

(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2020-532531

(P2020-532531A)

(43) 公表日 令和2年11月12日(2020.11.12)

(51) Int.Cl.

**A61K 33/00** (2006.01)  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)

F 1

A 61 K 33/00  
A 61 K 31/35  
A 61 P 11/00  
A 61 P 9/12

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2020-512411 (P2020-512411)  
(86) (22) 出願日 平成30年8月29日 (2018.8.29)  
(85) 翻訳文提出日 令和2年2月25日 (2020.2.25)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2018/048526  
(87) 國際公開番号 WO2019/046415  
(87) 國際公開日 平成31年3月7日 (2019.3.7)  
(31) 優先権主張番号 62/552,022  
(32) 優先日 平成29年8月30日 (2017.8.30)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)  
(31) 優先権主張番号 62/611,325  
(32) 優先日 平成29年12月28日 (2017.12.28)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(71) 出願人 520064528  
ペレロフォン パルス テクノロジーズ  
エルエルシー  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 O  
7059, ウォーレン, スイート 302  
, 184 リバティー コーナー ロード  
(74) 代理人 100114775  
弁理士 高岡 亮一  
(74) 代理人 100121511  
弁理士 小田 直  
(74) 代理人 100202751  
弁理士 岩堀 明代  
(74) 代理人 100191086  
弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】肺疾患に関連付けられる肺高血圧症の治療のための吸入用一酸化窒素の使用

## (57) 【要約】

本明細書に記載されるのは、換気 - 滝流 (V / Q) ミスマッチ及び / 若しくは肺疾患に関連付けられる肺高血圧症の患者において、肺高血圧症を治療する、かつ / 又は酸素飽和度を改善するための吸入用一酸化窒素の使用方法である。

【選択図】図 9

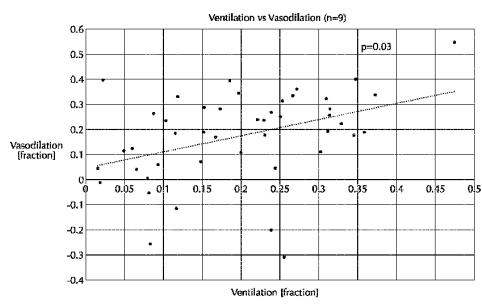


FIG. 9

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

肺高血圧症及び換気 - 滝流 (V / Q) ミスマッチの患者において酸素飽和度を改善する方法であって、

それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素 (iNO) を投与することであって、前記 iNO が、少なくとも 2 週間約 5 ~ 約 70 m c g / k g IBW / 時の用量で投与される、投与することを含む、方法。

**【請求項 2】**

肺疾患に関連付けられる肺高血圧症患者の酸素飽和度を改善する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素 (iNO) を投与することであって、前記 iNO が、少なくとも 2 週間約 5 ~ 約 70 m c g / k g IBW / 時の用量で投与される、投与することを含む、方法。

**【請求項 3】**

換気 - 滝流 (V / Q) ミスマッチを有する患者における肺高血圧症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素 (iNO) を投与することであって、前記 iNO が、少なくとも 2 週間約 5 ~ 約 70 m c g / k g IBW / 時の用量で投与される、投与することを含む、方法。

**【請求項 4】**

肺疾患に関連付けられる肺高血圧症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素 (iNO) を投与することであって、前記 iNO が、少なくとも 2 週間約 5 ~ 約 70 m c g / k g IBW / 時の用量で投与される、投与することを含む、方法。

**【請求項 5】**

酸素飽和度を改善することによって肺疾患に関連付けられる肺高血圧症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素 (iNO) を投与することであって、前記 iNO が、少なくとも 2 週間約 5 ~ 約 70 m c g / k g IBW / 時の用量で投与される、投与することを含む、方法。

**【請求項 6】**

前記 iNO が、吸気の最初の半分の間に前記患者に投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記 iNO が、有効量の長期酸素療法 (LTOT) と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記 iNO が、少なくとも 1 日に 2 時間投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記 iNO が、少なくとも 1 日に 6 時間投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記 iNO が、少なくとも 1 日に 12 時間投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 11】**

10

20

30

40

50

前記患者が、間質性肺疾患（PH -ILD）に関連付けられるWHOグループ3肺高血圧症を有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記患者が、特発性肺線維症（PH -IPF）に関連付けられるWHOグループ3肺高血圧症を有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記患者が、慢性閉塞性肺疾患（PH -COPD）に関連付けられるWHOグループ3肺高血圧症を有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記iNOが、少なくとも4週間投与される、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項15】

前記iNOが、少なくとも3ヶ月間投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記iNOが、約15mcg/kg IBW/時～約45mcg/kg IBW/時の用量で投与される、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記iNOが、約30mcg/kg IBW/時の用量で投与される、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項18】

前記iNOの投与が、4週間のiNO投与後の6分間歩行試験（6MWT）時にSpO<sub>2</sub>最下点における増加を提供する、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記iNOの投与が、4週間のiNO投与後の6分間歩行試験（6MWT）時に平均SpO<sub>2</sub>における増加を提供する、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

肺疾患に関連付けられる肺高血圧症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素（iNO）を投与することであって、前記iNOが、少なくとも2週間約10～約70mcg/kg IBW/時の用量で投与される、投与することを含む、方法。 30

【請求項21】

間質性肺疾患（PH -ILD）に関連付けられるWHOグループ3肺高血圧症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素（iNO）を投与することであって、前記iNOが、少なくとも2週間約30mcg/kg IBW/時の用量で投与される、投与することを含む、方法。

【請求項22】

特発性肺線維症（PH -IPF）に関連付けられるWHOグループ3肺高血圧症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素（iNO）を投与することであって、前記iNOが、少なくとも2週間約30mcg/kg IBW/時の用量で投与される、投与することを含む、方法。 40

【請求項23】

慢性閉塞性肺疾患（PH -COPD）に関連付けられるWHOグループ3肺高血圧症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の吸入用一酸化窒素（iNO）を投与することであって、 50

前記 i N O が、少なくとも 2 週間約 3 0 m c g / k g I B W / 時の用量で投与される、投与することを含む、方法。

【請求項 2 4】

前記 i N O が、有効量の長期酸素療法 ( L T O T ) と組み合わせて投与される、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

10

本出願は、2017年8月30日出願の米国仮出願第 6 2 / 5 5 2 , 0 2 2 号及び 2 0 1 7 年 1 2 月 2 8 日出願の同第 6 2 / 6 1 1 , 3 2 5 号の優先権を主張するものであり、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

技術分野

本発明の原理及び実施形態は、一般に、吸入用一酸化窒素送達の分野に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

吸入用一酸化窒素 ( i N O ) は、新生児の持続性肺高血圧症 ( P P H N ) などの小児肺高血圧症に使用するのに有効な血管拡張剤として十分に確立されている。 i N O は、肺動脈高血圧症 ( P A H ) ( WHO グループ 1 ) 、左心疾患に関連付けられる P H ( WHO グループ 2 ) 、肺疾患及び / 又は慢性低酸素症に関連付けられる P H ( WHO グループ 3 ) 、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ( WHO グループ 4 ) 又は不明多因子機構を有する P H ( WHO グループ 5 ) を含む様々な種類の肺高血圧 ( P H ) の治療に有効な血管拡張剤であると提案されている。

20

【0 0 0 4】

したがって、肺疾患に関連付けられる P H の治療のための i N O を利用する新しい治療法が必要とされている。

【発明の概要】

30

【0 0 0 5】

本発明の様々な態様は、肺疾患に関連付けられる P H の治療のための i N O の投与レジメンに関する。

【0 0 0 6】

本発明の一態様は、P H 及び換気 - 灌流 ( V / Q ) ミスマッチを有する患者において酸素飽和度を改善する方法に関する。

【0 0 0 7】

本発明の別の態様は、肺疾患に関連付けられる P H を有する患者において酸素飽和度を改善する方法に関する。

【0 0 0 8】

本発明の別の態様は、V / Q ミスマッチを有する患者において P H を治療する方法に関する。

40

【0 0 0 9】

本発明の別の態様は、肺疾患に関連付けられる P H を治療する方法に関する。

【0 0 1 0】

本発明の別の態様は、酸素飽和度を改善することによって P H を治療する方法に関する。

【0 0 1 1】

1 以上の実施形態において、患者は、毎時理想体重 1 キログラムあたりの NO 約 5 ~ 約 7 0 マイクログラム ( m c g / k g I B W / 時 ) の用量で有効量の i N O を投与される。

50

1以上の実施形態において、iNOの有効量は、約20～約40mcg/kg IBW/時などの約5～約60mcg/kg IBW/時の範囲にある。

【0012】

1以上の実施形態において、iNOは、吸気の最初の半分の間に患者に投与される。

【0013】

1以上の実施形態において、患者は、有効量の長期酸素療法(LOT)と組み合わせて、有効量のiNOを投与される。

【0014】

1以上の実施形態において、iNOは、約1、約2、約3、約4、約5、約6若しくは約7日、又は約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7若しくは8週間、又は約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約12、約18若しくは約24ヶ月間などの一定の最小治療時間投与される。10

【0015】

1以上の実施形態において、iNOは、1日に少なくとも約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約16、約18又は約24時間などの、毎日一定の時間投与される。

【0016】

1以上の実施形態において、患者は、PHの低い、中間の、又は高い確率を有する。

【0017】

1以上の実施形態において、患者は、肺疾患及び/又は慢性低酸素症に関連付けられるPH(WHOグループ3)を有する。20

【0018】

1以上の実施形態において、患者は、間質性肺疾患に関連付けられるWHOグループ3のPH(PH-ILD)を有する。

【0019】

1以上の実施形態において、患者は、特発性肺線維症に関連付けられるWHOグループ3のPH(PH-IPF)を有する。

【0020】

1以上の実施形態において、患者は、慢性閉塞性肺疾患に関連付けられるWHOグループ3のPH(PH-COPD)を有する。30

【0021】

1以上の実施形態において、患者は、高山病からの肺水腫に関連付けられるPHを有する。

【0022】

1以上の実施形態において、患者は、V/Qミスマッチを有する。

【0023】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの複数のパルスは、複数の呼吸にわたって患者に投与される。

【0024】

1以上の実施形態において、NOを含むガスは、複数の呼吸のうちの少なくとも1回の呼吸で患者に投与されない。40

【0025】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの連続するパルス間の最大期間は、約30、約25、約20、約15、約14、約13、約12、約11、約10、約9、約8.5、約8、約7.5、約7、約6.5又は約6秒を超えない。

【0026】

1以上の実施形態において、連続的にスキップされる呼吸の最大数は、3回、2回、又は1回の呼吸を超えない。

【0027】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの連続するパルス間の平均期間は、約2550

、約20、約15、約14、約13、約12、約11、約10、約9、約8.5、約8、約7.5、約7、約6.5又は約6秒を超えない。

#### 【0028】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの連続するパルス間の平均期間は、約3回、約2.5回、約2回、約1.5回又は1回の呼吸を超えない。

#### 【0029】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの少なくとも約300、約310、約320、約330、約340、約350、約360、約370、約380、約390、約400、約410、約420、約430、約440、約450、約460、約470、約480、約490、約500、約510、約520、約530、約540、約550、約560、約570、約580、約590、約600、約625、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950又は約1000パルスが、患者に毎時投与される。  
10

#### 【0030】

1以上の実施形態において、iNOの投与は、4週間のiNO投与後の運動時に、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5又は約6などの、SpO<sub>2</sub>最下点の増加を提供する。  
。

#### 【0031】

1以上の実施形態において、iNOの投与は、4週間のiNO投与後の運動時に、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5又は約6などの、SpO<sub>2</sub>平均値の増加を提供する。  
20

#### 【0032】

本特許又は出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含む。カラー図面（複数可）を有する本特許又は特許出願公開のコピーは、要求し必要な料金を支払った際に特許庁により提供される。

#### 【0033】

本発明のさらなる特徴は、以下の明細書及び添付の図面から明らかになるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0034】

【図1】iNOの使用を評価する三部臨床試験の2a部の治療訪問スケジュールを示す。  
30  
【図2】iNOの使用を評価する三部臨床試験の2b部の治療訪問スケジュールを示す。  
【図3】iNOの使用を評価する三部臨床試験の3a部の治療訪問用量滴定詳細を示す。  
【図4】iNOの使用を評価する三部臨床試験の3b部の治療訪問スケジュールを示す。  
【図5】75mcg/kg IBW/時のiNO用量が投与される第1のPH-IPF患者の肺における局所血管拡張を示す。

【図6】75mcg/kg IBW/時のiNO用量が投与される第2のPH-IPF患者の肺における局所血管拡張を示す。

【図7】30mcg/kg IBW/時のiNO用量が投与される第3のPH-IPF患者の肺における局所血管拡張を示す。

【図8】30mcg/kg IBW/時のiNO用量が投与される第4のPH-IPF患者の肺における局所血管拡張を示す。  
40

【図9】急性iNO評価中のPH-COPD患者についての換気対血管拡張を示す。

【図10】ベースラインでの及び慢性iNO療法中のPH-COPD対象における6分間歩行距離(6MWD)の変化を示す。

【図11】ベースラインでの、慢性iNO療法中の及び慢性iNO療法の中止後のPH-COPD対象における収縮期肺動脈圧(sPAP)を示す。

【図12】ベースラインでの、慢性iNO療法中の及び慢性iNO療法の中止後のPH-COPD患者におけるTAPSEを示す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0035】

### 詳細な説明

本発明のいくつかの例示的な実施形態を説明する前に、本発明は、以下の説明に記載した構成又はプロセスの工程の詳細に限定されるものではないことを理解すべきである。本発明は、他の実施形態及び様々な方法で実施又は実行することが可能である。

#### 【0036】

驚くべきことに、長期 iNO療法が、75 m c g / k g IBW / 時未満の用量で、肺疾患に関連付けられるPHを有する患者における酸素飽和度の改善を提供することが発見された。以前に、臨床試験は、75 m c g / k g IBW / 時のiNO用量が肺動脈高血圧症(PAH)の治療に有効であることを実証したが、同じ研究は、25 m c g / k g IBW / 時のiNO用量は効果がなかったことを見出した。したがって、本発明の様々な様様は、肺疾患及び／若しくはV/Qミスマッチを有する患者におけるPHの治療並びに／又は酸素負荷の向上のための75 m c g / k g IBW / 時未満のiNO用量の使用に関する。10

#### 【0037】

酸素飽和度の維持及び／又は改善は、多くの測定によって評価できる。酸素飽和度は、血液中のヘモグロビンがどのくらい酸素に結合するかの指標であり、かつ典型的には、全ヘモグロビンに対する酸化ヘモグロビンの割合として提供される。SpO<sub>2</sub>は、末梢毛細血管中の酸素飽和度の指標である。SpO<sub>2</sub>を測定する例示的な方法は、パルス酸素濃度計を含むが、これに限定されない。他のパラメータも、動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)、及び／又は動脈血の酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)などの酸素負荷を評価するために使用できる。酸素脱饱和は、酸素飽和度の低下、例えば、患者が運動能力を評価する試験を実行した後の酸素飽和度の低下を指す。20

#### 【0038】

酸素飽和度は、運動能力を評価する試験前、試験中又は試験後に測定できる。運動能力を評価するための1つのアプローチは、6MW Dを提供する6分間歩行試験である。運動能力を評価するために使用できる他の測定値は、シャトル歩行試験、活動レベル、強制運動、最大運動試験、トレッドミル、自転車及び心肺運動試験を含むが、これらに限定されない。

#### 【0039】

したがって、1以上の実施形態において、iNO療法は、酸素飽和度に関連する1以上のパラメータを維持又は改善する。いくつかの実施形態において、パラメータの維持は、一定期間にわたってそのパラメータに変化がないことに対応する。いくつかの実施形態において、パラメータが、経時的に未治療患者で悪化すると予想される(例えば、酸素飽和度が、未治療PH患者で減少すると予想される)場合に、パラメータの維持はまた、未治療患者に期待される臨床的悪化よりも小さい規模であるパラメータの臨床的悪化を含む。30

#### 【0040】

1以上の実施形態において、iNO療法は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30日間、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15若しくは16週間、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、18若しくは24ヶ月間、又は少なくとも1、2、3、4又は5年間iNOを投与した後などの一定期間にわたって、酸素飽和度(例えば、SpO<sub>2</sub>)を維持するか、又は増加させる。40

#### 【0041】

1以上の実施形態において、患者の酸素飽和度は、酸素飽和度が未治療患者で減少することが予想されるにもかかわらず、iNO療法中に変化しない。他の実施形態において、患者の酸素飽和度は、一定期間にわたって増加する。酸素飽和度の例示的な増加は、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.5、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約5、約6、約7、約8、約9又は約10の増加を含む。

#### 【0042】

10

20

30

40

50

1以上の実施形態において、酸素飽和度は、6MWT中のSpO<sub>2</sub>平均値などの、運動試験中の平均酸素飽和度として提供される。1以上の実施形態において、酸素飽和度は、6MWT中のSpO<sub>2</sub>最下点などの、運動試験中の最小酸素飽和度として提供される。酸素飽和度は、連続的に、又は毎分、30秒毎ごと、15秒ごと、毎秒などの一定の間隔で監視されてよい。

#### 【0043】

1以上の実施形態において、4週間のiNO療法は、少なくとも約1の患者群において、運動時のSpO<sub>2</sub>の平均増加を提供する。様々な実施形態において、4週間のiNO療法後の患者群における運動時のSpO<sub>2</sub>の平均増加は、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5又は約6である。

10

#### 【0044】

1以上の実施形態において、4週間のiNO療法は、少なくとも約1の患者群における運動時のSpO<sub>2</sub>最下点の平均増加を提供する。様々な実施形態において、4週間のiNO療法後の患者群における運動時のSpO<sub>2</sub>最下点の平均増加は、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5又は約6である。

20

#### 【0045】

1以上の実施形態において、4週間のiNO療法は、少なくとも約1の患者群における運動時のSpO<sub>2</sub>平均値の平均増加を提供する。様々な実施形態において、4週間のiNO療法後の患者群における運動時のSpO<sub>2</sub>平均値の平均増加は、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5又は約6である。

30

#### 【0046】

本発明の1以上の実施形態はまた、長期iNO療法を使用して右心室(RV)機能を維持及び/又は改善することに関する。RV機能の維持及び/又は改善は、多くの心エコー測定によって評価できる。RV機能を評価するための1つのそのような定量的なアプローチは、三尖弁輪収縮期変動(tricuspid annular plane systolic excursion)(TAPSE)の測定である。TAPSEは、頂点に向かう横方向の三尖弁輪収縮期移動距離のレベルを測定することによって、RV収縮期機能を推定する。放射性核種血管造影法により評価されるように、TAPSEとRV駆出率の間の良好な相関関係が以前に確立され、このアプローチは再現性があり、心不全における予後の強力な予測因子であることが証明された[参考文献:Heart.2006 Apr;92(補遺1):i19~i26]。

30

#### 【0047】

RV機能の維持及び/又は改善を評価するために使用され得る他の心エコー測定は、RV小面積変化(fractional area change)(RVFAC)、sPAP、三尖弁環収縮期速度(TASV)、及びティ指数(Tei index)を含むが、これらに限定されない。

40

#### 【0048】

したがって、1以上の実施形態において、iNO療法は、以下のパラメータ:TAPSE、RVFAC、sPAP、三尖弁輪運動、TAPSE、TASV、及びティ指数の1以上を維持又は改善する。いくつかの実施形態において、パラメータの維持は、一定期間にわたってそのパラメータに変化がないことに対応する。いくつかの実施形態において、パラメータが経時的に未治療患者で悪化すると予想される(例えば、TAPSEが未治療PH患者で減少すると予想される)場合に、パラメータの維持はまた、未治療患者に期待される臨床的悪化よりも小さい規模であるパラメータの臨床的悪化を含む。

#### 【0049】

1以上の実施形態において、iNO療法は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30日間、1、2、3、4、5、6、7若しくは8週間、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、18若しくは24ヶ月間、又は少なくとも1、2、3、4又は5年間iNOを投与した後などの、一定期間にわたって、TAPSEを維持するか、又は増加させる。

50

**【 0 0 5 0 】**

1以上の実施形態において、患者のTAPSEは、TAPSEが未治療患者で減少すると予想されるにもかかわらず、iNO療法中に変化しない。他の実施形態において、患者のTAPSEは、一定期間にわたって増加する。TAPSEの例示的な増加は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9又は約10mmの増加を含む。TAPSEの例示的な増加はまた、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65又は約70%の増加などの、パーセンテージで表すことができる。

**【 0 0 5 1 】**

1以上の実施形態において、1週間のiNO療法は、少なくとも1mmの患者群におけるTAPSEの平均増加を提供する。様々な実施形態において、1週間のiNO療法後の患者群におけるTAPSEの平均増加は、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9又は約10mmである。

10

**【 0 0 5 2 】**

1以上の実施形態において、1週間のiNO療法は、少なくとも5%の患者群におけるTAPSEの平均増加を提供する。様々な実施形態において、1週間のiNO療法後の患者群におけるTAPSEの平均増加は、少なくとも約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65又は約70%である。

20

**【 0 0 5 3 】**

1以上の実施形態において、2週間のiNO療法は、少なくとも1mmの患者群におけるTAPSEの平均増加を提供する。様々な実施形態において、2週間のiNO療法後の患者群におけるTAPSEの平均増加は、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9又は約10mmである。

**【 0 0 5 4 】**

1以上の実施形態において、2週間のiNO療法は、少なくとも5%の患者群におけるTAPSEの平均増加を提供する。様々な実施形態において、2週間のiNO療法後の患者群におけるTAPSEの平均増加は、少なくとも約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65又は約70%である。

30

**【 0 0 5 5 】**

1以上の実施形態において、4週間のiNO療法は、少なくとも1mmの患者群におけるTAPSEの平均増加を提供する。様々な実施形態において、4週間のiNO療法後の患者群におけるTAPSEの平均増加は、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9又は約10mmである。

**【 0 0 5 6 】**

1以上の実施形態において、4週間のiNO療法は、少なくとも5%の患者群におけるTAPSEの平均増加を提供する。様々な実施形態において、4週間のiNO療法後の患者群におけるTAPSEの平均増加は、少なくとも約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65又は約70%である。

40

**【 0 0 5 7 】**

さらに、RV機能及び左室(LV)機能の相互依存性により、RV機能の改善は、LVの機能を改善できる。そのため、iNO療法はまた、患者におけるLV機能を維持及び/又は改善するために使用できる。

**【 0 0 5 8 】**

LV機能の維持及び/又は改善は、多くの心エコー測定によって評価できる。LV機能の維持及び/又は改善を評価するために使用できる心エコー測定は、LV EF、LVのサイズ、及びLV早期拡張期弛緩速度を含むが、これらに限定されない。

**【 0 0 5 9 】**

50

したがって、1以上の実施形態において、iN〇療法は、次のパラメータ：LVEF、LVのサイズ、及びLV早期拡張期弛緩速度の1以上を維持又は改善する。上記のように、いくつかの実施形態において、パラメータの維持は、一定期間にわたってそのパラメータに変化がないことに対応する。いくつかの実施形態において、パラメータが経時に未治療患者で悪化すると予想される場合、パラメータの維持はまた、未治療患者について予想される臨床的悪化よりも小さい規模のパラメータの臨床的悪化を含む。

#### 【0060】

1以上の実施形態において、患者又は患者群は、PHを有すると診断される。患者（複数可）は、心エコー検査、右心カテーテル法（RHC）などの技術を用いて、適切な基準に従って心臓病専門医、呼吸器専門医又は他の医師によって診断され得る。そのような基準の例は、少なくとも $25\text{ mmHg}$ の安静時の平均肺動脈圧（mPAP）、又は $2.9\text{ m/s}$ より大きい三尖弁逆流速度、又は適切な医師により決定されるような要因の他の組合せを有する患者を含むが、これに限定されない。世界保健機関（WHO）は、PHの5つのカテゴリー：PAH（WHOグループ1）；左心疾患と関連付けられるPH（WHOグループ2）、肺疾患及び/又は慢性低酸素症に関連付けられるPH（WHOグループ3）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（WHOグループ4）又は不明多因子機構を有するPH（WHOグループ5）を定義している。10

#### 【0061】

WHOグループ3の患者の例は、PH-COPD患者及びPH-ILD患者などの間質性肺疾患（ILD）を有するものを含む。WHOグループ3患者の他の例は、肺線維症と肺気腫の合併（CPE）、慢性的高地曝露、又は睡眠呼吸障害若しくは発達疾患などの他の肺疾患有するものを含む。COPD、ILD及び他の肺疾患は、米国胸部学会のガイドラインに記載のものなどの任意の適切な因子又は因子の組み合わせに応じて診断され得る。COPDを診断するための基準の例示的な一組は、慢性閉塞性肺疾患（GOLD）基準のグローバルイニシアチブである。少なくとも1つの実施形態において、患者はPH-COPDを有する。少なくとも1つの実施形態において、患者は、PH-ILDを有する患者などのPH及びILDを有する。少なくとも1つの実施形態において、患者は、高山病からの肺水腫に関連付けられるPHを有する。20

#### 【0062】

1以上の実施形態において、患者は、V/Qミスマッチを有する。30

#### 【0063】

1以上の実施形態において、患者又は患者群は、心エコー検査法又は他の適切な技術によって決定されるように、PHの低い、中間の、又は高い確率を有する。PHの確率を評価するための基準の例示的な一組は、肺高血圧症の診断及び治療のための2015 ESC/ERSガイドラインに記載されている。少なくとも1つの実施形態において、患者は、PHの低い心エコー確率を有する。少なくとも1つの実施形態において、患者は、PHの中間の心エコー確率を有する。少なくとも1つの実施形態において、患者は、PHの高い心エコー確率を有する。40

#### 【0064】

1以上の実施形態において、患者は肺移植待機リストに載っており、iN〇療法が、肺移植前のRV及び/又しくはLV機能を維持又は改善するために使用される。他の実施形態において、患者は既に肺移植を受けたことがある。

#### 【0065】

肺移植を必要とする患者は、評価され、各候補者の病気の重症度及び肺移植後のその患者の成功のチャンスを推定する肺割り当てスコア（lung allocation score）（LAS）を受け取る。より高いLASを有するものは、適合性のある肺が使用可能になった場合に、肺提供について優先度がより高い。心機能（例えば、RV及び/又しくはLV機能）の改善又は維持は、患者が肺移植を受けるのに十分に長く生き残る可能性を向上させる。さらに、心機能（例えば、RV及び/又しくはLV機能）の改善又は維持は、肺移植後の患者の予後を改善する。したがって、1以上の実施形態において、i50

N O療法を、肺移植リスト上の患者、特に、P Hを有する肺移植リスト上の患者に提供できる。また、1以上の実施形態において、i N O療法は、患者のL A Sを決定するために使用される1以上の要因に影響を与える可能性があり、そのため、i N O療法は、患者のL A Sを変更し得る。

#### 【0066】

i N Oは、連続的に、又は一連のパルス、又は患者の肺へi N Oを送達するための任意の他の適切な技術によって投与され得る。i N Oの投与のための例示的なデバイスは、米国特許第5,558,083号、同第7,523,752号、同第8,757,148号、同第8,770,199号、同第8,893,717号、同第8,944,051号、米国特許出願公開2013/0239963号、同第2014/0000596号；及び同第2016/0106949号に記載されており、それらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。10

#### 【0067】

1以上の実施形態において、i N Oは、N Oを含有するシリンダー及び窒素(N<sub>2</sub>)などのキャリアガスを利用するN O送達装置によって投与される。例示的なN Oシリンダー濃度は、約100ppm～約15,000ppmの範囲内の濃度、例えば、約100、約200、約300、約400、約500、約600、約700、約800、約900、約1,000、約1,500、約2,000、約2,500、約3,000、約3,500、約4,000、約4,500、約5,000、約6,000、約7,000、約8,000、約9,000、約10,000又は約15,000ppmの濃度を含むが、これらに限定されない。1以上の実施形態において、N Oシリンダー濃度は、約4,880ppmである。20

#### 【0068】

1以上の実施形態において、N Oは、ベッドサイド又は投与の時点で生成される。例えば、電極の存在下でのN<sub>2</sub>と酸素(O<sub>2</sub>)の反応、又は二酸化窒素(N O<sub>2</sub>)と還元剤の反応などの様々な化学反応を、N Oを生成するために使用できる。

#### 【0069】

1以上の実施形態において、i N Oは、一連のパルスとして投与される。i N Oは、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.5、約2、約3、約4又は約5mLなどの特定のパルス容積を有し得る。パルス容積は、1回の呼吸から次の呼吸まで同じであってもよいし、又はパルス容積は、患者の呼吸速度及び/又は既に患者に送達されたi N Oの量に応じて変化し得る。30

#### 【0070】

1以上の実施形態において、i N Oの有効量は、約5～約70mcg/kgIBW/時の範囲にある。患者の理想体重は、患者の推定される肺の大きさと相関し、患者の性別及び身長の関数である。様々な実施形態において、i N Oの用量は、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65又は約70mcg/kgIBW/時である。

#### 【0071】

1以上の実施形態において、nmol/呼吸、ng/呼吸又はmL/呼吸の一定の用量などのi N Oの一定用量が、各呼吸で患者に送達される。例示的な用量は、呼吸あたり約10、約20、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約150、約200、約300、約400、約500、約600、約700、約800、約900、約1,000又は約1500nmolのN Oを含む。40

#### 【0072】

1以上の実施形態において、i N Oは、一定の濃度で連続的に投与される。例えば、i N Oは、約1ppm～約100ppmの一定の濃度で投与され得る。様々な実施形態において、i N Oの用量は、約1、約2、約3、約4、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95又は約100ppmである。50

## 【0073】

1以上の実施形態において、所望量のガスが、患者の呼吸パターンに無関係である方法で、複数の呼吸にわたって患者に投与される。例えば、患者の*iNO*用量は、患者の呼吸パターン又は呼吸速度にかかわらず、所望の量が毎時間患者に送達されるように、 $m\text{c}\text{g}/\text{k}\text{g}\text{ IBW}/\text{時}$ の単位で処方されてもよい。*NO*送達装置は、患者の処方箋を受け取るために、ダイヤル、ディスプレイ、タッチスクリーン又は他のユーザインターフェースなどの入力を有し得る。呼吸あたりの*NO*の量（例えば、 $\text{n m o l NO}$ 、 $\text{n g NO}$ 、 $\text{NO}$ を含むガス $\text{m L}$ など）は、患者の現在の呼吸パターンに基づいて計算でき、かつその*NO*の量は、次の呼吸又は数回の呼吸で患者に送達され得る。*NO*送達装置は、患者の呼吸パターン又は呼吸速度（又は呼吸パターン若しくは呼吸数の変化）を監視し、再計算し、かつ／又は別 の方法で、現在の呼吸又は後続の呼吸で送達される*NO*含有ガスの量を調整できる。*NO*送達装置は、呼吸を監視し、計算し、又は別 の方法で、送達される*NO*の量を決定し、*NO*を含むガスを送達するための*NO*送達装置（例えば、流量センサ、圧力センサ、バルブ、ガス導管など）の他の構成要素と連通するために、適切なソフトウェア及び／又はハードウェア（例えば、流量センサ、圧力センサ、プロセッサ、メモリなど）を有する制御システムを有してよい。呼吸あたりの*NO*の量は、毎呼吸後に計算及び／若しくは調整するか、又は毎分、10分ごと、10回の呼吸ごと、100回の呼吸ごとの一定の間隔で計算及び／又は調整できる。

10

## 【0074】

1以上の実施形態において、*iNO*は、呼吸毎に患者に送達されず、少なくとも1回の呼吸が、*iNO*療法中にスキップされる。*NO*を含むガスの個々のパルス間の期間は、様々であるか、又は一定であり得る。様々な実施形態において、パルス間の最大期間、パルス間の最大平均期間及び／又は最小パルス頻度が設けられてよい。

20

## 【0075】

様々な状況が、特定の呼吸中にスキップされる*iNO*を生じさせ得る。例えば、*iNO*が $n$ （ $n$ は1超である）回目の呼吸ごとに投与される、間欠投薬計画が利用され得る。様々な実施形態において、 $n$ は、約1.01、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2、約2.5、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9又約10である。 $n$ が整数ではない（例えば、1.1又は2.5）場合に、 $n$ は複数の呼吸にわたる平均を表してよい。一例として、2.5回の呼吸ごとの*iNO*の投与は、*iNO*が5回の呼吸ごとに2回の呼吸の平均（すなわち、 $5/2 = 2.5$ ）で投与されることを示す。同様に、1.1回の呼吸ごとの*iNO*の投与は、*iNO*が11回の呼吸ごとに10回の呼吸の平均（すなわち、 $11/10 = 1.1$ ）で投与されることを示す。*iNO*が、 $n$ （ $n$ は1超である）回の呼吸ごとに投与される他の間欠投与計画について、同様の計算を行うことができる。

30

## 【0076】

1以上の実施形態において、所定の呼吸がスキップされる間欠投薬計画を利用してもよい。所定の呼吸のスキッピングは、他の呼吸ごとのスキッピング、3回の呼吸ごとのスキッピング、2回の連続呼吸のスキッピング、及び3回目の呼吸での送達などの所定のパターンに基づいてよい。所定のパターンは、 $n$ が1超、例えば、約1.01、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2、約2.5、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9又は約10であるなどの、 $n$ 回目の呼吸ごとに*NO*を含むガスを送達することを含んでよい。

40

## 【0077】

1以上の実施形態において、1以上の呼吸は、一定期間内にスキップされる。例えば、1、2、3、4、5回などの呼吸が、1時間ごと、30分ごと、15分ごと、10分ごと、毎分、30秒ごとなどにスキップされ得る。いくつかの実施形態において、わずか1回ほどの呼吸が、*iNO*療法全体中にスキップされる。他の実施形態において、複数回の呼吸が、*iNO*療法中にスキップされる。

## 【0078】

50

1以上の実施形態において、ランダム呼吸がスキップされる間欠投薬計画を利用してよい。ランダム呼吸のスキッピングは、ランダム数生成器に従って決定でき、かつ／又は、患者の呼吸パターン、患者の呼吸速度、患者に送達されるiNOの量、患者のiNO処方などの現在の臨床状態に基づいてよく、かつ／又は最小パルス容積などのNO送達装置の設定に基づいてよい。

#### 【0079】

1以上の実施形態において、NO送達装置は、最小パルス容積などの、呼吸で送達できるガスの最小量を有し得る。ガスのこの最小量は、ユーザにより設定されるか、又はNO送達装置の仕様により設定される最小閾値セットであり得る。1以上の実施形態において、特定の呼吸で患者に送達されるNOを含むガスの量が、呼吸あたりのガスの最小量（例えば、最小パルス容積）よりも少ない場合に、ガスの投与が、その呼吸についてスキップされる。1以上の実施形態において、呼吸がスキップされると、呼吸あたりのガスの新たな量が計算され、かつ／又はガスの量が引き継がれ、1以上のその後の呼吸で送達されるガスの量に加えられる。

10

#### 【0080】

上記の例示的な状況に加えて、iNO療法中にスキップされる1以上の呼吸をもたらすことができる他の状況も、本開示に包含される。そのような状況は、薬物シリンダー若しくはカートリッジの変更又は切り替え；NO送達装置のページ；LTOT、連続気道陽圧（CPAP）、バイレベル気道陽圧（BPAP）などの他の装置又は送達システムとの係合；無呼吸、空の薬物シリンダー／カートリッジ、空のバッテリーなどのNO送達装置アラーム条件；又はNO送達装置の障害状態（複数可）による呼吸のスキッピング又はiNO療法中の休止を含むが、これらに限定されない。

20

#### 【0081】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの連続パルス間の最大期間が存在する。例えば、連続パルス間の期間は、変化してもよく、又は一定であってもよいが、ガスの連続パルス間の期間が長すぎるのを防ぐ上限が提供され得る。例示的な実施形態において、ガスの連続パルス間の最大期間は、約30、約25、約20、約15、約14、約13、約12、約11、約10、約9、約8.5、約8、約7.5、約7、約6.5、又は約6秒を超えない。

30

#### 【0082】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの連続パルス間の最大期間は、呼吸の最大数として提供される。例示的な実施形態において、連続スキップされる呼吸の最大数は、4、3、2、又は1回の呼吸を超えない。

#### 【0083】

1以上の実施形態において、NOを含むガスの連続パルス間の平均期間は、約30、約25、約20、約15、約14、約13、約12、約11、約10、約9、約8.5、約8、約7.5、約7、約6.5又は約6秒を超えないなどの、一定期間を超えない。再び、個々のパルス間の期間は、変化してよく、又は同じであり得る。

#### 【0084】

1以上の実施形態において、連続スキップされる呼吸の平均数は、約3、約2.5、約2、約1.5、約1又は約0.5回の呼吸を超えない。

40

#### 【0085】

1以上の実施形態において、パルス投与頻度は、時間あたりのパルスなどの所与の期間内のパルスの数として提供される。例えば、1以上の実施形態において、患者は、1時間あたりNOを含むガスを少なくとも約300、約310、約320、約330、約340、約350、約360、約370、約380、約390、約400、約410、約420、約430、約440、約450、約460、約470、約480、約490、約500、約510、約520、約530、約540、約550、約560、約570、約580、約590、約600、約625、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950又は約1,000パルスで投与される。

50

**【0086】**

より短い期間を使用してもよく、これらのパルス頻度は、同様に分あたり又は他の期間あたりのパルスで表すことができる。1以上の実施形態において、患者は、少なくとも約5、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.8、約8.9、約9、約9.5、約10、約10.5、約11、約11.5、約12、約12.5、約13、約13.5、約14、約14.5、約15、約16、約17、約18、約19又は約20パルスで投与される。

10

**【0087】**

1以上の実施形態において、iNOは、毎日、一定期間投与される。例えば、iNOは、1日に少なくとも約1時間投与され得る。様々な実施形態において、iNOは、1日に少なくとも約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約16、約18又は約24時間投与される。

**【0088】**

1以上の実施形態において、iNOは、特定の治療時間投与される。例えば、iNOは、少なくとも2日間投与され得る。様々な実施形態において、iNOは、少なくとも約2、約3、約4、約5、約6若しくは約7日間、又は約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7若しくは8週間、又は約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約18若しくは約24ヶ月間、又は1、2、3、4又は5年間投与される。

20

**【0089】**

1以上の実施形態において、患者はまた、長期酸素療法(LTOT)を受けている。様々な実施形態において、LTOTは、少なくとも約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約16、約18又は約24時間投与される。様々な実施形態において、LTOTは、約0.5L/分～約10L/分、例えば、約0.5、約1、約1.5、約2、約2.5、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9又は約10L/分などの用量で投与される。LTOTは、連続的に又はパルスを介して投与され得る。

30

**【0090】****実施例**

**実施例1 - PH - IPF を有する患者における血管拡張及び血行動態に対する iNO 療法の効果**

**研究計画**

この研究は、LTOTのPH-COPD(1部)を有する対照、LTOTのPH-IPF(2部及び3部)(IK-7002-COPD-006; NCT02267655)を有する対象における機能的肺撮像パラメータに対するパルスiNOの効果を評価するための探索的三部臨床試験であった。この探索的研究の目的は、LTOTのPH-IPF(2部及び3部)を有する対象において、パルスNO送達装置を用いる短期iNO投与の関数としての機能的呼吸撮像パラメータの変化を測定するための高分解能コンピュータ断層撮影(HRCT)の有用性を検討することであった。この探索的研究における一次エンドポイントは、パルスiNO(1部)、iNO又はプラセボ(2a部)での投与後及び4週間のiNO治療(3b部)後の、HRCTによって測定される総肺容量(TLC)における肺葉血液量のベースラインからの変化である。

40

**【0091】**

2a部の二次エンドポイント(急性；プラセボ対iNO 75mcg/kg IBW/時)は、ボルグ(Borg)CR10脚疲労及び呼吸困難スケールにおける変化、呼吸アンケートにおける変化並びに右室機能及び左室機能における変化であった。

50

## 【0092】

2 b 部（慢性投与）の二次エンドポイントは、6 MWT の開始時及び終了時の、ボルグ C R 10 脚疲労及び呼吸困難スケール及び SpO<sub>2</sub> を用いた 6 MWT における変化、並びに 75 mcg / kg IBW / 時の用量での iNO の 4 週間の使用後及び iNO の中止の 2 週間後にアンケートを用いて評価した症状であった。

## 【0093】

3 b 部（慢性投与）の二次エンドポイントは、6 MWT の開始時及び終了時の、ボルグ C R 10 脚疲労及び呼吸困難スケール及び SpO<sub>2</sub> を用いた 6 MWT における変化、並びに 30 mcg / kg IBW / 時の用量での iNO の 4 週間の使用後にアンケートを用いて評価した症状であった。

10

## 【0094】

本試験での安全性エンドポイントは：

- 1 . 装置欠陥に関連するものを含む、治療出現有害事象（A E）の発生率及び重症度；
  - 2 . MetHb の発生率 > 7 . 0 %；
  - 3 . 治験研究薬の一時的な急性離脱に関連付けられるリバウンド PH による可能性がある新たな症状（すなわち、急性離脱の 20 分以内に生じ、治験医療装置の誤動作又は故障に関連付けられるものを含む症状）：全身動脈酸素飽和度の低下、低酸素血症、徐脈、頻脈、全身性低血圧、ほぼ失神、失神、心室細動、及び / 又は心停止；
  - 4 . 左心不全又は肺水腫の新たな症状若しくは悪化した症状；並びに
  - 5 . パルス酸素測定（SpO<sub>2</sub>）により動脈血の酸素飽和度によって測定される全身酸素における減少、すなわち、臨床的に有意であると治験責任医師によってみなされた低酸素又は酸素飽和度の減少、
- であった。

20

## 【0095】

これは、LTOT の PH - IPF（2 部及び 3 部）を有する対象において、パルス NO 送達装置を用いて iNO の短期パルス投与の薬力学的効果を測定するための HRCT の有用性を評価するための探索的臨床試験であった。

## 【0096】

2 b 部及び 3 b 部において、6 MWT の開始時及び終了時の、ボルグ C R 10 脚疲労及び呼吸困難スケール及び SpO<sub>2</sub> による 6 MWT における変化、並びに症状アンケートを用いて、LTOT の IPF に関連付けられる PH を有する対象におけるパルス NO 送達装置を用いて投与される長期パルス iNO の効果を評価した。

30

## 【0097】

研究の 2 部において、対象は重篤な PH を有する必要があったので、2 部における PH を、2D 心エコー図により sPAP 50 mmHg と定義した。3 部において、PH を心エコー図により sPAP 35 mmHg と定義した（3 部）。

## 【0098】

最初のプロトコルは、4 人の対象が 2 部に登録されることを意図した。しかしながら、治験の 2 部の実施中に、2 人の対象の登録後に、登録された 2 人の IPF 患者は両方とも、75 mcg / kg IBW / 時の用量での iNO の使用を中止した後に、PAP の急激な増加に苦しんだことに気づいた。一時的に補充を止めることを決めた。2 人の対象のうち 1 人は、2 b 部における 4 週間の慢性的な使用を完了した。

40

## 【0099】

修正において、合計 2 人の対象が 3 部に参加した。3 部における用量は、2 部の場合よりも低く、各対象は、治験責任医師によって決定される最適用量に滴定した。PAP の突然の揺れを防ぐために、iNO の用量を低下させた。用量を、所定の位置の RHC で監視した。治験者は、次の 2 人の対象の両方が安全に 30 mcg / kg IBW / 時の iNO 用量に滴定できることを見出した。この用量を、3 部でこれらの 2 人の対象に使用した。

## 【0100】

2 部で登録された 2 人の対象を、2 a 部について、75 mcg / kg IBW / 時の用

50

量でNOシリンドー濃度(4, 880 ppm)を利用するINO、又は75mcg/kg IBW/時の用量で設定されたプラセボを投与する2つのシーケンスの1つにランダム割り当てた。図1は、2a部の治療訪問スケジュールを示す。

#### 【0101】

2a部からの1人の患者を2b部に登録した。2b部中に、患者に、少なくとも12時間/日で4週間、75mcg/kg IBW/時の用量でNOシリンドー濃度(4, 880 ppm)を利用してINOを投与する。2b部の治療訪問スケジュールを図2にまとめる。

#### 【0102】

2人の対象を3a部に登録し、それぞれに、全てLTOTで、5mcg/kg IBW/時、10mcg/kg IBW/時及び30mcg/kg IBW/時の用量でNOシリンドー濃度(4, 880 ppm)を利用するINOの3種類の異なる用量を投与した。各用量について、PAP圧での変化及び心拍出量での変化をRHCによって評価した。治験者は、次の用量を続行するか又はしないかを、各投薬後に決めることができた。図3は、3a部の治療訪問用量滴定の詳細を示す。

#### 【0103】

3a部からの2人の患者を3b部に登録した。3b部中に、患者に、30mcg/kg IBW/時の用量でNOシリンドー濃度(4, 880 ppm)を利用するINOを投与した。1人の対象は、装置に耐えられず、2週間後に治療を中止した。図4は、3b部のための治療訪問スケジュールを示す。

10

20

30

40

50

#### 【0104】

研究集団は、LTOTを投与されPHを有するIPFの確定診断を有する、40歳以上で80歳以下の対象(2部及び3部)からなった。合計4人の対象を登録した。

#### 【0105】

研究は、2部及び3部についての以下の組み入れ基準を有した:

1. 患者は、責任のある経験豊富な呼吸器内科医によって決定され、以下に基づくIPFの診断を有する;

i . H R C T : 通常の間質性肺炎

ii . F V C : 予測されるFVCの50~90%

2. 心エコー図(2部)によるsPAP 50mmHg及び心エコー図又は右心カテーテル法(3部)によるsPAP 35mmHgとして定義されるPH。3a部において、スクリーニング訪問及び治療訪問を同じ日に行う場合、スクリーニング訪問前の12ヶ月以内からの心エコー図又はRHCによって文書化された結果が、適格性を評価するために利用可能であるべきである。

3. 年齢 40歳

4. 3ヶ月以上の間、LTOTを受けている

5. 妊娠の可能性のある女性は、治療前に尿妊娠検査が陰性でなければならない

6. 手順又は評価を義務付けられた任意の調査の開始前に署名されたインフォームドコンセント

7. BMI 35(3部のみ)。

#### 【0106】

本研究は、2部及び3部について、以下の重要な除外基準を有した。以下の基準のいずれかを満たす対象は、登録の対象とはならなかった。

1. 過去30日以内の進行中のIPF増悪又は悪化を伴う患者

2. 軽度若しくはそれより大きい大動脈弁膜症(大動脈弁狭窄症若しくは逆流)、及び/又は中等度若しくはそれより大きい僧帽弁疾患(僧帽弁狭窄若しくは逆流)、又は僧帽弁置換術後の状態を含む、PHに寄与し得る臨床的に重大な心臓弁膜症

3. 承認された特定のPH薬(ERA若しくはPDE-5阻害剤、又は経口、吸入、皮下、又は静脈内用のプロスタサイクリン若しくはプロスタサイクリンアナログ)の、スクリーニングの30日以内の使用又は現在の使用

4. 研究への登録前の30日以内の治験薬又は装置の使用

5. 治験者の意見において、対象を本研究に適さない候補者にする、任意の内在する医学的又は精神医学的状態。

#### 【0107】

##### 結果

上記の説明から分かるように、PH-I PFを有する患者にiNOでの急性及び慢性治療を施した。慢性期の間、血管拡張及び血行動態を評価した。慢性期の間、焦点は運動能力であった。運動中の酸素飽和度は、ベースライン時並びにiNOでの慢性治療の4週間後での両方を評価した。急性期と慢性期の両方で、30及び75mcg/kg IBW/時のiNO用量を評価した。

10

#### 【0108】

以下の表1は、血管容積並びにsPAPに対するiNOの急性効果を示す。

#### 【表1】

表1：PH-I PFの対象における血管容積及びsPAPの変化

	患者1	患者2	患者3	患者4
iNO用量(mcg/kg IBW/時)	75	75	30	30
血管容積の急性変化(%)	14.0 ± 4.7	34.2 ± 7.6	2.8 ± 3.0	10.1 ± 3.4
sPAPの急性変化(%)	-9.3	-9.7	-14.3	-23.3

#### 【0109】

表1から分かるように、血管容積の増加は、30mcg/kg IBW/時のiNO用量と比較して、75mcg/kg IBW/時のiNO用量についてはるかにより高い。しかしながら、sPAPに対する効果は、同様であるか、又は30mcg/kg IBW/時のより低いiNO用量に偏った。

20

#### 【0110】

局所血管拡張の評価は、30mcg/kg IBW/時対75mcg/kg IBW/時のiNO用量の効果についてより大きな洞察を提供する。図5及び図6に見られるように、75mcg/kg IBW/時(患者1及び2)のiNO用量について、標的とされた血管拡張はほとんど又は全くなく、本質的に肺全体が緑色である。しかしながら、図7及び図8に示されるように、30mcg/kg IBW/時のより低いiNO用量については明確な薬物の標的化があり(患者3及び4)、肺の部分のみが緑色であり、他は不变である(灰色)か、又はある程度の血流の低下(赤/オレンジ)を示す。これは、75mcg/kg IBW/時のiNO用量について14.2~34.2%、かつ30mcg/kg IBW/時のより低いiNO用量についてより緩やかな2.8~10.1%である全体的な血管拡張に相関する。

30

#### 【表2】

表2：PH-I PF対象におけるSpO2最下点及びSpO2平均値

	患者1		患者3	
iNO用量 (mcg/kg IBW/時)	75		30	
時点	ベースライン	4週	ベースライン	4週
SpO2最下点	76	79	83	89
SpO2平均	89.4	86.6	88.9	95.7

40

#### 【0111】

表2から分かるように、75mcg/kg IBW/時のiNO用量と比較して、30mcg/kg IBW/時のiNO用量で、SpO2最下点の改善は非常に大きい。加えて、平均SpO2は実際に、75mcg/kg IBW/時のiNO用量については減少するが、平均SpO2は、30mcg/kg IBW/時のiNO用量については増加する。これらの結果は、V/Qマッチングを維持できず、それにより運動時の酸素飽和

50

レベルを維持できない  $75 \text{ mcg/kg IBW}$  / 時の iNO 用量に見られる非標的血管拡張と一致している。

#### 【0112】

結果は、グループ 3 PHにおいて、選択的血管拡張を  $75 \text{ mcg/kg IBW}$  / 時の高い iNO 用量で維持できないので、iNO 用量はより低い必要があることを示す。

#### 【0113】

下の表 3 は、本治験における 2人の PH - I P F 対象からの TAPSE 結果を示す。対象 1 に、4週間、 $75 \text{ mcg/kg IBW}$  / 時の用量でパルス iNO を投与し、対象 3 に、4週間、 $30 \text{ mcg/kg IBW}$  / 時の用量でパルス iNO を投与した。

#### 【0114】

#### 【表 3】

表 3 : 慢性 iNO 療法中の PH - I P F 対象における TAPSE の変化

CRF ID	TAPSE			
	ベースライン	4 週	増加	変化率 (%)
対象 1	14	17	3	21%
対象 3	25	28	4	12%
平均	20	23	3	15%

#### 【0115】

表 3 から分かるように、これらの結果は、長期パルス iNO 療法が両方の PH - I P F 対象において TAPSE を増加させたことを示す。TAPSE のこの増加は、RV 機能の改善を示す。しかしながら、上述したように、iNO は、選択的血管拡張を提供するために  $75 \text{ mcg/kg IBW}$  / 時よりも低い必要がある。

#### 【0116】

実施例 2 - PH - C O P D を有する対象における RV 機能に対する長期 iNO 療法の効果

この研究は、PH - C O P D (パルス - C O P D - 007 ; NCT03135860) を有する対象における iNO 療法のオープンラベルフェーズ 1 研究である。本研究の主要な結果は、iNO を有する総肺容量における肺葉血液量の変化及び H R C T によって測定される iNO での 4 週間の治療後の iNO での肺葉血液量における変化である。

#### 【0117】

対象は、慢性閉塞性肺疾患 (G O L D ) 基準のグローバルイニシアチブによる C O P D の確定診断を有した。対象はまた、心エコー図によって測定される場合に sPAP  $38 \text{ mmHg}$ 、気管支拡張後 F E V  $1 / F V C < 0.7$  及び予測される F E V  $1 < 60\%$  を有した。全ての対象は、少なくとも 40 歳であり、研究登録前に、年間少なくとも 10 パックのタバコを喫煙する現在の喫煙者又は元喫煙者であった。全ての対象はまた、1日あたり少なくとも 10 時間、少なくとも 3 ヶ月間、L T O T を受けている。

#### 【0118】

PH - C O P D 対象は、少なくとも 12 時間 / 日、4 週間、パルス iNO 療法を受けた。iNO を、 $4,880 \text{ ppm}$  の NO シリンダー濃度を利用して投与した。

#### 【0119】

下の表 4 は、この治験での 4人の PH - C O P D 対象からの TAPSE 結果を示す。これらの対象は、PH - C O P D を有すると診断され、 $30 \text{ mcg/kg IBW}$  / 時の用量での iNO による 4 週間の治療を受けた。結果は、RV 機能と相関する TAPSE の増加を確認する。

#### 【0120】

10

20

30

40

## 【表4】

表4：慢性iNO療法中のPH-COPD対象におけるTAPSEの変化

CRF ID	TAPSE			
	ベースライン	4週	増加	変化率 (%)
対象 1	11	18	7	67%
対象 6	23	28	5	22%
対象 7	16	18	2	13%
対象 12	14	14	0	0%
平均	16	20	4	25%

## 【0121】

表4から分かるように、これらの結果は、長期パルスiNO療法が、これらの対象においてTAPSEを増加させることを示し、TAPSEは第4の対象において変化しなかった。TAPSEにおけるこの増加は、3人の対象についてはRV機能の改善を示し、第4の対象についてはRV機能の維持を示す。総合的に、全4人の対象におけるTAPSEの25%の平均増加は、iNO療法がRV機能を改善及び/又は維持することを示す。

## 【0122】

9人のPH-COPD対象のiNOでの急性評価は、iNOにおける血管容積の統計的に有意な増加（平均4.2%）を示した。図9に示すように、換気-血管拡張の相関は有意であり（ $p = 0.03$ ）、そのため、換気のよい肺胞への標的化送達を示した。

## 【0123】

さらなる分析を、30mcg/kg IBW/時の用量でのiNOでの4週間の治療を完了した7人のPH-COPD対象について行った。これらの患者についてのベースライン、急性及び慢性パラメータのまとめを下の表5に示す。6MWD及びsPAPの結果も、それぞれ図10及び11に示す。

## 【0124】

## 【表5】

表5：PH-COPD対象における血管容積の急性変化並びにsPAP及び6MWDの慢性変化

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
対象のID番号	001	007	006	012	010	013	014
年齢(年)／性	52/M	62/M	59/F	60/M	62/M	72/M	79/M
コンプライアンス(時／日)	19.9	9.9	9	23.2	11.9	16.1	17.2
血管容積の急性変化(%)	6.2±1.6	3.3±2.1	6.6±4.5	9.7±3.5	-1.0±4.0	N/A*	2.7±0.4

## sPAPの慢性変化(mm Hg)

ベースライン	94	47	55	78	40	46	62
4週間のiNO	69	37	40	74	30	34	54
sPAPの変化(mm Hg)	-25	-10	-15	-4	-10	-12	-8
変化率(%)	-27%	-21%	-27%	-5%	-25%	-26%	-13%

## 6MWDの慢性変化(メートル)

ベースライン	200	184	478	80	470	343	142
2週間のiNO	335	263	493	115	495	400	173
ベースラインからの変化	+135	+79	+15	+35	+25	+57	+32
4週間のiNO	335	195	480	77	498	423	242
ベースラインからの変化	+135	+11	+2	-3	+28	+80	+100

\*試験中の方法のエラー

## 【0125】

iNOの30mcg/kg/IBWは、6MWDの有意な増加(図10)及び心エコー図(図11)によって測定されるsPAPの減少をもたらした。図10に示すように、2週間のiNO療法後の6MWDの変化は、+53.9メートル( $p = 0.02$ )である。同様に、4週間のiNO療法後の6MWDの変化は、+50.7メートル( $p = 0.04$ )である。文献において、6MWDにおける27~54メートルの改善は、患者の改善の知覚によって測定されるように、臨床的に有意であると考えられる。

## 【0126】

図11に示すように、ベースラインでのsPAPは60.3mmHgであった。4週間のiNO療法後に、sPAPは48.3mmHg[12.0mmHgの低下；19.9%

10

20

30

40

50

の低下] ( $p = 0.02$ ) であった。INO療法を中止した4週間後に、sPAPは58.0 mmHgに増加した。

【 0 1 2 7 】

s P A P の減少は、図 12 に示すように、T A P S E によって測定される R V 機能の改善における傾向と相關した。ベースライン T A P S E は 18.8 (N = 6) であり、慢性 i N O 療法後の T A P S E は 21.3 (N = 7) であり、i N O 療法を中止した後の T A P S E は 19.0 (N = 5) であった。これらの結果は、i N O 療法は R V 機能を改善及び / 又は維持することをさらに確認する。

【 0 1 2 8 】

本明細書の全体にわたって「一実施形態」、「ある実施形態」、「様々な実施形態」、「1以上の実施形態」又は「実施形態」への言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造、材料、又は特性が、本開示の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。そのため、本明細書を通して、様々な箇所における「1以上の実施形態において」、「ある実施形態において」、「様々な実施形態において」、「一実施形態において」又は「実施形態において」などの語句の出現は、必ずしも本開示の同じ実施形態を言及するものではない。さらに、特定の特徴、構造、材料、又は特性は、1以上の実施形態において任意の適切な方法で組み合わせることができる。

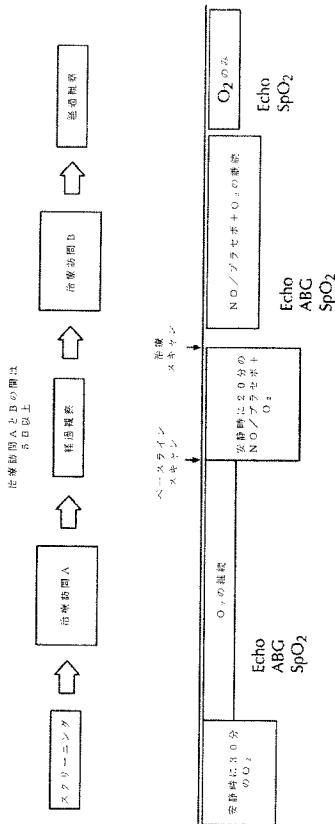
【 0 1 2 9 】

本明細書において、特定の実施形態を参照して本開示を説明してきたが、これらの実施形態は、本開示の原理及び用途の単なる例示であることを理解すべきである。様々な変更及び変形が、その趣旨及び範囲から逸脱することなく本開示に対してなされ得ることは、当業者には明らかであろう。そのため、本開示は、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内にある変更及び変形を含むことが意図される。

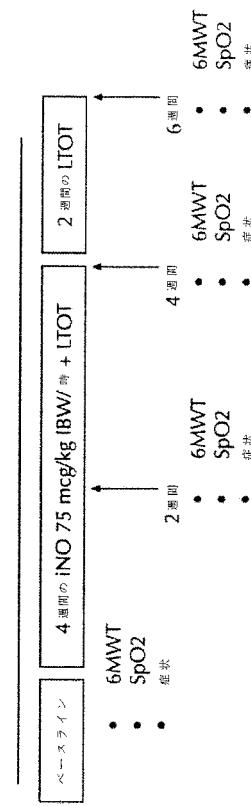
10

20

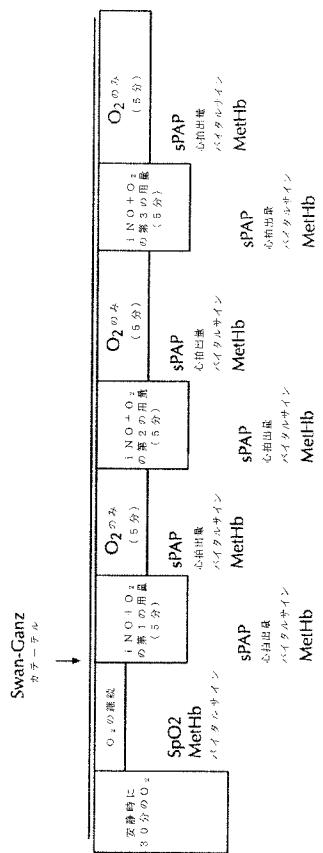
【 図 1 】



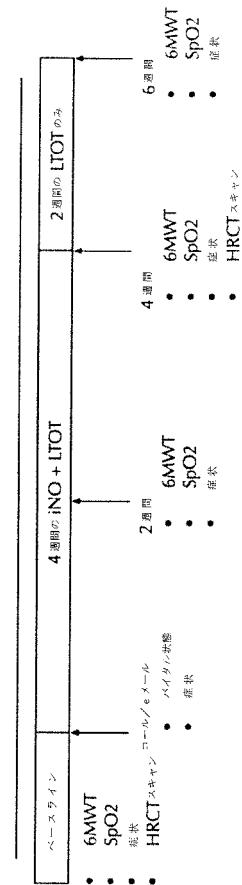
【 四 2 】



【図3】



【図4】



【図5】

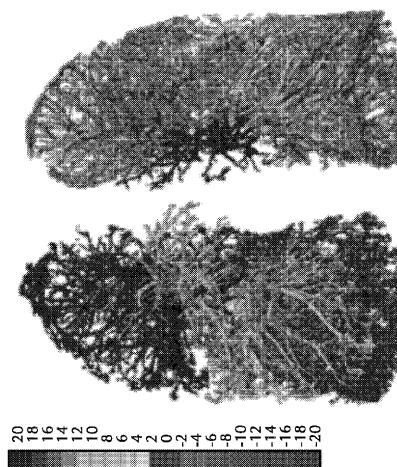


FIG. 5

【図6】

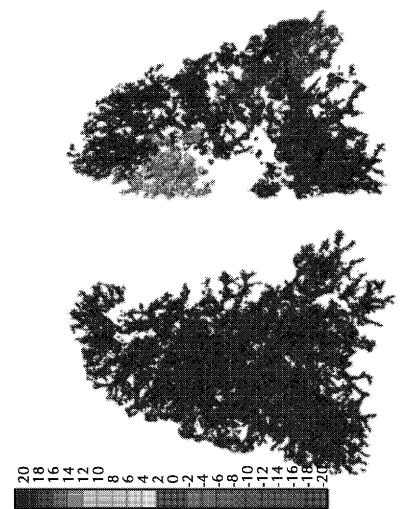


FIG. 6

【図7】

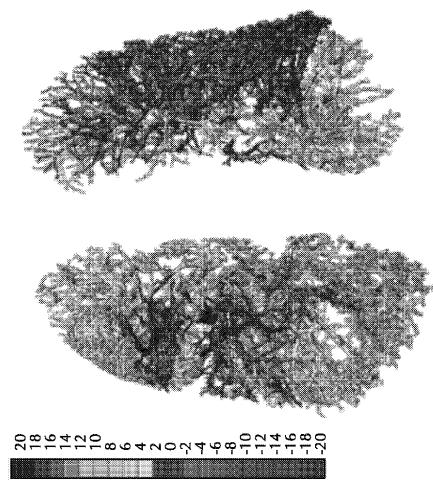


FIG. 7

【図8】

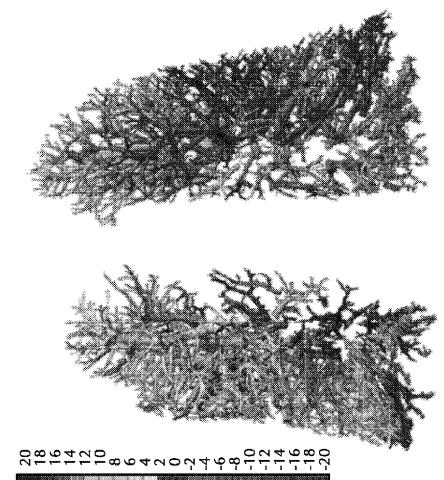
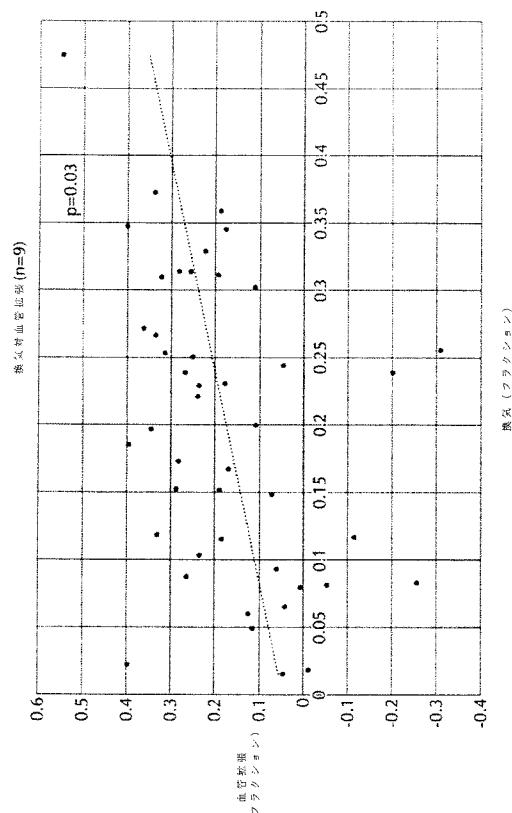
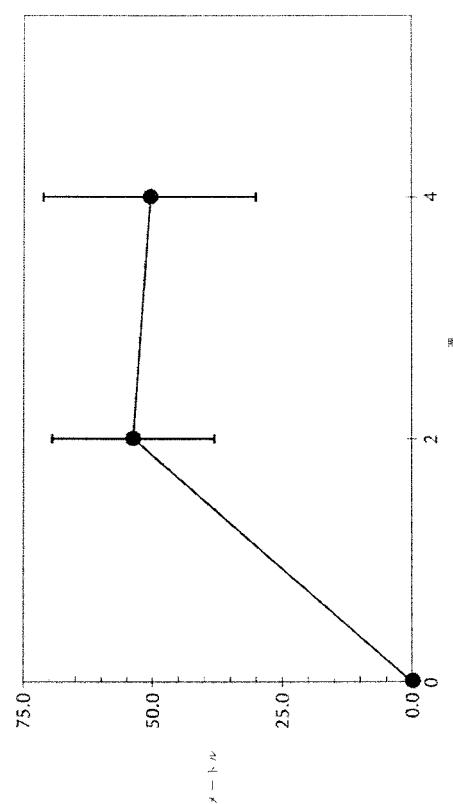


FIG. 8

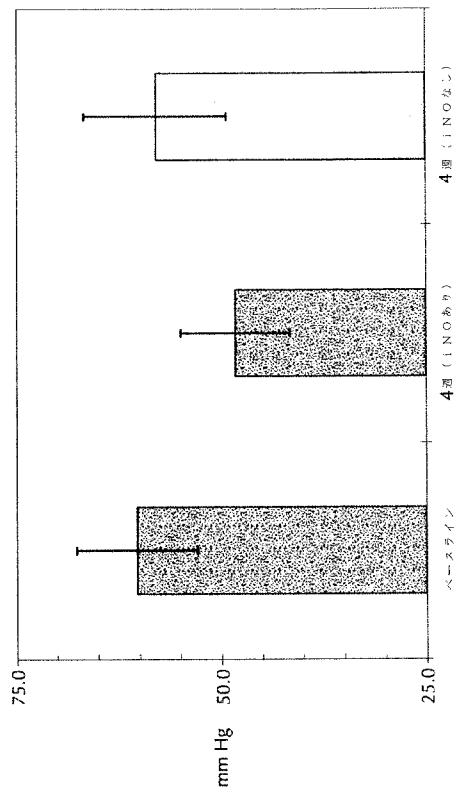
【図9】



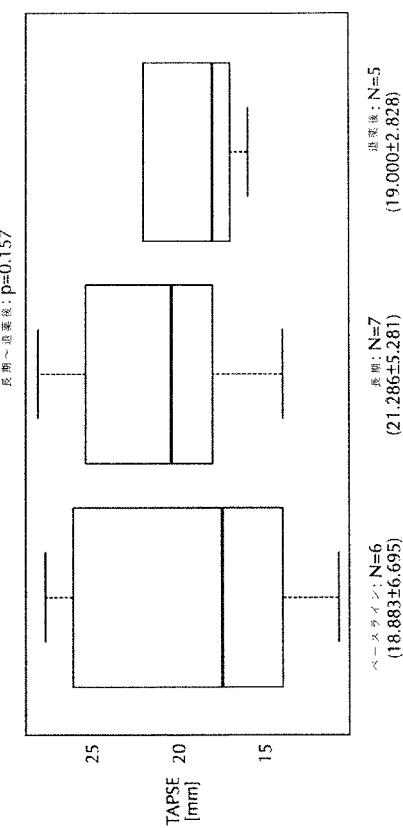
【図10】



【図 1 1】



【図 1 2】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/048526
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61B 5/02; A61K 31/04; A61K 33/08; A61M 1/10; A61M 16/06; A61M 16/10 (2018.01) CPC - A61K 31/04; A61K 33/00; A61K 33/08; A61M 1/10; A61M 16/06; A61M 16/10; A61M 16/20 (2018.08)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>See Search History document</i>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/718; 514/509; 514/742; 600/16; 600/481; 600/508 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <i>See Search History document</i>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BELLEROPHON THERAPEUTICS INC. SEC 10-K. Annual Report Pursuant to Section 13 or 15 (d) of the Securities Exchange Act of 1934. 13 March 2017 (13.03.2017). [retrieved on 11.10.2017]. Retrieved from the Internet: <URL: https://seekingalpha.com/filing/3457009>. Pages 7, 9, 11, 14, 70.	1-6, 20-24
A	US 2017/0182088 A1 (GENO LLC) 29 June 2017 (29.06.2017) entire document	1-6, 20-24
A	US 2017/0128690 A1 (MALLINCKRODT HOSPITAL PRODUCTS IP LIMITED) 11 May 2017 (11.05.2017) entire document	1-6, 20-24
A	US 7,943,667 B2 (AUTEN et al) 17 May 2011 (17.05.2011) entire document	1-6, 20-24
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 08 October 2018		Date of mailing of the international search report <b>06 NOV 2018</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer <b>Blaine R. Copenheaver</b> <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/048528

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

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

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: 7-19 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

---

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 クイン , デボラ

アメリカ合衆国 , ニュージャージー州 07960 , モリスタウン , アパートメント 613 , 4  
0 マーケット ストリート

(72)発明者 シャー , パラッグ

アメリカ合衆国 , ニュージャージー州 07960 , モリスタウン , 4 フォム アイゲン ドラ  
イブ

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 HA07 HA21 MA01 MA04 MA12 MA56 NA20 ZA42  
ZA59