

“Reference 3” cited in JPA No.2007-502093

(ENGLISH TRANSLATION (only pertinent portions))

I. INTRODUCTION

(Extracted from page 199, right column – lines 13 to 22)

As discussed above, nicotinic acid shows strong lipid lowering action, and at the same time reported to be effective in the secondary prophylaxis against myocardial infarction; and currently, National Institutes of Health (NIH) in the United States instructs nicotinic acid as first-line therapy¹²⁾ for hyperlipidemia. However, nicotinic acid in Japan has not always been regarded as first-line therapy. The reason for this is that when compared with other countries, nicotinic acid dosage in Japan has been one-half or less; that is to say, extremely low dose. This is considered to be attributed to nicotinic acid-specific adverse side-effects such as flushing.

VI. CONCLUSION

(Extracted from page 206, sub-titled section)

- (1) By niceritrol administration (1,500 mg to 3,000 mg), in each of the items TC, TG and HDL-c showed a significant improvement from week 8 onwards.
- (2) Dose-response of niceritrol was verified for each dosage, where for those groups increased to 2,250 mg or 3,000 mg showed high rate of decrease for TC and TG; and, high rate of increase for HDL-c.
- (3) By adopting a gradual dose titration for niceritrol, development of adverse side-effects such as flushing have been suppressed; moreover, by reducing dosage adverse side-effects disappeared enabling of increasing dosage up to effective administering quantities. Thus, optimal dose for each of the patients were found and able to obtain valid therapeutic effects.

- disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. *Stockholm Prospective Study. Lancet*, **1**: 865-868 (1972).
- 4) Shekelle, R. B., Shryock, A. M., Paul, O., Lepper, M., Stamler, J., Liu, S. and Raynor, W. J. Jr.: Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *New Engl. J. Med.*, **304**: 65-70 (1981).
 - 5) Kannel, W. B., Castelli, W. P. and Gordon, T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New Perspectives Based on the Framingham Study. *Ann Intern Med.*, **90**: 85-91 (1979).
 - 6) Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B. and Dawber, T. R.: Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framingham Study. *JAMA*, **238**: 497-499 (1977).
 - 7) Miller, N. E., Forde, O. H., Thelle, D. S. and Mjos, O. D.: The Tromso Heart-Study: High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet*, **1**: 965-967 (1977).
 - 8) Uhl, G. S., Troxler, R. G., Hickman, J. R. and Clark, D.: Relation between high density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease in asymptomatic men. *Am. J. Cardiol.*, **48**: 903-910 (1977).
 - 9) The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and Niacin in coronary heart-disease. *JAMA*, **231**: 360-381 (1975).
 - 10) Canner, P. L., Berge, K. G., Wenger, N. K., Stamler, J., Friedman, L., Prineas, R. J. and Friedewald, W.: Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with Niacin. *JACC*, **8**: 1245-1255 (1986).
 - 11) Kane, J. P., Malloy, M. J., Tun, P., Phillips, N. R., Freedman, D. D., Williams, M. L., Rowe, J. S. and Havel, R. J.: Normalization of low-density-lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemia with a combined drug regimen. *New Engl. J. Med.*, **304**: 251-258 (1981).
 - 12) Hoeg, J. M., Gregg, R. E. and Brewer, H. B. Jr.: An approach to the management of hyperlipoproteinemia. *JAMA*, **255**: 512-521 (1986).
 - 13) Friedewald, W. T., Levy, R. I. and Fredrickson, D. C.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, **18**: 499-502 (1972).
 - 14) Altschul, R., Hoffer, A. and Stephen, J. D.: Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch. Biochem.*, **54**: 558 (1955).
 - 15) Fitzgerald, O., Heffernan, A., Brennan, P., Mulcahy, R., Fennelly, J. J. and McFarlane, R.: Effect of nicotinic acid on abnormal serum lipids. *Br. Med. J.*, **18**: 157-159 (1964).
 - 16) Carlson, L. A., Olsson, A. G. and Ballantyne, D.: On the rise in low density and high density lipoproteins in response to the treatment of hypertriglyceridaemia in type IV and type V hyperlipoproteinaemias. *Atherosclerosis*, **26**: 603-609 (1977).
 - 17) Rossner, S., Olsson, A. G. and Oro, L.: The effects of different dose regimens of niceritrol on serum lipid concentrations in man. *Acta Med. Scand.*, **200**: 269-271 (1976).
 - 18) Alderman, J. D., Pasternak, R. C., Sacks, F. M., Smith, H. S., Monrad, E. S. and Grossman, W.: Effect of a modified, well-tolerated niacin regime on serum total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and the cholesterol to high density lipoprotein ratio. *Am. J. Cardiol.*, **64**: 725-729 (1989).
 - 19) Frick M. H., Elo, O., Haapa, K., Heinonen, O. P., Heinsalmi, P., Helo, P., Huttunen, J. K., Kaitaniemi, P., Koskinen, P., Manninen, V., Maenpaa, H., Malkonen, M., Manttari, M., Norola, S., Pasternack, A., Pikkarainen, J., Romo, M., Sjoblom, T. and Nikkila, E. A.: Helsinki heart study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *New Engl. J. Med.*, **317**: 1237-1245 (1987).
 - 20) Arntzenius, A. C., Kromhout, D., Barth, J. D., Reiber, J. H. C., Bruschke, A. V. G., Buis, B., Gent, C. M., Kempen-Voogd, N., Strikwerda, S. and Velde, E. A.: Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis: the Leiden intervention trial. *New Engl. J. Med.*, **312**: 805-811 (1985).
 - 21) Carlson, L. A. and Rosenhamer, G.: Reduction of mortality in the stockholm ischaemic heart disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med. Scand.*, **223**: 405-418 (1988).
 - 22) Carlson, L. A. and Rossner, S.: Results of the coronary drug project-An interpretation. *Atherosclerosis*, **22**: 317-324 (1975).
 - 23) Vincent, J. E. and Zijlstra, F. J.: Nicotinic acid inhibits thromboxane synthesis in platelets. *Prostaglandins*, **15**: 629-636 (1978).
 - 24) Nagakawa, Y., Onuki, Y., Orimo, H., Sawada, T. and Harasawa, M.: Effect of niceritrol on the treatment of hyperlipidemic patients with diabetes mellitus. "The International Symposium on ATHEROSCLEROSIS MELLITUS in Osaka, 1986", **20**: 205-210 (1987).
 - 25) 岩田 誠, 作田 学, 栗崎博司: 脳血管障害患者に対する血清脂質および血液レオロジー的因子に及ぼすニセリトロール(ペリシット®)の効果. *Geriat. Med.*, **24**: 595-602 (1986).

- 26) 中村裕義, 小林 悟, 大西久仁彦, 野村文夫, 金久保好男, 浜崎智仁: 過栄養性脂肪肝の治癒過程での血液粘度, 血漿粘度および赤血球 Filtrability の変動. 病院薬学, 13: 6-10 (1987).
- 27) Molnar, G. D., Berge, K. G., Rosevear, J. W., McGuckin, W. F. and Aghorl, R. W. P.: The effect of nicotinic acid in diabetes mellitus. *Metabolism*, 13: 181-190 (1964).
- 28) Seo, H., Matsui, N., Niinomi, M., Ogawa, K. and Takatsuki, K.: Effect of nickeritrol on the glucose metabolism in type II diabetes mellitus associated with hyperlipidemia. *Current Therapeutic Research*, 44: 189-199 (1988).

Summary

Effect of Large Dose of Niceritrol (Percyt®) on Hypercholesterolemia —by Administering Gradually Increasing Doses

Tamio TERAMOTO*¹, Teruhiko MATSUSHIMA*¹, Tsuyoshi WATANABE*¹,
Nobuhiro YAMADA*², Shun ISHIBASHI*², Hitoshi SHIMANO*²,
Hiroshige ITAKURA*³, Yasushi SAITO*⁴, Kouji SHIRAI*⁴,
Nobuhiro MORISAKI*⁴, Toshitugu ISHIKAWA*⁵, Norio TADA*⁵,
Toshio MURASE*⁶, Minoru OHKUBO*⁶, Masatoshi KIKUCHI*⁷,
Yasuo TOTSUKA*⁸, Hiroo ITO*⁹ and Masanobu KAWAKAMI*¹⁰

*¹First Department of Internal Medicine, University of Tokyo

*²Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo

*³Division of Clinical Nutrition National Institute of Health

*⁴Second Department of Internal Medicine, University of Chiba

*⁵School of Medicine, Jikei University, Department of Internal Medicine, Aoto Hospital

*⁶Department of Endocrinology and Metabolism, Toranomon Hospital

*⁷Department of Endocrinology and Metabolism, Mitui Memorial Hospital

*⁸Division of Endocrinology and Metabolism, Kantouteishin Hospital

*⁹First Department of Internal Medicine, Teikyo University

*¹⁰Pathophysiological Clinical Research Institute, National Medical Center

We studied the effect of large doses of niceritrol in 120 patients with hypercholesterolemia. The dose of niceritrol was increased every 4 weeks from 750 mg, through 1,500 mg and 2,250 mg to 3,000 mg/day. The final dose was adjusted to obtain good control or good compliance of each patient. Four groups of patients were established according to the final dose.

Serum cholesterol decreased 1.8%, 8.1%, 11.9%, and 13.2%, and HDL-cholesterol increased 6.3%, 16.9%, 18.4%, and 13.8% with the dose of 750 mg, 1,500 mg, 2,250 mg, and 3,000 mg/day, respectively. In 23 patients at the final dose of 2,250 mg/day, whose initial cholesterol levels were higher than 240 mg/dl, the serum cholesterol level reduced 16%. In 21 patients of the same

group, whose initial LDL-cholesterol levels were higher than 150 mg/dl, the reduction rate in LDL-cholesterol was 21%.

Side effects were found in 17.5% of the subjects. There was no difference in the frequency of the side effects among the 4 groups.

This study indicates that a large dose of niceritrol administer in gradually increasing doses leads to a significant reduction in serum cholesterol and LDL-cholesterol levels and a significant increment in HDL-cholesterol level without increased side effects.

Key words: niceritrol, nicotinic acid, gradually increasing dose, total cholesterol, HDL-cholesterol.

ニセリトロール(ペリシット®)の漸増法による
高コレステロール血症に対する有用性の検討

寺 本 民 生*1 松 島 照 彦*1 渡 辺 毅*1
山 田 信 博*2 石 橋 俊*2 島 野 仁*2
板 倉 弘 重*3 斎 藤 康*4 白 井 厚 治*4
森 崎 信 尋*4 石 川 俊 次*5 多 田 紀 夫*5
村 勢 敏 郎*6 大久保 実*6 菊 池 方 利*7
戸 塚 康 男*8 伊 藤 博 夫*9 川 上 正 舒*10

I. はじめに

多くの疫学研究は血清総コレステロールと冠動脈疾患の発生率との間に明かな相関があり¹⁻⁵⁾, 特に LDL コレステロール値と強い正相関があること⁶⁾を示している。また, HDL コレステロール値は冠動脈疾患発生率との間に, LDL コレステロール値とは無関係に逆相関することも知られている⁷⁾。そして, 総コレステロールに対する HDL コレステロール比 (動脈硬化指数) は冠動脈疾患の高い予測因子と考えられている⁸⁾。Coronary Drug Project (CDP) は心筋梗塞患者 8,341 例の男性を対象に, ニコチン酸, クロフィブレート, デキストロチロキシン, エステロジェン, プラセボ投与群に分け, 2 次予防効果を検討し, ニコチン

酸投与群においてのみ, 非致死性心筋梗塞の再発が有意に抑制されたことを報告⁹⁾している。本試験において, ニコチン酸の血清総コレステロールの低下率は平均 10% であり, 試験終了後 10 年経過した時点での死亡率が, ニコチン酸投与群ではプラセボ群に比し 11% (p=0.002) 低下していたことより, ニコチン酸の心筋梗塞に対する有用性をコレステロール低下作用によるものとしている¹⁰⁾。Kane らはニコチン酸によるコレステロール低下効果に関して最大 7.5 g まで使用し検討している。これによれば, 総コレステロールで 26.4%, トリグリセライドで 53.5% の低下作用が認められている¹¹⁾。以上のように, ニコチン酸は強力な脂質低下作用を示すとともに心筋梗塞の 2 次予防効果があることが報告されており, 現在, 米国の NIH では高脂血症の第一選択薬として指示している¹²⁾。しかし, わが国でニコチン酸は必ずしも第一選択薬としてなり得ていない。その理由として, わが国でのニコチン酸投与量は外国に比して約 1/2 以下と極めて低用量であることがあげられる。これはニコチン酸特有のフラッシング等の副作用に起因していることが考えられる。

今回, われわれはニコチン酸のプロドラッグとして副作用が少ないとされているニセリトロール(ペリシット®)を漸増法で, 最高 3 g/日まで投

*1 東京大学医学部第一内科
*2 同 第三内科
*3 国立健康栄養研究所臨床栄養部
*4 千葉大学医学部第二内科
*5 東京慈恵会医科大学・青戸病院
*6 虎ノ門病院内分泌代謝科
*7 三井記念病院内分泌代謝科
*8 関東逓信病院代謝内分泌内科
*9 帝京大学医学部第一内科
*10 国立病院医療センター臨床研究部
原稿受取日: 90 年 9 月 12 日
採用決定日: 90 年 11 月 5 日

与することによりその有効性と安全性を検討したので報告する。

II. 対 象

原則として血清総コレステロール値が220mg/d/以上を示す高コレステロール血症患者。現在服薬している抗高脂血症剤がある場合は、4週間（プロブコールの場合は6週間）のwash out 後試験を開始した。また、本試験の評価に影響を与える可能性のある疾患（アルコール中毒症、コントロール不良の糖尿病等）および医師が不適当と判断した患者は除外した。なお、試験導入に当たっては患者の同意を確認している。

III. 試験方法

1) 薬剤および試験方法

ニセリトロールは1日服薬量750mgから始め、原則として4週間単位で血清総コレステロール値を測定し、目標治療値(220mg/d/以下)に達しない場合は、1日服薬量を1,500mg, 2,250mg, 3,000mg, と漸増した。漸増途中で目標治療値に達した場合、またはその用量が適当と判断された場合は、その時点での投与量を継続し、750mg群, 1,500mg群, 2,250mg群, 3,000mg群の4群を設定した。3,000mgに到達できない症例については、その症例の最大投与量で維持した。投与期間は16週間以上とした。

2) 検査項目

血清脂質については投与開始時より4週間ごとに検査を行った。血清総コレステロール(TC), トリグリセライド(TG)は酵素法にて、HDL-コレステロール(HDL-c)はヘパリン-Mn法で沈殿後、酵素法にて測定を行なった。LDL-コレステロール(LDL-c)および動脈硬化指数(A・I)はこれらの値を用い以下の式より求めた。

$$LDL-c = TC - HDL-c - TG/5^{13)}$$

なお、TG 400mg/d/ 以上の場合は LDL-c の検討からは除外した。

$$A \cdot I = (TC - HDL-c) / HDL-c$$

副作用検討のため投与前後で血圧、体重、血液生化学、尿検査についても検討した。

なお、有効性に関する有意差検定は投与開始時

に対する各群の最大投与量終了時の値を paired t-test で行った。

IV. 成 績

1) 患者の背景

Figure 1 に示すように患者は10施設において126例が導入された。このうち3例は患者の都合で脱落した。2例は治験規約違反、1例はアルコールによる脂質の変動が大きいと、最終的な解析対象症例は男性66例、女性54例の120例とした。患者背景をTable 1に示した。その平均年齢は52.2歳(26~79歳)であった。投与量別の内訳は750mg群29例、1,500mg群36例、2,250mg群32例、3,000mg群23例。平均投薬期間は全体で23週間、750mg群18.5週間、1,500mg群21.4週間、2,250mg群25.4週間、3,000mg群27.7週間。性、年齢、肥満度、合併症、併用薬剤等の各背景因子について、投与量群別に検討したところいずれの項目においても有意差は認められなかった。また、投与開始時における血清脂質の分布をTable 2に示したが各群間に差異は認められなかった。

2) 血清脂質に対する効果

①総コレステロールに対する効果

全症例において総コレステロール値(TC)の経時的推移をTable 3に示した。ニセリトロール投与8週後より有意な低下作用が認められ、24週後では13.6%の低下がみられ、また投与終了時として前後のデータを比較した場合、8.3%の有意な低下がみられた。

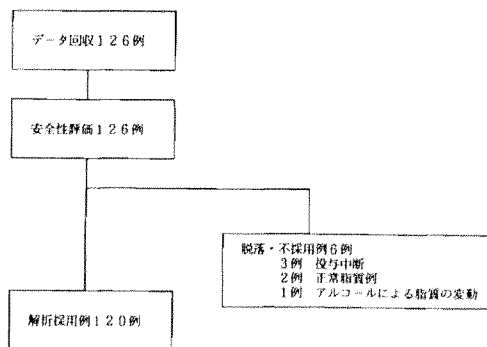


Fig. 1

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.