

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-517355
(P2025-517355A)

(43)公表日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4025(2006.01)	A 6 1 K	31/4025	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06		
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全121頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-568249(P2024-568249)	(71)出願人	521197483	チヌーク セラビューティクス、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 9 8 1 0 2 ワシントン州、シアトル、イー・ブレイン ストリート 1 8 8、スイート 1 2 6	
(86)(22)出願日	令和5年5月18日(2023.5.18)	(74)代理人	100092783		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月19日(2024.11.19)	(74)代理人	弁理士 小林 浩		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/022681	(74)代理人	100095360		
(87)国際公開番号	WO2023/225163	(74)代理人	弁理士 片山 英二	最終頁に続く	
(87)国際公開日	令和5年11月23日(2023.11.23)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	63/343,574	(74)代理人	弁理士 大森 規雄		
(32)優先日	令和4年5月19日(2022.5.19)	(74)代理人	100128484		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	弁理士 井口 司	キング, アンドリュー ジェームズ	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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				
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 アトラセンタンを用いた巣状分節性糸球体硬化症の治療方法

(57)【要約】

治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）の治療方法が本明細書に提供される。FSGSを有する対象における腎炎及び／又は線維症を減少させる、eGFRの低下率を低下させる、ESKDの発症を遅延させる、タンパク尿を減少させる、及び疲労を減少させる方法も本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

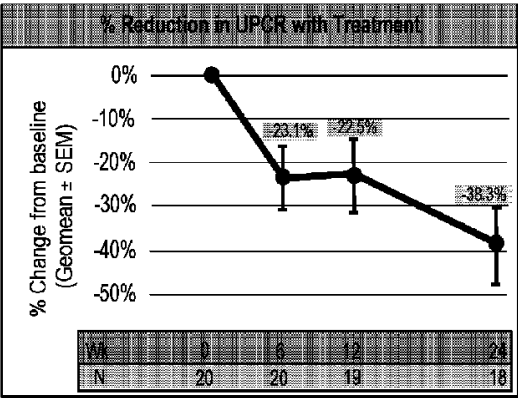


FIG. 4

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象における巣状分節性糸球体硬化症（F S G S）の治療方法であって、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

F S G Sを有する対象における腎炎及び／又は線維症を減少させる方法であって、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 3】

F S G Sを有する対象における推定糸球体濾過率（e G F R）の低下率を低下させる方法であって、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 4】

F S G Sを有する対象における末期腎臓疾患（E S K D）の発症を遅延させる方法であって、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5】

F S G Sを有する対象におけるタンパク尿を減少させる方法であって、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6】

F S G Sを有する対象における疲労を減少させる方法であって、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 7】

F S G Sを有する対象における機能的有足細胞量を安定化させる方法であって、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 8】

前記腎炎及び／又は線維症が、尿細管間質性炎症を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記腎炎及び／又は線維症が、尿細管間質性線維症を含む、請求項 2 又は請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記腎炎及び／又は線維症が、糸球体の炎症を含む、請求項 2、8、又は 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記腎炎及び／又は線維症が、糸球体硬化症を含む、請求項 2、又は 8 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象が、生検で確認された F S G Sを有する、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象が、生検で確認された F S G Sと診断されている、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記対象が、有足細胞タンパク質中に突然変異を有する、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記対象が、アポリタンパク質 L 1 (A P O L 1) 中に突然変異を有する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記対象が、A P O L 1、N P H S 1、N P H S 2、C D 2 A P、T R P C 6、A C T N 4、I N F 2、M Y O 1 E、A R H G A P 2 4、P L C E 1、W T 1、L M X 1 B、C O Q 6、L A M B 2、P A X 2、A N L N、及び／又は C R B 2 の 1 つ以上に突然変異を有する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 F S G S がネフローゼ症候群を含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 8】

前記ネフローゼ症候群が、タンパク尿、低アルブミン血症、高コレステロール血症、末梢浮腫、又は前述のいずれかの組み合わせから選択される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記 F S G S が門部周囲型 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 F S G S が糸球体尖部型 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 F S G S が細胞型 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 2 2】

前記 F S G S が虚脱型 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 F S G S が原発性 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 F S G S が非特異型 F S G S (N O S) である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 F S G S がウイルス関連 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 2 6】

前記ウイルス関連 F S G S が H I V 関連 F S G S ではない、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 F S G S が毒素関連 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記 F S G S が適応 F S G S である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

1 つ以上の追加の薬剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 3 0】

前記 1 つ以上の追加の薬剤が、カルシニューリン阻害剤、プロテアソーム阻害剤、アミノキノリン、補体阻害剤、B 細胞阻害剤、細胞傷害性薬剤、m T O R 阻害剤、及びステロイド、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記 1 つ以上の追加の薬剤が、カルシニューリン阻害剤を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記カルシニューリン阻害剤がシクロスポリンである、請求項 3 1 に記載の方法。

50

【請求項 33】

前記 1 つ以上の追加の薬剤が、免疫抑制剤を含む、請求項 29～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、シクロホスファミド、又はクロラムブシルである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 1 つ以上の追加の薬剤が、ステロイドを含む、請求項 29～34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記ステロイドが、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、シクロスポリン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、及び前述のいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 1 つ以上の追加の薬剤が、アミノキノリンを含む、請求項 29～35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記 1 つ以上の追加の薬剤が、ヒドロキシクロロキンである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記対象が、現在、1 つ以上の免疫抑制剤を受けていない、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記 1 つ以上の追加の薬剤が、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、少なくとも 12 週間安定な投与量で投与される、請求項 29～39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記 1 つ以上の追加の薬剤の前記投与量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間～約 30 日間の治療後に減少する、請求項 29～40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記 1 つ以上の追加の薬剤の前記投与量が、約 25%～約 100% 減少する、請求項 29～41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記 1 つ以上の追加の薬剤の前記投与量が、約 50%～約 100% 減少する、請求項 29～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記 1 つ以上の追加の薬剤の前記投与量が、約 75%～約 100% 減少する、請求項 29～43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記対象が、ACE 阻害剤、ARB、スタチン、利尿薬、カルシウムチャネル遮断薬、β 遮断薬、アルドステロンアンタゴニスト、魚油、ヒドロキシクロロキン、又は前述のいずれかの組み合わせを同時に受けている、請求項 1～38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記対象が、ACE 阻害剤、ARB、又はそれらの組み合わせを同時に受けている、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記スタチンが以下から選択される、請求項 45 又は 46 に記載の方法：アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、及びピタバスタチン。

10

20

30

40

50

【請求項 48】

前記利尿薬が以下から選択される、請求項 45 又は 46 に記載の方法：ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、キネタゾン、メトラゾン、クロロチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メチクロチアジドブメタニド、トルセミド、ピレタニド、エタクリン酸、ブメタニド、フロセミド、トリアムテレン、スピロノラクトン、エブレレノン、及びアミロリド。

【請求項 49】

前記 ACE 阻害剤が以下から選択される、請求項 46～48 のいずれか一項に記載の方法：キナプリル、ホシノプリルペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ラミプリル、シラザプリル、デラプリル、ホシノプリル、ゾフェノプリル、インドラプリル、ベナゼプリル、リシノプリル、スピラプリル、トランドラプリル、ペリンデブ、ペントプリル、モエキシプリル、レシナミン、及びピボプリル。

10

【請求項 50】

前記 A R B が以下から選択される、請求項 46～49 のいずれか一項に記載の方法：カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル、テルミサルタン、バルサルタン、アジルサルタンメドキシミル、及び B R A - 6 5 7。

【請求項 51】

前記アトラセンタンが、薬学的に許容される塩として投与される、請求項 1～50 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 52】

前記アトラセンタンが、塩酸アトラセンタン又はマンデル酸アトラセンタンとして投与される、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記アトラセンタンが、塩酸アトラセンタンとして投与される、請求項 1～52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記アトラセンタンが、遊離塩基として投与される、請求項 1～50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記対象が、E S K D に進行する高いリスクがある、請求項 1～54 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 56】

前記対象が、F S G S と診断されている、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

F S G S の前記診断が、腎臓生検、F S G S に関連する有足細胞タンパク質における変異についての遺伝子試験、又は前述のいずれかの組み合わせを含む、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

F S G S の診断が、腎臓生検の検査を含む、請求項 55 又は 56 に記載の方法。

40

【請求項 59】

前記対象が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約 3 ヶ月間、1 日当たり平均約 1.0 g / g ～約 3.5 g / g 以上のタンパク質を尿中に排泄している、請求項 1～58 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記対象が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約 3 ヶ月間、1 日当たり平均約 3.5 g / g 超～約 10 g / g のタンパク質を尿中に排泄している、請求項 1～59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

50

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約120 mL/分/1.73 m²の平均eGFRを有する、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約90 mL/分/1.73 m²の平均eGFRを有する、請求項1～61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項63】

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約60 mL/分/1.73 m²の平均eGFRを有する、請求項1～62のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項64】

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約1.5 g/g超～約11 g/gの尿タンパク質対クレアチニン比（UPCR）を有する、請求項1～63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約4%～約6%の平均HbA1cを有する、請求項1～64のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項66】

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約125 mg/dL以下の平均空腹時血中グルコースレベルを有する、請求項1～65のいずれか一項に記載の方法。

【請求項67】

前記対象が、正常な生理学的範囲内のカリウムレベルを維持する、請求項1～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

前記対象が、正常な生理学的範囲内のナトリウムレベルを維持する、請求項1～67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のALT/ASTレベルとほぼ同じであるアラニントランスアミナーゼ/アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ALT/AST）レベルを有する、請求項1～68のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項70】

前記対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のビリルビンレベルとほぼ同じであるビリルビンレベルを有する、請求項1～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

前記対象の体液貯留が、利尿薬で管理可能である、請求項1～70のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項72】

前記対象の前記尿中のタンパク質の量が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約10週間の治療後に、約20%～約80%減少する、請求項1～71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

前記対象の前記尿中のタンパク質の量が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約12週間の治療後に、約20%～約80%減少する、請求項1～72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

50

前記対象の前記尿中のタンパク質の量が、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩による約12週間～約24週間の治療後、約20%～約80%減少する、請求項1～73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

前記対象の前記尿中のタンパク質の量が、約35%～約80%減少する、請求項74に記載の方法。

【請求項76】

前記対象のUPCRが、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩による約10週間の治療後、約1.5g/g未満に低下する、請求項1～75のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項77】

前記対象のUPCRが、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩による約12週間の治療後、約1.5g/g未満に低下する、請求項1～76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項78】

前記対象のUPCRが、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩による約12週間～約24週間の治療後、約1.5g/g未満に低下する、請求項1～77のいずれか一項に記載の方法。

【請求項79】

前記対象のESKDを発症するリスクが、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月～約24ヶ月間の治療後に、約20%～約99%低下する、請求項1～78のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項80】

前記対象のESKDを発症するリスクが、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩による約12ヶ月～約60ヶ月間の治療後に、約20%～約99%低下する、請求項1～79のいずれか一項に記載の方法。

【請求項81】

前記eGFRの平均低下率が、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約0.75mL/分/年～約75mL/分/年である、請求項1～80のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項82】

前記eGFRの平均低下率が、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約3mL/分/年～約6mL/分/年である、請求項1～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

前記eGFRの平均低下率が、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約4mL/分/年～約5mL/分/年である、請求項1～82のいずれか一項に記載の方法。

【請求項84】

前記eGFRの平均低下率が、アトラセentan、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月～約24ヶ月間の治療後に、約15%～約70%低下する、請求項1～83のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項85】

前記治療有効量のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩が、約0.75mg～約1.5mgのアトラセentan、又は当量のその薬学的に許容される塩である、請求項1～84のいずれか一項に記載の方法。

【請求項86】

前記治療有効量のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩が、約1.0mg～約1.5mgのアトラセentan、又は当量のその薬学的に許容される塩である、請求項1～85のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 87】

前記治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩が、約 1.25 mg ～ 約 1.5 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 86 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

前記治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩が、約 1.5 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 87 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 89】

治療有効量の SGLT-2 阻害剤を投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 88 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 90】

前記 SGLT-2 阻害剤が、ベキサグリフロジン、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、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、セルグリフロジン、リコグリフロジン、ソタグリフロジン、及びトホグリフロジンから選択される、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

前記 SGLT-2 阻害剤が、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、又はエルツグリフロジンである、請求項 89 又は 90 に記載の方法。

【請求項 92】

前記対象が、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の 1 年間にわたる 3 つの連続した読みのうちの少なくとも 2 つにおいて、少なくとも 1 g / 日のタンパク尿を有すると判定されている、請求項 1 ～ 91 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 93】

前記対象が、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に少なくとも 12 週間、最大耐容安定用量の RAS 阻害剤を投与されている、請求項 1 ～ 92 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

前記対象が、最大耐容安定用量の RAS 阻害剤及び治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を同時に投与される、請求項 1 ～ 93 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 95】

前記対象が、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、少なくとも 30 mL / 分 / 1.73 m² の eGFR を有すると判定されている、請求項 1 ～ 94 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

前記 FSGS が、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の少なくとも約 3 ヶ月間、1 日当たり 3.5 グラム未満の前記尿中タンパク質の非ネフローゼ範囲タンパク尿を含む、請求項 1 ～ 95 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 97】

前記 FSGS が、1 つ以上の遺伝子突然変異と関連する、請求項 1 ～ 96 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 98】

前記 1 つ以上の遺伝子突然変異が、FSGS に関連する有足細胞タンパク質をコードする遺伝子にある、請求項 1 ～ 97 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 99】

前記 1 つ以上の遺伝子突然変異が、以下からなる群から選択される遺伝子における 1 つ以上の突然変異から選択される、請求項 98 に記載の方法：NPHS1、NPHS2、CD2AP、TRPC6、ACTN4、INF2、MYO1E、ARHGAP24、ARH

50

G D I A、P L C E 1、P T P R O、W T 1、L X M B 1、t R N A^{l e u}、C O Q 2、C O Q 6、I T G B 4、P D S S 2、C D 1 5 1、C U B N、L A M B 2、A P O L 1、及び前述のいずれかの組み合わせ。

【請求項 1 0 0】

前記 1 つ以上の遺伝子突然変異が A P O L 1 にある、請求項 9 8 又は 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

前記対象が、F S G S のための以前の治療法を投与されており、前記以前の治療法に回答しなかった、請求項 1 ～ 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記以前の治療法が、F S G S のための標準治療法である、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記以前の治療法が、以下から選択される、請求項 1 0 1 又は 1 0 2 に記載の方法：アクター、スバルセンタン、血漿交換療法を伴うリツキシマブ、ボルコスポリン、1 0 - ニトロ - 9 (E) - オクタデカ - 9 - エン酸 (C X A - 1 0)、P F - 0 6 7 3 0 5 1 2、4 - クロロ - N - [5 - メチル - 2 - [7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (C C X 1 4 0 - B)、アバタセプト、バルドキシロン、又は前述のいずれかの組み合わせ。

【請求項 1 0 4】

前記対象が、ナトリウムグルコース共輸送体 2 (S G L T 2) 阻害剤で治療されておらず、又は治療されていない、請求項 1 ～ 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記対象が、抗レトロウイルス療法で治療されておらず、又は治療されていない、請求項 1 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

前記対象が、以前に糖尿病性腎症、I g A 腎症、鎌状赤血球腎症、H I V / A I D S、又は急性腎不全の 1 つ以上と診断されていない、請求項 1 ～ 1 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記対象が、以前に H I V 関連腎症と診断されていない、請求項 1 ～ 1 0 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記対象が、以前に H I V と診断されていない、請求項 1 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記対象が、現在、H I V と診断されていない、請求項 1 ～ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記対象が、現在、H I V を治療されていない、請求項 1 ～ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記対象が、以前に腎血管性高血圧と診断されていない、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記対象が、現在、腎血管性高血圧を治療されていない、請求項 1 ～ 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

20

30

40

50

関連出願の相互参照

本出願は、2022年5月19日に出願された米国仮特許出願第63／343574号の優先権及び利益を主張し、その内容及び開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）は、タンパク尿、末期腎臓疾患（ESKD）への頻繁な進行、及び約25%の患者における腎移植後の再発を特徴とする糸球体疾患であり、長期同種移植片生存に悪影響を及ぼす（Cravedi、2013）。これは、多様な開始原因による有足細胞の傷害及び枯渇から生じる不均一な障害である。原発性（特発性）FSGSは、疾患の最も一般的な形態であり、未知の循環因子の結果であると推定される。二次性FSGSには、ウイルス関連又は薬物誘導性FSGSが含まれる。二次性FSGSの不適応形態は、過剰な単一ネフロン作業負荷に対する適応的な構造的－機能的応答から生じる（Rosenberg、2017）。FSGSは、主に有足細胞及びそれらのスリット横隔膜において発現されるタンパク質をコードする遺伝子における多くの遺伝子突然変異によって引き起こされ得る。FSGSの遺伝的原因は、常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖、又はミトコンドリア遺伝パターンを伴う散発性又は家族性疾患として存在し得る（Rood、2012；Jefferson、2014；Dummer、2015；De Vriese、2018）。アポリポタンパク質L1（APO L1）遺伝子変異体は、アフリカ系のFSGS患者におけるESKDのリスクを増加させる（Dummer、2015）。FSGSの年間発生率は、年間0.2人～1.8人／100,000人の範囲である（McGrogan、2011）。FSGSの保存的管理には、特にRAS阻害剤と食事性ナトリウム制限を伴う血圧制御が含まれる。さらなる治療は、年齢及び共存症などの患者に特異的な因子を考慮して、FSGSの特定の形態に基づいて個別化される。原発性FSGSの治療には、プレドニゾン、カルシニューリン阻害剤、シクロホスファミド、及びミコフェノール酸モフェチル＋高用量デキサメタゾンを含む、有足細胞に対しても直接的な効果を有し得る免疫抑制性である薬物の使用も含まれる（Korbet、2012；Rosenberg、2017）。

【0003】

FSGSに対する承認された治療法はなく、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を遮断する薬剤による保存的管理に失敗した患者については、確立された安全且つ有効な治療選択肢はない。その結果、進行性腎不全のリスクが残っているFSGS患者のための治療法を開発するための、満たされていない重要な医学的必要性が存在する。

【発明の概要】

【0004】

アトラセンタンは、選択的エンドセリンA（ETA）受容体アンタゴニストである（ETA Ki約34 pM；ETB Ki約63 nM、ETA選択性約1800x）。例えば、Wu-Wong et al., Clin. Sci. (Lond.), 103 (48), pp. 107s-111s (2002)を参照されたい。選択的ETA受容体アンタゴニストは、ETB受容体に最小限の影響を与えながら、ETA機能を遮断し、ET-1クリアランスを依然として可能にしながら、血管拡張及び炎症の減少を含む有益な腎作用を提供する。例えば、Jandeleit-Dahm and Watson, Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 21 (1), pp. 66-71 (2012)を参照されたい；Nakamura, et al., Nephron, Vol. 72, pp. 454-460 (1996)も参照されたい。ETA受容体アンタゴニストは、腎臓によるナトリウム及び水の保持を増加させるが、これは典型的には、臨床的に管理可能である。例えばSaleh, et al., J. Pharm. Exp. Ther., 338 (1), pp. 263-270 (2011)を参照されたい。

【0005】

アトラセンタンは、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害剤の最適用量に加えて

、2型糖尿病の個体における糖尿病性腎臓疾患（DKD）の1日1回の治療として広く研究されている。ETA活性化は、タンパク尿、腎臓炎症又は線維症によって測定される多くの腎疾患の進行と関連している。（Dhaun、2012；Vignon-Zellweger、2012）。

【0006】

アトラセンタンは、糖尿病性腎臓疾患を有する患者において有効であることが示されており、血清クレアチニンの倍加又は末期腎臓疾患として定義される腎イベントのリスクを有意に低下させる。例えば、Heerspink, et al., The Lancet, 393, pp 1937–1947 (2019)を参照されたい。DKDは二次性糸球体疾患と考えられ、腎臓疾患は、DKDの場合、長年の糖尿病に対する微小血管合併症として、同定された全身性原因に続発する。例えば、Dattani and McAdoo, Medicine, 47 (10), pp. 644–648 (2019)を参照されたい。DKDの病因は、多因子性で複雑である。腎細胞、特に腎臓内皮細胞に対するグルコース毒性を引き起こす糖尿病に起因する慢性的に上昇した血中グルコースレベル、並びに常在糸球体細胞に伝達されるせん断応力をもたらす高血圧に関連する全身性及び腎血行動態因子は、DKDの重要な病原性ドライバーである。例えばThomas et al., Nat. Rev. Disease Primers. 1, pp. 15018–15026 (2015)を参照されたい。高血糖、脂質異常症及び酸化ストレスなどの代謝成分、並びに高血圧に関連する血管作用性物質などの血行動態因子を含む、糖尿病環境において調節不全の複数の因子は、全て腎ET-1形成を刺激する。さらに、DKDは、典型的には、DKDの発現前の長年の糖尿病の必要性のために、より高齢の集団において観察され、加齢はまた、腎臓におけるET-1産生の増加と関連する。例えば、Kohan, Kidney Int., 86 (5), pp. 896–904 (2014)を参照されたい。併せて、これらは全て、ETA受容体遮断薬アトラセンタンを用いたDKDの治療のための適切な科学的根拠を提供する。Dhaun, et al., Hypertension, Vol. 57, pp. 772–779 (2011)を参照されたい。

10

20

【0007】

いくつかの実施形態は、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）を有する対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

30

【0008】

いくつかの実施形態は、FSGSを有する対象における腎炎及び／又は線維症を減少させる方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0009】

いくつかの実施形態は、FSGSを有する対象における推定糸球体濾過率（eGFR）の低下率を低下させる方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0010】

いくつかの実施形態は、FSGSを有する対象におけるESKDの発症を遅延させる方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

【0011】

いくつかの実施形態は、FSGSを有する対象におけるタンパク尿を減少させる方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0012】

いくつかの実施形態は、FSGSを有する対象における疲労を減少させる方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

50

【0013】

いくつかの実施形態は、FSGSを有する対象における機能的有足細胞量を安定化させる方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0014】

いくつかの実施形態は、腎炎及び／又は線維症を安定化又は減少させる方法を提供する。場合によっては、腎炎及び／又は線維症は、尿細管間質性炎症である。いくつかの実施形態は、腎炎及び／又は線維症が、尿細管間質性線維症であることを提供する。いくつかの実施形態は、腎炎及び／又は線維症が、糸球体の炎症及び／又は糸球体硬化症を含むことを提供する。いくつかの実施形態は、腎炎及び／又は線維症が、尿細管間質性炎症、尿細管間質性線維症、糸球体の炎症又は糸球体硬化症の1つ以上を含むことを提供する。

10

【0015】

いくつかの実施形態は、対象が、生検で確認されたFSGSを有することを提供する。いくつかの実施形態は、対象が、生検で確認されたFSGSと診断されていることを提供する。いくつかの実施形態は、対象が、既知の有足細胞タンパク質突然変異によるFSGSの遺伝子診断を有することを提供する。追加の実施形態は、APO L1に突然変異を有する対象を含む。

【0016】

いくつかの実施形態は、FSGSがネフローゼ症候群を含むことを提供する。いくつかの実施形態は、ネフローゼ症候群が、タンパク尿、低アルブミン血症、高コレステロール血症、末梢浮腫、又は前述のいずれかの組み合わせから選択されることを提供する。

20

【0017】

いくつかの実施形態は、FSGSが門部周囲型FSGSであることを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSが糸球体尖部型FSGSであることを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSが細胞型FSGSであることを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSが虚脱型FSGSであることを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSが原発性FSGSであることを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSが非特異型(NOS)のFSGSであることを提供する。

【0018】

いくつかの実施形態は、FSGSがウイルス関連FSGSであることを提供する。いくつかの実施形態は、ウイルス関連FSGSがHIV関連FSGSではないことを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSが毒素関連FSGSであることを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSが適応FSGSであることを提供する。

30

【0019】

いくつかの実施形態は、対象が1つ以上の追加の薬剤も投与されていることを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤が、カルシニューリン阻害剤、プロテアソーム阻害剤、アミノキノリン、補体阻害剤、B細胞阻害剤、細胞傷害性薬剤、mTOR阻害剤、ステロイド、及びそれらの組み合わせから選択されることを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤がカルシニューリン阻害剤を含むことを提供する。いくつかの実施形態は、カルシニューリン阻害剤がシクロスポリンであることを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤が免疫抑制剤を含むことを提供する。いくつかの実施形態は、免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、シクロホスファミド、又はクロラムブシルであることを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤がステロイドを含むことを提供する。いくつかの実施形態は、ステロイドが、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、シクロスポリン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、及び前述のいずれかの組み合わせからなる群から選択されることを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤がアミノキノリンを含むことを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤がヒドロキシクロロキンであることを提供する。いくつかの実施形態は、対象が現在、1つ以上の免疫抑制剤をうけていないことを提供する。

40

50

【0020】

いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤が、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、少なくとも12週間安定な投与量で投与されることを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤の投与量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に減少することを提供する。

【0021】

いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤の投与量が、約25%～約100%（～約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%）減少することを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤の投与量が、約50%～約100%減少することを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の追加の薬剤の投与量が、約75%～約100%減少することを提供する。

10

【0022】

いくつかの実施形態は、対象が、ACE阻害剤、ARB、スタチン、利尿薬、カルシウムチャネル遮断薬、β遮断薬、アルドステロンアンタゴニスト、魚油、ヒドロキシクロロキン、SGLT2i、又は前述のいずれかの組み合わせを同時に受けていることを提供する。

【0023】

いくつかの実施形態は、対象が、ACE阻害剤、ARB、又はそれらの組み合わせを同時に受けていることを提供する。いくつかの実施形態は、スタチンが以下から選択されることを提供する：アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、及びピタバスタチン。いくつかの実施形態は、利尿薬が以下から選択されることを提供する：ヒドロクロチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、キネタゾン、メトラゾン、クロロチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メチクロチアジドブメタニド、トルセミド、ピレタニド、エタクリン酸、ブメタニド、フロセミド、トリウムテレン、スピロラクトン、エプレレノン、及びアミロリド。いくつかの実施形態は、ACE阻害剤が以下から選択されることを提供する：キナプリル、ホシノプリルペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ラミプリル、シラザプリル、デラプリル、ホシノプリル、ゾフェノプリル、インドラプリル、ペナゼプリル、リシノプリル、スピラプリル、トランドラプリル、ペリンデブ、ペン

20

30

【0024】

いくつかの実施形態は、アトラセンタンが、薬学的に許容される塩として投与されることを提供する。いくつかの実施形態は、アトラセンタンが、塩酸アトラセンタン又はマンデル酸アトラセンタンとして投与されることを提供する。いくつかの実施形態は、アトラセンタンが塩酸アトラセンタンとして投与されることを提供する。いくつかの実施形態は、アトラセンタンが遊離塩基として投与されることを提供する。

40

【0025】

いくつかの実施形態は、対象が、末期腎臓疾患（ESKD）への進行の高いリスクがあることを提供する。いくつかの実施形態は、対象がFSGSと診断されていることを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSの診断が、腎臓生検、FSGSに関連する有足細胞タンパク質における変異についての遺伝子試験、又は前述のいずれかの組み合わせを含むことを提供する。いくつかの実施形態は、FSGSの診断が腎臓生検の検査を含むことを提供する。

【0026】

50

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約0.75 g / g以上のタンパク質を尿中に排泄していることを提供する。いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約1.5 g / g以上のタンパク質を尿中に排泄していることを提供する。いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約3.5 g / g以上のタンパク質を尿中に排泄していることを提供する。いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約3.5 g / g～約10 g / gのタンパク質を尿中に排泄していることを提供する。

10

【0027】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約0.75グラム～1.5グラムのタンパク質を尿中に排泄していることを提供する。

【0028】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約1グラム以上のタンパク質を尿中に排泄していることを提供する。

【0029】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約120 mL / 分 / 1.73 m²の平均eGFRを有することを提供する。

20

【0030】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約30～約90 mL / 分 / 1.73 m²の平均eGFRを有することを提供する。

【0031】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約60 mL / 分 / 1.73 m²の平均eGFRを有することを提供する。

30

【0032】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約1.5 g / g超～約11 g / g（例えば、約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、又は11 g / g）の尿タンパク質対クレアチニン比（UPCR）を有することを提供する。

【0033】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約4%～約6%の平均HbA1cを有することを提供する。

【0034】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約125 mg / dL以下の平均空腹時血中グルコースレベルを有することを提供する。

40

【0035】

いくつかの実施形態は、対象が、正常な生理学的範囲内のカリウムレベルを維持することを提供する。

【0036】

いくつかの実施形態は、対象が、正常な生理学的範囲内のナトリウムレベルを維持することを提供する。

【0037】

50

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のALT/ASTレベルとほぼ同じであるアラニントランスアミナーゼ/アスパラギン酸トランスアミナーゼ (ALT/AST) レベルを有することを提供する。

【0038】

いくつかの実施形態は、対象が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のビリルビンレベルとほぼ同じであるビリルビンレベルを有することを提供する。したがって、いくつかの実施形態では、ビリルビンレベルは、肝機能、又は本明細書に記載される1つ以上の薬剤の投与の影響の評価に使用することができる。

10

【0039】

いくつかの実施形態は、対象の体液貯留が、利尿薬で管理可能であることを提供する。

【0040】

いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日～約30日間の治療後に、約20%～約80%減少することを提供する。

【0041】

いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約4週間～約10週間の治療後に、約20%～約80%減少することを提供する。

20

【0042】

いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約10週間の治療後に、約20%～約80%減少することを提供する。いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約12週間の治療後に、約20%～約80%減少することを提供する。いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約12週間～約24週間の治療後に、約20%～約80%減少することを提供する。

【0043】

いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、約35%～約80% (約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、又は約80%) 減少することを提供する。

30

【0044】

いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に、約100mg/dL～約900mg/dL減少することを提供する。

【0045】

いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に、約100mg/dL～約500mg/dL減少することを提供する。

40

【0046】

いくつかの実施形態は、対象の尿中のタンパク質の量が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に、約500mg/dL～約900mg/dL減少することを提供する。

【0047】

いくつかの実施形態は、対象のUPCRが、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に、約1.5g/g～約11g/g未満に低下されることを提供する。いくつかの実施形態は、対象のUPCRが、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に、約1.5g/g、約2g/g、約3g/g、約4g/g、約5g/g、約6g/g、約7g/g、約

50

8 g / g、約 9 g / g、約 10 g / g、又は約 11 g / g 未満に低下することを提供する。いくつかの実施形態は、ことを提供する。対象の U P C R が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 12 週間～約 24 週間の治療後に、約 1.5 g / g～約 11 g / g 未満に低下することを提供する。いくつかの実施形態は、対象の U P C R が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 12 週間～約 24 週間の治療後に、約 1.5 g / g、約 2 g / g、約 3 g / g、約 4 g / g、約 5 g / g、約 6 g / g、約 7 g / g、約 8 g / g、約 9 g / g、約 10 g / g、又は約 11 g / g 未満に低下することを提供する。

【0048】

いくつかの実施形態は、対象の E S K D を発症するリスクが、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 6 ヶ月～約 24 ヶ月間の治療後に、約 20 %～約 99 % 低下することを提供する。

10

【0049】

いくつかの実施形態は、対象の E S K D を発症するリスクが、約 12 ヶ月～約 60 ヶ月（約 6 ヶ月、約 9 ヶ月、約 12 ヶ月、約 15 ヶ月、約 18 ヶ月、約 21 ヶ月、約 24 ヶ月、約 27 ヶ月、約 30 ヶ月、約 33 ヶ月、約 36 ヶ月、約 39 ヶ月、約 42 ヶ月、約 45 ヶ月、約 48 ヶ月、約 51 ヶ月、約 54 ヶ月、約 57 ヶ月、又は約 60 ヶ月）のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後に、約 20 %～約 99 % 低下することを提供する。

【0050】

いくつかの実施形態は、e G F R の平均低下率が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約 3 ヶ月間、約 0.75 mL / 分 / 年～約 75 mL / 分 / 年であることを提供する。

20

【0051】

いくつかの実施形態は、e G F R の平均低下率が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約 3 ヶ月間、約 3 mL / 分 / 年～約 6 mL / 分 / 年であることを提供する。

【0052】

いくつかの実施形態は、e G F R の平均低下率が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約 3 ヶ月間、約 4 mL / 分 / 年～約 5 mL / 分 / 年であることを提供する。

30

【0053】

いくつかの実施形態は、e G F R の平均低下率が、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 6 ヶ月～約 24 ヶ月の治療後、約 15 %～約 70 % 低下することを提供する。

【0054】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩が、約 0.20 mg～約 1.5 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

【0055】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩が、約 0.25 mg～約 1.25 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

40

【0056】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩が、約 0.40 mg～約 0.85 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

【0057】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩が、約 0.75 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であること

50

を提供する。

【0058】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩が、約0.75mg～約1.5mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

【0059】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩が、約0.80mg～約1.5mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

【0060】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩が、約1.0mg～約1.5mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

【0061】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩が、約1.25mg～約1.5mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

【0062】

いくつかの実施形態は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩が、約1.5mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であることを提供する。

【0063】

いくつかの実施形態は、方法がさらに、治療有効量のSGLT-2阻害剤を投与することを含むことを提供する。いくつかの実施形態は、SGLT-2阻害剤が、ベキサグリフロジン、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、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、セルグリフロジン、リコグリフロジン、ソタグリフロジン、及びトホグリフロジンから選択されることを提供する。

【0064】

いくつかの実施形態は、SGLT-2阻害剤が、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、又はエルツグリフロジンであることを提供する。

【0065】

いくつかの実施形態は、対象が、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の1年間にわたる3つの連続した読みのうちの少なくとも2つにおいて、少なくとも1g／日のタンパク尿を有すると判定されていることを提供する。

【0066】

いくつかの実施形態は、対象が、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に少なくとも12週間、最大耐容安定用量のRAS阻害剤を投与されていることを提供する。

【0067】

いくつかの実施形態は、対象が、最大耐容安定用量のRAS阻害剤及び治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を同時に投与されることを提供する。

【0068】

いくつかの実施形態は、対象が、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、少なくとも30mL／分／1.73m²のeGFRを有すると判定されていることを提供する。

【0069】

いくつかの実施形態は、FSGSが、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり3.5グラム未満の尿中タンパク質の非ネフローゼ範囲タンパク尿を含むことを提供する。

10

20

30

40

50

【0070】

いくつかの実施形態は、FSGSが1つ以上の遺伝子突然変異に関連することを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の遺伝子突然変異が、FSGSに関連する有足細胞タンパク質をコードする遺伝子にあることを提供する。いくつかの実施形態は、1つ以上の遺伝子突然変異が、以下からなる群から選択される遺伝子の1つ以上の突然変異から選択されることを提供する：NPHS1、NPHS2、CD2AP、TRPC6、ACTN4、INF2、MYO1E、ARHGAP24、ARHGDIA、PLCE1、PTPRO、WT1、LXMB1、tRNA^{Leu}、COQ2、COQ6、ITGB4、PDS2、CD151、CUBN、LAMB2、APO L1、及び前述のいずれかの組み合わせ。いくつかの実施形態は、1つ以上の遺伝子突然変異がAPO L1にあることを提供する。

10

【0071】

いくつかの実施形態は、対象が、FSGSのための以前の治療法を投与されており、以前の治療法に应答しなかったことを提供する。

【0072】

いくつかの実施形態は、以前の治療法が、FSGSのための標準治療法であることを提供する。いくつかの実施形態は、以前の治療法が、以下から選択されることを提供する：アクター、スパルセンタン、血漿交換療法を伴うリツキシマブ、ボルコスポリン、10-ニトロ-9(E)-オクタデカ-9-エン酸(CXA-10)、PF-06730512、4-クロロ-N-[5-メチル-2-[7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル]-3-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(CCX140-B)、アバタセプト、バルドキソロン、又は前述のいずれかの組み合わせ。

20

【0073】

いくつかの実施形態は、対象が、ナトリウムグルコース共輸送体2(SGLT2)阻害剤で治療されたことがなく、又は治療されていないことを提供する。

【0074】

いくつかの実施形態は、対象が、抗レトロウイルス療法で治療されたことがなく、又は治療されていないことを提供する。抗レトロウイルス療法の例としては、プロテアーゼ阻害剤、逆転写阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、及びそれらの組み合わせ、例えばHAART(高活性抗レトロウイルス療法)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0075】

いくつかの実施形態は、対象が、以前に急性腎臓傷害(例えば、低酸素症による)、糖尿病性腎症(糖尿病性腎臓疾患又は「DKD」とも呼ばれる)、IgA腎症、鎌状赤血球腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていないことを提供する。

【0076】

いくつかの実施形態は、対象が、以前にHIV関連腎症と診断されていないことを提供する。

【0077】

いくつかの実施形態は、対象が、以前にHIVと診断されていないことを提供する。

40

【0078】

いくつかの実施形態は、対象が現在HIVと診断されていないことを提供する。

【0079】

いくつかの実施形態は、対象が現在、HIVを治療されていないことを提供する。

【0080】

いくつかの実施形態は、対象が、以前に腎血管性高血圧と診断されていないことを提供する。

【0081】

いくつかの実施形態は、対象が現在、腎血管性高血圧を治療されていないことを提供する

50

る。

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図1】本明細書に開示される第2相試験の全体的な試験スキーム（全コホート）を示す。略語：DKD＝糖尿病性腎臓疾患；FSGS＝巣状分節性糸球体硬化症；IgAN＝免疫グロブリンA腎症；PK＝薬物動態；QD＝1日1回。^a；コホート2（FSGS）の対象は、12週目又はそれ以降に用量漸増する選択肢を有する。これらの対象は、コホート2bに移行する。

【図2】本明細書に開示される第2相試験のコホート2（2b）及び5の用量漸増を示す。

【図3】本明細書に開示される第2相試験に含まれたFSGSを有する患者のベースライン特性を示す。

【図4】本明細書に開示される第2相試験の0、6、12、及び24週目に測定された尿タンパク質対クレアチニン比（UPCR）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0083】

表の簡単な説明

表1：本明細書に開示される第2相試験における各コホートの目的及びエンドポイント。

表2：本明細書に開示される第2相試験で使用されたアトラセンタンに関する情報。

表3：本明細書に開示される第2相試験におけるプロトコルに必要な検査室評価。

【0084】

I. 定義

本開示をより容易に理解することができるように、特定の用語を最初に定義する。本出願で使用される場合、本明細書で別段明示的に提供される場合を除き、以下の用語のそれぞれは、以下に記載される意味を有するものとする。本出願全体を通じて、さらなる定義が記載される。

【0085】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示で使用される多くの用語の一般的な辞書を当業者に提供する。本開示の目的のために、以下の用語が定義される。

【0086】

単位、接頭辞、及び記号は、Système International de Unités（SI）の承認された形式で示される。数値範囲は、範囲を定義する数値を含む。本明細書で提供される見出しは、本明細書全体を参照することによって得ることができる本開示の様々な態様を限定するものではない。したがって、すぐ下に定義される用語は、明細書全体を参照することによってより完全に定義される。

【0087】

本明細書で使用される用語「a」、「an」、又は「the」は、1つのメンバーを有する態様を含むだけでなく、2つ以上のメンバーを有する態様も含む。単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈上明らかに別段の指示がない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「細胞」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「薬剤」への言及は、当業者に公知の1つ以上の薬剤への言及などを含む。

【0088】

本明細書で使用される用語「又は」は、一般に、非排他的に解釈されるべきである。例えば、「A 又は B を含む組成物」に対する請求項は、典型的には、A 及び B の両方を含む組成物を含む態様を提示する。しかしながら、「又は」は、矛盾なく組み合わせることができない提示された態様（例えば、9～10 又は 7～8 の組成物 pH）を除外すると解釈されるべきである。

【0089】

グループ「A 又は B」は、典型的には、グループ「A 及び B からなる群から選択される」と同等である。

【0090】

用語「及び／又は」は、本明細書で使用される場合、2つの特定された特徴又は構成要素のそれぞれの、他のものを伴うか又は伴わない具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書で「A 及び／又は B」などの語句で使用される用語「及び／又は」は、「A 及び B」、「A 又は B」、「A」（単独）、及び「B」（単独）を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び／又は C」などの語句で使用される用語「及び／又は」は、以下の態様のそれぞれを包含することが意図される：A、B、及び C；A、B、又は C；A 又は C；A 又は B；B 又は C；A 及び C；A 及び B；B 及び C；A（単独）；B（単独）；並びに C（単独）。

【0091】

本明細書で使用される用語「約」及び「およそ」は、一般に、測定の性質又は精度を考慮して、測定された量の許容可能な誤差の程度を意味するものとする。典型的な例示的な誤差の程度は、所与の値又は値の範囲の20パーセント（%）以内、10%以内、又は5%以内である。「約 X」への任意の言及は、少なくとも値 X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X、及び1.05Xを具体的に示す。したがって、「約 X」は、例えば「0.98X」の請求項限定のための書面による説明の支持を提供することを意図している。用語「約」及び「およそ」は、特に所与の量に関連して、所与の量自体を包含及び説明する。

【0092】

「約」が数値範囲の開始に適用される場合、それは範囲の両端に適用される。したがって、「約5～20%」は、「約5%～約20%」と等価である。「約」が1組の値の最初の値に適用される場合、それはその組の全ての値に適用される。したがって、「約0.5、0.75、又は1.0mg」は、「約0.5、約0.75、又は約1.0mg」と等価である。

【0093】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、X線粉末回折の一連のピーク位置（例えば、2θ値）に先行する場合、それが先行するグループのピークの全てが、±0.1°の変動性を有する角度位置に関して報告されることを意味する。したがって、例えば、約8.3°、9.7°、10.0°、13.0°、15.6°、17.2°又は19.5°という語句は、8.3°±0.1°、9.7°±0.1°、10.0°±0.1°、13.0°±0.1°、15.6°±0.1°、17.2°±0.1°又は19.5°±0.1°を意味する。

【0094】

対象の「治療」又は「治療法」は、疾患に関連する症状、合併症、状態、又は生化学的徴候の発症、進行、発生、重症度、又は再発を逆転、軽減、改善、阻害、又は減速させることを目的として、対象に対して行われる任意のタイプの介入若しくはプロセス、又は対象への活性薬剤の投与を指す。

【0095】

「投与すること」又は「投与」は、当業者に公知の様々な方法及び送達システムのいずれかを使用する、対象への治療剤の物理的導入を指す。投与経路は、経口、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄又は他の非経口投与経路、例えば注射又は注入（例えば、静脈内

10

20

30

40

50

注入)を含むことができる。投与は、例えば、1回、複数回、及び／又は1つ以上の長期間にわたって行うことができる。

【0096】

用語「予防的」又は「予防的に」は、疾患又は状態の発症から保護若しくは予防すること、又は少なくとも完全には発症しないこと（例えば、疾患又は状態の症状又は重症度を低下させること）を目的として（例えば副作用の発生などにおいて）、対象に対して行われる任意のタイプの介入若しくはプロセス、又は対象への活性薬剤の投与を指す。

【0097】

「対象」は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。用語「非ヒト動物」は、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、並びにマウス、ラット及びモルモットなどのげっ歯類などの脊椎動物を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。用語「対象」及び「患者」及び「個体」は、本明細書において互換的に使用される。

【0098】

場合によっては、FSGSを有する対象は、FSGSに関連する1つ以上の遺伝子突然変異を有する。本明細書に記載される遺伝子突然変異は、野生型タンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失、挿入、若しくは置換（例えば、FSGSの発現に寄与する）；野生型タンパク質と比較して1つ以上の点突然変異を有するタンパク質の発現をもたらす遺伝子における突然変異（例えば、FSGSの発現に寄与する）、野生型タンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の少なくとも1つの欠失、挿入、若しくは置換を有するタンパク質の発現をもたらす遺伝子における突然変異、細胞におけるタンパク質のレベルの増加をもたらす遺伝子重複、又は細胞内の転写若しくは翻訳のレベルの増加をもたらす制御配列（例えば、プロモーター及び／又はエンハンサー）における突然変異）、タンパク質の野生型バージョンと比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有するタンパク質をもたらすmRNA分子の選択的スプライスバージョン）、又は一例えば一異常な細胞シグナル伝達及び／若しくは調節不全のシグナル伝達（例えば、対照細胞と比較して）に起因する哺乳動物細胞における野生型バージョンの発現の増加（例えば、レベルの増加）（例えば、FSGSの発現に寄与する）を含む。別の例として、遺伝子、タンパク質、又は発現若しくは活性、又はそれらのいずれかのレベルの調節不全は、突然変異を含まない遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して、構成的に活性であるか、又は増加した活性を有するタンパク質をコードする遺伝子における突然変異であり得る。

【0099】

用語「野生型」は、参照核酸又はタンパク質に関連する疾患又は障害（例えば、FSGS）を有さない対象において典型的に見出される核酸（例えば、DNA又はmRNA配列）又はタンパク質配列を表す。

【0100】

薬物又は治療剤の「有効量」又は「治療有効量」又は「治療有効投与量」は、単独で又は別の治療剤と組み合わせて使用される場合、疾患の発症を遅らせるか、又は疾患症状の重症度の減少、疾患症状のない期間の頻度及び期間の増加、若しくは疾患の苦痛による機能障害若しくは能力障害の改善によって証明される疾患退縮を促進する任意の量の薬物である。疾患退縮を促進する治療剤の能力は、当業者に公知の多様な方法を用いて、例えばヒト対象において臨床試験中に、ヒトでの有効性を予測する動物モデル系において、又はインビトロアッセイにおいて薬剤の活性をアッセイすることにより評価することができる。

【0101】

語句「薬学的に許容される」は、物質又は組成物が、製剤を含む他の成分、及び／又はそれで治療される哺乳動物と、化学的及び／又は毒物学的に適合性でなければならないことを意味する。

【0102】

本明細書で使用される場合、「多形」は、同じ分子式を共有する別個の固体を指すが、各多形は、別個の固体の特性を有し得る。単一の化合物は多様な多形形態を生じ得、各形

10

20

30

40

50

態は、異なる別個の固体の物性、例えば異なる溶解度プロファイル、融点温度、流動性、溶解速度、及び／又は異なるX線回折ピークを有する。これらの実用的な物理的特性は、物質の特定の多形形態を規定する単位格子内の分子の立体構造及び配向の影響を受ける。化合物の多形形態は、X線粉末回折（「XRPD」）などのX線回折分光法によって、及び赤外分光法などの他の方法によって検査室で区別することができる。さらに、同じ原薬又は活性医薬成分の多形形態は、それ自体で投与することができ、又は製剤（医薬組成物）として処方することができ、例えば、原薬の溶解性、安定性、流動性、扱いやすさ及び圧縮性、並びに製剤の安全性及び有効性に影響を及ぼすことが医薬分野で周知である。詳細についてはHilfiker, Rolf (ed.), Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. Weinheim, Germany: Wiley-VCH 2006を参照されたい。

10

【0103】

本明細書で使用される場合、用語「非結晶」は、非結晶状態である固体状態の固体を意味する。非結晶固体は、一般に、結晶様の短距離分子配列を有するが、結晶固体中に見られるような分子充填の長距離秩序を有さない。固体の固体状態形態は、偏光顕微鏡法、X線粉末回折（「XRPD」）、示差走査熱量測定（「DSC」）、又は当業者に公知の他の標準的な技術によって決定され得る。

【0104】

本明細書で使用される場合、用語「結晶性」は、分子又は外面平面の規則的に繰り返す配列を有する固体状態の固体を意味する。固体の固体状態形態は、偏光顕微鏡法、X線粉末回折（「XRPD」）、示差走査熱量測定（「DSC」）、又は当業者に公知の他の標準的な技術によって決定され得る。したがって、本明細書で使用される用語「結晶純度」は、非結晶アトラセタン又はその薬学的に許容される塩、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の1つ以上の追加の結晶多形、又はそれらの混合物を含み得るサンプル中のアトラセタン又はその薬学的に許容される塩の特定の結晶多形のパーセンテージを意味する。アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の結晶多形が「実質的な結晶純度」を有すると記載される場合、多形は他の多形（非結晶及び／又は結晶性）を実質的に含まない（例えば、＜10%、＜5%、＜2%、＜1%、＜0.5%、＜0.1%、又は＜0.05%を含む）ことを意味する。

20

【0105】

本明細書で使用される用語「化学純度」は、サンプル中の特定の化合物（例えば、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩）のパーセンテージを意味する。したがって、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩及びそれを含むか又はそれから作製される組成物は、以下を含むがこれらに限定されない1つ以上の不純物を含み得る：水、酢酸エチル、エタノール、（2R, 3R, 4S）-2-（4-メトキシフェニル）-4-（1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）-1-（N-（n-ブチル）アミノカルボニルメチル）ピロリジン-3-カルボン酸、（2R, 3R, 4S）-2-（4-メトキシフェニル）-4-（1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）-1-（（N-（n-ブチル）-N-エチル）アミノカルボニルメチル）ピロリジン-3-カルボン酸、（2R, 4S）-2-（4-メトキシフェニル）-4-（1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）-1-（N, N-ジ（n-ブチル）アミノカルボニルメチル）ピロリジン、又はエチル（2R, 3R, 4S）-2-（4-メトキシフェニル）-4-（1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）-1-（N, N-ジ（n-ブチル）アミノカルボニルメチル）ピロリジン-3-カルボキシレート。アトラセタン又はその薬学的に許容される塩のサンプルが「実質的な純度」を有すると記載される場合、サンプルは実質的に不純物を含まない（例えば、＜10%、＜5%、＜2%、＜1%、＜0.5%、＜0.1%、又は＜0.05%を含む）。

30

40

【0106】

本明細書で使用される用語「ジアステレオマー過剰」は、混合物中に同じ化合物の他のジアステレオマーを有し得る混合物中の化合物（例えば、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩）の1つのジアステレオマーの量を意味する。本明細書で使用される用語

50

「実質的なジアステレオマー純度」は、約 90 %、95 %、99 %、99.5 %、99.9 %、又は 100 % を超えるジアステレオマー過剰を意味する。

【0107】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される担体」細胞、生物、又は対象への活性剤の投与を補助する物質を指す。「薬学的に許容される担体」は、本開示の組成物中に含まれ得、対象に対して有意な有害な毒物学的効果を引き起こさない担体又は賦形剤を指す。薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩水溶液、乳酸リンゲル液、通常のスクロース、通常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味剤、香味剤及び着色剤、リポソーム、分散媒、マイクロカプセル、カチオン性脂質担体、等張剤及び吸収遅延剤などが挙げられる。担体はまた、製剤に安定性、無菌性及び等張性を提供するため（例えば、抗菌性保存剤、抗酸化剤、キレート剤及び緩衝液）、微生物の作用を防止するため（例えば、抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸など）、又は製剤に食用香料などを提供するための物質であってもよい。場合によっては、担体は、標的細胞又は組織への小分子薬物又は抗体の送達を容易にする薬剤である。当業者は、他の医薬担体が本開示において有用であることを認識するであろう。

10

【0108】

本明細書で使用される用語「発現」は、哺乳動物細胞におけるタンパク質又は mRNA のレベルを指す。

【0109】

本明細書で使用される用語「活性」は、タンパク質の 1 つ以上の活性、例えば結合又は酵素活性（例えば、リン酸化、脱リン酸化、核移入、転写活性化、転写抑制、及び／又は基質若しくは結合パートナーへの結合活性の 1 つ以上）を指す。

20

【0110】

本明細書で使用される用語「IL-6 シグナル伝達」は、IL-6 受容体の活性化で始まり、遺伝子発現で終わるシグナル伝達経路における 1 つ以上のタンパク質の発現及び／又は活性を意味する。IL-6 受容体の活性化から始まり、遺伝子発現で終わるシグナル伝達経路におけるタンパク質の非限定的な例としては、IL-6 受容体、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IKBs、NF-κB、MAPK、Ras、Raf、MEK、及び ERK が挙げられる。

30

【0111】

本明細書で使用される用語「NF-κB シグナル伝達」は、IKKα、IKKβ、IKB、及び NF-κB、及び／又は NF-κB により上方制御される 1 つ以上の遺伝子の 1 つ以上（例えば、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、及び iNOS の 1 つ以上）の発現及び／又は活性を意味する。

【0112】

本明細書で使用される用語「PDGF シグナル伝達」は、PDGF 受容体、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH オキシダーゼ、MAPK、及び cPLA₂ の 1 つ以上の発現及び／又は活性を意味する。

40

【0113】

本明細書で使用される用語「SGLT-2 阻害剤」は、ナトリウムグルコース共輸送体-2（SGLT-2）を阻害する化合物を指す。SGLT-2 阻害剤は、腎臓によるグルコースの再吸収を破壊し、したがってグルコース低下効果を発揮する。インスリンとは独立して糖尿病を増強することによって、SGLT-2 阻害剤は、2 型糖尿病を治療し、心血管転帰を改善することが示されている。Wright, 2001, Am. J. Physiol. Renal Physiol. 280:F10; 及び Scheen, 2018, Circ. Res. 122:1439 を参照されたい。いくつかの実施形態では、用語「SGLT-2 阻害剤」は、その主要な効果が SGLT-2 の阻害である化合物を指すが、SGLT-2 を阻害するだけの化合物に限定されず、したがって、SGLT-2 阻害に加え

50

て他の活性（例えば、SGLT-1阻害）を有する化合物を含む。

【0114】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、グリフロジンとして知られる薬物のクラスの化合物を含む。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、FDA又はEMAなどの規制当局によってSGLT-2阻害剤として承認された化合物を含む。SGLT-2阻害剤の非限定的な例としては、ベキサグリフロジン、カナグリフロジン（INVOKANA（登録商標））、ダパグリフロジン（FARXIGA（登録商標））、エンパグリフロジン（JARDIANCE（登録商標））、エルツグリフロジン（STEGLATRO（商標））、イブラグリフロジン（SUGLAT（登録商標））、ルセオグリフロジン（LUSEFI（登録商標））、レモグリフロジン、セルグリフロジン、リコグリフロジン、ソタグリフロジン（ZYNQUISTA（商標））、及びトホグリフロジンが挙げられる。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、リコグリフロジン、ジャナグリフロジン（XZP-5695）、トホグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン（SHR-3824）、エナボグリフロジン（DWP-16001）、TA-1887（3-（4-シクロプロピルベンジル）-4-フルオロ-1-（ β -D-グルコピラノシル）-1H-インドール）、インドール-N-グリコシド18（3-（4-エチルベンジル）-1-（ β -D-グルコピラノシル）-1H-インドール）、ソタグリフロジン、ルセオグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート（炭酸エチル）、レモグリフロジン、レモグリフロジンエタボネート、及びT-1095（（（2R, 3S, 4S, 5R, 6S）-6-（2-（3-（ベンゾフラン-5-イル）プロパノイル）-3-ヒドロキシ-5-メチルフェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エタボネート）を含むがこれらに限定されない。

20

【0116】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、リコグリフロジン、ジャナグリフロジン（XZP-5695）、トホグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン（SHR-3824）、エナボグリフロジン（DWP-16001）などのC-グリコシドを含む。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、二環式又はスピロピラン基を有するC-グリコシド、例えばトホグリフロジン、エルツグリフロジン、及びヘナグリフロジン（SHR-3824）を含む。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、二環式又はスピロピラン基を有さないC-グリコシド、例えばダパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、リコグリフロジン、ジャナグリフロジン（XZP-5695）、及びエナボグリフロジン（DWP-16001）を含む。

30

【0117】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、TA-1887（3-（4-シクロプロピルベンジル）-4-フルオロ-1-（ β -D-グルコピラノシル）-1H-インドール）及びインドール-N-グリコシド18（3-（4-エチルベンジル）-1-（ β -D-グルコピラノシル）-1H-インドール）などのN-グリコシドを含む。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、2-メチルチオ-C-グリコシド、例えばソタグリフロジンを含む。

【0119】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、チオピラン-C-グリコシド、例えばルセオグリフロジンを含む。

【0120】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、O-グリコシド及びO-グリコシド

50

プロドラッグ、例えばセルグリフロジンエタボネート（炭酸エチル）、レモグリフロジン、レモグリフロジンエタボネート、及びT-1095（（（2R, 3S, 4S, 5R, 6S）-6-（2-（3-（ベンゾフラン-5-イル）プロパノイル）-3-ヒドロキシ-5-メチルフェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エタボネート）を含む。

【0121】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、本明細書で定義される場合、SGLT-2阻害活性を示す任意の化合物を含む。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、例えば、SGLT-1に対するよりもSGLT-2に対して約2倍、約5倍、約10倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約750倍、約1,000倍、約1,250倍、約1,500倍、約1,750倍、約2,000倍、約2,500倍、又はそれらの間の任意の値、高い活性を有することによって、SGLT-1よりもSGLT-2に対して選択的である。例示的なSGLT-2阻害剤は、本明細書に記載されるアッセイで測定して、約1000nM未満、約500nM未満、約200nM未満、約100nM未満、約50nM未満、約25nM未満、約10nM未満、又は約1nM未満の、SGLT-2に対する阻害活性（IC₅₀）を示し得る。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、本明細書に記載されるアッセイで測定して、約25nM未満、約10nM未満、約5nM未満、又は約1nM未満の、SGLT-2に対する阻害活性（IC₅₀）を示し得る。SGLT-2阻害活性を決定するための例示的なアッセイは、Ryan, et al., *Kidney International*, Vol. 45, pp. 48-57 (1994)に記載されている。簡単に述べると、CHO細胞を、ヒトSGLT-2をコードするcDNA（GenBank #M95549）で安定にトランスフェクトする。細胞を洗浄し、次いで、10μM [¹⁴C] α-メチルグルコピラノシド（AMG）及び10μM阻害剤と共にインキュベートする。 [¹⁴C] AMGの取り込みを、フロリジンを含む冷緩衝液でクエンチし、細胞を溶解する。次いで、適切な試薬を使用して [¹⁴C] AMGの取り込みを定量する。

10

20

【0122】

SGLT-2阻害剤は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、複合体、及び溶媒和物の塩を含み、例えば、「ダパグリフロジン」は、ダパグリフロジンの塩（塩酸塩など）、並びに溶媒和物（プロピレングリコール水和物など）を含み；同様に、「カナグリフロジン」は、溶媒和物（カナグリフロジン半水和物など）及び溶媒和物の塩（水和物の塩酸塩など）を含む。同様に、ヘナグリフロジン（SHR-3824）及びダパグリフロジンは、複合体（それぞれ複合体ヘナグリフロジンプロリン及びダパグリフロジンプロリンなど）を含む。

30

【0123】

本明細書で使用される場合、対象が「制御された血清グルコースレベル」を有すると記載される場合、それは対象が正常又は健康な範囲内の血清グルコースレベルを有することを意味する。いくつかの実施形態では、対象は、約70mg/dL～約130mg/dLの空腹時血清グルコースレベルを有する。例えば、対象は、約130mg/dL、125mg/dL、120mg/dL、115mg/dL、110mg/dL、105mg/dL、100mg/dL、95mg/dL、90mg/dL、85mg/dL、80mg/dL、又は75mg/dL未満の空腹時血清グルコースレベルを有すると判定されている。

40

【0124】

本明細書に記載される方法において使用される場合、用語「減少させること」は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の投与の開始前に取得された対象における同じパラメーターのベースライン測定値に対する、示されるパラメーターの減少、又は健康な対象（例えば、FSGSを有さない対象）における同じパラメーターのベースライン測定値に対する、示されるパラメーターの減少を指す。同様に、本明細書で使用される用語「増加させること」は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の投与の開始前に取

50

得された対象における同じパラメーターのベースライン測定値に対する、示されるパラメーターの増加、又は健康な対象（例えば、FSGSを有さない対象）における同じパラメーターのベースライン測定値に対する、示されるパラメーターの増加を指す。

【0125】

用語「糸球体濾過率」（GFR）は、単位時間当たりの腎（腎臓）糸球体毛細血管からボーマンのうに濾過された流体の体積として定義される。それは、全体的な腎臓機能を示す。糸球体濾過率（GFR）は、血液中に定常レベルを有し、自由に濾過されるが、腎臓によって再吸収も分泌もされない任意の化学物質を測定することによって計算することができる。したがって、測定される率は、計算可能な血液の体積に由来する尿中の物質の量である。GFRは、典型的には、時間当たりの体積の単位、例えば、毎分ミリリットルで記録され、以下の式を使用することができる： $GFR = (\text{尿濃度} \times \text{尿体積}) / \text{血漿濃度}$ 。GFRは、血漿中にイヌリンを注入することによって決定することができる。イヌリンは、糸球体濾過後に腎臓によって再吸収も分泌もされないで、その排泄率は、糸球体フィルターを通過する水及び溶質の濾過率に正比例する。正常値は： $GFR = 90 \sim 125 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、特に $GFR = 100 \sim 125 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ である。GFRを決定するための他の原理は、 51Cr-EDTA 、 $[125\text{I}]$ イオタラメート又はイオヘキソールを測定することを含む。「推定糸球体濾過率（eGFR）」は、例えば、慢性腎臓疾患疫学共同研究（CKD-EPI）式、Cockcroft-Gault式又は腎疾患における食事の修正（MDRD）式（これらは全て当技術分野で公知である）に基づいて、スクリーニング時に血清クレアチニン値から導出されたものとして定義される。本明細書で使用される「eGFRの低下（decline）率を低下させること」は、eGFRの低下（decrease）率を低下させること、及び／又はeGFRの低下率を減弱させることを意味する。本明細書に示すように、eGFRは、疾患又は疾患進行の当技術分野で認識されている測定値である。例えば、eGFRの低下率は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後に、少なくとも約20%；少なくとも約30%；少なくとも約40%；少なくとも約50%；少なくとも約60%；少なくとも約70%；少なくとも約80%；少なくとも約90%；又は少なくとも約95%；又はそれらの間の任意の値、減弱し得る。この減弱は、例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療の後であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約6ヶ月～約1年間治療されている。

【0126】

「ESKD」は、末期腎臓疾患の略語である。本明細書で使用される場合、ESKDの発症は、対象が約 $15 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満のeGFRを有する時点、及び／又は対象が慢性透析を開始した時点として定義される。対象が「ESKDへの進行の高いリスクがある」と定義される場合、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与の少なくとも約3ヶ月前に、 $> 1 \text{ g} / \text{日}$ の尿中タンパク質及び／又は $eGFR < 60$ を有する。本明細書で使用される場合、及び当業者によって認識されるように、ESRD（末期腎疾患）への任意の歴史的又は偶発的な言及は、当該技術分野において、状態のより最近の用語であるESKD（末期腎臓疾患）を指すために互換的に使用される。

【0127】

本明細書で使用される場合、対象が「正常な生理学的範囲内のカリウムレベルを維持する」と記載される場合、対象は、約 $3.5 \text{ mEq} / \text{L} \sim 5.2 \text{ mEq} / \text{L}$ の血中カリウムレベルを有する。

【0128】

本明細書で使用される場合、対象が「正常な生理学的範囲内のナトリウムレベルを維持する」と記載される場合、対象は、約135～約145 mEq/Lの血中ナトリウムレベルを有する。

【0129】

本明細書で使用される場合、用語「タンパク尿」は、正常レベルを超える尿中のタンパク質の存在を指す。「タンパク尿」は、「アルブミン尿」及び「微量アルブミン尿」を含む。正常なヒトタンパク質レベルは、約0～30 mg/Lの範囲で尿中に出現するが、任意の所与の尿サンプル、レベルは約80 mg/Lに達し得る。24時間の採尿の場合、正常なヒト尿タンパク質レベルは約0～150 mgの範囲である。タンパク尿は、尿中の総タンパク質/クレアチニンの比（UPCR）によって、又は約30 mg/gを超える尿アルブミン/クレアチニン比（ACR）などの特定のタンパク質の比によって示すことができる。典型的には、尿中UACR値（mg/g）は、対象によるアルブミン排泄（mg/日）にほぼ等しい。アルブミン尿及び微量アルブミン尿を含むタンパク尿は、多くの場合、疾患をもたらすか又は疾患を示すが、疾患の産生に限定されない。タンパク尿は、生理的タンパク尿；機能的タンパク尿；及び、過度の筋肉労作後の機能的タンパク尿の形態に関連する運動性タンパク尿を含むがこれらに限定されない、全ての形態のタンパク尿を包含することが意図される。さらに、タンパク尿は、腎臓における病的変化の結果ではないタイプ又はタンパク尿を指す、良性タンパク尿（「本態性」タンパク尿としても知られる）を包含する。タンパク尿はまた、病的タンパク尿、例えば、正常な生理学的レベルよりも高い尿中のタンパク質のレベルをカバーする。

10

20

【0130】

本明細書で使用される場合、用語「アルブミン尿」（マクロアルブミン尿としても知られる）は、正常レベルを超える尿中のアルブミンの存在を指す。尿中タンパク質は主にアルブミンであるので、正常なヒト尿中UACRレベルは約0～30 mg/mmolの範囲である。本明細書で使用される場合、用語「微量アルブミン尿」は、ヒトにおいて約20～200 µg/分の速度で、又は約30～300 mg/Lのレベルで排泄される、尿中のアルブミンの存在を指す。尿中ACRによって定義される場合、「微量アルブミン尿」は、約30 mg/gを超える尿中UACR、又は女性では約3.5 mg/mmol以上、男性では約2.5 mg/mmol以上の尿中UACRを指す。微量アルブミン尿は、腎臓疾患の早期警告であることが多いが、の理由で存在することもある。

30

【0131】

本明細書で使用される「ALT」は、アラニントランスアミナーゼを指す。本明細書で使用される「AST」は、アスパラギン酸トランスアミナーゼを指す。

【0132】

用語「相乗作用」又は「相乗的」は、本明細書において、2つ以上の治療剤の組み合わせの効果が単独で投与された場合の各薬剤の効果の合計よりも大きいことを意味するために使用される。例えば、Chou and Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55を参照されたい。

「相乗的に有効な量」は、相乗効果（「相乗的」が本明細書に定義されているように）がもたらす2つ以上の治療剤の組み合わせの量である。いくつかの実施形態では、組み合わせの相乗的に有効な量は、組み合わせ中の1つ以上の化合物が、該化合物が単独で投与される場合に治療量以下である用量で投与される場合でさえ、治療的に有効であり得る。

40

【0133】

異なる濃度の各化合物が、当技術分野で認識されている様々な因子、例えば、患者の身長、体重、性別、年齢、及び病歴に使用され得ることが理解されるであろう。例示的な相乗効果としては、増強された治療有効性、同等又は増加した効力レベルでの減少した投薬量、薬物耐性の減少又は遅延した発生、及び同時の増強又は同等の治療作用（例えば、治療剤の少なくとも1つと同じ治療効果）、及び治療剤の少なくとも1つの望ましくない薬物作用（例えば、副作用及び有害事象）の減少が挙げられるが、これらに限定されない。

【0134】

50

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「相乗効果」は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩と、1つ以上の追加の治療剤（例えば、SGLT-2阻害剤）との組み合わせを指し、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩とSGLT-2阻害剤とを単独で投与した場合に観察される効果の合計よりも大きい、本明細書に記載される臨床結果を含む有益な結果又は所望の結果のいずれかの効果をもたらす。そのような臨床結果には、FSGSの治療、腎炎症及び／又は線維症の減少、タンパク尿（例えば、アルブミン尿）の減少、疲労の減少、eGFRの低下率の低下、ESKDの発症の遅延、疲労の減少、メサングウム細胞の活性化の減少が含まれるが、これらに限定されない。

【0135】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「相乗効果」は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩とSGLT-2阻害剤との組み合わせを指し、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩とSGLT-2阻害剤とを単独で投与した場合に観察される効果の合計よりも、アルブミン尿などのタンパク尿のより大きな減少をもたらす。

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「相乗効果」は、所望の治療効果、並びに望ましくない薬物作用、副作用、又は有害事象の発生及び／又は重症度の低下をもたらす、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩とSGLT-2阻害剤との組み合わせを指す。いくつかの実施形態では、望ましくない薬物作用、副作用、又は有害事象は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩、又はSGLT-2阻害剤の単剤療法に関連するか、又はそれにおいて観察される。いくつかの実施形態では、望ましくない薬物作用、副作用、又は有害事象は、体液貯留、貧血、悪心、便秘、口渇、骨折、尿増加、尿路感染、酵母感染、腫そう痒、LDLコレステロールレベルの増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）レベルの増加、急性ナトリウム貯留、及びクレアチニンレベルの急性増加のうちの1つ以上である。いくつかの実施形態では、体液貯留は、約3kgを超える体重増加に関連する。いくつかの実施形態では、増加したBNPレベルは、約300pg/mLを超える。

【0137】

有害事象（AE）は、対象の研究への参加に関連すると考えられるか否かにかかわらず、対象の研究への参加に時間的に関連する任意の異常な徴候（例えば、異常な身体診察又は検査室所見）、症状、又は疾患を含む、ヒト対象における任意の望ましくない又は好ましくない医学的発生である。最初の投与前に発症日を有する任意の医学的状態又は臨床的に有意な臨床検査値異常は、病歴の一部として捉えなければならない既存の状態であり、登録後に強度又は頻度が悪化しない限り、AEとみなすべきではない。AEの定義を満たす事象には、以下の段落の1つ以上の事象が含まれる。

【0138】

AEは、治験責任医師の医学的及び科学的判断において臨床的に有意であると考えられる（すなわち、基礎疾患の進行とは無関係である）ベースラインから悪化するものを含む、介入又は他の安全性評価（例えば、ECG、バイタルサイン測定）を必要とする任意の異常な臨床検査結果（血液学的検査、臨床化学的検査、又は検尿）であり得る。AEは、状態の頻度及び／又は強度の増加のいずれかを含む、慢性又は断続的な既存の状態の増悪を含むことができる。治験薬投与後、治験開始前に存在していた可能性があるにもかかわらず、新たな状態が検出又は診断される。薬物間相互作用が疑われる徴候、症状、又は臨床的続発症。治験薬又は併用薬の過剰投与が疑われる徴候、症状、又は臨床的続発症。過剰投与自体は、自殺／自害の可能性のある意図的な過剰摂取でない限り、AE／SAEとはみなされない。このような過剰投与は、後遺症に関係なく報告すべきである。

【0139】

「重篤な有害事象」（SAE）は、以下をもたらす任意のAEである：死亡；生命を脅かす状態（対象を死亡の即時のリスクにさらす）；対象の入院若しくは既存の入院の延長；持続的若しくは重大な能力障害／能力不全；先天異常／先天性欠損；又は治験責任医師の医学的判断に基づいて、上記にリストされた結果の1つを予防するために医学的若しく

10

20

30

40

50

は外科的介入を必要とし得る任意の他の A E（そのような事象の例としては、救急治療室若しくは家庭での集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、対象の入院をもたらさない血液疾患若しくは痙攣、又は薬物依存若しくは薬物乱用の発症が挙げられる）。

【0140】

「特に関心のある有害事象」（A E S I）は、希釈性貧血、血管拡張／低血圧／急性腎臓傷害、又は心不全を含む。

【0141】

本明細書に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比範囲、又は整数範囲は、特に明記しない限り、列挙された範囲内の任意の整数の値、及び適切な場合、その分数（整数の 10 分の 1 及び 100 分の 1 など）を含むと理解されるべきである。

10

【0142】

特に明記しない限り、本開示におけるアトラセンタンの量への言及は、アトラセンタンの遊離当量に基づく。例えば、0.75 mg のアトラセンタンは、遊離形態の 0.75 mg のアトラセンタン、又はアトラセンタンの塩形態の当量を指す。

【0143】

本開示の様々な態様は、以下のサブセクションでさらに詳細に説明される。

【0144】

II. 治療方法

正常な及び健康なヒト腎臓では、エンドセリン-1（E T-1）及びエンドセリン A 受容体（E T-R A）の発現は、血管組織においてより強力であり、糸球体構造においてより弱い。対照的に、F S G S を有する対象は、腎臓における E T-1 及び E T-R A の発現の増加を示す。その集団では、E T-1 発現は、A C E 阻害剤の投与によって少なくとも部分的に改善されるタンパク尿と正に相関する。実際、F S G S の現在の治療法は、疾患進行を阻害するために、コルチコステロイドの過程と共に、降圧剤及び抗タンパク尿剤（例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤及び／又はアンジオテンシン II 受容体遮断薬）の最適化である。例えば、Penfold et al., Int. J. Nephrol. and Renovascular Dis. 11, Pp. 137-148 (2017) を参照されたい。しかしながら、薬剤のこれらの組み合わせは、高カリウム血症などの有意な用量制限副作用を示す可能性があり、より重篤な症例では、さらなる免疫抑制が必要となる可能性がある。

20

【0145】

臨床的には、F S G S は、免疫蛍光法で I g A（2+以上）の優勢なメサンギウム顆粒沈着を伴うメサンギウム細胞増殖及び／又はマトリクス増殖（又は進行期の巣状分節性糸球体硬化症）の存在を示す腎臓生検によって診断される。この病理は、糖尿病性腎症などの他の進行性腎臓疾患とは異なり、これは、典型的には、末梢ヒアリン P A S 陽性結節を伴うびまん性毛細血管基底膜肥厚、進行期における分節性又は全体的糸球体硬化症、及びヒアリン沈着を伴う肥厚した細動脈を呈する。例えば、Zanatta, et al., Renal Failure, 34 (3), pp. 308-315 (2012) を参照されたい。

30

【0146】

したがって、一態様では、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、F S G S の治療方法が本明細書に提供される。別の態様では、F S G S を有する対象における腎炎及び／又は線維症を減少させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。別の態様では、F S G S を有する対象における e G F R の低下率を低下させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。別の態様では、F S G S を有する対象における E S K D の発症を遅延させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む

40

50

。別の態様では、FSGSを有する対象におけるタンパク尿を減少させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。別の態様では、FSGSを有する対象における疲労を減少させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。別の態様では、FSGSを有する対象における機能的有足細胞量を安定化させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。本明細書に示すように、いくつかの実施形態では、疾患の進行は、明細書に開示される特定の方法に従って安定化、減少、又は遅延され、当技術分野で認められているパラメーター（その例は、本明細書で提供されている）によって測定されるものを含む。

10

【0147】

場合によっては、FSGSは、生検で確認されたFSGSにより診断されている。いくつかの実施形態は、対象が、既知の有足細胞タンパク質突然変異によるFSGSの遺伝子診断を有することを提供する。追加の実施形態は、APOE1に突然変異を有する対象を含む。場合によっては、FSGSはネフローゼ症候群を含む。場合によっては、ネフローゼ症候群は、タンパク尿、低アルブミン血症、高コレステロール血症、末梢浮腫、又は前述のいずれかの組み合わせから選択される。場合によっては、FSGSは、門部周囲型FSGS、糸球体尖部型FSGS、細胞型FSGS、虚脱型FSGS、原発性FSGS、ウイルス関連FSGS、非HIV関連FSGS、毒素関連FSGS、適応FSGS、又はそれらの組み合わせである。場合によっては、FSGSは、非特異型（NOS）FSGSである。

20

【0148】

いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、HIV関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、HIV関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全のいずれも診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前にHIV/AIDSと診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前にHIV関連腎症と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に前立腺癌と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に急性腎不全と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、HIV関連腎症、癌、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）と診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病と診断されており、且つ以前に糖尿病性腎症と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に2型糖尿病と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に2型糖尿病と診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、以前に2型糖尿病と診断されており、且つ以前に糖尿病性腎症と診断されていない。

30

40

【0149】

いくつかの実施形態では、対象は現在、癌と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は現在、癌を治療されていない。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌又は前立腺癌である。

【0150】

いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、HIV/AIDS、HIV関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、HIV/AIDS、HIV関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全のいずれも有さない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、HIV/AIDSを有さない。いくつかの実施形態では、対象は、

50

H I V 関連腎症を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、癌を有さない。いくつかの実施形態では、癌は、前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、急性腎不全を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、H I V 関連腎症、癌、又は急性腎不全の1つ以上を有さない。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌又は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）を有さない。いくつかの実施形態では、対象は糖尿病を有し、且つ糖尿病性腎症を有さない。いくつかの実施形態では、対象は2型糖尿病を有する。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病を有さない。いくつかの実施形態では、対象は2型糖尿病を有し、且つ糖尿病性腎症を有さない。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全のいずれにも罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、H I V / A I D Sに罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、H I V 関連腎症に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、癌に罹患していない。いくつかの実施形態では、癌は、前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、急性腎不全に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、H I V 関連腎症、癌、又は急性腎不全の1つ以上に罹患していない。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌又は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、1型糖尿病又は2型糖尿病などの糖尿病に離間しているが、糖尿病性腎症に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は2型糖尿病に罹患しているが、糖尿病性腎症に罹患していない。

20

【0152】

いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全のいずれも治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、H I V / A I D Sを治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、H I V 関連腎症を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺癌を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、急性腎不全を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、H I V 関連腎症、癌、又は急性腎不全の1つ以上を治療されていない。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌又は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病（すなわち、1型又は2型糖尿病）を治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、1型糖尿病又は2型糖尿病などの糖尿病を治療されているが、糖尿病性腎症を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病を治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病を治療されているが、糖尿病性腎症を治療されていない。

30

40

【0153】

特定の実施形態では、対象は、制御された血清グルコースレベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、制御された血清グルコースレベルを有する対象は、糖尿

50

病を治療されていない。いくつかの実施形態では、制御された血清グルコースレベルを有する対象は、糖尿病を治療されている。いくつかの実施形態では、制御された血清グルコースレベルを有する対象は、2型糖尿病を治療されていない。いくつかの実施形態では、制御された血清グルコースレベルを有する対象は、2型糖尿病を治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、制御された血清グルコースレベルを有すると判定されており；対象は、H I V 関連腎症又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。例えば、対象は、約130mg/dL、約125mg/dL、約120mg/dL、約115mg/dL、約110mg/dL、約105mg/dL、約100mg/dL、約95mg/dL、約90mg/dL、約85mg/dL、約80mg/dL、又は約75mg/dL、又はそれらの間の任意の値未満の空腹時血清グルコースレベルを有すると判定されている。10
特定の実施形態では、対象は、H I V 関連腎症又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、本明細書のいずれかの箇所に記載される制御された血清グルコースレベルを有すると判定されており；且つ対象は、H I V 関連腎症又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、制御された血清グルコースレベルを有すると判定されており；且つ対象は、H I V 関連腎症又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。

【0154】

別の態様では、F S G Sを有する対象における腎炎及び／又は線維症を安定化又は減少させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。場合によっては、腎炎及び／又は線維症は、尿細管間質性炎症である。場合によっては、腎炎及び／又は線維症は、尿細管間質性線維症である。場合によっては、腎炎及び／又は線維症は、糸球体の炎症及び／又は糸球体硬化症を含む。場合によっては、腎炎及び／又は線維症は、尿細管間質性炎症、尿細管間質性線維症、糸球体の炎症、及び／又は糸球体硬化症を含む。20

【0155】

いくつかの実施形態では、F S G Sを有する対象の腎炎は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、少なくとも約10%減少する。特定の実施形態では、対象の腎炎は、少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。30

【0156】

いくつかの実施形態では、F S G Sを有する対象の腎線維症は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、少なくとも約10%減少する。特定の実施形態では、対象の腎線維症は、少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。40

【0157】

いくつかの実施形態では、F S G Sを有する対象の腎線維症は、アトラセンタン又はそ50

の薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、罹患した腎臓の皮質領の約50%未満に減少する。特定の実施形態では、対象の腎線維症は、皮質領の約40%未満に減少する。例えば、いくつかの実施形態では、対象の腎線維症は、皮質領の約35%、約30%、約25%、約20%、約15%、又は約10%、又はそれらの間の任意の値未満に減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、FSGSを有する対象における高倍率（顕微鏡）視野当たりの尿中赤血球の数（ rbc/hpf ）が、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、少なくとも約10%減少する。特定の実施形態では、対象における尿中 rbc/hpf は、少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。

20

【0159】

別の態様では、FSGSを有する対象におけるeGFRの低下率を低下させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、FSGSを有する対象におけるeGFRの低下率を低下させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象のeGFRの低下率は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、少なくとも約10%低下する。いくつかの実施形態では、対象のeGFRの低下率は、少なくとも約20%；少なくとも約30%；少なくとも約40%；少なくとも約50%；少なくとも約60%；少なくとも約70%；少なくとも約80%；少なくとも約90%；又は少なくとも約95%；又はそれらの間の任意の値、低下する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約6ヶ月～約1年間治療されている。

30

40

【0161】

いくつかの実施形態では、FSGSを有する対象のeGFRの低下率は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後、約 $10\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 未満に低下する。例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週

50

間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後。特定の実施形態では、対象のeGFRの低下率は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月～約1年間の治療後に、約9mL/分/1.73m²、約8mL/分/1.73m²、約7mL/分/1.73m²、約6mL/分/1.73m²、約5mL/分/1.73m²、約4mL/分/1.73m²、約3mL/分/1.73m²、約2mL/分/1.73m²、約1mL/分/1.73m²、又は約0.75mL/分/1.73m²、又はそれらの間の任意の値未満に低下する。例えば約20～約30歳の対象における、年齢に伴うeGFRの典型的な低下は、約1mL/分/1.73m²/年である。

10

【0162】

別の態様では、FSGSを有する対象におけるESKDの発症を遅延させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0163】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を増加させる。特定の実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を少なくとも約10%増加させる。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%、約250%、約300%、約350%、約400%、約450%、又は約500%、又はそれらの間の任意の値、増加させる。したがって、いくつかの実施形態では、方法は、業界で認められたベンチマークにより測定して、FSGS関連疾患の進行を遅延させる。

20

【0164】

特定の実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を少なくとも約1年増加させる。例えば、方法は、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間を、少なくとも約1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、7.5年、8年、8.5年、9年、9.5年、10年、11年、12年、13年、15年、15年、16年、17年、18年、19年、又は20年遅延させることができる。

30

【0165】

別の態様では、FSGSを有する対象におけるタンパク尿を減少させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。本明細書全体で使用されるように、タンパク尿は、尿中のタンパク質を測定することが理解される。典型的には、アルブミンは尿中の主要なタンパク質であるが、その他及び複数のタンパク質を、本明細書に記載される1つ又は方法の一部として試験することができる。「タンパク質」への言及は、当業者が理解するように、典型的には本明細書に記載されるいくつかの実施形態において尿中に検出されるアルブミン又は1つ以上の他のタンパク質を指し得る。

40

【0166】

いくつかの実施形態では、FSGSを有する対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約1

50

30週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後)、少なくとも約10%減少する。いくつかの実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、少なくとも約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。

【0167】

特定の実施形態では、FSGSを有する対象の尿中のタンパク質(例えば、アルブミン)の量は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約2日～約30日間の治療後に、約20%～約80%減少する。特定の実施形態では、FSGSを有する対象の尿中のタンパク質(例えば、アルブミン)の量は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日～約30日間の治療後に、約20%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約25%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約30%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約35%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約40%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約45%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約50%～約80%減少する。前述の実施形態において、FSGSを有する対象の尿中のタンパク質(例えば、アルブミン)の量の減少は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による治療の開始前の尿中のタンパク質(例えば、アルブミン)の量に対するものである。

【0168】

いくつかの実施形態では、FSGSを有する対象の尿中のタンパク質(例えば、アルブミン)の量は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後(例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後)、約100mg/dL～約3,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約2,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約2,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約1,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約1,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約400mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約300mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約200mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約2,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約2,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約1,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約1,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約900mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約800mg/dL減少する。

る。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約 600 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約 700 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約 1,000 mg / d L ~ 約 2,000 mg / d L 減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約 15 日間 ~ 約 30 日間治療されている。前述の実施形態において、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療の開始前の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量に対するものである。

【0169】

特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 100 mg / d L ~ 約 500 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 200 mg / d L ~ 約 500 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 300 mg / d L ~ 約 500 mg / d L 減少する。前述の実施形態において、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療の開始前の尿中のタンパク質（例えば、

【0170】

特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 500 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 600 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 700 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。前述の実施形態において、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療の開始前の尿中のタンパク質（例えば、

【0171】

いくつかの実施形態では、FSGS を有する対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、20 週間、30 週間、40 週間、50 週間、60 週間、70 週間、80 週間、90 週間、100 週間、110 週間、120 週間、130 週間、140 週間、150 週間、160 週間、170 週間、180 週間、190 週間、又は 200 週間の治療後）、約 1.0 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.9 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.8 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.7 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.6 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.5 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.4 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.3 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。特定の実施形態では、対象は、約 0.2 グラム / 日未満の、尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。前述の実施形態の特

定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。前述の実施形態において、FSGSを有する対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療の開始前の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量に対するものである。

【0172】

別の態様では、FSGSを有する対象における疲労を減少させる方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、HIV関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上に罹患していないと判定されている。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症に罹患していないと判定されている。特定の実施形態では、対象は、HIV関連神経障害に罹患していないと判定されている。特定の実施形態では、対象は、前立腺癌に罹患していないと判定されている。特定の実施形態では、対象は、急性腎不全に罹患していないと判定されている。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、FSGSを有する対象の疲労は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、約5%～約80%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約75%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約70%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約65%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約60%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約55%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約50%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約45%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約40%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約35%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約30%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約25%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約20%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約10%～約15%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約75%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約70%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約65%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約60%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約55%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約50%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約45%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約40%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約35%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約20%～約30%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約75%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約70%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約65%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約60%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約55%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約50%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約45%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約30%～約40%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約40%～約75%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約40%～約70%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約40%～約65%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約40%～約60%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約40%～約55%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約40%～約50%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約50%～約75%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約50%～約70%減少する。特定の実施形態では、疲労は、約50%～約65%減少する。特定の実施形態では、疲労

20

30

40

50

は、約50%～約60%減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。特定の実施形態では、疲労の減少は、疲労重症度スケール、チャルダー疲労スケール、FACT疲労スケール、簡易疲労インベントリー、FACT-Fサブスケール、全般的な活力及び影響、May及びKline付属的チェックリスト(May and Kline Adjective Checklist)、Pearson-Byars疲労感チェックリスト、Rhoten疲労スケール、疲労及びアネルギーのスケジュール、視覚アナログ尺度、又は個人的体力チェックリストの1つ以上についてのスコアの低下を含む。前述の実施形態において、FSGSを有する対象が経験する疲労の減少は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による治療の開始前に対象が経験する疲労に対するものである。いくつかの実施形態では、疲労の減少は、簡易疲労インベントリーに対するスコアの低下を含む。

10

【0174】

III. 対象選択

本明細書のいずれかの箇所に記載されているFSGSを有する対象は、当技術分野で公知の1つ以上の方法を用いて診断することができる。非限定的な例としては：腎臓生検、抗グリカン抗体の検出、腎臓内の沈着線維症の検出、又は前述のいずれかの組み合わせが挙げられる。

【0175】

いくつかの実施形態では、対象における特定のタンパク質の存在及び／又はレベルは、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に決定される。例えば、Gd-IgA1の血清レベル、Gd-IgA1に特異的な自己抗体の血清レベル、並びに／又はIgA1含有免疫複合体の血清及び／若しくは尿レベル。例えば、Knoppova, et al., Front. Immunol., Vol. 17, Art. 117 (2016) (その全体が参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の投与前に、90パーセント以上内のGd-IgAレベル有する。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の投与前に、95パーセント以上内のGd-IgAレベル有する。いくつかの実施形態では、対象のGd-IgAレベルは、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月～1年の治療後に、90パーセント未満に低下する。

20

30

【0176】

特定の実施形態では、対象は、糸球体の約 $\geq 50\%$ (例えば、約 $\geq 60\%$ 、約 $\geq 70\%$ 、又は約 $\geq 80\%$)にメサンギウム細胞性を有し、メサンギウム細胞性は、糸球体の任意のメサンギウム領域における4つを超えるメサンギウム細胞として定義される。特定の実施形態では、対象に管内細胞過剰が存在し、管内細胞過剰は、糸球体毛細血管内腔内の細胞数の増加に起因する細胞過剰として定義される。特定の実施形態では、対象に分節性硬化症が存在し、分節性硬化症は、糸球体房全体ではなく一部における癒着又は硬化(マトリクスによる毛細管腔の閉塞)として定義される。特定の実施形態では、対象は、皮質領の約 $\geq 50\%$ (例えば、約 $\geq 60\%$ 、約 $\geq 65\%$ 、約 $\geq 70\%$ 、約 $\geq 75\%$ 、又は約 $\geq 80\%$)に尿細管萎縮／間質性線維症を有し、尿細管萎縮／間質性線維症は、尿細管萎縮又は間質性線維症を示す皮質領の推定パーセンテージとして定義される。特定の実施形態では、対象は、糸球体上に存在する半月体を有する。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、糸球体の約25%未満 (例えば、約20%、約15%、約10%、又は約5%未満)に存在する半月体を有する。特定の実施形態では、対象は、Oxford MEST-C分類システム下で、M1; E1; S1; T1若しくはT2; 及び／又はC0若しくはC1のMEST-Cスコアを有する。Oxford MEST-C分類システムは、Kidney International (2009) 76, 546-556及びNature Reviews Nephrology (2017) 13, 385-386 (それぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる)に定義されている(Kidney

40

50

y Research and Clinical Practice (2016) 35, 197-203 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) も参照されたい。) 【0177】

いくつかの実施形態では、対象は、ESKDに進行する高いリスクがある。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約1グラム以上のタンパク質を尿中に排泄している。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約0.75グラム以上のタンパク質を尿中に排泄している。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約0.75グラム～約1.5グラムのタンパク質を尿中に排泄している。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、1日当たり平均約1グラム以上のタンパク質を尿中に排泄している

10

20

30

40

50

【0178】

特定の実施形態では、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約120 mL/分/1.73 m² (約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、又は120) の平均eGFRを有する。特定の実施形態では、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約90 mL/分/1.73 m² の平均eGFRを有する。特定の実施形態では、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約60 mL/分/1.73 m² の平均eGFRを有する。

【0179】

特定の実施形態では、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、 ≤ 60 mL/分/1.73 m² (例えば、 ≤ 55 、 ≤ 50 、 ≤ 45 、 ≤ 40 、 ≤ 35) の平均eGFRを有する。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前にeGFR > 30 mL/分/1.73 m² を有する。

【0180】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間 (例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間)、1日当たり平均約1グラム以上のタンパク質を尿中に排泄している。例えば、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも3ヶ月間、1日当たり平均約1.1グラム、1.2グラム、1.3グラム、1.4グラム、1.5グラム、1.6グラム、1.7グラム、1.8グラム、1.9グラム、2.0グラム、2.1グラム、2.2グラム、2.3グラム、2.4グラム、2.5グラム、2.6グラム、2.7グラム、2.8グラム、2.9グラム、3.0グラム、3.1グラム、3.2グラム、3.3グラム、3.4グラム、3.5グラム、5グラム、又は7.5グラム、又は10グラム、又はそれらの間の任意の値のタンパク質を尿中に排泄している可能性がある。

【0181】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間 (例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間)、1日当たり平均約0.3グラム～約2グラムのタン

パク質を尿中に排泄している。例えば、対象は、1日当たり約0.3グラム～0.5グラム、0.5グラム～1グラム、約0.5グラム～1.5グラム、約1グラム～1.5グラム、又は約1.5グラム～2グラムのタンパク質を少なくとも3ヶ月間、尿中に排泄している可能性がある。

【0182】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与の1年前に、3つの連続した測定値の少なくとも2つにおいて、1日当たり少なくとも約1グラムのタンパク質を尿中に排泄している。例えば、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与の1年前に、3つの連続した測定値の少なくとも2つにおいて、1日当たり約1.1グラム、1.2グラム、1.3グラム、1.4グラム、1.5グラム、1.6グラム、1.7グラム、1.8グラム、1.9グラム、2.0グラム、2.1グラム、2.2グラム、2.3グラム、2.4グラム、2.5グラム、2.6グラム、2.7グラム、2.8グラム、2.9グラム、3.0グラム、3.1グラム、3.2グラム、3.3グラム、3.4グラム、3.5グラム、5グラム、又は7.5グラム、又は10グラム、又はそれらの間の任意の値のタンパク質を尿中に排泄し得る。

10

【0183】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも3ヶ月間、少なくとも約300mg/g、例えば、300mg/g～約5,000mg/gのUACR値を有する。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも3ヶ月間、約800mg/g、例えば、800mg/g～約5,000mg/gのUACR値を有する。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも3ヶ月間、少なくとも約500mg/g、約600mg/g、約700mg/g、約800mg/g、約900mg/g、約1,000mg/g、約1,500mg/g、約2,000mg/g、約2,500mg/g、約3,000mg/g、約3,500mg/g、約4,000mg/g、約4,500mg/g、又は約5,000mg/g、又はそれらの間の任意の値のUACR値を有する。

20

【0184】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも3ヶ月間の対象の平均UACR値に対して少なくとも約30%のUACR値の減少を有し、例えば、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも3ヶ月間の対象の平均UACR値に対して約30%～約100%の減少を有する。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも3ヶ月間の対象の平均UACR値に対して、少なくとも約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約100%、又はそれらの間の任意の値のUACR値の減少を有する。いくつかの実施形態では、UACR値の減少を有する対象は、有意なナトリウム貯留及び／又は有意な体液貯留も経験しない。いくつかの実施形態では、有意な体液貯留は、6週間にわたる約1kg～約4kg、例えば、6週間にわたる約4kg、約3.5kg、約3kg、約2.5kg、約2kg、約1.5kg、又は約1kg、又はそれらの間の任意の値であり得る。いくつかの実施形態では、有意な体液貯留を有する対象は、浮腫の臨床症状を示す。

30

40

【0185】

特定の実施形態では、対象は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、約12ヶ月、約1.5年、又は約2年間）、約20～約90mL/分/1.73m²の平均eGFRを有する。例えば、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約20～約50mL/分/1.73m²；約30～約60mL/分/1.73m²；約40～約70mL/分/1.73m²；約50～約80mL/分/1.73m²；又は約60～約90mL/分/1.73m²。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセン

50

タン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 有する。特定の実施形態では、対象は、少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 55 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する。特定の実施形態では、対象は、少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 50 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する。特定の実施形態では、対象は、少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 45 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する。特定の実施形態では、対象は、少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 40 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する。特定の実施形態では、対象は、少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 35 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する。特定の実施形態では、対象は、少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 25 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する。特定の実施形態では、対象は、少なくとも約3ヶ月間、平均 $eGFR \leq 20 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の投与前の少なくとも3か月間、約 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim$ 約 $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ の平均 $eGFR$ を有する。例えば、対象は、約 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim$ 約 $55 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim$ 約 $50 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim$ 約 $45 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、又は約 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim$ 約 $40 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ の平均 $eGFR$ を有し得る。

10

【0186】

特定の実施形態では、対象は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間）、約 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim$ 約 $45 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、例えば、約 ≤ 45 、約 ≤ 40 、約 ≤ 35 又は約 ≤ 30 の平均 $eGFR$ を有する。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約 $25 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim$ 約 $75 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ の平均 $eGFR$ を有する。例えば、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、約 $25 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $35 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $40 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $45 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $50 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $55 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $65 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $70 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、約 $75 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 、又はそれらの間の任意の値。

20

30

【0187】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間）、約4%～約6%の平均 $HbA1c$ を有する。例えば、対象は、約4.2%、約4.4%、約4.6%、約4.8%、約5.0%、約5.2%、約5.4%、約5.6%、約5.8%、又は約6%、又はそれらの間の任意の値の平均 $HbA1c$ を有し得る。

40

【0188】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間）、約 $125 \text{ mg} / \text{dL}$ 以下の平均空腹時血中グルコースレベルを有する。例えば、対象は、約 $120 \text{ mg} / \text{dL}$ 、約 $115 \text{ mg} / \text{dL}$ 、約 $110 \text{ mg} / \text{dL}$ 、約 $105 \text{ mg} / \text{dL}$ 、約 $100 \text{ mg} / \text{dL}$ 、約 $95 \text{ mg} / \text{dL}$ 、約 $90 \text{ mg} / \text{dL}$

50

g / d L、約 85 mg / d L、約 80 mg / d L、又は約 75 mg / d L、又はそれらの間の任意の値の平均空腹時血中グルコースレベルを有し得る。

【0189】

いくつかの実施形態では、対象は、正常な生理学的範囲内のカリウムレベルを維持する。特定の実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間）、正常な生理学的範囲内のカリウムレベルを維持する。特定の実施形態では、対象は、カリウムレベルを3.5~5.2 mEq / L以内に維持する。例えば、対象は、平均カリウムレベルを約3.5 mEq / L、約3.6 mEq / L、約3.7 mEq / L、約3.8 mEq / L、約3.9、約4.0 mEq / L、約4.1 mEq / L、約4.2 mEq / L、約4.3 mEq / L、約4.4 mEq / L、約4.5 mEq / L、約4.6 mEq / L、約4.7 mEq / L、約4.8 mEq / L、約4.9 mEq / L、約5.0 mEq / L、約5.1 mEq / L、又は約5.2 mEq / L、又はそれらの間の任意の値に維持する。

10

【0190】

いくつかの実施形態では、対象は、正常な生理学的範囲内のナトリウムレベルを維持する。特定の実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間）、正常な生理学的範囲内のカリウムレベルを維持する。特定の実施形態では、対象は、ナトリウムレベルを135~145 mEq / Lに維持する。例えば、対象は、約135 mEq / L、約136 mEq / L、約137 mEq / L、約138 mEq / L、約139 mEq / L、約140 mEq / L、約141 mEq / L、約142 mEq / L、約143 mEq / L、約144 mEq / L、約又は145 mEq / L、又はそれらの間の任意の値の平均ナトリウムレベルを維持する。

20

【0191】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のALT / ASTレベルとほぼ同じであるALT / ASTレベルを有する。例えば、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のレベルの約25%、約20%、約15%、約10%、約5%、約又は2.5%、又はそれらの間の任意の値以内のALT / ASTレベルを有する。

30

【0192】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のビリルビンレベルとほぼ同じであるビリルビンレベルを有する。例えば、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の投与中、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前のレベルの約25%、約20%、約15%、約10%、約5%、又は約2.5%、又はそれらの間の任意の値以内のビリルビンレベルを有する。

40

【0193】

いくつかの実施形態では、対象の体液貯留は、利尿薬により管理可能である（例えば、アトラセタン若しくはその薬学的に許容される塩による治療中、及び／又はアトラセタン若しくはその薬学的に許容される塩の最初の投与前）。例えば、体液貯留は、6週間にわたる約3キログラム（kg）未満の体重増加であり得る。いくつかの実施形態では、体液貯留は、6週間にわたる約4 kg、約3.5 kg、約3 kg、約2.5 kg、約2 kg、約1.5 kg、又は約1 kg、又はそれらの間の任意の値未満である。

【0194】

50

いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に開示されるように、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前、投与と実質的に同時に、又は投与後、手術、及び／又は他のレジメンを受ける。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に開示されるように、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前、投与と実質的に同時に、又は投与後、化学的及び／又は生物学的治療剤を投与される。

【0195】

いくつかの実施形態では、対象は、FSGSに関連する1つ以上の遺伝子突然変異を有する。いくつかの実施形態では、対象は、以前に、FSGSに関連する1つ以上の遺伝子突然変異を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象がFSGSに関連する1つ以上の遺伝子突然変異を有することを決定することをさらに含む。遺伝子突然変異は、例えば、点突然変異、置換、又は欠失を含み得る。場合によっては、遺伝子突然変異は、遺伝子のタンパク質コード配列に突然変異をもたらす。場合によっては、遺伝子突然変異は、遺伝子の非コード配列に突然変異をもたらす。いくつかの実施形態では、対象は、以下の遺伝子の1つ以上に突然変異を有する：APOL1、NPHS1、NPHS2、CD2AP、TRPC6、ACTN4、INF2、MYO1E、ARHGAP24、PLCE1、WT1、LMX1B、COQ6、LAMB2、PAX2、ANLN、及び／又はCRB2。

【0196】

場合によっては、対象は、APOL1に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。場合によっては、突然変異は、G1又はG2リスク対立遺伝子の発現を含む。例えば、Genovese G, et al. Science. 2010 Aug 13; 329 (5993): 841-5を参照されたい; Parsa A, et al., N Engl J Med. 2013 Dec 5; 369 (23): 2183-96; 及び Daneshpajouhnejad P, et al. Nat Rev Nephrol. 2022 Feb 25: 1-14も参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGSを有する対象は、S342G、I384M、及び／又は6bp del N388/Y389から選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0197】

場合によっては、対象は、NPHS1に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Kestila M, et al. Mol Cell. 1998 Mar; 1 (4): 575-82; 及び Kozieł A, et al. Hum Mol Genet. 2002 Feb 15; 11 (4): 379-88を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGSを有する対象は、121delCT (フレームシフト及びランケーション)、R1109X (ここでXは、R以外の任意のアミノ酸である)、1306_1308insAC (フレームシフト及びランケーション)、3250insG (フレームシフト及びランケーション)、及び／又はR1160X (ここでXは、R以外の任意のアミノ酸である) から選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0198】

場合によっては、対象は、NPHS2に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Boute N, et al. Nat Genet. 2000 Apr; 24 (4): 349-54; Caridi G, et al. J Am Soc Nephrol. 2001 Dec; 12 (12): 2742-2746; 及び Tsukaguchi H, et al. J Clin Invest. 2002 Dec; 110 (11): 1659-66を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGSを有する対象は、R138Q; R138X; 104insG (フレームシフト及びランケーション); 419delG; P20L; G92C; D160G;

10

20

30

40

50

V180M; R291W; R138Q; 419delG; P20L; 及び／又は R229Q から選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0199】

場合によっては、対象は、CD2AP に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Kim JM, et al. Science. 2003 May 23; 300 (5623): 1298-300; 及び Loe wik MM, et al. Kidney Int. 2007 Nov; 72 (10): 1198-203 を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGS を有する対象は、スプライス部位アクセプター及び／又は R612X における突然変異から選択される1つ以上の突然変異を有する。

10

【0200】

場合によっては、対象は、TRPC6 に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Winn MP, et al. Science. 2005 Jun 17; 308 (5729): 1801-4; 及び Reis er J, et al. Nat Genet. 2005 Jul; 37 (7): 739-44 を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGS を有する対象は、P112Q; N143S; S270T; K874X; R895C; 及び／又は E897K から選択される1つ以上の突然変異を有する。

20

【0201】

場合によっては、対象は、ACTN4 に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Kaplan JM, et al. Nat Genet. 2000 Mar; 24 (3): 251-6; Bartram MP, et al. Hum Mol Genet. 2016 Mar 15; 25 (6): 1152-64; Shao H, et al. Sci Rep. 2019 Oct 29; 9 (1): 15517; 及び Weins A, et al. J Am Soc Neph rol. 2005 Dec; 16 (12): 3694-701 を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGS を有する対象は、K228G; T232I; S235P; K255E; T259I; S262P; G195D; W59R; I149del; K255E; T259I; 及び／又は S262P から選択される1つ以上の突然変異を有する。

30

【0202】

場合によっては、対象は、INF2 に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Brown EJ, et al. Nat Genet. 2010 Jan; 42 (1): 72-6. doi: 10.1038/ng .505. Epub 2009 Dec 20. Erratum in: Nat Gen et. 2010 Apr; 42 (4): 361; 及び Boyer O, et al. J Am Soc Neph rol. 2011 Feb; 22 (2): 239-45 を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGS を有する対象は、S186P; L198R; R218Q; R218W; R214H; L42P; A13T; E184K; E220K; L76P; R177H; Y193H; 及び／又は R214C から選択される1つ以上の突然変異を有する。

40

【0203】

場合によっては、対象は、MYO1E に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Mele C, et al. N Engl J Med. 2011 Jul 28; 365 (4): 295-306 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) を参照されたい。場合によっては、FSGS を有する対象は、A159P 及び／又は Y695X から選択される1つ以上の突然変異を有す

50

る。

【0204】

場合によっては、対象は、ARHGAP24に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Akilesh S, et al. J Clin Invest. 2011 Oct; 121(10): 4127-37 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を参照されたい。場合によっては、FSGSを有する対象は、Q158Rを含む1つ以上の突然変異を有する。

【0205】

場合によっては、対象は、PLCE1に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Hinkes B, et al. Nat Genet. 2006 Dec; 38(12): 1397-405; 及び Boyer O, et al. J Med Genet. 2010 Jul; 47(7): 445-52を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGSを有する対象は、R493X (ここでXは、R以外のアミノ酸である); R1116X (ここでXは、R以外のアミノ酸である); Q1616X (ここでXは、Q以外のアミノ酸である); Q1854X (ここでXは、Q以外のアミノ酸である); S1484L; R2150X (ここでXは、R以外のアミノ酸である); R321X (ここでXは、R以外のアミノ酸である); 及び/又は R1246X (ここでXは、R以外のアミノ酸である) から選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0206】

場合によっては、対象は、WT1に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Hall G, et al. J Am Soc Nephrol. 2015 Apr; 26(4): 831-43 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。場合によっては、FSGSを有する対象は、R458Qを含む1つ以上の突然変異を有する。

【0207】

場合によっては、対象は、LMX1Bに突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Boyer O, et al. J Am Soc Nephrol. 2013 Jul; 24(8): 1216-22; Isojima T, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014 Jan; 29(1): 81-8; Hall G, et al. Sci Rep. 2017 Jan 6; 7: 39933; 及び Pinto E et al. BMC Nephrol. 2020 Aug 13; 21(1): 341を参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGSを有する対象は、R246P及び/又はR246Qから選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0208】

場合によっては、対象は、COQ6に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Heeringa SF, et al. J Clin Invest. 2011 May; 121(5): 2013-24を参照されたい; Park E, et al. Am J Kidney Dis. 2017 Jul; 70(1): 139-144も参照されたい。この段落における前述の参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。場合によっては、FSGSを有する対象は、G255R; A353D; Q447X (ここでXは、Q以外の任意のアミノ酸である); R162X (ここでXは、R以外の任意のアミノ酸である); W188X (ここでXは、Wの任意のアミノ酸である); P261L; 及び/又は Q229Pから選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0209】

場合によっては、対象は、LAMB2に突然変異を有するか、以前に有すると決定され

ているか、又は有すると決定されている。例えば、Hasselbacher K, et al. Kidney Int. 2006 Sep; 70 (6) : 1008-12 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) を参照されたい。場合によっては、FSGSを有する対象は、R264Q; N1380K; L1393F; 及び／又はC321Rから選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0210】

場合によっては、対象は、PAX2に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Barua M, et al. J Am Soc Nephrol. 2014 Sep; 25 (9) : 1942-53 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) を参照されたい。場合によっては、FSGSを有する対象は、R56Q及び／又はG189Rから選択される1つ以上の突然変異を有する。

10

【0211】

場合によっては、対象は、ANLNに突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Gbadegesin RA, et al. J Am Soc Nephrol. 2014 Sep; 25 (9) : 1991-2002 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) を参照されたい。場合によっては、FSGSを有する対象は、R431C及び／又はG618Cから選択される1つ以上の突然変異を有する。

【0212】

場合によっては、対象は、CRB2に突然変異を有するか、以前に有すると決定されているか、又は有すると決定されている。例えば、Ebarasi L, et al. Am J Hum Genet. 2015 Jan 8; 96 (1) : 153-61 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) を参照されたい。場合によっては、FSGSを有する対象は、C620S; R628C; c. 3089_3104dup (16-bp重複); C629S; 及び／又はR1249Qから選択される1つ以上の突然変異を有する。

20

【0213】

対象は、本明細書に記載される1つ以上の突然変異 (すなわち、任意の組み合わせ) を提示し得ることが理解される。

【0214】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約60週間、レニン・アンジオテンシン系の1つ以上の阻害剤を受けている。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約12週間、約24週間、約48週間、又は約60週間、又はそれらの間の任意の値、レニン・アンジオテンシン系の1つ以上の阻害剤を受けている。

30

【0215】

いくつかの実施形態では、対象は、最大耐容安定用量の1つ以上のレニン・アンジオテンシン系阻害剤を受けている。例えば、対象は、最大耐容安定用量の1つ以上のレニン・アンジオテンシン系阻害剤を、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約12週間、約14週間、約16週間、約18週間、約20週間、約25週間、約30週間、約35週間、約40週間、約45週間、又は約50週間、又はそれらの間の任意の値、受けることができる。いくつかの実施形態では、レニン・アンジオテンシン系の1つ以上の阻害剤は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断薬 (ARBs)、レニン阻害剤、及びアルドステロンアンタゴニストからなる群から選択される。例えば、レニン・アンジオテンシン系の1つ以上の阻害剤は、ACE阻害剤、ARB、又はそれらの組み合わせであり得、ACE阻害剤又はARBは、本明細書のいずれかの箇所に記載され得る。例えば、ACE阻害剤は、以下から選択され得る：キナプリル、ホシノプリルペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ラミプリル、シラザプリル、デラプリル、ホシノプリル、ゾフェノプリル、インドラプリル、ペナゼプリル、リシノプリル、スピラプリル、トランドラプリル、

40

50

ペリンデブ、ペントプリル、モエキシプリル、レシナミン、及びピボプリル。例えば、A R B は、以下から選択され得る：カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル、テルミサルタン、バルサルタン、アジルサルタンメドキシミル、及び B R A - 6 5 7。

【0216】

いくつかの実施形態では、対象はまた、1つ以上の追加の薬剤を投与されている。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、カルシニューリン阻害剤、プロテアソーム阻害剤、アミノキノリン、補体阻害剤、B細胞阻害剤、細胞傷害性薬剤、mTOR阻害剤、ナトリウム／グルコース共輸送体-2阻害剤（SGLT2i）、及びステロイドから選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤の投与量は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に減少する。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、免疫抑制剤である。

10

【0217】

いくつかの実施形態では、対象は現在、1つ以上の追加の薬剤を受けていない。特定の実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の6ヶ月以内に、2週間以上、1つ以上の追加の薬剤を使用していない。

【0218】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、カルシニューリン阻害剤、プロテアソーム阻害剤、アミノキノリン、補体阻害剤、B細胞阻害剤、細胞傷害性薬剤、mTOR阻害剤、ステロイド、及びそれらの組み合わせから選択される。

20

【0219】

特定の実施形態では、1つ以上の追加の薬剤はステロイドである。例えば、1つ以上の追加の薬剤は、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、シクロスポリン、及び前述のいずれかの組み合わせ、からなる群から選択される。

【0220】

特定の実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、アミノキノリンである。例えば、1つ以上の追加の薬剤は、ヒドロキシクロロキンであり得る。

【0221】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタンによる治療時に1つ以上の追加の薬剤を受けている。特定の実施形態では、1つ以上の追加の薬剤の投与量は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、20週間、30週間、40週間、50週間、60週間、70週間、80週間、90週間、100週間、110週間、120週間、130週間、140週間、150週間、160週間、170週間、180週間、190週間、又は200週間の治療後）に減少する。これらの実施形態の特定のものでは、1つ以上の追加の薬剤の投与量は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、追加の薬剤の投与量は、約10%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約15%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約20%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約25%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約30%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約35%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約40%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約45%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約50%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約55%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約60%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約65%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約70%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約75%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約8

30

40

50

0%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約85%～約100%減少する。特定の実施形態では、追加の薬剤の投与量は、約90%～約100%減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、1つ以上の追加の薬剤の投与量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間（例えば、約15日間、約20日間、約25日間、又は約30日間）の治療後に減少する。追加の薬剤の投与量が本明細書に記載されるように100%減少した場合、対象はもはや追加の薬剤を必要としない。

【0222】

特定の実施形態では、1つ以上のステロイドの投与量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後に、例えば、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に減少する。いくつかの実施形態では、ステロイド投与量は、本明細書に記載されるように、約10%～約100%減少する。いくつかの実施形態では、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、シクロスポリン、又は前述のいずれかの組み合わせの投与量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後に約10%～約100%減少する。

10

【0223】

特定の実施形態では、1つ以上のアミノキノリンの投与量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後に、例えば、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15日間～約30日間の治療後に減少する。いくつかの実施形態では、アミノキノリンの投与量は、本明細書に記載されるように、約10%～約100%減少する。いくつかの実施形態では、ヒドロキシクロロキンの投与量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後に約10%～約100%減少する。

20

【0224】

いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上の追加の治療剤を同時に受けている。1つ以上の追加の治療剤は、本明細書に記載されている。例えば、対象は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の1つ以上の要素の阻害剤を同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、SGLT-2阻害剤、ACE阻害剤、ARB、スタチン、利尿薬、カルシウムチャネル遮断薬、β遮断薬、アルドステロンアンタゴニスト、魚油、ヒドロキシクロロキン、又は前述のいずれかの組み合わせを同時に受けている。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、SGLT-2阻害剤を同時に受けている。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、ACE阻害剤、ARB、又はそれらの組み合わせを同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、1つ以上のスタチン、例えばアトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、及びピタバスタチンを同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、1つ以上の利尿薬、例えばヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、キネタゾン、メトラゾン、クロロチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メチクロロチアジド、ブメタニド、トルセミド、ピレタニド、エタクリン酸、ブメタニド、フロセミド、トリアムテレン、スピロラクトン、エプレレノン、及びアミロリドを同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、SGLT-2阻害剤、例えばカナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、又はエルツグリフロジンを同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、1つ以上のACE阻害剤、例えばキナプリル、ホシノプリル、ペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ラミプリル、シラザプリル、デラプリル、ホシノプリル、ゾフェノプリル、インドラプリル、ベナゼプリル、リシノプリル、スピラプリル、トランドラプリル、ペリンデブ、ペントプリル、モエキシプリル、レシナミン、及びピボプリルを同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、ARB、例えばカンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、テルミサルタン、バルサルタン、アジルサルタンメドキシソミル、及びBRA-657を同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、利尿薬及びACE阻害剤又はARBを同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、利尿薬、ACE阻害剤、及びARBを同時に受けている。特定の

30

40

50

実施形態では、対象は、利尿薬及びSGLT-2阻害剤、及びACE阻害剤又はARBを同時に受けている。特定の実施形態では、対象は、利尿薬、SGLT-2阻害剤、ACE阻害剤、及びARBを同時に受けている。特定の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤を同時に受けている対象は、1つ以上の治療剤を以前に受けていない。例えば、SGLT-2阻害剤を同時に受けている対象は、SGLT-2阻害剤を以前に受けていない。

【0225】

いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載されるものなどの1つ以上の追加の治療剤を以前に受けているが、同時に受けていない。例えば、対象は、本明細書に記載されるように、SGLT-2阻害剤、ACE阻害剤、ARB、スタチン、利尿薬、カルシウムチャネル遮断薬、β遮断薬、アルドステロンアンタゴニスト、魚油、ヒドロキシクロロキン、又は前述のいずれかの組み合わせを以前に受けているが、同時に受けていない。これらの実施形態の特定のものでは、対象は、SGLT-2阻害剤を以前に受けているが、同時に受けていない。

【0226】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の6ヶ月以内に、糸球体の約 $\leq 25\%$ に存在する細胞性糸球体半月体を有する。例えば、対象は、糸球体の約 25% 、約 20% 、約 15% 、約 10% 、約 5% 、又は約 1% 、又はそれらの間の任意の値に存在する細胞性糸球体半月体を有する。いくつかの実施形態では、対象は、糸球体に存在する細胞性糸球体半月体を有さない。特定の実施形態では、対象は、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の臨床的疑い下にある。

【0227】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、臓器移植を受けていない。

【0228】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、約 160 mmHg 未満の収縮期血圧を有する。例えば、対象は、約 155 mmHg 未満、約 150 mmHg 未満、約 145 mmHg 未満、又は約 140 mmHg 未満の収縮期血圧であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、約 100 mmHg 未満の拡張期血圧を有する。例えば、対象は、約 100 mmHg 未満、約 95 mmHg 未満、又は約 90 mmHg 未満の拡張期血圧を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、約 100 mmHg ～約 130 mmHg の収縮期血圧、及び約 70 mmHg ～約 90 mmHg の拡張期血圧を有する。

【0229】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、心不全と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、水分過負荷に関連する状態のために、以前に入院している。状態の非限定的な例としては、制御されない末梢浮腫、胸水、又は腹水が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、臨床的に有意な肝臓疾患と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象のトランスアミナーゼ又はビリルビン値は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、正常上限の2倍以下である。例えば、対象のALTレベルは、約 110 U/L 未満（例えば、約 100 U/L 未満、 90 U/L 未満、約 80 U/L 未満、約 70 U/L 未満、約 60 U/L 未満、約 50 U/L 未満、又は約 40 U/L 未満、又はそれらの間の任意の値）である。別の例として、対象のALTレベルは、 100 U/L 未満（例えば、 90 U/L 未満、約 80 U/L 未満、約 70 U/L 未満、約 60 U/L 未満、約 50 U/L 未満、又は約 40 U/L 未満、又はそれらの間の任意の値）である。さらに別の例として、対象のビリルビンレベルは、約 2.5 mg/dL 未満（例えば、約 2 mg/dL 未満、約 1.5 mg/dL 未満、約 1.4 mg/dL 未満、約 1.3 mg/dL 未満、約 1.2 mg/dL 未満、約 1.1 mg/dL 未満、約 1.0 mg/dL 未満、又は約 0.9 mg/dL 未満、又はそれらの間の任意の値）であ

る。

【0230】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に、約9 g / d Lを超える（例えば、約10 g / d L、約11 g / d L、約12 g / d L、又は約13 g / d L、又はそれらの間の任意の値を超える）ヘモグロビンレベルを有する。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、少なくとも約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、又は約1年間）、貧血のための輸血を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも5年間、癌と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも5年間、癌（例えば、肺癌又は前立腺癌）と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも5年間、癌が、継続中の治療を必要としない非黒色腫皮膚癌である場合を除いて、癌と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、癌が、継続中の治療を必要としない非黒色腫皮膚癌である場合を除いて、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に癌を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、癌が、継続中の治療を必要としない非黒色腫皮膚癌である場合を除いて、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前に癌に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、癌が、継続中の治療を必要としない非黒色腫皮膚癌である場合を除いて、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも5年間、癌を治療されていない。

【0231】

本明細書の方法、使用、又は使用のための製品のいくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V / A I D S、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。本明細書の方法、使用、又は使用のための製品のいくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V / A I D S、癌（例えば、前立腺癌又は肺癌）、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、癌（例えば、肺癌、又は前立腺癌）、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前にH I V / A I D Sと診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前に急性腎不全と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前にH I V 関連腎症と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、癌と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、前立腺癌と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、肺癌と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V / A I D S、及び急性腎不全のいずれか1つと診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、及び急性腎不全のいずれか1つと診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺癌、及び急性腎不全のいずれか1つと診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、及び急性腎不全のいずれか1つと診断されていない。本明細書の方法、使用、又は使用のための製品のいくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病と診断されていない。本明細書の方法、使用、又は使用のための製品のいくつかの実施形態では、対象は、以前に2型糖尿病と診断されていない。前述の実施形態の特定のもののにおいて、対象は、本明細書のいずれかの箇所に記載されているように、制御された血清グルコースレベルを有すると判定されている。

【0232】

いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、又は急性腎不全の1つ以上を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、又は急性腎不全の1つ以上を有さない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症を有さない。特定の実施形態では、対象は、H I V / A I D Sを有さない。特定の実施形態では、対象は、急性腎不全を有さない。特定の実施形態では、対象は、H I V 関連腎症を有さない。特定の実施形態では、対象は、前立腺癌を有さない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、及び急性腎不全のいずれか1つを有さない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、及び急性腎不全のいずれか1つを有さない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺癌、及び急性腎不全のいずれか1つを有さない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、及び急性腎不全のいずれか1つを有さない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病を有さない。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、本明細書のいずれかの箇所に記載されている制御された血清グルコースレベルを有すると判定されている。

10

【0233】

いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、又は急性腎不全の1つ以上に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、又は急性腎不全の1つ以上に罹患していない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症に罹患していない。特定の実施形態では、対象は、H I V / A I D Sに罹患していない。特定の実施形態では、対象は、急性腎不全に罹患していない。特定の実施形態では、対象は、H I V 関連腎症に罹患していない。特定の実施形態では、対象は、前立腺癌に罹患していない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、及び急性腎不全のいずれか1つに罹患していない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、及び急性腎不全のいずれか1つに罹患していない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺癌、及び急性腎不全のいずれか1つに罹患していない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、及び急性腎不全のいずれか1つに罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病に罹患していない。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、本明細書のいずれかの箇所に記載されている制御された血清グルコースレベルを有すると判定されている。

20

30

【0234】

いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、又は急性腎不全の1つ以上を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺癌、又は急性腎不全の1つ以上を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、又は急性腎不全の1つ以上を治療されていない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症を治療されていない。特定の実施形態では、対象は、H I V / A I D Sを治療されていない。特定の実施形態では、対象は、急性腎不全を治療されていない。特定の実施形態では、対象は、H I V 関連腎症を治療されていない。特定の実施形態では、対象は、前立腺癌を治療されていない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、及び急性腎不全のいずれか1つを治療されていない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V / A I D S、前立腺癌、及び急性腎不全のいずれか1つを治療されていない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、H I V 関連腎症、前立腺

40

50

癌、及び急性腎不全のいずれか1つを治療されていない。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、HIV関連腎症、及び急性腎不全のいずれか1つを治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病を治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、2型糖尿病を治療されていない。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、本明細書のいずれかの箇所に記載されている制御された血清グルコースレベルを有すると判定されている。

【0235】

いくつかの実施形態では、対象は、制御された血清グルコースレベルを有すると判定されているか；又は対象は、HIV関連腎症若しくは急性腎不全の1つ以上と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、制御された血清グルコースレベルを有すると判定されている。例えば、対象は、約130mg/dL、約125mg/dL、約120mg/dL、約115mg/dL、約110mg/dL、約105mg/dL、約100mg/dL、約95mg/dL、約90mg/dL、約85mg/dL、約80mg/dL、又は約75mg/dL、又はそれらの間の任意の値未満の空腹時血清グルコースレベルを有すると判定されている。特定の実施形態では、対象は、HIV関連腎症又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、本明細書のいずれかの箇所に記載される制御された血清グルコースレベルを有すると判定されており；且つ対象は、HIV関連腎症又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。

【0236】

いくつかの実施形態では、対象は、以前にFSGS以外の慢性腎臓疾患と診断されていない。非限定的な例としては、糖尿病性腎臓疾患、高血圧性腎臓疾患、IgA腎症、又はFSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症が挙げられる。特定の実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎臓疾患と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、以前に高血圧性腎臓疾患と診断されていない。特定の実施形態では、対象は、FSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症と診断されていない。

【0237】

いくつかの実施形態では、対象は、FSGS以外の慢性腎臓疾患を有さない。非限定的な例としては、糖尿病性腎臓疾患、高血圧性腎臓疾患、又はFSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症が挙げられる。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎臓疾患を有さない。特定の実施形態では、対象は、高血圧性腎臓疾患を有さない。特定の実施形態では、対象は、FSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症を有さない。

【0238】

いくつかの実施形態では、対象は、FSGS以外の慢性腎臓疾患に罹患していない。非限定的な例としては、糖尿病性腎臓疾患、高血圧性腎臓疾患、又はFSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症が挙げられる。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎臓疾患に罹患していない。特定の実施形態では、対象は、高血圧性腎臓疾患に罹患していない。特定の実施形態では、対象は、FSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症に罹患していない。

【0239】

いくつかの実施形態では、対象は、FSGS以外の慢性腎臓疾患を治療されていない。非限定的な例としては、糖尿病性腎臓疾患、高血圧性腎臓疾患、又はFSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症が挙げられる。特定の実施形態では、対象は、糖尿病性腎臓疾患を治療されていない。特定の実施形態では、対象は、高血圧性腎臓疾患を治療されていない。特定の実施形態では、対象は、FSGSと関連しないと判定されている原発性糸球体症を治療されていない。

【0240】

IV. 治療結果

本明細書の方法、使用、又は使用のための製品のいくつかの実施形態では、腎炎は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後に減少する。いくつかの実施形態では、対象の腎炎は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例

10

20

30

40

50

例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後)、少なくとも約10%減少する。いくつかの実施形態では、対象の腎炎は、少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%約70%約80%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。

10

【0241】

いくつかの実施形態では、腎線維症は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後に減少する。いくつかの実施形態では、対象の腎線維症は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後(例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後)、少なくとも約10%減少する。特定の実施形態では、対象の腎線維症は、少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%約70%約80%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。

20

【0242】

いくつかの実施形態では、対象の腎線維症は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後(例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後)皮質領の約50%未満に減少する。特定の実施形態では、対象の腎線維症は、皮質領の約40%未満に減少する。例えば、いくつかの実施形態では、対象の腎線維症は、皮質領の約35%、約30%、約25%、約20%、約15%、又は約10%、又はそれらの間の任意の値未満に減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。

30

【0243】

いくつかの実施形態では、対象のeGFRの低下率は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後(例えば、1週間、2週間、3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後)、少なくとも約10%低下する。特定の実施形態では、対象のeGFRの低下率は、少なくとも約20%低下する。例えば、いくつかの実施形態では、対象のeGFRの低下率は、少なくとも約30%、約40%、約50%、約60%約70%約80%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、低下する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約6ヶ月～約1年間治療されている。

40

50

【0244】

いくつかの実施形態では、対象のeGFRの低下率は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、約10mL/分/年未満に低下する。いくつかの実施形態では、対象のeGFRの低下率は、約9mL/分/年未満に低下する。例えば、いくつかの実施形態では、対象のeGFRの低下率は、約8mL/分/年、約7mL/分/年、約6mL/分/年、約5mL/分/年、約4mL/分/年、約3mL/分/年、約2mL/分/年、又は約1mL/分/年、又はそれらの間の任意の値未満に低下する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約15日間～約30日間治療されている。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約6ヶ月～約1年間治療されている。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、対象のESKDを発症するリスクは、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、約20%～約99%低下する。例えば、対象のESKDを発症するリスクは、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約99%、又はそれらの間の任意の値、低下し得る。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、約90日間～約180日間治療されている。特定の実施形態では、対象のESKDを発症するリスクは、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約90～約180日間の治療後、約20%～約99%低下する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約6ヶ月～約1年間治療されている。

20

30

【0246】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが約15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を増加させる。特定の実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を少なくとも約10%増加させる。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが約15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を、少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約100%、約150%、約200%、約250%、約300%、約350%、約400%、約450%、又は約500%、又はそれらの間の任意の値、増加させる。

40

【0247】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるFSGSの診断と、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間との間の時間を少なくとも約1年増加させる。例えば、方法は、対象のeGFRが15mL/分/1.73m²未満に低下する時間を、少なくとも約1.5年、約2年、約2.5年、約3年、約3.5年、約4年、約4.5年、約5年、約5.5年、約6年、約6.5年、約7年、約7.5年、約8年、約8.5年、約9年、約9.5年、約10年、約11年、約12年、約13年、約15年、約15年、約16年、約17年、約18年、約19年、又は約20年、又はそれらの間の任意の値、遅延させ得る。

50

【0248】

いくつかの実施形態では、方法は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間（例えば、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、又は少なくとも約2年間）、eGFRの平均低下率を約0.75mL/分/年～約75mL/分/年低下させる。例えば、方法は、eGFRの平均低下率を約0.75mL/分/年、約1mL/分/年、約1.5mL/分/年、約2mL/分/年、約2.5mL/分/年、約3mL/分/年、約3.5mL/分/年、約4mL/分/年、約4.5mL/分/年、約5mL/分/年、約5.5mL/分/年、又は約6mL/分/年低下させる。いくつかの実施形態では、方法は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、eGFRの平均低下率を約4mL/分/年～約5mL/分/年低下させる。いくつかの実施形態では、方法は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、eGFRの平均低下率を約3mL/分/年～約6mL/分/年低下させる。いくつかの実施形態では、方法は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の最初の投与前の少なくとも約3ヶ月間、eGFRの平均低下率を約4mL/分/年～約5mL/分/年低下させる。いくつかの実施形態では、mL/分/年でのeGFRの低下は、1.73m²当たりの単位を指す。

10

【0249】

いくつかの実施形態では、方法は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月～約24ヶ月間の治療後、eGFRの平均低下率を約15%～約70%（約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、又は約70%）低下させる。いくつかの実施形態では、eGFRの平均低下率は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、又は24ヶ月間の治療後、約15%低下し得る。いくつかの実施形態では、eGFRの平均低下率は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、又は24ヶ月間の治療後、約20%低下し得る。いくつかの実施形態では、eGFRの平均低下率は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、又は24ヶ月間の治療後、約25%低下し得る。いくつかの実施形態では、eGFRの平均低下率は、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩による約6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、又は24ヶ月間の治療後、約30%低下し得る。

20

30

【0250】

別の態様では、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、タンパク尿を減少させる方法が本明細書に提供される。

【0251】

いくつかの実施形態では、対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、少なくとも約10%減少する。いくつかの実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、少なくとも約15%減少する。例えば、いくつかの実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、少なくとも約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約95%、又はそれらの間の任意の値、減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約10週間～約24週間治療

40

50

されている。場合によっては、対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約10週間（例えば、約10週間、約11週間、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約19週間、約20週間、約21週間、約22週間、約23週間、約24週間、約25週間、約26週間、約27週間、約28週間、約29週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間）の治療後、約20%～約80%減少する。場合によっては、対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約12週間の治療後、約20%～約80%減少する。場合によっては、対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約12週間～約24週間（及び全ての範囲を含む）の治療後、約20%～約80%減少する。場合によっては、対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約12週間～約24週間の治療後、約20%～約80%減少する。

10

【0252】

特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約15～約30日間の治療後、約20%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約25%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約30%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約35%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約40%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約45%～約80%減少する。これらの実施形態の特定のものでは、対象の尿中のタンパク質の量は、約50%～約80%減少する。

20

【0253】

いくつかの実施形態では、対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、約100mg/dL～約3,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約2,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約2,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約1,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約1,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約400mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約300mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約100mg/dL～約200mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約2,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約2,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約1,500mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約1,000mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約900mg/dL減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約500mg/dL～約800mg/dL減少する。特定の実施

30

40

50

形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約 600 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約 700 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質の量は、約 1,000 mg / d L ~ 約 2,000 mg / d L 減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約 15 日間 ~ 約 30 日間治療されている。

【0254】

特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 100 mg / d L ~ 約 500 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 200 mg / d L ~ 約 500 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 300 mg / d L ~ 約 500 mg / d L 減少する。

10

【0255】

特定の実施形態では、対象の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 500 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 600 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。特定の実施形態では、FSGS を有する対象の尿中のタンパク質の量は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による約 15 日間 ~ 約 30 日間の治療後、約 700 mg / d L ~ 約 900 mg / d L 減少する。

20

【0256】

いくつかの実施形態では、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約 1 週間、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、約 20 週間、約 30 週間、約 40 週間、約 50 週間、約 60 週間、約 70 週間、約 80 週間、約 90 週間、約 100 週間、約 110 週間、約 120 週間、約 130 週間、約 140 週間、約 150 週間、約 160 週間、約 170 週間、約 180 週間、約 190 週間、又は約 200 週間の治療後）、約 1.0 グラム / 日未満の尿中のタンパク質（例えば、アルブミン）のレベルの低下を有する。いくつかの実施形態では、対象は、約 0.9 グラム / 日未満の尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、約 0.8 グラム / 日、約 0.7 グラム / 日、約 0.6 グラム / 日、0.5 グラム / 日、約 0.4 グラム / 日、約 0.3 グラム / 日、又は約 0.2 グラム / 日、又はそれらの間の任意の値未満の尿中のタンパク質のレベルの低下を有する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩で約 15 日間 ~ 約 30 日間治療されている。

30

【0257】

別の態様では、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、疲労を減少させる方法が本明細書に提供される。疲労は、当技術分野で公知の方法を用いて測定することができる。例えば、Machado, M., Int J Dermatol, 2021 Sep; 60 (9) : 1053 - 1069（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

40

【0258】

いくつかの実施形態では、対象は、約 15 ~ 約 40 歳である。いくつかの実施形態では、対象は、約 15 ~ 約 25 歳、約 20 ~ 約 30 歳、約 25 ~ 約 35 歳、約 30 ~ 約 40 歳、又はそれらの間の任意の年齢である。いくつかの実施形態では、対象は、約 20 ~ 約 30 歳、又はそれらの間の任意の年齢である。いくつかの実施形態では、対象は、約 20 歳、約 21 歳、約 22 歳、約 23 歳、約 24 歳、約 25 歳、約 26 歳、約 27 歳、約 28 歳

50

、約 29 歳、又は約 30 歳である。

【0259】

いくつかの実施形態では、患者の疲労のレベルは、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後に低下される。いくつかの実施形態では、疲労は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約 1 週間、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、約 20 週間、約 30 週間、約 40 週間、約 50 週間、約 60 週間、約 70 週間、約 80 週間、約 90 週間、約 100 週間、約 110 週間、約 120 週間、約 130 週間、約 140 週間、約 150 週間、約 160 週間、約 170 週間、約 180 週間、約 190 週間、又は約 200 週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、約 5 %～約 80 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 75 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 70 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 65 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 60 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 55 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 50 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 45 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 40 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 35 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 30 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 25 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 20 %減少する。特定の実施形態では、疲労は、約 10 %～約 15 %減少する。前述の実施形態の特定のものにおいて、対象は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩で約 15 日間～約 30 日間治療されている。特定の実施形態では、疲労の減少は、疲労重症度スケール、チャルダー疲労スケール、FACIT 疲労スケール、簡易疲労インベントリー、FACT-F サブスケール、全般的な活力及び影響 (Global Vigor and Affect)、May 及び Kline 付属的チェックリスト、Pearson-Bayars 疲労感チェックリスト、Rhoten 疲労スケール、疲労及びアネルギーのスケジュール、又は個人的体力チェックリストの 1 つ以上についてのスコアの低下を含む。

10

20

【0260】

いくつかの実施形態は、FSGS を有する対象におけるメサングウム細胞活性化の阻害方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み；対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の 1 つ以上と診断されていない。

30

【0261】

いくつかの実施形態は、メサングウム細胞型 FSGS を有する対象における PDGF シグナル伝達活性を阻害する（例えば、PIK3R1、PDGFR A、NFKBIA、PIK3CG、PLA2G4A、TIAM1、PDGFB、NFKB1、及び MAP3K1 の 1 つ以上の発現及び／又は活性を減少させる）方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み；対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の 1 つ以上と診断されていない。

40

【0262】

いくつかの実施形態は、メサングウム細胞活性化を阻害する方法を提供し、この方法は、メサングウム細胞を、有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。

【0263】

いくつかの実施形態では、メサングウム活性化は、IgA 免疫複合体によって誘導される。いくつかの実施形態では、メサングウム活性化は、IgA 免疫複合体の存在に関連する。IgA 免疫複合体の存在及び／又は量は、多様な方法により決定することができる。例えば、複合体は血清又は尿中に検出され得、腎臓生検サンプル中にも検出され得る。

【0264】

50

いくつかの実施形態では、メサングウム細胞活性化の阻害は、メサングウム細胞増殖を示す1つ以上のバイオマーカーの発現及び／又は活性を低下させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞活性化の阻害は、メサングウム細胞炎症を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞炎症の減少は、IL6、MCP1、又はメサングウム細胞炎症を示す他のバイオマーカーの1つ以上の発現及び／又は活性を低下させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞炎症の減少は、IL-6の発現及び／又は活性を低下させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞炎症を示す1つ以上のバイオマーカーの発現及び／又は活性は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、約25%～約99%低下する。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞炎症を示す1つ以上のバイオマーカーの発現及び／又は活性は、約25%～約50%、約40%～約60%、約50%～約75%、約60%～約80%、約75%～約90%、約85%～約99%、又はそれらの間の任意の値、低下する。例えば、いくつかのそのような実施形態では、1つ以上のバイオマーカーはIL-6であり得る。

10

20

【0265】

いくつかの実施形態では、メサングウム細胞活性化の阻害は、メサングウム細胞炎症を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞炎症の減少は、IL-6シグナル伝達を減少させる（例えば、IL-6シグナル伝達経路に参与する1つ以上のタンパク質の発現及び／又は活性を低下させる、例えば、Cntrf、Il1b、Csfl、Il2ra、Map3k8、及びIl1r1の1つ以上の発現及び／又は活性の低下）ことを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞炎症の減少は、以下の1つ以上（例えば、1、2、3、4、又は5）の発現及び／又は活性を低下させることを含む：Cntrf、Il1b、Csfl、Il2ra、Map3k8、Il1r1。

【0266】

いくつかの実施形態では、メサングウム細胞活性化の阻害は、メサングウム細胞における線維化促進応答を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞における線維化促進応答の減少は、NF-κB、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、又はメサングウム細胞線維症を示す他のバイオマーカーの1つ以上の発現及び／又は活性を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、NF-κB、TGF、PDGF、CTGF、MMP、及びTIMPSの1つ以上の発現及び／又は活性は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の発現及び／又は活性に対して約25%～約99%減少する。いくつかの実施形態では、NF-κB、TGF、PDGF、CTGF、MMP、及びTIMPSの1つ以上の発現及び／又は活性は、約25%～約50%、約40%～約60%、約50%～約75%、約60%～約80%、約75%～約90%、約85%～約99%、又はそれらの間の任意の値、減少する。

30

40

【0267】

いくつかの実施形態では、メサングウム細胞活性化の阻害は、メサングウム細胞における線維化促進応答を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、線維化促進応答の減少は、NF-κBシグナル伝達を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、線

50

維化促進応答の減少は、以下の1つ以上（例えば、1、2、3、4、又は5）の発現及び／若しくは活性を減少させ：P f k f b 3、N r 4 a 1、G e m、F o s l 2、K l f 4、F 3、N f k b i a、I f i t 2、N r 4 a 2、K l f 2、J a g 1、D n a j b 4、I l 1 b、S p s b 1、B t g 2、A t f 3、C s f 1、T r i b 1、Z b t b 1 0、B t g 1、R h o b、N f a t 5、E d n 1、R e l、N r 4 a 3、N f k b 1、S e r p i n e 1、C c l 2 0、P e r 1、C x c l 2、M a p 3 k 8、T r a f 1、並びに／又は以下の1つ以上（例えば、1、2、3、4、又は5）の発現及び／若しくは活性を増加させることを含む：E h d 1、S n n、T n f a i p 8、A c k r 3、I d 2、C c n 1、E f n a 1、C c n d 1、C d k n 1 a、P n r c 1（該成分がN F－κ Bシグナル伝達を阻害する場合）。

10

【0268】

いくつかの実施形態では、線維化促進応答の減少は、P D G Fシグナル伝達を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、線維化促進応答の減少は、以下の1つ以上（例えば、1、2、3、4、又は5）の発現及び／若しくは活性を減少させ：P i k 3 r 1、P d g f r a、N f k b i a、P i k 3 c g、P l a 2 g 4 a、T i a m 1、P d g f b、N f k b 1、並びに／又は以下の1つ以上（例えば、1、2、3、4、又は5）の発現及び／又は活性を増加させることを含む：H r a s（該成分がP D G Fシグナル伝達を阻害する場合）。

【0269】

いくつかの実施形態では、N F－κ Bの発現及び／若しくは活性、並びに／又はP D G Fの発現及び／若しくは活性は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の発現及び／又は活性に対して約25%～約99%減少する。いくつかの実施形態では、N F－κ B及び／又はP D G Fの発現及び／又は活性は、約25%～約50%、約40%～約60%、約50%～約75%、約60%～約80%、約75%～約90%、約85%～約99%、又はそれらの間の任意の値、低下する。

20

30

【0270】

いくつかの実施形態では、メサングウム細胞における線維化促進応答の低下は、メサングウム細胞によるマトリクス分泌の低下を含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞によるマトリクス分泌の低下は、メサングウム細胞による過剰なマトリクス分泌の1つ以上の発現及び／又は活性を低下させることを含む。

【0271】

いくつかの実施形態は、I g A免疫複合体と接触したメサングウム細胞の活性化を低下させる方法を提供し、この方法は、メサングウム細胞を有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞の活性化を低下させることは、メサングウム細胞増殖を示す1つ以上のバイオマーカーの発現及び／又は活性を低下させることを含む。

40

【0272】

いくつかの実施形態では、メサングウム細胞の活性化を低下させることは、メサングウム細胞炎症を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、メサングウム細胞炎症の減少は、I L 6、M C P 1、又はメサングウム細胞炎症を示す他のバイオマーカーの1つ以上の発現及び／又は活性を低下させることを含む。

【0273】

いくつかの実施形態では、メサングウム細胞の活性化を低下させることは、メサングウム細胞における線維化促進応答を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、メサ

50

ンギウム細胞における線維化促進応答の減少は、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、又はメサンギウム細胞線維症を示す他のバイオマーカーの1つ以上の発現及び／又は活性を減少させることを含む。

【0274】

いくつかの実施形態では、メサンギウム細胞における線維化促進応答の低下は、メサンギウム細胞によるマトリクス分泌の低下を含む。いくつかの実施形態では、メサンギウム細胞によるマトリクス分泌の低下は、メサンギウム細胞による過剰なマトリクス分泌を示す1つ以上のバイオマーカーの発現及び／又は活性を低下させることを含む。

【0275】

いくつかの実施形態では、メサンギウム細胞の活性化の低下は、望ましくないメサンギウム細胞の遊走を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、望ましくないメサンギウム細胞の遊走の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後の約15日間～約30日間後に起こる。いくつかの実施形態では、望ましくないメサンギウム細胞の遊走の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後の約3ヶ月～約6ヶ月後に起こる。

【0276】

いくつかの実施形態では、メサンギウム細胞の活性化の低下は、望ましくないメサンギウム細胞の増殖を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、望ましくないメサンギウム細胞の増殖の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後の約15日間～約30日間後に起こる。いくつかの実施形態では、望ましくないメサンギウム細胞の増殖の減少は、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩による治療後の約3ヶ月～約6ヶ月後に起こる。

【0277】

いくつかの実施形態では、望ましくないメサンギウム細胞増殖は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩による治療後（例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後）、約25%～約99%減少する。いくつかの実施形態では、望ましくないメサンギウム細胞の増殖は、約25%～約50%、約40%～約60%、約50%～約75%、約60%～約80%、約75%～約90%、約85%～約99%、又はそれらの間の任意の値、減少する。

【0278】

いくつかの実施形態では、メサンギウム細胞活性化は、血清分析、検尿、及び腎臓生検サンプルの顕微鏡検査（例えば、光学顕微鏡検査及び／又は免疫蛍光顕微鏡検査）の1つ以上によって評価することができる。

【0279】

いくつかの実施形態では、接触はインビトロで生じる。いくつかの実施形態では、接触はインビボで生じる。

【0280】

いくつかの実施形態は、それを必要とする対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は：a)対象が、高い血清Gd-IgA1レベルを有することを判定すること；及びb)治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前にHIV関連腎症と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に癌と診断されていない。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌又は前立腺癌である。

【0281】

いくつかの実施形態は、それを必要とする対象におけるFSGSの治療方法を提供し、

10

20

30

40

50

この方法は：a) 対象が、高いレベルのメサングウム活性化を有することを判定すること；及びb) 治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。

【0282】

いくつかの実施形態では、高いレベルのメサングウム活性化を判定することは、対象からサンプルを得ることと、サンプル中のメサングウム活性化のレベルを評価することと、を含む。いくつかの実施形態では、サンプルは、腎臓生検サンプルである。いくつかの実施形態では、サンプルは、血液サンプル、尿サンプル、腎臓生検サンプル、又は前述の2若しくは3つの組み合わせから選択される。

【0283】

いくつかの実施形態では、サンプルは、高いレベルの以下の1つ以上を示す：メサングウム細胞によるマトリクス分泌、IgA-免疫複合体沈着、メサングウム細胞増殖、及び管内細胞増殖。いくつかの実施形態では、サンプルは、高いレベルのIgA-免疫複合体沈着を示す。

【0284】

いくつかの実施形態は、それを必要とする対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は：a) 対象が、急性腎臓傷害、糖尿病性腎症、IgA腎症、鎌状赤血球腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上を有さないことを判定すること；b) 対象が、高い血清Gd-IgA1レベルを有することを判定すること；及びc) 治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。

【0285】

いくつかの実施形態は、それを必要とする対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は：a) 対象が糖尿病性腎症、IgA腎症、鎌状赤血球腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上を有さないことを判定すること；b) 対象が、高い血清Gd-IgA1レベル有することを判定すること；及びc) 治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。

【0286】

いくつかの実施形態は、それを必要とする対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は：a) 対象が、急性腎臓傷害、糖尿病性腎症、IgA腎症、鎌状赤血球腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上を有さないことを判定すること；b) 対象が、高いレベルのメサングウム活性化を有することを判定すること；及びc) 治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。

【0287】

いくつかの実施形態は、それを必要とする対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は：a) 対象が、糖尿病性腎症、IgA腎症、鎌状赤血球腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上を有さないことを判定すること；b) 対象が、高いレベルのメサングウム活性化を有することを判定すること；及びc) 治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。

【0288】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の1年間にわたる3つの連続した読みのうちの少なくとも2つにおいて、少なくとも約1g/日のタンパク尿を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の1年間にわたる3つの連続した読みのうちの少なくとも2つにおいて、約1g/日～約15g/日のタンパク尿を有すると判定されている。例えば、約1g/日、約1.2g/日、約1.4g/日、約1.6g/日、約1.8g/日、又は2g/日、約2.5g/日、約3g/日、約3.5g/日、約4g/日、約4.5g/日、約5g/日、約6g/日、約7g/日、約8g/日、約9g/日、約10g/日、約11g/日、約12g/日、約13g/日、約14g/日、又は約15g/日。

【0289】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に少なくとも12週間、最大耐容安定用量のRAS阻害剤を投与されている。いくつかの実施形態では、対象は、最大耐容安定用量のRAS阻害剤及び治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を同時に投与される。いくつかの実施形態では、RAS阻害剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。いくつかの実施形態では、RAS阻害剤は、アンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）である。

【0290】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、少なくとも30mL/分/1.73m²のeGFRを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、約30mL/分/1.73m²～約60mL/分/1.73m²のeGFRを有すると判定されている。

10

【0291】

いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前にHIV関連腎症と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に癌と診断されていない。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌又は前立腺癌である。

【0292】

いくつかの実施形態は、それを必要とする対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は：a) 対象が、腎臓に高いレベルのIgA-免疫複合体を有することを判定すること；及びb) 治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。

20

【0293】

いくつかの実施形態では、腎臓の高いレベルのIgA-免疫複合体を判定することは、対象からサンプルを得ることと、サンプル中のIgA-免疫複合体のレベルを評価することと、を含む。いくつかの実施形態では、サンプルは、腎臓生検サンプルである。いくつかの実施形態では、サンプルは、血液サンプル、尿サンプル、腎臓生検サンプル、又は前述の2若しくは3つの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、IgA-免疫複合体は、メサンギウムに沈着する。

【0294】

いくつかの実施形態では、IgA-免疫複合体のレベルは、血清分析、検尿、及び腎臓生検サンプルの顕微鏡検査（例えば、光学顕微鏡検査及び/又は免疫蛍光顕微鏡検査）の1つ以上によって評価することができる。

30

【0295】

いくつかの実施形態では、サンプルは、高いレベルの以下の1つ以上を示す：メサンギウム細胞によるマトリクス分泌、メサンギウムにおけるIgA-免疫複合体の沈着、メサンギウム細胞活性化、メサンギウム細胞増殖、及び管内細胞増殖。

【0296】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の1年間にわたる3つの連続した読みのうちの少なくとも2つにおいて、少なくとも約1g/日のタンパク尿を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前の1年間にわたる3つの連続した読みのうちの少なくとも2つにおいて、約1g/日～約15g/日のタンパク尿を有すると判定されている。例えば、約1g/日、約1.2g/日、約1.4g/日、約1.6g/日、約1.8g/日、約2g/日、約2.5g/日、約3g/日、約3.5g/日、約4g/日、約4.5g/日、約5g/日、約6g/日、約7g/日、約8g/日、約9g/日、約10g/日、約11g/日、約12g/日、約13g/日、約14g/日、又は約15g/日。

40

【0297】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許

50

容される塩の投与前に少なくとも12週間、最大耐容安定用量のRAS阻害剤を投与されている。いくつかの実施形態では、対象は、最大耐容安定用量のRAS阻害剤及び治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を同時に投与される。いくつかの実施形態では、RAS阻害剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。いくつかの実施形態では、RAS阻害剤は、アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)である。

【0298】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、少なくとも30mL/分/1.73m²のeGFRを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、約30mL/分/1.73m²~約60mL/分/1.73m²のeGFRを有すると判定されている。

10

【0299】

いくつかの実施形態では、対象は、以前に糖尿病性腎症、HIV/AIDS、又は急性腎不全の1つ以上と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前にHIV関連腎症と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前に癌と診断されていない。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌又は前立腺癌である。

【0300】

いくつかの実施形態では、方法は、対象において、ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、及びNF-kBの1つ以上の発現及び/又は活性を判定することを含む。いくつかの実施形態では、発現及び/又は活性は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に判定される。いくつかの実施形態では、発現及び/又は活性は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与後に判定される。

20

【0301】

いくつかの実施形態では、発現及び/又は活性の判定は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に行われる。いくつかの実施形態では発現及び/又は活性の判定は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の投与後、例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約20週間、約30週間、約40週間、約50週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間、約100週間、約110週間、約120週間、約130週間、約140週間、約150週間、約160週間、約170週間、約180週間、約190週間、又は約200週間、又はそれらの間の任意の値の治療後に行われる。

30

【0302】

いくつかの実施形態では、対象は、ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDHオキシダーゼ、MAPK、cPLA₂、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IKBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntrf、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnabp4、Il1b、Spssb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxc12、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1、及びPdgfbの1つ以上の高い発現及び/又は活性を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AM

40

50

N、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDHオキシダーゼ、MAPK、cPLA₂、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、及びMCP1の1つ以上の高い発現及び／又は活性を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、Cntfr、Il1b、Csfl、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnab4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csfl、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1、及びPdgfbの1つ以上の高い発現及び／又は活性を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、及びNF-kBの1つ以上の高い発現及び／又は活性を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、対象は、ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、及びSLC6A19の1つ以上の高い発現及び／又は活性を有すると判定されている。

10

20

30

40

50

【0303】

いくつかの実施形態は、対象におけるFSGSの治療方法を提供し、この方法は：（a）対象が、ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDHオキシダーゼ、MAPK、cPLA₂、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csfl、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnab4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csfl、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1、及びPdgfbの1つ以上の高い発現及び／又は活性を有することを判定すること；並びに（b）治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与すること、を含む。

【0304】

いくつかの実施形態は、ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDHオキシダーゼ、MAPK、cPLA₂、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csfl、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnab4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csfl、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1、及びPdgfbの1つ以上の高い発現及び／又は活

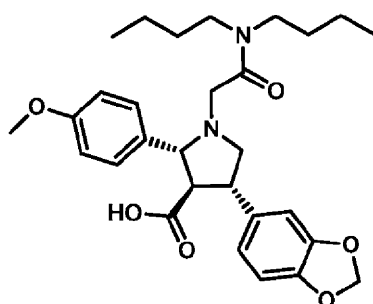
性を有すると判定された対象における F S G S の治療方法を提供し、この方法は、治療有効量のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0305】

V. アトラセンタン

(2R, 3R, 4S) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - [2 - (ジブチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、A B T - 6 2 7、A - 1 4 7 6 2 7、又は A - 1 2 7 7 2 2 としても既知のアトラセンタンは、以下の化学構造の小分子である：

【化1】



分子量: 510.62

10

【0306】

アトラセンタン及びその調製方法は、米国特許第 7, 208, 517 号明細書及び国際公開第 1997/030045 号パンフレット（例えば、実施例 501 を参照されたい）（それぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

20

【0307】

いくつかの実施形態では、アトラセンタンは、遊離塩基として投与される。いくつかの他の実施形態では、アトラセンタンは、本明細書のいずれかの箇所に記載されている薬学的に許容される塩として投与される。

【0308】

アトラセンタンは、E T_B よりも E T_A に対して約 1, 860 倍より選択的な E T_A 阻害剤である。本明細書で使用される「E T_A」は、エンドセリン受容体 A の略語であり；「E T_B」は、エンドセリン受容体 B の略語である。例えば、Ann Rheum Dis., 66 (11), pp. 1467-1472 (2007); Eur. Resp. J., 37, pp. 475-476 (2011); Plos One, 9, e87548 (2014); J. Clin. Oncol., 10, 31 (14), pp. 1740-7 (2013); Pharmacol. Rev., 68 (2) pp. 357-418 (2016); 及び Nephrol. Dial. Transplant., 29, pp. i69-i73 (2014) を参照されたい。

30

【0309】

塩

いくつかの実施形態では、アトラセンタンは、薬学的に許容される塩の形態である。本明細書で使用される語句「薬学的に許容される塩」は、本開示の化合物（例えば、アトラセンタン）の薬学的に許容される有機又は無機塩を指す。例示的な塩としては、アトラセンタンと酸（例えば、有機酸又は無機酸）との反応によって形成される酸付加塩が挙げられる。非限定的な例としては：硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩（例えば、(S) - マンデル酸塩又は (R) - マンデル酸塩）、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、及

40

50

び p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、4,4'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）塩が挙げられる。例示的な塩はまた、アトラセentan と塩基との反応によって形成される塩基付加塩を含む。非限定的な例としては：アルカリ金属（例えば、ナトリウム及びカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、及びアンモニウム塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、又は他の対イオンなどの別の分子の包含を含み得る。対イオンは、親化合物上の電荷を安定化させる任意の有機又は無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に1つより多くの荷電した原子を有し得る。複数の荷電した原子が薬学的に許容される塩の一部である場合、複数の対イオンを有し得る。したがって、薬学的に許容される塩は、1つ以上の荷電した原子及び／又は1つ以上の対イオンを有し得る。アトラセentanに言及する場合、用語「塩」は、単独で存在するか、又は遊離アトラセentanとの混合物中に存在し得るアトラセentanの塩であると理解される。

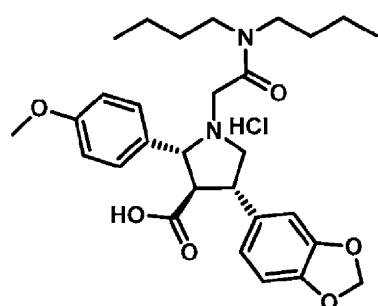
10

【0310】

いくつかの実施形態では、アトラセentanは、塩酸塩の形態である。アトラセentan塩酸塩（CAS 番号：195733-43-8）；アトラセentan塩化水素；アトラセentan塩酸塩；アトラセentan塩化物塩；アトラセentanHCl；アトラセentan-塩酸塩；(2R, 3R, 4S)-4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-[2-(ジブチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸、一塩酸塩；3-ピロリジンカルボン酸、4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-[2-(ジブチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(4-メトキシフェニル)-、塩酸塩(1:1)、(2R, 3R, 4S)-；(2R, 3R, 4S)-1-[2-(ジブチルカルバモイル)メチル]-2-(p-メトキシフェニル)-4-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]-3-ピロリジンカルボン酸、一塩酸塩；3-ピロリジンカルボン酸、4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-[2-(ジブチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(4-メトキシフェニル)-、一塩酸塩、[2R-(2α, 3β, 4α)]；ABT-627；A-147627.1；Abbott-147627.1としても知られるアトラセentanの塩酸塩は、以下の構造を有する：

20

【化2】



分子量：547.08

30

式中、アトラセentanと塩化物のモル比は、1:1である。塩酸アトラセentan及びその調製方法は、米国特許第7,208,517号明細書及び国際公開第1997/030045号パンフレット（例えば、実施例501を参照されたい）（それぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）にさらに記載されている。

40

【0311】

いくつかの実施形態では、アトラセentanは、マンデル酸塩の形態である。特定の実施形態では、アトラセentanは、(S)-マンデル酸塩の形態である。特定の実施形態では、アトラセentanは、(R)-マンデル酸塩の形態である。特定の実施形態では、アトラセentanマンデル酸塩において、アトラセentanとマンデル酸塩は、1:1のモル比を有する。特定の実施形態では、アトラセentanマンデル酸塩において、アトラセentanとマンデル酸塩は、2:1のモル比を有する。アトラセentanマンデル酸塩及びその調製方法

50

は、米国特許第 8, 962, 675 号明細書及び同第 9, 637, 476 号明細書（それぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）にさらに記載されている。

【0312】

いくつかの実施形態では、アトラセタンは、ヘミ硫酸塩の形態である。ヘミ硫酸塩及びその調製方法は、米国特許第 8, 962, 675 号明細書及び同第 9, 637, 476 号明細書（それぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）にさらに記載されている。

【0313】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、無水物の形態である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、水和物の形態である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、溶媒和物の形態である。

10

【0314】

立体化学

アトラセタンは 3 つの不斉中心を有し、米国特許第 7, 208, 517 号明細書及び国際公開第 1997/030045 号パンフレットに記載されているように、個々の立体異性体（例えば、エナンチオマー又はジアステレオマー）又はそれらの混合物として生成することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるアトラセタンは、(2R, 3R, 4S) - 立体異性体、すなわち (2R, 3R, 4S) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - [2 - (ジブチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸を含む。特定の実施形態では、アトラセタンは、他の立体異性体を実質的に含まない（例えば、< 10 %、< 5 %、< 2 %、< 1 %、< 0.5 %、< 0.1 %、又は < 0.05 % の他の立体異性体を含む）(2R, 3R, 4S) - 立体異性体である。

20

【0315】

多形

本明細書に記載されるアトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、1 つ以上の多形形態にあり得る。いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に非結晶（例えば、> 75 %、> 80 %、> 85 %、> 90 %、> 95 %、> 98 %、> 99 %、又は > 99.5 % 非結晶）である。いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に結晶性（例えば、> 75 %、> 80 %、> 85 %、> 90 %、> 95 %、> 98 %、> 99 %、又は > 99.5 % 結晶性）である。

30

【0316】

特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、塩酸アトラセタン結晶形 1 を含む。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に塩酸アトラセタン結晶形 1（例えば、> 75 %、> 80 %、> 85 %、> 90 %、> 95 %、> 98 %、> 99 %、又は > 99.5 % 結晶形 1）である。塩酸アトラセタン結晶形 1 及びそれを作製する方法は、国際公開第 2006/034094 号パンフレット（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

40

【0317】

いくつかの実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形 1 は、Cu - K α 放射線を用いて約 25 °C で測定した場合、約 8.3 °、9.7 °、10.0 °、13.0 °、15.6 °、17.2 ° 又は 19.5 ° のそれぞれの 2 θ 値を有する少なくとも 3 つのピーク（例えば、3、4、5、6、又は 7）を有する X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる。特定の実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形 1 は、Cu - K α 放射線を用いて約 25 °C で測定した場合、約 8.3 °、9.7 °、10.0 °、13.0 °、15.6 °、17.2 ° 又は 19.5 ° のそれぞれの 2 θ 値を有する少なくとも 3 つのピークを有し、且つ約 6.2 ° 未満及び／又は約 6.6 ° ~ 8.0 ° の 2 θ 値を有するピークを本質的に有さない X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

50

【0318】

いくつかの実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形1は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、それぞれ17.663 Å $\pm$ 0.005 Å、21.24 Å $\pm$ 0.01 Å及び8.005 Å $\pm$ 0.002 Åの格子パラメーターa、b及びcにより斜方晶結晶系及びP2₁2₁2₁空間群に特徴付けられる。

【0319】

いくつかの実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形1は、実質的な結晶純度を有する。いくつかの実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形1は、実質的な化学純度を有する。いくつかの実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形1は、実質的なジアステレオマー純度を有する。

10

【0320】

2 θ に対する角度として表される、塩酸アトラセタン結晶形IのX線粉末回折パターンにおける代表的な特徴的なピーク位置は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約8.3°((020)、77.35%)；9.7°((120)、76.37%)；10.0°((200)、14.53%)；13.2°((220)、28.03%)；13.6°((130)、16.71%)；14.9°((121)、38.93%)；15.8°((310)、13.11%)；16.2°((230)、18.09%)；17.4°((320)、15.87%)；17.5°((131)、37.80%)；19.6°((240)、28.77%)；20.8°((141)、46.26%)；23.3°((112)、100.0%)；24.3°((151)、52.6%)；25.3°((341)、13.08%)；及び25.9°((132)、33.98%)である。各ピーク位置は、その付随するミラー指数(hkl)値及びその積分強度(ピーク高さ)と共に示される。ピーク高さは変化し得、温度、結晶サイズ又は形態のサイズ、サンプル調製、又はScintag $\times$ 2回折パターンシステムの分析ウェルにおけるサンプル高さなどの変数に依存することが理解されるべきである。また、ピーク位置は、異なる放射線源で測定されたときに変化し得ることが理解されるべきである。例えば、それぞれ1.54060 Å、0.7107 Å、1.7902 Å及び1.9373 Åの波長を有するCu-K α 1、Mo-K α 、Co-K α 及びFe-K α 放射線は、Cu-K α 放射線で測定したものとは異なるピーク位置を提供し得る。

20

【0321】

特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、塩酸アトラセタン結晶形2を含む。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に塩酸アトラセタン結晶形2(例えば、>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%、又は>99.5%結晶形2)である。塩酸アトラセタン結晶形2及びそれを作製する方法は、国際公開第2006/034084号パンフレット(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

30

【0322】

特定の実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形2は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び22.05°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

40

【0323】

特定の実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形2は、実質的な結晶純度を有し、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び22.05°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

【0324】

特定の実施形態では、塩酸アトラセタン結晶形2は、実質的な結晶純度及び実質的な

50

化学純度を有し；前記塩酸アトラセentan結晶形2は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び22.05°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

【0325】

特定の実施形態では、塩酸アトラセentan結晶形2は、実質的な結晶純度、実質的な化学純度、及び実質的なジアステレオマー純度を有し；前記塩酸アトラセentan結晶形2は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び22.05°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

10

【0326】

特定の実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、塩酸アトラセentan結晶形3を含む。特定の実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、実質的に塩酸アトラセentan結晶形3（例えば、>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%、又は>99.5%結晶形3）である。塩酸アトラセentan結晶形3及びそれを作製する方法は、国際公開第2006/034234号パンフレット及び米国特許第9,051,301号明細書（それぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

20

【0327】

特定の実施形態では、塩酸アトラセentan結晶形3は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び21.95°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

【0328】

特定の実施形態では、塩酸アトラセentan結晶形3は、実質的な結晶純度を有し、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び21.95°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

30

【0329】

特定の実施形態では、塩酸アトラセentan結晶形3は、実質的な結晶純度及び実質的な化学純度を有し；前記塩酸アトラセentan結晶形3は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び21.95°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

【0330】

特定の実施形態では、塩酸アトラセentan結晶形3は、質的な結晶純度、実質的な化学純度、及び実質的なジアステレオマー純度を有し；前記塩酸アトラセentan結晶形3は、Cu-K α 放射線を用いて約25℃で測定した場合、約6.7°及び21.95°のそれぞれの2 θ 値を有するピーク、並びに約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°又は20.6°のそれぞれの2 θ 値を有する少なくとも1つのピークを有するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

40

【0331】

特定の実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、非結晶塩酸アトラセentanを含む。特定の実施形態では、塩酸アトラセentanは、実質的に非結晶（例えば、>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%、又は

50

> 99.5%非結晶)である。非結晶塩酸アトラセタン及びそれを作製する方法は、国際公開第2006/034085号パンフレット(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

【0332】

特定の実施形態では、非結晶塩酸アトラセタンは、実質的な化学純度を有する。特定の実施形態では、非結晶塩酸アトラセタンは、実質的なジアステレオマー純度を有する。

【0333】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、結晶性アトラセタンマンデル酸塩を含む。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に結晶性アトラセタンマンデル酸塩(例えば、>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%、又は>99.5%結晶性アトラセタンマンデル酸塩)である。

10

【0334】

特定の実施形態では、結晶性アトラセタンマンデル酸塩は、結晶性アトラセタン(S)-マンデル酸塩である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、溶媒和塩である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、アセトニトリル溶媒和物、エタノール溶媒和物、及びピリジン溶媒和物からなる群から選択される溶媒和塩である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、水和塩である。

20

【0335】

(a) (S)-マンデル酸塩(1:1化学量論)

特定の実施形態では、結晶性アトラセタン(S)-マンデル酸塩は結晶性アトラセタン(S)-マンデル酸塩であり、アトラセタンと(S)-マンデル酸塩のモル比は、約1:1である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、溶媒和塩である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、アセトニトリル溶媒和物、エタノール溶媒和物、及びピリジン溶媒和物からなる群から選択される溶媒和塩である。特定の実施形態では、アトラセタン(S)-マンデル酸塩は、水和塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に(例えば、>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%、又は>99.5%)結晶性アトラセタン(S)-マンデル酸塩であり、アトラセタンと(S)-マンデル酸塩のモル比は、約1:1である。

30

【0336】

特定の実施形態では、結晶性(S)-マンデル酸塩は、単色K α 1放射線を用いて約25℃で測定した場合、5.5 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、及び19.4 $\pm$ 0.2度2 θ におけるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、結晶性(S)-マンデル酸塩は、単色K α 1放射線を用いて約25℃で測定した場合、5.5 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、12.1 $\pm$ 0.2、及び19.4 $\pm$ 0.2度2 θ におけるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、結晶性(S)-マンデル酸塩は、単色K α 1放射線を用いて約25℃で測定した場合、5.5 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、12.1 $\pm$ 0.2、18.0 $\pm$ 0.2、18.4 $\pm$ 0.2、及び19.4 $\pm$ 0.2度2 θ におけるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、上記の様々な実施形態に列挙したX線粉末回折ピーク値に関連する実験誤差は、 $\pm$ 0.1度2 θ である。特定の実施形態では、結晶性(S)-マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、アトラセタンと(S)-マンデル酸塩のモル比は、約1:1である。

40

【0337】

特定の実施形態では、結晶性(S)-マンデル酸塩は、斜方晶格子型を有する。特定の実施形態では、結晶性(S)-マンデル酸塩は、P2₁2₁2₁空間群を有する。特定の

50

実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、それぞれ約 9.954 Å、約 11.049 Å、及び約 30.861 Å の単位格子 a、b 及び c 値を有する。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、それぞれ約 90°、約 90°、及び約 90° の単位格子 α、β 及び γ 値を有する。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、以下の特性の少なくとも 3 つ以上を有する：(a) 斜方晶格子型、(b) $P2_12_12_1$ 空間群、(c) それぞれ約 9.954 Å、約 11.049 Å、及び約 30.861 Å の単位格子 a、b 及び c 値、並びに／又は (d) それぞれ約 90°、約 90°、及び約 90° の単位格子 α、β 及び γ 値。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は：(a) 斜方晶格子型、(b) $P2_12_12_1$ 空間群、(c) それぞれ約 9.954 Å、約 11.049 Å、及び約 30.861 Å の単位格子 a、b 及び c 値、並びに (d) それぞれ約 90°、約 90°、及び約 90° の単位格子 α、β 及び γ 値を有する。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、アトラセentan と (S) -マンデル酸塩のモル比は、約 1 : 1 である。

10

【0338】

(b) (S) -マンデル酸塩 (2 : 1 化学量論)

特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、結晶性アトラセentan (S) -マンデル酸塩であり、アトラセentan と (S) -マンデル酸塩のモル比は、約 2 : 1 である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (S) -マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (S) -マンデル酸塩は、溶媒和塩である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (S) -マンデル酸塩は、水和塩である。特定の実施形態では、アトラセentan 又はその薬学的に許容される塩は、実質的に (例えば、>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%、又は >99.5%) 結晶性アトラセentan (S) -マンデル酸塩であり、アトラセentan と (S) -マンデル酸塩のモル比は、2 : 1 である。

20

【0339】

特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、単色 $K\alpha 1$ 放射線を用いて約 25°C で測定した場合、 4.5 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、及び 18.1 ± 0.2 度 2θ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、単色 $K\alpha 1$ 放射線を用いて約 25°C で測定した場合、 4.5 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、及び 18.7 ± 0.2 度 2θ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、単色 $K\alpha 1$ 放射線を用いて約 25°C で測定した場合、 4.5 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、及び 18.7 ± 0.2 度 2θ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、上記の様々な実施形態に列挙した X 線粉末回折ピーク値に関連する実験誤差は、 ± 0.1 度 2θ である。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、結晶性 (S) -マンデル酸塩は、水和塩である。

30

【0340】

特定の実施形態では、結晶性アトラセentan マンデル酸塩は、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩は、溶媒和塩である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩は、水和塩である。

40

【0341】

(c) (R) -マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論)

特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩は結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩であり、アトラセentan と (R) -マンデル酸塩のモル比は、約 1 : 1 である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩は、溶媒和塩である。特定の実施形態では、結晶性アトラセentan (R) -マンデル酸塩は、水

50

和塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に（例えば、 $>75\%$ 、 $>80\%$ 、 $>85\%$ 、 $>90\%$ 、 $>95\%$ 、 $>98\%$ 、 $>99\%$ 、又は $>99.5\%$ ）結晶性アトラセタン（R）－マンデル酸塩であり、アトラセタンと（R）－マンデル酸塩のモル比は、約1：1である。

【0342】

特定の実施形態では、結晶性アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、単色 $K\alpha 1$ 放射線を用いて約 25°C で測定した場合、 5.7 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、及び 20.9 ± 0.2 度 2θ におけるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、結晶性アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、単色 $K\alpha 1$ 放射線を用いて約 25°C で測定した場合、 5.7 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、及び 20.9 ± 0.2 度 2θ におけるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、結晶性アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、単色 $K\alpha 1$ 放射線を用いて約 25°C で測定した場合、 5.7 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、及び 20.9 ± 0.2 度 2θ におけるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。特定の実施形態では、上記の様々な実施形態に列挙したX線粉末回折ピーク値に関連する実験誤差は、 ± 0.1 度 2θ である。特定の実施形態では、結晶性アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、無水塩である。

10

【0343】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、非結晶アトラセタンマンデル酸塩を含む。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、実質的に非結晶アトラセタンマンデル酸塩（例えば、 $>75\%$ 、 $>80\%$ 、 $>85\%$ 、 $>90\%$ 、 $>95\%$ 、 $>98\%$ 、 $>99\%$ 、又は $>99.5\%$ 非結晶アトラセタンマンデル酸塩）である。

20

【0344】

特定の実施形態では、非結晶アトラセタンマンデル酸塩は、非結晶アトラセタン（S）－マンデル酸塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（S）－マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（S）－マンデル酸塩は、溶媒和塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（S）－マンデル酸塩は、アセトニトリル溶媒和物、エタノール溶媒和物、及びピリジン溶媒和物からなる群から選択される溶媒和塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（S）－マンデル酸塩は、水和塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（S）－マンデル酸塩において、アトラセタンと（S）－マンデル酸塩のモル比は約1：1である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（S）－マンデル酸塩において、アトラセタンと（S）－マンデル酸塩のモル比は約2：1である。

30

【0345】

特定の実施形態では、非結晶アトラセタンマンデル酸塩は、非結晶アトラセタン（R）－マンデル酸塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、無水塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、溶媒和塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、アセトニトリル溶媒和物、エタノール溶媒和物、及びピリジン溶媒和物からなる群から選択される溶媒和塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（R）－マンデル酸塩は、水和塩である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（R）－マンデル酸塩において、アトラセタンと（R）－マンデル酸塩のモル比は、約1：1である。特定の実施形態では、非結晶アトラセタン（R）－マンデル酸塩において、アトラセタンと（R）－マンデル酸塩のモル比は、約2：1である。

40

【0346】

結晶性及び非結晶アトラセタンマンデル酸塩は、米国特許第8,962,675号明細書及び同第9,637,476号明細書（それぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）にさらに記載されている。

【0347】

50

V I . 製 剤

本明細書で使用される用語「医薬組成物」は、活性成分、及び担体を構成する不活性成分を含有する生成物、並びに、成分の任意の2つ以上の組み合わせ、複合体形成若しくは凝集、又は成分の1つ以上の解離、又は成分の1つ以上の他のタイプの反応若しくは相互作用から直接又は間接的にもたらされる任意の生成物を包含することを意図している。したがって、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物若しくは塩の溶媒和物を、薬学的に許容される担体と混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

【0348】

投与される量は、化合物製剤、投与経路などに依存し、一般に経験的に決定され、標的、宿主、及び投与経路などに応じて、変動は必然的に生じるであろう。一般に、調製物の単位用量中の活性化合物の量は、特定の用途に従って、約0.1ミリグラム(mg)～約10mg又は約0.5mg～約2mgで変動又は調整され得る。利便性のために、総一日投与量は、一日のうちに何回かに分割され、投与され得る。

【0349】

注射用の本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される無菌の水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又は乳濁液、並びに使用直前に無菌の注射用溶液又は分散液に再構成するための無菌粉末を含む。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、植物油（オリーブ油など）、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、コーティング材料、例えば、レシチンの使用により、分散剤の場合には要求される粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により維持することができる。

【0350】

これらの医薬組成物は、補助剤、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤も含み得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることにより確保することができる。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含めることが望ましい場合もある。注射可能な医薬形態の持続的吸収は、遅延吸収させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによりもたらすことができる。化合物は、ポリマーマトリクス、リポソーム、及びミクロスフェアなどの徐放性又は標的化送達系に組み込むことができる。そのような製剤は、化合物のより有効な分布を提供し得る。

【0351】

注射用製剤である医薬組成物は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、又は使用前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体に溶解若しくは分散させることができる滅菌固体医薬組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0352】

経口投与用の本医薬組成物の固形剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤及び顆粒剤が挙げられる。このような固形の剤形では、化学物質は、1種以上の薬学的に許容される、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸ニカルシウムなどの賦形剤並びに／又はa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸などの充填剤若しくは増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリン及びベントナイトクレーなどの吸収剤、並びにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びこれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。

【0353】

ラクトース又は乳糖などの賦形剤と同様に、高分子量のポリエチレングリコールなどを使用したソフト及びハード充填ゼラチンカプセル内の充填剤として、類似したタイプの固形医薬組成物も利用され得る。

【0354】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の本医薬組成物の固体剤形は、腸溶コーティング及び他の医薬コーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらは、場合により、乳白剤も含有し得、活性成分のみを、又は優先的に、胃腸管の特定の部分中で、場合により遅延方式で放出する製剤であってもよい。使用することができる包埋医薬組成物の例としては、ポリマー性物質及びワックスが挙げられる。

10

【0355】

活性化合物は、適宜、上記の賦形剤の1つ以上を有するマイクロカプセル化形態であってもよい。

【0356】

経口投与のための本医薬組成物の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられる。液体剤形は、活性化合物に加えて、当技術分野において一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実、ラッカセイ、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステルなど、並びにそれらの混合物を含み得る。

20

【0357】

経口医薬組成物は、不活性希釈剤に加えて、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、並びに芳香剤も含み得る。

【0358】

本化合物の懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤を、例えば、エトキシ化イソステアрилアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント、並びにそれらの混合物として含み得る。

30

【0359】

本明細書に記載の化合物及び組成物は、例えば、約0.01ミリグラム／キログラム（mg／kg）～約0.05mg／kgの範囲の投与量で、4～120時間毎に、又は特定の薬物、剤形、及び／若しくは投与経路の要件に従って、経口又は非経口で投与することができる。動物及びヒトに対する投与量の相互関係（体表面の平方メートル当たりのミリグラムに基づく）は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. Rep. 50, 219-244 (1966)に記載されている。体表面積は、患者の身長及び体重からほとんど決定できる。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 537 (1970)を参照されたい。特定の実施形態では、組成物は、経口投与又は注射によって投与される。本明細書の方法は、所望の又は述べられた効果を達成するための有効量の化合物又は化合物組成物の投与を企図する。典型的には、本開示の医薬組成物は、1日当たり約1～約6回、又は代わりに、連続注入として投与されるであろう。そのような投与は、慢性又は急性療法として使用することができる。

40

【0360】

上記に列挙された用量よりも低い用量又は高い用量が必要とされ得る。任意の特定の患者のための特定の投薬量及び治療レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、疾患、状態又は症状の重症度及び経過、疾患に対する患者の素因、並びに治療する医師の判断を含む

50

、様々な因子に依存するであろう。

【0361】

剤形は、約0.01mg～約10mg（約0.1mg～約5mg、約0.2mg～約4mg、約0.3mg～約3mg、約0.4mg～約2mg、約0.5mg～約1.5mg、約0.6mg～約1mg、又は約1.25mg～約1.75mgを含む）のアトラセentanの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、約0.1mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.4mg、約0.5mg、約0.6mg、約0.65、約0.7mg、約0.75、約0.8mg、約0.85、約0.9mg、約0.95mg、約1mg、約1.05mg、約1.1mg、約1.15mg、約1.2mg、約1.25mg、約1.3mg、約1.35mg、約1.4mg、約1.45mg、約1.5mg、約1.55mg、約1.6mg、約1.65mg、約1.7mg、約1.75mg、約1.8mg、約1.85mg、約1.9mg、約1.95mg、約2mg、又はそれらの間の任意の値のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、0.75mgのアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、1.5mgのアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0362】

剤形はさらに、薬学的に許容される担体及び／又は追加の治療剤を含むことができる。

【0363】

適切な投与量レベルは、任意の適切な方法により決定され得る。好ましくは、活性物質は、局所投与のために1日当たり1～4回の頻度で投与されるか、又は薬物送達システムが使用される場合には、より少ない頻度で投与される。それにもかかわらず、本開示の医薬組成物中の活性成分の投与の実際の投与量レベル及び時間経過は、患者に耐えられないほどの毒性を及ぼすことなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに所望される治療的応答を達成するのに有効な量の活性成分を得るように変化させることができる。特定の場合、投与量は、特に、患者の年齢、性別、体重、食事及び全身の健康状態、投与経路、活性成分に対する個々の応答、調製物の性質、並びに投与が行われる時間又は間隔の関数として、記載される量から逸脱し得る。したがって、ある場合には、前述の最小量未満で十分に管理でき得るが、他の場合では、記載した上限を超える場合がある。より大量に投与する場合、これらを1日を通して複数の個々の用量に分割することが適切であり得る。

20

30

【0364】

アトラセentanの例示的な剤形

いくつかの実施形態では、安定な固体医薬剤形が本明細書に提供され、これは：（a）約0.25mg～約1.25mgのアトラセentan、又は当量のその薬学的に許容される塩；ここで剤形中のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩の重量％は、アトラセentan遊離塩基当量基準で約0.05重量％～約2.0重量％である；及び（b）薬学的に許容される希釈剤を含む。

【0365】

いくつかの実施形態では、安定な固体医薬剤形が本明細書に提供され、これは：（a）約0.25mg～約1.25mgのアトラセentan、又は当量のその薬学的に許容される塩；ここで剤形中のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩の重量％は、アトラセentan遊離塩基当量基準で約0.05重量％～約2.0重量％である；（b）薬学的に許容される抗酸化剤；ここで抗酸化剤とアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約10：1～約1：10である；及び（c）薬学的に許容される希釈剤を含む。

40

【0366】

いくつかの実施形態では、安定な固体医薬剤形が本明細書に提供され、これは：（a）約0.25mg～約1.75mgのアトラセentan、又は当量のその薬学的に許容される塩；ここで剤形中のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩の重量％は、アトラセentan遊離塩基当量基準で約0.05重量％～約2.0重量％である；及び（b）薬学

50

的に許容される希釈剤を含む。

【0367】

いくつかの実施形態では、安定な固体医薬剤形が本明細書に提供され、これは：（a）約1.25mg～約1.75mgのアトラセentan、又は当量のその薬学的に許容される塩；ここで剤形中のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩の重量％は、アトラセentan遊離塩基当量基準で約0.05重量％～約2.0重量％である；（b）薬学的に許容される抗酸化剤；ここで抗酸化剤とアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約10：1～約1：10である；及び（c）薬学的に許容される希釈剤を含む。

【0368】

これらの実施形態の特定のものでは、剤形中のアトラセentanの分解は、剤形を約40℃及び相対湿度約75％で6ヶ月の保存期間保存した場合、抗酸化剤を欠くその他の点では同一の剤形におけるアトラセentanの分解よりも少ない。

いくつかの実施形態では、剤形は、保存期間中、半透性又は実質的に不透性の容器内に保存される。いくつかの実施形態では、剤形は、保存期間中、密封HDPEボトル又はブリスターパッケージ内に保存される。いくつかの実施形態では、剤形は、保存期間中、密封HDPEボトル内に保存される。いくつかの実施形態では、剤形は、保存期間中、ブリスターパッケージ内に保存される。

【0369】

（i）アトラセentan

剤形は、アトラセentanの遊離塩基、アトラセentanの薬学的に許容される塩、又はそれらの組み合わせを含むことができる。いくつかの実施形態では、剤形は、アトラセentanの遊離塩基を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、アトラセentanの薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は塩酸アトラセentanを含む。いくつかの実施形態では、剤形は、非結晶塩酸アトラセentan、塩酸アトラセentan結晶形1、塩酸アトラセentan結晶形2、及び塩酸アトラセentan結晶形3からなる群から選択される多形形態を有する塩酸アトラセentanを含む。いくつかの実施形態では、剤形は、非結晶塩酸アトラセentanを含む。いくつかの実施形態では、剤形は、塩酸アトラセentan結晶形1を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、塩酸アトラセentan結晶形2を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、塩酸アトラセentan結晶形3を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、マンデル酸アトラセentanを含む。特定の実施形態では、剤形は、結晶性マンデル酸アトラセentan（例えば、結晶性アトラセentan（S）-マンデル酸塩及び／又は結晶性アトラセentan（R）-マンデル酸塩）を含む。特定の実施形態では、剤形は、非結晶マンデル酸アトラセentan（例えば、非結晶アトラセentan（S）-マンデル酸塩及び／又は非結晶アトラセentan（R）-マンデル酸塩）を含む。前述の実施形態の特定のものにおいて（剤形が結晶性及び／又は非結晶アトラセentan（S）-及び／又は（R）-マンデル酸塩を含む場合）、アトラセentanとマンデル酸塩のモル比は1：1である。特定の他の実施形態では、アトラセentanとマンデル酸塩のモル比は、2：1である。

【0370】

特定の実施形態では、剤形は、非結晶塩酸アトラセentanを含み；アトラセentanの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない（例えば、＜10％、＜5％、＜1％、＜0.5％、＜0.1％、＜0.05％を含む）。特定の実施形態では、剤形は、塩酸アトラセentan結晶形1を含み；アトラセentanの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない（例えば、＜10％、＜5％、＜1％、＜0.5％、＜0.1％、＜0.05％を含む）。特定の実施形態では、剤形は、塩酸アトラセentan結晶形2を含み；アトラセentanの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない。特定の実施形態では、剤形は、塩酸アトラセentan結晶形3を含み；アトラセentanの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない（例えば、＜10％、＜5％、＜1％、＜0.5％、＜0.1％、＜0.05％を

10

20

30

40

50

含む)。特定の実施形態では、剤形は、結晶性アトラセタン(S)－マンデル酸塩を含み；アトラセタンの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない（例えば、＜10%、＜5%、＜1%、＜0.5%、＜0.1%、＜0.05%を含む）。特定の実施形態では、剤形は、結晶性アトラセタン(R)－マンデル酸塩を含み；アトラセタンの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない（例えば、＜10%、＜5%、＜1%、＜0.5%、＜0.1%、＜0.05%を含む）。特定の実施形態では、剤形は、非結晶アトラセタン(S)－マンデル酸塩を含み；アトラセタンの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない（例えば、＜10%、＜5%、＜1%、＜0.5%、＜0.1%、＜0.05%を含む）。特定の実施形態では、剤形は、非結晶アトラセタン(R)－マンデル酸塩を含み；アトラセタンの他の形態（例えば、他の塩及び／又は他の多形）を実質的に含まない（例えば、＜10%、＜5%、＜1%、＜0.5%、＜0.1%、＜0.05%を含む）。

10

【0371】

いくつかの実施形態では、剤形中のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約0.1重量%～約2.0重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約0.2重量%～約1.0重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約0.3重量%～約0.8重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約0.40重量%～約0.45重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約0.60重量%～約0.65重量%である。

20

【0372】

いくつかの実施形態では、剤形は、約0.40mg～約1.00mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、約0.40mg～約0.85mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、約0.50mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、約0.75mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、約1.25mg～約1.75mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、約1.5mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。

30

【0373】

(ii) 希釈剤

開示される剤形中での使用に適した希釈剤は、ラクトース（ラクトース一水和物、ラクトース無水物、及びPHARMATOSE（登録商標）DCL21など）、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、イソマルト、微結晶セルロース（AVICEL（登録商標）PH101及びAVICEL（登録商標）PH102など）、ケイ化微結晶セルロース（PROSOLV（登録商標）SMCC 50及びSMCC 90など）、リン酸二カルシウム、デンプン、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、希釈剤は、ラクトース、マンニトール、イソマルト、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、希釈剤はラクトースである。

40

【0374】

いくつかの実施形態では、剤形中の希釈剤の重量%は、約70重量%～約99重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中の希釈剤の重量%は、約80重量%～約99重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中の希釈剤の重量%は、約85重量%～約99重量%である。前述の実施形態の特定のものにおいて、希釈剤は、ラクトース、マンニトール、イソマルト、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。非限定的な例と

50

して、希釈剤は、ラクトースであり得る。

【0375】

(iii) 結合剤

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される結合剤（例えば、ポリマー結合剤）を含む。開示される剤形中に使用される適切な結合剤は、セルロース、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒプロメロース E5（プレミアム LV））、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロース、及び凝集性を有する他の薬学的に許容される物質を含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、結合剤は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。いくつかの実施形態では、結合剤はヒドロキシエチルプロピルセルロースである。いくつかの実施形態では、結合剤はヒドロキシエチルプロピルセルロースである。

10

【0376】

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される結合剤を含み；剤形中の結合剤の重量％は、約 1.0 重量％～約 10.0 重量％である。いくつかの実施形態では、剤形中の結合剤の重量％は、約 1.0 重量％～約 8.0 重量％である。いくつかの実施形態では、剤形中の結合剤の重量％は、約 1.0 重量％～約 5.0 重量％である。前述の実施形態の特定のものにおいて、結合剤は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択されるポリマー結合剤である。

20

【0377】

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される結合剤を含み；結合剤とアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量対重量比は、アトラセタン遊離塩基等価重量基準で約 2:1～約 25:1 である。いくつかの実施形態では、結合剤とアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量対重量比は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約 1:1～約 20:1 である。いくつかの実施形態では、結合剤とアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量対重量比は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約 1:1～約 15:1 である。特定の実施形態では、結合剤は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択されるポリマー結合剤である；

30

【0378】

(iv) 崩壊剤

いくつかの実施形態では、剤形は、場合により、薬学的に許容される崩壊剤を含む。開示される剤形中で使用するのに適した崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドン（POLYPLASDONE（商標）XL など）、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン及び加工デンプン（デンプングリコール酸ナトリウムを含む）、寒天、アルギン酸、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、及びクロスカルメロースナトリウムからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドンである。いくつかの実施形態では、崩壊剤はクロスポビドンである。

40

【0379】

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される崩壊剤を含む。特定の実施形態では、剤形中の崩壊剤の重量％は、約 1.0 重量％～約 10.0 重量％である。いくつかの実施形態では、剤形中の崩壊剤の重量％は、約 1.0 重量％～約 6.0 重量％である。いくつかの実施形態では、剤形中の崩壊剤の重量％は、約 1.0 重量％～約 4.0 重量％である。前述の実施形態の特定のものでは、崩壊剤はクロスポビドンである。

【0380】

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される崩壊剤を含み、崩壊剤と

50

抗酸化剤（例えば、Ｌ－システイン）、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル
の重量対重量比は、約 60 : 1 ~ 約 3 : 1 である。いくつかの実施形態では、崩壊剤と抗
酸化剤（例えば、Ｌ－システイン）、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの
重量対重量比は、約 50 : 1 ~ 約 4 : 1 である。いくつかの実施形態では、崩壊剤と抗
酸化剤（例えば、Ｌ－システイン）、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの重
量対重量比は、約 35 : 1 ~ 約 5 : 1 である。

【0381】

（v）追加の賦形剤

さらなる実施形態では、剤形は、場合により、薬学的に許容される滑沢剤及び／又は流
動促進剤を含む。開示される剤形中での使用に適した滑沢剤及び流動促進剤は、二酸化ケ
イ素（SYLOID（登録商標）244FP及びAEROSIL（登録商標）200など）、ベヘン酸グリセリル（COMPRITOL（登録商標）など）、タルク、ステアリン
酸、固体ポリエチレングリコール、シリカゲル及びそれらの混合物、並びに滑沢及び流動
促進特性を有する他の物質を含むがこれらに限定されない。特定の実施形態では、滑沢剤
はベヘン酸グリセリル（COMPRITOL（登録商標）など）である。特定の実施形態
では、流動促進剤は二酸化ケイ素（SYLOID（登録商標）244FPなど）である。
特定の実施形態では、滑沢剤はベヘン酸グリセリルであり、流動促進剤は二酸化ケイ素で
ある。

10

【0382】

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される流動促進剤を含む。別の
態様では、剤形中の流動促進剤の重量％は、約 0.1 重量％～約 1.5 重量％である。い
くつかの実施形態では、剤形中の流動促進剤の重量％は、約 0.1 重量％～約 1.0 重量
％である。いくつかの実施形態では、剤形中の流動促進剤の重量％は、約 0.1 重量％～
約 0.8 重量％である。いくつかの実施形態では、流動促進剤は二酸化ケイ素である。

20

【0383】

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される滑沢剤を含む。いくつか
の実施形態では、剤形はさらに、薬学的に許容される、疎水性滑沢剤を含む。いくつかの
実施形態では、剤形中の滑沢剤の重量％は、約 0.05 重量％～約 5.0 重量％である。
いくつかの実施形態では、剤形中の滑沢剤の重量％は、約 0.2 重量％～約 3.0 重量％
である。いくつかの実施形態では、剤形中の滑沢剤の重量％は、約 0.5 重量％～約 2.
0 重量％である。特定の実施形態では、滑沢剤はベヘン酸グリセリルである。

30

【0384】

いくつかの実施形態では、剤形はさらに、崩壊剤、流動促進剤、及び滑沢剤を含む。

【0385】

（vi）抗酸化剤

開示される剤形中での使用に適した抗酸化剤は、還元剤として機能し、剤形中で薬学的
に許容される還元生成物に酸化される抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態では、抗酸化
剤は、アトラセンタンの酸化還元電位未満の酸化還元電位（すなわち、約 900 mV 未満
の酸化還元電位）且つ約 550 mV を超える酸化還元電位を有する。いくつかの実施形態
では、抗酸化剤は、約 550 mV 未満の酸化還元電位を有する。いくつかの実施形態では
、抗酸化剤は、約 1 mV ~ 約 550 mV の酸化還元電位を有する。いくつかの実施形態で
は、約 25 °C での抗酸化剤の水中の溶解度は、約 24 mg / mL を超える。いくつかの実
施形態では、抗酸化剤は、アミノ酸、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルで
ある。いくつかの実施形態では、抗酸化剤はシステインである。いくつかの実施形態では
、抗酸化剤は、Ｌ－システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである
。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、Ｌ－システイン塩酸塩一水和物、Ｌ－システ
イン塩酸塩無水物、及びＬ－システインエチルエステルからなる群から選択される。いく
つかの実施形態では、剤形は、Ｌ－システイン塩酸塩一水和物を含む。

40

【0386】

いくつかの実施形態では、剤形中の抗酸化剤の重量％は、約 0.05 重量％～約 1.0

50

重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中の抗酸化剤の重量%は、約0.07重量%～約0.7重量%である。いくつかの実施形態では、剤形中の抗酸化剤の重量%は、約0.09重量%～約0.5重量%である。

【0387】

いくつかの実施形態では、抗酸化剤とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約10:1～約1:10である。いくつかの実施形態では、剤形中の抗酸化剤とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約5:1～約1:5である。いくつかの実施形態では、抗酸化剤とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約2:1～約1:2である。いくつかの実施形態では、抗酸化剤とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約1:1である。

10

【0388】

いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、剤形中のL-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルは、約0.05重量%～約1.0重量%である。特定の実施形態では、剤形中のL-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの重量%は、約0.07重量%～約0.7重量%である。特定の実施形態では、剤形中のL-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの重量%は、約0.09重量%～約0.5重量%である。

【0389】

特定の実施形態では、剤形中のL-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルと、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約10:1～約1:10である。特定の実施形態では、剤形中のL-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルと、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約5:1～約1:5である。特定の実施形態では、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルと、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約2:1～約1:2である。特定の実施形態では、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルと、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約1:1である。

20

【0390】

特定の実施形態では、抗酸化剤は、L-システイン塩酸塩一水和物、L-システイン塩酸塩無水物、及びL-システインエチルエステルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、剤形は、L-システイン塩酸塩一水和物を含む。

30

【0391】

(vii) 追加の実施形態

いくつかの実施形態では、剤形は、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩及び抗酸化剤を含む。これらの実施形態の特定のものでは、抗酸化剤は、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。いくつかの実施形態では、抗酸化剤（例えば、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）のモル比は、約5:1～約1:5である。前述の実施形態の特定のものにおいて、剤形はさらに、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される薬学的に許容されるポリマー結合剤を含み；抗酸化剤（例えば、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約5:1～約1:5であり；結合剤とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の重量対重量比は、アトラセンタン遊離塩基当量基準で約1:1～約20:1である。いくつかの実施形態では、この剤形はさらに崩壊剤を含み、崩壊剤と抗酸化剤（例えば、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）の重量対重量比は、約60:1～約3:1である。いくつかの実施形態では、この剤形中のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセンタン遊離塩基当量基準で約0.2重量%～約1.0重量%である。いくつかの実施形態では、この剤形は、約0.40mg～約0.85mg

40

50

のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。

【0392】

いくつかの実施形態では、剤形は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される薬学的に許容されるポリマー結合剤を含み；抗酸化剤（例えば、Ｌ－システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約 2 : 1 ～ 約 1 : 2 であり；結合剤とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の重量対重量比は、アトラセンタン遊離塩基当量基準で約 1 : 1 ～ 約 15 : 1 である。いくつかの実施形態では、剤形はさらに崩壊剤を含み、崩壊剤と抗酸化剤（例えば、Ｌ－システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）の重量対重量比は、約 50 : 1 ～ 約 4 : 1 である。いくつかの実施形態では、この剤形中のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の重量％は、アトラセンタン遊離塩基当量基準で約 0.2 重量％～約 1.0 重量％である。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 0.40 mg ～ 約 0.85 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0393】

いくつかの実施形態では、剤形は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される薬学的に許容されるポリマー結合剤を含み；抗酸化剤（例えば、Ｌ－システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）と、アトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩のモル比は、約 1 : 1 であり；結合剤とアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の重量対重量比は、アトラセンタン遊離塩基当量基準で約 1 : 1 ～ 約 15 : 1 である。いくつかの実施形態では、この剤形はさらに崩壊剤を含み、崩壊剤と抗酸化剤（例えば、Ｌ－システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）の重量対重量比は、約 35 : 1 ～ 約 5 : 1 である。いくつかの実施形態では、この剤形中のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の重量％は、アトラセンタン遊離塩基当量基準で約 0.3 重量％～約 0.8 重量％である。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 0.40 mg ～ 約 0.85 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 1.25 mg ～ 約 1.75 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。

20

30

【0394】

いくつかの実施形態では、剤形は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される薬学的に許容されるポリマー結合剤を含み；剤形は、約 0.05 重量％～約 1.0 重量％の抗酸化剤（例えば、Ｌ－システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）を含み；剤形は、約 1.0 重量％～約 10.0 重量％の結合剤を含む。いくつかの実施形態では、この剤形はさらに崩壊剤を含み、剤形中の崩壊剤の重量％は、約 1.0 重量％～約 10.0 重量％である。いくつかの実施形態では、この剤形中のアトラセンタン、又はその薬学的に許容される塩の重量％は、アトラセンタン遊離塩基当量基準で約 0.1 重量％～約 2.0 重量％である。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 0.40 mg ～ 約 0.85 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 1.25 mg ～ 約 1.75 mg のアトラセンタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。

40

【0395】

いくつかの実施形態では、剤形は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される薬学的に許容されるポリマー結合剤を含み；剤形は、約 0.07 重量％～約 0.70 重量％の抗酸化剤（例えば、Ｌ－システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）を含み；剤形は、約 1.0 重量％～約 8.0 重量％の結合剤を含む。いくつかの実施形態では、この剤形はさらに崩壊剤を含み、剤形中の崩壊剤の重量％は、約 1.0 重量

50

%～約 6.0 重量%である。いくつかの実施形態では、この剤形中のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.2 重量%～約 1.0 重量%である。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 0.40 mg～約 0.85 mg のアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 1.25 mg～約 1.75 mg のアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。

【0396】

いくつかの実施形態では、剤形は、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される薬学的に許容されるポリマー結合剤を含み；剤形は、約 0.09 重量%～約 0.80 重量%の抗酸化剤（例えば、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）を含み、剤形は、約 1.0 重量%～約 5.0 重量%の結合剤を含む。いくつかの実施形態では、この剤形はさらに崩壊剤を含み、剤形中の崩壊剤の重量%は、約 1.0 重量%～約 4.0 重量%である。いくつかの実施形態では、この剤形中のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の重量%は、アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.3 重量%～約 0.8 重量%である。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 0.40 mg～約 0.85 mg のアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、この剤形は、約 1.25 mg～約 1.75 mg のアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩を含む。

【0397】

いくつかの実施形態では、剤形は：

- (a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.1 重量%～約 2.0 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
- (b) 約 0.05 重量%～約 1.0 重量%の抗酸化剤（例えば、L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）；
- (c) 約 75 重量%～約 99 重量%の希釈剤；
- (d) 約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
- (e) 場合により、約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
- (f) 場合により、約 0 重量%～約 1.5 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
- (g) 場合により、約 0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0398】

いくつかの実施形態では、剤形は：

- (a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.1 重量%～約 2.0 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
- (b) 約 0.05 重量%～約 1.0 重量%の抗酸化剤（L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）；
- (c) 約 75 重量%～約 99 重量%の希釈剤；
- (d) 約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
- (e) 約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
- (f) 場合により、約 0 重量%～約 1.5 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
- (g) 場合により、約 0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0399】

いくつかの実施形態では、剤形は：

- (a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.2 重量%～約 1.0 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
- (b) 約 0.07 重量%～約 0.7 重量%の抗酸化剤（L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル）；
- (c) 約 82 重量%～約 99 重量%の希釈剤；

- (d) 約 1.0 重量%～約 8.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
- (e) 場合により、約 1.0 重量%～約 6.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
- (f) 場合により、約 0 重量%～約 1.0 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
- (g) 場合により、約 0 重量%～約 3.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、
剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0400】

いくつかの実施形態において、剤形はさらに：

- (a) アトラセentan遊離塩基当量基準で約 0.2 重量%～約 1.0 重量%のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩；
- (b) 約 0.07 重量%～約 0.70 重量%の L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル；
- (c) 約 82 重量%～約 99 重量%の希釈剤；
- (d) 約 1.0 重量%～約 8.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
- (e) 約 1.0 重量%～約 6.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
- (f) 場合により、約 0 重量%～約 1.0 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
- (g) 場合により、約 0 重量%～約 3.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、
剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

10

【0401】

いくつかの実施形態において、剤形はさらに：

- (a) アトラセentan遊離塩基当量基準で約 0.3 重量%～約 0.8 重量%のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩；
- (b) 約 0.09 重量%～約 0.50 重量%の L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル；
- (c) 約 87 重量%～約 99 重量%の薬学的に許容される希釈剤；
- (d) 約 1.0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
- (e) 場合により、約 1.0 重量%～約 4.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
- (f) 場合により、約 0 重量%～約 0.75 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
- (g) 場合により、約 0 重量%～約 2.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、
剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

20

30

【0402】

いくつかの実施形態では、剤形は：

- (a) アトラセentan遊離塩基当量基準で約 0.3 重量%～約 0.8 重量%のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩；
- (b) 約 0.09 重量%～約 0.50 重量%の L-システイン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル；
- (c) 約 87 重量%～約 99 重量%の薬学的に許容される希釈剤；
- (d) 約 1.0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
- (e) 約 1.0 重量%～約 4.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
- (f) 場合により、約 0 重量%～約 0.75 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
- (g) 場合により、約 0 重量%～約 2.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、
剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

40

【0403】

いくつかの実施形態では、剤形は：

- (a) アトラセentan遊離塩基当量基準で約 0.1 重量%～約 2.0 重量%のアトラセentan、又はその薬学的に許容される塩；
- (b) 約 75 重量%～約 99 重量%の希釈剤；
- (c) 約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
- (d) 場合により、約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；

50

(e) 場合により、約 0 重量%～約 1.5 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
 (f) 場合により、約 0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；
 剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0404】

いくつかの実施形態では、剤形は：

(a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.1 重量%～約 2.0 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
 (b) 約 75 重量%～約 99 重量%の希釈剤；
 (c) 約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
 (d) 約 1.0 重量%～約 10.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
 (e) 場合により、約 0 重量%～約 1.5 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
 (f) 場合により、約 0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；
 剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0405】

いくつかの実施形態では、剤形は：

(a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.2 重量%～約 1.0 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
 (b) 約 82 重量%～約 99 重量%の希釈剤；
 (c) 約 1.0 重量%～約 8.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
 (d) 場合により、約 1.0 重量%～約 6.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
 (e) 場合により、約 0 重量%～約 1.0 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
 (f) 場合により、約 0 重量%～約 3.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；
 剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0406】

いくつかの実施形態では、剤形は：

(a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.2 重量%～約 1.0 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
 (b) 約 82 重量%～約 99 重量%の希釈剤；
 (c) 約 1.0 重量%～約 8.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
 (d) 約 1.0 重量%～約 6.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
 (e) 場合により、約 0 重量%～約 1.0 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
 (f) 場合により、約 0 重量%～約 3.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、
 剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0407】

いくつかの実施形態において、剤形はさらに：

(a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.3 重量%～約 0.8 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
 (b) 約 87 重量%～約 99 重量%の薬学的に許容される希釈剤；
 (c) 約 1.0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；
 (d) 場合により、約 1.0 重量%～約 4.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
 (e) 場合により、約 0 重量%～約 0.75 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
 (f) 場合により、約 0 重量%～約 2.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、
 剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0408】

いくつかの実施形態では、剤形は：

(a) アトラセタン遊離塩基当量基準で約 0.3 重量%～約 0.8 重量%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩；
 (b) 約 87 重量%～約 99 重量%の薬学的に許容される希釈剤；
 (c) 約 1.0 重量%～約 5.0 重量%の薬学的に許容される結合剤；

- (d) 約 1.0 重量%～約 4.0 重量%の薬学的に許容される崩壊剤；
(e) 場合により、約 0 重量%～約 0.75 重量%の薬学的に許容される流動促進剤；及び
(f) 場合により、約 0 重量%～約 2.0 重量%の薬学的に許容される滑沢剤；を含み、
剤形の全成分の累積重量%は、100%に等しい。

【0409】

いくつかの実施形態では、剤形は、以下の条件の1つ以上を満たす：

- (a) 希釈剤はラクトースである；
(b) 剤形は、薬学的に許容される結合剤を含み、結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである；
(c) 剤形は、薬学的に許容される崩壊剤を含み、崩壊剤はクロスポビドンである；
(d) 剤形は、薬学的に許容される流動促進剤を含み、流動促進剤は二酸化ケイ素である；
(e) 剤形は、薬学的に許容される滑沢剤を含み、滑沢剤はベヘン酸グリセリルである。

【0410】

いくつかの実施形態では、剤形は、アトラセentan親当量基準で約 0.25 mg～約 1.25 mg のアトラセentan又はその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸アトラセentan）を含む固体医薬剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アトラセentan親当量基準で約 0.40 mg～約 1.00 mg のアトラセentan又はその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸アトラセentan）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アトラセentan親当量基準で約 0.40 mg～約 0.85 mg のアトラセentan又はその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸アトラセentan）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アトラセentan親当量基準で約 0.50 mg のアトラセentan又はその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸アトラセentan）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アトラセentan親当量基準で約 0.75 mg のアトラセentan又はその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸アトラセentan）を含む。いくつかの実施形態では、剤形は、アトラセentan親当量基準で約 1.25 mg～約 1.75 mg のアトラセentan又はその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸アトラセentan）を含む固体医薬剤形である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アトラセentan親当量基準で約 1.5 mg のアトラセentan又はその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸アトラセentan）を含む。前述の実施形態の特定のものにおいて、剤形は錠剤である。

【0411】

いくつかの実施形態では、剤形は錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 37.5 mg～約 1500 mg の重量を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 50 mg～約 750 mg の重量を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 50 mg～約 250 mg の重量を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 75 mg～約 500 mg の重量を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 75 mg～約 150 mg の重量を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 100 mg～約 250 mg の重量を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 100 mg～約 230 mg の重量を有する。いくつかの実施形態では、錠剤は、約 10%未満の含水量を有する。特定の実施形態では、錠剤は、約 4%～6%（例えば、約 4%～5%）の含水量を有する。

【0412】

一般に、錠剤は、場合により、少なくとも1つの非速度制御層で包囲又は被覆され得る。非速度制御層は、単一層、コーティング若しくは膜、又は複数の単一層、コーティング若しくは膜として形成することができる。非速度制御層の機能は、例えば、アトラセentanのさらなる安定性を提供すること、製剤のための加工助剤及び／若しくは美容増進剤としての役割を果たすこと、並びに／又は製剤に関連する任意の望ましくない臭気（L-システインに一般的に関連する臭気など）を低下させるためのマスキング剤として作用することを含むことができる。

【0413】

10

20

30

40

50

剤形が非速度制御層を含む場合、非速度制御層は、1つ以上のポリマー、及び当技術分野で公知の他の成分、例えば、限定されないが、可塑剤、顔料／乳白剤、ワックスなどから作製することができる。使用できるポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。使用できる可塑剤の例としては、ポリエチレングリコール、グリセリン、トリアセチン、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、Ｌ－システイン、及び鉱油が挙げられるが、これらに限定されない。使用できる顔料／乳白剤の例としては、水溶性染料（例えば、サンセットイエロー、キノリンイエロー、エリスロシン、及びタルトラジン）、顔料（例えば、アルミニウムレーキ、酸化チタン、酸化鉄、及びタルク）、及び天然物（例えば、リボフラビン、カロテノイド、クロロフィル、アントシアニン、及びカルミン）が挙げられるが、これらに限定されない。使用できるワックスの例としては、パラフィンワックスが挙げられるが、これに限定されない。

10

【0414】

いくつかの実施形態では、剤形は、薬学的に許容されるポリマーで被覆された錠剤である。

【0415】

いくつかの実施形態では、剤形はカプセルである。

【0416】

いくつかの実施形態では、製剤は、半透性容器に包装される。いくつかの実施形態では、半透性容器はブリスターである。

20

【0417】

いくつかの実施形態では、製剤は、実質的に不透性の容器に包装される。

【0418】

いくつかの実施形態では、剤形は、即時放出剤形である。いくつかの実施形態では、剤形は、即時放出錠剤であり、USP溶解装置2（Paddle Apparatus）、0.01N塩酸溶解媒体、及び50RPMのパドル回転を使用して実施されるインビトロ溶解試験において決定されるように、約45分以内に、少なくとも約85%のアトラセタン又はその薬学的に許容される塩を放出する。いくつかの実施形態では、剤形は、即時放出錠剤であり、少なくとも約75%のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩を約30以内に放出する。

30

【0419】

いくつかの実施形態では、剤形は、約40℃及び約75%の相対湿度で6ヶ月間の保存期間後に、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の分解から生じる総不純物を約1.0重量パーセント未満含む。いくつかの実施形態では、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の分解は、高速液体クロマトグラフィーを使用して分析される。

【0420】

いくつかの実施形態では、剤形は、約40℃及び約75%の相対湿度で6ヶ月の保存期間後に、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の分解から生じる任意の単一不純物を約0.6重量パーセント未満含む。いくつかの実施形態では、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の分解は、高速液体クロマトグラフィーを使用して分析される。

40

【0421】

いくつかの実施形態では、剤形は、約40℃及び約75%の相対湿度で6ヶ月の保存期間後に、約1.0重量パーセント未満の総不純物及び約0.6重量パーセント未満の、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の分解から生じる任意の単一不純物を含む。いくつかの実施形態では、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の分解は、高速液体クロマトグラフィーを使用して分析される。

【0422】

特定の実施形態では、剤形は、以下からなる群から選択される：

50

【 0 4 2 3 】

【 表 1 】

錠剤コア組成物		
成分	重量/重量%	mg/錠
アトラセentanー塩酸塩	0.31	0.37 ^a
ラクトース一水和物(常用)	91.19	109.4
ヒプロメロース E5 (プレミアム IV)	3.00	3.6
クロスポビドン (Polyplasdone™ XL)	3.50	4.2
二酸化ケイ素 (SYLOID®)	0.50	0.6
ベヘン酸グリセリル (COMPRITOL®)	1.50	1.8
精製水 ^b	n/a	n/a
合計	100%	120 mg
フィルムコーティングされた表組成物		
成分	重量/重量% ^c	mg/錠 ^d
PEG1450	3	0.1
ヒプロメロース E3 (プレミアム IV)	97	3.5
精製水	n/a	n/a

^a アトラセentanー塩酸塩係数= 1.07 (すなわち、0.35 mg 遊離塩基× 1.07 = 0.37 mg 塩)。

^b 顆粒化懸濁媒体。 最終生成物において 2%未満。

^c 10%固体の水溶液に基づく。

^d 3%のコーティング重量増加を有する 120 mg 錠剤重量に基づく。

【 0 4 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 2】

錠剤コア組成物		
成分	重量/重量%	mg/錠
アトラセentanー塩酸塩	0.4460	0.5350 ^a
ラクトース一水和物(常用)	91.05	109.3
ヒプロメロース E5 (プレミアム IV)	3.000	3.600
クロスポビドン (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二酸化ケイ素 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
ベヘン酸グリセリル (COMPRITOL®)	1.500	1.80
精製水 ^b	n/a	n/a
合計	100%	120 mg
フィルムコーティングされた表組成物		
成分	重量/重量% ^c	mg/錠 ^d
PEG1450	3	0.1080
ヒプロメロース E3 (プレミアム IV)	97	3.492
精製水	n/a	n/a
合計	100%	123.6 mg

^a アトラセentanー塩酸塩係数= 1.07 (すなわち、0.50 mg 遊離塩基× 1.07 = 0.5350 mg 塩)。

^b 顆粒化懸濁媒体。 最終生成物において 2%未満。

^c 10%固体の水溶液に基づく。

^d 3%のコーティング重量増加を有する 120 mg 錠剤重量に基づく。

【 0 4 2 5 】

【表 3】

錠剤コア組成物		
成分	重量/重量%	mg/錠
アトラセentanー塩酸塩	0.6690	0.8025 ^a
ラクトース一水和物(常用)	90.83	109.0
ヒプロメロース E5 (プレミアム IV)	3.000	3.600
クロスポビドン (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二酸化ケイ素 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
ベヘン酸グリセリル (COMPRITOL®)	1.500	1.80
精製水 ^b	n/a	n/a
合計	100%	120 mg
フィルムコーティングされた表組成物		
成分	重量/重量% ^c	mg/錠 ^d
PEG1450	3	0.1080
ヒプロメロース E3 (プレミアム IV)	97	3.492
精製水	n/a	n/a
合計	100%	123.6 mg

^a アトラセentanー塩酸塩係数= 1.07 (すなわち、0.75 mg 遊離塩基× 1.07 = 0.8025 mg 塩)。

^b 顆粒化懸濁媒体。 最終生成物において 2%未満。

^c 10%固体の水溶液に基づく。

^d 3%のコーティング重量増加を有する 120 mg 錠剤重量に基づく。

【0426】

特定の実施形態では、剤形は、以下からなる群から選択される：

【0427】

10

20

30

40

50

【表 4】

錠剤コア組成物		
成分	重量/重量%	mg/錠
アトラセentanー塩酸塩	0.4460	0.5350 ^a
ラクトース一水和物(常用)	90.91	109.1
L-システイン塩酸塩一水和物	0.1440	0.1728
ヒプロメロース E5 (プレミアム IV)	3.000	3.600
クロスポビドン (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二酸化ケイ素 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
ベヘン酸グリセリル (COMPRITOL®)	1.500	1.800
精製水 ^b	n/a	n/a
合計	100%	120 mg
フィルムコーティングされた表組成物		
成分	重量/重量% ^c	mg/錠 ^d
PEG1450	3	0.1
ヒプロメロース E3 (プレミアム IV)	97	3.5
精製水	n/a	n/a
合計	100%	123.6 mg

^a アトラセentanー塩酸塩係数= 1.07 (すなわち、0.5 mg 遊離塩基× 1.07 = 0.5350 mg 塩)。

^b 顆粒化懸濁媒体。 最終生成物において 2%未満。

^c 10%固体の水溶液に基づく。

^d 3%のコーティング重量増加を有する 120 mg 錠剤重量に基づく。

【 0 4 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 5】

錠剤コア組成物		
成分	重量/重量%	mg/錠
アトラセentan一塩酸塩	0.6690	0.8025 ^a
ラクトース一水和物(常用)	90.61	108.7
L-システイン塩酸塩一水和物	0.216	0.2592
ヒプロメロース E5 (プレミアム IV)	3.000	3.600
クロスボドン (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二酸化ケイ素 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
ベヘン酸グリセリル (COMPRITOL®)	1.500	1.800
精製水 ^b	n/a	n/a
合計	100%	120 mg
フィルムコーティングされた表組成物		
成分	重量/重量% ^c	mg/錠 ^d
PEG1450	3	0.1080
ヒプロメロース E3 (プレミアム IV)	97	3.492
精製水	n/a	n/a
合計	100%	123.6 mg

^a アトラセentan一塩酸塩係数= 1.07 (すなわち、0.75 mg 遊離塩基× 1.07 = 0.8025 mg 塩)。

^b 顆粒化懸濁媒体。 最終生成物において 2%未満。

^c 10%固体の水溶液に基づく。

^d 3%のコーティング重量増加を有する 120 mg 錠剤重量に基づく。

【 0 4 2 9 】

【表 6】

錠剤コア組成物		
成分	重量/重量%	mg/錠
アトラセentanー塩酸塩	0.31	0.372 ^a
ラクトース一水和物(常用)	91.09	109.3
L-システイン塩酸塩一水和物	0.0999	0.120
ヒプロメロース E5 (プレミアム IV)	3.00	3.6
クロスポビドン (Polyplasdone™ XL)	3.50	4.2
二酸化ケイ素 (SYLOID® 244FP)	0.50	0.60
ベヘン酸グリセリル (COMPRITOL®)	1.50	1.8
精製水 ^b	n/a	n/a
合計	100%	120 mg
フィルムコーティングされた表組成物		
成分	重量/重量% ^c	mg/錠 ^d
PEG1450	3	0.1
ヒプロメロース E3 (プレミアム IV)	97	3.5
精製水	n/a	n/a
合計	100%	123.6 mg

^a アトラセentanー塩酸塩係数= 1.07 (すなわち、0.35 mg 遊離塩基× 1.07 = 0.37 mg 塩)。

^b 顆粒化懸濁媒体。 最終生成物において 2%未満。

^c 10%固体の水溶液に基づく。

^d 3%のコーティング重量増加を有する 120 mg 錠剤重量に基づく。

【0430】

アトラセentan又はその薬学的に許容される塩の製剤及びその作製方法は、米国特許第 9, 364, 458 号明細書及び米国特許第 10, 016, 393 号明細書（それぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）にさらに記載されている。

【0431】

VII. 投与量及び投与

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩の用量は、対象の体重 1 kg 当たり約 0.001 mg ~ 0.1 mg（例えば、対象の体重 1 kg 当たり約 0.001、約 0.002、約 0.003、約 0.004、約 0.005、約 0.006、約 0.007、約 0.008、約 0.009、約 0.01、約 0.015、約 0.02、約 0.025、約 0.03、約 0.035、約 0.04、約 0.045、約 0.05、約 0.055、約 0.06、約 0.065、約 0.07、約 0.075、約 0.08、約 0.085、約 0.09、約 0.095、又は約 0.10 mg、又はそれらの間の任意

の値)のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。

【0432】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約0.1mg～10mg（例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.75、約0.8、約0.9、約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.5、約3.0、約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約5.5、約6.0、約6.5、約7.0、約7.5、約8.0、約8.5、約9.0、約9.5、又は約10.0mg、又はそれらの間の任意の値)のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約0.75mg（例えば、1日1回投与される場合）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約0.25mg（例えば、1日1回投与される場合）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約0.35mg（例えば、1日1回投与される場合）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約1.0mg（例えば、1日1回投与される場合）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約1.25mg（例えば、1日1回投与される場合）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約1.5mg（例えば、1日1回投与される場合）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、約1.75mg（例えば、1日1回投与される場合）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。これらの実施形態の特定のものでは、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、1日1回投与される0.75mg（例えば、1×0.75mg錠剤；又は1.5×0.50mg錠剤）のアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩である。

10

20

【0433】

いくつかの実施形態では、アトラセタン、又はその塩若しくは溶媒和物の用量は、治療有効量のアトラセタン、又はその塩若しくは溶媒和物を含有する。他の実施形態では、アトラセタン、又はその塩若しくは溶媒和物の用量は、治療有効量未満のアトラセタン、又はその塩若しくは溶媒和物を含む（例えば、所望の臨床及び治療効果を達成するために複数の用量が付与される場合）。

30

【0434】

いくつかの実施形態では、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩は、約0.20mg～約1.5mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩である。例えば、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩は、約0.20mg、約0.30mg、約0.40mg、約0.50mg、約0.60mg、約0.70mg、約0.80mg、約0.90mg、約1.0mg、約1.1mg、約1.2mg、約1.3mg、約1.4mg、又は約1.5mgのアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩であり得る。特定の実施形態では、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩は、約0.25mg～約1.25mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩は、約0.40mg～約0.85mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩である。例えば、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩は、約0.5mg、約0.55mg、約0.6mg、約0.65mg、約0.7mg、約0.75mg、約0.8mg、又は約0.85mgのアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩は、約1.

40

50

25 mg～約1.75 mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩である。例えば、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩は、約1.25 mg、約1.3 mg、約1.35 mg、約1.4 mg、約1.45 mg、約1.5 mg、約1.55 mg、約1.6 mg、約1.65 mg、約1.7 mg、又は約1.75 mgのアトラセタン又は当量のその薬学的に許容される塩であり得る。非限定的な例として、治療有効量のアトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、約0.75 mgのアトラセタン又は約1.5 mgのアトラセタン、又は当量のその薬学的に許容される塩であり得る。

【0435】

アトラセタン、又はその塩若しくは溶媒和物は、任意の適切な経路及びモードで投与され得る。本開示の抗体及び／又は抗体－薬物コンジュゲートを投与するのに適した経路は、当技術分野で周知であり、当業者により選択され得る。いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、非経口投与される。非経口投与は、経腸及び局所投与以外の、通常、注射による投与モードを指し、表皮、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外及び胸骨内注射及び注入が挙げられる。いくつかの実施形態では、アトラセタンの投与経路は、静脈内注射又は注入である。いくつかの実施形態では、アトラセタンの投与経路は、静脈内注入である。いくつかの実施形態では、アトラセタンの投与経路は、静脈内注射又は注入である。いくつかの実施形態では、アトラセタンは静脈内注入である。いくつかの実施形態では、アトラセタンの投与経路は、経口である。

【0436】

本明細書に提供される方法又は使用又は使用のための製品の一実施形態では、アトラセタンは、対象に1日1回、1日2回、1日3回又は1日4回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に1日おき、ほぼ毎週1回、又は約3週間毎に1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に1日2回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に約0.75 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に0.75 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に約0.25 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に0.25 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に約0.35 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に0.35 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に約0.5 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に0.5 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に約1.0 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に1.0 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に約1.5 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に1.5 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に約1.75 mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アトラセタンは、対象に1.75 mgの用量で1日1回投与される。

【0437】

VIII. 組み合わせ療法

本開示の方法はまた、本開示の実施形態のいずれかに記載のアトラセタン又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上の追加の治療剤（例えば、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の1つ以上の要素の阻害剤など）と組み合わせて投与することを含む治療を企図する。したがって、本明細書のいずれかの箇所に記載されているアトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、単独で又は1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投

与され得る。1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与される場合、別々の剤形を対象に投与することができ、又はアトラセタン若しくはその薬学的に許容される塩及び追加の治療剤の両方を含む単一剤形を対象に投与することができる。別々の剤形として投与される場合、追加の治療剤は、本開示のアトラセタン剤形と同時に、又は本開示のアトラセタン剤形と連続して（いずれかの順序で）投与され得る。2つ以上の薬剤を組み合わせることは、本明細書では、「共投与」と呼ぶこともできる。

【0438】

代表的な追加の治療剤としては、例えば、利尿薬、降圧剤、糖尿病又は糖尿病合併症の治療剤、及び高脂血症の治療剤が挙げられる。

【0439】

場合によっては、1つ以上の追加の薬剤が、治療有効量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の投与前に、少なくとも12週間安定な投与量で投与される。

【0440】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の利尿薬、例えばヒドロクロチアジド（MICROZIDE（商標）又はORETIC（商標）など）、ヒドロフルメチアジド（SALURON（商標）など）、ブメタニド（BUMEX（商標）など）、トルセミド（DEMADEX（商標）など）、メトラゾン（ZAROXOLYN（商標）など）、クロロチアジド（DIURIL（商標）、ESIDRIX（商標）又はHYDRODIURIL（商標）など）トリアムテレン（DYRENIUM（商標）など）、エタクリン酸（EDECRIN（商標）など）、クロルタリドン（HYGROTON（商標）など）、フロセミド（LASIX（商標）など）、インダパミド（LOZOL（商標）など）又はアミロライド（MIDAMOR（商標）又はMODULETIC（商標）など）と共投与され得る。

【0441】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のチアジド利尿薬、例えばクロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロチアジド、トリクロルメチアジド、インダパミド、又はメトラゾンと共投与され得る。

【0442】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のループ利尿薬、例えばブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、又はトルセミドと共投与され得る。

【0443】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のカリウム保持性利尿薬、例えばアミロライド、エプレレノン、スピロノラクトン、及びトリアムテレンと共投与され得る。

【0444】

いくつかの実施形態では、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、例えばキナプリル（ACCUPRIL（商標）など）、ホシノプリル、ペリンドプリル（ACEON（商標）など）、カプトプリル（CAPOTEN（商標）など）、エナラプリル（VASOTEC（商標）など）、ENALAPRILAT（商標）、ラミプリル（ALTACE（商標）など）、シラザプリル、デラプリル、ホシノプリル（MONOPRIL（商標）など）、ゾフェノプリル、インドラプリル、ベナゼプリル（LOTENSIN（商標）など）、リシノプリル（PRINIVIL（商標）又はZESTRIL（商標）など）、スピラプリル、トランドラプリル（MAVIK（商標）など）、ペリンデブ（perindop）、ペントプリル、モエキシプリル（UNIVASC（商標）など）、ピボプリル、テモカプリル、オマパトリラト、イミダプリル、レシナミン、ベナゼプリラート、ホシノプリラート、ラミプリラート、ペリンドプリラート、キナプリラート、トランドラプリラート、モエキシプリラート、キノリンイエローWS、又はシラザプリラートと共投与され得る。特定の実施形態では、ACE阻害剤は、以下から選択される：キナプリル、ホシノプリルペリンドプリル、カプ

10

20

30

40

50

トブリル、エナラプリル、エナラプリラト、ラミプリル、シラザプリル、デラプリル、ホシノプリル、ゾフェノプリル、インドラプリル、ベナゼプリル、リシノプリル、スピラプリル、トランドラプリル、ペリンデブ、ペントプリル、モエキシプリル、レシナミン、及びピボプリル。

【0445】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のアンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）、例えばカンデサルタン（ATACAND（商標）など）、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン（TEVETEN（商標）など）、イルベサルタン（AVEPRO（商標）など）ロサルタン（COZAAR（商標）など）、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシソミル（BENICAR（商標）など）タソサルタン、テルミサルタン（MICARDIS（商標）など）、バルサルタン（DIOVAN（商標）など）、ゾラサルタン、アジルサルタンメドキシソミル、F1-6828K、RNH-6270、UR-7198、Way-126227、KRH-594、TAK-536、BRA-657、又はTA-606と共投与され得る。特定の実施形態では、ARBは、以下から選択される。カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、テルミサルタン、バルサルタン、アジルサルタンメドキシソミル、及びBRA-657。

10

【0446】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のカルシウムチャネル遮断薬、例えばニフェジピン（ADALAT（商標）、ADALAT CC（商標）、又はPROCARDIA（商標）など）、ベラパミル（GALAN（商標）、COVERA-HS（商標）、ISOPTIN SR（商標）、又はVERELAN（商標）など）、ジルチアゼム（CARDIZEM（商標）、CARDIZEM CD（商標）、CARDIZEM LA（商標）、CARDIZEM SR（商標）、DILACOR（商標）、TIAMATE（商標）、又はTIAZAC（商標）など）、イスラジピン（DYNACIRC（商標）又はDYNACIRC CR（商標）など）、アムロジピン（NORVASC（商標）など）、フェロジピン（PLENDIL（商標）など）、ニソルジピン（SULAR（商標）など）、ベプリジル（VASCOR（商標）など）、バタニジピン、クレビジピン、レルカニジピン、又はジリチアゼム（dilitem）と共投与され得る。

20

30

【0447】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のレニン阻害剤、例えばアリスキレン（TEKTURNA（商標）など）と共投与され得る。

【0448】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のアルドステロン受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノン（INSPIRA（商標）など）又はスピロノラクトン（ALDACTONE（商標）など）と共投与され得る。

【0449】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の α 遮断薬、例えばドザゾシン（dozazosin）（CARDURA（商標）など）フェノキシベンザミン（DIBENZYLIN（商標）など）、テラゾシン（HYTRIN（商標）など）、CDR1-93/478、又はCR-2991と共投与され得る。

40

【0450】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の β 遮断薬、例えばチモロール（BLOCARDEN（商標）など）カルテオロール（CARTROL（商標）など）、カルベジロール（COREG（商標）など）、ナドロール（CORGARD（商標）など）、プロプラノロール（INNOPRAN XL（商標）など）、ベタキソロール（KERLONE（商標）など）ペンブトロール（LEVATO

50

L（商標）など）、メトプロロール（LOPRESSOR（商標）又はTOPROL-XL（商標）など）、アテノロール（TENORMIN（商標）など）、ピンドロール（VISKEN（商標）など）、又はビソプロロールと共投与され得る。

【0451】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の α - β 遮断薬、例えばラベタロール（NORMODYNE（商標）又はTRANDATE（商標）など）と共投与され得る。

【0452】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の中枢性抗アドレナリン薬、例えばメチルドパ（ALDOMET（商標）など）、クロニジン（CATAPRES（商標）又はCATAPRES-TTS（商標）など）、グアンファシン（TENEX（商標）など）、又はグアナベンズ（WYTENSIN（商標）など）と共投与され得る。

【0453】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のグリコシド／変力薬剤、例えばジゴキシン（LANOXIN（商標）など）と共投与され得る。

【0454】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の α グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトール（GLYSET（商標）など）又はアカルボース（PRECOSE（商標）など）と共投与され得る。

【0455】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のビグアナイド、例えばロセイグリタゾン（roseiglitazone）（AVANDAMET（商標）など）又はメトホルミン（GLUCOPHAGE（商標）又はGLUCOPHAGE XR（商標）など）と共投与され得る。

【0456】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のインスリン、例えばHUMALOG（商標）、HUMALOG 50／50（商標）、HUMALOG 75／25（商標）、HUMULIN 50／50（商標）、HUMALIN 75／25（商標）、HUMALIN L（商標）、HUMALIN N（商標）、HUMALIN R（商標）、HUMALIN R U-500（商標）、HUMALIN U（商標）、ILETIN II LENTE（商標）、ILETIN II NPH（商標）、ILETIN II REGULAR（商標）、LANTUS（商標）、NOVOLIN 70／30（商標）、NOVILIN N（商標）、NOVILIN R（商標）、NOVOLOG（商標）、又はVELOSULIN BR（商標）、及びEXUBERA（商標）と共投与され得る。

【0457】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のメグリトニド（meglitnides）、例えばレパグリニド（PRANDIN（商標）など）又はナテグリニド（STARLIX（商標）など）と共投与され得る。

【0458】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のスルホニル尿素、例えばグリメピリド（AMARYL（商標）など）、グリブリド（DIABETA（商標）、GLYNASE PRESTAB（商標）又はMICRONASE（商標）など）、又はグリピジド（GLUCOTROL（商標）、又はGLUCOTROL XL（商標）など）と共投与され得る。

【0459】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のチアゾリジンジオン、例えばピオグリタゾン（ACTOS（商標）など）又はロシグリ

10

20

30

40

50

タゾン（AVANDIA（商標）など）と共投与され得る。

【0460】

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、ナイアシン又は1つ以上のニコチン酸誘導体、例えばNIACOR（商標）、NIASPAN（商標）、NICOLAR（商標）、又はSLO-NIACIN（商標）と共投与され得る。

【0461】

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の生地酸誘導体、例えばクロフィブラート（ATROMID-S（商標）など）、ゲムフィブロジル（LOPID（商標）など）、又はフェノフィブラート（TRICOR（商標）など）と共投与され得る。

【0462】

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の胆汁酸封鎖剤、例えばコレステポール（COLESTID（商標）など）、コレステラミン（LOCHOLEST（商標）、PREVALITE（商標）、QUESTRAN（商標）、又はQUESTRAN LIGHT（商標）など）、又はコレセベラム（WELCHOL（商標）など）と共投与され得る。

【0463】

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上のコレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ（ZETIA（商標）など）と共投与され得る。

【0464】

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（スタチン）、例えばフルバスタチン（LESCOL（商標）など）、アトルバスタチン（LIPITOR（商標）など）、ロバスタチン（ALTOCOR（商標）又はMEVACOR（商標）など）、プラバスタチン（プラバCHOL（商標）など）、ロスバスタチン（CRESTOR（商標）など）、シムバスタチン（ZOCOR（商標）など）、又はピタバスタチンと共投与され得る。

【0465】

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の追加の薬剤と共投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、免疫抑制剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、アミノプテリン、アザチオプリン、シクロスポリンA、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、ラパマイシン、スルファサラジン、タクロリムス（FK506）、及びその薬学的に許容される塩から選択される。非限定的な例として、1つ以上の追加の薬剤は、ヒドロキシクロロキンであり得る。

【0466】

いくつかの実施形態では、アトラセentan又はその薬学的に許容される塩は、SGLT-2阻害剤（カナグリフロジンなど）、GR-免疫抑制剤（ブデソニドなど）、MASP-2抗体（OMS721など）、二重ET1A/ARB阻害剤（スパルセentanなど）、B細胞モジュレーター（例えば、アタシセプト、APL-2、及びVIS649などのAPRIモジュレーター）、SYK阻害剤（ホサマチニブ（fosamatinib）など）、補体因子3変換酵素阻害剤（LNPO23など）、NRF2アクチベーター（バルドキソロンなど）、及び補体経路のC5成分を標的とするRNAi治療薬（例えば、セムジシラム（cemdisiram））からなる群から選択される1つ以上の追加の治療剤と共投与され得る。

【0467】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、SGLT-2阻害剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、エンパグリフロジン、ベキサグリフロジン、リコグリフロジン、ジ

10

20

30

40

50

ャナグリフロジン（XZP-5695）、トホグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン（SHR-3824）、エナボグリフロジン（DWP-16001）、TA-1887（3-（4-シクロプロピルベンジル）-4-フルオロ-1-（β-D-グルコピラノシル）-1H-インドール）、インドール-N-グリコシド18（3-（4-エチルベンジル）-1-（β-D-グルコピラノシル）-1H-インドール）、ソタグリフロジン、ルセオグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジン、レモグリフロジンエタボネート、及びT-1095（（（2R, 3S, 4S, 5R, 6S）-6-（2-（3-（ベンゾフラン-5-イル）プロパノイル）-3-ヒドロキシ-5-メチルフェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エタボネート）から選択されるSGLT-2阻害剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、ベキサグリフロジン、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、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、セルグリフロジン、リコグリフロジン、ソタグリフロジン、及びトホグリフロジンから選択されるSGLT-2阻害剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、ベキサグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、カナグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、ダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、エンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、エルツグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、イブラグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、ルセオグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、レモグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、セルグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、リコグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、ソタグリフロジンである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤は、トホグリフロジンである。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物である。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、カナグリフロジン半水和物である。

10

20

30

40

50

【0468】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤の量は、約1mg～約350mgである。例えば、約1mg～約175mg、約175mg～約350mg、又は約90mg～約260mg。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤の量は、約85mg～約325mgである。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤の量は、約1mg～約50mg、約20mg～約70mg、約50mg～約100mg、約70mg～約120mg、約90mg～約140mg、約110mg～約160mg、約130mg～約180mg、約150mg～約200mg、約170mg～約220mg、約190mg～約240mg、約210mg～約260mg、約230mg～約280mg、約250mg～約300mg、約270mg～約320mg、又は約290mg～約350mgである。例えば、約100mg又は約300mg。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤の量は、約1～約15mgである。例えば、約1～約10mg又は約5～約15mg。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤の量は、1mg～約3mg、約2mg～約4mg、約3mg～約5mg、約4mg～約6mg、約5mg～約7mg、約6mg～約8mg、約7mg～約9mg、約8mg～約10mg、約9mg～約11mg、約10mg～約12mg、約11mg～約13mg、約12mg～約14mg、又は約13mg～約15mgである。

【0469】

いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、カナグリフロジンである。いくつかの実施形態では、100mg又は300mgのカナグリフロジンが投与される。いくつかの実施形態では、100mg又は300mgのカナグリフロジン半水和物が投与される。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、ダパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、SGLT-2阻害剤は、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物で

ある。いくつかの実施形態では、5 mg 又は 10 mg のダパグリフロジンが投与される。いくつかの実施形態では、5 mg 又は 10 mg のダパグリフロジンプロピレングリコール水和物が投与される。いくつかの実施形態では、SGLT-2 阻害剤は、エンパグリフロジンである。いくつかの実施形態では、10 mg 又は 25 mg のエンパグリフロジンが投与される。いくつかの実施形態では、SGLT-2 阻害剤は、エルツグリフロジンである。いくつかの実施形態では、5 mg 又は 15 mg のエルツグリフロジンが投与される。いくつかの実施形態では、SGLT-2 阻害剤は、イブラグリフロジンである。いくつかの実施形態では、25 mg 又は 50 mg のイブラグリフロジンが投与される。いくつかの実施形態では、SGLT-2 阻害剤は、ベキサグリフロジンである。いくつかの実施形態では、20 mg のベキサグリフロジンが投与される。いくつかの実施形態では、SGLT-2 阻害剤は、ソタグリフロジンである。いくつかの実施形態では、200 mg 又は 400 mg のソタグリフロジンが投与される。いくつかの実施形態では、SGLT-2 阻害剤は、PDR001 である。いくつかの実施形態では、15 mg、50 mg、75 mg 又は 150 mg のリコグリフロジンが投与される。

10

20

30

40

50

【0470】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、効果を生じるアトラセタン又はその薬学的に許容される塩と SGLT-2 阻害剤との様々な組み合わせが企図される。いくつかの実施形態では、効果、例えば、本明細書に記載される有益な又は所望の結果のいずれも、同量のアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩（共投与された場合）、及び同量の SGLT-2 阻害剤（共投与された場合）が、単剤療法として投与された場合に観察される効果の合計よりも大きい。いくつかの実施形態では、アトラセタン、又はその薬学的に許容される塩と SGLT-2 阻害剤との共投与は、単剤療法としての化合物のいずれか又は両方のより少ない用量を使用して、効果、例えば、治療効果をもたらす。例えば、単剤療法で使用される量と比較して、より少ない用量のアトラセタン、若しくはその薬学的に許容される塩、及び／又は SGLT-2 阻害剤を使用して治療効果をもたらす。例えば、いくつかの実施形態では、SGLT-2 阻害剤と組み合わせて投与されるアトラセタン又はその薬学的に許容される塩の用量は、同じ治療効果、例えば、本明細書に記載されるものを含む有益な又は所望の結果のいずれかを生じるために、単独療法として投与されるアトラセタン、又はその薬学的に許容される塩の約 50%～約 90% であり得る。いくつかの実施形態では、アトラセタン、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 SGLT-2 阻害剤の用量は、同じ治療効果、例えば、本明細書に記載されるものを含む有益な又は所望の結果のいずれかを生じるために、単独療法として投与される SGLT-2 阻害剤の用量の約 50%～約 90% であり得る。例えば、FSGS の治療、腎炎症及び／又は線維症の減少、タンパク尿の減少、疲労の減少、eGFR の低下率の低下、ESKD の発症の遅延、疲労の減少、メサングウム細胞の活性化の減少。

【0471】

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の様々な実施形態に記載される状態を治療するための、第 2 の治療薬と組み合わせたアトラセタン又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0472】

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の様々な実施形態に記載される状態を治療するための、アトラセタン又は薬学的に許容されるその塩の使用に関し、使用は、1 つ以上の追加の治療剤を含む。

【0473】

いくつかの実施形態では、本開示は、アトラセタン又はその薬学的に許容される塩を含み、さらに 1 つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物に関する。

【0474】

いくつかの実施形態では、1 つ以上の追加の治療剤は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の 1 つ以上の要素を阻害する。いくつかの実施形態では、1 つ以上の追加の治療剤は、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシン I

I受容体（ARB）遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、及びアルドステロンアンタゴニストからなる群から選択される。特定の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤及びアンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）からなる群から選択される。特定の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンジオテンシン変換酵素阻害剤から選択される。特定の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンジオテンシンII受容体遮断薬から選択される。特定の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は1つ以上のACE阻害剤及び1つ以上のARBを含む。例えば、レニン・アンジオテンシン系の1つ以上の阻害剤は、ACE阻害剤、ARB、又はそれらの組み合わせであり得る。例えば、ACE阻害剤は、以下から選択され得る：キナプリル、ホシノプリルペリンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ラミプリル、シラザプリル、デラプリル、ホシノプリル、ゾフェノプリル、インドラプリル、ベナゼプリル、リシノプリル、スピラプリル、トランドラプリル、ペリンデブ、ペントプリル、モエキシプリル、レシナミン、及びピボプリル。例えば、ARBは、以下から選択され得る：カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル、テルミサルタン、バルサルタン、アジルサルタンメドキシミル、及びBRA-657。

10

【0475】

いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、SGLT-2阻害剤及び1つ以上のACE阻害剤及び／又は1つ以上のARBと共投与され得る。いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、SGLT-2阻害剤及び1つ以上のACE阻害剤と共投与され得る。いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、SGLT-2阻害剤及び1つ以上のARBと共投与され得る。いくつかの実施形態では、アトラセンタン又はその薬学的に許容される塩は、SGLT-2阻害剤、ACE阻害剤、及びARBと共投与され得る。

20

【0476】

本明細書で説明されている実施例及び実施形態は、説明を目的とするものにすぎないこと、並びにそれらに照らした様々な改変又は変更が当業者に示唆されており、本出願の趣旨及び範囲、並びに添付の特許請求の範囲に含まれるべきであることが理解される。本明細書で引用される全ての刊行物、特許、特許出願、及び配列アクセッション番号は、全ての目的のために全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0477】

本開示は、以下の実施例を参照して、より完全に理解されるであろう。しかしながら、それらは、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書で説明されている実施例及び実施形態は、説明を目的とするものにすぎないこと、並びにそれらに照らした様々な改変又は変更が当業者に示唆されており、本出願の趣旨及び範囲、並びに添付の特許請求の範囲に含まれるべきであることが理解される。

【実施例】

【0478】

実施例1：タンパク尿性糸球体疾患を有する患者におけるアトラセンタンの第2相非盲検バスケット試験

40

背景

アトラセンタンは、糖尿病性腎臓疾患（DKD）を有する5,000人を超える対象において十分に特徴付けられた安全性プロファイルを有する。アトラセンタンの利益は、アルブミン尿の減少及び臨床転帰の改善においてDKDで実証された。本試験では、0.75mgのアトラセンタンQDを6週間（コホート5）又は少なくとも12週間（コホート2b）を受け、耐容されたFSGS対象における1.5mgの経口アトラセンタン1日1回（QD）の有効性及び安全性（耐容性に基づく）を評価する。

【0479】

治療に関連する最も一般的な有害事象（体液貯留、血液希釈、及び血管拡張）は、その

50

オンターゲット薬理学的作用機序と一致していた。

【0480】

用量範囲設定試験及び曝露応答分析により、0.75 mgのアトラセンタンの最適1日用量が確認され、わずかな体液貯留のみでUACRの顕著な低下が確認された。次いで、この用量を、RAS阻害剤について既に最適化されたDKD対象における大規模第3相無作為化プラセボ対照試験に使用して、ESKDまでの時間の遅延又は血清クレアチニンの倍加に対するアトラセンタンの効果を評価した。この試験は、腎臓事象の発生率が低いため、また主要エンドポイント事象の数が少ないにもかかわらず、完了までの期間が予想よりも長いために、早期に中止されたが、アトラセンタンに耐容性があり、UACRの早期低下を示した対象は、腎結果の遅延に対して有益性を示した。体液貯留のリスクは、利尿薬の注意深いモニタリングと使用によって軽減されることが示された。さらなる潜在的リスクとしては、精子濃度の低下、催奇形性、及び低血圧を含むアトラセンタンの血管拡張作用に関連するものが挙げられる。本試験では、FSGSコホート（コホート2）における24週目までに利用可能な予備的薬物動態（PK）分析がこのコホートにおいて予想されたものより低い薬物曝露（定常状態24時間トラフ濃度）を示し、これは0.75 mg QD投与で他のコホート（コホート1、3及び4）において観察された薬物曝露の約半分であった。FSGSコホート（コホート2）における平均定常状態24時間トラフアトラセンタン血漿濃度は、0.75 mg/日用量レベルでのDKD集団における曝露-応答分析に基づいてタンパク尿低下効果を生じると予想される目標範囲未満である。アトラセンタンで治療された患者における体液貯留は、用量ではなく薬物への曝露に基づいており、したがって、標的曝露範囲を達成するために用量を1.5 mg QDまで増加させることは、このコホートにおいて有害作用を増加させるとは予想されない。

10

20

【0481】

さらに、FSGSを有する患者は、0.75 mgのアトラセンタンに対して臨床的安全性及び耐容性を示す場合、1.5 mgのアトラセンタンに用量漸増される。

【0482】

0.75 mg/日のアトラセンタンの提案された用量は、DKDを有する5,000人を超える対象において臨床的に広く研究され、アルブミン尿及び主要な複合腎エンドポイントの相対リスクの有意な減少を示し、またこの高リスク患者集団において許容可能な安全性プロファイルを示している。0.75 mg用量は、DKDを有する対象における複数の用量範囲設定第2相試験から選択された。RADAR第2b相試験では、0.75 mg用量は、ほぼ最大（35%）のタンパク尿減少をもたらし、体液貯留についての証拠は、体重、浮腫発生率及び治療中止の評価に基づいて最小限であった（de Zeeuw、2014）。より高い1.25 mg用量は、漸増的にのみタンパク尿をさらに減少させた（38%）が、治療中止を含む、より大きな体液貯留関連有害事象と関連した。別の第2相試験は、アトラセンタンの0.25 mg及び0.5 mgのより低い用量が、プラセボと比較してタンパク尿を有意に減少させることができなかったことを示している。DKDにおける詳細なPK-薬力学的（PD）曝露-応答（ER）モデルは、0.75 mgの投与量がC_{trough}範囲1.2~2.2 ng/mLを提供し、これは、体液貯留の可能性を最小限にしながら、タンパク尿減少を最大化することに関して最も好ましい利益/リスクをもたらすことを確認した（Koomen、2018；Heerspink et al、2017）。この治療範囲未満のアトラセンタン曝露は、臨床的利益のための不十分なタンパク尿減少と関連していた。FSGSを有する対象における24週目までに得られた予備的な薬物動態分析に基づいて、0.75 mgのQD投与で他のタンパク尿性糸球体疾患を有する対象で観察された曝露の約半分であり、且つDKDにおけるタンパク尿減少について以前に確立された治療曝露範囲未満である予想よりも低い曝露（定常状態24時間トラフ濃度）が観察された。したがって、FSGSを有する対象は、他のタンパク尿性糸球体疾患における0.75 mg用量と同様のアトラセンタンC_{trough}曝露を生じさせる試みにおいて、0.75 mg用量が耐容された場合、アトラセンタンの最高1.5 mg/日まで用量漸増される。

30

40

50

【 0 4 8 3 】

【 表 7 】

表1. 目的及びエンドポイント:

目的	エンドポイント	コホート				
		1 IgAN	2 FSG S	3 アルポー ト症候群	4 DK D	5 及び 2b FSGS
主要						
腎臓機能の進行性喪失のリスクのある対象におけるタンパク尿/アルブミン尿レベルに対するアトラセンタンの効果を評価すること	UPCR における 12 週目のベースラインからの変化 (24 時間尿収集に基づく)	X	X	X		
	早朝第 1 排尿 (FMV) 尿収集に基づく、UACR における 12 週目のベースラインからの変化				X	
腎臓機能の進行性喪失のリスクのある対象におけるタンパク尿/レベルに対するアトラセンタンの効果を評価すること	- コホート 2b における、UPCR における 24 週目のベースラインからの変化(24 時間尿収集に基づく) - コホート 5 についての UPCR における 30 週目のベースラインからの変化(24 時間尿収集に基づく)					X
薬物動態						
アトラセンタンの薬物動態(PK) を評価すること	経時的なアトラセンタン血漿中濃度	X	X	X	X	X
安全性						

10

20

30

40

【 0 4 8 4 】

50

【表 8】

目的	エンドポイント	コホート				
		1 IgAN	2 FSGS	3 アルポート症候群	4 DKD	5 及び 2b FSGS
腎臓機能の進行性喪失のリスクのある対象におけるアトラセンタンの安全性及び耐容性を特徴付けること	- 有害事象(AE) のタイプ、発生率、重症度、重篤度及び関連性 - 水分過負荷及び貧血の事象を含む、特に興味深い有害事象(AESI) の発生率、重症度、重症度及び関連性 - 身体診察、バイタルサイン、心電図 (ECG)、及び検尿を含む安全性検査における臨床的に有意な変化	X	X	X	X	X
探索的						
追加の有効性目標	0.3g/日未満へのタンパク尿の減少を達成した対象の割合	X				
	UPCR <1.5 g/g 及びベースラインからの> 40%低下を達成した対象の割合		X			X
	FMV 尿収集に基づく、UPCR 又は UACR におけるベースラインからの 52 週目までの変化	X	X	X	X	X

【 0 4 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 9】

目的	エンドポイント	コホート				
		1 IgAN	2 FSG S	3 アルポー ト症候群	4 DK D	5 及び 2b FSGS
	52 週目における推定糸球体濾過率 (eGFR) のベースラインからの変化	X	X	X	X	X
	聴力検査評価 (純音聴力検査、単語認識スコア、耳音響放射及び耳鳴障害インベントリー) のベースラインからの変化			X		
治療延長におけるアトラセンタンの長期安全性及び耐容性を評価する	AE のタイプ、発生率、重症度、重篤度及び関連性	X	X	X	X	X
治療延長におけるアトラセンタンの長期有効性を評価する	UPCR のベースラインからの変化(コホート 1～3 及び 5)	X	X	X		X
治療延長におけるアトラセンタンの長期有効性を評価する	UACR のベースラインからの変化(コホート 4)				X	

10

20

30

【0486】

試験デザイン

この第2相非盲検バスケットデザイン試験は進行性の腎臓機能喪失のリスクがあるタンパク尿性糸球体疾患患者におけるアトラセンタンの有効性及び安全性を評価する。試験スキームを図1に提供する。対象を疾患別コホートに以下のように登録する：

40

- ・コホート1：IgAN（UPCR 0.5～<1.0 g/gを有する）
- ・コホート2：FSGS
- ・コホート2b：FSGS（用量漸増）
- ・コホート3：アルポート症候群
- ・コホート4：DKD
- ・コホート5：FSGS（より高用量のコホート）

【0487】

約20人の対象を各コホートに登録する（合計約100人の対象）。治験依頼者は、安全性委員会と協議の上、任意のコホートへの登録を最大40人の対象（合計最大200人の対象）まで拡大する選択肢を有する。試験は、事前スクリーニング期間（図1に示す）、スクリーニング、治療、治療延長（場合による）、及びフォローアップ期間からなる。

50

【0488】

場合による事前スクリーニング期間（1日目／ベースラインの6ヶ月前まで）は、初期適格性を評価するために、最近の文書化されたeGFR、UPCR、又はUACR値を有さない対象を対象とする。対象が短い事前スクリーニングインフォームドコンセントフォーム（ICF）にサインした後、血液及び／又は尿サンプルを採取して、現地検査室でeGFR、タンパク尿（UPCR）及び／又はアルブミン尿（尿アルブミン対クレアチニン比（UACR））を測定することができる。

【0489】

インフォームドコンセントフォームにサインした後、対象は、6週間以内（すなわち、6週間又は42日まで）に5コホートのうちの1コホートに対する適格性を決定するためのスクリーニング評価を受ける。1日目に、適格な対象は、経口アトラセンタンQDによる治療を52週間にわたって開始する。対象は、治験薬投与の最後の用量の後、28日間追跡される。妊娠可能性のある女性（WOCBP）の妊娠検査、及び避妊のための試験の必要性に関する全ての妊娠可能性のある男性及びWOCBPのカウンセリングも、試験を通して行われる（詳細については、以下を参照されたい）。対象は、体重を綿密にモニターすることが要求される。全ての対象は、治験薬の最後の用量の28日後にフォローアップ来院のために戻る。評価を行う。

10

【0490】

52週目の前に治験薬を早期に中止した対象は、治療終了（EoT）来院し、28日後に治験終了（EoS）手順を完了する。

20

【0491】

対象の組み入れ基準

コホート1（IgAN）の対象は、以下の特徴を含む：

- ・ 治験責任医師の意見では二次的原因によるものではない、生検で証明されたIgAN。生検は、試験前の任意の時点で行われた可能性がある。診断報告書は、治験依頼者又は被指名人が閲覧できるようにしなければならない。
- ・ スクリーニング前に少なくとも12週間安定であった、最大耐容及び最適用量のRAS阻害剤を受けている。
- ・ スクリーニング時に採取された早朝第1排尿の中央検査室評価（単一の評価又は利用可能な評価の平均のいずれか）、又は治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）の承認を得たスクリーニング来院から28日以内に完了した別のChinook臨床試験からの中央検査室評価に基づいて、 $UPCR \geq 0.5$ 及び $< 1.0 \text{ g/g}$ ($\geq 500 \text{ mg/g}$ 及び $< 1000 \text{ mg/g}$; $\geq 56.5 \text{ mg/mmoll}$ 及び $< 113 \text{ mg/mmoll}$)。
- ・ $eGFR \geq 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$ 。

30

【0492】

コホート2及び5（FSGS）の対象は、以下の特徴を含む：

- ・ 生検で確認されたFSGS、又はFSGSに関連する有足細胞タンパク質における遺伝子突然変異の文書化。これは、他の組み入れ基準及び除外基準に違反しない場合、FSGSの二次的な原因を含む。
- ・ スクリーニング時に採取された早朝第1排尿の中央検査室評価に基づいて、 $UPCR > 1 \text{ g/g}$ ($> 1000 \text{ mg/g}$; 113 mg/mmoll)。
- ・ $eGFR \geq 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$ 。
- ・ スクリーニング前に少なくとも12週間安定であった、最大耐容及び最適用量のRAS阻害剤を受けている。
- ・ 全身性コルチコステロイド又は他の免疫抑制剤を受けている場合、用量は治験薬の開始前の12週間安定でなければならない、少なくとも12週目を通して安定な用量を維持することが予想される。タクロリムスについては、用量は、治験薬の開始前の12週間、血清薬物レベルが目標範囲内にある場合、可変であり得る。
- ・ 肥満度指数（BMI） $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ 。

40

【0493】

50

コホート2bの対象（コホート2において少なくとも12週間の治療を有するFSGS対象）は、以下の特徴を含む：

- ・0.75mgアトラセンタンによる少なくとも12週間の治療を完了している、コホート2の対象。
- ・対象は、0.75mgアトラセンタンによる治療に耐容性を有し、用量漸増の基準を満たす。
- ・コホート2においてEoS来院を完了した対象は、EoS来院から90日未満が経過した場合、及びUPCRを除く全ての登録基準を満たす場合、コホート2bに登録するのに適格であり得る。

【0494】

コホート3（アルポート症候群）の対象は、以下の特徴を含む：

- ・遺伝子検査によるアルポート症候群の診断（対象又はファミリーメンバーにおけるCOL4A3、COL4A4、又はX連鎖COL4A5を含むアルポート症候群に関連した遺伝子に関連する遺伝子における文書化された突然変異）。又は、治験責任医師の意見で、アルポート症候群の強い臨床的証拠を有する対象（生検、家族遺伝学、家族歴及び家族生検、顕微鏡的血尿、難聴パターン、斑状網膜症）。
- ・スクリーニング時の早朝第1排尿の中央検査室評価に基づいて、 $UPCR > 0.5 \text{ g/g}$ ($> 500 \text{ mg/g}$; $> 56.5 \text{ mg/mmoll}$)。
- ・スクリーニング来院前に少なくとも12週間安定であった、最大耐容及び最適用量のRAS阻害剤を受けている。
- ・ $eGFR \geq 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$ 。

【0495】

コホート4（DKD）の対象は、以下の特徴を含む：

- ・ガイドラインに従った2型糖尿病（T2DM）の臨床診断。
- ・以下の基準の存在を含むDKDの診断：
 - スクリーニング時の早朝第1排尿の中央検査室評価に基づいて、 $UACR \geq 0.5 \text{ g/g}$ (500 mg/g ; 56.6 mg/mmoll)。
 - $eGFR \geq 45 \text{ mL/分/1.73m}^2$
- ・スクリーニング来院前に少なくとも12週間安定であった、最大耐容及び最適用量のRAS阻害剤、及びスクリーニング前の少なくとも12週間、安定用量のSGLT2阻害剤を受けている。

【0496】

コホート1～3及び5（それぞれIgAN、FSGS、アルポート症候群）については：ICFにサインした時点で18歳以上。コホート4（DKD）については：ICFにサインした時点で18～70歳（両端を含む）。さらに、全ての受精能のある男性及びWOCBPは、プロトコルに明記されているように、試験期間中及びその後1ヶ月間、非常に効果的な避妊法を遵守する意思がなければならない。WOCBPでは、ホルモン避妊薬の使用は、ベースラインの少なくとも1ヶ月前に開始されていなければならない。

【0497】

除外基準：

以下の基準のいずれかが適用される場合、対象は試験から除外される：

医学的状态

1. CKDの別の原因又は他の原発性糸球体症の同時診断。注：高血圧性腎硬化症は、排他的ではない。
2. KDIGOガイドラインに基づく急速進行性糸球体腎炎（RPGN）の臨床的疑い、又はIgA血管炎（ヘノッホーシェーライン紫斑病）の臨床的疑い。
3. 臓器移植歴（角膜移植歴のある対象は、除外しない）。
4. うっ血性心不全、拡張機能障害の既知の病歴、又は、治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）の意見で、治験の結果を混乱させるか、又は治験への参加によって対象にさらなるリスクをもたらす可能性がある、肺水腫、制御されない末

10

20

30

40

50

梢浮腫、胸水若しくは腹水などの水分過負荷に関連する状態についての過去の入院歴。

5. 臨床的に有意な肝臓疾患の既知の病歴、又はコホート1～3については、正常上限（ULN）の2倍を超えるトランスアミナーゼ若しくはビリルビン値；コホート4（DKD）については、ULNの>3のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（非アルコール性脂肪性肝臓疾患／非アルコール性脂肪性肝炎を有する対象は許可される）。

6. 全身治療が必要な活動性感染症。

7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症（HIV 1／2抗体）の既知の病歴

8. 既知の活動性B型肝炎（B型肝炎表面抗原〔HBsAg〕反応性として定義される）；C型肝炎の治療に成功した対象は、治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）と協議の上、本試験に組み入れることを考慮することができる。

9. 少なくとも5年間癌がないか、又は継続的な治療を必要としない非黒色腫皮膚癌でない限り、悪性腫瘍の病歴。治癒的に治療された上皮内子宮頸癌を有する対象は、この試験に適格である。

10. 治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）の意見において、試験の結果を混乱させるか、又は試験への参加によって対象にさらなるリスクをもたらす可能性がある、臨床的に有意な、不安定な、又は制御されない心血管（心筋梗塞、不安定狭心症、心血管血行再建術、脳血管発作、又は一過性虚血発作を含む）、肺、肝、腎、胃腸、泌尿生殖器、血液学的、凝固、免疫学的、内分泌／代謝性、又は他の医学的障害のスクリーニングから3ヶ月以内の任意の病歴。

【0498】

診断評価

11. スクリーニング時に $>200\text{ pg/mL}$ （ 200 ng/L ）の脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値。

12. スクリーニング時に血小板数 $<80,000/\mu\text{L}$ （ $80\times10^9/\text{L}$ ）。

13. スクリーニング時に 9 g/dL （ 90 g/L ）未満のヘモグロビン、又はスクリーニングの3ヶ月以内に貧血のため輸血歴。

14. スクリーニング時に得られた3つの測定値の平均に基づいて、 $>150\text{ mmHg}$ 収縮期又は $>95\text{ mmHg}$ 拡張期の確認された血圧。

15. ネフローゼ症候群の現在の診断

16. コホート4（DKD）では $\text{HbA1c}>9.5\%$ 、コホート1～3では $\text{HbA1c}>7.0\%$ 。

【0499】

以前の／併用薬

17. コホート2及び5（FSGS）を除いて、全身性ステロイド（スクリーニング前の3ヶ月以内に2週間を超えるプレドニゾン～又は等価物 $>10\text{ mg/日}$ ）、スクリーニング前の過去3ヶ月以内の2週間を超えるミコフェノレート、アザチオプリン、タクロリムスなどを含む全身性免疫抑制薬の使用。

18. スクリーニング前の過去6ヶ月以内のリツキシマブの使用。

19. スクリーニング前の過去1週間以内のシクロスポリンの使用。

20. DKD（コホート4）を除いて過去30日以内のSGLT2阻害剤の使用。

【0500】

以前の／同時臨床試験の経験

21. スクリーニング前の1カ月以内（又は薬剤の5半減期、いずれか長い方）に治験薬を受けている。治験薬が細胞傷害性又は免疫抑制剤である場合、この休薬期間は6ヶ月である。

【0501】

その他の除外

22. 過去3年以内のアルコール又は違法薬物関連障害の病歴。

23. 女性の場合、妊娠、授乳、又は試験期間中及び少なくとも1ヵ月後に妊娠を意図し

10

20

30

40

50

ている。

24. 男性の場合、試験期間中及び少なくとも1ヶ月後に、子供の父親となるか又は精子を提供することを意図している。

【0502】

レニン・アンジオテンシン系阻害剤

全ての対象は、スクリーニング前に少なくとも12週間、RAS阻害剤（医師の選択）の安定した最大耐量を投与されるべきであり、全体を通して安定用量を維持する予定である。

【0503】

RAS阻害剤療法の用量変更又は中止を避けるために、全ての努力を払うべきである。治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）は、バックグラウンド療法の変更又は中止について通知されるべきである。

【0504】

医学的に必要な場合、例えば、急性疾患、脱水、又は類似の事象の状況において、RAS阻害剤の一時的な中断が許容される。RAS阻害剤が試験中に減少又は中止され得る他の理由には、臨床的に重要であると見なされ、他の介入、例えば利尿薬、カリウム低下剤、又は食事の変化に不応性である高カリウム血症が含まれる。1つのRAS阻害剤から別のものへの変換は避けるべきであるが、必要であれば、等価な用量の使用を行うために努力すべきである。1つを超えるRAS阻害剤を同時に使用することは禁止される。

【0505】

糖尿病性腎臓疾患を有する対象は、スクリーニング前の少なくとも12週間、安定な承認された用量のSGLT2阻害剤（治験責任医師の選択）を投与され、少なくとも12週目を通して同じ用量を維持することを計画すべきである。

【0506】

禁止及び制限される薬物

以下の薬物は、試験中の使用に関して除外される：

- ・全てのコホートにおけるRAS阻害剤及びコホート4におけるSGLT2を除いて、登録のコホートに従って、基礎腎臓疾患の治療のための治験薬又は承認された生成物（他のコホートにおけるSGLT2阻害剤（SGLT2i）の制限された使用については、以下を参照されたい）。SGSに対する免疫抑制剤は、組み入れ基準により許可される。

- ・有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）阻害剤（全てのコホート）

- ・CYP3A4の強力な阻害剤及びインデューサー、以下に記載される短期抗ウイルス治療を除く：

- ・リトナビルなどのCYP3A4阻害剤を含む抗ウイルス薬の短期使用は、医学的に必要な場合には、慎重に、またアトラセンタンの投与を一時的に中断する必要がある場合、治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）と協議の上、行うことができる。

- ・COVIDの治療のためのPaxlovid（ニルマトレルビル／リトナビル）の投与は、この臨床試験において許可されるが；アトラセンタン治療は、Paxlovidの5日間の治療過程の間、中止するべきである。アトラセンタン治療は、CYP3A4再生を可能にするために、治療過程の完了から3日後に再開することができる。（全コホート）

- ・アトラセンタン曝露は、OATP1B1又はOATP1B3阻害剤（例えば、中でもプロテアーゼ阻害剤、シクロスポリン、及びクラリスロマイシン）である併用薬の使用、及びCYP3A4の強力な阻害剤又はインデューサーであるものによって影響され得る。潜在的な薬物相互作用のリスクを考慮して、治験責任医師は、対象が試験全体を通して摂取する全ての薬物を検討するべきである。併用OATP1B1及びOATP1B3阻害剤、並びに強力なCYP3A4阻害剤及びインデューサーは、禁止される。

【0507】

試験中の制限薬物は、可能であれば避けるべき薬物として定義されるが、それらは必ずしも禁止されるわけではない。試験過程の間、対象が腎臓疾患の臨床的進行を有し、救急薬を控えることが容認できないと治験責任医師が判断した場合、制限薬物が必要となるこ

10

20

30

40

50

とがある。この決定は、改善が期待される二次的原因（例えば、急性腎臓傷害〔AKI〕を引き起こす急性疾患）によると考えられない場合、タンパク尿の増加率及び／又はeGFRの減少の評価を含む、対象の包括的な臨床評価から構成されるべきである。医学的緊急事態とみなされない限り、この決定は、制限薬物による治療を開始する前に、治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）と話し合うべきである。制限薬物の必要性の決定は、対象の診療記録に文書化され、薬物は症例報告書（CRF）に記録される。

【0508】

さらに、対象が腎臓疾患の進行以外の他の医学的理由の制限薬物（例えば、喘息の増悪の治用のための全身性ステロイド）を受ける状況では、臨床試験データの完全性に影響を及ぼす可能性のある有意な時間量にわたって与えられない限り、これは「制限薬物」とはみなされない。治療のタイミング及び期間を含む制限薬物を以下に記載する。

10

【0509】

注目すべきことに、感受性P-gp基質（ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、及びフェキソフェナジン）の投与は、全てのコホートにおいてアトラセンタンの投与後少なくとも4時間遅延されなければならない。さらに、特定のコホートにおいて以下の薬物が制限される：

コホート1

- ・全身性ステロイド（20mg／日を超える用量の経口プレドニゾン、又はネフェコンを含む等価物）又はミコフェノレート、アザチオプリン、リツキシマブ、シクロスポリン、及びタクロリムスを含むがこれらに限定されない他の免疫抑制療法
- ・免疫抑制量のハーブ、例えばウィルフォルディ・フック（*Wilfordii Hook*）F、カウリス・シノメニイ *Caulis sinomenii*）及びシノメニウム・アクツム（*Sinomenium acutum*）
- ・任意の24時間採尿前の1週間以内のNSAIDsの急性使用（血管予防のためのNSAIDの予防的使用を除く）
- ・SGLT2阻害薬。

20

【0510】

コホート2、2b、5

- ・ベースラインからの免疫抑制レジメンの変化
- ・免疫抑制量のハーブ、例えばウィルフォルディ・フック（*Wilfordii Hook*）F、カウリス・シノメニイ *Caulis sinomenii*）及びシノメニウム・アクツム（*Sinomenium acutum*）
- ・任意の24時間採尿前の1週間以内のNSAIDsの急性使用（アスピリンの予防的使用を除く）
- ・SGLT2阻害薬。

30

【0511】

コホート3

- ・全身性ステロイド（20mg／日を超える用量の経口プレドニゾン又は等価物）又はミコフェノレート、アザチオプリン、リツキシマブ、シクロスポリン、及びタクロリムスを含むがこれらに限定されない他の免疫抑制療法
- ・免疫抑制量のハーブ、例えばウィルフォルディ・フック（*Wilfordii Hook*）F、カウリス・シノメニイ *Caulis sinomenii*）及びシノメニウム・アクツム（*Sinomenium acutum*）
- ・任意の24時間採尿前の1週間以内のNSAIDsの急性使用（アスピリンの予防的使用を除く）
- ・SGLT2阻害薬。

40

【0512】

コホート4（DKD）：

- ・全身性ステロイド（20mg／日を超える用量の経口プレドニゾン又は等価物）又はミコフェノレート、アザチオプリン、リツキシマブ、シクロスポリン、及びタクロリムスを

50

含むがこれらに限定されない他の免疫抑制療法

・免疫抑制量のハーブ、例えばウィルフォルディ・フック (Wilfordii Hook) F、カウリス・シノメニイ Caulis sinomenii) 及びシノメニウム・アクツム (Sinomenium acutum)

・任意の 24 時間採尿前の 1 週間以内の NSAIDs の急性使用 (アスピリンの予防的使用を除く)

・RAS 阻害剤及び SGLT2 阻害剤を除く、DKD の治療のための治験薬又は初認された製品。

・フィネレノン

【0513】

試験に使用されるアトラセentan

アトラセentan は、表 2 の情報に従って投与される。

【0514】

【表 10】

表 2. アトラセentan

治験薬名	アトラセentan(活性)
用量製剤	フィルムコート錠
単位用量強度	0.75 mg/錠
投与レジメン	コホートに基づき 1 又は 2 錠 QD
投与経路及び投与指示	毎日ほぼ同じ時間に食事の有無にかかわらず経口投与する。対象は、各日に処方される錠剤数を超えて摂取してはならない。 対象には、治験薬を入れたボトルに乾燥剤キャニスターが入っていることを指示し、これは錠剤を取り出すたびにそのままボトルに戻す。
調達	治験薬は、治験依頼者又は指定された代表者が治験実施医療機関に提供する。
包装	アトラセentan錠は、ボトル(20 錠/ボトル)に包装される。
表示	ラベルテキストには、最低限、プロトコル番号、ロット番号、保存条件、及び治験依頼者(又は被指名人)の名称及び住所が含まれる。ラベルは、治験薬の現地の規制要件に適合する。

【0515】

アトラセentan は、湿気から保護して、乾燥剤キャニスター (錠剤を取り除いた直後にボトルに戻す必要がある) を含む付属のボトルに 15 ° ~ 25 °C (59 ° ~ 77 °F) で保存されなければならない。保存温度が許容範囲外になる場合は、すぐに逸脱を報告する必要がある。温度の逸脱が生じた場合には、影響を受けた治験薬を隔離し、最終評価の通知を受け、治験依頼者がクリアするまで分配してはならない。

【0516】

コホート 1、2、3 及び 4 については、試験中、治験薬用量の減少は許可されない。コホート 2 b 及び 5 については、治験責任医師の裁量による耐容性評価に基づいて、対象は

用量を 0.75 mg QD に戻すことができる。

【0517】

コホート 2 b 及び 5 における用量漸増及びモニタリング

コホート 2 において FSGS を有する対象は、予定された来院中、12 週目又は後に、治験薬を 1.5 mg QD (0.75 mg から) に用量漸増する選択肢を有する。用量漸増した対象はコホート 2 b に移行され、コホート 2 b において 52 週間までの期間モニターされる。対象は、用量漸増の日に (コホート 2 b のベースライン来院の代わりに) コホート 2 ごとに予定された来院を完了し、その後コホート 2 b に従う。

【0518】

さらに、コホート 2 において EoS 来院を完了した対象は、治験依頼者のメディカルモニター (又は被指名人) と協議の上、コホート 2 b に登録され得る。コホート 2 b のベースライン評価は、治療期間における EoT 来院からコホート 2 b における登録来院までの日数が 28 日を超える場合にのみ必要とされる。

【0519】

コホート 5 の対象は、耐受性に基づいて、6 週目に治験薬を 1.5 mg QD (0.75 mg から) に用量漸増する。

【0520】

コホート 2 及び 5 の用量漸増の決定は、アトラセンタンのより低い用量に対する対象の耐受性に依存し、治験依頼者のメディカルモニター (又は被指名人) と協議した治験責任医師の臨床的裁量に基づく。用量漸増時に以下の基準のいずれかを満たす両コホートの対象は、用量漸増することができない：

- ・重度の AESI
- ・関連する SAE
- ・最新の中央検査室検査結果に関する臨床検査パラメーター (コホート 5 では 2 週目、コホート 2 では用量漸増前の以前の予定された来院)：
- ・ eGFR が $< 30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 低下、且つベースラインから 25 % を超えて低下
- ・アルブミン $< 3 \text{ g} / \text{dL}$ 、且つベースラインから 25 % を超えて低下
- ・ヘモグロビン $< 9 \text{ g} / \text{dL}$

【0521】

用量漸増した FSGS を有する全ての対象は、用量漸増の 1、2、及び 6 週間後に、より頻繁なモニタリングを受ける。治験依頼者のメディカルモニター (又は被指名人) と協議の上、治験責任医師の裁量で、1.5 mg QD のアトラセンタンに耐受性を示さない FSGS 患者は、図 2 に示すように、0.75 mg QD まで用量を減量することができる。

【0522】

治療延長期間

全コホートの対象は、治験責任医師の裁量で、治験依頼者のメディカルモニター (又は被指名人) と協議の上、治療延長を継続し、経口アトラセンタン QD による治療を 84 週間まで受けることができる。この治療延長期間に参加することに同意する対象は、治療期間の予定された EoT 来院と同じ日に行われる登録来院から開始し；EoT 来院は、これらの対象の登録来院として機能し、これらの対象は治療期間中に EoS 来院を完了しない。治療期間中に EoS 来院を完了した対象は、治験依頼者のメディカルモニター (又は被指名人) と協議の上、EoS 来院から 90 日以内であれば治療延長に登録することができ；これらの対象は、治療期間中の EoT 来院から延長登録来院までの日数が > 28 日間であれば、延長登録来院評価を受けなければならない。

【0523】

延長 84 週目前に治験薬を早期に中止した対象は、治験薬の最後の用量から 7 日以内に延長 EoT 来院を有する。全ての対象は、治験薬の最後の用量の 28 日後に EoT 来院のために戻る。

10

20

30

40

50

【0524】

場合によっては、対象が治験薬を永続的に中止（最終的中止）することが必要であり得る。例えば、対象は、以下の理由により治験薬の投与を中止する必要がある：

- ・妊娠の証拠又はプロトコルに規定された避妊法若しくは妊娠モニタリングの不遵守
- ・維持透析の開始又は腎臓移植
- ・他の治験薬の中止基準は、治験責任医師及び対象の判断に基づいてもよく、それには利尿薬及び医学的管理でコントロールされない水分過負荷、並びに許容できない毒性を表す治験薬に関連する有害事象が疑われる場合が含まれ得る。

【0525】

試験評価及び手順

スクリーニング、治療及びフォローアップ期間のための試験評価及び手順の完全なスケジュールを提供する。

【0526】

事前スクリーニング期間は、最近の文書化された e G F R、U P C R、又は U A C R 値を有さない対象を対象とする。事前スクリーニング I C F にサインする対象は、e G F R、U P C R、及び／又は U A C R を測定するために採取された液及び／又は尿サンプルを有し得る。

【0527】

事前スクリーニングは、治験薬の開始前の 6 ヶ月以内に、試験への完全な同意の前に実施され得る：

- ・事前スクリーニングインフォームドコンセントの取得及び文書化
- ・e G F R の評価のために U P C R、U A C R、及び／又は血清の F M V サンプルを取得する（分析は現地検査室により行われる）（セクション [00521]）。

【0528】

対象が治験薬を開始する前の 42 日以内に以下の手順が実施される：

- ・インフォームドコンセントを取得及び文書化する
- ・病歴をレビューし、人口統計学を取得する
- ・適格性を評価する
- ・身体診察を実施する
- ・体重及び身長を記録する
- ・バイタルサイン（体温、心拍数、血圧）を記録する
- ・12 誘導 E C G を 1 回実施する
- ・中央検査室分析のために、血液学、完全化学、B N P、及び糖化ヘモグロビン（H b A 1 c）用の血液を取得する
- ・血清妊娠検査のために W O C B P から血液を取得する
- ・受精能のある男性全員及び W O C B P に、試験避妊の必要性についてカウンセリングする
- ・U P C R、U A C R、及び検尿のための F M V 尿サンプルを中央検査室を介して取得する（セクション）
- ・併用薬及び S A E を記録する
- ・コホート 1～3 及び 5：スクリーニング来院中、対象が 24 時間採尿用の 2 つの採尿容器を受け取ったことを確認し、サンプルがいつ予定されているかについて注意喚起する。2 回の 24 時間採尿は、互いに 14 日間以内に完了する必要がある、2 回目は 1 日目／ベースライン来院に送達される。セクション（エラー！参照元が見つかりません）を参照されたい。
- ・スクリーニング来院中、対象が F M V 採尿容器を受け取ったことを確認し、いつサンプルを診療所に戻すかを注意する。（セクション [00521]）
- ・高タンパク食を控え、予定された検査室評価の 24 時間前に重度の／激しい活動を避けるよう対象に教育する。

【0529】

治療終了時（５２週目±７日間又は治験薬中止後７日以内）、以下の手順の１つ以上を実施する：

- ・治療延長に移行する対象は、治療期間の一部としてＥｏＴ来院を受ける
- ・身体診察を実施する
- ・１２誘導ＥＣＧを１回実施する
- ・バイタルサイン（体温、心拍数、血圧）を記録する
- ・体重を記録する
- ・血液学、及び完全化学用の血液を取得する
- ・ＨｂＡ１ｃ用の血液を取得する（コホート４のみ）
- ・ＰＫ投与前用の血液を取得する
- ・探索的ＰＤバイオマーカー用の血液及び尿サンプルを取得する
- ・コホート１～３及び５：ＵＰＣＲ、ＵＡＣＲ、及び検尿用のＦＭＶ尿サンプルを取得する
- ・コホート４（ＤＫＤ）：ＵＰＣＲ、ＵＡＣＲ、及び検尿用のＦＭＶ尿サンプルを取得する
- ・ＷＯＣＢＰにおいて妊娠検査用の尿を取得する
- ・受精能のある男性全員及びＷＯＣＢＰに、ＥｏＳ（又は最後の治験薬用量の少なくとも２８日後）を通して、試験避妊の必要性についてカウンセリングする
- ・コホート３（アルポート症候群）：聴力検査
- ・コホート３（アルポート症候群）：ＴＨＩ質問票
- ・併用薬及びＡＥを記録する
- ・薬物日誌、対象の治験薬の服薬遵守をレビューし、治験薬の説明責任を果たす
- ・コホート２、２ｂ、４及び５（ＦＳＧＳ及びＤＫＤ）：体重日誌をレビューし、対象の体重を考察する
- ・高タンパク食を控え、予定された検査室評価の２４時間前に重度の身体活動／激しい活動を避けるよう対象に注意する。
- ・コホート１～３及び５のみ：単一の２４時間採尿を取得する
- ・対象は、ＰＫサンプルが採取されるまで、治験薬の摂取を待つべきである。

10

20

【０５３０】

試験来院の終了時（治験薬の最後の用量から＋２８日）（±７日）、以下の手順の１つ以上を実施する：

- ・バイタルサイン（体温、心拍数、血圧）を記録する
- ・体重を記録する
- ・血液学、及び完全化学用の血液を取得する
- ・ＷＯＣＢＰにおいて血清妊娠検査用の血液を取得する
- ・ＵＰＣＲ、ＵＡＣＲ、及び検尿用のＦＭＶ尿サンプルを取得する（セクション〔００５２１〕）
- ・併用薬及びＡＥを記録する
- ・対象の体重をレビュー及び検討する

30

【０５３１】

有効性評価

治療の有効性を評価するために、以下の情報が収集される。

【０５３２】

尿タンパク質対クレアチニン比（ＵＰＣＲ）が評価される。タンパク尿の評価は、腎臓疾患の診断及び疾患活性のモニタリングにおいて重要な役割を果たす（Ｚｈａｏ、２０１６）。ＵＰＣＲは、診療において、タンパク尿評価に広く使用されている。ＵＰＣＲは、ＦＭＶ尿サンプル及び時点での２４時間採尿を用いて測定される。

【０５３３】

早朝第１排尿（ＦＭＶ）採取を決定する。ＦＭＶは、個人が睡眠から目覚めた後の最初の排尿の採取として定義される。対象は、ＦＭＶサンプルが必要な各来院前に採尿容器が

40

50

提供される。中央検査室は、標本の採取及び保存のための具体的な説明書を提供する。

【0534】

尿アルブミン対クレアチニン比（UACR）を決定する。UACRをDKDの診断及びモニタリングに使用する（Persson、2018）。UACRは、時点でのFMV採尿に基づいて測定される。

【0535】

推定糸球体濾過率（eGFR）を評価する。CKD-EPI式を用いて、eGFRを血清クレアチニンに基づいて計算する。

【0536】

聴力検査は、コホート3について時点で実施される。検査は、聴覚専門医が実施し、標準的なイヤホン又はイヤホンインサートを用いて、ドアが閉じられた音響減衰ブース／室内で実施する。対象が聴力検査を実施することが不可能な場合、治験実施医療機関は、治験依頼者のメディカルモニター（又は被指名人）に連絡して話し合うべきである。この評価は任意とすることができる。純音聴力検査（PTA）は、聴力感受性を測定するための行動検査である。異なる周波数の音が聴力閾値を見つけるために提示され、これは、時間の50%で聴取され得る音の最低レベルとして定義される。

10

【0537】

聴力検査は、音声識別（単語認識スコア（WRS）及び耳音響放射（OAE）試験によって補完される。WRS検査は、国／言語固有の単語のリスト（典型的には40～50単語のリスト）から構成され、通常、60dBで各耳に個別に提示される。スコアは、正しく繰り返される単語のパーセンテージとして記録される。OAEは、蝸牛の機能する外耳細胞によって生成される低強度音である。OAEは、蝸牛の機能の存在又は非存在を検査する。

20

【0538】

コホート3では、耳鳴障害インベントリーも評価する。THIは、耳鳴障害及び日常生活への影響を評価するための自己報告式の25項目質問票である（Newman、1996）。25項目は、機能的、感情的、及び壊滅的なサブスケールに分類される。この質問表は、有効であり、且つ高い試験－再試験信頼性／再現性を有することが示された（Newman、1998）。

【0539】

30

40

50

【表 1 1】

臨床検査

表 3. プロトコルに基づき中央検査室により実施される検査評価

血液学	完全化学	尿検査
ヘマトクリット ヘモグロビン 赤血球(RBC) 白血球(WBC) 好中球 リンパ球 単球 好塩基球 好酸球 血小板数	アルブミン アルカリホスファターゼ (ALP) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (SGPT) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) (SGOT) 重炭酸塩 血中尿素窒素(BUN) カルシウム カリウム 塩化物 コレステロール** クレアチニン* 直接ビリルビン グルコース** リン ナトリウム 総ビリルビン 総タンパク質 尿酸 HDL** インスリン(HOMA-IR)** LDH リポタンパク質A** LDL** トリグリセリド** VLDL** * eGFRは、CKD-EPI式を用いて血清クレアチニンに基づいて計算される ** 非絶食	早朝第1排尿の分析: UPCRのための尿中タンパク及びクレアチニン濃度; UACR報告のための尿中アルブミン及びクレアチニン濃度; 並びに検尿(以下の試験規格による) 24時間尿分析(コホート1~3): - アルブミン - クレアチニン - ナトリウム - タンパク質 - カリウム - 塩化物 - UPCR - UACR FMV又はスポット尿の検尿[#] - 血液 - グルコース - ケトン - pH - タンパク質 - アルブミン - クレアチニン - 比重 - 白血球エステラーゼ [#] 反射顕微鏡分析は、特定のサンプルについて要求され得る 尿バイオマーカー収集 尿妊娠検査
	追加の採血	追加の血液検査
	薬物動態測定 探索的バイオマーカーのための採血 薬理遺伝学のための任意採血	BNP HbA1c 血清hCG (妊娠)

10

20

30

40

略語: BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド; eGFR = 推定糸球体濾過率; HbA1c = 糖化ヘモグロビン; hCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン; HDL = 高密度リポタンパク質; LDH = 乳酸デヒドロゲナーゼ; LDL = 低密度リポタンパク質; UACR = 尿アルブミン: クレアチニン比; UPCR = 尿タンパク質: クレアチニン比; VLDL = 超低密度リポタンパク質

【0540】

実施例 2: タンパク尿性糸球体疾患を有する患者におけるアトラセンタンの第 2 相非盲検バスケット試験。

アトラセンタンの第 2 相非盲検バスケット試験を、実施例 1 に記載したようにタンパク尿性糸球体疾患を有する患者において完了した。実施例 1 の組み入れ及び除外基準を満たした場合、FSGSを有する 12 人の患者を試験に登録した。このコホートのベースライン特徴を図 3 に示す。患者は 0.75 mg アトラセンタンを 1 日 1 回与えられた。尿タンパク質対クレアチニン比 (UPCR) の低下を、試験開始の少なくとも 6、12、及び 24 週間後に観察した。例えば、0 週目のベースライン測定値と比較して、UPCR の 38

50

・ 3 % の低下が 24 週目に見られた (図 4) 。

【 図 面 】

【 図 1 】

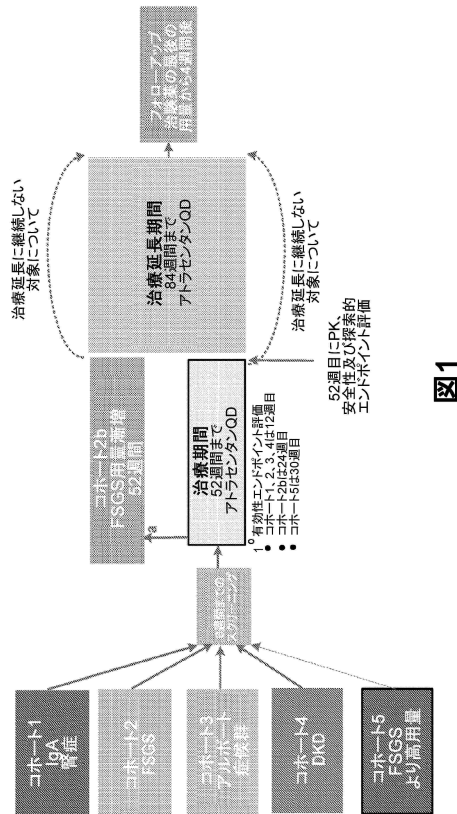


図 1

【 図 2 】

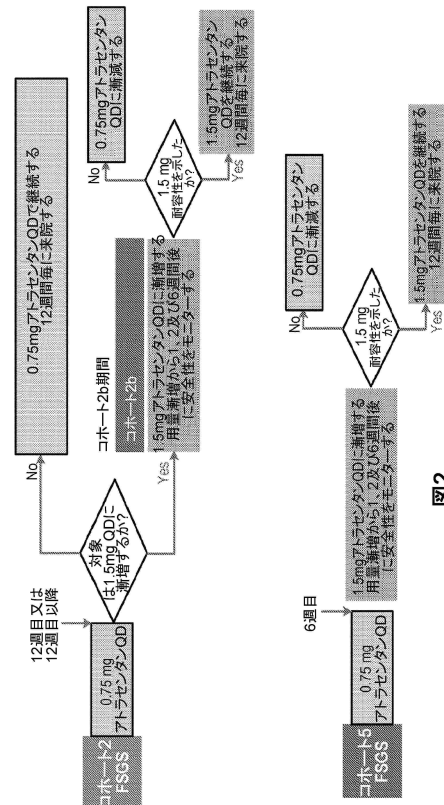


図 2

10

20

【 図 3 】

コホート2のベースライン特徴	
	コホート2, n=20 med (Q1, Q3)
疾患の持続期間、年 ¹	2.19 (0.80, 6.62)
血圧、mmHg、	
収縮期血圧(SBP)	128.8 (118.0, 139.3)
拡張期血圧(DPB)	83.0 (72.8, 86.8)
BPN, pg/mL	21.75 (5.40, 46.25)
24-hr UPCR ² , mg/g	2945.7 (1857.2, 4352.7)
24-hr UACR ² , mg/g	1886.5 (1321.5, 2746.0)
24-hr総尿タンパク質 ² , g/d	4501.8 (1815.3, 7069.1)
eGFR ³ , mL / 分 / 1.73m ²	53.50 (35.25, 68.25)

1. 生検日と最初の投与日との間の年。
2. 試験1日目/試験1日目以前の2つの最新サンプルの幾何平均。
3. 試験1日目/試験1日目以前の2つの最新サンプルの算術平均。

図 3

【 図 4 】

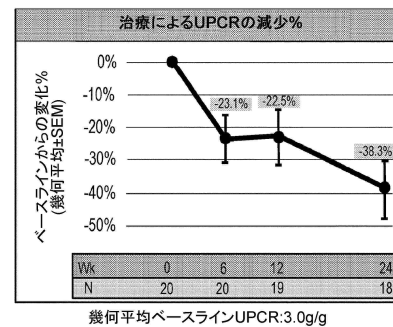


図 4

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/22681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - INV. A61K 31/4025; A61K 45/06; A61P 13/12; C07D 405/04 (2023.01)		
ADD.		
CPC - INV. A61K 31/4025; A61K 45/06; A61P 13/12; C07D 405/04		
ADD. A61K 2300/00		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/0247408 A1 (MOREHOUSE SCHOOL OF MEDICINE) 12 August 2021; paragraphs [0004], [0007], [0032]	1
Y		2-8, 9/2, 9/8
Y	US 2021/0353583 A1 (CHINOOK THERAPEUTICS INC.) 18 November 2021; paragraphs [0016], [0017], [0019]-[0021]	2-6, 8, 9/2, 9/8
Y	US 2018/0140587 A1 (CHEMOCENTRYX INC.) 24 May 2018; figure 4; paragraphs [0004], [0007], [0011], [0105], [0159]	7
Y	US 2017/0189525 A1 (UNIVERSITY OF LEICESTER) 06 July 2017; paragraphs [0020], [0025], [0200]-[0202]	8, 9/2, 9/8
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 24 July 2023 (24.07.2023)		Date of mailing of the international search report AUG 24 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US23/22681

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10-112
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 1 0 9 , シアトル, スイート 9 0 0 , フェアビュー アベニュー ノース 4 0 0

(72)発明者 トン, ヴィンセント ワイ イップ

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 1 0 9 , シアトル, スイート 9 0 0 , フェアビュー アベニュー ノース 4 0 0

(72)発明者 カマーゴ, マリアン

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 1 0 9 , シアトル, スイート 9 0 0 , フェアビュー アベニュー ノース 4 0 0

F ターム (参考) 4C084 AA17 AA20 MA02 MA52 NA05 NA14 ZA811 ZA812 ZB081 ZB082
ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZC021 ZC022 ZC311 ZC312 ZC331 ZC332 ZC751
ZC752
4C086 AA01 AA02 BC07 GA02 GA07 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA81
ZB08 ZB11 ZB26 ZC02 ZC31 ZC33