

(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2018-527374
(P2018-527374A)

(43) 公表日 平成30年9月20日(2018.9.20)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁)

(21) 出願番号	特願2018-513784 (P2018-513784)	(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. - 2340 ベルセ トルンハウッサー・ヴェヒ 30
(86) (22) 出願日	平成28年9月13日 (2016.9.13)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	平成30年5月2日 (2018.5.2)	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/051435	(74) 代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(87) 國際公開番号	W02017/048670	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 國際公開日	平成29年3月23日 (2017.3.23)	(74) 代理人	100194423 弁理士 植竹 友紀子
(31) 優先権主張番号	62/218,842		
(32) 優先日	平成27年9月15日 (2015.9.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/306,110		
(32) 優先日	平成28年3月10日 (2016.3.10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	15/262,038		
(32) 優先日	平成28年9月12日 (2016.9.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】肥満症及び肥満症関連障害の治療のための、カナグリフロジン及びフェンテルミンを含む共同療法

(57) 【要約】

本発明は、肥満症及び肥満症関連障害の治療のための、カナグリフロジン及びフェンテルミンの投与を含む共同療法の使用を目的とする。より具体的には、本発明は、肥満症を治療するため、体重減少を促進するため及び／若しくは食欲を抑制するため、代謝障害（例えば2型真性糖尿病を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、腎障害若しくは脂肪肝障害（例えばNASH、NAFLD等を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、睡眠障害（例えば睡眠時無呼吸を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、心血管保護を提供するため、心血管イベント（心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死、血管再生、致死性又は非致死性脳血管発作、末梢動脈症、大動脈イベント、うっ血性心不全に起因する入院等の主要有害心血管イベント（MACE）を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、並びに／又は寿命を延ばす若しくは延長するための、共同療

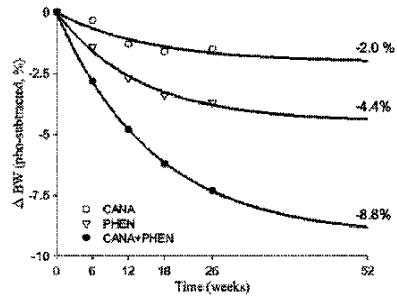


Figure 1: Mean placebo-subtracted weight loss (measured at 0-26 Weeks, extrapolated to 52 Weeks) for Canagliflozin, Phentermine and Combination Therapy

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

肥満症又は肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

肥満症を治療する、体重減少を促進する、食欲を抑制する、食物摂取を減少させる、満腹感を誘導する又は体重増加を制御するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、から本質的になる治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項 3】

代謝障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項 4】

腎障害又は脂肪肝障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び/又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項 5】

心血管保護を提供するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項 6】

主要有害心血管イベント(MACE)を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項 7】

血圧を低下させるための方法であって、それを必要とする対象に、

10

20

30

40

50

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項8】

睡眠時無呼吸を治療する又は予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法。

10

【請求項9】

対象の生命又は寿命を延長するための方法であって、前記対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で投与される、フェンテルミンと、を含む共同療法薬を投与することを含む、方法。

【請求項10】

それを必要とする対象は、体重過多又は肥満である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項11】

対象の肥満度指数(BMI)を測定することによってそれを必要とする対象を特定することを更に含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

それを必要とする対象は、肥満度指数が約25kg/m²以上である対象である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

対象は、26週間後に、約5%～約10%の体重減少を達成する、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項14】

それを必要とする対象は、(a)肥満度指数が約25kg/m²以上であると測定された、(b)肥満外科手術の候補である若しくはそれを受けたことがある、又は(c)体重減少促進デバイスの埋め込みの候補である若しくはそれを受けたことがある、対象である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

それを必要とする対象は、体重過多又は肥満であり、それを必要とする対象は、前糖尿病、経口耐糖能異常、2型真性糖尿病、メタボリックシンドローム、心血管リスク、腎障害又は脂肪肝障害及び睡眠時無呼吸からなる群から選択される障害を診断されたことがある又はその1つ若しくは2つ以上の症状を呈する、請求項2に記載の方法。

40

【請求項16】

それを必要とする対象は、次の状態、すなわち(a)真性糖尿病(型を問わず)、(b)慢性腎臓病(CKD)、(c)急性腎不全(ARF)、(d)腎移植レシピエント、(e)腎移植ドナー、(f)一側腎全摘出若しくは部分摘出患者、又は(g)ネフローゼ症候群、のうちの1つ又は2つ以上を診断されたことがある又はその1つ若しくは2つ以上の症状を示す、請求項2に記載の方法。

【請求項17】

それを必要とする対象は、

(1) 体重過多、肥満症、内臓型肥満症及び腹部肥満症からなる群から選択される状態のうちの1つ若しくは2つ以上を診断された個体、又は

(2) 次の徴候、すなわち

50

(a) 約 100 mg / dL 超、特に約 125 mg / dL 超の空腹時血糖若しくは血清中グルコース濃度、

(b) 約 140 mg / dL 以上の食後血漿中グルコース、

(c) 約 7.0 % 以上の HbA1c 値、のうちの 1 つ、 2 つ若しくは 3 つ以上を示す個体、又は

(3) 次の状態、すなわち

(a) 肥満症、内臓型肥満症及び／若しくは腹部肥満症、

(b) 約 150 mg / dL 以上のトリグリセリド血中レベル、

(c) 女性患者において約 40 mg / dL 未満及び男性患者において約 50 mg / dL 未満の HDL コレステロール血中レベル、

(d) 約 130 mmHg 以上の収縮期血圧及び約 85 mmHg 以上の拡張期血圧、

10

(e) 約 100 mg / dL 以上の空腹時血糖レベル、のうちの 1 つ、 2 つ、 3 つ若しくは 4 つ以上が存在する個体である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 18】

それを必要とする対象は、糖尿病又は前糖尿病である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 19】

それを必要とする対象は、非糖尿病性である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 20】

それを必要とする対象は、潜在的副作用に体重増加が含まれる 1 つ又は 2 つ以上の医薬品を摂取している対象である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記肥満症関連障害は、代謝障害、腎障害又は脂肪肝障害、心血管イベント及び睡眠時無呼吸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 22】

前記代謝障害は、高血糖症、前糖尿病、経口耐糖能異常、空腹時血糖異常、食後高血糖症、高インスリン血症、インスリン抵抗性、2型真性糖尿病、1型糖尿病、MODY、LADA、NODAT、妊娠糖尿病、不十分な血糖制御及びシンドローム X からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 23】

前記代謝障害は、前糖尿病、経口耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性、2型真性糖尿病及びシンドローム X からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 24】

前記代謝障害は、2型真性糖尿病である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 25】

前記腎障害又は脂肪肝障害は、アルコール性単純脂肪肝、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肝疾患 (NAFLD) 、非アルコール性単純脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAS) 、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 に記載の方法。

40

【請求項 26】

前記腎障害又は脂肪肝障害は、過剰濾過性糖尿病性腎症、腎過剰濾過、糸球体過剰濾過、腎同種移植片過剰濾過、代償性過剰濾過、過剰濾過性慢性腎臓病及び過剰濾過性急性腎不全からなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 27】

前記腎障害又は脂肪肝障害は、微量アルブミン尿症、顕性アルブミン尿症、尿アルブミンレベル亢進及びアルブミン / クレアチニン比亢進 (ACR) からなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 28】

前記腎障害又は脂肪肝障害は、NAS 及び NAFLD からなる群から選択される、請

50

求項4に記載の方法。

【請求項29】

前記腎障害は、糖尿病性腎症である、請求項4に記載の方法。

【請求項30】

前記主要有害心血管イベント(MACE)は、心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死、血管再生、致死性又は非致死性脳血管発作、末梢動脈症、大動脈イベント及びうっ血性心不全に起因する入院からなる群から選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項31】

前記主要有害心血管イベント(MACE)は、心筋梗塞、致死性又は非致死性脳血管発作及びうっ血性心不全に起因する入院からなる群から選択される、請求項6に記載の方法。

10

【請求項32】

前記主要有害心血管イベント(MACE)は、心筋梗塞又は致死性若しくは非致死性脳血管発作である、請求項6に記載の方法。

【請求項33】

前記血圧が収縮期血圧を亢進させた、請求項7に記載の方法。

【請求項34】

カナグリフロジンは、結晶性半水和物として投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

カナグリフロジンは、約100～約300mgの範囲の量で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項36】

カナグリフロジンは、約100mg又は約300mgの量で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

フェンテルミンは、フェンテルミン塩酸塩である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

フェンテルミンは、約3.75mg～約37.5mgの範囲の量で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項39】

フェンテルミンは、約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

フェンテルミンは、約3.75mg、約7.5mg又は約15mgの量で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

カナグリフロジンは、結晶性半水和物として投与され、カナグリフロジンは、約100～約300mgの範囲の量で投与され、フェンテルミンは、フェンテルミン塩酸塩として投与され、かつフェンテルミンは、約3.75mg～約37.5mgの範囲の量で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項42】

カナグリフロジンは、結晶性半水和物として投与され、カナグリフロジンは、約100mg又は約300mgの量で投与され、フェンテルミンは、フェンテルミン塩酸塩として投与され、かつフェンテルミンは、約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】

カナグリフロジンは、結晶性半水和物として投与され、カナグリフロジンは、約100mg又は約300mgの量で投与され、フェンテルミンは、フェンテルミン塩酸塩として

50

投与され、かつフェンテルミンは、約 3 . 7 5 m g 、約 7 . 5 m g 又は約 1 5 m g の量で投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

カナグリフロジンは、結晶性半水和物として投与され、カナグリフロジンは、約 3 0 0 m g の量で投与され、フェンテルミンは、フェンテルミン塩酸塩として投与され、かつフェンテルミンは、約 1 5 m g の量で投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

(a) カナグリフロジンであって、1 日当たり約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1 日当たり約 3 . 7 5 m g ~ 約 5 0 m g の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、

(c) 薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 6】

(a) カナグリフロジンであって、1 日当たり約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1 日当たり約 3 . 7 5 m g ~ 約 5 0 m g の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、

(c) 薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を混合することによって作製される、薬学的組成物。

【請求項 4 7】

(a) カナグリフロジンであって、1 日当たり約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲の量で投与される、カナグリフロジンと、

(b) フェンテルミンであって、1 日当たり約 3 . 7 5 m g ~ 約 5 0 m g の範囲の量で投与される、フェンテルミンと、

(c) 薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を混合することを含む、薬学的組成物を作製するためのプロセス。

【請求項 4 8】

本明細書に記載の肥満症又は肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防するための方法。

【請求項 4 9】

本明細書に記載の方法又は薬学的組成物。

【請求項 5 0】

慢性的体重管理のための方法であって、それを必要とする対象に、(a) カナグリフロジン及び(b) フェンテルミンを含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含み、

前記それを必要とする対象は、初期の肥満度指数が約 3 0 k g / m² 以上、又は約 2 7 k g / m² 以上であり、少なくとも 1 つの体重関連の併存症を診断された又はそれを呈する対象である、方法。

【請求項 5 1】

前記共同療法薬は、低減カロリー食事療法及び増加した身体活動に対する補助剤である、請求項 5 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国仮特許出願第 6 2 / 2 1 8 , 8 4 2 号 (2 0 1 5 年 9 月 1 5 日出願) 及び米国仮特許出願第 6 2 / 3 0 6 , 1 1 0 号 (2 0 1 6 年 3 月 1 0 日出願) の利益を主張し、それらの開示の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

10

20

30

40

50

本発明は、肥満症及び肥満症関連障害の治療のための、カナグリフロジン及びフェンテルミンの投与を含む共同療法の使用を目的とする。より具体的には、本発明は、肥満症を治療するため、体重減少を促進するため及び／若しくは食欲を抑制するため、代謝障害（例えば2型真性糖尿病を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、腎障害若しくは脂肪肝障害（例えばNASH、NAFLD等を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、睡眠障害（例えば睡眠時無呼吸を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、心血管保護を提供するため、心血管イベント（心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死、血管再生、致死性又は非致死性脳血管発作、末梢動脈症、大動脈イベント、うっ血性心不全に起因する入院等の主要有害心血管イベント（MACE）を含む）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／若しくはそれを予防するため、並びに／又は寿命を延ばす若しくは延長するための、共同療法を目的とする。

10

【背景技術】

【0003】

肥満症は、過剰な脂肪組織量の状態である。多くの場合、体重増加と同等であると見なされるが、これが当てはまる必要はなく、引き締まっているが非常に筋肉質の個人は、脂肪症の増大を有することがない任意の基準による体重過多であり得る。体重は集団において連続的に分布しているので、引き締まっていることと肥満との間の医学的に意味のある違いは多少任意である。したがって、肥満症は、その罹患率又は死亡率との関連を評価することによってより効果的に定義される。

20

【0004】

脂肪症の直接的尺度ではないが、肥満症を測定するために最も広く使用されている方法は、肥満度指数（BMI）であり、それは、体重／身長²（kg/m²で）に等しい。肥満症を定量化するための1つのアプローチは、人体計測（皮下脂肪厚）、密度測定（水中体重秤量）、コンピューター断層撮影（CT）又は磁気共鳴映像（MRI）、及び電気インピーダンスを含む。Metropolitan Life Tablesからのデータを使用すると、男性及び女性の両方の間の全ての身長及び体格の中点についてのBMIは、19～26kg/m²の範囲であり、同様のBMIにおいて、女性は、男性よりも多くの体脂肪を有する。実質的な罹患率の明白なデータに基づき、30のBMIは、男性及び女性の両方における肥満症についての閾値として最も一般的に使用されている。大規模疫学研究は、あらゆる原因による罹患率、代謝罹患率及び心血管罹患率は、BMIが25であるときに上昇し始める（緩やかではあるが）、肥満症についてのカットオフ値が低下されるべきであることを示唆している。一部の機関は、25又は27～30のBMIを有する個人を説明するために、（肥満よりもむしろ）体重過多という用語を使用する。25～30のBMIは、特に高血圧症及び耐糖能異常等の脂肪症による影響を受けるリスク因子の存在下では、医学的に有意であり、かつ治療介入に値すると見なされるべきである。

30

【0005】

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)からの最近のデータは、肥満症（BMI > 30）の米国成人集団の割合が、14.5%（1976～1980）から22.5%（1998～1994）に増加したことを示す。1998～1991年には、20歳以上の米国成人の50%もが体重過多であった（BMI > 25と定義される）。25～30のBMIを有する多くの個人において実質的な健康リスクが存在するため、医学的に有意な肥満症の有病率の増加は、大きい懸念をもたらす。肥満症は、女性の間で、かつ貧困層においてより一般的であり、小児における有病率もまた、懸念すべき割合で上昇している。

40

【0006】

肥満症は、健康に大きな悪影響を及ぼす。病的に肥満な個人（理想的な体重の200%超）の死亡率は、12倍も増加する。死亡率は、特に肥満症が腹腔内脂肪の増加と関連す

50

る場合に、肥満症が増加すると上昇する。また、肥満症が特定の器官系に影響を及ぼす程度が、集団によって異なる感受性遺伝子の影響を受けることが明らかである。肥満個体は、正常な体重の個体と比較して、あらゆる原因による早死にのリスクが50～100%増加する。米国において1年に300,000を超える死亡が、肥満症に起因し得る。

【0007】

肥満症の患者はまた、インスリン抵抗性又は耐糖能異常を発症する可能性がより高く、これら異常は2型糖尿病の発症に繋がり得る。また、高血圧、性的機能不全、頭痛、うつ病及び睡眠時無呼吸の確率がより高い。

【0008】

糖尿病は高血糖の存在を指す医療用語である。糖尿病に罹患している人は、インスリンを産生しないか、産生できたとしても非常に少量のインスリンしか産生しないか、あるいはインスリンに対し反応しないかのいずれかであり、結果として血中のブドウ糖濃度が上昇する。最も一般的な形態の糖尿病は2型糖尿病であり、一頃には成人発症型糖尿病又はインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）と呼ばれ、糖尿病の90%超が成人で発症していた。しかしながら、より若年層での過体重すなわち肥満が増加するに従い、10代の若者及び児童で2型糖尿病の発症が増加してきている。糖尿病は、妊娠糖尿病、かつては若年性糖尿病及び1 1/2型糖尿病（type 1 1/2 diabetes）と呼ばれ、また成人では潜在性自己免疫性糖尿病又はLADAとも呼ばれた、1型糖尿病又は自己免疫性糖尿病も指す。糖尿病は、貧しい食生活又は運動不足（例えば、セデンタリー・ライフスタイル）、遺伝的変異、臍臓の損傷、薬剤（例えば、AIDS治療薬）又は化学物質（例えば、ステロイド）への曝露、あるいは疾患（例えば、囊胞性線維症、ダウン症候群、Cushing病）により生じ得る。2つの稀な種類の遺伝的欠損により誘発される糖尿病は、若年発症成人型糖尿病（MODY）及び非典型糖尿病（ADM）と呼ばれる。

10

20

30

【0009】

2型真性糖尿病（インスリン非依存性真性糖尿病又はNIDDM）は、グルコース代謝の調節異常及びインスリン抵抗性を伴う代謝障害であり、かつ眼、腎臓、神経、及び血管に関係する長期合併症である。2型真性糖尿病は、通常、成人期（人生の中期又は後期）で発症し、身体が十分な量のインスリンを作るよう機能しなくなること（インスリン分泌の異常）又はインスリンを効果的に使用するよう機能しなくなること（標的器官及び組織でのインスリン作用に対する抵抗性）のいずれかとして記載される。より具体的には、2型真性糖尿病に罹患している患者は、インスリンを比較的欠乏している。すなわち、これらの患者では、血漿インスリン濃度は絶対的意味では正常～高い状態であるものの、存在する血漿ブドウ糖濃度に関して予測される濃度よりも低いのである。

【0010】

2型真性糖尿病は、以下の臨床的徵候又は症状、すなわち、持続的に上昇する血漿中グルコース濃度又は高血糖症；多尿症；多飲症及び／又は多食症；網膜症、腎症及び神経障害等の慢性細小血管合併症；並びに失明、末期腎疾患、手足切断及び心筋梗塞をもたらし得る高脂血症及び高血圧症等の大血管合併症によって特徴付けられる。

【0011】

シンドロームX（インスリン抵抗性症候群（IRS）、メタボリックシンドローム又はメタボリックシンドロームXとも呼ばれる）は、2型真性糖尿病及び心血管疾患を発症するリスク因子を表わす障害であり、耐糖能異常、高インスリン血症及びインスリン抵抗性、高トリグリセリド血症、高血圧症及び肥満症が挙げられる。

40

【0012】

2型真性糖尿病の診断には、症状の評価、並びに尿中及び血中グルコースの測定が含まれる。正確な診断には血糖値測定が必要不可欠である。より具体的には、空腹時の血糖値測定が標準的なアプローチとして使用されている。しかしながら、経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test；OGTT）の方が、空腹時の血糖値測定よりも高感度であると考えられる。2型真性糖尿病は、経口耐糖能異常（OGT）と関連する。したがって、OGTTは、2型真性糖尿病の診断を補助することはできるが、一般的には糖尿病

50

の診断に必要不可欠なものではない (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; 112(5): 665~74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., March 2000)。OGTTは、膵臓細胞の分泌機能及びインスリン感受性の評価を可能にすることから、2型真性糖尿病の診断並びに疾患の重症度又は進行度の評価を補助する（例えば、Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11): 4396~402）。より具体的には、OGTTは、まだ糖尿病として診断されていない、空腹時血糖値に複数のボーダーラインを有する患者の、高血糖の程度の確認に非常に役立つ。加えて、OGTTは、炭水化物代謝異常の可能性がある診断がはっきりと証明又は反証されなければならぬ2型真性糖尿病の症状を有する患者を試験するのに有用である。

10

【0013】

したがって、耐糖能異常は、2型真性糖尿病の診断に必要とされるよりも低い空腹時血糖レベルを有するが、OGTT時に正常～糖尿病の範囲の血漿グルコース応答を有する個体において診断される。耐糖能異常は、前糖尿病状態であると考えられ、（OGTTによって定義されるような）耐糖能異常は、2型真性糖尿病の発症に関する強力な前兆である（Haffner SM, Diabet Med 1997 Aug; 14 Suppl 3: S12~8）。

【0014】

2型真性糖尿病は、膵臓機能の低下に随伴する、及び／又は血漿グルコースレベルの上昇によって悪化したインスリンが関係する他のプロセスに関係する、進行性の疾患である。したがって、2型真性糖尿病は、通常、長期にわたる前糖尿病期を有し、様々な病態生理学的機序が、例えば、グルコース利用及び有効性の異常、前糖尿病状態でのインスリン作用及び／又はインスリン産生等の、病理学的な高血糖症及び耐糖能異常を誘導し得る（Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 Jul; 82(4): 805~21）。

20

【0015】

耐糖能異常と関連する前糖尿病状態はまた、腹部肥満症、インスリン抵抗性、高脂血症、及び高血圧、つまり、シンドロームXに対する疾患素質と関連し得る（Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 Sep; 10(9 Pt 2): 172S~180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 Mar-Apr; 11(2): 69~76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med 1996 Sep; 13(9 Suppl 6): S78~84）。

30

【0016】

したがって、炭水化物代謝の欠陥は、2型真性糖尿病及び耐糖能異常の病因に極めて重要である（Dinneen SF, Diabet Med 1997 Aug; 14 Suppl 3: S19~24）。実際、耐糖能異常及び空腹時血糖異常から確定的な2型真性糖尿病までの連続性が存在する（Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dec; 26(4): 771~89）。

40

【0017】

病理学的高血糖症又は耐糖能異常の低減に重点を置いた、2型真性糖尿病を発症するリスクがある個体における早期介入は、2型真性糖尿病及び関連合併症、並びに／又はシンドロームXへの進行を予防し得るか又は遅延させ得る。したがって、経口耐糖能異常及び／又は血中グルコースレベルの上昇を効果的に治療することによって、障害の2型真性糖尿病又はシンドロームXへの進行を予防又は阻害することができる。

【0018】

腎臓は、背中の中央付近に位置する豆形状の器官である。各腎臓内には、ネフロンと呼ばれる約百万個の小さい構造が、血液を濾過する。それらは、老廃物及び余分な水分を除

50

去し、それらは尿になる。ネフロンの損傷は、腎臓病の重要な形態を表す。この損傷は、腎臓を、老廃物を除去することができない状態にし得る。一部の損傷、例えば、過剰濾過に関連する損傷は、何年にもわたってゆっくり生じ得、初期には多くの場合、明白な症状がない。

【0019】

「過剰濾過仮説」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変化及び最終的には病理学的变化を生じさせ、それが最終的に「ネフロン消耗」をもたらすことを意味する。単一のネフロンレベルで、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）の低減へと至る一連のイベントにおける早期のつながりであると仮定される。したがって、これに基づき、過剰濾過は、それに続く腎損傷についてのリスクを表し、多くの場合に過剰濾過段階と称される、腎臓病理の早期の症状発現として分類され得る。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をもたらし得、それ自体が、顯性アルブミン尿症及び末期腎疾患をもたらし得る。

10

【0020】

腎機能の低下に対する過剰濾過の影響は、腎臓移植レシピエント及びドナーにおいて、並びに後天性腎疾患のために1つの腎臓が除去された患者においてだけでなく、真性糖尿病を有する患者においても、最も徹底的に評価されてきた（Maggee et al. Diabetologia 2009; 52: 691~697）。理論的には、機能ネフロン数の任意の低減は、遺伝的に、外科的に、又は後天性腎疾患によって誘発されるかにかかわらず、適応性糸球体過剰濾過をもたらす。更に、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ときでさえ、ある特定の病態生理学的状態において生じることが示してきた。したがって、腎過剰濾過損傷に関して良好な有効性を有する介入の医学的な必要がある。

20

【0021】

クレアチニンは、筋肉組織内のクレアチニン酸の分解産物であり、通常、体内で一定速度で產生される。血清クレアチニンは、腎臓によって変化しないまま排出される筋肉代謝の容易に測定される副産物であるため、腎臓の健康の重要な指標である。クレアチニンは、主として腎臓によって、主に糸球体濾過によってであるが、近位尿細管分泌によっても、血液から除去される。クレアチニンの尿細管再吸収はほとんど又は全く生じない。腎臓における濾過が不十分である場合は、クレアチニンの血中レベルは上昇する。したがって、血中及び尿中のクレアチニンレベルは、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）を計算するために使用されてもよい。血中クレアチニンレベルはまた、GFR（eGFR）を推定するために単独で使用されてもよい。GFRは、腎機能の測定結果であるため、臨床的に重要である。腎機能の代替の推定は、クレアチニンの血中（血漿中）濃度を尿素の濃度と共に解釈するときに行われ得る。BUN対クレアチニン比（血中尿素対クレアチニンの比率）は、腎臓の内因性の問題に加えて他の問題を示し得る。例えば、クレアチニンと比例せずに上昇する尿素レベルは、体液量減少等の腎前性の問題を示し得る。

30

【0022】

血中クレアチニンレベルの上昇は、機能的ネフロンの著しい損傷によってのみ観察される。腎機能の推定は、推定された糸球体濾過量（eGFR）を計算することによって示される。eGFRは、血清クレアチニン濃度を使用して正確に計算され得る。血清クレアチニンについての典型的なヒトの参考範囲は、女性に関して0.5~1.0 mg/dL（約45~90 μmol/L）、及び男性に関して0.7~1.2 mg/dL（60~110 μmol/L）である。経時的な血清クレアチニンレベルの傾向は、概して、絶対クレアチニンレベルよりも重要である。

40

【0023】

クレアチニンレベルは、ACE阻害剤（ACEi）又はアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト（又はアンジオテンシン受容体遮断薬、ARB）が摂取されるときにやや増

50

加し得る。ACE阻害剤及びARBの両方を併用することは、2つの薬物のいずれかが個々に増加させるよりも大きい程度までクレアチニンレベルを増加させる。30%未満の増加は、ACE阻害剤又はARBの使用で予測されるものである。

【0024】

アルブミン尿症は、アルブミンが尿中に存在する状態である。健康な個体において、アルブミンは、腎臓によって濾過される。腎臓が尿から大きい分子（アルブミン等）を適切に濾過しない場合、アルブミンは、尿中に排出され、典型的には、腎臓損傷又は過剰な食塩摂取量の兆候である。アルブミン尿症はまた、I(1)型又はII(2)型真性糖尿病のいずれかである、長期にわたる真性糖尿病の患者において生じ得る。尿中アルブミンは、試験紙によって、又は24時間の期間にわたって採取された尿の全量中に排出されたタンパク質の量の直接的基準として測定されてもよい。

10

【0025】

微小アルブミン尿症は、腎糸球体中のアルブミンに対する以上に高い透過性の結果として、腎臓が少量のアルブミンを尿中に漏出させる場合に生じる。糖尿病性腎症の状態としての微量アルブミン尿症は、尿アルブミンレベルが24時間の期間にわたって30mg～300mgの範囲内であるときに示される。

【0026】

微量アルブミン尿症の代替の基準は、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の比率である。アルブミン/クレアチニン比（ACR）及び微量アルブミン尿症は、ACR 3.5mg/mmol（女性）若しくは 2.5mg/mmol（男性）として定義されるか、又は両方の物質が質量で測定されて、30μgのアルブミン/mgのクレアチニン～300μgのアルブミン/mgのクレアチニンのACRとして定義される。

20

【0027】

微量アルブミン尿症は、特に真性糖尿病又は高血圧症の患者において、腎臓病の発症及び進行についての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、無症候性心血管疾患の指標、血管内皮障害のマーカー及び静脈性血栓症のリスク因子である。

【0028】

糖尿病性腎症は、真性糖尿病の細小血管合併症のうちの1つであり、持続性アルブミン尿症及び腎機能の進行性の低下によって特徴付けられる。高血糖症は、糖尿病性腎症の発病及び進行にとって重要な一因である。

30

【0029】

T1DM（1型真性糖尿病）の患者における糖尿病性腎症の臨床的進行は、特徴がはっきりしている。最初に、糸球体濾過量（GFR）の増加及び腎血漿流量の増加を伴う過剰濾過が見られる。メタ分析により、T1DMの患者における過剰濾過の存在が、微量アルブミン尿症又は顕性アルブミン尿症を発症するリスクを2倍超にすることが見出された。この位相には、30mg/日（又は20μg/分）以上及び300mg/24時間（又は200μg/分）未満の尿中アルブミン排出として定義される、GFRの低減及び微量アルブミン尿症の発症が続き、それは、血圧の上昇を伴い得る。後に、GFRが低下し続ける疾患の進行において、300mg/日未満の尿中アルブミン排出として定義される、顕性タンパク尿症（すなわち、顕性アルブミン尿症）が続いて生じ、高血圧症の悪化と関連する。最終的に、ESKD（末期腎臓病）が進行し、腎代替療法の必要性につながる。

40

【0030】

2型真性糖尿病（T2DM）の患者において、臨床的進行は、主に、高血糖症だけではなく、虚血性腎損傷をもたらす血管病理も含む、複数の腎傷害により変動する。しかしながら、他の一般的な特徴は、T2DMの患者における腎損傷に寄与する可能性が高く、単一ネフロンのレベルにおける過剰濾過、近位尿細管糖毒性、及び尿細管細胞中へのナトリウム結合型グルコースの輸送の増強の結果としての尿細管細胞成長への刺激を含む。

【0031】

研究は、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り

50

、かつ心血管（C V）リスク因子であることを実証してきた。ノルモアルブミン尿症を有し、かつ推定糸球体濾過量（e G F R）が $90 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上である患者と比較して、顕性アルブミン尿症を有し、かつe G F Rが $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満の患者は、心血管死のリスクが5.9倍高く（95% CI 3.5~10.2）、かつE S K Dを経験するリスクが22.2倍高く（95% CI 7.6~64.7）、顕性アルブミン尿症を有し、かつe G F Rの低減（すなわち、 $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満）の対象は、複合腎臓イベント（すなわち、腎臓病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）を経験する可能性がほぼ6倍高かった。例えば、J Am Soc Nephrol 20(8) : 1813~1821, 2009を参照されたい。また、アルブミン尿症の程度とC V疾患との間の緊密な関連が、R E N A A L研究において実証されており、高いベースラインの尿中アルブミン／クレアチニン比（A C R）（ $3 \text{ g} / \text{g}$ ）を有する患者が、A C Rが $1.5 \text{ g} / \text{g}$ 未満の患者と比較して、心筋梗塞（M I）、発作、心不全若しくは不安定狭心症のための初回入院、冠動脈若しくは末梢血行再建、又はC V死の合併のリスクが1.2倍高く（95% CI 1.54~2.38）、かつ心不全のリスクが2.7倍高かった（95% CI 1.94~3.75）ことを示す。尿中アルブミン排出の増加及びe G F Rの低減はまた、T 2 D M患者における心血管及び腎臓転帰の両方のリスクと独立して関連付けられるが、これらのリスク因子間の相互作用に関する証拠はない。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。

10

20

【0032】

要約すると、アルブミン尿症の規模は、E S K Dの発症及び有害なC V転帰と正に相関する。血行力学的機序（すなわち、A C E i及びA R B）によって作用する薬剤を使用した、T 2 D M及びアルブミン尿症患者における治療に関連したアルブミン尿症の低減は、糖尿病性腎症の進行及び有害なC V転帰の発生の低減と相関する。したがって、特有の血行力学的機序によって作用して、他の抗高血圧剤又は血糖降下剤で見られるよりもアルブミン尿症を減少させ、かつレニン・アンジオテンシン系を妨げる薬剤に相加的である薬剤は、腎臓保護効果を発揮し得、かつ糖尿病性腎症における有害なC V転帰を低減し得る可能性がある。

30

【0033】

脂肪肝、別名、脂肪肝疾患（F L D）は、脂肪変性（すなわち、細胞内の異常な脂質貯留）のプロセスを介して、トリグリセリド脂肪の大きい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、アルコールによる寄与を考慮することによって、アルコール性脂肪変性又は非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）と呼ばれ得、より重症な型は、アルコール性脂肪性肝炎（アルコール性肝疾患の一部）及び非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）と呼ばれ得る。

40

【0034】

非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）は、脂肪が肝臓内に堆積されたときに起こる脂肪肝（脂肪変性）の一因である。N A F L Dは、疾患活性のスペクトル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する（肝脂肪変性）。肝臓は、肝機能を妨げることなく脂肪質のままであり得るが、また、様々な機序及び肝臓に対する考えられる傷害によって進行して、脂肪変性が炎症及び線維症と合併される状態であるN A S Hになる場合もある。非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）は、重症性の進行性N A F L Dである。10年の期間にわたって、N A S H患者の最大20%が肝臓の肝硬変を発症し、10%が肝疾患に関連した死を経験する。N A F L Dのはっきりした原因是、まだ解明されていないが、肥満症及びインスリン抵抗性の両方が、疾患プロセスにおいて強力な役割を果たすと考えられる。疾患がある段階から次の段階へと進行するはっきりした理由及び機序は、解明されていない。

40

【0035】

N A F L Dは、インスリン抵抗性（I R）及びメタボリックシンドローム（M S）との

50

関連も指摘されている。レニン・アンジオテンシン系（R A S）がインスリン抵抗性において、並びに続いてN A F L D 及びN A S Hにおいても中心的な役割を果たすため、R A S過剰発現の悪影響を阻止する試みが、治療の標的として提案されてきた。N A S Hにおいて試験される多くの考えられる療法が、この状態の結果のみを標的とするか、又は過剰な脂肪を「取り除くこと」を試みる一方で、アンジオテンシン受容体遮断薬（A R B）は、N A S H / N A F L Dにおいて調和して作用する様々な不均衡の補正のためのツールとして機能し得る。実際に、R A Sを阻害することによって、細胞内インスリンシグナル経路が改善され、脂肪組織増殖及びアジポキン産生のより良好な制御、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良好なバランスをもたらし得る。同時に、肝臓における局所的R A Sを制御することによって、線維症が予防され得、脂肪変性を壊死性炎症に連結するサイクルが緩徐化される。（G E O R G E S C U , E . F . , i n A d v a n c e s i n T h e r a p y , 2 0 0 8 , pp 1 1 4 1 ~ 1 1 7 4 , V o l . 2 5 , I s s u e 1 1 ）。

10

【0036】

睡眠時無呼吸は、睡眠中の呼吸の一時停止又は浅い若しくは不定期の呼吸の事例によって特徴付けられる。無呼吸と呼ばれる呼吸の一時停止のそれぞれは、数秒から数分続く可能性があり、定義によれば、少なくとも1時間に5回生じ得る。同様に、異常に浅い呼吸イベントのそれぞれは、呼吸低下と呼ばれる。睡眠時無呼吸は、睡眠異常症と分類され、異常な行動又は心理学的イベントが睡眠中に起こることを意味する。呼吸が一時停止されたとき、二酸化炭素が血流中に蓄積する。血流中の化学受容体は、高い二酸化炭素レベルに注意する。脳は、睡眠中の個人を起こし、空気を吸うように信号が送られる。正常な呼吸は、酸素レベルを回復させ、その個人は再び眠りに落ちる。睡眠時無呼吸は、多くの場合、一晩睡眠試験又は「睡眠研究」で診断される。

20

【0037】

睡眠時無呼吸には3つの型：中枢性（C S A）、閉塞性（O S A）及び複合性又は混合型睡眠時無呼吸（すなわち、中枢性及び閉塞性の組み合わせ）があり、それぞれ0.4%、84%、及び15%の症例を構成する。C S Aにおいて、呼吸は、呼吸努力の不足によって遮られる。O S Aにおいて、呼吸は、呼吸努力にもかかわらず、空気の流れに対する物理的遮断によって遮られ、いびきが一般的である。N I Hによると、1200万人の米国人がO S Aを有する。人々が状態を報告しないか、又は睡眠時無呼吸を有することを知らないかのいずれかであるため、更に多くの睡眠時無呼吸の症例が存在する。

30

【0038】

型にかかわらず、睡眠時無呼吸の個体は、覚醒時でさえ、呼吸が困難であることをめったに自覚していない。睡眠時無呼吸は、発作時の個体を目撃する他人によって問題と認識されるか、又は身体へのその影響により疑われる。症状は、認識なしで何年も（又は更には何十年も）存在し得、その間、その個人は、睡眠障害と関連した日中の眠気及び疲労に慣れるようになり得る。睡眠時無呼吸は、成人だけではなく一部の小児にも同様に影響を及ぼす。

【0039】

睡眠時無呼吸の症状としては、過剰な日中の眠気（E D S）及び集中力の欠陥が挙げられる。換言すれば、睡眠時無呼吸の一般的な影響としては、日中の疲労、より遅い反応時間、及び視覚障害が挙げられる。O S Aは、運転事故及び労働災害のリスクを高め得る。O S Aが治療されない場合、糖尿病等の他の健康問題のリスクが増加する。身体への酸素の不足により、未治療のO S Aによって死亡さえ起こり得る。更に、睡眠時無呼吸の人々は、個人が任務を計画及び開始する方法である「実行機能」；覚醒状態での注意力、効果的な作業及び情報処理；記憶の使用及び学習をつかさどる部分を含む、睡眠時無呼吸による悪影響を受ける可能性がある脳の部分を更に識別するために、「標準テストバッテリー」を使用して検査される。日中の認識状態の乱れにより、行動的影響もまた存在する。行動的影響としては、不機嫌、好戦的態度、並びに注意力及び意欲の減少が挙げられる。睡眠時無呼吸の別の症状は、睡眠麻痺で覚醒することである。重症な場合は、睡眠麻痺によ

40

50

る睡眠への恐怖が不眠症を引き起こし得る。これらの影響は、対応することが非常に困難になり、したがって、鬱病の発症が起こり得る。

【0040】

中程度又は重度の睡眠時無呼吸の人々の間の糖尿病のリスクがより高いというある程度の証拠がある。また、睡眠時無呼吸が肝機能障害、特に脂肪肝疾患も引き起こし得るという証拠が増えている。

【0041】

睡眠時無呼吸は、性別、人種、又は年齢にかかわらず、人々に影響を及ぼし得る。リスク因子としては、男性、体重過多、肥満、若しくは40歳超であること、又は大きい首回り（41～43センチメートル（16～17インチ）超）、扁桃腺肥大、舌肥大、小さい顎骨、胃食道逆流、アレルギー、副鼻腔疾患、睡眠時無呼吸の家族歴、又は鼻閉塞を引き起こす鼻中隔湾曲症を有することが挙げられる。アルコール、鎮静剤及び精神安定剤もまた、喉を弛緩させることによって睡眠時無呼吸を促進する。喫煙者らは、一度も喫煙したことがない人々の3倍の割合で睡眠時無呼吸を有する。上記の全ての因子は、閉塞性睡眠時無呼吸の一因となり得る。中枢性睡眠時無呼吸は、男性であること、65歳超であること、心房細動等の心臓障害を有すること、並びに脳卒中及び脳腫瘍によって更に影響を受ける。脳腫瘍は、脳が正常な呼吸を調節する能力を妨害し得る。高血圧もまた、睡眠時無呼吸の人々において非常に一般的である。

10

【0042】

成人において、OSAの最も一般的な原因は、過剰体重及び肥満であり、それは、口及び喉の軟組織と関連する。睡眠中、喉及び舌筋肉がより弛緩しているとき、この軟組織は、気道を遮断させ得る。小児において、OSAの原因としては多くの場合、扁桃腺肥大又はアデノイド肥大、及び大きい過蓋咬合等の歯科的状態が挙げられる。あまり一般的ではない原因としては、気道内の腫瘍又は成長、並びにダウント症候群及びピエール・ロバン症候群等の出生異常が挙げられる。小児肥満症がOSAを引き起こし得るが、それは、成人肥満症よりも状態との関連性がはるかに一般的ではない。

20

【0043】

睡眠時無呼吸を含む多くの睡眠障害患者にとって、最初かつ最良の処置は、体重減少である。睡眠時無呼吸を有する全ての人が体重過多であるわけではないが、ほとんどの患者がそうであり、体重減少は、睡眠時無呼吸をもたらす、気管を遮断する脂肪を排除するのに役立つことが理論化されている。

30

【0044】

カロリー制限（CR）は、酵母、寄生虫、ハエ、げっ歯類、サル及び恐らくヒトを含む、多くの種において、寿命を延ばし、加齢に関連した退行性変化を緩和化する。カロリー制限は、インスリン／インスリン様増殖因子1経路、栄養応答「ラバマイシン標的（TOR-）」経路、及びタンパク質脱アセチル化酵素活性も含む、主要な細胞機能を調節するある特定のシグナル経路に影響を及ぼす。ある特定のタンパク質脱アセチル化酵素は、ヒストンタンパク質のDNA結合活性を調節し、それは、特異遺伝子の転写及び発現を調節し、したがって細胞及び器官機能に影響を及ぼす。

40

【0045】

絶食等のカロリー制限は、エネルギー源としての体脂肪貯蔵の利用を引き起こす。脂肪の酸化は、アセトアセテート及び-ヒドロキシブチレート（BHB）等の小さい代謝産物であるケトン体の循環レベルの上昇をもたらし、それらは、グルコースレベルが低いときに、脳などのいくつかの組織によって代替エネルギーとして使用される（NEWMAN, J.C., et al., Ketone bodies as signaling metabolites, Trends Endocrinology and Metabolism, 2014, pp 42 Vol 25, Issue 1）。

【0046】

最近公開されたデータは、BHBが単純に代替の代謝燃料であるだけではなく、予想外に、特異的な細胞シグナル伝達及び制御作用（カロリー制限と関連したある特定の寿命

50

延長効果を媒介し得る作用)も有することを示している。具体的には、BOHBは、ある特定のヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)を直接阻害することが示されており、培養された細胞のBOHB処置は、動物における絶食で観察されるのと同様に、ヒストンアセチル化を増加させる(SHIMAZU, T. et al. Suppression of Oxidative Stress by Beta-Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor, Science, 2013, pp 211 Vol. 339)。マウスのBOHB処置は、ヒストンアセチル化を増加させ、それにより、酸化ストレスへの抵抗性と関連したある特定の遺伝子、特に、寄生虫における寿命の主要な調節因子である転写因子DAF16の哺乳動物型であるFOXO3遺伝子の発現を変える。BOHBによるHDAC阻害はまた、細胞保護効果も有する非ヒストンタンパク質のアセチル化状態及び活性を調節し得る。

10

【0047】

近年、BOHBは、いくつかの慢性疾患と関連している過剰なグルコース、尿酸塩、及びアミロイド等の様々な有害物質への炎症反応を通常引き起こす自然免疫系のセンサーである、NLRP3インフラマソームを阻害することが報告された。絶食又はケトン食事療法の既知の抗炎症効果は、BOHBのこの効果に起因している(YOUM, Y. H., et al., The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease, Nature Medicine, 2015, pp 263, Vol. 21, Issue 3)。

20

【0048】

公開されたデータはまた、BOHBが2つの特異的な細胞表面受容体に結合することを示す(GPR109及びGPR41; TAGGART, A. K., et al., D-Beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMB-G, J. Biol. Chem., 2005, pp 26649, Vol. 280、及びKIMURA, I., et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via GPR41, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, pp 8030, Vol. 108)。交感神経ニューロン内で発現したGタンパク質結合受容体であるGPR41に結合するBOHBは、マウスにおける交感神経活動を抑制し、脂肪の酸化を低減し、かつ総代謝率を低減する。寄生虫(*C. elegans*)において、BOHB処置は、寿命を約20%延ばすことが報告されている(EDWARDS, C., et al., D-Beta-Hydroxybutyrate extends lifespan in *C. elegans*, Aging, 2014, pp 621, Vol. 6, Issue 8)。

30

【0049】

絶食は、ケトン体レベルを上昇させる唯一の手段ではない。炭水化物摂取量を低減するケトン食事療法はまた、循環BOHBレベルを増加させる。動物におけるケトン食事療法は、酸化応力からの細胞保護及び寿命の延長と関連した生化学的变化の多くを引き起こす。

40

【0050】

腎臓SGLT2活性を阻害することによる糖尿病患者のカナグリフロジン治療は、糖尿を誘発し、それは、体脂肪貯蔵の利用の増加をもたらす(脂肪症の低減及び体重減少をもたらす)。絶食及びケトン食事療法のように、糖尿病患者のカナグリフロジン治療はまた、BOHBを含む循環ケトン体レベルの増加を誘発する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0051】

50

肥満症及び肥満症関連障害（肥満症の結果であり、肥満症によって悪化し、かつ／又は肥満症によって加速する障害、疾患及び状態を含む）のための有効な治療を提供する必要性が残っている。

【課題を解決するための手段】

【0052】

本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で（好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で（好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0053】

本発明は、肥満症を治療するため、体重減少を促進するため及び／又は食欲を抑制するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で（好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量、又は約300mgの量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で（好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0054】

本発明は、食物摂取を減少させる、満腹感を誘導する又は体重増加を制御するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で（好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で（好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0055】

ある特定の実施形態において、本発明は、慢性的な体重管理のための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で（好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で（好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0056】

ある特定の実施形態において、本発明は、肥満症を治療するため、体重減少を促進する

10

20

30

40

50

ため、食欲を抑制するため、食物摂取を減少させるため、満腹感を誘導するため及び／又は体重増加を制御するための方法であって、当該対象の肥満度指数（B M I）を測定することによって、それを必要とする対象を特定することであって、当該対象の肥満度指数は、約 2 5 k g / m² 以上（好ましくは約 3 0 k g / m² 以上）である、特定すること、

（a）カナグリフロジンであって、1日当たり約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲の量で（好ましくは約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の範囲の量で、より好ましくは約 1 0 0 m g の量又は約 3 0 0 m g の量で）投与される、カナグリフロジン、及び

（b）フェンテルミンであって、1日当たり約 3 . 7 5 m g ~ 約 5 0 m g の範囲の量で（好ましくは約 3 . 7 5 ~ 約 3 7 . 5 m g の範囲の量で、より好ましくは約 3 . 7 5 m g 、約 7 . 5 m g 、約 1 5 m g 、約 3 0 m g 、又は約 3 7 . 5 m g の量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与すること、を含む、方法を目的とする。
10

【 0 0 5 7 】

本発明は、体重減少の方法、肥満症を治療する方法、又は肥満症関連障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、

（a）カナグリフロジンであって、1日当たり約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲の量で（好ましくは約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の範囲の量で、より好ましくは約 1 0 0 m g の量又は約 3 0 0 m g の量で）投与される、カナグリフロジン、及び

（b）フェンテルミンであって、1日当たり約 3 . 7 5 m g ~ 約 5 0 m g の範囲の量で（好ましくは約 3 . 7 5 ~ 約 3 7 . 5 m g の範囲の量で、より好ましくは約 3 . 7 5 m g 、約 7 . 5 m g 、約 1 5 m g 、約 3 0 m g 、又は約 3 7 . 5 m g の量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。
20

【 0 0 5 8 】

2 6 週間後に達成される体重減少の量は、約 5 %、好ましくは約 7 . 5 %、より好ましくはである。

【 0 0 5 9 】

ある実施形態において、本発明は、体重減少の方法、肥満症を治療する方法、又は肥満症関連障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される、カナグリフロジン及びフェンテルミンを含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とし、この対象は、約 2 6 週間以内に、約 5 % ~ 約 1 0 % の範囲、又はそれらのうちの任意の量若しくは範囲の体重減少、好ましくは少なくとも約 5 % の体重減少、より好ましくは、少なくとも約 7 . 5 % の体重減少を達成又は経験する。
30

【 0 0 6 0 】

別の実施形態において、本発明は、体重減少の方法、肥満症を治療する方法、又は肥満症関連障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される、カナグリフロジン及びフェンテルミンを含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含み、この対象は、約 2 6 週間 ~ 約 1 0 4 週間の期間内に、好ましくは約 2 6 週間及び約 5 2 週間の期間内に、約 5 % ~ 約 1 0 % の範囲、又はそれらのうちの任意の量若しくは範囲の体重減少、好ましくは少なくとも約 5 % の体重減少、より好ましくは、少なくとも約 7 . 5 % の体重減少を達成又は経験する、方法を目的とする。
40

【 0 0 6 1 】

別の実施形態において、本発明は、体重減少の方法、肥満症を治療する方法、又は肥満症関連障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される、カナグリフロジン及びフェンテルミンを含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とし、この共同療法薬は、食事療法及び運動カウンセリングと併せて投与される。別の実施形態において、本発明は、体重減少の方法、肥満症を治療する方法、又は肥満症関連障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される、カナグリフロジン及びフェンテルミンを含む共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とし、この共同療法は、食事療法及び運動プログラムと併せて投与される。本
50

発明のある特定の実施形態において、食事療法及び運動カウンセリング又は食事療法及び運動プログラムは、(a) 対象に身体活動を増加させるよう助言すること、(b) 対象に食事性脂肪含量を低減するよう助言すること及び/又は(c) 対象により少ないカロリーを消費するよう助言することを含む。ある特定の実施形態において、本発明は、慢性的体重管理のための方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される、カナグリフロジン及びフェンテルミンを含む共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とし、好ましくはこの共同療法薬は、低減カロリー食事療法及び増加した身体活動に対する補助剤である。

【0062】

本発明のある特定の実施形態において、それを必要とする対象は、決定された(例えば測定された)肥満度指数(BMI)が約 23 kg/m^2 以上である対象(成人又は小児)である。本発明のある特定の追加的実施形態において、それを必要とする対象は、決定された(例えば測定された)肥満度指数が約 25 kg/m^2 以上である対象(成人又は小児)である。本発明のある特定の追加的実施形態において、それを必要とする対象は、決定された(例えば測定された)肥満度指数が約 30 kg/m^2 以上である対象(成人又は小児)である。本発明のある特定の追加的実施形態において、それを必要とする対象は、決定された(例えば測定された)肥満度指数が約 35 kg/m^2 以上である対象(成人又は小児)である。本発明のある特定の追加的実施形態において、それを必要とする対象は、決定された(例えば測定された)肥満度指数が約 23 kg/m^2 ~約 29.9 kg/m^2 の範囲にある対象(成人又は小児)である。

10

20

30

【0063】

本発明のある特定の実施形態において、それを必要とする対象は、決定された(例えば測定された)肥満度指数が約 23 kg/m^2 以上、好ましくは約 25 kg/m^2 以上、より好ましくは約 30 kg/m^2 以上、より好ましくは約 40 kg/m^2 以上である対象(成人又は小児)であり、この対象は、前糖尿病、経口耐糖能異常、2型真性糖尿病、メタボリックシンドローム(別名、シンドロームX)、心血管リスク因子、腎障害又は脂肪肝障害(NASH、NAFLD等を含むが、これらに限定されない)、睡眠時無呼吸等からなる群から選択される併存症の少なくとも1つの症状を診断されている又はそれを呈する。別の実施形態において、併存症は、前糖尿病、経口耐糖能異常、2型真性糖尿病及びメタボリックシンドローム(別名、シンドロームX)からなる群から選択される。別の実施形態において、併存症は、心血管リスク因子及び腎障害又は脂肪肝障害(NASH、NAFLD等を含むが、これらに限定されない)からなる群から選択される。

【0064】

本発明のある特定の実施形態において、それを必要とする対象は、初期の肥満度指数が約 30 kg/m^2 以上、又は約 27 kg/m^2 以上であり、少なくとも1つの体重関連の併存症(例えば、高血圧症、脂質異常症、前糖尿病、又は2型真性糖尿病等)を診断された又はそれを呈する対象である。

【0065】

本発明のある特定の実施形態において、それを必要とする対象は、ウエストヒップ比が、対象が男性である場合に1.0以上であるか、又は対象が女性である場合に約0.8以上である対象である。本発明のある特定の追加的実施形態において、それを必要とする対象は、胴囲が、対象が男性である場合に102cm超若しくは40インチ超であるか、又は対象が女性である場合に94cm超若しくは35インチ超である対象である。

40

【0066】

本発明のある特定の実施形態において、それを必要とする対象は、体脂肪含有量が約25%超、好ましくは約30%超である対象である。ある特定の追加的実施形態において、それを必要とする対象は、体脂肪含有量が、対象が男性である場合に約25%超であるか、又は対象が女性である場合に約30%超である対象である。

【0067】

ある特定の実施形態において、本発明は、肥満症を治療すること、体重減少を促進する

50

こと、食欲を抑制すること、食物摂取を減少させること、満腹感を誘導すること及び／又は体重増加を制御することを必要とする対象において、それを行う方法を目的とし、それを必要とする対象は、肥満外科手術（胃バイパス手術、胃／腹部バンド手術等）の候補であるか、若しくはそれを受けたことがある。

【0068】

ある特定の実施形態において、本発明は、肥満症を治療すること、体重減少を促進すること、食欲を抑制すること、食物摂取を減少させること、満腹感を誘導すること及び／又は体重増加を制御することを必要とする対象において、それを行う方法を目的とし、それを必要とする対象は、体重減少促進医療デバイス（例えば、腔内スリーブ、胃内バルーン、対象の胃腸管腔の体積を低減又は再配置するデバイス、腹部、又は他の消化管の神経を刺激する電流を送達するデバイス、腹部に至る迷走神経を阻害する電荷を送達するデバイス、脳深部刺激デバイス、運動によって活性化される神経系の部分に電荷を送達するデバイス等）の候補であるか、若しくはそれを埋め込んでいる。

10

【0069】

ある実施形態において、本発明は、肥満症を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載されるいずれかの共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、体重減少を促進する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、食欲を抑制する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、食物摂取を減少させる方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、満腹感を誘導する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、体重増加を制御する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

20

【0070】

ある実施形態において、本発明は、肥満症を治療するため、体重減少を促進するため、食欲を抑制するため、食物摂取を減少させるため、満腹感を誘導するため及び／又は体重増加を制御するための方法を目的とし、それを必要とする対象は、約 25 kg/m^2 超の基準B M Iを有し、かつ前糖尿病、経口耐糖能異常、2型真性糖尿病、メタボリックシンドローム（別名、シンドロームX）、心血管リスク因子、腎障害又は脂肪肝障害（N A S H、N A F L D等が挙げられるが、これらに限定されない）並びに睡眠時無呼吸からなる群から選択される、1つ又は2つ以上の随伴（又は合併）状態を有する。

30

【0071】

別の実施形態において、本発明は、肥満症を治療する、体重減少を促進する、食欲を抑制する、食物摂取を減少させる、満腹感を誘導する及び／又は体重減少を制御するための方法を目的とし、それを必要とする対象は、約 25 kg/m^2 超の基準B M Iを有し、かつ前糖尿病、経口耐糖能異常、2型真性糖尿病及びメタボリックシンドローム（別名、シンドロームX）からなる群から選択される、1つ又は2つ以上の随伴（又は合併）状態を有する。別の実施形態において、本発明は、肥満症を治療する、体重減少を促進する、食欲を抑制する、食物摂取を減少させる、満腹感を誘導する及び／又は体重減少を制御するための方法を目的とし、それを必要とする対象は、約 25 kg/m^2 超の基準B M Iを有し、かつ心血管リスク因子及び腎障害又は脂肪肝障害（N A S H、N A F L D等が挙げられるが、これらに限定されない）からなる群から選択される、1つ又は2つ以上の随伴（又は合併）状態を有する。

40

【0072】

本発明は、代謝障害（高血糖症、前糖尿病、経口耐糖能異常、空腹時血糖異常、食後高血糖症、高インスリン血症、インスリン抵抗性、2型真性糖尿病（末期2型真性糖尿病が

50

挙げられるが、これに限定されない)、1型糖尿病、MODY、LADA、NODAT、妊娠糖尿病、不十分な血糖制御(又は不十分な血糖制御)及びメタボリックシンドローム(別名、シンドロームX)が挙げられるが、これらに限定されない)を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び/又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg~約500mgの範囲の量で(好ましくは約100mg~約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg~約50mgの範囲の量で(好ましくは約3.75~約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0073】

本発明のある実施形態において、代謝障害は、前糖尿病、経口耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性、2型真性糖尿病及びシンドロームX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、代謝障害は、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、若年発症成人型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)及び前糖尿病からなる群から選択される。

【0074】

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、次の状態、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、若年発症成人型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)又は前糖尿病のうちの1つ又は2つ以上を診断されたことがある又はその1つ若しくは2つ以上の症状を示す。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型真性糖尿病及び/又は糖尿病性腎症を診断されたことがある又はその症状を示す。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型真性糖尿病及び/又は不十分な血糖制御を診断されたことがある又はその症状を示す。

【0075】

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、

(1) 体重過多、肥満症、内臓型肥満症及び腹部肥満症からなる群から選択される状態のうちの1つ若しくは2つ以上を診断された個体、又は

(2) 次の徴候、

(a) 約100mg/dL超、特に約125mg/dL超の空腹時血糖若しくは血清中グルコース濃度、

(b) 約140mg/dL以上の食後血漿中グルコース、

(c) 約7.0%以上のHbA1c値、のうちの1つ、2つ若しくは3つ以上を示す個体、

(3) 次の状態、

(a) 肥満症、内臓型肥満症及び/若しくは腹部肥満症、

(b) 約150mg/dL以上のトリグリセリド血中レベル、

(c) 女性患者において約40mg/dL未満及び男性患者において約50mg/dL未満のHDLコレステロール血中レベル、

(d) 約130mmHg以上の収縮期血圧及び約85mmHg以上の拡張期血圧、

(e) 約100mg/dL以上の空腹時血糖レベル、のうちの1つ、2つ、3つ若しくは4つ以上が存在する個体、又は

(4) 肥満症の個体である。

【0076】

ある実施形態において、本発明は、2型真性糖尿病を予防する、その発症を緩徐化する又はその進行を緩徐化するための方法であって、それを必要とする対象に、

10

20

30

40

50

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で(好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0077】

本発明は、心血管保護を提供する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で(好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0078】

本発明は、主要有害心血管イベント(MACE)(例えば、心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死、血管再生、致死性又は非致死性脳血管発作、末梢動脈症、大動脈イベント、うっ血性心不全に起因する入院)を予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で(好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0079】

本発明は、心血管イベント(心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死、血管再生、致死性又は非致死性脳血管発作、末梢動脈症、大動脈イベント、うっ血性心不全に起因する入院等の主要有害心血管イベント(MACE)を含む)を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び/若しくはそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で(好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0080】

本発明のある実施形態において、MACE又は心血管イベントは、心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死、血管再生、致死性又は非致死性脳血管発作(例えば、脳卒中)、末梢動脈症、大動脈イベント及びうっ血性心不全に起因する入院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、心血管イベントは、心筋梗塞、致死性又は非致死性脳血管発作(例えば、脳卒中)又はうっ血性心不全に起因する入院からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態において、MACE又は心血管イベントは、心筋梗塞又は致死性若しくは非致死性脳血管イベント（例えば、脳卒中）である。本発明の別の実施形態において、MACE又は心血管イベントは、致死性又は非致死性脳血管イベント（例えば、脳卒中）である。本発明の別の実施形態において、MACE又は心血管イベントは、心筋梗塞である。

【0081】

ある実施形態において、本発明は、血圧を低下させる、好ましくは収縮期血圧を低下させるための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で（好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で（好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0082】

本発明は、腎障害又は脂肪肝障害（NASH、NAFLD等が挙げられるが、これらに限定されない）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で（好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で（好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0083】

本発明のある実施形態において、腎障害又は脂肪肝障害は、アルコール性単純脂肪肝、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肝疾患（NAFLD）、非アルコール性単純脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（steatohepatitis）（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。本発明の別の実施形態において、腎障害又は脂肪肝障害は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性単純脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（steatohepatitis）（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。本発明の別の実施形態において、腎障害又は脂肪肝障害は、NAFLD及びNASH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、腎障害は、糖尿病性腎症である。

【0084】

本発明の別の実施形態において、腎障害又は脂肪肝障害は、過剰濾過性糖尿病性腎症、腎過剰濾過、糸球体過剰濾過、腎同種移植片過剰濾過、代償性過剰濾過、過剰濾過性慢性腎臓病及び過剰濾過性急性腎不全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、腎障害は、微量アルブミン尿症、顕性アルブミン尿症、尿アルブミンレベル亢進及びアルブミン／クレアチニン比亢進（ACR）からなる群から選択される。

【0085】

本発明は、(a) 微量アルブミン尿症（尿アルブミンレベル亢進）を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する、その寛解を誘発する若しくはそれを予防するため、(b) 顕性アルブミン尿症を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する若しくはそれを予防するため、(c) 尿アルブミンレベルを低下させるため、及び／又は(d) アルブミン／

10

20

30

40

50

クレアチニン比（A C R）を低下させるための方法であって、それを必要とする対象に、
 (a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で
 (好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で
 (好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0086】

本発明は、腎過剰濾過損傷を予防する、その進行を緩徐化する、遅延させる及び／又はそれを治療するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で
 (好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で
 (好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0087】

本発明は、過剰濾過性糖尿病性腎症、腎過剰濾過、糸球体過剰濾過、腎同種移植片過剰濾過、代償性過剰濾過（例えば、手術による腎量の低減の後）、過剰濾過性慢性腎臓病、過剰濾過性急性腎不全及び肥満症からなる群から選択される状態又は障害を予防する、その進行を緩徐化する、遅延させる又はそれを治療するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で
 (好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で
 (好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0088】

本発明は、糖尿病性神経障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で
 (好ましくは約100mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは約100mgの量又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で
 (好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0089】

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、次の状態：

- (a) 真性糖尿病（型を問わず）、
- (b) 慢性腎臓病（C K D）、
- (c) 急性腎不全（A R F）、
- (d) 腎移植レシピエント、

10

20

30

40

50

(e) 腎移植ドナー、又は

(f) 一側腎全摘出若しくは部分摘出患者、又は

(g) ネフローゼ症候群、のうちの 1 つ又は 2 つ以上を診断されたことがある又はその 1 つ若しくは 2 つ以上の症状を示す。

【 0 0 9 0 】

本発明は、睡眠障害（睡眠時無呼吸等が挙げられるが、これに限定されない）を治療する又は予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で（好ましくは約 100 mg ~ 約 300 mg の範囲の量で、より好ましくは約 100 mg の量、又は約 300 mg の量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で（好ましくは約 3.75 ~ 約 37.5 mg の範囲の量で、より好ましくは約 3.75 mg 、約 7.5 mg 、約 15 mg 、約 30 mg 、又は約 37.5 mg の量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【 0 0 9 1 】

本発明は、対象の生命又は寿命を延長するための方法であって、対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で（好ましくは約 100 mg ~ 約 300 mg の範囲の量で、より好ましくは約 100 mg の量又は約 300 mg の量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で（好ましくは約 3.75 ~ 約 37.5 mg の範囲の量で、より好ましくは約 3.75 mg 、約 7.5 mg 、約 15 mg 、約 30 mg 、又は約 37.5 mg の量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【 0 0 9 2 】

本発明は、肥満症を治療するため、体重減少を促進するため、食欲を抑制するため、食物摂取を減少させるため、満腹感を誘導するため及び／又は体重増加を制御するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で（好ましくは約 100 mg ~ 約 300 mg の範囲の量で、より好ましくは約 100 mg の量又は約 300 mg の量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で（好ましくは約 3.75 ~ 約 37.5 mg の範囲の量で、より好ましくは約 3.75 mg 、約 7.5 mg 、約 15 mg 、約 30 mg 又は約 37.5 mg の量で）投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含み、方法を更に目的とする。

【 0 0 9 3 】

それを必要とする対象は、潜在的副作用（複数可）に体重増加が含まれる 1 つ又は 2 つ以上の医薬品（薬物）を摂取している対象である。

【 0 0 9 4 】

本発明は、息切れ、胆囊疾患、癌（例えば、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌）、変形性関節症、整形外科的問題、逆流性食道炎（胸やけ）、いびき、多囊胞性卵巣症候群、腹圧性尿失禁、月経不順、不妊症、心臓病、うつ病、不安神経症、痛風、- 細胞機能障害、呼吸低下からなる群から選択される障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び／又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) カナグリフロジンであって、1日当たり約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲の量で（好ましくは約 100 mg ~ 約 300 mg の範囲の量で、より好ましくは約 100 mg の量又は約 300 mg の量で）投与される、カナグリフロジン、及び

(b) フェンテルミンであって、1日当たり約 3.75 mg ~ 約 50 mg の範囲の量で

10

20

30

40

50

(好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を更に目的とする。

【0095】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

10

【0096】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約7.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0097】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約15mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

20

【0098】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約30mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

30

【0099】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約37.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

40

【0100】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0101】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフ

50

ロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約7.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0102】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約15mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

10

【0103】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約30mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0104】

ある実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、1日当たり約37.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

20

【0105】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約3.75mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

30

【0106】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約7.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0107】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約15mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

40

【0108】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩

50

酸塩であり、1日当たり約30mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0109】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約100mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約37.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0110】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約37.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0111】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約7.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0112】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約15mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0113】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約30mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0114】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する又はそれを予防する方法であって、それを必要とする対象に、(a)カナグリフロジンであって、結晶性半水和物であり、1日当たり約300mgの量で投与される、カナグリフロジン、及び(b)フェンテルミンであって、フェンテルミン塩酸塩であり、1日当たり約37.5mgの量で投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0115】

本発明のある特定の実施形態において、カナグリフロジンは、結晶性半水和物カナグリフロジンである。本発明のある特定の実施形態において、フェンテルミンは、フェンテルミン塩酸塩である。

【0116】

本発明のある実施形態において、カナグリフロジンは、約50mg～約500mgの範

10

20

30

40

50

囲の量で投与される。本発明の別の実施形態において、カナグリフロジンは、約100mg～約300mgの範囲の量で投与される。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。

【0117】

本発明のある実施形態において、フェンテルミンは、約3.75mg～約50mgの範囲の量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約3.75mg～約37.5mgの範囲の量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約7.5mg～約37.5mgの範囲の量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約7.5mg～約15mgの範囲の量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約3.75mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約7.5mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約15mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約30mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約37.5mgの量で投与される。

10

【0118】

本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約3.75mg、約7.5mg又は約15mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約7.5mg又は約15mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約30mgの量で投与される。本発明の別の実施形態において、フェンテルミンは、約37.5mgの量で投与される。

20

【0119】

ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約100mgの量のカナグリフロジン及び約3.75mgの量のフェンテルミンを含む。別の実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約100mgの量のカナグリフロジン及び約7.5mgの量のフェンテルミンを含む。ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約100mgの量のカナグリフロジン及び約15mgの量のフェンテルミンを含む。ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約100mgの量のカナグリフロジン及び約30mgの量のフェンテルミンを含む。ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約100mgの量のカナグリフロジン及び約37.5mgの量のフェンテルミンを含む。

30

【0120】

ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約300mgの量のカナグリフロジン及び約3.75mgの量のフェンテルミンを含む。別の実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約300mgの量のカナグリフロジン及び約7.5mgの量のフェンテルミンを含む。ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約300mgの量のカナグリフロジン及び約15mgの量のフェンテルミンを含む。ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約300mgの量のカナグリフロジン及び約30mgの量のフェンテルミンを含む。ある実施形態において、共同療法は、少なくとも1日1回(好ましくは、1日1回)投与される、約300mgの量のカナグリフロジン及び約37.5mgの量のフェンテルミンを含む。

40

【0121】

本発明の例示は、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは、約50mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは、約50mg、約100mg又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、(b)フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で

50

(好ましくは、約3.75mg～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは、約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、及び(c)薬学的に許容される担体、を含む薬学的組成物である。

【0122】

本発明の例示は、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは、約50mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは、約50mg、約100mg、又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、(b)フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で(好ましくは、約3.75mg～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは、約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、及び(c)薬学的に許容される担体、を混合することによって作製される薬学的組成物である。本発明を例示するものは、本明細書に記載の方法に従って調製される生成物と医薬的に許容される担体とを混合することを含む、医薬組成物を製造するためのプロセスである。

【0123】

本発明を例で示すものは、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び/又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、治療的有効量の本明細書に記載される薬学的組成物のうちのいずれかを投与することを含む。

【0124】

別の実施形態において、本発明は、肥満症及び肥満症関連障害を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び/又はそれを予防するための、(a)カナグリフロジンであって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは、50mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは、約50mg、約100mg又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、(b)フェンテルミンであって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で(好ましくは、約3.75mg～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは、約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、及び(c)薬学的に許容される担体、を含む組成物を目的とする。

【図面の簡単な説明】

【0125】

【図1】>

【発明を実施するための形態】

【0126】

本発明は、肥満症及び肥満症関連障害(前糖尿病、2型真性糖尿病、シンドロームX等の代謝障害、NASH、NAFLD等の腎障害又は脂肪肝障害、心血管イベント(又はMACE)、睡眠時無呼吸等)を治療する、遅延させる、その進行を緩徐化する及び/又はそれを予防するための方法であって、それを必要とする対象に、

(a)カナグリフロジン(好ましくは、カナグリフロジンの結晶性半水和物形態)であって、1日当たり約50mg～約500mgの範囲の量で(好ましくは、約50mg～約300mgの範囲の量で、より好ましくは、約50mg、約100mg又は約300mgの量で)投与される、カナグリフロジン、及び

(b)フェンテルミン(好ましくは、フェンテルミン塩酸塩)であって、1日当たり約3.75mg～約50mgの範囲の量で(好ましくは約3.75～約37.5mgの範囲の量で、より好ましくは約3.75mg、約7.5mg、約15mg、約30mg、又は約37.5mgの量で)投与される、フェンテルミン、を含む治療的有効量の共同療法薬を投与することを含む、方法を目的とする。

【0127】

本明細書で使用されるとき、特に断りがない限り、用語「カナグリフロジン」は、以下の式(I-X)の化合物:

10

20

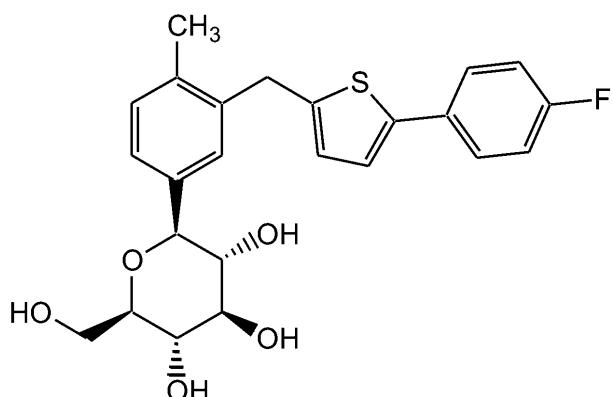
30

40

50

【0128】

【化1】



10

20

30

40

50

別名、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニル]メチル]-4-メチルフェニル]-D-グルシトール、又は式(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。式(I-X)の化合物は、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター(例えばSGLT2など)に対して阻害活性を示し、本明細書に参照により組み込まれる、Nomura, S.らにより開示される米国特許出願公開第2005/0233988(A1)号(2005年10月20日公開)に記載のようなプロセスによって調製され得る。

【0129】

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。ある特定の実施形態において、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組み込まれる国際公開第2008/069327号に記載される通り、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。

【0130】

本明細書で使用されるとき、用語「フェンテルミン」は、2-メチル-1-フェニルプロパン-2-アミン及びその薬学的に許容される塩、好ましくは、フェンテルミン塩酸塩を意味するものとする。フェンテルミンは、肥満症の管理における体重減少の低減(運動、行動変容及びカロリー制限を含む)のレジメンの短期間の補助剤として示される、交感神経様作用アミン食欲減退薬である。フェンテルミンは、食欲抑制剤として承認され、ダイエット剤として医学的に処方され、肥満患者及び体重による医学的リスクと見なされる患者を対象とする。15mg、30mg及び37.5mgを含む様々な投与量で得られる、VITES、ADIPED、ADIPEX-P、SUPRENZA、IONAMIN及びQSYMIA(トピラマートとの共同療法薬)を含む、錠剤、カプセル剤及びドリンクを通して得られる様々なフェンテルミンブランド及びサプリメントがある。

【0131】

ある特定の好ましい実施形態において、フェンテルミンの投与量(mgで)は、薬学的組成物中で投与されるか、又はその中に存在する、フェンテルミン遊離塩基又は遊離塩基等価物の量を意味するものとする(フェンテルミンがその薬学的に許容される塩、例えば、フェンテルミン塩酸塩として存在するとき)。

【0132】

ヒト患者の用語「肥満度指数」又は「BMI」は、BMIがkg/m²の単位を有するように、メートルでの身長の二乗で割ったキログラムでの体重として定義される。用語「体重過多」は、白人種の成人個体が25kg/m²以上及び30kg/m²未満のBMIを有する状態として定義される。アジア系の対象において、用語「体重過多」は、23kg/m²以上及び25kg/m²未満のBMIを有する状態として定義される。用語「体重過多」及び「肥満予備軍」は、同じ意味で用いられる。

【0133】

用語「肥満症」は、白人種の成人個体が 30 kg/m^2 以上のB M Iを有する状態として定義される。W H Oの定義によると、肥満症という用語は、以下の通りに分類され得る。用語「肥満1度」は、B M Iが 30 kg/m^2 以上であるが 35 kg/m^2 未満である状態であり、用語「肥満2度」は、B M Iが 35 kg/m^2 以上であるが 40 kg/m^2 未満である状態であり、用語「肥満3度」は、B M Iが 40 kg/m^2 以上である状態である。アジア系の対象において、用語「肥満症」は、成人個体が 25 kg/m^2 以上のB M Iを有する状態として定義される。アジア人における肥満症は、以下の通りに更に分類され得る。用語「肥満1度」は、B M Iが 25 kg/m^2 以上であるが 30 kg/m^2 未満である状態であり、用語「肥満2度」は、B M Iが 30 kg/m^2 以上である状態である。

10

【0134】

用語「内臓型肥満症」は、男性において1.0以上及び女性において0.8以上のウエストヒップ比が測定される状態として定義される。これは、インスリン抵抗性及び前糖尿病の発症のリスクを定義する。用語「腹部肥満症」は、通常、胴囲が男性において102cm超又は40インチ超であり、女性において94cm超又は35インチ超である状態として定義される(集団の正常な範囲に関して、例えば、「Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009; 120: 1640~1645」を参照されたい)。

20

【0135】

用語「病的肥満症」は、本明細書において、白人種の個人が40超のB M Iを有するか、又は35超のB M I及び真性糖尿病又は高血圧症等の併存疾患有する状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-Xii, 1~253を参照されたい)。

【0136】

用語「正常血糖値」は、対象が、 70 mg/dL (3.89 mmol/L)超及び 100 mg/dL (5.6 mmol/L)未満の正常範囲内の空腹時血中グルコース濃度、並びに 140 mg/dL 未満の食後2時間のグルコース濃度を有する状態として定義される。

30

【0137】

用語「高血糖症」は、対象が、正常範囲を超える 100 mg/dL (5.6 mmol/L)超の空腹時血中グルコース濃度を有する状態として定義される。

【0138】

用語「低血糖症」は、対象が、正常範囲を下回る、具体的には 70 mg/dL (3.89 mmol/L)未満の血中グルコース濃度を有する状態として定義される。

40

【0139】

用語「食後高血糖症」は、対象が、 200 mg/dL (11.11 mmol/L)超の食後2時間の血中グルコース又は血清中グルコース濃度を有する状態として定義される。

【0140】

用語「空腹時血糖異常」又は「I F G」は、対象が、 $100\sim125\text{ mg/dL}$ (すなわち、 $5.6\sim6.9\text{ mmol/L}$)の範囲内の空腹時血中グルコース濃度又は空腹時血清中グルコース濃度を有する状態として定義される。「正常な空腹時グルコース」を有する対象は、 100 mg/dL よりも小さい、すなわち、 5.6 mmol/L よりも小さい空腹時グルコース濃度を有する。

【0141】

用語「耐糖能異常」又は「I G T」は、対象が、 140 mg/dL (7.78 mmol/L)

50

/ L) 超及び 200 mg / dL (11.11 mmol / L) 未満の食後 2 時間の血中グルコース又は血清中グルコース濃度を有する状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中グルコース濃度は、断食後に 75 g のグルコースを摂取した 2 時間後の 1 dL の血漿当たりのグルコースの血糖レベルとして測定され得る。「正常な耐糖能」を有する対象は、140 mg / dL (7.78 mmol / L) よりも小さい食後 2 時間の血中グルコース又は血清中グルコース濃度を有する。

【0142】

用語「高インスリン血症」は、インスリン抵抗性を有し、正常血糖値を有するか又は有しない対象が、インスリン抵抗性なしで、1.0 未満（男性に関して）又は 0.8 未満（女性に関して）のウエストヒップ比を有する正常で引き締まった個人の濃度を超えて上昇した空腹時又は食後血清又は血漿インスリン濃度を有する状態として定義される。10

【0143】

用語「インスリン抵抗性」は、グルコース負荷に対する正常な応答を超えた循環インスリンレベルが、血糖正常状態を維持するために必要とされる状態として定義される（Ford E S, et al. JAMA. (2002) 287: 356~9）。インスリン抵抗性を測定する方法は、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率は、組み合わされたインスリン - 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した背景集団の第一四分位数未満である場合、インスリン抵抗性があることがわかる（WHO の定義）。クランプ試験よりもかなり容易なものは、いわゆる最小モデルであり、経静脈内ブドウ糖負荷試験中、血中インスリン及びグルコース濃度が一定の時間間隔で測定され、これらからインスリンが計算される。この方法では、肝臓インスリン抵抗性と末梢インスリン抵抗性とを区別することが不可能である。20

【0144】

一般に、インスリン抵抗性を評価するために、他のパラメータが日々の臨床業務で使用される。好ましくは、患者のトリグリセリド濃度は、例えば、トリグリセリドレベルの上昇がインスリン抵抗性の存在と有意に相關する場合に使用される。

【0145】

IGT 若しくは IFG 又は 2 型糖尿病の発症の疾患素質を有する患者は、高インスリン血症を伴う正常血糖値を有する患者であり、定義により、インスリン抵抗性である。インスリン抵抗性を有する典型的な患者は、通常、体重過多又は肥満である。インスリン抵抗性が検出され得る場合、これは、前糖尿病の存在の特に強力な指標である。したがって、グルコース恒常性を維持するために、個人は、健康な個人の 2 ~ 3 倍多くのインスリンを必要とし得るが、これは、いかなる臨床症状ももたらさない。30

【0146】

用語「前糖尿病」は、個人が 2 型糖尿病を発症しやすい状態である。前糖尿病は、耐糖能異常の定義を、100 mg / dL の正常範囲上限内の空腹時血糖（J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52: 1475 ~ 1484）及び空腹時高インスリン血症（血漿インスリン濃度の上昇）を有する個人を含むことにまで広げる。深刻な健康への脅威として前糖尿病を同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 によって共同で発行された「The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes」と題する見解報告書で説明される（Diabetes Care 2002; 25: 742 ~ 749）。インスリン抵抗性を有する可能性がある個体は、以下の特質：1) 体重過多又は肥満、2) 高血圧、3) 高脂血症、4) IGT 若しくは IFG 又は 2 型糖尿病と診断された 1 人又は 2 人以上の一等親血縁者、のうちの 2 つ又は 3 つ以上を有する個体である。40

【0147】

用語「2 型糖尿病」は、対象が、最小で 2 つの独立した場合において測定されたとき、125 mg / dL (6.94 mmol / L) 超の空腹時（すなわち、8 時間カロリー摂取

10

20

30

40

50

なし) 血中グルコース又は血清中グルコース濃度を有する状態として定義される。血中グルコース値の測定は、定期的な医学分析における標準的な手順である。2型糖尿病はまた、対象が6.5%以上のHbA1c、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)中の200mg/dL(11.1mmol/L)以上の2時間血漿グルコース、又は高血糖症又は高血糖緊急症の古典的症状と併せた200mg/dL(11.1mmol/L)以上のランダムグルコース濃度を有する状態として定義される。明白な高血糖症の非存在下で、大部分の診断試験と同様に、糖尿病の試験結果診断は、検査過誤を除外するために繰り返されるべきである。HbA1cの評価は、National Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP)によって認定され、かつ Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)リファレンスアッセイに標準化されるか又はそれに遡ることが可能な方法を使用して実施されるべきである。OGTTが実施される場合、糖尿病患者の血糖レベルは、75gのグルコースが空腹に摂取された2時間後に1dL(11.1mmol/L)の血漿あたり200mgのグルコースを超える。ブドウ糖負荷試験において、75gのグルコースが、最低8時間、典型的には10~12時間の絶食後に試験される患者に経口投与され、血糖レベルは、グルコース摂取直前並びにグルコース摂取の1及び2時間後に記録される。健康な対象において、グルコース摂取前の血糖レベルは、1dLの血漿当たり60~110mgになり、グルコース摂取の1時間後に1dL当たり200mg未満、及び2時間後に1dL当たり140mg未満になる。2時間後、値が140~200mgである場合、これは、異常な耐糖能と見なされる。

10

20

30

40

50

【0148】

用語「末期2型真性糖尿病」は、長期持続型糖尿病、二次的薬物性障害、インスリン療法の適応、並びに潜在的には、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(CHD)への進行を有する患者を含む。

【0149】

用語「1型糖尿病」は、対象が、膵細胞に対する自己免疫の存在下で(すなわち、循環膵島細胞自己抗体[「1A型真性糖尿病」]、すなわち、GAD65[グルタミン酸デカルボキシラーゼ-65]、ICA[膵島細胞質]、IA-2[チロシンホスファターゼ様タンパク質IA-2の細胞質内ドメイン]、ZnT8[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、又は典型的な循環自己抗体[1B型糖尿病]の非存在下で自己免疫の他の徵候、すなわち、膵臓の生検若しくは画像診断を通じて検出される兆候の検出)、125mg/dL(6.94mmol/L)超の空腹時(すなわち、8時間空腹摂取なし)血中グルコース又は血清中グルコース濃度を有する状態として定義される。1型糖尿病はまた、対象が、膵細胞に対する自己免疫の存在下で、6.5%以上のHbA1c、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)中の200mg/dL(11.1mmol/L)以上の2時間血漿グルコース、又は高血糖症又は高血糖緊急症の古典的症状と併せた200mg/dL(11.1mmol/L)以上のランダムグルコースを有する状態として定義される。明白な高血糖症の非存在下で、大部分の診断試験と同様に、糖尿病の試験結果診断は、検査過誤を除外するために繰り返されるべきである。血中グルコース値の測定は、定期的な医学分析における標準的な手順である。HbA1cの評価は、National Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP)によって認定され、かつ Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)リファレンスアッセイに標準化されるか又はそれに遡ることが可能な方法を使用して実施されるべきである。OGTTが実施される場合、糖尿病患者の血糖レベルは、膵細胞に対する自己免疫の存在下で、75gのグルコースが空腹に摂取された2時間後に1dL(11.1mmol/L)の血漿あたり200mgのグルコースを超える。ブドウ糖負荷試験において、75gのグルコースが、最低8時間、典型的には10~12時間の絶食後に試験される患者に経口投与され、血糖レベルは、グルコース摂取直前並びにグルコース摂取の1及び2時間後に記録される。典型的には、遺伝子的疾患素質が存在するが(例えば、HLA、INS VNT

R 及び P T P N 2 2)、これは、必ず当てはまるというわけではない。

【 0 1 5 0 】

用語「M O D Y」(「若年発症成人型糖尿病」)は、遺伝子の影響によってM O D Y変位、例えば、M O D Y 1 , 2 . 3 . 4 等に分けられる、糖尿病の単一遺伝子型を説明する。

【 0 1 5 1 】

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

【 0 1 5 2 】

用語「H b A 1 c」は、ヘモグロビンB鎖の非酵素的糖化の産物を指す。その決定は、当業者に周知である。真性糖尿病の治療の監視において、H b A 1 c 値は、非常に重要である。その產生が血糖レベル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 は、先行する4~6週間の平均血糖レベルを反映する。H b A 1 c 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(すなわち、試料中6.5%未満の総ヘモグロビン)糖尿病患者は、糖尿病性細小血管症に対して有意により良好に保護される。例えば、メトホルミン単独では、糖尿病患者におけるH b A 1 c 値の約1.0~1.5%の平均的な改善を達成する。このH b A 1 C 値の低減は、6.5%未満、好ましくは6%未満のH b A 1 c の所望の標的範囲を達成するためには、全ての糖尿病患者において十分ではない。

10

【 0 1 5 3 】

本発明の範囲における用語「不十分な血糖制御」又は「不適切な血糖制御」は、患者が6.5%超、具体的には7.0%超、更により好ましくは7.5%超、特に8%超のH b A 1 c 値を示す状態を意味する。

20

【 0 1 5 4 】

「メタボリックシンドローム」、別名、「シンドロームX」(代謝障害の文脈で使用される場合)、別名、「代謝異常症候群」は、基本的特徴がインスリン抵抗性である複合症候群である(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、メタボリックシンドロームの診断は、以下のリスク因子のうちの3つ又は4つ以上が存在する場合に下される。

30

1 . 男性において約102cm超又は40インチ超、及び女性において約94cm超又は35インチ超の胴囲として定義される腹部肥満症、

40

2 . 約150mg/dL以上のトリグリセリド、

3 . 男性において約40mg/dL未満、及び女性において約50未満のHDLコレステロール、

4 . 約1130 / 85mm Hg以上の血圧(約130以上のS B P 又は約85以上のD B P)、

5 . 約100mg/dL以上の空腹時血中グルコース。

【 0 1 5 5 】

一般的に使用される定義によると、収縮期血圧(S B P)が140mm Hgの値を超える場合、かつ拡張期血圧(D B P)が90mm Hgの値を超える場合に、高血圧症が診断される。患者が顕性糖尿病を患っている場合、収縮期血圧が130mm Hg未満のレベルまで低減され、かつ拡張期血圧が80mm Hg未満のレベルまで低下することが

50

、現在推奨されている。

【0156】

NODAT（移植後新規発症糖尿病）及びPTMS（移植後メタボリックシンドローム）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、並びにメタボリックシンドロームに関してはInternational Diabetes Federation (IDF) 及びAmerican Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Instituteの定義に厳密に従う。NODAT及び/又はPTMSは、微小血管及び大血管疾患及びイベント、移植片拒絶、感染、並びに死亡のリスクの増加と関連する。移植時に高齢であること、男性、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多くの予測因子が、NODAT及び/又はPTMSに関連する潜在的なリスク因子として同定されてきた。

10

【0157】

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止む糖尿病の形態を意味する。妊娠糖尿病は、多くの場合、妊娠期間の第24週～第28週に実施されるが、以前に妊娠糖尿病と診断されたことがある場合は特に、妊娠期間のいかなるときでも実施され得るスクリーニング試験によって診断される。試験は通常、例えば、50gのグルコース溶液の投与の1時間後に血糖レベルを測定する、単純な試験である。この1時間レベルが140mg/dLを超える場合、妊娠糖尿病が疑われる。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によって、最終確認を得ることができ、それは、50gの抗原投与の非存在下での診断試験としても機能する。

20

【0158】

本明細書で使用されるとき、特に断りがない限り、用語「肥満症関連障害」は、過剰体重によって特徴付けられる任意の疾患、障害若しくは状態、又は過剰体重の結果として悪化する、増強される、若しくはその進行が加速される任意の疾患、障害若しくは状態を意味するものとする。当該疾患、障害又は状態の少なくとも1つの症状又は兆候が、過剰体重の結果として悪化する、増強される、又はその進行が加速される任意の疾患、障害又は状態も含まれる。肥満症関連障害の適切な例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる。

30

(a) 体重過多又は肥満症、

(b) 前糖尿病、経口耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、若年発症成人型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、NODAT、妊娠糖尿病、高血糖症、食後高血糖症、高インスリン血症、不十分な血糖制御(又は不適切な血糖制御)及びシンドロームX(別名、メタボリックシンドローム)等の代謝障害、

40

(c) 腎障害又は脂肪肝障害(アルコール性単純脂肪肝、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肝疾患(NALD)、非アルコール性単純脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(steatohapatitis)(NAS)、非アルコール性肝線維症、及び非アルコール性肝硬変、過剰濾過性糖尿病性腎症、腎過剰濾過、糸球体過剰濾過、腎同種移植片過剰濾過、代償性過剰濾過、過剰濾過性慢性腎臓病、過剰濾過性急性腎不全、微量アルブミン尿症(尿アルブミンレベル亢進)、顕性アルブミン尿症、尿アルブミンレベル亢進、アルブミン/クレアチニン比亢進(ACR)、慢性腎臓病(CKD)、急性腎不全(ARF)等)、

(d) MACE又は心血管イベント(心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死、血管再生、致死性/非致死性脳血管発作、末梢動脈症、大動脈イベント、うっ血性心不全に起因する入院等)、

並びに(e) 睡眠障害(睡眠時無呼吸等)。

【0159】

用語「対象」は、本明細書で使用するとき、処置、観察又は実験の対象である動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを指す。

50

【0160】

本発明のある特定の実施形態において、対象は、体重過多又は肥満である。本発明の更なる実施形態において、対象は、体重過多又は肥満であり、かつ肥満症関連障害の少なくとも1つの症状を診断されたことがあるか又はそれを呈する。本発明の更なる実施形態において、対象は、約 25 kg/m^2 以上、好ましくは約 30 kg/m^2 以上の測定又は決定されたBMIを有する。

【0161】

本発明のある特定の実施形態において、対象は、糖尿病である。本発明のある特定の実施形態において、対象は、前糖尿病である。本発明のある特定の実施形態において、対象は、非糖尿病である。

10

【0162】

本明細書で使用されるとき、特に断りがない限り、用語「治療すること」、「治療」等は、疾患、状態、又は障害と闘う目的での、対象又は患者（好ましくは、哺乳動物、より好ましくは、ヒト）の管理及びケアを含むものとする。用語「治療すること」及び「治療」は、（a）疾患、状態若しくは障害の1つ若しくは2つ以上の症状若しくは合併症を緩和するため、（b）疾患、状態若しくは障害の1つ若しくは2つ以上の症状若しくは合併症の発病を予防するため、及び／又は（c）疾患、状態若しくは障害の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ための、本明細書に記載される化合物（複数可）又は薬学的組成物（複数可）の投与を含む。

20

【0163】

本明細書で使用されるとき、特に断りがない限り、用語「その進行を遅延させる」及び「その進行を緩徐化する」は、（a）疾患、状態若しくは障害の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若しくは緩徐化すること、（b）疾患、状態若しくは障害の1つ若しくは2つ以上の新しい／更なる症状若しくは合併症の発症を遅延させる若しくは緩徐化すること、及び／又は（c）疾患、状態若しくは障害の当該疾患、状態若しくは障害の後期若しくはより深刻な形態への進行を遅延させる若しくは緩徐化すること、を含むものとする。

【0164】

本明細書で使用されるとき、特に断りがない限り、用語「予防すること」及び「予防」は、（a）1つ若しくは2つ以上の症状の頻度を低減すること、（b）1つ若しくは2つ以上の症状の重篤度を低減すること、（c）1つ若しくは2つ以上の更なる症状の発症を遅延させる、緩徐化する若しくは回避すること、及び／又は（d）障害、状態若しくは疾患の後期若しくはより深刻な形態への発症を遅延させる、緩徐化する若しくは回避すること、を含むものとする。

30

【0165】

本発明が予防法を目的とする場合、この方法を必要とする対象（すなわち、予防を必要とする対象）が、予防される障害、疾患、若しくは状態のうち少なくとも1つの症状を経験又は示している任意の対象又は患者（好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト）を含むものであることを当業者は認識するであろう。更に、この方法を必要とする対象は、加えて、予防すべき障害、疾患、又は状態の任意の症状も示していないが、それらの障害、疾患、又は状態の進行のリスクがあると医師、臨床医、又は他の医療専門家によってみなされている対象（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）疾患又は併発（重複）状態、遺伝子検査などを含む対象の医療歴の結果として、対象を、障害、疾患、又は状態の発現の危険性がある（それ故に予防又は予防的治療の必要がある）とみなしえる。

40

【0166】

本明細書で使用するとき、用語「治療的有効量」は、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により求められている、治療されている疾患又は障害の症状の緩和を含む、組織系、動物又はヒト内で生体学的反応又は医薬反応を引き出す活性化合物又は医薬的薬剤の量を意味する。

50

【 0 1 6 7 】

ここで、本発明は、(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンの投与を含む、共同療法又は併用療法を目的とし、「治療的有効量」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ものとする。例えば、(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンの投与を含む共同療法薬の治療的有効量は、一緒に又は順次に服用される際に、治療的に有効である併用効果を有する(a)カナグリフロジンの量及び(b)フェンテルミンの量である。更に、上述の例にあるような治療的有効量での共同療法又は併用療法の場合、(a)カナグリフロジンの量及び/又は(b)フェンテルミンの量が個々に、治療的に有効であってもなくてもよいことは、当業者によって認識されるであろう。

10

【 0 1 6 8 】

本明細書で使用されるとき、用語「共同療法」及び「併用療法」は、(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンを投与することによる、それを必要とする対象の治療を意味するものであり、(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンは、任意の好適な手段によって、同時に、順次に、別々に又は単一製剤処方中で投与される(カナグリフロジン及びフェンテルミンが、同時に、ある程度、対象中に存在する限り)。(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンが個別の剤形で投与されるとき、各化合物について1日当たり投与される投薬回数は、同じであっても又は異なっていてもよい。(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンは、同一又は異なる投与経路を介して投与されてもよい。投与の好適な方法の例としては、経口、静脈内(i.v.)、筋肉内(i.m.)、皮下(s.c.)、経皮、及び直腸が挙げられるが、これらに限定されない。(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンはまた、頭蓋内針若しくは椎骨内針、及び/又はポンプデバイスを備えるか若しくは備えないカテーテルを介した送達によって、脳内、脳室内、側脳室内、くも膜下腔内、囊内、脊髄内及び/又は脊髄周辺投与経路が挙げられるが、これらに限定されない神経系に直接投与されてもよい。(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンは、同時又は交互のレジメンに従って、治療過程中の同じ時点又は異なる時点で、分割された形態又は単一の形態で一斉に投与されてもよい。

20

【 0 1 6 9 】

本発明は、本明細書に記載される併用療法又は共同療法を目的とする。併用療法又は共同療法は、ある特定の場合において、活性成分の同時投与が、単一の治療薬のみの投与によって達成される治療効果よりも大きい治療効果を達成するため、有利である。

30

【 0 1 7 0 】

ある特定の実施形態において、2つ又は3つ以上の治療薬の同時投与(併用療法又は共同療法)は、単一の治療薬のみの投与によって達成される治療効果よりも大きい治療効果を達成する。この点で、1つの治療薬の治療効果は、別の治療薬の同時投与によって増大される。ある特定の実施形態において、2つ又は3つ以上の治療薬の同時投与は、各単一の治療薬の投与によって達成される治療効果のおおよその合計に等しい治療効果を達成する。これらの実施形態において、併用療法は、「相加的」であると考えられる。ある特定の実施形態において、2つ又は3つ以上の治療薬の同時投与は、相乗効果、すなわち、組み合わせの個々の構成成分の治療効果の合計よりも大きい治療効果を達成する。

40

【 0 1 7 1 】

ある特定の実施形態において、治療薬は、单一投与形態で投与され、各個々の治療薬は、他の治療薬(複数可)から分離される。そのような投与形態の剤形は、潜在的に反応性の治療薬の構造的一体性を、それらが投与されるまで維持するのを補助する。この種の剤形は、投与形態の製造及び長期保存中に有用であり得る。ある特定の実施形態において、治療薬は、分離した領域又は個別のカプレット又はカプセル剤内に収容された同様のものを含み得る。ある特定の実施形態において、治療薬は、錠剤によって含まれる分離層内に提供される。

【 0 1 7 2 】

あるいは、治療薬は、別々の組成物として、例えば、別々の錠剤又は溶液として投与さ

50

れてもよい。1つ又は2つ以上の活性剤は、他の活性剤（複数可）と同時に投与されてもよく、又は活性剤は、断続的に投与されてもよい。治療薬の投与間の時間の長さは、所望の治療効果を達成するために調節されてもよい。ある特定の場合において、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）は、他の治療薬（複数可）の投与からわずか数分（例えば、約1、2、5、10、30、又は60分）後に投与されてもよい。あるいは、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）は、他の治療薬（複数可）の投与から数時間（例えば、約2、4、6、10、12、24、又は36時間）後に投与されてもよい。ある特定の実施形態において、残りの治療薬（複数可）の投与間に、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）の1つを超える投与量を投与することが有利であり得る。例えば、1つの治療薬は、他の治療薬（複数可）の投与から2時間後に投与され、次いで10時間後に再び投与されてもよい。重要なことには、併用療法の全体的な治療効果が、併用療法の複合又は相乗効果に部分的に寄与するように、各活性成分の治療効果が、各治療薬の持続時間の少なくとも一部分にわたって重なり合うことが必要とされる。

10

【0173】

2つ又は3つの異なる活性剤が併用療法で一緒に使用されているため、各薬剤の効力及びそれらと一緒に使用して達成される相互作用効果が考慮されなければならない。重要なことには、特定の哺乳動物に対する投与量範囲及び最適な投与量の決定は、十分に、本開示の利益を得る当業者の能力の範囲内である。

20

【0174】

用語「相乗的」は、任意の2つ又は3つの単一の薬剤の相加効果よりも有効である組み合わせを指す。相乗効果は、より少ない量（用量）の個々の療法薬を使用した疾患、障害又は状態の有効な治療を可能にする。より少ない用量は、有効性の低減なしでより毒性の低下をもたらす。加えて、相乗効果は、有効性の改善をもたらし得る。最後に、相乗効果は、任意の単一の療法薬と比較して疾患の改善された回避又は低減をもたらし得る。

30

【0175】

併用療法は、いずれかの薬物が単独で使用されるときに通常必要とされるよりも低用量の第1の治療薬若しくは第2の治療薬（本明細書において、「明確な一方向の相乗効果」と称される）、又はより低用量の両方治療薬（本明細書において、「二方向の相乗効果」と称される）の生成物を可能にすることができます。ある特定の実施形態において、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）と残りの治療薬（複数可）との間で示される相乗作用は、治療薬のうちの1つの投与量が他の治療薬の投薬量なしで投与される場合に治療量以下であるようなものである。

【0176】

用語「増大」又は「増大させる」は、化合物のうちの1つが、患者に投与される別の化合物（複数可）の治療効果を増大させる又は強化する組み合わせを指す。場合によっては、増大は、特定の療法薬の有効性、耐性、若しくは安全性、又はこれらの任意の組み合わせの改善をもたらし得る。

40

【0177】

ある特定の実施形態において、本発明は、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）の治療効果を増大させるために有効な用量の別の治療薬と一緒に、治療的有効用量の1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）を含む、薬学的組成物に関する。他の実施形態において、本発明は、患者に別の治療薬を投与することによって、患者における1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）の治療効果を増大させる方法に関する。

【0178】

ある特定の実施形態において、本発明は、一部分において、残りの治療薬（複数可）と一緒に治療効果をもたらすのに十分な量の、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）の相乗的組み合わせを目的とする。例えば、ある特定の実施形態において、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）の単独の用量で得られるよりも少なくとも約2（又は少なくとも約4、6、8、又は10）倍大きい治療効果が達成される。ある特定の実施形態において、相乗的組み合わせは、1つ又は2つ以上の治療薬（複数可）の単独の用量で得られるよりも最

50

大約 20、30 又は 40 倍大きい治療効果を提供する。そのような実施形態において、相乗的組み合わせは、本明細書において、「明確な一方向の相乗効果」と称されるものを示し、残りの治療薬（複数可）の用量が 1つ又は 2つ以上の治療薬（複数可）の効果を相乗的に高めるが、1つ又は 2つ以上の治療薬（複数可）の用量が残りの治療薬（複数可）の効果を有意に高めるように思えないことを意味する。

【0179】

ある特定の実施形態において、活性剤の組み合わせは、二方向の相乗効果を示し、第 2 の治療薬が第 1 の治療薬の効果を高め、第 1 の治療薬が第 2 の治療薬の効果を高めることを意味する。したがって、本発明の他の実施形態は、各薬物の用量が薬物間の相乗効果により低減され、低減された用量での薬物の組み合わせから得られる治療効果が強化される、第 2 の治療薬及び第 1 の治療薬の組み合わせに関する。二方向の相乗効果は、第 1 の治療薬対第 2 の治療薬の効力比により、実際の投与量において必ずしも容易に明らかではない。例えば、二方向の相乗効果は、1つの治療薬がもう 1つの治療薬に対してはるかに大きい治療効力を示すときに検出することが困難であり得る。

10

【0180】

併用療法の相乗効果は、生物活性アッセイによって評価され得る。例えば、治療薬は、EC₉₀ 又は EC₅₀ 値に基づき、ほぼ等しい効力の治療効果をもたらすように設計されたモル比で混合される。次いで、3つの異なるモル比が各組み合わせで使用されて、相対効力の推定値の変動を可能にする。これらのモル比は、希釈系列全体を通して維持される。対応する単独療法はまた、標準的な一次アッセイフォーマットを使用して併用治療と並行して評価される。単独療法の治療効果に対する併用治療の治療効果の比較は、相乗効果の基準を示す。組み合わせ分析の設計に関する更なる詳細は、B E K o r b a (1 9 9 6) A n t i v i r a l R e s . 2 9 : 4 9 に見出すことができる。相乗効果、相加性、又は拮抗作用の分析は、C a l c u S y n (商標) プログラム (B i o s o f t , I n c .) を使用して上記データを分析することによって決定され得る。このプログラムは、モンテカルロ統計パッケージを使用した統計学的な評価と組み合された C h o u 及び T a l a l a y の広く認められている方法を使用することによって、薬物相互作用を評価する。データは、50% 有効プロット及び用量有効プロット、アイソボログラム、並びに組み合わせ指数 [C I] プロットを含む複数の異なるフォーマットで、標準偏差と共に表示される。後者の分析に関して、1.0 超の C I は、拮抗作用を示し、1.0 未満の C I は、相乗効果を示す。

20

【0181】

本発明の組成物は、中等度症例から重症例の疾患からの軽減を得る機会を提示する。第 1 及び第 2 の治療薬の本発明の組み合わせによって提供される相乗効果又は相加効果又は増大した効果によって、低減した投与量の各治療薬を使用することが可能であり得る。より少ない量の薬物を使用することによって、各々に関連する副作用は、数及び程度が低減され得る。更に、本発明の組み合わせは、一部の患者が特に敏感である副作用を回避する。本発明は、1つ又は 2つ以上の薬学的に許容される担体（添加剤）及び / 又は希釈剤と一緒に製剤化される、治療的有効量の本明細書に記載される化合物のうちの 2つ又は 3つ以上を含む、薬学的に許容される組成物を提供する。本明細書に詳述されるように、本発明の薬学的組成物は、固体又は液体形態での投与のために特別に製剤化され得、以下に適したもののが挙げられる：(1) 経口投与、例えば、水薬（水溶液若しくは非水溶液若しくは懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身吸収を標的にしたもの、巨塊剤、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤、(2) 非経口投与、例えば、滅菌液剤若しくは懸濁剤若しくは持続放出性製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内若しくは硬膜外注射による投与、(3) 局所適用、例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤、若しくは制御放出性パッチ若しくは噴霧としての局所適用、(4) 膣内若しくは直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム剤若しくはフォーム剤としての投与、(5) 舌下投与、(6) 眼への投与、(7) 経皮投与、又は(8) 経鼻投与。

30

【0182】

40

50

薬剤での使用に関して、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。しかしながら、他の塩類が本発明による化合物又はこれらの薬学的に許容される塩の調製に有用な場合がある。化合物の好適な薬学的に許容される塩としては、酸付加塩類が挙げられ、酸付加塩類は例えば、化合物の溶液を塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することにより形成できる。更に、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、これらの好適な薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属塩類、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩類、例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩、及び好適な有機配位子で形成された塩類、例えば、第四級アンモニウム塩類を挙げることができる。したがって、代表的な薬学的に許容される塩としては、以下が挙げられる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート (estolate)、エシレート (esylate)、フマル酸塩、グリセブテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコーリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネット、ヒドロバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフタレン酸塩、ヨウ化物、イソチオノン酸塩、乳酸塩、ラクトビオノン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムコ酸塩、ナブシレート、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩 (エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクツオ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシル酸塩、トリエチオジド及び吉草酸塩。

【0183】

薬学的に許容される塩の調製で使用され得る代表的な酸及び塩基としては、以下が挙げられる：酢酸、2 , 2 - ジクロロ酢酸 (2,2-dichloroacetic acid)、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギニン酸、アスコルビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 - アセトアミド安息香酸、(+) - 樟脑酸、カンファースルホン酸、(+) - (1S) - カンファー - 10 - スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシ (hydroxy) - エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、L - グルタミン酸、- オキソ - グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸 (hipuric acid)、臭化水素酸、塩化水素酸、(+) - L - 乳酸、(±) - DL - 乳酸、ラクトビオノン酸、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフト酸、ニコチン酸 (nicotinic acid)、硝酸、オレイン酸、オロチノン酸、シユウ酸、パルミチン酸 (palmitric acid)、パモ酸、リン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアノ酸、p - トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸を含む酸；並びにアンモニア、L - アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドロバミン、1H - イミダゾール、L - リジン、水酸化マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、第2級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン及び水酸化亜鉛を含む塩基。

【0184】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書に示される量的表現の一部は、「約」という用語で修飾されていない。用語「約」が明確に用いられていようといまいと、本明細書に記載する全ての量はその実際値を指すことを意味し、またこのようないい値の実験及び／又

10

20

30

40

50

は測定条件による近似値を含む、当該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このような値の近似値を指すことも意味することが理解される。更に、より正確な記載を提供するために、本明細書において、定量的表現の一部は、約 X 量から約 Y 量の範囲として列挙される。範囲が列挙される場合、その範囲は、列挙されている上限及び下限に限定されず、むしろ約 X 量から約 Y 量の全範囲、又はその範囲内の任意の量若しくは範囲を含むことが理解される。

【 0 1 8 5 】

医薬組成物

本明細書で使用するとき、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びに、直接的又は間接的に特定の成分の特定の量の組み合わせから生じる任意の生成物を包含するものとする。

10

【 0 1 8 6 】

本発明は、(a) カナグリフロジン、及び(b) フェンテルミン並びに薬学的に許容される担体を含有する薬学的組成物を更に含む。(a) カナグリフロジン及び(b) フェンテルミンを活性成分として含有する薬学的組成物は、従来の医薬配合技術によって化合物(複数可)を医薬担体とよく混合することによって調製され得る。担体は、望ましい投与経路(例えば、経口、非経口)に応じて、様々な形態をとつてよい。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、着色剤などが挙げられる。散剤、カプセル剤及び錠剤などの経口固体製剤の場合、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、崩壊剤などが挙げられる。経口固体製剤は、糖のような物質でコーティングされてもよく、又は主要な吸収部位を調節するために腸溶コーティングされてもよい。非経口投与では、担体は通常、滅菌水から構成され、溶解度の上昇又は保存のために他の成分を添加してもよい。注射用の懸濁液又は溶液はまた、水性担体を適切な添加剤と共に用いて製造してもよい。

20

【 0 1 8 7 】

本発明の薬学的組成物を調製するために、活性成分としての(a) カナグリフロジン及び(b) フェンテルミンは、従来の医薬配合技術に従って医薬担体とよく混合され、この担体は、投与に所望される製剤の形態、例えば、経口又は筋肉内等の非経口に応じて様々な形態をとることができ。組成物を経口剤形態に調製する際、任意の通常の医薬媒体を用いることができる。それゆえに、例えば、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、着色剤などが挙げられる。散剤、カプセル剤、カプレット、ゲルキャップ、及び錠剤などの経口固体製剤の場合、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、錠剤及びカプセルは最も有利な経口投薬単位形態であり、この場合、固体医薬担体が使用されることとは明らかである。所望される場合には、標準的な技術により錠剤に糖衣又は腸溶コーティングしてもよい。非経口用の担体は、通常、滅菌水を含むが、例えば溶解性の補助などを目的として又は保存のために他の成分を含んでもよい。注射用懸濁液を調製してもよく、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いてよい。本明細書の医薬組成物は、投薬単位、例えば、錠剤、カプセル、粉末、注射液、小さじ 1 杯など毎に、上記の有効用量を送達するのに必要な活性成分の量を含有することになる。薬学的組成物は、本明細書において、投薬単位(例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射、坐剤、茶さじ等)当たり約 0.1 mg ~ 約 1 0 0 0 mg、又はそれらのうちの任意の量若しくは範囲を含有し、約 0.01 ~ 2 0 0 . 0 mg / kg / 日、好ましくは約 0.05 ~ 1 0 0 mg / kg / 日、より好ましくは約 0.05 ~ 5 0 mg / kg / 日、より好ましくは約 0.05 ~ 2 5 . 0 mg / kg / 日、より好ましくは約 0.05 ~ 1 0 . 0 mg / kg / 日、最も好ましくは約 0.5 ~ 約 7 . 5 mg / kg / 日、若しくはそのうちの任意の範囲の投与量で与えられてもよい。しかし、患者の要求、治療する状態の重症度、及び用いる化合物に応じて投薬量を変えてよい。連日投与又は間欠投与のいずれを用いてもよい。

30

40

50

【0188】

好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下若しくは直腸投与とのための、又は吸入若しくは送気による投与のための、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等の単位投薬剤形である。あるいは、本組成物は、1週間に1回又は1カ月に1回の投与に好適な形態で提供され得る。例えば、筋肉注射用のデポ剤を提供するようデカン酸塩など活性化合物の不溶性塩を構成することもできる。錠剤等の固体組成物の調製に関しては、主要な活性成分は、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等の従来の錠剤化成分、及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合されて、本発明の化合物の均質混合物又はその薬学的に許容される塩を含有する固体の事前処方組成物を形成する。これらの事前処方組成物を均質と呼ぶ場合、組成物が錠剤、丸剤及びカプセル剤等の同等に有効な投与形態に容易に細分され得るように、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。この固体の事前処方組成物は、次に0.1～約1000mg、又はそれらのうちの任意の量若しくは範囲の本発明の活性成分を含有する、上述したタイプの単位投与形態に細分される。新規組成物の錠剤又は丸剤は、持続性作用の利点を与える投与形態を提供するためにコーティングするか又はそれ以外の方法で配合することができる。例えば、錠剤若しくは丸剤は、内殻投与成分及び外殻投与成分を含むことができ、後者は前者を封入する形態のものである。2つの成分は、胃での崩壊に抵抗する働きをし、かつその内核成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、又は放出を遅延させることができ、腸溶性の層により分離することができる。かかる腸溶性の層又はコーティングには様々な物質を使用することができ、かかる物質は、シェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような物質と共に多くのポリマー酸を含む。

10

20

30

40

【0189】

経口投与又は注入投与用に本発明の新規の組成物を組み込むことのできる液体形態としては、水性液剤、好適に香味付けされたシロップ剤、水性又は油性懸濁剤、及び綿実油、ゴマ油、ヤシ油又はピーナッツ油などのような食用油により香味付けされた乳剤、並びにエリキシル剤及び同様の医薬賦形剤が挙げられる。水性懸濁液用の好適な分散剤又は懸濁化剤としては、合成及び天然ゴム、例えばトラガカント、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が挙げられる。

【0190】

本発明のある特定の薬学的組成物を調製するために、活性成分としてのカナグリフロジン及び活性成分としてのフェンテルミンはそれぞれ、従来の医薬配合技術に従って医薬担体とよく混合され得、この担体は、投与（例えば、経口又は非経口）に所望される製剤の形態に応じて様々な形態をとることができ、その後、一緒に別々に組み合わされ得る。本発明の更なる薬学的組成物を調製するために、活性成分としてのカナグリフロジン及びフェンテルミンは、従来の医薬配合技術に従って医薬担体とよく混合され得、この担体は、投与（例えば、経口又は非経口）に所望される製剤の形態に応じて様々な形態をとることができる。医薬的に許容できる好適な担体は、当該技術分野において周知である。これらの薬学的に許容される担体のいくつかの説明は、米国薬剤師会（American Pharmaceutical Association）及び英国薬剤師会（Pharmaceutical Society of Great Britain）により出版されたThe Handbook of Pharmaceutical Excipientsに見出すことができ、これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0191】

薬学的組成物を製剤化する方法は、Marcel Dekker, Inc. によって出版された、Lieberman et al編集のPharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised

50

d and Expanded, Volumes 1~3、Avis et al 編集の PharmACEutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1~2、及び Lieberman et al 編集の PharmACEutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1~2 等の多くの出版物に記載されており、それらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0192】

肥満症の治療のための薬学的解決法に加えて、様々な医療デバイスが、肥満症の治療で使用するために開発されており、臨床業務に導入されている。これらのデバイスのうちの多くがまだ臨床試験中であるが、研究者らは、肥満症のための低重症度、高有効性治療の構成要素としてのそれらの見込みに関して楽観的なままである。更に、これらのデバイスの重要性は、多くの重度肥満患者が外科的介入の理想的な候補ではないという事実によって誇張される。したがって、そのようなデバイスは、肥満症及び他の代謝状態を患っている患者のための新しい治療選択肢を提供することを約束し、場合によっては、より侵襲的な外科的アプローチの有益な代替法を提供し得る。

10

【0193】

腔内スリープは、肥満症の治療のために開発されたデバイスの一例である。スリープは、摂取食物と腸壁との間に物理的障壁を作り、それにより、食物がどのように消化器系を通して移動するのかを制御することによって、代謝経路を変化させる。この小腸の機械的バイパスは、胃バイパス手術の患者の代謝への効果を模倣し、多くの場合、大きな体重減少及び2型糖尿病の寛解をもたらす。デバイスは、外科的介入の必要性なしで、内視鏡的に（口を介して）埋め込まれ得、かつ除去され得る。

20

【0194】

胃内バルーンは、第2の例である。胃内バルーンは、より小さい体積の食物が満腹感をもたらすように、腹部内の体積を占めるように設計される。現在市場に出回っている胃内バルーンは、腹部内で固定されず、その結果として、閉塞及び粘膜びらん等の合併症をもたらし得る。これらの合併症を回避するために、バルーンは、最大6か月後に除去される。ある研究は、平均過剰体重減少が1年後に約48.3%であったことを発見した。しかしながら、患者は、恶心及び嘔吐の発生を報告し、より少数の患者が、上腹部痛を患った。更に、バルーン固着が患者の約0.6%において生じた。胃壁に固定されているバルーンは潜在的に、このアプローチの全体的な安全性及び有効性を改善し得、かつより長い期間の埋め込みを可能にし得る。

30

【0195】

患者の胃腸管腔の体積を低減又は再配置するデバイスもまた、開発されてきた。そのようなデバイスの一例は、いったん展開されると、患者の胃腸経路内の断面積を低減するアンカーを含む。ステープル、ブラインドステープル、バンド、クリップ、タグ、接着剤、及びネジ等のこの種の多くの関連デバイスが、特に患者の腹部の体積を低減又は再配置するためには使用してきた。

30

【0196】

別のアプローチは、腹部又はある特定の消化管の神経を刺激するための電流の使用を伴う。Medtronic (Minneapolis) は、腹部を収縮させ、脳内の食欲中枢に満腹のシグナルを送る、電池式でストップウォッチサイズの胃ペースメーカー（心臓ペースメーカーと同様）を開発した。胃ペースメーカーは、腹部の皮膚下に埋め込まれ、電線が胃壁に配置される。加えて、電気は、食欲シグナルを調節することによって摂食行動を修正する。更に、胃ペースメーカーはまた、代謝を促進するように機能し得、それは、更なる体重減少をもたらし得る。

40

【0197】

腹部に至る主神経（迷走神経）を阻害するために電荷を使用するインプラントもまた、開発されてきた。この場合、電荷は、例えば、消化を緩徐化し得る。例えば、刺激により、腹部は、食物の存在を記録せず、したがって消化プロセスを開始しない。迷走神経の活

50

性を下方制御することによって、技術は、食物摂取、空腹感認知及び消化を含む、肥満症に関する複数の主要な生物学的機能を同時に制御する。更に、調整は可逆的であり、療法は、個々の患者の治療ニーズを満たすように調節及びプログラムされ得る。

【0198】

脳深部刺激技術もまた、肥満症のための可能な治療として開発されており、それは、脳の特定の領域内に埋め込まれた小さい電極を使用して、行動、運動及び他の機能に影響を与える。脳刺激技術は、パーキンソン病等の運動障害を治療することが現在米国で承認されており、強迫神経障害及び重度のうつ病を治療するために研究されている。

【0199】

代謝の増加と関連することが既知である、運動によって活性化される神経系と同じ部分に電荷を送達するデバイスもまた、研究されている。そのようなデバイスは、人々が代謝を促進することによって体重を減少させるのを補助することが可能であり得る。

【0200】

本発明の方法はまた、本明細書に定義される(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミン、並びに薬学的に許容される担体を含む、製薬学的組成物を使用して実施されてよい。薬学的組成物は、約0.1mg～1000mg、又はそれらのうちの任意の量若しくは範囲、好ましくは約2.5～500mgのカナグリフロジン及びフェンテルミンのそれぞれを含有してもよく、選択される投与方法に好適な任意の形態に構成され得る。担体は、結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、着香剤、甘味剤、保存剤、染料、及びコーティングが挙げられるがこれらに限定されない、必要とされ不活性な医薬賦形剤を含む。経口投与用に好適な組成物としては、固形剤形、例えば、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処方物が挙げられる)、顆粒剤、及び散剤など、並びに液体剤形、例えば、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、エマルジョン、及び懸濁剤などが挙げられる。非経口投与に有用な形態としては、滅菌液剤、エマルジョン及び懸濁液が挙げられる。

【0201】

有利に、本発明の(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンの共同療法薬は、1日1回の用量を投与されてもよく、又は全1日用量が、1日2回、3回若しくは4回の分割用量で投与されてもよい。更に、本発明の共同療法薬の(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンは、当業者に周知の、好適な鼻腔内投与用賦形剤の局所使用を介した経鼻投与形態で、又は経皮パッチを介して投与され得る。経皮的送達系の形態で投与する歳、投薬量管理は、もちろん、投薬計画を通して断続的というよりむしろ連続的なものとなる。

【0202】

例えば、錠剤又はカプセル剤の形態の経口投与に関して、(a)カナグリフロジン及び(b)フェンテルミンは、エタノール、グリセロール、水等の経口用、非毒性の薬学的に許容される不活性担体と組み合わされ得る。更に、望ましい又は必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤及び着色剤もまた、その混合物に組み込まれ得る。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコース又は-ラクトースなどの天然の糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカントなどの天然及び合成ガム、又はオレイン酸ナトリウム、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、塩化ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤としては、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が、これらに限定されない。

【0203】

液体は、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とる。非経口投与には、滅菌懸濁液及び溶液が望ましい。静脈内投与が所望される場合、好適な保存剤を一般に含有する等張製剤を用いる。

【0204】

本発明の共同療法薬、並びに当該共同療法薬を構成する(a)カナグリフロジン及び

10

20

30

40

50

b) フェンテルミンは、うつ病の治療が必要とされるときはいつでも、前述の組成物のいずれかで、かつ当該技術分野において確立された投薬計画に従って投与され得る。

【0205】

カナグリフロジン、フェンテルミン、並びに / 又はカナグリフロジン及びフェンテルミンを含む共同療法薬のそれぞれの 1 日投与量は、ヒト成人につき 1 日当たり 0 . 0 1 ~ 1 5 0 m g / k g の幅広い範囲で変動し得る。経口投与用に、カナグリフロジン、フェンテルミン、並びに / 又はカナグリフロジン及びフェンテルミンを含む共同療法薬のそれは、処置されるべき患者への投与量の対症的調整のために、0 . 0 1 、 0 . 0 5 、 0 . 1 、 0 . 5 、 1 . 0 、 2 . 5 、 3 . 7 5 、 5 . 0 、 7 . 5 、 1 0 . 0 、 1 5 . 0 、 2 5 . 0 、 3 0 . 0 、 3 7 . 5 、 5 0 . 0 、 1 0 0 、 1 5 0 、 2 0 0 、 2 5 0 、 3 0 0 、 5 0 0 及び 1 0 0 0 ミリグラムの活性成分（複数可）を含有する錠剤形態で、好ましくは提供され得る。有効量の活性成分（複数可）は、通常、1 日あたり約 0 . 0 1 m g / k g 体重 ~ 約 1 5 0 0 m g / k g 体重の投与量レベルで供給される。好ましくは、範囲は、1 日当たり約 0 . 0 5 ~ 約 1 0 0 . 0 m g / k g 体重、より好ましくは、1 日当たり約 0 . 0 5 m g / k g 体重 ~ 約 5 0 m g / k g 体重、より好ましくは、約 0 . 0 5 ~ 約 2 5 . 0 m g / k g 体重である。活性成分（複数可）は、同時に、順次に、別々に又は単一投与形態中で、1 日当たり 1 ~ 4 回の投薬計画で投与されてもよい。

10

【0206】

投与する最適用量は、当業者により容易に決定することが可能であり、使用される特定の化合物、投与方法、調製物の強度、投与方法、及び病状の進行状態によって様々に異なり得る。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する因子により、結果として投薬量の調整が必要になる。

20

【0207】

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いかなる意味においても限定することを目的としたものではなく、またそのように解釈されるべきではない。

【実施例】

【0208】

実施例 1 : 臨床試験

30

3 0 0 m g のカナグリフロジン及び 1 5 m g のフェンテルミンを用いた共同療法

3 0 0 m g のカナグリフロジン及び 1 5 m g のフェンテルミンを用いた併用治療の安全性及び有効性を、2 6 週、ランダム化、二重盲式、プラセボ対照、並行群間、多施設共同研究で調査した。（完全な研究プロトコルは、www.clinicaltrials.gov 上で S T U D Y 2 8 4 3 1 7 5 4 - O B E 2 0 0 2 として提出され、かつ入手可能である）。

【0209】

試験設計 :

40

研究は、4 週間の盲式プラセボ対照導入期間から始まった。導入期間の完了後、スクリーニングにおいて 3 0 k g / m² 以上及び 5 0 k g / m² 未満の B M I を有するか、又は高血圧症及び / 又は脂質異常症の併存疾患 / 複数の併存疾患の存在下で、スクリーニングにおいて 2 7 k g / m² 以上及び 5 0 k g / m² 未満の B M I を有する、3 3 5 名の体重過多又は肥満非糖尿病成人対象を、層別因子：2 k g 以下又は 2 k g 超の導入時の体重減少で、(A) カナグリフロジン 3 0 0 m g 及びフェンテルミン 1 5 m g 、(B) カナグリフロジン 3 0 0 m g 、(C) フェンテルミン 1 5 m g 、又は(D) プラセボでの処置に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り当てた。全ての対象に体重減少のための食事療法及び運動カウンセリング（標準化された非薬理学的療法）を提供し、研究全体を通して食事療法及び運動プログラムに従うように指示した。

【0210】

修正治療企図 (m I T T) 分析セットは、少なくとも 1 つの用量の研究薬物を投与された全てのランダム化対象を含んだ。一次有効性エンドポイントは、2 6 週における体重の

50

ベースラインからの変化率であった。二次有効性エンドポイントは、(1)26週に5%以上の体重減少を伴う対象の割合、(2)26週におけるSBP(静的血圧)のベースラインからの絶対変化、及び(3)26週における体重のベースラインからの絶対変化、を含んだ。別々の処置群としてカナグリフロジン300mg及びフェンテルミン15mgを含むことは、共同療法カナグリフロジン300mg/フェンテルミン15mgの群において観察された体重減少への個々の構成成分の相対寄与の記述的な推定を可能にし、非糖尿病、体重過多/肥満集団におけるカナグリフロジン300mgに関する有効性及び安全性データを提供した。安全性分析は、治療下で発現した有害事象(本文書において有害事象と称される)、実験室試験(化学及び血液学を含む)、並びにバイタルサイン(血圧及び脈拍数)を含んだ。

10

【0211】

335名の対象がランダム化され、334名の対象が投与された。334名の対象がmITT分析セットに含まれ、そのうち231名(69%)が研究を完了した。1名の対象は、適格基準を満たさないにもかかわらず不注意にランダム化されたので、投与されなかった。中断した対象の割合は、他の処置群と比較して、カナグリフロジン300mg及びフェンテルミン15の同時投与の群においてより低かった。全体的に、追跡不能及び有害事象が中断の最多原因であった(それぞれ12.9%及び7.5%)。重篤な有害事象(SAE)により中断した対象はいなかった。

【0212】

対象の大多数は、女性(81.7%)、白人(78.4%)、平均年齢45.7歳、5.6%の平均ベースラインHbA1c、37.3kg/m²の平均BMI、102.9kgの平均ベースライン体重、及び95.8mL/min/1.73m²の平均eGFRであった。対象の少数(27.2%)が、4週間の導入期間中に2kg超減量した。全体的に、ベースライン特徴は概して、処置群にわたって同様であった。

20

【0213】

結果：

以下の表1は、体重及び収縮期血圧(SBP)に対するカナグリフロジン300mg/フェンテルミン15mgの共同療法薬対プラセボの効果を要約する。

【0214】

【表1】

30

表1：結果：併用治療(カナグリフロジン300mg/フェンテルミン15mg)対プラセボ(26週)

エンドポイント	差異 ^b	(95% CI) ^b	p値 ^a
体重、 ベースラインからの変化率(%)	-6.9	(-8.6, -5.2)	<0.001
5%以上の体重減少を 有する対象の割合	49.1	(32.2, 66.1)	<0.001
26週における体重 ベースラインからの絶対変化	-6.7	(-8.5, -4.9)	<0.001
26週におけるSBP ベースラインからの絶対変化	-4.2	(-7.7, -0.8)	0.015

^a公称p値

40

^b5%以上の体重減少エンドポイントを達成するための割合の差、全ての他のエンドポイントについての最小二乗平均の差

【0215】

注記：体重のベースラインからの変化率、体重のベースラインからの絶対変化、及びSBPのベースラインからの変化について、CI及びp値は、処置の固定効果、導入中の体重減少、外来診察、外来診察による処置の相互作用、ベースライン値及び外来診察によるベースラインの相互作用、並びに変量効果としての対象を含む、反復測定のための混合モ

50

モデルに基づく。少なくとも 5 % の体重減少を達成するために、C I は、連続性補正を伴う二項分布への正規近似に基づく。p 値は、処置の固定効果、導入中の体重減少、外来診察、外来診察による処置の相互作用、部分群による処置の相互作用、ベースライン値及び外来診察によるベースラインの相互作用、並びに変量効果としての対象を含む、反復測定のための一般化線型混合モデルに基づく。

【0216】

カナグリフロジン 300 mg / フェンテルミン 15 mg の共同療法を用いた処置は、26 週における体重のベースラインからの変化率に関して、プラセボと対比して統計的有意性を達成した（それぞれ -7 . 5 % 対 0 . 6 %、p < 0 . 001）。測定された 26 週における一次体重減少エンドポイントは、図 1 中に白抜き印で、観察された体重減少のグラフ中に示される（各時点においてプラセボを引いた平均体重減少として）。より具体的には、300 mg のカナグリフロジン及び 15 mg のフェンテルミンの同時投与は、-6 . 9 % の統計的に有意なプラセボを引いた体重減少と関連付けられた。加えて、26 週のエンドポイントにおいて、体重減少のプラトードは観察されず、体重減少が 26 週を超えて継続することが予測されることを示す。少なくとも 5 % の体重減少を達成した対象の割合は、プラセボに対する 17 . 5 % と比較して、同時投与群において 66 . 7 % であった。少なくとも 10 % の体重減少を伴う対象の割合は、プラセボで 8 . 8 % に対して、同時投与群において 34 . 9 % であった。（したがって、26 週において、研究は、FDA によって体重管理のために有効であると見なされる次の基準の両方を満たした：「処置の 1 年後、以下のいずれかが生じる：活性生成物群及びプラセボ処置群間の平均体重減少の差が少なくとも 5 パーセントであり、かつ差が統計的に有意であるか、又は活性生成物群におけるベースライン体重の 5 パーセント以上が減少する対象の割合が少なくとも 35 パーセントであり、プラセボ処置群における割合のほぼ 2 倍であり、かつ群間の差が統計的に有意である。」）研究で測定された 26 週目の体重減少の経時的なデータに基づき、1 年目の体重減少を推定するための外挿（指數関数フィット）は、図 1 中の実線によって示されるように、同時投与群について -8 . 8 % の潜在的なプラセボを引いた体重減少を示した。

10

20

30

【0217】

26 週において観察された体重減少に関して、フェンテルミン単独が 50 % 寄与し、カナグリフロジン単独が 18 % 寄与し、相互作用が 32 % 寄与することが推定される。

【0218】

以下の表 2 は、研究の処置群：(a) カナグリフロジン 300 mg 及びフェンテルミン 15 mg を用いた併用治療、(b) カナグリフロジン 300 mg、(c) フェンテルミン 15 mg 及び (d) プラセボ、のそれぞれに対する、26 週における体重のベースラインからの変化率を提供する。

【0219】

【表2】

表2：26週における体重のベースラインから%変化

	プラセボ (N=82)	フェンテルミン 15mg (N=85)	カナグリフロジン 300mg (N=84)	カナグリフロジン 300mg/ フェンテルミン15mg (N=83)
ベースラインにおける体重(kg)値				
N	76	76	78	77
平均(SD)	104.00 (18.344)	102.43 (18.606)	103.33 (19.626)	100.06 (18.125)
26週におけるベースラインからの%変化				
最小二乗平均(標準誤差)	-0.6(0.6)	-4.1(0.6)	-1.9(0.6)	-7.5(0.6)
-プラセボ ^a				
P値		<0.001	0.142	<0.001
最小二乗平均の差(標準誤差)		-3.5(0.9)	-1.3(0.9)	-6.9(0.9)
95% CI ^a		(-5.3, -1.8)	(-3.1, 0.4)	(-8.6, -5.2)
-フェンテルミン15mg ^a				
P値				<0.001
最小二乗平均の差(標準誤差)				-3.4(0.9)
95% CI ^a				(-5.1, -1.6)
-カナグリフロジン300mg ^a				
P値				<0.001
最小二乗平均の差(標準誤差)				-5.6(0.9)
95% CI ^a				(-7.3, -3.8)

^a 一対比較：CI及びp値は、処置の固定効果、導入中の体重減少、外来診察、外来診察による処置の相互作用、ベースライン値及び外来診察によるベースラインの相互作用、並びに変量効果としての対象を含む、反復測定のための混合モデルに基づく。

注記：表は、ベースライン及びベースライン後の両方の体重測定を有した対象のみを含む。

【0220】

26週における絶対体重のベースラインからの変化を、一次有効性エンドポイントと同様のMMRMを用いて分析した。分類別の二次有効性エンドポイント（26週において5%以上の体重減少を伴う対象の割合）を、MMRMアプローチと同様であるが、縦断2値データに好適である、一般化線型混合モデルを用いて分析し、結果は、以下の表3に示される通りである。

【0221】

10

20

30

【表3】

表3：26週におけるベースラインからの絶対体重変化

	プラセボ (N=82)	フェンテルミン 15mg (N=85)	カナグリフロジン 300mg (N=84)	カナグリフロジン 300mg/ フェンテルミン15mg (N=83)
ベースラインにおける体重(kg)値				
N	76	76	78	77
平均(SD)	104.00 (18.344)	102.43 (18.606)	103.33 (19.626)	100.06 (18.125)
26週におけるベースラインからの変化				
最小二乗平均(標準誤差)	-0.6(0.6)	-4.1(0.6)	-1.9(0.7)	-7.3(0.6)
- プラセボ ^a				
P値		<0.001	0.153	<0.001
最小二乗平均の差(標準誤差)		-3.5(0.9)	-1.3(0.9)	-6.7(0.9)
95% CI(a)		(-5.3、-1.7)	(-3.1、0.5)	(-8.5、-4.9)
- フェンテルミン15mg ^a				
P値				<0.001
最小二乗平均の差(標準誤差)				-3.2(0.9)
95% CI(a)				(-4.9、-1.4)
- カナグリフロジン300mg ^a				
P値				<0.001
最小二乗平均の差(標準誤差)				-5.4(0.9)
95% CI(a)				(-7.1、-3.6)

^a 一対比較：CI及びp値は、処置の固定効果、導入中の体重減少、外来診察、外来診察による処置の相互作用、ベースライン値及び外来診察によるベースラインの相互作用、並びに変量効果としての対象を含む、反復測定のための混合モデルに基づく。

注記：表は、ベースライン及びベースライン後の両方の体重測定を有した対象のみを含む。

【0222】

体重減少への効果に加えて、-4.2mmHgの有意なプラセボを引いた収縮期血圧の低下（ベースライン125mmHg）が、同時投与処置群において観察された（26週におけるSBPの絶対変化は、-6.9mmHg対（プラセボ対照群に関して）-2.7mmHgであり、p=0.015）。-1.6mmHgの拡張期血圧の低下（ベースライン80mmHg）は、統計的に有意ではなかった。26週における収縮期圧のベースラインからの変化を、一次有効性エンドポイントと同様のMMRMを用いて分析し、結果は、以下の表4に示される通りである。

【0223】

10

20

30

40

【表4】

表4：26週における収縮期血圧のベースラインからの変化

	プラセボ (N=82)	フェンテルミン 15mg (N=85)	カナグリフロジン 300mg (N=84)	カナグリフロジン 300mg/ フェンテルミン15mg (N=83)
収縮期血圧(kPa(mmHg))、ベースラインにおける値				
N	75	76	78	77
平均(SD)	124.22 (12.937)	124.05 (11.491)	124.81 (13.309)	125.26 (13.068)
ベースラインからの変化				
最小二乗平均(標準誤差)	-2.7(1.3)	-1.4(1.2)	-3.1(1.3)	-6.9(1.2)
P値		0.456	0.827	0.015
最小二乗平均の差(標準誤差)		1.3(1.8)	-0.4(1.8)	-4.2(1.7)
95% CI(a)		(-2.1, 4.8)	(-3.9, 3.1)	(-7.7, -0.8)
-フェンテルミン15mg ^a				
P値				0.001
最小二乗平均の差(標準誤差)				-5.6(1.7)
95% CI(a)				(-8.9, -2.2)
-カナグリフロジン300mg ^a				
P値				0.028
最小二乗平均の差(標準誤差)				-3.9(1.7)
95% CI(a)				(-7.3, -0.4)

^a 一対比較：CI及びp値は、処置の固定効果、導入中の体重減少、外来診察、外来診察による処置の相互作用、ベースライン値及び外来診察によるベースラインの相互作用、並びに変量効果としての対象を含む、反復測定のための混合モデルに基づく。

注記：表は、ベースライン及びベースライン後の両方の収縮期血圧測定を有した対象のみを含む。

【0224】

フェンテルミン15mgを含有した処置群はまた、26週において脈拍が増加したように思われ、フェンテルミンの既知の効果と一致している（プラセボ群における-0.7(1.0)bpm及びカナグリフロジン300mg群における0.7(1.0)と比較して、フェンテルミン15mg及びカナグリフロジン300mg/フェンテルミン15mgのそれぞれについて、ベースラインからの最小二乗平均変化(SE)=4.1(1.0)bpm及び3.5(0.9)bpm）。表5は、26週における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に関する平均及びベースラインからの平均変化を示す。

【0225】

10

20

30

40

【表5】

表5：26週における血圧、脈拍数に関する平均及び平均変化

	プラセボ (N=82)	フェンテルミン15mg (N=85)	カナグリフロジン300mg (N=84)	カナグリフロジン300mg/ フェンテルミン15mg (N=83)
収縮期血圧(mmHg)				
N	57	60	56	63
平均ベースライン	125.27	123.39	124.70	125.28
平均変化(SD)	-3.09(10.967)	-1.13(10.007)	-3.31(11.349)	-7.08(10.128)
(95% CI)	(-6.003, -0.184)	(-3.718, 1.452)	(-6.349, -0.270)	(-9.635, -4.534)
変化中央値	-2.00	-0.33	-1.67	-6.00
(95% CI)	(-6.000, 0.333)	(-3.000, 2.000)	(-6.000, 0.000)	(-8.333, -3.667)
拡張期血圧(mmHg)				
N	57	60	56	63
平均ベースライン	80.15	78.54	79.26	79.35
平均変化(SD)	-1.08(7.692)	0.55(6.864)	-1.32(6.779)	-2.32(6.705)
(95% CI)	(-3.123, 0.959)	(-1.223, 2.323)	(-3.131, 0.500)	(-4.006, -0.629)
変化中央値	-0.33	0.67	-1.17	-0.67
(95% CI)	(-4.000, 1.667)	(-1.667, 2.667)	(-3.333, 0.333)	(-3.333, 0.333)
脈拍数(拍/分)				
N	57	60	56	63
平均ベースライン	72.96	70.11	69.37	73.42
平均変化(SD)	-0.89(7.059)	5.02(7.568)	1.64(6.786)	3.23(9.800)
(95% CI)	(-2.762, 0.984)	(3.067, 6.977)	(-0.175, 3.460)	(0.760, 5.696)
変化中央値	-1.00	4.67	0.83	3.67
(95% CI)	(-4.000, 1.333)	(1.667, 6.667)	(-1.000, 2.667)	(0.667, 5.333)

注記：各測定に関して、ベースライン及びベースライン後の両方の測定を有した対象のみが含まれる。

【0226】

製剤実施例1-仮想例

経口組成物の具体的な実施形態として、300mgのカナグリフロジン及び15mgのフェンテルミンを、十分な微粉乳糖と共に配合し、580～590mgの合計量を得て、サイズOの硬質ゲルカプセル剤に充填する。

【0227】

製剤実施例2-仮想例

経口組成物の具体的な実施形態として、300mgのカナグリフロジン及び15mgのフェンテルミンを、乳糖及び微結晶セルロースと共に配合し、約600mg～約620mgの量の合計重量の錠剤を得る。

【0228】

上記の明細書は、説明を目的として与えられる実施例と共に本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施には、以下の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内に含まれる全ての通常の変形例、適合例及び/又は改変例が包含される点は理解されるであろう。

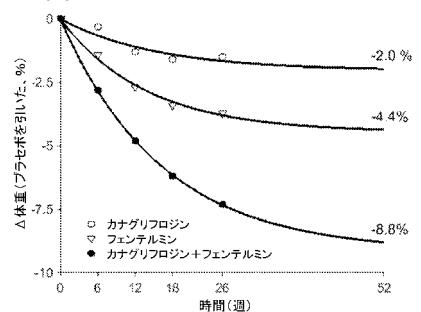
10

20

30

40

【図1】



カナグリフロジン、フェンテルミン及び併用療法に関するプラセボを引いた
平均体重減少(0～26週間において測定され、52週まで外挿される)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/US2016/051435
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/137 A61K31/7042 A61P3/04 A61P3/00 A61P9/00 A61P9/12 A61P13/00 A61P1/16 A61P43/00 ADD. <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>				
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> A61K A61P				
<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> EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	LOTFI KATAYOUN ET AL: "Case Study: Weight loss in a patient with type 2 diabetes: Challenges of diabetes management.", OBESITY (SILVER SPRING, MD.) APR 2015, vol. 23 Suppl 1, April 2015 (2015-04), pages S11-S12, XP002764434, ISSN: 1930-739X the whole document ----- -/-/			1-18, 20-33, 48-51
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<small>* Special categories of cited documents :</small> <ul style="list-style-type: none"> "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 				
<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>*&* document member of the same patent family</small>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
21 November 2016		05/12/2016		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Houyvet-Landriscina		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/051435

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROSENTHAL NORM ET AL: "Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus.", ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, vol. 1358, 25 August 2015 (2015-08-25), pages 28-43, XP002764435, ISSN: 1749-6632 abstract page 41, column 1, paragraph 2 -----	1-51
X	"Effects of Co-administration of Canagliflozin 300 mg and Phentermine 15 mg With Placebo in the Treatment of Non-Diabetic Overweight and Obese Participants", clinicaltrials.gov , 10 August 2015 (2015-08-10), XP002764436, Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02243202/2015_08_10 [retrieved on 2016-11-16] the whole document -----	1-51
Y	WO 2011/142478 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]; SUGIMOTO MASAAKI; KINOSHITA HAJIME) 17 November 2011 (2011-11-17) page 1, lines 5-23 page 2, line 19 - page 3, line 10 page 10, line 35 - page 11, line 3 claim 14 -----	1-51
Y	GABRIEL UWAIFO ET AL: "Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review", DRUG DESIGN, DEVELOPMENT AND THERAPY, 1 April 2013 (2013-04-01), page 267, XP055320698, DOI: 10.2147/DDDT.S31443 abstract page 269, column 1, paragraph 3 - page 270, column 2, paragraph 1 -----	1-51
2		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/051435

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JAMES R. TAYLOR ET AL: "New and Emerging Pharmacologic Therapies for Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Obesity", CLINICAL THERAPEUTICS., vol. 35, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages A3-A17, XP055320084, US ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.12.012 abstract table I pages A6-A7 tables IV-V -----	1-51
X,P	ClinicalTrials.gov: "Effects of Co-administration of Canagliflozin 300 mg and Phentermine 15 mg With Placebo in the Treatment of Non-Diabetic Overweight and Obese Participants", www.clinicaltrials.gov 16 June 2016 (2016-06-16), XP002764437, Retrieved from the Internet: URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02243202?term=NCT02243202&rank=1 [retrieved on 2016-11-16] the whole document -----	1-51
X,P	Alex Morrisson: "Canagliflozin, Phentermine Combo Provides Greater Weight Loss vs Placebo for Obese Adults", DGnews 16 June 2016 (2016-06-16), XP002764438, Retrieved from the Internet: URL: http://dgnews.docguide.com/canagliflozin-phentermine-combo-provides-greater-weight-loss-vs-placebo-obese-adults [retrieved on 2016-11-16] the whole document -----	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/051435

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011142478 A1	17-11-2011	CN 102985075 A	20-03-2013
		CN 105769792 A	20-07-2016
		EP 2568971 A1	20-03-2013
		JP 5596799 B2	24-09-2014
		JP 2013526482 A	24-06-2013
		KR 20130106279 A	27-09-2013
		TW 201200164 A	01-01-2012
		US 2013052266 A1	28-02-2013
		US 2016228375 A1	11-08-2016
		WO 2011142478 A1	17-11-2011

フロントページの続き

(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,IDL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KW,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,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ローゼンサル,ノーマン アール.

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869,ラリタン,ユーズ ハイウェイ 202
エス 920

(72)発明者 ローゼンバーグ,ポール

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869,ラリタン,ユーズ ハイウェイ 202
エス 920

(72)発明者 ポリドリ,ディヴィッド シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121,サン デイエゴ,メリーフィールド ロー 3
210

(72)発明者 ウェイズ,ダグラス ケー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869,ラリタン,ユーズ ハイウェイ 202
エス 920

(72)発明者 スtein,ピーター ピー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08550,プリンストン,バーチウッド コート 19
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BB02 GA02 GA04 MA02 MA04 NA05 ZA70

4C206 AA01 AA02 FA08 MA02 MA04 NA05 ZC75

【要約の続き】

法を目的とする。