

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5117847号
(P5117847)

(45) 発行日 平成25年1月16日 (2013. 1. 16)

(24) 登録日 平成24年10月26日 (2012. 10. 26)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 1 O 1

C O 7 D 271/04 (2006. 01)

C O 7 D 271/04

請求項の数 6 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2007-506708 (P2007-506708)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月1日 (2005. 4. 1)
 (65) 公表番号 特表2007-531781 (P2007-531781A)
 (43) 公表日 平成19年11月8日 (2007. 11. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/003531
 (87) 国際公開番号 W02005/107761
 (87) 国際公開日 平成17年11月17日 (2005. 11. 17)
 審査請求日 平成20年2月4日 (2008. 2. 4)
 (31) 優先権主張番号 04/03534
 (32) 優先日 平成16年4月5日 (2004. 4. 5)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 506335293
 セラベル・ファーマスーティカルズ・リミ
 テッド
 THERABEL PHARMACEUT
 I C A L S L I M I T E D
 アイルランド、ゴールウェイ州ロッホリー
 、ダブリン ロード (番地なし)
 (74) 代理人 100107641
 弁理士 鎌田 耕一
 (74) 代理人 100115152
 弁理士 黒田 茂
 (72) 発明者 ゲッツィ、ジョゼフーミシエル
 ベルギー、ペー1180ブリュッセル、2
 1/6アヴェニュー ウォルヴェンデール

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アテローム性動脈硬化症治療用徐放性経口モルシドミン組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

モルシドミンまたはその医薬上許容される塩を、有効成分として含み、24時間にわたって効果を有する徐放性固形経口組成物の形態にあり、連日投与を目的とする投与単位あたりモルシドミンを14～24mg含み、連日少なくとも6か月投与されるアテローム性動脈硬化症の予防または進行抑制用組成物。

【請求項 2】

ヨーロッパ薬局方第3版 (もしくはUSP XXIV) 記載の方法で、286または311nmでの分光光度法により、50rpm、0.1N 塩酸媒体500ml中37で測定して、

in vitroでの溶出率が

- 1時間後にモルシドミンの15～25%が放出、
- 2時間後にモルシドミンの20～35%が放出、
- 6時間後にモルシドミンの50～65%が放出、
- 12時間後にモルシドミンの75～95%が放出、
- 18時間後にモルシドミンの>85%が放出、
- 24時間後にモルシドミンの>90%が放出、

であり、

前記形態の投与後、in vivoで、2.5～5時間の間にあり、25～40ng/mlの血漿値を有するモルシドミンの血漿ピークが得られる、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

前記得られるモルシドミンの血漿ピークが、前記形態での投与後、i n v i v oで3～4時間の間にある、請求項2記載の組成物。

【請求項 4】

狭心症を患う患者に投与されるものである、請求項1または2記載の組成物。

【請求項 5】

連日投与を目的とする投与単位あたりモルシドミンを16mg含む、請求項1または2記載の組成物。

【請求項 6】

24時間にわたって効果を有する徐放性固形経口組成物の形態にあり、連日投与を目的とする投与単位あたりモルシドミンを14～24mg含み、連日少なくとも6か月投与されるアテローム性動脈硬化症の予防または進行抑制薬の製造のためのモルシドミンまたはその医薬上許容される塩の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モルシドミンおよびその医薬上許容される塩の新規な治療用途に関し、特に24時間にわたって効果を有する徐放性の経口生薬形態での、アテローム性動脈硬化症の予防または治療への使用に関する。

【背景技術】

20

【0002】

アテローム性動脈硬化症は、下流にある組織への血液供給を危うくする、進行性の動脈の疾患である。よって、冠状動脈壁上に現れる粥状斑は、心臓への血液供給を制限し得るものであり（虚血）、虚血は、先進国での主要な死因である心筋梗塞を引き起こし得るものである。

【0003】

高コレステロール血または高血圧などの危険因子が、アテローム性動脈硬化症の病巣の形成を促進する。

【0004】

高コレステロール血の場合には、当該病巣の形成に至るメカニズムは、以下のように要約することができる。

30

【0005】

低密度リポタンパク質（一般にLDLと呼ばれる）が、内膜（動脈の最内壁）に蓄積し、その内膜においてOx-LDLへと酸化される。

【0006】

内膜中に、この酸化された分子が存在すると、内皮表面に、ICAM-1（細胞間接着分子-1）およびVCAM-1（血管細胞接着分子-1）などの接着分子の合成および発現が起こる。

【0007】

これらの接着分子は、元来血流に存在していた単球を固定する性質を有し、これが、血管壁に浸潤してマクロファージに転換する。

40

【0008】

このマクロファージは、Ox-LDLを吸収し（食作用）、それにより、脂質で飽和した泡沫細胞へとゆっくりと転換する。さらに、このマクロファージは、サイトカインを放出し、これが、よりはるかに大幅な単球の補充を助長する局所炎症反応を引き起こす。

【0009】

平滑筋細胞が増殖して内膜に移動し、内膜で、平滑筋細胞が、コラーゲン、弾性繊維およびプリテオグリカンを分泌して、それらが病巣の進行性の濃厚化に至らしめる。

【0010】

泡沫細胞はまた、粥状斑中で線維素沈着に加わる組織因子を合成し、ますます重度の内

50

皮病巣にする。

【 0 0 1 1 】

上記の結果として、接着分子、特に I C A M - 1 が、アテローム性動脈硬化症病巣の形成プロセスに関与する。

【 0 0 1 2 】

実際に、I C A M - 1 は、人体の冠状動脈および頸動脈内の粥状斑を覆う内皮上に、大過剰に発現している。

【 0 0 1 3 】

近年の臨床試験で、アテローム性動脈硬化症の重度さは、可溶性 I C A M - 1 (以下、I C A M - 1 s) のレベルと相関があることが示されている。さらに、マウスのアテローム性動脈硬化症モデルでは、I C A M - 1 s の減少が、アテローム性動脈硬化症の進行に対して防御的役割を果たすことが観察された。

10

【 0 0 1 4 】

従って、可溶性 I C A M - 1 のレベルを低下させることは、正常な内皮の機能を回復し、アテローム性動脈硬化症の進行を予防および/または遅らせる、効果的手段を構成すると思われる。

【 0 0 1 5 】

さらに、モルシドミンは、あらゆる形態で、狭心症発作の予防的治療に特に有用な化合物であり、血管平滑筋線維の弛緩と、血小板活性化の初期段階の障害を起こすことによって作用することが知られている。

20

【 0 0 1 6 】

モルシドミンは、本質的に、当初は、

- 2 m g および 4 m g の投与量を含む短時間作用型の分割可能な錠剤の形態で、一般に、労作狭心症の治療には一日 3 回、安静時狭心症および重度の労作狭心症の治療には 1 日 4 回投与されるものとして、その後、

- 8 m g の投与量を含む徐放性錠剤の形態で、狭心症の長期予防的治療に、1 日 2 回投与されるものとして、市販されていた。

【 0 0 1 7 】

より最近になって、モルシドミンは (特にベルギーにおいて C o r u n o (登録商標) の名で)、24 時間にわたって効果を有する、16 m g の投与量を含む徐放性固形経口組成物の形態で、安定狭心症の予防用および長期慢性治療用として、市販されている。当該組成物の有効性および耐用性は、大多数の患者について、短期および長期の研究において示されている。

30

【 発明の開示 】

【 0 0 1 8 】

これに関連して、驚くべきことに、そして全く予期せぬことに、モルシドミンは、特に 24 時間にわたって効果を有する徐放性固形経口組成物の形態で、内皮の機能を回復させることができ、従って、アテローム性動脈硬化症に至る生理病理学上のプロセスを阻害でき、および/または、アテローム性動脈硬化症の進行を遅延できることが見出された。

【 0 0 1 9 】

40

より詳しくは、そのような生薬形態でのモルシドミンの連日投与により、アテローム性動脈硬化症のバイオマーカーとなると考えられる、可溶性 I C A M - 1 の循環量が大幅に減少すること、および、モルシドミンがそれによって、公知の抗狭心症作用に加え、単球の内皮への固定を阻害することができ、その結果、内皮の機能の回復を確実にし、アテローム性動脈硬化症の進行を予防および/または遅延できることが見出された。

【 0 0 2 0 】

そこで、第一の特徴に従い、本発明は、モルシドミンまたはその医学上許容される塩の用途に関し、特に、24 時間にわたって効果を有する徐放性固形経口組成物の形態での、アテローム性動脈硬化症の進行を予防または抑制するための医薬の製造への使用に関する。

50

【 0 0 2 1 】

本発明の構成においては、モルシドミンは、フリー体の形態で使用してよいが、例えば、特に塩酸塩などの医薬上許容される塩の形態で使用してもよい。

【 0 0 2 2 】

以下、明細書中において、モルシドミンという用語は、フリー体と、モルシドミン分子の塩の形態の両方を示すものとして使用する。

【 0 0 2 3 】

通常、本発明によるアテローム性動脈硬化症の治療において、モルシドミンは、特に、24時間にわたって効果を有する徐放性の錠剤の形態で、経口投与される。

【 0 0 2 4 】

ここで使用する“24時間にわたって効果を有する”との表現は、使用される医薬形態より放出されるモルシドミンの量が、約24時間の期間にわたって、少なくとも5 ng / ml、好ましくは少なくとも10 ng / mlの治療用血漿濃度を作るのに十分であることを意味する。

【 0 0 2 5 】

アテローム性動脈硬化症の治療におけるモルシドミンの諸効果は、長期（少なくとも6ヶ月）の治療の枠組みの中で、特に重要なものである。当該諸効果は、安定狭心症患者に対し、特に顕著である。

【 0 0 2 6 】

アテローム性動脈硬化症の治療における特に価値ある結果は、本発明に従い、ベルギーで市販されている特許医薬品C o r u n o（登録商標）に対応する、16 mgの投与量を含む徐放性錠剤の投与によって得られる。

【 0 0 2 7 】

この生薬形態と、その製造方法については、国際特許出願W O 0 1 / 6 2 2 5 6号に記載されており、この記載は、参照として本明細書に組み込まれる。

【 0 0 2 8 】

通常、当該国際特許出願に記載されたモルシドミンの生薬形態は、i n v i t r oでの溶出率[ヨーロッパ薬局方第3版（もしくはU S P X X I V）記載の方法で、286または311 nmでの分光光度法により、50 rpm、0.1 N 塩酸媒体500 ml中37 で測定]が

- 1時間後にモルシドミンの15 ~ 25 %が放出、
- 2時間後にモルシドミンの20 ~ 35 %が放出、
- 6時間後にモルシドミンの50 ~ 65 %が放出、
- 12時間後にモルシドミンの75 ~ 95 %が放出、
- 18時間後にモルシドミンの> 85 %が放出、
- 24時間後にモルシドミンの> 90 %が放出、

であり、また、上記形態の投与後、i n v i v oで、2.5 ~ 5時間、好ましくは3 ~ 4時間の間にあり、25 ~ 40 ng / mlの血漿値を有するモルシドミンの血漿ピークが得られることに本質的な特徴がある。

【 0 0 2 9 】

これに関し、“i n v i v oで得られるモルシドミンの血漿ピーク”とは、少なくとも10人の健康なボランティアの血漿中で見つかるモルシドミンの平均最大濃度に対応する。

【 0 0 3 0 】

本発明の構成においては、前記国際特許出願W O 0 1 / 6 2 2 5 6号に記載されたいかなる生薬形態も有利に使用することができる。

【 0 0 3 1 】

通常、これらの生薬形態では、モルシドミンを、日毎の投与量で好ましくは14 ~ 24 mg、特に好ましくは16 ~ 20 mg、投与することができる。

【 0 0 3 2 】

このようなモルシドミンの生薬形態は、その24時間放出プロファイルが、完結したピークや過度にはっきりとした窪みがないことに特徴を有し、アテローム性動脈硬化症の治療に特に適しており、アテローム性動脈硬化症に冒された部位でのモルシドミンの一定かつ安定した放出を保証していることを証明している。

【0033】

その結果、血漿ピークに窪みも完結した部分もない、比較的ゆっくりで一定したモルシドミンの放出は、アテローム性動脈硬化症の治療に望まれる効果を得るための重要な特徴を構成する。

【0034】

このような徐放性生薬形態でモルシドミンを使用することは、この化合物が耐性を誘発するものではなく、大多数の患者に対してその使用の安全性が示されている限りにおいて、特に価値あるものである。

【0035】

アテローム性動脈硬化症治療におけるモルシドミンの効果の実証

1. 研究された個体群と試験デザインの特徴

アテローム性動脈硬化症治療におけるモルシドミンの有益な効果が、安定狭心症の症状を示す172名の患者について行われた長期臨床試験によって示された。

【0036】

この試験は、3つの、以下の連続したフェーズからなる。

- 7日間の事前プラセボ試験
- 4週間の、二重盲検および二重プラセボの無作為クロスオーバー試験であって、この間、患者は、現在ベルギーでCorvataard（登録商標）の名で市販されている、8mgの投与量を含むモルシドミン系製剤（1日2回の投与単位）と、現在ベルギーでCoruno（登録商標）の名で市販されている、16mgの投与量を含み24時間にわたって効果を有するモルシドミン系製剤（1日1回の投与単位）とを交互に（2×2週間）服用

- 12ヶ月間の試験であって、この間、172人の患者は、現在ベルギーでCoruno（登録商標）の名で市販されている、16mgの投与量を含むモルシドミン系製剤を服用

【0037】

当該試験は、図3のように図式的に表すことができる。

【0038】

図3および以下の記載において、“b.i.d.”（“bis in die”を意味する）の略語は、1日2回の投与単位で8mgのモルシドミンを投与することを述べるために使用されており、“o.a.d.”（“once a day”を意味する）の略語は、1日1回の投与単位で16mgのモルシドミンを投与することを述べるために使用されている。

【0039】

なお、当該試験の第二フェーズにおいて、他の抗狭心症薬との併用は、狭心痛の症状を軽減するために適宜使用される、錠剤形態での舌下（s.l.）硝酸イソソルビド（ISDN）5mgを除いて、禁止されていた。

【0040】

さらに、当該試験の第三フェーズにおいて、β遮断薬および/またはカルシウム拮抗薬との併用は許可されており、一方、経口ニトロ化合物およびシルデナフィルの使用は常に禁止されていた。

【0041】

モルシドミン16mg o.a.d.は、1年間、毎朝経口で服用しなければならなかった。

【0042】

当該試験は、ヨーロッパ共同体で採用されている、優良臨床試験基準（Good Clinical Practice）（step 4）に準拠して、欧州医薬品委員会（CPMP）により提供されている、抗狭心症薬の臨床研究ガイドラインに従って行われた。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

当該試験の過程で、週あたりの狭心症発作の頻度と週あたりのs.l. I S D N 5 m g錠の消費の頻度を記録した。

【 0 0 4 4 】

また、最も重要なことに、当該試験の3つのフェーズのそれぞれの後にI C A M - 1 s濃度を測定し、最初の測定を、基準とした。

【 0 0 4 5 】

より詳細には、I C A M - 1 s濃度は以下のようにして測定した。

血液サンプル(5 m l)を非ヘパリン処理管に採取した。これらのサンプルを室温に保ち、その後遠心分離した。血清を分別して、即座に- 2 0 で凍結させ、解析で必要となるまでは凍結させておいた。

10

【 0 0 4 6 】

循環I C A M - 1を、市販のE L I S Aテスト(R & Dシステムズヨーロッパ)を用いて測定した。

【 0 0 4 7 】

2 . 統計分析

当該試験の患者個体群の人口統計学および他のパラメータの特徴づけには、記述統計学(平均、標準偏差および%)を用いた。

【 0 0 4 8 】

当該試験の短期部(第二フェーズ)と長期部(第三フェーズ)における、週あたりの狭心症発作の頻度、週あたりのs.l. I S D N 5 m g錠の消費量、および循環I C A M sのレベルについての変化を評価するために、分類基準として、反復測定の経時の分散解析、および有効であれば、続いてボンフェローニp o s t - h o cテストを用いた。

20

【 0 0 4 9 】

当該試験の各フェーズ(事前プラセボ試験による基準、治療4週間後、治療1年後)の後に測定したI C A M sレベルに対する、性別、アルコール摂取、ニコチン習慣、薬剤の併用の影響を評価するために、スチューデントt検定、および一分類基準での分散分析(ANOVA)を用いた。

【 0 0 5 0 】

I C A M - 1 sレベルの変化に対する、同一の危険因子の影響を評価するために、反復測定の分散解析を用いた。

30

【 0 0 5 1 】

I C A M - 1 sレベルと、連続人口統計学的変数または危険因子との間の、関連の可能性を見つけ出すために、個人の相関係数を計算した。I C A M - 1 sレベルの変動と危険因子の変化との相関を評価するために、同じ手法を用いた。

【 0 0 5 2 】

さらに、治療1年後のI C A M - 1 sレベルの変化の4つの四分位を定めた。週あたりの狭心症発作の頻度とI S D N錠の消費量について観測された(基準から1年間の治療の終わりまでの)変化に対する、上記のように定めた4つのカテゴリー(4つの四分位)についてのI C A M - 1 sレベルの変化の影響を決定するために、一分類基準でのANOVAテスト、有効な場合には続いて、調整済ボンフェローニp o s t - h o cテストを用いた。

40

【 0 0 5 3 】

3 . 結果

(事前プラセボ試験より引き出された)基準での個体群の人口統計学的特徴を、表1に詳述する。

【 0 0 5 4 】

【表 1】

試験に加わった患者の人口統計学的特徴と基準

	N	平均 ± SD または%
年齢 (歳)	172	56.2 ± 8.3
狭心症期間 (年)	172	4.4 ± 4.5
体重 (kg)	172	77.7 ± 12.0
週あたりの狭心症発作頻度	107	3.7 ± 3.8
週あたりの I S D N 錠の消費頻度	107	2.5 ± 3.2
最低血圧 (mmHg)	172	82.0 ± 8.0
最高血圧 (mmHg)	172	131.2 ± 15.1
心拍数 (回/分)	172	76.6 ± 11.0
I C A M - 1 s (ng/ml)	172	272 ± 92
性別	172	
男性	117	68.0
女性	55	32.0
ニコチン習慣	172	
非喫煙者	81	47.1
元喫煙者	59	34.3
喫煙者	32	18.6
併用療法	172	
他の抗狭心症治療なし	116	67.4
β遮断薬	50	29.1
カルシウム拮抗薬	2	1.2
両方の薬剤	4	2.3
アルコール消費量	172	
<1 グラス/日	161	93.6
≥1 グラス/日	11	6.4

SD=標準偏差

【0055】

表 1 に示すように、試験を受けた患者は、56.2 ± 8.3 歳（平均 ± 標準偏差）であり、男性が多数派であり（68.0%）、平均して安定狭心症を 4.4 ± 4.5 年間患っていた。

【0056】

積極的治療に先立つ当該試験でのプラセボによる第一フェーズでは、週あたりの狭心症発作の頻度および I S D N 錠の消費量は、それぞれ、3.7 ± 3.8 回/週および 2.5 ± 3.2 錠/週であった。

【0057】

抗狭心症薬の同時摂取は、当該試験のこのステージにおいては許可されているものの、患者の 67.4% が、モルシドミン以外の薬剤を服用せず、患者の 29.1% が β 遮断薬のみを服用した。

【0058】

図 1 は、当該試験の第二および第三フェーズにおける、週あたりの狭心症発作の頻度と舌下ニトロ錠の消費量の変化を示す。

【0059】

結果を、平均 ± 標準誤差 (SEM) の形態で示す；反復測定 ANOVA、 $p < 0.0001$ ；ボンフェローニ post-hoc テスト：基準との比較、 $p < 0.000$

1 ; £ 4 週間と 1 年間との比較、 $p = 0.002$; NS 4 週間と 1 年間との比較、 $p = 0.105$ 。

【0060】

図 1 に示すように、試験中、週あたりの狭心症発作の頻度と s.l. ニトロ錠の消費量の大幅な減少が全体的に、測定された ($p < 0.0001$; ANOVA)。

【0061】

狭心症発作の頻度について、基準と 4 週間の治療 ($p < 0.0001$; ボンフェローニ) との間の差、および基準と 1 年間の治療 ($p < 0.0001$; ボンフェローニ) との間の差は大きかった。また、4 週間の治療と 1 年間の治療との間の差も大きかった ($p = 0.002$; ボンフェローニ)。

10

【0062】

s.l. ニトロ錠の消費量について、基準と 4 週間の治療 ($p < 0.0001$; ボンフェローニ) との間の差、および基準と 1 年間の治療 ($p < 0.0001$; ボンフェローニ) との間の差は大きかった。

【0063】

以下の表 2 は、特に、循環 ICAM - 1 s レベルの変化に対する、性別、アルコール摂取、ニコチン習慣、および併用薬剤の影響を求めるための、前記試験の短期部 (第二フェーズ) および長期部 (第三フェーズ) において測定された ICAM - 1 s の濃度 (ng / ml) を示す。

【0064】

20

試験の短期および長期部における I C A M - 1 s の濃度 (n g / m l) 変化と、性別、アルコール摂取、ニコチン習慣、および併用薬剤の影響

	N	事前プラセボ試験 による基準	4 週間 二重盲検	1 年間 一般試験	ANOVA p 値 (時間の影響)	ANOVA p 値 (時間-集団 相互の影響)
		平均 ± SD	平均 ± SD	平均 ± SD		
全患者	172	272 ± 92	274 ± 87	246 ± 99 ^{§£}	<0.0001	NA
性別						
男性	117	264 ± 70	264 ± 58	236 ± 62 ^{§£}	<0.0001	0.914
女性	55	291 ± 126	293 ± 128	267 ± 149 ^{**/£}	0.001	
アルコール摂取量						
<1 グラス/日	161	273 ± 94	276 ± 89	249 ± 102 ^{§£}	<0.0001	0.149
≥1 グラス/日	11	258 ± 63	242 ± 38	202 ± 25 ^{*/**}	0.003	
ニコチン習慣						
非喫煙者	81	265 ± 86	262 ± 74	233 ± 70 ^{§£}	<0.0001	0.192
元喫煙者	59	270 ± 71	277 ± 67	243 ± 63 ^{***/£}	<0.0001	
喫煙者	32	295 ± 133	297 ± 138	282 ± 180	0.337	
併用療法						
なし	78	280 ± 117	276 ± 112	251 ± 132 ^{§£}	<0.0001	0.598
スタチン	38	268 ± 74	277 ± 70	250 ± 79 ^{NS/**}	<0.0001	
β 遮断薬	30	276 ± 64	281 ± 58	243 ± 51 ^{§£}	<0.0001	
両薬剤	20	246 ± 51	247 ± 45	222 ± 36	0.115	

/ = 統計的確率 vs 基準 / vs 4 週間の結果 ; ポンフェロニニ post-hoc テスト

* = p < 0. 0 5 ; ** = p < 0. 0 1 ; *** = p = 0. 0 0 1 ; £ = p < 0. 0 0 0 1 ;

NS = not significant (有意ではない) , p > 0. 0 5 ; NA = not applicable (適用できない) ; SD = 標準偏差

表 2 に示されるように、4 週間のモルシドミン (1 6 m g o . a . d . または 8 m g b . i . d .) による治療は、循環 I C A M - 1 s レベルに影響を与えなかった。

【 0 0 6 6 】

しかし、モルシドミン 1 6 m g o . a . d . の 1 2 ヶ月後には、I C A M - 1 s レベルは、クロスオーバー試験前の基準値と比べ、大幅に ($p < 0 . 0 0 0 1$) 低くなっていた (約 1 0 %) 。

【 0 0 6 7 】

循環 I C A M - 1 s レベルは、男性よりも女性の方が高い傾向にあった。しかし、A N O V A によれば、男女間の相互の影響は、有意ではなく ($p = 0 . 9 1 4$) 、モルシドミンによる 1 年間の治療の間、I C A M - 1 s の減少は、両性別間で全体的に平行にあったことを示している。

10

【 0 0 6 8 】

アルコール摂取者は、アルコール非摂取者よりも低い I C A M - 1 s レベルを示す傾向にあった。全ての差は有意なものではなく、1 年間の治療の間の I C A M - 1 s レベルの変化は、両グループにおいて、全体的に平行であった ($p = 0 . 1 4 9$) 。

【 0 0 6 9 】

喫煙者は、非喫煙者または元喫煙者よりも、高い I C A M - 1 s レベルにある傾向であったが、またしても、ニコチン習慣と無関係に、I C A M - 1 s レベルの変化は、全体的に同じであった ($p = 0 . 1 9 2$) 。

【 0 0 7 0 】

20

スタチン、 β 遮断薬、またはその両方の併用などの併用薬剤の使用は、I C A M - 1 s レベルに影響を与えなかった。全ての差は有意なものではなく、I C A M - 1 s レベルの変化は、1 年間の治療期間中に取り込まれた併用薬剤の種類に依存しなかった ($p = 0 . 5 9 8$) 。

【 0 0 7 1 】

基準においては、年齢 ($r = - 0 . 0 6 8$) 、体重 ($r = - 0 . 0 7 9$) 、安定狭心症の期間 ($r = 0 . 0 4 2$) 、週あたりの狭心症発作の頻度 ($r = 0 . 1 3 7$) 、週あたりの s . l . I S D N 錠消費の頻度 ($r = 0 . 1 2 4$) 、最低血圧 ($r = 0 . 0 5 1$) 、最高血圧 ($r = 0 . 0 9 7$) または心拍数 ($r = 0 . 1 7 6$) などの危険因子または人口統計的要因と、I C A M - 1 s 濃度の間には、相関はなかった。

30

【 0 0 7 2 】

モルシドミンによる 1 年間の治療後における、I C A M - 1 s レベルの変動と、人口統計的要因および危険因子との間の相関に関しても、同じ結論が引き出された (データは示さず) 。

【 0 0 7 3 】

図 2 は、モルシドミン 1 6 m g o . a . d . による 1 年間の治療後の循環 I C A M - 1 s レベルの変動の関数として、週あたりの I S D N 錠の消費の頻度の減少を、四分位した 4 つの区分に対応する I C A M - 1 s の変化についての 4 つのカテゴリーにおいて示す。

【 0 0 7 4 】

結果を、平均 $\pm$ 標準誤差 (S E M) の形態で示す ; A N O V A 、 $p = 0 . 0 3 1$; ボンフェローニ $p o s t - h o c$ テスト、 $p = 0 . 0 3 8$ 。

40

【 0 0 7 5 】

前記試験の第三フェーズにおける I C A M - 1 s レベルの変化の 4 つの四分位の区分を挙げる図 2 は、s . l . I S D N 錠の消費の頻度の変化に対する I C A M - 1 s レベル変化の影響が、有意であったことを示している ($p = 0 . 0 3 1$) 。

【 0 0 7 6 】

ボンフェローニ $p o s t - h o c$ テストは、前記試験の第三フェーズの開始時と終了時 (1 2 ヶ月後) の間の I S D N 消費の減少は、I C A M - 1 s のより大きな減少を見せた集団 (四分位の 4 番目の区分) において、より顕著であったことを明らかにしている ($p = 0 . 0 3 8$) 。

50

【 0 0 7 7 】

同じ傾向が、週あたりの狭心症発作の頻度の変化に対して測定されたが、I C A M - 1 s の変化の4つの四分位の間の差については、有意ではなかった ($p = 0.072$) (データは示さず)。

【 0 0 7 8 】

4. 考察

この試験により、安定狭心症の症状を示す患者について、モルシドミン 16 mg o.a.d. による短期間 (4 週間) および長期間 (1 年間) の治療の効果を評価することができた。

【 0 0 7 9 】

驚くべきことに、1 年間のこの生薬形態の投与後に得られた結果は、4 週間の治療の後に既に顕著な抗狭心症効果が測定されたことを示し、また、循環 I C A M - 1 s レベル (内皮障害の炎症誘発性のマーカーおよびアテローム性動脈硬化症の病状の有力な治療標的) が大幅に減少することを示している。

10

【 0 0 8 0 】

7 日間の事前プラセボ試験期間の後の上記試験の開始時において、I C A M - 1 s レベルは、冠動脈心疾患または安定狭心症を患う患者の他の研究で得られた値と同程度のものである。女性および既喫煙者は、男性、および非喫煙者または元喫煙者よりも高いレベルにある傾向を示し、以前の研究の観測結果が確認されている。

【 0 0 8 1 】

モルシドミンの短期治療 (4 週間) は、循環 I C A M - 1 レベルには影響を与えなかった。しかし、安定狭心症の症状を示すこれらの患者について、4 週間の抗狭心症治療の効果は、狭心症発作の回数および舌下ニトロ化合物の消費量が減少していることから、明白である。

20

【 0 0 8 2 】

モルシドミン 16 mg o.a.d. 12 ヶ月後には、I C A M - 1 s レベルは、大幅に減少した。この減少は、例えば、性別、アルコール摂取、ニコチン習慣、併用療法などの他のパラメータとは無関係であった。1 年後、モルシドミンの抗狭心症効果は維持または向上しており、舌下ニトロ化合物の消費量において最も顕著な減少が、I C A M - 1 s レベルの最も大幅な減少を示す患者 (4 番目の四分位) に見られた。

【 0 0 8 3 】

結論として、モルシドミン 16 mg o.a.d. による治療 1 年後の I C A M - 1 s マーカーの減少は、抗狭心症作用に加え、当該化合物が、内皮の活性化状態の程度をより低いものとし、それにより、特に、安定狭心症の症状を示す患者において、アテローム性動脈硬化症の進行を予防および / または遅延できることを示すものである。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 4 】

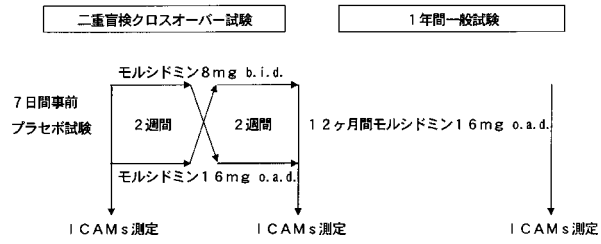
【図 1】臨床試験の第二および第三フェーズにおける、週あたりの狭心症発作の頻度と舌下ニトロ錠の消費量の変化を示すグラフである。

【図 2】モルシドミン 16 mg o.a.d. による 1 年間の治療後の循環 I C A M - 1 s レベルの変動の関数として、週あたりの I S D N 錠の消費の頻度の減少を、四分位した 4 つの区分に対応する I C A M - 1 s の変化についての 4 つのカテゴリーにおいて示したグラフである。

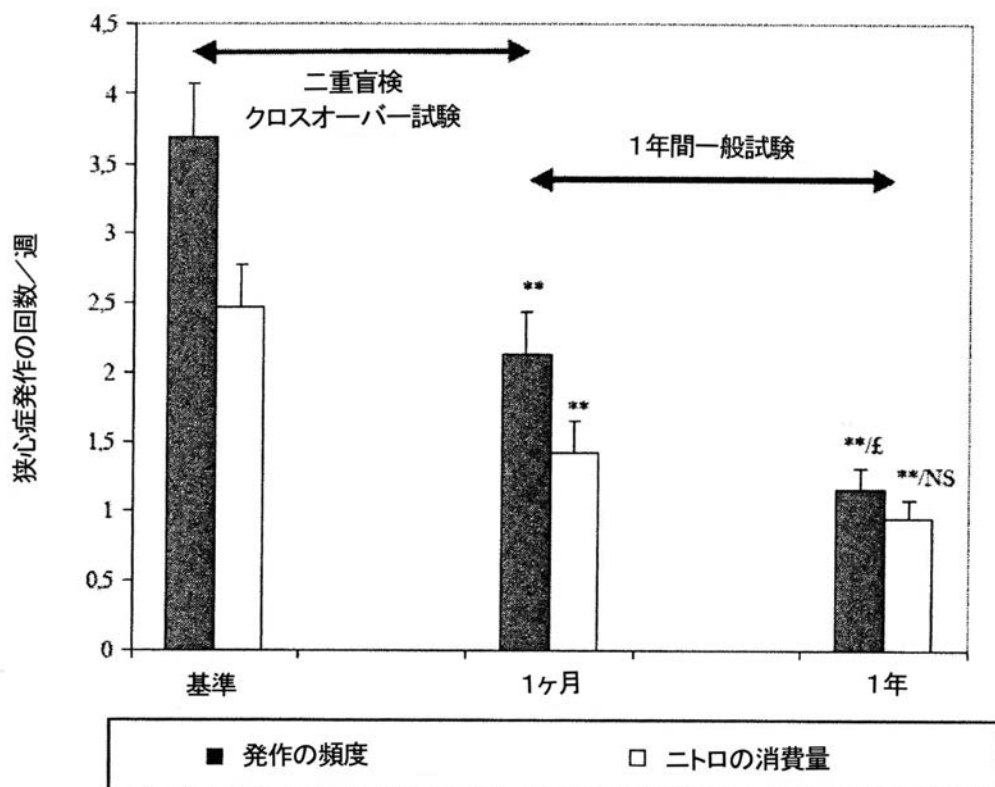
40

【図 3】臨床試験を図式的に表したものである。

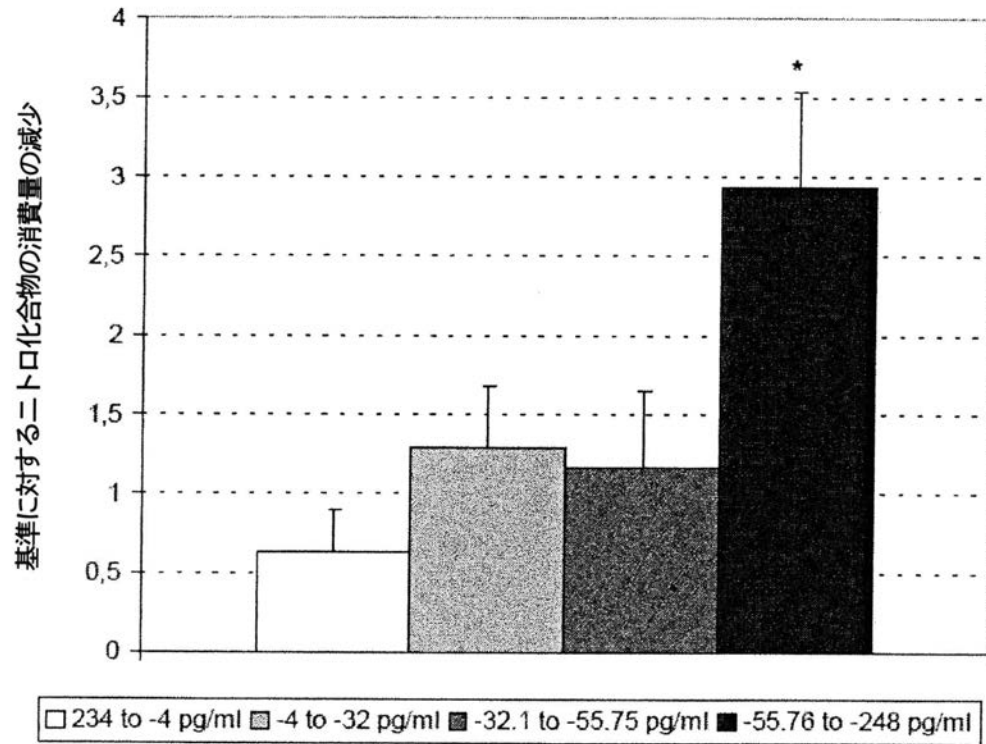
【図 3】



【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表2003-523981(JP,A)

特表平06-509323(JP,A)

特表2005-509004(JP,A)

TAKAHASHI,M. et al, Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells, Cytokine, 1996年, Vol.8, No.11, p.817-821

GRODZINSKA,L. et al, Therapeutic effects of molsidomine, NO-donor, in patients with atherosclerosis obliterans of the lower limbs, Journal of Drug Development, 1991年, Vol.4, No.1, p.39-46

ROLLAND,P.H. et al, Local delivery of NO-donor molsidomine post-PTA improves haemodynamics, wall mechanics and histomorphometry in atherosclerotic porcine SFA, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2002年, Vol.23, No.3, p.226-233

DE,M.G. et al, Nitric Oxide Donor Molsidomine Favors Features of Atherosclerotic Plaque Stability During Cholesterol Lowering in Rabbits, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2003年, Vol.41, No.6, p.970-978

DE,M.G. et al, The effect of chronic treatment with NO donors during intimal thickening and fatty streak formation, BioFactors, 1997年, Vol.6, No.2, p.209-215

BULT,H. et al, Influence of chronic treatment with a nitric oxide donor on fatty streak development and reactivity of the rabbit aorta, British Journal of Pharmacology, 1995年, Vol.114, No.7, p.1371-1382

The ESPRIMO trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine, The Lancet, 1994年, Vol.344, No.8915, p.91-97

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 271/

A61K 31/

REGISTRY/CAPLUS(STN)

MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)

J Dream II