

(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2008-527003

(P2008-527003A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 61 K 49/00 (2006.01)	A 61 K 49/00 A	4 C 0 8 5
A 61 B 5/055 (2006.01)	A 61 B 5/05 3 8 3	4 C 0 9 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2007-551456 (P2007-551456)	(71) 出願人	504043015 キング・ファーマシューティカルズ・リサーチ・アンド・デベロプメント・インコーポレイティッド アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27513 カリー センターグリーン・ウェイ 4000 センターグリーン 2 スイート 300
(86) (22) 出願日	平成18年1月12日 (2006.1.12)	(74) 代理人	100102668 弁理士 佐伯 憲生
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月12日 (2007.9.12)	(72) 発明者	リチャード ジェイ. バレット アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27516 チャペル・ヒル ブルックグリーン・ドライブ 407
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/001453	Fターム(参考)	4C085 HH17 KA40 KB78 LL07 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02006/076698		
(87) 国際公開日	平成18年7月20日 (2006.7.20)		
(31) 優先権主張番号	60/643, 481		
(32) 優先日	平成17年1月12日 (2005.1.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 喘息又は気管支痙攣の既往歴を有する患者における心筋機能不全を検出する方法

(57) 【要約】

本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者の心筋画像検査を対象とする。特に、本発明は、使用可能ないくつかの非侵襲的及び侵襲的診断手法の何れか1つと共にピノデノゾンを薬理的ストレッサーとして使用する。例えば、心筋虚血の重篤性を評価するために放射性医薬品及び心筋灌流画像検査と共に静脈内投与を使用し得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾン (binodenoson) の約 0.1 ~ 約 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) ヒト患者において心筋機能不全を検出する工程

を含んでなる、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において心筋機能不全を診断する方法。

【請求項 2】

ピノデノゾンを、前記ヒト患者にボラス投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ピノデノゾンの約 0.5 ~ 約 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、前記ヒト患者に投与する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ピノデノゾンを、前記ヒト患者に注入によって投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

ピノデノゾンの約 0.3 ~ 約 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を、前記ヒト患者に投与する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

心筋機能不全が、冠状動脈疾患、心室機能不全、疾患のない冠血管と狭窄血管を通る血流の差異又はそれらの組合せである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 (b) が、非侵襲的心筋画像化手順を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

非侵襲的画像化手順が、造影剤の投与を包含する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約 0.1 ~ 約 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をヒト患者に静脈内経路で投与する工程；

(b) ヒト患者に造影剤を投与する工程；及び

(c) 冠状動脈疾患を検出するために、ヒト患者で心筋灌流の画像検査を実施する工程を含んでなる、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において冠状動脈疾患を診断する方法。

【請求項 10】

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約 0.1 ~ 約 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) 心室機能不全を検出するために、ヒト患者で心室機能の画像化手法を実施する工程

を含んでなる、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、冠状動脈疾患によって引き起こされる心室機能不全を診断する方法。

【請求項 11】

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約 0.1 ~ 約 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) ヒト患者において灌流異常を検出する工程

を含んでなる、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において灌流異常を診断する方法。

【請求項 12】

工程 (b) が、疾患のない冠血管と比較して、罹患冠血管の血管拡張能を評価するためにヒト患者で冠血流速度を測定することを包含する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

工程 (b) が、疾患のない冠血管と比較して、罹患冠血管の血管拡張能 (予備能) を評価することを包含する、請求項 11 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約 0.1 ~ 約 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をヒト患者に静脈内経路で投与する工程；

(b) ヒト患者に放射性医薬品を投与する工程；及び

(c) 冠状動脈疾患を検出するために、ヒト患者でシンチグラフィを実施する工程を含む、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において冠状動脈疾患の存在を診断し、重篤性を評価する方法。

【請求項 15】

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約 0.1 ~ 約 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) 心室機能不全を検出するために、ヒト患者で心エコー検査を実施する工程を含む、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において心室機能不全の存在を診断し、重篤性を評価する方法。

【請求項 16】

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾン約 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をボラス投与によって静脈内経路で投与する工程；及び

(b) ヒト患者において心筋機能不全を検出する工程を含む、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において心筋機能不全を診断する方法。

【請求項 17】

ピノデノゾンの単位投与量を含む第一容器、及び造影剤、アデノシンアンタゴニスト又は β -2 アゴニストを含む第二容器を包含する、キット。

【請求項 18】

第二容器が、造影剤を含む、請求項 17 に記載のキット。

【請求項 19】

第二容器が、アデノシンアンタゴニストを含む、請求項 17 に記載のキット。

【請求項 20】

第二容器が、 β -2 アゴニストを含む、請求項 17 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は 2005 年 1 月 12 日に出願された米国特許仮出願第 60/643,481 号の優先権を主張するものであり、その開示は、その全てを参照として本明細書に取り込む。

【0002】

本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において心筋機能不全を検出する及び/又は診断する方法に関する。特に、本発明は、使用可能ないくつかの非侵襲的及び侵襲的診断手法の何れか一つと共に、ピノデノゾン又は他の選択的アデノシン A_2a アゴニストを薬理的ストレスとして使用する。

【背景技術】

【0003】

アデノシンは 1920 年代初期から強力な血管拡張作用を有することが知られてきた。アデノシンは、ストレスの間、特に低酸素及び虚血ストレスの間に体内の大部分の組織から放出される局所ホルモンである(「Olsson et al., Physiological Reviews, 70(3), 761-845, 1990」を参照されたい)。そのようなものとして、アデノシン及びアデノシン放出剤は、現在、診断を目的としてストレス条件をシミュレートするために一般的に使用される(「A.N. Clark and G.A. Beller. The present role of nuclear cardiology in clinical practice. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2005; 49: 43-58」を参照されたい)。

10

20

30

40

50

【0004】

心筋灌流画像検査は、冠状動脈疾患の診断を得るために冠血管を画像化する手段として、ストレスシミュレート剤（薬理的ストレッサー）を使用する最も一般的なアプローチである。これは、約1 mg / kg 体重の用量でアデノシンのような薬理的ストレッサーの注射、次に造影剤、例えば放射性核種の注射、及び何らかの冠循環疾患の程度を検出するための心臓の画像化によって実施される。

【0005】

心筋灌流画像検査の基礎となる機序は以下の通りである：冠動脈のアデノシン受容体に作用するアデノシンが冠細動脈の弛緩を生じさせ、それによって心臓全体の血流量が増加する。この作用は短期持続性であり、1 mg / kg の用量では、アデノシンは他の末梢血管を拡張して実質的な全身低血圧を生じさせることはない。罹患した又はさもなければブロックされた冠血管はそれ以上アデノシンに反応して拡張せず、心臓を通る造影剤のその後の流量は、心臓のより正常な他の領域に比べて低灌流のこれらの領域ではより少なくなる。生じた画像は、診断者が冠灌流欠陥の量及び重篤性を定量することを可能にする。この分析は、医師がその後の治療方針及び介入処置を選択する上で最重要である（例えば、米国特許第5,070,877号及び同第4,824,660号を参照されたい）。

10

【0006】

アデノシン及びアデノシン様の作用を有する類似体の使用はある特定の副作用に結びつく。アデノシンは、アデノシン受容体の少なくとも3つのサブクラス：A₁、A₂及びA₃に作用する。A₂受容体サブタイプは血管内で認められ、さらにA_{2a}及びA_{2b}受容体サブタイプに分類される（「Martin et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 265(1), 248-253, 1993」を参照されたい）。特定の理論に縛られるわけではないが、A_{2a}受容体は冠拡張を媒介し、診断手順においてアデノシンの望ましい作用を提供する役割を担うと考えられている。A₁受容体サブタイプは、アデノシンによって活性化されたとき、数ある作用の中でも特に、心拍動を開始させる電気活動の頻度と伝導速度を緩慢化させる。時としてアデノシンは、特に1 mg / kg に近い用量では、極めて望ましくない作用である、この診断手順の間に心拍をブロックする（停止させる）ことさえある。

20

【0007】

アデノシンの投与に関連する別な副作用は、喘息患者における気管支収縮である。気管支収縮は、肥満細胞上のアデノシンA₃受容体の活性化に結び付けられてきた（「J. Linden. Trends. Pharmacol. Sci. 15: 298-306 (1994)」を参照されたい）。さらに、米国特許第6,248,723号では、アデノシンは喘息誘発因子と記述されている。それ故、アデノシン及びアデノシン放出剤の副作用は、実質的には、様々なアデノシン受容体サブタイプの非選択的刺激から生じる。

30

【0008】

アデノシンの投与に関連する副作用、特に気管支収縮の故に、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有する患者は、アデノシン、ジピリダモール及びアデノシン類似体を薬理的ストレッサーとして使用する心筋画像化の方法から除外されてきた。除外される患者の中には、喘鳴のような症状又は重症気管支痙攣の既往歴を有する患者が含まれる。これらの症状は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）に罹患している患者においてしばしば発現する。

40

【0009】

喘息は、特に、1200万人に近いアメリカ人が罹患する肺の重要な疾患である。喘息は、典型的には周期的な気流制限及び/又は過度の気道狭窄を生じさせる、様々な刺激に対する過応答性によって特徴付けられる。その他の特徴には、気道、好酸球増加症及び気道線維症を含むことができる。

【0010】

喘息の有病率（すなわち、罹患率及び期間の両方）は上昇しつつある。現在の有病率は人口の10%に近づいており、この20年間で25%上昇した。しかしながら、より一層

50

懸念されるのは、死亡率の上昇である。緊急治療室への来院及び入院の増加と合わせると、最近のデータは喘息の重篤性が上昇していることを示唆する。喘息の大部分の症例は容易に管理されるが、より重症の疾患を有する患者に関しては、治療のコスト、副作用及び治療の効果のなさが頻繁に起こることが、深刻な問題を提起する。

【0011】

COPDは、組織の再構築及び気道のその部分の回復不能な狭窄（閉塞）を不可避に生じさせる、末梢気道（ $< 2\text{ mm}$ ）の慢性炎症によって特徴付けられる。COPDに罹患している患者は、典型的には最大呼気流量の低下及び肺の緩慢な強制排出（slow forced emptying）を示す。COPDはしばしば慢性気管支炎及び気腫に結びつく。

【0012】

アデノシン以外に、心筋画像検査における使用のための他の一般的な薬理的ストレスは、ジピリダモール及びドブタミンを含む。ジピリダモールは、細胞内へのアデノシンの取り込みを阻害し、内因性アデノシンの細胞外作用を増強する。アデノシンと同様に、ジピリダモールも、喘息患者及び気管支痙攣の既往歴を有する患者における薬理的ストレスとしての使用については除外されている。

【0013】

ドブタミンは、喘息又は気管支痙攣の既往歴がある、肺疾患に罹患している患者の心筋画像検査において薬理的ストレスとして使用し得る。しかし、ドブタミンはアデノシンと比較してある種の難点を有する。例えばドブタミンの副作用がしばしば患者において認められる。これらの副作用は、心室性不整脈（又は心室性期外収縮）、胸痛、動悸、頭痛、潮紅及び呼吸困難を含む。副作用はまた、心房性細動又は上室性頻拍症を含み得る。さらに、ST部分低下を伴う狭心症が、冠状動脈疾患を有する多くの患者で起こることが、報告されている。

【0014】

McAfeeらに付与された米国特許第5,477,857号（「'857特許」）は、2-シクロヘキシルメチルヒドラジノアデノシンの心筋画像化での使用を特許請求している。「'857特許」は、他のヒドラジノアデノシン化合物を使用し得ることを開示しているが、単一化合物の使用方法だけが特許請求されている。「857特許」はまた、哺乳動物における心筋画像化の方法を特許請求している。特定のヒトでの使用法は例示又は開示されていない。

【0015】

Martinらは、アデノシンと比較した2-シクロヘキシルメチリデンヒドラジノアデノシン（ピノデノゾン）の薬理的性質を一般的に開示する。「Drug Development Research 40:313-324, 1997」を参照されたい。中でも特に、Martinらは、麻酔したイヌと意識のあるイヌにおいて冠血流量へのピノデノゾンの一定用量の作用をアデノシンと比較した。イヌにおいて冠血管拡張を上昇させることが報告された用量に基づき、肺抵抗への作用を測定するために同様の用量を喘息のアレルギー性ヒツジモデルにおいて投与した。以下の結果が認められた：ピノデノゾンは、アデノシンと異なり、ヒツジにおいて肺抵抗を上昇させなかった；しかし、ピノデノゾンを投与したヒツジは呼吸数の有意な上昇を経験した。このため、ヒツジモデルにおいて、著者らは、呼吸数の上昇のような逆の作用を回避するであろうピノデノゾンの用量を報告しなかった。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

要約すると、より広い患者群が心筋画像検査法を受けることを可能にするためには、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、同時に起こる気管支収縮を伴わずに冠血管拡張を安全に達成するピノデノゾンの用量を投与する必要性が依然として存在する。加えて、ピノデノゾンに対する冠充血応答は、脆弱な患者群、すなわち冠血流障害に罹患する可能性のある患者群において冠血流を変化させるので、そのようなピノデノゾンの投与の方法及び用量によって達成される充血作用は、容易に可逆的であるべきである。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0017】

一態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において心筋機能不全を診断する方法に関する。その方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1～約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) ヒト患者において心筋機能不全を検出する工程を含む。

【0018】

前記方法の一部の態様では、ピノデノゾンを前記ヒト患者にボラス投与する。例えば特定の態様では、ピノデノゾンの約0.5～約2.5 μ g/kgを前記ヒト患者に投与する。

10

【0019】

前記方法の他の態様では、ピノデノゾンを注入によって前記ヒト患者に投与する。例えば特定の態様では、ピノデノゾンの約0.3～約2.0 μ g/kg/分を前記ヒト患者に投与する。

【0020】

本発明の特定の態様では、心筋機能不全は、冠状動脈疾患、心室機能不全、疾患のない冠血管と狭窄血管を通る血流の差異、又はそれらの組合せである。

【0021】

本発明の一部の態様では、工程(b)は、非侵襲的な心筋画像化手順を含む。例えば特定の態様では、非侵襲的な画像化手順は、造影剤の投与を含む。

20

【0022】

別な態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、冠状動脈疾患を検出する及び/又は診断する方法に関する。冠状動脈疾患を検出する方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1～約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与する工程；

(b) ヒト患者に造影剤を投与する工程；及び

(c) 冠状動脈疾患を検出するために、ヒト患者で心筋灌流画像検査を実施する工程を含む。

30

【0023】

別な態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、冠状動脈疾患によって引き起こされる心室機能不全を検出する及び/又は診断する方法に関する。心室機能不全を検出する方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1～約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) 心室機能不全を検出するために、ヒト患者で心室機能画像化手法を実施する工程を含む。

【0024】

更に別な態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、灌流異常を検出する及び/又は診断する方法に関する。灌流異常を検出する方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1～約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) ヒト患者において灌流異常を検出する工程を含む。

40

【0025】

灌流異常を検出する方法のある態様では、工程(b)は、疾患のない冠血管と比較して罹患冠血管の血管拡張能を評価するために、ヒト患者で冠血流速度を測定することを含む。他の態様では、工程(b)は、疾患のない冠血管と比較して罹患冠血管の血管拡張能(

50

予備能)を評価することを含む。

【0026】

別な態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、冠状動脈疾患の存在を検出し、重篤性を評価する方法に関する。その方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1~約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与する工程；

(b) ヒト患者に放射性医薬品を投与する工程；及び

(c) 冠状動脈疾患を検出するために、ヒト患者でシンチグラフィを実施する工程を含む。

【0027】

更に別な態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、心室機能不全の存在を検出し、重篤性を評価する方法に関する。その方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1~約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

(b) 心室機能不全を検出するために、ヒト患者で心エコー検査を実施する工程を含む。

【0028】

別な態様では、本発明は、ピノデノゾンの単位投与量を含む第一容器、及び造影剤、アデノシンアンタゴニスト又は β -2アゴニストを含む第二容器を含むキットに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

例えば、喘息又はCOPDを有する患者のような、反応性気道の成分を有する肺疾患に罹患しているヒト患者において、心筋機能不全を検出する方法を提供する。中でも特に、本発明の方法は、より広い患者群が、薬理的ストレスの投与によって冠血流を上昇させることに基づく公知の心筋機能不全診断手順から恩恵を得ることを可能にする。本発明の方法は冠拡張を与えて、冠血流を増加させるためにピノデノゾンのような選択的A_{2a}アゴニストを使用するため、本発明の方法は、アデノシン、ジピリダモール又はドブタミンのような他の薬理的ストレスの使用に付随する望ましくない副作用を実質的に低減する又は排除する。その改善は、肺疾患を有していない患者と比較して安全に使用できる薬理的ストレスがより少ない、反応性気道の成分を有する肺疾患に罹患している患者において特に重要である。

【0030】

一態様では、本発明の方法は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有する患者において心筋機能不全を検出するのに有用である。一部の態様では、そのような患者は、反応性気道の成分を有する肺疾患、例えば喘息又は気管支痙攣の既往歴を検出するために患者の病歴を照会することによって特定し得る。あるいは、軽症の喘息を有する患者は、アルブテロールの投与後に気管支収縮の回復を確認することによってスクリーニング面談又は診察時に特定することができる。別な態様では、メタコリン誘発テストに対する陽性の誘発によって特定することができる。

【0031】

薬理的ストレス

本発明における薬理的ストレスとして使用される適切な化合物は、強力で選択的なアゴニストのアデノシンA_{2a}受容体である。特定の態様では、薬理的ストレスは、2.5nM未満の冠血管拡張のEC₅₀及びアデノシンA₁受容体と比較して少なくとも10,000の選択性指数(selectivity index quotient)及びアデノシンA_{2b}受容体と比較して少なくとも10,000の選択性指数を有する、アデノシンA_{2a}受容体のアゴニストとして作用する。好ましい態様では、化合物は、喘息又は気管支痙攣に罹患している患者のような、反応性気道の成分を有する疾患に罹患しているヒト患者に対して有害な副作用に関してさらにテストされる。

10

20

30

40

50

【0032】

ヒト A_{2a} 受容体のアゴニストとして選択的な化合物は、Olssonらに付与された米国特許第5,278,150号(「150特許」)に開示されているが、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。150特許の中で述べられている化合物は一般に、2-置換ヒドラジノアデノシンである。150特許中の化合物の選択性と効力は極めて多様である。前記特許は、そのような化合物についての A_1/A_{2a} 選択性及び効力だけを開示する。本発明に関する使用のための適合性のテストは、一般に A_{2b}/A_{2a} 選択性を測定すること及び化合物の副作用が、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者にとって許容されるレベルであるかどうか、を判定することを更に必要とする。

【0033】

A_{2a} 受容体に関して強力な更なるアデノシン化合物は、Monaghanらに付与された米国特許第6,326,359号(「359特許」)に開示されているが、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。359特許中の化合物の一部は、適切であると考えられるが、効力、 A_1/A_{2a} 及び A_{2b}/A_{2a} 選択性に関するデータは現在のところ入手可能ではない。359特許に開示されている化合物に関する本発明での使用は、それ故、そのようなテスト並びに喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者における副作用についてのテストを必要とする。

【0034】

特定の態様では、薬理的ストレスは：

2 - { 2 - [(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ}アデノシン(ピノデノゾン)

2 - { 2 - [(シクロヘキサ - 3 - エニル)メチレン]ヒドラジノ}アデノシン、

2 - [2 - (4 - メチルペンチリデン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (3 - エチルヘプチリデン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (ヘキシリデン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (4 - メトキシベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (4 - プロピルヘプチリデン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (3 - プロピルベンジリジン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (ベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (4 - フルオロベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (4 - メチルベンジリジン)ヒドラジノ]アデノシン、

2 - [2 - (3 - メチルベンジリジン)ヒドラジノ]アデノシン、又は

2 - [2 - (4 - クロロベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン

から選択される。

【0035】

化合物は、アデノシン A_{2a} 受容体の化合物の効力及び選択性を測定するための公知の方法によって薬理的ストレスとしてのそれらの適合性に関して評価することができる。一態様では、左心房による260拍動/分のペースのランゲンドルフモルモットの心臓調製物を、 A_1 アデノシン受容体及び A_{2a} アデノシン受容体アゴニスト活性のアッセイのために使用した。「J. Med. Chem. 1991, 34, 1349」及び米国特許第5,278,150号を参照されたい。灌流緩衝液は、120 mMのNaCl、27 mMのNaHCO₃、3.7 mMのKCl、1.3 mMのKH₂PO₄、0.64 mMのMgSO₄、1.3 mMのCaCl₂、2 mMのピルビン酸塩及び5 mMのグルコースから構成されている。緩衝液を、95%O₂/5%CO₂で飽和させ、熱交換器中37で平衡させ、そして55 mmHgに等しい圧で送達した。僧帽弁を越えて挿入したカテーテルによる左心室の持続的ドレナージにより、この心室が外部作業を全く行わないことを確実にした。右心室内の電極で、心電図を観測した。化合物投与に対する流量応答の定常期の間、メスシリンダーに心臓流出血液を指定時間収集することによって総冠流量を測定し、これを、大動脈灌流カニューレ内のインライン電磁流量計によっても観測した。化合物注入の割合(mol/分)を冠動脈の流量(L/分)で除した商は、灌流液中のアゴニスト濃度に等しい。アゴ

10

20

30

40

50

ニスト注入の速度を、第2度の心ブロック（ウェンケバッハ点）の出現まで3～4分の間隔で段階に上昇させた。間隔を最大応答の50%だけ延長させるのに必要な化合物の濃度である、刺激のQRS間隔を延長させるEC₅₀値（EC₅₀-SQPR）は、アデノシンA₁受容体における活性を反映する。冠流量データのロジット（Logit）変換及びlog[化合物]へのlogit（冠流量）の回帰のlogit=0における解は、A₂アデノシン受容体活性の指数である、冠血管拡張のEC₅₀値（EC₅₀-CF）の推定値となる。刺激のQRSを延長させるEC₅₀値を冠血管拡張のEC₅₀値で除した商は、選択性の指数を与える。指数>1の値は、A₂アデノシン受容体に対する選択性を示す。

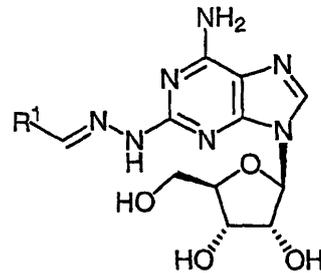
【0036】

アデノシンA₂受容体のある特定の高度に選択的で強力なアゴニストが、例えば、米国特許第5,278,150号（「150特許」）に開示されている。150特許は、以下に表1として示す、上述したランゲンドルフモルモットの心臓調製物において以下の化合物に関して得られたEC₅₀-SQPR及びEC₅₀-CFデータについて記述する。表1におけるA₁/A_{2a}選択性は、刺激のQRSを延長させるEC₅₀値を、冠血管拡張のEC₅₀値で除した商として算定した。

【0037】

表1 - アデノシン受容体の結合と選択性

【化1】



【表1】

化合物	R ¹	EC ₅₀ - SQPR (A ₁) (nM)	EC ₅₀ - CF (A _{2a}) (nM)	A ₁ /A _{2a} 選択性
ビノデノゾン	シクロヘキシル	3,550	0.26	13,800
B	3-シクロヘキセニル	13,800	0.32	42,700
C	3-Me-1-Bu	20,900	0.47	44,700
D	2-C-ヘキシルエチル	9,770	0.69	14,100
E	1-ペント	38,900	1.02	38,000
F	4-MeO Ph	22,900	1.74	13,200
G	3-Cヘキシルプロピル	66,100	1.78	37,200
H	3-Phプロピル	66,100	1.95	33,900
I	Ph	83,200	2.29	36,300
J	4-F Ph	12,600	2.45	5,100
K	4-Me Ph	39,800	3.24	12,300
L	3-Me Ph	17,000	4.40	3,800
M	4-Cl Ph	14,100	4.47	3,200
比較A	アデノシン	3,400	20.4	170
比較B	2-アミノアデノシン	11,200	220	50
比較C	2-ヒドラジノアデノシン	19,900	80	250

【0038】

表1からわかるように、多くの2-置換ヒドラジノアデノシン化合物が、A₁受容体に対して非常に良好な選択性でアデノシンA₂受容体において高親和性を示す。高いA₂効力（EC₅₀-CF<2.5）及び高い選択性（選択性>10,000）を示す化合物が

最も好ましい。

【0039】

【表2】

表2-表1の化合物の特定

化合物	名称	
ビノデノゾン	2-[2-[(シクロヘキシル)メチレン]ヒドラジノ]アデノシン	
B	2-[2-[(シクロヘキサ-3-エニル)メチレン]ヒドラジノ]アデノシン	
C	2-[2-(4-メチルペンチリデン)ヒドラジノ]アデノシン	10
D	2-[2-(3-エチルヘプチリデン)ヒドラジノ]アデノシン	
E	2-[2-(ヘキシリデン)ヒドラジノ]アデノシン	
F	2-[2-(4-メトキシベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン	
G	2-[2-(4-プロピルヘプチリデン)ヒドラジノ]アデノシン	
H	2-[2-(3-プロピルベンジリジン)ヒドラジノ]アデノシン	
I	2-[2-(ベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン	
J	2-[2-(4-フルオロベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン	
K	2-[2-(4-メチルベンジリジン)ヒドラジノ]アデノシン	
L	2-[2-(3-メチルベンジリジン)ヒドラジノ]アデノシン	
M	2-[2-(4-クロロベンジリデン)ヒドラジノ]アデノシン	
比較A	アデノシン	20
比較B	2-アミノ-アデノシン	
比較C	2-ヒドラジノ-アデノシン	

【0040】

A_{2b}受容体に比べてA_{2a}受容体を選択的である化合物を使用することは、更に好ましい。生物検定を実施する更なる方法が、当該技術分野において公知であり、そしてA_{2b}受容体に対する選択性を同定する、更にインビボでの選択性と効力を確認するのに有用である。そのような生物検定は、一般的には動物及びヒト治験に先立って実施される。表3は、ヒト治験の前に実施された、ビノデノゾンに関する予備的モルモットアッセイの結果を示す。

30

【0041】

【表3】

表3-ビノデノゾンに関する生物検定試験

アッセイ	アデノシン受容体	EC ₅₀ (nM)	
G. P. 右心房 (陰性変力作用)	A ₁	21,000	
G. P. 左心房 (陰性変力作用)	A ₁	38,900	
G. P. 右心房 (陰性変時作用)	A ₁	39,800	
G. P. ラングENDORF心臓 (陰性変伝導)	A ₁	3,500	
G. P. ラングENDORF心臓 (冠拡張)	A _{2a}	0.26	40
G. P. 大動脈輪 (弛緩)	A _{2b}	44,700	

【0042】

表3からわかるように、ビノデノゾンは強力なA_{2a}アゴニストであり、アデノシンA₁及びA_{2a}受容体に対して非常に選択的であることが確認される。表1で同定される付加的な化合物が、対応する結果を有し、本発明における使用に適することは、妥当である。

【0043】

本発明の特定の態様では、アデノシンA_{2a}受容体アゴニストはビノデノゾンである。中でも特に、選択的A_{2a}アゴニストであるビノデノゾンの投与は、ヒト患者を運動に供

50

する必要なしに冠血管拡張の有用なレベルを達成させる。ピノデノゾンのこの性質は、運動することができない患者を以下で述べる検出方法によって評価することを可能にする。それ故、本発明の方法の好ましい態様では、患者に、ピノデノゾンを投与するだけで、冠血管拡張のレベルを誘導し、検出手順を容易にすることができる。

【0044】

選択的態様では、本発明の方法は、ヒト患者が、既にピノデノゾンによって誘導された冠状動脈拡張に寄与するのに十分な量の運動を供しているように、実施できる。例えば、患者は、心筋機能不全の存在を検出し、重篤性を評価するために使用される手法の前に又はそれと同時に、トレッドミルで歩くか又は走ってもよい。ピノデノゾンの投与と運動を組み合わせる態様では、より低い用量のピノデノゾンを投与し得る。

10

【0045】

心筋機能不全を検出する方法

ある態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、心筋機能不全を診断する方法に関する。態様として、アデノシン A₂_a 受容体アゴニストであるピノデノゾンを使用して本発明を説明する。しかし、当業者は、上述のような他の選択的アデノシン A₂_a 受容体アゴニストも、先の章で述べたようなその選択性の評価及び実施例 1 及び 3 で述べるような安全の評価後に、本発明の方法において使用できることを認識するであろう。

前記方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの 0.1 ~ 10 μg / kg をヒト患者に静脈内経路で投与する工程；及び

20

(b) ヒト患者において心筋機能不全を検出する工程を含む。

【0046】

心筋機能不全を検出することは、ヒト患者における心筋機能不全の存在、患者の心臓内の心筋機能不全の位置を検出すること、ヒト患者における心筋機能不全の重篤性を評価すること、又はそれらの組合せを含むことができる。心筋機能不全は、冠状動脈疾患（例えば冠血管の狭窄）、冠状動脈壁の異常、心室機能不全、心臓弁膜症又は先天性疾患、並びに心筋症、微小血管疾患及び心筋生存能であり得るが、これらに限定されるものではない。

30

ピノデノゾンを薬理的ストレッサーとして使用する検出手順は、非侵襲性又は侵襲性検出手順の何れかであり得る。非侵襲性検出手順は、心筋層又は心筋梗塞を画像化するもの（心筋灌流画像検査及び心筋梗塞画像検査）を含む。さらに、非侵襲性検出手順は、心室機能及び壁運動の評価を可能にするものを含む。

【0047】

非侵襲性検出手順では、造影剤がしばしば投与される。一般的に、造影剤は、薬理的ストレッサーの注射後に患者に注射され、その後臨床医は画像を検出し、記録し、分析する（例えば、回転シンチレーション分析器を使用して）。造影剤は、放射性医薬品（単一光子コンピュータ断層撮影法、陽電子放出断層撮影法又はコンピュータ断層撮影法）、磁気共鳴の造影剤、及び超微粒気泡（心筋コントラストエコー検査のためのような）を含むが、これらに限定されるものではない。放射性医薬品は、画像診断手順において使用でき、タリウム - 201、ルビジウム - 82、テクネチウム - 99m、テクネチウム - 99m の誘導体、窒素 - 13、ルビジウム - 82、ヨウ素 123 及び酸素 - 15 を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0048】

本発明の一部の態様では、心筋機能不全は、心筋灌流画像検査によって検出される。画像検査は、シンチグラフィ、単一光子コンピュータ断層撮影法（SPECT）、陽電子放出断層撮影法（PET）、核磁気共鳴（NMR）画像法、灌流コントラスト心エコー検査、デジタルサブトラクション血管造影法（DSA）及び超高速 X 線コンピュータ断層撮影法（CINECT）、及びこれらの手法の組合せによって実施できる。

50

【0049】

心筋灌流画像検査の特定の態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、冠状動脈疾患の存在を診断及び重篤性を評価する方法に関する。その方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1~約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与すること；

(b) ヒト患者に放射性医薬品を投与すること；及び

(c) 冠状動脈疾患を検出するために、ヒト患者でシンチグラフィを実施することを含む。

【0050】

10

例えばある態様では、ピノデノゾンを、例えば1.5 μ g/kg、ヒト患者の静脈内にボラス投与し、次に短期間、例えば約3分間、冠血管拡張に到達させる。その後、放射性医薬品をヒト患者に投与し、シンチグラフィを実施する。

【0051】

他の態様では、心筋機能不全を、心室機能画像検査によって検出する。画像検査は、心エコー検査、コントラスト心室造影法及び放射性核種血管造影法のような手法によって実施することができる。放射性核種血管造影検査の場合、試験は右心室及び/又は左心室の初回循環時検査又は心拍同期平衡時法であり得る。

【0052】

20

心室機能画像検査の特定の態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において心エコー検査によって心室機能不全を診断する方法に関する。その方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1~約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与すること；及び

(b) 心室機能不全を検出するために、ヒト患者で心エコー検査を実施することを含む。

【0053】

心エコー検査は、例えば局所壁運動及び心筋灌流の異常の存在を評価するために使用できる。

ピノデノゾンを薬理的ストレッサーとして使用する侵襲性手順は、心筋灌流異常の機能的な重要性を評価するために心臓内カテーテルを使用する手順を含む。例えば、冠血管内の血流変化を検出するために血管内超音波カテーテルを冠血管に挿入することができる。

30

【0054】

ある態様では、本発明は、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者において、心筋灌流の異常を診断する方法に関する。その方法は、

(a) 冠状動脈拡張を与えるために、ピノデノゾンの約0.1~約10 μ g/kgをヒト患者に静脈内経路で投与すること；

(b) 灌流異常を検出すること

を含む。

【0055】

40

この方法の特定の態様では、灌流異常の検出は、疾患のない冠血管と比較して罹患冠血管の血管拡張能を評価するためにヒト患者で冠血流速度を測定することによって実施される。

【0056】

別な特定の態様では、灌流異常の検出は、疾患のない冠血管と比較して罹患冠血管の血管拡張能を評価するために、ヒト患者で冠血流速度を測定することによって実施される。この方法の特定の態様では、冠血流速度は、冠血管の血管拡張能(予備能)を評価するために、血管内フローカテーテル(例えばドップラーフローカテーテル)を使用することによって評価できる。

【0057】

50

特定の態様では、本発明の検出方法は、患者が経験する不快な副作用をなくするため、又はピノデノゾンに対する血管拡張及び血行力学的応答をより速やかに止めるために、アデノシンアンタゴニストを投与する工程を更に含み得る。

【0058】

投与方式

本発明の方法では、ピノデノゾンを、約0.1～約10 μ g/kgの用量で静脈内注射によって、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有するヒト患者に投与する。特定の態様では、静脈内用量は0.1～10 μ g/kgである。投与は、ボラス注射によって又はピノデノゾンの持続的な注入によって実施することができる。特許請求の範囲を含めて、ここで使用する「ボラス投薬/投与/注射」は、約30秒間以下の時間経過でのピノデノゾンの注射を意味し、一方「注入投薬/投与/注射」は、約30秒間以上の時間経過にわたるピノデノゾンの投与を意味する。

10

【0059】

本発明の方法の好ましい態様では、ピノデノゾンを、ピノデノゾンの約0.1～約10 μ g/kgの血管拡張用量の静脈内ボラス注射によって投与する。中でも特に、ボラス注射は注入ポンプの使用の必要性を回避することができる。好ましくは、投与するピノデノゾンのボラス用量は、約2.5 μ g/kg以下、例えば、約1～約2 μ g/kgのような0.5～約2.5 μ g/kgである。ある特定の態様では、ボラス用量は、2.5 μ g/kg未満、好ましくは0.5～約2.5 μ g/kg、より好ましくは1～2 μ g/kgである。

20

【0060】

前記方法の他の態様では、ピノデノゾンを、注入投与によって投与する。一般的に、注入用量は、約0.1～約10 μ g/kg/分であり、好ましくは、約0.3～約0.5 μ g/kg/分のような約0.3～約2.0 μ g/kg/分である。一般に、ヒト患者へのピノデノゾンの注入は、10分間未満の期間内で完了し、特定の態様では、5分間未満の期間内で完了する。

【0061】

アデノシンA_{2a}アゴニストの投与の様々な選択的方式も考慮される。これらの方式は、血管拡張を生じさせるのに十分な速度での非経口投与形態、舌下若しくは口腔投与形態での投与、又は経皮的な装置による投与を含む。

30

【0062】

投与のキット

本発明は、医師がヒト患者において冠血管拡張を生じさせる及び/又は検出方法を実施するために必要な工程を簡略化することができるキットを包含する。

【0063】

本発明の一般的なキットは、アデノシンA_{2a}アゴニスト、例えばピノデノゾンの単位投与量を含む。一態様では、単位投与量は、アデノシンA_{2a}アゴニストの有効量を含む、滅菌することができる容器内に存在する。この場合、キットは、造影剤、アデノシンアンタゴニスト（例えばアミノフィリン）又は β -2アゴニスト（例えばアルブテロール）を含む第二容器を更に有することができる。造影剤は、上述した画像化手順を利用する検出方法に含めることができる。アデノシンアンタゴニストは、アデノシンA_{2a}アゴニストに対する冠充血作用を迅速に止めるための予防手段としてキットに含めることができる。 β -2アゴニストは、診断手順の間又は診断手順の後に喘息患者において観察されることがある血管収縮を止めるための予防手段としてキットに含めることができる。

40

【0064】

一部の態様では、キットは、アデノシンA_{2a}アゴニスト、例えばピノデノゾンをボラス又は注入投与によって投与するための装置をさらに含み得る。そのような装置は、例えば、A_{2a}アゴニストのボラス注射のための注射器、又はA_{2a}アゴニストの注入投与に適した注入ポンプを含み得る。

【0065】

50

本発明を以下の実施例によって説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

(実施例)

【実施例 1】

【0066】

軽症の間欠性喘息を有するヒト患者におけるピノデノゾンに対する肺応答の測定

方法

検討は 2 部から構成され、単盲検部分と二重盲検部分からなる。用量を漸増させる単盲検部分は、軽症の間欠性喘息を有する対象を含み、コホート (cohort) 当り 8 名の対象の、3 つの連続的に登録した投与コホートから成り、投与コホート 1、2 及び 3 はそれぞれ 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のピノデノゾン標的用量を摂取した。次のコホートへの登録を開始する前に、投与コホート内の 8 名の対象全てが割り当てられた用量の投与を完了していなければならず、また各々のコホートの医学的検討が許容範囲内でなければならない。二重盲検部分は、単盲検部分からの全ての安全性データの医学的検討が許容範囲内であった場合にのみ開始された。二重盲検部分では、軽症の間欠性喘息を有する対象を、ピノデノゾン 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n = 40$ の予定) 又はプラセボ対照 ($n = 20$ の予定) の何れかを摂取するように 2 : 1 の割合で無作為に割り当てた。

10

【0067】

両方の検討部分が、スクリーニング、処置及びフォローアップ来院から構成された。スクリーニング来院は、処置来院の 7 ~ 14 日間前に実施し、健康診断、病歴並びに選択及び除外判定基準の適用から構成された。対象が、処置来院の少なくとも 7 日前に、最大呼気流量 (PEF) 及び喘息症状を測定されるように指示した。対象は、処置来院時に、引き続き全てのスクリーニング適格性判定基準に合致していなければならず、1 秒間の努力呼気肺活量 (FEV_1) が、投与のために適格である対象についての予想量の 80% 以内にとどまっていなければならなかった。全ての対象が単盲検部分に登録され、二重盲検部分においてピノデノゾンを摂取するように無作為に割り当てられた対象は、処置来院の間に 3 回の静脈内 (IV) 注射を受けた：(1) プラセボ；(2) 潜在的過敏性反応を検出するためのピノデノゾンの低い負荷用量；及び (3) 割り当てられたピノデノゾンのテスト用量。二重盲検部分でプラセボを摂取するように無作為に割り当てられた対象は、3 回のプラセボ注射を受けた。フォローアップ来院は、処置来院後 2 ~ 4 日目に実施した。

20

30

【0068】

検討のために選択した対象

計画：予定した登録の対象は、84 名迄であった：単盲検部分の 24 名の対象 (コホート当り 8 名の対象で 3 つの用量漸増コホート) 及び二重盲検部分の 60 名の対象 (ピノデノゾン処置群の 40 名の対象及びプラセボ処置群の 20 名の対象)。

【0069】

分析：単盲検部分の 24 名の対象 (コホート当り 8 名の対象で 3 つの用量漸増コホート) 及び二重盲検部分の 63 名の対象 (ピノデノゾン処置群の 41 名の対象及びプラセボ処置群の 22 名の対象)。

40

【0070】

適格対象は、スクリーニングの 6 ヶ月以内に軽症の間欠性喘息 (国立衛生研究所 [NIH] によって作成された「喘息の診断・管理のためのガイドライン」において定義される) を有する、18 歳以上、体重 350 ポンド未満の男性又は非妊娠、非授乳期の女性であった。あるいは、喘息は、感作定量噴霧吸入器 (MDI) からの吸入アルブテロール 2 パフ (90 mg / パフ) 又はネブライザによって送達されるアルブテロール溶液 2.5 mg の後の血管収縮の可逆性 (FEV_1 の 12% 上昇と定義される) によって、又は陽性メタコリン誘発テスト (MCT) (FEV_1 の 20% 低下を生じさせるメタコリンの誘発濃度 [PC_{20}] < 8 mg / mL) によって確認することができた。対象は、 β_2 -アゴニストだけを使用して自らの喘息を管理することができ；健康診断及び臨床検査室テストに

50

よって確認される全般的に良好で安定な健康状態であり；米国胸部疾患学会（A T S）判定基準によって述べられている再現可能な肺機能テスト（P F T）を実施する能力を有しており；喫煙歴が年間10箱以下で、検討開始前少なくとも1年間非喫煙者であり；及びアメリカ心臓病学会（A C C）/アメリカ心臓協会（A H A）ガイドラインによって定められている冠状動脈疾患（C A D）の低い又は非常に低い可能性を有していなければならなかった。

【0071】

対象が、安静時に座位における収縮期血圧（S B P） < 100 若しくは > 140 mm Hg、拡張期血圧（D B P） < 60 若しくは > 90 mm Hg、脈拍数 > 95 拍/分（b p m）、又はスクリーニング時の予測値の $< 80\%$ の安静時下限 $F E V_1$ を有する場合は、検討に適格ではなかった。加えて、対象が、処置来院前7日間のうち3日以上、P E F値の 20% の変動を有していた場合、処置来院時前の4週間以内に風邪、インフルエンザ若しくは上気道感染を有していた場合、又はアデノシン若しくはジピリダモールに対するアレルギー反応の既往歴を有する場合は、適格でなかった。

10

【0072】

用量及び投与方式

ピノデノゾンの $25 \mu\text{g} / \text{mL}$ 溶液を、30秒間にわたってボラス注射として投与した（ $0.1 \mu\text{g} / \text{kg}$ [希釈溶液 $0.084 \text{mL} / \text{kg}$]、 $0.5 \mu\text{g} / \text{kg}$ [原液 $0.02 \text{mL} / \text{kg}$]、 $1.0 \mu\text{g} / \text{kg}$ [原液 $0.04 \text{mL} / \text{kg}$]、 $1.5 \mu\text{g} / \text{kg}$ [原液 $0.06 \text{mL} / \text{kg}$]）。

20

【0073】

処置の期間

各々の対象は、検討の単盲検及び二重盲検部分の両方で、90分の間隔をおいた3回の30秒間のボラスI V注射を受けた。

【0074】

参照治療、用量及び投与方式、バッチ番号

ピノデノゾン溶液に対応するプラセボを、30秒間にわたるボラス注射として投与した。

【0075】

評価のための判定基準

安全性：安全性主要評価項目は、ピノデノゾン投与後の、投与前の基準値からの $F E V_1$ の 20% 低下と定義される、臨床的に有意な気管支収縮であった。他の安全性評価は、救急薬剤の必要性、肺機能の定期的測定（ $F E V_1$ [予測%]、努力肺活量 [F V C]）及びF V Cの中間時の努力呼気流量 [F E F_{25%} ~ 75%]、生命徴候、動脈血酸素飽和度測定、健康診断所見、心電図（E C G）結果、臨床検査室結果、及び有害事象（A E）を含んだ。

30

【0076】

統計方法

安全性：検討において収集した全てのデータを、処置（プラセボ； $0.1 \mu\text{g} / \text{kg}$ のピノデノゾン負荷；又は 0.5 、 1.0 若しくは $1.5 \mu\text{g} / \text{kg}$ のピノデノゾン）及び検討部分（単変量解析の纏めでの単盲検又は二重盲検）ごとに纏めた。連続変数は、記述統計（n、平均値、中央値、標準偏差 [S D]、並びに最小及び最大）によって纏めた。適切な場合には、変動係数（パーセント）も算出した。カテゴリー変数は、各々のカテゴリー内の対象の数とパーセントを提示することによって纏めた。

40

【0077】

安全性分析は、主として、経時的な基準値からの $F E V_1$ 変化によって測定される、ピノデノゾンに対する肺反応に焦点を合わせた。二次的な肺測定（例えば基準F V Cの変化、救急薬剤の必要性）及び肺以外の安全性測定（例えば血圧、脈拍数、パルス酸素飽和度、E C G変化、臨床検査室結果）からのデータを纏めた。処置による緊急A Eを、以下のカテゴリーに従って処置群ごとに纏め、対象全体（overall subject）、器官別分類及び

50

個別 A E とした。

【 0 0 7 8 】

結果

検討の単盲検部分

表 4 は、検討の単盲検部分において、1 回目及び 2 回目の注射後に観察された F E V₁ (L 及び予測 % として) を示す。表 5 は、検討の単盲検部分において 1 回目及び 2 回目の注射後に認められた F E V_{2.5 - 7.5 %} 及び F V C を示す。

【 0 0 7 9 】

【表 4】

パラメータ	1回目の注射 (プラセボ)			2回目の注射 (ビノデノゾン0.1 μ g / kg)				
	n	基準	15分後	90分後	n	基準 ¹	15分後	90分後
FEV ₁ (L)								
コホート1	8	3.949(0.810)	3.919(0.808)	3.908(0.834)	8	3.908(0.834)	3.908(0.824)	4.101(0.867)
平均値 (SD)								
基準からの平均変化 (%) (SD)			-0.759(3.087)	-1.184(3.382)			0.136(3.922)	5.043(4.097)
コホート2	8	3.779(0.784)	3.755(0.899)	3.886(0.842)	8	3.886(0.842)	3.994(0.895)	3.895(0.854)
平均値 (SD)								
基準からの平均変化 (%) (SD)			-1.147(5.579)	2.789(5.536)			1.292(2.662)	0.165(4.367)
コホート3	8	3.279(0.671)	3.261(0.683)	3.318(0.668)	8	3.318(0.668)	3.325(0.690)	3.343(0.657)
平均値 (SD)								
基準からの平均変化 (%) (SD)			-0.629(2.958)	1.236(2.083)			0.145(2.786)	0.901(2.441)
FEV ₁ (予測%)								
コホート1	8	91.5(11.9)	90.9(12.3)	90.4(12.1)	8	90.4(12.1)	90.5(12.1)	94.9(12.3)
平均値 (SD)								
基準からの平均変化 (%) (SD)			-0.6(2.7)	-1.1(3.3)			0.1(3.6)	4.5(3.5)
コホート2	8	90.6(7.7)	90.0(12.0)	93.4(11.7)	8	93.4(11.7)	94.8(13.2)	93.6(13.0)
平均値 (SD)								
基準からの平均変化 (%) (SD)			-0.6(5.0)	2.8(5.2)			1.4(2.5)	0.3(4.2)
コホート3	8	89.3(6.4)	88.9(8.4)	90.4(7.1)	8	90.4(7.1)	90.5(8.5)	91.3(7.3)
平均値 (SD)								
基準からの平均変化 (%) (SD)			-0.4(2.9)	1.1(1.6)			0.1(2.7)	0.9(2.0)

¹プラセボについての90分後の測定値を基準測定値として使用した。

【表 5】

パラメータ	1回目の注射 (プラセボ)			2回目の注射 (ピノデノゾン0.1 μ g/kg)				
	基準	15分後	90分後	n	基準 ¹	15分後	90分後	
	n							
F E F _{2.5%-75%} コホート1 平均値 (SD) 基準からの平均変化 (%) (SD)	8	2.950 (0.919)	2.970 (0.876)	2.994 (0.939)	8	2.994 (0.939)	2.994 (0.911)	3.241 (0.946)
	8	3.339 (1.435)	1.131 (6.256)	1.427 (5.574)	8	0.526 (7.433)	0.526 (7.433)	9.136 (9.019)
	8	3.673 (1.659)	3.464 (1.705)	8.951 (14.976)	8	3.665 (1.555)	3.665 (1.555)	3.471 (1.285)
コホート2 平均値 (SD) 基準からの平均変化 (%) (SD)	8	2.603 (0.678)	2.604 (0.671)	2.744 (0.695)	8	2.744 (0.695)	2.758 (0.695)	2.836 (0.636)
	8	0.709 (9.551)	0.709 (9.551)	5.755 (3.139)	8	0.635 (6.670)	0.635 (6.670)	4.324 (8.478)
	8	5.521 (1.149)	5.554 (1.131)	5.521 (1.149)	8	5.521 (1.149)	5.516 (1.130)	5.654 (1.188)
F V C コホート1 平均値 (SD) 基準からの平均変化 (%) (SD)	8	5.606 (1.114)	-1.048 (1.873)	-1.685 (3.067)	8	-0.003 (2.480)	-0.003 (2.480)	2.379 (3.221)
	8	5.070 (1.162)	4.928 (1.175)	5.004 (1.135)	8	5.004 (1.135)	5.120 (1.195)	5.100 (1.219)
	8	4.383 (0.865)	-2.983 (1.167)	-1.180 (2.041)	8	2.129 (3.295)	2.129 (3.295)	1.624 (3.599)
コホート3 平均値 (SD) 基準からの平均変化 (%) (SD)	8	4.340 (0.847)	4.356 (0.926)	4.340 (0.847)	8	4.340 (0.847)	4.364 (0.876)	4.334 (0.850)
	8	-0.884 (4.391)	-0.884 (4.391)	-0.930 (3.311)	8	0.480 (2.084)	0.480 (2.084)	-0.163 (0.894)

¹プラセボについての90分後の測定値を基準測定値として使用した。

表 6 は、検討の単盲検部分において、3 回目の注射後に観察された P F T パラメータ [F E V₁ (L 及び予測 %)、F E F_{2.5-7.5%} 及び F V C] を示す。

【 0 0 8 1 】

【 表 6 】

パラメータ	n	基準 ¹	5分後	15分後	45分後	90分後
F E V ₁ (L) ビノデノゾン 0.5 μ g / k g 平均値 (S D)	8	4.101 (0.867)	3.995(0.820)	4.049 (0.800)	4.034 (0.821)	4.000 (0.840)
基準からの平均 変化(%) (S D)			-2.327(3.977)	-0.967 (2.171)	-1.455 (2.494)	-2.365 (3.864)
F E V ₁ (L) ビノデノゾン 1.0 μ g / k g 平均値 (S D)	8	3.895 (0.854)	3.889(0.883)	3.889 (0.884)	3.926 (1.012)	4.005 (0.983)
基準からの平均 変化(%) (S D)			-0.071(5.830)	0.113 (3.892)	0.344 (6.156)	2.406 (4.249)
F E V ₁ (L) ビノデノゾン 1.5 μ g / k g 平均値 (S D)	8	3.343 (0.657)	3.344(0.610)	3.330 (0.666)	3.331 (0.682)	3.365 (0.680)
基準からの平均 変化(%) (S D)			0.336(2.702)	-0.380 (2.306)	-0.439 (2.820)	0.617 (1.762)
F E V ₁ (予測 %) ビノデノゾン 0.5 μ g / k g 平均値 (S D)	8	94.9(12.3)	92.6(12.5)	94.0(11.9)	93.4(11.7)	92.9(12.5)
基準からの平均 変化(%) (S D)			-2.3(3.4)	-0.9(2.1)	-1.5(2.1)	-2.0(3.4)
F E V ₁ (予測 %) ビノデノゾン 1.0 μ g / k g 平均値 (S D)	8	93.6(13.0)	93.5(11.5)	93.6(13.0)	94.3(16.4)	96.3(15.9)
基準からの平均 変化(%) (S D)			-0.1(5.7)	0.0(3.8)	0.6(6.3)	2.6(4.5)
F E V ₁ (予測 %) ビノデノゾン 1.5 μ g / k g 平均値 (S D)	8	91.3(7.3)	91.6(8.1)	90.8(7.8)	90.9(7.9)	91.9(7.4)
基準からの平均 変化(%) (S D)			0.4(2.6)	-0.5(2.0)	-0.4(2.3)	0.6(1.3)

10

20

30

40

パラメータ	n	基準 ¹	5分後	15分後	45分後	90分後
FEF _{25%-75%} ビノデノゾン0. 5 μg/kg 平均値 (SD)	8	3.241 (0.946)	3.111 (0.915)	3.169 (0.885)	3.158 (0.899)	3.106 (0.892)
		基準からの平均 変化(%) (SD)	-3.549 (6.717)	-1.773 (3.375)	-2.338 (5.471)	-3.732 (9.304)
ビノデノゾン1. 0 μg/kg 平均値 (SD)	8	3.471 (1.285)	3.571 (1.546)	3.534 (1.364)	3.759 (1.554)	3.830 (1.595)
		基準からの平均 変化(%) (SD)	2.938 (17.701)	1.896 (7.770)	7.715 (11.942)	9.498 (11.643)
ビノデノゾン1. 5 μg/kg 平均値 (SD)	8	2.836 (0.636)	2.880 (0.584)	2.890 (0.645)	2.803 (0.705)	2.851 (0.654)
		基準からの平均 変化(%) (SD)	2.411 (12.016)	2.110 (5.540)	-1.475 (6.450)	0.469 (2.514)
FVC ビノデノゾン0. 5 μg/kg 平均値 (SD)	8	5.654 (1.188)	5.581 (1.151)	5.640 (1.130)	5.591 (1.122)	5.600 (1.196)
		基準からの平均 変化(%) (SD)	-1.162 (2.708)	-0.033 (1.645)	-0.838 (3.371)	-0.963 (3.579)
ビノデノゾン1. 0 μg/kg 平均値 (SD)	8	5.100 (1.219)	5.106 (1.192)	5.078 (1.156)	5.020 (1.300)	5.105 (1.262)
		基準からの平均 変化(%) (SD)	0.316 (3.947)	-0.138 (3.728)	-1.792 (6.201)	-0.051 (2.348)
ビノデノゾン1. 5 μg/kg 平均値 (SD)	8	4.334 (0.850)	4.334(0.845)	4.281 (0.882)	4.326 (0.872)	4.358 (0.878)
		基準からの平均 変化(%) (SD)	0.031(2.871)	-1.335 (2.366)	-0.179 (2.938)	0.537 (2.460)

¹ビノデノゾン0.1 μg/kg についての90分後の測定値を基準測定値として使用した。

10

20

30

40

50

【0082】

単盲検部分において、プラセボ又はビノデノゾンの0.1 μg/kgの注射後の、平均FEV₁、平均FEV₁(予測%)、平均FEF_{25%-75%}、又は平均FVCで、基準値からの臨床的に有意な変化は認められなかった(表4及び5)。更に、単盲検部分の間のビノデノゾン注射(3回目の注射)後の、平均FEV₁、平均FEV₁(予測%)、平均FEF_{25%-75%}、又は平均FVCで、基準値からの臨床的に有意な変化は認められなかった(表6)。

【0083】

検討の二重盲検部分

検討の二重盲検部分において、ビノデノゾンの1.5 μg/kg又はプラセボ群におけ

る 1 回目又は 2 回目の注射後の、平均 F E V₁、平均 F E V₁ (予測 %)、平均 F E F₂
5 % ~ 7 5 %、又は平均 F V C で、基準値からの臨床的な有意の変化は認められなかった
(表 7)。

【 0 0 8 4 】

【表 7】

パラメータ	1 回目の注射 (プラセボ)			2 回目の注射 (ビノゾノン0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)				
	基準	15分後	90分後	n	基準	15分後	90分後	
	n							
FEV ₁ (L) プラセボ群 平均値 (SD) 基準からの平均変化(%) (SD) ビノゾノン群	22	3.284 (0.613)	3.203 (0.627) -2.569 (3.020)	3.286 (0.652) -0.660 (3.949)	21	3.286 (0.652)	3.266 (0.661) -0.655 (3.236)	3.285 (0.673) -0.130 (3.880)
	41	3.176 (0.649)	3.118 (0.610) -1.647 (3.981)	3.148 (0.611) -0.578 (4.396)	36	3.156 (0.580)	3.170 (0.590) 0.421 (2.525)	3.152 (0.574) -0.042 (3.348)
	FEV ₁ (予測%) プラセボ群 平均値 (SD) 基準からの平均変化(%) (SD) ビノゾノン群	22	92.8 (7.9)	90.3 (7.9) -2.5 (3.0)	92.7 (9.2) -0.7 (3.8)	21	92.7 (9.2)	92.0 (9.0) -0.6 (2.9)
22	88.3 (8.5)	86.8 (8.1) -1.5 (3.7)	87.6 (7.0) -0.7 (3.9)	39	88.0 (6.9)	88.3 (6.9) 0.3 (2.4)	87.9 (7.7) -0.1 (2.9)	
FEF _{25%-75%} プラセボ群 平均値 (SD) 基準からの平均変化(%) (SD) ビノゾノン群	22	2.970 (0.941)	2.889 (0.929) -2.643 (6.615)	3.056 (0.994) 1.208 (9.168)	21	3.056 (0.994)	3.090 (0.946) 1.756 (5.195)	3.108 (0.971) 2.258 (6.526)
	41	2.891 (0.998)	2.842 (0.992) -1.561 (7.176)	2.897 (1.003) 0.384 (10.727)	36	2.919 (0.978)	2.946 (0.973) 1.531 (5.261)	2.965 (1.071) 1.181 (6.739)
	FVC プラセボ群 平均値 (SD) 基準からの平均変化(%) (SD) ビノゾノン群	22	4.236 (0.853)	4.139 (0.840) -2.295 (2.307)	4.170 (0.852) -1.307 (3.235)	21	4.170 (0.852)	4.118 (0.907) -1.544 (3.627)
41	4.095 (0.911)	4.005 (0.845) -1.912 (4.112)	4.039 (0.832) -0.951 (4.629)	39	4.050 (0.820)	4.051 (0.824) 0.055 (2.683)	4.021 (0.778) -0.457 (3.163)	

¹プラセボ (1 回目の注射) についての 90 分後の測定値を基準測定値として使用した。

二重盲検部分において、3回目の注射（プラセボ又はビノデノゾンの $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）後の、平均 FEV_1 、平均 FEV_1 （予測%）、平均 $\text{FEF}_{25\% \sim 75\%}$ 、又は平均 FVC で、基準値からの臨床的に有意な変化は認められなかった（表8）。加えて、統計的に有意な処置の差は認められなかった。図1は、検討の二重盲検部分におけるプラセボ及びビノデノゾン処置患者についての経時的な平均 FEV_1 （ $\pm \text{SD}$ ）のグラフを示す。
【0086】

【表 8】

パラメータ	n	基準 ¹	5分後	15分後	45分後	90分後
FEV ₁ プラセボ 平均値 (SD)	21	3.285 (0.673)	3.227 (0.658)	3.276 (0.675)	3.306 (0.688)	3.300 (0.698)
基準からの平均変化 (%) (SD)			-1.679 (3.571)	-0.304 (3.003)	0.585 (2.856)	0.347 (2.728)
ビノデノゾン1.5μg/kg 平均値 (SD)	39	3.152 (0.574)	3.153 (0.589)	3.137 (0.574)	3.156 (0.598)	3.191 (0.588)
基準からの平均変化 (%) (SD)			0.028 (3.849)	-0.405 (3.079)	0.056 (3.888)	1.228 (3.835)
FEV ₁ (予測%) プラセボ 平均値 (SD)	21	92.4(9.1)	91.0(9.3)	92.4(10.3)	92.9(9.5)	92.8(9.9)
基準からの平均変化 (%) (SD)			-1.4(3.3)	0.0(2.6)	0.5(2.7)	0.4(2.5)
ビノデノゾン1.5μg/kg 平均値 (SD)	39	87.9(7.7)	88.0(8.7)	87.6(8.5)	88.0(8.3)	89.0(7.7)
基準からの平均変化 (%) (SD)			0.1(3.3)	-0.3(2.6)	0.1(3.3)	1.1(3.2)
FEF _{25%-75%} プラセボ 平均値 (SD)	21	3.108 (0.971)	3.061 (0.991)	3.069 (0.976)	3.157 (1.004)	3.095 (0.998)
基準からの平均変化 (%) (SD)			-1.757 (5.426)	-1.106 (6.720)	1.503 (6.574)	-0.421 (8.616)
ビノデノゾン1.5μg/kg 平均値 (SD)	39	2.965 (1.071)	2.913 (0.981)	2.930 (1.012)	2.940 (0.959)	2.923 (0.963)
基準からの平均変化 (%) (SD)			-0.877 (6.999)	-0.477 (6.555)	0.388 (7.548)	-0.335 (8.198)
FVC プラセボ 平均値 (SD)	21	4.123 (0.917)	4.073 (0.890)	4.142 (0.930)	4.146 (0.924)	4.161 (0.912)
基準からの平均変化 (%) (SD)			-1.043 (3.278)	0.440 (2.374)	0.600 (2.689)	1.032 (2.569)
ビノデノゾン1.5μg/kg 平均値 (SD)	39	4.021 (0.778)	4.022 (0.746)	4.004 (0.755)	4.015 (0.780)	4.093 (0.800)
基準からの平均変化 (%) (SD)			0.186 (4.299)	-0.309 (3.272)	-0.133 (4.369)	1.755 (3.720)

¹ 2回目の注射についての90分後の測定値を基準測定値として使用した。

【0087】

検討の両方の部分からの結果纏め

10

20

30

40

50

検討の単盲検又は二重盲検部分のいずれにおいても、気管支収縮事象は認められなかった。検討の単盲検又は二重盲検部分のいずれの期間中も、救急薬剤を必要とした対象はなかった。

検討の単盲検又は二重盲検部分のいずれにおいても、注射後の平均FEV₁、平均FEV₁（予測%）、平均FEF_{25%~75%}、又は平均FVCで、基準値からの臨床的に有意な変化は認められなかった。

【0088】

単盲検部分において、プラセボ又はピノデノゾンの0.1 μg/kgの注射後に、処置による緊急AEを経験した対象はなかった。対象の半数が、単盲検部分の3回目の注射後に、処置による緊急AEを経験した（ピノデノゾン0.5 μg/kgの25%、ピノデノゾン1.0 μg/kgの50%、及びピノデノゾン1.5 μg/kgの75%）。二重盲検部分では、プラセボ対象の19%及びピノデノゾン1.5 μg/kg対象の69%がAEを経験し、その大部分が3回目の注射後に起こった。ピノデノゾン1.5 μg/kg群における最も一般的な処置による緊急AEは、頻拍（31%）、めまい感（18%）、潮紅（15%）、洞性頻拍及び吐き気（各々8%）、並びに頭痛及び腹部不快（各々5%）であった。プラセボ群では、特定のAEは2名以上の対象で発生しなかった。

10

【0089】

検討の期間中、死亡、深刻なAE又はAEによる早期中止はなかった。

臨床検査評価、ECG又はパルス酸素飽和度に関して、臨床的に意味のある結果は認められなかった。SBP及び脈拍数の一過性上昇及びDBPの低下が、二重盲検部分で両方の処置群において認められ、変化の程度はプラセボ群に比べてピノデノゾン群でより大きかった。

20

【0090】

結論

軽症の間欠性喘息を有する対象でのこの検討の結果は、1.5 μg/kgまでの用量のピノデノゾンが気管支収縮を誘発しなかったこと；及び1.5 μg/kgまでの用量のピノデノゾンが安全で良好に耐容されたこと；肺機能パラメータ、検査室評価、生命徴候、ECG又はパルス酸素飽和度への臨床的に有意な作用を認められなかったこと、を明らかにする。

30

【実施例2】

【0091】

喘息又はCOPDの既往歴のないヒト患者に於けるアデノシンに匹敵する冠微小循環血管拡張を生じさせるピノデノゾンの投薬計画

本実施例は、薬理的ストレスとしてのピノデノゾンの使用のための、有用な用量及び投薬計画を決定するために設計された検討を記述する。詳細には、検討は、最も少なく且つ最も軽度の副作用で、薬理的ストレス処置時にアデノシンによって生じるものに匹敵する冠血管拡張のレベルを生じさせるピノデノゾン投薬計画を確立するために設計された。冠血流速度予備能（CBFVR）を、応答の程度の直接比較を可能にするために、ピノデノゾンの投与の直前にアデノシンの冠動脈内（IC）ボラス注射によって確立した。

40

【0092】

心臓カテーテル法のために来院した患者を適格性に関してスクリーニングし、鎮静の前にインフォームドコンセントを得た。最終的な適格性は、診断カテーテル法の間試験者によって決定された。適格患者は、技術的にアクセス可能であり、ドブラーガイドワイヤ（Flowire（商標）、Volcano Corporation, Rancho Cordova, California）を導入することができる少なくとも1つの非閉塞冠状動脈を有する、18歳以上、体重40~125 kgの男性又は非妊娠女性を含んだ。患者が、12時間以内にカフェイン、メチルキサンチン若しくはジピリダモールを摂取していた場合、又はアミノフィリン若しくはテオフィリンに対する過敏症の既往歴を有している場合；30日以内に何らかの治験薬を摂取していた場合；以前のピノデノゾン検討に登録していた場合；活動性喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患を有する場合；30日以内に急性心筋梗塞があった場合；制御されていな

50

い高血圧症、うっ血性心不全、左心室肥大、拡張型心筋症、悪性心室性不整脈、臨床的に重要な弁疾患、左心室駆出率 40%、対象血管における開存性バイパス移植若しくはステント、左主冠状動脈疾患（目視検査による管腔狭窄 > 50%）、重症三枝病変（3つの主要血管において > 80%）、血栓を示唆する血管造影像を有する場合、又はカテーテル法の間経皮的介入を受けた場合は、除外した。

【0093】

患者は、7日以内に12誘導心電図検査（ECG）を受け、検討登録前24時間以内に臨床検査室検査のために採血された。診断カテーテル法手順の完了及び全ての適格性判定基準の確認後、ドップラーガイドワイヤをアクセス可能な冠状動脈に導入し、安定なシグナルが得られるまで操作した。

10

【0094】

薬剤投与：ICニトログリセリン、ヘパリン、抗不安薬及び鎮痛薬を含む全ての通常のカテーテル法手順の薬剤処理を実施した。ピノデノゾンの投与前15分以内に、CBFVを定義するために、2～3の漸増ICアデノシン用量を標的冠状動脈に速やかに注射した。次にピノデノゾン用量を、留置カテーテルを通して末梢静脈に導入した。用量選択検討の133名の患者全員を、以下の5つの静脈内（IV）投薬計画の1つを受けるとして無作為に割り当てた：0.3、0.5又は1µg/kg/分の速度で3分間の持続注入によるピノデノゾン（総用量0.9、1.5及び3µg/kg）、又は30秒間でのボラスIV注射による1.5又は3µg/kgのピノデノゾン用量。

20

【0095】

測定：冠血流速度（CBFV）を、誘導カテーテルを通して導入したドップラーガイドワイヤで、連続拍動（収縮及び拡張）速度（cm/秒）として測定した。HRは、ECGシグナルから導いた。SBP及び拡張期血圧（DBP）は、カテーテルシースから直接記録した。各々のICアデノシン注射について、注射後のピークCBFV値をそれぞれの基準CBFV値で除することによってCBFVRを算定した。各々の患者の最大算定CBFVRを、ピノデノゾンに対するCBFV応答を比較する基準として使用した。各々のピノデノゾン用量に関して、基準CBFV（IC後アデノシン）、ピークCBFV、投与開始時からピークCBFVに達するまでの時間、及び各々の時点でのCBFVRのパーセント（ピノデノゾン投与後の基準値からのCBFV変化対CBFVRの比として算定した）を計算した。心拍数と血圧の積（RPP）及び冠血管抵抗（CVR）を、各々の時点で導いた（表10の式を参照されたい）。検討下の患者を、CBFVが基準値に戻るまで、CBFVがピノデノゾン投与前の基準値の25%以内に帰った後の10分間、又は合計45分間、これらの何れかが最初に起こる時点まで継続的に観測した。生命徴候を、投与後約3～4時間目又は病院から退出する前に再び測定した。患者は、カテーテル法から2～4日後にフォローアップ検査のために来院し、フォローアップ検査は、生命徴候、略式の健康診断、12誘導ECG、血液化学及び血液学評価、並びに後発性有害事象の評価を含んだ。

30

【0096】

検討全体を通して有害事象を監視した。プロトコールごとに、用量選択検討におけるSBP及びDBPの低下を同定するために慎重なアプローチをとった：>20mmHgのSBP低下又は>15mmHgのDBP低下は、基準血圧に関わりなく有害事象として報告すべきであった。<80mmHgへのSBPの低下又は<45mmHgへのDBPの低下と定義される、臨床的に有意な変化も記録した。重篤な有害事象は、死に至らせるもの；生命を脅かす若しくは身体障害を起こすもの；又は入院を必要とする若しくは入院を長期化させるものと定義された。「The Coding Symbols for the Saurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) 辞書 (version 5.0, Food and Drug Administration, Rockville, Maryland)」を、器官別及び基本語別に有害事象をコード化するために使用した。

40

【0097】

統計分析：全ての薬力学的及び安全性データを、何らかの量の検討薬を摂取した全ての

50

患者を包含する、治療の意図による (intent-to-treat) (ITT) 母集団を用いて分析した。CBFV、生命徴候並びに算定CVR及びRPPの処置内での差(ピーク対基準)の有意性を評価するために、対応のあるt検定を使用した; Bonferroni-Holm法を用いて反復比較を補正した。処置群の間の差の統計的有意性は、処置と試験者の相互作用を含む分散(ANOVA)モデルの分析を用いて評価した。

【0098】

用量選択検討における120名の患者の登録(各用量当り24名の患者)は、母集団の成功率に関する95%信頼限界の下方境界は65%であると結論する90%の検出力を提供した。2分以上の間CBFVRの85%以上の冠充血が続くことを成功と定義した。脱落者を許容するために、138名の患者の登録を計画した。

10

【0099】

結果: 全体で、138名の患者を登録し、133名が検討薬の単回投与を受け、ITT分析に含められた。5名の無作為化された患者が、治療前有害事象、技術的困難さ又は同意の撤回のために、検討薬を摂取しなかった。人口統計学的特性及び基準(ICアデノシン前)CBFV値は、5用量群全体で同様であった。ICアデノシンは、CBFV値の一過性の上昇を生じさせたが、SBP、DBP又はHRには一貫した作用を及ぼさなかった; ICアデノシンに対する患者応答及びCBFVRを生じさせるアデノシンの平均用量は、用量群全体にわたって同様であった。

【0100】

ピノデノゾン投与前の基準平均のCBFV、HR、SBP、DBP、CVR及びRPP値は、処置群全体にわたって同様であった(表9)。ピノデノゾンに対する冠充血応答は、薬剤投与後の数秒以内に明白であった。CBFVは3分以内にほぼ最大レベルに達し、平均ピーク応答は、全ての処置群において最初の6分以内に起こった($p < 0.001$ 、対応のあるt検定、各々の群)。ピーク応答は処置群全体にわたって同様であった($p = 0.757$ 、ANOVA; 図2)。各々の群内の充血応答は、ピノデノゾン投与開始後の各時点で有意であった($p < 0.001$ 、反復測定ANOVA; 図3)。3分間にわたる注入又はボラス注射した、1.5及び3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量は、CBFVRに等しい最大冠充血を生じさせ、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 3$ 分間の注入に対する充血応答は、ごくわずかに有効性が低かった(図2; 表9)。平均最大充血の期間(時間CBFVは、CBFVRの85%であった)は、用量に関連性があった($p = 0.006$ 、ANOVA; 表9)。最大充血は、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のボラス投与後7.4 \pm 6.86分間持続した。CBFVRのパーセントとして表わした、5用量全てに関する平均CBFV応答を図3に示す。

20

30

【0101】

【表 9】

表 9 ビノデノゾン投与後に達成された CBFV 及び CBFVR (パーセント)
(ITT 母集団) *

	ビノデノゾン注入 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 3\text{分間}$)			ビノデノゾンボラス ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	0.3 (n=26)	0.5 (n=28)	1 (n=26)	1.5 (n=28)	3 (n=25)
基準 CBFV* (cm/秒)					
平均±SD	21.3±8.4	18.9±11.0	18.5±7.5	22.2±10.8	18.3±4.4
範囲	8-38	7-57	8-35	6-55	13-31
ピーク CBFV*† (cm/秒)					
平均±SD	55.2±21.0	49.6±20.4	53.1±14.8	54.0±19.9	55.8±14.6
範囲	17-122	26-135	29-81	21-96	35-94
ピークの時間 CBFVR*†					
平均±SD	4.3±2.8	5.4±5.9	5.8±3.8	4.5±3.7	6.0±3.8
範囲	1-12	1-30	1-13	1-15	1-14
ピーク時の CBFVRの%*					
平均±SD	83.5±19.4	95.0±40.4	100.9±22.1	90.6±23.7	99.9±22.1
範囲	40.0-124.5	52.2-288.1	66.5-144.5	45.8-156.6	44.4-130.5
充血 \geq CBFVR の 85%の期間‡ (分)					
平均±SD	3.1±1.97	5.3±4.53	10.9±8.54	7.4±6.86	12.3±9.59
範囲	1-8	1-14	1-24	1-21	2-39

*各々の結果変数についての全体的治療作用に関して $p > 0.05$ (ANOVA)。

†ビノデノゾン後。カテーテル挿入した観察期間中のビノデノゾン投与後の最も高い CBFV；

ピークと基準の間の各々の処置内での差に関して $p < 0.001$ (対応する t 検定)。

‡ $p = 0.006$ 処置作用 (ANOVA)。

ANOVA = 分散分析；CBFV = 冠血流速度；CBFVR = 冠血流速度予備能 (IC アデノシン後のピーク CBFV / 基準 CBFV)；cm = センチメートル；ITT = 治療の意図；SD = 標準偏差。

【0102】

充血応答は、HR ($p = 0.003$ 、ANOVA) 及び RPP ($p = 0.010$ 、ANOVA) の用量に関連する上昇を伴った；HR 及び RPP の上昇は、 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 用量で処置された患者において最大であった (表 10)。匹敵し得る用量を注入又はボラス注射によって投与したとき、SBP、DBP 及び CVR の軽度の低下は全用量にわたって同様であり (それぞれ $p = 0.42$ 、 0.45 及び 0.42 、ANOVA；表 10)、生命徴候のピーク変化は同様であった。ビノデノゾンが誘発する平均 SBP、DBP、CVR、RPP 及び HR の変化は、約 15 分以内に基準近くのレベルに回復した。投与の約 15 分後に大部分の患者からカテーテルが取り除かれたので、CBFV が基準に戻るために必要な時間を正確に測定することはできなかった。全ての患者がこの時点で安定であった。CBFV 応答の減衰の外挿は、CBFV が 30 分以内に完全に基準に戻ることを示唆する。 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ のボラス投与に対する平均 CBFV、CVR、SBP、DBP 及び HR 応答を、図 4 に示す。

【0103】

【表 10】

表 10 ビノデノゾン投与後の生命徴候及び血流力学パラメータ (ITT母集団) *

	ビノデノゾン注入 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 3\text{分間}$)			ビノデノゾンボーラス ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	0.3	0.5	1	1.5	3
	(n=26)	(n=28)	(n=26)	(n=28)	(n=25)
HR (b p m) †					
基準	74.7±17.6	69.5±14.4	72.04±12.0	75.04±13.8	74.9±14.6
最大‡	95.0±17.9	94.5±17.6	102.7±16.6	97.1±14.7	108.0±11.4
S B P (mmHg) †					
基準	134.5±26.0	133.3±29.9	128.4±24.1	132.7±23.2	126.0±21.1
最大‡	108.6±24.5	108.0±20.4	105.0±23.7	103.2±20.0	103.2±17.4
D B P (mmHg) †					
基準	75.0±11.8	73.6±12.0	71.6±10.8	72.2±8.4	73.8±11.0
最大‡	57.9±12.9	58.3±10.6	55.8±10.9	54.6±10.1	58.8±9.9
C V R †					
基準	5.3±2.2	6.2±3.3	5.8±2.7	5.1±2.6	5.2±1.2
最大‡	1.7±0.6	1.9±0.7	1.7±0.6	1.7±0.8	1.6±0.4
R P P †					
基準	9913±3051	9096±2087	9111±1859	9975±2784	9344±2009
最大§	12035±2686	11995±2795	12839±3355	12101±2974	13152±2573

*平均±標準偏差。最大値は、カテーテル挿入観察期間中の基準からの最大上昇時の変化量を反映する。各々の変化量について、最大と基準の間の各処置内での差に関して $p < 0.001$ (対応ある t 検定)。

全体的処置作用に関して † $p > 0.05$ 、‡ $p = 0.003$ 、§ $p = 0.010$ (ANOVA)。

式：
 $\cdot \text{CVR} (\text{cm}^* \text{mmHg} / \text{秒}) = ([\text{SBP} - \text{DBP}] / 3 + \text{DBP}) / \text{CBFV}$
 $\cdot \text{RPP} (\text{拍動}^* \text{mmHg} / \text{分}) = \text{SBP} \times \text{HR}$

ANOVA = 分散分析； b p m = 拍動/分； C B F V = 冠血流速度； C V R = 冠血管抵抗；
 D B P = 拡張期血圧； H R = 心拍数； I T T = 治療の意図； R P P = 心拍数と血圧の積；
 S B P = 収縮期血圧。

【0104】

ビノデノゾンの全ての用量が、良好に耐容された。大部分の患者が少なくとも1つの有害事象を経験した(11)。群全体にわたって有害事象の全体的発生率に有意差はなかったが($p = 0.280$ 、ピアソンのカイ二乗検定)、最も低い用量($0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 3\text{分間}$)を摂取した群が、最も少ない薬剤関連有害事象を報告した(表11)。大部分の有害事象は軽度(84%)又は中等度(15%)の強さと評価された。 $> 20 \text{ mmHg}$ のS B Pの低下又は $> 15 \text{ mmHg}$ のD B Pの低下を、有害事象として報告するというプロトコールで規定した判定基準の故に、低血圧が最も一般的に報告された有害事象であった；そのような応答は、各々の用量群において患者の50%~71%によって報告され、用量に関連していなかった。しかし、各群につき2~4名の患者(7%~15%)だけが $< 80 \text{ mmHg}$ のS B Pの低下又は $< 45 \text{ mmHg}$ のD B Pの低下を経験した。いずれの用量でもE C Gの有害な変化又は傾向は存在せず、ビノデノゾンの投与中又は投与後にE C Gに関連する有害事象はなかった。5%の患者によって報告された有害事象のリストを表11に示す。

【0105】

【表 1 1】

表 1 1 処置群において患者の $\geq 5\%$ で報告された有害事象、n (%)
(ITT母集団)

器官別 基本語	ピノデノゾン注入 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 3\text{分間}$)			ピノデノゾンボラス ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	0.3 (n=26)	0.5 (n=28)	1 (n=26)	1.5 (n=28)	3 (n=25)
有害事象	19(73)	25(89)	23(89)	26(93)	21(84)
低血圧*	17(65)	19(68)	13(50)	20(71)	14(56)
低血圧†	3(12)	2(7)	4(15)	4(14)	2(8)
出血	0	1(4)	2(8)	3(11)	2(8)
血管拡張	0	3(11)	3(12)	0	1(4)
徐脈	1(4)	0	2(8)	1(4)	0
腹痛	0	0	0	1(4)	2(8)
背痛	2(8)	5(18)	1(4)	4(14)	1(4)
胸痛	0	1(4)	4(15)	4(14)	5(20)
頭痛	1(4)	2(7)	2(8)	4(14)	4(16)
注射部位反応	1(4)	1(4)	2(8)	0	0
分類不能の疼痛	1(4)	4(14)	5(19)	3(11)	2(8)
吐き気	3(12)	3(11)	2(8)	2(7)	5(20)
A S T又はA L Tの上昇	0	0	0	1(4)	2(8)
めまい感	0	0	3(12)	2(7)	1(4)
呼吸困難	0	2(7)	1(4)	1(4)	1(4)
斑状出血	0	0	1(4)	0	2(8)

*基準から $> 20\text{ mmHg}$ のSBP低下又は $> 15\text{ mmHg}$ のDBP低下。

†SBP値 $< 80\text{ mmHg}$ 又はDBP値 $< 45\text{ mmHg}$ 。

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；DBP=拡張期血圧；ITT=治療の意図；SBP=収縮期血圧。

10

20

30

【0106】

2例の重篤な有害事象(心室性細動[n=1]、心筋梗塞[n=1])が処置前に起こった。7例の重篤な有害事象が、検討期間中に6名の患者で起こった:血栓(n=1)及び出血(n=2)は、検討薬に無関係とみなされた。低血圧(n=2)、徐脈(n=1)及び心室性頻拍(n=1)は、検討薬に関連するとみなされた。頻度は用量に関係しなかった。3名の患者が、呼吸困難(n=1)又は低血圧(n=2)のために $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分} \times 3\text{分間}$ の注入を早期に中止した。

【0107】

要約:アデノシンと同様に、ピノデノゾンが誘発する充血の発現は即時であった。最大冠血管拡張応答は、用量に関連する傾向であったが、 $0.9\mu\text{g}/\text{kg}$ の注入用量だけは最大充血より以下であった。注入及びボラス注射の用量を、1.5から $3\mu\text{g}/\text{kg}$ に倍加しても有意に大きい冠充血を生じさせることはないことから、 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ のIVボラス投与が、充血用量作用曲線の上方漸近線であると思われる。最大充血は、 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量(7.4 ± 6.86 分間)よりも $3\mu\text{g}/\text{kg}$ ボラス(12.3 ± 9.59 分間)後により長く続いたが、より高いHRとRPP及びより多い有害事象を伴った。 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ の充血応答の期間は、単一光子断層撮影(SPECT)画像検査において使用される ^{201}Tl 及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識の放射性医薬品の適切な検出を可能とするのに明らかに十分な時間である。

40

【実施例3】

【0108】

50

非喘息ヒト患者におけるピノデノゾンの薬物動態及び安全性の評価

本実施例は、静脈内ピノデノゾンの単一用量薬物動態、安全性及び耐容性を評価するために設計された検討を述べる。広範囲の用量の安全性と薬物動態を測定するためにピノデノゾンをヒトに投与した。

【0109】

方法

対象

本検討は、米国医薬品臨床試験実施基準 (US Good Clinical Practice) のガイドラインに従って New Orleans Center for Clinical Research, New Orleans, LA で実施した。対象は、健康診断及び検査室検査並びに生命徴候の評価によって測定される、全般的に良好な健康状態が求められた。除外基準は、薬剤スクリーニング (乱用薬物) に関するテスト陽性; 検討登録前 24 時間以内のカフェイン、アルコール若しくは薬剤の摂取; 又は検討登録前 30 日間での検討薬の摂取、を含んだ。妊娠の潜在的可能性がある女性及び女性パートナーが許容される避妊法を使用していない男性は除外された。他の除外基準には、既知の起立性低血圧、90 mmHg 又はそれ以下の安静仰臥位収縮期血圧、60 mmHg 又はそれ以下の拡張期血圧、及び 90 拍動/分又はそれ以上の心拍数; ヒト免疫不全ウイルス感染の病歴; B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体についての陽性のテスト結果; 及び潜在的に分析を混乱させ得る又は安全性の危険を呈し得る何らかの臨床的に関連する状態を有する対象を含んだ。

【0110】

検討方法

検討は、健常志願者の 4 つのコホート (各々 $n = 6$) における単一施設、非盲検、非無作為化、静脈内用量漸増検討として設計された。プロトコールは治験審査委員会によって承認された; 全ての対象から書面によるインフォームドコンセントを得た。各々のコホートからの対象は、 $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ を越えない速度で、10 分間にわたる静脈内注入によって投与されるピノデノゾンの 3 つの漸増用量を摂取するものとした。同じ検討日にピノデノゾンの一連の投与を行ったが、投与と投与の間のウォッシュアウト期間は少なくとも 2 時間であった。コホート 1 の対象は、0.1、0.2 及び $0.4 \mu\text{g} / \text{kg}$ の連続ピノデノゾン用量を摂取し; コホート 2 は、0.6、1 及び $2 \mu\text{g} / \text{kg}$ を摂取し; コホート 3 は、2、3 及び $4 \mu\text{g} / \text{kg}$ を摂取し; 及びコホート 4 は 4、5 及び $6 \mu\text{g} / \text{kg}$ を摂取した。

【0111】

心拍数、仰臥位収縮期血圧及び拡張期血圧の一連の生命徴候観測を、スクリーニング時及び各々の投与期間中の注入前 10 分以内、注入中の 2、4、6、8 及び 10 分目、並びに注入後 2、5、7.5、10、15、20、30、45、60、90 及び 120 分目に実施した。12 誘導心電図 (ECG) を、スクリーニング時と検討終了時に得た。ECG は、注入期間中を含む処置期の間、遠隔測定法によって観測した。観測は投与の 1 時間前に開始し、最後の投与の完了後 24 時間まで継続した。

【0112】

血漿中のピノデノゾンの定量のため、処置期間中に合計 40 ~ 42 の血液試料を収集した。投与前に、ポリエチレンカテーテルを注入部位の反対側の前腕の静脈に挿入した。血液試料 (5 mL) を、注入の直前 (-1 分)、注入の中間点 (5 分目) 及び終了時 (10 分目)、並びに注入の終了後 2、5、7.5、10、15、20、30、45、60、90 及び 120 分目に、あらかじめ冷却しておいた Vacutainer チューブ (BD, Franklin Lakes, NJ) に採集した。冷蔵下で (4) 4000rpm で 10 分間の遠心分離によって細胞物質から血漿を分離し、その後分析まで -80 でクリオチューブにおいて保存した。集中試料採取期間中に採取した血液の総量は、約 200 mL であった。ピノデノゾンの血漿濃度を、Phoenix International, Inc. (Montreal, Quebec, Canada) において有効性確認された高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS/MS) アッセイによって測定した。LC/MS/MS アッセイは、0.20

1 ng / mL の定量下限値を有していた。

【0113】

統計ソフトウェアプログラム SAS (SAS Institute, Cary, NC) による非コンパートメント法を使用して、各々のピノデノゾン注入に関する各対象の血漿ピノデノゾン濃度 - 時間プロファイルについて薬物動態パラメータを導いた。ピーク濃度 (C_{max}) 及び (C_{max}) までの対応する時間 (t_{max}) は、観察によって導いた。ピノデノゾン濃度 - 時間プロファイルの消失過程の対数線形回帰によって決定した、消失速度定数の k_z を用いて、消失半減期 ($t_{1/2}$) を $(\ln 2) / k_z$ から算定した。曲線下面積 (AUC_{0-t}) は、0 時点から最終定量可能濃度 (C_{last}) までの線形台形則によって算定した。無限までの面積 ($AUC_{0-\infty}$) は、 $AUC_{0-t} + C_{last} / k_z$ の総和によって推定した。ピノデノゾンの全身クリアランス (CL) は、ピノデノゾン用量と $AUC_{0-\infty}$ の比から及び分布容積 (V_z) は CL と k_z の比から導いた。薬物動態パラメータについての統計の纏めを表にした。AUC と用量の関係を評価するために線形回帰分析を使用した。

10

【0114】

安全性分析は、生命徴候、健康診断所見、臨床検査室検査値、ECG、及び有害事象 (AE) に焦点を合わせた。AE 及び重篤 AE は、米国食品医薬品局規制に従って定義した。記録された AE は、志願者によって自発的に若しくは非誘導的質問に答えて報告されたもの又は試験者によって認識されたものであった。安全性データを、コホート及び / 又は用量別に表にまとめた。生命徴候 (収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数) へのピノデノゾン投与の最大作用は、投与前平均値と比較して、各々 10 分間の注入期間中又は注入後の 120 分間の期間中に記録された最大変化値を分析した。変化が 0 時点と有意に異なるかどうかを判定するために、両側の対応のあるスチューデント t 検定を使用した ($\alpha = 0.05$)。

20

【0115】

結果

対象

合計 24 名の健常成人志願者 (男性 17 名及び女性 7 名) が、検討に参加した。全てのコホートにわたる年齢及び体重の平均値は、それぞれ 29 ~ 39 歳及び 70.8 ~ 83.3 kg の範囲であった。全体としての検討群に関して、平均年齢は 35 ± 9 歳、平均体重は 75.6 ± 12.0 kg であった。対象のうちで、24 名のうち 15 名 (63%) が白人であり、8 名が黒人であり、1 名がヒスパニックであった。登録した全ての対象が検討の選択・除外基準に合致し、検討期間中に併用薬剤は使用されなかった。

30

【0116】

薬物動態

ピノデノゾンの薬物動態を、表 12 に示す。ピーク濃度 (C_{max}) は、一般に投与注入期間の終了時までには達成された (図 9 A 及び 9 B)。その後ピノデノゾン濃度は二相性に下降した。台形則によって算定した曲線下面積 (AUC_{0-t}) は、一般に総 $AUC_{0-\infty}$ の 80% 超であった。ピノデノゾンの AUC は用量に比例して上昇した (図 10)。ピノデノゾン C_{max} も用量と共に上昇したが、注入の期間のわずかな変動から生じる変化を受けた。分布の見かけ容積は、ピノデノゾンが細胞外液腔に分布することを示唆する。

40

【0117】

ピノデノゾンの見かけ消失半減期についての平均値は、7.4 分間 ($1 \mu g / kg$) ~ 14.9 分間 ($6 \mu g / kg$) の範囲であり、用量が上昇すると値が高くなるごく小さな傾向があった。しかし、最小用量レベル ($0.4 \mu g / kg$) についての血漿濃度がアッセイの定量下限よりも辛うじて高かったので、より高い用量レベルではより長い期間血漿濃度を測定することができた。平均では (調和平均)、全ての用量にわたるピノデノゾンの消失半減期は、 10 ± 4 分間であった。

【0118】

50

【表 1 2】

	ピノデノゾンの用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)							
	0.4	0.6	1	2	3	4	6	8
N	6	6	6	10	6	11	6	4
C_{\max} (ng/ml)	0.9 (0.2)	1.1 (0.1)	2.1 (0.5)	3.9 (0.9)	6.2 (0.8)	8.7 (3.9)	12.5 (2.7)	12.1 (4.3)
T_{\max} (分)	10	7.5	10	10	9.5	10	9	10.5
AUC_{last} ($\text{ng}\cdot\text{分}/\text{ml}$)	9.0 (2.6)	12.5 (5.3)	24.9 (7.4)	51.3 (10)	78.7 (7.2)	116 (40)	133 (15)	156 (44)
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{分}/\text{ml}$)	12.4 (2.6)	21.2 (3.6)	27.9 (8.2)	55.7 (9.7)	85.4 (7.6)	122 (40)	139 (15)	163 (44)
$T_{1/2}$ (分)	8.8 (8.7)	11.7 (6.3)	7.4 (1.8)	10.0 (2.3)	12.8 (3.8)	13.0 (3.1)	14.9 (3.3)	12.3 (2.2)
CL ($\text{ml}\cdot\text{分}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	33.4 (6.7)	28.8 (4.4)	38.3 (10)	33.0 (12)	35.4 (3.3)	39.8 (27)	33.9 (7.9)	39.5 (14)
V_z (L/kg)	0.39 (0.3)	0.46 (0.2)	0.40 (0.2)	0.48 (0.2)	0.65 (0.2)	0.69 (0.3)	0.70 (0.1)	0.68 (0.7)

データは平均 (SD) として示している。

【0119】

ピノデノゾンの全身クリアランスに関して、用量レベルの間での検出可能な差はなかった (分散分析)。全ての用量レベルにわたるピノデノゾンの平均全身クリアランスは、 $34.4 \pm 7.5 \text{ mL}/\text{分}/\text{kg}$ であった。しかし、図7に示すように全身クリアランスは対象の体重と相関した。対象を変量効果変数とし、体重をリグレッサー条件として使用した線形混合作用モデル (S-Plus, Insightful Corp., Seattle, Wash) により、ピノデノゾンクリアランス (CL) と体重 (BW) の間の以下の関係を立証した: $CL = -0.19 + 0.039 BW$ ($P = 0.004$)。

【0120】

安全性

AE。一般に、ピノデノゾンは良好に耐容された。重篤なAE及び臨床的に重要なECG変化は、存在しなかった。AEの発生率は、用量に関連しており、24名の志願者のうち21名(83%)が、少なくとも1つのAEを報告した(図8)。ほぼ全てのAE(99%)が、試験者によってピノデノゾンの投与に関連すると判定され、軽度(82%)又は中等度(17%)の重篤性であった。大部分のAE(75%)は、薬剤注入の間に始まり、発現後30分以内に自然に消散した。薬剤の作用を止めるために臨床的又は薬理的介入処置を必要とするものはなかった。最も頻繁に報告されたAEは、頭痛と血管拡張であった。2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以上の用量のピノデノゾンを投与したときと、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以下の用量と比較したときを比較すると、特に頭痛(60%対7%)、吐き気/嘔吐(49%対0%)、血管拡張(54%対14%)、めまい感(24%対0%)、及び感覚異常(19%対3%)に関するAEの発生率の有意な上昇があった。

【0121】

生命徴候。血圧へのピノデノゾンの最大作用は、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以下の用量で変動的であった。平均収縮期血圧は、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以上の用量で一貫して上昇し、平均収縮期血圧と平均拡張期血圧の両方が、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以上の用量で上昇した。基準からの収縮期血圧の平均最大上昇は、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量での8.8 mmHgから6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量での27.9 mmHgまでの範囲であった。収縮期及び拡張期血圧の平均最大上昇は、それぞれ2及び4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量レベルで統計的に有意であった($P < 0.05$)。

【0122】

0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以上のピノデノゾン用量は心拍数の上昇に結びついた(図9

10

20

30

40

50

A 及び 9 B)。心拍数の最大上昇は、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 用量での 29 拍動/分から $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 用量での 66.3 拍動/分の範囲であった。 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量及び $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以上の用量での変化は統計的に有意であった ($P < 0.001$)。

【0123】

考察

最も一般的な A E (血管拡張、頭痛、めまい感、吐き気、胸痛、腹痛及び感覚異常) は、薬剤の薬理的性質と一致した。A E の発生率は用量及び曝露量 (exposure) と強く結びつき、 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 及びそれ以上の用量では、胸痛、腹痛、めまい感、吐き気及び嘔吐のようなより不快な A E の発生率及び頻度が、著明に上昇した。しかし、重篤な A E は存在せず、大部分の A E は注入期間中に始まり、軽度又は中等度の重篤性であり、発現後 30 分以内に消散した。

10

【0124】

動物では、ピノデノゾンは、用量関連の低血圧及び反射性頻拍症を生じさせた。この検討において、末梢血管拡張応答は、刺痛、潮紅、頭痛、膨満感及び温覚の発生によって示唆された。見かけ上の末梢血管拡張にもかかわらず、血圧の変化は低用量では変動的であり、未変化の平均値を生じさせ、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 超の用量では収縮期血圧及び拡張期血圧の両方がわずかに上昇した。 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又はそれ以上の用量での心拍数の用量関連の上昇は、ピノデノゾンが血圧の変化とは無関係に心拍数を上昇させることを示唆し、陽性の周期変動性応答が、薬剤誘発の全身性低血圧を覆い隠したのかどうかは不明確である。ピノデノゾンは、ヒトに投与される最初のアデノシン A_{2A} 受容体選択的アゴニストであり、心拍数のこの独立した上昇は新規所見である。ピノデノゾンは、単離された脱神経心房調製物においては心拍数を上昇させず、そのような応答を説明し得る - アドレナリン作動性又はムスカリン様受容体に親和性を持たない。アデノシン A_{2A} 受容体の活性化が交感神経の遠心性神経末端からのノルエピネフリン放出を増強することの前臨床の証拠が存在するが、そのような機構はヒトでは明らかにされていない。血管拡張性の薬理的ストレス剤、アデノシン及びジピリダモールは、心拍数の控えめな上昇を生じさせ、この作用が、心筋酸素需要を高めることによって、それらの直接の冠血管拡張応答を増強すると考えられる。同じことがピノデノゾンにも当てはまると予想される。

20

【0125】

ピノデノゾンの薬物動態は、曝露パラメータ (C_{max} 及び AUC) に関する用量線形性及び注入停止後の全身循環からの迅速な消失 ($t_{1/2} = 10$ 分間) によって特徴付けられた。ピノデノゾンの全身クリアランスは、用量とは無関係であり、全身循環からの速やかな除去を示唆した。ヒトでは代謝検討を実施しなかったが、肝細胞及びミクロソームに関するインビトロ検討は、低い代謝活性及びシトクロム P 450 酵素の有意な阻害がないことを示唆する。

30

【0126】

ピノデノゾンクリアランスと体重の関係は、薬物動態変動性を最小限に抑えるために体重に基づいてピノデノゾンの用量を確立するための合理的根拠を提供する。この初めてのヒトにおける検討では、ピノデノゾンを 10 分間にわたって注入した。生じた薬物動態データは、より短い注入及びボラス投与が薬理的ストレス画像検査と一致する薬力学応答を与え得ることを示唆した。

40

30 秒間、3 分間及び 10 分間かけて投与した $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 用量後のシミュレートしたピノデノゾン濃度を図 10 に示す。

【0127】

結論

静脈内ピノデノゾンは、 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 6 \mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲の用量で投与したとき良好に耐受され、薬理的作用は一般に A_{2A} 受容体活性化の薬理的性質と一致する。ピノデノゾンの薬物動態/薬力学特性は、この種の薬剤にとって望ましい特徴である、用量線形性、短い作用期間、及び全身循環からの速やかな除去によって特性付けられた。

【0128】

50

本発明を特定の態様に関して説明したが、当業者に公知であるように、投与方法及び条件の様々な置き換えを行うことができる。例えば投与方法及び/又は賦形剤は、使用する画像化手法に適合するように調整し得る。他の変法は当業者に明白であり、本明細書に含まれることが意図されている。本発明の範囲は、付属の特許請求の範囲によってのみ制限される。

【図面の簡単な説明】

【0129】

【図1】図1は、軽症の間欠性喘息を有する、プラセボ及びピノデノゾン(1.5 µg/kg)で処置したヒト患者における、1秒間の平均努力呼気肺活量(FEV₁)を経時的に示す。

【図2】図2は、25~28名のヒト(非喘息)患者における、0.9、1.5及び3 µg/kgのピノデノゾンの3分間注入;並びに1.5及び3 µg/kgのピノデノゾンのボラス投与(30秒間での)に対する最大冠充血応答を示すグラフである。応答は、冠血流速度予備力能(CBFVR)の平均±標準偏差(パーセント)として表わされている。

【図3】図3は、ヒト(非喘息)患者における5つのピノデノゾン用量の、CBFVRのパーセントとして表わした、平均CBFV応答の時間経過を示すグラフである。

【図4】図4は、ヒト(非喘息)患者におけるピノデノゾンの1.5 µg/kgボラスの冠血流速度(CBFV)、冠血管抵抗(CVR)、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)及び心拍数(HR)への作用を経時的に示すグラフである。

【図5】図5は、非喘息ヒト患者での10分間にわたる3 µg/kgの投与後のピノデノゾンの平均(±SD)濃度を示すグラフである。

【図6】図6は、非喘息ヒト患者におけるピノデノゾンのAUC_{0-t}と総用量(µg)との間の関係を示すグラフである。

【図7】図7は、非喘息ヒト患者におけるピノデノゾンの全身クリアランスと体重との関係を示すグラフである。

【図8】図8は、非喘息ヒト患者におけるピノデノゾンの用量に関連する対象当りの有害作用の数を示すヒストグラムである。

【図9】図9Aは、非喘息ヒト患者におけるピノデノゾンの種々の用量での心拍数の平均(SD)最大変化を示す。図9Bは、非喘息ヒト患者における収縮期及び拡張期血圧の平均(SD)最大変化を示す。

【図10】図10は、10分間、3分間及び30秒間にわたる、1.5 µg/kgの投与後のシミュレートした全身循環中のピノデノゾン濃度を示すグラフである。

10

20

30

【 図 1 】

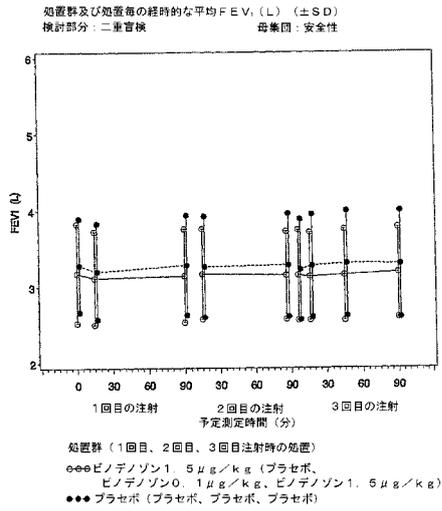


図 1

【 図 2 】

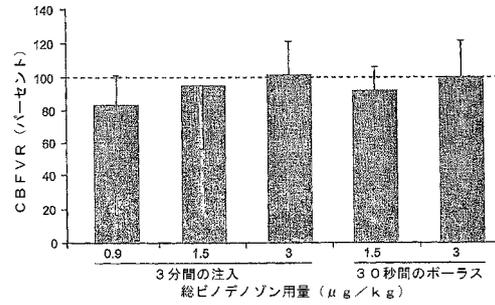


図 2

【 図 3 】

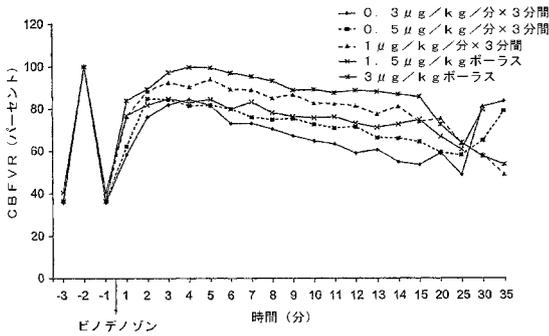


図 3

【 図 4 】

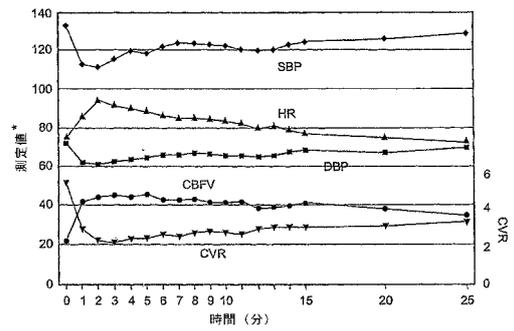


図 4

【 図 5 】

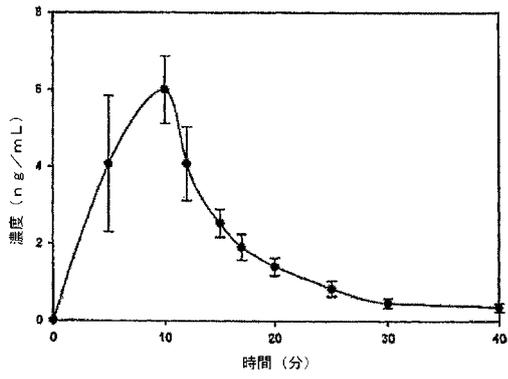


図 5

【 図 6 】

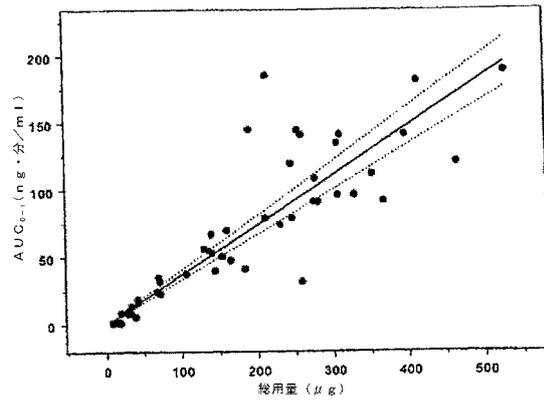


図 6

【 図 7 】

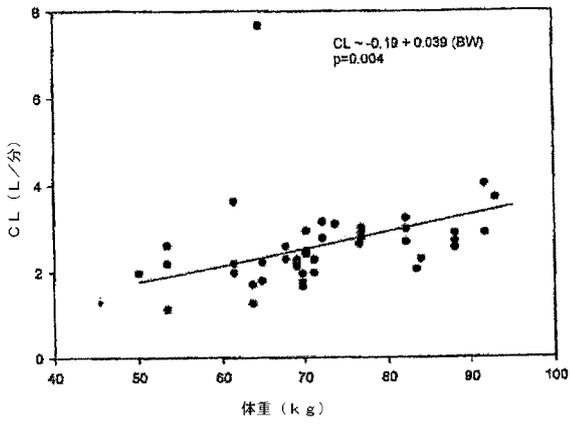


図 7

【 図 8 】

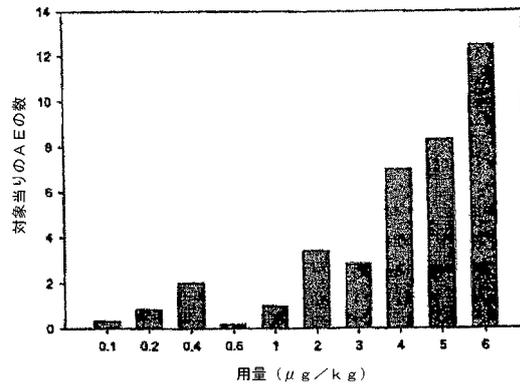


図 8

【 図 9 】

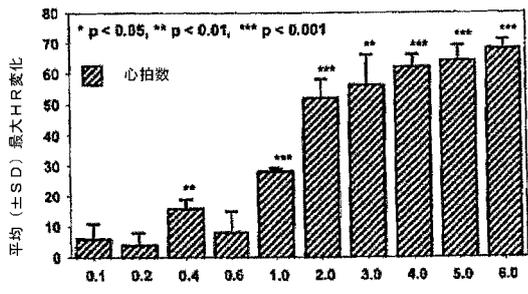


図 9 A

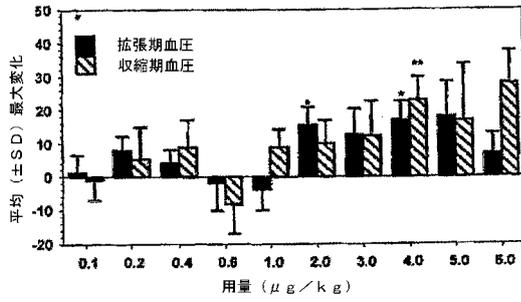


図 9 B

【 図 10 】

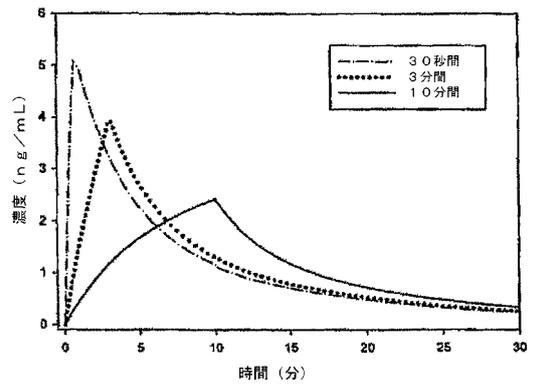


図 10

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/01453
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61B 5/00(2006.01);A61B 6/00(2006.01);A61K 9/20(2006.01);A61K 49/00(2006.01) USPC: 514/263.4;514/46;600/508 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/263.4; 514/46; 600/508 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,477,857 A (MCAFEE et al.) 26 December 1995 (26.12.1995), entire document.	1-20
A	US 6,026,317 A (VERANI) 15 February 2000 (15.02.2000), entire document.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 03 April 2006 (03.04.2006)		Date of mailing of the international search report 24 APR 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Nabila G. Ebrahim <i>J. Roberts for</i> Telephone No. 571-272-1600

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, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C096 AA10 AA11 AC04 FC14