



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0107344
 (43) 공개일자 2016년09월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7042 (2006.01) *A61K 31/401* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61K 31/4439*
 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7042 (2013.01)
A61K 31/401 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7023439
- (22) 출원일자(국제) 2015년01월30일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년08월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/013644
- (87) 국제공개번호 WO 2015/116880
 국제공개일자 2015년08월06일
- (30) 우선권주장
 61/934,003 2014년01월31일 미국(US)
 61/948,882 2014년03월06일 미국(US)
- (71) 출원인
 얀센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
 우시스킨 키이스 에스.
 미국 07945 뉴저지주 멘드햄 오그던 로드 3
- (74) 대리인
 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 신장 장애 및 지방간 장애의 치료 및 예방 방법

(57) 요 약

본 발명은 장애의 치료, 장애의 치연, 장애의 진행의 둔화 및/또는 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB 또는 하나 이상의 PPAR-감마 작용제를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제 (co-therapy)의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 장애를 치료, 장애를 치연, 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 장애를 예방하는 방법; 및 지방간 장애 (예를 들어, NASH 또는 NAFLD)의 치료, 상기 지방간 장애의 치연, 상기 지방간 장애의 진행의 둔화 및/또는 상기 지방간 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 카나글리플로진의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 지방간 장애를 치료, 상기 지방간 장애를 치연, 상기 지방간 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 상기 지방간 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4164 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하는 복합 요법제 (co-therapy)의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신장 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 2

미량알부민뇨 (요증 알부민 농도 상승)의 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 미량알부민뇨 (요증 알부민 농도 상승)를 치료하는 방법.

청구항 3

요증 알부민 농도의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 요증 알부민 농도를 감소시키는 방법.

청구항 4

알부민/크레아티닌 비 (ACR)의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 알부민/크레아티닌 비 (ACR)를 감소시키는 방법.

청구항 5

신장 과여과 손상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB의 조합물의 치료적 유효량을 포함하는 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 신장 과여과 손상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 6

과여과성 당뇨병성 신증, 신장 과여과, 사구체 과여과, 신장 동종이식편 과여과, 보상성 과여과, 과여과성 만성 신장 질환, 과여과성 급성 신부전 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 ARB의 치료적 유효량을 포함하는 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 하기 병태 중 하나 이상으로 진단받았거나 하나 이상의 증상을 나타내는 방법:

- (a) 당뇨병 (유형에 관계없이);
- (b) 만성 신장 질환 (CKD);
- (c) 급성 신부전 (ARF);
- (d) 신장 이식 수용자;
- (e) 신장 이식 기증자; 또는
- (f) 한쪽 전체 또는 부분 신장 절제된 환자; 또는
- (g) 신증후군.

청구항 8

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 청소년기의 성숙기 발병 당뇨병 (MODY), 성인의 잠재성 자가면역 당뇨병 (LADA) 또는 당뇨병 전증으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제2형 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제2형 당뇨병 및 불충분한 혈당 조절로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제2형 당뇨병 및 당뇨병성 신증으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이, 측정된 GFR이 $125 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 이상인 환자인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 측정된 GFR이 $140 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 이상인 환자인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 신장 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이,

(1) 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태 중 하나 이상을 진단받은 개체; 또는

(2) 하기 정후 중의 하나, 둘 또는 그 초과를 나타내는 개체:

(a) 약 100 mg/dL 초과, 특히 약 125 mg/dL 초과의 공복시 혈당 또는 혈청 당 농도;

(b) 약 140 mg/dL 이상의 식후 혈장 당;

(c) 약 7.0% 이상의 HbA1c 값;

(3) 하기 병태 중의 하나, 둘, 셋 또는 그 초과를 나타내는 개체:

(a) 비만, 내장 비만 및/또는 복부 비만,

(b) 약 150 mg/dL 이상의 혈중 트리글리세리드 농도,

(c) 여성 환자에서 약 40 mg/dL 미만이고 남성 환자에서 약 50 mg/dL 미만인 혈중 HDL-콜레스테롤 농도,

(d) 약 130 mm Hg 이상의 수축기 혈압 및 약 85 mm Hg 이상의 확장기 혈압,

(e) 약 100 mg/dL 이상의 공복시 혈당치; 또는

(4) 비만을 가진 개체인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 카나글리플로진이 결정질 반수화물로서 존재하는 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 카나글리플로진을 약 100 내지 약 300 mg의 범위의 양으로 투여하는 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, ACE 억제제가 베나제프릴, 캡토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 이미다프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, ACE 억제제가 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, ARB가 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 및 발사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, ARB가 이르베사르탄 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 22

지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하는 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 지방간 장애가 알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간 경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 지방간 장애가 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 지방간 장애가 NAFLD 및 NASH로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 26

제22항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 27

제22항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 청소년기의 성숙기 발병 당뇨병 (MODY), 성인의 잠재성 자가면역 당뇨병 (LADA) 또는 당뇨병 전증으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 28

제22항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제2형 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 29

제22항에 있어서, 카나글리플로진이 결정질 반수화물로서 존재하는 방법.

청구항 30

제22항에 있어서, 카나글리플로진을 약 100 내지 약 300 mg의 범위의 양으로 투여하는 방법.

청구항 31

제22항에 있어서, ACE 억제제가 베나제프릴, 캡토프릴, 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 32

제22항에 있어서, ACE 억제제가 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 33

제22항에 있어서, ARB가 칸테사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 및 발사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 34

제22항에 있어서, ARB가 이르베사르탄 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 35

(a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 카나글리플로진이 결정질 반수화물로서 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 37

제35항에 있어서, 카나글리플로진이 약 50 내지 약 500 mg의 범위의 양인 약제학적 조성물.

청구항 38

제35항에 있어서, 카나글리플로진이 약 100 내지 약 300 mg의 범위의 양인 약제학적 조성물.

청구항 39

제35항에 있어서, ACE 억제제가 베나제프릴, 캡토프릴, 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 40

제35항에 있어서, ACE 억제제가 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 41

제35항에 있어서, ARB가 칸테사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 및 발사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는

약제학적 조성물.

청구항 42

제35항에 있어서, ARB가 이르베사르탄 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 43

지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제를 포함하는 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 지방간 장애가 알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간 경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 45

제43항에 있어서, 지방간 장애가 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 46

제43항에 있어서, 지방간 장애가 NAFLD 및 NASH로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 47

제43항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 48

제43항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 청소년기의 성숙기 발병 당뇨병 (MODY), 성인의 잠재성 자가면역 당뇨병 (LADA) 또는 당뇨병 전증으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 49

제43항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제2형 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 50

제43항에 있어서, 카나글리플로진이 결정질 반수화물로서 존재하는 방법.

청구항 51

제43항에 있어서, 카나글리플로진을 약 100 내지 약 300 mg의 범위의 양으로 투여하는 방법.

청구항 52

제43항에 있어서, PPAR-감마 작용제가 피오글리타존, 리보글리타존, 로지글리타존, 트로글리타존, 네토글리타존 및 시글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 53

제43항에 있어서, PPAR-감마 작용제가 피오글리타존, 로지글리타존 및 트로글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 54

(a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제(들); 및 약제학적으로 혼용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 카나글리플로진이 결정질 반수화물로서 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 56

제54항에 있어서, 카나글리플로진이 약 50 내지 약 500 mg의 범위의 양인 약제학적 조성물.

청구항 57

제54항에 있어서, 카나글리플로진이 약 100 내지 약 300 mg의 범위의 양인 약제학적 조성물.

청구항 58

제54항에 있어서, PPAR-감마 작용제가 피오글리타존, 리보글리타존, 로지글리타존, 트로글리타존, 네토글리타존 및 시글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 59

제54항에 있어서, PPAR-감마 작용제가 피오글리타존, 로지글리타존 및 트로글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 60

지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 카나글리플로진의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 지방간 장애가 알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간 경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 지방간 장애가 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 63

제60항에 있어서, 지방간 장애가 NAFLD 및 NASH로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 64

제60항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 65

제60항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 청소년기의 성숙기 발병 당뇨병 (MODY), 성인의 잠재성 자가면역 당뇨병 (LADA) 또는 당뇨병 전증으로 진단받았거나 그의 증상을 나타내는 방법.

청구항 66

제60항에 있어서, 지방간 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상이 제2형 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증

상을 나타내는 방법.

청구항 67

제60항에 있어서, 카나글리플로진이 결정질 반수화물로서 존재하는 방법.

청구항 68

제60항에 있어서, 카나글리플로진을 약 50 내지 약 500 mg의 범위의 양으로 투여하는 방법.

청구항 69

제60항에 있어서, 카나글리플로진을 약 100 내지 약 300 mg의 범위의 양으로 투여하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 2014년 1월 31일에 출원된 미국 가출원 제61/934,003호 및 2014년 3월 6일에 출원된 미국 가출원 제61/948,882호를 우선권 주장하며, 이들 가출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 분야

본 발명은 신장 질환의 치료, 신장 질환의 지연, 신장 질환의 진행의 둔화 및/또는 신장 질환의 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제 (co-therapy)의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환을 치료, 신장 질환을 지연, 신장 질환의 진행을 둔화시키고/시키거나 신장 질환을 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 추가로, 지방간 장애 (예를 들어, NAFLD 또는 NASH)의 치료, 지방간 장애의 지연, 지방간 장애의 진행의 둔화 및/또는 지방간 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 카나글리플로진의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 치료, 지방간 장애를 지연, 지방간 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 지방간 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 지방간 장애 (예를 들어, NAFLD 또는 NASH)의 치료, 지방간 장애의 지연, 지방간 장애의 진행의 둔화 및/또는 지방간 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB 또는 하나 이상의 PPAR-감마 작용제를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 치료, 지방간 장애를 지연, 지방간 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 지방간 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 신장은 등허리 중심부 부근에 위치한 콩 모양의 장기이다. 각각의 신장 내부에서 네프론으로 청해지는 약 백만 개의 아주 작은 구조물이 혈액을 여과한다. 이들은 노폐물과 여분의 물을 제거하고, 이것이 소변이 된다. 네프론의 손상은 신장 질환의 중요한 형태를 나타낸다. 이 손상으로 인해 신장이 노폐물을 제거하지 못할 수 있다. 일부 손상, 예를 들어, 과여과(hyperfiltration)와 관련 있는 손상은 초기에 종종 뚜렷한 증상 없이 수년에 걸쳐 서서히 발생할 수 있다.

[0007] '과여과 가설(hyperfiltrative hypothesis)'은, 제한된 신장 예비력(renal reserve)에 대한 과도한 요구가 신장에서의 적응성이고 궁극적으로는 병리학적 변화를 일으키고, 이것이 최종적으로 '네프론 고갈(nephron exhaustion)'을 야기한다는 것을 암시한다. 단일 네프론 수준에서, 과여과는 사구체내 고혈압으로부터 알부민뇨, 및 후속적으로는 사구체 여과율(GFR) 감소를 야기하는 연쇄 사건들 중의 초기 관련성(link)인 것으로 가정된다. 이에 기초하여, 따라서 과여과는 차후의 신장 손상에 대한 위험을 나타내며, 종종 과여과 단계로 지정되는 신장 병변의 초기 징후로서 분류될 수 있을 것이다. 이러한 신장 과여과는 초기 사구체 병변 및 미량알부민뇨(microalbuminuria)를 야기할 수 있으며, 이는 그 자체로 다량알부민뇨(macroalbuminuria) 및 말기 신장 질환을 야기할 수 있다.

[0008] 신장 기능 저하에 대한 과여과의 영향은 신장 이식 수용자와 기증자, 및 후천적 신장 질환에 대해 한쪽 신장이

제거된 환자에서, 뿐만 아니라 당뇨병을 가진 환자에서도 가장 철저히 평가되어 왔다 (Magee et al. Diabetologia 2009; 52: 691-697). 이론상, 기능적 네프론 수의 어떠한 감소든, 유전적으로, 수술에 의해, 또는 후천적 신장 질환에 의해 유도되는지에 상관없이, 적응성 사구체 과여과를 야기할 것이다. 더욱이, 과여과는, 예를 들어, 당뇨병에서, 심지어 신장 매스(mass)가 온전한 경우에도 특정 병리생리학적 상태에서 발생하는 것으로 나타났다. 따라서, 신장 과여과 손상에 대해 양호한 효능을 갖는 치료 개입에 대한 의학적 요구가 존재한다.

[0009] 크레아티닌은 근육 조직에서의 크레아틴 포스페이트의 분해 산물이며, 대개 체내에서 일정한 속도로 생산된다. 혈청 크레아티닌은 신장 건강의 중요한 지표인데, 그 이유는 그것이 신장에 의해 변하지 않고 배설되는 근육 대사의 측정하기 쉬운 부산물이기 때문이다. 크레아티닌은 주로 신장에 의해, 무엇보다도 먼저 사구체 여과에 의해서이지만, 근위 세뇨관 분비에 의해서도, 혈액으로부터 제거된다. 크레아티닌의 세뇨관 재흡수는 거의 또는 전혀 발생하지 않는다. 신장에서의 여과가 부족한 경우, 혈중 크레아티닌 농도가 상승한다. 따라서, 혈액 및 소변 중의 크레아티닌 농도를 사용하여 크레아티닌 청소율 (CrCl)을 계산할 수 있으며, 이는 사구체 여과율 (GFR)과 상관관계가 있다. 혈중 크레아티닌 농도를 또한 단독으로 사용하여 GFR (eGFR)을 추정할 수 있다. GFR은 임상적으로 중요한데, 그 이유는 그것이 신장 기능의 측정이기 때문이다. 크레아티닌의 혈중 (혈장) 농도를 요소의 그것과 함께 해석할 경우에 신장 기능의 대체 추정이 이루어질 수 있다. BUN/크레아티닌 비 (크레아티닌에 대한 혈중 요소의 비)는 신장에 내재된 것들 이외에 다른 문제들을 나타낼 수 있으며; 예를 들어, 크레아티닌에 비례하지 않고 상승된 요소 농도는 신전성 (pre-renal) 문제, 예컨대 체액량 감소 (volume depletion)를 나타낼 수 있다.

[0010] 혈중 크레아티닌 농도의 상승은 기능성 네프론의 현저한 손상으로만 관찰된다. 신장 기능 평가는 추정된 사구체 여과율 (eGFR)을 계산하여 주어진다. eGFR은 혈청 크레아티닌 농도를 사용하여 정확히 계산할 수 있다. 혈청 크레아티닌의 전형적인 인간 기준 범위는 여성의 경우 0.5 내지 1.0 mg/dl (약 45 내지 90 $\mu\text{mol}/\text{l}$)와 남성의 경우 0.7 mg 내지 1.2 mg/dl (60 내지 110 $\mu\text{mol}/\text{l}$)이다. 시간 경과에 따른 혈청 크레아티닌 농도의 경향은 일반적으로 절대 크레아티닌 농도보다 더 중요하다.

[0011] 크레아티닌 농도는 ACE 억제제 (ACEi) 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제 (또는 안지오텐신 수용체 차단제, ARB)를 복용하는 경우 적당히 증가할 수 있다. ACE 억제제 및 ARB 둘 다를 병용하는 것은 두 약물 중 하나가 개별적으로 증가시키는 것보다 더 큰 정도로 크레아티닌 레벨을 증가시킬 것이다. <30%의 증가는 ACE 억제제 또는 ARB 사용으로 예상된다.

[0012] 알부민뇨는 알부민이 소변에 존재하는 형태이다. 건강한 개체에서는, 알부민은 신장에 의해 여과된다. 신장이 큰 문자 (알부민)을 적절히 여과하지 않는 경우, 알부민은 소변 중에 배설되고, 전형적으로 신장 손상이나 과도한 염분 섭취의 징후이다. 알부민뇨는 또한 오래된 당뇨병, 제I(1)형 또는 제II(2)형 당뇨병 중 하나를 가진 환자에서 발생할 수 있다. 요즘 알부민은 딥스틱에 의해 또는 24시간 기간에 걸쳐 수집된 총배뇨량 중에 배설된 단백질의 양의 직접 측정으로서 측정될 수 있다.

[0013] 미량알부민뇨는, 신장 사구체에서 알부민에 대한 비정상적으로 높은 투과성의 결과로, 신장이 소량의 알부민을 소변에 누설하는 경우에 발생한다. 당뇨병성 신증의 병태로서의 미량알부민뇨는 요즘 알부민 농도가 24시간에 30 mg 내지 300 mg의 범위에 있을 경우에 나타난다.

[0014] 미량알부민뇨의 대체 측정은 혈청 중 크레아티닌에 대한 알부민의 비 및 크레아티닌 농도이다. 알부민/크레아티닌 비 (ACR) 및 미량알부민뇨는 $\text{ACR} \geq 3.5 \text{ mg/mmol}$ (여성) 또는 $\geq 2.5 \text{ mg/mmol}$ (남성)으로서 정의되거나, 두 물질 모두, $30 \mu\text{g}$ 알부민/ mg 크레아티닌 내지 $300 \mu\text{g}$ 알부민/ mg 크레아티닌의 ACR로서, 질량에 의해 측정된다.

[0015] 미량알부민뇨는, 특히 당뇨병 또는 고혈압을 가진 환자에서, 신장 질환의 발생 및 진행에 중요한 예후 마커일 수 있다. 미량알부민뇨는 또한 무증상 심혈관 질환의 지표, 혈관 내피 기능 장애의 마커 및 정맥 혈전증의 위험 인자이다.

[0016] 당뇨병성 신증은 당뇨병의 미세 혈관 합병증 중의 하나이고 지속적인 알부민뇨와 신장 기능의 점진적 저하를 특징으로 한다. 고혈당증은 당뇨병성 신증의 발병과 진행에 중요한 한 원인이 된다.

[0017] T1DM (제1형 당뇨병)을 가진 환자에서 당뇨병성 신증의 임상 진행은 잘 특성화되어 있다. 초기에, 사구체 여과율 (GFR)에서의 증가를 수반하는 과여과 및 신혈장유량(renal plasma flow) 증가가 보인다. 메타 분석은 T1DM 을 가진 환자에서 과여과의 존재는 미량- 또는 다량알부민뇨의 발생 위험이 두 배 이상으로 되게 한다는 것을 밝혀냈다. 이러한 단계에 뒤이어 GFR이 감소되며 $\geq 30 \text{ mg}/\text{일}$ (또는 $20 \mu\text{g}/\text{min}$) 및 $<300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ (또는 <200

$\mu\text{g}/\text{min}$)의 요증 알부민 배설로서 정의되는 미량알부민뇨가 발생되며, 이는 혈압 상승을 동반할 수 있다. GFR이 계속 저하함에 따라 질환의 진행의 후기에, >300 mg/일의 요증 알부민 배설로서 정의되는 혼성 단백뇨 (즉, 다량알부민뇨)가 뒤따르고 고혈압을 악화시킨다. 결국, ESKD (말기 신장 질환)이 진행되고, 신장 대체 요법의 필요성을 야기시킨다.

[0018] 제2형 당뇨병 (T2DM)을 가진 환자에서, 임상 진행은 주로 고혈당뿐만 아니라, 혈관 손상을 초래하는 혈관 병변도 포함하는 다중 신장 손상으로 인해 가변적이다. 그러나, T2DM을 가진 환자에서 신장 손상의 한 원인이 될 것 같은 다른 공통 특징은 단일 네프론 수준에서의 과여과, 근위 세뇨관 당독성(glucotoxicity), 및 세뇨관 세포로 증진된 나트륨 결합된 포도당 수송의 결과로서 세뇨관 세포 성장에 대한 자극을 포함한다.

[0019] 연구는 알부민뇨가 당뇨병성 신증의 진행을 예측하는 바이오마커이며, 심혈관 (CV) 위험 인자임을 입증하였다. 정상 알부민뇨 및 추정 사구체 여과율 (eGFR) $\geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 를 가진 환자들과 비교시, 다량알부민뇨 및 eGFR $< 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 를 가진 환자는 심혈관 사망 위험이 5.9배 높고 (95% CI 3.5 내지 10.2), ESKD를 겪는 경우 심혈관 사망 위험이 22.2배 높으며 (95% CI 7.6 내지 64.7), 다량알부민뇨 및 감소된 eGFR (즉, $< 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)을 가진 대상은 복합 신장 사건, 즉, 신장 질환의 결과로서의 사망, 투석 또는 이식에 대한 필요성, 또는 혈청 크레아티닌의 배가를 거의 6배 더 경험할 것 같았다. 예를 들어, 문헌 [J Am Soc Nephrol 20(8):1813-1821, 2009]을 참조한다. 알부민뇨의 정도와 CV 질환 사이의 밀접한 관련성은 또한 RENAAL 연구에서 입증되었으며, 이 연구에 의하면, 높은 기준선 요증 알부민/크레아티닌 비 (ACR) ($\geq 3 \text{ g/g}$)를 가진 환자는 ACR $< 1.5 \text{ g/g}$ 를 가진 환자와 비교하여, 1.2배 (95% CI, 1.54 내지 2.38) 더 높은, 심근 경색 (MI), 뇌졸중, 심부전 또는 불안정형 협심증에 대한 최초 입원, 관상 동맥 또는 말초 혈관 재생, 또는 CV 사망의 복합 위험, 및 2.7배 (95% CI, 1.94 내지 3.75) 더 높은 심부전의 위험을 가진 것으로 나타났다. 증가된 요증 알부민 배설 및 감소된 eGFR은 또한 독립적으로, 이를 위험 인자 사이의 상호 작용에 대한 증거도 없이, T2DM을 가진 환자에서 심혈관 및 신장 결과에 대한 위험과 연관된다. 적당히 증가된 단백뇨는 또한 신장 질환 진행에서의 증가와 연관되어 있다.

[0020] 요약하면, 알부민뇨의 크기는 ESKD의 진행과 불리한 CV 결과와 양의 상관관계가 있다. 혈류역학적 메커니즘에 의해 작용하는 제제 (즉, ACEi 및 ARB)를 사용하여 T2DM 및 알부민뇨를 가진 환자에서 알부민뇨의 치료 관련 감소는 당뇨병성 신증의 진행 및 불리한 CV 결과의 발생의 감소와 상관관계가 있다. 따라서, 레닌-안지오텐신계를 저해하는 제제에 첨가되는 다른 항고혈압제 또는 항고혈당제에 의해 보여지는 것 이상으로 알부민뇨를 감소시키는 특유한 혈류역학적 메커니즘에 의해 작용하는 제제는 신장 보호 효과를 발휘하고, 가능하게는 당뇨병성 신증에서 불리한 CV 결과를 감소시킬 수 있다.

[0021] 지방간 질환 (FLD)으로도 공지된 지방간은, 트리글리세리드 지방의 많은 액포가 지방증의 과정을 통해 간세포에 축적 (즉, 세포 내의 지질의 비정상적 보유)되는 가역적 병태이다. 지방 축적은 또한, 지방성 간염이라 칭해지는, 간의 진행성 염증 (간염)을 동반할 수 있다. 알콜이 한 원인이라는 것을 고려함으로써, 지방간은 알콜성 지방증 또는 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)으로, 그리고 보다 중증의 형태는 알콜성 지방성 간염 (알콜성 간 질환의 일부) 및 비알콜성 지방성 간염 (NASH)으로 칭해질 수 있다.

[0022] 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)은 지방이 간에 축적하는 경우 (지방증)에 발생하는, 지방간의 한 원인이다. NAFLD는 질환 활성 스펙트럼을 커버하는 것으로 간주된다. 이러한 스펙트럼은 간에서의 지방 축적 (간 지방증)으로서 시작된다. 간은 간 기능을 저해하지 않고, 그러나 다양한 메커니즘에 의해 지방을 유지할 수 있지만, 간에 대한 가능한 손상이 또한 진행되어, 지방증이 염증 및 섬유증과 조합된 상태인 NASH가 될 수 있다. 비알콜성 지방성 간염 (NASH)은 NAFLD의 진행성 중증 형태이다. 10년의 기간에 걸쳐서, NASH를 가진 환자 중 20% 이하가 간경변을 일으키고, 10%가 간 질환과 관련된 사망을 겪게 될 것이다. 그러나, NAFLD의 정확한 원인은 아직 알려져 있지 않고, 비만 및 인슐린 저항성이 질환 과정에서 강력한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 질환이 한 단계에서 다음 단계로 진행하는 정확한 이유와 메커니즘은 알려져 있지 않다.

[0023] NAFLD는 인슐린 저항성 (IR) 및 대사 증후군 (MS)과 결부되어 있다. 레닌-안지오텐신계 (RAS)가 인슐린 저항성에, 및 후속적으로, NAFLD 및 NASH에서 중요한 역할을 담당함에 따라, RAS 과발현의 해로운 영향을 차단하려는 시도가 치료용 목표로서 제안되어 있다. NASH에서 시험된 많은 잠재적 요법은 단지 이 병태의 결과를 목표로하거나, 과도한 지방을 "제거"하려 하지만, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB)는 NASH/NAFLD에서 협조하여 작용하는 다양한 불균형의 교정을 위한 도구로서 작용할 수 있다. 실제로, RAS를 억제함으로써 세포내 인슐린 신호 전달 경로가 개선될 수 있고, 이는 지방 조직 증식 및 아디포카인 생산을 더 잘 제어할 뿐만 아니라, 다양한 시토카인의 국소 및 전신 수준을 더 균형있게 만들 수 있다. 동시에, 국소 RAS를 제어함으로써 간 섬유증이 예방

될 수 있고 지방증을 괴사염증(necroinflammation)과 결부시키는 주기가 둔화될 수 있다 (GEORGESCU, E.F., in Advances in Therapy, 2008, pp 1141-1174, Vol. 25, Issue 11).

[0024] 신장 장애를 치료, 신장 장애를 지연, 신장 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 신장 장애를 예방하기 위한 약물 요법에 대한 필요성이 남아 있다.

[0025] 예를 들어, NAFLD 및 NASH를 포함한, 지방간 장애를 치료, 지방간 장애를 지연, 지방간 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 지방간 장애를 예방하기 위한 약물 요법에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

발명의 개요

[0026] 본 발명은 신장 장애의 치료, 신장 장애의 지연, 신장 장애의 진행의 둔화 및/또는 신장 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신장 장애를 치료, 신장 장애를 지연, 신장 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 신장 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0027] 본 발명은 추가로, (a) 미량알부민뇨 (요중 알부민 농도 상승)의 치료, 미량알부민뇨의 지연, 미량알부민뇨의 진행의 둔화, 미량알부민뇨의 관해의 유도 또는 미량알부민뇨의 예방; (b) 다량알부민뇨의 치료, 다량알부민뇨의 지연, 다량알부민뇨의 진행의 둔화 또는 다량알부민뇨의 예방; (c) 요중 알부민 농도의 감소; 및/또는 (d) 알부민/크레아티닌 비 (ACR)의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, (a) 미량알부민뇨 (요중 알부민 농도 상승)를 치료, 미량알부민뇨를 지연, 미량알부민뇨의 진행을 둔화, 미량알부민뇨의 관해를 유도 또는 미량알부민뇨를 예방; (b) 다량알부민뇨를 치료, 다량알부민뇨를 지연, 다량알부민뇨의 진행을 둔화 또는 다량알부민뇨를 예방; (c) 요중 알부민 농도를 감소; 및/또는 (d) 알부민/크레아티닌 비 (ACR)를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0028] 본 발명은 추가로, 요중 알부민 농도의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 치료적 유효량을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 요중 알부민 농도를 약 30% 이상, 바람직하게는 약 50% 이상 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0029] 본 발명은 추가로, 요중 알부민 농도의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물의 치료적 유효량을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 요중 알부민 농도를 약 30% 내지 약 90%의 범위로, 바람직하게는 약 30% 내지 약 70%의 범위로, 보다 바람직하게는 약 30% 내지 약 50%의 범위로 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0030] 본 발명은 추가로, 요중 알부민/크레아티닌 비의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물의 치료적 유효량을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 요중 알부민/크레아티닌 비를 약 30% 이상, 바람직하게는 약 50% 이상, 바람직하게는 이상 약 80% 이상 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0031] 본 발명은 추가로, 요중 알부민/크레아티닌 비의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물의 치료적 유효량을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 요중 알부민/크레아티닌 비를 약 30% 내지 약 90%의 범위로, 바람직하게는 약 30% 내지 약 70%의 범위로, 보다 바람직하게는 약 30% 내지 약 50%의 범위로 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0032] 본 발명은 추가로, 요중 알부민/크레아티닌 비의 감소를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물의 치료적 유효량을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 요중 알부민/크레아티닌 비를 약 30% 내지 약 90%의 범위로, 바람직하게는 약 30% 내지 약 70%의 범위로, 보다 바람직하게는 약 30% 내지 약 50%의 범위로 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0033] 본 발명은 추가로, 신장 과여과 손상의 예방, 신장 과여과 손상의 진행의 둔화, 신장 과여과 손상의 지연 및/또는 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물의 치료적 유효량을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 신장 과여과 손상을 예방, 신장 과여과 손상의 진행을 둔화, 신장 과여과 손상을 지연시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0034]

본 발명은 추가로, 과여파성 당뇨병성 신증, 신장 과여파, 사구체 과여파, 신장 동종이식편 과여파, 보상성 과여파 (예를 들어, 수술에 의한 신장 매스 감소 후), 과여파성 만성 신장 질환, 과여파성 급성 신부전 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태 또는 장애의 예방, 병태 또는 장애의 진행의 둔화, 병태 또는 장애의 지연 또는 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물의 치료적 유효량을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 병태 또는 장애를 예방, 상기 병태 또는 장애의 진행을 둔화, 상기 병태 또는 장애를 지연시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0035]

본 발명은 추가로, 당뇨병성 신증의 예방, 당뇨병성 신증의 진행의 둔화, 당뇨병성 신증의 지연 또는 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 병태 또는 장애를 예방, 당뇨병성 신증의 진행을 둔화, 당뇨병성 신증을 지연시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0036]

본 발명은 추가로, 당뇨병성 신증을 가진 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에서 신장 대체 요법 (신장 투석, 신장 이식 등을 포함)의 필요성을 예방, 신장 대체 요법의 필요성의 진행을 둔화시키거나 신장 대체 요법의 필요성을 지연시키는 방법에 관한 것이다.

[0037]

본 발명은 추가로, 당뇨병성 신증을 가진 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에서 신장사(renal death)를 예방, 신장사의 진행을 둔화시키거나 신장사를 지연시키는 방법에 관한 것이다.

[0038]

본 발명은 추가로, 당뇨병성 신증을 가진 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에서 심혈관 사건의 발생을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0039]

본 발명은 추가로, 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증을 포함하나 그에 제한되지는 않음)의 치료, 지방간 장애의 지연, 지방간 장애의 진행의 둔화 및/또는 지방간 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 카나글리플로진의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 지방간 장애를 치료, 상기 지방간 장애를 지연, 상기 지방간 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 상기 지방간 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0040]

본 발명은 추가로, 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증을 포함하나 그에 제한되지는 않음)의 치료, 지방간 장애의 지연, 지방간 장애의 진행의 둔화 및/또는 지방간 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 지방간 장애를 치료, 상기 지방간 장애를 지연, 상기 지방간 장애를 지연, 상기 지방간 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 상기 지방간 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0041]

본 발명은 추가로, 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증을 포함하나 그에 제한되지는 않음)의 치료, 지방간 장애의 지연, 지방간 장애의 진행의 둔화 및/또는 지방간 장애의 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 지방간 장애를 치료, 상기 지방간 장애를 지연, 상기 지방간 장애의 진행을 둔화시키고/시키거나 상기 지방간 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0042]

본 발명은 추가로, (a) 알콜성 단순 지방간을 치료, 알콜성 단순 지방간을 지연, 알콜성 단순 지방간의 진행을 둔화시키거나 알콜성 단순 지방간을 예방하는 방법; (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함)

을 치료, 알콜성 지방성 간염을 지연, 알콜성 지방성 간염의 진행을 둔화시키거나 알콜성 지방성 간염을 예방하는 방법; (c) 알콜성 간 섬유증을 치료, 알콜성 간 섬유증을 지연, 알콜성 간 섬유증의 진행을 둔화시키거나 알콜성 간 섬유증을 예방하는 방법; (d) 알콜성 간경변증을 치료, 알콜성 간경변증을 지연, 알콜성 간경변증의 진행을 둔화시키거나 알콜성 간경변증을 예방하는 방법; (e) NAFLD를 치료, NAFLD를 지연, NAFLD의 진행을 둔화시키거나 NAFLD를 예방하는 방법; (f) 비알콜성 단순 지방간을 치료, 비알콜성 단순 지방간을 지연, 비알콜성 단순 지방간의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 단순 지방간을 예방하는 방법; (g) NASH를 치료, NASH를 지연, NASH의 진행을 둔화시키거나 NASH를 예방하는 방법; (h) 비알콜성 간 섬유증을 치료, 비알콜성 간 섬유증을 지연, 비알콜성 간 섬유증의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 간 섬유증을 예방하는 방법; 및/또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료, 비알콜성 간경변증을 지연, 비알콜성 간경변증의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 간경변증을 예방하는 방법으로서; 이를 필요로 하는 대상에게 카나글리플로진의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 방법들에 관한 것이다.

[0043]

본 발명은 추가로, (a) 알콜성 단순 지방간을 치료, 알콜성 단순 지방간을 지연, 알콜성 단순 지방간의 진행을 둔화시키거나 알콜성 단순 지방간을 예방하는 방법; (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함)을 치료, 알콜성 지방성 간염을 지연, 알콜성 지방성 간염의 진행을 둔화시키거나 알콜성 지방성 간염을 예방하는 방법; (c) 알콜성 간 섬유증을 치료, 알콜성 간 섬유증을 지연, 알콜성 간 섬유증의 진행을 둔화시키거나 알콜성 간 섬유증을 예방하는 방법; (d) 알콜성 간경변증을 치료, 알콜성 간경변증을 지연, 알콜성 간경변증의 진행을 둔화시키거나 알콜성 간경변증을 예방하는 방법; (e) NAFLD를 치료, NAFLD를 지연, NAFLD의 진행을 둔화시키거나 NAFLD를 예방하는 방법; (f) 비알콜성 단순 지방간을 치료, 비알콜성 단순 지방간을 지연, 비알콜성 단순 지방간의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 단순 지방간을 예방하는 방법; (g) NASH를 치료, NASH를 지연, NASH의 진행을 둔화시키거나 NASH를 예방하는 방법; (h) 비알콜성 간 섬유증을 치료, 비알콜성 간 섬유증을 지연, 비알콜성 간 섬유증의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 간 섬유증을 예방하는 방법; 및/또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료, 비알콜성 간경변증을 지연, 비알콜성 간경변증의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 간경변증을 예방하는 방법으로서; 이를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 방법들에 관한 것이다.

[0044]

본 발명은 추가로, (a) 알콜성 단순 지방간을 치료, 알콜성 단순 지방간을 지연, 알콜성 단순 지방간의 진행을 둔화시키거나 알콜성 단순 지방간을 예방하는 방법; (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함)을 치료, 알콜성 지방성 간염을 지연, 알콜성 지방성 간염의 진행을 둔화시키거나 알콜성 지방성 간염을 예방하는 방법; (c) 알콜성 간 섬유증을 치료, 알콜성 간 섬유증을 지연, 알콜성 간 섬유증의 진행을 둔화시키거나 알콜성 간 섬유증을 예방하는 방법; (d) 알콜성 간경변증을 치료, 알콜성 간경변증을 지연, 알콜성 간경변증의 진행을 둔화시키거나 알콜성 간경변증을 예방하는 방법; (e) NAFLD를 치료, NAFLD를 지연, NAFLD의 진행을 둔화시키거나 NAFLD를 예방하는 방법; (f) 비알콜성 단순 지방간을 치료, 비알콜성 단순 지방간을 지연, 비알콜성 단순 지방간의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 단순 지방간을 예방하는 방법; (g) NASH를 치료, NASH를 지연, NASH의 진행을 둔화시키거나 NASH를 예방하는 방법; (h) 비알콜성 간 섬유증을 치료, 비알콜성 간 섬유증을 지연, 비알콜성 간 섬유증의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 간 섬유증을 예방하는 방법; 및/또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료, 비알콜성 간경변증을 지연, 비알콜성 간경변증의 진행을 둔화시키거나 비알콜성 간경변증을 예방하는 방법으로서; 이를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 방법들에 관한 것이다.

[0045]

추가의 실시형태에서, 본 발명은 (a) 카나글리플로진, (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들) 및 (c) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 (a) 카나글리플로진, (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들) 및 (c) 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조된 약제학적 조성물을 예시한다. 추가의 실시형태에서 본 발명은 추가로, (a) 카나글리플로진, (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들) 및 (c) 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0046]

추가의 실시형태에서, 본 발명은 (a) 카나글리플로진, (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제 및 (c) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 (a) 카나글리플로진, (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제 및 (c) 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조된 약제학적 조성물을 예시한다. 추가의 실시형태에서 본 발명은 추가로, (a) 카나글리플로진, (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제 및 (c) 약제학적

으로 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0047] 특정 실시형태에서 본 발명은 신장 장애 (요중 알부민 농도 상승, 상승된 알부민/크레아티닌 비, 미량알부민뇨, 다량알부민뇨, 신장 과여과 손상, 당뇨병성 신증 (과여과성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), 신장 과여과, 사구체 과여과, 신장 동종이식편 과여과, 보상성 과여과, 과여과성 만성 신장 질환, 과여과성 급성 신부전 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 치료를 필요로 하는 대상에게 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물, 또는 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 신장 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0048] 일 실시형태에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)와 조합된 카나글리플로진에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 신장 장애 (예컨대, 요중 알부민 농도 상승, 상승된 알부민/크레아티닌 비, 미량알부민뇨, 다량알부민뇨, 신장 과여과 손상, 당뇨병성 신증 (과여과성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), 신장 과여과, 사구체 과여과, 신장 동종이식편 과여과, 보상성 과여과, 과여과성 만성 신장 질환, 과여과성 급성 신부전 및 비만)의 치료에서 사용하기 위한, 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)와 조합된 카나글리플로진에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 신장 장애 (예컨대, 요중 알부민 농도 상승, 상승된 알부민/크레아티닌 비, 미량알부민뇨, 다량알부민뇨, 신장 과여과 손상, 당뇨병성 신증 (과여과성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), 신장 과여과, 사구체 과여과, 신장 동종이식편 과여과, 보상성 과여과, 과여과성 만성 신장 질환, 과여과성 급성 신부전 및 비만)의 치료를 위한, 카나글리플로진 및 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0049] 본 발명의 또 다른 예는 (a) 요중 알부민 농도 상승, (b) 상승된 혈청 알부민/크레아티닌 비, (c) 미량알부민뇨, (d) 다량알부민뇨, (e) 신장 과여과 손상, (f) 당뇨병성 신증 (과여과성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), (g) 신장 과여과, (h) 사구체 과여과, (i) 신장 동종이식편 과여과, (j) 보상성 과여과, (k) 과여과성 만성 신장 질환, (l) 과여과성 급성 신부전 또는 (m) 비만의 치료를 필요로 하는 대상에서 (a) 요중 알부민 농도 상승, (b) 상승된 혈청 알부민/크레아티닌 비, (c) 미량알부민뇨, (d) 다량알부민뇨, (e) 신장 과여과 손상, (f) 당뇨병성 신증 (과여과성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), (g) 신장 과여과, (h) 사구체 과여과, (i) 신장 동종이식편 과여과, (j) 보상성 과여과, (k) 과여과성 만성 신장 질환, (l) 과여과성 급성 신부전 또는 (m) 비만을 치료하기 위한 의약의 제조에서 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)와 조합된 카나글리플로진의 용도이다.

[0050] 또 다른 예에서, 본 발명은 신장 장애 (예컨대, 요중 알부민 농도 상승, 상승된 혈청 알부민/크레아티닌 비, 미량알부민뇨, 다량알부민뇨, 신장 과여과 손상, 당뇨병성 신증 (과여과성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), 신장 과여과, 사구체 과여과, 신장 동종이식편 과여과, 보상성 과여과, 과여과성 만성 신장 질환, 과여과성 급성 신부전 및 비만)의 치료를 필요로 하는 대상에서 상기 신장 장애를 치료하기 위한 방법에서 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)와 조합된 카나글리플로진에 관한 것이다.

[0051] 특정 실시형태에서 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하나 그에 제한되지는 않음)의 치료를 필요로 하는 대상에게 카나글리플로진 또는 카나글리플로진을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 지방간 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0052] 특정 실시형태에서 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하나 그에 제한되지는 않음)의 치료를 필요로 하는 대상에게 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 또는 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 지방간 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0053] 특정 실시형태에서 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하나

그에 제한되지는 않음)의 치료를 필요로 하는 대상에게 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 또는 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제의 조합물을 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 지방간 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0054] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하거나 그에 제한되지는 않음)의 치료에서 사용하기 위한 카나글리플로진에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하거나 그에 제한되지는 않음)의 치료를 위한 카나글리플로진을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0055] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하거나 그에 제한되지는 않음)의 치료에서 사용하기 위한, 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB (들)와 조합된 카나글리플로진에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하거나 그에 제한되지는 않음)의 치료를 위한, 카나글리플로진 및 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0056] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하거나 그에 제한되지는 않음)의 치료에서 사용하기 위한, 하나 이상의 PPAR-감마 작용제와 조합된 카나글리플로진에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 지방간 장애 (알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증; 바람직하게는 NAFLD 또는 NASH를 포함하거나 그에 제한되지는 않음)의 치료를 위한, 카나글리플로진 및 하나 이상의 PPAR-감마 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0057] 본 발명의 또 다른 예는 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증의 치료를 필요로 하는 대상에서 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 카나글리플로진의 용도에 관한 것이다. 또 다른 예에서, 본 발명은 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증의 치료를 필요로 하는 대상에서 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료하는 방법에서의 카나글리플로진에 관한 것이다.

[0058] 본 발명의 또 다른 예는 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증의 치료를 필요로 하는 대상에서 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료하기 위한 의약의 제조에서 하

나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)와 조합된 카나글리플로진의 용도에 관한 것이다. 또 다른 예에서, 본 발명은 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증의 치료를 필요로 하는 대상에서 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료하는 방법에서 하나 이상의 ACE 억제제(들) 및/또는 하나 이상의 ARB(들)와 조합된 카나글리플로진에 관한 것이다.

[0059] 본 발명의 또 다른 예는 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증의 치료를 필요로 하는 대상에서 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료하기 위한 의약의 제조에서 하나 이상의 PPAR-감마 작용제와 조합된 카나글리플로진의 용도에 관한 것이다. 또 다른 예에서, 본 발명은 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (i) 비알콜성 간경변증의 치료를 필요로 하는 대상에서 (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH); 또는 (i) 비알콜성 간경변증을 치료하는 방법에서 하나 이상의 PPAR-감마 작용제와 조합된 카나글리플로진에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0060] 도 1은 미량알부민뇨를 가진 대상에서의 CANVAS 임상 시험에서 알부민/크레아티닌 비의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 중앙치(median) % 변화를 도시한다.

도 2는 다량알부민뇨를 가진 대상에서의 CANVAS 임상 시험에서 알부민/크레아티닌 비에서의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 중앙치 % 변화를 도시한다.

도 3은 CANVAS 임상 시험에서 마지막 연구 약물 치료의 2일 이내에, 구급 약물 치료(rescue medication)에 관계없이, 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) 평균 변화(mean change)를 도시한다.

도 4는 DIA3009 임상 시험에서 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) 평균 변화를 도시한다.

도 5는 DIA3009 임상 시험에서 마지막 연구 약물 치료의 2일 이내에, 구급 약물 치료에 관계없이, 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) 평균 변화를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0061] 본 발명은 신장 장애의 예방, 신장 장애의 진행의 둔화, 신장 장애의 지연 및/또는 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신장 장애를 예방, 신장 장애의 진행을 둔화, 신장 장애를 지연시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0063] 본 발명은 신장 장애의 치료, 신장 질환의 진행의 지연, 둔화 및/또는 신장 질환의 예방을 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신장 장애를 치료, 신장 장애의 진행을 지연, 둔화시키고/시키거나 신장 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0064] 본 발명은 추가로, (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비

알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 및 (i) 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택된 지방간 장애의 예방, 지방간 장애의 진행의 둔화, 지방간 장애의 지연 및/또는 치료를 필요로 하는 대상에게 카나글리플로진의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 예방, 지방간 장애의 진행을 둔화, 지방간 장애를 지연시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0065] 본 발명은 추가로, (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 및 (i) 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택된 지방간 장애의 예방, 지방간 장애의 진행의 둔화, 지방간 장애의 지연 및/또는 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들)를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 예방, 지방간 장애의 진행을 둔화, 지방간 장애를 지연시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0066] 본 발명은 추가로, (a) 알콜성 단순 지방간, (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함), (c) 알콜성 간 섬유증, (d) 알콜성 간경변증, (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), (f) 비알콜성 단순 지방간, (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH), (h) 비알콜성 간 섬유증; 및 (i) 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택된 지방간 장애의 예방, 지방간 장애의 진행의 둔화, 지방간 장애의 지연 및/또는 치료를 필요로 하는 대상에게 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 PPAR-감마 작용제를 포함하거나, 그로 이루어지거나 그로 본질적으로 이루어진 복합 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 지방간 장애를 예방, 지방간 장애의 진행을 둔화, 지방간 장애를 지연시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0067] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 대상은 하기 중 어느 하나를 진단받았거나 그의 하나 이상의 증상을 나타내는 임의의 개체이다:

[0068] (a) 당뇨병 (유형에 관계없이);

[0069] (b) 만성 신장 질환 (CKD);

[0070] (c) 급성 신부전 (ARF);

[0071] (d) 신장 이식 수용자;

[0072] (e) 신장 이식 기증자;

[0073] (f) 한쪽 전체 또는 부분 신장 절제된 환자; 또는

[0074] (g) 신증후군.

[0075] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 상기 대상은 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 제1형 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 제2형 당뇨병으로 진단받았거나 그의 증상을 나타낸다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 제2형 당뇨병 및 불충분한 혈당 조절로 진단받았거나 그의 증상을 나타낸다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 제2형 당뇨병 및 당뇨병성 신증으로 진단받았거나 그의 증상을 나타낸다.

[0076] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 당뇨병의 다른 유형, 예를 들어, 청소년기의 성숙기 발병 당뇨병 (MODY), 성인의 잠재성 자가면역 당뇨병 (LADA) 또는 당뇨병 전증 등으로 진단받거나 그의 증상을 나타내는 임의의 개체이다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 당뇨병 전증, 혈당치 상승 또는 내당능 장애 (impaired glucose tolerance)로 진단받거나 그의 증상을 나타내는 임의의 개체이다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 대사 증후군 (증후군 X로도 칭해짐)으로 진단받거나 그의 증상을 나타내는 임의의 개체이다.

[0077] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 대상은 측정된 GFR이 약 125 mL/min/1.73 m² 이상인 환자이다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 측정된 GFR이 약 140 mL/min/1.73 m² 이상인 환자이다.

[0078] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은,

[0079] (1) 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태 중 하나 이상을 진단받은 개

체;

[0080] (2) 하기 정후 중의 하나, 둘 또는 그 초과를 나타내는 개체:

[0081] (a) 약 100 mg/dL 초과, 바람직하게는, 약 125 mg/dL 초과의 공복시 혈당 또는 혈청 당 농도;

[0082] (b) 약 140 mg/dL 이상의 식후 혈장 당;

[0083] (c) 약 6.0% 이상, 바람직하게는 약 6.5% 이상, 바람직하게는 7.0% 이상, 바람직하게는 약 7.5% 이상, 바람직하게는 약 8.5% 이상의 HbA1c 값;

[0084] (3) 하기 병태 중의 하나, 둘, 셋 또는 그 초과를 나타내는 개체:

[0085] (a) 비만, 내장 비만 및/또는 복부 비만,

[0086] (b) 약 150 mg/dL 이상의 혈중 트리글리세리드 농도,

[0087] (c) 여성 환자에서 약 40 mg/dL 미만이고 남성 환자에서 약 50 mg/dL 미만인 혈중 HDL-콜레스테롤 농도,

[0088] (d) 약 130 mm Hg 이상의 수축기 혈압 및 약 85 mm Hg 이상의 확장기 혈압,

[0089] (e) 약 100 mg/dL 이상의 공복시 혈당치; 또는

[0090] (4) 비만을 가진 개체 (약 30 초과의 계산치 BMI를 가진 개체, 보다 바람직하게는 약 35 초과의 계산치 BMI를 가진 개체), 보다 바람직하게는 병적 비만을 가진 개체 (약 40 초과의 계산치 BMI 또는 약 35 초과의 계산치 BMI를 가진 개체 및 동반이환, 예컨대 당뇨병 또는 고혈압을 가진 개체).

[0091] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 대상은 하기 중 어느 하나를 진단받았거나 그의 하나 이상의 증상을 나타내는 임의의 개체이다:

[0092] (a) 알콜성 단순 지방간;

[0093] (b) 알콜성 지방성 간염 (ASH) (알콜성 간 섬유증을 포함);

[0094] (c) 알콜성 간 섬유증;

[0095] (d) 알콜성 간경변증;

[0096] (e) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD);

[0097] (f) 비알콜성 단순 지방간;

[0098] (g) 비알콜성 지방성 간염 (NASH);

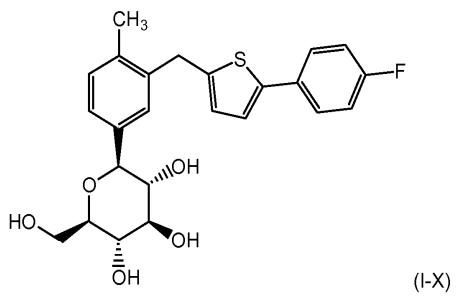
[0099] (h) 비알콜성 간 섬유증; 또는

[0100] (i) 비알콜성 간경변증.

[0101] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 하기 중 어느 하나를 진단받았거나 그의 하나 이상의 증상을 나타내는 임의의 개체이다: (a) 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD); (b) 비알콜성 단순 지방간; (c) 비알콜성 지방성 간염 (NASH); (d) 비알콜성 간 섬유증; 또는 (e) 비알콜성 간경변증. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 대상은 하기 중 어느 하나를 진단받았거나 그의 하나 이상의 증상을 나타내는 임의의 개체이다: (a) NAFLD 또는 (b) NASH.

[0102] 정의

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "카나글리플로진"은 화학식 I-X의 화합물 또는 화학식 I-X의 화합물의 결정질 반수화물 형태를 의미할 것이다:



[0104]

[0105] 화학식 I-X의 화합물은 나트륨-의존성 포도당 수송체, 예를 들어 SGLT2 등에 대하여 억제 활성을 나타내고; 본 원에 참조로 포함된, 2005년 10월 20일에 공개된, 노무라, 에스(Nomura, S.) 등의 미국 특허 공개 제US 2005/0233988 A1호에 개시된 바와 같은 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0106]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "카나글리플로진"은 입체이성질체의 혼합물, 또는 각각의 순수한 또는 실질적으로 순수한 이성질체를 추가로 포함할 것이다. 게다가, 용어 "카나글리플로진"은 그의 분자내 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함할 것이다. 일 실시형태에서, 용어 "카나글리플로진"은, 그의 개시내용이 그 전문이 본원에 참조로 포함된 WO 2008/069327에 기재된 바와 같은, 화학식 I-X의 화합물의 결정질 반수화물 형태를 의미할 것이다.

[0107]

본 발명의 일 실시형태에서, 카나글리플로진은 약 50 내지 약 500 mg의 범위의 양으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 카나글리플로진은 약 100 내지 약 300 mg의 범위의 양으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 카나글리플로진은 약 100 mg의 양으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 카나글리플로진은 약 300 mg의 양으로 투여된다.

[0108]

본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "ACE 억제제" 또는 "안지오텐신-전환-효소 억제제"는 안지오텐신-전환 효소를 억제하고, 그로 인해, 혈액양 및 혈관의 긴장을 감소시키고 (즉 혈관을 확장시키고), 따라서 혈압을 낮추는 임의의 약제를 의미할 것이다. 그와 같이 ACE 억제제는 고혈압, 급성 심근 경색 (MI, 심장 마비), 심부전 (예를 들어 좌심실 수축 기능 장애), 울혈성 심부전, 당뇨병의 신장 합병증 (예를 들어 당뇨병성 신증), 만성 신부전 및 신장 전신 경화증에서의 신장 관여의 치료에서 사용될 수 있다.

[0109]

ACE 억제제는 그의 분자 구조에 따라 세 개의 그룹으로 분할될 수 있다: (a) 알라세프릴, 카포텐(CAPOTEN)[®] 및 조페노프릴을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 술프히드릴 함유 제제; (b) 에날라프릴(바소텍(VASOTEC)[®]), 라미프릴(알타세(ALTACE)[®], 프릴라세(PRILACE)[®], 라마세(RAMACE)[®]), 퀴나프릴(아쿠프릴(ACCUPRIL)[®]), 폐린도프릴(커버실(COVERSYL)[®], 아세온(ACEON)[®]), 리시노프릴(프리니빌(PRINIVIL)[®], 제스트릴(ZESTRIL)[®]), 베나제프릴(로텐신(LOTENSIN)[®]), 이미다프릴(타나트릴(TANATRIL)[®], 타나프레스(TANAPRESS)[®], 카르디프릴(CARDIPRIL)[®]), 조페노프릴(조페카드(ZOFECARD)[®]), 트란돌라프릴(마비크(MAVIK)[®], 오드리크(ODRIK)[®]), 모엑시프릴(유니바스(UNIVASC)[®]), 실라자프릴, 델라프릴, 스피라프릴, 및 테모카프릴을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 디카르복실레이트 함유 제제; 및 (c) 포시노프릴(포시텐(FOSITEN)[®], 모노프릴(MONOPRIL)[®])을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 포스포네이트 함유 제제. 바람직하게는, ACE 억제제는 베나제프릴, 카포텐, 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, ACE 억제제는 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0110]

본 발명의 일 실시형태에서, ACE 억제제는 베나제프릴, 카포텐, 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, ACE 억제제는 에날라프릴, 이미다프릴, 리시노프릴 및 라미프릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0111]

본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "ARB" 및 "안지오텐신 수용체 차단제" 및 "안지오텐신 II 수용체 길항제"는 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 조정하는 임의의 약제를 의미할 것이다. 보다 특히, ARB는 안지오텐신 II의 AT1 수용체의 활성화를 차단하고, 이는 다른 작용 중에서도, 혈관 확장(혈관의 팽창), 바소프레신의 분비 감소 및 알도스테론의 생산 및 분비의 감소를 초래한다. 조합된 효과는 혈압을 감소시킨다.

그와 같이 ARB는 고혈압, 당뇨병성 신증 및 울혈성 심부전증의 치료에서 사용될 수 있다.

[0112] ARB의 적합한 예는 로사르탄 (코자르(COZAAR)[®]), 이르베사르탄 (아프로벨(APROVEL)[®], 카르베아(KARVEA)[®], 아바프로(AVAPRO)[®]), 올메사르탄 (베니카르(BENICAR)[®]), 칸데사르탄 (블로프레스(BLOPRESS)[®], 아타칸드(ATACAND)[®]), 발사르탄 (디오반(DIOVAN)[®]), 텔미사르탄 (미카르디스(MICARDIS)[®]), 아질사르탄 (에다르비(EDARBI)[®]) 및 에프로사르탄 (태베탄(TEVETAN)[®])을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, ARB는 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 및 발사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, ARB는 이르베사르탄 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0113] 본 발명의 일 실시형태에서, ARB는 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 및 발사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, ARB는 이르베사르탄 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "PPAR-감마 작용제"는 혈당을 저하시키는 것, 트리글리세리드 등을 저하시키는데 유용한, 퍼옥시좀 중식체-활성화 수용체 감마 (PPAR-감마)의 효능제로서 작용하는 임의의 약제를 의미할 것이다. 적합한 예는 예를 들어, 제2형 당뇨병, 및 인슐린 저항성을 나타내는 다른 장애의 치료에서 사용되는 티아졸리딘디온 (TZD)을 포함한다.

[0115] PPAR-감마 작용제의 적합한 예는 피오글리타존 (액토스(ACTOS)[®]), 리보글리타존, 로지글리타존 (아반디아(AVANDIA)[®]), 트로글리타존, 네토글리타존, 시글리타존 등을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, PPAR-감마 작용제는 피오글리타존, 로지글리타존 및 트로글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, PPAR-감마 작용제는 피오글리타존 및 로지글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0116] 본 발명의 일 실시형태에서, PPAR-감마 작용제는 피오글리타존, 리보글리타존, 로지글리타존, 트로글리타존, 네토글리타존 및 시글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, PPAR-감마 작용제는 피오글리타존, 로지글리타존 및 트로글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0117] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 공지된 및/또는 시판 ACE 억제제, ARB 및 PPAR-감마 작용제의 권장 투여량 및 요법이 적절한 참고문헌, 예컨대 약물 포장 삽입물, FDA 지침, 의사의 처방 참고집(Physician's Desk Reference) 등을 참조함으로써 결정될 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다.

[0118] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "신장 장애"는 신장 기능 및/또는 신장 과여파와 관련 있거나 그를 발병시키는 임의의 장애를 의미할 것이다. 신장 장애는 요종 일부민 농도 상승, 상승된 혈청 일부민/크레아티닌 비, 미량알부민뇨, 다량알부민뇨, 신장 과여파 손상, 당뇨병성 신증 (과여파성 당뇨병성 신증을 포함하나 그에 제한되지는 않음), 신장 과여파, 사구체 과여파, 신장 동종이식편 과여파, 보상성 과여파, 과여파성 만성 신장 질환, 과여파성 급성 신부전, 및 비만을 포함하나 그에 제한되지는 않는다.

[0119] 국립 신장재단(National Kidney Foundation)(NKF)의 신장 질환 치료 결과 진료 지침(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)), 당뇨병성 신장 질환의 선별 및 진단에 관한 지침에 따르면, 미량알부민뇨는 알부민-크레아티닌 비 (ACR)가 30 mg/g 내지 300 mg/g인 대상(환자)에서 진단되고; 다량알부민뇨는 알부민-크레아티닌 비 (ACR)가 300 mg/g 초과인 대상(환자)에서 진단된다.

[0120] 용어 "과여파"는 신장 사구체의 여과율의 상승으로서 정의된다. 한 측면에서, 과여파는, 아래 본원에 기재된 방법을 사용하여 측정되는 바와 같이, 약 125 mL/min/1.73 m², 특별히 약 140 mL/min/1.73 m² 이상의 전체 신장 여과율로서 정의된다. 과여파는 또한, 연구된 모집단에서, 성별, 연령, 체중, 신장, 및 ACE 억제제 또는 ARB의 사용에 대해 조정된 후, 약 90번째 또는 약 95 번째 백분위수를 초과하는 절대적 GFR과 관련하여 정의될 수 있다 (Melsom et al. Diabetes Care 2011; DOI: 10.2337/dc11-0235).

[0121] 용어 "사구체 여과율 (GFR)"은 단위 시간당 신장의 (신장) 사구체 모세관으로부터 보면 주머니(Bowman's capsule) 내로 여과되는 체액량으로서 정의된다. 이는 전반적인 신장 기능의 지표이다. 사구체 여과율 (GFR)은, 혈액 중에서 정상 농도를 자유롭게 여과되지만 신장에 의해 재흡수되거나 분비되지 않는 화학 물질을 측정함으로써 계산할 수 있다. 그에 따라 측정된 여과율은 계산가능한 혈액량에서 비롯되는 소변 중의 물질의 양이다. GFR은 통상적으로 시간당 부피, 예를 들어, 분당 밀리리터 단위로 기록되고, 하기식이 사용될 수 있다:

- [0122] $GFR = (\text{요충 농도} \times \text{소변량}) / \text{혈장 농도}$
- [0123] GFR은 이눌린을 혈장에 주입함으로써 측정할 수 있다. 이눌린은 사구체 여과 후 신장에 의해 재흡수되지도 분비되지도 않기 때문에, 그의 배출 속도는 사구체 여과기를 통한 물과 용질의 여과의 속도와 직접적으로 비례한다. 정상 값은, $GFR = 90\text{-}125 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, 특히 $GFR = 100\text{-}125 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 이다. GFR을 측정하기 위한 기타 원리는 51Cr-EDTA, [125I]이오탈라메이트 또는 이오헥솔의 측정을 포함한다.
- [0124] "추정된 사구체 여과율 (eGFR)"은, 예를 들어, 만성 신장 질환 역학 공동연구 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (CKD-EPI) 수학식, 콕크로프트-골트 공식 (Cockcroft-Gault formula) 또는 신장 질환 식이 조정 (Modification of Diet in Renal Disease) (MDRD) 공식 (이들은 모두 관련 기술분야에 공지되어 있다)에 기초하는 혈청 크레아티닌 값으로부터의 선별에서 유래된 바와 같이 정의된다. 정상 신장 기능을 가진 대상은 90 mL/min 이상의 eGFR로서 정의된다. 신장 기능의 경미한 장애를 가진 대상은 60 mL/min 내지 90 mL/min 미만의 eGFR로서 정의된다. 중간 정도의 장애를 가진 대상은 30 mL/min 내지 60 mL/min 미만의 eGFR로서 정의된다. 중증의 장애를 가진 대상은 15 mL/min 내지 30 mL/min 미만의 eGFR로서 정의된다.
- [0125] 용어 "신장 과여과 손상"은 주로 신장 과여과 (이는 종종 추가의 신장 손상에 대한 연쇄 사건들 중의 초기 관련성이다)에 의해 유발되는 신장 손상의 징후로서 정의되고, 이는 과여과가 종종 신장 손상의 발병에서의 기타 만성 신장 질환 위험 인자들과 협력하여 작용한다는 것을 알 수 있다.
- [0126] 용어 인간 환자의 "체질량 지수" 또는 "BMI"는 키로그램 체중을 미터의 신장의 제곱으로 나눈 것으로 정의되고, 그에 따라, BMI는 kg/m^2 의 단위를 갖는다. 용어 "과체중"은 유로피드(Europide) 기원의 성인 개체가 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상 내지 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 미만의 BMI를 갖는 병태로서 정의된다. 아시아 기원의 대상에서 용어 "과체중"은 성인 개체가 $23 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상 내지 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 미만의 BMI를 갖는 병태로서 정의된다. "과체중" 및 "비만 전단계"란 용어들은 상호교환하여 사용된다.
- [0127] 용어 "비만"은 유로피드 기원의 성인 개체가 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상의 BMI를 갖는 병태로서 정의된다. WHO 정의에 따르면, 비만이란 용어는 다음과 같이 분류될 수 있다: 용어 "등급 I 비만"은 BMI가 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상 내지 $35 \text{ kg}/\text{m}^2$ 미만인 병태이고; 용어 "등급 II 비만"은 BMI가 $35 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상 내지 $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ 미만인 병태이며; 용어 "등급 III 비만"은 BMI가 $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상인 병태이다. 아시아 기원의 대상에서 용어 "비만"은 성인 개체가 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상의 BMI를 갖는 병태로서 정의된다. 아시아인의 비만은 추가로 다음과 같이 분류될 수 있다: 용어 "등급 I 비만"은 BMI가 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상 내지 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 미만인 병태이고; 용어 "등급 II 비만"은 BMI가 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상인 병태이다.
- [0128] 용어 "내장 비만"은 허리 둘레 대 영덩이 둘레의 비율이 남성의 경우 1.0 이상이고, 여성의 경우 0.8 이상으로 측정된 병태로서 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전증의 발생에 대한 위험을 나타낸다. 용어 "복부 비만"은 대개 허리 둘레가 남성의 경우 $>40\text{cm}$ 또는 여성의 경우 $>35\text{cm}$ 또는 94cm 인 병태로서 정의된다 (모집단의 정상 범위에 관해서는, 예를 들어 문헌 ["Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009; 120:1640-1645"] 참조).
- [0129] 용어 "병적 비만"은 본원에서 유로피드 기원의 개체가 BMI >40 을 갖거나, BMI >35 및 당뇨병 또는 고혈압과 같은 동반이환을 갖는 병태로서 정의된다 (참조: 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).
- [0130] 용어 "공복"은 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.
- [0131] 용어 "정상 혈당"은 대상이 정상 범위 내인 70 mg/dL (3.89 mmol/L) 초과 내지 100 mg/dL (5.6 mmol/L) 미만의 공복시 혈당 농도, 및 140 mg/dL 미만의 식후 2시간의 포도당 농도를 갖는 병태로서 정의된다.
- [0132] 용어 "고혈당증"은 대상이 정상 범위를 넘는, 100 mg/dL (5.6 mmol/L) 초과의 공복시 혈당 농도를 갖는 병태로서 정의된다.
- [0133] 용어 "저혈당증"은 대상이 정상 범위 미만, 특히 70 mg/dL (3.89 mmol/L) 미만의 혈당 농도를 갖는 병태로서 정의된다.
- [0134] 용어 "식후 고혈당증"은 대상이 200 mg/dL (11.1 mmol/L)를 초과하는 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도를 갖는 병태로서 정의된다.

- [0135] 용어 "공복시 혈당 장애" 또는 "IFG"는 대상이 100 내지 125 mg/dl (즉, 5.6 내지 6.9 mmol/L) 범위의 공복시 혈당 농도 또는 공복시 혈청 당 농도를 갖는 병태로서 정의된다. "정상 공복시 포도당"을 갖는 대상은 100 mg/dl 미만, 즉 5.6 mmol/L 미만의 공복시 포도당 농도를 갖는다.
- [0136] 용어 "내당능 장애" 또는 "IGT"는 대상이 140 mg/dl (7.78 mmol/L) 초과 내지 200 mg/dL (11.11 mmol/L) 미만의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도를 갖는 병태로서 정의된다. 비정상 내당능, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도는, 금식 후 75 g의 포도당을 섭취한 지 2시간 후의 혈장 dL당 포도당의 mg으로 혈당 농도로서 측정될 수 있다. "정상 내당능"을 가진 대상은 140 mg/dl (7.78 mmol/L) 미만의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도를 갖는다.
- [0137] 용어 "고인슐린혈증"은 정상 혈당이거나 정상 혈당이 아닌 인슐린 저항성을 가진 대상이 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비율 < 1.0 (남성의 경우) 또는 < 0.8 (여성의 경우)을 갖는 인슐린 저항성이 없는 정상의 마른 개체의 것보다 더 높은 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도를 갖는 병태로서 정의된다.
- [0138] 용어 "인슐린 저항성"은 정상 혈당 상태를 유지하기 위해 포도당 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 혈중 인슐린 농도가 요구되는 상태로서 정의된다 (Ford E S, et al. *JAMA*. (2002) 287:356-9). 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상 혈당-고인슐린혈증 클램프 시험이다. 인슐린 대 포도당의 비율은 조합된 인슐린-포도당 주입 기술의 범위 내에서 측정된다. 포도당 흡수가 검사된 배경 모집단의 25번째 백분위수 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 밝혀졌다 (WHO 정의). 클램프 시험보다 오히려 덜 힘든 것으로서, 정맥내 포도당 내성 시험 동안에, 혈중 인슐린 및 포도당 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이들로부터 인슐린 저항성을 계산하는, 소위 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.
- [0139] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실무에서는 다른 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들어, 환자의 트리글리세리드 농도가 사용되는데, 증가된 트리글리세리드 수준이 인슐린 저항성의 존재와 상당히 상관관계가 있기 때문이다.
- [0140] IGT 또는 IFG 또는 제2형 당뇨병의 발생 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증을 가진 정상 혈당을 갖는 환자이며, 정의에 의하면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적인 환자는 대개 과체중 또는 비만이다. 인슐린 저항성이 검출될 수 있는 경우, 이는 당뇨병 전증의 존재에 대한 특히 강력한 지표이다. 따라서, 포도당 항상성을 유지하기 위해, 건강한 인간보다 2 내지 3배 더 많은 인슐린을 필요로 할 수 있으며, 이는 어떠한 임상적 증상도 초래하지 않는다.
- [0141] 용어 "당뇨병 전증"은 개체가 제2형 당뇨병의 진행에 취약해지기 쉬운 병태이다. 당뇨병 전증은 내당능 장애의 정의를 상한의 정상 범위 100 mg/dL 이내의 공복시 혈당 (J. B. Meigs, et al. *Diabetes* 2003; 52:1475-1484) 및 공복시 고인슐린혈증 (혈장 인슐린 농도 상승)을 갖는 개체를 포함하는 것으로 확장시킨다. 당뇨병 전증을 심각한 건강 위협으로서 식별하기 위한 과학적이고 의학적인 기준이 미국 당뇨병 협회(American Diabetes Association)와 국립 당뇨병 및 소화계 및 신장 질환 기구(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease)가 공동으로 발행한 "제2형 당뇨병의 예방 또는 지연(The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes)"이라는 제목의 대차대조표(Position Statement)에 정리되어 있다 (*Diabetes Care* 2002; 25:742-749). 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체는 다음 속성들 중 둘 이상을 갖는 개체들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 제2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 1차 친족.
- [0142] 용어 "제2형 당뇨병"은 최소 2개의 독립적인 경우에서 측정시, 대상이 125 mg/dL (6.94 mmol/L) 초과의 공복시 (즉, 8시간 동안 열량 섭취를 하지 않음) 혈당 또는 혈청 당 농도를 갖는 병태로서 정의된다. 혈당치의 측정은 통상적인 의학적 분석의 표준 절차이다. 제2형 당뇨병은 또한, 고혈당증 또는 고혈당 위기의 전형적인 증상과 함께, 대상이 6.5% 이상의 HbA1c, 경구 포도당 내성 시험 (OGTT) 동안의 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 이상의 2시간 혈장 당, 또는 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 이상의 무작위적 포도당 농도를 갖는 병태로서 정의된다. 명백한 고혈당증이 부재하는 경우에는, 대부분의 진단 시험에서와 같이, 당뇨병으로 진단되는 시험 결과를 반복하여 실험실 오차를 배제시켜야 한다. HbA1c의 평가는, 국립 당혈색소 표준화 프로그램(National Glycohemoglobin Standardization Program) (NGSP)에 의해 인증되고 당뇨병 제어 및 합병증 시험(Diabetes Control and Complications Trial) (DCCT) 참조 분석에 대해 표준화되거나 그에 유래하는 방법을 사용하여 수행하여야 한다. OGTT를 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당치는 공복시에 75 g의 포도당을 섭취한 지 2시간 후 혈장의 dL당 200 mg (11.1 mmol/L)의 포도당을 초과할 것이다. 포도당 내성 시험에서 금식한 지 최소 8시간 후, 전형적으로 10 내지 12시간 후 시험되는 환자에게 75 g의 포도당을 경구 투여하고, 포도당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당치를 기록한다. 건강한 대상에서, 포도당을 섭취하기 전의 혈당치는 혈장 dL당 60 내

지 110 mg이고, 포도당을 섭취한 지 1시간 후에는 dL당 200 mg 미만이며, 2시간 후에는 dL당 140 mg 미만이다. 2시간 후의 값이 140 내지 200 mg인 경우, 이는 비정상 내당능으로 간주된다.

[0143] 용어 "말기 제2형 당뇨병"은 장기간 지속되는 당뇨병, 2차 약물 부전, 인슐린 요법에 대한 징후 및 미세혈관 및 대혈관 합병증, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 또는 관상동맥 심장 질환(CHD)으로의 잠재적 진행을 가진 환자들을 포함한다.

[0144] 용어 "제1형 당뇨병"은, 대상이, 췌장 베타-세포에 대한 자가 면역의 존재하에 (즉, 췌장 생검 또는 영상화를 통해 검출되는 바와 같이, 순환하는 섬 세포(islet cell) 자가항체 ["제1A형 당뇨병"], 즉 GAD65 [글루탐산 데 카복실라제-65], ICA [섬-세포 세포질], IA-2 [티로신 포스파타제-유사 단백질 IA-2의 세포질내 영역], ZnT8 [아연-수송체-8] 또는 항인슐린 중의 적어도 하나; 또는 전형적 순환하는 자가항체 부재하의 자가면역의 다른 징후들 [제1B형 당뇨병]의 검출), 125 mg/dL (6.94 mmol/L) 초과의 공복 (즉, 8시간 동안 열량 섭취를 하지 않음) 혈당 또는 혈청 당 농도를 갖는 병태로서 정의된다. 제1형 당뇨병은 또한, 췌장 베타 세포에 대한 자가면역의 존재하에, 고혈당증 또는 고혈당 위기의 전형적인 증상과 함께, 대상이 6.5% 이상의 HbA1c, 경구 포도당 내성 시험 (OGTT) 동안의 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 이상의 2시간 혈장 당, 또는 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 이상의 무작위적 포도당을 갖는 병태로서 정의된다. 명백한 고혈당증이 부재하는 경우에는, 대부분의 진단 시험에서와 같이, 당뇨병으로 진단되는 시험 결과를 반복하여 실험실 오차를 배제시켜야 한다. 혈당치의 측정은 통상적인 의학적 분석의 표준 절차이다. HbA1c의 평가는, 국립 당혈색소 표준화 프로그램 (NGSP)에 의해 인증되고 당뇨병 제어 및 합병증 시험 (DCCT) 참조 분석에 대해 표준화되거나 그에 유래하는 방법을 사용하여 수행하여야 한다. OGTT를 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당 수준은, 췌장 베타 세포에 대한 자가 면역의 존재하에, 비어 있는 위에 75 g의 포도당을 섭취한 지 2시간 후 혈장의 dL당 200 mg (11.1 mmol/L)의 포도당을 초과할 것이다. 포도당 내성 시험에서 금식한 지 최소 8시간 후, 전형적으로 10 내지 12시간 후 시험되는 환자에게 75 g의 포도당을 경구 투여하고, 포도당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 전형적으로, 유전적 소인이 존재하지만 (예를 들어 HLA, INS VNTR 및 PTPN22), 반드시 그런 것은 아니다.

[0145] 용어 "MODY" ("청소년기의 성숙기 발병 당뇨병")는 유전자 영향에 따라서, MODY 변이, 예를 들어, MODY 1, 2, 3, 4 등으로 나뉘는, 당뇨병에 대한 단일유전자 형태를 기술한다.

[0146] 용어 "LADA" ("성인의 잠재성 자가면역 당뇨병")는, 제2형 당뇨병의 임상적 진단을 갖지만 췌장 베타 세포에 대한 자가면역을 갖는 것으로 검출되는 환자를 나타낸다.

[0147] 용어 "HbA1c"는 혜모글로빈 B 쇄의 비-효소적 당화(glycation)의 생성물을 나타낸다. 그의 측정은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 당뇨병 치료의 모니터링에서, HbA1c 값은 매우 중요하다. 그의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 의미에서 HbA1c는 이전 4 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조정된 당뇨병 환자 (즉, 샘플 내 총 혜모글로빈 <6.5%)는 당뇨병성 세소혈관증으로부터 훨씬 잘 보호된다. 예를 들어, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서 1.0 내지 1.5% 정도의 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1c 값의 감소는 모든 당뇨병 환자에서 원하는 목표 범위 <6.5%, 바람직하게는 <6%를 달성하기에 충분하지 않다.

[0148] 본 발명의 범위 내에서 용어 "불충분한 혈당 조절" 또는 "부적절한 혈당 조절"은 환자가 6.5% 초과, 특히 7.0% 초과, 훨씬 보다 바람직하게는 7.5% 초과, 특별히 8% 초과의 HbA1c 값을 나타내는 상태를 의미한다.

[0149] "X 증후군" (대사 장애의 맥락에서 사용된 경우)으로도 칭해지고 "이상대사 증후군"으로도 칭해지는 "대사증후군"은 기본 특성이 인슐린 저항성인 복합 증후군이다 (Laaksonen D E, et al. *Am J Epidemiol* 2002; 156:1070-7). ATP III/NCEP 지침 [참조: (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)]에 따르면, 대사 증후군의 진단은 다음 위험 인자들 중의 셋 이상이 존재하는 경우에 이루어진다:

[0150] 1. 허리 둘레가 남성의 경우 약 40 인치 또는 102 cm 초과이고, 여성의 경우 약 35 인치 또는 94 cm 초과로서 정의되는 복부 비만;

[0151] 2. 약 150 mg/dL 초과의 트리글리세리드:

- [0152] 3. 남성에서 약 40 mg/dL 미만이고 여성에서 약 50 mg/dL 미만인 HDL-콜레스테롤
- [0153] 4. 약 130/85 mm Hg 이상의 혈압
- [0154] (약 130 이상의 SPB 또는 약 85 이상의 DBP)
- [0155] 5. 약 100 mg/dL 이상의 공복시 혈당.
- [0156] 통상적으로 사용되는 정의에 따르면, 고혈압은 수축기 혈압 (SBP)이 140 mm Hg 값을 초과하고 확장기 혈압 (DBP)이 90 mm Hg 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 혼성 당뇨병을 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을 130 mm Hg 미만의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을 80 mm Hg 미만으로 감소시키는 것이 현재 권장된다.
- [0157] NODAT (이식 후 새로 발병한 당뇨병) 및 PTMS (이식 후 대사 증후군)의 정의는 제2형 당뇨병에 대한 미국 당뇨병 협회 진단 기준의 정의와, 대사 증후군에 대한 국제 당뇨병 연맹(International Diabetes Federation) (IDF) 및 미국 심장 협회(American Heart Association)/국립 심장, 폐 및 혈액 연구소(National Heart, Lung, and Blood Institute)의 정의에 긴밀하게 따른다. NODAT 및/또는 PTMS는 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망의 위험 증가와 관련된다. 이식시 고령의 나이, 남성, 이식전 체질량 지수, 이식전 당뇨병 및 면역억제를 포함한 다수의 예측 변수들이 NODAT 및/또는 PTMS에 관련된 잠재적 위험 인자들로서 확인되었다.
- [0158] 용어 "임신성 당뇨병" (임신중 당뇨병)은 임신 동안 진행되고 대개 출산 직후 다시 중단되는 당뇨병 형태를 나타낸다. 임신성 당뇨병은 임신 24주 내지 28주째에 수행되는 선별 시험에 의해 종종 진단되지만, 특히 이전에 임신성 당뇨병을 진단받은 경우에는, 임신 동안 어느 시점에서도 수행될 수 있다. 이는 대개, 예를 들어 50 g의 포도당 용액을 투여한 지 1시간 후에 혈당 수준을 측정하는 간단한 시험이다. 이 1시간째의 수준이 140 mg/dl 초과인 경우, 임신성 당뇨병이 의심된다. 최종 확진은, 예를 들어, 75 g의 포도당을 사용한 표준 포도당 내성 시험에 의해 수득할 수 있고; 이는 또한 50 g 부하의 부재하에 진단 시험으로서 작용한다.
- [0159] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "지방간 장애"는 간 세포에 지방 (예를 들어 트리글리세리드)의 축적을 특징으로 하는 임의의 간 질환, 장애 및 병태를 의미한다. 지방간 장애는 알콜성 간 질환, 장애 및 병태; 및 비알콜성 지방간 질환, 장애 및 병태를 포함한다.
- [0160] 알콜성 간 질환 (알콜성 간 손상으로도 칭해짐)은 알콜 섭취의 결과로서 간 세포에서의 지방 축적에 의해 유발되는 질환이다. 알콜성 간 장애의 예는 알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증 등을 포함하나, 그에 제한되지는 않으며; 여기서 알콜성 지방성 간염은 또한 알콜성 지방 간염으로 칭해지고 알콜성 간 섬유증을 포함한다.
- [0161] 비알콜성 지방간 질환은 바이러스성 간염 및 자가면역 간염과 같은 공지된 병의 경우를 제외하고, 알콜 섭취가 간 손상을 유발하기에 충분하지 않은 환자에서 일어나는, 간 내의 지방 침착으로 인한 질환이다. 비알콜성 간 장애의 예는 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증, 비알콜성 간경변증 등을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다. 비알콜성 단순 지방간은 단지 간 세포에서 지방 침착으로 인한 질환이다. 비알콜성 지방성 간염 (NASH)은, 염증, 간 세포 괴사, 별룬 현상(ballooning) 및 섬유증과 함께, 간 지방 변화를 갖고, 알콜성 지방성 간염과 유사하게, 비알콜성 간 섬유증도 포함한 질환이다. 알콜성 간경병증은 콜라겐 및 다른 세포의 기질 구성 요소의 과도한 생산 및 축적과 함께, 간 조직에서의 진행성 섬유증으로 인한 질환이다. 비알콜성 간경변증은 진행성 섬유증의 결과로서 복원 간 소엽 구조를 가진 질환이다.
- [0162] 본 발명의 일 실시형태에서, 지방간 장애는 알콜성 지방간 장애, 질환 및 병태로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 지방간 장애는 알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방성 간염 (ASH), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0163] 본 발명의 일 실시형태에서, 지방간 장애는 비알콜성 지방간 장애, 질환 및 병태로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 지방간 장애는 비알콜성 단순 지방간, 비알콜성 지방성 간염 (NASH), 비알콜성 간 섬유증 및 비알콜성 간경변증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 지방간 장애는 NAFLD 및 NASH로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0164] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상"은, 치료, 관찰 또는 실험의 대상인, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 바람직하게는, 대상은 치료되고/되거나 예방될 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 경험하고/하거나 나타냈다.

- [0165] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료하는", 및 "치료" 등은, 질환, 병태, 또는 장애를 소멸시킬 목적으로 대상 또는 환자 (바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간)의 관리 및 케어를 포함할 것이다. 용어 "치료하는" 및 "치료"는 본원에 기재된 바와 같은 화합물(들) 또는 약제학적 조성물(들)을 투여하여 (a) 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증을 완화시키는 것; (b) 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증의 발생을 예방하는 것; 및/또는 (c) 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증을 제거하는 것을 포함한다.
- [0166] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "의 진행을 지연시키는 것" 및 "의 진행을 둔화시키는 것"은 (a) 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증의 발생을 지연 또는 둔화시키는 것; (b) 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 새로운/추가적 증상 또는 합병증의 발생을 지연 또는 둔화시키는 것; 및/또는 (c) 질환, 병태 또는 장애가 상기 질환, 병태 또는 장애의 말기 또는 보다 중증의 형태로 진행되는 것을 지연 또는 둔화시키는 것을 포함할 것이다.
- [0167] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "예방하는" 및 "예방"은 (a) 하나 이상의 증상의 빈도를 감소시키는 것; (b) 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것; (c) 하나 이상의 추가적 증상의 발생을 지연, 둔화 또는 회피하는 것; 및/또는 (d) 질환, 병태 또는 장애가 말기 또는 보다 중증의 형태로 발생되는 것을 지연, 둔화 또는 회피하는 것을 포함할 것이다.
- [0168] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 본 발명이 예방 방법에 관한 것인 경우, 이를 필요로 하는 대상 (즉 예방을 필요로 하는 대상)은 예방될 장애, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 경험하거나 나타내는 임의의 대상 또는 환자 (바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간)를 포함할 것이라는 것을 인식할 것이다. 추가로, 상기 대상은 추가적으로, 예방될 장애, 질환 또는 병태의 어떤 증상도 나타낸 적이 없지만, 의사, 임상의 또는 다른 의료 종사자에 의해 상기 장애, 질환 또는 병태가 발생할 위험이 있는 것으로 간주된 대상 (바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간)일 수 있다. 예를 들어, 대상은 가족력, 소인, 공존 (동반이환) 장애 또는 병태, 유전자 검사 등을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 대상의 의료 기록의 결과로서 장애, 질환 또는 병태의 발생 (그리고 따라서 예방 또는 예방적 치료를 필요로 하는) 위험이 있는 것으로 간주될 수 있다.
- [0169] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료적 유효량"은, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 추구되며, 치료되는 질환 또는 장애의 증상의 완화를 포함하는, 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다.
- [0170] 본 발명은 (a) 카나글리플로진 및 (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB 또는 하나 이상의 PPAR-감마 작용제의 투여를 포함하는 복합 요법 또는 조합 요법에 관한 것인 경우, "치료적 유효량"은 조합 효과가 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하도록 함께 복용되는 제제의 조합의 양을 의미한다. 예를 들어, (a) 카나글리플로진 및 (b) ACE 억제제의 투여를 포함하는 복합 요법의 치료적 유효량은, 동시에 또는 순차적으로 복용되는 경우 치료상 유효한 조합 효과를 갖는 (a) 카나글리플로진 및 (b) ACE 억제제의 양이다. 추가로, 치료적 유효량을 이용한 복합 요법의 경우, 상기 예에서와 같이, (a) 카나글리플로진의 양 및/또는 (b) ACE 억제제의 양은 개별적으로는 치료 효과가 있거나 없을 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 인식될 것이다.
- [0171] 투여될 최적 투여량 (카나글리플로진, ACE 억제제, ARB, PPAR-감마 작용제, 또는 카나글리플로진 및 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB 또는 하나 이상의 PPAR-감마 작용제를 포함하는 복합 요법제의 경우)은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 예를 들어 투여 방식, 제제의 농도, 및 질환 상태의 진전에 따라 달라질 것이다. 게다가, 환자의 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 포함한, 치료되는 특정한 환자와 연관된 인자는 투여량을 조절해야 할 필요성을 초래할 것이다.
- [0172] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정된 양의 특정된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 특정된 양의 특정된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 초래되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0173] 보다 간결한 설명을 제공하기 위해, 본원에서 주어진 정량적 표현 일부는 용어 "약"으로 적격화되지 않았다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되든 아니든 본원에서 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 지칭하는 것을 의미하고, 또한 이러한 주어진 값에 대한 실현 및/또는 측정 조건으로 인한 근사치를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술을 기초로 합리적으로 추정될 것인 이러한 주어진 값에 대한 근사치를 지칭하는 것을 의미하는 것도 이해되어야 한다. 추가로, 더 간결한 설명을 제공하기 위해, 본원에서 정량적 표현 일부는 본원에서 약 양 X

내지 약 양 Y의 범위로 기재된다. 이 범위가 기재되는 경우, 범위는 기재된 상한 및 하한을 제한하는 것이 아니라, 오히려 약 양 X 내지 약 양 Y의 전체 범위, 또는 그 안에 임의의 양 또는 범위를 포함한다.

[0174] 신장 여과 및 포도당 재흡수는, 다른 메커니즘 중에서도, 정상 상태 혈장 당 농도에 기여하고, 따라서 항당뇨병 목표로서 작용할 수 있다. 신장의 상피 세포를 통해 여과된 포도당의 재흡수는 나트륨 구배를 따라서 세뇨관내 브러시-보더 막(brush-border membrane)에 위치하는 나트륨-의존성 포도당 공동수송체 (SGLT)를 통해 진행된다. 그의 발현 패턴에서 뿐만 아니라 그의 물리화학적 특성에서도 상이한 적어도 3개의 SGLT 아이소형이 존재한다. SGLT2는 신장에서 거의 배타적으로 발현되는 반면, SGLT1은 장, 결장, 골격 및 심근과 같은 기타 조직에서 추가로 발현된다. SGLT3은 어떠한 수송 기능도 갖지 않는, 장의 간질 세포 내 포도당 센서인 것으로 밝혀졌다. 잠재적으로, 기타 관련된, 그러나 아직 특성화되지 않은 유전자들이 신장 포도당 재흡수에 추가로 기여할 수 있다. 정상 혈당하에, 포도당은 신장에서 SGLT에 의해 완전히 재흡수되는 반면, 신장의 재흡수 용량이 10 mM 초과의 포도당 농도에서 포화되어, 당뇨 ("당뇨병")를 초래한다. 이 역치 농도는 SGLT2-억제에 의해 감소될 수 있다. SGLT 억제제인 플로리진을 사용한 실험에서, SGLT-억제는 혈당 농도의 감소 및 당뇨를 야기하는, 사구체 여액으로부터 혈액으로의 포도당 재흡수를 부분적으로 억제할 것으로 밝혀졌다.

[0175] 일 실시형태에서, 본 발명의 맥락에서 대상은 신장 과여과를 나타내거나, 신장 과여과가 발생될 위험이 있는 개체이다. 이러한 대상은, 예를 들어, 당뇨병을 진단받았거나 나타내는 개체이다 (예를 들어 문헌 [Melsom et al. Diabetes Care 2011; DOI: 10.2337/dc11-0235] 참조). 이러한 대상은, 예를 들어, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, MODY, LADA, 당뇨병 전증, 비만, 선천성 또는 후천성 폐쇄성 요로/신증, 만성 신장 질환 (CKD) 및/또는 급성 신부전 (ARF)을 진단받았거나 나타내는 개체이다. 이러한 환자는 또한, 예를 들어, 신장 이식 수용자, 신장 이식 기증자, 또는 한쪽 전체 또는 부분 신장 절제 환자이다.

[0176] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 맥락에서 대상은 125 mL/min/1.73 m² 이상의 사구체 여과율 (GFR)을 갖는 개체이다. 추가 측면에서, 본 발명의 맥락에서 대상은 140 mL/min/1.73 m² 이상의 GFR을 갖는 개체이다. 상기 개체의 GFR은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 또는 본원에 기재된 바와 같이 측정된다.

[0177] 일 실시형태에서, 대상은 제1형 당뇨병을 진단받은 개체이다. 또 다른 특정 측면에서, 대상은 제2형 당뇨병, MODY, LADA 또는 당뇨병 전증을 진단받은 개체이다. 일 실시형태에서, 대상은,

[0178] (1) 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태 중 하나 이상을 진단받은 개체;

[0179] (2) 하기 정후 중의 하나, 둘 또는 그 초과를 나타내는 개체:

[0180] (a) 100 mg/dL 초과, 특히 125 mg/dL 초과의 공복시 혈당 또는 혈청 당 농도;

[0181] (b) 140 mg/dL 이상의 식후 혈장 당;

[0182] (c) 6.0% 이상, 특히 6.5% 이상, 특히 8.0% 이상의 HbA1c 값;

[0183] (3) 하기 병태 중의 하나, 둘, 셋 또는 그 초과를 나타내는 개체:

[0184] (a) 비만, 내장 비만 및/또는 복부 비만,

[0185] (b) 혈중 트리글리세리드 농도 ≥150 mg/dL,

[0186] (c) 여성 환자에서 <40 mg/dL이고 남성 환자에서 <50 mg/dL인 혈중 HDL-콜레스테롤 농도,

[0187] (d) 수축기 혈압 ≥130 mm Hg 및 확장기 혈압 ≥85 mm Hg,

[0188] (e) 공복시 혈당치 ≥ 100 mg/dL; 또는

[0189] (4) 비만 (바람직하게는 병적 비만)을 가진 개체이다.

[0190] 본 발명의 특정 실시형태에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해, 특히 카나글리플로진의 SGLT2 억제 활성의 관점에서, 과도한 혈당은 환자의 소변으로 배설되기 때문에, 체중 증가 또는 심지어 체중 감소가 초래되지 않을 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 또는 예방은 유리하게는, 과체중 및 비만, 특히 등급 I 비만, 등급 II 비만, 등급 III 비만, 병적 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태 중 하나 이상을 진단받은, 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에 적합하다. 게다가 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 체중 증가를 피해야 하는 것인 바람직한 그러한 대상에서 적합하다.

- [0191] 더욱이, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 유리하게는 하기 징후 중의 하나, 둘 또는 그 초과를 나타내는 그러한 개체에서 적용가능하다:
- [0192] (a) 100 mg/dL 초과, 특히 125 mg/dL 초과의 공복시 혈당 또는 혈청 당 농도;
- [0193] (b) 140 mg/dL 이상의 식후 혈장 당;
- [0194] (c) 6.0% 이상, 6.5% 이상, 7.0% 이상, 7.5% 이상 또는 8.0% 이상의 HbA1c 값.
- [0195] 본 발명에 따른 방법 및 용도는 당뇨병 의약으로 사전-치료되고 과여과 발생의 위험이 있거나 과여과를 가진 것을 진단받은 그러한 대상에서 특히 유리할 수 있다. 본 발명에 따른 방법 및 용도는 또한, 당뇨병 의약으로 사전-치료되고 당뇨병성 신증 발생의 위험이 있거나 당뇨병성 신증을 가진 것을 진단받은 그러한 대상에서 특히 유리할 수 있다.
- [0196] 본 발명은 추가로, 카나글리플로진 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)을 함유하는 약제학적 조성을 포함한다. 본 발명은 추가로, (a) 카나글리플로진, (b) 하나 이상의 ACE 억제제 또는 하나 이상의 ARB 또는 하나 이상의 PPAR-감마 작용제 및 (c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)을 함유하는 약제학적 조성을 포함한다. 활성 성분으로서 본원에 기재된 본 발명의 화합물의 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성을은 종래의 약제 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 함께 화합물 또는 화합물들을 친밀하게 혼합함으로써 제조할 수 있다. 담체는 투여에 바람직한 경로 (예를 들어, 경구, 비경구)에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서 액체 경구 제제, 예컨대 혼탁액, 엘리시르 및 용액의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 안정화제, 착색제 등을 포함하며; 고형 경구 제제, 예컨대 분말, 캡슐 및 정제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 고형 경구 제제는 또한 당과 같은 물질로 코팅되거나 장용 코팅되어, 흡수의 주요한 부위를 조절하도록 할 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 대개 멸균 수로 이루어지고 다른 성분들을 첨가하여 용해도 또는 보존성을 증가시킬 수 있다. 주사 가능한 혼탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조될 수 있다.
- [0197] 본 발명의 약제학적 조성을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 본 발명은 하나 이상의 화합물을 종래의 약제 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀하게 혼합하고, 이러한 담체는 투여에 원하는 제제의 형태, 예를 들어 경구 또는 비경구, 예컨대 근육내에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태의 조성을의 제조시, 임의의 통상의 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 따라서 액체 경구 제제, 예컨대 예를 들어 혼탁액, 엘리시르 및 용액의 경우, 적절한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등을 포함하며; 고형 경구 제제, 예컨대 예를 들어 분말, 캡슐, 당의정, 젤캡 및 정제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 그의 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타내고, 이러한 경우에 고형의 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 원하는 경우, 정제는 표준 기술에 의해 당 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 비경구의 경우, 담체는 대개 멸균 수를 포함하지만, 예를 들어, 용해도를 보조하는 것과 같은 목적으로 또는 보존성을 목적으로 다른 성분들이 포함될 수 있다. 주사 가능한 혼탁액을 또한 제조할 수 있고, 이러한 경우에 적절한 액체 담체, 혼탁제 등이 사용될 수 있다. 본원에서의 약제학적 조성을은 투여 단위 (예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 주사, 티스푼 등) 당, 상술한 유효 용량을 전달하기 위해 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본원에서의 약제학적 조성을은 투여 단위 (예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 주사, 좌제, 티스푼 등) 당, 약 1.0 mg 내지 약 500 mg의 각각의 ACE 억제제 또는 ARB 또는 PPAR-감마 작용제, 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위 (약제학적 조성을이 활성 성분의 조합물을 포함하는 경우); 및 약 25 mg 내지 약 500 mg의 카나글리플로진 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위 (바람직하게는 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 및 약 300 mg의 카나글리플로진으로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 함유할 것이다. 그러나, 투여량은, 환자의 요구량, 치료되는 증상의 중증도 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 1일 투여 또는 기간 후 투여의 사용이 이용될 수 있다.
- [0198] 바람직하게는 이들 조성을은, 경구, 비경구, 비강내, 경피, 설하 또는 직장 투여용, 또는 흡입 또는 통기에 위한 투여용, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 혼탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭제, 앰플, 주사기 장치 또는 좌제로부터의 단위 투여 형태이다. 고체 조성을, 예컨대 정제의 제조를 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 담체, 예를 들어, 종래의 정제화 성분, 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 텔크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘 또는 겹, 및 기타 약제학적 희석제, 예를 들어 물과 혼합하여, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제형(preformulation) 조성을 형성한다. 특정 실시형태에서, 두 활성 성분은 예를 들어, 이중층 정제 제형으로 함께 제형화될 수 있다. 이들 예비제형 조성을은 균질한 것으로 지칭하는 경우, 활성 성분이 조성을 전체

에 걸쳐 균등하게 분산되어 조성물이 동등한 유효 투여 형태, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분화될 수 있도록 함을 의미한다. 그 다음에 이 고체 예비제형 조성물은 약 1.0 mg 내지 약 500 mg의 각각의 ACE 억제제 또는 ARB 또는 PPAR-감마 작용제, 또는 그 안에 임의의 양 또는 범위 (약제학적 조성물은 활성 성분의 조합물을 포함한다); 및 약 25 mg 내지 약 500 mg의 카나글리플로진 (바람직하게는 100 mg 또는 300 mg의 카나글리플로진) 또는 그 안에 임의의 양 또는 범위를 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 투여 형태로 세분된다. 조성물의 정제 또는 환제는 코팅되거나 달리 배합되어 연장 된 작용의 이점을 갖는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 구성 요소를 포함할 수 있고, 외부 투여 구성 요소는 내부 투여 구성 요소 상의 봉투의 형태이다. 두 구성 요소는 위에서의 봉해에 저항하는 역할을 하고 내부 구성 요소를 십이지장내로 그대로 통과할 수 있게 하거나 방출을 지연시킬 수 있는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 여러가지의 물질이 이러한 장용층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 이러한 물질은 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과의 다수의 중합체 산을 포함한다. 특정 실시형태에서 외부 투여 구성 요소 및 내부 투여 구성 요소는 상이한 활성 성분을 포함할 수 있다 (예를 들어, 외부 투여 구성 요소는 카나글리플로진을 포함할 수 있고 내부 투여 구성 요소는 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들) 또는 하나 이상의 PPAR-감마 작용제(들)를 포함할 수 있고; 대안으로 외부 투여 구성 요소는 하나 이상의 ACE 억제제(들) 또는 하나 이상의 ARB(들) 또는 PPAR-감마 작용제(들)를 포함할 수 있고 내부 투여 구성 요소는 카나글리플로진 등을 포함할 수 있다).

[0199]

본 발명의 조성물이 경구 또는 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 오일 혼탁액, 및 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비허클뿐만 아니라, 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유를 가진 착향된 에멀젼을 포함한다. 수성 혼탁액을 위한 적합한 분산제 또는 혼탁제는 합성 및 천연 검, 예컨대 트래거캔스, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

[0200]

신장 장애, 지방간 장애 (예를 들어 NASH 또는 NAFLD) 및 본 발명에 기재된 관련 장애를 치료하는 방법은 또한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 중 어느 한 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 수행할 수 있다. 담체는 결합제, 혼탁제, 윤활제, 향미제, 감미제, 보존제, 염료, 및 코팅을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 필수적이고 불활성인 약제학적 부형제를 포함한다. 경구 투여에 적합한 조성물은 고체 형태, 예컨대 환제, 정제, 당의정, 캡슐 (각각은 즉시 방출, 지효성 및 지속 방출 제제를 포함), 과립 및 분말, 및 액체 형태, 예컨대 용액, 시럽, 엘릭시르, 에멀젼, 및 혼탁액을 포함한다. 비경구 투여를 위한 유용한 형태는 무균 용액, 에멀젼 및 혼탁액을 포함한다.

[0201]

유리하게는, 지방간 장애 (예를 들어, NASH 또는 NAFLD)의 치료를 위한 카나글리플로진은 1일 1회 용량으로 투여될 수 있거나, 전체 1일 투여량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 더욱이, 지방간 장애 (예를 들어, NASH 또는 NAFLD)의 치료를 위한 카나글리플로진은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된, 적합한 비강내 비허클의 국소 사용을 통해, 또는 경피 피부 패치를 통해, 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해, 투여량 투여는, 물론, 투여 요법 내내 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

[0202]

유리하게는, 본 발명의 복합 요법제의 화합물은 단일회 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 전체 1일 투여량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 복합 요법제의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된, 적합한 비강내 비허클의 국소 사용을 통해, 또는 경피 피부 패치를 통해, 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해, 투여량 투여는, 물론, 투여 요법 내내 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

[0203]

예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분 (들)을 경구, 무독성 약제학적으로 허용되는 불활성 담체, 예컨대, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합할 수 있다. 더욱이, 원하는 경우 또는 필요한 경우, 적절한 결합제; 윤활제, 봉해제 및 착색제를 또한 혼합물에 혼입시킬 수 있다. 적절한 결합제는 제한 없이, 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 트래거캔스 또는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄검 등을 포함한다.

[0204]

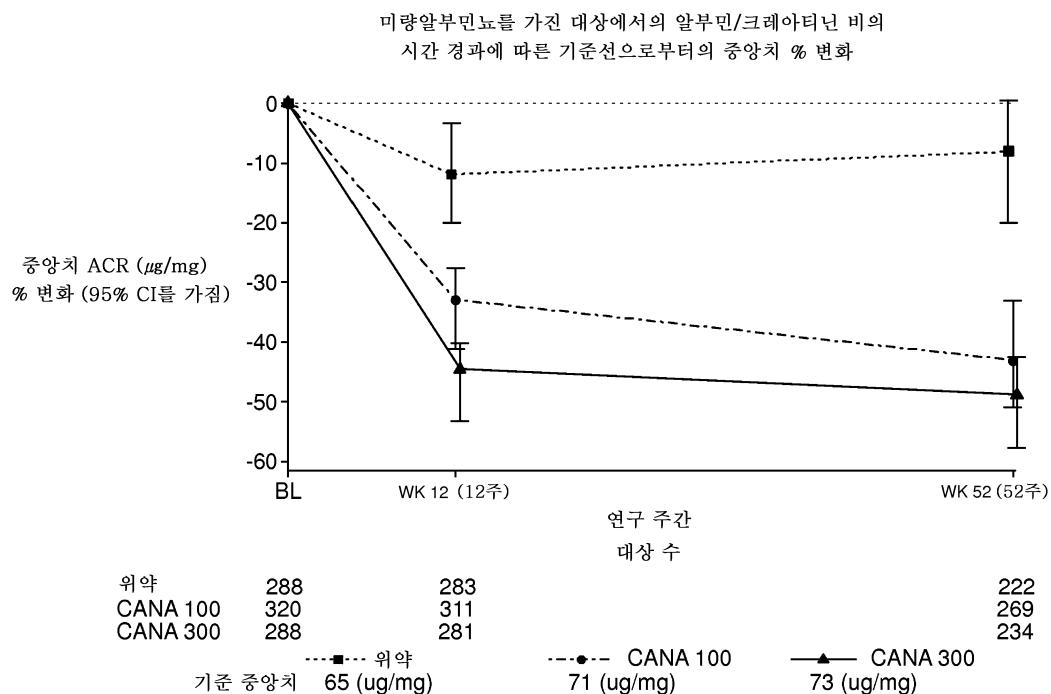
적절히 착향된 혼탁제 또는 분산제, 예컨대 합성 및 천연 검, 예를 들어 트래거캔스, 아카시아, 메틸셀룰로스 등 중의 액체 형태. 비경구 투여의 경우, 멸균 혼탁액 및 용액이 바람직하다. 정맥내 투여를 목적으로 하는

경우, 일반적으로 적합한 보존제를 함유하는 등장성 제제가 사용된다.

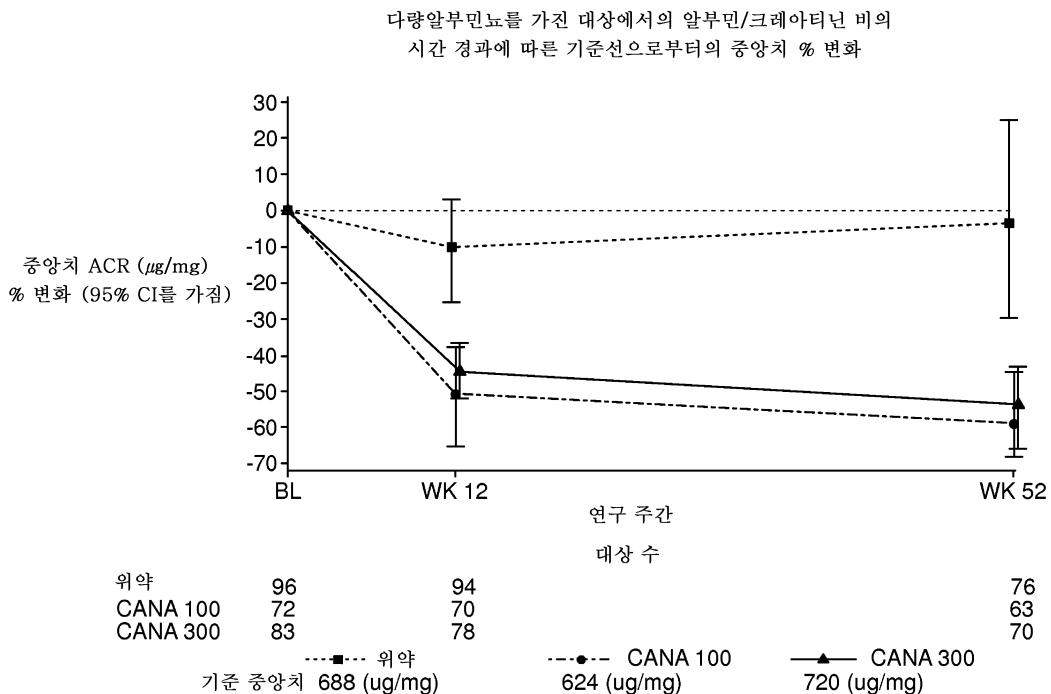
- [0205] 본 발명의 특정 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 카나글리플로진을 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 함께 친밀하게 혼합함으로써 제조할 수 있고, 이러한 담체는 투여에 바람직한 제제 (예를 들어, 경구 또는 비경구)에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 본 발명의 추가 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서, 카나글리플로진 및 하나 이상의 ACE 억제제 또는 ARB 또는 PPAR-감마 작용제를 종래의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 함께 친밀하게 혼합함으로써 제조할 수 있고, 이러한 담체는 투여에 바람직한 제제 (예를 들어, 경구 또는 비경구)에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용되는 담체는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이를 약제학적으로 허용되는 담체의 일부의 기재는 문헌 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain]에서 찾을 수 있으며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0206] 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 다수의 간행물, 예컨대 [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al]; [Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.]에 기재되어 있고, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0207] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돋기 위하여 기재되며, 본 발명은 그 후에 뒤를 잇는 청구범위에 기재된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않고 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0208] 실시예 1: 미량- 또는 다량-알부민뇨를 가진 대상에서 측정된 알부민/크레아티닌 비에 대한 카나글리플로진의 효과
- [0209] 알부민/크레아티닌 비를 카나글리플로진 심혈관 평가 연구 (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) (CANVAS), DIA3004 임상 시험, 및 DIA3009 임상 시험, 각각 (CANVAS, DIA3004 및 DIA3009 임상 시험에 대한 완전한 프로토콜은 www.clinicaltrials.gov 상에서 입수가능하다)에 참가한 대상에서, 기준선에서, 12주에 걸쳐, 52주에 걸쳐, 및 104주에 걸쳐 측정하였다.
- [0210] CANVAS 시험에서의 치료 52주 후에, 도 1 및 도 2에 도시된 바와 같이, 기준선에서 미량- 및 다량알부민뇨를 가진 대상에서 카나글리플로진 치료에 의해 알부민뇨의 감소가 보여졌다. CANVAS에서 다량알부민뇨를 가진 대상에서, 주 52에서 ACR에서의 기준선으로부터의 중앙치 퍼센트 변화는 위약 군에서 -3.6%, 카나글리플로진 100 mg 군에서 -58.6%, 및 카나글리플로진 300 mg 군에서 -53.3%이었다. 특히 이 효과는 ACEi 및 ARB의 사용의 배경 (CANVAS에서 대상의 82%가 기준선에서 ACEI 또는 ARB를 복용하고 있었다)에서 보여졌다.
- [0211] 중간 정도의 신장 장애 (즉, 기준선 eGFR 30 내지 <50 ml/min/1.73 m²)를 가진 대상에서 52-주 연구 (DIA3004)에서, 위약 (19.7%)에 비해 카나글리플로진 100 mg 및 300 mg (-16.4% 및 -28.0%, 각각)으로 치료된 대상에서 알부민뇨에서의 중앙치 퍼센트 감소가 또한 관찰되었다.
- [0212] 카나글리플로진으로의 치료는 추가로, 최초 기준선 후 방문에서 최대였고 계속된 치료로 안정적이거나 약화되었던 eGFR에서의 용량 의존적, 가역적 감소와 연관되었다. CANVAS 임상 시험에서 52주에 걸친 eGFR 변화의 시간 경과는 도 3에 도시되어 있고; 중간 정도의 신장 장애를 가진 대상에서 (DIA3004 임상 시험에서) 52주 연구에 걸친 상기 경과는 도 4에 도시되어 있고; 활성 비교 연구 (DIA3009, 메트포르민에 추가됨)에서 104주 기간에 걸친 상기 경과는 도 5에 도시되어 있다. 시간이 지남에 따라 진행하지 않고 약화될 수 있는 eGFR에서의 이들 급성, 완만한 저하는 ACEi 및 ARB 요법에 의해 보여진 효과와 다소 다르지 않게 혈류역학적 매개 효과와 일치한다.
- [0213] 상기 명세서는 예시의 목적으로 제공된 실시예로 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위 및 그의 등가물의 범위 내에 있는 바와 같은 통상의 변화, 개조 및/또는 변형 모두를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

도면

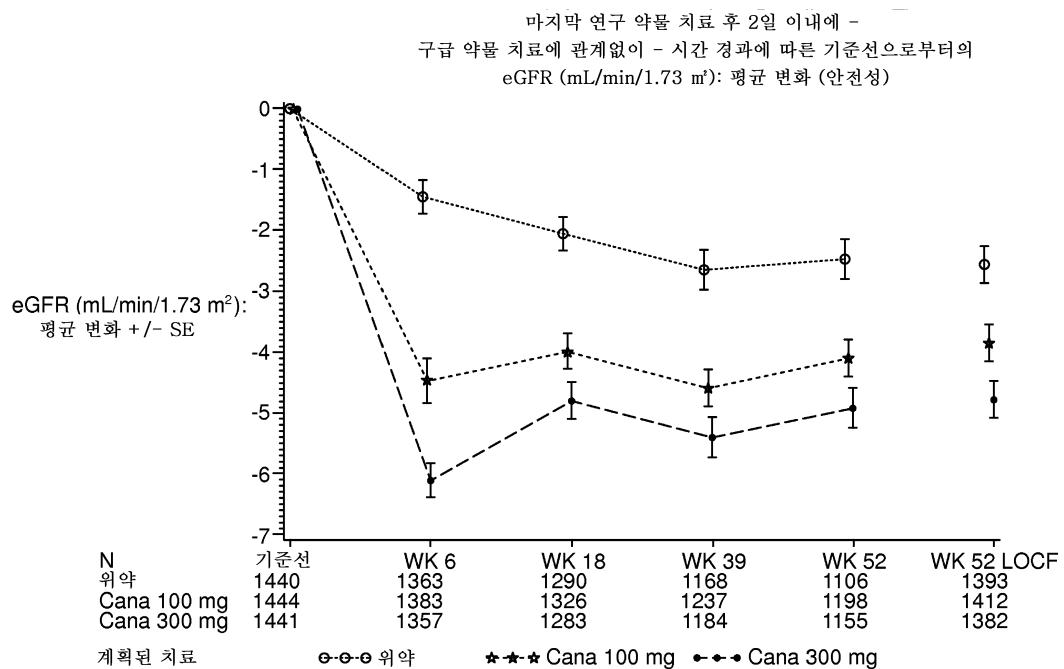
도면1



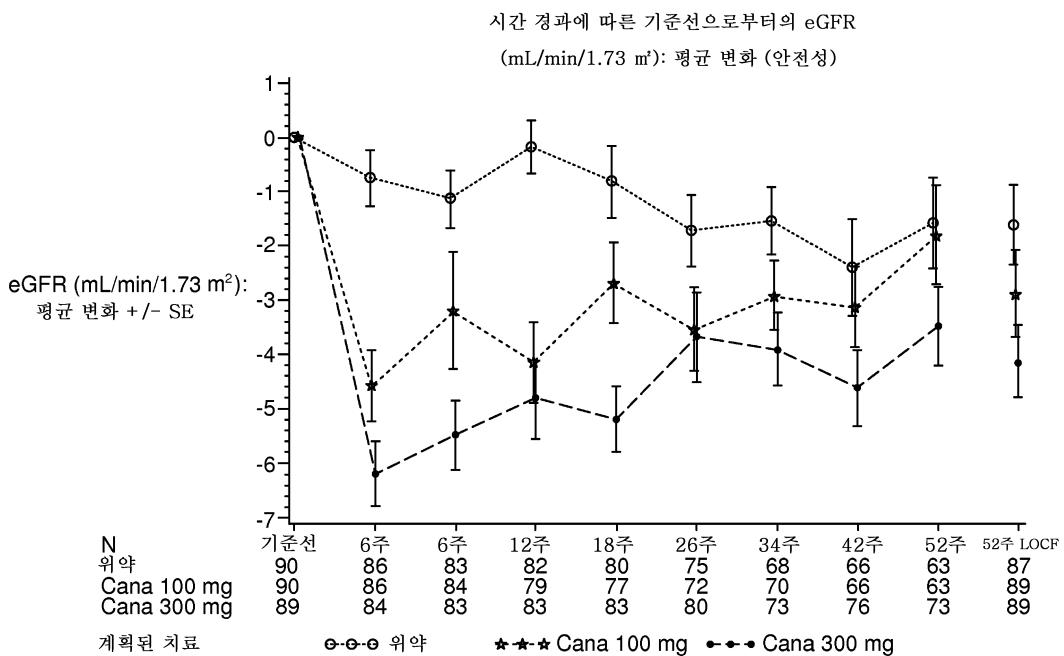
도면2



도면3



도면4



도면5

