

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年12月13日 (13.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/142118 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/232 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 9/14* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *A61K 31/22* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61K 31/351* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/061099
- (22) 国際出願日: 2007年5月31日 (31.05.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2006-152740 2006年5月31日 (31.05.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目7番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 横山 光宏 (YOKOYAMA, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒6511112 兵庫県神戸市北区鈴蘭台東町9-1-1-29 Hyogo (JP). 折笠 秀樹 (ORIGASA, Hideki) [JP/JP]; 〒9300138 富山県富山市呉羽町6832-18 Toyama (JP). 松▲崎▼益▲徳▼ (MATSUZAKI, Masunori) [JP/JP]; 〒7550152 山口県宇部市あすとぴあ1-17-6 Yamaguchi (JP). 松澤 佑次 (MATSUZAWA, Yuji) [JP/JP]; 〒6650804 兵庫県宝塚市雲雀丘山手2-
- 21-23 Hyogo (JP). 齋藤 康 (SAITO, Yasushi) [JP/JP]; 〒2600853 千葉県千葉市中央区葛城2-4-22 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 渡辺 望稔, 外(WATANABE, Mochitoshi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, 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, 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING THE OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR EVENT IN MULTIPLE RISK PATIENT

(54) 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

(57) Abstract: Disclosed is a composition which is useful for preventing the occurrence of a cardiovascular event, particularly a composition which is expected to show a prophylactic effect on a cardiovascular event occurring in a hypercholesterolemia patient despite providing the patient with a treatment with HMG-CoA RI or a cardiovascular event occurring in a multiple risk patient.

(57) 要約: 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-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を提供する。

WO 2007/142118 A1

明 細 書

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(一次予防)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、 ω -3系、 ω -6系などに分類される。 ω -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、 ω -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] ω -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)。しかしながら、これは、二次予防、すなわち、再発予防に関する結果である。二次予防に有効である薬物

が、必ずしも一次予防に有効であるとは限らない。

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T-Cho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、HMG-CoA RI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會において発表された。当該大規模臨床試験(JELIS試験)においては、一次予防患者と二次予防患者の合算、および、二次予防患者においては、EPA-Eが統計学的に有意に心イベントを抑制することが確認された。一方、一次予防患者に限った解析においては、EPA-E群(EPA-EおよびHMG-CoA RI併用投与群)のほうが対照群(HMG-CoA RI単独投与群)よりもイベント発症率が低いという結果ではあったものの、統計学的に有意ではなかった。また、当該試験において、試験開始5年次の時点で、LDL-コレステロール値はEPA-E群、対照群とも26%減少したこと、両群間に有意差が認められなかったこと、HDL-コレステロール値の変動は両群とも僅かであったことが記載されている(非特許文献2参照)。また、当該試験において、EPA-E群、対照群とも、総コレステロールおよびLDL-コレステロールを有意に19%および25%低下したこと、トリグリセリドをEPA-E群は有意に9%、対照群は4%低下したこと、および、HDL-CについてはEPA-E群、対照群ともほとんど変化が認められなかったことが記載されている(非特許文献3参照)。なお、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着目して解析した報

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、特別企画第3部、p75-76
非特許文献3: Lancet、369巻、p1090-1098(2007)

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(一次予防)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) 140mmHg以上または拡張期血圧(DBP) 90mmHg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) 126mg/dL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) 150mg/dL以上および/またはHDL-C 40mg/dL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。

(9) 上記(1)~(8)のいずれかに記載の組成物を投与する、高コレステロール血症患者の心血管イベントの発症を予防する方法。

(10) 高コレステロール血症患者の心血管イベント発症予防剤を製造するための上記(1)~(8)のいずれかに記載の組成物の用途。

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

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.