

(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2016-501249

(P2016-501249A)

(43) 公表日 平成28年1月18日 (2016. 1. 18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/202 (2006. 01)	A 6 1 K 31/202	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/06 (2006. 01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 K 31/232 (2006. 01)	A 6 1 K 31/232	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁)

(21) 出願番号	特願2015-545896 (P2015-545896)	(71) 出願人	515152959
(86) (22) 出願日	平成25年12月6日 (2013. 12. 6)		マティナス バイオファーマ インコーポ レイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年7月14日 (2015. 7. 14)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ヘ ドミンスター ルート 206 1545
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/073714		スイート 302
(87) 国際公開番号	W02014/089511	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成26年6月12日 (2014. 6. 12)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	61/734, 331	(74) 代理人	100102118
(32) 優先日	平成24年12月6日 (2012. 12. 6)		弁理士 春名 雅夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100160923
(31) 優先権主張番号	61/780, 948		弁理士 山口 裕孝
(32) 優先日	平成25年3月13日 (2013. 3. 13)	(74) 代理人	100119507
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 刑部 俊

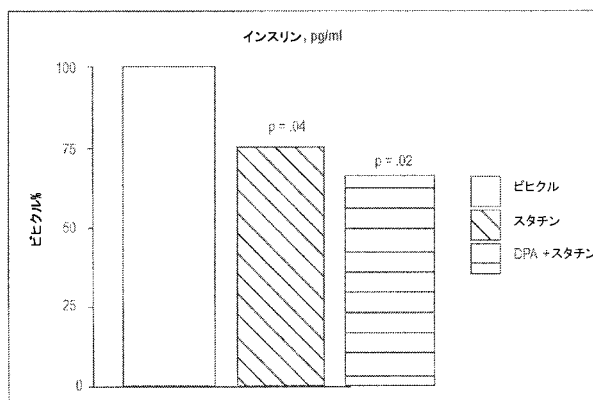
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドコサペンタエン酸を含む組成物の投与

(57) 【要約】

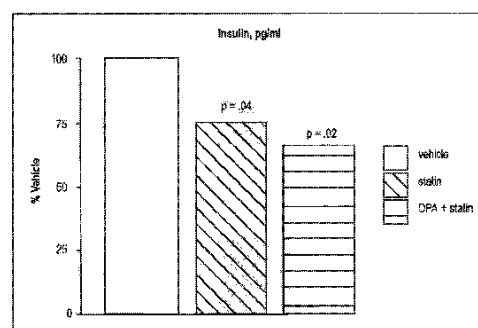
本発明は、 ω 3ドコサペンタエン酸を投与する段階を含む、トリグリセリド、総コレステロール、低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール、非HDLコレステロール、遊離脂肪酸、および他の脂質などの脂質パラメータを減少させる方法に関する。

28日間の投与の後の空腹時血漿インスリンレベル



注: p値はビヒクルと比較したステューデント検定を使用して決定した

Fasting Plasma Insulin Levels After 28 Days of Administration



Note: p values were determined using a student's test comparing against vehicle

FIG. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ドコサペンタエン酸(DPA)を含む組成物を少なくとも120mg/日の量で対象に投与する段階を含む、該対象におけるトリグリセリドレベルをベースライントリグリセリドレベルから減少させる方法。

【請求項 2】

ドコサペンタエン酸を含む組成物を少なくとも150mg/日の量で前記対象に投与する段階を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

ドコサペンタエン酸を含む組成物を少なくとも200mg/日の量で前記対象に投与する段階を含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 4】

ドコサペンタエン酸を含む組成物を少なくとも250mg/日の量で前記対象に投与する段階を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

ドコサペンタエン酸を含む組成物を少なくとも300mg/日の量で前記対象に投与する段階を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

ドコサペンタエン酸を含む組成物を少なくとも350mg/日の量で前記対象に投与する段階を含む、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 7】

ドコサペンタエン酸を含む組成物を少なくとも400mg/日の量で前記対象に投与する段階を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約20重量%以下のドコサヘキサエン酸(DH A)を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約15重量%以下のドコサヘキサエン酸(DH A)を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約12重量%以下のドコサヘキサエン酸(DH A)を含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約10重量%以下のドコサヘキサエン酸(DH A)を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約5重量%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

前記組成物がDPAをエチルエステル形態で含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記組成物がDPAを遊離脂肪酸形態で含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

前記組成物がドコサヘキサエン酸(DHA)をさらに含み、かつDPA:DHAの比が1:2であるかまたはそれを上回る、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

前記組成物がドコサヘキサエン酸(DHA)をさらに含み、かつDPA:DHAの比が少なくとも1:1である、請求項1に記載の方法。

【請求項 17】

前記組成物がドコサヘキサエン酸(DHA)をさらに含み、かつDPA:DHAの比が少なくとも2:

50

1である、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記組成物がドコサヘキサエン酸(DHA)をさらに含み、かつDPA:DHAの比が少なくとも3:1である、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記組成物がドコサヘキサエン酸(DHA)をさらに含み、かつDPA:DHAの比が少なくとも4:1である、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

組成物中に存在する脂肪酸の少なくとも約55重量%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む該組成物を対象に投与する段階を含む、該対象におけるトリグリセリドレベルをベースライントリグリセリドレベルから減少させる方法。

10

【請求項21】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の少なくとも約60重量%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の少なくとも約65重量%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の少なくとも約70重量%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む、請求項20に記載の方法。

20

【請求項24】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の少なくとも約75重量%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の少なくとも約80重量%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項26】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約20重量%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項27】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約15重量%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む、請求項20に記載の方法。

30

【請求項28】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約12重量%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項29】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約10重量%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項30】

前記組成物が、該組成物中に存在する脂肪酸の約5重量%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む、請求項20に記載の方法。

40

【請求項31】

前記組成物がDPAをエチルエステル形態で含む、請求項20に記載の方法。

【請求項32】

前記組成物がDPAを遊離脂肪酸形態で含む、請求項20に記載の方法。

【請求項33】

前記組成物がドコサヘキサエン酸(DHA)をさらに含み、かつDPA:DHAの比が少なくとも1:1である、請求項20に記載の方法。

【請求項34】

前記組成物がドコサヘキサエン酸(DHA)をさらに含み、かつDPA:DHAの比が少なくとも2:

50

1である、請求項20に記載の方法。

【請求項35】

EPAとDPAを少なくとも55%の相対量で含み、かつDPA:DHAの比が1:1であるかまたはそれを上回る、脂肪酸組成物。

【請求項36】

EPAとDPAを少なくとも55%の相対量で含み、DHAも含み、かつ、DPA:DHAの比が1:1であるかまたはそれを上回る、脂肪酸組成物。

【請求項37】

EPAとDPAの量が少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%である、請求項35に記載の組成物。

【請求項38】

ω6脂肪酸の量が6%またはそれ未満である、請求項35に記載の組成物。

【請求項39】

脂質パラメータが、総コレステロール、apo-B、およびapo-C-IIIからなる群より選択される、対象における脂質パラメータレベルをベースライン脂質パラメータレベルから減少させる方法であって、ドコサペンタエン酸(DPA)を含む組成物を少なくとも120mg/日の量で該対象に投与する段階を含む、方法。

【請求項40】

ドコサペンタエン酸(DPA)を含む組成物を少なくとも120mg/日の量で対象に投与する段階を含む、該対象における非HDLコレステロールレベルをベースライン非HDLコレステロールレベルから減少させる方法。

【請求項41】

ドコサペンタエン酸(DPA)を含む組成物を少なくとも120mg/日の量で対象に投与する段階を含む、該対象におけるHDLコレステロールレベルをベースラインHDLコレステロールレベルから増加させる方法。

【請求項42】

ドコサペンタエン酸(DPA)を含む組成物を少なくとも120mg/日の量で対象に投与する段階を含む、該対象におけるapo-Aレベルをベースラインレベルから増加させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2012年12月6日出願の米国仮特許出願第61/734,331号および2013年3月13日出願の米国仮特許出願第61/780,948号の恩典を主張し、その内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、ドコサペンタエン酸組成物を投与する段階を含む、トリグリセリド、総コレステロール、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロール、非HDLコレステロール、遊離脂肪酸、および他の脂質などの脂質パラメータの減少のための方法に関する。本発明はまた、ドコサペンタエン酸組成物を投与する段階を含む、高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールの増加のための方法に関する。本発明の方法は、高トリグリセリド血症；高コレステロール血症；混合型脂質異常症；冠動脈心疾患(CHD)；血管疾患；心血管疾患；急性冠症候群；動脈硬化性疾患および関連状態；心不全；不整脈；不整脈に関連する凝固性状態；虚血性認知症；血管性認知症；高血圧症；凝固関連障害；腎症；腎疾患または尿路疾患；網膜症；認知障害および他のCNS障害；自己免疫疾患；炎症性疾患；喘息または他の呼吸器疾患；皮膚科疾患；メタボリックシンドローム；糖尿病、真性糖尿病、または他の形態の代謝疾患；肝疾患；非アルコール性脂肪性肝疾患；胃腸管疾患；男性生殖器系もしくは女性生殖器系または関連二次生殖器の疾患；リンパ腫および骨髄腫を含む任意の種類のがん；ウイルス、細菌、真菌、原虫または他の生物が引き起こす感染症からなる群より

10

20

30

40

50

選択される状態の処置、ならびに心イベントおよび/または心血管イベントおよび/または血管イベントおよび/または症状の処置および/または予防および/または減少に有用であり得る。本発明はまた、他の薬学的有効成分との併用処置レジメンまたは組み合わせ生成物によるそのような状態の処置に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ヒトにおいて、コレステロールおよびトリグリセリドは、血流中のリポタンパク質複合体の一部であり、超遠心分離によって高密度リポタンパク質(HDL)、中間密度リポタンパク質(IDL)、低密度リポタンパク質(LDL)、および超低密度リポタンパク質(VLDL)の画分に分離可能である。コレステロールおよびトリグリセリドは、肝臓中で合成され、VLDLに取り込まれ、血漿中に放出される。高レベルの総コレステロール(総C)、LDLコレステロール、およびアポリポタンパク質B(LDLコレステロールと、VLDLコレステロールと、著しいIDLコレステロールレベルを生じさせる障害に罹患した珍しい個体におけるIDLコレステロールとの膜複合体)がヒトのアテローム性動脈硬化症を促進し、これらのレベルの増大は多くの場合、高コレステロール血症と呼ばれる。HDLコレステロールおよびその輸送複合体であるアポリポタンパク質Aのレベルの減少、ならびにアポリポタンパク質C-IIIおよび血清トリグリセリド(TG)のレベルの増大もアテローム性動脈硬化症の発生に関連している。さらに、ヒトにおける心血管罹患率および心血管死亡率は総C、LDLコレステロール、およびTGのレベルに比例して変動し得、かつHDLコレステロールレベルに反比例して変動し得る。さらに、研究者は、非HDLコレステロールが高トリグリセリド血症(トリグリセリド増大)、血管疾患、動脈硬化性疾患、および関連状態の重要な指標であることを発見した。したがって、非HDLコレステロールおよび空腹時TGの減少は、NCEP ATP IIIにおける処置目的としても特定されている。空腹時TGは、脂質管理におけるTGの主要な尺度として一般に使用されており、というのも、それは、食事内容の高い変動性と、TGにおける食後(摂食後)の急増の高い変動性とを含む、食事から最近吸収されたTGに関する交絡因子を最小化するからである。いくつかの好ましい態様では、本発明者らは、トリグリセリドまたはTGに言及する際に空腹時TGレベルに言及する。

【0004】

NCEP ATPIII処置ガイドラインはHMG-CoA還元酵素阻害剤(「スタチン」)を高コレステロール血症の一次処置オプションとして同定する。TG 500mg/dL未満の患者では、LDLコレステロールが一次処置パラメータである。しかし、多くの患者は、混合型脂質異常症としても知られる状態である、LDLコレステロールの増加と高TGおよび低HDLコレステロールとの組み合わせを示している。高コレステロール血症または混合型脂質異常症の患者は多くの場合、高い血中LDLコレステロールレベル(すなわち190mg/dL超)およびTGレベル(すなわち200mg/dLまたは200mg/dL超のレベル)を示す。食事療法および単剤療法の使用によって、トリグリセリドの同時増加を伴うかまたは伴わない混合型脂質異常症患者において目標値に到達するほど十分にLDLコレステロールおよびTGが減少するとは限らない。これらの患者においては、スタチンと第2の抗脂質異常症薬との組み合わせ治療レジメンが多くの場合望ましい。歴史的には、この第2の剤はフィブラート(すなわちゲムフィブロジル、ベザフィブラート、もしくはフェノフィブラート)または長期放出ナイアシンであった。フィブラート(すなわちFIELD試験)または長期放出ナイアシン(すなわちAIM-HIGH試験)による成績有益性の欠如に関する懸念を理由として、ここ数年、 ω 3脂肪酸濃縮物とスタチンとの組み合わせの使用が急速に広がっている。また、孤立性高トリグリセリド血症(isolate d hypertriglyceridemia)患者では、フィブラートおよび長期放出ナイアシンに対する ω 3脂肪酸濃縮物の使用が広がっている。

【0005】

魚油とも一般的に呼ばれている海産油(marine oil)は、脂質代謝を制御することがわかっている2つの主要な ω 3脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)の優れた原料である。 ω 3脂肪酸は、心血管疾患、特に軽度高血圧症、高トリグ

リセリド血症の危険因子に対して、および凝固第VII因子リン脂質複合体活性に対して有利な効果を示すことがわかっている。ω3脂肪酸は、血清トリグリセリド(TG)を低下させ、血清HDLコレステロールを増加させ、収縮期血圧および拡張期血圧ならびに脈拍数を低下させ、血液凝固第VII因子-リン脂質複合体の活性を低下させる。さらに、ω3脂肪酸は重度の副作用を生じさせることなく十分に耐容性を示すと考えられる。

【0006】

直下の表は、最も一般的なω3脂肪酸を、それらの3文字略記号を含めて列挙している。本出願では、別途指示がない限り、いずれかの3文字略語の使用はω3脂肪酸を指すものとする(例えばDPAまたはDPA 22:5(n-3)またはDPA 22:5-n3またはDPA 22:5n3またはDPA-n3はいずれもドコサペンタエン酸のω3異性体を意味する)。

ω3脂肪酸の慣用名(+略語)	体系化された脂質名	化学名
ヘキサデカトリエン酸(HTA)	16:3 (n-3)	all-cis-7,10,13-ヘキサデカトリエン酸
α-リノレン酸(ALA)	18:3 (n-3)	all-cis-9,12,15-オクタデカトリエン酸
ステアリドン酸(SDA)	18:4 (n-3)	all-cis-6,9,12,15-オクタデカテトラエン酸
エイコサトリエン酸(ETE)	20:3 (n-3)	all-cis-11,14,17-エイコサトリエン酸
エイコサテトラエン酸(ETA)	20:4 (n-3)	all-cis-8,11,14,17-エイコサテトラエン酸
エイコサペンタエン酸(EPA)	20:5 (n-3)	all-cis-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸
ヘンエイコサペンタエン酸(HPA)	21:5 (n-3)	all-cis-6,9,12,15,18-ヘンエイコサペンタエン酸
ドコサペンタエン酸(DPA)またはクルバノドン酸	22:5 (n-3)	all-cis-7,10,13,16,19-ドコサペンタエン酸
ドコサヘキサエン酸(DHA)	22:6 (n-3)	all-cis-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン酸
テトラコサペンタエン酸(TPA)	24:5 (n-3)	all-cis-9,12,15,18,21-テトラコサペンタエン酸
テトラコサヘキサエン酸(THA)またはニシン酸	24:6 (n-3)	all-cis-6,9,12,15,18,21-テトラコサヘキサエン酸

【0007】

ω3脂肪酸の一形態は、DHAエチルエステル、EPAエチルエステル、および他のω3脂肪酸のエチルエステルを含有する魚油からのω3長鎖多価不飽和脂肪酸の濃縮物(LOVAZA(登録商標)についてUSP35に記載)であり、商標OMACOR(登録商標)およびLOVAZA(登録商標)として販売されている。そのような形態のω3脂肪酸は、その少なくとも80%がEPA+DHA(1.2:1比)である少なくとも90%のω3脂肪酸を含み、例えば米国特許第5,502,077号(特許文献1)、同第5,656,667号(特許文献2)、および同第5,698,594号(特許文献3)に記載されている。LOVAZA(登録商標)(ω3酸エチルエステル)は、TGレベル500mg/dLまたはそれ以上を有している高トリグリセリド血症患者の処置に必要である。

【0008】

別の形態のω3脂肪酸濃縮物は脂質異常症の処置用に商標EPADEL(登録商標)として販売されている。この製品は、EPADEL(登録商標)の大規模成績調査に関して報告しているLancet (Vol.369; March 31, 2007; 1090-1098(非特許文献1))において98% EPAエチルエステルとして記載されている。EPADEL(登録商標)は、1%未満のEPA以外の脂肪酸を含有することが知られている。

【0009】

EPADEL(登録商標)と同様に、別の形態のω3脂肪酸濃縮物もほぼ完全にEPAエチルエステルからなり、開発段階名称AMR101または商品名VASCEPA(登録商標)として知られている。この製品は米国特許出願第2010/0278879号(特許文献4)に、少なくとも95%のEPA(企業のリリースおよび参照文献では通常、97%または少なくとも96%と言われる)および1%未満の任意の他の脂肪酸を含むものとして記載されている。AMR101は以前、ハンチントン病の処置に関して開発中であったが、第III相臨床開発に失敗した。続いてAMR101を高トリグリセリド血症および混合型脂質異常症に関する開発プログラムに加えた。

【0010】

約75%のDHAおよびEPAを遊離脂肪酸として含有する魚油からのω3長鎖多価不飽和脂肪酸のさらに別の濃縮物は、開発段階名称EPANOVA(商標)として知られている。この製品は約5%のEPAおよび20%のDHAを含むものとして記載されている。EPANOVA(商標)は以前、クローン病の処置に関して開発中であったが、第III相臨床開発に失敗した。続いてEPANOVA(商標)を高トリグリセリド血症および混合型脂質異常症に関する開発プログラムに加えた。

【0011】

一般に、 ω 3脂肪酸組成物のバイオアベイラビリティおよび治療効果は用量依存的であり、すなわち、用量が多いほど治療効果およびバイオアベイラビリティが高くなる。しかし、特定の各 ω 3脂肪酸組成物の効果は異なることがあり、したがって、所与の用量での1つの組成物の治療効果のレベルを、同一または同様の用量での他の ω 3脂肪酸組成物の治療効果のレベルから必ずしも推量することはできない。

【0012】

例えばMARINE試験において、AMR101/VASCEPA(登録商標)の4個の1グラムカプセルが、LOVAZA(登録商標)の4個の1グラムカプセルと同様に、但しあまり強力でない様式で(LOVAZA(登録商標)処方情報、2010年12月)、トリグリセリドが非常に高い(TG 500mg/dL超)患者における空腹時TGを有意に減少させたことがわかった(2011年3月、MARINE試験のトップレベルの結果を報告するACCポスター)。この同一試験において、AMR101がLDL-Cをわずかにかつ無視可能に変化させた一方で、LOVAZA(登録商標)はこの同一集団において非常に有意な増加を示しており、このため後者の方が不利である。直下の表Aではこれらのプロファイルと比較する。

【0013】

(表A) トリグリセリドが非常に高い(500mg/dL超)患者におけるLovazaおよびVascepaの治療プロファイルの比較

	LOVAZA - 4グラム/日		Vascepa - 4グラム/日		Vascepa - 2グラム/日	
	プラセボに対する変化%	p値	プラセボに対する変化%	p値	プラセボに対する変化%	p値
TG	-51.6	p<0.05	-33.1	p<0.05	-19.7	p<0.05
総C	-8.0	p<0.05	-16.3	p<0.0001	-6.8	p=0.0148
LDL-C	49.3	p<0.05	-2.3	NS	5.2	NS
VLDL-C	-40.8	p<0.05	-28.6	p=0.0002	-15.3	p=.038
非HDL-C	-10.2	p<0.05	-17.7	p<0.0001	-8.1	p=.0182
Apo-B	NR		-8.5	p=0.0019	-2.6	NS
HDL-C	9.1	p<0.05	-3.6	NS	1.5	NS

NR = 報告せず; NS = 有意ではない。

【0014】

AMR101/VASCEPA(登録商標)を用いる別の試験であるANCHOR試験において、AMR101の4個の1グラムカプセルが、LOVAZA(登録商標)の4個の1グラムカプセルと同様に、但しあまり強力でない様式で(表3の試験、LOVAZA(登録商標)処方情報、2010年12月)、トリグリセリドが高い(TG 200~499mg/dL)スタチン治療中の患者における空腹時TGを有意に減少させたことがわかった。この同一試験において、AMR101がLDL-Cを4グラム/日で減少させた一方で、LOVAZA(登録商標)はこの同一集団における有意なLDL-Cの増加を示す。また、AMR101はこの集団において非HDLコレステロールを減少させる上でLOVAZA(登録商標)よりも強力である。直下の表Bではこれらのプロファイルと比較する。

【0015】

(表B) トリグリセリドが高い(TG 200~499mg/dL)スタチン服用中の患者におけるLovazaおよびVascepaの治療プロファイルの比較

	LOVAZA - 4グラム/日		Vascepa - 4グラム/日		Vascepa - 2グラム/日	
	プラセボに対する変化%	p値	プラセボに対する変化%	p値	プラセボに対する変化%	p値
TG	-23.2	p<0.0001	-21.5	p<0.0001	-10.1	p=0.0005
総C	-3.1	p<0.05	NR	p<0.0001	NR	p=0.0019
LDL-C	3.5	p<0.05	-6.3	p=0.0067	-3.6	NS
VLDL-C	-20.3	p<0.05	-24.4	p<0.0001	-10.5	p=0.0093
非HDL-C	-6.8	p<0.0001	-13.6	p<0.0001	-5.5	p=0.0054
Apo-B	-2.3	p<0.05	-9.3	p<0.0001	-3.8	p=0.0170
HDL-C	4.6	p<0.05	-4.5	p=0.0013	-2.2	NS

NS = 有意ではない。

【0016】

非常によく似ている患者集団において得られるAMR101対LOVAZA(登録商標)の脂質プロフ

ファイルは、ほぼ純粋なEPA油組成物の使用にはLOVAZA(登録商標)と同様に ω 3混合物に対する著しい利点が存在することを示す。これらの利点は、純粋なEPA形態による非HDLおよびLDLコレステロールの減少の改善に転化されるものであり、純粋なEPA形態では、これらの利点はより少ないか、またはLDL-C効果の場合は正反対である。

【0017】

トリグリセリドが非常に高い(TG 500mg/dL以上)患者におけるEPANOVA(商標)を用いるOmtheraのEVOLVE試験からの最近公表された結果では、10%および8%の非HDL減少をそれぞれ伴う、一日量4グラムでのベースラインに対する31%のTG減少、および一日量2グラムでのベースラインに対する26%のTG減少が記述された。EPANOVA(商標)のTG減少作用強度はAMR101の作用強度と同様であると考えられる。OmtheraはEVOLVE試験におけるLDL-C効果についてデータを報告しなかった。 10

【0018】

スタチン治療中のトリグリセリドが高い(TG 200~499mg/dL)患者におけるEPANOVA(商標)を用いるOmtheraのESPRIT試験からの最近公表された結果では、7%および4%の非HDL減少をそれぞれ伴う、一日量4グラムでのベースラインに対する21%のTG減少、および一日量2グラムでのベースラインに対する15%のTG減少が記述された。EPANOVA(商標)のTG減少作用強度はAMR101の作用強度と同様であると考えられる。OmtheraはESPRIT試験におけるLDL-C効果についてデータを報告しなかった。

【0019】

LOVAZA(登録商標)対AMR101のデータの比較によれば、LDLコレステロール効果および非HDLコレステロール効果に関して、脂質異常症処置のための純粋なEPA濃縮物の使用には ω 3混合物に対する利点があると考えられる。NCEP ATP IIIガイドラインがLDLコレステロールおよび非HDLコレステロールの減少をTG 500mg/dL未満の患者の処置優先順位の最上位に置いていることから、この患者分類においてAMR101はLOVAZA(登録商標)よりも明らかに優れている。 20

【0020】

別の例では、ECLIPSE試験において、EPANOVA(商標)のバイオアベイラビリティとLOVAZA(登録商標)とを高脂肪食および低脂肪食投与条件下で比較する。

【0021】

ECLIPSE試験においては、Cmax(最大濃度)およびAUC(曲線下面積)の両方の尺度によって、EPANOVA(商標)がLOVAZA(登録商標)よりも単一用量投与(両製品について1グラムカプセル4個)後のバイオアベイラビリティが有意に高いことがわかる(下記表C参照。表中、CmaxおよびAUCは図1および図2のデータ点から推定)。高脂肪食条件下でのLOVAZA(登録商標)に比べて、EPANOVA(商標)はCmaxでは1.17倍、AUC比較では1.27倍バイオアベイラビリティが高い。低脂肪食条件下でのLOVAZA(登録商標)は高脂肪食条件下でのLOVAZA(登録商標)に比べて15% AUCおよび12% Cmaxのバイオアベイラビリティしか示さず、一方、低脂肪食条件下でのEPANOVA(商標)は高脂肪食条件下でのLOVAZA(登録商標)に比べて78% AUC および53% Cmaxのバイオアベイラビリティを示す。低脂肪食条件下でのEPANOVA(商標)は高脂肪食条件下でのEPANOVA(商標)に比べて62% AUCおよび46% Cmaxのバイオアベイラビリティを示す。 30 40

【0022】

(表C) 高脂肪食および低脂肪食投与条件下での、Lovaza(4g)およびEpanova(4g)に関する血漿中EPA+DHAのバイオアベイラビリティの比較

	LOVAZA - 高脂肪	LOVAZA - 低脂肪	Epanova - 高脂肪	Epanova - 低脂肪
Cmax EPA+DHA	385 nmol/ml	45 nmol/ml	450 nmol/ml	205 nmol/ml
推定 AUC ₀₋₂₄ EPA+DHA	3080 nmol* μ g/ml	465 nmol* μ g/ml	3920 nmol* μ g/ml	2415 nmol* μ g/ml
Tmax EPA+DHA	5 時間	10 時間	5 時間	5 時間
Lovaza-高脂肪AUCの倍数	1.00 x	0.15 x	1.27 x	0.78 x
低脂肪対高脂肪AUCの倍数	該当なし	0.15 x Lovaza-高脂肪AUC	該当なし x	0.62 x Epanova-高脂肪AUC
Lovaza-高脂肪Cmaxの倍数	1.00 x	0.12 x	1.17 x	0.53 x
低脂肪対高脂肪Cmaxの倍数	該当なし	0.12 x Lovaza-高脂肪Cmax	該当なし x	0.46 x Epanova-高脂肪Cmax
低脂肪食-AUC Lovazalに対する	該当なし	1.00 x	該当なし	5.19 x
低脂肪食-Cmax Lovazalに対する	該当なし	1.00 x	該当なし	4.56 x
高脂肪食-AUC Lovazalに対する	1.00 x	該当なし	1.27 x	該当なし
高脂肪食-Cmax Lovazalに対する	1.00 x	該当なし	1.17 x	該当なし

【0023】

ω 3脂肪酸は、「必須脂肪酸」であることが知られている。ヒトには2系列の必須脂肪酸(EFA)がある。それらは、哺乳動物中で新規に合成できないことから「必須」と呼ばれる。ヒトにおいて、これらの脂肪酸は系列内で相互変換することができるが、 ω 6(n-6)系列を ω 3系列に変換することはできず、 ω 3(n-3)系列を ω 6系列に変換することもできない。食事の主要EFAは ω 6系列のリノール酸、および ω 3系列の α -リノレン酸である。しかし、これらの「親」EFAの生物学的効果の大部分を実行するには、それらを他の長鎖脂肪酸に代謝しなければならない。おそらく各脂肪酸は体内で特定の役割を有する。科学文献は、n-6系列において特に重要なのがジホモ γ リノレン酸(DGLA、20:3-n6)およびアラキドン酸(ARA、20:4-n6)であるが、その一方でn-3系列において特に重要なのがエイコサペンタエン酸(EPA、20:5-n3)およびドコサヘキサエン酸(DHA、22:6-n3)であることを示唆している。

【0024】

米国特許第6,479,544号(特許文献5)に記載されている発明においては、ARAが望ましくないというよりもむしろ非常に望ましく、ARAをEPAとの組み合わせで投与することが有用であり得ることがわかっている。この特許の付与された特許請求の範囲に記載の通り、この発明は、エイコサペンタエン酸または任意の適切な誘導体(以下まとめてEPAと呼ぶ)およびアラキドン酸(ARA)を含有する、薬学的製剤を提供する。ARAはその前駆体DGLAまたはGLAのうち1つまたは複数で置き換えてもよい。この参照文献においては、EPA対ARAの比は好ましくは1:1~20:1である。

【0025】

特許出願PCT/GB 2004/000242(特許文献6)では、95%超のEPAおよび2%未満のDHAを含む製剤での乾癬の処置または予防が記載されている。この発明の別の態様では、EPAはDPAで置き換えられる。

【0026】

特許出願PCT/NL 2006/050291(特許文献7)(WO/2007/058538(特許文献8)、GB 0301701.9)(特許文献9)では、腸管バリアの完全性を改善することでバリア機能を改善し、腸の成熟を刺激しかつ/または腸管バリアの透過性を減少させるための、不消化オリゴ糖とARA、EPA、DA、およびそれらの組み合わせなどの長鎖多価不飽和脂肪酸との組み合わせが記載されている。

【0027】

Lindeborgら(Prostag Leukotr Ess, 2013, 88:313-319(非特許文献2))では、ヒトにおけるドコサペンタエン酸(DPA)およびエイコサペンタエン酸(EPA)の食後代謝を評価する試験が開示されている。

【0028】

Holubら(Lipids, 2011, 46:399-407(非特許文献3))では、ラットの肝臓、心臓、および腎臓中の血清脂質および組織脂質クラスのレベルならびにそれらの脂肪酸組成に対するドコサペンタエン酸(DPA)の経口補充の効果を評価する試験が開示されている。

【0029】

ω 3脂肪酸濃縮物の有効性および副作用プロファイルが非常に有利であることから、これらの組成物は脂質異常症患者の処置に関していっそう評判が高まっている。しかし、 ω 3脂肪酸濃縮物の評判が高まっているなかで、バイオアベイラビリティが改善され、か

10

20

30

40

50

つ、TGを減少させる際の作用強度対得られるコレステロールプロファイルの比がより最適化された、 ω 3脂肪酸含有組成物の医学的要望は満たされていない。具体的には、AMR101/EPADEL(登録商標)よりも作用強度が大きくかつLOVAZA(登録商標)よりもLDL-Cの増加が少ないまたはLDL-Cおよび非HDL-Cの減少がさらに大きい作用物質が必要である。

【0030】

空腹時トリグリセリドレベルは心血管疾患および心血管状態の危険性と相関していることがわかっている。例えば、空腹時高トリグリセリドレベルは心筋梗塞の危険性の増加に関連している。Gazianoら(Circulation, 1997; 96:2520-2525(非特許文献4))では、冠動脈心疾患の危険因子としての空腹時トリグリセリドレベルが説明されている。Love-Osborneら(Pediatr Diabetes, 2006: 7:205-210(非特許文献5))では、2型糖尿病の発生における空腹時トリグリセリドレベル増大の役割が開示されている。

10

【0031】

本明細書において引用されるすべての参照文献はそれらの全体が参照により組み入れられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0032】

【特許文献1】米国特許第5,502,077号

【特許文献2】米国特許第5,656,667号

【特許文献3】米国特許第5,698,594号

20

【特許文献4】米国特許出願第2010/0278879号

【特許文献5】米国特許第6,479,544号

【特許文献6】PCT/GB 2004/000242

【特許文献7】PCT/NL 2006/050291

【特許文献8】WO/2007/058538

【特許文献9】GB 0301701.9

【非特許文献】

【0033】

【非特許文献1】Lancet, Vol.369; March 31, 2007; 1090-1098

【非特許文献2】Lindeborg et al., Prostag Leukotr Ess, 2013, 88:313-319

30

【非特許文献3】Holub et al., Lipids, 2011, 46:399-407

【非特許文献4】Gaziano et al., Circulation, 1997; 96:2520-252

【非特許文献5】Love-Osborne et al., Pediatr Diabetes, 2006: 7:205-210

【発明の概要】

【0034】

本発明は、それ必要とする対象における、トリグリセリドレベルなどの脂質パラメータを減少させる方法であって、ドコサペンタエン酸(DPA)を含む組成物を、少なくとも約20mg/日、または少なくとも約30mg/日、または少なくとも約40mg/日、または少なくとも約50mg/日、または少なくとも約60mg/日、または少なくとも約70mg/日、または少なくとも約75mg/日、または少なくとも約80mg/日、または少なくとも約90mg/日、または少なくとも約100mg/日、または少なくとも約120mg/日、または少なくとも約150mg/日、または少なくとも約200mg/日、または少なくとも約300mg/日、または少なくとも約400mg/日の量で該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。

40

【0035】

本発明はまた、それを必要とする対象におけるトリグリセリドレベルを減少させる方法であって、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して少なくとも約45%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む該組成物を、該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの代替態様では、本組成物は、少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少な

50

くとも約90%、または少なくとも約95%のDPAを含む。本発明はまた、それを必要とする対象におけるトリグリセリドレベルを減少させる方法であって、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して約20%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む該組成物を、該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの代替態様では、本組成物は、組成物に存在する脂肪酸の総量に対して約15%以下、または約12%以下、または約10%以下、または約8%以下、または約7%以下、約6%以下、約5%以下、約4%以下、約3%以下、約2%以下、または約1%以下のDHAを含む。

【0036】

さらに、本発明はまた、それを必要とする対象におけるトリグリセリドレベルを減少させる方法であって、組成物中のDPA:DHA比が1:2であるかまたはそれを上回るようにドコサペンタエン酸(DPA)をドコサヘキサエン酸(DHA)に比べて有意な相対量またはより多い相対量で含む該組成物を、該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの代替態様では、組成物中のDPA:DHA比は、少なくとも1:1、または少なくとも2:1、または少なくとも3:1、または少なくとも4:1、または少なくとも5:1である。

【0037】

本発明はまた、それを必要とする対象における、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、非HDLコレステロール、および遊離脂肪酸などの他の脂質パラメータを減少させる方法であって、ドコサペンタエン酸(DPA)を含む経口投与可能な組成物を、少なくとも約20mg/日、または少なくとも約30mg/日、または少なくとも約40mg/日、または少なくとも約50mg/日、または少なくとも約60mg/日、または少なくとも約70mg/日、または少なくとも約75mg/日、または少なくとも約80mg/日、または少なくとも約90mg/日、または少なくとも約100mg/日、または少なくとも約120mg/日、または少なくとも約150mg/日、または少なくとも約200mg/日、または少なくとも約300mg/日、または少なくとも約400mg/日の量で該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。

【0038】

本発明はまた、それを必要とする対象における、総コレステロール、非HDLコレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、および遊離脂肪酸などの他の脂質パラメータを減少させる方法であって、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して少なくとも約45%のドコサペンタエン酸(DPA)を含む該組成物を、該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの代替態様では、本組成物は、少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%のDPAを含む。本発明はまた、それを必要とする対象における他の脂質パラメータを減少させる方法であって、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して約20%以下のドコサヘキサエン酸(DHA)を含む該組成物を、該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの代替態様では、本組成物は、組成物に存在する脂肪酸の総量に対して約15%以下、または約12%以下、または約10%以下、または約8%以下、または約7%以下、約6%以下、約5%以下、約4%以下、約3%以下、約2%以下、または約1%以下のDHAを含む。

【0039】

さらに、本発明はまた、それを必要とする対象における、総コレステロール、非HDLコレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、および遊離脂肪酸などの他の脂質パラメータを減少させる方法であって、組成物中のDPA:DHA比が1:2であるかまたはそれを上回るようにドコサペンタエン酸(DPA)をドコサヘキサエン酸(DHA)に比べて有意な相対量またはより多い相対量で含む該組成物を、該対象に投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの代替態様では、組成物中のDPA:DHA比は、少なくとも1:1、または少なくとも2:1、または少なくとも3:1、または少なくとも4:1、または少なくとも5:1である。

【0040】

本方法は、絶食状態または摂食状態で測定される脂質パラメータに関し得る。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】実施例33に記載の試験に関する、7日間の投与の後の空腹時血漿脂質値を示す。

【図2】実施例33に記載の試験に関する、28日間の投与の後の空腹時インスリンレベルを示す。

【図3】実施例33に記載の試験に関する、28日間の投与の後の相対肝遺伝子発現を示す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

発明の詳細な説明

本発明は、ドコサペンタエン酸(DPA)を投与する段階を含む、対象、好ましくはヒト対象における脂質レベルを減少させる方法を提供する。脂質としてはトリグリセリド、総コレステロール、低密度(LDL)リポタンパク質、遊離脂肪酸、および高密度リポタンパク質ではない他のリポタンパク質(非HDL)が挙げられるが、それらに限定されない。本発明は、ドコサペンタエン酸(DPA)を投与する段階を含む、対象、好ましくはヒト対象における高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールを増加させる方法を提供する。本方法は空腹時または摂食時脂質レベルに関連する。空腹時脂質レベルとは、食事なしの8～12時間の期間である絶食期間後の対象の血漿中の脂質のレベルを意味する。

【0043】

いくつかの態様では、DPAの投与前の対象中のベースライン空腹時トリグリセリドレベルは150mg/dL超である。いくつかの態様では、ベースライン空腹時トリグリセリドレベルは、150mg/dL～199mg/dl、または200～499mg/dL、または500mg/dL超である。

【0044】

DPAは、DPAを含む経口投与可能な組成物として投与することができる。いくつかの態様では、本組成物は、DPAを、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して1%～99%、または組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して1%～95%、または1%～90%、または1%～85%、または1%～80%、または1%～75%、または1%～70%、または1%～65%、または1%～60%、または1%～55%、または1%～50%、または1%～45%、または1%～40%、または1%～35%、または1%～30%、または1%～25%、または1%～20%、または1%～15%、または1%～10%、または1%～5%、または2%～99%、または2%～95%、または2%～90%、または2%～85%、または2%～80%、または2%～75%、または2%～70%、または2%～65%、または2%～60%、または2%～55%、または2%～50%、または2%～45%、または2%～40%、または2%～35%、または2%～30%、または2%～25%、または2%～20%、または2%～15%、または2%～10%、または2%～5%、または3%～99%、または3%～95%、または3%～90%、または3%～85%、または3%～80%、または3%～75%、または3%～70%、または3%～65%、または3%～60%、または3%～55%、または3%～50%、または3%～45%、または3%～40%、または3%～35%、または3%～30%、または3%～25%、または3%～20%、または3%～15%、または3%～10%、または3%～5%、または4%～99%、または4%～95%、または4%～90%、または4%～85%、または4%～80%、または4%～75%、または4%～70%、または4%～65%、または4%～60%、または4%～55%、または4%～50%、または4%～45%、または4%～40%、または4%～35%、または4%～30%、または4%～25%、または4%～20%、または4%～15%、または4%～10%、または4%～5%、または5%～99%、または5%～95%、または5%～90%、または5%～85%、または5%～80%、または5%～75%、または5%～70%、または5%～65%、または5%～60%、または5%～55%、または5%～50%、または5%～45%、または5%～40%、または5%～35%、または5%～30%、または5%～25%、または5%～20%、または5%～15%、または5%～12%、または5%～10%、または6%～99%、または6%～95%、または6%～90%、または6%～85%、または6%～80%、または6%～75%、または6%～70%、または6%～65%、または6%～60%、または6%～55%、または6%～50%、または6%～45%、または6%～40%、または6%～35%、または6%～30%、または6%～25%、または6%～20%、または6%～15%、または6%～12%、または6%～11%、または6%～10%、または7%～99%、または7%～95%、または7%～90%、または7%～85%、または7%～80%、または7%～75%、または7%～70%、または7%～65%、または7%～60%、または7%～55%、または7%～50%、または7%～45%、または7%～40%、または7%～35%、または7%～30%、または7%～25%、または7%～20%、または7%～15%、または7%～12%、または7%～11%、または7%～10%、または8%～99

%、または8%～95%、または8%～90%、または8%～85%、または8%～80%、または8%～75%、または8%～70%、または8%～65%、または8%～60%、または8%～55%、または8%～50%、または8%～45%、または8%～40%、または8%～35%、または8%～30%、または8%～25%、または8%～20%、または8%～15%、または8%～12%、または9%～95%、または9%～90%、または9%～85%、または9%～80%、または9%～75%、または9%～70%、または9%～65%、または9%～60%、または9%～55%、または9%～50%、または9%～45%、または9%～40%、または9%～35%、または9%～30%、または9%～25%、または9%～20%、または9%～15%、または9%～12%の量で含む。いくつかの態様では、本組成物は、DPAを少なくとも約45%のDPAの量で含む。いくつかの代替態様では、本組成物は、少なくとも45%、または少なくとも50%、または少なくとも55%、または少なくとも60%、または少なくとも65%、または少なくとも70%、または少なくとも75%、または少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも95%のDPAを含む。いくつかの態様では、本組成物は、少なくとも20mgのDPA、または少なくとも30mg、または少なくとも40mg、または少なくとも50mg、または少なくとも60mg、または少なくとも90mg、または少なくとも100mg、または少なくとも120mg、または少なくとも150mg、または少なくとも200mg、または少なくとも300mg、または少なくとも400mgのDPAを含む。いくつかの態様では、本組成物はDPAをエステル形態または遊離脂肪酸形態で含む。

【0045】

他の態様では、本組成物は、組成物中のDPA:DHA比が1:2であるかまたはそれを上回るように、ドコサペンタエン酸(DPA)をドコサヘキサエン酸(DHA)に比べて有意な相対量またはより多い相対量で含む。いくつかの代替態様では、組成物中のDPA:DHA比は、少なくとも1:1、または少なくとも2:1、または少なくとも3:1、または少なくとも4:1、または少なくとも5:1である。処置方法は、少なくとも20mgのDPA-N3、あるいは少なくとも30mgのDPA-N3、あるいは少なくとも40mgのDPA-N3、あるいは少なくとも50mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも70mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも75mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも100mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり800mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量を提供する。いくつかの態様では、処置方法は、少なくとも約20mgのDPA、または少なくとも30mg、または少なくとも40mg、または少なくとも50mg、または少なくとも60mg、または少なくとも90mg、または少なくとも100mg、または少なくとも120mg、または少なくとも150mg、または少なくとも200mg、または少なくとも300mg、または少なくとも400mgのDPAの一日量を提供する。いくつかの態様では、処置方法は、1日当たり少なくとも約1,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約1,500mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約2,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約2,500mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約3,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約3,500mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約3,750mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約4,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約4,250mgのDPA-N3の一日量を提供する。

【0046】

いくつかの態様では、処置方法は、1日当たり少なくとも約1mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約2mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約3mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約4mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約6mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約8mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約10mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約20mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約30mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約40mg/kg、または約50mg/kgのDPA-N3、または1日

当たり約75mg/kgのDPA-N3、または約100mg/kgの用量を提供する。

【0047】

本発明は、脂肪酸を含む投与可能な組成物であって、該脂肪酸の少なくとも50重量%がω3脂肪酸、その塩、エステル、または誘導体を含み、ω3脂肪酸がエイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)、ドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)、およびドコサヘキサエン酸(DHA; C22:6-n3)を含み、DHA対EPAの比(DHA:EPA)が1:20未満であり、かつDHA対DPAの比(DHA:DPA)が2:1未満である、組成物を提供する。

【0048】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、脂肪酸の総量に対して少なくとも50%のω3脂肪酸、または少なくとも55%、または少なくとも60%、または少なくとも65%、または少なくとも70%、または少なくとも75%、または少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも95%、最も好ましくは少なくとも90%のω3脂肪酸を含む。

【0049】

他の態様では、EPAおよびDPAは合わせて本発明の組成物中に総脂肪酸の55%~100%、または脂肪酸の総量の60%~100%、または65%~100%、または70%~100%、または75%~100%、または80%~100%、または85%~95%、または85%~97%、または88%~95%、または88%~97%、または90%~95%、または90%~97%で存在する。

【0050】

EPAおよびDPAなどの脂肪酸は、遊離脂肪酸形態で、または塩、エステル、もしくは誘導体として存在し得る。脂肪酸は好ましくは、トリグリセリド、エステル(エチルエステルなど)、または遊離脂肪酸として構成される。有用であり得る脂肪酸の他の形態としては、塩、任意の種類のエステル、アミド、モノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリド、リン脂質、あるいは脂肪酸(EPAおよび/もしくはDPAなど)の代謝、または体液中、組織中、もしくは臓器中への脂肪酸(EPAおよび/もしくはDPAなど)の取り込みを生じさせ得る任意の他の形態が挙げられる。

【0051】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、組成物中の総脂肪酸の少なくとも0.01%のHPA、または少なくとも0.05%のHPA、または少なくとも0.10%のHPA、または少なくとも0.15%のHPA、または少なくとも0.2%のHPA、または少なくとも0.3%のHPA、または少なくとも0.4%のHPA、または少なくとも0.5%のHPA、または少なくとも0.75%のHPA、または少なくとも1%のHPA、または少なくとも1.5%のHPA、または少なくとも2%のHPA、または少なくとも2.5%のHPA、または少なくとも3%のHPA、または少なくとも3.5%のHPA、または少なくとも4%のHPA、または少なくとも4.5%のHPA、または少なくとも5%のHPA、または少なくとも6%のHPA、または少なくとも7%のHPAを含むか、あるいは、本発明の組成物は組成物中の総脂肪酸の少なくとも9%のHPAを含む。

【0052】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、組成物中の総脂肪酸の20%以下のHPA、または15%以下のHPA、または12%以下のHPA、または10%以下のHPA、または8%以下のHPA、または7%以下のHPA、または6%以下のHPA、または5%以下のHPA、または4%以下のHPA、または3%以下のHPA、または2%以下のHPA、または1.5%以下のHPAを含むか、あるいは、本発明の組成物は組成物中の総脂肪酸の少なくとも1%のHPAを含む。いくつかの態様では、本発明の組成物は組成物中の総脂肪酸の1%~20%を含む。

【0053】

本発明の態様では、本組成物は、EPAおよびDPAを、99:1~1:99 EPA:DPA、または90:1~1:90、または60:1~1:60、または60:1~1:20、または60:1~1:4、または40:1~1:20、または30:1~1:20、または30:1~1:10、または30:1~1:5、または40:1~1:4、または30:1~1:4、または30:1~1:2、または30:1~1:1、または30:1~2:1、または30:1~5:1、または20:1~1:20、または20:1~1:10、または20:1~1:5、または20:1~1:2、または20:1~1:1、または20:1~2:1、または20:1~5:1、または20:1~10:1、または20:1~10:1、または30:1~10:1、または60:1~10:1のEPA:DPA比で含むか、あるいはEPAおよびDPAを40:1~10:1のE

10

20

30

40

50

PA:DPA比で含む。いくつかの態様では、EPA:DPAの比は、1:1を上回り、好ましくは2:1を上回り、より好ましくは5:1を上回る。いくつかの態様では、EPA:DPAの比は、1:1~25:1、好ましくは5:1~20:1、より好ましくは8:1~15:1、さらに好ましくは9:1~13:1、いっそう好ましくは約10:1~11:1、最も好ましくは約10:1である。

【0054】

いくつかの態様では、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して相対的に少量のDHAが存在する。いくつかの態様では、本発明の組成物は、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して20%以下のDHA、または15%以下のDHA、または12%以下のDHA、または10%以下のDHA、または8%以下のDHA、または7%以下のDHA、または6%以下のDHA、または5%以下のDHA、または4%以下のDHA、または3%以下のDHA、または2%以下のDHA、または1%以下のDHAを含む。

10

【0055】

いくつかの態様では、DPA:HPAの比は、約250:1~1:1、または200:1~2:1、または150:1~3:1、または100:1~4:1、または50:1~5:1、または25:1~6:1、または10:1~7:1である。いくつかの好ましい態様では、DPA:HPAの比は約8:1である。いくつかの態様では、DPA:HPAの比は約3:0である。

【0056】

他の態様では、DPAに比べて相対的に少量のDHAが存在する。これらの態様では、本発明の組成物は、15:1を超えないDHA:DPA、または12:1を超えないDHA:DPA、または10:1を超えないDHA:DPA、または8:1を超えないDHA:DPA、または5:1を超えないDHA:DPA、または3:1を超えないDHA:DPA、または2:1を超えないDHA:DPA、または1:1を超えないDHA:DPA、または1:2を超えないDHA:DPA、または1:3を超えないDHA:DPA、または1:4を超えないDHA:DPA、または1:5を超えないDHA:DPA、または1:6を超えないDHA:DPA、または1:7を超えないDHA:DPA、または1:8を超えないDHA:DPA、または1:10を超えないDHA:DPA、または1:12を超えないDHA:DPA、または1:15を超えないDHA:DPA、または1:20を超えないDHA:DPA、または1:25を超えないDHA:DPA、または1:50を超えないDHA:DPA、または1:75を超えないDHA:DPA、または1:90を超えないDHA:DPA、または1:95を超えないDHA:DPA、または1:100を超えないDHA:DPAを含む。いくつかの態様では、DHA:DPAの比は好ましくは2:1未満である。

20

【0057】

さらに他の態様では、本発明の組成物は、脂肪酸の総量に対して10%以下の ω 6脂肪酸、または本発明の組成物が含む脂肪酸の総量に対して9%以下、または8%以下、または7%以下、または6%以下、または5%以下、または4.5%以下、または4%以下、または3.5%以下、または3%以下、または2.5%以下、または2%以下、または1.7%以下、または1.5%以下、または1.2%以下、または1%以下、または0.5%以下の ω 6脂肪酸を含む。

30

【0058】

ω 6脂肪酸としてはリノール酸(LA; C18:2-n6); γ -リノレン酸(GLA; C18:3-n6); エイコサジエン酸(C20:2-n6); ジホモ γ -リノレン酸(DGLA; C20:3-n6); アラキドン酸(ARA; C20:4-n6); および ω 6ドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n6)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0059】

さらなる態様では、本発明の組成物は、 ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸の総量に対して10%以下の ω 6脂肪酸、または本発明の組成物が含む ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸の総量に対して9%以下、または8%以下、または7%以下、または6%以下、または5%以下、または4.5%以下、または4%以下、または3.5%以下、または3%以下、または2.5%以下、または2%以下、または1.7%以下、または1.5%以下、または1.2%以下、または1%以下、または0.5%以下の ω 6脂肪酸を含む。

40

【0060】

さらに他の態様では、本発明の組成物は、 ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸の総量に対して8%以下のアラキドン酸(ARA; C20:4-n6)、または本発明の組成物が含む ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸の総量に対して7%以下、または6%以下、または5%以下、または4.5%以下、または4%以下、または3.5%以下、または3%以下、または2.5%以下、または2%以下、または1.7%以下、または

50

1.5%以下、または1.2%以下、または1%以下、または0.5%以下のアラキドン酸(ARA; C20:4-n6)を含む。

【0061】

いくつかの態様では、EPA、ETA、HPA、およびDPA以外の総計で(あるいは非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸の総計として示す)、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して相対的に少量の ω 3脂肪酸が存在する。いくつかの態様では、本発明の組成物は、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して総計で、20%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または15%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または12%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または10%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または8%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または7%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または6%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または5%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または4%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または3%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または2%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸、または1%以下の非EPA、非ETA、非HPA、および非DPAの ω 3脂肪酸を含む。

【0062】

いくつかの態様では、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して相対的に少量のALA、SDA、およびDHAの合計が存在すると同時に、大量のEPA、DPA-n3、HPA、およびETAの合計が存在する。いくつかの態様では、本発明の組成物は、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して20%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または15%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または12%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または10%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または8%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または7%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または6%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または5%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または4%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または3%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または2%以下のALA、SDA、およびDHAの合計、または1%以下のALA、SDA、およびDHAの合計を含むと同時に、組成物中に存在する脂肪酸の総量に対して40%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または50%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または60%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または70%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または75%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または80%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または85%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または90%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または95%超のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または80%~98%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または80%~96%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または85%~98%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または85%~96%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または90%~98%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または90%~97%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または90%~96%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計、または90%~95%のEPA、DPAn-3、HPA、およびETAの合計を含有する。

【0063】

さらなる態様では、本発明の組成物は、脂肪酸の総量に対して8%以下のアラキドン酸(ARA; C20:4-n6)、または本発明の組成物が含む脂肪酸の総量に対して7%以下、または6%以下、または5%以下、または4.5%以下、または4%以下、または3.5%以下、または3%以下、または2.5%以下、または2%以下、または1.7%以下、または1.5%以下、または1.2%以下、または1%以下、または0.5%以下のアラキドン酸(ARA; C20:4-n6)を含む。

【0064】

他の態様では、本発明の組成物は、本発明の組成物が含む脂肪酸の総量に対して2.5%以下のアラキドン酸(ARA; C20:4-n6)、0.4%以下の ω 6-ドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n6)、および0.2%以下の γ -リノレン酸(GLA; C18:3-n6)を含む。

【0065】

さらなる態様は、本発明の組成物が含む脂肪酸の総量に対して2.5%以下のアラキドン酸

(ARA; C20:4-n6)、0.3%以下の ω 6ドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n6)、および0.1%以下の γ -リノレン酸(GLA; C18:3-n6)を含む脂肪酸組成物を提供する。

【0066】

さらに他の態様では、本発明の製剤の有効成分は、EPAおよびDPAまたはそれらの前駆体(エチルエステル、トリグリセリド、または任意の他の薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体)から本質的に完全になる。その場合、大量ではない量(好ましくは15%未満、または12%未満、または10%未満、または9%未満、または8%未満、または7%未満、または6%未満、または5%未満、または4%未満、または3%未満、または2%未満、または1%未満、または0.5%未満、または0.25%未満)の任意の他の脂肪酸が存在する。

【0067】

脂肪酸の百分率は、組成物中に存在するすべての脂肪酸に関して重量/重量、モル/モル、またはクロマトグラフィー面積パーセント基準で決定され、 ω 3脂肪酸濃縮物に関する欧州薬局方モノグラフ、 ω 3酸エチルエステル90%に関する欧州薬局方モノグラフ、もしくは欧州薬局方モノグラフ方法2.4.29、魚油栄養補助食品に関するUSPモノグラフ、USP 35 ω 3酸エチルエステル(LOVAZA(登録商標))モノグラフに開示されるなどの方法、または任意の本質的に等価の方法によって(ガスクロマトグラフィーによってであろうと、HPLCによってであろうと、FPLCによってであろうと、もしくは任意の他のクロマトグラフィー方法によってであろうと)決定される。

【0068】

いくつかの態様では、脂肪酸の百分率は、組成物中に存在するすべての脂肪酸の百分率として決定されるのではなく、特定の種類の脂肪酸エチルエステルとして、組成物中に存在するすべての脂肪酸エチルエステルの百分率として決定され、したがって脂肪酸の百分率の決定から、例えば遊離脂肪酸; モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド; あるいはリン脂質(ホスファチジルセリンもしくはホスファチジルコリンなど)またはポリソルベート(Tween 80、Tween 20、もしくはポリソルベート40など)中に存在する脂肪酸などの存在する脂肪酸が排除される。

【0069】

他の態様では、脂肪酸の百分率は、組成物中に存在するすべての脂肪酸の百分率として決定されるのではなく、特定の種類の遊離脂肪酸として、組成物中に存在するすべての遊離脂肪酸の百分率として決定され、したがって脂肪酸の百分率の決定から、例えば脂肪酸エチルエステル; モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド; あるいはリン脂質(ホスファチジルセリンもしくはホスファチジルコリンなど)またはポリソルベート(Tween 80、Tween 20、もしくはポリソルベート40など)中に存在する脂肪酸などの存在する脂肪酸が排除される。

【0070】

さらに他の態様では、脂肪酸の百分率は、組成物中に存在するすべての脂肪酸の百分率として決定されるのではなく、特定の種類のグリセリン脂肪酸エステルとして、組成物中に存在するすべてのグリセリン脂肪酸エステルの百分率として決定され、したがって脂肪酸の百分率の決定から例えば脂肪酸エチルエステル; 遊離脂肪酸; あるいはリン脂質(ホスファチジルセリンもしくはホスファチジルコリンなど)またはポリソルベート(Tween 80、Tween 20、もしくはポリソルベート40など)中に存在する脂肪酸などの存在する脂肪酸が排除される。

【0071】

さらなる態様では、脂肪酸の百分率は、組成物中に存在するすべての脂肪酸の百分率として決定されるのではなく、グリセリンとのジ脂肪酸またはトリ脂肪酸エステルとして、組成物中に存在するすべてのグリセリンジおよびトリ脂肪酸エステルの百分率として決定され、したがって脂肪酸の百分率の決定から、例えばグリセリンモノ脂肪酸エステル; 脂肪酸エチルエステル; 遊離脂肪酸; あるいはリン脂質(ホスファチジルセリンもしくはホスファチジルコリンなど)またはポリソルベート(Tween 80、Tween 20、もしくはポリソルベート40など)中に存在する脂肪酸などの存在する脂肪酸が排除される。

10

20

30

40

50

【0072】

さらに他の態様では、脂肪酸の百分率は、組成物中に存在するすべての脂肪酸の百分率として決定されるのではなく、グリセリンとのトリ脂肪酸エステルとして、組成物中に存在するすべてのグリセリントリ脂肪酸エステルの百分率として決定され、したがって脂肪酸の百分率の決定から、例えばグリセリンのモノおよびジ脂肪酸エステル；脂肪酸エチルエステル；遊離脂肪酸；あるいはリン脂質（ホスファチジルセリンもしくはホスファチジルコリンなど）またはポリソルベート（Tween 80、Tween 20、もしくはポリソルベート40など）中に存在する脂肪酸などの存在する脂肪酸が排除される。

【0073】

EPA、HPA、DPA、または ω 3-ペンタエン酸は、植物種子油、藻類もしくは真菌からの微生物油、または魚もしくは他の海洋動物からの海産油を含む、任意の適切な原料に由来し得る。特定の種が、DPAを含有する油、例えばアザラシ油の特に優れた原料である。それらは、本発明に求められる純度要件に適合する場合は天然油の形態で使用してもよい、または、本発明の脂肪酸組成物を含有する生成物を生じさせるように精製してもよい。

【0074】

本発明の組成物は一連の方法によって生成することができる。そのような方法としては、ショートパス蒸留を含む蒸留；尿素析出；酵素変換濃縮；通常のクロマトグラフィー；HPLC/FPLC；超臨界二酸化炭素抽出；超臨界二酸化炭素クロマトグラフィー；擬似移動床式クロマトグラフィー；超臨界二酸化炭素疑似移動床式クロマトグラフィー；またはヨードラクトン化などの化学変換法を挙げることができる。そのような方法は、 ω 3脂肪酸を精製および単離する技術分野の当業者に一般に公知である。

【0075】

通常、原料油の天然トリグリセリド分子中で一緒に共有結合した他の脂肪酸から ω 3脂肪酸を分離するために、 ω 3脂肪酸濃縮/精製過程を、海産油原料（粗魚油など）が含む脂肪酸をエタノールでエステル化する（これにより脂肪酸エチルエステルを形成する）ことによって開始する。続いて、この材料を1回または数回蒸留することで60%~70%超の ω 3酸エチルエステル濃度を得ることができる。あるいは、酵素濃縮、尿素析出、または超臨界抽出を単独でまたは蒸留との組み合わせで使用することで70%~90%超の ω 3レベルに到達することができる。単一の ω 3脂肪酸の高度に純粋な濃縮物を調製するためには、通常はクロマトグラフィー、超臨界クロマトグラフィー、疑似移動床式クロマトグラフィー、超臨界疑似移動床式クロマトグラフィー、またはヨードラクトン化などの化学変換法などの方法が、ETA、EPA、HPA、DPA、TPA、またはDHAなどの単一の ω 3脂肪酸の50%超、または60%超、または70%超、または80%超、または90%超、または95%超のレベルに到達する上で最も実用的である。

【0076】

当業者であれば、上記の方法に基づいて所望に応じて特定の ω 3脂肪酸組成物を調製するのに適した過程を設計することができるであろう。そのような過程は、入手可能な魚油原料および他の海産油中の天然に発生する長鎖C18、C20、C21、およびC22脂肪酸の間の相対比率に影響し得るほど柔軟性がある。それによって、個々の ω 3脂肪酸の濃縮が提供されるだけでなく、それらの間の比も、自然界における変動が引き起こす変動のパターン内にとどまる。しかし、好適な方法は、天然に変動し得る時々の極端な変動を補正する。したがって、当業者は、一定かつ所定の組成を有する生成物を作製することができるであろう。

【0077】

EPAは、魚油または他の海産油中で相対的に豊富であり、そのような魚油または海産油から濃縮技術および精製技術の適用によって相対的に容易に得ることができる。DPAおよびHPAははるかに低い濃度で存在する。本発明の組成物を調製するために、DPAまたはHPAを魚油または他の海産油から、上記で言及した方法に従って、単独でまたはDPAとEPAおよび/もしくはHPAとの組み合わせで濃縮および精製することができる。あるいは、DPAまたはHPAを高純度EPA濃縮物から、分子のカルボキシル側での2個または1個の水素飽和炭素に

よるEPA脂肪酸鎖の伸長(C2伸長またはC1伸長)(例えばKuklev DV and Smith WL in Chem Phys Lipids, 2006; 144(2): 172-177に記載の方法と同様の方法、または同等の結果を伴う代替方法による)によって化学的に調製することができる。別の代替アプローチでは、高純度EPA濃縮物を、上記の方法と同様のEPAのC2伸長(またはC1伸長)のための方法を使用してDPA(またはHPA)に部分変換することで、本発明の組成物またはその中間体を直接得ることができる。

【0078】

一度、1つまたは複数の所望の脂肪酸を含有する油を得て必要に応じて精製すると、これらの油を所望の相対量のEPA、DPA、HPA、DHA、TPA、他の ω 3脂肪酸、および ω 6脂肪酸が得られるようにブレンドすることで、上記で詳述した本発明の組成物を得ることができる。

10

【0079】

魚油は農薬、塩素化または臭素化炭化水素、重金属、コレステロール、およびビタミンなどの副生成物および混入物を含有することもある。濃縮物の生成中に、これらの成分の濃度は未処理魚油に比べて有意に減少する。そのような減少は、いくつかのまたは特定の ω 3脂肪酸を濃縮することで他の化合物を除去するための精製方法の性質およびそれらの能力に固有のものである。

【0080】

組成中に60%超の ω 3脂肪酸を含むトリグリセリドは、エチルエステルおよびグリセリンから、周知の、公開の、または代替の化学合成手順または酵素手順によって生成することができる。遊離酸はエチルエステルから周知の加水分解手順またはけん化手順によって生成することができる。エチルエステルをトリグリセリド、遊離脂肪酸、および脂肪酸を含む他の分子形態に変換するための方法は、 ω 3脂肪酸を1つの形態から別の形態に化学的または酵素的に変換する技術分野の当業者に一般に公知である。

20

【0081】

本発明の組成物は、それを必要とする対象、例えば、疾患もしくは状態に罹患しやすいかもしくは罹患した対象、または疾患もしくは状態の処置を必要とする対象に、有効量のそのような組成物を投与することによる患者の処置に使用することができる。本発明は、本発明の組成物を投与する段階を含む、疾患または状態に関連する症状を処置し、予防し、かつ減少させる方法を提供する。例示的な疾患または状態としては以下が挙げられるがそれ限定されない：高トリグリセリド血症(例えば、通常は空腹時トリグリセリド(TG)レベルを評価することで当業者が証明する)；TG 500mg/dL以上の高トリグリセリド血症(VHTG)；TG 200~499mg/dLの高トリグリセリド血症；スタチン処置中のTG 200~499mg/dLの高トリグリセリド血症(HTG)；高コレステロール血症；混合型脂質異常症；冠動脈心疾患(CHD)；血管疾患；動脈硬化性疾患および関連状態；心不全；不整脈；不整脈に関連する血液凝固状態；高血圧症；手術後深部静脈血栓症または他の高リスクの血栓症状態を含む凝固関連障害；腎症；腎疾患または尿路疾患；網膜症；統合失調症、うつ病、双極性障害、ならびに任意の形態の認知症(虚血性認知症および血管性認知症を含む)を含むがそれらに限定されない、認知障害、精神障害、神経障害、および他のCNS障害；自己免疫疾患；炎症性疾患；喘息、COPD、または他の呼吸器疾患；皮膚科疾患；メタボリックシンドローム；糖尿病または他の形態の代謝疾患；脂肪性肝疾患を含む肝疾患；視覚および聴覚に影響する疾患を含む、感覚に影響する疾患；胃腸管疾患；男性生殖器系もしくは女性生殖器系または関連二次生殖器の疾患；リンパ腫、骨髄腫、および固形腫瘍がんを含む任意の種類のがん；ウイルス、細菌、真菌、原虫、または他の生物が引き起こす任意の感染症。本発明はまた、心イベントおよび/または心血管イベントおよび/または血管イベントおよび/または症状の処置および/または予防を提供する。本発明はまた、そのようなイベントの数の減少、およびそのようなイベントに関連する症状の減少または寛解を提供する。

30

40

【0082】

心血管イベントおよび/または心イベントとしては、心筋梗塞、心虚血発作、虚血発作、急性狭心症、急性狭心症による入院、脳卒中、一過性脳虚血発作、心血行再建、ステン

50

ト留置による心血行再建、頸動脈血行再建、ステント留置による頸動脈血行再建、末梢動脈血行再建、ステント留置による末梢動脈血行再建、プラーク破綻、心血管イベントによる死亡、および心血管イベントによる入院を挙げることができるが、それらに限定されない。血管イベントおよび/または心イベントとしては、当業者がそのような分類に入ると見なす他のイベントを挙げることでもある。

【0083】

本発明は、それを必要とする対象に ω 3ドコサペンタエン酸(DPA-n3)またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを投与する段階による、高トリグリセリド血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200 \sim 499\text{mg/dL}$ 、 $TG 300 \sim 499\text{mg/dL}$ 、 $TG 350 \sim 499\text{mg/dL}$ 、もしくは $TG 150 \sim 199\text{mg/dL}$)、混合型脂質異常症、または上記で指定した任意の他の疾患もしくは医学的状態のための処置の方法を提供する。本発明はまた、トリグリセリド、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロール、総コレステロール、非HDLコレステロール、遊離脂肪酸、および総非高リポタンパク質コレステロール(非HDL)コレステロールなどの絶食時脂質パラメータを減少させるための方法を提供する。本発明はまた、高リポタンパク質(HDL)コレステロールレベルを増加させるための方法を提供する。処置方法は、1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも100mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも800mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量を提供する。いくつかの態様では、処置方法は、1日当たり少なくとも約1,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約1,500mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約2,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約2,500mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約3,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約3,500mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約3,750mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約4,000mgのDPA-N3、または1日当たり少なくとも約4,250mgのDPA-N3の用量を提供する。

【0084】

他の態様では、本組成物は、組成物中のDPA:DHA比が1:2であるかまたはそれを上回るように、ドコサペンタエン酸(DPA)をドコサヘキサエン酸(DHA)に比べて有意な相対量またはより高い相対量で含む。いくつかの代替態様では、組成物中のDPA:DHA比は、少なくとも1:1、または少なくとも2:1、または少なくとも3:1、または少なくとも4:1、または少なくとも5:1である。

【0085】

いくつかの態様では、処置方法は、1日当たり少なくとも約1mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約2mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約3mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約4mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約6mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約8mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約10mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約20mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約30mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約40mg/kg、または約50mg/kgのDPA-N3、または1日当たり約75mg/kgのDPA-N3、または約100mg/kgの用量を提供する。

【0086】

いくつかの態様では、有意な量の ω 3ドコサペンタエン酸(DPA-n3)またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを含み得る本発明の組成物を、高トリグリセリド血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200 \sim 499\text{mg/dL}$ 、 $TG 300 \sim 499\text{mg/dL}$ 、 $TG 350 \sim 499\text{mg/dL}$ 、もしくは $TG 150 \sim 199\text{mg/dL}$)、混合型脂質異常症、または上記で指定した任意の他の疾患もしくは医学的状態の処置に使用することができる。そのような処置方法は、それを必要とする対象に1日当たり少なくとも20mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なく

とも25mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも30mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも40mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも50mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも70mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも100mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも800mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量を提供する。いくつかの態様では、本発明の方法は、それを必要とする対象における血漿脂質パラメータを減少させる方法に関する。脂質パラメータは絶食状態または摂食状態で測定することができる。いくつかの態様では、本方法は、DPA-N3を遊離脂肪酸形態またはエステル形態で投与する段階を含む。いくつかの態様では、本方法は、ベースラインに比べて少なくとも10%、または少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%のトリグリセリドレベルの減少を含む。いくつかの態様では、本方法は、ベースラインに比べて少なくとも1%、または少なくとも2%、または少なくとも3%、または少なくとも4%、または少なくとも5%、または少なくとも6%、または少なくとも7%、または少なくとも8%、または少なくとも9%、または少なくとも10%の総コレステロールレベルの減少を含む。いくつかの態様では、本方法は、ベースラインに比べて少なくとも10%、または少なくとも15%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%の低密度リポタンパク質(LDL)レベルの減少を含む。いくつかの態様では、本方法は、ベースラインに比べて少なくとも5%、または少なくとも7%、または少なくとも10%、または少なくとも15%、または少なくとも20%の遊離脂肪酸レベルの減少を含む。いくつかの態様では、本方法は、ベースラインに比べて少なくとも1%、または少なくとも2%、または少なくとも3%、または少なくとも4%、または少なくとも5%、または少なくとも6%、または少なくとも7%、または少なくとも8%、または少なくとも9%、または少なくとも10%の非HDLコレステロールレベルの減少を含む。いくつかの態様では、本方法は、ベースラインに比べて少なくとも1%、または少なくとも2%、または少なくとも3%、または少なくとも4%、または少なくとも5%、または少なくとも6%、または少なくとも7%、または少なくとも8%、または少なくとも9%、または少なくとも10%の高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールレベルの増加を含む。いくつかの態様では、脂質パラメータのこの変化は、1週間、または1ヶ月、または2ヶ月、または3ヶ月、あるいはそれ以上などのある期間の毎日の投与の後に実現することができる。

【0087】

他の態様では、有意な量の ω 3ドコサペンタエン酸(DPA-n3)またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを含み得、かつ、相対的に少量の ω 3ドコサヘキサエン酸(DHA-n3)を含む、本発明の組成物を、高トリグリセリド血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200 \sim 499\text{mg/dL}$ 、 $TG 300 \sim 499\text{mg/dL}$ 、 $TG 350 \sim 499\text{mg/dL}$ 、もしくは $TG 150 \sim 199\text{mg/dL}$)、混合型脂質異常症、または上記で指定した任意の他の疾患もしくは医学的状態の処置に使用することができる。そのような処置方法は、それを必要とする対象に、1日当たり少なくとも20mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも25mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも30mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも40mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも50mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgの

DPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも800mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量を提供する一方で、1日当たり1500mg未満のDHA、あるいは1200mg未満のDHA、あるいは1000mg未満のDHA、あるいは800mg未満のDHA、あるいは700mg未満のDHA、あるいは600mg未満のDHA、あるいは500mg未満のDHA、あるいは400mg未満のDHA、あるいは350mg未満のDHA、あるいは300mg未満のDHA、あるいは250mg未満のDHA、あるいは200mg未満のDHA、あるいは150mg未満のDHA、あるいは120mg未満のDHA、あるいは100mg未満のDHA、あるいは80mg未満のDHA、あるいは60mg未満のDHA、あるいは40mg未満のDHA、あるいは30mg未満のDHA、あるいは25mg未満のDHA、あるいは20mg未満のDHAまたはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを提供する。さらなる態様では、有意な量の ω 3ドコサペンタエン酸(DPA-n3)またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを含み得、かつ相対的に少量の ω 3ドコサヘキサエン酸(DHA-n3)を含む、本発明の組成物を、高トリグリセリド血症($TG \geq 500$ mg/dL、 $TG \geq 200$ mg/dL、 $TG \geq 150$ mg/dL、 $TG 200 \sim 499$ mg/dL、 $TG 300 \sim 499$ mg/dL、 $TG 350 \sim 499$ mg/dL、もしくは $TG 150 \sim 199$ mg/dL)、混合型脂質異常症、または上記で指定した任意の他の疾患もしくは医学的状态の処置に使用することができる。そのような処置方法は、それを必要とする対象に、1日当たり少なくとも30mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも40mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも50mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも800mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも1000mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも1200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも1500mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量を提供する一方で、DHA:DPA用量比が15:1を超えないDHA:DPA、あるいは12:1を超えないDHA:DPA、あるいは10:1を超えないDHA:DPA、あるいは8:1を超えないDHA:DPA、あるいは5:1を超えないDHA:DPA、あるいは3:1を超えないDHA:DPA、あるいは2:1を超えないDHA:DPA、あるいは1:1を超えないDHA:DPA、あるいは1:2を超えないDHA:DPA、あるいは1:3を超えないDHA:DPA、あるいは1:5を超えないDHA:DPA、あるいは1:8を超えないDHA:DPA、あるいは1:10を超えないDHA:DPA、あるいは1:15を超えないDHA:DPA、あるいは1:20を超えないDHA:DPAの相対一日量であるような相対的に少量のDHA-N3を提供する。

【0088】

いくつかの態様では、本発明の組成物の改善されたプロファイルは、対象の処置時に、血小板およびその断片(血小板マイクロパーティクルとしても知られる)の間の比率を差次的に改変することで実証され得る。そのような断片は全体として評価してもよく、断片の下位分類として調査および記述してもよい。

【0089】

他の態様では、本発明の組成物の改善されたプロファイルは、対象の処置時に、血小板およびその断片の表面電荷を静止状態(非活性化血小板)または活性化状態で差次的に改変することで実証され得る。

【0090】

さらに他の態様では、本発明の組成物による対象または患者の処置は、凝固カスケードに影響を与え、凝固時間もしくは出血時間または血小板凝集時間および血小板凝集密度を差次的に改変する。

【0091】

さらなる態様では、本発明の組成物での処置は、アテローム生成疾患に応答して血管治癒過程を改善する。そのような治癒は、血管内超音波(IVUS)法、X線撮影法、放射線医学的方法、非侵襲的超音波法、断層撮影法、磁気共鳴干渉(MRI)法、または他の許容される方法によって決定される、狭窄および/または再狭窄の経時的な減少、動脈壁の内中膜複合体厚(IMT)の減少またはより小さい増加、狭窄または血餅発達を伴う血管部位における管腔径の拡大および/または血管径の拡大によって実証され得る。他の態様では、そのような治癒改善は血管壁における泡沫細胞の存在の減少または原線維組織の減少などの血管壁組成によって実証され得る。さらに他の態様では、そのような血管治癒の改善は、血管壁における炎症マーカーの改善によって実証される。

10

【0092】

本発明の組成物での処置によって得られる改善されたプロファイルは、哺乳動物における血中/血清/血漿脂質およびリポタンパク質レベルに対する差異化された効果によっても実証され得、これらとしてはトリグリセリド(TG)、総コレステロール、非HDLコレステロール、LDLコレステロール、VLDLコレステロール、アポリポタンパク質B、アポリポタンパク質A、アポリポタンパク質C-III、HDL-コレステロール、およびLp-PLA2が挙げられるがそれらに限定されない。本発明の組成物は、以下のうち1つまたは複数に対する有益な影響を与えるように使用することもできる：アポリポタンパク質A-I(apo A-I)、アポリポタンパク質B(apo B)、apo A-I/apo B比、リポタンパク質(a)(Lp[a])、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA2(Lp-PLA2)、低密度リポタンパク質(LDL)の粒子数および粒径、酸化LDL、C反応性タンパク質(CRP)、高感度C反応性タンパク質(HSCRP)、細胞内接着分子1(ICAM-1)、E-セ렉チン、P-セ렉チン、血管細胞接着分子1(VCAM-1)または表面抗原分類106(CD 106)、インターロイキン1 β (IL-1 β)、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン8(IL-8)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン15(IL-15)、インターロイキン18(IL-18)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、腫瘍壊死因子 β (TNF- β)、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1(PAI-1)、ホモシステイン、トロンボキサンB2(TXB2)、トロンボキサンA2(TXA2)、2,3-ジノルトロンボキサンB2、遊離脂肪酸(FFA)、血清アミロイドA1、血清アミロイドA2、血清アミロイドA3、血清アミロイドA4、チオバルビツール酸(TBA)反応性物質、アディポネクチン(GBP-28)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、フィブリノーゲン、フィブリンD二量体、血小板由来マイクロパーティクル、平均血小板容積(MPV)、血小板垂集団、心拍数、収縮期血圧および拡張期血圧、活性化B細胞の核内因子 κ 軽鎖エンハンサー(NF- κ β)、アデノシン二リン酸誘発性血小板凝集、血小板内皮細胞接着分子(PECAM-1)、ビトロネクチン受容体($\alpha_v\beta_v$)、ならびに糖タンパク質IIb/IIIa(gpIIb/IIIa)。本発明の組成物は、上記に関連する状態に関連する症状を治療し、予防し、かつ減少させる方法において使用することもできる。

20

30

【0093】

哺乳動物における比較による血中/血清/血漿脂質およびリポタンパク質レベルならびにそれらのレベルに対する治療効果を判定するための方法は、当業者に一般に公知であり、通常は空腹時脂質およびリポタンパク質レベルに基づく。一般に、動的処置対プラセボの差は、対象群対別の対象群に基づいて評価され、適切な統計的比較のp値が0.05または0.05未満である場合に有意な変化が注目される。0.05超であるが0.10または0.10未満であるP値は境界有意(BS)と考えることができる。一般に、0.10超のP値は有意ではない(NS)と考えられる。一態様では、TGレベル、総コレステロールレベル、非HDLコレステロールレベル、VLDLコレステロールレベル、LDLコレステロールレベル、アポリポタンパク質Bレベル、アポリポタンパク質C-IIIレベル、Lp-PLA2レベル、またはその任意の組み合わせをプラセボまたはベースラインに比べて減少させる上で、本発明の組成物での処置は先行技術において公知の他の ω 3組成物(LOVAZA(登録商標)、EPANOVA(商標)、またはAMR101など)よりも強力である。他の態様では、これらのパラメータを減少させる上でより強力なそのような効果は、ベースラインTGが500mg/dL超である患者、ベースラインTGが200~499mg/dLの

40

50

範囲であるスタチン処置中の患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが300～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが350～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが300～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが350～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが300～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが350～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが300～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが350～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者において実現される。

【0094】

さらなる態様では、TGレベル、総コレステロールレベル、非HDLコレステロールレベル、VLDLコレステロールレベル、LDLコレステロールレベル、アポリポタンパク質Bレベル、アポリポタンパク質C-IIIレベル、Lp-PLA2レベル、またはその任意の組み合わせをプラセボまたはベースラインに比べて減少させる上で、本発明の組成物とスタチン治療との合同での処置は先行技術において公知の他の ω 3組成物(LOVAZA(登録商標)、EPANOVA(商標)、またはAMR101など)よりも強力である。他の態様では、これらのパラメータを減少させる上でより強力なそのような効果は、ベースラインTGが500mg/dL超である患者、ベースラインTGが200～499mg/dLの範囲であるスタチン処置中の患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが300～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが350～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが300～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でかつTGが350～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが300～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが350～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが300～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でかつTGが350～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者において実現される。

【0095】

本発明はまた、対象のLDLコレステロールレベルなどの非HDLコレステロールレベルが例えば処置前のベースラインレベルから減少するかまたは有意には増加しない、該対象におけるトリグリセリドレベルを減少させる方法を提供する。いくつかの態様では、ベースラインTGレベルが500mg/dL超である患者において、本発明の組成物での処置によって、非HDLコレステロールレベル(LDLコレステロールレベルなど)のプラセボに比べて軽微な変化(ベースラインから10%未満、もしくは5%未満の変化)および/または有意ではない変化が生じる。さらなる態様では、ベースラインTGレベルが500mg/dL超である患者において、本発明の組成物での処置によって、LDLコレステロールレベルのプラセボに比べての減少が生じる。いくつかの態様では、本方法はスタチンの同時投与を包含する。別の態様では、ベースラインTGレベルが200～499mg/dLであるスタチン治療中の患者において、本発明の組成物での処置によって、LDLコレステロールレベルがプラセボに比べて増加しない。

【0096】

さらに別の態様では、ベースラインTGレベルが200～499mg/dLであるスタチン治療中の

患者において、本発明の組成物での処置によって、LDLコレステロールレベルのプラセボに比べての有意な減少が生じる。

【0097】

さらなる態様では、LDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でありかつTGが300～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、LDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でありかつTGが350～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、LDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でありかつTGが300～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、またはLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でありかつTGが350～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者において、本発明の組成物によって、LDLコレステロールレベルのプラセボに比べての有意な減少が生じる。最後に、別の態様では、非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが300～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが350～700mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが300～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者、または非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが350～750mg/dLの範囲であるスタチン処置中ではない患者において、本発明の組成物によって、LDLコレステロールレベルのプラセボに比べての有意な減少が生じる。

【0098】

別の態様では、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でありかつTGが300～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でありかつTGが350～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、ベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超上でありかつTGが300～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、またはベースラインLDLコレステロールが190mg/dLまたは190mg/dL超でありかつTGが350～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者において、本発明の組成物とスタチン治療との合同での処置によって、LDLコレステロールレベルのプラセボに比べての有意な減少が生じる。

【0099】

最後に、別の態様では、ベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが300～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、ベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが350～700mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、ベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが300～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者、またはベースライン非HDLコレステロールが200mg/dLまたは200mg/dL超でありかつTGが350～750mg/dLの範囲であるベースラインスタチン処置中ではない患者において、本発明の組成物とスタチン治療との合同での処置によって、LDLコレステロールレベルのプラセボに比べての有意な減少が生じる。

【0100】

別の態様では、HDLコレステロールレベル、アポリポタンパク質Aレベル、またはその組み合わせをプラセボまたはベースラインに比べて増加させる上で、本発明の組成物は先行技術において公知の他の ω 3組成物(LOVAZA(登録商標)、EPANOVA(商標)、またはAMR101など)よりも強力である。

【0101】

さらに別の態様では、アポリポタンパク質B(Apo-B)レベル、アポリポタンパク質CIIIレベル、Lp-PLA2レベル、またはその任意の組み合わせをプラセボまたはベースラインに比べて減少させる上で、本発明の組成物は先行技術において公知の他の ω 3組成物(LOVAZA(登録商標)、EPANOVA(商標)、またはAMR101など)よりも強力である。

【0102】

さらなる態様では、ベースラインTGレベルが500mg/dL超である患者において、プラセボ

またはベースラインに比べてTGを減少させる一方で、LDLコレステロールの増加を少なくするか、LDLコレステロールの無視可能な増加を少なくするか、LDLコレステロールを全く増加させないか、またはLDLコレステロールをより強力に減少させる上で、本発明の組成物は先行技術において公知の他の ω 3組成物(LOVAZA(登録商標)、EPANOVA(商標)、またはAMRI01など)よりも強力である。

【0103】

いくつかの態様では、本発明の組成物の使用によって、対象に必要なスタチンの用量が減少し得る。例えば、スタチン治療を受けている対象における本発明の組成物の同時投与によって、本発明の組成物が同時投与されていない対象に比べてスタチンの用量が減少し得る。いくつかの態様では、スタチンの用量は少なくとも10%、または少なくとも25%、または少なくとも50%、または少なくとも75%減少し得る。

10

【0104】

いくつかの態様では、本発明の組成物の使用によって、対象が推奨血中レベルに到達するために必要な時間が減少する。例えば、本発明の組成物の投与によって、対象が目標の脂質レベル、例えばNCEP ATP IIIガイドラインに記載のレベル、または開業医が推奨する任意のレベルに到達することが可能になり得る。いくつかの態様では、時間の減少は5%超、または15%超、または25%超、または50%超、または75%超である。

【0105】

本発明の組成物はまた、冠動脈心疾患(CHD)、血管疾患、動脈硬化性疾患または関連状態を処置するために有用である。本発明の組成物はまた、心イベントおよび/または心血管イベントおよび/または血管イベントおよび/または症状の処置および/または予防および/または減少のために使用することができる。したがって、哺乳動物におけるそのような心血管疾患/心血管状態の決定およびイベント/症状の予防、ならびに、処置効果および予防効果/治療効果を判定するための方法は、当業者に一般に公知である。

20

【0106】

本発明はまた、他の薬学的有効成分との併用処置レジメンまたは組み合わせ生成物によるそのような状態の処置に関する。そのような併用処置薬または固定組み合わせ処置薬としてはスタチン、抗凝固薬(アスピリンもしくはクロピドグレルなど)、降圧薬(利尿薬、 β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体(ARB)アンタゴニストなど)、または他の心血管疾患用処置薬が挙げられる。本発明はまた、1つまたは複数のHMG-CoA還元酵素阻害剤(「スタチン」と本発明の ω 3脂肪酸組成物とを含む薬学的組成物、例えば単位剤形を含む。本発明は、現在公知または将来公知のスタチンを、安全であると一般に認識される量で包含し得る。現在、7つのスタチン、すなわちアトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、およびシンバスタチンが広範に使用可能である。第8のスタチンであるセリバスタチンは、これを書いている時点で米国市場から排除されている。しかし、当業者であれば、セリバスタチンが、特定の処置レジメンにおいて安全かつ有効であると判定される場合、セリバスタチンを本発明のいくつかの態様との組み合わせで使用可能であることを認識できよう。通常、そのようなスタチンは一般的な一日量で使用され、その一日量としてはロバスタチン10mg、20mg、40mg; プラバスタチン10mg、20mg、40mg、80mg; シンバスタチン5mg、10mg、20mg、40mg、80mg; フルバスタチン20mg、40mg、80mg; アトルバスタチン10mg、20mg、40mg、80mg; ロスバスタチン5mg、10mg、20mg、40mg; およびピタバスタチン1mg、2mg、4mg、8mgが挙げられるがそれらに限定されない。

30

40

【0107】

一般に、スタチンの効果は用量依存的であり、すなわち、用量が多いほど治療効果が高くなる。しかし、各スタチンの効果は異なっており、したがって、1つのスタチンの治療効果のレベルは他のスタチンの治療効果のレベルに必ずしも直接関連し得るわけではない。例えば、バイオアベイラビリティはスタチンの間で大きく異なる。具体的には、シンバスタチンのバイオアベイラビリティが5%未満であるが、その一方でフルバスタチンのバイオアベイラビリティが約24%であることがわかっている。スタチンはロバスタチン

50

の約30%からフルバスタチンの98%までの範囲の割合で吸収される。初回通過代謝がプラバスタチンを除くすべてのスタチンにおいて生じる。また、プラバスタチンは、タンパク質結合性が90%超である他のタンパク質に比べて最もタンパク質結合性が低いスタチンである(約50%)。したがって、スタチンは互いに異なった特性を有する。各スタチンまたは複数のスタチンを包含する本発明の組み合わせ生成物も独特なものである。

【0108】

本発明はまた、1つまたは複数のスタチンおよび本発明の ω 3脂肪酸組成物を、スタチンと本発明の組成物との両方を含む併用治療薬または固定用量組み合わせ処置薬として投与する段階を含む、処置方法を含む。この処置方法は、一般的な用量または代替用量の1つまたは複数のスタチンの投与と本発明の組成物の投与とを組み合わせたものである。

10

【0109】

いくつかの態様では、一般的な用量または代替用量のスタチンと共に、有意な量の ω 3ドコサペンタエン酸(DPA-n3)またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを含む本発明の組成物を、高トリグリセリド血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG \ 200 \sim 499\text{mg/dL}$ もしくは $TG \ 150 \sim 199\text{mg/dL}$)、混合型脂質異常症、または上記で指定した任意の他の疾患もしくは医学的状態の処置に使用することができる。そのような処置方法は、それを必要とする対象に一般的な用量または代替用量のスタチンと共に1日当たり少なくとも30mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも40mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも50mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも70mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも100mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも800mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量を提供する。

20

【0110】

他の態様では、一般的な用量または代替用量のスタチンと共に、有意な量の ω 3ドコサペンタエン酸(DPA-n3)またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを含みかつ相対的に少量の ω 3ドコサヘキサエン酸(DHA-n3)を含む本発明の組成物を、高トリグリセリド血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG \ 200 \sim 499\text{mg/dL}$ 、もしくは $TG \ 150 \sim 199\text{mg/dL}$)、混合型脂質異常症、または上記で指定した任意の他の疾患もしくは医学的状態の処置に使用することができる。そのような処置方法は、それを必要とする対象に一般的な用量または代替用量のスタチンを1日当たり少なくとも30mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも40mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも50mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも800mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量と共に提供する一方で、1日当たり2000mg未満のDHA、あるいは1900mg未満のDHA、あるいは1500mg未満のDHA、あるいは1200mg未満のDHA、あるいは1000mg未満のDHA、あるいは800mg未満のDHA、あるいは700mg未満のDHA、あるいは600mg未満のDHA、あるいは500mg未満のDHA、あるいは400mg未満のDHA、あるいは350m

30

40

50

g未満のDHA、あるいは300mg未満のDHA、あるいは250mg未満のDHA、あるいは200mg未満のDHA、あるいは150mg未満のDHA、あるいは120mg未満のDHA、あるいは100mg未満のDHA、あるいは80mg未満のDHA、あるいは60mg未満のDHA、あるいは50mg未満のDHA、あるいは40mg未満のDHA、あるいは30mg未満のDHA、あるいは25mg未満のDHA、あるいは20mg未満のDHAまたはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを提供する。

【0111】

さらなる態様では、一般的な用量または代替用量のスタチンと共に、有意な量の ω 3ドコサペンタエン酸(DPA-n3)またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルを含みかつ相対的に少量の ω 3ドコサヘキサエン酸(DHA-n3)を含む本発明の組成物を、高トリグリセリド血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200 \sim 499\text{mg/dL}$ 、もしくは $TG 150 \sim 199\text{mg/dL}$)、混合型脂質異常症、または上記で指定した任意の他の疾患もしくは医学的状态の処置に使用することができる。そのような処置方法は、それを必要とする対象に一般的な用量または代替用量のスタチンを1日当たり少なくとも30mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも40mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも50mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも60mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも70mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも80mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも90mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも100mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも120mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも150mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも160mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも180mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも250mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも300mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも350mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも400mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも500mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも600mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも800mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも1000mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも1200mgのDPA-N3、あるいは1日当たり少なくとも1500mgのDPA-N3またはそのグリセリンエステルもしくはエチルエステルの用量と共に提供する一方で、DHA:DPA用量比が15:1を超えないDHA:DPA、あるいは12:1を超えないDHA:DPA、あるいは10:1を超えないDHA:DPA、あるいは8:1を超えないDHA:DPA、あるいは5:1を超えないDHA:DPA、あるいは3:1を超えないDHA:DPA、あるいは2:1を超えないDHA:DPA、あるいは1:1を超えないDHA:DPA、あるいは1:2を超えないDHA:DPA、あるいは1:3を超えないDHA:DPA、あるいは1:5を超えないDHA:DPA、あるいは1:8を超えないDHA:DPA、あるいは1:10を超えないDHA:DPA、あるいは1:15を超えないDHA:DPA、あるいは1:20を超えないDHA:DPAの相対一日量であるような相対的に少量のDHA-N3を提供する。

【0112】

いくつかの態様では、本発明の組成物はTPAを少なくとも0.05%の濃度でさらに含む。いくつかの態様では、TPA濃度は、約0.01%～約5%、または約0.05%～約2%、または約0.1%～約1%、または約0.2%～約0.8%、または約0.4%～約0.6%、または約0.5%である。

【0113】

本発明の組成物は一般的な栄養補助食品として摂取してもよい。

【0114】

本発明の組成物は、EPA+DPA一日量基準で好ましくは100mg～10,100mg/日、または200mg～8,100mg/日、または300mg～6,100mg/日、または400mg～5,100mg/日、または500mg～4,100mg/日の用量で提供される。

【0115】

本発明の組成物は、EPA+HPA+DPA一日量基準で好ましくは100mg～10,100mg/日、または200mg～8,100mg/日、または300mg～6,100mg/日、または400mg～5,100mg/日、または500mg～4,100mg/日の用量で提供される。

【0116】

製剤は、上記摂取量を1回の用量で与える単一の一日量調製物であってもよく、好都合な分割用量、例えば、それぞれがEPA+DPAまたはEPA+DPA+HPA 300～1500mgを本発明において具現化される任意の形態で含有する2個～4個の軟ゼラチンまたは他の剤形で形成される

一日量であってもよい。

【0117】

例えば調製物を口当たりの良いものにするために、香料料または乳化剤が含まれてもよい。他の従来の添加剤、希釈剤、および賦形剤が存在してもよい。経口摂取用調製物は、カプセル剤、乾燥散剤、錠剤、溶液剤、油剤、乳剤の形態、または任意の他の適切な形態であり得る。カプセル剤は、硬もしくは軟ゼラチンカプセル剤、寒天カプセル剤、または任意の他の適切なカプセル剤であり得る。

【0118】

上記で言及したものを含む任意の疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造における本発明の製剤の使用が本明細書に含まれる。

10

【0119】

ω 3脂肪酸組成物は、純粋な形態で投与されるかまたは大豆油もしくはトウモロコシ油などの植物油に懸濁している、 α トコフェロールなどの化学抗酸化物質を含んでもよい。

【0120】

次に混合脂肪酸組成物を経口投与経路、経腸投与経路、非経口投与経路、直腸投与経路、腔内投与経路、経皮投与経路、または他の投与経路のための任意の適切な剤形に組み込むことができる。軟もしくは硬ゼラチンカプセル、香味付き混合油、乳化剤または他の液体形態、およびマイクロカプセル化粉末または他の乾燥形態ビヒクルはいずれも、生成物を投与する適切な方法である。

【0121】

当技術分野において公知の通り、 ω 3脂肪酸組成物を含有する製剤化された最終薬物製造物は、それを必要とする哺乳動物または患者に、カプセル剤で、錠剤で、飲料中に分散可能な散剤で、または、別の固体経口剤形で、液剤で、軟ゲルカプセル剤で、もしくはカプセル中の経口液剤などの他の好都合な剤形で投与することができる。いくつかの態様では、カプセル剤は硬ゼラチンを含む。組み合わせ生成物は、注射または注入に好適な液体に含まれてもよい。

20

【0122】

例示的な薬学グレードの完成した剤形：(a) 遊離脂肪酸としてのEPA 20部と遊離脂肪酸としてのDPA 1部との混合物500mgまたは1000mgをそれぞれ含有する軟または硬ゼラチンカプセル剤；(b) EPAおよびDPA遊離脂肪酸がエチルエステルなどの任意の他の適切な生体同化性(bioassimilable)形態の脂肪酸で置き換えられているが、(a)と同様；(c) 材料が、散剤として使用可能または錠剤に圧縮可能なマイクロカプセル化粉末の形態であるが、(a)～(b)と同様。そのような散剤は当業者に公知の種々の技術によって調製することができる。(d) 製剤が、口当たりの良い経口投与のために適切に香味を付けられた液剤または乳剤であるが、(a)～(b)と同様；(e) 材料が、クリーム剤または軟膏剤などの局所適用に適した薬学的に許容されるビヒクルに製剤化されるが、(a)～(b)と同様。

30

【0123】

本発明の ω 3組成物は、1つまたは複数の薬学的非有効成分(本明細書においては「賦形剤」としても一般的に知られている)の組み合わせと共に投与してもよい。非有効成分は、例えば有効成分を、可溶化するのに、懸濁させるのに、増粘するのに、希釈するのに、乳化するのに、安定化するのに、保存するのに、保護するのに、着色するのに、香味付けするのに、かつ、使用のために安全であり、好都合であり、そうでなければ許容される、適用可能かつ有効な調製物にするのに役立つ。したがって、非有効成分としてはコロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ラクトース一水和物、レシチン、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、二酸化チタン、およびキサンタンガムを挙げることができる。

40

【0124】

本明細書において使用される「薬学的に許容されるビヒクル」という用語は以下のうちいずれかを含む：第1のAPIおよび任意的な他の成分が可溶化剤(例えば薬学的に許容される溶媒もしくは溶媒混合物)に完全に溶解している、室温近くで透明な液体形態のまま

50

ある溶液；懸濁液；油；または第1のAPIおよび任意的な他の成分が可溶化剤（乳濁液、クリームなど）に完全にもしくは部分的に溶解している、半固体。

【0125】

本明細書において使用される「薬学グレードの完成した剤形」は、例えばヒト対象または動物対象への投与に好適であり、かつ規制当局に許容される内容物の均一性を有する、単位剤形として解釈することができる。例えば、内容物の均一性に関するUSPの要件に基づけば、薬学グレードの完成した剤形は所望の用量の85%～115%の範囲内のAPIの量、および6.0%未満または6.0%のRSDを有するべきである。さらに、薬学グレードの完成した剤形は、室温（約23℃～27℃、好ましくは約25℃）および相対湿度60%で保管される際に薬学的に許容される期間、好ましくは少なくとも6ヶ月間、または少なくとも1年間、または少なくとも2年間安定でなければならない（すなわち「有効期間」を有さなければならない）。通常、安定性は、成分の物理的外観および/または化学的改質によって、ICHガイドラインにおいて文書化された基準を含む薬学分野において周知の基準に従って決定される。

10

【0126】

ω3脂肪酸剤形は、αトコフェロールなどの化学抗酸化物質、大豆油および部分硬化植物油などの油、ならびにヤシ油、レシチン、およびその混合物などの潤滑剤を含んでもよい。

【実施例】

【0127】

実施例1

20

それぞれエチルエステルに変換された中間体MEGAPEX E90D00EE(90% EPAエチルエステル)およびMAXOMEGA DPA95 FFA(EPAエチルエステル濃縮物から生成された≥95% DPA合成脂肪酸)を98:2の比で混合および均質化することで、本発明による組成物を調製する。これらの中間体はChemport Korea(MEGAPEX)および英国スコットランドのEquateq Ltd(MAXOMEGA)によって調製されかつ市販されていた。出発中間体中および得られた新規組成物中に存在する脂肪酸の相対量を以下の表1に列挙する。得られた新規組成物は、EPA 89.10%、DPA 1.95%、HPA 0.19%、ω3-ペンタエン酸91.24%、DHA 0.01%未満、ω3-ペンタエン酸91.24%、全ω3脂肪酸93.09%、ARA 3.15%、およびω6脂肪酸3.57%(すべて面積%)を含む。

【0128】

（表1）実施例1による中間体および新規組成物の脂肪酸組成(面積%)

30

脂肪酸	98.0%	2.0%	新規組成物	
	Megapex E90D00EE	Maxomega DPA95FFA => EE		
c18:0	0.05	0	0.05	
c18:1n9	0.06	0	0.06	
c18:1n7	0.02	0	0.02	
c18:2n6	0.01	0	0.01	
c18:3n6	0.02	0	0.02	
c18:3n3	0.03	0	0.03	
c18:4n3	0.42	0	0.41	
c18:4n1	0.07	0	0.07	10
c20:0	0	0	0.00	
c20:1n11	0	0	0.00	
c20:1n9	0	0	0.00	
c20:1n7	0	0	0.00	
c20:2n6	0.25	0	0.25	
c20:3n9	0	0	0.00	
c20:3n6	0.15	0	0.15	
c21:0	0	0	0.00	
c20:4n6	3.21	0	3.15	
c20:3n3	0	0	0.00	
c20:4n3	1.44	0	1.41	20
c20:5n3	90.92	0	89.10	
c22:0	0.3	0	0.29	
c22:1n11	0.07	0	0.07	
c22:1n9	0.18	0	0.18	
c22:1n7	0.19	0	0.19	
c22:5n3	0.19	0	0.19	
c22:5n6	0	0	0.00	
c22:5n3	0	97.27	1.95	
c22:6n3	0	0	0.00	
c24:0	0	0.33	0.01	30
その他	2.42	2.4	2.42	
	100	100	100	

【 0 1 2 9 】

実施例2

それぞれエチルエステルに変換された中間体MEGAPEX E90D00EE(90% EPAエチルエステル)およびMAXOMEGA DPA95 FFA(EPAエチルエステル濃縮物から生成された $\geq 95\%$ DPA合成脂肪酸)を96:4の比で混合および均質化することで、本発明による組成物を調製する。これらの中間体はChemport Korea(MEGAPEX)および英国スコットランドのEquateq Ltd(MAXOMEGA)によって調製されかつ市販されていた。出発中間体中および得られた新規組成物中に存在する脂肪酸の相対量を以下の表2に列挙する。得られた新規組成物は、EPA 87.28%、DPA 3.89%、HPA 0.18%、 $\omega 3$ -ペンタエン酸91.35%、DHA 0.01%未満、全 $\omega 3$ 脂肪酸93.17%、および $\omega 6$ 脂肪酸3.49%(すべて面積%)を含む。

【 0 1 3 0 】

(表2) 実施例2による中間体および新規組成物の脂肪酸組成(面積%)

脂肪酸	96.0%	4.0%	新規組成物	
	Megapex E90D00EE	Maxomega DPA95FFA => EE		
c18:0	0.05	0	0.05	
c18:1n9	0.06	0	0.06	
c18:1n7	0.02	0	0.02	
c18:2n6	0.01	0	0.01	
c18:3n6	0.02	0	0.02	
c18:3n3	0.03	0	0.03	
c18:4n3	0.42	0	0.40	
c18:4n1	0.07	0	0.07	10
c20:0	0	0	0.00	
c20:1n11	0	0	0.00	
c20:1n9	0	0	0.00	
c20:1n7	0	0	0.00	
c20:2n6	0.25	0	0.24	
c20:3n9	0	0	0.00	
c20:3n6	0.15	0	0.14	
c21:0	0	0	0.00	
c20:4n6	3.21	0	3.08	
c20:3n3	0	0	0.00	
c20:4n3	1.44	0	1.38	20
c20:5n3	90.92	0	87.28	
c22:0	0.3	0	0.29	
c22:1n11	0.07	0	0.07	
c22:1n9	0.18	0	0.17	
c22:1n7	0.19	0	0.18	
c21:5n3	0.19	0	0.18	
c22:5n6	0	0	0.00	
c22:5n3	0	97.27	3.89	
c22:6n3	0	0	0.00	
c24:0	0	0.33	0.01	30
その他	2.42	2.4	2.42	
	100	100	100	

【 0 1 3 1 】

実施例3

それぞれエチルエステルに変換された中間体MEGAPEX E90D00EE(90% EPAエチルエステル)およびMAXOMEGA DPA95 FFA(EPAエチルエステル濃縮物から生成された $\geq 95\%$ DPA合成脂肪酸)を94:6の比で混合および均質化することで、本発明による組成物を調製する。これらの中間体はChemport Korea(MEGAPEX)および英国スコットランドのEquateq Ltd(MAXOMEGA)によって調製されかつ市販されていた。出発中間体中および得られた新規組成物中に存在する脂肪酸の相対量を以下の表3に列挙する。得られた新規組成物は、EPA 85.46%、DPA 5.84%、HPA 0.18%、 $\omega 3$ -ペンタエン酸91.48%、DHA 0.01%未満、全 $\omega 3$ 脂肪酸93.26%、ARA 3.02%、および $\omega 6$ 脂肪酸3.42%(すべて面積%)を含む。

【 0 1 3 2 】

(表3) 実施例3による中間体および新規組成物の脂肪酸組成(面積%)

脂肪酸	94.0%	6.0%	新規組成物	
	Megapex E90D00EE	Maxomega DPA95FFA => EE		
c18:0	0.05	0	0.05	
c18:1n9	0.06	0	0.06	
c18:1n7	0.02	0	0.02	
c18:2n6	0.01	0	0.01	
c18:3n6	0.02	0	0.02	
c18:3n3	0.03	0	0.03	
c18:4n3	0.42	0	0.39	
c18:4n1	0.07	0	0.07	10
c20:0	0	0	0.00	
c20:1n11	0	0	0.00	
c20:1n9	0	0	0.00	
c20:1n7	0	0	0.00	
c20:2n6	0.25	0	0.24	
c20:3n9	0	0	0.00	
c20:3n6	0.15	0	0.14	
c21:0	0	0	0.00	
c20:4n6	3.21	0	3.02	
c20:3n3	0	0	0.00	
c20:4n3	1.44	0	1.35	20
c20:5n3	90.92	0	85.46	
c22:0	0.3	0	0.28	
c22:1n11	0.07	0	0.07	
c22:1n9	0.18	0	0.17	
c22:1n7	0.19	0	0.18	
c22:5n3	0.19	0	0.18	
c22:5n6	0	0	0.00	
c22:5n3	0	97.27	5.84	
c22:6n3	0	0	0.00	
c24:0	0	0.33	0.02	30
その他	2.42	2.4	2.42	
	100	100	100	

【 0 1 3 3 】

実施例4

それぞれエチルエステルに変換された中間体MEGAPEX E90D00EE(90% EPAエチルエステル)およびMAXOMEGA DPA95 FFA(EPAエチルエステル濃縮物から生成された $\geq 95\%$ DPA合成脂肪酸)を75:25の比で混合および均質化することで、本発明による組成物を調製する。これらの中間体はChemport Korea(MEGAPEX)および英国スコットランドのEquateq Ltd(MAXOMEGA)によって調製されかつ市販されていた。出発中間体中および得られた新規組成物中に存在する脂肪酸の相対量を以下の表4に列挙する。得られた新規組成物は、EPA 68.10%、DPA 2 40 4.32%、HPA 0.19%、 $\omega 3$ -ペンタエン酸92.65%、DHA 0.01%未満、全 $\omega 3$ 脂肪酸94.07%、ARA 2.41%、および $\omega 6$ 脂肪酸2.73%(すべて面積%)を含む。

【 0 1 3 4 】

(表4) 実施例4による中間体および新規組成物の脂肪酸組成(面積%)

脂肪酸	75.0%	25.0%	新規組成物	
	Megapex E90D00EE	Maxomega DPA95FFA => EE		
c18:0	0.05	0	0.04	10
c18:1n9	0.06	0	0.05	
c18:1n7	0.02	0	0.02	
c18:2n6	0.01	0	0.01	
c18:3n6	0.02	0	0.02	
c18:3n3	0.03	0	0.02	
c18:4n3	0.42	0	0.32	
c18:4n1	0.07	0	0.05	
c20:0	0	0	0.00	
c20:1n11	0	0	0.00	
c20:1n9	0	0	0.00	20
c20:1n7	0	0	0.00	
c20:2n6	0.25	0	0.19	
c20:3n9	0	0	0.00	
c20:3n6	0.15	0	0.11	
c21:0	0	0	0.00	
c20:4n6	3.21	0	2.41	
c20:3n3	0	0	0.00	
c20:4n3	1.44	0	1.08	
c20:5n3	90.92	0	68.19	
c22:0	0.3	0	0.23	30
c22:1n11	0.07	0	0.05	
c22:1n9	0.18	0	0.14	
c22:1n7	0.19	0	0.14	
c21:5n3	0.19	0	0.14	
c22:5n6	0	0	0.00	
c22:5n3	0	97.27	24.32	
c22:6n3	0	0	0.00	
c24:0	0	0.33	0.08	
その他	2.42	2.4	2.42	
	100	100	100	

【 0 1 3 5 】

実施例5

それぞれエチルエステルに変換された中間体KD-PharmaKD-PUR 900EEおよびMAXOMEGA DP A95 FFAを60:40の比で混合および均質化することで、本発明による組成物を調製する。これらの中間体はドイツのKD-Pharma(KD-Pharma)および英国スコットランドのEquateq Ltd(MAXOMEGA)によって調製されかつ市販されていた。出発中間体中および得られた新規組成物中に存在する脂肪酸の相対量を以下の表5に列挙する。得られた新規組成物は、EPA 55.74%、DPA 39.26%、HPA 2.39%、 ω 3-ペンタエン酸97.44%、および全 ω 3脂肪酸98.06%(すべて面積%)を含む。

【 0 1 3 6 】

(表5) 実施例5による中間体および新規組成物の脂肪酸組成(面積%)

脂肪酸	60.0%	40.0%	新規組成物	
	KD-Pur 900EE	Maxomega DPA95FFA => EE		
c18:0	0	0	0.00	
c18:1n9	0	0	0.00	
c18:1n7	0	0	0.00	
c18:2n6	0	0	0.00	
c18:3n6	0	0	0.00	
c18:3n3	0	0	0.00	
c18:4n3	0	0	0.00	
c18:4n1	0	0	0.00	10
c20:0	0	0	0.00	
c20:1n11	0	0	0.00	
c20:1n9	0	0	0.00	
c20:1n7	0	0	0.00	
c20:2n6	0	0	0.00	
c20:3n9	0	0	0.00	
c20:3n6	0	0	0.00	
c21:0	0	0	0.00	
c20:4n6	0	0	0.00	
c20:3n3	0	0	0.00	
c20:4n3	1.04	0	0.62	20
c20:5n3	92.99	0	55.79	
c22:0	0	0	0.00	
c22:1n11	0	0	0.00	
c22:1n9	0	0	0.00	
c22:1n7	0	0	0.00	
c21:5n3	3.98	0	2.39	
c22:5n6	0	0	0.00	
c22:5n3	0.58	97.27	39.26	
c22:6n3	0	0	0.00	
c24:0	0	0.33	0.13	30
その他	1.41	2.4	1.81	
	100.00	100	100.00	

【 0 1 3 7 】

実施例6

それぞれエチルエステルに変換された中間体KD-PUR 900EE KD-PharmaおよびMAXOMEGA DPA95 FFAを96:4の比で混合および均質化することで、本発明による組成物を調製する。これらの中間体はドイツのKD-Pharma(KD-Pharma)および英国スコットランドのEquateq Ltd(MAXOMEGA)によって調製されかつ市販されていた。出発中間体中および得られた新規組成物中に存在する脂肪酸の相対量を以下の表6に列挙する。得られた新規組成物は、EPA 89.27%、DPA 4.45%、HPA 3.82%、 ω 3-ペンタエン酸97.54%、および全 ω 3脂肪酸98.54%(すべて面積%)を含む。

【 0 1 3 8 】

(表6) 実施例6による中間体および新規組成物の脂肪酸組成(面積%)

	96.0%	4.0%	
脂肪酸	KD-Pur 900EE	Maxomega DPA95FFA => EE	新規組成物
c18:0	0	0	0.00
c18:1n9	0	0	0.00
c18:1n7	0	0	0.00
c18:2n6	0	0	0.00
c18:3n6	0	0	0.00
c18:3n3	0	0	0.00
c18:4n3	0	0	0.00
c18:4n1	0	0	0.00
c20:0	0	0	0.00
c20:1n11	0	0	0.00
c20:1n9	0	0	0.00
c20:1n7	0	0	0.00
c20:2n6	0	0	0.00
c20:3n9	0	0	0.00
c20:3n6	0	0	0.00
c21:0	0	0	0.00
c20:4n6	0	0	0.00
c20:3n3	0	0	0.00
c20:4n3	1.04	0	1.00
c20:5n3	92.99	0	89.27
c22:0	0	0	0.00
c22:1n11	0	0	0.00
c22:1n9	0	0	0.00
c22:1n7	0	0	0.00
c21:5n3	3.98	0	3.82
c22:5n6	0	0	0.00
c22:5n3	0.58	97.27	4.45
c22:6n3	0	0	0.00
c24:0	0	0.33	0.01
その他	1.41	2.4	1.45
	100.00	100	100.00

【 0 1 3 9 】

実施例7

実施例4のエチルエステル組成物は、以下の「EEからFFAへの変換方法」に従って、本質的に同じ脂肪酸組成を有する遊離脂肪酸組成物に変換することができる。この方法は、記載の条件下にて適切な量の時間で行う場合には、脂肪酸の種類、飽和度、または長さに関して区別はない。

【 0 1 4 0 】

EEからFFAへの変換方法

1. 脂肪酸エチルエステル(FAEE GMP、約3mmol/g)油を窒素雰囲気下の密閉式の加熱/冷却された反応室(好ましくは圧力制御付き)に入れ、攪拌下で50～60℃に加熱する。
2. 2M NaOH水溶液をしっかりと攪拌しながら添加することで相混合を確実にし(推定2～3×FAEE w/w)、エチルエステルが存在しなくなるまで攪拌する(推定2～4時間)。エチルエステルの存在をTLC(ヘキサン/EtOAc 9:1)およびEP GC法によって実験室規模で/製造中に試験して、GMP下での反応完了を確認する。
3. 冷却下で(混合物を70℃未満に維持)、わずかに酸性(pH約3～4)になるまで6M HCl水溶液を添加する(推定1時間未満)。過剰な発泡を防ぐために圧力を制御することが必要であり得る。次に攪拌を停止し、時間をおくことで相を分離させ、水相を下部から除去する(油を酸素から保護したまま維持し、窒素雰囲気ブランケットを適用する)。

4. 脱塩水(推定2~3×FAEE w/w)を添加し、しっかりと攪拌しながらNaClおよびエタノールを油から洗い流す(推定約1時間)。攪拌を停止し、時間をおくことで相を分離させ、水相を下部から除去する(油を酸素から保護したまま維持し、窒素雰囲気ブランケットを適用する)。

5. 工程4を数回(約2回)繰り返してエタノールおよびNaClを除去する。

6. 水および残留エタノールを除去し[製造過程の制御を決定]、真空圧10~50mbarを印加しながら油を攪拌することによるUSP残留溶媒法(目標値: エタノール100ppm未満)(溶媒トラップを用いる)によってGMP下で確認し、水/エタノール目標値を達成するまで油を加熱する(70~80℃)(推定2~4時間)。

7. 抗酸化物質(すなわち α -D-トコフェロール、USP、目標値4mg/g)および/または他の賦形剤を添加する。

8. すべての試薬および賦形剤はUSPグレードである。

【0141】

実施例8

実施例3のエチルエステル組成物は、上記の「EEからFFAへの変換方法」に従って、本質的に同じ脂肪酸組成を有する遊離脂肪酸組成物に変換される。この方法は、記載の条件下にて適切な量の時間で行う場合には、脂肪酸の種類、飽和度、または長さに関して区別はない。

【0142】

実施例9

実施例6のエチルエステル組成物は、上記の「EEからFFAへの変換方法」に従って、本質的に同じ脂肪酸組成を有する遊離脂肪酸組成物に変換される。この方法は、記載の条件下にて適切な量の時間で行う場合には、脂肪酸の種類、飽和度、または長さに関して区別はない。

【0143】

実施例10

実施例4の組成物を軟ゼラチンカプセル剤に製剤化する。カプセル化の前に、実施例4の組成物に対する抗酸化物質調製物(トウモロコシ油1リットル中 α -D-トコフェロール4000mgで構成; トウモロコシ油は ω 3が低量のトリグリセリドとする)の添加を、実施例4の油組成物100リットル中にこの抗酸化物質調製物100mLを混合し、均質化した後、徹底的に均質化することで行う。得られたカプセル化前調合油は α -D-トコフェロール約4mg/グラムを含有する。続いて、カナダのAccucapsによって魚油のために通常使用される一般的方法に従って、または任意の他の文書化された実用可能なカプセル化方法によって、ロゴが印刷された軟ゼラチンカプセル中に調合油がカプセル化される。油の充填質量は約1.08グラム/カプセルであり、これによりカプセル1個当たり約1000mgの ω 3-ペンタエン酸エチルエステルの用量が提供される。最後に、カプセル剤を誘導シールおよびチャイルドレジスタントキャップ付きのHDPEボトル中にボトル詰めする。

【0144】

実施例11

実施例8の組成物を軟ゼラチンカプセル剤に製剤化する。カプセル化の前に、実施例4の組成物に対する抗酸化物質調製物(トウモロコシ油1リットル中 α -D-トコフェロール4000mgで構成; トウモロコシ油は ω 3が低量のトリグリセリドとする)の添加を、実施例4の油組成物100リットル中にこの抗酸化物質調製物100mLを混合し、均質化した後、徹底的に均質化することで行う。得られたカプセル化前調合油は α -D-トコフェロール約4mg/グラムを含有する。続いて、ノースカロライナ州ハイポイントのBannerによって魚油のために通常使用される一般的方法に従って、または任意の他の文書化された実用可能なカプセル化方法によって、ロゴが印刷された軟ゼラチンカプセル中に調合油がカプセル化される。油の充填質量は約1.09グラム/カプセルであり、これによりカプセル1個当たり約1000mgの ω 3-ペンタエン酸の用量が提供される。最後に、カプセル剤を誘導シールおよびチャイルドレジスタントキャップ付きのHDPEボトル中にボトル詰めする。

【0145】

実施例12

実施例5の組成物を軟ゼラチンカプセル剤に製剤化する。カプセル化の前に、実施例4の組成物に対する抗酸化物質調製物(トウモロコシ油1リットル中 α -D-トコフェロール4000mgで構成; トウモロコシ油は ω 3が低量のトリグリセリドとする)の添加を、実施例4の油組成物100リットル中にこの抗酸化物質調製物100mLを混合し、均質化した後、徹底的に均質化することで行う。得られたカプセル化前調合油は α -D-トコフェロール約4mg/グラムを含有する。続いて、フロリダ州セントピーターズバーグによって魚油のために通常使用される一般的方法に従って、または任意の他の文書化された実用可能なカプセル化方法によって、ロゴが印刷された軟ゼラチンカプセル中に調合油がカプセル化される。油の充填質量は約1.05グラム/カプセルであり、これによりカプセル1個当たり約1000mgの ω 3-ペンタエン酸エチルエステルの用量が提供される。最後に、カプセル剤を誘導シールおよびチャイルドレジスタントキャップ付きのHDPEボトル中にボトル詰めする。

10

【0146】

実施例13

実施例9の組成物を軟ゼラチンカプセル剤に製剤化する。カプセル化の前に、実施例4の組成物に対する抗酸化物質調製物(トウモロコシ油1リットル中 α -D-トコフェロール4000mgで構成; トウモロコシ油は ω 3が低量のトリグリセリドとする)の添加を、実施例4の油組成物100リットル中にこの抗酸化物質調製物100mLを混合し、均質化した後、徹底的に均質化することで行う。得られたカプセル化前調合油は α -D-トコフェロール約4mg/グラムを含有する。続いて、ノースカロライナ州ハイポイントのBannerによって魚油のために通常使用される一般的方法に従って、または任意の他の文書化された実用可能なカプセル化方法によって、ロゴが印刷された軟ゼラチンカプセル中に調合油がカプセル化される。油の充填質量は1.06グラム/カプセルであり、これによりカプセル1個当たり約1000mgの ω 3-ペンタエン酸の用量が提供される。最後に、カプセル剤を誘導シールおよびチャイルドレジスタントキャップ付きのHDPEボトル中にボトル詰めする。

20

【0147】

実施例14

患者は重度の高トリグリセリド血症(TG 500mg/dL超)と診断されている。そこで、患者に対して実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つによる毎日の処置を開始することができる。1日当たり4個のカプセルをこの患者に投与する(4g/日)。

30

【0148】

実施例15

患者を実施例14と同様に処置する。処置によってTGレベルならびに非HDLおよびVLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる一方で、LDLコレステロールレベルはわずかに変化する。

【0149】

実施例16

患者を実施例14と同様に処置する。処置によってTGレベルならびに非HDL、LDL、およびVLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

40

【0150】

実施例17

スタチンでの処置を既に受けた患者はトリグリセリドが高い(TG 200~500mg/dL)と診断されている。そこで、患者に対して実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つによる毎日の処置を開始する。1日当たり4個のカプセルをこの患者に投与する(4g/日)。

【0151】

実施例18

患者を実施例17と同様に処置する。処置によってTGレベルならびに非HDL、VLDL、およびLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

50

【0152】

実施例19

患者は混合型脂質異常症(TG 200~700mg/dLおよびLDLコレステロール 190mg/dL超)と診断されている。そこで、患者に対してスタチンおよび実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つによる毎日の同時処置を開始する。1日当たり4個のカプセルをこの患者に投与する(4g/日)。

【0153】

実施例20

患者を実施例19と同様に処置する。処置によってTGレベルならびに非HDL、VLDLおよびLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

10

【0154】

実施例21

患者は混合型脂質異常症(TG 200~700mg/dLおよび非HDLコレステロール 200mg/dL超)と診断されている。そこで、患者に対してスタチンおよび実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つによる毎日の同時処置を開始する。1日当たり4個のカプセルをこの患者に投与する(4g/日)。

【0155】

実施例22

患者を実施例21と同様に処置する。処置によってTGレベルならびに非HDL、VLDL、およびLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

20

【0156】

実施例23

患者は、NCEPガイドラインによる心血管イベントの著しい危険性があると診断され、150mg/dL超のTGレベルを有している。そこで、患者に対して実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つによる毎日の処置を開始する。1日当たり4個のカプセルをこの患者に投与する(4g/日)。

【0157】

実施例24

患者を実施例23と同様に処置する。処置によってTGレベルならびに非HDL、VLDLおよびLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

30

【0158】

実施例25

実施例14、17、19、21、または23と同様に診断された患者を、実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つの1日当たり3個(4個ではなく)のカプセルで処置する。処置によってTGレベルならびに非HDLおよびVLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

【0159】

実施例26

実施例14、17、19、21、または23と同様に診断された患者を、実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つの1日当たり3個(4個ではなく)のカプセルで処置する。処置によってTGレベルならびに非HDL、VLDL、およびLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

40

【0160】

実施例27

実施例14、17、19、21、または23と同様に診断された患者を、実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つの1日当たり2個(3個または4個ではなく)のカプセルで処置する。処置によってTGレベルならびに非HDLおよびVLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

【0161】

実施例28

50

実施例14、17、19、21、または23と同様に診断された患者を、実施例10、11、12、または13のカプセル化組成物のうち1つの1日当たり2個(3個または4個ではなく)のカプセルで処置する。処置によってTGレベルならびに非HDL、VLDL、およびLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる。

【0162】

実施例29

以下は本発明の態様の一例である。

組成物1			
組成	最小 (mg/g)	最大 (mg/g)	目標値 (mg/g)
ω 3ペンタエン酸	870	990	920
エイコサペンタエン酸(EPA)	750	950	830
ヘンエイコサペンタエン酸(HPA)	5	70	40
ドコサペンタエン酸(DPA)	50	130	90
ドコサヘキサエン酸(DHA)		40	20

【0163】

組成物1において、EPA:HPA比は13～190であり、EPA:DPA比は8～15であり、HPA:DPA比は0.05～1であり、DPA:DHA比は2.4超、好ましくは4超、より好ましくは6超、最も好ましくは10超であり、EPA:DHA比は、32超、好ましくは38超、より好ましくは80超、最も好ましくは95超である。EPA、HPA、DPA、およびDHAは、グリセリド(トリグリセリドなど)、エステル(エチルエステルなど)、または遊離脂肪酸として構成され得る。

【0164】

実施例30

以下は本発明の態様の一例である。

組成物2			
組成	最小 (mg/g)	最大 (mg/g)	目標値 (mg/g)
ω 3ペンタエン酸	900	980	940
エイコサペンタエン酸(EPA)	15	60	30
ヘンエイコサペンタエン酸(HPA)	5	60	30
ドコサペンタエン酸(DPA)	800	950	880
ドコサヘキサエン酸(DHA)		25	<10

【0165】

組成物2において、EPA:HPA比は0.25～12であり、DPA:EPA比は13～63であり、DPA:HPA比は13～190であり、DPA:DHA比は、32超、好ましくは38超、より好ましくは80超、最も好ましくは95超であり、EPA:DHA比は、0.6超、好ましくは1.5超、より好ましくは2.4超、最も好ましくは6超である。EPA、HPA、DPA、およびDHAは、グリセリド(トリグリセリドなど)、エステル(エチルエステルなど)、または遊離脂肪酸として構成され得る。

【0166】

実施例31

以下は本発明の態様の一例である。

組成物3			
組成	最小 (mg/g)	最大 (mg/g)	目標値 (mg/g)
ドコサペンタエン酸 (DPA n-3)	800	990	920

【0167】

DPAは、グリセリド(トリグリセリドなど)、エステル(エチルエステルなど)、または遊離脂肪酸として構成され得る。

【0168】

実施例32

2M水酸化ナトリウム35mlを含有する95%エタノール/水150ml中でDPAエチルエステル(SE-133-III)1gとEPAエチルエステル914mg/g(KD Pharma FM13001)10gとを組み合わせることで、DPAおよびEPAの混合物を調製した。この反応混合物を周囲温度で終夜攪拌した。Tlc分析はエチルエステルから対応する酸への変換完了を示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、6N塩酸で酸性化し、ロータリーエバポレーター上で減圧濃縮した。水および酢酸エチルを添加し、相を分離し、水性残渣を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で減圧濃縮乾固させた。収量：9.83g。次に実施例7に記載の通りにエチルエステル混合物を遊離脂肪酸に変換した。

【0169】

このエチルエステル組成物の代表的試料を、温度プログラミングを使用する30メートル×0.25mm Restek Stabilワックスカラムによる毛管ガスクロマトグラフィーによって、スプリット注入を使用して分析した。

【0170】

実施例33

以下では本発明の組成物の効果を判定するための試験を説明する。

【0171】

試験番号1 - ズッカーラット

インスリン抵抗性、耐糖能障害、高インスリン血症、肥満、および脂質異常症の特徴を示すことが知られているCharles Riverズッカーfa/fa非糖尿病ラット(系統コード185)における薬力学効果を試験するために、DPAエチルエステル約87%を含有するDPA試験パッチを使用した。8~9週齢の雄の動物を使用し、1群当たりのラットを8匹とした(n=8)。毎日の投与の開始時に、すべての動物に固形飼料+0.5%コレステロール食を与えた(D13022002: ニュージャージー州ニューブランズウィック、Research Diets)。トウモロコシ油を ω 3化合物の希釈剤として使用し、メチルセルロースを使用して、投与のためのスタチン(アトルバスタチン)を調製した。トウモロコシ油のみを受け取った動物の別の群を未処置対照群として使用した。動物は経口栄養によって各溶液の一日量を受け取った。試験は2段階で行った。第1段階では、DPA溶液を50mg/kg、200mg/kg、400mg/kg、および1000mg/kgで投与した。動物に毎日14日間投与した。参考までに、ラット用量400mg/kgはヒト一日量約4グラムと等価であると考えられる(参照によりその全体が本明細書に組み入れられるReagan-Shaw et al. "Dose translation from animal to human studies revisited," FASEB J. 22, 659-661 (2007)に示す通り)。

【0172】

第2段階は15日目に開始し、DPA 400mg/kg溶液を受け取った群にはスタチンを10mg/kgで同時投与した。トウモロコシ油ビヒクルが既に投与された別の群は、アトルバスタチンを受け取ることで適切な対照となる。この第2段階は14日間の毎日の経口投与からなっていた。

【0173】

血漿総コレステロール、LDL、HDL、VLDL、トリグリセリド、およびNEFA(非エステル化遊離脂肪酸)を0日目、7日目、および14日目に、第2段階に含まれる群では21日目および28

10

20

30

40

50

日目に絶食状態で測定する。脂質パラメータレベルを96ウェル多重システム中で標準的臨床化学技術を使用して決定する。非HDLコレステロールを、総コレステロール値からHDL値を減算することで算出する。さらに、第2段階に含まれる群ではインスリンレベルを28日目に決定する。図1は、7日間の投与の後の空腹時血漿脂質値を示す。図2は、28日間の投与の後の空腹時インスリンレベルを示す。

【0174】

HMGC α (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A; 新規コレステロール生合成の主要な調節酵素)、PCSK9(前駆タンパク質転換酵素サブチリシンケキシン9型; LDL受容体の機能化およびLDLレベルの増加に関連)、ならびにSREB-2(ステロール調節増強結合タンパク質2(sterol regulatory enhancing binding protein 2); 新規コレステロール合成に關与する多種多様な遺伝子の転写を調節)の遺伝子の発現を、第2段階に含まれる群からの肝臓中で評価する。-70℃で既に凍結した試料からmRNA(メッセンジャーRNA)を単離し、標準的分子生物学技術を使用するさらなる試験のためにcDNA(相補DNA)を誘導する。対象となる遺伝子の試料および対応するプローブをLife Science TLDAカード上に載せる。推奨される方法論に従って、かつApplied Biosystemsによって記載されるように(Guide to Performing Relative Quantitation of Gene Expression Using Real-Time Quantitative PCR)、遺伝子発現レベルをリアルタイムRT-PCR(逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応)を使用して定量化し、 $\Delta\Delta C_t$ 技術を使用してビヒクル群に対して算出する。図3は、28日間の投与の後の相対肝遺伝子発現を示す。

【0175】

実施例34

以下では本発明の組成物の効果を判定するための試験を説明する。

【0176】

試験番号2 - ヒト

正常であり大部分が健康であるボランティアにおいて、組成物1、2、または3のうち1つの総薬物動態を、絶食条件下または摂食条件下での投与の後に基準化合物との比較で標準的4方向交差試験設計フォーマットにおいて評価する。VASCEPA(登録商標)、EPANOVA(商標)、LOVAZA(登録商標)、またはEPADEL(登録商標)を基準化合物として使用する。合計48名の対象を24名の群2つに分ける。各対象は、この4方向交差設計に基づく比較目的での自身の内部対照となる。試験対象の包含基準は、18歳~65歳であり、BMI 30~35(またはBMI 27~35)およびトリグリセリドレベル350mg/dL未満を有し、1週間当たり1回以下の魚食を消費し、かつフィブラート、 ω 3剤、およびナイアシンを含むがそれらに限定されないトリグリセリドを低下させるための薬物療法を現在処方されていない、ボランティアを含む。安定な降圧治療中、抗糖尿病治療中、および甲状腺治療中のボランティアは考慮され得る。安定なスタチン治療中の任意の人物は、トリグリセリドレベルが350mg/dL未満である場合に考慮される。しかし、試験におけるこの特定のプロファイルを有している対象の総構成は30%以下に限定される。

【0177】

非処方 ω 3栄養補助食品を自己投与しているボランティアは、試験開始の2週間前から試験終了までその使用を取り止めるよう要請される。

【0178】

薬物動態試験番号2の設計

薬物動態を決定しかつ薬物動態に対する食物の効果を理解するために、この試験において試験される化合物の経口投与の効果を摂食投与条件対絶食投与条件で評価する。組成物1また基準化合物を朝に約4グラム/日で、各化合物約1グラムを含有するカプセル4個の投与によって投与する。薬物動態評価の数日前に、十分に制御された実験条件を確保するために、ボランティアを試験施設に収容する。

【0179】

終夜の絶食の後に化合物をボランティアに与え、血漿試料を投与前にかつ1日目および14日目の投与の後の様々な時点で得る。ボランティアは水の入手、および特定の時点で十

分に規定された食料の入手を許される。その後、2～4週間の休薬期間に薬物投与を停止し、受け取る化合物に関して群を切り替え、すなわち、組成物1を最初に受け取った群は基準化合物を受け取るように切り替えられ、逆もまた同じである。空腹時薬物動態を上記の手順を使用して決定する。2回目の14日投与サイクルの完了後、2～4週間の休薬期間に化合物投与を停止させ、その後上記と同様のサイクルを開始し、ここで組成物1および基準化合物を食物と共に投与する。

【0180】

EPA、DPA、HPA、DHA、および他の ω 3脂肪酸を含む対象となる ω 3脂肪酸のCmax、Tmax、およびAUCを決定するために、対象となる ω 3脂肪酸の血漿レベルを試験によって、GLP実験室条件下で分析用LC/MS技術を用いて決定する。

10

【0181】

結果

試験の結果は、組成物1が基準化合物に比べて優れたバイオアベイラビリティ(AUCおよびCmaxによって測定)を示すことを示す。この効果は絶食投与条件および/または摂食投与条件下で見られる。

【0182】

代替試験設計では、この試験番号2は組成物1の代わりに特定の用量レベルの組成物2または組成物3を用いて行われる。

【0183】

実施例35

20

以下では本発明の組成物の効果を判定するための試験(試験番号3)を説明する。

【0184】

空腹時トリグリセリドレベル500mg/dL以上および2000mg/dL以下を有している患者における組成物1、2、または3の有効性および安全性を評価するための多施設プラセボ対照ランダム化二重盲検12週間試験。

【0185】

この第3相多施設試験は、2～3週間の空腹時トリグリセリド(TG)認定期間を含む6～8週間のスクリーニング/休薬期間(食事および生活習慣安定化期間を含む)、それに続く12週間の二重盲検処置期間からなっている。スクリーニング時のスタチン治療中(エゼチミブありまたはなし)の患者は、調査者によって、この治療がスクリーニング時に安全に中断可能であるか否か、またはそれを継続すべきであるか否かに関して評価される。任意の他の脂質異常症治療中の患者は、試験用に認定するためにこれらを中断する必要がある。スタチン治療(エゼチミブありまたはなし)を継続しなければならない場合、用量はランダム化のための空腹時TGベースライン認定測定の前に4週間以上安定でなければならない。スクリーニング時に脂質改変治療中ではない患者では、もしくは現在の脂質異常症治療を中断する必要がある患者ではランダム化の6週間前に、またはスクリーニング時に現在の脂質異常症治療の休薬を必要とする患者ではランダム化の8週間前に、スクリーニング訪問を行う必要がある。

30

【0186】

この試験の集団は、肥満度指数(BMI)45kg/m²以下を有している18歳超の男性および女性である。脂質改変治療中の患者および脂質改変治療中ではない患者は試験に登録される資格がある。患者はランダム化の資格を有するには、スクリーニング期間中に平均TGレベル500mg/dL以上および2000mg/dL以下を有する必要がある。

40

【0187】

空腹時TG値の認定の確認後、有資格の患者は12週間のランダム化二重盲検処置期間に入る。0週目に患者は以下の処置群のうち1つにランダムに割り当てられる：組成物1(1日約2g)、組成物1(毎日約3g)、組成物1(毎日約4g)、またはプラセボ。一日量は、単一用量として摂取されてもよく、1日当たり2回超の用量に分けてもよい。

【0188】

この試験においては1処置群当たり約80名の患者がランダム化される。層別化はランダ

50

ム化時のベースライン空腹時TGレベル(750mg/dL以下または750mg/dL超)、性別、およびスタチン治療の使用による。二重盲検処置期間中、患者は4週目、11週目、および12週目に有効性および安全性の評価のために施設に戻る。

【0189】

試験の一次目的は、空腹時TGレベル500mg/dL以上および2000mg/dL以下を有している患者において空腹時TGレベルを低下させる上での、プラセボに比べての一日量約2g、一日量約3g、および一日量約4gの組成物1の有効性を判定することである。

【0190】

試験の二次目的かつ調査目的は以下の通りである：

1. 毎日約2g、毎日約3gおよび毎日約4gの組成物1の安全性および耐容性を決定すること 10
2. 総コレステロール(TC)、非高密度リポタンパク質コレステロール(非HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)、および超低密度リポタンパク質コレステロール(VLDL-C)を含む脂質プロファイルに対する組成物1の効果を判定すること；
3. アポリポタンパク質A-I(apo A-I)、アポリポタンパク質B(apo B)、apo A-I/apo B比、リポタンパク質(a)(Lp[a])、およびリポタンパク質関連ホスホリパーゼA2(Lp-PLA2)に対する組成物1の効果を判定すること；
4. 低密度リポタンパク質(LDL)の粒子数および粒径、酸化LDL、ならびにC反応性タンパク質(CRP)に対する組成物1の効果を判定すること； 20
5. 細胞接着分子1(ICAM-1)、血管細胞接着分子1(VCAM_1)、インターロイキン1 β (IL-1 β)、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン8(IL-8)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン15(IL-15)、インターロイキン18(IL-18)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、腫瘍壊死因子 β (TNF- β)、およびプラスミノゲン活性化因子インヒビター1(PAI-1)に対する組成物1の効果を判定すること；
6. 活性化B細胞の核内因子 κ 軽鎖エンハンサー(NF- κ B)、ビトロネクチン受容体(α v β 3)、糖タンパク質IIb/IIIa(gpIIb/IIIa)、ならびに他の血小板因子および血栓形成因子に対する組成物1の効果を判定すること；
7. E-セレクチン、P-セレクチン、ホモシステイン、トロンボキサンB2(TXB2)、トロンボキサンA2(TXA2)、トロンボキサンB23(TXB3)、トロンボキサンA3(TXA3)、2,3-ジノルトロンボキサンB2、遊離脂肪酸(FFAまたはNEFA)、血清アミロイドA1、血清アミロイドA2、血清アミロイドA3、血清アミロイドA4、チオバルビツール酸(TBA)反応性物質、アディポネクチン(GBP-28)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、空腹時インスリン、空腹時グルカゴン、空腹時血漿グルコース、空腹時血漿フルクトサミン、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する組成物1の効果を判定すること； 30
8. フィブリノーゲン、フィブリンD二量体、血小板由来マイクロパーティクル、平均血小板容積(MPV)、血小板垂集団、アデノシン二リン酸誘発性血小板凝集、血小板内皮細胞接着分子(PECAM-1)、心拍数、ならびに収縮期血圧および拡張期血圧に対する組成物1の効果を判定すること； 40
9. 血漿中および赤血球膜中の脂肪酸濃度(EPA、DHA、およびDPAを含む)と空腹時TGレベルの減少との間の関係を調査すること；
10. 血漿中および赤血球膜中の脂肪酸濃度(EPA、DHA、およびDPAを含む)と空腹時TGレベルの減少との間の関係を調査すること。

【0191】

二重盲検処置期間の一次有効性変数は、ベースラインから12週エンドポイントまでの空腹時TGの変化パーセントである。

【0192】

二重盲検処置期間の二次有効性変数としては以下が挙げられる：ベースラインから12週 50

エンドポイントまでの空腹時非HDL-C、LDL-C、VLDL-C、HDL-C、Lp-PLA2、およびapo Bの変化パーセント。

【0193】

有効性評価の統計的方法は治療意図群(ITT)に対してかつプロトコル群に対して行われる。ベースライン測定値およびベースライン後測定値、変化パーセント、またはベースラインからの変化に関する記述統計は、すべての有効性変数について処置群毎および訪問毎に提示すべきである。

【0194】

一次および二次有効性分析は、ランダム化時の処置、性別、およびスタチン治療の使用を因子としかつベースライン空腹時TG値を共変数とする共分散分析(ANCOVA)モデルを使用して行われる。

10

【0195】

代替試験設計では、この試験番号3は組成物1の代わりに1つまたは複数の用量レベルの組成物2または3を用いて行われる。

【0196】

実施例36

以下では本発明の組成物の効果を判定するための試験(試験番号4)を説明する。

【0197】

空腹時高トリグリセリドレベル200mg/dL以上および499mg/dL以下を有しているスタチン処置患者における組成物1、2、または3の有効性および安全性を評価するための多施設プラセボ対照ランダム化二重盲検6~12週間試験。

20

【0198】

この多施設試験は、2~3週間の空腹時トリグリセリド(TG)レベル認定期間も含む4~6週間のスクリーニングおよび休薬期間(食事および生活習慣安定化期間を含み、あらゆる非スタチン/エゼチミブ脂質異常症投薬を休薬する)、それに続く6~12週間の二重盲検処置期間からなっている。スクリーニング時のスタチン治療中(エゼチミブありまたはなし)の患者は調査者によって、この治療が低密度リポタンパク質(LDL)レベル40mg/dl以上および100mg/dl未満を維持するか否かに関して評価される。スクリーニング時に、スタチン治療中ではない患者においては、LDLレベル40mg/dl以上および100mg/dl未満を実現するためにスタチン治療(エゼチミブありまたはなし)を開始すべきである。スタチン治療の用量は、ランダム化のためのTGベースライン認定測定の前に4週間以上安定でなければならない。

30

【0199】

この試験の集団は、肥満度指数(BMI)45kg/m²以下を有している18歳超の男性および女性である。脂質改変治療中の患者および脂質改変治療中ではない患者は試験に登録される資格がある。患者はランダム化の資格を有するには、認定期間中に平均空腹時TGレベル200mg/dL以上および499mg/dL以下を有する必要があった。

【0200】

空腹時TG値の認定の確認後、有資格の患者は6~12週間のランダム化二重盲検処置期間に入る。0週目に患者は以下の処置群のうち1つにランダムに割り当てられる：一日量約2グラムの組成物1、一日量約3グラムの組成物1、一日量約4グラムの組成物1、またはプラセボ。一日量は、単一用量として摂取されてもよく、1日当たり2回以上の用量に分けてもよい。

40

【0201】

この試験においては1処置群当たり約100~250名の患者がランダム化される。層別化は性別による。二重盲検処置期間中、患者は3週目または4週目、ランダム化処置期間の最終週の1週間前、およびランダム化処置期間の終わりに有効性および安全性の評価のために施設に戻る。

【0202】

試験の一次目的は、空腹時TGレベル200mg/dL以上および499mg/dL以下を有しているスタチン処置患者において空腹時TGレベルを低下させる上での、プラセボに比べての毎日約2

50

グラム、毎日約3グラム、および毎日約4グラムの組成物1の有効性を判定することにある。

【0203】

試験の二次目的かつ調査目的としては以下の目的を挙げることができるがそれに限定されない：

1. 毎日約2g、毎日約3g、および毎日約4gの組成物1の安全性および耐容性を決定すること；

2. 総コレステロール(TC)、非高密度リポタンパク質コレステロール(非HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)、および超低密度リポタンパク質コレステロール(VLDL-C)を含む脂質プロファイルに対する組成物1の効果を判定すること；

3. アポリポタンパク質A-I(apo A-I)、アポリポタンパク質B(apo B)、apo A-I/apo B比、リポタンパク質(a)(Lp[a])、およびリポタンパク質関連ホスホリパーゼA2(Lp-PLA2)に対する組成物1の効果を判定すること；

4. 低密度リポタンパク質(LDL)の粒子数および粒径、酸化LDL、高感度C反応性タンパク質(HSCRP)、ならびにC反応性タンパク質(CRP)に対する組成物1の効果を判定すること；

5. 細胞接着分子1(ICAM-1)、血管細胞接着分子1(VCAM_1)、インターロイキン1 β (IL-1 β)、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン8(IL-8)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン15(IL-15)、インターロイキン18(IL-18)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、腫瘍壊死因子 β (TNF- β)、およびプラスミノゲン活性化因子インヒビター1(PAI-1)に対する組成物1の効果を判定すること；

6. 活性化B細胞の核内因子 κ 軽鎖エンハンサー(NF- κ B)、ビトロネクチン受容体(α v β 3)、糖タンパク質IIb/IIIa(gpIIb/IIIa)ならびに他の血小板因子および血栓形成因子に対する組成物1の効果を判定すること；

7. E-セレクトイン、P-セレクトイン、ホモシステイン、トロンボキサンB2(TXB2)、トロンボキサンA2(TXA2)、トロンボキサンB23(TXB3)、トロンボキサンA3(TXA3)、2,3-ジノルトロンボキサンB2、遊離脂肪酸(FFAまたはNEFA)、血清アミロイドA1、血清アミロイドA2、血清アミロイドA3、血清アミロイドA4、チオバルビツール酸(TBA)反応性物質、アディポネクチン(GBP-28)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、空腹時インスリン、空腹時グルカゴン、空腹時血漿グルコース、空腹時血漿フルクトサミン、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する組成物1の効果を判定すること；

8. フィブリノーゲン、フィブリンD二量体、血小板由来マイクロパーティクル、平均血小板容積(MPV)、血小板垂集団、アデノシン二リン酸誘発性血小板凝集、血小板内皮細胞接着分子(PECAM-1)、心拍数、ならびに収縮期血圧および拡張期血圧に対する組成物1の効果を判定すること；

9. 血漿中および赤血球膜中の脂肪酸濃度(EPA、DHA、およびDPAを含む)に対する組成物1の効果を判定すること；

10. 血漿中および赤血球膜中の脂肪酸濃度(EPA、DHA、およびDPAを含む)と空腹時TGレベルの減少との間の関係を調査すること。

【0204】

二重盲検処置期間の一次有効性変数は、ベースラインから6~12週エンドポイントまでの空腹時TGの変化パーセントである。

【0205】

二重盲検処置期間の二次有効性変数としては以下が挙げられるがそれに限定されない：ベースラインから6~12週エンドポイントまでの空腹時非HDL-C、LDL-C、VLDL-C、HDL-C、Lp-PLA2、およびapo Bの変化パーセント。

【0206】

有効性評価の統計的方法は治療意図群(ITT)に対してかつプロトコル群に対して行われ

10

20

30

40

50

る。ベースライン測定値およびベースライン後測定値、変化パーセント、またはベースラインからの変化に関する記述統計は、すべての有効性変数について処置群毎および訪問毎に提示すべきである。

【0207】

一次および二次有効性分析は、ランダム化時の処置、性別、スタチン治療の種類、および糖尿病の診断を因子としかつベースライン空腹時TG値を共変数とする共分散分析(ANCOVA)モデルを使用して行われる。

【0208】

代替試験設計では、この試験番号4は組成物1の代わりに1つまたは複数の用量レベルの組成物2または3を用いて行われる。代替試験設計では、試験番号4は200~499mg/dLの代わりに約300~499mg/dLまたは約350~400mg/dLのベースライントリグリセリドレベルを有している患者を登録して行われる。

【0209】

実施例37

以下では本発明の組成物の効果を判定するための試験(試験番号5)を説明する。

【0210】

正常であり大部分が健康であるボランティアにおいて、組成物1、2、または3のうち1つの空腹時トリグリセリドレベルおよび他の薬力学エンドポイントに対する効果を、絶食条件下または摂食条件下での投与の後に基準化合物との比較で標準的4方向交差試験設計フォーマットにおいて評価する。VASCEPA(登録商標)、EPANOVA(商標)、LOVAZA(登録商標)、またはEPADEL(登録商標)を基準化合物として使用する。合計48名の対象を24名の群2つに分ける。各対象は、この4方向交差設計に基づく比較目的での彼または彼女自身の内部対照となる。試験対象の包含基準は、18歳~65歳であり、BMI 30~35(またはBMI 27~35)およびトリグリセリドレベル350mg/dL未満を有し、1週間当たり1回以下の魚食を消費し、かつフィブラート、 ω 3剤、およびナイアシンを含むがそれらに限定されないトリグリセリドを低下させるための薬物療法を現在処方されていない、ボランティアを含む。安定な降圧治療中、抗糖尿病治療中、および甲状腺治療中のボランティアは考慮され得る。安定なスタチン治療中の任意の人物は、トリグリセリドレベルが350mg/dL未満である場合に考慮される。しかし、試験におけるこの特定のプロファイルを有している対象の総構成は30%以下に限定される。

【0211】

非処方 ω 3栄養補助食品を自己投与しているボランティアは、試験開始の2週間前から試験終了までその使用を取り止めるよう要請される。アセトアミノフェン以外の非ステロイド系抗炎症薬を使用している対象は、それを差し控えて除痛用にアセトアミノフェンに切り替えるよう要請されるか、または試験での考慮から除外される。対象は、任意の種類のホルモン治療、体重減少薬、HIV治療、 β 遮断薬を受け取っている場合、または心不全、不整脈、急性冠症候群の任意の発症、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、および/または血管形成術を含む公知の心血管疾患と診断されている場合に除外される。

【0212】

試験番号5の設計

この試験において試験される化合物の経口投与の効果を、薬力学作用および対脂質効果を判定するために、摂食投与条件対絶食投与条件で評価する。組成物1また基準化合物を朝に約4グラム/日で、各化合物1グラムを含有するカプセル4個の投与によって投与する。

【0213】

終夜の絶食後に化合物をボランティアに与え、血漿試料を投与前ならびに1日目および14日目の投与時に得る。ボランティアは水の入手、および特定の時点で十分に規定された食料の入手を許される。その後、2~4週間の休薬期間に薬物投与を停止し、受け取る化合物に関して群を切り替え、すなわち、組成物1を最初に受け取った群は基準化合物を受け取るように切り替えられ、逆もまた同じである。2回目の14日投与サイクルの完了後、2~4週間の休薬期間に化合物投与を停止させ、その後上記と同様のサイクルを開始し、ここ

で組成物1および基準化合物を食物と共に投与する。

【0214】

空腹時血清トリグリセリドのベースライン血漿レベルを1日目、ならびに絶食期間または摂食複数種投与期間の開始および完了の直前に決定する。分析されるさらなる脂質パラメータおよび他のパラメータ(以下の「結果」を参照)は、既に記載の総コレステロール、LDL、HDL、VLDL、非HDL、およびNEFAを含んだ。

【0215】

凝固時間およびPAF誘発性凝集などの血小板機能に対する効果も判定する。電解質、ALT、AST、BUN、グルコース、血圧、体重などを含むがそれらに限定されない標準的な生理学的血漿および尿安全性マーカーを標準的な臨床試験実施基準に従ってモニタリングする。

10

【0216】

結果

試験の結果は、組成物1が基準化合物に比べて優れた空腹時トリグリセリド低下効果を示すことを示す。この効果は絶食投与条件および/または摂食投与条件下で見られる。組成物1の投与は、他の脂質パラメータ(HDLコレステロール、総コレステロール、非HDLコレステロール、VLDLコレステロールなど)、血小板機能、および以下のうち1つまたは複数に対する、ベースラインおよび基準化合物に比べて有利な効果を示す: アポリポタンパク質A-I(apo A-I)、アポリポタンパク質B(apo B)、apo A-I/apo B比、リポタンパク質(a)(Lp[a])、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA2(Lp-PLA2)、低密度リポタンパク質(LDL)の粒子数および粒径、酸化LDL、C反応性タンパク質(CRP)、高感度C反応性タンパク質(HSCRP)、細胞内接着分子1(ICAM-1)、E-セ렉チン、P-セ렉チン、血管細胞接着分子1(VCAM-1)または表面抗原分類106(CD106)、インターロイキン1 β (IL-1 β)、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン8(IL-8)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン15(IL-15)、インターロイキン18(IL-18)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、腫瘍壊死因子 β (TNF- β)、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1(PAI-1)、ホモシステイン、トロンボキサンB2(TXB2)、トロンボキサンA2(TXA2)、2,3-ジノルトロンボキサンB2、遊離脂肪酸(FFA)、血清アミロイドA1、血清アミロイドA2、血清アミロイドA3、血清アミロイドA4、チオバルビツール酸(TBA)反応性物質、アディポネクチン(GBP-28)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、フィブリノーゲン、フィブリンD二量体、血小板由来マイクロパーティクル、平均血小板容積(MPV)、血小板垂集団、心拍数、収縮期血圧および拡張期血圧、活性化B細胞の核内因子 κ 軽鎖エンハンサー(NF- κ β)、アデノシン二リン酸誘発性血小板凝集、血小板内皮細胞接着分子(PECAM-1)、ビトロネクチン受容体($\alpha_v\beta_v$)、ならびに糖タンパク質IIb/IIIa(gpIIb/IIIa)。この効果はVAS CEPA(登録商標)で観察された効果よりも有利である。組成物1の投与は、LDLコレステロールなどの他の非HDL脂質パラメータに対する、ベースラインおよび基準化合物に比べて有利な影響を示すか、最小限の影響を示すか、または影響を示さない。代替試験設計では、この試験番号5は組成物1の代わりに特定の用量レベルの組成物2または組成物3を用いて行われる。

20

30

【0217】

40

好ましい態様の説明

1. 少なくとも50%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。

2. 少なくとも60%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。

3. 少なくとも70%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。

50

4. 少なくとも75%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。
5. 少なくとも80%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。
6. 少なくとも85%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。
7. 少なくとも90%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。 10
8. 少なくとも95%の ω 3脂肪酸、その塩または誘導体を含むが、エイコサペンタエン酸(EPA; C20:5-n3)およびドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含み、かつEPA:DHA比が20:1よりも大きい、脂肪酸組成物。
9. 少なくとも2%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。
10. 少なくとも4%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。
11. 少なくとも5%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。 20
12. 少なくとも6%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。
13. 少なくとも7%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。
14. 少なくとも8%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。
15. 少なくとも10%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。
16. 少なくとも12%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。 30
17. 少なくとも15%のドコサペンタエン酸(DPA; C22:5-n3)を含む、好ましい態様1~8の1つに記載の組成物。
18. 95%以下のEPAを含む、好ましい態様1~17の1つに記載の組成物。
19. 10%以下の ω 6脂肪酸を含む、好ましい態様1~17の1つに記載の組成物。
20. 7%以下の ω 6脂肪酸を含む、好ましい態様1~17の1つに記載の組成物。
21. 5%以下の ω 6脂肪酸を含む、好ましい態様1~17の1つに記載の組成物。
22. 3%以下の ω 6脂肪酸を含む、好ましい態様1~17の1つに記載の組成物。
23. 5%以下のアラキドン酸(C22:4-n6)を含む、好ましい態様1~22の1つに記載の組成物。 40
24. 4%以下のアラキドン酸(C22:4-n6)を含む、好ましい態様1~22の1つに記載の組成物。
25. 3%以下のアラキドン酸(C22:4-n6)を含む、好ましい態様1~22の1つに記載の組成物。
26. 2%以下のアラキドン酸(C22:4-n6)を含む、好ましい態様1~22の1つに記載の組成物。
27. 1%以下のアラキドン酸(C22:4-n6)を含む、好ましい態様1~22の1つに記載の組成物。
28. ヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)も含む、好ましい態様1~27の一つに記載の組成物。 50

29. 少なくとも0.01%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

30. 少なくとも0.1%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

31. 少なくとも0.3%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

32. 少なくとも0.5%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

33. 少なくとも1%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

34. 少なくとも2%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

35. 少なくとも3%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

36. 少なくとも4%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の1つに記載の組成物。

37. 少なくとも5%のヘンエイコサペンタエン酸(C21:5-n3)を含む、好ましい態様1～27の一つに記載の組成物。

38. ω 3ペンタエン酸ではない5%以下の ω 3脂肪酸を含む、好ましい態様1～37の一つに記載の組成物。

39. ω 3ペンタエン酸ではない4%以下の ω 3脂肪酸を含む、好ましい態様1～37の1つに記載の組成物。

40. ω 3ペンタエン酸ではない3%以下の ω 3脂肪酸を含む、好ましい態様1～37の1つに記載の組成物。

41. ω 3ペンタエン酸ではない2%以下の ω 3脂肪酸を含む、好ましい態様1～37の1つに記載の組成物。

42. ω 3ペンタエン酸ではない1.5%以下の ω 3脂肪酸を含む、好ましい態様1～37の1つに記載の組成物。

43. ω 3ペンタエン酸ではない1.25%以下の ω 3脂肪酸を含む、好ましい態様1～37の1つに記載の組成物。

44. ω 3ペンタエン酸ではない1%以下の ω 3脂肪酸を含む、好ましい態様1～37の1つに記載の組成物。

45. 前記EPA:DPA比が99:1～1:99である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

46. 前記EPA:DPA比が60:1～1:60である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

47. 前記EPA:DPA比が50:1～1:10である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

48. 前記EPA:DPA比が40:1～1:3である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

49. 前記EPA:DPA比が40:1～1:2である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

50. 前記EPA:DPA比が40:1～1:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

51. 前記EPA:DPA比が30:1～1:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

52. 前記EPA:DPA比が20:1～1:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

53. 前記EPA:DPA比が10:1～1:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

54. 前記EPA:DPA比が5:1～1:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

55. 前記EPA:DPA比が10:1～2:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

56. 前記EPA:DPA比が20:1～2:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

57. 前記EPA:DPA比が30:1～2:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

58. 前記EPA:DPA比が40:1～2:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

59. 前記EPA:DPA比が50:1～2:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

60. 前記EPA:DPA比が10:1～3:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

61. 前記EPA:DPA比が20:1～3:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

62. 前記EPA:DPA比が30:1～3:1である、好ましい態様1～44の1つに記載の組成物。

10

20

30

40

50

63. 前記EPA:DPA比が40:1~3:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
64. 前記EPA:DPA比が50:1~3:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
65. 前記EPA:DPA比が60:1~3:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
66. 前記EPA:DPA比が10:1~5:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
67. 前記EPA:DPA比が20:1~5:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
68. 前記EPA:DPA比が30:1~5:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
69. 前記EPA:DPA比が40:1~5:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
70. 前記EPA:DPA比が50:1~5:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
71. 前記EPA:DPA比が60:1~5:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
72. 前記EPA:DPA比が20:1~10:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。 10
73. 前記EPA:DPA比が30:1~10:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
74. 前記EPA:DPA比が40:1~10:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
75. 前記EPA:DPA比が50:1~10:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
76. 前記EPA:DPA比が60:1~10:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
77. 前記EPA:DPA比が100:1~10:1である、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
78. 55%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
79. 60%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
80. 65%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
81. 70%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
82. 75%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。 20
83. 80%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
84. 85%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
85. 90%~95%のEPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
86. 1%~3%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
87. 1%~5%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
88. 2%~10%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
89. 3%~20%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
90. 3%~30%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
91. 3%~50%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
92. 3%~75%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。 30
93. 3%~90%のDPAを含む、好ましい態様1~44の1つに記載の組成物。
94. 脂肪酸がエチルエステルとして存在する、好ましい態様1~93の1つに記載の脂肪酸組成物。
95. 脂肪酸が遊離脂肪酸として存在する、好ましい態様1~93の1つに記載の脂肪酸組成物。
96. 脂肪酸が、ジグリセリド形態のエステルとして存在する、好ましい態様1~93の1つに記載の脂肪酸組成物。
97. 脂肪酸が、トリグリセリド形態のエステルとして存在する、好ましい態様1~93の1つに記載の脂肪酸組成物。
98. 前記組成物の脂肪酸を酸化から保護するのに十分な濃度で好適な抗酸化物質も含む、好ましい態様94~97の1つに記載の脂肪酸組成物。 40
99. エイコサペンタエン酸とドコサペンタエン酸の量が100~10,000mgの量で存在する、好ましい態様94~98に記載の組成物の1つを含む薬学的に好適な製剤。
100. エイコサペンタエン酸とドコサペンタエン酸の量が250~1,250mgの量で存在する、好ましい態様94~98に記載の組成物の1つを含む薬学的に好適な製剤または剤形。
101. エイコサペンタエン酸とドコサペンタエン酸の量が500~1,100mgの量で存在する、好ましい態様94~98に記載の組成物の1つを含む薬学的に好適な製剤または剤形。
102. エイコサペンタエン酸とドコサペンタエン酸の量が100~10,000mgの量で存在する、好ましい態様94~98に記載の組成物の1つを含む薬学的に好適な製剤または剤形。
103. 一日量100~10,000mgでの対象に対する好ましい態様94~102の1つに記載の製剤ま 50

たは剤形の投与方法または処置方法。

104. 一日量500～5,000mgでの対象に対する好ましい態様94～102の1つに記載の製剤または剤形の投与方法または処置方法。

105. 一日量1,500～4,100mgでの対象に対する好ましい態様94～102の1つに記載の製剤または剤形の投与方法または処置方法。

106. 前記対象が、非常に高いトリグリセリドを有している(500mg/dLまたは500mg/dL超)と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

107. 前記対象が、高いトリグリセリドを有している(200mg/dLまたは200mg/dL超、但し500mg/dL未満)と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

108. 前記対象が、スタチンでの処置を既に受けておりその後高いトリグリセリドを有している(200mg/dLまたは200mg/dL超、但し500mg/dL未満)と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

109. 前記対象が、TG 200～499mg/dLおよびLDLコレステロール 190mg/dLまたは190mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

110. 前記対象が、TG 300～700mg/dLおよびLDLコレステロール 190mg/dLまたは190mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

111. 前記対象が、TG 200～499mg/dLおよび非HDLコレステロール 200mg/dLまたは200mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

112. 前記対象が、TG 300～700mg/dLおよび非HDLコレステロール 200mg/dLまたは200mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

113. 前記対象が、TG 200～499mg/dLおよびLDLコレステロール 160mg/dLまたは160mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

114. 前記対象が、TG 300～700mg/dLおよびLDLコレステロール 160mg/dLまたは160mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

115. 前記対象が、TG 200～499mg/dLおよび非HDLコレステロール 160mg/dLまたは160mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

116. 前記対象が、TG 300～700mg/dLおよび非HDLコレステロール 160mg/dLまたは160mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

117. 前記対象が、TG 200～499mg/dLおよびLDLコレステロール 130mg/dLまたは130mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

118. 前記対象が、TG 300～700mg/dLおよびLDLコレステロール 130mg/dLまたは130mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

119. 前記対象が、TG 200～499mg/dLおよび非HDLコレステロール 130mg/dLまたは130mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

120. 前記対象が、TG 300～700mg/dLおよび非HDLコレステロール 130mg/dLまたは130mg/dL超を有している混合型脂質異常症と診断された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

121. 前記対象が、心血管イベントの危険性が実質的に増大していると診断/評価された患者である、好ましい態様103～105に記載の処置方法。

10

20

30

40

50

122. 前記対象が、糖尿病と診断された患者である、好ましい態様103~105に記載の処置方法。

123. 前記対象が、前糖尿病またはメタボリックシンドロームと診断された患者である、好ましい態様103~105に記載の処置方法。

124. 処置によって血中、血清、または血漿のトリグリセリドレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

125. 処置によって血中、血清、または血漿のトリグリセリドレベルの有意な減少が生じるが、血中、血清、または血漿のLDLコレステロールレベルが有意に増加しない、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

126. 処置によって血中、血清、または血漿の総コレステロールレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。 10

127. 処置によって血中、血清、または血漿の非HDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

128. 処置によって血中、血清、または血漿のLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

129. 処置によって血中、血清、または血漿のVLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

130. 処置によって血中、血清、または血漿のVLDLコレステロールレベルの有意な減少が生じるが、血中、血清、または血漿のLDLコレステロールレベルが有意に増加しない、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。 20

131. 処置によって血中、血清、または血漿のapo-Bレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

132. 処置によって血中、血清、または血漿のapo-C-IIIレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

133. 処置によって血中、血清、または血漿のLP-PLA2レベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

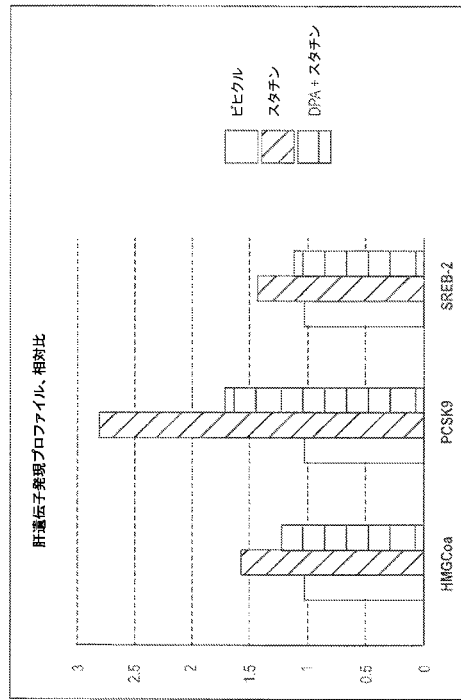
134. 処置によって血中、血清、または血漿のhs-CRPレベルの有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

135. 処置によって血中、血清、または血漿のHDLコレステロールレベルの有意な増加が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。 30

136. 処置によって血中、血清、または血漿のapo-Aレベルの有意な増加が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

137. 処置によって、特定の心血管イベントに罹患する危険性の有意な減少が生じる、好ましい態様103~123の1つに記載の処置方法。

28日間の投与の後の相対的肝遺伝子発現



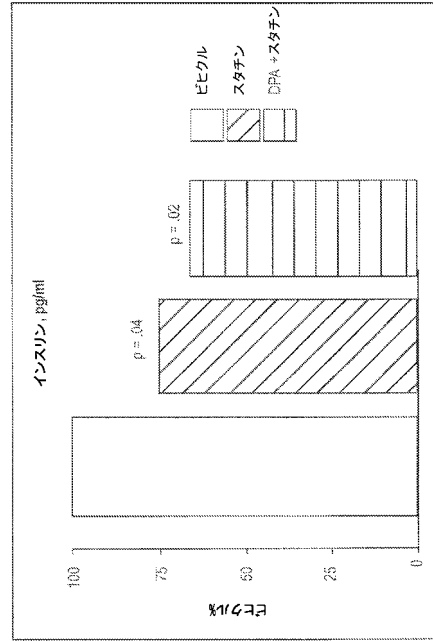
7日間の投与の後の空腹時血脂質値

絶対血脂値、各群の平均										
群	用量	n	TG	Chol	HDL	LDL	FFA	非HDL C		
ピヒクル	トウモロコシ油	16	430	231	75	22	1.80	156		
DPA	50 mg/kg	8	204	212	69	13	1.49	143		
DPA	200 mg/kg	8	301	218	72	13	1.61	146		
DPA	400 mg/kg	8	387	250	77	13	1.68	153		
DPA	1000 mg/kg	8	341	242	78	15	1.51	164		

ピヒクルからの差%										
群	用量	n	TG	Chol	HDL	LDL	FFA	非HDL C		
DPA	50 mg/kg	8	-54%	-8%	-8%	-40%	-17%	-8%		
DPA	200 mg/kg	8	-31%	-5%	-5%	-42%	-10%	-5%		
DPA	400 mg/kg	8	-12%	0%	3%	-40%	-7%	-2%		
DPA	1000 mg/kg	8	-22%	5%	4%	-31%	-16%	6%		

TG トリグリセリド (mg/dL)
Chol コレステロール (mg/dL)
HDL 高密度リポタンパク質 (mg/dL)
LDL 低密度リポタンパク質 (mg/dL)
FFA 遊離脂肪酸 (mmol)
非HDL C Chol-HDL (mg/dL)

28日間の投与の後の空腹時血糖・インスリンレベル



注: p値はピヒクルと比較したスチューデント検定を使用して決定した

【図 3】

【図 2】

【図 1】

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2013/073714 20.05.2014

International application No.

PCT/US13/73714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/202; A61P 3/06; C12P 7/64 (2014.01) USPC - 424/451; 435/134; 514/549 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) IPC(8) - A61K 31/202, 31/225, 31/232; A61P 3/06; C12P 7/64 (2014.01) USPC - 424/451, 456; 435/134; 514/549, 560 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) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; PubMed; IP.com; Docosapentaenoic acid, DPA, clupanodonic acid, triglyceride, TAG, GG, serum, hypertriglyceridemia, docosahexaenoic acid, DHA, method, composition		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 8,298,554 B2 (MANKU, M) October 30, 2012; column 3, lines 4-64; column 4, lines 1-10; column 15, lines 11-34; column 17, lines 30-31; column 22, lines 25-45	1-19, 39-42 — 20-34
Y	US 8,048,468 B2 (YOON, DH et al.) November 01, 2011; column 1, lines 7-15; column 5, lines 16-18; column 6, lines 1-8	20-38
Y	WO 2012/112511 A1 (JACKOWSKI, G et al.) August 23, 2012; paragraph [0049], [0054]	35-38
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 9 May 2014 (09.05.2014)		Date of mailing of the international search report 20 MAY 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2013/073714 20.05.2014

International application No.

PCT/US13/73714

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

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:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-19 and 39-42 are directed toward methods of reducing triglyceride levels, lipid parameter levels, a non-HDL cholesterol level, and increasing the HDL-cholesterol level, and the apo-A level, in subjects.

Group II: Claims 20-38 are directed toward fatty acid compositions and another method of reducing triglyceride levels in a subject.

-Continued Within the Next Supplemental Box-

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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 report covers 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

PCT/US2013/073714 20.05.2014

International application No.

PCT/US13/73714

---Continued from Box No. III: Observations where unity of invention is lacking---

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include reducing triglyceride levels, lipid parameter levels, a non-HDL cholesterol level, and increasing the HDL-cholesterol level, and the apo-A level, in subjects by administering to the subject a composition comprising docosapentaenoic acid (DPA) in an amount of at least 120 mg/day, which are not present in Group II; the special technical features of Group II include method of reducing triglyceride levels in a subject from a baseline triglyceride level, comprising administering to the subject a composition comprising at least about 55 percent docosapentaenoic acid (DPA) by weight of fatty acids present in the composition; and fatty acid composition comprising EPA plus DPA at a relative amount of at least 55 percent, also comprising DHA, and wherein the ratio of DPA:DHA is 1:1 or greater, which are not present in Group I.

The common technical features of Groups I-II are a method of reducing triglyceride levels in a subject from a baseline triglyceride level, comprising administering to the subject a composition comprising docosapentaenoic acid (DPA).

These common technical features are disclosed by US 8,298,554 B2 ('MANKU'). Manku discloses a method of reducing triglyceride levels in a subject from a baseline triglyceride level (method of treatment of a cardiovascular-related disease, hypertriglyceridemia wherein the baseline triglyceride level is reduced compared to a control arm; column 15, lines 11-13, lines 33-34; column 17, lines 30-31), comprising administering to the subject a composition comprising docosapentaenoic acid (DPA) (composition of the invention can contain fatty acids other than EPA including docosapentaenoic acid (DPA) in amounts about 4 percent of the amount of EPA (96 percent), corresponding when the composition of EPA is 5000 mg per day, the DPA amount in the composition is 200 mg; column 3, lines 4-5; column 4, lines 5-10; column 22, lines 25-28).

Since the common technical features are previously disclosed by Manku, these common features are not special and so Groups I-II lack unity.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, MC, 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ボボタス ジョージ
アメリカ合衆国 フロリダ州 ターポン スプリングス ノース フロリダ アベニュー 1 2 4
5

(72)発明者 ファウジー アブダル アジズ
アメリカ合衆国 フロリダ州 ボイントン ビーチ コロニー プリザーブ ドライブ 1 2 5 2
5

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DA05 DB09 MA01 MA04 NA14 ZC33