

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-504649

(P2017-504649A)

(43) 公表日 平成29年2月9日(2017.2.9)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/7042 (2006.01)**  
**A61P 13/12 (2006.01)**  
**A61K 45/00 (2006.01)**  
**A61P 13/02 (2006.01)**  
**A61P 3/04 (2006.01)**

F 1

A 6 1 K 31/7042  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 P 13/02  
A 6 1 P 3/04

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-549388 (P2016-549388)	(71) 出願人	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ペー. ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサー・ヴェヒ 30
(86) (22) 出願日	平成27年1月30日 (2015.1.30)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月9日 (2016.9.9)	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/013644	(74) 代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(87) 國際公開番号	W02015/116880	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 國際公開日	平成27年8月6日 (2015.8.6)	(74) 代理人	100176094 弁理士 箱田 满
(31) 優先権主張番号	61/934,003		
(32) 優先日	平成26年1月31日 (2014.1.31)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/948,882		
(32) 優先日	平成26年3月6日 (2014.3.6)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腎障害及び脂肪性肝障害の治療並びに予防のための方法

## (57) 【要約】

本発明は、(a) カナグリフロジン及び(b) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARB又は1種若しくは2種以上のPPAR作動薬を含むか、それからなるか又はそれから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、障害の治療、遅延、その進行の減速、及び/又は予防方法、並びに治療上有効量のカナグリフロジンを、それを必要とする対象に投与することを含む、脂肪性肝障害(例えば、NASH若しくはNAFLD)の治療、遅延、その進行の減速、及び/又は予防方法を目的とする。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

( a ) カナグリフロジン及び

( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBを含む治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、腎障害の治療又は予防方法。

**【請求項 2】**

( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBの組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、微量アルブミン尿症（尿アルブミンレベルの上昇）の治療方法。

10

**【請求項 3】**

( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBの組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、尿アルブミンレベルの減少方法。

**【請求項 4】**

( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBの組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、アルブミンノクレアチニン比（ACR）の減少方法。

20

**【請求項 5】**

( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBの組み合わせを含む治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、腎過剰濾過傷害の治療又は予防方法。

**【請求項 6】**

過剰濾過性糖尿病性腎症、腎過剰濾過、糸球体過剰濾過、同種移植腎過剰濾過、代償性過剰濾過、過剰濾過性慢性腎疾患、過剰濾過性急性腎不全、及び肥満からなる群から選択される病態又は障害の治療又は予防方法であって、治療上有効量の( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又はARBを含む組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、治療又は予防方法。

30

**【請求項 7】**

それを必要とする前記対象が、以下の病態：

( a ) 真正糖尿病（型とは無関係）、

( b ) 慢性腎疾患（CKD）、

( c ) 急性腎不全（ARF）、

( d ) 腎臓移植レシピエント、

( e ) 腎臓移植ドナー、又は

( f ) 腎臓を片側全部若しくは部分的に摘出された患者、又は

( g ) ネフローゼ症候群

40

のうちの1つ又は2つ以上に該当すると診断されているか又はその症状を呈する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 8】**

それを必要とする前記対象が、真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

それを必要とする前記対象が、1型真正糖尿病、2型真正糖尿病、若年成人発症型糖尿病（MODY）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA）、又は前糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 10】**

50

それを必要とする前記対象が、2型真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

それを必要とする前記対象が、2型真正糖尿病かつ血糖管理が不十分と診断されているか又はその症状を呈する、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

それを必要とする前記対象が、2型真正糖尿病及び糖尿病性腎症と診断されているか又はその症状を呈する、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

それを必要とする前記対象が、GFRが $125 \text{ ml / min} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上と測定された患者である、請求項1に記載の方法。 10

【請求項14】

それを必要とする前記対象が、GFRが $140 \text{ ml / min} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上と測定された患者である、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

それを必要とする前記対象が、

(1)過体重、肥満、内臓脂肪型肥満及び腹部肥満からなる群から選択される病態のうちの1つ又は2つ以上に該当すると診断されている個体、或いは

(2)以下の徴候のうちの1つ、2つ、又は3つ以上を呈する個体：

(a)空腹時血中グルコース濃度又は血清グルコース濃度が約 $100 \text{ mg / dL}$ 超、特に約 $125 \text{ mg / dL}$ 超、 20

(b)食後血漿グルコースが約 $140 \text{ mg / dL}$ 以上、

(c)HbA1c値が約7.0%以上、

(3)以下の病態のうちの1つ、2つ、3つ、又は4つ以上が存在する個体：

(a)肥満、内臓脂肪型肥満及び/又は腹部肥満、

(b)トリグリセリド血中濃度が約 $150 \text{ mg / dL}$ 以上、

(c)HDLコレステロール血中濃度が、女性患者では約 $40 \text{ mg / dL}$ 未満、男性患者では約 $50 \text{ mg / dL}$ 未満、

(d)収縮期血圧が約 $17 \text{ kPa}$ ( $130 \text{ mmHg}$ )以上、かつ拡張期血圧が約 $11 \text{ kPa}$ ( $85 \text{ mmHg}$ )以上、 30

(e)空腹時血中グルコース濃度が約 $100 \text{ mg / dL}$ 以上、或いは

(4)肥満の個体

である、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記カナグリフロジンが、結晶性半水和物として存在する、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記カナグリフロジンが、約 $100 \sim 300 \text{ mg}$ の範囲の量で投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記ACE阻害剤が、ベナゼブリル、カプトブリル、エナラブリル、リシノブリル、イミダブリル及びラミブリルからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。 40

【請求項19】

前記ACE阻害剤が、エナラブリル、イミダブリル、リシノブリル及びラミブリルからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記ARBが、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン及びバルサルタンからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記ARBが、イルベサルタン及びロサルタンからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。 50

**【請求項 2 2】**

( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBを含む治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、脂肪性肝障害の治療又は予防方法。

**【請求項 2 3】**

前記脂肪性肝障害が、アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症、及び非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

10

**【請求項 2 4】**

前記脂肪性肝障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症、及び非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

**【請求項 2 5】**

前記脂肪性肝障害が、NALD及びNASHからなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

**【請求項 2 6】**

それを必要とする前記対象が、

真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項22に記載の方法。

20

**【請求項 2 7】**

それを必要とする前記対象が、1型真正糖尿病、2型真正糖尿病、若年成人発症型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、又は前糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項22に記載の方法。

**【請求項 2 8】**

それを必要とする前記対象が、2型真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項22に記載の方法。

**【請求項 2 9】**

前記カナグリフロジンが結晶性半水和物として存在する、請求項22に記載の方法。

30

**【請求項 3 0】**

前記カナグリフロジンが、約100～約300mgの範囲の量で投与される、請求項22に記載の方法。

**【請求項 3 1】**

前記ACE阻害剤が、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、イミダプリル、リシノプリル及びラミプリルからなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

**【請求項 3 2】**

前記ACE阻害剤が、エナラプリル、イミダプリル、リシノプリル及びラミプリルからなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

**【請求項 3 3】**

前記ARBが、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン及びバルサルタンからなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

40

**【請求項 3 4】**

前記ARBが、イルベサルタン及びロサルタンからなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

**【請求項 3 5】**

( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBと、医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

**【請求項 3 6】**

前記カナグリフロジンが、結晶性半水和物として存在する、請求項35に記載の医薬組成物。

50

**【請求項 3 7】**

前記カナグリフロジンが、約 50 ~ 約 500 mg の範囲の量である、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 8】**

前記カナグリフロジンが、約 100 ~ 約 300 mg の範囲の量である、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 9】**

前記ACE阻害剤が、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、イミダプリル、リシノプリル及びラミプリルからなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 0】**

前記ACE阻害剤が、エナラプリル、イミダプリル、リシノプリル及びラミプリルからなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 1】**

前記ARBが、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン及びバルサルタンからなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 2】**

前記ARBが、イルベサルタン及びロサルタンからなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 3】**

(a) カナグリフロジン及び(b) 1種若しくは2種以上のPPAR作動薬を含む治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、脂肪性肝障害の治療又は予防方法。

**【請求項 4 4】**

前記脂肪性肝障害が、アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症、及び非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

前記脂肪性肝障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症、及び非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

前記脂肪性肝障害が、NALD 及びNASH からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

それを必要とする前記対象が、

真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 8】**

それを必要とする前記対象が、1型真正糖尿病、2型真正糖尿病、若年成人発症型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、又は前糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 9】**

それを必要とする前記対象が、2型真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 5 0】**

前記カナグリフロジンが、結晶性半水和物として存在する、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 5 1】**

前記カナグリフロジンが、約 100 ~ 約 300 mg の範囲の量で投与される、請求項 4 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 5 2】**

前記 P P A R 作動薬が、ピオグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、ネットグリタゾン及びシグリタゾンからなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 5 3】**

前記 P P A R 作動薬が、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びトログリタゾンからなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 5 4】**

( a ) カナグリフロジン及び

( b ) 1 種若しくは 2 種以上の P P A R 作動薬と、医薬的に許容される担体と、  
を含む、医薬組成物。 10

**【請求項 5 5】**

前記カナグリフロジンが、結晶性半水和物として存在する、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 6】**

前記カナグリフロジンが、約 50 ~ 約 500 mg の範囲の量である、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 7】**

前記カナグリフロジンが、約 100 ~ 約 300 mg の範囲の量である、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。 20

**【請求項 5 8】**

前記 P P A R 作動薬が、ピオグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、ネットグリタゾン及びシグリタゾンからなる群から選択される、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 9】**

前記 P P A R 作動薬が、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びトログリタゾンからなる群から選択される、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 0】**

治療上有効量のカナグリフロジンを、それを必要とする対象に投与することを含む、脂肪性肝障害の治療又は予防方法。 30

**【請求項 6 1】**

前記脂肪性肝障害が、アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎 ( A S H ) 、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) 、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) 、非アルコール性肝線維症、及び非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、請求項 6 0 に記載の方法。

**【請求項 6 2】**

前記脂肪性肝障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) 、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) 、非アルコール性肝線維症、及び非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、請求項 6 0 に記載の方法。 40

**【請求項 6 3】**

前記脂肪性肝障害が、 N A F L D 及び N A S H からなる群から選択される、請求項 6 0 に記載の方法。

**【請求項 6 4】**

それを必要とする前記対象が、真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項 6 0 に記載の方法。

**【請求項 6 5】**

それを必要とする前記対象が、1型真正糖尿病、2型真正糖尿病、若年成人発症型糖尿病 ( M O D Y ) 、成人潜在性自己免疫性糖尿病 ( L A D A ) 、又は前糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項 6 0 に記載の方法。 50

**【請求項 6 6】**

それを必要とする前記対象が、2型真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈する、請求項60に記載の方法。

**【請求項 6 7】**

前記カナグリフロジンが、結晶性半水和物として存在する、請求項60に記載の方法。

**【請求項 6 8】**

前記カナグリフロジンが、約50～約500mgの範囲の量で投与される、請求項60に記載の方法。

**【請求項 6 9】**

前記カナグリフロジンが、約100～約300mgの範囲の量で投与される、請求項60に記載の方法。 10

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国仮特許出願第61/934,003号(2014年1月31日出願)、及び米国仮特許出願第61/948,882号(2014年3月6日出願)の利益を主張するものであり、これらの出願は、その全体が本明細書において参照により援用される。

**【0002】**

(発明の分野)

本発明は、(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARBを含むか、それらからなるか又はそれらから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、腎疾患の治療、遅延、その進行の減速、及び/又は予防方法を目的とする。 20

**【0003】**

本発明は更に、治療上有効量のカナグリフロジンを、それを必要とする対象に投与することを含む、脂肪性肝障害(例えば、NAFLD若しくはNASH)の治療、遅延、その進行の減速、及び/又は予防方法を目的とする。本発明は更に、(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARB又は1種若しくは2種以上のPPAR作動薬を含むか、それらからなるか又はそれらから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、脂肪性肝障害(例えば、NAFLD若しくはNASH)の治療、遅延、その進行の減速、及び/又は予防方法を目的とする。 30

**【背景技術】****【0004】**

腎臓は、背中の中央近くに位置する豆形の器官である。各腎臓の内部では、ネフロンと称される約百万もの極小構造によって血液が濾過され、老廃物及び余分な水が除去されて、尿になる。ネフロンに対する損傷は、重要な腎疾患形態を表す。この損傷のせいで、腎臓が老廃物を除去できないままになる可能性もある。損傷によっては、例えば、過剰濾過に関連する損傷は、初期にはしばしば明白な症状を呈することなしに、何年にもわたって徐々に顕在化するものもある。 40

**【0005】**

「過剰濾過性仮説」は、限られた腎予備力に対する過剰な要求が、腎臓において適応性変化及び究極的には病理学的变化を生じさせ、これが最終的に「ネフロン消耗」につながる。単一のネフロンレベルにおいて、過剰濾過は、糸球体内高血圧症からアルブミン尿症へと、続いて、糸球体濾過量(GFR)の低減につながる一連の事象における早期のリンクであると仮定される。したがって、この過剰濾過に基づいて、以後の腎傷害のリスクを表し、しばしば過剰濾過段階と称される腎損傷の早期症状発現として分類することができる。そのような腎過剰濾過は、早期の糸球体病変及び微量アルブミン尿症につながる場合があり、それ自体が顕性アルブミン尿症及び末期腎疾患につながる可能性もある。 50

## 【0006】

過剰濾過が腎機能の低下に及ぼす影響は、腎臓移植レシピエント及びドナー、並びに後天性腎疾患で腎臓を片方摘出された患者だけでなく、真性糖尿病の患者においても、きわめて周到に評価されてきた (Magee et al. Diabetologia 2009; 52: 691~697)。理論上、機能するネフロン数の減少は、遺伝的に、外科的に、又は後天性腎疾患により誘発されたかを問わず、適応性糸球体過剰濾過につながる。しかも、過剰濾過は、例えば糖尿病において、腎量が損なわれていない場合でも、ある特定の病理生理学的状態で起こることが明らかにされてきた。したがって、腎過剰濾過傷害に関して良好な有効性を伴う介入に対する医療ニーズが存在する。

## 【0007】

クレアチニンは、筋組織におけるクレアチニン酸の分解生成物であり、通常は身体内で一定速度にて生成される。血清クレアチニンは、腎臓が元のままの状態で排泄する筋肉代謝の副産物であり、測定が容易であることから、腎臓の健康の重要な指標となる。血液中のクレアチニンは、その大部分が腎臓を介して、主には糸球体濾過によるが、また近位尿細管分泌によっても除去される。クレアチニンの尿細管再吸収は、ほとんど又は全く起こらない。腎臓の濾過に欠陥がある場合は、クレアチニン血中濃度が上昇する。したがって、血中及び尿中のクレアチニンレベルを用いることにより、糸球体濾過量 (GFR) と相関するクレアチニン・クリアランス (CrCl) を算出することが可能である。また、血液クレアチニンレベルを単独で用いて、GFRを推定 (eGFR) することも可能である。GFRは、腎機能の測定であるため、臨床的に重要である。クレアチニンの血液(血漿)濃度を尿のそれと共に解釈する際には、腎機能の代替推定 (alternate estimation) を行うことができる。BUN対クレアチニン比(血尿/クレアチニン比)が、腎臓に固有の問題以外の他の問題を示唆する場合もある。例えば、クレアチニンと不釣り合いに上昇した尿素値は、細胞外液喪失のような腎前性問題を示唆している場合がある。

## 【0008】

血液クレアチニンレベルの上昇は、機能しているネフロンに対する損傷が著しい場合に限り、観察される。腎機能の推定値は、推算糸球体濾過量 (eGFR) を算出することによって与えられる。eGFRは、血清クレアチニン濃度を用いて正確に算出できる。血清クレアチニンのヒトにおける典型的な基準範囲は、女性では0.5~1.0mg/dl (約45~90 $\mu$ mol/l)、男性では0.7~1.2mg/dl (60~110 $\mu$ mol/l)である。経時的な血清クレアチニンレベルの傾向は、絶対クレアチニンレベルよりも概ね重要性が高い。

## 【0009】

ACE阻害剤 (ACEi)、又はアンギオテンシンII受容体拮抗薬 (又はアンギオテンシン受容体遮断薬、ARB) を摂取したときのクレアチニンレベルの増加は控え目になり得る。ACE阻害剤及びARBの両方を付随的に使用した場合、2つの薬物のいずれかを個別に使用した場合よりも高い程度まで、クレアチニンレベルが増加する。ACE阻害剤又はARBの使用時には、30%未満の増加が予期されるはずである。

## 【0010】

アルブミン尿症とは、尿中にアルブミンが存在する病態である。健康な個体では、アルブミンは腎臓で濾過される。尿からの大分子 (例えば、アルブミン) が腎臓で適切に濾過されない場合、アルブミンが尿中に排泄され、これは典型的には腎損傷の徴候又は塩の過剰摂取である。また、長年の真正糖尿病、1型又は2型いずれの真正糖尿病患者でも、アルブミン尿症が起こる可能性がある。尿アルブミンは、ディップスティックを用いて測定することも、又は24時間の期間にわたって集められた尿の総容量中のタンパク質排泄量を直接的尺度として測定することもできる。

## 【0011】

腎糸球体中でアルブミンの浸透性が異常に高くなった結果として、腎臓が少量のアルブミンを尿中に漏出させたときに、微量アルブミン尿症が起こる。微量アルブミン尿症は、尿アルブミンレベルが24時間の期間で30mg~300mgの範囲になったときに糖尿

10

20

30

30

40

50

病性腎症の徵候となる病態として示唆される。

【0012】

微量アルブミン尿症の代替測定は、クレアチニンレベル、及び血清中のアルブミン対クレアチニン比である。アルブミン／クレアチニン比（A C R）及び微量アルブミン尿症は、A C R 3.5 mg / mmol（女性）、又は 2.5 mg / mmol（男性）として定義されるか、或いは両方の物質は、30 µg（アルブミン）/ mg（クレアチニン）～300 µg（アルブミン）/ mg（クレアチニン）のA C Rとして質量単位で測定される。

【0013】

微量アルブミン尿症は、真正糖尿病又は高血圧の患者においては特に、腎疾患の発症及び進行に関する重要な予後マーカーであり得る。微量アルブミン尿症はまた、不顕性心血管疾患の指標、血管内皮機能不全のマーカー、及び静脈血栓症のリスク因子にもなる。

【0014】

糖尿病性腎症は、真正糖尿病の微小血管性合併症の1つであり、持続的なアルブミン尿症及び腎機能の段階的低下を特徴とする。高血糖症は、糖尿病性腎症の発症及び進行に大きく寄与する。

【0015】

T1DM（1型真正糖尿病）患者における糖尿病性腎症の臨床的進行は十分に特性把握されている。初期には、糸球体濾過量（GFR）の上昇及び腎血漿流量の増加に付随して、過剰濾過が見られる。メタ分析によって、T1DM患者における過剰濾過が存在するために、微量アルブミン尿症又は顕性アルブミン尿症が、進展するリスクが2倍を超えたことが見出された。このフェーズに続いて、GFRが減少し、微量アルブミン尿症を発症する。この微量アルブミン尿症は、尿アルブミン排泄量が 30 mg / 日（又は 20 µg / 分）かつ < 300 mg / 24 時間（又は < 200 µg / 分）であるものとして定義され、血圧の上昇を伴う場合がある。その疾患の進行の後期には、GFRが引き続き減少し、それに伴い、尿アルブミン排泄量 > 300 mg / 日として定義される明白なタンパク質尿（すなわち顕性アルブミン尿症）が続いている場合がある。最終的には、ESKD（末期腎疾患）が進行し、腎臓置換療法を必要とするようになる。

【0016】

T2DM（2型真正糖尿病）患者においては、高血糖症だけでなく血管病理学も含めた複数の腎臓侵襲が虚血性腎傷害をもたらすことを主な理由として、臨床的進行は変動し得る。しかしながら、尿細管細胞中へのナトリウム結合型グルコースの輸送が増強された結果として、単一ネフロンのレベルでの過剰濾過、近位の尿細管糖毒性、及び尿細管細胞成長への刺激を含む、他の一般的な特徴が、T2DM患者において腎傷害に寄与する傾向がある。

【0017】

アルブミン尿症が糖尿病性腎症の進行を予測するためのバイオマーカーであると共に心血管（CV）リスク因子でもあることは、研究により実証してきた。ノルモアルブミン尿（normo-albuminuria）患者及び推算糸球体濾過量（eGFR）が 90 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> の患者と比較して、顕性アルブミン尿症かつ eGFR が 60 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は、CV 死のリスクが 5.9 倍高く（95% CI で 3.5 ~ 10.2）、ESKD に遭うリスクが 22.2 倍高く（95% CI で 7.6 ~ 64.7）、なお顕性アルブミン尿症かつ低 eGFR（すなわち、60 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 未満）の対象は、複合腎臓事象（すなわち、腎疾患の結果としての死亡、透析若しくは移植の必要性、又は血清クレアチニンの倍加）に見舞われる可能性がほぼ 6 倍高かった（例えば、J Am Soc Nephrol 20(8) : 1813 ~ 1821, 2009 を参照のこと）。また、RENAAL 研究においてアルブミン尿症の度合いと CV 疾患との緊密な関連が実証してきた。尿アルブミン／クレアチニン比（ACR）が高ベースライン（3 g / g）の患者は、ACR が 1.5 g / g 未満の患者と比較して、心筋梗塞（MI）、発作、心不全若しくは不安定狭心症による初回入院、冠状若しくは末梢血管再生、又は CV 死を

10

20

30

40

50

合併するリスクが1.2倍高く(95%CIで1.54~2.38)、心不全のリスクが2.7倍高かった(95%CIで1.94~3.75)。また、尿アルブミン排泄量の上昇及びeGFRの減少は独立に、T2DM患者における心血管及び腎臓転帰の両方のリスクに関連付けられるが、これらのリスク因子間の相互作用に関しては証拠がない。アルブミン尿症の中等度の増加もまた、腎疾患の進行の増強に関連付けられた。

#### 【0018】

要するに、アルブミン尿症の規模は、ESKDの発症及び不利なCV転帰と正に相關する。血行力学機序(すなわち、ACEi及びARB)を介して作用する薬剤を使用しているT2DM患者並びにアルブミン尿症患者において、治療に関連したアルブミン尿の減少は、不利なCV転帰が発生した際の糖尿病性腎症の進行の軽減と相關する。ゆえに、一意の血行力学機序を介して作用することによって他の血压降下薬又は血糖降下剤で見られるより多くのアルブミン尿を減少させる薬剤で、かつレニン・アンギオテンシン系を妨げる薬剤に対して相加的でもある薬剤であれば、腎臓防護効果を発揮できると共に、糖尿病性腎症における不利なCV転帰を軽減できる可能性もある。

10

#### 【0019】

脂肪性肝疾患(FLD)としても知られる脂肪肝は、脂肪症(すなわち、細胞内部での異常な脂質貯留)のプロセスを介して、トリグリセリド脂質の大液胞が肝細胞内に蓄積する可逆的状態である。脂肪の蓄積はまた、脂肪性肝炎と呼ばれる肝臓の進行性炎症(肝炎)を伴う場合もある。脂肪肝は、アルコールの寄与を考慮した場合、アルコール性脂肪症又は非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、及び重篤度の高い形態を、アルコール性脂肪性肝炎(アルコール性肝臓病の一部)及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)と呼ぶこともできる。

20

#### 【0020】

非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)は、肝臓に脂肪が堆積されたときに起こる脂肪肝(脂肪症)の一因である。NALDは、疾患活性のスペクトラムを包含するものと見なされる。このスペクトルは、肝臓における脂肪蓄積として開始される(肝脂肪症)。肝臓は、肝機能を妨げることなしに脂肪質の状態を維持し得るが、また、多様な機序及び肝臓に対する侵襲の可能性により進行して、NASH、すなわち、脂肪症が炎症及び線維症と合併される状態に至る場合もある。非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、重篤な形態の進行性NALDである。10年間の期間にわたって、NASH患者の最大20%が肝臓の肝硬変を発症し、10%が肝臓病に関連した死を被るであろう。NALDの厳密な原因は依然として不明であるが、疾病プロセスにおいて肥満及びインスリン耐性的両方が強力な役目を果たすと考えられている。疾患がある段階から次の段階へと進行する厳密な理由及び機序は、不明である。

30

#### 【0021】

NALDは、インスリン耐性(IR)及び代謝症候群(MS)に関連付けられている。レニン・アンギオテンシン系(RAS)はインスリン耐性において、並びに後続してNALD及びNASHにおいても中心的な役割を果たすため、RAS過剰発現の悪影響を妨げる試みが、治療の標的(target for treatment)として提案されてきた。NASHにおいて試験された有力な療法の多くが、この病態の重要性のみを標的とし、又は過剰脂肪の「除去」を試みたのに対し、アンギオテンシン受容体遮断薬ARBは、NASH/NALDにおいて調和して作用する様々なアンバランス修正用ツールとして機能し得る。事实上、RASの阻害によって、細胞内インスリンシグナル経路が改善され、結果として、脂肪組織増殖及びアジポキン産生のよりよい制御、並びに様々なサイトカインの局所及び全身レベルのよりよいバランスがもたらされる。同時に、肝臓における局所的RASの制御によって、線維症を予防でき、脂肪症を壊死性炎症に連結するサイクルを遅延できる。(GEORGESCU, E. F., in Advances in Therapy, 2008, pp 1141~1174, Vol. 25, Issue 11)。

40

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

50

**【 0 0 2 2 】**

腎障害の治療、遅延、その進行の減速、及び／又は予防のための医薬療法に対するニーズが存続している。

**【 0 0 2 3 】**

例えば、N A F L D 及びN A S H を含む、脂肪性肝障害の治療、遅延、その進行の減速、及び／又は予防のための医薬療法に対するニーズが存続している。

**【 課題を解決するための手段】****【 0 0 2 4 】**

本発明は、( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)を含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、腎障害の治療、遅延、その進行の減速、及び／又は予防方法を目的とする。

10

**【 0 0 2 5 】**

本発明は更に、( a ) 微量アルブミン尿症(尿アルブミンレベルの上昇)の治療、遅延、その進行の減速、寛解の誘発若しくは予防、( b ) 顕性アルブミン尿症の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、( c ) 尿アルブミンレベルの減少、及び／又は( d ) アルブミン／クレアチニン比(ACR)の減少のための方法に関し、この方法は、( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

20

**【 0 0 2 6 】**

本発明は更に、尿アルブミンレベルを約30%以上、好ましくは約50%以上減少させる方法に関し、この方法は、治療上有効量の( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

**【 0 0 2 7 】**

本発明は更に、尿アルブミンレベルを約30%～約90%の範囲内、好ましくは約30%～約70%の範囲内、より好ましくは約30%～約50%の範囲内に減少させるための方法に関し、治療上有効量の( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)の組み合わせを含む、その組み合わせからなる又はその組み合わせから本質的になる組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

30

**【 0 0 2 8 】**

本発明は更に、尿アルブミン／クレアチニン比を約30%以上、好ましくは約50%以上、好ましくは約80%以上減少させる方法に関し、この方法は、治療上有効量の( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

**【 0 0 2 9 】**

本発明は更に、尿アルブミン／クレアチニン比を約30%～約90%の範囲内、好ましくは約30%～約70%の範囲内、より好ましくは約30%～約50%の範囲内に減少させるための方法に関し、治療上有効量の( a ) カナグリフロジン及び( b ) 1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)の組み合わせを含む、その組み合わせからなる又はその組み合わせから本質的になる組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

**【 0 0 3 0 】**

50

本発明は更に、腎過剰濾過傷害の予防、その進行の減速、遅延及び／又は治療のための方法に関し、この方法は、治療上有効量の（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

#### 【0031】

本発明は更に、過剰濾過性糖尿病性腎症、腎過剰濾過、糸球体過剰濾過、同種移植腎過剰濾過、代償性過剰濾過（例えば、外科手術で腎量が減少した後）、過剰濾過性慢性腎疾患、過剰濾過性急性腎不全、及び肥満からなる群から選択される病態又は障害の予防、その進行の減速、遅延又は治療のための方法に関し、この方法は、治療上有効量の（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

10

#### 【0032】

本発明は更に、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）を含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、糖尿病性腎症の予防、その進行の減速、遅延又は治疗方法を目的とする。

20

#### 【0033】

本発明は更に、対象における糖尿病性腎症の予防、その進行の減速、又は腎臓置換療法（腎臓透析、腎臓移植などを含む）の必要性が生ずるのを遅延させる方法に関し、この方法は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）を含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、対象に投与することを含む。

#### 【0034】

本発明は更に、対象における糖尿病性腎症の予防、その進行の減速、又は腎臓死を遅延させる方法に関し、この方法は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）を含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、対象に投与することを含む。

30

#### 【0035】

本発明は更に、糖尿病性腎症を有する対象における心血管事象の発生を予防するに関し、この方法は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）を含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、対象に投与することを含む。

40

#### 【0036】

本発明は更に、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（ASH）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変を含むがこれらに限定されない）の治療、遅延、その進行の減速、及び／又は予防のための方法に関し、この方法は、治療上有効量のカナグリフロジンを、それを必要とする対象に投与することを含む。

#### 【0037】

本発明は更に、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（ASH）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変

50

、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変を含むがこれらに限定されない）の治療、遅延、その進行の減速、及び／又は予防のための方法に関し、この方法は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のA C E阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のA R B（複数可）を含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる、治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0038】

本発明は更に、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変を含むがこれらに限定されない）の治療、遅延、その進行の減速、及び／又は予防のための方法に関し、この方法は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のP P A R 作動薬を含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる、治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

10

【0039】

本発明は更に、（a）アルコール性単純性脂肪肝の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（b）アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（c）アルコール性肝線維症の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（d）アルコール性肝硬変の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（e）N A F L Dの治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（f）非アルコール性単純性脂肪肝の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（g）N A S Hの治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（h）非アルコール性肝線維症の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、及び／又は（i）非アルコール性肝硬変の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、のための方法に関し、この方法は、治療上有効量のカナグリフロジンを、それを必要とする対象に組合せ治療剤を投与することを含む。

20

【0040】

本発明は更に、（a）アルコール性単純性脂肪肝の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（b）アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（c）アルコール性肝線維症の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（d）アルコール性肝硬変の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（e）N A F L Dの治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（f）非アルコール性単純性脂肪肝の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（g）N A S Hの治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（h）非アルコール性肝線維症の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、及び／又は（i）非アルコール性肝硬変の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、のための方法に関し、この方法は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のA C E阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のA R B（複数可）の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

30

【0041】

本発明は更に、（a）アルコール性単純性脂肪肝の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（b）アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（c）アルコール性肝線維症の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（d）アルコール性肝硬変の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（e）N A F L Dの治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（f）非アルコール性単純性脂肪肝の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（g）N A S Hの治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、（h）非アルコール性肝線維症の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、及び／又は（i）非アルコール性肝硬変の治療、遅延、その進行の減速若しくは予防、のための方法に関し、この方法は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のA C E阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のA R B（複数可）の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

50

その進行の減速若しくは予防、のための方法に関し、この方法は、(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のPPAR作動薬の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

#### 【0042】

更なる実施形態において、本発明は、(a)カナグリフロジン、(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)、及び(c)医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物を目的とする。本発明の実例は、(a)カナグリフロジン、(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)、及び(c)医薬的に許容される担体を混合することにより作製される医薬組成物である。更なる実施形態において、本発明は更に、(a)カナグリフロジン、(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)、及び(c)医薬的に許容される担体を混合することを含む、医薬組成物を作成するプロセスを目的とする。

10

#### 【0043】

更なる実施形態において、本発明は、(a)カナグリフロジン、(b)1種若しくは2種以上のPPAR作動薬、及び(c)医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物を目的とする。本発明の実例は、(a)カナグリフロジン、(b)1種若しくは2種以上のPPAR作動薬、及び(c)医薬的に許容される担体を混合することにより作製される医薬組成物である。更なる実施形態において、本発明は更に、(a)カナグリフロジン、(b)1種若しくは2種以上のPPAR作動薬、及び(c)医薬的に許容される担体を混合することを含む、医薬組成物を作成するプロセスを目的とする。

20

#### 【0044】

ある特定の実施形態において、本発明は、腎臓病(尿アルブミンレベルの上昇、アルブミン/クレアチニン比の増加、微量アルブミン尿症、顕性アルブミン尿症、腎過剩濾過傷害、糖尿病性腎症(過剩濾過性糖尿病性腎症を含むがこれらに限定されない)、腎過剩濾過、糸球体過剩濾過、同種移植腎過剩濾過、代償性過剩濾過、過剩濾過性慢性腎疾患、過剩濾過性急性腎不全、及び肥満からなる群から選択される)の治療方法に関し、この治療方法は、それを必要とする対象に(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)若しくは上述の医薬組成物の組み合わせを含むか、それらからなるか又はそれらから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、投与することを含む。

30

#### 【0045】

実施形態において、本発明は、薬剤として用いられるカナグリフロジンと1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)との組み合わせを目的とする。別の実施形態において、本発明は、腎障害(例えば、尿アルブミンレベルの上昇、アルブミン/クレアチニン比の増加、微量アルブミン尿症、顕性アルブミン尿症、腎過剩濾過傷害、糖尿病性腎症(過剩濾過性糖尿病性腎症を含むがこれらに限定されない)、腎過剩濾過、糸球体過剩濾過、同種移植腎過剩濾過、代償性過剩濾過、過剩濾過性慢性腎疾患、過剩濾過性急性腎不全、及び肥満)の治療に用いられる、カナグリフロジン及び1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)の組み合わせを目的とする。別の実施形態において、本発明は、腎障害(例えば、尿アルブミンレベルの上昇、アルブミン/クレアチニン比の増加、微量アルブミン尿症、顕性アルブミン尿症、腎過剩濾過傷害、糖尿病性腎症(過剩濾過性糖尿病性腎症を含むがこれらに限定されない)、腎過剩濾過、糸球体過剩濾過、同種移植腎過剩濾過、代償性過剩濾過、過剩濾過性慢性腎疾患、過剩濾過性急性腎不全、及び肥満)の治療用カナグリフロジン及び1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)を含む組成物を目的とする。

40

#### 【0046】

本発明の別の実施例は、それを必要とする対象における(a)尿アルブミンレベルの上

50

昇、(b)血清アルブミン／クレアチニン比の増加、(c)微量アルブミン尿症、(d)顕性アルブミン尿症、(e)腎過剰濾過傷害、(f)糖尿病性腎症(過剰濾過性糖尿病性腎症を含むがこれらに限定されない)、(g)腎過剰濾過、(h)糸球体過剰濾過、(i)同種移植腎過剰濾過、(j)代償性過剰濾過、(k)過剰濾過性慢性腎疾患、(l)過剰濾過性急性腎不全、又は(m)肥満の治療用薬剤を調製する際の、カナグリフロジン及び1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)の併用である。

#### 【0047】

別の実施例において、本発明は、それを必要とする対象の腎障害(例えば、尿アルブミンレベルの上昇、血清アルブミン／クレアチニン比の増加、微量アルブミン尿症、顕性アルブミン尿症、腎過剰濾過性傷害、糖尿病性腎症(過剰濾過性糖尿病性腎症を含むがこれらに限定されない)、腎過剰濾過、糸球体過剰濾過、同種移植腎過剰濾過、代償性過剰濾過、過剰濾過性慢性腎疾患、過剰濾過性急性腎不全、及び肥満)を治療する方法における、カナグリフロジンと1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)との組み合わせを目的とする。

10

#### 【0048】

ある特定の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害(アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)(アルコール性肝線維症を含む)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはNALD又はNASHを含むがこれらに限定されない)の治療方法に関し、この治疗方法は、治療上有効量のカナグリフロジン、又はカナグリフロジンを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

20

#### 【0049】

ある特定の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害(アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、(アルコール性肝線維症を含む)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはNALD又はNASHを含むがこれらに限定されない)の治療方法に関し、この治疗方法は、(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)若しくは上述の医薬組成物の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

30

#### 【0050】

ある特定の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害(アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)(アルコール性肝線維症を含む)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはNALD又はNASHを含むがこれらに限定されない)の治療方法に関し、この治疗方法は(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のPPAR作動薬若しくは上述の医薬組成物の組み合わせを含むか、その組み合わせからなるか又はその組み合わせから本質的になる治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

#### 【0051】

別の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害(アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)(アルコール性肝線維症を含む)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはNALD又はNASHを含むがこれらに限定されない)の

50

治療に用いられるカナグリフロジンを目的とする。別の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはN A F L D又はN A S Hを含むがこれらに限定されない）の治療用カナグリフロジンを含む組成物を目的とする。

#### 【 0 0 5 2 】

別の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはN A F L D又はN A S Hを含むがこれらに限定されない）の治療に用いられる、カナグリフロジンと1種若しくは2種以上のA C E 阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のA R B（複数可）との組み合わせを目的とする。別の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはN A F L D又はN A S Hを含むがこれらに限定されない）の治療用カナグリフロジン及び1種若しくは2種以上のA C E 阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のA R B（複数可）を含む組成物を目的とする。

10

20

30

#### 【 0 0 5 3 】

別の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはN A F L D又はN A S Hを含むがこれらに限定されない）の治療に用いられる、カナグリフロジンと1種若しくは2種以上のP P A R 作動薬との組み合わせを目的とする。別の実施形態において、本発明は、脂肪性肝障害（アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変、好ましくはN A F L D又はN A S Hを含むがこれらに限定されない）の治療用カナグリフロジン及び1種若しくは2種以上のP P A R 作動薬を含む組成物を目的とする。

#### 【 0 0 5 4 】

本発明の別の実施例は、それを必要とする対象における（a）アルコール性単純性脂肪肝、（b）アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、（c）アルコール性肝線維症、（d）アルコール性肝硬変、（e）非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、（f）非アルコール性単純性脂肪肝、（g）非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、（h）非アルコール性肝線維症、又は（i）非アルコール性肝硬変の治療用薬剤を調製する際の、カナグリフロジンの使用である。別の実施例において、本発明は、それを必要とする対象における（a）アルコール性単純性脂肪肝、（b）アルコール性脂肪性肝炎（A S H）（アルコール性肝線維症を含む）、（c）アルコール性肝線維症、（d）アルコール性肝硬変、（e）非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、（f）非アルコール性単純性脂肪肝、（g）非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、（h）非アルコール性肝線維症、又は（i）非アルコール性肝硬変を対象とした方法のカナグリフロジンを目的とする。

40

#### 【 0 0 5 5 】

50

本発明の別の実施例は、それを必要とする対象における( a )アルコール性単純性脂肪肝、( b )アルコール性脂肪性肝炎( A S H )(アルコール性肝線維症を含む)、( c )アルコール性肝線維症、( d )アルコール性肝硬変、( e )非アルコール性脂肪性肝疾患( N A F L D )、( f )非アルコール性単純性脂肪肝、( g )非アルコール性脂肪性肝炎( N A S H )、( h )非アルコール性肝線維症、又は( i )非アルコール性肝硬変の治療用薬剤を調製する際の、カナグリフロジン及び1種若しくは2種以上のA C E 阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のA R B(複数可)の併用である。別の実施例において、本発明は、それを必要とする対象における( a )アルコール性単純性脂肪肝、( b )アルコール性脂肪性肝炎( A S H )(アルコール性肝線維症を含む)、( c )アルコール性肝線維症、( d )アルコール性肝硬変、( e )非アルコール性脂肪性肝疾患( N A F L D )、( f )非アルコール性単純性脂肪肝、( g )非アルコール性脂肪性肝炎( N A S H )、( h )非アルコール性肝線維症、又は( i )非アルコール性肝硬変を治療する方法における、カナグリフロジンと1種若しくは2種以上のA C E 阻害剤(複数可)及び/又は1種若しくは2種以上のA R B(複数可)との組み合わせを目的とする。

10

20

30

40

## 【0056】

本発明の別の実施例は、それを必要とする対象における( a )アルコール性単純性脂肪肝、( b )アルコール性脂肪性肝炎( A S H )(アルコール性肝線維症を含む)、( c )アルコール性肝線維症、( d )アルコール性肝硬変、( e )非アルコール性脂肪性肝疾患( N A F L D )、( f )非アルコール性単純性脂肪肝、( g )非アルコール性脂肪性肝炎( N A S H )、( h )非アルコール性肝線維症、又は( i )非アルコール性肝硬変の治療用薬剤を調製する際の、カナグリフロジンと1種若しくは2種以上のP P A R 作動薬との併用である。別の実施例において、本発明は、それを必要とする対象における( a )アルコール性単純性脂肪肝、( b )アルコール性脂肪性肝炎( A S H )(アルコール性肝線維症を含む)、( c )アルコール性肝線維症、( d )アルコール性肝硬変、( e )非アルコール性脂肪性肝疾患( N A F L D )、( f )非アルコール性単純性脂肪肝、( g )非アルコール性脂肪性肝炎( N A S H )、( h )非アルコール性肝線維症、又は( i )非アルコール性肝硬変を治療する方法における、カナグリフロジンと1種若しくは2種以上のP P A R 作動薬との組み合わせを目的とする。

20

30

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0057】

【図1】C A N V A S 臨床治験における、微量アルブミン尿症を有する対象のアルブミン/クレアチニン比のベースラインからの経時的な変化%の中央値を例証したものである。

【図2】C A N V A S 臨床治験における、顕性アルブミン尿症を有する対象のアルブミン/クレアチニン比のベースラインからの経時的な変化%の中央値を例証したものである。

【図3】C A N V A S 臨床治験における、研究における最後の投薬後2日間以内での(レスキュー投薬とは無関係な)e G F R (m L / 分 / 1 . 7 3 m<sup>2</sup>)の、ベースラインからの経時的な変化量の平均値を例証したものである。

【図4】D I A 3 0 0 4 臨床治験におけるe G F R (m L / 分 / 1 . 7 3 m<sup>2</sup>)の、ベースラインからの経時的な変化量の平均値を例証したものである。

【図5】D I A 3 0 0 9 臨床治験における、研究における最後の投薬後2日間以内での(レスキュー投薬とは無関係な)e G F R (m L / 分 / 1 . 7 3 m<sup>2</sup>)の、ベースラインからの経時的な変化量の平均値を例証したものである。

40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0058】

本発明は、腎障害の予防、その進行の減速、遅延及び/又は治療のための方法に關し、この方法は、治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、この組合せ治療剤は( a )カナグリフロジン及び( b )1種若しくは2種以上のA C E 阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のA R B(複数可)を含むか、それらからなるか又はそれらから本質的になる。

## 【0059】

50

本発明は更に、(a)アルコール性単純性脂肪肝、(b)アルコール性脂肪性肝炎(A S H)(アルコール性肝線維症を含む)、(c)アルコール性肝線維症、(d)アルコール性肝硬変、(e)非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、(f)非アルコール性単純性脂肪肝、(g)非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、(h)非アルコール性肝線維症、及び(i)非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、脂肪性肝障害の予防、その進行の減速、遅延及び/又は治療のための方法に関し、この方法は、治療上有効量のカナグリフロジンを、それを必要とする対象に組合せ治療剤を投与することを含む。

#### 【0060】

本発明は更に、(a)アルコール性単純性脂肪肝、(b)アルコール性脂肪性肝炎(A S H)(アルコール性肝線維症を含む)、(c)アルコール性肝線維症、(d)アルコール性肝硬変、(e)非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、(f)非アルコール性単純性脂肪肝、(g)非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、(h)非アルコール性肝線維症、及び(i)非アルコール性肝硬変からなる群から選択される、脂肪性肝疾患の予防、その進行の減速、遅延及び/又は治療のための方法に関し、この方法は、治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、この組合せ治療剤は、(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤(複数可)又は1種若しくは2種以上のARB(複数可)を含むか、それらからなるか又はそれらから本質的になる。

10

#### 【0061】

本発明は更に、(a)アルコール性単純性脂肪肝、(b)アルコール性脂肪性肝炎(A S H)(アルコール性肝線維症を含む)、(c)アルコール性肝線維症、(d)アルコール性肝硬変、(e)非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、(f)非アルコール性単純性脂肪肝、(g)非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、(h)非アルコール性肝線維症、及び(i)非アルコール性肝硬変からなる群から選択される脂肪性肝疾患の予防、その進行の減速、遅延及び/又は治療方法を目的とする。これらの方法は、治療上有効量の組合せ治療剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、この組合せ治療剤は(a)カナグリフロジン及び(b)1種若しくは2種以上のPPAR作動薬を含むか、それらからなるか又はそれらから本質的になる。

20

#### 【0062】

本発明のある実施形態において、それを必要とする対象は、以下のいずれか1つ又は2つ以上の症状に該当すると診断されているか又はそれを呈する任意の個体である：

30

- (a)真正糖尿病(型とは無関係)、
- (b)慢性腎疾患(C K D)、
- (c)急性腎不全(A R F)、
- (d)腎臓移植レシピエント、
- (e)腎臓移植ドナー、
- (f)腎臓を片側全部若しくは部分的に摘出された患者、又は
- (g)ネフローゼ症候群。

#### 【0063】

本発明の好ましい実施形態において、それを必要とする対象は、真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈している。別の実施形態において、それを必要とする対象は、1型真正糖尿病若しくは2型真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈している。別の実施形態において、それを必要とする対象は、1型真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈している。別の実施形態において、それを必要とする対象は、2型真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈している。本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、2型真正糖尿病かつ血糖管理が不十分と診断されているか又はその症状を呈する。本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、2型真正糖尿病及び糖尿病性腎症と診断されているか又はその症状を呈している。

40

#### 【0064】

本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、例えば、若年成人発症型糖

50

尿病（MODY）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA）、又は前糖尿病のような他の型の真正糖尿病と診断されているか又はその症状を呈している任意の個体である。本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、前糖尿病、血中グルコース濃度の上昇又は耐糖能異常であると診断されているか又はその症状を呈している任意の個体である。本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、代謝症候群（別称：症候群X）と診断されているか又はその症状を呈している任意の個体である。

#### 【0065】

本発明のある実施形態において、それを必要とする対象は、GFR測定値が約125m<sup>1</sup>/分/1.73m<sup>2</sup>以上の患者である。本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、GFR測定値が約140m<sup>1</sup>/分/1.73m<sup>2</sup>以上の患者である。

10

#### 【0066】

本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は以下である：

(1) 過体重、肥満、内臓脂肪型肥満及び腹部肥満からなる群から選択される病態のうちの1つ又は2つ以上に該当すると診断されている個体、或いは

(2) 以下の徴候のうちの1つ、2つ、又は3つ以上を呈する個体：

(a) 空腹時血中グルコース濃度又は血清グルコース濃度が約100mg/dL超、好ましくは約125mg/dL超、

(b) 食後血漿グルコースが約140mg/dL以上、

(c) HbA1c値が約6.0%以上、好ましくは約6.5%以上、好ましくは7.0%以上、好ましくは約7.5%以上、好ましくは約8.5%以上、或いは

20

(3) 以下の病態のうちの1つ、2つ、3つ、又は4つ以上が存在する個体：

(a) 肥満、内臓脂肪型肥満及び/又は腹部肥満、

(b) トリグリセリド血中濃度が約150mg/dL以上、

(c) HDLコレステロール血中濃度が、女性患者では約40mg/dL未満、男性患者では約50mg/dL未満、

(d) 収縮期血圧が約17kPa(130mmHg)以上、かつ拡張期血圧が約11kPa(85mmHg)以上、

(e) 空腹時血中グルコース濃度が約100mg/dL以上、或いは

(4) 肥満の個体（BMIの算出値が約30超の個体、より好ましくはBMIの算出値が約35超の個体）、より好ましくは病的肥満（BMIの算出値が約40超、又はBMIの算出値が約35超で、かつ真正糖尿病又は高血圧のような共存症の個体）。

30

#### 【0067】

本発明のある実施形態において、それを必要とする対象は、以下のいずれか1つ又は2つ以上の症状に該当すると診断されているか又はそれを呈する任意の個体である：

(a) アルコール性単純性脂肪肝、

(b) アルコール性脂肪性肝炎（ASH）（アルコール性肝線維症を含む）、

(c) アルコール性肝線維症、

(d) アルコール性肝硬変、

(e) 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、

40

(f) 非アルコール性単純性脂肪肝、

(g) 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、

(h) 非アルコール性肝線維症、又は

(i) 非アルコール性肝硬変。

#### 【0068】

本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、以下のいずれか1つ又は2つ以上の症状に該当すると診断されているか又はその症状を呈する任意の個体である：

(a) 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、(b) 非アルコール性単純性脂肪肝、(c) 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、(d) 非アルコール性肝線維症、又は(e) 非アルコール性肝硬変。本発明の別の実施形態において、それを必要とする対象は、以下のいずれか1つ又は2つ以上の症状に該当すると診断されているか又はその症状

50

を呈する任意の個体である：

(a) N A F L D 又は (b) N A S H。

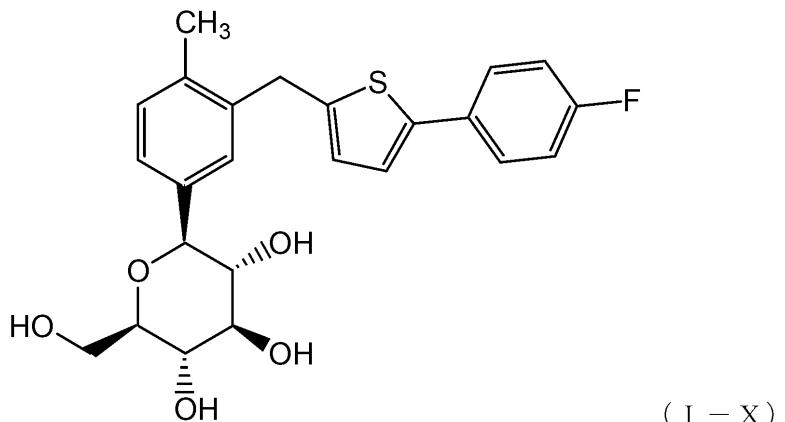
【0069】

定義

本明細書で使用されるとき、用語「カナグリフロジン」は、別途注記のない限り、以下の式(I-X)

【0070】

【化1】



10

20

の化合物、又は式(I-X)の化合物の結晶性半水和物形態の化合物を意味するものとする。式(I-X)の化合物は、例えば、SGLT2などのナトリウム依存性グルコース輸送体に対する阻害活性を呈するものであり、本明細書において参照により援用される、Nomura, S. らの米国特許出願公開第2005/0233988(A1)号(2005年10月20日公開)において開示されているプロセスに従って調製されてもよい。

【0071】

本明細書で使用されるとき、用語「カナグリフロジン」は、立体異性体の混合物、又は各々純粋な異性体若しくは実質的に純粋な異性体を更に含むものとする。更に、用語「カナグリフロジン」は、これらの分子内塩、水和物、溶媒和物又は多形体を含むものとする。ある実施形態において、用語「カナグリフロジン」は、その開示が参照により全てにおいて本明細書に援用される国際公開第2008/069327号に記載される、式(I-X)の化合物の結晶性半水和物形態を意味するものとする。

30

【0072】

本発明のある実施形態において、カナグリフロジンは、約50～約500mgの範囲内の量で投与される。本発明の別の実施形態において、カナグリフロジンは、約100～約300mgの範囲内である。本発明の別の実施形態において、カナグリフロジンは、約100mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、カナグリフロジンは、約300mgの量で投与される。

【0073】

本明細書で使用されるとき、用語「ACE阻害剤」又は「アンギオテンシン変換酵素阻害剤」は、別途注記のない限り、アンギオテンシン変換酵素を阻害することにより血管張力及び血液容量(すなわち、血管の膨張)を減少させ、それにより血圧を降下させる、任意の医薬品を意味するものとする。そのようなものとしてACE阻害剤は、高血圧、急性心筋梗塞(MI、心発作)、心不全(例えば、左心室収縮期機能不全)、鬱血性心不全、真正糖尿病の腎臓合併症(例えば、糖尿病性腎症)、慢性腎不全、及び全身性硬化症における腎病変の治療に使用できる。

40

【0074】

ACE阻害剤は、それらの分子構造に基づいて3つの群、すなわち、(a)アラセブリル、カプトブリル(CAPOTEN(登録商標))及びゾフェノブリルを含むがこれらに限定されないスルフヒドリル含有薬剤、(b)エナラブリル(VASOTEC(登録商標

50

) ) 、ラミブリル(ALTACE(登録商標) ) 、PRI LACE(登録商標) ) 、RAMACE(登録商標) ) 、キナブリル(ACCUPRIL(登録商標) ) 、ペリンドブリル(COVERSYL(登録商標) ) 、ACEON(登録商標) ) 、リシノブリル(PRINI VIL(登録商標) ) 、ZESTRIL(登録商標) ) 、ベナゼブリル(LOTENSIN(登録商標) ) 、イミダブリル(TANATRIL(登録商標) ) 、TANAPRESS(登録商標) ) 、CARDIOPRIL(登録商標) ) 、ゾフェノブリル(ZOFE CARD(登録商標) ) 、トランドラブリル(MAVIK(登録商標) ) 、ODRIK(登録商標) ) 、モエキシブリル(UNIVASC(登録商標) ) 、シラザブリル、デラブリル、スピラブリル及びテモカブリルを含むがこれらに限定されないジカルボン酸塩含有薬剤、並びに(c)フォシノブリル(FOSITEN(登録商標) ) 、MONOPRIL(登録商標) ) を含むがこれらに限定されないホスホン酸塩含有薬剤に分類できる。好ましくは、ACE阻害剤は、ベナゼブリル、カプトブリル、エナラブリル、イミダブリル、リシノブリル及びラミブリルからなる群から選択される。より好ましくは、ACE阻害剤は、エナラブリル、イミダブリル、リシノブリル及びラミブリルからなる群から選択される。

#### 【0075】

本発明のある実施形態において、ACE阻害剤は、ベナゼブリル、カプトブリル、エナラブリル、イミダブリル、リシノブリル及びラミブリルからなる群から選択される。本発明の別の実施形態において、ACE阻害剤は、エナラブリル、イミダブリル、リシノブリル及びラミブリルからなる群から選択される。

#### 【0076】

本明細書で使用されるとき、別途注記のない限り、用語「ARB」及び「アンギオテンシン受容体遮断薬」及び「アンギオテンシンII受容体拮抗薬」は、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系を調節する任意の医薬品を意味するものとする。より具体的には、ARBはアンギオテンシンII AT1受容体の活性化を妨げ、その結果、血管が拡張(血管が膨張)し、他の作用の中でもとりわけ、パソプレシン分泌量が減少すると共に、アルドステロンの産生及び分泌量が減少する。この複合効果によって血圧が降下する。そのようなものとしてARBは、高血圧、糖尿病性腎症及び鬱血性心不全の治療に使用できる。

#### 【0077】

ARBの好適な例としては、ロサルタン(COZAAR(登録商標) ) 、イルベサルタン(APROVEL(登録商標) ) 、KARVEA(登録商標) ) 、AVAPRO(登録商標) ) 、オルメサルタン( BENICAR(登録商標) ) 、カンデサルタン(BLOPRESS(登録商標) ) 、ATACAND(登録商標) ) 、バルサルタン(DIOVAN(登録商標) ) 、テルミサルタン(MICARDIS(登録商標) ) 、アジルサルタン(EDARB(登録商標) ) 及びエプロサルタン(TEVETAN(登録商標) ) が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、ARBは、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン及びバルサルタンからなる群から選択される。より好ましくは、ARBは、イルベサルタン及びロサルタンからなる群から選択される。

#### 【0078】

本発明のある実施形態において、ARBは、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン及びバルサルタンからなる群から選択される。本発明の別の実施形態において、ARBは、イルベサルタン及びロサルタンからなる群から選択される。

#### 【0079】

本明細書で使用されるとき、別途注記のない限り、用語「PPAR作動薬」は、ペルオキソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)の作動薬として作用する任意の医薬品で、血糖の低下、トリグリセリドの低下などに有用なものを意味するものとする。好適な例としては、チアゾリジンジオン(TZD)が挙げられ、これは、例えば、2型真正糖尿病、及びインスリン耐性を呈する他の疾患の治療に用いられる。

#### 【0080】

PPAR作動薬の好適な例としては、ピオグリタゾン(ACTOS(登録商標) ) 、

10

20

30

40

50

リボグリタゾン、ロシグリタゾン（AVANDIA（登録商標））、トログリタゾン、ネットグリタゾン、シグリタゾン、及びこれらに類するものが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくはPPAR作動薬は、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びトログリタゾンからなる群から選択される。より好ましくはPPAR作動薬は、ピオグリタゾン及びロシグリタゾンからなる群から選択される。

#### 【0081】

本発明のある実施形態において、PPAR作動薬は、ピオグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、ネットグリタゾン及びシグリタゾンからなる群から選択される。本発明の別の実施形態において、PPAR作動薬は、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びトログリタゾンからなる群から選択される。10

#### 【0082】

当業者であれば、既知の及び／又は流通のACE阻害剤、ARB、並びにPPAR作動薬について推奨される投与量及びレジメンが、例えば、薬物添付文書、FDAガイドライン、医師机上便覧（Physician's Desk Reference）などのような適切な参考資料を参照することによって決定され得ることを、容易に認識するであろう。

#### 【0083】

本明細書で使用されるとき、別途注記のない限り、用語「腎障害」は、腎機能及び／若しくは腎過剩濾過に関連する又はこれに影響を及ぼす任意の障害を意味するものとする。腎障害は、尿アルブミンレベルの上昇、血清アルブミン／クレアチニン比の増加、微量アルブミン尿症、顕性アルブミン尿症、腎過剩濾過傷害、糖尿病性腎症（過剩濾過性糖尿病性腎症を含むがこれらに限定されない）、腎過剩濾過、糸球体過剩濾過、同種移植腎過剩濾過、代償性過剩濾過、過剩濾過性慢性腎疾患、過剩濾過性急性腎不全、及び肥満を含むがこれらに限定されない。20

#### 【0084】

National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) の糖尿病性腎疾患のスクリーニング及び診断のガイドライン (Guidelines for Screening and Diagnosis of Diabetic Kidney Disease) によれば、微量アルブミン尿症は、アルブミン・クレアチニン比 (ACR) が 30 mg / g ~ 300 mg / g の対象（患者）において診断され、顕性アルブミン尿症は、アルブミン・クレアチニン比 (ACR) が 300 mg / g 超の対象（患者）において診断される。30

#### 【0085】

用語「過剩濾過」は、腎臓の糸球体濾過量の上昇として定義される。一態様において、過剩濾過は、本明細書に後述されている方法を使用して測定される、約 125 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 以上、特に約 140 ml / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 以上の全腎臓濾過率として定義される。過剩濾過はまた、性別、年齢、体重、身長、及びACE阻害剤又はARBの使用について調節した後で、治験母集団における 90、又は 95 パーセンタイル順位を上回る絶対 GFR に関連するものとしても定義できる (Melsom et al. Diabetes Care 2011; DOI: 10.2337/dc11-0235)。

#### 【0086】

用語「糸球体濾過量 (GFR)」は、腎臓（腎臓）糸球体毛管から濾過されてボーマン囊に入る単位時間当たりの流体の容量として定義されるもので、全体的な腎機能を示す。糸球体濾過量 (GFR) は、血液中で一定のレベルを有し、かつ自由に濾過されるが、腎臓で再吸収も分泌もされない任意の化学物質を測定することによって計算できる。このようにして測定される速度は、計算可能な血液容量に由来する尿中の物質の量である。GFR は典型的に、時間当たりの容量の単位（例えば、ミリリットル / 分）で記録され、次式を使用できる。40

#### 【0087】

## 【数1】

$$GFR = \frac{\text{尿濃度} \times \text{尿容量}}{\text{血漿濃度}}$$

## 【0088】

GFRは、イヌリンを血漿中に注入することによって決定されてもよい。イヌリンは糸球体濾過後に腎臓で再吸収も分泌もされないため、その排泄速度は、糸球体フィルターに通された水及び溶質の濾過率に直接比例する。正常値は、 $GFR = 90 \sim 125 \text{ ml/min}$  /  $1.73 \text{ m}^2$ 、特に $GFR = 100 \sim 125 \text{ ml/min}$  /  $1.73 \text{ m}^2$ である。 $GFR$ を決定するための他の原理は、 $51\text{Cr-EDTA}$ 、[125I]ヨータラム酸塩又はイオヘキシル(iohexyl)を測定することを伴う。

10

## 【0089】

「推算糸球体濾過量(eGFR)」は、例えば、慢性腎疾患疫学共同研究(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)(CKD-EPI)の等式、コッククロフト・ゴールトの式又は腎疾患における食生活の変更(Modification of Diet in Renal Disease)(MDRD)式に基づく、血清クレアチニン値からのスクリーニングによって導かれると定義される。これらは、全て当該技術分野で知られている。腎機能が正常な対象は、eGFRが $90 \text{ ml/min}$ 以上であるとして定義される。腎機能に軽度の障害がある対象は、eGFRが $60$ 以上かつ $90 \text{ ml/min}$ 未満であるとして定義される。中等度の障害がある対象は、eGFRが $30$ 以上かつ $60 \text{ ml/min}$ 未満であるとして定義される。重篤な障害がある対象は、eGFRが $15$ 以上かつ $30 \text{ ml/min}$ 未満であるとして定義される。

20

## 【0090】

用語「腎過剰濾過傷害」は、その大部分が腎過剰濾過に起因する腎損傷の症状発現として定義される。過剰濾過は多くの場合、腎傷害の病理発生における他の慢性腎疾患のリスク因子と連携して作用することが認められるため、腎過剰濾過は、更なる腎傷害へとつながる一連の事象における早期のリンクとなることもしばしばである。

## 【0091】

ヒト患者の「肥満度指数」又は「BMI」という用語は、身長(メートル)の二乗で除した体重(キログラム)と定義され、BMIは、 $\text{kg/m}^2$ の単位を有する。用語「過体重」は、白色人種の血統の成人個体が $25 \text{ kg/m}^2$ 以上かつ $30 \text{ kg/m}^2$ 未満のBMIを有する病態として定義される。アジア人種の血統の対象において、用語「過体重」は、成人個体が $23 \text{ kg/m}^2$ 以上かつ $25 \text{ kg/m}^2$ 未満のBMIを有する病態として定義される。用語「過体重」及び「肥満予備軍」は互換的に用いられる。

30

## 【0092】

用語「肥満」は、白色人種の血統の成人個体が $30 \text{ kg/m}^2$ 以上のBMIを有する病態として定義される。WHOの定義によると、肥満という用語は以下のように分類できる。

## 【0093】

用語「クラスI肥満」とは、 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 以上、ただし $35 \text{ kg/m}^2$ 未満の病態である。用語「クラスII肥満」とは、 $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ 以上、ただし $40 \text{ kg/m}^2$ 未満の病態である。用語「クラスIII肥満」とは、 $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ 以上の病態である。アジア人種の血統の対象において、用語「肥満」は、成人個体が $25 \text{ kg/m}^2$ 以上のBMIを有する病態であると定義される。アジア人における肥満は、更に下記のように分類できる。「クラスI肥満」という用語は、 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 以上であり、ただし $30 \text{ kg/m}^2$ 未満である病態である。用語「クラスII肥満」とは、 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 以上の病態である。

40

## 【0094】

用語「内臓脂肪型肥満」は、腰/臀部比が男性では $1.0$ 以上、女性では $0.8$ 以上と測定される病態であると定義され、それにより、インスリン耐性及び前糖尿病発症のリス

50

クが定義される。用語「腹部肥満」は通常、胴囲が、男性では 102 cm (すなわち 40 インチ) 超、女性では 94 cm (すなわち 35 インチ) 超である病態として定義される (母集団の正常範囲については、例えば「Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009; 120: 1640 ~ 1645」を参照)。

#### 【0095】

本明細書において用語「病的な肥満」は、白色人種の血統の個体が、BMI が 40 より大きいか又は 35 より大きく、かつ真性糖尿病又は高血圧のような共存症を有する病態として定義される (World Health Organization. Obesity; Preventing and Managing the Global Epidemic; Report on a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894; i-xi, 1 ~ 253 を参照)。

10

#### 【0096】

用語「空腹時」は、通常の医学用語としての意味を有する。

#### 【0097】

用語「正常血糖」は、対象の空腹時血中グルコース濃度が正常範囲内、すなわち 70 mg / dL (3.89 mmol / L) 超かつ 100 mg / dL (5.6 mmol / L) 未満で、食後 2 時間のグルコース濃度が 140 mg / dL 未満の状態として定義される。

20

#### 【0098】

用語「高血糖症」は、対象の空腹時血中グルコース濃度が正常範囲を超える (すなわち 100 mg / dL (5.6 mmol / L) 超の) 病態として定義される。

#### 【0099】

用語「低血糖症」は、対象の血中グルコース濃度が正常範囲を下回る、特に 70 mg / dL (3.89 mmol / L) 未満の病態として定義される。

#### 【0100】

用語「食後高血糖症」は、対象の食後 2 時間血中グルコース濃度又は血清グルコース濃度が 200 mg / dL (11.11 mmol / L) 超の病態として定義される。

#### 【0101】

用語「空腹時血中グルコース異常」又は「IFG」は、対象の空腹時血中グルコース濃度又は空腹時血清グルコース濃度が、100 ~ 125 mg / dL (すなわち、5.6 ~ 6.9 mmol / L の範囲内にある病態として定義される。「正常空腹時グルコース」を有する対象は、100 mg / dL 未満、すなわち、5.6 mmol / L 未満の空腹時グルコース濃度を有する。

30

#### 【0102】

用語「耐糖能異常」又は「IGT」は、対象の食後 2 時間血中グルコース濃度又は血清グルコース濃度が 140 mg / dL (7.78 mmol / L) 超かつ 200 mg / dL (11.11 mmol / L) 未満の病態として定義される。異常な耐糖能、すなわち、食後 2 時間の血中グルコース又は血清グルコース濃度は、絶食後に 75 g のグルコースを摂取した 2 時間後の血糖値 (血漿 dL 当たりのグルコース mg 単位) として測定できる。「正常耐糖能」を有する対象は、食後 2 時間の血中グルコース又は血清グルコース濃度が 140 mg / dL (7.78 mmol / L) 未満である。

40

#### 【0103】

用語「高インスリン血症」は、インスリン耐性を有する対象において、正常血糖を有するかどうかに関係なく空腹時若しくは食後の血清又は血漿インスリン濃度が、インスリン耐性なしの正常な瘦型の個体のそれを上回る (すなわち、腰 / 臀部比が男性では 1.0 未満また女性では 0.8 未満の) 病態として定義される。

#### 【0104】

用語「インスリン耐性」は、正常血糖状態を維持するのにグルコース負荷に対する正常な反応を超えた循環インスリンレベルが必要とされる病態であるとして定義される (Fo

50

rd E S , et al . JAMA . ( 2002 ) 287 : 356 ~ 9 ) 。インスリン耐性を決定する方法は、正常血糖高インスリンクランプ試験である。インスリン対グルコースの比は、合わせたインスリン - グルコース注入技術の範囲内で決定される。グルコース吸収が、調査を受けた背景母集団の 25 パーセンタイル順位を下回る場合、インスリン耐性があるものとされる (WHO の定義) 。静脈内ブドウ糖負荷試験の間に、血中インスリン濃度及び血中グルコース濃度を一定の時間間隔で測定し、これらの濃度測定値からインスリン耐性を算出する、いわゆる最小モデルは、クランプ試験に比べていくらか労力がかからない。この方法では、肝臓と末梢のインスリン耐性との判別は不可能である。

## 【 0105 】

毎日の臨床診療でのインスリン耐性の評価には、原則として、他のパラメータが使用される。例えば、トリグリセリドレベルの上昇は、インスリン耐性の存在と有意に相關するため、患者のトリグリセリド濃度を使用することが好ましい。

10

## 【 0106 】

I GT 又は I FG 又は 2 型糖尿病の発症についての素因を有する患者は、高インスリン血症と共に正常血糖を有するものであり、定義上、インスリン耐性である。インスリン耐性を有する典型的な患者は通常、過体重、すなわち肥満である。インスリン耐性が検出できる場合、このことは、前糖尿病が存在することを特に強く示唆している。このように、グルコース恒常性を維持するために、健康な人より 2 ~ 3 倍多くのインスリンが必要とされる場合があり、この量のインスリンがないと何らかの臨床症状に帰結する。

20

## 【 0107 】

用語「前糖尿病」とは、個体が 2 型糖尿病を発症する素因がある状態を言う。前糖尿病とは、耐糖能異常の定義を拡大して、空腹時血中グルコースが正常範囲内の高域 100 mg / dL (J . B . Meigs , et al . Diabetes 2003 ; 52 : 1475 ~ 1484 ) 、かつ空腹時インスリン血症の高い ( 血漿インスリン濃度の高い ) 個体を包含したものである。前糖尿病を健康に対する大きな脅威として特定するための科学的及び医学的基礎は、 American Diabetes Association 及び National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases が共同で発行した 「The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes 」 と題する見解に明確に述べられている (Diabetes Care 2002 ; 25 : 742 ~ 749 ) 。インスリン耐性を有する傾向の大きい個体は、以下の属性のうちの 2 つ以上を有する : 1 ) 過体重又は肥満、 2 ) 高血圧、 3 ) 高脂血症、 4 ) 1 人以上のー等親血縁者が I GT 又は I FG 又は 2 型糖尿病と診断されている。

30

## 【 0108 】

用語「 2 型糖尿病」は、対象の絶食中に ( すなわち、 8 時間カロリー摂取なしで ) 最小限 2 回の独立した時機に測定したときに、血中グルコース濃度又は血清グルコース濃度が 125 mg 超 / dL ( 6.94 mmol / L ) の病態として定義される。血中グルコース値の測定は、日常の医療分析における標準的な手順である。 2 型糖尿病はまた、対象の HbA1c が 6.5 % 以上、経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) 中の 2 時間血漿グルコースが 200 mg / dL ( 11.1 mmol / L ) 以上、又はランダムグルコース濃度が 200 mg / dL ( 11.1 mmol / L ) 以上、又は高血糖症若しくは高血糖緊急症の古典的症状と併せた、ランダムグルコースが 200 mg / dL ( 11.1 mmol / L ) 以上である病態として定義される。明白な高血糖症の不在下では、ほとんどの診断試験の場合と同様、糖尿病の試験結果の診断を繰り返すことにより、実験室での誤差が排除される。 HbA1c の評価の実施には、 National Glycohemooglobin Standardization Program (NGSP) による認定を受けていて、かつ Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) リファレンスアッセイに対応するように標準化されている ( すなわちトレース可能な ) 方法を用いる必要がある。 OGTT を行った場合、 75 g のグルコースを空の胃に摂取した 2 時間後の糖尿病患者の血糖値 ( 血漿中グルコース ) は、 200 mg /

40

50

d L ( 11 . 1 m m o l / l ) 超になる。ブドウ糖負荷試験では、最小限 8 時間絶食後、典型的には 10 ~ 12 時間絶食後の試験対象患者に対し 75 g のグルコースを経口投与し、グルコースを摂取する直前、並びにグルコースを摂取してから 1 時間後及び 2 時間後の血糖値を記録した。健康な対象において、血漿中の血糖値は、グルコース摂取前で 60 ~ 110 mg / d L 、グルコース摂取後 1 時間経つと 200 mg / d L 未満、グルコース摂取後 2 時間経つと 140 mg / d L 未満になる。2 時間後に、この値が 140 ~ 200 mg の場合、これは耐糖能異常と見なされる。

## 【 0109 】

用語「後期 2 型真正糖尿病」には、長期持続型糖尿病、二次薬物で失敗した患者、インスリン療法が必要な患者、並びに微小血管及び大血管合併症、例えば、糖尿病性腎症又は冠動脈心疾患（ C H D ）に進行している患者が含まれる。

10

## 【 0110 】

用語「1 型糖尿病」は、対象が胰 細胞に対する自己免疫の存在下で（すなわち、循環胰島細胞自己抗体 [ 「 1 A 型真正糖尿病」 ] の検出、すなわち、 G A D 65 [ グルタミン酸脱炭酸酵素 - 65 ] 、 I C A [ 胰島細胞細胞質 ] 、 I A - 2 [ チロシンホスファターゼ様タンパク質 I A - 2 の細胞質内ドメイン ] 、 Z n T 8 [ 亜鉛輸送体 8 ] 若しくは抗インスリンのうちの少なくとも 1 つの検出、又は典型的な循環する自己抗体 [ 1 B 型糖尿病 ] の不在下で自己免疫の他の徵候（例えば、胰臓の生検若しくは画像診断で検出されるもの））で、 125 mg / d L ( 6 . 94 m m o l / L ) 超の空腹時（すなわち、 8 時間カロリー摂取なし）血中グルコース若しくは血清グルコース濃度を有する病態であるとして定義される。1 型糖尿病はまた、胰 細胞に対する自己免疫の存在下で、対象の H b A 1 c が 6 . 5 % 以上、経口ブドウ糖負荷試験（ O G T T ）中の 2 時間血漿グルコースが 200 g / d L ( 11 . 1 m m o l / L ) 以上、又は高血糖症若しくは高血糖緊急症の典型的症状と併せた、ランダムグルコースが 200 mg / d L ( 11 . 1 m m o l / L ) 以上である病態として定義される。明白な高血糖症の不在下では、ほとんどの診断試験の場合と同様、糖尿病の試験結果の診断を繰り返すことにより、実験室での誤差が排除される。血中グルコース値の測定は、日常の医療分析における標準的な手順である。 H b A 1 の評価の実施には、 N a t i o n a l G l y c o h e m o g l o b i n S t a n d a r d i z a t i o n P r o g r a m ( N G S P ) による認定を受けていて、かつ D i a b e t e s C o n t r o l a n d C o m p l i c a t i o n s T r i a l ( D C C T ) リファレンスアッセイに対応するように標準化されている（すなわちトレース可能な）方法を用いる必要がある。胰 細胞に対する自己免疫の存在下で、 O G T T を行った場合、 75 g のグルコースを空の胃に摂取した 2 時間後の糖尿病患者の血糖値（血漿中グルコース）は、 200 mg / d L ( 11 . 1 m m o l / l ) 超になる。ブドウ糖負荷試験では、最低 8 時間の絶食後、典型的には 10 ~ 12 時間の絶食後の試験対象患者に対し 75 g のグルコースを経口投与し、グルコースを摂取する直前、並びにグルコースを摂取してから 1 時間後及び 2 時間後の血糖値を記録する。典型的には、遺伝的素因（例えば、 H L A 、 I N S V N T R 及び P T P N 22 ）が存在するが、これは、常に当てはまるわけではない。

20

## 【 0111 】

用語「 M O D Y 」（「若年発症型成人型糖尿病」）は、遺伝子の影響によって M O D Y バリアント、例えば、 M O D Y 1 , 2 . 3 . 4 などに分けられる、糖尿病の一遺伝子性形態を言う。

30

## 【 0112 】

用語「 L A D A 」（「成人潜在性自己免疫性糖尿病」）とは、 2 型真正糖尿病の臨床診断を有し、かつ胰 細胞に対して自己免疫を有することが検出される患者のことを指す。

40

## 【 0113 】

用語「 H b A 1 c 」は、ヘモグロビン B 鎮の非酵素的糖化の産物を指し、その決定法は当業者に周知である。真正糖尿病の治療を監視する際、 H b A 1 c 値は非常に重要である。その產生は血糖値及び赤血球の寿命によって本質的に決まるため、「血糖の記憶」という意味での H b A 1 c には、先行する 4 ~ 6 週間の平均血糖値が反映される。糖尿病患者

50

のHbA<sub>1c</sub>値が糖尿病の集中治療によって一貫して良好に調節されている場合（すなわち、試料中の総ヘモグロビンが6.5%未満の場合）、糖尿病性微小血管不全に対する防護が有意に良好化される。例えば、メトホルミン単独では、糖尿病患者におけるHbA<sub>1c</sub>値を平均およそ1.0~1.5%改善する。この程度にHbA<sub>1c</sub>値が減少しても、全ての糖尿病患者において所望される標的範囲（HbA<sub>1c</sub>の6.5%未満、好ましくは6%未満）を達成するのには十分ではない。

#### 【0114】

本発明の範囲における用語「血糖管理が不十分」又は「血糖管理が不適当」は、患者が6.5%超、特に7.0%超、更により好ましくは7.5%超、特に8%超のHbA<sub>1c</sub>値を呈する病態を意味する。

10

#### 【0115】

「代謝症候群」は、（代謝疾患の文脈で用いられた場合）「症候群X」ともまた称され、「代謝異常症候群」ともまた称される「代謝症候群」は、基本的な特色がインスリン耐性である症候群の複合である（Laaksonen D E, et al. Am J Epidemiol 2002; 156: 1070~7）。ATP III/NCEPガイドライン（Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA; Journal of the American Medical Association (2001) 285: 2486~2497）によると、代謝症候群の診断が為されるのは、以下のリスク因子のうちの3つ以上が存在する場合である。

20

1. 胸囲が男性では約102cm（すなわち40インチ）超、女性では約94cm（すなわち35インチ）超として定義される腹部肥満、

30

2. トリグリセリドが約150mg/dL以上、

3. HDLコレステロールが、男性では約40mg/dL未満、女性では約50未満、

4. 血圧が約17/11kPa（130/85mmHg）以上（すなわち、SBPが約130以上、或いはDBPが約85以上）、

5. 空腹時血中グルコースが約100mg/dL以上。

#### 【0116】

収縮期血圧（SBP）が19kPa（140mmHg）値を超える場合、かつ拡張期血圧（DBP）が12kPa（90mmHg）値を超える場合に、一般的に用いられる定義に従って高血圧を診断する。患者が顕性糖尿病に罹患している場合、収縮期血圧を17kPa（130mmHg）未満のレベルに降下させ、かつ拡張期血圧を11kPa（80mmHg）未満のレベルに降下させることが、現時点で推奨される。

#### 【0117】

NODAT（腎臓移植後新規発症糖尿病）及びPTMS（移植後代謝症候群）の定義は、2型糖尿病に関してはAmerican Diabetes Associationの診断基準の定義、代謝症候群に関してはInternational Diabetes Federation（IDF）及びAmerican Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Instituteの定義に緊密に従う。NODAT及び/又はPTMSは、微小血管及び大血管の疾病及び事象、移植片拒絶、感染、並びに死亡のリスク上昇を伴う。NODAT及び/又はPTMSに関連する潜在的なリスク因子として、移植時に高齢である、性別が男性である、移植前の肥満度指数、移植前の糖尿病、及び免疫抑制といった幾つかの予測因子が特定してきた。

40

#### 【0118】

用語「妊娠糖尿病」（妊娠期間の糖尿病）は、妊娠中に発症し、通常は出産直後に再び

50

止む糖尿病の形態を意味する。妊娠糖尿病の診断は、妊娠期間の第24週～第28週の間に行われるスクリーニング試験で為される場合が多いが、以前に妊娠糖尿病と診断されたことがある場合は特に、妊娠期間の如何なる時期にも実施することが可能である。通常は、簡単な試験であり、例えば、50gのグルコース溶液の投与1時間後に血糖値を測定する。この1時間レベルが140mg/dlを超える場合、妊娠糖尿病の疑いがある。例えば、75gのグルコースを用いた標準的なブドウ糖負荷試験(50gの攻撃投与の不在下にて診断試験としても供する)において、最終確認を得ることができる。

## 【0119】

本明細書で使用されるとき、別途注記のない限り、用語「脂肪性肝障害」は、肝細胞における脂肪(例えば、トリグリセリド)の蓄積を特徴とする、任意の疾患、障害又は病態を意味するものとする。脂肪性肝障害としては、アルコール性肝疾患、障害及び病態；並びに非アルコール性脂肪性肝疾患、障害及び病態が挙げられる。

10

## 【0120】

アルコール性肝臓病(別称：アルコール性肝傷害)は、アルコール摂取の結果、肝細胞に脂肪が蓄積されて引き起こされる疾病である。アルコール性肝疾患の例としては、アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(A SH)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、及びこれらに類するものが挙げられるが、これらに限定されず、このうちのアルコール性脂肪性肝炎(別称：アルコール性脂肪性肝炎)にはアルコール性肝線維症が含まれる。

20

## 【0121】

非アルコール性脂肪性肝疾患は、肝臓における脂肪堆積を伴う疾病であり、その患者のアルコール摂取量が肝傷害を引き起こすのに十分でない場合に起こる(ただし、病因がウイルス性肝炎及び自己免疫肝炎のように周知のものである場合を除く)。非アルコール性肝疾患の例としては、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(N AS H)、非アルコール性肝線維症、非アルコール性肝硬変、及びこれらに類するものが挙げられるが、これらに限定されない。非アルコール性単純性脂肪肝は、単に肝細胞への脂肪堆積を伴うに過ぎない疾病である。非アルコール性脂肪性肝炎(N AS H)は、肝脂肪の変化、並びにアルコール性脂肪性肝炎と同様な炎症、肝細胞壊死、患部の風船様拡大及び線維症を伴う疾病であり、また、非アルコール性肝線維症も包含する。非アルコール性肝線維症は、肝臓組織における線維症の進行、並びにコラーゲン及び他の細胞外基質成分の過剰生成及び蓄積を伴う疾病である。非アルコール性肝硬変は、線維症が進行した結果として肝小葉構造の再構築を伴う疾患である。

30

## 【0122】

本発明のある実施形態において、脂肪性肝障害は、アルコール性脂肪肝障害、疾患及び病態からなる群から選択される。本発明の別の実施形態において、脂肪性肝障害は、アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎(A SH)、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、及びこれらに類するものからなる群から選択される。

40

## 【0123】

本発明の実施形態において、脂肪性肝障害は、非アルコール性脂肪肝障害、疾患及び病態からなる群から選択される。本発明の別の実施形態において、脂肪性肝障害は、非アルコール性単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(N AS H)、非アルコール性肝線維症及び非アルコール性肝硬変からなる群から選択される。本発明の別の実施形態において、脂肪性肝障害は、NAFLD及びN AS Hからなる群から選択される。

## 【0124】

本明細書において用いられている用語「対象」は、治療、観察又は実験の対象である動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。対象は、処置及び／若しくは予防すべき疾患又は障害のうちの少なくとも1つの症状を経験し、かつ／又は呈していることが好ましい。

## 【0125】

本明細書で使用されるとき、別途注記のない限り、用語「治療する」、「治療」及びこ

50

れらに類するものは、疾患、病態若しくは障害の予防を目的とした、対象又は患者（好ましくは哺乳類、より好ましくはヒト）の管理及びケアを包含するものとする。用語「治療する」、「治療」は、本明細書において記載されている化合物（複数可）又は医薬組成物（複数可）の投与によって、（a）疾患、病態若しくは障害における1つ若しくは2つ以上の症状若しくは合併症を軽減すること、（b）1つ若しくは2つ以上の症状、若しくは疾患、病態若しくは障害における1つ若しくは2つ以上の症状若しくは合併症の発症を予防すること、及び／又は（c）疾患、病態若しくは障害における1つ若しくは2つ以上の症状若しくは合併症を排除すること、を包含する。

#### 【0126】

本明細書で使用されるとき、別途注記のない限り、用語「～の進行の遅延」及び「～の進行の減速」は、（a）疾患、病態若しくは障害における1つ若しくは2つ以上の症状若しくは合併症の発症を遅延させるか若しくは減速させること、（b）疾患、病態若しくは障害における1つ若しくは2つ以上の新規／追加の症状若しくは合併症の発症を遅延させるか若しくは減速させること、及び／或いは（c）疾患、病態若しくは障害の進行をもっと後の段階まで遅延させるか若しくは減速させる、又は該疾患、病態若しくは障害をより重篤度の高い形態になるまで遅延させるか若しくは減速させること、を包含するものとする。

10

#### 【0127】

本明細書で使用されるとき、別途注記のない限り、用語「予防する」及び「予防」は、（a）1つ若しくは2つ以上の症状の頻度を減少させること、（b）1つ若しくは2つ以上の症状の重篤度を低減させること、（c）1つ若しくは2つ以上の付加的な症状が発現するのを遅延させるか、減速させるか若しくは回避すること、及び／或いは（d）障害、病態若しくは疾患の発症をもっと後の段階まで、又は重篤度の高い形態になるまで遅延させるか、減速させるか若しくは回避すること、を包含するものとする。

20

#### 【0128】

当業者に認識されるように、本発明は、予防方法を目的とするものであり、この方法を必要としている対象（すなわち、予防を必要とする対象）は、予防すべき障害、疾患若しくは病態のうち少なくとも1つの症状を経験又は呈している任意の対象又は患者（好ましくは哺乳類、より好ましくはヒト）を包含するものとする。更に、それを必要とする対象は、付加的に、予防すべき障害、疾患若しくは病態の任意の症状を呈さないが、医師、臨床医若しくは他の医師業に、該障害、疾患若しくは病態が進展するリスクに曝されていると見なされている対象（好ましくは哺乳類、より好ましくはヒト）であり得る。例えば、特に限定されるものではないが、対象の家族歴、素因、併発（重複）障害若しくは病態、遺伝子検査などを内包する医療歴の結果として、対象は疾患若しくは病態が進展するリスクに曝されている（それゆえに、予防若しくは予防的治療の必要がある）と見なされる場合がある。

30

#### 【0129】

本明細書において用いられている用語「治療上有効量」は、研究者、獣医師、医師若しくは他の臨床医が求めている、治療している疾患若しくは障害の症状の緩和を内包する、組織系、動物若しくはヒトにおいて生体応答若しくは薬物応答を引き出す、活性化合物若しくは医薬品の量を意味する。

40

#### 【0130】

ここで、本発明は、（a）カナグリフロジン及び（b）1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARB又は1種若しくは2種以上のPPAR作動薬の投与を含む、組合せ治療剤又は併用治療剤に関し、「治療有効量」は、併用効果が所望の生体応答又は薬物反応を引き出すように一緒に服用される、組み合わせられた薬剤の量を意味する。例えば、（a）カナグリフロジン及び（b）ACE阻害剤の投与を含む治療上有効量の組合せ治療剤は、一緒に又は続けて服用された際に治療上有効な複合効果を有する（a）カナグリフロジン及び（b）ACE阻害剤の量である。更に、当業者に認識されるように、上述の例におけるもののような、治療有効量での組合せ治療剤の場合、（a

50

) カナグリフロジンの量及び / 又は ( b ) A C E 阻害剤の量は個々に治療上有効である場合もない場合もある。

**【 0 1 3 1 】**

投与すべき最適用量 (カナグリフロジン、A C E 阻害剤、A R B、P P A R 作動薬、又はカナグリフロジン及び 1 種若しくは 2 種以上の A C E 阻害剤又は 1 種若しくは 2 種以上の A R B 又は 1 種若しくは 2 種以上の P P A R 作動薬を含む組合せ治療剤において) は、当業者により容易に決定することができ、例えば投与様式、製剤の強度、及び疾患状態の進行度により変動するであろう。加えて、患者の年齢、体重、食事及び投与回数をはじめとする、治療を受ける特定の患者に関連した要因の結果として投薬量の調節が必要になる。

10

**【 0 1 3 2 】**

本明細書で使用されるとき、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む製品、並びに特定の成分の特定の量の組み合わせから直接的又は間接的に得られる任意の製品を包含することが意図される。

**【 0 1 3 3 】**

より簡潔な記載を提供するため、本明細書では所与の幾つかの定量的表現を「約 / おおよそ」という用語で修飾していない。用語「約 / おおよそ」が明示的に用いられていよいといまいと、本明細書に記載するいずれの所与の数量も、その実際の所与の値を言うことを意味し、並びにこのような所与の値の実験及び / 又は測定条件による近似値を含む、この技術分野における通常の技量に基づいて合理的に推測されるものとなる、このような所与の値の近似値を言うことも意味すると理解される。更に、より簡潔な記載を提供するため、本明細書にて幾つかの定量的表現を、約 X 量 ~ 約 Y 量の範囲と表記する。範囲を表記している場合、その範囲は表記された上限及び下限に限定されず、約 X 量から約 Y 量を通じての全範囲、又は任意の量若しくはその範囲を内包すると理解される。

20

**【 0 1 3 4 】**

腎臓濾過及びグルコースの再摂取は、他の機序の中でもとりわけ、定常状態の血漿グルコース濃度に寄与するため、抗糖尿病性標的としての役目を果たし得る。腎臓の上皮細胞全体で濾過されたグルコースの再摂取は、細管内の刷毛縁膜に位置するナトリウム依存性グルコース共輸送体 (S G L T ) を介してナトリウム勾配に沿って進行する。発現パターンだけでなく生理化学的性質も異なる少なくとも 3 つの S G L T イソ型が存在する。S G L T 2 は腎臓内でほとんど排他的に発現するのに対し、S G L T 1 は腸管、結腸、骨格及び心臓筋肉などの他の組織内で付加的に発現する。S G L T 3 は、輸送機能が一切ない腸管の間質性細胞内のグルコースセンサーであることが見出されてきた。関連があるが未だ特性把握されていない他の遺伝子も、腎臓グルコースの再摂取に更に寄与する可能性がある。正常血糖の下では、腎臓内でグルコースが S G L T によって完全に再吸収されるが、腎臓の再摂取機能は 1 0 m M を超えるグルコース濃度で飽和し、糖尿 (「真正糖尿病」) に帰結する。この閾値濃度は、S G L T 2 の阻害により、減少する可能性がある S G L T 阻害剤フロリジンを用いた実験において、S G L T の阻害によって糸球体濾液から血液中へグルコース再摂取が部分的に阻害され、血中グルコース濃度の低下及び糖尿につながることが明らかにしてきた。

30

**【 0 1 3 5 】**

実施形態において、本発明の文脈における対象は、腎過剰濾過を呈するか又は腎過剰濾過が進展するリスクに曝されている個体である。そのような対象は、例えば、真正糖尿病と診断されているか又はそれを呈する個体である (例えば、M e l s o m e t a l . D i a b e t e s C a r e 2 0 1 1 ; D O I ; 1 0 . 2 3 3 7 / d c 1 1 - 0 2 3 5 を参照)。そのような対象は、例えば、1 型真正糖尿病、2 型真正糖尿病、M O D Y 、L A D A 、前糖尿病、肥満、先天性若しくは後天性閉塞性尿路症 / 腎症、慢性腎疾患 (C K D) 及び / 又は急性腎不全 (A R F) と診断されているか、或いはそれを呈する個体である。そのような患者はまた、例えば、腎臓移植レシピエント、腎臓移植ドナー、又は腎臓を片側全部若しくは部分的に摘出された患者でもある。

40

50

## 【0136】

別の実施形態において、本発明の文脈における対象は、糸球体濾過量（GFR）が $125\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上の個体である。更なる態様において、本発明の文脈における対象は、GFRが $140\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上の個体である。個体のGFRは、当該技術分野において公知の方法、又は本明細書に記載の方法で測定される。

## 【0137】

実施形態において、対象は、1型真正糖尿病と診断されている個体である。別の実施形態において、対象は、2型真正糖尿病、MODY、LADA又は前糖尿病と診断されている個体である。ある実施形態において、対象は、

(1) 過体重、肥満、内臓脂肪型肥満及び腹部肥満からなる群から選択される病態のうちの1つ又は2つ以上が存在すると診断されている個体である；或いは

(2) 以下の徴候のうちの1つ、2つ、又は3つ以上を呈する個体である：

(a) 空腹時血中グルコース濃度又は血清グルコース濃度が $100\text{mg}/\text{dL}$ 超、特に $125\text{mg}/\text{dL}$ 超、

(b) 食後血漿グルコースが $140\text{mg}/\text{dL}$ 以上、

(c) HbA1c値が6.0%以上、特に6.5%以上、特に8.0%以上、

(3) 以下の病態のうちの1つ、2つ、3つ、又は4つ以上が存在する個体である：

(a) 肥満、内臓脂肪型肥満及び／又は腹部肥満、

(b) トリグリセリド血中濃度が $150\text{mg}/\text{dL}$ 以上、

(c) HDLコレステロール血中濃度が、女性患者では $40\text{mg}/\text{dL}$ 未満、男性患者では $50\text{mg}/\text{dL}$ 未満、

(d) 収縮期血圧 $17\text{kPa}$  ( $130\text{mmHg}$ )かつ拡張期血圧 $11\text{kPa}$  ( $85\text{mmHg}$ )、

(e) 空腹時血中グルコース濃度 $100\text{mg}/\text{dL}$ ；或いは

(4) 肥満（好ましくは病的な肥満）の個体である。

## 【0138】

本発明のある特定の実施形態による医薬組成物を投与することにより、特にカナグリフロジンのSGLT2阻害剤活性を鑑みると、過剰な血中グルコースは患者の尿を通して排泄されるので、体重増加又は更には体重減少にも帰結しない。したがって、本発明による治療又は予防は、過体重及び肥満、特にクラスI肥満、クラスII肥満、クラスIII肥満、病的肥満、内臓脂肪型肥満及び腹部肥満からなる群から選択される病態のうちの1つ又は2つ以上に該当すると診断されていて、そのような治療又は予防を必要としている患者において、好都合にも好適である。加えて、体重増加を回避することが好ましい対象においては好都合にも、本発明による治療又は予防は好適である。

## 【0139】

更に、本発明による方法及び／又は使用は、好都合にも以下の徴候のうちの1つ、2つ、又は3つ以上を呈する対象に適用可能である：

(a) 空腹時血中グルコース濃度又は血清グルコース濃度が $100\text{mg}/\text{dL}$ 超、特に $125\text{mg}/\text{dL}$ 超、

(b) 食後血漿グルコースが $140\text{mg}/\text{dL}$ 以上、

(c) HbA1c値が、6.0%以上、6.5%以上、7.0%以上、7.5%以上、又は8.0%以上。

## 【0140】

本発明による方法及び使用は、抗糖尿病薬剤で前処置を施され、かつ過剰濾過が進展するリスクを有するか又は過剰濾過と診断されている対象において、特に好都合であり得る。また、本発明による方法及び使用は、抗糖尿病薬剤で前処置を施され、かつ糖尿病性腎症が進展するリスクを有するか又は糖尿病性腎症と診断されている対象においても、特に好都合であり得る。

## 【0141】

本発明は、カナグリフロジンと1種若しくは2種以上の医薬的に許容される担体（複数

10

20

30

40

50

可)とを含有する、医薬組成物を更に含む。本発明は、(a)カナグリフロジン、(b)1種若しくは2種以上のACE阻害剤又は1種若しくは2種以上のARB又は1種若しくは2種以上のPPAR作動薬、及び(c)1種若しくは2種以上の医薬的に許容される担体(複数可)を含有する、医薬組成物を更に含む。本明細書に活性成分として記載されている本発明の化合物のうちの1つ又は2つ以上を含有する医薬組成物は、従来の医薬配合技術に従って、化合物と医薬担体とよく混合することにより調製できる。担体は、望みの投与経路(例えば、経口、非経口)に応じて多様な形態を取り得る。それゆえに、懸濁液、エリキシル剤及び溶液などの経口液体製剤の場合、好適な担体及び添加剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、安定剤、着色剤及びこれらに類するものが挙げられる。散剤、カプセル剤及び錠剤などの固体経口製剤の場合、好適な担体及び添加剤としては、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤及びこれらに類するものが挙げられる。固体経口製剤には、糖などの物質によりコーティングすることもでき、又は主要な吸収部位を調節するため腸溶コーティングすることもできる。非経口投与については、担体は通常、無菌水から構成されるものであり、並びに他の成分を添加して溶解度若しくは保存性を向上させることができる。注射用の懸濁剤若しくは液剤もまた、水性担体を適切な添加剤と共に利用し調製することができる。

#### 【0142】

本発明の医薬組成物を調製するために、活性成分として本発明の1つ又は2つ以上の化合物を、従来の医薬配合技術に従って医薬担体とよく混合するが、この担体は、投与に所望される製剤の形態、例えば経口若しくは筋肉内のような非経口により、多種多様な形態を取ることができる。組成物を経口剤の形に製剤する場合、通常の製薬用媒体のいずれかを採用し得る。そのため、例えば、懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの経口液体製剤について、好適な担体及び添加剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、着色剤などが挙げられる。例えば散剤、カプセル剤、カプレット、ジェルキャップ及び錠剤などの経口固形製剤について、好適な担体及び添加剤としては、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。投与が容易であるため、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口単位投薬剤形の代表であり、この場合、固体の製薬用担体を採用することが明らかである。望まれる場合、標準的な技法により錠剤を糖衣又は腸溶コーティングすることができる。非経口用の担体は、通常、無菌水を含有するものであるが、例えば溶解性の補助などを目的として、若しくは保存のために他の成分を内包し得る。注射用懸濁剤もまた製剤し得、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを採用し得る。本明細書における医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射液、小さじ1杯などといった投薬単位当たり、前述の有効量を送達するのに必要な量の活性成分を含むものである。本明細書において医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射液、坐剤、小さじ1杯などの投薬単位当たり約1.0mg～約500mgの各ACE阻害剤若しくはARB若しくはPPAR作動薬、又は任意の量若しくはその範囲(医薬組成物が活性成分の組み合わせを含む場合)と、約25mg～約500mgのカナグリフロジン又は任意の量若しくはその範囲(好ましくは、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、及び約300mgのカナグリフロジン(canagliflozin)からなる群から選択される)を含有する。ただし、患者の必要条件、治療すべき病態の重症度、及び採用する化合物に応じ、投薬量を変更することができる。連日投与又は断続的(post-periodic)投薬のいずれも採用し得る。

#### 【0143】

好ましくはこれらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、経皮、舌下若しくは直腸投与のための、又は吸入若しくは送気による投与のための、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、無菌非経口液剤若しくは懸濁剤、定量エアゾル若しくは液体噴霧剤、ドロップ、アンプル、自動注入装置又は坐薬などの単位剤形である。錠剤などの固体組成物の調製に関しては、主要活性成分を、医薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はゴムのような従来の錠剤化成分、及び他の医薬希釈剤(例えば、水)と混合する

10

20

30

40

50

ことにより、本発明の化合物の均質混合物又はその医薬的に許容される塩を含有する固体の予備処方組成物が形成される。特定の実施形態において、2つの活性成分が、例えば二相錠剤製剤のように一緒に配合され得る。これらの予備処方組成物を均質と呼ぶ場合、組成物を錠剤、丸剤及びカプセルのような同等に有効な剤形に容易に細分することができるよう、活性成分が組成物の全体にわたって均一に分散していることを意味する。次いで、この固体予備処方組成物を、約1.0mg～約500mgの各ACE阻害剤若しくはARB若しくはPPAR作動薬、又は任意の量若しくはその範囲（医薬組成物が活性成分の組み合わせを含む場合）と、約25mg～約500mgのカナグリフロジン（好ましくは100mg又は300mgのカナグリフロジン）、又は任意の量若しくはその範囲と、を含む上述したタイプの単位剤形に再分割する。組成物の錠剤若しくは丸剤を、コーティングし得、又は他の方法により調合し得るものであり、持続的作用の利点を付与する投薬剤形を提供し得る。例えば、錠剤又は丸剤は、内側投与成分及び外側投与成分を含むことができ、後者は前者を覆う外被の形態である。2つの成分は、胃での崩壊を阻止し、また内側成分を無傷で十二指腸内まで通過させること、又は放出を遅延させることができる腸溶性の層により分離されていてもよい。様々な材料をそのような腸溶性の層又はコーティングに用いることができ、そのような材料は、シェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなどの材料と共に多数のポリマー酸を含む。ある特定の実施形態において、外側投与成分及び内側投与成分に含まれる活性成分は、それぞれ異なり得る。例えば、外側投与成分がカナグリフロジンを含む場合もあれば、内側投与成分が1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）又は1種若しくは2種以上のPPAR作動薬（複数可）を含む場合もあるし、又は外側投与成分が1種若しくは2種以上のACE阻害剤（複数可）又は1種若しくは2種以上のARB（複数可）若しくはPPAR作動薬（複数可）を含む場合もあれば、内側投与成分がカナグリフロジン、及びこれらに類するものを含む場合もある。

10

20

30

40

50

#### 【0144】

本発明の新規組成物を経口投与又は注射により組み込み得る液剤の剤形としては、水性液剤、好適に香味付けされたシロップ剤、水性若しくは油性懸濁剤、及び、綿実油、ゴマ油、ヤシ油若しくはピーナッツ油などの食用油による、香味付けされたエマルジョン、並びにエリキシル剤及び同様の製薬用賦形剤が挙げられる。水性懸濁剤用の好適な分散剤又は懸濁化剤としては、トラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンなどの、合成及び天然ゴムが挙げられる。

#### 【0145】

本発明において記載されている腎障害、脂肪性肝障害（例えば、NASH又はNAFLD）及び関連疾患の治療方法はまた、本明細書に定義される化合物のいずれか、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を使用して実施することもできる。担体としては、必要かつ不活性な製薬用添加物が挙げられ、それには、特に限定されるものではないが、結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、着香剤、甘味剤、防腐剤、色素、及びコーティングが挙げられる。経口投与用に好適な組成物としては、丸剤、錠剤、カプレット、カプセル剤（各々、即時放出、時限放出及び徐放用处方物を含む）、顆粒剤及び散剤などの固形剤形、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、エマルジョン及び懸濁剤などの液体剤形が挙げられる。非経口投与用に有用な剤形としては、無菌液剤、エマルジョン及び懸濁剤が挙げられる。

#### 【0146】

好都合にも、脂肪性肝障害（例えば、NASH若しくはNAFLD）の治療用カナグリフロジンは、1回に1日用量を投与してもよいし、又は全1日用量を1日2回、3回若しくは4回に分割して投与してもよい。更に、脂肪性肝障害（例えば、NASH若しくはNAFLD）の治療用カナグリフロジンは、当業者に周知の好適な鼻腔用賦形剤を局所的に用いて又は経皮的な皮膚パッチを介して、経鼻形態で投与し得る。経皮的送達系の剤形にて投与する場合、もちろんではあるが、薬の投与は、投薬計画全体を通じ、断続的ではなく

く、継続的なものとなる。

【0147】

好都合にも、本発明の組合せ治療剤の化合物は、1回に1日用量を投与してもよいし、又は全1日用量を1日2回、3回若しくは4回に分割して投与してもよい。更に、本発明の組合せ治療剤の化合物は、当業者に周知の好適な鼻腔用賦形剤を局所的に使用して、又は経皮的な皮膚パッチを介して経鼻形態で投与することができる。経皮的送達系の剤形にて投与する場合、もちろんではあるが、薬の投与は、投薬計画全体を通じ、断続的ではなく、継続的なものとなる。

【0148】

例えば、錠剤又はカプセル剤の形態の経口投与には、活性薬剤成分（複数可）をエタノール、グリセロール、水などの経口用の無毒性の医薬的に許容される不活性担体と併用することができる。更に、所望又は必要に応じて適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤を混合物に取り入れてもよい。好適な結合剤としては、限定するものではないが、デンプン、ゼラチン、天然の糖（ブドウ糖若しくは - ラクトースなど）、コーン甘味料、天然及び合成ガム（アカシア、トラガカント若しくはオレイン酸ナトリウムなど）、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及び同様物が挙げられる。崩壊剤としては、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

【0149】

液体は、合成及び天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、メチル - セルロースなどの好適に香味付けされた懸濁化剤又は分散剤の形態を取る。非経口投与のためには、無菌懸濁剤及び液剤が望ましい。静脈内投与が望ましい場合、好適な保存剤を一般に含む等張製剤を採用する。

【0150】

本発明のある特定の医薬組成物を調製するには、活性成分として、カナグリフロジンを、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体とよく混合されるが、担体は、投与（例えば、経口又は非経口）において所望される製剤の形態に応じて、非常に様々な形態を取ることができる。本発明の医薬組成物を更に調製するには、活性成分として、カナグリフロジン及び1種若しくは2種以上のACE阻害剤又はARB又はPPAR作動薬を、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体とよく混合されるが、担体は、投与（例えば、経口又は非経口）において所望される製剤の形態に応じて、非常に様々な形態を取ることができる。好適な医薬的に許容され得る担体は、当該技術分野において周知である。これらの医薬的に許容される幾つかの担体の説明は、その開示が本明細書において参照により援用される「The Handbook of Pharmaceutical Excipients」(the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain出版)に見出すことができる。

【0151】

医薬組成物の処方法は、「Pharmaceutical Dosage Forms ; Tablets, Second Edition, Revised and Expanded」(Volumes 1~3, Liebermanら著)、「Pharmaceutical Dosage Forms ; Parenteral Medications」(Volumes 1~2, Avissら著)、及び「Pharmaceutical Dosage Forms ; Disperse Systems」(Volumes 1~2, Liebermanら著, Marcel Dekker, Inc. 発行)のような多数の公報に記載されてきた。それらの開示は本明細書において参照により援用される。

【0152】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために記載するものであり、本明細書に付属する特許請求の範囲に記載される発明を如何なる形であれ限定することを目的としたもので

10

20

30

40

50

はなく、またそのように解釈すべきではない。

【実施例】

【0153】

実施例1：微量アルブミン尿症又は顕性アルブミン尿症を有する対象において測定されたアルブミン／クレアチニン比に対するカナグリフロジンの影響

12週間、52週間、及び104週間にわたりカナグリフロジン心血管評価研究(CANVAS)、DIA3004臨床治験、及びDIA3009臨床治験に参加した対象のアルブミン／クレアチニン比を、それぞれベースラインにて測定した(CANVAS、DIA3004及びDIA3009臨床治験に関するプロトコルの完全な詳細は、www.clinicaltrials.govで入手可能)。

10

【0154】

図1及び図2に示すように、CANVAS治験での治療の52週間後、微量アルブミン尿症及び顕性アルブミン尿症を有する対象におけるカナグリフロジン治療で、ベースラインにてアルブミン尿の減少が見られた。顕性アルブミン尿症を有する対象において、CANVASの52週間目に、ACRのベースラインからの変化率の中央値が、プラセボ群では-3.6%、カナグリフロジン100mg群では-58.6%、及びカナグリフロジン300mg群では-53.3%であった。注目すべきことに、この影響は、ACEi及びARBの使用を背景にして確認してきた(CANVASにおける対象の82%が、ACEi又はARBをベースラインにて摂取していた)。

20

【0155】

中等度の腎障害(すなわち、ベースラインeGFRが30ml/min/1.73m<sup>2</sup>~50ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満)の対象における52週間の研究(DIA3004)で、カナグリフロジン100mg及び300mgで治療を受けた対象において、アルブミン尿の減少もまた観察された。その減少率の中央値(%)は、プラセボ(19.7%)に対しそれぞれ-16.4%及び-28.0%であった。

30

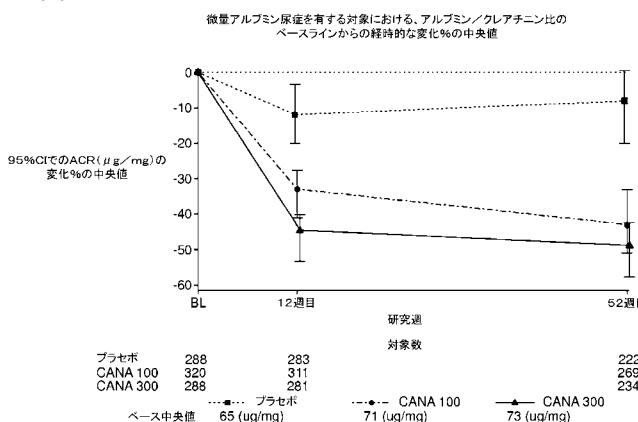
【0156】

カナグリフロジンを用いた治療は更に、用量依存のeGFRの可逆減少を伴った。これは初回ベースライン後の臨検(post baseline visit)では最大限であったが、継続的な治療を受けて安定になった(すなわち減衰した)。52週間にわたるCANVAS臨床治験でのeGFR変化量の時間推移を、図3に示す。中等度の腎障害の対象における52週間にわたる研究(DIA3004臨床治験)を、図4に示す。104週の期間にも及ぶ活性コンパレータ研究(DIA3009、すなわちメトホルミンに対する付加的な治験)を、図5に示す。これらのeGFRの減少は急激かつ控え目で、進行することなしに経時に減弱し得るものであり、血行力学的に媒介された効果と一貫性がある点では、ACEi及びARB療法で見られる効果と大して違わない。

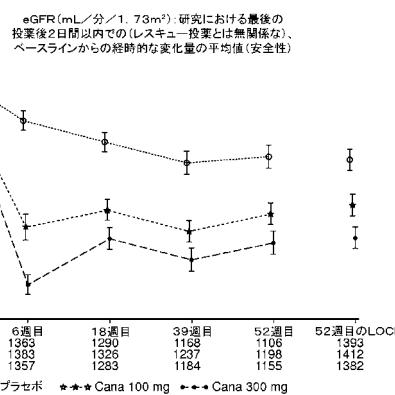
【0157】

前述の明細書は、例示を目的として提供される実施例と共に、本発明の原理を教示するが、本発明の実践は、以下の特許請求の範囲及びそれらの均等物の範囲内に含まれる全ての通常の変形、改作及び/又は修正を包含することが理解されるであろう。

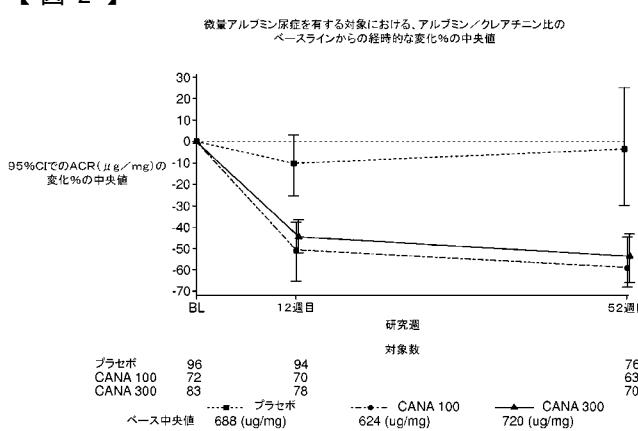
【図1】



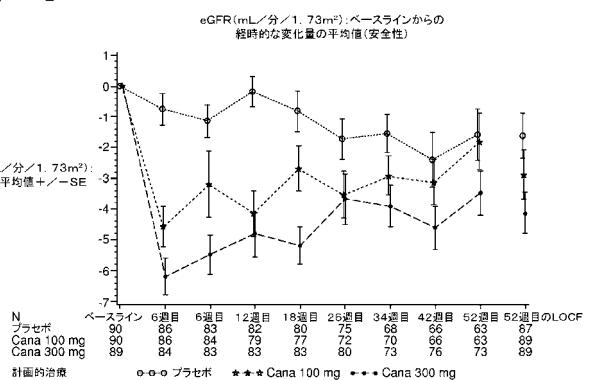
【図3】



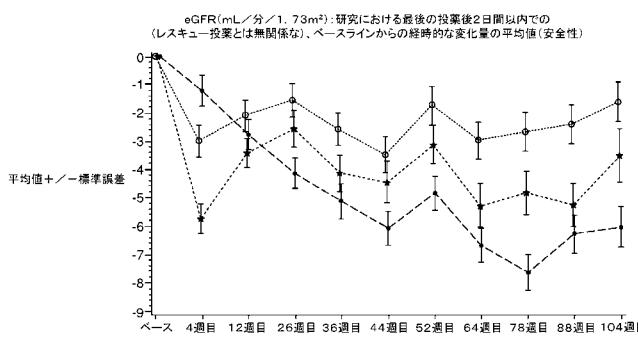
【図2】



【図4】



【図5】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/US2015/013644
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K45/06 A61K31/401 A61K31/4164 A61K31/7034 A61P13/12 A61P3/10 A61P1/16 A61K31/7042 A61K31/4439 <b>ADD.</b> <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> <b>A61K A61P</b>				
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>				
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> <b>EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE</b>				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category* <input checked="" type="checkbox"/> Y		Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages WO 2008/113095 A1 (FIBROTECH THERAPEUTICS PTY LTD [AU]; KELLY DARREN JAMES [AU]; GILBERT) 25 September 2008 (2008-09-25) page 2, last line; claims 7, 12, 14 pages 21-22 page 37, paragraph 5 page 33, line 22 page 34, paragraph 4  <input checked="" type="checkbox"/> Y		Relevant to claim No. 1,7-21, 35-42
<input checked="" type="checkbox"/> Y		WO 96/31234 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]; GASPARO MARC DE [CH]; WEBB RANDY LEE [US]; COHEN D) 10 October 1996 (1996-10-10) abstract  -----		1,7-21, 35-42
				-/-
<input checked="" type="checkbox"/> X Further documents are listed in the continuation of Box C.			<input checked="" type="checkbox"/> X See patent family annex.	
<small>* Special categories of cited documents :</small> <small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small> <small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small> <small>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</small> <small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small> <small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>				
<small>"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</small> <small>"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</small> <small>"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</small> <small>"&amp;" document member of the same patent family</small>				
Date of the actual completion of the international search  <b>13 March 2015</b>		Date of mailing of the international search report  <b>24/06/2015</b>		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentsteenweg 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>Ansaldo, M</b>		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/013644
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HIDDO J. LAMBERS HEERSINK ET AL: "The Kidney in Type 2 Diabetes Therapy", THE REVIEW OF DIABETIC STUDIES, vol. 8, no. 3, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 392-402. XP055176227, ISSN: 1613-6071, DOI: 10.1900/RDS.2011.8.392 abstract page 398, paragraph 2 -----	1,7-21, 35-42
Y	WO 2011/120923 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GREMLER ROLF [DE]; KLEIN THOMAS [DE];) 6 October 2011 (2011-10-06) abstract; claims 1-4, 6, 9, 15 page 9, paragraph 4 -----	1,7-21, 35-42
X	Hyon Kwon: "Canagliflozin: Clinical Efficacy and Safety", 10 January 2013 (2013-01-10), XP055176333, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336234.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336234.pdf</a> [retrieved on 2015-03-13] the whole document -----	1,7-21, 35-42
X	Jacqueline Coelln-Hough ET AL: "CC-1 Canagliflozin Advisory Committee Meeting", 10 January 2013 (2013-01-10), XP055176293, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf</a> [retrieved on 2015-03-13] the whole document -----	1,7-21, 35-42

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US2015/013644

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

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

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

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

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

**see additional sheet**

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

1, 7-21, 35-42

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/US2015/013644

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 7-21, 35-42

A method for treating or preventing a renal disorder comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of co-therapy comprising (a) canagliflozin and (b) one or more ACE inhibitor(s) or one or more ARB(s).

---

2. claim: 2

A method for treating microalbuminuria (elevated urine albumin levels), comprising administering to subject in need thereof a therapeutically effective amount of co-therapy comprising, consisting of or consisting essentially of a combination of (a) canagliflozin and (b) one or more ACE inhibitor(s) or one or more ARB(s).

---

3. claim: 3

A method for decreasing urine albumin levels, comprising administering to subject in need thereof a therapeutically effective amount of co-therapy comprising, consisting of or consisting essentially of a combination of (a) canagliflozin and (b) one or more ACE inhibitor(s) or one or more ARB(s)

---

4. claim: 4

A method for decreasing albumin/creatinine ratio (ACR), comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of co-therapy comprising, consisting of or consisting essentially of a combination of (a) canagliflozin and (b) one or more ACE inhibitor(s) or one or more ARB(s).

---

5. claim: 5

A method for treating or preventing renal hyperfiltrative injury comprising administering to a subject in need thereof co-therapy comprising a therapeutically effective amount of a combination of (a) canagliflozin and (b) on or more ACE inhibitors or one or more ARBs.

---

6. claim: 6

A method for treating or preventing a condition or disorder selected from the group consisting of hyperfiltrative diabetic nephropathy, renal hyperfiltration, glomerular

International Application No. PCT/ US2015/ 013644

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

hyperfiltration, renal allograft hyperfiltration, compensatory hyperfiltration, hyperfiltrative chronic kidney disease, hyperfiltrative acute renal failure, and obesity comprising administering to a subject in need thereof co-therapy comprising a therapeutically effective amount of (a) canagliflozin and (b) one or more ACE inhibitors or ARBs.

---

7. claims: 22-34

A method for treating or preventing a fatty liver disorder, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of co-therapy comprising (a) canagliflozin and (b) one or more ACE inhibitor(s) or one or more ARB(s)

---

8. claims: 43-59

A pharmaceutical composition comprising (a) canagliflozin and (b) one or more PPAR-gamma agonist(s); and a pharmaceutically acceptable carrier and method for treating or preventing a fatty liver disorder.

---

9. claims: 60-69

A method for treating or preventing a fatty liver disorder, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of canagliflozin.

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/US2015/013644
---

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008113095	A1	25-09-2008	NONE	
WO 9631234	A1	10-10-1996	AU 5399096 A 23-10-1996 BR 9604818 A 09-06-1998 CA 2214143 A1 10-10-1996 CN 1181019 A 06-05-1998 CZ 9703138 A3 14-01-1998 EP 0820302 A1 28-01-1998 HU 9801593 A2 28-01-1999 JP H11503139 A 23-03-1999 NO 974400 A 23-09-1997 PL 322529 A1 02-02-1998 SK 133897 A3 04-02-1998 TR 9701121 T1 21-03-1998 WO 9631234 A1 10-10-1996	
WO 2011120923	A1	06-10-2011	EP 2552442 A1 06-02-2013 JP 2013523681 A 17-06-2013 US 2014088027 A1 27-03-2014 WO 2011120923 A1 06-10-2011	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 38/55 (2006.01)	A 6 1 K 37/64	
A 6 1 K 31/401 (2006.01)	A 6 1 K 31/401	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,Th,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74) 代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72) 発明者 ウシスキン, キース エス.

アメリカ合衆国 0 7 9 4 5 ニュージャージー州, メンダム, オグデン ロード 3

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 AA23 BA01 BA14 BA23 DC40 NA05 ZA422 ZA701

ZA751 ZA811 ZC172 ZC202 ZC351 ZC412 ZC422

4C086 AA01 AA02 BC07 BC38 BC62 BC82 EA01 GA02 GA04 GA07

GA08 GA10 GA16 MA02 MA03 MA04 ZA70 ZA75 ZC35