

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP2007/061099

International filing date: 31 May 2007 (31.05.2007)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2006-152740
Filing date: 31 May 2006 (31.05.2006)

Date of receipt at the International Bureau: 13 July 2007 (13.07.2007)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2006年 5月31日

出 願 番 号
Application Number: 特願2006-152740

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

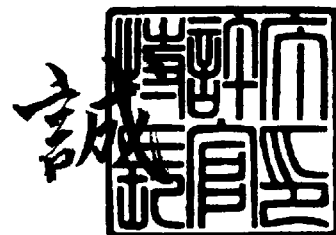
J P 2 0 0 6 - 1 5 2 7 4 0

出 願 人
Applicant(s): 持田製薬株式会社

2007年 6月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

中 嶋



【書類名】 特許願
【整理番号】 MD0768
【提出日】 平成18年 5月31日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 45/00
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区鈴蘭台東町9-11-29
【氏名】 横山 光宏
【発明者】
【住所又は居所】 富山県富山市呉羽町6832-18
【氏名】 折笠 秀樹
【発明者】
【住所又は居所】 山口県宇部市あすとびあ1-17-6
【氏名】 松▲崎▼ 益▲徳▼
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県宝塚市雲雀丘山手2-21-23
【氏名】 松澤 佑次
【発明者】
【住所又は居所】 千葉県千葉市中央区葛城2-4-22
【氏名】 齋藤 康
【特許出願人】
【識別番号】 000181147
【氏名又は名称】 持田製薬株式会社
【代理人】
【識別番号】 100080159
【弁理士】
【氏名又は名称】 渡辺 望稔
【電話番号】 3864-4498
【選任した代理人】
【識別番号】 100090217
【弁理士】
【氏名又は名称】 三和 晴子
【電話番号】 3864-4498
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 006910
【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9715033

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項1】

イコサペント酸エチルエステルを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、および、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

からなる群のリスクファクターの少なくとも一つを合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物。

【請求項2】

前記高コレステロール血症患者が、前記リスクファクターの二つ以上を合併する患者であることを特徴とする、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

肥満が、肥満度指数(BMI) 25以上；高血圧または高血圧前症が、収縮期血圧(SBP) 140以上または拡張期血圧(DBP) 90以上；糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常が、空腹時血糖(FBS) 126以上またはヘモグロビンA1c(HbA1c) 6.5以上；高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症が、トリグリセリド(TG) 150以上および／またはHDL-C 40未満、で規定される、請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】

全脂肪酸およびその誘導体中のイコサペント酸エチルエステル含量比が96.5質量%以上である請求項1ないし3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】

イコサペント酸エチルエステル1.8g/日～2.7g/日で経口投与することを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害剤と併用することを特徴とする請求項1ないし5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】

前記高コレステロール血症患者が男性であることを特徴とする、請求項1ないし6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】

前記高コレステロール血症患者が、高トリグリセリド血症および低HDL-C血症を合併する患者であることを特徴とする、請求項1ないし7のいずれかに記載の組成物。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 多重リスク患者の心血管イベント発症予防用組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、少なくともイコサペント酸エチルエステル（以下EPA-Eと略記する）を含有することを特徴とする多重リスク患者の心血管イベント発症を予防する為の組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

食生活の欧米化により糖尿病、高脂血症や高血圧症などの生活習慣病患者が増加している。これらの疾患は最終的に、心筋梗塞、狭心症や脳梗塞など動脈硬化性疾患に至るものがある。生活習慣病の治療は生活習慣の改善、すなわち、食餌療法および運動療法が基本となる。しかしながら、いわゆる生活習慣病の患者群においては、食生活の改善や運動不足の解消は困難であることが多く、予後の好ましからざる状況、例えば、心筋梗塞や脳梗塞の発症を抑えるべく、薬物治療へと移行するのが現状である。

生活習慣病の改善作用を有する化合物の一例として、多価不飽和脂肪酸が知られている。多価不飽和脂肪酸は、分子内に複数の炭素-炭素二重結合を有する脂肪酸と定義され、二重結合の位置により、 $\omega-3$ 系、 $\omega-6$ 系などに分類される。 $\omega-3$ 系の多価不飽和脂肪酸としては α -リノレン酸、イコサペント酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）などが、 $\omega-6$ 系の多価不飽和脂肪酸としてはリノール酸、 γ -リノレン酸、アラキドン酸などが知られている。多価不飽和脂肪酸は、天然物由来の成分であり、抗動脈硬化作用、血小板凝集抑制作用、血中脂質低下作用、抗炎症作用、抗癌作用、中枢作用など、多彩な作用を示し、安全性も高いことから各種食品に配合されたり、健康食品あるいは医薬品として市販されている。

【0003】

$\omega-3$ 系多価不飽和脂肪酸であるEPAのエチルエステル（EPA-E）およびDHAのエチルエステル（DHA-E）の混合物を3.5年間服用することにより、心筋梗塞既往患者の死亡率が減少したとの報告がある（特許文献1参照）。

近年、動物実験の結果や、小規模の臨床所見から、生活習慣病の改善効果を有する各種薬剤が、ヒトにおける動脈硬化性疾患を予防し得るものか確認することを目的として、多くの大規模臨床試験が計画され、実践されている。しかしながら、必ずしも期待通りの結果が得られていないのが現状であり、とりわけ、複数のリスクファクターを合併する場合の心血管イベント発症予防については、暗中模索状態が続いている。

【0004】

高純度EPA-EはエパデールTMおよびエパデールSTM（持田製薬社製）の商品名で高脂血症治療薬として日本で市販されており、1回600mg、1日3回食直後、（ただし、TGの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg、1日3回まで増量して）経口投与することにより、血清TC濃度を3~6%、血清TGを14~20%減少させる（非特許文献1参照）こと、およびこれら作用から高脂血症患者の心血管イベントに対する効果が期待され、大規模臨床試験を実施した結果、スタチンとの併用により心イベント抑制効果を有することが2005年のアメリカ心臓病学会年会において発表された（非特許文献2参照）。しかしながら、複数のリスクファクターを合併する場合の心血管イベント発症予防作用に関する報告はない。

【0005】

【特許文献1】 国際公開第00/48592号パンフレット（特表2002-537252号公報）

【非特許文献1】 医薬品インタビューフォーム EPA製剤エパデールカプセル300、2002年7月および2004年2月改訂、2004年12月発行第21版、p21-22

【非特許文献2】 Medical Tribune、2005年11月17日発行、

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、心血管疾患死は依然として主要な死亡原因であり、HMG-COA RIによる治療を行なっても予防できない心血管イベントが多数存在し問題となっている状況において、これらの心血管イベント発症を予防するための組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、上記の課題を解決すべく高コレステロール血症患者の治療について鋭意研究を行ったところ、EPA-Eが多重リスク患者、とりわけ男性患者の心血管イベントの発症を予防する作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、

(1) 少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、および
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

からなる群のリスクファクターの少なくとも一つを合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。

具体的に、

(2) 上記患者が上記リスクファクターの二つ以上を合併する高コレステロール血症患者であることを特徴とする、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。

(3) 患者が合併するリスクファクターに関し、肥満については、肥満度指数(BMI) 25以上；高血圧または高血圧前症については、収縮期血圧(SBP) 140以上または拡張期血圧(DBP) 90以上；糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常については、空腹時血糖(FBS) 126以上またはヘモグロビンA1c(HbA1c) 6.5以上；高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症については、トリグリセリド(TG) 150以上および／またはHDL-C 40未満、で規定される少なくとも一つ以上のリスクファクターを合併する高コレステロール血症患者の心血管イベント発症を予防するための、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。

(4) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPA-E含量比が96.5質量%以上である上記(1)ないし(3)のいずれかに記載の組成物である。

(5) EPA-E 1.8g/日~2.7g/日で経口投与することを特徴とする上記(1)ないし(4)のいずれかに記載の組成物である。

(6) HMG-COA RIと併用することを特徴とする上記(1)ないし(5)のいずれかに記載の組成物である。

(7) 高コレステロール血症患者が男性である上記(1)ないし(6)のいずれかに記載の組成物である。

(8) 高コレステロール血症患者が、高トリグリセリド血症および低HDL-C血症を合併する患者である上記(1)ないし(7)のいずれかに記載の組成物である。

【発明の効果】

【0008】

上記のような少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、本発明の組成物は、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防に有用である。特に、高コレステロール血症患者でHMG-COA RIによる治療を行なったにもかかわらず発症する心血管イベント、あるいは特に、

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の少なくとも一つ以上をリスクファクターとして合併する高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防効果が期待される。

また、本発明の組成物はHMG-COA RIと併用することによりその効果は相乗的に増強され、心血管イベント発症予防効果をさらに高めることが期待でき、臨床上有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明の第一の態様は、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の少なくとも一つ以上を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。あるいは、本発明の第一の態様は、少なくともEPA-Eおよび／またはDHA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の少なくとも一つ以上を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。

心血管イベントの発症予防であればすべて含まれるが、特に心血管死、致死性心筋梗塞、突然心臓死、非致死性心筋梗塞、心血管再建術、安静狭心症および労作狭心症の新たな発症、狭心症の不安定化の予防が例示される。投与対象は、心血管イベント発症の予防が必要なヒトはすべて含まれるが、特に高コレステロール血症患者が例示される。

【0010】

本発明の第二の態様は、少なくともEPA-Eを含有することを特徴とするHMG-COA RI治療を行っている高コレステロール血症患者の心血管イベントの発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の少なくとも一つ以上を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。あるいは、本発明の第二の態様は、少なくともEPA-Eおよび／またはDHA-Eを含有することを特徴とするHMG-COA RI治療を行っている高コレステロール血症患者の心血管イベントの発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、

4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、の少なくとも一つ以上を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。

【0011】

HMG-CoA RIは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害作用を有する物はすべて含まれるが、医薬投与可能なものが好ましい。具体的には、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンおよびこれらの塩、誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一つであることが好ましく、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンあるいはロスバスタチンが更に好ましく、プラバスタチンあるいはシンバスタチンが更に好ましい。塩としては、医薬投与可能なものであればすべて含まれるが、特にナトリウム塩あるいはカルシウム塩、例えば、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、セリバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウムおよびロスバスタチンカルシウムが好ましい。本明細書においては、特に断らない限り、例えば「プラバスタチン」にはプラバスタチンの塩の態様も含まれる。

【0012】

本発明の第三の態様は、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の二つ以上、すなわち、肥満と高血圧または高血圧前症；肥満と糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常；肥満と高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症；高血圧または高血圧前症と糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常；高血圧または高血圧前症と高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症；糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常と高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症；肥満と高血圧または高血圧前症と糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常；肥満と高血圧または高血圧前症と高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症；肥満と糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常と高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症；高血圧または高血圧前症と糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常と高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症；肥満と高血圧または高血圧前症と糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常と高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。あるいは、本発明の第三の態様は、少なくともEPA-Eおよび／またはDHA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の二つ以上を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。

【0013】

本発明の第四の態様は、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症の患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、

- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の少なくとも一つ以上、より好ましくは二つ以上を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。ここで、高コレステロール血症患者は男性患者であることが好ましい。あるいは、本発明の第四の態様は、少なくともEPA-Eおよび／またはDHA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症の患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、以下のリスクファクター

- 1) 肥満、
- 2) 高血圧または高血圧前症、
- 3) 糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常、
- 4) 高トリグリセリド血症および／または低HDL-C血症、

の少なくとも一つ以上、より好ましくは二つ以上を合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。ここで、高コレステロール血症患者は男性患者であることが好ましい。

【0014】

本発明の第五の態様は、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症の患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、高トリグリセリド血症および低HDL-C血症、より詳細には、血清トリグリセリド(TG)濃度が 150mg/dl 以上、かつ、血清HDL-C濃度が 40mg/dl 未満をそれぞれリスクファクターとして合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。ここで、高コレステロール血症患者は男性患者であることが好ましい。あるいは、本発明の第五の態様は、少なくともEPA-Eおよび／またはDHA-Eを有効成分として含有する、高コレステロール血症の患者の心血管イベント発症予防用組成物であって、当該患者が、高トリグリセリド血症および低HDL-C血症、より詳細には、血清トリグリセリド(TG)濃度が 150mg/dl 以上、かつ、血清HDL-C濃度が 40mg/dl 未満をそれぞれリスクファクターとして合併する患者であることを特徴とする、高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防用組成物である。ここで、高コレステロール血症患者は男性患者であることが好ましい。

【0015】

本発明の第六の態様は、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する、投与開始から2年経過以降の多重リスク患者の心血管イベントの発症予防効果に優れる組成物である。あるいは、本発明の第六の態様は、少なくともEPA-Eおよび／またはDHA-Eを有効成分として含有する、投与開始から2年経過以降の多重リスク患者の心血管イベント再発予防効果に優れる組成物である。ここで、高コレステロール血症患者は男性患者であることが好ましい。

【0016】

本発明の第七の態様は、少なくともEPA-Eを有効成分として含有する組成物を、多重リスク患者に2年以上継続して投与することを特徴とする、心血管イベントの発症を予防する方法である。あるいは、本発明の第七の態様は、少なくともEPA-Eおよび／またはDHA-Eを有効成分として含有する組成物を、多重リスク患者に2年以上継続して投与することを特徴とする、心血管イベントの発症を予防する方法である。ここで、高コレステロール血症患者は男性患者であることが好ましい。

【0017】

本発明の効果が得られれば全脂肪酸中のEPA-E含量比および投与量は特に問わないが、EPA-Eは高純度のもの、例えば、全脂肪酸およびその誘導体中のEPA-E含量比が40質量%以上のものが好ましく、90質量%以上のものが更に好ましく、96.5質量%以上のものが更に好ましい。1日投与量はEPA-Eとして、 $0.3\sim 6\text{g/日}$ 、好ましくは $0.9\sim 3.6\text{g/日}$ 、更に好ましくは $1.8\sim 2.7\text{g/日}$ が例示される。

他に含有されるに好ましい脂肪酸としてはDHA-Eが挙げられる。本発明の効果が得られればEPA-E/DHA-Eの組成比、全脂肪酸中のEPA-EおよびDHA-E（以下、EPA-E+DHA-E）の含量比およびEPA-E+DHA-Eの投与量は特に問わないが、EPA-E+DHA-Eは高純度のもの、例えば、全脂肪酸およびその誘導体中のEPA-E+DHA-E含量比が40質量%以上のものが好ましく、80質量%以上のものが更に好ましく、90質量%以上のものが更に好ましい。1日投与量はEPA-E+DHA-Eとして、0.3~10g/日、好ましくは0.5~6g/日、更に好ましくは1~4g/日が例示される。他の長鎖飽和脂肪酸含量は少ないことが好ましく、長鎖不飽和脂肪酸でも ω 6系、特にアラキドン酸含量は少ないことが望まれ、2質量%未満が好ましく、1質量%未満が更に好ましい。

【0018】

本発明の組成物は、EPA-Eおよび/またはDHA-Eを含有し、健常人あるいは高脂血症、糖尿病、高血圧等の危険因子を有するヒトに対して経口投与することにより心血管イベントの発症を予防する効果を有している。特に、高コレステロール血症患者でHMG-CoA RIによる治療を行なったにもかかわらず発症する心血管イベントの予防効果を有している。また、本発明の組成物はHMG-CoA RIとの併用効果を有し、併用することでさらに心血管イベントの発症を予防することが可能である。

【0019】

本発明の組成物は、他の薬剤、例えば、アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル（clopidogrel）、シロスタゾールなどの抗血小板薬；ワルファリン、ヘパリン、キシメラガトラン（ximelagatran）などの抗凝固薬；アンジオテンシンI受容体拮抗薬（カンデサルタン、ロサルタン、等）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウムチャネル拮抗薬（アムロジピン、シルニジピン、等）、 α 1遮断薬などの高血圧治療薬； α グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース、アカルボース、等）、ピグアナイド系薬剤、チアゾリジンジオン系薬剤（ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、等）、速効型インスリン分泌促進剤（ミチグリニド、ナテグリニド、等）などの糖尿病用薬または耐糖能異常改善薬；上述のHMG-CoA RI、フィブラート系薬剤、スクアレン合成酵素阻害剤（TAK-475等）、コレステロール吸収阻害剤（エゼチミブ等）などの抗高脂血症薬、などとともを用いることができる。

【0020】

本発明の組成物は魚油あるいは魚油の濃縮物に比べ、飽和脂肪酸やアラキドン酸等の心血管イベントに対して好ましくない不純物が少なく、栄養過多やビタミンA過剰摂取の問題もなく作用効果を発揮することが可能である。また、エステル体のため主にトリグリセリド体である魚油等に比べて酸化安定性が高く、通常の酸化防止剤添加により十分安定な組成物を得ることが可能である。従って、EPA-Eを用いることで、初めて臨床実用可能な心血管イベント発症予防用の組成物が得られた。

【0021】

本明細書において、「イコサペント酸」の語は、全-シス-5, 8, 11, 14, 17-イコサペント酸（all-cis-5, 8, 11, 14, 17-icosapentaenoic acid）である。

本明細書において、「高コレステロール血症患者」の語は、血清TC濃度あるいは血清LDL-C濃度が増加した患者である。狭義には、高コレステロール血症（血清TC濃度が約220mg/dl以上、更に狭義には250mg/dl以上）あるいは高LDL-C血症（血清LDL-C濃度が140mg/dl以上）患者を指す。

本明細書におけるリスクファクターにおいて、肥満（または肥満症）とは、身体に脂肪が過剰に蓄積した状態を意味する。例えば、肥満度指数（BMI）25以上、ウエスト周囲径が男性で85cm以上、女性で90cm以上、等が肥満判定の基準として例示されるがこれらに限定されない。高血圧（または高血圧症）とは、大循環系の安静時動脈圧が異常に上昇した状態を意味する。例えば、本願出願時の日本高血圧学会の基準では、収縮期

血圧（SBP）140mmHg以上、または、拡張期血圧（DBP）90mmHg以上が高血圧と定義されるがこれに限定されない。高血圧前症とは、血圧が、正常血圧（または至適血圧）と、高血圧症の中間に位置する状態を意味し、正常高値血圧や、境界域高血圧と言う場合もある。上記基準においては、例えば、収縮期血圧（SBP）120～139mmHg、または、拡張期血圧（DBP）80～89mmHgの領域に含まれる場合が例示されるがこれに限定されない。本明細書において「高血圧または高血圧前症」は、収縮期血圧（SBP）120以上または拡張期血圧（DBP）80以上、より狭義には、収縮期血圧（SBP）135以上または拡張期血圧（DBP）85以上、さらに狭義には、収縮期血圧（SBP）140以上または拡張期血圧（DBP）90以上を意味する。糖尿病とは、膵のインスリン産生細胞（ β 細胞）のインスリン分泌不全ないしインスリンの標的細胞での作用不全の結果生じる糖代謝異常を意味する。例えば、本願出願時の日本糖尿病学会の基準では、1）空腹時血糖126mg/dL以上、2）75g糖負荷試験2時間値200mg/dL以上、または3）随時血糖値200mg/dL以上のいずれか一項目を満たす場合、あるいは、ヘモグロビンA1c（HbA1c）6.5%以上、等が例示されるがこれらに限定されない。プレ糖尿病とは、血糖値が、正常値と糖尿病の中間に位置する状態を意味する。また、耐糖能異常とは、糖負荷試験において、血糖値が、正常値と糖尿病の中間に位置する状態を意味する。これらは、境界型糖尿病、糖尿病前症、糖尿病予備軍と言う場合もある。上記基準においては、例えば、空腹時血糖110～125mg/dL、75g糖負荷試験2時間値140～199mg/dL、ヘモグロビンA1c（HbA1c）5.6～6.4%、等が例示されるがこれらに限定されない。本明細書において「糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常」は、空腹時血糖（FBS）110以上またはヘモグロビンA1c（HbA1c）5.6以上、より狭義には、空腹時血糖（FBS）110以上またはヘモグロビンA1c（HbA1c）5.9以上、さらに狭義には、空腹時血糖（FBS）126以上またはヘモグロビンA1c（HbA1c）6.5以上を意味する。高トリグリセリド血症は、血清トリグリセリド（TG）濃度が増加した状態を意味する。狭義には、血清TG濃度が150mg/dL以上を意味する。低HDL-C血症は、血清HDL-C濃度が低下した状態を意味する。狭義には、血清HDL-C濃度が40mg/dL以下を意味する。本明細書において、「高トリグリセリド血症および/または低HDL-C血症」は、血清TG濃度が150mg/dL以上および/または血清HDL-C濃度が40mg/dL以下の状態を意味する。高トリグリセリド血症および低HDL-C血症は、いずれも、脂質代謝異常の範疇に含まれる疾患概念であり、独立したリスクファクターであるが、両者が併存することにより、動脈硬化性疾患発症の危険度がより高まることが知られている。なお、本明細書においては、「高トリグリセリド血症および/または低HDL-C血症」を一つのリスクファクターとして扱う。

【0022】

本明細書において、「EPA-EとHMG-CoA RIとの併用」の語は、EPA-EとHMG-CoA RIとを同時に投与する態様と、別々に投与する態様が含まれる。同時に投与される場合、配合剤とすることも2剤とすることもできる。別々に投与される場合、EPA-EをHMG-CoA RIより先に投与することも後に投与することもできる。また、EPA-EとHMG-CoA RIの投与量および投与比率は任意に設定することができる。

本明細書において、「EPA-Eおよび/またはDHA-EとHMG-CoA RIとの併用」の語は、EPA-Eおよび/またはDHA-EとHMG-CoA RIとを同時に投与する態様と、別々に投与する態様が含まれる。同時に投与される場合、配合剤とすることも2剤とすることもできる。別々に投与される場合、EPA-Eおよび/またはDHA-EをHMG-CoA RIより先に投与することも後に投与することもできる。また、EPA-Eおよび/またはDHA-EとHMG-CoA RIの投与量および投与比率は任意に設定することができる。

【0023】

本発明の組成物は、単独投与で心血管イベントの発症予防作用を有し、特にHMG-C

o A R I 単独投与では予防できない心血管イベントの発症予防効果が期待される。また、E P A - E は、血清 T - C h o 濃度および血清 T G 低下作用のほかに、アラキドン酸カスケード阻害に基づく血小板凝集抑制作用等の H M G - C o A R I とは異なる薬理作用を有しており、H M G - C o A R I との併用投与で上記効果を発揮させることもできる。

E P A - E および D H A - E は高度に不飽和であるため、抗酸化剤たとえばブチレート化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸、医薬として許容されうるキノンおよび α - トコフェロールを有効量含有させることが望ましい。

【0024】

製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、経口用液体製剤、シロップ剤、ゼリー剤の形で、経口で患者に投与されるが、とりわけカプセルたとえば、軟質カプセルやマイクロカプセルに封入しての経口投与が好ましい。

なお、高純度 E P A - E 含有軟カプセル剤であるエパデールTMおよびエパデール STMは副作用の発現が少ない安全な閉塞性動脈硬化症および高脂血症治療薬として既に日本で市販されており、全脂肪酸中の E P A - E 含量比は 96.5 質量%以上である。また、E P A - E を約 46 質量%および D H A - E を約 38 質量%含有する軟質カプセル剤（オマコール、O m a c o rTM（ロスプロダクツ、R o s s P r o d u c t s））が高 T G 血症治療薬として既にアメリカ等で市販されている。これらを手に入れて使用することもできる。

【0025】

本発明の心血管イベント発症予防用組成物の投与量および投与期間は対象となる作用を現すのに十分な量および期間とされるが、その剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。経口投与する場合は E P A - E として 0.3 ~ 6 g / 日、好ましくは 0.9 ~ 3.6 g / 日、更に好ましくは 1.8 ~ 2.7 g / 日を 3 回に分けて投与するが、必要に応じて全量を 1 回あるいは数回に分けて投与してもよい。投与時間は食中ないし食後が好ましく、食直後（30 分以内）投与が更に好ましい。上記投与量を経口投与する場合、投与期間は 1 年以上、好ましくは 2 年以上、更に好ましくは 3 年以上、とりわけ好ましくは 5 年以上であるが、心血管イベントの発症の危険度が高い状態が続いている間は投与を継続することが望ましい。場合により 1 日 ~ 3 ヶ月程度、好ましくは 1 週間 ~ 1 ヶ月程度の休薬期間を設けることもできる。

【0026】

H M G - C o A R I の投与量はその薬剤の用法・用量の範囲内が好ましいが、その種類、剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、性別、年齢等によって適宜増減することができる。経口投与する場合は 0.05 ~ 200 m g / 日、好ましくは 0.1 ~ 100 m g / 日を 1 回または 2 回に分けて投与するが、必要に応じて全量を数回に分けて投与してもよい。また、E P A - E の投与量に応じて減量することも可能である。

なお、プラバスタチンナトリウム（メバロチンTM錠・細粒（三共））、シンバスタチン（リポバスTM錠（萬有製薬））、フルバスタチンナトリウム（ローコールTM錠（リバルティスファーマおよび田辺製薬））、アトルバスタチンカルシウム水和物（リピトールTM錠（アステラス製薬およびファイザー製薬））、ピタバスタチンカルシウム（リバロTM錠（興和および三共））、およびロスバスタチンカルシウム（クレストールTM錠（アストラゼネカおよび塩野義製薬））は高脂血症治療薬として既に日本で市販されており、また、ロバスタチン（メバコールTM錠（メルク））は高脂血症治療薬として既にアメリカで市販されており、これらを手に入れてそれぞれの用法に従って投与することができる。

なお、好ましい一日用量は、プラバスタチンナトリウムでは 5 ~ 60 m g、好ましくは 10 ~ 20 m g、シンバスタチンでは 2.5 ~ 60 m g、好ましくは 5 ~ 20 m g、フルバスタチンナトリウムでは 10 ~ 180 m g、好ましくは 20 ~ 60 m g、アトルバスタチンカルシウム水和物では 5 ~ 120 m g、好ましくは 10 ~ 40 m g、ピタバスタチン

カルシウムでは0.5～12mg、好ましくは1～4mg、ロスバスタチンカルシウムでは1.25～60mg、好ましくは2.5～20mg、ロバスタチンでは5～160mg、好ましくは10～80mg、セリバスタチンナトリウムでは0.075～0.9mg、好ましくは0.15～0.3mgがそれぞれ例示されるが、これらに限定されない。

【実施例】

【0027】

以下に、本発明組成物の効果を実施例をもって示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0028】

実施例1（EPA-Eの多重リスク患者に対する心血管イベント発症予防作用）

試験方法

本試験は、2005年のアメリカ心臓病学会年会において発表された高純度EPA製剤に関する大規模臨床試験であるJELIS（Japan EPA Lipid Intervention Study）で得られた結果の一部を解析して得られたものである（JELISの概要についてはMedical Tribune、2005年11月17日発行、特別企画第3部、p75-76参照）。

すなわち、JELIS試験の対象患者18,645例（EPA-E群（9,326例）と対照群（9,319例））のうち、一次予防効果について検討したEPA-E群7503名、対照群7478名、について、投与開始から5年間の心血管イベント発症の有無を、登録時のリスクファクター、すなわち、

- （1）肥満については、肥満度指数（BMI）25以上；
- （2）高血圧または高血圧前症については、収縮期血圧（SBP）140以上または拡張期血圧（DBP）90以上；
- （3）糖尿病、プレ糖尿病または耐糖能異常については、空腹時血糖（FBS）126以上またはヘモグロビンA1c（HbA1c）6.5以上；
- （4）高トリグリセリド血症または低HDL-C血症については、トリグリセリド（TG）150以上またはHDL-C40未満、で規定されるリスクファクターの保有個数毎に観察し、解析した。EPA-E群は、エパデール（持田製薬）を、通常、成人1回600mgを1日3回毎食直後に経口投与した。ただし、血清TGの異常を呈する場合は、その程度により1回900mg、1日3回まで増量できることとした。また、両群ともベース薬として、プラバスタチンナトリウム（メバロチンTM錠・細粒（三共））、シンバスタチン（リポバスTM錠（萬有製薬））あるいはアトルバスタチンカルシウム水和物（リピトールTM錠（アステラス製薬およびファイザー製薬））を使用し、それぞれ定められた用法・用量の範囲で経口投与した。

【0029】

結果

リスクファクター保有個数毎の、観察期間5年における心血管イベントの発症例数、発症率（%）およびEPA-E群の対照群に対する心血管イベントの発症率の抑制率の集計結果を表1に示す。心血管イベントの発症率の抑制率は $\{(\text{対照群の発症率} - \text{EPA-E群の発症率}) / \text{対照群の発症率}\} \times 100$ の計算式でそれぞれ算出した。

【0030】

【表 1】

表 1

リスクファクタ ー 保有個数	対照群 発症例／全例 (発症率 %)	E P A－E群 発症例／全例 (発症率 %)	抑制率 (%)
0	14/1309 (1.1)	11/1326 (0.8)	22
1	29/2424 (1.2)	25/2468 (1.0)	15
2	46/2324 (2.0)	34/2238 (1.5)	23
3	29/1205 (2.4)	28/1229 (2.3)	5
4	9/216 (4.2)	6/242 (2.5)	40
1-2	75/4748 (1.6)	59/4706 (1.3)	21
1-3	104/5953 (1.7)	87/5935 (1.5)	18
1-4	113/6169 (1.8)	93/6177 (1.5)	18
2-3	75/3529 (2.1)	62/3467 (1.8)	16
2-4	84/3745 (2.2)	68/3709 (1.8)	18
3-4	38/1421 (2.7)	34/1471 (2.3)	14

【0031】

リスクファクターの保有個数が増加するにつれて、心血管イベントの発症率の増加が認められた。対照群では、リスクファクター0の発症率1.1%に対し、同、リスクファクター4では発症率4.2であるのに対し、E P A－E群では、リスクファクター0の発症率0.8%、同、リスクファクター4で発症率2.5であった。表1から明らかなように、リスクファクターを1～4個保有する各群のすべてにおいて、E P A－E投与群の心血管イベント発症率が低く、対照群に対し、心血管イベントが5～40%抑制された。すなわち、E P A－E投与による、リスクファクターを有する高コレステロール血症患者の心血管イベントの発症予防効果が確認された。

また、上記試験結果から、リスクファクターの保有個数が2個以上の男性患者について、観察期間5年における心血管イベントの発症例数、発症率(%)およびEPA-E群の対照群に対する心血管イベントの発症率の抑制率の集計結果を表2に示す(算出方法は上記に同じ)。

【0032】

【表2】

表2

リスクファクター 保有個数	対照群 発症例/全例 (発症率 %)	EPA-E群 発症例/全例 (発症率 %)	抑制率(%)
2-4	43/1053 (4.1)	19/1065 (1.8)	56

また、心血管イベントの発症率を縦軸に、試験開始後の時間経過を横軸にとり作成したグラフを図1に示す。

【0033】

表2および図1から明らかなように、リスクファクターの保有個数が2個以上の男性患者において、EPA-Eは心血管イベントの発症を顕著に抑制した。特に、投与開始から2年経過以降において、心血管イベント発症率の減少が著しいことが確認された。試験終了時点での、対照群と比較した心血管イベント発症抑制率は56%(群間のばらつきを補正した後の値は55%;図1中に記載)であった。

【0034】

同様に、上記試験結果から、トリグリセリド(TG)150以上およびHDL-C40未満をリスクファクターとして共に保有する患者について、観察期間5年における心血管イベントの発症例数、発症率(%)およびEPA-E群の対照群に対する心血管イベントの発症率の抑制率の集計結果を表3に示す(算出方法は上記に同じ)。

【0035】

【表3】

表3

リスクファクター	対照群 発症例/全例 (発症率 %)	EPA-E群 発症例/全例 (発症率 %)	抑制率(%)
TG150 以上 かつ HDL-C40 未満	21/475 (4.4)	11/482 (2.3)	48

また、心血管イベントの発症率を縦軸に、試験開始後の時間経過を横軸にとり作成したグラフを図2に示す。

【0036】

表3および図2から明らかなように、トリグリセリド(TG)150以上およびHDL-C40未満をリスクファクターとして共に保有する患者において、EPA-Eは心血管イベントの発症を顕著に抑制した。特に、投与開始から2年経過以降において、心血管イベント発症率の減少が著しいことが確認された。試験終了時点での、対照群と比較した心血管イベント発症抑制率は48%(群間のばらつきを補正した後の値は53%;図2中に

記載)であった。

以上より、リスクファクターを有する高コレステロール血症患者においてE P A - E 投与による著明な心血管イベント発症予防効果が確認された。

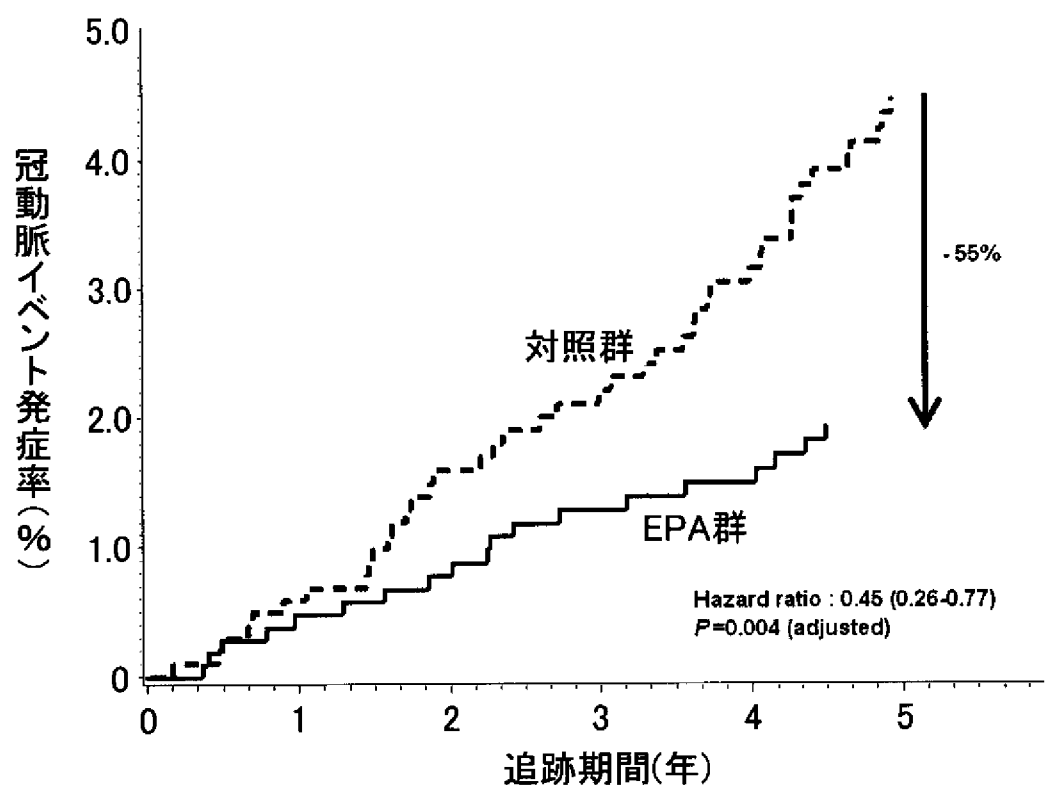
【図面の簡単な説明】

【0037】

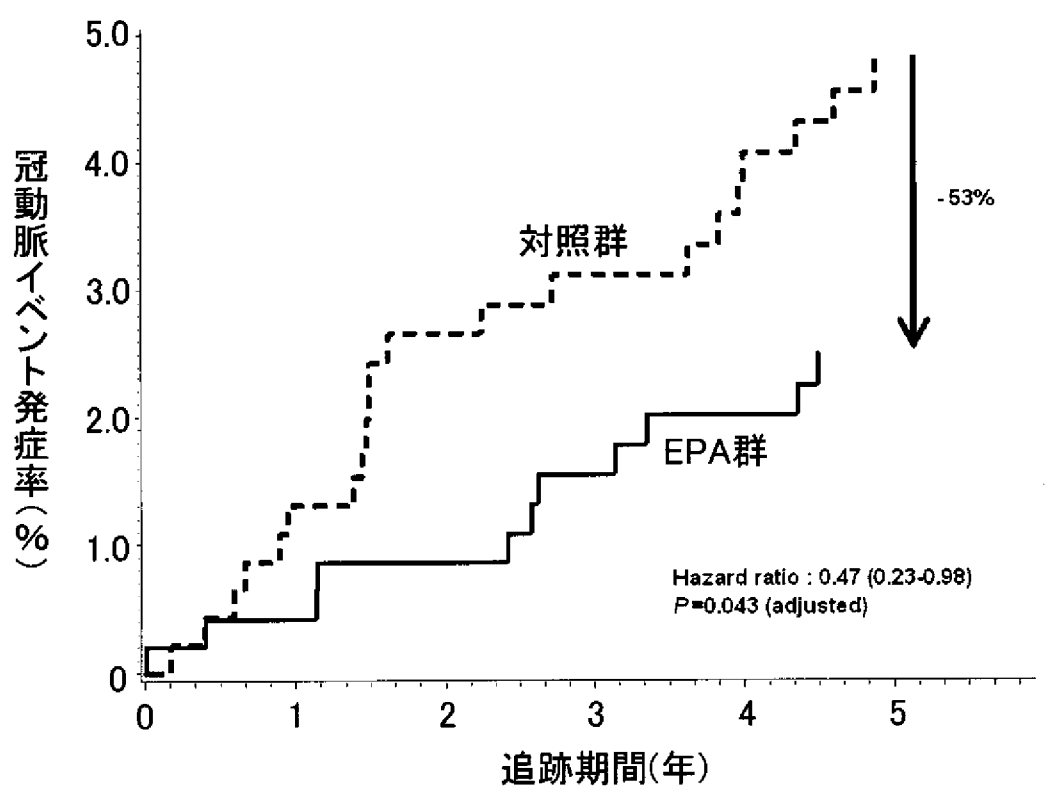
【図1】リスクファクターの保有個数が2個以上の男性患者について、心血管イベントの発症率を縦軸に、試験開始後の時間経過を横軸にとり作成したグラフである。

【図2】トリグリセリド(TG)150以上およびHDL-C40未満をリスクファクターとして共に保有する患者について、心血管イベントの発症率を縦軸に、試験開始後の時間経過を横軸にとり作成したグラフである。

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 心血管イベントの発症予防に有用で、特に、高コレステロール血症患者でHMG-C o A R Iによる治療を行なったにもかかわらず発症する心血管イベント、あるいは特に多重リスク患者における心血管イベントの予防効果が期待される心血管イベントの発症予防用組成物の提供。

【解決手段】 イコサペンタ酸エチルエステルを有効成分として含有する、多重リスク患者の心血管イベント発症予防用組成物。

【選択図】 なし

出願人履歴

000181147

19900829

新規登録

東京都新宿区四谷1丁目7番地
持田製薬株式会社