(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519101
(P2025-519101A)
(43)公表日　令和7年6月24日(2025.6.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/506 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/506		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ　9/12 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	9/12		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　43/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ　45/00 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ　31/41 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/41		

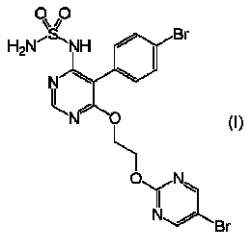
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全51頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-569180(P2024-569180)
(86)(22)出願日　令和5年5月20日(2023.5.20)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月21日(2024.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/063538
(87)国際公開番号　WO2023/227490
(87)国際公開日　令和5年11月30日(2023.11.30)
(31)優先権主張番号　63/344,618
(32)優先日　令和4年5月22日(2022.5.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

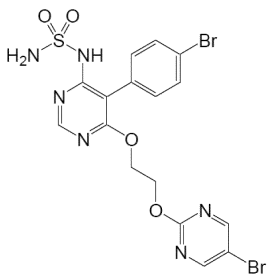
(71)出願人　517248845
イドルシア・ファーマシューティカルズ・リミテッド
ＩＤＯＲＳＩＡ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ ＬＴＤ
スイス国 ４１２３ アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ ９１
ＨＥＧＥＮＨＥＩＭＥＲＭＡＴＴＷＥＧ ９１， ４１２３ ＡＬＬＳＣＨＷＩＬ，ＳＷＩＴＺＥＲＬＡＮＤ
(74)代理人　100090398
弁理士　大渕 美千栄
(74)代理人　100090387
弁理士　布施 行夫
(72)発明者　パリサ ダナイエタシュ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　高血圧の治療のための４－ピリミジンスルファミド誘導体の使用

(57)【要約】
本発明は、化合物、アプロシテンタン、｛５－（４－ブロモ－フェニル）－６－［２－（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルオキシ）－エトキシ］－ピリミジン－４－イル｝－スルファミド：並びに、対象における抵抗性高血圧を含む高血圧の治療方法における、エンドセリン受容体アンタゴニストとしてのその使用であって、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物をそれを必要とする対象に投与することを有する使用に関する。


(I)

【化１】


式I

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧の治療方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩であって、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを有する、それを必要とする対象における制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧の治療方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
それを必要とする当該対象が、標準背景療法を受けている対象であり、当該標準背景療法が、特に高血圧治療としてのアンジオテンシン受容体ブロッカー（ＡＲＢ）又はＡＣＥ阻害剤、とりわけ、カルシウムチャンネルブロッカー（ＣＣＢ）及び／又は利尿剤とさらに併用し；任意で、ベータブロッカーとさらに併用したアンジオテンシン受容体ブロッカー（ＡＲＢ）又はＡＣＥ阻害剤等の高血圧の予防又は治療に適切な第一選択治療を有する、請求項１に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
アプロシテンタンが、下記からなる群より独立に選択される少なくとも３種の他の降圧薬と組み合わせて投与される、請求項１又は２に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩：
－　アンジオテンシン受容体ブロッカー（特に、バルサルタン並びにロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、フィマサルタン）又はその薬学的に許容される塩；又は、
ＡＣＥ阻害剤（特に、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、トランドラプリル、シラザプリル）、又はその薬学的に許容される塩；
－　カルシウムチャンネルブロッカー(特に、アムロジピン並びにアラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、クレビジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、プラニジピン）又はその薬学的に許容される塩；
－　フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トルセミドを含むループ利尿剤；スピロノラクトン、エプレレノン若しくはフィネレノン等のアルドステロンアンタゴニスト又はアルドステロン合成酵素阻害剤を含むカリウム保持性利尿剤；アセタゾラミド及びメタゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤；とりわけクロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等の特にサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）；を含む利尿剤（好ましい利尿剤は、サイアザイド様利尿剤、特にクロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。）；及び
－　ベータブロッカー（交感神経ベータ受容体遮断薬）、特に、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール（即時放出又は持続性放出）、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール（即時放出又は持続性放出）。
【請求項４】
当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、４週間の治療後に、ベースラインからの少なくとも約１５ｍｍＨｇの収縮期血圧の低下をもたらし、当該低下が、トラフ時に、付き添いなしの自動診察室血圧測定（ｕＡＯＢＰＭ）により測定される；請求項１～３のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
当該最初の４週間の治療後の追加の３２週間の当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、かかる追加の３２週間の間における、ベースラインからの収縮期血圧の平均低下の維持を少なくともももたらす；請求項１～４のいずれか１項に記載の方法

において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
収縮期血圧に対する上記臨床効果が４週間の休薬期間後に確認され、平均収縮期血圧が、１日当たり２５ｍｇの用量でアプロシテンタンの投与を続けた対象の平均収縮期血圧と比較して、プラセボを投与された対象において上昇し；当該上昇が少なくとも約６ｍｍＨｇであり；当該上昇が、トラフ時に、付き添いなしの自動診察室血圧測定（ｕＡＯＢＰＭ）により測定される；請求項４に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
血圧低下に対する当該臨床効果が、４週間の治療後にベースライン血圧からの平均低下により確認され、当該低下が自由行動下２４時間血圧測定（２４ｈ　ＡＢＰＭ）により測定され；
－　収縮期血圧が少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり１２．５ｍｇであり；
又は、
－　収縮期血圧が少なくとも約８ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約７ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり２５ｍｇである；
請求項４～６のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
血圧低下に対する当該臨床効果が、４週間の治療後にベースライン血圧からの平均低下により確認され、当該低下が夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され；
－　収縮期血圧が少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり１２．５ｍｇであり；
又は、
－　収縮期血圧が少なくとも約８ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約７ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり２５ｍｇである；
請求項４～６のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下が自由行動下２４時間血圧測定（２４ｈ　ＡＢＰＭ）により測定され；
－　収縮期血圧が少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約５．５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり１２．５ｍｇであり；
又は、
－　収縮期血圧が少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約５．５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり２５ｍｇである；
請求項１～８のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】

当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下が夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され；
－　収縮期血圧が少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり１２．５ｍｇであり；
特に、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンが１日１回朝に投与され；
又は、
－　収縮期血圧が少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約５．５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり２５ｍｇであり；
特に、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンが１日１回朝に投与される；
請求項１～８のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
血圧の上記低下が４週間の休薬期間後に確認され、平均血圧が、１日当たり２５ｍｇの用量でアプロシテンタンの投与を続けた対象の各平均血圧と比較して、プラセボを投与された対象において上昇し；プラセボを投与された対象における当該平均血圧上昇が夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され；
－　収縮期血圧が少なくとも約８．５ｍｍＨｇ上昇し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約７．５ｍｍＨｇ上昇し；
特に、アプロシテンタンが１日１回朝に投与される；
請求項４～６のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩であって、それを必要とする対象における抵抗性高血圧を含む高血圧の当該治療方法が、臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンを含む医薬組成物を、上記対象に投与することを有し、当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンが特に１日１回朝に投与される；請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
アプロシテンタンの上記臨床的に有効性が証明された量、又は、上記臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり１２．５ｍｇ又は２５ｍｇのアプロシテンタンであり；当該臨床的に有効性が証明された量、又は、当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンが、特に１日１回朝に投与される；請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
アプロシテンタンの上記臨床的に有効性が証明された量、又は、上記臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり１２．５ｍｇのアプロシテンタンであり；当該臨床的に有効性が証明された量、又は、当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンが、特に１日１回朝に投与される；請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
アプロシテンタンの上記臨床的に有効性が証明された量、又は、上記臨床的に安全性が証

明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり２５ｍｇのアプロシテンタンであり；当該臨床的に有効性が証明された量、又は、当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンが、特に１日１回朝に投与される；請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、化合物、アプロシテンタン（ａｐｒｏｃｉｔｅｎｔａｎ）、並びに、制御困難性及び抵抗性高血圧を包含する高血圧の治療のための、臨床的に有効性が証明されたエンドセリン受容体アンタゴニストとしてのその使用に関する。

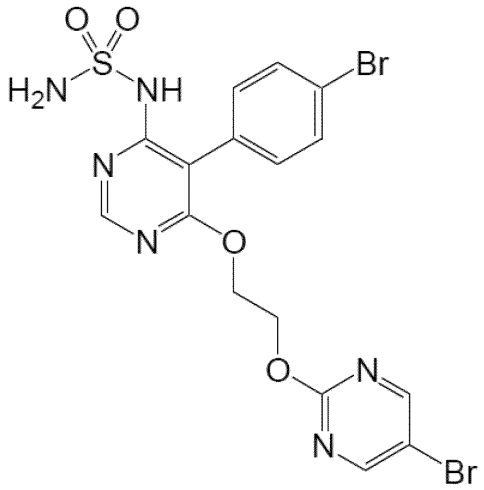
【背景技術】

【０００２】

アプロシテンタン、｛５－（４－ブロモ－フェニル）－６－［２－（５－ブロモ－ピリミジン－２－イルオキシ）－エトキシ］－ピリミジン－４－イル｝－スルファミド（以下、「化合物」とも記載する。）は、式Ｉを有する。

【０００３】

【化１】



式I

【０００４】

上記の名称でも知られ、ＡＣＴ－１３２５７７と記載される式Ｉの化合物は、エンドセリン受容体アンタゴニストである。式Ｉの化合物は、以前にＷＯ０２／０５３５５７において包括的に開示された構造ファミリーのメンバーである。特に、式Ｉの化合物は、エンドセリン受容体アンタゴニスト活性を示す一方、イン　ヴィヴォにおいて、対応するアルキル化誘導体と比較して、はるかに長い半減期及びはるかに短いクリアランスを示す。そのため、式Ｉの化合物は、ＷＯ２００９／０２４９０６に開示されるように、持効性の医薬組成物に特に好適である。

【０００５】

エンドセリンの結合を阻害するその能力により、式Ｉの化合物は、多くの心臓－腎臓－代謝疾患において生じるエンドセリンに起因する血管れん縮、増殖又は炎症の増大と関連するエンドセリン関連疾患の治療に使用することができる。かかるエンドセリン関連疾患の例は、制御困難性高血圧及び抵抗性高血圧を特に包含する高血圧である。例えば、ＷＯ２００９／０２４９０６、ＷＯ２０１８／１５３５１３又はＷＯ２０１８／１５４１０１に開示されるエンドセリン関連疾患のさらなる例は、肺高血圧；冠動脈疾患；心機能不全；腎及び心筋虚血；慢性腎臓疾患（ＣＫＤ）［特に、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉ

ｍｐｒｏｖｉｎｇ Ｇｌｏｂａｌ Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（特に、ステージ３又は４のＣＫＤ）、とりわけ高血圧又は糖尿病に起因／関連する（特にこれらのステージの）ＣＫＤ（加えて高血圧に関連するＤＫＤを含む糖尿病性腎臓疾患（ＤＫＤ））；糖尿病及び、糖尿病性動脈疾患、糖尿病性腎症、糖尿病網膜症若しくは糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患；糖尿病を有する患者、特に少なくとも１つの他の心血管危険因子（例えば、高血圧、脂質異常症、血栓性イベント）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、心不全（ＨＦ）、心筋梗塞、脳卒中（ｓｔｒｏｋｅ）又は心血管死）が発症するリスクを減少させること；糖尿病合併症の治療及び予防；（急性及び慢性）腎不全；糸球体腎炎；結合組織病；アテローム性動脈硬化；慢性抹消（閉塞性）動脈症を含む抹消動脈疾患；指潰瘍；糖尿病性足部潰瘍及び／又は糖尿病を有する、又は、喫煙者である、又は、アテローム性動脈硬化を有する患者の下肢（ｌｏｗｅｒ ｌｉｍｂ／ｅｘｔｒｅｍｅｔｙ）切断リスクを減少させること；収縮期ＨＦ／駆出率の低下を伴うＨＦ（ＨＦｒＥＦ）（すなわち、駆出率＜約４０％）及び拡張期ＨＦ／駆出率が保持されるＨＦ（ＨＦｐＥＦ）（すなわち、駆出率＞約５０％）をとりわけ包含する、特に慢性ＨＦを含むものと定義される心不全（ＨＦ）；心血管リスクを有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び／又は、うっ血性心不全の臨床兆候を示した患者）の主要心血管イベント（例えば、心不全（ＨＦ）、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）が発症するリスクを減少させること；狭心症；及び拡張機能障害である。式Ｉの化合物は、脳虚血、認知症、偏頭痛、くも膜下出血、レイノー症候群、門脈圧亢進症；バルーン又はステント血管形成術後の再狭窄；炎症；胃潰瘍及び十二指腸潰瘍；癌；黒色腫；前立腺癌；前立腺肥大；勃起不全；子癇発作；聴力損失；黒内障；慢性気管支炎；喘息；肺線維症；グラム陰性敗血症；ショック；鎌状赤血球貧血；腎疝痛；緑内障；血管若しくは心臓外科手術の、又は臓器移植後の合併症；シクロスポリン治療若しくは腎毒性プロファイルを示す同等の治療の合併症；疼痛；高脂血症；並びに、エンドセリンに関連のあることが現在知られている他の疾患の治療又は予防にも使用することができる。

【０００６】

２０１４年のＡｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ ＨｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎとＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎの共同声明［Ｗｅｂｅｒら、「Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ。Ａ Ｓｔａｔｅｍｅｎｔ ｂｙ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ ａｎｄ ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ.」Ｊ Ｃｌｉｎ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ（２０１４）、１６（１）、１４－２６］、２０１３年のＥｕｒｏｐｅａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ ＨｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎとＥｕｒｏｐｅａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙの共同ガイドライン［Ｍａｎｃｉａら、Ｊ．Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ．（２０１３）、３１、１２８１－１３５７］並びに幾つかの国内ガイドライン［Ｄｅｎｏｌｌｅら、Ｊ Ｈｕｍ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ．（２０１６）、３０（１１）、６５７－６６３；ＭｃＣｏｒｍａｃｋら、Ｂｒ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ（２０１３）、２０（ｓｕｐｐｌ １）、Ｓ１－Ｓ１６］によれば、抵抗性高血圧（ｒＨＴ）は、利尿剤を含む異なる薬理学的クラス（ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｌａｓｓｅｓ）の３種の降圧療法を最大又は最適用量で同時投与したにもかかわらず、未制御の血圧（ＢＰ）（すなわち、ＢＰを予め決められたスレショルドに下げることができない）と定義される。すなわち、抵抗性高血圧の患者は、３種を超える医薬の使用により血圧が制御される患者を包含する。すなわち、血圧は制御されるが、そのためには４種以上の医薬を必要とする患者は、治療に抵抗性であると考えられるべきである（例えば、Ｍａｎｃｉａら、Ｊ．Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ．（２０１３）を参照されたい。）。

【０００７】

高血圧及び／又は腎臓疾患を患う患者に対して、糖尿病が関連しているか否かに関わら

ず、エンドセリン受容体アンタゴニスト（ＥＲＡ）が顕著な治療効果を有するかもしれないことが、臨床試験により示された。エンドセリン１（ＥＴ－１）のプラーク形成、血栓、血管れん縮及び血管肥大を介在する効果により、そして、ＥＴ－１は、他の系、特にレニン　アンジオテンシン及び交感神経系及び／又はインスリンシグナル伝達の作用を増強するため、ＥＴ－１はおそらく慢性糖尿病性動脈症の病理メカニズムにおいて役割を担っている。従って、ＥＲＡは、急性（末梢血管拡張）及び慢性（血管拡張、血管構造の改善、交感神経作用の調節、抗血栓性、抗炎症性）効果を有することにより、糖尿病性動脈症を含む抹消動脈閉塞性疾患の治療に有益であるかもしれない。糖尿病及びＣＫＤを有する成人について行った試験（４３，２５６人の患者を含む１５７の試験）の臨床ネットワークメタアナリシスにおいて、ＥＲＡは、末期腎臓疾患の予防に最も効果的な薬剤であると位置づけられた（Ｓ．Ｃ．Ｐａｌｍｅｒら、Ｌａｎｃｅｔ（２０１５）、３８５（９９８２）：２０４７－２０５６）。しかしながら、治療による有益性が、ＥＲＡと一般に関連付けられる催奇性作用の潜在リスク等の潜在的副作用を凌駕する必要がある。加えて、そしてより重要なことは、選択的ET_Aアンタゴニスト並びにET_A及びET_Bの両受容体のデュアルアンタゴニストは、過去に試験を行った多くのＥＲＡに関連する共通の副作用である体液貯留を引き起こすかもしれず、時には（例えば、利尿剤で対処できない場合には）心不全又は死亡等の重大な（ｅｘａｇｇｅｒａｔｅｄ）主要有害心イベントを引き起こす。危険性－有益性バランスは、（例えば、デュアルアンタゴニストであるボセンタン（ｂｏｓｅｎｔａｎ）及びマシテンタン（ｍａｃｉｔｅｎｔａｎ）、ET_A選択的アンタゴニストであるアンブリセンタン（ａｍｂｒｉｓｅｎｔａｎ）等のＥＲＡに対する過去における連続的な承認に反映されているように）肺高血圧等の適応症については、ほとんどの場合、ＥＲＡを用いた治療に有利であるが、ＥＲＡは原発性高血圧の処置には適さないと述べられており（Ｌａｆｆｉｎら、Ｓｅｍｉｎａｒｓ　ｉｎ　Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ　２０１５、３５、１６８－１７５）、また、制御困難性高血圧及び抵抗性高血圧（ｒＨＴ）又は他の高血圧関連疾患をＥＲＡで治療する可能性を考える場合、体液貯留等の副作用の問題が残るであろう。

【０００８】

ET_A選択的エンドセリン受容体アンタゴニストであるダルセンタン（ｄａｒｕｓｅｎｔａｎ）が、抵抗性高血圧（ｒＨＴ）の治療のために開発中である（Ｂａｋｒｉｓら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ　２０１０、５６、８２４－８３０、ＷＯ２００７／０９８３９０も参照されたい。）。ｒＨＴの患者における１４週間の第３相試験において、ダルセンタンは、自由行動下血圧（ａｍｂｕｌａｔｏｒｙ　ｂｌｏｏｄ　ｐｒｅｓｓｕｒｅ）の低下に対して有効性を示したが、主要エンドポイントである収縮期血圧に対する有意な治療有効性を示すことができなかった。患者は、利尿剤を含む異なる薬物クラス（ｄｒｕｇ　ｃｌａｓｓｅｓ）の３種以上の降圧薬による最適用量における治療にもかかわらず、治療抵抗性高血圧（１４０ｍｍＨｇより高い収縮期血圧）を有する場合、参加する資格を有した。１日当たり２５ｍｇの最小用量のヒドロクロロチアジド（ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｏｔｈｉａｚｉｄｅ）（又は、等価の他のサイアザイド利尿薬）が要件とされた。たとえ、試験の間に、体液貯留を処置するために、試験実施者の裁量で利尿剤治療を強化することができたにもかかわらず、ダルセンタンに関連して最も頻発する有害イベントは体液貯留／浮腫であり、他の群のそれぞれにおいて１２％であったのに対し２８％であった。プラセボと比べ、より多くの患者がダルセンタンの有害イベントのために試験を中止した。

【０００９】

ET_A選択的ＥＲＡであるａｖｏｓｅｎｔａｎは、２型糖尿病患者の顕性糖尿病性腎症の進行に対するａｖｏｓｅｎｔａｎの効果を調べる試験において、有意な治療効果を示したが、主として水分過負荷及びうっ血性心不全に関連する有害イベントによる試験投薬の中止の有意な増大を伴った（Ｍａｎｎら、「Ａｖｏｓｅｎｔａｎ　ｆｏｒ　Ｏｖｅｒｔ　Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｎｅｐｈｒｏｐａｔｈｙ」Ｊ　Ａｍ　Ｓｏｃ　Ｎｅｐｈｒｏｌ．２０１０、２１（３）：５２７－５３５。）。複合主要転帰は、血清クレアチニンが２倍になる時間、ＥＳＲＤ又は死亡であった。副次転帰にはアルブミン／クレアチニン比（ＡＣＲ

）の変化及び心血管転帰が含まれていた。試験は、グループ間の主要転帰の頻度の差を検出しなかった。ＡｖｏｓｅｎｔａｎはＡＣＲを有意に低下させた。中央値で４か月（最大１６か月）の追跡期間の後、ａｖｏｓｅｎｔａｎによる過剰の心血管イベントにより、上記試験は途中で打ち切られ、著者は、「２５～５０ｍｇの用量において、ＥＴ$_A$受容体に対するａｖｏｓｅｎｔａｎの選択性はより低く、従って、血管内から血管外空間への潜在的体液移動により、ナトリウム及び水の貯留並びに末梢血管拡張を引き起こしたのかもしれない。」と結論づけた。混合型ＥＴ$_{A/B}$受容体アンタゴニストはタンパク尿に対して効果が弱いか又は効果を示さないことが以前に見い出されているため、アルブミン尿に対する効果は、おそらく腎ＥＴ$_A$受容体の阻害によるものと考えられた。著者によれば、ａｖｏｓｅｎｔａｎがより高い用量でＥＴ$_B$受容体を遮断するという仮定は、ＡＣＥ阻害剤で治療した人々における選択的ＥＴ$_A$受容体遮断のナトリウム利尿効果を示すデータによりさらに支持される。従って、おそらく最終的に試験の中断をもたらしたナトリウム利尿効果／体液貯留は、ＥＴ$_A$及びＥＴ$_B$受容体の両方の遮断によるものであり、このことは、そのような臨床状況において両方に作用するＥＲＡを使用することを思いとどまらせるものである。

【００１０】

さらなる前臨床データは、ＡＣＥ阻害剤であるエナラプリル（ｅｎａｌａｐｒｉｌ）と併用したＥＴ$_A$選択的ＥＲＡの血圧に対する相乗効果は、ＥＴ$_B$受容体の同時遮断により消失することを示し（Ｇｏｄｄａｒｄら、Ｊ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｅｐｈｒｏｌ．２００４、１５、２６０１－２６１０）、従って、背景療法（ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ ｔｈｅｒａｐｙ）としてＡＣＥ阻害剤が必要とされる臨床状況において、両方に作用するＥＲＡを使用することを思いとどまらせるものである。

【００１１】

「Ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｎ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ ｆｏｒ ｄｉａｂｅｔｉｃ ａｎｄ ｎｏｎ－ｄｉａｂｅｔｉｃ ｃｈｒｏｎｉｃ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ」（Ｂｒ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ（２０１２）、７６：４、５７３－５７９）における概説において、Ｄ．Ｅ．Ｋｏｈａｎらは、「一般に、結合ＥＴ$_{A/B}$受容体アンタゴニストとは対照的に、ＥＴ$_A$受容体アンタゴニストはＣＫＤの治療に好ましいというのが有力な意見である。」と述べている。３年後、Ｋｏｈａｎらは、Ｃｌｉｎ Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ（２０１５）、１０：１５６８－１５７４において公表した試験に関して、「ＥＲＡの体液貯留効果は、おそらく腎尿細管のナトリウム輸送に対する直接的な効果に関連しており、一方、ＥＲＡの抗タンパク尿効果は多分、脈管構造及び／又は糸球体に対する作用と関係している。結局、ＥＲＡによるタンパク尿自体の軽減は腎体液の排泄に有利に働くことが予想される；しかしながら、ＥＲＡは、尿細管のナトリウム及び水の再吸収に対する別の効果を介して、なお体液貯留を促進し得る。」と結論付けた。

【００１２】

糖尿病性及び非糖尿病性ＣＫＤ並びにｒＨＴを含む種々の適応症に対してＥＲＡを試験した総括的要約が、ＷＯ２０１６／０７３８４６に記載されている。ＷＯ２０１６／０７３８４６には、体液貯留が、ＥＲＡであるボセンタン、ｔｅｚｏｓｅｎｔａｎ、アンブリセンタン及びアトラセンタン（ａｔｒａｓｅｎｔａｎ）の副作用の増大を引き起こした可能性があるさらなる例が記載されている。ＷＯ２０１６／０７３８４６は、結論として、体液貯留の予測因子を用いて、ＥＲＡで、特にＥＴ$_A$選択的ＥＲＡであるアトラセンタンでＣＫＤを治療する方法を提案しており；当該方法は、ＥＲＡを対象に投与した場合の体液貯留のリスクを決定する工程；及び、上記リスクが許容レベルである場合に、対象にＥＲＡを投与する工程を有する。標準治療に加えられた場合の、ステージ２～４の慢性腎臓疾患及び２型糖尿病の患者における腎臓疾患の進行に対する治験化合物であるアトラセンタンの効果を評価するための第３相臨床試験（ＳＯＮＡＲ）の詳細な試験プロトコルが、Ｈｅｅｒｓｐｉｎｋら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｏｂｅｓ．Ｍｅｔａｂ．２０１８、１－８に公表された。このプロトコルは、試験デザインにおける用量最適化及びナトリウム貯留／体液貯留の同時制御の重要性を反映しており、結果として、試験デザインは、「疾患のリ

スクが高く（予後的エンリッチメント（ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ））、加えて、試験治療に対して良好な応答を示す（予測的エンリッチメント（ｐｒｅｄｉｃｔｉｖｅ　ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ））個体の選択」を要求している。しかしながら、２０１７年１２月１日に、ＡｂｂＶｉｅはＳＯＮＡＲ試験中止の戦略的決定を発表した。プレスリリースは、「試験において観察された腎イベントの進行中のモニタリングにより、現在までの予想よりもエンドポイントがかなり少ないことが判明し、ＳＯＮＡＲ試験の仮説を検証する上で悪影響を及ぼすと考えられる。従って、ＡｂｂＶｉｅは、患者の試験への参加を継続することは正当化できないと判断した。ＳＯＮＡＲ試験の早期中止の判断はいかなる安全性の懸念とも無関係である。」と述べている。

【００１３】

Ａｖｏｓｅｎｔａｎ試験から得られた結論に反し、前臨床及び臨床データは、ET_A選択的アンタゴニストであるｓｉｔａｘｅｎｔａｎ及びアンブリセンタンは、デュアルＥＲＡであるボセンタン及びマシテンタンよりも体液貯留のリスクが高いことを示唆している（Ｖｅｒｃａｕｔｅｒｅｎら、ＪＰＥＴ　２０１７、３６１、３２２－３３３）。著者らは、彼らの知見は「ラットにおいて、ET_A受容体自体の機能的拮抗ではなく、ET_A受容体アンタゴニストの存在下における非遮断ET_B受容体の刺激が有害である可能性があり、両受容体の遮断が１つの受容体の遮断よりも水の貯留を引き起こすとは言えないことを示している。」と述べ、続いて「血漿量の増大を血管透過性の増大と組み合わせると、ET_A選択的アンタゴニストで得られた観察を説明できるだろう」と推測している。著者らは、「ET_A選択的アンタゴニストを用いた幾つかの臨床試験において体液貯留に関連した死亡率が増大した一方、これはデュアルＥＲＡにおいては観察されていない。しかしながら、慢性心不全又は慢性腎不全等の既存の体液貯留又はアルギニンバソプレッシン（ＡＶＰ）増大の条件下では、デュアルＥＲＡは、有意な体液貯留を引き起こした」と結論付けている。

【００１４】

両エンドセリン受容体を効果的に遮断するＥＲＡであるアプロシテンタンは、本態性高血圧を有する対象の血圧を効果的に制御するであろうことが第２相臨床試験において示されている（アプロシテンタンは単剤治療として、すなわち背景抗高血圧治療なしで投与された。）（Ａｃｔｅｌｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｌｔｄ、２０１７年５月２２日のプレスリリース；Ｐ．Ｖｅｒｗｅｉｊら、２０２０：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ａｈａｊｏｕｒｎａｌｓ．ｏｒｇ／ｄｏｉ／ｆｕｌｌ／１０．１１６１／ＨＹＰＥＲＴＥＮＳＩＯＮＡＨＡ．１１９．１４５０４）。この試験では、４用量レベルのアプロシテンタン（５、１０、２５及び５０ｍｇ）の１日１回経口レジメンの有効性、安全性及び忍容性を評価して、さらなる試験のための最適用量を特定した。この試験においては、ランダム化された４９０人の患者に、アプロシテンタン、５、１０、２５、５０ｍｇ、プラセボ又はリシノプリル（ｌｉｓｉｎｏｐｒｉｌ）２０ｍｇを１日１回与えた。８週間の治療後に、ベースラインからの拡張期血圧の平均低下－新規な自動診察室血圧器（ａｕｔｏｍａｔｅｄ　ｏｆｆｉｃｅ　ｂｌｏｏｄ　ｐｒｅｓｓｕｒｅ　ｄｅｖｉｃｅ）を用いてトラフ時に測定－は、アプロシテンタン群については、統計的に有意に、かつ、用量依存的に６．３ｍｍＨｇから１２．０ｍｍＨｇの範囲であったのに対し、プラセボ群では４．９ｍｍＨｇの減少であり、リシノプリル群では８．４ｍｍＨｇの減少であった（４１０人の患者からなるｐｅｒ－ｐｒｏｔｏｃｏｌ集団において）。収縮期血圧の低下は、アプロシテンタン群については、統計的に有意に、かつ、用量依存的に１０．３ｍｍＨｇから１８．５ｍｍＨｇの範囲であり、プラセボ及びリシノプリル群では、それぞれ７．７ｍｍＨｇ及び１２．８ｍｍＨｇであった。これらの知見は、ランダム化されたすべての患者において（Ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－Ｔｒｅａｔの原則）及び自由行動下２４時間血圧測定（２４　ｈｏｕｒｓ　Ａｍｂｕｌａｔｏｒｙ　Ｂｌｏｏｄ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ　Ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ）により確認された。アプロシテンタン群では３２７人の患者、プラセボ群では８２人の患者及びリシノプリル群では８１人が安全性解析対象集団（ｓａｆｅｔｙ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ）に含まれた。アプロシテンタンは、この患者集団において、４用量のすべて

で良好な忍容性を示した。有害事象（ａｄｖｅｒｓｅ　ｅｖｅｎｔ）に起因する試験治療の中止は、アプロシテンタン群では１．２％から３．７％の範囲であったのに対し、プラセボ群では６．１％であり、リシノプリル群では３．７％であった。有害事象の全体頻度は、プラセボ群において観察されたものと同様であった。２例において、肝酵素が正常範囲の上限の３倍を超えて上昇し、１例はプラセボ群であり、１例はアプロシテンタン５ｍｇ群であった。４例において末梢性浮腫が観察され、２例はアプロシテンタン２５ｍｇ群であり、２例はアプロシテンタン５０ｍｇ群であった。平均体重は、アプロシテンタン、５及び１０ｍｇ群ではベースラインからの変化はなく、アプロシテンタン、２５及び５０ｍｇ群では０．４ｋｇ、プラセボ群では０．３ｋｇ増加し、リシノプリルでは０．３ｋｇ減少した。予想された通り、アプロシテンタン群では、用量に相関した、ヘモグロビン濃度（血液希釈（ｈａｅｍｏｄｉｌｕｔｉｏｎ）の指標）のベースラインからの（１．３～６．７ｇ／Ｌの範囲にわたる）減少があり、これに対し、プラセボ及びリシノプリル群では、それぞれ２．２及び０．１ｇ／Ｌの増大があった（Ｐ．Ｇｕｅｎｅａｕ　ｄｅ　Ｍｕｓｓｙら；Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍ＆Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　２０２０；ｄｏｉ：１０．１００２／ｃｐｔ．２０４３も参照されたい。）。

【００１５】

従って、ＷＯ２０１６／０７３８４６の方法とは異なり、アプロシテンタンに対しては、高血圧関連疾患、特に抵抗性高血圧の治療に使用する場合、体液貯留に関するリスク評価及び／又は副作用を軽減するための用量減少は不要であろう。従って、アプロシテンタンは、これまでに糖尿病及び非糖尿病患者の抵抗性高血圧又は慢性腎臓疾患において試験された主としてＥＴ$_A$に選択的なアンタゴニストとは異なる薬理学的プロファイルを有する可能性がある。第２相臨床試験の肯定的な結果に続き、アプロシテンタンは第３相臨床試験（ＮＣＴ０３５４１１７４）に進んだ：「Ａ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｓｔｕｄｙ　ｔｏ　Ｓｈｏｗ　ｔｈｅ　Ｅｆｆｅｃｔ　ｏｆ　Ａｐｒｏｃｉｔｅｎｔａｎ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｄｉｆｆｉｃｕｌｔ　ｔｏ　Ｃｏｎｔｒｏｌ（Ｒｅｓｉｓｔａｎｔ）　Ｈｉｇｈ　Ｂｌｏｏｄ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ（Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ）　ａｎｄ　Ｆｉｎｄ　Ｏｕｔ　Ｍｏｒｅ　Ａｂｏｕｔ　Ｉｔｓ　Ｓａｆｅｔｙ」（Ｄａｎａｉｅｔａｓｈ　Ｐら；Ｉｄｅｎｔｉｆｙｉｎｇ　ａｎｄ　ｔｒｅａｔｉｎｇ　ｒｅｓｉｓｔａｎｔ　ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ　ｉｎ　ＰＲＥＣＩＳＩＯＮ－ａ　ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ　ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｔｒｉａｌ　ｗｉｔｈ　Ａｐｒｏｃｉｔｅｎｔａｎ。Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ　２０２２、２４（７）：８０４－８１３；ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１１１／ｊｃｈ．１４５１７；Ｍ．Ｃｌｏｚｅｌ、Ａｐｒｏｃｉｔｅｎｔａｎ　ａｎｄ　ｔｈｅ　ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｎ　ｓｙｓｔｅｍ　ｉｎ　ｒｅｓｉｓｔａｎｔ　ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ；Ｃａｎ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０２２；ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１３９／ｃｊｐｐ－２０２２－００１０も参照されたい；両文献は参照により取り込まれる）。２０２２年５月２３日にＰＲＥＣＩＳＩＯＮ試験（ＰＲＥＣＩＳＩＯＮ　ｔｒｉａｌ）の結果がイドルシア（Ｉｄｏｒｓｉａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）によるプレスリリースにおいてアナウンスされた（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｉｄｏｒｓｉａ．ｃｏｍ／ｍｅｄｉａ／ｎｅｗｓ－ｄｅｔａｉｌｓ？ｎｅｗｓＩｄ＝２７５８６９１）。続いて、結果が論文審査のある専門誌において２０２２年１１月７日に公表され（Ｓｃｈｌａｉｃｈら、Ｌａｎｃｅｔ　２０２２；４００：１９２７－３７及び関連補足資料（ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ　ｍａｔｅｒｉａｌ）、両者は参照により本明細書に取り込まれる）、上記公表は、２０２２年１１月８日付のプレスリリース（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｉｄｏｒｓｉａ．ｃｏｍ／ｍｅｄｉａ／ｎｅｗｓ－ｄｅｔａｉｌｓ？ｎｅｗｓＩｄ＝２８６９８２１）及びウェブキャスト・プレゼンテーションで取り上げられた。

【００１６】

さらに、高血圧のラットモデルにおいて、アプロシテンタンは、バルサルタン（ｖａｌｓａｒｔａｎ）等のアンジオテンシン受容体ブロッカー（ＡＲＢ）と併用すると相乗的な

薬理学的効果を有し、エナラプリル等のアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤と併用すると、特定のモデルにおいて相乗的な薬理学的効果を有し、アムロジピン（ａｍｌｏｄｉｐｉｎｅ）等のカルシウムチャンネルブロッカー（ＣＣＢ）と併用すると相加的な薬理学的効果を有するであろうことが見出された（Ｆ．Ｔｒｅｎｓｚら、２０１９：ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１２４／ｊｐｅｔ．１１８．２５３８６４）。特に、バルサルタン、アムロジピン、及び市販のＥｘｆｏｒｇｅ　ＨＣＴ（登録商標）等のサイアザイドクラスの利尿剤を含有する、異なる薬理学的クラスの３種の降圧療法（すなわち、バルサルタン／アムロジピン／ヒドロクロロチアジドの固定用量合剤（ｆｉｘｅｄ　ｄｏｓｅ　ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ））と併用する（組み合わせる）と、アプロシテンタンは、利用可能な標準追加治療である例えばスピロノラクトン（ｓｐｉｒｏｎｏｌａｃｔｏｎｅ）よりも優れた効果をもたらす可能性がある。さらに、アプロシテンタンは、抵抗性高血圧及び他のエンドセリン関連疾患においてこれまで試験された主としてＥＴ$_A$選択的なアンタゴニストとは異なる薬理学的プロファイルを有する可能性がある。従って、バルサルタン等のアンジオテンシン受容体ブロッカー、アムロジピン等のカルシウムチャンネルブロッカー、及び／又は、利尿剤、特に、クロロチアジド（ｃｈｌｏｒｏｔｈｉａｚｉｄｅ）、クロルタリドン（ｃｈｌｏｒｔｈａｌｉｄｏｎｅ）、ヒドロクロロチアジド、インダパミド（ｉｎｄａｐａｍｉｄｅ）又はメトラゾン（ｍｅｔｏｌａｚｏｎｅ）等のサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）を含む、異なる薬理学的クラスの１又は２種以上の降圧療法を一般的に有する標準背景療法と組み合わせて処方した場合、エンドセリン受容体の効果的なデュアル遮断を引き起こすＥＲＡであるアプロシテンタンは、（抵抗性）高血圧の治療に特に適しているであろう（ＷＯ２０１８／１５３５１３、ＷＯ２０１８／１５４１０１）。かかる併用治療は、アプロシテンタンの最適有効用量においてでさえ、良好な副作用プロファイルを維持し、ＷＯ２０１６／０７３８４６のリスク評価法、及び／又は、例えば体液貯留に関連する副作用を軽減するための用量の低減を必要とせずに、かかる降圧療法単独による治療と比較して、優れた血圧の制御をもたらす可能性がある。

【００１７】

特に高血圧の病歴を有する患者の治療のためのさらなる標準背景療法は、ベータブロッカー（ホルモン、エピネフリン（アドレナリン）の効果を遮断する交感神経ベータ受容体遮断薬）を有する。ベータブロッカーは、心臓をより小さな力でよりゆっくりと鼓動させ、これにより血圧が低下し、血管の拡張を補助し、動脈の血流を改善する。

【００１８】

特に糖尿病若しくは糖尿病性腎臓疾患の病歴を有する患者の又は確立した（ｅｓｔａｂｌｉｓｈｅｄ）心血管疾患を有する患者の治療のためのさらなる標準背景療法は、ａｔｉｇｌｉｆｌｏｚｉｎ、ベキサグリフロジン（ｂｅｘａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、カナグリフロジン（ｃａｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ダパグリフロジン（ｄａｐａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、エンパグリフロジン（ｅｍｐａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、エルツグリフロジン（ｅｒｔｕｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ヘナグリフロジン（ｈｅｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、イプラグリフロジン（ｉｐｒａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ルセオグリフロジン（ｌｕｓｅｏｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、レモグリフロジン（ｒｅｍｏｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ソタグリフロジン（ｓｏｔａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ｔｉａｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ又はトホグリフロジン（ｔｏｆｏｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）等のＳＧＬＴ－２阻害剤を有し、腎臓におけるグルコースの再吸収を遮断し、グルコースの排出を増大させ、血中グルコース濃度を下げる。このよく特徴づけられた作用機序に加え、ＳＧＬＴ－２阻害剤は、血圧を下げ、血管硬化度を低下させ、内皮機能を改善し、ＥＲＡと類似した抗炎症及び抗繊維化特性を有する（Ｈ．Ｊ．Ｈｅｅｒｓｐｉｎｋら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ（２０１６）、１３４（１０）：７５２－７７２）。この独特な作用機序は、カナグリフロジン、ダパグリフロジン及びエンパグリフロジンを含む数種のＳＧＬＴ－２阻害剤の開発及び承認に繋がり、これらのすべては２型糖尿病を有する成人の血糖コントロールの改善を適応症としており、加えて、エンパグリフロジンは、確立した循環器疾患を有する患者における循環器系による死亡のリ

スクの低減を適応症としている。デュアルＳＧＬＴ－１及びＳＧＬＴ－２阻害剤であるソタグリフロジンについては、１型糖尿病の臨床試験中であることが報告されている。

【００１９】

糖尿病は心不全（ＨＦ）を伴うことが多く、その発症に寄与し得る。エンパグリフロジン等のＳＧＬＴ－２阻害剤は、特に治療の選択肢が非常に限定されているＨＦｐＥＦをも含む慢性ＨＦの治療に適切である可能性がある。ＥＭＰＡ－ＲＥＧ ＯＵＴＣＯＭＥ Ｔｒｉａｌ（Ｅｍｐａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｏｕｔｃｏｍｅｓ，ａｎｄ Ｍｏｒｔａｌｉｔｙ ｉｎ Ｔｙｐｅ ２ Ｄｉａｂｅｔｅｓ）は、高心血管リスクを有するＩＩ型糖尿病患者をエンパグリフロジン又は標準治療に対してランダム化した。結果は、心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、ＨＦのための入院及びあらゆる原因による死亡において改善を示唆した。ベースライン時にＨＦの診断を受けた患者の事後調査は、心血管死、ＨＦによる入院及びすべての原因による入院の有意な減少を示唆した（Ｄ．Ｈ．Ｋｉｍら、「Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｆｏｒ Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌｕｒｅ ａｎｄ Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｔｈｅｒａｐｉｅｓ」Ｃｕｒｒ Ｃａｒｄｉｏｌ．Ｒｅｐ（２０１７）１９：９４）。ＳＧＬＴ－２の作用機序は、ネフロンの近位尿細管におけるグルコース及びナトリウムの取り込みの同時阻害を引き起こし、これが、糸球体過剰ろ過の現象を引き起こすと推定される尿細管糸球体フィードバックのリセットをもたらすと考えられる。ＳＧＬＴ－２阻害剤の効果は、血漿グルコースレベルの低下又は糸球体ろ過量（ＧＦＲ）の降下とともに減少すると考えられており、従って、ＳＧＬＴ－２阻害剤は低血糖症を引き起こすリスクが本来的に低い。結果として、ＳＧＬＴ－２阻害剤の特性は、非糖尿病患者におけるＨＦｐＥＦをも含むＨＦを治療する途を開く可能性がある（Ｐ．Ｍａｒｔｅｎｓら、「Ｐｒｏｍｉｓｅ ｏｆ ＳＧＬＴ２ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｉｎ Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌｕｒｅ：Ｄｉａｂｅｔｅｓ ａｎｄ Ｂｅｙｏｎｄ」Ｃｕｒｒ Ｔｒｅａｔ Ｏｐｔｉｏｎｓ Ｃａｒｄｉｏ Ｍｅｄ（２０１７）１９：２３）。ＳＧＬＴ－２阻害剤の薬理学的効果に関連する副作用は体液量損失／血管内容積縮み（ｉｎｔｒａｖａｓｃｕｌａｒ ｖｏｌｕｍｅ ｃｏｎｔｒａｃｔｉｏｎ）であり得、これは脱水症状、血液量減少症、起立性低血圧症又は低血圧症を招く可能性がある。従って、ＳＧＬＴ－２阻害剤は一般に、血液濃縮の指標であるヘマトクリット（Ｈｃｔ）の増大及び抹消血管疾患に関連する血管損傷の想定される原因である血液粘性の増大を誘発する可能性がある。さらに、大規模臨床試験のデータは、ＳＧＬＴ２阻害剤は、血液量減少症、慢性腎不全、うっ血性心不全及び同時薬物治療（利尿剤、ＡＣＥ阻害剤、ＡＲＢ及びＮＳＡＩＤ）が考慮されるべきである、特に急性腎不全に罹りやすい患者において、急性腎不全及び腎機能不全を誘発する可能性があることを示唆している。ＳＧＬＴ－２阻害剤の腎臓に対する薬理学的作用には、血清クレアチニンの増大及びｅＧＦＲの低下が含まれる。

【００２０】

アプロシテンタンのＳＧＬＴ－２阻害剤との併用は特に興味深いものであろう（ＷＯ２０１９／１０６０６６）。上記のＰＲＥＣＩＳＩＯＮ試験で得られた予備データは、この利用可能なデータが、利用可能な試験規模の小ささを考慮しても：（ａ） 標準降圧背景療法に加えて単独で、又は、背景療法として、ＳＧＬＴ－２阻害剤及び当該標準降圧背景療法を受けた対象においてであるかを問わず、血圧データポイントに対するアプロシテンタンの治療の顕著な効果（本試験の臨床エンドポイント）を確認し；（ｂ）（ｉ） この併用治療の腎臓疾患、ＣＫＤ／ＤＫＤに関連する抗タンパク尿作用の改善；及び（ｉｉ） 第３６週目までのベースラインからのヘモグロビン値のわずかな低下を示すものであると考えることができることを示しており、本併用治療のさらなる潜在的臨床的有益性を示している。

【００２１】

高血圧は、最も多い心血管危険因子の１つであり、その有病率は上昇し続けている。近年の研究によれば、高血圧を有する人々は世界中で１０億人を超えており、この数は過去４０年間でほぼ2倍になった［Ｂｉｎ Ｚｈｏｕら、Ｔｈｅ Ｌａｎｃｅｔ；２０１７；

３８９（１００６４）：３７－５５］。高血圧を有する患者の多くが既存の種々の降圧療法で成功裏に処置されている一方、高血圧集団の１０～２０％では、異なる薬理学的クラスの少なくとも３種の降圧剤（利尿剤を含む）を最適用量で使用しているにも関わらず、血圧が高いままであり、高血圧ガイドライン［Ｒ．Ｍ．Ｃａｒｅｙら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ、２０１８；７２、ｐｐ．ｅ５３－ｅ９０；Ｎｏｕｂｉａｐ、Ｊ．Ｊ．ら、Ｈｅａｒｔ　２０１９；１０５：９８－１０５；Ｃａｒｅｙ　ＲＭら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．２０１９；７３（２）：４２４－４３１］及び医学界において、抵抗性高血圧を有するもの分類される。特定の集団は、高齢期において抵抗性高血圧を発症する危険が特に高く；これらには、肥満度指数（ｂｏｄｙ　ｍａｓｓ　ｉｎｄｅｘ）（ＢＭＩ）が高い患者、アフリカ系アメリカ人、閉経後の女性及び閉塞性睡眠時無呼吸の患者が含まれる［Ｃｏｙｌｅｗｒｉｇｈｔ、Ｍ．ら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ、２００８；５１、９５２－９；Ｒｏｂｅｒｉｅ、Ｄ．Ｒ．ら、Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｃａｒｄｉｏｌ、２０１２；２７、３８６－９１；Ｋｈａｎ、Ａ．ら、Ｉｎｔ　Ｊ　Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ、２０１３；１９３０１０－１９３０１０］。２０２５年までに、米国で約１千万人の患者が、欧州でも同様の数の患者が抵抗性高血圧を有するものと分類されると見込まれている［Ｎｏｕｂｉａｐ、Ｊ．Ｊ．ら、Ｈｅａｒｔ　２０１９；１０５：９８－１０５；Ｃａｒｅｙ　ＲＭら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．２０１９；７３（２）：４２４－４３１；Ｌｕ　Ｙら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．２０２２；７９（１）：２０７－２１７］。未制御高血圧（Ｕｎｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ）は多様な心血管及び腎臓有害転帰を引き起こし、これには、脳卒中、心疾患及び腎不全が含まれる。これらの併存症（ｃｏ－ｍｏｒｂｉｄｉｔｉｅｓ）は、患者の脆弱性（ｖｕｌｎｅｒａｂｉｌｉｔｙ）及びそれらの治療の複雑性を増大させる［Ｄａｕｇｈｅｒｔｙ、Ｓ．Ｌ．ら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．２０１２；１２５（１３）：１６３５－４２；Ｋｕｍｂｈａｎｉ、Ｄ．Ｊ．ら、Ｅｕｒ　Ｈｅａｒｔ　Ｊ．２０１３；３４（１６）：１２０４－１４；Ｍｕｎｔｎｅｒ、Ｐ．ら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．２０１４；６４：１０１２－１０２１］。高血圧の管理の現在の方向性は、血圧を、より早期に、より低く、夜及び朝の時間帯を含む２４時間の間制御することに向けられている。夜間血圧の管理は、心血管イベント、特に心不全を予防するために特に重要である（Ｋ．Ｋａｒｉｏ、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．２０１８；７１：９９７－１００９）。Ｅ．Ｄｏｌａｎらは、日中自由行動下血圧に対する調整後において、夜間自由行動下血圧に対するハザード比は有意なままであることを見出した。これらの結果から、著者らは２つの重要な臨床的メッセージを結論づけている：血圧の自由行動下測定（ａｍｂｕｌａｔｏｒｙ　ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ）は、心血管死亡率の予見において診療所での測定（ｃｌｉｎｉｃ　ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ）よりも優れており、夜間血圧は転帰を最もよく予見する（Ｅ　Ｄｏｌａｎら、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ　２００５、４６（１）：１５６－１６１）。

【００２２】

（参照により本明細書に取り込まれる）Ｋ．Ｋａｒｉｏ、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．２０１８；７１：９９７－１００９によれば、ＢＰの概日リズムのパターンは、例えば自由行動下血圧測定（ａｍｂｕｌａｔｏｒｙ　ＢＰ　ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ）（ＡＢＰＭ）により評価することができる。健常対象において、夜間ＢＰは日中ＢＰより１０％～２０％減少する（正常ディッパーパターン（ｎｏｒｍａｌ　ｄｉｐｐｅｒ　ｐａｔｔｅｒｎ））。ＢＰのこの概日リズムは、一部は神経液性因子（ｎｅｕｒｏｈｕｍｏｒａｌ　ｆａｃｔｏｒ）及び心血管系を制御する中枢及び抹消時計遺伝子の固有のリズムにより、そして一部は睡眠－覚醒行動パターンにより決定される。臓器障害を有さない高血圧患者もまたディッパーパターンを示すが；臓器障害を有する患者は、夜間ＢＰ低下が小さいノン・ディッパーパターン（ｎｏｎｄｉｐｐｅｒ　ｐａｔｔｅｒｎ）（又は、夜間ＢＰが日中ＢＰよりもむしろ高いライザーパターン（ｒｉｓｅｒ　ｐａｔｔｅｒｎ））を示す傾向がある。夜間ＢＰ降下は：ライザー、ノン・ディッパー、ディッパー及びエクストリーム・ディッパー（ｅｘｔｒｅｍｅ　ｄｉｐｐｅｒ）パターンの４つのグループに分類される。これらのグループの定義は夜間ＢＰ降下に基づいている。Ｋａｒｉｏは、夜間高血圧及び夜間

ＢＰのノン・ディッパー／ライザーパターンは、精神認知機能障害（ｐｓｙｃｈｏｃｏｇｎｉｔｉｖｅ　ｄｙｓｆｕｎｃｔｉｏｎ）（認知機能障害、アパシー（ａｐａｔｈｙ）、転倒及びセデンタリー・ライフスタイル（ｓｅｄｅｎｔａｒｙ　ｌｉｆｅｓｔｙｌｅ）並びに脳卒中）、高血圧性心疾患（左心室肥大、拡張機能低下（ｒｅｄｕｃｅｄ　ｄｉａｓｔｏｌｉｃ　ｆｕｎｃｔｉｏｎ））、血管障害（ｖａｓｃｕｌａｒ　ｄａｍａｇｅ）（頸動脈内膜中膜厚（ｃａｒｏｔｉｄ　ｉｎｔｉｍａ-ｍｅｄｉａ　ｔｈｉｃｋｎｅｓｓ）、脈波伝播速度及び心臓足首血管指数（ｃａｒｄｉｏ　ａｎｋｌｅ　ｖａｓｃｕｌａｒ　ｉｎｄｅｘ）の増大）及び慢性腎臓疾患（ＣＫＤ；糸球体濾過量及び尿中アルブミン／クレアチニン排出比の低下）の素因であると述べている。

【００２３】

Ｂｕｒｎｉｅｒ及びＤａｍｉａｎａｋｉは、ＣＫＤの患者において、ディッピングパターンの低下若しくは逆転又は仮面及び抵抗性高血圧がよく見られ、心血管及び腎予後の悪さとも関連していると述べている。今日の降圧治療の選択肢は、ＳＧＬＴ－２阻害剤及び新規な非ステロイド系鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト等の、既存の腎及び心血管リスクを下げることができる新規な薬剤により広くなっている（Ｂｕｒｎｉｅｒ及びＤａｍｉａｎａｋｉ；Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ．２０２３；１３２：１０５０－１０６３；参照により本明細書に取り込まれる）。著者らは：「一般集団において高血圧は主要心血管危険因子であるが、腎機能低下を含む数種の他の危険因子を合わせ有するＣＫＤの患者においてはなおさらである。ＣＫＤの患者は、誤診を避けるために正確に診断されるべきである幾つかの特異的なＢＰ特性及び高血圧表現型により特徴づけられる。この目的のために、夜間の時間帯をも含む非医療環境下（ｏｕｔ－ｏｆ－ｏｆｆｉｃｅ）ＢＰ測定が現在強く推奨されており、これをより広範に使用することにより、ＢＰが日中の間並びに夜間において制御されていることを確認すべきである。今日、ＣＫＤの患者の高いパーセンテージにおいてＢＰがほとんど制御されておらず、これは主として夜間ＢＰの上昇によるものである。」と結論付けている。

【発明の概要】

【００２４】

従って、エンドセリン受容体の効果的なデュアル遮断を引き起こすＥＲＡであるアプロシテンタンは、（慢性）高血圧、特に（慢性）抵抗性高血圧の、臨床的に有効性が証明され、かつ、安全な長期にわたる治療にとりわけ適切であると考えられ、抵抗性高血圧の治療は、一般に、標準背景療法；例えば、特にＡＲＢ又はＡＣＥ阻害剤等のレニン－アンジオテンシン系の調節剤；ＣＣＢ；利尿剤；及び／又はベータブロッカーと組み合わせて行われるものと理解されている。さらに、かかる制御困難性又は抵抗性高血圧と診断された患者集団は、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、うっ血性心不全及び／又は睡眠時無呼吸症候群を特に含む１又は２以上の併存症を一般に有する虚弱患者集団（ｆｒａｉｌ　ｐａｔｉｅｎｔ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ）であると理解されている。加えて、（上記の併存症と関連し又は関連しない）さらなる併存症はＣＫＤ（例えば、ＣＫＤ又は糖尿病に関連するＣＫＤ（ＤＫＤ））であり得る。従って、特に糖尿病、虚血性心疾患、うっ血性心不全及び／又は（糖尿病に関連するＣＫＤ（ＤＫＤ）を含む）ＣＫＤをとりわけ含む特定の併存症の場合には、とりわけＳＧＬＴ－２阻害剤等の（追加の）背景療法は、アプロシテンタン等の臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された異なるクラスの降圧剤と併用する上で特に興味の対象となるであろう。

【００２５】

アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩は、有意かつ長期的に持続する収縮期及び拡張期血圧の低下が要求される特定のエンドセリン関連障害、特に制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧に対する臨床的に有効性が証明された治療の提供に特に有用であり、とりわけ、１又は２以上の併存症を有する対象において、かかる高血圧障害に対する標準背景療法又は高血圧と一般的に関連する疾患若しくは障害に対する標準背景療法である他の有効成分又は治療剤と組み合わせて（併用して）使用する場合に有用であることが見出された。

【００２６】
本発明の詳細な記述
１）　本発明の第１の態様は、エンドセリン関連障害の治療方法であって、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを有する、上記治療方法を必要とする対象における制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧；慢性腎臓疾患（ＣＫＤ）［特に、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（特に、ステージ３又は４のＣＫＤ）］、及び、とりわけ高血圧に起因／関連し、及び／又は、糖尿病に起因／関連する（特にこれらのステージの）ＣＫＤ（糖尿病性腎臓疾患（ＤＫＤ））;又は糖尿病を特に含むエンドセリン関連障害の治療方法に関する。
【００２７】
特に、上記のＣＫＤは、（ＵＡＣＲ＞３００ｍｇ／ｇと定義される）マクロタンパク尿（ｍａｃｒｏｐｒｏｔｅｉｎｕｒｉａ）に関連するものであってよい。
【００２８】
ＵＡＣＲは腎障害（ｒｅｎａｌ　ｄｙｓｆｕｎｃｔｉｏｎ）のバイオマーカーであり、腎臓に障害を有する患者においてモニターされる（Ｌｅｖｅｙら、Ｕｓｅｓ　ｏｆ　ＧＦＲ　ａｎｄ　ａｌｂｕｍｉｎｕｒｉａ　ｌｅｖｅｌ　ｉｎ　ａｃｕｔｅ　ａｎｄ　ｃｈｒｏｎｉｃ　ｋｉｄｎｅｙ　ｄｉｓｅａｓｅ。Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ．２０２２；３８６（２２）：２１２０－２８］。
【００２９】
高血圧に起因し／関連し、任意で、加えてさらに糖尿病（糖尿病性腎臓疾患（ＤＫＤ））に関連するＣＫＤ（特にステージ３又は４のＣＫＤ）のかかる治療方法は、同様に、制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧を治療することを意味し、当該高血圧は、かかるＣＫＤを引き起こし／に関連する当該高血圧を含み、当該ＣＫＤは、任意で、当該高血圧に加えて、糖尿病とさらに関連するものとする。
【００３０】
２）　さらなる態様は、上記治療方法を必要とする当該対象が、標準背景療法（かかる標準背景療法は、高血圧の治療に適切であるものとする。）を受けている対象である、態様１）に従う方法に関する。
【００３１】
３）　さらなる態様は、当該標準背景療法が、高血圧の予防又は治療に適切な第一選択治療（ｆｉｒｓｔ　ｌｉｎｅ　ｔｈｅｒａｐｉｅｓ）、特に高血圧治療としてのアンジオテンシン受容体ブロッカー（ＡＲＢ）又はＡＣＥ阻害剤、とりわけ（さらに）カルシウムチャンネルブロッカー（ＣＣＢ）及び／又は利尿剤（特にサイアザイド様利尿剤）と組み合わせ（併用し）；任意で（さらに）ベータブロッカーと組み合わせた（併用した）アンジオテンシン受容体ブロッカー（ＡＲＢ）又はＡＣＥ阻害剤を含む、態様２）に従う方法に関する。
【００３２】
好ましくは、かかる標準背景療法は、存在する場合には、レニン－アンジオテンシン系の調節剤、すなわちＡＲＢ又はＡＣＥ阻害剤のいずれかである１種の有効成分のみを有するものとする。
【００３３】
さらに、ベータブロッカーが、特に虚血性心疾患及び／又はうっ血性心不全等の心臓併存症（ｃａｒｄｉａｃ　ｃｏｍｏｒｂｉｄｉｔｉｅｓ）の病歴を有する対象に推奨される標準背景療法であるものとする。
【００３４】
４）　さらなる態様は、当該標準背景療法が：
－　アンジオテンシン受容体ブロッカー（特に、バルサルタン並びにロサルタン（ｌｏｓａｒｔａｎ）、カンデサルタン（ｃａｎｄｅｓａｒｔａｎ）、イルベサルタン（ｉｒｂｅ

ｓａｒｔａｎ）、テルミサルタン（ｔｅｌｍｉｓａｒｔａｎ）、エプロサルタン（ｅｐｒｏｓａｒｔａｎ）、オルメサルタン（ｏｌｍｅｓａｒｔａｎ）、アジルサルタン（ａｚｉｌｓａｒｔａｎ）、フィマサルタン（ｆｉｍａｓａｒｔａｎ））又はその薬学的に許容される塩；又は、
ＡＣＥ阻害剤（特に、エナラプリル、ラミプリル（ｒａｍｉｐｒｉｌ）、キナプリル（ｑｕｉｎａｐｒｉｌ）、ペリンドプリル（ｐｅｒｉｎｄｏｐｒｉｌ）、リシノプリル、ベナゼプリル（ｂｅｎａｚｅｐｒｉｌ）、イミダプリル（ｉｍｉｄａｐｒｉｌ）、トランドラプリル（ｔｒａｎｄｏｌａｐｒｉｌ）、シラザプリル（ｃｉｌａｚａｐｒｉｌ））、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　カルシウムチャンネルブロッカー(特に、アムロジピン並びにアラニジピン（ａｒａｎｉｄｉｐｉｎｅ）、アゼルニジピン（ａｚｅｌｎｉｄｉｐｉｎｅ）、バルニジピン（ｂａｒｎｉｄｉｐｉｎｅ）、ベニジピン（ｂｅｎｉｄｉｐｉｎｅ）、シルニジピン（ｃｉｌｎｉｄｉｐｉｎｅ）、クレビジピン（ｃｌｅｖｉｄｉｐｉｎｅ）、エフォニジピン（ｅｆｏｎｉｄｉｐｉｎｅ）、フェロジピン（ｆｅｌｏｄｉｐｉｎｅ）、イスラジピン（ｉｓｒａｄｉｐｉｎｅ）、ラシジピン（ｌａｃｉｄｉｐｉｎｅ）、レルカニジピン（ｌｅｒｃａｎｉｄｉｐｉｎｅ）、マニジピン（ｍａｎｉｄｉｐｉｎｅ）、ニカルジピン（ｎｉｃａｒｄｉｐｉｎｅ）、ニフェジピン（ｎｉｆｅｄｉｐｉｎｅ）、ニルバジピン（ｎｉｌｖａｄｉｐｉｎｅ）、ニモジピン（ｎｉｍｏｄｉｐｉｎｅ）、ニソルジピン（ｎｉｓｏｌｄｉｐｉｎｅ）、ニトレンジピン（ｎｉｔｒｅｎｄｉｐｉｎｅ）、プラニジピン（ｐｒａｎｉｄｉｐｉｎｅ））又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　フロセミド（ｆｕｒｏｓｅｍｉｄｅ）、ブメタニド（ｂｕｍｅｔａｎｉｄｅ）、エタクリン酸（ｅｔｈａｃｒｙｎｉｃ　ａｃｉｄ）、トルセミド（ｔｏｒｓｅｍｉｄｅ）を含むループ利尿剤；スピロノラクトン、エプレレノン（ｅｐｌｅｒｅｎｏｎｅ）若しくはフィネレノン（ｆｉｎｅｒｅｎｏｎｅ）等のアルドステロンアンタゴニスト又はアルドステロン合成酵素阻害剤を含むカリウム保持性利尿剤；アセタゾラミド（ａｃｅｔａｚｏｌａｍｉｄｅ）及びメタゾラミド（ｍｅｔｈａｚｏｌａｍｉｄｅ）を含む炭酸脱水酵素阻害剤；とりわけクロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等の特にサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）；を含む利尿剤（好ましい利尿剤は、サイアザイド様利尿剤、特にクロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。）；及び／又は、
－　ベータブロッカー（交感神経ベータ受容体遮断薬）、特に、アセブトロール（ａｃｅｂｕｔｏｌｏｌ）、アテノロール（ａｔｅｎｏｌｏｌ）、ビソプロロール（ｂｉｓｏｐｒｏｌｏｌ）、メトプロロール（ｍｅｔｏｐｒｏｌｏｌ）（即時放出又は持続性放出）、ナドロール（ｎａｄｏｌｏｌ）、ネビボロール（ｎｅｂｉｖｏｌｏｌ）、プロプラノロール（ｐｒｏｐｒａｎｏｌｏｌ）（即時放出又は持続性放出）；
を有する態様２）の方法に関し、
かかる標準背景療法は、上記の標準背景療法剤の少なくとも１種（特に１～４種）を有し、加えて、上記のさらなる背景療法剤を有してよく、かかるさらなる背景療法剤は、例えば異なる薬理学的作用のさらなる利尿剤等の異なる薬理学的作用を有するものとする。
【００３５】
４ａ）　従って、本態様４）の第１の副態様は、当該標準背景療法が：
－　アンジオテンシン受容体ブロッカー（特に、バルサルタン並びにロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、フィマサルタン）又はその薬学的に許容される塩；又は、
ＡＣＥ阻害剤（特に、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、トランドラプリル、シラザプリル）、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　カルシウムチャンネルブロッカー(特に、アムロジピン並びにアラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、クレビジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン

、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、プラニジピン）又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　スピロノラクトン、エプレレノン又はフィネレノン等のアルドステロンアンタゴニスト；又は、（バクスドロスタット（ｂａｘｄｒｏｓｔａｔ）等の）アルドステロン合成酵素阻害剤；及び／又は
－　下記から選択される利尿剤：
－－　フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸又はトルセミドを含むループ利尿剤；
－－　アセタゾラミド又はメタゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤；
－－　とりわけ、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等の特にサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）（好ましい利尿剤は、サイアザイド様利尿剤、特にクロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。）；又は、
－－　アルドステロンアンタゴニスト又はアルドステロン合成酵素阻害剤ではないカリウム保持性利尿剤（例はアミロライド（ａｍｉｌｏｒｉｄｅ）である。）；
－　ベータブロッカー（交感神経ベータ受容体遮断薬）、特に、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール（即時放出又は持続性放出）、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール（即時放出又は持続性放出）；
を有する［特に、当該標準背景療法が、上記からなる群より選択される、少なくとも２種の（特に３又は４種の）他の降圧薬を有する］、態様２）の方法に関する。

【００３６】

４ｂ）　従って、本態様４）の第２の副態様は、当該標準背景療法が：
－　アンジオテンシン受容体ブロッカー（特に、バルサルタン並びにロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、フィマサルタン）又はその薬学的に許容される塩；又は、
ＡＣＥ阻害剤（特に、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、トランドラプリル、シラザプリル）、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　カルシウムチャンネルブロッカー(特に、アムロジピン並びにアラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、クレビジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、プラニジピン）又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トルセミドを含むループ利尿剤；及び／又は、
－　下記から選択されるさらなる利尿剤：
－－　アルドステロンアンタゴニスト又はアルドステロン合成酵素阻害剤ではない、カリウム保持性利尿剤（例えばアミロライド）；
－－　スピロノラクトン、エプレレノン又はフィネレノン等のアルドステロンアンタゴニスト；又は、（バクスドロスタット等の）アルドステロン合成酵素阻害剤；
－－　アセタゾラミド及びメタゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤；又は、
－－　特に、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等の特にサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）（好ましい利尿剤は、サイアザイド様利尿剤、特にクロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。）；及び／又は、
－　ベータブロッカー（交感神経ベータ受容体遮断薬）、特に、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール（即時放出又は持続性放出）、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール（即時放出又は持続性放出）；
を有する［特に、当該標準背景療法が、上記からなる群より選択される、少なくとも２種の（特に３又は４種の）他の降圧薬を有する］、態様２）の方法に関する。

【００３７】

５）　さらなる態様は、上記治療方法を必要とする当該対象が、下記からなる群より独立に選択される少なくとも３種の他の降圧薬を投与されている対象である、態様１）～３）のいずれか１つに従う方法に関し；
－　アンジオテンシン受容体ブロッカー（特に、バルサルタン並びにロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、フィマサルタン）又はその薬学的に許容される塩；
－　ＡＣＥ阻害剤（特に、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、トランドラプリル、シラザプリル）、又はその薬学的に許容される塩；
－　カルシウムチャンネルブロッカー(特に、アムロジピン並びにアラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、クレビジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、プラニジピン）又はその薬学的に許容される塩；
－　フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トルセミドを含むループ利尿剤；スピロノラクトン、エプレレノン若しくはフィネレノン等のアルドステロンアンタゴニスト又はアルドステロン合成酵素阻害剤を含むカリウム保持性利尿剤；アセタゾラミド及びメタゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤；とりわけクロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等の特にサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）；を含む利尿剤（好ましい利尿剤は、サイアザイド様利尿剤、特にクロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。）；及び
－　ベータブロッカー（交感神経ベータ受容体遮断薬）、特に、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール（即時放出又は持続性放出）、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール（即時放出又は持続性放出）；
好ましくは、当該少なくとも３種の他の降圧薬は、存在する場合には、レニン－アンジオテンシン系の１種の調節剤のみ、すなわちＡＲＢ又はＡＣＥ阻害剤のいずれかを有するものとする。

【００３８】

６）　さらなる態様は、アプロシテンタンが、下記からなる群より独立に選択される少なくとも３種の他の降圧薬と組み合わせて（併用して）投与される、態様１）～３）のいずれか１つに従う方法に関し；
－　アンジオテンシン受容体ブロッカー（特に、バルサルタン並びにロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、フィマサルタン）又はその薬学的に許容される塩；又は、
ＡＣＥ阻害剤（特に、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、トランドラプリル、シラザプリル）、又はその薬学的に許容される塩；
－　カルシウムチャンネルブロッカー（特に、アムロジピン並びにアラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、クレビジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、プラニジピン）又はその薬学的に許容される塩；
－　フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トルセミドを含むループ利尿剤；スピロノラクトン、エプレレノン若しくはフィネレノン等のアルドステロンアンタゴニスト又はアルドステロン合成酵素阻害剤を含むカリウム保持性利尿剤；アセタゾラミド及びメタゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤；とりわけクロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等の特にサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）；を含む利尿剤（好ましい利尿剤は、サイアザイド様利尿剤、特にクロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。）；及び
－　ベータブロッカー（交感神経ベータ受容体遮断薬）、特に、アセブトロール、アテノ

ロール、ビソプロロール、メトプロロール（即時放出又は持続性放出）、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール（即時放出又は持続性放出）；
特に、ＡＲＢ及びＡＣＥ阻害剤から選択されるレニン－アンジオテンシン系の１種の調節剤が、かかる併用治療において投与され；レニン－アンジオテンシン系の１種の調節剤のみ、すなわちＡＲＢ又はＡＣＥ阻害剤のいずれかが投与されるものとする。
【００３９】
７）　さらなる態様は、当該対象が、糖尿病（ｄｉａｂｅｔｅｓ）（特に糖尿病（ｄｉａｂｅｔｅｓ　ｍｅｌｌｉｔｕｓ）、虚血性心疾患、脳卒中及び／又はうっ血性心不全を含む併存症の病歴を有する、態様１）～６）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４０】
８）　さらなる態様は、当該対象が糖尿病（ｄｉａｂｅｔｅｓ）（特に糖尿病（ｄｉａｂｅｔｅｓ　ｍｅｌｌｉｔｕｓ））の病歴を有する場合には、当該対象が、（高血圧の治療に適切な標準背景療法に加えて）
－　心不全を有する成人の心血管死及び心不全による入院のリスクを低減するために；及び／又は、
－　２型糖尿病及び確立した心血管疾患を有する成人の心血管死のリスクを低減するために；及び／又は、
－　２型糖尿病を有する成人の血糖コントロールを改善するための食事療法と運動療法に対する補助として；及び／又は、
－　糖尿病（特に２型糖尿病）の治療のために；
適切な標準背景療法を受けている対象である、態様１）～７）のいずれか１つに従う方法に関し；
特に、当該対象は、（高血圧の治療に適切な標準背景療法に加えて）糖尿病（特に２型糖尿病）の治療に適切な標準背景療法を受けている対象である。
【００４１】
９）　さらなる態様は、当該対象が、標準高血圧背景療法に加えて、さらなる標準背景療法、特に糖尿病の治療に適切な標準背景療法を受けている対象であり；当該追加の標準背景療法が、
－　ＳＧＬＴ－２阻害剤（特に、ａｔｉｇｌｉｆｌｏｚｉｎ、ベキサグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、ソタグリフロジン又はトホグリフロジン；又はその薬学的に許容される塩；とりわけ、ベキサグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、ソタグリフロジン又はトホグリフロジン；殊に、カナグリフロジン、又はダパグリフロジン、又はエンパグリフロジン）又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　メトホルミン（ｍｅｔｆｏｒｍｉｎ）；及び／又は、
－　インスリン；及び／又は、
－　スルホニルウレア（特に、グリベンクラミド（ｇｌｉｂｅｎｃｌａｍｉｄｅ））又はその薬学的に許容される塩；及び／又は；
－　ＤＰＰ－４阻害剤（特に、シタグリプチン（ｓｉｔａｇｌｉｐｔｉｎ）、ビルダグリプチン（ｖｉｌｄａｇｌｉｐｔｉｎ）、サキサグリプチン（ｓａｘａｇｌｉｐｔｉｎ）又はリナグリプチン（ｌｉｎａｇｌｉｐｔｉｎ））又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、
－　ＧＬＰ－１受容体アゴニスト（特に、エキセナチド（ｅｘｅｎａｔｉｄｅ）、リラグルチド（ｌｉｒａｇｌｕｔｉｄｅ）、リキシセナチド（ｌｉｘｉｓｅｎａｔｉｄｅ）、アルビグルチド（ａｌｂｉｇｌｕｔｉｄｅ）、デュラグルチド（ｄｕｌａｇｌｕｔｉｄｅ）、タスポグルチド（ｔａｓｐｏｇｌｕｔｉｄｅ）、セマグルチド（ｓｅｍａｇｌｕｔｉｄｅ））；又は、ｔｒｉｚｅｐａｔｉｄｅ等のデュアルＧＬＰ－１／ＧＩＰアゴニスト）；及び／又は、

－　チアゾリジンジオン（ｔｈｉａｚｏｌｉｄｉｎｅｄｉｏｎｅ）又はその薬学的に許容される塩；
を有し；
特に、かかる追加の標準背景療法が、ＳＧＬＴ－２阻害剤；メトホルミン及び／又はＤＰＰ－４阻害剤；
とりわけＳＧＬＴ－２阻害剤を有し、当該ＳＧＬＴ－２阻害剤（特に、ベキサグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、ソタグリフロジン又はトホグリフロジン；とりわけ、カナグリフロジン又はダパグリフロジン又はエンパグリフロジン）が、特に、
－　心不全を有する成人の心血管死及び心不全による入院のリスクを低減するために；及び／又は、
－　２型糖尿病及び確立した心血管疾患を有する成人の心血管死のリスクを低減するために；及び／又は、
－　２型糖尿病を有する成人の血糖コントロールを改善するための食事療法と運動療法に対する補助として；
適応される、態様１）～８）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００４２】

態様１）～９）のいずれか１つに従うかかる方法は、同様に、アプロシテンタンが、かかる標準背景療法と組み合わせて投与される、制御困難性高血圧及び抵抗性高血圧を含む高血圧の治療において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関するものとする。

【００４３】

さらに、態様１）～９）のいずれか１つに従うかかる方法は、同様に、かかる方法において使用されることが意図され、特に、制御困難性高血圧及び抵抗性高血圧を含む高血圧、又は、慢性腎臓疾患（ＣＫＤ）［特に、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（特に、ステージ３又は４のＣＫＤ）］、とりわけ高血圧に起因／関連する、及び／又は、糖尿病に起因／関連する（特にこれらのステージの）ＣＫＤ（糖尿病性腎臓疾患（ＤＫＤ））の治療において使用されることが意図され；
－　さらなる有効成分として、１又は２種以上のかかる標準背景療法を有し；又は、
－　１又は２種以上のかかる標準背景療法と組み合わせて投与されるべき；
アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関するものとする。

【００４４】

「アンジオテンシン受容体ブロッカー」又は「ＡＲＢ」という用語は、本出願において、バルサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン又はこれらの１つの薬学的に許容される塩を特に意味する。好ましいＡＲＢは、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩である。

【００４５】

「アンジオテンシン変換酵素阻害剤」又は「ＡＣＥ阻害剤」という用語は、本出願において、カプトプリル（ｃａｐｔｏｐｒｉｌ）、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル若しくはシラザプリル又はこれらの１つの薬学的に許容される塩を特に意味する。

【００４６】

「カルシウムチャンネルブロッカー」又は「ＣＣＢ」という用語は、本出願において、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、クレビジピン、イスラジピン、エフォニジピン、フェロジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、プラニジピン、ベラパミル（ｖｅｒａｐａｍｉｌ）若しくはジルチアゼム（ｄｉｌｔｉａｚｅｍ）又はこれらの１つの薬学的に許容される塩を特に意

味する。好ましいＣＣＢは、アムロジピン又はその薬学的に許容される塩である。
【００４７】
「ＳＧＬＴ－２阻害剤」という用語は、特に、ａｔｉｇｌｉｆｌｏｚｉｎ、ベキサグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、ソタグリフロジン、ｔｉａｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ又はトホグリフロジン（とりわけ、カナグリフロジン又はダパグリフロジン又はエンパグリフロジン）等のナトリウムグルコース共輸送体２の阻害剤を意味する。
【００４８】
「ＤＰＰ－４阻害剤」又は「ＤＰＰ－ＩＶ阻害剤」という用語は、特に、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン及びリナグリプチン、並びに、ｇｅｍｉｇｌｉｐｔｉｎ、アナグリプチン（ａｎａｇｌｉｐｔｉｎ）、テネリグリプチン（ｔｅｎｅｌｉｇｌｉｐｔｉｎ）、アログリプチン（ａｌｏｇｌｉｐｔｉｎ）、トレラグリプチン（ｔｒｅｌａｇｌｉｐｔｉｎ）、オマリグリプチン（ｏｍａｒｉｇｌｉｐｔｉｎ）、ｅｖｏｇｌｉｐｔｉｎ及びｄｕｔｏｇｌｉｐｔｉｎ等のジペプチジルペプチダーゼ４の阻害剤を意味する。
【００４９】
「ＧＬＰ－１受容体アゴニスト」という用語は、特に、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、セマグルチド等のグルカゴン様ペプチド－１受容体のアゴニストを意味する。
【００５０】
「デュアルＧＬＰ－１／ＧＩＰアゴニスト」という用語は、特にｔｒｉｚｅｐａｔｉｄｅ等の、グルカゴン様ペプチド－１受容体及びグルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド（ＧＩＰ）受容体のデュアルアゴニストを意味する。
【００５１】
「スルホニルウレア」という用語は、特に、グリベンクラミド（グリブリド）、グリボルヌリド（ｇｌｉｂｏｒｎｕｒｉｄｅ）、グリクラジド（ｇｌｉｃｌａｚｉｄｅ）、グリピジド（ｇｌｉｐｉｚｉｄｅ）、グリキドン（ｇｌｉｑｕｉｄｏｎｅ）、グリソキセピド（ｇｌｉｓｏｘｅｐｉｄｅ）、グリクロピラミド（ｇｌｙｃｌｏｐｙｒａｍｉｄｅ）又はグリメピリド（ｇｌｉｍｅｐｉｒｉｄｅ）を意味する。
【００５２】
ＴＺＤと略され、グリタゾン（ｇｌｉｔａｚｏｎｅｓ）としても知られる「チアゾリジンジオン」という用語は、ＰＰＡＲγ（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ）のアゴニストを意味し、特に、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ロシグリタゾン（ｒｏｓｉｇｌｉｔａｚｏｎｅ）又はｌｏｂｅｇｌｉｔａｚｏｎｅを意味する。
【００５３】
「利尿剤」という用語は、本出願において、フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トルセミドを含むループ利尿剤；例えばアミロライドを含み、特に、スピロノラクトン、エプレレノン若しくはフィネレノン等のアルドステロンアンタゴニスト（あるいは、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト（ＭＲＡ）と呼ばれる）を含むカリウム保持性利尿剤；又は（バクスドロスタット等の）アルドステロン合成酵素阻害剤；アセタゾラミド及びメタゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤；及び、とりわけ、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等のサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）を特に意味する。好ましいサイアザイド様利尿剤は、クロルタリドン又はヒドロクロロチアジドである。疑義を避けるために、利尿的薬理学的効果をたとえ有していても、ＳＧＬＴ－２阻害剤は、本明細書において使用される「利尿剤」という用語には包含されない。さらに、特定のカリウム保持性利尿剤は、利尿作用によりカリウム保持性利尿剤とみなすよりは、むしろ、主としてそれらの薬理作用により、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト（ＭＲＡ）／アルドステロンアンタゴニスト（例えばフィネレノン）又はアルドステロン合成酵素阻害剤（例えばバクスドロスタット）とみな

すことができる。かかるカリウム保持性利尿剤は本明細書において利尿剤の定義に含まれる。さらに、標準背景療法は、本明細書において定義した数種の利尿剤の併用（組み合わせ）を有してよいものとする。利尿剤の具体的な併用（組み合わせ）は、（ｉ） アルドステロンアンタゴニストのサイアザイド様利尿剤との併用；（ｉｉ） アルドステロンアンタゴニストのループ利尿剤との併用；（ｉｉｉ） アルドステロン合成酵素阻害剤のサイアザイド様利尿剤との併用； （ｉｖ） アルドステロン合成酵素阻害剤のループ利尿剤との併用；及び（ｖ） ループ利尿剤のサイアザイド様利尿剤との併用である。

【００５４】

「ベータブロッカー」という用語は、かかる交感神経ベータ受容体遮断薬、特に、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、（即時放出又は持続性放出製剤を含む）メトプロロール、ナドロール、ネビボロール及び（即時放出又は持続性放出製剤を含む）プロプラノロールを意味し；とりわけ、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ネビボロール及びプロプラノロールを意味する。

【００５５】

標準背景療法は、好ましくは、例えば単剤治療として与えられる場合、各有効成分の耐性有効用量に対応する用量で投与されるべきである。特に、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり１６０ｍｇ又は３２０ｍｇのバルサルタンの経口投与に適した剤型（ｄｏｓａｇｅ ｆｏｒｍ）で投与されるべきであり；ロサルタン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり５０ｍｇ又は１００ｍｇのロサルタンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；イルベサルタン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり７５ｍｇ、１５０ｍｇ又は３００ｍｇのイルベサルタンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；アムロジピン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり５ｍｇ又は１０ｍｇのアムロジピンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；エナラプリル又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり２．５ｍｇ～４０ｍｇのエナラプリルの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；リシノプリル又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり２．５ｍｇ～４０ｍｇのリシノプリルの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；ラミプリル又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり２．５ｍｇ～２０ｍｇのラミプリルの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；メトホルミンは、存在する場合には、１日当たり５００ｍｇ～２０００ｍｇのメトホルミンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；グリベンクラミドは、存在する場合には、１日当たり１．２５ｍｇ～５ｍｇのグリベンクラミドの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；シタグリプチンは、存在する場合には、１日当たり２５ｍｇ～１００ｍｇのシタグリプチンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；ビルダグリプチンは、存在する場合には、１日当たり５０ｍｇのビルダグリプチン２回の経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；サキサグリプチンは、存在する場合には、１日当たり２．５ｍｇ又は５ｍｇのサキサグリプチンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；リナグリプチンは、存在する場合には、１日当たり５ｍｇのリナグリプチン２回の経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；ベキサグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり５～５０ｍｇ（特に２０ｍｇ）のベキサグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；カナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり５０～４００ｍｇ（特に５０ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ又は３００ｍｇ；とりわけ１００ｍｇ又は３００ｍｇ；殊に１００ｍｇ）のカナグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；ダパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり１～２０ｍｇ（特に、５ｍｇ又は１０ｍｇ）のダパグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；エンパグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり５～５０ｍｇ（特に、１０ｍｇ又は２５ｍｇ）のエンパグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；エルツグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり２．

５～５０ｍｇ（特に、５ｍｇ又は１５ｍｇ）のエルツグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；ヘナグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり５～１００ｍｇ（特に２５ｍｇ）のヘナグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；イプラグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり１０～１００ｍｇ（特に、２５ｍｇ又は５０ｍｇ）のイプラグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；ルセオグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり１～１０ｍｇ（特に、２．５ｍｇ又は５ｍｇ）のルセオグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり；ソタグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり５０～５００ｍｇ（特に、７５ｍｇ、２００ｍｇ又は４００ｍｇ）のソタグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきであり、トホグリフロジン又はその薬学的に許容される塩は、存在する場合には、１日当たり１０～５０ｍｇ（特に２０ｍｇ）のトホグリフロジンの経口投与に適した剤型で投与されるべきである。

【００５６】

１０）　本発明のさらなる側面は、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、

－　４週間の治療後に、ベースラインからの少なくとも約１２ｍｍＨｇ（特に、少なくとも約１５ｍｍＨｇ）の収縮期血圧の低下（当該低下は、トラフ時に、付き添いなしの自動診察室血圧測定（ｕｎａｔｔｅｎｄｅｄ　Ａｕｔｏｍａｔｅｄ　Ｏｆｆｉｃｅ　Ｂｌｏｏｄ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ　Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ）（ｕＡＯＢＰＭ）により測定される。）；及び／又は、

－　４週間の治療後に、少なくとも３．５ｍｍＨｇの収縮期血圧の平均プラセボ補正低下（ｍｅａｎ　ｐｌａｃｅｂｏ　ｃｏｒｒｅｃｔｅｄ　ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ）（当該低下は、トラフ時に、付き添いなしの自動診察室血圧測定（ｕＡＯＢＰＭ）により測定される。）；

をもたらす、態様１）～９）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００５７】

１１）　さらなる態様は、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、４週間の治療後に、ベースラインからの少なくとも約８ｍｍＨｇ（特に、少なくとも約１０ｍｍＨｇ）の拡張期血圧の低下をもたらす（当該低下は、トラフ時に、付き添いなしの自動診察室血圧測定（ｕＡＯＢＰＭ）により測定される。）、態様１）～１０）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００５８】

１２）　さらなる態様は、当該最初の４週間の治療後の追加の３２週間の当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、かかる追加の３２週の間における、ベースラインからの収縮期血圧及び／又は拡張期血圧の平均低下の維持を少なくともももたらす、態様１）～１１）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００５９】

１３）　さらなる態様は、血圧低下に対する（特に、態様１０）に従う収縮期血圧低下に対する）上記臨床効果が、（当該最初の４週間の治療の３２週後に始まる）４週間の休薬期間（ｗｉｔｈｄｒａｗａｌ　ｐｅｒｉｏｄ）後に確認され、平均収縮期血圧が、１日当たり２５ｍｇの用量でアプロシテンタンの投与を続けた対象の平均収縮期血圧と比較して、プラセボを投与された対象において上昇し（すなわち、それぞれプラセボとアプロシテンタンに対する３６週目と４０週目の間の平均ＳＢＰの差を測定し、平均ＳＢＰを比較することによる）；当該上昇が、少なくとも約５ｍｍＨｇ、特に少なくとも約６ｍｍＨｇである（当該上昇は、トラフ時に、付き添いなしの自動診察室血圧測定（ｕＡＯＢＰＭ）により測定される。）、態様１）～９）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６０】

１４）　さらなる態様は、血圧低下に対する当該臨床効果が、４週間の治療後にベースライン血圧からの平均低下により確認され、当該低下が自由行動下２４時間血圧測定（２

４ｈ　ＡＢＰＭ）により測定され；特に、
－　収縮期血圧が少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり１２．５ｍｇであり；
又は、
－　収縮期血圧が少なくとも約８ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約７ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり２５ｍｇである；
態様１０）～１２）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６１】

１５）　さらなる態様は、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下が自由行動下２４時間血圧測定（２４ｈ　ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）；特に、
－　収縮期血圧が少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約５．５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり１２．５ｍｇであり；
又は、
－　収縮期血圧が少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が少なくとも約５．５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり２５ｍｇである；
態様１）～１４）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６２】

１６）　さらなる態様は、血圧低下に対する当該臨床効果が、４週間の治療後にベースライン血圧からの平均低下により確認され、当該低下が夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され；特に、
－　収縮期血圧が、少なくとも約６ｍｍＨｇ、特に少なくとも約８ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が、少なくとも約６ｍｍＨｇ、特に少なくとも約７ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり１２．５ｍｇであり；
又は、
－　収縮期血圧が、少なくとも約８ｍｍＨｇ、特に少なくとも約１０ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が、少なくとも約７ｍｍＨｇ、特に少なくとも約８ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり２５ｍｇである；
態様１０）～１２）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６３】

１７）　さらなる態様は、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンの投与が、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下が夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）；特に、
－　収縮期血圧が、少なくとも約４ｍｍＨｇ、特に少なくとも約５ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が、少なくとも約４ｍｍＨｇ、特に少なくとも約５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり１２．５ｍｇであり；
又は、

－　収縮期血圧が、少なくとも約４ｍｍＨｇ、特に少なくとも約７ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧が、少なくとも約５．５ｍｍＨｇ、特に少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に有効性が証明された量が１日当たり２５ｍｇである；
態様１）～１６）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６４】

１８）　さらなる態様は、（例えば、態様１０）又は１１）に定義される）血圧の上記低下が、（当該最初の４週間の治療の３２週後に始まる）４週間の休薬期間後に確認され、
平均血圧が、１日当たり２５ｍｇの用量でアプロシテンタンの投与を続けた対象の各平均血圧と比較して、プラセボを投与された対象において上昇し（すなわち、それぞれプラセボとアプロシテンタンに対する３６週目と４０週目の間の各平均ＢＰの差を測定し、各平均ＢＰを比較することによる）；当該上昇が自由行動下２４時間血圧測定（２４ｈ　ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）；
－　収縮期血圧が、少なくとも約６ｍｍＨｇ、特に少なくとも約６．５ｍｍＨｇ上昇し、及び／又は、
拡張期血圧が、少なくとも約６ｍｍＨｇ、特に少なくとも約６．５ｍｍＨｇ上昇する；
態様１）～９）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６５】

１９）　さらなる態様は、（例えば、態様１０）又は１１）に定義される）血圧の上記低下が、（当該最初の４週間の治療の３２週後に始まる）４週間の休薬期間後に確認され、平均血圧が、１日当たり２５ｍｇの用量でアプロシテンタンの投与を続けた対象の各平均血圧と比較して、プラセボを投与された対象において上昇し（すなわち、それぞれプラセボとアプロシテンタンに対する３６週目と４０週目の間の各平均ＢＰの差を測定し、各平均ＢＰを比較することによる）；当該上昇が夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）；
－　収縮期血圧が、少なくとも約８ｍｍＨｇ、特に少なくとも約８．５ｍｍＨｇ上昇し、及び／又は、
拡張期血圧が、少なくとも約７ｍｍＨｇ、特に少なくとも約７．５ｍｍＨｇ上昇する；
態様１）～９）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６６】

２０）　本発明のさらなる側面は、抵抗性高血圧を含む高血圧の当該治療方法が、臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタンを含む医薬組成物を、当該治療方法を必要とする対象に投与することを有する、態様１）～１９）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６７】

２１）　さらなる態様は、上記臨床的に有効性が証明された量（かつ、それぞれ、態様２０に従う臨床的に安全性が証明された量）が、１日当たり１０～５０ｍｇ；特に１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ又は５０ｍｇ；とりわけ、１２．５ｍｇ又は２５ｍｇのアプロシテンタンである、態様１）～２０）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６８】

２２）　さらなる態様は、上記臨床的に有効性が証明された量（かつ、それぞれ、態様２０に従う臨床的に安全性が証明された量）が、１日当たり１２．５ｍｇのアプロシテンタンである、態様１）～２０）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６９】

２３）　さらなる態様は、上記臨床的に有効性が証明された量（かつ、それぞれ、態様２０に従う臨床的に安全性が証明された量）が、１日当たり２５ｍｇのアプロシテンタンである、態様１）～２０）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７０】

２３）　さらなる態様は、必要な変更を加えて（ｍｕｔａｔｉｓ　ｍｕｔａｎｄｉｓ）、当該医薬組成物が、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、１日当たり１０～５０ｍｇ；特に、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ又は５０ｍｇ；とりわけ、１２．５ｍｇ又は２５ｍｇ；のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位剤型（ａ　ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ｕｎｉｔ　ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）で有する、態様２１）～２３）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７１】

２４）　さらなる態様は、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む当該医薬組成物が朝に投与される（アプロシテンタンは１日１回の投与に適切であるものとする。）、態様１）～２３）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７２】

温度に関して使用されていない場合には、数値「Ｘ」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、Ｘ－Ｘの１０％からＸ＋Ｘの１０％の間、好ましくはＸ－Ｘの５％からＸ＋Ｘの５％の間を意味する。温度の特定の場合には、温度「Ｙ」の前に置かれる「約」の用語は、本出願において、温度Ｙ－１０℃からＹ＋１０℃の間、好ましくはＹ－５℃からＹ＋５℃の間、特にＹ－３℃からＹ＋３℃の間を意味する。室温は、約２５℃の温度を意味する。本出願において、ｎ当量（ｎは数である。）の用語が使用される場合、本出願の範囲内において、ｎは約ｎを意味し、好ましくはｎは正確にｎを意味するものとする。

【００７３】

数値範囲を記述するために「間」又は「から（～）」の語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれると解される。これは、例えば、温度範囲が４０℃から８０℃の間（又は４０℃から（～）８０℃）であると記述される場合、末端の点である４０℃と８０℃はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が１から４の間（又は１から（～）４）の整数であると定義される場合、可変数は整数の１、２、３又は４であることを意味する。

【００７４】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた方法で（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ、Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ、２１ｓｔ　Ｅｄｉｔｉｏｎ（２００５）、Ｐａｒｔ　５、「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ」［Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓにより出版］を参照されたい。）、本発明の結晶形を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な薬学的に許容される固体又は液体の担体材料及び、必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

【００７５】

（とりわけ錠剤の形態の）固体医薬組成物の例は、薬学的に許容される賦形剤として、不活性微結晶セルロース、ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【００７６】

特に、かかる固体医薬組成物は、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で５～２５％のアプロシテンタン、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で２０～３０％の微結晶セルロース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で４０～６５％のラクトース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で１～３％のヒドロキシプロピルセルロース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で２～８％のクロスカルメロースナトリウム及び医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で０．２～２％のステアリン酸マグネシウムを有し、固体医薬組成物の全重量パーセントは常に１００であり；上記固体医薬組成物は特に錠剤の形態である。

【００７７】

本発明のさらなる態様は、錠剤の形態である、かかる医薬組成物に関する。副態様にお

いて、薬学的に有効な成分は、当該錠剤に打錠する前の顆粒に含まれる。錠剤は、任意で、適切な保護薄膜（ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　ｐｅｌｌｉｃｌｅ）により被覆されてよい。当該保護薄膜は、特に、医薬組成物が湿気と直接的に接触するのを防止し；また、上記医薬組成物を他と区別するために好ましく使用されるインプリントを容易にする。かかる保護薄膜を形成する被覆材は、（ポリビニルアルコール（例えば、製造元Ｂｉｏｇｒｕｎｄの Ａｑｕａｐｏｌｉｓｈ（登録商標）白色ＰＶＡ）又はメタクリル酸ジメチルアミノエチル（例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｅ　ＰＯ）等の）低水蒸気透過性ポリマーを含んでよい。上記被覆材はさらに、可塑剤（例えば、プロピレングリコール、トリアセチン（ｔｒｉａｃｅｔｙｎｅ）、フタル酸ジブチル又はセバチン酸ジブチル）、界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム又はＴｗｅｅｎ（登録商標）等のポリソルベート）及び／又は潤滑剤／滑剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム又はタルク）を含んでよい。さらに、被覆材は、錠剤を着色するために、色素（例えば、酸化鉄（ＩＩ）、酸化鉄（ＩＩＩ）又は酸化チタン）を含んでもよい。

【００７８】

本発明の文脈において、エンドセリン関連疾患は、

－　本態性高血圧、及び、特に制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧；

－　肺高血圧及び肺動脈高血圧；

－　慢性腎臓疾患（ＣＫＤ）［特に、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（特に、ステージ３又は４のＣＫＤ）］、及び、特に、高血圧に起因／関連する、及び／又は、糖尿病に起因／関連する（特にこれらのステージの）ＣＫＤ（糖尿病性腎臓疾患（ＤＫＤ））；並びに、（急性及び特に慢性）腎不全であって、当該（急性及び慢性）腎不全が高血圧及び／又は糖尿病に関連してよい（急性及び特に慢性）腎不全；糖尿病性腎症であって、当該糖尿病性腎症が高血圧に関連してよい糖尿病性腎症；及び、糸球体腎炎であって、当該糸球体腎炎が高血圧及び／又は糖尿病に関連してよい糸球体腎炎；

（疑義を避けるために、糖尿病に起因／関連するＣＫＤ（糖尿病性腎臓疾患、ＤＫＤ）という用語は、加えて高血圧に関連するかかるＤＫＤを含んでもよく；特に、前記糖尿病は２型糖尿病である。）

副態様において、先に定義したＤＫＤは、２型糖尿病と診断された患者におけるＤＫＤを特に意味し；とりわけ、例えば２型糖尿病と診断された患者におけるＤＫＤの進行速度の低減を意味し、かかる低減された進行速度は、ｅＧＦＲの低減、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；

さらなる副態様において、先に定義したＤＫＤは、２型糖尿病を有する患者における、とりわけ、加えて高血圧の病歴を示すかかる患者における、［特に、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（特に、ステージ３又は４のＣＫＤ）に相当する］血清クレアチニンの上昇及び／又はタンパク尿に関連する糖尿病性腎症を特に意味し；

さらなる副態様において、先に定義したＤＫＤは、加えて高血圧に関連したかかるＤＫＤを特に意味し；特に、前記糖尿病は２型糖尿病であり；

－　糖尿病及び糖尿病性動脈症、糖尿病網膜症又は糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患；並びに糖尿病合併症の治療及び予防；及び、糖尿病を有する患者、特に少なくとも１つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、ＨＦ、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）が発症するリスクを減少させること；並びに、糖尿病性足部潰瘍及び／又は糖尿病を有する患者の下肢切断リスクを減少させること；及び、

－　収縮期ＨＦ／駆出率の低下を伴うＨＦ（ＨＦｒＥＦ）（すなわち、駆出率＜約４０％）及び拡張期ＨＦ／駆出率が保持されるＨＦ（ＨＦｐＥＦ）（すなわち、駆出率＞約５０

％）をとりわけ含む、慢性ＨＦを特に含むものとして定義される心不全（ＨＦ）；並びに、心血管リスクを有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び／又は、うっ血性ＨＦの臨床兆候を示した患者）の主要心血管イベント（例えば、ＨＦ、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）が発症するリスクを減少させること；狭心症；冠動脈疾患；心機能不全；及び拡張機能障害；
を含む。

【００７９】

特に、本発明の文脈において、エンドセリン関連疾患は、高血圧、特に制御困難性又は抵抗性高血圧を意味する。

【００８０】

とりわけ、本発明の文脈において、エンドセリン関連疾患は抵抗性高血圧を意味する。

【００８１】

（原発性高血圧又は特発性高血圧とも呼ばれる）本態性高血圧は、定義により、特定可能な原因を有さない高血圧の形態である。これは、血管系及び腎系疾病率並びに心血管死亡率に影響する世界的な公衆衛生上の大きな懸念である。２又はそれを超える連続的な来院における複数回の収縮期血圧測定の平均が一貫して特定のスレショルド値T_{SBP}と同じであるか又はそれを上回る場合に、本態性高血圧と診断される。正常血圧が高い個体は、一般集団の平均を上回る血圧を維持する傾向があり、確定的な高血圧及び心血管イベントが発症するリスクが一般集団より大きい。上回った場合に治療が推奨されるスレショルド値T_{SBP}については、臨床医の間で定期的に議論されている（例えば、Ｍａｎｃｉａら、Ｊ．Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ．（２０１３）、３１、１２８１－１３５７を参照されたい。）；従って、患者の全般的な状況及び年齢により、T_{SBP}は１４０又は１３０ｍｍＨｇ、又は別の適正な値を取りえる。

【００８２】

「制御困難性高血圧」という用語は、本発明において、標準背景療法の同時使用にもかかわらず、目標よりも高く留まったままである血圧と定義され、当該標準背景療法は、少なくとも１種の、特に少なくとも２種の、とりわけ少なくとも３種の（この場合、この用語は、以下に定義する抵抗性高血圧と同等に使用される。）異なるクラスの降圧剤による治療を有する。当該標準背景療法が１種を超える治療剤を有する場合には、当該治療剤の１種は利尿剤であるべきであり、かつ、すべての薬剤は最適／最大用量で処方されるべきである。

【００８３】

「抵抗性高血圧」という用語は、本発明において、異なるクラスの３種の降圧剤の同時使用にもかかわらず、目標よりも高く留まったままである血圧と定義される。上記３種の治療剤の１つは利尿剤であるべきであり、すべての薬剤は最適／最大用量で処方されるべきである。定義した通り、抵抗性高血圧の患者には、血圧が３種を超える医薬の使用により制御される患者が包含される。すなわち、血圧は制御されるが、そのためには４種以上の医薬を必要とする患者は、治療に抵抗性であるとみなされるべきである（例えば、Ｍａｎｃｉａら、Ｊ．Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ．（２０１３）、３１、１２８１－１３５７を参照されたい。）。

【００８４】

本明細書で使用される「糖尿病」という用語は、すべてのタイプの糖尿病、特に、２型糖尿病；並びに、１型糖尿病、及び、成人期に発症する１型糖尿病の形態であり、多くの場合、若年期に診断される１型糖尿病よりも緩余な発症過程を有する成人期潜在性自己免疫性糖尿病を意味する。

【００８５】

２５）　本発明のさらなる側面は、必要な変更を加えた上で、態様１）～２４）のいずれか１つに従う方法に関し、当該方法は下記を意図する：
－　ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］；及び、特に、高血圧に起因／関連する、及び／又は、糖尿病に起因／関連する（特にこれらの

ステージの）ＣＫＤ（ＤＫＤ）の治療；並びに、急性又は慢性腎不全；糖尿病性腎症；又は糸球体腎炎の予防又は治療；
第１の副態様において、かかる使用は、２型糖尿病と診断された患者のかかるＤＫＤの治療を特に意図しており、とりわけアプロシテンタンがＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、ｅＧＦＲの低減、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；
第２の副態様において、かかる使用は、２型糖尿病を有する患者における、とりわけ、加えて高血圧の病歴を示すかかる患者における、［特に、Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ Ｇｌｏｂａｌ Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（とりわけステージ３又は４のかかるＣＫＤ）に相当する］血清クレアチニンの上昇及び／又はタンパク尿に関連する糖尿病性腎症の治療を含む、かかるＤＫＤの治療を特に意図しており；
変形において、態様１）～２４）のいずれか１つに従う当該方法は、ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］と診断された；とりわけ、ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］及び糖尿病（特に２型糖尿病）（ＤＫＤ）と診断された対象の高血圧の治療を意図しており；特に、態様１０）～１９）のいずれか１つに従って血圧を低下させることに加えて、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩が；ＣＫＤ、あるいはＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、尿中アルブミン－クレアチニン比（ＵＡＣＲ）の低減、ｅＧＦＲの維持／ｅＧＦＲのさらなる下降の防止、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減、及び／又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；
－　糖尿病及び糖尿病性動脈症、糖尿病網膜症又は糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患；並びに糖尿病合併症の治療；糖尿病を有する患者、特に少なくとも１つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、ＨＦ、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）が発症するリスクを減少させること；並びに糖尿病性足部潰瘍の予防又は治療における使用及び／又は糖尿病を有する患者の下肢切断リスクを減少させること；
－　収縮期ＨＦ及び拡張期ＨＦをとりわけ含む、慢性ＨＦを特に含む心不全（ＨＦ）の治療；心血管リスクを有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び／又は、うっ血性ＨＦの臨床兆候を示した患者）の主要心血管イベント（例えば、ＨＦ、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）が発症するリスクを減少させること；並びに、狭心症、冠動脈疾患及び心筋虚血を含む虚血性心疾患；心機能不全；又は拡張機能障害の予防又は治療における使用；
－　アテローム性動脈硬化；並びに慢性抹消動脈症を含む抹消動脈閉塞性疾患の治療；
－指潰瘍の治療；又は、
－　結合組織病の治療。
【００８６】
２６）　本発明のさらなる側面は、必要な変更を加えた上で、態様１）～２４）のいずれか１つに従う方法に関し、当該方法は下記を意図する：
－　高血圧に起因／関連するＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］の治療；及び／又は、
－　糖尿病に起因／関連するＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］（ＤＫＤ）の治療；
かかる使用は、２型糖尿病と診断された患者のかかるＤＫＤの治療を特に意図しており、とりわけアプロシテンタンがＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、ｅＧＦＲの低減、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；
変形において、態様１）～２４）のいずれか１つに従う当該方法は、ＣＫＤ［特にステー

ジ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］と診断された；とりわけ、ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］及び糖尿病（特に２型糖尿病）（ＤＫＤ）と診断された対象の高血圧の治療を意図しており；特に、態様１０）～１９）のいずれか１つに従って血圧を低下させることに加えて、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩が；ＣＫＤ、あるいはＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、尿中アルブミン－クレアチニン比（ＵＡＣＲ）の低減、ｅＧＦＲの維持／ｅＧＦＲのさらなる下降の防止、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減、及び／又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；及び／又は、

－　糖尿病を有する患者、特に少なくとも１つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、ＨＦ、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）が発症するリスクを減少させること。

【００８７】

２７）　本発明のさらなる側面は、必要な変更を加えた上で、態様１）～２４）のいずれか１つに従う方法に関し、当該方法は：

－　高血圧に起因／関連するＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］の治療；及び／又は、

－　糖尿病に起因／関連するＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］（ＤＫＤ）の治療；

を意図し；

かかる使用は、２型糖尿病と診断された患者のかかるＤＫＤの治療を特に意図しており、とりわけアプロシテンタンがＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、ｅＧＦＲの低減、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；

変形において、態様１）～２４）のいずれか１つに従う当該方法は、ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］と診断された；とりわけ、ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］及び糖尿病（特に２型糖尿病）（ＤＫＤ）と診断された対象の高血圧の治療を意図しており；特に、態様１０）～１９）のいずれか１つに従って血圧を低下させることに加えて、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩が；ＣＫＤ、あるいはＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、尿中アルブミン－クレアチニン比（ＵＡＣＲ）の低減、ｅＧＦＲの維持／ｅＧＦＲのさらなる下降の防止、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減、及び／又は腎死イベントの低減により特に表されてよい。

【００８８】

２７）　本発明のさらなる側面は、必要な変更を加えた上で、態様１）～２４）のいずれか１つに従う方法に関し、当該方法は：

－　糖尿病に起因／関連するＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］（ＤＫＤ）の治療；

を意図し；

第１の副態様において、かかる使用は、２型糖尿病と診断された患者のかかるＤＫＤの治療を特に意図しており、とりわけアプロシテンタンがＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、ｅＧＦＲの低減、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；特に、当該患者は、加えて高血圧の病歴を示し；

第２の副態様において、かかる使用は、２型糖尿病を有する患者における、とりわけ、加えて高血圧の病歴を示すかかる患者における、［特に、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（とりわけステージ３又は４のかかるＣＫＤ）に相当する］血清クレアチニンの上昇及び／又はタンパク尿に関連する糖尿病性腎症の

治療を含む、かかるＤＫＤの治療を特に意図しており；
変形において、態様１）～２４）のいずれか１つに従う当該方法は、ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］と診断された；とりわけ、ＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］及び糖尿病（特に２型糖尿病）（ＤＫＤ）と診断された対象の高血圧の治療を意図しており；特に、態様１０）～１９）のいずれか１つに従って血圧を低下させることに加えて、当該臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩が；ＣＫＤ、あるいはＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、尿中アルブミン－クレアチニン比（ＵＡＣＲ）の低減、ｅＧＦＲの維持／ｅＧＦＲのさらなる下降の防止、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減、及び／又は腎死イベントの低減により特に表されてよい。

【００８９】

２８）　本発明のさらなる側面は、必要な変更を加えた上で、態様１）～２４）のいずれか１つに従う方法に関し、当該方法は：
－　糖尿病を有する患者、特に少なくとも１つの他の心血管危険因子（例えば、特に高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、ＨＦ、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死）が発症するリスクを減少させること；
を意図する。

【００９０】

別段の記載がなければ、本明細書で（独立に又は用語「安全性」及び／又は「有効性」を修飾するために）使用される「臨床的に証明された（ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ　ｐｒｏｖｅｎ）」という用語は、臨床試験により証明されたことを意味し、上記臨床試験は米国食品医薬品局（Ｕ．Ｓ．Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）、ＥＭＡ又は相当する国内規制当局の認可基準に適合したものである。例えば、上記臨床試験は、薬品の効果を臨床的に証明するために用いられる適切な規模の、ランダム化、二重盲検試験であってよい。

【００９１】

本明細書で用量、投与レジメン、治療又は方法に関連して使用される「臨床的に証明された効果」及び「臨床的に有効性が証明された」という用語は、特定の用量、投与又は治療レジメンの有効性を意味する。効果は、本発明の薬剤に反応した、疾患の経過における変化に基づいて測定することができる。例えば、本発明のデュアルエンドセリン受容体アンタゴニスト（特にアプロシテンタン）は、治療される障害の重症度を反映する少なくとも１種の指標における改善、好ましくは持続的な改善を惹起するのに十分な量及び期間で対象に投与される。対象の病状、疾患又は症状の度合いを反映する種々の指標を評価して、治療の量及び期間が十分であるか否かを決定することができる。かかる指標には、問題としている障害の例えば疾患重症度、症状又は発現の臨床的に認められた指標が挙げられる。改善の度合いは、一般に医師により決定され、兆候、症状、生研又は他の試験結果に基づいて決定を行うことができ、対象に対して実施する質問票、例えば、ある疾患に対して開発されたクオリティ・オブ・ライフに関する質問票を使用することもできる。例えば、本発明の化合物は、抵抗性高血圧を含む高血圧に関連する対象の症状の改善を行うために投与することができる。改善は、臨床症状の改善による又は疾患活動性の任意の他の測定による、疾患活動性の指標の改善により示すことができる。

【００９２】

特定の態様において、疾患のかかる指標は、例えば態様１０）～１９）のいずれか１つに従って、ｕＡＯＢＰＭ及び／又は（２４ｈ　ＡＢＰＭ及び夜間ＡＢＰＭを含む）ＡＢＰＭにより測定され、それぞれを、ベースラインと比較し、又は、プラセボと比較した場合の、収縮期及び拡張期血圧を含む血圧又はその低下である。

【００９３】

特定の態様において、アプロシテンタンの臨床的に安全性が証明された量は、実施例Ａ又は以下に記載のプロトコルを有する臨床試験により示されるように、［例えば態様１０

）～１９）のいずれか１つに従って、例えば、ｕＡＯＢＰＭ及び／又は（２４ｈ　ＡＢＰＭ及び夜間ＡＢＰＭを含む）ＡＢＰＭにより測定され、それぞれをベースラインと比較し、又は、プラセボと比較した場合の］血圧の低下をもたらす量である。

【００９４】

夜間高血圧は、Ｋ．Ｋａｒｉｏ、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ。２０１８；７１：９９７～１００９によれば、夜間ＢＰ≧１２０／７０ｍｍＨｇ（新しい２０１７　ＡＣＣ／ＡＨＡガイドラインによれば＞１１０／６５ｍｍＨｇ）と定義することができる。診療所及び朝の家庭（ｈｏｍｅ）ＢＰが＜１３０／８０ｍｍＨｇの場合、仮面夜間高血圧、薬剤治療下では仮面未制御夜間高血圧と定義される。夜間ＢＰは、ＡＢＰＭにより、又は、夜間ＢＰの自動測定機能を備えた最近開発されたＨＢＰＭシステム（夜間ＨＢＰＭ）により測定される（就寝から起床までの）夜間ＢＰの平均として算出される。必要とされる夜間ＢＰ測定の回数は≧６であってよい。夜間収縮期ＢＰディッピング（％）は（１-平均夜間収縮期ＢＰ／平均日中収縮期ＢＰ）×１００として算出され、このパーセンテージに基づいて下記の４つの夜間ＢＰディッピングパターンが定義される：エクストリーム・ディッパー：＞２０％；ディッパー：≦２０％～＞１０％；ノン・ディッパー：≦１０％～＞０％；ライザー：≦０％。この分類は通常ＡＢＰＭデータに基づく。

【００９５】

２９）　従って、本発明のさらなる態様は、態様１）～２４）のいずれか１つに従う、制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧；慢性腎臓疾患（ＣＫＤ）［特に、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｏｕｔｃｏｍｅｓ（ＫＤＩＧＯ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに定義されるステージ１～４のＣＫＤ（特に、ステージ３又は４のＣＫＤ）］、及び、特に、高血圧に起因／関連する、及び／又は、糖尿病に起因／関連する（特にこれらのステージの）ＣＫＤ（糖尿病性腎臓疾患（ＤＫＤ））を特に含むエンドセリン関連障害の治療方法に関し；当該エンドセリン関連障害は、制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧を特に含み；当該方法は、臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を上記対象に投与することを有し；アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は血圧の低下をもたらす量であり；アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下は、態様１５）に従って、自由行動下２４時間血圧測定（２４ｈ　ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）、及び／又は、アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下は、態様１７）に従って、夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）；特に、治療を受けた上記対象は、夜間高血圧、特に、ＡＢＰＭにより測定された、ディッパー、ノン・ディッパー又はライザー；特にノン・ディッパー又はライザーと定義することができる夜間収縮期ＢＰディッピングパターンに関連する夜間高血圧を示し；特に、当該対象はＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］と診断され；及び、とりわけ、当該対象は、糖尿病（特に２型糖尿病）に関連するＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］（ＤＫＤ）と診断され；当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、加えて、ＣＫＤ、あるいはＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、尿中アルブミン－クレアチニン比（ＵＡＣＲ）の低減、ｅＧＦＲの維持／ｅＧＦＲのさらなる下降の防止、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減、及び／又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；当該医薬組成物は、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、１日当たり１２．５ｍｇ又は２５ｍｇ（とりわけ２５ｍｇ）のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位剤型で有する。

【００９６】

３０）　本発明のさらなる態様は、態様１）～２４）のいずれか１つに従うエンドセリ

ン関連障害の治療方法に関し；当該エンドセリン関連障害は、上記治療を必要とする対象の制御困難性及び抵抗性高血圧を含む高血圧を特に含み、当該方法は、臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を上記対象に投与することを有し；アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、（例えば、実施例Ａ又は以下に記載のプロトコルを有する臨床試験により示されるように、例えば態様１０）～１９）のいずれか１つに従って；ベースラインと比較した場合、又は、プラセボと比較した場合）夜間ＡＢＰＭにより測定された血圧の低下をもたらす量であり；治療を受けた上記対象は、夜間高血圧、特に、ＡＢＰＭにより測定された、ディッパー、ノン・ディッパー又はライザー；特にノン・ディッパー又はライザーと定義することができる夜間収縮期ＢＰディッピングパターンに関連する夜間高血圧を示し；特に、当該対象はＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］と診断され；とりわけ当該対象は、糖尿病（特に２型糖尿病）に関連するＣＫＤ［特にステージ１～４のＣＫＤ、とりわけステージ３又は４のＣＫＤ］（ＤＫＤ）と診断され；当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、加えて、ＣＫＤ、あるいはＤＫＤの進行速度を低減させ、かかる低減された進行速度は、尿中アルブミン－クレアチニン比（ＵＡＣＲ）の低減、ｅＧＦＲの維持／ｅＧＦＲのさらなる下降の防止、末期腎不全（ＥＳＫＤ）イベントの低減、及び／又は腎死イベントの低減により特に表されてよく；当該医薬組成物は、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、１日当たり１２．５ｍｇ又は２５ｍｇ（とりわけ２５ｍｇ）のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位剤型で有する。

【００９７】

３１）　さらなる態様は、態様１）～３０）のいずれか１つに従う方法に関し、当該方法は、臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を上記対象に投与することを有し；アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量の上記投与は、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下が、自由行動下２４時間血圧測定（２４ｈ　ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）；特に、

－　収縮期血圧は少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧は少なくとも約５．５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、１日当たり１２．５ｍｇであり；又は、

－　収縮期血圧は少なくとも約４ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧は少なくとも約５．５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、１日当たり２５ｍｇであり；

各場合において、好ましくは、当該対象は、（任意で糖尿病に関連する）ステージ３又は４のＣＫＤを有し、４週間の治療後の平均プラセボ補正ＵＡＣＲは少なくとも約２５％（特に、少なくとも約３０％）低下し；

特に、当該対象がマクロタンパク尿（ＵＡＣＲ＞３００ｍｇ／ｇと定義される）を有する場合には、

－　４週間の治療後の平均プラセボ補正ＵＡＣＲが少なくとも約４０％（特に約４５％）低下し、アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量が１日当たり１２．５ｍｇであり；又は、

－　４週間の治療後の平均プラセボ補正ＵＡＣＲが少なくとも約５０％（特に約６０％）低下し、アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量が１日当たり２５ｍｇであり；

好ましくは、アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、１日当たり２５ｍｇである（好ましくは、当該量は１日１回朝に投与

される（べきである）。）。
【００９８】
３２）　さらなる態様は、態様１）～３０）のいずれか１つに従う方法に関し、当該方法は、臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を上記対象に投与することを有し；アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量の上記投与は、４週間の治療後に血圧の平均プラセボ補正低下をもたらし、当該低下が夜間自由行動下血圧測定（夜間ＡＢＰＭ）により測定され（当該ＢＰは最小二乗平均値として表される。）；特に、
－　収縮期血圧は、少なくとも約４ｍｍＨｇ、特に少なくとも約５ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧は、少なくとも約４ｍｍＨｇ、特に少なくとも約５ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、１日当たり１２．５ｍｇであり；又は、
－　収縮期血圧は、少なくとも約４ｍｍＨｇ、特に少なくとも約７ｍｍＨｇ低下し、及び／又は、
拡張期血圧は、少なくとも約５．５ｍｍＨｇ、特に少なくとも約６ｍｍＨｇ低下し、
アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、１日当たり２５ｍｇであり；
各場合において、好ましくは、当該対象は、（任意で糖尿病に関連する）ステージ３又は４のＣＫＤを有し、４週間の治療後の平均プラセボ補正ＵＡＣＲは少なくとも約２５％（特に、少なくとも約３０％）低下し；
特に、当該対象がマクロタンパク尿（例えば、ベースライン時に測定されたＵＡＣＲ＞３００ｍｇ／ｇと定義される）を有する場合には、
－　４週間の治療後の平均プラセボ補正ＵＡＣＲが、少なくとも約４０％（特に約４５％）低下し、アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり１２．５ｍｇであり；又は、
－　４週間の治療後の平均プラセボ補正ＵＡＣＲが、少なくとも約５０％（特に約６０％）低下し、アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量が、１日当たり２５ｍｇであり；
好ましくは、アプロシテンタンの当該臨床的に安全性が証明され、かつ、臨床的に有効性が証明された量は、１日当たり２５ｍｇ（好ましくは、当該量は１日１回朝に投与される（べきである）。）。
【００９９】
対象がＣＫＤ及び／又は糖尿病の病歴を有する場合（例えばＤＫＤ（すなわちＣＫＤ及び糖尿病）を有すると診断された対象）は常に、かかる対象は、
－　心不全を有する成人の心血管死及び心不全による入院のリスクを低減するために、及び／又は、
－　２型糖尿病及び確立した心血管疾患を有する成人の心血管死のリスクを低減するために；及び／又は、
－　２型糖尿病を有する成人の血糖コントロールを改善するための食事療法と運動療法に対する補助として；及び／又は、
－　糖尿病（特に２型糖尿病）の治療のために；
標準背景療法を受けてよく；
特に、かかる対象は、（高血圧の治療に適切な標準背景療法に加えて）糖尿病（特に２型糖尿病）の治療に適切な標準背景療法を受けてよく；かかる標準背景療法は、特に、ＳＧＬＴ－２阻害剤（特に、ａｔｉｇｌｉｆｌｏｚｉｎ、ベキサグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジン、ソタグリフロジン若しくはトホグリフロジン；又はその薬学的に許容される塩；とりわけ、ベキサグリフロジン

、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、ヘナグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、ソタグリフロジン又はトホグリフロジン；殊に、カナグリフロジン又はダパグリフロジン又はエンパグリフロジン）又はその薬学的に許容される塩を有するものとする。

【０１００】

「臨床的に安全性が証明された」という用語は、本発明の化合物、アプロシテンタンを用いた用量、投与レジメン、治療又は方法に関連する場合、治療下で発現する有害事象（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｅｍｅｒｇｅｎｔ ａｄｖｅｒｓｅ ｅｖｅｎｔｓ）（ＡＥ又はＴＥＡＥと記載する。）が許容される頻度及び／又は許容される重症度である良好なリスク：ベネフィット比を意味する。本明細書で使用される、「有害事象」、「治療下で発現する有害事象」及び「有害反応（ａｄｖｅｒｓｅ ｒｅａｃｔｉｏｎ）」という用語は、医薬組成物の投与又は治療に関連し又は起因する任意の有害な、好ましくない、意図していない又は望ましくない兆候又は転帰を意味する。それは医薬品を投与された対象における不都合な医療事象（ｕｎｔｏｗａｒｄ ｍｅｄｉｃａｌ ｏｃｃｕｒｒｅｎｃｅ）である。

【０１０１】

従って、本発明に従うアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩は、標準背景療法剤を特に含む当該さらなる薬学的有効成分と組み合わせた（又は、との併用療法における）上記使用を包含する。

【０１０２】

併用治療（ｃｏｍｂｉｎｅｄ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）（又は併用療法（ｃｏ－ｔｈｅｒａｐｙ））は、同時に、別々に又はある期間に渡って（特に、同時に）行われてよい。

【０１０３】

投与形態に関連する場合の、「同時に」は、本出願において、関連する投与形態が、２種又はより多くの有効成分及び／又は治療のほぼ同時投与であることを意味し；同時投与により、対象は上記２種又はより多くの有効成分及び／又は治療に同時に暴露されることになるものと理解される。同時に投与される場合、当該２種又はより多くの有効成分は、固定用量合剤として、又は、（例えば、同じ投与経路によりほぼ同時に投与されるべき２種又はより多くの異なる医薬組成物を使用することにより）同等の非固定用量合剤（ａｎｏｎ－ｆｉｘｅｄ ｄｏｓｅ ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ）として、又は、２種又はより多くの異なる投与経路を用いる非固定用量合剤により投与されてよく、当該投与により、対象は上記２種又はより多くの有効成分及び／又は治療に本質的に同時に暴露されることになる。標準背景療法と組み合わせて使用する（併用する）場合、アプロシテンタンは好ましくは「同時に」使用されるであろう。

【０１０４】

「固定用量合剤」は、投与形態に関連する場合、本出願においては、関連する投与形態が、２種又はより多くの有効成分を有する単独の医薬組成物の投与であることを意味する。

【０１０５】

投与形態に関連する場合の、「別々に」という用語は、本出願において、関連する投与形態が、２種又はより多くの有効成分及び／又は治療の異なる時点における投与であることを意味し；別々の投与は、対象が上記２種又はより多くの有効成分及び／又は治療に同時に暴露される治療相（例えば、少なくとも１時間、特に少なくとも６時間、とりわけ少なくとも１２時間）に導くが、別々の投与は、対象が一定の時間の間（例えば、少なくとも１２時間、特に少なくとも１日）、上記２種又はより多くの有効成分及び／又は治療の１つにのみ暴露される治療相に導いてもよいものと理解される。別々の投与は、少なくとも１種の有効成分及び／又は治療を、（１日に１回又は２回等の）連日投与とは実質的に異なる周期で与える状況（例えば、１種の有効成分及び／又は治療を例えば１日に１回又は２回与え、別のものを、例えば、隔日、又は１週間に１回、又はより長い間隔で与える。）を特に意味する。

【０１０６】

「ある期間に渡る」投与は、本出願において、２種又はそれ以上の有効成分及び／又は治療を異なる時に続けて投与することを意味する。この用語は、一の有効成分及び／又は治療の全投与が完結した後に、１又は２種以上の他方の投与を開始する投与法を特に意味する。この場合、上記有効成分及び／又は治療の１種を数カ月間投与した後に、他の有効成分及び／又は治療を投与することが可能である。

【０１０７】

アプロシテンタンは、本発明に従って医薬として、例えば、特に経腸又は非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【０１０８】

経腸投与に適切な剤形は、有効な量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を有する錠剤又はカプセル剤（特に錠剤）であってよい。

【０１０９】

疑義を避けるために、本発明について、アプロシテンタンのいかなる量／単位用量も、かかる量／単位用量の遊離塩基形態のアプロシテンタンの投与に適した量／単位用量を意味する。アプロシテンタンが、薬学的に許容される塩；及び／又は水和物等の溶媒和物の形態等の、無水遊離塩基とは異なる形態でかかる組成物中に存在する場合には、かかる量／単位用量は医薬組成物において調整される必要があるかもしれない。

【０１１０】

ある用量が、ｍｇで表した特定の量の単位用量を意味する場合は常に、かかる単位用量は、遊離塩基形態のアプロシテンタン有効成分のｍｇで表したかかる量を意味するものとする。上記有効成分が例えば薬学的に許容される塩の形態で投与される場合には、医薬組成物中の有効医薬成分（例えば当該薬学的に許容される塩）の各量をそのように適合させるものとする。

【０１１１】

いかなる疑義をも避けるために、当然のことながら、薬学的に有効な量のアプロシテンタンを有するいかなる医薬組成物も、さらなる従来の賦形剤及び／又は添加剤をさらに有してよいものとし、上記従来の賦形剤及び／又は添加剤は単独で又は組み合わせて使用してよい（適量（ｑｕａｎｔｕｍ　ｓａｔｉｓ）、すなわち、当該さらなる従来成分及び／又は添加剤の最大量は、総ｗｗ％を１００にするために減らす必要があるかもしれない。）。ある組成物の「ｗｗ％」で表される総量は１００であるものとする。

【０１１２】

本明細書で言及するこれらの及び他の薬学的に許容される賦形剤及び手法についての主題に関する膨大な文献が参照され、例えば、Ｒ．Ｃ．Ｒｏｗｅ、Ｐ．Ｊ．Ｓｅｓｋｅｙ、Ｓ．Ｃ．Ｏｗｅｎ、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ、第５版、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ　２００６；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ、Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ、第２１版（２００５）、Ｐａｒｔ　５、「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ」［Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓより出版。］を参照されたい。

【０１１３】

「ｗｗ％」（又は、％（ｗ／ｗ））という表現は、考慮している組成物の総重量に対する重量百分率を意味する。明示的な記載がない場合は、考慮している総重量は、医薬組成物の総重量である。

【０１１４】

比に関する（ｗｔ／ｗｔ）という表現は、各成分の重量比を意味する。

【０１１５】

ある値が％値で記載されており、さらなる説明が無い場合、そのような値はｗｗ％を意味し、又は、純度に関する場合には、ＨＰＬＣで測定した面積％を意味する。

【０１１６】

明確に別段の記載がない場合には、アプロシテンタンに関する任意の言及は、アプロシテ

ンタン又はアプロシテンタンの薬学的に許容される塩形態、好ましくは遊離塩基形のアプロシテンタンを意味する。

【０１１７】

「医薬組成物」という用語は、「製剤」又は「組成物」という用語と相互に交換可能である。

【０１１８】

疾患に関連して使用される「治療する」又は「治療」又は「治療すること」という用語は、当該疾患が患者又は動物において治癒されること；又は、動物又は患者が、その疾患により悪影響を受け続けているものの、当該疾患の症状の一部又は全部が軽減されているか若しくは除かれていることのいずれかを意味する。

【０１１９】

「対象」、及び同様に「患者」という用語は、哺乳動物、特にヒトを意味する。とりわけ「対象」という用語はヒト患者を意味する。

【０１２０】

いかなる疑義をも避けるために、本明細書の態様１）～２４）のいずれか１つに記載した、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を投与することを有する、ＲＨＴ等の特定の疾患又は障害の任意の治療方法は、

－　本明細書の態様１）～２４）のいずれか１つに記載した当該疾患又は障害の治療において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩；

－　本明細書の態様１）～２４）のいずれか１つに記載した当該疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩の使用；

－　本明細書の態様１）～２４）のいずれか１つに記載した当該疾患又は障害の治療方法において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩；

－　本明細書の態様１）～２４）のいずれか１つに記載した当該疾患又は障害の治療のための医薬であって、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬；

等をも開示する。

【０１２１】

同様に、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩が、本明細書に記載されるＲＨＴ等の特定の疾患又は障害の治療に有用であると記載される場合には、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩は、同様に：

－　本明細書に記載される当該疾患又は障害の治療のための医薬の製造における使用に；

－　当該疾患又は障害の治療方法における使用であって、当該方法が、本明細書に記載のように、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を投与することを有する使用に；

－　本明細書に記載される当該疾患又は障害の治療のための医薬であって、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬として；等

に適切である。

【０１２２】

本発明の特定の態様を以下の実施例に記載するが、これらの実施例は、本発明をより詳細に説明するために供されるものであり、その範囲をいかなる意味においても限定するものではない。

【０１２３】

略語：

ＡＢＰ	自由行動下血圧
ＡＢＰＭ	自由行動下血圧測定
ＡＣＥ	ＡＣＥ阻害剤（ＡＣＥＩ）等におけるアンジオテンシン変換酵素
ＡＲＢ	アンジオテンシン受容体ブロッカー
ＢＰ	血圧
ＢＭＩ	肥満度指数
ＣＣＢ	カルシウムチャンネルブロッカー

ＤＢ（－ＷＤ）　二重盲検（－休薬（ｗｉｔｈｄｒａｗａｌ））
ＤＢＰ　拡張期血圧
ＥＴ　エンドセリン
ＲＨＴ又はｒＨＴ　抵抗性高血圧
ＳＢ　単盲検
ＳＢＰ　収縮期血圧
ＳＢＴ　標準背景療法（Ｓｔａｎｄａｒｄｉｚｅｄ　ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ　ｔｈｅｒａｐｙ）
ＳｉＤＢＰ　座位拡張期血圧
ＳｉＳＢＰ　座位収縮期血圧
ＵＡＣＲ　尿中アルブミン／クレアチニン比
ｕＡＯＢＰ　付き添いなしの自動診察室血圧
ｕＡＯＢＰＭ　付き添いなしの自動診察室血圧測定

【０１２４】

実施例１：

アプロシテンタンの製造方法は、例えばＷＯ２０１８／１５４１０１に記載されている。アプロシテンタンは、下記の臨床試験例において、その中に開示される安定な結晶形Ａの形態で使用した。

【０１２５】

実施例Ａ）：制御困難性（抵抗性）高血圧（Ｈｉｇｈ　Ｂｌｏｏｄ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ）（高血圧（Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ））の治療におけるアプロシテンタンの効果を示し、その安全性についてより知るための調査研究（Ａ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｓｔｕｄｙ　ｔｏ　Ｓｈｏｗ　ｔｈｅ　Ｅｆｆｅｃｔ　ｏｆ　Ａｐｒｏｃｉｔｅｎｔａｎ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｄｉｆｆｉｃｕｌｔ　ｔｏ　Ｃｏｎｔｒｏｌ（Ｒｅｓｉｓｔａｎｔ）　Ｈｉｇｈ　Ｂｌｏｏｄ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ（Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ）　ａｎｄ　Ｆｉｎｄ　Ｏｕｔ　Ｍｏｒｅ　Ａｂｏｕｔ　Ｉｔｓ　Ｓａｆｅｔｙ）（ＰＲＥＣＩＳＩＯＮ）

３つの連続治療パートを有する単一、ランダム化試験をデザインした。この試験デザインは、１２．５及び２５ｍｇのアプロシテンタンの４週間プラセボ－対照有効性（パート１）、及び、２５ｍｇのアプロシテンタンによるさらなる３２週間の長期積極的治療（パート２）、それに続く、２５ｍｇ又はプラセボに対して再ランダム化した患者による１２週間プラセボ－対照休薬期間（パート３）におけるその効果の持続性の両方に向けられている（例えば、Ｄａｎａｉｅｔａｓｈ　Ｐら；Ｉｄｅｎｔｉｆｙｉｎｇ　ａｎｄ　ｔｒｅａｔｉｎｇ　ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ　ｉｎ　ＰＲＥＣＩＳＩＯＮ－ａ　ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ　ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｔｒｉａｌ　ｗｉｔｈ　Ａｐｒｏｃｉｔｅｎｔａｎ．Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ　２０２２（イン・プレス）を参照されたい。）。少なくとも１年の３又は４種以上の降圧剤の使用にもかかわらず（付き添いなしの自動診察室ＢＰとして測定された）未制御ＢＰを有する患者をスクリーニングした。これらの患者を単盲検プラセボランイン（ｒｕｎ－ｉｎ）期間に入る前に、少なくとも４週間の間、シングルタブレット３剤固定併用降圧治療（ｓｉｎｇｌｅ－ｔａｂｌｅｔ　ｔｒｉｐｌｅ　ｆｉｘｅｄ　ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　ａｎｔｉｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｖｅ　ｔｈｅｒａｐｙ）に切り替えた。この４週間プラセボランイン期間により、さらにプラセボ反応者（ｐｌａｃｅｂｏ　ｒｅｓｐｏｎｄｅｒｓ）を除外した。ランダム化期間は３つの連続したパートからなる：

１）　アプロシテンタン１２．５ｍｇ、２５ｍｇ又はプラセボ（１：１：１の比率）による４週間二重盲検パート；
２）　アプロシテンタン２５ｍｇによる３２週間単盲検パート；及び
３）　アプロシテンタン２５ｍｇ又はプラセボ（１：１の比率）による１２週間ランダム化休薬パート。

【０１２６】

目的は、慢性治療（ｃｈｒｏｎｉｃ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）における、ＲＨＴにおけるアプロシテンタンのＢＰ降下効果（パート１）及びこの効果の持続性（パート２及び３）を示すことであった。

【０１２７】

標準背景治療（ＳＢＴ）は、ＣＣＢ（アムロジピン）、ＡＲＢ（バルサルタン）及び利尿剤（ヒドロクロロチアジド）のシングルタブレット３剤固定併用であり；それぞれ５／１６０／２５ｍｇと１０／１６０／２５ｍｇの２種の用量強度（ｄｏｓｅ　ｓｔｒｅｎｇｔｈ）が利用可能である。最大耐用量強度（Ｔｈｅ　ｍａｘｉｍｕｍ　ｔｏｌｅｒａｔｅｄ　ｄｏｓｅ　ｓｔｒｅｎｇｔｈ）は、本試験の治療期間の間に試験実施者の裁量で選択され、ランダム化の少なくとも１週間前からＤＢパートの終わりを通して、そして再びＤＢ－ＷＤパートの間、安定に保たなければならない。スクリーニング時にβ－ブロッカーの治療を受けている患者は、試験を通じてその治療を継続する。

【０１２８】

試験治療及びＳＢＴは、試験通院日の朝を除いては毎朝服用され、試験来院日の朝においては、来院評価及びＢＰの測定が終わった後に治療が行われる。

【０１２９】

試験治療及びＳＢＴの遵守（ｃｏｍｐｌｉａｎｃｅ）は、試験を通じて、錠剤のカウントに基づいて評価される。加えて、ＳＢＴの摂取は、参加者の尿からタンデム質量分析を備えた液体クロマトグラフィーによりバルサルタンを検出すること、及び、自由行動下血圧測定（ＡＢＰＭ）の開始前に、治療の服用を直接観察することの両方で評価することによりモニターされる。

【０１３０】

各来院の際に、患者は、静かな場所において一人で（付き添いなしで）５分間安静にし、同じ自動オシロメトリック血圧計（ｏｓｃｉｌｌｏｍｅｔｒｉｃ　ｓｐｈｙｇｍｏｍａｎｏｍｅｔｅｒ）（Ｍｉｃｒｏｌｉｆｅ（登録商標）ＷａｔｃｈＢＰ　Ｏｆｆｉｃｅ）でトラフｕＡＯＢＰを測定し、この血圧計は５回の座位ＢＰ読みとり値を記録する（分当たり１回、最初の値は平均から除外する）。

【０１３１】

ＡＢＰＭは、ベースライン時並びに第４、３６及び４０週目に、Ｍｏｂｉｌ－Ｏ－Ｇｒａｐｈ　ＮＧ装置を用いて２４時間の間にわたって行う。収縮期ＢＰ及び拡張期ＢＰを、０６：００～２３：００において２０分ごとに、２３：００～０６：００において３０分ごとに測定する。モニターは０６：００から１１：００の間に開始する。

【０１３２】

試験治療

パート１：　４週間の二重盲検、ランダム化並行群間比較及びプラセボ－対照、。対象は、２５又は１２．５ｍｇのアプロシテンタン又はプラセボを服用した（１：１：１の比率）。

【０１３３】

パート２：　３２週間の単盲検及びシングルアーム。すべての対象はアプロシテンタン２５ｍｇを服用した。

【０１３４】

パート３：　二重盲検休薬。パート２を終了し、パート３に入ったすべての対象をアプロシテンタン２５ｍｇ又はプラセボのいずれかに再ランダム化（１：１の比率）する。

【０１３５】

主要選択基準：

スクリーニング期間：

（ｉ）　研究義務手続き（ｓｔｕｄｙ－ｍａｎｄａｔｅｄ　ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ）に先立ってＩＣＦに署名し、日付を記入したこと。

【０１３６】

（ｉｉ）　男性及び女性対象；１８歳以上（又は国別の成人年齢）以上。

【０１３７】
（ｉｉｉ）　スクリーニング来院前の１年以内において少なくとも３種の背景降圧剤にもかかわらず未制御ＢＰを有することに関する対象の診療記録中の病歴資料。
【０１３８】
（ｉｖ）　スクリーニング来院（来院１）前の少なくとも４週間において異なる薬理学的クラスの少なくとも３種の降圧療法により治療を受けたこと。
【０１３９】
（ｖ）　ｕＡＯＢＰＭにより測定された平均ＳｉＳＢＰ≧１４０ｍｍＨｇ。
【０１４０】
（ｖｉ）　その施設の医療実務に従うＲＨＴの診断に関する対象の診療記録中の資料：
－　高血圧の二次的原因の除外（例えば、血清アルドステロン、血漿レニン活性、デュープレックス／ドップラー超音波検査（ｄｕｐｌｅｘ／ｄｏｐｐｌｅｒ　ｕｌｔｒａｓｏｎｏｇｒａｐｈｙ）、コンピューター断層撮影による血管造影評価を、高血圧の二次的原因を除外するために行う）、
－　見かけ上のＲＨＴを除外するための服薬アドヒアランス（Ａｄｈｅｒｅｎｃｅ　ｔｏ　ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎ）（例えば、どのようにアドヒアランスがチェック及び／又はモニターされたか）、
（ｖｉｉ）　妊娠の可能性のある女性は、下記があてはまる場合のみ適格性を有する：
－　スクリーニング時及びベースライン時の（すなわちランダム化前の）妊娠テストが陰性であること。
【０１４１】
－　試験期間及びランダム化試験治療中止後３０日まで妊娠テストを受けることに同意すること。
【０１４２】
－　スクリーニングからランダム化試験治療中止後少なくとも３０日まで避妊法を使用することに同意すること。
【０１４３】
（ｖｉｉｉ）　背景降圧剤（すなわち、異なる薬理学的クラスの少なくとも３種の薬物治療］）から標準背景降圧治療への切り替え時において、ＡＯＢＰＭにより測定された平均トラフＳｉＳＢＰ≧１４０ｍｍＨｇ。
【０１４４】
ランイン期間（ＲＩ）：
最初のＲＩ来院前少なくとも４週間の間標準背景降圧治療に切り替えること。
【０１４５】
ｕＡＯＢＰＭにより測定された平均トラフＳｉＳＢＰ≧１４０ｍｍＨｇ。
【０１４６】
ランダム化期間：
ＲＩ期間の終了前少なくとも１週間の安定した用量の標準背景降圧治療。
【０１４７】
ｕＡＯＢＰＭにより測定された平均トラフＳｉＳＢＰ≧１４０ｍｍＨｇ。
【０１４８】
試験治療（すなわちプラセボ）に対する遵守（錠剤のカウント）が≧８０％、並びに、ＲＩ期間の標準背景降圧治療に対する遵守（錠剤のカウント）が≧８０％を示す対象。
【０１４９】
主要除外基準：
白衣効果、臨床的惰性（ｍｅｄｉｃａｌ　ｉｎｅｒｔｉａ）、不良な治療アドヒアランス又は（睡眠時無呼吸以外の）高血圧の二次的原因による見かけ上の／偽（Ａｐｐａｒｅｎｔ／ｐｓｅｕｄｏ）ＲＨＴ。
【０１５０】
２つの異なる時点において、ｕＡＯＢＰＭにより測定されたＳｉＳＢＰ≧１８０ｍｍＨｇ

及び／又はＳｉＤＢＰ≧１１０ｍｍＨｇと定義される重症高血圧（グレード３）が確認された場合。

【０１５１】

妊娠中又は授乳中の対象。

【０１５２】

スクリーニング時又は過去において臨床的に重要な不安定心疾患（ｕｎｓｔａｂｌｅ　ｃａｒｄｉａｃ　ｄｉｓｅａｓｅ）があると試験実施者が考える場合（重要な又は潜在的な不安定心疾患を有する参加者の除外）。

【０１５３】

重症腎機能不全。

【０１５４】

対象に危険を及ぼし、治療の遵守、試験の実施若しくは結果の解釈に干渉し得ると試験実施者が考える任意の既知の要因、疾患又は臨床的に関連する内科的若しくは外科的病態。

【０１５５】

ＢＰに悪影響を与える可能性がある任意の薬剤による治療、及び／又は、高用量のループ利尿剤（すなわち、１日当たり８０ｍｇを超えるフロセミド、又は、同等の用量の他のループ利尿剤）による治療。

【０１５６】

エンドポイント

主要有効性エンドポイント（ｐｒｉｍａｒｙ　ｅｆｆｉｃａｃｙ　ｅｎｄｐｏｉｎｔ）は、ＤＢ治療の第４週目までの、ｕＡＯＢＰとして測定した平均トラフＳｉＳＢＰのベースラインからの変化であり、ベースラインは、ＤＢ治療の開始前の最後の利用可能な測定と定義される。

【０１５７】

重要副次有効性エンドポイント（ｋｅｙ　ｓｅｃｏｎｄａｒｙ　ｅｆｆｉｃａｃｙ　ｅｎｄｐｏｉｎｔ）は、第４０週目までの、ｕＡＯＢＰとして測定した平均トラフＳｉＳＢＰのＤＢ－ＷＤベースライン（第３６週目又は第３６週目前の最後の利用可能な測定）からの変化である。

【０１５８】

他の副次有効性エンドポイントには、

－　第４週目までのベースラインからの、及び、第４０週目までのＤＢ－ＷＤベースラインからの、ｕＡＯＢＰとして測定した平均トラフ座位拡張期血圧（ＳｉＤＢＰ）の変化、

－　ＤＢ治療の第４週目までの２４－ｈ平均ＳＢＰ及びＤＢＰのベースラインからの変化、第４週目までの日中及び夜間平均ＳＢＰ及びＤＢＰのベースラインからの変化、第４０週目までの２４－ｈ平均ＳＢＰ及びＤＢＰのＤＢ－ＷＤベースライン（第３６週目）からの変化、及び、第４０週目までの日中及び夜間平均ＳＢＰ及びＤＢＰのＤＢ－ＷＤベースライン（第３６週目）からの変化を含む、ＡＢＰＭにより測定された収縮期／拡張期ＢＰの変化、

が含まれる。

【０１５９】

安全性評価には、試験治療の早期中止につながるＴＥＡＥ；注目すべき有害事象（ａｄｖｅｒｓｅ　ｅｖｅｎｔｓ　ｏｆ　ｓｐｅｃｉａｌ　ｉｎｔｅｒｅｓｔ）（ＡＥＳＩ）：肝障害、貧血症（又は血液希釈）、浮腫（ｅｄｅｍａ）／体液貯留及び心不全の代償不全（ｄｅｃｏｍｐｅｎｓａｔｉｏｎ）／悪化（ａｇｇｒａｖａｔｉｏｎ）；中央判定委員会（Ｃｅｎｔｒａｌ　Ａｄｊｕｄｉｃａｔｉｏｎ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ）（ＣＡＣ）で承認されている、心血管死、非致死的心筋梗塞（ＭＩ）又は非致死的脳卒中又は入院を要した心不全と定義される、治療下で発現する主要有害心血管イベント（ｍａｊｏｒ　ａｄｖｅｒｓｅ　ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ　ｅｖｅｎｔｓ）（ＭＡＣＥ）／ＭＡＣＥ－プラス；を含む（治療下で発現する）有害事象（ＴＥＡＥ）、並びに、バイタルサイン、体重、臨床検査評価及び１２誘導心電図が含まれる。

【０１６０】
統計解析
本デザインレポートにおいて、連続エンドポイントは、数及びパーセンテージにより記述統計及びカテゴリー変数（ｃａｔｅｇｏｒｉｃａｌ　ｖａｒｉａｂｌｅｓ）によって要約する。カテゴリー変数は、順序変数についてはコクラン－マンテル－ヘンツェル検定（Ｃｏｃｈｒａｎ－Ｍａｎｔｅｌ－Ｈａｅｎｓｚｅｌ　ｔｅｓｔ）を用いて、名義変数についてはカイ二乗検定（Ｃｈｉ－ｓｑｕａｒｅ　ｔｅｓｔ）を用いて比較した。加えて、偽ＲＨＴの患者及びランダム化された患者について、スクリーニング時の患者特性の中から偽ＲＨＴの予測因子を特定するために、ステップワイズ多変数ロジスティック回帰（ｓｔｅｐｗｉｓｅ　ｍｕｌｔｉｖａｒｉａｂｌｅ　ｌｏｇｉｓｔｉｃ　ｒｅｇｒｅｓｓｉｏｎ）を行った（モデルへの組み入れについてはｐ＜０．０５）。
【０１６１】
最終的な解析において、３つの帰無仮説が検証される（データ補足（Ｄａｔａ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）の図Ｓ１を参照されたい。）。最初の２つの帰無仮説は、第４週目までの、ｕＡＯＢＰとして測定した平均トラフＳｉＳＢＰのベースラインからの平均変化について、ＤＢパートにおいて、アプロシテンタンとプラセボの間に差がないことを規定している（アプロシテンタン２５ｍｇについてはＨ１０、アプロシテンタン１２．５ｍｇについてはＨ２０）。
【０１６２】
結果：
本試験において、アプロシテンタンが、４週間の治療後に、プラセボと比較して血圧を低下させ、この効果は４８週間にわたって持続し、確認され、また、アプロシテンタンが全般的に良好な忍容性を示し、大きな安全上の懸念がないことが見出された。主要及び重要副次エンドポイントは統計的有意性を満たし、臨床的に意味のある結果が得られた－上記効果は、複数のエンドポイント及び血圧モニターの方法にわたって一貫していた。
【０１６３】
抵抗性高血圧の診断を確認し、偽抵抗性高血圧を除外するために、１９６５人の患者をスクリーニングした。１２週間のスクリーニング期間の間に、適格とされた患者を、４週間の単盲検ランイン期間に入る前の少なくとも４週間のカルシウムチャンネルブロッカー（アムロジピン）、アンジオテンシン受容体ブロッカー（バルサルタン）及び利尿剤（ヒドロクロロチアジド）の固定用量合剤による標準背景降圧治療に移行させた。この期間の間、プラセボを背景降圧治療に加えた。次いで、収縮期血圧が一貫して１４０ｍｍＨｇを超える患者を、最初の治療パートに対してランダム化した。スクリーニングされた１９６５人の患者から、７３０人をランダム化し、全体選択失敗率（ｏｖｅｒａｌｌ　ｉｎｃｌｕｓｉｏｎ　ｆａｉｌｕｒｅ　ｒａｔｅ）は６３％であった。最も多い除外理由（スクリーニングされた全患者の４４．４％）は、ＢＰ選択基準を満たさないことであった。これらの結果は、ＲＨＴと診断された患者中に高い割合で偽抵抗性高血圧が存在することを意味する。ランダム化された患者は、糖尿病（約５３％）、虚血性心疾患（約３０％）、脳卒中（約２３％）、うっ血性心不全（約１９％）及び／又は睡眠時無呼吸症候群（約１４％）等の併存症の病歴を有していた。スクリーニング時において、後にランダム化される患者は、３（約３７％）、４（約４６％）又は５以上（約１７％）の主要降圧療法を受けていた。当該降圧療法には、ＡＣＥＩ又はＡＲＢ（全体で約９８％：ＡＣＥＩ約３７％及びＡＲＢ約６１％）；利尿剤（全体で約８６％、そのうち約１１％が鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト（ＭＲＡ））；ＣＣＢ（約８３％）；及びベータブロッカー（約６１％）が含まれていた。
【０１６４】
パート１である４週間の第１の二重盲検治療期間において、全体で７３０人の患者がランダム化され、アプロシテンタン１２．５ｍｇ（Ｎ＝２４３）、２５ｍｇ（Ｎ＝２４３）又はプラセボ（Ｎ＝２４４）の錠剤を１日１回服用した。４週間の治療後に、主要エンドポイントである収縮期血圧の測定値の、プラセボと比較した統計的に有意で、臨床的に意味

のある低下－付き添いなしの自動診察室血圧（ｕＡＯＢＰ）器でトラフ時に測定した－が、１２．５ｍｇ（ｐ＜０．００５）及び２５ｍｇ（ｐ＜０．００５）アプロシテンタン群の両方で観察された。

【０１６５】

４週間の二重盲検、プラセボ－対照治療期間に続いて、患者は、パート２である単盲検治療期間に入り、すべての患者が、２５ｍｇのアプロシテンタンでさらに３２週間治療を受けた。パート１においてアプロシテンタンを投与された患者では、ベースラインからの収縮期血圧の平均低下が、この治療期間の間維持された。プラセボからアプロシテンタンに切り替えた患者では、パート１で見られたものと同じ血圧低下が急速に達成された。

【０１６６】

パート３である二重盲検、プラセボ－対照、ランダム化休薬治療期間がこれに続き、６１４人の患者が、１２週間のアプロシテンタン２５ｍｇ又はプラセボに再ランダム化された。休薬期間に入って４週後、重要副次エンドポイントである収縮期血圧の測定値が、アプロシテンタン２５ｍｇと比較して、プラセボにおいて有意に上昇した（ｐ＜０．０００１）。これによりアプロシテンタンの治療効果が再現され、その持続的な降圧効果が確認された。

【０１６７】

本試験における付き添いなしの自動診察室血圧の測定により評価された収縮期及び拡張期血圧の低下は、自由行動下２４時間血圧測定（ＡＢＰＭ）により確認され、２４ｈ全体にわたるＢＰ低下が示された（特に夜間の間）。

【０１６８】

アプロシテンタンは全般的に良好な忍容性を有し、この患者集団において両用量について大きな安全上の懸念はなく、最初の４週間の二重盲検試験期間における有害事象に起因する試験治療の中止は少なかった：プラセボ群において０．８％であるのに対し、アプロシテンタン１２．５ｍｇ及び２５ｍｇ群について、それぞれ２．５％及び２．０％。この４週間の二重盲検試験期間の間、プラセボ群における１９．４％に対し、１２．５及び２５ｍｇアプロシテンタンで治療を受けた患者のそれぞれ２７．６％及び３６．７％において治療下で発現する有害事象（ＴＥＡＥ）が報告された。報告された最も頻度の高いＴＥＡＥは浮腫／体液貯留であり、プラセボに比べて３％以上高く発現した。全体で４８週間の治療期間において、その後に出現した追加すべき安全上の所見はなかった。重要なことは、主要有害心血管イベント（ＭＡＣＥ）の全発生率は、この患者集団において予測される発生率を反映するものであったことである。およそ３０％の患者が、全試験期間中のある時点において浮腫／体液貯留を発症し、その＞９５％が軽度から中等度の強度であった。これらの有害事象のうち２例（＜１％）は重症であった（両例ともアプロシテンタン２５ｍｇ）。７例（＜１％）の患者のみが、浮腫／体液貯留のために治療を中止した。浮腫／体液貯留の多くは、最初の４週間の二重盲検試験期間の間に患者により報告された（プラセボ群において２．１％であるのに対し、アプロシテンタン１２．５ｍｇ及び２５ｍｇ群についてはそれぞれ９．１％及び１８．４％）。

【０１６９】

ＰＲＥＣＩＳＩＯＮ試験の結果は、下記の通り、Ｓｃｈｌａｉｃｈら、Ｌａｎｃｅｔ ２０２２；４００：１９２７－３７及び関連補足資料（両文献は参照により本明細書に取り込まれる）によりさらに詳細に公表されている：

患者特性は、ランダム化及び再ランダム化時において、すべての治療群にわたって同様であった。これらの患者は、年齢及び併存症に関連する抵抗性高血圧による影響を被っている患者の典型であった。黒人及びアフリカ系アメリカ人患者が、すべてのランダムに割り付けた参加者の１１％、米国出身の参加者の３７％（２１１例中７８例）を占め、これは米国における黒人の分布よりも高い。先に記載した通り、スクリーニング時において、ランダムに割り付けた全患者の６３％が、４又は５種以上の降圧薬を処方され、６３％がβブロッカーを服用していた。ランダム化の際、７３０人の患者の５１６人（７１％）が最大用量の標準背景療法（アムロジピン１０ｍｇ）を服用しており、７３０人の患者の４２

３人（５８％）がβブロッカー治療を継続した。

【０１７０】

３つの試験パートの間の診察室ＳＢＰ及びＤＢＰの変化の時間経過は、アプロシテンタンの短期（４週間）及び（４８週間までの）持続的血圧降下効果を表している。二重盲検パート１における４週間の治療後に、主要エンドポイントが達成された。４週目における診察室ＳＢＰの最小二乗平均（ＳＥ）の変化は、アプロシテンタン１２．５ｍｇについては－１５．３（０．９）ｍｍＨｇ、アプロシテンタン２５ｍｇについては－１５．２（０．９）ｍｍＨｇ、プラセボについては－１１．５（０．９）ｍｍＨｇであり、プラセボとの差は、それぞれ－３．８（１．３）ｍｍＨｇ（９７．５％ＣＩ －６．８～－０．８、ｐ＝０．００４２）及び－３．７（１．３）ｍｍＨｇ（－６．７～－０．８、ｐ＝０．００４６）であった。診察室ＤＢＰもまた、アプロシテンタンの両用量においてプラセボと比較して低下した（それぞれ、１２．５ｍｇ用量については－３．９ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ －５．６～－２．３；２５ｍｇ用量については－４．５ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ －６．１～－２．９）。アプロシテンタンを先立って服用した患者においては、診察室ＳＢＰ及びＤＢＰはパート２の間維持され、先立ってプラセボを服用した患者においては、パート２の最初の２週間に低下し、その後安定化した。パート３においては、４週間の休薬後の診察室ＳＢＰ（重要副次エンドポイント）は、アプロシテンタンと比較して、プラセボにおいて有意に上昇した（５．８ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ ３．７～７．９、ｐ＜０・０００１）。診察室ＤＢＰもまた、アプロシテンタンと比較して、プラセボにおいて上昇した（５．２ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ ３．８～６．６、ｐ＜０・０００１）。２つの群の間の差は第４８週目まで維持された。

【０１７１】

すべての感度及び補助解析の結果により、主解析の頑健性が確認された。特に、二重盲検治療の早期中止、又は、利尿剤の追加若しくは用量の増大、又は、血圧上昇に対する救護薬（ｒｅｓｃｕｅ ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎ）の使用による患者の除外は、主要及び重要副次に関する結果に影響しなかった。

【０１７２】

自由行動下血圧測定の結果により、診察室測定による結果が確認された。パート１の終了時に、アプロシテンタン（プラセボ補正後）は、２４ｈ自由行動下ＳＢＰ（１２．５ｍｇ用量については－４．２ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ －６．２～－２．１；２５ｍｇ用量については－５．９ｍｍＨｇ、－７．９～－３．８）及びＤＢＰ（１２．５ｍｇ用量については－４．３ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ －５．７～－３．０；２５ｍｇ用量については－５．８ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ －７．１～－４．５）の両方を低下させた。プラセボ補正ＳＢＰ降下効果は、それぞれ１２．５ｍｇ及び２５ｍｇ用量について、夜間においては－５．１ｍｍＨｇ及び－７．４ｍｍＨｇであり、日中においては－３．８ｍｍＨｇ及び－５．３ｍｍＨｇであった。

【０１７３】

パート３において、４週間の休薬後（第４０週目）、２４ｈ自由行動下ＳＢＰ及びＤＢＰの両方が、アプロシテンタンと比較して、プラセボにおいて上昇した（それぞれ、６．５ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ ４．６～８．５；６．８ｍｍＨｇ、９５％ＣＩ ５．５～８．０）。

【０１７４】

主要及び重要副次有効性解析に関し、サブグループの大部分において、全試験集団において得られたものと一貫した治療効果が観察された。特に、高齢患者（≧７５歳の年齢）並びにマクロタンパク尿（尿中アルブミン／クレアチニン比（ＵＡＣＲ）＞３００ｍｇ／ｇ）及びステージ３～４の慢性腎臓疾患（推算糸球体ろ過量（ｅｓｔｉｍａｔｅｄ ｇｌｏｍｅｒｕｌａｒ ｆｉｌｔｒａｔｉｏｎ ｒａｔｅ）［ｅＧＦＲ］、１．７３ｍ^{2}当たり１５～＜６０ｍＬ／ｍｉｎ）の患者において、第４週目に、ＳＢＰの大幅な低下が見られた。スクリーニング時にβ－ブロッカー治療を行っていた患者とそうでない患者の間で、治療効果の差は検出されなかった。人種に関しては、黒人又はアフリカ系アメリカ人患者

は、他の患者と比較して、第４週目において、アプロシテンタンに対する反応が低く、４週間のプラセボ－対照休薬後の第４０週目においては反応が強い傾向があった。黒人又はアフリカ系アメリカ人患者における自由行動下血圧測定の結果は、試験パートを通じて全体集団において観察されたものと一貫していた。

【０１７５】

パート１の終了時において、－２８％及び－３１％の尿中アルブミン／クレアチニン比（ＵＡＣＲ）の低下が、１２．５ｍｇ及び２５ｍｇアプロシテンタン群においてそれぞれ観察され、プラセボ群においては５％の上昇が観察された。パート２において、この低下はすべての患者において維持された。パート３において、４週間の休薬後、アプロシテンタンと比較して、プラセボにおいてこの比は上昇した。アプロシテンタンのこの抗タンパク尿効果は、ｅＧＦＲが１．７３ｍ^{2}当たり６０ｍＬ／ｍｉｎ以上の患者よりも、ステージ３～４の慢性腎臓疾患の患者において強い傾向があった。

【０１７６】

アプロシテンタンは良好な忍容性を示した。最も頻度が高かった有害事象は浮腫（ｏｅｄｅｍａ）又は体液貯留であり、主に最初の４週間の治療の間に生じた。ランダム化の前に、７３０人の患者のうち７０人（１０％）が、進行中の浮腫（ｏｅｄｅｍａ）又は体液貯留の症状を示しており、７３０人中３５人（５％）が、浮腫（ｏｅｄｅｍａ）又は体液貯留の有害事象を経験していた。浮腫（ｏｅｄｅｍａ）又は体液貯留は、プラセボよりも、アプロシテンタンにおいてより高い頻度で報告され、用量依存的であった（４週間のパート１において、アプロシテンタン、１２．５ｍｇ、２５ｍｇ及びプラセボ服用患者のそれぞれ９．１％、１８．４％及び２．１％；３２週間のパート２において、アプロシテンタン２５ｍｇ服用患者の１８．２％；１２週間のパート３において、アプロシテンタン２５ｍｇ及びプラセボ服用患者のそれぞれ２．６％及び１．３％）。浮腫（ｏｅｄｅｍａ）又は体液貯留は全般的に軽度から中等度であり、必要に応じて、利尿剤治療を追加した。浮腫（ｏｅｄｅｍａ）又は体液貯留の頻度は、ステージ３～４の慢性腎臓疾患の患者においてより高かった。浮腫（ｏｅｄｅｍａ）又は体液貯留による中止が、パート１～３の間に、７人のアプロシテンタン２５ｍｇ服用患者について報告された（パート１において２４５人患者中１人、パート２において７０４人の患者中５人、パート３において３１０人の患者中１人）。

【０１７７】

全体で１３件の死が報告され、そのうちの２件は、治療下で発現したものとはみなされなかった。１１件の治療関連死（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｅｍｅｒｇｅｎｔ　ｄｅａｔｈｓ）のうち、試験実施者が試験治療に関連するものとみなしたものはなく；５件は心血管死、５件はＣＯＶＩＤ－１９関連であり、患者の１人は腸穿孔（ｐｒｏｃｅｄｕｒａｌ　ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｐｅｒｆｏｒａｔｉｏｎ）により死亡した。

【０１７８】

１１人の患者は心不全のために入院を要した（パート１において、アプロシテンタン２５ｍｇ服用の２４５人中２人［０．８％］；パート２において、７０４人中６人［０．９％］；パート３において、アプロシテンタン２５ｍｇ服用の３１０人中２人［０．６％］、プラセボ服用の３０３人中１人［０．３％］）；いずれの場合も死亡には至らなかった。全患者が、糖尿病（１１人中１１人［１００％］）、ステージ３～４の慢性腎臓疾患（１１人中６人［５５％］）及び既存の心不全（１１人中５人［４５％］）を含む、高リスクの心血管系の病歴を有していた。１１人の患者中２人（１８％）が、心不全のために試験治療を中止した。主要心血管イベントには５件の心血管死が含まれる。

【０１７９】

肝毒性の兆候は観察されなかった。パート１において、ヘモグロビン濃度が減少し、推定血漿量が両アプロシテンタン用量で同程度に増大した（それぞれ、アプロシテンタン１２．５ｍｇ、アプロシテンタン２５ｍｇ及びプラセボにおいて、ヘモグロビンは、－８．０ｇ／Ｌ、－８．５ｇ／Ｌ及び－０．４ｇ／Ｌ；推定血漿量は、１０．５％、１１．２％及び０．５１％）、パート２においては安定化し、パート３における休薬では元に戻った。

パート１において、Ｎ末端プロ脳ナトリウム利尿ペプチド（ＮＴ－ｐｒｏＢＮＰ）及びｍｉｄ－ｒｅｇｉｏｎａｌプロ心房性ナトリウム利尿ペプチド（ｐｒｏ－ａｔｒｉａｌ ｎａｔｒｉｕｒｅｔｉｃ ｐｅｐｔｉｄｅ）（ＭＲ－ｐｒｏＡＮＰ）のわずかな増大がアプロシテンタンについて観察され、パート２において安定化し、パート３において元に戻った。パート１において、アプロシテンタンの両用量で中等度の体重の増加が、プラセボで減少が観察された。アプロシテンタンでは、パート１において、ｅＧＦＲが、プラセボに対してわずかに減少し、パート２において安定化し、パート３ではアプロシテンタン群においてさらに減少したが、プラセボ群では安定なままであった。心拍数のわずかな減少がパート１においてすべての治療群においてみられ、パート２において維持された。

【０１８０】

Ｓｃｈｌａｉｃｈらは、二重盲検パート１において、尿中アルブミン／クレアチニン比がプラセボでは５％上昇したのに対し、１２．５ｍｇ及び２５ｍｇのアプロシテンタン用量で、尿中アルブミン／クレアチニン比のそれぞれ２８％及び３１％の実質的な低下が観察されたことについて論じている。アプロシテンタンのこの抗タンパク尿効果は、ｅＧＦＲが１．７３ｍ^{2}当たり６０ｍＬ／ｍｉｎ以上の患者よりも、ステージ３～４の慢性腎臓疾患の患者において強い傾向があり（－４６％対－２６％）、これは、おそらく、血圧制御が特に困難な中等度～重症の慢性腎臓疾患患者においてさえも、アプロシテンタンが臓器障害を軽減させる可能性を強調するものであろう。重要なことは、すべての参加者が２５ｍｇのアプロシテンタンを服用した単盲検パート２において、この抗タンパク尿効果が維持されたことである。

【０１８１】

ＰＲＥＣＩＳＩＯＮ試験のさらなるデータ：

第４週目及び第４０週目の２４ｈ日中及び夜間ＳＢＰ／ＤＢＰのベースラインからの変化の治療間解析（Ｂｅｔｗｅｅｎ－ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ａｎａｌｙｓｅｓ）は、プラセボと比較して、アプロシテンタン群において意味のある一貫したＳＢＰ／ＤＢＰの低下を示している。臨床的に特に重要なのは、アプロシテンタン２５ｍｇにおいて第４週目で観察された夜間平均ＳＢＰ（－６．６ｍｍＨｇ）のプラセボとの差である。

【０１８２】

アプロシテンタンの抗タンパク尿効果（すなわちＵＡＣＲの低下：アプロシテンタン１２．５ｍｇ及び２５ｍｇ群において、それぞれ－３０％及び－３４％）は、本試験において、第４週目という早い時期に示され、４８週間の治療にわたって維持された一方、プラセボでは変化は観られなかった。この効果は、ステージ３～４のＣＫＤを有する対象においてより顕著であり（アプロシテンタン１２．５ｍｇで－２６％、２５ｍｇで－４５％）；ベースライン微量アルブミン尿を有する対象においてもより顕著であった（１２．５ｍｇで－４３％、２５ｍｇで－４５％）。最大の効果が（１２．５ｍｇで－４８％、２５ｍｇで－６１％）は、マクロアルブミン尿を有する対象において観察された。

【０１８３】

全体集団及び特に興味の対象となるサブグループにおけるすべての利用可能なデータを顧慮すると、すべての第４週目副次ＢＰ有効性エンドポイントについて、１２．５ｍｇと２５ｍｇの間に暴露－及び用量－反応関係が観察される：

－　全体集団において、アプロシテンタン２５ｍｇは、主要エンドポイントを除くすべてのＢＰエンドポイントにおいて、数値的に（１２．５ｍｇよりも）大きな低下を達成した；

－　１２．５ｍｇに対する２５ｍｇの有益性は（ＡＢＰＭで収集した）夜間ＢＰで特に明白であり、これは心血管転帰の周知の主要予測因子である；

－　２５ｍｇと１２．５ｍｇの間の差は、ステージ３～４のＣＫＤ及び黒人又はアフリカ系アメリカ人の患者のサブグループにおいて特に顕著であり、これらのサブグループは、高血圧が制御困難になった場合の医療の必要性が高い。

【０１８４】

亜集団（ｓｕｂｐｏｐｕｌａｔｉｏｎｓ）における用量－反応：

２つの亜集団群：（ｉ）　ステージ３～４のＣＫＤ、及び、（ｉｉ）　黒人又はアフリカ系アメリカ人において、１２．５ｍｇと比較した、２５ｍｇ用量におけるＢＰ低下の％増を含む、上記のすべてのエンドポイントについて一貫した用量－反応が観察された。

【０１８５】

黒人又はアフリカ系アメリカ人において、第４週目までのベースラインからのＢＰの最小二乗（ＬＳ）平均低下は、すべてのエンドポイントについて、アプロシテンタン１２．５ｍｇよりも、アプロシテンタン２５ｍｇにおいて一貫して大きかった。１２．５ｍｇに対する２５ｍｇのＡＢＰＭについての追加的な効果（６４％～１４５％）がこの亜集団において観察され、差は最大で－５．９０ｍｍＨｇであった（すなわち、１２．５ｍｇと比較して、夜間ＳＢＰが、２５ｍｇではさらに＞１００％低下した。）。

【０１８６】

ステージ３～４のＣＫＤを有する対象において、第４週目までのベースラインからのＢＰの最小二乗（ＬＳ）平均低下は、すべてのエンドポイントについて、アプロシテンタン１２．５ｍｇよりも、アプロシテンタン２５ｍｇにおいて一貫して大きく、差は、主要エンドポイントであるＳｉＳＢＰについて最大で－５．８８ｍｍＨｇであった（１２．５ｍｇと比較して、４４％のさらなる低下となる。）。

【０１８７】

ＵＡＣＲにおける用量－反応関係：

制御困難性高血圧を有する集団（６２歳の平均年齢、肥満［対象の６９．３％］、＞５０％が糖尿病を有し、２２％がステージ３～４のＣＫＤを有する。）において、ＵＡＣＲの評価は重要である。ＰＲＥＣＩＳＩＯＮ試験はＵＡＣＲについていかなる選択基準も設けなかった。ベースライン時の幾何平均ＵＡＣＲは、全体集団において２６．６ｍｇ／ｇであった。第４週目において、アプロシテンタン１２．５ｍｇ及び２５ｍｇについて、ＵＡＣＲのプラセボ補正低下は、それぞれ３０％及び３４％であった。しかしながら、マクロタンパク尿を有する対象のサブグループ（＞３００ｍｇ／ｇのＵＡＣＲ；対象の１２．６％）においては、明確な用量－反応関係が観察され、２５ｍｇにおいて６１％に対し、１２．５ｍｇにおいて４８％のプラセボ補正低下であった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/513 A61K45/06 A61P9/12 A61K31/41 A61K31/4422
A61K31/549
ADD.
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)
A61K A61P

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)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/106066 A1 (IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD [CH]) 6 June 2019 (2019-06-06) cited in the application	1-3
Y	page 48; example N claims 1-17	1-15

X	WO 2018/153513 A1 (IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD [CH]) 30 August 2018 (2018-08-30) cited in the application	1-3
Y	claims 1-15	1-15

	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 August 2023	09/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Young, Astrid

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063538

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MCCOY EMILY K. ET AL: "Aprocitentan (a Dual Endothelin-Receptor Antagonist) for Treatment-Resistant Hypertension", JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, vol. 77, no. 6, 1 January 2021 (2021-01-01), pages 699-706, XP093067475, US ISSN: 0160-2446, DOI: 10.1097/FJC.0000000000001023 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000001023>	1,13,15
Y	page 700, right-hand column, last paragraph - page 701, left-hand column, paragraph first page 704; table 1 Conclusions; page 705	1-15
X,P	DANAIETASH PARISA ET AL: "Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: A randomized long-term clinical trial with aprocitentan", THE JOURNAL OF CLINICAL HYPERTENSION, vol. 24, no. 7, 9 June 2022 (2022-06-09), pages 804-813, XP093067304, US ISSN: 1524-6175, DOI: 10.1111/jch.14517 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1111/jch.14517> the whole document	1-15
X,P	SCHLAICH MARKUS P ET AL: "A Randomized Controlled Trial of Aprocitentan for Resistant Hypertension", THE LANCET, vol. 400, no. 10367, 1 December 2022 (2022-12-01), pages 1-47, XP093052505, AMSTERDAM, NL ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7 Retrieved from the Internet: URL:https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-67362202034-7/fulltext#supplementaryMaterial> the whole document	1-15

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/063538

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019106066 A1	06-06-2019	AU 2018376263 A1	16-07-2020
		BR 112020010831 A2	10-11-2020
		CA 3083327 A1	06-06-2019
		CL 2020001394 A1	16-10-2020
		CN 111405899 A	10-07-2020
		EA 202091324 A1	05-10-2020
		EP 3716979 A1	07-10-2020
		IL 274943 A	30-07-2020
		JP 2021504423 A	15-02-2021
		KR 20200094187 A	06-08-2020
		MA 51203 A	07-10-2020
		PH 12020550745 A1	26-04-2021
		SG 11202004862X A	29-06-2020
		TW 201924685 A	01-07-2019
		US 2021169881 A1	10-06-2021
		WO 2019106066 A1	06-06-2019
WO 2018153513 A1	30-08-2018	AU 2017400276 A1	17-10-2019
		AU 2018225309 A1	17-10-2019
		BR 112019017644 A2	31-03-2020
		BR 112019017658 A2	31-03-2020
		CA 3053991 A1	30-08-2018
		CA 3053994 A1	30-08-2018
		CL 2019002464 A1	31-01-2020
		CL 2019002470 A1	21-02-2020
		CL 2020001762 A1	20-11-2020
		CN 110325186 A	11-10-2019
		CN 110381948 A	25-10-2019
		EP 3585391 A1	01-01-2020
		EP 3658140 A1	03-06-2020
		EP 4014976 A1	22-06-2022
		IL 268850 A	31-10-2019
		IL 268852 A	31-10-2019
		IL 297993 A	01-01-2023
		JP 7223701 B2	16-02-2023
		JP 2020508338 A	19-03-2020
		JP 2020508339 A	19-03-2020
		JP 2023027305 A	01-03-2023
		KR 20190119635 A	22-10-2019
		KR 20190121827 A	28-10-2019
		KR 20230074610 A	30-05-2023
		MA 47596 A	05-05-2021
		MA 49664 A	03-06-2020
		PH 12019501937 A1	06-07-2020
		PH 12019501938 A1	06-07-2020
		SG 10202111695R A	30-12-2021
		SG 11201907435P A	27-09-2019
		SG 11201907604U A	27-09-2019
		TW 201835071 A	01-10-2018
		UA 126122 C2	17-08-2022
		US 2020002317 A1	02-01-2020
		US 2020061061 A1	27-02-2020
		US 2021206750 A1	08-07-2021
		US 2022064149 A1	03-03-2022
		WO 2018153513 A1	30-08-2018
		WO 2018154101 A1	30-08-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4178(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4178	
Ａ６１Ｋ	*31/4184(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4184	
Ａ６１Ｋ	*31/4245(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4245	
Ａ６１Ｋ	*38/05 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05	
Ａ６１Ｋ	*31/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55	
Ａ６１Ｋ	*31/4166(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4166	
Ａ６１Ｋ	*31/551(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/551	
Ａ６１Ｋ	*31/341(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/341	
Ａ６１Ｋ	*31/196(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/196	
Ａ６１Ｋ	*31/192(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/192	
Ａ６１Ｋ	*31/4409(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4409	
Ａ６１Ｋ	*31/585(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/585	
Ａ６１Ｋ	*31/4375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375	
Ａ６１Ｋ	*31/433(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/433	
Ａ６１Ｋ	*31/4035(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4035	
Ａ６１Ｋ	*31/549(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/549	
Ａ６１Ｋ	*31/404(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/404	
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517	
Ａ６１Ｋ	*31/165(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/165	
Ａ６１Ｋ	*31/138(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/138	
Ａ６１Ｋ	*31/353(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/353	
Ａ６１Ｋ	*31/4422(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4422	

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

スイス国 ４１２３ アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ ９１ イドルシア・ファーマシューティカルズ・リミテッド内

Ｆターム（参考）
4C084 AA19 BA01 BA07 BA08 BA14 BA23 DC40 MA02 NA14 ZA42 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 BA03 BA08 BC10 BC13 BC17 BC32 BC38 BC39 BC42 BC46 BC62 BC71 BC85 BC89 CB09 CB11 DA13 GA04 GA07 GA09 GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA35 MA52 NA14 ZA42 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA29 FA18 FA19 FA21 GA01 GA09 GA22 GA31 JA14 KA01 MA01 MA02 MA03 MA04 MA55 MA72 NA14 ZA42 ZC41 ZC75

【要約の続き】