(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2010-520213

(P2010-520213A)

(43)公表日　平成22年6月10日(2010.6.10)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00		4C084
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	4C206
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 9/12		4H006
A61K 31/165	(2006.01)	A61K 31/165		
C07C 237/12	(2006.01)	C07C 237/12		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 33 頁）

(21)出願番号　特願2009-551834 (P2009-551834)
(86)(22)出願日　平成20年2月28日 (2008.2.28)
(85)翻訳文提出日　平成21年10月26日 (2009.10.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/055207
(87)国際公開番号　WO2008/106569
(87)国際公開日　平成20年9月4日 (2008.9.4)
(31)優先権主張番号　60/892,389
(32)優先日　平成19年3月1日 (2007.3.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)

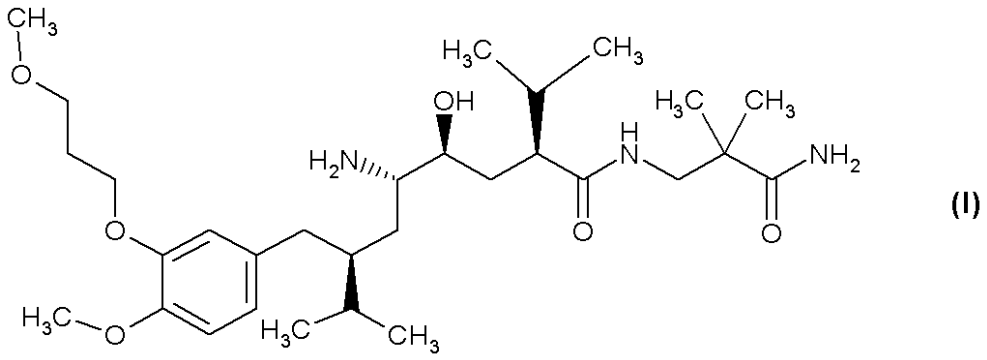
(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　ツェーハー－４００２　バーゼル，リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100144923
弁理士　中川　将之

最終頁に続く

(54)【発明の名称】高ナトリウム食の患者における高血圧の処置のためのレニン阻害剤

(57)【要約】
本発明は、高ナトリウム食の患者における高血圧を予防、進行遅延、または処置する方法であって、このような患者に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法に関する。

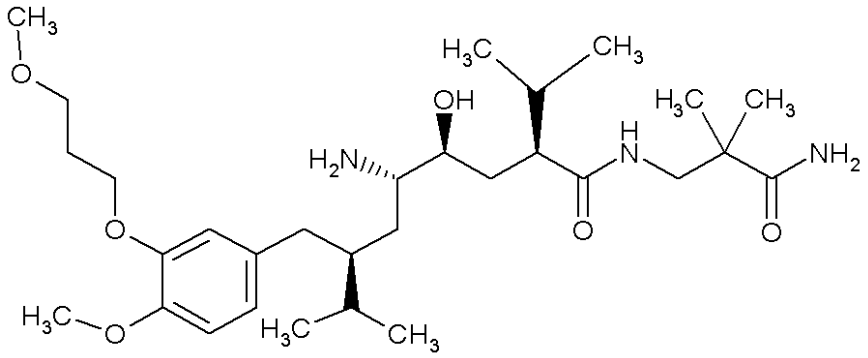
【特許請求の範囲】
【請求項１】
高ナトリウム食の患者における高血圧を予防、進行遅延、または処置する方法であって、このような患者に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。
【請求項２】
血圧に対する高ナトリウム食の影響を阻止、遅延(delay progression)または処置する方法であって、それを必要とする患者に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。
【請求項３】
レニン阻害剤が式(Ｉ)
【化１】



(I)

の化合物、または薬学的に許容されるその塩である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
高ナトリウム食が、≧２００mmol／日のナトリウム摂取を意味する、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
高ナトリウム食が、２２０～３００mmol／日のナトリウム摂取を意味する、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
レニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を、単位投与形態あたり７５～６００mgの遊離塩基の範囲の量で使用する、請求項１から５のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
該患者の血圧が、同じ処置を受けている低ナトリウム食の患者の血圧と同等に制御できる、請求項１から５のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
ｉ)レニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩の投与形態あたり７５～６００mgを、それを必要とする患者に毎日投与し、
ii)該処置患者を高ナトリウム食の患者から選択する、
処置レジメン。
【請求項９】
レニン阻害剤が式(Ｉ)

【化２】



(I)

の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項８に記載の処置レジメン。

【請求項１０】

高ナトリウム食が、≧２００mmol／日のナトリウム摂取を意味する、請求項８または９に記載の処置レジメン。

【請求項１１】

高ナトリウム食が、２２０～３００mmol／日のナトリウム摂取を意味する、請求項１０に記載の処置レジメン。

【請求項１２】

該患者の血圧が、同じ処置を受けている低ナトリウム食の患者の血圧と同等に制御できる、請求項１から５のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、レニン阻害剤、例えばアリスキレン、または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、治療方法に関する。特に、本発明は、特にアリスキレン、好ましくは、そのヘミフマル酸塩を含む、高血圧を処置するための有利な方法を提供する。

【背景技術】

【０００２】

序説

下記において、用語“アリスキレン”は、具体的に限定されていないならば、遊離塩基およびその塩、特に薬学的に許容されるその塩、最も好ましくはそのヘミフマル酸塩の両方として理解すべきである。

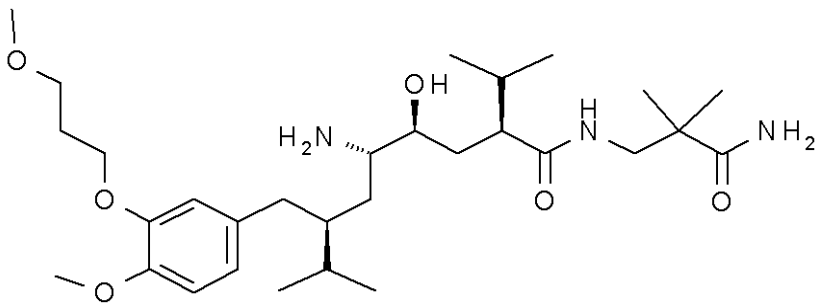
【０００３】

腎臓から放出されたレニンは、循環中のアンギオテンシノーゲンを開裂して、デカペプチドアンギオテンシンＩを形成する。次にこれが肺、腎臓および他の臓器中でアンギオテンシン変換酵素により開裂されて、オクタペプチドアンギオテンシンIIを形成する。このオクタペプチドは、血圧を、動脈血管収縮により直接的に、かつ、細胞外体液体積の増加が付随する副腎からナトリウムイオン保持ホルモンアルドステロンを遊離することにより間接的に、上昇させる。レニンの酵素活性の阻害剤はアンギオテンシンＩの形成の低下をもたらす。その結果、より少ない量のアンギオテンシンIIが産生される。その活性ペプチドホルモンの濃度低下が、例えば、レニン阻害剤の抗高血圧作用の直接的原因である。従って、レニン阻害剤、またはその塩を、例えば、降圧剤としてまたは鬱血性心不全および卒中のような高血圧の他の合併症の治療に用い得る。

【０００４】

レニン阻害剤、アリスキレン、特に、そのヘミフマル酸塩は、年齢、性別または人種に関わらず血圧を下げるための処置として有効であり、また十分に耐容性であることが知られている。遊離塩基のアリスキレンは、下記式

【化１】



により表され、２(Ｓ),４(Ｓ),５(Ｓ),７(Ｓ)－Ｎ－(３－アミノ－２,２－ジメチル－３－オキソプロピル)－２,７－ジ(１－メチルエチル)－４－ヒドロキシ－５－アミノ－８－[４－メトキシ－３－(３－メトキシ－プロポキシ)フェニル]－オクタンアミドとして化学的に定義される。上記の通り、最も好ましいのはそのヘミフマル酸塩であり、それは、ＥＰ６７８５０３Ａに実施例８３として具体的に開示されている。

【０００５】

多くのヒトの血圧は、食事性ナトリウムにより影響され、食事性ナトリウムは、高い血圧に至る独立因子として認識されている。生活習慣の改善が全高血圧患者に推奨されており、特に患者は低ナトリウム食を摂取することが推奨されている事実にもかかわらず、高血圧の患者は、血圧制御のために薬物療法を必要とし続けている。薬物療法を受けていてさえ、高血圧患者のほぼ４０％の血圧は制御されていない。この制御が欠けている一つの理由が、多くの欧米人が摂取している相対的に高塩分の食事である可能性がある。それ故、従前の抗高血圧治療は、高ナトリウム食が抗高血圧剤で見られる有益な血圧低下作用を打ち消し得る点で、血圧上昇に関するこの種の食事の負の影響を処置するには必ずしも有効ではなかった。

【０００６】

どのようにナトリウムが血圧上昇に作用するかの正確な機構は完全に理解されていないが、多すぎる塩がナトリウムチャネル(ナトリウムを細胞の中におよび外に移動させる構造)を働かせすぎ、徐々に該チャネルが働かなくなり始めると考えられる。

【０００７】

全ての患者が食事中のナトリウム摂取を減らすことにより生活習慣の必要な改変を直ちになし得るわけではないとの現実を考慮して、高ナトリウム食の患者における高血圧を処置し、高血圧について処置中の患者における高ナトリウム食による血圧の上昇を避けるための、有効で安全な治療を提供することが重要である。

【発明の概要】

【０００８】

発明の要約

詳細な研究の結果、アリスキレンのようなレニン阻害剤が、驚くべきことに、多くの他の抗高血圧剤と異なり、処置中の患者のナトリウム摂取と無関係に有効に血圧を低下させ、それ故、それらの患者の高血圧の処置のための安全で有効な治療法を提供することが判明した。

【０００９】

それ故、本発明は、高ナトリウム食の患者における高血圧を予防、進行遅延、または処置する方法であって、このような患者に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法に関する。

【００１０】

本発明はまた、血圧に対する高ナトリウム食の影響を阻止、遅延(delay progression)または処置する方法であって、それを必要とする患者に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法に関する。

【００１１】

それ故、本発明で、高ナトリウム食の患者において、血圧がより有効に制御される。これは、レニン阻害剤で観察される顕著な利点である。

【００１２】

発明の詳細な記載

下記は、本発明のある局面を記載するためにここで使用する種々の付加的な用語の定義のいくつかである。しかしながら、ここで使用される定義は、当分野で、例えば、高血圧で知られている一般的なものであり、それらが具体例で他に限定されていない限り、本明細書を通してそれらの用語が使用される限り、適用される。

【００１３】

用語“予防”は、ここに記載の状態の発症を予防するための、健康患者への予防的投与を意味する。さらに、用語“予防”は、処置すべき状態の前段階にある患者への予防的投与を意味する。これはまた、一次的予防も意味する。加えて、用語“予防”または“二次的予防”も包含し、これは、既にある状態を有する患者に、その再発または悪化を予防するため、または該状態に起因し得る合併症を予防するために投与することを意味する。

【００１４】

ここで使用する用語“発症遅延”は、対応する状態の前形態が診断されている、処置すべき状態の前段階にある患者への投与を意味する。

【００１５】

用語“処置”は、疾患、状態または障害と闘う目的での患者の管理およびケアと理解される。

【００１６】

用語“治療的有効量”は、研究者または臨床医により探索されている、組織、系または動物(ヒトを含む)の所望の生物学的または医学的応答を誘発する、薬剤または治療剤の量を意味する。

【００１７】

用語“温血動物”または“患者”は互換的に使用され、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ウサギ、マウスおよび実験動物を含み、これに限定されない。好ましい哺乳動物はヒトである。

【００１８】

用語“薬学的に許容される塩”は、当分野で既知の方法に従い製造し得る、医薬業界で一般的に使用される非毒性塩を意味する。

【００１９】

用語“高血圧”は、全身を循環する血管内の血圧が正常よりも高い状態を意味する。持続的に、収縮期圧が１４０mmHgを超えるとき、または拡張期圧が９０mmHgを超えるとき、損傷が体に起こる。糖尿病のような他の状態によりリスクが増加した集団は、上記よりもさらに低いレベルが推奨される。過度の収縮期圧は血管を破裂させ得て、それが脳内で起こったとき、卒中となる。高血圧はまた血管の肥厚および狭窄も引き起こし得て、それは最終的にアテローム性動脈硬化症に至る。ここで使用する用語“高血圧”は、後記する、すなわち重症高血圧、肺高血圧、悪性高血圧、および孤立性収縮期高血圧のような高血圧の種々のタイプを包含することを意図する。

【００２０】

用語“重症高血圧”は、≧１８０mmHgの収縮期血圧および≧１１０mmHgの拡張期血圧により特徴付けられる高血圧である。

【００２１】

用語“肺高血圧”(ＰＨ)は、肺動脈における圧力が、例えば、肺に血液を供給する小血管が収縮しているまたは締め付けられていることにより、≦２５／１０の正常レベルを超えて上がっている(特に原発性および二次性ＰＨ)肺の血管障害を意味する。ＷＨＯによると、ＰＨは５種に分類し得る：肺動脈高血圧(ＰＡＨ)、既知の原因がなく起こるＰＨは原発性肺高血圧と呼ばれるのに対し、二次性ＰＨは、例えば、肺気腫；気管支炎；強皮症、クレスト症候群または全身性エリテマトーデス(ＳＬＥ)のようなコラーゲン血管疾患から

選択される状態により引き起こされる；呼吸器系の障害と関連するＰＨ；慢性血栓性または塞栓性疾患によるＰＨ；肺血管に直接影響する障害によるＰＨ；および肺静脈性高血圧(ＰＶＨ)。

【００２２】

用語“悪性高血圧”は、乳頭浮腫(グレードIV　キース・ワグナー高血圧網膜症)と呼ばれる、眼の奥の視神経の腫脹を伴う非常に高い血圧として通常定義される。これはまた小児の悪性ＨＴＮも含む。

【００２３】

用語“孤立性収縮期高血圧”は、≧１４０mmHgの収縮期血圧および＜９０mmHgの拡張期血圧により特徴付けられる高血圧を意味する。

【００２４】

用語“腎血管性高血圧”(腎臓動脈狭窄)は、腎臓動脈の狭窄が顕著であり、それが腎臓によるレニン分泌がもたらす血圧の上昇を導く、状態を意味する。バイオマーカーはレニン、ＰＲＡおよびプロレニンを含む。

【００２５】

用語“抗高血圧効果”は、正常への血圧の制御を意味する。好ましくは、正常血圧は、＜１４０mmHg、好ましくは＜１３８mmHgの収縮期圧および＜９０mmHgの拡張期圧の目標血圧により特徴付けられる。好ましい態様において、抗高血圧効果は、８９mmHg未満、好ましくは８８mmHg未満、より好ましくは８７mmHg以下の平均座位拡張期血圧を意味する。他の好ましい態様において、抗高血圧効果は、１４０mmHg未満、好ましくは１３９mmHg未満、より好ましくは１３８mmHg以下の平均座位収縮期血圧を意味する。

【００２６】

用語“ベースラインレベル”は、高血圧を処置するためのレニン阻害剤での治療前の処置対象の血圧レベルを意味する。ベースラインレベルは収縮期および拡張期血圧のいずれかまたは両方を意味する。それ故に、収縮期圧のベースラインレベルは、個体によって、≧１４０mmHg、≧１５０mmHg、または≧１６０mmHgであってよく、拡張期圧のベースラインレベルは、個体によって、≧９０mmHg、例えば≧９５mmHgであってよい。

【００２７】

用語“高ナトリウム食”は、高血圧文献における食事性ナトリウム、ならびに心血管臨床医および心血管栄養士からの勧めに基づき、高レベルの食事性ナトリウムを意味する。典型的に、≧２００mmol／日、例えば２００～３２０mmol／日、特に２２０～３００mmol／日の食事性ナトリウム摂取を意味する。

【００２８】

用語“低ナトリウム食”は、高血圧文献における食事性ナトリウム、ならびに心血管臨床医および心血管栄養士からの勧めに基づき、低レベルの食事性ナトリウムを意味する。典型的に、５０～１５０mmol／日、例えば８０～１００mmol／日、特に≦１００mmol／日の食事性ナトリウム摂取を意味する。

【００２９】

“該患者の血圧は、同じ処置を受けている低ナトリウム食の患者の血圧と同等に制御できる”との文脈における用語“同等は、低ナトリウム食と比較した高ナトリウム食における抗高血圧効果の非劣性を意味する。典型的に、高ナトリウム食群は、$\mu_{HS}-\mu_{LS}$(式中、μ_{HS}およびμ_{LS}は、それぞれ高および低ナトリウム食の患者群の２４時間携行機器収縮期血圧におけるベースラインからの変化の平均である)の信頼区間の上限が４mmHgを超えないならば、２４時間平均携行機器収縮期血圧の変化において低ナトリウム食群に対して統計学的に非劣性ではないと見なす(EMEA, CPMP/EWP/482/99. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, July 2000)。

【００３０】

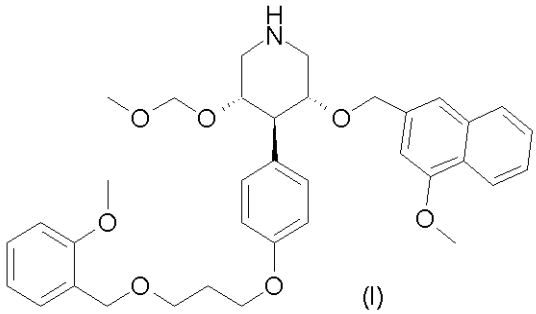
適当なレニン阻害剤は、種々の構造特性を有する化合物を含む。例えば、ジテキレン(ditekiren)(化学名：[１Ｓ－[１Ｒ＊,２Ｒ＊,４Ｒ＊(１Ｒ＊,２Ｒ＊)]]－１－[(１,１－ジメチルエトキシ)カルボニル]－Ｌ－プロリル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－[２－ヒドロ

キシ－５－メチル－１－(２－メチルプロピル)－４－[[[２－メチル－１－[[(２－ピリジニルメチル(mrthyl))アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ]カルボニル]ヘキシル]－Ｎ－アルファ－メチル－Ｌ－ヒスチジンアミド)；テルラキレン(terlakiren)(化学名：[Ｒ－(Ｒ＊,Ｓ＊)]－Ｎ－(４－モルホリニルカルボニル)－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－[１－(シクロヘキシルメチル)－２－ヒドロキシ－３－(１－メチルエトキシ)－３－オキソプロピル]－Ｓ－メチル－Ｌ－システインアミド)；およびザンキレン(化学名：[１Ｓ－[１Ｒ＊[Ｒ＊(Ｒ＊)],２Ｓ＊,３Ｒ＊]]－Ｎ－[１－(シクロヘキシルメチル)－２,３－ジヒドロキシ－５－メチルヘキシル]－アルファ－[[２－[[(４－メチル－１－ピペラジニル)スルホニル]メチル]－１－オキソ－３－フェニルプロピル]－アミノ]－４－チアゾールプロパンアミド)、好ましくは、各場合、その塩酸塩、Speedelにより開発されているＳＰＰ６３０、ＳＰＰ６３５およびＳＰＰ８００から成る群から選択される化合物を特記し得る。

【００３１】

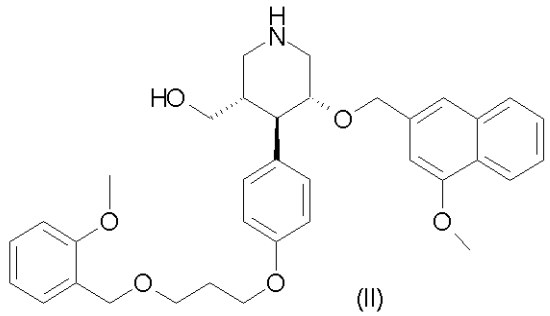
好ましい本発明のレニン阻害剤は、各々式(Ｉ)および(II)

【化２】



(I)

および



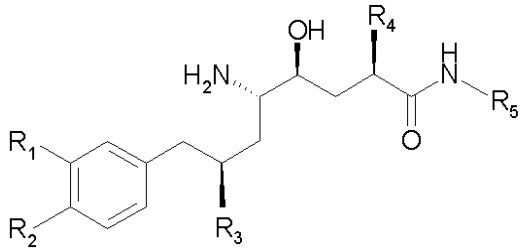
(II)

のRO 66-1132およびRO 66-1168、およびまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【００３２】

特に、本発明は、式

【化３】



(III)

〔式中、R_1はハロゲン、C_{1-6}ハロゲンアルキル、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキルオキシまたはC_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキルであり；R_2はハロゲン、C_{1-4}アルキルまたはC_{1-4}アルコキシであり；R_3およびR_4は、独立して分枝C_{3-6}アルキルであり；そしてR_5はシクロアルキル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイルオキシ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ジアルキルアミノ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルカノイルアミノ－C_{1-6}アルキル、ＨＯ(Ｏ)Ｃ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－Ｏ－(Ｏ)Ｃ－C_{1-6}アルキル、H_2N－Ｃ(Ｏ)－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－ＨＮ－Ｃ(Ｏ)－C_{1-6}アルキルまたは(C_{1-6}アルキル)$_2$Ｎ－Ｃ(Ｏ)－C_{1-6}アルキルである。〕

のδ－アミノ－γ－ヒドロキシ－ω－アリール－アルカン酸アミド誘導体であるレニン阻害剤；または薬学的に許容されるその塩に関する。

【００３３】

アルキルとして、R_1は直鎖でも分枝鎖でもよく、好ましくは１～６個のＣ原子、特に１個～４個のＣ原子を含む。例はメチル、エチル、ｎ－およびｉ－プロピル、ｎ－、ｉ－およびｔ－ブチル、ペンチルおよびヘキシルである。

【００３４】
ハロゲンアルキルとして、R_1は直鎖でも分枝鎖でもよく、好ましくは１～４個のＣ原子、特に１個または２個のＣ原子を含む。例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、２－クロロエチルおよび２，２，２－トリフルオロエチルである。
【００３５】
アルコキシとして、R_1およびR_2は直鎖でも分枝鎖でもよく、好ましくは１～４個のＣ原子を含む。例はメトキシ、エトキシ、ｎ－およびｉ－プロピルオキシ、ｎ－、ｉ－およびｔ－ブチルオキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシである。
【００３６】
アルコキシアルキルとして、R_1は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルコキシ基は、好ましくは１～４個、特に１個または２個のＣ原子を含み、アルキル基は、好ましくは１～４個のＣ原子を含む。例はメトキシメチル、２－メトキシエチル、３－メトキシプロピル、４－メトキシブチル、５－メトキシペンチル、６－メトキシヘキシル、エトキシメチル、２エトキシエチル、３－エトキシプロピル、４－エトキシブチル、５－エトキシペンチル、６－エトキシヘキシル、プロピルオキシメチル、ブチルオキシメチル、２－プロピルオキシエチルおよび２－ブチルオキシエチルである。
【００３７】
C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキルオキシとして、R_1は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルコキシ基は、好ましくは１～４個、特に１個または２個のＣ原子を含み、アルキルオキシ基は、好ましくは１～４個のＣ原子を含む。例はメトキシメチルオキシ、２－メトキシエチルオキシ、３－メトキシプロピルオキシ、４－メトキシブチルオキシ、５－メトキシペンチルオキシ、６－メトキシヘキシルオキシ、エトキシメチルオキシ、２－エトキシエチルオキシ、３－エトキシプロピルオキシ、４－エトキシブチルオキシ、５－エトキシペンチルオキシ、６－エトキシヘキシルオキシ、プロピルオキシメチルオキシ、ブチルオキシメチルオキシ、２－プロピルオキシエチルオキシおよび２－ブチルオキシエチルオキシである。
【００３８】
好ましい態様において、R_1はメトキシ－またはエトキシ－C_{1-4}アルキルオキシ、であり、R_2は好ましくはメトキシまたはエトキシである。特に好ましいのは、R_1が３－メトキシプロピルオキシであり、そしてR_2がメトキシである式(III)の化合物である。
【００３９】
分枝アルキルとして、R_3およびR_4は、好ましくは３～６個のＣ原子を含む。例はｉ－プロピル、ｉ－およびｔ－ブチル、ならびにペンチルおよびヘキシルの分枝異性体である。好ましい態様において、式(III)の化合物のR_3およびR_4は、各場合、ｉ－プロピルである。
【００４０】
シクロアルキルとして、R_5は好ましくは３～８個の環炭素原子を含んでよく、３個～５個が特に好ましい。一部の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルである。シクロアルキルは、所望により１個以上の置換基、例えばアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ヘテロシクリルなどで置換されていてよい。
【００４１】
アルキルとして、R_5はアルキルの形で直鎖でも分枝鎖でもよく、好ましくは１～６個のＣ原子を含む。アルキルの例は上記である。メチル、エチル、ｎ－およびｉ－プロピル、ｎ－、ｉ－およびｔ－ブチルが好ましい。
【００４２】
C_{1-6}ヒドロキシアルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよく、好ましくは２～

６個のＣ原子を含む。一部の例は２－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、２－、３－または４－ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチルおよびヒドロキシヘキシルである。

【００４３】

C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルコキシ基は、好ましくは１～４個のＣ原子を含み、アルキル基は、好ましくは２～４個のＣ原子を含む。一部の例は２－メトキシエチル、２－メトキシプロピル、３－メトキシプロピル、２－、３－または４－メトキシブチル、２－エトキシエチル、２－エトキシプロピル、３－エトキシプロピル、および２－、３－または４－エトキシブチルである。

【００４４】

C_{1-6}アルカノイルオキシ－C_{1-6}アルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルカノイルオキシ基は、好ましくは１～４個のＣ原子を含み、アルキル基は、好ましくは２～４個のＣ原子を含む。一部の例はホルミルオキシメチル、ホルミルオキシエチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチルおよびブチロイルオキシエチルである。

【００４５】

C_{1-6}アミノアルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよく、好ましくは２～４個のＣ原子を含む。一部の例は２－アミノエチル、２－または３－アミノプロピルおよび２－、３－または４－アミノブチルである。

【００４６】

C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}ジアルキルアミノ－C_{1-6}アルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルキルアミノ基は、好ましくはC_{1-4}アルキル基を含み、アルキル基は、好ましくは２～４個のＣ原子を有する。一部の例は２－メチルアミノエチル、２－ジメチルアミノエチル、２－エチルアミノエチル、２－エチルアミノエチル、３－メチルアミノプロピル、３－ジメチルアミノプロピル、４－メチルアミノブチルおよび４－ジメチルアミノブチルである。

【００４７】

HO(O)C－C_{1-6}アルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよく、アルキル基は、好ましくは２～４個のＣ原子を含む。一部の例はカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピルおよびカルボキシブチルである。

【００４８】

C_{1-6}アルキル－O－(O)C－C_{1-6}アルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよく、アルキル基は、好ましくは互いに独立して１～４個のＣ原子を含む。一部の例はメトキシカルボニルメチル、２－メトキシカルボニルエチル、３－メトキシカルボニルプロピル、４－メトキシ－カルボニルブチル、エトキシカルボニルメチル、２－エトキシカルボニルエチル、３－エトキシカルボニルプロピル、および４－エトキシカルボニルブチルである。

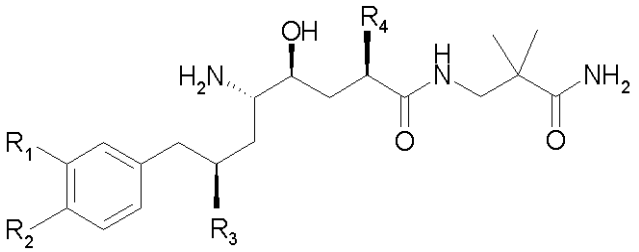
【００４９】

H_2N－C(O)－C_{1-6}アルキルとして、R_5は直鎖でも分枝鎖でもよく、アルキル基は、好ましくは２～６個のＣ原子を含む。一部の例はカルバミドメチル、２－カルバミドエチル、２－カルバミド－２,２－ジメチルエチル、２－または３－カルバミドプロピル、２－、３－または４－カルバミドブチル、３－カルバミド－２－メチルプロピル、３－カルバミド－１,２－ジメチルプロピル、３－カルバミド－３－エチルプロピル、３－カルバミド－２,２－ジメチルプロピル、２－、３－、４－または５－カルバミドペンチル、４－カルバミド－３,３－または－２,２－ジメチルブチルである。好ましくは、R_5は２－カルバミド－２,２－ジメチルエチルである。

【００５０】

従って、好ましいのは、式

【化４】



(IV)

〔式中、R_1は３－メトキシプロピルオキシであり；R_2はメトキシであり；そしてR_3およびR_4はイソプロピルである。〕
を有する式(III)のδ－アミノ－γ－ヒドロキシ－ω－アリール－アルカン酸アミド誘導体；または薬学的に許容されるその塩であり；２(Ｓ),４(Ｓ),５(Ｓ),７(Ｓ)－Ｎ－(３－アミノ－２,２－ジメチル－３－オキソプロピル)－２,７－ジ(１－メチルエチル)－４－ヒドロキシ－５－アミノ－８－[４－メトキシ－３－(３－メトキシ－プロポキシ)フェニル]－オクタンアミドとして化学的に定義される化合物は、またアリスキレンとしても既知であり、式(Ｖ)により示される。

【００５１】

用語“アリスキレン”は、具体的に定義されていないならば、遊離塩基およびその塩、特に薬学的に許容されるその塩、最も好ましくはそのヘミフマル酸塩の両方として理解すべきである。

式(Ｖ)のレニン阻害剤は、好ましくはヘミフマル酸塩の形である。

【００５２】

一般名または商品名により同定した活性剤の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版からまたはデータベース、例えばPatents International(例えばIMS World Publications)から採り得る。それらの対応する内容は、引用により本明細書に包含させる。当業者は、活性成分の同定が十分に可能であり、これらの引用文献に基づき、同様に製造し、そして医薬的適応症および特性を、インビトロおよびインビボの両方で、標準モデルにより試験できる。

【００５３】

対応する活性成分または薬学的に許容されるその塩はまた、溶媒和物、例えば水和物または結晶化に使用した他の溶媒を含む形でも使用してよい。

【００５４】

本化合物は、薬学的に許容される塩として存在できる。これらの化合物が、例えば、少なくとも１個の塩基性中心を有するならば、それらは酸付加塩を形成できる。対応する酸付加塩はまた、望むならば、さらに塩基性中心を有して形成もできる。酸基(例えばＣＯＯＨ)を有する化合物はまた塩基と塩を形成できる。

【００５５】

本化合物はプロドラッグ形態で存在してよい。本発明は、例えば、インビボで遊離酸に変換可能なカルボン酸のエステルの場合、または遊離アミノ基に変換可能な保護されたアミンの場合のような、１個以上の官能基が保護されているか、または誘導体化されているが、インビボで該官能基に変換され得る、本発明の活性医薬種のプロドラッグを含む。ここで使用する用語“プロドラッグ”は、特に、インビボで、急速に、例えば、血中での加水分解により、親化合物に変換する化合物を表す。詳述は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, ed, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985; and Judkins, et al. Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996)に提供され、その各々を引用により本明細書に包含させる。

【００５６】

プロドラッグは、それ故、その可逆性誘導体に変換されている官能基を有する薬剤を含

む。典型的に、このようなプロドラッグは、加水分解により活性薬剤に変換される。次のものを例として挙げ得る：

【表１】

官能基	可逆性誘導体
カルボン酸	例えばアシルオキシアルキルエステル類、アミド類を含むエステル類
アルコール	例えば硫酸エステル類およびリン酸エステル類ならびにカルボン酸エステル類を含むエステル類
アミン	アミド類、カルバメート類、イミン類、エナミン類、
カルボニル(アルデヒド、ケトン)	イミン類、オキシム類、アセタール類／ケタール類、エノールエステル類、オキサゾリジン類およびチアゾキソリジン類

【００５７】

プロドラッグはまた、酸化的または還元的反応により活性薬剤に変換可能な化合物も含む。次のものを例として挙げ得る：

酸化的活性化

・　Ｎ－およびＯ－脱アルキル化
・　酸化的脱アミノ化
・　Ｎ－酸化
・　エポキシド化

還元的活性化

・　アゾ還元
・　スルホキシド還元
・　ジスルフィド還元
・　生体内還元性アルキル化
・　ニトロ還元。

【００５８】

プロドラッグの代謝的活性化としてまた記載すべきは、ヌクレオチド活性化、リン酸化活性化および脱カルボキシル化活性化である。さらなる情報のために、引用により本明細書に包含させる“The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, R B Silverman(特に第８章、４９７～５４６頁)を参照のこと。

【００５９】

保護基の使用は、‘Protective Groups in Organic Chemistry’, edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973)および‘Protective Groups in Organic Synthesis’, 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991)に十分に記載されている。

【００６０】

それ故、本発明の化合物の保護された誘導体がそれ自体薬理学的活性を有しないかもしれないが、それらを例えば非経腸的または経口的に投与し、その後に、体内で代謝されて薬理学的に活性な本発明の化合物を形成し得ることは、当業者には当然である。このような誘導体は、それ故、“プロドラッグ”の例である。記載の化合物の全プロドラッグは、本発明の範囲内に包含される。

【００６１】

ここに記載の医薬製剤は、薬理学的活性化合物を単独で、または、慣用の薬学的助剤物質と共に含む製剤の、恒温動物への経腸、例えば経口、およびまた直腸、または非経腸投与のためである。例えば、本医薬製剤は、約０．１％～９０％、好ましくは約１％～約８

０％の活性化合物から成る。経腸または非経腸、およびまた眼投与用医薬製剤は、例えば、コーティング錠、錠剤、カプセル剤または坐薬およびまたアンプルのような単位投与形態である。これらは、それ自体既知の方法で、例えば慣用の混合、造粒、コーティング、溶解または凍結乾燥工程を使用して製造する。それ故、経口使用のための医薬製剤は、活性化合物と固体賦形剤を合わせ、望むならば得られた混合物を造粒し、そして、必要であればまたは望むのであれば、該混合物または顆粒を、適当な助剤物質添加後に、錠剤またはコーティング錠コアに加工することにより得ることができる。

【００６２】

活性化合物の投与量は、投与方式、恒温動物種、年齢および／または個々の状態のような種々の因子に依存し得る。

【００６３】

本発明の医薬製剤の活性成分の好ましい投与量は、治療的有効投与量、特に市販の量である。

【００６４】

通常、経口投与の場合、約１mgから約２ｇのおおよその１日投与量を、例えば体重約７５kgの患者に投与する。

【００６５】

活性化合物の投与量は、投与方式、恒温動物種、年齢および／または個々の状態のような種々の因子に依存し得る。

【００６６】

本医薬製剤は、通常、適当な投与量単位形態、例えば、カプセル剤または錠剤の形で供給され、適当量のここに記載の組合せを含む。

【００６７】

固体経口投与量形態は、カプセル剤、またはより好ましくは錠剤またはフィルムコーティング錠を含む。

【００６８】

本発明の固体経口投与量形態は、本発明の固体経口投与量形態の製造に適当な添加剤または賦形剤を含む。錠剤製剤に一般的に使用される打錠助剤を使用でき、その主題の広範な文献、特に引用により本明細書に包含するFiedler's “Lexicon der Hilfstoffe”, 4th Edition, ECV Aulendorf 1996を参照できる。これらは、増量剤、結合剤、崩壊剤、平滑剤、流動促進剤、安定化剤、増量剤または希釈剤、界面活性剤、フィルム形成剤、柔軟剤、色素などを含み、これに限定されない。

【００６９】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与量形態は、増量剤を添加剤として含む。

【００７０】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与量形態は、増量剤に加えて、崩壊剤を添加剤として含む。

【００７１】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与量形態は、増量剤および崩壊剤に加えて、平滑剤を添加剤として含む。

【００７２】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与量形態は、増量剤、崩壊剤および平滑剤に加えて、流動促進剤を添加剤として含む。

【００７３】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与量形態は、増量剤、崩壊剤、平滑剤および流動促進剤に加えて、結合剤を添加剤として含む。

【００７４】

増量剤として、デンプン類、例えば、ポテトデンプン、小麦デンプン、コーンデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(ＨＰＭＣ)および、好ましくは、微結晶性セルロース、例えば、登録商標

AVICEL、FILTRAK、HEWETENまたはPHARMACELの下に入手可能な製品を特記できる。

【００７５】

湿式造粒用結合剤として、ポリビニルピロリドン(ＰＶＰ)、例えば、PVP K 30、ＨＰＭＣ、例えば、粘性グレード３または６cps、およびポリエチレングリコール(ＰＥＧ)、例えば、PEG 4000を特記できる。最も好ましい結合剤はPVP K 30である。

【００７６】

崩壊剤として、カルボキシメチルセルロースカルシウム(ＣＭＣ－Ｃａ)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(ＣＭＣ－Ｎａ)、架橋ＰＶＰ(例えばCROSPOVIDONE、POLYPLASDONEまたはKOLLIDON XL)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびグアールガム、最も好ましくは架橋ＰＶＰ(CROSPOVIDONE)、架橋ＣＭＣ(Ac-Di-Sol)、カルボキシメチルデンプン－Ｎａ(PlRIMOJELおよびEXPLOTAB)を特記できる。最も好ましい崩壊剤はCROSPOVIDONEである。

【００７７】

流動促進剤として、シリカ、例えばコロイド状二酸化ケイ素、例えば、AEROSIL、三ケイ酸マグネシウム(Ｍｇ)、粉末セルロース、デンプン、タルクおよび三塩基性リン酸カルシウムまたはこれらと増量剤または結合剤の組み合わせ、例えば、ケイ化微結晶性セルロース(PROSOLV)を特記できる。最も好ましい流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素(例えばAEROSIL 200)である。

【００７８】

増量剤または希釈剤として、粉砂糖、圧縮性糖、デキストレート(dextrate)、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、特に、約０.４５ｇ／cm^3の密度を有する、微結晶性セルロース、例えば、AVICEL、粉末セルロース、ソルビトール、スクロースおよびタルクを特記できる。最も好ましい増量剤は微結晶性セルロースである。

【００７９】

平滑剤として、ステアリン酸Ｍｇ、ステアリン酸アルミニウム(Ａｌ)もしくはＣａ、PEG 4000乃至8000およびタルク、水素化ヒマシ油、ステアリン酸およびその塩、グリセロールエステル類、Ｎａ－ステアリルフマレート、水素化綿実油およびその他を特記できる。最も好ましい平滑剤はステアリン酸Ｍｇである。

【００８０】

フィルムコーティング材として使用する添加剤は、ＨＰＭＣ、ＰＥＧ、ＰＶＰ、ポリビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー(ＰＶＰ－ＶＡ)、ポリビニルアルコール(ＰＶＡ)のようなポリマー、およびフィルム形成剤としての糖を含む。最も好ましいコーティング材は、ＨＰＭＣ、特にＨＰＭＣ　３cps(好ましい量５－６mg／cm^2)、およびそれと、他の添加剤の混合物、例えば、登録商標OPADRYの下に入手可能なものである。さらなる添加剤は、色素、染料、レーキ、最も好ましいTiO_2および酸化鉄、タルクのような抗粘着剤(anti-tacking agent)およびPEG 3350、4000、6000、8000のような柔軟剤またはその他を含む。最も好ましい添加剤はタルク(talk)およびPEG 4000である。

【００８１】

例えば、体重約７０kgの温血動物、例えばヒトに投与する式(Ｖ)の一つのようなレニン阻害剤の投与量、特に、酵素レニンの阻害に、例えば血圧の低下に有効な投与量は、約３mg～約３ｇ、特に約１０mg～約１ｇ、例えば約２０mg～６００mg(例えば１５０mg～３００mg)／ヒト／日であり得る。一投与量は、例えば、７５、１００、１５０、２００、２５０、３００または６００mg／成体患者を含み得る。通常、小児には成体の半量を投与するか、または、成体と同量投与できる。各個体に必要な投与量は、モニターでき、最適レベルに調節できる。式(Ｖ)のレニン阻害剤の推奨開始投与量は、通常１日１回１５０mgである。血圧が適切に制御されない幾分かの患者では、１日量を３００mgまで上げてよい。式(Ｖ)のレニン阻害剤は、１日１回投与で１５０mg～３００mgの範囲の投与量にわたり使用し得る。全投与量は活性剤、すなわち遊離塩基に基づく。

【００８２】

最終的に、活性剤の正確な投与量および投与すべき特定の製剤は、多くの因子、例えば

、処置すべき状態、所望の処置期間および活性剤の放出速度による。例えば、必要な活性剤の量およびその放出速度は、どの程度長く特定の活性剤濃度が、治療効果のために許容されるレベルで血漿に残るかを測定する、既知のインビトロまたはインビボ技術に基づき決定し得る。

【００８３】

上記は、好ましい態様を含む本発明を十分に開示している。ここに具体的に開示された態様の修飾および改良は、添付の特許請求の範囲の範囲内である。さらに労作することなく、当業者は、前記を使用して、本発明をその完全な程度まで利用できると考える。従って、ここの実施例は、単なる説明と解釈すべきであり、いかなる方法でも本発明の範囲の限定ではない。

【実施例】

【００８４】

実施例１：

アリスキレン１５０mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成(mg／単位)。

【表２】

成分	ﾛｰﾗｰ圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
ｱﾘｽｷﾚﾝﾍﾐﾌﾏﾙ酸塩	165.750	165.750	165.750	165.750
微結晶性ｾﾙﾛｰｽ	220.650	84.750	72.250	107.250
ﾎﾟﾘﾋﾞﾆﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK 30	–	–	12.000	12.000
CROSPOVIDONE	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	4.800	3.000	4.500	5.000
総重量	480.000	300.000	300.000	340.000

【００８５】

アリスキレン１５０mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成(重量％)。

【表３】

成分	ﾛｰﾗｰ圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
ｱﾘｽｷﾚﾝﾍﾐﾌﾏﾙ酸塩	34.53	55.25	55.25	48.75
微結晶性ｾﾙﾛｰｽ	45.97	28.25	24.08	31.545
ﾎﾟﾘﾋﾞﾆﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK 30	–	–	4	3.53
CROSPOVIDONE	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	1	1	1.5	1.47
合計％	100.00	100.00	100.00	100.00

【００８６】

アリスキレン１５０mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成(mg／単位)(内／外相に分割)。

【表４】

		ﾛｰﾗｰ圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
	成分				
内相	ｱﾘｽｷﾚﾝﾍﾐﾌﾏﾙ酸塩	165.75	165.75	165.75	165.75
	微結晶性ｾﾙﾛｰｽ	220.65	84.75	72.25	90.25
	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK 30	-	-	12.00	12.00
	CROSPOVIDONE	36.00	-	-	14.20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	2.40	-	-	-
外相	CROSPOVIDONE	48.00	45.00	44.00	34.00
	微結晶性ｾﾙﾛｰｽ	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	2.40	3.00	4.50	5.00
	総重量	480.00	300.00	300.00	340.00

【００８７】

アリスキレン１５０mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成(重量％)(内／外相に分割)。

【表５】

		ﾛｰﾗｰ圧縮錠剤	投与形態1	投与形態2	投与形態3
	成分				
内相	ｱﾘｽｷﾚﾝﾍﾐﾌﾏﾙ酸塩	34.53	55.25	55.25	48.75
	微結晶性ｾﾙﾛｰｽ	45.97	28.25	24.08	26.545
	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK 30	-	-	4	3.530
	CROSPOVIDONE	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	0.5	-	-	-
外相	CROSPOVIDONE	10	15	14.67	10
	微結晶性ｾﾙﾛｰｽ	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	0.5	1	1.5	1.47
	合計％	100.00	100.00	100.00	100.00

【００８８】

実施例２：

アリスキレン(投与形態３)フィルムコーティング錠の組成(mg／単位)。

【表６】

投与形態3/強度 成分	75mg(遊離塩基)	150mg(遊離塩基)	300mg(遊離塩基)
ｱﾘｽｷﾚﾝﾍﾐﾌﾏﾙ酸塩	82.875	165.750	331.500
微結晶性ｾﾙﾛｰｽ	53.625	107.250	214.500
ﾎﾟﾘﾋﾞﾆﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK 30	6.000	12.000	24.000
CROSPOVIDONE	24.100	48.200	96.400
Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ	2.500	5.000	10.000
錠剤総重量	170.000	340.000	680.000
Opadry premix white	9.946	16.711	23.9616
Opadry premix red	0.024	0.238	1.8382
Opadry premix black	0.030	0.051	0.2002
ﾌｨﾙﾑｺｰﾃｨﾝｸﾞ錠総重量	180.000	357.000	706.000

【００８９】

実施例３：臨床試験

アリスキレン(３００mg)の、低および高ナトリウム食を使用した収縮期高血圧患者の平均２４時間携行機器血圧低下における効果を、１２週間、無作為化、オープンラベル、多施設、クロスオーバー試験で試験する。収縮期高血圧を有する患者は、現行の抗高血圧薬物療法からの２－４週間ウォッシュアウトを有する。０週目に８時間ＡＢＰＭ基準に合う患者(ＡＢＰＭ平均昼間収縮期血圧≧１３５mmHgおよび＜１６０mmHg)を、高ナトリウム(≧２００mmol／日)または低ナトリウム(≦１００mmol／日)食のいずれかに無作為化し、アリスキレン３００mgを投薬する。治験に参加するための＞または＝１３５／８５の昼間８時間ＡＢＰＭ基準は、このレベルが＞または＝１４０／９０の血圧測定値のカットオフに対応し、高血圧のリスクおよび合併症がこのレベル以上で増加するとのデータに基づく(Pickering 2005, Verdicchia 2000)。

【００９０】

割り当てられたナトリウムレベル食で２および４週間後、ナトリウムおよびクレアチニンのための２４時間尿(Bentley, Brook 2006)採取を行い、測定して、該食事への忠実さを確認する。割り当てられたナトリウムレベル食で４週間後、２４時間ＡＢＰＭを測定する。次いで、患者を他方のレベルのナトリウム食に移す。最初の開始４週間は高ナトリウム食だった患者は、次の４週間は低ナトリウム食であり、その逆も同様である。新しい食事で２および４週間後、ナトリウムおよびクレアチニンのための２４時間尿採取を再び行い、測定して、該食事への忠実さを確認する。新しく割り当てられたナトリウムレベル食で４週間後、２４時間ＡＢＰＭを測定する。何れかの時点で診察室平均座位収縮期血圧(ＭＳＳＢＰ)が≧１８０および／または診察室平均座位拡張期血圧が≧１１０であれば、その患者は治験を中止し、抗高血圧薬物療法に戻さなければならない。この治験の結果として、アリスキレンの抗高血圧効果は、対象が高ナトリウム食を摂取しようが、低ナトリウム食を摂取しようが、同じ(示したＢＰ境界内で)であることが判明した。

【００９１】

詳細には、本治験は次のことを含む：

【表７】

表１　治験概略

集団

期	無作為化前	無作為化した規定食				
期間	スクリーニング／ウォッシュアウト	最初の４週間の食事			最後の４週間の食事	
来院	１[1,2]	２、３[2,3]	４	５、６[3]	７	８、９[3]
期間	２－４週間	４週間			４週間	
日	－２８または－１４	０	１４	２８	４２	５６
無作為化		X				
Ｒｘ	なし	オープンラベルアリスキレン３００mg				

[1] 患者が、現行の抗高血圧薬物療法を徐々に減らすことが必要であるならば、来院１にテーパリングを行うべきである。その患者は、抗高血圧薬物療法を、来院２の前に少なくとも２週間ウォッシュアウトしなければならない。
[2] 現在未処置の患者に関しては、来院１および来院２を１回の来院に合わせる。
[3] 来院２と３、５と６および８と９の間に１日ある。無作為化を来院３に行う。

【００９２】

試験集団は、米国の約２０施設からの収縮期高血圧(ＡＢＰＭ平均昼間収縮期血圧≧１３５mmHgおよび＜１６０mmHg)の１２２名の男性または女性患者から成る。

【００９３】

包含／除外基準

治験担当医は、下記包含および除外基準に合う全患者が、治験への参加を申し込むことを確実にしなければならない。治験集団が、全適格患者の代表であるために、治験担当医によりさらに除外基準が適応されてはならない。

包含基準：

１．男性または女性外来患者１８－６０歳
２．２４時間ＡＢＰＭ基準(ＡＢＰＭ平均昼間収縮期血圧≧１３５mmHgおよび＜１６０mmHg)に合う収縮期高血圧の対象

除外基準：

１．腎臓動脈狭窄または二次性高血圧の他の原因。
２．顕性心不全または最近６ヶ月以内の心不全の病歴。
３．２度または３度心臓ブロック。
４．最近６ヶ月以内のＭＩまたはＣＶＡの病歴。
５．不安定型狭心症。
６．臨床的に関連する不整脈、すなわち症候性または薬物療法が必要な何らかの不整脈。
７．臨床的に顕著な心臓弁膜症
８．１型または２型真性糖尿病または異常ＨｂＡ１ｃ
９．ＭＤＲＤ概算ＧＦＲ＜６０ml／分／１．７３ｍ^2
１０．ＢＭＩ＞３０
１１．２種を超える抗高血圧薬を摂取している対象。
１２．参加３０日以内の他の治験薬の使用
１３．Flomax(登録商標)(塩酸タムスロシン)および他のアルファブロッカー。
１４．ジゴキシンを含む抗不整脈剤。
１５．何らかの治験薬または類似化学構造の薬剤への過敏症の病歴
１６．処置していても、未処置であっても、局所再発または転移の証拠があろうがなかろ

うが、過去５年間以内の臓器系のどこかへの悪性腫瘍の病歴(皮膚の局在化基底細胞癌腫は除く)
１７．妊娠または授乳(泌乳)女性であって、ここで、妊娠は、受胎から妊娠期間の最後までの状態にある女性の状態と定義され、陽性のｈＣＧ臨床試験(＞５mIU／ml)で確認される
１８．閉経後：１２ヶ月の自然な(本態性の)無月経または血清ＦＳＨレベル＞４０mIU／mの６ヶ月の本態性の無月経、または子宮摘出術を伴っても伴わなくても外科的両側卵巣摘出術後６週間、または次の許容される避妊法：外科的避妊(例えば、両側卵管結紮)、ホルモン避妊(インプラント、パッチ、経口)、およびダブルバリアー法の１種以上を使用しているとの定義に合わない限り、経歴、生活習慣、または性的嗜好が、男性パートナーとの性交を阻む女性、またはパートナーが精管切除術または他の手段により不妊である女性を含み、生理学的に妊娠することが可能な全ての女性と定義する、妊娠の可能性のある女性(ＷＯＣＢＰ)。信頼できる避妊法は治験中および治験薬中止後７日間維持しなければならない。
１９．患者およびパートナーが１８番の除外基準の下に列記した項目を含む、許容される避妊に応じることに同意しない限り、生理学的に子孫を考えることができる全男性と定義される、繁殖可能な男性。
【００９４】
早期患者離脱
患者は、次の理由のいずれかにより治験から離脱しなければならない：
・　インフォームドコンセントの撤回
・　妊娠
・　治験薬中止
患者はまた、治験担当医が、何らかの理由で離脱が患者に最良であると結論付けたならばいかなる時点でも離脱しなければならない。プロトコール違反は、それが患者の安全に顕著なリスクを示さない限り、患者離脱に至るべきではない。
患者は、何らかの理由でいかなる時点でも治験から自発的に離脱してよい。離脱の意思を述べたとき、来院を忘れたとき、または何らかの理由でフォローアップできなくなったとき、離脱と見なし得る。
何らかの理由で早期離脱をしたとき、治験担当医は患者の治験からの早期離脱の主原因を決定し、研究完了ＣＲＦにその情報を記録しなければならない。
フォローアップできなくなった患者(すなわち、離脱の意思を述べることなく治験来院に現れないために、状態が分からない患者)については、治験担当医は、例えば、電話した日付、書留郵便など、患者と接触を取るためのソースドキュメントを文書化することにより“適切な配慮”を示さなければならない。
治験から早期離脱した患者は、同数の新しく参加する患者で置き換えない。
【００９５】
処置
治験および対照薬
オープンラベルアリスキレン３００mgを３５錠入りビンに包装した。
【００９６】
処置アーム
患者を、２種の最初の食事(高ナトリウム食および低ナトリウム食)について来院３、０週目＋１日に無作為化する。４週間後、規定食事を交差させる。すなわち、ベースラインから最初の４週間に高ナトリウム食を摂取した患者の食事を来院６、４週目＋１日に低ナトリウム食に変え、その逆も同様である。それ故、患者は、無作為化(来院３、０週目＋１日)時に次の二(２)アームの一方に１：１比で割り当てられる：
アーム１：最初の４週間高ナトリウム食および次の４週間低ナトリウム食の患者；
アーム２：最初の４週間低ナトリウム食および次の４週間高ナトリウム食の患者。
【００９７】

処置ブラインド化

これはオープンラベル、エンドポイントブラインド試験である。

患者、治験担当医、評価実行者、およびデータ解析者は、無作為化後の処置情報およびナトリウム食情報の両方について非ブラインドである。彼らは、データベースをロックするまで、治験中２４時間ＡＢＰＭ結果についてはブラインドのままである。

【００９８】

患者処置

治験薬の処方および摂取の指示

患者に、外来で投薬されるであろう治験来院の朝を除き、毎朝午前８－１０の間に１錠飲むことを指示する。

許可された治験薬用量調節および中断

治験薬用量調節および／または中断は許可されない。

救急薬物療法

救急薬物療法の使用は許可されない。

他の同時処置

次の同時薬物療法は、安全性、耐用性および／または有効性の評価を妨害し得る。それ故、これらの薬物療法は、来院１の最初から治験の最後(来院９)まで排除しなければならない。このような薬物療法を受けている患者は除外するか、または倫理的に正しいならば、この薬物療法を、来院２の前に製造業者／治験担当医の指示に従い止めてよい：

１．高血圧の処置に関して承認された薬剤(たとえ他の適応症のために処方していても)。

２．全ての種類の利尿剤

３．試験参加にカリウムサプリメントは承認されない。カリウムサプリメントの使用は、無作為化治験薬処置期の間のみ低カリウム血症の管理用に承認される。

４．Flomax(登録商標)(塩酸タムスロシン)および他のアルファブロッカー。

５．ＭＡＯ阻害剤の分類にある抗鬱剤。他の向精神薬は、以前に摂取したときに十分耐用されたならば、そして、投与量が来院１の前３ヶ月安定しており、治験期間を通して一定のままであることが予期されるならば承認される。

６．経口コルチコステロイド。

７．来院１または来院２の前３ヶ月間安定な維持補充(replacement)投与量でない限り、甲状腺薬物療法および／またはエストロゲン代替治療。

８．鼻腔鬱血除去剤(例えば、シュードエフェドリン、フェニルプロパノールアミン)および気管支拡張剤(例えば、メタプロテレノール)において承認されていないもののような、交感神経刺激薬の慢性的投与(１週間に３日を超えると定義)。これらの薬剤の急性使用(計画来院の４８時間以内でないならば)は承認される。

９．麦角およびセロトニン(５－ヒドロキシトリプタミン)受容体アゴニスト(例えば、スマトリプタン)。

１０．シルデナフィル(Viagra(登録商標))、バルデナフィル(Levitra(登録商標))、およびタダラフィル(Cialis(登録商標))のようなホスホジエステラーゼ－タイプ５(ＰＤＥ－５)阻害剤は、全ての計画来院の４８時間以内は承認されない。

１１．ジゴキシンを含む抗不整脈剤。

【００９９】

治験薬中止

治験中の何れかの時点でＭＳＤＢＰ≧１１０mmHgおよび／またはＭＳＳＢＰ≧１８０mmHgである患者は、治験薬を永久的に止めなければならない。適切な抗高血圧治療を、治験担当医の裁量により上記患者で開始すべきである。

治験中の何れかの時点で(すなわち、ウォッシュアウトまたは無作為化後)低血圧および／またはＭＳＤＢＰ＜６０mmHgおよび／またはＭＳＳＢＰ＜１００mmHgの徴候または症状を有する患者は、治験担当医により徹底的に評価され、臨床的に正当であれば、治験薬を永久的に止めなければならない。

治験中に妊娠した患者は治験薬を永久的に止めなければならない。

無作為化後および治験完了前に治験薬を中止した患者は、できるだけ早く来院の計画を立て、その時点で来院８に上げる全評価を行う。

少なくとも、最終来院を拒否した患者を含む、治験薬を中止した全患者に、治験薬の最後の投与から３０日の間に安全性評価のために接触する。

治験薬を中止した患者は、最終来院評価を行った後に、またはその患者がこれらの評価に戻らないことが明らかとなったときに、治験からの離脱と見なすべきである。

何らかの禁止薬物療法を使用する患者は、中止すべきである。

治験薬中止のこれらの要件に加えて、治験担当医は、継続が患者の幸福に有害であると考えるならば、ある患者について治験薬を中止すべきである。

【０１００】

来院計画および評価

表２は、全ての評価の評価を列記し、行うときの来院を“Ｘ”で示す。

患者は、全ての来院について指定された日に、またはできるだけ近い日に来院しなければならない。

治験完了前に治験薬を中止した患者、および何らかの理由で早期離脱した患者は、できるだけするに来院するよう計画し、その時点で来院８に記載の評価の全てを行う。

治験薬中止した患者はまた表２で星印(＊)により示す表かのために来院しなければならない。患者がこれらの評価のために来院することを拒否するか、または行うことが不可能であるならば、患者の状態を決定するために、彼らとよく知っている情報提供者と、電話により接触することに全勢力を注ぎ、患者の状態を決定しなければならない。

少なくとも、患者と、最終治験薬投与から３０日の間に、３０日目の最終接触を含み、安全性評価のために接触しなければならない。患者と接触するための試みの資料は、患者記録に記録すべきである。

【表８】

表２　評価計画

	カテゴリー	スクリーニング	ベースライン		処置期間					
来院数		[1]1	[2]2	3	4	[2]5	6	7	[2]8	9
日		-28	1	2	14	28	29	42	56	57
週		-4	0	0+1日	2	4	4+1日	6	8	8+1日
包含/除外基準	S	X	X							
情報およびインフォームドコンセント	S	X								
中止/テーパリング抗高血圧剤	S	X								
薬歴	D	X								
理学的検査	S	X				X			[7]X*	
先の/同時の薬物療法	D	X	X	X	X	X	X	X	[7]X*	X
治験薬分配	S			X			X			
[5]投与用量記録	D			X	X		X	X		X
有害事象	D		X	X	X	X	X	X	[7]X*	X
バイタルサイン	D	X	X		X	X		X	[7]X*	
24時間ABPM	D		X			X			X	
24時間ABPM除去	D			X			X			X
血清クレアチニン	D		X			X			[7]X*	
血清HbA1c	D	X								
24時間尿ナトリウムおよびクレアチニン	D		X		X	X		X	X	
PRA，血漿アンギオテンシンII，血漿アルドステロン	D		X			X			X*	
[3]血液学および血液化学	D	X							[7]X*	
尿検査	D	X							[7]X*	
[4]妊娠試験	D	X	X						[7]X*	
食事性質問表	S	X								
治験完了	D									X*
コメント	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X
スクリーニング日誌	D	X								

【表９】

[1] 新規に無併発性高血圧と診断されたおよび来院１の前４週間に何の抗高血圧薬物療法も受けていない患者は、来院１と２を合わせてよく、直接処置期間に入ることができる。来院１と２を合わせるならば、両方の来院で計画された全評価を完了しなければならない。 [2] ＡＢＰＭ装置を、患者を認定するために来院２の最初の日に適用し、データを翌日にダウンロードする。ＡＢＰＭを、最初の試みが品質管理に合わないならば、４８時間以内に１回繰り返してよい。無作為化は、平均８時間のＡＢＰＭの完了の成功後に開始し、平均８時間昼間ＡＢＰＭ　ＳＢＰ≧１３５mmHgおよび＜１６０mmHgを有する。ＡＢＰＭ法の詳細はに提供される。 [3] 脂質プロファイル(総コレステロール、トリグリセリド、ＨＤＬ－Ｃ、ＬＤＬ－Ｃ、ＶＬＤＬ－Ｃ)を来院１および８に完了する。 電解質、血中尿素およびクレアチニンは、完全臨床検査評価に含まれる。 [4] 妊娠する可能性のある女性のみ。血清妊娠試験を来院１および８に、および土地の尿妊娠試験を来院２に行う。 [5] 来院４および７に、患者とコンプライアンスについて討議し、次の来院まで十分な供給品が残っていることを確認する。来院５および８に、未使用錠剤の数を集め、数え、薬剤責任日誌に記録する。 [7] これらの評価は、治験薬を中止した患者にも行わなければならない

【０１０１】

来院１(－４週目：－２８日目、スクリーニング)

患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。次の方法を行う：

・ 治験について書面のインフォームドコンセントを得る；インフォームドコンセントは、本治験に関連する何らかの工程を行う前、ならびに患者が治験、質問する機会および選択肢の熟慮について十分な情報を与えられた後に得るべきである。

・ 彼(彼女)がこの臨床治験(CSPP100AUS02)に参加し、インフォームドコンセントが得られており、そして署名した同意書の写しが患者に与えられたことの患者の診療記録への文書化。

・ 包含および除外基準の評価。

・ 完全な薬歴／デモグラフィー

・ 以前のおよび同時の薬物療法を記録する。スクリーニング(治験来院１)前３０日の間に摂取した以前の薬物療法を文書化する。

・ 血圧および脈拍数測定を、座位および立位で行う。３回の血圧記録および１回の脈拍数を座位位置で取る。座位測定値後、１回の立位血圧および脈拍数を取る。

・ 完全な理学的検査を行う。

・ 血液および尿サンプルを、一般的安全性臨床検査評価のために空腹状態で採る。妊娠の可能性のある女性にのみ血清妊娠試験を行う。

・ 絶食日に測定した血清ＨｂＡ１ｃ。

【０１０２】

来院２(０週目)

治験来院２は、治験来院１の２－４週間±３日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。

次の方法を行う：

・ 包含／除外基準の再評価。

・ 血圧および脈拍数測定値を座位および立位で行う。３回の血圧記録および１回の脈拍数を座位位置で取る。座位測定値後、１回の立位血圧および脈拍数を取る。

・ 直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。

・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　２４時間ＡＢＰＭの適用
・　血清クレアチニン、ＰＲＡ、血漿アルドステロン、血漿アンギオテンシンIIのために採血
・　尿ナトリウムおよびクレアチニンのために２４時間尿採取
・　診療室での尿妊娠検査実施

【０１０３】

来院３　－　無作為化(０週目＋１日)

治験来院３は、治験来院２の１日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。

次の方法を行う：
・　直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。
・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　２４時間ＡＢＰＭを外す
・　食事の包みを患者に与える
・　ナトリウムレベル食の割り当て

【０１０４】

来院４(２週目：１４日目)

治験来院４は、治験来院３の２週間±３日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。

次の方法を行う：
・　血圧および脈拍数測定値を座位および立位で行う。３回の血圧記録および１回の脈拍数を座位位置で取る。座位測定値後、１回の立位血圧および脈拍数を取る。
・　直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。
・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　尿ナトリウムおよびクレアチニンのために２４時間尿採取

【０１０５】

来院５(４週目：２８日目)

治験来院５は、治験来院４の２週間±３日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。

次の方法を行う：
・　血圧および脈拍数測定値を座位および立位で行う。３回の血圧記録および１回の脈拍数を座位位置で取る。座位測定値後、１回の立位血圧および脈拍数を取る。
・　完全な理学的検査を行う。
・　直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。
・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　２４時間ＡＢＰＭの適用
・　血清クレアチニン、ＰＲＡ、血漿アルドステロン、血漿アンギオテンシンIIのために採血
・　尿ナトリウムおよびクレアチニンのために２４時間尿採取

【０１０６】

来院６(４週目：２９日目)

治験来院６は、治験来院５の１日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。

次の方法を行う：
・　直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。
・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　２４時間ＡＢＰＭを外す
・　治験薬分配および完全な投与用量記録
・　ナトリウムレベル食の割り当て。

【０１０７】
来院７(６週目：４２日目)
治験来院７は、治験来院６の２週間±３日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。
次の方法を行う：
・　血圧および脈拍数測定値を座位および立位で行う。３回の血圧記録および１回の脈拍数を座位位置で取る。座位測定値後、１回の立位血圧および脈拍数を取る。
・　直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。
・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　尿ナトリウムおよびクレアチニンのために２４時間尿採取
【０１０８】
来院８(６週目：５６日目)
治験来院８は、治験来院７の２週間±３日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。
次の方法を行う：
・　血圧および脈拍数測定値を座位および立位で行う。３回の血圧記録および１回の脈拍数を座位位置で取る。座位測定値後、１回の立位血圧および脈拍数を取る。
・　完全な理学的検査を行う。
・　直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。
・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　２４時間ＡＢＰＭの適用
・　血液および尿サンプルを、一般的安全性臨床検査評価のために空腹状態で採る。妊娠の可能性のある女性にのみ血清妊娠試験を行う。
・　血清クレアチニン、ＰＲＡ、血漿アルドステロン、血漿アンギオテンシンIIのために採血
・　尿ナトリウムおよびクレアチニンのために２４時間尿採取
【０１０９】
来院９　－　治験来院の最後(８週目：５７日目)
治験来院９は、治験来院８の１日後に行わなければならない。患者は、全来院について午前７：００から午前１０：００の間に来院しなければならない。
次の方法を行う：
・　直前の来院以降摂取したまたは変わった何らかの同時薬物療法の評価。
・　前回の治験来院以降起こった何らかの有害事象の評価。
・　２４時間ＡＢＰＭを外す
【０１１０】
有効性
一次有効性変数は：
・　２種の食事の間の平均２４時間携行機器収縮期血圧(ＭＡＳＢＰ)の変化。
二次有効性変数は：
・　２種の食事の間の２４時間携行機器平均拡張期血圧(ＭＡＤＢＰ)の変化。
・　ベースラインと比較した各食事での応答者の割合(応答者は、２０mmHgまでのＭＡＳＢＰの低下または＜１３０mmHgのＭＡＳＢＰの患者と定義する)
検査値(Exploratory)有効性変数は：
１．２種の食事の間の血漿レニン活性(ＰＲＡ)の変化
２．２種の食事の間のアンギオテンシンIIの変化
３．２種の食事の間の血漿アルドステロンの変化
４．２種の食事の間の、最後の４時間(２０－２４時間目)の間の携行機器血圧
５．２種の食事の間の夜間および昼間血圧応答
６．２種の食事の間のトラフ：ピーク比
７．２種の食事の間の平滑指数(Smoothness index)

【０１１１】
血圧測定
目盛り付標準水銀血圧計および適切なサイズのカフを使用して、動脈血圧測定を、1988 AHA Committee Report on Blood Pressure Determinationに従い行う。心臓の高さに固定された腕で、最初の音が聞こえたときに収縮期圧を記録する(コロトコフ音のＩ相)；拡張期圧をその音が消えたときに記録する(コロトコフ音のＶ相)。カフは、２mmHg／秒を超えない速度でしぼめなければならない。
座位および立位血圧を、全治験来院で測定し、記録する。最初の治験来院で、最高の座位収縮期血圧が見られた腕が、治験中その後の全ての記録に使用する腕であり、ソースドキュメントに記録しなければならない。
各治験来院時、患者が約５分間、背もたれにもたれ、両足を床に着けて座った後、収縮期および拡張期血圧を目盛り付標準水銀血圧計および適切なサイズのカフを使用して３回測定する。反復座位測定値は、約１－２分間隔で行い、３回座位血圧測定値の平均を、その来院時の平均座位診察室血圧として使用する。その後、患者を起立させ、約２分間起立後、血圧測定を行う。
【０１１２】
脈拍数
各来院時に、脈拍数測定を最初の座位血圧測定直前および立位血圧測定直前に３０秒間行う。
【０１１３】
携行機器血圧モニタリング
２４時間ＡＢＰＭを、治験中、全患者に３回行う。最初の２４時間ＡＢＰＭを、患者が診察室カフ血圧測定に基づき治験について認定されているが、無作為化および治験薬の最初の投与前に行う。
各２４時間ＡＰＢＭ期間、次の方法に従う
・　ＡＢＰＭ装置を、対象の利き側ではない腕に付ける。
・　ＡＢＰＭ装置記録と血圧計により取った測定値を相関させる。
相関方法に従い、血圧および心拍数を、治験特異的間隔でＡＢＰＭ装置を使用して測定する。
【０１１４】
ＡＢＰＭ方法
次の方法を２～３日の期間にわたり行う：
第一日：適用
患者は治験施設に来院し、適格と見なされ、無作為化基準に従い認定される。患者は、認定診察室カフ血圧を含む、全ての必須の治験工程を完了していることを要求される。適格基準を満たす患者のみＡＢＰＭに進む。ＡＢＰＭを、午前７：００から午前１０：００の間の血圧計記録の後、利き側ではない腕に付ける。相関記録を得る。相関工程が成功したならば、コーディネーター／治験担当医は、来院２に“治験の開始にあたり”の朗読を始める。患者に、ＡＢＰＭ装置を外すために約２４時間以内に再び来院するよう要求する。
包含／除外基準を満たし、来院２のＡＢＰＭの完了に成功し、平均８時間昼間ＡＢＰＭ収縮期血圧≧１３５mmHgおよび＜１６０mmHgを有する患者のみが、治験のオープンラベル処置期間に無作為化される。
【０１１５】
ＡＢＰＭ除去
ＡＢＰＭを、最小限２４時間身につけた後に外してよい。ＡＢＰＭを、治験特異的ＡＢＰＭソフトウェアを使用して、現場でダウンロードし、品質管理評価する。
来院３に、上記で定義の記録の成功の基準に満たないならば、第１日目に従ったＡＢＰＭ方法を、最初の評価の２４～４８時間以内に１回繰り返す。その対象に、ＡＢＰＭ方法に関して再指示する。ＡＢＰＭ基準に合うならば、コーディネーター／治験担当医は、オ

ープンラベル治験薬の最初の投与量を分配する。患者が、２回の試みの後にＡＢＰＭの完了に成功しないならば、その患者は本治験に適格ではなく、スクリーニング失敗と見なす。

【０１１６】

血液学

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数と分画、および血小板数を来院１および来院８に測定する。

【０１１７】

血液化学

血中尿素、クレアチニン、血漿グルコース、総ビリルビン、ＳＧＯＴ、ＳＧＰＴ、ＬＤＨ、アルカリホスファターゼ、ＣＰＫ、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、リン、総タンパク質、アルブミン、ビカーボネートおよび尿酸を来院１および来院８に測定する。血清クレアチニン、ＰＲＡおよびアンギオテンシンIIを来院２、５および８に測定する。

脂質プロファイル(総コレステロール、トリグリセリド、ＨＤＬ－Ｃ、ＬＤＬ－Ｃ、およびＶＬＤＬ－Ｃ)を来院１および来院８に測定する。

糖化ヘモグロビン(ＨｂＡ１ｃ)を、来院１のみに糖尿病歴のある全患者で行う。来院１の空腹時血漿グルコース(ＦＰＧ)レベルが≧１２６mg／dlである糖尿病歴のない患者は、反射ＨｂＡ１ｃを行う。

【０１１８】

尿測定値

比重、ｐＨ、血液、総タンパク質、ビリルビン、ケトン、グルコースおよび白血球についての試験紙での測定を来院１および来院８に行う。試験紙が陽性であるならば、定質的顕微鏡的測定(ＷＢＣｓ／ＨＰＦ、ＲＢＣｓ／ＨＰＦ)を行う。

２４時間尿を来院２、４、５、７および８に集め、ナトリウムおよびクレアチニンを測定する。

【０１１９】

安全性モニタリング

重篤な有害事象報告

患者安全性を確実にするために、患者がインフォームドコンセントを提出してから、患者が治験参加を止めて４週間後までに起こった全ＳＡＥを、疑われる原因とは関係なく、その発生を知った後２４時間以内にNovartisに報告しなければならない。

この４週間期間の後に起こった何らかのＳＡＥは、治験担当医が治験薬との因果関係を疑うときのみNovartisに報告すべきである。

【０１２０】

データ解析

一次目標

・　高ナトリウム食４週間対低ナトリウム食４週間の、アリスキレン(３００mg)で処置されている収縮期高血圧患者における平均２４時間携行機器収縮期血圧(ＭＡＳＢＰ)の変化を評価するため。

変数

一次有効性変数：

・　２種の食事の間の平均２４時間携行機器収縮期血圧(ＭＡＳＢＰ)の変化。

平均２４時間携行機器収縮期血圧における低ナトリウム食に対する高ナトリウム食の非劣性に関する試験は、次のヌルおよび対立仮説に基づく：

(ａ) $H_o：\mu_{HS} \geqq \mu_{LS}+4$　　対　　$H_a：\mu_{HS} < \mu_{LS}+4$

(式中、μ_{HS}およびμ_{LS}は、それぞれ高および低ナトリウム食の患者群の２４時間携行機器収縮期血圧におけるベースラインからの変化の平均である)。

高ナトリウム食群対低ナトリウム食群の各試験は、２.５％有意レベルの片側検定である。

【０１２１】
２種の食事の間一次有効性解析
高および低ナトリウム食群間のＭＡＳＢＰのベースラインからの変化を比較するために、分散分析(ＡＮＯＶＡ)モデルを使用する。ＡＮＯＶＡモデルに含まれる効果は、手順、手順に含まれる対象、食事(高ナトリウム、低ナトリウム)および期間である。また、高および低ナトリウム食群の間のＭＡＳＢＰにおける差異の９５％信頼区間を、あてはめたモデルに基づき報告する。
【０１２２】
有効性の基準
(ａ)におけるヌル仮説が拒否されたならば、すなわち、(ａ)における非劣性検定に対応する$\mu_{HS}-\mu_{LS}$の信頼区間の上限が４mmHgを超えないならば、高ナトリウム食群は、ＭＡＳＢＰの変化において低ナトリウム食群に対して統計学的に非劣性であると見なされる(EMEA;2000)。
【０１２３】
二次目標
・　高ナトリウム食４週間対低ナトリウム食４週間の、アリスキレン(３００mg)で処置されている収縮期高血圧患者における平均２４時間携行機器拡張期血圧(ＭＡＤＢＰ)の変化を評価するため。
・　高ナトリウム食４週間対低ナトリウム食４週間の、アリスキレン(３００mg)で処置されている収縮期高血圧患者における、ベースラインからのＳＢＰの２０mmHgの低下または＜１３０mmHgの２４時間ＡＢＰＭ平均ＳＢＰとして定義される応答者の割合を評価するため。
【０１２４】
有効性(二次)
二次有効性変数は：
１．２種の食事の間の平均２４時間携行機器拡張期血圧(ＭＡＤＢＰ)の変化。
２．ベースラインと比較した各食事での応答者の割合(応答者は、２０mmHgまでのＭＡＳＢＰの低下または＜１３０mmHgのＭＡＳＢＰの患者と定義する)
二次有効性変数１の解析は、一次有効性解析と同様である。
二次有効性変数２は、クロスオーバー・デザインに適する連続修正を伴うカイ二乗検定を使用し、解析する。応答者の割合は、週の頻度および割合により要約する。
【０１２５】
検査値目標
この治験の検査値目標は次のものである：
・　高ナトリウム食４週間対低ナトリウム食４週間の、アリスキレン(３００mg)で処置されている収縮期高血圧患者における血漿レニン活性(ＰＲＡ)、血漿アンギオテンシンIIおよび血漿アルドステロンを評価するため。
・　高ナトリウム食４週間対低ナトリウム食４週間の、アリスキレン(３００mg)で処置されている収縮期高血圧患者における他の１時間毎の携行機器血圧測定値(すなわち投与の最後４時間(２０－２４時間目)のＡＢＰＭ、夜間および昼間１時間毎血圧(ＢＰ)測定、トラフ：ピーク比および平坦指数)を評価するため。
【０１２６】
検査値有効性変数は：
１．２種の食事の間の血漿レニン活性(ＰＲＡ)の変化
２．２種の食事の間のアンギオテンシンIIの変化
３．２種の食事の間の血漿アルドステロンの変化
４．２種の食事の間の投与の最後４時間(２０－２４時間目)の間の平均携行機器血圧測定値
５．２種の食事の間の夜間および昼間血圧応答：
・平均昼間(午前６時－午後６時)

・平均夜間(午後６時－午前６時)
・平均朝(午前６時－正午)
６．２種の食事の間のトラフ：ピーク比
７．２種の食事の間の平坦指数

【０１２７】

トラフ：ピーク(ＴＰ)比は、一般に、２つのＢＰの低下の比率として定義される(ピーク低下と比較したトラフ)。平坦指数(ＳＩ)は、１時毎のＢＰ低下の平均と標準偏差の比率である。

【０１２８】

加えて、検査値解析を、“ディッパー”および“非ディッパー”で別々に行う。“ディッパー”は、平均ＡＢＰＭ夜間(午後６時－午前６時)収縮期血圧が、ベースラインで平均ＡＢＰＭ昼間(午前６時－午後６時)拡張期血圧から≧１０％低下した無作為化患者から成る。“非ディッパー”は、平均ＡＢＰＭ夜間(午後６時－午前６時)収縮期血圧が、ベースラインで平均ＡＢＰＭ昼間(午前６時－午後６時)拡張期血圧から≧１０％低下しなかった無作為化患者から成る。

【０１２９】

上記検査値変数に関して、解析を一次有効性変数の解析に使用したのと同じ方法を使用して行う。しかし高および低ナトリウム食を比較するために、両側検定のみを５％有意レベルで行う。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/055207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/165 A61P9/12

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN PAASSENB PIETER ET AL: "Does the renin-angiotensin system determine the renal and systemic hemodynamic response to sodium in patients with essential hypertension?" HYPERTENSION (DALLAS), vol. 27, no. 2, 1996, pages 202-208, XP008093499 ISSN: 0194-911X page 203, left-hand column, paragraphs 3,4 page 204; figure 1 page 205, left-hand column, paragraph 1 -/--	1,2,4-8, 10-12

[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 document 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
26 June 2008	03/07/2008

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, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gradassi, Giulia

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/055207

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GRADMAN A H ET AL: "Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients" CIRCULATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, vol. 111, no. 8, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 1012-1018, XP002474366 ISSN: 0009-7322 page 1013, left-hand column, paragraph 3-5 page 1014, right-hand column, paragraphs 2,3 page 1017, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 1	1-12
X	WO 2004/100871 A (PHARMACIA CORP [US]; MCMAHON ELLEN G [US]; RUDOLPH AMY E [US]) 25 November 2004 (2004-11-25) page 6, line 2 - line 6 page 8, line 2 - page 10, line 4 page 10, line 21 - page 14, line 30 page 33, line 27 - page 35, line 28 page 69, line 18 - page 70, line 9 claims	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/055207

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/055207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004100871 A	25-11-2004	NONE	

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

フロントページの続き

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

(74)代理人 100156144
弁理士 落合 康
(72)発明者 アラン・エヌ・チャーニー
アメリカ合衆国０７９６０ニュージャージー州モリスタウン、ローラ・レイン４７番

Ｆターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA422 ZC022 ZC202
4C206 AA01 AA02 GA18 MA01 NA14 ZA42 ZC02 ZC20
4H006 AA01 AB20 BP10 BP30 BU32