

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-515908
(P2017-515908A)

(43) 公表日 平成29年6月15日(2017.6.15)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 084
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
A61P 3/10 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A61P 1/06 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 0 5
A61K 31/351 (2006.01)	A 61 P 3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-512456 (P2017-512456)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成27年5月14日 (2015.5.14)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(85) 翻訳文提出日	平成28年12月2日 (2016.12.2)	(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(86) 國際出願番号	PCT/GB2015/051437	(74) 代理人	100176474 弁理士 秋山 信彦
(87) 國際公開番号	W02015/173584		
(87) 國際公開日	平成27年11月19日 (2015.11.19)		
(31) 優先権主張番号	61/994, 222		
(32) 優先日	平成26年5月16日 (2014.5.16)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/011, 084		
(32) 優先日	平成26年6月12日 (2014.6.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 SGLT2インヒビター誘発性グルカゴン分泌の抑制方法

(57) 【要約】

ジペチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) インヒビターの共投与によって、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌の増加を回避する方法を提供する。さらに、ジペチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) インヒビターの共投与によって、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌を正常化する方法を提供する。本発明は、また、SGLT2インヒビターおよびジペチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) インヒビターを投与することを含む、糖尿病、特に2型糖尿病、ならびに高血糖症、高インスリン血症、肥満、高トリグリセリド血症、シンドロームX、糖尿病合併症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患を治療する方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP IV)インヒビターを投与することを含む、哺乳動物における該SGLT2インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌の増加を回避する方法。

【請求項 2】

ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP IV)インヒビターを投与することを含む、哺乳動物における該SGLT2インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌を正常化する方法。

10

【請求項 3】

ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP IV)インヒビターを投与することを含む、哺乳動物における肝グルコース産生を減少させる方法。

【請求項 4】

グルカゴン分泌の増加を回避することによる哺乳動物における血糖コントロールを改善する方法であって、そのようなコントロールを必要とする哺乳動物に、治療有効量のナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP IV)インヒビターを共投与することを含む方法。

20

【請求項 5】

グルカゴン分泌の増加を回避することによる哺乳動物における糖尿病を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量のナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP IV)インヒビターを共投与することを含む方法。

【請求項 6】

糖尿病が、2型糖尿病である、請求項5に記載の方法。

30

【請求項 7】

哺乳動物が、ヒトである、請求項1～6に記載の方法。

【請求項 8】

SGLT2インヒビターが、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エタボン酸レモグリフロジン、イプラグリフロジン、エンパグリフロジン、BI-44847、TS-071、トホグリフロジン、LX-4211、ISIS-SGLT2RxおよびYM543から選ばれる、請求項1～7に記載の方法。

【請求項 9】

SGLT2インヒビターが、ダパグリフロジンである、請求項1～8に記載の方法。

【請求項 10】

DPP-IVインヒビターが、サキサグリプチン、シスタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチンおよびアログリプチンから選ばれる、請求項1～9に記載の方法。

40

【請求項 11】

DPP-IVインヒビターが、サキサグリプチン、リナグリプチン、シスタグリプチンおよびビルダグリプチンから選ばれる、請求項1～9に記載の方法。

【請求項 12】

DPP-IVインヒビターが、サキサグリプチンである、請求項1～9に記載の方法。

【請求項 13】

1種以上の追加の抗糖尿病薬の共投与をさらに含む、請求項1～12に記載の方法。

【請求項 14】

1種以上の追加の抗糖尿病薬が、ビグアニド、グルコシダーゼインヒビター、インスリ

50

ン、メグリチニド、スルホニルウレア、ビグアニド/グリブリド併用、チアゾリジンジオン、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト、PPARアルファ/ガンマデュアルアゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、脂肪酸結合タンパク質(aP2)のインヒビター、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)およびGLP-1受容体のその他のアゴニストから選ばれる、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

1種以上の追加の抗糖尿病薬が、メトホルミンである、請求項13に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本願は、2014年5月16日出願の米国仮出願番号61/994,222および62/011,084の優先権の利益を主張し、これは、全体として参考することにより本発明に援用される。

【技術分野】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)インヒビターの共投与によって、ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌の増加を回避する方法に関する。本発明は、また、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)インヒビターの共投与によって、ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌を正常化する方法に関する。さらに、本発明は、SGLT2インヒビターおよびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)インヒビターを投与することを含む、糖尿病、1型および2型糖尿病の両方の糖尿病、特に2型糖尿病、ならびに高血糖症、高インスリン血症、肥満、高トリグリセリド血症、シンドロームX、糖尿病合併症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患を治療する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

SGLT2は、細胞内のナトリウム濃度勾配に対して、グルコースを輸送するために電気化学的ナトリウム勾配を利用するタンパク質のファミリーのメンバーである。さまざまなNa⁺/グルコース輸送体が、さまざまな組織で見い出される：SGLT1は、主に小腸の腸粘膜および腎臓のネフロンの近位尿細管のS3分節において見い出される；およびSGLT2は、主に腎臓のネフロンの近位尿細管のS1分節において見い出される。

30

【0003】

糖尿病は、グルコースレベルの上昇をもたらすインスリンの需要と供給との間の不一致に起因する。SGLT2インヒビターを用いる糖尿病の治療は、腎臓におけるグルコースの再吸収を阻害し、尿中のグルコース排泄を増加させることによって血漿グルコースを低下させる。DeFronzoおよびFerranniniの論文では、SGLT2インヒビターによる治療が、グルカゴン分泌の増加をもたらすことが示される。グルカゴン分泌のSGLT2インヒビター刺激のメカニズムは知られていない。グルカゴンは、SGLT2インヒビターのグルコース低下作用に対抗する肝グルコース産生を刺激する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0004】

本発明は、驚くべきことに、たとえば、サキサグリプチンなどのジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)インヒビターを用いることによって、SGLT2インヒビターに伴うグルカゴン分泌の増加を、回避し、正常化し、対抗さえしうることを実証する。さらに、驚くべきことに、該回避、正常化および対抗は、低血糖および低血糖症に応答する障害のリスクを増大させることなく、かつ体重減少を伴って起こる。したがって、たとえば、サキサグリプチンなどのジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)インヒビターとともにSGLT2インヒビターを投与することが、強化された血糖コントロールを提供すると考えられる。

【課題を解決するための手段】

【0005】

50

発明の概略

1つの態様において、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターの共投与によって、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌の増加を回避する方法を提供する。

【0006】

もう1つの態様において、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターの共投与によって、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌を正常化する方法を提供する。

【0007】

もう1つの態様において、本発明は、SGLT2インヒビターおよびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターの共投与によって、肝グルコース産生を減少させる方法を提供する。 10

【0008】

さらにもう1つの態様において、本発明は、哺乳動物における血糖コントロールを改善する方法であって、そのようなコントロールを必要とする哺乳動物に、治療有効量のSGLT2インヒビターおよびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターを共投与することを含む方法を提供する。

【0009】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物における糖尿病、特に2型糖尿病を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量のSGLT2インヒビターおよびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターを共投与することを含む方法を提供する。 20

【0010】

本発明の特に好ましい実施態様は、以下の好ましい実施態様のより詳細な記載および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0011】

発明の詳細な記載

本発明は、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターを投与することを含む、該SGLT2インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌の増加を回避する方法を提供する。 30

【0012】

もう1つの実施態様において、本発明は、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターを投与することを含む、該SGLT2インヒビターの投与に伴うグルカゴン分泌を正常化する方法を提供する。

【0013】

もう1つの実施態様において、本発明は、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターを投与することを含む、肝グルコース産生を減少させる方法を提供する。 40

【0014】

さらにもう1つの実施態様において、本発明は、グルカゴン分泌の増加を回避することによる哺乳動物における血糖コントロールを改善する方法であって、そのようなコントロールを必要とする哺乳動物に、治療有効量のナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターを共投与することを含む方法を提供する。

【0015】

10

20

30

40

50

さらにまたもう1つの実施態様において、本発明は、グルカゴン分泌の増加を回避することによる哺乳動物における糖尿病、好ましくは1型および2型糖尿病、より好ましくは2型糖尿病を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量のナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩、その立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステル、およびジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) インヒビターを共投与することを含む方法を提供する。

【0016】

1つの実施態様において、本発明は、哺乳動物がヒトである方法を提供する。

【0017】

本発明で用いられるSGLT2インヒビターが、SGLT1と比較してSGLT2に対して選択的であるのが最も好ましい。ダパグリフロジンのように、SGLT2に対する高い選択性は、腸SGLT1阻害の予測できない影響を回避するので、本発明における使用にとって有利である。

【0018】

任意のインヒビターのに対する選択性は、SGLT1およびSGLT2アッセイにおいて測定されたEC₅₀値を比較することによって決定することができる。簡単に述べると、ヒトSGLT1 (hSGLT1) およびヒトSGLT2 (hSGLT2) の全長cDNA配列を、公開された配列 (Genbank受託番号 NM_003041 and NM_000343) から設計されたプライマーとともにMARATHON READY (商標) ヒト腎臓cDNA (Clontech、カリフォルニア、マウンテンビュー) を用いるPCRによってクローニングする。hSGLT1およびhSGLT2配列を、哺乳動物発現用にpIRESneoベクター (クローンテック、カリフォルニア、マウンテンビュー) にクローニングし、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に安定的にトランスフェクトさせる。G418抗生物質 (GENETICIN (登録商標)、インビトロゲン、カリフォルニア、カールズバッド) に対する耐性および14C- -メチル-D-グルコピラノシド (14C-AMG) 取り込みアッセイにおける活性に基づいてSGLT発現クローンを選択する。

【0019】

hSGLT1またはhSGLT2を発現している細胞を、標準的細胞培養技術を用いて維持する。100 μl/ウェルのナトリウムを含むタンパク質フリーアッセイ緩衝液 (Hepes/Tris pH 7.4、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄)、10 μMの¹⁴C-AMGおよびインヒビターまたはジメチルスルホキシド (DMSO) ビヒクルを添加することによって、96ウェルプレートにおけるナトリウム依存性グルコース輸送アッセイを開始し、プレートを30

にて2時間インキュベートする。ナトリウム含有条件下で観察されたカウント/分 (CPM) からナトリウムフリー取り込み条件下で観察されたカウント/分 (CPM) を減算することによって、ナトリウム依存性¹⁴C-AMG取り込みを算出する。ナトリウムの存在下、さまざまな濃度で3回繰り返してインヒビターをアッセイし、インヒビター含有ウェルのCPMをDMSOビヒクルのみを含有するウェルのCPMと比較することによって阻害パーセントを計算する。既知のSGLTインヒビターであるフロリジンを、各アッセイにおいて並行して評価する。用量-反応曲線を、XL Fit (IDBS、イギリス、ギルフォード) を用いて経験的4パラメーターモデルにフィットさせて、半最大応答 (half-maximal response) (EC₅₀) におけるインヒビター濃度を決定する。SGLT2選択性を、SGLT2選択性におけるEC₅₀の比として表す。SGLT2選択性における少なくとも10、より好ましくは少なくとも100のEC₅₀選択性比を持つSGLT2インヒビターが、本発明における使用に適している。

【0020】

本発明における使用に適したSGLT2インヒビターは、C-アリールグルコシドまたはO-アリールグルコシドを含む。C-アリールグルコシドおよびO-アリールグルコシドは、糖尿病の治療に有効である。米国特許第6,774,112号を参照 (この文献は、その全体において参考することによって本明細書に援用される)。

【0021】

本発明方法に用いることができるC-アリールグルコシド (C-グルコシドとも称される) SGLT2インヒビターの例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない:

10

20

30

40

50

1) 米国特許第6,515,117および6,414,126号に開示のC-アリールグルコシド（この文献の開示は、任意の目的に対して、その全体において参照することによって本明細書に援用される）；

2) 米国特許出願番号11/233617（米国特許出願公開番号2006/0063722 A1）に記載のC-アリールグルコシド（この文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される）；

3) 米国特許第6,774,112号に記載のC-アリールグルコシド（この文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される）；

4) 米国特許出願公開番号2005/0209166に開示のグルコピラノシリ置換ベンゼン誘導体（この文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される）；
および

5) 米国特許出願公開番号2006/0074031に開示のD-ピラノシリ置換フェニル化合物（この文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される）。

【0022】

本発明方法に用いることができる0-グルコシドSGLT2インヒビターの例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

1) 米国特許出願公開番号2006/0194809に開示の5-チオ- β -D-グルコピラノシド（この文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される）；

2) WO 03/01180に開示のグルコピラニルオキシベンゼン誘導体（この文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される）；
および

3) 米国特許第6,908,905に開示のピラゾール誘導体（この文献の開示は、任意の目的に対して、その全体において参照することによって本明細書に援用される）；および

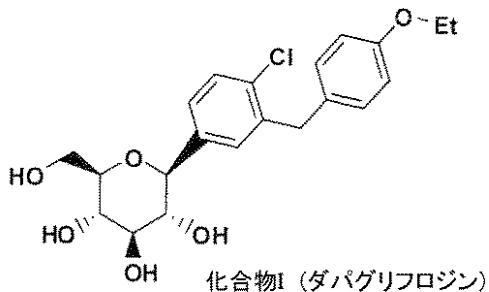
4) 米国特許第6,815,428に開示のピラゾール化合物（この文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される）。

【0023】

本発明方法で用いることができるSGLT2インヒビターを開示する他の開示および出版物は、以下のとおりである：K. Tsujiharaら、Chem. Pharm. Bull.、44：1174-1180（1996）；M. Honguら、Chem. Pharm. Bull.、46：22-33（1998）；M. Honguら、Chem. Pharm. Bull.、46：1545-1555（1998）；A. Okuら、Diabetes、48：1794-1800（1999）；and JP 10245391（大日本）。

【0024】

好ましい態様において、本発明は、米国特許第6,414,126および6,515,117に開示される、本発明方法で用いるためのSGLT2インヒビターを提供し、SGLT2インヒビターが、以下の化合物Iまたはダパグリフロジン：



；またはその医薬的に許容しうる塩、そのすべての立体異性体、もしくはそのプロドラッグエステルであるのがより好ましい。

【0025】

もう1つの好ましい態様において、本発明は、米国特許出願公開番号2008/0004336に開示の結晶形態などの化合物Iの結晶形態を提供する（この文献の開示は、任意の目的に対して、その全体において参照することによって本明細書に援用される）。本発明方法で用

10

20

30

40

50

いるための最も好ましい結晶形態は、ダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水和物およびダパグリフロジン (R) プロピレングリコール水和物である。

【0026】

本発明に用いてもよいさらなるSGLT2インヒビターとして、カナグリフロジン (ジョンソン・エンド・ジョンソン/田辺三菱製薬) ; エタボン酸レモグリフロジン (グラクソ・スミスクライン Plc、キッセイ薬品) ; イプラグリフロジン (アステラス/寿) ; エンパグリフロジン (ベーリンガー・インゲルハイム) ; BI-44847 (ベーリンガー・インゲルハイム) ; TS-071 (大正製薬) ; トホグリフロジン (ロシュ/中外製薬) ; LX-4211 (レキシコン・ファーマシューティカルズ) ; DSP-3235 (グラクソ・スミスクライン/大日本住友) ; ISIS-SGLT2Rx (アイシス・ファーマシューティカルズ) ; およびYM543 (アステラス製薬) が挙げられる。

10

【0027】

本発明で用いることができるDPP-IVインヒビターの例として、サキサグリプチン、シスタグリプチン (メルク・アンド・カンパニー・インク、小野薬品) ; ビルダグリプチン (ノバルティス・ファーマ AG) ; リナグリプチン (ベーリンガー・インゲルハイムおよびイーライ・リリー) ; アログリプチン (武田薬品) 、その他の既知のDPP-IVインヒビターまたは 細胞のATP依存性チャネルで作用するその他の抗高血糖薬が挙げられ、好ましくはサキサグリプチン、シスタグリプチン、リナグリプチンおよびビルダグリプチンであり、最も好ましくはサキサグリプチンであるが、これらに限定されるものではない。

20

【0028】

1つの実施態様において、本発明は、DPP-IVインヒビターが、リナグリプチンであり、SGLT2インヒビターが、エンパグリフロジンである方法を提供する。

【0029】

本発明のSGLT2インヒビターおよびDPP-IVインヒビターを、治療を必要とするイヌ、ネコ、ウシ、ヒトなどのさまざまな哺乳類種に投与することができる。これらの作用剤は、経口または非経口などの全身的に投与される。

【0030】

もう1つの実施態様において、本発明は、1種以上の追加の抗糖尿病薬の共投与を提供する。

30

【0031】

本発明の共投与で用いるための適当な追加の抗糖尿病薬として、ビグアニド (たとえば、メトホルミンまたはフェンホルミン) 、グルコシダーゼインヒビター (たとえば、アカルボースまたはミグリトール) 、インスリン (インスリン分泌促進薬またはインスリン増感剤など) 、メグリチニド (たとえば、レパグリニド) 、スルホニルウレア (たとえば、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロルプロパミドおよびグリピジド) 、ビグアニド/グリブリド併用 (たとえば、グルコバンス (登録商標)) 、チアゾリジンジオン類 (たとえば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン) 、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト、PPARアルファ/ガンマデュアルアゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、脂肪酸結合タンパク質 (aP2) のインヒビター、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) およびGLP-1受容体のその他のアゴニストが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0032】

他の適当なチアゾリジンジオンとして、MCC-555 (米国特許第5,594,016に開示、三菱) 、ファルグリタザール (GI-262570、グラクソ・ウェルカム) 、エングリタゾン (CP-68722、ファイザー) 、ダルグリタゾン (CP-86325、ファイザー) ; イサグリタゾン (MIT/ジョンソン・エンド・ジョンソン) 、レグリタザール (JTT-501、(JPNT/ファルマシア・アンド・アップジョン) 、リボグリタゾン (R-119702、三共/WL) 、リラグルチド (NN-2344、ドクター・レディ/NN) および (Z)-1,4-ビス-4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル-メチル)]フェノキシブト-2-エン (YM-440、山之内) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

50

【0033】

PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニストおよびPPARアルファ/ガンマデュアルアゴニストの例として、ムラグリタザール、ペリグリタザール、テサグリタザールAR-H039242（アストラゼネカ）、GW-501516（グラクソ-ウェルカム）、KRP297（キヨーリン・メルク）ならびにMurakamiら、“A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma.

Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats”, Diabetes 47、1841-1847 (1998) ; WO 01/21602 ; および米国特許第6,414,002号および米国特許第6,653,314号に開示されたもの（これらの文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される；そこに記載されている用量を使用）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。1つの実施態様において、引用された参考文献において好ましいと示される化合物は、本明細書での使用にとって好ましい。

【0034】

適当なaP2インヒビターとして、1999年9月7日出願の米国出願番号09/391,053および米国特許第6,548,529に開示されたものが挙げられるが、これらに限定されるものではない（これらの文献の開示は、その全体において参照することによって本明細書に援用される；そこに記載されている用量を使用）。

【0035】

他の適当なメグリチニドとして、ナテグリニド（ノバルティス）またはKAD1229（PF/キッセイ）が挙げられる。

【0036】

もう1つの実施態様において、本発明は、さらに、追加の抗糖尿病薬がメトホルミンである、1種以上の追加の抗糖尿病薬の共投与を提供する。

【0037】

本発明で用いるSGLT2インヒビター、DPP IVインヒビターおよび任意の追加の抗糖尿病薬は、1種以上の医薬的に許容しうる担体とともに製剤された化合物を含む医薬組成物として投与される。医薬組成物を、特に、固体または液体の形態での経口投与用、非経口注射用または直腸投与用に製剤することができる。

【0038】

医薬組成物を、ヒトまたはその他の哺乳動物に、経口、直腸、非経口、内腔、腔内、腹腔内、口腔内投与するか、または経口もしくは鼻腔スプレーとして投与することができる。本明細書で用いる用語「非経口」は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および関節内注射および輸液などの投与方法を意味する。

【0039】

SGLT2インヒビター、DPP IVインヒビターおよび任意の追加の抗糖尿病薬は、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤または注射用製剤などの従来の全身投与剤形に組み込まれる。上記投与剤形は、すべて、必要な生理的に許容しうる担体材料、賦形剤、滑沢剤、緩衝剤、抗菌剤、充填剤（マンニトールなど）、抗酸化剤（アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム）などを包含する。非経口剤形は非常に満足のいくものであるが、経口投与剤形が好ましい。

【0040】

非経口注射のための医薬組成物は、医薬的に許容しうる滅菌水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、ならびに使用直前に滅菌注射用溶液もしくは分散液に再構成するための滅菌粉末を含む。適当な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例として、水、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、植物油（オリーブ油など）、注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）およびそれらの適当な混合物が挙げられる。たとえば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合の必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持することができる。

【0041】

これらの組成物は、また、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含んでもよい。たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などなどのさまざまな抗菌剤および抗真菌剤によって、微生物の作用の防止を確実にすることができる。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むのが望ましい場合もある。モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる作用剤を含めることによって、注射用医薬品形態の持続的な吸収をもたらすことができる。

【0042】

いくつかの場合、薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させるのが望ましい。このことは、水難溶性である結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成されうる。次いで、薬物の吸収速度は、結晶サイズおよび結晶形に依存しうる、その溶解速度に依存する。あるいは、非経口投与形態の薬物の遅延された吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。

10

【0043】

注射用デポー剤形は、ポリラクチド・ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に、薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。薬物：ポリマーの比率および使用した特定のポリマーの性質によって、薬物放出速度をコントロールすることができる。生分解性ポリマーの例として、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤は、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルション中に薬物を捕捉することによっても製造される。

20

【0044】

たとえば、使用直前に滅菌水またはその他の滅菌注射用媒体に溶解または分散させうる滅菌固体組成物の形態では、細菌保持フィルターを通す過程によって、または滅菌剤を組み込むことによって、注射用製剤を滅菌することができる。

【0045】

経口投与用の固体投与剤形として、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。このような固体投与剤形では、活性化合物は、少なくとも1つのクエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウムなどの不活性で医薬的に許容しうる賦形剤または担体および/またはa)デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または增量剤；b)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤；c)グリセロールなどの湿潤剤；d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；e)パラフィンなどの溶解遅延剤；f)第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；g)セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；h)カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；およびi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤およびそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投与剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

30

【0046】

類似のタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖(milk sugar)ならびにポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いる軟および硬充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いてもよい。

40

【0047】

錠剤、ドラジェ、カプセル剤、丸剤および顆粒剤という固体投与剤形を、腸溶性コーティングおよび医薬製剤分野で周知であるその他のコーティングなどのコーティングおよびシェルとともに製造することができる。それらは、不透明化剤を任意に含んでもよく、腸管の特定の部分において、任意に遅延様式で、活性成分のみ、または優先的に活性成分を放出するような組成物であってもよい。使用しうる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびロウが挙げられる。

【0048】

50

SGLT2インヒビター、DPP IVインヒビターおよび任意の追加の抗糖尿病薬は、必要に応じて、1種以上の上述の賦形剤とともにマイクロカプセル化形態であってもよい。

【0049】

経口投与用液体投与剤形として、医薬的に許容しうるエマルション、液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、液体投与剤形は、たとえば、水またはその他の溶媒；エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレンギリコール、1,3-ブチレンギリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレンギリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤および乳化剤；およびそれらの混合物などの当技術分野で通常用いられる不活性希釈剤を含んでもよい。

10

【0050】

不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香味剤および芳香剤などのアジュバントを含んでもよい。

【0051】

懸濁液剤は、活性化合物に加えて、たとえば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカントおよびそれらの混合物などの懸濁化剤を含んでもよい。

20

【0052】

患者の年齢、体重および身体状態、ならびに投与経路、投与剤形および投与計画、および所望の結果にしたがって、投与される用量を調節する。一般に、上述の投与剤形は、約1～約1000 mg/日、好ましくは、約2～約400 mg/日、より好ましくは2.5～約75 mg/日、およびさらにより好ましくは2.5～約50 mg/日のSGLT2インヒビターの量を含んで投与される。

【0053】

1日1～4回、単回投与もしくは分割投与で投与剤形を投与することができる。

【0054】

他に特記しない限り、本発明方法で用いるSGLT2インヒビター、DPP IVインヒビターおよび追加の抗糖尿病薬の投薬量および処方は、本明細書においてさまざまな特許および出願に開示されるが、それらの文献は、その全体において参照することによって本明細書に援用される

30

【0055】

投与における治療効果のために必要な薬物の量は、もちろん、選択された作用剤、身体状態の性質および重篤度、ならびに治療を受ける哺乳動物に応じて変化し、最終的には医師の裁量に委ねられることが、当業者には理解される。さらに、薬物の最適量および個々の投与の間隔は、所望の治療効果の性質および程度、投与剤形および投与経路、治療される特定の患者によって決定され、このような最適条件は、従来の技術によって決定されうる。最適の治療単位、たとえば、指定される投与回数は、従来の治療単位決定試験を用いて当業者によって確認されうる。

40

【0056】

本発明において有用な化合物のSGLT2インヒビター活性を、下記のアッセイ系の使用によって決定することができる。

【0057】

SGLT2活性についてのアッセイ

ヒトSGLT2のmRNA配列を、標準的な分子生物学的技術を用いて、ヒト腎臓mRNAからの逆転写および増幅によってクローニングする。基本的に、Ryanら、1994、“HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney,” Kidney International 45: 48-57の記載にしたがって、cDNA配列をCHO細胞に安定的にト

50

ランスフェクトさせ、SGLT2活性についてクローンをアッセイした。クローン選択された細胞株におけるSGLT2活性の評価を、基本的に、Ryanらの記載にしたがって、以下の変更を加えて行った。96ウェルプレートにて、F-12栄養混合物（ハムF-12；GIBCO、ミュー・ヨーク州、ロングアイランド）、10%ウシ胎仔血清、300 μ g/ml ジェネテシンおよびペニシリン-ストレプトマイシン中で、75,000または30,000個の細胞/ウェルまで2-4日間、細胞を増殖させる。集密にて、細胞を、10 mM Hepes/Tris、pH 7.4、137 mM N-メチル-D-グルカミン、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄で2回洗浄する。次いで、細胞を、10 mM Hepes/Tris、pH 7.4中の1.2 mM MgSO₄ 10 μ M [¹⁴C]AMGおよび10 μ Mインヒビター（最終DMSO =0.5%）、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂とともに、37 °Cにて1.5時間インキュベートする。0.5 mM フロリジンを含む氷冷1X PBSで、取り込みアッセイを停止し、0.1% NaOHで灌ぐ。MicroScintシンチレーション液を添加した後、細胞を1時間振とうし、次いで、TopCountシンチレーションカウンター上で[¹⁴C]AMGを定量する。コントロールを、NaClの有無で行なう。EC₅₀値の決定のために、適切な応答範囲にて2ログ間隔にわたって10のインヒビター濃度を用い、3回繰り返しプレートをプレート間で平均化する。Ryanら、Id。

10

【実施例】

【0058】

以下は、本発明の説明である。

2型糖尿病（T2DM）および1~8%以上および12%以下の糖化ヘモグロビン（HbA1c）レベルを有する、少なくとも8週間の安定したメトホルミン療法を受ける成人患者を、1:1:1に無作為化し、サキサグリブチン（5 mg/日）およびダパグリフロジン（10 mg/日）+メトホルミンXR（1500-2000 mg/日）の投薬量、サキサグリブチン（5 mg/日）およびプラセボ+メトホルミンXR（1500-2000 mg/日）の投薬量、またはダパグリフロジン（10 mg/日）およびプラセボ+メトホルミンXR（1500-2000 mg/日）の投薬量のいずれかを24週間にわたって投与した

20

【0059】

4週間のリードイン期間の開始時に、すべての患者を、リードイン期間用および24週間の治療期間用の最も近いメトホルミンXR用量（1,500-2,000 mg/日）に切り替えた。次いで、患者を無作為化し、サキサグリブチン 5 mg/日およびダパグリフロジン 10 mg/日+メトホルミン（サキサ+ダパ+MET）、サキサグリブチン 5 mg/日およびプラセボ+メトホルミン（サキサ+MET）、またはダパグリフロジン 10 mg/日およびプラセボ+メトホルミン（ダパ+MET）を24週間にわたってを投与した。患者は、スクリーニング期間および治療期間中に、他の抗糖尿病薬（非盲検の救急薬を除く）を投与されることを禁じられた。

30

【0060】

ベースラインおよび流動食負荷試験（MTT、360-375 kcal；タンパク質、14-28.2 g；視脂質、10.5-14 g；炭水化物 42-45 g；炭水化物の成分としての糖質、16.8-22 g、調査部位依存）の投与後第24週において、食後血糖（PPG）を評価した。MTTは、ベースラインにおける薬物投与前、および24週間の薬物投与後1時間の時点で行なった。0、30、60、120および180分の時点で、グルカゴンの定量用に血液サンプルを採取した。0~180分の曲線下面積（AUC_{0-180分}）におけるベースラインからの平均変化を、MTT中に得たグルカゴンについて計算した。ラジオイムノアッセイ（LINCO Research、ミズーリ州、セントチャーチルズ）によって、血漿グルカゴンを測定した。

40

【0061】

レスキュー前の観察を含め、各時点における平均のモデルベースの推定量からの台形法則に基づいて、AUC_{0-180分}を計算した。MTT中に得られたグルカゴンについてのAUC_{0-180分}における24週間の時点でのベースラインからの平均変化の分析を、ベースライン値のための期間、治療グループ、時間、治療グループと時間の相互作用、およびベースライン値と時間の相互作用に関する長期的反復測定分析を用いて行なった。各治療グループ内での調整された平均変化、ならびに治療グループ間での調整された平均変化における差につい

50

て、推定値および95%信頼区間（CI）を計算した。HbA1cにおける変化 対 第24週でのグルカゴンについてのAUC₀₋₁₈₀分における変化、HbA1cにおける変化 対 空腹時グルカゴン濃度における変化の相関関係、およびベースライン空腹時グルカゴン濃度またはベースラインHbA1CのグルカゴンAUC₀₋₁₈₀分を評価するために、ポストホック回帰分析を行なった。回帰モデルは、第24週でのグルカゴンについてのAUC₀₋₁₈₀分、空腹時グルカゴン濃度、ベースライン空腹時グルカゴン濃度またはグルカゴンAUC₀₋₁₈₀分における、治療の母数効果および変化を包含した。多重度制御は適用されなかった。データを以下の表1に示す。

【 0 0 6 2 】

表1

【表1】

従来装置におけるMIT中のグルカゴンおよび第24題におけるベースラインからのAUC変化

長期的反復測定分析

無作為化対象

時点	0分	SAXA+DAPA+MET			SAXA+MET			DAPA+MET		
		N = 175	N = 176	N = 176	N = 175	N = 176	N = 175	N = 175	N = 175	N = 175
調整されたベースラインからの変化: 平均(SE)										
平均		-3.0 (-2.97)		0.7 (6.388)		0.7 (6.377)				
95%信頼区間		(-7.5, 1.5)		(-3.9, 5.4)		(-2.0, 11.3)				
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 SAXA+MET										
差 (SE)		-3.7 (-3.385)								
95%信頼区間		(-10.2, 2.8)								
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 DAPA+MET										
差 (SE)		-9.6 (3.301)								
95%信頼区間		(-16.1, -3.1)								
調整されたベースラインからの変化: 平均(SE)										
時点: 30分		-9.1 (4.068)		-10.9 (4.237)		14.3 (4.165)				
平均		(-12.1, 3.9)		(-19.1, -2.4)		(6.1, 22.5)				
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 SAXA+MET										
差 (SE)		6.5 (5.873)								
95%信頼区間		(-4.9, 18.2)								
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 DAPA+MET										
差 (SE)		-18.4 (5.23)								
95%信頼区間		(-25.9, -7.0)								

【0063】

表1(続表)

【表2】

		SAXA+MET		DAPA+MET	
		N = 175		N = 175	
時点:60分					
調整されたベースラインからの変化:平均(SE)		-8.4 (3.35)	-7.6 (3.53)	11.7 (3.45)	
平均についての95%信頼区間		(-15.1, -2.0)	(-14.6, -6.7)	(4.3, 16.6)	
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 SAXA+MET		-0.6 (4.90)			
差(SE)		(-10.4, 6.8)			
調整されたベースラインからの95%信頼区間					
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 DAPA+MET		-20.2 (4.87)			
差(SE)		(-23.7, -16.6)			
調整されたベースラインからの平均変化:平均(SE)		2.0 (2.96)	2.6 (3.10)	13.2 (3.05)	
平均についての95%信頼区間		(-3.8, 7.8)	(-3.5, 8.7)	(7.1, 19.3)	
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 SAXA+MET		-1.6 (4.29)			
差(SE)		(-9.0, 7.8)			
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 DAPA+MET		-11.2 (4.26)			
差(SE)		(-15.5, -2.0)			
調整されたベースラインからの95%信頼区間					
時点:120分					
調整されたベースラインからの変化:平均(SE)		-1.6 (3.29)			
平均についての95%信頼区間		(-9.0, 7.8)			
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 SAXA+MET		-1.6 (4.29)			
差(SE)		(-9.0, 7.8)			
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 対 DAPA+MET		-11.2 (4.26)			
差(SE)		(-15.5, -2.0)			
調整されたベースラインからの95%信頼区間					

従来装置におけるMIT中のグルカゴンおよび第24週におけるベースラインからのAUC変化
長期的反復測定分析
無作為化対象

【0064】

表1(続き)

【表3】

従来装置におけるMT中のグルカゴンおよび第24題におけるベースラインからのAUC変化
長期的反復測定分析
無作為化対象

時点:180分	調整されたベースラインからの変化:平均(SE)		N = 176	N = 175
	平均についての95%信頼区間	差(SE)		
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET	4.3 (2.762) (-1.2, 5.7)	2.4 (2.853) (-3.3, 8.1)	26.3 (2.852) (10.6, 21.9)	
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 差(SE)	1.8 (3.599) (-6.0, 9.7)			
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 差(SE)	-1.0 (3.973) (-19.3, -4.2)			
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 差(SE)	-0.5 (4.582) (-1150.5, 613.4)			
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 差(SE)	-0.6 (662.763) (-1176.0, 1429.2)			
調整されたベースラインからの平均変化におけるSAXA+DAPA+MET 差(SE)	-2634.5 (655.415) (-3930.9, -1336.9)			
曲線下面積 調整されたベースラインからの変化:平均(SE)	-2346.4 (472.951) (-4416.8, 3276.0)			
曲線下面積 調整されたベースラインからの変化:平均(SE)	-415.2 (478.382) (-1355.4, 535.0)			
曲線下面積 調整されたベースラインからの変化:平均(SE)	-415.2 (478.382) (-1355.4, 535.0)			
曲線下面積 調整されたベースラインからの変化:平均(SE)	-2346.4 (472.951) (-4416.8, 3276.0)			

【0065】

表1に示すデータは、ダパグリフロジンを加えた場合に、コントロールと比較してグルカゴンレベルが上昇すること、およびサキサグリプチンの添加によってこの効果が相殺され、予想外に完全に排除されたことを実証する。

【0066】

これらの知見を考慮すると、SGLT2インヒビターおよびDPP IVインヒビターの共投与、およびメトホルミンなどの任意の追加の抗糖尿病薬の共投与は、哺乳動物における血糖値の制御および糖尿病、特に2型糖尿病、ならびに高血糖症、高インスリン血症、肥満、高

トリグリセリド血症、シンドロームX、糖尿病合併症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患の治療に有効であると考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																
				International application No PCT/GB2015/051437												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/40 A61K31/403 A61K31/4985 A61K31/522 A61K31/70 A61K31/7042 A61P3/10 A61K38/28 A61K31/155 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P																
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data																
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6 774 112 B2 (GOUGOUTAS JACK Z [US]) 10 August 2004 (2004-08-10) column 18, line 44 - line 60 claim 17 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-7, 13-15 8-12</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6 515 117 B2 (ELLSWORTH BRUCE [US] ET AL) 4 February 2003 (2003-02-04) column 13, line 48 - line 60 claims 3,16 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-9, 13-15 10-12</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">----- -/-</td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>					Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6 774 112 B2 (GOUGOUTAS JACK Z [US]) 10 August 2004 (2004-08-10) column 18, line 44 - line 60 claim 17 -----	1-7, 13-15 8-12	X	US 6 515 117 B2 (ELLSWORTH BRUCE [US] ET AL) 4 February 2003 (2003-02-04) column 13, line 48 - line 60 claims 3,16 -----	1-9, 13-15 10-12		----- -/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.														
X	US 6 774 112 B2 (GOUGOUTAS JACK Z [US]) 10 August 2004 (2004-08-10) column 18, line 44 - line 60 claim 17 -----	1-7, 13-15 8-12														
X	US 6 515 117 B2 (ELLSWORTH BRUCE [US] ET AL) 4 February 2003 (2003-02-04) column 13, line 48 - line 60 claims 3,16 -----	1-9, 13-15 10-12														
	----- -/-															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																
Date of the actual completion of the international search 23 July 2015		Date of mailing of the international search report 14/08/2015														
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 Albayrak, Timur														

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2015/051437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JABBOUR SERGE A ET AL: "Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.", DIABETES CARE MAR 2014, vol. 37, no. 3, March 2014 (2014-03), pages 740-750, XP002742649, ISSN: 1935-5548 the whole document -----	1-11, 13-15
Y	ZAMBROWICZ BRIAN ET AL: "Effects of LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Plus Sitagliptin on Postprandial Active GLP-1 and Glycemic Control in Type 2 Diabetes", CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 35, no. 3, March 2013 (2013-03), pages 273-285.e7, XP002742650, DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.01.010 the whole document -----	12
X	ZAMBROWICZ BRIAN ET AL: "Effects of LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Plus Sitagliptin on Postprandial Active GLP-1 and Glycemic Control in Type 2 Diabetes", CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 35, no. 3, March 2013 (2013-03), pages 273-285.e7, XP002742650, DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.01.010 the whole document -----	1-8,10, 11,13-15
Y,P	WO 2014/161918 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH) 9 October 2014 (2014-10-09) claims 4,22 -----	9,12
Y,P	WO 2009/091082 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]; UETA KIICHIRO; ARAKAWA KENJI; MATS) 23 July 2009 (2009-07-23) claims 1,6,20 -----	1-15
Y	WO 2010/092125 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; EICKELMANN PETER [DE]; MARK MICHAEL [DE]) 19 August 2010 (2010-08-19) table 1 claims 1-22 -----	8-12
X	WO 2010/092125 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; EICKELMANN PETER [DE]; MARK MICHAEL [DE]) 19 August 2010 (2010-08-19) table 1 claims 1-22 -----	1-15
X,P	HANSEN LARS ET AL: "Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy.", ENDOCRINE PRACTICE : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY AND THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS 1 NOV 2014, vol. 20, no. 11, 1 November 2014 (2014-11-01), pages 1187-1197, XP009185547, ISSN: 1934-2403 the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2015/051437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6774112	B2 10-08-2004	AT 318272 T CA 2444481 A1 DE 60209343 T2 DK 1385856 T3 EP 1385856 A2 ES 2258141 T3 JP 2004536047 A US 2003064935 A1 WO 02083066 A2	15-03-2006 24-10-2002 26-10-2006 15-05-2006 04-02-2004 16-08-2006 02-12-2004 03-04-2003 24-10-2002
US 6515117	B2 04-02-2003	AR 040032 A1 AT 353334 T AU 2003237886 A1 BR 0311323 A CA 2486539 A1 CN 1653075 A CN 101092409 A CN 101628905 A CN 102627676 A CN 104230866 A DE 60311649 T2 DK 1506211 T3 EP 1506211 A1 ES 2280759 T3 GE P20084403 B HK 1068214 A1 HR P20041084 A2 IS 7529 A JP 5090621 B2 JP 5340077 B2 JP 5584738 B2 JP 5604568 B2 JP 2005531588 A JP 2009275050 A JP 2012207037 A JP 2014028807 A KR 20050004161 A LU 92182 I2 LU 92496 I2 ME P13008 A MX 249731 B MY 142499 A NO 329107 B1 NO 2013007 I1 NZ 536605 A PE 07602004 A1 PL 210304 B1 PT 1506211 E RS 99204 A RU 2337916 C2 RU 2013115635 A SI 1506211 T1 TW 200404813 A UA 77306 C2 US 2002137903 A1 WO 03099836 A1 ZA 200409295 A	09-03-2005 15-02-2007 12-12-2003 15-03-2005 04-12-2003 10-08-2005 26-12-2007 20-01-2010 08-08-2012 24-12-2014 22-11-2007 10-04-2007 16-02-2005 16-09-2007 25-06-2008 24-08-2007 30-06-2005 16-11-2004 05-12-2012 13-11-2013 03-09-2014 08-10-2014 20-10-2005 26-11-2009 25-10-2012 13-02-2014 12-01-2005 17-06-2013 10-09-2014 10-06-2010 01-10-2007 30-11-2010 23-08-2010 29-04-2013 31-05-2007 20-11-2004 30-12-2011 30-04-2007 15-12-2006 10-11-2008 20-10-2014 31-10-2007 01-04-2004 15-03-2005 26-09-2002 04-12-2003 22-02-2006

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2015/051437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014161918 A1	09-10-2014	NONE	

WO 2009091082 A1	23-07-2009	AR 070193 A1 AU 2009205060 A1 BR PI0906735 A2 CA 2712614 A1 CN 101932321 A CN 103599539 A EP 2252289 A1 JP 5204849 B2 JP 5646588 B2 JP 2011509922 A JP 2013091654 A JP 2015044845 A KR 20100103874 A RU 2010134362 A TW 200932249 A US 2011059912 A1 US 2014371162 A1 WO 2009091082 A1	17-03-2010 23-07-2009 07-07-2015 23-07-2009 29-12-2010 26-02-2014 24-11-2010 05-06-2013 24-12-2014 31-03-2011 16-05-2013 12-03-2015 28-09-2010 27-02-2012 01-08-2009 10-03-2011 18-12-2014 23-07-2009

WO 2010092125 A1	19-08-2010	AR 075421 A1 AU 2010212867 A1 CA 2751834 A1 CN 102307577 A CO 6410286 A2 EA 201101191 A1 EC SP11011277 A EP 2395983 A1 JP 5685550 B2 JP 2012523374 A KR 20110118786 A MA 33046 B1 NZ 594487 A PE 00172012 A1 SG 173619 A1 TW 201040193 A UA 102429 C2 US 2011046076 A1 US 2014038911 A1 UY 32441 A WO 2010092125 A1	30-03-2011 28-07-2011 19-08-2010 04-01-2012 30-03-2012 29-06-2012 30-09-2011 21-12-2011 18-03-2015 04-10-2012 01-11-2011 01-02-2012 29-11-2013 12-02-2012 29-09-2011 16-11-2010 10-07-2013 24-02-2011 06-02-2014 30-09-2010 19-08-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 P 1/06	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
	A 6 1 K 31/40	
	A 6 1 K 31/155	

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

(72)発明者 ボアズ・ハーシュバーグ

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワン・メディミューン・ウェイ、ビルディング 2 0 0 、メディミューン

(72)発明者 ナイヤール・イクバル

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワン・メディミューン・ウェイ、ビルディング 2 0 0 、メディミューン

F ターム(参考) 4C084 AA20 AA23 AA24 NA10 NA14 ZA45 ZA70 ZA75 ZC01 ZC20
 ZC33 ZC35 ZC41 ZC75
 4C086 AA01 AA02 BA07 BC07 CB05 MA02 MA03 MA04 NA14 ZA45
 ZA70 ZA75 ZC01 ZC20 ZC33 ZC35 ZC75
 4C206 AA01 AA02 HA31 MA02 MA03 MA04 MA16 MA17 NA14 ZA45
 ZA70 ZA75 ZC01 ZC20 ZC33 ZC35 ZC75