

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-512414

(P2010-512414A)

(43) 公表日 平成22年4月22日 (2010.4.22)

| (51) Int.Cl.                    | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>A 6 1 K 31/505 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/505 | 4 C 0 8 6   |
| <b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 11/00  |             |
| <b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 9/12   |             |
| <b>C 0 7 D 239/34 (2006.01)</b> | C 0 7 D 239/34 |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁)

|               |                              |          |                                                                        |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2009-541511 (P2009-541511) | (71) 出願人 | 508108648<br>ギリード・コロラド・インコーポレーテッド                                      |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年12月11日 (2007.12.11)     |          | アメリカ合衆国コロラド州80021-5426, ウェストミンスター, ウェスト・ハンドレッドサード・アベニュー 7575, スイート 102 |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成21年7月2日 (2009.7.2)         | (74) 代理人 | 100140109<br>弁理士 小野 新次郎                                                |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2007/087058            | (74) 代理人 | 100089705<br>弁理士 社本 一夫                                                 |
| (87) 国際公開番号   | W02008/073928                | (74) 代理人 | 100075270<br>弁理士 小林 泰                                                  |
| (87) 国際公開日    | 平成20年6月19日 (2008.6.19)       | (74) 代理人 | 100080137<br>弁理士 千葉 昭男                                                 |
| (31) 優先権主張番号  | 60/869,667                   |          |                                                                        |
| (32) 優先日      | 平成18年12月12日 (2006.12.12)     |          |                                                                        |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |                                                                        |

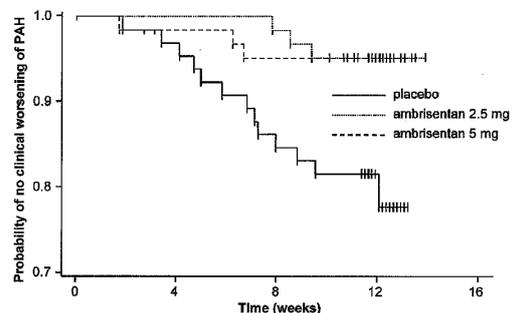
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺高血圧を処置するための組成物

(57) 【要約】

対象において肺高血圧状態、例えば肺動脈高血圧 (PAH) を処置するための方法は、対象に療法上の有効量のアンブリセタンを投与することを含み、ここで、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約2年より長くない。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

療法上の有効量の組成物を対象に投与することにより対象における肺高血圧状態を処置する際に使用するための組成物であって、組成物がアンプリセンタンを含み、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約 2 年よりも長くない組成物。

## 【請求項 2】

請求項 1 の組成物であって、肺高血圧状態が肺動脈高血圧 ( P A H ) を含む組成物。

## 【請求項 3】

請求項 2 の組成物であって、 P A H が特発性 P A H、家族性 P A H または他の疾患もしくは状態と関係がある P A H を含む組成物。

10

## 【請求項 4】

請求項 2 の組成物であって、 P A H がベースラインにおいて少なくとも W H O クラス I I のものである組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 の組成物であって、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約 0 . 5 年よりも長くない組成物。

## 【請求項 6】

請求項 1 の組成物であって、対象へ投与すると、対象が次のことの少なくとも 1 種類を経験する組成物：

( a ) ベースラインに対してより正常なレベルへ向けた、肺高血圧状態の向上を示す 1 種類以上の血流力学的なパラメーターの調整；

20

( b ) ベースラインに対する運動能力の増大；

( c ) ベースラインに対する B o r g 呼吸困難指数 ( B D I ) の低下；

( d ) ベースラインに対する 1 個以上の生活の質パラメーターの向上；および / または

( e ) より低い W H O 機能クラスへの移行。

## 【請求項 7】

請求項 6 の組成物であって、対象へ投与すると、平均肺動脈圧 ( P A P ) がベースラインに対して少なくとも約 3 m m H g 低下する組成物。

## 【請求項 8】

請求項 6 の組成物であって、対象へ投与すると、平均 P A P がベースラインに対して少なくとも約 5 m m H g 低下する組成物。

30

## 【請求項 9】

請求項 6 の組成物であって、対象へ投与すると、運動能力が増大し、これが 6 分間歩行距離 ( 6 M W D ) における少なくとも約 1 0 m の増加により測定される組成物。

## 【請求項 1 0】

請求項 6 の組成物であって、対象へ投与すると、運動能力が増大し、これが 6 M W D における少なくとも約 2 0 m の増加により測定される組成物。

## 【請求項 1 1】

請求項 6 の組成物であって、対象へ投与すると、 B D I がベースラインに対して少なくとも約 0 . 5 指数ポイント低下する組成物。

40

## 【請求項 1 2】

請求項 6 の組成物であって、対象へ投与すると、 B D I がベースラインに対して少なくとも約 1 指数ポイント低下する組成物。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 の組成物であって、アンプリセンタンが 1 日 1 回経口投与される組成物。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 3 の組成物であって、アンプリセンタンが約 1 m g ~ 約 2 5 m g の 1 日投与量で投与される組成物。

## 【請求項 1 5】

請求項 1 3 の組成物であって、アンプリセンタンが約 2 . 5 m g ~ 約 1 0 m g の 1 日投与

50

量で投与される組成物。

【請求項 16】

請求項 1 の組成物であって、アンプリセンタンが少なくとも約 1 ヶ月の処置期間の間投与される組成物。

【請求項 17】

請求項 16 の組成物であって、処置期間が少なくとも約 3 ヶ月である組成物。

【請求項 18】

請求項 1 の組成物であって、アンプリセンタンが単剤療法で投与される組成物。

【請求項 19】

請求項 1 の組成物であって、アンプリセンタンが肺高血圧状態またはそれと関連する状態の処置に有効な 2 番目の有効薬剤とともに組み合わせ療法で投与される組成物。

10

【請求項 20】

請求項 19 の組成物であって、2 番目の有効薬剤がプロスタノイド、ホスホジエステラーゼ - 5 ( P D E 5 ) 阻害剤、アンプリセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬 ( E R A )、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、抗凝血剤、酸素およびそれらの組み合わせからなるグループから選択される少なくとも 1 種類の薬物を含む組成物。

【請求項 21】

組成物を対象に投与することにより肺高血圧状態を有する対象へ向上された予後を提供する際に使用するための組成物であって、組成物がアンプリセンタンを含み、次のことをもたらすのに有効なアンプリセンタン用量および頻度において、ならびに処置期間の間投与される組成物：

20

( a ) 処置期間の間に臨床的悪化の出来事がおこる確率の減少、および / または

( b ) 血清の脳性ナトリウム利尿ペプチド ( B N P ) 濃度のベースラインからの減少；ここで、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約 2 年より長くない。

【請求項 22】

請求項 21 の組成物であって、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約 0 . 5 年より長くない組成物。

【請求項 23】

請求項 21 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が処置期間の間に臨床的悪化の出来事がおこる確率の少なくとも約 25 % の減少をもたらすのに有用である組成物。

30

【請求項 24】

請求項 21 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が処置期間の間に臨床的悪化の出来事がおこる確率の少なくとも約 50 % の減少をもたらすのに有用である組成物。

【請求項 25】

請求項 21 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が処置期間の間に臨床的悪化の出来事がおこる確率の少なくとも約 80 % の減少をもたらすのに有用である組成物。

40

【請求項 26】

請求項 21 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が処置期間の間に死、肺移植、肺動脈高血圧に関する入院、心房中隔開口またはそれらの集合がおこる確率の少なくとも約 50 % の減少をもたらすのに有用である組成物。

【請求項 27】

請求項 21 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が B N P 濃度のベースラインからの少なくとも約 15 % の減少をもたらすのに有用である組成物。

【請求項 28】

請求項 21 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が B N P 濃度のベースラインからの少なくとも約 25 % の減少をもたらすのに有用である組成物。

50

## 【請求項 29】

請求項 21 の組成物であって、アンプリゼンタン投与の用量、頻度および期間が BNP 濃度のベースラインからの少なくとも約 50% の減少をもたらすのに有用である組成物。

## 【請求項 30】

請求項 21 の組成物であって、肺高血圧状態が PAH を含む組成物。

## 【請求項 31】

請求項 30 の組成物であって、対象が特発性 PAH を有する組成物。

## 【請求項 32】

請求項 30 の組成物であって、対象が非特発性 PAH を有する組成物。

## 【請求項 33】

請求項 32 の組成物であって、非特発性 PAH が強皮症、全身性エリテマトーデス、食欲不振誘発剤の使用もしくは HIV 感染に続発するものである組成物。

## 【請求項 34】

請求項 30 の組成物であって、PAH がベースラインにおいて少なくとも WHO クラス I のものである組成物。

## 【請求項 35】

請求項 21 の組成物であって、ベースラインにおける対象が次のことの少なくとも 1 種類を有する組成物：

(a) 安静時において少なくとも約 25 mmHg、または運動中で少なくとも約 30 mmHg である平均 PAP；

(b) 少なくとも約 3 mmHg / リットル / 分である肺血管抵抗 (PVR)；および / または

(c) 約 15 mmHg より高くない肺毛細血管楔入圧 (PCWP) または左心室拡張末期圧 (LVEDP)。

## 【請求項 36】

請求項 35 の組成物であって、ベースラインにおける対象が次のことの 3 種類全てを有する組成物：

(a) 安静時において少なくとも約 25 mmHg、または運動中で少なくとも約 30 mmHg である平均 PAP；

(b) 少なくとも約 3 mmHg / リットル / 分である PVR；および

(c) 約 15 mmHg より高くない PCWP または LVEDP。

## 【請求項 37】

請求項 21 の組成物であって、ベースラインにおける対象が、安静時において少なくとも約 40 mmHg である平均 PAP を有する組成物。

## 【請求項 38】

請求項 21 の組成物であって、アンプリゼンタンが 1 日 1 回経口投与される組成物。

## 【請求項 39】

請求項 38 の組成物であって、アンプリゼンタンが約 1 mg ~ 約 25 mg の 1 日投与量で投与される組成物。

## 【請求項 40】

請求項 38 の組成物であって、アンプリゼンタンが約 2.5 mg ~ 約 10 mg の 1 日投与量で投与される組成物。

## 【請求項 41】

請求項 21 の組成物であって、処置期間が少なくとも約 1 ヶ月である組成物。

## 【請求項 42】

請求項 21 の組成物であって、処置期間が少なくとも約 3 ヶ月である組成物。

## 【請求項 43】

請求項 21 の組成物であって、アンプリゼンタンが単剤療法で投与される組成物。

## 【請求項 44】

請求項 21 の組成物であって、アンプリゼンタンが肺高血圧状態またはそれと関連する状

10

20

30

40

50

態の処置に有効な 2 番目の有効薬剤とともに組み合わせ療法で投与される組成物。

【請求項 4 5】

請求項 4 4 の組成物であって、2 番目の有効薬剤がプロスタノイド、ホスホジエステラーゼ - 5 ( P D E 5 ) 阻害剤、アンプリセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬 ( E R A )、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、抗凝血剤、酸素およびそれらの組み合わせからなるグループから選択される少なくとも 1 種類の薬物を含む組成物。

【請求項 4 6】

請求項 2 1 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が、さらに加えて運動能力および / または B D I の少なくとも一方により測定される対象の肺機能のベースラインを越える向上に有効である組成物。

10

【請求項 4 7】

請求項 2 1 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が、さらに加えて S F - 3 6 ( 登録商標 ) 健康調査の 1 個以上のパラメーターにおける増大により測定される対象の生活の質のベースラインを越える増進に有効である組成物。

【請求項 4 8】

請求項 4 7 の組成物であって、調査の 1 個以上のパラメーターにおいて少なくとも約 1 ポイントの増大が観察される組成物。

【請求項 4 9】

請求項 2 1 の組成物であって、アンプリセンタン投与の用量、頻度および期間が、さらに加えて W H O 機能クラスの維持または向上に有用である組成物。

20

【請求項 5 0】

請求項 2 1 の組成物であって、対象が雌である組成物。

【請求項 5 1】

請求項 2 1 の組成物であって、対象が雄であり、対象の生殖能力が実質的に弱められない組成物。

【請求項 5 2】

組成物を対象に投与することにより肺高血圧状態を有する対象の生命を延長する際に使用するための組成物であって、組成物がアンプリセンタンを含み、余命を増加させるのに有効なアンプリセンタン用量および頻度において、ならびに処置期間の間、処置の開始の時点から少なくとも約 3 0 日間まで投与され ; ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約 2 年より長くない組成物。

30

【請求項 5 3】

組成物を対象に投与することにより肺高血圧状態を有する対象において臨床的悪化までの時間を延ばす際に使用するための組成物であって、組成物がアンプリセンタンを含み、臨床的悪化の出来事がおこる確率を少なくとも約 2 5 % 減少させるのに有効なアンプリセンタン用量および頻度において、ならびに処置期間の間投与され ; ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約 2 年より長くない組成物。

【請求項 5 4】

療法上の有効量の組成物を対象に投与することにより生殖的に活性な雄の対象において肺高血圧状態を処置する際に使用するための組成物であって、組成物がアンプリセンタンを含み ; 対象の生殖能力が実質的に弱められない組成物。

40

【請求項 5 5】

療法上の有効量の組成物を対象に投与することにより対象において P A H を処置する際に使用するための組成物であって、組成物がアンプリセンタンを含み ; P A H が次のものの 1 個以上と関係がある組成物 : ( a ) 先天性心疾患、( b ) 門脈高血圧、( c ) 食欲不振誘発性のもの以外の薬物もしくは毒物の使用、( d ) 甲状腺障害、( e ) 糖原蓄積病、( f ) ゴーシェ病、( g ) 遺伝性出血性毛細血管拡張、( h ) ヘモグロビン異常症、( i ) 骨髄増殖性疾患、( j ) 脾摘、( k ) 肺静脈閉塞性疾患または ( l ) 肺毛細血管腫。

【請求項 5 6】

療法上の有効量の組成物を対象に投与することにより対象において W H O グループ 2 ~ 5

50

に分類される肺高血圧状態を処置するために使用するための組成物であって、組成物がアンブリゼンタンを含む組成物。

【請求項 57】

請求項 56 の組成物であって、状態が左側心房もしくは心室の心疾患および/または左側弁膜の心疾患を含む組成物。

【請求項 58】

請求項 56 の組成物であって、状態が慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、肺胞低換気障害、高所への慢性的な露出、発育異常、近位部および/もしくは遠位部肺動脈の血栓塞栓性閉塞、非血栓性肺塞栓、サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシス X、リンパ管腫症、ならびに/または肺血管の圧迫の 1 種類以上と関係がある組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] 本出願は、2006年12月12日に出願された U.S. 仮出願一連番号 60/869,667 に基づく優先権を主張し、本明細書にその全体を援用する。

[0002] 本発明は、肺高血圧状態を有する対象を処置するために、およびその対象における臨床での結果を向上させるために有用な方法に関する。

【背景技術】

【0002】

20

[0003] 肺高血圧 (PH) は、以前は原発性 (特発性) または続発性として分類されていた。最近、世界保健機構 (WHO) は肺高血圧を 5 個のグループに分類した。

グループ 1 : 肺動脈高血圧 (PAH) ;

グループ 2 : 左心疾患を伴う PH ;

グループ 3 : 肺疾患および/または低酸素症を伴う PH ;

グループ 4 : 慢性血栓および/または塞栓症による PH ;

グループ 5 : 種々雑多な状態 (例えば、サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシス X、リンパ管腫症および肺血管の圧迫)。

【0003】

例えば、Rubin (2004) *Chest* 126:7-10 を参照。

30

[0004] 肺動脈高血圧 (PAH) は重篤、進行性かつ生命を脅かす肺血管系の疾患であり、強い血管収縮および肺動脈の壁における平滑筋細胞の異常な増殖を特徴とする。肺における血管の激しい収縮は、非常に高い肺動脈圧につながる。これらの高い圧力は、心臓が血液を肺を通して押し流して酸素を供給するのを困難にする。PAH の患者は、心臓がこれらの高い圧力に逆らって押し流そうとあがくため、極端な息切れに苦しむ。PAH の患者は一般に肺血管抵抗 (PVR) が著しく増大し、肺動脈圧 (PAP) が高められたまま維持され、これが最終的に右心不全および死につながる。PAH と診断された患者は予後不良および同様に妥協された生活の質を有し、もし処置しなかった場合、平均余命は診断の時点から 2 ~ 5 年である。

【0004】

40

[0005] エンドセリン - 1 (ET - 1) は、強力な血管収縮ペプチドのファミリーの主要なメンバーであり、これは哺乳類の心臓血管の生理において不可欠な役割を果たしていることが知られている。ET - 1 はアンジオテンシン II、カテコールアミン類、サイトカイン類、低酸素およびせん断ストレスを含む様々な因子に反応して内皮細胞から新規に合成されて放出される。2 種類の受容体の亜型であるエンドセリン受容体 A 型 (ET<sub>A</sub>) およびエンドセリン受容体 B 型 (ET<sub>B</sub>) が ET - 1 の作用を仲介している。ヒトでは、ET<sub>A</sub> 受容体は血管平滑筋細胞において優先的に発現しており、ET - 1 の血管収縮作用に主たる責任がある。それに対し、ET<sub>B</sub> 受容体は主に血管内皮に見られ、それらの活性化は一酸化窒素およびプロスタサイクリンの生産により血管拡張に帰着する。ET<sub>B</sub> 受容体は、エンドセリン変換酵素 (ECE - 1) の発現、ならびに内皮細胞による ET - 1 の

50

合成および再取り込みへの作用によるET-1の循環濃度の調節にも関わっている。

【0005】

[0006] アンブリゼンタン (Ambrisentan) は、ET<sub>A</sub> 受容体に高い親和性 (~ 12 pM) を持つ、スルホンアミド系ではない、プロパン酸系のエンドセリン受容体拮抗剤 (ERA) である。非選択的、スルホンアミド系のERAであるボセンタン (Bosentan) は、WHO機能クラスIIIまたはIVの症状を有する患者におけるPAHの処置に認可されている。シタックスセンタン (Sitaxsentan) は別のスルホンアミド系のERAであり、これはET<sub>A</sub> 受容体に選択的である。シタックスセンタンは現在、PAHの療法薬としての市販承認を検討中である。

【0006】

[0007] Myogen, Inc. News Release, December 4, 2003 (Myogen, Inc. の2003年12月4日のニュース公開)

【0007】

【化1】

([http://www.prnewswire.com/cgi-](http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/12-04-2003/0002069898&EDATE=)

[bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/12-04-2003/0002069898&EDATE=\)](http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/12-04-2003/0002069898&EDATE=)

【0008】

は、PAHにおけるアンブリゼンタンの第II相試験の完了および第III相試験の開始を公示した。公開は、第III相試験が1日1回投与されるアンブリゼンタンの2.5 mg、5.0 mgおよび10.0 mgの経口投与量を評価するであろう、運動能力を主要有効性エンドポイントとし、これはプラセボと比較した6分間歩行距離 (6MWD) におけるベースラインからの変動を測定するであろう、および二次的なエンドポイントはBorg呼吸困難指数 (BDI)、WHO機能クラスおよび生活の質の評価を含む、と述べた。

【0009】

[0008] Myogen, Inc. News Release, January 8, 2004

【0010】

【化2】

([http://investor.myogen.com/](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759080&highlight=)

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759080&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759080&highlight=)

【0011】

は、PAHの処置に関するアンブリゼンタンの第III相臨床試験における患者の登録を公示した。ニュース公開によると、第II相試験は、試験した4つのアンブリゼンタン投与グループ全てにおいて主要有効性エンドポイント (6MWDにより測定した運動能力) で統計的に有意であり臨床的に意味のある増大を示した。

【0012】

[0009] Myogen, Inc. News Release, February 16, 2004

【0013】

【化3】

([http://investor.myogen.com/](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759478&highlight=)

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759478&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759478&highlight=)

【0014】

は、PAHにおけるアンブリゼンタンの第II相試験の詳細な結果についての、米国胸部学会 (American Thoracic Society) (ATS) 2004年国際会議において近く行われる発表を公示した。(Rubin (2004) "アンブリゼンタンは肺動脈高血圧において運動能力および臨床での測定値を向上させる"、ATS 2004年5月21~26日)。

【0015】

10

20

30

40

50

[0010] Myogen, Inc. News Release, May 24, 2004

【 0 0 1 6 】

【 化 4 】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759469&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759469&highlight=)

【 0 0 1 7 】

は、第 I I 相試験において見られた 6 M W D、B D I および W H O 機能分類における向上を報告した。さらに、ニュース公開はアンプリセンタンが 1 日 1 回の投与に適していることについて言及した。

10

【 0 0 1 8 】

[0011] Myogen, Inc. News Release, February 10, 2005

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759971&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759971&highlight=)

【 0 0 2 0 】

は、P A H の患者におけるアンプリセンタンの効果を記述した 2 本の要約がサンディエゴでの A T S 2 0 0 5 における発表のために選ばれたことを公示した。(Galie (2005) " 肺動脈高血圧におけるアンプリセンタンの長期安全性および有効性、一年間の追跡検査 "、A T S 2 0 0 5 年 5 月 2 3 日 ; Frost (2005) " アンプリセンタンは W H O クラス I I および I I I の P A H 患者に関して 6 M W D を比較できるほどに向上させる " A T S 2 0 0 5 年 5 月 2 2 日。 ) 1 年間のデータはアンプリセンタンが運動能力および P A H の他の臨床での測定値にかなり大きくかつ持続性のある利益を生むこと、ならびに W H O クラス I I および I I I の P A H 患者が運動能力においてかなり大きなおよび比較できるほどの向上を有することを示しており、これはアンプリセンタンの効果がそれほど重くない P A H の症状をもつ患者における " 天井効果 " により制限されないことを示唆していると述べられた。

20

【 0 0 2 1 】

[0012] Myogen, Inc. News Release, May 19, 2005

【 0 0 2 2 】

【 化 6 】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759658&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759658&highlight=)

【 0 0 2 3 】

は、以前に肝機能検査 ( L F T ) の異常、特に高い血清アミノトランスフェラーゼ濃度によりボセンタンまたはシタックスセンタン療法を中断した P A H の患者においてアンプリセンタンを評価するための臨床試験の開始を報告した。

40

【 0 0 2 4 】

[0013] Myogen, Inc. News Release, May 23, 2005

【 0 0 2 5 】

【 化 7 】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759656&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759656&highlight=)

【 0 0 2 6 】

は、上記で引用した Galie (2005) A T S 2 0 0 5 年により提示された、W H O クラス I I および I I I の患者に関する呼吸困難 ( 息切れ ) のレベルの向上を伴う 6 分間歩行試

50

験 ( 6 M W T ) における向上を示したことが述べられた別のデータについて報告した。公開は N I H の記録が予測する 7 4 % の生存と比較して、特発性 P A H の患者についての 9 2 % の 1 年生存率を報告した。

【 0 0 2 7 】

[0014] Myogen, Inc. News Release, July 21, 2005

【 0 0 2 8 】

【化 8】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759650&highlight=](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759650&highlight=))

10

【 0 0 2 9 】

は、P A H の患者におけるアンプリセンタンの 2 回の第 I I I 相臨床試験の内の 1 回である A R I E S - 2 における 1 8 7 人の患者の登録の完了を公示した。ニュース公開は、A R I E S - 1 は 1 日 1 回経口投与されるアンプリセンタンの 5 . 0 m g および 1 0 . 0 m g の用量を評価し、一方で A R I E S - 2 は 2 . 5 m g および 5 . 0 m g の服用量を提供すると報告した。公開は、P A H の患者におけるアンプリセンタンの第 I I 相臨床試験の結果は 6 M W D、B D I および W H O 機能クラスにおけるかなり大きな向上、長期使用および可能性のある延命効果に伴う永続的な有効性、W H O 機能クラス 2 およびクラス 3 の患者における比較できる有効性、エンドセリン A 型受容体への選択性、服用量の柔軟性、適正な 1 日 1 回の投与、薬物相互作用がないこと ( p 4 5 0 の誘導または阻害がないこと )、ならびに可能性のある肝臓毒性の発生率および重篤さが低く、これは服用量と関係があるようには見えないことを示したと述べた。

20

【 0 0 3 0 】

[0015] Myogen, Inc. News Release, November 10, 2005

【 0 0 3 1 】

【化 9】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=781654&highlight=](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=781654&highlight=))

30

【 0 0 3 2 】

は、A R I E S - 2 の結果はその年の 1 2 月に報告されるであろうと期待されると公示した。

[0016] Rubin et al. (2005) Future Cardiol. 1(4):1-8 は、1 2 週間のアンプリセンタン処置の後に全ての患者に関してベースラインから平均で 3 6 メートル増加する平均 6 M W D の向上を報告した。著者らは、W H O 機能クラス I I および I I I の症状の患者に関して 6 M W D における類似した向上が観察され、これはアンプリセンタンの効果が、それほど進行していない P A H 患者においては、シタックスセンタンについて報告された " 天井効果 " により制限されない可能性があることを示していると報告した。さらに、著者らは B D I および W H O 機能クラスにおいても臨床的に意味のある向上が見られたと報告した。

40

【 0 0 3 3 】

[0017] Galie et al. (2005) J. Am. Coll. Cardiol. 46(3):529-535 は、P A H の患者におけるアンプリセンタンの有効性および安全性を検査する無作為抽出した用量範囲探索試験の結果を報告した。著者らは特発性 P A H の患者において、さらに他の病因による P A H の患者において、および W H O 機能クラス I I の患者に関して、さらに W H O 機能クラス I I I の患者に関して運動能力が増大したことを報告した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 3 4 】

【非特許文献 1】Myogen, Inc. News Release, December 4, 2003

50

【非特許文献2】Myogen, Inc. News Release, January 8, 2004

【非特許文献3】Myogen, Inc. News Release, February 16, 2004

【非特許文献4】Myogen, Inc. News Release, May 24, 2004

【非特許文献5】Myogen, Inc. News Release, February 10, 2005

【非特許文献6】Myogen, Inc. News Release, May 19, 2005

【非特許文献7】Myogen, Inc. News Release, May 23, 2005

【非特許文献8】Myogen, Inc. News Release, July 21, 2005

【非特許文献9】Myogen, Inc. News Release, November 10, 2005

【非特許文献10】Rubin et al. (2005) Future Cardiol. 1(4):1-8

【非特許文献11】Galie et al. (2005) J. Am. Coll. Cardiol. 46(3):529-535

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0035】

[0018] PAHは世界中でおおよそ200,000人の患者をひどく苦しめている。PAHのような肺高血圧症を処置するための向上した薬物療法が当技術で必要とされている。さらに、肺高血圧状態を有する患者に関する臨床での結果を高めるための方法が非常に望ましいであろう。

【課題を解決するための手段】

【0036】

[0019] 対象における肺高血圧状態を処置するための方法であって、療法上の有効量のアンプリセンタンの対象への投与を含み、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約2年より長くない方法をここで提供する。

20

【0037】

[0020] さらに、肺高血圧状態を有する対象に向上された予後を提供するための方法であって、次のことをもたらすのに有効な用量および頻度において、ならびに処置期間の間、対象にアンプリセンタンを投与することを含む方法を提供する：(a) 処置期間の間に臨床的悪化の出来事が起こる確率の少なくとも約25%の減少、および/または(b) 血清の脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度における、ベースラインからの少なくとも約15%の減少；ここで、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間は約2年より長くない。

30

【0038】

[0021] さらにその上、肺高血圧状態を有する対象の生命を延長するための方法であって、余命を増加させるのに有効な用量および頻度において、ならびに処置期間の間、処置の開始の時点から少なくとも約30日間まで、対象にアンプリセンタンを投与することを含む方法を提供する；ここで、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間は約2年より長くない。

【0039】

[0022] さらにその上、PAHを有する対象において臨床的悪化までの時間を延ばすための方法であって、臨床的悪化の出来事が起こる確率を少なくとも約25%減少させるのに有効な用量および頻度において、ならびに処置期間の間、対象にアンプリセンタンを投与することを含む方法を提供する；ここで、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間は約2年より長くない。

40

【0040】

[0023] さらにその上、生殖的に活性な男性の対象において肺高血圧状態を処置するための方法であって、対象に療法上の有効量のアンプリセンタンを投与することを含み、対象の生殖能力が実質的に弱められない方法を提供する。

【0041】

[0024] 上記の方法のいずれも、WHOグループ1に分類される肺動脈高血圧(PAH)を含むWHO分類において認められるあらゆる肺高血圧状態に適用できる。

[0025] さらにその上、対象においてPAHを処置するための方法であって、対象に療

50

法上の有効量のアンプリセンタンを投与することを含み、P A Hが次のものの1個以上と関係がある方法を提供する：( a )先天性心疾患、例えば全身より肺へのシャントまたはアイゼンメンガー症候群、( b )門脈高血圧、( c )食欲不振誘発性のもの以外の薬物または毒物の使用、( d )甲状腺障害、( e )糖原蓄積病、( f )ゴーシェ病、( g )遺伝性出血性毛細血管拡張、( h )ヘモグロビン異常症、( i )骨髄増殖性疾患、( j )脾摘、( k )肺静脈閉塞性疾患および/または( l )肺毛細血管腫症。

【0042】

[0026] さらにその上、対象においてWHOグループ2～5に分類される肺高血圧状態を処置するための方法であって、対象に療法上の有効量のアンプリセンタンを投与することを含む方法を提供する。

【0043】

[0027] 上記で要約した態様の個別の観点を含む他の態様は、以下の詳細な記述から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】[0028] 図1は、実施例1において記述される試験からの、P A Hの臨床的悪化に対する時間に関する Kaplan-Meier 曲線を与える。

【図2】[0029] 図2は、実施例2において記述される試験からの、P A Hの臨床的悪化に対する時間に関する Kaplan-Meier 曲線を与える。

【発明を実施するための形態】

【0045】

[0030] 本発明は、部分的に、プラセボを対照とした臨床試験での、状態が比較的最近診断された対象においてアンプリセンタンが肺高血圧状態、より明確には肺動脈高血圧(P A H)の処置に有効であるという知見に基づく。A T S 2 0 0 4でのR u b i n ( 2 0 0 4 )による上記で参照した発表において、アンプリセンタンで処置した対象は、報告によればベースラインにおいて診断から3.2 ± 3.8年の平均時間を特徴とした。プラセボ対照がないと、アンプリセンタン療法の恩恵を受けられなかったとしたらこれらの対象がどのように暮らしたかを決定することができない。

【0046】

[0031] しかし、国立衛生研究所(N I H)の記録に基づいた予測は、特発性P A Hの診断を有する患者で1年間生存するのは74%にすぎないということの特筆する(A T S 2 0 0 5でのG a l i e ( 2 0 0 5 )による上記で参照した発表)。より長い期間この疾患を生き延びた患者のコホートは、そのコホートがより長い期間の間生き延びることができる個人が有利になるように不注意にも片寄っている可能性があるため、より最近の診断を有する患者の代表ではないかもしれない。

【0047】

[0032] 診断の後、より早く処置を開始できれば、より良い。従って、本発明の第1態様において、対象において肺高血圧状態を処置するための方法は、対象に療法上の有効量のアンプリセンタンを投与することを含み、ここで、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間は約2年より長くなく、例えば約1.5年より長くなく、約1年より長くなく、約0.75年より長くなく、または約0.5年より長くない。第1態様の1観点において、アンプリセンタンの投与は実質的にただちに、例えば診断の約1ヶ月以内または約1週間以内に開始することができる。

【0048】

[0033] この方法は、状態のより長い経歴を有する対象のアンプリセンタン療法を否定するものでは決してない。しかし、早期の介入が有利であることを認識している。この方法の、最近の診断(および、早期の介入がない場合の、例えば上記のN I Hの記録で示されたような乏しい予後)を有する対象への利益は、ここで初めて定量された。説明的に、下記の実施例1で記述されるプラセボを対照とした試験において、ベースラインにおいてP A Hが存在した年数の中央値は、プラセボを与えられた対象に関して0.38、毎日2

10

20

30

40

50

．5 m g のアンプリセンタンを与えられた対象に関して0．43年、毎日5 m g のアンプリセンタンを与えられた対象に関して0．26年であった。下記の実施例2で記述されるプラセボを対照とした試験において、ベースラインにおいてPAHが存在した年数の中央値は、プラセボを与えられた対象に関して0．54、毎日5 m g のアンプリセンタンを与えられた対象に関して0．33年、毎日10 m g のアンプリセンタンを与えられた対象に関して0．60年であった。

【0049】

[0034] 本明細書において別途示した場合を除いて、本明細書における用語“ベースライン”はアンプリセンタンによる処置の開始の直前の時点の意味する。

[0035] 本明細書における用語“診断”は、その診断が血流力学的な評価により確認されていようといなかりと、医師または臨床家によるいずれかの手段による対象における肺高血圧状態、例えばPAHの認識を意味する。第1態様の1観点において、診断は血流力学的に、例えばPAHの場合は、次の内の1種類以上、より一般には2種類、または3種類全ての存在により確認される：

(a) 安静時において約25 mmHgより低くなく、または運動中で約30 mmHgより低い平均肺動脈圧(PAP)；

(b) 約3 mmHg / リットル / 分より低い肺血管抵抗(PVR)；

(c) 約15 mmHgより高くない、肺毛細血管楔入圧(PCWP)または左心室拡張末期圧(LVEDP)。

【0050】

第1態様の方法により診断される、および処置される肺高血圧状態は、世界保健機構(WHO)またはVenice(2003)の分類(例えばRubin(2004) Chest 126:7-10を参照)に従って認定されるいずれか1種類以上の状態を含むことができる：

グループ1：肺動脈高血圧(PAH)

1.1 特発性PAH

1.2 家族性PAH

1.3 次のものに関係するPAH：

1.3.1 膠原血管病

1.3.2 先天性の全身より肺へのシャント(アイゼンメンガー症候群を含む)

1.3.3 門脈高血圧

1.3.4 HIV感染

1.3.5 薬物および毒物

1.3.6 その他(甲状腺傷害、糖原蓄積病、ゴーシェ病、遺伝性出血性毛細血管拡張、ヘモグロビン異常症、骨髄増殖性疾患、脾摘)

1.4 重大な静脈または毛細血管の併発と関係するPAH

1.4.1 肺静脈閉塞性疾患(PVOD)

1.4.2 肺毛細血管腫症(PCH)

1.5 新生児の持続性肺高血圧

グループ2：左心疾患を伴う肺高血圧

2.1 左側心房または心室の心疾患

2.2 左側弁膜の心疾患

グループ3：肺疾患および/または低酸素症と関係する肺高血圧

3.1 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

3.2 間質性肺疾患

3.3 睡眠呼吸障害

3.4 肺胞低換気障害

3.5 高所への慢性的な露出

3.6 発育異常

グループ4：慢性血栓および/または塞栓症による肺高血圧

4.1 近位部肺動脈の血栓塞栓性閉塞

10

20

30

40

50

## 4.2 遠位部肺動脈の血栓塞栓性閉塞

## 4.3 非血栓性肺塞栓（腫瘍、寄生虫、外来物質）

グループ5：種々雑多なもの（サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシスX、リンパ管腫症、肺血管の圧迫（腺症、腫瘍、線維化性縦隔炎））。

## 【0051】

[0036] 1 観点において、肺高血圧状態はPAH（WHOグループ1）、例えば特発性PAH、家族性PAHまたは他の疾患もしくは状態と関係するPAHを含む。

[0037] ベースラインにおける肺高血圧は、例えば肺高血圧の患者における疾患の重症度の尺度であるWHO機能クラスにより判定した場合に軽症、中程度または重症であることができる。WHO機能分類はニューヨーク心臓協会（NYHA）のシステムの改作であり、活動の認容を質的に評価するために、例えば疾患の進行および処置への反応の監視において、日常的に用いられている（Rubin（2004）Chest 126:7-10）。WHOのシステムでは4種類の機能クラスが認められている；

クラスI：結果として身体活動が制限されない肺高血圧；通常の身体活動は過度の呼吸困難または疲労、胸部痛または前失神状態を引き起こさない；

クラスII：結果として身体活動がわずかに制限される肺高血圧；安静時において苦痛がない患者；通常の身体活動が過度の呼吸困難または疲労、胸部痛または前失神状態を引き起こす；

クラスIII：結果として身体活動が著しく制限される肺高血圧；安静時において苦痛がない患者；通常よりも少ない活動が過度の呼吸困難または疲労、胸部痛または前失神状態を引き起こす；

クラスIV：結果として症状なしでのあらゆる身体活動の実行が不可能である肺高血圧；患者は右心不全の徴候をはっきり示す；安静時においてさえも呼吸困難および/または疲労が存在する可能性がある；あらゆる身体活動により不快感が増大する。

## 【0052】

[0038] 第1態様の1観点において、ベースラインにおける対象は少なくともWHOクラスII、例えばWHOクラスIIまたはクラスIIIの肺高血圧（例えばPAH）を示す。

## 【0053】

[0039] 他の観点において、ベースラインにおける対象は少なくとも約30mmHg、例えば少なくとも約35、少なくとも約40、少なくとも約45または少なくとも約50mmHgの安静時における平均PAPを示す。

## 【0054】

[0040] 本明細書における用語“処置”は、次の内の1個以上を含む：

（a）より正常なレベルへ向けた1種類以上の血流力学的なパラメーターの調整、例えば、ベースラインに対して平均PAPもしくはPVRを下げる、またはPCWPもしくはLVEDPを上げる；

（b）ベースラインに対する肺機能の向上、例えば、説明的に6分間歩行距離（6MWD）の試験で測定される運動能力を増大させる、またはBorg呼吸困難指数（BDI）を下げる；

（c）ベースラインに対する1個以上の生活の質パラメーターの向上、例えばSF-36（登録商標）健康調査機能スケール（health survey functional scale）の少なくとも1個の点数における増大；

（d）状態の重症度におけるベースラインに対する全体的な向上、例えばより低いWHO機能クラスへの移行による；

（e）処置しない場合の期待値に対する、処置期間の後の臨床での結果の向上（例えば、臨床試験の環境において、プラセボと比較することにより測定する）であって、向上した予後、臨床的悪化までの時間の延長、もしくはそれがおこる確率の低減、生活の質の延長（例えば、より高いWHO機能クラスへの進行を遅らせること、もしくはSF-36（登録商標）健康調査パラメーターのような1種類以上の生活の質パラメーターにおける低

10

20

30

40

50

下を遅くすること)、および/または寿命の増大を含む向上;および/または

(f) 臨床的結果の予報となりうる1種類以上の分子マーカー(例えば、エンドセリン-1(ET-1)の血漿濃度、心臓トロポニンT(cTnT)またはB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP))の、より正常なレベルへの調整。

【0055】

[0041] 本明細書において別途示さない限り、アンプリセンタンの"療法上の有効量"は、上記の作用のいずれか1種類以上をもたらすのに十分な量(一般に、処置期間の課程にわたって投与される1日あたりの量)である。好ましくは、投与される量は許容できない程度の有害な副作用を引き起こす量を越えない。

【0056】

[0042] 療法上の有効量を構成するものは、処置される個別の肺高血圧状態、状態の重症度、個々の対象の体重および他のパラメーターに依存して異なることができ、本明細書の開示に基づいて医師または臨床家により、過度の実験なしにすぐに確立されることができる。一般に、療法上の有効量は約1~約25mg/日、例えば約2~約15mg/日、約2.5~約10mg/日の範囲に見出される、または約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10mg/日であろう。

【0057】

[0043] その量はそれぞれの日に、例えば個々の投与される用量で1日に1回、2回、または3回またはより多い回数投与することができる。しかし、本明細書で述べる1日あたりベースでの投与量は、毎日欠かすことのない1日量の投与を必要とすると解釈されるべきでない。例えば、もしアンプリセンタンが適切に放出の遅い形で与えられるならば、1日投与量の2倍以上の量をより低い頻度で、例えばデポ剤として2日に1回~1ヶ月またはさらに長い期間に1回投与することができる。アンプリセンタンを1日1回、例えば朝に投与するのが、患者にとって最も一般的および好都合である。

【0058】

[0044] アンプリセンタンは延長された処置期間の間投与されることができる。一般に、処置がより長く続くほど、恩恵はより大きくなりより長続きするであろう。説明的には、処置期間は少なくとも約1ヶ月間、例えば少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間または少なくとも約1年間であることができる。ある場合には、投与は実質的に対象の寿命の残りの間続けることができる。

【0059】

[0045] これおよび他の態様において、アンプリセンタンは経口、直腸、鼻腔内、肺内(例えば吸入による)、または非経口(例えば皮内、経皮、皮下、筋肉内もしくは静脈内)経路を含むあらゆる適切な経路により投与されることができる。経口投与は大多数の対象にとって最も便利であり、食事の時間に関係なく、すなわち食物と一緒にまたは食物なしで行われることができる。

【0060】

[0046] アンプリセンタンは、以下でより詳細に記述するように、単剤療法において、または組み合わせ療法において投与することができる。

[0047] 第1態様の様々な観点において、対象は処置期間の間または後に次のことの少なくとも1個以上を経験する:

(a) 肺高血圧状態を示す1個以上の血流力学的パラメーターの、ベースラインに対してより正常なレベルへの調整;

(b) 運動能力におけるベースラインに対する増大;

(c) ベースラインに対するBDIの低減;

(d) 1種類以上の生活の質パラメーターのベースラインに対する向上;および/または

(e) より低いWHO機能クラスへの移行。

【0061】

[0048] 運動能力のあらゆる適切な尺度を用いることができる;特に適切な尺度は6分

10

20

30

40

50

間歩行試験（6 MWT）において得ることができ、これは対象が6分間にどれだけ遠くまで歩くことができるか、すなわち6分間歩行距離（6 MWD）を測定する。

【0062】

[0049] Borg呼吸困難指数（BDI）は、知覚される呼吸困難（呼吸の不快）を評価するための、数値で示されるスケールである。それは6分間歩行試験（6 MWT）の完了後の息切れの程度を測定し、BDIが0であることは息切れがないことを示し、10であることは息切れが最大であることを示す。

【0063】

[0050] 第1態様の様々な観点において、アンプリセンタンは肺高血圧状態を示す1種類以上の血流力学的パラメータをより正常なレベルへ調整するのに有効な量で投与することができる。1つのその観点において、平均PAPが、例えば少なくとも約3 mmHg、または少なくとも約5 mmHg、ベースラインに対して低下する。他のその観点において、PVRが低下する。さらに他のその観点において、PCWPまたはLVEDPが上昇する。

10

【0064】

[0051] 第1態様の様々な観点において、アンプリセンタンは肺機能をベースラインに対して向上させるのに有効な量で投与することができる。肺機能のあらゆる尺度を用いることができる；説明的には、6 MWDが増大する、またはBDIが低下する。

【0065】

[0052] 1つのその観点において、6 MWDはベースラインから少なくとも約10 m、例えば少なくとも約20 mまたは少なくとも約30 m増大する。多くの場合で、本態様の方法は6 MWDを50 mも、またはさらにもっと増大させるのに有効であることが分かるであろう。

20

【0066】

[0053] 他のその観点において、説明的には6 MWTの後に測定したBDIが、ベースラインから少なくとも約0.5指数ポイント低下する。多くの場合で、本態様の方法はBDIを1完全指数ポイントも、またはさらにもっと低下させるのに有効であることが分かるであろう。

【0067】

[0054] SF-36（登録商標）健康調査は、8個の健康パラメータ：身体機能、身体的健康問題による役割の制限、肉体の痛み、全体的な健康、活力（エネルギーおよび疲労）、社会機能、感情的な問題による役割の制限、および精神的健康（心理学的な苦悩および心理学的な幸福）を測定する自己報告型の多項目のスケールを提供する。この調査は、身体的構成要素の要約および精神的構成要素の要約も提供する。さらなる詳細に関しては、例えば商品：SF-36（登録商標）健康調査アップデート、<http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>を参照。

30

【0068】

[0055] 第1態様の様々な観点において、アンプリセンタンは、説明的にはSF-36（登録商標）調査において記録される健康パラメータの1個以上により測定される対象の生活の質を向上させるのに有効な量で投与することができる。例えば、ベースラインに対する向上は、SF-36身体的健康関連パラメータ（身体的な健康、役割-身体的、肉体的痛みおよび/または全体的な健康）の少なくとも1個において、および/またはSF-36精神的健康関連パラメータ（活力、社会機能、役割-感情的および/または精神的な健康）の少なくとも1個において得られる。その向上は、いずれか1個以上のパラメータに関するスケールでの少なくとも1、例えば少なくとも2または少なくとも3ポイントの増加の形をとり得る。

40

【0069】

[0056] アンプリセンタンは、例えば以下でより詳細に記述するように、単剤療法において、または1種類以上の追加の薬剤を用いた組み合わせ療法において投与することができる。

50

## 【0070】

【0057】 本発明の第2態様において、肺高血圧状態を有する対象の予後を向上させるための方法が提供される。この態様の方法は、次のことを提供するのに有効な用量および頻度において、ならびに処置期間の間、対象にアンプリセンタンを投与することを含む：(a) 処置期間の間に臨床的悪化の出来事がおこる確率の減少、および/または(b) 血清の脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度の、ベースラインからの減少、ここで、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間は約2年より長くない。

## 【0071】

【0058】 第2態様の様々な観点において、最初の診断からの時間は、例えば約1.5年より長くない、約1年より長くない、約0.75年より長くない、または約0.5年より長くないことが可能である。第2態様の1観点において、アンプリセンタンの投与は実質的にただちに、例えば診断の約1ヶ月以内または約1週間以内に開始することができる。

10

## 【0072】

【0059】 第2態様の方法において、アンプリセンタンは上記の作用の一方または両方をもたらすのに十分な用量および頻度において、ならびに処置期間の間投与される。好ましくは、投与される量は許容できない程度の有害な副作用を引き起こす量を越えない。投与される量は、処置される個別の肺高血圧状態、状態の重症度、個々の対象の体重および他のパラメーターに依存して異なることができ、本明細書の開示に基づいて医師または臨床家により過度の実験なしにすぐに確立されることができる。

## 【0073】

【0060】 一般に、適切な1日の用量は約1~約25mg/日、例えば約2~約15mg/日、約2.5~約10mg/日の範囲に見出される、または約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10mg/日であろう。その量はそれぞれの日に、例えば個々の投与される用量で1日に1回、2回、または3回またはより多い回数投与することができる。しかし、本明細書で述べる1日あたりベースでの投与量は、毎日欠かすことのない1日の用量の投与を必要とすると解釈されるべきでない。例えば、もしアンプリセンタンが適切に放出の遅い形で与えられるならば、1日投与量の2倍以上の量をより低い頻度で、例えばデポー剤として2日に1回~1ヶ月またはさらに長い期間に1回投与することができる。アンプリセンタンを1日1回、例えば朝に投与するのが、患者にとって最も一般的および好都合である。

20

30

## 【0074】

【0061】 第2態様の方法において、処置期間は述べた作用がもたらされるのに十分なだけ長い。一般に、処置がより長く続くほど、恩恵はより大きくなりより長続きするであろう。説明的には、処置期間は少なくとも約1ヶ月間、例えば少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間または少なくとも約1年間であることができる。ある場合には、投与は実質的に対象の寿命の残りの間続けることができる。

## 【0075】

【0062】 第2態様の様々な観点において、アンプリセンタンは、以下でより詳細に記述するように、単剤療法において、または組み合わせ療法において投与することができる。

【0063】 第2態様の特別の観点において、この方法は処置期間の間に臨床的悪化の出来事がおこる確率の少なくとも約25%、例えば少なくとも約50%、少なくとも約75%または少なくとも約80%の減少をもたらすのに有効である。

40

## 【0076】

【0064】 臨床的悪化の出来事(CWE)には、死、肺移植、肺高血圧状態に関する入院、心房中隔開口、追加の肺高血圧療法の開始またはそれらの集合が含まれる。従って、本態様は、処置期間の間に死、肺移植、肺動脈高血圧に関する入院、心房中隔開口および/または追加の肺高血圧療法の開始がおこる確率の少なくとも約25%、例えば少なくとも約50%、少なくとも約75%または少なくとも約80%の減少をもたらすのに有効である方法を提供する。

## 【0077】

50

[0065] 肺高血圧状態の臨床的悪化までの時間は、アンプリゼンタン処置の摂生の開始からCWEが最初に起こるまでの時間と定義される。

[0066] 第2態様の他の特別の観点において、この方法はBNP濃度においてベースラインから少なくとも約15%、例えば少なくとも約25%、少なくとも約50%、または少なくとも約75%の減少をもたらすのに有効である。

【0078】

[0067] 第2態様による肺高血圧状態は、上記のWHOまたはVenice(2003)の分類における状態のいずれか1種類以上を含むことができる。第2態様の1観点において、状態はPAH(WHOグループ1)、例えば特発性PAH、家族性PAHまたは他の疾患と関係するPAHを含む。

【0079】

[0068] 第2態様の様々な観点において、ベースラインにおける対象は上述したように少なくともWHOクラスII、例えばクラスII、クラスIIIまたはクラスIVのPH(例えばPAH)を示す。

【0080】

[0069] より特別な態様において、ベースラインにおける対象は少なくとも約30mmHg、例えば少なくとも約35mmHgまたは少なくとも約40mmHgの安静時PAPを有する。

【0081】

[0070] 第2態様の様々な観点において、対象は処置期間の間または後に、次の内の少なくとも1種類を経験することができる：

(a) 肺高血圧状態の向上を示す1個以上の血流力学的パラメーターの、ベースラインに対してより正常なレベルへの調整；

(b) 肺機能の向上；説明的には、ベースラインに対する運動能力の増大またはBDIの低下；

(c) 1個以上の生活の質パラメーターのベースラインに対する向上；および/または

(d) WHO機能クラスの維持またはより低いWHO機能クラスへの移行。

【0082】

[0071] 例えば、1観点において、対象はベースラインに対する肺機能の向上を経験することができる。肺機能のあらゆる尺度を用いることができる；説明的には、6MWDが増大する、またはBDIが低下する。

【0083】

[0072] 1つのその観点において、6MWDはベースラインから少なくとも約10m、例えば少なくとも約20mまたは少なくとも約30m向上する。多くの場合で、本態様の方法は6MWDを50mも、またはさらにもっと増大させるのに有効であることが分かるであろう。

【0084】

[0073] 他のその観点において、説明的には6MWTの後に測定したBDIが、ベースラインから少なくとも約0.5ポイント低下する。多くの場合で、本態様の方法はBDIを1完全指数ポイントも、またはさらにもっと低下させるのに有効であることが分かるであろう。

【0085】

[0074] 他の観点において、対象は、説明的にはSF-36(登録商標)調査において記録される健康パラメーターの1個以上により測定される生活の質の向上を経験することができる。例えば、ベースラインに対する向上は、SF-36身体的健康関連パラメーター(身体的な健康、役割-身体的、肉体的痛みおよび/もしくは全体的な健康)の少なくとも1個において、ならびに/またはSF-35精神的健康関連パラメーター(活力、社会機能、役割-感情的および/もしくは精神的な健康)の少なくとも1個において得ることができる。その向上は、いずれか1個以上のパラメーターに関するスケールでの少なくとも1、例えば少なくとも2または少なくとも3ポイントの増加の形をとり得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 6 】

[0075] 他の観点において、対象は、WHO機能クラスの維持または向上を経験することができる。

[0076] 第3態様において、肺高血圧状態を有する対象の生命を延長するための方法であって、余命を増加させるのに有効な用量および頻度において、ならびに処置期間の間、処置の開始の時点から少なくとも約30日間まで対象にアンプリセンタンを投与することを含み、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約2年より長くない方法を提供する。この方法の変形および説明的な様式は、上記の第2態様に関して述べた通りである。

## 【 0 0 8 7 】

[0077] 第4態様において、肺高血圧状態を有する対象における臨床的悪化までの時間を延ばすための方法であって、臨床的悪化の出来事がおこる確率を少なくとも約25%減少させるのに有効な用量および頻度において、ならびに処置期間の間、対象にアンプリセンタンを投与することを含み、ベースラインにおいて、対象における状態の最初の診断からの時間が約2年より長くない方法を提供する。この方法の変形および説明的な様式は、上記の第2態様に関して述べた通りである。

## 【 0 0 8 8 】

[0078] 上記で記述した方法のいずれかにおいて、対象は雄（男性）または雌（女性）であることができる。例えば、アンプリセンタンを女性を対象に、示したそれらの変形および説明的な様式を含め上記方法のいずれかに従って投与することができる。あるいは、アンプリセンタンを男性を対象、例えば生殖的に活性な男性を対象に、示したそれらの変形および説明的な様式を含め上記方法のいずれかに従って投与することができる。

## 【 0 0 8 9 】

[0079] 第5態様において、生殖的に活性な男性を対象において肺高血圧状態を処置するための方法であって、対象に療法上の有効量のアンプリセンタンを投与することを含み、対象の生殖能力が実質的に弱められない方法を提供する。本文脈における”実質的に弱められない”は、処置により精子形成が実質的に減少しないこと、および減少した精子形成を示す、またはそれと関係があるホルモンの変化が誘導されないことを意味する。男性の生殖能力は、例えば精液試料からの精子の計数によって直接的に、またはホルモン、例えば卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、インヒピンBおよびテストステロンにおける変化により間接的に評価することができる。

## 【 0 0 9 0 】

[0080] 本発明の第5態様と一致して、上記で記述したようなアンプリセンタンの投与は、示したその投与の変形および説明的な様式を含め、直接的にまたは間接的に評価された男性の生殖能力への有害な作用の証拠を示さなかった。

## 【 0 0 9 1 】

[0081] 第6態様において、対象においてPAHを処置するための方法であって、対象に療法上の有効量のアンプリセンタンを投与することを含み、PAHが次のものの1個以上と関係がある方法を提供する：（a）先天性心疾患、（b）門脈高血圧、（c）食欲不振誘発性のもの以外の薬物または毒物の使用、（d）甲状腺障害、（e）糖原蓄積病、（f）ゴーシェ病、（g）遺伝性出血性毛細血管拡張、（h）ヘモグロビン異常症、（i）骨髄増殖性疾患、（j）脾摘、（k）肺静脈閉塞性疾患および/または（l）肺毛細血管腫症。この方法の変形および説明的な様式は、上記で述べた通りである。

## 【 0 0 9 2 】

[0082] 第7態様において、対象においてWHOグループ2～5に分類される肺高血圧状態を処置するための方法であって、対象に療法上の有効量のアンプリセンタンを投与することを含む方法を提供する。この方法の変形および説明的な様式は、上記で述べた通りである。

## 【 0 0 9 3 】

[0083] 第7態様の1観点において、状態は左側心房もしくは心室の心臓病および/ま

10

20

30

40

50

たは左側弁膜の心臓病を含む。

[0084] 第7態様の他の観点において、状態は慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺疾患（ILD）、睡眠呼吸障害、肺胞低換気障害、高所への慢性的な露出、発育異常、近位部および/もしくは遠位部肺動脈の血栓塞栓性閉塞、非血栓性肺塞栓、サルコイドーシス、ヒストサイトーシスX、リンパ管腫症、ならびに/または肺血管の圧迫の1種類以上と関係がある。

【0094】

[0085] 本発明の上記の態様の全てにおいて、アンプリセンタンは単剤療法で投与することができる。

[0086] あるいは、アンプリセンタンは肺高血圧状態またはそれと関連する状態の処置に有効な2番目の有効薬剤とともに組み合わせ療法で投与することができる。アンプリセンタンが併用投与される場合、当業者は、印刷された、または電子的な形、例えばインターネット上で公に入手できる情報から、あらゆる個別の2番目の有効薬剤に適した用量をすぐに確認することができる。説明的であり、限定するわけではないが、アンプリセンタンはプロスタノイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤（特にホスホジエステラーゼ-5（PDE5）阻害剤）、アンプリセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、抗凝血剤、酸素およびそれらの組み合わせからなるグループから選択される少なくとも1種類の薬物を含む2番目の有効薬剤とともに投与することができる。

【0095】

[0087] アンプリセンタンとの組み合わせ療法で有用な薬物の例を、下記のいくつかのリストに分類して示す。いくつかの薬物は2種類以上の標的に有効である；従って、特定の薬物は2個以上のリストに載っている可能性がある。あらゆるリストされた薬物を、その作用の方式に関わらず組み合わせ使用することを、本明細書において意図する。

【0096】

[0088] 適切なプロスタノイドは、説明的に次のリストから選択することができる：

ベラプロスト（beraprost）  
 シカプロスト（cicaprost）  
 エポプロステノール（epoprostenol）  
 イロプロスト（iloprost）  
 NS-304  
 PGE<sub>1</sub>  
 プロスタサイクリン（prostacyclin）  
 トレプロステニル（treprostiniil）。

【0097】

[0089] 適切なPDE5阻害剤は、説明的に次のリストから選択することができる：

シルデナフィル（sildenafil）  
 タダラフィル（tadalafil）  
 バルデナフィル（vardenafil）。

【0098】

[0090] アンプリセンタン以外のERAは、説明的に次のリストから選択することができる：

アトラセンタン（atrasentan）  
 BMS 193884  
 ボセンタン（bosentan）  
 CI-1020  
 ダルセンタン（darusentan）  
 S-0139  
 SB-209670  
 シタックスセンタン（sitaxsentan）

10

20

30

40

50

TA - 0201

タラセンタン ( tarasentan )

TBC - 3711

VML - 588

ZD - 1611。

【0099】

[0091] 適切なカルシウムチャンネル遮断薬は、説明的に次のリストから選択することができる：

アリールアルキルアミン類 ( Arylalkylamines )

ベプリジル ( bepridil )

10

クレンチアゼム ( clentiazem )

ジルチアゼム ( diltiazem )

フェンジリン ( fendiline )

ガロパミル ( gallopamil )

ミベフラジル ( mibefradil )

プレニラミン ( prenylamine )

セモチアジル ( semotiadil )

テロジリン ( terodiline )

ベラパミル ( verapamil )

ジヒドロピリジン誘導体

20

アムロジピン ( amlodipine )

アラニジピン ( aranidipine )

バルニジピン ( barnidipine )

ベニジピン ( benidipine )

シルニジピン ( cilnidipine )

エホニジピン ( efonidipine )

エルゴジピン ( elgodipine )

フェロジピン ( felodipine )

イスラジピン ( isradipine )

ラシジピン ( lacidipine )

30

レルカニジピン ( lercanidipine )

マニジピン ( manidipine )

ニカルジピン ( nifedipine )

ニフェジピン ( nifedipine )

ニルバジピン ( nilvadipine )

ニモジピン ( nimodipine )

ニソルジピン ( nisoldipine )

ニトレンジピン ( nitrendipine )

NZ 105

ピペラジン誘導体

40

シンナリジン ( cinnarizine )

ドタリジン ( dotarizine )

フルナリジン ( flunarizine )

リドフラジン ( lidoflazine )

ロメリジン ( lomerizine )

未分類

ベンシクラン ( bencyclane )

エタフェノン ( etafenone )

ファントファロン ( fantofarone )

モナテピル ( monatepil )

50

ペルヘキシリン (perhexiline)。

【0100】

[0092] 特に適切なカルシウムチャンネル遮断薬には、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベラパミルおよびそれらの組み合わせが含まれる。

【0101】

[0093] 適切な利尿薬は、説明的に次のリストから選択することができる：

有機水銀化合物

クロルメロドリン (chlormerodrin) 10  
 クロロチアジド (chlorothiazide)  
 クロルタリドン (chlorthalidone)  
 メラルリド (meralluride)  
 メルカプトメリンナトリウム (mercaptomerin sodium)  
 マーキュマチリンナトリウム (mercumatilin sodium)  
 塩化第一水銀 (mercurous chloride)  
 マーサリル (mersalyl)

プリン類

パマブロム (pamabrom)  
 プロテオブロミン (protheobromine)  
 テオブロミン (theobromine) 20

ステロイド類

カンレノン (canrenone)  
 オレアンドリン (oleandrin)  
 スピロノラクトン (spironolactone)

スルホンアミド誘導体

アセタゾラミド (acetazolamide)  
 アンブシド (ambuside)  
 アゾセミド (azosemide)  
 ブメタニド (bumetanide)  
 ブタゾラミド (butazolamide) 30  
 クロラミノフェナミド (chloraminophenamide)  
 クロフェナミド (clofenamide)  
 クロパミド (clopamide)  
 クロレキシロン (clorexolone)  
 ジスルファミド (disulfamide)  
 エトキシゾラミド (ethoxzolamide)  
 フロセミド (furosemide)  
 メフルシド (mefruside)  
 メタゾラミド (methazolamide)  
 ピレタニド (piretanide) 40  
 トルセミド (torsemide)  
 トリパミド (tripamide)  
 キシパミド (xipamide)

チアジド類および類似体

アルチアジド (althiazide)  
 ベンドロフルメチアジド (bendroflumethiazide)  
 ベンズチアジド (benzthiazide)  
 ベンチルヒドロクロロチアジド (benzylhydrochlorothiazide)  
 ブチアジド (buthiazide) 50

クロルタリドン (chlorthalidone)  
 シクロペンチアジド (cyclopenthiamide)  
 シクロチアジド (cyclothiazide)  
 エチアジド (ethiazide)  
 フェンキゾン (fenquizone)  
 ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide)  
 ヒドロフルメチアジド (hydroflumethiazide)  
 インダパミド (indapamide)  
 メチクロチアジド (methyclothiazide)  
 メトラゾン (metolazone) 10  
 パラフルチジド (paraflutizide)  
 ポリチアジド (polythiazide)  
 キネタゾン (quinethazone)  
 テクロチアジド (teclothiazide)  
 トリクロルメチアジド (trichlormethiazide)

#### ウラシル類

アミノメトラジン (aminometradine)

#### 未分類

アミロライド (amiloride) 20  
 Biogen BG 9719  
 クロラザニル (chlorazanil)  
 エタクリン酸 (ethacrynic acid)  
 エトゾリン (etozolin)  
 イソソルビド (isosorbide)  
 Kiowa Hakko KW 3902  
 マンニトール (mannitol)  
 ムゾリミン (muzolimine)  
 ペルヘキシリン (perhexiline)  
 Sanofi - Aventis SR 121463  
 チクリナフェン (ticrynafen) 30  
 トリアムテレン (triamterene)  
 尿素。

#### 【0102】

【0094】 ある態様において、もし存在する場合は利尿薬はチアジドまたはループ利尿薬を含む。患者が複雑な状態、例えば糖尿病または慢性腎臓病を有する場合、チアジド利尿薬は通常は好まれず、その状況ではループ利尿薬がよりよい選択であり得る。

#### 【0103】

【0095】 特に適切なチアジド利尿薬には、クロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、ポリチアジドおよびそれらの組み合わせが含まれる。特に適切なループ利尿薬には、ブメタニド、フロセミド、トルセミドおよびそれらの組み合わせが含まれる。 40

#### 【0104】

【0096】 適切な抗凝血剤は、説明的に次のリストから選択することができる：

アセノクマロール (acenocoumarol)  
 アンクロッド (ancrod)  
 アニシンジオン (anisindione)  
 ブロミンジオン (bromindione)  
 クロリンジオン (clorindione)  
 クメタロール (coumetarol)  
 シクロクマロール (cyclocoumarol) 50

デキストラン硫酸ナトリウム ( d e x t r a n   s u l f a t e   s o d i u m )  
 ジクマロール ( d i c u m a r o l )  
 ジフェナジオン ( d i p h e n a d i o n e )  
 エチルビスクムアセテート ( e t h y l   b i s c o u m a c e t a t e )  
 エチリデンジクマロール ( e t h y l i d e n e   d i c o u m a r o l )  
 フルインジオン ( f l u i n d i o n e )  
 ヘパリン  
 ヒルジン ( h i r u d i n )  
 リアポレートナトリウム ( l y a p o l a t e   s o d i u m )  
 ペントサンポリサルフェート ( p e n t o s a n   p o l y s u l f a t e )  
 フェニンジオン ( p h e n i n d i o n e )  
 フェンプロクモン ( p h e n p r o c o u m o n )  
 ホスピチン ( p h o s v i t i n )  
 ピコタミド ( p i c o t a m i d e )  
 チオクロマロール ( t i o c l o m a r o l )  
 ワルファリン ( w a r f a r i n )。

10

## 【 0 1 0 5 】

[0097] 肺高血圧状態が基礎疾患（例えばCTD、HIV感染、COPDまたはILD）と関係がある場合、アンプリセンタンは場合により基礎となる状態を標的とする1種類以上の薬物とともに組み合わせ療法で投与することができる。

20

## 【 0 1 0 6 】

[0098] アンプリセンタンが1種類以上の薬物とともに組み合わせ療法で用いられる場合、アンプリセンタンおよび少なくとも1種類の薬物を、異なる時間において、またはほぼ同じ時間において（正確に同じ時間で、またはいずれかの順番ですぐに相次いで）投与することができる。アンプリセンタンおよび2番目の有効薬剤は、同じ時間に投与するために固定された用量の組み合わせとして1個の剤形に、または同じもしくは異なる時間に投与するために2個以上に分かれた剤形に配合することができる。

## 【 0 1 0 7 】

[0099] 別々の剤形は場合により、例えば単一の容器に、もしくは単一の外側の包装内の複数の容器と一緒に包装することができ、または別々の包装と一緒に与えることができる（" 共提示 ( c o m m o n   p r e s e n t a t i o n ) "）。一緒に包装または共提示の例として、別々の容器にアンプリセンタンおよびアンプリセンタンの組み合わせで有用な少なくとも1種類の薬物を含むキットを考える。他の例では、アンプリセンタンおよびアンプリセンタンの組み合わせ療法で有用な少なくとも1種類の薬物が別々に包装されており互いに独立して売り物として利用できるが、本発明に従う使用のために一緒に売買される、または一緒に販売促進される。別々の剤形を、本発明に従う使用のために、別々におよび独立して患者に与えることもできる。

30

## 【 0 1 0 8 】

[0100] 一般に、少なくともアンプリセンタンは経口送達用配合物、例えば、約1～約600mg/日、例えば約10～約300mg/日のアンプリセンタン用量の経口送達に適合させた配合物中で提供される。アンプリセンタン配合物はあらゆる適切な投与頻度に適合させることができるが、1態様において、1日1回の経口投与に適合される。

40

## 【 0 1 0 9 】

[0101] 1態様において、組み合わせにおけるアンプリセンタン以外の薬物の少なくとも1種類が、経口送達用配合物中で提供される；例えば、薬物のそれぞれをそのように提供することができ、薬物のそれぞれは1日1回の経口投与に適合した配合物中にあることができる。アンプリセンタン以外の薬物のそれぞれは、薬物の総量に対して適当である量で組み合わせ中に存在するのが一般的である。当業者は、印刷された、または電子的な形、例えばインターネット上で公に入手できる情報から、あらゆる個別の薬物に適した用量をすぐに確認することができる。

50

## 【 0 1 1 0 】

[0102] 組み合わせ中のいずれか 2 種類以上の薬物は、場合により一緒に配合して固定された用量の組み合わせを提供することができる。例えば、アンプリセンタンは組み合わせ中の他の薬物のいずれか 1 種類以上と一緒に配合することができる。

## 【 0 1 1 1 】

[0103] 本明細書および特許請求の範囲における個別の薬物または 2 番目の有効薬剤の言及は、別途文脈が要求する場合を除いて、薬物の医薬的に許容できる塩、エステル類、プロドラッグ、代謝生成物、ラセミ体または鏡像異性体を、その塩、エステル類、プロドラッグ、代謝生成物、ラセミ体または鏡像異性体が存在して療法上有効である程度まで含むことは理解されるであろう。

10

## 【 実施例 】

## 【 0 1 1 2 】

[0104] 下記の実施例は単に説明的なものであり、この開示を限定するものでは決していない。実施例において結果の統計的分析および統計的有意性に言及する。その言及は完全な開示のためになされ、統計的有意性が本明細書の特許請求の範囲の特許性に不可欠であるという自認を構成するものではない。" 主要な " および " 二次的な " エンドポイントまたは個別の臨床試験の目的にも言及する。これらのエンドポイントまたは目的は、必ずしも本発明についての " 主要な " または " 二次的な " ものであると考えられるべきではない。

20

## 【 0 1 1 3 】

[0105] 実施例 1 および 2 は、それぞれ A R I E S - 2 および A R I E S - 1 として知られる第 I I I 相臨床試験に関する。これらの試験に関する特定の結果および他の情報は、下記のニュース公開において言及され、これらのニュース公開のいくつかにおいて公示されたように様々な会議で発表された。すぐ下で個々に引用する文書のそれぞれを、あらゆるその文書は本発明に対する先行技術を表すことを自認することなしに、本明細書に全体を援用する。

## 【 0 1 1 4 】

[0106] Myogen, Inc. News Release, December 12, 2005

## 【 0 1 1 5 】

## 【 化 1 0 】

30

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=794738&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=794738&highlight=)

## 【 0 1 1 6 】

[0107] Myogen, Inc. News Release, February 13, 2006

## 【 0 1 1 7 】

## 【 化 1 1 】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=815989&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=815989&highlight=)

40

## 【 0 1 1 8 】

[0108] Myogen, Inc. News Release, March 2, 2006

## 【 0 1 1 9 】

## 【 化 1 2 】

(<http://investor.myogen.com/>

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=824548&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=824548&highlight=)

## 【 0 1 2 0 】

50

およびその中で公示された A T S 2006年5月19～24日の発表。

[0109] Myogen, Inc. News Release, April 10, 2006

【0121】

【化13】

(<http://investor.myogen.com/>

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=840536&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=840536&highlight=)

【0122】

。

[0110] Myogen, Inc. News Release, May 3, 2006

10

【0123】

【化14】

(<http://investor.myogen.com/>

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=851641&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=851641&highlight=)

【0124】

。

[0111] Myogen, Inc. News Release, May 8, 2006

20

【0125】

【化15】

(<http://investor.myogen.com/>

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=853198&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=853198&highlight=)

【0126】

。

[0112] Myogen, Inc. News Release, May 24, 2006

30

【0127】

【化16】

(<http://investor.myogen.com/>

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=860158&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=860158&highlight=)

【0128】

およびその中で公示された A T S 2006年の O l s c h e w s k i による発表。

[0113] Myogen, Inc. News Release, August 7, 2006

40

【0129】

【化17】

(<http://investor.myogen.com/>

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=892987&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=892987&highlight=)

【0130】

。

[0114] Myogen, Inc. News Release, September 5, 2006

【0131】

【化18】

(<http://investor.myogen.com/>

[phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=902050&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=902050&highlight=)

【0132】

およびその中で公示された世界心臓病学会（2006年9月2～6日、バルセロナ、スペイン）の G a l i e による発表；および

50

【 0 1 3 3 】

【 化 1 9 】

<http://cic.escardio.org/AbstractDetails.aspx?id=41830&eevtid=15>

【 0 1 3 4 】

の G a l i e の 発 表 の 要 約。

[0115] Myogen, Inc. News Release, October 10, 2006

【 0 1 3 5 】

【 化 2 0 】

(<http://investor.myogen.com/>

10

[phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=913787&highlight=\)](http://investor.myogen.com/phenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=913787&highlight=)

【 0 1 3 6 】

お よ び そ の 中 で 公 示 さ れ た C H E S T 2 0 0 6 年 の O u d i z に よ る 発 表。

[0116]

【 0 1 3 7 】

【 化 2 1 】

[library.corporate-ir.net/library/](http://library.corporate-ir.net/library/)

20

[13/135/135160/items/203236/Junepresentation.pdf](http://library.corporate-ir.net/library/13/135/135160/items/203236/Junepresentation.pdf)

【 0 1 3 8 】

で 入 手 で き る M y o g e n 2 0 0 6 年 6 月 の 発 表。

【 0 1 3 9 】

実施例 1

概要

[0117] この試験の主要な目的は、P A H を 有 する 対象の運動能力へのアンプリセンタンの作用を測定することであった。この試験の二次的な目的は、P A H の 他 の 臨 床 に お ける 尺度へのアンプリセンタンの作用、さらに被験薬物の安全性および耐容性を評価することであった。

30

【 0 1 4 0 】

[0118] 被験薬物は、外観が同一の円形、両凸、経口タブレット中で提供された。1 m g、2 . 5 m g、または 5 m g の アンプリセンタンを含む 3 種類 の 強度 の 活性被験薬物がこの試験で用いられた。全ての被験薬物はプリスターカードに包装された。対象は、被験薬物を 1 日 1 回 ( q . d . ) 経口で ( p . o . )、朝に、食物と一緒にまたは食物なしで飲むように指示された。

【 0 1 4 1 】

[0119] 最大試験期間は、最初の審査の手順の時点から最後の試験診察 ( 1 2 週 ) まで、1 4 週間までであった。審査の手順は、最初の被験薬物の投与の最大で 2 週間前に実施された。被験薬物処置の最大期間は 1 2 週間であった。

40

[0120] プラセボは有効処置と見分けられなかった。

【 0 1 4 2 】

方法 ( 実施例 1 )

患者

[0121] 登録された対象の数は 4 1 の 調査現場で 1 9 2 人であった。

[0122] 1 8 歳 以上 で、特 発 性 P A H、結 合 組 織 病 ( C T D ) と 関 係 が あ る P A H、例 えば 混 合 型 C T D、C R E S T 症 候 群、全 身 性 硬 化 症 ( 強 皮 症 )、重 複 症 候 群 も し く は 全 身 性 エ リ テ マ トー デ ス、ま た は 食 欲 不 振 誘 発 剤 の 使 用 も し く は H I V 感 染 と 関 係 の あ る P A H を 有 する 男性 お よ び 女 性 が この 試 験 に 登 録 さ れ た。対 象 は、証 拠 の あ る 2 5 m m H g 以上 の 平均 P A P、3 m m H g / L / 分 より 高 い P V R、お よ び 1 5 m m H g より 低 い P

50

CWPまたはLVEDPを有していなければならなかった。対象は、本試験に含まれる資格があるためには、2回の連続した6MWTの間に少なくとも150mであるが450mを越えない距離を歩くことができなければならなかった。

【0143】

試験の計画および処置

[0123] 2週間の審査期間の後、資格のある対象は基礎となるPAHの病因（特発性または非特発性）に基づいて階層化され、1：1：1の比率で3個の処置グループ（プラセボ、2.5mgまたは5mgアンプリゼンタン）の1つへと無作為抽出された。被験薬物への不耐性が起こった場合には、12週間の処置期間の間に1回の隠された用量の減少が許可された（例えば、5mgを2.5mgに、2.5mgを1mgに、プラセボをプラセボに）。対象は、彼らが2.5mg投与グループから減らした場合にのみ1日1mgの用量のアンプリゼンタンを与えられた。対象は月1回の間隔で有効度および安全性について評価された。

10

【0144】

[0124] プラセボを対照としたこの試験の計画により、対象が12週間の期間の間アンプリゼンタンを与えられない3分の1の可能性があった。従って、最小で4週間の処置期間の後、次の予め定められた早期脱退基準の2個以上を満たした対象は試験から離脱した可能性がある：

- (a) 6MWDのベースラインからの少なくとも20%の減少；
- (b) WHO機能クラスの1以上の増加；
- (c) 右室不全の悪化（例えば、頸静脈圧の増加、新規肝腫もしくは肝腫の悪化、腹水または末梢性浮腫により示される）；
- (d) 急速に進行する心、肝、または腎不全；および/または
- (e) 抗療性収縮期低血圧（収縮期血圧が85mmHgより低い）。

20

【0145】

[0125] 早期脱退基準の2個以上により試験から離脱したプラセボを与えられた対象は、長期延長試験に参加する資格があり、アンプリゼンタンを用いた有効処置を受けた。

[0126] アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）および総ビリルビンの血清レベルを、試験を通して全ての対象において綿密に監視した。妊娠能力を有する女性の対象は、毎月妊娠検査を受け、試験の過程の間における妊娠の危険を減らすために二重の避妊法を用いる必要があった。男性の対象は、可能性のある男性の生殖能力へのアンプリゼンタンの作用を評価するために完全な精液およびホルモン分析を受ける必要があった。

30

[0127] 12週間の試験が完了した後、対象は長期延長試験に登録する資格があった。

【0146】

有効性の評価

[0128] 主要な有効性エンドポイントは、プラセボと比較した、12週間の処置の後に評価される6MWDにおけるベースラインからの変化であった。

【0147】

[0129] 二次的な有効性エンドポイントには次のものが含まれた：

(a) 無作為抽出してから最初に死、肺移植、PAHに関する入院、心房中隔開口、他のPAH療法薬の追加による試験の中断、または早期脱退基準の2個以上による試験の中断が起こるまでの時間により定義される、PAHの臨床的悪化までの時間；

(b) プラセボと比較した、12週間の処置の後に測定される、次のことにおけるベースラインからの変化：

- (i) WHO機能クラス；
- (ii) SF-36（登録商標）健康調査身体機能スケール；
- (iii) 運動直後のBDI；および/または
- (iv) 被験薬物の安全性および耐容性の評価；ならびに

40

50

(c) プラセボと比較した、12週間の処置の後に測定される、ET-1、cTnTおよびBNPの血漿レベルにおけるベースラインからの変化。

【0148】

安全性の評価

[0130] 試験の過程の間に報告された全ての有害な作用(AE)が報告され、全てのAEの要約が、次のことの頻度および百分率を示すように用意された。

【0149】

(a) 少なくとも1種類のAEを有する対象；

(b) 薬物に関連するかもしれない、またはおそらく薬物に関連するAEを有する対象

；

(c) 少なくとも1種類の重いAE(SAE)を有する対象；

(d) 試験の中断につながるAEを有する対象；および

(e) 死亡した対象。

【0150】

[0131] 肝機能検査(LFT)の評価は、ALT、AST、アルカリホスファターゼおよび総ビリルビンに関する正常の上限(ULN)と比較した重症度により別々に要約した。

【0151】

[0132] 試験の間のいずれかの時点(定期的な診察または診察の間に)で抗凝固剤を使用した対象に関して、凝血検査(プロトロンビン時間(PT)、部分トロンボプラスチン時間(PTT)および国際標準化比(INR))を完了した。試験診察による要約的な統計に加え、PTおよびINRにおける変化を、ワルファリン型抗凝固剤の用量の変化と比較して検査した。これらの分析は0週目および12週目の値ならびに0週目から12週目までの百分率変化に焦点をあてた。

【0152】

[0133] 精液試料およびそれらの正常性または異常性の結果は、独立した男性生殖能力の専門家により評価され、処置によって頻度の計数(frequency counts)および百分率で要約した。男性ホルモンのデータに関する記述統計は、処置によってデータが集められた0週目および12週目の診察に関して用意した。0週目から12週目までの変化を測定した。男性生殖ホルモンの結果は、精液試料の結果と組み合わせて、二番目の独立した男性生殖能力の専門家により分析された。

【0153】

[0134] 処置によって、それぞれの予定された評価の時間に関して、正常である、異常であるが臨床的に重要ではない、および異常かつ臨床的に重要である心電図(ECG)の結果の頻度を要約するのに、頻度の計数および百分率を用いた。全てのECGデータはデジタルで記録され、中央読み取り機により分析された。次の変数を分析した：心拍、RRおよびPRの間隔、QRSの継続期間、QTの間隔、QTcB、QTcFおよびECG診断変数。処置グループによって、およびECG評価の週によってECGの結果を要約するために、記述統計が用いられた。

【0154】

[0135] 処置によるそれぞれの予定された評価時間に関して、および処置による投与前の0週目からそれぞれのその後の予定された評価までの変化に関して、生命徴候に関する記述統計が報告された。

【0155】

統計的方法

[0136] グループあたり62人の対象での、6MWDにおけるベースラインからの変化における、非処置グループの差のゼロ仮説の検定は、2標本t検定に基づく平均したプラセボ調整した処置作用が35mであり、標準偏差が55mであることを検出するおおよそ90%の能力を有していた。

【0156】

10

20

30

40

50

[0137] 治療企図 (ITT) 集団は、少なくとも 1 用量の被験薬物を与えられた全ての無作為抽出された対象として定義された。ITT 集団に関して、対象は実際に受けた処置に関わらずそれらの無作為抽出された処置グループに属しているとみなされた。

【0157】

[0138] 安全性集団は、少なくとも 1 用量の被験薬物を与えられた全ての無作為抽出された対象として定義された。対象は与えられた最も高い実際の処置用量に従う処置グループに属しているとみなされた。いずれかの日に 5 mg のアンプリセンタンを与えられたあらゆる対象は、試験全体において安全性分析に関して 5 mg グループに含まれた。いずれかの日に 2.5 mg のアンプリセンタンを与えられ、いずれの日にも 5 mg のアンプリセンタンを与えられなかったあらゆる対象は、試験全体において安全性分析に関して 2.5 mg グループに含まれた。そうでなければ、プラセボのみを与えられたあらゆる対象は本試験において安全性分析に関してプラセボグループに含まれた。

10

【0158】

[0139] 主要な有効性エンドポイントは、プラセボと比較した、12 週間の処置の後に評価される 6 MWD におけるベースラインからの変化であり、最後の観察は繰り越された。ベースラインにおける 6 MWD は、無作為抽出の前の少なくとも 2 回の 6 MWT の平均 6 MWD として定義された。

【0159】

[0140] 2 種類のアンプリセンタン処置グループのそれぞれにおいて、4、8、12 週目に関してベースラインからの変化をプラセボと比較した。平均変化は、標準理論により計算された両側 95% 信頼区間 (CI) とともに報告された。主要な比較は、ベースラインから 12 週目までの変化であった。特発性および非特発性 PAH の対象により階層化したウィルコクソンの順位和検定を、推測のために用いた。2 つの比較を説明する第 1 種の過誤率を制御するのに、固定シーケンスアプローチを用いた。より高い用量を最初にプラセボと比較した。ウィルコクソンの順位和検定からの p 値は 5 mg アンプリセンタングループに関して 0.05 未満であったため、違いは有意であると考えられ、再び完全な 0.05 レベルにおいて、より低い用量がプラセボと比較された。

20

【0160】

[0141] また、2 個のアンプリセンタン投与グループを組み合わせるプラセボグループと比較した。p 値が報告されたが、これは単に記述的な目的のためであり、2 個の個々の投与グループをプラセボグループと比較するために用いられた固定シーケンスの手順への影響はなかった。

30

【0161】

[0142] 両方のアンプリセンタン投与グループが主要エンドポイントに関してプラセボより優れていた場合、プラセボグループとの比較のために 2 個の投与グループからの対象を組み合わせることにより、二次的なエンドポイントの評価が行われた。しかし、主要エンドポイントに関して 5 mg のグループのみが有意であった場合、二次的なエンドポイントの評価はその投与グループに関してのみ行った。二次的なエンドポイントの分析は、特発性および非特発性 PAH の対象により階層化した。

【0162】

40

[0143] 2 種類の最も重要な二次的なエンドポイントである、PAH の臨床的悪化までの時間および WHO 機能クラスの変化を、シムズ検定のホメル延長のウエート版 (a weighted version of Hommel's extension of the Simes test) を用いて、全体の  $\alpha$  を 0.05 として、プラセボと比較した。PAH の臨床的悪化までの時間は 80% のウエートと評価され、一方 WHO 機能クラスの変化は 20% のウエートを与えられた。これら 2 種類の検査は門番として役立ち、最初の 2 種類の二次的なエンドポイントの少なくとも一方が有意であった場合、SF-36 (登録商標) 健康調査の身体機能スケールの検査が許された。最後に、SF-36 (登録商標) 身体機能スケールの検査からの有意な結果について、BDI を条件付きで検査した。

50

## 【 0 1 6 3 】

[0144] E T - 1、c T n T および B N P の血漿レベルの分析は、ベースラインからの変化（処置の作用）および有効性へのベースラインの影響の両方に関して実施された。投与前の 0 週目から 1 2 週目までの処置による変化に関する記述統計を示した。

## 【 0 1 6 4 】

## 結果（実施例 1）

## 患者（試験集団）

[0145] 無作為抽出した対象の性質を表 1 . 1 に示す。

表 1 . 1 . 対象の性質（無作為抽出した対象の %）

## 【 0 1 6 5 】

## 【表 1】

|                            | プラセボ       | 2.5 mg<br>アンプリセンタン | 5 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|----------------------------|------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                            | (N = 65)   | (N = 64)           | (N = 63)         | (N = 127)          |
| 無作為抽出                      | 65 (100.0) | 64 (100.0)         | 63 (100.0)       | 127 (100.0)        |
| 完了                         | 54 (83.1)  | 58 (90.6)          | 58 (92.1)        | 116 (91.3)         |
| 脱退                         | 11 (16.9)  | 6 (9.4)            | 5 (7.9)          | 11 (8.7)           |
| 脱退の理由：                     |            |                    |                  |                    |
| 有害な出来事                     | 3 (4.6)    | 1 (1.6)            | 3 (4.8)          | 4 (3.1)            |
| 臨床的な状態が向上<br>しなかった、または悪化した | 1 (1.5)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)          | 0 (0.0)            |
| 承諾の撤回                      | 0 (0.0)    | 3 (4.7)            | 1 (1.6)          | 4 (3.1)            |
| 早期脱退                       | 7 (10.8)   | 2 (3.1)            | 1 (1.6)          | 3 (2.4)            |

## 【 0 1 6 6 】

[0146] 平均年齢 5 0 . 9 歳の、合計で 1 9 2 人の対象が、少なくとも 1 用量の被験薬物を与えられ、I T T および安全性集団に含められた。登録された対象の大部分は女性（7 4 . 5 %）であり、白人（8 4 . 9 %）であった。対象のおおよそ半分（5 1 . 6 %）は、西ヨーロッパまたはイスラエルの居住者であった。残りの対象は、東ヨーロッパ（2 4 . 0 %）および南アメリカ（2 4 . 5 %）全体に等しく分布していた。

## 【 0 1 6 7 】

[0147] 本試験に参加する前に P A H が存在した年数を、P A H が診断されたという日付から説明された承諾が署名されたという日付までで計算した。この試験のための審査診察において確認された P A H の診断を有する対象に関しては、この試験の前に P A H が存在した年数はゼロに設定した。この試験に参加する前に P A H が存在した年数の平均は、プラセボ（2 . 3 ± 4 . 2 2 年）および 5 m g（2 . 9 ± 6 . 1 0 年）グループに関しては近かったが、2 . 5 m g（1 . 2 ± 1 . 9 3 年）グループのそれよりも長かった。P A H が存在した年数の中央値は、それぞれの処置グループに関して 1 年未満であった：プラセボ、0 . 3 8 年；2 . 5 m g、0 . 4 3 年；5 m g、0 . 2 6 年。

## 【 0 1 6 8 】

[0148] 登録した対象の内、6 5 % は登録の前に特発性 P A H の診断を有しており、3 5 % は C T D、食欲不振誘発剤の使用または H I V 感染と関係がある P A H（本明細書ではひとまとめにして非特発性 P A H と呼ぶ）を有していた；特発性および非特発性 P A H の対象は、処置グループの間に同程度に分布していた。ほぼ全ての対象は、W H O 機能クラス I I（4 4 . 8 %）またはクラス I I I（5 1 . 6 %）の症状のいずれかを有していた。全ての対象の平均（± 標準偏差（S D））ベースライン 6 M W D は、3 4 8 . 4 ± 8 4 . 4 6 m であった。

## 【 0 1 6 9 】

[0149] 通常、参加する対象の人口およびベースラインの特徴は、処置グループの間でよくバランスをとった。プラセボおよび組み合わせたアンプリセンタングループの両方に

10

20

30

40

50

関して、WHO機能クラスIIおよびWHOクラスIIIの症状を有する対象の間でベースライン6MWDに違いがあった：それぞれ、クラスII、372.0mおよび379.1mならびにクラスIII、330.2mおよび328.2m。

【0170】

[0150] 最も頻繁に用いられた併用薬物療法は、フロセミド(furosemide)(37.0%)、アセノクマロール(acenocoumarol)(28.6%)およびスピロラクトン(spiroinolactone)(25.0%)であった。処置グループにわたって、併用薬物療法の使用における違いは何もないように見えた。

【0171】

アンプリセンタンの有効性

[0151] ITT集団におけるベースラインから12週目までの6MWDの変化を表1.2に示す。

表1.2. 6MWDの変化、メートル

【0172】

【表2】

|                                | プラセボ              | 2.5 mg<br>アンプリセンタン | 5 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| ベースライン6MWD, 平均 (SD)            | 342.7<br>(85.93)  | 347.3<br>(83.81)   | 355.3<br>(84.45) | 351.3<br>(83.89)   |
| 12週目の6MWD, 平均 (SD)             | 332.6<br>(130.42) | 369.6<br>(128.31)  | 404.7<br>(99.45) | 387.0<br>(115.80)  |
| ベースラインから12週目<br>までの変化, 平均 (SD) | -10.1<br>(93.79)  | +22.2<br>(82.67)   | +49.4<br>(75.36) | +35.7<br>(79.99)   |

【0173】

[0152] 主要な有効性エンドポイントは、両方のアンプリセンタン用量に関してプラセボと比較して統計的に有意であった。12週目における、平均6MWDのプラセボ調整した向上は、5mgグループに関して+59.4m(95%CI: +29.6~+89.3m; p<0.001)、および2.5mgグループに関して+32.3m(95%CI: +1.5~+63.1m; p=0.022)であった。プラセボグループの対象に関しては、平均6MWDはベースラインからの減少を示した(-10.1m)。アンプリセンタンを与えられた対象に関して、プラセボと比較した6MWDの向上は早くも8週目に観察され、12週目までに用量応答の証拠があった。

【0174】

[0153] 重要な二次的エンドポイントであるPAHの臨床的悪化までの時間は、アンプリセンタン(組み合わせたアンプリセンタングループ)はPAHの臨床的悪化までの時間をプラセボと比較して有意に遅らせることを示した(p<0.001)。2.5mgおよび5mg投与グループではそれぞれ対象の4.7%および4.8%であったのと比べ、プラセボグループでは対象の21.5%が臨床的悪化の出来事を経験した。さらに、プラセボと比較した場合に、アンプリセンタンを与えられた対象に関して、いずれかの所与の時点で臨床的悪化が起こる確率において危険率が80%の減少を示した。

【0175】

[0154] PAHの臨床的悪化までの時間を、ITT集団のそれぞれの処置グループに関して、12週目までの Kaplan-Meier のイベントフリー曲線として図1に示した。

[0155] 処置グループによる、臨床的悪化を定義する出来事の要約を表1.3に示す。

表1.3. 臨床的悪化の出来事 (ITT集団の%)

【0176】

10

20

30

40

【表 3】

| 出来事                 | プラセボ      | 2.5 mg<br>アンプリセンタン | 5 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|---------------------|-----------|--------------------|------------------|--------------------|
|                     | (N = 65)  | (N = 64)           | (N = 63)         | (N = 127)          |
| 死                   | 3 (4.6)   | 2 (3.1)            | 0 (0.0)          | 2 (1.6)            |
| 肺移植                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)            | 0 (0.0)          | 0 (0.0)            |
| PAHに関する入院           | 9 (13.8)  | 3 (4.7)            | 2 (3.2)          | 5 (3.9)            |
| 心房中隔開口              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)            | 0 (0.0)          | 0 (0.0)            |
| PAH処置の追加による試験の脱退    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)            | 0 (0.0)          | 0 (0.0)            |
| 脱退基準                | 7 (10.8)  | 2 (3.1)            | 1 (1.6)          | 3 (2.4)            |
| 1種類以上の出来事が起こった対象の総数 | 14 (21.5) | 3 (4.7)            | 3 (4.8)          | 6 (4.7)            |

10

## 【0177】

【0156】 PAHに関して入院したプラセボグループの9人(13.8%)の対象の内、5人は右心不全または右心不全の悪化に関して入院した。比較して、5人(3.9%)のアンプリセンタンを与えられた対象がPAHに関して入院し、彼らの1人(5mg投与グループ中)は右心不全の悪化に関して入院した。

## 【0178】

【0157】 この試験の間もしくは被験薬物の最後の投与の30日以内に報告された死は合計で6件であった。プラセボグループにおいて4人(6.2%)の対象が死亡し、2.5mg投与グループにおいて2人(3.1%)の対象が死亡した。5mgアンプリセンタンを与えられた対象で12週間の試験の間に死亡した者はいなかった。6件の死の内の5件は、臨床的悪化の出来事としてとらえられた；3人(4.6%)のプラセボの対象および2人(3.1%)の2.5mgアンプリセンタンを与えられた対象が、12週間の処置期間の完了の前に死亡した。死亡した6人目の対象は、プラセボグループに入っていた。この対象はPAHの臨床的悪化に関して入院し、入院の日付がこの対象の臨床的悪化の日としてとらえられた。この対象は早期脱退手順により本試験を中断し、その後死亡した。

20

## 【0179】

【0158】 ITT集団におけるベースラインから12週目までのWHO機能クラスの変化を表1.4に示す。

30

表1.4. WHO機能クラスの変化 (ITT集団の%)

## 【0180】

【表 4】

| 変化 (クラスの番号) | プラセボ      | 2.5 mg<br>アンプリセンタン | 5 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|-------------|-----------|--------------------|------------------|--------------------|
|             | (N = 65)  | (N = 64)           | (N = 63)         | (N = 127)          |
| -2          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)            | 1 (1.6)          | 1 (0.8)            |
| -1          | 11 (16.9) | 10 (15.6)          | 8 (12.7)         | 18 (14.2)          |
| 変化なし        | 42 (64.6) | 51 (79.7)          | 52 (82.5)        | 103 (81.1)         |
| +1          | 10 (15.4) | 2 (3.1)            | 2 (3.2)          | 4 (3.1)            |
| +2          | 2 (3.1)   | 1 (1.6)            | 0 (0.0)          | 1 (0.8)            |

40

## 【0181】

【0159】 WHO機能クラスの変化における、処置グループの間の統計的に有意な違いは、12週目では観察されなかった。しかし、組み合わせたアンプリセンタングループにおける対象(3.9%)と比較して、4倍よりも大きな百分率のプラセボグループにおける対象(18.5%)が、少なくとも1WHO機能クラス悪化した。

## 【0182】

【0160】 12週目において少なくとも彼らのベースラインのWHO機能クラスを維持し

50

ていた対象の百分率は、プラセボグループで 81.5%、2.5 mg 投与グループで 95.3% および 5 mg 投与グループで 96.8% であった。

【0183】

[0161] ベースラインから 12 週目までの SF-36 (登録商標) 健康調査パラメーターの変化を表 1.5 に示す。

表 1.5. SF-36 (登録商標) 健康調査パラメーターの変化、平均 (SD)

【0184】

【表 5】

| パラメーター     | プラセボ          | 2.5 mg<br>アンプリセンタン | 5 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|------------|---------------|--------------------|------------------|--------------------|
| 身体機能       | -0.20 (7.14)  | +3.86 (7.14)       | +2.96 (6.81)     | +3.41 (6.96)       |
| 役割-身体的     | -0.15 (10.04) | +5.87 (11.72)      | +7.61 (10.41)    | +6.74 (11.07)      |
| 肉体の痛み      | -0.24 (12.02) | +2.34 (11.87)      | +0.46 (9.99)     | +1.40 (10.96)      |
| 全体的な健康     | +1.37 (6.24)  | +3.84 (6.71)       | +4.95 (8.05)     | +4.40 (7.40)       |
| 活力         | -0.01 (9.11)  | +4.07 (9.12)       | +5.21 (8.79)     | +4.64 (8.94)       |
| 社会機能       | +2.45 (10.54) | +4.55 (9.72)       | +4.85 (11.89)    | +4.70 (10.81)      |
| 役割-感情的     | -1.58 (14.25) | +3.11 (12.90)      | +8.15 (14.43)    | +5.63 (13.86)      |
| 精神的健康      | +2.53 (10.79) | +4.98 (9.70)       | +4.03 (10.13)    | +4.50 (9.88)       |
| 身体的構成要素、要約 | -0.15 (7.29)  | +3.78 (7.63)       | +2.97 (7.79)     | +3.38 (7.69)       |
| 精神的構成要素、要約 | +1.27 (11.29) | +4.05 (10.30)      | +6.28 (11.64)    | +5.17 (11.00)      |

10

20

【0185】

[0162] SF-36 (登録商標) 健康調査の身体機能スケールにおいて、組み合わせたアンプリセンタングループ (3.41 ± 6.96) に関してプラセボ (-0.20 ± 8.14, p = 0.005) と比較して統計的に有意な増大が観察された。身体機能スケールにおける向上は、プラセボと比較した 2.5 mg および 5 mg 投与グループの両方についても示された。さらに、役割-身体的、全体的な健康、活力および役割-感情的のスケールを含むいくつかの他の SF-36 (登録商標) スケールにおいても、増大が観察された。

【0186】

[0163] 組み合わせたアンプリセンタングループに関して、12 週目において、プラセボ調整した BDI が -1.1 (95% CI: -1.8 ~ -0.4; p = 0.019) であり、BDI の統計的に有意な向上が観察された。BDI の向上は、プラセボと比較した 2.5 mg および 5 mg 投与グループの両方に関して観察された。プラセボグループの対象に関して、平均 BDI がベースラインから +0.82 増大 (悪化) した。それに対し、2.5 mg および 5 mg アンプリセンタン投与グループでは、平均 BDI はベースラインから減少 (向上) した (それぞれ -0.20 および -0.36)。

30

【0187】

[0164] 12 週目において、血漿 ET-1 の幾何平均百分率変化は、プラセボグループで 4% (95% CI: 0.68 ~ 1.36) 減少し; 一方、血漿 ET-1 の幾何平均百分率変化は、2.5 mg グループで 19% (95% CI: -12% ~ 61%; p = 0.193、プラセボに対する)、および 5 mg グループで 72% (95% CI: 32% ~ 125%; p = 0.004、プラセボに対する) ベースラインから増大した。ベースラインからの変化は 5 mg グループに関してはプラセボよりも実質的に大きかったが、2.5 mg グループに関してはそうではなかった。

40

【0188】

[0165] ベースラインにおいて、血漿 cTnT 濃度のおおよそ 90% が、定量できる濃度 (0.01 ng/ml) より下であった。12 週間の試験の間の cTnT 濃度の変化は小さく、ゼロときわだって差があるわけではなかった。

【0189】

50

[0166] 12週目において、血漿BNPの幾何平均百分率変化は、プラセボグループでは13% (95%CI: -6% ~ 36%) 増大した。それに対し、血漿BNPの幾何平均は、2.5mgグループで29% (95%CI: -44% ~ -9%; p = 0.002、プラセボに対する)、および5mgグループで30% (95%CI: -47% ~ -9%; p = 0.002、プラセボに対する) ベースラインから減少した。ベースラインからの減少は、2.5mgグループおよび5mgグループに関してプラセボより実質的に大きかった。

【0190】

サブグループによる有効性

[0167] 12週目において、WHO機能クラスI/IIおよびWHO機能クラスIII/IVの対象の両方に関して6MWDの向上が観察された。クラスI/IIサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+44.1mおよび+67.7mであった。クラスIII/IVサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+17.6mおよび+51.8mであった。

10

【0191】

[0168] 12週目において、両方のアンプリセンタン投与グループで特発性PAHサブグループに関して、および5mg投与グループで非特発性PAHサブグループに関して、6MWDの向上が観察された。特発性PAHサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+56.3mおよび+75.7mであった。非特発性PAHサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの変化は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ-12.6mおよび+29.5mであった。

20

【0192】

[0169] 12週目において、両方のアンプリセンタン投与グループで女性の対象に関して6MWDの向上が観察された。女性の対象に関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+42.5mおよび+75.7mであった。男性の対象に関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの変化は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+6.8mおよび+2.7mであった。

30

【0193】

[0170] 12週目において、両方のアンプリセンタン投与グループで東ヨーロッパおよび南アメリカの集団に関して、および5mg投与グループで西ヨーロッパ/イスラエルの集団に関して、6MWDの向上が観察された。東ヨーロッパのサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+66.1および+88.0mであった。南アメリカのサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+50.5および+79.5mであった。西ヨーロッパ/イスラエルのサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、2.5mgおよび5mg投与グループに関してそれぞれ+3.0および+39.4mであった。

40

【0194】

安全性の結果

[0171] 記録された有害な出来事の要約を表1.6に示す。

表1.6. 有害な出来事の全体的な要約(安全性集団の%)

【0195】

【表 6】

| 対象                   | プラセボ      | 2.5 mg<br>アンプリセンタン | 5 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|----------------------|-----------|--------------------|------------------|--------------------|
|                      | (N = 65)  | (N = 64)           | (N = 63)         | (N = 127)          |
| 少なくとも1AEを有する         | 52 (80.0) | 47 (73.4)          | 46 (73.0)        | 93 (73.2)          |
| 少なくとも1関連AEを有する       | 22 (33.8) | 19 (29.7)          | 21 (33.3)        | 40 (31.5)          |
| 少なくとも1SAEを有する        | 15 (23.1) | 8 (12.5)           | 6 (9.5)          | 14 (11.0)          |
| 試験の中断につながる<br>AEを有する | 6 (9.2)   | 3 (4.7)            | 4 (6.3)          | 7 (5.5)            |
| 早期脱退により試験を中断した       | 7 (10.8)  | 2 (3.1)            | 1 (1.6)          | 3 (2.4)            |
| 死亡した                 | 4 (6.2)   | 2 (3.1)            | 0 (0.0)          | 2 (1.6)            |

10

## 【0196】

【0172】 12週間の試験の間に、プラセボグループの対象の80.0%が少なくとも1種類のAEを経験した。同様に、2.5mg投与グループの対象の73.4%および5mg投与グループの対象の73.0%が試験の間に少なくとも1種類のAEを経験した。

## 【0197】

【0173】 全体的に、プラセボグループでは、アンプリセンタングループと比較してより多くの対象が、死、SAE、AE、および/または早期脱退手順により本試験を早くに中断した。

20

## 【0198】

【0174】 概して、プラセボグループ(それぞれ43.1%および18.5%)では、組み合わせたアンプリセンタングループ(それぞれ26.8%および7.9%)と比較してより多くのAEが、中程度および重症であると評価された。

## 【0199】

【0175】 プラセボグループでは1人の対象がそうであったのと比較して、アンプリセンタンを与えられた127人の対象で血清アミノトランスフェラーゼ濃度が $3.0 \times \text{ULN}$ を越えて上昇した者はおらず、12週目において、血清ALTおよびASTに関して顕著なベースラインからの平均の変化はなく、処置グループの間での差はなかった。さらに、平均総ビリルビンおよび平均アルカリホスファターゼにおいて顕著な減少があり、それらは用量に依存するようであった。

30

## 【0200】

【0176】 尿酸の平均は12週目においてプラセボグループで増加し( $+34.1 \mu\text{mol/l}$ )；一方、組み合わせたアンプリセンタングループでは尿酸の平均が実質的に減少した( $-19.1 \mu\text{mol/l}$ )。

## 【0201】

【0177】 男性生殖能力ホルモンの分析は、連続して精液試料を提供した対象の数が限られていたこと( $n=6$ )も合わせて、アンプリセンタンが男性の生殖能力への有害な作用と関係があることを示唆しなかった。

40

## 【0202】

【0178】 より明確には、12週目において、卵胞刺激ホルモン(FSH)濃度のベースラインを越える変化は小さく、 $-0.25 \text{IU/リットル}$ (プラセボグループ)から $+0.58 \text{IU/リットル}$ (2.5mg投与グループ)の範囲であった。プラセボおよび5mg投与グループに関するベースラインのFSH濃度(それぞれ $7.6 \pm 8.34 \text{IU/リットル}$ および $7.6 \pm 5.69 \text{IU/リットル}$ )は、被験薬物の最初の投与の前の何らかの精子形成機能不全の可能性を示唆していたが、試験の間に観察された変化は実質的に臨床と関連するものではなさそうであった。

## 【0203】

【0179】 全ての処置グループにおいて黄体形成ホルモン(LH)濃度の0.16から0

50

・58IU/リットルまでの範囲の小さな増大が観察され、グループ間での明らかな差はなかった。

【0204】

[0180] 12週目において、プラセボグループ(139.6±95.34pg/ml)および5mg投与グループ(131.2±98.77pg/ml)に関して平均インヒピンB濃度のベースラインからの増大が観察されたが、2.5mg投与グループ(-43.2±36.52pg/ml)においては減少が観察された。従って、インヒピンBの変化は用量依存ではない。専門家の意見に基づくと、ベースラインおよび12週目において測定された平均インヒピンB濃度のいずれも精子形成機能不全の存在または現れを示すものではない。

10

【0205】

[0181] プラセボグループの対象では、12週間の試験にわたってテストステロン濃度が小さく増大した(0.66±3.904nmol/l);しかし、アンプリセンタンを与えられた対象では、テストステロン濃度が明らかに用量に依存して減少した(2.5mg、-0.09±4.595nmol/l;5mg、-2.61±6.962nmol/l。このデータは変化しやすく、中央値はほとんど変化を示さなかった。さらに、12週目のデータは正常範囲の下限を下回る減少を示さなかった(10.41nmol/l)。

【0206】

論考(実施例1)

[0182] この試験の主要および二次的なエンドポイントにより観察されるアンプリセンタン処置の利益は確固たるものであり、本質的に一貫しており、臨床的に適切である。

20

【0207】

[0183] 両方の用量は、6MWDの統計的に有意かつ臨床的に適切な向上を示し、これはBDIの有意な減少と関係していた。6MWDの向上は5mg投与グループでは2.5mg投与グループと比較してほぼ2倍の大きさであり、6MWDの向上は評価したほとんどのサブグループに関して一貫して用量応答関係にあった。さらに、6MWDまたは血流力学の向上を示すPAHの患者において減少することが示されている分子マーカーである血漿BNPは、アンプリセンタン処置により実質的に減少した。結局、これらの症状の向上は、SF-36(登録商標)健康調査のいくつかのスケールにおける統計的に有意な向上により示された、全体的により良くなった生活の質という患者の自己評価をもたらす結果となった。

30

【0208】

[0184] 運動能力および呼吸困難に関して観察された症状の向上に加え、プラセボグループでは、少なくとも1WHOクラス悪化した対象の百分率が、アンプリセンタングループにおける対象と比較して4倍を越えて大きかった。さらに、アンプリセンタンを与えられた対象に関して、臨床的悪化までの時間のエンドポイントにより評価したところ、疾患の進行がプラセボと比較して有意に減少した。これは、12週間の試験にわたる臨床的悪化の危険における、アンプリセンタングループに関するプラセボと比較した80%の減少と結びついていた。疾患の進行の遅延は、中断および早期の脱退につながる次の安全性カテゴリー:死、SAE、AEのそれぞれに関する対象の数が、プラセボと比較してアンプリセンタン処置グループにおいてより少なかったことから明らかであった。最後に、この試験で最も頻繁に観察されたAEは疾患の進行の指標である右室不全であり、これはプラセボグループの対象では、組み合わせたアンプリセンタン処置グループと比較して3倍を越える百分率で報告された。

40

【0209】

[0185] 通常、用量の低減および中断につながるAEがなかったことにより示されるように、アンプリセンタンは耐容性が良かった。アンプリセンタンを与えられた対象に関して観察された、臨床に関係する最も頻繁なAEは、頭痛および動悸であった。ほとんどの部分に関して、これらの出来事は重症度が穏やかであり、試験の中断にはつながらなかった。他のERAで頻繁に報告された末梢性浮腫は、アンプリセンタングループではプラセ

50

ボと比較して同様またはより低い頻度で観察された。アンプリセンタンを与えられた127人の対象で、血清アミノトランスフェラーゼ濃度が $3 \times \text{ULN}$ を越えた者はおらず、いずれのアンプリセンタン投与グループに関しても平均ALTまたはASTは増大しなかった。さらに、平均総ビリルビンおよび平均アルカリホスファターゼにおいて用量に依存する減少が見られた。試験の早期にヘモグロビン濃度の減少が観察され、続く処置ではそれ以上減少しなかった。

#### 【0210】

[0186] 結論として、この試験の主要および二次的なエンドポイントにより観察される処置の利益は確固たるものであり、本質的に一貫しており、臨床的に適切である。アンプリセンタンは耐容性が良く、扱いやすい安全性プロファイルおよび疾患の進行の遅延と結びついており、これは有望な利益に対する危険のプロファイルを示すものであった。

10

#### 【0211】

##### 実施例 2

##### 概要

[0187] この試験の主要な目的は、肺動脈高血圧(PAH)を有する対象の運動能力へのアンプリセンタンの作用を測定することであった。この試験の二次的な目的は、PAHの他の臨床における尺度へのアンプリセンタンの作用、さらに被験薬物の安全性および耐容性を評価することであった。

#### 【0212】

[0188] 被験薬物は、外観が同一の円形、両凸、経口タブレット中で提供された。2.5 mg、5 mgまたは10 mgのアンプリセンタンを含む3種類の強度の活性被験薬物がこの試験で用いられた。全ての被験薬物はブリスターカードに包装された。対象は、被験薬物を1日1回(q.d.)経口(p.o.)、朝に、食物と一緒にまたは食物なしで飲むように指示された。

20

#### 【0213】

[0189] 最大試験期間は、最初の審査の手順の時点から最後の試験診察(12週)までで、14週間までであった。審査の手順は、最初の被験薬物の投与の最大で2週間前に実施された。被験薬物処置の最大期間は12週間であった。

[0190] プラセボは有効処置と見分けられなかった。

#### 【0214】

##### 方法(実施例 2)

##### 患者

[0191] 登録された対象の数は46の調査現場で202人であった。

[0192] 18歳以上で、特発性PAH、CTDと関係があるPAH、例えば混合型CTD、CREST症候群、全身性硬化症(強皮症)、重複症候群もしくは全身性エリテマトーデス、または食欲不振誘発剤の使用もしくはHIV感染と関係のあるPAHを有する男性および女性がこの試験に登録された。対象は、証拠のある $25 \text{ mmHg}$ 以上の平均PAP、 $3 \text{ mmHg/L}$ より高いPVR、および $15 \text{ mmHg}$ より低いPCWPまたはLVEDPを有していなければならなかった。対象は、本試験に含まれる資格があるためには、2回の連続した6MWTの間に少なくとも150mであるが450mを越えない距離を歩くことができなければならなかった。

40

#### 【0215】

##### 試験の計画および処置

[0193] 2週間の審査期間の後、資格のある対象は基礎となるPAHの病因(特発性または非特発性)に基づいて階層化され、1:1:1の比率で3種類の処置グループ(プラセボ、5 mgまたは10 mgアンプリセンタン)の1つへと無作為抽出された。被験薬物への不耐性が起こった場合には、12週間の処置期間の間に1回の隠された用量の減少が許可された(例えば、10 mgを5 mgに、5 mgを2.5 mgに、プラセボをプラセボに)。対象は、彼らが5 mg投与グループから減らした場合にのみ1日2.5 mgの用量のアンプリセンタンを与えられた。対象は月1回の間隔で有効度および安全性について評

50

価された。

【0216】

[0194] プラセボを対照としたこの試験の計画により、対象が12週間の期間の間アンプリセンタンを与られない3分の1の可能性があった。従って、最小で4週間の処置期間の後、次の予め定められた早期脱退基準の2個以上を満たした対象は試験から離脱した可能性がある：

- (a) 6MWDのベースラインからの少なくとも20%の減少；
- (b) WHO機能クラスの1以上の増加；
- (c) 右室不全の悪化（例えば、頸静脈圧の増加、新規肝腫もしくは肝腫の悪化、腹水または末梢性浮腫により示される）；
- (d) 急速に進行する心、肝、または腎不全；および/または
- (e) 抗療性収縮期低血圧（収縮期血圧が85mmHgより低い）。

10

【0217】

[0195] 早期脱退基準の2個以上により試験から離脱したプラセボを与られた対象は、長期延長試験に参加する資格があり、アンプリセンタンを用いた有効処置を受けた。

[0196] アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）および総ビリルビンの血清レベルを、試験を通して全ての対象において綿密に監視した。妊娠能力を有する女性の対象は、毎月妊娠検査を受け、試験の過程の間における妊娠の危険を減らすために二重の避妊法を用いる必要があった。男性の対象は、可能性のある男性の生殖能力へのアンプリセンタンの作用を評価するために完全な精液およびホルモン分析を受ける必要があった。

20

[0197] 12週間の試験が完了した後、対象は長期延長試験に登録する資格があった。

【0218】

有効性の評価

[0198] 主要な有効性エンドポイントは、プラセボと比較した、12週間の処置の後に評価される6MWDにおけるベースラインからの変化であった。

【0219】

[0199] 二次的な有効性エンドポイントには次のものが含まれた：

(a) 無作為抽出してから最初に死、肺移植、PAHに関する入院、心房中隔開口、他のPAH療法薬の追加による試験の中断、または早期脱退基準の2個以上による試験の中断が起こるまでの時間により定義される、PAHの臨床的悪化までの時間；

30

(b) プラセボと比較した、12週間の処置の後に測定される、次のことにおけるベースラインからの変化：

- (i) WHO機能クラス；
- (ii) SF-36（登録商標）健康調査身体機能スケール；
- (iii) 運動直後のBDI；および/または
- (iv) 被験薬物の安全性および耐容性の評価；ならびに

(c) プラセボと比較した、12週間の処置の後に測定される、ET-1、BNPおよびcTnTの血漿レベルにおけるベースラインからの変化。

40

【0220】

安全性の評価

[0200] 試験の過程の間に報告された全ての有害な作用（AE）が報告され、全てのAEの要約が、次のことの頻度および百分率を示すように用意された。

【0221】

- (a) 少なくとも1種類のAEを有する対象；
- (b) 薬物に関連するかもしれない、またはおそらく薬物に関連するAEを有する対象；
- (c) 少なくとも1種類の重いAE（SAE）を有する対象；
- (d) 試験の中断につながるAEを有する対象；および

50

( e ) 死亡した対象。

【 0 2 2 2 】

[0201] 肝機能検査 ( L F T ) の評価は、 A L T 、 A S T 、 アルカリホスファターゼおよび総ビリルビンに関する正常の上限 ( U L N ) と比較した重症度により別々に要約した。

【 0 2 2 3 】

[0202] 試験の間のいずれかの時点 ( 定期的な診察または診察の間に ) で抗凝血剤を使用した対象に関して、凝血検査 ( P T 、 P T T および I N R ) を完了した。試験診察による要約的な統計に加え、 P T および I N R における変化を、ワルファリン型抗凝血剤の用量の変化と比較して検査した。これらの分析は 0 週目および 1 2 週目の値ならびに 0 週目から 1 2 週目までの百分率変化に焦点をあてた。

10

【 0 2 2 4 】

[0203] 精液試料およびそれらの正常性または異常性の結果は、独立した男性生殖能力の専門家により評価され、処置によって頻度の計数および百分率で要約した。男性ホルモンのデータに関する記述統計は、処置によってデータが集められた 0 週目および 1 2 週目の診察に関して用意した。0 週目から 1 2 週目までの変化を測定した。男性生殖能力ホルモンの結果は、精液試料の結果と組み合わせて、二番目の独立した男性生殖能力の専門家により分析された。

【 0 2 2 5 】

[0204] 処置によって、それぞれの予定された評価の時間に関して、正常である、異常であるが臨床的に重要ではない、および異常かつ臨床的に重要である E C G の結果の頻度を要約するのに、頻度の計数および百分率を用いた。全ての E C G データはデジタルで記録され、中央読み取り機により分析された。次の変数を分析した：心拍、R R および P R の間隔、Q R S の継続期間、Q T の間隔、Q T c B、Q T c F および E C G 診断変数。処置グループによって、および E C G 評価の週によって E C G の結果を要約するために、記述統計が用いられた。

20

【 0 2 2 6 】

[0205] 処置によるそれぞれの予定された評価時間に関して、および処置による投与前の 0 週目からそれぞれのその後の予定された評価までの変化に関して、生命徴候に関する記述統計が報告された。

30

【 0 2 2 7 】

統計的方法

[0206] グループあたり 6 2 人の対象での、6 M W D におけるベースラインからの変化における、非処置グループの差のゼロ仮説の検定は、2 標本 t 検定に基づく平均したプラセボ調整した処置作用が 3 5 m であり、標準偏差が 5 5 m であることを検出するおおよそ 9 0 % の能力を有していた。

【 0 2 2 8 】

[0207] 治療企図 ( I T T ) 集団は、少なくとも 1 用量の被験薬物を与えられた全ての無作為抽出された対象として定義された。I T T 集団に関して、対象は実際に受けた処置に関わらずそれらの無作為抽出された処置グループに属しているとみなされた。

40

【 0 2 2 9 】

[0208] 安全性集団は、少なくとも 1 用量の被験薬物を与えられた全ての無作為抽出された対象として定義された。対象は与えられた最も高い実際の処置用量に従う処置グループに属しているとみなされた。いずれかの日に 1 0 m g のアンプリセンタンを与えられたあらゆる対象は、試験全体において安全性分析に関して 1 0 m g グループに含められた。いずれかの日に 5 m g のアンプリセンタンを与えられ、いずれの日にも 1 0 m g のアンプリセンタンを与えられなかったあらゆる対象は、試験全体において安全性分析に関して 5 m g グループに含められた。そうでなければ、プラセボのみを与えられたあらゆる対象は本試験において安全性分析に関してプラセボグループに含められた。

【 0 2 3 0 】

50

[0209] 主要な有効性エンドポイントは、プラセボと比較した、12週間の処置の後に評価される6MWDにおけるベースラインからの変化であり、最後の観察は繰り越された。ベースラインにおける6MWDは、無作為抽出の前の少なくとも2回の6MWTの平均6MWDとして定義された。

【0231】

[0210] 2種類のアンプリセンタン処置グループのそれぞれにおいて、4、8、12週目に関してベースラインからの変化をプラセボと比較した。平均変化は、標準理論により計算された両側95%信頼区間(CI)とともに報告された。主要な比較は、ベースラインから12週目までの変化であった。特発性および非特発性PAHの対象により階層化したウィルコクソンの順位和検定を、推測のために用いた。2つの比較を説明する第1種の過誤率を制御するのに、固定シーケンスアプローチを用いた。より高い用量を最初にプラセボと比較した。ウィルコクソンの順位和検定からのp値は5mgアンプリセンタングループに関して0.05未満であったため、違いは有意であると考えられ、再び完全な0.05レベルにおいて、より低い用量がプラセボと比較された。

10

【0232】

[0211] また、2つのアンプリセンタン投与グループを組み合わせるプラセボグループと比較した。p値が報告されたが、これは単に記述的な目的のためであり、2つの個々の投与グループをプラセボグループと比較するために用いられた固定シーケンスの手順への影響はなかった。

【0233】

[0212] 両方のアンプリセンタン投与グループが主要エンドポイントに関してプラセボより優れていた場合、プラセボグループとの比較のために2つの投与グループからの対象を組み合わせることにより、二次的なエンドポイントの評価が行われた。しかし、主要エンドポイントに関して10mgのグループのみが有意であった場合、二次的なエンドポイントの評価はその投与グループに関してのみ行った。二次的なエンドポイントの分析は、特発性および非特発性PAHの対象により階層化した。

20

【0234】

[0213] 2種類の最も重要な二次的なエンドポイントである、PAHの臨床的悪化までの時間およびWHO機能クラスの変化を、シムズ検定のホメル延長のウェイト版(a weighted version of Hommel's extension of the Simes test)を用いて、全体の $\alpha$ を0.05として、プラセボと比較した。PAHの臨床的悪化までの時間は80%のウェイトと評価され、一方WHO機能クラスの変化は20%のウェイトを与えられた。これら2種類の検査は平行な門番として役立ち、最初の2種類の二次的なエンドポイントの少なくとも一方が有意であった場合、SF-36(登録商標)健康調査の身体機能スケールの検査が許された。最後に、SF-36(登録商標)身体機能スケールの検査からの有意な結果について、BDIを条件付きで検査した。

30

【0235】

[0214] 関心のあった追加の測定には、プラセボと比較した、12週間の処置の後に測定されたET-1、BNPおよびcTnTのベースラインからの変化が含まれた。

40

【0236】

結果(実施例2)

患者(試験集団)

[0215] 無作為抽出した対象の性質を表2.1に示す。

表2.1. 対象の性質(無作為抽出した対象の%)

【0237】

【表 7】

|               | プラセボ       | 5 mg                 | 10 mg                | 組み合わせた                |
|---------------|------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|               | (N = 67)   | アンプリセンタン<br>(N = 67) | アンプリセンタン<br>(N = 68) | アンプリセンタン<br>(N = 135) |
| 無作為抽出         | 67 (100.0) | 67 (100.0)           | 68 (100.0)           | 135 (100.0)           |
| 完了            | 57 (85.1)  | 63 (94.0)            | 63 (92.6)            | 126 (93.3)            |
| 脱退            | 10 (14.9)  | 4 (6.0)              | 5 (7.4)              | 9 (6.7)               |
| 脱退の理由:        |            |                      |                      |                       |
| 有害な出来事        | 1 (1.5)    | 1 (1.5)              | 1 (1.5)              | 2 (1.5)               |
| 承諾の撤回         | 1 (1.5)    | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)               |
| 他のPAH療法薬による処置 | 1 (1.5)    | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)               |
| その他           | 1 (1.5)    | 2 (3.0)              | 1 (1.5)              | 3 (2.1)               |
| 早期脱退          | 4 (6.0)    | 0 (0.0)              | 2 (2.9)              | 2 (1.5)               |

## 【0238】

[0216] 平均年齢 50.1 歳の、合計で 201 人の対象が、少なくとも 1 用量の被験薬物を与えられ、ITT および安全性集団に含められた。登録された対象の大部分は女性 (83.6%) であり、白人 (69.2%) であった。対象の 3 分の 2 より多く (68.7%) は、米国の居住者であり; それ以外は、中央および南アメリカ (20.9%) ならびに世界の残りの部分 (オーストラリア、オーストリア、ハンガリーおよびイタリアに 10.4%) に分布していた。

## 【0239】

[0217] 本試験に参加する前に PAH が存在した年数を、PAH が診断されたという日付から説明された承諾が署名されたという日付までで計算した。この試験のための審査診察において確認された PAH の診断を有する対象に関しては、この試験の前に PAH が存在した年数はゼロに設定した。この試験に参加する前に PAH が存在した年数の平均は、プラセボ (2.14 ± 3.63 年) に関して、5 mg (1.86 ± 4.36 年) および 10 mg (1.40 ± 2.39 年) グループに関してよりも少し長かった。PAH が存在した年数の中央値は、それぞれの処置グループに関して 1 年未満であった: プラセボ、0.54 年; 5 mg、0.33 年; 10 mg、0.60 年。

## 【0240】

[0218] 登録した対象の内、63% は登録の前に特発性 PAH の診断を有しており、37% は CTD、食欲不振誘発剤の使用または HIV 感染と関係がある PAH を有していた; 特発性および非特発性 PAH の対象は、処置グループの間に同程度に分布していた。ほぼ全ての対象は、ベースラインにおいて WHO 機能クラス II (32.3%) またはクラス III (58.2%) の症状のいずれかを有しており; ごく小さな百分率の対象が、ベースラインにおいて WHO クラス I (2.5%) または IV (7.0%) の症状を有していた。全ての対象の平均 (± 標準偏差 (SD)) ベースライン 6 MWD は 341.0 ± 75.80 m であり、平均ベースライン BDI は 3.8 ± 2.02 であった。

## 【0241】

[0219] 通常、参加する対象の人口およびベースラインの特徴は、処置グループの間でよくバランスをとった。しかし、5 mg (9.0%) および 10 mg (10.4%) 投与グループには、プラセボグループ (1.5%) よりも多くのクラス IV の対象がいた。また、プラセボおよび組み合わせたアンプリセンタングループの両方に関して、WHO 機能クラス I / II および WHO クラス III / IV の対象の間でベースライン 6 MWD に違いがあった: それぞれ、クラス I / II、377.5 m および 372.0 m; ならびにクラス III / IV、320.6 m および 324.6 m。

## 【0242】

[0220] 最も頻繁に用いられた併用薬物療法は、フロセミド (furosemide)

(47.3%)、ワルファリンナトリウム (warfarin sodium) (36.8%) および酸素 (26.4%) であった。投与グループの間で、併用薬物療法の使用における小さな違いが観察された。

【0243】

アンプリセンタンの有効性

[0221] ITT 集団におけるベースラインから 12 週目までの 6 MWD の変化を表 2.2 に示す。

表 2.2. 6 MWD の変化、メートル

【0244】

【表 8】

10

|                                  | プラセボ             | 5 mg<br>アンプリセンタン | 10 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|----------------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| ベースライン 6MWD, 平均 (SD)             | 341.9<br>(73.47) | 339.6<br>(76.68) | 341.5<br>(78.28)  | 340.5<br>(77.20)   |
| ベースラインから 12 週目<br>までの変化, 平均 (SD) | -7.8<br>(78.88)  | +22.8<br>(82.98) | +43.6<br>(65.91)  | +33.2<br>(75.37)   |

【0245】

[0222] 主要な有効性エンドポイントは、両方のアンプリセンタン用量に関してプラセボと比較して統計的に有意であった。12 週目における、平均 6 MWD のプラセボ調整した向上は、10 mg グループに関して +51.4 m (95% CI: 26.6 ~ 76.2;  $p < 0.001$ )、および 5 mg グループに関して +30.6 m (95% CI: 2.9 ~ 58.3;  $p = 0.008$ ) であった。プラセボグループの対象に関しては、平均 6 MWD はベースラインから減少した (-7.8 m)。アンプリセンタンを与えられた対象に関して、プラセボと比較した 6 MWD の向上は早くも 4 週目に観察され、8 週目までに用量応答の証拠があった。

20

【0246】

[0223] 二次的エンドポイントである PAH の臨床的悪化までの時間は、アンプリセンタン (組み合わせたアンプリセンタングループ) は PAH の臨床的悪化までの時間をプラセボと比較して有意に遅らせないことを示した。しかし、プラセボグループ ( $n = 6$ ) ではアンプリセンタン投与グループのそれぞれ (5 mg および 10 mg 投与グループにおいてそれぞれ 3 人の対象) と比較して 2 倍多い対象が臨床的悪化の出来事を有した。さらに、プラセボと比較した場合に、アンプリセンタンを与えられた対象に関して、いずれかの所与の時点で臨床的悪化が起こる確率において危険率が 50% の減少を示した。

30

【0247】

[0224] PAH の臨床的悪化までの時間を、ITT 集団のそれぞれの処置グループに関して、12 週目までの Kaplan-Meier のイベントフリー曲線として図 2 に示した。ほとんどの対象が本試験を完了した後に起こった 1 つの出来事により、Kaplan-Meier 曲線は 10 mg 投与グループにおいて 12 週間の後に急に低下する。

【0248】

40

[0225] 処置グループによる、臨床的悪化を定義する出来事の要約を表 2.3 に示す。

表 2.3. 臨床的悪化の出来事 (ITT 集団の%)

【0249】

【表 9】

| 出来事                  | プラセボ     | 5 mg<br>アンプリセンタン | 10 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|----------------------|----------|------------------|-------------------|--------------------|
|                      | (N = 67) | (N = 67)         | (N = 68)          | (N = 135)          |
| 死                    | 2 (3.0)  | 1 (1.5)          | 1 (1.5)           | 2 (1.5)            |
| 肺移植                  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)            |
| PAHに関する入院            | 2 (3.0)  | 2 (3.0)          | 2 (3.0)           | 4 (3.0)            |
| 心房中隔開口               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)            |
| PAH処置の追加による<br>試験の中断 | 1 (1.5)  | 0 (0.0)          | 1 (1.5)           | 1 (0.7)            |
| 脱退基準                 | 3 (4.5)  | 0 (0.0)          | 2 (3.0)           | 2 (1.5)            |
| 1種類以上の出来事が起こった対象の総数  | 6 (9.0)  | 3 (4.5)          | 3 (4.5)           | 6 (4.5)            |

10

## 【0250】

[0226] PAHに関して入院したプラセボグループの2人(3.0%)の対象の内、1人は右心不全に関して、1人は右室不全に関して入院した。比較して、4人(3.0%)のアンプリセンタンを与えられた対象がPAHに関して入院し、彼らの2人(5mgおよび10mg投与グループにおいて1人ずつ)は右心不全の悪化に関して、それ以外の2人は、末梢性浮腫の増大を伴う息切れの増大(5mg)および重い末梢性浮腫を伴うPAHの悪化(10mg)に関して入院した。

20

## 【0251】

[0227] この試験の間もしくは被験薬物の最後の投与の30日以内に報告された死は合計で4件であった。プラセボグループにおいて2人(3.0%)の対象が死亡し、5mgおよび10mg投与グループにおいてそれぞれ1人(1.5%)の対象が死亡した。4件の死は全て臨床的悪化の出来事としてとらえられた。

## 【0252】

[0228] ITT集団におけるベースラインから12週目までのWHO機能クラスの変化を表2.4に示す。

表2.4. WHO機能クラスの変化(ITT集団の%)

## 【0253】

30

【表10】

| 変化(クラスの番号) | プラセボ      | 5 mg<br>アンプリセンタン | 10 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|------------|-----------|------------------|-------------------|--------------------|
|            | (N = 67)  | (N = 67)         | (N = 68)          | (N = 135)          |
| -2         | 1 (1.5)   | 1 (1.5)          | 5 (7.5)           | 6 (4.5)            |
| -1         | 15 (22.4) | 18 (26.9)        | 15 (22.4)         | 33 (24.6)          |
| 変化なし       | 40 (59.7) | 47 (70.1)        | 44 (65.7)         | 91 (67.9)          |
| +1         | 11 (16.4) | 1 (1.5)          | 3 (4.5)           | 4 (3.0)            |
| +2         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)            |

40

## 【0254】

[0229] 組み合わせたアンプリセンタングループは、12週目において、プラセボと比較して、WHO機能クラスの臨床的に適切な向上を示し( $p = 0.036$ )；類似の傾向は、それぞれのアンプリセンタン処置グループに関して観察された。多重比較の手順のため、この二次的なエンドポイントに関しては、プラセボと比較して統計的に有意な向上があるとは言えなかった。しかし、組み合わせたアンプリセンタングループにおける対象(3.0%)と比較して、5倍よりも大きな百分率のプラセボグループにおける対象(16.4%)が、少なくとも1WHO機能クラス悪化した。さらに、プラセボグループにおける対象(1.5%)と比較して、3倍大きな百分率の組み合わせたアンプリセンタングループにおける対象(4.5%)が、2WHOクラスの向上を有した。

50

## 【 0 2 5 5 】

[0230] 12週目において少なくとも彼らのベースラインのWHO機能クラスを維持していた対象の百分率は、プラセボグループで83.6%、5mg投与グループで98.5%および10mg投与グループで95.5%であった。

## 【 0 2 5 6 】

[0231] ベースラインから12週目までのSF-36（登録商標）健康調査パラメーターの変化を表2.5に示す。

表2.5. SF-36（登録商標）健康調査パラメーターの変化、平均（SD）

## 【 0 2 5 7 】

## 【表11】

10

| パラメーター     | プラセボ          | 5 mg<br>アンプリセンタン | 10 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|------------|---------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 身体機能       | +2.31 ± 7.65  | +3.86 ± 7.14     | +4.52 ± 7.16      | +4.10 ± 8.39       |
| 役割-身体的     | +2.81 ± 11.36 | +4.22 ± 10.52    | +6.67 ± 10.35     | +5.45 ± 10.47      |
| 肉体の痛み      | +0.22 ± 10.70 | -1.43 ± 13.21    | +2.26 ± 12.22     | +0.42 ± 12.81      |
| 全体的な健康     | +1.94 ± 7.50  | +0.08 ± 8.45     | +3.25 ± 8.81      | +1.66 ± 8.74       |
| 活力         | +2.38 ± 10.06 | +2.38 ± 10.06    | +5.03 ± 10.07     | +3.71 ± 10.11      |
| 社会機能       | +2.31 ± 11.60 | +1.11 ± 13.63    | +4.11 ± 11.77     | +2.61 ± 12.78      |
| 役割-感情的     | +2.84 ± 12.63 | +1.41 ± 13.95    | +2.98 ± 17.37     | +2.19 ± 15.71      |
| 精神的健康      | +0.27 ± 8.09  | +0.81 ± 9.67     | +1.55 ± 12.66     | +1.18 ± 11.23      |
| 身体的構成要素、要約 | +1.82 ± 9.25  | +1.88 ± 8.68     | +4.79 ± 7.90      | +3.34 ± 8.40       |
| 精神的構成要素、要約 | +1.56 ± 9.00  | +0.50 ± 10.50    | +2.11 ± 13.17     | +1.30 ± 11.89      |

20

## 【 0 2 5 8 】

[0232] 12週目において、組み合わせたアンプリセンタングループで、SF-36（登録商標）健康調査の身体機能スケールにおける増大が観察された（4.10 ± 8.39）；しかし、この増大はプラセボと有意な差がなかった（2.31 ± 7.65）。ほとんどのSF-36（登録商標）スケールに関して、5mgおよびプラセボグループと比較して10mgグループに関して増大がより大きい全体的な傾向があった。

30

## 【 0 2 5 9 】

[0233] 組み合わせたアンプリセンタングループに関して、12週目において、プラセボ調整したBDIが-0.6（95%CI：-1.2 ~ 0.0；p = 0.017）であり、BDIの臨床的に適切な向上が観察された。BDIの用量に依存する向上は、プラセボと比較した5mgおよび10mg投与グループの両方に関して観察された。多重比較の手順のため、この二次的なエンドポイントに関しては、プラセボと比較して統計的に有意な向上があるとは言えなかった。

## 【 0 2 6 0 】

[0234] 12週目において、血漿ET-1の幾何平均百分率変化は、プラセボグループで34%（95%CI：11% ~ 63%）増加した。血漿ET-1の幾何平均百分率変化は、5mgグループで96%（95%CI：53% ~ 151%；p = 0.019、プラセボに対する）、および10mgグループで48%（95%CI：19% ~ 84%；p = 0.169、プラセボに対する）ベースラインから増大した。ベースラインからの変化は5mgグループに関してはプラセボよりも実質的に大きかったが、10mgグループに関してはそうではなかった。

40

## 【 0 2 6 1 】

[0235] ベースラインにおいて、血漿cTnT濃度のおおよそ90%が、定量できる濃度（0.01ng/ml）より下であった。12週間の試験の間のcTnT濃度の変化は小さく、ゼロときわだって差があるわけではなかった。

50

## 【0262】

[0236] 12週目において、血漿BNPの幾何平均百分率変化は、プラセボグループでは9% (95%CI: -16% ~ 41%) 増大した。それに対し、血漿BNPの幾何平均百分率変化は、5mgグループで30% (95%CI: -43% ~ -14%; p = 0.002、プラセボに対する)、および10mgグループで45% (95%CI: -57% ~ -29%; p < 0.001、プラセボに対する) ベースラインから減少した。ベースラインからの減少は、5mgグループおよび10mgグループに関してプラセボより実質的に大きかった。

## 【0263】

サブグループによる有効性

[0237] 12週目において、WHO機能クラスI/I IおよびWHO機能クラスI I I / I Vの対象の両方に関して6MWDの向上が観察されたが、クラスI I I / I Vの対象に関してわずかにより大きな向上が観察された。クラスI / I Iサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+25.6mおよび+42.0mであった。クラスI I I / I Vサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+34.1mおよび+56.9mであった。

## 【0264】

[0238] 12週目において、両方のアンプリセンタン投与グループで特発性PAHサブグループに関して、および10mg投与グループで非特発性PAHサブグループに関して、6MWDの向上が観察された。非特発性PAHの対象においてよりも、特発性PAHの対象において、より大きな向上が観察された。特発性PAHサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+42.9mおよび+56.9mであった。非特発性PAHサブグループに関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+10.2mおよび+43.0mであった。

## 【0265】

[0239] 12週目において、両方のアンプリセンタン投与グループで女性の対象に関して6MWDの向上が観察された。12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+30.9mおよび+57.7mであった。男性の対象に関して、12週目におけるプラセボ調整した6MWDのベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+19.9mおよび+13.1mであった。

## 【0266】

[0240] 試験の間にカルシウムチャンネル遮断薬(CCB)を与えられなかった対象は、アンプリセンタンを与えられた後に、12週目において、プラセボと比較して6MWDの向上を示し、プラセボで調整したベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+38.7mおよび+67.9mであった。試験の間にCCBを与えられた対象も、アンプリセンタンを与えられた後に、プラセボと比較して6MWDの向上を有し、プラセボで調整したベースラインからの増大は、5mgおよび10mg投与グループに関してそれぞれ+15.1mおよび+19.6mであった。

## 【0267】

[0241] 酸素補給を受けなかった対象は、12週目において、プラセボと比較して6MWDの向上を示し、これは試験集団全体と類似していた。試験の間に酸素補給を受けたプラセボグループの対象は、12週目において、平均6MWDがベースラインから減少し(-25.5m); 一方で5mg(+21.1m)および10mg(+48.0m)グループの対象は、平均6MWDがベースラインから顕著に増大した。

## 【0268】

10

20

30

40

50

## 安全性の結果

【0242】 記録された有害な出来事の要約を表 2.6 に示す。

表 2.6 . 有害な出来事の全体的な要約 (安全性集団の%)

【0269】

【表 12】

| 対象                    | プラセボ      | 5 mg<br>アンプリセンタン | 10 mg<br>アンプリセンタン | 組み合わせた<br>アンプリセンタン |
|-----------------------|-----------|------------------|-------------------|--------------------|
|                       | (N = 67)  | (N = 67)         | (N = 67)          | (N = 134)          |
| 少なくとも 1 AE を有する       | 56 (83.5) | 56 (83.6)        | 53 (79.1)         | 109 (81.3)         |
| 少なくとも 1 関連 AE を有する    | 21 (31.3) | 34 (50.7)        | 29 (43.3)         | 63 (47.0)          |
| 少なくとも 1 SAE を有する      | 7 (10.4)  | 4 (6.0)          | 7 (10.4)          | 11 (8.2)           |
| 試験の中断につながる<br>AE を有する | 4 (6.0)   | 2 (3.0)          | 2 (3.0)           | 4 (3.0)            |
| 早期脱退により試験を中断した        | 4 (6.0)   | 0 (0.0)          | 2 (3.0)           | 2 (1.5)            |
| 死亡した                  | 2 (3.0)   | 1 (1.5)          | 1 (1.5)           | 2 (1.5)            |

10

【0270】

【0243】 12 週間の試験の間に、プラセボグループの対象の 83.5% が少なくとも 1 種類の AE を経験した。同様に、5 mg 投与グループの対象の 83.6% および 10 mg 投与グループの対象の 79.1% が試験の間に少なくとも 1 種類の AE を経験した。

20

【0271】

【0244】 全体的に、プラセボグループでは、アンプリセンタングループと比較してより多くの対象が、死、SAE、AE、および/または早期脱退手順により本試験を早くに中断した。組み合わせたアンプリセンタングループ (1.5%) と比較して、プラセボグループ (6.0%) ではより大きな百分率の対象が早期脱退基準を満たした。

【0272】

【0245】 概して、プラセボおよび 10 mg グループでは、類似した百分率の AE が重症であると評価され (それぞれ 19.4% および 17.9%)、一方 5 mg グループではより低い百分率の AE が重症であると評価された (6.0%)。プラセボおよび 10 mg グループでは、類似した百分率の AE が中程度であると評価され (それぞれ 38.8% および 37.3%)、一方 5 mg グループではより高い百分率の AE が中程度であると評価された (50.7%)。組み合わせたアンプリセンタングループにおいて最も頻度の高かった AE は末梢性浮腫であり、ほとんどの出来事は穏やかまたは中程度であると評価された。

30

【0273】

【0246】 プラセボグループでは 2 人の対象がそうであったのと比較して、アンプリセンタンを与えられた 134 人の対象で血清アミノトランスフェラーゼ濃度が  $3 \times \text{ULN}$  を越えて上昇した者はいなかった。さらに、12 週目において、血清 ALT および AST に関して顕著なベースラインからの平均の変化はなく、処置グループの間での差はなかった。

40

【0274】

【0247】 12 週目において、10 mg および組み合わせたアンプリセンタングループで、総ビリルビンの変化がプラセボと比較して実質的に減少していることが示された。12 週目において、5 mg、10 mg および組み合わせたアンプリセンタングループで、アルカリホスファターゼの変化がプラセボと比較して実質的に減少していることが示された。

【0275】

【0248】 12 週目において、両方のアンプリセンタン投与グループに関して、プラセボと比較してヘモグロビン濃度の平均の減少が観察された (プラセボ、 $0.15 \text{ g/dl}$ ; 5 mg、 $-0.83 \text{ g/dl}$ ; 10 mg、 $-0.93 \text{ g/dl}$ )。減少は試験の早期 (4 週目) に観察され、続く処置ではそれ以上減少しなかった。

50

## 【0276】

[0249] アンプリセンタンはPT、INRまたは毎週のワルファリン型抗凝血剤の用量に影響を及ぼさなかった。

[0250] 尿酸の平均は12週間の試験にわたってプラセボグループでわずかに減少し(-6.5 μmol/リットル)；一方、5mg(-21.5 μmol/リットル)および10mg(-53.3 μmol/リットル)グループに関して実質的な減少が観察され、これは用量に依存しているように見えた。

## 【0277】

[0251] 男性生殖能力ホルモンの分析は、連続して精液試料を提供した対象の数が限られていたこと(n=12)も合わせて、アンプリセンタンが男性の生殖能力への有害な作用と関係があることを示唆しなかった。

10

## 【0278】

[0252] より明確には、12週目において、卵胞刺激ホルモン(FSH)濃度のベースラインを越える変化は小さく、+0.52 IU/リットル(プラセボグループ)から+1.83 IU/リットル(10mg投与グループ)の範囲であった。プラセボおよび5mg投与グループに関する12週目のFSH濃度(それぞれ8.14 ± 2.49 IU/リットルおよび9.23 ± 7.21 IU/リットル)は、何らかの精子形成機能不全の可能性を示唆していたが、試験の間に観察された変化は実質的に臨床と関連するものではなさそうであった。

## 【0279】

[0253] 12週目における黄体形成ホルモン(LH)濃度の変化は小さかった：プラセボ、-0.07 ± 4.72 IU/リットル；5mg、-0.15 ± 2.21 IU/リットル；10mg、+1.28 ± 10.63 IU/リットル。

20

## 【0280】

[0254] 12週目における平均インヒピンB濃度のベースラインからの変化は、処置グループにわたって類似していた：プラセボ、+13.2 ± 73.55 pg/ml；5mg、-4.5 ± 28.00 pg/ml；10mg、-7.6 ± 50.97 pg/ml。専門家の意見に基づくと、ベースラインおよび12週目において測定された平均インヒピンB濃度のいずれも精子形成機能不全の存在または現れを示すものではない。

## 【0281】

[0255] 12週目におけるテストステロン濃度のベースラインからの変化は、プラセボグループに関して-2.825 ± 7.20 nmol/l、5mg投与グループに関して-0.099 ± 3.48、および10mg投与グループに関して-0.099 ± 3.48であった。専門家の意見に基づくと、これらのデータはアンプリセンタンがこの試験集団においてテストステロン濃度に良くない作用を引き起こさなかったことを示唆している。

30

## 【0282】

論考(実施例2)

[0256] この試験は、1日1回投与された5mgおよび10mgの両方の用量のアンプリセンタンが、PAHを有する対象における運動能力および症状の統計的に有意かつ臨床的に適切な向上を提供したことを示した。6MWDの向上は4週間以内で明らかであり、8週目までに用量に依存するよう見えた。12週目において、6MWDの増大は、10mg投与グループにおいて5mg投与グループと比較してほぼ2倍の大きさであった。6MWDの向上はほとんどのサブグループにおいて観察され、通常、用量に依存するよう見えた。WHO機能クラスI/IIおよびクラスIII/IVの症状を有する対象において、6MWDの臨床的に適切な向上が観察された。両方の用量は、臨床的に適切な処置がWHO機能クラスおよびBDI、さらに血漿BNPの顕著な減少を含むいくつかの二次的なエンドポイントにとって有益であることも示した。

40

## 【0283】

[0257] 用量の低減および早くの中断につながるAEがなかったこと、さらにプラセボグループではより多くの対象が死、SAE、AE、早期脱退、右心不全、および/または

50

P A Hの悪化により中断したことにより示されるように、アンプリセンタンは耐容性が良かった。この試験で観察されたほとんどの臨床的に重要なA Eは、末梢性浮腫、頭痛および鼻充血であった。その大部分に関して、これらの出来事は重症度が穏やかであり、試験の中断につながったものはなかった。他のE R Aに関して観察され処置を制限した血清アミノトランスフェラーゼの異常は、アンプリセンタンを与えられた対象においては全く観察されなかった。さらに、アンプリセンタンを与えられた対象においては、平均A L TおよびA S Tの増大はなく、平均総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼの顕著な減少もなかった。試験の早期にヘモグロビン濃度の減少が観察され、続く処置ではそれ以上減少しなかった。

#### 【0284】

[0258] 結論として、この試験の主要および二次的なエンドポイントにより観察される処置の利益は確固たるものであり、本質的に一貫しており、臨床的に適切である。アンプリセンタンは耐容性が良く、扱いやすい安全性プロファイルと結びついており、これは有望な利益に対する危険のプロファイルを示すものであった。

#### 【0285】

##### 実施例3

[0259] 実施例1および2で記述した試験は、特発性P A HおよびC T D、食欲不振誘発剤の使用またはH I V感染と関係があるP A Hを含むP A Hを有する集団からの対象を登録した。他の病因による肺高血圧を有する患者は、通常は除外された。しかし、この代表的なP A Hの集団において観察されたアンプリセンタンの有効性および安全性、ならびに他の状態と関係する肺高血圧における有効な療法の必要性のため、これらの伝統的ではないグループにおいて評価を行う価値がある。従って、代表的なP A Hの患者(W H Oグループ1)および拡大した肺高血圧の患者集団(W H Oグループ3および4)の両方においてアンプリセンタンの安全性および有効性を評価するために、さらなる試験を実施した。

#### 【0286】

[0260] この拡大した集団には、特発性および家族性P A H；膠原血管病、先天性の全身より肺へのシャント、H I V感染、薬物および毒物、甲状腺障害、糖原蓄積病、ゴーシェ病および脾摘と関係があるP A H；慢性閉塞性肺疾患(C O P D)、間質性肺疾患(I L D)、睡眠呼吸障害および肺胞低換気障害と関係がある肺高血圧；ならびに近位部および/または遠位部肺動脈の血栓塞栓性閉塞による肺高血圧が含まれる。この試験では、4個のグループが特に興味をひく：

- (a) アイゼンメンガー症候群を含む先天性心疾患と関係があるP A H；
- (b) H I V感染と関係があるP A H；
- (c) I L Dと関係がある肺高血圧；および
- (d) C O P Dと関係がある肺高血圧。

#### 【0287】

[0261] I L DまたはC O P Dと関係がある肺高血圧を有する対象は、基本となる疾患の重症度に不釣り合いな程度の肺高血圧を示さなければならない。I L Dを有する対象は、予想される正常値の60%以上の全肺気量、35 mm H gを越える平均P A P、および3.5 mm H g / l / 分(280 dyne · 秒 / cm<sup>5</sup>)を越えるP V Rを有していなければならない。C O P Dを有する対象は、予想される正常値の50%以上の1秒間強制呼気容量、35 mm H gを越える平均P A P、および3.5 mm H g / l / 分(280 dyne · 秒 / cm<sup>5</sup>)を越えるP V Rを有していなければならない。

#### 【0288】

[0262] 本試験は、全体の試験集団に関しておよび興味深い重要なサブグループに関してベースラインと比較した向上を評価するように計画する。また、本試験は、肺高血圧を有する対象の広い集団におけるアンプリセンタンの安全性および耐容性を調べる。

#### 【0289】

[0263] 標的集団には、18歳以上の、W H O臨床分類により定義される肺高血圧を有

10

20

30

40

50

する男性および女性が含まれる。対象は証拠のある肺高血圧の病歴を有しており、かつ6 MWTにおいて少なくとも150～450メートル歩くことができないなければならない。

【0290】

[0264] アミノトランスフェラーゼの異常、または有効性がなかったことによりボセンタンまたはシタックスentan療法を中断した対象は、この試験に適格である。現在常習的なプロスタノイド療法および/または経口PDE-5阻害剤を与られている対象も、この試験に適格である。

【0291】

[0265] 全ての対象は証拠のある25mmHg以上の平均PAP、3mmHg/l/分を越えるPVR、および15mmHg未満のPCWPまたはLVEDPを有していなければならない。ILDまたはCOPDを有する対象は、上記で述べた追加の、またはより厳しい必要条件を満たさなければならない。

10

【0292】

[0266] 全ての血流力学的データは安静時の圧力を表すものであり、審査診察の前1年(52週)以内に評価されなければならない。全ての肺機能検査は、審査診察の前3ヶ月(12週)以内に評価されなければならない。

【0293】

[0267] 特定の病因のサブグループは特に興味深い。従って、この試験は次の病因のサブグループにおいて最小で18人の対象を登録した：

- (a) アイゼンメンガー症候群を含む先天性心疾患と関係があるPAH；
- (b) HIV感染と関係があるPAH；
- (c) ILDと関係がある肺高血圧；および
- (d) COPDと関係がある肺高血圧。

20

【0294】

[0268] この試験は、ベースラインにおいてシルденаフィル(sildenafil)の併用療法を受けている最小で30人のPAH(WHOグループ1)の対象も登録する。

[0269] 登録は、病因のサブグループ、さらにシルденаフィルのサブグループのそれぞれに関する登録目標数が満たされるまで続ける(最大で200人の対象まで)。

【0295】

[0270] この試験の主要な目的は、肺高血圧を有する対象の幅広い集団において、アンプリセンタンの運動能力への作用を評価することである。二次的な目的は、肺高血圧の他の臨床的尺度、長期処置の成功および生存へのアンプリセンタンの作用を評価することである。さらに、アンプリセンタンの安全性および耐容性が評価されるであろう。試験集団全体において、および様々なサブグループにおいて、有効性および安全性が評価されるであろう。

30

【0296】

[0271] 事例根拠は、代表的でない肺高血圧の患者が古典的なPAHの集団よりも療法に対して遅く反応する可能性があることを示唆しており；従って、有効性の主要な分析は処置の24週間後に評価される。適格な対象は、最初の24週間の間、1日1回5mgのアンプリセンタンを与えられる。対象が被験薬物に耐えられない場合、24週間の固定用量処置期間の間に1回の用量の減少が許可される(例えば、5mgを2.5mgに)。最初の24週間の処置期間の後、調査者は被験薬物の用量を臨床的に必要とされるように調整することが許可される(利用可能な用量は2.5mg、5mgおよび10mgである)。

40

【0297】

[0272] 対象は試験を通して4週間ごとに臨床検査室での検査により監視される。これらの安全性の検査室での検査は、地元の瀉血検査室において、または調査者の診療所において実施されてよい。さらに、調査者は4週目、12週目および24週目において、安全性および有効性に関してそれぞれの対象を評価する。24週目の後、対象は24週間ごとに安全性および有効性に関して評価される。

50

## 【0298】

[0273] 少なくとも4週間の間安定したシルデナフィル処置を受けた対象は、この試験に登録することおよび、アンプリセンタンと組み合わせてシルデナフィルを与えられ続けることを許可される。登録の前にシルデナフィル処置を受けていない対象は、シルデナフィルの併用処置を開始することを許可される；しかし、シルデナフィルの併用処置の追加の前に、調査者は対象が最小で4週間の1日1回(q.d.)の10mgのアンプリセンタンを与えられた後に少なくとも1回の6MWTを実施しなければならない。24週目の診察の後のあらゆる時点における1日1回の10mgのアンプリセンタンへのゆっくりとした増量(up-titration)が許可され；従って、シルデナフィルの併用処置はアンプリセンタンの単剤療法の28週間後に追加されてよい。さらに、シルデナフィルの併用処置の追加は、対象が次の予め定められた基準の2個以上を満たすことを必要とする：

- (a) 6MWDのベースラインからの少なくとも20%の減少；
- (b) WHO機能クラスの1以上の増加；および/または
- (c) 右室不全の悪化(例えば、頸静脈圧の増加、新規肝腫もしくは肝腫の悪化、腹水または末梢性浮腫により示される)；

[0274] 6MWD、WHO機能クラス、BDIおよびBNPの有効性エンドポイントは、組み合わせ療法の前のベースラインの有効性を確認するためにシルデナフィル処置の開始の直前に評価されなければならない。

## 【0299】

[0275] 認可されたプロスタノイド処置(例えば、静脈内エポプロステノール、静脈内もしくは皮下トレプロステニル、または静脈内もしくは吸入イロプロスト)の併用投与は、12週目の診察の後のあらゆる時点において許可される。6MWD、WHO機能クラス、BDIおよびBNPの有効性エンドポイントは、組み合わせ療法の前のベースラインの有効性を確認するためにプロスタノイド処置の開始の直前に評価されなければならない。

## 【0300】

[0276] アンプリセンタンの血漿濃度を評価するため、0週目および4週目において最低値(投与前)および最高値(2時間)のPK試料が集められる。シルデナフィルの併用療法の対象に関しては、シルデナフィルおよびN-デスメチルシルデナフィルの血漿濃度を評価するために、0週目および4週目において最低値(投与前)および最高値(1時間)の試料が集められる。

## 【0301】

[0277] 男性の対象は、可能性のある男性の生殖能力へのアンプリセンタンの作用を評価するために精液およびホルモン分析を完了する。

[0278] この試験の主要エンドポイントは、全ての対象に関する24週目における6MWDのベースラインからの変化である。

## 【0302】

[0279] 二次的な有効性エンドポイントには次のものが含まれる：

(a) アンプリセンタン処置の開始から最初に死、肺移植、肺高血圧に関する入院、心房中隔開口、常習的なプロスタノイド処置の追加、または他の臨床的に認可された肺高血圧のための療法薬の追加による試験の脱退が起こるまでの時間により定義される、肺高血圧の臨床的悪化；

(b) 次のことにおけるベースラインからの変化：

- (i) WHO機能クラス；
- (ii) SF-36(登録商標)健康調査；
- (iii) 運動直後のBDI；および/または
- (iv) BNP；

(c) アンプリセンタン処置の開始から、継続中のアンプリセンタン処置へのシルデナフィル、イロプロスト、トレプロステニルまたはエポプロステノールの追加までの時間

10

20

30

40

50

により定義される、単剤療法処置状態；

(d) 有効処置の開始から最初に死、肺移植、または他の臨床的に認可された肺高血圧のための療法薬の追加による試験の脱退が起こるまでの時間により定義される、失敗のない処置状態；ならびに

(e) アンプリセンタン処置の開始から死までの時間により定義される、長期生存。

【0303】

[0280] ASTおよびALTにおける3×ULNを越える上昇を含む、アンプリセンタン処置と関係のある有害な出来事の発生率および重症度を、全ての対象に関して、さらに重要な病因のサブグループ、およびシルデナフィルまたはプロスタノイドの併用処置に関して評価する。

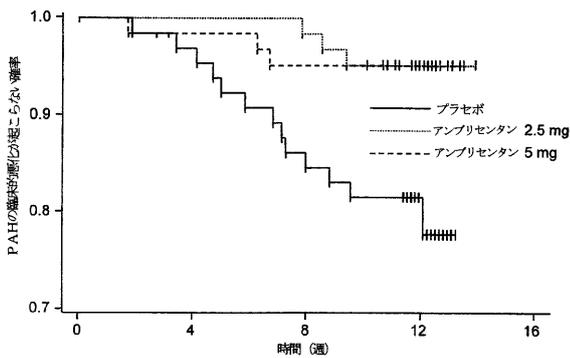
10

【0304】

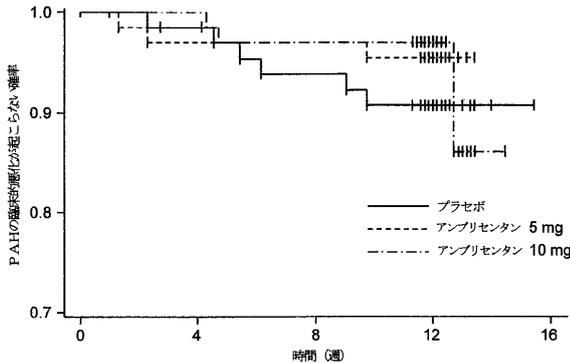
[0281] 本明細書に引用する全ての特許および刊行物をこの出願に、それらの全体を援用する。

[0282] ”含む(comprise、comprises、comprising)”という語は、排他的にではなく包括的に解釈されるべきである。

【図1】



【図2】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/087058

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| INV. A61K31/505 C07D239/04 A61P9/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K C07D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WO 2006/007213 A (MYOGEN INC [US]; GERBER MICHAEL [US]; GORCZYNSKI RICK [US]; BRISTOW MI) 19 January 2006 (2006-01-19) page 32, paragraph 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MYOGEN INC: "Ambrisentan phase II results presented at ATS 2004"<br>PRNEWswire.COM, [Online].<br>27 January 2005 (2005-01-27), XP002470295<br>Retrieved from the Internet:<br>URL: <a href="http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&amp;STORY=/www/story/05-24-2004/0002180826&amp;EDATE=&gt;">http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&amp;STORY=/www/story/05-24-2004/0002180826&amp;EDATE=&gt;</a><br>[retrieved on 2008-02-21] | 1-58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | the whole document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1-58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*B* document member of the same patent family</p> |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>3 March 2008</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br><b>21/04/2008</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Authorized officer<br><b>Bendi, Ernst</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/087058

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
| X                                                    | "ARIES - Ambrisentan in patients with moderate to severe pulmonary arterial hypertension (PAH)"<br>CLINICALTRIALS.GOV, [Online] 2004,<br>XP002470296<br>Retrieved from the Internet:<br>URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00091598?cond=%22Hypertension%22&amp;rank=72">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00091598?cond=%22Hypertension%22&amp;rank=72</a><br>[retrieved on 2008-02-25]<br>the whole document | 1-58                  |
| P,X                                                  | DATABASE EMBASE [Online]<br>ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,<br>NL; 2006,<br>LEVINE D J: "Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: Implications for respiratory care"<br>XP002470298<br>Database accession no. EMB-2007279929<br>abstract                                                                                                                                                                | 1-58                  |
| X                                                    | & RESPIRATORY CARE 2006 UNITED STATES,<br>vol. 51, no. 4, April 2006 (2006-04),<br>pages 368-381,<br>ISSN: 0020-1324                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1-58                  |
| X                                                    | MOHAN N: "Importance of screening and early detection of pulmonary hypertension and current treatment options"<br>JOURNAL OF POSTGRADUATE MEDICINE, BOMBAY,<br>IN,<br>vol. 51, no. 2, 2005, pages 107-108,<br>XP009096374<br>ISSN: 0022-3859<br>abstract                                                                                                                                                                            | 1-58                  |
| Y                                                    | BEGHETTI M: "Current treatment options in children with pulmonary hypertension and experiences with oral bosentan"<br>EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION,<br>vol. 36, no. 3, March 2006 (2006-03),<br>pages 16-24, XP002470297<br>abstract<br>page 17, left-hand column, paragraph 2 -<br>paragraph 3<br>page 22, left-hand column, paragraph 3 -<br>paragraph 4                                                            | 1-58                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/087058**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:  
Although claims 1-58 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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.:  
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 allsearchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an 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.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/087058

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)        | Publication date         |
|----------------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| WO 2006007213 A                        | 19-01-2006       | CA 2572179 A1<br>EP 1776108 A1 | 19-01-2006<br>25-04-2007 |

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ガーバー, マイケル・ジェイ

アメリカ合衆国コロラド州80202, デンバー, リトル・レイブン・ストリート 1832

(72)発明者 ダフトン, クリストファー

アメリカ合衆国コロラド州80466, ネダーランド, コニファー・ドライブ 165

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC42 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA59