(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-540074
(P2022-540074A)
(43)公表日　令和4年9月14日(2022.9.14)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4184(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4184		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全22頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-578227(P2021-578227)
(86)(22)出願日　令和2年4月30日(2020.4.30)
(85)翻訳文提出日　令和3年12月28日(2021.12.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/030579
(87)国際公開番号　WO2021/006941
(87)国際公開日　令和3年1月14日(2021.1.14)
(31)優先権主張番号　62/871,752
(32)優先日　令和1年7月9日(2019.7.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　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,
最終頁に続く

(71)出願人　505258715
ベーリンガー インゲルハイム フェトメディカ ゲーエムベーハー
Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｖｅｔｍｅｄｉｃａ ＧｍｂＨ
ドイツ国 ５５２１６ インゲルハイム アム ライン ビンゲル シュトラーセ １７３
(71)出願人　522001264
ユニヴァーシティ オブ ジョージア リサーチ ファウンデーション インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ジョージア州 ３０６０２ アセンズ イースト キャンパス ロード ３１０ タッカー ホール
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　イヌの慢性腎臓病の治療のためのテルミサルタン

(57)【要約】
本発明は、イヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための医薬品としてのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩に関し、治療有効量のテルミサルタンが治療期間を通じて多様な１日投与量で投与される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
そのような治療が必要なイヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法で使用するためのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩であって、治療有効量のテルミサルタンのイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される、前記テルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
ＵＰＣレベルの上昇が慢性腎臓病（ＣＫＤ）と関連する、請求項１に記載のテルミサルタン。
【請求項３】
ＵＰＣレベルの上昇が漏出性腎症（ＰＬＮ）と関連する、請求項１または２に記載のテルミサルタン。
【請求項４】
ＣＫＤおよびＵＰＣレベルの上昇が全身性高血圧と関連する、請求項１～３のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項５】
ナトリウムまたはカリウム塩である、請求項１～４のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項６】
１日治療有効量が１．０～４．０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、請求項１～５のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項７】
テルミサルタンの１日投与量が０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量だけ、第２の期間に増加される、請求項１～６のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項８】
治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量が１．０～１．５ｍｇ／ｋｇ体重であり、第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が１．７５～３．５０ｍｇ／ｋｇ体重である、請求項１～７のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項９】
テルミサルタンの１日投与量が０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量だけ、第２の期間の後に減少される、請求項１～８のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項１０】
第２の期間の後、イヌについて測定される尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）のレベルが、第１の期間の前にイヌについて測定されたベースラインＵＰＣ値と比べて、少なくとも７０％減少した場合、テルミサルタンの１日投与量が減少される、請求項１～９のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項１１】
そのような治療が必要なイヌに少なくとも１種の他の薬物と一緒に投与される、請求項１～８のいずれか１項に記載のテルミサルタン。
【請求項１２】
他の薬物が、カルシウムチャネル遮断薬、好ましくはアムロジピン、強心性カルシウム増感剤、好ましくはピモベンダンまたはレボシメンダン、ＡＣＥ阻害薬、好ましくはラミプリル、ベナゼプリルまたはエナラプリルからなる群から選択される、請求項９に記載のテルミサルタン。
【請求項１３】
治療の第１の期間内のベースラインと比較して、ＵＰＣレベルが少なくとも５０％減少される、請求項１～９のいずれか１項に記載のテルミサルタン。

【請求項１４】
イヌにおいて、ＡＣＥ阻害薬による治療に対して非治療抵抗性である、尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇と関連する疾患または障害の治療のための医薬品としてのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
そのような治療が必要なイヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法で使用するためのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物であって、前記方法は治療有効量のテルミサルタンのイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される、前記医薬組成物。
【請求項１６】
そのような治療が必要なイヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法であって、治療有効量のテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩のイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される、前記方法。
【請求項１７】
ＵＰＣレベルの上昇が慢性腎臓病（ＣＫＤ）と関連する、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
ＵＰＣレベルの上昇がタンパク質漏出性腎症（ＰＬＮ）と関連する、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
ＵＰＣレベルの上昇がＣＫＤおよびＰＬＮと関連する、請求項１６に記載の方法。
【請求項２０】
ＵＰＣレベルの上昇が全身性高血圧と関連する、請求項１６に記載の方法。
【請求項２１】
有効量のテルミサルタンのナトリウムまたはカリウム塩を投与することを含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項２２】
テルミサルタンの１日治療有効量が１．０～４．０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、請求項１６に記載の方法。
【請求項２３】
テルミサルタンの１日投与量が０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量だけ、第２の期間に増加される、請求項１６に記載の方法。
【請求項２４】
テルミサルタンの１日投与量が０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量だけ、第２の期間の後に減少される、請求項１６に記載の方法。
【請求項２５】
第２の期間の後、イヌについて測定される尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）のレベルが、第１の期間の前にイヌについて測定されたベースラインＵＰＣ値と比べて、少なくとも７０％減少した場合、テルミサルタンの１日投与量が減少される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
そのような治療が必要なイヌへの少なくとも１種の他の薬物の投与をさらに含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項２７】
他の薬物が、カルシウムチャネル遮断薬、強心性カルシウム増感剤、およびＡＣＥ阻害

薬からなる群から選択される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
他の薬物が、アムロジピン、ピモベンダン、レボシメンダン、ラミプリル、ベナゼプリルおよびエナラプリルからなる群から選択される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
治療の第１の期間内のベースラインと比較してＵＰＣレベルが少なくとも５０％減少される、請求項１６に記載の方法。
【請求項３０】
イヌにおいて、ＡＣＥ阻害薬による治療に対して非治療抵抗性である、尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇と関連する疾患または障害の治療のための方法であって、治療有効量のテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩のそのような治療が必要なイヌへの投与を含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、イヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための医薬品としてのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩に関し、治療有効量のテルミサルタンが治療期間を通じて多様な１日投与量で投与される。
【背景技術】
【０００２】
米国において、７千万頭のペットのイヌのうち３０万～１００万頭が慢性腎臓病（ＣＫＤ）に罹患しており、１５歳を超える年齢ではすべての品種のイヌの１０％超が、大学病院を訪れる状態にあるとも、推定されている［１－３］。これらのうち、およそ５２％が糸球体病変の影響を受けており、その特徴はＣＫＤの影響を受けた動物の尿中の異常なタンパク質漏出（タンパク尿）であり［４］、タンパク尿は、腎臓の罹患率および死亡率、ならびにすべての原因による死亡率の有害転帰の危険因子であると考えられている。実際、ＵＰＣが１．０を超えるイヌは、ＵＰＣが１．０以下のイヌより、尿毒症の危機と死亡を経験する可能性がおよそ3倍高い［５］。重要なことは、これらの危険は、タンパク尿の程度に応じて増加し、他の点では正常な腎機能を持つ患者にさえ当てはまる可能性がある［５、６］。いくつかのイヌ科の研究では、臨床ＣＫＤ患者の評価［５］と実験モデルの利用［７］の両方によって、タンパク尿の存在とＣＫＤの進行との間に関連性があることを示しているが、これはタンパク尿がいくつかのメカニズムを通じて腎障害を促進できるためである［８］。
【０００３】
これらの理由から、タンパク尿性ＣＫＤを患うイヌに対しては、（食事の改善および尿タンパク質の漏出を緩和するための薬剤による治療の形での）介入が標準的な治療と考えられている［９－１１］。病気に侵されたイヌにおけるタンパク尿の程度を減少させる介入は転帰の改善と関連する［１０、１２、１３］。エナラプリルなどのアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ＡＣＥＩ）は、イヌ科のＣＫＤの実験モデル［７］および自然発生モデル［１２、１４］において、タンパク尿の減少が示されており、この目的のために最も広く処方されている薬物である。アンギオテンシンＩＩ（ＡＮＧＩＩ）の産生を減少させることにより、ＡＣＥＩの血行力学的効果への効果は、主に糸球体輸出細動脈の抵抗の減少を介して糸球体の経毛細血管性液圧を低下させ、それによってタンパク尿の程度を減少させることである［１５］。
集団内でタンパク尿を低下させるという総合的利益にもかかわらず、ＡＣＥＩは普遍的に成功しているわけではなく、抗タンパク尿効果の程度は患者ごとに大きく異なる。例えば、自然発生したタンパク尿のための治療としてのエナラプリルの有効性を評価するために設計された臨床試験では、タンパク尿の臨床的に顕著な（すなわち５０％）減少は９／１４（６４％）の対象でのみ言及され、３／１４（２２％）はエナラプリルで治療されたにもかかわらず、タンパク尿の増加を経験している［１４］。

【０００４】
症例研究では、６歳の雌のビーグル犬にテルミサルタンを１日当たり０．４３ｍｇ／ｋｇ体重の初期投与量で７日間投与した後、治療抵抗性タンパク尿を治療するため０．８６ｍｇ／ｋｇに増加したことが報告されている［１６］。
別の症例研究では、腎細胞がんの手術を受けた１１歳のヨークシャーテリアにおいて、治療抵抗性タンパク尿および全身性高血圧の成功した管理、０．４３ｍｇ／ｋｇのテルミサルタンおよび０．３ｍｇ／ｋｇのアムロジピンが記載されている［１７］。
国際特許出願ＷＯ２０１９／００８０７７は、予防のためのサルタンの投与スキーム、またはネコにおける高血圧の治療を教示しており、初期の投与量は１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、その後の期間で減少されている。
タンパク質漏出性腎症（ＰＬＮ）は、一般に尿中でのタンパク質の発見によりイヌで見いだされ、尿中タンパク質－クレアチニン比（ＵＰＣ）を使用して定量化され、糸球体腎炎（ＧＮ）、糸球体症、およびアミロイド症などを含む。正常な糸球体は小さな分子はろ過するが、大きな分子または負電荷を帯びた分子の通過を制限するように働く。糸球体が損傷すると、大きな分子または負電荷を帯びた分子が通過できるようになり、尿中に漏れることにつながる。ＰＬＮは、漏出を制御できなければＣＫＤにつながる可能性がある。ＰＬＮの治療にとってタンパク尿を制御することは第一焦点である。
したがって、タンパク尿性ＣＫＤおよび／またはＰＬＮに苦しむイヌ科の患者のため、抗タンパク尿剤や持続可能な選択肢を増やすことが緊急に必要である。

【発明の概要】
【０００５】
現在、治療有効量のテルミサルタンを投与することによって、尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇に対してイヌを治療できることが見いだされており、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される。
したがって、本発明の１つの目的は、ＵＰＣレベルの上昇に対するイヌの治療のための新しい治療アプローチを提供することにある。
したがって、本発明は、そのような治療が必要なイヌのＵＰＣレベルの上昇の治療のための方法で使用するためのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩であって、本方法は治療有効量のテルミサルタンのイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される、テルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩に関する。
【０００６】
さらに、本発明は、イヌにおいて、ＡＣＥ阻害薬による治療に対して非治療抵抗性である尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための医薬品としてのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩に関する。
本発明のさらなる実施形態では、そのような治療が必要なイヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法であって、治療有効量のテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩のイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される、前記方法が提供される。
さらなる実施形態では、本発明は、イヌにおいて、ＡＣＥ阻害薬による治療に対して非治療抵抗性である尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法であって、治療有効量のテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩のそのよう

な治療が必要なイヌへの投与を含む、前記方法を提供する。
さらに、本発明は、そのような治療が必要なイヌの慢性腎臓病の尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法で使用するための医薬組成物に関し、医薬組成物は本発明によるテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含む。
【図面の簡単な説明】
【０００７】
【図１】３０日目に５０％以上のＵＰＣの減少を経験したイヌの割合について、テルミサルタンで治療したイヌとエナラプリルで治療したイヌとで比較した図である（実施例１を参照）。
【図２】３０日目から９０日目までのベースラインからのＵＰＣの平均変化について、テルミサルタンで治療したイヌとエナラプリルで治療したイヌとで比較した図である（実施例２を参照）。
【図３】３０日目から１２０日目までのベースラインからのＵＰＣの平均割合変化について、テルミサルタンで治療したイヌとエナラプリルで治療したイヌとを比較して示す図である（実施例２を参照）。ここで、９０日目にエナラプリルがテルミサルタン群に追加され、テルミサルタンがエナラプリル群に追加されている。
【図４】３０日目から１２０日目までのベースラインからのＵＰＣの平均変化について、テルミサルタンで治療したイヌとエナラプリルで治療したイヌとを比較して示す図である（実施例２を参照）。ここで、９０日目にエナラプリルがテルミサルタン群に追加され、テルミサルタンがエナラプリル群に追加されている。
【図５】３０日目から１２０日目までのベースラインからのＵＰＣの平均変化について、テルミサルタンで治療したイヌとエナラプリルで治療したイヌとを比較して示す図である（実施例２を参照）。ここで、９０日目にエナラプリルはテルミサルタン群に追加されず、テルミサルタンはエナラプリル群に追加されない。
【発明を実施するための形態】
【０００８】
本発明の実施形態の前に、本明細書および添付の特許請求の範囲内での使用される場合、単数形の「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が明白に他を示さない限り、複数形の参照を含むことに留意する必要がある。したがって、例えば、「調製物」への参照は、そのような複数の調製物を含み、「担体」への参照は、１種または複数種の担体への参照および当業者に知られているその等価物などの参照である。他に定義されていない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的な用語は、この発明が属する技術分野の通常の技術者によって一般的に理解されているのと同じ意味を持つ。所与のすべての範囲および値は、別段の指示がない限り、または当業者によって他に知られていない限り、１～５％変動する可能性があり、したがって用語「約」は説明から省略した。本明細書に記載されている方法および材料と類似または同等の任意の方法および材料は、本発明の実行または試験において使用できるが、好ましい方法、デバイス、および材料はこれから記載されている。本明細書で言及されているすべての出版物は、本発明に関連して使用される可能性があると出版物で報告されている物質、賦形剤、担体、および方法論を説明し、開示することを目的として、参照によって本明細書に組み込まれる。
本明細書のいかなる内容も、前の発明の効力により、本発明がそのような開示に先行する権利がないことの承認と解釈されるべきではない。
上記の技術的課題の解決は、特許請求の範囲で特徴づけられる説明および実施形態によって達成される。
【０００９】
本発明によれば、そのような治療が必要なイヌのＵＰＣレベルの上昇（タンパク尿も指す）の治療のための方法が本明細書に記載されており、本方法は、治療有効量のテルミサルタンのイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは、治療期間を通じて最初の用量が少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重から始まり、多様な１日投与量で投与される

。例えば、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は１．０～１．５ｍｇ／ｋｇ体重であり得、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される。

【００１０】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、金属塩または剤形において使用可能な付加塩を含む。例えば、本明細書で提供される化合物の薬学的に許容される塩は、酸付加塩、塩基付加塩、または金属塩であってもよく、従来の化学的方法によって、塩基性残基または酸性残基を含有する親化合物から合成されてもよい。そのような塩は、例えば、水または有機溶媒中または両方の混合物中で、これらの化合物の非酸形態または非塩基形態と当量の適切な塩基または酸とを反応させることによって、一般的には調製される。エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が、一般的には好ましい。酸付加塩の例として、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの鉱酸付加塩、例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩およびｐ－トルエンスルホン酸塩などの有機酸付加塩が挙げられる。アルカリ付加塩の例として、例えば、アンモニウム塩などの無機塩、例えば、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、Ｎ，Ｎ－ジアルキレンエタノールアミン、トリエタノールアミン、グルタミンおよび塩基性アミノ酸塩などの有機アルカリ塩が挙げられる。金属塩の例として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、リチウム塩が挙げられる。

【００１１】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、生理学的に許容可能であり、ヒトに投与した場合、アレルギー反応または胃の不快感、めまいなどの類似の副作用を通常は引き起こさない分子的実体および組成物に関する。本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、連邦政府または州政府の規制当局によって承認されているか、米国薬局方または別の薬局方に記載されているか、動物、好ましくは哺乳類、より具体的にはイヌにおいて、その使用が一般的に認められていることを好ましくは意味する。

本明細書において使用される用語「タンパク尿」は、あらゆる種類の上昇した病的なＵＰＣレベルを包含しており、その起源は、糸球体前部、糸球体、または糸球体後部である可能性がある。病的なタンパク尿は糸球体の損傷による持続性の問題であるが、機能的なタンパク尿は一般的には一過性の問題である。下部尿路の感染または炎症（腫瘍を含む）は、重大なタンパク尿を誘導する可能性があり、尿タンパク質は、尿沈渣、培養結果および現在の臨床兆候の観点から、常に評価される必要がある。腎盂腎炎、重症慢性腎不全または急性腎尿細管壊死などの非糸球体性腎疾患もタンパク尿の引き起こす可能性がある。腎臓への過剰なタンパク質供給（「糸球体前部タンパク尿」）は、ヘモグロビン尿症または多発性骨髄腫などの状態で、タンパク尿につながる可能性がある。上昇した、または病的なＵＰＣレベルを伴うタンパク尿は、慢性腎臓病（ＣＫＤ）および／またはタンパク質漏出性腎症（ＰＬＮ）と関連する可能性がある。

【００１２】

本明細書において使用される場合、用語「ＡＣＥ阻害薬による治療に対して非治療抵抗性」は、タンパク尿に罹患しており、ＡＣＥ阻害薬で治療し得るが、その有効性がテルミサルタンよりも低いイヌを指す。それとは反対に、ＡＣＥ阻害薬に対して治療抵抗性のイヌのＵＰＣのレベルの上昇はＡＣＥ阻害薬の助けを借りても下げられない。

イヌの非治療抵抗性の亜集団では、ＡＣＥ阻害薬による治療の有効性は、ＵＰＣレベルを下げるためには、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５０％を超えて、６０％を超えて、または７０％を超えて、テルミサルタンよりも有効性が低い。

好ましい実施形態では、本発明によるテルミサルタンおよび／または方法は、イヌの非治療抵抗性の亜集団の治療に関する。しかし、本発明による投与スキームは、有利には、

非治療抵抗性のイヌと治療抵抗性のイヌの両方の亜集団に投与することができる。

【００１３】

本発明にしたがってテルミサルタンによって治療されるイヌは、好ましくは、あらゆる種類の雑種を含む、あらゆる品種のペットのイヌである。品種または雑種の大きさにもよるが、年齢が７歳またはそれを超えて、好ましくは７～１８歳、特に８～１６歳のときに、それらはＵＰＣレベルの上昇を伴うタンパク尿症に罹患するであろう。小型品種は、概して大型品種よりもより遅い年齢、好ましくは８～１８歳でこの疾患に罹患し、大型品種は７～１６歳で影響を受ける可能性がある。

本明細書において使用される場合、用語「と一緒に」または「と併用する」は、テルミサルタンと別の薬物とを別個に投与することおよび逐次的に投与することの両方に及ぶ。例えば、薬剤が逐次的に投与される場合、テルミサルタンまたは他の薬物のいずれかが最初に投与されてもよい。同時に投与される場合、薬剤は同一のまたは異なる医薬組成物として投与されてもよい。補助療法、すなわち、一方の薬剤が１次治療としての使用であり、他方の薬剤が１次治療を支援する使用である場合も本発明の実施形態でもある。

本発明の１つの実施形態において、補助療法には、３０日後、４０日後、６０日後、７０、８０、９０日後、１００日後、１１０日後、１２０日後、または１、２、３、４、５、６、もしくは１２カ月後、または３０日から１２０日の間の任意の期間の後、または１カ月から１２カ月の間の任意の期間の後に、他の薬物をテルミサルタンに加えることが含まれる。１つの実施形態では、補助療法を９０日目に開始する。１つの実施形態では他の薬物はエナラプリルである。１つの実施形態では、主な薬剤がテルミサルタンであり他の薬物がエナラプリルであり、前記他の薬物はテルミサルタン治療の９０日目、または９０日以後に加えられる。

【００１４】

さらに別の実施形態では、主な薬剤がテルミサルタンであり、他の薬物がアムロジピン、ピモベンダン、レボシメンダン、ラミプリル、ベナゼプリル、およびエナラプリルからなる群より選択され、９０日目、１２０日目、１８０日目、３６０日目、または９０日目から３６０日目までの間の任意の時間に、テルミサルタンによる治療に他の薬物が加えられる。

１種または複数種の有効成分は、別個の製剤または単一の組み合わせた製剤として使用されてもよい。同一の製剤に配合する場合、２つの化合物は安定していなければならず、お互いおよび製剤の他の成分と適合しなければならないことは理解できるだろう。

本発明の製剤は、経口、非経口（例えば、注射またはデポ剤による皮下、皮内、髄腔内、例えばデポ剤による筋肉内および静脈内を含む）、直腸、局所（皮膚、頬および舌下を含む）に適切なもの、または吸入もしくはガス注入投与による投与に適切な形態のものを含む。投与の最適経路は、患者の状態および障害に依存してもよい。好ましくは、本発明の組成物は経口投与のために製剤される。

【００１５】

製剤は単位剤形で便利に提示することができ、例えば、"Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams and Wilkins, 21st Edition, (2005)に記載されているような、調剤学の分野でよく知られている方法のいずれかにより調製されてもよい。適切な方法は、有効成分と１種または複数種の賦形剤を構成する担体とを会合させるステップを含む。一般的に、製剤は、有効成分と液体担体または微粉末化された固体担体またはその両方とを一様にかつ密接に会合させることによって調製し、次に、必要に応じて生成物を目的の製剤に成形する。２つの有効成分が独立して投与される場合、各有効成分は異なる手段で投与されてもよいことは理解されるだろう。

経口投与に適切な製剤は、各々が所定量の有効成分を含有する、カプセル、オブラート入りの薬、錠剤などの別々の単位として、特にチュアブル錠として；粉末もしくは顆粒として；水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として；または水中油型液体エマルションまたは油中水型液体エマルションとして提示されてもよい。有効成分は、大丸薬、舐剤、またはペーストとして提示されてもよい。

【００１６】
あるいは、有効成分は、水性または油性の懸濁液、溶液、乳液、シロップ、エリキシルなどの経口液体調製物に組み込まれてもよい。有効成分を含有する製剤は、使用の前に水または別の適切なビヒクルで構成するための乾燥製品として提示されてもよい。このような液体調製物は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース／シュガーシロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルおよび／または水素添加食用油脂）、乳化剤（例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタンおよび／またはアカシアゴム）、非水系ビヒクル（例えば、アーモンドオイル、画分されたココナッツオイルなどの食用油、油性エステル、プロピレングリコールおよび／またはエチルアルコール）、保存料（例えば、メチルまたはプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸塩および／またはソルビン酸）などの従来からある添加剤を含有してもよい。
加えて、経口製剤は１種または複数種の香味剤を含有していてもよく、香味料は医薬を噛んで飲み込んで治療されるイヌの服薬順守を高めることができる。
最も好ましくは、テルミサルタンは、チュアブル錠の形で、またはＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｖｅｔｍｅｄｉｃａ ＧｍｂＨ、インゲルハイム、ドイツから市販されている製品Ｓｅｍｉｎｔｒａ（登録商標）のように塩化ベンザルコニウムを含有する水溶液の形として経口投与される。
【００１７】
具体的には、以下の項目が本明細書で開示される：
ａ）そのような治療が必要なイヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法で使用するためのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩であって、方法は治療有効量のテルミサルタンのイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される、テルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩。
ｂ）ＵＰＣレベルの上昇は、慢性腎臓病（ＣＫＤ）、タンパク質漏出性腎症（ＰＬＮ）および／または全身性高血圧と関連する、項目ａ）に記載のテルミサルタン。
ｃ）ナトリウム塩またはカリウム塩である、項目ａ）またはｂ）に記載のテルミサルタン。
ｄ）１日治療有効量が１．０～４．０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは１．０～３．５ｍｇ／ｋｇ体重、特に１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、項目ａ）～ｃ）のいずれか１項目に記載のテルミサルタン。
【００１８】
ｅ）テルミサルタンの１日投与量が０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量、第２の期間に増加される、項目ａ）～ｄ）のいずれか１項目に記載のテルミサルタン。
ｆ）治療期間の間の第１の期間おけるテルミサルタンの１日投与量が１．０～１．５ｍｇ／ｋｇ体重であり、第２の期間おけるテルミサルタンの１日投与量が１．７５～３．５０ｍｇ／ｋｇ体重である、項目ａ）～ｅ）のいずれか１項目に記載のテルミサルタン。
ｇ）テルミサルタンの１日投与量が０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量だけ、第２の期間の後に減少される、項目ａ）～ｆ）のいずれか１項目に記載のテルミサルタン。
ｈ）第２の期間の後、イヌについて測定される尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルが、第１の期間の前にイヌについて測定されたベースラインＵＰＣ値と比べて少なくとも７０％減少した場合、テルミサルタンの１日投与量が減少される、項目ａ）～ｇ）のいずれか１項目に記載のテルミサルタン。
ｉ）そのような治療が必要なイヌに少なくとも１種の他の薬物と一緒に投与される、項目ａ）～ｈ）のいずれか１項目に記載のテルミサルタン。
【００１９】

ｊ）他の薬物が、カルシウムチャネル遮断薬、好ましくはアムロジピン、強心性カルシウム増感剤、好ましくはピモベンダンまたはレボシメンダン、ＡＣＥ阻害薬、好ましくはラミプリル、ベナゼプリルまたはエナラプリルからなる群より選択される、項目ｉ）に記載のテルミサルタン。

ｋ）治療の第１の期間内のベースラインと比較してＵＰＣレベルが少なくとも５０％減少する、項目ａ）～ｊ）のいずれか１項目に記載のテルミサルタン。

ｌ）イヌにおいて、ＡＣＥ阻害薬による治療に対して非治療抵抗性である、尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇と関連する疾患または障害の治療のための医薬品としてのテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩。

図１に示すように、テルミサルタンにより治療されたイヌの大部分は、エナラプリルにより治療されたイヌと比較して３０日目でＵＰＣの少なくとも５０％の減少を示した（それぞれ、１６／２０（８０％）対５／１７（２９．４％））。

図２に示すように、テルミサルタンで治療されたイヌのＵＰＣの平均変化は、エナラプリルで治療されたイヌと比較して３０日目から９０日目まで大きく、テルミサルタンで治療されたイヌは９０日目に大きな変化が実現した。加えて図３に示すように、３０日目から９０日目までの間、ＵＰＣのベースラインからの平均割合変化はテルミサルタンで治療されたイヌがエナラプリルで治療されたイヌと比較して大きい。９０日目～１２０日目にテルミサルタンとエナラプリルとを併用することによって、平均ＵＰＣは７０を超えて減少する。

【００２０】

ｍ）そのような治療が必要なイヌの尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇の治療のための方法であって、治療有効量のテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩のイヌへの投与を含み、前記治療有効量のテルミサルタンは治療期間を通じて多様な１日投与量で投与され、治療期間の間の第１の期間にテルミサルタンの１日投与量は少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ体重であり、前記治療期間の間の第１の期間に続く第２の期間にテルミサルタンの１日投与量が増加される、前記方法。

ｎ）ＵＰＣレベルの上昇は、慢性腎臓病（ＣＫＤ）、タンパク質漏出性腎症（ＰＬＮ）および／または全身性高血圧と関連する、項目ｍ）に記載の方法。

ｏ）有効量のテルミサルタンのナトリウム塩またはカリウム塩を投与することを含む、項目ｍ）に記載の方法。

ｐ）テルミサルタンの１日治療有効量が１．０～４．０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは１．０～３．５ｍｇ／ｋｇ体重、特に１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲にある、項目ｍ）に記載の方法。

【００２１】

ｑ）テルミサルタンの１日投与量が０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量だけ、第２の期間に増加される、項目ｍ）に記載の方法。

ｒ）テルミサルタンの１日投与量は、０．２５～２．５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の増分量だけ、第２の期間の後に減少される、項目ｍ）に記載の方法。

ｓ）第２の期間の後、イヌについて測定される尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルが、第１の期間の前にイヌについて測定されるベースラインＵＰＣ値と比べて少なくとも７０％減少した場合、テルミサルタンの１日投与量が減少される、項目ｒ）に記載の方法。

ｔ）そのような治療が必要なイヌに少なくとも１種の他の薬物を投与することをさらに含む、項目ｍ）に記載の方法。

ｕ）他の薬物が、カルシウムチャネル遮断薬、強心性カルシウム増感剤、およびＡＣＥ阻害薬からなる群より選択される、項目ｔ）に記載の方法。

【００２２】

ｖ）他の薬物が、アムロジピン、ピモベンダン、レボシメンダン、ラミプリル、ベナゼプリル、およびエナラプリルからなる群より選択される、項目ｕ）に記載の方法。

ｗ）治療の第１の期間内のベースラインと比較して、ＵＰＣレベルが少なくとも５０％

減少する、項目ｍ）に記載の方法。
ｘ）イヌにおいて、ＡＣＥ阻害薬による治療に対して非治療抵抗性である、尿中タンパク質クレアチニン比（ＵＰＣ）レベルの上昇と関連する疾患または障害の治療のための方法であって、治療有効量のテルミサルタンまたはその薬学的に許容される塩のそのような治療が必要なイヌへの投与を含む、前記方法。
本発明を一般的に記載してきたが、以下の実施例を参照すれば、より理解され易くなるだろう。以下の実施例は、本発明のある特定の態様や実施形態を説明する目的のためだけに含まれており、本発明を制限することを意図したものではない。
【００２３】
実施例
実験の方法および設計
前向き、ブロック無作為化、二重盲検臨床試験を実行した。持続性の病的な腎性タンパク尿を患う、顧客所有のイヌ５４頭を２年間に渡り募集した。
【実施例１】
【００２４】
動物
高血圧および非高血圧ＣＫＤを伴う高窒血症および非高窒血症のイヌ（Ｎ＝５４）は、病院に提示された患者から先を見越して募集された。症例として含まれるイヌは、ＣＫＤによる持続性の病的な腎性タンパク尿が確認されており、このように分類されるためには、以下に記載の基準を満たすことが必要となる。
試験対象患者基準
対象となる動物は、ＵＰＣレベルがおよそ２．０（非高窒血症の患者；ＩＲＩＳステージ１）またはおよそ０．５（高窒血症の患者；ＩＲＩＳステージ２～４）であり、２週間離れて採取された２つの尿サンプルの各々で実証されている。腹部超音波検査では、ＣＫＤと一致する所見（両方の腎臓が小さく、不規則）や、腎腫瘍がないことも実証されている。
【００２５】
除外基準
以下の１つ以上が特定された場合、動物は除外される：尿沈澱物分析において出血、炎症または細菌の証拠；タンパク尿特定時の尿培養で陽性；タンパク尿の特定から３カ月以内のイヌ糸状虫抗原検査で陽性および／または現在定期的に毎月のイヌ糸状虫予防を受けていない；急性腎障害、感染性腎症または下部尿路感染症を示唆する病歴的、身体的な検査または臨床病理学的所見；収縮期低血圧（ＳＢＰが１２０ｍｍＨｇ未満）；中等度から重度の高カリウム血症（血清カリウムが６．５ｍｍｏｌ／Ｌを超える）；経口ＡＣＥｉおよび／または副腎皮質ステロイドを、試験前の１カ月以内（ＡＣＥｉ）または２週間以内（副腎皮質ステロイド）に投与された履歴；タンパク尿と関連する併発疾患、その治療はタンパク尿の緩和となる可能性がある（例えば、全身性エリテマトーデス、エーリキア症、腫瘍）。副腎皮質機能亢進症および糖尿病が疑われる、または確認されたイヌは、その疾患が医学的療法によって十分に制御されていると考えられる場合には組み入れる。
【００２６】
ブロック無作為化のための患者の群化
１度研究に含まれた後、高窒素血症の有無／程度に基づいて、国際腎臓病関係学会（ＩＲＩＳ）のＣＫＤのための分類スキームに従ってイヌを群化した。ＩＲＩＳステージ２～４（血清クレアチニンが１．４ｍｇ／ｄＬ以上、不適当に希釈された尿［ＵＳＧが１．０３０未満］を伴う）と分類されたものは高窒血症（ＡＺ）と考え、ＩＲＩＳステージ１（クレアチニンが１．４ｍｇ／ｄＬ未満）と分類されたものは非高窒血症（非ＡＺ）と考えた。そして、これら２つの群のうち各々の中で、動脈圧（ＡＰ）サブステージングに関するＩＲＩＳの推奨事項に基づいて、イヌを層別化する。このスキームによれば、持続的な平均間接的動脈収縮期血圧が１５０ｍｍＨｇ未満のイヌはＡＰ０（標的器官障害の危険は最小）に分類される。持続的な平均間接的動脈収縮期血圧が１５０ｍｍＨｇ以上のイヌは

ＡＰ１～３（標的器官障害の危険あり）に分類されている。そのため、４つの群は以下のように特定される：
１．ＡＺ（ＩＲＩＳステージ２～４）、ＩＲＩＳサブステージＡＰ１～３
２．ＡＺ（ＩＲＩＳステージ２～４）、ＩＲＩＳサブステージＡＰ０
３．非ＡＺ（ＩＲＩＳステージ１）、ＩＲＩＳサブステージＡＰ１～３
４．非ＡＺ（ＩＲＩＳステージ１）、ＩＲＩＳサブステージＡＰ０
この４つの群のいずれか１つに分類された後、各患者は無作為化ブロックスキームに基づいて割り当てられ、以下の記載のように、エナラプリル（ｎ＝２７）またはテルミサルタン（ｎ＝２７）のいずれかを投与された。群化の目的は、２つの治療群に同数の患者が確実に含まれるようにすることである。

【００２７】
ベースライン
参加時（０日目）、すべての所有者に、彼らのペットが研究に参加することに同意する書類を読んで署名することを求めた。以下のベースラインのデータが各症例に対して収集された：完全な身体検査（研究員の１人により実施）、眼底検査、血圧測定、血液生化学検査パネル、尿検査、腹部超音波検査、ＵＰＣおよび尿培養。スクリーニング検査の結果は、研究に参加する２週間以内の実施であればベースラインの情報として使用できる。ベースラインＵＰＣは、組み入れの前に２週間離れて行われた２つの測定値の平均として定義されている。

【００２８】
ＡＲＢ／ＡＣＥｉ療法
０日目、二重盲検法により、テルミサルタンを１ｍｇ／ｋｇで２４時間ごとに経口投与される群（ＴＥＬ群、ｎ＝２７）と、エナラプリルを０．５ｍｇ／ｋｇで１２時間ごとに経口投与される群（ＥＮＡＬ群、ｎ＝２７）に、各イヌを無作為に割り当てた。テルミサルタンまたはエナラプリルの無作為化と分配は、適当な用量で実行している。所有者には、緊急時に適当な連絡先の電話番号を伝えている。エナラプリルは容易に入手可能であり、テルミサルタンはＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ Ｖｅｔｍｅｄｉｃａ Ｉｎｃ、セントジョセフ、ミズーリ州によって水溶液の形で提供されており、これはＳｅｍｉｎｔｒａ（登録商標）として市販されている。
抗高血圧剤／その他の療法
ＡＰ３（ＳＢＰが１８０ｍｍＨｇ以上；視覚ハウンドでは２００ｍｍＨｇ以上）として分類されたイヌでは、カルシウムチャネル遮断薬（ＣＣＢ；アムロジピン；０．１ｍｇ／ｋｇで２４時間ごとに経口投与）が同時に投与されている。ＲＡＡＳ阻害剤とＣＣＢとの併用投与は、ヒトの患者では一般的であり、獣医学の専門家委員会[22]によって推奨され、タンパク尿の実験モデルでは有効であると示されている。すべてのイヌは、組み入れ前の少なくとも１カ月の間、リンとタンパク質が低くなるように処方された市販の食事を開始または継続している。研究期間の間、食事の内容は一定であった。組み入れ時点で１カ月を超える期間、イヌがこのサプリメントを投与されているという条件で、魚油での治療は許可されている。

【００２９】
モニタリング
モニタリング手順は、ＩＲＩＳ Ｃａｎｉｎｅ ＧＮ研究グループの標準療法サブグループの推奨事項に従った。すべてのイヌを７日目に再検査し、その際に、身体検査、ＳＢＰ、血清クレアチニン（ｓＣｒ）、血清カリウム（Ｋ）を評価した。ベースラインと比較したｓＣｒの３０％を超える増加または中等度／重度の高カリウム血症（血清カリウムが６．５ｍｍｏｌ／Ｌを超える）または収縮期低血圧（ＳＢＰが１２０未満）の特定は、患者の隠蔽を解除して、研究から患者を除去するように、研究者を促す。およそ１８０ｍｍＨｇの平均ＳＢＰが確実に特定されたイヌの場合（すなわち、イヌがＡＰ３と分類された場合）、アムロジピンを１日２回０．１ｍｇ／ｋｇに漸増する。その後、ＡＰ３として分類されたイヌは、抗高血圧剤療法の調整を伴う療法の有効性を確保するため、７日間隔で

再検査する。各調査訪問時、平均ＳＢＰ測定値が約１８０ｍｍＨｇに留まっていたとすると、イヌのアムロジピン用量は、１日２回０．０５ｍｇ／ｋｇの増分で１日２回０．３ｍｇ／ｋｇの最大用量まで増加される。ＳＢＰとｓＣｒは、あらゆる調整を行った後、７日後に再検査する。

【００３０】

最終的な第１相の調査訪問

３０日目、すべてのイヌに、身体検査、ＳＢＰ、血清生化学、尿検査およびＵＰＣの測定を受けさせる。この時点とこれ以降の時点では、ＵＰＣ測定のための尿は、前日に所有者が採取して冷蔵保存した３つの自由に収集した検体を組み合わせて作られた保存試料からなる。

主な客観的評価項目

第１相の主な客観的評価項目は、ＵＰＣの割合変化（ΔＵＰＣ）および治療の３０日後にＵＰＣの５０％減少またはＵＰＣの０．５未満への減少を達成した患者の割合である。

結論

図１に示すように、エナラプリルで治療したイヌと比較して、テルミサルタンで治療したイヌの大部分は、３０日目にＵＰＣの５０％以上の減少を経験した（それぞれ、１６／２０（８０％）対５／１７（２９．４％））；Ｐ＝０．００３）。

【実施例２】

【００３１】

具体的な目標番号２および番号３（第２相および第３相、中間期間相）

この研究の第２相は、エナラプリルとテルミサルタンの漸増を許すプロトコルの一部として使用される場合に、エナラプリルとテルミサルタンの有効性を比較した。第３相は、各薬物単独の最高用量にも関わらずタンパク尿が続いたイヌでの併用を評価する。５４頭のイヌの各々は、彼／彼女が第１相で割り当てられた治療群に残る。これらの群内で、毎月の再検査でタンパク尿のＵＰＣが約０．５で持続した場合、研究薬物の漸増と、それに続く併用療法とを実施する。

【００３２】

ＡＲＢ／ＡＣＥｉ療法

第２相（３１～９０日目）：３０日目にＵＰＣが０．５未満であったと特定されたイヌの場合、研究の終わり（１２０日目）まで、テルミサルタンを２４時間ごとの経口投与１ｍｇ／ｋｇの用量またはエナラプリルを０．５ｍｇ／ｋｇ１日２回の経口投与の用量で、治療を継続した。３０日目にＵＰＣが約０．５であったと特定されたイヌの場合、研究薬物の用量は、目標ＵＰＣが０．５未満に達するまで、または一方の薬物が「天井用量」（テルミサルタンの場合は３ｍｇ／ｋｇで２４時間ごとの経口投与、またはエナラプリルの場合は１．５ｍｇ／ｋｇで１日２回の経口投与）に到達するまでのいずれか早い方が発生するまで、２４時間ごとの経口投与１ｍｇ／ｋｇ（ＴＥＬ群）または１日２回投与０．５ｍｇ／ｋｇ（ＥＮＡＬ群）の増分で月ごとに漸増する。

第３相（９１～１２０日目）：９０日目以前にＵＰＣが０．５未満であると特定されたイヌの場合、研究の終わりまで、タンパク尿の制御を引き起こせる用量のテルミサルタンまたはエナラプリルで治療を継続した。９０日目にＵＰＣがおよそ０．５であると特定されたイヌの場合、１日２回用量０．５ｍｇ／ｋｇのエナラプリルまたは２４時間ごとの用量１ｍｇ／ｋｇのテルミサルタンがＴＥＬ群およびＥＮＡＬ群のイヌにそれぞれ加えられる。併用療法は、研究が終了するまで１カ月間継続した。

モニタリング

３０日目に個々のイヌの治療レジメンを変更した場合、彼／彼女は１週間後（３７日目）に再検査となり、その時点でＳＢＰ、ｓＣｒ、血清カリウムレベルを評価する。クレアチニンの３０％を超える増加または中等度／重度の高カリウム血症（血清カリウムが６．５ｍｍｏｌ／Ｌを超える）が確認されることは、患者の隠蔽を解除して研究から患者を除去するように、研究者を促した。軽度の高カリウム血症（血清カリウムが６．１～６．５ｍｍｏｌ／Ｌ）が特定された場合、ＵＰＣに関係なく次の用量への漸増は実施しない。

【００３３】
その後、持続的にタンパク尿のイヌは、ＳＢＰ、ＵＰＣ、および尿検査の手段によって毎月（すなわち、６０日目、９０日目に）モニタリングされる。活発な尿沈澱物が特定できた場合、尿培養を実施した。タンパク尿が持続し、薬物の漸増が必要であったイヌの場合、ＳＢＰ、ｓＣｒ、および血清カリウムは調整の１週間後（６７日目、９７日目）に再検査され、上記に概説するように基準に従って隠蔽を解除し、さらに用量を漸増する。０．５未満のＵＰＣがいずれかの時点で確認されたイヌは、研究の終了時（１２０日目）にのみモニタリングパラメータを再検査される。
最終調査訪問：１２０日目に、すべてのイヌに、完全な身体検査、ＳＢＰ、血清の腎生化学、尿検査（膀胱穿刺）およびＵＰＣの測定を受けさせる。

【００３４】
主な客観的評価項目
第２相の主な客観的評価項目は、治療の合計３カ月後に、ベースラインからのΔＵＰＣおよびＵＰＣの５０％減少またはＵＰＣの０．５未満へ減少を達成した患者の割合、ならびにＵＰＣが５０％減少するまたはＵＰＣが０．５未満へ減少するまでの時間を含んだ。第３相の主な客観的評価項目は、ベースラインからのΔＵＰＣ、治療月を通じたΔＵＰＣ（９０日目のＵＰＣ－１２０目のＵＰＣ）、および併用療法を伴うＵＰＣの５０％減少またはＵＰＣの０．５未満への減少を達成した患者の割合を含む。
結論
図２に示すように、３０日目から９０日目までの間、ＵＰＣのベースラインからの平均変化は、テルミサルタンで治療したイヌがエナラプリルで治療したイヌと比較して大きく、テルミサルタンで治療したイヌは９０日目により大きな変化が実現した。ＵＰＣ変化の平均を以下の表Ｉに示す。

【００３５】
表I　　UPC変化の平均

有効成分	UPC変化30日目	UPC変化60日目	UPC変化90日目
エナラプリル	-1.075	-1.260	-1.194
テルミサルタン	-2.516	-3.769	-4.341

加えて図３に示すように、３０日目から９０日目までの間、ＵＰＣのベースラインからの平均割合変化は、テルミサルタンで治療したイヌがエナラプリルで治療したイヌと比較して大きい。９０日目から１２０日目までのテルミサルタンおよびエナラプリルの併用は、７０％超の平均ＵＰＣの減少を達成する。ＵＰＣの割合変化の平均を以下の表ＩＩに示す。

【００３６】
表II　　UPCの割合変化の平均

有効成分	UPC%変化 30日目	UPC%変化 60日目	UPC%変化 90日目	UPC%変化 120日目
エナラプリル	-27.34	-37.56	-30.57	-75.14[1]
テルミサルタン	-57.01	-65.87	-68.79	-76.70[2]

[1] 追加のテルミサルタンが90日目と120日目との間に投与されている
[2] 追加のエナラプリルが90日目と120日目との間に投与されている

さらに、図４に示すように、９０日目に追加の薬物を投与したイヌのＵＰＣの平均変化は、初期にテルミサルタンで治療したイヌの方が、エナラプリル治療群のイヌより非常に大きかった。ＵＰＣ変化の平均を以下の表ＩＩＩに示す。

【００３７】

表III　90日目に薬物を加えられたイヌにおけるUPC変化の平均

有効成分	UPC変化 30日目	UPC変化 60日目	UPC変化 90日目	UPC変化120日目
エナラプリル[1]	-0.30	-0.79	-1.05	-2.97
テルミサルタン[2]	-4.20	-4.83	-4.83	-5.84

[1] 追加のテルミサルタンが90日目と120日目との間に投与されている

[2] 追加のエナラプリルが90日目と120日目との間に投与されている

加えてまた図５に示すように、９０日目から１２０目に追加の薬物を投与しなかったＵＰＣの平均変化は、テルミサルタンで治療したイヌの方がエナラプリルで治療したイヌより大きかった。ＵＰＣ変化の平均を以下の表ＩＶに示す。

【００３８】

表IV　90日目に薬物を加えられていないイヌにおけるUPC変化の平均

有効成分	UPC変化 30日目	UPC変化 60日目	UPC変化 90日目	UPC変化 120日目
エナラプリル	-0.71	-1.02	-0.68	-0.92
テルミサルタン	-1.82	-2.81	-2.01	-1.95

【００３９】

引用文献

以下の出版物は、個々の出版物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書のいかなる定義も含めて本出願が支配する。

[1] Brown S. Management of chronic kidney disease In: Elliot J, Grauer GE, eds. BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology. 2nd ed. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2007; 223-230.

[2] American Veterinary Medical Association. Center for Information Management. U.S. pet ownership & demographics sourcebook. Schaumburg, Ill.: Center for Information Management, 2012.

[3] Polzin DJ. Chronic kidney disease in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2011;41:15-30.

[4] Macdougall DF, Cook T, Steward AP, et al. Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. Kidney Int 1986;29: 1144-1151.

[5] Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. J Am Vet Med Assoc 2005;226: 393-400.

[6] Walker D SH, Markwell P, Elliott J. Predictors of survival in healthy, non-azotaemic cats (abstract). J Vet Intern Med 2004; 18:417.

[7] Brown SA, Finco DR, Brown CA, et al. Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. Am J Vet Res 2003; 64: 321¬327.

[8] Finco DR, Brown SA, Brown CA, et al. Progression of chronic renal disease in the dog. J Vet Intern Med 1999;13: 516-528.

[9] Lees GE, Brown SA, Elliott J, et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). J Vet Intern Med 2005;19: 377-385.

[10] Valli VE, Baumal R, Thorner P, et al. Dietary modification reduces splitting of glomerular basement membranes and delays death due to renal failure in canine X-linked hereditary nephritis. Lab Invest 1991; 65: 67-73.

[11] Burkholder WJ, Lees GE, LeBlanc AK, et al. Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. J Vet Intern Med 2004; 18: 165-175.

[12] Grodecki KM, Gains MJ, Baumal R, et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. J Comp Pathol 1997; 117: 209-225.

[13] Brown SA, Brown CA, Crowell WA, et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. J Lab Clin Med 2000; 135: 275-286.

[14] Grauer GF, Greco DS, Getzy DM, et al. Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. J Vet Intern Med 2000; 14: 526-533.

[15] Brown SA. Renal pathophysiology: lessons learned from the canine remnant kidney model. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) 2013;23:115-121.

[16] Bugbee AC, Coleman AE, Wang A, Woolcock AD, Brown SA, J Vet Intern Med 2014; 28: 1871-1874.

[17] Kwon Y-J, Suh G-H, Kang S-S, Kim H-J, Can Vet J 2018; 59: 759-762.

【図面】

【図１】

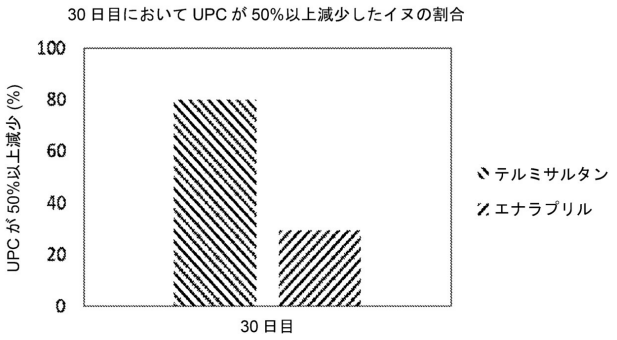


FIG. 1

【図２】

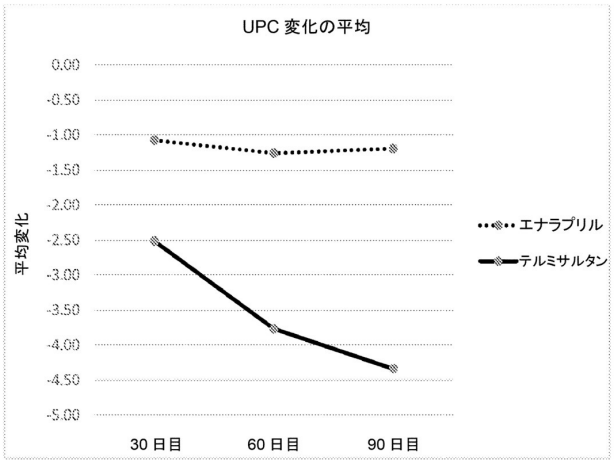


FIG. 2

【図３】

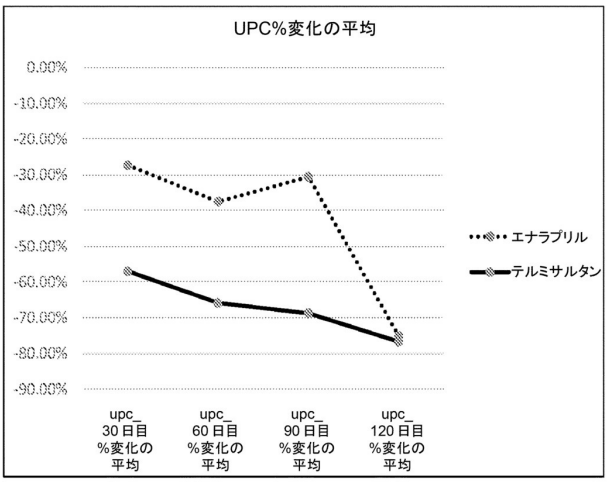


FIG. 3

【図４】

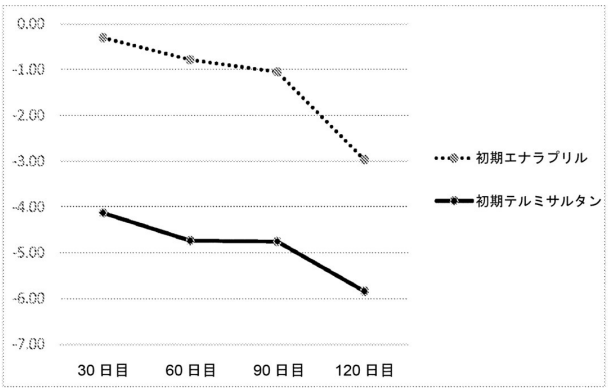


FIG. 4

【図５】

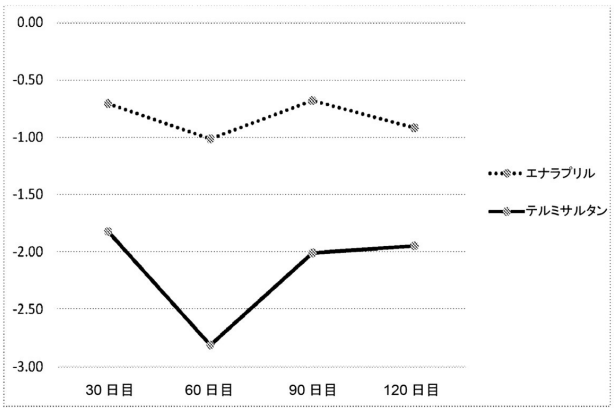


FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/030579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/401 A61K31/4184 A61K45/06 A61P9/12 A61P13/12
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, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A.C. BUGBEE ET AL: "Telmisartan Treatment of Refractory Proteinuria in a Dog", JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, vol. 28, no. 6, 30 September 2014 (2014-09-30), pages 1871-1874, XP55718581, US ISSN: 0891-6640, DOI: 10.1111/jvim.12471	1-6, 10-13, 15-20, 22,26-29
Y	discussion; page 1871, right-hand column, line 4 - page 1872, left-hand column, line 34	1-30
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 July 2020	07/08/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Venturini, Francesca

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/030579

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MARK J. ACIERNO ET AL: "ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats", JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, vol. 32, no. 6, 24 October 2018 (2018-10-24), pages 1803-1822, XP55717957, US ISSN: 0891-6640, DOI: 10.1111/jvim.15331 paragraph [08.2]; table 7 -----	1-30
Y	KONTA M ET AL: "Evaluation of the inhibitory effects of telmisartan on drug-induced renin-angiotensin-aldosterone system activation in normal dogs", JOURNAL OF VETERINARY CARDIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 5, 17 August 2018 (2018-08-17), pages 376-383, XP085498223, ISSN: 1760-2734, DOI: 10.1016/J.JVC.2018.07.009 study protocol -----	1-30
Y	H Schierok ET AL: "Effects of Telmisartan on Renal Excretory Function in Conscious Dogs", The Journal of International Medical Research, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 131-139, XP55717982, Retrieved from the Internet: URL:https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/147323000102900210 [retrieved on 2020-07-24] results -----	1-30
Y	ALICIA CARO-VADILLO ET AL: "Effect of a combination of telmisartan and amlodipine in hypertensive dogs", VETERINARY RECORD CASE REPORTS, vol. 6, no. 2, 26 May 2018 (2018-05-26), page e000471, XP55717977, DOI: 10.1136/vetreccr-2017-000471 discussion; table 3 ----- -/--	1-30

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/030579

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yong-Jin Kwon ET AL: "Case Report Rapport de cas", , 1 July 2018 (2018-07-01), pages 759-762, XP55717930, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005071/pdf/cvj_07_759.pdf [retrieved on 2020-07-24] discussion -----	1-30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4422(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4422	
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ	*31/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55	
Ａ６１Ｋ	*38/05 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎
(74)代理人 100103610
弁理士 ▲吉▼田 和彦
(74)代理人 100109070
弁理士 須田 洋之
(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100111501
弁理士 滝澤 敏雄
(72)発明者 トラース アン ミシェル
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７－０３６８ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
(72)発明者 エリクソン コールマン アマンダ
アメリカ合衆国 ジョージア州 ３０６２２ ボーガート プランターズ トレイル １０９１
(72)発明者 フェレイラ デ モウラ ロウレンソ ビアンカ ナタリア
アメリカ合衆国 ジョージア州 ３０６０６ アセンズ ウィロー ラン ２４５
(72)発明者 クリービー ケイト エリザベス
アメリカ合衆国 テキサス州 ７７８４５ カレッジ ステーション ホープス クリーク ロード １１９０３
(72)発明者 ブラウン スコット アラン
アメリカ合衆国 ジョージア州 ３０６８３ ウィンターヴィル ダブル ブリッジズ ロード ８５５

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 BA01 BA14 MA02 NA14 ZA421 ZA422 ZA811 ZA812 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC26 BC32 BC39 BC41 GA07 GA16 MA01 MA02
MA04 NA14 ZA42 ZA81 ZC75