(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7659783号
(P7659783)

(45)発行日　令和7年4月10日(2025.4.10)

(24)登録日　令和7年4月2日(2025.4.2)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/7042(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/7042	
Ａ６１Ｐ　9/04 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/04	
Ａ６１Ｐ　7/10 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	7/10	
Ａ６１Ｐ　43/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｋ　31/381 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/381	

ＦＩ

請求項の数　2　（全9頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-545615(P2021-545615)
(86)(22)出願日　令和2年9月11日(2020.9.11)
(86)国際出願番号　PCT/JP2020/034463
(87)国際公開番号　WO2021/049612
(87)国際公開日　令和3年3月18日(2021.3.18)
審査請求日　令和5年8月29日(2023.8.29)
(31)優先権主張番号　特願2019-166794(P2019-166794)
(32)優先日　令和1年9月13日(2019.9.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　305060567
国立大学法人富山大学
富山県富山市五福３１９０
(73)特許権者　000002956
田辺三菱製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号
(74)代理人　110002860
弁理士法人秀和特許事務所
(72)発明者　絹川 弘一郎
日本国富山県富山市杉谷２６３０ 国立大学法人富山大学内
(72)発明者　城宝 秀司
日本国富山県富山市杉谷２６３０ 国立大学法人富山大学内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　急性心不全における体液貯留改善薬

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
カナグリフロジン及び／又はこの薬学的に許容される塩を含有する、急性心不全の体液貯留改善薬。
【請求項２】
心胸郭比、肺うっ血、及び胸水からなる群より選択される少なくとも１つ以上の改善のための、請求項１記載の体液貯留改善薬。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＳＧＬＴ２阻害薬の新規な用途に関する。
【背景技術】
【０００２】
カナグリフロジンに代表されるＳＧＬＴ２阻害薬は、糖尿病治療薬として利用されている。また、ＳＧＬＴ２阻害薬には、心不全発症後１か月以降の慢性期の心不全において、体液貯留を改善させる効果のあることが知られており（非特許文献１）、慢性期の心不全において再入院を減少させる効果があることが知られている。
【０００３】
急性心不全発症後において、肺うっ血による呼吸困難や胸水などの体液貯留は、患者のＱＯＬを低下させる最大の要因として考えられている。呼吸困難や体液貯留を改善する薬

剤としては、一般的には、利尿薬が選択されるが十分な効果が得られない場合も多い。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【文献】Yoshihiro Seo, et al., Effects and Safety of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Diabetes Patients With Drug-Refractory Advanced Heart Failure., Circ J 2018; 82: 1959 - 1962
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
慢性期の心不全と急性期の心不全では治療目的が異なる。すなわち、急性期では、症状の改善に対する治療が優先されるのに対し、慢性期には、これに加えて再入院や総死亡の抑制など臨床エンドポイントの改善を目的とした治療が継続される。したがって、慢性心不全の治療に有効とされている薬剤が、急性心不全の治療に目に見える効果を示すとは限らない。患者のＱＯＬを向上させ、呼吸・循環動態を改善するために、心不全の発作直後から急性期における体液貯留を改善する治療薬が求められている。
本発明は急性心不全における体液貯留を改善する治療薬を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本発明者は、上記課題に鑑み鋭意検討を重ねたところ、糖尿病治療薬として知られているナトリウム依存性グルコース共輸送体２（ｓｏｄｉｕｍ－ｇｌｕｃｏｓｅ　ｃｏ－ｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ　２、以下、「ＳＧＬＴ２」という。）阻害薬が、急性心不全における体液貯留を改善する効果を奏しうることを見出し、本発明を完成するに至った。
【０００７】
すなわち、本発明の要旨は、以下のとおりである。
［１］　ＳＧＬＴ２阻害薬を含有する、急性心不全の体液貯留改善薬。
［２］　ＳＧＬＴ２阻害薬が、カナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも１つである、上記［１］記載の体液貯留改善薬。
［３］　急性心不全の体液貯留改善薬として使用される、ＳＧＬＴ２阻害薬。
［４］　ＳＧＬＴ２阻害薬が、カナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも１つである、上記［３］記載のＳＧＬＴ２阻害薬。
［５］　有効量のＳＧＬＴ２阻害薬をそれを必要とする患者に投与する工程を含む、急性心不全患者における体液貯留改善方法。
［６］　ＳＧＬＴ２阻害薬が、カナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも１つである、上記［５］記載の体液貯留改善方法。
［７］　急性心不全の体液貯留改善薬の製造における、ＳＧＬＴ２阻害薬の使用。
［８］　ＳＧＬＴ２阻害薬が、カナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、エルツグリフロジン、ソタグリフロジン及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも１つである、上記［７］記載の使用。
【発明の効果】
【０００８】
本発明によれば、急性心不全における体液貯留を改善することができる。
【図面の簡単な説明】

【０００９】
【図１】図１は、カナグリフロジン投与前（Ｂａｓｅｌｉｎｅ）、投与１日後及び７日後の尿量（ｍＬ／ｄａｙ）を示す。
【図２】図２は、胸部Ｘ線を用いて評価したカナグリフロジン投与開始前日と７日後の（ａ）心胸郭比、（ｂ）肺うっ血の有無、（ｃ）胸水の有無を示す図である。図中の白色バーは投与開始前日の結果を示し、黒色バーは７日後の結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
本発明の急性心不全の体液貯留改善薬は、ＳＧＬＴ２阻害薬を含有する。また、ＳＧＬＴ２阻害薬は、利尿薬やその他薬剤を併用して使用することもできる。
以下、本発明について説明する。
【００１１】
（ＳＧＬＴ２阻害薬）
本発明で用いられるＳＧＬＴ２阻害薬としては、ＳＧＬＴ２による糖の再吸収を阻害する薬物が挙げられる。より具体的なＳＧＬＴ２阻害薬としては、低分子化合物、ＳＧＬＴ２発現阻害薬、ＳＧＬＴ２特異的結合物質などが挙げられる。
【００１２】
（低分子化合物）
ＳＧＬＴ２阻害薬である低分子化合物としては、例えば、カナグリフロジン［（１Ｓ）－１，５－Ａｎｈｙｄｒｏ－１－Ｃ（－３｛［５－（４－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）ｔｈｉｏｐｈｅｎ－２－ｙｌ］ｍｅｔｈｙｌ｝－４－ｍｅｔｈｙｌｐｈｅｎｙｌ）－Ｄ－ｇｌｕｃｉｔｏｌ］、エンパグリフロジン［（１Ｓ）－１，５－Ａｎｈｙｄｒｏ－１－Ｃ－｛４－ｃｈｌｏｒｏ－３－［（４－｛［（３Ｓ）－ｏｘｏｌａｎ－３－ｙｌ］ｏｘｙ｝ｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］ｐｈｅｎｙｌ｝－Ｄ－ｇｌｕｃｉｔｏｌ］、イプラグリフロジン［（１Ｓ）－１，５－Ａｎｈｙｄｒｏ－１－Ｃ－｛３－［（１－ｂｅｎｚｏｔｈｉｏｐｈｅｎ－２－ｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］－４－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ｝－Ｄ－ｇｌｕｃｉｔｏｌ］、ダパグリフロジン［（１Ｓ）－１，５－Ａｎｈｙｄｒｏ－１－Ｃ－｛４－ｃｈｌｏｒｏ－３－［（４－ｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］ｐｈｅｎｙｌ｝－Ｄ－ｇｌｕｃｉｔｏｌ］、ルセオグリフロジン［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－｛５－［（４－Ｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］－２－ｍｅｔｈｏｘｙ－４－ｍｅｔｈｙｌｐｈｅｎｙｌ｝－６－（ｈｙｄｒｏｘｙｍｅｔｈｙｌ）ｔｈｉａｎｅ－３，４，５－ｔｒｉｏｌ］、トホグリフロジン［（１Ｓ，３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｓ，６’Ｒ）－６－［（４－Ｅｔｈｙｌｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］－６’－（ｈｙｄｒｏｘｙｍｅｔｈｙｌ）－３’，４’，５’，６’－ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏ－３Ｈ－ｓｐｉｒｏ［２－ｂｅｎｚｏｆｕｒａｎ－１，２’－ｐｙｒａｎ］－３’，４’，５’－ｔｒｉｏｌ］、セルグリフロジンエタボナート［２－（４－Ｍｅｔｈｏｘｙｂｅｎｚｙｌ）ｐｈｅｎｙｌ　６－Ｏ－（ｅｔｈｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）－β－Ｄ－ｇｌｕｃｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ］、レモグリフロジンエタボナート［５－Ｍｅｔｈｙｌ－１－（ｐｒｏｐａｎ－２－ｙｌ）－４－［［４－［（ｐｒｏｐａｎ－２－ｙｌ）ｏｘｙ］ｐｈｅｎｙｌ］ｍｅｔｈｙｌ］－１Ｈ－ｐｙｒａｚｏｌ－３－ｙｌ　６－Ｏ－（ｅｔｈｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）－β－Ｄ－ｇｌｕｃｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ］、エルツグリフロジン［（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－［４－Ｃｈｌｏｒｏ－３－［（４－ｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］ｐｈｅｎｙｌ］－１－（ｈｙｄｒｏｘｙｍｅｔｈｙｌ）－６，８－ｄｉｏｘａｂｉｃｙｃｌｏ［３．２．１］ｏｃｔａｎｅ－２，３，４－ｔｒｉｏｌ］、ソタグリフロジン［Ｍｅｔｈｙｌ（５Ｓ）－５－Ｃ－［４－ｃｈｌｏｒｏ－３－［（４－ｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］ｐｈｅｎｙｌ］－１－ｔｈｉｏ－β－Ｌ－ｘｙｌｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ］、及びこれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。これらの化合物は、公知の製造方法又は当該方法に改変を施した任意の製造方法により、製造することができる。
【００１３】
ＳＧＬＴ２阻害薬である低分子化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、リチ

ウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムなどの第２族金属との塩；亜鉛又はアルミニウムとの塩；アンモニア、コリン、ジエタノールアミン、リジン、エチレンジアミン、ｔ－ブチルアミン、ｔ－オクチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、Ｎ－メチル－グルコサミン、トリエタノールアミン、デヒドロアビエチルアミンなどのアミンとの塩；塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマール酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩；アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

【００１４】

更に、ＳＧＬＴ２阻害薬である低分子化合物の薬学的に許容される塩には、当該低分子化合物の分子内塩、水和物、及び、Ｌ－プロリン、（２Ｓ）－プロパン－１，２－ジオールなどの溶媒和物も包含される。

【００１５】

（ＳＧＬＴ２発現阻害薬）

ＳＧＬＴ２発現阻害薬としては、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、リボザイム、アンチセンス核酸、低分子化合物などが挙げられる。これらの発現阻害薬を投与することにより、ＳＧＬＴ２の発現を阻害することができる。

【００１６】

ｓｉＲＮＡ（ｓｍａｌｌ　ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ　ＲＮＡ）は、ＲＮＡ干渉による遺伝子サイレンシングのために用いられる２１～２３塩基対の低分子２本鎖ＲＮＡである。細胞内に導入されたｓｉＲＮＡは、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）と結合する。この複合体はｓｉＲＮＡと相補的な配列を持つｍＲＮＡに結合し切断する。これにより、配列特異的に遺伝子の発現を抑制する。

【００１７】

ｓｉＲＮＡは、センス鎖及びアンチセンス鎖オリゴヌクレオチドをＤＮＡ／ＲＮＡ自動合成機でそれぞれ合成し、例えば、適当なアニーリング緩衝液中、９０～９５℃で約１分程度変性させた後、３０～７０℃で約１～８時間アニーリングさせることにより調製することができる。

【００１８】

ｓｈＲＮＡ（ｓｈｏｒｔ　ｈａｉｒｐｉｎ　ＲＮＡ）は、ＲＮＡ干渉による遺伝子サイレンシングのために用いられるヘアピン型のＲＮＡ配列である。ｓｈＲＮＡは、ベクターによって細胞に導入し、Ｕ６プロモーター又はＨ１プロモーターで発現させてもよいし、ｓｈＲＮＡ配列を有するオリゴヌクレオチドをＤＮＡ／ＲＮＡ自動合成機で合成し、ｓｉＲＮＡと同様の方法によりセルフアニーリングさせることによって調製してもよい。細胞内に導入されたｓｈＲＮＡのヘアピン構造は、ｓｉＲＮＡへと切断され、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）と結合する。この複合体はｓｉＲＮＡと相補的な配列を持つｍＲＮＡに結合し切断する。これにより、配列特異的に遺伝子の発現を抑制する。

【００１９】

ｍｉＲＮＡ（ｍｉｃｒｏＲＮＡ、マイクロＲＮＡ）は、ゲノム上にコードされ、多段階的な生成過程を経て最終的に約２０塩基の微小ＲＮＡとなる機能性核酸である。ｍｉＲＮＡは、機能性のｎｃＲＮＡ（ｎｏｎ－ｃｏｄｉｎｇ　ＲＮＡ、非コードＲＮＡ：タンパク質に翻訳されないＲＮＡの総称）に分類されており、他の遺伝子の発現を調節するという、生命現象において重要な役割を担っている。特定の塩基配列を有するｍｉＲＮＡを生体に投与することにより、ＳＧＬＴ２の発現を阻害することができる。

【００２０】

リボザイムは、触媒活性を有するＲＮＡである。リボザイムには種々の活性を有するものがあるが、ＲＮＡを切断する酵素としてのリボザイムの研究により、ＲＮＡの部位特異的な切断を目的とするリボザイムの設計が可能となっている。リボザイムは、グループＩイントロン型、ＲＮａｓｅＰに含まれるＭ１ＲＮＡ等の４００ヌクレオチド以上の大きさ

のものであってもよく、ハンマーヘッド型、ヘアピン型などと呼ばれる４０ヌクレオチド程度のものであってもよい。

【００２１】

アンチセンス核酸は、標的配列に相補的な核酸である。アンチセンス核酸は、三重鎖形成による転写開始阻害、ＲＮＡポリメラーゼによって局部的に開状ループ構造が形成された部位とのハイブリッド形成による転写抑制、合成の進みつつあるＲＮＡとのハイブリッド形成による転写阻害、イントロンとエクソンとの接合点でのハイブリッド形成によるスプライシング抑制、スプライソソーム形成部位とのハイブリッド形成によるスプライシング抑制、ｍＲＮＡとのハイブリッド形成による核から細胞質への移行抑制、キャッピング部位やポリ（Ａ）付加部位とのハイブリッド形成によるスプライシング抑制、翻訳開始因子結合部位とのハイブリッド形成による翻訳開始抑制、開始コドン近傍のリボソーム結合部位とのハイブリッド形成による翻訳抑制、ｍＲＮＡの翻訳領域やポリソーム結合部位とのハイブリッド形成によるペプチド鎖の伸長阻止、核酸とタンパク質との相互作用部位とのハイブリッド形成による遺伝子発現抑制等により、標的遺伝子の発現を抑制することができる。

【００２２】

ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、リボザイム及びアンチセンス核酸は、安定性や活性を向上させるために、種々の化学修飾を含んでいてもよい。例えば、ヌクレアーゼ等の加水分解酵素による分解を防ぐために、リン酸残基を、例えば、ホスホロチオエート（ＰＳ）、メチルホスホネート、ホスホロジチオネート等の化学修飾リン酸残基に置換してもよい。また、少なくとも一部をペプチド核酸（ＰＮＡ）等の核酸類似体により構成してもよい。

【００２３】

（ＳＧＬＴ２特異的結合物質）

ＳＧＬＴ２特異的結合物質としては、ＳＧＬＴ２に特異的に結合してＳＧＬＴ２の機能を阻害するものが挙げられ、例えば、抗体、抗体断片、アプタマーなどが挙げられる。抗体は、例えば、マウス等の動物に、ＳＧＬＴ２タンパク質又はその断片を抗原として免疫することによって作製することができる。或いは、抗体は、例えば、ファージライブラリーのスクリーニングにより作製することができる。抗体断片としては、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦｖなどが挙げられる。抗体は、モノクローナル抗体であることが好ましい。また、抗体は、市販の抗体であってもよい。アプタマーは、標的物質に対する特異的結合能を有する物質である。アプタマーとしては、核酸アプタマー、ペプチドアプタマーなどが挙げられる。標的ペプチドに特異的結合能を有する核酸アプタマーは、例えば、ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｌｉｇａｎｄ ｂｙ ｅｘｐｏｎｅｎｔｉａｌ ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ（ＳＦＬＥＸ）法などにより選別することができる。また、標的ペプチドに特異的結合能を有するペプチドアプタマーは、例えば酵母を用いたＴｗｏ－ｈｙｂｒｉｄ法などにより選別することができる。

【００２４】

（急性心不全）

急性心不全については、日本循環器学会作成の「急性・慢性心不全診療ガイドライン（２０１７年改定版）」に具体的な定義があるが、本発明において、急性心不全の患者としては、心不全の初回発作と慢性心不全の急性増悪によって生じる発作のいずれも含む。また、本発明における対象患者は、急性心不全において、静脈内注射による治療から、経口薬による治療に切替えられた患者のうち、呼吸循環動態が安定して、経口摂取可能となった患者が対象である。

また、本発明において、ＳＧＬＴ２阻害薬を投薬される患者は、糖尿病を合併していてもよいが、それに限定されるものではない。

【００２５】

（体液貯留改善）

本発明において、体液貯留の程度は、胸部Ｘ線を用いた心胸郭比、肺うっ血及び胸水の

程度や浮腫の程度で判定することができる。特に、呼吸不全の評価のため体液貯留の程度は、肺うっ血の程度で判定することが有用である。

また、肺うっ血の改善と並行して、患者自身の呼吸困難の改善度を、例えば、セブンポイントライカートスケール（seven point Likert scale）を用いて判定することも有用である。セブンポイントライカートスケールは、患者が呼吸困難について担当医師より質問されたときにどう感じたかをスコア（著明に悪化、中等度悪化、軽度悪化、変化なし、軽度改善、中等度改善、著明改善）により表現するものである。

【００２６】

（医薬組成物）

本発明は、ＳＧＬＴ２阻害薬及び薬学的に許容される担体を含有する、急性心不全における体液貯留改善用医薬組成物を提供する。本実施態様の医薬組成物を投与することによって、急性心不全における体液貯留を改善することができる。

【００２７】

本実施態様の医薬組成物は、経口的に使用される剤型又は非経口的に使用される剤型に製剤化されていてもよい。経口的に使用される剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤などが挙げられる。非経口的に使用される剤型としては、例えば、注射剤、軟膏剤、貼付剤などが挙げられる。

【００２８】

薬学的に許容される担体としては、医薬組成物の製造に通常用いられるものであれば、特に制限なく用いることができる。具体的な例としては、例えば、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、アラビアゴム等の結合剤；デンプン、結晶性セルロース等の賦形剤；アルギン酸等の膨化剤；水、エタノール、グリセリン等の注射剤用溶剤；ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤等の粘着剤などが挙げられる。

【００２９】

医薬組成物は添加剤を含んでいてもよい。添加剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤；ショ糖、乳糖、サッカリン、マルチトール等の甘味剤；ペパーミント、アカモノ油等の香味剤；ベンジルアルコール、フェノール等の安定剤；リン酸塩、酢酸ナトリウム等の緩衝剤；安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等の溶解補助剤；酸化防止剤；防腐剤などが挙げられる。

【００３０】

医薬組成物は、ＳＧＬＴ２阻害薬、薬学的に許容される担体及び所望により添加剤を適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することができる。

【００３１】

ＳＧＬＴ２阻害薬を投与する対象としては、限定されるものではないが、例えば、ヒト、サル、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、及びそれらの細胞などが挙げられる。なかでも、哺乳動物又は哺乳動物細胞が好ましく、ヒト又はヒト細胞が特に好ましい。

【００３２】

ＳＧＬＴ２阻害薬の投与量は、投与する具体的な対象、対象の症状、体重、年齢、性別などによって異なり、一概には決定できないが、経口投与の場合には、成人であれば、例えば、投与単位形態あたり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重のＳＧＬＴ２阻害薬を投与すればよい。また、注射剤の場合には、成人であれば、例えば、投与単位形態あたり約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害薬を投与すればよい。

【００３３】

また、ＳＧＬＴ２阻害薬の１日投与量は体液貯留改善に有効な量であればよく、投与する具体的な対象、対象の症状、体重、年齢、性別などによって異なり、一概には決定できないが、例えば、成人であれば、１日あたり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重のＳＧＬＴ２阻害薬を１日１回又は２回～３回程度に分けて投与すればよい。

【００３４】

本発明に係るＳＧＬＴ２阻害薬は、ＳＧＬＴ２阻害薬以外の体液貯留改善薬及び他の疾患の治療薬からなる群より選択される少なくとも１つと組合せて、使用してもよい。ＳＧＬＴ２阻害薬と他の薬剤とは、同一の製剤にしてもよいし、別々の製剤にしてもよい。また、各製剤は、同一の投与経路で投与してもよいし、別々の投与経路で投与してもよい。投与経路としては、例えば、経口又は注射が挙げられる。更に、各製剤は、同時に投与してもよいし、逐次的に投与してもよいし、一定の時間ないし期間を空けて別々に投与してもよい。一実施態様において、ＳＧＬＴ２阻害薬と他の薬剤とは、これらを包含するキットとしてもよい。

【実施例】

【００３５】

以下に、実施例を用いて本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、これらにより何ら限定されるものではない。

【００３６】

（実施例１）

非代償性心不全患者に対するカナグリフロジンの効果検討

３４例の心不全非代償期で入院した２型糖尿病患者に対し初期治療を行い、病態が安定した後に、１００ｍｇ／日カナグリフロジンを投与し、７日間治療を行った。なお、カナグリフロジン投与期間中、フロセミドの用量は適宜調節した。

７日間のカナグリフロジン投与による治療の結果、体重は有意に減少した（投与開始前の平均体重は５８．７±１４．４ｋｇであったが、７日後には５７．２±１４．４ｋｇ、Ｐ＜０．００１）。尿量は、図１に示す通り、１日後に増加したが７日後には元に戻った。また呼吸困難感は大部分の患者で改善した。

カナグリフロジン投与開始前日と７日後に、胸部Ｘ線を用いて、心胸郭比、肺うっ血及び胸水の程度を評価した結果、図２に示す通り、（ａ）心胸郭比、（ｂ）肺うっ血、（ｃ）胸水、いずれの項目でも有意な改善が認められた。尚、図２中の白色バーは投与開始前日の結果を示し、黒色バーは７日後の結果を示している。

【００３７】

以上より、本発明によれば、ＳＧＬＴ２阻害薬の投与により、心不全の急性期における体液貯留を改善することができることが明らかになった。

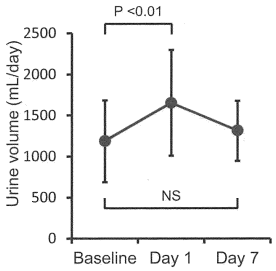
【産業上の利用可能性】

【００３８】

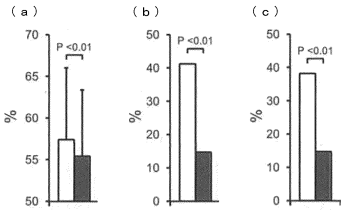
本発明は、急性心不全の体液貯留改善に有効かつ安全に使用可能な新規な医薬を提供するものである。

【図面】

【図１】


P <0.01
Urine volume (mL/day)
2500
2000
1500
1000
500
0
NS
Baseline
Day 1
Day 7

【図２】


(a)
(b)
(c)
P <0.01
P <0.01
P <0.01
%
%
%

フロントページの続き

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ	*31/382 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/382
Ａ６１Ｋ	*31/7034(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7034
Ａ６１Ｋ	*31/7048(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7048
Ａ６１Ｋ	*31/7056(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7056
Ａ６１Ｋ	*31/7028(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7028
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00

ＦＩ

(72)発明者　中垣内 昌樹
日本国富山県富山市杉谷２６３０ 国立大学法人富山大学内

審査官　六笠 紀子

(56)参考文献
特開２０１７－１８６３５３（ＪＰ，Ａ）
Journal of the American College of Cardiology，2019年03月，Vol. 73, No. 9，Suppl. 1, p. 663
Journal of cardiology cases，2018年，Vol. 18, No. 6，pp. 192-196
日本心臓病学会学術集会抄録集：日本心臓病学会講演要旨集，2016年，Vol.64th，Page.ROMBUNNO.P-306
日本心臓病学会学術集会抄録集：日本心臓病学会講演要旨集，2016年，Vol.64th，Page.ROMBUNNO.P-481

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　４５／００－４５／０８
Ａ６１Ｋ　３１／３３－３３／４４
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）