

(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2018-507901  
(P2018-507901A)

(43) 公表日 平成30年3月22日 (2018. 3. 22)

(5) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/397 (2006. 01)	A 6 1 K 31/397	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/194 (2006. 01)	A 6 1 K 31/194	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/20 (2006. 01)	A 6 1 K 31/20	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 9/10 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-548215 (P2017-548215)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月14日 (2016. 3. 14)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年10月26日 (2017. 10. 26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/022319  
 (87) 国際公開番号 W02016/149191  
 (87) 国際公開日 平成28年9月22日 (2016. 9. 22)  
 (31) 優先権主張番号 62/133, 128  
 (32) 優先日 平成27年3月13日 (2015. 3. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/250, 921  
 (32) 優先日 平成27年11月4日 (2015. 11. 4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516281436  
 エスペリオン・セラピューティクス・イン  
 コーポレイテッド  
 Esperion Therapeuti  
 cs, Inc.  
 アメリカ合衆国48108ミシガン州ア  
 ナバー、ランチェロ・ドライブ3891番  
 、スウィート150  
 (74) 代理人 110002572  
 特許業務法人平木国際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ETC1002及びエゼチミブを含む固定用量配合剤及び製剤並びに心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させる方法

(57) 【要約】

本明細書に開示されているのは、固定用量のETC-1002及びエゼチミブを含む組成物である。本明細書に開示されているのはまた、固定用量のETC-1002及びエゼチミブを使用するための方法である。使用は、対象における心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させる方法を含む。使用はまた、対象における高コレステロール血症を処置する方法を含む。

【選択図】 図1

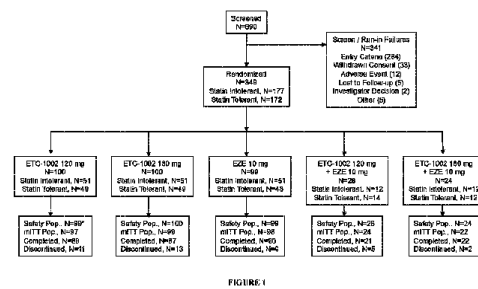


FIGURE 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

固定用量のETC-1002又はその類似体及び固定用量のエゼチミブ又はその類似体の固定用量配合剤をそれを必要とする対象に投与することを含む方法であって、任意選択で、ETC-1002を120mgの固定用量又は180mgの固定用量で投与し、エゼチミブを10mgの固定用量で投与し、任意選択で、対象における心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させる方法。

**【請求項 2】**

対象における超低密度リポタンパク質(VLDL)のレベルが、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低い、請求項1に記載の方法。

10

**【請求項 3】**

対象におけるVLDL粒子の数が、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低い、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

対象におけるVLDL粒子のサイズが、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低い、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

対象におけるアポリタンパク質A-1(ApoA1)のレベルが、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより高い、請求項1に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

対象におけるアポリタンパク質A-1(ApoA1)のレベルが、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものと比較して有意に変化していない、請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

対象におけるアポリタンパク質A-1(ApoA1)に対するアポリタンパク質B(ApoB)の比が、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低い、請求項1に記載の方法。

30

**【請求項 8】**

対象における心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させる方法であって、固定用量のETC-1002又はその類似体及び固定用量のエゼチミブ又はその類似体の固定用量配合剤をそれを必要とする対象に投与することを含み、任意選択で、ETC-1002を120mgの固定用量又は180mgの固定用量で投与し、エゼチミブを10mgの固定用量で投与し、任意選択で、対象が高コレステロール血症を有する方法。

**【請求項 9】**

対象における超低密度リポタンパク質(VLDL)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる、請求項8に記載の方法。

40

**【請求項 10】**

対象におけるVLDL粒子の数を、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる、請求項8に記載の方法。

**【請求項 11】**

対象におけるVLDL粒子のサイズを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる、請求項8に記載の方法。

**【請求項 12】**

50

対象におけるアポリポタンパク質A-1(ApoA1)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより高く増加させる、請求項8に記載の方法。

【請求項13】

対象におけるアポリポタンパク質A-1(ApoA1)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものと比較して有意に変化させない、請求項8に記載の方法。

【請求項14】

対象におけるアポリポタンパク質A-1(ApoA1)に対するアポリポタンパク質B(ApoB)の比を、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる、請求項8に記載の方法。

10

【請求項15】

対象がヒトである、請求項8に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、心血管状態を処置するか又は心血管状態のリスクを低減させるために有用な方法及び組成物に関する。スタチンは、心血管疾患の予防及び処置の基本であるが、患者の5%~29%においてスタチンに伴う筋肉症状を生じさせる場合がある。通常、血清クレアチンキナーゼ(CK)の上昇を伴わない、痛み、硬直、痙攣、又は筋力低下を含む筋肉の症状は、スタチン不耐性の主要な兆候である。この出願は、心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させるための、固定用量のETC-1002及びエゼチミブを含む方法及び組成物に関する。

20

【背景技術】

【0002】

低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)は、心血管疾患に対する確立したリスク因子である。しかし、多くの患者、例えば高コレステロール血症を有する患者は、従来の療法でLDL-Cを所望のレベルまで低減させることに失敗している。新たなコレステロール降下薬の進歩にもかかわらず、依然として残っている心血管リスク、特に高コレステロール患者で観察される心血管リスクが存在することにより、新たな、従来にはない医薬の探索が促進されている。新たな医薬品が開発され、人体のコレステロールレベルを低減させるのに効果がある。残念なことに、これらの薬物もネガティブな副作用を誘発する。コレステロール生合成の酵素を阻害するのに有効であることが示された多くの化合物も全身毒性である。したがって、コレステロールを低減させるのに有効且つ安全な新規医薬製剤に対する必要性が存在する。

30

【発明の概要】

【0003】

この出願は、心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させるための、固定用量のETC-1002及びエゼチミブを含む方法及び組成物に関する。

40

【0004】

ETC-1002は、肝臓のアデノシン三リン酸シトレートリアーゼを直接阻害して、コレステロールのデノボ合成を低減させ且つLDL受容体発現を増加させることによって、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)を低下させる薬剤である。1日120mg~240mgの用量で投与されたETC-1002は、2型糖尿病を有する患者及び筋肉に関連するスタチン不耐性を有する患者を含む種々の高コレステロール血症集団の第2a相臨床試験において、LDL-Cを27%~43%まで低減させた。本出願は、本明細書に開示されている、試験結果に基づいてETC-1002及びエゼチミブの固定用量配合剤を使用する方法に関して、スタチンに関連する筋肉症状の病歴を有する又は有さない高コレステロール血症患者の中で、エゼチミブ(EZE)単剤療法に対してETC-1002単剤療法(1日120mg又は180mg)及びEZE 10mgと組み合わせたETC-1

50

002の有効性及び安全性を比較したことを開示している。

【0005】

エゼチミブは、小腸におけるコレステロール吸収を減少させることにより体内のコレステロールレベルを低下させる化合物である。エゼチミブは、単独で又はスタチン療法と組み合わせて使用されうる。患者における総コレステロール値を低下させるのには有効であるが、臨床結果によれば、エゼチミブは、主要な心血管事象のアウトカム、例えば心臓発作又は心発作に関連するアウトカムに関して統計的に有意な影響を有することができることは未だに示されていない。さらに、エゼチミブは、アテローム性動脈硬化を低減させるのに有効であることも示されていない。

【0006】

本発明者らは、エゼチミブとETC-1002の両方が、スタチン耐性である患者及びスタチン不耐性である患者においてLDL-Cレベルの低下に直接影響を及ぼす(2週間以内)ことを見出した。さらに、本発明者らは、これら2つの療法を組み合わせることにより、協同的な活性、さらにLDL-Cレベルの低下、及び好ましい臨床処置が導かれることを見出している。したがって、本発明は、エゼチミブ及びETC-1002を含むコレステロール低下組成物を対象とする。これらの組成物は、患者の総コレステロール、具体的にはLDL-Cのさらなる低減を導く。

【0007】

本出願は、ETC-1002及びエゼチミブの固定用量配合剤を使用してコレステロールを低下させる方法も開示する。進行中の試験での観察に基づくと、ETC-1002及び固定投薬量のエゼチミブの併用療法は、ETC-1002単独の療法、又は固定の低投薬量から中程度投薬量の1種以上のスタチンと組み合わせた療法に対して、比較的有効且つ安全である。当然のことながら、固定投薬量のETC-1002及びエゼチミブの併用療法は、スタチンに関連する筋肉症状の病歴を有する又は有さない患者において、スタチン又はETC-1002の単剤療法(1日120mg又は180mg)に対しても有意に優れている。併用療法は、急性の高コレステロール血症患者においても、有意に優れた有効性及び安全性プロファイルを示す。

【0008】

一態様では、本発明の方法及び組成物は、10mg~80mgの高投薬量のスタチンでの安定したスタチン療法にもかかわらず、持続的に上昇したLDL-Cを有する患者におけるコレステロール(LDL-C、及び他のマーカー、例えば:トリグリセリド、ApoB、hsCRP、non-HDL-C、HDL-C、LDL粒子数、ApoA1、及び心血管疾患及び任意のAEのリスクの低下)をさらに低下させる。

【0009】

本発明のこれら及び他の特徴、態様、及び利点は、以下の説明、及び添付の図面を鑑みて、より理解されることになる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】患者の配置を示す図である。\*スタチン耐性であった1人の患者は、無作為化されたが、試験薬を受ける前に中止した。EZE=エゼチミブ、mITT=修正治療意図、Pop.=集団。

【図2】スタチン耐性によって階層化されたLDL-Cのベースラインからのパーセント変化を示す図である。12週目又はその前に行われた最後の観察が試験の終了点であり、12週目の値と若干異なる。EZE単剤療法に対するp値は、処置及びスタチン不耐性及び共変数としてのベースライン値に対する共分散モデルの分析によって決定される。EZEに対して\* $p < 0.05$ 、EZEに対して† $p < 0.01$ 、EZEに対して‡ $p < 0.0001$ 。EZE=エゼチミブ。

【図3】処置群及び時間によるLDL-Cのベースラインからのパーセント変化を示す図である。12週目の終了点におけるEZEに対するp値が示されている。12週目又はその前に行われた最後の観察が試験の終了点であり、12週目の値と若干異なる。EZE単剤療法に対するp値は、処置及びスタチン不耐性及び共変数としてのベースライン値に対する共分散モデルの分析によって決定される。EZE=エゼチミブ。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

## 【0011】

## 利点及び有用性

簡潔に言えば、以下により詳細に記載されているように、本明細書に記載されているのは、組成物、前記組成物を作製する方法並びにエゼチミブ及びETC-1002の固定用量配合剤を使用して心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させるための方法である。この手法に対する利点は多数あり、これらに限定されないが、エゼチミブ及びETC-1002の固定用量配合剤で処置した患者において、患者がエゼチミブ又はETC-1002のいずれか単独で処置された場合よりも、コレステロール及び低密度リポタンパク質のレベルの低減が増大することを含む。上述したように、スタチンは、心血管疾患の予防及び処置の基本であるが、患者の5%~29%においてスタチンに伴う筋肉症状を生じさせる場合がある。高コレステロール血症患者においてスタチンを中止すると、心血管リスクが高まるため、スタチンに伴う筋肉症状は重要な臨床問題である。不耐性のためにスタチン処置を中止する患者は、スタチン療法を継続する患者と比較して、8年生存率が減少する傾向を示す。したがって、筋肉に関するスタチン不耐性を示す患者に対して、心血管療法に対する重大な必要性が存在する。

10

## 【0012】

## 定義

特許請求の範囲及び明細書で使用される用語は、他に特定されなければ、以下に示すように定義される。

## 【0013】

特許請求の範囲及び明細書で使用される用語は、他に特定されなければ、以下に示すように定義される。さらに、本明細書で使用される任意の用語又は記号が以下に示すように定義されていない場合、当技術分野における通常の意味を有する。

20

## 【0014】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、要素を記載する文脈で(特に、以下の特許請求の範囲の文脈で)、「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」などの単数形の冠詞及び同様の言及は、本明細書で他に示されていなければ又は文脈に明らかに矛盾しなれば、単数形及び複数形の両方を網羅するものと解釈されるべきである。本明細書において値の範囲についての記載は、本明細書で他に示されていなければ、範囲の上界及び下界を含む、範囲内にある個々の値を個別に指す簡略化方法として作用することを単に意図するのではなく、個々の値は、本明細書に個別に記載されているのと同様に本明細書に組み込まれる。本明細書に記載されている全ての方法は、本明細書で他に示されていなければ又は文脈に明らかに矛盾しなれば、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書で与えられる任意の及び全ての実施例、又は例示の言語(例えば、「など」)の使用は、他に述べられていなければ、単に実施例をより説明することを意図するものであり、特許請求の範囲の範囲に制限をもたらすものではない。本明細書における言語は、本質的に、いかなる特許請求されていない要素も指すものとして解釈されるべきではない。

30

## 【0015】

一般的に、ある特定の要素、例えば水素又はHへの言及は、その要素の全ての同位体を含むことを意味する。例えば、R基が水素又はHを含むことが定義されている場合、重水素及びトリチウムも含む。したがって、トリチウム、 $C^{14}$ 、 $P^{32}$ 及び $S^{35}$ などの放射性同位体を含む化合物は、本技術の範囲内にある。このような標識を本技術の化合物に挿入するための手順は、本明細書の開示に基づいて当業者にとって容易に明らかとなる。

40

## 【0016】

用語「寛解」は、疾患状態、例えば炎症性疾患状態の処置における任意の治療上有益な結果を指し、疾患状態の重症度若しくは進行の減弱、緩解、又は治癒を含む。一部の実施形態では、「寛解」は、疾患状態の予防を含む。

## 【0017】

用語「インビトロ」は、生物から分離して増殖する、例えば組織培養で増殖する生細胞

50

で生じるプロセスを指す。

【0018】

用語「インビボ」は、生物内で生じるプロセスを指す。

【0019】

用語「哺乳類」は、本明細書で使用する場合、ヒト及び非ヒトの両方を含み、これらに限定されないが、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、マウス、ウシ、ウマ、及びブタを含む。

【0020】

用語「十分量」は、所望の効果を生じさせるのに十分な量、例えば、細胞におけるタンパク質凝集を調節するのに十分な量を意味する。

【0021】

用語「治療有効量」は、疾患の症状を寛解させるのに有効な量である。予防は療法と考えることができるので、治療有効量は、一部の実施形態では、「予防有効量」であってよい。

【0022】

本技術の化合物は、溶媒和物、特に水和物として存在することができる。水和物は、化合物又は化合物を含む組成物の製造中に形成する場合があります、又は水和物は、化合物の吸湿性により経時的に形成する場合があります。本技術の化合物は、とりわけDMF、エーテル、及びアルコール溶媒和物を含む有機溶媒和物としても存在することができる。任意の特定の溶媒和物の特定及び製造については、合成有機又は医薬品化学の当業者の技術の範囲内である。

【0023】

「対象」は、本発明の化合物を使用して処置される哺乳動物生物体を指す。「対象」は、ヒト又は非ヒト哺乳動物生物体であってよい。

【0024】

「互変異性体」は、エノール-ケト及びイミン-エナミン互変異性体などの、プロトンの位置が異なる化合物の代替形態、又はピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールなどの環NH部分及び環=N部分の両方に結合している環原子を含有するヘテロアリアル基の互変異性形態を指す。

【0025】

対象の疾患又は障害を「処置すること(treating)」又は「処置(treatment)」は、1)疾患若しくは障害の影響を受けやすい又は疾患若しくは障害の症状を未だ呈していない対象において疾患又は障害が生じるのを予防すること、2)疾患若しくは障害を阻害すること又はその発症を阻止すること、或いは3)疾患又は障害の退行の原因を寛解させること又は緩和することを指す。

【0026】

本明細書で使用する場合、用語「予防する(prevent)」、「予防すること(preventing)」、「予防(prevention)」、「予防的処置(prophylactic treatment)」などは、疾患、障害、又は状態を有していないが、発症するリスクを有するか又は発症しやすい対象の疾患、障害、又は状態を発症する可能性を低減させることを指す。したがって、一部の実施形態では、薬剤は、疾患、障害、若しくは状態の徴候を予防するために、又は疾患、障害、又は状態の再発を予防するために予防的に投与することができる。

【0027】

この明細書及び添付の特許請求の範囲の目的として、他に示されていないならば、本明細書及び特許請求の範囲で使用されている量、サイズ、寸法、比率、形状、配合、パラメーター、パーセント、パラメーター、数量、特徴、及び他の数値を表現する全ての数値は、用語「約」が、値、量又は範囲を明示的に表していない場合でも、全ての場合に、用語「約」で修正されているものとして理解されるべきである。したがって、逆のことが示されていないならば、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に示されている数値パラメーターは、正確ではなく、正確である必要もないが、許容差、換算計数、丸め、測定誤差など、

10

20

30

40

50

及び本開示の主題によって得られると考えられる所望の特性に応じて当業者に公知の他の因子を反映して、所望のように、およそであるか及び/又は大きいか若しくは小さくてもよい。例えば、用語「約」は、値を指す場合、ばらつきが、本開示の方法を実行するのに又は本開示の組成物を用いるのに適切であるように、特定の量から、一部の態様では±10%、一部の態様では±50%、一部の態様では±20%、一部の態様では±10%、一部の態様では±5%、一部の態様では±1%、一部の態様では±0.5%、及び一部の態様では±0.1%のばらつきを包含することを意味することができる。

【0028】

他に定義されていなければ、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、この発明が属する技術分野の当業者によって通常理解される意味を有する。

10

【0029】

ここで、任意の及び全てのヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキル置換基は、O、N、及びSからなる群から選択される4つまでのヘテロ原子を含有してよい。

【0030】

上記で定義された全ての置換基において、それら自体にさらなる置換基を有する置換基を定義することによって到達したポリマー(それ自体が置換アリアル基で置換されている置換基としての置換アリアル基を有する置換アリアルなど)は、本明細書に含まれることを意図しないことを理解されたい。このような場合、このような置換基の最大数は、3である。すなわち、上記定義のそれぞれは、各官能基が置換されている(1~3つの位置で)及び任意及び全てのこれらの置換基はもう1回だけ置換されてもよい(1~3つの位置で)という制限によって拘束されている。

20

【0031】

上記定義は、容認できない置換パターン(例えば、5つのフルオロ基で置換されたメチル)を含むことを意図しないことを理解されたい。このような容認できない置換パターンは当業者によく知られている。

【0032】

この出願全体を通して、本文は、本発明の化合物、組成物、及び方法の種々の実施形態を指す。記載された種々の実施形態は、様々な実例を提供することを意味し、代替種の記載として解釈されるべきではない。むしろ、本明細書で提供される種々の実施形態についての記載が重複範囲のものであってもよいことに留意されたい。本明細書で説明される実施形態は、単に例示であり、本技術の範囲を制限することを意味するものではない。

30

【0033】

略語:

AEは、有害事象に対する略語である

【0034】

CKは、クレアチンキナーゼに対する略語である

【0035】

EZEは、エゼチミブに対する略語である

【0036】

HDL-Cは、高密度リポタンパク質コレステロールに対する略語である

40

【0037】

CRPは、高感度C反応性タンパク質に対する略語である

【0038】

LDL-Cは、低密度リポタンパク質コレステロールに対する略語である

【0039】

LSは、最小二乗に対する略語である

【0040】

NCEP ATP-IIIは、ナショナルコレステロール教育プログラムの成人治療の専門委員会III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)に対する略語である

50

## 【 0 0 4 1 】

non-HDL-Cは、非高密度リポタンパク質コレステロールに対する略語である

## 【 0 0 4 2 】

VLDLは、超低密度リポタンパク質に対する略語である

## 【 0 0 4 3 】

## 療法

本明細書で開示されているのは、固定用量のETC-1002又はその類似体及び固定用量のエゼチミブ又はその類似体の固定用量配合剤をそれを必要とする対象に投与することを含む方法であって、任意選択で、ETC-1002を120mgの固定用量又は180mgの固定用量で投与し、エゼチミブを10mgの固定用量で投与する方法である。

10

## 【 0 0 4 4 】

一部の態様では、方法は、対象における低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させ、任意選択で、この方法は、対象における心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させる。

## 【 0 0 4 5 】

一部の態様では、ETC-1002は、120mgの固定用量又は180mgの固定用量で投与し、エゼチミブは、10mgの固定用量で投与する。

## 【 0 0 4 6 】

一部の態様では、対象は、高コレステロール血症を有し、方法は、高コレステロール血症を処置することをさらに含む。

20

## 【 0 0 4 7 】

一部の態様では、方法は、対象における心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させる。

## 【 0 0 4 8 】

一部の態様では、方法は、対象におけるコレステロールのレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。

## 【 0 0 4 9 】

一部の態様では、方法は、対象におけるLDL-Cのレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。一部の態様では、方法は、対象におけるC反応性タンパク質(hsCRP)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。一部の態様では、方法は、対象におけるアポリポタンパク質B(ApoB)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。一部の態様では、方法は、対象における非高密度リポタンパク質コレステロールのレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。一部の態様では、方法は、対象におけるトリグリセリドのレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。一部の態様では、方法は、対象におけるLDL粒子数を、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。

30

40

## 【 0 0 5 0 】

一部の態様では、LDL-Cは、対象において、ベースラインに対して少なくとも30、35、40、43、45、48、又は50%低下される。一部の態様では、non-HDL-Cは、対象において、ベースラインに対して少なくとも30、35、37、40、42、又は45%低下される。一部の態様で

50

は、hsCRPは、対象において、ベースラインに対して少なくとも20、25、26、30、35、38、又は40%低下される。

【0051】

一部の態様では、エゼチミブ及びETC-1002は、それぞれ経口的に投与する。一部の態様では、エゼチミブ及びETC-1002は、それぞれ少なくとも1日に一回投与する。一部の態様では、エゼチミブ及びETC-1002は、それぞれ少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間、少なくとも1日に1回投与する。

【0052】

一部の態様では、対象は、脂質異常である。一部の態様では、対象は、高コレステロール血症を有する。一部の態様では、対象は、肥満であり、任意選択で、対象のBMIは、18 ~ 45kg/m<sup>2</sup>である。一部の態様では、対象は、スタチン耐性である。一部の態様では、対象は、スタチン不耐性である。一部の態様では、対象は、スタチン療法の間に開始するか又は増大し、スタチン療法が中止された場合に解決する筋肉に関連する症状、例えば痛み、うずき、筋力低下、又は痙攣によって、FDAに承認された最低用量の1種のスタチンを含む少なくとも2種のスタチンに耐性を有することができない。

10

【0053】

一部の態様では、対象は、130 ~ 220mg/dLのLDL-Cベースラインレベルを有する。一部の態様では、対象は、400mg/dL以下のトリグリセリドベースラインレベルを有する。

【0054】

一部の態様では、エゼチミブ及びETC-1002は、同時に投与する。一部の態様では、エゼチミブ及びETC-1002は、別々に投与する。

20

【0055】

本明細書で開示されているのはまた、対象における心血管疾患を処置するか又は心血管疾患のリスクを低減させる方法であって、固定用量のETC-1002又はその類似体及び固定用量のエゼチミブ又はその類似体の固定用量配合剤をそれを必要とする対象に投与することを含み、任意選択で、ETC-1002を120mgの固定用量又は180mgの固定用量で投与し、エゼチミブを10mgの固定用量で投与し、任意選択で、対象における低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させ、任意選択で、対象が高コレステロール血症を有する方法である。

30

【0056】

本明細書で開示されているのはまた、ETC-1002及びエゼチミブを含む医薬組成物であって、任意選択で、ETC-1002が120mg又は180mgの固定用量で存在し、エゼチミブが10mgの固定用量で存在する、医薬組成物である。

【0057】

一部の態様では、組成物は、薬学的に許容されるビヒクルをさらに含む。一部の態様では、ETC-1002は、120mg又は180mgの固定用量で存在し、エゼチミブは、10mgの固定用量で存在する。一部の態様では、組成物は、経口送達用に製剤化される。一部の態様では、組成物は、1日1回投与するために製剤化される。

40

【0058】

一部の態様では、方法は、対象におけるアポリポタンパク質B(ApoB)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。

【0059】

一部の態様では、方法は、対象におけるアポリポタンパク質A1(ApoA1)のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。

【0060】

一部の態様では、方法は、対象におけるApoA1のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けてい

50

る対照の対象のものより増大させる。

【0061】

一部の態様では、方法は、対象におけるApoA1のレベルを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものと比較して変化させない。

【0062】

一部の態様では、方法は、対象におけるApoA1に対するApoBの比を、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。

【0063】

一部の態様では、方法は、対象における超低密度リポタンパク質粒子(VLDL)の数を、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。

【0064】

一部の態様では、方法は、対象における超低密度リポタンパク質粒子(VLDL)のサイズを、プラセボ、120mgの固定用量のETC-1002、180mgの固定用量のETC-1002、又は10mgの固定用量のエゼチミブを受けている対照の対象のものより低下させる。

【0065】

化合物

エゼチミブ及びETC-1002の配合剤が、本明細書に記載されている。

【0066】

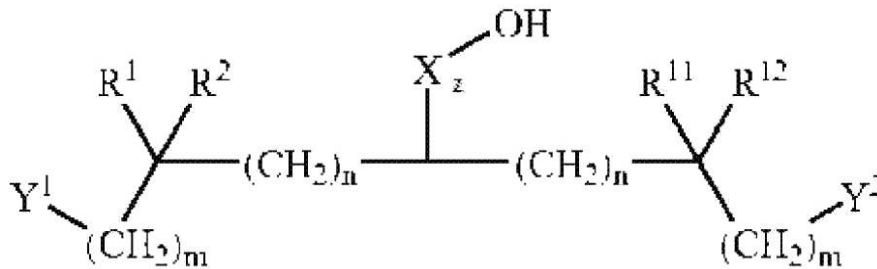
以下の式Iは、ETC-1002及びETC-1002の類似体を示す。

【0067】

式I:

【0068】

【化1】



[式中、mは、出現する毎に、独立して、0~5の範囲の整数であり、(b)nは、出現する毎に、独立して、3~7の範囲の整数であり、(c)Xは、(CH<sub>2</sub>)、又はPhであり、ここで、zは、0~4までの整数であり、Phは、1,2-、1,3-、又は1,4置換フェニル基であり、(d)R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>、及びR<sup>12</sup>は、出現する毎に、独立して、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、フェニル、又はベンジルであり、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>、及びR<sup>12</sup>は、それぞれ同時にHではなく、(e)Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は、出現する毎に、独立して、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、OH、COOH、COOR<sup>3</sup>、SO<sub>3</sub>H、

【0069】

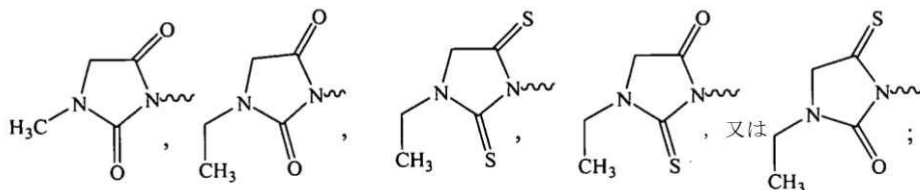
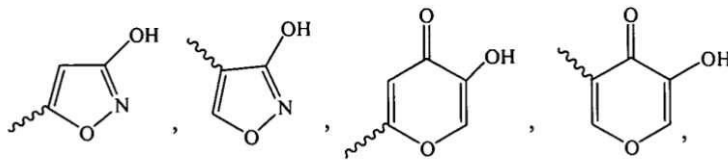
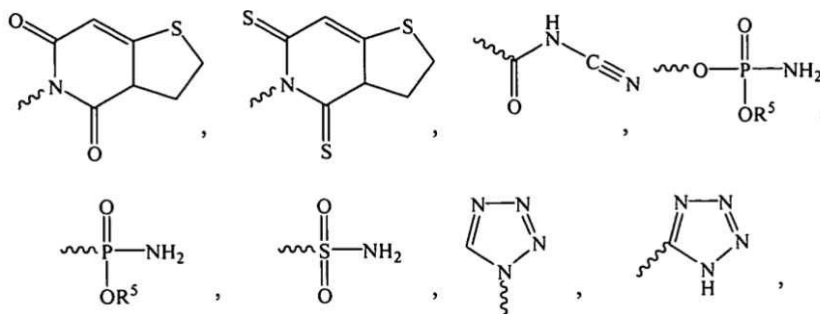
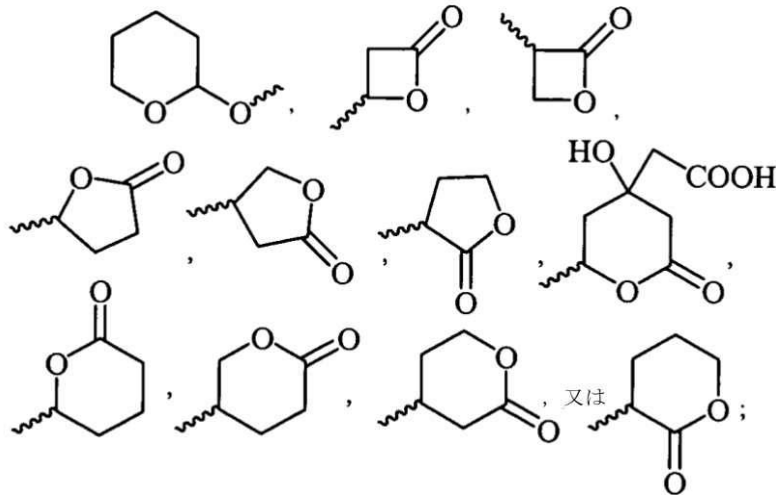
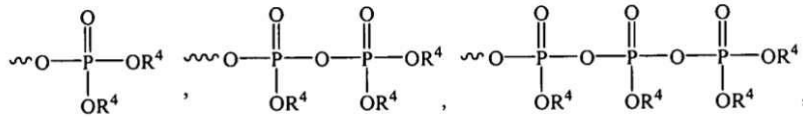
10

20

30

40

## 【化2】



(式中、(i)Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は、それぞれ同時に(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルではなく、(ii)R<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、フェニル、又はベンジルであり、置換されていないか又は1つ以上のハロ、OH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、若しくはフェニル基で置換されており、(iii)R<sup>4</sup>は、出現する毎に、独立して、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、又は(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニルであり、置換されていないか又は1つ若しくは2つのハロ、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、若しくはフェニル基で置換されており、(iv)R<sup>5</sup>は、出現

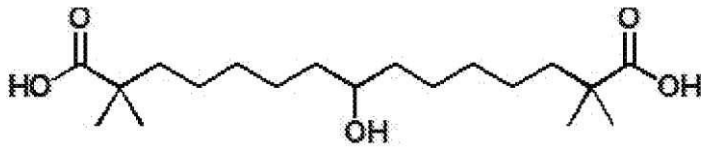
する毎に、独立して、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、又は(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニルである]  
である]。

【0070】

ETC-1002の構造:

【0071】

【化3】



10

【0072】

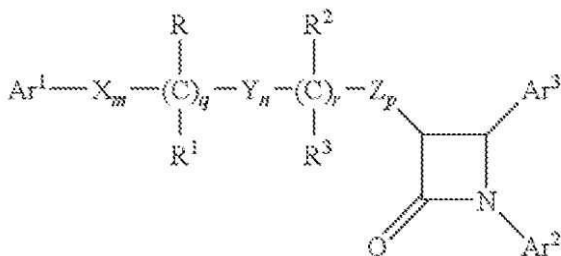
ETC-1002は、8-ヒドロキシ-2,2,14,14テトラメチルペンタデカン二酸と称される場合もある。

【0073】

以下の式(II)は、エゼチミブ及びエゼチミブの類似体を示す:

【0074】

【化4】



20

ここで、上記式(II)又はその塩において、式中、Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は、独立して、アリール及びR<sup>4</sup>-置換アリールからなる群から選択され、Ar<sup>3</sup>は、アリール又はR<sup>5</sup>-置換アリールであり、X、Y及びZは、独立して、-CH<sub>2</sub>-、-CH(低級アルキル)-及び-C(ジ低級アルキル)-からなる群から選択され、R及びR<sup>2</sup>は、独立して、-OR<sup>6</sup>、-O(CO)R<sup>6</sup>、-O(CO)OR<sup>9</sup>及び-O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>からなる群から選択され、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立して、水素、低級アルキル及びアリールからなる群から選択され、qは、0又は1であり、rは、0又は1であり、m、n及びpは、独立して、0、1、2、3又は4から選択され、但し、q及びrの少なくとも1つは1であり、m、n、p、q及びrの合計は、1、2、3、4、5又は6であることを条件とし、但し、pが、0であり、rが、1である場合、m、q及びnの合計は、1、2、3、4又は5であることを条件とし、R<sup>4</sup>は、低級アルキル、-OR<sup>6</sup>、-O(CO)R<sup>6</sup>、-O(CO)OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>、-O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COOR<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-(低級アルキレン)COOR<sup>6</sup>、-CH=CH-COOR<sup>6</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>及びハロゲンからなる群から独立して選択される1~5置換基であり、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>6</sup>、-O(CO)R<sup>6</sup>、-O(CO)OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>、-O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COOR<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-(低級アルキレン)COOR<sup>6</sup>及びC=C-COOR<sup>6</sup>からなる群から独立して選択される1~5置換基であり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、アリール及びアリール置換低級アルキルからなる群から選択され、R<sup>9</sup>は、低級アルキル、アリール又はアリール置換低級アルキルである。

30

40

【0075】

エゼチミブは、1-(4-フルオロフェニル)-3(R)-[3(S)-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4(S)-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-アゼチジノン、又は(3R,4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-

50

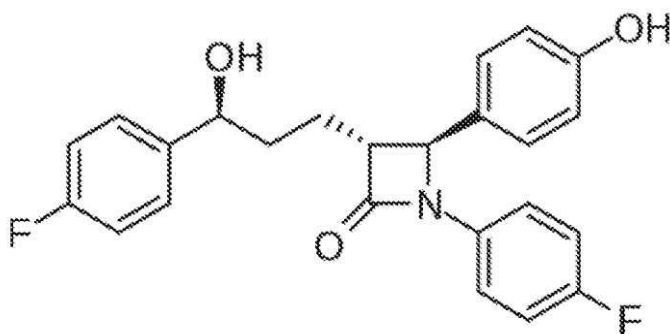
ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オンと称される場合もある。

【0076】

エゼチミブの構造は：

【0077】

【化5】



10

である。

【0078】

式IによるETC-1002の任意及び全ての類似体は、本明細書で開示されている方法及び/又は組成物又は製剤のいずれにおいても使用することができることが認められる。式IIによるETC-1002の任意及び全ての類似体は、本明細書で開示されている方法及び/又は組成物又は製剤のいずれにおいても使用することができることが、さらに認められる。

20

【0079】

ETC-1002及びエゼチミブの合成

ETC-1002及びETC-1002の合成方法は、発行された米国特許第7,335,799号に開示されている。この方法の詳細は、公開された米国特許出願公開第2005-0043278号の明細書の段落[0247]～[0343]に見出すことができ、そのそれぞれは参照により本明細書に組み込まれている。

【0080】

エゼチミブ及びエゼチミブの合成方法は、発行された米国特許第5,631,365号に開示されている。この方法の詳細は、明細書の4頁右欄、43行から始まり、11頁右欄、65行までに見出すことができ、そのそれぞれは参照により本明細書に組み込まれている。

30

【0081】

例えば、エゼチミブに対しては特有の又は代替の芳香族置換基を含む場合がある、これら2種の有機化合物のあらゆる類似体に対するあらゆる他の合成法の修正は、当業者の範囲内である。例えば、当業者は、最終のエゼチミブ類似体化合物に、特有の若しくは所望の置換アリール又はさらにヘテロアリール環系を組み込むために合成についての参照テキストを使用することができる。このような参照文献には、これらに限定されないが、Fieser及びFieserのReagents for Organic Synthesis、1～15巻(John Wiley, and Sons、1991)、RoddのChemistry of Carbon Compounds、1～5巻、並びにSupplementals (Elsevier Science Publishers、1989)、Organic Reactions、1～40巻(John Wiley, and Sons、1991)、MarchのAdvanced Organic Chemistry、(John Wiley, and Sons、第5版、2001)、並びにLarockのComprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.、1989)、T. W. Greene及びP.G.M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley、New York、1999が含まれる。

40

【0082】

使用方法

本発明は、心血管疾患を処置又は予防するための方法であって、対象に、固定用量の化合物又は本発明の化合物及び薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。本明細書で使用する場合、用語「心血管疾患」は、心臓及び循環器系の疾患を指す。これらの疾患は、異常リポタンパク血症及び/又は脂質異常を伴うことが多い。本発明の組成物が予防又は処置に有用である心血管疾患には、これらに限定され

50

ないが、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化、心発作、虚血、内皮機能不全、特に血管弾性に影響を及ぼす機能不全、末梢血管疾患、冠動脈心疾患、心筋梗塞、脳梗塞及び再狭窄が含まれる。

#### 【0083】

本発明は、脂質異常を処置又は予防するための方法であって、対象に、固定用量の化合物又は本発明の化合物及び薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。本明細書で使用する場合、用語「脂質異常」は、脂質の血中レベル異常を導くか又は脂質の血中レベル異常によって現われる障害を指す。血中の脂質レベルが高すぎる程度に対して、本発明の組成物は、正常レベルを回復するまで患者に投与する。脂質の正常レベルは、当業者に公知の医学論文に報告されている。例えば、LDL、HDL、遊離トリグリセリド及び脂質代謝に関連する他のパラメーターの推奨血中レベルは、アメリカ心臓協会(American Heart Association)のウェブサイト及び国立心肺血液研究所(National Heart, Lung and Blood Institute)のナショナルコレステロール教育プログラム(National Cholesterol Education Program)のウェブサイト(それぞれ、[http://www.americanheart.org/cholesterol-/about\\_level.html](http://www.americanheart.org/cholesterol-/about_level.html)及び[http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c\\_what.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c_what.html))に見出すことができる。現時点で、血中のHDLコレステロールの推奨レベルは、35mg/dL超であり、血中のLDLコレステロールの推奨レベルは、130mg/dL未満であり、血中の推奨されるLDL:HDLコレステロール比は、5:1未満、理想的には3.5:1であり、血中の遊離トリグリセリドの推奨レベルは、200mg/dL未満である。

10

#### 【0084】

本発明の組成物が予防又は処置に有用である脂質異常には、これらに限定されないが、高脂血症及び高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールの血中レベルの低下が含まれる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物によって予防又は処置するための高脂血症は、家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症、リポタンパク質リパーゼ変異により生じる低減又は欠乏を含むリポタンパク質リパーゼレベル又は活性の低減又は欠乏、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、尿素体の高血中レベル(例えば、ベータ-OH酪酸)、Lp(a)コレステロールの高血中レベル、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールの高血中レベル、超低密度リポタンパク質(VLDL)コレステロールの高血中レベル及び非エステル化脂肪酸の高血中レベルである。

20

#### 【0085】

本発明は、さらに、患者における脂質代謝を変更する、例えば患者の血中LDLを低減させる、患者の血中遊離トリグリセリドを低減させる、患者の血中のLDLに対するHDLの比を増大させる、並びにけん化脂肪酸合成及び/又は非けん化脂肪酸合成を阻害するための方法であって、患者に、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む組成物を脂質代謝を変更させるのに有効な量で投与することを含む方法を提供する。

30

#### 【0086】

##### 医薬組成物

心血管疾患を処置するための方法も本発明に包含される。本発明の前記方法は、治療有効量のエゼチミブ及びETC-1002を投与することを含む。エゼチミブ及びETC-1002の固定用量配合剤は、医薬組成物において製剤化することができる。これらの組成物は、薬学的に許容される賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤又は当業者によく知られた他の材料を含むことができる。このような材料は、非毒性であるべきであり、活性成分の有効性を妨げない。担体又は他の材料の正確な性質は、投与経路、例えば経口、静脈内、皮膚又は皮下、鼻、筋肉内、腹腔内経路によって変わりうる。

40

#### 【0087】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤又は液剤形態であってよい。錠剤又は丸剤は、ゼラチン又はアジュバントなどの固体担体を含むことができる。一般的に、液体医薬組成物は、水、石油、動物若しくは植物油、鉱油又は合成油などの液体担体を含む。生理食塩水、ブドウ糖若しくは他の糖類溶液又はエチレングリコール、プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールを含むことができる。

50

## 【0088】

一態様では、本発明の医薬組成物は、本明細書に開示されている1種以上の化合物から作成され、丸剤の形態である。

## 【0089】

別の態様では、本明細書で開示されているのは、コレステロール若しくは本明細書で開示されている関連マーカー(HDL-C、ApoA1など)を低下させるか又は心血管疾患若しくは異常リポタンパク血症及び/若しくは脂質異常を処置若しくは予防するための方法であって、対象に、120mg又は180mgの固定用量のETC-1002及び10mgの固定用量のエゼチミブを含む丸剤の形態で、医薬組成物を投与することを含む方法である。

## 【0090】

静脈内、皮膚若しくは皮下注射、又は患部への注射では、活性成分は、パイロジェンフリーであり、適切なpH、等張性及び安定性を有する非経口的に許容される水溶液の形態で存在する。当業者は、例えば生食水注射、リンゲル液、乳酸加リンゲル液などの等張ピヒクルを使用して、十分に、適切な溶液を調製することができる。必要であれば、保存剤、安定剤、緩衝剤、抗酸化剤及び/又は他の添加剤を含むことができる。

## 【0091】

個体に与えられるものが小分子であるか本発明による他の薬学的に有用な化合物である場合、投与は、「治療有効量」又は「予防有効量」(現状では、予防は療法と考えることができるが)であることが好ましく、これは個体に利益を示すのに十分である。投与される実際の量、及び投与の速度及び時間経過は、処置されるタンパク質凝集疾患の性質及び重症度によって変わる。処置の処方、例えば投薬量の決定などは、一般開業医及び他の医師の責任の範囲内であり、典型的には、処置される障害、個々の患者の状態、送達部位、投与方法及び開業医に知られている他の要因を考慮する。上述の技術及びプロトコルの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、Osol, A.(編)、1980に見出すことができる。

## 【0092】

組成物は、処置される状態に応じて、同時に又は連続して、単独で又は他の処置と組み合わせ投与することができる。

## 【0093】

## [実施例]

以下は、本発明を実施するための具体的な実施形態の例である。例は、例示の目的のみで与えられ、いかなる意味においても本発明の範囲を制限することを意図しない。使用される数(例えば、量、温度など)に対して正確性を確保するために努力したが、いくらかの実験誤差及び逸脱は、当然のことながら許容されるべきである。

## 【0094】

本発明の実施には、他に示されなければ、当技術分野の技術の範囲内のタンパク質化学、生化学、組換えDNA技術及び生理学の通常の方法を用いる。このような技術は文献において十分に説明されている。例えば、T.E. Creighton、Proteins: Structures and Molecular Properties(W.H. Freeman and Company、1993);A.L. Lehninger、Biochemistry(Worth Publishers, Inc.、current addition);Sambrookら、Molecular Cloning:A Laboratory Manual(第2版、1989);Methods In Enzymology(S. Colowick及びN. Kaplan編、Academic Press, Inc.);Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版(Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company、1990);Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry第3版(Plenum Press)A及びB巻(1992)を参照のこと。

## 【0095】

本明細書で直接定義されていないあらゆる用語は、本発明の技術の範囲内で理解されているものと通常関連する意味を有するものと理解される。ある特定の用語は、本明細書で説明され、本発明の態様の組成物、デバイス、方法など、及びそれらを作製又は使用方法を記載して、開業医に追加の指針を提供する。同じことが複数の方法で説明されることがあることを理解されたい。結論として、代替言語及び同義語を本明細書で説明されて

10

20

30

40

50

いる任意の1つ以上の用語に対して使用することができる。用語が本明細書で詳述又は説明されているか否かに重要性を置くべきではない。いくつかの同義語又は代用可能な方法、材料などが提供される。1つ又は少数の同義語又は均等物についての詳述は、明示的に述べられていなければ、他の同義語又は均等物の使用を除外しない。用語の例を含む、例の使用は、例示目的のみのためであり、ここで、本発明の態様の範囲及び意味を制限するものではない。

#### 【0096】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、文脈で他に明確に規定されていなければ、複数の対象を含む。

10

#### 【0097】

##### 方法

臨床試験及び結果の簡単な説明。第2b相多施設二重盲検試験により、2種以上のスタチンの最低承認用量の1回に対して筋肉に関連する不耐性を有する(n=177)又は有さない(n=171)348人の高コレステロール血症患者(LDL-C、130~220mg/dL)を評価した。対象を無作為化して、ETC-1002を120mg又はETC-1002を180mg(共に単独で)、EZE単独、ETC-1002を120mgとEZE、又はETC-1002を180mgとEZEを用いて12週間処置した。4つのETC-1002処置群のそれぞれにおいて12週目におけるLDL-Cのパーセント変化を、EZE単剤療法群のものと比較した。

#### 【0098】

スクリーニングした690人の患者のうち、341人を、主に選択基準を満たすことができなかったことに対して除外した(図1)。349人の無作為化した患者のうち(177人のスタチン不耐性及び172人のスタチン耐性)、309人の患者が試験を終了した。参加を中止した40人は、ほとんど共通してAEのために中止した。スタチン不耐性の患者(84%)より高い割合のスタチン耐性の患者(93%)が試験を終了した。1種のスタチン耐性患者として348人の患者を含む安全性の解析対象集団は、任意の試験薬を受ける前に中止した。

20

#### 【0099】

ほとんどの患者が非ヒスパニック系コーカサス人であり、男女はほぼ同数であった(表1)。平均年齢、ベースラインの脂質値、及びナショナルコレステロール教育プログラムの成人治療の専門委員会(NCEP ATP)IIIのリスクのカテゴリーは、スタチン不耐性の患者において若干高かった。最も一般的な試験前のスタチンに伴う筋肉の不調は、両側下肢後面及び大腿部の痛みであった(データは示さず)。ほとんどのスタチン不耐性の患者は、病歴として、スタチン開始1~2週間以内にスタチンに伴う筋肉症状の徴候を経験し、ほとんどが中止して1~2週間以内に症状を解決した。

30

#### 【0100】

試験の目的。主要目的は、スタチン不耐性を有する又は有さない高コレステロール血症患者におけるEZE単剤療法に対するETC-1002単剤療法(1日120mg又は180mg)のLDL-C低下効果を評価することであった。副次目的は、ETC-1002の用量反応を特徴付け、他の脂質及び血管代謝のバイオマーカーに関する処置の影響を評価し、ETC-1002及びEZE併用療法のLDL-C低下効果をEZR単剤療法と比較し、筋肉に関連する有害事象(AE)を含む処置レジメンの安全性及び忍容性を特徴づけることであった。

40

#### 【0101】

試験集団。18歳から80歳までの肥満度指数が18~45kg/m<sup>2</sup>の間の、医学的に安定な、高コレステロール血症の男女が試験に含まれる。適格な患者は、脂質調節薬のウォッシュアウト後、空腹時のLDL-C計算値が130から220mg/dLの間であり、空腹時トリグリセリド値が400mg/dL以下であった。試験集団は、スタチン耐性とスタチン不耐性の両方の参加者を含んだ。スタチン不耐性は、スタチン療法の間開始及び増大し、スタチンを中止すると解決する痛み、筋力低下、又は痙攣などの筋肉に関連する症状のために、2種以上のスタチンに耐性を示すことができないことと定義した。少なくとも1種のスタチンは、ロスバスタチン5mg、アトルバスタチン10mg、シンバスタチン10mg、ロバスタチン20mg、プラバスタチン40mg、フルバスタチン40mg、又はピタバスタチン2mgとして定義される1日の最低承

50

認用量で投与されなければならなかった。1日の最低承認用量未満のスタチンによる処置は(すなわち、何日かを飛び越して)、1日の最低承認用量の1種のスタチンに耐性がないことと等しいと考えられた。患者は、臨床上重篤な心血管疾患、1型糖尿病、未制御の2型糖尿病、スタチンに関連しない筋骨格の不調、未治療の甲状腺機能低下症、肝機能不全若しくは腎不全、通常の上限で3回超のスタチン処置の説明できないCK上昇、一重盲検の導入期間に摂取された80%未満の薬物、又は3カ月のスクリーニング中に使用された抗凝固剤、全身性コルチコステロイド、シクロスポリン、若しくはチアゾリジンジオンを有する場合に除外した。

#### 【0102】

全体的な試験設計及び計画。この第2b相無作為化二重盲検実薬対照並行群試験は、2013年9月16日から2014年8月7日まで米国の70か所で行い、6週間のスクリーニング段階(-6週目から0週目)及び12週間の二重盲検処置期間(0週目から12週目)からなった。患者は、全ての脂質調節薬及び栄養補助食品について5週間のウォッシュアウトを受け、試験全体を通してこれらの薬物及び補助食品を控えた。患者はまた、スクリーニング期間(-5週目から0週目)に5週間の患者のみの盲検プラセボ導入期間を受けた。この単盲検プラセボ導入期間を使用して、プラセボ処置の間に筋肉に関連するAEを有する患者を除外した。この導入期間に、新たに又は悪化した、説明できない筋肉に関連するAEを報告する患者は、試験から排除した。

10

#### 【0103】

患者を、スタチン不耐性の病歴によって層別化し(1:1)、4:4:4:1:1の比で0週目に無作為化し、ETC-1002を120mg、ETC-1002を180mg、EZE、ETC-1002を120mgとEZE、又はETC-1002を180mgとEZEを含有するカプセル剤で1日に1回処置した。患者は、-6週目、-5週目、-3週目、-1週目、0週目、2週目、4週目、8週目及び12週目に観察した。契約研究所(Medpace Inc.、Cincinnati、Ohio)で、全ての臨床試験を実施した。LDL-Cは、Friedewald式を使用して計算した。最低12時間の絶食後(水は許容された)且つ患者が前日にその用量の試験薬を得た場合にのみ放血を行った。

20

#### 【0104】

個々の治験審査委員会は、臨床試験のプロトコル及びインフォームドコンセント文書を承認した。インフォームドコンセントの書面を、任意の試験に関連する手順の前に、全ての参加者から得た。

30

#### 【0105】

有効性の評価項目。主要評価項目は、EZE単独で処置した患者に対するETC-1002単剤療法で処置した患者のLDL-C計算値におけるベースラインから12週目までのパーセント変化であった。副次評価項目は、ETC-1002とベースラインから12週目までのLDL-Cのパーセント変化の間の用量反応関係、EZE単独で処置された患者に対するETC-1002とEZEで処置された患者のベースラインから12週目までのLDL-Cのパーセント変化、LDL粒子数、アポリポタンパク質B、総コレステロール、非高密度リポタンパク質コレステロール(non-HDL-C)、HDL-C、HDL粒子数、アポリポタンパク質A-I、トリグリセリド、超低密度リポタンパク質(VLDL)粒子数、及び高感度C-反応性タンパク質(CRP)における全ての処置群に対するベースラインから12週目までのパーセント変化を含んだ。リポタンパク質粒子数を核磁気共鳴画像法を使用して測定した。

40

#### 【0106】

安全性の評価項目。ETC-1002の安全性を、処置下で出現したAE、血液学、血清化学、及び検尿の臨床検査値、理学的所見、バイタルサインの測定、心電図(ECG)の解釈、体重、及び足首とウエスト周囲の測定を使用して評価した。AEは、Medical Dictionary for Regulatory Activitiesの第16.0版を使用してコード化し、治験責任医師によって重症度及び試験薬に対する関係性を評価した。筋肉に関連するAEは、明らかに筋肉に関連しないものを除いて、骨格筋及び結合組織の障害の器官別大分類に由来するものとして定義した。筋肉に関連するAE分析に含まれる用語は、データベースロック後且つ盲検解除前のこの器官別大分類から選択した。

50

## 【0107】

統計的計画及び分析。試験を322人の患者：各単剤療法群で92人の患者及び各併用療法群で23人の患者を含むよう設計した。サンプルサイズの計算は、nQuery Advisor(登録商標)バージョン7.0(Statistical Solutions、Cork、Ireland)を使用して行った。単剤療法群当たり92人の患者のサンプルサイズは、ETC-1002処置群及びEZE単剤療法群の間のLDL-Cのベースラインから12週目までの絶対パーセント変化において10%の差を検出する90%の検定力をもたらすことが期待された。この計算は、5%レベルの有意差での両側t検定に基づき、15%のドロップアウト率で、スタチン耐性患者では15%の標準偏差、スタチン不耐性患者では22%の標準偏差を仮定した。

## 【0108】

有効性の分析を、ベースライン評価を有し、少なくとも1用量の試験医薬を受け、試験薬の1回投与後2日超える評価を除いて、少なくとも1回のオントリートメント評価を受けた、無作為化された患者からなる修正治療企図集団について行った。安全性の分析を、少なくとも1用量の試験薬を受けた、無作為化された患者を含む安全性の解析対象集団について行った。ベースラインの患者の特徴を処置群及びスタチン耐性サブグループによって安全性の解析対象集団に対してまとめた。

## 【0109】

共分散分析を使用して、有効性の評価項目のそれぞれに対して、各ETC-1002処置群をEZE単剤療法と比較した。主要モデルは、処置及びスタチン不耐性の効果及び共変数としてのベースライン値を含んだ。ベースラインを、LDL-C、non-HDL-C、総コレステロール、HDL-C、及びトリグリセリドに対する-1週目から0週目までの値の平均として定義した。他の全ての脂質及びバイオマーカー測定値に対して、ベースラインを、試験薬の最初の投与前の最後の値として定義した。12週目の欠測値は、最終観察繰越法(last-observation-carried-forward procedure)を使用して補完した。LDL-Cを計算することができない場合(すなわち、トリグリセリド>400mg/dL)、定量測定を使用して、LDL-C値を決定した。最小二乗(LS)平均及び標準誤差を各処置群に対して得て、LS平均とp値の差を処置比較に対して得た。図解法(例えば、正規確率プロット及び残差のヒストグラム、残差のプロット対予測値)若しくは分析法(例えば、シャピロ-ウィルク検定)、又はその両方を使用して、モデル仮定を評価した。トリグリセリド、CRP、及びVLDL粒子数のパラメーターで観察された正規性からの逸脱のために、これらの測定値に対してノンパラメトリック分析を行ったところ、ウィルコクソンの順位和検定からp値が得られ、中央値が示された。

## 【0110】

実際の値、ベースラインからの変化、及びLDL-Cの計算値のベースラインからのパーセント変化並びに副次脂質及びバイオマーカー測定値を、処置群及び時点による記述統計を使用してまとめた。LDL-Cのベースラインからのパーセント変化を、スタチン耐性サブグループによってまとめた。ETC-1002単剤療法に対する用量反応関係を評価するために、共分散モデルの主要な分析を、ETC-1002を120mg及びETC-1002を180mgの比較のために使用した。有効性評価項目の統計的検定は両側であり、多重比較に対する調整なしで5%レベルの有意差で行った。

## 【0111】

安全性の評価のために、AEの発生率を器官別大分類及び各処置群に対する好ましい期間によってまとめた。筋肉に関連するAEもスタチン耐性サブグループによってまとめた。臨床検査パラメーターの実際の値及びベースラインからの変化、バイタルサイン測定値、心電図トレース、体重、並びに足首及びウエスト周囲を、処置群及び時点による記述統計を使用してまとめた。

## 【0112】

## [実施例1]

単独又はEZEと組み合わせたETC-1002は、ベースラインから、12週目まで、EZE単剤療法よりもLDL-Cを低減させた。

LDL-Cの低減は、ETC-1002を120mg(43%)又は180mg(48%)とEZE(p<0.0001対EZE単独、両比

10

20

30

40

50

較)の配合剤で最も大きかった(表2)。ETC-1002とEZEの配合剤による処置効果は、LDL-Cに関するこれら個々の効果の合計にほぼ等しかった。LDL-Cの低減は若干あったが、有意ではなく、ETC-1002を120mg単独(27%)よりも180mg単独(30%)の方が高かった( $p=0.15$ )。ETC-1002に関するLDL-Cのパーセント低減は、スタチン不耐性とスタチン耐性の患者で同様であった(図2)。LDL-Cの低減は、明らかであり、処置の2週間後も一定であった(図3)。ETC-1002は単独で、LDL-Cを30%まで低減させ、これはEZE単剤療法で達成される低減よりも有意に大きかった。LDL-Cの低減の平均値が最も大きかったのは、43%及び48%に達するものであり、それぞれ、ETC-1002を120mg又は180mgとEZEの配合剤で生じた。ETC-1002、EZE、及びその組合せに関するLDL-Cの減少は、処置の2週間以内に起こり、試験の間を通して維持された。スタチン不耐性患者のLDL-Cの低減は、スタチン耐性の患者のものと同様であった。この知見によって、注目すべきことに、スタチン不耐性の患者が、スタチン耐性の患者より心血管疾患に対する高いベースラインリスクを有したと考えられ、それぞれ、28%対12%がNCEP ATP III基準で「高い」又は「非常に高い」と分類された。

10

20

30

40

50

## 【0113】

## [実施例2]

単独又はEZEと組み合わせたETC-1002が、EZE単独よりも、LDL粒子数、アポリポタンパク質B、総コレステロール、及びnon-HDL-Cを低減させた。

単独又はEZEと一緒にETC-1002も、EZE単独より有意に、non-HDL-C、総コレステロール、アポリポタンパク質B、及びLDL粒子数を含む副次脂質評価項目を低減させた。HDL-Cは、ETC-1002処置で減少し(3%~6%まで)、EZE単独で増大した(5%まで)(ETC-1002群対EZE単独に対して $p<0.0001$ ~ $p<0.05$ )(表2)。

## 【0114】

## [実施例3]

CRPに対する中央値は、ベースラインから、12週目まで、評価項目をETC-1002を120mgで30%及びETC-1002を180mgで40%まで減少させた。

ETC-1002単剤療法群におけるCRPの低減は、EZE単独で観察された10%の低減より有意に大きかった( $p<0.01$ 、両比較)(表2)。

## 【0115】

## [実施例4]

ETC-1002は、トリグリセリド及びVLDL粒子数に対する適度な効果を有した。

120mg及び180mgのETC-1002をEZEと組み合わせて投与された患者は、ETC-1002を単独で又はEZEを単独で投与された患者と比較してトリグリセリドが低減した(表2)。VLDL粒子数は、120mgのETC-1002とEZEを投与された患者に対して減少したが、この効果は、EZEを単独で投与された患者のVLDL粒子数の低減以上であった。

## 【0116】

## [実施例5]

アポリポタンパク質A-1は、ETC-1002を180mgとEZEを投与された患者において変化した。

アポリポタンパク質A-1は、180mgのETC-1002をEZEと組み合わせて投与された患者において、EZEを単独で投与された患者と比較して、有意に減少した(表2)。

## 【0117】

## [実施例6]

各ETC-1002単剤療法群のAEの発生率は、EZE単独と同様であった。

ほとんどのAEは、重症度において軽度又は中程度であった。試験薬におそらく、多分、又は確実に関連すると思われるAEは、ETC-1002を120mgでは稀であり、ETC-1002を180mgとEZEでは最も頻繁であった。試験を中止させるAEの頻度は、ETC-1002処置群とEZEの間で同様であった。スタチン耐性の患者( $n=3$ )よりも多くのスタチン不耐性の患者( $n=17$ )が中止をもたらすAEを経験した。4つの重大なAEが報告され(表3)、そのうちの3つは試験薬と無関係であり、中止をもたらさなかった(ETC-1002を120mgで血胸、ETC-1002を180mgで肺炎の再発、及びEZEで一過性虚血発作)。ETC-1002を120mg摂取した患者の原因不明の1件の突然死は、時間的關係を除外することができなかったので、おそらく試験薬に関連するもの

と思われた。

【0118】

筋肉のAEは、頻度が少なく、ETC-1002単剤療法で、EZEよりも中止が少なかった。全試験集団では、筋肉痛が最も一般的な筋肉に関連するAEであり、ETC-1002を120mgで処置した患者の3%、ETC-1002を180mgで処置した患者の1%、EZE単独で処置した患者の6%、ETC-1002を120mgとEZEで処置した患者の8%、及びETC-1002を180mgとEZEで処置した患者の4%で生じた。AEは、スタチン耐性の患者よりスタチン不耐性の患者の間でより一般的であった(表4)。スタチン不耐性の患者における最も一般的な筋肉に関連するAEは筋肉痛であり、これはETC-1002単剤療法群において頻度が低かった。

【0119】

全体として、臨床検査値の変化又は異常における、臨床上重要でない、用量に関連する傾向が観察された。理学的検査の所見、バイタルサインの測定値、ECGリーディング、体重、又はウエスト若しくは足首周囲においても臨床上重要な変化はなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ若しくはアスパルテートアミノトランスフェラーゼ、又はその両方は、ETC-1002を120mgで処置した1人の患者、ETC-1002を180mgで処置した2人の患者、EZEで処置した1人の患者、ETC-1002を120mgとEZEで処置した1人の患者における任意の測定で、正常の上限の3倍超増加した。ETC-1002を120mgとEZEで処置した1人の患者は、正常の上限の10倍超のCKレベルを経験し、これは重い身体運動の後に起こり、筋肉痛を伴った。

【0120】

本発明は、好ましい実施形態と種々の代替実施形態を参照して特に示され、記載されたが、形態及び詳細における種々の変更が本発明の精神及び範囲を逸脱することなくなされることが当業者によって理解される。

【0121】

本明細書の本体で引用された全ての参照文献、発行された特許及び特許出願は、全ての目的に対して、その全体が参照により本明細書の本文中に組み込まれる。

【0122】

10

20

【表 1】

		安全性の解析対象集団						
		スタ チン耐性 n = 177	ス タチン耐性 n = 171	ETC -1002 120 mg n = 99	ETC -1002 180 mg n = 100	EZE 10 mg n = 99	ETC -1002 120 mg + EZE 10 mg n = 26	ETC -1002 180 mg + EZE 10 mg n = 24
人口統計								
歳、年齢		62 ± 9	57 ± 9	61 ± 10	59 ± 9	60 ± 10	59 ± 10	59 ± 9
女性		57%	47%	54%	51%	52%	54%	54%
コーカサス人		89%	91%	91%	91%	88%	92%	92%
非ヒスパニック系/ラテンアメリカ人		94%	84%	92%	85%	90%	92%	92%
NCEP ATP III リスクカテゴリー 非常に高い		14%	3%	11%	7%	8%	8%	8%
NCEP ATP III リスクカテゴリー 高い		14%	9%	14%	10%	11%	12%	8%
NCEP ATP III リスクカテゴリー 中程度		41%	50%	38%	49%	49%	42%	46%
NCEP ATP III リスクカテゴリー 低い		32%	38%	36%	34%	32%	39%	38%
臨床的特徴								
LDL-C, mg/dL		169 ± 25	160 ± 25	164 ± 28	166 ± 24	165 ± 25	162 ± 26	162 ± 27
総コレステロール, mg/dL		255 ± 33	244 ± 31	249 ± 31	253 ± 33	248 ± 32	247 ± 35	246 ± 32
HDL-C, mg/dL		53 ± 13	51 ± 15	54 ± 16	52 ± 13	49 ± 12	51 ± 15	52 ± 16
トリグリセリド, mg/dL*		157 (52, 365)	150 (38, 434)	136 (71, 375)	162 (38, 371)	163 (64, 434)	161 (81, 332)	151 (50, 343)
CRP, mg/L**		1.90 (0.2, 31.7)	2.20 (0.1, 22.5)	1.60 (0.2, 19.2)	2.50 (0.1, 20.3)	2.60 (0.3, 31.7)	1.85 (0.2, 19.5)	1.25 (0.2, 4.7)
SBP, mm Hg		124 ± 11	126 ± 12	126 ± 11	125 ± 12	126 ± 12	126 ± 11	119 ± 12

【 0 1 2 3 】

表1 ベースラインの人口統計及び臨床的特徴

DBP, mm Hg	77 ± 8	78 ± 8	77 ± 8	78 ± 7	78 ± 7	77 ± 7	76 ± 9
体重, kg	86 ± 17	88 ± 19	87 ± 18	89 ± 19	85 ± 17	88 ± 20	83 ± 22
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30 ± 5	30 ± 5	31 ± 6	31 ± 5	30 ± 5	30 ± 5	28 ± 5

値は、他に示されていないければ、平均±SD又は%である。ベースラインは、他に示されていないければ、-1週目から0週目までの値の平均として定義される。  
 \*中央値(最小、最大)。†ベースラインは、試験薬の最初の投与前の最後の値として定義される。

BMI=肥満度指数、DBP=し緩期血圧、EZE=エゼチミブ、HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール、CRP=高感度C反応性タンパク質、LDL-C=低密度リポタンパク質コレステロール、NCEP ATPIII=ナショナルコレステロール教育プログラムの成人治療の専門委員会III、SBP=収縮期圧。

10

20

30

40

【表 2】

表2 脂質及びCRPにおける12週目のベースラインからのパーセント変化					
mITT集団					
	ETC-1002 120 mg n = 97	ETC-1002 180 mg n = 99	EZE 10 mg n = 98	ETC-1002 120 mg + EZE 10 mg n = 24	ETC-1002 180 mg + EZE 10 mg n = 22
主要評価項目					
LDL-C, mg/dL	-27.5 ± 1.3†	-30.1 ± 1.3*	-21.2 ± 1.3	-43.1 ± 2.6*	-47.7 ± 2.8*
副次評価項目					
LDL 粒子数, nmol/L	-21.8 ± 1.7†	-24.6 ± 1.8*	-12.7 ± 1.7	-35.0 ± 3.7*	-37.0 ± 3.6*
アポリポタンパク質B, mg/dL	-19.3 ± 1.3‡	-21.3 ± 1.3†	-15.2 ± 1.2	-32.7 ± 2.7*	-35.2 ± 2.6*
総コレステロール, mg/dL	-19.3 ± 0.9†	-20.7 ± 0.9*	-14.3 ± 0.9	-30.6 ± 1.9*	-34.3 ± 2.0*
Non-HDL-C, mg/dL	-23.2 ± 1.2†	-25.3 ± 1.1*	-18.7 ± 1.2	-37.4 ± 2.3*	-42.4 ± 2.4*
HDL-C, mg/dL	-5.8 ± 1.4*	-4.8 ± 1.4*	5.0 ± 1.4	-3.1 ± 2.8‡	-3.7 ± 3.0†
HDL 粒子数, μmol/L	5.0 ± 1.3	6.2 ± 1.4	6.7 ± 1.3	7.3 ± 2.9	5.1 ± 2.8
アポリポタンパク質A-I, mg/dL	-0.2 ± 1.1	0.1 ± 1.2	2.0 ± 1.1	-2.8 ± 2.4	-4.1 ± 2.4‡
トリグリセリド, mg/dL§	0.0 (41.6)	-2.7 (46.2)	-7.0 (34.9)	-18.9 (25.5)	-12.2 (36.5)
VLDL 粒子数, nmol/L§	-2.7 (68.5)	15.3 (80.5)	-12.6 (63.4)	-11.7 (80.1)	12.0 (78.1)
CRP, mg/L§	-30.1 (55.4)†	-40.2 (53.3)†	-10.5 (59.0)	-38.1 (83.2)	-25.6 (37.2)‡

値は、他に示されていないければ、最小二乗平均±SEである。他に示されていないければ、処置及びスタチン不耐性及び共変数としてのベースライン値に対する観点で共分散モデルの分析を使用して、EZE単独に対して、\*p<0.0001、†p≤0.01、‡p≤0.05。ベースラインは、他に示されていないければ、-1週目から0週目までの値の平均として定義される。12週目の評価項目は、12週目の値又は前に行われた最後の観察である。§中央値(四分位数範囲)。||ウイルスコソンの順位和検定を使用するEZEに対するノンパラメトリック検定。†ベースラインは、試験薬の最初の投与前の最後の値として定義される。

CRP=高感度C反応性タンパク質、EZE=エゼチミブ、HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール、LDL-C=低密度リポタンパク質コレステロール、mITT=修正治療意図、VLDL=超低密度リポタンパク質。

【表3】

安全性の概要:処置下で発現した有害事象	安全性の解析対象集団				
	ETC-1002 120 mg n = 99	ETC-1002 180 mg n = 100	EZE 10 mg n = 99	ETC-1002 120 mg + EZE 10 mg n = 26	ETC-1002 180 mg + EZE 10 mg n = 24
<b>AEの概要</b>					
任意のAE	50 (51%)	55 (55%)	53 (54%)	14 (54%)	17 (71%)
重度のAE *	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0
試験薬が関連するAE†	13 (13%)	18 (18%)	19 (19%)	5 (19%)	10 (42%)
AEによる中止	3 (3%)	6 (6%)	8 (8%)	2 (8%)	1 (4%)
<b>最も一般的なAE‡</b>					
便秘	3 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (8%)
鼻咽頭炎	3 (3%)	5 (5%)	4 (4%)	0	2 (8%)
上気道感染症	6 (6%)	6 (6%)	1 (1%)	1 (4%)	0
尿路感染症	0	4 (4%)	6 (6%)	0	1 (4%)
ALT上昇	0	0	1 (1%)	2 (8%)	0
AST上昇	0	0	0	2 (8%)	0
血中CK上昇	1 (1%)	4 (4%)	1 (1%)	2 (8%)	0
関節痛	4 (4%)	1 (1%)	4 (4%)	2 (8%)	1 (4%)
背部痛	1 (1%)	1 (1%)	8 (8%)	0	0
筋肉痛	3 (3%)	1 (1%)	6 (6%)	2 (8%)	1 (4%)
頭痛	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)	4 (15%)	0

値は、n(%)である。\*重大なAEは、血胸を有する1人の患者並びに突然死(ETC-1002を120mg)、肺炎の再発(ETC-1002を180mg)、及び一過性虚血発作(EZE)を有する1人の患者を含んだ。†AEは、試験薬に対する関係が、おそらくは確実であると思われ、又は試験薬に対する関係が記録されなかった場合、薬物に関連すると分類される。最も一般的な薬物に関連するAEは、ETC-1002を120mgで筋痙攣(3%)、末梢性浮腫(2%)、筋肉痛(2%)、及び筋力低下(2%)、ETC-1002を180mgで上気道感染症(2%)、肝機能検査異常(2%)及びさう痒(2%)、EZEで筋肉痛(6%)、関節痛(4%)、及び筋痙攣(3%)、並びにETC-1002を120mgとEZEとの組合せ群においてALTの上昇(8%)、ASTの上昇(8%)、及び筋肉痛(8%)であった。薬物に関連するAEは、ETC-1002を180mgとEZEで処置した2人以上の患者によって経験された。‡最も一般的なAEは1群当たり5%以上の患者で起こるものであった。

AE=有害事象、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパルタートアミノトランスフェラーゼ、CK=クレアチンキナーゼ、EZE=エゼチミブ。

【表 4】

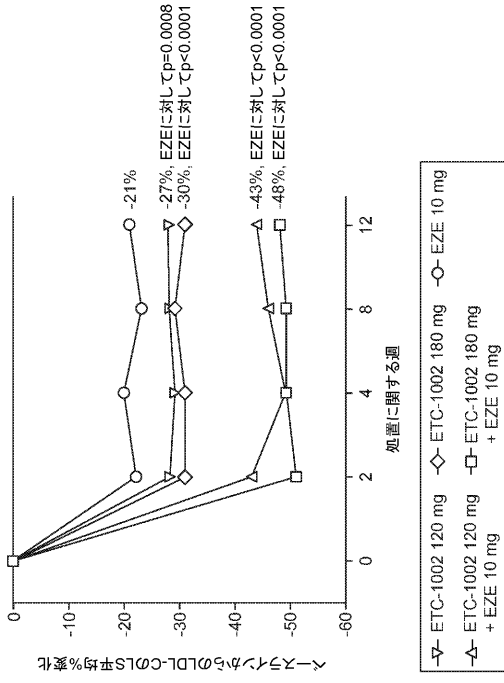
表4 安全性の概要:処置下で発現した筋肉に関連する有害事象					
安全性の解析対象集団					
	ETC-1002 120 mg n = 51	ETC-1002 180 mg n = 51	EZE 10 mg n = 51	ETC-1002 120 mg + EZE 10 mg n = 12	ETC-1002 180 mg + EZE 10 mg n = 12
スタチン不耐性の患者					
筋肉に関連するAEの概要					
任意の筋肉に関連するAE	7 (14%)	6 (12%)	9 (18%)	2 (17%)	2 (17%)
中止に至る	1 (2%)	2 (4%)	5 (10%)	0	0
<b>MedDRA基本語*による筋肉に関連するAE</b>					
筋痙縮	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	0	0
筋力低下	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (2%)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (2%)	0	0
筋肉痛	2 (4%)	1 (2%)	6 (12%)	2 (17%)	1 (8%)
四肢痛	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)	0	1 (8%)
重感	0	0	1 (2%)	0	0
スタチン耐性の患者					
筋肉に関連するAEの概要					
任意の筋肉に関連するAE	1 (2%)	0	3 (6%)	0	1 (8%)
中止に至る	0	0	1 (2%)	0	0
<b>MedDRA基本語*による筋肉に関連するAE</b>					
筋痙縮	0	0	2 (4%)	0	1 (8%)
筋骨格痛	0	0	1 (2%)	0	0
筋肉痛	1 (2%)	0	0	0	0



2. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, et al. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipid* 2014;8:69-76.
3. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96-103.
4. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-1022.
5. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603. 10
6. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B);2889-2934.
7. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res* 2013;54:134-51. 20
8. Filippov S, Pinkosky SL, Newton RS. LDL-cholesterol reduction in patients with hypercholesterolemia by modulation of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:309-15.
9. Berkhout TA, Havekes LM, Pearce NJ, Groot PH. The effect of (-)-hydroxycitrate on the activity of the low-density-lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase levels in the human hepatoma cell line Hep G2. *Biochem J* 1990;272:181-6.
10. Ballantyne CM, Davidson MH, MacDougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1154-62. 30
11. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, MacDougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:676-83.
12. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015 Mar 19 [E-pub ahead of print]; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.03.003>. 40
13. Ezetimibe (Zetia) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2013.
14. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(Suppl 3):S58-S71.
15. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, Ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin XL 80 mg with Ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. *Am J Cardiol* 2008;101:490-6.
16. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, et al. Differential effect of hypolipid 50



【 図 3 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/022319																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/194; A61K 31/397 (2016.01) CPC - A61K 31/194; A61K 31/397 (2016.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/185; A61K 31/19; A61K 31/194; A61K 31/33; A61K 31/395; A61K 31/397 (2016.01) CPC - A61K 31/185; A61K 31/19; A61K 31/194; A61K 31/33; A61K 31/395; A61K 31/397 (2016.05) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - A61K 31/185; A61K 31/19; A61K 31/194; A61K 31/33; A61K 31/395; A61K 31/397; CPC - A61K 31/185; A61K 31/19; A61K 31/194; A61K 31/33; A61K 31/395; A61K 31/397 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Scholar, Google. Search terms used: Etc 1002, ezetimibe, cholesterol, apo, vldl, apo A1, hypercholesterolemia, direct inhibition of hepatic adenosine triphosphate citrate lyase, tetramethylpentadecanedioic acid, bempedoic acid.																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>✓ ESPERION THERAPEUTICS, Esperion Therapeutics Announces Positive Top-Line Phase 2b Results for ETC-1002, An Investigational Therapy for Patients with Hypercholesterolemia, Esperion Press Release, 01 October 2014, entire document</td> <td>1, 8, 15 ----- 2-7, 9-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>✓ MASUDA et al., Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia, Eur. J. Clin. Invest., Vol. 39 (8), 2009, Pgs. 689-698.</td> <td>2-6, 9-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>✓ AKJIM et al., Efficacy and Safety of Mipomersen, an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B, in Hypercholesterolemic Subjects Receiving Stable Statin Therapy, J. Am. Coll. Cardiol. Vol. 55 (15), 13 Apr 2010, Pgs. 1611-1618.</td> <td>7, 14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2015/0005386 A1 (MICHIGAN LIFE THERAPEUTICS LLC) 01 January 2015 (01.01.2015) entire document</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>✓ NORATA et al., New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs, Eur. Heart J., Vol. 34(24);, 18 March 2013, Pgs. 1783-1789a.</td> <td>1 15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	✓ ESPERION THERAPEUTICS, Esperion Therapeutics Announces Positive Top-Line Phase 2b Results for ETC-1002, An Investigational Therapy for Patients with Hypercholesterolemia, Esperion Press Release, 01 October 2014, entire document	1, 8, 15 ----- 2-7, 9-14	Y	✓ MASUDA et al., Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia, Eur. J. Clin. Invest., Vol. 39 (8), 2009, Pgs. 689-698.	2-6, 9-13	Y	✓ AKJIM et al., Efficacy and Safety of Mipomersen, an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B, in Hypercholesterolemic Subjects Receiving Stable Statin Therapy, J. Am. Coll. Cardiol. Vol. 55 (15), 13 Apr 2010, Pgs. 1611-1618.	7, 14	A	US 2015/0005386 A1 (MICHIGAN LIFE THERAPEUTICS LLC) 01 January 2015 (01.01.2015) entire document	1-15	A	✓ NORATA et al., New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs, Eur. Heart J., Vol. 34(24);, 18 March 2013, Pgs. 1783-1789a.	1 15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	✓ ESPERION THERAPEUTICS, Esperion Therapeutics Announces Positive Top-Line Phase 2b Results for ETC-1002, An Investigational Therapy for Patients with Hypercholesterolemia, Esperion Press Release, 01 October 2014, entire document	1, 8, 15 ----- 2-7, 9-14																		
Y	✓ MASUDA et al., Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia, Eur. J. Clin. Invest., Vol. 39 (8), 2009, Pgs. 689-698.	2-6, 9-13																		
Y	✓ AKJIM et al., Efficacy and Safety of Mipomersen, an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B, in Hypercholesterolemic Subjects Receiving Stable Statin Therapy, J. Am. Coll. Cardiol. Vol. 55 (15), 13 Apr 2010, Pgs. 1611-1618.	7, 14																		
A	US 2015/0005386 A1 (MICHIGAN LIFE THERAPEUTICS LLC) 01 January 2015 (01.01.2015) entire document	1-15																		
A	✓ NORATA et al., New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs, Eur. Heart J., Vol. 34(24);, 18 March 2013, Pgs. 1783-1789a.	1 15																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 04 May 2016		Date of mailing of the international search report <b>03 JUN 2016</b>																		
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QRP: 571-272-7774																		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
			A 6 1 P 3/06	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, 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

(72) 発明者 ニュートン, ロジャー, スコフィールド  
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 8 ミシガン州, アナーバー, スイート 1 5 0, ランチェロ ドライブ 3 8 9 1, エスペリオン セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72) 発明者 ローゼンベルク, ノア, ラバン  
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 8 ミシガン州, アナーバー, スイート 1 5 0, ランチェロ ドライブ 3 8 9 1, エスペリオン セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72) 発明者 マクドウガル, ダイアン, エレイン  
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 8 ミシガン州, アナーバー, スイート 1 5 0, ランチェロ ドライブ 3 8 9 1, エスペリオン セラピューティクス, インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC03 GA16 MA02 MA04 MA09 MA52 NA14 ZA45  
 ZC33 ZC41 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 DA36 MA02 MA04 MA18 MA72 NA14 ZA45 ZC33  
 ZC41 ZC75