(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501336
(P2025-501336A)
(43)公表日　令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*3/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全54頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-540592(P2024-540592)
(86)(22)出願日　令和4年12月28日(2022.12.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月28日(2024.8.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/054160
(87)国際公開番号　WO2023/129595
(87)国際公開日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　63/295,276
(32)優先日　令和3年12月30日(2021.12.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524249552
ニューアムステルダム ファーマ ベー．フェー．
オランダ国 １４１１ デーセー ナールデン， ゴーイメール ２－３５ （ダッチ チャンバー オブ コマース ナンバー ５５９７１９４６）
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　オビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との組み合わせ

(57)【要約】
オビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、ＳＧＴＬ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。前記医薬組成物を含む剤形も提供される。いくつかの実施形態では、剤形は、錠剤などの固体剤形である。オビセトラピブとＳＧＴＬ２阻害剤との固定用量製剤を調製するためのプロセス、ならびに代謝障害（例えば、２型糖尿病）の処置において前記固定用量製剤とを使用するための方法も提供される。代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象における代謝障害を処置もしくは予防する方法であって、治療有効量のオビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、治療有効量の少なくとも１つのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを投与するステップを含む方法も提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）治療有効量のオビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、
ｂ）治療有効量の少なくとも１つのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩と
を含む医薬組成物。
【請求項２】
前記オビセトラピブがカルシウム塩である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、トホグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジンエタボナート、セルグリフロジンエタボナート、およびソタグリフロジンから選択される、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン、およびエンパグリフロジンから選択される、請求項１から３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエンパグリフロジンである、請求項３または４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がダパグリフロジンである、請求項３または４に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がカナグリフロジンである、請求項３または４に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエルツグリフロジンである、請求項３または４に記載の医薬組成物。
【請求項９】
１つまたはそれを超える追加の活性剤をさらに含む、請求項１から８のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記１つまたはそれを超える追加の活性剤が、メトホルミンおよびＤＤＰ－４阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩から選択される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記ＤＤＰ－４阻害剤がリナグリプチンである、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
１％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのオビセトラピブを含む、請求項１から１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
１％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗのオビセトラピブを含む、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
約５％ｗ／ｗのオビセトラピブを含む、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
約１０％ｗ／ｗのオビセトラピブを含む、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
５％ｗ／ｗ～５０％ｗ／ｗの前記ＳＧＬＴ２阻害剤を含む、請求項１から１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】

５％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗの前記ＳＧＬＴ２阻害剤を含む、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、充填剤、滑沢剤、およびそれらの任意の組み合わせのうちの１つまたはそれを超えるものをさらに含む、請求項１から１７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記希釈剤が、リン酸二カルシウム、セルロース、微結晶性セルロース、圧縮糖、脱水二塩基性リン酸カルシウム、ラクトース、ラクトース一水和物、無水ラクトース、マンニトール、三塩基性リン酸カルシウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、変性トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１８または１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
前記流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１８から２０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記滑沢剤が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１８から２１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
前記組成物が以下のものを含む、請求項１から２２のいずれか１項に記載の医薬組成物：
【表２３】

	量(重量%)
オビセトラピブ	1-10
SGTL2 阻害剤	4-75
1つまたはそれを超える希釈剤	5-85
1つまたはそれを超える崩壊剤	1-15
1つまたはそれを超える追加の添加剤	最大 100%

【請求項２４】
１つまたはそれを超える滑沢剤をさらに含む、請求項２３に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
１つまたはそれを超える流動促進剤をさらに含む、請求項２３または２４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
請求項１から２５のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む医薬剤形。
【請求項２７】
前記オビセトラピブが１～２５ｍｇの量で存在する、請求項２６に記載の医薬剤形。
【請求項２８】
前記オビセトラピブが１～１０ｍｇの量で存在する、請求項２７に記載の医薬剤形。
【請求項２９】

前記オビセトラピブが５ｍｇの量で存在する、請求項２７に記載の医薬剤形。
【請求項３０】
前記オビセトラピブが１０ｍｇの量で存在する、請求項２７に記載の医薬剤形。
【請求項３１】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が１～３００ｍｇの量で存在する、請求項２６から３０のいずれか１項に記載の医薬剤形。
【請求項３２】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が５～１００ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項３３】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が５～５０ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項３４】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が１０～２５ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項３５】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエンパグリフロジンである、請求項３４に記載の医薬剤形。
【請求項３６】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が５～１５ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項３７】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエルツグリフロジンである、請求項３６に記載の医薬剤形。
【請求項３８】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が５～１０ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項３９】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がダパグリフロジンである、請求項３８に記載の医薬剤形。
【請求項４０】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が１００～３００ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項４１】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がカナグリフロジンである、請求項４０に記載の医薬剤形。
【請求項４２】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が５ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項４３】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が１０ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項４４】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が１５ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項４５】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が２５ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項４６】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が１００ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項４７】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が３００ｍｇの量で存在する、請求項３１に記載の医薬剤形。
【請求項４８】
前記オビセトラピブが５～１０ｍｇの量で存在し、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエンパグリフロジンであり、１０～２５ｍｇの量で存在する、請求項２６に記載の医薬剤形。
【請求項４９】
前記オビセトラピブが５～１０ｍｇの量で存在し、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエルツグリフロジンであり、５～１５ｍｇの量で存在する、請求項２６に記載の医薬剤形。
【請求項５０】
前記オビセトラピブが５～１０ｍｇの量で存在し、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がダパグリフロジンであり、５～１０ｍｇの量で存在する、請求項２６に記載の医薬剤形。
【請求項５１】
前記オビセトラピブが５～１０ｍｇの量で存在し、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がカナグリフロ

ジンであり、１００～３００ｍｇの量で存在する、請求項２６に記載の医薬剤形。
【請求項５２】
前記剤形が固体剤形である、請求項２６から５１のいずれか１項に記載の医薬剤形。
【請求項５３】
前記固体剤形が錠剤である、請求項５２に記載の医薬剤形。
【請求項５４】
フィルムコーティングをさらに含む、請求項５３に記載の医薬剤形。
【請求項５５】
代謝障害を処置または予防する方法であって、代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象に、治療有効量の請求項１から２５のいずれか１項に記載の医薬組成物または請求項２６から５４のいずれか１項に記載の医薬剤形を投与することを含む、方法。
【請求項５６】
前記代謝障害が、１型糖尿病、２型糖尿病、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、高血糖、食後高血糖、肥満、およびメタボリックシンドロームから選択される、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象における代謝障害を処置もしくは予防する方法であって、
治療有効量のオビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、
治療有効量の少なくとも１つのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩と
を投与することを含む、方法。
【請求項５８】
前記代謝障害が、１型糖尿病、２型糖尿病、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、高血糖、食後高血糖、肥満、およびメタボリックシンドロームから選択される、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記オビセトラピブがカルシウム塩である、請求項５７または５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、トホグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジンエタボナート、セルグリフロジンエタボナート、およびソタグリフロジンから選択される、請求項５７から５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン、およびエンパグリフロジンから選択される、請求項５７から６０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６２】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエンパグリフロジンである、請求項６０または６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がダパグリフロジンである、請求項６０または６１に記載の方法。
【請求項６４】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がカナグリフロジンである、請求項６０または６１に記載の方法。
【請求項６５】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエルツグリフロジンである、請求項６０または６１に記載の方法。
【請求項６６】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり１～２５ｍｇである、請求項５７から６５

のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６７】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり１～１０ｍｇである、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり５ｍｇである、請求項６６に記載の方法。
【請求項６９】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり１０ｍｇである、請求項６６に記載の方法。
【請求項７０】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり１～３００ｍｇである、請求項５７から６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７１】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり５～１００ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり５～５０ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７３】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり１０～２５ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７４】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり５～１５ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７５】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり５～１０ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７６】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり１００～３００ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７７】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり５ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７８】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり１０ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項７９】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり１５ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項８０】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり２５ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項８１】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり１００ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項８２】
前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり３００ｍｇである、請求項７０に記載の方法。
【請求項８３】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり５～１０ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害

剤の前記治療有効量が１日当たり１０～２５ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエンパグリフロジンである、請求項５７に記載の方法。
【請求項８４】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり５～１０ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり５～１５ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がエルツグリフロジンである、請求項５７に記載の方法。
【請求項８５】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり５～１０ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり５～１０ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がダパグリフロジンである、請求項５７に記載の方法。
【請求項８６】
オビセトラピブの前記治療有効量が１日当たり５～１０ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害剤の前記治療有効量が１日当たり１００～３００ｍｇであり、前記ＳＧＬＴ２阻害剤がカナグリフロジンである、請求項５７に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
１．関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年１２月３０日に出願された米国仮特許第６３／２９５，２７６号の利益および優先権を主張するものであり、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
２．序論
２型糖尿病は、ますます蔓延している疾患である。合併症の頻度が高いことに起因して、２型糖尿病は平均余命を著しい短縮をもたらす。２型糖尿病はまた、重大な病的状態を引き起こす。糖尿病に関連する微小血管合併症のため、２型糖尿病は現在、先進工業国で成人発症の視力低下、腎不全、および切断の最も頻繁な原因となっている。さらに、２型糖尿病の存在は、心血管疾患リスクの２～５倍の増加に関連する。
【０００３】
今では、血糖管理がＩＩ型糖尿病患者に違いをもたらすことが広く受け入れられている。今日の糖尿病治療の目標は、血液中の上昇したグルコースに関連する長期の微小血管および大血管合併症を予防するために、可能な限り正常に近い血糖を達成し維持することである。ＩＩ型糖尿病の処置のための経口治療選択肢には、スルホニル尿素、ビグアナイド（メトホルミン）、チアゾリジンジオン、およびα－グルコシダーゼ阻害剤として公知の化合物が含まれる。各クラスからの活性剤は、一般に、患者に単独で投与される。しかしながら、単剤療法が不十分になると、スルホニル尿素およびチアゾリジノン（thiazolidinone）療法に関連する体重増加の副作用が知られているにもかかわらず、併用療法が実行可能である。
【０００４】
長い疾患期間の後、ほとんどの２型糖尿病患者は最終的に経口治療に失敗し、インスリン依存性になり、毎日の注射および毎日の複数回のグルコース測定が必要となる。
【０００５】
したがって、２型糖尿病をより良好に処置し、２型糖尿病および同様の代謝障害におけるインスリン依存性への進行を遅延させることができる代替療法が必要とされている。
【発明の概要】
【０００６】
３．発明の概要
本開示は、オビセトラピブ（ｏｂｉｃｅｔｒａｐｉｂ）、またはその薬学的に許容され得る塩と、ＳＧＴＬ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを含む医薬組成物を提供する。前記医薬組成物を含む医薬剤形も提供される。いくつかの実施形態では、剤形

は、錠剤などの固体剤形である。オビセトラピブとＳＧＴＬ２阻害剤との固定用量製剤を調製するためのプロセス、ならびに代謝障害（例えば、２型糖尿病）の処置においてオビ前記固定用量製剤を使用するための方法も提供される。代謝障害を有するかまたは代謝障害を発症するリスクがある対象における代謝障害を処置もしくは予防する方法であって、オビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、ＳＧＴＬ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを含む医薬組成物または医薬剤形を投与するステップを含む方法も提供される。代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象における代謝障害を処置もしくは予防する方法であって、治療有効量のオビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、治療有効量の少なくとも１つのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを投与するステップを含む方法も提供される。

【０００７】

本開示の第１の態様は、

ａ）治療有効量のオビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、

ｂ）治療有効量の少なくとも１つのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩と

を含む医薬組成物を含む。

【０００８】

本開示の第２の態様は、オビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの）とを含む医薬組成物を含む医薬剤形を含む。

【０００９】

本開示の第３の態様は、代謝障害を処置または予防する方法であって、代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象に、治療有効量のオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの）とを含む医薬組成物を投与するステップを含む方法を含む。

【００１０】

本開示の第４の態様は、代謝障害を有するか発症するリスクがある対象における代謝障害を処置または予防する方法であって、治療有効量のオビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、治療有効量の少なくとも１つのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを投与するステップを含む方法を含む。

【００１１】

ある実施形態では、代謝障害は、１型糖尿病、２型糖尿病、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、高血糖、食後高血糖、肥満、またはメタボリックシンドロームである。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

４．発明の詳細な説明

上に要約したように、一態様では、本開示は、オビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、ＳＧＴＬ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを含む医薬組成物を提供する。前記医薬組成物を含む医薬剤形も提供される。いくつかの実施形態では、剤形は、錠剤などの固体剤形である。オビセトラピブとＳＧＴＬ２阻害剤との固定用量組み合わせ製剤を調製するためのプロセス、ならびに代謝障害（例えば、２型糖尿病）の処置において前記固定用量組み合わせ製剤を使用するための方法も提供される。代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象における代謝障害を処置もしくは予防する方法であって、治療有効量のオビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、治療有効量の少なくとも１つのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを投与するステップを含む方法も提供される。

【００１３】

本開示の医薬組成物は、以下により詳細に記載される。オビセトラピブ活性化合物が記載され、ＳＧＬＴ２阻害剤が記載されている。オビセトラピブとＳＧＴＬ２阻害剤とを含む医薬組成物、オビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤とを含む医薬剤形、およびそれらの固

定用量製剤の調製プロセスも記載される。本開示の医薬組成物が使用される方法も記載される。

【００１４】

４．１．医薬組成物

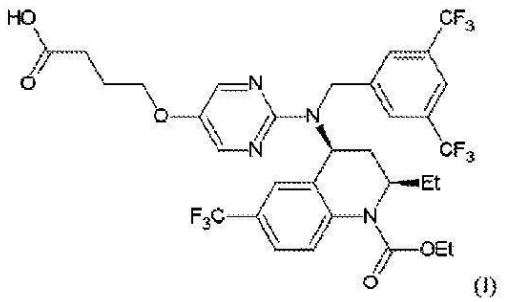
上に要約したように、本開示は、オビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、ＳＧＴＬ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩とを含む医薬組成物を提供する。

【００１５】

４．１．１．オビセトラピブ化合物

本明細書に開示される医薬組成物は、オビセトラピブ、またはその薬学的に許容され得る塩を含む。より具体的には、オビセトラピブ、または（２Ｒ，４Ｓ）－４－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－［５－（３－カルボキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］アミノ｝－２－エチル－６－トリフルオロメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－カルボン酸エチルエステルは、式（Ｉ）のコレステリルエステル転送タンパク質（ＣＥＴＰ）阻害剤であり、式中、Ｅｔは、エチル基を表す：

【化１】



(I)

【００１６】

他の公知のＣＥＴＰ阻害剤と比較して、ほぼ完全なＣＥＴＰ阻害に達するには、比較的低用量の式（Ｉ）の化合物のみが必要である。典型的には、２．５ｍｇという低用量の式（Ｉ）の化合物の反復１日投与量（１日に１回）が、ほぼ完全なＣＥＴＰ阻害に達するのに十分であることが示されている。これらは、他のＣＥＴＰ阻害剤に使用しなければならない量よりもかなり低い投与量である。さらに、臨床研究はまた、式（Ｉ）の化合物が十分に忍容性であり、重篤な副作用をもたらさないことを示している。

【００１７】

ＣＥＴＰを阻害すると、ＬＤＬ－Ｃを低下させ、高比重リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬＣ）レベルを上昇させることができる。ＣＥＴＰは、主に肝臓および脂肪組織によって分泌される血漿タンパク質である。ＣＥＴＰは、ＨＤＬからアポリポタンパク質Ｂ（アポＢ）含有粒子（主にＬＤＬおよび超低密度リポタンパク質ＶＬＤＬ）へ、トリグリセリドと引き換えにコレステリルエステルの移動を媒介し、それによって、（Ｖ）ＬＤＬ中のコレステロール含有量を優先させ（in favor of）ＨＤＬ中のコレステロール含有量を減少させる。したがって、ＣＥＴＰ阻害は、ＨＤＬ－Ｃ中にコレステリルエステルを保持し、アテローム性アポＢ画分のコレステロール含有量を減少させるという仮説が立てられている。

【００１８】

ある実施形態では、オビセトラピブは、薬学的に許容され得る塩の形態である。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る塩」は、活性剤（複数可）の活性を保持し、医薬用途に許容され得る任意の塩を含む。薬学的に許容され得る塩はまた、酸または塩に変換される酸、別の塩、またはプロドラッグの投与の結果としてインビボで形成し得る任意の塩を指す。本開示される化合物の薬学的に許容され得る塩は、当業者に周知の方法によって調製され得る。

【００１９】
化合物（Ｉ）の薬学的に許容され得る塩は、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；亜鉛またはアルミニウムとの塩；アンモニウム、コリン、ジエタノールアミン、リジン、エチレンジアミン、ｔｅｒｔ－ブチルアミン、ｔｅｒｔ－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（Ｎ－ｍｅｔｈｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｅ）、トリエタノールアミンまたはデヒドロアビエチルアミンなどの有機塩基との塩；塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸または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またはトルエンスルホン酸などの有機酸との塩；またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸に由来する塩を含み得る。
【００２０】
さらに、化合物（Ｉ）の薬学的に許容され得る塩は、例えば、式（Ｉ）の化合物とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化フェニルアルキルとの間に形成される第四級塩を含み得る。
【００２１】
さらに、組成物は、例えば、水（「水和物」）、エタノールなどの薬学的に許容され得る溶媒を含む溶媒和物の形態のオビセトラピブを含み得る。一般に、溶媒和形態は、本開示の目的のために非溶媒和形態と同等であるとみなされる。
【００２２】
ある実施形態では、オビセトラピブは、カルシウム塩である。
【００２３】
オビセトラピブは以前に記載されている（例えば、国際公開第２００５／０９５４０９Ａ２号を参照されたい）。それは、そこに記載されている方法（例えば、国際公開第２００５／０９５４０９Ａ２号ならびに米国特許第７，８７２，１２６号および同第８，１５８，６４０号、実施例１および１７７～１８０）によって、または国際公開第２００７／１１６９２２Ａ１号および米国特許第８，０８４，６１１号に記載されている方法、または国際公開第２０１６／０２４８５８号および米国特許第１０，１１２，９０４号に記載されている方法によって調製され得、その各々の開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【００２４】
オビセトラピブは、治療有効量で医薬組成物中に存在する。オビセトラピブに関して、「治療有効量」とは、低密度リポタンパク質－コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）を低下させるのに有効な量を指す。理論に縛られることを意図するものではないが、より低いＬＤＬ－Ｃは、膵臓ベータ細胞に対する脂質毒性を低下させると考えられている。いくつかの実施形態では、「治療有効量」のオビセトラピブは、（例えば、本明細書に記載されるようにＳＧＬＴ２阻害剤との）併用療法において、１つまたはそれを超える用量で個体に投与された場合に、組み合わせによる処置の非存在下またはその処置前の個体におけるＬＤＬ－Ｃレベルと比較して、対象におけるＬＤＬ－Ｃを約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％低下させるのに有効な量である。
【００２５】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、組成物は、約１％ｗ／ｗ～約２０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗ、または約５％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、または約５％ｗ／ｗ～約１２％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、約１％ｗ／ｗ、約２％ｗ／ｗ、約３％ｗ／ｗ、約４％ｗ／

ｗ、約５％ｗ／ｗ、約６％ｗ／ｗ、約７％ｗ／ｗ、約８％ｗ／ｗ、約９％ｗ／ｗ、約１０％ｗ／ｗ、約１１％ｗ／ｗ、約１２％ｗ／ｗ、約１３％ｗ／ｗ、約１４％ｗ／ｗまたは約１５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。

【００２６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、組成物は、１％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～１５％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗ、または５％ｗ／ｗ～１５％ｗ／ｗ、または５％ｗ／ｗ～１２％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、１％ｗ／ｗ、２％ｗ／ｗ、３％ｗ／ｗ、４％ｗ／ｗ、５％ｗ／ｗ、６％ｗ／ｗ、７％ｗ／ｗ、８％ｗ／ｗ、９％ｗ／ｗ、１０％ｗ／ｗ、１１％ｗ／ｗ、１２％ｗ／ｗ、１３％ｗ／ｗ、１４％ｗ／ｗまたは１５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。

【００２７】

４．１．２．ＳＧＬＴ２阻害剤

本明細書に開示される医薬組成物はまた、ＳＧＴＬ２阻害剤、またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【００２８】

「ＳＧＬＴ２阻害剤」という用語は、ナトリウム－グルコーストランスポーター２（ＳＧＬＴ２）、特にヒトＳＧＬＴ２に対して阻害効果を示す化合物、特にグルコピラノシル誘導体、すなわちグルコピラノシル部分を有する化合物を指す。いくつかの実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤の活性は、阻害アッセイによって、例えば、対照と比較して、無細胞系または対象化合物による処置後の細胞のいずれかにおける酵素の活性レベルを、それぞれIC_{50}値またはEC_{50}値を測定することによって決定するアッセイによって決定される。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、１０μＭまたはそれ未満、例えば３μＭまたはそれ未満、１μＭまたはそれ未満、５００ｎＭまたはそれ未満、３００ｎＭまたはそれ未満、２００ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、またはさらにそれ未満のIC_{50}値（またはEC_{50}値）を有する。ヒトＳＧＬＴ２に及ぼす阻害効果は、文献で公知の方法、特に国際公開第２００５／０９２８７７号または国際公開第２００７／０９３６１０号（第２３／２４頁）に記載されている方法によって決定することができ、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。「ＳＧＬＴ２阻害剤」という用語はまた、それぞれの結晶形態を含む、その任意の薬学的に許容され得る塩、その水和物および溶媒和物を含む。

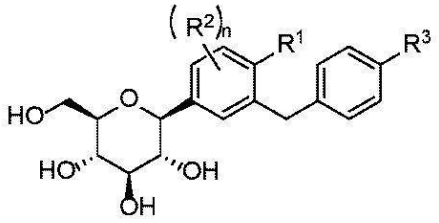
【００２９】

ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、トホグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、レモグリフロジンエタボナート、セルグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、アチグリフロジン、およびソタグリフロジンから選択される。

【００３０】

ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、トホグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジンエタボナート、セルグリフロジンエタボナート、およびソタグリフロジンから選択される。

【００３１】
ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン、およびエンパグリフロジンから選択される。
【００３２】
いくつかの実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はエンパグリフロジンである。
【００３３】
いくつかの実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はダパグリフロジンである。
【００３４】
いくつかの実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はカナグリフロジンである。
【００３５】
いくつかの実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はエルツグリフロジンである。
【００３６】
ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、式（ＩＩ）：
【化２】



(II)

のグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体
［式中、Ｒ^{1}は、ハロゲン（例えば、クロロ）、（Ｃ$_{1～3}$）アルキル、またはシアノであり、
各Ｒ^{2}は、独立して、Ｈ、（Ｃ$_{1～3}$）アルキル、（Ｃ$_{1～3}$）アルコキシまたはヒドロキシであり、
Ｒ^{3}は、（Ｃ$_{1～3}$）アルキル、シクロアルキル、アルキニル、（Ｃ$_{1～3}$）アルコキシ、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシまたは（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシであり、
ｎは０～３である］、またはその水和物、溶媒（solvent）もしくは薬学的に許容され得るである。
【００３７】
ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、前記ＳＧＬＴ２阻害剤のいずれかのプロドラッグである。
【００３８】
ある実施形態では、式（ＩＩ）のＳＧＬＴ２阻害剤およびそれらの合成方法は、例えば、以下の国際特許出願に記載されている：ＷＯ２００５／０９２８７７、ＷＯ２００６／１１７３６０、ＷＯ２００６／１１７３５９、ＷＯ２００６／１２０２０８、ＷＯ２００６／０６４０３３、ＷＯ２００７／０３１５４８、ＷＯ２００７／０９３６１０、ＷＯ２００８／０２００１１、ＷＯ２００８／０５５８７０（これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる）。
【００３９】
式（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はメチルである。いくつかの場合において、Ｒ^{1}はハロゲンである。ある場合において、ハロゲンは塩化物である。いくつかの他の場合において、Ｒ^{1}はシアノである。
【００４０】
式（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{2}はＨである。あるいくつかの実施形態では、ｎは１であり、Ｒ^{2}はメチルである。ある実施形態では、ｎは１であり、Ｒ^{2}はメト

キシである。ある実施形態では、ｎは１であり、Ｒ^{2}はヒドロキシである。

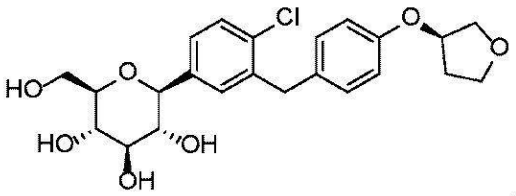
【００４１】

式（ＩＩ）のある実施形態では、Ｒ^{3}は、エチル、シクロプロピル、エチニル、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシまたは（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシである。いくつかの場合において、Ｒ^{3}は、シクロプロピル、エチニル、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシまたは（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシである。ある場合において、Ｒ^{3}は、エチニル、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシまたは（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシである。

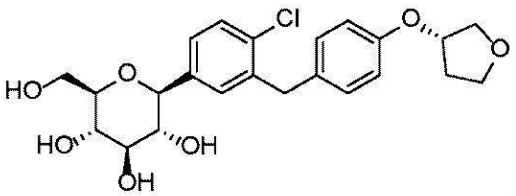
【００４２】

ある場合において、ＳＧＬＴ２阻害剤は、以下の化合物のいずれか１つから選択される：

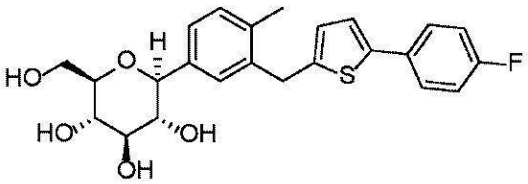
【化３】



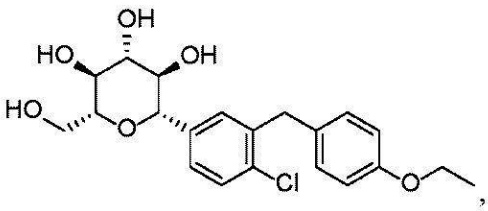
,



,

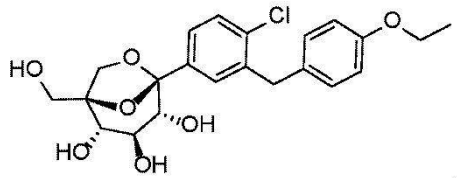


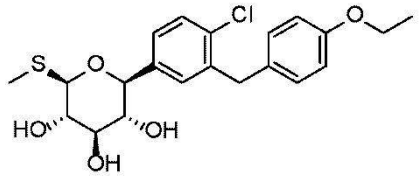
,

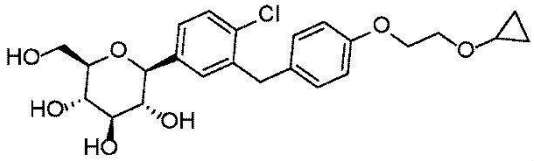


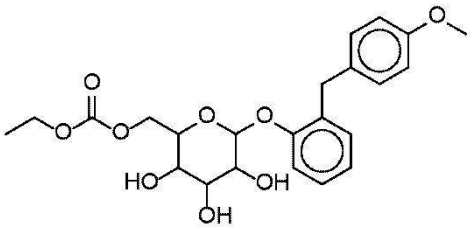
,

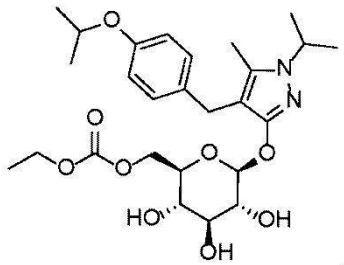
【化４】

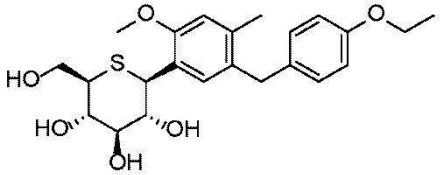

Cl
O
HO
O
O
OH
HO
OH
,


Cl
O
S
O
HO
OH
OH
,

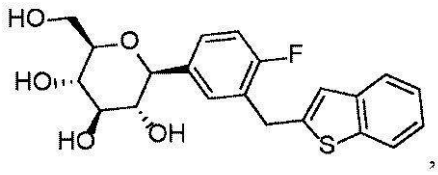

Cl
O
O
HO
O
HO
OH
HO
,


O
O
O
O
O
HO
OH
OH
,

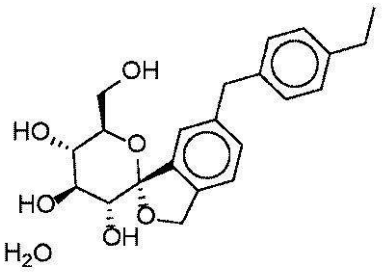

O
N
N
O
O
O
O
HO
OH
OH
,


O
O
S
HO
HO
OH
OH
,

【化５】



、および



【００４３】

式（ＩＩ）のグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体を含む上で挙げたＳＧＬＴ２阻害剤の定義は、それらの水和物、溶媒和物、多形形態、およびそれらのプロドラッグも含むことが理解されるべきである。本明細書で使用される「エンパグリフロジン」という用語は、エンパグリフロジン（その水和物、溶媒和物、および結晶形態を含む）を指す。一実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、その全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願ＷＯ２００６／１１７３６０号に記載されている結晶形態である。あるいくつかの実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、その全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願ＷＯ２００６／１１７３５９号に記載されている結晶形態である。あるいくつかの実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、その全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願ＷＯ２００８／０４９９２３号に記載されている結晶形態である。これらの結晶形態は、ＳＧＬＴ２阻害剤の良好なバイオアベイラビリティを可能にし得る良好な溶解特性を有する。さらに、結晶形態は物理化学的に安定であり、したがって医薬組成物の良好な貯蔵寿命安定性を提供する。

【００４４】

本明細書で使用される「ダパグリフロジン」という用語は、ダパグリフロジン（その水和物、溶媒和物、および結晶形態を含む）を指す。化合物およびその合成方法は、例えば国際公開第０３／０９９８３６号に記載されている。水和物、溶媒和物および結晶形態は、例えば、特許出願ＷＯ２００８／１１６１７９号およびＷＯ２００８／００２８２４号に記載されている。

【００４５】

本明細書で使用される「カナグリフロジン」という用語は、その水和物、溶媒和物、および結晶形態を含むカナグリフロジンを指す。化合物およびその合成方法は、例えば、国際公開第２００５／０１２３２６号および国際公開第２００９／０３５９６９号に記載されている。ある水和物、溶媒和物および結晶形態は、例えば、特許出願ＷＯ２００８／０６９３２７号に記載されている。

【００４６】

本明細書で使用される「アチグリフロジン」という用語は、その水和物、溶媒和物、および結晶形態を含むアチグリフロジンを指す。化合物およびその合成方法は、例えば国際公開第２００４／００７５１７号に記載されている。

【００４７】

本明細書で使用される「イプラグリフロジン」という用語は、その水和物、溶媒和物、および結晶形態を含むイプラグリフロジンを指す。化合物およびその合成方法は、例えば、国際公開第２００４／０８０９９０号、国際公開第２００５／０１２３２６号および国際公開第２００７／１１４４７５号に記載されている。

【００４８】
本明細書で使用される「トホグリフロジン」という用語は、その水和物、溶媒和物、および結晶形態を含むトホグリフロジンを指す。化合物およびその合成方法は、例えば、国際公開第２００７／１４０１９１号および国際公開第２００８／０１３２８０号に記載されている。
【００４９】
本明細書で使用される「レモグリフロジン」という用語は、その水和物、溶媒和物および結晶形態を含むレモグリフロジンおよびレモグリフロジンのプロドラッグ、特にレモグリフロジンエタボナートを指す。その合成方法は、例えば特許出願ＥＰ１２１３２９６号およびＥＰ１３５４８８８号に記載されている。
【００５０】
本明細書で使用される「セルグリフロジン」という用語は、その水和物、溶媒和物、および結晶形態を含むセルグリフロジンおよびセルグリフロジンのプロドラッグ、特にセルグリフロジンエタボナートを指す。その製造方法は、例えば特許出願ＥＰ１３４４７８０号およびＥＰ１４８９０８９号に記載されている。
【００５１】
特定のＳＧＬＴ２阻害剤に関連して上に引用した上記文献の各々の開示は、その全体が参照により本明細書に具体的に組み込まれる。
【００５２】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量のＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの）を含む。ＳＧＬＴ２阻害剤に関して、「治療有効量」とは、ＳＧＬＴ２を阻害する、および／またはグルコース再吸収を低下させるのに有効な量を指す。理論に縛られることを意図するものではないが、グルコース吸収の低下は血糖レベルを低下させ、膵臓ベータ細胞のグルコース毒性を低下させると考えられている。いくつかの実施形態では、「治療有効量」のＳＧＬＴ２阻害剤は、（例えば、本明細書に記載されるようにオビセトラピブとの）併用療法において、１つまたはそれを超える用量で個体に投与された場合に、組み合わせによる処置の非存在下での個体におけるグルコース再吸収レベルと比較して、または代替的に、組み合わせによる処置前または処置後の対象におけるグルコースレベルと比較して、対象におけるグルコース再吸収を約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、または少なくとも約９５％低下させるのに有効である量である。
【００５３】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１％ｗ／ｗ～約７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、約１％ｗ／ｗ～約５０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約４０％ｗ／ｗ、約１％ｗ／ｗ～約３０％ｗ／ｗ、約１％～約２０％、約１％～１０％、または約５％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、または約１０％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、約５％ｗ／ｗ、約１０％ｗ／ｗ、約１５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ、約２５％ｗ／ｗ、約３０％ｗ／ｗ、約３５％ｗ／ｗ、約４０％ｗ／ｗ、約４５％ｗ／ｗ、約５０％ｗ／ｗ、約５５％ｗ／ｗ、約６０％ｗ／ｗ、約６５％ｗ／ｗ、約７０％ｗ／ｗ、約７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約１０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約１５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約５０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約

７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。
【００５４】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１％ｗ／ｗ～７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、１％ｗ／ｗ～５０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～４０％ｗ／ｗ、１％ｗ／ｗ～３０％ｗ／ｗ、１％～２０％、１％～１０％、または５％ｗ／ｗ～１５％ｗ／ｗ、または１０％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、５％ｗ／ｗ、１０％ｗ／ｗ、１５％ｗ／ｗ、２０％ｗ／ｗ、２５％ｗ／ｗ、３０％ｗ／ｗ、３５％ｗ／ｗ、４０％ｗ／ｗ、４５％ｗ／ｗ、５０％ｗ／ｗ、５５％ｗ／ｗ、６０％ｗ／ｗ、６５％ｗ／ｗ、７０％ｗ／ｗ、７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、１０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、１５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、５０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。
【００５５】
４．１．３．追加の活性剤
本明細書に開示される医薬組成物は、必要に応じて、１つまたはそれを超える追加の活性剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、１つまたはそれを超える追加の活性剤の少なくとも１つは抗糖尿病剤である。ある実施形態では、１つまたはそれを超える追加の活性物質の少なくとも１つは、ビグアナイド、チアゾリジンジオン（thiazolidindione）、スルホニル尿素、グリニド、α－グルコシダーゼの阻害剤、インスリン、ＤＰＰ－４阻害剤およびアミリンアナログ（前記薬剤の薬学的に許容され得る塩を含む）から選択される抗糖尿病剤である。
【００５６】
いくつかの実施形態では、本開示によるオビセトラピブと、ＳＧＬＴ２阻害剤と、１つまたはそれを超える追加の活性剤との組み合わせは、オビセトラピブまたはＳＧＬＴ２のいずれかの用量の減少を可能にし得る。
【００５７】
用量の減少は、さもなければより高用量の１つまたはそれを超える有効成分を使用する治療において副作用を潜在的に患うであろう患者にとって有益であり得る。したがって、本開示による医薬組成物および方法は、活性剤（例えば、オビセトラピブまたはＳＧＬＴ２阻害剤）のいずれかによる対応する単剤療法に対してより少ない副作用を示すことができ、それによって治療をより忍容性にし、処置に対する個体のコンプライアンスを改善する。
【００５８】
ある実施形態では、追加の活性剤はビグアナイドである。ビグアナイドの例としては、メトホルミン、フェンホルミンおよびブホルミンが挙げられる。ある場合において、追加の活性剤はメトホルミンである。本明細書で用いられる「メトホルミン」という用語は、メトホルミンまたはその薬学的に許容され得る塩、例えば塩酸塩、メトホルミン（２：１）フマル酸塩およびメトホルミン（２：１）コハク酸塩、臭化水素酸塩、ｐ－クロロフェノキシアセテートまたはエンボネート、ならびに一塩基性および二塩基性カルボン酸の他の公知のメトホルミン塩を指す。一実施形態では、本明細書で使用されるメトホルミンは、メトホルミン塩酸塩である。
【００５９】

ある実施形態では、医薬組成物は、１～５０％ｗ／ｗのメトホルミン塩酸塩、例えば１～４５％ｗ／ｗ、１～４０％ｗ／ｗ、１～３５％ｗ／ｗ、１～３０％ｗ／ｗ、１～２５％ｗ／ｗ、１～２０％ｗ／ｗ、１～１５％ｗ／ｗ、１～１０％ｗ／ｗ、または１～５％ｗ／ｗのメトホルミン塩酸塩を含む。

【００６０】

ある実施形態では、追加の活性剤はＤＰＰ－４阻害剤である。ＤＰＰ－４阻害剤の例は、リナグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、デナグリプチン、アログリプチン、カルメグリプチン、メログリプチン、デュトグリプチン（それらの薬学的に許容され得る塩、水和物および溶媒和物を含む）である。ある実施形態では、ＤＰＰ－４阻害剤はリナグリプチンである。

【００６１】

ある実施形態では、医薬組成物は、１～１０％ｗ／ｗのリナグリプチン、例えば１～９％ｗ／ｗ、１～８％ｗ／ｗ、１～７％ｗ／ｗ、１～６％ｗ／ｗ、１～５％ｗ／ｗ、２～５％ｗ／ｗ、２～４％ｗ／ｗのリナグリプチン、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある場合において、医薬組成物は、２．５％ｗ／ｗのリナグリプチンまたはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある場合において、医薬組成物は、５％ｗ／ｗのリナグリプチンまたはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。

【００６２】

ある実施形態では、追加の活性剤はチアゾリジンジオンである。チアゾリジンジオン（ＴＺＤ）の例としては、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾンが挙げられる。本明細書で用いられる「ピオグリタゾン」という用語は、ピオグリタゾンのエナンチオマー、その混合物およびそのラセミ体、またはその薬学的に許容され得る塩、例えば塩酸塩を含むピオグリタゾンを指す。本明細書で用いられる「ロシグリタゾン」という用語は、ロシグリタゾンのエナンチオマー、その混合物およびそのラセミ体、またはその薬学的に許容され得る塩、例えばマレイン酸塩を含むロシグリタゾンを指す。

【００６３】

ある実施形態では、追加の活性剤はスルホニル尿素である。スルホニル尿素の例は、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリボルヌリド、グリブリド、グリソキセピドおよびグリクラジドである。ある場合において、スルホニル尿素は、トルブタミド、グリキドン、グリベンクラミド、グリピジドおよびグリメピリドから選択される。ある場合において、スルホニル尿素は、グリベンクラミド、グリピジドおよびグリメピリドから選択される。本明細書で用いられる「グリベンクラミド」、「グリメピリド」、「グリキドン」、「グリボルヌリド」、「グリクラジド」、「グリソキセピド」、「トルブタミド」および「グリピジド」の群の各用語は、それぞれの活性薬物またはその薬学的に許容され得る塩を指す。

【００６４】

ある実施形態では、追加の活性剤はグリニドである。グリニドの例は、ナテグリニド、レパグリニドおよびミチグリニドである。本明細書で用いられる「ナテグリニド」という用語は、ナテグリニドのエナンチオマー、その混合物およびそのラセミ体、またはその薬学的に許容され得る塩およびエステルを含むナテグリニドを指す。本明細書で用いられる「レパグリニド」という用語は、レパグリニドのエナンチオマー、その混合物およびそのラセミ体、またはその薬学的に許容され得る塩およびエステルを含むレパグリニドを指す。

【００６５】

ある実施形態では、追加の活性剤は、α－グルコシダーゼの阻害剤である。α－グルコシダーゼの阻害剤の例は、アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールである。群「アカルボース」、「ボグリボース」および「ミグリトール」の各用語は、本明細書で用いられる場合、それぞれの活性薬物またはその薬学的に許容され得る塩を指す。

【００６６】

ある実施形態では、追加の活性物質はアミリンアナログである。アミリンアナログの例

は、プラムリンチドであり、その薬学的に許容され得る塩、水和物および溶媒和物を含む。例えば、酢酸プラムリンチドは、Ｓｙｍｌｉｎの商品名で市販されている。

【００６７】

したがって、更なる実施形態によれば、本明細書に開示される医薬組成物は、オビセトラピブと、ＳＧＬＴ２阻害剤と、１つまたはそれを超える更なる抗糖尿病剤との組み合わせを含む。ある実施形態では、更なる抗糖尿病剤は、メトホルミン、リナグリプチン、またはそれらの組み合わせである。

【００６８】

４．１．４．賦形剤

本開示に従って提供される医薬組成物は、経口投与することができる。したがって、ある実施形態では、本開示は、オビセトラピブと本明細書に記載されるＳＧＬＴ２阻害剤と、１つまたはそれを超える薬学的に許容され得る賦形剤または担体（不活性固体希釈剤および充填剤、滅菌水溶液および各種有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤、界面活性剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、流動促進剤、アジュバント、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない）を含む医薬組成物を提供する。そのような組成物は、製薬技術分野で周知の方法で調製される（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＩＳＢＮ－１３：９７８－０１２８２００７０）；およびＭｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，４ｔｈ Ｅｄ．（Ｇ．Ｓ．Ｂａｎｋｅｒ＆Ｃ．Ｔ．Ｒｈｏｄｅｓ編を参照されたい）。

【００６９】

医薬組成物は、経口投与によって固定用量組み合わせで投与され得る。投与は、カプセル剤、錠剤などを介して行われ得る。一実施形態では、オビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との組み合わせは、錠剤の形態である。さらなる実施形態では、錠剤は圧縮錠剤である。本明細書に記載される固体を含む医薬組成物を作製する際に、有効成分は、通常、賦形剤によって希釈され、かつ／またはカプセル、錠剤、サシェ、もしくは他の容器の形態であり得るそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、賦形剤は、有効成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料（上記のとおり）であり得る。

【００７０】

医薬組成物は、即時放出または持続放出のために製剤化され得る。「持続放出製剤」は、長期間にわたって体内に治療薬をゆっくり放出するように設計された製剤であり、「即時放出製剤」は、短期間にわたって体内に治療薬を迅速に放出するように設計された製剤である。いくつかの場合において、即時放出製剤は、治療薬が体内の所望の標的（例えば、胃）に到達した時点でのみ放出されるようにコーティングされてもよい。特定の実施形態では、医薬組成物は即時放出用に製剤化される。

【００７１】

医薬組成物は、希釈剤、結合剤、充填剤、流動促進剤、崩壊剤、滑沢剤、可溶化剤、およびそれらの組み合わせなどの医薬品賦形剤をさらに含み得る。適切な賦形剤のいくつかの例を本明細書に記載する。医薬組成物を錠剤に製剤化する場合、錠剤はコーティングされていなくてもよく、または胃腸管での崩壊および吸着を遅延させ、それによって、より長期間にわたる持続作用を提供するためのマイクロカプセル化を含む公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を単独でまたはワックスと共に用いてもよい。

【００７２】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、リン酸二カルシウム、セルロース、微結晶性セルロース、圧縮糖、脱水二塩基性リン酸カルシウム（ｄｉｂａｓｉｃ ｃａｌｃｉｕｍ ｐｈｏｓｐｈａｔｅ ｄｅｈｙｄｒａｔｅ）、ラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、三塩基性リン酸カルシウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択され

る希釈剤を含む。ある場合において、希釈剤は微結晶性セルロースを含む。ある場合において、希釈剤はマンニトールを含む。ある場合において、希釈剤は、無水ラクトースまたはラクトース一水和物を含む。

【００７３】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は制御放出マトリックスを含む。ある場合において、希釈剤は、ポリエチレンオキシドおよびヒプロメロースである。

【００７４】

更なる実施形態では、医薬組成物は、微結晶性セルロースを約１％ｗ／ｗ～約１００％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約８０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約７５％ｗ／ｗ、または約５％ｗ／ｗ～約７５％ｗ／ｗ、または約１０％ｗ／ｗ～約７０％ｗ／ｗ、または約１５％ｗ／ｗ～約７０％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、微結晶性セルロースは、約５％ｗ／ｗ、または約１０％ｗ／ｗ、または約１５％ｗ／ｗ、または約２０％ｗ／ｗ、または約２５％ｗ／ｗ、または約３０％ｗ／ｗ、または約３５％ｗ／ｗ、または約４０％ｗ／ｗ、または約４５％ｗ／ｗ、または約５０％ｗ／ｗ、または約５５％ｗ／ｗ、または約６０％ｗ／ｗ、または約６５％ｗ／ｗ、または約７０％ｗ／ｗ、または約７５％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは約６０％ｗ／ｗの量である。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは約６５％ｗ／ｗの量である。

【００７５】

更なる実施形態では、医薬組成物は、微結晶性セルロースを１％ｗ／ｗ～１００％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～８０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～７５％ｗ／ｗ、または５％ｗ／ｗ～７５％ｗ／ｗ、または１０％ｗ／ｗ～７０％ｗ／ｗ、または１５％ｗ／ｗ～７０％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、微結晶性セルロースは、５％ｗ／ｗ、または１０％ｗ／ｗ、または１５％ｗ／ｗ、または２０％ｗ／ｗ、または２５％ｗ／ｗ、または３０％ｗ／ｗ、または３５％ｗ／ｗ、または４０％ｗ／ｗ、または４５％ｗ／ｗ、または５０％ｗ／ｗ、または５５％ｗ／ｗ、または６０％ｗ／ｗ、または６５％ｗ／ｗ、または７０％ｗ／ｗ、または７５％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは６０％ｗ／ｗの量である。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは６５％ｗ／ｗの量である。

【００７６】

なお更なる実施形態では、医薬組成物は、マンニトールを約１％ｗ／ｗ～約４０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約３５％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗ、または約５％ｗ／ｗ～約３５％ｗ／ｗ、または約１０％ｗ／ｗ～約３０％ｗ／ｗ、または約１５％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、マンニトールは、約５％ｗ／ｗ、または約２０％ｗ／ｗ、または約１５％ｗ／ｗ、または約３０％ｗ／ｗ、または約２２％ｗ／ｗ、または約２３％ｗ／ｗ、または約２４％ｗ／ｗ、または約２５％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは約２０％ｗ／ｗの量である。

【００７７】

なお更なる実施形態では、医薬組成物は、マンニトールを１％ｗ／ｗ～４０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～３５％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗ、または５％ｗ／ｗ～３５％ｗ／ｗ、または１０％ｗ／ｗ～３０％ｗ／ｗ、または１５％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、マンニトールは、５％ｗ／ｗ、または２０％ｗ／ｗ、または１５％ｗ／ｗ、または３０％ｗ／ｗ、または２２％ｗ／ｗ、または２３％ｗ／ｗ、または２４％ｗ／ｗ、または２５％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは２０％ｗ／ｗの量である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、変性コーンスターチ、アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される崩壊剤を含む。

【００７９】
ある実施形態では、医薬組成物は、デンプングリコール酸ナトリウムを約１％ｗ／ｗ～約２０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約８％ｗ／ｗ、または約２％ｗ／ｗ～約８％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、クロスカルメロースナトリウムは、約１％ｗ／ｗ、または約３％ｗ／ｗ、または約４％ｗ／ｗ、または約５％ｗ／ｗ、または約６％ｗ／ｗ、または約７％ｗ／ｗ、または約１０％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、クロスカルメロースナトリウムは約５％ｗ／ｗの量である。
【００８０】
ある実施形態では、医薬組成物は、デンプングリコール酸ナトリウムを１％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～１５％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～８％ｗ／ｗ、または２％ｗ／ｗ～８％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、クロスカルメロースナトリウムは、１％ｗ／ｗ、または３％ｗ／ｗ、または４％ｗ／ｗ、または５％ｗ／ｗ、または６％ｗ／ｗ、または７％ｗ／ｗ、または１０％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、クロスカルメロースナトリウムは５％ｗ／ｗの量である。
【００８１】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される流動促進剤を含む。
【００８２】
更なる実施形態では、医薬組成物は、コロイド状二酸化ケイ素を約０．１％ｗ／ｗ～約５％ｗ／ｗ、または約０．１％ｗ／ｗ～約４．５％ｗ／ｗ、または約０．１％ｗ／ｗ～約４％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ～約５．０％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ～約２％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ～約１．５％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、約０．１％ｗ／ｗ、０．５％ｗ／ｗ、０．７５％ｗ／ｗ、０．９５％ｗ／ｗ、１．０％ｗ／ｗ、または１．２％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、約１％ｗ／ｗの量で存在する。
【００８３】
更なる実施形態では、医薬組成物は、コロイド状二酸化ケイ素を０．１％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗ、または０．１％ｗ／ｗ～４．５％ｗ／ｗ、または０．１％ｗ／ｗ～４％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ～５．０％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ～２％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ～１．５％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、０．１％ｗ／ｗ、０．５％ｗ／ｗ、０．７５％ｗ／ｗ、０．９５％ｗ／ｗ、１．０％ｗ／ｗ、または１．２％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、１％ｗ／ｗの量で存在する。
【００８４】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される滑沢剤を含む。
【００８５】
更なる実施形態では、医薬組成物は、ステアリン酸マグネシウムを約０．１％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗ、または約０．１％ｗ／ｗ～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ～約２％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約２％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、約０．１％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ、または約０．７％ｗ／ｗ、または約０．９％ｗ／ｗ、または約１．０％ｗ／ｗ、または約１．２％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは約１％ｗ／ｗの量である。
【００８６】

更なる実施形態では、医薬組成物は、ステアリン酸マグネシウムを０．１％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗ、または０．１％ｗ／ｗ～２．５％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ～２．５％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ～２％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～２％ｗ／ｗの量で含む。特定の実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、０．１％ｗ／ｗ、または０．５％ｗ／ｗ、または０．７％ｗ／ｗ、または０．９％ｗ／ｗ、または１．０％ｗ／ｗ、または１．２％ｗ／ｗの量で存在する。更なる特定の実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは１％ｗ／ｗの量である。

【００８７】

一実施形態では、医薬組成物は、ａ）約１％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５％ｗ／ｗ～約２０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、組成物は、ａ）約５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、組成物は、ａ）約１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。なお更なる関連する実施形態では、組成物は、ａ）約４０％ｗ／ｗ～約６５％ｗ／ｗの微結晶性セルロースと、ｂ）約５％ｗ／ｗ～約２３％ｗ／ｗのマンニトールと、ｃ）約１％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗのデンプングリコール酸ナトリウムと、ｄ）約０．５％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素と、ｅ）約０．１％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムとをさらに含む。別の実施形態では、本組成物は、ａ）約１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｃ）約４０％ｗ／ｗ～約６５％ｗ／ｗの微結晶性セルロースと、ｄ）約５％ｗ／ｗ～約２３％ｗ／ｗのマンニトールと、ｅ）約１％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗのデンプングリコール酸ナトリウムと、ｆ）約０．５％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素と、ｇ）約０．１％ｗ／ｗ～約３％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムとを含む。

【００８８】

一実施形態では、医薬組成物は、ａ）１％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、組成物は、ａ）５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、組成物は、ａ）１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。なお更なる関連する実施形態では、組成物は、ａ）４０％ｗ／ｗ～６５％ｗ／ｗの微結晶性セルロースと、ｂ）５％ｗ／ｗ～２３％ｗ／ｗのマンニトールと、ｃ）１％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗのデンプングリコール酸ナトリウムと、ｄ）０．５％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素と、ｅ）０．１％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムをさらに含む。別の実施形態では、本組成物は、ａ）１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｃ）４０％ｗ／ｗ～６５％ｗ／ｗの微結晶性セルロースと、ｄ）５％ｗ／ｗ～２３％ｗ／ｗのマンニトールと、ｅ）１％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗのデンプングリコール酸ナトリウムと、ｆ）０．５％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗのコロイド状二酸化ケイ素と、ｇ）０．１％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムとを含む。

【００８９】

ある実施形態では、医薬組成物は、以下のものを含む。

【表１８】

	量(重量%)
オビセトラピブ	1-10
SGTL2 阻害剤	4-75
1つまたはそれを超える希釈剤	5-85
1つまたはそれを超える崩壊剤	1-15
1つまたはそれを超える追加の添加剤	最大 100%

【００９０】
ある実施形態では、医薬組成物は、以下のものを含む。
【表１９】

	量(重量%)
オビセトラピブ	3-10
SGTL2 阻害剤	7-20
1つまたはそれを超える希釈剤	65-85
1つまたはそれを超える崩壊剤	1-5
1つまたはそれを超える追加の添加剤	最大 100%

【００９１】
ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、７％ｗ／ｗ～９％ｗ／ｗまたは１８％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗの量のエンパグリフロジンであり、オビセトラピブは、３．５％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗ、または７％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗの量である。
【００９２】
ある実施形態では、医薬組成物は、以下のものを含む。
【表２０】

	量(重量%)
オビセトラピブ	4-10
SGTL2 阻害剤	4-10
1つまたはそれを超える希釈剤	65-85
1つまたはそれを超える崩壊剤	1-5
1つまたはそれを超える追加の添加剤	最大 100%

【００９３】
ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、４％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗまたは８％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗの量のダパグリフロジンであり、オビセトラピブは、４％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗ、または８％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗの量である。
【００９４】
ある実施形態では、医薬組成物は、以下のものを含む。

【表２１】

	量(重量%)
オビセトラピブ	4-10
SGTL2 阻害剤	4-15
1つまたはそれを超える希釈剤	70-85
1つまたはそれを超える崩壊剤	1-5
1つまたはそれを超える追加の添加剤	最大 100%

【００９５】
ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、４％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗまたは１１％ｗ／ｗ～１３％ｗ／ｗの量のエルツグリフロジンであり、オビセトラピブは、４％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗまたは８％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗの量である。
【００９６】
ある実施形態では、医薬組成物は、以下のものを含む。
【表２２】

	量(重量%)
オビセトラピブ	1-5
SGTL2 阻害剤	40-75
1つまたはそれを超える希釈剤	20-45
1つまたはそれを超える崩壊剤	1-5
1つまたはそれを超える追加の添加剤	最大 100%

【００９７】
ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、４５％ｗ／ｗ～５０％ｗ／ｗまたは７０％ｗ／ｗ～７５％ｗ／ｗの量のカナグリフロジンであり、オビセトラピブは、１％ｗ／ｗ～３％ｗ／ｗ、または３％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗの量である。
【００９８】
本明細書に記載される医薬組成物は、組成物中の２つの唯一の医薬有効成分としてオビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤で製剤化することができ、または他の有効成分（例えば、本明細書に記載されるとおりの）と組み合わせることができる。
【００９９】
ある実施形態では、医薬組成物は、非経口投与のための液剤、懸濁剤、散剤・粉剤（ｐｏｗｄｅｒ）、徐放製剤もしくは滅菌溶液もしくは懸濁液中のエリキシル剤などの１つまたはそれを超える適切な医薬品に、または経皮パッチ製剤およびドライパウダー吸入器として製剤化される。
【０１００】
本明細書で提供される組成物において、本明細書に記載されるオビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤は、適切な医薬担体と混合され得る。組成物中の各活性物質の濃度は、例えば、投与の際に、本明細書に記載される状態もしくは障害またはその症状を処置、予防、または改善する量の送達のために有効であり得る。
【０１０１】
ある実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、単回投与量投与用に製剤化される。組成物を製剤化するために、各活性物質の重量分率は、処置された状態が緩和されるか、予防されるか、または１つもしくはそれを超える症状が改善されるように、有効濃

度で選択された担体に溶解、懸濁、分散または他の方法で混合される。

【０１０２】

本明細書で提供される医薬組成物中のオビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤の濃度は、例えば、化合物の物理化学的特性、投与スケジュール、および投与される量、ならびに当業者に公知の他の因子に依存する。例えば、組成物がオビセトラピブの塩を含む場合、投与されるおよび／または医薬組成物（すなわち、医薬剤形）に組み込まれる前記塩の量は、遊離塩基形態と塩形態との間の分子量の差を考慮に入れるように調整される必要がある。例えば、遊離塩基形態でも使用することができる活性化合物の塩形態を含む認可された医薬品のラベルおよび／または製品情報に投与量（ｄｏｓｅ　ａｍｏｕｎｔ）を表す際に、使用される塩の用量が同等である遊離塩基の用量を指定することが通例の慣行である。

【０１０３】

本明細書に記載される医薬組成物は、適切な量の化合物またはその薬学的に許容され得る誘導体を含有する滅菌非経口（例えば、静脈内）液剤または懸濁剤などの単位剤形で対象、例えばヒトまたは動物（例えば、哺乳動物）に投与するために提供される。適切な量のコンジュゲートまたはその薬学的に許容され得る誘導体を含有する経口または経鼻の液剤または懸濁剤および油－水乳剤を含む単位剤形でヒトおよび動物に投与するための医薬組成物も提供される。コンジュゲートは、ある実施形態では、単位剤形または複数剤形で製剤化され、投与される。本明細書で使用される単位用量形態は、ヒトまたは動物（例えば、哺乳動物）対象に適した物理的に別個の単位を指し、当該技術分野で公知のように個別に包装される。各単位用量は、必要な医薬担体、ビヒクルまたは希釈剤と共同して、所望の治療効果をもたらすのに十分な所定量のオビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤を含有する。単位用量形態の例としては、アンプルおよびシリンジならびに個別に包装された錠剤が挙げられる。単位用量形態は、その分数または倍数で投与することができる。複数回投与形態は、分離された単位投与形態で投与される単一容器に包装された複数の同一の単位剤形である。複数回投与形態の例としては、バイアル、カプセルボトルまたはボトルが挙げられる。したがって、特定の態様では、複数回投与形態は、包装において分離されていない複数の単位用量である。

【０１０４】

ある実施形態では、本明細書に記載されるオビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤は、液体医薬製剤である。液体の薬学的に投与可能な製剤は、例えば、例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコールなどのような担体に活性化合物および任意の医薬アジュバントを溶解、分散または他の方法で混合し、それによって溶液または懸濁液を形成することによって調製することができる。ある実施形態では、投与される本明細書で提供される医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、およびｐＨ緩衝剤などのような少量の非毒性補助物質も含有することができる。

【０１０５】

そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であるか、または明らかである。例えば、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，２３ｒｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＩＳＢＮ－１３：９７８－０１２８２００７０）を参照されたい。本明細書に開示される範囲のオビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤を含有し、残部が非毒性担体から構成される剤形または組成物を調製することができる。

【０１０６】

非経口投与は、ある実施形態では、皮下、筋肉内または静脈内のいずれかの注射によって特徴付けられ、本明細書でも企図される。注射剤は、従来の形態で、液体の液剤もしくは懸濁剤として、注射前の液体の液剤もしくは懸濁剤に適した固体形態として、または乳剤として調製することができる。注射剤、液剤および乳剤はまた、１つまたはそれを超える賦形剤を含有する。適切な賦形剤は、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。他の投与経路には、経腸投与、脳内投与、鼻投与、動脈内

投与、心臓内投与、骨内注入、髄腔内投与、および腹腔内投与が含まれ得る。

【０１０７】

非経口投与のための製剤には、いつでも注射できる滅菌液剤、皮下錠剤を含む、使用直前に溶媒と組み合わせる準備の整った滅菌乾燥可溶性製品、例えば凍結乾燥粉剤、いつでも注射できる滅菌懸濁剤、使用直前にビヒクルと組み合わせる準備の整った滅菌乾燥不溶性製品および滅菌乳剤が含まれる。液剤は、水性または非水性のいずれかであり得る。

【０１０８】

静脈内投与される場合、適切な担体には、生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、ならびにグルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールならびにそれらの混合物などの増粘剤および可溶化剤を含有する溶液が挙げられる。

【０１０９】

非経口製剤に使用される薬学的に許容され得る担体には、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、バッファー、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁化剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤ならびに他の薬学的に許容され得る物質が含まれる。

【０１１０】

医薬担体には、水混和性ビヒクルのためのエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール；ならびにｐＨ調整のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸が含まれる。

【０１１１】

ある実施形態では、本明細書に記載される組み合わせを含有する滅菌水性液剤の静脈内または動脈内注入が有効な投与様式である。別の実施形態は、所望の薬理学的効果を生じるために必要に応じて注射される本明細書に記載されるコンジュゲートを含有する滅菌された水性または油性の液剤または懸濁剤である。

【０１１２】

ある実施形態では、医薬製剤は凍結乾燥粉剤であり、これは液剤、乳剤および他の混合物として投与するために再構成することができる。それらは、固体剤またはゲル剤として再構成および製剤化することもできる。

【０１１３】

凍結乾燥粉剤は、本明細書で提供される化合物を適切な溶媒に溶解することによって調製される。いくつかの実施形態では、凍結乾燥粉剤は滅菌されている。適切な溶媒は、粉剤または粉剤から調製された再構成液剤の安定性または他の薬理学的成分を改善する賦形剤を含有し得る。使用され得る賦形剤には、限定されないが、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたは他の適切な作用物質が含まれる。適切な溶媒はまた、クエン酸塩、リン酸ナトリウムもしくはリン酸カリウムなどの緩衝液、またはある実施形態では中性ｐＨ付近の当業者に公知の他のそのような緩衝液を含有し得る。溶液のその後の滅菌濾過、続いて当業者に公知の標準条件下での凍結乾燥は、製剤の例を提供する。ある実施形態では、得られた溶液は、凍結乾燥のためにバイアルに分配される。凍結乾燥粉剤は、適切な条件下、例えば約４℃～室温で保存することができる。

【０１１４】

この凍結乾燥粉剤を注射用水で再構成することにより、非経口投与に使用するための製剤が提供される。再構成のために、凍結乾燥粉剤を滅菌水または他の適切な担体に添加する。

【０１１５】

ある実施形態では、医薬組成物は、錠剤またはカプセル剤（例えば、本明細書で以下に記載される）などの固体剤形として製剤化される。

【０１１６】

４．２．医薬剤形

上に要約したように、本開示は、本明細書に記載される医薬組成物を含む医薬剤形を提

供する。本開示は、本明細書に記載される医薬組成物または剤形を含む錠剤、丸剤などを提供する。本開示の錠剤または丸剤は、長時間作用の利点を与える剤形を提供するために、または胃の酸性状態から保護するためにコーティングされてもよい。錠剤はまた、前に記載した通り即時放出のために製剤化され得る。ある実施形態では、錠剤はフィルムコーティングを含む。フィルムコーティングは、光分解性分解を制限するために有用であり得る。適切なフィルムコーティングは、市販の調製物の日常的なスクリーニングによって選択される。一実施形態では、フィルムコーティングはヒプロメロース系コーティングである。ある実施形態では、コーティングは、錠剤組成物全体の２～５重量％に相当し、フィルム形成剤、可塑剤、流動促進剤および必要に応じて１つまたはそれを超える色素を含む。ある場合において、コーティングは、錠剤組成物全体の３％に相当する。例示的なフィルムコーティング組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ラクトース一水和物、二酸化チタン、およびトリグリセリド１，２，３－トリアセトキシプロパン（トリアセチン）を含み得る。ある場合において、フィルムコーティング組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、タルク、二酸化チタン、および必要に応じて赤色および／または黄色の酸化鉄を含む酸化鉄を含み得る。

【０１１７】

錠剤は、単層または二層の錠剤に製剤化され得る。典型的には、単層錠剤は、単一の均一な層で共混合された有効成分（すなわち、オビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤）を含む。単層錠剤を作製するために、例示的な方法は、直接圧縮、湿式造粒および乾式造粒を含む。直接圧縮錠剤プロセスは、２つの主要なプロセスステップ：有効成分を賦形剤とブレンドするステップおよび完成した錠剤を圧縮するステップを使用する。

【０１１８】

一実施形態では、本開示は、主題の医薬剤形を作製するための湿式造粒プロセスを提供し、前記プロセスは、以下のステップを含む：

（１）有効成分および結合剤を含む賦形剤の主要部分をミキサーで予備混合して予備混合物を得るステップ；

（２）造粒液、例えば精製水を添加することによってステップ（１）の予備混合物を造粒するステップ；

（３）流動床乾燥機または乾燥炉内でステップ（２）の顆粒を乾燥させるステップ；

（４）必要に応じて、ステップ（３）の乾燥顆粒の乾式ふるい分けするステップ；

（５）ステップ（４）の乾燥顆粒を、流動促進剤および滑沢剤のような残りの賦形剤とミキサー内で混合して、最終混合物を得るステップ；

（６）ステップ（５）の最終混合物を適切な打錠機で圧縮することによって打錠して錠剤コアを製造するステップ；

（７）必要に応じて、ステップ（６）の錠剤コアを非機能性コートでフィルムコーティングするステップ。

【０１１９】

ある実施形態では、本発明は、湿式造粒プロセスによって得ることができる医薬剤形（例えば、本明細書に記載されるとおりの）を提供する。

【０１２０】

別の実施形態では、本開示は、主題の医薬剤形を作製するための直接圧縮プロセスを提供し、前記プロセスは、以下のステップを含む：

（１）有効成分および賦形剤の主要部分をミキサーで予備混合して予備混合物を得るステップ；

（２）必要に応じて、凝集粒子を分離し、内容物の均一性を改善するために、スクリーンを介して予備混合物を乾式スクリーニングするステップ；

（３）必要に応じて残りの賦形剤を混合物に添加し、混合を継続することによって、ステップ（１）または（２）の予備混合物をミキサーで混合するステップ；

（４）ステップ（３）の最終混合物を、適切な打錠機で圧縮することによって打錠して

錠剤コアを製造するステップ；
（５）必要に応じて、ステップ（４）の錠剤コアを非機能性コートでフィルムコーティングするステップ。
【０１２１】
ある実施形態では、本発明は、直接圧縮プロセスによって得ることができる（例えば、本明細書に記載されるとおりの）医薬剤形を提供する。
【０１２２】
別の実施形態では、本開示は、主題の医薬剤形を作製するための乾式造粒プロセスを提供し、前記プロセスは、以下のステップを含む：
（１）ミキサー内で有効成分を賦形剤の全部または一部のいずれかと混合するステップ；
（２）ステップ（１）の混合物の適切なローラーコンパクターで圧縮するステップ；
（３）ステップ（２）の間に得られたリボンを、適切な粉砕またはふるい分けステップによって、顆粒、好ましくは小さな顆粒に縮小するステップ；
（４）必要に応じて、ステップ（３）の顆粒を残りの賦形剤とミキサーで混合して、最終混合物を得るステップ；
（５）ステップ（３）の顆粒またはステップ（４）の最終混合物を、適切な打錠機で圧縮することによって打錠して錠剤コアを製造するステップ；
（６）必要に応じて、ステップ（５）の錠剤コアを非機能性コートでフィルムコーティングするステップ。
【０１２３】
ある実施形態では、本発明は、乾式造粒プロセスによって得ることができる医薬剤形（例えば、本明細書に記載されるとおりの）を提供する。
【０１２４】
二層錠剤は、有効成分（すなわち、オビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤）を別々の層に含み、賦形剤と１つの有効成分（すなわち、オビセトラピブ）とを含むブレンドを作製し、第２の有効成分（すなわち、ＳＧＬＴ２阻害剤）と賦形剤とを含む別々のブレンドを作製することによって作製することができる。次いで、１つのブレンドを予め圧縮してもよく、次いで、第２のブレンドを第１の予め圧縮されたブレンドの上に加えてもよい。得られた錠剤は、２つの別個の層を含み、各層は異なる有効成分を含む。
【０１２５】
ある実施形態では、医薬剤形は、治療有効量（例えば、オビセトラピブについて本明細書に記載されるとおりの）のオビセトラピブを含む。
【０１２６】
ある実施形態では、医薬剤形は、約１％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、約１％ｗ／ｗ～約２０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗ、または約５％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、または約５％ｗ／ｗ～約１２％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、約１％ｗ／ｗ、約２％ｗ／ｗ、約３％ｗ／ｗ、約４％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ、約６％ｗ／ｗ、約７％ｗ／ｗ、約８％ｗ／ｗ、約９％ｗ／ｗ、約１０％ｗ／ｗ、約１１％ｗ／ｗ、約１２％ｗ／ｗ、約１３％ｗ／ｗ、約１４％ｗ／ｗまたは約１５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約３％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約７％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。
【０１２７】
ある実施形態では、医薬剤形は、１％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、１％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～１５％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗ、

または５％ｗ／ｗ～１５％ｗ／ｗ、または５％ｗ／ｗ～１２％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、１％ｗ／ｗ、２％ｗ／ｗ、３％ｗ／ｗ、４％ｗ／ｗ、５％ｗ／ｗ、６％ｗ／ｗ、７％ｗ／ｗ、８％ｗ／ｗ、９％ｗ／ｗ、１０％ｗ／ｗ、１１％ｗ／ｗ、１２％ｗ／ｗ、１３％ｗ／ｗ、１４％ｗ／ｗまたは１５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、３％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、７％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗのオビセトラピブ、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、医薬剤形は、約１ｍｇ～約２５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、約１ｍｇ～約２０ｍｇのオビセトラピブ、または約１ｍｇ～約１５ｍｇのオビセトラピブ、または約１ｍｇ～約１０ｍｇのオビセトラピブ、または約５ｍｇ～約１５ｍｇのオビセトラピブ、または約５ｍｇ～約１２ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇまたは約１５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。別の実施形態では、医薬剤形は、カルシウム塩として５ｍｇのオビセトラピブを含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、カルシウム塩として１０ｍｇのオビセトラピブを含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、医薬剤形は、１ｍｇ～２５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、１ｍｇ～２０ｍｇのオビセトラピブ、または１ｍｇ～１５ｍｇのオビセトラピブ、または１ｍｇ～１０ｍｇのオビセトラピブ、または５ｍｇ～１５ｍｇのオビセトラピブ、または５ｍｇ～１２ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇまたは１５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。別の実施形態では、医薬剤形は、カルシウム塩として５ｍｇのオビセトラピブを含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、カルシウム塩として１０ｍｇのオビセトラピブを含む。

【０１３０】

ある実施形態では、医薬剤形は、治療有効量のＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、主題のＳＧＬＴ２阻害剤について本明細書に記載されるとおりの）を含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、医薬剤形は、約１％ｗ／ｗ～約７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、約１％ｗ／ｗ～約４０％ｗ／ｗ、または約１％ｗ／ｗ～約３０％ｗ／ｗ、約１％ｗ／ｗ～約２０％ｗ／ｗ、約１％～約１０％、または約５％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、または約１０％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗ、または約４５％ｗ／ｗ～約７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は

、約５％ｗ／ｗ、約１０％ｗ／ｗ、約１５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ、約２５％ｗ／ｗ、約３０％ｗ／ｗ、約３５％ｗ／ｗ、約４０％ｗ／ｗ、約４５％ｗ／ｗ、約５０％ｗ／ｗ、約５５％ｗ／ｗ、約６０％ｗ／ｗ、約６５％ｗ／ｗ、約７０％ｗ／ｗ、または約７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約１０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約１５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約５０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、医薬剤形は、１％ｗ／ｗ～７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、１％ｗ／ｗ～４０％ｗ／ｗ、または１％ｗ／ｗ～３０％ｗ／ｗ、１％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗ、１％～１０％、または５％ｗ／ｗ～１５％ｗ／ｗ、または１０％ｗ／ｗ～２５％ｗ／ｗ、または４５％ｗ／ｗ～７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、５％ｗ／ｗ、１０％ｗ／ｗ、１５％ｗ／ｗ、２０％ｗ／ｗ、２５％ｗ／ｗ、３０％ｗ／ｗ、３５％ｗ／ｗ、４０％ｗ／ｗ、４５％ｗ／ｗ、５０％ｗ／ｗ、５５％ｗ／ｗ、６０％ｗ／ｗ、６５％ｗ／ｗ、７０％ｗ／ｗ、または７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、１０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、１５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、２５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、５０％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、７５％ｗ／ｗのＳＧＬＴ２阻害剤、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、医薬剤形は、約１ｍｇ～約３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、約５ｍｇ～約１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または約５ｍｇ～約５０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または約１０ｍｇ～約２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または約５ｍｇ～約１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または約５ｍｇ～約１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、約１００ｍｇ、約３００ｍｇ、約１５０ｍｇ～２５０ｍｇ、または約１００ｍｇ～２００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある実施形態では、医薬剤形は、約５ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約１０ｍｇ、約１２ｍｇ、約１５ｍｇ、約１８ｍｇ、約２０ｍｇ、約２２ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、または約５０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物、もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態で

は、医薬剤形は、約２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、約３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある実施形態では、上記の量のいずれかが、ＳＧＬＴ２阻害剤の遊離塩基形態、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物である。あるいくつかの実施形態では、量は、ＳＧＬＴ２阻害剤の塩形態、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、医薬剤形は、１ｍｇ～３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬剤形は、５ｍｇ～１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または５ｍｇ～５０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または１０ｍｇ～２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または５ｍｇ～１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または５ｍｇ～１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。更なる実施形態では、医薬組成物は、１００ｍｇ、３００ｍｇ、１５０ｍｇ～２５０ｍｇ、または１００ｍｇ～２００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある実施形態では、医薬剤形は、５ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、１０ｍｇ、１２ｍｇ、１５ｍｇ、１８ｍｇ、２０ｍｇ、２２ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、もしくは５０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物、もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。特定の実施形態では、医薬剤形は、３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある実施形態では、上記の量のいずれかが、ＳＧＬＴ２阻害剤の遊離塩基形態、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物である。あるいくつかの実施形態では、量は、ＳＧＬＴ２阻害剤の塩形態、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物である。

【０１３５】

一実施形態では、医薬剤形は、ａ）約５ｍｇ～約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１０ｍｇ～約２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩

、溶媒和物もしくは水和物とを含む。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はエンパグリフロジンである。

【０１３６】

一実施形態では、医薬剤形は、ａ）５ｍｇ～１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１０ｍｇ～２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）２５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はエンパグリフロジンである。

【０１３７】

別の実施形態では、医薬剤形は、ａ）約５ｍｇ～約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５ｍｇ～約１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はエルツグリフロジンである。

【０１３８】

別の実施形態では、医薬剤形は、ａ）５ｍｇ～１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５ｍｇ～１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１５ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む

。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はエルツグリフロジンである。
【０１３９】
別の実施形態では、医薬剤形は、ａ）約５ｍｇ～約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約５ｍｇ～約１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はダパグリフロジンである。
【０１４０】
別の実施形態では、医薬剤形は、ａ）５ｍｇ～１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）５ｍｇ～１０ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はダパグリフロジンである。
【０１４１】
別の実施形態では、医薬剤形は、ａ）約５ｍｇ～約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）約１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）約３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はカナグリフロジンである。
【０１４２】
別の実施形態では、医薬剤形は、ａ）５ｍｇ～１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１００ｍｇ～３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）５ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。関連する実施形態では、剤形は、ａ）１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）１００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。別の実施形態では、錠剤は、ａ）１０ｍｇのオビセトラピブ、または等価用量のオビセトラピブの塩、溶媒和物もしくは水和物と、ｂ）３００ｍｇのＳＧＬＴ２阻害剤、または等価用量のＳＧＬＴ２阻害剤の塩、溶媒和物もしくは水和物とを含む。ある実施形態では、ＳＧＬＴ２阻害剤はカナグリフロジンである。
【０１４３】
本明細書で使用される場合、「等価用量」という用語は、特定の量の基準化合物（例えば、化合物の遊離塩基形態）と「等価」な所与の化合物の量を指す。例えば、剤形がオビセトラピブの塩を含む場合、医薬剤形に組み込まれるべき塩の量は、遊離塩基形態としてのオビセトラピブと塩形態との間の分子量の差を考慮に入れるように調整される必要があ

る。

【０１４４】

ある実施形態では、医薬剤形は、１つまたはそれを超える追加の活性化合物（例えば、本明細書に記載されるとおりの）を含む。ある実施形態では、医薬剤形は、治療有効量のメトホルミン（例えば、メトホルミン塩酸塩）をさらに含む。ある実施形態では、医薬剤形は、５００ｍｇ～１０００ｍｇのメトホルミン、例えば５００ｍｇ～９００ｍｇ、５００ｍｇ～８００ｍｇ、５００ｍｇ～７００ｍｇ、または５００ｍｇ～６００ｍｇのメトホルミン（例えば、メトホルミン塩酸塩）を含む。

【０１４５】

ある実施形態では、医薬形態は、治療有効量のリナグリプチンをさらに含む。ある実施形態では、医薬剤形は、１ｍｇ～１０ｍｇのリナグリプチン、例えば１ｍｇ～９ｍｇ、１ｍｇ～８ｍｇ、１ｍｇ～７ｍｇ、１ｍｇ～６ｍｇ、１ｍｇ～５ｍｇ、２ｍｇ～５ｍｇ、２ｍｇ～４ｍｇのリナグリプチン、または等価用量のリナグリプチンの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある場合において、医薬組成物は、２．５ｍｇのリナグリプチン、または等価用量のリナグリプチンの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。ある場合において、医薬組成物は、５ｍｇのリナグリプチン、または等価用量のリナグリプチンの塩、溶媒和物もしくは水和物を含む。

【０１４６】

ある実施形態では、医薬剤形は、１つまたはそれを超える賦形剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの）を含む。ある実施形態では、医薬剤形は、１つまたはそれを超える希釈剤を含む。ある実施形態では、からの医薬投与量は、微結晶性セルロース、マンニトール、または両方の組み合わせを含む。

【０１４７】

ある実施形態では、医薬剤形は、微結晶性セルロースを約４０ｍｇ～８０ｍｇ、例えば４５ｍｇ～７５ｍｇ、４５ｍｇ～７０ｍｇ、４５ｍｇ～６５ｍｇ、または５０～６５ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、微結晶性セルロースは約６０ｍｇの量である。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは約６５ｍｇの量である。

【０１４８】

ある実施形態では、医薬剤形は、微結晶性セルロースを４０ｍｇ～８０ｍｇ、例えば４５ｍｇ～７５ｍｇ、４５ｍｇ～７０ｍｇ、４５ｍｇ～６５ｍｇ、または５０～６５ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、微結晶性セルロースは６０ｍｇの量である。更なる特定の実施形態では、微結晶性セルロースは６５ｍｇの量である。

【０１４９】

ある実施形態では、医薬剤形は、マンニトールを約１ｍｇ～３５ｍｇ、例えば１ｍｇ～３０ｍｇ、１ｍｇ～３０ｍｇ、１ｍｇ～２５ｍｇ、または１０～２５ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、微結晶性セルロースは約２３ｍｇの量である。

【０１５０】

実施形態では、医薬剤形は、マンニトールを１ｍｇ～３５ｍｇ、例えば１ｍｇ～３０ｍｇ、１ｍｇ～３０ｍｇ、１ｍｇ～２５ｍｇ、または１０～２５ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、微結晶性セルロースは２３ｍｇの量である。

【０１５１】

ある実施形態では、医薬剤形は、１つまたはそれを超える崩壊剤を含む。ある場合において、崩壊剤はデンプングリコール酸ナトリウムである。ある実施形態では、医薬剤形は、デンプングリコール酸ナトリウムを約１ｍｇ～１５ｍｇ、例えば１ｍｇ～１０ｍｇ、１ｍｇ～８ｍｇ、２ｍｇ～７ｍｇ、または４～６ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、デンプングリコール酸ナトリウムは約５ｍｇの量である。

【０１５２】

ある実施形態では、医薬剤形は、デンプングリコール酸ナトリウムを１ｍｇ～１５ｍｇ、例えば１ｍｇ～１０ｍｇ、１ｍｇ～８ｍｇ、２ｍｇ～７ｍｇ、または４～６ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、デンプングリコール酸ナトリウムは５ｍｇの量である。

【０１５３】
ある実施形態では、医薬剤形は、１つまたはそれを超える流動促進剤を含む。ある場合において、流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素である。ある実施形態では、医薬剤形は、コロイド状二酸化ケイ素を約０．１ｍｇ～５ｍｇ、例えば０．１ｍｇ～４ｍｇ、０．５ｍｇ～５ｍｇ、０．５ｍｇ～３ｍｇ、または０．５～２ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は約１ｍｇの量である。
【０１５４】
ある実施形態では、医薬剤形は、コロイド状二酸化ケイ素を０．１ｍｇ～５ｍｇ、例えば０．１ｍｇ～４ｍｇ、０．５ｍｇ～５ｍｇ、０．５ｍｇ～３ｍｇ、または０．５～２ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は１ｍｇの量である。
【０１５５】
ある実施形態では、医薬剤形は、１つまたはそれを超える滑沢剤を含む。ある場合において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。ある実施形態では、医薬剤形は、ステアリン酸マグネシウムを約０．１ｍｇ～５ｍｇ、例えば０．１ｍｇ～４ｍｇ、０．５ｍｇ～５ｍｇ、０．５ｍｇ～３ｍｇ、または０．５～２ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は約１ｍｇの量である。
【０１５６】
ある実施形態では、医薬剤形は、ステアリン酸マグネシウムを０．１ｍｇ～５ｍｇ、例えば０．１ｍｇ～４ｍｇ、０．５ｍｇ～５ｍｇ、０．５ｍｇ～３ｍｇ、または０．５～２ｍｇの量で含む。特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は１ｍｇの量である。
【０１５７】
更なる実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物、医薬剤形、または錠剤は、負の薬物－薬物相互作用を含まない。関連する実施形態では、医薬組成物、医薬剤形、または錠剤は、他の抗糖尿病剤との負の薬物－薬物相互作用を含まない。更なる実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物、医薬剤形、または錠剤は、食物に関係なく、患者が別の抗糖尿病薬を服用しているかどうかにかかわらず投与可能である。
【０１５８】
４．３．使用方法
上に要約したように、代謝障害を処置または予防する方法であって、代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象に、治療有効量の医薬組成物、または本明細書に記載されるオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との組み合わせを含む医薬組成物を含む医薬剤形を投与するステップを含む方法も本明細書で提供される。
【０１５９】
別の態様では、代謝障害を処置または予防する方法であって、該方法は、代謝障害を有するかまたは発症するリスクがある対象に治療有効量のオビセトラピブを投与するステップと、治療有効量のＳＧＬＴ２阻害剤を投与するステップとを含む方法が提供される。
【０１６０】
いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、本明細書で定義されるオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との組み合わせを含む医薬組成物を含む医薬組成物または剤形、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与する医薬組成物または剤形は、代謝障害を予防する、その進行を遅らせる、減速させる、または処置するために、特にインスリン依存への進行を遅延させるために使用することができる。これは、２型糖尿病、肥満、糖尿病の合併症および近傍の疾患状態の処置および予防における新しい治療可能性を開く。
【０１６１】
したがって、本開示は、１型糖尿病、２型糖尿病、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、高血糖、食後高血糖、肥満およびメタボリックシンドロームからなる群より選択される代謝障害の予防、その進行の減速、その遅延またはその処置を必要とする患者において、治療有効量の本開示の医薬組成物または医薬剤形をその患者に投与することによって、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することに

よって、上記代謝障害の予防、その進行の減速、その遅延またはその処置のための方法を提供する。

【０１６２】

本開示による医薬組成物、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方の別個の投与はまた、耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、インスリン抵抗性および／またはメタボリックシンドロームに関連する疾患または状態に関して有益な疾患修飾特性を有し得る。

【０１６３】

耐糖能異常（ＩＧＴ）、空腹時血糖異常（ＩＦＧ）、インスリン抵抗性および／またはメタボリックシンドロームから２型糖尿病への進行を予防、減速、遅延または逆転させることを必要とする患者において、治療有効量の本開示の医薬組成物または医薬剤形を患者に投与することによって、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することによって、２型糖尿病への進行を予防、減速、遅延または逆転させるための方法も本明細書で提供される。

【０１６４】

したがって、本明細書に記載される医薬組成物および剤形は、血糖レベルの上昇に関連するまたはそれによって引き起こされる状態および／または疾患を処置するのに有効であり得る。

【０１６５】

様々な実施形態では、白内障などの糖尿病の合併症ならびに腎症、網膜症、ニューロパシー、組織虚血、糖尿病性足病変、動脈硬化、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、不安定狭心症、安定狭心症、脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症、心不全、心調律障害および血管再狭窄などの微小血管および大血管疾患からなる群より選択される状態または障害の予防、その進行の減速、遅延または処置のための方法であって、治療有効量の本開示の医薬組成物または医薬剤形を患者に投与することによって、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することによる方法が提供される。特に、過灌流、タンパク尿およびアルブミン尿などの糖尿病性腎症の１つまたはそれを超える局面を処置することができ、それらの進行を遅延させ、またはそれらの発症を遅延または予防することができる。「組織虚血」という用語は、特に、糖尿病性大血管障害、糖尿病性微小血管障害、創傷治癒障害および糖尿病性潰瘍を含む。

【０１６６】

本開示による医薬組成物の投与によって、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することによって、およびオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との活性に起因して、過剰な血中グルコースレベルは脂肪のような不溶性貯蔵形態に変換されず、患者の尿を通して排泄され得、ＬＤＬコレステロールレベルが低下する。したがって、本明細書に記載される医薬組成物および剤形は体重増加を引き起こさず、いくつかの場合においては体重の減少をもたらすことさえある。

【０１６７】

したがって、主題の方法のいくつかの実施形態では、体重の減少、または体重の増加防止、または体重の減少促進を必要とする患者において、治療有効量の本開示の医薬組成物または医薬剤形を患者に投与することによって、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することによって、体重を減少させるか、または体重の増加を防止するか、または体重の減少を促進するための方法が提供される。

【０１６８】

本開示による、医薬組成物中のオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との組み合わせの薬理学的効果、または別個の投与による薬理学的効果は、インスリンとは無関係である。したがって、膵臓ベータ細胞に対する追加の株なしで血糖管理の改善が可能であり、ベータ細胞の健康および機能の改善は、脂質誘導毒性の低減によって可能である。本開示による医薬組成物の投与、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方の別個の投与により、ベータ細胞変性およびベータ細胞機能性の低下、例えば、例えば膵臓ベータ細胞のア

ポトーシスまたは壊死を遅延または防止することができる。さらに、膵臓細胞の機能性を改善または回復することができ、膵臓ベータ細胞の数およびサイズが増加した。高血糖および高脂血症または脂質異常症によって妨害される膵臓ベータ細胞の分化状態および過形成は、本開示による医薬組成物または剤形による処置によって正常化され得ることが示され得る。

【０１６９】

したがって、膵臓ベータ細胞の変性および／または膵臓ベータ細胞の機能性の低下の予防、減速、遅延もしくは処置、ならびに／または膵臓ベータ細胞の機能性の改善および／もしくは回復および／もしくは膵臓インスリン分泌の機能性の回復を必要とする患者において、治療有効量の本開示の医薬組成物または医薬剤形を患者に投与することによって、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することによって、膵臓ベータ細胞の変性および／または膵臓ベータ細胞の機能性の低下を予防、減速、遅延もしくは処置し、かつ／または膵臓ベータ細胞の機能性を改善および／もしくは回復させ、かつ／または膵臓インスリン分泌の機能性を回復させる方法も本明細書で提供される。

【０１７０】

本開示による医薬組成物の投与、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方の別個の投与、およびオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との活性に起因して、肝臓における脂肪の異常な蓄積が減少または阻害され得る。したがって、本開示によれば、肝脂肪の異常な蓄積に起因する疾患または状態の予防、減速、遅延または処置を必要とする患者において、肝脂肪の異常な蓄積に起因する疾患または状態を予防、減速、遅延または処置するための方法であって、治療有効量の本開示の医薬組成物または医薬剤形を患者に投与することを含むか、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することによる方法も提供される。肝脂肪の異常な蓄積に起因する疾患または状態は、一般的な脂肪肝、非アルコール性脂肪肝（ＮＡＦＬ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、過栄養誘発性脂肪肝（hyperalimentation-induced fatty liver）、糖尿病性脂肪肝、アルコール誘発性脂肪肝または毒性脂肪肝からなる群より特に選択される。

【０１７１】

したがって、インスリン感受性の維持および／もしくは改善、ならびに／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性の処置もしくは予防を必要とする患者において、治療有効量の本開示の医薬組成物または医薬剤形を患者に投与することによって、またはオビセトラピブとＳＧＬＴ２阻害剤との両方を別々に投与することによって、インスリン感受性を維持および／もしくは改善し、かつ／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性を処置もしくは予防するための方法も本明細書で提供される。

【０１７２】

４．４．キット

複数の単位医薬剤形（例えば、本明細書に記載されるとおりの）と使用のための指示とを含むパッケージを含む医薬キットも本明細書で提供される。

【０１７３】

本発明の実施形態に従って、医薬キットは、高密度ポリエチレン（ＨＤＰＥ）ボトルなどの容器、または１つもしくはそれを超えるブリスターパックを含む箱を含み、ボトルまたはブリスターパックは、本明細書に記載される複数の固体単位医薬剤形を含み得る。ある実施形態では、容器またはパックは、少なくとも５、少なくとも８、少なくとも１０、少なくとも１２または（of）少なくとも１５個の前記単位医薬剤形、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０個の前記単位剤形を含む。

【０１７４】

本発明によれば、医薬キットは、容器またはボックスに挿入される指示（例えば、リーフレット）、典型的には印刷された情報を含む患者情報リーフレットを含み、この情報は、キットに含まれる単位医薬剤形の形態および組成の説明、製品が意図される治療適応症の指示、製品がどのように使用されるべきかに関する指示、ならびに使用に関連する有害

作用および禁忌に関する情報および警告を含み得る。本開示によれば、リーフレットは通常、本発明の処置方法に関連して本明細書に記載される治療適応症、使用、処置レジメンなどに関する情報を含む。ある場合において、リーフレットは、代謝障害、特に２型糖尿病を処置および／または予防するために、医薬単位剤形を繰り返し（自ら）投与するための印刷された指示を含む。

【０１７５】

４．５．定義

「対象」および「患者」という用語は互換的に使用される。対象は、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、ウサギ、ラット、マウスなど）または霊長類（例えば、サルおよびヒト）などの哺乳動物、例えばヒトであり得る。ある実施形態では、対象は、本明細書で提供される疾患または障害と診断された哺乳動物、例えばヒトである。別の実施形態では、対象は、本明細書で提供される疾患または障害を発症するリスクがある哺乳動物、例えばヒトである。特定の実施形態では、対象はヒトである。

【０１７６】

「療法（therapies）」および「治療（therapy）」という用語は、臨床分野で理解されている最も広い意味で使用される。

【０１７７】

「薬学的に許容され得る」という用語は、処置される疾患または状態およびそれぞれの投与経路を考慮した上で、合理的に慎重な医療従事者が患者への材料の投与を避けるであろう特性を材料が有していないことを示す。例えば、そのような材料は、例えば注射剤の場合、本質的に無菌であることが一般に要求される。

【０１７８】

「担体」という用語は、化合物とともに投与される流動促進剤、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルなどを指すが、これらに限定されない。担体の例は、本明細書およびＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＩＳＢＮ－１３：９７８－０１２８２０００７０）にも記載されている。

【０１７９】

「希釈剤」という用語は、送達前に目的の化合物を希釈するために使用される化学化合物を指す。希釈剤は、化合物を安定化するために働くこともできる。希釈剤の非限定的な例としては、デンプン、糖類、二糖類、スクロース、ラクトース、多糖類、セルロース、セルロースエーテル、ヒドロキシプロピルセルロース、糖アルコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、微結晶性セルロース、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、リン酸二カルシウム、セルロース、圧縮糖、脱水二塩基性リン酸カルシウム、マンニトールおよび三塩基性リン酸カルシウムが挙げられる。

【０１８０】

「結合剤」という用語は、本明細書で使用される場合、担体の活性成分および不活性成分を一緒に結合して、まとまりのある部分および個別の部分を共に維持するために使用することができる任意の薬学的に許容され得るフィルムを指す。結合剤の非限定的な例としては、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、ポビドン、コポビドン、およびエチルセルロースが挙げられる。

【０１８１】

「崩壊剤」という用語は、固形製剤に添加すると、投与後にその粉砕または崩壊を促進し、その急速な溶解を可能にするために可能な限り効率的に有効成分の放出を可能にする物質を指す。崩壊剤の非限定的な例としては、トウモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、変性コーンスターチ、カルボキシメチルデンプンナトリウム、クロスポビドン、アルファ化デンプン、およびアルギン酸が挙げられる。

【０１８２】

「滑沢剤」という用語は、打錠または被包プロセス中に圧縮された粉末塊が器材に付着するのを防ぐために粉末ブレンドに添加される賦形剤を指す。それは、ダイからの錠剤の駆出を助け、粉末の流れを改善することができる。滑沢剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリカ、脂肪、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、またはタルク；および可溶化剤、例えば、ラウリン酸、オレイン酸およびＣ８／Ｃ１０脂肪酸を含む脂肪酸が挙げられる。

【０１８３】

「フィルムコーティング」という用語は、基材（例えば錠剤）の表面上の薄く均一なフィルムを指す。フィルムコーティングは、有効成分を光分解性分解から保護するために特に有用である。フィルムコーティングの非限定的な例としては、ポリビニルアルコール系、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール４０００および酢酸フタル酸セルロースフィルムコーティングが挙げられる。

【０１８４】

本明細書で使用される「流動促進剤」という用語は、錠剤圧縮中の流動特性を改善し、固結防止効果をもたらすために錠剤およびカプセル製剤に使用される剤を意味することを意図している。流動促進剤の非限定的な例としては、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ヒュームドシリカ、デンプン、デンプン誘導体、およびベントナイトが挙げられる。

【０１８５】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書で定義される処置を必要とする哺乳動物に投与した場合に、かかる処置を行うのに十分な量を指す。治療有効量は、処置される患者、患者の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与様式などに応じて異なり、当業者によって容易に決定することができる。

【０１８６】

「単位剤形」または「医薬剤形」という用語は、ヒト患者および他の哺乳動物のための単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤（例えば、錠剤）と共同して、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性材料を含有する。

【０１８７】

「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」という用語は、それが疾患もしくは状態に関連する限り、疾患もしくは状態の発生を予防すること、疾患もしくは状態を阻害すること、疾患もしくは状態を排除すること、および／または疾患もしくは状態の１つもしくはそれを超える症状を軽減することを含む。

【０１８８】

本明細書で使用される「％ｗ／ｗ」という用語は、成分を含む組成物の総重量に基づく成分の重量を指す。例えば、成分Ａが１００ｍｇの組成物中に５０％ｗ／ｗの量で存在する場合、成分Ａは５０ｍｇの量で存在する。

【０１８９】

特に別段明記しない限り、化合物が代替の互変異性体、位置異性体および／または立体異性体の形態を取り得る場合、すべての代替異性体は、特許請求される主題の範囲内に包含されることが意図される。例えば、化合物が特定の光学異性体Ｄ－またはＬ－として記載される場合、両方の光学異性体が本明細書に包含されることが意図される。例えば、化合物が２つの互変異性体のうちの１つを有すると記載される場合、両方の互変異性体が本明細書に包含されることが意図される。したがって、本明細書で提供される化合物は、エナンチオマー的に純粋であってもよく、または立体異性体もしくはジアステレオマー混合物であってもよい。本明細書で提供される化合物は、キラル中心を含有し得る。そのようなキラル中心は、（Ｒ）もしくは（Ｓ）配置のいずれかであってもよく、またはそれらの混合物であってもよい。本明細書で提供される化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を受け得る。したがって、当業者であれば、その（Ｒ）形態の化合物の投与が、インビボでエピマー化を受ける化合物について、その（Ｓ）形態の化合物の投与と同等である

ことを認識する。

【０１９０】

本開示はまた、放射性であるか否かにかかわらず、本開示による化合物のすべての適切な同位体変異体を包含する。本開示による化合物の同位体変異体は、本開示による化合物内の少なくとも１つの原子が、同じ原子番号であるが、自然界で通常または主に生じる原子質量とは異なる原子質量を有する別の原子と交換された化合物を意味すると理解される。本開示による化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば、^{2}Ｈ（重水素）、^{3}Ｈ（トリチウム）、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{82}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{129}Ｉおよび^{131}Ｉである。本開示による化合物の特定の同位体変異体、特に１つまたはそれを超える放射性同位体が組み込まれたものは、例えば、作用機序の試験または体内の活性化合物分布の試験に有益であり得る。^{3}Ｈ、^{14}Ｃおよび／または^{18}Ｆ同位体で標識された化合物が、この目的に適している。さらに、同位体、例えば重水素の組み込みは、化合物のより大きな代謝安定性、例えば体内での半減期の延長または必要とされる作用量（active dose）の減少の結果として特定の治療上の利益をもたらし得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の水素原子は、重水素原子で置き換えられ得る。ある実施形態では、化学基に適用される「重水素化」は、別段指定されない限り、その天然存在量よりも実質的に多い量の重水素で同位体的に富化された化学基を指す。本開示による化合物の同位体変異体は、例えば、以下および実施例（working example）に記載される方法を含む様々な方法によって、特定の試薬および／またはその中の出発化合物の対応する同位体修飾を使用することによって調製することができる。

【０１９１】

したがって、本明細書に記載される実施形態のいずれかは、化合物の塩、単一の立体異性体、立体異性体の混合物および／または同位体形態を含むことを意味する。

【０１９２】

別段指定されない限り、「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値についての許容され得る誤差を意味し、値がどのように測定または決定されるかに部分的に依存する。ある実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、１、２、または３標準偏差以内を意味する。ある実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、所与の値または範囲の１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２５％、０．２％、０．１％または０．０５％以内を意味する。別段の定めがない限り、「約」という用語は、明示的に列挙された値の±１０％以内を意味し、最も近い整数に切り上げるかまたは切り下げるかのいずれかに丸められる。

【実施例】

【０１９３】

５．実施例

このセクションの実施例（example）は、限定ではなく例示として提供される。実施例はいくつかの実施形態のみを表すことができ、以下の実施例は例示であり、限定するものではないことを理解されたい。すべての置換基は、別段の定めがない限り、先に定義したとおりである。試薬および出発材料は、当業者に容易に入手可能である。記載された経路の各々に対する特定の合成ステップは、異なる方法で、または異なるスキームからのステップと共同して、本明細書に記載される化合物を調製することができる。

【０１９４】

５．１．実施例１：ＵＫバイオバンクにおけるＳＧＬＴ２とＣＥＴＰ遺伝的変異との組み合わせが糖尿病発病率に及ぼす影響に関する２ｘ２因子メンデルランダム化分析

序論

ＣＥＴＰ阻害剤の臨床試験から収集されたデータの事後メタ分析では、ＣＥＴＰ阻害剤の使用が、単独または他の脂質低下薬との併用のいずれかで糖尿病の発病率低下に関連す

ることが実証された（例えば、Ｗ．Ｍａｓｓｏｎら、Ｔｈｅｒａｐｙ ｗｉｔｈ ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｙｌ ｅｓｔｅｒ ｔｒａｎｓｆｅｒ ｐｒｏｔｅｉｎ（ＣＥＴＰ）ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ａｎｄ ｄｉａｂｅｔｅｓ ｒｉｓｋ，Ｄｉａｂｅｔｅｓ＆Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，Ｖｏｌｕｍｅ ４４，Ｉｓｓｕｅ ６，２０１８，Ｐａｇｅｓ ５０８－５１３を参照されたい）。以下に記載される今回の研究では、ＣＥＴＰ阻害剤とＳＧＬＴ２阻害剤との組み合わせが、ＳＧＬＴ２阻害剤単剤療法と比較した場合に糖尿病の発病率低下をもたらすか否かを、ＵＫバイオバンクからの２３３，７６５人の個体を使用して、２×２因子メンデルランダム化（ＭＲ）設計により調査した。

方法

【０１９５】

ＣＥＴＰ遺伝子スコアの構築：ＣＥＴＰ阻害剤の効果を模倣する遺伝子スコアを構築するために、ＨＤＬと強く相関するＣＥＴＰ領域の４つの一塩基多型（ＳＮＰ）のスコアを構築した。遺伝子スコアは、Ｆｅｒｅｎｃｅら（Ｆｅｒｅｎｃｅ ＢＡ、Ｋａｓｔｅｌｅｉｎ ＪＪＰ、Ｇｉｎｓｂｅｒｇ ＨＮら、Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｒｉａｎｔｓ Ｒｅｌａｔｅｄ ｔｏ ＣＥＴＰ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ａｎｄ Ｓｔａｔｉｎｓ Ｗｉｔｈ Ｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｌｅｖｅｌｓ ａｎｄ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｒｉｓｋ．ＪＡＭＡ．２０１７；３１８（１０）：９４７－９５６）に記載されているＣＥＴＰスコアに含まれるＵＫバイオバンクジェノタイピング情報の利用可能なすべてのＳＮＰを使用する。ＣＥＴＰ遺伝子スコアが高い程、より大きな程度の医薬品ＣＥＴＰ阻害を模倣する。

【０１９６】

ＳＧＬＴ２遺伝子スコアの構築：ＳＧＬＴ２阻害剤の効果を模倣する遺伝子スコアを構築するために、ＳＧＬＴ２発現と強く相関するＳＧＬＴ２領域の２つの一塩基多型（ＳＮＰ）のスコアを構築した。遺伝子スコアは、Ｋａｔｚｍａｎｎら（Ｋａｔｚｍａｎｎ，Ｊ．Ｌ．，Ｍａｓｏｎ，Ａ．Ｍ．，Ｍａｕｒｚ，Ｗ．，Ｋｌｅｂｅｒ，Ｍ．Ｅ．，Ｎｉｅｓｓｎｅｒ，Ａ．，Ｂｌｕｈｅｒ，Ｍ．，Ｓｐｅｅｒ，Ｔ．ａｎｄ Ｌａｕｆｓ，Ｕ．（２０２１），Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｒｉａｔｉｏｎ ｉｎ Ｓｏｄｉｕｍ－ｇｌｕｃｏｓｅ Ｃｏｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ ２ ａｎｄ Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌｕｒｅ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．，１１０：１４９－１５８）に記載されているＳＧＬＴ２スコアに含まれるＵＫバイオバンクジェノタイピング情報の利用可能なすべてのＳＮＰを使用する。ＳＧＬＴ２遺伝子スコアが高い程、より大きな程度の医薬品ＳＧＬＴ２阻害を模倣する。

【０１９７】

含まれる個体：２×２因子ＭＲ分析のために、遺伝子スコアを構築するのに必要なすべてのＳＮＰを含むジェノタイピング情報を有するＵＫバイオバンクのすべての個体、ならびにすべてのバイオマーカー値を含めた。さらに、集団階層化バイアスをコントロールするために英国系の個体（individuals of British descent）のみを分析に含めた。合計で２３３，７６５人の個体がすべての選択基準を満たした。

【０１９８】

群への分離：個体を、そのＣＥＴＰ遺伝子スコアがＣＥＴＰスコアの中央値よりも大きいか小さいかに基づいて２つの群に分けた。次いで、各群において、ＳＧＬＴ２遺伝子スコアがＳＧＬＴ２遺伝子スコアの中央値よりも大きいか小さいかに基づいて、個体を２つの追加の群に分けた。合計４つの群が形成され、各々の内訳を以下の表１に示す。

【表１】

表1:研究用群

第1群:対照 低CETPおよび低SGLT2 *n = 57114*	第2群:SGLT2阻害剤単剤療法 低CETPおよび高SGLT2 *n = 45491*
糖化ヘモグロビン = 35.07464(3.577379) HDL = 1.394616(0.356581) 年齢 = 56.84405(8.016776) BMI = 27.35826(4.703198) BP = 140.0006(19.5886) アポB = 1.042628(0.2396645) 体重 = 78.1888(15.75372) TG = 1.726181(0.9076712) LDL = 3.596809(0.8646178) 糖尿病 = 0.06663865 男性 = 0.4607627	糖化ヘモグロビン = 35.03245(3.528246) HDL = 1.398347(0.3583918) 年齢 = 56.90734(7.97928) BMI = 27.42289(4.699067) BP = 140.3652(19.71686) アポB = 1.044162(0.23833) 体重 = 78.23467(15.73402) TG = 1.729812(0.9107276) LDL = 3.604041(0.863603) 糖尿病 = 0.06625486 男性 = 0.4586841
第3群:CETP阻害剤単剤療法 高CETPおよび低SGLT2 *n = 72986*	第4群:併用療法 高CETPおよび高SGLT2 *n = 58174*
糖化ヘモグロビン = 35.05359(3.542238) HDL = 1.501572(0.3913476) 年齢 = 56.85901(7.993711) BMI = 27.36337(4.703893) BP = 139.9734(19.61371) アポB = 1.03136(0.2363253) 体重 = 78.16706(15.75968) TG = 1.6939(0.8923357) LDL = 3.572271(0.8543885) 糖尿病 = 0.06512208 男性 = 0.4603212	糖化ヘモグロビン = 34.92626(2.379608) HDL = 1.504738(0.391744) 年齢 = 56.8183(8.020908) BMI = 27.33449(4.707718) BP = 140.0963(19.6231) アポB = 1.028937(0.2367295) 体重 = 78.02971(15.77483) TG = 1.689387(0.8897538) LDL = 3.563981(0.8545262) 糖尿病 = 0.06251934 男性 = 0.4599477

【０１９９】

本明細書で使用される場合、第１群は「対照群」と呼ばれ、第２群は「ＳＧＬＴ２単剤療法群」と呼ばれ、第３群は「ＣＥＴＰ単剤療法群」と呼ばれ、第４群は「併用療法群」と呼ばれる。この命名法は、これらが各群が表す処置であるために採用されるが、遺伝子スコアに基づく群への分離によって媒介されるＨＤＬおよび糖化ヘモグロビンの変化の大きさは、調査を支援することを意図している実際の薬物処置とは異なることに留意されたい。

【０２００】

統計解析：各群における定量的形質間の比較を、一元配置ＡＮＯＶＡを使用して行った。ＡＮＯＶＡが群間の差を検出する場合、各群を、群間の差を特徴付けるために一元配置ＡＮＯＶＡを使用して他のすべての群と対にして比較した。性別構成の比較はカイ二乗を使用して行った。群間の糖尿病の発病率の比較はロジスティック回帰を使用して行った。

結果および考察

【０２０１】

ＨＤＬに関して４つの群間で行われたＡＮＯＶＡは、全体的なｐ値をもたらし（ｐ＜０．００００１）、群間で平均ＨＤＬ値が有意に異なることを示唆した。本発明者らは、各群間のペアワイズＡＮＯＶＡを使用して具体的な差異を特徴付けた。結果を以下の表２に

示す：

【表２】

表2:HDLに関する群間のANOVA分析	
HDL: p<0.00001:	
第1群および第2群: p=0.096833717	第2群および第3群: p=0
第1群および第3群: p=0	第2群および第4群: p=0
第1群および第4群: p=0	第3群および第4群: p=0.145723031

【０２０２】

ＣＥＴＰスコアが意図したように機能した場合、対照とＣＥＴＰ単剤療法との間に有意差が見られると予想され、これが観察された（第１群および第３群；ｐ＝０）。ＨＤＬは第１群と第３群（対照対ＣＥＴＰ阻害剤単剤療法）、第１群と第４群（対照対併用療法）、第２群と第３群（ＳＧＬＴ２阻害剤単剤療法対ＣＥＴＰ阻害剤単剤療法）、および第２群と第４群（ＳＧＬＴ２阻害剤単剤療法対併用療法）の間で有意に異なることが観察された。これらの結果は、ＨＤＬの群間分離がＣＥＴＰ阻害剤療法と一致するパターンで達成され、ＳＧＬＴ２遺伝子スコアが意図したとおりに機能することを示している。これらの結果はまた、ＳＧＬＴ２阻害剤がＨＤＬレベルに影響を及ぼさないことを示唆している。統計学的有意性および逆の効果方向の同じパターンが、ＣＥＴＰ遺伝子スコアと相関することが知られている他のバイオマーカーであるアポＢ、ＬＤＬおよびＴＧについて観察された（例えば、以下の「他の回帰データ」の表９～１１を参照されたい）。

【０２０３】

糖化ヘモグロビンに関して４つの群間で行われたＡＮＯＶＡは、同様に全体的なｐ値（ｐ＜０．０００００１）をもたらし、群間の有意差を示唆した。結果を以下の表３に示す。

【表３】

表3:糖化ヘモグロビンに関する群間のANOVA分析	
糖化ヘモグロビン: p<0.00001:	
第1群および第2群: p=0.0359155	第2群および第3群: p=0.4574384
第1群および第3群: p=0.02759712	第2群および第4群: p=0.002838989
第1群および第4群: p=5.486184e-07	第3群および第4群: p=0.0005814967

【０２０４】

ＳＧＬＴ２スコアが意図したように機能した場合、対照とＳＧＬＴ２単剤療法との間に有意差が見られると予想され、これが観察された（第１群および第２群；ｐ＝０．０３５）。しかしながら、第１群と第３群、第１群と第４群、第２群と第４群、および第３群と第４群の間でも糖化ヘモグロビンレベルの有意差が観察された。ＣＥＴＰ遺伝子スコアはまた、糖化ヘモグロビンと相関し、ＣＥＴＰ阻害剤単剤療法は有意な減少をもたらす。特に、第２群と第４群との間で糖化ヘモグロビンレベルの有意な減少があった（ＳＧＬＴ２阻害剤単剤療法および併用療法）。これらの結果は、ＳＧＬＴ２阻害剤とＣＥＴＰ阻害剤との併用療法が、ＳＧＬＴ２阻害剤単独よりも低い糖化ヘモグロビンレベルを達成するのに有用であり得ることを示している。

【０２０５】

４つの群間で糖尿病の発病率を比較すると、第４群（併用療法）が、対照と比較して糖

尿病の発病率が有意に低下させる唯一の群であることが分かった（ＯＲ＝０．９３４；ｐ＝０．００２２２）。第４群は、第３群（ＯＲ＝０．９６９；ｐ＝０．００７４５）および第２群（ＯＲ＝０．９５７；ｐ＝０．０２７８５）よりも糖尿病の発病率が有意に低いことも分かった。他のすべての群と比較した第４群における糖尿病発病率の減少は、遺伝的に媒介されるＣＥＴＰおよびＳＧＬＴ２阻害が、各々個々に遺伝的に媒介される阻害よりも糖尿病の発症に対するより大きな保護を与えることを示唆している。これらの結果を以下の表４～６に要約する：

【表４】

表4:第1群に対する回帰			
	第2群	第3群	第4群
LOR	-0.006187	-0.024645	-0.068213
p値	0.40316	0.13676	0.00222

【表５】

表5:第2群と第4群の比較	
	第4群
LOR	-0.03101
p値	0.00745

【表６】

表6:第3群と第4群の比較	
	第4群
LOR	-0.04357
p値	0.02785

【０２０６】

併用療法群と他のすべての群との間の糖化ヘモグロビンの減少および糖尿病の発病率の減少の組み合わせ観察結果は、ＣＥＴＰおよびＳＧＬＴ２を医薬的介入と同時に標的化することにより、ＣＥＴＰまたはＳＧＬＴ２を個別に標的化することと比較して血糖管理の増加が達成されることを示唆している。

他の回帰データ

【０２０７】

実施した他の回帰からのｐ値を以下および表７～１１に示す：

【０２０８】

年齢：ｐ＝０．３４８５

【０２０９】

性別：ｐ＝０．９２２９３７

【０２１０】

体重：ｐ＝０．１６２２；有意でない。

【表７】

表7：BMIに関する群間のANOVA分析	
BMI: p = 0.0240	
第1群および第2群: p=0.02868823	第2群および第3群: p=0.03404580
第1群および第3群: p=0.84580846	第2群および第4群: p=0.002671235
第1群および第4群: p=0.39112817	第3群および第4群: p=0.26953163

【表８】

表8：BPに関する群間のANOVA分析	
BP: p = 0.0053	
第1群および第2群: p=0.003170139	第2群および第3群: p=0.0008574715
第1群および第3群: p=0.80322876	第2群および第4群: p=0.02901528
第1群および第4群: p=0.40729672	第3群および第4群: p=0.2593790

【表９】

表9：アポBに関する群間のANOVA分析	
アポB: p<0.00001	
第1群および第2群: p=0.306662195	第2群および第3群: p=1.892183e-19
第1群および第3群: p=2.549734e-17	第2群および第4群: p=1.386075e-24
第1群および第4群: p=1.759157e-22	第3群および第4群: p=0.065251383

【表１０】

表10：TGに関する群間のANOVA分析	
TG: p <0.00001	
第1群および第2群: p=0.590532109	第2群および第3群: p=1.465046e-10
第1群および第3群: p=3.928793e-10	第2群および第4群: p=2.006882e-11
第1群および第4群: p=5.390325e-11	第3群および第4群: p=0.509293479

【表１１】

表11:LDLに関する群間のANOVA分析	
LDL: p<0.00001	
第1群および第2群: p=0.182860661	第2群および第3群: p=6.286311e-10
第1群および第3群: p=3.288490e-07	第2群および第4群: p=9.713143e-14
第1群および第4群: p=9.032990e-11	第3群および第4群: p=0.080882956

【０２１１】

感度分析

本明細書で上に示したように、ＳＧＬＴ２スコアは糖化ヘモグロビンに関して意図したように機能し、ＳＧＬＴ２阻害が糖化ヘモグロビンの減少と相関するのと同様に、糖化ヘモグロビンの減少と相関した。しかしながら、ＳＧＬＴ２スコアは第１群と第２群との間のＢＭＩおよび血圧の増加と相関していたが、これは、ＳＧＬＴ２阻害剤が実際に有することが観察されている効果とは逆である。

【０２１２】

この現象をさらに調査するために、線形回帰（糖化ヘモグロビンの場合）およびロジスティック回帰（糖尿病の場合）を使用して感度分析を行い、共変量としてＢＭＩ、血圧、体重、年齢および性別を含めて、これらの変数とは無関係に遺伝子スコアの効果を分離した。第２群および第４群と第３群および第４群との間の差を、この分析方法の下で糖化ヘモグロビンおよび糖尿病において再評価した。結果を以下の表１２および１３に示す：

【表１２】

表12:糖化ヘモグロビンの感度分析	
第2群および第4群	p = 0.0393
第3群および第4群	p = 0.0016

【表１３】

表13:糖尿病発病率の感度分析		
	第2群および第4群	第3群および第4群
OR	0.946	0.958
p値	0.01905	0.03525

【０２１３】

要約すると、表１２および表１３に示した感度解析の結果は、本明細書で上に示した解析からの結果（例えば、結果および考察のセクションにおける）と一致している。糖化ヘモグロビンおよび糖尿病の発病率に関する試験の有意性は、ＢＭＩ、ＢＰ、体重、年齢、または性別に影響されない。

【０２１４】

５．２．実施例２：固定用量錠剤の調製

以下の実施例は、本明細書に記載されるオビセトラピブとＳＧＬＴ２との固定用量組み合わせ錠剤がどのように調製および試験され得るかの例示的な手順である。

【０２１５】

５．２．１．実施例２Ａ：組成

例示的な医薬剤形（例えば、本明細書に開示されるとおりの）は、識別マーキングのない直径６ｍｍの白色のフィルムコーティングされた円形の両凸錠剤として製剤化される。錠剤は、以下の表１４～１７に示される投与量強度（カルシウム塩として表されるオビセトラピブの用量）で製造することができる。

【０２１６】

オビセトラピブ５ｍｇまたは１０ｍｇとＳＧＬＴ２阻害剤とを含む固定用量錠剤の成分および定量的組成の完全な記載を表１４～１７に提供する（量を％ｗ／ｗとして表す）。

【表１４】

表14:オビセトラピブおよびエンパグリフロジンの固定用量製剤

成分	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	
オビセトラピブ[1]	4.42	3.91	8.85	7.81	活性物質(a)
エンパグリフロジン[2]	8.85	19.53	8.85	19.53	活性物質(b)
微結晶性セルロース	57.52	50.78	53.10	46.88	希釈剤
マンニトール	20.35	18.00	20.35	18.00	希釈剤
デンプングリコール酸ナトリウム	4.42	3.91	4.42	3.91	崩壊剤
コロイド状二酸化ケイ素	0.88	0.78	0.88	0.78	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	0.88	0.78	0.88	0.78	滑沢剤
Opadry® II white 32K280000 含有 [3]: ヒプロメロース (HPMC 2910) ラクトース一水和物 二酸化チタン トリアセチン	2.65	2.34	2.65	2.34	コーティング

1. オビセトラピブはカルシウム塩として表される。使用されるオビセトラピブの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る(微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される)。
2. 使用されるエンパグリフロジンの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る(微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される)。
3. コアに適用されるフィルムコーティングの目標重量、量は総コア重量に応じて変化する。

【表１５】

表15:オビセトラピブおよびエルツグリフロジンの固定用

成分	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	
オビセトラピブ[1]	4.63	4.24	9.26	8.45	活性物質 (a)
エルツグリフロジン[2]	4.63	12.71	4.63	12.71	活性物質 (b)
微結晶性セルロース	60.19	55.08	55.56	50.85	希釈剤
マンニトール	21.30	19.49	21.30	19.49	希釈剤
デンプングリコール酸ナトリウム	4.63	4.24	4.63	4.24	崩壊剤
コロイド状二酸化ケイ素	0.93	0.85	0.93	0.85	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	0.93	0.85	0.93	0.85	滑沢剤
Opadry® II white 32K280000 含有 [3]: ヒプロメロース (HPMC 2910) ラクトース一水和物 二酸化チタン トリアセチン	2.78	2.54	2.78	2.54	コーティング

1. オビセトラピブはカルシウム塩として表される。 使用されるオビセトラピブの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る(微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される)。
2. 使用されるエンパグリフロジンの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る(微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される)。
3. コアに適用されるフィルムコーティングの目標重量、量は総コア重量に応じて変化する。

【表１６－１】

表16:オビセトラピブおよびダパグリフロジンの固定用量製剤

成分	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	
オビセトラピブ[1]	4.63	4.42	9.26	8.85	活性物質 (a)
ダパグリフロジン[2]	4.63	8.85	4.63	8.85	活性物質 (b)
微結晶性セルロース	60.19	57.52	55.56	53.10	希釈剤
マンニトール	21.30	20.35	21.30	20.35	希釈剤
デンプングリコール酸ナトリウム	4.63	4.42	4.63	4.42	崩壊剤
コロイド状二酸化ケイ素	0.93	0.88	0.93	0.88	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	0.93	0.88	0.93	0.88	滑沢剤
Opadry® II white 32K280000 含有 [3]: ヒプロメロース (HPMC 2910) ラクトース一水和物 二酸化チタン トリアセチン	2.78	2.65	2.78	2.65	コーティング

【表１６－２】

1. オビセトラピブはカルシウム塩として表される。 使用されるオビセトラピブの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る（微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される）。 2. 使用されるエンパグリフロジンの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る（微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される）。 3. コアに適用されるフィルムコーティングの目標重量、量は総コア重量に応じて変化する。

表１７：オビセトラピブおよびカナグリフロジンの固定用量製剤
成分　量(％ｗ/ｗ)　量(％ｗ/ｗ)　量（％ｗ／ｗ）　量（％ｗ／ｗ）
オビセトラピブ［１］　活性物質
カナグリフロジン［２］
微結晶性セルロース　希釈剤
マンニトール
【表１７】

表17:オビセトラピブおよびカナグリフロジンの固定用量製剤

成分	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	量 (% w/w)	
オビセトラピブ[1]	2.46	1.24	4.92	2.48	活性物質(a)
カナグリフロジン[2]	49.26	74.44	49.26	74.44	活性物質(b)
微結晶性セルロース	32.02	16.13	29.56	14.89	希釈剤
マンニトール	11.33	5.71	11.33	5.71	希釈剤
デンプングリコール酸ナトリウム	2.46	1.24	2.46	1.24	崩壊剤
コロイド状二酸化ケイ素	0.49	0.25	0.49	0.25	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	0.49	0.25	0.49	0.25	滑沢剤
Opadry® II white 32K280000 含有　： ヒプロメロース　(HPMC 2910) ラクトース一水和物 二酸化チタン トリアセチン	1.48	0.74	1.48	0.74	コーティング

1. オビセトラピブはカルシウム塩として表される。使用されるオビセトラピブの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る（微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される）。
2. 使用されるエンパグリフロジンの実際の量は、原薬の各バッチの純度に基づいて調整され得る（微結晶性セルロース負荷はそれに応じて調整される）。
3. コアに適用されるフィルムコーティングの目標重量、量は総コア重量に応じて変化する。

【０２１７】
５．２．１．実施例２Ｂ：調製
直接圧縮による上記の固定用量錠剤のための一般的な製造プロセスは以下に記載する：
（１）オビセトラピブおよびＳＧＬＴ２阻害剤を、微結晶性セルロース、マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素とミキサーにおいてブレンドして、予備混合物を得る；
（２）ステアリン酸マグネシウムをステップ（１）の予備混合物に添加し、混合を継続する；
（３）ステップ（１）の最終混合物を適切な打錠機で６ｍｍの両凸錠剤コアに圧縮することによって打錠する；
（４）６ｍｍの両凸錠剤コアを独自の審美的フィルムコーティングでフィルムコーティ

ングする。

【０２１８】

６．均等物および参照による組み込み

本発明は、好ましい実施形態およびさまざまな代替の実施形態を参照して特に示され記載されてきたが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、形態および詳細のさまざまな変更を行うことができることが当業者には理解されよう。

【０２１９】

本明細書の本文内で引用されたすべての参考文献、発行済み特許および特許出願は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/054160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K31/351 A61K31/382 A61K31/505 A61K31/70
A61K31/7034 A61K31/7042 A61K31/7048 A61K31/7056 A61P3/04
A61P3/06 A61P3/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 3 708 158 A1 (HARTIS-PHARMA SA [CH]) 16 September 2020 (2020-09-16) paragraphs [0006], [0024] -/--	1-86

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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	Date of mailing of the international search report
19 April 2023	28/04/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Collura, Alessandra

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/054160

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hovingh ET AL: "Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial", The Lancet (British edition), 1 January 2015 (2015-01-01), pages 452-460, XP055859888, England DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60158-1 Retrieved from the Internet: URL:www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615601581?via%3Dihub [retrieved on 2021-11-10] the whole document page 459, right-hand column, last paragraph - page 460, left-hand column	1-86
Y	WO 2014/008374 A2 (THETIS PHARMACEUTICALS LLC [US]) 9 January 2014 (2014-01-09) claims 1, 9, 15	1-86
Y	WO 2008/116179 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB [US]; BINDRA DILBIR S [US] ET AL.) 25 September 2008 (2008-09-25) cited in the application claims 1, 2, 19-22	1-86

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/054160

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3708158 A1	16-09-2020	EP 3708158 A1	16-09-2020
		EP 3937918 A1	19-01-2022
		US 2022142952 A1	12-05-2022
		WO 2020182803 A1	17-09-2020
WO 2014008374 A2	09-01-2014	NONE	
WO 2008116179 A1	25-09-2008	AR 065809 A1	01-07-2009
		AU 2008228714 A1	25-09-2008
		BR PI0809233 A2	02-09-2014
		BR 122017015098 B1	15-05-2018
		CA 2681526 A1	25-09-2008
		CA 2929811 A1	25-09-2008
		CL 2008000823 A1	14-11-2008
		CN 101686988 A	31-03-2010
		CN 102743340 A	24-10-2012
		DK 2139494 T3	25-05-2020
		EA 200901277 A1	26-02-2010
		EA 201490477 A1	30-06-2014
		EP 2139494 A1	06-01-2010
		EP 2508188 A1	10-10-2012
		ES 2791682 T3	05-11-2020
		HK 1176004 A1	19-07-2013
		HR P20200753 T1	24-07-2020
		HU E048897 T2	28-08-2020
		HU S2000036 I1	28-10-2020
		JP 5475636 B2	16-04-2014
		JP 5813147 B2	17-11-2015
		JP 2010522244 A	01-07-2010
		JP 2014111636 A	19-06-2014
		KR 20090123964 A	02-12-2009
		KR 20140069365 A	09-06-2014
		KR 20140124874 A	27-10-2014
		KR 20150038555 A	08-04-2015
		KR 20160013276 A	03-02-2016
		LT 2139494 T	25-05-2020
		LT PA2020522 I1	27-07-2020
		MX 352480 B	27-11-2017
		PE 20090185 A1	28-02-2009
		PL 2139494 T3	21-09-2020
		PT 2139494 T	19-05-2020
		SI 2139494 T1	31-07-2020
		TW 200904405 A	01-02-2009
		US 2008234366 A1	25-09-2008
		US 2011064801 A1	17-03-2011
		US 2012263786 A1	18-10-2012
		US 2013129819 A1	23-05-2013
		US 2014243262 A1	28-08-2014
		WO 2008116179 A1	25-09-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 3/06 (2006.01)		A61P	3/06		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61K 31/351 (2006.01)		A61P	43/00	121	
A61K 31/381 (2006.01)		A61K	31/351		
A61K 31/7004 (2006.01)		A61K	31/381		
A61K 31/522 (2006.01)		A61K	31/7004		
A61K 47/02 (2006.01)		A61K	31/522		
A61K 47/38 (2006.01)		A61K	47/02		
A61K 47/26 (2006.01)		A61K	47/38		
A61K 47/32 (2006.01)		A61K	47/26		
A61K 47/36 (2006.01)		A61K	47/32		
A61K 47/04 (2006.01)		A61K	47/36		
A61K 47/12 (2006.01)		A61K	47/04		
A61K 47/10 (2017.01)		A61K	47/12		
A61K 47/14 (2017.01)		A61K	47/10		
A61K 9/20 (2006.01)		A61K	47/14		
		A61K	9/20		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 デビッドソン， マイケル ハーベイ
オランダ国 １４１１ デーセー ナールデン， ゴーイメール ２－３５， ニューアムステルダム ファーマ ベー．フェー．
(72)発明者 ツイ， シェン
オランダ国 １４１１ デーセー ナールデン， ゴーイメール ２－３５， ニューアムステルダム ファーマ ベー．フェー．

Ｆターム（参考） 4C076 AA36 BB01 CC21 DD26 DD27 DD29 DD29H DD38 DD41C DD46H DD47C DD66 DD66H EE16B EE23C EE31 EE32B EE32H EE38B FF01 FF06 FF09
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZC412 ZC75
4C086 AA01 AA02 BA07 BB02 BC42 CB07 EA01 GA02 GA04 GA07 GA16 MA02 MA03 MA04 MA05 MA52 NA05 NA14 ZA70 ZC21 ZC33 ZC35 ZC41 ZC75