

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6810152号

(P6810152)

(45) 発行日 令和3年1月6日(2021.1.6)

(24) 登録日 令和2年12月14日(2020.12.14)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>A 6 1 K 31/41</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/41	Z M D
<b>A 6 1 K 31/216</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/216	
<b>A 6 1 P 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 1

請求項の数 15 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-540466 (P2018-540466)	(73) 特許権者	504389991
(86) (22) 出願日	平成29年2月2日(2017.2.2)		ノバルティス アーゲー
(65) 公表番号	特表2019-504096 (P2019-504096A)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(43) 公表日	平成31年2月14日(2019.2.14)		3 5
(86) 国際出願番号	PCT/IB2017/050573	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開番号	W02017/134600		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開日	平成29年8月10日(2017.8.10)	(74) 代理人	100095360
審査請求日	平成30年9月26日(2018.9.26)		弁理士 片山 英二
(31) 優先権主張番号	16154153.7	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成28年2月3日(2016.2.3)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100149010
	欧州特許庁 (EP)		弁理士 星川 亮
(31) 優先権主張番号	62/293,005	(74) 代理人	100104282
(32) 優先日	平成28年2月9日(2016.2.9)		弁理士 鈴木 康仁
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サクビトリルおよびバルサルタンの組合せの新規使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト小児患者における心不全の防止または処置に用いるための医薬組成物であって、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せを含み、前記ヒト小児患者が、1 カ月から 1 8 歳未満の年齢であり、前記患者が、左室収縮機能障害に起因する慢性心不全を患っており、前記患者が、体心室収縮機能障害を伴う先天性心奇形；特発性心筋症；家族性 / 遺伝性および / または遺伝的心筋症；心筋炎の既往歴；神経筋障害；先天性代謝異常；ミトコンドリア障害；後天的（化学療法、医原性、感染性、リウマチ性、栄養性）；虚血性（例えば川崎病、術後）；ならびに左室緻密化障害から選択される心不全病因を有し、前記用いることが、1 回の用量約 3 m g / k g 患者体重の、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの前記組合せの 1 日 2 回投与を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記患者が、4 0 % の体心室左室駆出率 ( L V E F ) を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記患者が、6 から 1 8 歳未満であり、NYHA クラス II、III もしくは IV の心不全を有するか、または前記患者が、6 歳未満であり、Ross HF 分類 II ~ IV の心不全を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

前記患者が、35の体心室左室駆出率(LVEF)を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記患者が、20%の短縮率を有する、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記患者が、左室収縮機能障害に起因し、NYHAクラスII、IIIまたはIVと分類される慢性心不全を患っており、前記患者が、40%の低減した左室駆出率(LVEF)を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 7】

前記投与が、前記患者において心不全による心臓血管死および入院のリスクを低減させる、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せを、化合物[3-( (1S, 3R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル) プロピオン酸 - (S) - 3' - メチル - 2' - (ペンタノイル { 2'' - (テトラゾール - 5 - イルエート) ビフェニル - 4' - イルメチル } アミノ) 酪酸] 3ナトリウムヘミペンタ水和物(LCZ696)の形態で含む、請求項1から7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 9】

モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量が、約10mgから約500mgの、モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せの1日の全用量を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せを、錠剤当たり3.125mgの有効成分(モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン)をそれぞれ含有する1つもしくは複数の小型錠剤の形態で、または錠剤当たり50mg、100mgまたは200mgの成分(モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン)をそれぞれ含有する錠剤の形態で含む、

30

a) モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン50mg用量が、サクビト ril 24mgおよびバルサルタン26mgに対応し、  
b) モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン100mg用量が、サクビト ril 49mgおよびバルサルタン51mgに対応し、  
c) モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン200mg用量が、サクビト ril 97mgおよびバルサルタン103mgに対応する、  
請求項1から9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタンを、化合物、[3-( (1S, 3R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル) プロピオン酸 - (S) - 3' - メチル - 2' - (ペンタノイル { 2'' - (テトラゾール - 5 - イルエート) ビフェニル - 4' - イルメチル } アミノ) 酪酸] 3ナトリウムヘミペンタ水和物(LCZ696)の形態で含む、

40

a) モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン50mgが、LCZ696およそ56.6mgに対応し、  
b) モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン100mgが、LCZ696およそ113.1mgに対応し、  
c) モル比1:1のサクビト ril およびバルサルタン200mgが、LCZ696およそ226.2mgに対応し、

50

d) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 3 . 1 2 5 m g が、L C Z 6 9 6 およそ 3 . 5 3 4 m g に対応する、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記医薬組成物が、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記患者が、再発性の心臓血管事象を経験するリスクを防止または低減させるために標準的治療処置を同時に受けている、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬、アルドステロン拮抗薬および/または利尿薬の安定な用量による処置を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬および任意選択でアルドステロン拮抗薬の安定な用量による処置を含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、小児ヒト患者において心不全を処置するための方法および医薬組成物であって、アンジオテンシン受容体を遮断する治療剤および N E P 酵素を阻害する治療剤の組合せ、特にサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量を薬学的に許容される形態およびモル比 1 : 1 で前記患者に投与するステップを含む、方法および医薬組成物に関する。

【0 0 0 2】

発明の背景

小児患者における心不全

小児心不全 ( H F ) は、重大な病的状態および死亡率、頻繁な入院および医学的ケア、ならびに生活の質の低下を特徴とする。米国 ( U S ) では毎年、1 2 , 0 0 0 から 3 5 , 0 0 0 人の 1 9 歳以下の子供が、H F と診断されると推定される。H F は、小児期、青年期の間、さらには先天性心疾患を持つ成人の増大によって明らかになるように成人期以後に発症または悪化する場合がある。先天性心疾患および心筋症は、小児 H F の最も一般的な 2 つの原因である。

【0 0 0 3】

H F の最も大きな負担は、先天性奇形を持って生まれた子供によってもたらされる。先天性心疾患は、出生児 1 , 0 0 0 人あたりおよそ 8 人に起こり、そのうち 1 , 0 0 0 人あたり 1 ~ 2 人が H F を発症する。心室または心房中隔欠損、動脈管開存、持続性大動脈肺動脈接続、左心低形成、大動脈または肺静脈狭窄、左冠動脈起始異常、および大動脈狭窄症を含め、様々な先天異常が存在し得る。これら子供のほとんどは、1 歳前に診断され、多くが、通常 2 歳前に早期の外科的介入を受ける。

【0 0 0 4】

小児 H F の他の主な原因は、心筋症であり、米国、オーストラリア、英国およびアイルランドにおいて子供 1 0 , 0 0 0 0 人あたり 1 人の推定年間発生率がある。拡張型心筋症 ( 通常、特発性、家族性、または心筋炎性と診断される ) は、最も一般的な型である。家族性孤立性心筋症による肥大型心筋症、先天性代謝異常または奇形症候群が、次に最も一般的な型である。心筋症は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよび筋緊張性ジストロフィーに関連する場合もある。発展途上国において、リウマチ性心疾患、栄養失調およびシヤーガス病などの他の熱帯病も、小児 H F の実質的な原因になり得る。

【0 0 0 5】

小児 H F の臨床経過および転帰は、病因によって決まる。先天性心疾患の場合、矯正外

10

20

30

40

50

科が、臨床経過に大きな影響を与えることになる。先天的な心臓手術後に、HFは、心筋収縮機能障害を含めたいくつかの理由のためなおも発症する場合がある。

【0006】

重度のHFがある多くの小児患者は、利用可能である場合、通常心臓移植に挙げられる；しかしながら、心臓移植は通常、ドナー器官の限られた入手可能性、複雑な臨床経過管理ならびに関連する病的状態および死亡率をもたらす最後の手段である。米国において、心臓移植に挙げられた乳児4人のうち1人は、ドナー心臓が入手可能になる前に死亡する。さらに、米国において症候性心筋症の子供のほぼ40%が、心臓移植を受けるか2年以内に死亡かいずれかである。

【0007】

成人におけるHFとは対照的に、小児HFの研究は、非常に限られている。結果的に、子供におけるHFの処置は、成人の研究によって得られた情報および結果に基づいている。小児HF処置については、International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)によって公開されている最近のガイドラインに概説される(Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. (2014) The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. J Heart Lung Transplant; 33:888-909)。Diovan Pediatric Heart Failure Surveyの回答者は、「成人HF臨床試験において示される有効性」および「合意声明およびガイドライン」が、HFがある小児患者に対する処置決定を作成する場合に考慮した最も重要な2つの因子であることを確認した(CVAL489K2304 HF Survey, 2011)。小児心臓専門医のこの調査によると、小児HFの現在の臨床管理には、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンギオテンシン受容体遮断薬(ARB)、遮断薬、利尿薬、アルドステロン遮断薬剤、ジゴキシンおよび抗凝固剤がある。

【0008】

この点において、臨床試験は、HFである子供においていかなる薬物療法の予後利益も例証しなかった。これまでに行われた最大の小児HF臨床試験は、先天性心疾患または心筋症によるHFがある8カ月から14歳の患者におけるカルベジロールの無作為、二重盲検、プラセボ対照、並行群臨床試験である(Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. (2007) Carvedilol for children and adolescents with heart failure: A randomized controlled trial. JAMA; 298:1171-1179)。小児カルベジロール研究の一次エンドポイントは、HF予後の複合指標であり、処置に対する応答を悪化、改善または不変として評価した。成人HF集団は、遮断による利益を示したが、本研究は、その一次複合エンドポイントを満たさなかった。これは、HFの様々な原因、子供におけるHFの不確実な天然の病歴および小児集団に固有の臨床試験設計課題：を一般に含む小児HF臨床試験に関連する公知の問題に起因した可能性がある。

【0009】

サクビトリルおよびバルサルタン(LCZ696)

LCZ696は、高血圧および/または心不全などの心臓血管疾患の処置用として開発されたファーストインクラスの医薬品であるアンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害剤(ARNI)である。LCZ696は、サクビトリルおよびバルサルタンの陰イオン形態、ナトリウム陽イオンおよび水分子をモル比1:1:3:2.5でそれぞれ含み(固体結晶の非対称性単位格子において比6:6:18:15)、それを以下の式において図によって提示する：

【0010】

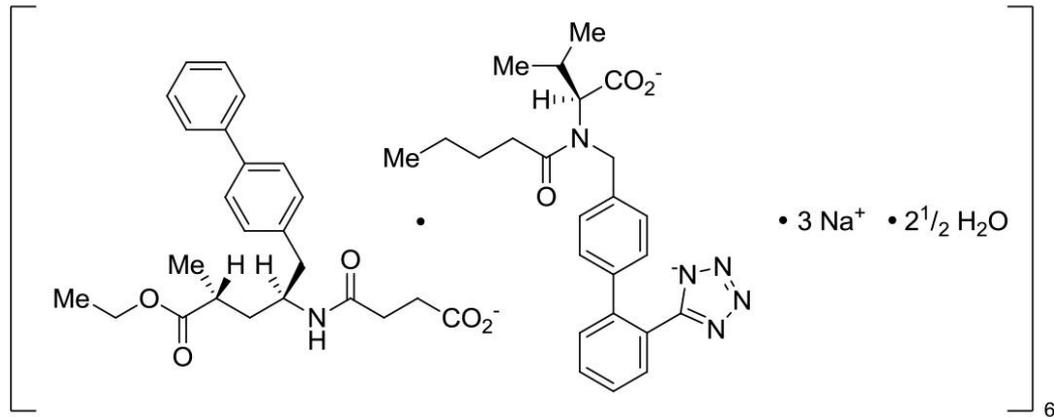
10

20

30

40

## 【化1】



## 【0011】

左の分子は、NEP阻害剤プロドラッグサクビトリル(AHU377、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル、また、N-(3-カルボキシル-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸エチルエステル; IUPAC名4-{[(1S,3R)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-4-エトキシ-3-メチル-4-オキソブチル]アミノ}-4-オキソブタン酸と呼ばれ)、一方右の分子は、公知のアンギオテンシン受容体遮断薬(ARB)であるバルサルタンを图示する。

## 【0012】

LCZ696の摂取は、活性型LBQ657(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸に変換されるサクビトリル、およびアンギオテンシンII 1型(AT1)受容体の阻害を行うバルサルタンへの全身曝露を1:1のモル比で引き起こす。

## 【0013】

サクビトリルおよびバルサルタンの組合せ、特にLCZ696およびその製剤については、これまでに国際公開第2003/059345号パンフレット、国際公開第2007/056546号パンフレットおよび国際公開第2009/061713号パンフレットに開示されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0014】

作用機序:

ネプリライシン阻害は、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)を含め、生理的に活性なナトリウム利尿性ペプチド(NP)のレベルを増強する。NPは、ナトリウム利尿性ペプチド受容体A(NPR-A)およびその二次メッセンジャーである環状GMP(cGMP)の活性化によってそれらの心臓血管の効果を媒介し、強力な血管拡張、ナトリウム尿排泄亢進、利尿、レニンおよびアルドステロン放出を低減させることによるレニンアンギオテンシンアルドステロン系(RAAS)の阻害、交感神経ドライブの低減、ならびに血管内皮および平滑筋細胞に対する抗増殖および抗肥大効果をもたらす。アンギオテンシン受容体遮断薬(ARB)成分は、AT1受容体拮抗作用をもたらし、アンギオテンシンIIの有害効果を防止し、それによって末梢血管抵抗を下げる。二重の、潜在的に補完的な有益な効果を送達することにより、LCZ696は、心臓血管および腎臓疾患がある患者に臨床的有益性を提供することができる。

## 【0015】

心臓血管および/または腎疾患患者の処置に対するサクビトリルおよびバルサルタンの組合せ、特にLCZ696の、様々な使用については、例えば国際公開第2003/059345号パンフレット、国際公開第2007/056546号パンフレット、国際公開第2012/027237号パンフレット、国際公開第2014/029848号パンフ

10

20

30

40

50

レット、国際公開第2015/030711号パンフレットおよび国際公開第2015/028941号パンフレットに記述されている。

【0016】

特に、LCZ696の常習的な経口投与によるネプリライシン(NEP)阻害は、心臓ストレスおよび血管内容積の増大にตอบสนองして心臓によって分泌されるナトリウム利尿性ペプチドの活性を高めることによって心不全(HF)憎悪を補償する身体の内因性能力を促進することができる。HFに対する他のいかなる治療とも異なり、LCZ696は、NEPおよびアンギオテンシン1型(AT1)受容体の同時阻害を提供する。NEP阻害およびレニンアンギオテンシナルドステロン系(RAAS)阻害によるAT1受容体遮断により得られたナトリウム利尿性ペプチド(NP)活性の増加は、心臓血管(CV)系に対してHF患者に有益な補完的効果を有する。

10

【0017】

PARADIGM-HF(CLCZ696B2314; N=8442)、駆出率低減を伴うHF(HFrEF)の成人患者における重要な第3相研究において、LCZ696は、CV死またはHF入院の複合エンドポイントの最初の出現までの時間の遅延において、20%相対リスク低減率(RRR)( $p=0.0000002$ )でエナラプリル(標準的治療)より優れていた。加えて、LCZ696は、CV死までの時間の遅延において20%RRR( $p=0.00004$ )、最初のHF入院までの時間の遅延において21%RRR( $p=0.00004$ )でエナラプリルより優れていた。PARADIGM-HFは、LCZ696が、HFの成人患者において一般に安全であり、忍容性が良好であることも示した(McMurray et al, 2014)。

20

【0018】

必要性:

上で述べたように、この点において、臨床試験は、HFである子供においていかなる薬物療法の予後利益も実証しなかった。したがって、心不全(HF)などの心臓血管疾患に対して現在利用可能な治療法に代わるものとして子供に使用するための新規薬物の必要性が強い。

【0019】

発明の概要

本発明は、小児ヒト患者において心不全(HF)を処置するための方法および医薬組成物であって、アンギオテンシン受容体を遮断する治療剤およびNEP酵素を阻害する治療剤の組合せ、特にサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量を薬学的に許容される形態およびモル比1:1で前記患者に投与するステップを含む、方法および医薬組成物に関する。

30

【0020】

理論的根拠:

収縮機能障害による小児および成人HFの両方に、体心室心拍出量の減少がある。成人および小児HF両方に対する心拍出量減少への病態生理学的適応は、交感神経緊張の増加およびレニンアンギオテンシン系(RAS)の活性化と関係する。加えて、成人HFとも類似して、小児HFは、ナトリウム利尿性ペプチド系の活性化の増加をもたらす。この病態生理学的神経液性活性化は、成人および子供における収縮機能障害によるHFの進行に重要な役割を果たしており、そのため体心室左室収縮機能障害があるこの小児HFサブセットにおける心不全管理は、成人HF HFrEFと類似している。

40

【0021】

一実施形態において、本発明は、体心室左室収縮機能障害がある小児HFのサブセットに焦点を定め、そのサブセットは、LCZ696が、現在の標準的治療(ACEI)と比較して有意な死亡率および病的状態利益を実証した(McMurray 2014)成人HF HFrEFと類似の病態生理学も有する、より均一な小児HF集団である。

【0022】

成人HF HFrEF患者において死亡率および病的状態を低減させるための標準的治療であ

50

るエナラプリルに勝る LCZ696 の有効性は、LCZ696 が、左室駆出率 (LVEF) が低減している小児 HF 患者に対して臨床的意味のある利益を有するという強い理論的根拠を提供する。収縮機能障害 (または LVEF 低減) を伴う小児および成人 HF の原因論には違いがあるにもかかわらず、両集団間、特に症候性体心室左室収縮機能障害がある小児患者の場合、病態生理学および臨床管理に共通点がある。

【0023】

したがって、本開示は、心不全の防止または処置を必要とするヒト小児患者における心不全の防止または処置のための方法であって、第 1 の態様においてモル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量を前記患者に投与するステップを含む、方法を対象とする。

10

【0024】

サクビトリルおよびバルサルタンのそのような組合せは、例えば、モル比 1 : 1 の (i) バルサルタンまたは薬学的に許容されるその塩; および (ii) サクビトリルまたは薬学的に許容されるその塩の組合せの治療有効量または予防有効量を含む医薬組成物である。

【0025】

その一実施形態において、前記組合せは、式 (I)、  

$$[(A_1)(A_2)](Na^+)_y \cdot xH_2O \quad (I)$$
(式中、

$A_1$  は、陰イオン形態のバルサルタンであり;

$A_2$  は、陰イオン形態のサクビトリルであり;

$Na^+$  は、ナトリウムイオンであり;

$y$  は、1 から 3 であり;

$x$  は、0 から 3 である)

の化合物の形態で提供される。

20

【0026】

その一実施形態において、式 (I) の化合物は、[3 - ((1S, 3R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - プチルカルバモイル) プロピオン酸 - (S) - 3' - メチル - 2' - (ペンタノイル {2'' - (テトラゾール - 5 - イルエート) ビフェニル - 4' - イルメチル} アミノ) 酪酸] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 (LCZ696) である。

30

【0027】

一実施形態において、医薬組成物は、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体をさらに含む。

【0028】

第 2 の態様において、本発明は、ヒト小児患者における心不全の防止または処置に使用する医薬を製造するための上で定義した医薬組成物の使用を対象とする。

【0029】

第 3 の態様において、本発明は、ヒト小児患者における心不全の防止または処置に使用する上で定義した医薬組成物を対象とする。

40

【0030】

第 4 の態様において、本発明は、ヒト小児患者における心不全の防止または処置のための上で定義した医薬組成物の使用を対象とする。

【0031】

開示のさらなる特徴および優位性は、本発明の以下の詳細な説明から明らかになると予想される。

【0032】

定義

あとに続く本明細書および請求項の全体を通じて、明確な記載がない限り、以下の用語は以下の意味と定義される。以下の定義をそれぞれ独立に使用して、上もしくは下で使用

50

される一般用語の1つもしくは複数または（存在する範囲で）全てのより具体的な解釈を提供し、したがって、より具体的な発明実施形態を定義することができる：

【0033】

用語「防止」とは、健康な対象に予防的に投与して、本明細書に記載の状態の発症を防止することを指す。さらに、用語「防止」は、処置されるべき状態の前段階にある患者への予防的投与を意味する。

【0034】

用語「処置」は、疾患、状態または障害に対抗するための患者の管理およびケアと理解される。

【0035】

用語「有効量」または「治療有効量」とは、研究者または臨床医によって求められている、組織、系もしくは動物（ヒトを含む）の所望の生物学的および/または医学的応答を誘発することになる薬物もしくは治療剤の量のことを指す。特に、用語「有効量」または「治療有効量」とは、処置すべき状態、例えば慢性心不全の進行を停止もしくは低減させる、さもなければ状態を完全もしくは部分的に治癒するまたは緩和的に作用する有効成分もしくは薬剤の量のことを指す。

【0036】

用語「患者」は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ウサギおよびマウスを含むが、これに限定されない。好ましい患者は、ヒトである。

【0037】

用語化合物「の投与」または「を投与する」は、処置を必要とする対象に本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、またはそのプロドラッグを与えることを意味すると理解されるべきである。本方法の治療を実行するための本発明の組成物の投与は、そのような処置または予防を必要とする対象に組成物中の化合物の治療有効量を投与することによって実施される。本発明の方法による予防的投与の必要性は、周知のリスク因子の使用によって決定される。個々の化合物の有効量は、その症例の主治医による最終的な分析で決定されるが、処置すべき正確な疾患、患者が患っている疾患および他の疾患または状態の重症度、選択した投与経路、患者が同時に必要とする場合がある他の薬物および処置、ならびに医師の判断における他の因子などの因子によって決まる。

【0038】

本明細書では用語「予防有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が求めている組織、系、対象またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発して、心房拡大および/または再形成を特徴とする疾患および/またはそれらによって顕在化する疾患の発病を防止する、組成物中の活性化合物の量を意味する。

【0039】

本明細書では、用語「約」は、+/- 20%、+/- 10%、または、+/- 5%の値のことを指す。

【0040】

本明細書では、用語「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比と同程度の過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答および他の問題のある合併症を伴わずに哺乳動物、特にヒトの組織と接触するのに適切な化合物、材料、組成物および/または剤形のことを指す。

【0041】

本適用の範囲内において「小型錠剤」という用語は、コーティングしていない形態でおよそ2から30mg、例えばおよそ4から9mg、例えばおよそ7mg、およびコーティングした形態でおよそ2.2から32mg、例えばおよそ4.1から10mg、例えばおよそ7.1から7.5mgの全体重量を持つ小さい錠剤を示す。小型錠剤は、本明細書に定義される複数粒子の特定の形態である。それらは、粒子、顆粒またはビーズなど、他のより小さい複数粒子からの調製を含めて、本明細書に記載の通り調製することができる。小型錠剤は、錠剤用として当業者に公知の任意の形状、例えば円形であり、例えば約1.

10

20

30

40

50

2.5 から 3 mm または本明細書の他の場所で定義済みの直径を有し；例えば凸状の上面および凸状の下面を有する円筒状であり、円筒状の直径および高さは、互いに独立に例えば、1 から 3 mm または本明細書の他の場所で定義済みであり；または、例えば高さおよび直径が、およそ等しく、1.25 から 3 mm、または本明細書の他の場所で定義済みである両凸小型錠剤であることができる。

【0042】

New York Heart Association (NYHA) 分類は、4つの機能的クラスの1つとして心不全症状の重症度を等級分けしている。NYHA 分類は、処置に対する応答を評価し、管理を指導するのに使用することができる重症度の標準的な説明を提供するので、診療および研究において広く使用されている。症状の重症度および身体的活動に基づく New York Heart Association 機能的分類：

クラス I：身体的活動の制限がない。通常の身体的活動が、過度の息切れ、疲労または動悸を生じない。

クラス II：身体的活動が軽度に制限される。安静時は安定しているが、通常の身体的活動で、過度の息切れ、疲労または動悸をもたらす。

クラス III：身体的活動が著しく制限される。安静時は安定しているが、通常より少ない身体的活動により、過度の息切れ、疲労または動悸をもたらす。

クラス IV：いかなる身体的活動も苦痛なく継続できない。安静時の症状が、存在し得る。いかなる身体的活動が行われる場合も、苦痛が増加する。

【0043】

エンドポイントの選択：心臓血管死および心不全入院の両方が、心不全症候群の進行性悪化と関連し、収縮期心不全の患者によって経験される疾患特異的エンドポイントを反映する。これらのエンドポイントは、この状態を改善する処置によって変更することができ、その状態は、ACEI、アルドステロン拮抗薬およびβ遮断薬などの薬物ならびに心臓再同期化治療用の装置を用いる症例であることを一般に証明してきた。

【0044】

本明細書では用語「モル比 1：1 のサクビトリルおよびバルサルタン」とは、モル比 1：1 の

(i) バルサルタンまたは薬学的に許容されるその塩；および

(ii) サクビトリルまたは薬学的に許容されるその塩

の治療有効量を含む組合せのことを指す。

【0045】

サクビトリルは、N-(3-カルボキシ-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-2R-メチルブタン酸エチルエステルの INN である。これは、(2R, 4S)-5-ピフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシプロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸のプロドラッグである。サクビトリルは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5, 217, 996 号明細書に記述されるものなど公知の方法によって調製することができる。

【0046】

バルサルタンは、S-N-バレリル-N-{[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イル]-メチル}-バリンである。バルサルタンもしくは(S)-N-バレリル-N-{[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イル]-メチル}-バリン)または薬学的に許容されるその塩は、商業的な供給元から購入することができ、または米国特許第 5, 399, 578 号明細書および欧州特許第 0 44 3 98 3 号明細書に記載のものなど公知の方法に従って調製することができる。その調製の教示は参照により本明細書に組み込まれる。バルサルタンは、本発明のある特定の形態において遊離酸形態および任意の適切な塩形態で使用することができる。状況に応じて、カルボン酸基のエステルまたは他の誘導体を用いることができ、ならびにテトラゾール基の塩および誘導体を用いることができる。

【0047】

10

20

30

40

50

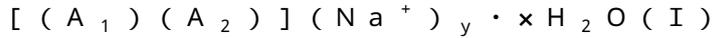
その一実施形態において、組合せは、モル比 1 : 1 の

( i ) バルサルタン；および

( i i ) サクビトリルまたはナトリウムまたはカルシウム塩など薬学的に許容されるその塩、を含む。

【 0 0 4 8 】

その別の実施形態において、前記組合せは、式 ( I )



( 式中、

$A_1$  は、陰イオン形態のバルサルタンであり；

$A_2$  は、陰イオン形態のサクビトリルであり；

$N a ^ +$  は、ナトリウムイオンであり；

$y$  は、1 から 3、好ましくは 1、2 または 3 であり；

$x$  は、0 から 3、好ましくは 0、0.5、1、1.5、2、2.5 または 3 である )

の化合物の形態で提供される。

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、 $y$  は 3 であり、 $x$  は 2.5 である。

【 0 0 5 0 】

特に、化合物は、[ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - プチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( L C Z 6 9 6 ) である。

【 0 0 5 1 】

好ましい実施形態において、化合物 [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - プチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物は、結晶形態で存在する。

【 0 0 5 2 】

対応する有効成分または薬学的に許容されるその塩は、水和物の形態で使用することも、または結晶化に使用される他の溶媒を含むこともできる。

【 0 0 5 3 】

好ましくは、化合物サクビトリルもしくはその塩、バルサルタンもしくはその塩、または L C Z 6 9 6 は、実質的に高純度であるまたは実質的に高純度形態である。本明細書では、「実質的に高純度」とは、少なくとも約 9 0 % 純度、より好ましくは少なくとも約 9 5 %、最も好ましくは少なくとも約 9 8 % 純度を指す。

【 0 0 5 4 】

また、これらの化合物は、固体または固体形態または固体状態であることが好ましい。固体、固体形態または固体状態は、結晶質、部分的結晶質、非晶質またはポリ非晶質、好ましくは結晶形態であることができる。

【 0 0 5 5 】

用語「モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン」とは、バルサルタンおよびサクビトリルを含み、任意選択でリンカーを介して非共有結合性もしくは共有結合性結合によってそれらを一緒に連結している代替的な複合体または化合物を指すこともできる。

【 0 0 5 6 】

発明の詳細な記述

上で述べたように、この点において、臨床試験は、HF である子供においていかなる薬物療法の予後利益も実証しなかった。したがって、心不全 ( HF ) などの心臓血管疾患に対して現在利用可能な治療法に代わるものとして子供に使用するための新規薬物の必要性が強い。

【 0 0 5 7 】

10

20

30

40

50

本発明は、薬物 LCZ696（すなわちモル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン）が、小児患者において心不全を改善または低減させるのに特に有益であり、それによって LCZ696 を、子供に現在利用可能な心臓血管の薬物と差別化できることをここに開示する。

【0058】

特に、小児心不全患者に対して処置を提供することが、本発明の目的であり、LCZ696 は、小児 HF 患者においてグローバルランク (global rank) のエンドポイントを使用して評価した通り心不全の処置に関してエナラプリルより優れている。

【0059】

また、小児心不全患者に対して処置を提供することが、本発明の目的であり、LCZ696 は、カテゴリ 1 および 2 事象（例えば死および HF の悪化）の複合の最初の出現までの時間を低減させるのにエナラプリルより優れている。

【0060】

別の実施形態において、小児心不全患者に対して処置を提供することが、本発明の目的であり、LCZ696 は、NYHA/Ross 機能的クラスを改善するのにエナラプリルより優れている。

【0061】

したがって、本発明は以下に関する：

【0062】

処置の方法

したがって、本発明は、心不全の防止または処置を必要とするヒト小児患者における心不全の防止または処置のための方法であって、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量を前記患者に投与するステップを含む、方法を包含する。

【0063】

好ましい実施形態において、ヒト小児患者は、1 カ月から 18 歳未満の年齢である。

【0064】

一実施形態において、前記患者は、左室収縮機能障害に起因する慢性心不全を患っている。

【0065】

一実施形態において前記患者は、6 から 18 歳未満であり、NYHA クラス II、III もしくは IV の心不全を有するか、または患者は、6 歳未満であり、Ross HF 分類 II ~ IV の心不全を有する。

【0066】

別の実施形態において、前記患者は、40%、好ましくは 35 の体心室左室駆出率 (LVEF)、または 20% の短縮率を有する。

【0067】

その一実施形態において、患者は、体心室収縮機能障害を伴う先天性心奇形；特発性心筋症；家族性／遺伝性および／または遺伝的心筋症；心筋炎の既往歴；神経筋障害；先天性代謝異常；ミトコンドリア障害；後天的（化学療法、医原性、感染性、リウマチ性、栄養性）；虚血性（例えば川崎病、術後）；ならびに左室緻密化障害から選択される心不全病因を有する。

【0068】

その一実施形態において、患者は、左室収縮機能障害に起因し、NYHA クラス II、III または IV と分類される慢性心不全を患っており、患者は、40%、好ましくは 35% の低減した左室駆出率 (LVEF) を有する。

【0069】

その別の実施形態において、投与は、前記患者において心不全による心臓血管死および入院のリスクを低減させる。

【0070】

10

20

30

40

50

その一実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量は、約 10 mg から約 500 mg の、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を含む。

【 0 0 7 1 】

その別の実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量は、約 2 mg / kg 患者体重から約 8 mg / kg 体重、好ましくはおよそ 6 mg / kg 体重の、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を含む。その一実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量は、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9 および 8.0 mg / kg 患者体重から選択される、特に 6.2 mg / kg 体重の、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を含む。

10

【 0 0 7 2 】

その一実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せは、1 日 1 ~ 2 回、好ましくは 1 日 2 回患者に投与される。

20

【 0 0 7 3 】

その別の実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量は、1 日 2 回投与の 1 回の用量約 2 mg / kg 患者体重から約 4 mg / kg 体重、好ましくはおよそ 3 mg / kg 体重の、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せを含む。その一実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量は、1 日 2 回投与の 1 回の用量 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9 および 5.0 mg / kg 患者体重から選択される、特に 3.1 mg / kg 体重の、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せを含む。

30

【 0 0 7 4 】

その別の実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せは、錠剤当たり 3.125 mg の有効成分（モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン）をそれぞれ含有する小型錠剤の形態で、または錠剤当たり 50 mg、100 mg または 200 mg の成分（モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン）をそれぞれ含有する錠剤の形態で患者に投与される。

40

【 0 0 7 5 】

別の実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンは、化合物、[ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( LCZ 696 ) の形態で送達される。

【 0 0 7 6 】

上述した処置の選択肢の全てに適用される本発明の一態様において、医薬組成物を投与して、約 10 mg から約 500 mg、特に約 400 mg の、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を送達する。

50

## 【 0 0 7 7 】

特に、医薬組成物を投与して、モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せを用量 5 0 m g、1 0 0 m g または 2 0 0 m g で 1 日 1 または 2 回送達する。言い換えれば、モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せは、個々の用量 5 0 m g、1 0 0 m g または 2 0 0 m g で 1 日 1 または 2 回患者に投与される。

## 【 0 0 7 8 】

その一実施形態において、

- a) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 5 0 m g は、サクビト ril 2 4 m g およびバルサルタン 2 6 m g に対応し、
- b) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 1 0 0 m g は、サクビト ril 4 9 m g およびバルサルタン 5 1 m g に対応し、
- c) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 2 0 0 m g は、サクビト ril 9 7 m g およびバルサルタン 1 0 3 m g に対応する。

10

## 【 0 0 7 9 】

別の実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンは、錠剤当たり 3 . 1 2 5 m g の有効成分（モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタン）をそれぞれ含有する小型錠剤の形態で患者に投与される。各患者に投与される正確な投薬量は、上で述べるように体重に基づいて決定され、すなわち達成するためにモル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの 1 日 2 回投与の 1 回の用量は、約 2 m g / k g 患者体重から約 4 m g / k g 体重、好ましくはおよそ 3 m g / k g 体重、特に 3 . 1 m g / k g 体重である。例えば、2 0 k g の子供の場合、3 m g / k g の単回用量が、1 日 2 回投与されるべき有効成分の組合せ 6 0 m g 用量に対応する。3 . 1 m g / k g の単回用量は、1 日 2 回投与される有効成分の組合せ 6 2 m g 用量に対応する。

20

## 【 0 0 8 0 】

6 0 m g 用量は、有効成分 3 . 1 2 5 m g をそれぞれ含有する小型錠剤約 1 9 個、または 5 0 m g 通常錠剤 1 個と小型錠剤 3 個に相当する。

## 【 0 0 8 1 】

6 2 m g 用量は、有効成分 3 . 1 2 5 m g をそれぞれ含有する小型錠剤約 2 0 個、または 5 0 m g 通常錠剤 1 個と小型錠剤 4 個に相当する。

## 【 0 0 8 2 】

本発明の一実施形態において、小型錠剤は、カプセル剤によって投与され、例えば、カプセルは、定義済みの数の小型錠剤を含有することができる。前記数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 および 20 個から選択することができ；好ましくは、容器、好ましくはカプセルは、4 個または 10 個小型錠剤を含有する。

30

## 【 0 0 8 3 】

医薬組成物の特定の実施形態において、モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せは、化合物 [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - プチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( L C Z 6 9 6 ) の形態で送達され、

40

- a) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタン 5 0 m g は、L C Z 6 9 6 およそ 5 6 . 6 m g に対応し、
- b) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタン 1 0 0 m g は、L C Z 6 9 6 およそ 1 1 3 . 1 m g に対応し、
- c) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタン 2 0 0 m g は、L C Z 6 9 6 およそ 2 2 6 . 2 m g に対応し、
- d) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタン 3 . 1 2 5 m g は、L C Z 6 9 6 およそ 3 . 5 3 4 m g に対応する。

50

## 【 0 0 8 4 】

上述したものの一実施形態において、サクビトリルおよびバルサルタンの組合せは、1つまたは複数の薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物の形態で送達される。

## 【 0 0 8 5 】

別の実施形態において、前記患者は、再発性の心臓血管事象を経験するリスクを防止または低減させるために標準的治療処置を同時に受けている。

## 【 0 0 8 6 】

さらなる実施形態において、前記標準的治療処置は、ベータ遮断薬、アルドステロン拮抗薬および/または利尿薬の安定な用量による処置を含む。

## 【 0 0 8 7 】

代替的な実施形態において、前記標準的治療処置は、ベータ遮断薬および任意選択でアルドステロン拮抗薬の安定な用量による処置を含む。

## 【 0 0 8 8 】

本発明による保護および処置の方法に関する上述した実施形態の全ては、

- 本発明によって使用する医薬を製造するための、本明細書に定義されたサクビトリルおよびバルサルタンをモル比 1 : 1 で含む医薬組成物の使用、
- 本発明による本明細書に定義されるサクビトリルおよびバルサルタンをモル比 1 : 1 で含む医薬組成物の使用、
- 本発明による使用のために本明細書に定義されるサクビトリルおよびバルサルタンをモル比 1 : 1 で含む医薬組成物に等しく適用できる。

## 【 0 0 8 9 】

特に、本発明による保護および処置の方法について上述した実施形態の全ては、本発明によるヒト小児患者における心不全の防止または処置に使用するための医薬組成物、本発明によるヒト小児患者における心不全の防止または処置のための医薬組成物の使用、ならびに本発明によるヒト小児患者における心不全の防止または処置のための医薬を製造するための医薬組成物の使用に等しく適用され得る。

## 【 0 0 9 0 】

これらの選択肢のいくつかは、特許請求の範囲に示され、その開示の部分を形成すると見なすものとする。

## 【 0 0 9 1 】

これら態様のいくつかは、以下においてより詳細にさらに記述されるが、この説明は、限定するものとして解釈されるべきでない。

## 【 0 0 9 2 】

本発明による使用のための化合物および組成物

好ましい実施形態において、本発明は、[ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( 化合物 LCZ696 ) の治療有効量を含む使用のための医薬組成物を包含する。そのような化合物および医薬組成物については、国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 6 5 4 6 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 0 9 / 0 6 1 7 1 3 号パンフレットにこれまでに開示されており、その調製の教示は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 0 0 9 3 】

その使用の全てに関する本発明の一実施形態において、医薬組成物は、NEP 阻害剤プロドラッグサクビトリル、すなわち、N - ( 3 - カルボキシ - 1 - オキソプロピル ) - ( 4 S ) - p - フェニルフェニルメチル ) - 4 - アミノ - ( 2 R ) - メチルブタン酸エチルエステルもしくは NEP 阻害剤 N - ( 3 - カルボキシ - 1 - オキソプロピル ) - ( 4 S ) - p - フェニルフェニルメチル ) - 4 - アミノ - ( 2 R ) - メチルブタン酸、または薬学的に許容されるその塩、およびアンジオテンシン受容体遮断薬バルサルタンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。そのような組合せは、例えば国際特許出願公開第 2 0 0 3 /

10

20

30

40

50

059345号パンフレット内に開示され、参照により本明細書に組み込まれる。

【0094】

(i) バルサルタンもしくは(S)-N-バレリル-N-{[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イル]-メチル}-バリン)または薬学的に許容されるその塩は、商業的な供給元から購入することができ、または米国特許第5,399,578号明細書および欧州特許第0443983号明細書に記載のものなど公知の方法に従って調製することができ、その調製の教示は参照により本明細書に組み込まれる。バルサルタンは、本発明のある特定の実施形態においてその遊離酸形態および任意の適切な塩形態で使用することができる。状況に応じて、カルボン酸基のエステルまたは他の誘導体を用いることができ、テトラゾール基の塩および誘導体を用いることができる。

10

【0095】

(ii) サクビトリル、すなわち、N-(3-カルボキシ-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-2R-メチルブタン酸エチルエステルまたは(2R,4S)-5-ピフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-2-メチルペンタン酸は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,217,996号明細書に記載されるものなど公知の方法によって調製することができる。

【0096】

本発明による医薬組成物は、それ自体公知の手法で調製することができ、ヒトを含めた哺乳動物(温血動物)への経口または直腸などの腸内、および非経口投与に適切なものであり、単独でまたは1つもしくは複数の薬学的に許容される担体、特に腸内もしくは非経口適用に適した担体と組み合わせ、薬理学的活性化合物の治療有効量を含む。

20

【0097】

本発明の医薬製剤は、例えば、有効成分を約0.1%から約100%、例えば80%もしくは90%、または約1%から約60%含有する。それぞれの場合において本明細書では用語「約」または「およそ」は、所与の値または範囲の10%以内、より好ましくは5%以内の意味を有するものとする。

【0098】

腸内または非経口投与用の本発明による医薬製剤は、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル剤、棒剤、小袋剤、顆粒剤、シロップ剤、水溶性もしくは油性懸濁剤または坐剤さらにアンブル剤などの単位用量形態のものである。これらは、それ自体公知の手法、例えば、従来通りの混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥工程により調製される。したがって、経口使用のための医薬製剤は、固形担体と有効成分を組み合わせることによって得ることができ、望む場合、得られた混合物を顆粒化し、混合物または顆粒を加工し、望む場合または必要に応じて、適切な賦形剤の添加後に錠剤または糖衣錠核を得る。

30

【0099】

公知の方法によって混合物を錠剤成形できるように、錠剤は、活性化合物と充填材、例えばリン酸カルシウム；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；結合剤、例えば微結晶性セルロースまたは、ポリビニルピロリドン、および当業者に公知の他の任意の成分から形成することができる。同様に、カプセル剤、例えば、賦形剤の添加有りまたは無しで活性化合物を含有する硬もしくは柔ゼラチンカプセル剤は、公知の方法によって調製することができる。カプセルの内容物は、活性化合物の持続的放出を提供するように公知の方法を使用して製剤化することができる。

40

【0100】

経口投与のための他の剤形には、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの非毒性懸濁化剤の存在下で水性媒体中に活性化合物を含有する水溶性懸濁剤および適切な植物油、例えばラッカセイ油中に活性化合物を含有する油性懸濁剤がある。

【0101】

活性化合物は、追加の賦形剤有りまたは無しで顆粒剤に製剤化することができる。顆粒剤は、患者に直接摂取されてもよく、または摂取前に適切な液状担体(例えば水)に添加

50

されてもよい。顆粒剤は、崩壊剤、例えば液体媒体中での分散を容易にするために酸と炭酸塩または重炭酸塩とから形成される発泡性対を含有することができる。

【0102】

組成物の有効成分の投薬量は、当然ながら、処置しようとする状態の重症度の性質、組成物中の特定の化合物およびその投与経路によって変動することになる。それは、個々の患者の年齢、体重および応答によっても変動することになる。

【0103】

医薬組成物が、本発明の文脈において使用する医薬組成物中に [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( LCZ696 ) を含む実施形態において、治療剤サクビトリルおよびバルサルタンの単位用量は、合わせて1日当たり40mgから400mg (例えば、50mg、100mg、200mg、400mg) など約1から約1000mgの範囲になる。別法としてより低用量、例えば1日当たり用量0.5から100mg ; 0.5から50mg ; または0.5から20mgを与えることができる。注記として、2つの薬剤サクビトリルおよびバルサルタン100mgを送達するLCZ696 100mgの単位用量は、 [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物113.1mgに相当する。それに応じて、単位用量50mgは、56.6mg、単位用量200mgは、226.2mg、および単位用量400mgは、452.4mgの [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物をそれぞれ必要とする。

【0104】

医薬組成物の組合せにおける個々の化合物サクビトリルおよびバルサルタンまたはそれぞれの塩の合計の投薬量は、40mgから400mgなど約1から約1000mgの範囲になり、それだけには限らないが5mg、20mg、25mg、40mg、50mg、80mg、100mg、200mg、400mg、800mgおよび1000mgを含むことになる。個々の化合物サクビトリルおよびバルサルタンのそのような投薬量は、治療有効量または投薬強度と見なすことができる。医薬組成物中の各化合物の量の比率は、好ましくはモル比約1:1である。治療効果を達成するために、医薬組成物中の各化合物の量の比率は、好ましくはモル比約1:1である。好ましい実施形態において、個々の化合物サクビトリルおよびバルサルタンの投薬量は、用量50mg、100mg、200mgまたは400mgのLCZ696を含む医薬組成物と同じ分子の量に対応する。例えば、LCZ696の用量200mgは、バルサルタンおよそ103mgおよびサクビトリル97mgに相当する。

【0105】

本発明の一実施形態において、固体の単位剤形は、小型錠剤の形態であり、前記小型錠剤は、有効成分の有効量を含有し、小型錠剤当たり約2mgから約5mgの間、特に小型錠剤当たり約2.5mgから4.0mgの間であり、モル比1:1のバルサルタン(遊離酸)およびサクビトリル(遊離酸)を組み合わせたそれぞれの量に対応する。好ましい一実施形態において、各小型錠剤は、定義したように錠剤当たり3.125mgの量の有効成分を含有する。

【0106】

一実施形態において、有効成分は、LCZ696の形態で提供される。LCZ696の有効量は、複合体中に含まれるナトリウムおよび結合水の重量を含まない2つの有効成分

10

20

30

40

50

サクビトリルおよびバルサルタンの重量に基づき；すなわち、小型錠剤中のLCZ696の有効量は、LCZ696単位剤形当たり約2mgから約5mgの間、特に単位剤形当たり約2.5mgから約4.0mgの間の範囲である。本発明の一実施形態において、各小型錠剤は、定義した通りLCZ696 3.125mgの量を含む。ナトリウムおよび水和物を考慮すると、前記小型錠剤は、[3-(1S,3R)-1-ピフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-1-ブチルカルバモイル)プロピオン酸-(S)-3'-メチル-2'-(ペンタノイル{2''-(テトラゾール-5-イルエート)ピフェニル-4'-イルメチル}アミノ)酪酸]3ナトリウムヘミペンタ水和物を錠剤当たり約3mgから約4mgの間、好ましくは約3.534mg含有する。

【0107】

10

本発明に使用される医薬組成物は、即放体または頻発ではないが延長もしくは持続的放出体として、1日当たり任意の回数、すなわち1日1回(q.d.)、2回(b.i.d.)、3回、4回、等で投与することができる。好ましくは、医薬組成物は1日2回(b.i.d.)投与される。対応する用量は、例えば、朝、正午または夕方に服用することができる。

【0108】

本発明の実施形態：

以下の実施形態はそれぞれ、処置の方法請求ができない国のための代替的な請求言語を表し、第2の医学的使用請求は、いわゆるスイス型形式でなければならない：

【0109】

20

実施形態1：ヒト小児患者における心不全の防止または処置に使用するための、モル比1：1のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量を含む医薬組成物。

【0110】

実施形態2：ヒト小児患者が、1カ月から18歳未満の年齢である、実施形態1による使用のための医薬組成物。

【0111】

実施形態3：患者が、左室収縮機能障害に起因する慢性心不全を患っている、実施形態1または2による使用のための医薬組成物。

【0112】

30

実施形態4：患者が、6から18歳未満であり、NYHAクラスII、IIIもしくはIVの心不全を有するか、または患者が6歳未満であり、Ross HF分類II~IVの心不全を有する、実施形態1から3のいずれか1つによる使用のための医薬組成物。

【0113】

実施形態5：患者が、40%、好ましくは35%の体心室左室駆出率(LVEF)、または20%の短縮率を有する、実施形態1から4のいずれか1つによる使用のための医薬組成物。

【0114】

実施形態6：患者が、体心室収縮機能障害を伴う先天性心奇形；特発性心筋症；家族性/遺伝性および/または遺伝的心筋症；心筋炎の既往歴；神経筋障害；先天性代謝異常；ミトコンドリア障害；後天的(化学療法、医原性、感染性、リウマチ性、栄養性)；虚血性(例えば川崎病、術後)；ならびに左室緻密化障害から選択される心不全病因を有する、実施形態1から5のいずれか1つによる使用のための医薬組成物。

40

【0115】

実施形態7：患者が、左室収縮機能障害に起因し、NYHAクラスII、IIIまたはIVと分類される慢性心不全を患っており、患者が、40%、好ましくは35%の低減した左室駆出率(LVEF)を有する、実施形態1から6のいずれか1つによる使用のための医薬組成物。

【0116】

実施形態8：投与が、前記患者において心不全による心臓血管死および入院のリスクを

50

低減させる、先行する実施形態 1 から 7 のいずれか 1 つによる使用のための医薬組成物。

【 0 1 1 7 】

実施形態 9 : モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せが、化合物 [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( LCZ 6 9 6 ) の形態で送達される、先行する実施形態 1 から 8 のいずれか 1 つによる使用のための医薬組成物。

【 0 1 1 8 】

実施形態 1 0 : モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量が、約 1 0 m g から約 5 0 0 m g の、モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を含む、先行する実施形態 1 から 9 のいずれかによる使用のための医薬組成物。

10

【 0 1 1 9 】

実施形態 1 1 : モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量が、約 2 m g / k g 患者体重から約 8 m g / k g 体重、好ましくはおよそ 6 m g / k g 体重、特に 6 . 2 m g / k g 体重の、モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を含む、先行する実施形態 1 から 1 0 のいずれかによる使用のための医薬組成物。

【 0 1 2 0 】

20

実施形態 1 2 : モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せが、1 日 1 または 2 回、好ましくは 1 日 2 回患者に投与される、先行する実施形態 1 から 1 1 のいずれかによる使用のための医薬組成物。

【 0 1 2 1 】

実施形態 1 3 : モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量が、1 日 2 回投与の 1 回の用量約 2 m g / k g 患者体重から約 4 m g / k g 体重、好ましくはおよそ 3 m g / k g 体重、特に 3 . 1 m g / k g 体重の、モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せを含む、先行する実施形態 2 から 1 2 のいずれか 1 つによる使用のための医薬組成物。

【 0 1 2 2 】

30

実施形態 1 4 : モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せは、錠剤当たり 3 . 1 2 5 m g の有効成分 ( モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタン ) をそれぞれ含有する 1 つもしくは複数の小型錠剤の形態で、または錠剤当たり 5 0 m g 、 1 0 0 m g または 2 0 0 m g の成分 ( モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタン ) をそれぞれ含有する錠剤の形態で患者に投与される、先行する実施形態 2 から 1 3 のいずれか 1 つによる使用のための医薬組成物。

【 0 1 2 3 】

実施形態 1 5 :

a ) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 5 0 m g が、サクビト ril 2 4 m g およびバルサルタン 2 6 m g に対応し、

40

b ) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 1 0 0 m g が、サクビト ril 4 9 m g およびバルサルタン 5 1 m g に対応し、

c ) モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 2 0 0 m g が、サクビト ril 9 7 m g およびバルサルタン 1 0 3 m g に対応する、

実施形態 1 4 による使用のための医薬組成物。

【 0 1 2 4 】

実施形態 1 6 : モル比 1 : 1 のサクビト ril およびバルサルタンが、化合物、 [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3

50

ナトリウムヘミペンタ水和物（LCZ696）の形態で送達され、

a) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 50 mg が、LCZ696 およそ 56.6 mg に対応し、

b) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 100 mg が、LCZ696 およそ 113.1 mg に対応し、

c) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 200 mg が、LCZ696 およそ 226.2 mg に対応し、

d) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 3.125 mg が、LCZ696 およそ 3.534 mg に対応する、実施形態 15 による使用のための医薬組成物。

【0125】

実施形態 17 : 1 つまたは複数の薬学的に許容される担体をさらに含む、先行する実施形態 1 から 16 のいずれか 1 つによる使用のための医薬組成物。

【0126】

実施形態 18 : 前記患者が、再発性の心臓血管事象を経験するリスクを防止または低減させるために標準的治療処置を同時に受けている、先行する実施形態 1 から 17 のいずれか 1 つによる使用のための医薬組成物。

【0127】

実施形態 19 : 前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬、アルドステロン拮抗薬および / または利尿薬の安定な用量による処置を含む、実施形態 18 による使用のための医薬組成物。

【0128】

実施形態 20 : 前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬および任意選択でアルドステロン拮抗薬の安定な用量による処置を含む、実施形態 18 による使用のための医薬組成物。

【0129】

実施形態 21 : ヒト小児患者における心不全の防止または処置に使用する医薬を製造するための、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量を含む医薬組成物の使用。

【0130】

実施形態 22 : ヒト小児患者が、1 カ月から 18 歳未満の年齢である、実施形態 21 による医薬組成物の使用。

【0131】

実施形態 23 : 患者が、左室収縮機能障害に起因する慢性心不全を患っている、実施形態 21 または 22 による医薬組成物の使用。

【0132】

実施形態 24 : 患者が、6 から 18 歳未満であり、NYHA クラス II、III もしくは IV の心不全を有するか、または患者が 6 歳未満であり、Ross HF 分類 II ~ IV の心不全を有する、実施形態 21 から 23 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

【0133】

実施形態 25 : 患者が、40%、好ましくは 35 の体心室左室駆出率 (LVEF)、または 20% の短縮率を有する、実施形態 21 から 24 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

【0134】

実施形態 26 : 患者が、体心室収縮機能障害を伴う先天性心奇形；特発性心筋症；家族性 / 遺伝性および / または遺伝的心筋症；心筋炎の既往歴；神経筋障害；先天性代謝異常；ミトコンドリア障害；後天的（化学療法、医原性、感染性、リウマチ性、栄養性）；虚血性（例えば川崎病、術後）；ならびに左室緻密化障害から選択される心不全病因を有する、実施形態 21 から 25 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

【0135】

実施形態 27 : 患者が、左室収縮機能障害に起因し、NYHA クラス II、III または IV と分類される慢性心不全を患っており、患者が、40%、好ましくは 35% の

10

20

30

40

50

低減した左室駆出率（LVEF）を有する、先行する実施形態 21 から 26 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

【0136】

実施形態 28：投与が、前記患者において心不全による心臓血管死および入院のリスクを低減させる、先行する実施形態 21 から 27 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

【0137】

実施形態 29：モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せが、化合物 [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( LCZ696 ) の形態で送達される、先行する実施形態 21 から 28 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

10

【0138】

実施形態 30：モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量が、約 10 mg から約 500 mg の、モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を含む、先行する実施形態 21 から 29 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

【0139】

実施形態 31：モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量が、約 2 mg / kg 患者体重から約 8 mg / kg 体重、好ましくはおよそ 6 mg / kg 体重、特に 6 . 2 mg / kg 体重の、モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの 1 日の全用量を含む、先行する実施形態 21 から 30 のいずれかによる医薬組成物の使用。

20

【0140】

実施形態 32：モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せが、1 日 1 または 2 回、好ましくは 1 日 2 回患者に投与される、先行する実施形態 22 から 31 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

【0141】

実施形態 33：モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量が、1 日 2 回投与の 1 回の用量約 2 mg / kg 患者体重から約 4 mg / kg 体重、好ましくはおよそ 3 mg / kg 体重、特に 3 . 1 mg / kg 体重の、モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せを含む、先行する実施形態 22 から 32 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

30

【0142】

実施形態 34：モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの組合せが、錠剤当たり 3 . 125 mg の有効成分（モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタン）をそれぞれ含有する 1 つもしくは複数の小型錠剤の形態で、または錠剤当たり 50 mg、100 mg または 200 mg の成分（モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタン）をそれぞれ含有する錠剤の形態で患者に投与される、先行する実施形態 22 から 33 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

40

【0143】

実施形態 35：

a) モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 50 mg が、サクビト ril 24 mg およびバルサルタン 26 mg に対応し、

b) モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 100 mg が、サクビト ril 49 mg およびバルサルタン 51 mg に対応し、

c) モル比 1：1 のサクビト ril およびバルサルタンの用量 200 mg が、サクビト ril 97 mg およびバルサルタン 103 mg に対応する、

実施形態 34 による医薬組成物の使用。

【0144】

50

実施形態 36：モル比 1：1 のサクビトリルおよびバルサルタンが、化合物、[ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( LCZ696 ) の形態で送達され、

a) モル比 1：1 のサクビトリルおよびバルサルタン 50 mg が、LCZ696 およそ 56.6 mg に対応し、

b) モル比 1：1 のサクビトリルおよびバルサルタン 100 mg が、LCZ696 およそ 113.1 mg に対応し、

c) モル比 1：1 のサクビトリルおよびバルサルタン 200 mg が、LCZ696 およそ 226.2 mg に対応し、

d) モル比 1：1 のサクビトリルおよびバルサルタン 3.125 mg が、LCZ696 およそ 3.534 mg に対応する、実施形態 34 または 35 による医薬組成物の使用。

#### 【0145】

実施形態 37：医薬組成物が、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体をさらに含む、先行する実施形態 21 から 36 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

#### 【0146】

実施形態 38：前記患者が、再発性の心臓血管事象を経験するリスクを防止または低減させるために標準的治療処置を同時に受けている、先行する実施形態 21 から 37 のいずれか 1 つによる医薬組成物の使用。

#### 【0147】

実施形態 39：前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬、アルドステロン拮抗薬および/または利尿薬の安定な用量による処置を含む、実施形態 38 による医薬組成物の使用。

#### 【0148】

実施形態 40：前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬および任意選択でアルドステロン拮抗薬の安定な用量による処置を含む、実施形態 38 による医薬組成物の使用。

#### 【0149】

以下の実施例は例示的であるが、本明細書に記述される本発明の範囲を限定することはない。

#### [実施例 1]

#### 【0150】

心不全の小児患者における LCZ696 の安全性、忍容性および薬物動態を評価するための単回用量研究、それに続くエナラプリルと比較した LCZ696 の 52 週間の研究 ( ClinicalTrials.gov 識別子：NCT02678312 )。

#### 【0151】

治験薬 LCZ696：

LCZ696 とは、超分子複合体 [ 3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル ) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 ] 3 ナトリウムヘミペンタ水和物を指す。この化合物およびその医薬組成物については、国際公開第 2007/056546 号パンフレットおよび国際公開第 2009/061713 号パンフレットにこれまでに開示されており、その調製の教示を参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0152】

LCZ696 は、単一化合物として NEP ( 中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 ) 阻害剤 プロドラッグ AHU377 ( N - ( 3 - カルボキシ - 1 - オキソプロピル ) - ( 4 S ) - p - フェニルフェニルメチル ) - 4 - アミノ - ( 2 R ) - メチルプタン酸エチルエステル ) の分子部分およびアンギオテンシン受容体遮断薬バルサルタンを含む、ファーストインクラスの医薬品であるアンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害剤である。AHU377 は、酵素的切断によって、中性エンドペプチダーゼの活性化阻害剤であ

10

20

30

40

50

るLBQ657(N-(3-カルボキシ-1-オキソプロピル)-(4S)-p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸)へと代謝され、その酵素は、心房性ナトリウム利尿ペプチドの分解を担う主要な酵素である。

【0153】

全体の研究設計：

これは、体心室左室収縮機能障害による心不全がある1カ月から18歳未満の小児患者にける、LCZ696の安全性、忍容性および薬物動態を評価するための多施設、非盲検、単回用量研究、それに続き、LCZ696の有効性および安全性をエナラプリルと比較して評価するための52週間の無作為二重盲検、並行群、活性対照研究である。

【0154】

この研究は、2つの部分(第1部および第2部)からなる。第1部の目的は、身体がどのように薬物LCZ696を吸収し、分布させ、除去するかを評価することである。これは、本研究の第2部のためにLCZ696の適当な用量を決定するのに役立つことになる。特に、第1部において、非盲検試験は、連続した重複様式でおよび年齢群順序を下げながら3つの年齢群(群1:6から18歳未満;群2:1から6歳未満;群3:1カ月から1歳未満)に層化された36名の小児HF患者(1カ月から18歳未満)において単回用量LCZ696のPK/PDを決定することになる。患者が、6から18歳未満の年齢群の最高と最低両方の中に登録されていることを確実にするために、群1においておよそ50%の患者が、6から11歳の年齢と登録されることになる。

【0155】

群1(6から18歳未満):患者を集めて、LCZ696 0.8mg/kgの単回用量投与(N=6観察)次いでLCZ696 3.1mg/kgの単回用量投与(N=6観察)後にLCZ696分析物のPKおよびPDを評価することになる。(群1のより高い用量[3.1mg/kg]は、体重65kgの成人においてLCZ696用量およそ200mgに相当する。)

【0156】

群2(1から6歳未満):患者を集めて、LCZ696 0.8mg/kgの単回用量投与(N=6観察)次いでLCZ696 3.1mg/kgの単回用量投与(N=6観察)後にLCZ696分析物のPKおよびPDを評価することになる。

【0157】

群3(1カ月から1歳未満):患者を集めて、LCZ696 0.8mg/kgの単回用量投与(N=6観察)後にLCZ696分析物のPKおよびPDを評価することになる。生理学に基づく薬物動態学的(PBPK)模擬実験は、この年齢群においてより高い曝露を予測するので、群3においてより高い用量(3.1mg/kg)は、評価されないことになる。

【0158】

サクビトリル/バルサルタン分析物のPKおよびPDが、0.8mg/kg(N=6観察)、次いで3.1mg/kg(N=6観察)用量(より低用量しか受けていない群3を除く)の単回用量投与後に、各年齢群において評価されることになる。サクビトリル/バルサルタン単回用量0.8mg/kg処置を受ける患者は、その後サクビトリル/バルサルタン3.1mg/kg用量を受ける選択肢も有することになる。0.8mg/kg用量を受けた患者が、3.1mg/kg用量を受ける資格を得ないまたは辞退する場合、追加の患者が集められて、3.1mg/kg用量を受けることになる。

【0159】

以降の群に対する用量は、これまでの群からの安全性情報に基づいて調整されることになる。

【0160】

第2部の目的は、小児心不全患者において処置の52週間にわたりエナラプリルとLCZ696の有効性および安全性を比較することである。特に、第2部は、52週間の無作為、二重盲検、並行群、活性対照研究である。継続期間により、成長中の子供における1

10

20

30

40

50

年間の成長および安全性データを得られることになる。年齢およびNYHA/Ross分類によって層化した適格患者(N=360)が、LCZ696またはエナラプリルに無作為化されることになる(標的用量:0.2mg/kg bid;最大10mg bid)。これらの患者に対して検証された有効性エンドポイントの不足は、死などの臨床事象ならびに緊急の心臓移植に関するリスト/機械的生命維持;HFの悪化;ならびに機能的評価(NYHA/Ross)および患者の報告によるQoL予後の指標に基づいて患者を(最悪から最良の予後に)順位付けすることによって得られる新規のグローバルランクの一次エンドポイントの開発を導いた。

【0161】

目的:

この研究の目的は、小児心不全(HF)患者(1カ月から18歳未満)が、52週間の処置継続期間にわたってエナラプリルと比較してLCZ696でより大きな臨床処置利益を得ることになるかどうかを決定することである。この研究は、2つの部分を含む。第1部は、第2部の用量を決定することになる。第2部は、エナラプリルと比較してLCZ696の有効性および安全性を評価することになる。

【0162】

主たる目的:(以下詳細)

第1部:主たる目的は、小児HF患者における単回の上行用量投与後にLCZ696の薬物動態(PK)および薬効学(PD)を決定することである。

【0163】

第2部:主たる目的は、LCZ696が、小児HF患者においてグローバルランクのエンドポイントを使用して評価した通り心不全の処置に対してエナラプリルより優れているかどうか決定することである。

【0164】

第2の目的

第2部:LCZ696が、カテゴリー1および2事象(例えば死およびHFの悪化)の複合の最初の出現までの時間を低減させるのにエナラプリルより優れているかどうか決定する、表1を参照のこと。

【0165】

10

20

【表 1】

表 1.順位付け分析を使用する一次エンドポイントアルゴリズム

カテゴリー	サブカテゴリー	説明	ランキングアルゴリズム	
1	A	死;心臓移植または同等のものに関する UNOS ステータス 1A リスト;研究終了時に生命維持のための VAD/ECMO/人工呼吸要件	最初の事象までの時間によりこのカテゴリー内で順位付けする 全てのカテゴリー1 事象は、同等と見なす	
2	B	HFH-ICU ありでの HF の悪化	カテゴリー2 内において、患者は、事象サブカテゴリによって 先ず順位付けされ、その後各サブカテゴリ内の事象数によって 順位付けされることになる  最悪のサブカテゴリにおいて最初の事象までの時間によりさらに順位付けする	10
	C	入院するが、集中治療室に滞在しない(HFH-No ICU)HF の悪化		
	D	入院しない(WHF-No Hosp)HF の悪化		
3	E	最後に利用可能な評価に基づいて、ベースラインと比較して悪化した NYHA/Ross(表 2) または PGIS	NYHA/Ross および PGIS 変化の程度の組合せによる順位  同程度の NYHA/Ross および PGIS 変化の群内で、ベースラインからの PedsQL 変化によってさらに順位付けする	20
4	F	最後に利用可能な評価に基づいて、ベースラインと比較して変化がない NYHA/Ross および変化がない PGIS	変化がない NYHA/Ross 機能的クラスおよび PGIS の最悪のベースラインの組合せは、より良好な NYHA/Ross 機能的クラスおよび PGIS ベースラインより悪いと順位付けされる  同じベースラインの群内で、NYHA/Ross および PGIS、ベースラインからの PedsQL 変化によってさらに順位付ける	30
5	G	最後に利用可能な評価に基づいて、ベースラインと比較して改善した NYHA/Ross または PGIS(いずれもより悪くなり得ない)	NYHA/Ross および PGIS 変化の程度の組合せにより順位付ける  同程度の NYHA/Ross および PGIS 変化の群内で、ベースラインからの PedsQL 変化によってさらに順位付ける	40
ECMO-膜型人工肺体外循環;HF-心不全;HFH-ICU-集中治療室滞在がある入院;NYHA/Ross-心不全の NYHA/Ross クラス;NYHA-ニューヨーク心臓協会;PedsQL-小児クオリティオブライフ目録;PGIS-重症度についての患者の全体的な印象;UNOS-全米臓器配分ネットワーク;VAD-補助人工心臓				

【 0 1 6 6 】

第 2 部 : L C Z 6 9 6 が、 N Y H A / R o s s 機能的クラスを改善するのにエナブリルより優れているかどうか決定する、表 2 を参照のこと。

【 0 1 6 7 】

【 表 2 】

表 2. 子供用の NYHA/改変 Ross HF 分類

クラス	子供用の改変された Ross HF 分類	NYHA 分類	
I	制限または症状がない	身体的活動の制限がない。通常の身体的活動が、過度の疲労、動悸または呼吸困難(息切れ)を生じない	10
II	発育不全がない。乳児において食事による軽度の頻呼吸および/または乳児において食事による軽度の発汗および/または年長児において運動性呼吸困難がある	身体的活動が軽度に制限される。安静時は安定している。通常の身体的活動で疲労、動悸、呼吸困難またはアンギナを生じる	
III	発育不全がある。乳児において食事時間の延長がある。運動または食事による著しい頻呼吸がある。運動または食事により著しい発汗がある	身体的活動が著しく制限される。安静時は安定している。通常より少ない活動により症状を生じる	20
IV	安静時に頻呼吸および/または収縮および/または喉音発生および/または発汗症状がある	いかなる身体的活動でも苦痛なしに実施できない。安静時においてもうっ血性機能不全の症状が存在する;いかなる身体的活動でも苦痛が増加する	

【 0 1 6 8 】

第 2 部：L C Z 6 9 6 が、重症度についての患者の全体的な印象（P G I S）スコアを改善するのにエナラプリルより優れているかどうか決定する。

30

【 0 1 6 9 】

第 2 部：H F の小児患者において L C Z 6 9 6 曝露の集団 P K を特徴付ける

【 0 1 7 0 】

第 2 部：H F の小児患者においてエナラプリルと比較して L C Z 6 9 6 の安全性および忍容性を評価する

【 0 1 7 1 】

研究患者

研究集団は、体心室左室収縮機能障害がある 1 カ月から 1 8 歳未満の小児 H F 患者、入院患者または外来患者からなり；第 1 部において少なくとも 1 8 名および最高 3 6 名の患者を含み；第 2 部において世界中の施設で 3 6 0 名の患者を無作為化する。第 1 部および第 2 部について、患者は、年齢に基づいて 3 つの群に分けられることになる：群 1：6 から 1 8 歳未満；群 2：1 から 6 歳未満；群 3：1 カ月から 1 歳未満。

40

【 0 1 7 2 】

研究資格がある年齢：1 カ月から 1 7 歳

研究資格がある性別：両方

健常ボランティアの受け入れ：なし

【 0 1 7 3 】

選択基準：

・左室収縮機能障害に起因し、慢性の H F 治療を受けている慢性心不全（新たに診断さ

50

れない場合)

- ・ N Y H A 分類 I I ~ I V ( 年長児 : 6 から 1 8 歳未満 ) または R o s s C H F 分類 I I ~ I V ( 低年齢児 : 6 歳未満 )
- ・ 体心室左室駆出率 4 0 % または短縮率 2 0 %
- ・ 第 1 部 研究 について : 患者は、少なくともエナラプリル 0 . 2 m g / k g の 同等物を服用しなければならない
- ・ 体心室左室と両室の生理学

【 0 1 7 4 】

除外基準 :

- ・ 単心室または体心室右室の患者 10
- ・ 心臓移植に挙げられている ( 全臓器配分ネットワークステータス 1 A として ) または移植を待つために ( 変力薬投与中のまたは補助人工心臓をつけながら ) 入院している患者
- ・ 薬物または装置治療では制御の効かない持続性または症候性心室リズム障害
- ・ 先天性心臓 / 心臓血管疾患に対する矯正心臓血管手術または矯正経皮介入から 3 カ月以内の患者
- ・ 未手術の閉塞性または重度逆流弁膜性心疾患、または重大な体心室流出路閉塞または大動脈弓閉塞の患者

- ・ 拘束型または肥大型心筋症の患者 20
- ・ 活動性心筋炎
- ・ 腎血管性高血圧
- ・ 中等度から重度の閉塞性肺疾患
- ・ 血清カリウム > 5 . 3 m m o l / L
- ・ 血管性浮腫の既往歴
- ・ A C E I / A R B に対するアレルギーまたは過敏症

【 0 1 7 5 】

研究手順 :

【 0 1 7 6 】

【 表 3 】

群	指定された介入
実験:第1部:非盲検 LCZ696 LCZ696 非盲検単回用量 1)0.8mg/kg もしくは 2)3.1mg/kg のいずれかまたは両方。単回用量 PK 評価の後、患者が、第2部に参加することに同意した場合、患者は、非盲検エナラプリルまたは心不全処置に対する標準的ケアに維持されることになる。	薬物:LCZ696 LCZ696:顆粒剤 3.125mg(4 または 10 個の顆粒剤を含有するカプセルに詰められている)、50mg、100mg、200mg 投薬量強度 薬物:エナラプリル エナラプリルは、第1部において非盲検、第2部において二重盲検になる
活性的比較対象:第2部:エナラプリル エナラプリルの標的用量は、0.2mg/kg bid(1 日の合計用量 0.4mg/kg)、最大用量 10mg bid(1 日の合計用量 20mg)である。	薬物:エナラプリル エナラプリルは、第1部において非盲検、第2部において二重盲検になる 薬物:LCZ696 のプラセボ
実験:第2部:LCZ696 LCZ696 顆粒剤 3.125mg および成人製剤(50、100、200mg)を、患者の体重に基づいて与えることができる。	薬物:LCZ696 LCZ696:3.125mg 顆粒剤(4 または 10 個の顆粒剤を含有するカプセルに詰められている)、50mg、100mg、200mg 投薬量強度 薬物:エナラプリルのプラセボ

30

40

【 0 1 7 7 】

詳細 :

第 1 部 :

一次転帰指標 :

50

LCZ696分析物(サクビトリル、LBQ657およびバルサルタン)の薬物動態：  
 ・血漿中最大薬物濃度(Cmax)[時間枠：投薬後0、0.5、1、2、4、8、10および任意で24時間]。ノンコンパートメント法を使用することによって、Cmaxが、LCZ696分析物(サクビトリル、LBQ657およびバルサルタン)について決定されることになる。

・最大血漿中濃度(Tmax)までの時間[時間枠：投薬後0、0.5、1、2、4、8、10および任意で24時間]。ノンコンパートメント法を使用することによって、Tmaxが、LCZ696分析物(サクビトリル、LBQ657およびバルサルタン)について決定されることになる。

・時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUCinf)および時間0から終わりまでの血漿中濃度-時間曲線下エリア(AUClast)[時間枠：投薬後0、0.5、1、2、4、8、10および任意で24時間]。ノンコンパートメント法を使用することによって、AUCinfおよびAUClastが、LCZ696分析物(サクビトリル、LBQ657およびバルサルタン)について決定されることになる。

・血漿からのクリアランス(CL/F)[時間枠：投薬後0、0.5、1、2、4、8、10および任意で24時間]。ノンコンパートメント法を使用することによって、CL/Fが、LCZ696分析物(サクビトリル、LBQ657およびバルサルタン)について決定されることになる。

・薬物濃度が半分に低下するのに必要な時間(T1/2)[時間枠：投薬後0、0.5、1、2、4、8、10および任意で24時間]。ノンコンパートメント法を使用することによって、T1/2が、LCZ696分析物(サクビトリル、LBQ657およびバルサルタン)について決定されることになる

・血漿N末端プロ脳ナトリウム利尿性ペプチド(NTproBNP)[時間枠：投薬後0、4、8、任意で24時間]。投薬24時間後は、血液容積制限によって任意である。

・血漿環状グアノシンリン酸(cGMP)[時間枠：投薬後0、4、8、任意で24時間]。投薬24時間後は、血液容積制限によって任意である。

・尿cGMP[時間枠：投薬後4から8時間の間]。0時間(投薬前)での尿サンプルおよび別の尿サンプルが、投薬後4~8時間の間採取されることになる。

・血漿B型ナトリウム利尿性ペプチド(BNP)[時間枠：0(投薬前)、投薬後4および8時間]

【0178】

第2部：

一次転帰指標：

グローバルランキングに基づいて各カテゴリーに分けられる患者のパーセンテージ[時間枠：52週間まで]

グローバルランキングは、死などの臨床事象、緊急の心臓移植に関するリスト、研究終了時の機械的生命維持要件、心不全(HF)の悪化、ニューヨーク心臓協会(NYHA)/Ross、重症度についての患者の全体的な印象(PGIS)、小児クオリティオブライフ目録(PedsQL)身体機能ドメインに基づく。一次エンドポイントは、最悪から最良の予後に順位付けされる5つのカテゴリーに基づいて得られることになる。

【0179】

二次転帰指標：

カテゴリー1またはカテゴリー2事象の最初の出現までの時間[時間枠：52週間]：

カテゴリー1：死；心臓移植または同等のものに関する全臓器配分ネットワーク(UNOS)ステータス1Aリスト；研究終了時の生命維持のための補助人工心臓(VAD)/膜型人工肺体外循環(ECMO)/人工呼吸要件。カテゴリー2：HFの悪化(WHF)；HF治療の強化を必要とするWHFの徴候および症状によって定義される

【0180】

NYHA/Ross機能的クラスにおけるベースラインからの変化[時間枠：ベースラインから52週間]、NYHA/Ross機能的クラスは、52週間の二重盲検処置を通

10

20

30

40

50

して比較されることになる。重症度についての患者の全体的な印象スコア ( P G I S ) スケールにおけるベースラインからの変化 [ 時間枠 : ベースラインから 5 2 週間 ] 。 P G I S スケールは、 5 2 週間の二重盲検処置を通して L C Z 6 9 6 およびエナラプリルについて比較されることになる

【 0 1 8 1 】

L C Z 6 9 6 分析物 ( サクビトリル、 L B Q 6 5 7 およびバルサルタン ) の集団 P K : 定常状態における血漿からのクリアランス ( C L , s s ) [ 時間枠 : 2、 1 2、 5 2 週 ] 。定常状態集団 P K パラメータクリアランスを推定して、モデルに使用することになる。

【 0 1 8 2 】

L C Z 6 9 6 分析物 ( サクビトリル、 L B Q 6 5 7 およびバルサルタン ) の集団 P K : 定常状態における分布容積 [ 時間枠 : 2、 1 2、 5 2 週 ] 。分布の定常状態集団 P K パラメータ容積を推定して、モデルに使用することになる。

【 0 1 8 3 】

L C Z 6 9 6 分析物 ( サクビトリル、 L B Q 6 5 7 およびバルサルタン ) の集団 P K : 定常状態における吸収速度定数 ( K a , s s ) [ 時間枠 : 2、 1 2、 5 2 週 ] 。定常状態集団 P K パラメータ K a を推定して、モデルに使用することになる。

【 0 1 8 4 】

L C Z 6 9 6 分析物 ( サクビトリル、 L B Q 6 5 7 およびバルサルタン ) の集団 P K : 定常状態で薬物濃度が半分に低下するのに必要な時間 ( T 1 / 2 , s s ) [ 時間枠 : 2、 1 2、 5 2 週 ] 。定常状態集団 P K パラメータ T 1 / 2 を推定して、モデルに使用することになる。

【 0 1 8 5 】

L C Z 6 9 6 分析物 ( サクビトリル、 L B Q 6 5 7 およびバルサルタン ) の集団 P K : 定常状態における血漿中最大薬物濃度 ( C m a x , s s ) [ 時間枠 : 2、 1 2、 5 2 週 ] 。定常状態集団 P K パラメータ C m a x を推定して、モデルに使用することになる。

【 0 1 8 6 】

L C Z 6 9 6 分析物 ( サクビトリル、 L B Q 6 5 7 およびバルサルタン ) の集団 P K : 定常状態において投薬間隔の間に観察される最低血漿中濃度、 ( C m i n , s s ) [ 時間枠 : 2、 1 2、 5 2 週 ] 定常状態集団 P K パラメータ C m i n を推定して、モデルに使用することになる。

【 0 1 8 7 】

L C Z 6 9 6 分析物 ( サクビトリル、 L B Q 6 5 7 およびバルサルタン ) の集団 P K : 定常状態で時間 0 から投与間隔タウの終わりまでの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ( A U C t a u , s s ) [ 時間枠 : 2、 1 2、 5 2 週 ] 定常状態集団 P K パラメータ A U C を推定して、モデルに使用することになる。

以下の態様が提供される。

[ 1 ] 心不全の防止または処置を必要とするヒト小児患者における心不全の防止または処置のための方法であって、モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの組合せの治療有効量または予防有効量を前記患者に投与するステップを含む、方法。

[ 2 ] 前記ヒト小児患者が、1 カ月から 1 8 歳未満の年齢である、上記 [ 1 ] に記載の方法。

[ 3 ] 前記患者が、左室収縮機能障害に起因する慢性心不全を患っている、上記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の方法。

[ 4 ] 前記患者が、6 から 1 8 歳未満であり、N Y H A クラス I I、I I I もしくは I V の心不全を有するか、または前記患者が、6 歳未満であり、R o s s H F 分類 I I ~ I V の心不全を有する、上記 [ 1 ] から [ 3 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 5 ] 前記患者が、4 0 %、好ましくは 3 5 の体心室左室駆出率 ( L V E F )、または 2 0 % の短縮率を有する、上記 [ 1 ] から [ 4 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 6 ] 前記患者が、体心室収縮機能障害を伴う先天性心奇形；特発性心筋症；家族性 /

10

20

30

40

50

遺伝性および/または遺伝的心筋症；心筋炎の既往歴；神経筋障害；先天性代謝異常；ミトコンドリア障害；後天的（化学療法、医原性、感染性、リウマチ性、栄養性）；虚血性（例えば川崎病、術後）；ならびに左室緻密化障害から選択される心不全病因を有する、上記〔1〕から〔5〕のいずれか一項に記載の方法。

〔7〕 前記患者が、左室収縮機能障害に起因し、NYHAクラスII、IIIまたはIVと分類される慢性心不全を患っており、前記患者が、40%、好ましくは35%の低減した左室駆出率（LVEF）を有する、上記〔1〕から〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔8〕 前記投与が、前記患者において心不全による心臓血管死および入院のリスクを低減させる、上記〔1〕から〔7〕のいずれか一項に記載の方法。

〔9〕 モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せが、化合物〔3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 〕 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( LCZ 6 9 6 ) の形態で送達される、上記〔1〕から〔8〕のいずれか一項に記載の方法。

〔10〕 モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの前記治療有効量または前記予防有効量が、約10mgから約500mgの、モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せの1日の全用量を含む、上記〔1〕から〔9〕のいずれか一項に記載の方法。

〔11〕 モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの前記治療有効量または前記予防有効量が、約2mg/kg患者体重から約8mg/kg体重、好ましくはおよそ6mg/kg体重、特に6.2mg/kg体重の、モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せの1日の全用量を含む、上記〔1〕から〔10〕のいずれか一項に記載の方法。

〔12〕 モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せが、1日1または2回、好ましくは1日2回前記患者に投与される、上記〔1〕から〔11〕のいずれか一項に記載の方法。

〔13〕 モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの組合せの前記治療有効量または予防有効量が、1日2回投与の1回の用量約2mg/kg患者体重から約4mg/kg体重、好ましくはおよそ3mg/kg体重、特に3.1mg/kg体重の、モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せを含む、上記〔1〕から〔12〕のいずれか一項に記載の方法。

〔14〕 モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンの前記組合せが、錠剤当たり3.125mgの有効成分（モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタン）をそれぞれ含有する1つもしくは複数の小型錠剤の形態で、または錠剤当たり50mg、100mgまたは200mgの成分（モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタン）をそれぞれ含有する錠剤の形態で前記患者に投与される、上記〔1〕から〔13〕のいずれか一項に記載の方法。

〔15〕 a) モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタン50mgが、サクビト ril 24mgおよびバルサルタン26mgに対応し、

b) モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタン100mgが、サクビト ril 49mgおよびバルサルタン51mgに対応し、

c) モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタン200mgが、サクビト ril 97mgおよびバルサルタン103mgに対応する、上記〔14〕に記載の方法。

〔16〕 モル比1：1のサクビト ril およびバルサルタンが、化合物、〔3 - ( ( 1 S , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ブチルカルバモイル) プロピオン酸 - ( S ) - 3 ' - メチル - 2 ' - ( ペンタノイル { 2 ' ' - ( テトラゾール - 5 - イルエート ) ビフェニル - 4 ' - イルメチル } アミノ ) 酪酸 〕 3 ナトリウムヘミペンタ水和物 ( LCZ 6 9 6 ) の形態で送達され、

10

20

30

40

50

a) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 50 mg が、LCZ696 およそ 56.6 mg に対応し、

b) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 100 mg が、LCZ696 およそ 113.1 mg に対応し、

c) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 200 mg が、LCZ696 およそ 226.2 mg に対応し、

d) モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタン 3.125 mg が、LCZ696 およそ 3.534 mg に対応する、上記 [ 15 ] に記載の方法。

[ 17 ] モル比 1 : 1 のサクビトリルおよびバルサルタンの前記組合せが、1つまたは複数の薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物の形態で送達される、上記 [ 1 ] から [ 16 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 18 ] 前記患者が、再発性の心臓血管事象を経験するリスクを防止または低減させるために標準的治療処置を同時に受けている、上記 [ 1 ] から [ 17 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 19 ] 前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬、アルドステロン拮抗薬および/または利尿薬の安定な用量による処置を含む、上記 [ 18 ] に記載の方法。

[ 20 ] 前記標準的治療処置が、ベータ遮断薬および任意選択でアルドステロン拮抗薬の安定な用量による処置を含む、上記 [ 18 ] に記載の方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00

- (31)優先権主張番号 62/393,163  
 (32)優先日 平成28年9月12日(2016.9.12)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

## 前置審査

- (72)発明者 チェン, ファビアン  
 アメリカ合衆国 07936 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラ  
 ザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内
- (72)発明者 アヤラソマヤジュラ, スーリヤ プラカシュ  
 アメリカ合衆国 07936 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラ  
 ザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内
- (72)発明者 ブッシュ, クリストファー  
 アメリカ合衆国 07936 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラ  
 ザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内
- (72)発明者 ベールヒン, マーシャ  
 アメリカ合衆国 07936 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラ  
 ザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内
- (72)発明者 ワイゼンバーグ, ゲシネ  
 スイス国 4002 パーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 トゥルーバイ, ベルンド  
 スイス国 4002 パーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内

審査官 渡部 正博

- (56)参考文献 国際公開第2015/028941(WO, A1)  
 European Medicines Agency decision P/0106/2014, 2014年, p.1-8, URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500168118.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500168118.pdf) [retrieved on 2019-08-16]

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00 - 31/80  
 A 6 1 K 45/00 - 45/08  
 A 6 1 P 1/00 - 43/00  
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )