

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7635355号  
(P7635355)

(45)発行日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(24)登録日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
請求項の数 15 (全51頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-209979(P2023-209979)	(73)特許権者	517248845
(22)出願日	令和5年12月13日(2023.12.13)		イドルシア・ファーマシューティカルズ・リミテッド
(62)分割の表示	特願2020-529550(P2020-529550)の分割		IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD
原出願日	平成30年11月29日(2018.11.29)		スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1
(65)公開番号	特開2024-37866(P2024-37866A)		HEGENHEIMER MATTHEWEG 9 1, 4 1 2 3 ALLSCHWIL, SWITZERLAND
(43)公開日	令和6年3月19日(2024.3.19)	(74)代理人	100090398
審査請求日	令和6年1月12日(2024.1.12)		弁理士 大淵 美千栄
(31)優先権主張番号	PCT/EP2017/081050	(74)代理人	100090387
(32)優先日	平成29年11月30日(2017.11.30)		弁理士 布施 行夫
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	マルク ベレ
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 4 - ピリミジンスルファミド誘導体の S G L T - 2 阻害剤との、エンドセリン関連疾患治療用の合剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 2 型糖尿病と診断され、加えて高血圧の病歴を示す患者における糖尿病性腎臓疾患 (D K D) の進行速度の低減のための、  
- 高血圧を含む少なくとも 1 つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための、又は  
- 抵抗性高血圧を含む高血圧の治療において使用するための、  
医薬であって、

アチグリフロジン、ベクサグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、ソタグリフロジン若しくはトホグリフロジンである S G L T - 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて用いられる医薬の製造のための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2】

前記 S G L T - 2 阻害剤が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン若しくはエンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩が、1 日当たり 1 0 ~ 5 0 m g のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤形で投与される、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 4】

前記医薬が、1日当たり10～50mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型でアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含み、かつ、

前記医薬が、

- カナグリフロジンが1日当たり50～400mgのカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で投与される、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、
- ダパグリフロジンが、1日当たり1～20mgのダパグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で投与される、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、又は

- エンパグリフロジンが、1日当たり5～50mgのエンパグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で投与される、エンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩、

と組み合わせて用いられる、請求項2に記載の使用。

10

## 【請求項 5】

前記SGLT-2阻害剤が、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の使用。

## 【請求項 6】

前記SGLT-2阻害剤が、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の使用。

## 【請求項 7】

前記SGLT-2阻害剤が、エンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の使用。

20

## 【請求項 8】

前記医薬が、高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための医薬である、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 9】

前記医薬が、高血圧、慢性腎臓疾患（CKD）、又は糖尿病の予防又は治療に適した従来の背景療法との組み合わせ/併用療法（combination/combination therapy）においてさらに投与される、請求項8に記載の使用。

30

## 【請求項 10】

前記従来の背景療法が、

- ACE阻害剤若しくはその薬学的に許容される塩、及び/又は、
- アンジオテンシン受容体ブロッカー若しくはその薬学的に許容される塩、及び/又は、
- カルシウムチャンネルブロッカー若しくはその薬学的に許容される塩、及び/又は、
- メトホルミン（metformin）、及び/又は、
- インスリン、及び/又は、
- スルホニルウレア若しくはその薬学的に許容される塩、及び/又は；
- DPP-4阻害剤若しくはその薬学的に許容される塩、及び/又は、
- GLP-1受容体アゴニスト、及び/又は、
- チアゾリジンジオン（thiazolidinedione）若しくはその薬学的に許容される塩、

を含む、請求項9に記載の使用。

40

## 【請求項 11】

- 2型糖尿病と診断され、加えて高血圧の病歴を示す患者における、糖尿病に関連する慢性腎臓疾患（CKD）（糖尿病性腎臓疾患（DKD）進行速度の低減のための（前記低減が、eGFRの低減、末期腎疾患（ESKD）イベントの低減又は腎死イベントの低減により表される。））、

- 高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための、又は

50

- 抵抗性高血圧を含む高血圧の治療において使用するための、  
医薬であって、

アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて用いられる医薬の製造のための、アチグリフロジン、ベクサグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、ソタグリフロジン若しくはトホグリフロジンである SGLT-2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 12】

前記 SGLT-2 阻害剤が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン若しくはエンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、請求項 11 に記載の使用。

10

【請求項 13】

前記医薬が、高血圧を含む少なくとも 1 つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための医薬である、請求項 11 又は 12 に記載の使用。

【請求項 14】

前記医薬が、高血圧、慢性腎臓疾患 (CKD)、又は糖尿病の予防又は治療に適した従来の背景療法との組み合わせ / 併用療法 (combination / co-therapy) においてさらに投与される、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

前記従来の背景療法が、

20

- ACE 阻害剤若しくはその薬学的に許容される塩、及び / 又は、
- アンジオテンシン受容体ブロッカー若しくはその薬学的に許容される塩、及び / 又は、
- カルシウムチャンネルブロッカー若しくはその薬学的に許容される塩、及び / 又は、
- メトホルミン (metformin)、及び / 又は、
- インスリン、及び / 又は、
- スルホニルウレア若しくはその薬学的に許容される塩、及び / 又は、
- DPP-4 阻害剤若しくはその薬学的に許容される塩、及び / 又は、
- GLP-1 受容体アゴニスト、及び / 又は、
- チアゾリジンジオン (thiazolidinedione) 若しくはその薬学的に許容される塩、

30

を含む、請求項 11 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のエンドセリン関連疾患の予防又は治療における、ナトリウムグルコース共輸送体 2 (SGLT-2) 阻害剤を含む他の有効成分又は治療剤と組み合わせた、化合物、アプロシテンタン (aprocitenan) 及びエンドセリン受容体アンタゴニストとしてのその使用に関する。本発明はさらに、当該他の有効成分又は治療剤と組み合わせて、アプロシテンタンを有する医薬組成物に関する。本発明はさらに、アプロシテンタンの新規な結晶形を有するそのような医薬組成物；そのような結晶形から製造される医薬組成物、及び、当該エンドセリン関連疾患の予防又は治療における、当該他の有効成分又は治療剤と組み合わせた、そのような結晶形の使用に関する。

40

【背景技術】

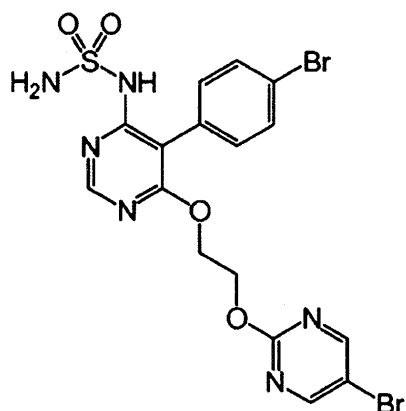
【0002】

アプロシテンタン、{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミド ( 以下、「化合物」とも記載する。 ) は、式 I を有する。

【0003】

50

## 【化 1】



式 I

上記の名称でも知られ、ACT-132577とも呼ばれる式Iの化合物は、エンドセリン受容体阻害剤である。式Iの化合物は、以前にWO 02/053557において包括的に開示された構造ファミリーのメンバーである。特に、式Iの化合物は、エンドセリン受容体アンタゴニスト活性を示す一方、イン ヴィヴォにおいて、対応するアルキル化誘導体と比較して、はるかに長い半減期及びはるかに短いクリアランスを示す。そのため、式Iの化合物は、WO 2009/024906に開示されるように、持効性の医薬組成物に特に好適である。

## 【0004】

エンドセリンの結合を阻害するその能力により、式Iの化合物は、多くの心臓 - 腎臓 - 代謝疾患において生じるエンドセリンに起因する血管れん縮、増殖又は炎症の増大と関連するエンドセリン関連疾患の治療に使用することができる。そのようなエンドセリン関連疾患の例は、治療困難性 / 抵抗性高血圧を特に含む高血圧；肺高血圧；冠動脈疾患；心不全；腎若しくは心筋虚血；慢性腎臓疾患（CKD）[特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD（特に、ステージ3のCKD）、とりわけ高血圧又は糖尿病により引き起こされ / 高血圧又は糖尿病に関連する（特にこれらのステージの）CKD（加えて高血圧に関連するDKDを含む糖尿病性腎臓疾患（DKD））；糖尿病及び、糖尿病性動脈疾患、糖尿病性ネフローゼ、糖尿病網膜症若しくは糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患；糖尿病を有する患者、特に少なくとも1つの他の心血管危険因子（例えば、高血圧、脂質異常症、血栓性イベント）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、心不全（HF）、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させること；糖尿病合併症の治療及び予防；（急性及び慢性）腎不全；糸球体腎炎；結合組織病；アテローム性動脈硬化；慢性抹消（閉塞性）動脈症を含む抹消動脈疾患；指潰瘍；糖尿病性足部潰瘍及び / 又は糖尿病を有する、又は、喫煙者である、又は、アテローム性動脈硬化を有する患者の下肢（lower limb / extremity）切断リスクを減少させること；とりわけ、駆出率の低下を伴う収縮期HF / HF（HF rEF）（すなわち、駆出率 < 約40%）及び駆出率が保持される拡張期HF / HF（HF pEF）（すなわち、駆出率 > 約50%）を含む、特に慢性HFを含むものとして定義される心不全（HF）；心血管リスクを有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び / 又は、うつ血性心不全の臨床症状を示した患者）の主要心血管イベント（例えば、心不全（HF）、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させること；狭心症；及び拡張機能障害。式Iの化合物は、脳虚血、認知症、偏頭痛、くも膜下出血、レイノー症候群、門脈圧亢進症；バルーン又はステント血管形成術後の再狭窄；炎症；胃潰瘍及び十二指腸潰瘍；癌；黒色腫；前立腺癌；前立腺肥大；勃起不全；子癇発作；聴力損失；黒内障；慢性気管支炎；喘息；肺線維症；グラム陰性敗血

症；ショック；鎌状赤血球貧血；腎臓痛；緑内障；血管若しくは心臓外科手術の、又は臓器移植後の合併症；シクロスポリン治療若しくは腎毒性プロファイルを示す同等の治療の合併症；疼痛；高脂血症；並びに現在エンドセリンに関連のあることが知られている他の疾患の治療又は予防にも使用することができる。

#### 【0005】

高血圧及び／又は腎臓疾患を患う患者に対して、糖尿病が関連しているか否かに関わらず、エンドセリン受容体アンタゴニスト（E R A）が顕著な治療効果を有するかもしれないことが、臨床試験により示された。エンドセリン1（E T - 1）のプラーク形成、血栓、血管れん縮及び血管肥大を介在する効果により、そして、E T - 1は、他の系、特にレニン アンジオテンシン及び交感神経系及び／又はインスリンシグナル伝達的作用を増強するため、E T - 1はおそらく慢性糖尿病性動脈症の病理メカニズムにおいて役割を担っている。従って、E R Aは、急性（末梢血管拡張）及び慢性（血管拡張、血管構造の改善、交感神経作用の調節、抗血栓性、抗炎症性）効果を有することにより、糖尿病性動脈症を含む抹消動脈閉塞性疾患の治療に有益であるかもしれない。糖尿病及びC K Dを有する成人について行った試験（43, 256患者を含む157の試験）の臨床ネットワークメタナリシスにおいて、E R Aは、末期腎臓疾患の予防に最も効果的な薬剤であると位置づけられた（S . C . P a l m e r ら、L a n c e t（2015）、385（9982）：2047 - 2056）。しかしながら、治療による有益性が、E R Aと一般に関連付けられる催奇性作用の潜在リスク等の潜在的副作用を凌駕する必要がある。加えて、そしてより重要なことは、選択的E T Aアンタゴニスト並びにE T A及びE T Bの両受容体のデュアルアンタゴニストは、過去に試験を行った多くのE R Aに関連する共通の副作用である体液貯留を引き起こすかもしれない、時には（例えば、利尿剤で対処できない場合には）心不全又は死亡等の重大な（e x a g g e r a t e d）主要有害心イベントを引き起こす。危険性 - 有益性バランスは、（例えば、デュアルアンタゴニストであるボセンタン（b o s e n t a n）及びマシテンタン（m a c i t e n t a n）、E T A選択的アンタゴニストであるアンブリセンタン（a m b r i s e n t a n）等のE R Aに対する過去における連続的な承認に反映されているように）肺高血圧等の適応症については、ほとんどの場合、E R Aを用いた治療に有利であるが、E R Aは原発性高血圧の処置には適さず（L a f f i n ら、S e m i n a r s i n N e p h r o l o g y 2015、35、168 - 175）、また、治療困難性／抵抗性高血圧（r H T）、慢性腎臓疾患（C K D）（糖尿病及び／又は高血圧に関連しているか否かに関わらず）又は他の高血圧関連疾患をE R Aで治療する可能性を考える場合、体液貯留等の副作用の問題が残るであろう。

#### 【0006】

E T A選択的エンドセリン受容体アンタゴニストであるダルセンタン（d a r u s e n t a n）が、抵抗性高血圧（r H T）の治療のために開発中である（B a k r i s ら、H y p e r t e n s i o n 2010、56, 824 - 830、W O 2007 / 098390も参照されたい。）。r H Tの患者における14週間の第3相試験において、ダルセンタンは、自由行動下血圧（a m b u l a t o r y b l o o d p r e s s u r e）の減少に対して効果を示したが、主要エンドポイントである収縮期血圧に対する有意な治療効果を示すことができなかった。患者は、利尿剤を含む異なる薬物クラス（d r u g c l a s s e s）の3種以上の降圧薬による最適用量における治療にもかかわらず、抵抗性高血圧（140 mm H gより高い収縮期血圧）の治療を受けている場合、参加する資格を有した。1日当たり25 mgの最小用量のヒドロクロチアジド（又は、等価の他のサイアザイド利尿薬）が必要であった。たとえ、試験の間に、体液貯留を処置するために、研究者の裁量で利尿療法を強化することができたとしても、ダルセンタンに関連して最も頻発する有害イベントは体液貯留／浮腫であり、他の群のそれぞれにおいて12%であったのに対し28%であった。プラセボと比べ、より多くの患者がダルセンタンの有害イベントのために試験を中止した。

#### 【0007】

E T A選択的E R Aであるa v o s e n t a nは、2型糖尿病患者の顕性糖尿病性腎症

10

20

30

40

50

の進行に対する avosentan の効果を調べる試験において、有意な治療効果を示したが、主として水分過負荷及びうつ血性心不全に関連する有害イベントによる試験投薬の中止の有意な増大を伴った (Mannら、「Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy」J Am Soc Nephrol. 2010、21(3):527-535。)。複合主要転帰は、血清クレアチニン、ESRD 又は死亡が2倍になる時間であった。副次転帰にはアルブミン/クレアチニン比(ACR)の変化及び心血管転帰が含まれていた。試験は、グループ間の主要転帰の頻度の違いを検出しなかった。Avosentan は ACR を有意に減少させた。中央値で4か月(最大16か月)の追跡期間の後、avosentan による過剰の心血管イベントにより、上記試験は途中で打ち切れ、著者は、「25~50mg の用量において、ETA 受容体に対する avosentan の選択性はより低く、従って、ナトリウム及び水の貯留並びに血管内から血管外空間への潜在的体液移動を伴う末梢血管拡張を引き起こしたのかもしれない。」と結論づけた。混合型 ETA/B 受容体アンタゴニストはタンパク尿に対して効果が弱い又は効果を示さないことが以前に見いだされているため、アルブミン尿に対する効果は、おそらく腎 ETA 受容体の阻害によるものと考えられた。著者によれば、avosentan がより高い用量で ETB 受容体を遮断するという仮定は、ACE 阻害剤で治療した人々における選択的 ETA 受容体遮断のナトリウム利尿効果を示すデータによりさらに支持される。従って、場合によっては最終的において試験の中断に結び付いたナトリウム利尿効果/体液貯留は、ETA 及び ETB 受容体の両方の遮断によるものであり、このことは、そのような臨床状況において両方に作用する ERA を使用することを思いとどまらせるものである。

10

20

## 【0008】

さらなる前臨床データは、ACE 阻害剤であるエナラプリル(enalapril)と併用した ETA 選択的 ERA の血圧に対する相乗効果は、ETB 受容体の同時遮断により消失することを示し(Goddardら、J. Am. Soc. Nephrol. 2004、15、2601-2610)、従って、背景療法として ACE 阻害剤が必要とされる臨床状況において、両方に作用する ERA を使用することを思いとどまらせるものである。

## 【0009】

「Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease」(Br J Clin Pharmacol (2012)、76:4、573-579)における概説において、D. E. Kohanらは、「一般に、結合 ETA/B 受容体アンタゴニストとは対照的に、ETA 受容体アンタゴニストは CKD の治療に好ましいというのが有力な意見である。」と述べている。3年後、Kohanらは、Clin J Am Soc Nephrol (2015)、10:1568-1574において公表した試験に関して、「ERA の体液貯留効果は、おそらく腎尿細管のナトリウム輸送に対する直接的な効果に関連しており、一方、ERA の抗タンパク尿効果は多分、脈管構造及び/又は糸球体に対する作用と関係している。結局、ERA によるタンパク尿自体の軽減は腎体液の排泄に有利に働くことが予想される；しかしながら、ERA は、尿細管のナトリウム及び水の再吸収に対する別の効果を介して、なお体液貯留を促進し得る。」と結論付けた。

30

40

## 【0010】

糖尿病性及び非糖尿病性 CKD 並びに rHT を含む種々の適応症に対して ERA を試験した総括的要約が、WO 2016/073846 に記載されている。WO 2016/073846 には、体液貯留が、ERA であるボセンタン、tezosentan、アンブリセンタン及びアトラセンタン(atrasentan)の副作用の増大を引き起こした可能性があるさらなる例が記載されている。WO 2016/073846 は、結論として、体液貯留の予測装置を用いて、ERA で、特に ETA 選択的 ERA であるアトラセンタンで CKD を治療する方法を提案しており；当該方法は、ERA を対象に投与した場合の体液貯留のリスクを決定する工程；及び、上記リスクが許容レベルである場合に、対象に ERA を投与する工程を有する。標準治療に加えられた場合の、ステージ2~4の慢性腎臓

50

疾患及び2型糖尿病の患者における腎臓疾患の進行に対する治験化合物であるアトラセentanの効果を評価するための第3相臨床試験（SONAR）の詳細な試験プロトコルが、Heerspinkら、Diabetes Obes. Metab. 2018、1-8に公表された。このプロトコルは、試験デザインにおける用量最適化及びナトリウム貯留/体液貯留の同時制御の重要性を反映しており、結果として、試験デザインは、「疾患のリスクが高く（予後的エンリッチメント（prognostic enrichment））、加えて、試験治療に対して良好な応答を示す（予測的エンリッチメント（predictive enrichment））個体の選択」を要求している。しかしながら、2017年12月1日に、AbbVieはSONAR試験中止の決定を発表した。プレスリリースは、「試験において観察された腎イベントの進行中のモニタリングにより、現在までのエンドポイントが予想よりかなり少ないことが判明し、SONAR試験の仮説を試験する上で悪影響を及ぼすと考えられる。従って、AbbVieは、患者の試験への参加を継続することは正当化できないと判断した。SONAR試験の早期中止の判断はいかなる安全性の懸念とも無関係である。」と述べている。

#### 【0011】

Avosentan試験から得られた結論に反し、前臨床及び臨床データは、ETA選択的アンタゴニストであるsitaentan及びアンプリセentanは、デュアルERAであるボセentan及びマシテentanよりも体液貯留のリスクが高いことを示唆している（Vercauterenら、JPET 2017、361、322-333）。著者らは、かれらの知見は「ラットにおいて、ETA受容体自体の機能的拮抗ではなく、ETA受容体アンタゴニストの存在下における非遮断ETB受容体の刺激が有害である可能性があり、両受容体の遮断が1つの受容体の遮断よりも水の貯留を引き起こすとは言えないことを示唆している。」と述べ、引き続き「血漿量の増大を血管透過性の増大と組み合わせると、ETA選択的アンタゴニストで得られた観察を説明できるだろう」と推測している。著者らは、「ETA選択的アンタゴニストを用いた幾つかの臨床試験において体液貯留に関連した死亡率が増大した一方、このことはデュアルERAにおいては観察されていない。しかしながら、慢性心不全又は慢性腎不全等の既存の体液貯留又はアルギニンバソプレッシン（AVP）増大の条件下では、デュアルERAは、顕著な体液貯留を引き起こした」と結論付けている。

#### 【0012】

両エンドセリン受容体を効果的に遮断するERAであるアプロシテentanは、本態性高血圧を有する対象の血圧を効果的に制御するであろうことが第2相試験において示されている（アプロシテentanは単剤治療として、すなわち背景抗高血圧治療なしで投与された。）（Actelion Pharmaceuticals Ltd、2017年5月22日のプレスリリース）。潜在的体液貯留の幾つかの所見が観察されたが（例えば、高用量での体重増加、ヘモグロビン濃度の用量相関的減少、高用量で末梢性浮腫が観察された4例）、有害イベントの全体頻度はプラセボ群で観察されたものと同様であった。従って、WO2016/073846の方法とは異なり、アプロシテentanに対しては、高血圧関連疾患、特に抵抗性高血圧の治療に使用する場合、体液貯留に関するリスク評価及び/又は副作用を軽減するための用量減少は不要であろう。従って、アプロシテentanは、これまでに抵抗性高血圧又は糖尿病及び非糖尿病患者の慢性腎臓疾患において試験された主としてETA選択的なアンタゴニストとは異なる薬理学的プロファイルを有するであろう。

#### 【0013】

さらに、高血圧のラットモデルにおいて、各有効成分のみの効果と比較して、アプロシテentanは、アンジオテンシン受容体ブロッカー（ARB）であるバルサルタンと併用すると相乗的な薬理学的効果を有し、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤であるエナラプリルと併用すると相乗的な薬理学的効果を有し、カルシウムチャンネルブロッカー（CCB）であるアムロジピンと併用すると相乗的な薬理学的効果を有するであろうことが見いだされた。ARB、ACE阻害剤及びCCBは、高血圧の患者に単独で又は併用で一般的に処方される、ガイドラインの要求による標準的な治療であり、利尿剤、特にヒド

10

20

30

40

50

ロクロロチアジド等のサイアザイドクラスの利尿剤と併用して処方されることも多い。

#### 【 0 0 1 4 】

SGLT-2 阻害剤は腎臓におけるグルコースの再吸収を遮断し、グルコースの排泄を増大させ、血中グルコース濃度を下げる。このよく特徴づけられた作用機序に加え、SGLT-2 阻害剤は、血圧を下げ、血管硬化度を低下させ、内皮機能を改善し、ERA と類似した抗炎症及び抗繊維化特性を有する (H. J. Heerspinkら、Circulation (2016)、134(10):752-772)。この独特な作用機序は、カナグリフロジン (canagliflozin)、ダパグリフロジン (dapagliflozin) 及びエンパグリフロジン (empagliflozin) を含むいくつかの SGLT-2 阻害剤の開発及び承認に繋がり、これらのすべては 2 型糖尿病を有する成人の血糖コントロールの改善を適応症としており、加えて、エンパグリフロジンは、確定した循環器疾患を有する患者における循環器系による死亡のリスクの低減を適応症として

10

#### 【 0 0 1 5 】

WO2010/138535 は、1 又は 2 種以上の経口抗糖尿病薬及び / 又は 1 又は 2 種以上の注射用抗糖尿病薬で以前に治療された哺乳類である患者における 2 型糖尿病の治療法であって、上記以前の治療が失敗し、上記治療法が、治療を必要とする当該患者に、治療上効果的な量の SGLT2 阻害剤、特にダパグリフロジンを投与する工程を有する、治療法をクレームする。さらに、WO2010/138535 は、膨大な他の推測上の組み合わせ中に、ダパグリフロジン等の SGLT2 阻害剤を 1 又は 2 種以上の降圧剤と併用して使用する方法を開示しており、そのような降圧剤は、例えば、ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャンネルブロッカー (L 型及び / 又は T 型 ; 例えば、ジルチアゼム (diltiazem)、ベラパミル (verapamil)、ニフェジピン (nifedipine)、アムロジピン (amlodipine) 及びミベフラジル (mybefradil)、利尿剤 (例えば、クロロチアジド (chlorothiazide)、ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide)、フルメチアジド (flumethiazide)、ヒドロフルメチアジド (hydroflumethiazide)、ベンドロフルメチアジド (bendroflumethiazide)、メチルクロロチアジド (methylchlorothiazide)、トリクロロメチアジド (trichloromethiazide)、ポリチアジド (polythiazide)、ベンズサイアザイド (benzthiazide)、エタクリン酸 tricrynafene、クロルタリドン (chlorthalidone)、フロセミド (furosemide)、ムゾリミン (musolimine)、ブメタニド (bumetanide)、triamtrenene、アミロライド (amiloride)、スピロノラクトン (spironolactone)、レニン阻害剤、ACE 阻害剤 (例えば、カプトプリル (captopril)、ゾフェノプリル (zofenopril)、フォシノプリル (fosinopril)、エナラプリル、ceranopril、cilazapril、デラプリル (delapril)、ペントプリル (pentopril)、キナプリル (quinapril)、ラミプリル (ramipril)、リシノプリル (lisinopril)、AT-I 受容体アンタゴニスト (例えば、ロサルタン (losartan)、イルベサルタン (irbesartan)、バルサルタン (valsartan)、ET 受容体アンタゴニスト (例えば、シタクセンタン (sitaxsentan)、アトラセンタン並びに米国特許第 5,612,359 及び 6,043,265 号に開示される化合物)、デュアル ET/AII アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ (NEP) 阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤 (デュアル NEP-ACE 阻害剤) 又は硝酸塩である。提案されている他の併用と比較した降圧剤との併用を支持するデータも、種々の降圧剤の中の特定の併用治療を支持するデータも記載されていない。同様に、Kissei Pharmaceuticals Ltd は、いくつかの特許出願において、糖尿病、糖尿病合併症又は肥満等の高血糖症の治療に有用な SGLT-1 及び / 又は SGL

20

30

40

50



T - 2 阻害剤を開示しており（例えば、US 7, 732, 596、US 7, 989, 424 参照。）、これらには、膨大な他の推測上の組み合わせ中に、L - 749805、TBC - 3214、BMS - 182874、BQ - 610、TA - 0201、SB - 215355、PD - 180988、シタクスセンタンナトリウム、BMS - 193884、ダルセンタン、TBC - 3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム、J - 104132、YM - 598、S - 0139、SB - 234551、RPR - 118031A、ATZ - 1993、RO - 61 - 1790、ABT - 546、enlasentan、BMS - 207940 等のエンドセリン受容体アンタゴニストと併用すると有用であることが開示されている。

#### 【0016】

糖尿病は心不全（HF）を伴うことが多く、その進行に寄与する。エンパグリフロジン等のSGLT - 2 阻害剤は、特に治療の選択肢が非常に限定されているHFpEFをも含む慢性HFの治療に適切である可能性がある。EMPA - REG OUTCOME Trial（エンパグリフロジン、2型糖尿病における心血管転帰及び死亡率）は、高心血管リスクを有するII型糖尿病患者をエンパグリフロジン又は標準治療に対して無作為化した。結果は、心血管による死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性発作、HFのための入院及び任意の原因による死亡において改善を示唆した。ベースラインにおいてHFの診断を受けた患者の事後調査は、心血管による死亡、HFによる入院及びすべての原因による入院の顕著な減少を示唆した（D. H. Kimら、「Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies」Curr Cardiol. Rep（2017）19：94）。SGLT - 2の作用機序は、ネフロンの近位尿細管におけるグルコース及びナトリウムの取り込みの同時阻害を引き起こし、これが尿細管系球体フィードバックのリセットを招くと信じられており、系球体過剰ろ過の現象を引き起こすと推定されている。SGLT - 2 阻害剤の効果は、血漿グルコースレベルの低下又は系球体ろ過速度（GFR）の降下とともに減少すると考えられており、従って、SGLT - 2 阻害剤は低血糖症を引き起こすリスクが本来的に低い。結果として、SGLT - 2 阻害剤の特性は、非糖尿病患者におけるHFpEFをも含むHFを治療する途を開く可能性がある（P. Martensら、「Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond」Curr Treat Options Cardio Med（2017）19：23）。

#### 【0017】

SGLT - 2 阻害剤の薬理学的効果に関連する副作用は体液量損失／血管内容積縮み（intravascular volume contraction）であり、これは脱水症状、血液量減少症、起立性低血圧症又は低血圧症を招く可能性がある。従って、SGLT - 2 阻害剤は一般に、血液濃縮の指標であるヘマトクリット（Hct）の増大及び抹消血管疾患に関連する血管損傷の想定される原因である血液粘性の増大を誘発する。2型糖尿病の患者においてSGLT - 2 阻害剤であるカナグリフロジンを評価する2つの大規模な試験（CANVAS及びCANVAS - R）において、下肢切断リスクの増大が観察された。European Medicines Agencyは、これらの知見（EMA / PRAC / 637349 / 2016）を、下肢における体液減少及び組織灌流不全に係る潜在的クラスエフェクトの観点から、既に灌流不全を有する患者は切断に繋がる症状を発展させやすいと評価した。EMAはクラスエフェクトを証明も反証もできなかったと結論付けた。

#### 【0018】

さらに、大規模臨床試験のデータは、SGLT2 阻害剤は、血液量減少症、慢性腎不全、うっ血性心不全及び同時薬物治療（利尿剤、ACE阻害剤、ARB及びNSAID）が考慮されるべきである、特に急性腎不全に罹りやすい患者において、急性腎不全及び腎機能の損傷を誘発する可能性があることを示唆している。SGLT - 2 阻害剤の腎臓に対する薬理学的作用には、血清クレアチニンの増大及びeGFRの減少が含まれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 9 】

従って、エンドセリン受容体の効果的なデュアル遮断を引き起こすE R Aであるアプロシテンタンは、アチグリフロジン ( a t i g l i f l o z i n )、ベクサグリフロジン ( b e x a g l i f l o z i n )、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン ( e r t u g l i f l o z i n )、ヘナグリフロジン ( h e n a g l i f l o z i n )、イブラグリフロジン ( i p r a g l i f l o z i n )、ルセオグリフロジン ( l u s e o g l i f l o z i n )、レモグリフロジン ( r e m o g l i f l o z i n )、ソタグリフロジン、t i a n a g l i f l o z i n 又はトホグリフロジン ( t o f o g l i f l o z i n ) ( 特にカナグリフロジン、ダパグリフロジン又はエンパグリフロジン；とりわけカナグリフロジン ) 等のS G L T - 2 阻害剤と併用して処方する場合に、エンドセリン関連疾患の治療に特に適切である可能性がある。デュアルE R AであるアプロシテンタンのS G L T - 2 阻害剤との併用は、相補的、相加的又は相乗的でさえある治療効果、並びに、そのような併用療法の各有効成分のそれぞれの副作用の相補的軽減の両方の観点から、2 種の作用機序の特に有益な相補的薬理学的作用を引き起こす可能性がある。

10

## 【 0 0 2 0 】

E R AをS G L T - 2 阻害剤と併用すると、そのようなS G L T - 2 阻害剤の利尿効果及び心不全のリスクを軽減するその潜在的な薬理学的作用は、体液貯留及び潜在的に関連するうっ血性心不全のリスクの増大等のE R Aに一般的に関連する最も顕著な副作用の軽減に適切である可能性がある。特に、( 本態性 ) 高血圧患者において第2 相試験で特に良好な安全性プロファイルを示したアプロシテンタンは、そのような併用に適切である可能性がある。そのような併用療法は、開示したエンドセリン関連疾患に対して薬理学的作用を引き起こす一方で、アプロシテンタンの最適有効用量においてでさえ、潜在的にはさらに増大させたアプロシテンタンの用量においてでさえ、アプロシテンタン単独、又は、例えば、ヒドロクロチアジドを含むサイアザイド様利尿剤及び/ 又はアルドステロンアンタゴニスト等の標準的な利尿剤と併用したアプロシテンタンの最大耐用量と比較した場合に、良好な副作用プロファイルを維持する可能性がある。アプロシテンタンをS G L T - 2 阻害剤と併用した場合に、例えば副作用の軽減により利用可能となる増大した用量のアプロシテンタンにより、生体に広く分布しているエンドセリンバラクリン系の有害な効果により引き起こされる疾患に対する効果を増幅させることができる可能性がある。そのような併用療法は、有益性/ リスク比を改善し、例えば、W O 2 0 1 6 / 0 7 3 8 4 6 のリスク評価法、及び/ 又は、例えば体液貯留に関連する副作用を軽減するための用量の低減を必要としない可能性がある。

20

30

## 【 0 0 2 1 】

E R Aであるアプロシテンタンの薬理学的効果及び/ 又は副作用プロファイルに対するS G L T - 2 阻害剤の上記の潜在的効果に加えて、E R Aであるアプロシテンタンは、同様に、各S G L T - 2 阻害剤の薬理学的効果及び/ 又は副作用プロファイルに対する相補的効果を有する可能性がある。E R Aは血液希釈を介してヘマトクリット ( H c t ) を減少させることが記載されている。従って、アプロシテンタンは、S G L T - 2 阻害剤と併用した場合、場合によっては下肢切断のリスクの増大に寄与する、体液量損失効果に起因する血液濃縮等のS G L T - 2 阻害剤に一般的に関連する最も顕著な副作用を弱める可能性がある。さらに、E R Aは、腎保護をもたらし、腎血液動態を改善することが記載されている。従って、アプロシテンタンは、S G L T - 2 阻害剤と併用した場合、現在承認されているS G L T - 2 阻害剤について報告されたリスクの1 つである急性腎不全のリスクを軽減する可能性がある。さらに、E R Aは、E T - 1 がE T 受容体に結合することによる起こされる、E T - 1 の血管収縮効果を阻害することにより、血圧を下げることを期待されており、従って、アプロシテンタンは、S G L T - 2 阻害剤と併用した場合、血圧降下及びその帰結 ( 血管リモデリング、終末器官損傷、糖尿病及び/ 又は高血圧に起因する/ 関連する心血管リスクの減少 ) に対して明白な薬理学的効果に寄与する可能性がある。さらに、E R Aは、種々の機序 ( 血流の増大、インスリンシグナル伝達の改善 ) により、

40

50

血糖レベルを改善することが記載されている。従って、アプロシテンタンは、SGLT-2阻害剤と併用した場合、血糖低減に対して、相加的、又は相乗的效果さえ有する可能性がある。加えて、体液量損失は血液粘性の増大と関係している可能性がある。Sloopら(Ther Adv Cardiovasc Dis(2015)、9(1)19-25)は、「アテローム性動脈硬化、高血圧及びメタボリック症候群を含む慢性血管疾患の病因が主流により完全に理解されていない理由は、血液粘性の役割が無視されてきたからであり」、「理論的に、血流は粘性と反比例するため、血液粘性を下げれば、筋肉の灌流が改善し、グルコースの利用が増大し、血中グルコースレベルが下がるはずである。」と述べている。従って、アプロシテンタンとSGLT-2阻害剤の併用は、SGLT-2阻害剤と一般に関係する体液量損失効果及びERAと一般に関係する体液貯留効果の両方を相補的に正常化することにより、上記の有益な薬理学的効果を引き起こし、血液粘性に関するさらなる有益な薬理学的効果を引き起こす可能性がある。最後に、デュアルERAの薬理学的効果を有するアプロシテンタンは、選択的ETA受容体アンタゴニストと比較して、そのような併用療法に特に適切である可能性がある。それは、グルコース再取り込みに対するSGLT-2の主要な薬理学的効果に関連しているナトリウム再取り込みに対するSGLT-2阻害剤の有益な効果に対するアプロシテンタンの相殺活性が低いことによる。

#### 【0022】

さらに、医薬組成物の製造に適するアプロシテンタンの特定の結晶形が特定の条件下で得られることが見いだされた。アプロシテンタンの当該結晶形は、薬学的有効成分としてのアプロシテンタンの使用可能性の観点から、有利な特性を有するであろう。そのような利点は、より良好な流動特性；より低い吸湿性；製造におけるより良好な再現性（例えば、より良好なる過パラメータ、より良好な形成再現性及び/又はより良好な沈降性）；及び/又は一定したモルフォロジーを含むであろう。アプロシテンタンのそのような結晶形は、特定の医薬組成物の製造方法に特に向いているであろう。アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩は、特に他の有効成分又は治療剤と併用した場合に、特定の障害の治療に特に有用であることも見いだされた。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0023】

【図1】図1は、実施例1から得られた結晶形Aにおける「化合物」の粉末X線回折ダイアグラムを示す。上記X線回折ダイアグラムは、示した屈折角2シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3-33°の範囲の2シータからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：9.8°（18%）、9.9°（18%）、11.7°（14%）、14.5°（10%）、15.4°（14%）、15.6°（29%）、16.9°（19%）、17.2°（16%）、17.8°（100%）、18.6°（50%）、19.9°（54%）、20.0°（67%）、21.5°（24%）、21.9°（10%）、22.8°（18%）、23.2°（49%）、23.5°（83%）、24.9°（32%）、25.1°（20%）、25.3°（24%）、25.6°（33%）、25.9°（16%）、27.1°（23%）、27.3°（39%）、28.5°（13%）、29.0°（23%）、29.4°（15%）、30.1°（12%）及び30.6°（10%）。

【図2】図2は、実施例2から得られた結晶形Cにおける「化合物」の粉末X線回折ダイアグラムを示す。上記X線回折ダイアグラムは、示した屈折角2シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3-33°の範囲の2シータからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：7.8°（23%）、9.7°（42%）、15.7°（37%）、17.2°（16%）、17.8°（15%）、18.8°（26%）、19.8°（71%）、20.1°（51%）、20.6°（15%）、21.6°（15%）、22.0°（100%）、23.4°（27%）、23.6°（40%）、24.1°（23%）、24.5°（16%）、25

、 $1^{\circ}$  (13%)、 $25.3^{\circ}$  (39%)、 $25.7^{\circ}$  (28%)、 $26.8^{\circ}$  (19%)、 $27.1^{\circ}$  (16%)、 $28.5^{\circ}$  (31%)、 $30.8^{\circ}$  (13%) 及び  $30.8^{\circ}$  (13%)。

【図3】図3は、覚醒雄性高血圧ダール食塩感受性ラット (conscious, male hypertensive Dahl salt sensitive rats) の平均動脈圧 (「MAP」) に対する ACT-132577 の急性効果を示す。

【図4】図4は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット (conscious, male hypertensive deoxycorticosterone acetate salt rats) の MAP に対する ACT-132577 の急性効果を示す。

10

【図5】図5は、覚醒雄性高血圧自然発症ラット (conscious, male spontaneously hypertensive rats) の MAP に対する ACT-132577 の急性効果を示す。

【図6】図6は、覚醒雄性高血圧自然発症ラットの MAP に対する、ACT-132577 を単独で使用した場合又はバルサルタンと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

【図7】図7は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットの MAP に対する、ACT-132577 を単独で使用した場合又はバルサルタンと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

【図8】図8は、覚醒雄性高血圧自然発症ラットの MAP に対する、ACT-132577 を単独で使用した場合又はエナラプリルと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

20

【図9】図9は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットの MAP に対する、ACT-132577 を単独で使用した場合又はアムロジピンと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

【図10】図10は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットの MAP に対する ACT-132577 の長期経口投与の効果を示す。

【図11】図11は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットの腎血管抵抗に対する ACT-132577 の長期経口投与の効果を示す。

【図12】図12は、Wistar 系ラットへの単回経口投与の24時間後のヘマトクリット (Hct) に対する、アプロシテンタン (1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg) の急性用量 - 反応効果を示す。

30

【図13】図13は、覚醒雄性高血圧自然発症ラットの MAP に対する最大効果における、ACT-132577 を単独で使用した場合又はカナグリフロジンと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

【図14】図14は、覚醒雄性高血圧自然発症ラットの MAP に対する最大効果における、ACT-132577 を単独で使用した場合又はエンパグリフロジンと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

【図15】図15は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及び ACT-132577 と併用した EXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧自然発症ラットにおける急性効果を示す。

【図16】図16は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及びスピロラクトンと併用した EXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧自然発症ラットにおける急性効果を示す。

40

【図17】図17は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及び ACT-132577 と併用した EXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける急性効果を示す。

【図18】図18は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及びスピロラクトンと併用した EXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける急性効果を示す。

【発明の概要】

【0024】

50

本明細書に開示される結晶形は、遊離塩基の結晶形における（すなわち塩の形態ではない）「化合物」を含むものとする。さらに、当該結晶形は非配位及び／又は配位溶媒を有してもよい。配位溶媒は、本明細書において、結晶性溶媒和物についての用語として使用される。同様に、非配位溶媒は、本明細書において、物理吸着又は物理補足溶媒についての用語として使用される（Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006)、Chapter 8: U. J. Griesser: The Importance of Solvatesによる定義）。結晶形A及びCは無水和物／非溶媒和物形態である。

【0025】

本発明の詳細な記述

10

1) 第1の態様は、有効成分として、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて有し、さらに少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を有する医薬組成物に関する。

【0026】

2) さらなる態様は、SGLT-2阻害剤が、アチグリフロジン (atigliflozin)、ベクスグリフロジン (bexagliflozin)、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン (henagliflozin)、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、ソタグリフロジン若しくはトホグリフロジン；又はその薬学的に許容される塩である、態様1) に従う医薬組成物に関する。

20

【0027】

2(i) 副態様において、SGLT-2阻害剤は、特に、ベクスグリフロジン (bexagliflozin)、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン (henagliflozin)、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、ソタグリフロジン又はトホグリフロジン（特に、カナグリフロジン、ダパグリフロジン又はエンパグリフロジン；とりわけカナグリフロジン）；又はその薬学的に許容される塩である。

【0028】

3) さらなる態様は、SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン若しくはエンパグリフロジン（とりわけカナグリフロジン）又はその薬学的に許容される塩である、態様1) に従う医薬組成物に関する。

30

【0029】

4) さらなる態様は、SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩がカナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、態様1) に従う医薬組成物に関する。

【0030】

5) さらなる態様は、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり1~100mg、好ましくは2.5~100mg（特に10~50mg）；特に、10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg又は50mg；とりわけ12.5mg、25mg又は50mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型 (pharmaceutical unit dosage form) で有する；態様1)~4) のいずれか1つに従う医薬組成物に関し；

40

5(i) 副態様において、アプロシテンタンの当該用量は、（例えば高血圧の治療に関する）単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量 (tolerated efficacious dose) であると期待される用量であり（特に、そのような用量は、10~25mg、特に10mg、12.5mg又は25mgである。）；

5(ii) 別の副態様において、アプロシテンタンの当該用量は、（例えば高血圧の治療に関する）単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量又はアプロシテンタンの耐性有効用量よりも高い用量であると期待される用量であり（特に、そのような用量は、1日当たり40~100mg、特に50mgのアプロシテンタンである。）；

50

5 ( i i i ) 別の副態様において、アプロシテンタンの当該用量は、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量又はアプロシテンタンの耐性有効用量よりも低い用量であると期待される用量である(特に、そのような用量は、1日当たり1mg、2.5mg又は5mgのアプロシテンタンである。 )。

【 0 0 3 1 】

6 ) さらなる態様は、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり1mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg又は50mg ; (特に、10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg又は50mg ; とりわけ、12.5mg、25mg又は50mg ) のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する ; 態様1) ~ 4) のいずれか1つに従う医薬組成物に関し ;

10

6 ( i ) 副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり12.5mgのアプロシテンタン(すなわち、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量であると期待される用量)の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

6 ( i i ) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり25mgのアプロシテンタン(すなわち、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量であると期待される用量)の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

20

6 ( i i i ) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり50mgのアプロシテンタン(すなわち、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量又はアプロシテンタンの耐性有効用量よりも高い用量であると期待される用量)の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

6 ( i v ) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり10mgのアプロシテンタン(すなわち、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量であると期待される用量)の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

6 ( v ) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり5mgのアプロシテンタン(すなわち、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量又はアプロシテンタンの耐性有効用量よりも低い用量であると期待される用量)の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

30

6 ( v i ) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり2.5mgのアプロシテンタン(すなわち、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量よりも低い用量であると期待される用量)の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

6 ( v i i ) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり1mgのアプロシテンタン(すなわち、(例えば高血圧の治療に関する)単剤治療として与えられた場合、アプロシテンタンの耐性有効用量よりも低い用量であると期待される用量)の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する。

40

【 0 0 3 2 】

7 ) さらなる態様は、当該SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を、当該SGLT-2阻害剤の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する、態様1) ~ 6) のいずれか1つに従う医薬組成物に関し ;

- ベクサグリフロジン ( b e x a g l i f l o z i n ) 又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり5 ~ 50mg (特に20mg) のベクサグリフロジン ( b e x a g l i f l o z i n ) の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

- カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当た

50

り 50 ~ 400 mg (特に、50 mg、100 mg、150 mg 又は 300 mg ; とりわけ、100 mg 又は 300 mg ; さらに 100 mg) のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

- ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 1 ~ 20 mg (特に、5 mg 又は 10 mg) のダパグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

- エンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 5 ~ 50 mg (特に、10 mg 又は 25 mg) のエンパグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

- エルツグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 2.5 ~ 50 mg (特に、5 mg 又は 15 mg) のエルツグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

10

- ヘナグリフロジン (henagliflozin) 又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 5 ~ 100 mg (特に 25 mg) のヘナグリフロジン (henagliflozin) の経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

- イブラグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 10 ~ 100 mg (特に、25 mg 又は 50 mg) のイブラグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

- ルセオグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 1 ~ 10 mg (特に、2.5 mg 又は 5 mg) のルセオグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

20

- ソタグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 50 ~ 500 mg (特に、75 mg、200 mg 又は 400 mg) のソタグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

- トホグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり 10 ~ 50 mg (特に 20 mg) のトホグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する。

#### 【0033】

8) さらなる態様は、

- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり 1 ~ 100 mg、好ましくは 2.5 ~ 100 mg (特に 10 ~ 50 mg) ; 特に、10 mg、12.5 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg 又は 50 mg ; とりわけ、12.5 mg、25 mg 又は 50 mg ; のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;  
かつ、

30

- カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり 50 ~ 400 mg (特に、50 mg、100 mg、150 mg 又は 300 mg ; とりわけ、100 mg 又は 300 mg ; さらに 100 mg) のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する ;

態様 4) に従う医薬組成物に関し ;

8 (i) 副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり 12.5 mg のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;  
かつ、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり 50 mg、100 mg、150 mg 又は 300 mg (特に、100 mg 又は 300 mg、とりわけ 100 mg) のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

40

8 (ii) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり 25 mg のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;  
かつ、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり 50 mg、100 mg、150 mg 又は 300 mg (特に、100 mg 又は 300 mg、とりわけ 100 mg) のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し ;

8 (iii) 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩

50

を、1日当たり10mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり50mg、100mg、150mg又は300mg（特に、100mg又は300mg、とりわけ100mg）のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

8（iv） 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり5mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり50mg、100mg、150mg又は300mg（特に、100mg又は300mg、とりわけ100mg）のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

8（v） 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり2.5mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり50mg、100mg、150mg又は300mg（特に、100mg又は300mg、とりわけ100mg）のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

8（vi） 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり1mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり50mg、100mg、150mg又は300mg（特に、100mg又は300mg、とりわけ100mg）のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

8（vii） 別の副態様において、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり50mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり50mg、100mg、150mg又は300mg（特に、100mg又は300mg、とりわけ100mg）のカナグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する。

#### 【0034】

同様に、ダバグリフロジン又はエンパグリフロジンと併用する場合には、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、上記態様8）及びその副態様8（i）～8（vii）に規定するように有し；かつ、

- ダバグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり1～20mg（特に、5mg又は10mg）のダバグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

- エンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩を、存在する場合には、1日当たり5～50mg（特に、10mg又は25mg）のエンパグリフロジンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する。

#### 【0035】

9） 本発明の第2の側面は、当該医薬組成物が、特に治療困難性／抵抗性高血圧を含む高血圧；慢性腎臓疾患（CKD）[特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD（特に、ステージ3のCKD）]、特に高血圧に起因し／関連する、及び／又は、糖尿病に起因し／関連する（特にこれらのステージの）CKD（糖尿病性腎臓疾患（DKD））；又は糖尿病の予防又は治療に適した従来の背景療法（又は一次療法）との組み合わせ／併用療法（combination/co-therapy）において投与される（ことが意図される）、態様1）～8）のいずれか1つに従う医薬組成物に関し；

9（i） 第1の副態様において、そのような従来の背景療法は、特に：

- ACE阻害剤（特に、エナラプリル並びにラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル（perindopril）、リシノプリル、ベナゼプリル（benazepril）、イミダプリル（imidapril）、トランドラプリル（trandolapril）、シラザプリル（cilazapril））、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、

10

20

30

40

50



- アンジオテンシン受容体ブロッカー（特に、バルサルタン並びにロサルタン、カンデサルタン（candesartan）、イルベサルタン、テルミサルタン（telmisartan）、エプロサルタン（eprosartan）、オルメサルタン（olmesartan）、アジルサルタン（azilsartan）、フィマサルタン（fimasartan））又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、

- カルシウムチャンネルブロッカー（特に、アムロジピン並びにアラニジピン（arnidipine）、アゼルニジピン（azelnidipine）、バルニジピン（barnidipine）、ベニジピン（benidipine）、シルニジピン（cilnidipine）、クレビジピン（clevindipine）、エフォニジピン（efonidipine）、フェロジピン（felodipine）、イスラジピン（isradipine）、ラシジピン（lacidipine）、レルカニジピン（lercanidipine）、マニジピン（manidipine）、ニカルジピン（nicardipine）、ニフェジピン、ニルバジピン（nilvadipine）、ニモジピン（nimodipine）、ニソルジピン（nisoldipine）、ニトレンジピン（nitrendipine）、プラニジピン（pranidipine））又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、

- メトホルミン（metformin）；及び／又は、

- インスリン；及び／又は、

- スルホニルウレア（特に、グリベンクラミド（glibenclamide））又はその薬学的に許容される塩；及び／又は；

- DPP - 4 阻害剤（特に、シタグリブチン（sitagliptin）、ビルダグリブチン（vildagliptin）、サキサグリブチン（saxagliptin）又はリナグリブチン（linagliptin））又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、

- GLP - 1 受容体アゴニスト（特に、エキセナチド（exenatide）、リラグルチド（liraglutide）、リキシセナチド（lixisenatide）、アルビグルチド（albiglutide）、デュラグルチド（dulaglutide）、タスポグルチド（taspoglutide）、セマグルチド（semaglutide））；及び／又は、

- チアゾリジンジオン（thiazolidinedione）又はその薬学的に許容される塩；  
を含んでもよい。

#### 【0036】

9 (ii) 第2の副態様において、好ましくは、特に、高血圧治療としてのACE阻害剤若しくはアンジオテンシン受容体ブロッカー；並びに／又は、糖尿病治療としてのメトホルミン及び／若しくはDPP - 4阻害剤等の、高血圧及び／又は糖尿病の予防又は治療に適した一次療法である従来背景療法である。

#### 【0037】

9 (iii) 第3の副態様において、各SGLT - 2阻害剤と組み合わせて与えられる場合には、態様9）、9 (i) 又は9 (ii) のいずれか1つに従う当該背景療法は、例えば、単剤治療として、又は、糖尿病患者において与えられた場合に、各活性成分の耐性有効用量に対応する用量で投与されるべきである。特に、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、1日当たり160mg又は320mgのバルサルタンの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；ロサルタン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、1日当たり50mg又は100mgのロサルタンの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；イルベサルタン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、1日当たり75mg、150mg又は300mgのイルベサルタンの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；アムロジピン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、1日当たり5mg又は10mgのアムロジピンの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；エナラプリル又は

10

20

30

40

50

その薬学的に許容される塩は、存在する場合には、1日当たり2.5mg～40mgのエナラプリルの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；リシノプリル又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、1日当たり2.5mg～40mgのリシノプリルの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；ラミプリル又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、1日当たり2.5mg～20mgのラミプリルの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；メトホルミンは、存在する場合には、1日当たり500mg～2000mgのメトホルミンの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；グリベンクラミドは、存在する場合には、1日当たり1.25mg～5mgのグリベンクラミドの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；シタグリブチンは、存在する場合には、1日当たり25mg～100mgのシタグリブチンの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；ビルダグリブチンは、存在する場合には、1日当たり50mgのビルダグリブチン2回の経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；サキサグリブチンは、存在する場合には、1日当たり2.5mg又は5mgのサキサグリブチンの経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきであり；リナグリブチンは、存在する場合には、1日当たり5mgのリナグリブチン2回の経口投与に適した投薬量剤型で投与されるべきである。

10

**【0038】**

「アンジオテンシン受容体ブロッカー」又は「ARB」は、本出願において、バルサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン又はこれらの1つの薬学的に許容される塩を特に意味する。好ましいARBは、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩である。

20

**【0039】**

「カルシウムチャンネルブロッカー」又は「CCB」は、本出願において、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、クレビジピン、イスラジピン、エフォニジピン、フェロジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、プラニジピン、ベラパミル若しくはジルチアゼム又はこれらの1つの薬学的に許容される塩を特に意味する。好ましいCCBは、アムロジピン又はその薬学的に許容される塩である。

**【0040】**

30

「アンジオテンシン変換酵素阻害剤」又は「ACE阻害剤」は、本出願において、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル若しくはシラザプリル又はこれらの1つの薬学的に許容される塩を特に意味する。好ましいACE阻害剤は、エナラプリル又はその薬学的に許容される塩である。

**【0041】**

「DPP-4阻害剤」又は「DPP-IV阻害剤」という用語は、特に、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン及びリナグリブチン、並びに、gemigliptin、アナグリブチン(anagliptin)、テネリグリブチン(teneligliptin)、アログリブチン(alogliptin)、トレラグリブチン(trelagliptin)、オマリグリブチン(omarigliptin)、evogliptin及びdutogliptin等のジペプチジルペプチダーゼ4の阻害剤を意味する。

40

**【0042】**

「GLP-1受容体アゴニスト」という用語は、特に、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、セマグルチド等のグルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニストを意味する。

**【0043】**

「スルホニルウレア」という用語は、特に、グリベンクラミド(グリブライド)、グリボルヌリド(glibornuride)、グリクラジド(gliclazide)、グリピジド(glipizide)、グリキドン(gliquidone)、グリソキセピド

50

(glisoxepide)、グリクロピラミド(glyclopamide)又はグリメピリド(glimepiride)を意味する。

【0044】

TZDと略され、グリタゾン(glitazones)としても知られる「チアゾリジンジオン」という用語は、PPAR (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ)のアゴニストを意味し、特に、ピオグリタゾン(pioglitazone)、ロシグリタゾン(rosiglitazone)又はlobeglitazoneを意味する。

【0045】

特に高血圧の病歴を有する患者の治療のためのさらなる従来の背景療法は、利尿剤であってもよい。そのような利尿剤は、特に、高血圧の上記の従来の背景療法に加えて処方されてもよい。「利尿剤」という用語は、本出願において、フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トルセミド(torsemide)を含むループ利尿剤；スピロノラクトン、エプレレノン(eplerenone)若しくはfinerenone等のアルドステロンアンタゴニスト又はアルドステロン合成酵素阻害剤を含むカリウム保持性利尿剤；アセタゾラミド(acetazolamide)及びメタゾラミド(methazolamide)を含む炭酸脱水酵素阻害剤；及び、とりわけ、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド(indapamide)又はメトラゾン(metolazone)等のサイアザイドクラスの利尿剤(サイアザイド様利尿剤)を特に意味する。好ましいサイアザイド様利尿剤は、クロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。疑義を避けるために、利尿的薬理学的効果をたとえ有していても、SGLT-2阻害剤は本明細書において使用される「利尿剤」という用語には包含されない。

【0046】

10) 本発明の第3の側面は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$ ：17.8°、20.0°及び23.5°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Aのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu K<sub>1</sub>及びK<sub>2</sub>照射(combined Cu K<sub>1</sub> and K<sub>2</sub> radiation)を用いて得られ；上記 $2\theta$ 値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、態様1)～9)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0047】

11) さらに態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$ ：17.8°、18.6°、20.0°、23.2°及び23.5°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Aのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu K<sub>1</sub>及びK<sub>2</sub>照射を用いて得られ；上記 $2\theta$ 値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、態様1)～9)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0048】

12) さらに態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$ ：9.8°、9.9°、11.7°、17.8°、18.6°、20.0°、21.5°、22.8°、23.2°及び23.5°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Aのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu K<sub>1</sub>及びK<sub>2</sub>照射を用いて得られ；上記 $2\theta$ 値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、態様1)～9)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0049】

13) さらに態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$ ：9.8°、9.9°、11.7°、14.5°、15.4°、15.6°、16.9°、17.2°、17.8°、18.6°、19.9°、20.0°、21.5°、21.9°、22.8°、23.2°、23.5°、24.9°、25.1°、25.3°、25.6°、25.9°、27.1°、27.3°、28.5°、29.0°、29.4°、30.1°及び30.6°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Aのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu

10

20

30

40

50

K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> 照射を用いて得られ；上記 2 値の精度が  $2^\circ \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

【0050】

14) さらに態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $9.8^\circ$  (18%)、 $9.9^\circ$  (18%)、 $11.7^\circ$  (14%)、 $14.5^\circ$  (10%)、 $15.4^\circ$  (14%)、 $15.6^\circ$  (29%)、 $16.9^\circ$  (19%)、 $17.2^\circ$  (16%)、 $17.8^\circ$  (100%)、 $18.6^\circ$  (50%)、 $19.9^\circ$  (54%)、 $20.0^\circ$  (67%)、 $21.5^\circ$  (24%)、 $21.9^\circ$  (10%)、 $22.8^\circ$  (18%)、 $23.2^\circ$  (49%)、 $23.5^\circ$  (83%)、 $24.9^\circ$  (32%)、 $25.1^\circ$  (20%)、 $25.3^\circ$  (24%)、 $25.6^\circ$  (33%)、 $25.9^\circ$  (16%)、 $27.1^\circ$  (23%)、 $27.3^\circ$  (39%)、 $28.5^\circ$  (13%)、 $29.0^\circ$  (23%)、 $29.4^\circ$  (15%)、 $30.1^\circ$  (12%) 及び  $30.6^\circ$  (10%) におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 A のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub> を除去することなく、結合 Cu K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> 照射を用いて得られ；上記 2 値の精度が  $2^\circ \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

10

【0051】

本データは、示した屈折角 2 シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（ $3 - 33^\circ$  の範囲の 2 シータからの、10% より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）。

20

【0052】

15) さらに態様は、図 1 に示す粉末 X 線回折パターンを本質的に示す結晶形 A のアプロシテンタンを有し、当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub> を除去することなく、結合 Cu K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> 照射を用いて得られ；上記 2 値の精度が  $2^\circ \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

【0053】

この文脈において、「本質的に」という用語は、当該図に表されるダイアグラムの少なくとも主要なピーク、すなわち、ダイアグラムにおいて最も強いピークと比べ、10% を超える、特に 20% を超える相対強度を有するピークが存在しなければならないことを意味する。しかしながら、粉末 X 線回折技術の当業者は、粉末 X 線回折ダイアグラムの相対強度が、好ましい配向効果に起因する強い強度変動に付され得ることを認識しているはずである。

30

【0054】

16) さらに態様は、pH 6.2 ~ 6.8 において水溶液中で「化合物」を結晶化することにより得ることができる結晶形 A のアプロシテンタンを有する、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

【0055】

いかなる疑義をも避けるために、上記態様の 1 つが、「粉末 X 線回折ダイアグラムにおける、以下の屈折角  $2\theta$  におけるピーク」に言及する場合は常に、当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub> を除去することなく、結合 Cu K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> 照射を用いて得られるものであり；そして本明細書で提供される 2 値の精度は  $+/- 0.1 \sim 0.2^\circ$  の範囲内であることが理解されるべきである。特に、本発明の態様及び請求項中でピークに対する屈折角 2 シータ ( $2\theta$ ) を特定する場合、記載された当該 2 値は、当該値  $- 0.2^\circ$  から当該値  $+ 0.2^\circ$  ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) の間；そして好ましくは当該値  $- 0.1^\circ$  から当該値  $+ 0.1^\circ$  ( $2\theta \pm 0.1^\circ$ ) の間と理解されるべきである。

40

【0056】

例えば、粉末 X 線回折ダイアグラムにおけるピークの存在を定義する場合、通常の方法は、S/N 比 (S = シグナル、N = ノイズ) の点からこれを行うことである。この定義に従えば、粉末 X 線回折ダイアグラムにピークが存在しなければならないと述べる場合、粉

50

末 X 線回折ダイアグラムのピークは、 $x$  ( $x$  は 1 より大きい数値である。) より大きい、通常は 2 より大きい、特に 3 より大きい  $S/N$  比 ( $S$  = シグナル、 $N$  = ノイズ) を持つことにより定義されるものと理解される。

【0057】

温度に関して使用されていない場合には、数値「 $X$ 」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X - X$  の 10 % から  $X + X$  の 10 % の間、好ましくは  $X - X$  の 5 % から  $X + X$  の 5 % の間を表す。温度の特定の場合には、温度「 $Y$ 」の前に置かれる「約」の用語は、本出願において、温度  $Y - 10$  から  $Y + 10$  にわたる間、好ましくは  $Y - 5$  から  $Y + 5$  にわたる間、特に  $Y - 3$  から  $Y + 3$  にわたる間を表す。室温は、約 25 の温度を意味する。本出願において、 $n$  当量 ( $n$  は数である。) の用語が使用される場合、本出願の範囲内において、 $n$  は約  $n$  を意味し、好ましくは  $n$  は正確に  $n$  を意味するものとする。

10

【0058】

数値範囲を記述するために「間」又は「から ( ~ )」の語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれると解される。これは、例えば、温度範囲が 40 から 80 の間 (又は 40 から ( ~ ) 80 ) であると記述される場合、末端の点である 40 と 80 はその範囲に含まれることを意味し、あるいは、可変数が 1 から 4 の間 (又は 1 から ( ~ ) 4) の整数であると定義される場合、可変数は整数の 1、2、3 又は 4 であることを意味する。

【0059】

20

17) 本発明の第 4 の側面は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$  及び  $22.0^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 C のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、 $K\alpha_2$  を除去することなく、結合 Cu  $K\alpha_1$  及び  $K\alpha_2$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

【0060】

18) さらに態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $7.8^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 、 $19.8^\circ$  及び  $22.0^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 C のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、 $K\alpha_2$  を除去することなく、結合 Cu  $K\alpha_1$  及び  $K\alpha_2$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

30

【0061】

19) さらに態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $7.8^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 、 $23.6^\circ$  及び  $25.3^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 C のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、 $K\alpha_2$  を除去することなく、結合 Cu  $K\alpha_1$  及び  $K\alpha_2$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

【0062】

40

20) さらに態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $7.8^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $20.1^\circ$ 、 $20.6^\circ$ 、 $21.6^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 、 $24.1^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.3^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $26.8^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、 $28.5^\circ$ 、 $30.8^\circ$  及び  $30.8^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 C のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、 $K\alpha_2$  を除去することなく、結合 Cu  $K\alpha_1$  及び  $K\alpha_2$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

【0063】

21) さらに態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $7.8^\circ$ 、

50

8° (23%)、9.7° (42%)、15.7° (37%)、17.2° (16%)、17.8° (15%)、18.8° (26%)、19.8° (71%)、20.1° (51%)、20.6° (15%)、21.6° (15%)、22.0° (100%)、23.4° (27%)、23.6° (40%)、24.1° (23%)、24.5° (16%)、25.1° (13%)、25.3° (39%)、25.7° (28%)、26.8° (19%)、27.1° (16%)、28.5° (31%)、30.8° (13%) 及び 30.8° (13%) におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 C のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub> を除去することなく、結合 Cu K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> 照射を用いて得られ；上記 2 値の精度が 2° ± 0.2° の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

10

## 【0064】

本データは、示した屈折角 2 シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33° の範囲の 2 シータからの、10% より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）。

## 【0065】

22) さらに態様は、図 3 に示す粉末 X 線回折パターンを本質的に示す結晶形 C のアプロシテンタンを有し、当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub> を除去することなく、結合 Cu K<sub>1</sub> 及び K<sub>2</sub> 照射を用いて得られ；上記 2 値の精度が 2° ± 0.2° の範囲内である、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

20

## 【0066】

この文脈において、「本質的に」という用語は、少なくとも当該図に表されるダイアグラムの主要なピーク、すなわち、ダイアグラムにおいて最も強いピークと比べ、10% を超える、特に 20% を超える相対強度を有するピークが存在しなければならないことを意味する。しかしながら、粉末 X 線回折技術の当業者は、粉末 X 線回折ダイアグラムの相対強度が、好ましい配向効果に起因する強い強度変動に付され得ることを認識しているはずである。

## 【0067】

23) さらに態様は、MeOH、EtOH 又はプロパン - 2 - オールから「化合物」を結晶化することにより得ることができる結晶形 C のアプロシテンタンを有する、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。

30

## 【0068】

24) さらに態様は、非晶質形のアプロシテンタンを有する、態様 1) ~ 9) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。そのような非晶質形は、A 形を粉砕すること (milling) により得てもよい。例えば、非晶質形はボールミル (MM200 Retesch Ball Mill、2 メノウピーズ) 内で、周囲温度において 30 Hz で 30 min 粉砕することにより得ることができる。

## 【0069】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた方法で（例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[published by Lippincott Williams & Wilkins] を参照されたい。）、本発明の結晶形を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な薬学的に許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

40

## 【0070】

25) さらに態様は、薬学的に許容される賦形剤として、不活性微結晶セルロース、ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを有する、態様 1) ~ 24) のいずれか 1 つに従う、特に態様 10

50

）～ 16 ）のいずれか 1 つに従う、又は、態様 17 ）～ 22 ）のいずれか 1 つに従う、（特に錠剤の形態の）固体医薬組成物に関する。

【 0071 】

26 ） 特に、態様 25 ）の固体医薬組成物は、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 5 ～ 25 ％のアプロシテンタン、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 20 ～ 30 ％の微結晶セルロース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 40 ～ 65 ％のラクトース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 1 ～ 3 ％のヒドロキシプロピルセルロース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 2 ～ 8 ％のクロスカルメロースナトリウム及び医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 0.2 ～ 2 ％のステアリン酸マグネシウムを有し、固体医薬組成物の全重量パーセントは常に 100 であり；上記固体医薬組成物は特に錠剤の形態である。

10

【 0072 】

27 ） 本発明のさらなる態様は、錠剤の形態である、態様 25 ）又は 26 ）に従う医薬組成物に関する。副態様において、薬学的に有効な成分は、当該錠剤に打錠する前の顆粒に含まれる。

【 0073 】

態様 27 ）に従う錠剤は、任意で、適切な保護薄膜（*protective pellicle*）により被覆されてもよい。当該保護薄膜は、特に、医薬組成物が湿気と直接的に接触するのを防止し；また、上記医薬組成物を他と区別するために好ましく使用されるインプリントを容易にする。

20

【 0074 】

そのような保護薄膜を形成する被覆材は、（ポリビニルアルコール（例えば、製造元 *Bioground* の *Aquapoli* sh（登録商標）白色 PVA）又はジメチルアミノエチル メタクリレート（例えば、*EUDRAGIT*（登録商標）EPO）等の）低水蒸気透過性ポリマーを含んでもよい。上記被覆材はさらに、可塑剤（例えば、プロピレングリコール、トリアセチン（*triacetyn*e）、フタル酸ジブチル又はセバチン酸ジブチル）、界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム又は *Tween*（登録商標）等のポリソルベート）及び／又は潤滑剤／滑剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム又はタルク）を含んでもよい。さらに、被覆材は、錠剤を着色するために、色素（例えば、酸化鉄（*II*）、酸化鉄（*III*）又は酸化チタン）を含んでもよい。

30

【 0075 】

28 ） 本発明のさらなる態様は、カプセル剤の形態である、態様 25 ）～ 26 ）のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。副態様において、前記薬学的に有効な成分は、当該カプセル剤中に充填する前の顆粒中に含まれる。

【 0076 】

いかなる疑義をも避けるために、本発明はさらに、本明細書に開示されるアプロシテンタンの前記結晶形、特に結晶形 A に関し、そのような結晶形は、（例えば、医薬製造の純度要件に適合させるために）アプロシテンタンの最終単離工程として適し／使用されるが、（例えば、アプロシテンタンの上記元の結晶形は、製造過程の間にさらに変換され、及び／又は、医薬的に許容される担体材料中に溶解されるため；すなわち、最終医薬組成物中において、アプロシテンタンは、非結晶形、別の結晶形又は溶解形態等で存在し得るため）態様 1 ）～ 28 ）に従う最終医薬組成物は、当該結晶形を含んでもよく、含まなくてもよい。

40

【 0077 】

態様 1 ）～ 28 ）に従うそのような合剤医薬組成物は、ERA を必要とする対象における、エンドセリン関連疾患の治療及びエンドセリン関連疾患の治療法に特に有用である。

【 0078 】

そのようなエンドセリン関連疾患は、特に、特に治療困難性／抵抗性高血圧を含む高血圧；狭心症、冠動脈疾患及び心筋虚血を含む虚血性心疾患；心不全；慢性腎臓疾患（CK

50

D) [特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD (特に、ステージ3のCKD)] 及び、特に、高血圧に起因し/関連する、又は、糖尿病に起因し/関連する (特にこれらのステージの) CKD (糖尿病性腎臓疾患 (DKD)) とも呼ばれ、特にそのような糖尿病は2型糖尿病である。) ; 糖尿病及び糖尿病性動脈症、糖尿病性腎症、糖尿病網膜症又は糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患 ; 糖尿病を有する患者、特に少なくとも1つの他の心血管危険因子 (例えば、特に高血圧) を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント (例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡) が進行するリスクを減少させること ; 糖尿病合併症の治療及び予防 ; (急性及び慢性) 腎不全 ; 糸球体腎炎 ; 結合組織病 ; アテローム性動脈硬化 ; 慢性抹消動脈症を含む抹消動脈閉塞性疾患 ; 指潰瘍 ; 糖尿病性足部潰瘍及び/又は糖尿病を有する患者の下肢切断リスクを減少させること ; とりわけ、駆出率の低下を伴う収縮期HF/HF (HF rEF) (すなわち、駆出率<約40%) 及び駆出率が保持される拡張期HF/HF (HF pEF) (すなわち、駆出率>約50%) を含む、特に慢性HFを含むものとして定義される心不全 (HF) ; 心血管リスクを有する患者 (例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び/又は、うっ血性HFの臨床症状を示した患者) の主要心血管イベント (例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡) が進行するリスクを減少させること ; 及び拡張機能障害を含むものとして定義してもよい。

10

#### 【0079】

疑義を避けるために、糖尿病に起因し/関連するCKD (糖尿病性腎臓疾患、DKD) という用語は、加えて高血圧に関連するそのようなDKDを含んでもよく ; 特に、前記糖尿病は2型糖尿病である。

20

#### 【0080】

特に、本発明の文脈において、エンドセリン関連疾患は、

- 慢性腎臓疾患 (CKD) [特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD (特に、ステージ3のCKD)]、及び、特に、高血圧に起因し/関連する、及び/又は、糖尿病に起因し/関連する (特にこれらのステージの) CKD (糖尿病性腎臓疾患 (DKD)) ; 並びに (急性及び慢性) 腎不全 ; 糖尿病性腎症 ; 及び糸球体腎炎 ;

30

副態様において、先に定義したDKDは、特に2型糖尿病と診断された患者におけるDKDを意味し ; とりわけ、例えば、2型糖尿病と診断された患者におけるDKDの進行速度の低減を意味し、そのような低減された進行速度は特に、eGFRの低減、末期腎疾患 (ESKD) イベントの低減又は腎死イベントの低減により表されてもよく ; 特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し ;

さらなる副態様において、先に定義したDKDは、特に、2型糖尿病を有する患者における、とりわけ、加えて高血圧の病歴を示すそのような患者における、[特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD (特に、ステージ3のCKD) に相当する] 血清クレアチニンの上昇及び/又はタンパク尿に関連した糖尿病性腎症を意味し ;

40

さらなる副態様において、先に定義したDKDは、加えて高血圧に関連したそのようなDKDを特に意味し ; 特に、前記糖尿病は2型糖尿病である ;

- 糖尿病及び糖尿病性動脈症、糖尿病網膜症又は糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患 ; 並びに糖尿病合併症の治療及び予防 ; 及び、糖尿病を有する患者、特に少なくとも1つの他の心血管危険因子 (例えば、特に高血圧) を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント (例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡) が進行するリスクを減少させること ; 並びに、糖尿病性足部潰瘍及び/又は糖尿病を有する患者の下肢切断リスクを減少させること ; 及び、

- とりわけ、駆出率の低下を伴う収縮期HF/HF (HF rEF) (すなわち、駆出率

50



< 約 40 % ) 及び駆出率が保持される拡張期 HF / HF ( HF p EF ) ( すなわち、駆出率 > 約 50 % ) を含む、特に慢性 HF を含むものとして定義される心不全 ( HF ) ; 並びに、心血管リスクを有する患者 ( 例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び / 又は、うっ血性 HF の臨床症状を示した患者 ) の主要心血管イベント ( 例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡 ) が進行するリスクを減少させること ; 狭心症 ; 冠動脈疾患 ; 心不全 ; 及び拡張機能障害 ; を含む。

【 0081 】

( 原発性高血圧又は突発性高血圧とも呼ばれる ) 本態性高血圧は、定義により、特定可能な原因を有さない高血圧の形態であり、血管系及び腎系病態並びに心血管死亡率に影響する世界的な公衆衛生上の大きな懸念である。2 又はそれを超える連続的な通院における複数回の収縮期血圧測定の平均が一貫して特定のスレシールド値 TSBP と同じであるか又はそれを上回る場合に、本態性高血圧と診断される。正常血圧が高い個体は、一般集団の平均を上回る血圧を維持する傾向があり、確定的な高血圧及び心血管イベントが進行するリスクが一般集団より高い。上回った場合に治療が推奨されるスレシールド値 TSBP については、臨床医の間で定期的に議論されている ( 例えば、Mancia ら、J. Hypertens. ( 2013 )、31、1281 - 1357 を参照されたい。 ) ; 従って、患者の全般的な状況及び年齢により、TSBP は 140 又は 130 mmHg、又は別の適正な値を取りえる。

【 0082 】

「抵抗性高血圧」という用語 [ 「治療困難性高血圧」という用語と同義 ] は、本発明において、異なるクラスの 3 種の降圧剤の同時使用にもかかわらず、目標よりも高く留まったままである血圧と定義される。上記 3 種の薬剤の 1 つは利尿剤であるべきであり、すべての薬剤は最適 / 最大用量で処方されるべきである。定義した通り、抵抗性高血圧の患者には、血圧が 3 種を超える医薬の使用により制御される患者が包含される。すなわち、血圧は制御されるが、そのためには 4 種以上の医薬を必要とする患者は、治療に抵抗性であると考えられるべきである ( 例えば、Mancia ら、J. Hypertens. ( 2013 )、31、1281 - 1357 を参照されたい。 ) 。

【 0083 】

本明細書で使用される「糖尿病」という用語は、すべてのタイプの糖尿病、特に、2 型糖尿病 ; 並びに、1 型糖尿病、及び、成人期に発症する 1 型糖尿病の形態であり、多くの場合、若年期に診断される 1 型糖尿病よりも緩余な発症過程を有する成人期潜在性自己免疫性糖尿病を意味する。

【 0084 】

29) 従って、本発明の第 5 の側面は、

- CKD [ 特にステージ 1 ~ 4 の CKD、とりわけステージ 3 の CKD ] ; 及び、特に、高血圧に起因し / 関連する、及び / 又は、糖尿病に起因し / 関連する ( 特にこれらのステージの ) CKD ( DKD ) の予防又は治療において ; 並びに、急性又は慢性腎不全 ; 糖尿病性腎症 ; 又は糸球体腎炎の予防又は治療において ; 使用するための、

第 1 の副態様において、そのような使用は、特に、2 型糖尿病と診断された患者のそのような DKD の治療のためであり、とりわけアプロシテンタンが DKD の進行速度を低減させ、そのような低減された進行速度は、eGFR の低減、末期腎疾患 ( ESKD ) イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてもよく ; 特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し ;

第 2 の副態様において、そのような使用は、特に、2 型糖尿病を有する患者における、とりわけ、加えて高血圧の病歴を示すそのような患者における、[ 特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes ( KDIGO ) Guidelines に定義されるステージ 1 ~ 4 の CKD ( とりわけステージ 3 のそのような CKD ) に相当する ] 血清クレアチニンの上昇及び / 又はタンパク尿に関連した糖尿病性腎症の治療を含む、そのような DKD の治療のためである ;

- 糖尿病及び糖尿病性動脈症、糖尿病網膜症又は糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患；並びに糖尿病合併症の予防又は治療において使用するための；糖尿病を有する患者、特に少なくとも1つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させるための；並びに、糖尿病性足部潰瘍の予防又は治療において使用するための及び／又は糖尿病を有する患者の下肢切断リスクを減少させるための；

- とりわけ収縮期HF及び拡張期HFを含む、特に慢性HFを含む心不全（HF）の予防又は治療において使用するための；心血管リスクを有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び／又は、うっ血性HFの臨床症状を示した患者）の主要心血管イベント（例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させるための；並びに、狭心症、冠動脈疾患及び心筋虚血を含む虚血性心疾患；心不全；又は拡張機能障害の予防又は治療において使用するための；

- 特に治療困難性／抵抗性高血圧を含む高血圧の治療において使用するための；

- アテローム性動脈硬化；並びに慢性抹消動脈症を含む抹消動脈閉塞性疾患；の予防又は治療において使用するための；

- 指潰瘍の予防又は治療において使用するための；又は、

- 結合組織病の予防又は治療において使用するための；

アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し；アプロシテンタンは、SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）。

#### 【0085】

30) さらなる態様は、アプロシテンタンが、

- 高血圧に起因し／関連するCKD [特にステージ1～4のCKD、とりわけステージ3のCKD] 及び糖尿病に起因し／関連するCKD（糖尿病性腎臓疾患、DKD） [特にステージ1～4のCKD、とりわけステージ3のCKD] を含む、CKD [特にステージ1～4のCKD、とりわけステージ3のCKD] の予防又は治療において使用するためのものであり；

そのような使用は、特に、2型糖尿病と診断された患者におけるそのようなDKDの治療のためであり、とりわけ、アプロシテンタンがDKDの進行速度を低減させ、そのような低減された進行速度が、eGFRの低減、末期腎疾患（ESKD）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてもよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；

- 急性腎不全の予防又は治療において使用するためのものであり；

- 慢性腎不全の予防又は治療において使用するためのものであり；

- 糖尿病性腎症の予防又は治療において使用するためのものであり；

- 糸球体腎炎の予防又は治療において使用するためのものであり；

- 糖尿病を有する患者、特に少なくとも1つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させるためのものであり；

- 糖尿病性足部潰瘍の予防又は治療において使用するため、及び／又は、糖尿病を有する患者の下肢切断リスクを減少させるためのものであり；

- 特に慢性HFを含む心不全（HF）；とりわけ収縮期HF又は拡張期HFの予防又は治療において使用するためのものであり；

- 心血管危険因子を有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び／又は、うっ血性HFの臨床症状を示した患者）において、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡等の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるためのものであり；

- 拡張機能障害の予防又は治療において使用するためのものであり；

- 特に治療困難性／抵抗性高血圧を含む高血圧の治療において使用するためのものであり；又は、

- アテローム性動脈硬化；並びに慢性抹消動脈症を含む抹消動脈閉塞性疾患の予防又は

治療において使用するためのものである；

態様 29) に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し；アプロシテンタンは、SGLT-2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）。

【0086】

31) さらに態様は、アプロシテンタンが、

- 高血圧に起因し / 関連する CKD [ 特にステージ 1 ~ 4 の CKD、とりわけステージ 3 の CKD ] の予防又は治療において使用するためのものであり；
- 糖尿病に起因し / 関連する CKD [ 特にステージ 1 ~ 4 の CKD、とりわけステージ 3 の CKD ] ( DKD ) の予防又は治療において使用するためのものであり；

10

そのような使用は、特に、2 型糖尿病と診断された患者におけるそのような DKD の治療のためであり、とりわけ、アプロシテンタンが DKD の進行速度を低減させ、そのような低減された進行速度は、eGFR の低減、末期腎疾患 ( ESKD ) イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてもよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；

- 高血圧に起因し / 関連する、又は、糖尿病に起因し / 関連する慢性腎不全；糖尿病網膜症；又は、高血圧に起因し / 関連する糸球体腎炎の予防又は治療のためのものであり；
- 糖尿病を有する患者、特に少なくとも 1 つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させるためのものであり；
- 糖尿病性足部潰瘍の予防又は治療において使用するため、及び / 又は、糖尿病を有する患者の下肢切断リスクを減少させるためのものであり；又は、
- 慢性 HF を特に含む心不全 ( HF ) ；とりわけ収縮期 HF 又は拡張期 HF の予防又は治療において使用するためのものである；

20

態様 29) に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、SGLT-2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）。

【0087】

32) さらに態様は、アプロシテンタンが、

- 高血圧に起因し / 関連する CKD [ 特にステージ 1 ~ 4 の CKD、とりわけステージ 3 の CKD ] の予防又は治療において使用するためのものであり；及び / 又は、
- 糖尿病に起因し / 関連する CKD [ 特にステージ 1 ~ 4 の CKD、とりわけステージ 3 の CKD ] ( DKD ) の予防又は治療において使用するためのものであり；

30

そのような使用が、特に、2 型糖尿病と診断された患者のそのような DKD の治療のためであり、とりわけ、アプロシテンタンが DKD の進行速度を低減させ、そのような低減された進行速度は、eGFR の低減、末期腎疾患 ( ESKD ) イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてもよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；及び / 又は、

- 糖尿病を有する患者、特に少なくとも 1 つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させるためのものである；

40

態様 29) に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、SGLT-2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）。

【0088】

33) さらに態様は、アプロシテンタンが、

- 高血圧に起因し / 関連する CKD [ 特にステージ 1 ~ 4 の CKD、とりわけステージ 3 の CKD ] の予防又は治療において使用するためのものであり；及び / 又は、
- 糖尿病に起因し / 関連する CKD [ 特にステージ 1 ~ 4 の CKD、とりわけステージ 3 の CKD ] ( DKD ) の予防又は治療において使用するためのものであり；

50

そのような使用は、特に、2型糖尿病と診断された患者におけるそのようなDKDの治療のためであり、とりわけ、アプロシテンタンがDKDの進行速度を低減させ、そのような低減された進行速度は、eGFRの低減、末期腎疾患（ESKD）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてもよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示す；

態様29）に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）。

【0089】

34）さらなる態様は、アプロシテンタンが、

- 糖尿病に起因し/関連するCKD〔特にステージ1～4のCKD、とりわけステージ3のCKD〕（DKD）の予防又は治療において使用するためのものであり；

第1の副態様において、そのような使用は、特に、2型糖尿病と診断された患者におけるそのようなDKDの治療のためであり、とりわけ、アプロシテンタンがDKDの進行速度を低減させ、そのような低減された進行速度は、eGFRの低減、末期腎疾患（ESKD）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてもよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；

第2の副態様において、そのような使用は、特に、2型糖尿病を有する患者における、とりわけ、加えて高血圧の病歴を示すそのような患者における〔特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD（とりわけステージ3のそのようなCKD）に相当する〕血清クレアチニンの上昇及び/又はタンパク尿に関連した糖尿病性腎症の治療を含む、そのようなDKDの治療のためである；

態様29）に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）。

【0090】

35）さらなる態様は、アプロシテンタンが、

- 糖尿病を有する患者、特に少なくとも1つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、HF、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させるためのものである；

態様29）に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）。

【0091】

36）さらなる態様は、前記SGLT-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、アチグリフロジン（atigliflozin）、ベキサグリフロジン（bexagliflozin）、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン（henagliflozin）、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、ソタグリフロジン若しくはトホグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、態様29）～35）のいずれか1つに従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0092】

36（i）副態様において、前記SGLT-2阻害剤は、特に、ベキサグリフロジン（bexagliflozin）、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン（henagliflozin）、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、ソタグリフロジン若しくはトホグリフロジン（特に、カナグリフロジン、ダパグリフロジン若しくはエンパグリフロジン；とりわけカナグリフロジン）又はその薬学的に許容される塩である。

【0093】

10

20

30

40

50

３７）さらなる態様は、前記ＳＧＬＴ－２阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、カナグリフロジン、ダパグリフロジン若しくはエンパグリフロジン（特にカナグリフロジン）又はその薬学的に許容される塩である、態様２９）～３５）のいずれか１つに従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【００９４】

３８）さらなる態様は、前記ＳＧＬＴ－２阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、態様２９）～３５）のいずれか１つに従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【００９５】

３９）さらなる態様は、前記ＳＧＬＴ－２阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、態様２９）～３５）のいずれか１つに従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

10

【００９６】

４０）さらなる態様は、前記ＳＧＬＴ－２阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、エンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩である、態様２９）～３５）のいずれか１つに従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【００９７】

４１）さらなる態様は、必要な変更を加えて、前記薬学的に有効な成分が、態様５）、６）、７）若しくは８）のいずれか１つ、又は、それらの各副態様５（ｉ）、５（ｉｉ）、５（ｉｉｉ）、６（ｉ）、６（ｉｉ）、６（ｉｉｉ）、６（ｉｖ）、６（ｖ）、６（ｖｉ）、６（ｖｉｉ）、８（ｉ）、８（ｉｉ）、８（ｉｉｉ）、８（ｉｖ）、８（ｖ）、８（ｖｉ）若しくは８（ｖｉｉ）のいずれか１つに開示された、医薬単位投薬量剤型で投与される、態様２９）～４０）のいずれか１つに従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

20

【００９８】

４２）さらなる態様は、アプロシテンタンが、態様１０）～１６）又は１７）～２３）のいずれか１つに定義された〔特に、態様１０）、１１）若しくは１２）；又は１７）、１８）若しくは１９）にそれぞれ定義された〕結晶形で使用される、態様２９）～４１）のいずれか１つに従うＳＧＬＴ－２阻害剤と組み合わせて使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

30

【００９９】

４３）さらなる態様は、アプロシテンタンが、態様１０）～１６）のいずれか１つに定義された〔特に、態様１０）、１１）又は１２）に定義された〕結晶形で使用される、態様２９）～４１）のいずれか１つに従うＳＧＬＴ－２阻害剤と組み合わせて使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【０１００】

４４）さらなる態様は、必要な変更を加えて、アプロシテンタンが適切な従来の背景療法と組み合わせて投与され、当該背景療法が、特に、態様９）又はその副態様９（ｉ）、９（ｉｉ）若しくは９（ｉｉｉ）に定義された通りである、態様２９）～４１）のいずれか１つに従うＳＧＬＴ－２阻害剤と組み合わせて使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

40

【０１０１】

４５）従って、本発明の重要な側面の１つは、態様２９）～４４）のいずれか１つに従うＳＧＬＴ－２阻害剤との組み合わせ／併用療法において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。特に、先に開示した種々の態様（又は、それらの各副態様）の従属関係に基づき、必要な変更を加えた上で、下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

２９＋５、２９＋６、２９＋７、２９＋８、２９＋９＋５、２９＋９＋６、２９＋９＋７、２９＋９＋８、２９＋１２＋５、２９＋１２＋６、２９＋１２＋７、２９＋１２＋８、２９＋１２＋９＋５、２９＋１２＋９＋６、２９＋１２＋９＋７、２９＋１２＋９＋８

50

、 3 1 + 5、 3 1 + 6、 3 1 + 7、 3 1 + 8、 3 1 + 9 + 5、 3 1 + 9 + 6、 3 1 + 9 +  
 7、 3 1 + 9 + 8、 3 1 + 1 2 + 5、 3 1 + 1 2 + 6、 3 1 + 1 2 + 7、 3 1 + 1 2 + 8  
 、 3 1 + 1 2 + 9 + 5、 3 1 + 1 2 + 9 + 6、 3 1 + 1 2 + 9 + 7、 3 1 + 1 2 + 9 + 8  
 、 3 2 + 5、 3 2 + 6、 3 2 + 7、 3 2 + 8、 3 2 + 9 + 5、 3 2 + 9 + 6、 3 2 + 9 +  
 7、 3 2 + 9 + 8、 3 2 + 1 2 + 5、 3 2 + 1 2 + 6、 3 2 + 1 2 + 7、 3 2 + 1 2 + 8  
 、 3 2 + 1 2 + 9 + 5、 3 2 + 1 2 + 9 + 6、 3 2 + 1 2 + 9 + 7、 3 2 + 1 2 + 9 + 8  
 、 3 3 + 5、 3 3 + 6、 3 3 + 7、 3 3 + 8、 3 3 + 9 + 5、 3 3 + 9 + 6、 3 3 + 9 +  
 7、 3 3 + 9 + 8、 3 3 + 1 2 + 5、 3 3 + 1 2 + 6、 3 3 + 1 2 + 7、 3 3 + 1 2 + 8  
 、 3 3 + 1 2 + 9 + 5、 3 3 + 1 2 + 9 + 6、 3 3 + 1 2 + 9 + 7、 3 3 + 1 2 + 9 + 8、  
 3 4 + 5、 3 4 + 6、 3 4 + 7、 3 4 + 8、 3 4 + 9 + 5、 3 4 + 9 + 6、 3 4 + 9 + 7  
 、 3 4 + 9 + 8、 3 4 + 1 2 + 5、 3 4 + 1 2 + 6、 3 4 + 1 2 + 7、 3 4 + 1 2 + 8、  
 3 4 + 1 2 + 9 + 5、 3 4 + 1 2 + 9 + 6、 3 4 + 1 2 + 9 + 7、 3 4 + 1 2 + 9 + 8、  
 3 6 + 5、 3 6 + 6、 3 6 + 7、 3 6 + 9 + 5、 3 6 + 9 + 6、 3 6 + 9 + 7、 3 6 + 9  
 + 8、 3 6 + 1 2 + 5、 3 6 + 1 2 + 6、 3 6 + 1 2 + 7、 3 6 + 1 2 + 8、 3 6 + 1 2  
 + 9 + 5、 3 6 + 1 2 + 9 + 6、 3 6 + 1 2 + 9 + 7、 3 6 + 1 2 + 9 + 8、 3 6 + 2 9  
 + 5、 3 6 + 2 9 + 6、 3 6 + 2 9 + 7、 3 6 + 2 9 + 8、 3 6 + 2 9 + 9 + 5、 3 6 +  
 2 9 + 9 + 6、 3 6 + 2 9 + 9 + 7、 3 6 + 2 9 + 9 + 8、 3 6 + 2 9 + 1 2 + 5、 3 6  
 + 2 9 + 1 2 + 6、 3 6 + 2 9 + 1 2 + 7、 3 6 + 2 9 + 1 2 + 8、 3 6 + 2 9 + 1 2 +  
 9 + 5、 3 6 + 2 9 + 1 2 + 9 + 6、 3 6 + 2 9 + 1 2 + 9 + 7、 3 6 + 2 9 + 1 2 + 9  
 + 8、 3 6 + 3 1 + 5、 3 6 + 3 1 + 6、 3 6 + 3 1 + 7、 3 6 + 3 1 + 8、 3 6 + 3 1  
 + 9 + 5、 3 6 + 3 1 + 9 + 6、 3 6 + 3 1 + 9 + 7、 3 6 + 3 1 + 9 + 8、 3 6 + 3 1  
 + 1 2 + 5、 3 6 + 3 1 + 1 2 + 6、 3 6 + 3 1 + 1 2 + 7、 3 6 + 3 1 + 1 2 + 8、 3  
 6 + 3 1 + 1 2 + 9 + 5、 3 6 + 3 1 + 1 2 + 9 + 6、 3 6 + 3 1 + 1 2 + 9 + 7、 3 6  
 + 3 1 + 1 2 + 9 + 8、 3 6 + 3 2 + 5、 3 6 + 3 2 + 6、 3 6 + 3 2 + 7、 3 6 + 3 2  
 + 8、 3 6 + 3 2 + 9 + 5、 3 6 + 3 2 + 9 + 6、 3 6 + 3 2 + 9 + 7、 3 6 + 3 2 + 9  
 + 8、 3 6 + 3 2 + 1 2 + 5、 3 6 + 3 2 + 1 2 + 6、 3 6 + 3 2 + 1 2 + 7、 3 6 + 3  
 2 + 1 2 + 8、 3 6 + 3 2 + 1 2 + 9 + 5、 3 6 + 3 2 + 1 2 + 9 + 6、 3 6 + 3 2 + 1  
 2 + 9 + 7、 3 6 + 3 2 + 1 2 + 9 + 8、 3 6 + 3 3 + 5、 3 6 + 3 3 + 6、 3 6 + 3 3  
 + 7、 3 6 + 3 3 + 8、 3 6 + 3 3 + 9 + 5、 3 6 + 3 3 + 9 + 6、 3 6 + 3 3 + 9 + 7  
 、 3 6 + 3 3 + 9 + 8、 3 6 + 3 3 + 1 2 + 5、 3 6 + 3 3 + 1 2 + 6、 3 6 + 3 3 + 1  
 2 + 7、 3 6 + 3 3 + 1 2 + 8、 3 6 + 3 3 + 1 2 + 9 + 5、 3 6 + 3 3 + 1 2 + 9 + 6  
 、 3 6 + 3 3 + 1 2 + 9 + 7、 3 6 + 3 3 + 1 2 + 9 + 8、 3 6 + 3 4 + 5、 3 6 + 3 4  
 + 6、 3 6 + 3 4 + 7、 3 6 + 3 4 + 8、 3 6 + 3 4 + 9 + 5、 3 6 + 3 4 + 9 + 6、 3  
 6 + 3 4 + 9 + 7、 3 6 + 3 4 + 9 + 8、 3 6 + 3 4 + 1 2 + 5、 3 6 + 3 4 + 1 2 + 6  
 、 3 6 + 3 4 + 1 2 + 7、 3 6 + 3 4 + 1 2 + 8、 3 6 + 3 4 + 1 2 + 9 + 5、 3 6 + 3  
 4 + 1 2 + 9 + 6、 3 6 + 3 4 + 1 2 + 9 + 7、 3 6 + 3 4 + 1 2 + 9 + 8、 3 7 + 5、  
 3 7 + 6、 3 7 + 7、 3 7 + 9 + 5、 3 7 + 9 + 6、 3 7 + 9 + 7、 3 7 + 9 + 8、 3 7  
 + 1 2 + 5、 3 7 + 1 2 + 6、 3 7 + 1 2 + 7、 3 7 + 1 2 + 8、 3 7 + 1 2 + 9 + 5、  
 3 7 + 1 2 + 9 + 6、 3 7 + 1 2 + 9 + 7、 3 7 + 1 2 + 9 + 8、 3 7 + 2 9 + 5、 3 7  
 + 2 9 + 6、 3 7 + 2 9 + 7、 3 7 + 2 9 + 8、 3 7 + 2 9 + 9 + 5、 3 7 + 2 9 + 9 +  
 6、 3 7 + 2 9 + 9 + 7、 3 7 + 2 9 + 9 + 8、 3 7 + 2 9 + 1 2 + 5、 3 7 + 2 9 + 1  
 2 + 6、 3 7 + 2 9 + 1 2 + 7、 3 7 + 2 9 + 1 2 + 8、 3 7 + 2 9 + 1 2 + 9 + 5、 3  
 7 + 2 9 + 1 2 + 9 + 6、 3 7 + 2 9 + 1 2 + 9 + 7、 3 7 + 2 9 + 1 2 + 9 + 8、 3 7  
 + 3 1 + 5、 3 7 + 3 1 + 6、 3 7 + 3 1 + 7、 3 7 + 3 1 + 8、 3 7 + 3 1 + 9 + 5、  
 3 7 + 3 1 + 9 + 6、 3 7 + 3 1 + 9 + 7、 3 7 + 3 1 + 9 + 8、 3 7 + 3 1 + 1 2 + 5  
 、 3 7 + 3 1 + 1 2 + 6、 3 7 + 3 1 + 1 2 + 7、 3 7 + 3 1 + 1 2 + 8、 3 7 + 3 1 +  
 1 2 + 9 + 5、 3 7 + 3 1 + 1 2 + 9 + 6、 3 7 + 3 1 + 1 2 + 9 + 7、 3 7 + 3 1 + 1  
 2 + 9 + 8、 3 7 + 3 2 + 5、 3 7 + 3 2 + 6、 3 7 + 3 2 + 7、 3 7 + 3 2 + 8、 3 7  
 + 3 2 + 9 + 5、 3 7 + 3 2 + 9 + 6、 3 7 + 3 2 + 9 + 7、 3 7 + 3 2 + 9 + 8、 3 7  
 + 3 2 + 1 2 + 5、 3 7 + 3 2 + 1 2 + 6、 3 7 + 3 2 + 1 2 + 7、 3 7 + 3 2 + 1 2 +

10

20

30

40

50

8、37+32+12+9+5、37+32+12+9+6、37+32+12+9+7  
 、37+32+12+9+8、37+33+5、37+33+6、37+33+7、37  
 +33+8、37+33+9+5、37+33+9+6、37+33+9+7、37+3  
 3+9+8、37+33+12+5、37+33+12+6、37+33+12+7、3  
 7+33+12+8、37+33+12+9+5、37+33+12+9+6、37+3  
 3+12+9+7、37+33+12+9+8、  
 37+34+5、37+34+6、37+34+7、37+34+8、37+34+9+  
 5、37+34+9+6、37+34+9+7、37+34+9+8、37+34+12  
 +5、37+34+12+6、37+34+12+7、37+34+12+8、37+3  
 4+12+9+5、37+34+12+9+6、37+34+12+9+7、37+34  
 +12+9+8、38+5、38+6、38+8、38+9+5、38+9+6、38+  
 9+7、38+9+8、38+12+5、38+12+6、38+12+7、38+12  
 +8、38+12+9+5、38+12+9+6、38+12+9+7、38+12+9  
 +8、38+29+5、38+29+6、38+29+7、38+29+8、38+29  
 +9+5、38+29+9+6、38+29+9+7、38+29+9+8、38+29  
 +12+5、38+29+12+6、38+29+12+7、38+29+12+8、3  
 8+29+12+9+5、38+29+12+9+6、38+29+12+9+7、38  
 +29+12+9+8、38+31+5、38+31+6、38+31+7、38+31  
 +8、38+31+9+5、38+31+9+6、38+31+9+7、38+31+9  
 +8、38+31+12+5、38+31+12+6、38+31+12+7、38+3  
 1+12+8、38+31+12+9+5、38+31+12+9+6、38+31+1  
 2+9+7、38+31+12+9+8、38+32+5、38+32+6、38+32  
 +7、38+32+8、38+32+9+5、38+32+9+6、38+32+9+7  
 、38+32+9+8、38+32+12+5、38+32+12+6、38+32+1  
 2+7、38+32+12+8、38+32+12+9+5、38+32+12+9+6  
 、38+32+12+9+7、38+32+12+9+8、38+33+5、38+33  
 +6、38+33+7、38+33+8、38+33+9+5、38+33+9+6、3  
 8+33+9+7、38+33+9+8、38+33+12+5、38+33+12+6  
 、38+33+12+7、38+33+12+8、38+33+12+9+5、38+3  
 3+12+9+6、38+33+12+9+7、38+33+12+9+8、38+34  
 +5、38+34+6、38+34+7、38+34+8、38+34+9+5、38+  
 34+9+6、38+34+9+7、38+34+9+8、38+34+12+5、38  
 +34+12+6、38+34+12+7、38+34+12+8、38+34+12+  
 9+5、38+34+12+9+6、38+34+12+9+7、38+34+12+9  
 +8。

10

20

30

#### 【0102】

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係  
 を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「34+9  
 +8」は、必要な変更を加えた上で、態様9)に従属し、態様8)に従属する態様34)  
 を意味し、すなわち、態様「34+9+8」は、態様9)及び8)(又は、それらの各副  
 態様)に定義された特徴によりさらに限定された態様34)に相当する。

40

#### 【0103】

従って、本発明に従うアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩は、当該さらな  
 る薬学的に有効な成分と組み合わせて(又は併用療法において)使用するためのものであ  
 る。

#### 【0104】

組み合わせ治療(又は併用療法)は、同時に、別々に又はある期間に渡って(特に、同  
 時に)行われてもよい。

#### 【0105】

投与形態に関連する場合の、「同時に」という用語は、本出願において、該当する投与

50

形態が、2種又はより多くの有効成分及び／又は治療のほぼ同時投与であることを意味し；同時投与により、対象は2種又はより多くの有効成分及び／又は治療に同時に暴露されることになるものと理解される。同時に投与される場合、当該2種又はより多くの有効成分は、固定用量合剤（*a fixed dose combination*）として、又は、（例えば、同じ投与経路によりほぼ同時に投与されるべき2種又はより多くの異なるを使用することにより）同等の非固定用量合剤（*a non-fixed dose combination*）として、又は、2種又はより多くの異なる投与経路を用いる非固定用量合剤により投与されてもよく、当該投与により、対象は2種又はより多くの有効成分及び／又は治療に本質的に同時に暴露されることになる。SGLT-2阻害剤と組み合わせて使用する場合、アプロシテンタンは場合によっては「同時に」使用されるであろう。

10

【0106】

「固定用量合剤」は、投与形態に関連する場合、本出願においては、該当する投与形態が、特に態様1)～28)の医薬組成物のような、2種又はより多くの有効成分を有する1種の投与であることを意味する。

【0107】

投与形態に関連する場合の、「別々に」という用語は、本出願において、該当する投与形態が、2種又はより多くの有効成分及び／又は治療の異なる時点における投与であることを意味し；別々の投与は、対象が2種又はより多くの有効成分及び／又は治療に同時に暴露される治療相（例えば、少なくとも1時間、特に少なくとも6時間、とりわけ少なくとも12時間）に導くが、別々の投与は、対象が一定の時間の間（例えば、少なくとも12時間、特に少なくとも1日）、2種又はより多くの活性成分及び／又は治療の1つにのみ暴露される治療相に導いてもよいものと理解される。別々の投与は、特に、少なくとも1種の有効成分及び／又は治療を、（1日に1回又は2回等の）連日投与とは実質的に異なる周期で与える状況（例えば、1種の有効成分及び／又は治療を1日に1回又は2回与え、別のものを、例えば、隔日、又は1週間に1回、又はより長い間隔で与える。）を意味する。

20

【0108】

「ある期間に渡る」投与は、本出願において、2種又はそれ以上の有効成分及び／又は治療を異なる時に続けて投与することを意味する。この用語は、特に、一の活性成分及び／又は治療の全投与が完結した後に、1又は2種以上の他方の投与を開始する投与法を意味する。この場合、有効成分及び／又は治療の1種を数カ月間投与した後に、他の活性成分及び／又は治療を投与することが可能である。

30

【0109】

アプロシテンタンが、SGLT-2阻害剤（特に、そのような態様において具体的に定義したSGLT-2阻害剤）と組み合わせて投与される（ことが意図される）、本明細書に具体的に定義される特定のエンドセリン関連疾患の治療において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関するいずれの態様も、

- 当該エンドセリン関連疾患の治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される（ことが意図される）本明細書に開示したそのようなSGLT-2阻害剤；

40

- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩及び本明細書に開示した当該SGLT-2阻害剤を有する、当該エンドセリン関連疾患の治療において使用するための医薬／医薬組成物の製造のためのアプロシテンタンの使用；

- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として有する、当該エンドセリン関連疾患の治療において使用するための医薬／医薬組成物の製造のためのアプロシテンタンの使用であって；当該医薬／医薬組成物が、本明細書に開示したSGLT-2阻害剤と組み合わせて使用される（ことが意図される）、使用；

- 本明細書に開示したそのようなSGLT-2阻害剤を有効成分として有する、当該エンドセリン関連疾患の治療において使用するための医薬／医薬組成物の製造のための、本明細書に開示したSGLT-2阻害剤の使用であって；当該医薬／医薬組成物がアプロシ

50



テンタンと組み合わせて使用される（ことが意図される）、使用；

- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩及び本明細書に開示したそのような S G L T - 2 阻害剤を有する医薬組成物の、当該エンドセリン関連疾患の治療のための使用；
- 当該エンドセリン関連疾患の予防又は治療のための医薬であって、当該医薬がアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を有し；当該医薬が当該 S G L T - 2 阻害剤と組み合わせて投与される（ことが意図される）、医薬；
- 当該エンドセリン関連疾患の治療方法であって、それを必要とする対象（好ましくはヒト）に、効果的な量の当該 S G L T - 2 阻害剤と組み合わせて投与されるべき、効果的な量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を投与する工程を有する、治療方法；
- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩及び本明細書に開示した当該 S G L T - 2 阻害剤を有する医薬組成物の効果的な量を、それを必要とする対象に投与する工程を有する、当該エンドセリン関連疾患の治療方法；及び、
- 効果的な量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与されるべき効果的な量の本明細書に開示した当該 S G L T - 2 阻害剤を、それを必要とする対象（好ましくはヒト）に投与する工程を有する、当該エンドセリン関連疾患の治療方法；にも関するものと理解される。

【 0 1 1 0 】

4 6 ) さらなる態様は、

- 効果的な量のアプロシテンタンを対象に投与する工程を有する、E R A を必要とする対象（好ましくはヒト）の、体液貯留を減少させるための、及び／又は、うっ血性心不全のリスクを減少させるための方法であって、アプロシテンタンが、本明細書に開示した S G L T - 2 阻害剤と組み合わせて投与され、態様 1 ) ~ 4 5 ) のいずれか 1 つの特徴が必要な変更を加えて適用される、方法；
- 効果的な量の本明細書に開示した当該 S G L T - 2 阻害剤を対象に投与する工程を有する、（特に 2 型糖尿病及び／又は D K D と診断された対象等の）S G L T - 2 阻害剤を必要とする対象（好ましくはヒト）の、体液量損失を減少させるための、及び／又は、血液粘性を正常化させるための、及び／又は、下肢切断のリスクを減少させるための方法であって、当該 S G L T - 2 阻害剤が、効果的な量のアプロシテンタンと組み合わせて投与され、態様 1 ) ~ 4 5 ) のいずれか 1 つの特徴が必要な変更を加えて適用される、方法；
- 効果的な量の本明細書に開示した当該 S G L T - 2 阻害剤を対象に投与する工程を有する、（特に 2 型糖尿病及び／又は D K D と診断された対象等の）S G L T - 2 阻害剤を必要とする対象（好ましくはヒト）の、腎臓を保護するための、及び／又は、腎血液動態を改善するための、及び／又は、急性腎不全のリスクを減少させるための方法であって、当該 S G L T - 2 阻害剤が、効果的な量のアプロシテンタンと組み合わせて投与され、態様 1 ) ~ 4 5 ) のいずれか 1 つの特徴が必要な変更を加えて適用される、方法；
- 効果的な量のアプロシテンタンを対象に投与する工程を有する、対象（好ましくはヒト）の血圧を下げるための方法であって、アプロシテンタンが、本明細書に開示した S G L T - 2 阻害剤と組み合わせて投与され、態様 1 ) ~ 4 5 ) のいずれか 1 つの特徴が必要な変更を加えて適用される、方法；
- 効果的な量のアプロシテンタンを対象に投与する工程を有する、対象（好ましくはヒト）の血糖レベルを下げる方法であって、アプロシテンタンが、本明細書に開示した S G L T - 2 阻害剤と組み合わせて投与され、態様 1 ) ~ 4 5 ) のいずれか 1 つの特徴が必要な変更を加えて適用される、方法；及び／又は
- 効果的な量の本明細書に開示した当該 S G L T - 2 阻害剤を当該対象に投与する工程を有する、本明細書に定義したエンドセリン関連疾患を予防又は治療するための方法であって、当該 S G L T - 2 阻害剤が、効果的な量のアプロシテンタンと組み合わせて投与され、態様 1 ) ~ 4 5 ) のいずれか 1 つの特徴が必要な変更を加えて適用され；ナトリウム再取り込みに対する当該 S G L T - 2 阻害剤の有益な効果がアプロシテンタンによる影響

を受けない、方法；

において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

#### 【 0 1 1 1 】

47) 本発明のさらなる側面は、糖尿病に起因し/関連するCKD(DKD)[特にステージ1~4のCKD、とりわけステージ3のCKD]、[[特に、そのようなステージのCKDに相当する]血清クレアチニンの上昇及び/又はタンパク尿に関連した糖尿病性腎症を含む]CKD(DKD)の治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し；副態様において、そのような使用は、特に、2型糖尿病と診断された患者における[とりわけ、加えて高血圧の病歴を示すそのような患者における]そのようなDKDの治療のためであり、特に、アプロシテンタンがDKDの進行速度を低減させ、そのような低減された進行速度は、eGFRの低減、末期腎疾患(ESKD)イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてもよく；

10

アプロシテンタンは、単剤治療として；又は、(好ましくは)[同時に、別々に又はある期間に渡って(特に、同時に)行われる]SGLT-2阻害剤及び/又は先に定義した従来の背景療法(又は一次療法)との組み合わせ/併用療法において使用され；

- 当該アプロシテンタンは、態様5)又は6)及びそれらの各副態様5(i)、5(ii)、5(iii)、6(i)、6(ii)、6(iii)、6(iv)、6(v)、6(vi)又は6(vii)に定義した適切な薬学的に有効な単位投薬量剤型で；[特に、1日当たり1mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg又は50mg；(特に、10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg又は50mg；とりわけ、12.5mg、25mg又は50mg)のアプロシテンタンの経口投与に適切な単位投薬量剤型で]投与され；

20

- 当該SGLT-2阻害剤は、存在する場合には、特に態様7)又は8)に定義した通りであり；当該SGLT-2阻害剤は、特に、態様7)又は8)及びその副態様8(i)、8(ii)、8(iii)、8(iv)、8(v)、8(vi)又は8(vii)に定義した適切な薬学的に有効な単位投薬量剤型で投与され；

- 当該従来の背景療法は、存在する場合には、態様9)及びその副態様に定義した通りであり；当該従来の背景療法は、特に、態様9)及びその副態様9(i)、9(ii)又は9(iii)に定義した適切な薬学的に有効な単位投薬量剤型で投与され；かつ、

当該従来の背景療法は、本態様に従うそのようなDKDの治療に適切であり、好ましくは、本態様に従うそのようなDKDの適応症である(すなわち、FDA又はEMA等の国家医療当局により承認されている)。

30

#### 【 0 1 1 2 】

本発明の特定の態様を以下の実施例に記載するが、それは、本発明をより詳細に説明するために供されるものであり、その範囲をいかなる意味においても限定するものではない。

#### 【 0 1 1 3 】

##### 実験手順

略語：

明細書及び実施例を通して以下の略語が使われる：

A c	アセチル
A c O H	酢酸
a q .	水溶液
D C M	ジクロロメタン
D M S O	ジメチルスルホキシド
E t O A c	酢酸エチル
e q .	当量
F T I R	フーリエ変換赤外分光法又はスペクトル
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
i P r O A c	酢酸イソプロピル
M e O H	メタノール

40

50

M I B K           メチルイソブチルケトン  
o r g .           有機  
r t               室温  
T H F           テトラヒドロフラン  
v o l .           体積  
w / w           重量 / 重量比  
w t .           重量単位  
X R P D           粉末 X 線回折

## 【 0 1 1 4 】

## 実施例

10

## X R P D パターンの取得方法

本明細書に記載の固体形のすべての X R P D パターンは、以下に記載の通りに取得した。粉末 X 線回折パターンは、反射モード（結合 2 シータ / シータ）において C u K $\alpha$  - 照射で作動する L y n x e y e 検出器を備えた B r u k e r D 8 A d v a n c e X 線回折計上で収集した。典型的には、X - 線チューブを 4 0 k V / 4 0 m A で走査させた。3 ~ 5 0 ° の 2 $\theta$  の走査範囲にわたって、0 . 0 2 ° ( 2 $\theta$  ) のステップサイズ及び 7 6 . 8 秒のステップタイムを適用した。発散スリットは固定的に 0 . 3 に設定した。粉末を、0 . 5 m m の深さのシリコン単結晶サンプルホルダー内にわずかにプレスし、測定の間、サンプルをそれ自体のプレイン中で回転させた。回折データは、K $\alpha$  2 を除去することなく、結合 C u K $\alpha$  1 及び K $\alpha$  2 照射を用いてレポートされる。これまでに記録された粉末 X 線回折パターンが一般的にそうであるように、本明細書で提供される 2 $\theta$  値の精度は、+ / - 0 . 1 ~ 0 . 2 ° の範囲内である。

20

## 【 0 1 1 5 】

## 実施例 1 : A 形 :

1 . 1 . 3 L 二重ジャケットリアクター ( d o u b l e j a c k e t e d r e a c t o r ) に、5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ( 5 - ブロモピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) エトキシ ) - 6 フルオロピリミジン ( 1 0 0 g 、 0 . 2 1 3 m o l 、 1 e q . ) 、スルファミド ( 4 0 . 9 g 、 0 . 4 2 5 m o l 、 2 . 0 e q . ) 、K 2 C O 3 ( 1 4 7 g 、 1 . 0 6 m o l 、 5 e q . ) 及び水 ( 2 m L 、 0 . 1 1 1 m o l 、 0 . 5 e q . ) を混ぜた D M S O ( 5 0 0 m L 、 5 v o l . ) を仕込んだ。不均一な混合物を 7 0 ° に約 3 h の間加熱した後、完全な変換が観察された。2 0 ° に冷却した後、無機塩の大部分をろ過により除いた。フィルターケーキを E t O A c / i P r O A c 1 : 1 ( 3 0 0 m L 、 3 v o l . ) で洗浄した。チャコール層 ( 2 0 g 、 0 . 2 w t . ) を載せた C e l i t e ( 1 0 0 g 、 1 w t . ) を E t O A c / i P r O A c 1 : 1 ( 5 0 0 m L 、 5 v o l . ) で前処理した ( ろ液は廃棄した ) 。反応混合物をこのケーキ上でろ過し、E t O A c / i P r O A c 1 : 1 ( 3 0 0 m L 、 3 v o l . ) でリンスした。次いで、温度を 2 5 ~ 3 5 ° に維持しながら、1 M N a O A c 水溶液 ( 5 0 0 m L 、 0 . 5 m o l 、 2 . 3 e q . 、 5 v o l . ) を添加した。E t O A c / i P r O A c 1 : 1 ( 5 0 0 m L 、 5 v o l . ) で水相の 2 回目の洗浄を行った。水相に、1 M H 2 S O 4 ( 2 0 0 m L 、 0 . 2 m o l 、 1 e q . 、 2 v o l . ) を、2 5 - 3 0 ° にて 1 h の間添加した。p H 8 . 5 - 8 . 0 で結晶化が始まった。粗生成物を、X R P D パターン K 形 ( D M S O 溶媒和物 ) 又は A 形と K 形の混合物としてろ過した。それを水で 2 回洗浄した ( 2 x 1 0 0 0 m L 、 2 x 1 0 v o l . ) 。固体を、r t にて 3 h 、水 ( 1 0 0 0 m L 、 1 0 v o l . ) 中でスラリー化した。固体をろ過し、r t にて 3 h 、水 ( 1 0 0 0 m L 、 1 0 v o l . ) 中で 2 回目のスラリー化を行った。水 ( 1 0 0 0 m L 、 1 0 v o l . ) で洗浄した後、純粋な生成物を 4 0 ° にて真空下で乾燥して、{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドを白色から灰白色の固体として得た ( 7 5 g 、収率 6 5 % 、X R P D パターン A 形 ) 。

30

40

## 【 0 1 1 6 】

50

1. 2. リアクター (200 L Hastelloy) に、5 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (2 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) - 6 フルオロピリミジン (24.2 kg、51.5 mol)、スルファミド (9.7 kg、100.9 mol、1.96 eq.)、炭酸カリウム (35.5 kg、256.9 mol、5.0 eq.)、DMSO (133 kg、5 vol.) 及び水 (490 g、27.2 mol、0.53 eq.) を仕込んだ。リアクターの内容物を 70 - 75 に加熱した。HPLC によるモニターが 4 時間後に完全な変換を示した。内容物を 20 - 25 に冷却し、固体を遠心分離した。各ロードを EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (65 kg、3 vol.) で洗浄した。ろ液をリアクター内に再度仕込み、チャコール (2.4 kg、10 % w / w) と Celite (登録商標) (4.8 kg、20 % w / w) を添加した。内容物を 15 - 20 にて 1 h 攪拌し、カートリッジフィルターを通してろ過し、リアクター内に戻した。フィルターを EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (43 kg、2 vol.) でリンスした。温度を 25 未満に維持しながら、NaOAc (8 % 水溶液) (124 kg、5 vol.) を 2 h にわたって添加した。相を分離した後、水層を、20 - 25 にて EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (109 kg、5 vol.) で洗浄した。硫酸 (5 % 水溶液 ; 64 L、32.6 mol、0.63 eq.) を、25 - 30 にて 2 時間にわたって水層に添加して、pH を 6.4 にした。次いで、内容物を 15 - 20 に 1 h 冷却した。固体をろ過し、水で 2 回洗浄した (2 x 24 L、2 x 1 vol.)。固体を、15 - 20 にて、水中で、それぞれ 3 時間 2 回スラリー化し (2 x 242 kg、2 x 10 vol.)、ろ過し、乾燥して、5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - スルファミドを白色の固体として得た (21.6 g、収率 77 %、XRPD パターン A 形)。

【0117】

実施例 2 : C 形 :

{5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - スルファミドを THF 中に 50 mg / mL にて溶解した 0.2 mL の保存溶液を、3 本のバイアルに分注した。溶媒を、35、200 mbar で作動させた Hettich AG (Baech、スイス) 製の Combidancer 装置内で、90 min 蒸発させた。その後速やかに、0.015 mL の MeOH を第 1 のバイアルに、EtOH を第 2 のバイアルに、iPrOH を第 3 のバイアルに添加し、蓋をして 3 日間放置した。C 形の {5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - スルファミドの固体残差を、これらの溶媒のそれぞれについて得た。

【0118】

実施例 3 : ACT - 132577 の錠剤 :

それぞれが 50 mg の ACT - 132577 を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである :

【0119】

10

20

30

40

50

【表 1】

ACT-132577の錠剤 (250mg)			
原料 (化学名)		mg/錠剤	重量%/錠剤
内 包 材	ACT-132577 (非晶質、本明細書に記載の固体形A又は固体形C)	50.00	20.00
	微結晶セルロース	61.50	24.60
	ラクトース (200M)	122.25	48.90
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.50	2.20
	クロスカルメロースナトリウム	4.50	1.80
	水	qs	qs
外 包 材	クロスカルメロースナトリウム	5.00	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	1.25	0.50
合計		250.00	100.00

qs=十分量 (quantity sufficient)

好ましくは、ACT-132577の (本明細書に記載の) A形を錠剤の製造に使用する。

【0120】

実施例4: ACT-132577の錠剤:

実施例3の錠剤は、Aquapolish (登録商標)、白色MS又はAquapolish (登録商標)、白色PVA (被覆材製造元: Biogrand) の層で被覆することができる。

【0121】

実施例5: ACT-132577の錠剤:

それぞれが50mgのACT-132577を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである:

【0122】

【表 2】

ACT-132577の錠剤 (250mg)			
原料 (化学名)		mg/錠剤	重量%/錠剤
内 包 材	ACT-132577 (非晶質、本明細書に記載の固体形A又は固体形C)	50.00	20.00
	微結晶セルロース	61.25	24.50
	ラクトース (200M)	122.50	49.00
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.00	2.00
	クロスカルメロースナトリウム	5.00	2.00
	水	qs	qs
外 包 材	クロスカルメロースナトリウム	5.00	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	1.25	0.50
合計		250.00	100.00

qs=十分量

好ましくは、A C T - 1 3 2 5 7 7 の（本明細書に記載の）A 形を錠剤の製造に使用する。

【 0 1 2 3 】

実施例 6

実施例 5 の錠剤は、A q u a p o l i s h（登録商標）、白色 M S 又は A q u a p o l i s h（登録商標）、白色 P V A（被覆材製造元：B i o g r u n d）の層で被覆することができる。

【 0 1 2 4 】

実施例 7： A C T - 1 3 2 5 7 7 の錠剤：

それぞれが 1 2 . 5 m g の A C T - 1 3 2 5 7 7 を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである：

【 0 1 2 5 】

【表 3】

A C T - 1 3 2 5 7 7 の錠剤（100mg）			
原料（化学名）		mg／錠剤	重量％／錠剤
右記層	A C T - 1 3 2 5 7 7（非晶質、本明細書に記載の固体形 A 又は固体形 C）	1 2 . 5 0	1 2 . 5 0
	微結晶セルロース	2 7 . 0 0	2 7 . 0 0
	ラクトース（200M）	5 4 . 0 0	5 4 . 0 0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2 . 0 0	2 . 0 0
	クロスカルメロースナトリウム	2 . 0 0	2 . 0 0
	水	q s	q s
左記層	クロスカルメロースナトリウム	2 . 0 0	2 . 0 0
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 0	0 . 5 0
合計		1 0 0 . 0 0	1 0 0 . 0 0

q s = 十分量

好ましくは、A C T - 1 3 2 5 7 7 の（本明細書に記載の）A 形を錠剤の製造に使用する。

【 0 1 2 6 】

実施例 8： A C T - 1 3 2 5 7 7 の錠剤：

実施例 7 の錠剤は、A q u a p o l i s h（登録商標）、白色 M S 又は A q u a p o l i s h（登録商標）、白色 P V A（被覆材製造元：B i o g r u n d）の層で被覆することができる。

【 0 1 2 7 】

実施例 9： A C T - 1 3 2 5 7 7 の錠剤：

それぞれが 1 2 . 5 m g の A C T - 1 3 2 5 7 7 を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである：

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 4】

ACT-132577の錠剤（100mg）			
原料（化学名）		mg／錠剤	重量％／錠剤
顆粒内	ACT-132577（非晶質、本明細書に記載の固体形A又は固体形C）	12.50	12.50
	微結晶セルロース	27.50	27.50
	ラクトース（200M）	53.50	53.50
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.20	2.20
	クロスカルメロースナトリウム	1.80	1.80
	水	qs	qs
大顆粒外	クロスカルメロースナトリウム	2.00	2.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.50
合計		100.00	100.00

qs＝十分量

好ましくは、ACT-132577の（本明細書に記載の）A形を錠剤の製造に使用する。

【0129】

実施例10： ACT-132577の錠剤：

実施例9の錠剤は、Aquapolish（登録商標）、白色MS又はAquapolish（登録商標）、白色PVA（被覆材製造元：Biogrand）の層で被覆することができる。

【0130】

結晶形の特性

実施例11：室温での貯蔵

（上記実施例1に従って得られた）「化合物」のA形結晶のサンプルを、20～25の温度、92%の相対湿度で2か月間貯蔵した。2か月の終了時にサンプルに対して行った粉末X線回折により、サンプルはなお「化合物」のA形結晶のみからなることがわかった。上記の条件下で8週間貯蔵した後においても同じ結果が得られた。8週間貯蔵した後のサンプルのHPLCコントロールにより、ピーク面積%の有意な変化は観られず、すなわち、そのような条件下において有意な劣化は観察されなかった。

【0131】

実施例12：吸湿性

A形は、重量測定蒸気吸着（GVS）による測定から、わずかに吸湿性であると考えられる。実施例1に従って得られたサンプルの質量増加は、40%のr.h.から80%のr.h.の第1サイクルにおいて、0.4%に相当する。95%のr.h.では、2.2%の水分が、乾燥時にヒステリシスを起こすことなく可逆的に吸着された。

【0132】

ACT-132577の治療における使用の実施例

治療効果は複数の動物モデルでモデル化することができる。例えば、高血圧自然発症ラット（SHR）は、最も汎用されている遺伝性高血圧の動物モデルであり、増大した発作障害、インスリン抵抗性症候群及び腎障害により特徴づけられる。腎障害は、細動脈損傷、糸球体障害及びタンパク尿を含む。従って、SHRモデルは、数種の危険因子、すなわち高血圧、インスリン抵抗性及び腎障害に関連する心血管状態を模倣するのに使用することができる（M.A.Potezaら、Am J Physiol Heart Circ

10

20

30

40

50

Physiol (2005) 289: H813 - H822; L. G. Feldら、Kidney International (1981)、20、606 - 614)。ダール食塩感受性ラット及びDOCA塩ラットは、強い鉍質コルチコイド受容体刺激 (DOCA塩モデル) 又は低い / 中等度の鉍質コルチコイド受容体刺激 (ダール食塩モデル) に関連する食塩感受性高血圧のモデルである。両モデルは、高い血圧、内皮機能障害、心臓、脳及び腎臓に關与する終末器官損傷により特徴づけられる (Y. M. Pintoら、Cardiovascular Research 1998、39、77 - 88)。

#### 【0133】

実施例A： ダール食塩感受性ラットにおけるACT-132577の急性効果  
血圧、特に平均動脈圧 (以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数 (以下、「HR」と記載する。) に対するACT-132577の急性効果は、覚醒雄性高血圧ダール食塩感受性ラット (以下、「Dahl-Sラット」と記載する。このモデルの詳細については、Rapp、Hypertension (1982)、4、753 - 763を参照されたい。) 内における遠隔測定 (telemetry) により評価することができる。

10

#### 【0134】

飲料水中に1%の塩化ナトリウムを供給することにより、Dahl-Sラットに血圧上昇を誘発する。ベヒクル (7.5%ゼラチン水溶液) 及びACT-132577の試験用量 (0.3、1、3、10、30、100及び300 mg/kg) のそれぞれについて、6~7匹のDahl-Sラットの群を用いる。ACT-132577のHR及びMAPに対する効果は、投与前の24hの間に対して、個々の動物について算出する。MAPに関して得られた結果 (連続する6時間にわたって観察された最大MAP減少) を図3に要約する (データは平均±平均の標準誤差として示す。)。要約すると、10 mg/kgの用量で、ACT-132577は、Dahl-SラットにおいてMAPを $19 \pm 4$  mmHg減少させた。MAPとは対照的に、HRは影響を受けなかった。

20

#### 【0135】

実施例B： デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおけるACT-132577の急性効果：  
血圧、特に平均動脈圧 (以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数 (以下、「HR」と記載する。) に対するACT-132577の急性効果は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット (以下、「DOCA塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Gavrasら、Circ. Res. (1975)、36、300 - 309を参照されたい。) 内における遠隔測定により評価することができる。

30

#### 【0136】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログであるDOCAのペレットの移植及び飲料水中への1%の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、DOCA塩ラットに高血圧を誘発する。ベヒクル (7.5%ゼラチン水溶液) 及びACT-132577の試験用量 (0.3、1、3、10、30、100及び300 mg/kg) のそれぞれについて、6~11匹のDOCA塩ラットの群を用いる。ACT-132577のHR及びMAPに対する効果は、投与前の24hの間に対して、個々の動物について算出する。MAPに関して得られた結果 (連続する6時間にわたって観察された最大MAP減少) を図4に要約する (データは平均±平均の標準誤差として示す。)。要約すると、10 mg/kgの用量で、ACT-132577は、DOCA塩ラットにおいてMAPを $29 \pm 6$  mmHg減少させた。MAPとは対照的に、HRは影響を受けなかった。

40

#### 【0137】

実施例C： 高血圧自然発症ラットにおけるACT-132577の急性効果：  
血圧、特に平均動脈圧 (以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数 (以下、「HR」と記載する。) に対するACT-132577の急性効果は、覚醒雄性高血圧自然発症ラット (以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res. (2010)、20、791 - 803を参照されたい。) 内における遠隔測定により評価することができる。

50



## 【0138】

ベヒクル（7.5%ゼラチン水溶液）及びACT-132577の試験用量（1、3、10、30、100及び300mg/kg）のそれぞれについて、4～6匹のSHRの群を用いる。ACT-132577のHR及びMAPに対する効果は、投与前の24hの間に対して、個々の動物について算出する。MAPに関して得られた結果（連続する6時間にわたって観察された最大MAP減少）を図5に要約する（データは平均±平均の標準誤差として示す。）。要約すると、100mg/kgの用量で、ACT-132577は、SHRにおいてMAPを $18 \pm 4$  mmHg減少させた。MAPとは対照的に、HRは影響を受けなかった。

## 【0139】

実施例D： 高血圧自然発症ラットにおけるACT-132577単独又はバルサルタンとの併用の急性効果

100mg/kgの用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）、及び心拍数（以下、「HR」と記載する。）に対するACT-132577の急性効果は、ACT-132577を単独で使用した場合、又は、10mg/kgの用量で単回経口投与したバルサルタンと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧自然発症ラット（以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res.（2010）、20、791-803を参照されたい。）内における遠隔測定により評価することができる。

## 【0140】

各処置群当たり6匹のSHRをこの試験に使用する。MAPに関して得られた結果を図6に要約する。データの各点は6時間の平均である（注記：2種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出する）；ベヒクル（7.5%ゼラチン水溶液）による処置は、MAP又はHRに対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、ACT-132577とバルサルタンの同時投与は、予想（算出）値を超えてMAPを減少させており、2種の分子間の相乗作用を示す。MAPとは対照的に、処置群のいずれにおいても、HRは影響を受けなかった。

## 【0141】

実施例E： デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおけるACT-132577単独又はバルサルタンとの併用の急性効果

10mg/kgの用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）、及び心拍数（以下、「HR」と記載する。）に対するACT-132577の急性効果は、ACT-132577を単独で使用した場合、又は、30mg/kgの用量で単回経口投与したバルサルタンと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「DOCA塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Gavrasら、Circ. Res.（1975）、36、300-309を参照されたい。）内における遠隔測定により評価することができる。

## 【0142】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログであるDOCAのペレットの移植及び飲料水中への1%の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、DOCA塩ラットに高血圧を誘発する。各処置群当たり7～8匹のDOCA塩ラットをこの試験に使用する。MAPに関して得られた結果を図7に要約する。データの各点は6時間の平均である（注記：2種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出する）；ベヒクル（4%ゼラチン水溶液）による処置は、MAP又はHRに対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、ACT-132577とバルサルタンの同時投与は、予想（算出）値を超えてMAPを減少させており、2種の分子間の相乗作用を示す。MAPとは対照的に、処置群のいずれにおいても、HRは影響を受けなかつ

10

20

30

40

50

た。

【0143】

実施例 F：高血圧自然発症ラットにおける A C T - 1 3 2 5 7 7 単独又はエナラプリルとの併用の急性効果：

1 0 0 m g / k g の用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「M A P」と記載する。）、及び心拍数（以下、「H R」と記載する。）に対する A C T - 1 3 2 5 7 7 の急性効果は、A C T - 1 3 2 5 7 7 を単独で使用した場合、又は、3 m g / k g の用量で単回経口投与したエナラプリルと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧自然発症ラット（以下、「S H R」と記載する。このモデルの詳細については、A t a n u r ら、G e n o m e R e s . ( 2 0 1 0 )、2 0、7 9 1 - 8 0 3 を参照されたい。）内における遠隔測定により評価することができる。

10

【0144】

各処置群当たり 7 匹の S H R をこの試験に使用する。M A P に関して得られた結果を図 8 に要約する。データの各点は 6 時間の平均である（注記：2 種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出する）；ベヒクル（4 %ゼラチン水溶液）による処置は、M A P 又は H R に対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、A C T - 1 3 2 5 7 7 とエナラプリルの同時投与は、予想（算出）値を超えて M A P を減少させており、2 種の分子間の相乗作用を示す。M A P とは対照的に、処置群のいずれにおいても、H R は影響を受けなかった。

20

【0145】

実施例 G：デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける A C T - 1 3 2 5 7 7 単独又はアムロジピンとの併用の急性効果：

1 0 m g / k g の用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「M A P」と記載する。）、及び心拍数（以下、「H R」と記載する。）に対する A C T - 1 3 2 5 7 7 の急性効果は、A C T - 1 3 2 5 7 7 を単独で使用した場合、又は、1 m g / k g の用量で単回経口投与したアムロジピンと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「D O C A 塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、G a v r a s ら、C i r c . R e s . ( 1 9 7 5 )、3 6、3 0 0 - 3 0 9 を参照されたい。）内における遠隔測定により評価することができる。

30

【0146】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログである D O C A のペレットの移植及び飲料水中への 1 % の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、D O C A 塩ラットに高血圧を誘発する。各処置群当たり 6 ~ 8 匹の D O C A 塩ラットをこの試験に使用する。M A P に関して得られた結果を図 9 に要約する。データの各点は 6 時間の平均である（注記：2 種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出する）；ベヒクル（4 %ゼラチン水溶液）による処置は、M A P 又は H R に対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、A C T - 1 3 2 5 7 7 とアムロジピンの同時投与は、予想（算出）値を超えて M A P を減少させており、2 種の分子間の相乗作用を示す。M A P とは対照的に、処置群のいずれにおいても、H R は影響を受けなかった。

40

【0147】

実施例 H：デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける A C T - 1 3 2 5 7 7 の慢性効果：

A C T - 1 3 2 5 7 7 を 1、1 0 及び 1 0 0 m g / k g / 日の用量で繰り返し投与した場合の慢性効果、特に平均動脈圧（以下、「M A P」と記載する。）及び心拍数（以下、「H R」と記載する。）は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「D O C A 塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、G a v r a

50

sら、Circ. Res. (1975)、36、300-309を参照されたい。)において評価することができる。片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログであるDOCAのペレットの移植及び飲料水中への1%の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、DOCA塩ラットに高血圧を誘発する。ACT-132577で処置したDOCA塩ラットの結果は、ベヒクル(4%ゼラチン水溶液)のみを与えられたWistar系ラット又はDOCA塩ラットについて得られた結果と比較することができる。

#### 【0148】

a) MAPに関して得られた結果を図10に要約する。データの各点は24時間の平均である。5つの試験群のそれぞれに6匹のラットを使用した(Wistar系対照ラット(図10の最下部のライン)、DOCA塩対照ラット(図10の一番上のライン)並びに1、10及び100mg/kg/日の用量のACT-132577を繰り返し投与されたDOCA塩ラット(図10の一番上からそれぞれ2番目から3番目のライン)。簡単に述べると、ACT-132577を4週間経口投与すると、HRを変えることなく、MAPのDOCA塩誘発上昇が用量依存的に緩和された。

10

#### 【0149】

b) 腎血管抵抗について得られた結果を図11に要約する。

#### 【0150】

- DOCA O 2wは、ACT-132577による処置を開始する直前に犠牲に供されたDOCA塩ラットを示し；

- 「\*」は、一元配置分散分析(one way ANOVA)、次いでNewman-Keuls多重比較事後検定(Newman-Keuls multiple comparisons post-hoc test)を用いた場合の、統計的有意性因子(statistical significance factor)、 $p < 0.05$ を示す。

20

#### 【0151】

要約すると、これらの試験に基づいて、DOCA塩ラットにACT-132577を慢性的に経口投与すると、用量依存的に、腎血流が増大し、腎血管抵抗が減少した。N末端プロ脳ナトリウム利尿ペプチド(NTproBNP)の血漿濃度の用量依存的減少から示唆されるように、ACT-132577はまた、左室肥大を減少させる傾向もあった。

#### 【0152】

実施例I: ACT-132577単独又はACE阻害剤若しくはARBとの併用の、糖尿病の動物モデルにおける効果；

30

ACT-132577の効果は糖尿病のげっ歯類モデルで評価することができる(これに関しては、下記の参考文献に記載のモデルを参照されたい: Senら、Life Sci. (2012)、91(13-14)、658-668; Janiakら、Eur. J. Pharmacol. (2006)、534、271-279; 及びIglarzら、J. Pharmacol. Exp. Ther. (2008)、327(3)、736-745)。特に、ACT-132577を単独又は組み合わせて使用した場合の、耐糖能、インスリン血症及び終末器官損傷に対する効果を調べることができる。終末器官損傷は: 血管機能、腎機能(例えば、タンパク尿)、心機能及びリモデリング並びに糖尿病により影響を受けるいかなる他の標的器官(例えば、眼)をも包含する。

40

#### 【0153】

実施例J: 体液貯留に対するACT-132577の効果の評価  
ヘマトクリット(Hct)又はヘモグロビンの減少が、血漿体積の増大に続いて2次的に起こり、体液貯留のマーカーとして使用することができる。ACT-132577(1-30mg/kg)又はベヒクル(ゼラチン)を、雄性Wistar系ラットに、胃管(gavage)により単回経口投与する。投与から24時間後に、イソフルラン誘発麻酔下で、舌下血を採取した。ヘマトクリットを血液分析器を用いて測定する。この試験において、ACT-132577はヘマトクリット(Hct)に影響を与えなかったため、体液貯留を引き起こす傾向が低いことが示唆される(図12)。

#### 【0154】

50

実施例 K：ヘマトクリット測定、SGLT-2 阻害剤単独又は ACT-132577 との併用の効果：

[ 健常若しくは病気の ( ストレプトゾトシン糖尿病ラット ) 又は利尿剤処置下の ( ループ利尿剤、例えばフロセミド ) ] 8 ~ 12 週齢の雄性 Wistar 系ラットを、それらの体重及びベースラインヘマトクリット ( Hct ) に従って、層化無作為的に群分けする ( n = 12 )。SGLT-2 阻害剤 ( 例えばカナグリフロジン ) を、( カナグリフロジン ) 30 mg / kg の用量で 1 日に 1 回、1 週間経口投与する。次いで、同用量の SGLT-2 阻害剤と ACT-132577 ( 1 ~ 30 mg / kg ) 又はベヒクル ( ゼラチン ) の組み合わせ ( n = 6 / 群 ) を胃管により投与する。イソフルラン誘発麻酔下で舌下血を週 2 回採取する ( Attane TM、MINRAD INC.、バッファロー、ニューヨーク )。ヘマトクリット ( Hct )、ヘモグロビン ( Hb ) 及び赤血球指数を血液分析装置 ( Coulter Act、Beckman Coulter、ニヨン、スイス及び Advia 2120i、Siemens Healthcare Diagnostics GmbH、チューリヒ、スイス ) を用いて測定する。

【 0155 】

実施例 L：血圧測定、SGLT-2 阻害剤単独又は ACT-132577 との併用の効果：

高血圧自然発症ラット ( SHR ) の腹腔内に、イソフルラン誘発昏睡下で、テレメトリー圧カトランスミッターを顕微手術により取り付け ( Data Science International、ミネソタ、USA )。要約すると、圧力カテーテルを腎動脈下の大動脈内に上流に向けた状態で挿入する。腹部を閉じ、トランスミッターを腹筋系に縫合する。血圧を Dataquest ART Platinum 取得システム ( バージョン 4.36 ) を用いて継続的に収集する。薬剤 ( ACT-132577 若しくは SGLT2 阻害剤 ) 又はベヒクルを単独で又は組み合わせて胃管により投与する ( 群当たり n = 4 - 7 )。収縮期、平均及び拡張期動脈圧及び心拍数を、血圧曲線がベースラインに戻るまで、5 分間隔で収集する。

【 0156 】

結果：MAP に対する最大効果を図 13 及び 14 に要約する。SGLT2 阻害剤が血圧に対して効果を及ぼすのには数日かかるため、ラットをまず、ベヒクル ( 5 ml / kg / 日 ) 又はカナグリフロジン ( 30 mg / kg / 日 ) 又はエンバグリフロジン ( 30 mg / kg / 日 ) のいずれかで 12 日間処置し、次いで、ACT-132577 ( 30 mg / kg / 日 ) をさらに 3 日間同時投与する。カナグリフロジン及びエンバグリフロジンは MAP をそれぞれ - 9 ± 1 及び - 13 ± 3 mmHg 減少させた。データは、ACT-132577 は、カナグリフロジン又はエンバグリフロジンに上乗せして投与すると、血圧をそれぞれ - 14 ± 1 及び - 18 ± 3 mmHg さらに減少させたことを示す。これらの血圧の低下は、カナグリフロジン又はエンバグリフロジンなしで、ACT-132577 をベヒクルに上乗せして投与した場合に得られたものと同様であった ( それぞれ - 16 ± 2 及び - 14 ± 2 mmHg )。

【 0157 】

要約すると、これらの結果に基づき、ACT-132577 は、2 種の異なる SGLT2 阻害剤と組み合わせた場合、インスリン抵抗性に関連する高血圧のモデルにおいてその血行力学的効果を少なくとも維持する。

【 0158 】

実施例 M：単離腎臓の準備、SGLT-2 阻害剤単独又は ACT-132577 との併用の効果：

健常又は糖尿病ラットの腎臓を除き、灌流システム内に置いて、腎圧をモニターする。雄性 Wistar 系ラットを安楽死させ、下腹部を露出させ、左腎及び主要な血管 ( 大動脈、大静脈、腎動脈及び静脈 ) の周りの脂肪組織を切除する。腎臓と関連血管をひとまとめにして除き、腎静脈、次いで腎動脈にイノックス鋼 ( inox ) カニユーレを用いてカニユーレを挿入し ( O.D. 1 mm、I.D. 0.7 mm、Hugo Sachs )、絹縫

10

20

30

40

50

合系で固定する。次いで、カニューレを挿入した腎臓を、圧力センサを備えた灌流システムに結合する（灌流腎臓装置サイズ（perfused kidney apparatus size）2、Hugo Sachs、ドイツ）。灌流バッファは改変Krebs-Henseleitバッファである。初期灌流流速は2ml/分であり、次いで徐々に5ml/分に上げる。灌流圧が15-25mmHgで安定したら、実験プロトコルを行う。薬剤（SGLT2阻害剤、ACT-132577、それらの組み合わせ）を、灌流槽（体積200ml）を介して灌流バッファに投与し、圧力を継続的に記録する。

#### 【0159】

実施例N： 高血圧自然発症ラットにおける、EXFORGE HCT（登録商標）単独及びEXFORGE HCT（登録商標）のACT-132577又はスピロノラクトンとの併用の急性効果：

EXFORGE HCT（登録商標）（すなわち、バルサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドの固定用量合剤；バルサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドを、それぞれ1.6mg/kg/0.1mg/kg/0.25mg/kgの用量に調整）をACT-132577又はスピロノラクトンと併用した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）、及び心拍数（以下、「HR」と記載する。）に対する急性効果も、覚醒雄性高血圧自然発症ラット（以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res.（2010）、20、791-803を参照されたい。）内における遠隔測定により評価することができる。

#### 【0160】

各処置群当たり9匹のSHRをこの試験に使用する。このモデルにおいて同時投与される薬剤の血圧に対する最大効果に適合させるために、EXFORGE HCT（登録商標）mg/kgの3日間の経口投与に続いて、アプロシテンタン100mg/kgを第3日に経口投与し、また、第1日にスピロノラクトン300mg/kgをEXFORGE HCT（登録商標）と同時経口投与した後、EXFORGE HCT（登録商標）を2日間投与する。MAPに関して得られた結果を図15及び16に要約する。データの各点は6時間の平均である。

#### 【0161】

EXFORGE HCT（登録商標）に上乗せすると、アプロシテンタン又はスピロノラクトンは血圧をさらに減少させた。しかしながら、アプロシテンタンはスピロノラクトンを超える血圧減少を誘発した。MAPとは対照的に、処置群のいずれにおいても、HRは影響を受けなかった。

#### 【0162】

実施例O： デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける、EXFORGE HCT（登録商標）単独及びEXFORGE HCT（登録商標）のACT-132577又はスピロノラクトンとの併用の急性効果：

血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）、及び心拍数（以下、「HR」と記載する。）に対する、ACT-132577（10mg/kg）又はスピロノラクトン（300mg/kg）と組み合わせた場合の、EXFORGE HCT（登録商標）（バルサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドを、それぞれ3.2mg/kg/0.2mg/kg/0.5mg/kgの用量に調整）の急性効果は、それぞれを単回経口投与した場合について、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「DOCA塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Gavrasら、Circ. Res.（1975）、36、300-309を参照されたい。）内における遠隔測定により評価することができる。

#### 【0163】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログであるDOCAのペレットの移植及び飲料水中への1%の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、DOCA塩ラットに高血圧を誘発する。各処置群当たり7~9匹のSHRをこの試験に使用する。MAPに関して得られた結果を図17及び18に要約する。データの各点は6時間の平均である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 6 4 】

EXFORGE HCT (登録商標) に上乘せすると、アプロシテンタン 10 mg / kg 又はスピロノラクトン 300 mg / kg は血圧をさらに減少させた。しかしながら、アプロシテンタンはスピロノラクトンを超える血圧減少を誘発した。MAP とは対照的に、処置群のいずれにおいても、HR は影響を受けなかった。

## 【 0 1 6 5 】

実施例 P : ACT - 132577 単独又は SGLT2 阻害剤との併用の、糖尿病性腎臓疾患の動物モデルにおける効果 :

ACT - 132577 単独又は SGLT2 阻害剤と組み合わせた場合の効果は、ZDF - 1 ラット (Suら、Am J Nephrol . 2016 Nov ; 44 ( 5 ) : 339 - 353 )、腎障害を有する糖尿病げっ歯類モデル等の糖尿病性腎臓疾患の動物モデルで評価することができる。特に、ACT - 132577 単独又は SGLT2 阻害剤と組み合わせた場合の血圧、糖血症及び血液 HBA1c、インスリン血症及び腎障害に対する効果を調べることができる。腎障害は : タンパク尿、代謝ケージを介した糸球体ろ過速度の測定、バイオマーカー (例えば Kim - 1)、尿及び血漿ケトン体及びクレアチニン、腎臓の terminal hispothological 検査 (糸球体損傷、脈管障害、繊維症) を含む。

10

20

30

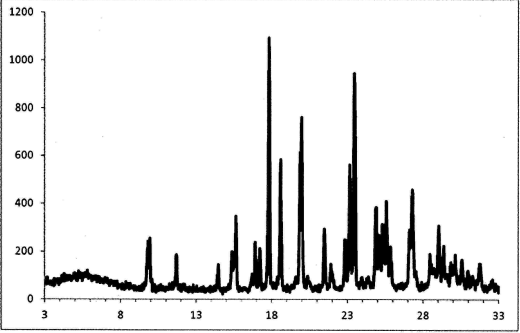
40

50

【図面】

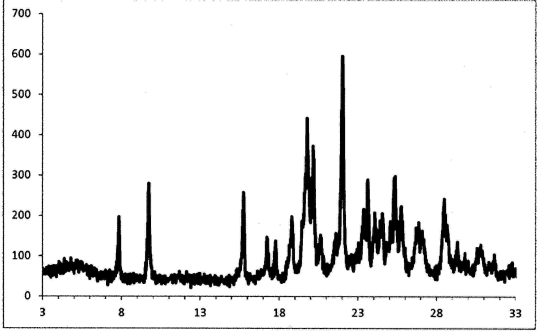
【図 1】

図 1、A 形



【図 2】

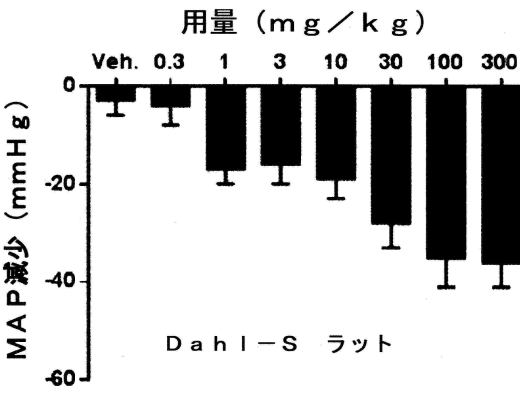
図 2、C 形



10

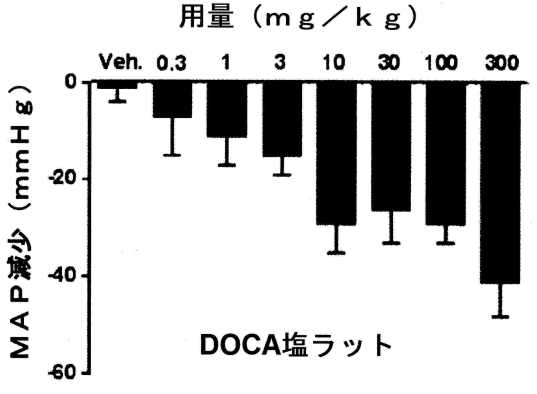
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



20

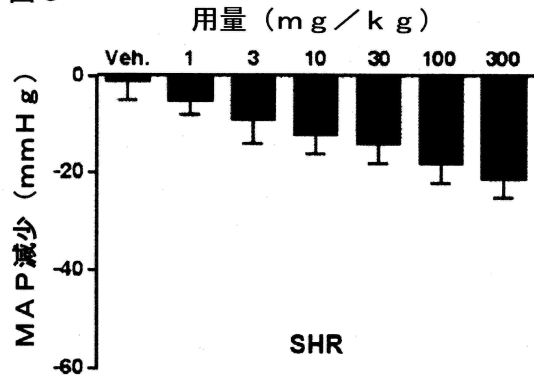
30

40

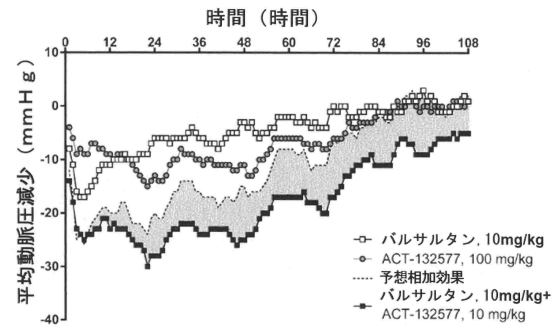
50

【図 5】

図 5

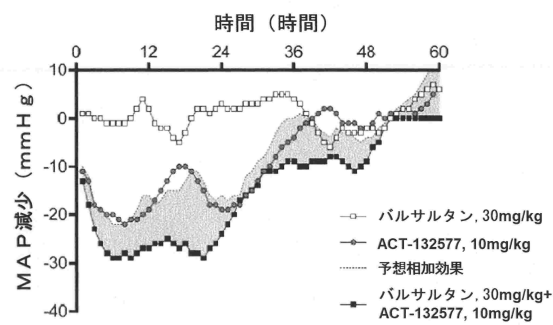


【図 6】

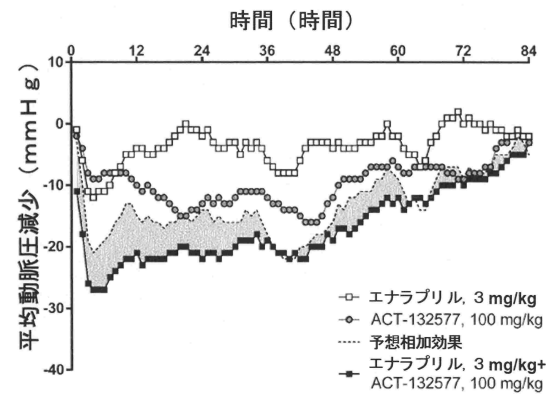


10

【図 7】

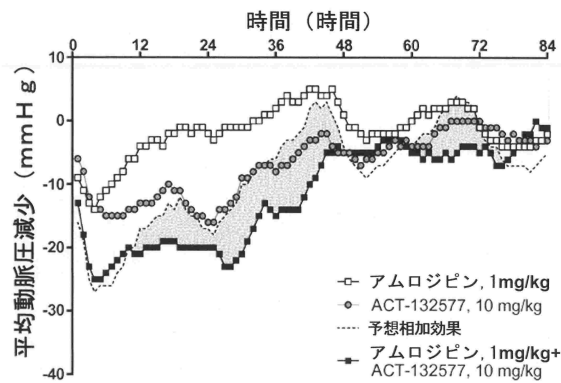


【図 8】

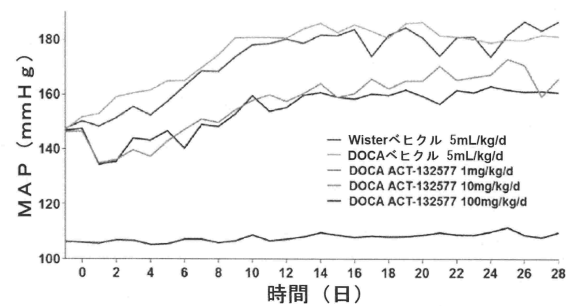


20

【図 9】



【図 10】



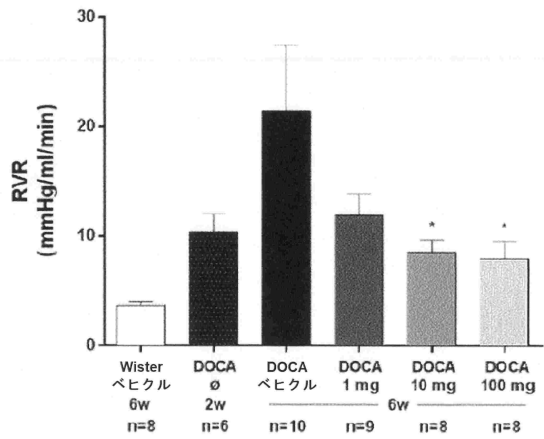
30

40

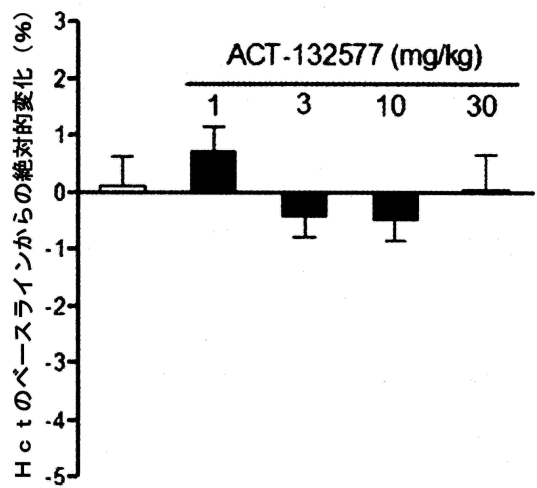
50



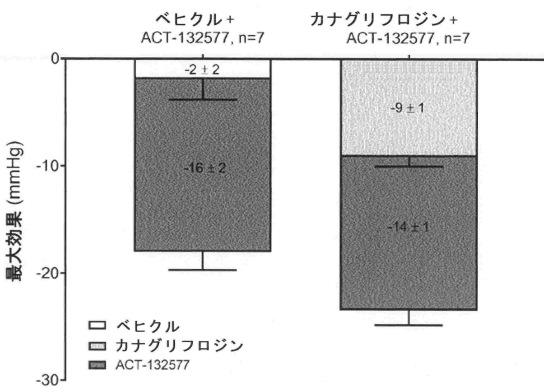
【図 1 1】



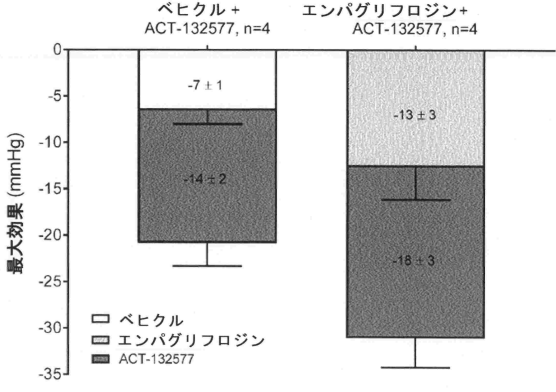
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

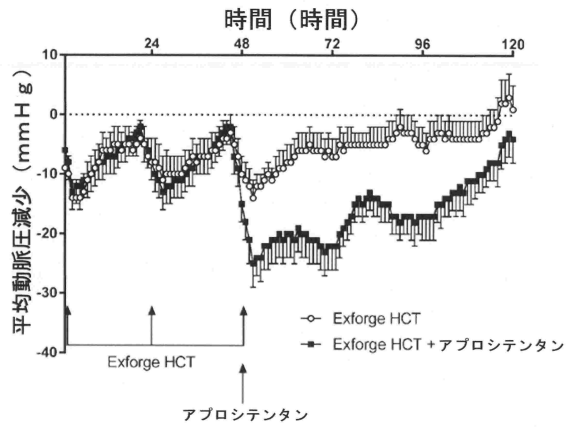
20

30

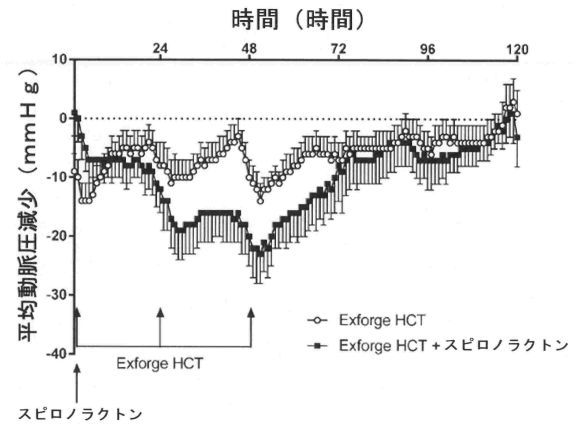
40

50

【図 15】

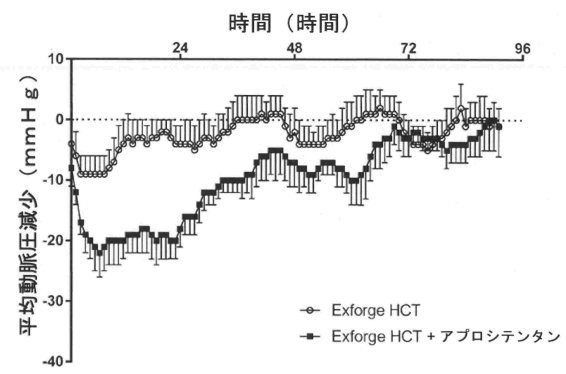


【図 16】

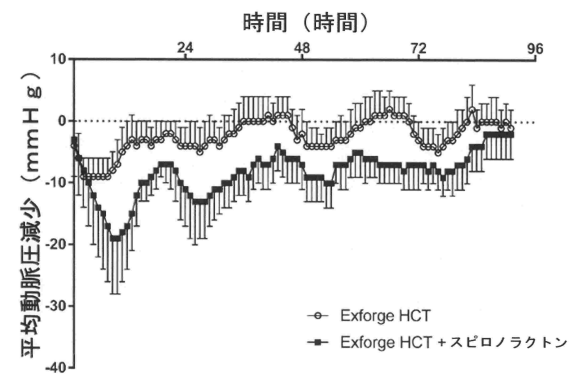


10

【図 17】



【図 18】



20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/7042(2006.01)	A 6 1 K	31/7042	
A 6 1 K	31/70 (2006.01)	A 6 1 K	31/70	
A 6 1 K	31/7048(2006.01)	A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	31/7056(2006.01)	A 6 1 K	31/7056	

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

## (72)発明者 マルク イグラルツ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ  
シューティカルズ リミテッド内

審査官 三上 晶子

## (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 2 / 0 6 8 4 4 0 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 0 - 5 3 6 7 4 2 ( J P , A )

特表 2 0 1 6 - 5 1 5 5 9 9 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 1 4 5 0 0 0 ( U S , A 1 )

Hiddo J.L. Heerspink, et al. , Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of  
Diabetes Mellitus , Circulation , 2016年07月28日 , Vol. 134, No. 10 , 752-772

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )