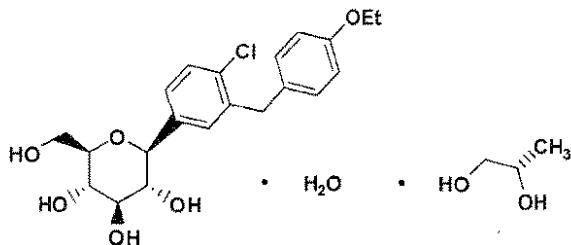
10

、またはそのプロドラッグエステル、またはそのプロピレングリコール溶媒和物である、SGLT2阻害剤。

### 【請求項 2】

該 SGLT2 阻害剤が、

## 【化2】



化合物 Ia

10

である、請求項1に記載のSGLT2阻害剤。

## 【請求項3】

該SGLT2阻害剤が尿量を増加し、かつ、血清総尿酸値を低下させることを特徴とする、請求項1または2に記載のSGLT2阻害剤。

## 【請求項4】

哺乳動物がヒトである、請求項1～3いずれか1つに記載のSGLT2阻害剤。

## 【請求項5】

該ヒトが高尿酸血症の結果として痛風であり、かつ、高尿酸血症の治療が該ヒトの痛風の症状を防ぐことを特徴とする、請求項4に記載のSGLT2阻害剤。

20

## 【請求項6】

該SGLT2阻害剤が、炭水化物の供給体の投与前に、投与後に、または同時に投与されることを特徴とする、請求項1～5のいずれか1つに記載のSGLT2阻害剤。

## 【請求項7】

該SGLT2阻害剤が、尿酸合成阻害剤の投与前に、投与後に、または同時に投与されることを特徴とする、請求項1～5のいずれか1つに記載のSGLT2阻害剤。

## 【請求項8】

該尿酸合成阻害剤がキサンチンオキシダーゼ阻害剤である、請求項7に記載のSGLT2阻害剤。

## 【請求項9】

該SGLT2阻害剤が低血糖症を誘導することなく高尿酸血症を治療するのに十分な量で投与されることを特徴とする、請求項1～8のいずれか1つに記載のSGLT2阻害剤。

30

## 【請求項10】

該SGLT2阻害剤が尿量を5～20%増加するのに十分な量で投与される、請求項1～9のいずれか1つに記載のSGLT2阻害剤。

## 【請求項11】

該ヒトが糖尿病を患っていない、請求項4に記載のSGLT2阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

40

## 【0001】

## 本発明の分野

本発明は、SGLT2阻害剤を単独でまたは炭水化物および/または尿酸合成を阻害する薬剤と組み合わせて投与することを含む、高尿酸血症の治療方法およびその組成物に関する。

## 【0002】

## 本発明の背景

高尿酸血症とは、高血清総尿酸値の疾患である。ヒトおよび高等靈長類において、尿酸は、プリン異化の最終酸化生成物である。他の多くの哺乳動物では、しかしながら、酵素ウリカーゼが、さらに、尿酸をアラントインに酸化する。ヒトおよび高等靈長類において

50

、これらは酵素ウリカーゼを欠き、プリン代謝産物（例えばキサンチンおよびヒポキサンチン）は、キサンチンオキシダーゼによって尿酸に酸化される。米国医師会では、ヒト血中の尿酸濃度は、3.6 mg / dL (~ 214 μmol / L) および 8.3 mg / dL (~ 494 μmol / L) の間が正常であるとされている。尿酸を含め血清中の総尿酸塩の存在は重要であり、有益である。なぜなら、これらの化合物は強力な抗酸化剤であるからである。ヒトにおいて、血漿の抗酸化能力の約半分は、尿酸を含む総尿酸塩に由来する。

#### 【0003】

一方、高血清総尿酸値または高尿酸血症はしばしば、いくつかの病気に関連がある。例えば、高血清総尿酸値は、痛風として知られる関節の関節炎の1つのタイプをもたらす。痛風は、血流中の総尿酸値の高い濃度に起因する、尿酸一ナトリウムまたは尿酸結晶の関節の関節軟骨、腱および周辺組織での蓄積により生み出される疾患である。これらの組織での尿酸塩または尿酸の蓄積は、これらの組織の炎症反応を引き起こす。尿中の尿酸の飽和レベルは、尿酸または尿酸塩が腎臓で結晶化すると、腎臓結石の1つの形態を生じうる。これらの尿酸結石は、放射線透過性であり、腹部X線には現れない。従って、それらの存在は、超音波により診断する必要がある。痛風患者には、最終的に尿酸腎臓結石を起こすものもいる。

#### 【0004】

加えて、高血清総尿酸値は、しばしば、循環器疾患および高血圧を含むいわゆるメタボリックシンドロームと関係する。従来、高総尿酸値は、単に害のない、または尿酸の抗酸化活性のために有益で有りさえすると考えられていた。しかしながら、最近では、この見解は疑問視されている。むしろ、総尿酸塩は、循環器疾患および高血圧の真の危険因子であることが提案されている。ラット動物モデルにおいて、高尿酸血症は、内皮一酸化窒素値の低下、腎臓の緻密斑におけるニューロンの一酸化窒素シルターゼの減少、およびレンニン・アンジオテンシンシステムの刺激を引き起こした。時間とともに、該ラットは、腎臓の微小血管病変を起こし、ついには高血圧を起こした。Heinig et al. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2006, 73:1059-1064。従って、高血清総尿酸値、または高尿酸血症が高血圧の危険因子であるという証拠は存在する。

#### 【0005】

高尿酸血症は、プリン代謝を介する総尿酸塩および尿酸の加速した生成または総尿酸塩の尿中への排泄障害のいずれかによって引き起こされる。プリンが多い食事の摂取は、高尿酸血症の原因の1つである。該食事のフルクトースの高い値もまた、高尿酸血症を引き起こす。他の食事性の原因是、高タンパク質および脂肪の経口摂取、および飢餓である。飢餓は、プリンを血流に放出する過程で、エネルギーのために自身の筋肉量を代謝する体をもたらす。高尿酸血症は、腎臓の疾患を生じ得、また、既存の腎臓の疾患を悪化し得る。

#### 【0006】

従来の痛風または他の高尿酸関連疾患の長期的予防的処置には、患者に尿中尿酸排せつを増やす尿酸排泄促進薬（例えばプロベネシド、スルフィンピラゾン、またはベンズプロマロン）；および/またはキサンチンオキシダーゼの阻害剤（例えばアロプリノール、フェブキソスタット、またはオキシブリノール）を投与することが挙げられる。キサンチンオキシダーゼ阻害剤は、体内的総尿酸塩産生を減らす。アロプリノール（最も一般に使用されているキサンチンオキシダーゼ阻害剤）は、20%までの患者に副作用を伴う。従って、更なる安全で有効な高尿酸血症治療に対する要求は存在する。

#### 【発明の概要】

#### 【0007】

#### 本発明の概要

本発明は、腎臓に発現したSGLT2と呼ばれるナトリウムグルコース輸送体を阻害することにより、高尿酸血症を治療するための方法および薬剤（リージェント）を提供する。SGLT2は、細胞内のナトリウム濃度勾配に反して、電気化学的ナトリウム勾配を利用してグルコースを輸送するタンパク質のファミリーのメンバーである。様々なNa<sup>+</sup>/

10

20

30

40

50

グルコース輸送体が、様々な組織で認められる：SGLT1は主に、小腸の腸粘膜および腎臓のネフロン近位尿細管のS3セグメントに見られ；およびSGLT2は主に、腎臓のネフロン近位尿細管のS1セグメントに見られる。本明細書で説明されるとおり、SGLT2阻害剤はグルコースの尿排せつを増加する。この尿中グルコース排せつの増加は、高尿酸血症の治療として有益である。

【0008】

1つの態様において、本発明は、治療の必要ある哺乳動物にSGLT2阻害剤の治療的有効量を投与することを含む、哺乳動物の高尿酸血症の治疗方法を提供する。1つの態様において、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン(dapagliflozin)(化合物I)である。さらに別の態様において、SGLT2阻害剤化合物は、ダパグリフロジンPGS(化合物Ia)である。この態様の特定の態様において、本発明の哺乳動物の高尿酸血症を治療するための方法は、その必要がある哺乳動物に治療的有効量のSGLT2阻害剤、および任意に少なくとも1つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物を投与することを含む。

10

【0009】

別の態様において、本発明は、治療の必要ある哺乳動物にSGLT2阻害剤の治療的有効量および炭水化物の供給体を投与することを含む、哺乳動物の高尿酸血症の治疗方法を提供する。該炭水化物は、SGLT2阻害剤および任意に別の抗高尿酸血症剤の前に、後に、または同時に供給されうる。

【0010】

20

更なる態様において、本発明のこれら的方法は、該哺乳動物にSGLT2阻害剤の治療的有効量に加えて、尿酸合成阻害剤(例えばキサンチンオキシダーゼ阻害剤)を投与することを含み、ここで、尿酸合成阻害剤は、SGLT2阻害剤の前に、後に、または同時に投与される。本発明の特定の態様において、尿酸合成阻害剤はキサンチンオキシダーゼ阻害剤である。

【0011】

さらに別の態様において、本発明の方法は、哺乳動物にSGLT2阻害剤の治療的有効量、炭水化物の供給体、および尿酸合成阻害剤を投与することを含む。

【0012】

30

この態様の特定の態様において、本発明の哺乳動物の高尿酸血症を治療するための方法は、その必要がある哺乳動物に治療的有効量のSGLT2阻害剤、炭水化物の供給体または尿酸合成阻害剤、または炭水化物の供給体および任意に尿酸合成阻害剤の両方、および少なくとも1つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0013】

更なる態様において、本発明は、SGLT2阻害剤および尿酸合成阻害剤を含む高尿酸血症を治療するための医薬組成物を提供する。1つの態様において、該医薬組成物は、さらに少なくとも1つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む。

【0014】

40

別の態様において、本発明は、SGLT2阻害剤、および炭水化物源または尿酸合成阻害剤、または炭水化物源および尿酸合成阻害剤の両方を含む、高尿酸血症を治療するための医薬組成物を提供する。1つの態様において、該医薬組成物は、さらに少なくとも1つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む。

【0015】

さらに別の態様において、本発明は、治療の必要ある哺乳動物にSGLT2阻害剤の治療的有効量を投与することを含む、高尿酸血症に起因する哺乳動物の痛風を治療するための方法を提供する。1つの態様において、SGLT2阻害剤は、ダパグリフロジン(化合物I)である。さらに別の態様において、SGLT2阻害剤化合物は、ダパグリフロジンPGS(化合物Ia)である。この態様の特定の態様において、本発明の哺乳動物の高尿酸血症を治療するための方法は、その必要がある哺乳動物に、治療的有効量のSGLT2

50

阻害剤、および任意に少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物を投与することを含む。

【 0 0 1 6 】

別の態様において、本発明は、治療の必要ある哺乳動物に S G L T 2 阻害剤の治療的有効量および炭水化物の供給体を投与することを含む、哺乳動物の痛風を治療するための方法を提供する。該炭水化物は、S G L T 2 阻害剤の前に、後に、または同時に供給される。更なる態様において、本発明のこれらの方法は、該哺乳動物に S G L T 2 阻害剤の治療的有効量に加えて、尿酸合成阻害剤を投与することを含み、ここで、該尿酸合成阻害剤は、S G L T 2 阻害剤の前に、後に、または同時に投与される。本発明の特定の態様において、該尿酸合成阻害剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。さらに別の態様において、本発明の方法は、哺乳動物に S G L T 2 阻害剤の治療的有効量、炭水化物の供給体、および尿酸合成阻害剤を投与することを含む。この態様の特定の態様において、本発明の哺乳動物の痛風を治療するための方法は、その必要がある哺乳動物に、治療的有効量の S G L T 2 阻害剤、炭水化物の供給体または尿酸合成阻害剤、または炭水化物の供給体および尿酸合成阻害剤の両方、および少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

10

【 0 0 1 7 】

別の態様において、本発明は、S G L T 2 阻害剤および炭水化物源または尿酸合成阻害剤、または炭水化物源および尿酸合成阻害剤の両方を含む、高尿酸血症を治療するための医薬組成物を提供する。1 つの態様において、該医薬組成物は、さらに少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の特定の好ましい態様は、下記の特定の好ましい態様のより詳細な説明および特許請求の範囲から明かになるであろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 9 】

図面の簡単な説明

本発明は、以下に説明される添付の図面を参照することにより説明される。

【 0 0 2 0 】

【 図 1 】 図 1 は、G S K 8 6 9 , 6 8 2 ( 上のパネル ) およびダパグリフロジン P G S ( 下のパネル ) で処置された健常人の尿グルコース排泄を比較した、2 つの棒グラフを示す。

30

【 0 0 2 1 】

【 図 2 】 図 2 は、様々な投与量のダパグリフロジン P G S で処置した糖尿病被験者の尿グルコース排泄を示すグラフを示す。

【 0 0 2 2 】

【 図 3 】 図 3 は、様々な投与量のダパグリフロジン P G S で処置した糖尿病被験者の尿グルコース排泄を示す棒グラフを示す。

【 0 0 2 3 】

本発明の詳細な説明

40

本発明は、治療する必要がある哺乳動物の高尿酸血症を治療することに向けられた方法および薬剤 ( リージェント ) を提供する。具体的には、これらの方法および薬剤は、該動物における血清総尿酸値の低下、および該哺乳動物における痛風の症状、高血圧、腎不全、および他の高尿酸血症関連疾患の緩和を促進することができる。

【 0 0 2 4 】

1 つの態様において、本発明は、治療の必要ある哺乳動物にナトリウムグルコース輸送体 2 ( S G L T 2 ) 阻害剤の治療的有効量を投与することを含む、哺乳動物の高尿酸血症の治療方法を提供する。別の態様において、本発明は該哺乳動物に高尿酸血症の治療に対する該 S G L T 2 阻害剤の効果を促進および増強する少なくとも 1 つの更なる薬剤を投与することをさらに含む、哺乳動物の高尿酸血症の治療方法を提供する。特定の態様において

50

て、本発明の高尿酸血症を治療するための方法は、その必要がある哺乳動物に炭水化物の供給体を投与することをさらに含む。この態様の特定の態様において、本発明の哺乳動物の高尿酸血症を治療するための方法は、その必要がある哺乳動物に治療的有効量の SGLT2 阻害剤、任意に炭水化物の供給体、およびさらに任意に少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含有する、医薬組成物を投与することを含む。

#### 【0025】

特定の態様において、哺乳動物はヒトである。さらに別の態様において、該哺乳動物は、高血清尿酸値の結果として、痛風および / または腎不全である。本発明は、血清総尿酸塩を低下させ、および痛風、腎不全および他の高尿酸血症関連疾患を治療するための方法を提供する。

10

#### 【0026】

別の態様において、本発明は治療の必要ある哺乳動物にナトリウムグルコース輸送体 2 (SGLT2) 阻害剤の治療的有効量および尿酸合成阻害剤を投与することを含み、ここで、該尿酸合成阻害剤は SGLT2 阻害剤の前に、後に、または同時に投与される、哺乳動物の高尿酸血症の治疗方法を提供する。特定の態様において、本発明は、治療の必要ある哺乳動物に SGLT2 阻害剤の治療的有効量、炭水化物の供給体、および尿酸合成阻害剤を投与すること含む哺乳動物の高尿酸血症の治疗方法を提供する。

#### 【0027】

この態様の特定の態様において、本発明の哺乳動物の高尿酸血症を治療するための方法は、その必要がある哺乳動物に治療的有効量の SGLT2 阻害剤および炭水化物の供給体または尿酸合成阻害剤、または炭水化物および尿酸合成阻害剤の両方、および任意に少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含有する医薬組成物を投与することを含む。1 つの態様において、尿酸合成阻害剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。

20

#### 【0028】

さらに別の態様において、本発明は、高尿酸血症の治療における療法で使用するための SGLT2 阻害剤を提供する。更なる態様において、本発明は、高尿酸血症を治療するための医薬の製造における SGLT2 阻害剤の使用を提供する。更なる態様において、本発明は、SGLT2 阻害剤および、炭水化物の供給体または尿酸合成阻害剤、または炭水化物の供給体および尿酸合成阻害剤の組み合わせを、高尿酸血症の治療用の医薬として提供する。別の態様において、本発明は、高尿酸血症を治療するための医薬の製造における SGLT2 阻害剤の使用を提供し、ここで、該治療または予防は、炭水化物の供給体または尿酸合成阻害剤、または炭水化物の供給体および尿酸合成阻害剤との、同時使用または連続的使用のための組み合わせを含む。特定の態様において、該炭水化物の供給体および / または該尿酸合成阻害剤は、SGLT2 阻害剤での治療の前または後に、連続的に使用される。特定の態様において、尿酸合成阻害剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。

30

#### 【0029】

本発明の使用に適する尿酸合成阻害剤にはキサンチンオキシダーゼ阻害剤が挙げられるが、これに限定されない。キサンチンオキシダーゼ阻害剤の例には、アロブリノール、フェブキソstattt およびオキシブリノールが挙げられるが、これに限定されない。

40

#### 【0030】

本明細書で使用される用語「炭水化物の供給体」または「炭水化物源」は、食事中の炭水化物の日常摂取からか、または本発明の SGLT2 阻害剤と共に処方されるか、もしくは該 SGLT2 阻害剤と併せて提供されたサプリメントからの、単純なまたは複雑な炭水化物いう。炭水化物源は、尿量を増加させるために、有利に本発明の SGLT2 阻害剤と共に使用されうる。炭水化物の非限定的な例には、单糖 ( 例えればグルコース ) 、二糖 ( 例えればスクロース ) 、および複合オリゴ糖または多糖 ( 例えればデンプン ) が挙げられる。該炭水化物の供給体は、高尿酸血症の治療の必要がある哺乳動物に、SGLT2 阻害剤の前に、後に、または同時に、提供されることができる。本発明の炭水化物は、1 日あたり約 30 ~ 約 270 g の範囲で、好ましくは1 日あたり約 60 ~ 約 180 g の範囲で、および

50

より好ましくは約90gで、または1日あたり該哺乳動物の炭水化物の1日摂取量の約3分の1近くを供給することができる。本発明に使用される炭水化物の適当量を決定することは、当業者または医師の知識の範囲内である。

【0031】

本発明の方法は、非糖尿病ならびに糖尿病患者の高尿酸血症を治療するために使用することができる。1つの態様において、上記の本発明の方法で使用するためのSGLT2阻害剤は、非糖尿病哺乳動物、すなわち高血糖ではない哺乳動物に低血糖症を引き起こさないであろう。別の態様において、上記の本発明の方法で使用されるSGLT2阻害剤は、糖尿病哺乳動物に低血糖症を引き起こさないであろう。本発明の方法に従って使用されたSGLT2阻害剤の投与された量およびインビボ濃度は、レシピエントの血漿グルコースホメオスタシスを妨げることなく抗高尿酸血症効果を持つために選択されうることが当業者に理解されるであろう。

【0032】

従って、本発明の高尿酸血症を治療するための方法を行うにおいて、SGLT2阻害剤は該治療の必要がある患者に、高尿酸血症を治療するために使用されるのと同じ程であるが低血糖症を引き起こしうる量より少ない投与量で投与されうる。高尿酸血症の治療の成功が達成されるように、1日投与量は減らされうる。例えば、患者および使用される特定のSGLT2阻害剤に依存して、該SGLT2阻害剤は、1日あたり約1～約1000mg、好ましくは約2～約400mg/日、好ましくは2.5～約75mg/日、およびより好ましくは20～約50mg/日の高尿酸血症治療量にて、経口投与され得、また、それらは単回投与または1日あたり1～4回の個別の投与の形式で投与されうる。

【0033】

本発明の方法の特定の態様において、SGLT2阻害剤は、高尿酸血症治療の必要ある哺乳動物に炭水化物の供給体と併せて有利に投与される。特定のメカニズムに限定されることなく、SGLT2阻害剤と炭水化物の供給体の組み合わせは、さらにグルコースの浸透性排せつを促進しうる。特定のメカニズムに限定されることなく、該SGLT2阻害剤の効果に起因し、および炭水化物の供給体によってさらに増大された腎臓中のグルコースの局所高濃度の有利な効果は、2倍であり得：腎臓のグルコースの局所高濃度は、血流への尿酸の再吸着を防ぎ得、およびグルコースの浸透性排せつの増加は、尿中の水流出を増加し、それにより、尿中への過剰尿酸の排出を促進する。本発明はまた、SGLT2阻害剤の治療的有効量を含む、高尿酸血症を治療するための医薬組成物または医薬組み合わせを提供する。さらに別の態様において、本発明は、SGLT2阻害剤の治療的有効量および尿酸合成阻害剤を含む、高尿酸血症を治療するための医薬組成物を提供する。有利に、該医薬組成物は、さらに炭水化物の供給体を含みうる。この態様の特定の態様において、SGLT2阻害剤は、ダバグリフロジンである。さらなる態様において、SGLT2阻害剤は、ダバグリフロジンPGSである。特定の他の態様において、SGLT2阻害剤は、レモグリフロジン(remogliflozin)、レモグリフロジンエタボネート、セルグリフロジン(sergliflozin)またはセルグリフロジンエタボネートである。

【0034】

本発明のこの態様の使用に適する他のSGLT2阻害剤は、本明細書にわたって記載され、例えば、これらに限定されないが、AVE2268、TS-033、YM-543、BI10773、BI44847、およびTA-7284が挙げられる。特定の態様において、該医薬組成物は、さらに少なくとも1つの医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む。本発明は、その必要がある哺乳動物に本発明の医薬組成物を投与することを含む、高尿酸血症の治療方法を提供する。

【0035】

本発明に従った使用に適するSGLT2阻害剤はまた、約1～約100mg/日、好ましくは約1～約30mg/日の高尿酸血症の処置量で患者に注入によって投与されうる。

【0036】

本発明に使用されるSGLT2阻害剤は、SGLT-1と比べて、SGLT2に対して

10

20

30

40

50

選択的であることがより好ましい。ダパグリフロジンがそうであるように SGLT2 に対する高い選択性は、本発明の使用に有利である。なぜなら、それは、腸 SGLT1 阻害の予測不可能な影響を回避するからである。

【0037】

特定の阻害剤の SGLT2 に対する選択性は、SGLT1 および SGLT2 アッセイで測定された EC<sub>50</sub> 値を比較することにより決定され得る。簡潔に言えば、ヒト SGLT1 (hSGLT1) およびヒト SGLT2 (hSGLT2) 完全長 cDNA 配列を、MARATHON READY (商標) ヒト腎臓 cDNA (Clontech, Mountain View, CA) を用いる PCR によって、公開された配列 (Genbank 受入番号 NM\_003041 および NM\_000343) から設計されたプライマーを用いて、クローニングした。hSGLT1 および hSGLT2 配列は、哺乳類発現用 pIRESneoベクター (Clontech, Mountain View, CA) にクローニングされ、そして、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に安定に導入された。SGLT 発現クローニングを、G418 抗生物質 (GENETICIN (登録商標), Invitrogen, Carlsbad, CA) への耐性および <sup>14</sup>C - - メチル - D - グルコピラノシド ( <sup>14</sup>C - AMG) 摂取アッセイにおける活性に基づいて選んだ。

【0038】

hSGLT1 または hSGLT2 を発現する細胞を、標準的な細胞培養技術を用いて維持した。96 ウェルプレートでのナトリウム依存性グルコース輸送のアッセイを、100 μL / ウェルのナトリウム含有タンパク質フリー・アッセイ・バッファー (Hepes / Tris pH 7.4, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>)、10 μM <sup>14</sup>C - AMG、および阻害剤またはジメチルスルホキシド (DMSO) ビヒクルを添加するによって開始し、そしてプレートを 37 度で 2 時間インキュベートした。ナトリウム依存性 <sup>14</sup>C - AMG 摂取を、ナトリウムフリー 摂取条件下で観測されたカウント毎分 (CPM) を、ナトリウム含有条件下で観測された該カウントから減じることによって、計算した。阻害剤を様々な濃度で、3 回ずつ、ナトリウムの存在下でアッセイし、および阻害パーセントを、阻害剤含有ウェルの CPM を、DMSO ビヒクルのみを含有するウェルの CPM と比較することによって計算した。フロリジン、既知の SGLT 阻害剤、をアッセイ毎に並行して評価した。用量反応曲線を実験的 4 パラメターモデルに XLFit (IDBS, Guilford, UK) を用いて適合させて、半最大反応での該阻害剤濃度 (EC<sub>50</sub>) を決定した。SGLT2 選択性は SGLT2 を選択する EC<sub>50</sub> の比として表される。SGLT2 を選ぶ、少なくとも 10、およびより好ましくは少なくとも 100 の EC<sub>50</sub> 選択性である比を持つ SGLT2 阻害剤は、本発明の使用に適する。

【0039】

本発明に従った使用に適する SGLT2 阻害剤は、C - アリールグルコシドまたは O - アリールグルコシドを含む。SGLT2 阻害剤、C - アリールグルコシドおよび O - アリールグルコシドは、糖尿病の治療に有効である (米国特許第 6,774,112 号参照、この全ては、参照することにより、本明細書に組み込まれる)。本明細書に開示されるとおり、SGLT2 阻害剤のこのクラスは、グルコースの尿中への排出を増加することができるだけでなく、尿量を増加することができる事が発見されたことは驚くべきことであった。グルコースの尿中排出は、最終結果が、尿中にナトリウムを放出することなく利尿を生じるように、電解質を含まない水の同時排出を必要とする。従って、SGLT2 阻害剤を使用する本発明の方法は、高尿酸血症のための有効な治療を部分的に提供する。なぜなら、それは、尿中へのグルコースの排出の過程で電解質を含まない水の緩やかな放出を促進するからである。出願人の知識に対し、他の既知のヒト用抗糖尿病薬で、糖尿を引き起こしうるものはない。有利におよび予想外に、本発明の SGLT2 阻害剤のこのクラスは、経時的な尿量を増加する。特定のメカニズムに限定されないが、尿量の増加は、血流中の過剰尿酸の尿中への放出を促進し得る。本発明の特定の態様において、SGLT2 阻害剤は、C - アリールグルコシドである。

【0040】

10

20

30

40

50

本発明の方法に使用されうる、C - アリールグルコシド (C - グルコシドとも称される) S G L T 2 阻害剤の例には、これらに限定されないが、下記のものが挙げられる：

1 ) 米国特許第 6 , 5 1 5 , 1 1 7 号および第 6 , 4 1 4 , 1 2 6 号 (その開示は、いかなる目的においても、これらを参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される C - アリールグルコシド；

2 ) 米国特許出願第 1 1 / 2 3 3 6 1 7 号 (米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 6 3 7 2 2 A 1 号) (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に記載される C - アリールグルコシド；

3 ) 米国特許第 6 , 7 7 4 , 1 1 2 号、(その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に記載される C - アリールグルコシド；

4 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 0 9 1 6 6 号 (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示されるグルコピラノシリ置換ベンゼン誘導体；

5 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 7 4 0 3 1 号 (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される D - ピラノシリ置換フェニル化合物；

6 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 3 5 8 4 1 号 (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される D - キシロピラノシリ置換化合物；

7 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 0 9 4 0 0 号 (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される D - キシロピラノシリ置換フェニル化合物；

8 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 2 5 3 4 9 号 (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される D - グルコピラノシリ - フェニル置換化合物；

9 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 2 2 1 2 6 号 (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される C - グリコシド誘導体；

10 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 1 9 9 4 8 号 (その開示の全ては参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される D - キシロピラノシリ置換フェニル化合物。

#### 【 0 0 4 1 】

本発明の方法および医薬組成物に使用されうる O - グルコシド S G L T 2 阻害剤の例には、これらに限定されないが、下記のものが挙げられる：

1 ) 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 9 4 8 0 9 号 (その開示は、いかなる目的においても、これらを参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される、5 - チオ - - D - グルコピラノシド；

2 ) W O 0 3 / 0 1 1 8 0 (その開示は、いかなる目的においても、これらを参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される、グルコピラニルオキシベンゼン誘導体；

3 ) 米国特許第 6 , 9 0 8 , 9 0 5 号 (その開示は、いかなる目的においても、これらを参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される、ピラゾール誘導体；

4 ) 米国特許第 6 , 8 1 5 , 4 2 8 号 (その開示は、いかなる目的においても、これらを参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示されるピラゾール化合物；

5 ) 米国特許第 6 , 5 5 5 , 5 1 9 号 (その開示の全ては、いかなる目的においても、参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される O - グルコシリ化ベンズアミド化合物；

6 ) 米国特許第 6 , 6 8 3 , 0 5 6 号 (その開示の全ては、いかなる目的においても、参照することにより、本明細書に組み込まれる) に開示される O - アリールグルコシド (または O - グルコシド) 化合物。

本発明に使用されうる他の O - アリールグルコシド S G L T 2 阻害剤は、下記の文献 (その各々は、いかなる目的においても、参照することにより、本明細書に組み込まれる) : E P 5 9 8 3 5 9 A 1 、 E P 0 8 5 0 9 4 8 A 1 、 J P 0 9 1 8 8 6 2 5 A 、 J P 0 9

10

20

30

40

50

1 2 4 6 8 5 A、JP 09124684、EP 773226-A1、およびJP 08027006-A、EP 684254-A1；に開示される。

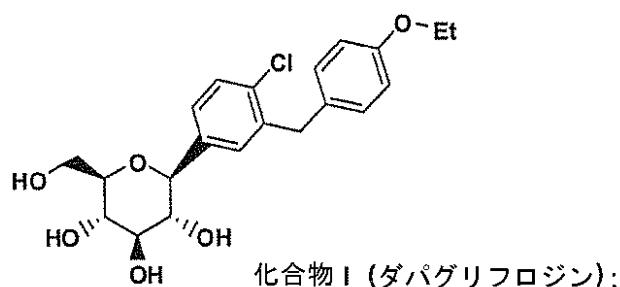
本発明の方法および医薬組成物に使用されうるSGLT2阻害剤を開示する他の開示物および出版物は下記のとおりである：K. Tsujihara et al., Chem. Pharm. Bull., 44:1174-1180 (1996)；M. Hongu et al., Chem. Pharm. Bull., 46:22-33 (1998)；M. Hongu et al., Chem. Pharm. Bull., 46:1545-1555 (1998)；およびA. Oku et al., Diabetes, 48:1794-1800 (1999) およびJP 10245391 (Dainippon)。

本発明で使用されうる好ましいSGLT2阻害剤には、ダパグリフロジン、レミグリフロジン (remigliflozin)、アンチセンス・オリゴヌクレオチド I S I S 3 8 8 6 2 6、セルグリフロジンおよび米国特許出願公開第2005/0233982号 (Boehringer Ingelheim Corp.)、米国特許出願公開第2005/0119192号 (Kissei Pharmaceutical Co.)、WO 2006/035796 (Kissei Pharmaceutical Co.)、JP 2006/117651 (Taisho Pharmaceutical Co.)、JP 2004/4359630 (Yamanouchi Pharmaceutical Co.)、WO 2006/080421 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi)、米国特許出願公開第2005/0233988号 (Tanabe Seiyaku Co.)、WO 2005/012321 (Tanabe Seiyaku Co.)、米国特許第7,015,201号 (Ajinomoto Co.)、WO 2006/058597 (Merck Patent GmbH)、WO 2006/011469 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)、US 2003/0195235 (Johnson & Johnson)、およびWO 2006/037537 (Boehringer Ingelheim) (その各々の開示は、いかなる目的においても、その全ては参考することにより、本明細書に組み込まれる) に開示されるものが挙げられる。

【0042】

好ましい態様において、本発明は、米国特許第6,414,126号および第6,515,117号に開示される本発明の方法および医薬組成物に使用するためのSGLT2阻害剤を提供し、より好ましくは、SGLT2阻害剤は、化合物Iまたはダパグリフロジン：

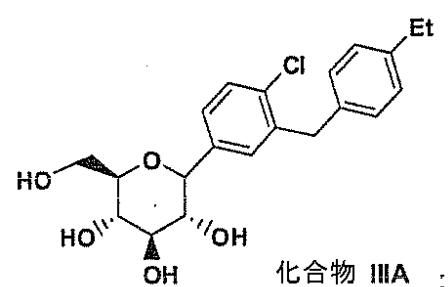
【化1】



またはその医薬的に許容される塩、その全ての立体異性体、またはそのプロドラッグエステルである。

別の好ましい態様において、本発明は、化合物IIIA：

【化2】



または、その医薬的に許容される塩、その全ての立体異性体、またはそのプロドラッグエステルである、本発明の方法および医薬組成物に使用するためのSGLT2阻害剤を提供する。

10

20

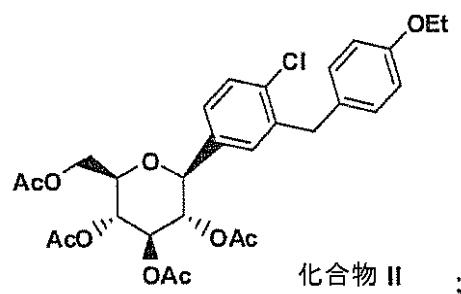
30

40

50

別の好ましい態様において、本発明は、化合物II：

【化3】



10

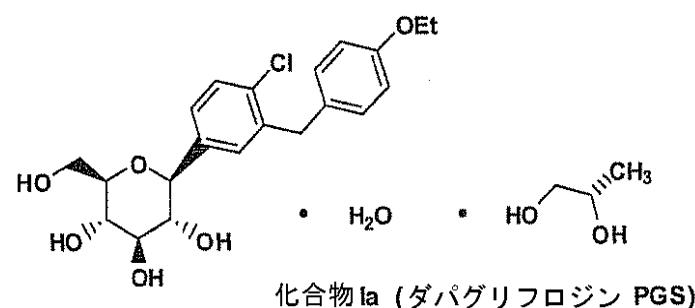
または、その医薬的に許容される塩、その全ての立体異性体、またはそのプロドラッグエステルである、本発明の方法および医薬組成物に使用するためのSGLT2阻害剤を提供する。

【0043】

別の好ましい態様において、本発明は、化合物Iの結晶形（例えば米国出願第11/765481号（その開示の全ては、いかなる目的においても、参照することにより、本明細書に組み込まれる）に開示される結晶形が挙げられる）を提供する。本発明の方法および医薬組成物に使用するためのより好ましい結晶形は、式Iの化合物の(S)-プロピレングリコール溶媒和物、すなわち化合物IaまたはダパグリフロジンPGS：

【化4】

20



である。化合物IaまたはダパグリフロジンPGSは、米国出願第11/765481号（米国特許出願公開第2008/0004336号として公開され、これは参照することにより本明細書に組み込まれる）に記載されるように製造される。

30

【0044】

本発明に従って使用されるSGLT2阻害剤は、治療の必要がある種々の哺乳類種（例えばイヌ、ネコ、ウシ、ヒト等）に投与され得る。これらの剤は、全身的（例えば経口または非経口）に投与され得る。

【0045】

本発明はまた、1つ以上の医薬的に許容される担体と共に処方化された本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、特に固形剤型または液体剤型の経口投用、非経口注入用または直腸投用に製剤化され得る。

40

【0046】

本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の哺乳動物に、経口投与、直腸投与、非経口投与、嚢内投与、腔内投与、腹腔内投与、頸側投与または経口または鼻腔用スプレーとして投与され得る。本明細書で使用される用語「非経口」は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内(intrasternal)、皮下および関節内注射および点滴を含む投与様式をいう。

【0047】

SGLT-2阻害剤は、従来の全身投与製剤型（例えば錠剤、カプセル、エリキシル剤または注射製剤に組み込むことができる。上記投与製剤型はまた、必要な生理学的に許容される担体材料、賦形剤、滑沢剤、バッファー、抗菌剤、充填剤（例えばマンニトール）、抗酸化剤（アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム）または同種のものを含みうる。非経口製剤は同様に全く十分であるが、経口投与製剤型が好ましい。

50

## 【0048】

本発明の非経口注入用の医薬組成物は、医薬的に許容される、滅菌水性または非水系溶液、分散液 (dispersion) 、懸濁液またはエマルション、ならびに使用直前に滅菌注射用溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含む。適当な水性および非水系担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール (例えばグリセロール、プロピレン glycol、ポリエチレン glycol 等) 、植物油 (例えばオリーブ油) 、注射可能な有機エステル (例えばオレイン酸エチル) およびその適当な混合物が挙げられる。適当な流動性は、例えば、コーティング材 (例えばレシチン) の使用によって、分散液においては必要な粒径の維持によって、および、界面活性剤の使用によって維持されうる。

10

## 【0049】

これらの組成物はまた、補助剤 (例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤) を含み得る。微生物の影響の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等を包含することにより確保され得る。また、等張剤 (例えば糖、塩化ナトリウム等) を含むことが望ましいかもしれない。注射可能医薬製剤の持続吸収は、吸収を遅らせる剤 (例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン) を含めることによってことによりもたらされうる。

## 【0050】

いくつかの場合において、薬物の効果を長引かせるために、皮下または筋肉内注入からの薬物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶解性が低い結晶または非晶の物質の懸濁液を使用することによって、達成され得る。薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、該溶解速度は結晶の大きさおよび結晶形に依存しうる。別法として、非経口投与される薬物製剤の遅延吸収は、油状ビヒクルに薬物を溶解または懸濁させることによって達成される。

20

## 【0051】

注射可能デポー製剤形は、生分解性ポリマー (例えばポリ乳酸 - ポリグリコリド) 中の薬物のマイクロカプセルマトリクスを形成することにより調製される。薬物のポリマーに対する比率および使用した特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度は、制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ (オルトエステル) およびポリ (無水物) が挙げられる。デポー注射製剤はまた、薬物を体内組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルションに入れることによって調製される。

30

## 【0052】

注射製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通すろ過によって、または使用直前に滅菌水または他の滅菌注射用溶媒に溶解または分散させることができる滅菌固形組成物の製剤形中に殺菌薬を組み込むことによって、滅菌することができる。

## 【0053】

経口投与用の固体投与製剤型には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末剤および顆粒剤が含まれる。そのような固体投与製剤型において、該活性化合物は、少なくとも 1 つの不活性な、医薬的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム、および / または

40

- a ) 充填剤または增量剤 (例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸) ;
- b ) 結合剤 (例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム) ;
- c ) 湿潤剤 (例えばグリセロール) ;
- d ) 崩壊剤 (例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、所定のシリケートおよび炭酸ナトリウム) ;
- e ) 溶解遅延剤 (solution retarding agent) (例えばパラフィン) ;
- f ) 吸収促進剤 (例えば第 4 級アンモニウム化合物) ;
- g ) 湿潤剤 (例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート) ;

50

h ) 吸收剤 ( 例えはカオリンおよびベントナイトクレイ ) および

i ) 滑沢剤 ( 例えはタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物 ) と混合される。

カプセル、錠剤および丸剤については、該投与製剤形はまた、緩衝剤を含みうる。

【 0 0 5 4 】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用するソフトおよび硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用されうる。

【 0 0 5 5 】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒剤の固体投与製剤型は、医薬製剤化技術の分野で周知のコーティングおよび殻 ( 例えは腸溶コーティングおよび他のコーティング ) を用いて調製され得る。それらは任意に乳白剤を含有していてもよく、それらはまた、それらが活性成分のみを、または優先的に、腸管の特定の部位で、任意に遅延の様式で放出するような組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【 0 0 5 6 】

活性化合物は、適切な場合には、上述の賦形剤の 1 つ以上を用いるマイクロカプセル化した製剤形中にあっても良い。

【 0 0 5 7 】

経口投与用の液体投与製剤型には、医薬的に許容されるエマルション、液体、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体投与製剤型は、当該技術分野で通常使用される不活性な希釈剤 ( 例えは、水または他の溶媒 ) 、可溶化剤および乳化剤 ( 例えはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1 , 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル ( 特に、綿実、ラッカセイ、コーン、胚芽、オリーブ、ヒマシおよびゴマ油 ) 、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物 ) を含みうる。

【 0 0 5 8 】

不活性な希釈剤に加えて、経口用組成物はまた、補助剤 ( 例えは湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味、香味および芳香剤 ) を含みうる。

【 0 0 5 9 】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤 ( 例えは、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル ) 、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカントおよびその混合物を含みうる。

【 0 0 6 0 】

投与量は、患者の年齢、体重、および状態、ならびに投与経路、投与製剤形およびレジメン、および所望の結果に従って、調整される。概して、上述の投与製剤型は、1 日あたり約 1 ~ 約 1 0 0 0 m g 、好ましくは 1 日あたり約 2 ~ 約 4 0 0 m g の S G L T - 2 阻害剤量を含量して、1 日量の単回投与、または 1 ~ 4 回の分割投与で投与され得る。

【 0 0 6 1 】

他に指示の無い限り、本明細書で説明される方法に使用される S G L T 2 阻害剤の投与量および製剤は、本出願を通して議論される種々の特許および出願 ( それらの全ては本明細書に組み込まれる ) に開示される。

【 0 0 6 2 】

本発明の種々の製剤は、任意に 1 つ以上の充填剤または賦形剤 ( 例えはラクトース、糖、コーンスター、加工コーンスター、マンニトール、ソルビトール、無機塩 ( 例えは炭酸カルシウム ) および / またはセルロース誘導体 ( 例えは木材セルロースおよび微結晶性セルロース ) ) を約 0 ~ 約 9 0 重量 % 、好ましくは約 1 ~ 約 8 0 重量 % の範囲内の量で

10

20

30

40

50

含み得る。

【0063】

1つ以上の結合剤は、該充填剤に加え、または、その代わりに、組成物の約0～約35重量%、好ましくは約0.5～約30重量%の範囲内の量で存在し得る。本明細書における使用に適する結合剤の例には、ポリビニルピロリドン（約5000～約80,000、好ましくは約40,000の範囲の分子量）、ラクトース、デンプン（例えばコーンスターチ、加工コーンスターチ）、糖、アラビアゴム等、ならびに微粉末形状の（500ミクロンより小さい）ワックス結合剤（例えばカルナウバワックス、パラフィン、鯨ろう、ポリエチレンまたは微結晶性ワックス）が挙げられる。

【0064】

組成物が錠剤の形態である場合、それは、1つ以上の打錠用（tableting）滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルナウバワックス等）を、組成物の約0.2～約8重量%、好ましくは約0.5～約2重量%の範囲内の量にて含み得る。任意に存在し得る他の従来成分には、保存剤、安定剤、抗粘着性剤（anti-adherent）またはシリカ流量調整剤もしくは流動促進剤（例えばS y l o i d ブランド二酸化ケイ素）、ならびにF D & C 色素が挙げられる。

【0065】

本発明の錠剤はまた、錠剤組成物の0～約15重量%を含みうるコーティング層を含み得る。該コーティング層は、従来のコーティング製剤（formulation）を含み得、および、1つ以上のフィルム形成剤または結合剤、例えば親水性ポリマー（例えばヒドロキシブロピルメチルセルロース）、および/または疎水性ポリマー（例えばメタクリル酸エステル中性ポリマー、エチルセルロース、セルロースアセテート、ポリビニルアルコール-無水マレイン酸コポリマー、-ピネンポリマー、木材樹脂のグリセリルエステル等）および1つ以上の可塑剤（例えばクエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、プロピレングリコール、グリセリン、フタル酸ブチル、キャスター油等）を含み得る。核錠ならびにコーティング製剤は共に、色を呈するためにアルミニウム・レークを含み得る。

【0066】

該フィルム形成剤は、1つ以上の溶媒：例えば、水、アルコール（例えばメチルアルコール、エチルアルコールまたはイソプロピルアルコール）、ケトン（例えばアセトン、またはエチルメチルケトン）、塩素化炭化水素（例えば塩化メチレン、ジクロロエタン、および1,1,1-トリクロロエタン）；を含有する溶媒系から適用される。

【0067】

色素を使用する場合、フィルム形成剤、可塑剤および溶媒組成物と一緒に該色素は適用される。

【0068】

投与に対する治療効果に必要とされる薬物の量は、当然ながら、選択された薬剤、疾患の性質および重症度、ならびに治療を受けている哺乳動物によって異なり、そして、最終的には医師の判断によることが当業者に認識されるであろう。さらに、個々の薬物投与の最適量および最適間隔は、望ましい治療効果の性質および範囲、投与の製剤形、経路、箇所、治療される特定の患者、によって決定され得、およびそのような最適条件は従来の技術によって決定され得る。最適な治療過程（例えば投与量の数）は、従来の治療決定テストの過程を用いて、当業者によって確認され得ることもまた好ましい。

【0069】

本発明に従った好ましい錠剤およびカプセル製剤は、下記テーブル2にて説明される。

10

20

30

40

## 【表1】

テーブル2 錠剤およびカプセル製剤

材料	範囲	好ましい範囲
錠剤 グリコジン	%/錠剤 200 mgあたりの重量 mg 0.1~70 %/0.2~140 mg	%/錠剤 200 mgあたりの重量 mg 1~50 %/2~100 mg
増量剤	2~95 %/4~190 mg	10~85 %/20~170 mg
ラクトース	0~95 %/0~190 mg	20~75 %/10~100 mg
微結晶性セルロース	0~95 %/0~190 mg	20~75 %/40~150 mg
崩壊剤	0~20 %/0~40 mg	0.25~10 %/0.5~20 mg
クロスカルメロースナトリウム	0~20 %/0~40 mg	2~10 %/4~20 mg
クロスポーポリマー	4~12 %/4~20 mg	6~10 %/12~20 mg
滑沢剤	0.1~5 %/0.2~10 mg	0.2~2 %/0.4~4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.1~5 %/0.2~10 mg	0.2~2 %/0.4~4 mg
抗粘着性剤/流動促進剤 タルク, 二酸化ケイ素	0~10 %/0~20 mg	1~4 %/2~8 mg

外側保護コーティング層	%/錠剤 200 mgあたりの重量 mg	%/錠剤 200 mgあたりの重量 mg
コーティングポリマー、および任意の可塑剤、流動促進剤および色素	0.5~50 %/1~100 mg	1~5 %/2~10 mg

## 【0070】

本発明に従った好ましい保存用顆粒製剤（カプセルで使用するため）は、下記テーブル3に説明される。

## 【表2】

テーブル3

材料	範囲	好ましい範囲
錠剤 グリコジン	%/錠剤 200 mgあたりの重量 mg 0.1~70 %/0.2~140 mg	%/錠剤 200 mgあたりの重量 mg 1~50 %/2~100 mg
増量剤/結合剤	2~95 %/4~190 mg	10~85 %/20~170 mg
微結晶性セルロース	1~95 %/1~190 mg	20~75 %/10~100 mg
アルファ化でんぶん	0~95 %/0~190 mg	20~75 %/40~150 mg
崩壊剤	0~20 %/0~40 mg	0.25~10 %/0.5~20 mg
デングリコル酸ナトリウム	0~20 %/0~40 mg	2~10 %/4~20 mg
滑沢剤	0.1~5 %/0.2~10 mg	0.2~2 %/0.4~4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.1~5 %/0.2~10 mg	0.2~2 %/0.4~4 mg
抗粘着性剤/流動促進剤 タルク, 二酸化ケイ素	0~10 %/0~20 mg	1~4 %/2~8 mg

## 【0071】

代表的な注射用製剤は、本発明の化合物50 mgをバイアルに無菌的に入れ、無菌的に凍結乾燥および密封することによって調製される。使用するためには、バイアルの内容物を生理的食塩水（2 mL）で混合し、注射用製剤を調製する。

## 【0072】

本発明の化合物のSGLT2阻害剤活性は、下記のアッセイ系を使用することによって決定することができる。

## SGLT2活性についてのアッセイ

## 【0073】

ヒトSGLT2のmRNA配列をヒト腎臓mRNAからの逆転写および増幅により、標準的な分子生物学技術を用いてクローニングした。cDNA配列をCHO細胞に安定にトランスクレクトし、クローニングをSGLT2活性について、本質的にRyan et al., 1994, "H-K2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney," Kidney International 45:48-57に記載されるように、アッセイした。クロ

10

20

30

40

50

ーン的に選択された細胞株中での S G L T 2 活性の阻害の評価を、下記の変更を加えながら、本質的にRyan et al. に記載されるように行った。細胞を 96 - ウェルプレート中で、2 ~ 4 日間、75,000 または 30,000 細胞 / ウェルまで、F - 12 栄養混合物 (Ham's F-12; GIBCO, Long Island, NY)、10% ウシ胎仔血清、300  $\mu$ g / mL デジネテシンおよびベニシリン - ストレプトマイシン中で増殖させた。コンフルエンスにて、細胞を 10 mM Hepes / Tris、pH 7.4、137 mM N-メチル-D-グルカミン、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl<sub>2</sub>、1.2 mM MgSO<sub>4</sub> で 2 回洗浄した。次いで、細胞を 10  $\mu$ M [<sup>14</sup>C] AMG、および 10  $\mu$ M 阻害剤 (最終 DMso = 0.5%) 10 mM Hepes / Tris 中、pH 7.4、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl<sub>2</sub>、1.2 mM MgSO<sub>4</sub> と共に 37 で 1.5 時間インキュベートした。取り込みアッセイを、氷冷 1X PBS (0.5 mM フロリジン含有) でクエンチし、その後、細胞を 0.1% NaOH で溶解させた。MicroScintシンチレーション液を添加した後、細胞を 1 時間振盪し、ついで [<sup>14</sup>C] AMG を Top Count シンチレーションカウンターで定量した。コントロールは、NaCl あり、および NaCl 無しで行った。EC<sub>50</sub> 値の決定のために、適当な反応範囲の 2 つの対数間隔 (log interval) にわたって、10 種の阻害剤濃度を使用し、そして 3 通りのプレートをプレートにわたって平均化した。Ryan et al., Id.

#### 【実施例】

#### 【0074】

以下のワーキングイグザンブルは、本発明の説明するものである。全ての温度は、他に指示が無い限り、摂氏度で表される。

#### 【0075】

#### 実施例 1 ~ 3

式 I (ダパグリフロジン) の S G L T 2 阻害剤を含有するカプセルを 2.5 mg (実施例 1)、10 mg (実施例 2) および 100 mg (実施例 3) (非溶媒和物形態として) の強さで、2 ピース、灰色不透明、サイズ #0 (2.5 mg および 10 mg) およびサイズ #00 (0 mg について) 硬ゼラチンカプセルとして調製した。

#### 【0076】

#### 実施例 1 および 2

組成物：カプセル用のダパグリフロジン (非溶媒和物形態として 10.0% w / w) 含有顆粒 25.0 mg、灰色、不透明、サイズ #0 カプセル殻に充填。

#### A. 保存用顆粒組成物

成分	量 (%w/w)
ダパグリフロジン PG S <sup>1</sup>	10.0
アルファ化デンプン (pregelatinized starch)、NF	15.0
微結晶性セルロース、NF <sup>2</sup>	68.75
デンブングリコール酸ナトリウム、NF	3.0
二酸化ケイ素、NF	2.0
ステアリン酸マグネシウム、NF <sup>3</sup>	1.25

<sup>1</sup> この量は純度 100% のダパグリフロジンの量によって表される。その正確な量はダパグリフロジンの純度によって異なる。

<sup>2</sup> 使用される微結晶性セルロースの量は、ダパグリフロジンの純度によって異なる。

<sup>3</sup> その好ましい量は 1.25% (w/w) である。その範囲は 1.25 - 1.50% (w/w) である。

#### 【0077】

パート A の保存用顆粒および実施例 1 および実施例 2 のカプセルを下記の方法に従って調製した。

#### 実施例 1

10

20

30

40

50

## B. 実施例 1 保存用顆粒の手順

1. ダパグリフロジンをふるいにかける。
2. 二酸化ケイ素をふるいにかける。
3. 二酸化ケイ素とダパグリフロジンを適当なブレンダー中で混合する。
4. アルファ化デンプンおよび微結晶性セルロースを必要に応じてふるいにかける。
5. 工程 4 の成分を適当なブレンダーに加える。
6. 工程 3 の混合物を工程 5 のブレンド物に加え、そして、混合する。
7. デンブングリコール酸ナトリウムをふるいにかける。
8. 工程 7 の成分を工程 6 のブレンド物に加え、そして、混合する。
9. 工程 8 のブレンド物をふるいにかけ、そして、混合する。 10
10. 一部のステアリン酸マグネシウムをふるいにかける。
11. 工程 10 の成分を工程 9 のブレンド物に加え、そして、混合する。
12. 工程 11 のブレンド物を圧縮 (densify) する。
13. 工程 12 の該圧縮したブレンド物を縮小化する。
14. 残りのステアリン酸マグネシウムをふるいにかける。
15. 工程 14 の成分を工程 13 の顆粒に加え、そして、混合する。

## C. 実施例 1 製品：ダパグリフロジンカプセル、2.5 mg (非溶媒和物形態として)

1. カプセル (10.0% w/w (非溶媒和物形態として) のために、空のカプセル殻に十分な実施例 1 パート A 保存用顆粒を詰め、2.5 mg カプセルを得る。 20
2. カプセルの粉塵を掃う。

## 実施例 2

製品：ダパグリフロジンカプセル、10 mg (非溶媒和物形態として)

1. カプセル (10.0% w/w 非溶媒和物形態として) のために、空のカプセル殻に実施例 1 パート A 保存用顆粒を詰め、10 mg カプセルを得る。
2. カプセルの粉塵を掃う。
3. カプセルの重さを量って選別する。

## 【0078】

実施例 1 (2.5 mg) および実施例 2 (10 mg) カプセルを肥満の治療に使用する 30  
。

## 実施例 3

ダパグリフロジンカプセル、100 mg (非溶媒和物形態として)

## 【0079】

組成物：438.6 mg のダパグリフロジン (実施例 3 パート A) 保存用顆粒を、カプセル (22.8% w/w 非溶媒和物形態として) のために、灰色、不透明、サイズ # 0 カプセル殻に充填。

## A. 保存用顆粒組成物

成分	量 (%w/w)
ダパグリフロジン PGS <sup>1</sup>	22.8
アルファ化デンプン、NF	15.0
微結晶性セルロース、NF <sup>2</sup>	55.95
デンブングリコール酸ナトリウム、NF	3.0
二酸化ケイ素、NF	2.0
ステアリン酸マグネシウム、NF <sup>3</sup>	1.25

<sup>1</sup> この量は純度 100% のダパグリフロジンの量によって表される。

その正確な量はダパグリフロジンの純度によって異なる。

<sup>2</sup> 使用される微結晶性セルロースの量は、ダパグリフロジンの純度によって異なる。

<sup>3</sup> その好ましい量は 1 . 2 5 % ( w / w ) である。その範囲は 1 . 2 5 - 1 . 5 0 % ( w / w ) である。

【 0 0 8 0 】

パート A の保存用顆粒および実施例 3 カプセルを下記の方法に従って調製した。

B . 保存用顆粒の手順

- 1 . 二酸化ケイ素をふるいにかける。
- 2 . 二酸化ケイ素をダパグリフロジンと適当なブレンダー中で混合する。
- 3 . 工程 2 のブレンド物をふるいにかけ、そして、再度混合する。
- 4 . アルファ化デンブンおよび微結晶性セルロースを、必要に応じてふるいにかける。
- 5 . 工程 4 の成分を工程 3 のブレンド物に加え、そして、混合する。 10
- 6 . デンブングリコール酸ナトリウムをふるいにかける。
- 7 . 工程 6 の成分を工程 5 のブレンド物に加え、そして、混合する。
- 8 . 一部のステアリン酸マグネシウムをふるいにかける。
- 9 . 工程 8 の成分を工程 7 のブレンド物に加え、そして、混合する。
- 10 . 工程 9 のブレンド物を圧縮する。
- 11 . 工程 10 の該圧縮したブレンド物を縮小化する。
- 12 . 残りのステアリン酸マグネシウムをふるいにかける。
- 13 . 工程 12 の成分を工程 11 の顆粒に加え、そして、混合する。

C . 実施例 3 製品：ダパグリフロジンカプセル、1 0 0 m g ( 非溶媒和物形態として ) 20  
1 . カプセル ( 2 2 . 8 % w / w 非溶媒和物形態として ) のために、空のカプセル殻に実施例 3 保存用顆粒を詰める。

- 2 . カプセルの粉塵を掃う。
- 3 . カプセルの重さを量って選別する。

【 0 0 8 1 】

実施例 4 ~ 6

式 I a ( ダパグリフロジン ( S ) - プロピレングリコール溶媒和物 ( P G S ) ( または ダパグリフロジン P G S ) である S G L T 2 阻害剤を含有する錠剤を、下記に記載のように、2 . 5 m g ( 実施例 4 ) 、 1 0 m g ( 実施例 5 ) および 5 0 m g ( 実施例 6 ) の強さで調製した。 30

実施例 4

製品：ダパグリフロジン P G S 錠剤、2 . 5 m g

A . 錠剤組成物

成分	量
ダパグリフロジン P G S <sup>1</sup>	3 . 0 7 5 m g
微結晶性セルロース、N F <sup>2</sup>	6 7 . 1 1 3 m g
ラクトース無水物、N F	2 5 . 0 0 0 m g
クロスポビドン、N F	8 . 7 5 0 m g
クロスカルメロースナトリウム、N F	3 . 7 5 0 m g
タルク、U S P	1 2 . 5 0 0 m g
二酸化ケイ素、N F	2 . 8 7 5 m g
ステアリン酸マグネシウム、N F <sup>3</sup>	1 . 9 3 8 m g

<sup>1</sup> ダパグリフロジン P G S は、プロピレングリコール溶媒和物である。非溶媒和物ダパグリフロジンの量は理論的には、ダパグリフロジン P G S の 8 1 . 2 9 % に相当する。ダパグリフロジン P G S の実際の量は、該薬物「そのもの」の純度に依存する。

<sup>2</sup> これは補完用の賦形剤である。使用した量は、該薬物の「そのもの」の純度および / または使用したステアリン酸マグネシウムの実際の量によって異なる。

<sup>3</sup> 目標量は 1 . 9 4 m g である。許容される範囲は 1 . 5 5 - 2 . 3 3 m g である。 50

## 【0082】

パートAの保存用顆粒および実施例4錠剤を下記の方法に従って調製した。

## B. 保存用顆粒の手順

1. ダパグリフロジンPGSおよびステアリン酸マグネシウムを、適當なふるいを用いて、別々に脱凝集(Deaggregate)する。
2. ダパグリフロジンPGSを一部の微結晶性セルロースと適當な混合器中で混合し、そして、それを適當なブレンダーに移す。
3. 工程2を混合するために使用した該混合器を一部の微結晶性セルロースで「ドライリングス」する。 10
4. 工程3のブレンド物を工程2のブレンド物に加える。
5. 工程4の混合物を残りの微結晶性セルロース、一部のクロスポビドン、一部のクロスカルメロースナトリウム、一部の二酸化ケイ素およびラクトース無水物と混合する。
6. タルクおよび粒状(intragrangular)ステアリン酸マグネシウムを工程5の混合物に加え、そして、混合する。
7. 工程6の粉末ブレンド物を圧縮する。
8. 工程7の圧縮物を縮小化して、顆粒を得る。
9. 工程8の顆粒を残りの量のクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムおよび二酸化ケイ素と混合する。
10. 工程9の顆粒を残りの量のステアリン酸マグネシウムと混合する。 20

## C. 実施例4製品：ダパグリフロジンPGS錠剤、2.5mg

1. 打錠装置を準備する。
2. 実施例4保存用顆粒を錠剤(2.46%w/w)、(2.5mg)に打錠する。

## 実施例5

製品：ダパグリフロジンPGS錠剤、10mg

## A. 錠剤組成物

成分	量
ダパグリフロジンPGS <sup>1</sup>	12.300mg
微結晶性セルロース、NF <sup>2</sup>	57.888mg
ラクトース無水物、NF	25.000mg
クロスポビドン、NF	8.750mg
クロスカルメロースナトリウム、NF	3.750mg
タルク、U.S.P	12.500mg
二酸化ケイ素、NF	2.875mg
ステアリン酸マグネシウム、NF <sup>3</sup>	1.938mg

<sup>1</sup> ダパグリフロジンPGSはプロピレングリコール溶媒和物である。非溶媒和物ダパグリフロジンPGSの量は、理論的には、ダパグリフロジンPGSの81.29%に相当する。ダパグリフロジンPGSの実際の量は、該薬物の「そのもの」の純度に依存する。 40

<sup>2</sup> これは補完用の賦形剤である。使用される量は、該薬物の「そのもの」の純度および/または使用されたステアリン酸マグネシウムの実際の量によって異なる。

<sup>3</sup> 目標量は、1.94mgである。許容される範囲は、1.55-2.33mgである。

## 【0083】

パートAの保存用顆粒および実施例5錠剤を、下記の方法に従って調製した。

## B. 保存用顆粒の手順

1. ダパグリフロジンPGSおよびステアリン酸マグネシウムを、適當なふるいを用いて

10

20

30

40

50

、別々に脱凝集 (Deaggregate) した。

2. 微結晶性セルロース、ダパグリフロジン P G S、一部のクロスポビドン、一部のクロスカルメロースナトリウム、一部の二酸化ケイ素およびラクトース無水物を、適当なブレンダー中で混合する。

3. タルクおよび粒状ステアリン酸マグネシウムを工程 2 の混合物に加え、そして、適当なブレンダー中で混合する。

4. 工程 3 の粉末ブレンド物を圧縮する。

5. 工程 4 の圧縮物を縮小化して、顆粒を得る。

6. 工程 5 の顆粒を残りの量のクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムおよび二酸化ケイ素と混合する。

7. 工程 6 の顆粒を残りの量のステアリン酸マグネシウムと混合する。

C. 実施例 5 製品：ダパグリフロジン プロピレングリコール溶媒和物 (P G S) 錠剤、  
10 m g

1. 打錠装置を準備する。

2. 実施例 5 保存用顆粒を錠剤 (9.84% w / w) に打錠する。

### 実施例 6

製品：ダパグリフロジン P G S 錠剤、50 m g

#### A. 錠剤組成物

成分	量
ダパグリフロジン P G S <sup>1</sup>	61.660 m g
微結晶性セルロース、N F <sup>2</sup>	114.090 m g
ラクトース無水物、N F	62.600 m g
クロスポビドン、N F	21.910 m g
クロスカルメロースナトリウム、N F	9.390 m g
タルク、U S P	31.300 m g
二酸化ケイ素、N F	7.200 m g
ステアリン酸マグネシウム、N F <sup>3</sup>	4.850 m g

<sup>1</sup> 示される量は、純度 100% のダパグリフロジン P G S の量に基づく。正確な量は、ダパグリフロジン P G S 「そのもの」の純度によって異なる。

<sup>2</sup> これは補完用の賦形剤である。使用される量は、該薬物の「そのもの」の純度および / または使用されたステアリン酸マグネシウムの実際の量によって異なる。

<sup>3</sup> 目標量は、4.85 m g である。許容される範囲は、3.76 - 5.95 m g である。

#### 【0084】

パート A の保存用顆粒および実施例 6 錠剤を、下記の方法に従って調製した。

#### B. 保存用顆粒の手順

1. ダパグリフロジン P G S 微結晶性セルロース、ラクトース無水物、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルクおよび二酸化ケイ素を適当なブレンダー中で混合する。

2. 工程 1 の混合物を適当なミルに通す。

3. 工程 1 の生産量を測定し、そして必要なステアリン酸マグネシウムの量を計算する。

4. 工程 2 の混合物を適当なブレンダー中で混合する。

5. 工程 4 の混合物をステアリン酸マグネシウムと混合する。

6. 工程 5 の粉末ブレンド物を乾燥造粒する。

7. 工程 6 の顆粒を粒度を調整する。

8. 工程 7 に基づいた生産量を測定する。

9. 工程 8 の顆粒を残りの量のクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムおよび二

10

20

30

40

50

酸化ケイ素と混合する。

10. 工程 9 の顆粒を残りの量のステアリン酸マグネシウムと混合する。

C. 実施例 6 製品：ダパグリフロジン PGS 錠剤、50 mg

1. 打錠装置を準備する。

2. 実施例 6 保存用顆粒（19.7% w/w）を錠剤（50 mg）に打錠する。

### 実施例 7

SGLT2 阻害剤ダパグリフロジン PGS は健常人のグルコース尿中排出を増加する。

#### 【0085】

ダパグリフロジン PGS の糖尿病的 (glucosuric) 影響は、既知の SGLT2 阻害剤 (GSK869, 682) と比較して尿中のカロリーの顕著な減少をもたらす。図 1 に示されるとおり、SGLT2 阻害剤の 2 つの単一漸増用量試験の間接比較の結果が示される。図 1 の一番上のパネルは、50、100、200 または 500 mg の GSK869, 682 を摂取した健常人の 24 時間内のグルコース排出の量 / 日を示す。一番下のパネルは、5、20、50 または 100 mg のダパグリフロジン PGS を摂取した健常人の 24 時間内のグルコース排出の量 / 日を示す。

#### 【0086】

同様の実験において、C-アリールグルコシドダパグリフロジン PGS および 2 つの O-アリールグルコシドの健常人の尿グルコース排泄に対する影響を比較した。結果は、テーブル 4 に示される。

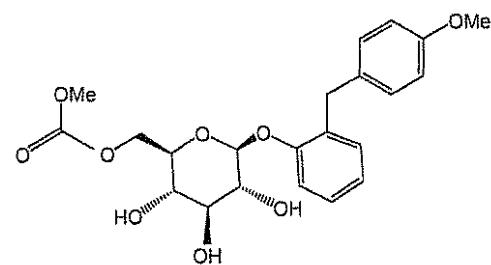
#### テーブル 4

選ばれた SGLT2 阻害剤の投与後の健常人の 24 時間の尿中グルコース排せつ

薬物	投与量	24 時間のグルコース排せつ量
セルグリフロジン-A (O-グルコシド) *	200 mg 500 mg	12 g 17 g
AVE 2268 (O-グルコシド)	1200 mg 2000 mg	14 g 21 g
ダパグリフロジン (C-グルコシド)	5 mg 20 mg	~32 g ~64 g

\* セルグリフロジン - A (GSK869682) は下記の構造を有する。

#### 【化 5】



### 実施例 8

SGLT2 阻害剤ダパグリフロジン PGS は糖尿病患者において 24 時間のグルコースの尿中排出を増加する。

#### 【0087】

別の試験において、糖尿病患者を投与量 5、25、または 100 mg にてダパグリフロジン PGS で、またはプラセボで処置した。尿中グルコース排せつ量 (g / 日) を時間に応じてプロットし、図 2 に示される。全対象の尿グルコース値は、プロットにて示され、

10

20

30

40

50

および平均尿グルコースは、濃い線である。プラセボ処置の対象と比較して、ダパグリフロジン PGS 処置の対象は尿グルコース排泄の高い値を示した。

#### 実施例 9

SGLT2 阻害剤ダパグリフロジンで 12 週間処置した患者は、尿量の増加および血清尿酸値の低下を示した。

##### 【0088】

C - アリールグルコシド SGLT2 阻害剤は、糖尿病患者の血中グルコース値を低下させることができている（参照、米国特許第 6,774,112 号、参照することによりその全ては本明細書に組み込まれる）が、しかし、尿量を増加させることは知られていない。この実験において、ダパグリフロジン PGS の糖尿および尿量に対する影響を試験した。47人の薬物無投与またはメトホルミン処置の 2 型糖尿病患者（240 mg / dL と同じぐらいの空腹時血清グルコース値を持つ）が本試験に含まれた。

メトホルミンは、非腎性メカニズムによって血漿グルコース濃度を下げ、そして、糖尿を誘導するとは知られていない。患者は、0 日目に種々の量のダパグリフロジン PGS またはプラセボを受けた。1 日目および 14 日目に、患者を糖尿値および尿量の変化について検査した。図 3 に示されるとおり、尿中グルコース値は、ダパグリフロジン処置対象においては 24 時間に内に増加したが、プラセボ処置対象には無かった。ダパグリフロジン処置群内では、24 時間の糖尿の定率は、約 2 g / 時間および 48 g / 日（5 mg ダパグリフロジン PGS）および約 3 g / 時間および 72 g / 日（25 mg および 100 mg ダパグリフロジン PGS）であると見積もられた。用量依存的な空腹時血清グルコース（FSG）値の低下、および経口グルコース負荷試験（OGTT）における食後グルコース値の低下もまた、ダパグリフロジン処置患者において認められた。FSG および OGTT 反応は共に 2 週間で改善したが、尿量の増加がないことは、同じ期間で明かであった。患者の血清尿酸値は、この実験では測定しなかった。

##### 【0089】

長期のダパグリフロジン PGS 治療を受けた患者で、尿量増加が認められた。別の実験において、糖尿病患者を 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、および 50 mg のダパグリフロジン PGS で 12 週間処置した。（N = 389、ボディー・マス・インデックス（BMI）> 30、グリコシル化血色素ヘモグロビン HbA1C 値約 7.7 - 8.0 % を持つ）。治療の 12 週間後、該患者は、毎日、尿中に 50 - 60 g のグルコースを排せつし、および OGTT の改善、および、HbA1C 値の低下（0.71 - 0.9 %、1500 mg メトホルミンで処置された患者（HbA1C 値 0.73 % を示した）と同様）を示した。

有意に、ダパグリフロジン PGS で 12 週間処置された患者は、5 - 20 % の尿量増加を示した。さらに、ダパグリフロジン PGS を受けた患者は、全ての濃度において、12 週間の治療の後、血清尿酸値の減少を示す（テーブル 5 を参照）。血清尿酸値の低下の平均は、約 1 mg / dL であり、一方、プラセボを受けた患者は、0.16 mg / dL のみの血清尿酸の減少であった。従って、ダパグリフロジン PGS は血清尿酸値を減少させ、高尿酸血症の治療として使用することができる。

#### テーブル 5

ダパグリフロジン PGS は、12 週間の治療の後、対象の血清尿酸を減少させた。

##### 【表 3】

ダパグリフロジン PGS (mg)	2.5	5	10	20	50	プラセボ	メトホルミン
尿酸 (mg / dL)	-1.03 ± 0.81	-1.12 ± 0.84	-0.98 ± 0.66	-1.13 ± 0.78	-1.14 ± 1.15	-0.16 ± 0.75	0.18 ± 0.53
p-値 vs. プラセボ	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		

値は、平均 ± 標準偏差である。

10

20

30

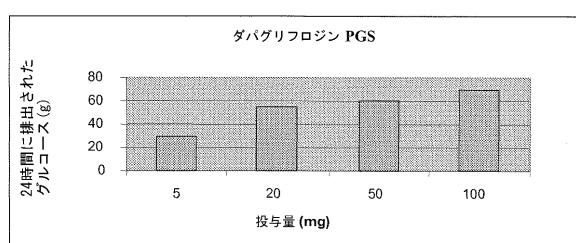
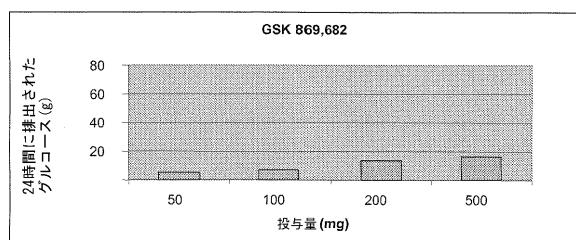
40

50

【図1】

FIG. 1

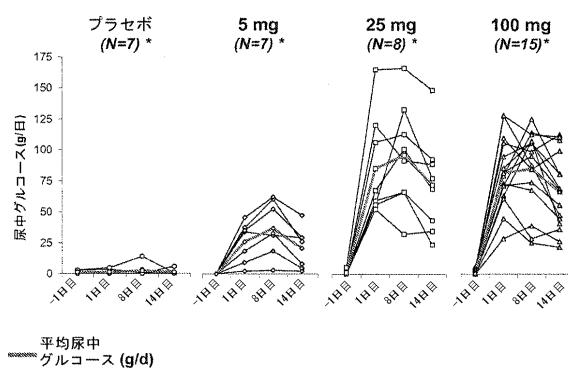
健常者におけるGSK 869,682およびダバグリフロジンPGSの間接比較



【図2】

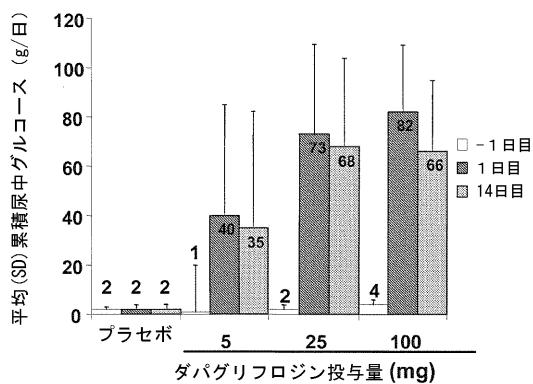
FIG. 2

ダバグリフロジンPGSで処置した糖尿病被験者の尿中グルコース排泄



【図3】

FIG. 3



---

フロントページの続き

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(72)発明者 ブルース・ロバート・レスリー

アメリカ合衆国 08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 斎藤 恵

審判官 大久保 元浩

(56)参考文献 国際公開第 2007 / 93610 (WO, A1)

特開 2005 - 350375 (JP, A)

国際公開第 2008 / 02824 (WO, A1)

国際公開第 2002 / 68439 (WO, A1)

国際公開第 2004 / 89967 (WO, A1)

国際公開第 2007 / 140191 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K